

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

**Stereoselektive Synthese von Isoindolinderivaten als Liganden der
Ifenprodil-Bindungsstelle des NMDA - Ionenkanals**

Andreas Müller

aus

Amberg

2004

Erklärung

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

Ehrenwörtliche Versicherung

Diese Dissertation wurde selbstständig, ohne unerlaubte Hilfe angefertigt.

München, am 03.03.2004

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'F. Müller', written in a cursive style.

(Unterschrift des Autors)

Dissertation eingereicht am 04.03.2004

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

2. Gutachter: Prof. Dr. E. Reimann

Mündliche Prüfung am: 31.03.2004

Die vorliegende Arbeit entstand in der Zeit von Januar 1999 bis November 2003
am Department Pharmazie - Zentrum für Pharmaforschung - der Ludwig-Maximilians-
Universität München auf Anregung und unter Leitung von

Herrn Prof. Dr. Klaus Theodor Wanner

Herrn Prof. Dr. Klaus Theodor Wanner danke ich für die engagierte Betreuung und Förderung
dieser Arbeit sowie für die hervorragenden Forschungsbedingungen sehr herzlich.

Herrn Prof. Dr. E. Reimann danke ich für die freundliche Übernahme des Korreferats.

Mein Dank gilt allen aktuellen und ehemaligen Mitarbeitern dieses Arbeitskreises:

Herrn Dr. O. Achatz, Herrn L. Allmendinger, Frau G. Appel, Herrn G. Bauschke, Herrn J. Bräckow, Frau S. Duensing-Kropp, Herrn Dr. A. Eckert, Herrn Dr. M. Ege, Frau T. Franz, Frau L. Galogaza, Frau P. Gerteis, Herrn K. Görler, Frau Dr. A. Grandl, Herrn Dr. G. Höfner, Frau Dr. C. Hösl, Herrn Dr. R. Kammler, Frau A. Kärtner, Frau M. Kestel, Herrn Dr. C.-J. Koch, Frau T. Kovalewa, Frau Dr. A. Kragler, Herrn Dr. M. Ludwig, Frau S. Lukassen, Frau S. Maison, Herrn Dr. M. Maurus, Herrn M. Metz, Frau B. Mittereiter, Frau K. Niessen, Herrn Dr. J. Pabel, Herrn Dr. F. Paintner, Frau Dr. C. Prehn, Herrn I. Sitka, Frau S. Šimonyiová, Herrn Ch. Sperger, Frau Ch. Wenhart-Ritter, Frau B. Wörlein, Frau Ch. Zepperitz, Herrn Dr. X. Zhao und besonders meinen Laborkollegen Herrn Dr. M. Faust, Herrn P. Gebauer und Herrn T. Steffan für ihre Hilfsbereitschaft, ihren fachlichen Rat und die freundschaftliche Atmosphäre, die sehr zu meiner Freude an der Arbeit in diesem Arbeitskreis beigetragen hat.

Meinen studentischen Hilfskräften Frau B. Behrends, Frau J. Richter und Frau E. Schremmer danke ich für die engagierte Mitarbeit im Labor.

Den Mitarbeitern der analytischen Abteilungen Frau W. Bogatsch, Frau D. Ewald, Herrn Dr. G. Fischer, Frau C. Glas, Frau U. Groß, Frau G. Käser, Herrn Dr. H. Lerche, Frau Keum-Ja Pankau, Herrn Dr. K. Polborn, Herrn Dr. H. Schulz und Frau R. Stauch danke ich für die Aufnahme von NMR- und Massenspektren sowie die Anfertigung von Elementar- und Röntgenstrukturanalysen.

Meinen Eltern

Wer sich entscheidet,
fürchterlich zu leben und
fürchterlich zu sterben,
der hat ein schönes Leben gewählt

Y. Mishima^[1]

Inhaltsverzeichnis

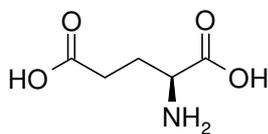
1.	Einleitung	1
2.	Zielsetzung und Synthesekonzept	6
3.	Spezieller Teil	16
3.1	Stereoselektive Synthese von 1-substituierten Isoindolin	16
3.1.1	Darstellung der beiden Ausgangsverbindungen N-Acylisoindolin-1-on und N-Acylisoindolin	16
3.1.2	Darstellung der chiralen Amidoalkylierungsreagenzien	18
3.1.2.1	Oxidation der Ausgangsverbindungen mit Trityliumtetrafluoroborat	19
3.1.2.2	Einführung von Abgangsgruppen an die α -Position des N-Acylisoindolin-1-ons	20
3.1.3	Elektrophile Amidoalkylierung mit den Amidoalkylierungsreagenzien 9a-c/10a-c	28
3.1.3.1	Allgemeine Untersuchungen zur Addition verschiedenen Nucleophilen an die Amidoalkylierungsreagenzien 9a-c/10a-c	29
3.1.3.2	Stereoselektive Synthese von N-Acyl-3-phenacylisoindolin-1-onen durch Addition von Silylenolethern an das Amidoalkylierungsreagenz 9c/10c	37
3.1.4	Versuche zur Alkylierung der Ausgangsverbindungen über carbanionische Zwischenstufen	50
3.1.5	Darstellung der Imidoalkohole 25a-c - 28a-c durch Reduktion der Ketofunktion der N-Acyl-3-phenacylisoindolin-1-one	53
3.1.6	Abspaltung des chiralen Auxiliars	61
3.1.7	Darstellung der (2'R,3R)- und (2'S,3S)-konfigurierten Amidoalkohole	72
3.1.8	Reduktion der Lactamfunktion der Amidoalkohole und Synthese der Oxazinan- und Oxazinanonderivate	78
3.1.9	Darstellung der N-Methylaminoalkohole durch reduktive Spaltung der Oxazinanderivate	82
3.1.10	Konfigurationsaufklärung	84
3.1.10.1	Konfiguration der Phenacylderivate 22a-c und 23a-c	84
3.1.10.2	Konfiguration der Oxazinanone 49-52	88
3.2	Stereoselektive Synthese von 1-substituierten Tetrahydroisochinolin mit 2-Fluor-2-phenylmalonsäuremonoethylester als chiraalem Auxiliar	99

3.2.1	Synthese des chiralen Auxiliars	99
3.2.2	Darstellung der chiralen α -Amidoalkylierungsreagenzien	100
3.2.3	Erzeugung von N-Acyliminiumionen durch Oxidation der α -Amidoalkylierungsreagenzien und anschließende Abfangreaktion mit Nucleophilen	102
3.2.4	Andere Verfahren zur Darstellung von N-Acyliminiumionen	105
3.2.5	Racemische Synthese von Vergleichsverbindungen	106
3.3	Stereoselektive Synthese von 1-substituierten Tetrahydroisochinolin über N-Acyloxyiminiumionen	108
3.3.1	Darstellung des Nitrons (3,4-Dihydroisochinolin-2-oxid) 69 .	109
3.3.2	Erzeugung des N-Acyloxyiminiumions 70 und anschließende Abfangreaktion mit Nucleophilen	109
3.3.3	Racemische Synthese von Vergleichsverbindungen	112
4.	Biologische Prüfung	114
5.	Zusammenfassung	118
6.	Experimenteller Teil	126
6.1.	Allgemeine Angaben zum Experimentellen Teil	126
6.2	Allgemeine Arbeitsvorschriften	129
6.3.	Experimentelle Angaben zu den chemischen Untersuchungen	136
7.	Anhang	218
8.	Formelverzeichnis	224
9.	Literaturverzeichnis	230
10.	Verzeichnis der Abkürzungen	235

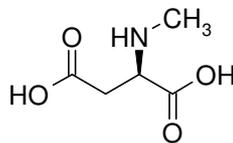
1. Einleitung

Der **N-Methyl-D-aspartat-Rezeptor** (NMDA-Rezeptor) gehört neben dem AMPA-(2-Amino-3-(3-hydroxy-5-methylisoxazol-4-yl)propionat) und dem Kainatrezeptor zur Gruppe der ionotropen Glutamatrezeptoren, welche in einer Familie zusammengefasst werden, da L-Glutamat an jedem dieser Rezeptoren agonistisch wirkt. Die Namen für diese drei Rezeptoren gehen auf für sie selektive Liganden zurück (siehe Schema 1).

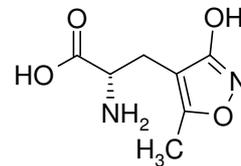
Schema 1



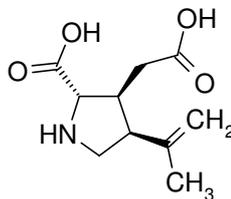
L-Glutamat (**E-1**)



NMDA (**E-2**)



AMPA (**E-3**)



Kainsäure (**E-4**)

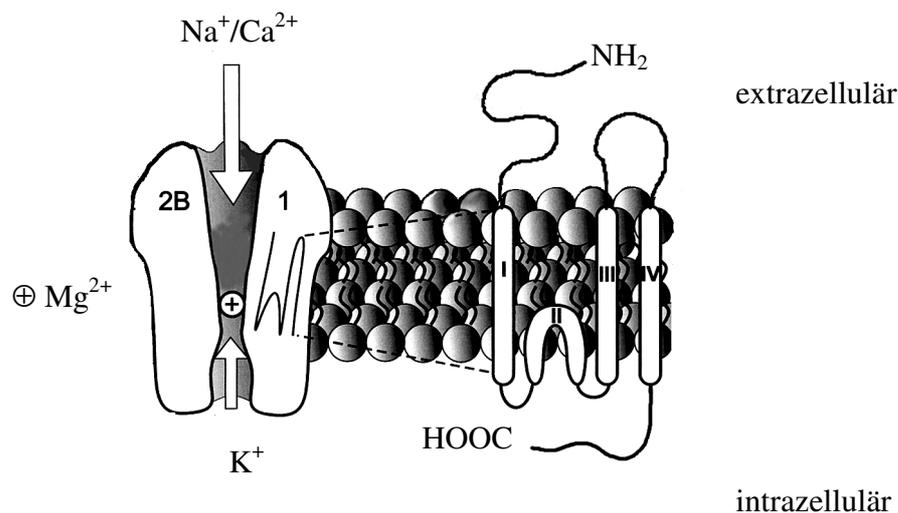
In seiner Funktion als Neurotransmitter im ZNS wird L-Glutamat als exzitatorische Aminosäure bezeichnet, da die Aktivierung der Glutamatrezeptoren zentral erregende Prozesse nach sich zieht.

Eine Besonderheit des NMDA-Rezeptors ist, dass für seine Aktivierung durch L-Glutamat auch die Anwesenheit von Glycin als Koagonist notwendig ist. Daneben wird die Aktivität des Rezeptors, der in aktiver Form den Einstrom von Natrium- und Calciumionen erlaubt, auch durch das Membranpotential gesteuert. In der Kanalpore befindet sich eine Bindungsstelle für Magnesiumionen, die im Ruhezustand den Kanal blockieren. Erst bei

ausreichender Vordepolarisation ist der Rezeptor durch seine Liganden erregbar. Bei der Aktivierung wird die Mg^{2+} -Bindung aufgehoben und damit der Ionenfluss ermöglicht.

Der NMDA Rezeptor ist ein heteromerer Proteinkomplex, der sich nach neuesten Erkenntnissen aus vier Untereinheiten aufbaut, die aus jeweils drei transmembranären (I, III, IV) und einer membranären Domäne (II) bestehen (vgl. Abbildung 1-1). Die Untereinheiten lagern sich dabei so zusammen, dass eine Kanalpore entsteht, die größtenteils von den membranären Domänen gebildet wird.

Abbildung 1-1: Modell des NMDA-Rezeptorkomplexes^{[2][3]}

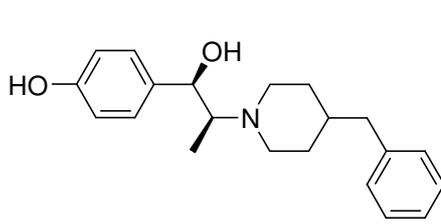
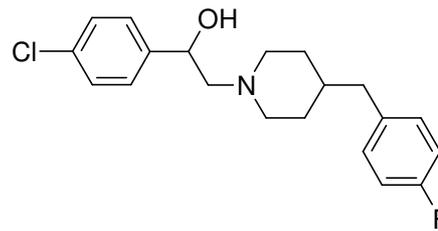
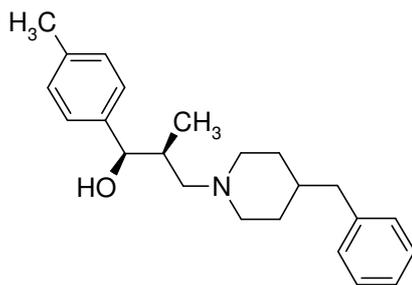
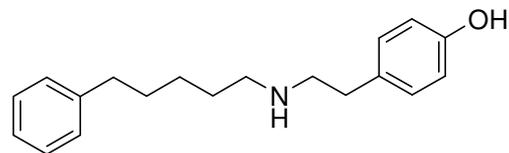
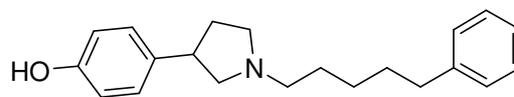


Die Rezeptoruntereinheiten werden in zwei Familien eingeteilt, die als NR1 und NR2 bezeichnet werden. Von den NR1-Untereinheiten existieren acht Spleißvarianten (NR1a-h), auf denen sich die Bindungsstellen für den Koagonisten Glycin befinden. Von NR2 sind vier verschiedene Untereinheiten bekannt (NR2A-D), auf denen sich auch die Bindungsstellen für Glutamat befinden. An natürlich vorkommenden Rezeptoren sind immer Vertreter beider Familien beteiligt, wobei sich durch Kombination der verschiedenen Varianten eine Vielzahl an Rezeptorsubtypen ergibt, deren Verteilung in den einzelnen ZNS-Regionen, insbesondere

hinsichtlich der NR2-Untereinheiten, variiert. Die unterschiedlichen Kombinationen weisen dabei auch unterschiedliche pharmakologische Profile auf.

NMDA-Rezeptoren sind an einer Vielzahl neurodegenerativer Prozesse beteiligt, wie z.B. Schlaganfall, Schädel-Hirn-Trauma, Morbus Parkinson und Epilepsie. Man geht davon aus, dass dabei pathologisch erhöhte Mengen an L-Glutamat freigesetzt werden, die zu einer Überreaktion von NMDA-Rezeptoren führen. Ein Therapieansatz ist daher, die Rezeptoraktivität durch Gabe von Antagonisten zu reduzieren. Am Rezeptor bieten sich dafür mehrere potenzielle Targets an. Zum einen können Substanzen, die als kompetitive Antagonisten an der Glycin- oder Glutamatbindungsstelle wirken, eingesetzt werden. Zum anderen gibt es an NMDA-Rezeptoren weitere Bindungsstellen, unter anderem die Ifenprodil- und die Polyaminbindungsstelle, über welche die Aktivität durch nicht-kompetitive Antagonisten über allosterische Modulation reduziert werden kann. Hinzu kommt eine Bindungsstelle im Inneren des Ionenkanals, welche, wenn sie durch Liganden - sogenannte Ionenkanalblocker - besetzt ist, den Kanal blockiert. Die bisher gefundenen kompetitiven Antagonisten und Ionenkanalblocker sind jedoch hinsichtlich ihres Nebenwirkungsprofils und ihrer Pharmakokinetik problematisch. Vielversprechender sind diesbezüglich subtypenspezifische Liganden der Ifenprodilbindungsstelle, da diese in ihrer hochaffinen Form nur auf NR2B-Untereinheiten vorkommt.

Die Bezeichnung der Bindungsstelle geht auf Ifenprodil **E-5** zurück, das ursprünglich als α_1 -Adrenozeptorantagonist entwickelt wurde, aber auch eine hohe Affinität zum NMDA-Rezeptor zeigt. In den vergangenen Jahren wurden eine Vielzahl von Verbindungen dieses Typs entwickelt und hinsichtlich ihrer Struktur-Wirkungsbeziehung untersucht. Dabei zeigte sich, dass Ifenprodil und analoge Verbindungen, wie z.B. Eliprodil (**E-6**) und auch homologe Verbindungen wie Ro 25-6981 (**E-7**) eine besonders hohe Affinität zu NMDA-Rezeptoren aufweisen, die NR2B-Untereinheiten enthalten.

Schema 2: Auswahl von Liganden der IfenprodilbindungsstelleIfenprodil (**E-5**)Eliprodil (**E-6**)*Ro 25-6981 (**E-7**)**E-8****E-9***

* Razemat

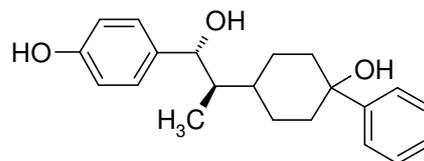
Bis vor wenigen Jahren wurde angenommen, dass NR2B-selektive Substanzen einen am Stickstoff und in 4-Position substituierten Piperidinring enthalten müssen; mittlerweile wurden aber auch offenkettige Alkylamine wie **E-8** und Pyrrolidinderivate wie **E-9** entwickelt, die gute Subtypenselektivität hinsichtlich NR2B besitzen.^[4]

Als weiteres charakteristisches Merkmal weisen die Liganden der Ifenprodil-Bindungsstelle zwei zum Teil hydroxy- oder halogensubstituierte Aromaten auf und besitzen häufig eine Aminoalkohol-Teilstruktur, wobei bei ifenprodilartigen Verbindungen der Abstand der Aromaten zum Piperidinring die NR2B-Subtypenselektivität beeinflusst. Wird eine

Hydroxygruppe an C-4 des Piperidinrings oder am β -Kohlenstoff der N-Alkylkette eingeführt, verringert sich die Affinität zu α_1 -Adrenozeptoren und Dopamin D₂-Rezeptoren ohne dass sich die Affinität zur Ifenprodilbindungsstelle wesentlich verschlechtert.^[4]

Untersuchungen der Diastereomere des Ifenprodils zeigten, dass sich diese in ihrer Rezeptorsubtypenselektivität unterscheiden. So zeigt die threo- anders als die erythro- Verbindung eine höhere Affinität zu NMDA- als zu α_1 -Rezeptoren.^[5] Wie man fand, ist für Liganden der Ifenprodilbindungsstelle neben der relativen auch die absolute Konfiguration sowohl für die Affinität zum NMDA-Rezeptor wie auch für die Subtypenselektivität von großer Bedeutung. So zeigt z.B. (+)-CP-101.606 im Vergleich zu seinem Enantiomer (-)-CP-101.581 eine höhere Rezeptorselektivität, was die Affinität zum NMDA-Rezeptor gegenüber den α_1 -Adrenozeptoren angeht.^[5]

Schema 3

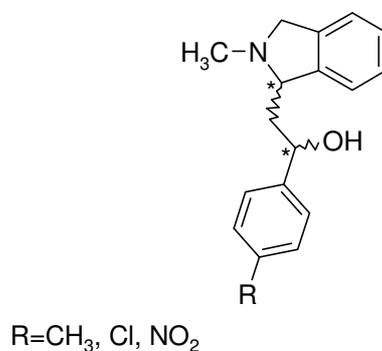


(+)-CP-101.606 (E-10)

2. Zielsetzung und Synthesekonzept

Ziel der vorliegenden Arbeit war die Entwicklung eines Verfahrens zur Darstellung 1-substituierter N-Methylisindoline in diastereo- und enantiomerenreiner Form. Das Augenmerk richtete sich dabei insbesondere auf γ -Aminoalkohole vom Typ **Z-1**, die in Rezeptor-Bindungsstudien auf ihre Wirksamkeit am NMDA-Rezeptor untersucht werden sollten.

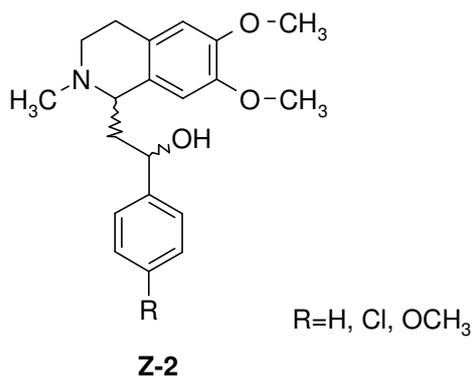
Schema 4



Z-1

Als Leitstrukturen für die Synthese neuer Antagonisten für NR2B-Untereinheiten enthaltende NMDA-Rezeptoren dienten neben Ifenprodil und Eliprodil vor allem die in der Arbeitsgruppe synthetisierten Dimethoxytetrahydroisochinoline **Z-2**.^[6] Letztere zeigten abhängig von ihrer Konfiguration ausgeprägte Affinität zur Ifenprodilbindungsstelle, aber auch zu Opioidrezeptoren (μ und κ).^[7]

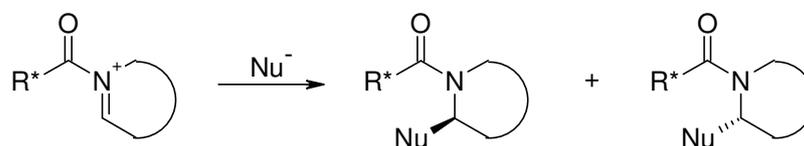
Schema 5



Die Zielstrukturen **Z-1** weisen im Gegensatz zu den β -Aminoalkoholen Ifenprodil und Eliprodil eine γ -Aminoalkoholgrundstruktur auf. Von **Z-2** unterscheiden sie sich durch das Fehlen der beiden Methoxygruppen und durch den um eine Methylengruppe kleineren Heterocyclus. Diese Strukturvariationen erschienen aussichtsreich hinsichtlich der Gewinnung neuer Ifenprodil-Liganden und sollten zugleich die Basis für bestehende Modelle in den Struktur-Wirkungs-Beziehungen verbreitern.

Die Synthese der enantiomerenreinen Isoindoline sollte mit Hilfe des im Arbeitskreis entwickelten Verfahrens der Asymmetrischen Elektrophilen α -Amidoalkylierung (AE α A) realisiert werden. Diese Methode wurde im Arbeitskreis bereits erfolgreich für Piperidin-^{[8][9][10][11][12]}, Pyrrolidin-^{[13][14]}, β -Carbolin-^[15], Tetrahydroisochinolin-^{[6][7][16][17][18]}, Tetrahydropyridin-^{[2][12]} und 4-Methoxypyridinderivaten^[19] eingesetzt. Bei der Asymmetrischen Elektrophilen α -Amidoalkylierung werden mit unterschiedlichen, vom eingesetzten Heterocyclus abhängigen Methoden, N-Acyliminiumionen mit einem chiralen Acylrest erzeugt. Im zentralen Schritt werden diese dann stereoselektiv mit geeigneten Kohlenstoffnucleophilen unter Bildung von in α -Position substituierten Stickstoffheterocyclen abgefangen (vgl. Schema 6).

Schema 6

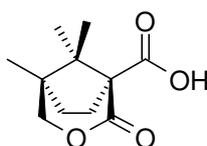


Die Verwendung eines chiralen Acylrests bewirkt bei der AE α A die Stereodifferenzierung, wobei die asymmetrische Induktion z.B. durch Abschirmung einer der diastereotopen Seiten des N-Acyliminiumions oder durch die Präkomplexierung von lewis-aciden Metallorganen an eine Elektronendonator-Teilstruktur des chiralen Auxiliars und damit einhergehender

Vororientierung des Nucleophils bezüglich des prochiralen Reaktionszentrums bewirkt werden kann.

Für derartige stereoselektive Synthesen hat sich die von der Camphersäure abgeleitete Bicyclolactoncarbonsäure **Z-3** bewährt. Nun sollte untersucht werden, ob **Z-3** auch für die Synthese 1-substituierter N-Methylisindoline geeignet ist.

Schema 7

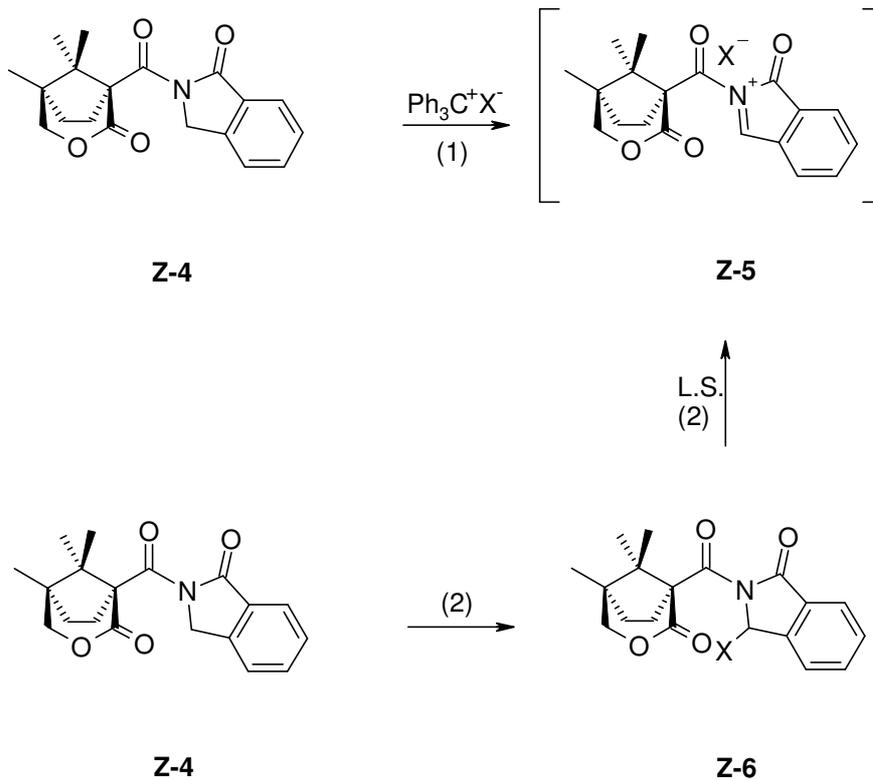


Z-3

Zentraler Baustein für die Synthese der Isoindoline sollten die intermediären N-Acylisindoliniumionen **Z-5** sein, für deren Bildung zwei Wege in Betracht gezogen wurden (Schema 8):

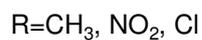
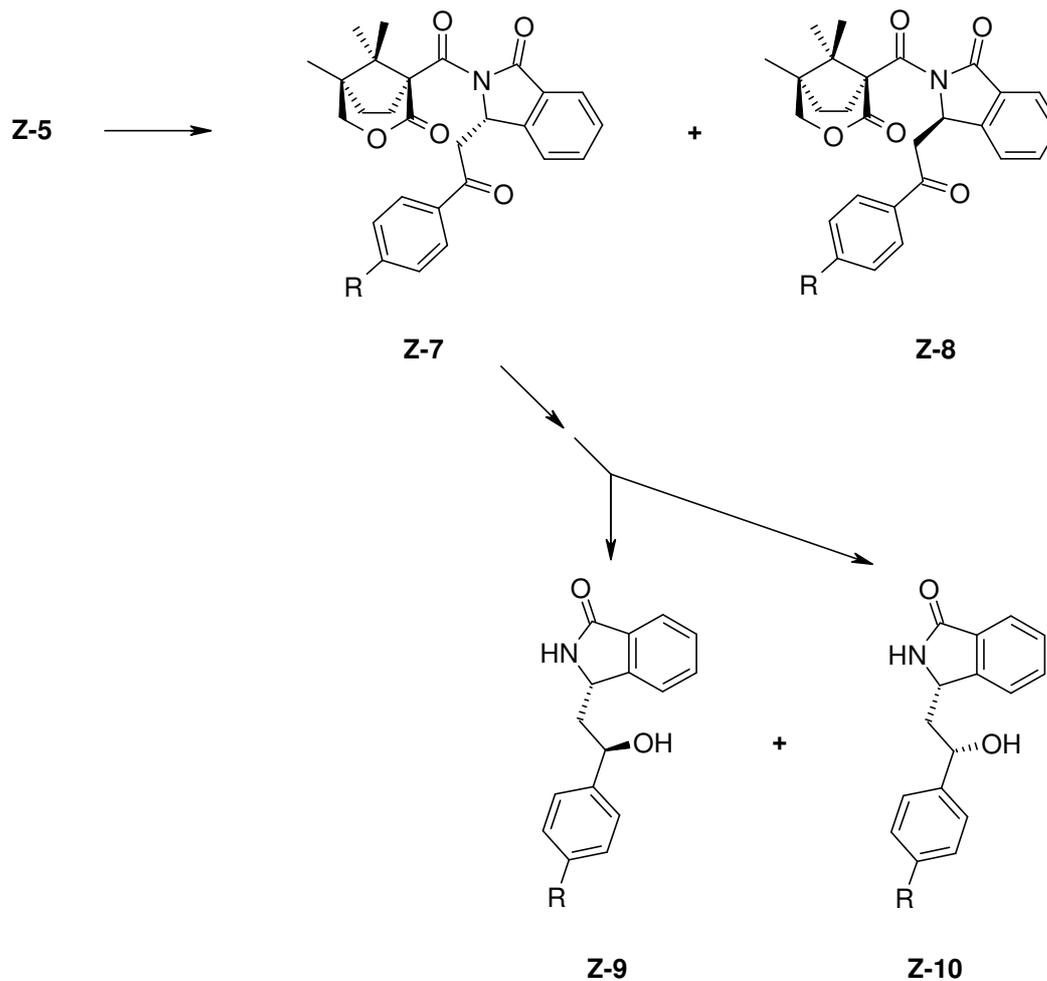
- (1) Oxidation des Isoindolin-1-ons **Z-4** mit geeigneten Oxidationsmitteln
- (2) Darstellung von N-Acylisindolinonen **Z-6**, die in α -Position geeignete Abgangsgruppen tragen, die bei Behandlung mit Lewis-Säuren die entsprechenden N-Acylisindoliniumionen **Z-5** ergeben sollten.

Schema 8



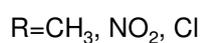
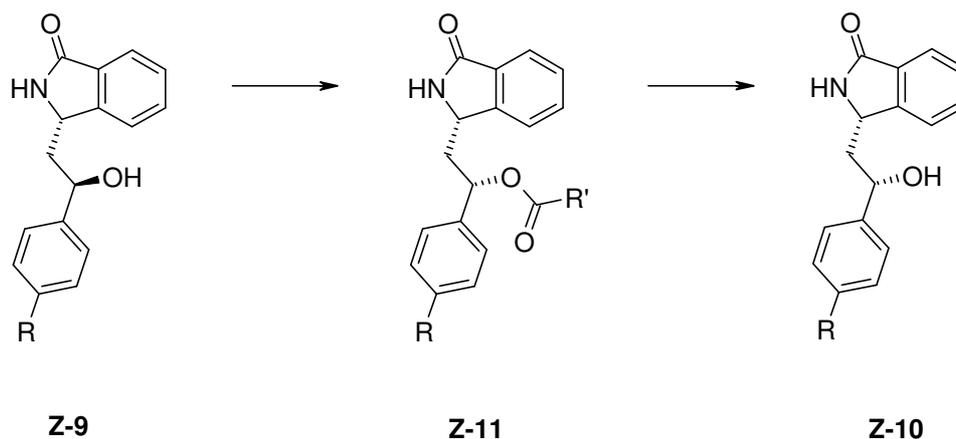
Mit **Z-5** sollte man in einer Asymmetrischen Elektrophilen α -Amidoalkylierungsreaktion mit geeigneten Silylenolethern stereoselektiv zu den Phenacylverbindungen **Z-7** oder **Z-8** gelangen können. Anfallende Stereoisomerengemische könnten dabei vor ihrer Weiterverwendung getrennt werden, um so die erforderliche Isomerenreinheit zu gewährleisten. Reduktion der Keto- zu einer Alkoholfunktion und Abspaltung des chiralen Auxiliars sollte schließlich zu enantiomerenreinen Isoindolin-1-onen wie **Z-9** und **Z-10** führen.

Schema 9



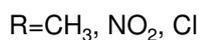
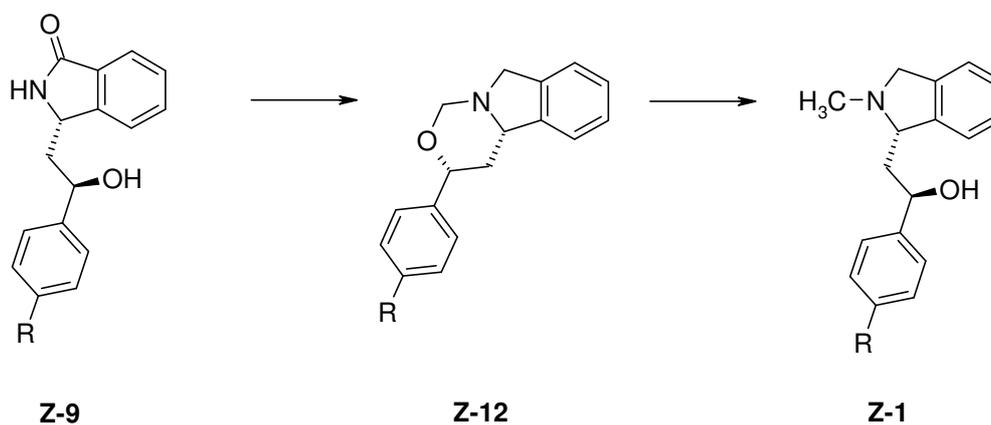
Stereoisomere, die auf diese Weise nicht zugänglich sind, sollten gegebenenfalls aus den erhaltenen Isomeren durch Inversion des Stereozentrums in der Seitenkette dargestellt werden, wofür sich beispielsweise die Veresterung nach Mitsunobu und die anschließende Spaltung des gebildeten Esters anbietet (vgl. Schema 10).

Schema 10



Nach Reduktion der Lactamfunktion und Umsetzung mit Formaldehyd sollte dann, wie exemplarisch an **Z-9** dargestellt, das Oxazinanderivat **Z-12** zu erhalten sein, das sich durch Reduktion mit Natriumcyanoborhydrid in das entsprechende N-Methylisindolin **Z-1** überführen lassen sollte.

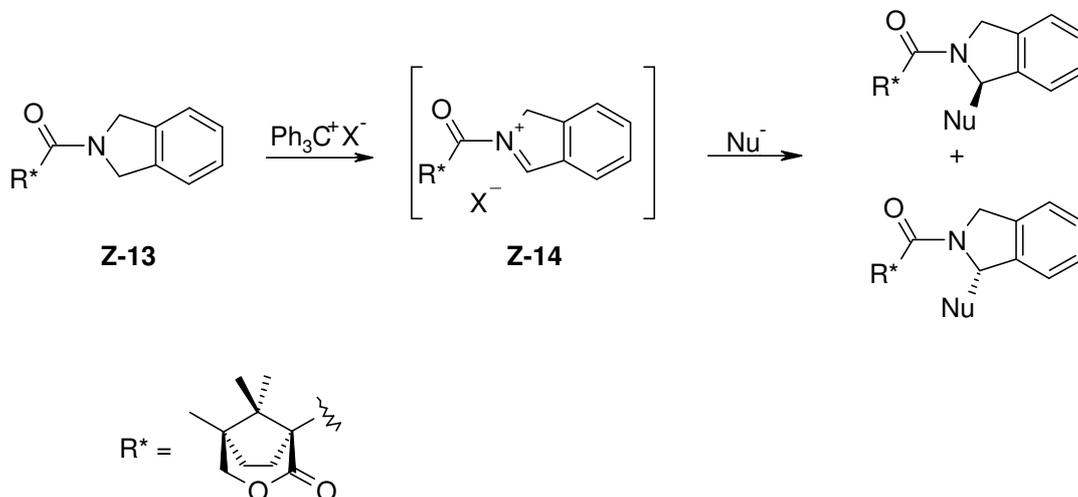
Schema 11



Zusätzlich sollte untersucht werden, ob auch vom Isoindolin **Z-13** ausgehend eine Asymmetrische Elektrophile α -Amidoalkylierung möglich ist. Dazu sollte **Z-13** durch

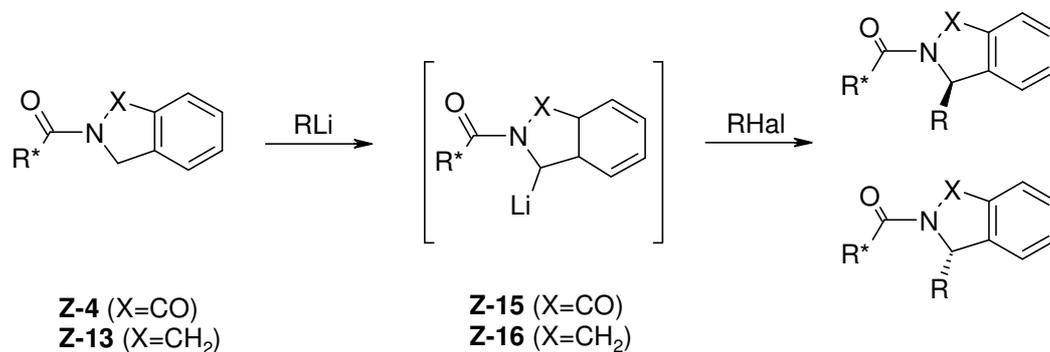
geeignete Oxidationsmittel in das N-Acylisoindoliniumion **Z-14** überführt und mit verschiedenen Kohlenstoffnucleophilen in α -Position stereoselektiv alkyliert werden.

Schema 12



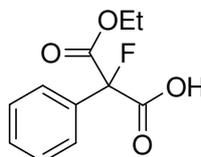
Außerdem sollte geklärt werden, ob eine stereoselektive Alkylierung von **Z-4** bzw. **Z-13** auch über die carbanionischen Zwischenstufen **Z-15** bzw. **Z-16** möglich ist, die z.B. durch den Einsatz lithiumorganischer Basen generierbar und mit Alkylhalogeniden abzufangen sein sollten.

Schema 13



In einem weiteren Teil der Arbeit sollte die Eignung von 2-Fluor-2-phenylmalonsäuremonoethylester **Z-17** auf seine Eignung als chirales Auxiliar bei Asymmetrischen Elektrophilen α -Amidoalkylierungen (AE α A) untersucht werden.

Schema 14

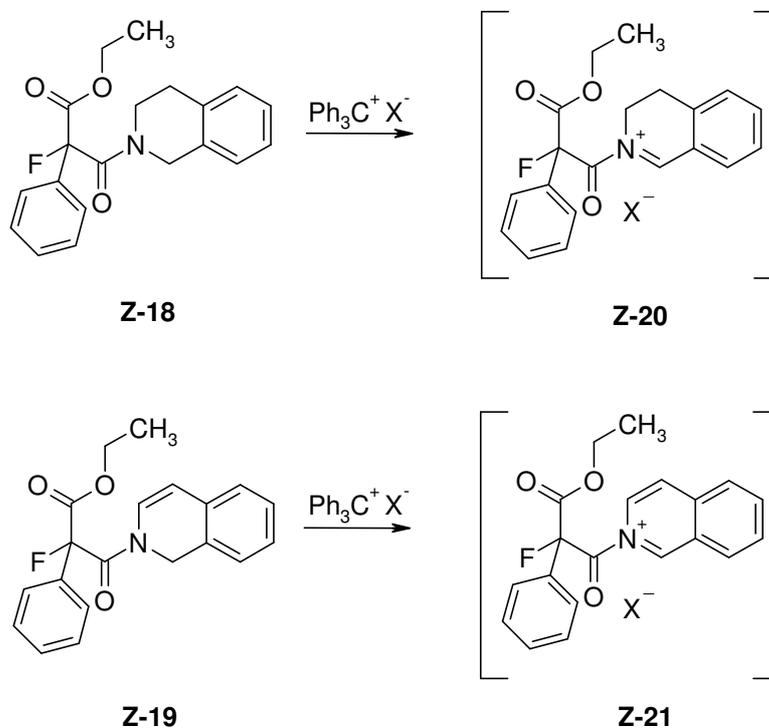


Z-17

Als Stickstoffheterocyclen waren dafür Tetrahydroisochinolin und Isochinolin vorgesehen, da diese mit anderen Auxiliaren bereits erfolgreich bei derartigen Asymmetrischen Elektrophilen α -Amidoalkylierungen (AE α A) verwendet worden waren und somit eine gewisse Erfahrung im Umgang mit diesen Systemen vorlag.^[18] Für die Erzeugung der entsprechenden N-Acyliminiumionen **Z-20** und **Z-21** waren die beiden folgenden Varianten vorgesehen:

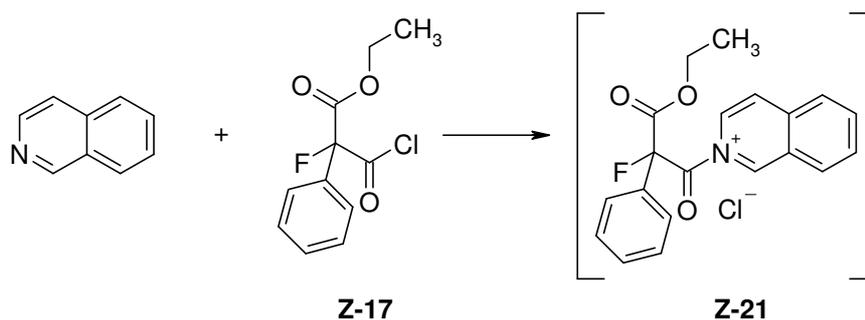
- Oxidation des Tetrahydroisochinolins **Z-18** bzw. des Dihydroisochinolins **Z-19** mit geeigneten Oxidationsmitteln (Schema 15), oder

Schema 15



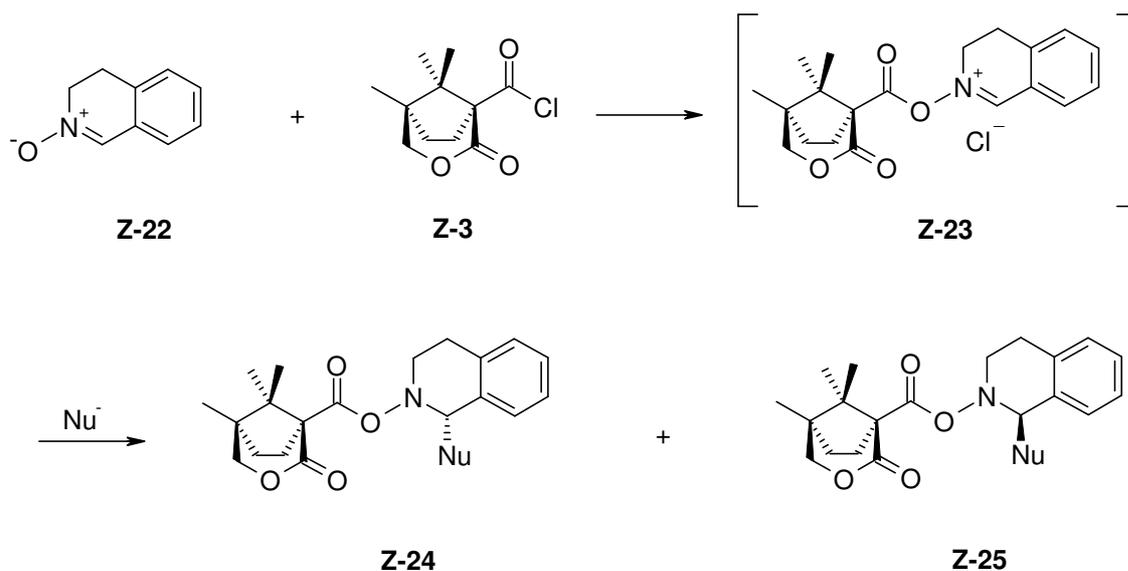
- die Umsetzung von Isochinolin mit dem Säurechlorid des Auxiliars **Z-17** (Schema 16)

Schema 16



Abfangreaktionen der so erzeugten N-Acyliminiumionen **Z-20** und **Z-21** mit geeigneten Nucleophilen sollten dann zu in α -Position zum Stickstoff substituierten Tetra- bzw. Dihydroisochinolinen führen und Erkenntnisse zum Potential der verwendeten chiralen Hilfsgruppe liefern.

In einem weiteren Teil der Arbeit sollte untersucht werden, ob auch mit N-Acyloxyiminiumionen stereoselektive Alkylierungen im Sinne einer AEOA möglich sind. Geplant war, das Nitron **Z-22** mit dem Säurechlorid **Z-3** umzusetzen und dessen Verhalten bei Abfangreaktionen mit Nucleophilen, insbesondere hinsichtlich seiner Chemo- und Stereoselektivität zu studieren.

Schema 17

3. Spezieller Teil

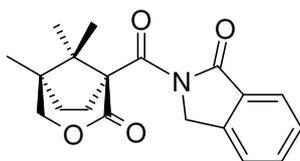
3.1 Stereoselektive Synthese von 1-substituierten Isoindolinen

Für die stereoselektive Synthese von 1-substituierten Isoindolinen mussten zunächst die chiralen Ausgangsverbindungen mit Isoindolinon (Phthalimidin) und Isoindolin als Grundkörper synthetisiert werden.

3.1.1 Darstellung der beiden Ausgangsverbindungen N-Acylisoindolin-1-on und N-Acylisoindolin

Als chirales Auxiliar wurde die in der Arbeitsgruppe entwickelte Oxabicycloheptan-carbonsäure **1** verwendet.^[11] Damit musste zunächst das entsprechende N-Acylisoindolinon **3** dargestellt werden.

Schema 18

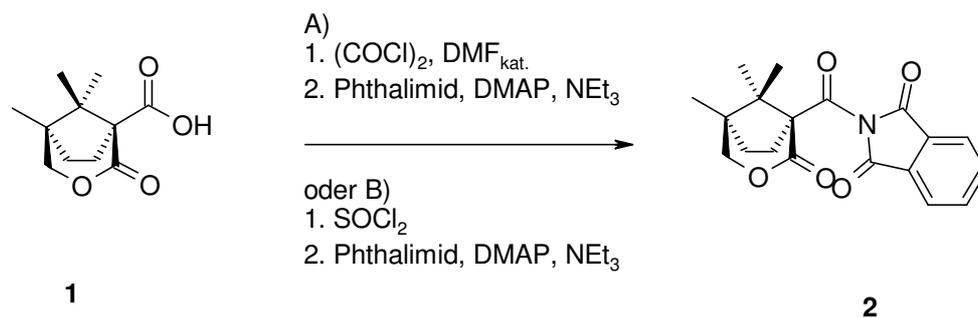


3

Isoindolinon ist jedoch nicht käuflich und seine Synthese auch vergleichsweise umständlich. Besser geeignet erschien daher, vom Phthalimid auszugehen und dieses in ein N-Acylderivat mit dem chiralen Auxiliar als Acylrest (**2**) zu überführen und dann zu versuchen, die Phthalimid- in eine Isoindolinonpartialstruktur umzuwandeln.

Als erstes wurde **1** einmal mit Oxalylchlorid und DMF als Katalysator aber auch mit Thionylchlorid in sein Säurechlorid überführt und dieses anschließend mit Phthalimid in Gegenwart von DMAP und Triethylamin umgesetzt (Schema 19).

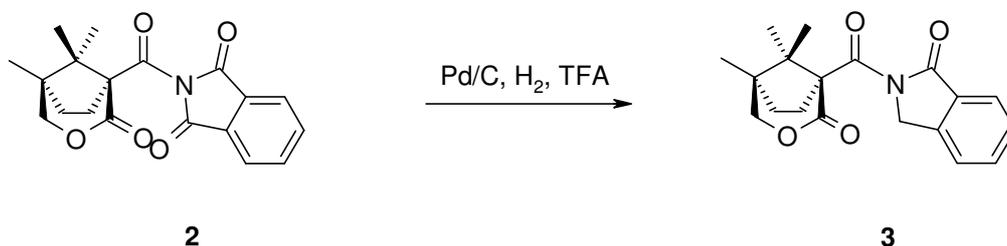
Schema 19



Bei Verwendung von Oxalylchlorid wurde das N-Acylphthalimid **2** in Ausbeuten von bis zu 95% erhalten, mit Thionylchlorid war die Ausbeute mit 59% - vor allem wegen der aufwändigeren Reinigung - deutlich schlechter.

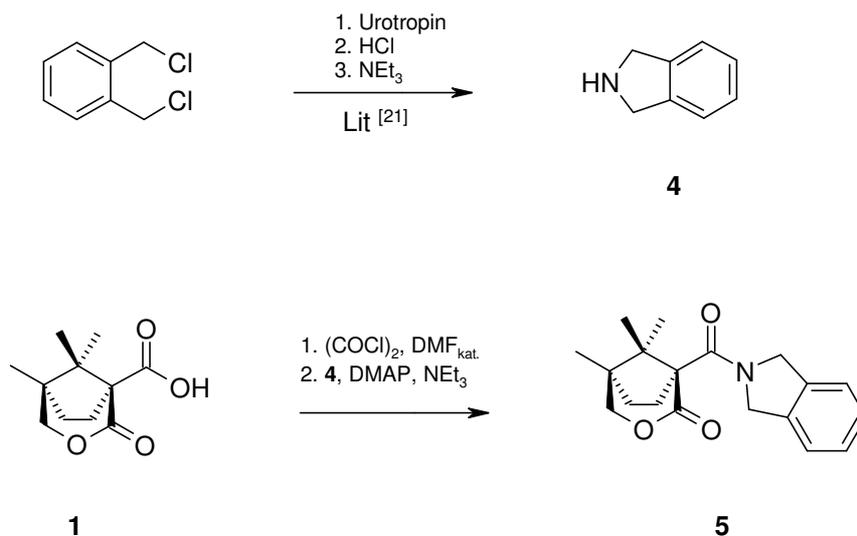
Im nächsten Schritt musste dann eine der beiden "Phthalimid"-Carbonylgruppen zu einer Methylengruppe reduziert werden. Dies gelang mit einer von *McAlees* beschriebenen Methode zur Reduktion von unsubstituierten wie auch von N-substituierten Phthalimiden zu den entsprechenden Phthalimidinen (Isoindolin-1-onen), die auf katalytischer Hydrierung beruht.^[20] Dazu wurde **2** in einem Gemisch aus 95 Teilen Ethylacetat und fünf Teilen Trifluoressigsäure unter Palladiumkatalyse hydriert. Das N-Acylisoindolin-1-on **3** wurde so in nahezu quantitativer Ausbeute erhalten (Schema 20).

Schema 20



Das ebenfalls benötigte Isoindolin **4** wurde nach einer von *A. I. Meyers et. al.* beschriebenen Prozedur^[21] ausgehend von 1,2-Bis(chlormethyl)benzol durch Umsetzen mit Urotropin und anschließende Hydrolyse dargestellt. Acylierung mit dem Säurechlorid der Hilfsgruppe in Gegenwart von DMAP und Triethylamin ergab dann das Amid **5** in einer Ausbeute von 74%.

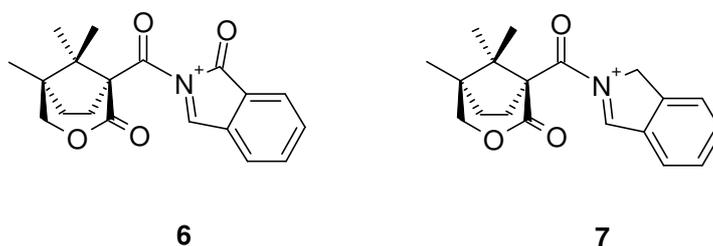
Schema 21



3.1.2 Darstellung der chiralen Amidoalkylierungsreagenzien

Die am häufigsten verwendete Methode zur Darstellung von N-Acyliminiumionen besteht in der - meist durch Lewisäuren katalysierten - heterolytischen Abspaltung einer zum Amidstickstoff α -ständigen Abgangsgruppe, wie z.B. -OR, -Cl, oder -Br. Andere gängige Methoden sind beispielsweise die Reaktion von Säurechloriden mit Iminen, die Oxidation von Amiden oder die Protonierung von Enamiden.^{[22][23]}

Schema 22



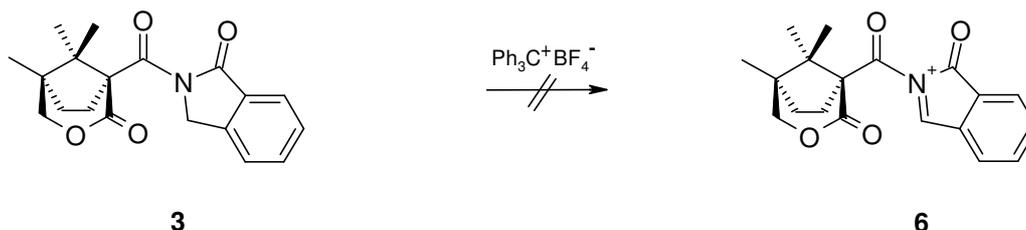
Eine Besonderheit bei der beabsichtigten Darstellung von **6** - aus dem Isoindolinonderivat **3** - ist, dass dieses von einem Imid abgeleitete N-Acyliminiumion besonders elektronenarm ist und es für die Darstellung dieser Gruppe reaktiver Intermediate in der Literatur nur wenige Beispiele gibt.

Von den im Arbeitskreis häufig verwendeten Methoden zur Darstellung von N-Acyliminiumionen - der Oxidation des entsprechenden Amids mit Trityliumtetrafluorborat ^{[6][18]}, der Umsetzung eines Imins mit einem Säurechlorid ^{[2][18][19]} und der Addition von HCl an ein Enamid ^{[14][24][25]} - kam im vorliegenden Fall nur die oxidative Methode in Frage. Daneben bestand die Möglichkeit, geeignete Derivate von **3** und von **5** mit einer Abgangsgruppe in α -Position zum Stickstoff als Vorstufe der N-Acyliminiumionen zu synthetisieren.

3.1.2.1 Oxidation der Ausgangsverbindungen mit Trityliumtetrafluorborat

Die Oxidation von **3** mit Trityliumtetrafluorborat zum N,N-Bisacyliminiumion **6** gelang nicht.

Schema 23

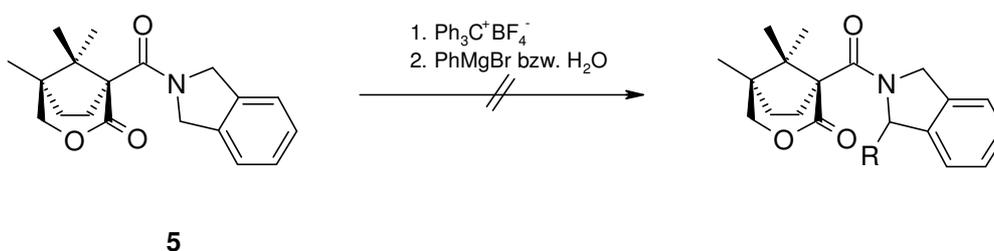


Auch nach z.T. mehrtägiger Reaktionsdauer war im DC noch vorwiegend das Edukt **3** zu erkennen. Auch waren im ¹H NMR keine Signale zu sehen, die dem N,N-Bisacyliminiumion **6** hätten zugeordnet werden können. Ebenso misslangen parallel durchgeführte Versuche zur Oxidation des analogen N-Pivaloylphthalimidins.

Bei der Umsetzung von **5** mit Trityliumtetrafluorborat war dagegen bereits nach 15 Stunden kein Edukt mehr im DC nachweisbar. Nach Zusatz von PhMgBr bzw. H₂O wurden jedoch

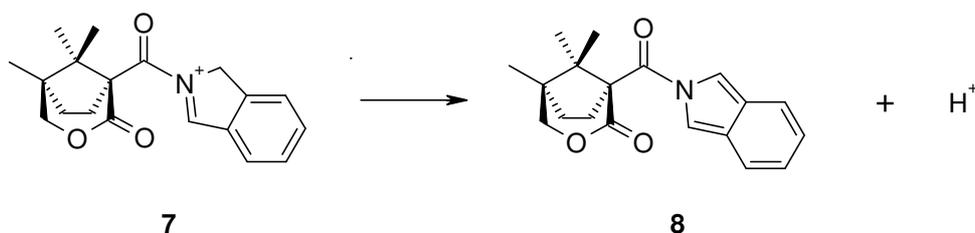
nicht die erwarteten Abfangprodukte erhalten. Auch die Verfolgung der Reaktion mit Hilfe der ^1H NMR-Spektroskopie brachte keinen Hinweis auf die Bildung von **7**, zumindest nicht als stabiles Intermediat.

Schema 24



Dies lässt vermuten, dass entweder die Oxidation auch hier nicht zum N-Acyliminiumion **7** führte, oder dass das N-Acyliminiumion **7** direkt nach seiner Bildung durch Abspaltung eines Protons in das Isoindolderivat **8** überging. Auf Letzteres weist zumindest der Verbrauch des Edukts **5** hin.

Schema 25



3.1.2.2 Einführung von Abgangsgruppen an die α -Position des N-Acylisoindolin-1-ons

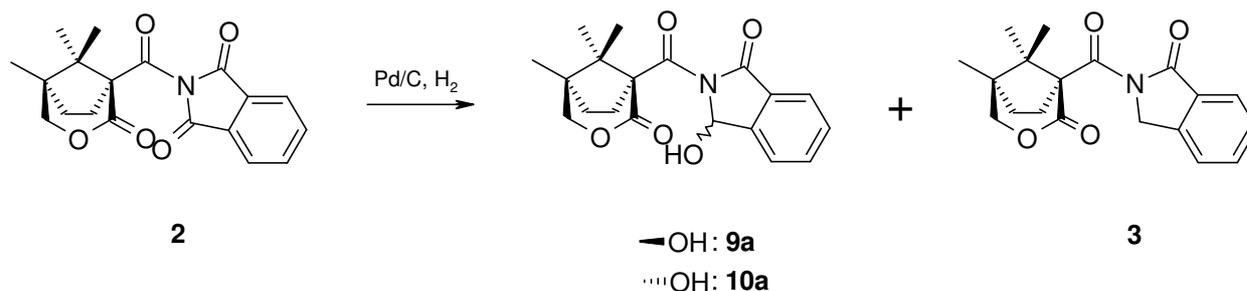
Die Heterolyse von α -substituierten Amiden ist die am häufigsten angewandte Methode zur Erzeugung von N-Acyliminiumionen. Die Abgangsgruppe ist dabei meist eine Alkoxy- oder Hydroxygruppe, daneben sind vor allem Halogene, aber auch Stickstoff-, Schwefel- und Phosphorgruppen geeignet.^[23] Für das vorliegende System wurde die teilweise Reduktion einer der beiden "Phthalimid"-Carbonylgruppen des N-Acylphthalimids **2** zur Hydroxygruppe

in Betracht gezogen. Als Alternative bot sich die radikalische Bromierung bzw. Chlorierung des N-Acylisoindolin-1-ons **3** an

Von *McAlees* wurde eine Methode beschrieben, mit der sich N-Acyl-3-hydroxyisoindolin-1-one aus den entsprechenden N-Acylphthalimiden durch katalytische Hydrierung in Ethanol oder Ethylacetat darstellen lassen.^[26] Entscheidend ist im Unterschied zu Versuchen zur vollständigen Entfernung einer Carbonylgruppe, dass Säurezusätze unterbleiben. Nur so kann die Reaktion auf der Stufe des Hydroxylactams stehen bleiben.

Wurde diese Methode auf das vorliegende System **2** angewandt (Schema 26, Tabelle 1), so waren die Resultate uneinheitlich und nur schlecht reproduzierbar.

Schema 26



Bei den in Ethylacetat durchgeführten Hydrierungen (Tabelle 1, Nr. 1 und 2) wurde neben den diastereomeren Hydroxyimiden **9a/10a** stets auch das N-Acylisoindolin-1-on **3** gebildet, wobei das Mengenverhältnis zwischen **3** und **9a/10a** stark schwankte. Im besten Fall erreichte die Ausbeute an **9a/10a** 43% (Tabelle 1, Nr. 1). Kontrolle des Reaktionsverlaufs durch Dünnschichtchromatographie ergab, dass das unerwünschte N-Acylisoindolinon **3** bereits zu einem Zeitpunkt gebildet worden war, zu dem das Edukt **2** noch nicht vollständig verbraucht war. Daraus kann gefolgert werden, dass durch eine Verkürzung der Reaktionsdauer die Bildung von **3** nicht hätte verhindert werden können. Um zu untersuchen, ob Säurespuren im Lösungsmittel diese Überreaktion verursachten, wurde bei zwei weiteren Versuchen

getrocknetes und frisch destilliertes Ethylacetat eingesetzt. Die Bildung von **3** konnte damit jedoch nicht vermieden werden (Tabelle 1, Nr. 3 und 4).

Tabelle 1: Versuche zur Darstellung der diastereomeren Hydroxyimide **9a** und **10a** durch katalytische Hydrierung

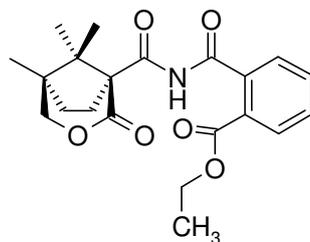
Nr.	Solvens	Base [% m/m]	Menge Pd/C [% m/m]	Reaktions- dauer [h]	Ausbeute 9a/10a ¹⁾ [%]	Ausbeute 3 [%]
1	EtOAc	-	50	12	43	7
2	EtOAc	-	50	12	<3	78
3	EtOAc ²⁾	-	50	3.5	20	63
4	EtOAc ²⁾	-	50	2	21	n.b. ⁵⁾
5	EtOAc	K ₂ CO ₃ (10)	50	10	27	10
6	EtOAc	K ₂ CO ₃ (100)	100	30	31	7
7	EtOAc	NaHCO ₃ (100)	100	36	25	0
8	EtOH	-	50	24	0	58
9	EtOH	-	50	6	44 ³⁾	10
10	EtOH	-	50	5	0 ⁴⁾	0
11	EtOH	K ₂ CO ₃ (10)	50	24	0	0

¹⁾ als Diastereomergemisch; ²⁾ über CaCl₂ getrocknet und frisch destilliert; ³⁾ Gemisch aus **9a/10a**, den tautomeren Aldehyden und Eduktspuren; ⁴⁾ Es wurde ausschließlich der Benzoesäureester **11** erhalten; ⁵⁾ n.b. = nicht bestimmt

Dann wurde versucht, die Überreaktion durch Zusatz von basischen Salzen zu unterdrücken. Wurde zu diesem Zweck K₂CO₃ verwendet, so fiel **3** zwar in deutlich geringeren Mengen an, jedoch verschlechterten sich auch die Ausbeuten der Diastereomere **9a/10a** (Tabelle 1, Nr. 5 und 6). Als in einem weiteren Versuch NaHCO₃ an Stelle von K₂CO₃ eingesetzt wurde (Tabelle 1, Nr. 7) unterblieb zwar die Bildung von **3**, die Ausbeute der Hydroxyimide **9a/10a** konnte dadurch aber nicht verbessert werden. Sie betrug auch in diesem Fall lediglich 25%. Statt dessen waren im ¹H NMR-Spektren neben nicht umgesetztem Edukt auch unbekannte Nebenprodukte zu erkennen.

Auch wenn Ethanol statt Ethylacetat als Lösungsmittel bei der Hydrierung verwendet wurde, waren die erhaltenen Ergebnisse nicht reproduzierbar und die diastereomeren Hydroxyimide **9a/10a** konnten auch so nicht in ausreichendem Maß erhalten werden. In einem Fall (Tabelle 1, Nr. 9) konnte mit 44% zwar eine geringfügig bessere Ausbeute als mit Ethylacetat erzielt werden, bei der Wiederholung dieses Versuchs (Tabelle 1, Nr. 10) wurde dann jedoch ausschließlich der durch Zersetzung des Edukts **2** entstandene Benzoesäureester **11** erhalten. Der Zusatz von K_2CO_3 führte in einem weiteren Versuch (Tabelle 1, Nr. 11) ebenfalls zur Zersetzung des Edukts **2**.

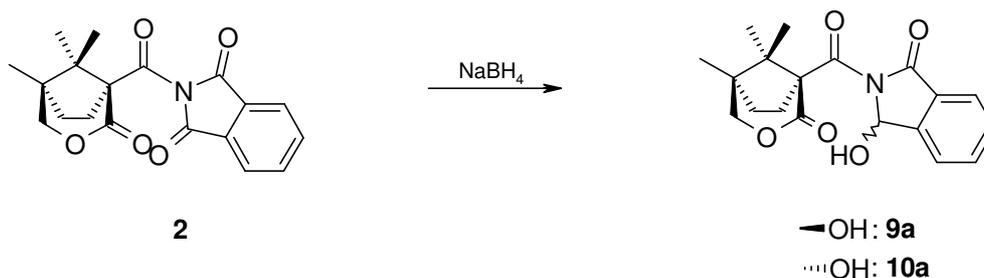
Schema 27



11

Speckamp hat Reduktionen von N-Alkyl- und N-Arylsuccinimiden und -glutarimiden mit $NaBH_4$ in Ethanol unter regelmäßigem Zusatz von 2 N HCl beschrieben.^[27] Je nach Art der Aufarbeitung wurden dabei die ω -Hydroxy- oder die ω -Ethoxylactame erhalten. Der HCl-Zusatz soll verhindern, dass das Reaktionsgemisch zu basisch wird und so die mögliche Ringöffnung des Produkts unterdrücken.^[23] Da *Speckamp* auch N-Alkylphthalimide nach dieser Methode erfolgreich umsetzen konnte^[28], war es naheliegend, diese auch für die Darstellung von **9a/10a** aus dem vorliegenden N-Acylphthalimid **2** auszuprobieren (Schema 28, Tabelle 2).

Schema 28

Tabelle 2: Reduktion des N-Acylphthalimids **2** mit NaBH₄

Nr.	Solvens	NaBH ₄ (Äq.)	Säure	Reaktionsdauer [h]
1	EtOH	5	HCl ¹⁾	5
2	EtOH/CH ₂ Cl ₂ 4/1	5	-	6
3	Diglyme	5	HCl ²⁾	7.5
4	Diglyme	5	AlCl ₃ (1Äq)	6.5

¹⁾ wie in Lit. ^[27] beschrieben, wurden alle 15 Min. 2 Tropfen 2N HCl zugesetzt

²⁾ nachdem nach 5h kein Umsatz zu erkennen war, wurden 2 Tropfen 2N HCl zum Ansatz hinzugefügt

Bei Durchführung des Versuchs unter den von *Speckamp* angegebenen Reaktionsbedingungen (Tabelle 2, Nr. 1) kam es zur Zersetzung des Edukts und es konnten weder das erwünschte Produkt noch Nebenprodukte isoliert werden.

Wegen der vergleichsweise schlechten Löslichkeit des Edukts in Ethanol wurde der Reduktionsversuch dann in einem Gemisch aus Ethanol und Dichlormethan wiederholt (Tabelle 2, Nr 2), wobei jedoch ein Säurezusatz unterblieb. Das ¹H NMR-Spektrum des Rohprodukts belegte zwar den vollständigen Verbrauch des Edukts **2**, lieferte aber keine Hinweise auf die diastereomeren Hydroxyimide **9a/10a**. Das ¹H NMR-Spektrum sah vielmehr nach Zersetzung des Edukts unter Bildung eines komplexen Produktgemisches aus.

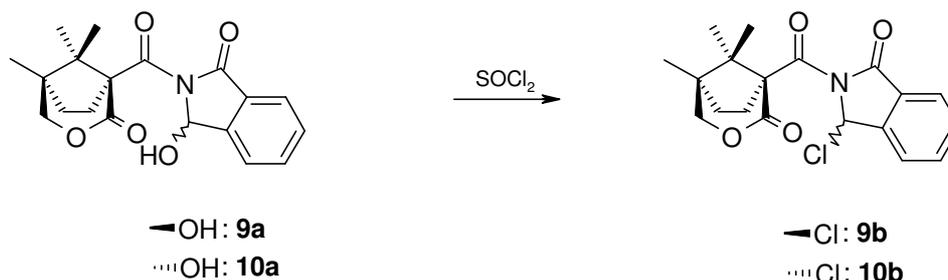
Auch bei Verwendung von Diglyme an Stelle von Ethanol bzw. Ethanol/Dichlormethan-Gemischen als Lösungsmittel ergab die Reduktion weder mit einem HCl- noch einem AlCl₃-Zusatz die gewünschten Hydroxyimide **9a/10a**. Die Bildung von **9a/10a** ließ sich wiederum

an Hand eines ^1H NMR-Spektrums des Rohprodukts (Tabelle 2, Nr. 3) bzw. durch Dünnschichtchromatographie (Tabelle 2, Nr. 4) ausschließen.

Um sicher sein zu können, dass die von *Speckamp* beschriebene Methode für das vorliegenden System nicht geeignet ist, wären zwar noch weitere Untersuchungen erforderlich gewesen, diese schienen aber nicht mehr lohnenswert.

Als einfache Möglichkeit zur Synthese der diastereomeren N-Acylisoindolin-1-one mit einem α -Chlorsubstituenten - **9b** und **10b** - bot sich die Substitution der Hydroxygruppe in **9a** bzw. **10a** durch Chlorid durch Umsetzen der Diastereomere **9a/10a** in reinem Thionylchlorid (Schema 29) an.

Schema 29



Damit konnte in der Tat nach einer Reaktionszeit von drei Stunden eine vollständige Umsetzung von **9a/10a** zu **9b/10b** beobachtet werden. Die Bildung von **9b/10b** ließ sich zum einen im Dünnschichtchromatogramm, in dem sowohl **9b** wie auch **10b** deutlich größere R_f -Werte aufweisen als **9a/10a**, zum anderen im ^1H NMR-Spektrum durch die Tieffeldverschiebung der Signale für die Wasserstoffatome in Benzylstellung von ursprünglich 6.66 und 6.69 ppm nach 7.10 und 7.14 ppm gut erkennen. Entscheidende Einschränkung für diesen Reaktionsweg war jedoch die bereits oben beschriebene schlechte Zugänglichkeit der Ausgangsverbindungen **9a/10a**. Die von **9b/10b** benötigten Mengen schienen so nur schwer darstellbar.

Als vielversprechender wurde erachtet, die radikalische Chlorierung von **3** beispielsweise mit Sulfurylchlorid oder *tert*-Butylhypochlorit zu versuchen. Bei einer derartigen Halogenierung sollte vorrangig die Benzylposition angegriffen werden. Bei einem entsprechenden Versuch wurde **3** in refluxierendem Benzol mit einem Äquivalent Sulfurylchlorid umgesetzt. Als Radikalstarter wurde AIBN verwendet. (Schema 30)

Schema 30

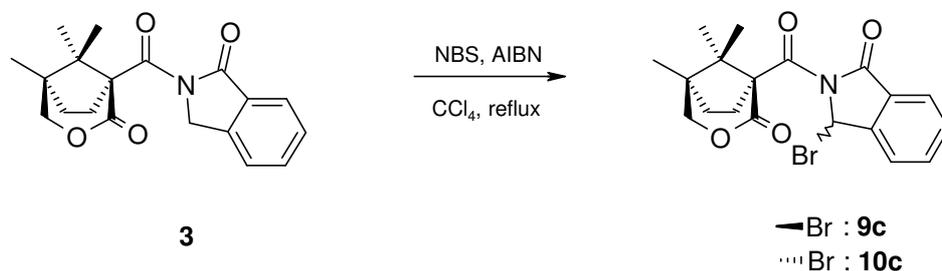


Die erwartete Gasentwicklung durch entstehendes SO₂ und HCl konnte bereits beim Erwärmen des Ansatzes beobachtet werden, was auf ein Einsetzen der Reaktion hindeutete. Nachdem mehrere Stunden zum Rückfluss erhitzt worden war, waren neben dem Produkt jedoch mehrere Nebenprodukte dünnschichtchromatographisch nachzuweisen, darüber hinaus war das Edukt nicht vollständig verbraucht worden. Der Versuch, das Produktgemisch chromatographisch aufzureinigen misslang, da sich die gewünschten α -Chlorimide **9b/10b** auf der Kieselgelsäule teilweise zersetzten und sich deshalb nur schwer von den Nebenprodukten abtrennen ließen. Wurde der Versuch mit einem Überschuss an Sulfurylchlorid (3 Äquivalente) durchgeführt, so wurde zwar das Edukt **3** vollständig umgesetzt, im Produktgemisch überwogen dann aber mengenmäßig die verschiedenen Nebenprodukte gegenüber den gewünschten Produkten **9b/10b**.

Als Methode der Wahl erwies sich schließlich die radikalische Bromierung von **3** mit N-Bromsuccinimid (NBS) in Tetrachlorkohlenstoff mit AIBN als Radikalstarter in Analogie

zur Wohl-Ziegler-Bromierung an Allylsystemen, welche sich durch hohe Regioselektivität auszeichnet. Die Umsetzung von **3** mit 1.1 Äquivalenten NBS in CCl_4 in Gegenwart katalytischer Mengen AIBN zu den Diastereomeren **9c/10c** (Schema 31) war nach fünfeinhalbstündigem Erhitzen zum Rückfluss abgeschlossen. Im Gegensatz zur radikalischen Chlorierung war der Anteil der entstandenen Nebenprodukte hier deutlich geringer. Als problematisch erwies sich jedoch die chromatographische Reinigung der Produkte, da **9c/10c** auf Kieselgelsäulen praktisch vollständig zu den Hydroxyverbindungen **9a/10a** hydrolysierte. In hinreichender Reinheit konnten das Diastereomergemisch **9c/10c** schließlich erhalten werden, indem zunächst das während der Reaktion entstandene Succinimid abfiltriert und nicht verbrauchtes NBS durch Waschen mit Natriumsulfit-Lösung zerstört wurde. Nach Einengen des Reaktionsansatzes kristallisierten die Diastereomere **9c/10c** nach Zusatz von wasserfreiem Pentan während der Aufbewahrung im Kühlschrank aus. Ausbeute und Grad der Reinheit waren dabei jedoch deutlichen Schwankungen unterworfen. Im Vergleich mit den weiter oben beschriebenen anderen Methoden ließ sich dieses Verfahren jedoch am ehesten einsetzen, um eine für die geplanten Amidoalkylierungsreaktionen geeignete Ausgangsverbindung darzustellen.

Schema 31

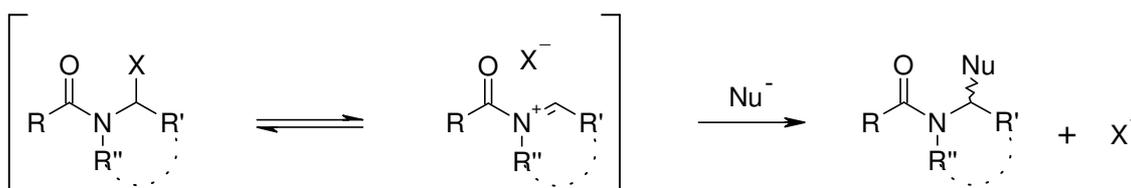


3.1.3 Elektrophile Amidoalkylierungen an den Amidoalkylierungsreagenzien **9a-c**/**10a-c**

Reaktionen mit N-Acyliminiumionen als Zwischenstufen, die sich von Imiden ableiten, sind bisher kaum bekannt.^[22] Deshalb gab es wenig Anhaltspunkte, in wie weit Amidoalkylierungsreaktionen mit Verbindungen wie **9a-c** bzw. **10a-c** durchführbar sind.

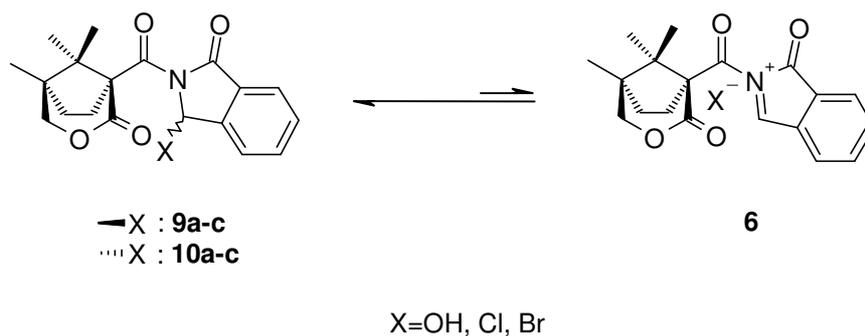
Grundsätzlich ist bei Amidderivaten, die in α -Position zum Stickstoff Abgangsgruppen tragen, denkbar, dass sie in Lösung reaktiv leicht die entsprechenden N-Acyliminiumionen bilden^[23], so dass auch ohne den Einsatz zusätzlicher Katalysatoren Abfangreaktionen mit geeigneten Nucleophilen möglich sind (Schema 32).

Schema 32



Kammler^[24] und *Fülep*^[14] konnten beispielsweise aus Piperidin- bzw. Pyrrolidinenamiden erzeugte α -Chloramide direkt mit Metallorganen zu den alkylierten Verbindungen umsetzen. Zudem gibt es auch Beispiele, bei denen α -Bromamide in Abwesenheit von Katalysatoren alkyliert wurden.^{[29][30]} Die Lage des Gleichgewichts zwischen dem Amidderivat als Edukt und dem zugehörigen N-Acyliminiumion ist bei solchen Reaktionen jedoch in der Regel nicht bekannt. Beim vorliegenden Imidsystem ist aber anzunehmen, dass das Gleichgewicht unabhängig vom als Abgangsgruppe fungierenden Substituenten in α -Position stets weit auf der Seite der N-Acyliminiumvorstufen **9a-c**/**10a-c** liegt, da ein Imidstickstoff deutlich weniger zur Resonanzstabilisierung eines Carbeniums als ein Amidsystem beitragen kann (Schema 33).

Schema 33



Dies lässt eine verminderte Reaktivität von Systemen wie **9a-c/10a-c** mit geringen Ausbeuten oder langen Reaktionszeiten als Folge erwarten. Durch den Einsatz geeigneter Katalysatoren, d.h. Lewis-Säuren, sollte es aber möglich sein, das N,N-Bisacyliminiumion **6** in einer für den Ablauf von Abfangreaktionen ausreichenden Menge zu erzeugen.

3.1.3.1 Allgemeine Untersuchungen zur Addition verschiedener Nucleophilen an die Amidoalkylierungsreagenzien **9a-c/10a-c**

Zunächst galt es, die Anwendungsbreite des vorliegenden Isoindolinon-Systems bei Asymmetrischen Elektrophilen α -Amidoalkylierungen auszuloten. Dazu wurden die Diastereomerengemische **9a-c/10a-c**, sowohl in An- wie in Abwesenheit von Lewis-Säuren, mit unterschiedlichen Nucleophilen wie Grignard-Verbindungen, Zink- und Kupferorganyle, Aluminiumenolaten und Silanen, umgesetzt.

