

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

**Asymmetrische Synthese von
1-Aminocyclopropan-carbonsäuren**

Soňa Šimonyiová

**aus
Bratislava
2007**

Erklärung

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

Ehrenwörtliche Versicherung

Diese Dissertation wurde selbständig, ohne unerlaubte Hilfsmittel angefertigt.

München, am 10.04.2007



(Soňa Šimonyiová)

Dissertation eingereicht am 12. April 2007

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

2. Gutachter: Prof. Dr. Eberhard Reimann

Mündliche Prüfung am 27. April 2007

Die vorliegende Arbeit entstand in der Zeit von Februar 2001 bis April 2007 am
Department Pharmazie – Zentrum für Pharmaforschung – der
Ludwig-Maximilians-Universität München auf Anregung und unter Leitung von

Herrn Prof. Dr. Klaus T. Wanner

Für die vorzügliche und sehr engagierte Betreuung und Förderung meiner Arbeit,
sowie die hervorragenden Forschungsbedingungen danke ich
Herrn Prof. Dr. Klaus T. Wanner sehr herzlich.

Herrn Prof. Dr. Eberhard Reimann danke ich herzlich für die Übernahme
des Korreferats.

Mein Dank gilt allen Mitarbeitern des Arbeitskreises:

Dr. Lars Allmendinger, Gabriele Appel, Gerd Bauschke, Dr. Markus Betz, Tobias Deml, Silke Duensing-Kropp, Dr. Markus Ege, Michael Felkel, Tanja Franz, Ljiljana Galogaza, Larissa Georgieva, Petra Gerteis, Klaus Görler, Silke Hack, Dr. Anetta Hałajewska-Wosik, Roland Hermann, Dr. Georg Höfner, Dr. Cornelia Hösl, Anne Kärtner, Marion Kestel, Patricia Klemann, Dr. Andrea Kragler, Dr. Claus-Jürgen Koch, Dr. Katarzyna Kulig, Dr. Marc Marull, Sarah Menke, Dr. Marcel Metz, Birgitt Mitterreiter, Dr. Andreas Müller, Karin Niessen, PD Dr. Franz Paintner, Cornelia Schmaunz, Roland Schmid, Eva Schremmer, Friederike Schwarzer, Monika Simon, Dr. Ingolf Sitka, Christian Sperger, Dr. Thomas Wein, Dr. Babette Wörlein, Dr. Xueping Zhao und Elisabeth Zoller.

Meiner Laborkollegin Susanne Maison, meinen WAP-Raum-Kollegen Dr. Peter Gebauer und Tobias Steffan danke ich für ihre Hilfsbereitschaft und die freundschaftliche Atmosphäre.

Bei der studentischen Hilfskraft Herrn Nghia Ong bedanke ich mich für die engagierte Mitarbeit bei der Synthese.

Den Mitarbeitern der analytischen Abteilungen Herrn Dr. L. Allmendinger, Frau W. Bogatsch, Herrn R. Eicher, Herrn Dr. G. Fischer, Frau C. Glas, Frau U. Groß, Frau G. Käser, Herrn Dr. H. Lerche, Herrn H. Schulz und Frau D. Ewald danke ich für die Aufnahme von NMR- und Massenspektren, die Anfertigung von Elementaranalysen und Aufnahme von Hochauflösenden Massenspektren. Für die Anfertigung von Röntgenstrukturanalysen möchte ich Frau S. Albrecht, Herrn Dr. P. Mayer und Herrn Dr. K. Polborn danken.

Für ihre freundschaftliche Unterstützung und für das Verständnis, mit dem sie immer bereit war, mir zuzuhören, möchte ich mich bei Christine Zepperitz bedanken.

Mein grosser Dank gilt Dr. Jan Bräckow für die unzähligen Kaffee- und Dachsitzungen und für den ganzen Rest...

Dr. Jörg Pabel danke ich dafür, dass er an mich die ganze Zeit geglaubt hat und dass er die Geduld hatte, mir immer wieder zu beweisen, dass Aufgeben keine Lösung ist.

Den Gästen der WAP o' Theke bin ich für inspirierende Debatten dankbar.

Ďakujem mojej rodine a všetkým ostatným, ktorí so mnou skúšali tancovať medzi kvapkami dažďa.

**Manche sind mit dem Überlegen gar nicht so weit gekommen,
um etwas zu erwarten.**

Inhaltsverzeichnis

1. EINLEITUNG	1
1.1 Aminosäuren – Bausteine des Lebens.....	1
1.2 Asymmetrische Synthese von Aminosäuren.....	3
2. KENNTNISSTAND	5
2.1 Asymmetrische Synthesen von α -Aminosäuren mit Hilfe chiraler Auxiliare	5
3. ZIELSETZUNG	12
4. THEORETISCHER TEIL	18
4.1 Alkylierungsreaktionen mit 1,2-Dielektrophilen	18
4.1.1 Alkylierung des Glycinäquivalents 36 mit Epichlorhydrin	21
4.1.1.1 Mechanismus der Alkylierung von 36 mit Epichlorhydrin.....	26
4.1.2 Weitere Versuche zur Alkylierung des Glycinäquivalents (S)- 36 mit reaktiven Epoxidderivaten.....	32
4.1.3 Alkylierungsreaktionen mit cyclischen Sulfaten	36
4.1.3.1 Alkylierung von (S)- 36 mit (S)- bzw. (<i>R</i>)-4-(Benzyloxymethyl)-1,3,2-dioxa- thiolan-2,2-dioxid [(S)- bzw. (<i>R</i>)- 153].....	38
4.1.3.1.1 Mechanismus der Alkylierung von (S)- 36 mit (S)- bzw. (<i>R</i>)-4-(Benzyl- oxymethyl)-1,3,2-dioxathiolan-2,2-dioxid [(S)- bzw. (<i>R</i>)- 153].....	42
4.1.3.2 Alkylierung von (S)- 36 mit (S) bzw. (<i>R</i>)-4-(2-Chlorethyl)-1,3,2-dioxathiolan- 2,2-dioxid [(S)- 167]	45
4.1.3.2.1 Konfiguration des Stereoisomers 169	53
4.2 Alkylierung von (S)-36 mit E-1,4-Dibrombut-2-en (185) und Cyclisierung zu den spirocyclischen Derivaten 188	59
4.3 Weitere Versuche zum Aufbau eines Cyclopropanrings	63
4.4 Derivatisierung der Hydroxymethylseitenkette	65
4.5 Versuche zur Abspaltung des Auxiliars	69
4.5.1 Freisetzung der Cyclopropanaminocarbonsäuren 210 , (<i>ent</i>)- 210 , 214	69
4.5.2 Weitere Versuche zur Abspaltung des Auxiliars	72

4.5.2.1 Versuche zur Abspaltung des Auxiliars mit <i>t</i> BuOK	72
4.5.2.2 Versuche zur Abspaltung des Auxiliars mit Sml ₂	73
4.6 Entwicklung eines neuen chiralen Auxiliars	77
4.6.1 Versuche zur Alkylierung des Auxiliars (<i>RS</i>)-91	79
4.6.2 Untersuchungen der baseninduzierten Ringöffnung von (<i>RS</i>)-91	86
4.7 Darstellung von Aminderivaten	95
4.7.1 Versuche zur Umsetzung des Chlorderivats 168 mit Amininen	95
4.7.2 Darstellung von Amininen über Sulfonamidderivate	95
4.8 Bildung von Hydroperoxiden	105
5. ZUSAMMENFASSUNG	107
5.1 Synthese von Aminocyclopropan-carbonsäuren	107
5.2 Entwicklung eines neuen chiralen Auxiliars	114
6. EXPERIMENTELLER TEIL	117
6.1 Allgemeine Angaben zum Experimentellen Teil	117
6.2 Experimentelle Angaben zu den chemischen Untersuchungen	119
7. ANHANG	161
8. FORMELVERZEICHNIS	174
9. ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	179

1. Einleitung

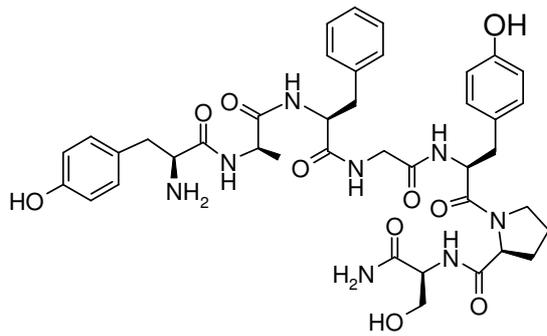
1.1 Aminosäuren – Bausteine des Lebens

Aminosäuren und deren Derivate sind am Aufbau von Enzymen, Peptiden, Proteinen bzw. Neurotransmitter beteiligt, sind somit praktisch in allen Organismen vertreten und gehören zweifelsfrei zu den wichtigsten und meist untersuchten Substanzklassen.

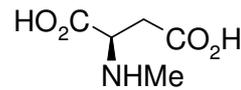
Die Proteine des menschlichen Organismus werden bei ihrer Synthese an den Ribosomen durch Kombination von 20 α -Aminosäuren aufgebaut, die alle, mit Ausnahme des achiralen Glycins, L-konfiguriert sind. Bei der nichtribosomalen Synthese kann es in Ausnahmefällen zur Umwandlung in die entsprechenden D-Aminosäuren kommen.

Eine große Anzahl nichtproteinogener Aminosäuren findet man in Antibiotika und Toxinen. Beispielsweise enthält Dermorphin (**1**), das aus dem in Südamerika lebenden Makifrosch isoliert wurde und das eine hohe Affinität und Selektivität zum μ -Opioidrezeptor (1000 mal wirksamer als Morphin) aufweist, einen D-Alaninrest. Bei der synthetisch hergestellten Variante, in der das D- durch das L-Alanin ersetzt wurde, konnte interessanterweise keine biologische Aktivität mehr nachgewiesen werden¹.

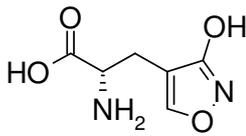
Die strukturelle Vielfalt von Substanzen, in denen Aminosäurereste vorkommen, reicht von relativ einfachen Neurotransmittern wie NMDA (*N*-Methyl-D-Aspartat) (**2**), über AMPA (2-Amino-3-(3-hydroxy-5-methylisoxazol-4-yl)propionat) (**3**) und Kainsäure (**4**) bis zu komplexen Molekülen wie dem Antibiotikum Aricidin A (**5**) (Schema 1).



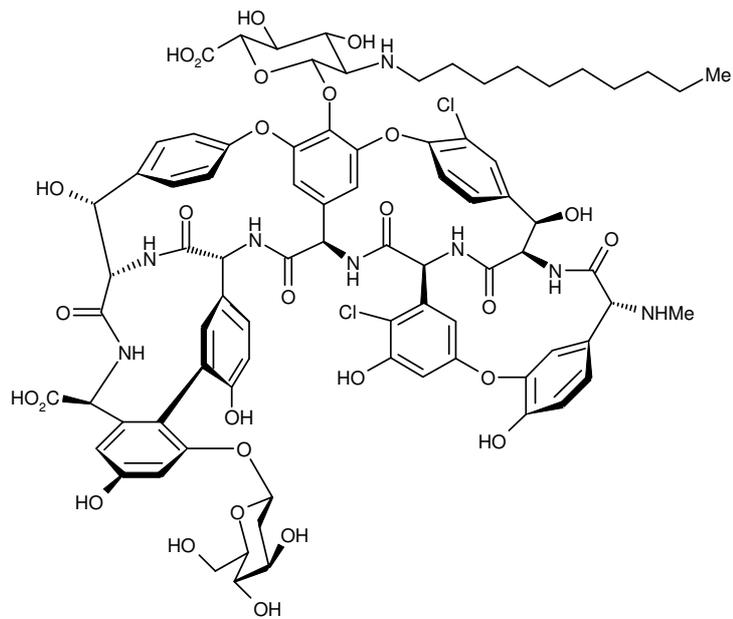
Dermorphin (1)



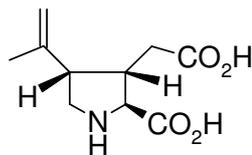
NMDA (2)



AMPA (3)



Aricidin A (5)



Kainsäure (4)

Schema 1

Bei der Entwicklung neuer Wirkstoffe gibt es im Prinzip zwei Vorgehensweisen, zum einen das „*de novo*-Design“, also die Suche nach einer völlig neuen Struktur und zum anderen die Modifikation bereits bekannter Leitstrukturen.

Leitstrukturen sind Substanzen, die bereits eine biologische Aktivität besitzen, die aber für den therapeutischen Einsatz in ihrer ursprünglichen Form noch nicht geeignet sind. Die Verwendung von Peptiden als Therapeutika wird vor allem durch ihre schlechte Bioverfügbarkeit und ihre metabolische Instabilität eingeschränkt. Um die chemische und enzymatische Stabilität zu erhöhen, die Wirkdauer zu verlängern und die Wirkung sowie die Selektivität zu steigern, werden die natürlichen Peptidstrukturen gezielt verändert. Zu den angewendeten Strategien, die u.a. die Erzeugung von einer möglichst starren räumlichen Anordnung zum Ziel haben, gehören die Verwendung von D- anstelle von L-Aminosäuren, die Derivatisierung der

Seitenketten z. B. durch Einführung von Heteroatomen wie auch die Modifikation der Peptidhauptkette z. B. durch Einbau α,α -disubstituierter Aminosäurebausteine².

1.2 Asymmetrische Synthese von Aminosäuren

Eine der Hauptaufgaben bei der chemischen Synthese von Wirkstoffen mit Aminosäurestrukturen ist es, Methoden zu entwickeln, die den Zugang zu den Aminosäuren in beiden enantiomeren Formen und in hohen optischen Reinheiten ermöglichen.

Enantiomerenreine Substanzen können durch Razematspaltung, durch „chiral pool“-Synthesen oder durch asymmetrische Synthese gewonnen werden. Vor allem die asymmetrische Synthese, bei der enzymatische, stöchiometrische und katalytische Methoden zu unterscheiden sind, hat inzwischen besonders große Bedeutung erlangt.