Dabei können Metallorganyle an Donorstrukturen des N,N-Bisacyliminiumions **6** koordinieren, wodurch es entweder zu einer Vororientierung dieser Nucleophile oder zur Fixierung einer Konformation des N,N-Bisacyliminiumions **6** kommen kann. In der Regel werden dabei dann bessere Stereoselektivitäten erzielt als mit Nucleophilen, bei denen keine derartige Vorkoordination stattfinden kann. Daher sollte an Hand von Abfangreaktionen des N,N-Bisacyliminiumions **6** mit Metallorganyle die Leistungsfähigkeit des Systems hinsichtlich der erreichbaren Diastereoselektivitäten am besten zu beurteilen sein. Außerdem

sollte untersucht werden, ob derartige Abfangreaktionen auch ohne Zusatz von Lewis-Säuren erfolgen können, auch wenn - wie oben beschrieben wurde - das Gleichgewicht dann weit auf der Seite der α -Halogen-verbindungen liegen sollte.

Als Nucleophile wurden zuerst Grignard-Reagenzien, Organozinkverbindungen und Cuprate eingesetzt (Tabelle 3).

Schema 34

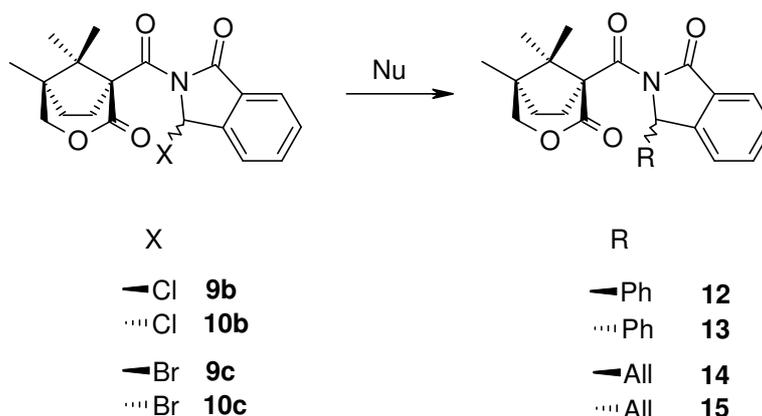


Tabelle 3: Alkylierungen mit verschiedenen Metallorganylanen

Nr	Edukt	L.S. (Äq.)	Nucleophil (Äq.)	Temp.	Ausbeute [%]
1	9c/10c ¹⁾²⁾	-	PhMgBr (2.0) ⁹⁾	-78 °C → -50 °C	-
2	9b/10c ¹⁾³⁾	-	AllMgBr (3.0) ¹⁰⁾	-78 °C	-
3	9b/10b ¹⁾⁴⁾	BCl ₃ (1.0)	PhMgBr (3.0) ⁹⁾	-78 °C	-
4	9b/10b ¹⁾⁵⁾	TMSOTf (1.0)	ZnAll ₂ (2.9) ¹¹⁾	-78 °C → RT	-
5	9b/10b ¹⁾⁶⁾	TMSOTf (1.0)	ZnAll ₂ (2.9) ¹¹⁾	RT	-
6	9c/10c ¹⁾⁷⁾	-	(CuPh ₂)MgBr (3.0) ¹²⁾	-78 °C	-
7	9b/10b ¹⁾⁸⁾	-	(CuPh ₂)MgBr (3.0) ¹²⁾	-78 °C → -50 °C	-

¹⁾ es wurde das Diastereomerenmisch eingesetzt; ²⁾ CH₂Cl₂, 0.125 M; ³⁾ CH₂Cl₂, 0.2M; ⁴⁾ CH₂Cl₂, 0.075 M; ⁵⁾ CH₂Cl₂, 0.05 M; ⁶⁾ CH₂Cl₂, 0.066 M; ⁷⁾ CH₂Cl₂, 0.08 M; ⁸⁾ CH₂Cl₂, 0.05 M; ⁹⁾ 1 M in THF; ¹⁰⁾ 1 M in Et₂O; ¹¹⁾ hergestellt aus 1.0 Äq. ZnCl₂ (1 M in Et₂O) und 2.0 Äq. AllMgBr (1 M in Et₂O) bei RT; ¹²⁾ hergestellt aus 1.0 Äq CuCN und 2.0 Äq PhMgBr (1 M in THF) bei -78 °C

Zunächst wurde versucht, die α -Bromimide **9c/10c** bei einer Temperatur von $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ direkt mit Phenylmagnesiumbromid umzusetzen (Tabelle 3, Nr. 1). Da nach einer Reaktionszeit von 16 Stunden im Dünnschichtchromatogramm kein Verbrauch des Edukts festgestellt werden konnte, wurde die Temperatur des Kühlbads auf $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$ erhöht. Nach weiteren vier Stunden Reaktionszeit war auch dann noch kein Produkt zu erkennen, weshalb der Versuch an diesem Punkt abgebrochen wurde.

Bei der Reaktion der α -Chlorimide **9b/10b** mit Allylmagnesiumbromid (Tabelle 3, Nr. 2) war dagegen nach einer Reaktionszeit von 22 Stunden bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ kein Edukt mehr nachweisbar. Der Vergleich des ^1H NMR-Spektrums des Rohprodukts mit den Spektren der durch Reaktion von **9a/10a** und **9b/10b** mit Allyltrimethylsilan erhaltenen Allylderivate **14** und **15** (s.u.) zeigte jedoch, dass nicht das gewünschte Produkt entstanden war, sondern dass Zersetzung des Edukts **9b/10b** eingetreten war.

In einem weiteren Versuch sollte dann durch Behandeln der α -Chlorimide **9b/10b** mit BCl_3 zunächst das N,N-Bisacyliminiumion **6** erzeugt und anschließend mit Phenylmagnesiumbromid abgefangen werden (Tabelle 3, Nr. 3). Die gewünschten Phenylderivate **12** und **13** konnten aber auch so nicht erhalten werden.

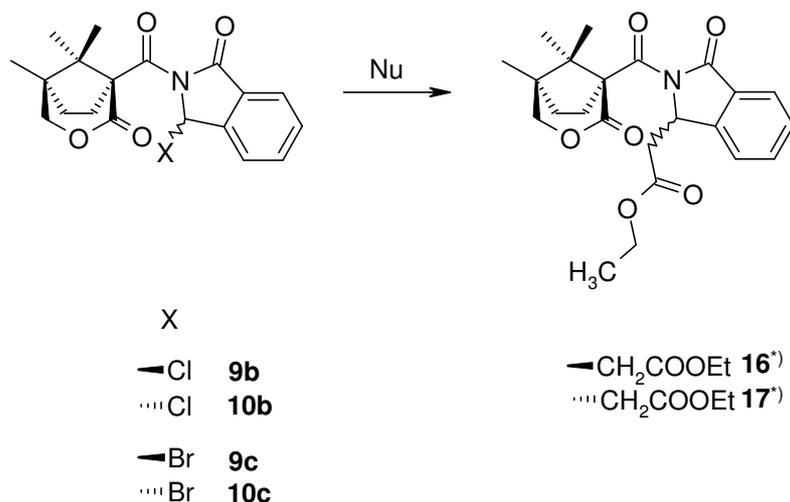
Auch mit Diallylzink als Nucleophil fand mit **9b/10b** nach Vorbehandlung mit einem Äquivalent TMSOTf bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ (Tabelle 3, Nr. 4) keine Reaktion statt. Auch bei der schrittweisen Erwärmung dieses Ansatzes bis auf Raumtemperatur wurde in den ^1H NMR-Spektren, die zur in-Prozess-Kontrolle angefertigt wurden, stets nur die Edukte **9b/10b** erkannt. Wurde die Reaktion von Beginn an bei Raumtemperatur durchgeführt (Tabelle 3, Nr. 5), so war im ^1H NMR-Spektrum des Rohprodukts ersichtlich, dass Zersetzung der Edukte **9b/10b** erfolgt war.

In zwei weiteren Versuchen sollten mit Phenylcupraten vergleichsweise milde Nucleophile bei tiefen Temperaturen mit den α -Bromimiden **9c/10c** (Tabelle 3, Nr. 6) bzw. den α -Chlorimiden **9b/10b** (Tabelle 4, Nr. 7) umgesetzt werden. Auf einen Zusatz von Lewis-Säuren

wurde hierbei verzichtet. In beiden Versuchen waren weder die gewünschten Phenylderivate **12** und **13** zugänglich, noch bildeten sich andere Reaktionsprodukte.

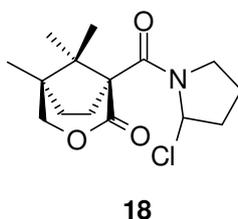
Um Derivate von **9a-c/10a-c** mit einer Essigsäureseitenkette zu synthetisieren (Schema 35), wurden Umsetzungen mit dem Reformatzky-Reagenz $\text{BrZnCH}_2\text{COOEt}$ und dem Aluminiumenolat $(\text{CH}_3)_2\text{AlCH}_2\text{COO}t\text{Bu}$ als Nucleophilen unternommen (Tabelle 4). Beide Reagenzien waren bereits früher von Fülep^[14] erfolgreich für die Derivatisierung des *in situ* hergestellten Pyrrolidinamids **18** verwendet worden.

Schema 35



*) Die absolute Konfiguration der beiden Diastereomere wurde nicht aufgeklärt.

Schema 36



Die damit zugänglichen β -Aminosäure-Derivate schienen als potenzielle GABA-Uptake-Inhibitoren von pharmakologischem Interesse.

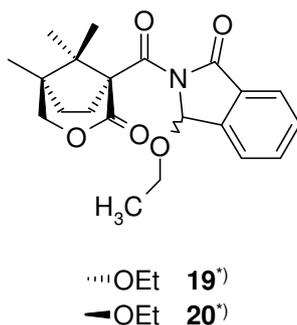
Tabelle 4: Einführung von Essigsäureresten

Nr	Edukt	L.S. (Äq.)	Nucleophil (Äq.)	Solvens Temp.	d.s. ⁹⁾ HPLC	¹ H NMR	Ausbeute [%]
1	9b/10b ^{1) 2)}	SnCl ₄ (3.0)	BrZnCH ₂ COOEt ⁷⁾ (~3.0)	CH ₂ Cl ₂ /Et ₂ O -78 °C→RT	-	-	-
2	9b/10b ^{1) 2)}	SnCl ₄ (1.0)	BrZnCH ₂ COOEt ⁷⁾ (~3.0)	CH ₂ Cl ₂ /Et ₂ O -78 °C→0 °C →-78 °C→RT	-	-	-
3	9b/10b ^{1) 2)}	-	BrZnCH ₂ COOEt ⁷⁾ (~3.0)	CH ₂ Cl ₂ /Et ₂ O -78 °C→0 °C	-	-	Spuren
4	9b/10b ^{1) 3)}	-	BrZnCH ₂ COOEt ⁷⁾ (~3.0)	THF reflux	-	33:67	30
5	9b/10b ^{1) 4)}	-	BrZnCH ₂ COOEt ⁷⁾ (~3.0)	CH ₂ Cl ₂ /Et ₂ O reflux	-	25:75	33
6	9c/10c ^{1) 5)}	-	BrZnCH ₂ COOEt ⁷⁾ (~4.5)	CH ₂ Cl ₂ /Et ₂ O 0 °C	30:70	23:77	25
7	9c/10c ^{1) 5)}	BCl ₃ (0.95)	BrZnCH ₂ COOEt ⁷⁾ (~5.0)	-78 °C→0 °C	-	-	-
8	9b/10b ^{1) 6)}	-	(CH ₃) ₂ AlCH ₂ COO <i>t</i> Bu ⁸⁾ (~3.0)	THF -78 °C→RT	-	-	-

¹⁾ es wurde das Diastereomerenmisch eingesetzt; ²⁾ 0.1 M; ³⁾ 0.05 M; ⁴⁾ 0.065 M; ⁵⁾ 0.08 M; ⁶⁾ 0.15 M; ⁷⁾ hergestellt aus BrCH₂COOEt und Zn, ~0.5 M in Et₂O oder THF; ⁸⁾ hergestellt aus CH₃COO*t*Bu und (CH₃)₂AlCl, 0.35 M in THF; ⁹⁾ vorlaufendes : nachlaufendes Diastereomer (DC, *n*-Heptan/EtOAc = 8:2)

In einem ersten Ansatz wurde die diastereomeren α -Chlorimide **9b/10b** in Dichlormethan bei -78 °C über einen Zeitraum von 20 Minuten tropfenweise mit drei Äquivalenten des in Diethylether gelösten Zinkorganyls versetzt (Tabelle 4, Nr. 1). Als nach 17 Stunden Reaktionszeit nur Edukt (**9b/10b**) im Gemisch vorhanden war, wurden zur Beschleunigung der Reaktion drei Äquivalente SnCl₄ zugesetzt. Das Reaktionsgemisch wurde dann noch weitere zehn Stunden bei -78 °C gerührt. Da auch dann noch keine Umsetzung erfolgt war, wurde langsam auf Raumtemperatur erwärmt. Nach weiteren 50 Stunden Reaktionszeit war schließlich kein Edukt mehr nachzuweisen, als Produkt konnte jedoch nicht die gewünschten Essigsäurederivate **16** und **17** isoliert werden, sondern die Ethoxyderivate **19** und **20**.

Schema 37



*) Die absolute Konfiguration der beiden Diastereomere wurde nicht aufgeklärt.

Auch die Wiederholung des Ansatzes mit nur einem Äquivalent SnCl_4 (Tabelle 4, Nr. 2), das zudem anders als beim vorangegangenen Versuch eine Stunde vor dem Nucleophil zum Edukt worden war, führte zum gleichen Produkt.

Das Fehlschlagen dieser Versuche wurde auf den Zusatz von Lewis-Säure zurückgeführt. Deshalb wurde bei einem weiteren Versuch das Diastereomergemisch **9b/10b** bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ nur mit dem Reformatzky-Reagenz behandelt und stufenweise zunächst auf $0\text{ }^\circ\text{C}$ und dann auf Raumtemperatur erwärmt (Tabelle 4, Nr. 3). Im Massenspektrum des erhaltenen Rohprodukts fanden sich dann erstmalig Hinweise auf die Bildung - wenn auch nur geringer Mengen - des gewünschten Produkts. Dies legte die Durchführung der Reaktion bei höheren Temperaturen nahe. Deshalb wurde bei der Wiederholung des Versuchs THF als Lösungsmittel verwendet und der Ansatz zum Rückfluss erhitzt (Tabelle 4, Nr. 4). Nach Aufarbeitung konnten die beiden diastereomeren Essigsäurederivate **16** und **17** in einer Ausbeute von 30% isoliert werden. Da die Diastereoselektivität mit 67:33 nicht sehr gut war und die Stereoselektivität einer Reaktion in der Regel mit tieferen Temperatur zunimmt, wurde dieser Versuch wiederholt, aber diesmal wieder in dem niedriger siedenden $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Et}_2\text{O}$ -Gemisch durchgeführt (Tabelle 4, Nr. 5). Vermutlich in Folge der niedrigeren Rückflusstemperatur konnte die Diastereoselektivität auf 75:25 verbessert werden. Mit 33% war die Ausbeute dabei ebenfalls leicht gesteigert worden.

Bei der Verwendung der Bromderivate **9c/10c** an Stelle von **9b/10b** als Edukt sollte die oben beschriebene Reaktion leichter ablaufen, da in **9c/10c** mit Bromid eine bessere Abgangsgruppe als in **9b/10b** mit Chlorid vorliegt. In der Tat erfolgte mit **9c/10c** in CH₂Cl₂ bei Behandlung mit 4.5 Äquivalenten des in Diethylether gelösten Zinkorganyls (Tabelle 4, Nr. 6) die gewünschte Reaktion bereits bei 0 °C. Die Ausbeute war mit 25% allerdings etwas schlechter als zuvor und auch die Diastereoselektivität konnte nicht signifikant verbessert werden (77:23). Wurde **9c/10c** vor der Zugabe des Zinkorganyls mit BCl₃ behandelt (Tabelle 4, Nr. 7), so unterblieb wie bei der Reaktion von **9b/10b** in Anwesenheit von SnCl₄ die Alkylierung.

Mit (CH₃)₂AlCH₂COOtBu als Nucleophil (Tabelle 4, Nr. 8) konnte dagegen auch nach einer Reaktionszeit von drei Tagen, während der die Reaktionstemperatur stufenweise von -78 °C bis auf Raumtemperatur erhöht wurde, kein Umsatz des Edukts **9b/10b** festgestellt werden.

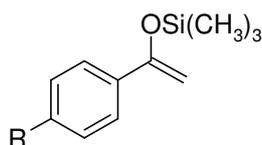
In weiteren Experimenten wurde noch versucht, **9a-c/10a-c** in Gegenwart von Lewis-Säuren mit Allyltrimethylsilan (AllylTMS) zu den Allylderivaten **14** und **15** umzusetzen. Für Allyltrimethylsilan sind zahlreiche Beispiele für Lewis-Säure-katalysierte Alkylierungen von Verbindungen mit Pyrrolidinon-^{[31][32]} und Isoindolinonstruktur^[33] bekannt, die gute Ausbeuten und teils beachtliche Stereoselektivitäten aufweisen. Die von *Polniaszek*^[31] beschriebene Methode zur Allylierung von Hydroxypyrrolidinonen schien wegen struktureller Ähnlichkeiten besonders gut auf das vorliegende Isoindolinonsystem übertragbar zu sein. Folglich wurden die α -Hydroxyimide **9a/10a** in Anlehnung an die diesbezügliche Vorschrift^[31] in CH₂Cl₂ gelöst und bei -78 °C mit drei Äquivalenten Allyltrimethylsilan und 1.5 Äquivalenten SnCl₄ versetzt. Da nach sieben Stunden bei -25 °C (Tabelle 6, Nr. 1) nur sehr geringe Mengen des Eduktes verbraucht waren, wurden weitere drei Äquivalente Allyltrimethylsilan und 3.5 Äquivalente SnCl₄ hinzugefügt, worauf das Gemisch noch 30

Schließlich sollte noch untersucht werden, ob sich die Diastereoselektivität durch weiteres Absenken der Reaktionstemperatur eventuell verbessern ließe. Zwar gelang die Alkylierung auch bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ mit passablen Ausbeuten (Tabelle 5, Nr. 3), eine bessere Diastereoselektivität wurde jedoch nicht erzielt. Diese konnte auch bei Verwendung von TiCl_4 an Stelle von SnCl_4 (Tabelle 5, Nr. 4) nicht gesteigert werden.

3.1.3.2 Stereoselektive Synthese von N-Acyl-3-phenacylisindolin-1-onen durch Addition von Silylenolethern an das Amidoalkylierungsreagenz 9c/10c

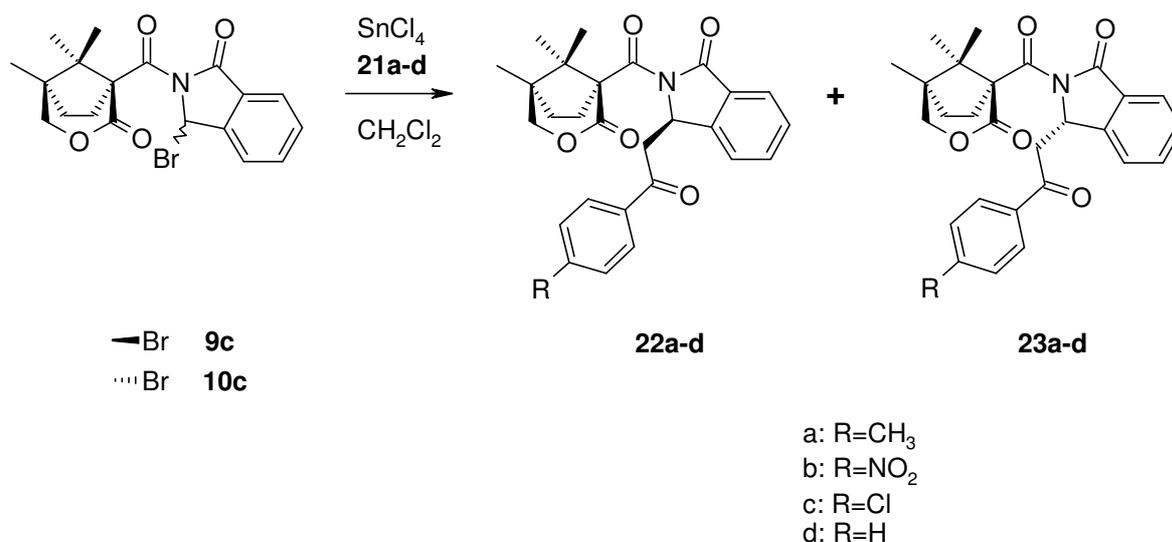
Wie bereits im Kapitel 2 skizziert wurde, war eines der Hauptziele die Herstellung der Phenacylisindolinone **22a-d** und **23a-d**, was durch Abfangreaktion des aus den Vorstufen **9a-c/10a-c** zu erzeugenden N,N-Bisacyliminiumions **6** mit den Silylenolethern **21a-d** realisiert werden sollte. Die hierfür erforderlichen Silylenolether waren entweder käuflich (**21d**) oder ließen sich nach Literaturangaben herstellen (**21a-c**).^{[6][34][35]}

Schema 39



- 21a:** R=CH₃
b: R=NO₂
c: R=Cl
d: R=H

Schema 40



Eine Reihe von Versuchen wurde unter Verwendung des Diastereomergemisches der α -Bromimide **9c/10c** als Edukt und in Analogie zu den Allylierungsreaktionen mit Allyltrimethylsilan (siehe Tabelle 5) durchgeführt. Dabei wurde auch untersucht, in wie weit Diastereoselektivität und Ausbeute durch die Reaktionstemperatur und die eingesetzten Mengen an SnCl₄ und Silylenolether beeinflusst werden (Tabelle 6). In den ersten dazu durchgeführten Versuchen wurde das Edukt **9c/10c** in CH₂Cl₂ bei -78 °C mit SnCl₄ und dem Silylenolether **21d** versetzt und anschließend die Reaktionstemperatur langsam entweder auf -30 °C oder auf 0 °C erhöht. Dabei wurden beim Einsatz von bis zu zwei Äquivalenten SnCl₄ und einem größeren Überschuss Silylenolether (drei oder fünf Äquivalente) dann Diastereoselektivitäten von circa 65:35 erhalten, wenn das Verhältnis von Silylenolether zu SnCl₄ mindestens 2.5:1 betrug (Tabelle 6, Nr. 1-4). Nur sehr geringe Diastereoselektivitäten konnten dagegen festgestellt werden, wenn dieses Verhältnis verringert wurde (Tabelle 6, Nr. 5). Die beste bei diesen Versuchen erzielte Ausbeute belief sich auf 57% (Tabelle 6, Nr. 2). Die Verwendung des Silylenolethers **21a** an Stelle von **21d** lieferte vergleichbare Resultate (Tabelle 6, Nr. 6 und 7).

Wenn **9c/10c** dagegen bei 0 °C in einem Gemisch aus Tetrahydrofuran und Dichlormethan mit zwei Äquivalenten SnCl₄ und fünf Äquivalenten **21a** umgesetzt wurde (Tabelle 6, Nr. 8), verlief die Reaktion trotz des großen Überschusses Silylenolether ohne nennenswerte Diastereoselektivität.

Bei einem weiteren Versuch, der von Beginn an bei 0 °C in Dichlormethan mit einem knappen Überschuss (1.02 Äquivalente) SnCl₄ und 1.5 Äquivalenten **21a** durchgeführt wurde (Tabelle 6, Nr. 9), zeigte die Reaktion zwar wiederum nur eine sehr geringe Diastereoselektivität, mit 79% konnte aber eine deutlich bessere Ausbeute als bei den oben beschriebenen Versuchen erreicht werden. Deshalb wurden diese Bedingungen für die Herstellung der Phenacylderivate **22a-c** und **23a-c** eingesetzt (Tabelle 6, Nr. 10-12). Die dabei erreichten Ausbeuten waren jedoch wieder deutlich schlechter. Dies lässt sich zum Teil mit Problemen bei der Diastereomerentrennung erklären, denn bei größeren Ansatzmengen musste dazu das Isomerengemisch mehrfacher Flash-Chromatographie unterzogen werden, da präparative HPLC wegen des sehr hohen zeitlichen Aufwands nur bei kleinen Mengen eingesetzt werden konnte. Die Isomerenreinheit wurde mittels analytischer HPLC auf Umkehrphase belegt. Die Konfiguration der Diastereomere **22a-d** und **23a-d** wurde an Hand einer Röntgenstruktur von **22a** und dem Vergleich der spektroskopischen und chromatographischen Analysedaten aufgeklärt. Diese Untersuchungen sind in Kapitel 3.1.10 beschrieben.

Tabelle 6: Alkylierungen mit Silylenolethern und SnCl₄

Nr.	L.S. (Äq.)	Nu (Äq.)	Solvens	Temperatur	d.s. (22 : 23)		Ausbeute [%]
					HPLC	¹ H NMR	
1	SnCl ₄ ¹⁾ (0.5)	21d (5.0)	CH ₂ Cl ₂ ³⁾	-78 °C → -30 °C		35:65 (130°C)	n.b. ⁵⁾
2	SnCl ₄ ¹⁾ (0.95)	21d (3.0)	CH ₂ Cl ₂ ³⁾	-78 °C → 0 °C		36:64 (130°C)	57
3	SnCl ₄ ¹⁾ (1.5)	21d (5.0)	CH ₂ Cl ₂ ³⁾	-78 °C → -30 °C	38:62	36:64 (130°C)	n.b. ⁵⁾
4	SnCl ₄ ¹⁾ (2.0)	21d (5.0)	CH ₂ Cl ₂ ³⁾	-78 °C → -30 °C		37:63 (130°C)	n.b. ⁵⁾
5	SnCl ₄ ¹⁾ (3.0)	21d (5.0)	CH ₂ Cl ₂ ³⁾	-78 °C → -30 °C	48:52	49:51 (130°C)	n.b. ⁵⁾
6	SnCl ₄ ¹⁾ (0.95)	21a (5.0)	CH ₂ Cl ₂ ³⁾	-78 °C → 0 °C	36:64		33
7	SnCl ₄ ¹⁾ (1.5)	21a (3.0)	CH ₂ Cl ₂ ³⁾	-78 °C → -30 °C	42:58	43:57 (130°C)	65
8	SnCl ₄ ²⁾ (2.0)	21a (5.0)	THF/CH ₂ Cl ₂ ³⁾	0 °C	49:51	-	40
9	SnCl ₄ ²⁾ (1.02)	21a (1.5)	CH ₂ Cl ₂ ⁴⁾	0 °C	46:54		79
10	SnCl ₄ ²⁾ (1.05)	21a (1.5)	CH ₂ Cl ₂ ⁴⁾	0 °C	47:53	40:60 (RT) 47:53 (130°C)	45
11	SnCl ₄ ²⁾ (1.05)	21b (1.5)	CH ₂ Cl ₂ ⁴⁾	0 °C	46:54	49:51 (130°C)	56
12	SnCl ₄ ²⁾ (1.05)	21c (1.5)	CH ₂ Cl ₂ ⁴⁾	0 °C	50:50		55

¹⁾ L.S. wurde zum Gemisch aus **9c/10c** und Silylenolether gegeben

²⁾ L.S. wurde zur Lösung von **9c/10c** gegeben, dann wurde der Silylenolether zugesetzt

³⁾ 0.1 M; ⁴⁾ 0.25 M; ⁵⁾ n.b. = nicht bestimmt

Durch den Einsatz verschiedener Lewis-Säuren sollte dann zum einen versucht werden, Diastereoselektivität und Ausbeute zu verbessern und zum anderen nach Möglichkeiten gesucht werden, beide Diastereomere jeweils gezielt zu synthetisieren (Tabelle 7).

HgI₂ wurde schon mehrfach als Katalysator bei aldolartigen Reaktionen von Silylketenacetalen eingesetzt und führte dabei zu teils sehr guten Stereoselektivitäten.^{[36][37]}

Daher war es naheliegend, diesen Katalysator auch hier versuchsweise einzusetzen. Folglich wurden die Diastereomere **9c/10c** bei Raumtemperatur in einem Gemisch aus CH₂Cl₂ und

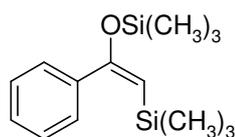
Toluol mit 1.5 Äquivalenten des Silylenolethers **21a** und katalytischen Mengen HgI_2 versetzt (Tabelle 7, Nr. 1). Nach einer Reaktionszeit von sieben Stunden konnte dann die Bildung von **22a** und **23a** im Dünnschichtchromatogramm nachgewiesen werden. Das nach der Aufarbeitung aus dem ^1H NMR-Spektrum des Rohansatzes bestimmte Diastereomerenverhältnis war mit 16:84 deutlich besser als bei den oben beschriebenen Versuchen, bei denen SnCl_4 als Katalysator verwendet wurde. In einem weiteren Versuch wurde untersucht, ob durch Verringern der Reaktionstemperatur die Diastereoselektivität gesteigert werden kann. Bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ fand jedoch keine Umsetzung zu den gewünschten Phenacylderivaten mehr statt (Tabelle 7, Nr. 2).

Mit dem Silylenolether **21b** erfolgte bei einer Reaktionstemperatur von $0\text{ }^\circ\text{C}$ zwar eine Alkylierung (Tabelle 7, Nr. 3), das Diastereomerenverhältnis lag mit 15:85 aber im gleichen Bereich wie die mit **21a** erzielte.

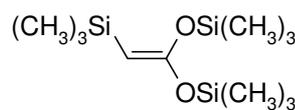
Auch ergab sich keine signifikante Änderung des Diastereomerenverhältnisses, wenn auf den Toluolzusatz verzichtet und **9c/10c** bei Raumtemperatur in reinem Dichlormethan in Gegenwart von HgI_2 mit dem Silylenolether **21b** umgesetzt wurde (Tabelle 7, Nr. 4). Bei Verwendung des Silylenolethers **21c** wurden in einem weiteren Versuch unter sonst gleichen Bedingungen praktisch identische Ergebnisse erzielt (Tabelle 7, Nr. 5).

In zwei weiteren Reaktionsansätzen kamen mit dem Bis(trimethylsilyl)enolether **21e** ^{[38][39]} und dem Tris(trimethylsilyl)ketenacetal **21f** ^[36] zwei sterisch anspruchsvollere Nucleophile bei dieser Reaktion zum Einsatz.

Schema 41



21e



21f

Bei Verwendung von **21e** konnte mit 15:85 keine Verbesserung der Diastereoselektivität erreicht werden (Tabelle 7, Nr. 6). Dagegen ergab **21f** (Tabelle 7, Nr. 7) diesbezüglich mit 27:73 sogar deutlich schlechtere Werte als die Silylenolether **21a-c**.

Die mit HgI₂ erzielten Ausbeuten lagen mit 53-55% (Tabelle 7, Nr. 4 und 5) im gleichen Bereich wie die bei Verwendung von SnCl₄ erreichten (vgl. Tabelle 6).

Als weitere Lewis-Säure wurde bei der Umsetzung von **9c/10c** mit den Silylenolethern **21a-c** Sn(OTf)₂ eingesetzt, dessen Eignung als Katalysator in diastereo- und enantioselektiven Aldolreaktionen von *Mukaiyama* und *Kobayashi et. al.* beschrieben wurde.^[40] Wenn die Umsetzung von **9c/10c** mit dem Silylenolether **21a** bei Raumtemperatur in einer Mischung aus Dichlormethan und Toluol in Gegenwart katalytischer Mengen Sn(OTf)₂ (0.1 Äquivalente) durchgeführt wurde (Tabelle 7, Nr. 8), konnte nach einer Reaktionszeit von fünf Stunden die Bildung der gewünschten Phenacylderivate nachgewiesen werden. Die dabei erhaltene Diastereoselektivität von 17:83 lag im selben Bereich wie die mit HgI₂ erzielte. Bei Verwendung von stöchiometrischen Mengen Sn(OTf)₂ (Tabelle 7, Nr. 9) verbesserte sich die Diastereoselektivität nicht. Der Verzicht auf den Toluolzusatz im Lösungsmittel führte dagegen zu geringfügig schlechteren Diastereoselektivitäten (Tabelle 7, Nr. 10). Eine Verringerung der Reaktionstemperatur führte in keinem der verwendeten Lösungsmittel zu einem Anstieg der Diastereoselektivität (Tabelle 7, Nr. 11-13).

Wurde die Reaktion in Dichlormethan mit den Silylenolethern **21b** bzw. **21c** und katalytischen Mengen Sn(OTf)₂ durchgeführt (Tabelle 7, Nr. 14 und 15), so lagen die erreichten Diastereoselektivitäten im gleichen Bereich wie bei der Verwendung von **21a**.

Die mit Sn(OTf)₂ erzielten Ausbeuten waren mit 32-47% deutlich niedriger als die beim Einsatz von SnCl₄ oder HgI₂ erreichten (Tabelle 7, Nr. 10, 14 und 15).

Silbertriflat besitzt zwar nur geringe Lewis-Acidität, zeichnet sich aber durch eine hohe Affinität zu Halogeniden aus^[41], und kann daher zur Überführung von Halogenverbindungen in reaktivere Triflatderivate benutzt werden.^[42] Dies ließ erwarten, dass sich damit auch die

diastereomeren α -Bromimide **9c/10c** in die entsprechenden Triflate umwandeln und diese sich dann womöglich weiter zu den gewünschten Phenacylderivaten umsetzen lassen.

Wurde das Diastereomergemisch **9c/10c** in CH_2Cl_2 bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ mit 1.3 Äquivalenten AgOTf (0.51 M in THF) versetzt (Tabelle 7, Nr. 16), bildete sich unmittelbar ein gelblicher Niederschlag und das Reaktionsgemisch trübte sich. Diese Trübung blieb auch auf Zusatz von zwei Äquivalenten des Silylenolethers **21a** und langsamen Erwärmen des Gemisches auf $0\text{ }^\circ\text{C}$, bestehen. Nach einer Reaktionszeit von 16 Stunden waren die gewünschten Phenacylderivate im Dünnschichtchromatogramm nachweisbar. Das Diastereomerenverhältnis betrug dabei 32:68.

Als weitere Lewis-Säuren wurden $\text{Al}(\text{OTf})_3$, BCl_3 , $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, HfCl_4 , $\text{Sc}(\text{OTf})_3$, TiCl_4 , TMSOTf und ZrCl_4 verwendet. Ihr Einsatz blieb jedoch erfolglos. In keinem Fall war Bildung der gewünschten Phenacylderivate nachweisbar. (Tabelle 7, Nr. 17-27).

Tabelle 7: Alkylierungen mit Silylenolethern und verschiedenen Lewis-Säuren

Nr	L.S. (Äq.)	Nu (Äq.)	LM	Temp.	d.s. (22:23)		Ausb. [%]
					HPLC	$^1\text{H NMR}$	
1	HgI_2 (0.1) ¹⁾	21a (1.5)	$\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Tol.}$ 3/2 ³⁾	RT	-	16:84 (RT) 15:85 (130 °C)	n.b. ⁸⁾
2	HgI_2 (0.1) ¹⁾	21a (1.5)	$\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Tol.}$ 3/2 ³⁾	$-78\text{ }^\circ\text{C}$	-	-	-
3	HgI_2 (0.1) ¹⁾	21b (1.5)	$\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Tol.}$ 3/2 ³⁾	$0\text{ }^\circ\text{C}$	-	15:85 (RT) 16:84 (130 °C)	n.b. ⁸⁾
4	HgI_2 (0.1) ¹⁾	21b (1.5)	CH_2Cl_2 ³⁾	RT	20:80	14:86 (RT) 18:82 (130 °C)	53
5	HgI_2 (0.1) ¹⁾	21c (1.5)	CH_2Cl_2 ³⁾	RT	21:79	14:86 (RT) 17:83 (130 °C)	55
6	HgI_2 (0.1) ¹⁾	21e (1.8)	$\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Tol.}$ 3/2 ³⁾	RT	-	13:87 (RT) 15:85 (130 °C)	n.b. ⁸⁾
7	HgI_2 (0.1) ¹⁾	21f (1.7)	$\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Tol.}$ 3/2 ³⁾	RT	-	27:73 (100 °C)	n.b. ⁸⁾
8	$\text{Sn}(\text{OTf})_2$ (0.1) ¹⁾	21a (1.5)	$\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Tol.}$ 3/2 ³⁾	RT	20:80	17:83	n.b. ⁸⁾
9	$\text{Sn}(\text{OTf})_2$ (1.1) ¹⁾	21a (1.6)	$\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Tol.}$ 3/2 ³⁾	RT	-	16:84 (RT) 20:80 (130 °C)	n.b. ⁸⁾

Tabelle 7: (Forts.)

Nr	L.S. (Äq.)	Nu (Äq.)	LM	Temp.	d.s. (22:23)		Ausb. [%]
					HPLC	¹ H NMR	
10	Sn(OTf) ₂ (0.1) ¹⁾	21a (1.5)	CH ₂ Cl ₂ ³⁾	RT	-	23:77	32
11	Sn(OTf) ₂ (0.1) ¹⁾	21a (1.5)	CH ₂ Cl ₂ /Tol. 3/2 ³⁾	-78 °C→-30 °C →-15 °C	-	16:84 (RT) 14:86 (130 °C)	n.b. ⁸⁾
12	Sn(OTf) ₂ (0.1) ¹⁾	21a (1.6)	CH ₂ Cl ₂ /Tol. 3/2 ³⁾	0 °C	-	19:81 (RT) 17:83 (130 °C)	n.b. ⁸⁾
13	Sn(OTf) ₂ (0.1) ²⁾	21a (1.5)	CH ₂ Cl ₂ ³⁾	-78 °C→-40 °C →-15 °C	-	18:82 (RT)	n.b. ⁸⁾
14	Sn(OTf) ₂ (0.1) ¹⁾	21b (1.5)	CH ₂ Cl ₂ ³⁾	RT	25:75	20:80 (RT) 30:70 (130 °C)	39
15	Sn(OTf) ₂ (0.1) ¹⁾	21c (1.5)	CH ₂ Cl ₂ ³⁾	RT	23:77	18:82 (RT) 24:76 (130 °C)	47
16	AgOTf (1.3) ²⁾	21a (2.0)	CH ₂ Cl ₂ /THF 9/1 ³⁾	-78 °C→0 °C	-	32:68 (RT) 32:68 (130 °C)	n.b. ⁸⁾
17	Al(OTf) ₃ (0.1) ¹⁾	21a (1.7)	CH ₂ Cl ₂ ³⁾	RT	-	-	-
18	Al(OTf) ₃ (1.1) ¹⁾	21a (1.5)	CH ₂ Cl ₂ ³⁾	RT	-	-	-
19	BF ₃ ·Et ₂ O (2.0) ²⁾	21a (5.1)	CH ₂ Cl ₂ ⁴⁾	0 °C	-	-	-
20	HfCl ₄ (0.1) ¹⁾	21a (2.0)	CH ₂ Cl ₂ /Tol. 3/2 ⁵⁾	RT	-	-	-
21	Sc(OTf) ₃ (0.1) ¹⁾	21a (1.5)	CH ₂ Cl ₂ ³⁾	RT	-	-	-
22	Sc(OTf) ₃ (1.1) ¹⁾	21a (1.7)	CH ₂ Cl ₂ ³⁾	RT	-	-	-
23	TMSOTf (1.05) ²⁾	21a (1.5)	CH ₂ Cl ₂ ⁶⁾	-78 °C→0 °C	-	-	-
24	ZrCl ₄ (0.1) ¹⁾	21a (2.0)	CH ₂ Cl ₂ /Tol. 3/2 ³⁾	RT	-	-	-
25	BCl ₃ (3.0) ²⁾	21d (5.0)	CH ₂ Cl ₂ ³⁾	-78 °C	-	-	-
26	TiCl ₄ (1.3) ²⁾	21d (3.8)	CH ₂ Cl ₂ ⁷⁾	-78 °C→RT	-	-	-
27	TiCl ₄ (2.5) ²⁾	21d (5.0)	CH ₂ Cl ₂ ⁷⁾	-78 °C→RT	-	-	-

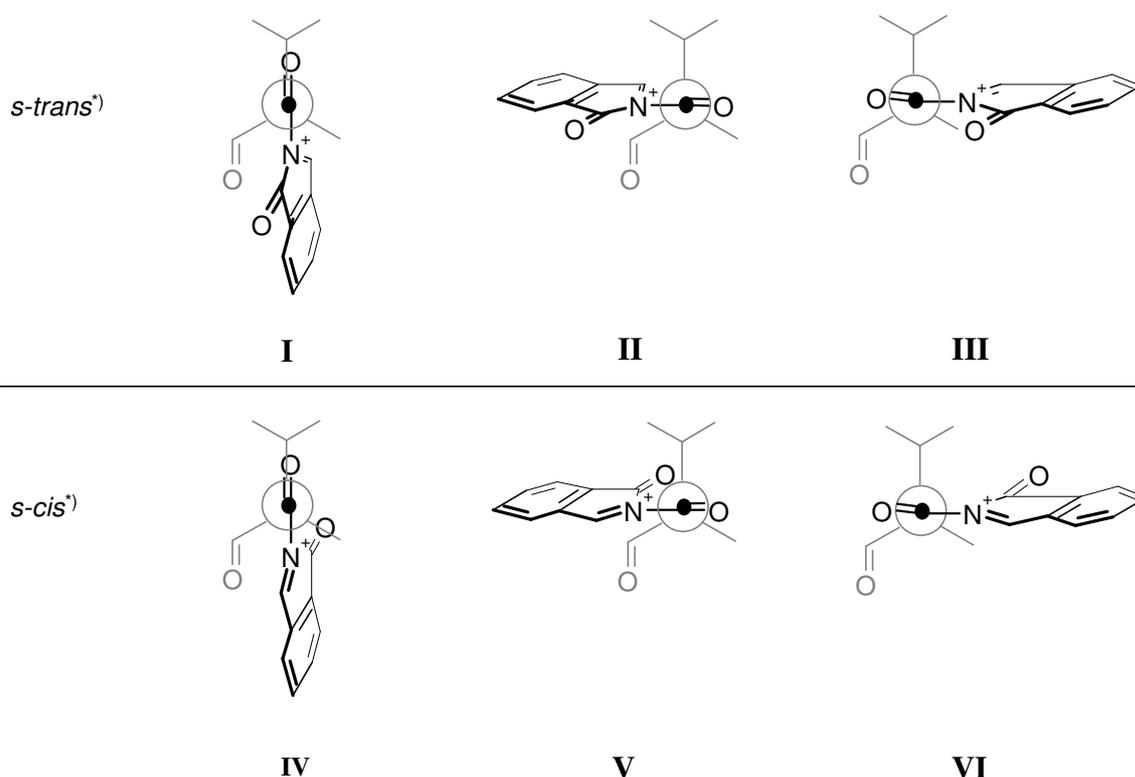
¹⁾ L.S. wurde zum Gemisch aus **9c/10c** und Silylenolether gegeben²⁾ L.S. wurde zur Lösung von **9c/10c** gegeben, dann wurde der Silylenolether zugesetzt³⁾ 0.05 M; ⁴⁾ 0.1 M; ⁵⁾ 0.04 M; ⁶⁾ 0.2 M; ⁷⁾ 0.08 M; ⁸⁾ n.b. = nicht bestimmt

Es fällt auf, dass stets die (3*S*)-konfigurierten Derivate **23a-c** bevorzugt gebildet wurden. Eine Änderung der Induktionsrichtung war bei keiner der verwendeten Lewis-Säuren zu beobachten.

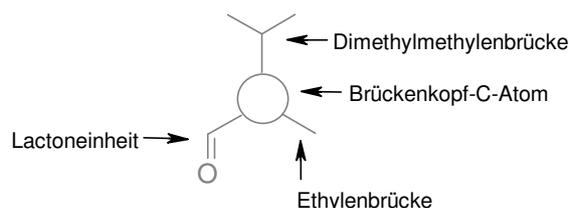
Bei der Entwicklung eines Stereomodells zur Erklärung dieser Vorzugsrichtung muss berücksichtigt werden, dass Silylenolether im Gegensatz zu Metallorganyleen nicht durch das chirale Auxiliar vorkoordiniert werden können. Die Stereoselektion muss hier deshalb auf eine unterschiedliche sterische Abschirmung der diastereotopen Seiten der prochiralen Einheit zurückgehen.

Für die Entwicklung eines Induktionsmodells wurde zunächst untersucht, welche der möglichen Konformationen **I-VI** des N,N-Bisacyliminiumions **6** (vgl. Abb. 3-1) energetisch am günstigsten und damit bevorzugt sind. Anschließend galt es, für diese die auf die prochirale Iminiumeinheit wirkenden stereodifferenzierenden Effekte der chiralen Hilfsgruppe abzuschätzen.

Abb. 3-1: Mögliche Konformationen des N,N-Bisacyliminiumions **6**



^{*)} Die Bezeichnungen *s-cis* und *s-trans* beschreiben in diesem Abschnitt stets die Orientierung der Iminiumeinheit zur exocyclischen Carbonylgruppe

Abb. 3-1a: Darstellung des chiralen Auxiliars in Abb. 3-1

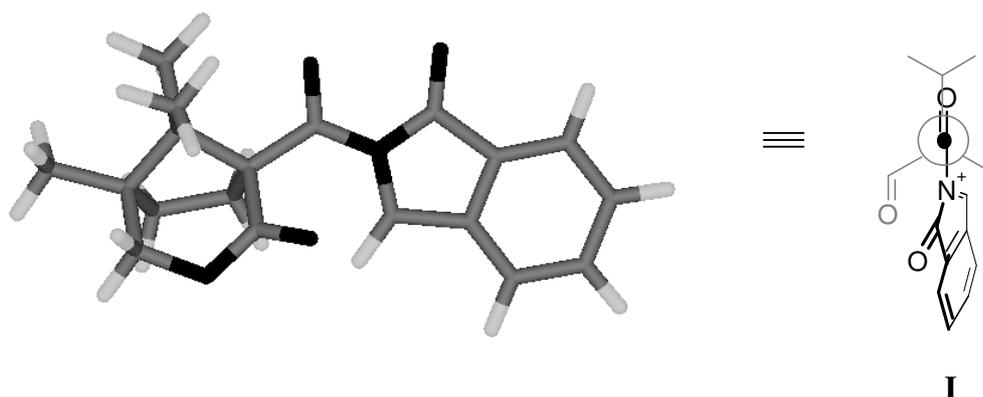
Nach Kraftfeldberechnungen^[43] ist **I** die energetisch günstigste Konformation des N,N-Bisacyliminiumions **6**, gefolgt von Konformation **II** als nächstgünstigster, die um 2 kcal/mol energiereicher als **I** ist. In diesen beiden Konformeren befindet sich die Iminiumeinheit in einer *s-trans*-Orientierung^{*)} zur exocyclischen Carbonylgruppe. Wie die Ergebnisse der von *Kammler* für sein N-Acylpiperidiniumsystem durchgeführten Berechnungen^[24] und die von *Praschak* angefertigte Röntgenstruktur eines N-Acylisochinoliniumions^[6] zeigen, ist diese Anordnung der N-Acyliminiumeinheit auch bei verwandten Systemen bevorzugt. Die Konformere **I** und **II** entsprechen in ihrer Anordnung auch den beiden günstigsten Konformationen, die *Kammler* für sein N-Acylpiperidiniumsystem - mit dem selben chiralen Auxiliar wie **6** - ermittelt hat.^[25] *Kammler* und andere^{[2][12][18]} nahmen an, dass diese *s-trans*-Konformation^{*)} der O=C-N⁺=C-Einheit auch in der Reaktivkonformation vorliegen muss, um für ein an die Lactonfunktion des Auxiliars vorkoordiniertes Nucleophil eine günstigere räumliche Anordnung für die Übertragung eines Restes auf die Iminiumeinheit zu schaffen. Bei Verwendung von Silylenolethern als Nucleophilen ist dies allerdings nicht stichhaltig, da dabei keine derartige Vorkoordination erfolgen kann. Die *s-trans*-Konformation^{*)} könnte beim N,N-Bisacyliminiumion **6** aber dadurch begünstigt sein, dass dort im Gegensatz zur *s-cis*-Konformation^{*)} eine Chelatisierung der beiden Carbonylgruppen der Imidfunktion - beispielsweise durch Lewis-Säuren - möglich wäre. Beispiele für derartige Chelate sind bekannt.^[44] Zudem sind bei allen *s-cis*-Konformationen^{*)} stärkere sterische Wechselwirkungen zwischen dem Isoindolinium-

^{*)} Die Bezeichnungen *s-cis* und *s-trans* beschreiben in diesem Abschnitt stets die Orientierung der Iminiumeinheit zur exocyclischen Carbonylgruppe

ring und dem Auxiliar als in den *s-trans*-Konformeren zu erwarten, da hier die Carbonylgruppe des Isoindoliniumrings stets nach hinten, also zum Auxiliar hin, gerichtet ist (vgl. Abb. 3-1).

In **I**, der nach den Kraftfeldberechnungen^[43] günstigsten Konformation, ist der planare Isoindoliniumring "endo-artig" zwischen der Lactonfunktion und der Ethylenbrücke des Auxiliars ausgerichtet, so dass zwischen dem Auxiliar und dem Isoindoliniumring kaum sterische Hinderung auftreten sollte. (vgl. Abb. 3-2).

Abb. 3-2: Vorzugskonformation des N,N-Bisacyliminiumions **6** (nach Lit. ^[43])



Weiter ist in **I** eine Wechselwirkung zwischen den freien Elektronenpaaren des Carbonylsauerstoffs der Lactonfunktion und dem elektrophilen Iminiumkohlenstoff vorstellbar, was diese Konformation zusätzlich stabilisieren würde.

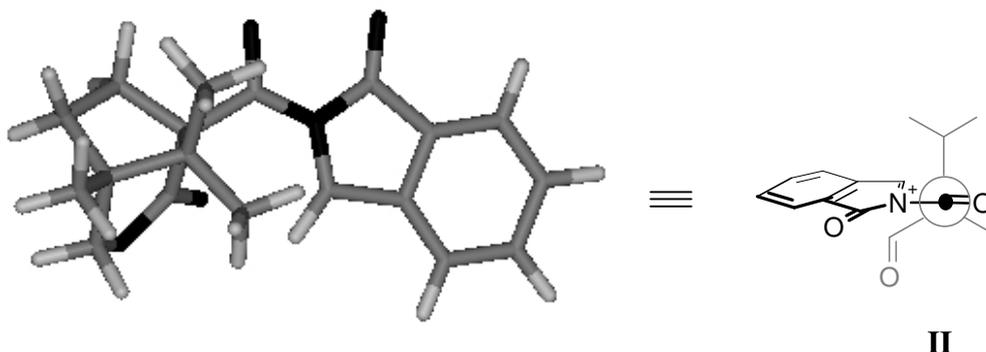
Die Anordnung der Lactonfunktion bewirkt in **I** eine deutliche Abschirmung der *re*-Seite der Iminiumeinheit, während die *si*-Seite fast ungehindert zugänglich ist. Daher sollte ein nucleophiler Angriff eher von der *si*-Seite her erfolgen, was bei der Reaktion der Silylenolether **21a-c** mit dem Amidoalkylierungsreagenz **9c/10c** bevorzugt zur Bildung der

^{*)} Die Bezeichnungen *s-cis* und *s-trans* beschreiben in diesem Abschnitt stets die Orientierung der Iminiumeinheit zur exocyclischen Carbonylgruppe

(3*S*)-konfigurierten Phenacylderivate **23a-c** führen würde. Dies steht im Einklang zu den experimentellen Befunden.

Im Konformer **II** (vgl. Abb. 3-3) besetzt die "CO-Isoindolinium-Einheit" die Lücke zwischen den beiden geminalen Methylgruppen und der Lactoneinheit der Hilfsgruppe

Abb. 3-3: Zweitgünstigste Konformation des N,N-Bisacyliminiumion **6**



Ein Grund für die etwas geringere Stabilität von **II** könnte sein, dass hier infolge der räumlichen Nähe des Isoindoliniumrings zu einer der geminalen Methylgruppen stärkere sterische Wechselwirkungen zwischen dem Auxiliar und dem Isoindoliniumring als im Konformer **I** auftreten.

Die Lactonfunktion des Auxiliars schirmt in **II** die Iminiumeinheit vermutlich weniger stark ab als die eine der beiden geminalen Methylgruppen, sodass ein angreifendes Nucleophil sich auch hier bevorzugt von der *si*-Seite nähern sollte. In Bezug auf die Addition der Silylenolether **21a-c** würde dies auch hier die überwiegende Bildung der (3*S*)-konfigurierten Phenacylderivate **22a-c** bedeuten.

Neben **I** und **II** ist mit **III** (vgl. Abb. 3-1) noch eine weitere *s-trans*-Konformation^{*)} des N,N-Bisacyliminiumions **6** möglich. In dieser sind aber durch die Anordnung des Isoindoliniumrings zwischen einer der geminalen Methylgruppen und der Ethylenbrücke des

^{*)} Die Bezeichnungen *s-cis* und *s-trans* beschreiben in diesem Abschnitt stets die Orientierung der Iminiumeinheit zur exocyclischen Carbonylgruppe

Auxiliars deutlich stärkere sterische Wechselwirkungen zwischen dem Isoindoliniumring und dem Auxiliar zu erwarten, sodass diese Konformation als sehr unwahrscheinlich erachtet werden kann.

Über den Einfluss der verschiedenen Lewis-Säuren auf die Diastereoselektivität bei der Reaktion der Silylenolether **21a-c** mit dem Amidoalkylierungsreagenz (**9c/10c**) gibt es keine gesicherten Erkenntnisse. Möglich erscheint einerseits, dass nach erfolgter Erzeugung des N,N-Bisacyliminiumions **6** die Lewis-Säuren noch in der einen oder anderen Weise an **6** gebunden bleiben und so zur Abschirmung einer Molekülseite beitragen oder dass sich überschüssige Lewis-Säure an das Molekül anlagert und so seinerseits die Abschirmung verstärkt. Denkbar ist auch, dass es zur Reaktion zwischen der Lewis-Säure und den Silylenolethern kommt und so der sterische Anspruch der Nucleophile gesteigert wird. So wurde z.B. die Bildung von Zinnenolaten bei der Einwirkung von SnCl₄ auf Silylenolether beschrieben^[45], auch die Bildung von α -Mercurioenolaten ist nicht vollkommen auszuschließen.^{[45][46]} Von *Dicker* wurde auch die Koordination von HgI₂ an ein Silylketenacetal bei der Reaktion mit Benzaldehyd postuliert^[37], da wegen der relativ geringen Lewis-Acidität von HgI₂ eine Aktivierung des Aldehyds als alternativer Mechanismus unwahrscheinlich erschien.

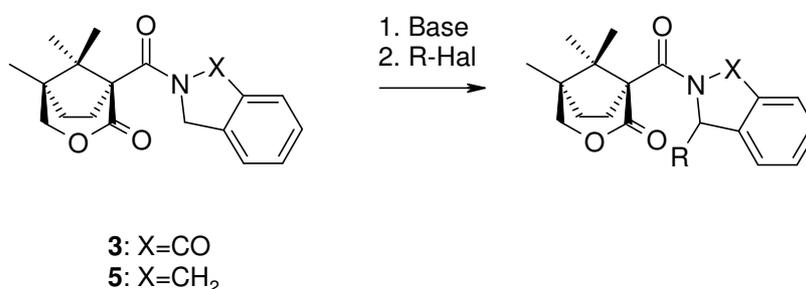
Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass auf Grund der durchgeführten Kraftfeldberechnung, des Vergleichs mit verwandten Systemen sowie der beschriebenen sterischen Effekte das *s-trans*-Konformer^{*)} **I** die bevorzugte Konformation und vermutlich zugleich die Reaktivkonformation des N,N-Bisacyliminiumion **6** darstellen sollte. Wegen der sterischen Gegebenheiten sollten bei dieser Konformation Additionen an die Iminiumeinheit vorwiegend von der *si*-Seite her erfolgen, was in Einklang mit den experimentellen Ergebnissen steht.

^{*)} Die Bezeichnungen *s-cis* und *s-trans* beschreiben in diesem Abschnitt stets die Orientierung der Iminiumeinheit zur exocyclischen Carbonylgruppe

3.1.4 Versuche zur Alkylierung der Ausgangsverbindungen über carbanionische Zwischenstufen

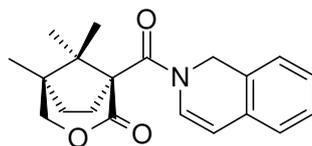
Als Alternative zu den Alkylierungen über N-Acyliminiumionen sollte auch versucht werden, das N-Acylisindolinon **3** und das N-Acylisindolin **5** über carbanionische Zwischenstufen in α -Position zum Stickstoff zu substituieren. Die Ausgangsverbindungen müssten dazu zunächst mit geeigneten Basen deprotoniert, und die gebildeten Anionen anschließend mit Alkylhalogeniden zur Reaktion gebracht werden.

Schema 42



Sowohl für N-Alkyl-^{[47][48][49][50]} und 2-Dimethylaminoisindolinone^[51] wie auch für Isoindolinderivate als Teil eines Formamidinderivates^[52] oder solche mit einem N-Oxazolinrest^[53] sind derartige Alkylierungen bekannt. Auch konnte *Ludwig* mit dem N-Acyldihydroisochinolin **24** entsprechende Reaktionen durchführen.^[18]

Schema 43



24

Für N-Acylisindolinone und N-Acylisindoline sind dagegen bisher keine Beispiele für derartige Alkylierungen beschrieben. Eigene Versuche in diese Richtung (Tabelle 8) lehnten sich deshalb an die von *Ludwig* und *Gawley*^[53] beschriebenen Vorgehensweisen an.

Tabelle 8: Versuche zur Alkylierung über carbanionische Zwischenstufen

Nr	Edukt	Base (Äq)	Elektrophil (Äq)
1 ¹⁾	3	<i>s</i> BuLi (1.05)	MeI (3.0)
2 ²⁾	3	<i>s</i> BuLi (1.05)	EtBr (3.0)
3 ¹⁾	3	<i>s</i> BuLi (1.1)	CD ₃ OD
4 ³⁾	3	<i>s</i> BuLi (1.1)	BnBr (1.1)
5 ³⁾	5	<i>n</i> BuLi (1.1)	BnBr (1.1)
6 ⁴⁾	5	<i>s</i> BuLi (1.2)	MeI (1.1)

¹⁾ -78 °C, 0.05 M; ²⁾ -78 °C → -50 °C, 0.05 M; ³⁾ -78 °C → -90 °C → -20 °C, 0.05 M;

⁴⁾ -78 °C, 0.1 M

In den ersten Versuchen (Tabelle 8, Nr. 1-3) wurde das N-Acylisindolinon **3** in THF bei -78 °C mit *sec*-Butyllithium versetzt. Dies war stets mit einer Rotfärbung des Reaktionsgemisches verbunden. Auf Zusatz von Methyljodid (Tabelle 8, Nr. 1) blieb diese Färbung während der gesamten Reaktionszeit von zwei Stunden bestehen. Auch mit Ethylbromid (Tabelle 8, Nr. 2) kam es erst zu einer leichten Entfärbung der Lösung, nachdem die Reaktionstemperatur auf -50 °C erhöht worden war. Dagegen entfärbte sich die Lösung fast vollständig, wenn in einem Deuterierungsexperiment das Reaktionsgemisch bei -78 °C mit Deuteromethanol versetzt wurde (Tabelle 8, Nr. 3). Bei keinem dieser Versuche ließ sich jedoch das gewünschte Alkylierungsprodukt bzw. das deuterierte Edukt erhalten. Die ¹H NMR-Spektren der Rohprodukte deuteten stets auf Zersetzung des Edukts hin.

In einem weiteren Experiment wurde mit einem Benzylhalogenid umgesetzt (Tabelle 8, Nr. 4). Dazu wurde das Edukt **3** in THF zunächst bei -78 °C mit *sec*-Butyllithium deprotoniert und die entstandene tiefrot gefärbte Mischung nach Abkühlen auf -90 °C mit Benzylbromid

versetzt. Die Reaktionstemperatur wurde anschließend allmählich auf -20 °C erhöht, wobei sich das Reaktionsgemisch entfärbte. Nach Aufarbeitung gelang es aber auch hier nicht, das gewünschte Produkt nachzuweisen. Das beschriebene Temperaturschema stammt von *Gawley*, der damit bei der Benzylierung eines N-Oxazolyloindolins Erfolg hatte.^[53] Es wurde auch beim folgenden Versuch zur Benzylierung des N-Acyloindolins **5** angewandt (Tabelle 8, Nr. 5). Abweichend zu den vorangegangenen Versuchen wurde hier zur Deprotonierung *n*-Butyllithium verwendet, aber auch damit trat unmittelbar Rotfärbung der Lösung auf. Im Gegensatz zu den zuvor beschriebenen Alkylierungsversuchen kam es hier direkt nach der Zugabe des Benzylbromids zur Entfärbung der Lösung. Nachdem der Ansatz auf -20 °C erwärmt und anschließend aufgearbeitet worden war, schien ein entsprechendes Signal im Massenspektrum des Rohproduktes auf die Bildung des gewünschten Produkts hinzuweisen, welches letztlich aber auch hier nicht isoliert werden konnte.

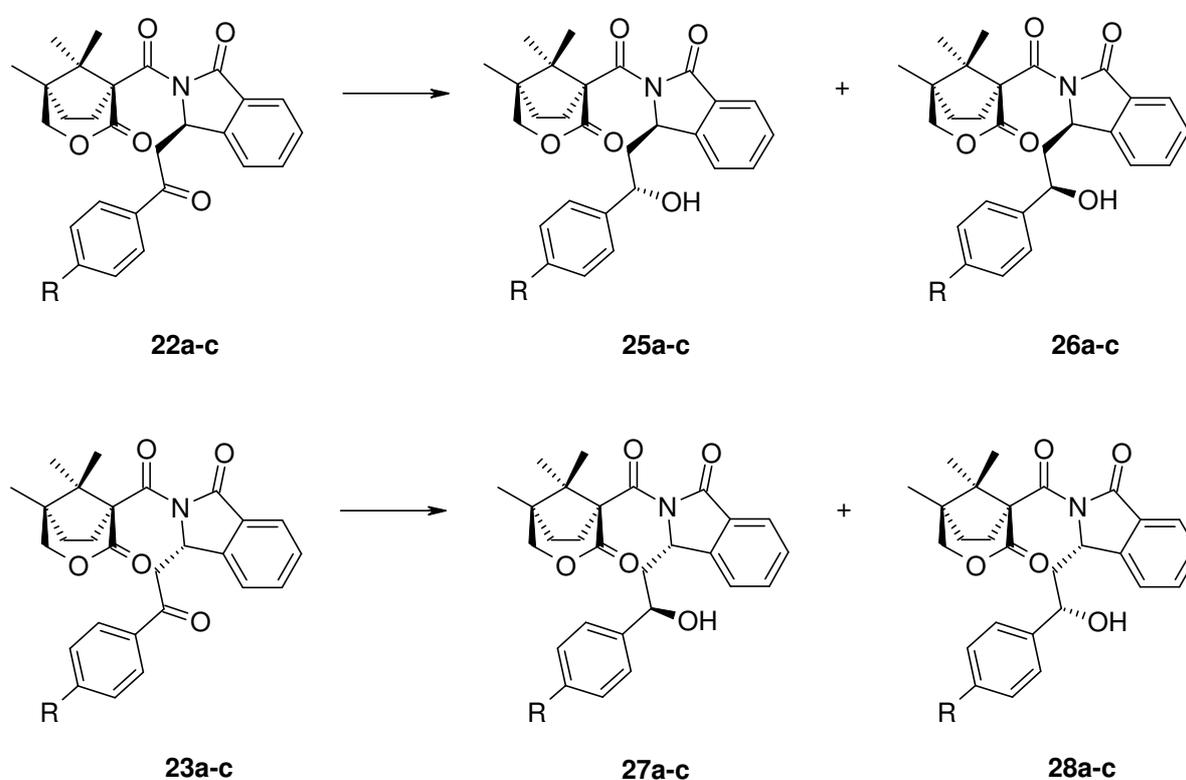
Bei der Umsetzung des N-Acyloindolins **5** mit *sec*-Butyllithium und Methyljodid (Tabelle 8, Nr. 6) konnte ebenfalls kein Abfangprodukt erhalten werden.

Mit dieser "anionischen Route" konnte also weder das N-Acyloindolinon **3** noch das N-Acyloindolin **5** erfolgreich alkyliert werden, sodass dieser Weg schließlich nicht mehr weiter verfolgt wurde.

3.1.5 Darstellung der Imidoalkohole 25a-c - 28a-c durch Reduktion der Ketofunktion der N-Acyl-3-phenacylisindolin-1-one

Für die Darstellung der zu synthetisierenden Zielmoleküle mit einer Alkoholfunktion in der Seitenkette musste im nächsten Schritt der Synthese die Carbonylfunktion der Phenacylverbindungen **22a-c** und **23a-c** zum entsprechenden sekundären Alkohol reduziert werden. Derartige Reduktionen sind von *Praschak*^[6] bereits an Isochinolinderivaten mit vergleichbaren Substituenten durchgeführt worden.

Schema 44



Wegen des neuen Asymmetriezentrums in der Seitenkette können sich bei der Reaktion jeweils zwei diastereomere Imidoalkohole bilden. Mit Blick auf die durchzuführende pharmakologische Untersuchung wurde angestrebt, von jedem Imidoketon **22a-c** bzw. **23a-c**

beide diastereomeren Imidoalkohole als Vorstufen zu den Zielverbindungen zu synthetisieren. Als Möglichkeiten hierzu boten sich die unselektive Synthese von Diastereomergemischen und deren anschließende Auftrennung in die isomerenreinen Verbindungen oder alternativ die stereoselektive Synthese der einzelnen Diastereomere an. Daher wurden zunächst mehrere Versuche mit verschiedenen Reduktionsmitteln durchgeführt, um zu ermitteln, welche davon zur bevorzugten Bildung eines Diastereomers führen und bei welchen die Reaktion eher unselektiv verläuft (Tabelle 9).

Tabelle 9: Reduktion der Phenacylderivate zu den entsprechenden Imidoalkoholen

Nr	Edukt	Reagenz (Äq.)	LM	Temp.	Dauer [h]	d.s. (25:26; 27:28)	Ausbeute [%]
1	22a ¹⁾	H ₂ , Pd/C, NEt ₃	THF	RT	200	59:41	61
2	23a ¹⁾	H ₂ , Pd/C, NEt ₃	THF	RT	200	73:27	45
3	23a ²⁾	NaBH ₄ (2.5)	EtOH	RT	5	93:7 ⁶⁾	-
4	23a ²⁾	NaBH ₄ (2.5)	EtOH	0 °C	16	78:22	57
5	23b ²⁾	KBH ₄ (5)	MeOH	0 °C→RT	3	82:18	65
6	23c ²⁾	KBH ₄ (5)	MeOH	0 °C→RT	3.5	82:18	62
7	22b ²⁾	<i>t</i> BuNH ₂ · BH ₃ (2)	THF	0 °C	16	81:19	97 (HPLC)
8	23a ³⁾	<i>t</i> BuNH ₂ · BH ₃ (2)	THF	0 °C	16	76:24	96 (HPLC)
9	23a ⁴⁾	DIBAL (2)	THF	-78 °C→-40 °C →0 °C	50	92:8	50 (HPLC)
10	22a ⁵⁾	LiAlH ₄ (6)	THF	0 °C→RT	3	-	-
11	22a ⁵⁾	LiAlH ₄ (5)	THF	-78 °C	3	-	-
12	22a ⁵⁾	Li[Al(<i>t</i> BuO) ₃ H] (5)	THF	-78 °C→RT	75	-	61
13	22a ⁵⁾	Li[Al(<i>t</i> BuO) ₃ H] (5)	THF	-78 °C→-50 °C →-20 °C→RT	55	92:8	47
14	22a ⁵⁾	Li[Al(<i>t</i> BuO) ₃ H] (5)	THF	0 °C	16	92:8	96

Tabelle 9 (Forts.)

Nr	Edukt	Reagenz (eq)	LM	Temp.	Dauer [h]	d.s. (25:26; 27:28)	Ausbeute [%]
15	22b ⁵⁾	Li[Al(<i>t</i> BuO) ₃ H] (5)	THF	0 °C	16	93:7	81
16	22c ⁵⁾	Li[Al(<i>t</i> BuO) ₃ H] (5)	THF	0 °C	16	93:7	87
17	23a ⁵⁾	Li[Al(<i>t</i> BuO) ₃ H] (5)	THF	0 °C	16	93:7	90
18	23b ⁵⁾	Li[Al(<i>t</i> BuO) ₃ H] (5)	THF	0 °C	16	97:3	90
19	23c ⁵⁾	Li[Al(<i>t</i> BuO) ₃ H] (5)	THF	0 °C	16	95:5	76

¹⁾ 0.03 M, 4Äq NEt₃; ²⁾ 0.05 M; ³⁾ 0.075 M; ⁴⁾ 0.04 M; ⁵⁾ 0.03 M; ⁶⁾ wahrscheinlich verfälscht durch Zersetzungsprodukte

Da bei katalytischen Hydrierungen Nitrogruppen reduziert und Chlorsubstituenten häufig gegen Wasserstoff ausgetauscht werden, wurden entsprechende Versuche nur mit den *para*-Methylderivaten **22a** und **23a** durchgeführt. Durch den Zusatz geeigneter Basen wurde versucht sicher zu stellen, dass hierbei eine Weiterreduktion der Alkoholfunktion zu einer Methylengruppe unterbleibt.

Analog zu den von *Praschak*^[6] durchgeführten Hydrierungen wurden somit **22a** (Tabelle 9, Nr. 1) und **23a** (Tabelle 9, Nr. 2) in THF in Gegenwart von Triethylamin bei Raumtemperatur und unter Normaldruck hydriert. Erst nach einer Reaktionsdauer von mehreren Tagen war die Reaktion unter Bildung der beiden Diastereomere des jeweiligen Imidoalkohols vollständig. Nicht ganz unerwartet war die Reaktion jedoch in beiden Fällen mit nur mäßiger Diastereoselektivität verlaufen und es wurden auch nur mittlere Ausbeuten erzielt. Eine Erklärung dafür könnte sein, dass der Basenzusatz auch hier zu der weiter unten beschriebenen Umlagerung der Imidoalkohole führte. Dies hätte eine Verschlechterung der Ausbeuten und daneben womöglich auch eine Verfälschung der Diastereomerenverhältnisse zur Folge gehabt.

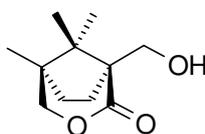
Eberle hat strukturell sehr ähnliche Phenacylisindolinone mit Natriumborhydrid in Ethanol zu den entsprechenden Alkoholen reduziert und dabei gute Ausbeuten und mittlere Diastereoselektivitäten von circa 75:25 erreicht.^[54] Daher wurde die Reduktion der Phenacylderivate **22a-c** und **23a-c** als nächstes nach dieser Methode versucht, da dies genügend große Mengen der beiden jeweils möglichen Diastereomere liefern sollte. Dazu wurde **23a** in Ethanol gelöst und bei Raumtemperatur mit 2.5 Äquivalenten Natriumborhydrid behandelt (Tabelle 9, Nr. 3). Nach einer Reaktionszeit von fünf Stunden, während der sich das Gemisch zunächst gelb und später rot verfärbte, konnte im Dünnschichtchromatogramm der vollständige Verbrauch des Edukts und die Bildung der diastereomeren Imidoalkohole **27a** und **28a** festgestellt werden. Die durch HPLC auf Umkehrphase bestimmte Diastereoselektivität war mit 93:7 überraschend gut, war aber wahrscheinlich durch Weiterreaktion zu im Chromatogramm ebenfalls erkennbaren Nebenprodukten verfälscht. Um die Bildung dieser Nebenprodukte zu unterdrücken wurde der Versuch bei 0 °C wiederholt (Tabelle 9, Nr. 4). Nach einer Reaktionszeit von 16 Stunden war kein Edukt mehr nachzuweisen und die Imidoalkohole **27a** und **28a** konnten in einer Ausbeute von 57% isoliert werden. Im HPLC-Chromatogramm des Rohansatzes waren nur noch geringe Mengen an Nebenprodukten zu sehen. Das Diastereomerenverhältnis lag mit 78:22 im gleichen Bereich wie die Werte, die *Praschak*^[6] und *Eberle*^[54] an ihren Systemen mit Natriumborhydrid erreicht hatten.

Wegen der geringen Ausbeute bei diesem Versuch erschien es aber nicht mehr möglich, mit Natriumborhydrid alle Imidoalkohole **25a-c** - **28a-c** in ausreichenden Mengen zu gewinnen. Deshalb wurde im Weiteren versucht, mit Kaliumborhydrid sowie mit dem *tert*-Butylamin-Boran-Komplex, die beide am Isochinolinsystem von *Praschak*^[6] ähnliche Diastereoselektivitäten wie Natriumborhydrid ergeben hatten, die Ausbeute zu verbessern.

Kaliumborhydrid erwies sich bei der Reduktion von **23b** (Tabelle 9, Nr. 5) bzw. **23c** (Tabelle 9, Nr.6) als geringfügig selektiver als Natriumborhydrid und ergab zudem keine nennenswert

besseren Ausbeuten. Daneben waren in beiden Versuchen Nebenprodukte gebildet worden, die sich nicht von den gewünschten Imidoalkoholen abtrennen ließen. Davon konnte nur der aus dem Auxiliar entstandene Alkohol **29** identifiziert werden. Eine Epimerisierung am C-3 des Isoindolinons konnte aber durch Vergleich mit den NMR-spektroskopischen und chromatographischen Analysedaten der bei späteren Versuchen isolierten reinen Isomere ausgeschlossen werden.

Schema 45



29

Wenn **22b** bzw. **23a** in THF bei 0 °C mit zwei Äquivalenten *tert*-Butylamin-Boran-Komplex versetzt wurden (Tabelle 9, Nr. 7 und 8), so wurde während einer Reaktionszeit von 16 Stunden das Edukt auch hier fast vollständig umgesetzt und die Diastereoselektivitäten für die gebildeten Alkohole **25b** und **26b** bzw. **27a** und **28a** lagen im gleichen Bereich wie bei den Reduktionen mit Natrium- oder Kaliumborhydrid. Da zudem im HPLC-Chromatogramm keine Nebenprodukte zu erkennen waren, erschien der *tert*-Butylamin-Boran-Komplex als Reduktionsmittel durchaus geeignet, um gegebenenfalls alle Diastereomere der Imidoalkohole darzustellen.

Zunächst sollte jedoch noch untersucht werden, ob sich die Reduktion der Phenacylderivate zu Imidoalkoholen nicht auch hochstereoselektiv gestalten lässt. Dazu wurden Reduktionsversuche mit Diisobutylaluminiumhydrid (DIBAL), Lithiumaluminiumhydrid und Lithium-tri-*tert*-butoxyaluminiumhydrid durchgeführt.

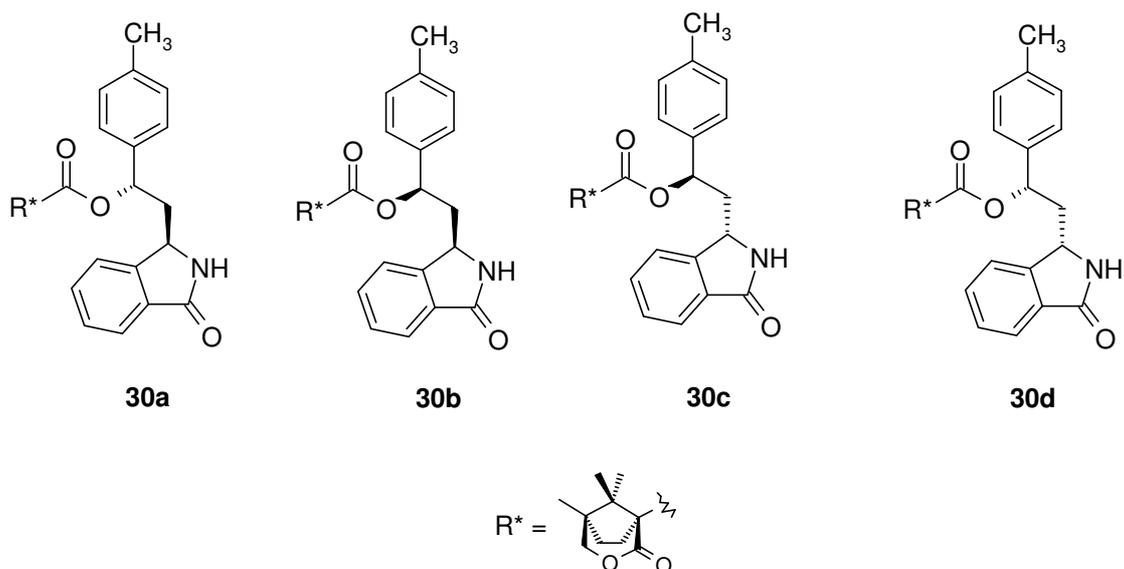
Beim Einsatz von Diisobutylaluminiumhydrid zur Reduktion von **23a** konnte, wenn die Reaktionstemperatur stufenweise von -78 °C bis auf 0 °C erhöht wurde (Tabelle 9, Nr. 9),

nach einer Reaktionszeit von insgesamt 50 Stunden laut HPLC-Chromatogramm nur der Umsatz von etwa der Hälfte des Edukts erreicht werden. Die Diastereoselektivität war mit 92:8 hier jedoch deutlich besser als bei den bisher beschriebenen Versuchen.

In einem weiteren Versuch wurde **22a** bei 0 °C mit sechs Äquivalenten Lithiumaluminiumhydrid versetzt und dann die Reaktionstemperatur langsam bis auf Raumtemperatur erhöht (Tabelle 9, Nr. 10). Nach einer Reaktionsdauer von drei Stunden war im Dünnschichtchromatogramm zwar kein Edukt mehr zu sehen, es konnten aber auch die gewünschten Imidoalkohole **25a** und **26a** nicht nachgewiesen werden, was für eine Zersetzung des Edukts **22a** sprach. Die Wiederholung des Versuchs bei einer Reaktionstemperatur von -78 °C (Tabelle 9, Nr. 11) führte zum gleichen Resultat.

Wenn an Stelle von Lithiumaluminiumhydrid das weniger reaktive Lithium-*tri-tert*-butoxyaluminiumhydrid zur Reduktion von **22a** eingesetzt und die Reaktionstemperatur langsam von -78 °C bis auf Raumtemperatur erhöht wurde, so konnten die gewünschten Imidoalkohole nach einer Reaktionszeit von 75 Stunden in einer Ausbeute von 61% isoliert werden (Tabelle 9, Nr. 12). In einem analogen Versuch, bei dem die Erhöhung der Reaktionstemperatur stufenweise vorgenommen wurde (Tabelle 9, Nr. 13) sank die Ausbeute auf nur mehr 47%. Das Diastereomerenverhältnis entsprach mit 92:8 dem bei der Reduktion mit Diisobutylaluminiumhydrid erhaltenen Wert. Wurde die Reaktion von Beginn an bei 0 °C durchgeführt so konnten bei allen Phenacylderivaten sehr gute Diastereoselektivitäten und Ausbeuten von bis zu 96% erhalten werden (Tabelle 9, Nr. 14-19). Beim Zerstören des überschüssigen Reduktionsmittels am Ende der Reaktion musste der pH-Wert durch Verwendung von verdünnter Salzsäure oder Kaliumdihydrogenphosphatlösung konsequent im sauren Bereich gehalten werden, da ansonsten eine Nebenreaktion eintrat. So war zu beobachten, dass die Imidoalkohole bei höheren pH-Werten teilweise zu den Estern **30a-d** umlagerten, was womöglich die unterschiedlichen Ausbeuten bei unter ähnlichen Bedingungen durchgeführten Versuchen zu erklären vermag.

Schema 46



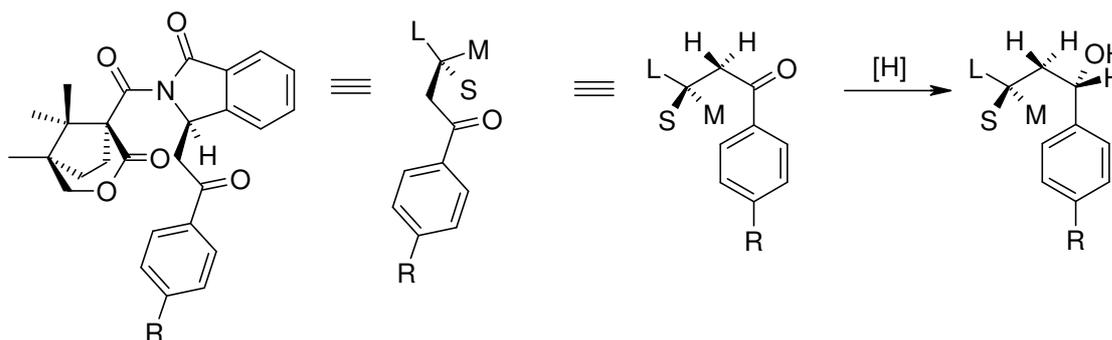
Bei allen Reduktionsversuchen waren stets die (2'S,3R)-Isomere **25a-c** und die (2'R,3S)-Isomere **27a-c** mit mittleren bis sehr guten Selektivitäten als Hauptisomere gebildet worden (zur Aufklärung der absoluten Konfiguration siehe Kapitel 3.1.10). Ausreichende Mengen der Isomere mit (2'R,3R)- oder (2'S,3S)-Konfiguration hätten dagegen höchstens beim Einsatz des vergleichsweise unselektiven *tert*-Butylamin-Boran-Komplex als Reduktionsmittel und nur unter hohem materiellen Aufwand gewonnen werden können. Daher wurden nur die (2'S,3R)-Isomere **25a-c** und die (2'R,3S)-Isomere **27a-c** durch Reduktion mit Lithium-tri-*tert*-butoxyaluminiumhydrid (Tabelle 9, Nr. 14-19) in größtmöglichen Mengen hergestellt. Die noch fehlenden Stereoisomere wurden dann in einem späteren Syntheseschritt durch Inversion des den Hydroxysubstituenten tragenden Asymmetriezentrums zugänglich gemacht (siehe Kapitel 3.1.7).

Zur Erklärung der bevorzugten Angriffsrichtung des Nucleophils konnten Modelle herangezogen werden, die *Cram* und *Leitereg* für nucleophile Additionen an Carbonylverbindungen, die ein Asymmetriezentrum am β -Kohlenstoff aufweisen, entwickelt haben.^[55]

Sie unterscheiden dabei zwischen einem offenkettigen, einem polaren und einem cyclischen Modell, von denen das Erstgenannte für die Reduktion der Phenacylderivate **22a-c** und **23a-c** am ehesten zutreffen dürfte.

Für das offenkettige Modell wird ein Übergangszustand beschrieben, in dem die Carbonylgruppe zwischen den beiden Wasserstoffatomen des α -Kohlenstoffatoms steht und das angreifende Nucleophil an den Carbonylsauerstoff koordiniert ist. Der nucleophile Angriff erfolgt dann von der Seite, auf der der kleinste Substituent des β -Kohlenstoffs steht. Überträgt man diese Vorstellung auf das vorliegende System unter der Annahme, dass der Stickstoff mit dem daran gebundenen Auxiliar den größten, der Benzolring des Isoindolinons den mittleren und der Wasserstoff den kleinsten Substituenten am β -Kohlenstoff darstellt, so würde sich bei den (3*R*)-Phenacylderivaten **22a-c** am neu gebildeten Asymmetriezentrum bevorzugt (*S*)-Konfiguration ergeben. (vgl. Abb. 3-4). Bei den (3*S*)-Phenacylderivaten **23a-c** würde die analoge Betrachtung dort zur (*R*)-Konfiguration führen. Beides steht im Einklang mit den experimentellen Ergebnissen (vgl. auch Kapitel 3.1.10).

Abb. 3-4: Modellvorstellung zur Reduktion der Phenacylderivate **22a-c** (nach Lit.^[55])



- 22a-c**
 a: R=CH₃
 b: R=NO₂
 c: R=Cl

3.1.6 Abspaltung des chiralen Auxiliars

Im nächsten Syntheseschritt musste das chirale Auxiliar abgespalten werden. An ähnlichen Systemen gelang dies sowohl durch hydrolytische^{[6][12][19]} wie auch durch reduktive^{[2][11][18][24]} Spaltung. Beide Alternativen wurden daher auch bei der Entwicklung einer Methode zur Überführung der Imidoalkohole **25a-c** und **27a-c** in die entsprechenden Amidoalkohole **31a-c** und **33a-c** ausprobiert. Dazu wurde zunächst mit den *para*-Methylphenylderivaten **25a - 28a** eine Reihe von Versuchen durchgeführt, bei denen neben den Hauptisomeren **25a** und **27a** auch die Nebenisomere **26a** und **28a** eingesetzt wurden (Tabelle 10, Schema 47).

Schema 47

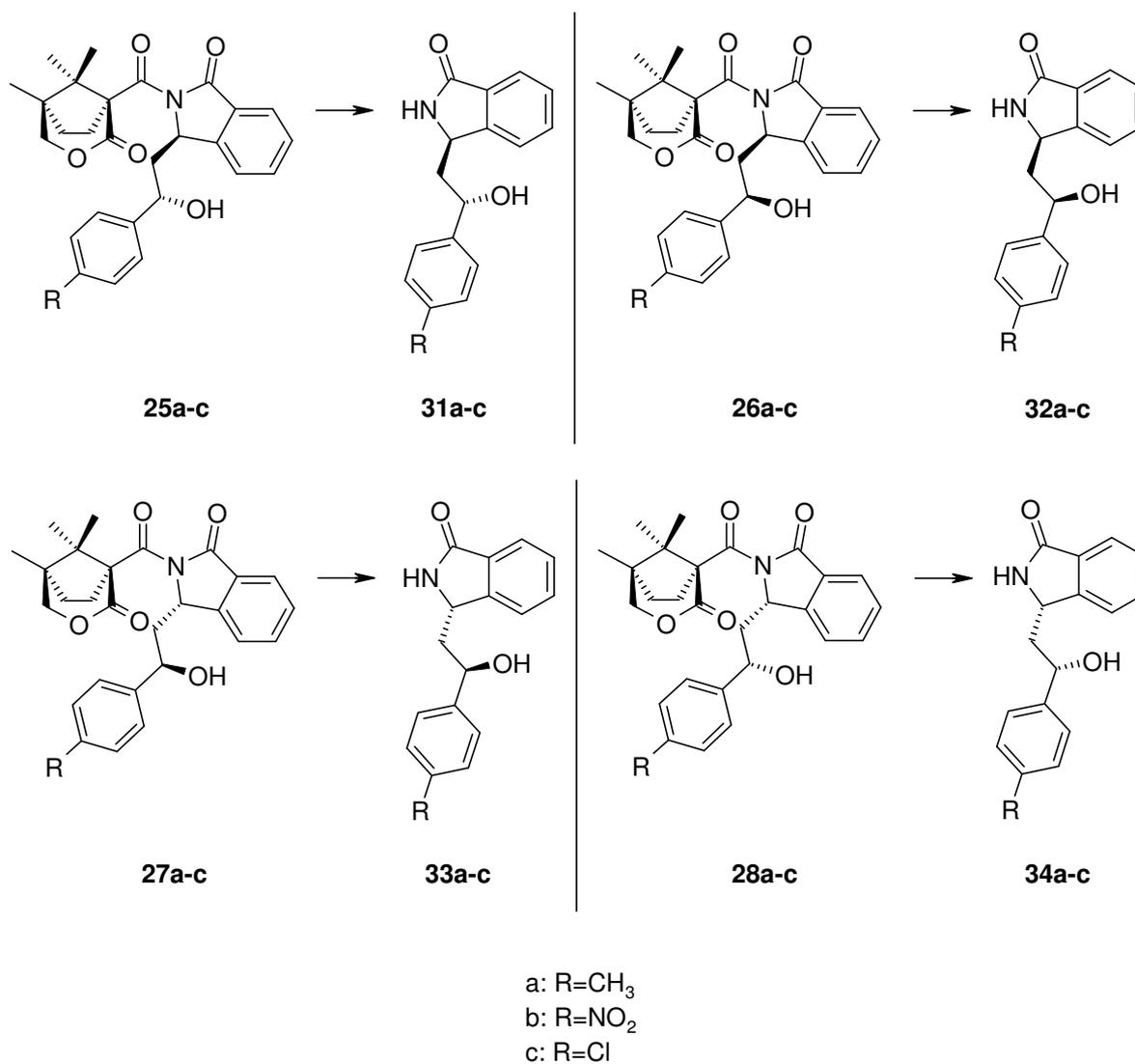


Tabelle 10: Abspaltung der chiralen Hilfsgruppe

Nr	Edukt	Reagenz	Solvens	Temp.	Produkte (Stoffmengenanteil [%])
1	25a ¹⁾	NaOH ⁸⁾	MeOH	RT	30a (50), 30d (50)
2	25a ²⁾	NaOH ⁹⁾	DME/ H ₂ O (1/1)	RT	30a (50), 30d (50)
3	25a ²⁾	NaOMe ¹⁰⁾	MeOH	RT	30a (50), 30d (50)
4	25a ³⁾	KOH ¹¹⁾	EtOH	RT	30a (50), 30d (50)
5	25a ²⁾	KOH ¹¹⁾	EtOH	reflux	31a (50), 34a (50) ¹⁷⁾
6	25a ⁴⁾	NH ₃ ¹¹⁾	H ₂ O/MeOH (1/1)	RT	30a (90), 30d (10)
7	25a ²⁾	NH ₃ (g)	Dioxan	RT	-
8	25a ⁵⁾	DBU ¹²⁾	THF	RT	-
9	25a ⁵⁾	CH ₃ -NH ₂ ¹²⁾	THF	RT	-
10	25a ²⁾	HCl ¹³⁾	MeOH	RT	-
11	25a ²⁾	MgBr ₂ · 6H ₂ O ¹⁴⁾	MeOH	RT	-
12	25a ⁶⁾	LiOOH ^{12) 15)}	THF/H ₂ O	RT	31a (~42), 34a (~18), 30a (~28), 30d (~12) ¹⁷⁾
13	26a ⁶⁾	LiOOH ^{12) 15)}	THF/H ₂ O	RT	32a (100)
14	25a ⁷⁾	Li[AlH ₂ (OMe) ₂] ^{14) 16)}	THF	0 °C	30a (100)
15	27a ⁷⁾	Li[AlH ₂ (OMe) ₂] ^{14) 16)}	THF	0 °C	30c (100)
16	28a ⁷⁾	Li[AlH ₂ (OMe) ₂] ^{14) 16)}	THF	0 °C	30d (100)
17	27a ⁷⁾	Li[AlH ₂ (OMe) ₂] ^{12) 16)}	THF	0 °C	33a (~80), 32a (~20) ¹⁷⁾
18	27a ⁷⁾	LiAlH ₄ ¹²⁾	THF	-20 °C	33a (~85), 32a (~15) ¹⁷⁾
19	25a ⁷⁾	LiBH ₄ ¹²⁾	THF	0 °C→RT	31a (>95), 34a (<5) ¹⁷⁾
20	26a ⁷⁾	LiBH ₄ ¹²⁾	THF	0 °C→RT	Zersetzung
21	27a ⁷⁾	LiBH ₄ ¹²⁾	THF	0 °C→RT	33a (>95), 32a (<5) ¹⁷⁾
22	28a ⁷⁾	LiBH ₄ ¹²⁾	THF	0 °C→RT	34a (>95), 30a (<5) ¹⁷⁾

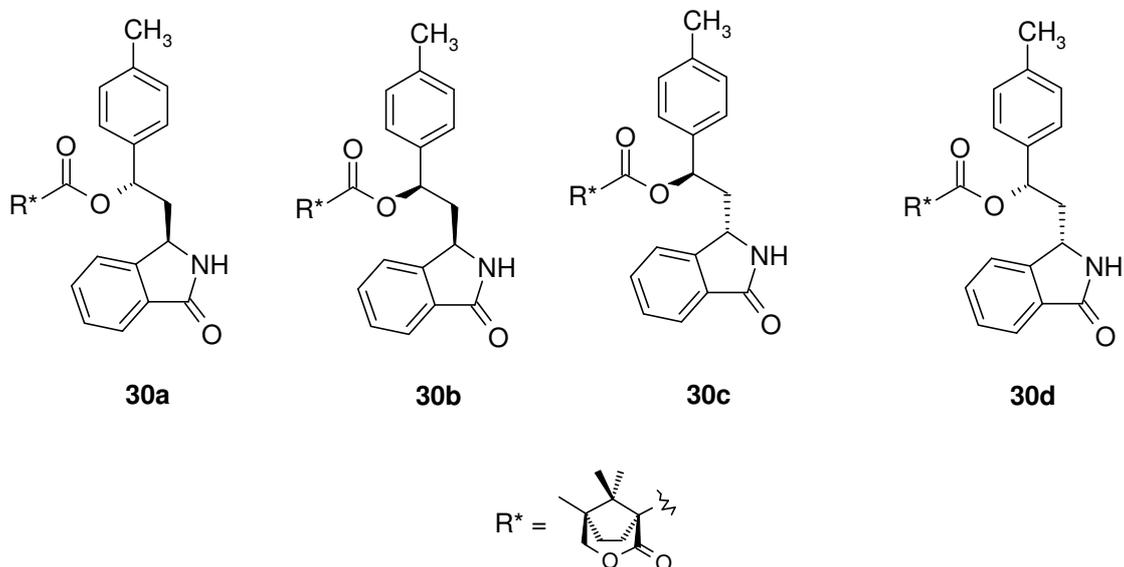
¹⁾ 0.05 M; ²⁾ 0.02 M; ³⁾ 0.03 M ⁴⁾ 0.01 M; ⁵⁾ 0.04 M; ⁶⁾ 0.025 M, 5 Äq LiOOH; ⁷⁾ 0.03 M; ⁸⁾ 0.25 M; ⁹⁾ 1 M; ¹⁰⁾ 0.1 M; ¹¹⁾ 0.5 M; ¹²⁾ 5 Äq.; ¹³⁾ 0.08 M; ¹⁴⁾ 1 Äq.; ¹⁵⁾ hergestellt aus 1 Äq. LiOH und 10 Äq. H₂O₂ (30% in H₂O) in THF/H₂O 7/3; ¹⁶⁾ hergestellt aus 1 Äq LiAlH₄ und 2 Äq CH₃OH; ¹⁷⁾ theoretisch hätte bei diesen Versuchen auch vollständige Racemisierung auftreten können, was bedeuten würde, dass ein Gemisch aller vier Stereoisomere vorliegen würde

Durch die zwei Acylreste weisen Imide im Vergleich zu Amiden eine höhere Carbonylaktivität auf, was die Abspaltung eines Acylrests im Alkalischen erleichtert.^[56] Somit sollte sich das chirale Auxiliar bei den Imidoalkoholen bei mildereren Bedingungen abhydrolysieren lassen als beispielsweise der Camphanoylrest im Isochinolinsystem von *Praschak*^[6]. Allerdings kann es, wie z.B. *Paintner* an N-Acyl-1-phenylpiperidinen beobachtet hat^[11], bei solchen Hydrolysen an benzylständigen Asymmetriezentren zur Epimerisierung kommen.

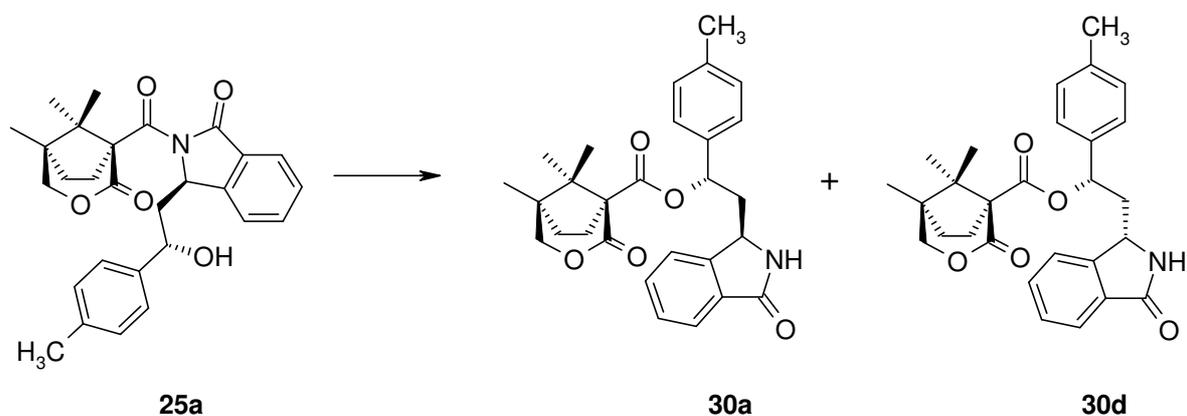
In den Versuchen zur basischen Hydrolyse der Imidoalkohole, in denen **25a** bei Raumtemperatur mit Natriumhydroxid (Tabelle 10, Nr.1 und 2), Natriummethanolat (Tabelle 10, Nr. 3) oder Kaliumhydroxid (Tabelle 10, Nr. 4) behandelt wurde, war bereits nach kurzer Reaktionszeit im Dünnschichtchromatogramm kein Edukt mehr nachzuweisen und es war eine deutlich polarere Verbindung gebildet worden. An der gegenüber dem Edukt unveränderten Molekülmasse und auch am ¹H NMR-Spektrum dieses Produkts war jedoch ersichtlich, dass das chirale Auxiliar in der gebildeten Verbindung noch enthalten war und somit nicht der gewünschte Amidoalkohol entstanden sein konnte. Darüber hinaus ließ der im ¹H NMR-Spektrum vorhandene doppelte Signalsatz auf die Bildung von zwei diastereomeren Produkten schließen. Weiter deutete im ¹H NMR-Spektrum die Tieffeldverschiebung des Signals des OCH-Methinprotons von 5.16 ppm (**25a**) nach 6.11 bzw. 6.20 ppm auf die Bildung diastereomerer Ester hin. Zudem gaben zwei neu hinzu gekommene Singulets bei 6.99 und 7.11 ppm einen Hinweis auf die Entstehung sekundärer Amide. Auf Grund dieser Befunde konnte angenommen werden, dass es sich bei den Produkten um zwei der Amidoester **30a-d** handelte (Schema 48) und dass die Entstehung von zwei Diastereomeren durch die Epimerisierung eines Asymmetriezentrums als Folge der Bildung eines Anions und dessen anschließender Reprotonierung bedingt war. Die ¹H NMR-Spektren der unternommenen Deuterierungsversuche deuteten darauf hin, dass diese Epimerisierung am ringständigen Asymmetriezentrum (C-3 des Isoindolinonrings) erfolgt war. Somit sollten bei

den oben beschriebenen Versuchen zur basischen Hydrolyse des Imidoalkohols **25a** die diastereomeren Amidoester **30a** und **30d** entstanden sein (Schema 49).

Schema 48



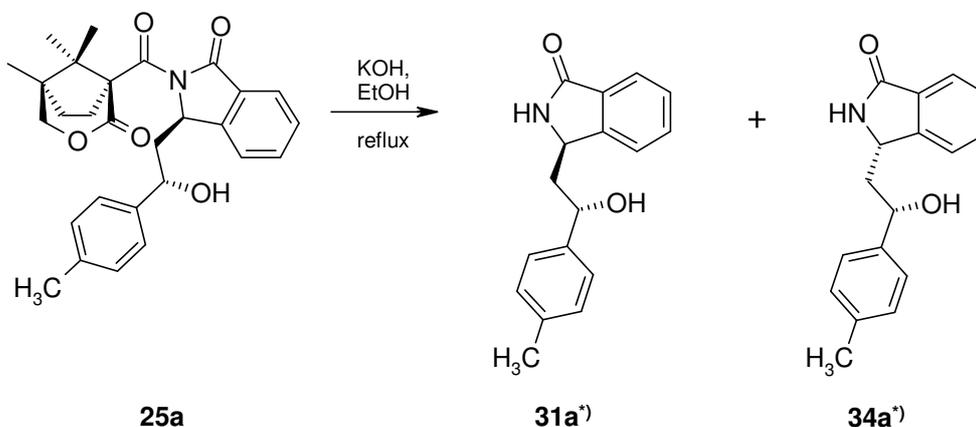
Schema 49



Wenn **25a** mit ethanolischer Kaliumhydroxidlösung versetzt und das Gemisch anschließend zum Rückfluss erhitzt wurde (Tabelle 10, Nr. 5), konnte nach einer Reaktionszeit von 16 Stunden der gewünschte Amidoalkohol nachgewiesen werden. Auch in diesem Fall waren aber im ^1H NMR-Spektrum zwei Diastereomere zu erkennen, sodass auch in diesem Fall

zumindest am ringständigen Asymmetriezentrum Epimerisierung aufgetreten sein muss (vgl. Schema 50).

Schema 50



*) Theoretisch wäre bei dieser Reaktion auch eine vollständige Racemisierung denkbar, wodurch neben **31a** und **34a** dann auch deren Enantiomeren **33a** und **32a** entstehen würden.

Bei einem Hydrolyseversuch mit wässriger Ammoniaklösung (Tabelle 10, Nr. 6) kam es nur zur teilweisen Epimerisierung, als Produkt wurden aber auch in diesem Fall nur die Amidoester **30a** und **30d** erhalten. Dagegen wurde **25a** in keiner Weise umgesetzt, wenn es in 1,4-Dioxan mit gasförmigem Ammoniak behandelt wurde (Tabelle 10, Nr.7). Ebenso konnte auch bei Versuchen mit anderen Stickstoffbasen in nicht-wässrigen Systemen (Tabeller 10, Nr. 8 und 9) kein Umsatz des Edukts festgestellt werden.

Zur sauren Hydrolyse von Imiden muss das Reaktionsgemisch in der Regel über einen längeren Zeitraum erhitzt werden, weshalb das zunächst gebildete Amid meist nicht isoliert werden kann, sondern weiter zur Carbonsäure und zum Amin hydrolysiert wird.^[56]

Daher war es auch nicht erstaunlich, dass bei Hydrolyseversuchen mit 0.1 N Salzsäure (Tabelle 10, Nr.10) und dem lewis-sauren Magnesiumbromid (Tabelle 10, Nr. 11), die beide bei Raumtemperatur durchgeführt wurden, das Edukt **25a** nicht umgesetzt wurde.

Durch Hydrolyse mit Lithiumhydroperoxid konnte *Evans* aus seinem imidartigen System die in einer stereoselektiven Aldoladdition erzeugten Carbonsäuren freisetzen und darüber hinaus

auch das als chirales Auxiliar verwendete Oxazolidinonderivat zurück gewinnen.^[57] Dabei trat keine Epimerisierung auf, zudem wurde - wie beabsichtigt - stets die exocyclische Carbonylfunktion angegriffen.^[58] Inzwischen konnten auch andere Imidsysteme mit dieser Methode erfolgreich hydrolysiert werden^[59], sodass eine Anwendung am vorliegenden System durchaus Erfolg versprechend erschien. Wurde **25a** in THF gelöst und mit circa fünf Äquivalenten Lithiumhydroperoxid (frisch hergestellt, ~0.13 M in THF/H₂O) versetzt (Tabelle 10, Nr. 12), so war nach einer Reaktionsdauer von 24 Stunden alles Edukt verbraucht. Als Produkt wurde aber nur ein Gemisch aus den diastereomeren Amidoestern **30a** und **30d** sowie den entsprechenden Amidoalkoholen **31a** und **34a** erhalten. Auch mit deutlich längeren Reaktionszeiten konnte nicht erreicht werden, dass die Amidoester vollständig zu den Amidoalkoholen weiterhydrolysierten. Der (2'*R*,3*R*)-konfigurierte Imidoalkohol **26a** konnte dagegen vollständig und ohne dass Epimerisierung auftrat zum entsprechenden Amidoalkohol hydrolysiert werden (Tabelle 10, Nr. 13)

Wie bereits an mehreren verwandten Systemen gezeigt wurde^{[2][11][18][24]}, gibt es neben der Hydrolyse auch die Möglichkeit, das Auxiliar reaktiv abzuspalten. Da Imide im Allgemeinen ebenfalls leicht zu reduzieren sind^[56], erschien es lohnenswert, diese Methode auch am vorliegenden System zu versuchen.

Wenn die Imidoalkohole **25a**, **27a** bzw. **28a** in THF bei 0 °C mit einem Äquivalent Li[Al(OCH₃)₂H₂] behandelt wurden (Tabelle 10, Nr.14-16), kam es stets nur zur beschriebenen Umlagerung und damit zur Bildung der jeweiligen Amidoester **30a**, **30c** bzw. **30d**. Bei diesen Versuchen trat jedoch keine Epimerisierung auf, sodass keine Diastereomerengemische, sondern jeweils nur ein Stereoisomer erhalten wurde. Da bei der reduktiven Spaltung dieser Ester die gleichen Amidoalkohole erhalten wurden (s.u.) wie bei der Reaktion der Imidoalkohole **25a**, **27a** und **28a** mit Lithiumborhydrid, bei der keine oder

nur sehr wenig Epimerisierung auftrat (Nebenepimer < 5%), kann angenommen werden, dass diese Umlagerungen unter vollständiger Retention der Konfiguration verlaufen waren.

Wurde **27a** mit fünf Äquivalenten $\text{Li}[\text{Al}(\text{OCH}_3)_2\text{H}_2]$ versetzt (Tabelle 10, Nr. 17), so kam es zwar zur Bildung des gewünschten Amidoalkohols **33a**, jedoch trat in diesem Fall dann wieder teilweise Epimerisierung auf, sodass neben **33a** auch **32a** (bzw. das dazu enantiomere **30a**) nachweisbar war. Die Umsetzung von **27a** mit Lithiumaluminiumhydrid in THF bei $-20\text{ }^\circ\text{C}$ erbrachte ein vergleichbares Resultat (Tabelle 10, Nr.18)

Lithiumborhydrid wurde von *Evans* als das Mittel der Wahl zur reduktiven Spaltung seines Imidsystems beschrieben^[58], sodass die Anwendung dieser Methode auch am vorliegenden System Erfolg versprechend erschien. In der Tat konnten die gewünschten Amidoalkohole **31a**, **33a** bzw. **34a** gewonnen werden, wenn die Imidoalkohole **25a**, **27a** bzw. **28a** in THF bei $0\text{ }^\circ\text{C}$ mit fünf Äquivalenten Lithiumborhydrid behandelt wurden und anschließend die Reaktionstemperatur langsam auf Raumtemperatur erhöht wurde (Tabelle 10, Nr. 19, 21, 22). Dabei kam es nur in geringem Maß zu einer Epimerisierung (0-5% Nebenisomer) und die jeweiligen Epimere konnten durch Säulenchromatographie entfernt werden. Die weiteren Nebenprodukte konnten dabei jedoch nicht vollkommen abgetrennt werden, sodass letztlich auf die vollständige Charakterisierung der Amidoalkohole verzichtet werden musste.

Einen Sonderfall stellte auch hier das (2'*R*,3*R*)-konfigurierte Isomer **26a** dar, bei dem nach Behandeln mit Lithiumborhydrid nur Zersetzungsprodukte erhalten wurden (Tabelle 10, Nr. 20)

Ebenso wie **25a** und **27a** konnten durch Umsetzen mit Lithiumborhydrid auch die (2'*S*,3*R*)- bzw. (2'*R*,3*S*)-konfigurierten *para*-Nitrophenyl- und *para*-Chlorphenylderivate **25b-c** und **27b-c** mit moderaten bis guten Ausbeuten in die entsprechenden Amidoalkohole **31b-c** und **33b-c** überführt werden (Tabelle 11).

Tabelle 11: reduktive Abspaltung mit Lithiumborhydrid ¹⁾

Nr	Edukt	Produkt	Ausbeute
1	25a	31a	53%
2	25b	31b	45%
3	25c	31c	52%
4	27a	33a	67%
5	27b	33b	90%
6	27c	33c	78%

¹⁾ 0.03M in THF, 5 Äq LiBH₄

Zusätzlich wurde auch versucht, die bei den Umsetzungen mit Li[Al(OCH₃)₂H₂] erhaltenen epimerenreinen Amidoester **30a-d** (Tabelle 10, Nr. 14-16) weiter zu den entsprechenden Amidoalkoholen umzusetzen (Tabelle 12). Dies gelang, wenn **30c** in THF bei 0 °C mit fünf Äquivalenten Li[Al(OCH₃)₂H₂] versetzt wurde (Tabelle 12, Nr. 1). Nach einer Reaktionszeit von zwei Stunden wurde dabei mit dem aus dem Imidoalkohole **27a** gebildeten Amidoester **33a** das gleiche Produkt erhalten wie bei der Spaltung des Imidoalkohols **27a** mit Lithiumborhydrid. Da bei den Reaktionen der Imidoalkohole mit Lithiumborhydrid in den zur Kontrolle des Reaktionsverlaufs angefertigten Dünnschichtchromatogrammen kein oder nur sehr wenig Nebenepimer (< 5%) zu erkennen war, kann angenommen werden, dass bei den mit Li[Al(OCH₃)₂H₂] durchgeführten Umlagerungen und Esterspaltungen die Konfiguration des eingesetzten Imidoalkohols nicht verändert wurde. Eine komplette Inversion zum enantiomeren Amidoalkohol **31a** wäre theoretisch auch denkbar, erscheint aber unwahrscheinlich.

Bei Verwendung von Lithiumtriethylborhydrid zur Spaltung von **30a** trat dagegen nur Zersetzung auf (Tabelle 12, Nr. 2). Wenn mit ethanolischer KOH versetzt und zum Rückfluss erhitzt wurde, konnte der Ester **30d** zwar verseift werden, es kam aber wiederum zur vollständigen Epimerisierung. (Tabelle 12, Nr. 3)

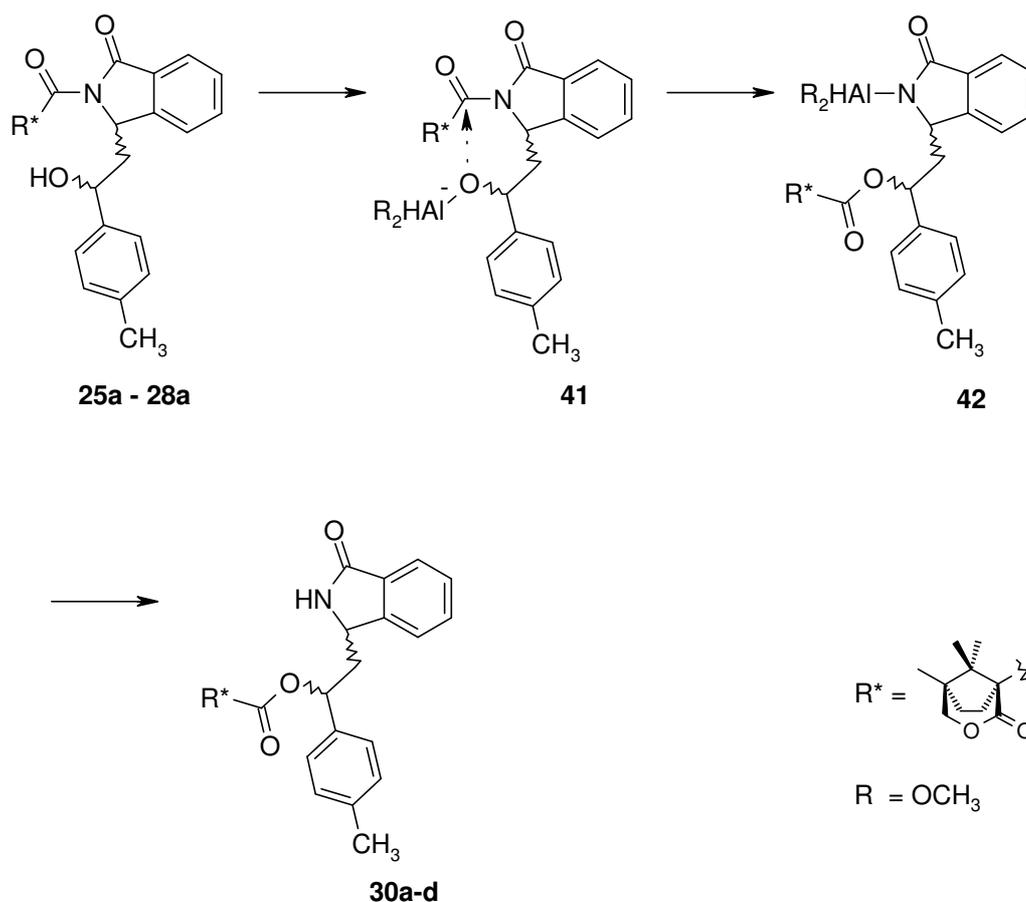
Tabelle 12: Spaltung der Amidoesters 30

Nr	Edukt	Reagenz	Solvens	Temp.	Produkt	Epimerenverhältnis
1	30c ¹⁾	Li[AlH ₂ (OMe) ₂], 5eq	THF	0 °C	33a	100:0
2	30a ¹⁾	LiBEt ₃ H	THF	-78°C→RT	Zersetzung	
3	30d ²⁾	KOH	EtOH	reflux	34a	1:1

¹⁾ 0.03 M; ²⁾ 0.02 M

Bei den reduktiven Abspaltungen sollte nach dem von *Paintner* vorgeschlagenen Mechanismus^[11] (Schema 51) zunächst die Lactonfunktion des Auxiliars zum Lactol **35** reduziert werden. Im nächsten Schritt würde das an **35** gebundene Metallhydrid ein weiteres Hydridäquivalent auf die exocyclische Carbonylfunktion übertragen. Aus der dabei gebildeten halbaminalartigen Struktur **36** würden dann im abschließenden Hydrolyseschritt der Aldehyd **37** und der Amidoalkohol **38** entstehen. An den Amidsystemen von *Paintner*^[11], *Pabel*^[2] und *Kammler*^[24] entstanden bei der Abspaltung des Auxiliars infolge der Bildung eines intermediären Iminiumions und dessen Reduktion als Nebenprodukte tertiären Amine. Am vorliegenden Imidsystem erscheint dies auf Grund der geringeren Stabilität des N-Acyyliminiumions **39** im Vergleich zu Iminiumionen weniger wahrscheinlich. Die Bildung von tertiären Amididen wie **40** wurde auch nicht beobachtet.

Schema 52



Da mit einem Äquivalent $\text{Li}[\text{Al}(\text{OCH}_3)_2\text{H}_2]$ ausschließlich der jeweilige Amidoester **30a-d** erhalten wurde, wird vermutlich auch bei der Verwendung eines fünffachen Überschusses $\text{Li}[\text{Al}(\text{OCH}_3)_2\text{H}_2]$ dieser zuerst gebildet und dann im Folgeschritt gespalten.

Bei den reduktiven Abspaltungen mit Lithiumborhydrid konnte im Verlauf der Reaktion nie die Bildung des jeweiligen Amidoesters **30a-d** nachgewiesen werden. Vermutlich unterbleibt die Umlagerung, da die Reaktion von Lithiumborhydrid mit der Alkoholfunktion erheblich langsamer ablaufen dürfte^[60] als die Bildung der Aluminiumverbindung **41** und dadurch die Alkoholfunktion für einen Angriff an die exocyclische Carbonylgruppe nicht ausreichend aktiviert ist.

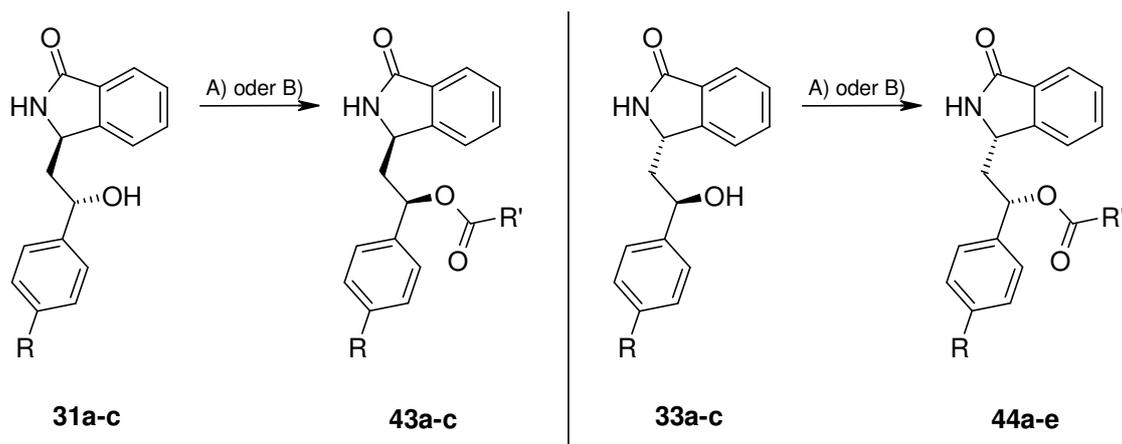
Mit Ausnahme der Komplexierung der exocyclischen Carbonylgruppe durch das an das Lactol gebundene Metallhydrid (vgl. **35**), die mit Lithiumborhydrid nicht möglich ist, könnte

daher die Abspaltung bei Verwendung von Lithiumborhydrid analog dem von *Paintner* vorgeschlagenen Mechanismus verlaufen (vgl. Schema 51).

3.1.7 Darstellung der (2'*R*,3*R*)- und (2'*S*,3*S*)-konfigurierten Amidoalkohole

Da bei der Reduktion der Phenacylderivate **22a-c** und **23a-c** nur die (2'*S*,3*R*)- bzw. (2'*R*,3*S*)-konfigurierten Imidoalkohole **25a-c** bzw. **27a-c** gut zugänglich waren und daher auch nur die Amidoalkohole **31a-c** und **33a-c** in ausreichendem Maße erhalten werden konnten, mussten die Isomere mit (2'*R*,3*R*)- und (2'*S*,3*S*)-Konfiguration **32a-c** und **33a-c** anderweitig dargestellt werden. Eine Überlegung hierzu war, diese Isomere aus den Amidoalkoholen **31a-c** und **33a-c** durch Inversion der Konfiguration des den Hydroxysubstituenten tragenden Asymmetriezentrums darzustellen. Mit den Veresterungen nach *Mitsunobu*^{[61][62]} oder *Hendrickson*^{[63][64][65]} standen dafür zwei gängige Methoden zur Verfügung. Beide Reaktionen verlaufen unter Inversion, sodass bei Verwendung von isomerenreinen chiralen Alkoholen nach der Verseifung der gebildeten Ester das Isomer mit entgegengesetzter Konfiguration erhalten werden kann. In den durchgeführten Versuchen wurden beide Methoden angewandt (Schema 53, Tabelle 13).

Schema 53



A) 2.0 Äq. $\text{Ph}_3\text{P}=\text{O}$, 1.0 Äq. Tf_2O , 2.0 Äq. NEt_3 , 1.0 Äq. $\text{R}'\text{-COOH}$, CH_2Cl_2 (Hendrickson)
 B) 2.05 Äq. PPh_3 , 2.0 Äq. DIAD, 2.1 Äq. $\text{R}'\text{-COOH}$, THF (Mitsunobu)

	R	R'
a:	CH_3	Ph
b:	NO_2	Ph
c:	Cl	Ph
d:	CH_3	CF_3
e:	CH_3	CH_3

Tabelle 13: Veresterung der Amidoalkohole **33a-c** und **31a-c**

Nr	Veresterung nach	Edukt	Temp.	Säure	Produkt	Ausbeute [%]
1	Hendrickson ¹⁾	33a	0 °C→RT	TFA	44d	12
2	Hendrickson ¹⁾	33a	0 °C→RT	Benzoessäure	44a	Spuren
3	Mitsunobu ²⁾	33a	0 °C→RT	Benzoessäure	44a	60
4	Mitsunobu ²⁾	33a	0 °C→RT	HOAc	44e	51
5	Mitsunobu ²⁾	33a	-40 °C	Benzoessäure	44a	30
6	Mitsunobu ²⁾	33b	0 °C→RT	Benzoessäure	44b	68
7	Mitsunobu ²⁾	33c	0 °C→RT	Benzoessäure	44c	60
8	Mitsunobu ²⁾	31a	0 °C→RT	Benzoessäure	43a	57
9	Mitsunobu ²⁾	31b	0 °C→RT	Benzoessäure	43b	65
10	Mitsunobu ²⁾	31c	0 °C→RT	Benzoessäure	43c	56

¹⁾ 2.0 Äq. $\text{Ph}_3\text{P}=\text{O}$, 1.0 Äq. Tf_2O , 2.0 Äq. NEt_3 , 1.0 Äq. Säure, CH_2Cl_2 , 0.025 M

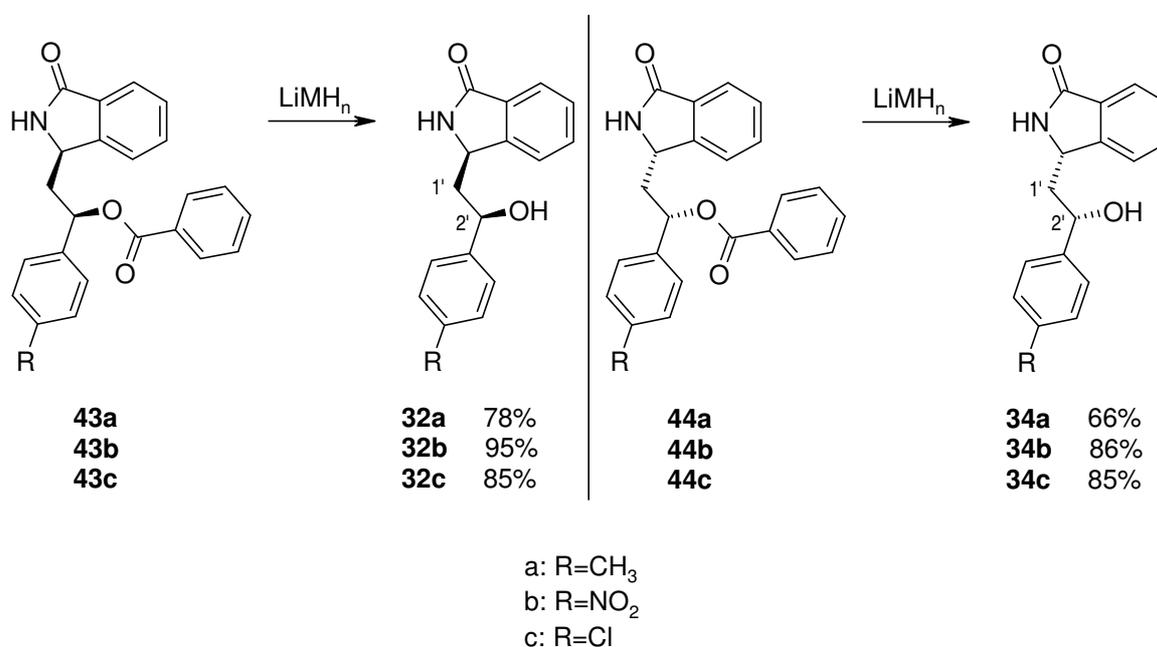
²⁾ 2.05 Äq. PPh_3 , 2.0 Äq. DIAD, 2.1 Äq. Säure, THF, 0.025 M

Wenn der Amidoalkohol **33a** in Anwesenheit von Triethylamin und Hendricksons "Phosphonium Anhydrid" mit Trifluoressigsäure umgesetzt wurde (Tabelle 13, Nr. 1), so konnte nach einer Reaktionszeit von 50 Stunden der gewünschte Ester erhalten werden. Die Ausbeute betrug jedoch nur 12% und es wurden 50% des Edukts unverändert zurückgewonnen. Bei Verwendung von Benzoesäure an Stelle von Trifluoressigsäure konnten nur noch Spuren des Produkts im Reaktionsgemisch nachgewiesen werden (Tabelle 13, Nr. 2).

Da die Veresterungen nach der Hendrickson-Methode nur unzureichende Resultate erbrachten, was in der Zwischenzeit auch an anderen sterisch anspruchsvollen sekundären Alkoholen festgestellt wurde^[64], kam bei den folgenden Versuchen zur Darstellung der gewünschten Ester die Mitsunobu-Reaktion zum Einsatz. Dazu wurde **33a** bei 0 °C mit einem Gemisch aus 2.1 Äquivalenten Benzoesäure, 2.0 Äquivalenten Diisopropylazodicarboxylat (DIAD) und 2.05 Äquivalenten Triphenylphosphin versetzt und das Gemisch anschließend auf Raumtemperatur erwärmt (Tabelle 13, Nr. 3). Nach einer Reaktionszeit von weiteren 30 Minuten war im Dünnschichtchromatogramm bereits kein Edukt mehr nachzuweisen und es konnte der gewünschte Ester **44a** in einer Ausbeute von 60% erhalten werden. Da dabei auch Nebenprodukte entstanden waren, die vor allem die Reinigung des Produkts schwierig machten, wurde untersucht, ob durch Verwendung von Essigsäure an Stelle von Benzoesäure (Tabelle 13, Nr. 4) oder durch Durchführung der Reaktion bei tieferen Temperaturen (Tabelle 13, Nr. 5) die Bildung dieser Nebenprodukte unterdrückt werden konnte. In beiden Fällen wurden jedoch schlechtere Ausbeuten der gewünschten Ester erzielt. Deshalb wurde zur Umsetzung der anderen Amidoalkohole **33b-c** und **31a-c** wieder die oben beschriebenen Bedingungen angewandt (Tabelle 13, Nr. 6-10). Die Ausbeuten lagen dabei zwischen 56% und 68%.

Im Anschluss mussten die so erhaltenen Ester zur Darstellung der (2'*R*,3*R*)- bzw. (2'*S*,3*S*)-konfigurierten Amidoalkohole **32a-c** bzw. **34a-c** gespalten werden. Da bei der alkalischen Verseifung der Ester ebenso wie bei der Abspaltung des chiralen Auxiliars (vgl. Kapitel 3.1.6) Epimerisierung zu befürchten war, wurden die Ester **43a-c** bzw. **44a-c** reduktiv mit Lithiumborhydrid (**43b-c**, **44b-c**) oder Li[Al(OCH₃)₂H₂] (**43a**, **44a**) bei Raumtemperatur in THF gespalten (Schema 54). Die gewünschten Amidoalkohole wurden dabei in Ausbeuten zwischen 66% und 95% erhalten.

Schema 54



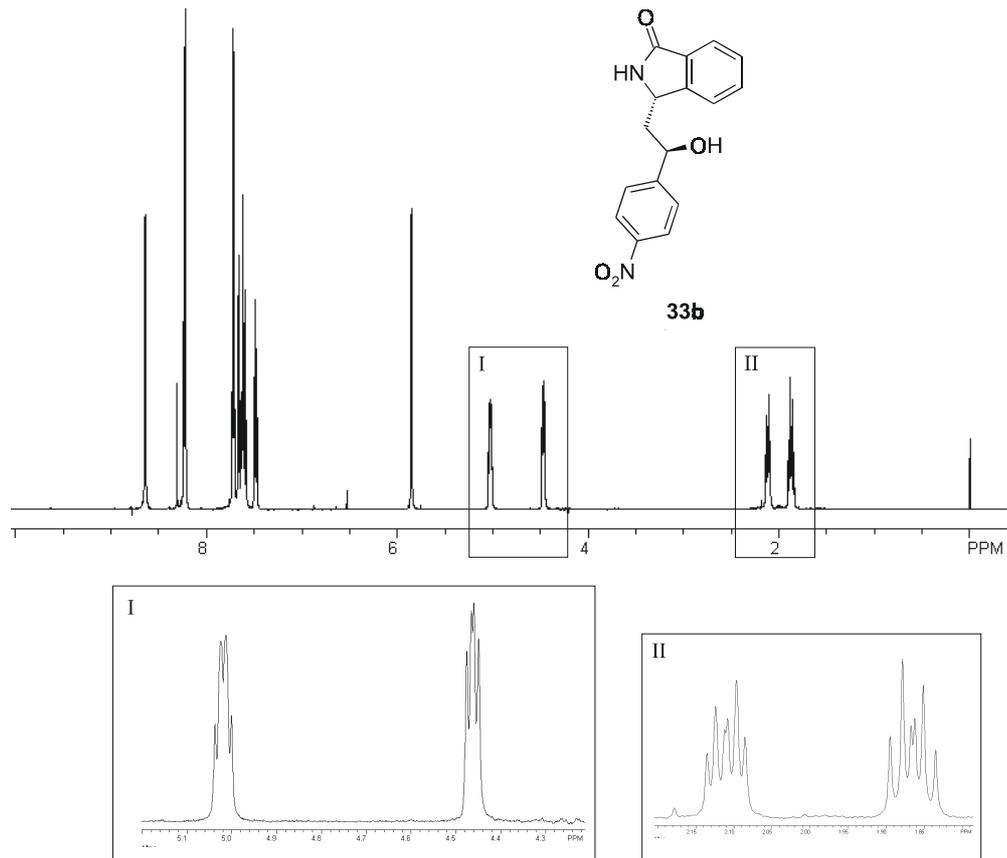
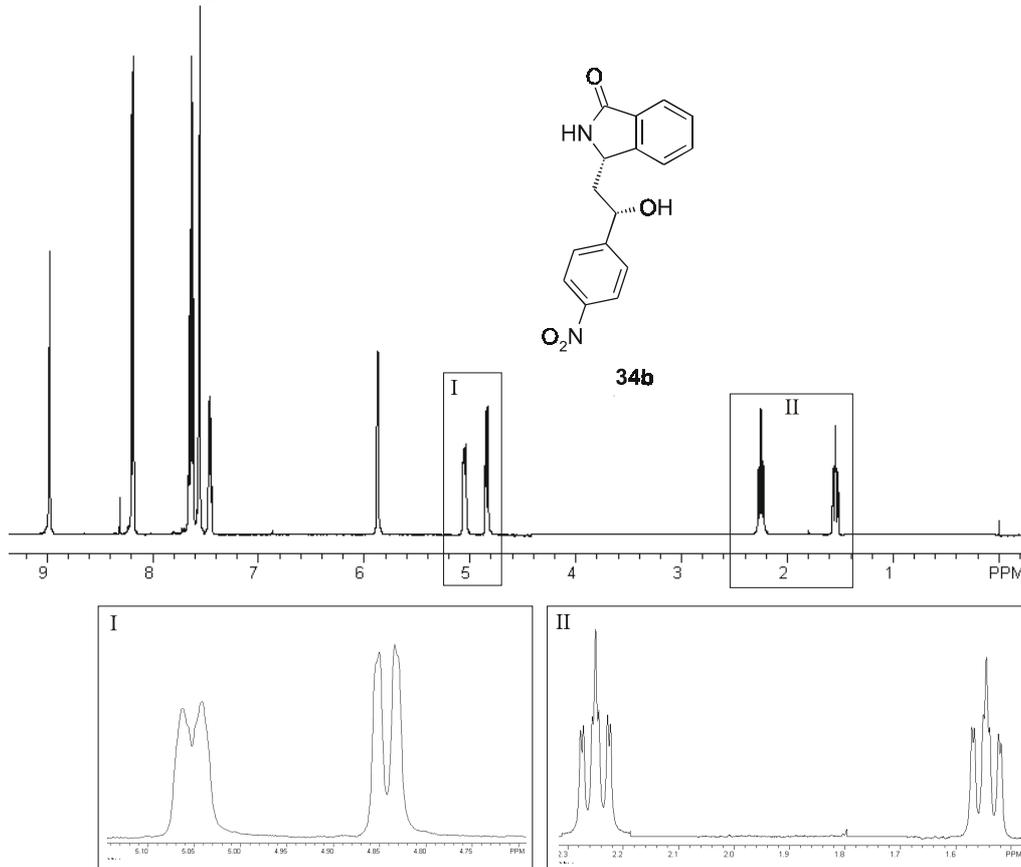
In den ¹H NMR-Spektren der erhaltenen Amidoalkohole war dann auch die veränderte Stereochemie ersichtlich. So unterscheiden sich bei jedem Diastereomerenpaar vor allem die Signale der Methylenprotonen an C-1' hinsichtlich der chemischen Verschiebung, der Multiplizität und der Kopplungskonstanten deutlich. Daneben veränderte sich auch die chemische Verschiebung der Signale der beiden Methinprotonen (Tabelle 14, vgl. Abb. 3-5a,b). Besonders deutlich ist dies in den ¹H NMR-Spektren der *para*-Nitrophenyl- und der *para*-Chlorphenylverbindungen **31b-c** und **32b-c** zu erkennen.

Tabelle 14: Vergleich der ^1H NMR-Signale der diastereomeren Amidoalkohole **31a-c** und **32a-c** ¹⁾

Verbindung	CH_2 (C-1')					
	δ_1 [ppm]	M. ²⁾	J [Hz]	δ_2 [ppm]	M. ²⁾	J [Hz]
31a ³⁾	1.83	dt	14.5/10	2.30-2.32	m	
31b ⁴⁾	1.87	dt	13.5/8	2.12	ddd	13.5/6/5.5
31c ⁴⁾	1.82	dt	13.5/8	2.02-2.09	m	
32a ⁵⁾	1.86	ddd	14.5/11/4	2.43	ddd	14.5/7.5/4
32b ⁴⁾	1.55	ddd	13.5/10.5/3	2.23	ddd	13.5/10.5/3
32c ⁴⁾	1.48	ddd	13.5/10/3	2.22	ddd	13.5/10.5/3
Verbindung	CH (C-3 und C-2')					
	δ_1 [ppm]	M. ²⁾	J [Hz]	δ_2 [ppm]	M. ²⁾	J [Hz]
31a ³⁾	4.75	dd	10.5/2	5.06	d	10
31b ⁴⁾	4.46	dd	8/5.5	5.02	dd	7.5/6
31c ⁴⁾	4.39	dd	8/5	4.89	ddd	7/7/4
32a ⁵⁾	4.79	br dd	11/2.5	5.05	dd	7.5/4
32b ⁴⁾	4.84	br dd	10.5/3	5.05	br d	10.5
32c ⁴⁾	4.81	dd	10/3	4.88-4.93	m	

¹⁾ die Amidoalkohole **33a-c** bzw. **34a-c** sind enantiomer zu **31a-c** bzw. **32a-c** und ergeben deshalb die gleichen Spektren

²⁾ M. = Multiplizität; ³⁾ CD_2Cl_2 ; ⁴⁾ $\text{C}_2\text{D}_6\text{OS}$; ⁵⁾ CDCl_3

Abb 3-5a: ^1H NMR-Spektrum des Amidoalkohols **33b**Abb. 3-5b: ^1H NMR-Spektrum des Amidoalkohols **34b**

3.1.8 Reduktion der Lactamfunktion der Amidoalkohole und Synthese der Oxazin- und Oxazinanonderivate

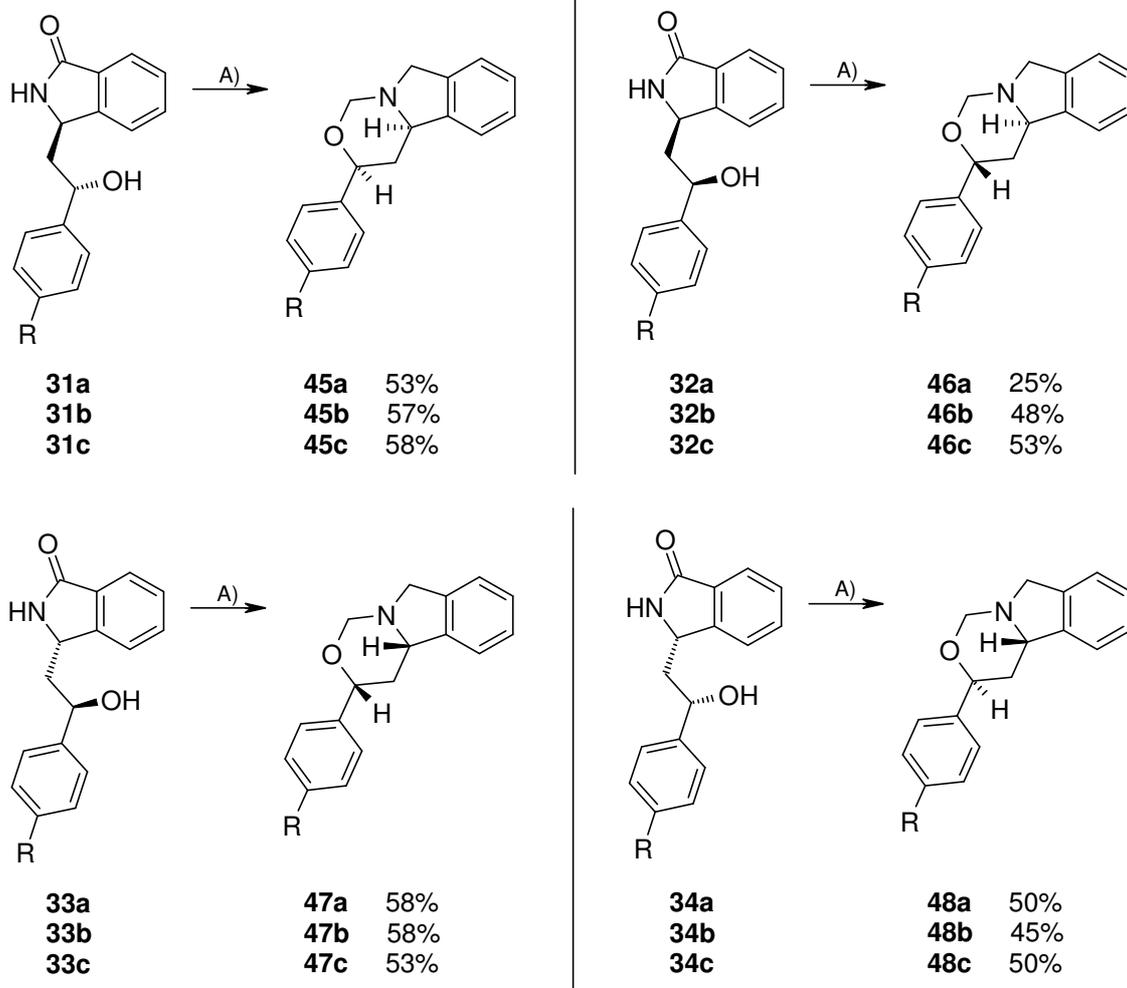
Im nächsten Schritt galt es, die Amidoalkohole **31a-c**, **32a-c**, **33a-c** und **34a-c** durch Reduktion der Lactamfunktion in die entsprechenden Aminoalkohole zu überführen.

Für derartige Reduktionen gelten Boran-Tetrahydrofuran und Boran-Dimethylsulfid als Mittel der Wahl, da mit ihnen Amide sehr selektiv zu Aminen reduziert werden können und andere funktionelle Gruppen, wie z.B. Nitro- oder Halogensubstituenten, in der Regel nicht angegriffen werden.^[66] Boran-Dimethylsulfid zeichnet sich dabei gegenüber Boran-Tetrahydrofuran durch höhere Stabilität und einfachere Handhabung aus^[66] und wurde deshalb bei den im Folgenden beschriebenen Versuchen eingesetzt.

Wenn **33a** in Tetrahydrofuran gelöst und bei 0 °C mit fünf Äquivalenten Boran-Dimethylsulfid (2 M in THF) versetzt wurde, so kam es nach der Zugabe wie erwartet zur Gasentwicklung, nach deren Abklingen das Reaktionsgemisch auf Raumtemperatur erwärmt und 16 Stunden gerührt wurde. Während dieser Zeit wurde jedoch nur ein geringer Teil des Edukts umgesetzt, sodass auch nur Spuren des gewünschten Aminoalkohols erhalten werden konnten. Um eine vollständigen Umsetzung des Edukts zu erreichen, wurde daher bei der Wiederholung des Versuchs zum Rückfluss erhitzt. Dabei konnte nach einer Reaktionszeit von sieben Stunden im Dünnschichtchromatogramm kein Edukt mehr nachgewiesen werden. Der gewünschte Aminoalkohol konnte zwar im ¹H NMR- und auch im Massenspektrum des Rohprodukts nachgewiesen werden, es gelang aber weder durch Säulenchromatographie noch durch Überführen in das Hydrochlorid, diesen in reiner Form zu isolieren. Um eine Reinigung zu ermöglichen wurde daher bei den nächsten Reduktionsversuchen das Rohprodukt in Tetrahydrofuran aufgenommen und mit Formaldehyd versetzt, um den entstandenen Aminoalkohol zum entsprechenden Oxazinanderivat umzusetzen (vgl. Schema 55). Auf diese Weise konnte aus dem Amidoalkohol **33a** das Oxazinanderivat **47a** dargestellt werden. Dieses

konnte durch Säulenchromatographie gereinigt werden und wurde so in einer Ausbeute von 58% erhalten.

Schema 55



a: R = CH₃
 b: R = NO₂
 c: R = Cl

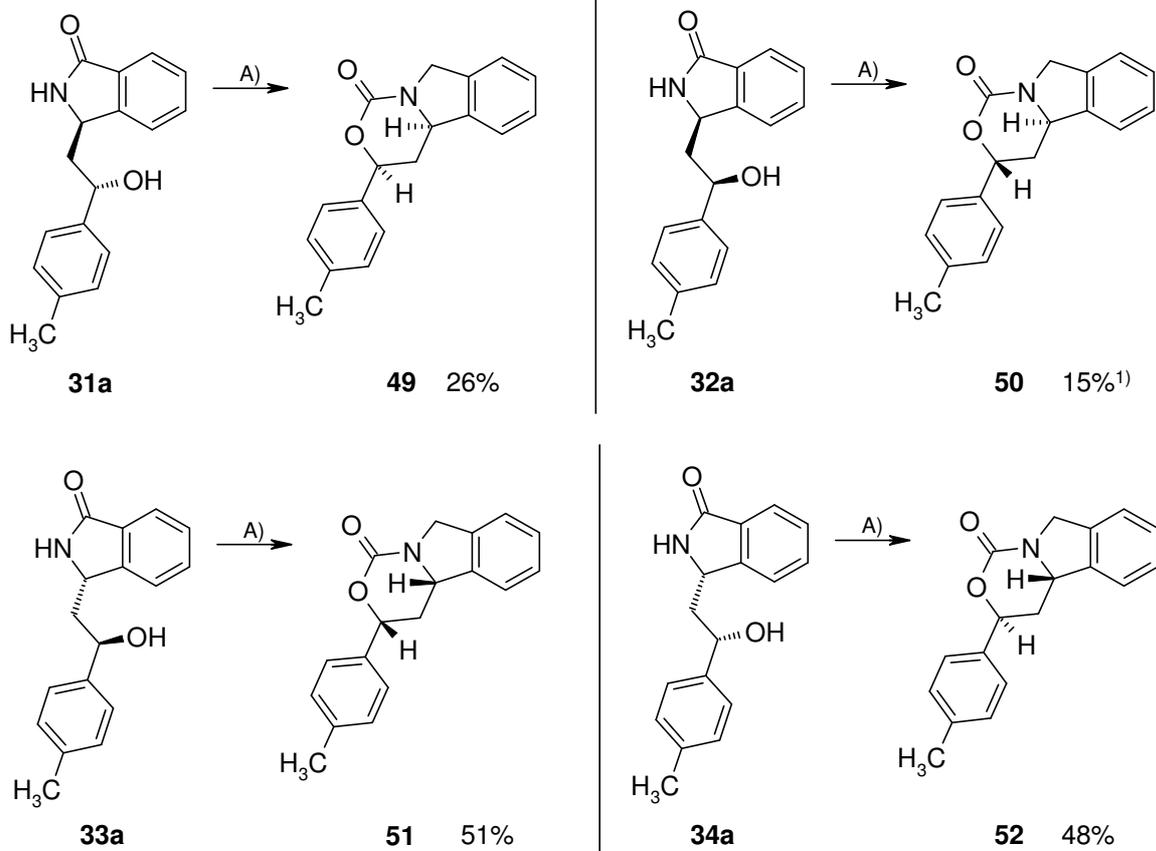
A) 1.: 5 Äq. BH₃·x DMS, 0.025 M in THF, Reflux
 2.: 15 Äq. HCHO, 0.05 M in THF

Ebenso konnten auch die anderen Amidoalkohole in die entsprechenden Oxazinderivate überführt werden. Bei der Umsetzung der (2'*R*,3*R*)- und der (2'*S*,3*S*)-konfigurierten Isomere **32a-c** und **34a-c** kam es im Verlauf der Reaktion zur teilweisen Epimerisierung, die vermutlich noch bei den Amidoalkoholen am C-3 des Isoindolinonringes erfolgte. Als Folge

wurden bei diesen Reaktionen neben den erwünschten Oxazinanderivaten **46a-c** bzw. **48a-c** stets auch geringe Mengen **47a-c** bzw. **45a-c** gebildet. Die Reinigung der gewünschten Produkte wurde dadurch erheblich aufwändiger und es musste schließlich in Kauf genommen werden, dass diese Derivate nicht in absolut diastereomerenreiner Form ($de \geq 92\%$) vorliegen. Da bei den Oxazinanderivaten **45a-c** - **48a-c** die relative Konfiguration der beiden Methinprotonen nicht durch NOE-DIF NMR-Spektren ermittelt werden konnte (vgl. Kapitel 3.1.10), wurden aus den Amidoalkoholen **31a**, **32a**, **33a** und **34a** zusätzlich die analogen Oxazinanonderivate **49**, **50**, **51** und **52** dargestellt. Dazu wurde nach der Reduktion mit Boran-Dimethylsulfid das Rohprodukt in THF mit Carbonyldiimidazol umgesetzt (Schema 56). Bei den Amidoalkoholen **31a** und **33a** gelang diese Umsetzung weitgehend ohne Probleme, sodass die Oxazinanonderivate **49** und **51** in Ausbeuten von 26% bzw. 51% erhalten wurden. Dagegen trat bei der Umsetzung der Amidoalkohole **32a** und **34a** auch hier wieder Epimerisierung auf. Besonders stark ausgeprägt war diese bei der Darstellung des Oxazinanonderivats **50**, bei dem der im ^1H NMR-Spektrum bestimmte Anteil des unerwünschten Epimers bei etwa 40% lag.

Trotz dieser Schwierigkeiten konnten die Oxazinanonderivate, wie in Kapitel 3.1.10 beschrieben, zur Konfigurationsaufklärung herangezogen werden.

Schema 56



A) 1.: 5 Äq. $\text{BH}_3 \cdot \text{DMS}$, 0.025 M in THF, Reflux
2.: 5 Äq. Carbonyldiimidazol, 0.05 M in THF

¹⁾ davon 40% Nebenepimer (**45** oder **48**)

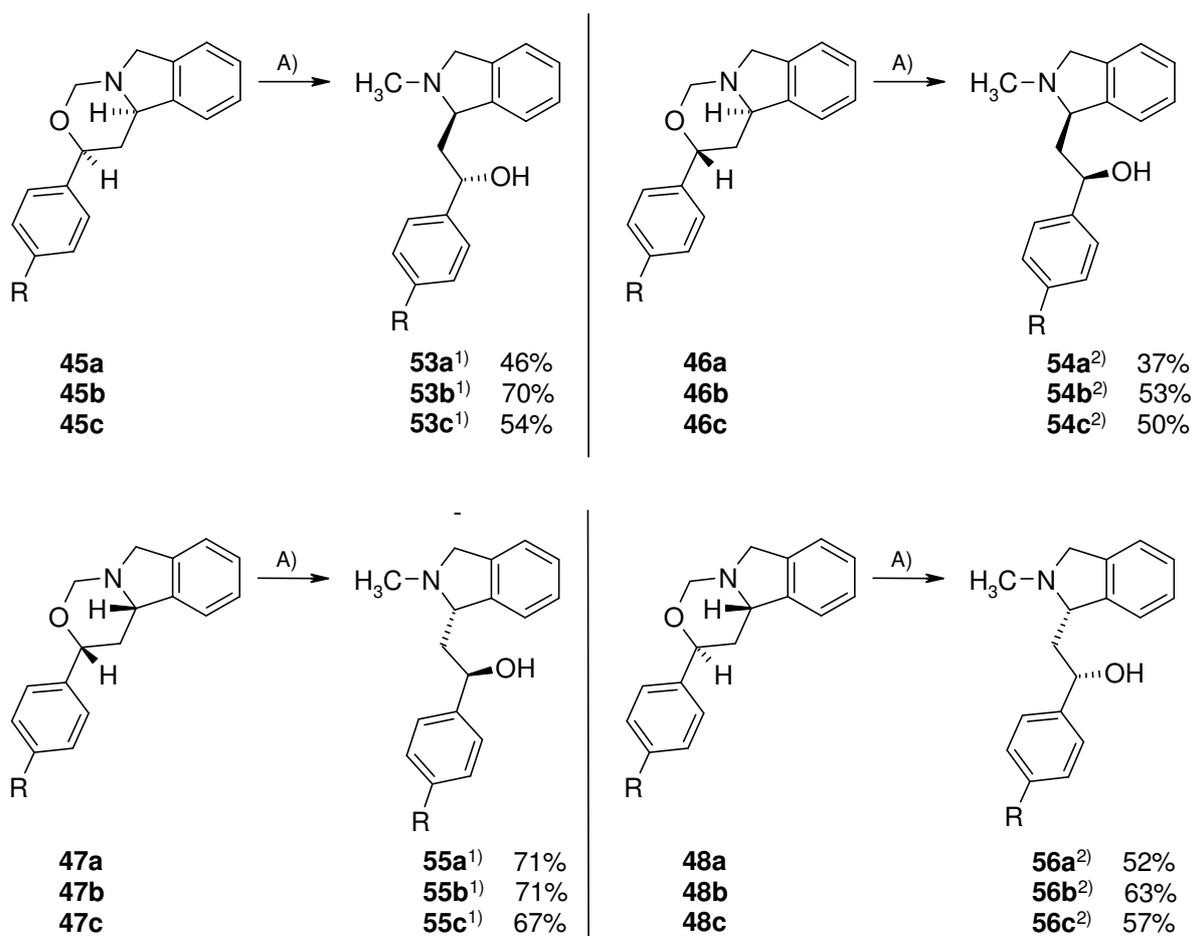
3.1.9 Darstellung der N-Methylaminoalkohole durch reduktive Spaltung der Oxazinanderivate

Im letzten Syntheseschritt mussten die Oxazinanderivate **45a-c**, **46a-c**, **47a-c** und **48a-c** noch in die angestrebten N-Methylaminoalkohole überführt werden. An anderen 1,3-Oxazinanen gelang dies durch reduktive Spaltung mit Natriumcyanoborhydrid^[67] oder Lithiumaluminiumhydrid^[68]. Da Natriumcyanoborhydrid im Gegensatz zu Lithiumaluminiumhydrid Nitrogruppen nicht reduziert, sollte es bei allen Oxazinanderivaten anwendbar sein. Die Reaktion muss im Sauren (pH<5) durchgeführt werden, da sie bei höheren pH-Werten mit Oxazinanen nicht abläuft^[69].

Bei den durchgeführten Versuchen wurden die Oxazinanderivate in Methanol bei Raumtemperatur mit fünf Äquivalenten Natriumcyanoborhydrid versetzt (Schema 57). Durch Zusatz von Eisessig wurde dann der pH-Wert auf pH 4-5 eingestellt, woraufhin leichte Gasentwicklung auftrat. Nach einer Reaktionszeit von zwei Stunden war im Dünnschichtchromatogramm kein Edukt mehr nachzuweisen. Der entstandene Aminoalkohol wurde entweder als freie Base isoliert (**54a-c**, **56a-c**) oder direkt in das Hydrochlorid überführt, was bei den (2'S,3R)- und den (2'R,3S)-Isomeren **53a-c** und **55a-c** wegen der geringen Stabilität der freien Aminoalkohole erforderlich war. Die erzielten Ausbeuten lagen zwischen 37% und 71%

Für die biologische Prüfung wurden dann auch die freien Aminoalkohole durch Behandeln mit HCl-Lösung (1 M in Et₂O) in die Hydrochloride überführt.

Schema 57

a: R = CH₃b: R = NO₂

c: R = Cl

A) 5 Äq. NaBH₃CN, CH₃OH, pH~4-5¹⁾ als Hydrochlorid isoliert²⁾ als freie Base isoliert

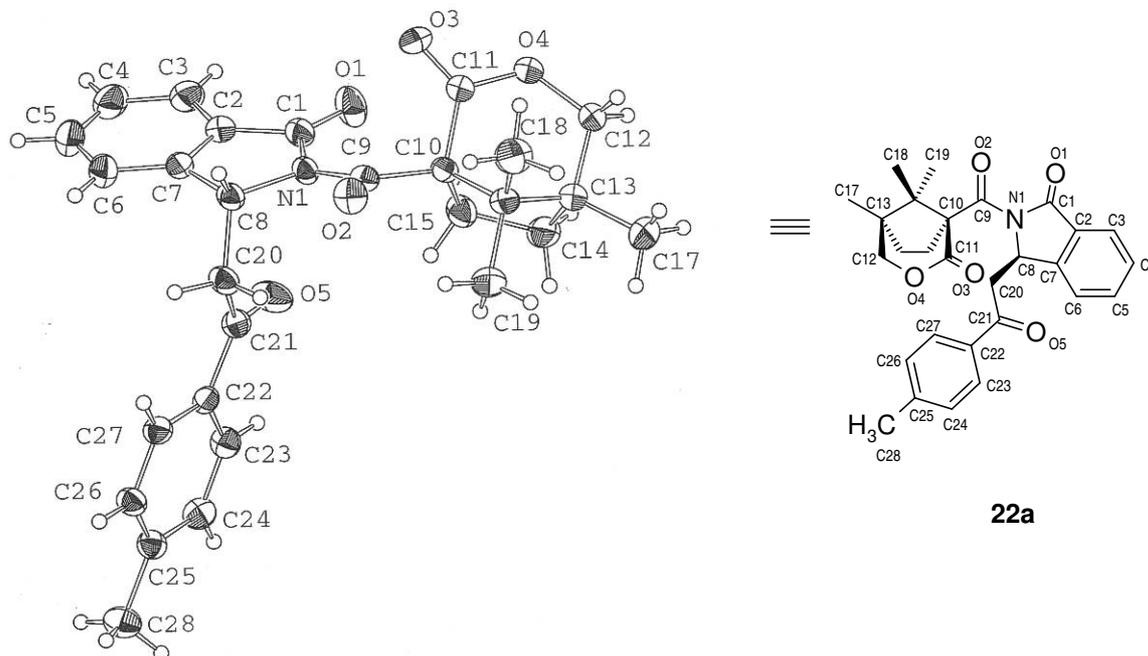
3.1.10 Konfigurationsaufklärung

Zur Aufklärung der Konfiguration der N-Methylaminoalkohole wurde zunächst von einer Vorstufe, dem Keton **22a** eine Röntgenstruktur angefertigt, aus der die Konfiguration des bei der asymmetrischen Synthese neu aufgebauten ringständigen Asymmetriezentrums hervorging. Um die Konfiguration des zweiten, bei der Reduktion der Carbonylgruppe entstandenen Asymmetriezentrums in der Seitenkette zu bestimmen, wurden die Amidoalkohole **31a**, **32a**, **33a** und **34a** in die Oxazinanonderivate **49** - **52** überführt, für die sich die relative Konfiguration der beiden Asymmetriezentren durch NOE-DIF NMR-Spektren ermitteln ließ.