Der Begriff asymmetrische Synthese wurde erstmals 1904 von Marckwald³ und wie folgt definiert:

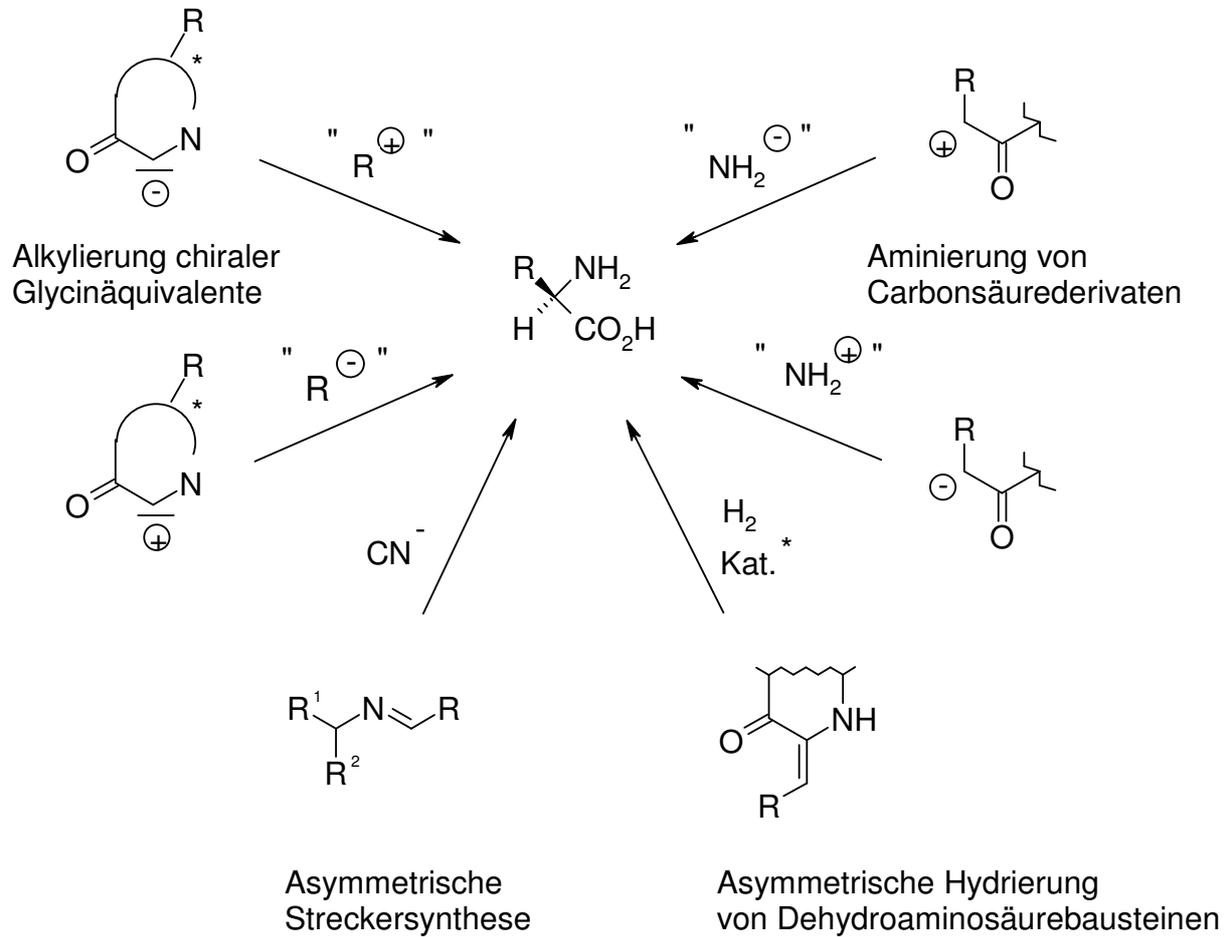
Asymmetrische Synthesen sind solche, welche aus symmetrisch konstituierten Verbindungen unter intermediärer Benutzung optisch aktiver Stoffe, aber unter Vermeidung jedes analytischen Vorgangs, optische Substanzen erzeugen.

1971 definierten Morrison und Mosher⁴ asymmetrische Synthesen als Reaktionen, bei denen durch Umwandlung einer prochiralen Gruppe in eine chirale Gruppe Stereoisomere (Enantio- und Diastereomere) in unterschiedlichen Mengen entstehen.

Das Wesen asymmetrischer Reaktionen besteht darin, dass sie über diastereomorphe Übergangszustände mit unterschiedlichen Aktivierungsenergien verlaufen, was durch die Verwendung chiraler Hilfsgruppen, Reagenzien, Solventien oder Katalysatoren bewirkt wird.

Zu den in letzten Jahrzehnten etablierten Synthesestrategien für die asymmetrische Synthese von Aminosäuren⁵ gehören die asymmetrische Hydrierung von achiralen Dehydroaminosäuren in Gegenwart optisch aktiver Katalysatoren⁶, die nukleophile bzw. elektrophile Aminierung optisch aktiver Carbonsäurederivate⁶, enzymatische Prozesse sowie Synthesen, bei denen in die α -Position eines chiralen

Glycinäquivalents entweder durch nukleophile oder elektrophile Substitution unter Bildung eines neuen Chiralitätszentrums Reste eingeführt werden⁶(Schema 2). Alle diese Methoden haben Vor- und Nachteile und das optimale Verfahren kann von Fall zu Fall sehr verschieden sein.



Schema 2

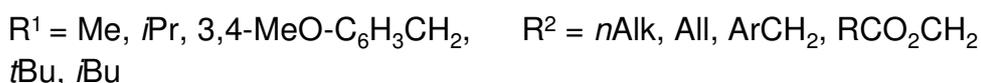
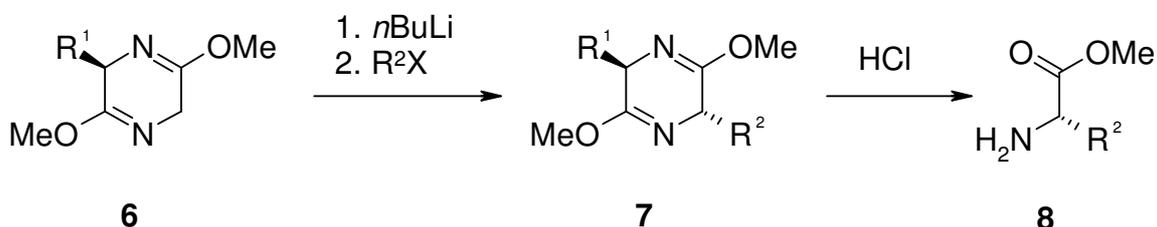
2. Kenntnisstand

2.1 Asymmetrische Synthesen von α -Aminosäuren mit Hilfe chiraler Auxiliare

Aus der Reihe bekannter asymmetrischer α -Aminosäuresynthesen werden hier nur einige, die im näheren Bezug zur eigenen Arbeit stehen, vorgestellt.

Als besonders effizient hat sich der Aufbau substituierter α -Aminosäuren mit Hilfe chiraler Auxiliare, unter deren Einfluss die Einführung von Resten stereoselektiv abläuft, erwiesen. Bei diesem Konzept wird ausgehend von einer racemischen Aminosäure bzw. ihrem synthetischen Äquivalent und einem chiralen Baustein ein chirales Glycinäquivalent hergestellt.

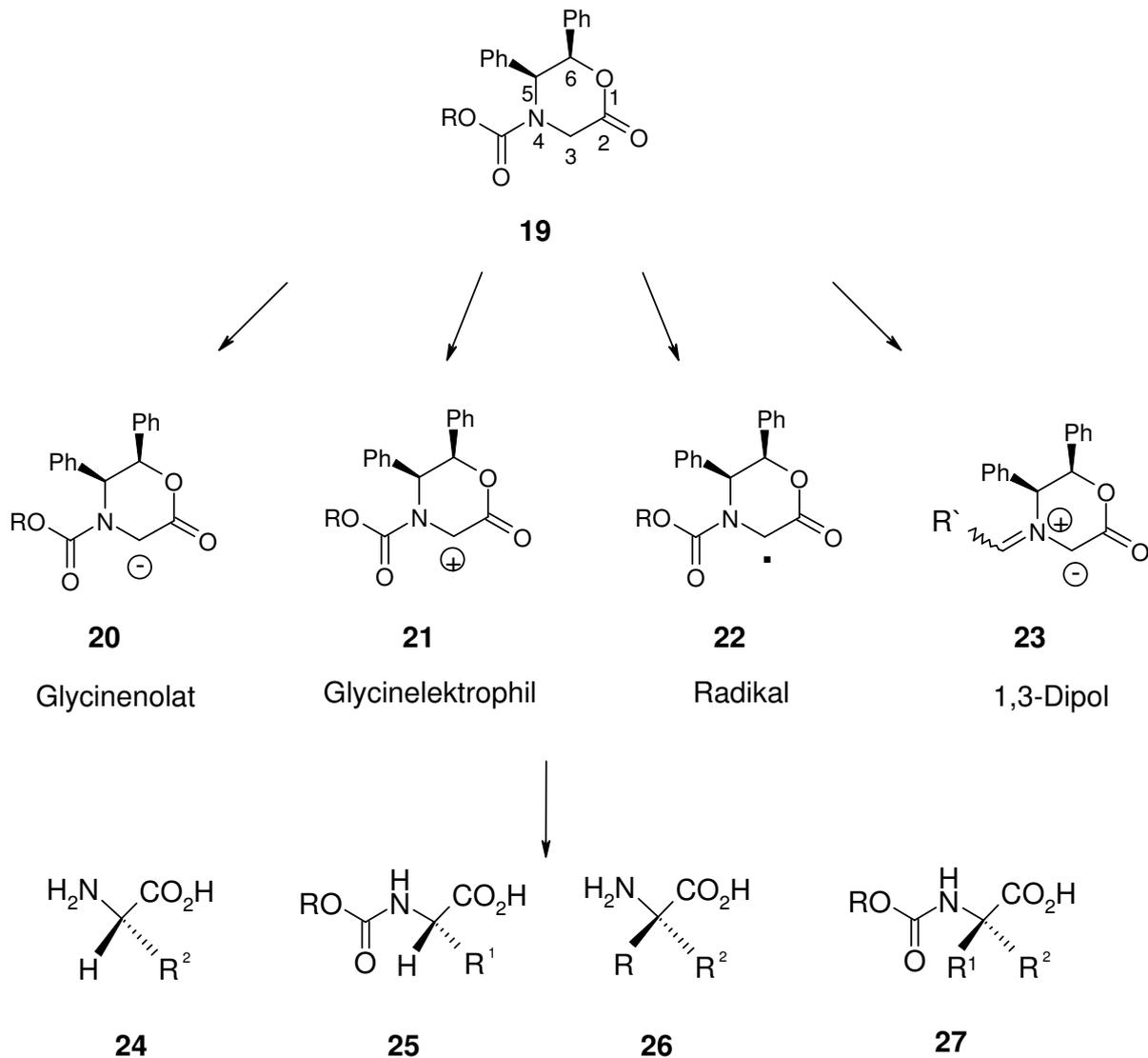
Schöllkopf⁷ entwickelte die chiralen Bislactimether **6**, Heterocyclen, in denen die Amino- und Carboxygruppe maskiert vorliegen und die sich nach Deprotonierung der Methylengruppe in Nachbarschaft der späteren Aminogruppe stereoselektiv alkylieren lassen. Saure Hydrolyse der Alkylierungsprodukte **7** führt schließlich zu den entsprechenden Aminosäureestern **8** (Schema 3).



Schema 3

In der von Seebach⁸ ausgearbeiteten Methode werden enantiomerenreine α -hetero-substituierte Carbonsäuren **9** durch Kondensation mit Pivaloylaldehyd in diastereomerenreine cyclische Derivate wie **10** überführt. Über die entsprechenden nicht racemischen Enolate **11** können enantiomerenreine, in α -Position alkylierte Säuren erhalten werden (Schema 4). Da bei der Umwandlung außer der Carbonsäure kein anderer optisch aktiver Hilfsstoff benötigt wird, wird dieses Konzept als „Selfreproduction of Chirality“ bezeichnet.

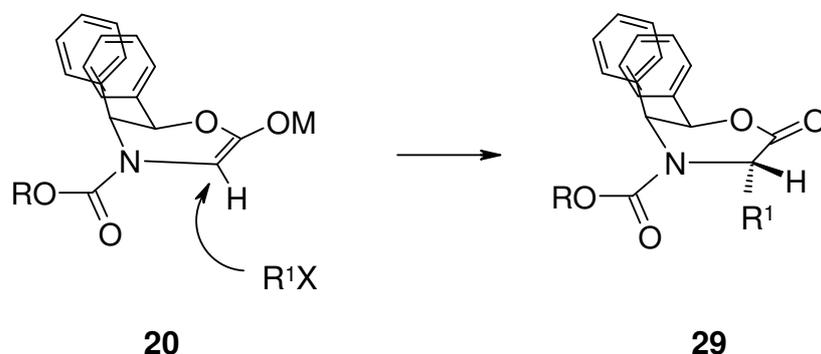
Das 5,6-Diphenylmorpholin-2-on **19** von Williams¹⁰ stellt ein universell einsetzbares Glycinäquivalent dar, das für die Synthese einer ganzen Reihe von Aminosäuren verwendet wurde. In den durchgeführten Reaktionen tritt es nicht nur als Glycinenolat **20**¹¹ und Glycinelektrophil **21**, sondern auch als Radikal **22** bzw. [1,3]-Dipol **23**¹² auf (Schema 6).



Schema 6

Das Enolat **20** liegt anscheinend in einer „twist-boat“ Konformation vor, in der der Phenylring in der 5-Position pseudoaxial orientiert ist, wodurch die 3-Position für den elektrophilen Angriff von der gleichen Seite abgeschirmt ist. Substitutionen von **19** mit

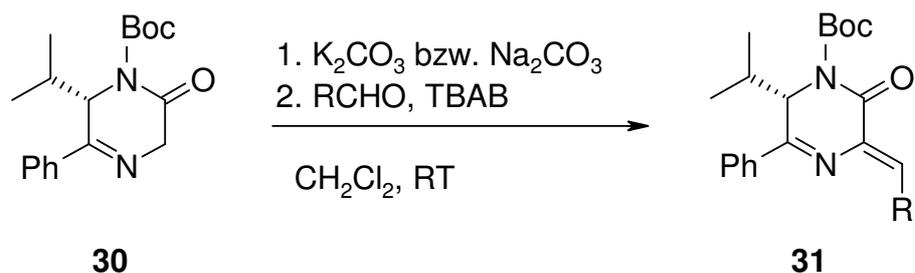
Alkylhalogeniden lieferten mit hoher Selektivität Produkte mit einer μ -Konfiguration an den C-3/C-5-Kohlenstoffatomen (Schema 7).