3.1.10.1 Konfiguration der Phenacylderivate **22a-c** und **23a-c**

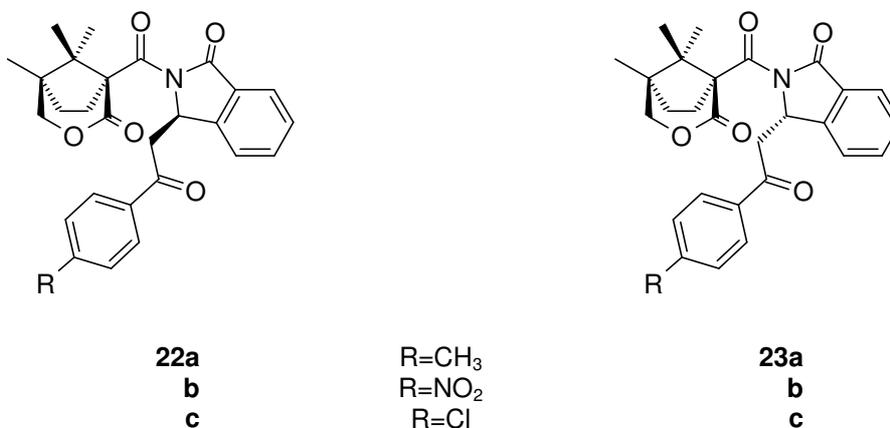
Die Konfiguration des Phenacylderivats **22a** ging aus einer Röntgenstrukturanalyse der Verbindung hervor (Abb. 3-6). Da die absolute Konfiguration der chiralen Hilfsgruppe als Derivat der (+)-Camphersäure bekannt ist ((1*S*,5*R*), C-10 und C-13 in Abb. 3-6) und der in Abb. 3-6 gezeigten entspricht, ergibt sich für **22a** am Asymmetriezentrum in Position 3 des Isoindolinonrings (C-8 in Abb. 3-6) (*R*)-Konfiguration. Verbindung **23a** ist ein Diastereomer zu **22a**, von dem es sich auf Grund seiner Synthese nur durch die absolute Konfiguration in 3-Position unterscheidet. Folglich muss **23a** an C-3 (*S*)-konfiguriert sein..

Abb. 3-6: Röntgenstruktur^[70] des Phenacylderivates **22a**



Die Konfigurationen der übrigen Phenacylderivate **22b-c** und **23b-c** (Schema 58) konnte durch Vergleich der ^1H NMR-Spektren und des Retentionsverhaltens dieser Verbindungen bei der Chromatographie abgeleitet werden.

Schema 58



Die Diastereomere der einzelnen Paare **22a/23a**, **22b/23b** und **22c/23c** (Schema 58) weisen charakteristische Unterschiede bei den chemischen Verschiebungen der ^1H NMR-Spektren

auf. Insbesondere gilt dies für die Protonen der NCH-Gruppe des Isoindolinonrings, der Methylengruppe in der Seitenkette sowie der OCH₂- und der Ethylengruppe des chiralen Auxiliars (Tabelle 15).

Die ¹H NMR-Signale des Methinprotons sind bei den Diastereomeren **22a-c** stets etwas stärker tieffeldverschoben als bei **23a-c**. Zudem zeigen die beiden Signale der Methylenprotonen der CH₂CO-Gruppe bei **22a-c** geringere Unterschiede in der chemischen Verschiebung als dies bei **23a-c** der Fall ist. Gleiches gilt für die Signale der OCH₂-Gruppe des chiralen Auxiliars. Auch sind bei **22a-c** beide Signale der OCH₂-Gruppe des chiralen Auxiliars gegenüber den Signalen der CH₂CO-Gruppe der Seitenkette zu tieferem Feld verschoben, wogegen bei **23a-c** immer ein Signal der CH₂CO-Gruppe zwischen den beiden Signalen der OCH₂-Gruppe zu finden ist. Darüber hinaus sind auch für die Protonen der Ethylengruppe des Auxiliars bei **22a-c** und **23a-c** jeweils ähnliche Verschiebungsmuster zu beobachten.

Tabelle 15: Vergleich der ¹H NMR-Spektren (C₆D₅NO₂, 130 °C) der Phenacylderivate **22a-c** und **23a-c**

Nr	Verbindung	NCH	CH ₂ CO		OCH ₂		CH ₂ CH ₂		
		δ [ppm]	δ ₁ [ppm]	δ ₂ [ppm]	δ ₁ [ppm]	δ ₂ [ppm]	δ ₁ [ppm]	δ ₂ [ppm]	δ ₃ [ppm]
1	22a	5.96	3.50	3.89	4.04	4.21	1.83- 2.00	2.43- 2.57	3.28- 3.42
2	22b	5.94	3.61	3.96	4.03	4.21	1.85- 2.00	2.42- 2.59	3.22- 3.44
3	22c	5.94	3.61	3.88	4.03	4.21	1.80- 1.99	2.40- 2.57	3.22- 3.44
4	23a	5.87	3.41	4.11	3.97	4.34	1.78- 2.03	2.76- 2.88	2.58- 2.69
5	23b	5.86	3.58	4.15	3.98	4.34	1.75- 2.04	2.69- 2.84	
6	23c	5.86	3.46	4.10	3.98	4.34	1.80- 2.06	2.75- 2.87	2.58- 2.72

Zusätzlich gestützt wird diese Korrelation dadurch, dass die bei der asymmetrischen Synthese als Nebenisomere gebildeten Verbindungen **22a-c** im Dünnschichtchromatogramm (Kieselgel, Isohexan/EtOAc/CH₂Cl₂ = 70:20:10) höhere R_F-Werte ergeben als die entsprechenden Hauptisomere **23a-c**.

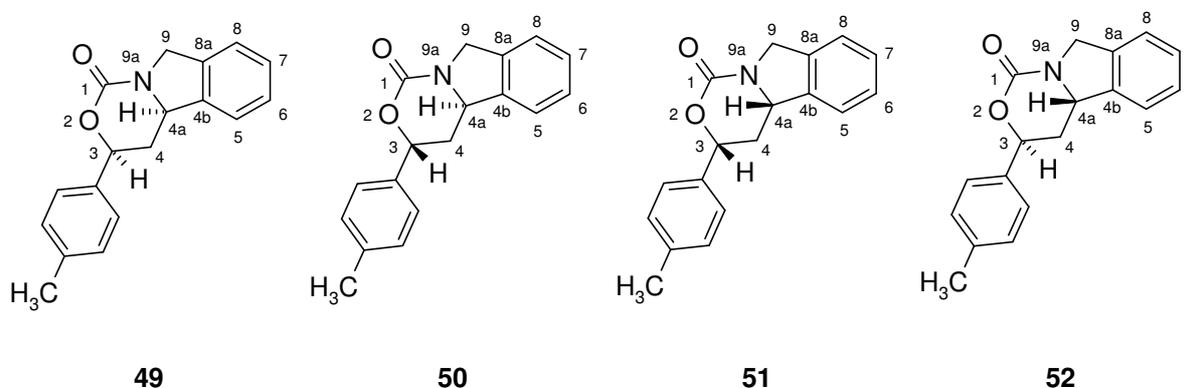
Auf Grund der oben beschriebenen Übereinstimmungen im DC-Verhalten und bei den ¹H NMR-Spektren kann man davon ausgehen, dass die Phenacylderivate **22b-c** in Position 3 des Isoindolinonrings wie **22a** (*R*)-konfiguriert sind. Damit müssen die Verbindungen **23a-c** an dieser Position zwangsläufig (*S*)-konfiguriert sein.

Nachdem das ringständige Asymmetriezentrum (C-3 des Isoindolrings) von keiner der auf die Alkylierung folgenden Reaktionen berührt wurde, muss die für das jeweilige Phenacylderivate ermittelte Konfiguration an dieser Position auch für die entsprechenden Folgeprodukte zutreffen.

3.1.10.2 Konfiguration der Oxazinanone 49-52

An den Oxazinanonderivaten **49-52** konnte an Hand von NOE-DIF NMR-Spektren die relative Anordnung der Methinprotonen an C-3 und C-4a (Schema 59) bestimmt werden. Da die absolute Konfiguration an C-4a identisch mit der an den Phenacylverbindungen **22a-c** bzw. **23a-c** bestimmten ist, konnte auf diese Weise auch die absolute Konfiguration der zweiten Asymmetriezentrens aufgeklärt werden.

Schema 59



Für **51** und so auch für sein Enantiomer **49** ließ sich aus den NOE-Differenzspektren eine *cis*-Konfiguration der beiden Methinprotonen an C-3 und C-4a ableiten. Wurde auf das Signal des einen Methinprotons eingestrahlt, zeigte sich eine Verstärkung des anderen und umgekehrt (vgl. Abb. 3-7). Dieser Effekt kann nur auftreten, wenn die beiden Kerne in geringem räumlichen Abstand zueinander stehen, was bei den Oxazinanonen nur dann der Fall ist, wenn beide Protonen auf der gleichen Seite des Oxazinanonringes angeordnet sind, also *cis*-Konfiguration aufweisen. Bei **52** war im NOE-Experiment kein derartiger Effekt festzustellen, was bedeutet, dass die beiden Methinprotonen *trans*-ständig angeordnet sein müssen (vgl. Abb. 3-8). Für **50** konnte kein NOE-DIF NMR-Spektrum angefertigt werden, da bei dessen Synthese in erheblichem Maß Epimerisierung aufgetreten war (siehe Kapitel 3.1.8). Da **50** aber - bedingt durch seine Synthese - enantiomer zu **52** ist, muss es wie dieses *trans*-Konfiguration besitzen.

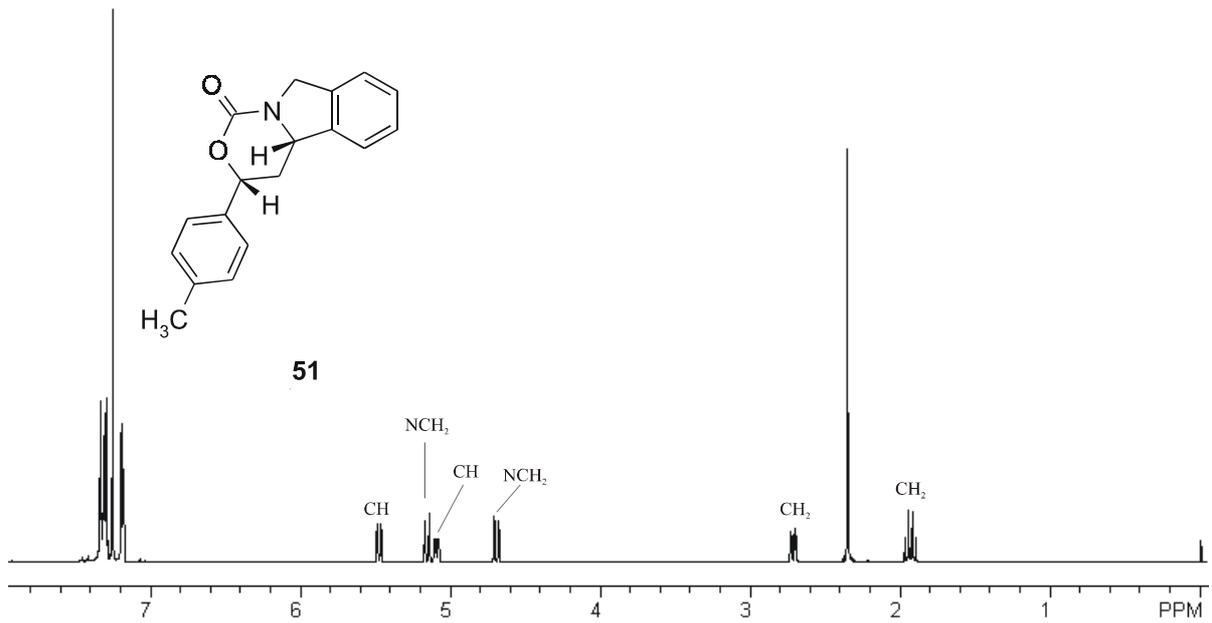
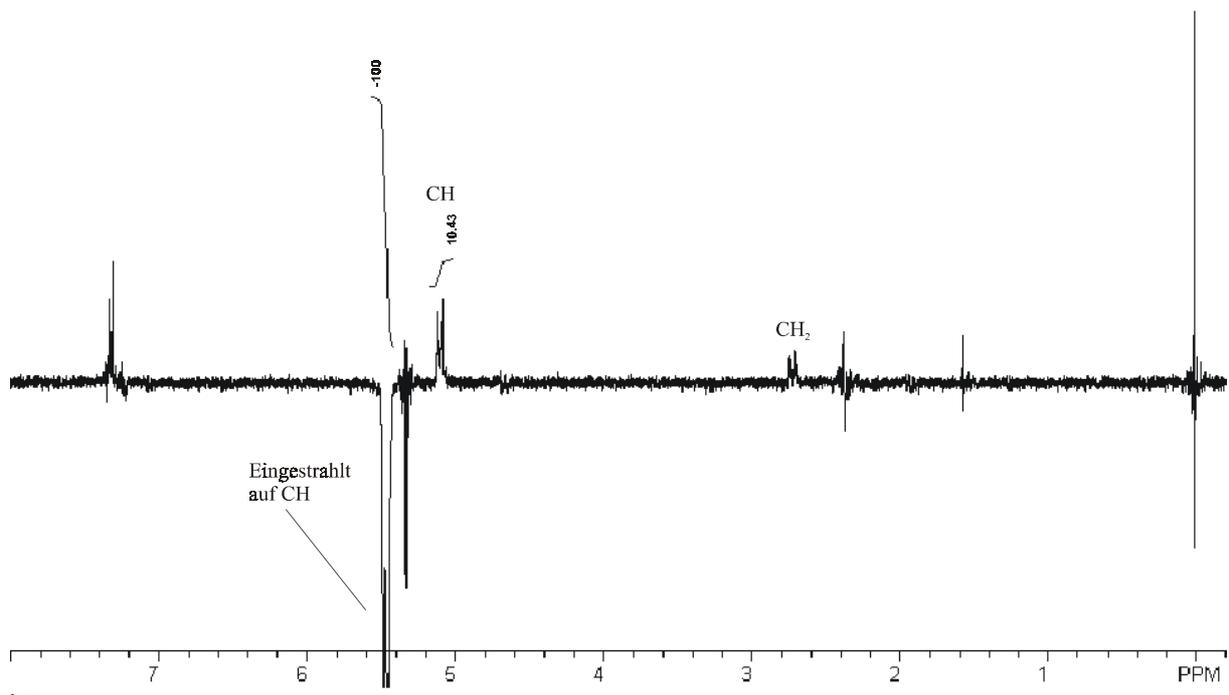
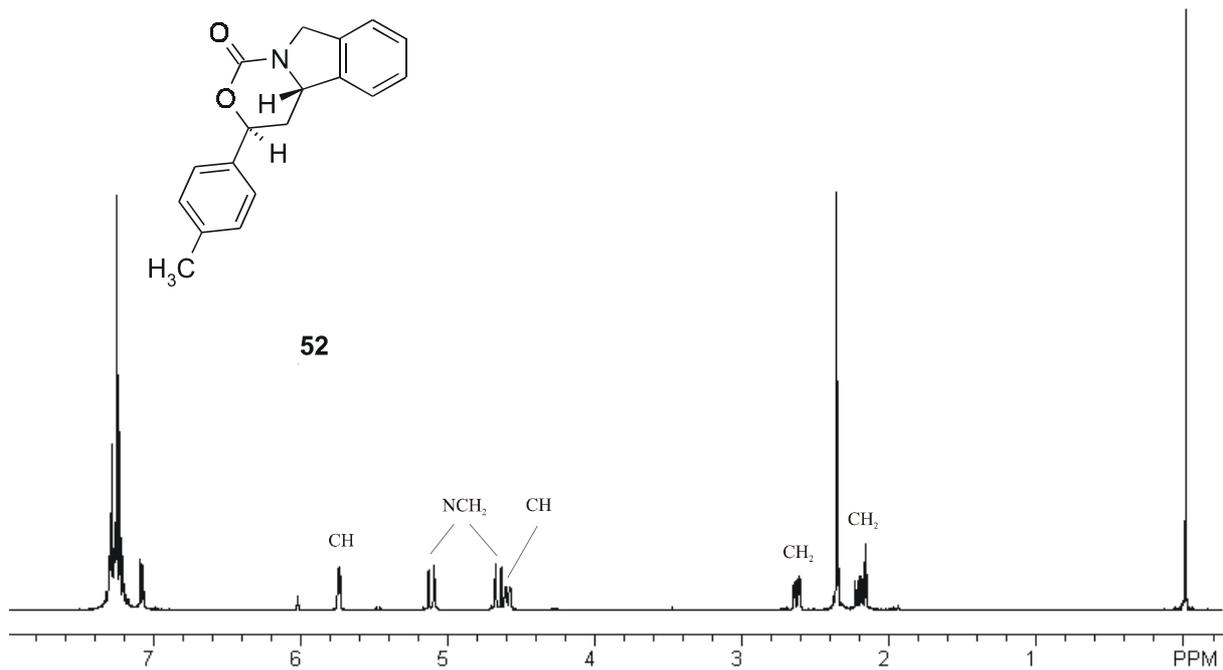
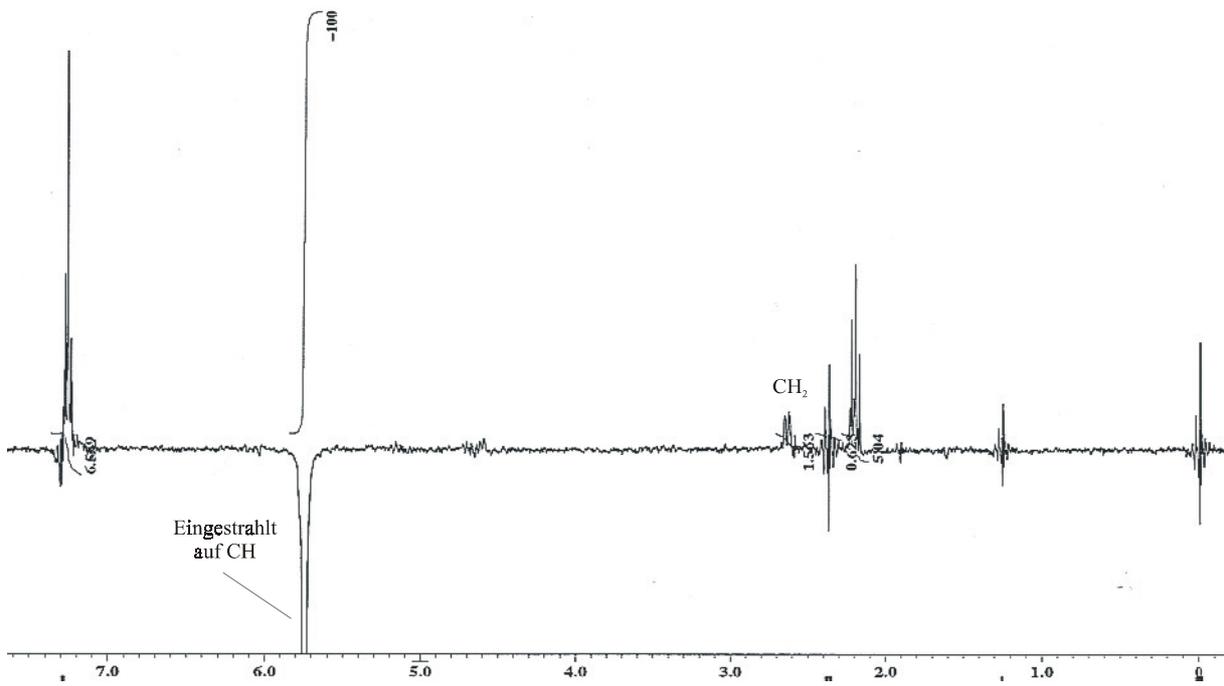
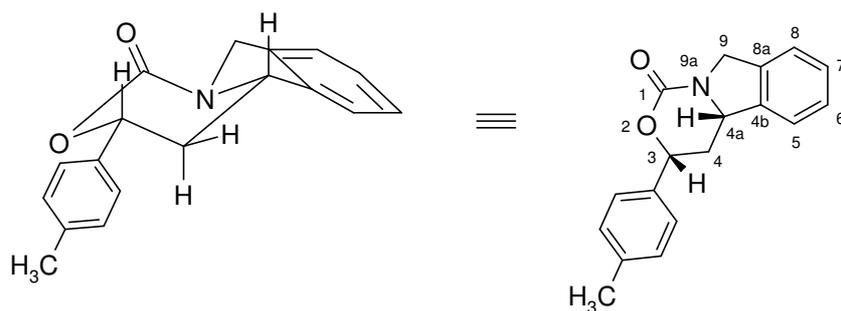
Abb. 3-7: A) ^1H NMR-Spektrum des Oxazinanons **51** (CDCl_3)**B)** NOE-Differenzspektrum des Oxazinanons **51**

Abb. 3-8: A) ^1H NMR-Spektrum des Oxazinanons **52** (CDCl_3)**B)** NOE Differenzspektrum des Oxazinanons **52**

Die in den ^1H NMR-Spektren ermittelten Kopplungskonstanten (Tabelle 16) für die beiden Methinprotonen und die beiden Methylenprotonen in Position 4 stützen die aus den NOE-Differenzspektren abgeleitete Zuordnung der relativen Konfiguration der Verbindungen **49-52**. Nimmt man für den Oxazinanonring eine sesselartige Konformation an, so müssen bei den *cis*-Derivaten **49** und **51** beide Methinprotonen eine axiale Position einnehmen (vgl. Schema 60). Somit bilden beide Methinprotonen mit dem axial-ständigen Methylenproton an C-4 (H-4_{ax}) Diederwinkel von etwa 180° und sollten daher im ^1H NMR-Spektrum je eine große vicinale Kopplungskonstante aufweisen. Die Kopplungen mit dem äquatorialen Methylenproton an C-4 (H-4_{eq}) sollten dagegen für beide Methinprotonen eine deutlich geringere Kopplungskonstante liefern. Dementsprechend sind für H-4_{ax} zwei große und für H-4_{eq} zwei kleine vicinale Kopplungskonstanten zu erwarten.

Die im ^1H NMR-Spektrum von **51** für diese Protonen ermittelten Kopplungskonstanten stehen weitestgehend im Einklang zu diesen Annahmen. Auf Grund der Verbreiterung des Signals konnte für das NCH-Methinproton nur die große Kopplungskonstante bestimmt werden (Tabelle 16, Nr. 1).

Schema 60

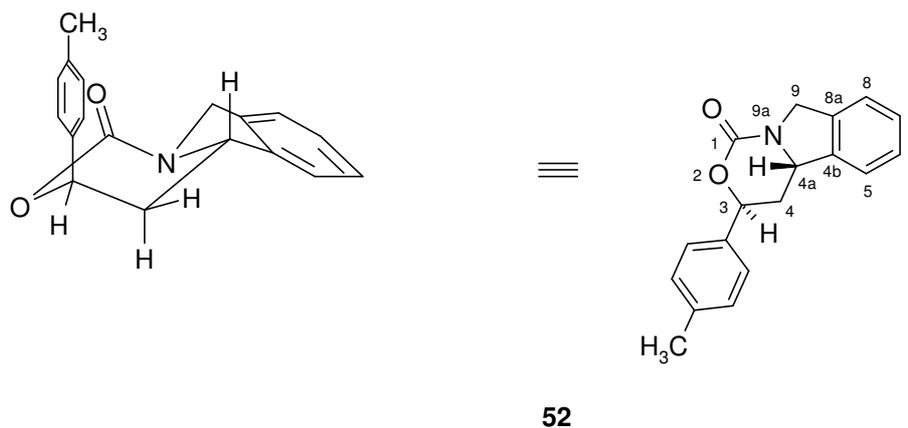


51

Bei den *trans*-Oxazinonen **50** und **52** lassen die in den H,H-COSY und HMBC NMR-Spektren sichtbaren Fernkopplungen der Methylenprotonen der NCH₂-Gruppe (C-9) mit einem Methinproton sowie die große vicinale Kopplungskonstante dieses Methinprotons die Schlussfolgerung zu, dass hier der Phenylring eine axiale Position einnimmt und der anellierte Isoindolinring bezüglich des Oxazinanonringes formal äquatorial angeordnet ist (Schema 61). Daher sollte das axial-ständige Methinproton (NCH) eine große und eine kleine vicinale Kopplungskonstante liefern, wogegen für das äquatoriale Methinproton (OCH) zwei kleine vicinale Kopplungskonstanten zu erwarten sind. Dementsprechend sollten für H-4_{ax} eine große und eine kleine sowie für H-4_{eq} zwei kleine vicinale Kopplungskonstanten zu finden sein.

Die im ¹H NMR-Spektrum des Oxazinanons **52** für H-4_{ax} und H-4_{eq} ermittelten Kopplungskonstanten entsprechen den gemachten Annahmen. Das Signal des NCH-Methinprotons wies auf Grund der oben beschriebenen Fernkopplung eine deutliche Feinstruktur auf, weswegen lediglich eine große vicinale Kopplungskonstante ($J = 12\text{Hz}$) gemessen werden konnte, die aber als Beleg für eine axiale Anordnung ausreichend ist. Für das OCH-Methinproton konnte auf Grund einer Verbreiterung des Signals nur ein ungefährender Wert ($J \approx 5\text{Hz}$) bestimmt werden, der auch nicht mit den für H-4_{ax} und H-4_{eq} gemessenen Werten korreliert. Die für H-4_{ax} und H-4_{eq} ermittelten vicinalen Kopplungskonstanten, die nicht den Kopplungen mit dem NCH-Methinproton zuzuordnen sind, scheinen aber die für das OCH-Methinproton angenommene äquatoriale Anordnung hinlänglich zu belegen.

Schema 61

Tabelle 16: NMR-Daten (CDCl₃) der Oxazinanone **51** und **52** ¹⁾

Nr	Verbindung	chemische Verschiebung δ [ppm]			
		CH ₂ (H-4 _{ax})	CH ₂ (H-4 _{eq})	NCH	OCH
1		1.94 dt 13.5 ²⁾ /11.5 ³⁾	2.72 ddd 13.5 ²⁾ /3.5/2.5	5.10 br d 11.5	5.48 dd 11.5/2.5Hz

2		2.21 ddd 13 ²⁾ /12/1.5	2.64 ddd 13 ²⁾ /3.5/1.5	4.61 br d ⁴⁾ 12	5.76 br d ~5

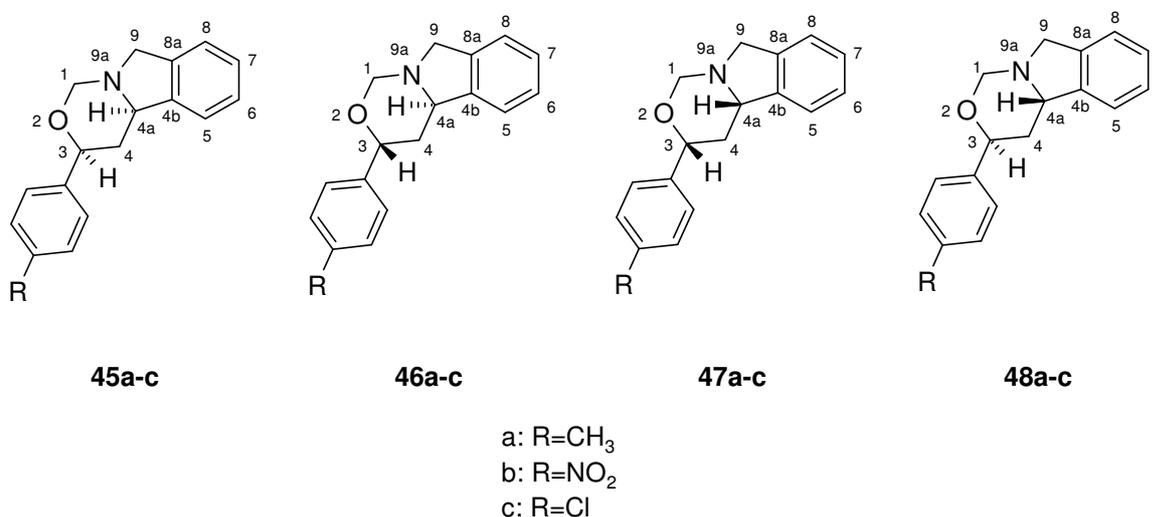
¹⁾ die Oxazinanone **49** bzw. **50** haben als Enantiomere von **51** bzw. **52** gleiche relative Anordnung der Methinprotonen und ergeben identische NMR-Spektren ²⁾ geminale Kopplung; ³⁾ die beiden vicinalen Kopplungen sind offenbar gleich groß; ⁴⁾ Feinstruktur ist zu erkennen

Da sowohl **51** wie auch **52** an C-4a (*S*)-Konfiguration aufweisen, ist **51** auf Grund der *cis*-Anordnung der beiden Methinprotonen an C-3 (*R*)-konfiguriert. Das *trans*-Isomer **52** muss demnach an dieser Position (*S*)-Konfiguration besitzen. Für die zu **51** enantiomere Verbin-

dung **49** folgt daraus eine (3*S*,4*aR*)- und für das zu **52** enantiomere Oxazinanon **50** (3*R*,4*aR*)-Konfiguration.

Die Oxazinanderivate **45a**, **46a**, **47a** bzw. **48a** wurden analog zu den Oxazinanonen **49**, **50**, **51** bzw. **52** aus den Amidoalkoholen **31a**, **32a**, **33a** und **34a** dargestellt. Da die beiden Asymmetriezentren von diesen Synthesen nicht berührt wurden, muss die Konfiguration der Oxazinane mit der des jeweils entsprechenden Oxazinanons übereinstimmen. Somit ist **45a** (3*S*,4*aR*)-, **46a** (3*R*,4*aR*)-, **47a** (3*R*,4*aS*)- und **48a** (3*S*,4*aS*)-konfiguriert (Schema 62).

Schema 62



Die Konfiguration der *para*-Nitrophenyl- und *para*-Chlorphenylderivate **45b-c**, **46b-c**, **47b-c** und **48b-c** ließ sich dann durch Vergleich ihrer ¹H NMR-Spektren mit denen der Methylderivate **45a** - **48a** ableiten werden (Tabelle 17). Da die Signale der beiden Methinprotonen in diesen Spektren meistens von anderen Signalgruppen verdeckt waren, gaben hier vor allem die Signale der Methylenprotonen an C-4 Aufschluss über die relative Anordnung der Methinprotonen an C-3 und C-4a (Tabelle 17). Zusätzlich können auch die Verschiebungsmuster der Methylenprotonen an C-1 (NCH₂O) und C-9 (NCH₂) herangezogen werden.

Wie bereits beim *cis*-Oxazinanon **49** zeigt das axiale Methylenproton an C-4 sowohl beim Oxazinan **45a** wie auch bei den Derivaten **45b-c** zwei große vicinale Kopplungskonstanten. Für das äquatoriale Proton an C-4 sind auch bei diesen Verbindungen deutlich niedrigere Werte zu beobachten (Tabelle 17, Nr. 1-3). Daher kann davon ausgegangen werden, dass die Methinprotonen in den Oxazinen **45b-c** wie in **45a** *cis*-ständig sind.

Beim Oxazinan **46a**, das auf Grund seiner Synthese die gleiche Konfiguration wie das *trans*-Oxazinanon **50** besitzt, und den Derivaten **46b-c** finden sich für die beiden Protonen an C-4 ebenfalls untereinander vergleichbare Signalmuster (Tabelle 17, Nr. 4-6).

Tabelle 17: Vergleich der charakteristischen NMR-Signale (CDCl₃) der Oxazinanderivate **45a-c - 48a-c**

Nr	Vb.	chemische Verschiebung δ [ppm]							
		CH ₂ (C-4)		NCH ₂		OCH, NCH		NCH ₂ O	
		Multiplizität							
		Kopplungskonstanten J [Hz]							
Nr	Vb.	CH ₂ (C-4)	CH ₂ (C-4)	NCH ₂	NCH ₂	OCH, NCH	OCH, NCH	NCH ₂ O	NCH ₂ O
1	45a	1.61	1.86	4.17	4.58			4.86	4.94
		dt	ddd	d	d	4.49-4.55		d	d
		13.5/9	13.5/4.5/2	12.5	12.5	m		12.5	12.5
2	45b	1.50	1.92	4.20			4.67	4.87	4.97
		dt	ddd	d	4.52-4.58		dd	d	d
		13.5/11.5	13.5/4/2	12.5	m		11.5/2	11.5	11.5
3	45c	1.54	1.86	4.18				4.85	4.94
		dt	ddd	d		4.50-4.58		d	d
		13.5/11.5	13.5/4/2	12.5		m		11.5	11.5
4	46a	2.13	2.42	4.24	4.49			4.39	4.84
		ddd	ddd	d	d	4.70-4.75		d	d
		14/6/4.5	14.5/7.5/5.5	13	13	m		10.5	10.5
5	46b	2.17	2.41	4.32	4.51			4.48	4.89
		dt	ddd	d	d	4.75-4.79		d	d
		14.5/4.5	14.5/9/6	13.5	13.5	m		10.5	10.5
6	46c	2.13	2.38	4.27	4.49	4.71	4.73	4.42	4.84
		ddd	ddd	d	d	d	br dd	d	d
		14.5/5.5/4	14.5/8/6	13.5	13.5	8/4	5.5/2	10.5	10.5

Darüber hinaus liegen die beiden Dubletts für die Methylenprotonen an C-1 (NCH₂O) bei den Oxazinanen **45a-c** beide in tieferem Feld als die Signale der Methylenprotonen an C-9 (NCH₂) und die der beiden Methinprotonen, wohingegen bei den Oxazinanen **46a-c** eines dieser Dubletts bei deutlich höherem Feld und somit zwischen den beiden Signalen der NCH₂-Gruppe zu finden ist. Auch die Methylenprotonen an C-9 (NCH₂) ergeben bei den Oxazinanen **45a-c** bzw. **46a-c** jeweils untereinander vergleichbare Signalmuster. Die genauen NMR-Daten zu diesen Signalen sind in Tabelle 17 aufgelistet.

Auf Grund der oben beschriebenen Übereinstimmungen in den ¹H NMR-Spektren kann angenommen werden, dass die Derivate **45b-c** bzw. **46b-c** die gleiche Konfiguration wie **45a** bzw. **46a** besitzen. Somit weisen **45a-c** (3*S*,4*aR*)- und **46a-c** (3*R*,4*aR*)-Konfiguration auf. Für die zu **45a-c** enantiomeren Verbindungen **47a-c** ergibt sich damit (3*R*,4*aS*)- und für die zu **46a-c** enantiomeren Oxazinane **48a-c** (3*S*,4*aS*)-Konfiguration.

Da bei der Reduktion der Oxazinane zu den N-Methylaminoalkoholen die beiden Asymmetriezentren nicht verändert wurden, gelten die für die Oxazinane **45a-c**, **46a-c**, **47a-c** und **48a-c** ermittelten Konfigurationen auch für die N-Methylaminoalkohole **53a-c**, **54a-c**, **55a-c** und **56a-c** (Schema 63).

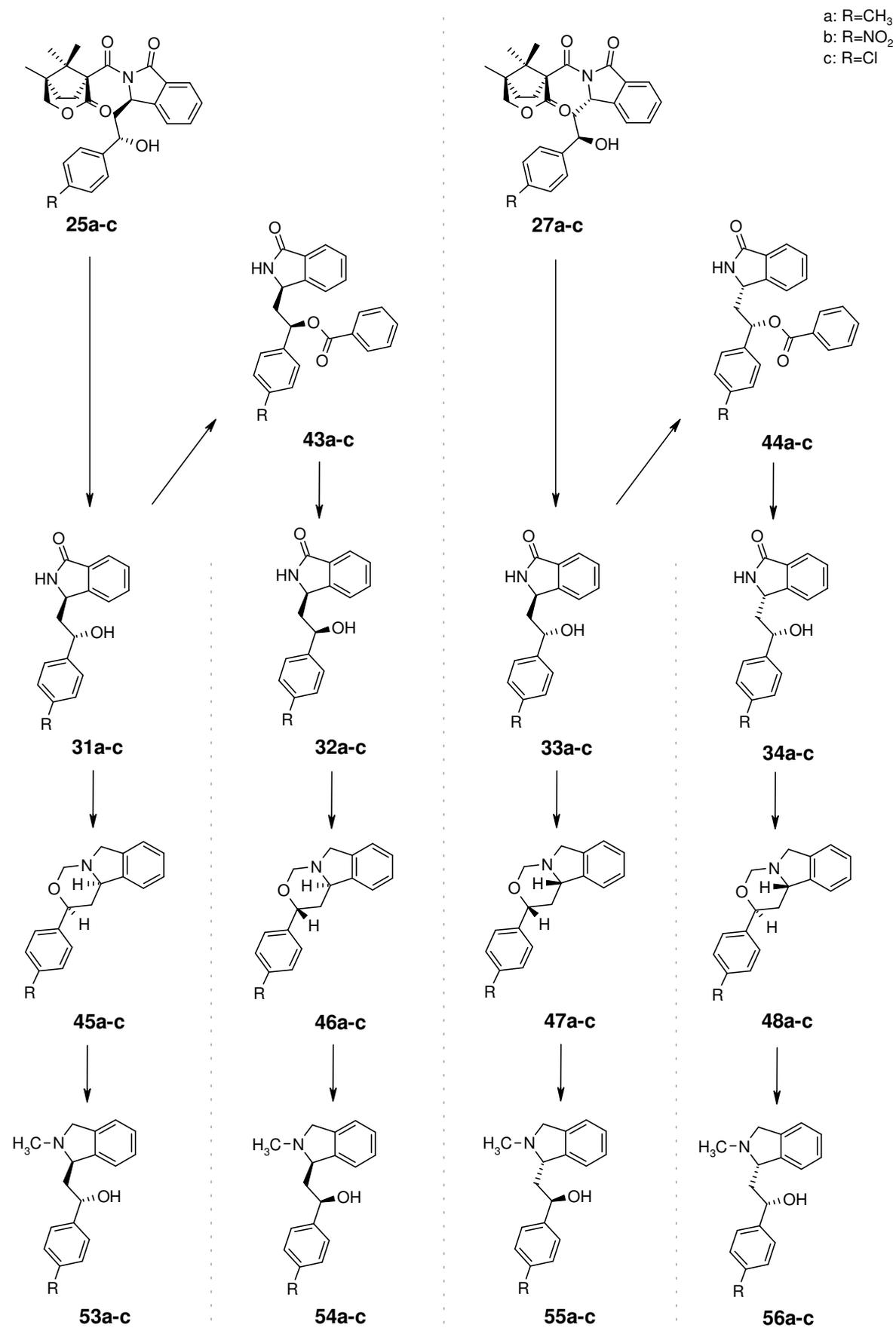
Auch bei der Überführung der Amidoalkohole **31a-c**, **32a-c**, **33a-c** und **34a-c** in die jeweiligen Oxazinanderivate wurde keines der Asymmetriezentren berührt, sodass die Konfiguration der Oxazinane **45a-c**, **46a-c**, **47a-c** und **48a-c** auch für die Amidoalkohole **31a-c**, **32a-c**, **33a-c** und **34a-c** zutrifft (Schema 63)

Die Bildung der Amidoalkohole **31a-c** bzw. **33a-c** durch die reduktive Abspaltung des chiralen Auxiliars aus den Imidoalkoholen **25a-c** bzw. **27a-c** führte ebenfalls zu keiner Veränderung an den Asymmetriezentren. Somit sind die Imidoalkohole **25a-c** wie die Amidoalkohole **31a-c** (2'*S*,3*R*)- und die Imidoalkohole **27a-c** wie die Amidoalkohole **33a-c** (2'*R*,3*S*)-konfiguriert (Schema 63).

In der Mitsunobu-Reaktion wurde eine gezielte Inversion des Asymmetriezentrums in der Seitenkette vorgenommen. Bei der Spaltung der auf diese Weise dargestellten Benzoesäureester **43a-c** bzw. **44a-c** wurde dagegen wieder keines der Asymmetriezentren verändert. Damit müssen sowohl die Benzoesäureester **43a-c** bzw. **44a-c** wie auch die daraus gebildeten Amidoalkohole **32a-c** bzw. **34a-c** am Asymmetriezentrum in der Seitenkette die entgegengesetzte Konfiguration wie die Amidoalkohole **31a-c** bzw. **33a-c** besitzen. Also sind die Verbindungen **43a-c** und **32a-c** (*2'R,3R*)- und deren Enantiomere **44a-c** und **34a-c** (*2'S,3S*)-konfiguriert (Schema 63).

Bei den Imidoketonen (**22a-c**, **23a-c**) und den Imidoalkoholen (**25a-c**, **27a-c**) wurde die Diastereomerenreinheit durch HPLC-Analyse bestimmt. Bei den Amidoalkoholen (**27a-c**, **28a-c**, **29a-c**, **30a-c**), den Benzoesäureestern (**43a-c**, **44a-c**), den Oxazinanen (**45a-c**, **46a-c**, **47a-c**, **48a-c**), den Oxazinanonen (**49-52**) und den N-Methylaminoalkoholen (**53a-c**, **54a-c**, **55a-c**, **56a-c**) wurde sie an Hand der ¹H NMR-Spektren ermittelt. Bis auf die Oxazinane **46a-c** und **48a-c** (de ≥ 92%) wiesen die bei den Synthesen verwendeten Stereoisomere stets de-Werte größer 96% auf. Zur Überprüfung der Enantiomerenreinheit wurden die Drehwerte herangezogen.

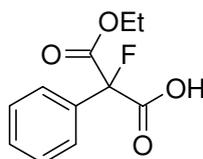
Schema 63



3.2 Stereoselektive Synthese von 1-substituierten Tetrahydroisochinolinen mit 2-Fluor-2-phenylmalonsäuremonoethylester als chiralem Auxiliär

In diesem Teil der Arbeit sollte untersucht werden, ob sich auch weniger komplex aufgebaute Verbindungen wie der 2-Fluor-2-phenylmalonsäuremonoethylester *rac-57* (Schema 64) als chirale Auxiliare für die Asymmetrische Elektrophile α -Amidoalkylierung eignen.

Schema 64



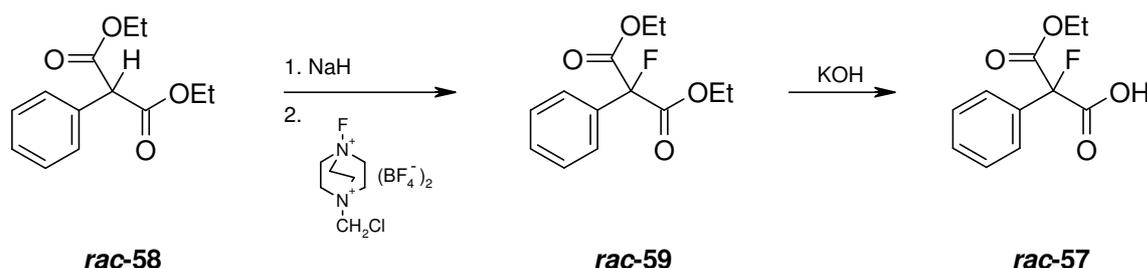
rac-57

Der Malonsäuremonoester *rac-57* wurde zu diesem Zweck ausgewählt, da er mit der Bicyclolactoncarbonsäure **1** vergleichbare funktionelle Gruppen, die auch eine Vorkoordinierung von Organometallverbindungen als Nucleophilen ermöglichen sollten, enthält. Der in *rac-57* vorhandene Fluorsubstituent sollte dazu beitragen, die Abspaltung des Auxiliars von den bei den asymmetrischen α -Amidoalkylierungen erhaltenen Produkten zu erleichtern.

3.2.1 Synthese des chiralen Auxiliars

Das Auxiliär wurde zunächst racemisch und ausgehend vom 2-Phenylmalonsäurediethylester *rac-58* dargestellt (Schema 65). Nach Deprotonierung von *rac-58* in THF mit Natriumhydrid und anschließendem Umsetzen des erzeugten Anions mit einer Lösung von 1-Chlormethyl-4-fluor-1,4-diazoniabicyclo[2.2.2]octan-bis(tetrafluoroborat) (Selectfluor™) in DMF wurde der fluoridierte Diester *rac-59* in 74% Ausbeute erhalten.^[71] Die partielle Hydrolyse von *rac-59* mit ethanolischer KOH-Lösung ergab dann das Auxiliär *rac-57* in 90% Ausbeute.^[72]

Schema 65

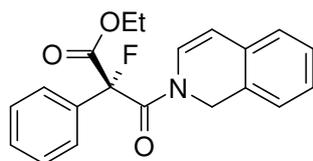
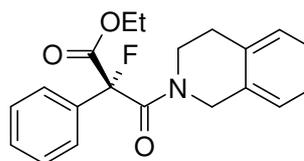


Für die Beurteilung der Eignung von *rac-57* als chirales Auxiliär für Asymmetrische Elektrophile α -Amidoalkylierungen konnte das Razemat des Auxiliars verwendet werden. Asymmetrische Synthesen, die auf dem Einsatz chiraler Hilfsgruppen beruhen, sind ihrem Prinzip nach diastereoselektive Synthesen, sodass das Induktionsvermögen der Hilfsgruppe auch mit dem Razemat ermittelt werden kann. Daher wurde auf eine Trennung der Enantiomere, die gegebenenfalls durch enzymatische Hydrolyse des Diesters *rac-59* durchführbar sein sollte^{[73][74]}, zunächst verzichtet.

3.2.2 Darstellung der chiralen α -Amidoalkylierungsreagenzien

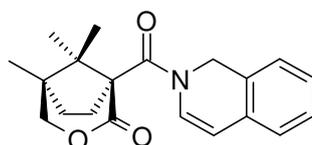
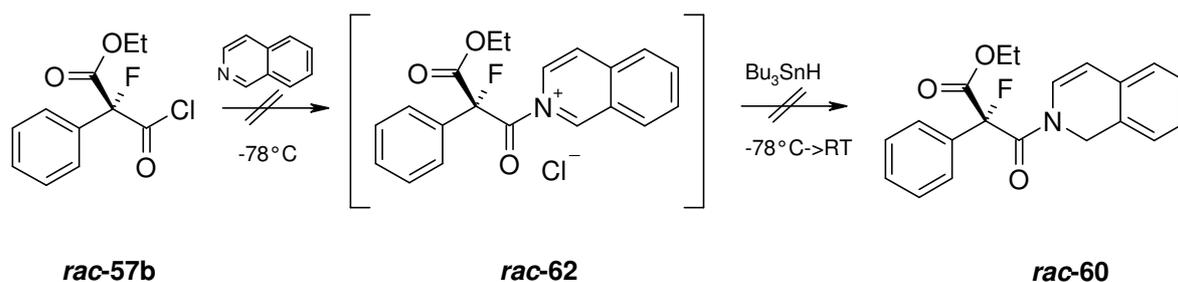
Wie bereits in Kapitel 2 beschrieben wurde, sollten die mit *rac-57* als chiraalem Auxiliär geplanten α -Amidoalkylierungen an Di- bzw. Tetrahydroisochinolinsystemen durchgeführt werden, da an diesen Heterocyclen schon bei Verwendung der Bicyclolactoncarbonsäure **1** als chiraalem Auxiliär gute Ergebnisse erzielt worden waren.^[18] Zugleich konnte damit auch auf eine gewisse Erfahrung im Umgang mit derartigen Systemen zurückgegriffen werden.

Als Ausgangsverbindungen mussten dazu das N-Acyldihydroisochinolin *rac-60* und das N-Acyltetrahydroisochinolin *rac-61* synthetisiert werden (Schema 66).

Schema 66^{*)}**rac-60****rac-61**

Zur Synthese von **rac-60** wurde versucht, eine von *Ludwig* für die Darstellung des N-Acyldihydroisoquinolins **20** (Schema 67) beschriebene Methode^[18] auf den vorliegenden Fall mit **rac-57** als Auxiliar zu übertragen. Dementsprechend wurde **rac-57** zunächst in das Säurechlorid **rac-57b** überführt, welches anschließend bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ mit Isochinolin umgesetzt wurde, in der Annahme, dass dabei das entsprechende N-Acyliminiumion **rac-62** gebildet wird. Versuche das N-Acyliminiumion **rac-62** mit Tributylzinnhydrid unter Bildung des N-Acyldihydrochinolins **rac-60** abzufangen (Schema 68) blieben aber erfolglos.

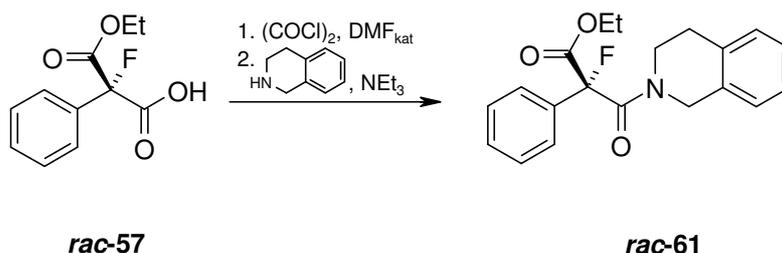
Schema 67

**20**Schema 68^{*)}**rac-57b****rac-62****rac-60**

^{*)} Von den mit Razematen durchgeführten Synthesen ist immer nur eines der Enantiomere eines Enantiomerenpaares wiedergegeben

Die Synthese des N-Acyltetrahydroisochinolins **rac-61** ließ sich hingegen problemlos durchführen, indem **rac-57** nach Überführung in sein Säurechlorid in Gegenwart von Triethylamin als Hilfsbase mit 1,2,3,4-Tetrahydroisochinolin umgesetzt wurde (Schema 69). Das Amid **rac-61** wurde dabei in Ausbeuten bis zu 90% erhalten.

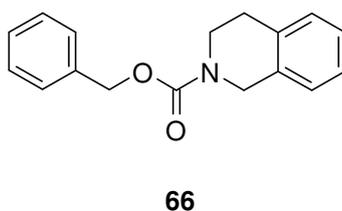
Schema 69^{*)}



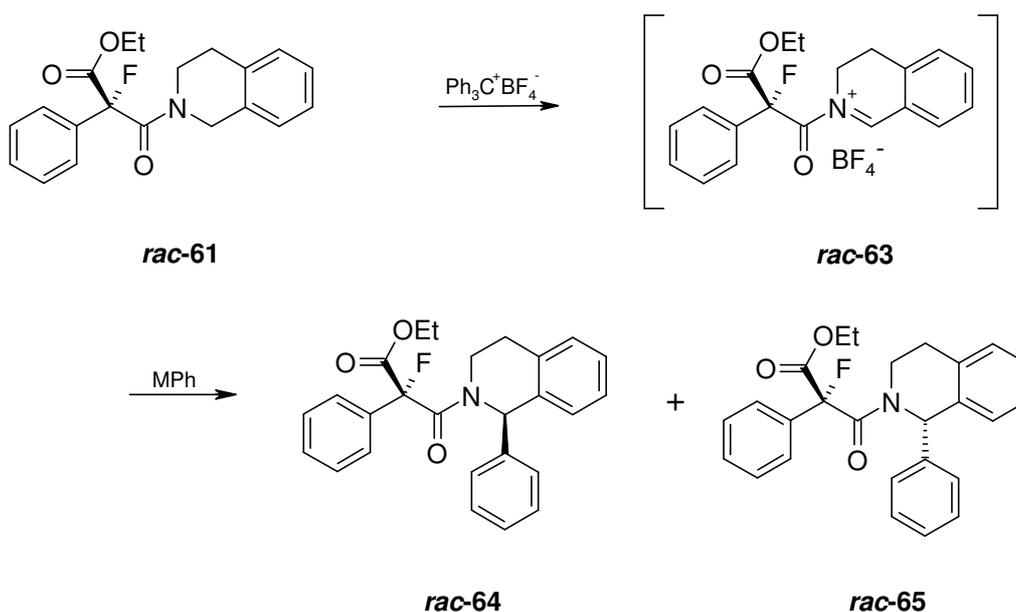
3.2.3 Erzeugung von N-Acyliminiumionen durch Oxidation der α -Amidoalkylierungsreagenzien und anschließende Abfangreaktion mit Nucleophilen

Für die Oxidation des N-Acyltetrahydroisochinolins **rac-61** zum entsprechenden N-Acyliminiumion **rac-63** und die daran anschließende Abfangreaktion mit Phenylmagnesium-, Phenylzink und Phenylkupferverbindungen (Schema 71, Tabelle 18) wurden zunächst die von *Ludwig* für die Umsetzung des N-Benzoyloxycarbonyltetrahydroisochinolins **66** (Schema 70) beschriebenen Bedingungen angewandt.^[18]

Schema 70



^{*)} Von den mit Racematen durchgeführten Synthesen ist immer nur eines der Enantiomere eines Enantiomerenpaares wiedergegeben

Schema 71^{*)}

Dementsprechend wurde **rac-61** in CH_2Cl_2 mit einem geringen Überschuss Trityliumtetrafluorborat (1.3 Äquivalente) versetzt und 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Um das dabei vermeintlich gebildete N-Acyliminiumion **rac-63** abzufangen wurde das Reaktionsgemisch anschließend auf $-78\text{ }^\circ\text{C}$ gekühlt und mit einem Äquivalent Phenylmagnesiumbromid versetzt (Tabelle 18, Nr. 1). Nach Abbruch der Reaktion konnten die gewünschten Phenylderivate **rac-64/rac-65** jedoch nicht nachgewiesen werden. Auch wenn die Abfangreaktion bei $-90\text{ }^\circ\text{C}$ mit einem deutlichen Überschuss Phenylmagnesiumbromid durchgeführt wurde, gelang dies nicht (Tabelle 18, Nr. 2).

Bei der ^1H NMR-spektroskopischen Verfolgung des Reaktionsverlaufs war dann an Hand eines Signals für die $\text{N}^+=\text{CH}$ -Einheit bei 10.93 ppm ersichtlich, dass sich das N-Acyliminiumion **rac-63** zwar gebildet hatte, die Oxidation des N-Acyltetrahydroisochinolins **rac-61** aber erheblich langsamer als bei verwandten Systemen verlief und **rac-61** erst nach etwa fünf Tagen vollständig verbraucht war.

^{*)} Von den mit Razematen durchgeführten Synthesen ist immer nur eines der Enantiomere eines Enantiomerenpaares wiedergegeben

Auch nach längeren Oxidationszeiten wurden die angestrebten Phenylderivate *rac-64/rac-65* bei Abfangreaktionen jedoch nicht erhalten, solange Phenylmagnesiumbromid als Nucleophil zum Einsatz kam (Tabelle 18, Nr. 3-6). Die Darstellung von *rac-64/rac-65* gelang schließlich nach Erzeugung von *rac-63* mit Oxidationszeiten von 48 h bzw. 120 h bei Verwendung von $[\text{CuPh}_2]\text{MgBr}$ bzw. Ph_2Zn als milderen Nucleophilen (Tabelle 18, Nr. 7 und 8). Jedoch waren die dabei erzielten Ausbeuten mit 10% bzw. 8% alles andere als zufriedenstellend.

Das Diastereomerenverhältnis des erhaltenen Produkts ließ sich durch HPLC an einer Umkehrphase bestimmen und war mit 56:44 ebenfalls sehr gering.

Tabelle 18: Versuche zur Oxidation des N-Acyltetrahydroisochinolins *rac-61* zum N-Acyliminiumion *rac-63* und Abfangreaktionen

Nr.	$\text{Ph}_3\text{C}^+\text{BF}_4^-$ (Äq.)	Oxidations- dauer [h]	Nucleophil (Äq.)	Temp.	Reaktions- dauer [h]	Ausbeute [%]
1	1.2	16 ¹⁾	PhMgBr (1)	-78 °C	4	-
2	1.3	16 ¹⁾	PhMgBr (3)	-90 °C	0.5	-
3	1.3	72 ¹⁾	PhMgBr (3)	-90 °C	0.5	-
4	1.3	72 ²⁾	PhMgBr (10)	-78 °C	4	-
5	1.3	72 ²⁾	PhMgBr (1)	-78 °C	4	-
6	1.15	120 ³⁾	PhMgBr (1)	-78 °C	4	-
7	1.3	48 ⁴⁾	$[\text{CuPh}_2]\text{MgBr}$ ⁶⁾ (2)	-78 °C	16.5	10
8	1.3	120 ³⁾	ZnPh_2 ⁶⁾ (3)	-78 °C	6	8

¹⁾ 0.02 M; ²⁾ 0.08 M; ³⁾ 0.2 M; ⁴⁾ 0.07 M; ⁵⁾ hergestellt aus 1 Äquivalent Cu(I)CN und 2 Äquivalenten PhMgBr

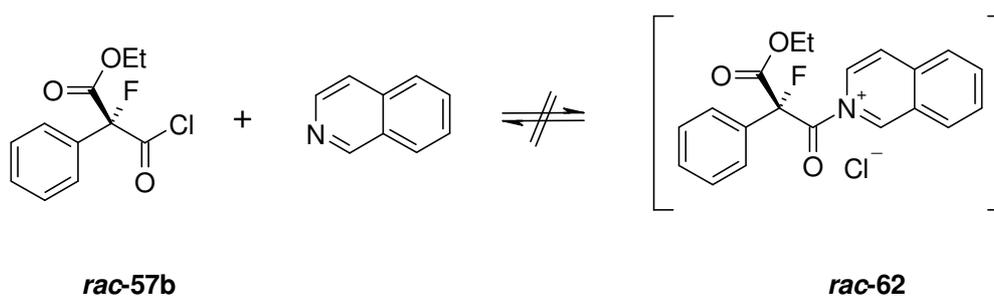
⁶⁾ hergestellt aus 1 Äquivalent ZnCl_2 und 2 Äquivalenten PhMgBr

3.2.4 Andere Verfahren zur Darstellung von N-Acyliminiumionen

Eine weitere Möglichkeit zur Darstellung von N-Acyliminiumionen ist die Reaktion von Säurechloriden mit geeigneten Iminen oder aromatischen Stickstoffheterocyclen (Schema 72).^[23]

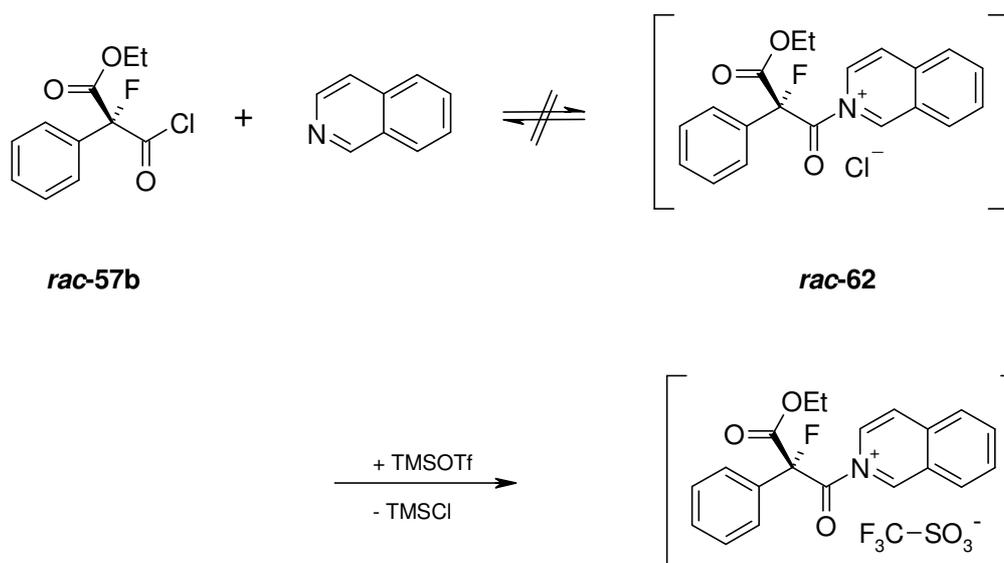
Aber auch wenn das Säurechlorid *rac-57b* in CD_2Cl_2 mit einem Äquivalent Isochinolin versetzt und der Verlauf der Reaktion NMR-spektroskopisch verfolgt wurde, fand sich kein Hinweis auf die Bildung eines N-Acyliminiumions. Im ^1H NMR-Spektrum waren stets nur die Signale der Edukte *rac-57b* und Isochinolin zu erkennen.

Schema 72^{*)}



Wenn eine derartige Reaktion in Gegenwart von Trimethylsilyltriflat durchgeführt wird, so kann dadurch die Bildung des N-Acyliminiumions erleichtert werden.^[18] Denn durch die im Vergleich zu Trimethylsilyltriflat höhere Stabilität von Trimethylsilylchlorid kann das Reaktionsgleichgewicht auf die Seite des N-Acyliminiumions gezogen werden (Schema 73).

^{*)} Von den mit Razematen durchgeführten Synthesen ist immer nur eines der Enantiomere eines Enantiomerenpaares wiedergegeben

Schema 73^{*)}

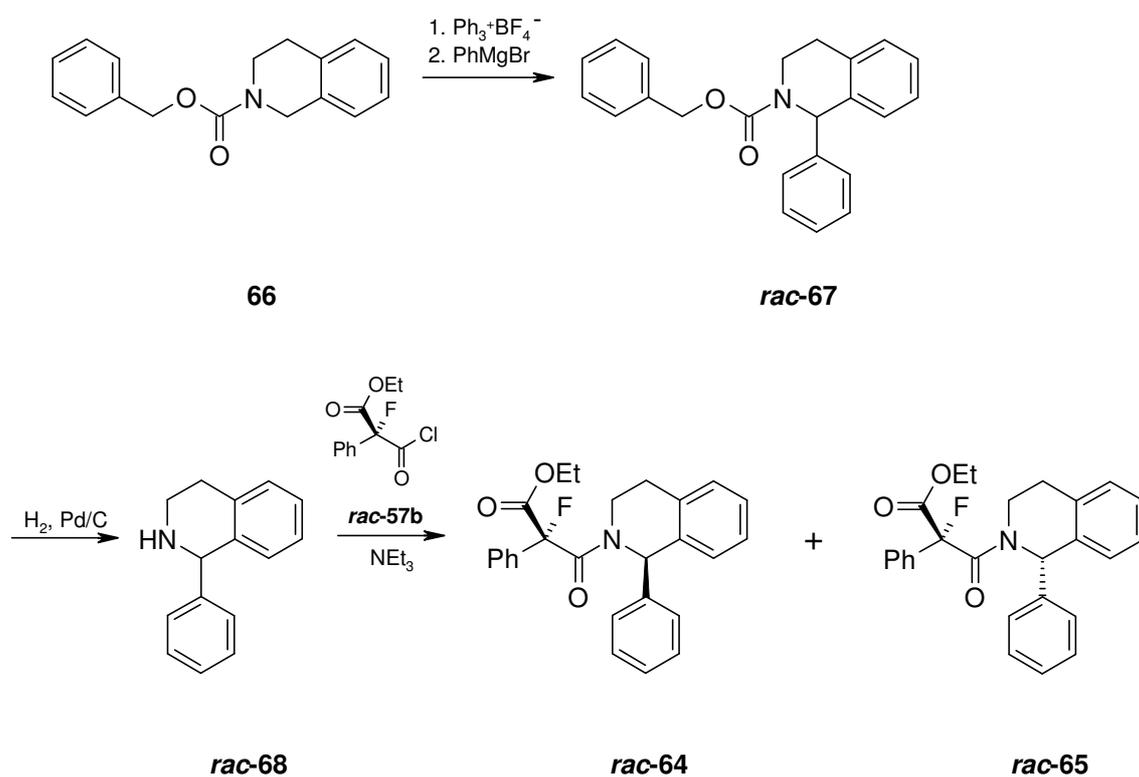
Bei der Umsetzung des Säurechlorids **rac-57b** mit Isochinolin kam es jedoch auch in Gegenwart von einem Äquivalent Trimethylsilyltriflat nicht zur Bildung eines N-Acyliminiumions, im ^1H NMR-Spektrum waren auch in diesem Fall nur die Signale der Edukte Isochinolin und **rac-57b** zu erkennen.

3.2.5 Racemische Synthese von Vergleichsverbindungen

Da es anfänglich nicht gelang die Phenyladdukte **rac-64/rac-65** bei der Abfangreaktion des N-Acyliminiumions **rac-63** überhaupt nachzuweisen, wurden diese zu Vergleichszwecken auf einem anderen, unabhängigen Syntheseweg dargestellt. Das dazu benötigte 1-Phenyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin **rac-68** wurde nach einer von Ludwig zur racemischen Synthese 1-substituierter 1,2,3,4-Tetrahydroisochinoline beschriebenen Methode^[18] synthetisiert. Dabei wurde zunächst aus dem N-Benzyloxycarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin **66** in einer Amidoalkylierungsreaktion das Phenylderivat **rac-67** dargestellt und dieses anschließend hydrogenolytisch in das 1-Phenyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin **rac-68** überführt. Acylierung mit dem Säurechlorid **rac-57b** in Gegenwart von Triethylamin (Schema 74) ergab schließlich

^{*)} Von den mit Razematen durchgeführten Synthesen ist immer nur eines der Enantiomere eines Enantiomerenpaares wiedergegeben

die gewünschten Phenylderivate *rac-64/rac-65* in einer Ausbeute von 67%. Die chromatographische Trennung des Diastereomergemisches gelang nicht, da sich die beiden Diastereomere im Retentionsverhalten nur minimal unterschieden.

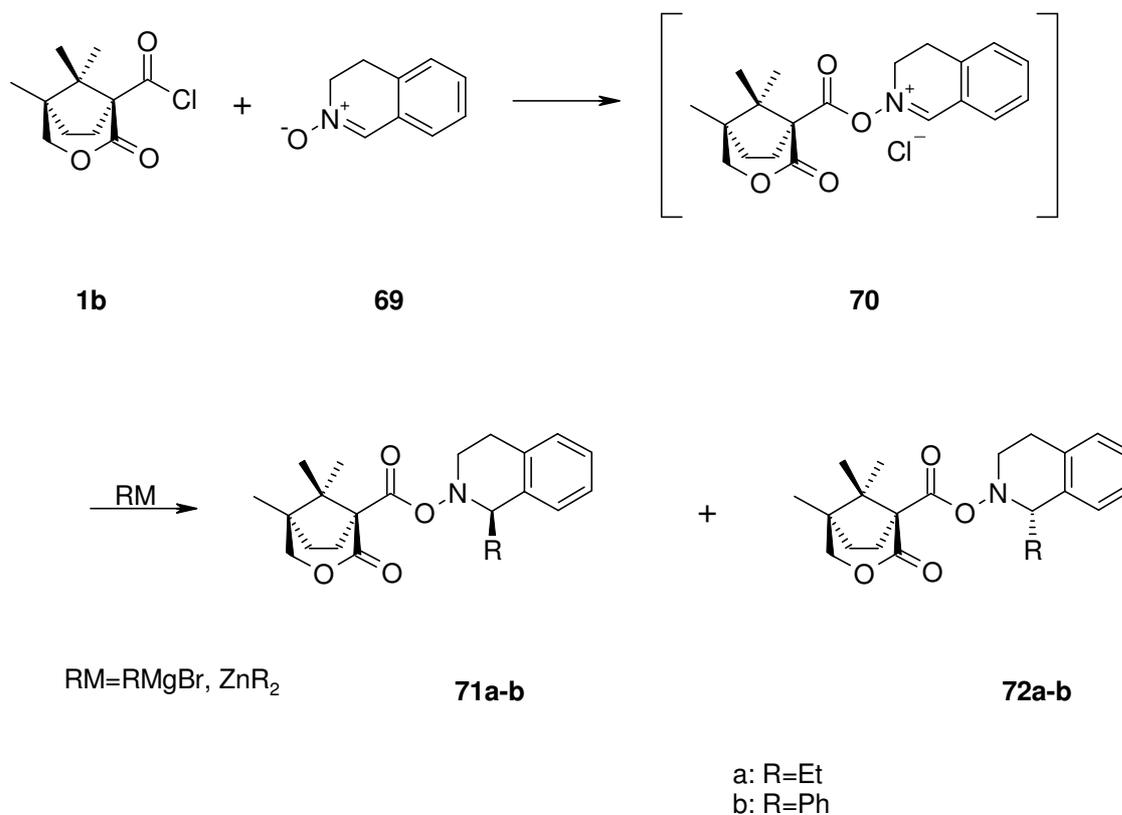
Schema 74^{*)}

^{*)} Von den mit Razematen durchgeführten Synthesen ist immer nur eines der Enantiomere eines Enantiomerenpaares wiedergegeben

3.3 Stereoselektive Synthese von 1-substituierten Tetrahydroisochinolinen über N-Acyloxyiminiumionen

In Rahmen dieser Arbeit sollte zudem untersucht werden, ob 1-substituierte 1,2,3,4-Tetrahydroisochinoline auch über intermediäre N-Acyloxyiminiumionen stereoselektiv synthetisierbar sind. N-Acyloxyiminiumionen können durch Umsetzung von Nitronen mit Säurechloriden *in situ* erzeugt und durch anschließende Abfangreaktionen mit Nucleophilen unter Bildung der entsprechenden, am α -Kohlenstoff substituierten N-Acyloxyamine (NO-Ester) abgefangen werden^[75]. Mit der Verwendung des chiralen Säurechlorids **1b** sollte untersucht werden, in wie weit mit dem chiralen N-Acyloxyiminiumion **70** stereoselektive Abfangreaktionen möglich sind (Schema 75).

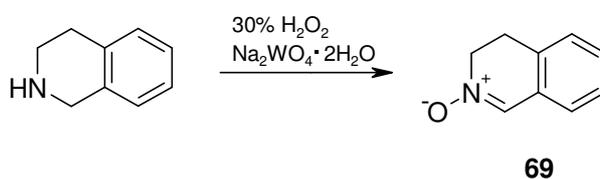
Schema 75



3.3.1 Darstellung des Nitrons (3,4-Dihydroisochinolin-2-oxid) **69**

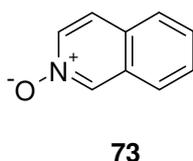
Die Darstellung des benötigten Nitrons **69** kann nach *Murahashi et al.* durch Oxidation von 1,2,3,4-Tetrahydroisochinolin mit Wasserstoffperoxid in Gegenwart von $\text{Na}_2\text{WO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ ^[76] oder Selen(IV)oxid^[77] erfolgen. Auf Grund seiner erheblich geringeren Toxizität und der damit verbundenen einfacheren Handhabung wurde $\text{Na}_2\text{WO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ der Vorzug gegeben und die Reaktion nach der entsprechenden Methode durchgeführt (Schema 76).^[76]

Schema 76



Das gewünschte 3,4-Dihydroisochinolin-2-oxid **69** wurde dabei in einer Ausbeute von 53% erhalten. Daneben entstanden stets auch erhebliche Mengen des Isochinolin-2-oxids **73**, welches aber chromatographisch abgetrennt werden konnte.

Schema 77



3.3.2 Erzeugung des N-Acyloxyiminiumions **70** und anschließende Abfangreaktion mit Nucleophilen

Wie oben bereits beschrieben wurde, sollte zur Erzeugung des N-Acyloxyiminiumion **70** das Nitron **69** mit dem Säurechlorid **1b** zur Reaktion gebracht werden. Das so gebildete **70** sollte dann mit geeigneten Nucleophilen abfangen und die Stereoselektivität der Abfangreaktion untersucht werden (Schema 75).

Bei den durchgeführten Alkylierungsversuchen (Tabelle 19) wurde das Nitron **69** bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ in CH_2Cl_2 mit 1.1 Äquivalenten des Säurechlorids **1b** behandelt. Nach einer Reaktionszeit von einer Stunde wurde dann das jeweilige Nucleophil hinzugefügt. Kam bei dieser Abfangreaktion Ethylmagnesiumbromid zum Einsatz (Tabelle 19, Nr. 1), so wurde die 1-Ethyl-derivate **71a** und **72a** in einer Ausbeute von nur 15% erhalten. Zudem zeigte die Reaktion auch nur eine sehr geringer Diastereoselektivität (d.s. 53:47). Wenn an Stelle von Ethylmagnesiumbromid ein knapper Überschuss Diethylzink (1 M in *n*-Hexan) verwendet wurde (Tabelle 19, Nr. 2), konnte die Ausbeute auf 42% gesteigert werden. Das Diastereomerenverhältnis änderte sich nicht nennenswert und verbesserte sich auch beim Einsatz von drei Äquivalenten Diethylzink (Tabelle 19, Nr. 3) nur geringfügig.

In zwei weiteren Versuchen wurde das N-Acyloxyiminiumion **70** vor der Zugabe des Zinkorganyls mit BCl_3 behandelt (Tabelle 19, Nr. 4 und 5). Wenn die käufliche Lösung von Diethylzink (1 M in *n*-Hexan) verwendet wurde (Tabelle 19, Nr. 4), war das Diastereomerenverhältnis mit 64:36 etwas besser als bei den bisher beschriebenen Versuchen. Diese Steigerung fiel weniger deutlich aus, wenn Diethylzink aus Ethylmagnesiumbromid und Zink(II)chlorid hergestellt und ohne Abtrennung der dabei entstandenen Salze eingesetzt wurde (Tabelle 19, Nr. 5).

Bei Alkylierungen mit Diethylzink an Isochinoliniumsystemen konnte *Ludwig* die Diastereoselektivität durch den Zusatz von komplexierenden Lösungsmitteln wie THF verbessern.^[18] Wenn am vorliegenden System die Abfangreaktion mit Diethylzink in Gegenwart von THF durchgeführt wurde (Tabelle 19, Nr. 6 und 7), ergab sich jedoch gegenüber den Versuchen, die ohne diesen Zusatz durchgeführt wurden, keine Verbesserung des Diastereomerenverhältnisses.

Um an Stelle des Ethyl- einen Phenylrest in das Molekül einzuführen, wurde zunächst Phenylmagnesiumbromid als Nucleophil eingesetzt (Tabelle 19, Nr. 8). Ausbeute und Diastereomerenverhältnis lagen bei diesem Versuch im gleichen Bereich wie bei der

Umsetzung mit Ethylmagnesiumbromid (Tabelle 19, Nr. 1). Dagegen konnte mit Diphenylzink (Tabelle 19, Nr. 9) mit 69:31 noch das beste Diastereomerenverhältnis aller in diesem Abschnitt beschriebenen Alkylierungen erzielt werden. Allerdings war die dabei erzielte Ausbeute mit 25% deutlich schlechter als bei der Verwendung von Diethylzink (Tabelle 19, Nr. 2). In einem weiteren Versuch, bei dem das N-Acyloxyiminiumion **70** vor der Zugabe des Zinkorganyls mit BCl_3 behandelt wurde (Tabelle 19, Nr. 10), war das Diastereomerenverhältnis mit 64:36 wieder etwas schlechter.

Tabelle 19: Versuche zur stereoselektiven Alkylierung des N-Acyloxyiminiumions **70**¹⁾

Nr	Nucleophil (Äq.)	Ausbeute [%]	d.s.
1	EtMgBr ²⁾ (3)	15	53:47 ⁵⁾
2	ZnEt ₂ ³⁾ (1.2)	42	56:44 ⁵⁾
3	ZnEt ₂ ³⁾ (3)	n.b. ⁷⁾	58:42 ⁵⁾
4	ZnEt ₂ ³⁾ (3), BCl_3 (1)	n.b. ⁷⁾	64:36 ⁵⁾
5	ZnEt ₂ ⁴⁾ (3), BCl_3 (1)	n.b. ⁷⁾	60:40 ⁵⁾
6	ZnEt ₂ ³⁾ (1.2) + THF (6)	n.b. ⁷⁾	55:45 ⁵⁾
7	ZnEt ₂ ³⁾ (3) + THF (15)	n.b. ⁷⁾	56:44 ⁵⁾
8	PhMgBr ²⁾ (1.3)	19	54:46 ⁶⁾
9	ZnPh ₂ ⁴⁾ (3)	25	69:31 ⁵⁾
10	ZnPh ₂ ⁴⁾ (3), BCl_3 (1)	n.b. ⁸⁾	64:36 ⁵⁾

¹⁾ **70** wurde *in situ* durch Umsetzung des Nitrons **69** mit 1.1 Äquivalenten des Säurechlorids **1b** bei -78°C in 0.5 M Lösung erzeugt

²⁾ 1 M in THF; ³⁾ 1 M in *n*-Hexan; ⁴⁾ hergestellt aus 1 Äquivalent ZnCl_2 (1M in Et_2O) und 2 Äquivalenten RMgBr

⁵⁾ HPLC, chirale Säule (DNBPhgly, 5 μm , 250x4mm, Heptan/Isopropanol 97/3)

⁶⁾ HPLC, Normalphase (Lichrospher Si 60, 250x4mm, Heptan/Dioxan 90/10)

⁷⁾ n.b. = nicht bestimmt

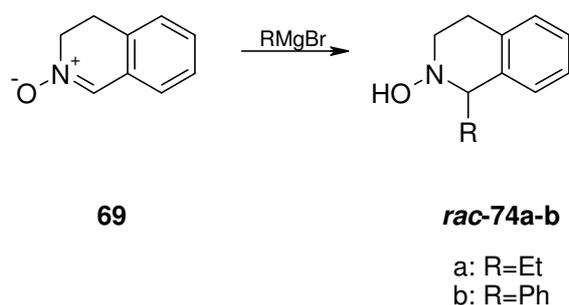
In den zur Bestimmung des Diastereomerenverhältnisses angefertigten HPLC-Chromatogrammen war zu erkennen, dass im Diastereomerenmisch der Ethylderivate **71a/72a** immer das nachlaufende, in dem Phenylderivaten **71b/72b** aber stets das vorlaufende Isomer überwog. Dies lässt vermuten, dass die jeweiligen Hauptisomere der Ethylierung bzw.

der Phenylierung am C-1 des Isochinolinrings unterschiedliche Konfiguration aufweisen, was im Einklang zu den von *Ludwig* gefundenen Ergebnissen^[18] stünde.