Schema 7

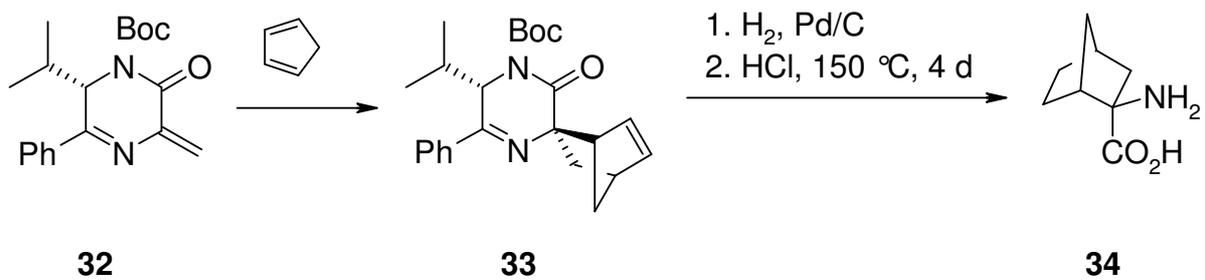
Neben der Umsetzung des durch Deprotonierung generierten Enolats **20** mit Elektrophilen, stellt die Umpolung der Reaktivität des Methylenkohlenstoffatoms durch Halogenierung und anschließende Reaktion des Monohalogenderivates entsprechend einem Glycinelektrophil **21** mit Nukleophilen eine weitere Möglichkeit für die Einführung von Substituenten in die 3-Position des Glycinäquivalents **19** dar¹³. In der Regel werden die Reaktionen an den beschriebenen Glycinäquivalenten bei tiefen Temperaturen und mit Hilfe von Basen, wie *s*BuLi, NaHMDS oder KHMDS durchgeführt.

Ein anderes Beispiel für ein chirales Glycinäquivalent ist das von Nájera¹⁴ entwickelte Pyrazinon **30**, das sich in Gegenwart von Kalium- bzw. Natriumcarbonat mit verschiedenen Aldehyden bei Raumtemperatur kondensieren lässt. So konnten selektiv α,β -Didehydroverbindungen **31** mit (*Z*)-konfigurierter Doppelbindung synthetisiert werden, die vielseitige Möglichkeiten für weitere Derivatisierung bieten (Schema 8).



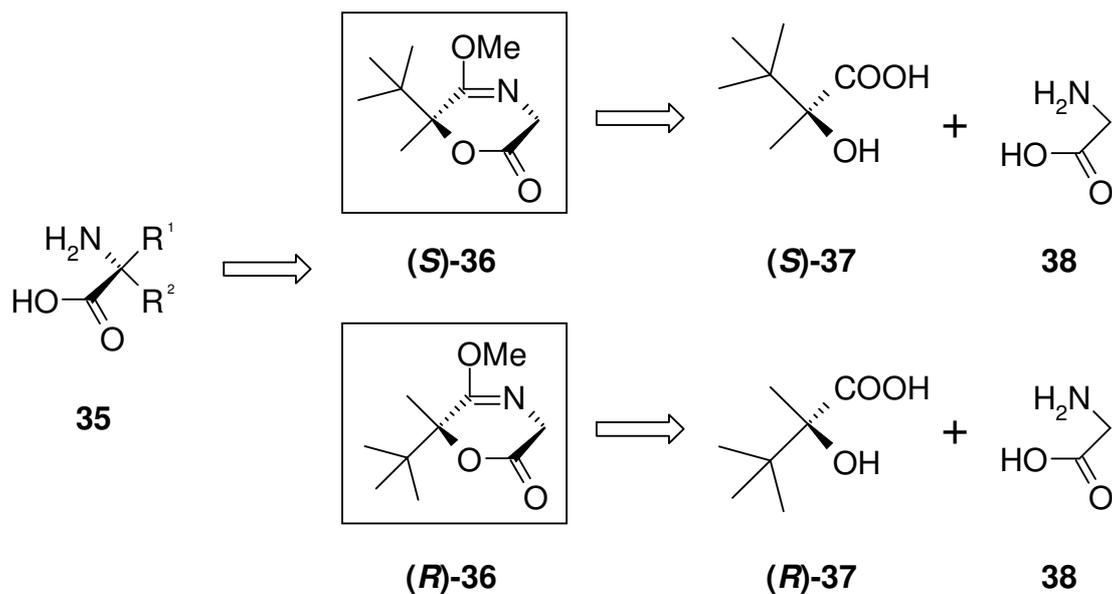
Schema 8

Die chiralen Didehydroaminosäurebausteine wurden u. a. als Dienophile in Diels-Alder-Cycloadditionsreaktionen verwendet, wie z. B. in einer Umsetzung mit Cyclopentadien, bei der nach Hydrierung und Hydrolyse die bicyclische Amino-carbonsäure **34** erhalten wurde (Schema 9).



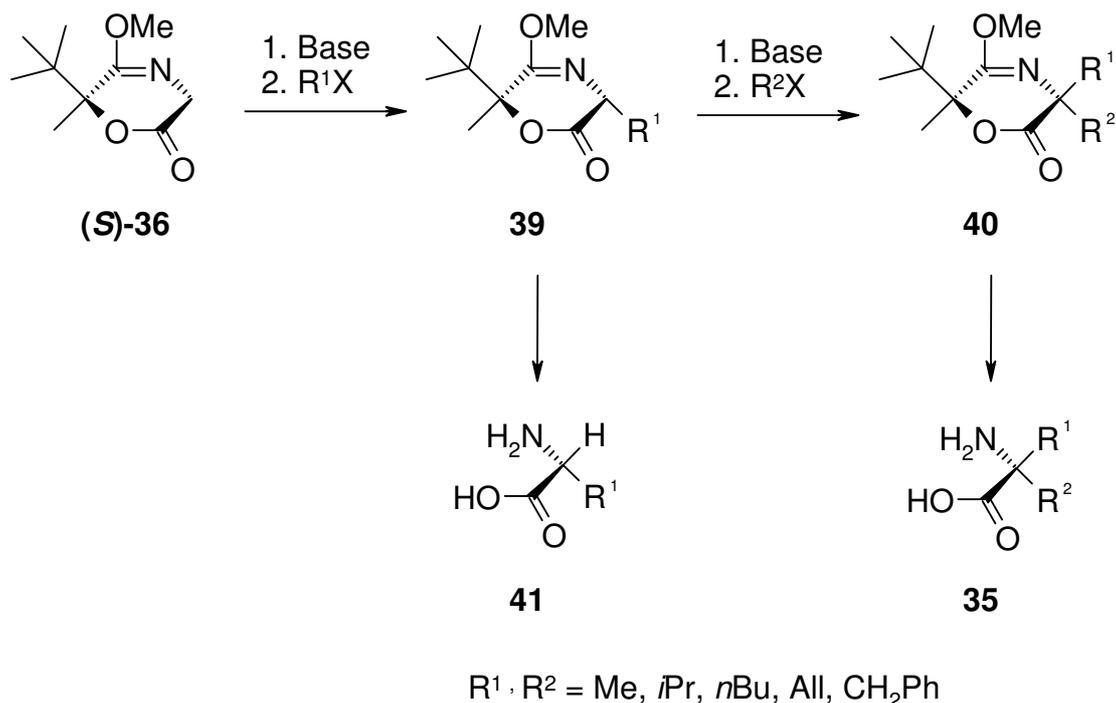
Schema 9

In unserer Arbeitsgruppe wurde das Oxazinon **36** als ein neues chirales Glycin-äquivalent für die asymmetrische Synthese α -monosubstituierter und α,α -disubstituierter Aminosäuren entwickelt¹⁵. Die chirale Hilfsgruppe beruht auf der α -Hydroxycarbonsäure **37**, die in beiden enantiomeren Formen eingesetzt werden kann, wodurch beide enantiomere Formen des Glycinäquivalents, (**S**)-**36** sowie (**R**)-**36**, zugänglich sind (Schema 10).



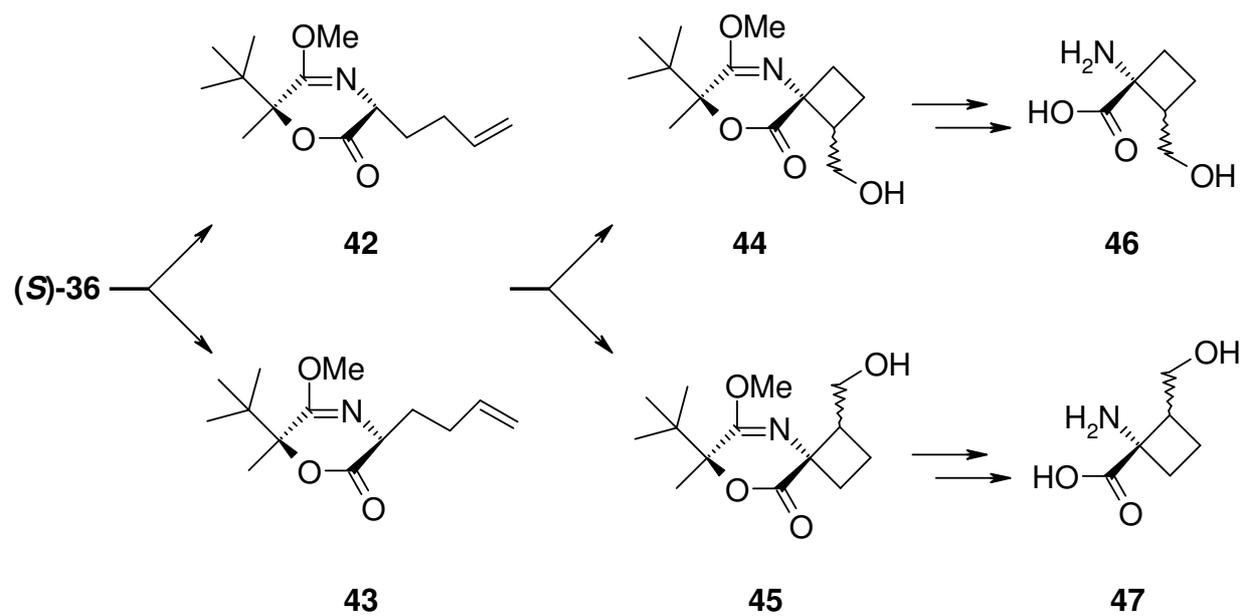
Schema 10

Die Leistungsfähigkeit des Glycinäquivalents **36** wurde in einer Reihe von Alkylierungsversuchen gezeigt. Bei diesen Reaktionen wurde (**S**)-**36** zunächst mit geeigneten Basen deprotoniert und anschließend mit diversen Elektrophilen versetzt. Dies lieferte die mono- bzw. disubstituierten Derivate **39** bzw. **40** mit hohen Stereoselektivitäten und nach Hydrolyse die gewünschten Aminosäuren **41** bzw. **35** (Schema 11).



Schema 11

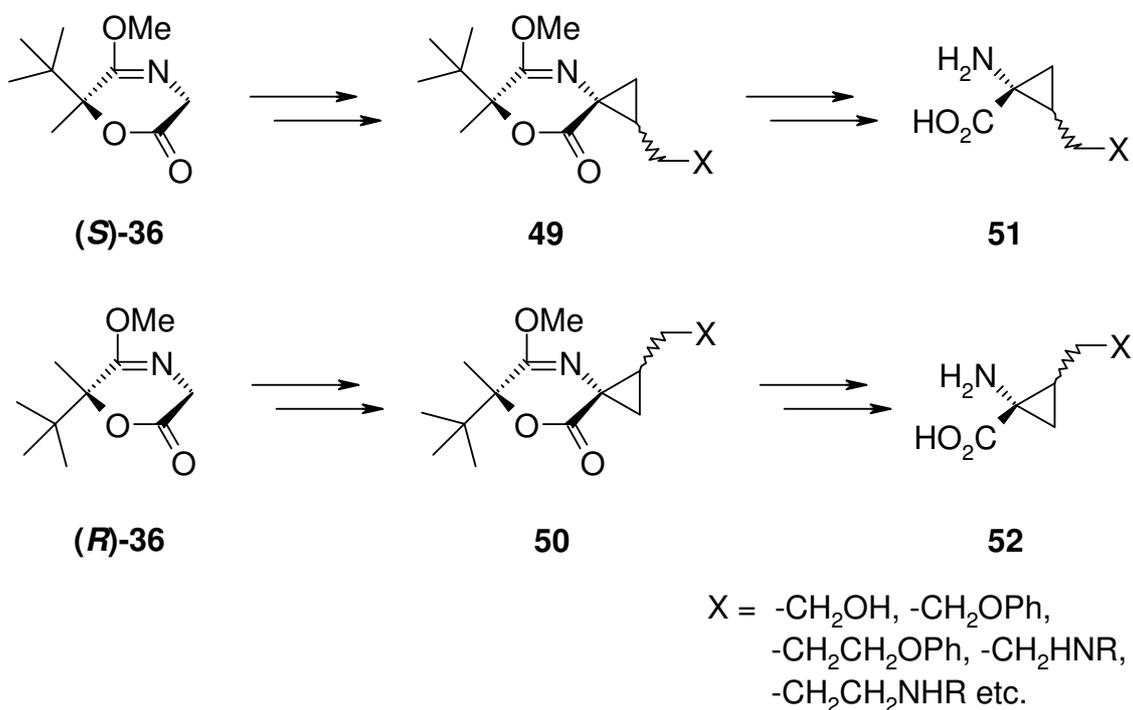
Mit Hilfe des Glycinäquivalents **36** sind nicht nur offenkettige, sondern auch carbocyclische Aminosäuren synthetisiert worden. Ausgehend von den butenylsubstituierten Verbindungen **42** und **43** gelangte Koch¹⁶ beispielsweise nach Funktionalisierung der Doppelbindung und weiteren Derivatisierungsschritten zu den *spiro*-Cyclobutylderivaten **44** und **45**. Im abschließenden Schritt der Syntheseroute wurden diese zu den 1-Amino-2-hydroxymethylcyclobutancarbonsäuren **46** bzw. **47** hydrolysiert (Schema 12).



Schema 12

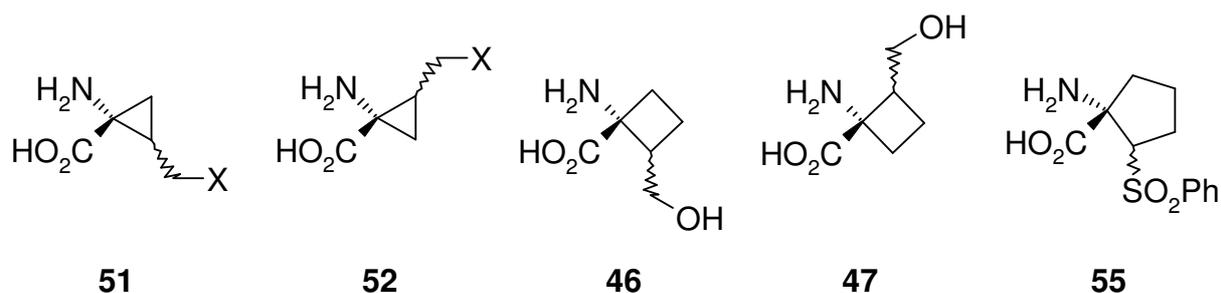
3. Zielsetzung

Das Ziel der vorliegenden Arbeit war die Entwicklung neuer Strategien zur asymmetrischen Synthese chiraler 1-Aminocyclopropan-carbonsäuren. Es sollte nach Methoden gesucht werden, mit denen man ausgehend von **(S)**-36 bzw. **(R)**-36 möglichst effizient die Cyclopropanaminosäuren **51** bzw. **52** herstellen kann. Sie sollten in der 2-Position des Cyclopropanrings spezielle Reste tragen, die gegebenenfalls noch weiter funktionalisiert werden können (Schema 13).