3.3.3 Racemische Synthese von Vergleichsverbindungen

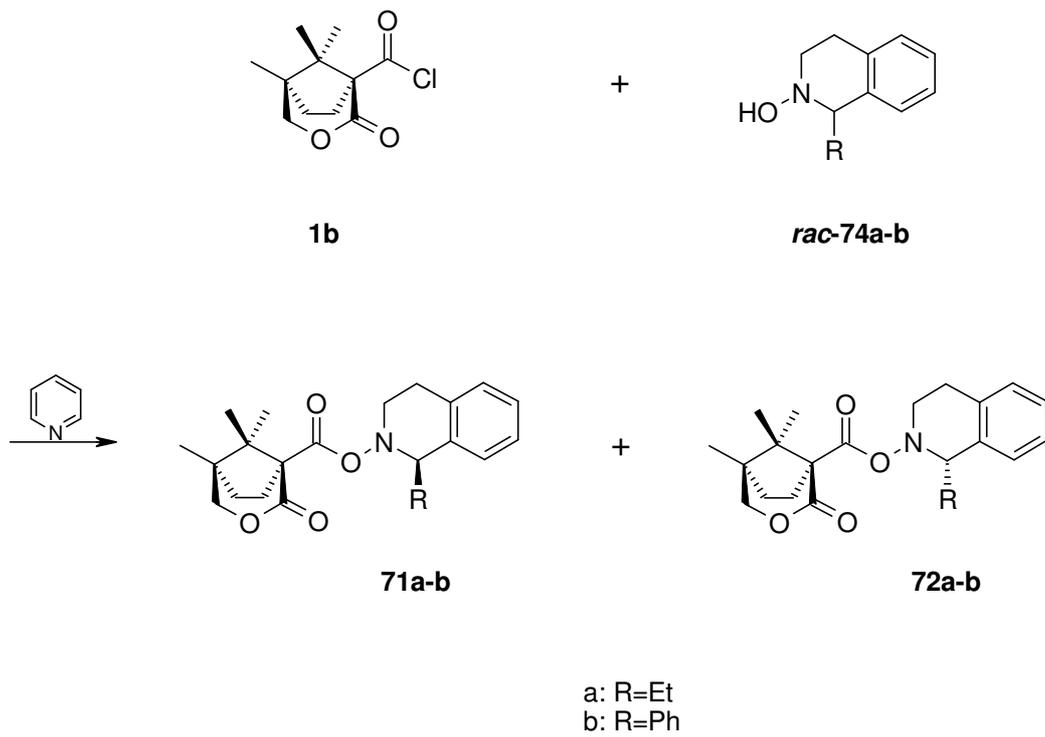
Um die N-Acyloxy-1,2,3,4-tetrahydroisochinoline **71a-b/72a-b** auf einem unabhängigen Weg als Vergleichsverbindungen für die im vorangehenden Abschnitt beschriebenen Versuche darzustellen, wurde das Nitron **69** nach einer von *Murahashi* beschriebenen Methode^[76] mit Ethyl- bzw. Phenylmagnesiumbromid in die entsprechenden Hydroxylamine *rac*-**74a-b** überführt (Schema 78).

Schema 78



Für die im nächsten Schritt vorzunehmende Acylierung wurden das jeweilige Hydroxylamin *rac*-**74a** bzw. *rac*-**74b** mit dem Säurechlorid **1b** in CH_2Cl_2 in Gegenwart von Pyridin zur Reaktion gebracht (Schema 79).^[78] Auf diese Weise konnte das Ethylderivat **71a/72a** in einer Ausbeute von 28% und das Phenylderivat **71b/72b** in einer Ausbeute von 50% erhalten werden.

Schema 79

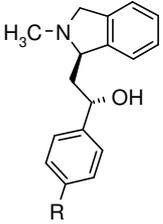
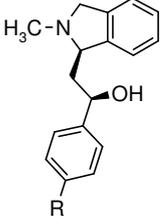
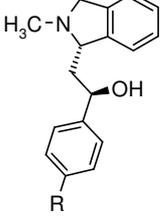
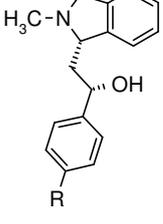
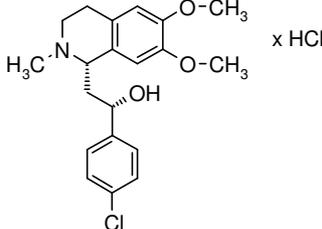


4. Biologische Prüfung

Die dargestellten Zielverbindungen **53a-c**, **54a-c**, **55a-c** und **56a-c** wurden in Rezeptor-Bindungs-Studien auf ihre Affinität zum NMDA-Rezeptor untersucht. Die Experimente wurden unter Verwendung von synaptosomalen Fraktionen^[79] des Hippocampus von Schweinen durchgeführt. Dabei wurden neben IC₅₀-Werten bezüglich der [³H]Ifenprodil-Bindung auch die IC₅₀-Werte bezüglich der [³H]MK-801-Bindung gemessen. Letzteres Experiment wurde unter Nicht-Gleichgewichts-Bedingungen (Inkubationszeit 15 min) und in Gegenwart sättigender Konzentrationen L-Glutamat (100µM) und Glycin (30µM) durchgeführt.^[79] NR2B-Subtypen-selektive NMDA-Rezeptor-Antagonisten wie Ifenprodil ergeben unter Nicht-Gleichgewichts-Bedingungen für die Bindung von [³H]MK-801 oder [³H]TCP zweiphasige Inhibitionskurven. Hierbei gibt die hoch-affine Phase eine allosterische Inhibierung an den NR2B-Untereinheiten enthaltenden NMDA-Rezeptor-Subtypen wieder, wogegen die niedrig-affine Phase eine Inhibition an den NMDA-Rezeptoren, die keine NR2B-Untereinheiten enthalten, repräsentiert.^[79] Die Hemmung der [³H]Ifenprodil-Bindung durch Ifenprodil, Nylidrin und Haloperidol korreliert dabei mit der hoch-affinen Phase der Inhibition der [³H]MK-801^[79] oder [³H]TCP-Bindung^[80], da die hoch-affine Phase der Inhibition der [³H]MK-801-Bindung nach gängiger Auffassung über die Ifenprodil-Bindungsstelle auf den NR2B-Untereinheiten erfolgt. Die niedrig-affine Phase der Inhibition der [³H]MK-801-Bindung kommt dagegen über andere Bindungsstellen zustande, die vermutlich im Bereich des Ionenkanals liegen. Dabei ist wahrscheinlich, dass die Inhibitoren mit den Radioliganden um die von diesen markierten Bindungsstellen konkurrieren.

Die Untersuchungsergebnisse der biologischen Prüfung für die dargestellten γ -Aminoalkohole **53a-c**, **54a-c**, **55a-c** und **56a-c** sind in Tabelle 20 zusammengestellt.

Tabelle 20: Ergebnisse der biologischen Prüfung

Substanz	IC ₅₀ [³ H]Ifenprodil [μM]	IC ₅₀ [³ H]MK-801 [μM]		
		hoch-affine Phase	niedrig-affine Phase	
 x HCl	53a: R=CH ₃	9.3 ± 1.3	23 ± 4	
	53b: R= NO ₂	42 ± 10	43 ± 10	
	53c: R=Cl	21 ± 4	47 ± 14	
 x HCl	54a: R=CH ₃	35 ± 19	31 ± 5	
	54b: R= NO ₂	52 ± 10	100μM: 82% ¹⁾	
	54c: R=Cl	11 ± 5	100μM: 78% ¹⁾	
 x HCl	55a: R=CH ₃	100μM: 65% ¹⁾	28 ± 4	
	55b: R= NO ₂	100μM: 54% ¹⁾	39 ± 7	
	55c: R=Cl	100μM: 77% ¹⁾	26 ± 10	
 x HCl	56a: R=CH ₃	0.43 ± 0.06	0.21 ± 0.05	20 ± 4
	56b: R= NO ₂	7.5 ± 0.3	43 ± 15	
	56c: R=Cl	0.27 ± 0.07	0.50 ± 0.12	67 ± 14
 x HCl	P364 ^[6]	0.059 ± 0.020 ²⁾ 22.5 ± 2.2 ³⁾	0.103 ± 0.04	23.5 ± 3.4

¹⁾ spezifische Bindung bei der angegebenen Konzentration im Vergleich zu einem Kontrollexperiment ohne Inhibitor

²⁾ hoch-affine Phase; ³⁾ niedrig-affine Phase

Wie aus Tabelle 20 hervorgeht, zeigten von den getesteten Aminoalkoholen das (1*S*,1'*S*)-*para*-Methylphenylderivat **56a** und das (1*S*,1'*S*)-*para*-Chlorphenylderivat **56c** hohe Affinität zur Bindungsstelle. Beide wiesen bei der Inhibition der [³H]MK-801-Bindung zweiphasiges Verhalten auf. Die Werte der hoch-affinen Phase korrelierten dabei mit den Werten, die jeweils für die Verdrängung von [³H]Ifenprodil erhalten wurden. Alle anderen Substanzen zeigten nur eine einphasige Hemmung der [³H]MK-801-Bindung, wofür es zwei mögliche Erklärungen gibt. Entweder liegen die Affinitäten dieser Verbindungen für Bindungsstellen an NR2B-Untereinheiten und die für NMDA-Rezeptoren ohne NR2B-Untereinheiten nahe zusammen und führen so zu einer einphasigen Kurve oder die über die Bindung an den NR2B-Untereinheiten ausgelöste allosterische Hemmung des Rezeptors ist so gering, dass sie mit dem verwendeten Testsystem nicht mehr gemessen werden kann.

Die gefundenen Ergebnisse decken sich mit denen der analogen 6,7-Dimethoxyisochinolinderivate, von denen ebenfalls das (1*S*,1'*S*)-*para*-Chlorphenylderivat **P364** die höchste Affinität zur Bindungsstelle aufwies. **P364** zeigte dabei wie **56a** und **56c** bei der Inhibition der [³H]MK-801-Bindung, darüber hinaus aber auch bei der Verdrängung von [³H]Ifenprodil zweiphasiges Verhalten.^[81]

Die Tatsache, dass von vier Diastereomeren jeweils nur das (1*S*,1'*S*)-konfigurierte gute Ergebnisse lieferte macht deutlich, welche Bedeutung der absoluten Konfiguration von potentiellen Liganden der untersuchten Bindungsstelle zukommt und belegt, dass die stereoselektive Synthese einen wertvollen Beitrag bei der Suche nach neuen Wirkstoffen leisten kann. Das Testergebnis der (1*S*,1'*S*)-*para*-Nitrophenylverbindung **56b**, die eine deutlich geringere Affinität zur Bindungsstelle aufweist als **56a** und **56c**, legt die Vermutung nahe, dass stark polare Substituenten wie die Nitrogruppe an dieser Position von der Bindungsstelle nicht toleriert werden. Möglicherweise spielt dabei auch die Elektronendichte im aromatischen Ring eine Rolle.

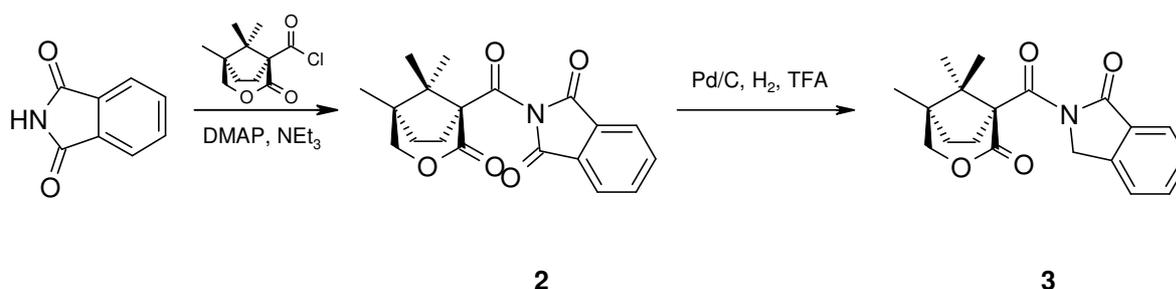
Um die ermittelten Testergebnisse endgültig bewerten und damit auch Aussagen über die mögliche Eignung von Aminoalkoholen mit Isoindolinteilstruktur als potentielle Wirkstoffe am NMDA-Rezeptor treffen zu können, müssen aber noch weitere Untersuchungen abgewartet werden, die abklären sollen, in wie weit **56a** und **56c** auch Affinität zu anderen Rezeptoren, insbesondere dem hERG-Kanal, besitzen. Dieser Kanal spielt bei der Repolarisation des kardialen Aktionspotentials eine wichtige Rolle.^[82] Seine Blockade, die durch eine große Zahl strukturell verschiedener Substanzen möglich ist, kann zur Verlängerung des QT-Intervalls im EKG und damit zu lebensbedrohlichen Herzrhythmusstörungen führen.^[82]

5. Zusammenfassung

Ziel der vorliegenden Arbeit war die stereoselektive Synthese 1-substituierter N-Methyl-1,3-dihydroisoindole und die Bestimmung der Affinität dieser Verbindungen zur Ifenprodil-Bindungsstelle des NMDA-Rezeptorkomplexes.

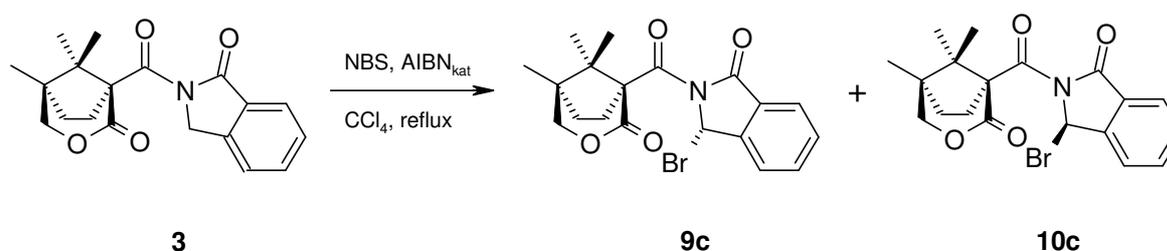
Dazu wurde zunächst eine Methode zur Darstellung des N-Acyl-1,3-dihydroisoindol-1-ons **3** entwickelt, das als Ausgangsverbindung erforderlich war. Diese umfasst die N-Acylierung von Phthalimid und anschließende katalytische Hydrierung des erhaltenen N-Acylphthalimid-derivats **2** unter Bildung des Isoindolinonderivats **3** (Schema 80).

Schema 80



Durch Umsetzen von **3** mit N-Bromsuccinimid in Gegenwart katalytischer Mengen AIBN wurde die chiralen α -Amidoalkylierungsreagenzien **9c/10c** in einer Ausbeute von 80% gewonnen (Schema 81).

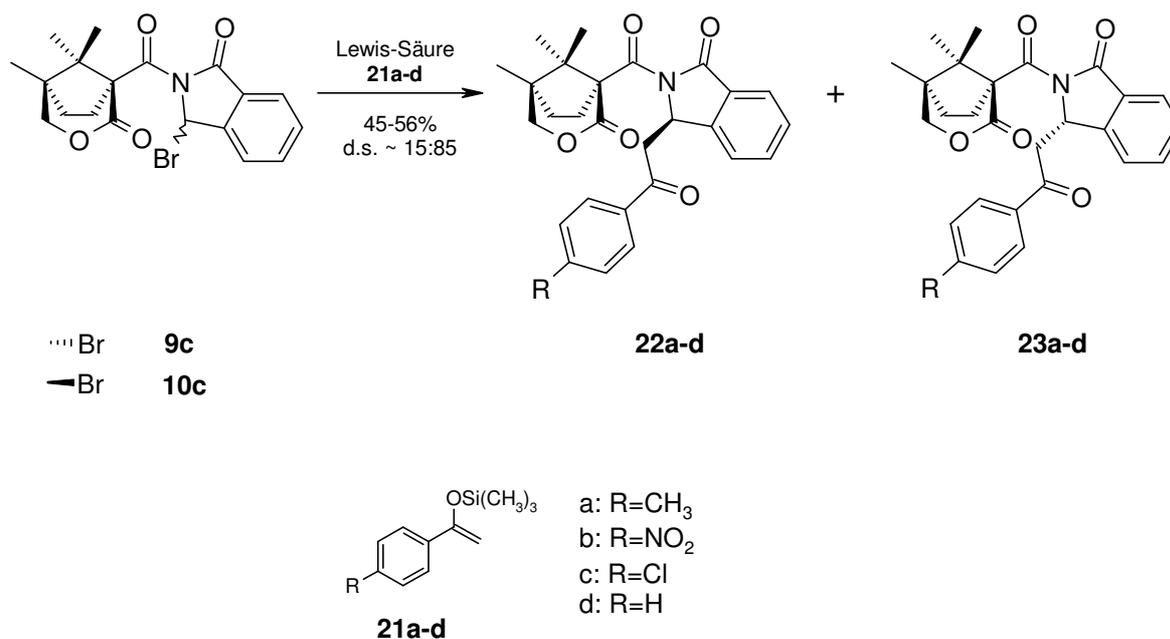
Schema 81



9c/10c konnte durch Addition von Silylenolethern in Anwesenheit von SnCl_4 in die Phenacylderivate **22a-d** und **23a-d** überführt werden (Schema 82), wobei Ausbeuten

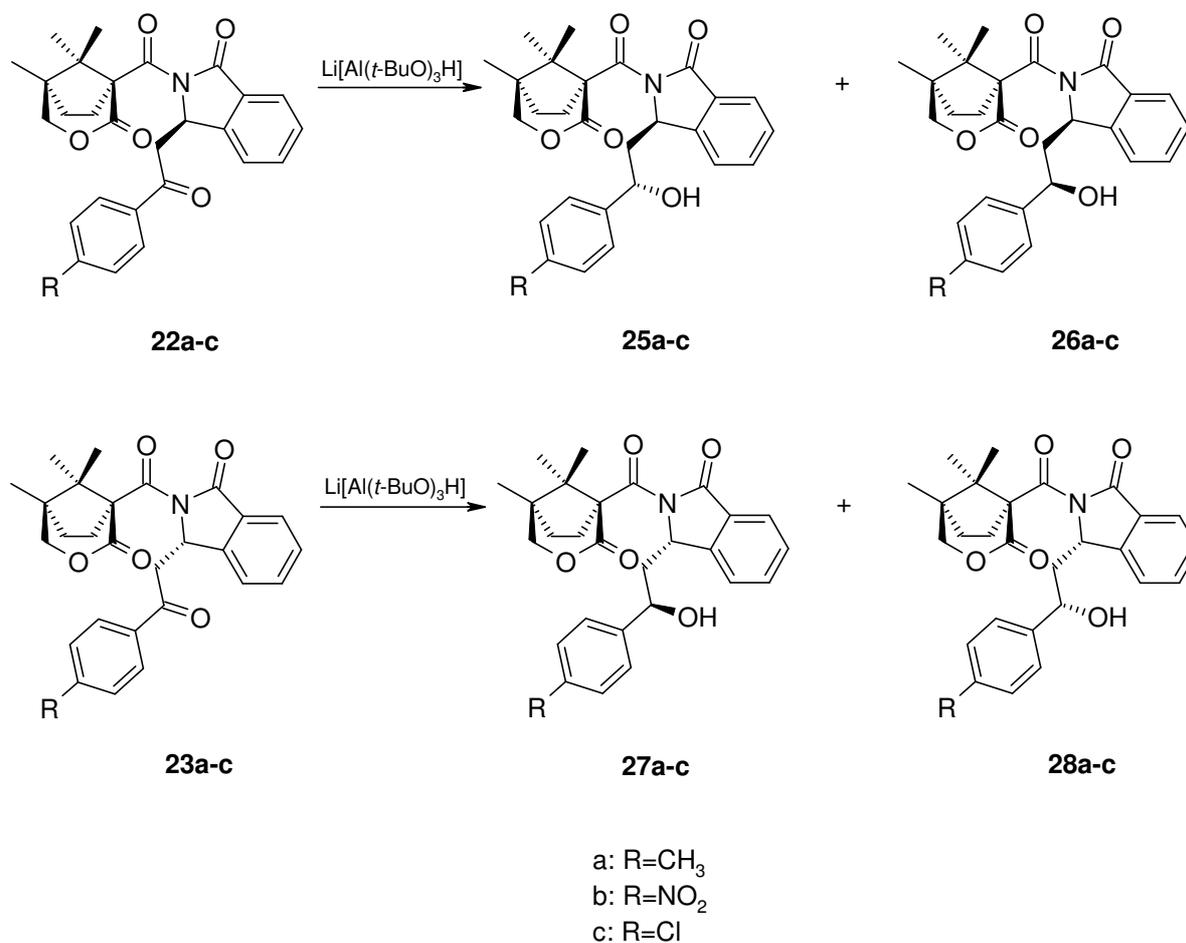
zwischen 45% und 56% erzielt wurden. Trotz Variation der eingesetzten Lewis-Säuren gelang es jedoch nur bedingt, diese Addition stereoselektiv zu gestalten. Bei Verwendung von HgI_2 als Lewis-Säure-Katalysator wurden mit 15:85 noch die besten Diastereoselektivitäten erreicht.

Schema 82



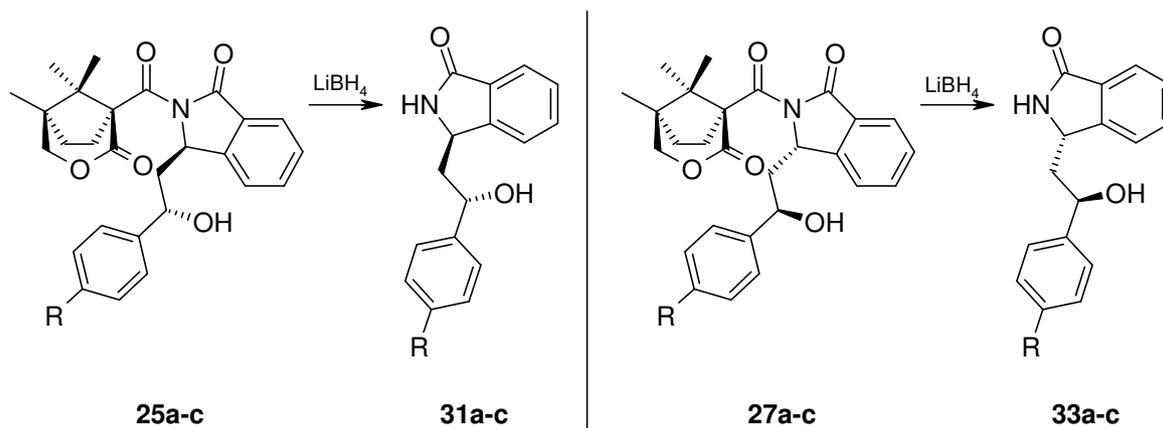
Die Phenacylderivate **22a-c** und **23a-c** wurden mit Lithium-tri-*tert*-butoxyaluminiumhydrid zu den Imidoalkoholen **25a-c/26a-c** bzw. **27a-c/28a-c** reduziert (Schema 83). Die Isomere mit (2'*S*,3*R*)- bzw. (2'*R*,3*S*)-Konfiguration **25a-c** bzw. **27a-c** wurden bei diesen Reduktionen bevorzugt und mit sehr guter Stereoselektivität (d.s. 97:3) gebildet und konnten auch in guten bis sehr guten Ausbeuten (76-96%) erhalten werden. Die in geringen Mengen angefallenen Nebenisomere **26a-c** und **28a-c** wurden im weiteren Verlauf der Synthese nicht eingesetzt.

Schema 83



Die Abspaltung des chiralen Auxiliars von **25a-c** und **27a-c** gestaltete sich unerwartet problematisch und konnte nicht wie ursprünglich beabsichtigt durch basische Hydrolyse erfolgen, da dabei stets eine Umlagerung der Acylgruppe und auch Epimerisierung auftrat. In geringerem Maß traten diese Nebenreaktionen auch bei der reduktiven Spaltung auf. Durch Einsatz von Lithiumborhydrid konnte der Anteil an unerwünschten Nebenprodukten schließlich minimiert werden, worauf die Amidoalkohole **31a-c** und **33a-c** in guten Ausbeuten (45-90%) erhalten wurden (Schema 84).

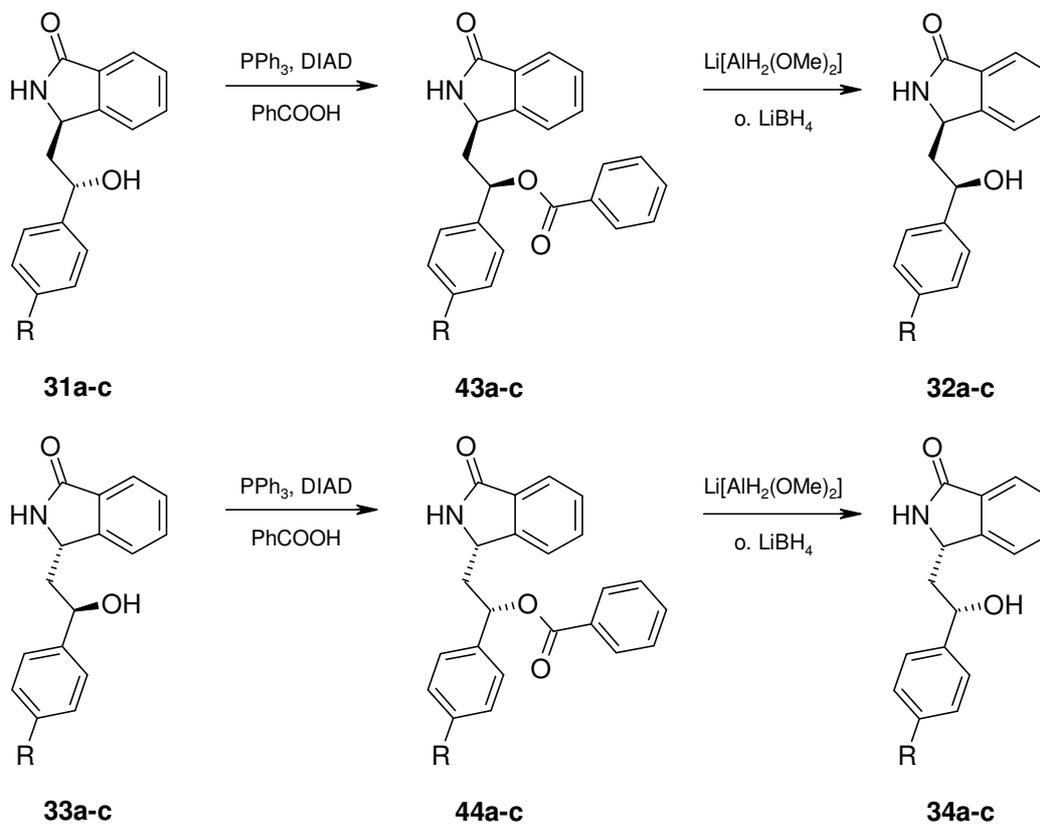
Schema 84



a: $\text{R}=\text{CH}_3$
 b: $\text{R}=\text{NO}_2$
 c: $\text{R}=\text{Cl}$

Indem **31a-c** und **33a-c** durch Mitsunobu-Reaktion verestert und die gebildeten Ester anschließend reaktiv gespalten wurden, waren auch die (2'*R*,3*R*)- und (2'*S*,3*S*)-konfigurierten Amidoalkohole **32a-c** und **34a-c** zugänglich (Schema 85)

Schema 85

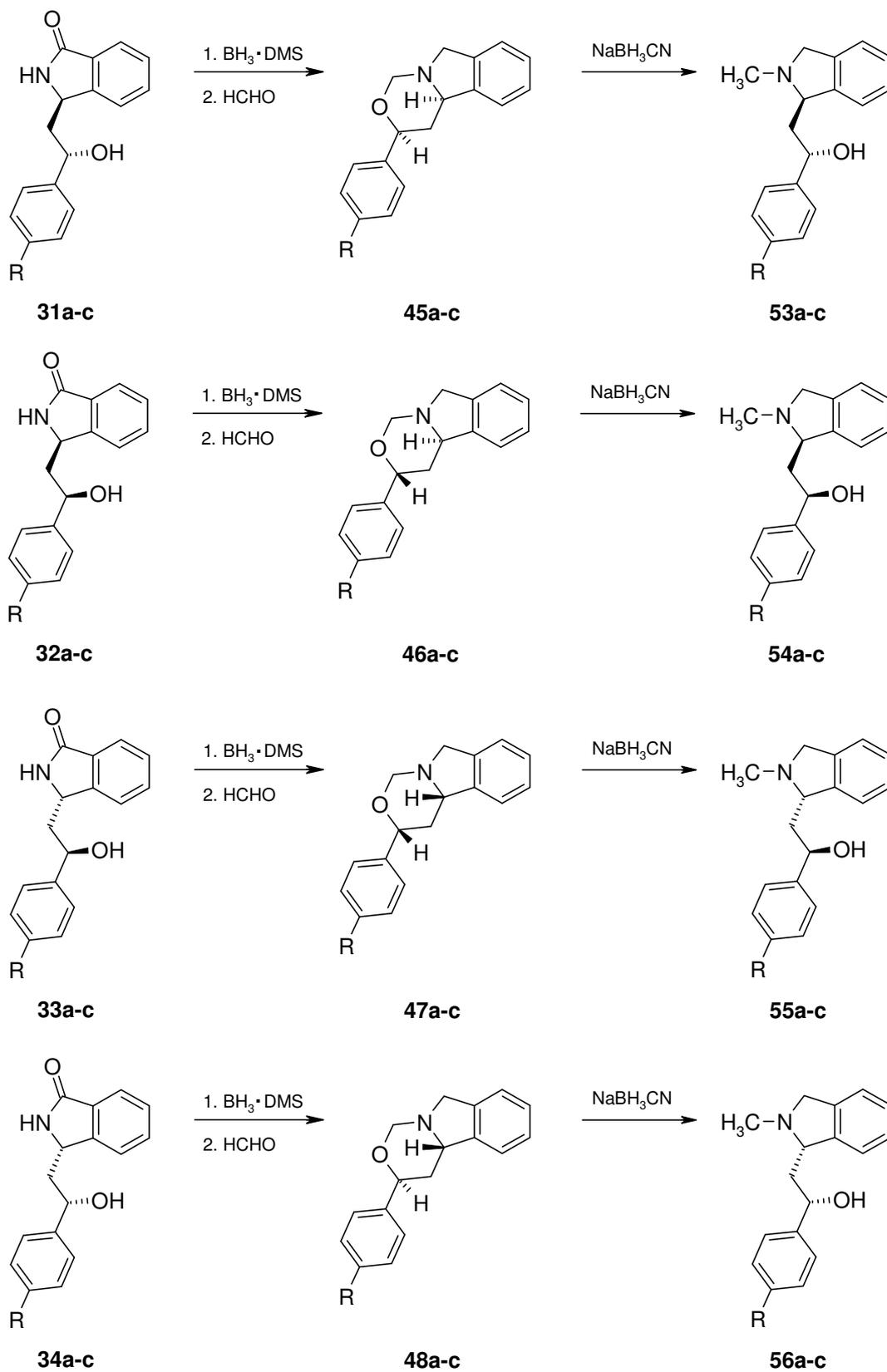


a: $\text{R}=\text{CH}_3$, b: $\text{R}=\text{NO}_2$, c: $\text{R}=\text{Cl}$

Die Amidoalkohole **31a-c**, **32a-c**, **33a-c** und **34a-c** wurden durch Reduktion mit Boran-Dimethylsulfid und Umsetzen mit Formaldehyd mit Ausbeuten zwischen 25% und 58% in die Oxazinanderivate **45a-c** - **48a-c** überführt. Aus diesen wurden durch Reaktion mit Natriumcyanoborhydrid die angestrebten Aminoalkohole **53a-c** - **56a-c** in Ausbeuten von 37-71% erhalten (Schema 86). Diese wurden für die biologische Testung in ihre Hydrochloride überführt.

Die in der Arbeit dargestellten Verbindungen **53a-c**, **54a-c**, **55a-c** und **56a-c** wurden in Rezeptor-Bindungsstudien hinsichtlich ihrer Affinität zum NMDA-Rezeptor untersucht. Dabei wurden die IC₅₀-Werte bezüglich der [³H]Ifenprodil-Bindung sowie die Modulation der [³H]MK-801-Bindung bestimmt. Dabei wurden für die beiden (1*S*,1'*S*)-konfigurierten Aminoalkohole **56a** und **56c** in beiden Testsystemen Affinitäten im oberen nanomolaren Bereich ermittelt, wobei die gefundenen Werte auf eine erhöhte Affinität zu NR2B-Untereinheiten enthaltenden NMDA-Rezeptoren hindeuteten. Die anderen getesteten Verbindungen lieferten dagegen nur Werte im mittleren bis oberen mikromolaren Bereich.

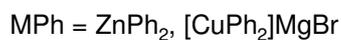
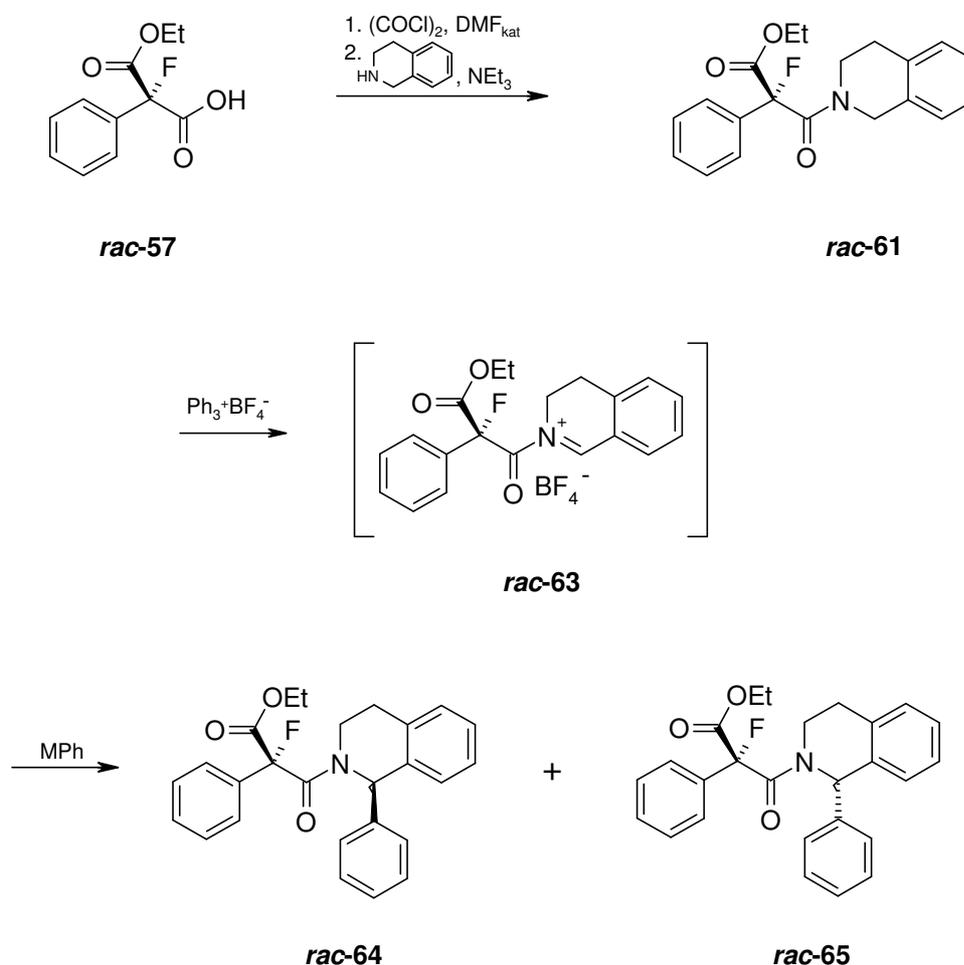
Schema 86

a: $\text{R}=\text{CH}_3$, b: $\text{R}=\text{NO}_2$, c: $\text{R}=\text{Cl}$

Außerdem wurden in dieser Arbeit zwei weitere Systeme auf ihre Eignung bei asymmetrischen Synthesen untersucht.

Am Beispiel von Tetrahydroisochinolin wurde 2-Fluor-2-phenylmalonsäuremonoethylester (*rac-57*) als chirales Auxiliar bei asymmetrischen α -Amidoalkylierungsreaktionen eingesetzt. Wenngleich Abfangreaktionen mit Ph_2Zn und $[\text{Ph}_2\text{Cu}]\text{MgBr}$ gelangen, waren die erzielten Ausbeuten jedoch sehr schlecht ($<10\%$). Darüber hinaus zeigte die Reaktion praktisch keine Diastereoselektivität.

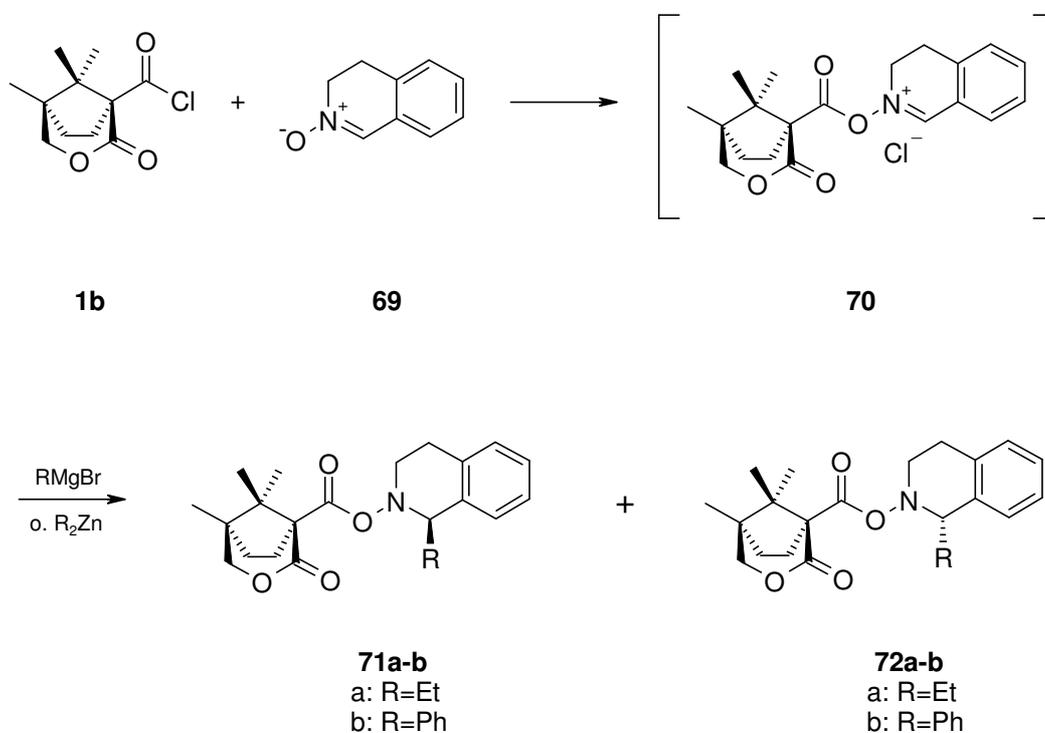
Schema 87^{*)}



^{*)} Von dieser mit Razematen durchgeführten Synthese ist immer nur eines der Enantiomere eines Enantiomerenpaares wiedergegeben

Nach einem mit asymmetrischen α -Amidoalkylierungsreaktionen vergleichbaren Konzept wurde aus dem 3,4-Dihydroisochinolin-2-oxid **69** durch Umsetzen mit dem Säurechlorid der Bicyclolactoncarbonsäure **1** *in situ* das N-Acyloxyiminiumion **70** erzeugt. Dieses ließ sich *in situ* mit Nucleophilen unter Bildung der 1-substituierten N-Acyloxy-1,2,3,4-tetrahydroisochinoline **71a-b** und **72a-b** abfangen (Schema 88). Auch bei diesen Versuchen konnten nur schlechte bis moderate Ausbeuten (15-42%) und geringe Diastereoselektivitäten (d.s._{max} = 69:31) erzielt werden.

Schema 88



6 Experimenteller Teil

6.1 Allgemeine Angaben zum experimentellen Teil

Schmelzpunkte: Schmelzpunktsapparatur nach Dr. Tottoli (Fa. Büchi, Nr. 510). Die Schmelzpunkte wurden nicht korrigiert.

Optische Drehung: Polarimeter 241 MC (Fa. Perkin-Elmer)

IR-Spektren: FT-IR Spektrometer 1600 (Fa. Perkin-Elmer). Die IR-Spektren von Feststoffen wurden, soweit nicht anders angegeben, als KBr-Pressling, die von Ölen als Film zwischen NaCl-Platten aufgenommen.

NMR-Spektren: JNMR-GX 400 und JNM-ECP 400 (400 MHz) sowie JNM-ECP 500 (500 MHz) (Fa. Jeol). Es wurde Tetramethylsilan als interner Standard verwendet. Die Kopplungskonstanten wurden mit einer Genauigkeit von 0.5 Hz angegeben. Die NMR-Spektren wurden mit der NMR-Software Nuts (2D Versionen 5.097 und 2002, © Fa. Acorn NMR, 1993 - 2001) bearbeitet.

Massenspektren: Mass-Spektrometer 5989 A mit 59980 B Particle Beam LC/MS Interface (Fa. Hewlett-Packard). LC-MS/MS-Massenspektrometer API 2000 (Fa. Applied Biosystems).

Hochaufgelöste Massenspektren: JMS 700 (Fa. Jeol), JMS GC-Mate II (Fa. Jeol)

CHN-Analysen: CHN-Elementaranalysator Rapid (Fa. Heraeus) und Vario EL (Fa. Elementar).

Dünnschichtchromatographie (DC): DC-Fertigplatten Kieselgel 60 F-254 (Fa. Merck). Die Detektion erfolgte durch UV-Löschung (254nm) oder durch Verwendung eines Cer(IV)-Ammoniummolybdat-Tauchreagenzes (5% $(\text{NH}_4)_x\text{Mo}_7\text{O}_{24}$ und 0.2% $\text{Ce}(\text{SO}_4)_2$ gelöst in 5% wässriger H_2SO_4) und nachfolgendem Erhitzen.

Säulenchromatographie (SC): Flash-Chromatographie^[83] auf Kieselgel 60 (0.040 - 0.063 mm, Fa. Merck). Die angegebenen Mischungsverhältnisse geben Volumenanteile wieder.

Analytische HPLC: Chromatographie-Pumpen L-6200-Intelligent-Pump, L-7100 und L-7110 (Fa. Merck-Hitachi), UV-Vis-Detektoren L-4000 und L-7400 (275 nm, Fa. Merck-Hitachi, Software D-7000 HPLC-System-Manager, Säulen: Kartuschensystem LiChroCart[®] (Fa. Merck); Säule 1: LiChrosorb[®] Si 60 (5 μm , 250 x 4 mm mit Vorsäule 4 x 4 mm; Fa. Merck); Säule 2: LiChrospher[®] 100 RP-18 (5 μm , 250 x 4 mm mit Vorsäule 4 x 4 mm; Fa. Merck); Säule 3 (chirale Säule): BAKERBOND Chiral Phase[™] (DNBPG (Covalent), 5 μm , 250 x 4.6 mm, spherical, mit Vorsäule; Fa. J. T. Baker).

Präparative HPLC: Chromatographie-Pumpe L-6000 (Fa. Merck-Hitachi), UV-VIS-Detektor L-4000 (275 nm, Fa. Merck-Hitachi), Integrator D-2000 (Fa. Merck-Hitachi), Säulen: Hibar[®] Fertigsäulen RT (Fa. Merck); Säule A: Lichrosorb[®] Si 60 (7 μm , 250 x 25 mm); Säule B: Lichrosorb[®] RP-18 (7 μm , 250 x 25mm)

Reagenzien und Lösungsmittel: Alle Reagenzien waren von handelsüblicher Qualität. Für die Reaktionen wurden getrocknete und destillierte Lösungsmittel verwendet. THF, Et_2O , NEt_3 , DME, 1,4-Dioxan und Toluol wurden in Umlaufapparaturen über Natrium mit Benzophenon als Indikator absolutiert. CH_2Cl_2 , DMF und Acetonitril wurden über Calciumhydrid

absolutiert. Die Trocknung von Methanol erfolgte über Magnesium. Für chromatographische Zwecke wurden destillierte Lösungsmittel verwendet.

Reaktionsbedingungen: Die Reaktionen wurden, sofern nicht anders beschrieben, unter trockenem Stickstoff als Schutzgas unter Einsatz von Schlenktechniken durchgeführt.

6.2 Allgemeine Arbeitsvorschriften

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung der Phenacylderivate **22a-d** und **23a-d**

(AAV 1)

Methode A: Eine 0.3 M Lösung von **9c/10c** in CH_2Cl_2 wurde auf $-78\text{ }^\circ\text{C}$ gekühlt, anschließend wurden 5.0 Äquivalente des Silylenolethers (**21a-d**) hinzugefügt und die Mischung 30 min gerührt. Dann wurden 0.95 Äquivalente SnCl_4 langsam dazu getropft. Die Temperatur wurde dann über 3 h auf $0\text{ }^\circ\text{C}$ erhöht und der Ansatz weitere 16 h bei dieser Temperatur gerührt. Danach wurde die Reaktion durch Zugabe von gesättigter NH_4Cl -Lösung beendet. Nachdem sich das Gemisch auf Raumtemperatur erwärmt hatte, wurde die organische Phase abgetrennt und die wässrige Phase vier Mal mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO_4 getrocknet, das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand am Hochvakuum von restlichen Lösungsmitteln befreit.

Methode B: Zu einer auf $0\text{ }^\circ\text{C}$ gekühlten 0.2 M Lösung von **9c/10c** in CH_2Cl_2 wurden langsam 1.1 Äquivalente SnCl_4 getropft. Nach 1 h wurden 1.5 Äquivalente des jeweiligen Silylenolethers (**21a-d**) hinzugefügt. Dann wurde der Ansatz weitere 16 h gerührt. Anschließend wurde die Reaktion durch Zugabe von gesättigter NH_4Cl -Lösung beendet. Nachdem sich das Gemisch auf Raumtemperatur erwärmt hatte, wurde die organische Phase abgetrennt und die wässrige Phase vier Mal mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO_4 getrocknet, das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand am Hochvakuum von restlichen Lösungsmitteln befreit.

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung der Imidoalkohole 25a-c - 28a-c (AAV 2)

Zu einer 0.05 M Lösung des Substrats (**22a-c**, **23a-c**) in THF wurden bei 0 °C 5.0 Äquivalente Li[Al(*t*BuO)₃H] (0.5 M in THF) hinzugefügt. Nach 16 h wurde die Reaktion durch Zugabe von KH₂PO₄ (10 %ige Lösung) oder 2 N HCl beendet. Nachdem sich das Gemisch auf Raumtemperatur erwärmt hatte, wurde die organische Phase abgetrennt und die wässrige Phase mit Et₂O (4x) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter NaCl-Lösung (2x) gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Anschließend wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand am Hochvakuum von restlichen Lösungsmitteln befreit.

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Abspaltung der chiralen Hilfsgruppe (AAV 3)

Eine 0.044 M Lösung des jeweiligen Imidoalkohols (**25a-c**, **26a-c**, **27a-c**, **28a-c**) in THF wurde auf 0 °C gekühlt und langsam zu einer ebenfalls auf 0 °C gekühlten 0.21 M Lösung von 5.0 Äquivalenten LiBH₄ in THF gegeben. Anschließend wurde auf Raumtemperatur erwärmt und 24 h gerührt. Überschüssiges LiBH₄ wurde dann durch Zugabe von 2 N HCl unter Eiskühlung zerstört. Nach Ende der Gasentwicklung wurde mit Et₂O verdünnt und die organische Phase abgetrennt. Die wässrige Phase wurde mit NaCl gesättigt und mit Et₂O extrahiert (5x). Die vereinigten Etherphasen wurden mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt und der so erhaltene Rückstand am Hochvakuum von restlichen Lösungsmitteln befreit.

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Veresterung der OH-Funktion (AAV 4)

Zu einer auf 0 °C gekühlten 0.3 M Lösung von 2.05 Äquivalenten PPh₃ wurden 2.0 Äquivalente DIAD gegeben und 15 min gerührt. Anschließend wurden 2.1 Äquivalente Benzoesäure hinzugefügt und weitere 30 min gerührt. Dann wurde eine ca. 0.15 M Lösung des jeweiligen Amidoalkohols (**31a-c**, **33a-c**) in THF zugetropft. Anschließend wurde auf Raumtemperatur erwärmt und 30 min gerührt. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer wurde das Rohprodukt durch SC gereinigt.

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Spaltung der Benzoessäureester mit Lithiumborhydrid (AAV 5)

Eine 0.1 M Lösung des Edukts (**43b-c**, **44b-c**) in THF wurde auf 0 °C gekühlt und zu einer ebenfalls auf 0 °C gekühlten 0.23 M Lösung von fünf Äquivalenten LiBH₄ in THF gegeben. Anschließend wurde auf Raumtemperatur erwärmt und 16-24 h gerührt. Überschüssiges LiBH₄ wurde dann durch Zugabe von 2 N HCl unter Eiskühlung zerstört. Nach Erwärmen auf Raumtemperatur und dem Ende der Gasentwicklung wurde mit Et₂O verdünnt und die organische Phase abgetrennt. Dann wurde die wässrige Phase mit NaCl gesättigt und mit Et₂O extrahiert (5x). Die vereinigten Etherphasen wurden über MgSO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt und der so erhaltene Rückstand am Hochvakuum von restlichen Lösungsmitteln befreit.

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Spaltung der Benzoessäureester mit Li[AlH₂(OCH₃)₂]**(AAV 6)**

Eine 0.1 M Lösung des Edukts (**43a**, **44a**) in THF wurde auf 0 °C gekühlt. Dann wurde eine 0.5 M Lösung von 5.0 Äquivalenten Li[AlH₂(OCH₃)₂] in THF tropfenweise dazugegeben. Anschließend wurde 2 h bei 0°C gerührt. Überschüssiges Li[AlH₂(OCH₃)₂] wurde dann durch Zugabe von 10 %iger KH₂PO₄-Lösung zerstört. Nach Erwärmen auf Raumtemperatur und dem Ende der Gasentwicklung wurde mit Et₂O verdünnt und die organische Phase abgetrennt. Dann wurde die wässrige Phase mit NaCl gesättigt und weitere fünf Mal mit Et₂O extrahiert. Die vereinigten Etherphasen wurden über MgSO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt und der so erhaltene Rückstand am Hochvakuum von Lösungsmittelresten befreit.

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Reduktion der Lactamfunktion und zur Überführung der entstandenden Aminoalkohole in die entsprechenden Oxazinane (AAV 7)

Eine 0.025 M Lösung des jeweiligen Amidoalkohols (**31a-c**, **32a-c**, **33a-c**, **34a-c**) wurde unter Eiskühlung mit 5.0 Äquivalenten BH₃ · CH₃-S-CH₃ (2 M in THF) versetzt. Nach Entfernen des Eisbads und Erwärmen der Mischung auf Raumtemperatur wurde 6 h zum Rückfluss erhitzt. Danach wurde erneut im Eisbad gekühlt und die Reaktion durch Zugabe von CH₃OH beendet. Dann wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Um die Abbauprodukte des Reduktionsmittels zu entfernen wurde der Rückstand mehrmals in 5 ml CH₃OH aufgenommen und wiederum einrotiert.

Anschließend wurde der Rückstand in THF gelöst. Die ca. 0.05 M Lösung wurde mit ca. 15 Äquivalenten HCHO (35% in H₂O) versetzt und 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und der so erhaltene Rückstand am Hochvakuum von restlichen Lösungsmitteln befreit.

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Reduktion der Lactamfunktion und zur Überführung der entstandenden Aminoalkohole in die entsprechenden Oxazinanone (AAV 8)

Eine 0.025 M Lösung des jeweiligen Amidoalkohols (**31a-c**, **32a-c**, **33a-c**, **34a-c**) wurde unter Eiskühlung mit 5.0 Äquivalenten $\text{BH}_3 \cdot \text{CH}_3\text{-S-CH}_3$ (2 M in THF) versetzt. Nach Entfernen des Eisbads und Erwärmen der Mischung auf Raumtemperatur wurde 6 h zum Rückfluss erhitzt. Danach wurde erneut im Eisbad gekühlt und die Reaktion durch Zugabe von CH_3OH beendet. Dann wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Um die Abbauprodukte des Reduktionsmittels zu entfernen wurde der Rückstand mehrmals in 5 ml CH_3OH aufgenommen und wiederum einrotiert.

Anschließend wurde der Rückstand in THF aufgenommen. Die ca. 0.05 M Lösung wurde mit 5.0 Äquivalenten CDI versetzt und 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Überschüssiges CDI wurde anschließend durch Zugabe von Phosphatpuffer (pH 7) unter Eiskühlung zerstört. Nach Erwärmen auf Raumtemperatur wurde mit Et_2O extrahiert (5x) und die vereinigten Etherphasen zwei Mal mit gesättigter NaCl -Lösung gewaschen. Dann wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und der so erhaltene Rückstand am Hochvakuum getrocknet.

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung der N-Methylaminoalkohole durch Reduktion der Oxazine 45a-c - 48a-c (AAV 9)

Zu einer 0.025 M Lösung des jeweiligen Oxazins (**45a-c**, **46a-c**, **47a-c**, **48a-c**) in CH_3OH wurden 5.0 Äquivalente NaBH_3CN gegeben. Durch Zugabe von Eisessig wurde die Lösung auf pH 4-5 eingestellt. Nach 2.5 h wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und der so erhaltene Rückstand in 1 N HCl aufgenommen. Diese Lösung wurde mit Et_2O drei Mal gewaschen, die Etherphasen wurden verworfen. Dann wurde die wässrige Phase mit KOH alkalisiert, mit NaCl gesättigt und mehrmals mit Et_2O extrahiert.

Zur Gewinnung der N-Methylaminoalkohole **53a-c**, **54a-c**, **55a-c** und **56a-c** in Form der Hydrochloride wurden die vereinigten Etherphasen über MgSO_4 getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeeengt. Durch Zugabe von HCl (1 M in Et_2O , ~2 Äquivalente) wurde das Produkt als Hydrochlorid gefällt, welches anschließend durch Zentrifugation oder Filtration abgetrennt wurde.

Zur Isolierung der N-Methylaminoalkohole **53a-c**, **54a-c**, **55a-c** und **56a-c** als freie Basen wurden die vereinigten Etherphasen über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der so erhaltene Rückstand wurde am Hochvakuum von restlichen Lösungsmitteln befreit.

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung der 1-substituierten N-Acyloxy-1,2,3,4-tetrahydroisochinoline 71a-b und 72a-b (AAV 10)

Zu einer 0.5 M Lösung von **1** in CH_2Cl_2 wurden unter Eiskühlung 1.2 Äquivalente Oxalylchlorid und 0.05 Äquivalente DMF zugetropft. Nach 10 min wurde das Gemisch auf Raumtemperatur erwärmt und bis zum Ende der Gasentwicklung (3.5-4 h) gerührt. Anschließend wurde das Lösungsmittel am Hochvakuum entfernt. Der Rückstand wurde in CH_2Cl_2 gelöst (0.5 M Lösung) und mit einer 0.5 M Lösung des jeweiligen Hydroxylamins *rac*-**74a-b**^[76] versetzt und 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde die Reaktion durch Zugabe von H_2O beendet. Nach Abtrennung der organischen Phase wurde die wässrige Phase mit CH_2Cl_2 (3x) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit 2 N HCl (2x), 2 N NaOH (2x) und gesättigter NaCl -Lsg (2x) gewaschen. und anschließend über MgSO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand am Hochvakuum von restlichen Lösungsmitteln befreit.

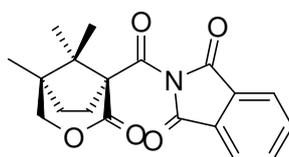
Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Erzeugung und Abfangreaktion des N-Acyloxyiminiums **69 (AAV 11)**

Eine 0.5 M Lösung von **1** in CH₂Cl₂ wurde unter Eiskühlung mit 1.2 Äquivalenten Oxalylchlorid und 0.05 Äquivalenten DMF versetzt. Nach 10 min wurde auf Raumtemperatur erwärmt und bis zum Ende der Gasentwicklung (3.5-4 h) gerührt. Danach wurde das Lösungsmittel am Hochvakuum entfernt. Der Rückstand wurde in CH₂Cl₂ gelöst (1 M Lösung), auf -78 °C gekühlt und mit einer, ebenfalls auf -78 °C gekühlten, 1.0 M Lösung von 0.9 Äquivalenten des Nitrons **69**^[76] versetzt. Nach einer Stunde wurde das jeweilige Metallorganyl hinzugefügt und das Gemisch weitere zwei Stunden bei -78 °C gerührt. Anschließend wurde die Reaktion durch Zugabe von Phosphatpuffer (pH 7) beendet. Nach Erwärmen des Gemisches auf Raumtemperatur wurde die organische Phase abgetrennt. Die wässrige Phase wurde mehrmals mit CH₂Cl₂ extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand am Hochvakuum von restlichen Lösungsmitteln befreit.

6.3 Experimentelle Angaben zu den chemischen Untersuchungen

2-[(1*S*,5*R*)-5,8,8-Trimethyl-2-oxo-3-oxabicyclo[3.2.1]octan-1-carbonyl]isoindol-1,3-dion

(2)



2

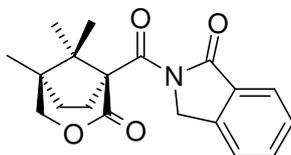
A) 209 mg (0.99 mmol) **1** wurden in 2 ml CH₂Cl₂ gelöst und unter Eiskühlung mit 89 µl (1.04 mmol) Oxalylchlorid und 4 µl DMF (0.05 mmol) versetzt. Nach 10 min wurde das Eisbad entfernt und die Mischung bis zum Ende der Gasentwicklung bei Raumtemperatur gerührt. Dann wurde das Lösungsmittel am Hochvakuum entfernt und der Rückstand in 1.2 ml CH₂Cl₂ gelöst. Diese Lösung wurde unter Eiskühlung zu einer Mischung aus 231 mg (1.57 mmol) Phthalimid, 6 mg (0.05 mmol) DMAP und 280 µl (2.01 mmol) NEt₃ in 0.5 ml CH₂Cl₂ gegeben und 16 h gerührt. Dann wurde die organische Phase mit 5 ml 2 N NaOH (2x), 5 ml 2 N HCl (2x) und 5 ml H₂O gewaschen und mit wasserfreiem MgSO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt und der so erhaltene Rückstand am Hochvakuum von Lösungsmittelresten befreit. Auf diese Weise wurden 326 mg (96%) **2** als schwach gelblicher Feststoff erhalten.

B) 20.109 g (94.74 mmol) **1** wurden mit 70 ml (965 mmol) SOCl₂ versetzt und 3.5 h bei 60 °C gerührt. Anschließend wurde überschüssiges SOCl₂ am Rotationsverdampfer entfernt. Der so erhaltene ölige Rückstand wurde zunächst am Hochvakuum getrocknet, dann in 80 ml CH₂Cl₂ aufgenommen und zu einer im Eisbad gekühlten Mischung aus 20.918 g (142 mmol) Phthalimid, 26 ml (187 mmol) NEt₃ und 355 mg (2.91 mmol) DMAP in 110 ml CH₂Cl₂ gegeben. Nach 15 min wurde das Eisbad entfernt und das Gemisch 16 h bei Raumtemperatur

gerührt. Dann wurde mit 150 ml 2 N NaOH (2x), 150 ml 2 N HCl und 150 ml H₂O gewaschen, die organische Phase mit wasserfreiem MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Anschließend wurde in EtOH umkristallisiert. Die erhaltenen Kristalle wurden in EtOAc gelöst und durch Aktivkohle filtriert. Danach wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und der so erhaltene Rückstand am Hochvakuum von restlichen Lösungsmitteln befreit. Es wurden 19.157 g (59%) **2** als weisser Feststoff erhalten.

2: Smp.: 188 °C. - DC: R_f = 0.16 (*n*-Heptan/EtOAc = 6:4) - Drehwert: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +96.0$ (c = 1.1 in CH₂Cl₂) - ¹H NMR (CDCl₃, RT): δ = 0.93 (s, 3 H, CH₃), 1.05 (s, 3 H, CH₃), 1.35 (s, 3 H, CH₃), 1.85-1.98 (m, 2 H, CH₂CH₂), 2.38 (ddd, *J* = 14.5/11.5/5.5 Hz, 1 H, CH₂CH₂), 2.75 (ddd, *J* = 14.5/9.5/5.5 Hz, 1 H, CH₂CH₂), 4.00 (d, *J* = 11 Hz, 1 H, OCH₂), 4.20 (dd, *J* = 11/2 Hz, 1 H, OCH₂), 7.80-7.84 (m, 2 H, H_{arom.}), 7.91-7.95 (m, 2 H, H_{arom.}). - IR: $\tilde{\nu}$ = 2973, 1800, 1740, 1469, 1285, 1213, 1052, 1021, 721 cm⁻¹. - MS (70 eV): 341 (1) M⁺, 228 (8), 194 (61), 174 (53), 166 (46), 149 (22), 148 (33), 135 (23), 122 (38), 121 (100), 107 (46), 93 (50), 90 (24). - MS (CI): 342 (34) [M+H]⁺, 227 (40), 212 (6), 195 (100), 85 (12). - C₁₉H₁₉NO₅ (341.37): ber. C 66.85 H 5.61 N 4.10, gef. C 66.57 H 5.79 N 4.29.

2-[(1*S*,5*R*)-5,8,8-Trimethyl-2-oxo-3-oxabicyclo[3.2.1]octan-1-carbonyl]-2,3-dihydro-isoindol-1-on (3)

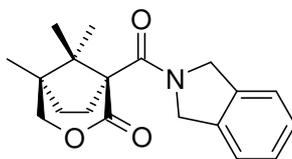


3

7.016 g (20.55 mmol) **2** wurden in 700 ml EtOAc gelöst. Dazu wurden 1.404 g Pd/C (oxidische Form, 10% Pd auf Aktivkohle) und 35 ml TFA gegeben. Das Gemisch wurde anschließend vier Tage unter Wasserstoff bei Normaldruck gerührt. Anschließend wurde der Katalysator abfiltriert und das Lösungsmittelgemisch unter Zusatz von Toluol entfernt. Nachdem der Rückstand am Hochvakuum von restlichen Lösungsmitteln befreit worden war, wurden 6.647 g (99%) **3** als weisser Feststoff erhalten.

3: Smp.: 218-221 °C. - DC: $R_f = 0.27$ (*n*-Heptan/EtOAc = 60:40). - Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = +53.5$ ($c = 1.03$ in CH_2Cl_2). - $^1\text{H NMR}$ ($\text{C}_5\text{D}_5\text{NO}_2$, 140 °C): $\delta = 1.03$ (s, 3 H, CH_3), 1.25 (s, 3 H, CH_3), 1.50 (s, 3 H, CH_3), 1.96-2.10 (m, 2 H, CH_2CH_2), 2.63-2.72 (m, 1 H, CH_2CH_2), 3.12-3.21 (m, 1 H, CH_2CH_2), 4.12 (d, $J = 11$ Hz, 1 H, OCH_2), 4.37 (d, $J = 11$ Hz, 1 H, OCH_2), 4.86 (d, $J = 17.5$ Hz, 1 H, NCH_2), 5.05 (d, $J = 17.5$ Hz, 1 H, NCH_2), 7.50-7.56 (m, 2 H, $\text{H}_{\text{arom.}}$), 7.67 (t, $J = 8$ Hz, 1 H, $\text{H}_{\text{arom.}}$), 7.89 (d, $J = 8$ Hz, 1 H, $\text{H}_{\text{arom.}}$). - IR: $\tilde{\nu} = 3428, 2961, 1725, 1685, 1325, 1295, 1274, 1120, 1020, 854, 736$ cm^{-1} . - MS (70 eV): 327 (20) M^+ , 214 (21), 195 (100), 194 (35), 167 (22), 160 (16), 149 (15), 139 (30), 134 (55), 121 (47). - MS (CI): 328 (100) $[\text{M}+\text{H}]^+$, 227 (10), 195 (45), 167 (8). - $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{NO}_4$ (327.38): ber. C 69.71 H 6.47 N 4.28, gef. C 69.52 H 6.78 N 4.25.

2-[(1*S*,5*R*)-5,8,8-Trimethyl-2-oxo-3-oxabicyclo[3.2.1]octan-1-carbonyl]-1,3-dihydro-isoindol (5)



5

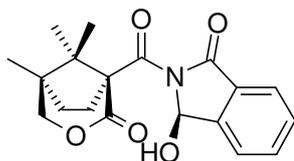
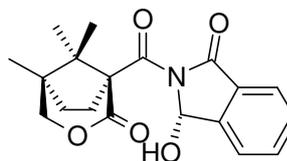
1.060 g **1** (4.99 mmol) wurden in 10 ml CH₂Cl₂ gelöst und unter Eiskühlung mit 450 µl (5.25 mmol) Oxalylchlorid und 20 µl (0.26 mmol) DMF versetzt. Nach 10 min wurde das Eisbad entfernt und bis zum Ende der Gasentwicklung (3.5-4 h) bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde das Lösungsmittel am Hochvakuum entfernt und der Rückstand in 5 ml CH₂Cl₂ gelöst. Diese Lösung wurde zu einer Lösung von 915 mg (7.68 mmol) Isoindolin **4**^[21], 32 mg DMAP (0.26 mmol) und 1.4 ml (10.07 mmol) NEt₃ in 5 ml CH₂Cl₂ gegeben. Nach einer Reaktionszeit von 16 h wurde der Ansatz mit 10 ml CH₂Cl₂ verdünnt und mit 20 ml 2 N HCl (2x), 20 ml 2 N NaOH (2x) und 20 ml H₂O (2x) gewaschen. Danach wurde die organische Phase mit wasserfreiem MgSO₄ getrocknet, das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und der so erhaltene Rückstand am Hochvakuum getrocknet. Säulenchromatographie (*n*-Heptan/EtOAc = 70:30) ergab 1.158 g (74%) **5** als schwach gelblichen Feststoff.

5: Smp.: 174 °C. - DC: R_f = 0.2 (*n*-Heptan/EtOAc = 70:30) - Drehwert: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +65.7$ (c = 0.720 in CHCl₃). - ¹H NMR (C₅D₅NO₂, 140 °C): δ = 1.02 (s, 3 H, CH₃), 1.27 (s, 3 H, CH₃), 1.57 (s, 3 H, CH₃), 1.97-2.16 (m, 2 H, CH₂CH₂), 2.56-2.64 (m, 2 H, CH₂CH₂), 4.08 (d, *J* = 11 Hz, 1 H, OCH₂), 4.30 (d, *J* = 11 Hz, 1 H, OCH₂), 4.96 (d, *J* = 14.5 Hz, 2 H, NCH₂), 5.08 (d, *J* = 14.5 Hz, 2 H, NCH₂), 7.32 (s, 4 H, H_{arom.}). - IR: $\tilde{\nu} = 2974, 2957, 2879, 1724, 1633, 1401, 1387, 1227, 1118, 1071, 739 \text{ cm}^{-1}$. - MS (70 eV): 118 (100), 91 (6), 55 (7). - MS (CI): 314

(100) $[M+H]^+$, 195 (5), 118 (19). - $C_{19}H_{23}NO_3$ (313.40): ber. C 72.82 H 7.40 N 4.47, gef. C 72.71 H 7.27 N 4.45.

(3R)-3-Hydroxy-2-[(1S,5R)-5,8,8-trimethyl-2-oxo-3-oxabicyclo[3.2.1]octan-1-carbonyl]-2,3-dihydroisoindol-1-on (9a) und

(3S)-3-Hydroxy-2-[(1S,5R)-5,8,8-trimethyl-2-oxo-3-oxabicyclo[3.2.1]octan-1-carbonyl]-2,3-dihydroisoindol-1-on (10a)

**9a****10a**

A) 962 mg (2.94 mmol) **3** wurden in 30 ml CCl_4 gelöst, mit 785 mg (4.41 mmol) NBS und einer Spatelspitze AIBN versetzt und 6 h bei rückfließendem Erhitzen gerührt. Anschließend wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand in 20ml EtOAc gelöst. Zu dieser Lösung wurden 10 g Kieselgel gegeben, danach wurde die Mischung über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Dann wurde das Kieselgel mit einer Filternutsche entfernt und mehrmals mit EtOAc gespült. Das gesamte Filtrat wurde einrotiert und der Rückstand am Hochvakuum von Lösungsmittelresten befreit. SC (Isohexan/EtOAc = 60:40) ergab 864 mg (86%) eines Diastereomergemisches aus **9a** und **10a** als weissen Feststoff.

9a/10a (Diastereomergemisch): Smp.: 201 °C - DC: $R_f = 0.29$ (Isohexan/EtOAc = 60:40)

- 1H NMR ($C_5D_5NO_2$, 140 °C): $\delta = 1.02$ (s, 0.5 x 3 H, CH_3), 1.03 (s, 0.5 x 3 H, CH_3), 1.20 (s, 0.5 x 3 H, CH_3), 1.26 (s, 0.5 x 3 H, CH_3), 1.47 (s, 0.5 x 3 H, CH_3), 1.49 (s, 0.5 x 3 H, CH_3),

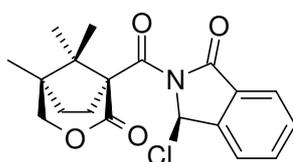
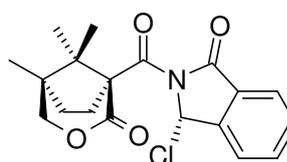
1.92-2.11 (m, 2 H, CH₂CH₂), 2.49-2.60 (m, 0.5 x 1 H, CH₂CH₂), 2.75-2.91 (m, 1 H, CH₂CH₂), 3.25-3.35 (m, 0.5 x 1 H, CH₂CH₂), 4.06-4.16 (m, 1 H, OCH₂), 4.33 (d, $J = 11$ Hz, 0.5 x 1 H, OCH₂), 4.42 (d, $J = 11$ Hz, 0.5 x 1 H, OCH₂), 6.76 (s, 0.5 x 1 H, NCH), 6.84 (s, 0.5 x 1 H, NCH), 7.57-7.65 (m, 1 H, H_{arom.}), 7.71-7.80 (m, 2 H, H_{arom.}), 7.88 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H, H_{arom.}). (Diastereomerenverhältnis = 50:50) - IR: $\tilde{\nu} = 3446, 2961, 1743, 1295, 1214, 1123, 1060, 1020, 736$ cm⁻¹. - MS (70 eV): 343 (1) M⁺, 326 (23), 325 (86), 314 (16), 252 (36), 195 (28), 194 (28), 193 (22), 177 (23), 149 (62), 148 (79), 133 (99), 132 (72), 131 (45), 122 (37), 121 (100), 107 (49), 93 (60), 91 (34), 81 (68), 77 (70), 76 (61). - MS (CI): 344 (10) [M+H]⁺, 326 (76), 227 (13), 195 (28), 177 (25), 133 (27), 132 (100). - C₁₉H₂₁NO₅ (343.38): ber. C 66.46 H 6.16 N 4.08, gef. C 65.96 H 6.21 N 3.90.

B) 122 mg (0.36 mmol) **2** wurden in 12 ml EtOAc gelöst. Nach Zugabe von 63 mg Pd/C (oxidische Form, 10% Pd auf Aktivkohle) wurde 11 h unter Wasserstoff bei Normaldruck gerührt. Anschließend wurde der Katalysator abfiltriert, das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und der so erhaltene Rückstand am Hochvakuum von Lösungsmittelresten befreit. SC (*n*-Heptan/Ethylacetat = 60:40) ergab 53 mg (43%) eines Diastereomerenmischungs aus **9a** und **10a** als weissen Feststoff.

C) 214 mg (0.63 mmol) **2** wurden in 20 ml EtOAc gelöst. Nach Zugabe von 212 mg Pd/C (oxidische Form, 10% Pd auf Aktivkohle) und 217 mg wasserfreiem K₂CO₃ wurde 28 h unter Wasserstoff bei Normaldruck gerührt. Anschließend wurde der Katalysator und das K₂CO₃ abfiltriert sowie das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und der so erhaltene Rückstand am Hochvakuum von Lösungsmittelresten befreit. SC (CH₂Cl₂/EtOAc = 97:3) ergab 68 mg (31%) eines Diastereomerenmischungs aus **9a** und **10a** als weissen Feststoff.

(3R)-3-Chlor-2-[(1S,5R)-5,8,8-trimethyl-2-oxo-3-oxabicyclo[3.2.1]octane-1-carbonyl]-2,3-dihydroisindol-1-on (9b) und

(3S)-3-Chlor-2-[(1S,5R)-5,8,8-trimethyl-2-oxo-3-oxabicyclo[3.2.1]octane-1-carbonyl]-2,3-dihydroisindol-1-on (10b)

**9b****10b**

17.7 mg (0.05 mmol) **9a/10a** wurden in 2 ml SOCl_2 gelöst und 3 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde überschüssiges SOCl_2 am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand am Hochvakuum von Lösungsmittelresten befreit. Es wurden 18 mg (100%) eines Diastereomerengemisches aus **9b** und **10b** als weisser Feststoff erhalten.

Die beiden Diastereomere konnten durch Säulenchromatographie (*n*-Heptan/EtOAc = 85:15) getrennt werden. Aus 6 mg Diastereomerengemisch **9b/10b** wurden so 2 mg des vorlaufenden Diastereomers und 2 mg des nachlaufenden Diastereomers, beide als weisser Feststoff, gewonnen.

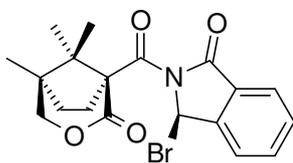
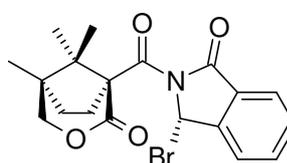
Vorlaufendes Diastereomer: Smp.: 213 °C. - DC: $R_f = 0.29$ (*n*-Heptan/EtOAc = 85:15). - $^1\text{H NMR}$ (CD_2Cl_2 , RT): $\delta = 0.90$ (s, 3 H, CH_3), 1.09 (s, 3 H, CH_3), 1.29 (s, 3 H, CH_3), 1.83-1.97 (m, 2 H, CH_2CH_2), 2.05-2.24 (m, 1 H, CH_2CH_2), 3.17-3.36 (m, 1 H, CH_2CH_2), 4.02 (d, $J = 11$ Hz, 1 H, OCH_2), 4.13 (d, $J = 11$ Hz, 1 H, OCH_2), 7.14 (s, 1 H, NCH), 7.60 (t, $J = 7.5$ Hz, 1 H, $\text{H}_{\text{arom.}}$), 7.66 (d, $J = 7.5$ Hz, 1 H, $\text{H}_{\text{arom.}}$), 7.76 (td, $J = 7.5/1$ Hz, 1 H, $\text{H}_{\text{arom.}}$), 7.83 (d, $J = 7.5$ Hz, 1 H, $\text{H}_{\text{arom.}}$). - IR: $\tilde{\nu} = 2924, 1731, 1319, 1294, 1272, 1246, 1228, 1125, 730, 711$ cm^{-1} . - MS (70 eV): 325 (100), 267 (16), 252 (33), 195 (90), 167 (31), 162 (95), 132 (68), 121 (66). - MS (CI): 326 (100), 227 (9), 195 (7).

Nachlaufendes Diastereomer: DC: $R_f = 0.18$ (*n*-Heptan/EtOAc = 85:15) - $^1\text{H NMR}$ (CD_2Cl_2 , RT): $\delta = 0.92$ (s, 3 H, CH_3), 0.93 (s, 3 H, CH_3), 1.24 (s, 3 H, CH_3), 1.80-1.93 (m, 2 H, CH_2CH_2), 2.07-2.19 (m, 1 H, CH_2CH_2), 2.90-3.03 (m, 1 H, CH_2CH_2), 3.93 (d, $J = 11$ Hz, 1 H, OCH_2), 4.33 (dd, $J = 11/1.5$ Hz, 1 H, OCH_2), 7.10 (s, 1 H, NCH), 7.62 (dt, $J = 7.5/1.5$ Hz, 1 H, $\text{H}_{\text{arom.}}$), 7.66 (d, $J = 7.5$ Hz, 1 H, $\text{H}_{\text{arom.}}$), 7.76 (dt, $J = 7.5/1$ Hz, 1 H, $\text{H}_{\text{arom.}}$), 7.83 (d, $J = 7.5$ Hz, 1 H, $\text{H}_{\text{arom.}}$). - IR (KBr-Pressling): $\tilde{\nu} = 2967, 1755, 1730, 1697, 1318, 1292, 1251, 1214, 1126, 726 \text{ cm}^{-1}$.

9b/10b (Diastereomeregemisch): $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{ClNO}_4$ (361.83): ber. C 63.07 H 5.57 N 3.87, gef. C 63.53 H 5.69 N 3.79.

(3*R*)-3-Brom-2-[(1*S*,5*R*)-5,8,8-trimethyl-2-oxo-3-oxabicyclo[3.2.1]octane-1-carbonyl]-2,3-dihydroisindol-1-on (9c) und

(3*R*)-3-Brom-2-[(1*S*,5*R*)-5,8,8-trimethyl-2-oxo-3-oxabicyclo[3.2.1]octane-1-carbonyl]-2,3-dihydroisindol-1-on (10c)

**9c****10c**

Zu einer Suspension von 80 mg (0.25 mmol) **3** in 2.4 ml CCl_4 wurden 50 mg (0.28 mmol) NBS und 1 Spatelspitze AIBN gegeben. Anschließend wurde 5.5 h zum Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde das Gemisch filtriert und das Filtrat mit NaHSO_3 -

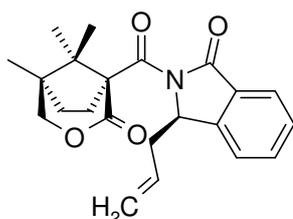
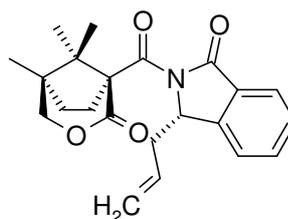
Lösung (20 %, 3x5 ml) und H₂O (2x5 ml) gewaschen. Die organische Phase wurde am Rotationsverdampfer eingengt. Das erhaltene Konzentrat wurde mit 1 ml absolutem Pentan versetzt und 16 h bei 4 °C aufbewahrt. Der dabei abgeschiedene Niederschlag wurde abgetrennt und mit Pentan (5x2 ml) gewaschen. Es wurden 81 mg (80%) eines Diastereomerengemisches aus **9c** und **10c** als gelber Feststoff erhalten.