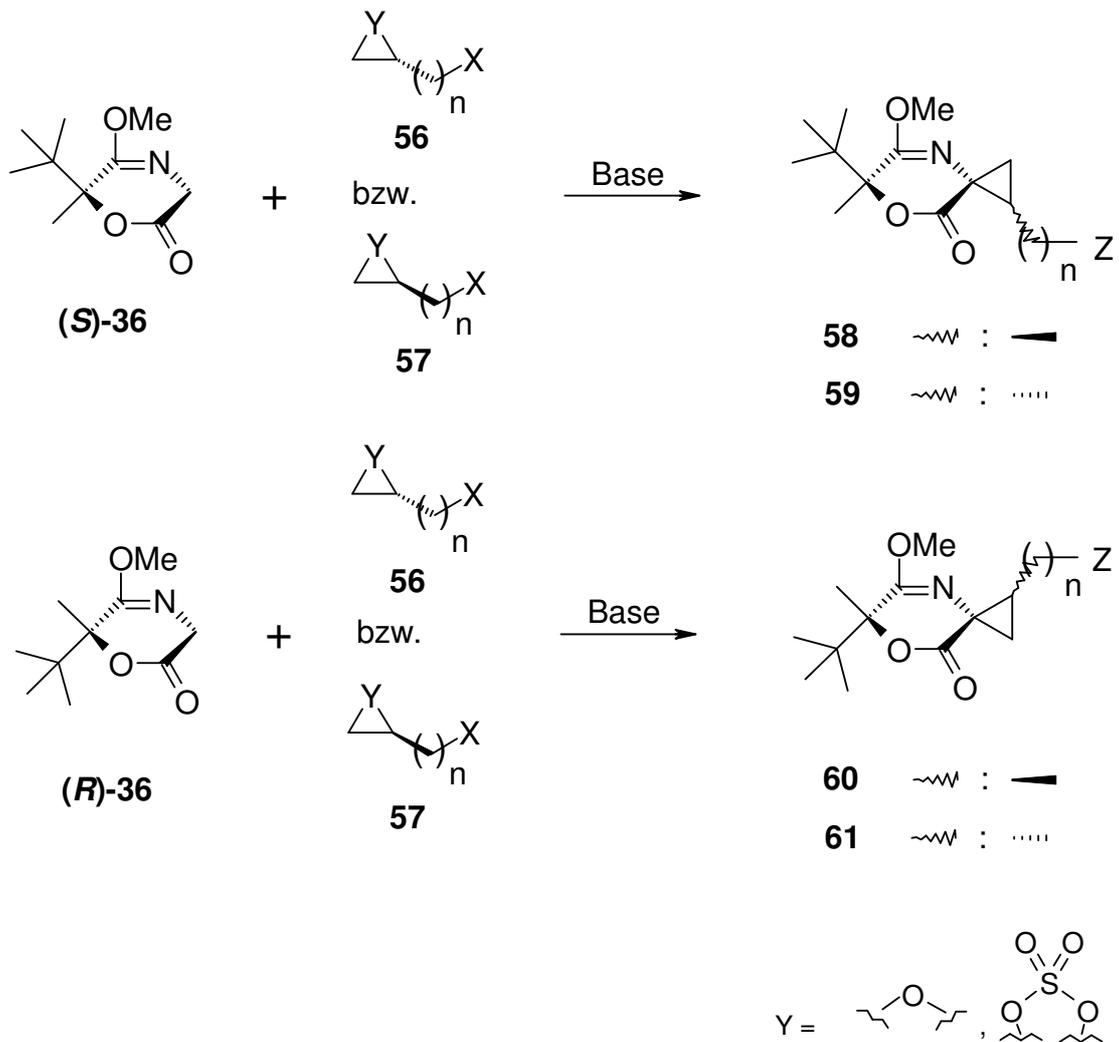
Schema 13

Die ersten Versuche auf dem Weg zu den Cyclopropanaminocarbonsäuren **51**, **52** wurden von Grandl¹⁷ durchgeführt. Synthesekonzepte für die ringgrößeren Cyclobutan- **46**, **47** und Cyclopentanaminocarbonsäuren **55** wurden bereits von Koch¹⁶ bzw. Achatz¹⁸ ausgearbeitet (Schema 14).



Schema 14

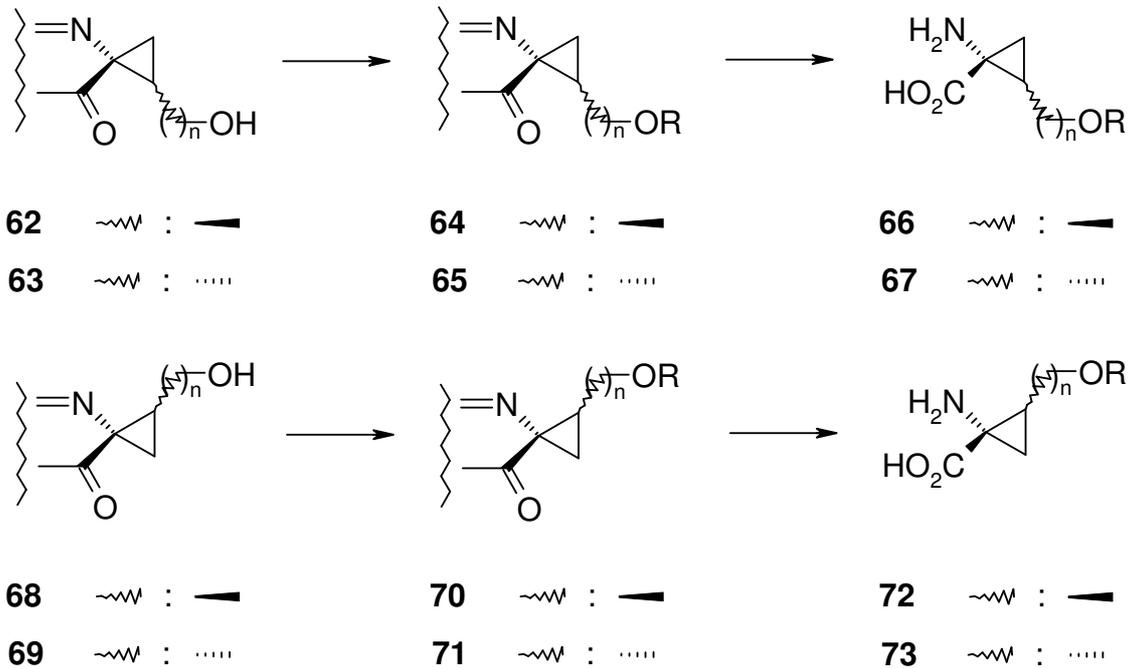
Eine Möglichkeit, zu den gewünschten Cyclopropanaminosäuren **51** bzw. **52** zu gelangen, wurde in der Zweifachalkylierung des enolisierten Glycinäquivalents mit geeigneten chiralen Biselektrophilen wie z. B. Epoxiden bzw. cyclischen Sulfaten gesehen. Die Konfiguration am C-2-Kohlenstoffatom der zu synthetisierenden Cyclopropanaminocarbonsäure sollte dabei durch die Konfiguration des eingesetzten nichtrazemischen Alkylierungsreagenzes und die räumliche Anordnung am C-1-Kohlenstoff durch das chirale Auxiliar gesteuert werden. Durch die wahlweise Verwendung der beiden Enantiomere der Hilfsgruppe (**S**)-**36** bzw. (**R**)-**36** sowie der beiden Enantiomere des Alkylierungsreagenzes sollten alle vier denkbaren Diastereomere **58**, **59**, **60** und **61** selektiv zugänglich sein. Die geplante Umsetzung sollte dabei wie im folgenden Schema angedeutet, ablaufen (Schema 15).



Schema 15

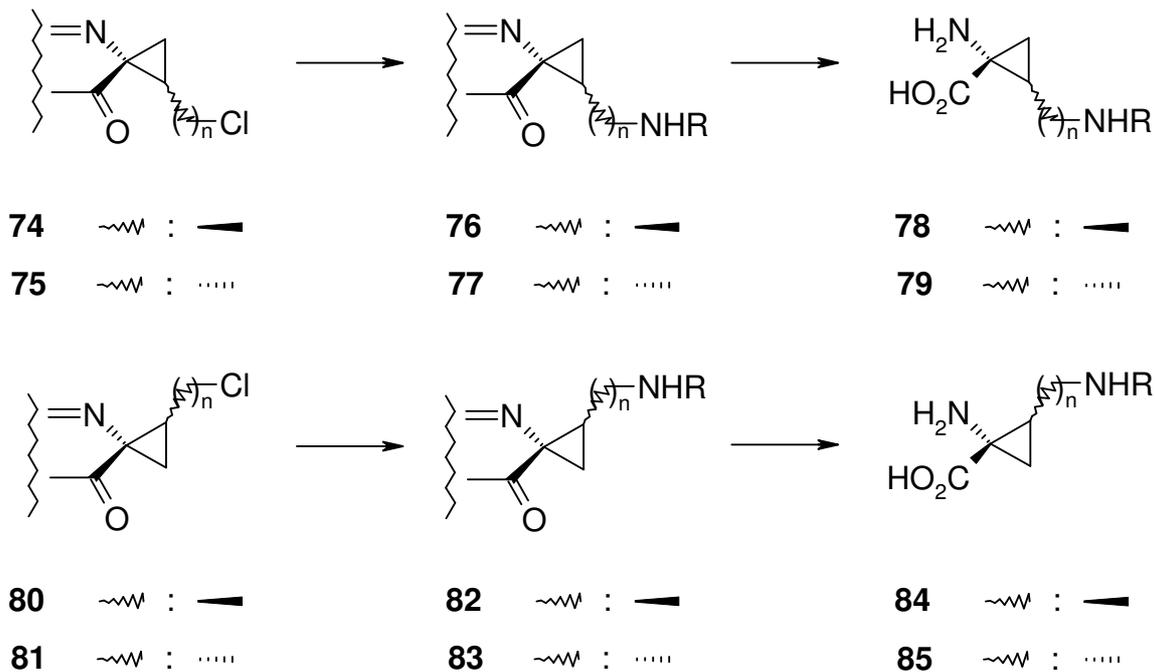
Setzt man bei der Synthese als Alkylans Epichlorhydrin (**56** bzw. **57**, $n = 1$, $X = \text{Cl}$) ein, sollten zwei aufeinanderfolgende Substitutionsreaktionen unter Beteiligung der Halogen- und der Epoxyfunktion zu Cyclopropylderivaten wie **62**, **63**, **68** bzw. **69** mit Hydroxymethylseitenketten führen. Diese Alkohole könnten direkt zu den entsprechenden Aminosäuren hydrolysiert werden. Durch die Derivatisierung könnten sie aber auch in Ether wie **64**, **65**, **70** bzw. **71** umgewandelt werden. Außerdem sollte Oxidation der Alkohole **62**, **63**, **68** und **69** zu den entsprechenden Aldehyden führen, aus denen durch anschließende reduktive Aminierung diverse Amine darstellbar wären. Bei Verwendung von cyclischen Sulfaten sollte sich der Aufbau des Cyclopropanringes ohne Beteiligung der terminalen X-Gruppe realisieren lassen, was beim Einsatz geeigneter substituierter Vertreter (z. B. $n = 1, 2$, $X = \text{OBn}$)

den direkten Zugang zu den gewünschten Cyclopropanaminocarbonsäuren **66**, **67**, **72** bzw. **73** mit Ethersubstituenten in der Seitenkette eröffnen würde (Schema 16).



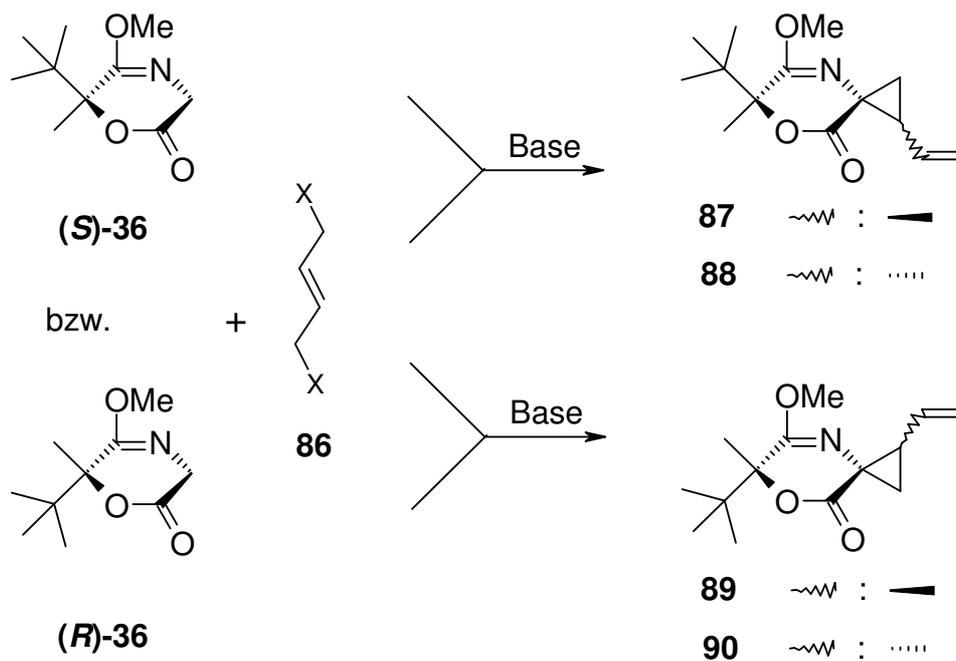
Schema 16

Eine weitere Möglichkeit bestünde darin, ein chloresubstituiertes cyclisches Sulfat zu verwenden (**56** bzw. **57**, Y = OSO₂O, X = Cl, n = 2) und die gebildeten Chlormethyl-derivate **74**, **75**, **80**, **81** für die Synthese ausgewählter Amine zu nutzen (Schema 17).



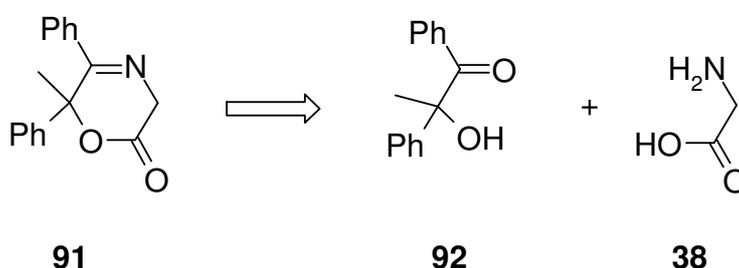
Schema 17

Einen anderen Weg, ausgehend vom Glycinäquivalent **36** einen Cyclopropanring aufzubauen, stellt dessen zweifache Alkylierung mit einem *E*-1,4-Dihalogenbut-2-en **86** dar. Der Vinylsubstituent der so entstandenen spirocyclischen Derivate **87**, **88**, **89** bzw. **90** würde weiteren Raum für Funktionalisierungen bieten (Schema 18).



Schema 18

Ein weiteres Ziel der Arbeit war die Entwicklung eines neuen chiralen Glycinäquivalents für die asymmetrische Darstellung tertiärer und quartärer α -Aminocarbonsäuren. Ausgehend von den bereits gewonnenen Erkenntnissen über das Glycinäquivalent **36** wollten wir uns bei der Suche nach dem neuen Glycinäquivalent vor allem auf die Strukturen konzentrieren, die über wenige Syntheseschritte zugänglich sind und deren Hydrolyse, d. h. die Abspaltung der Hilfsgruppe unter möglichst milden Bedingungen durchführbar ist. Interessant schien dabei das cyclische System **91** (Schema 19).



Schema 19

Das neue Glycinäquivalent **91** sollte sich relativ leicht aus käuflichem 2-Hydroxy-1,2-diphenylpropan-1-on (**92**) und einem geeignet geschützten Glycinderivat **38** darstellen lassen. Die wesentlichen Schritte würden sich auf die Veresterung der Hydroxygruppe des Ketons mit dem Glycinderivat **38**, Entschützen des Produkts und anschließende Cyclisierung beschränken. Als Glycinäquivalent würde **91**, dessen enantiomerenreine Formen z. B. durch Razematspaltung zugänglich wären, u. a. einen entscheidenden Vorteil bei der abschließenden Freisetzung der zu synthetisierenden Aminocarbonsäure bieten. Diese sollte bei diesem Glycinäquivalent wegen der Verknüpfung von Aminosäure und Hilfsgruppenpartialstruktur über Benzylstellungen oder Vorstufen deren problemlos unter hydrogenolytischen Reaktionsbedingungen möglich sein.

4. Theoretischer Teil

4.1 Alkylierungsreaktionen mit 1,2-Dielektrophilen

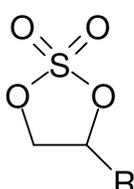
Zu den bei der Herstellung von Cyclopropanderivaten oft verwendeten chiralen elektrophilen Bausteinen gehören Epichlor- bzw. Epibromhydrin, sowie weitere aktivierte Glycidolderivate¹⁹ **94** und cyclische Sulfate²⁰ **95**. Als Nucleophile werden dabei u.a. Anionen von Malonsäureestern²⁰, Phosphonaten²¹ und Nitrilen²² **96** eingesetzt (Schema 20).

Elektrophile:



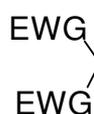
X : Abgangsgruppe z. B.:
Hal, OMs, OTs etc.

94



95

Nucleophile:



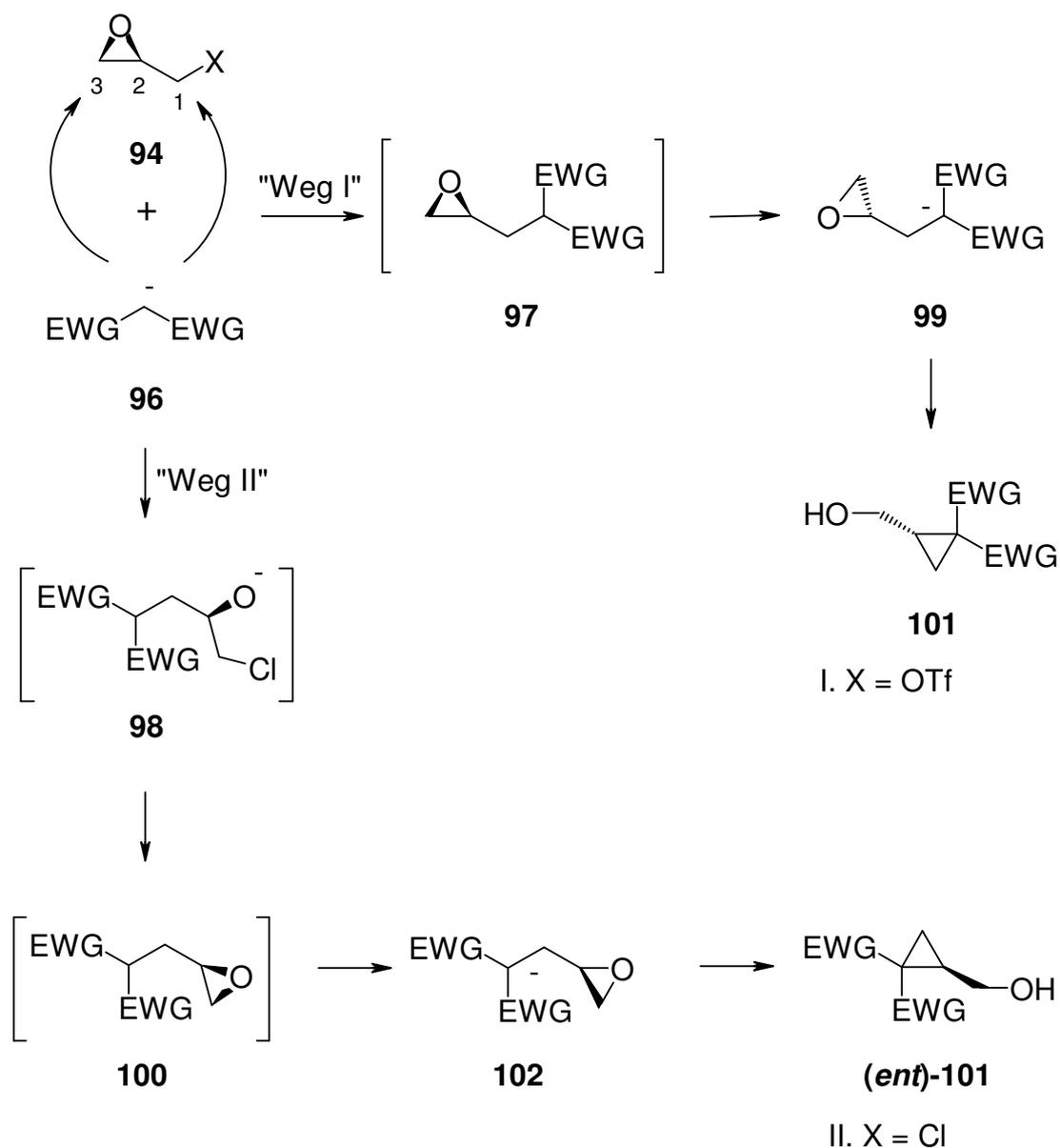
EWG: RCO₂, CN, (MeO)₂P=O

96

Schema 20

Für den Ablauf von Alkylierungsreaktionen sind zwei Wege denkbar. Bei „Weg I“ (Schema 21) wird erst die Abgangsgruppe „X“ substituiert und im Anschluss daran das Epoxid geöffnet.

Primärer Angriff des Nucleophils am terminalen Kohlenstoff des Epoxidrings, darauf folgende intramolekulare Substitution der Abgangsgruppe „X“, wobei eine neue Epoxideinheit entsteht und ein weiterer Angriff des Anions an dieser, unter Bildung eines Cyclopropanrings, stellen den „Weg II“ dar (Schema 21). Die Konfiguration des Endprodukts **101** bzw. (*ent*)-**101** ist davon abhängig, über welchen Weg die Reaktion abläuft, denn jeder der beiden Wege ermöglicht den Zugang zu einem anderen Enantiomer des Produkts.



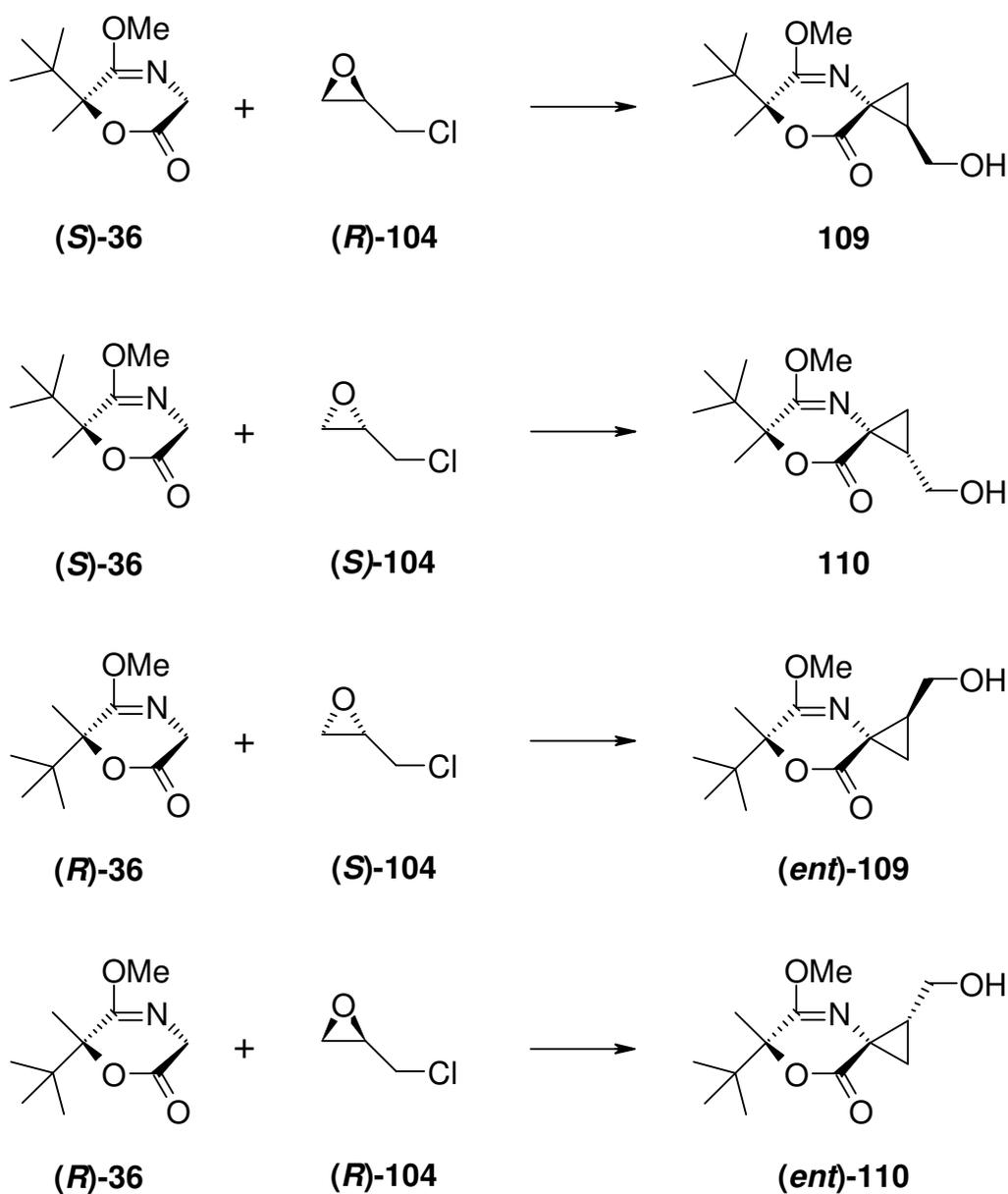
Schema 21

Nach den in der Literatur beschriebenen Ergebnissen hat die Abgangsgruppe einen entscheidenden Einfluss auf den Reaktionsverlauf.

So verlief die von Pirrung et al.²³ durchgeführte Reaktion von Malonsäuredimethylester **103** mit (*R*)-Epichlorhydrin [(*R*)-**104**] anscheinend über den „Weg II“. Dies ließ sich an der Konfiguration des Endprodukts, einem Lacton als Folge einer sich anschließenden Cyclisierungsreaktion, ablesen, dessen Struktur Formel **105** entsprach (93% ee, Schema 22).

4.1.1 Alkylierung des Glycinäquivalents **36** mit Epichlorhydrin

Die Bisalkylierung des Glycinäquivalents **36** mit Epichlorhydrin, bei der in zwei Schritten zwei chirale Zentren aufgebaut werden, sollte einen Zugang zu den entsprechenden spirocyclischen Verbindungen ermöglichen. Anhand der Erkenntnisse über den Verlauf der Alkylierungen von Glycinäquivalent **36** erwartete ich, dass auch bei der Umsetzung der Anionen von (*R*)-**36** bzw. (*S*)-**36** mit (*S*)- bzw. (*R*)-Epichlorhydrin jeweils eines der vier denkbaren Stereoisomere d.h. **109**, **110**, (*ent*)-**109** bzw. (*ent*)-**110** mit hoher Selektivität gebildet wird (Schema 24).



Schema 24

Um den stereochemischen Ablauf der schon früher durchgeführten Alkylierungen am Glycinäquivalent **36** zu erklären, wurde das nachfolgende Induktionsmodell vorgeschlagen (Abb. 1). Dabei wird angenommen, dass sich im Enolat **111** die Atome O-1, C-2, C-3, N-4 und C-5 in einer Ebene befinden. Durch die pseudoaxiale Orientierung der *tert*-Butylgruppe wird die „obere Seite“ des Enolats abgeschirmt, worauf Elektrophile das Enolat „von unten“ angreifen. Das in Abb. 1 für das *S*-konfigurierte Glycinäquivalent (**S**)-**36** gezeigte Modell erklärt damit die in der Praxis beobachtete Induktionsrichtung, wonach der Angriff (bei (**S**)-**36**) vorzugsweise von der *re*-Seite erfolgt. Beim Einsatz der (*R*)-konfigurierten Verbindung (**R**)-**36** wurde die bevorzugte Bildung von Produkten, die auf einen *si*-Seitenangriff zurückgehen, beobachtet, was sich natürlich in prinzipiell gleicher Weise erklären lässt, nur dass dann das zu **111** spiegelbildliche Induktionsmodell gilt.

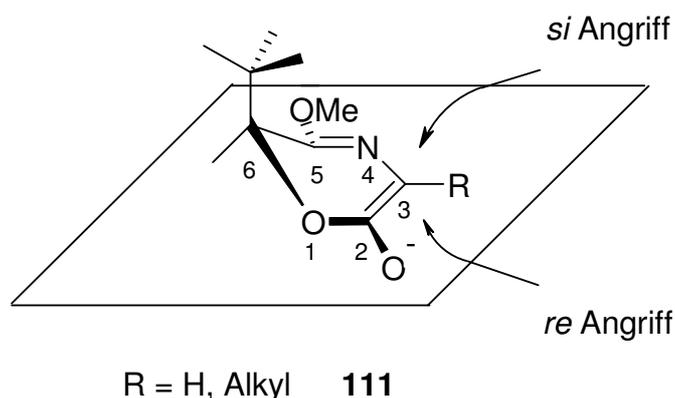


Abb. 1

Bei der Suche nach optimalen Bedingungen für die Umsetzung von (**S**)-**36** mit (*S*)-Epichlorhydrin [(**S**)-**104**] wurde eine Reihe von Versuchen durchgeführt.