9c/10c (Diastereomerengemisch): Smp.: 206 °C. - DC: Vorlaufendes Diastereomer: R_f = 0.64, nachlaufendes Diastereomer: R_f = 0.44 (CH₂Cl₂/EtOAc = 96:4). - ¹H NMR (CD₂Cl₂): δ = 0.92 (s, 0.5 x 3 H, CH₃), 0.93 (s, 0.5 x 3 H, CH₃), 0.97 (s, 0.5 x 3 H, CH₃), 1.14 (s, 0.5 x 3 H, CH₃), 1.26 (s, 0.5 x 3 H, CH₃), 1.30 (s, 0.5 x 3 H, CH₃), 1.81-1.99 (m, 2 H, CH₂-CH₂), 2.06-2.27 (m, 1 H, CH₂CH₂), 2.91-3.05 (m, 0.5 x 1 H, CH₂CH₂), 3.20-3.35 (m, 0.5 x 1 H, CH₂CH₂), 3.95 (d, J = 10.5 Hz, 0.5 x 1 H, OCH₂), 4.04 (d, J = 10.5 Hz, 0.5 x 1 H, OCH₂), 4.14 (d, J = 10.5 Hz, 0.5 x 1 H, OCH₂), 4.36 (d, J = 10.5 Hz, 0.5 x 1 H, OCH₂), 7.29 (s, 0.5 x 1 H, NCH), 7.35 (s, 0.5 x 1 H, NCH), 7.60 (t, J = 7.5 Hz, 1 H, H_{arom.}), 7.67 (d, J = 7.5 Hz, 1 H, H_{arom.}), 7.77 (m, 1 H, H_{arom.}), 7.84 (d, J = 7.5 Hz, 1 H, H_{arom.}); (Diastereomerenverhältnis = 50:50). - ¹³C NMR (CDCl₃, RT): δ = 15.20 (0.5 x 1 C, CH₃), 15.28 (0.5 x 1 C, CH₃), 18.63 (0.5 x 1 C, CH₃), 18.95 (0.5 x 1 C, CH₃), 19.83 (0.5 x 1 C, CH₃), 20.35 (0.5 x 1 C, CH₃), 27.83 (0.5 x 1 C, CH₂), 31.79 (0.5 x 1 C, CH₂), 33.05 (0.5 x 1 C, CH₂), 34.19 (0.5 x 1 C, CH₂), 44.10 (0.5 x 1 C, C_q), 44.23 (0.5 x 1 C, C_q), 46.81 (0.5 x 1 C, C_q), 46.88 (0.5 x 1 C, C_q), 57.38 (0.5 x 1 C, CH), 57.64 (0.5 x 1 C, CH), 66.49 (0.5 x 1 C, C_q), 66.84 (0.5 x 1 C, C_q), 78.34 (0.5 x 1 C, OCH₂), 79.89 (0.5 x 1 C, OCH₂), 124.37 (0.5 x 1 C, C_{arom.}), 124.52 (0.5 x 1 C, C_{arom.}), 125.40 (0.5 x 1 C, C_{arom.}), 125.66 (0.5 x 1 C, C_{arom.}), 128.90 (0.5 x 1 C, C_q), 129.20 (0.5 x 1 C, C_q), 130.60 (0.5 x 1 C, C_{arom.}), 130.62 (0.5 x 1 C, C_{arom.}), 134.89 (0.5 x 1 C, C_{arom.}), 135.16 (0.5 x 1 C, C_{arom.}), 143.23 (0.5 x 1 C, C_q), 143.56 (0.5 x 1 C, C_q), 163.45 (0.5 x 1 C, C=O), 164.06 (0.5 x 1 C, C=O), 166.44 (0.5 x 1 C, C=O), 166.74 (0.5 x 1 C, C=O), 170.89 (0.5 x 1 C, C=O), 171.08 (0.5 x 1 C, C=O); (aus dem ¹H NMR-Spektrum war das

Diastereomerenverhältnis von 50:50 bekannt, daher steht "0.5 x 1 C" für "1 C-Atom eines Diastereomers"). - IR: $\bar{\nu}$ = 2975, 1754, 1723, 1686, 1607, 1467, 1455, 1410, 1393, 1372, 1312, 1288, 1274, 1245, 1213, 1193, 1167, 1151, 1128, 1097, 1078, 1014, 887, 869, 815, 795, 770, 736, 708, 700, 676, 645, 588, 556 cm^{-1} . - MS (70 eV): 326 (31), 325 (77), 267 (11), 252 (23), 220 (29), 195 (100), 176 (22), 162 (79), 146 (23), 139 (41), 132 (54), 121 (62). - MS (CI): 406 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (1), 326 (100), 227 (14), 216 (7), 195 (23). - HRMS (FAB⁺): ber. ($\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{BrNO}_4$, $[\text{M}+\text{H}]^+$): 406.0654, gef.: 406.0661 - $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{BrNO}_4$ (406.28): ber. C 56.17 H 4.96 N 3.45, gef. C 55.47 H 5.05 N 3.42.

(3R)-3-Allyl-2-(5,8,8-trimethyl-2-oxo-3-oxabicyclo[3.2.1]octan-1-carbonyl)-2,3-dihydroisoindol-1-on (14) und

(3S)-3-Allyl-2-(5,8,8-trimethyl-2-oxo-3-oxabicyclo[3.2.1]octan-1-carbonyl)-2,3-dihydroisoindol-1-on (15)

**14****15**

101 mg (0.28 mmol) **9b/10b** wurden in 0.5 ml CH_2Cl_2 gelöst und auf $-78\text{ }^\circ\text{C}$ gekühlt. Dann wurden 840 μl SnCl_4 (1 M in CH_2Cl_2) hinzugefügt und 1 h bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ gerührt. Anschließend wurden 225 μl (1.42 mmol) Allyltrimethylsilan dazu gegeben. Dann wurde die Temperatur langsam auf $-20\text{ }^\circ\text{C}$ erhöht und der Ansatz 16 h gerührt. Dann wurde die Reaktion durch Zugabe von 3 ml gesättigter NH_4Cl -Lösung beendet. Nachdem sich das Gemisch auf Raumtemperatur erwärmt hatte, wurde die organische Phase abgetrennt und die wässrige

Phase mit 5 ml CH₂Cl₂ (5x) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit wasserfreiem MgSO₄ getrocknet, das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand am Hochvakuum von Lösungsmittelresten befreit. SC (Isohexan/EtOAc = 75:25) ergab 25 mg (24%) des vorlaufenden Nebenisomers als weissen Feststoff und 69 mg (68%) des nachlaufenden Hauptisomers als farbloses Öl.

HPLC-Analytik (Säule 1, *n*-Heptan/EtOAc = 85:15, 1.5 ml/min): Nebenisomer: $t_R = 25.04$ min, 38%, Hauptisomer: $t_R = 45.35$ min, 62%.

Das Diastereomerenverhältnis wurde auch aus dem ¹H NMR-Spektrum des Rohprodukts bestimmt: d.s. Hauptisomer : Nebenisomer = 70:30.

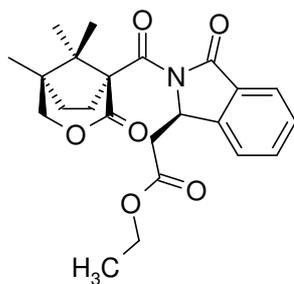
Nebenisomer: Smp.: 157 °C. - DC: $R_f = 0.31$ (Isohexan/EtOAc = 75:25) - Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = +66.1$ (c = 0.215 in CH₃OH). - ¹H NMR (C₆D₅NO₂, 140 °C) $\delta = 1.02$ (s, 3 H, CH₃), 1.23 (s, 3 H, CH₃), 1.52 (s, 3 H, CH₃), 1.95-2.11 (m, 2 H, CH₂CH₂), 2.42-2.54 (m, 1 H, CH₂CH₂), 2.89-2.08 (m, 2 H, CH₂-CH=CH₂), 3.41-3.55 (m, 1 H, CH₂CH₂), 4.14 (d, $J = 10.5$ Hz, 1 H, OCH₂), 4.31 (d, $J = 10.5$ Hz, 1 H, OCH₂), 5.06-5.17 (m, 2 H, CH=CH₂), 5.54-5.68 (m, 1 H, CH=CH₂ und 1 H, NCH), 7.50-7.63 (m, 2 H, H_{arom.}), 7.67-7.76 (m, 1 H, H_{arom.}), 7.89 (d, $J = 7.5$ Hz, 1 H, H_{arom.}). - IR: $\tilde{\nu} = 3435, 2961, 1744, 1726, 1685, 1325, 1295, 1272, 1214, 1122, 1054, 736, 697$ cm⁻¹. - MS (70 eV): 367 M⁺(2), 326 (83), 195 (100), 169 (27), 167 (25), 139 (23), 132 (10), 121 (13), - MS (CI): 368 [M+H]⁺ (100), 326 (16), 227 (19), 195 (35), 167 (8). C₂₂H₂₅NO₄ (367.45): ber. C 71.91 H 6.88 N 3.81, gef. C 70.42 H 6.90 N 3.60.

Hauptisomer: DC: $R_f = 0.19$ (Isohexan/EtOAc = 75:25) - Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = +98.5$ (c = 0.335 in CH₃OH). - ¹H NMR (C₆D₅NO₂, 140 °C): $\delta = 1.04$ (s, 3 H, CH₃), 1.19 (s, 3 H, CH₃), 1.53 (s, 3 H, CH₃), 1.93-2.08 (m, 2 H, CH₂CH₂), 2.59-2.72 (m, 1 H, CH₂CH₂), 2.93-3.17 (m, 1 H,

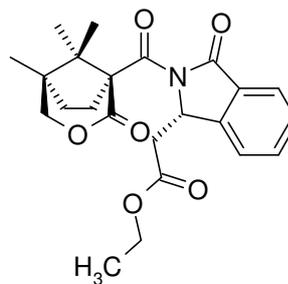
CH₂CH₂ und 2 H, CH₂-CH=CH₂), 4.07 (d, $J = 10.5\text{Hz}$, 1 H, OCH₂), 4.46 (d, $J = 10.5\text{Hz}$, 1 H, OCH₂), 5.06-5.17 (m, 2 H, CH=CH₂), 5.46-5.51 (m, 1 H, N-CH), 5.62-5.74 (m, 1 H, CH=CH₂), 7.54 (t, $J = 7.5\text{Hz}$, 1 H, H_{arom.}), 7.60 (d, $J = 7.5\text{Hz}$, 1 H, H_{arom.}), 7.69-7.76 (m, 1 H, H_{arom.}), 7.88 (d, $J = 7.5\text{Hz}$, 1 H, H_{arom.}). - IR: $\tilde{\nu} = 2957, 1751, 1719, 1669, 1312, 1291, 1257, 1211, 1127, 1021, 924, 737, 695\text{ cm}^{-1}$. - MS (70 eV): 367 M⁺(1), 326 (71), 195 (100), 167 (25), 139 (26), - MS (CI): 368 [M+H]⁺ (100), 326 (15), 227 (14), 195 (27), 174 (4), 167 (6). C₂₂H₂₅NO₄ (367.45): ber. C 71.91 H 6.88 N 3.81, gef. C 70.39 H 6.96 N 3.60.

(3R)-[3-Oxo-2-[(1S,5R)-5,8,8-trimethyl-2-oxo-3-oxabicyclo[3.2.1]octan-1-carbonyl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl]-essigsäureethylester (16) und

(3S)-[3-Oxo-2-[(1S,5R)-5,8,8-trimethyl-2-oxo-3-oxabicyclo[3.2.1]octan-1-carbonyl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl]-essigsäureethylester (17)



16



17

864 mg (2.13 mmol) **9c/10c** wurden in 8 ml CH₂Cl₂ gelöst und dann bei 0 °C langsam mit 18 ml BrZnCH₂COOCH₂CH₃^[84] (ca. 0.6 M in Et₂O) versetzt. Anschließend wurde 16 h bei 0 °C gerührt. Dann wurde die Reaktion durch Zugabe von 20 ml gesättigter NH₄Cl-Lösung abgebrochen. Nachdem sich das Gemisch auf Raumtemperatur erwärmt hatte, wurde die organische Phase abgetrennt und die wässrige Phase mit 20 ml CH₂Cl₂ (5x) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit wasserfreiem MgSO₄ getrocknet, das

Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand am Hochvakuum von Lösungsmittelresten befreit. SC (Isohexan/EtOAc = 80:20) lieferte 516 mg eines Gemisches, das neben den Diastereomeren **16** und **17** auch noch weitere Verunreinigungen enthielt.

HPLC-Analytik (Säule 1, *n*-Heptan/EtOAc = 80:20, 1 ml/min): Nebenisomer: $t_R = 15.81$ min, 30%; Hauptisomer: $t_R = 24.59$ min, 70%. Die Diastereomere wurden durch präparative HPLC (Säule A, *n*-Heptan/EtOAc = 80:20, 15 ml/min) getrennt und aufgereinigt: Nebenisomer: $t_R = 41.41$ min; Hauptisomer: $t_R = 66.56$ min

Das Diastereomerenverhältnis wurde zusätzlich aus dem ^1H NMR-Spektrum des Rohprodukts bestimmt: d.s. Hauptisomer : Nebenisomer = 78:22

Nebenisomer: Ausbeute 58 mg (7%), weisser Feststoff,

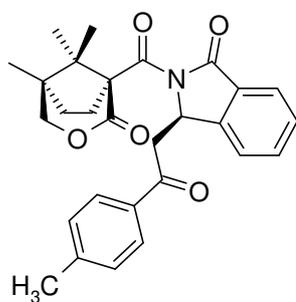
Smp.: 128 °C. - DC: $R_f = 0.40$ (Isohexan/EtOAc = 80:20) - Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = -2.9$ ($c = 0.170$ in CH_3OH). - ^1H NMR ($\text{C}_2\text{D}_2\text{Cl}_4$, 100 °C): $\delta = 0.94$ (s, 3 H, CH_3), 1.06-1.17 (m, 3 H, CH_3 und 3 H, CH_2CH_3), 1.32 (s, 3 H, CH_3), 1.82-1.98 (m, 2 H, CH_2CH_2), 2.26-2.45 (m, 1 H, CH_2CH_2), 2.93 (dd, $J = 15.5/6$ Hz, 1 H, CH_2CO), 3.09 (d, $J = 15.5$ Hz, 1 H, CH_2CO), 3.13-3.32 (m, 1 H, CH_2CH_2), 3.99 (d, $J = 11$ Hz, 1 H, OCH_2), 4.06 (q, $J = 7$ Hz, 2 H, CH_2CH_3), 4.17 (d, $J = 11$ Hz, 1 H, OCH_2), 5.70 (dd, $J = 6/4$ Hz, 1 H, NCH), 7.49-7.55 (m, 2 H, $\text{H}_{\text{arom.}}$), 7.66 (t, $J = 7.5$ Hz, 1 H, $\text{H}_{\text{arom.}}$), 7.85 (d, $J = 7.5$ Hz, 1 H, $\text{H}_{\text{arom.}}$). - IR: $\tilde{\nu} = 2962, 1734, 1685, 1296, 1262, 1098, 1018, 799, 755, 705$ cm^{-1} . - MS (70 eV): 413 M^+ (25), 385 (13), 300 (12), 218 (100), 195 (51), 169 (24), 167 (19), 132 (35), 121 (24), - MS (CI): 414 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100), 227 (21), 220 (19), 195 (53), 167 (13). - $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{NO}_6$ (413.47): ber. C 66.81 H 6.58 N 3.39, gef. C 65.78 H 6.63 N 3.15

Hauptisomer: Ausbeute: 159 mg (18%), weisser Feststoff,

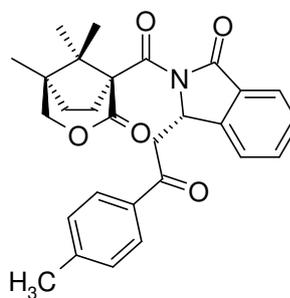
Smp.: 75 °C. - DC: $R_f = 0.26$ (Isohexan/EtOAc = 80:20) - Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = +137.0$ ($c = 0.395$ in CH_3OH). - $^1\text{H NMR}$ ($\text{C}_2\text{D}_2\text{Cl}_4$, 100 °C): $\delta = 0.94$ (s, 3 H, CH_3), 0.97 (s, 3 H, CH_3), 1.15 (t, $J = 7$ Hz, 3 H, CH_2CH_3), 1.32 (s, 3 H, CH_3), 1.81-1.95 (m, 2 H, CH_2CH_2), 2.29-2.41 (m, 1 H, CH_2CH_2), 2.81-2.93 (m, 1 H, CH_2CH_2), 2.98 (dd, $J = 16/7$ Hz, 1 H, CH_2CO), 3.24 (dd, $J = 16/3.5$ Hz, 1 H, CH_2CO), 3.92 (d, $J = 10.5$ Hz, 1 H, OCH_2), 4.08 (q, $J = 7$ Hz, 2 H, CH_2CH_3), 4.34 (d, $J = 10.5$ Hz, 1 H, OCH_2), 5.63 (dd, $J = 7/3.5$ Hz, 1 H, NCH), 7.47-7.54 (m, 2 H, $\text{H}_{\text{arom.}}$), 7.65 (t, $J = 7.5$ Hz, 1 H, $\text{H}_{\text{arom.}}$), 7.85 (d, $J = 7.5$ Hz, 1 H, $\text{H}_{\text{arom.}}$). - IR (KBr-Pressling): $\tilde{\nu} = 2974, 1734, 1675, 1325, 1295, 1252, 1213, 1124, 1021, 743, 701$ cm^{-1} - MS (70 eV): 413 M^+ (16), 385 (12), 300 (9), 218 (100), 195 (47), 167 (16), 132 (28), 212 (28), MS (CI): 414 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100), 227 (20), 220 (21), 212 (13), 195 (40), 167. - $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{NO}_6$ (413.47): ber.: C 66.81 H 6.58 N 3.39, gef.: C 66.89 H 6.53 N 3.35

(3R)-3-[2-(4-Methylphenyl)-2-oxoethyl]-2-[(1S,5R)-5,8,8-trimethyl-2-oxo-3-oxa-bicyclo[3.2.1]octan-1-carbonyl]-2,3-dihydroisindol-1-on (22a) und

(3S)-3-[2-(4-Methylphenyl)-2-oxoethyl]-2-[(1S,5R)-5,8,8-trimethyl-2-oxo-3-oxa-bicyclo[3.2.1]octan-1-carbonyl]-2,3-dihydroisindol-1-on (23a)



22a



23a

A) 1.421 g (3.5 mmol) **9c/10c** wurden nach AAV 1 (Methode A) mit 1-(4-Methylphenyl)-1-(trimethylsilyloxy)ethen (**21a**) umgesetzt. Das entstandene Diastereomerengemisch wurde

durch SC (Isohexan/EtOAc/CH₂Cl₂ = 70:20:10) aus dem Rohprodukt isoliert und durch wiederholte SC (Isohexan/EtOAc/CH₂Cl₂ = 70:20:10) getrennt. Danach noch anhaftende Verunreinigungen wurden bei **22a** durch Umkristallisieren (*n*-Heptan/EtOAc = 80:20), bei **23a** durch präparative HPLC (Säule B, CH₃OH/H₂O = 75:25, 12 ml/min, **23a**: t_R = 22.34 min) entfernt. Insgesamt wurden so 357 mg (22%) **22a** und 412 mg (26%) **23a** als weisse Feststoffe erhalten.

HPLC-Analytik (Säule 2, CH₃CN/H₂O = 60:40, 1.0 ml/min): **23a**: t_R = 14.69 min, 53%; **22a**: t_R = 17.31 min, 47%.

Das Diastereomerenverhältnis wurde zusätzlich auch aus dem ¹H-NMR-Spektrum des Rohprodukts (C₆H₅NO₂, 130 °C) ermittelt: d.s. **23a:22a** = 53:47

22a: Smp.: 223 °C. - DC: R_f = 0.26 (Isohexan/EtOAc/CH₂Cl₂ = 70:20:10). - Drehwert: $[\alpha]_D^{20}$ = -104.6 (c = 0.545 in CH₂Cl₂), - ¹H NMR (C₆D₅NO₂, 130 °C): δ = 0.91 (s, 3 H, CH₃), 1.16 (s, 3 H, CH₃), 1.42 (s, 3 H, CH₃), 1.85-2.02 (m, 2 H, CH₂CH₂), 2.35 (s, 3 H, C₆H₄CH₃), 2.42-2.59 (m, 1 H, CH₂CH₂), 3.29-3.34 (m, 1 H, CH₂CH₂), 3.48 (dd, J = 17/7 Hz, 1 H, CH₂), 3.91 (d, J = 17 Hz, 1 H, CH₂), 4.06 (d, J = 10.5 Hz, 1 H, OCH₂), 4.23 (d, J = 10.5 Hz, 1 H, OCH₂), 5.98 (d, J = 7 Hz, 1 H, NCH), 7.20 (d, J = 7.5 Hz, 2 H, C₆H₄CH₃), 7.38-7.48 (m, 1 H, H_{arom.}-Isoindol), 7.52-7.60 (m, 2 H, H_{arom.}-Isoindol), 7.78-7.89 (m, 1 H, H_{arom.}-Isoindol und 2 H, C₆H₄CH₃). - IR: $\tilde{\nu}$ = 2956, 1731, 1684, 1605, 1323, 1297, 1270, 1228, 1123, 815, 748, 701 cm⁻¹. - MS (70 eV): 459 M⁺ (5), 340 (10), 264 (32), 195 (23), 167 (10), 139 (15), 132 (15), - MS (CI): 460 [M+H]⁺ (100), 264 (12), 227 (16), 212 (10), 195 (36), 167 (10), 134 (30), 132 (25). - C₂₈H₂₉NO₅ (459.55): ber. C 73.18 H 6.36 N 3.05 gef.. C 73.08 H 6.31 N 3.02.

23a: Smp.: 103 °C. - DC: R_f = 0.21 (Isohexan/EtOAc/CH₂Cl₂ = 70:20:10). - Drehwert: $[\alpha]_D^{20}$ = +200.8 (c = 0.500 in CH₂Cl₂). - ¹H NMR (C₆H₅NO₂, 130 °C): δ = 0.93 (s, 3 H, CH₃),

1.08 (s, 3 H, CH₃), 1.47 (s, 3 H, CH₃), 1.83-1.99 (m, 2 H, CH₂CH₂), 2.35 (s, 3 H, C₆H₄CH₃), 2.58-2.72 (m, 1 H, CH₂CH₂), 2.79-2.92 (m, 1 H, CH₂CH₂), 3.45 (dd, $J = 17/8$ Hz, 1 H, CH₂), 4.00 (d, $J = 10.5$ Hz, 1 H, OCH₂), 4.14 (d, $J = 17$ Hz, 1 H, CH₂), 4.37 (d, $J = 10.5$ Hz, 1 H, OCH₂), 5.84-5.93 (m, 1 H, NCH), 7.20 (d, $J = 7.5$ Hz, 2 H, C₆H₄CH₃), 7.39-7.48 (m, 1 H, H_{arom.}-Isoindol), 7.52-7.60 (m, 2 H, H_{arom.}-Isoindol), 7.77-7.88 (m, 1 H, H_{arom.}-Isoindol und 2 H, C₆H₄CH₃). - IR: $\tilde{\nu} = 2923, 1740, 1680, 1606, 1325, 1295, 1250, 1213, 1123, 753, 703$ cm⁻¹. - MS (70 eV): 459 M⁺ (2), 441 (0), 340 (6), 264 (24), 195 (18), 167 (8), 139 (11), 91 (20), - MS (CI): 460 [M+H]⁺ (36), 325 (8), 293 (18), 279 (14), 233 (100), 212 (13), 195 (13), 129 (17), 105 (9). - C₂₈H₂₉NO₅ (459.55): ber. C 73.18 H 6.36 N 3.05 gef. C 72.93 H 6.75 N 2.76.

B) 405 mg (1 mmol) **9c/10c** wurden nach AAV 1 (Methode B) mit 1-(4-Methylphenyl)-1-(trimethylsilyloxy)ethen (**21a**) umgesetzt. SC (Isohexan/EtOAc = 70:30) lieferte 339 mg eines Gemisches, das neben den Diastereomeren **22a** und **23a** noch Verunreinigungen enthielt.

HPLC-Analytik (Säule 1, *n*-Heptan/EtOAc = 75:25, 2.0 ml/min): **22a**: $t_R = 12.08$ min, 50%; **23a**: $t_R = 14.48$ min, 50%). Die Isomere wurden durch präparative HPLC (Säule A, Isohexan/EtOAc = 80/20, 15 ml/min) getrennt und aufgereinigt: **22a**: $t_R = 49.13$ min; **23a**: $t_R = 57.14$ min

Das Diastereomerenverhältnis wurde zusätzlich auch aus dem ¹H NMR-Spektrum des Rohprodukts (C₆H₅NO₂, 130 °C) bestimmt: d.s. **23a:22a** = 53:47

22a: Weisser Feststoff, Ausbeute: 105 mg (23%)

23a: Weisser Feststoff, Ausbeute: 123 mg (27%)

C) 116 mg (0.29 mmol) **9c/10c** wurden in 5.5 ml CH₂Cl₂ gelöst und mit 94 mg (0.46 mmol) 1-(4-Methylphenyl)-1-(trimethylsilyloxy)ethen (**21a**) versetzt. Die Mischung wurde 15 min bei Raumtemperatur gerührt, anschließend wurden 13 mg (0.03 mmol) Sn(OTf)₂ zugegeben und weitere 5 h bei Raumtemperatur gerührt. Danach wurde die Reaktion durch Zugabe von 4 ml gesättigter NH₄Cl-Lösung beendet. Die organische Phase wurde abgetrennt, die wässrige Phase wurde mit CH₂Cl₂ (4x5 ml) extrahiert. Die vereinigten organische Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet, das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und der so erhaltene Rückstand am Hochvakuum von Lösungsmittelresten befreit.

SC (Isohexan/EtOAc/CH₂Cl₂ = 70:20:10) lieferte 69 mg eines Gemisches, das neben den Diastereomeren **22a** und **23a** noch Verunreinigungen enthielt.

Die Isomere wurden durch präparative HPLC (Säule A, Isohexan/EtOAc/CH₂Cl₂ = 70:20:10, 15 ml/min) getrennt und aufgereinigt: **22a**: $t_R = 24.34$ min; **23a**: $t_R = 29.87$ min

Das Diastereomerenverhältnis wurde im ¹H NMR-Spektrum (C₆H₅NO₂, 130 °C) des Rohprodukts bestimmt:

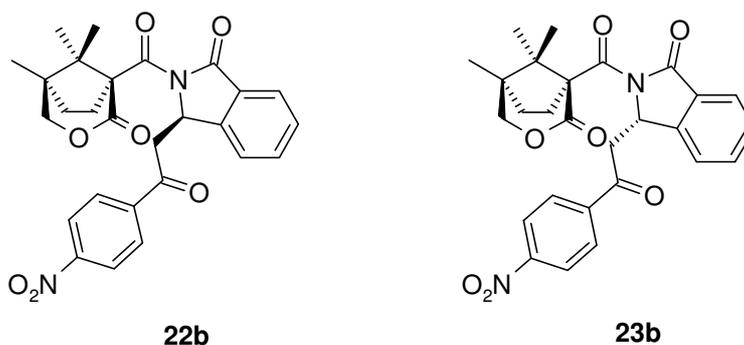
d.s. **23a:22a** = 77:23

22a: Weisser Feststoff, Ausbeute 8 mg (6%)

23a: Weisser Feststoff, Ausbeute 34 mg (26%)

(3*R*)-3-[2-(4-Nitrophenyl)-2-oxoethyl]-2-[(1*S*,5*R*)-5,8,8-trimethyl-2-oxo-3-oxa-bicyclo[3.2.1]octan-1-carbonyl]-2,3-dihydroisoindol-1-on (**22b**) und

(3*S*)-3-[2-(4-Nitrophenyl)-2-oxoethyl]-2-[(1*S*,5*R*)-5,8,8-trimethyl-2-oxo-3-oxa-bicyclo[3.2.1]octan-1-carbonyl]-2,3-dihydroisoindol-1-on (**23b**)



4.282 mg (10.54 mmol) **9c/10c** wurden nach AAV 1 (Methode B) mit 1-(4-Nitrophenyl)-1-(trimethylsilyloxy)ethen (**21b**) umgesetzt. Wiederholte SC (Isohexan/EtOAc/CH₂Cl₂ = 65:25:10) lieferte 1360 mg (26%) **22b** und 1534 mg (30%) **23b** als weisse Feststoffe.

HPLC-Analyse (Säule 2, CH₃CN/H₂O = 65:35, 1 ml/min): **22b**: t_R = 9.08 min, 46%; **23b**: t_R = 8.04 min, 54%.

Zusätzlich wurde das Diastereomerenverhältnis auch aus dem ¹H NMR-Spektrum (C₆H₅NO₂, 130 °C) des Rohprodukts bestimmt: d.s. **23b:22b** = 49:51.

22b: Smp.: 230 °C. - DC: R_f = 0.23 (Isohexan/EtOAc/CH₂Cl₂ = 65:25:10) - Drehwert: $[\alpha]_D^{20}$ = -93.0 (c = 1.02 in CH₂Cl₂). - ¹H NMR (C₆D₅NO₂, 130 °C): δ = 0.88 (s, 3 H, CH₃), 1.12 (s, 3 H, CH₃), 1.37 (s, 3 H, CH₃), 1.82-1.99 (m, 2 H, CH₂CH₂), 2.42-2.56 (m, 1 H, CH₂CH₂), 3.21-3.44 (m, 1 H, CH₂CH₂), 3.60 (dd, J = 17/7.5 Hz, 1 H, CH₂), 3.95 (dd, J = 7.5/3.5 Hz, 1 H, CH₂), 4.03 (d, J = 11 Hz, 1 H, OCH₂), 4.21 (d, J = 11 Hz, 1 H, OCH₂), 5.90-5.96 (m, 1 H, NCH), 7.40-7.49 (m, 1 H, H_{arom.}-Isoindol), 7.54-7.64 (m, 2 H, H_{arom.}-Isoindol), 7.81 (d, J = 7.5 Hz, 1 H, H_{arom.}-Isoindol), 8.06-8.13 (m, 2 H, C₆H₄NO₂), 8.17-8.23 (m, 2 H, C₆H₄NO₂). - IR: $\tilde{\nu}$ = 2970, 1734, 1690, 1526, 1346, 1321, 1296, 1271, 1213, 1124, 1058, 745, 699 cm⁻¹.

MS (70 eV): 460 (6), 265 (17), 195 (17), 120 (100), - MS (CI): 491 [M+H]⁺ (5), 461 (4), 212 (13), 195 (10), 132 (100). - C₂₇H₂₆N₂O₇ (490.52): ber. C 66.11 H 5.34 N 5.71 gef. C 65.88 H 5.33 N 5.65.

23b: Smp.: 203 °C. - DC: R_f = 0.16 (Isohexan/EtOAc/CH₂Cl₂ = 65:25:10) - Drehwert: [α]_D²⁰ = +173.0 (c = 0.52 in CH₂Cl₂). - ¹H NMR (C₆D₅NO₂, 130 °C): δ = 0.91 (s, 3 H, CH₃), 1.07 (s, 3 H, CH₃), 1.42 (s, 3 H, CH₃), 1.82-1.98 (m, 2 H, CH₂CH₂), 2.63-2.84 (m, 2 H, CH₂CH₂), 3.56 (dd, J = 17/7 Hz, 1 H, CH₂), 3.98 (d, J = 11 Hz, 1 H, OCH₂), 4.15 (dd, J = 17/2 Hz, 1 H, CH₂), 4.33 (d, J = 11 Hz, 1 H, OCH₂), 5.82-5.88 (m, 1 H, NCH), 7.42-7.49 (m, 1 H, H_{arom.-Isoindol}), 7.54-7.62 (m, 2 H, H_{arom.-Isoindol}), 7.83 (d, J = 7.5 Hz, 1 H, H_{arom.-Isoindol}), 8.06-8.11 (m, 2 H, C₄H₆NO₂), 8.17-8.22 (m, 2 H, C₄H₆NO₂). - IR: $\tilde{\nu}$ = 2969, 1741, 1691, 1526, 1346, 1321, 1295, 1250, 1213, 1124, 1061, 852, 746, 700 cm⁻¹. - MS (70 eV): 490 M⁺ (2), 460 (7), 340 (10), 265 (15), 195 (28), 120 (100), - MS (CI): 491 [M+H]⁺ (5), 461 (10), 212 (48), 195 (9), 132 (100). - C₂₇H₂₆N₂O₇ (490.52): ber. C 66.11 H 5.34 N 5.71 gef. C 66.03 H 5.60 N 5.48.

B) 116 mg (0.29 mmol) **9c/10c** wurden in 5.5 ml CH₂Cl₂ gelöst und mit 102 mg (0.43 mmol) 1-(4-Nitrophenyl)-1-(trimethylsilyloxy)ethen (**21b**) versetzt. Die Mischung wurde 15 min bei Raumtemperatur gerührt, anschließend wurden 13 mg (0.03 mmol) Sn(OTf)₂ zugegeben und weitere 5 h bei Raumtemperatur gerührt. Danach wurde die Reaktion durch Zugabe von 2 ml gesättigter NH₄Cl-Lösung beendet. Die organische Phase wurde abgetrennt, die wässrige Phase wurde mit CH₂Cl₂ (4x5 ml) extrahiert. Die vereinigten organische Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet, das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und der so erhaltene Rückstand am Hochvakuum von Lösungsmittelresten befreit. SC (Isohexan/EtOAc/CH₂Cl₂ =

65:25:10) lieferte 71 mg eines Gemisches, das neben den Diastereomeren **22b** und **23b** noch Verunreinigungen enthielt.

HPLC-Analytik (Säule 2, CH₃CN/H₂O = 65:35, 1 ml/min): **23b**: t_R = 8.05 min, 75%, **22b**: t_R = 9.08 min, 25%. Die Isomere wurde durch präparative HPLC (Säule A, Isohexan/EtOAc/CH₂Cl₂ = 70:20:10, 15 ml/min) getrennt und aufgereinigt: **22b**: t_R = 41.77 min; **23b**: 52.06 min.

Das Diastereomerenverhältnis wurde auch aus dem ¹H NMR-Spektrum des Rohprodukts (C₆D₅NO₂, 130 °C) bestimmt: d.s. **23b**:**22b** = 70:30.

22b: Weisser Feststoff, Ausbeute 18 mg (13%)

23b: Weisser Feststoff, Ausbeute 38 mg (27%)

C) 117 mg (0.29 mmol) **9c/10c** wurden in 5.5 ml CH₂Cl₂ gelöst und mit 102 mg (0.43 mmol) 1-(4-Nitrophenyl)-1-(trimethylsilyloxy)ethen (**21b**) versetzt. Die Mischung wurde 15 min bei Raumtemperatur gerührt, anschließend wurden 14 mg (0.03 mmol) HgI₂ zugegeben und weitere 5 h bei Raumtemperatur gerührt. Danach wurde die Reaktion durch Zugabe von 2 ml gesättigter NH₄Cl-Lösung beendet. Die organische Phase wurde abgetrennt, die wässrige Phase wurde mit CH₂Cl₂ (4x5 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet, das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und der so erhaltene Rückstand am Hochvakuum von Lösungsmittelresten befreit. SC (Isohexan/EtOAc/CH₂Cl₂ = 65:25:10) lieferte 90 mg eines Gemisches, das neben den Diastereomeren **22b** und **23b** noch Verunreinigungen enthielt.

HPLC-Analytik (Säule 2, CH₃CN/H₂O = 65:35, 1 ml/min): **23b**: t_R = 8.05 min, 80%; **22b**: t_R = 9.09 min, 20%. Die Isomere wurden durch präparative HPLC (Säule A,

Isohexan/EtOAc/CH₂Cl₂ = 70/20/10, 15 ml/min) getrennt und aufgereinigt: **22b**: t_R = 41.85 min; **23b**: t_R = 52.13 min.

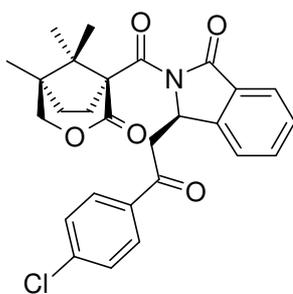
Das Diastereomerenverhältnis wurde auch aus dem ¹H NMR-Spektrum des Rohprodukts (C₆D₅NO₂, 130 °C) bestimmt: d.s. **23b**:**22b** = 82:18.

22b: Weisser Feststoff, Ausbeute 19 mg (13%)

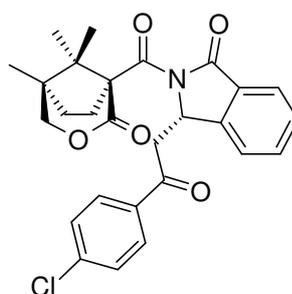
23b: Weisser Feststoff, Ausbeute 57 mg (40%).

(3R)-3-[2-(4-Chlorphenyl)-2-oxoethyl]-2-[(1S,5R)-5,8,8-trimethyl-2-oxo-3-oxa-bicyclo[3.2.1]octan-1-carbonyl]-2,3-dihydroisindol-1-on (22c) und

(3S)-3-[2-(4-Chlorphenyl)-2-oxoethyl]-2-[(1S,5R)-5,8,8-trimethyl-2-oxo-3-oxa-bicyclo[3.2.1]octan-1-carbonyl]-2,3-dihydroisindol-1-on (23c)



22c



23c

11.48 g (28.26 mmol) **9c/10c** wurden nach AAV 1 (Methode B) mit 1-(4-Chlorphenyl)-1-(trimethylsilyloxy)ethen (**21c**) umgesetzt. Wiederholte SC (Isohexan/EtOAc/CH₂Cl₂ = 75:15:10) lieferte 3.725 g (27%) **22c** und 3.733 g (28%) **23c** als weisse Feststoffe.

HPLC-Analytik (Säule 2, CH₃CN/H₂O = 65:35, 1.0 ml/min): **23c**: t_R = 12.80 min, 50%; **22c**: t_R = 14.46 min, 50%.

22c: Smp.: 245 °C. - DC: $R_f = 0.29$ (Isohexan/EtOAc/CH₂Cl₂ = 75:15:10) - Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = -86.5$ (c=0.200 in CHCl₃). - ¹H NMR (C₆D₅NO₂, 130 °C): $\delta = 0.89$ (s, 3 H, CH₃), 1.13 (s, 3 H, CH₃), 1.38 (s, 3 H, CH₃), 1.80-1.99 (m, 2 H, CH₂CH₂), 2.40-2.56 (m, 1 H, CH₂CH₂), 3.25-3.42 (m, 1 H, CH₂CH₂), 3.49 (dd, $J = 17/7.5$ Hz, 1 H, CH₂), 3.88 (dd, $J = 17/3$ Hz, 1 H, CH₂), 4.03 (d, $J = 11$ Hz, 1 H, OCH₂), 4.21 (d, $J = 11$ Hz, 1 H, OCH₂), 5.94 (dd, $J = 7.5/3$ Hz, 1 H, NCH), 7.34-7.38 (m, 2 H, C₆H₄Cl), 7.43 (t, $J = 7.5$ Hz, 1 H, H_{arom.-Isoindol}), 7.53-7.60 (m, 2 H, H_{arom.-Isoindol}), 7.81 (d, $J = 7.5$ Hz, 1 H, H_{arom.-Isoindol}), 7.87-7.91 (m, 2 H, C₆H₄Cl). - IR: $\tilde{\nu} = 2955, 1729, 1685, 1588, 1320, 1293, 1269, 1216, 1123, 1056, 1012, 960, 823, 741, 699, 522$ cm⁻¹. - MS (70 eV): 479 M⁺ (3), 340 (13), 284 (35), 195 (38), 167 (21), 139 (100), - MS (CI): 480 [M+H]⁺ (95), 284 (10), 227 (55), 212 (21), 195 (100), 167 (23), 132 (48). - C₂₇H₂₆ClNO₅ (479.96): ber. C 67.57 H 5.46 N 2.92, gef. C 67.21 H 5.28 N 2.83.

23c: Smp.: 114 °C. - DC: $R_f = 0.24$ (Isohexan/EtOAc/CH₂Cl₂ = 75:15:10) - Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = +196.5$ (c = 0.592 in CH₂Cl₂). - ¹H NMR (C₆D₅NO₂, 130 °C): $\delta = 0.91$ (s, 3 H, CH₃), 1.06 (s, 3 H, CH₃), 1.43 (s, 3 H, CH₃), 1.81-1.99 (m, 2 H, CH₂CH₂), 2.62-2.72 (m, 1 H, CH₂CH₂), 2.82 (ddd, $J = 14.5/11.5/6.5$ Hz, 1 H, CH₂CH₂), 3.46 (dd, $J = 17/7.5$ Hz, 1 H, CH₂), 3.98 (d, $J = 11$ Hz, 1 H, OCH₂), 4.11 (ddd, $J = 17/3/1.5$ Hz, 1 H, CH₂), 4.33 (d, $J = 11$ Hz, 1 H, OCH₂), 5.86 (br d, $J = 7.5$ Hz, 1 H, NCH), 7.33-7.37 (m, 2 H, C₆H₄Cl), 7.44 (t, $J = 7.5$ Hz, 1 H, H_{arom.-Isoindol}), 7.53-7.60 (m, 2 H, H_{arom.-Isoindol}), 7.81 (d, $J = 7.5$ Hz, 1 H, H_{arom.-Isoindol}), 7.85-7.89 (m, 2 H, C₆H₄Cl). - IR: $\tilde{\nu} = 2966, 1739, 1683, 1589, 1325, 1295, 1250, 1213, 1123, 817, 757, 740, 700$ cm⁻¹. - MS (70 eV): 479 M⁺ (3), 340 (14), 284 (30), 195 (39), 167 (19), 139 (100), - MS (CI): 480 [M+H]⁺ (100), 284 (11), 227 (46), 212 (20), 195 (94), 167 (22), 132 (72). - C₂₇H₂₆ClNO₅ (479.96): ber. C 67.57 H 5.46 N 2.92, gef. C 67.37 H 5.83 N 2.78.

B) 116 mg (0.29 mmol) **9c/10c** wurden in 5.5 ml CH₂Cl₂ gelöst und mit 101 mg (0.44 mmol) 1-(4-Chlorphenyl)-1-(trimethylsilyloxy)ethen (**21c**) versetzt. Die Mischung wurde 15 min bei Raumtemperatur gerührt, anschließend wurden 13 mg (0.03 mmol) Sn(OTf)₂ zugegeben und weitere 5 h bei Raumtemperatur gerührt. Danach wurde die Reaktion durch Zugabe von 2 ml gesättigter NH₄Cl-Lösung beendet. Die organische Phase wurde abgetrennt und die wässrige Phase mit CH₂Cl₂ (4x5 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet, das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und der so erhaltene Rückstand am Hochvakuum von Lösungsmittelresten befreit. SC (Isohexan/EtOAc/CH₂Cl₂ = 70:20:10) lieferte 87 mg eines Gemisches, das neben den Diastereomeren **22c** und **23c** noch Verunreinigungen enthielt.

HPLC-Analytik (Säule 2, CH₃CN/H₂O = 65:35, 1 ml/min): **23c**: $t_R = 12.67$ min; 77%; **22c**: $t_R = 14.48$ min, 23%. Die Isomere wurden durch präparative HPLC (Säule A, Isohexan/EtOAc/CH₂Cl₂ = 70:20:10, 15 ml/min) getrennt und aufgereinigt: **22c**: $t_R = 24.14$ min; **23c**: $t_R = 30.20$ min

Das Diastereomerenverhältnis wurde auch aus dem ¹H NMR-Spektrum des Rohprodukts (C₆D₅NO₂, 130 °C) bestimmt: d.s. **23c:22c** = 24:76

22c: Weisser Feststoff, Ausbeute 14 mg (10%)

23c: Weisser Feststoff, Ausbeute 52 mg (37%).

C) 117 mg (0.29 mmol) **9c/10c** wurden in 5.5 ml CH₂Cl₂ gelöst und mit 101 mg (0.44 mmol) 1-(4-Chlorphenyl)-1-(trimethylsilyloxy)ethen (**21c**) versetzt. Die Mischung wurde 15 min bei Raumtemperatur gerührt, anschließend wurden 13 mg (0.03 mmol) HgI₂ zugegeben und weitere 5 h bei Raumtemperatur gerührt. Danach wurde die Reaktion durch Zugabe von 2 ml gesättigter NH₄Cl-Lösung beendet. Nach der Abtrennung der organischen Phase wurde die

wässrige Phase mit CH_2Cl_2 (4x5 ml) extrahiert. Die vereinigten organische Phasen wurden über MgSO_4 getrocknet, das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt und der so erhaltene Rückstand am Hochvakuum von Lösungsmittelresten befreit. SC (Isohexan/EtOAc/ CH_2Cl_2 = 70:20:10) lieferte 100 mg eines Gemisches, das neben den Diastereomeren **22c** und **23c** noch Verunreinigungen enthielt.

HPLC-Analytik (Säule 2, $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ = 65:35, 1 ml/min): **23c**: t_R = 12.35 min, 79%, **22c**: t_R = 14.10 min, 21%. Die Isomere wurden durch präparative HPLC (Säule A, Isohexan/EtOAc/ CH_2Cl_2 = 70:20:10, 15ml/min) getrennt und aufgereinigt: **22c**: t_R = 25.76 min; **23c**: t_R = 33.49 min

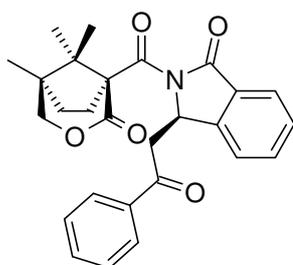
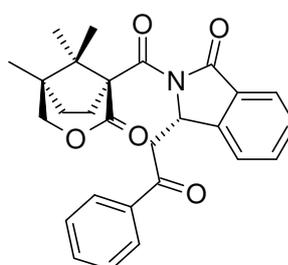
Das Diastereomerenverhältnis wurde auch aus dem ^1H NMR-Spektrum des Rohprodukts ($\text{C}_6\text{D}_5\text{NO}_2$, 130 °C) bestimmt: d.s. **23c:22c** = 81:19.

22c: Weisser Feststoff, Ausbeute 13 mg (9%)

23c: Weisser Feststoff, Ausbeute 64 mg (46%)

(3R)-3-(2-Oxo-2-phenylethyl)-2-[(1S,5R)-5,8,8-trimethyl-2-oxo-3-oxa-bicyclo[3.2.1]octan-1-carbonyl]-2,3-dihydroisoindol-1-on (22d) und

(3S)-3-(2-Oxo-2-phenylethyl)-2-[(1S,5R)-5,8,8-trimethyl-2-oxo-3-oxa-bicyclo[3.2.1]octan-1-carbonyl]-2,3-dihydroisoindol-1-on (23d)

**22d****23d**

51 mg (0.13 mmol) **9c/10c** wurden nach AAV 1 (Methode A) mit 1-Phenyl-1-(trimethylsilyloxy)ethen (**21d**) umgesetzt.

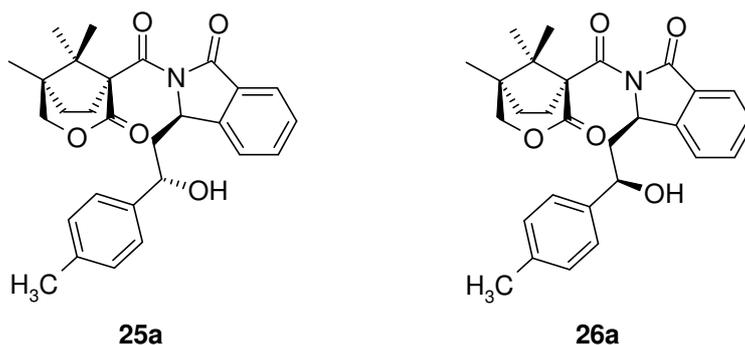
SC (Isohexan/EtOAc = 80:20) lieferte 5 mg (9%) **22d**, 5 mg (9%) **23d** und 24 mg (41%) eines Diastereomerenmischens aus **22d** und **23d** als weisse Feststoffe.

Das Diastereomerenverhältnis wurde aus dem ^1H NMR-Spektrum des Rohprodukts bestimmt:
d.s. **23d:22d** = 64:36

22d: DC: R_f = 0.21 (Isohexan/EtOAc = 70:30). - ^1H NMR ($\text{C}_2\text{Cl}_4\text{D}_2$, 130 °C): δ = 0.94 (s, 3 H, CH_3), 1.05 (s, 3 H, CH_3), 1.34 (s, 3 H, CH_3), 1.87-1.95 (m, 2 H, CH_2CH_2), 2.32-2.52 (m, 1 H, CH_2CH_2), 2.99- 3.18 (m, 1 H, CH_2CH_2), 3.37 (dd, J = 17.5/9.5 Hz, 1 H, CH_2), 3.84 (d, J = 17.5 Hz, 1 H, CH_2), 3.98 (d, J = 11 Hz, 1 H, OCH_2), 4.22 (d, J = 11 Hz, 1 H, OCH_2), 5.95- 6.01 (m, 1 H, NCH), 7.45-7.54 (m, 4 H, $\text{H}_{\text{arom.}}$), 7.56-7.63 (m, 2 H, $\text{H}_{\text{arom.}}$), 7.87 (d, J = 8.5 Hz, 1 H, $\text{H}_{\text{arom.}}$), 7.94 (d, J = 7.5 Hz, 2 H, $\text{H}_{\text{arom.}}$). - IR: $\tilde{\nu}$ = 2927, 1727, 1683, 1468, 1352, 1329, 1998, 1214, 1121, 1059, 1017, 815, 755, 696 cm^{-1} . - MS (70 eV): 445 M^+ (4), 340 (11), 250 (47), 195 (26), 105 (100), - MS (CI): 446 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100).

23d: DC: $R_f = 0.25$ (Isohexan/EtOAc = 70:30). - $^1\text{H NMR}$ ($\text{C}_2\text{Cl}_4\text{D}_2$, 130°C): $\delta = 0.97$ (s, 3 H, CH_3), 1.04 (s, 3 H, CH_3), 1.35 (s, 3 H, CH_3), 1.88-1.95 (m, 2 H, CH_2CH_2), 2.62-2.74 (m, 2 H, CH_2CH_2), 3.36 (dd, $J = 17/8$ Hz, 1 H, CH_2), 3.98 (d, $J = 11$ Hz, 1 H, OCH_2), 4.09 (dd, $J = 17/3$ Hz, 1 H, CH_2), 4.32 (d, $J = 11$ Hz, 1 H, OCH_2), 5.93 (dd, $J = 8/3$ Hz, 1 H, NCH), 7.47-7.56 (m, 4 H, $\text{H}_{\text{arom.}}$), 7.58-7.65 (m, 2 H, $\text{H}_{\text{arom.}}$), 7.93 (d, $J = 7.5$ Hz, 1 H, $\text{H}_{\text{arom.}}$), 7.97 (d, $J = 7.5$ Hz, 2 H, $\text{H}_{\text{arom.}}$). - IR: $\tilde{\nu} = 2927, 1727, 1683, 1468, 1352, 1329, 1998, 1214, 1121, 1059, 1017, 815, 755, 696$ cm^{-1} . - MS (70 eV): 445 M^+ (4), 340 (11), 250 (47), 195 (26), 105 (100), MS (CI): $446 [\text{M}+\text{H}]^+$ (100).

(3R)-3-[(2S)-2-Hydroxy-2-(4-methylphenyl)ethyl]-2-[(1S,5R)-5,8,8-trimethyl-2-oxo-3-oxabicyclo[3.2.1]octan-1-carbonyl]-2,3-dihydroisoindol-1-on (25a) und
(3R)-3-[(2R)-2-Hydroxy-2-(4-methylphenyl)ethyl]-2-[(1S,5R)-5,8,8-trimethyl-2-oxo-3-oxabicyclo[3.2.1]octan-1-carbonyl]-2,3-dihydroisoindol-1-on (26a)



1207 mg (2.63 mmol) **22a** wurden nach AAV 2 umgesetzt. SC (Isohexan/EtOAc = 70:30) lieferte 1079 mg (89%) **25a** und 84 mg (7%) **26a** als weisse Feststoffe.

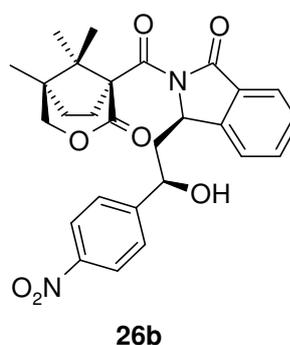
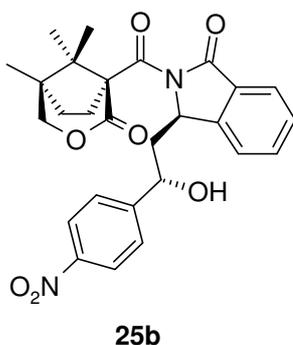
HPLC-Analytik (Säule 2, $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O} = 60/40$, 1 ml/min): **26a**: $t_R = 15.36$ min, 92%, **25a**: $t_R = 11.75$ min, 8%.

25a: Smp.: 175 °C. - DC: $R_f = 0.19$ (Isohexan/EtOAc = 70:30). - Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = +4.9$ (c = 0.995 in CH_2Cl_2). - $^1\text{H NMR}$ ($\text{C}_2\text{Cl}_4\text{D}_2$, 130 °C): $\delta = 0.97$ (s, 3 H, CH_3), 1.17 (s, 3 H, CH_3), 1.36 (s, 3 H, CH_3), 1.86-1.99 (m, 2 H, CH_2), 2.18-2.25 (m, 1 H, CH_2), 2.35 (s, 3 H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$), 2.52-2.70 (m, 2 H, CH_2), 3.00-3.21 (m, 1 H, CH_2), 4.00 (d, $J = 11$ Hz, 1 H, OCH_2), 4.23 (d, $J = 11$ Hz, 1 H, OCH_2), 4.61-4.66 (m, 1 H, OCH), 5.66-5.69 (m, 1 H, NCH), 7.12 (d, $J = 8$ Hz, 2 H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$), 7.16 (d, $J = 8$ Hz, 2 H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$), 7.48-7.56 (m, 2 H, $\text{H}_{\text{arom.}}\text{-Isoindol}$), 7.64 (t, $J = 7.5$ Hz, 1 H, $\text{H}_{\text{arom.}}\text{-Isoindol}$), 7.86 (d, $J = 7.5$ Hz, 1 H, $\text{H}_{\text{arom.}}\text{-Isoindol}$). - IR: $\tilde{\nu} = 3568, 2961, 1733, 1679, 1469, 1297, 1266, 1214, 1125, 1055, 1018, 826, 752, 708, 690$ cm^{-1} . - MS (70 eV): 461 M^+ (1), 343 (3), 327 (10), 325 (9), 266 (16), 249 (100), 231 (42), 195 (48), 169 (26), 132 (86), 91 (47), 83 (51), - MS (CI): 462 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (17), 444 (3), 344 (13), 326 (30), 266 (30), 250 (44), 233 (16), 213 (23), 197 (60), 169 (28), 134 (67), 132 (100), 105 (13). $\text{C}_{28}\text{H}_{31}\text{NO}_5$ (461.56): ber. C 72.86 H 6.77 N 3.03, gef. C 72.69 H 6.92 N 2.86.

26a: Smp.: 167 °C. - DC: $R_f = 0.31$ (Isohexan/EtOAc = 70:30) - Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = +17.2$ (c = 1.03 in CH_2Cl_2 , $\alpha = +0.177$). - $^1\text{H NMR}$ ($\text{C}_2\text{Cl}_4\text{D}_2$, 130 °C): $\delta = 0.93$ (s, 3 H, CH_3), 1.08 (s, 3 H, CH_3), 1.30 (s, 3 H, CH_3), 1.80-1.95 (m, 2 H, CH_2), 2.12-2.45 (m, 2 H, CH_2), 2.35 (s, 3 H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$), 2.48-2.60 (m, 1 H, CH_2), 2.95-3.12 (m, 1 H, CH_2), 3.96 (d, $J = 11$ Hz, 1 H, OCH_2), 4.20 (d, $J = 11$ Hz, 1 H, OCH_2), 4.80-4.88 (m, 1 H, OCH), 5.62-5.69 (m, 1 H, NCH), 7.10-7.21 (m, 4 H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$), 7.46-7.56 (m, 2 H, $\text{H}_{\text{arom.}}\text{-Isoindol}$), 7.67 (t, $J = 7.5$ Hz, 1 H, $\text{H}_{\text{arom.}}\text{-Isoindol}$), 7.86 (d, $J = 7.5$ Hz, 1 H, $\text{H}_{\text{arom.}}\text{-Isoindol}$). - IR: $\tilde{\nu} = 3444, 2958, 1735, 1686, 1614, 1468, 1294, 1270, 1214, 1123, 1058, 1019, 817, 751, 704$ cm^{-1} - MS (70 eV): 461 M^+ (1), 327 (22), 266 (6), 249 (100), 221 (17), 195 (54), 167 (16), 132 (94), - MS (CI): 462 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (15), 444 (28), 344 (8), 326 (11), 266 (36), 233 (31), 197 (65), 132 (100).

(3*R*)-3-[(2*S*)-2-Hydroxy-2-(4-nitrophenyl)ethyl]-2-[(1*S*,5*R*)-5,8,8-trimethyl-2-oxo-3-oxa-bicyclo[3.2.1]octan-1-carbonyl]-2,3-dihydroisoindol-1-on (**25b**) und

(3*R*)-3-[(2*R*)-2-Hydroxy-2-(4-nitrophenyl)ethyl]-2-[(1*S*,5*R*)-5,8,8-trimethyl-2-oxo-3-oxa-bicyclo[3.2.1]octan-1-carbonyl]-2,3-dihydroisoindol-1-on (**26b**)



1513 mg (3.08 mmol) **22b** wurden nach AAV 2 umgesetzt. SC (Isohexan/EtOAc = 70:30) lieferte 1210 mg (79%) **25b** und 25mg (2%) **26b** als weisse Feststoffe.

HPLC-Analytik (Säule 2, CH₃CN/H₂O = 55/45, 1 ml/min): **26b**: t_R = 16.60 min, 93%; **25b**: t_R = 13.25 min, 7%.

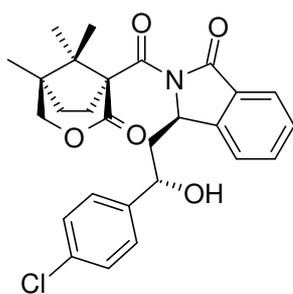
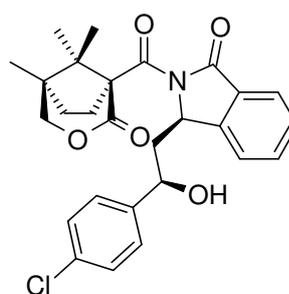
25b: Smp.: 187 °C. - DC: R_f = 0.1 (Isohexan/EtOAc = 70:30) - Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = +6.7$ (c = 0.195 in CH₃OH). - ¹H NMR (C₂Cl₄D₂, 130 °C): δ = 0.90 (s, 3 H, CH₃), 1.02 (s, 3 H, CH₃), 1.26 (s, 3 H, CH₃), 1.79-1.93 (m, 2 H, CH₂), 2.13-2.30 (m, 1 H, CH₂), 2.34-2.60 (m, 3 H, CH₂), 2.81 (br s, 1 H, OH), 3.92 (d, J = 11 Hz, 1 H, OCH₂), 4.21 (d, J = 11 Hz, 1 H, OCH₂), 4.99 (dd, J = 9/2 Hz, 1 H, OCH), 5.59 (dd, J = 6/2 Hz, 1 H, NCH), 7.41 (d, J = 8.5 Hz, 2 H, C₆H₄NO₂), 7.47 (t, J = 7.5 Hz, 1 H, H_{arom.}-Isoindol), 7.48 (d, J = 7.5 Hz, 1 H, H_{arom.}-Isoindol), 7.63 (dt, J = 7.5/1 Hz, 1 H, H_{arom.}-Isoindol), 7.82 (d, J = 7.5 Hz, 1 H, H_{arom.}-Isoindol), 8.09 (d, J = 8.5 Hz, 2 H, C₆H₄NO₂). - IR: $\tilde{\nu}$ = 3450, 2971, 1735, 1599, 1520, 1468, 1347, 1295, 1270, 1242, 1214, 1152, 1124, 1107, 1078, 1057, 1018, 855, 828, 750, 734, 701 cm⁻¹. - MS (70 eV): 492 M⁺ (15), 474 (8), 446 (8), 340 (34), 297 (15), 280 (87), 195 (100), 167 (64), 146 (70), 132 (100), - MS (CI): 493 [M+H]⁺ (1), 329 (7), 283 (36), 253 (15), 212 (21), 199 (30), 197 (16),

150 (100), 134 (27), 132 (36), 105 (40). - $C_{28}H_{31}NO_5$ (492.53): ber. C 65.84 H 5.73 N 5.66, gef. C 65.52 H 5.70 N 5.66.

26b: Smp.: 203 °C. - DC: $R_f = 0.18$ (Isohexan/EtOAc = 70:30) - 1H NMR ($C_2Cl_4D_2$, 130 °C): $\delta = 0.91$ (s, 3 H, CH_3), 1.06 (s, 3 H, CH_3), 1.27 (s, 3 H, CH_3), 1.76-1.97 (m, 2 H, CH_2), 2.07-2.17 (m, 1 H, CH_2), 2.46-3.02 (m, 3 H, CH_2), 3.37 (br s, 1 H, OH), 3.94 (d, $J = 10.5$ Hz, 1 H, OCH_2), 4.23 (d, $J = 10.5$ Hz, 1 H, OCH_2), 4.59-4.71 (m, 1 H, OCH), 5.58-5.68 (m, 1 H, NCH), 7.32-7.42 (m, 2 H, $C_6H_4NO_2$ und 1 H, $H_{arom.-Isoindol}$), 7.47 (t, $J = 7.5$ Hz, 1 H, $H_{arom.-Isoindol}$), 7.62 (t, $J = 7.5$ Hz, 1 H, $H_{arom.-Isoindol}$), 7.82 (d, $J = 7.5$ Hz, 1 H, $H_{arom.-Isoindol}$), 8.06 (d, $J = 8.5$ Hz, 2 H, $C_6H_4NO_2$). - IR: $\tilde{\nu} = 3521, 2972, 1728, 1669, 1517, 1339, 1294, 1269, 1215, 1124, 1078, 1057, 1034, 1018, 857, 842, 751, 700$ cm^{-1} . - MS (70 eV): 250 (11), 194 (7), 149 (38), 132 (80), 104 (59), 77 (100), - MS (CI): 493 $[M+H]^+$ (1), 329 (7), 283 (36), 253 (15), 212 (21), 199 (30), 168 (7), 150 (100), 132 (36), 105 (40).

(3*R*)-3-[(2*S*)-2-Hydroxy-2-(4-chlorphenyl)ethyl]-2-[(1*S*,5*R*)-5,8,8-trimethyl-2-oxo-3-oxa-bicyclo[3.2.1]octan-1-carbonyl]-2,3-dihydroisindol-1-on (**25c**) und

(3*R*)-3-[(2*R*)-2-Hydroxy-2-(4-chlorphenyl)ethyl]-2-[(1*S*,5*R*)-5,8,8-trimethyl-2-oxo-3-oxa-bicyclo[3.2.1]octan-1-carbonyl]-2,3-dihydroisindol-1-on (**26c**)

**25c****26c**

1409 mg (2.93 mmol) **22c** wurden nach AAV 2 umgesetzt. SC (Isohexan/EtOAc = 70:30) lieferte 1185 mg (84%) **25c** und 38 mg (3%) **26c** als weisse Feststoffe.

HPLC-Analytik (Säule 2, CH₃CN/H₂O = 60:40, 1 ml/min): **25c**: t_R = 12.86 min; 93%; **26c**: t_R = 15.45 min, 7%.

25c: Smp.: 137 °C . - DC: R_f = 0.1(Isohexan/EtOAc = 70:30). - Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = +101.4$

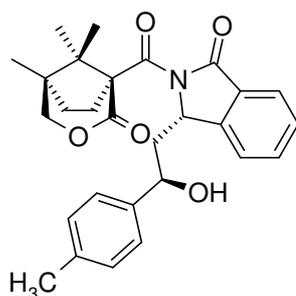
($c = 0.565$ in CH₂Cl₂). - ¹H NMR (C₆D₅NO₂, 140 °C): δ = 0.90 (s, 3 H, CH₃), 1.14 (s, 3 H, CH₃), 1.38 (s, 3 H, CH₃), 1.80-1.99 (m, 2 H, CH₂), 2.30-2.50 (m, 2 H, CH₂), 2.55-2.72 (m, 2 H, CH₂), 3.20 (br s, 1 H, OH), 4.01 (d, $J = 11$ Hz, 1 H, OCH₂), 4.22 (d, $J = 11$ Hz, 1 H, OCH₂), 5.02 (dd, $J = 9/1.5$ Hz, 1 H, OCH), 5.67 (dd, $J = 6.5/3$ Hz 1 H, NCH), 7.22 (d, $J = 8.5$ Hz, 2 H, C₆H₄Cl), 7.30 (d, $J = 8.5$ Hz, 2 H, C₆H₄Cl), 7.39-7.48 (m, 1 H, H_{arom.-Isoindol}), 7.57-7.66 (m, 2 H, H_{arom.-Isoindol}), 7.80 (d, $J = 7.5$ Hz, 1 H, H_{arom.-Isoindol}). - IR: $\tilde{\nu} = 3449, 2971, 1734, 1615, 1490, 1468, 1408, 1295, 1270, 1243, 1214, 1152, 1124, 1079, 1058, 1014, 828, 753, 718, 700$ cm⁻¹. - MS (70 eV): 481 M⁺ (3), 327(13), 286 (4), 269 (100), 234 (54), 195 (30), 146 (46), 132 (96). - MS (CI): 482 [M+H]⁺ (34), 447 (1), 286 (12), 272 (40), 270 (81),

197 (16), 146 (14), 132 (100). - $C_{27}H_{28}NO_5Cl$ (481.98): ber. C 67.29 H 5.86 N 2.91, gef. C 67.37 H 6.78 N 2.55.

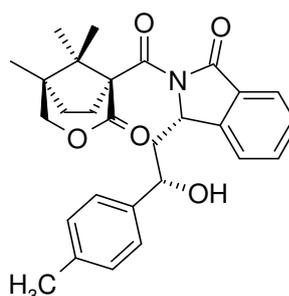
26c: Smp.: 128 °C. - DC: $R_f = 0.24$ (Isohexan/EtOAc = 70:30) - 1H NMR ($C_2Cl_4D_2$, 130 °C): $\delta = 0.90$ (s, 3 H, CH_3), 1.07 (s, 3 H, CH_3), 1.27 (s, 3 H, CH_3), 1.79-1.96 (m, 2 H, CH_2), 2.06-2.16 (m, 1 H, CH_2), 2.26-2.65 (m, 2 H, CH_2), 2.76-3.09 (m, 1 H, CH_2), 3.93 (d, $J = 10.5$ Hz, 1 H, OCH_2), 4.19 (d, $J = 10.5$ Hz, 1 H, OCH_2), 4.52-4.61 (m, 1 H, OCH), 5.57-5.66 (m, 1 H, NCH), 7.10-7.16 (m, 2 H, C_6H_4Cl), 7.19-7.25 (m, 2 H, C_6H_4Cl), 7.36 (d, $J = 7$ Hz, 1 H, $H_{arom.-Isoindol}$), 7.44 (t, $J = 7.5$ Hz, 1 H, $H_{arom.-Isoindol}$), 7.59 (t, $J = 7.5$ Hz, 1 H, $H_{arom.-Isoindol}$), 7.80 (d, $J = 7.5$ Hz, 1 H, $H_{arom.-Isoindol}$). - IR: $\tilde{\nu} = 3446, 2962, 1735, 1615, 1490, 1468, 1354, 1327, 1295, 1271, 1214, 1152, 1124, 1083, 1058, 829, 754, 723$ cm^{-1} . - MS (70 eV): 481(5), 464 (1), 327 (11), 271 (30), 269 (91), 234 (44), 195 (28), 146 (45), 132 (100). - MS (CI): 482 $[M+H]^+$ (70), 464 (6), 447 (1), 286 (19), 272 (35), 270 (54), 194 (83), 146 (16), 132 (100).

(3S)-3-[(2R)-2-Hydroxy-2-(4-methylphenyl)ethyl]-2-[(1S,5R)-5,8,8-trimethyl-2-oxo-3-oxabicyclo[3.2.1]octan-1-carbonyl]-2,3-dihydroisoindol-1-on (27a) und

(3S)-3-[(2S)-2-Hydroxy-2-(4-methylphenyl)ethyl]-2-[(1S,5R)-5,8,8-trimethyl-2-oxo-3-oxabicyclo[3.2.1]octan-1-carbonyl]-2,3-dihydroisoindol-1-on (28a)



27a



28a

638 mg (1.39 mmol) **23a** wurden nach AAV 2 umgesetzt. SC (Isohexan/EtOAc = 70:30) ergab 576 mg (90%) **27a** und 54 mg (8%) **28a** als weisse Feststoffe.

HPLC-Analytik (Säule 2, CH₃CN/H₂O = 55:45, 1 ml/min): **27a**: t_R = 15.05 min, 94%; **28a**: t_R = 16.69 min; 6%.

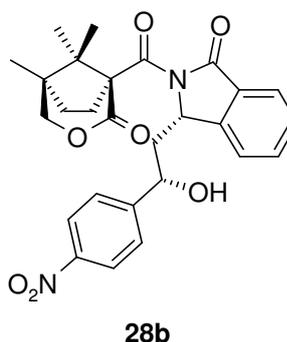
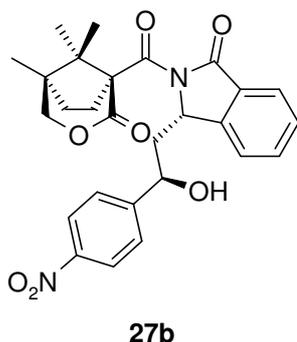
27a: Smp.: 175 °C. - DC: R_f = 0.13 (Isohexan/EtOAc = 70:30). - Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = +104.9$ (c = 0.710 in CH₂Cl₂). - ¹H NMR (C₂Cl₄D₂, 130 °C): δ = 0.89 (s, 3 H, CH₃), 1.00 (s, 3 H, CH₃), 1.27 (s, 3 H, CH₃), 1.79-1.90 (m, 2 H, CH₂), 2.25 (ddd, J = 14.5/7.5/3.5 Hz, 1 H, CH₂), 2.30 (s, 3 H, C₆H₄CH₃), 2.58-2.69 (m, 3 H, CH₂), 3.88 (d, J = 11 Hz, 1 H, OCH₂), 4.24 (d, J = 11 Hz, 1 H, OCH₂), 4.93 (dd, J = 10/3.5 Hz, 1 H, OCH), 5.51 (dd, J = 7.5/3.0 Hz, 1 H, NCH), 7.09 (d, J = 8 Hz, 2 H, C₆H₄CH₃), 7.17 (d, J = 8 Hz, 2 H, C₆H₄CH₃), 7.41-7.48 (m, 2 H, H_{arom.}-Isoindol), 7.60 (dt, J = 7.5/1 Hz, 1 H, H_{arom.}-Isoindol), 7.81 (d, J = 7.5 Hz, 1 H, H_{arom.}-Isoindol). IR: $\tilde{\nu}$ = 3546, 2956, 1734, 1677, 1468, 1295, 1248, 1213, 1123, 1076, 1019, 817, 760, 706, 694 cm⁻¹. - MS (70 eV): 327 (14), 265 (20), 249 (89), 195 (37), 132 (100), 104 (24), - MS (CI): 462 [M+H]⁺ (13), 444 (4), 344 (6), 328 (2), 266 (53), 250 (33), 227 (11), 213 (23), 197 (100), 169 (23), 132 (62), 105 (8). - C₂₈H₃₁NO₅ (461.56): ber. C 72.86 H 6.77 N 3.03, gef. C 72.96 H 7.06 N 2.88.

28a: Smp.: 210 °C. - DC: R_f = 0.17 (Isohexan/EtOAc = 70:30). - ¹H NMR (C₂Cl₄D₂, 130 °C): δ = 0.91 (s, 3 H, CH₃), 1.06 (s, 3 H, CH₃), 1.32 (s, 3 H, CH₃), 1.77-1.89 (m, 2 H, CH₂), 2.20-2.31 (m, 1 H, CH₂), 2.28 (s, 3 H, C₆H₄CH₃), 2.46-2.76 (m, 3 H, CH₂), 3.89 (d, J = 11 Hz, 1 H, OCH₂), 4.26 (d, J = 11 Hz, 1 H, OCH₂), 4.72 (dd, J = 9/3.5 Hz, 1 H, OCH), 5.50 (t, J = 4.5 Hz, 1 H, NCH), 7.06 (d, J = 8 Hz, 2 H, C₆H₄CH₃), 7.13 (d, J = 8 Hz, 2 H, C₆H₄CH₃), 7.33 (d, J = 7.5 Hz, 1 H, H_{arom.}-Isoindol), 7.40 (t, J = 7.5 Hz, 1 H, H_{arom.}-Isoindol), 7.55 (dt, J = 7.5/1 Hz, 1 H, H_{arom.}-Isoindol), 7.78 (d, J = 7.5 Hz, 1 H, H_{arom.}-Isoindol). - IR: $\tilde{\nu}$ = 3561, 2968, 1749, 1234,

1659, 1467, 1357, 1297, 1257, 1211, 1124, 1060, 1020, 827, 756, 713, 691 cm^{-1} . - MS (70 eV): 461 M^+ (2), 343 (5), 327 (12), 266 (29), 249 (100), 234 (27), 221 (11), 195 (44), 167 (13), 132 (86), 104 (17), - MS (CI): 462 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (37), 444 (20), 344 (16), 327 (3), 266 (13), 251 (18), 233 (12), 212 (32), 199 (20), 132 (100), 105 (3).

(3S)-3-[(2R)-2-Hydroxy-2-(4-nitrophenyl)ethyl]-2-[(1S,5R)-5,8,8-trimethyl-2-oxo-3-oxa-bicyclo[3.2.1]octan-1-carbonyl]-2,3-dihydroisindol-1-on (27b) und

(3S)-3-[(2S)-2-Hydroxy-2-(4-nitrophenyl)ethyl]-2-[(1S,5R)-5,8,8-trimethyl-2-oxo-3-oxa-bicyclo[3.2.1]octan-1-carbonyl]-2,3-dihydroisindol-1-on (28b)



A) 1524 mg (3.11 mmol) **23b** wurden nach AAV 2 umgesetzt. SC (Isohexan/EtOAc = 60:40) ergab 1384 mg (90%) **27b** als weissen Feststoff.

HPLC-Analytik (Säule 2, $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ = 50/50, 1.5 ml/min) **27b**: t_R = 19.46 min, 97%; **28b**: t_R = 20.34 min; 3%.

27b: Smp.: 210 °C. - DC: R_f = 0.1 (Isohexan/EtOAc = 60:40). - Drehwert: $[\alpha]_D^{20}$ = +93.2 (c = 0.325 in CH_3OH). - ^1H NMR ($\text{C}_2\text{Cl}_4\text{D}_2$, 130 °C): δ = 0.97 (s, 3 H, CH_3), 1.13 (s, 3 H, CH_3), 1.34 (s, 3 H, CH_3), 1.85-2.00 (m, 2 H, CH_2), 2.28 (d, J = 4 Hz, 1 H, OH), 2.45-2.65 (m, 3 H, CH_2), 2.83-2.97 (m, 1 H, CH_2), 3.99 (d, J = 11 Hz, 1 H, OCH_2), 4.26 (d, J = 11 Hz, 1 H,

OCH₂), 5.10-5.18 (m, 1 H, OCH), 5.51-5.57 (m, 1 H, NCH), 7.47-7.57 (m, 2 H, H_{arom.-Isoindol} und 2 H, C₆H₄NO₂), 7.69 (t, $J = 7.5$ Hz, 1 H, H_{arom.-Isoindol}), 7.89 (d, $J = 7.5$ Hz, 1 H, H_{arom.-Isoindol}), 8.16 (d, $J = 8.5$ Hz, 2 H, C₆H₄NO₂). - IR: $\tilde{\nu} = 3523, 3370, 2923, 1738, 1719, 1701, 1686, 1597, 1521, 1468, 1413, 1344, 1295, 1270, 1244, 1148, 1131, 1103, 1080, 1056, 1014, 845, 824, 801, 756, 734, 712, 695, 559, 478$ cm⁻¹. - MS (70 eV): 492 M⁺ (10), 474 (3), 446 (2), 340 (8), 297 (11), 280 (84), 195 (82), 167 (23), 146 (36), 132 (100), - MS (CI): 493 [M+H]⁺ (1), 475 (0), 447 (1), 283 (50), 253 (14), 212 (29), 197 (8), 150 (100), 134 (28), 132 (40). - C₂₇H₂₈N₂O₇ (492.53): ber. C 65.84 H 5.73 N 5.69, gef. C 65.80 H 5.67 N 5.67.

B) 98 mg (0.2 mmol) **23b** wurden in 4 ml CH₃OH gelöst und mit 54 mg (1 mmol) KBH₄ versetzt. Die Mischung wurde 3 h gerührt; anschließend wurde überschüssiges KBH₄ durch Zusatz von 2 ml 2 N HCl zerstört. Dann wurde mit Et₂O (5x3 ml) extrahiert und die vereinigten Etherextrakte über MgSO₄ getrocknet. Dann wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und der so erhaltene Rückstand am Hochvakuum von Lösungsmittelresten befreit. SC (CH₂Cl₂/EtOAc 95/5) ergab 23 mg (23%) **27b** und 12 mg (12%) **28b** als weisse Feststoffe.

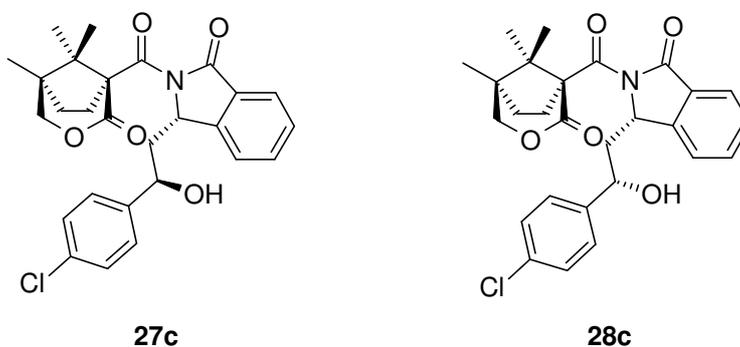
HPLC-Analytik (Säule 2, CH₃CN/H₂O = 45:55, 1.5 ml/min): **27b**: $t_R = 32.24$ min, 82%; **28b**: $t_R = 33.76$ min; 18%.

28b: DC: R_f = 0.04 (CH₂Cl₂/EtOAc = 95:5). - ¹H NMR (C₂Cl₄D₂, 130 °C): $\delta = 0.91$ (s, 3 H, CH₃), 1.10 (s, 3 H, CH₃), 1.31 (s, 3 H, CH₃), 1.78-1.91 (m, 2 H, CH₂), 2.15-2.24 (m, 1 H, CH₂), 2.46-2.58 (m, 1 H, CH₂), 2.63 (ddd, $J = 15/9/4$ Hz, 1 H, CH₂), 2.71-2.83 (m, 1 H, CH₂), 3.19 (br s, 1 H, OH), 3.93 (d, $J = 11$ Hz, 1 H, OCH₂), 4.23 (d, $J = 11$ Hz, 1 H, OCH₂), 4.79-4.85 (m, 1 H, OCH), 5.52 (t, $J = 4.5$ Hz, 1 H, NCH), 7.35 (d, $J = 7.5$ Hz, 1 H, H_{arom.-Isoindol}), 7.39 (d, $J = 8.5$ Hz, 1 H, C₆H₄NO₂), 7.44 (t, $J = 7.5$ Hz, 1 H, H_{arom.-Isoindol}), 7.59 (dt, $J = 7.5/1.0$ Hz, 1 H, H_{arom.-Isoindol}), 7.80 (d, $J = 7.5$ Hz, 1 H, H_{arom.-Isoindol}), 8.06 (d, $J = 8.5$ Hz, 1 H,

C₆H₄NO₂). - IR: $\tilde{\nu}$ = 3441, 2968, 2818, 1739, 1671, 1599, 1520, 1468, 1455, 1408, 1346, 1325, 1293, 1250, 1212, 1154, 1124, 1077, 1060, 1025, 948, 888, 828, 746, 701, 623, 501 cm⁻¹. - MS (70 eV): 327 (7), 249 (45), 195 (25), 132 (39), 104 (42), 91 (70), - MS (CI): 493 [M+H]⁺ (10), 475 (2), 445 (0), 283 (19), 251 (12), 227 (6), 213 (11), 195 (8), 150 (34), 132 (36).

(3S)-3-[(2R)-2-Hydroxy-2-(4-chlorphenyl)ethyl]-2-[(1S,5R)-5,8,8-trimethyl-2-oxo-3-oxa-bicyclo[3.2.1]octan-1-carbonyl]-2,3-dihydroisindol-1-on (27c) und

(3S)-3-[(2S)-2-Hydroxy-2-(4-chlorphenyl)ethyl]-2-[(1S,5R)-5,8,8-trimethyl-2-oxo-3-oxa-bicyclo[3.2.1]octan-1-carbonyl]-2,3-dihydroisindol-1-on (28c)



1602 mg (3.34 mmol) **23c** wurden nach AAV 2 umgesetzt. SC (Isohexan/EtOAc = 65:35) ergab 1215 mg (76%) **27c** als weissen Feststoff.

HPLC-Analytik (Säule 2, CH₃CN/H₂O 45/55, 1.5 ml/min): **27c**: t_R = 35.65 min, 95%; **28c**: t_R = 39.16 min; 5%.

27c: Smp.: 212 °C. - DC: R_f = 0.1 (Isohexan/EtOAc = 65:35) - Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = +5.8$ (c = 0.775 in CH₂Cl₂). - ¹H NMR (C₂Cl₄D₂, 130 °C): δ = 0.96 (s, 3 H, CH₃), 1.08 (s, 3 H, CH₃), 1.33 (s, 3 H, CH₃), 1.85-1.97 (m, 2 H, CH₂), 2.12 (br s, 1 H, OH), 2.40 (ddd, J = 14.5/7 /3.5

Hz, 1 H, CH₂), 2.55-2.79 (m, 3 H, CH₂), 3.96 (d, $J = 11$ Hz, 1 H, OCH₂), 4.28 (d, $J = 11$ Hz, 1 H, OCH₂), 5.01 (dd, $J = 11/3$ Hz, 1 H, OCH), 5.55 (dd, $J = 7.5/2.5$ Hz, 1 H, NCH), 7.28 (d, $J = 8.5$ Hz, 2 H, C₆H₄Cl), 7.32 (d, $J = 8.5$ Hz, 2 H, C₆H₄Cl), 7.48-7.56 (m, 2 H, H_{arom.-Isoindol}), 7.67 (t, $J = 7.5$ Hz, 1 H, H_{arom.-Isoindol}), 7.87 (d, $J = 7.5$ Hz, 1 H, H_{arom.-Isoindol}). - IR: $\tilde{\nu} = 3536, 2918, 1736, 1722, 1680, 1614, 1469, 1368, 1294, 1266, 1214, 1150, 1127, 1103, 1074, 1016, 824, 816, 758, 735, 701$ cm⁻¹. - MS (70 eV): 481 M⁺ (2), 391(9), 327(22), 286 (7), 269 (54), 234 (36), 195 (32), 146 (48), 132 (100), - MS (CI): 482 [M+H]⁺ (6), 461 (7), 287 (3), 272 (47), 270 (66), 252 (5), 197 (58), 195 (7), 146 (25), 139 (84), 134 (100), 132 (38). - C₂₇H₂₈NO₅Cl (481.98): ber. C 67.29 H 5.86 N 2.91, gef. C 67.15 H 5.76 N 2.88.

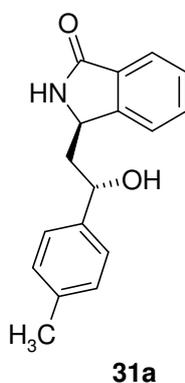
B) 48 mg (0.1 mmol) **23c** wurden in 2 ml CH₃OH gelöst und mit 27 mg (0.5 mmol) KBH₄ versetzt. Die Mischung wurde 3 h gerührt; anschließend wurde überschüssiges KBH₄ durch Zusatz von 2 ml 2 N HCl zerstört. Dann wurde mit Et₂O extrahiert und die vereinigten Etherextrakte über MgSO₄ getrocknet. Dann wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und der so erhaltene Rückstand am Hochvakuum von Lösungsmittelresten befreit. SC (CH₂Cl₂/EtOAc = 95:5) ergab 23 mg (48%) **27c** und 6 mg (12%) **28c** als weisse Feststoffe.

HPLC-Analytik (Säule 2, CH₃CN/H₂O 45/55, 1.5 ml/min): **27c**: $t_R = 35.20$ min, 81%; **28c**: $t_R = 38.63$ min; 19%.

28c: DC: $R_f = 0.06$ (CH₂Cl₂/EtOAc = 95:5). - ¹H NMR (C₂Cl₄D₂, 130 °C): $\delta = 0.91$ (s, 3 H, CH₃), 1.07 (s, 3 H, CH₃), 1.32 (s, 3 H, CH₃), 1.77-1.91 (m, 2 H, CH₂), 2.16-2.30 (m, 1 H, CH₂), 2.52-2.67 (m, 3 H, CH₂), 2.81 (br s, 1 H, OH), 3.90 (d, $J = 11$ Hz, 1 H, OCH₂), 4.25 (d, $J = 11$ Hz, 1 H, OCH₂), 4.72 (dd, $J = 9.0/3.5$ Hz, 1 H, OCH), 5.50 (t, $J = 4.5$ Hz, 1 H, NCH), 7.17 (d, $J = 8.5$ Hz, 2 H, C₆H₄Cl), 7.23 (d, $J = 8.5$ Hz, 2 H, C₆H₄Cl), 7.31-7.35 (m, 1 H, H_{arom.-Isoindol}), 7.42 (t, $J = 7.5$ Hz, 1 H, H_{arom.-Isoindol}), 7.57 (dt, $J = 7.5/1$ Hz, 1 H, H_{arom.-Isoindol}), 7.78

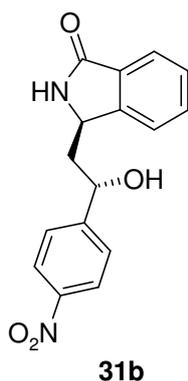
(d, $J = 7.5$ Hz, 1 H, $H_{\text{arom.-Isoindol}}$). - IR: $\tilde{\nu} = 3444, 2920, 2850, 1738, 1469, 1296, 1249, 1213, 1078, 826, 699, 668$ cm^{-1} . - MS (70 eV): 481 M^+ (0), 406 (27), 391 (41), 313 (7), 302 (19), 287 (30), 270 (2), 252 (2), 209 (11), 105 (17), 94 (100), - MS (CI): 482 $[M+H]^+$ (6), 406 (5), 369 (10), 355 (12), 329 (22), 301 (11), 287 (4), 271 (11), 239 (6), 225 (68), 211 (21), 197 (33), 133 (189; 132 (12), 105 (100).

(3R)-3-[(2S)-2-Hydroxy-2-(4-methylphenyl)ethyl]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on (31a)



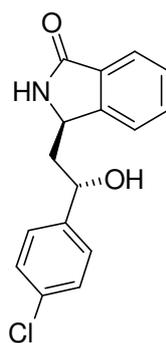
873 mg (1.89 mmol) **25a** wurden nach AAV 3 umgesetzt. SC ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/1,4\text{-Dioxan} = 80:20$) ergab 267 mg (53%) **31a** als farbloses Öl.

31a: DC: $R_f = 0.14$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/1,4\text{-Dioxan} = 80:20$). - $^1\text{H NMR}$ (CD_2Cl_2 , RT): $\delta = 1.83$ (dt, $J = 14.5/10.5$ Hz, 1 H, CH_2), 2.30-2.32 (m, 1 H, CH_2), 2.34 (s, 3 H, CH_3), 2.69 (s, 1 H, OH), 4.76 (dd, $J = 10.5/2$ Hz, 1 H, CH), 5.06 (dd, $J = 10.5/3$ Hz, 1 H, CH), 7.11 (s, 1 H, NH), 7.19 (d, $J = 8$ Hz, 1 H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$), 7.30 (d, $J = 8$ Hz, 1 H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$), 7.44-7.48 (m, 2 H, $H_{\text{arom.-Isoindol}}$), 7.56 (dt, $J = 7.5/1$ Hz, 1 H, $H_{\text{arom.-Isoindol}}$), 7.77 (d, $J = 8$ Hz, 1 H, $H_{\text{arom.-Isoindol}}$). - IR: $\tilde{\nu} = 3387, 2922, 1686, 1467, 1079, 820, 747$ cm^{-1} . - MS (70 eV): 267 M^+ (0), 133 (31), 94 (100), - MS (CI): 268 $[M+H]^+$ (40), 250 (12), 225 (39), 211 (15), 197 (25), 132 (41), 105 (100). - $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{NO}_2$ (267.33): ber. C 76.38 H 6.41 N 5.24, gef. C 73.99 H 6.83 N 5.24.

(3R)-3-[(2S)-2-Hydroxy-2-(4-nitrophenyl)ethyl]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on (31b)

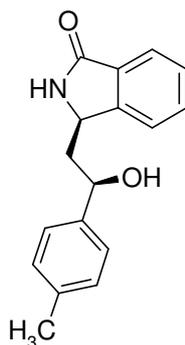
763 mg (1.61 mmol) **25b** wurden nach AAV 3 umgesetzt. SC (CH₂Cl₂/1,4-Dioxan = 80:20) ergab 216 mg (45%) **31b** als weissen Feststoff.

31b: DC: R_f = 0.18 (CH₂Cl₂/1,4-Dioxan = 80:20). - ¹H NMR (C₂D₆OS, RT): δ = 1.87 (dt, J = 13.5/8 Hz, 1 H, CH₂), 2.11 (ddd, J = 13.5/6/5.5 Hz, 1 H, CH₂), 4.46 (dd, J = 8/5 Hz, 1 H, CH), 5.02 (dd, J = 7.5/6 Hz, 1 H, CH), 5.84 (d, J = 4.5 Hz, 1 H, OH), 7.48 (td, J = 7/1 Hz, 1 H, H_{arom.-Isoindol}), 7.59 (td, J = 7/1 Hz, 1 H, H_{arom.-Isoindol}), 7.63 (d, J = 7 Hz, 1 H, H_{arom.-Isoindol}), 7.66 (d, J = 7 Hz, 1 H, H_{arom.-Isoindol}), 7.70-7.74 (m, 2 H, C₆H₄NO₂), 8.21-8.25 (m, 2 H, C₆H₄NO₂), 8.65 (1, 1 H, NH). - IR: $\tilde{\nu}$ = 3424, 3321, 2924, 2853, 1674, 1597, 1511, 1472, 1376, 1342, 1262, 1201, 1181, 1088, 1048, 872, 854, 800, 768, 745, 700, 687, 548 cm⁻¹. - MS (70 eV): 280 (23), 264 (4), 250 (3), 234 (3), 219 (9), 205 (5), 146 (22), 132 (100), 104 (16), 77 (28), - MS (CI): 299 [M+H]⁺ (100), 283 (11), 267 (10), 251 (52), 219 (34), 200 (79), 183 (19), 146 (33), 132 (57), 123 (26).

(3R)-3-[(2S)-2-Hydroxy-2-(4-chlorophenyl)ethyl]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on (31c)**31c**

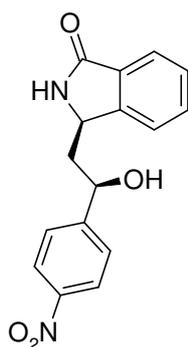
1516 mg (3.15 mmol) **25c** wurden nach AAV 3 umgesetzt. SC (CH₂Cl₂/1,4-Dioxan = 80:20) ergab 474 mg (52%) **31c** als weissen Feststoff.

31c: DC: R_f = 0.18 (CH₂Cl₂/1,4-Dioxan = 80:20). - ¹H NMR (C₂D₆OS, RT): δ = 1.82 (dt, J = 13.5/8 Hz, 1 H, CH₂), 2.02-2.09 (m, 1 H, CH₂), 4.39 (dd, J = 8/5 Hz, 1 H, CH), 4.89 (ddd, J = 7/7/4 Hz, 1 H, CH), 5.60 (d, J = 4 Hz, 1 H, OH), 7.41 (d, J = 8.5 Hz, 2 H, C₆H₄Cl), 7.45-7.40 (m, 1 H, H_{arom.-Isoindol}), 7.47 (d, J = 8.5 Hz, 2 H, C₆H₄Cl), 7.56-7.62 (m, 2 H, H_{arom.-Isoindol}), 7.65 (d, J = 7.5 Hz, 1 H, H_{arom.-Isoindol}), 8.63 (s, 1H, NH). - IR: ν̄ = 3427, 3316, 2909, 2853, 1675, 1488, 1470, 1410, 1383, 1334, 1294, 1260, 1202, 1180, 1110, 1089, 1048, 1010, 867, 824, 769, 747, 707, 690, 587, 553, 504 cm⁻¹. - MS (70 eV): 287 M⁺ (1), 269 (6), 234 (7), 146 (30), 133 (77), 132 (100), 105 (19), 77 (44), - MS (CI): 288 [M+H]⁺ (71), 270 (4), 200 (16), 160 (8), 146 (10), 132 (100).

(3R)-3-[(2R)-2-Hydroxy-2-(4-methylphenyl)ethyl]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on (32a)**32a**

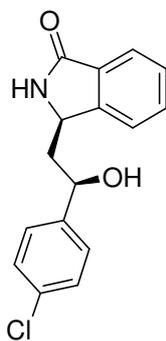
310 mg (0.83 mmol) **43a** wurden nach AAV 6 umgesetzt. SC (Isohexan/Aceton = 60:40) ergab 174 mg (78%) **32a** als weissen Feststoff.

32a: DC: $R_f = 0.32$ (Isohexan/Aceton = 60:40). - $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , RT): $\delta = 1.86$ (ddd, $J = 14.5/10.5/4$ Hz, 1 H, CH_2), 2.35 (s, 3 H, CH_3), 2.43 (ddd, $J = 14.5/7.5/3$ Hz, 1 H, CH_2), 4.79 (br dd, $J = 10.5/2.5$ Hz, 1 H, CH), 5.05 (dd, $J = 7.5/4$ Hz; 1 H, CH), 7.09 (br s, 1 H, NH), 7.19 (d, $J = 8$ Hz, 2 H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$), 7.30 (d, $J = 8$ Hz, 2 H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$), 7.35 (d, $J = 7.5$ Hz, 1 H, $\text{H}_{\text{arom.-Isoindol}}$), 7.44 (t, $J = 7.5$ Hz, 1 H, $\text{H}_{\text{arom.-Isoindol}}$), 7.53 (td, $J = 7.5/1$ Hz, 1 H, $\text{H}_{\text{arom.-Isoindol}}$), 7.83 (d, $J = 7.5$ Hz, 1 H, $\text{H}_{\text{arom.-Isoindol}}$). - IR: $\tilde{\nu} = 3221, 2950, 2917, 1666, 1616, 1595, 1512, 1469, 1432, 1418, 1370, 1327, 1253, 1197, 1143, 1085, 1069, 1019, 963, 903, 879, 866, 810, 754, 738, 642, 615, 577, 553, 514$ cm^{-1} . - MS (70 eV): 267 M^+ (1), 249 (9), 175 (6), 146 (63), 133 (100), 132 (79), 119 (20), 105 (28), 104 (23), 91 (29), 77 (40), - MS (CI): 268 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (85), 250 (8), 160 (10), 146 (10), 132 (100), 119 (6), 105 (2).

(3R)-3-[(2R)-2-Hydroxy-2-(4-nitrophenyl)ethyl]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on (32b)**32b**

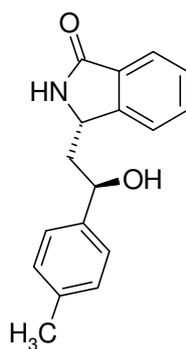
233 mg (0.58 mmol) **43b** wurden nach AAV 5 umgesetzt. SC (Isohexan/Aceton = 55:45) ergab 171 mg (99%) **32b** als weissen Feststoff.

32b: DC: $R_f = 0.3$ (Isohexan/Aceton = 60:40) - $^1\text{H NMR}$ ($\text{C}_2\text{D}_6\text{OS}$, RT): $\delta = 1.55$ (ddd, $J = 13.5/10/3$ Hz, 1 H, CH_2), 2.23 (ddd, $J = 13.5/10.5/3$ Hz, 1 H, CH_2), 4.84 (dd, $J = 10/3$ Hz, 1 H, CH), 5.05 (br d, $J = 10.5$ Hz, 1 H, CH), 5.87 (d, $J = 4.5$ Hz, 1 H, OH), 7.43-7.49 (m, 1 H, $\text{H}_{\text{arom.}}\text{-Isoindol}$), 7.54-7.58 (m, 2 H, $\text{H}_{\text{arom.}}\text{-Isoindol}$), 7.61-7.67 (m, 1 H, $\text{H}_{\text{arom.}}\text{-Isoindol}$ und 2 H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{NO}_2$), 8.19 (d, $J = 8.5$ Hz, 2 H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{NO}_2$), 8.97 (s, 1 H, NH). - IR: $\tilde{\nu} = 3219, 2966, 2853, 1665, 1517, 1472, 1420, 1347, 1201, 1144, 1068, 1012, 966, 906, 852, 766, 742, 701, 556, 510$ cm^{-1} . - MS (70 eV): 280 (19), 268 (1), 250 (1), 234 (2), 146 (33), 132 (100), 104 (15), 91 (6), 77 (25), - MS (CI): 299 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100), 269 (5), 251 (13), 200 (11), 146 (20), 132 (24).

(3R)-3-[(2R)-2-Hydroxy-2-(4-chlorophenyl)ethyl]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on (32c)**32c**

282 mg (0.72 mmol) **43c** wurden nach AAV 5 umgesetzt. SC (Isohexan/Aceton = 60:40) ergab 165 mg (79%) **32c** als weissen Feststoff.

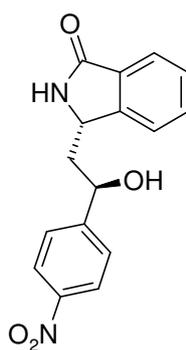
32c: DC: $R_f = 0.28$ (Isohexan/Aceton = 60:40). - $^1\text{H NMR}$ ($\text{C}_2\text{D}_6\text{OS}$, RT): $\delta = 1.48$ (ddd, $J = 13.5/10/3$ Hz, 1 H, CH_2), 2.22 (ddd, $J = 13.5/10.5/3$ Hz, 1 H, CH_2), 4.81 (dd, $J = 10/3$ Hz, 1 H, CH), 4.88-4.93 (m, 1 H, CH), 5.61 (d, $J = 4$ Hz, 1 H, OH), 7.37 (s, 4 H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{Cl}$), 7.44-7.48 (m, 1 H, $\text{H}_{\text{arom.}}\text{-Isoindol}$), 7.55-7.58 (m, 2 H, $\text{H}_{\text{arom.}}\text{-Isoindol}$), 7.65 (d, $J = 8$ Hz, 1 H, $\text{H}_{\text{arom.}}\text{-Isoindol}$), 8.92 (s, 1 H, NH). - IR: $\tilde{\nu} = 3227, 2942, 2913, 1666, 1490, 1473, 1367, 1323, 1200, 1093, 1066, 1013, 822, 745, 558$ cm^{-1} . - MS (70 eV): 287 M^+ (1), 269 (5), 234 (5), 175 (5), 146 (47), 133 (74), 132 (100), 105 (21), 104 (18), 77 (45), - MS (CI): 288 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (88), 270 (3), 200 (21), 160 (5), 146 (12), 132 (100), 105 (2).

(3S)-3-[(2R)-2-Hydroxy-2-(4-methylphenyl)ethyl]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on (33a)**33a**

689 mg (1.49 mmol) **27a** wurden nach AAV 3 umgesetzt. SC (CH₂Cl₂/1,4-Dioxan = 80:20) ergab 267 mg (66%) **33a** als weissen Feststoff.

33a: Smp.: 52 °C. - DC: R_f = 0.18 (CH₂Cl₂/1,4-Dioxan = 80:20).

33a ergab die gleichen analytischen Daten (¹H NMR, IR, MS) wie **31a**.

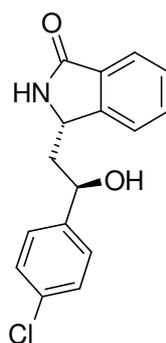
(3S)-3-[(2R)-2-Hydroxy-2-(4-nitrophenyl)ethyl]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on (33b)**33b**

896 mg (0.31 mmol) **27b** wurden nach AAV 3 umgesetzt. SC (CH₂Cl₂/THF = 80:20) ergab 488 mg (90%) **33b** als weissen Feststoff.

33b: DC: R_f = 0.23 (CH₂Cl₂/THF = 80:20).

33b ergab die gleichen analytischen Daten (^1H NMR, IR, MS) wie **31b**.

(3S)-3-[(2R)-2-Hydroxy-2-(4-chlorphenyl)ethyl]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on (33c)



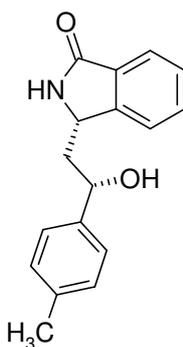
33c

795 mg (1.65 mmol) **27c** wurden nach AAV 3 umgesetzt. SC ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{THF} = 80:20$) ergab 371 mg (78%) **33c** als weissen Feststoff.

33c: DC: $R_f = 0.23$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{THF} = 80:20$).

33c ergab die gleichen analytischen Daten (^1H NMR, IR, MS) wie **31c**.

(3S)-3-[(2S)-2-Hydroxy-2-(4-methylphenyl)ethyl]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on (34a)



34a

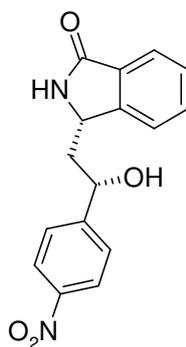
A) 68 mg (0.18 mmol) **44a** wurden nach AAV 6 umgesetzt. SC (Isohexan/Aceton = 60:40) ergab 32 mg (67%) **34a** als weissen Feststoff.

B) 240 mg (0.52 mmol) **28a** wurden nach AAV 3 umgesetzt. SC (CH₂Cl₂/CH₃OH = 98:2) ergab 33 mg (24%) **34a** als weissen Feststoff.

34a: DC: R_f = 0.21 (Isohexan/Aceton = 60:40); R_f = 0.22 (CH₂Cl₂/CH₃OH = 98:2).

34a ergab die gleichen analytischen Daten (¹H NMR, IR, MS) wie **32a**.

(3*S*)-3-[(2*S*)-2-Hydroxy-2-(4-nitrophenyl)ethyl]-2,3-dihydro-1*H*-isoindol-1-on (**34b**)

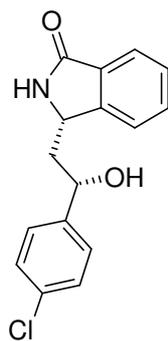


34b

275 mg (0.68 mmol) **44b** wurden nach AAV 5 umgesetzt. SC (Isohexan/Aceton = 55:45) ergab 183 mg (90%) **34b** als weissen Feststoff.

34b: DC: R_f = 0.27 (Isohexan/Aceton = 55:45).

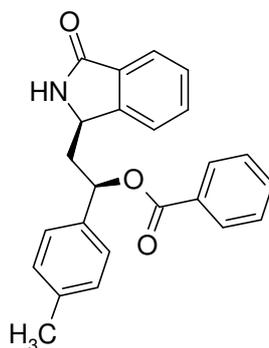
34b ergab die gleichen analytischen Daten (¹H NMR, IR, MS) wie **32b**.

(3S)-3-[(2S)-2-Hydroxy-2-(4-chlorophenyl)ethyl]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on (34c)**34c**

247 mg (0.63 mmol) **44c** wurden nach AAV 5 umgesetzt. SC (Isohexan/Aceton = 60:40) ergab 151 mg (83%) **34c** als weissen Feststoff.

34c: DC: $R_f = 0.30$ (Isohexan/Aceton = 60:40).

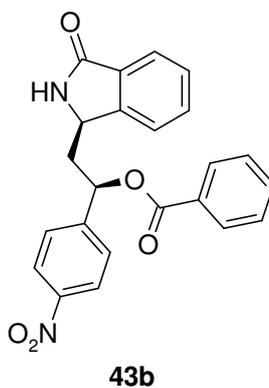
34c ergab die gleichen analytischen Daten ($^1\text{H NMR}$, IR, MS) wie **32c**.

{(1R)-2-[(1R)-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl]-1-(4-methylphenyl)ethyl}benzoat**(43a)****43a**

130 mg (0.49 mmol) **31a** wurden nach AAV 4 umgesetzt. SC (*n*-Heptan/Aceton = 65:35) ergab 68 mg (37%) **43a** als weissen Feststoff.

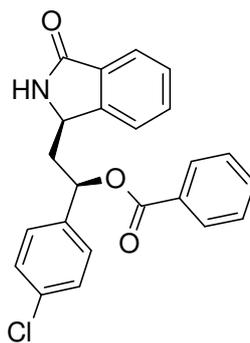
43a: Smp.: 56 °C. - DC: $R_f = 0.30$ (*n*-Heptan/Aceton = 60:40). - Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = -8.33$ ($c = 0.06$ in CH_3OH). - $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , RT): $\delta = 1.93$ (ddd, $J = 14.5/11/4$ Hz, 1 H, CH_2), 2.36 (s, 3 H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$), 2.71 (ddd, $J = 14.5/10/3$ Hz, 1 H, CH_2), 4.61 (br d, $J = 11$ Hz, 1 H, NCH), 6.31 (dd, $J = 10/4$ Hz, 1 H, OCH), 6.72 (br s, 1 H, NH), 7.21 (d, $J = 8$ Hz, 2 H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$), 7.36 (d, $J = 8$ Hz, 2 H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$), 7.41 (dd, $J = 7.5/1$ Hz, 1 H, $\text{H}_{\text{arom.}}$), 7.43-7.50 (m, 3 H, $\text{H}_{\text{arom.}}$), 7.53 (td, $J = 7.5/1$ Hz, 1 H, $\text{H}_{\text{arom.}}$), 7.60 (tt, $J = 7.5/1.5$ Hz, 1 H, $\text{H}_{\text{arom.}}$), 7.84 (d, $J = 7.5$ Hz, 1 H, $\text{H}_{\text{arom.}}$), 8.10-8.14 (m, 2 H, $\text{H}_{\text{arom.}}$). - $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , RT): $\delta = 21.16$ (CH_3), 42.92 (CH_2), 53.36 (NCH), 74.09 (OCH), 122.18 ($\text{C}_{\text{arom.}}$), 124.03 ($\text{C}_{\text{arom.}}$), 126.15 (2 C, $\text{C}_{\text{arom.}}$), 128.36 ($\text{C}_{\text{arom.}}$), 128.54 (2 C, $\text{C}_{\text{arom.}}$), 129.58 (2 C, $\text{C}_{\text{arom.}}$), 129.61 (C_q), 129.84 (2 C, $\text{C}_{\text{arom.}}$), 131.61 (C_q), 131.88 ($\text{C}_{\text{arom.}}$), 133.48 ($\text{C}_{\text{arom.}}$), 136.42 (C_q), 138.45 (C_q), 147.00 (C_q), 166.34 (C=O), 170.33 (C=O). - IR: $\tilde{\nu} = 3265, 2980, 1698, 1468, 1388, 1316, 1270, 1178, 1110, 1070, 1026, 817, 758, 712$ cm^{-1} . - MS (70 eV): 249 (30), 237 (35), 234 (16), 221 (7), 146 (10), 133 (85), 132 (67), 105 (100), 91 (9), 77 (48), - MS (CI): 372 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (4), 250 (20), 132 (100), 105 (4). - HRMS (FAB $^+$): ber. ($\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{NO}_3$, $[\text{M}+\text{H}]^+$): 372.1600; gef. 372.1588

{(1*R*)-2-[(1*R*)-3-oxo-2,3-dihydro-1*H*-isoindol-1-yl]-1-(4-nitrophenyl)ethyl}benzoat (43b)



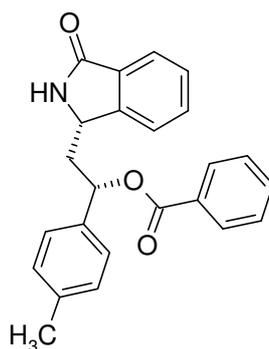
266 mg (0.89 mmol) **31b** wurden nach AAV 4 umgesetzt. SC (*n*-Heptan/EtOAc = 50:50) ergab 275 mg (77%) **43b** als weissen Feststoff.

43b: Smp.: 84 °C. - DC: $R_f = 0.23$ (*n*-Heptan/EtOAc = 50:50). - Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = -58.38$ ($c = 0.17$ in CH₃OH). - ¹H NMR (CDCl₃, RT): $\delta = 1.97$ (ddd, $J = 14/11/3$ Hz, 1 H, CH₂), 2.68 (ddd, $J = 14/11/3$ Hz, 1 H, CH₂), 4.67 (br d, $J = 11$ Hz, 1 H, NCH), 6.41 (dd, $J = 11/3$ Hz, 1 H, OCH), 6.99 (br s, 1 H, NH), 7.38 (d, $J = 7.5$ Hz, 1 H, H_{arom.}), 7.45-7.56 (m, 4 H, H_{arom.}), 7.61-7.67 (m, 3 H, H_{arom.}), 7.86 (d, $J = 7.5$ Hz, 1 H, H_{arom.}), 8.12-8.16 (m, 2 H, C₆H₄NO₂), 8.23-8.27 (m, 2 H, C₆H₄NO₂). - ¹³C NMR (CDCl₃, RT): $\delta = 42.91$ (CH₂), 53.11 (NCH), 72.76 (OCH), 122.13 (C_{arom.}), 124.13 (2 C, C_{arom.}), 124.21 (C_{arom.}), 126.88 (2 C, C_{arom.}), 128.63 (C_{arom.}), 128.74 (2 C, C_{arom.}), 128.91 (C_q), 129.88 (2 C, C_{arom.}), 131.61 (C_q), 132.08 (C_{arom.}), 133.96 (C_{arom.}), 146.49 (C_q), 146.77 (C_q), 147.76 (C_q), 166.05 (C=O), 170.60 (C=O). - IR: $\tilde{\nu} = 3209, 3076, 2922, 2855, 1697, 1601, 1522, 1469, 1451, 1420, 1348, 1316, 1268, 1200, 1177, 1139, 1108, 1069, 1026, 1014, 854, 802, 745, 713, 699, 610, 570, 504$ cm⁻¹. MS (70 eV): 280 (48), 250 (12), 234 (8), 149 (9), 132 (100), 119 (14), 105 (55), 91 (8), 77 (66), - MS (CI): 403 (28), 283 (71), 281 (15), 267 (3), 251 (13), 231 (15), 150 (90), 132 (100), 123 (65), 105 (21). - HRMS (FAB⁺): ber. (C₂₃H₁₉N₂O₅, [M+H]⁺) 403.1294; gef. 403.1274.

{(1R)-2-[(1R)-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl]-1-(4-chlorophenyl)ethyl}benzoat (43c)**43c**

324 mg (1.13 mmol) **31c** wurden nach AAV 4 umgesetzt. SC (*n*-Heptan/Aceton = 65:35) ergab 257 mg (58%) **43c** als weissen Feststoff.

43c: Smp.: 78 °C. - DC: $R_f = 0.33$ (*n*-Heptan/Aceton = 65:35). - Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = -26.7$ ($c = 0.375$ in CH_3OH). - $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , RT): $\delta = 1.92$ (ddd, $J = 14.5/11/3.5$ Hz, 1 H, CH_2), 2.67 (ddd, 14.5/10.5/3 Hz, 1 H, CH_2), 4.62 (br d, $J = 10$ Hz, 1 H, NCH), 6.31 (dd, $J = 10.5/3.5$ Hz, 1 H, OCH), 6.88 (br s, 1 H, NH), 7.35-7.42 (m, 5 H, $\text{H}_{\text{arom.}}$), 7.44-7.52 (m, 3 H, $\text{H}_{\text{arom.}}$), 7.54 (td, $J = 7.5/1$ Hz, 1 H, $\text{H}_{\text{arom.}}$), 7.62 (tt, $J = 7.5/1.5$ Hz, 1 H, $\text{H}_{\text{arom.}}$), 7.85 (d, $J = 7.5$ Hz, 1 H, $\text{H}_{\text{arom.}}$), 8.10-8.14 (m, 2 H, $\text{H}_{\text{arom.}}$). - $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , RT): $\delta = 42.96$ (CH_2), 53.19 (NCH), 73.26 (OCH), 122.15 ($\text{C}_{\text{arom.}}$), 124.12 ($\text{C}_{\text{arom.}}$), 127.52 (2 C, $\text{C}_{\text{arom.}}$), 128.48 ($\text{C}_{\text{arom.}}$), 128.64 (2 C, $\text{C}_{\text{arom.}}$), 129.09 (2 C, $\text{C}_{\text{arom.}}$), 129.29 (C_q), 129.85 (2 C, $\text{C}_{\text{arom.}}$), 131.61 (C_q), 131.96 ($\text{C}_{\text{arom.}}$), 133.69 ($\text{C}_{\text{arom.}}$), 134.35 (C_q), 138.06 (C_q), 146.78 (C_q), 166.24 (C=O), 170.43 (C=O). - IR: $\tilde{\nu} = 3204, 3068, 2921, 2854, 1695, 1616, 1599, 1491, 1469, 1450, 1419, 1353, 1315, 1268, 1200, 1176, 1140, 1092, 1068, 1026, 1013, 962, 879, 825, 765, 747, 711, 610, 569, 510, 470$ cm^{-1} . - MS (70 eV): 269 (29), 234 (21), 146 (11), 133 (100), 132 (80), 105 (49), 77 (48). - MS (CI): 392 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (3), 270 (8), 146 (2), 133 (17), 132 (100). - HRMS (FAB $^+$): ber. ($\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{NO}_3\text{Cl}$, $[\text{M}+\text{H}]^+$) 392.1054; gef. 392.1043. - $\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{NO}_3\text{Cl}$ (391.86): ber. C 70.50 H 4.63 N 3.57, gef. C 70.45 H 5.38 N 3.29.

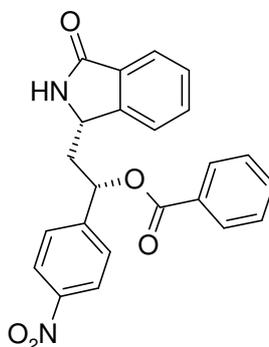
{(1S)-2-[(1S)-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl]-1-(4-methylphenyl)ethyl}benzoat (44a)**44a**

374 mg (1.40 mmol) **33a** wurden nach AAV 4 umgesetzt. SC (*n*-Heptan/Aceton = 65:35) ergab 249 mg (48%) **44a** als weissen Feststoff.

44a: Smp.: 56-59 °C. - DC: $R_f = 0.31$ (*n*-Heptan/Aceton = 60:40). - Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = +7.4$

($c = 0.175$ in CH_3OH). - HRMS (FAB⁺): ber. ($\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{NO}_3$, $[\text{M}+\text{H}]^+$) 372.1600, gef. 372.1605.

44a ergab die gleichen spektroskopischen Daten (¹H und ¹³C NMR, IR, MS) wie **43a**.

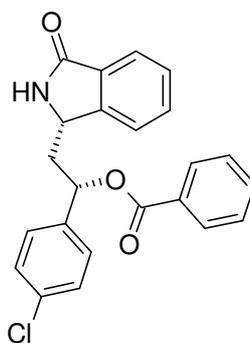
{(1S)-2-[(1S)-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl]-1-(4-nitrophenyl)ethyl}benzoat (44b)**44b**

301 mg (1.01 mmol) **33b** wurden nach AAV 4 umgesetzt. SC (*n*-Heptan/EtOAc = 50:50) ergab 317 mg (78%) **44b** als weissen Feststoff.

44b: Smp.: 84-88 °C. - DC: $R_f = 0.23$ (*n*-Heptan/EtOAc = 50:50). - Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = +60.6$ ($c = 0.165$ in CH₃OH). - HRMS (FAB⁺): ber. (C₂₃H₁₉N₂O₅, [M+H]⁺) 403.1294; gef. 403.1244.

44b ergab die gleichen spektroskopischen Daten (¹H und ¹³C NMR, IR, MS) wie **43b**.

{(1S)-2-[(1S)-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl]-1-(4-chlorphenyl)ethyl}benzoat (44c)

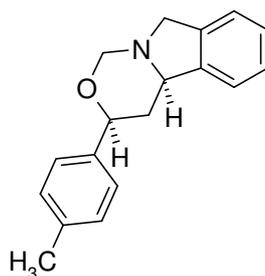


44c

346 mg (1.2 mmol) **33c** wurden nach AAV 4 umgesetzt. SC (*n*-Heptan/Aceton = 65:35) ergab 316mg (67 %) **44c** als weissen Feststoff.

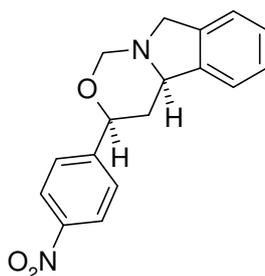
44c: Smp.: 76-79 °C. - DC: $R_f = 0.32$ (*n*-Heptan/Aceton = 60:40). - Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = +27.2$ ($c = 0.25$ in CH₃OH). - C₂₃H₁₈NO₃ (391.86): ber. C 72.50 H 4.63 N 3.57, gef. C 70.15 H 4.98 N 3.37. - HRMS (FAB⁺): ber. (C₂₃H₁₈NO₃Cl, [M+H]⁺) 392.1065, gef. 392.1058.

44c ergab die gleichen spektroskopischen Daten (¹H und ¹³C NMR, IR, MS) wie **43c**.

(3*S*,4*aR*)-3-(4-Methylphenyl)-3,4,4*a*,9-tetrahydrotetrahydrooxazino[4,3-*a*]isoindol (45a)**45a**

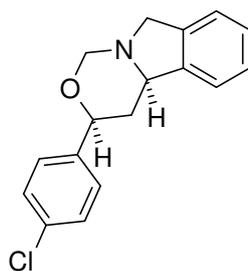
170 mg (0.64 mmol) **31a** wurden nach AAV 7 umgesetzt. SC (*n*-Heptan/Et₂O = 50:50) ergab 90 mg (53%) **45a** als weissen Feststoff.

45a: Smp.: 135 °C. - DC: R_f = 0.15 (*n*-Heptan/Et₂O = 50:50). - Drehwert: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -50.0$ (c = 0.21 in CH₃OH). - ¹H NMR (CDCl₃, RT): δ = 1.61 (dt, *J* = 13.5/9.5 Hz, 1 H, CH₂), 1.86 (ddd, *J* = 13.5/4/2 Hz, 1 H, CH₂), 2.32 (s, 3 H, CH₃), 4.17 (d, *J* = 12.5 Hz, 1 H, NCH₂), 4.49-4.55 (m, 1 H, NCH und 1 H, OCH), 4.58 (d, *J* = 12.5 Hz, 1 H, NCH₂), 4.86 (d, *J* = 12.5 Hz, 1 H, NCH₂O), 4.94 (d, *J* = 12.5 Hz, 1 H, NCH₂O), 7.13 (d, *J* = 8.5 Hz, 2 H, H_{arom.}), 7.18-7.25 (m, 5 H, H_{arom.}), 7.28-7.32 (m, 1 H, H_{arom.}). - IR: $\tilde{\nu} = 3451, 2925, 2854, 1461, 1369, 1145, 861, 773, 700 \text{ cm}^{-1}$. - MS (70 eV): 253 (1), 209 (10), 197 (4), 105 (18), 94 (100), - MS (CI): 266 [M+H]⁺ (13), 254 (3), 225 (50), 211 (11), 197 (17), 105 (100). - C₁₈H₁₉NO (265.36): ber. C 81.48 H 7.22 N 5.28, gef. C 81.20 H 7.35 N 5.13.

(3*S*,4*aR*)-3-(4-Nitrophenyl)-3,4,4*a*,9-tetrahydrotetrahydrooxazino[4,3-*a*]isoindol (45b)**45b**

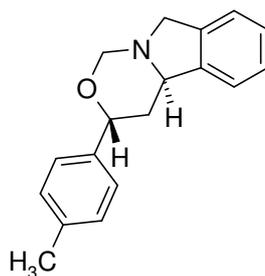
220 mg (0.74 mmol) **31b** wurden nach AAV 7 umgesetzt. SC (*n*-Heptan/Et₂O = 40:60) ergab 124 mg (57%) **45b** als gelblichen Feststoff.

45b: Smp.: 143-147 °C. - DC: R_f = 0.1 (*n*-Heptan/Et₂O = 40:60). - Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = -91.27$ (*c* = 0.355 in CH₃OH). - ¹H NMR (CDCl₃, RT): δ = 1.50 (dt, *J* = 13.5/11.5 Hz, 1 H, CH₂), 1.92 (ddd, *J* = 13.5/4/2 Hz, 1 H, CH₂), 4.20 (d, *J* = 12.5 Hz, 1 H, NCH₂), 4.52-4.58 (m, 1 H, NCH₂ und 1 H, NCH), 4.67 (dd, *J* = 11.5/2 Hz, 1 H, OCH), 4.87 (d, *J* = 11.5 Hz, 1 H, NCH₂O), 4.97 (d, *J* = 11.5 Hz, 1 H, NCH₂O), 7.19-7.26 (m, 3 H, H_{arom.}), 7.28-7.31 (m, 1 H, H_{arom.}), 7.49-7.52 (m, 2 H, C₆H₄NO₂), 8.16-8.20 (m, 2 H, C₆H₄NO₂). - ¹³C NMR (CDCl₃, RT): δ = 36.82 (CH₂), 52.66 (NCH₂), 61.24 (NCH), 76.34 (OCH), 80.99 (NCH₂O), 121.44 (C_{arom.}-Isoindol), 123.31 (C_{arom.}-Isoindol), 123.69 (2 C, C₆H₄NO₂), 126.33 (2 C, C₆H₄NO₂), 126.97 (C_{arom.}-Isoindol), 127.29 (C_{arom.}-Isoindol), 139.32 (C_q), 144.22 (C_q), 147.23 (C_q), 149.65 (C_q). - IR: $\tilde{\nu} = 3029, 2966, 2942, 2912, 2871, 2859, 2801, 1603, 1514, 1475, 1464, 1431, 1383, 1345, 1314, 1294, 1254, 1236, 1209, 1200, 1175, 1157, 1098, 1056, 1041, 1027, 1013, 985, 954, 876, 856, 842, 808, 771, 761, 754, 714, 726, 695, 670, 623, 594, 664, 514 \text{ cm}^{-1}$. - MS (70 eV): 296 M⁺ (10), 266 (1), 146 (100), 131 (28), 118 (32), 117 (36), 91 (12), 77 (11), - MS (CI): 297 [M+H]⁺ (100), 281 (3), 267 (2), 146 (10), 132 (4), 131 (4), 118 (4), 117 (3). - HRMS (EI⁺): ber. (C₁₇H₁₆N₂O₃) 296.1161, gef.: 296.1182.

(3*S*,4*aR*)-3-(4-Chlorphenyl)-3,4,4*a*,9-tetrahydrooxazino[4,3-*a*]isoindol (45c)**45c**

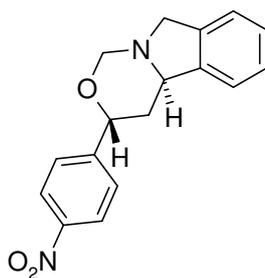
150 mg (0.52 mmol) **31c** wurden nach AAV 7 umgesetzt. SC (*n*-Heptan/Et₂O = 50:50) ergab 86 mg (58%) **45c** als weissen Feststoff.

45c: Smp.: 154 °C. - DC: R_f = 0.19 (*n*-Heptan/Et₂O = 50:50). - Drehwert: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -63.72$ (c = 0.215 in CH₃OH). - ¹H NMR (CDCl₃, RT): δ = 1.54 (dt, *J* = 13.5/11.5 Hz, 1 H, CH₂), 1.86 (ddd, *J* = 13.5/4/2 Hz, 1 H, CH₂), 4.18 (d, *J* = 12.5 Hz, 1 H, NCH₂), 4.50-4.58 (m, 1 H, NCH, 1 H, OCH und 1 H, NCH₂), 4.85 (d, *J* = 11.5 Hz, 1 H, NCH₂O), 4.94 (d, *J* = 11.5 Hz, 1 H, NCH₂O), 7.17-7.25 (m, 3 H, H_{arom.}), 7.27-7.32 (m, 5 H, H_{arom.}). - ¹³C NMR (CD₃CN, RT): δ = 37.29 (CH₂), 53.10 (NCH₂), 62.10 (OCH), 77.16 (NCH), 81.45 (NCH₂O), 122.39 (C_{arom.}-Isoindol), 124.05 (C_{arom.}-Isoindol), 127.65 (C_{arom.}-Isoindol), 127.85 (C_{arom.}-Isoindol), 128.39 (2 C, C₆H₄Cl), 129.19 (2 C, C₆H₄Cl), 133.33 (C_q), 140.84 (C_q), 142.86 (C_q), 146.04 (C_q). - IR: $\tilde{\nu} = 3028, 2936, 2872, 2820, 1654, 1597, 1491, 1476, 1461, 1427, 1410, 1382, 1352, 1296, 1252, 1208, 1190, 1149, 1088, 1038, 1014, 979, 954, 873, 847, 824, 754, 728, 677, 624, 565, 532, 517 \text{ cm}^{-1}$. - MS (70 eV): 285 M⁺ (12), 146 (100), 131 (36), 117 (31), 103 (12), 77 (8), - MS (CI): 286 [M+H]⁺ (100), 200 (15), 174 (18), 146 (19), 132 (33), 118 (10). - HRMS (EI⁺): ber. (C₁₇H₁₆NOCl) 285.0920, gef. 285.0913.

(3*R*,4*aR*)-3-(4-Methylphenyl)-3,4,4*a*,9-tetrahydrooxazino[4,3-*a*]isoindol (46a)**46a**

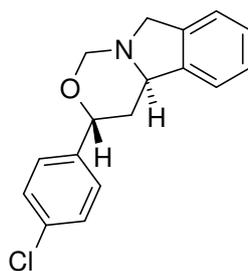
125 mg (0.47 mmol) **32a** wurden nach AAV 7 umgesetzt. SC (*n*-Heptan/EtOAc = 60:40) ergab 32 mg (25%) **46a** als gelbes Öl.

46a: DC: $R_f = 0.33$ (*n*-Heptan/EtOAc = 60:40). - Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = -66.6$ ($c = 0.135$ in CH_3OH). - $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 2.13$ (ddd, $J = 14/6/4.5$ Hz, 1 H, CH_2), 2.35 (s, 3 H, CH_3), 2.42 (ddd, $J = 14/7.5/5.5$ Hz, 1 H, CH_2), 4.24 (d, $J = 13$ Hz, 1 H, NCH_2), 4.39 (d, $J = 10.5$ Hz, 1 H, NCH_2O), 4.49 (dd, $J = 13/2$ Hz, 1 H, NCH_2), 4.70-4.75 (m, 2 H, OCH und NCH), 4.84 (d, $J = 10.5$ Hz, 1 H, NCH_2O), 7.18 (d, $J = 8$ Hz, 2 H, $\text{H}_{\text{arom.}}$), 7.22-7.37 (m, 6 H, $\text{H}_{\text{arom.}}$). - $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , RT): $\delta = 21.10$ (CH_3), 32.59 (CH_2), 54.49 (NCH_2), 59.60 (CH), 71.74 (CH), 76.30 (NCH_2O), 122.10 ($\text{C}_{\text{arom.}}\text{-Isoindol}$), 123.18 ($\text{C}_{\text{arom.}}\text{-Isoindol}$), 126.48 (2 C, $\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$), 127.15 ($\text{C}_{\text{arom.}}\text{-Isoindol}$), 127.33 ($\text{C}_{\text{arom.}}\text{-Isoindol}$), 129.20 (2 C, $\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$), 137.04 (C_q), 138.21 (C_q), 140.24 (C_q), 143.52 (C_q). - IR: $\tilde{\nu} = 3031, 2922, 2865, 1704, 1663, 1515, 1459, 1351, 1299, 1252, 1101, 1052, 1009, 976, 942, 817, 749$ cm^{-1} . - MS (70 eV): 265 M^+ (17), 209 (5), 146 (78), 131 (42), 118 (100), 117 (57), 94 (100), 91 (26), 77 (12). - MS (CI): 266 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100), 239 (2), 211 (5), 197 (7), 174 (13), 162 (7), 146 (31), 132 (70), 118 (31), 105 (21). - HRMS (EI^+): ber. ($\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{NO}$) 265.1467, gef. 265.1461.

(3*R*,4*aR*)-3-(4-Nitrophenyl)-3,4,4*a*,9-tetrahydrooxazino[4,3-*a*]isoindol (46b)**46b**

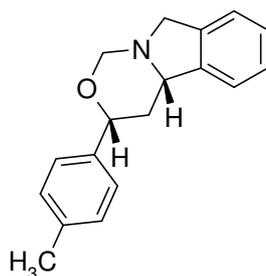
163 mg (0.55 mmol) **32b** wurden nach AAV 7 umgesetzt. SC (*n*-Heptan/EtOAc = 60:40) ergab 78 mg (48%) **46b** als weissen Feststoff.

46b: Smp.: 122 °C. - DC: $R_f = 0.11$ (*n*-Heptan/EtOAc = 60:40). - Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = -118.2$ ($c = 0.275$ in CH_3OH). - $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , RT): $\delta = 2.17$ (dt, $J = 14.5/4.5$ Hz, 1 H, CH_2), 2.41 (ddd, $J = 14.5/9/6$ Hz, 1 H, CH_2), 4.32 (d, $J = 13.5$ Hz, 1 H, NCH_2), 4.48 (d, $J = 10.5$ Hz, 1 H, NCH_2O), 4.51 (dd, $J = 13.5/2$ Hz, 1 H, NCH_2), 4.75-4.79 (m, 2 H, NCH und OCH), 4.89 (d, $J = 10.5$ Hz, 1 H, NCH_2O), 7.24-7.27 (m, 1 H, $\text{H}_{\text{arom.}}$), 7.28-7.32 (m, 3 H, $\text{H}_{\text{arom.}}$), 7.51-7.55 (m, 2 H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{NO}_2$), 8.20-8.24 (m, 2 H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{NO}_2$). - $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , RT): $\delta = 33.77$ (CH_2), 55.11 (NCH_2), 59.96 (CH), 71.06 (CH), 76.93 (NCH_2O), 122.27 ($\text{C}_{\text{arom.-Isoindol}}$), 123.21 ($\text{C}_{\text{arom.-Isoindol}}$), 123.78 (2 C, $\text{C}_6\text{H}_4\text{NO}_2$), 127.03 (2 C, $\text{C}_6\text{H}_4\text{NO}_2$), 127.44 ($\text{C}_{\text{arom.-Isoindol}}$), 127.73 ($\text{C}_{\text{arom.-Isoindol}}$), 140.10 (C_q), 142.61 (C_q), 147.22 (C_q), 149.51 (C_q). - IR: $\tilde{\nu} = 2924, 2859, 2788, 1605, 1519, 1462, 1346, 1159, 1107, 1054, 1013, 976, 940, 917, 903, 862, 849, 756, 724, 696 \text{ cm}^{-1}$. - MS (70 eV): 296 M^+ (8), 266 (1), 162 (10), 146 (100), 132 (20), 131 (27), 118 (37), 117 (40), 91 (14), 77 (11), - MS (CI): 297 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100), 281 (5), 267 (1), 146 (14), 132 (11), 131 (7), 118 (6), 117 (3). - HRMS (EI^+): ber. ($\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_3$) 296.1161, gef. 296.1163.

(3*R*,4*aR*)-3-(4-Chlorphenyl)-3,4,4*a*,9-tetrahydrooxazino[4,3-*a*]isoindol (46c)**46c**

149 mg (0.52 mmol) **32c** wurden nach AAV 7 umgesetzt. SC (*n*-Heptan/Et₂O = 50:50) und anschließende SC (CH₂Cl₂, getrocknetes Kieselgel) ergab 83 mg (56%) **46c** als gelblichen Feststoff.

46c: Smp.: 87 °C. - DC: R_f = 0.16 (*n*-Heptan/Et₂O = 50:50); R_f = 0.09 (CH₂Cl₂). - Drehwert: [α]_D²⁰ = -104.6 (c = 0.280 in CH₃OH). - ¹H NMR (CDCl₃, RT): δ = 2.13 (ddd, *J* = 14.5/5.5/4 Hz, 1 H, CH₂), 2.38 (ddd, *J* = 14.5/8/6 Hz, 1 H, CH₂), 4.27 (d, *J* = 13.5 Hz, 1 H, NCH₂), 4.42 (d, *J* = 10.5 Hz, 1 H, NCH₂O), 4.49 (dd, *J* = 13.5/2 Hz, 1 H, NCH₂), 4.71 (dd, *J* = 8/4 Hz, 1 H, CH), 4.73 (br dd, *J* = 5.5/2 Hz, 1 H, CH), 4.84 (d, *J* = 10.5 Hz, 1 H, NCH₂O), 7.22-7.37 (m, 8 H, H_{arom.}). - ¹³C NMR (CDCl₃, RT): δ = 33.08 (CH₂), 54.75 (NCH₂), 59.69 (CH), 71.19 (CH), 76.51 (NCH₂O), 122.13 (C_{arom.}-Isoindol), 123.16 (C_{arom.}-Isoindol), 127.22 (C_{arom.}-Isoindol), 127.46 (C_{arom.}-Isoindol), 127.82 (2 C, C₆H₄Cl), 128.64 (2 C, C₆H₄Cl), 133.10 (C_q), 140.08 (C_q), 140.17 (C_q), 143.15 (C_q). - IR: $\tilde{\nu}$ = 3053, 2926, 2892, 2797, 1654, 1491, 1478, 1458, 1399, 1345, 1334, 1304, 1246, 1229, 1211, 1188, 1150, 1090, 1063, 1050, 1012, 974, 943, 920, 899, 864, 851, 824, 787, 754, 742, 724, 610, 624, 570, 535, 489, 474 cm⁻¹. - MS (70 eV): 285 M⁺ (11), 250 (2), 146 (100), 131 (36), 118 (34), 91 (10), 77 (10), - MS (CI): 286 [M+H]⁺ (100), 268 (1), 250 (3), 174 (12), 155 (8), 146 (15), 132 (49), 118 (10). - HRMS (EI⁺): ber. (C₁₇H₁₆NOCl) 285.0920, gef. 285.0927.

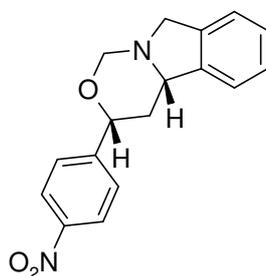
(3*R*,4*aS*)-3-(4-Methylphenyl)-3,4,4*a*,9-tetrahydrooxazino[4,3-*a*]isoindol (47a)**47a**

113 mg (0.42 mmol) **33a** wurden nach AAV 7 umgesetzt. SC (*n*-Pentan/EtOAc = 70:30) ergab 65 mg (58%) **47a** als weissen Feststoff.

47a: Smp.: 134 °C. - DC: $R_f = 0.34$ (*n*-Pentan/EtOAc = 70:30). - Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = +53.5$

($c = 0.155$ in CH₃OH). - C₁₈H₁₉NO (265.36): ber.: C 81.48 H 7.22 N 5.28 gef.: C 81.24 H 7.36 N 5.21.

47a ergab die gleichen spektroskopischen Daten (¹H NMR, IR, MS) wie **45a**.

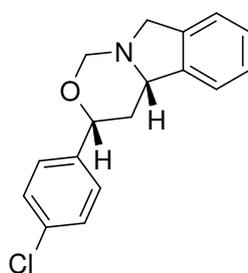
(3*R*,4*aS*)-3-(4-Nitrophenyl)-3,4,4*a*,9-tetrahydrooxazino[4,3-*a*]isoindol (47b)**47b**

213 mg (0.42 mmol) **33b** wurden nach AAV 7 umgesetzt. SC (*n*-Heptan/Et₂O = 50:50) ergab 65 mg (58%) **47b** als weissen Feststoff.

47b: Smp.: 148 °C. - DC: $R_f = 0.12$ (*n*-Heptan/Et₂O = 50:50). - Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = +85.6$ ($c = 0.160$ in CH₃OH). - C₁₇H₁₆N₂O₃ (296.33): ber. C 68.91 H 5.44 N 9.39, gef. C 69.05 H 5.39 N 9.39.

47b ergab die gleichen spektroskopischen Daten (¹H NMR, IR, MS) wie **45b**.

(3*R*,4*aS*)-3-(4-Chlorphenyl)-3,4,4*a*,9-tetrahydrooxazino[4,3-*a*]isoindol (47c)

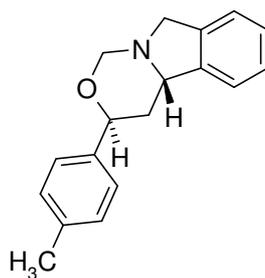


47c

200 mg (0.70 mmol) **33c** wurden nach AAV 7 umgesetzt. SC (*n*-Heptan/Et₂O = 50:50) ergab 105 mg (53%) **47c** als weissen Feststoff.

47c: Smp.: 154 °C. - DC: $R_f = 0.13$ (*n*-Heptan/Et₂O = 50:50) - Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = +61.3$ ($c = 0.315$ in CH₃OH). - C₁₇H₁₆ClNO (285.78): ber. C 71.45 H 5.64 N 4.90, gef. C 71.40 H 5.57 N 4.81.

47c ergab die gleichen spektroskopischen Daten (¹H NMR, IR, MS) wie **45c**.

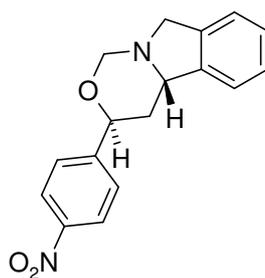
(3*S*,4*aS*)-3-(4-Methylphenyl)-3,4,4*a*,9-tetrahydrooxazino[4,3-*a*]isoindol (48a)**48a**

135 mg (0.51 mmol) **34a** wurden nach AAV 7 umgesetzt. SC (*n*-Heptan/Et₂O = 55/45) ergab 68 mg (50%) **48a** als gelbes Öl.

48a: DC: R_f = 0.15 (*n*-Heptan/Et₂O = 55/45). - Drehwert: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +61.5$ (c = 0.2 in CH₃OH).

HRMS (EI⁺): ber. (C₁₈H₁₉NO): 265.1467, gef.: 265.1461.

48a ergab die gleichen spektroskopischen Daten (¹H und ¹³C NMR, IR, MS) wie **46a**.

(3*S*,4*aS*)-3-(4-Nitrophenyl)-3,4,4*a*,9-tetrahydrooxazino[4,3-*a*]isoindol (48b)**48b**

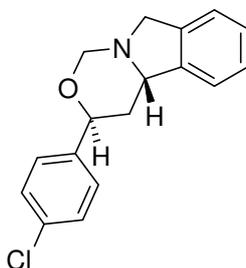
174 mg (0.58 mmol) **34b** wurden nach AAV 7 umgesetzt. SC (*n*-Heptan/EtOAc = 60:40) ergab 77 mg (45%) **48b** als gelblichen Feststoff.

48b: Smp.: 122 °C. - DC: $R_f = 0.12$ (*n*-Heptan/EtOAc = 60:40). - Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = +112.1$

($c = 0.290$ in CH₃OH). - HRMS (EI⁺): ber. (C₁₇H₁₆N₂O₃) 296.1161, gef. 296.1158.

48b ergab die gleichen spektroskopischen Daten (¹H und ¹³C NMR, IR, MS) wie **46b**.

(3*S*,4*aS*)-3-(4-Chlorphenyl)-3,4,4*a*,9-tetrahydrooxazino[4,3-*a*]isoindol (48c)



48c

155 mg (0.54 mmol) **34c** wurden nach AAV 7 umgesetzt. SC (*n*-Heptan/EtOAc = 60:40) ergab 76 mg (50%) **48c** als gelblichen Feststoff.

48c: Smp.: 87 °C. - DC: $R_f = 0.13$ (*n*-Heptan/EtOAc = 60:40). - Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = +106.9$

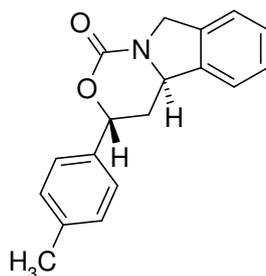
($c = 0.275$ in CH₃OH). - HRMS (EI⁺): ber. (C₁₇H₁₆NOCl) 285.0920, gef. 285.0914.

48c ergab die gleichen spektroskopischen Daten (¹H und ¹³C NMR, IR, MS) wie **46c**.

(3*S*,4*aR*)-3-(4-Methylphenyl)-3,4,4*a*,9-tetrahydrooxazino[4,3-*a*]isoindol-1-on (49)**49**

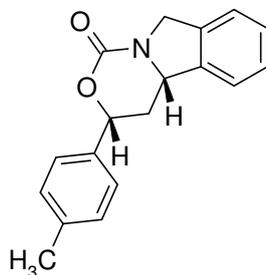
50 mg (0.19 mmol) **31a** wurden nach AAV 8 umgesetzt. SC (Et₂O) ergab 14 mg (26%) **49** als weissen Feststoff.

49: Smp.: 158-168 °C. - DC: R_f = 0.4 (Et₂O). - Drehwert: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -11.3$ (c = 0.115 in CH₃OH). - ¹H NMR (CDCl₃, RT): δ = 1.93 (dt, J = 13.5/11.5 Hz, 1 H, CH₂), 2.36 (s, 3 H, CH₃), 2.72 (ddd, J = 13.5/3.5/2.5 Hz, 1 H, CH₂), 4.70 (dd, J = 15/1.5 Hz, 1 H, NCH₂), 5.10 (br d, J = 11.5 Hz, 1 H, NCH), 5.16 (dd, J = 15/2 Hz, 1 H, NCH₂), 5.48 (dd, J = 11.5/2.5 Hz, 1 H, OCH), 7.17-7.22 (m, 3 H, H_{arom.}), 7.28-7.36 (m, 5 H, H_{arom.}). - ¹³C NMR (CDCl₃, RT): δ = 21.19 (CH₃), 35.60 (CH₂), 52.98 (NCH₂), 60.63 (CH), 79.15 (CH), 121.64 (C_{arom.}-Isoindol), 122.92 (C_{arom.}-Isoindol), 125.89 (2 C, C₆H₄CH₃), 127.79 (C_{arom.}-Isoindol), 128.44 (C_{arom.}-Isoindol), 129.31 (2 C, C₆H₄CH₃), 135.96 (C_q), 136.73 (C_q), 138.42 (C_q), 139.26 (C_q), 152.66 (C=O). - IR: $\tilde{\nu} = 2922, 1700, 1465, 1412, 1339, 1306, 1284, 1108, 1080, 1050, 818, 769, 746 \text{ cm}^{-1}$. - MS (70 eV): 234 (6), 161 (58), 118 (100), 91 (19), - MS (CI): 280 [M+H]⁺ (6), 162 (100), 118 (16). - HRMS (FAB⁺): ber. (C₁₈H₁₈NO₂, [M+H]⁺) 280.1338; gef. 280.1313. - C₁₈H₁₇NO₂ (279.34): ber. C 77.40 H 6.13 N 5.01, gef. C 77.40 H 6.80 N 4.32.

(3*R*,4*aR*)-3-(4-Methylphenyl)-3,4,4*a*,9-tetrahydrooxazino[4,3-*a*]isoindol-1-on (50)**50**

42 mg (0.16 mmol) **32a** wurden nach AAV 8 umgesetzt. SC (*n*-Heptan/Aceton = 75:25) ergab 6 mg ("15%") eines gelben Öls erhalten, das neben **50** auch das durch Epimerisierung an der NCH-Gruppe entstandene Diastereomer **51** enthielt. Theoretisch ist denkbar, dass durch Ringöffnung und erneutem Ringschluss auch an der OCH-Gruppe Epimerisierung erfolgte und dass somit auch das zu **50** enantiomere **52** sowie das zu **51** enantiomere **49** im Gemisch enthalten sind. Das Verhältnis der Diastereomere wurde im ¹H NMR-Spektrum bestimmt: **50(52) : 51(49) ≈ 6:4**.

DC: R_f = 0.22 (*n*-Heptan/Aceton = 75:25).

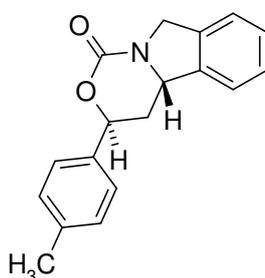
(3*R*,4*aS*)-3-(4-Methylphenyl)-3,4,4*a*,9-tetrahydrooxazino[4,3-*a*]isoindol-1-on (51)**51**

50 mg (0.19 mmol) **33a** wurden nach AAV 8 umgesetzt. SC (Et₂O) ergab 27 mg (51%) **51** als weissen Feststoff.

51: Smp.: 161-168 °C. - DC: $R_f = 0.4$ (Et₂O). - Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = +13.14$ (c = 0.175 in CH₃OH). - HRMS (FAB⁺): ber. (C₁₈H₁₈NO₂, [M+H]⁺) 280.1338, gef. 280.1329.

51 ergab die gleichen spektroskopischen Daten (¹H und ¹³C NMR, IR, MS) wie **49**.

(3*S*,4*aS*)-3-(4-Methylphenyl)-3,4,4*a*,9-tetrahydrooxazino[4,3-*a*]isoindol-1-on (52)



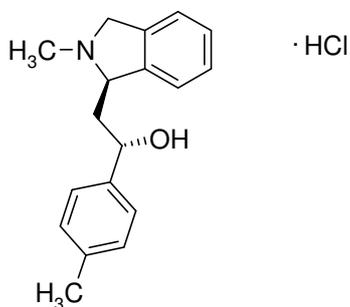
52

45 mg (0.17 mmol) **34a** wurden nach AAV 8 umgesetzt. SC (CH₂Cl₂/CH₃OH = 98:2) ergab 14 mg (30%) **52** als weissen Feststoff.

52: Smp.: 157 °C. - DC: $R_f = 0.39$ (CH₂Cl₂/CH₃OH = 98:2). - Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = +27.5$ (c = 0.08 in CH₃OH). - ¹H NMR (CDCl₃, RT): $\delta = 2.21$ (ddd, $J = 13/12/1.5$ Hz, 1 H, CH₂), 2.37 (s, 3 H, CH₃), 2.64 (ddd, $J = 13/3.5/1.5$ Hz, 1 H, CH₂), 4.61 (dd, $J = 12/1.5$ Hz, 1 H, NCH), 4.67 (d, $J = 15$ Hz, 1 H, NCH₂), 5.12 (dd, $J = 12/1.5$ Hz, 1 H, NCH₂), 5.76 (d, $J = 5$ Hz, 1 H, OCH), 7.10 (d, $J = 7$ Hz, 1 H, H_{arom.}), 7.18-7.35 (m, 7 H, H_{arom.}). - ¹³C NMR (CDCl₃, RT): $\delta = 21.08$ (CH₃), 33.61 (CH₂), 53.16 (NCH₂), 56.19 (NCH), 77.25 (OCH), 121.56 (C_{arom.}-Isoindol), 122.79 (C_{arom.}-Isoindol), 124.86 (2 C, C₆H₄CH₃), 127.70 (C_{arom.}-Isoindol), 128.26 (C_{arom.}-Isoindol), 129.44 (2 C, C₆H₄CH₃), 136.43 (C_q), 136.66 (C_q), 137.75 (C_q), 139.45 (C_q), 152.32 (C=O). - IR: $\tilde{\nu} = 3440, 3037, 2928, 2859, 1700, 1590, 1513, 1400, 1347, 1307, 1280, 1230, 1184, 1103, 1073, 1017, 931, 818, 769, 751, 717, 616, 569, 505$ cm⁻¹. - MS (70 eV): 235 (56), 234

(57), 187 (35), 161 (20), 144 (15), 131 (29), 118 (100), 117 (87), 94 (12), 91 (39), 77 (13), -
 MS (CI): 280 [M+H]⁺ (3), 235 (4), 190 (3), 176 (4), 162 (100), 118 (21), 105 (1). -
 HRMS (EI⁺): ber. (C₁₈H₁₇NO₂) 279.1259, gef. 279.1260.

**(1S)-2-[(1R)-2-Methyl-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl]-1-(4-methylphenyl)ethanol-
 hydrochlorid (53a)**



53a

53 mg (0.2 mmol) **45a** wurden nach AAV 9 umgesetzt. Es wurden 28 mg (46%) **53a** als weisser Feststoff erhalten.

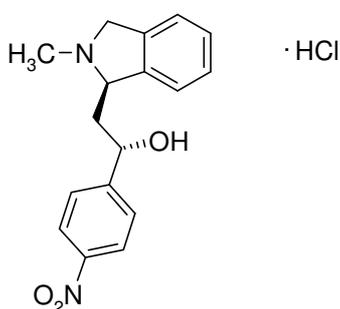
53a: Smp.: 188 °C (Zersetzung). - Drehwert: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -41.4$ (c = 0.145 in CH₃OH). -

¹H NMR (CD₃OD, RT): δ = 2.14-2.23 (m, 2 H, CH₂), 2.31 (s, 3 H, CH₃), 3.07 (s, 3 H, NCH₃), 4.47 (d, J = 15 Hz, 1 H, NCH₂), 4.97-5.08 (m, 1 H, OCH; 1 H, NCH und 1 H, NCH₂), 7.16 (d, J = 8 Hz, 2 H, C₆H₄CH₃), 7.31 (d, J = 8 Hz, 2 H, C₆H₄CH₃), 7.41-7.48 (m, 4 H, H_{arom.}). -

¹³C NMR (CDCl₃, RT): δ = 21.09 (CH₃), 42.03 (CH₂), 43.87 (NCH₃), 60.33 (NCH₂), 73.68 (CH), 75.56 (CH), 123.07 (C_{arom.}-Isoindol), 123.20 (C_{arom.}-Isoindol), 125.93 (2 C, C₆H₄CH₃), 129.32 (2 C, C₆H₄CH₃), 129.67 (2 C, C_{arom.}-Isoindol), 131.80 (C_q), 137.15 (C_q), 137.57 (C_q), 140.08 (C_q). - IR: $\tilde{\nu} = 3330, 2923, 2587, 2539, 1513, 1466, 1410, 1203, 1087, 1007, 943,$

814, 758, 588, - 552 cm^{-1} . - MS (70 eV): 132 (100), 117 (8), - MS (CI): 268 $[\text{M}-\text{Cl}]^+$ (60), 250 (1), 146 (3), 132 (100). - HRMS (FAB⁺): ber. ($\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{NO}$) 268.1701; gef. 268.1746

(1S)-2-[(1R)-2-Methyl-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl]-1-(4-nitrophenyl)ethanol-
hydrochlorid (53b)



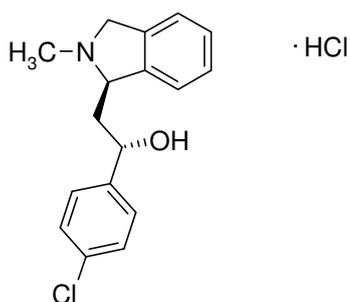
53b

37 mg (0.13 mmol) **45b** wurden nach AAV 9 umgesetzt. Es wurden 29 mg (70%) **53b** als schwach gelblicher Feststoff erhalten.

53b: Smp.: 95 °C (Zersetzung). - Drehwert: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -43.7$ ($c = 0.135$ in CH_3OH). - ^1H NMR (CD_3OD , RT): $\delta = 2.14\text{-}2.33$ (m, 2 H, CH_2), 3.11 (s, 3 H, NCH_3), 4.47 (d, $J = 15$ Hz, 1 H, NCH_2), 5.03-5.10 (m, 1 H, CH), 5.07 (d, $J = 15$ Hz, 1 H, NCH_2), 5.23 (br d, $J = 10$ Hz, 1 H, CH), 7.39-7.49 (m, 4 H, $\text{H}_{\text{arom.}}\text{-Isoindol}$), 7.67 (d, $J = 8.5$ Hz, 2 H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{NO}_2$), 8.21 (d, $J = 8.5$ Hz, 2 H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{NO}_2$). - ^1H NMR (freie Base, CDCl_3 , RT): $\delta = 1.79$ (dt, $J = 15/9$ Hz, 1 H, CH_2), 2.14 (ddd, $J = 15/3.5/3$ Hz, 1 H, CH_2), 2.60 (s, 3 H, NCH_3), 3.74 (d, $J = 15$ Hz, 1 H, NCH_2), 4.23 (dd, $J = 9/3.5$ Hz, 1 H, NCH), 4.45 (d, $J = 15$ Hz, 1 H, NCH_2), 5.18 (dd, $J = 9/3$ Hz, 1 H, OCH), 6.98 (d, $J = 8$ Hz, 1 H, $\text{H}_{\text{arom.}}\text{-Isoindol}$), 7.08 (t, $J = 7.5$ Hz, 1 H, $\text{H}_{\text{arom.}}\text{-Isoindol}$), 7.19 (t, $J = 7.5$ Hz, 1 H, $\text{H}_{\text{arom.}}\text{-Isoindol}$), 7.23 (d, $J = 7.5$ Hz, 1 H, $\text{H}_{\text{arom.}}\text{-Isoindol}$), 7.46 (dm, $J = 8.5$ Hz, 2 H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{NO}_2$), 8.08 (dm, $J = 8.5$ Hz, 2 H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{NO}_2$). - ^{13}C NMR (CDCl_3 , RT): $\delta = 41.55$ (CH_2),

44.18 (NCH₃), 60.40 (NCH₂), 72.93 (CH), 75.55 (CH), 123.07 (C_{arom.}-Isoindol), 123.38 (C_{arom.}-Isoindol), 123.85 (2 C, C₆H₄NO₂), 126.96 (2 C, C₆H₄NO₂), 129.82 (C_{arom.}-Isoindol), 130.00 (C_{arom.}-Isoindol), 131.65 (C_q), 136.52 (C_q), 147.47 (C_q), 150.43 (C_q). - ¹³C NMR (freie Base, CDCl₃, RT): δ = 40.65 (CH₂), 44.14 (NCH₃), 59.42 (NCH₂), 72.93 (CH), 73.52 (CH), 122.70 (C_{arom.}-Isoindol), 122.99 (C_{arom.}-Isoindol), 123.33 (2 C, C₆H₄NO₂), 126.27 (2 C, C₆H₄NO₂), 127.27 (C_{arom.}-Isoindol), 127.55 (C_{arom.}-Isoindol), 138.35 (C_q), 141.57 (C_q), 146.76 (C_q), 152.85 (C_q). - IR: $\tilde{\nu}$ = 3284, 2942, 2670, 2593, 2528, 1600, 1518, 1463, 1420, 1348, 1107, 1077, 1013, 856, 750, 701, 533 cm⁻¹. - MS (70 eV): 144 (5), 132 (100), 117 (8), 94 (7), 77 (4), - MS (CI): 299 [M-Cl]⁺ (41), 283 (3), 281 (1), 269 (1), 251 (8), 166 (4), 150 (13), 146 (9), 136 (7), 132 (100), 120 (38). - HRMS (EI⁺, freie Base): ber. (C₁₇H₁₈N₂O₃) 298.1318, gef. 298.1317.

**(1S)-2-[(1R)-2-Methyl-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl]-1-(4-chlorphenyl)ethanol-
hydrochlorid (53c)**



53c

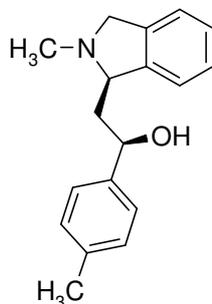
65 mg (0.23 mmol) **45c** wurden nach AAV 9 umgesetzt. Es wurden 40 mg (54%) **53c** als weisser Feststoff erhalten.