Dabei wurden die Art, Menge und Zugabedauer der verwendeten Base, die Temperatur, sowie die Reaktionszeit variiert.

Bei einem ersten Versuch wurde das Glycinäquivalent (**S**)-**36**, gelöst in THF, bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ mit 2.0 Äquivalenten NaHMDS deprotoniert und 20 min später wurde (*S*)-Epichlorhydrin [(**S**)-**104**] zugegeben. Das ^1H NMR Spektrum einer nach 20 h entnommenen Probe enthielt lediglich Signale der Ausgangsverbindung (**S**)-**36**. (*S*)-Epichlorhydrin [(**S**)-**104**] war bei der wässrigen Aufarbeitung vermutlich verloren gegangen. Nach weiteren 20 h, dieses mal jedoch bei $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$, lag dann ein Gemisch aus (**S**)-**36** und dem gewünschten Produkt **110** vor ((**S**)-**36**/**110** = 77:23, Tab. 1, Nr.1).

vor. Dieses Ergebnis deutet darauf hin, dass die Umsetzung erst bei Temperaturen $> -78\text{ °C}$ einsetzt.

Zu den Basen, die in unserer Arbeitsgruppe bei den Alkylierungen des Glycinäquivalents **36** erfolgreich zum Einsatz kamen, gehört auch die Phosphazen Base P_4-tBu . Phosphazen Basen wurden als sterisch gehinderte, nichtnukleophile Basen von Schwesinger³⁰ entwickelt. P_4-tBu ist in THF-Lösung relativ basisch, vergleichbar dem Kaliumhexamethyldisilazid. Beim Einsatz von P_4-tBu konnte jedoch weder bei -78 °C noch bei -30 °C das gewünschte Produkt detektiert werden (Tab. 1, Nr. 2). Um mögliche Nebenreaktionen, zwischen P_4-tBu als Base und dem Alkylans (**S**)-**104** zu vermeiden, waren die Reaktionen nur mit 1.0 Äquivalenten P_4-tBu (anstatt der theoretisch erforderlichen 2.0 Äquivalenten) durchgeführt worden.

N-(Brommagnesio)-2,2,6,6-tetramethylpiperidid (TMPMgBr) ist eine andere nicht-nukleophile Base, die als Reagens für die Erzeugung von Enolaten in der Literatur vielfach beschrieben ist³¹. Bei Verwendung von TMPMgBr für die Alkylierung von (**S**)-**36** mit (**S**)-**104** bei -20 °C war jedoch leider kein Produkt nachweisbar (Tab. 1, Nr. 3).

In einem weiteren Versuch wurde (**S**)-**36** in DME bei -50 °C mit 1.0 Äquivalenten $sBuLi$ versetzt und das Reaktionsgemisch nach Zugabe von (**S**)-**104** auf 0 °C aufgewärmt. Nach 20 h konnten im 1H NMR Spektrum des Rohprodukts neben den Eduktsignalen nur Spuren von nicht identifizierten Nebenprodukten beobachtet werden. Die Zusammensetzung des Rohprodukts hat sich auch nach der Zugabe eines weiteren Äquivalenten $sBuLi$ nicht verändert (Tab. 1, Nr. 4).

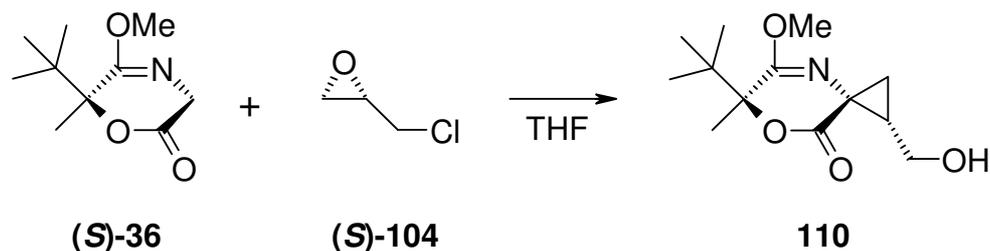
Wurde als Base Kaliumhydrid verwendet, konnte weder nach 20 h bei -20 °C noch nach 20 weiteren h bei 0 °C das gewünschte Produkt isoliert werden. Das 1H NMR Spektrum des Produkts wies nur Signale des nicht veränderten Glycinäquivalents (**S**)-**36** auf (Tab. 1, Nr. 5).

Nach der Generierung des Enolats mit 1.0 Äquivalent KHMDs und anschließender Zugabe von (**S**)-**104** lag nach 24 h laut 1H NMR Spektrum ein Gemisch von (**S**)-**36/110** im Verhältnis von 82/18 vor. Innerhalb von weiteren 20 h bei 0 °C änderte sich das Verhältnis zu Gunsten des Produkts und betrug dann 75/25 ((**S**)-**36/110** Tab. 1, Nr. 6). Analog, wie im Ansatz Nr. 2 war auch in diesem Fall mit einem Äquivalent an Base gearbeitet worden, weshalb theoretisch ohnehin nur ein Umsatz von max. 50% erreichbar war.

In einem weiteren Experiment wurde **(S)-36** zusammen mit 2.2 Äquiv. NaHMDS in THF vorgelegt und zu dieser Mischung **(S)-104** innerhalb von 9 h bei -20 °C zugetropft. Danach wurde ein Gemisch von **(S)-36/110**: 67/33 erhalten (Tab. 1, Nr. 7).

Wurde NaHMDS innerhalb von 9 h zu einem Gemisch aus **(S)-36** und **(S)-104** gegeben, verbesserte sich der Umsatz deutlich. Das Verhältnis im Rohprodukt zwischen Edukt **(S)-36** und Produkt **110** betrug in diesem Fall 50/50 (Tab. 1, Nr. 8).

Eine Verlängerung der Zugabedauer für die Base auf 24 h (Tab. 1, Nr. 9) bzw. 30 h (Tab. 1, Nr. 10), kombiniert mit der Verlängerung der gesamten Reaktionszeit, führte zu einer weiteren Verbesserung, so dass in diesem Fall mit dem besten Ergebnis das Verhältnis von **(S)-36** zu **110** 20 zu 80 betrug (Tab. 1, Nr. 10). Das gewünschte Produkt **110** konnte aber auch dann nur mit 42% Ausbeute isoliert werden. Die Tatsache, dass die Reaktion bei -20 °C (anstatt -78 °C) durchgeführt wurde, hatte erfreulicherweise zu keinen negativen Auswirkungen auf die Stereoselektivität geführt. Im ¹H NMR Spektrum des Rohprodukts konnten nur die Signale eines Diastereomers, von **110** beobachtet werden. Die relativ niedrige isolierte Ausbeute deutet darauf hin, dass bei der Reaktion bzw. bei der säulenchromatographischer Reinigung eine Zersetzung stattfindet. Die Zersetzungsprodukte konnten weder isoliert noch charakterisiert werden.

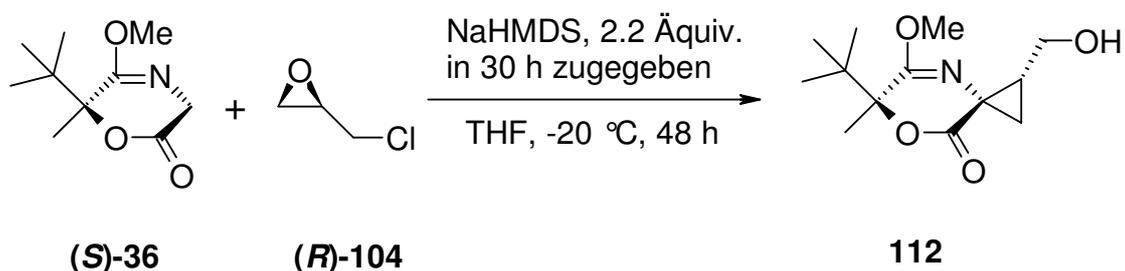
Tab. 1 Umsetzung von (**S**)-**36** mit (**S**)-Epichlorhydrin [(**S**)-**104**]^{a)}

Nr.	Base	Base Äquiv.	Base Zugabedauer [h]	(S)- 104 Äquiv.	Temp. [°C]	Zeit [h]	(S)- 36 / 110
1	NaHMDS	2.0	kurz	4.6	-78	20	100:0
					-30	20	77:23
2	P ₄ -tBu	1.0	kurz	6	-78	20	100:0
					-30	20	100:0
3	TMPMgBr	2.2	3	6	-20	18	100:0
4	sBuLi ^{b)}	1.0	kurz	3	-50 → 0	20	100:0
		1.0			0	20	100:0
5	KH	2.2	kurz	3	-20	20	100:0
					0	24	
6	KHMDS	1.0	kurz	3	-30	24	82:18
					0	20	75:25
7^{c)}	NaHMDS	2.2	kurz	6	-20 °C	14	67:33
8	NaHMDS ^{d)}	2.2	9	6	-20 °C	14	50:50
9	NaHMDS ^{d)}	2.2	24	6	-20 °C	24	55:45
10	NaHMDS ^{d)}	2.2	30	6	-20 °C	42	20:80

a) Wenn nicht anders angegeben wurde zu einer Lösung von (**S**)-**36** innerhalb von ca. 1 min Base zugegeben und 20 min später wurde zum Reaktionsgemisch (**S**)-**104** zugefügt. b) In DME. c) (**S**)-**36** und NaHMDS wurden vorgelegt, (**S**)-**104** wurde innerhalb von 9 h zugegeben. d) Zu einer Lsg. von (**S**)-**36** und (**S**)-**104** wurde innerhalb der angegebenen Zeit NaHMDS zugetropft.

Die Umsetzung von (**S**)-**36** mit dem Enantiomer zu (**S**)-**104**, d.h. mit (*R*)-Epichlorhydrin [(*R*)-**104**], die unter den optimierten Bedingungen durchgeführt wurde, ergab das Produkt **112** mit 44% Ausbeute (Schema 25). Die Konfiguration an den

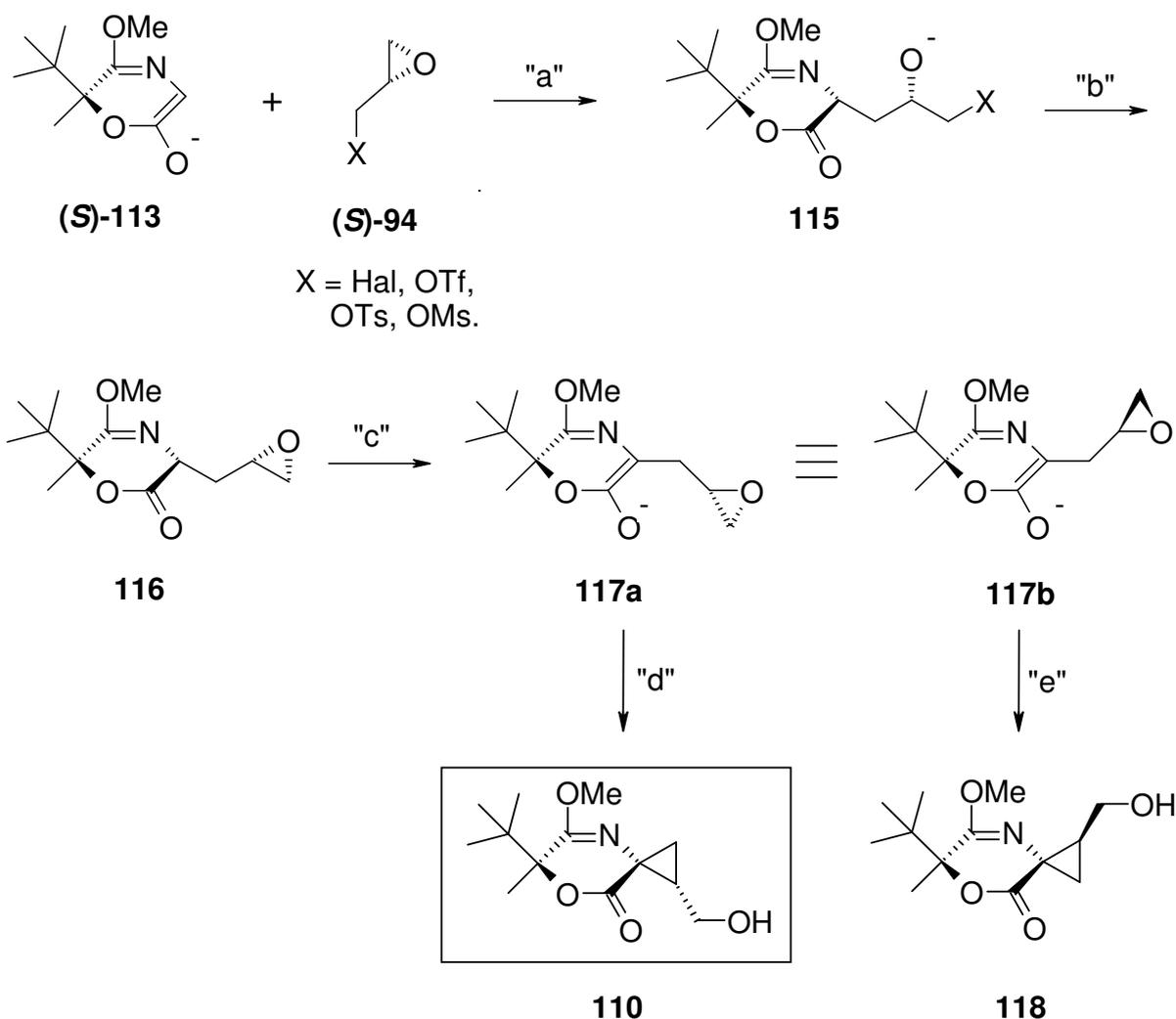
neu entstandenen chiralen Zentren konnte durch den Vergleich der spektroskopischen Daten und der spezifischen optischen Drehung der nach der Hydrolyse erhaltenen Aminosäure mit Literaturwerten²³ bestimmt werden. Überraschenderweise erfolgte der intramolekulare Angriff des Enolats an dem Epoxidring nicht, wie ursprünglich erwartet, von der „Unterseite“. Das erhaltene Produkt wurde offensichtlich durch einen, für die (*S*)-konfigurierte Hilfsgruppe ungewöhnlichen, Angriff „von der Oberseite“ gebildet. Mögliche Gründe hierfür werden im nachfolgenden Abschnitt diskutiert.