53c: Smp.: 164 °C (Zersetzung). - Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = -41.6$ (c = 0.185 in CH₃OH). -

¹H NMR (CD₃OD, RT): δ = 2.12-2.23 (m, 2 H, CH₂), 3.09 (s, 3 H, NCH₃), 4.46 (d, J = 15 Hz,

1 H, NCH₂), 5.00-5.13 (m, 1 H, OCH, 1 H, NCH und 1 H, NCH₂), 7.34 (d, $J = 8.5$ Hz, 2 H, H_{arom.}), 7.40-7.48 (m, 6 H, H_{arom.}). - ¹³C NMR (CDCl₃, RT): $\delta = 41.77$ (CH₂), 43.91 (NCH₃), 60.25 (NCH₂), 72.72 (CH), 75.28 (CH), 123.16 (C_{arom.-Isoindol}), 123.31 (C_{arom.-Isoindol}), 127.47 (2 C, C₆H₄Cl), 128.69 (2 C, C₆H₄Cl), 129.65 (C_{arom.-Isoindol}), 129.75 (C_{arom.-Isoindol}), 131.69 (C_q), 133.46 (C_q), 136.85 (C_q), 141.80 (C_q). - IR: $\tilde{\nu} = 3304, 2925, 2604, 2580, 2538, 1490, 1466, 1408, 1364, 1202, 1089, 1066, 1014, 942, 884, 826, 803, 773, 750, 722, 633, 572, 512, 457$ cm⁻¹. - MS (70 eV): 146 (3), 132 (100), 117 (7), 91 (3), 77 (5), - MS (CI): 288 [M+H]⁺ (40), 176 (2), 146 (3), 132 (100), 117 (2), 103 (1). - HRMS (freie Base, EI⁺): ber. (C₁₇H₁₈NOCl) 287.1077, gef. 287.1075.

(1R)-2-[(1R)-2-Methyl-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl]-1-(4-methylphenyl)ethanol (54a)



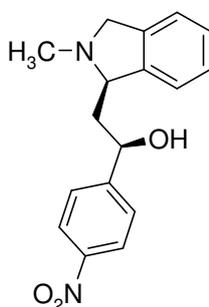
54a

32 mg (0.12 mmol) **46a** wurden nach AAV 9 umgesetzt. Es wurden 12 mg (37%) **54a** als weisser Feststoff erhalten.

54a: Smp.: 127-131 °C. - Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = -46.3$ (c = 0.095 in CH₃OH). - ¹H NMR (CDCl₃, RT): $\delta = 2.15$ (dt, $J = 15/2.5$ Hz, 1 H, CH₂), 2.24 (ddd, $J = 15/10.5/4$ Hz, 1 H, CH₂), 2.33 (s, 3 H, CH₃), 2.65 (s, 3 H, NCH₃), 3.69 (dd, $J = 13/3$ Hz, 1 H, NCH₂), 4.10 (br s, 1 H, NCH), 4.33 (dd, $J = 13/1.5$ Hz, 1 H, NCH₂), 4.70 (dd, $J = 10.5/1.5$ Hz, 1 H, OCH), 7.14 (d, J

= 7.5 Hz, 2 H, C₆H₄CH₃), 7.17 (d, *J* = 7.5 Hz, 2 H, C₆H₄CH₃), 7.23-7.34 (m, 4 H, H_{arom.}). - ¹³C NMR (CDCl₃, RT): δ = 21.38 (CH₃), 37.94 (CH₂), 40.74 (NCH₃), 60.49 (NCH₂), 70.54 (CH), 71.36 (CH), 122.35 (C_{arom.}-Isoindol), 122.83 (C_{arom.}-Isoindol), 125.85 (2 C, C₆H₄CH₃), 127.50 (C_{arom.}-Isoindol), 127.77 (C_{arom.}-Isoindol), 129.18 (2 C, C₆H₄CH₃), 136.74 (C_q), 139.97 (C_q), 141.11 (C_q), 142.40 (C_q). - IR: $\tilde{\nu}$ = 3108, 3021, 2971, 2941, 2911, 2852, 2796, 1657, 1513, 1477, 1464, 1354, 1301, 1354, 1285, 1256, 1201, 1176, 1141, 1103, 1075, 1046, 1018, 996, 974, 943, 902, 849, 816, 797, 769, 749, 653, 627, 583, 547, 520 cm⁻¹. - MS (70 eV): 146 (7), 132 (100), 117 (9), 91 (6), 77 (3), - MS (CI): 268 [M+H]⁺ (50), 250 (1), 176 (4), 146 (9), 132 (100), 121 (6), 105 (1), 103 (1). - HRMS (EI⁺): ber. (C₁₈H₂₁NO) 267.1623, gef. 267.1650.

(1*R*)-2-[(1*R*)-2-Methyl-2,3-dihydro-1*H*-isoindol-1-yl]-1-(4-nitrophenyl)ethanol (54b)



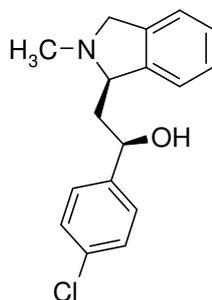
54b

21 mg (0.07 mmol) **46b** wurden nach AAV 9 umgesetzt. Es wurden 11 mg (53%) **54b** als weisser Feststoff erhalten.

54b: Smp.: 161-163 °C. - Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = -88.8$ (c = 0.08 in CH₃OH). - ¹H NMR (CDCl₃, RT): δ = 2.15-2.22 (m, 2 H, CH₂), 2.68 (s, 3 H, NCH₃), 3.74 (dd, *J* = 13.5/2.5 Hz, 1 H, NCH₂), 4.17 (br s, 1 H, OCH), 4.43 (d, *J* = 13.5 Hz, 1 H, NCH₂), 4.83 (t, *J* = 6.5 Hz, 1 H, NCH), 7.21 (d, *J* = 7 Hz, 1 H, H_{arom.}), 7.27-7.37 (m, 3 H, H_{arom.}), 7.54 (d, *J* = 8.5 Hz, 2 H,

$C_6H_4NO_2$), 8.19 (d, $J = 8.5$ Hz, 2 H, $C_6H_4NO_2$). - ^{13}C NMR ($CDCl_3$, RT): $\delta = 37.47$ (CH_2), 40.38 (NCH_3), 60.12 (NCH_2), 70.17 (CH), 70.68 (CH), 121.88 ($C_{arom.-Isoindol}$), 122.76 ($C_{arom.-Isoindol}$), 123.58 (2 C, $C_6H_4NO_2$), 126.32 (2 C, $C_6H_4NO_2$), 127.46 ($C_{arom.-Isoindol}$), 127.83 ($C_{arom.-Isoindol}$), 139.59 (C_q), 140.13 (C_q), 146.95 (C_q), 152.62 (C_q). - IR: $\tilde{\nu} = 3443, 2923, 2859, 2796, 1600, 1516, 1461, 1346, 1304, 1260, 1201, 1142, 1106, 1074, 1050, 1014, 976, 902, 851, 793, 751, 672, 529$ cm^{-1} . - MS (70 eV): 132 (100), 117 (12), 91 (12), 77 (6), - MS (CI): 299 $[M+H]^+$ (29), 288 (4), 280 (3), 268 (6), 251 (7), 166 (4), 150 (10), 146 (8), 132 (100), 122 (5), 120 (32). - HRMS (EI^+): ber. ($C_{17}H_{18}N_2O_3$) 298.1317, gef. 298.1318.

(1R)-2-[(1R)-2-Methyl-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl]-1-(4-chlorphenyl)ethanol (54c)



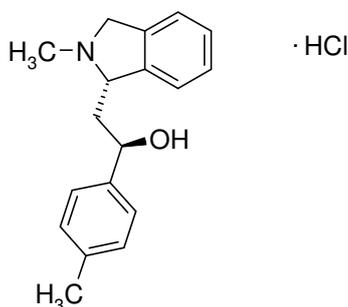
54c

58 mg (0.20 mmol) **46c** wurden nach AAV 9 umgesetzt. Es wurden 30 mg (50%) **54c** als weisser Feststoff erhalten.

54c: Smp.: 127 °C. - Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = -53.3$ ($c = 0.195$ in CH_3OH). - 1H NMR ($CDCl_3$, RT): $\delta = 2.13$ (dt, $J = 15/2.5$ Hz, 1 H, CH_2), 2.20 (ddd, $J = 15/10/3.5$ Hz, 1 H, CH_2), 2.66 (s, 3 H, NCH_3), 3.71 (dd, $J = 13/1.5$ Hz, 1 H, NCH_2), 4.13 (br s, 1 H, CH), 4.41 (d, $J = 13$ Hz, 1 H, NCH_2), 4.70 (dd, $J = 10/2.5$ Hz, 1 H, CH), 7.17 (d, $J = 7$ Hz, 1 H, $H_{arom.}$), 7.25-7.35 (m, 7 H, $H_{arom.}$). - ^{13}C NMR ($CDCl_3$, RT): $\delta = 37.62$ (CH_2), 40.43 (NCH_3), 60.14 (NCH_2), 70.17

(CH), 70.65 (CH), 121.97 (C_{arom.-Isoindol}), 122.63 (C_{arom.-Isoindol}), 127.00 (2 C, C₆H₄Cl), 127.32 (C_{arom.-Isoindol}), 127.63 (C_{arom.-Isoindol}), 128.33 (2 C, C₆H₄Cl), 132.46 (C_q), 139.56 (C_q), 140.47 (C_q), 143.56 (C_q). - IR: $\tilde{\nu}$ = 3108, 3026, 2924, 2944, 2912, 2848, 2819, 2778, 1487, 1462, 1402, 1351, 1294, 1261, 1200, 1171, 1144, 1120, 1106, 1079, 1048, 1014, 997, 978, 903, 839, 822, 794, 748, 731, 530 cm⁻¹. - MS (70 eV): 288 [M+H]⁺ (49), 270 (1), 176 (2), 160 (1), 146 (2), 132 (100), 117 (2), - MS (CI): 146 (2), 132 (100), 117 (7), 103 (2), 91 (3), 77 (6). - HRMS (EI⁺): ber. (C₁₇H₁₈NOCl) 287.1077, gef. 287.1086.

**(1R)-2-[(1S)-2-Methyl-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl]-1-(4-methylphenyl)ethanol-
hydrochlorid (55a)**

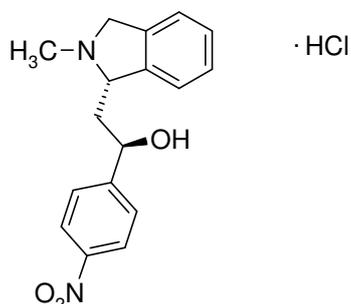


74 mg (0.28 mmol) **47a** wurden nach AAV 9 umgesetzt. Es wurden 60 mg (71%) **55a** als weisser Feststoff erhalten.

55a: Smp.: 187 °C (Zersetzung). - Drehwert: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +48.2$ (c = 0.110 in CH₃OH). - HRMS (FAB⁺): ber. (C₁₈H₂₂NO) 268.1701, gef. 268.1721. - C₁₈H₂₂ClNO (303.83): ber. C 71.16 H 7.30 N 4.61, gef. C 70.53 H 7.08 N 4.50.

55a ergab die gleichen spektroskopischen Daten (¹H und ¹³C NMR, IR, MS) wie **53a**.

**(1R)-2-[(1S)-2-Methyl-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl]-1-(4-nitrophenyl)ethanol-
hydrochlorid (55b)**



55b

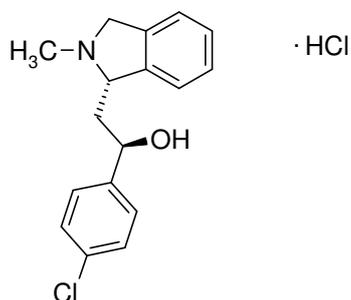
74 mg (0.25 mmol) **47b** wurden nach AAV 9 umgesetzt. Es wurden 60 mg (72%) **55b** als weisser Feststoff erhalten.

55b: Smp.: 95 °C (Zersetzung). - Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = +45.80$ (c = 0.120 in CH₃OH). -

¹H NMR (C₂D₆OS, 130°C): δ = 2.26-2.37 (m, 1 H, CH₂), 2.41-2.54 (m, 1 H, CH₂), 2.98 (s, 3 H, NCH₃), 4.45 (d, J = 14.5 Hz, 1 H, NCH₂), 4.77-4.89 (m, 1 H, NCH₂), 4.90-4.97 (m, 1 H, CH), 5.08-5.17 (m, 1 H, CH), 7.38-7.43 (m, 3 H, H_{arom.}), 7.50-7.56 (m, 1 H, H_{arom.}), 7.73 (d, J = 6.5 Hz, 2 H, C₆H₄NO₂), 8.19 (d, J = 7.5 Hz, 2 H, C₆H₄NO₂). - HRMS (FAB⁺): ber. (C₁₇H₁₉N₂O₃) 299.1396; gef. 299.1389

55b ergab die gleichen spektroskopischen Daten (¹³C NMR, IR, MS) wie **53b**.

**(1R)-2-[(1S)-2-Methyl-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl]-1-(4-chlorphenyl)ethanol-
hydrochlorid (55c)**



55c

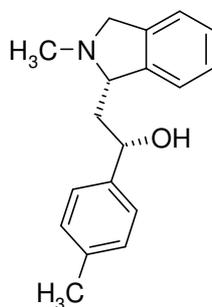
65 mg (0.23 mmol) **47c** wurden nach AAV 9 umgesetzt. Es wurden 50 mg (67%) **55c** als weisser Feststoff erhalten.

55c: Smp.: 162-167 °C (Zersetzung). - Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = +44.8$ (c = 0.145 in CH₃OH). -

HRMS (FAB⁺): ber. (C₁₇H₁₉NOCl) 288.1155, gef. 288.1115.

55c ergab die gleichen spektroskopischen Daten (¹H und ¹³C NMR, IR, MS) wie **53c**.

(1S)-2-[(1S)-2-Methyl-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl]-1-(4-methylphenyl)ethanol (56a)



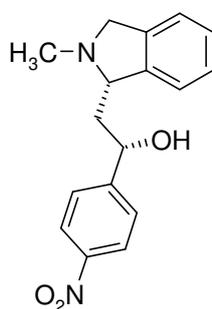
56a

60 mg (0.23 mmol) **48a** wurden nach AAV 9 umgesetzt. Es wurden 36 mg (52%) **56a** als weisser Feststoff erhalten.

56a: Smp.: 128-131 °C, Hydrochlorid: 77-80 °C (Zersetzung). - Drehwert: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +43.85$ (c = 0.135 in CH₃OH). - HRMS (EI⁺): ber. (C₁₈H₂₁NO) 267.1623, gef. 267.1624.

56a ergab die gleichen spektroskopischen Daten (¹H und ¹³C NMR, IR, MS) wie **54a**.

(1S)-2-[(1S)-2-Methyl-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl]-1-(4-nitrophenyl)ethanol (56b)

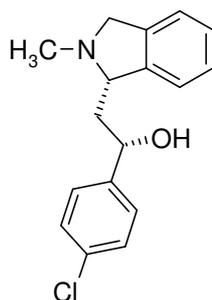


56b

55 mg (0.19 mmol) **48b** wurden nach AAV 9 umgesetzt. Es wurden 36 mg (63%) **56b** als weisser Feststoff erhalten.

56b: Smp.: 163 °C. - Drehwert: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +91.6$ (c = 0.215 in CH₃OH). - HRMS (EI⁺): ber. (C₁₇H₁₈N₂O₃) 298.1317, gef. 298.1317.

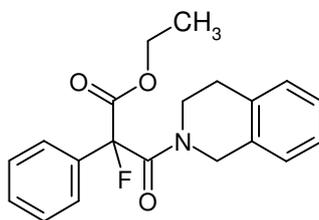
56b ergab die gleichen spektroskopischen Daten (¹H und ¹³C NMR, IR, MS) wie **54b**.

(1S)-2-[(1S)-2-Methyl-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl]-1-(4-chlorophenyl)ethanol (56c)**56c**

78 mg (0.27 mmol) **48c** wurden nach AAV 9 umgesetzt. Es wurden 45 mg (57%) **56c** als weisser Feststoff erhalten.

56c: Smp.: 123 °C. - Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = +55.3$ (c = 0.17 in CH₃OH). - HRMS (EI⁺): ber. (C₁₇H₁₈NOCl) 287.1077, gef. 287.1078.

56c ergab die gleichen spektroskopischen Daten (¹H und ¹³C NMR, IR, MS) wie **54c**.

(RS)-Ethyl[2-fluor-3-oxo-2-phenyl-3-(1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-2-yl)propionat]**(rac-61)****rac-61**

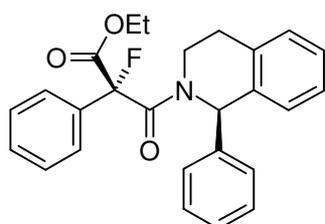
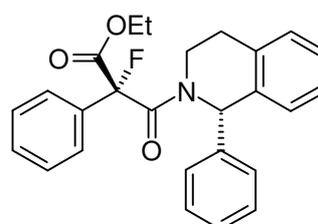
1.166 g (5.16 mmol) **57** wurden in 10 ml CH₂Cl₂ gelöst und mit 530 µl (6.18 mmol) Oxalylchlorid und 10 µl (2.5 mol%) DMF versetzt. Nach 3.25 h wurde das Lösungsmittel am Hochvakuum entfernt. Der Rückstand wurde in 10 ml CH₂Cl₂ gelöst und es wurden 720 µl

(5.67 mmol) 1,2,3,4-Tetrahydroisochinolin und 1080 μl (7.77 mmol) Triethylamin zugegeben, anschließend wurde noch 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Dann wurde mit 20 ml CH_2Cl_2 verdünnt und nacheinander mit 30 ml 2 N HCl (2x), 30 ml Wasser, 30 ml 2 N NaOH (2x) und 30 ml Wasser (2x) gewaschen. Anschließend wurde die organische Phase mit wasserfreiem MgSO_4 getrocknet, das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand am Hochvakuum von Lösungsmittelresten befreit. Es wurden 1.5782 g (90%) **57** als weisser Feststoff erhalten.

57: Smp.: 121 °C. - DC: $R_f = 0.23$ (*n*-Heptan/EtOAc = 80:20). - ^1H NMR ($\text{C}_6\text{D}_5\text{NO}_2$, 140°C): $\delta = 1.38$ (t, $J = 7$ Hz, 3 H, CH_3), 2.77-2.97 (m, 2 H, NCH_2CH_2), 3.79-3.98 (m, 2 H, NCH_2CH_2), 4.45 (q, $J = 7$ Hz, 2 H, OCH_2), 4.82 (d, $J = 17$ Hz, 1 H, NCH_2Ar), 4.86 (d, $J = 17$ Hz, 1 H, NCH_2Ar), 7.03-7.08 (m, 1 H, $\text{H}_{\text{arom.}}$), 7.11-7.16 (m, 1 H, $\text{H}_{\text{arom.}}$), 7.16-7.23 (m, 2 H, $\text{H}_{\text{arom.}}$), 7.45-7.54 (m, 3 H, $\text{H}_{\text{arom.}}$), 7.69-7.78 (m, 2 H, $\text{H}_{\text{arom.}}$). - IR: $\tilde{\nu} = 3071, 2985, 2905, 1755, 1637, 1476, 1441, 1278, 1257, 1226, 1036, 762, 698 \text{ cm}^{-1}$. - MS (70 eV): 341 (8) [M^+], 321 (14), 160 (100), 132 (80), - MS (CI): 342 (100) [$\text{M}+\text{H}^+$], 322 (8), 160 (15), 132 (27). - $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{NO}_3\text{F}$ (341.39): ber. C 70.37, H 5.91, N 4.10; gef. C 70.07, H 6.12, N 4.03.

Ethyl{(2*RS*)-2-Fluor-3-oxo-2-phenyl-3-[(1*RS*)-1-phenyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-2-yl]propionat} (*rac*-64) und

Ethyl{(2*RS*)-2-Fluor-3-oxo-2-phenyl-3-[(1*SR*)-1-phenyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-2-yl]propionat} (*rac*-65)

*rac*-64*rac*-65

A) 360 mg (1.59 mmol) 2-Fluor-2-phenylmalonsäuremonoethylester (*rac*-57) wurden in 3.2 ml CH₂Cl₂ gelöst. Unter Eiskühlung wurden 170 µl (1.98 mmol) Oxalylchlorid und 1 Tr. DMF zugesetzt. Dann wurde auf Raumtemperatur erwärmt und bis zum Ende der Gasentwicklung gerührt (3.5-4 h). Anschließend wurde das Lösungsmittel am Hochvakuum entfernt und der Rückstand in 0.6 ml CH₂Cl₂ aufgenommen.

Zu dieser Lösung wurde dann eine Lösung aus 398 mg (1.62 mmol) 1-Phenyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin^[18] (*rac*-68) in 2.6 ml CH₂Cl₂ und 340 µl (2.44 mmol) NEt₃ gegeben. Dann wurde 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschliessend wurde mit 15 ml CH₂Cl₂ verdünnt und nacheinander mit 15 ml 2 N HCl (2x), 15 ml Wasser, 15 ml 2 N NaOH (2x) und 20 ml Wasser (2x) gewaschen. Die organische Phase wurde über MgSO₄ getrocknet, das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand am Hochvakuum getrocknet. Es wurden 451 mg (67%) eines Diastereomeregemisches aus *rac*-64 und *rac*-65 als weisser Feststoff erhalten.

HPLC-Analytik (Säule 2, CH₃OH/H₂O = 60:40, 1.3 ml/min): vorlaufendes Diastereomer: $t_R = 34.92$ min, 62%; nachlaufendes Diastereomer: $t_R = 40.01$ min, 38%

rac-64/rac-65 (Diastereomeregemisch): Smp.: 142 °C. - DC: $R_f = 0.25$ (*n*-Heptan/Et₂O = 70:30). - ¹H NMR (C₆D₅NO₂, 140 °C): $\delta = 1.33$ (t, $J = 7$ Hz, 0.4 x 3H, CH₃), 1.39 (t, $J = 7$ Hz, 0.6 x 3H, CH₃), 2.73-2.93 (m, 0.6 x 2 H und 0.4 x 1 H, NCH₂CH₂), 3.11-3.21 (m, 0.4 x 1 H, NCH₂CH₂), 3.30-3.40 (m, 0.4 x 1 H, NCH₂), 3.58-3.63 (m, 0.6 x 1 H, NCH₂), 4.10-4.21 (m, 0.4 x 1 H, NCH₂), 4.24-4.33 (m, 0.6 x 1 H, NCH₂), 4.41 (q, $J = 7$ Hz, 0.6 x 2 H, OCH₂), 4.43 (q, $J = 7$ Hz, 0.4 x 2 H, OCH₂), 6.88 (br s, 0.4 x 1 H, NCH), 7.01 (br s, 0.6 x 1 H, NCH), 7.16-7.20 (m, 0.4 x 2 H, H_{arom.}), 7.20-7.26 (m, 0.6 x 2 H, H_{arom.}), 7.26-7.28 (m, 0.4 x 1 H, H_{arom.}), 7.28-7.31 (m, 0.6 x 1 H, H_{arom.}), 7.31-7.45 (m, 0.6 x 6 H und 0.4 x 9 H, H_{arom.}), 7.48-7.55 (m, 0.6 x 3 H, H_{arom.}), 7.64-7.68 (m, 0.4 x 2 H, H_{arom.}), 7.76-7.81 (m, 0.6 x 2 H, H_{arom.}), (Diastereomerenverhältnis: d.s. = 60:40) - IR: $\tilde{\nu} = 3061, 2981, 1757, 1647, 1449, 1256, 1224, 1069, 1031, 766, 699$ cm⁻¹. - MS (70 eV): 417 M⁺ (1), 397 (2), 344 (14), 324 (96), 236 (61), 235 (100), 209 (15), 208 (79), 193 (57), 178 (45), 165 (12), 130 (15), 115 (40), 105 (40), 91 (27), 77 (13), - MS (CI): 418 (100) [M+H]⁺, 398 (4), 344 (2), 324 (6), 236 (9), 208 (22), 193 (10), 178 (4), 121 (5), 105 (5). - C₂₆H₂₄FNO₃ (417.48): ber. C 74.80 H 5.79 N 3.36, gef. C 74.73 H 5.83 N 3.35.

B) Zu einer Lösung von 143 mg (0.42 mmol) **rac-61** in 0.5 ml CH₂Cl₂ wurde eine Lösung von 185 mg Trityliumtetrafluoroborat (0.56 mmol) in 1.5 ml CH₂Cl₂ gegeben. Nach 5 Tagen wurde der Ansatz auf -78 °C gekühlt und es wurden 1.4 mmol ZnPh₂ (hergestellt aus 1.4 ml 1 M ZnCl₂ in Et₂O und 2.8 ml 1 M PhMgBr in THF) dazu gegeben. Nach 6 h wurde die Reaktion durch Zugabe von 1 ml Phosphatpufferlösung (pH 7) abgebrochen. Nachdem sich der Ansatz auf Raumtemperatur erwärmt hatte wurde mit 10 ml CH₂Cl₂ und 10 ml Wasser verdünnt. Die organische Phase wurde abgetrennt. Die wässrige Phase wurde mit 10 ml CH₂Cl₂ (4x) extrahiert, die vereinigten Extrakte wurden über wasserfreiem MgSO₄

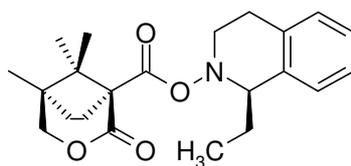
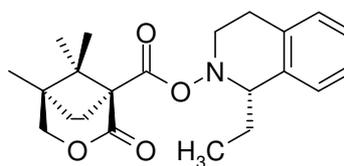
getrocknet. Im Anschluss daran wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand am Hochvakuum getrocknet. SC (*n*-Heptan/Et₂O = 70:30) ergab 13 mg (7.5%) eines Diastereomerenmischtes aus *rac*-**64** und *rac*-**65** als farbloses Öl.

HPLC-Analytik: (Säule 2, CH₃OH/H₂O = 60:40, 1.3 ml/min): vorlaufendes Diastereomer: t_R = 23.67 min, 56%, nachlaufendes Diastereomer: t_R = 27.91 min, 44%

Das Diastereomerenverhältnis wurde auch aus dem ¹H NMR-Spektrum (C₆D₅NO₂, 140 °C) des Diastereomerenmischtes bestimmt: d.s. = 65:35.

[(1*R*,5*R*)-5,8,8-Trimethyl-2-oxo-3-oxabicyclo[3.2.1]octan-1-carbonsäure]-[(1*R*)-1-ethyl-3,4-dihydro-1*H*-isochinolin-2-yl]ester (71a**) und**

[(1*R*,5*R*)-5,8,8-Trimethyl-2-oxo-3-oxabicyclo[3.2.1]octan-1-carbonsäure]-[(1*S*)-1-ethyl-3,4-dihydro-1*H*-isochinolin-2-yl]ester (72a**)**

**71a****72a**

A) 240 mg (1.13 mmol) **1** wurden mit 100 mg (0.56 mmol) *rac*-**74a** ^[76] nach AAV 10 umgesetzt. SC (*n*-Heptan/1,4-Dioxan = 80:20) ergab 59 mg (28%) eines Diastereomerenmischtes aus **71a** und **72a** als weissen Feststoff.

71a/72a (Diastereomerenmisch): Smp.: 93 °C. - DC: R_f = 0.21 (*n*-Heptan/Dioxan = 80:20). - ¹H NMR (CDCl₃, RT): δ = 0.81 (s, 0.5 x 3 H, CH₃), 0.83 (s, 0.5 x 3 H, CH₃), 0.86 (s, 0.5 x 3 H, CH₃), 0.88 (s, 0.5 x 3 H, CH₃), 0.89 (s, 0.5 x 3 H, CH₃), 1.00 (t, J = 7.5 Hz, 0.5 x

3 H, CH₂CH₃), 1.08 (t, $J = 7.5$ Hz, 0.5 x 3 H, CH₂CH₃), 1.08 (s, 0.5 x 3 H, CH₃), 1.72-1.89 (m, 2 H, CH₂CH₃ und 2 H, CH₂CH₂), 2.04-2.15 (m, 1 H, CH₂CH₂), 2.42-2.54 (m, 1 H, CH₂CH₂), 2.78-3.08 (m, 2 H, NCH₂CH₂), 3.34-3.41 (m, 0.5 x 1 H, NCH₂), 3.47-3.67 (m, 1 H und 0.5 x 1 H, NCH₂), 3.85 (d, $J = 8$ Hz, 0.5 x 1 H, OCH₂), 3.88 (d, $J = 8$ Hz, 0.5 x 1 H, OCH₂), 4.02 (dd, $J = 11/2$ Hz, 0.5 x 1 H, OCH₂), 4.06 (dd, $J = 11/2$ Hz, 0.5 x 1 H, OCH₂), 4.11 (t, $J = 6.5$ Hz, 0.5 x 1 H, NCH), 4.17 (t, $J = 6.5$ Hz, 0.5 x 1 H, NCH), 7.04-7.15 (m, 4 H, H_{arom.}), (Diastereomerenverhältnis: d.s. = 50:50). - IR: $\tilde{\nu} = 2969, 1757, 1734, 1455, 1228, 1125, 1063, 1023, 743$ cm⁻¹. - MS (70 eV): 342 (100), 195 (17), 167 (13), 139 (22), 132 (25), 131 (11), 130 (22). - MS (CI): 372 (16) [M+H]⁺, 342 (5), 195 (4), 160 (100). - C₂₂H₂₉NO₄ (371.48): ber. C 71.13 H 7.87 N 3.77, gef. C 71.00 H 7.95 N 3.78.

B) 178 mg (0.84 mmol) **1** wurden nach AAV 11 mit 2.3 ml EtMgBr (1 M in THF) umgesetzt. SC (*n*-Heptan/1,4-Dioxan = 80:20) ergab 43 mg (15%) eines Diastereomergemisches aus **71a** und **72a** als weissen Feststoff.

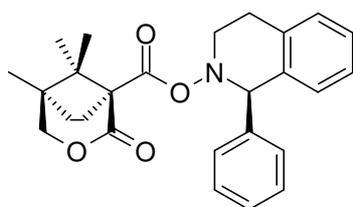
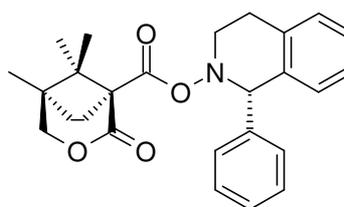
HPLC-Analytik (Säule 3, *n*-Heptan/Isopropanol = 97:3; 1.3 ml/min): vorlaufendes Diastereomer: $t_R = 13.82$ min, 47%, nachlaufendes Diastereomer: $t_R = 14.84$ min, 53%.

C) 213 mg (1.0 mmol) **1** wurden nach AAV 11 mit 1.1 ml ZnEt₂ (1 M in Hexan) umgesetzt. SC (*n*-Heptan/1,4-Dioxan = 80:20) ergab 131 mg (42%) eines Diastereomergemisches aus **71a** und **72a** als weissen Feststoff.

HPLC-Analytik (Säule 3, *n*-Heptan/Isopropanol = 97:3, 1.3 ml/min): vorlaufendes Diastereomer: $t_R = 13.63$ min, 44%; nachlaufendes Diastereomer: $t_R = 14.52$ min, 56%.

[(1*R*,5*R*)-5,8,8-Trimethyl-2-oxo-3-oxabicyclo[3.2.1]octan-1-carbonsäure]-[(1*R*)-1-phenyl-3,4-dihydro-1*H*-isochinolin-2-yl]ester (**71b**) und

[(1*R*,5*R*)-5,8,8-Trimethyl-2-oxo-3-oxabicyclo[3.2.1]octan-1-carbonsäure]-[(1*S*)-1-phenyl-3,4-dihydro-1*H*-isochinolin-2-yl]ester (**72b**)

**71b****72b**

A) 139 mg (0.65 mmol) **1** wurden mit 71 mg (0.32 mmol) *rac*-**74b**^[76] nach AAV 10 umgesetzt. SC (*n*-Heptan/Et₂O = 50:50) ergab 68 mg (50%) eines Diastereomergemisches aus **71b** und **72b** als weissen Feststoff.

HPLC-Analytik (Säule 1, *n*-Heptan/1,4-Dioxan = 90/10, 1 ml/min): vorlaufendes Diastereomer: $t_R = 31.70$ min, 48%; nachlaufendes Diastereomer: $t_R = 33.49$ min, 52%.

71b/72b (Diastereomergemisch): Smp.: 123 °C. - DC: $R_f = 0.21$ (*n*-Heptan/Et₂O = 50:50), $R_f = 0.16$ (*n*-Heptan/1,4-Dioxan = 80:20). - ¹H NMR (CDCl₃, RT): $\delta = 0.18$ (s, 0.5 x 3 H, CH₃), 0.36 (s, 0.5 x 3 H, CH₃), 0.77 (s, 0.5 x 3 H, CH₃), 0.79 (s, 0.5 x 3 H, CH₃), 0.86 (s, 0.5 x 3 H, CH₃), 1.11 (s, 0.5 x 3 H, CH₃), 1.61-1.76 (m, 2 H, CH₂CH₂), 1.91-2.07 (m, 1 H und 0.5 x 1 H, CH₂CH₂), 2.40-2.50 (m, 0.5 x 1 H, CH₂CH₂), 2.99 (t, $J = 4$ Hz, 0.5 x 1 H, NCH₂CH₂), 3.03 (t, $J = 4$ Hz, 0.5 x 1 H, NCH₂CH₂), 3.27-3.49 (m, 1 H, NCH₂CH₂ und 1H, NCH₂), 3.80-3.87 (m, 1 H, NCH₂ und 1 H, OCH₂), 4.04 (m, 1 H, OCH₂), 5.16 (s, 0.5 x 1 H, NCH), 5.18 (s, 0.5 x 1 H, NCH), 6.68 (dd, $J=7.5/5$ Hz, 1 H, H_{arom.}), 6.99-7.06 (m, 1 H, H_{arom.}), 7.12-7.16 (m, 2 H, H_{arom.}), 7.22-7.38 (m, 4 H, H_{arom.}), 7.41-7.45 (m, 1 H, H_{arom.}), (Diastereomerenverhältnis: d.s. = 50:50). - IR: $\tilde{\nu} = 2970, 1760, 1732, 1454, 1261, 1227, 1125, 1063, 1024, 947, 742, 700$ cm⁻¹. - MS (70 eV): 342 (4), 208 (61), 207 (49), 206 (89), 195 (30), 179 (39), 169 (21), 167

(22), 139 (53), 132 (100), 130 (26). - MS (CI): 420 (2) $[M+H]^+$, 210 (32), 209 (19), 208 (100), 195 (4), 91 (38). - $C_{26}H_{29}NO_4$ (419.53): ber. C 74.44 H 6.97 N 3.34, gef. C 74.00 H 6.97 N 3.21.

B) 168 mg (0.79 mmol) **1** wurden nach AAV 11 mit 0.95 ml PhMgBr (1 M in THF) umgesetzt. SC (*n*-Heptan/Et₂O = 50:50) ergab 56 mg (19%) eines Diastereomerenmischungs aus **71b** und **72b** als weisser Feststoff.

HPLC-Analytik: (Säule 1, *n*-Heptan/1,4-Dioxan = 90:10, 1.3 ml/min, 60 °C): vorlaufendes Diastereomer: $t_R = 23.92$ min, 54%; nachlaufendes Diastereomer: $t_R = 25.33$ min, 46%.

C) 213 mg (1.0 mmol) **1** wurden nach AAV 11 mit 2.8 mmol ZnPh₂ (hergestellt aus 2.8 ml ZnCl₂ (1 M in Et₂O) und 5.6 ml PhMgBr (1 M in THF)) umgesetzt. SC (*n*-Heptan/Dioxan = 80:20) ergab 94 mg (25%) eines Diastereomerenmischungs aus **71b** und **72b** als weissen Feststoff.

HPLC-Analytik (Säule 3, *n*-Heptan/Isopropanol = 97:3, 1.3 ml/min): vorlaufendes Diastereomer: $t_R = 13.84$ min, 69%; nachlaufendes Diastereomer $t_R = 15.15$ min, 31%.

7. Anhang

7.1 Röntgenstruktur von (3R)-3-(2-(4-Methylphenyl)-2-oxoethyl)-2-[(1S,5R)-5,8,8-trimethyl-2-oxo-3-oxabicyclo[3.2.1]octan-1-carbonyl]-2,3-dihydroisindol-1-on (22a)^[70]

Kristalldaten

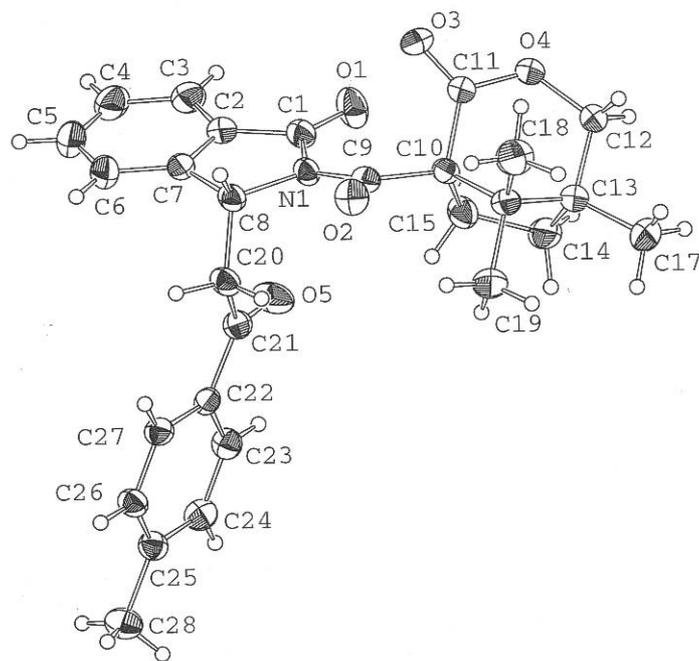
Summenformel:	C ₂₈ H ₂₉ NO ₅
Farbe und Form:	farblose Platte
Kristallgröße (mm):	0.53 x 0.50 x 0.07
Kristallsystem:	monoklin
Raumgruppe:	P2 ₁
Größe der Einheitszelle:	a=10.403(2) Å, b=11.6097(10) Å, c=10.825(2) Å
Volumen:	1181.7(3) Å ³
Z:	2
Molmasse:	459.52
Dichte (ber):	1.291 g/cm ³
Absorptionskoeffizient:	0.088 mm ⁻¹
F(000):	488

Messung

Diffraktometer:	Nonius CAD 4
Strahlung:	Mo-Kα (λ=0.71073 Å)
Temperatur:	293(2) K
Monochromator:	Graphit-Filter
2θ Bereich:	2.27 bis 23.97°
Scanbreite:	0.64° + 0.52 tanθ
Max. Messzeit:	75 s
Art der Messung:	top-peak
Messbereich:	(-11 ≤ h ≤ 11), (-13 ≤ k ≤ 13), (-12 ≤ l ≤ 12)
Gemessene Reflexe:	4122
Unabhängige Reflexe:	3697 (R(int)=0.0236)
Beobachtete Reflexe:	3066 (mit I > 2σ)
Absorptionskorrektur:	semiempirisch aus den psi-scans

Strukturauflösung und Berechnung

Lösungsmethode:	Direkte Methoden, SHELXS-86
Verfeinerung:	Vollmatrix, kleinste Quadrate, SHELXL-93
Absolute Struktur:	Ja, durch Einbau eines bekannten Substituenten
Absolutstrukturparameter:	0.6(12)
Wasserstoffatome:	riding model
Extinktionskorrektur:	gering (-3.2%)
Transmissionskoeffizienten:	0.9985 - 0.9399
Gewichtungsschema:	w = 1/[σ ² F ₀ ² + (0.0443P) ² + 0.1339P], P = (F ₀₂ +2F _{c2})/3
Güte des Fits:	1.089
Zahl der verfeinerten Parameter:	311
Endgültiger R-Wert (gef. Daten):	R1 = 0.0379, wR2 = 0.0843
R-Wert (alle Daten):	R1 = 0.0530, wR2 = 0.0939
Verhältnis Daten/Parameter:	3697/311
Größte Restelektronendichte:	0.126 eÅ ⁻³
Größte negative Restelektronendichte:	-0.151 eÅ ⁻³



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

	x	y	z	U(eq)
O(1)	6200(2)	3271(2)	2827(2)	77(1)
O(2)	3363(2)	530(2)	1100(2)	62(1)
O(3)	3199(2)	3415(2)	1758(2)	71(1)
O(4)	3221(2)	3436(2)	3786(2)	69(1)
O(5)	7935(2)	404(2)	3062(2)	75(1)
N(1)	5304(2)	1580(2)	1575(2)	45(1)
C(1)	6165(3)	2573(2)	1979(3)	53(1)
C(2)	6959(3)	2605(2)	1149(3)	53(1)
C(3)	7925(3)	3423(3)	1153(3)	67(1)
C(4)	8561(4)	3254(3)	286(4)	80(1)
C(5)	8238(4)	2308(3)	-549(3)	79(1)
C(6)	7274(3)	1489(3)	-555(3)	67(1)
C(7)	6629(3)	1656(2)	307(2)	50(1)
C(8)	5576(3)	911(2)	538(2)	48(1)
C(9)	4174(3)	1237(2)	1851(2)	45(1)
C(10)	4027(2)	1689(2)	3106(2)	43(1)
C(11)	3446(3)	2907(2)	2799(3)	51(1)
C(12)	2870(4)	2777(2)	4738(3)	73(1)
C(13)	3351(3)	1524(3)	4914(3)	62(1)
C(14)	4969(3)	1482(3)	5585(3)	70(1)
C(15)	5422(3)	1653(3)	4431(2)	59(1)
C(16)	2960(3)	980(2)	3492(3)	53(1)
C(17)	2691(5)	954(3)	5775(4)	96(1)
C(18)	1402(3)	1125(3)	2488(3)	78(1)
C(19)	3315(4)	-316(2)	3635(3)	70(1)
C(20)	6128(3)	-308(2)	985(3)	51(1)
C(21)	7527(3)	-382(2)	2238(2)	49(1)

C(22)	8404(3)	-1445(2)	2486(2)	43(1)
C(23)	9581(3)	-1578(2)	3715(2)	52(1)
C(24)	10413(3)	-2550(2)	3992(3)	56(1)
C(25)	10098(2)	-3423(2)	3035(2)	50(1)
C(26)	8934(3)	-3287(2)	1802(2)	51(1)
C(27)	8085(3)	-2316(2)	1516(2)	49(1)
C(28)	11010(3)	-4481(3)	3330(3)	68(1)

Der äquivalente isotrope Schwingungskoeffizient ist definiert als ein Drittel der Spur des orthogonalisierten U_{ij} Tensors

Bindungslängen (Å)

O(1)-C(1)	1.213(3)
O(2)-C(9)	1.208(3)
O(3)-C(11)	1.198(3)
O(4)-C(11)	1.337(3)
O(4)-C(12)	1.450(3)
O(5)-C(21)	1.218(3)
N(1)-C(9)	1.389(3)
N(1)-C(1)	1.410(3)
N(1)-C(8)	1.489(3)
C(1)-C(2)	1.458(4)
C(2)-C(7)	1.377(4)
C(2)-C(3)	1.382(4)
C(3)-C(4)	1.374(4)
C(4)-C(5)	1.369(5)
C(5)-C(6)	1.380(5)
C(6)-C(7)	1.377(3)
C(7)-C(8)	1.498(4)
C(8)-C(20)	1.526(4)
C(9)-C(10)	1.525(3)
C(10)-C(11)	1.517(4)
C(10)-C(15)	1.544(3)
C(10)-C(16)	1.576(3)
C(12)-C(13)	1.523(4)
C(13)-C(14)	1.522(4)
C(13)-C(17)	1.526(4)
C(13)-C(16)	1.548(4)
C(14)-C(15)	1.525(4)
C(16)-C(18)	1.526(4)
C(16)-C(19)	1.541(4)
C(20)-C(21)	1.508(4)
C(21)-C(22)	1.490(3)
C(22)-C(23)	1.378(3)
C(22)-C(27)	1.391(3)
C(23)-C(24)	1.375(4)
C(24)-C(25)	1.385(4)
C(25)-C(26)	1.374(3)
C(25)-C(28)	1.501(4)
C(26)-C(27)	1.384(3)

Bindungswinkel (°)

C(11)-O(4)-C(12)	120.6(2)
C(9)-N(1)-C(1)	130.7(2)
C(9)-N(1)-C(8)	117.6(2)
C(1)-N(1)-C(8)	111.1(2)
O(1)-C(1)-N(1)	126.2(2)
O(1)-C(1)-C(2)	127.5(3)
N(1)-C(1)-C(2)	106.4(2)
C(7)-C(2)-C(3)	121.8(2)
C(7)-C(2)-C(1)	110.0(2)
C(3)-C(2)-C(1)	128.2(3)
C(4)-C(3)-C(2)	117.5(3)
C(5)-C(4)-C(3)	120.8(3)
C(4)-C(5)-C(6)	121.9(3)
C(7)-C(6)-C(5)	117.6(3)
C(6)-C(7)-C(2)	120.4(3)
C(6)-C(7)-C(8)	129.4(3)
C(2)-C(7)-C(8)	110.1(2)
N(1)-C(8)-C(7)	102.3(2)
N(1)-C(8)-C(20)	114.3(2)
C(7)-C(8)-C(20)	112.7(2)
O(2)-C(9)-N(1)	117.6(2)
O(2)-C(9)-C(10)	121.7(2)
N(1)-C(9)-C(10)	120.6(2)
C(11)-C(10)-C(9)	107.9(2)
C(11)-C(10)-C(15)	110.9(2)
C(9)-C(10)-C(15)	113.9(2)
C(11)-C(10)-C(16)	106.6(2)
C(9)-C(10)-C(16)	114.0(2)
C(15)-C(10)-C(16)	103.2(2)
O(3)-C(11)-O(4)	119.0(2)
O(3)-C(11)-C(10)	124.8(2)
O(4)-C(11)-C(10)	116.2(2)
O(4)-C(12)-C(13)	115.1(2)
C(14)-C(13)-C(12)	109.1(3)
C(14)-C(13)-C(17)	112.9(3)
C(12)-C(13)-C(17)	106.3(2)
C(14)-C(13)-C(16)	103.2(2)
C(12)-C(13)-C(16)	109.4(2)
C(17)-C(13)-C(16)	115.8(3)
C(13)-C(14)-C(15)	105.7(2)
C(14)-C(15)-C(10)	105.5(2)
C(18)-C(16)-C(19)	108.4(3)
C(18)-C(16)-C(13)	114.2(2)
C(19)-C(16)-C(13)	110.4(2)
C(18)-C(16)-C(10)	114.0(2)
C(19)-C(16)-C(10)	111.8(2)
C(13)-C(16)-C(10)	97.7(2)
C(21)-C(20)-C(8)	115.1(2)
O(5)-C(21)-C(22)	119.6(2)
O(5)-C(21)-C(20)	121.1(2)

C(22)-C(21)-C(20)	119.3(2)
C(23)-C(22)-C(27)	118.3(2)
C(23)-C(22)-C(21)	119.3(2)
C(27)-C(22)-C(21)	122.4(2)
C(24)-C(23)-C(22)	121.3(3)
C(23)-C(24)-C(25)	120.8(2)
C(26)-C(25)-C(24)	118.1(2)
C(26)-C(25)-C(28)	121.0(2)
C(24)-C(25)-C(28)	121.0(2)
C(25)-C(26)-C(27)	121.6(2)
C(26)-C(27)-C(22)	120.0(2)

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

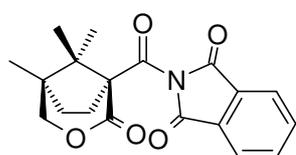
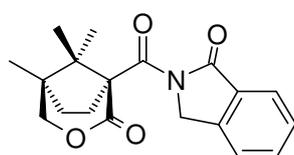
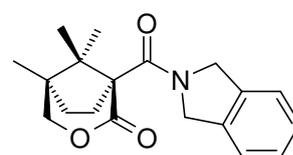
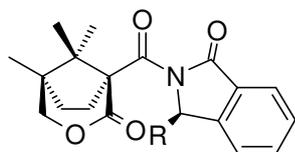
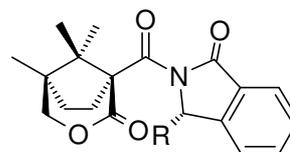
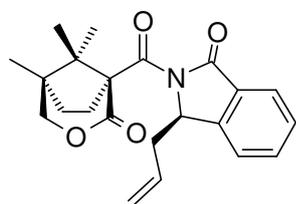
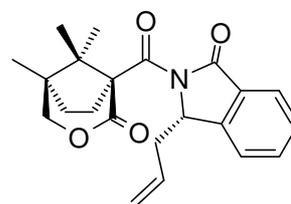
	U11	U22	U33	U23	U13	U12
O(1)	97(2)	60(1)	95(2)	-35(1)	62(1)	-24(1)
O(2)	58(1)	64(1)	57(1)	-15(1)	19(1)	-15(1)
O(3)	104(2)	54(1)	63(1)	21(1)	44(1)	21(1)
O(4)	108(2)	42(1)	80(1)	14(1)	64(1)	22(1)
O(5)	90(2)	54(1)	55(1)	-15(1)	6(1)	14(1)
N(1)	52(1)	39(1)	49(1)	-8(1)	26(1)	-1(1)
C(1)	60(2)	43(2)	60(2)	-4(1)	31(1)	0(1)
C(2)	60(2)	45(2)	57(2)	8(1)	29(1)	7(1)
C(3)	73(2)	55(2)	80(2)	11(2)	41(2)	1(2)
C(4)	79(2)	80(2)	97(2)	26(2)	55(2)	4(2)
C(5)	87(2)	96(3)	72(2)	15(2)	52(2)	15(2)
C(6)	78(2)	79(2)	52(2)	4(2)	35(2)	15(2)
C(7)	57(2)	53(2)	40(1)	7(1)	21(1)	14(1)
C(8)	54(1)	47(2)	40(1)	-5(1)	18(1)	8(1)
C(9)	43(1)	42(2)	45(1)	-1(1)	15(1)	2(1)
C(10)	43(1)	39(1)	45(1)	0(1)	19(1)	5(1)
C(11)	59(2)	44(2)	55(2)	6(1)	31(1)	9(1)
C(12)	114(3)	53(2)	85(2)	18(2)	73(2)	27(2)
C(13)	87(2)	48(2)	67(2)	13(1)	49(2)	18(2)
C(14)	98(2)	61(2)	47(1)	2(2)	29(2)	15(2)
C(15)	58(2)	68(2)	47(1)	-4(1)	19(1)	12(2)
C(16)	59(2)	45(2)	62(2)	12(1)	33(1)	8(1)
C(17)	157(4)	66(2)	110(3)	26(2)	100(3)	23(2)
C(18)	56(2)	86(2)	98(2)	17(2)	38(2)	3(2)
C(19)	95(2)	44(2)	82(2)	7(2)	47(2)	4(2)
C(20)	60(2)	43(2)	47(1)	-9(1)	19(1)	6(1)
C(21)	62(2)	43(1)	40(1)	-5(1)	20(1)	-1(1)
C(22)	51(1)	42(1)	39(1)	1(1)	21(1)	-4(1)
C(23)	54(2)	53(2)	47(2)	-6(1)	19(1)	-4(1)
C(24)	46(2)	63(2)	49(1)	3(1)	11(1)	-1(1)
C(25)	46(1)	48(2)	57(2)	1(1)	24(1)	1(1)
C(26)	57(2)	45(2)	47(1)	-5(1)	19(1)	6(1)
C(27)	56(2)	47(2)	39(1)	0(1)	16(1)	3(1)
C(28)	57(2)	64(2)	72(2)	3(2)	18(2)	9(2)

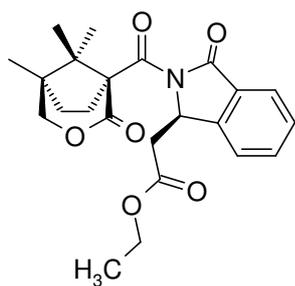
H-Atomkoordinaten ($\times 10^4$) und isotrope Verschiebungskoordinaten ($\text{\AA} \times 10^3$)

	x	y	z	U(eq)
H(3)	8136(3)	4065(3)	1720(3)	80
H(4)	9219(4)	3787(3)	267(4)	96
H(5)	8681(4)	2216(3)	-1129(3)	95
H(6)	7068(3)	847(3)	-1122(3)	81
H(8)	4698(3)	872(2)	-309(2)	57
H(12A)	1847(4)	2795(2)	4430(3)	88
H(12B)	3297(4)	3151(2)	5623(3)	88
H(14A)	5301(3)	746(3)	6030(3)	83
H(14B)	5353(3)	2089(3)	6261(3)	83
H(15A)	6019(3)	1021(3)	4405(2)	70
H(15B)	5946(3)	2367(3)	4553(2)	70
H(17A)	1673(5)	978(18)	5291(11)	115
H(17B)	2984(20)	1358(13)	6627(11)	115
H(17C)	2999(21)	167(7)	5951(21)	115
H(18A)	1184(6)	1931(3)	2330(15)	94
H(18B)	807(3)	782(15)	2862(9)	94
H(18C)	1237(5)	755(14)	1640(8)	94
H(19A)	4306(5)	-421(2)	4223(15)	84
H(19B)	3105(18)	-635(4)	2751(4)	84
H(19C)	2754(14)	-701(3)	4020(17)	84
H(20A)	5419(3)	-730(2)	1161(3)	62
H(20B)	6231(3)	-688(2)	235(3)	62
H(23)	9817(3)	-999(2)	4370(2)	63
H(24)	11196(3)	-2622(2)	4833(3)	67
H(26)	8712(3)	-3862(2)	1144(2)	61
H(27)	7300(3)	-2245(2)	676(2)	58
H(28A)	11837(10)	-4319(5)	3179(17)	81
H(28B)	10479(7)	-5094(5)	2736(13)	81
H(28C)	11300(16)	-4708(9)	4264(6)	81

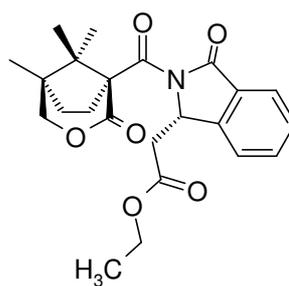
8. Formelverzeichnis

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

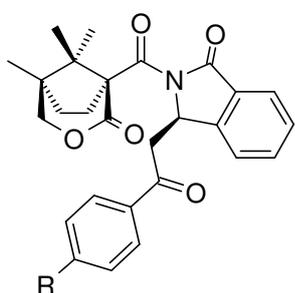
**2:** 17, 136**3:** 17, 138**5:** 18, 139**9a:** R = OH 21, 140
b: R = Cl 25, 142
c: R = Br 27, 143**10a:** R = OH 21, 140
b: R = Cl 25, 142
c: R = Br 27, 143**14:** 35, 145**15:** 35, 145



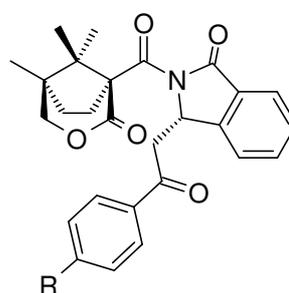
16: 32, 147



17: 32, 147

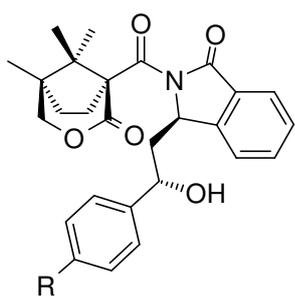


22a: 38, 149, 218
 b: 38, 153
 c: 38, 156
 d: 38, 160

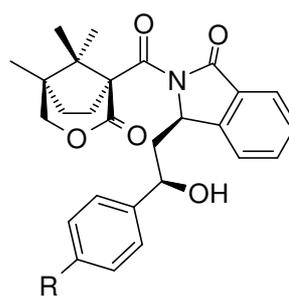


23a: 38, 149
 b: 38, 153
 c: 38, 156
 d: 38, 160

a: R = CH₃, b: R = NO₂, c: R = Cl, d: R = H

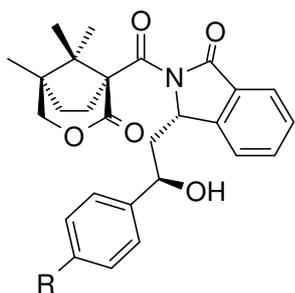


25a: 53, 161
 b: 53, 163
 c: 53, 165



26a: 53, 161
 b: 53, 163
 c: 53, 165

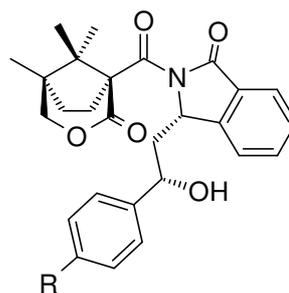
a: R = CH₃, b: R = NO₂, c: R = Cl



27a: 53, 166

b: 53, 168

c: 53, 170

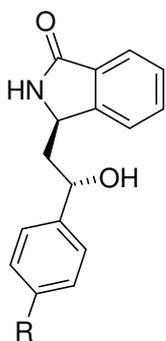


28a: 53, 166

b: 53, 168

c: 53, 170

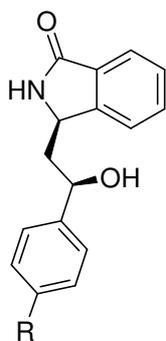
a: R = CH₃, b: R = NO₂, c: R = Cl



31a: 61, 172

b: 61, 173

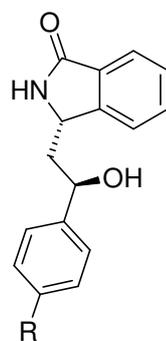
c: 61, 174



32a: 75, 175

b: 75, 176

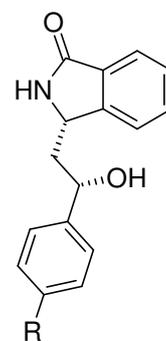
c: 75, 177



33a: 61, 178

b: 61, 178

c: 61, 179

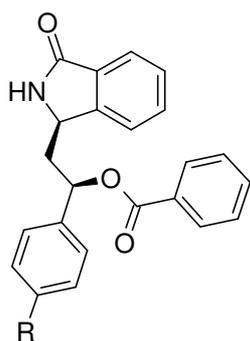


34a: 75, 179

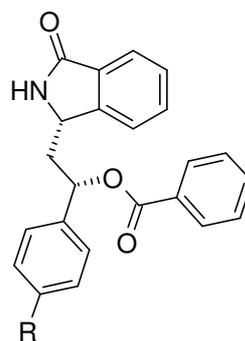
b: 75, 180

c: 75, 181

a: R = CH₃, b: R = NO₂, c: R = Cl

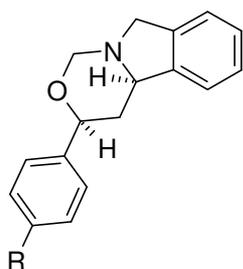


43a: 73, 181
b: 73, 182
c: 73, 184

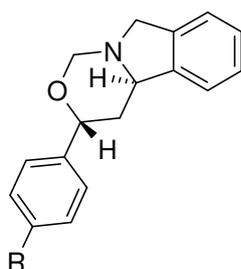


44a: 73, 185
b: 73, 185
c: 73, 186

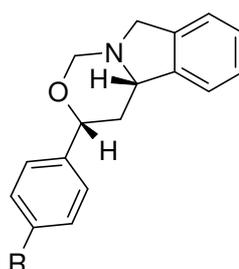
a: R = CH₃, b: R = NO₂, c: R = Cl



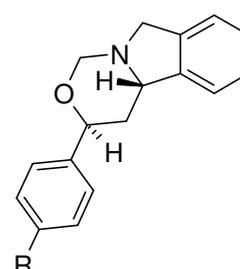
45a: 78, 187
b: 78, 188
c: 78, 189



46a: 78, 190
b: 78, 191
c: 78, 192

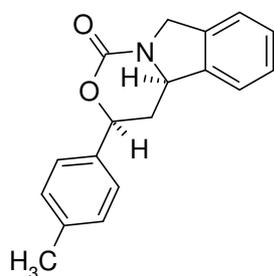


47a: 78, 193
b: 78, 193
c: 78, 194

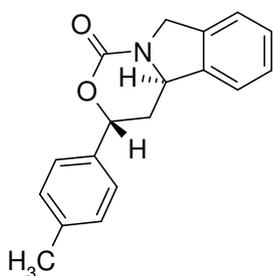


48a: 78, 195
b: 78, 195
c: 78, 196

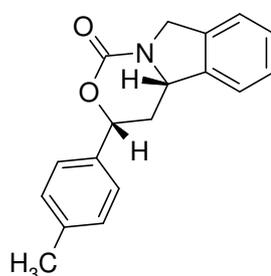
a: R = CH₃, b: R = NO₂, c: R = Cl



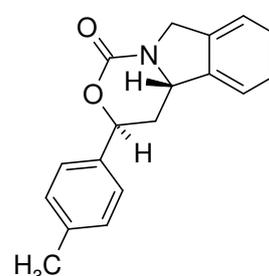
49: 80, 197



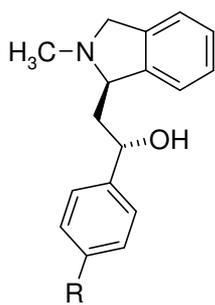
50: 80, 198



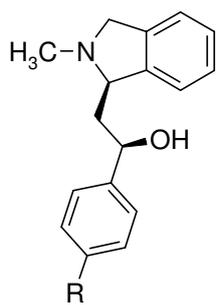
51: 80, 198



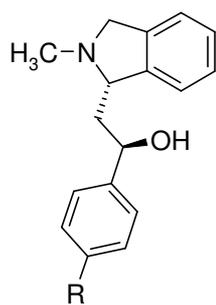
52: 80, 199



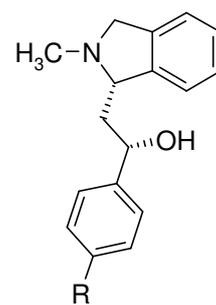
53a: 82, 200
b: 82, 201
c: 82, 202



54a: 82, 203
b: 82, 204
c: 82, 205

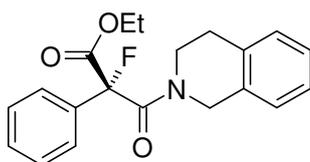


55a: 82, 206
b: 82, 207
c: 82, 208

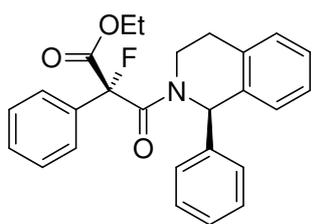


56a: 82, 208
b: 82, 209
c: 82, 210

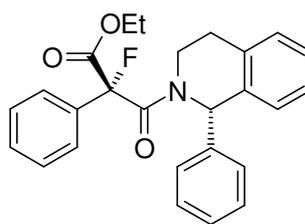
a: R = CH₃, b: R = NO₂, c: R = Cl



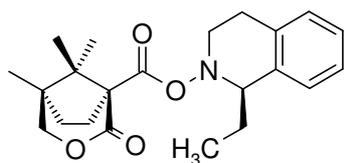
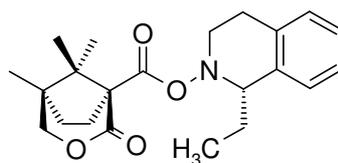
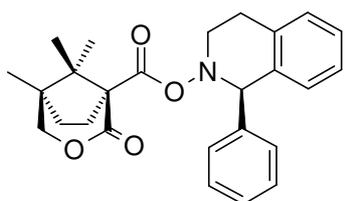
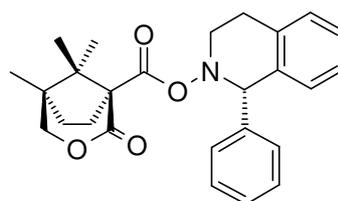
rac-61: 102, 210



rac-64: 103, 106, 212



rac-65: 103, 106, 212

**71a:** 110, 112, 214**72a:** 110, 112, 214**71b:** 110, 112, 216**72b:** 110, 112, 216

9. Literaturverzeichnis

- [1] T.C. Boyle, *Der Samurai von Savannah*, dtv, München, **1995**, S. 5
- [2] J. Pabel, *Dissertation*, LMU München, **2001**.
- [3] W. Danysz, C. G. Parsons, *Pharmacol. Rev.* **1998**, *50*, 597-664.
- [4] A. P. Guzikowski, A. P. Tamiz, M. Acosta-Burrueal, S. Hong-Bae, S. X. Cai, J. E. Hawkinson, J. F. W. Keana, S. R. Kesten, Ch. T. Shipp, M. Tran, E. R. Whittemore, R. M. Woodward, J. L. Wright, Z.-L. Zhou, *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 984-994.
- [5] B. L. Chenard, J. Bordner, T. W. Butler, L. K. Chambers, M. A. Collins, D. L. De Costa, M. F. Ducat, M. L. Dumont, C. B. Fox, E. E. Mena, F. S. Menniti, J. Nielsen, M. J. Pagnozzi, K. E. G. Richter, R. T. Ronau, I. A. Shalaby, J. Z. Stemple, *J. Med. Chem.* **1995**, *38*, 3138-3145.
- [6] I. Praschak, *Dissertation*, LMU München, **1991**.
- [7] K. Th. Wanner, I. Praschak, G. Höfner, H. Beer, *Arch. Pharm. (Weinheim)* **1996**, *329*, 11-22.
- [8] a) E. Wadenstorfer, *Dissertation*, LMU München, **1992**. b) K. Th. Wanner, A. Kärtner, E. Wadenstorfer, *Heterocycles* **1988**, *27*, 2549-2556. c) K. Th. Wanner, E. Wadenstorfer, A. Kärtner, *Synlett* **1988**, 797-799.
- [9] a) K. Th. Wanner, A. Kärtner, *Heterocycles* **1987**, *26*, 921-924. b) K. Th. Wanner, A. Kärtner, *Arch. Pharm. (Weinheim)* **1987**, *320*, 1253-1267. K. Th. Wanner, C. Wolf, *Arch. Pharm. (Weinheim)* **1993**, *326*, 799-802.
- [10] a) K. Th. Wanner, F. Paintner, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 3113-3122. b) K. Th. Wanner, F. Paintner, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1996**, 1941-1948.
- [11] F. Paintner, *Dissertation*, LMU München, **1995**.
- [12] C. Hösl, *Dissertation*, LMU München, **2000**.

- [13] a) G. Höfner, *Dissertation*, LMU München, **1989**. b) K. Th. Wanner, G. Höfner, *Arch. Pharm. (Weinheim)* **1989**, 322, 93-97. c) K. Th. Wanner, G. Höfner, *Arch. Pharm. (Weinheim)* **1989**, 322, 99-103. d) K. Th. Wanner, G. Höfner, *Arch. Pharm. (Weinheim)* **1990**, 323, 977-986. e) K. Th. Wanner, G. Höfner, *Arch. Pharm. (Weinheim)* **1991**, 324, 191-193.
- [14] G. Fülep, *Dissertation*, LMU München, **1998**.
- [15] U. Weber, *Dissertation*, LMU München, **1995**.
- [16] H. Beer, *Dissertation*, FU Berlin, **1995**.
- [17] a) M. Ludwig, H. Beer, H. Lotter, K. Th. Wanner, *Tetrahedron Asymm.* **1997**, 8, 2693-2695. b) K. Th. Wanner, H. Beer, G. Höfner, M. Ludwig, *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, 2019-2029.
- [18] M. Ludwig, *Dissertation*, LMU München, **1998**.
- [19] M. Maurus, *Dissertation*, LMU München, **2000**.
- [20] A. J. McAlees, R. McCrindle, D. W. Sneddon, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1977**, 2038-2040.
- [21] A. I. Meyers, B. Santiago, *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 5877-5880.
- [22] W. N. Speckamp, M. J. Moolenaar, *Tetrahedron* **2000**, 56, 3817-3856.
- [23] W. N. Speckamp, H. Hiemstra, *Tetrahedron* **1985**, 20, 4367-4416.
- [24] R. Kammler, *Dissertation*, LMU München, **2000**.
- [25] P. Gebauer, *Dissertation in Vorbereitung*, LMU München.
- [26] A. J. McAlees, R. McCrindle, *J. Chem. Soc. (C)* **1969**, 2425-2435.
- [27] J. C. Hubert, J. B. P. A. Wijnberg, W. N. Speckamp, *Tetrahedron* **1975**, 31, 1437-1441.
- [28] W. N. Speckamp, J. Dijkink, P. Pasman, J. C. Hubert, *Z. Naturforsch.* **1978**, 33B, 127-128.
- [29] D. Seebach, Ch. P. Schickli, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1991**, 655-668.
- [30] R. M. Williams, Jimi Hendrix, *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 3723-3728.

- [31] R. P. Polniaszek, S. E. Belmont, R. Alvarez, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 215-223.
- [32] A. I. Meyers, L. E. Burgess, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 2294-2296.
- [33] S. M. Allin, Ch. J. Northfield, M. I. Page, A. M. Z. Slawin, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 141-142.
- [34] E. Nakamura, T. Murofushi, M. Shimizu, I. Kuwaijima, *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 2346-2348.
- [35] T. Saitoh, T. Oyama, K. Sakurai, Y. Nimura, M. Hinata, Y. Horiguchi, J. Toda. T. Sano, *Chem. Pharm. Bull.* **1996**, *44*, 956-966.
- [36] M. Bellassoued, S. Mouelhi, N. Lensen, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 5054-5057.
- [37] I. B. Dicker, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 2324-2327.
- [38] C. J. Kowalski, M. S. Haque, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 5140-5142.
- [39] C. J. Kowalski, M. L. O'Dowd, M. C. Burke, K. W. Fields, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 5411-5412.
- [40] K. Ishihara, in *Lewis Acids in Organic Synthesis, Volume I* (Ed.: H. Yamamoto), Wiley-VCH, Weinheim, **2000**, S. 395-452.
- [41] A. Yanagisawa, in *Lewis Acids in Organic Synthesis, Volume II* (Ed.: H. Yamamoto), Wiley-VCH, Weinheim, **2000**, S. 575-596.
- [42] T. H. Black, in *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis, Vol. 6* (Ed.: L. A. Paquette), John Wiley & Sons, Chichester, **1995**, S. 4476-4477.
- [43] J. Pabel mit *Sybyl 6.9*, Randomsearch nach Vorminimierung unter Verwendung eines Tripos-Kraftfelds und Gasteiger-Hückel-Landungen.
- [44] J. Pabel, ConQuest-Recherche in der Cambridge Crystallographic Database [45] N. Iwasawa, T. Yura, T. Mukaiyama, *Tetrahedron* **1989**, *45*, 1197-1207.
- [46] H. O. House, R. A. Auerbach, M. Gall, N. P. Peet, *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 514-522.
- [47] Z. Guo, A. G. Schultz, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 2154-2157.

- [48] V. Rys, A. Couture, E. Deniau, P. Grandclaoudon, G. Nowogrocki, *J. Chem. Res.* **2002**, 9-10.
- [49] A. Couture, E. Deniau, D. Ionescu, P. Grandclaoudon, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 2319-2320.
- [50] A. Couture, E. Deniau, P. Grandclaoudon, Ch. Hoarau, V. Rys, *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 2207-2210.
- [51] E. Deniau, D. Enders, *Tetrahedron* **2001**, 57, 2581-2588.
- [52] L. J. Beeley, C. J. M. Rockell, *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 417-420.
- [53] R. E. Gawley, S. R. Chemburkar, A. L. Smith, T. V. Anklekar, *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 5381-5383.
- [54] M. K. Eberle, L. Brzechffa, G. G. Kehle, S. Talati, *J. Org. Chem.* **1980**, 45, 3143-3148.
- [55] T. J. Leitereg, D. J. Cram, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, 90, 4019-4026.
- [56] B. C. Challis, J. A. Challis, in *Comprehensive Organic Chemistry* (Ed.: D. H. R. Barton, W. D. Ollis), Pergamon Press, Oxford, **1979**, Bd. 2, S. 957ff.
- [57] D. A. Evans, T. C. Britton, J. A. Ellman, *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 6141-6144.
- [58] D. A. Evans, E. B. Sjogren, J. Bartroli, R. L. Dow, *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 4957-4960.
- [59] R. K. Boeckman, S. G. Nelson, M. D. Gaul, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 2258-2260.
- [60] H. C. Brown, S. Narasimhan, Y. M. Choi, *J. Org. Chem.* **1982**, 47, 4702.
- [61] O. Mitsunobu, *Synthesis* **1981**, 1-28.
- [62] I. D. Jenkins, O. Mitsunobu, in *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis, Vol. 8* (Ed.: L. A. Paquette), John Wiley & Sons, Chichester, **1995**, S. 5379-5390.
- [63] J. B. Hendrickson, Md. S. Hussoin, *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 1144-1149.
- [64] K. E. Elson, I. D. Jenkins, W. A. Loughlin, *Org. Biomol. Chem.* **2003**, 1, 2958-2965.
- [65] F. F. Paintner, L. Allmendinger, G. Bauschke, *Synlett* **2003**, 83-86.
- [66] H. C. Brown, Y. M. Choi, S. Narasimhan, *J. Org. Chem.* **1982**, 47, 3153-3163.

- [67] G. Mandville, R. Bloch, *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 2303-2307.
- [68] U. K. Banderage, L. Chen, X. Fang, D. S. Garvey, A. Glavin, D. R. Janero, L. G. Letts, G. J. Mercer, J. K. Saha, J. D. Schroeder, M. J. Shumway, S. W. Tam, *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 4005-4016.
- [69] M. Zaidlewicz, in *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis, Vol. 2* (Ed.: L. A. Paquette), John Wiley & Sons, Chichester, **1995**, S. 634-637.
- [70] Die Röntgenstrukturanalyse wurde von Dr. K. Polborn angefertigt
- [71] G. S. Lal, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 2791-2796.
- [72] E. J. Corey, *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, *74*, 5897-5905.
- [73] G. Guanti, E. Narisano, R. Riva, *Tetrahedron Asymm.* **1998**, *9*, 1859-1862.
- [74] E. Narisano, R. Riva, *Tetrahedron Asymm.* **1999**, *10*, 1223-1242.
- [75] T. Kawakami, H. Ohtake, H. Arakawa, T. Okachi, Y. Imada, S.-I. Murahashi, *Org. Lett.* **1999**, *1*, 107-110.
- [76] S.-I. Murahashi, H. Mitsui, T. Shiota, T. Tsuda, S. Watanabe, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 1736-1744.
- [77] S.-I. Murahashi, T. Shiota, *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 2383-2386.
- [78] J. E. Anderson, J. E. T. Corrie, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2*, **1992**, 1027-1031.
- [79] G. Höfner, K. Th. Wanner, *Eur. J. Pharmacol.*, **2000**, *394*, 211-219.
- [80] L. L. Coughenour, J. J. Cordon, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **1996**, *280*, 584-592.
- [81] I. Praschak, unveröffentlichte Resultate.
- [82] G.-N. Tseng, *J. Mol. Cell. Cardiol.* **2001**, *33*, 835-849.
- [83] W. C. Still, M. Kahn, A. Mitra, *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2923-2925.
- [84] A. Siegel, H. Keckeis, *Monatsh. Chem.* **1953**, *84*, 911-918

10. Verzeichnis der Abkürzungen

AE α A	Asymmetrische elektrophile α -Amidoalkylierung
AIBN	Azoisobutyronitril
AMPA	2-Amino-3-(3-hydroxy-5-methylisoxazol-4-yl)propionat
Äq.	Äquivalente
arom.	aromatisch
CDI	Carbonyldiimidazol
CI	Chemical Ionisation (CH ₄)
COSY	Correlated Spectroscopy
C _q	quartäres C-Atom
d.s.	Diastereomere Selektivität, Diastereomerenverhältnis
DC	Dünnschichtchromatographie
DIAD	Diisopropylazodicarboxylat
DIBAL	Diisobutylaluminiumhydrid
DMAP	4-Dimethylaminopyridin
DME	Dimethoxyethan
DMF	Dimethylformamid
DMS	Dimethylsulfid
EI	Elektronenstoßionisation (70eV)
EKG	Elektrokardiogramm
EtOAc	Ethylacetat
EtOH	Ethanol
FAB	Fast-Atom Bombardment
Hal	Halogen(id)
hERG	human ether-a-go-go related gene
HMBC	Hetero Multiple-Bond Correlation
HOAc	Essigsäure
HPLC	Hochleistungsflüssigchromatographie
HRMS	hochauflösende Massenspektrometrie
IR	Infrarot
L.S.	Lewis-Säure
LM	Lösungsmittel
MeOH	Methanol

MS	Massenspektrometrie
n.b.	nicht bestimmt
NBS	N-Bromsuccinimid
NMR	Nuclear Magnetic Resonance
NMR-Signale:	
(br) d	(breites) Dublett
dd	Doppeldublett
ddd	Dublett vom Doppeldublett
dt	Doppeltriplett
m	Multipllett
q	Quartett
(br) s	(breites) Singulett
td	Triplett vom Dublett
NOE	Nuclear Overhauser Effect
NOE-DIF	NOE-Differenzspektrometrie (NMR)
Nu	Nucleophil
Pd/C	Palladium auf Aktivkohle
RT	Raumtemperatur
SC	Säulenchromatographie
Temp.	Temperatur
TFA	Trifluoressigsäure
THF	Tetrahydrofuran

Lebenslauf

Name: Andreas Müller

Geburtsort, -datum: Amberg, 14.06.1973

Staatsangehörigkeit: deutsch

Eltern: Albert Müller
Herta Müller, geb. Fuchs

Familienstand: ledig

Werdegang:

Schuljahr 79/80 - 82/83	Volksschule Oberahrain
Schuljahr 83/84 - 91/92	Hans-Leinberger-Gymnasium Landshut
08.07.1992	Abitur
01.07.1992 - 30.06.1993	Wehrdienst
01.11.1993 - 16.10.1997	Studium der Pharmazie am Institut für Pharmazie der Universität Regensburg
21.03.1996	1. Staatsexamen
16.10.1997	2. Staatsexamen
01.11.1997 - 30.04.1998	Praktikum in der Ruffini- Apotheke in Landshut
01.05.1998 - 31.10.1998	Praktikum in der Apotheke des Klinikums Landshut
08.12.1998	3. Staatsexamen
18.12.1998	Approbation als Apotheker
Seit 01.01.1999	Wissenschaftlicher Mitarbeiter am Institut für Pharmazie - Zentrum für Pharmaforschung der LMU München im Arbeitskreis von Prof. Dr. K. T. Wanner