Schema 25

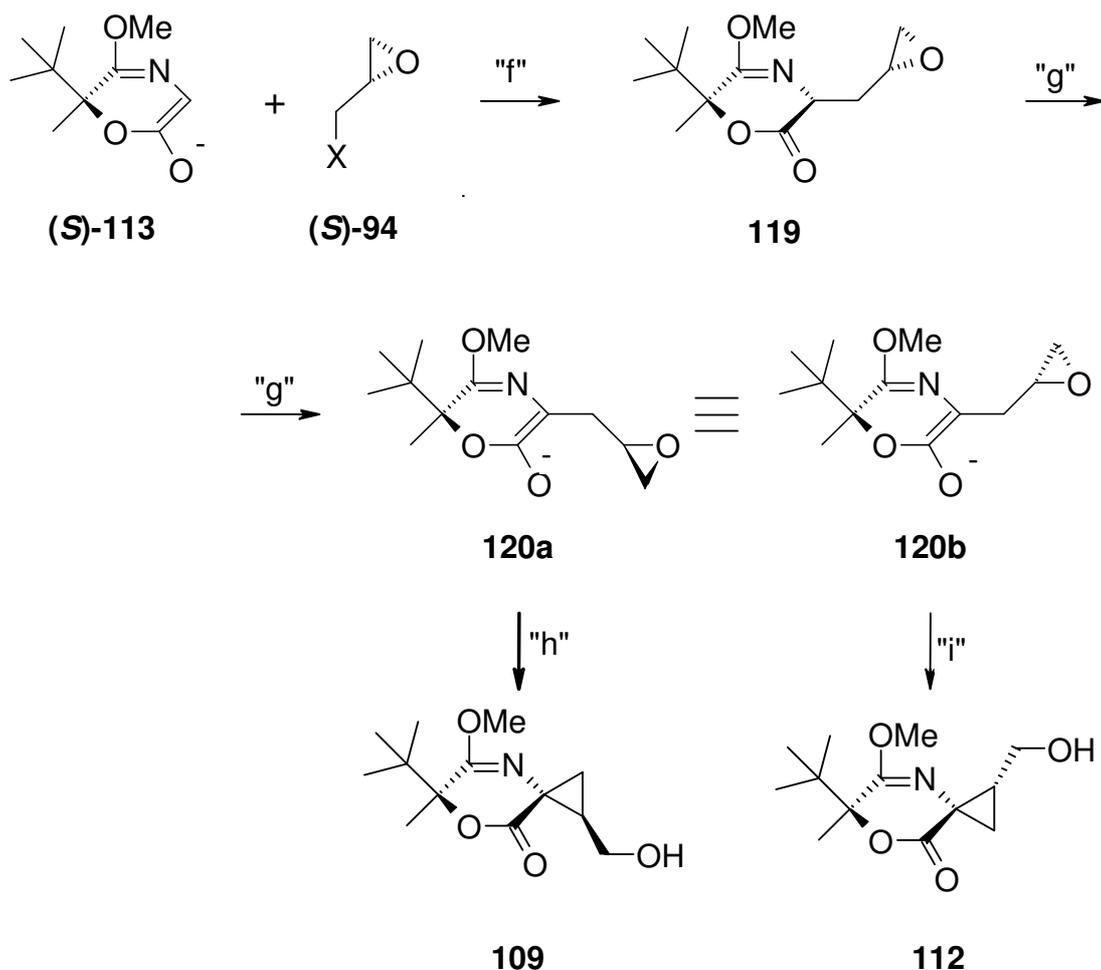
4.1.1.1 Mechanismus der Alkylierung von 36 mit Epichlorhydrin

Bei der Alkylierung des Glycinäquivalents **36** mit aktivierten Glycidolderivaten kann, wie im Kapitel 4.1 bereits diskutiert, das Enolat entweder erst am terminalen der die Epoxyfunktion tragenden C-Atome angreifen (Schema 21, „Weg II“) oder es findet eine S_N2 Reaktion am anderen Ende der Kohlenstoffkette statt (Schema 21, „Weg I“). Bei Elektrophilen mit schlechter Abgangsgruppe (z. B. (**S**)-**94**, X = Cl) sollte das Enolat (**S**)-**113** im ersten Schritt das Epoxid öffnen (Schema 26, Schritt „a“), unter Bildung des Alkoholats **115**. Dann kommt es zum intramolekularen Ringschluss unter Bildung von **116**. Das Derivat **116** kann dann nach erneuter Deprotonierung in einer intramolekularen Cyclisierungsreaktion zu den Spirocyclen **110** bzw. **118** weiter reagieren. Der Angriff am elektrophilen Zentrum muss dabei unter Inversion stattfinden. Abhängig von der Seite, auf der sich der Ringschluss vollzieht, der „Unter-“ (Schema 26, Schritt „d“) oder „Oberseite“ (Schema 26, Schritt „e“), würde so das Diastereomer **110** bzw. **118** entstehen.



Schema 26

Folgt die Reaktion beim ersten Schritt dem alternativen Weg (Schema 22, Weg II), bei dem es primär zu einer Substitution der Abgangsgruppe X in **(S)-94** (Schema 27, Schritt „f“) und anschließend zur Öffnung des Epoxids kommt, können über den Angriff des Enolats von der „unteren“ (Schema 27, Schritt „h“) bzw. der „oberen“ Seite (Schema 27, Schritt „i“) die Diastereomere **109** bzw. **112** entstehen. Wie schon beschrieben, wird der Verlauf des ersten Schrittes durch das Austrittsvermögen von X bestimmt. So sollten bei der Verwendung von **(S)-36**, je nach dem, ob man ein Glycidolderivat mit einer sehr guten Abgangsgruppe (z. B. X = OTf) oder Epichlorhydrin (X = Cl) einsetzt, entweder **110** oder **109** gebildet werden. Nach den Erkenntnissen aus Reaktionen mit einfachen Elektrophilen sollte dann für den stereochemischen Ablauf des zweiten Alkylierungsschrittes die Anordnung am C-6 Kohlenstoffatom des Auxiliars entscheidend sein.



Schema 27

Die bei der Umsetzung von **(S)-36** mit (*S*)-Epichlorhydrin [**(S)-104**] beobachtete Bildung von **110** lässt sich nach den oben wiedergegebenen Überlegungen zum Mechanismus erklären. Da Chlor eine relativ schlechte Abgangsgruppe darstellt, wurde **(S)-104** vom Nukleophil, dem Enolat **(S)-113**, bevorzugt am Epoxidring angegriffen. Der folgende Cyclisierungsschritt vollzog sich dann aufgrund des dirigierenden Effekts der Hilfsgruppe (Angriff bevorzugt von der zur *tert*-Butylgruppe abgewandten Seite) als „Unterseitenangriff“, so dass die spirocyclische Verbindung **110** entstand. Die relative Konfiguration von **110** konnte mittels Röntgenstrukturanalyse zweifelsfrei belegt werden (Abb. 2).

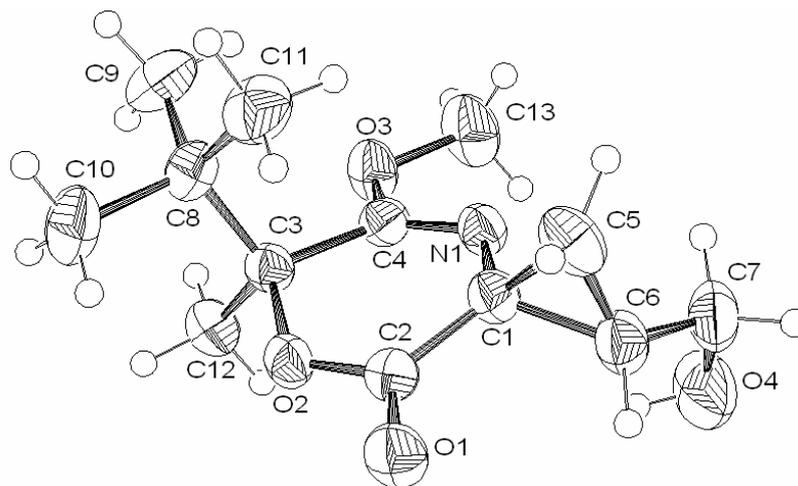
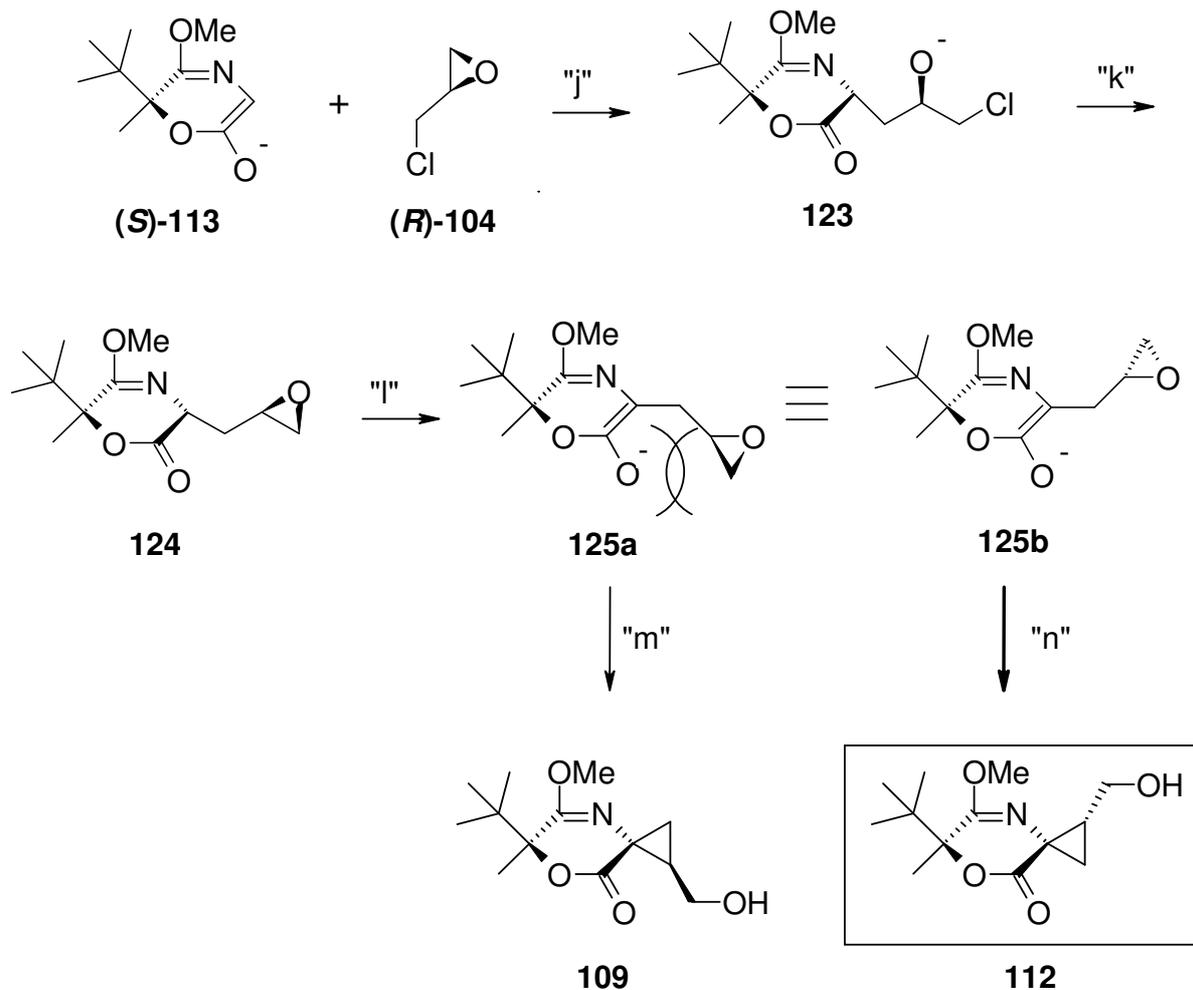


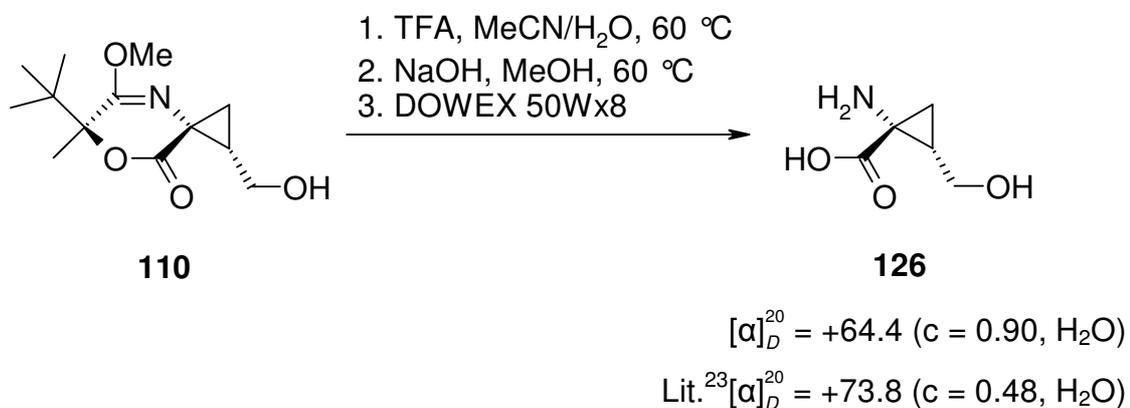
Abb. 2

Die Reaktion des Enolats von **(S)-36** mit (*R*)-Epichlorhydrin [**(R)-104**] hatte zum Produkt **112** geführt. Dies war überraschend, denn aufgrund der bis dahin für das Glycinäquivalent **(S)-36** beobachtete Induktionsrichtung und der Überlegungen zum Reaktionsmechanismus (bei Umsetzung mit Epichlorhydrin und seinen Derivaten) war **109** erwartet worden. Dieses abweichende Verhalten lässt sich aber wie folgt erklären (Schema 28). Im ersten Schritt sollte, wie bei der vorher beschriebenen Umsetzung von **(S)-36** mit (*S*)-Epichlorhydrin [**(S)-104**], durch den Angriff des Enolats **(S)-113** der Epoxidring geöffnet werden. Im zweiten Alkylierungsschritt bei dem der Cyclopropanring aufgebaut wird, muss die Epoxidfunktion eine Position einnehmen, bei der es zu einem „Rückseitenangriff“ auf die C-O-Bindung des Epoxids kommen kann. Im Falle einer über die „Unterseite“ erfolgenden Cyclisierung (siehe Enolat **125a**) kommt der Oxiranring in die räumliche Nähe der C-O-Lactoncarbonylgruppe. Die resultierende sterische Hinderung führt offensichtlich dazu, dass das System für die Cyclisierung auf die „Oberseite“ ausweicht. Dies ist insofern bemerkenswert, als die Oberseite des chiralen Glycinäquivalents **(S)-36** von der dort befindlichen *tert*-Butylgruppe abgeschirmt wird, wobei das Ausmaß der Abschirmung immerhin dafür ausreicht, den Angriff einfacher Monoelektrophile auf die „Unterseite“ zu dirigieren. Die sterische Interaktion zwischen der Lactoneinheit (als Enolat) und der Epoxid-einheit auf der „Unterseite“ muss demnach ungünstiger sein als jene auf der „Oberseite“, d.h. zwischen der *tert*-Butylgruppe und der Elektrophilpartialstruktur. (Schema 28).

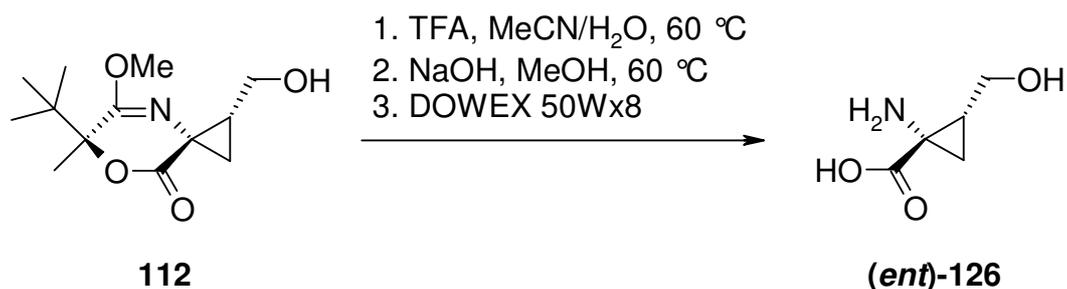


Schema 28

Ausgehend von den spirocyclischen Derivaten **110** bzw. **112** konnten nach hydrolytischer Abspaltung des Auxiliars und Reinigung über einen Ionentauscher die freien Aminosäuren **126** und (**ent**)-**126** in guten Ausbeuten (86% bzw. 97%) isoliert werden.



Schema 29

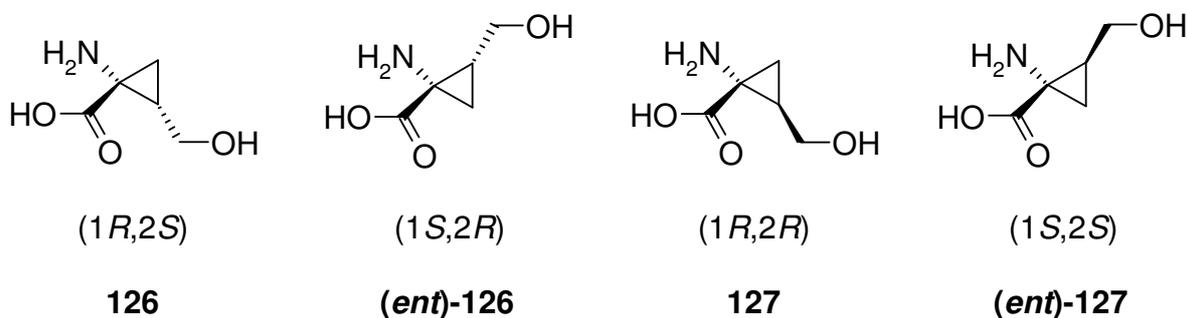


$$[\alpha]_D^{20} = -74.0 \text{ (c = 0.50, H}_2\text{O)}$$

$$\text{Lit.}^{23} [\alpha]_D^{20} = -74.5 \text{ (c = 0.184, H}_2\text{O)}$$

Schema 30, Fortsetzung

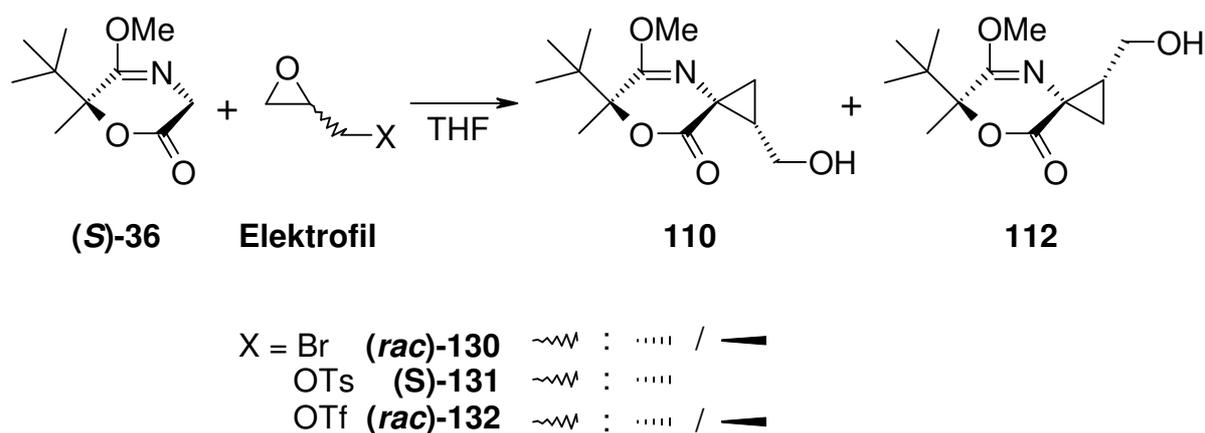
Aufgrund des Wechsels der Induktionsrichtung bei der Umsetzung des Glycinäquivalents (**S**)-**36** (als Enolat (**S**)-**113**), der sich vollzog, wenn dieses anstatt mit (**S**)-**104** mit dem Enantiomer (**R**)-**104** zur Reaktion gebracht wurde, führte die gezeigte Synthesesequenz nicht zu den beiden diastereomeren Derivaten **126** und **127** (Schema 31). Stattdessen wurden die im Schema 30 dargestellten spiegelbildlichen Amino-carbonsäuren **126** und (**ent**)-**126** erhalten. Die beiden anderen noch fehlenden Stereoisomere mit (1*R*,2*R*)- bzw. (1*S*,2*S*)-Konfiguration **127** bzw. (**ent**)-**127**, waren aufgrund dieses Umstandes nicht über diese Synthesestrategie, d.h. Austausch von (**S**)-**36** gegen (**R**)-**36**, wie ursprünglich angenommen, zugänglich.



Schema 31

4.1.2 Weitere Versuche zur Alkylierung des Glycinäquivalents (**S**)-**36** mit reaktiven Epoxidderivaten

Zusätzlich zu den Alkylierungen mit Epichlorhydrin [(**S**)-**104** bzw. (**R**)-**104**] wurden Versuche mit racemischem Epibromhydrin [(*rac*)-**130**] und 2,3-Epoxypropyltriflat [(*rac*)-**132**] bzw. enantiomerenreinem 2,3-Epoxypropyltosylat [(**S**)-**131**] durchgeführt (Schema 32). Es sollte untersucht werden, ob durch die Verwendung dieser alternativen elektrophilen Bausteine anstelle von Epichlorhydrin [(**S**)-**104** bzw. (**R**)-**104**], die gewünschten Produkte mit besseren Ausbeuten isoliert werden können. Die Versuche sollten die im Kapitel 4.1.1.1 diskutierte Erklärung für den ungewöhnlichen stereochemischen Verlauf der Cyclopropanierungsreaktionen des Glycinäquivalents (**S**)-**36** untermauern.



Schema 32

Der Versuch, das Glycinäquivalent (**S**)-**36** mit racemischem Epibromhydrin [(*rac*)-**130**] in Gegenwart von 2.2 Äquivalenten *s*BuLi bei -78 °C umzusetzen, führte nicht zu den gewünschten Produkten **110** und **112**. Es konnte lediglich unverändertes (**S**)-**36** zurückgewonnen werden (Tab. 2, Nr. 1).

In einem weiteren Versuch wurde (**S**)-**36** bei -78 °C mit 1.1 Äquivalenten NaHMDS deprotoniert und anschließend mit racemischen Epibromhydrin [(*rac*)-**130**] versetzt (Tab. 2, Nr. 2). Da für eine vollständige Umsetzung stöchiometrische zwei Äquivalente Base erforderlich sind, sollten in diesem Fall höchstens 0.55 Äquivalente des eingesetzten Glycinäquivalents (**S**)-**36** in die gewünschten spirocyclischen Derivate **110** bzw. **112** umgewandelt werden. Um mögliche Nebenreaktionen

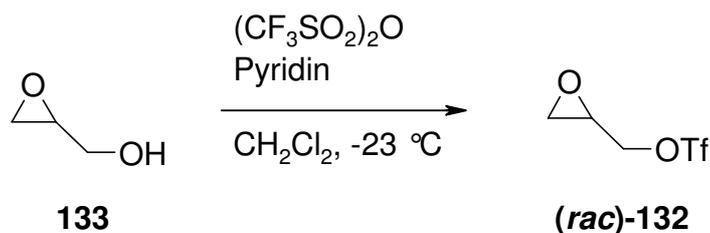
zwischen freier Base und dem Epibromhydrin [(*rac*)-**130**] vermeiden zu können, war die Umsetzung mit einem Überschuss an Base durchgeführt worden. Im ¹H NMR Spektrum des bei dieser Reaktion erhaltenen Rohprodukts wurden lediglich die Signale des Glycinäquivalents (**S**)-**36** beobachtet (Tab. 2, Nr. 2). Bei einem analogen Versuch, der bei -30 °C durchgeführt wurde, enthielt das ¹H NMR Spektrum des Rohprodukts wiederum keine Signale der gewünschten Cyclopropanderivate **110** und **112** (Tab. 2, Nr. 3). Wurde ein Gemisch von (**S**)-**36** und Epibromhydrin [(*rac*)-**130**] vorgelegt und anschließend NaHMDS innerhalb von 45 min zugegeben, konnten im ¹H NMR Spektrum des Rohprodukts neben den Signalen, die dem Glycinäquivalent (**S**)-**36** entsprachen, nur Spuren von Epibromhydrin [(*rac*)-**130**] detektiert werden (Tab. 2, Nr. 4). Die Menge an isoliertem Rohprodukt lag in den beiden zuletzt beschriebenen Ansätzen bei 50% dessen, was theoretisch zu erwarten war. Der teilweise Verlust an Glycinäquivalent (**S**)-**36** geht vermutlich auf eine Bildung von wasserlöslichen bzw. leicht zersetzlichen Zwischenprodukten bei dessen Umsetzung mit dem Elektrophil zurück.

Um den Einfluss der Abgangsgruppe auf den Ablauf der Alkylierung zu untersuchen, wurde im Weiteren (*S*)-2,3-Epoxypropyltosylat [(**S**)-**131**] als Elektrophil eingesetzt.

Aber auch die Umsetzung des Glycinäquivalents (**S**)-**36** mit 1.5 Äquivalenten (*S*)-2,3-Epoxypropyltosylat [(**S**)-**131**] nach vorheriger Zugabe von 2.2 Äquivalenten NaHMDS führte nicht zum gewünschten Produkt. Sowohl bei -78 °C (Tab. 2, Nr. 5) wie auch bei -30 °C (Tab. 2, Nr. 6) wurde nur ein Gemisch aus (**S**)-**36** und (**S**)-**131** - im Verhältnis 1:1.8 bzw. 1:8 - isoliert.

Die Veränderung des Verhältnisses zwischen den beiden eingesetzten Edukten (**S**)-**36** und (**S**)-**131** deutet darauf hin, dass im Verlauf der Umsetzung Zwischen- oder Nebenprodukte gebildet werden. Da diese vermutlich bei der wässrigen Aufarbeitung verloren gehen, konnten sie nicht isoliert, geschweige denn charakterisiert werden.

Neben dem Einsatz von Epibromhydrin [(*rac*)-**130**] und von (*S*)-2,3-Epoxypropyltosylat [(**S**)-**131**] für die Alkylierung des Glycinäquivalents (**S**)-**36** stellt die Verwendung von 2,3-Epoxypropyltriflat [(*rac*)-**132**] eine weitere Möglichkeit für die Synthese der spirocyclischen Derivate **110** und **112** dar. 2,3-Epoxypropyltriflat [(*rac*)-**132**] ließ sich nach einer Literaturvorschrift²⁹ ausgehend von 2-Hydroxymethyloxiran (**133**) durch Umsetzung mit Tf₂O darstellen.



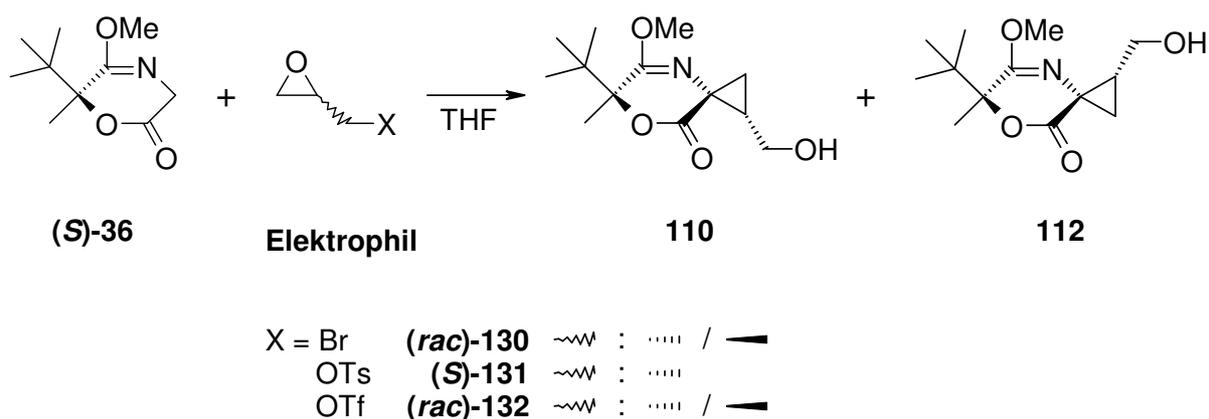
Schema 33

Die Umsetzung des Glycinäquivalents (**S**)-**36** mit 2,3-Epoxypropyltriflat [(**rac**)-**132**] unter den Bedingungen, die bei der Alkylierung mit Epichlorhydrin (**104**) zum gewünschten Produkt geführt hatten, führte jedoch zu einem Rohprodukt, das laut ^1H NMR Spektrum nur aus beiden Edukte bestand (Tab. 2, Nr. 7).

Wurde (**S**)-**36** anstatt bei $-20\text{ }^\circ\text{C}$ mit NaHMDS bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ mit 2.2 Äquivalenten *s*BuLi versetzt, gefolgt von 6 Äquivalenten 2,3-Epoxypropyltriflat [(**rac**)-**132**], zeigte das ^1H NMR Spektrum des Rohprodukts nur die Signale des 2,3-Epoxypropyltriflats [(**rac**)-**132**] und solche für Spuren von Nebenprodukten, die jedoch nicht näher charakterisiert werden konnten (Tab. 2, Nr. 8).

Um mögliche Nebenreaktionen als Folge eines Überschusses an bei der Reaktion verwendeter Base auszuschließen, wurde im nächsten Versuch der Anteil an *s*BuLi auf 1.1 Äquivalente reduziert. Auch wurden nur zwei Äquivalente an Alkylierungsreagenz verwendet. Zur Bildung des gewünschten Produkts kam es allerdings auch unter diesen Bedingungen nicht (Tab. 2, Nr. 9).

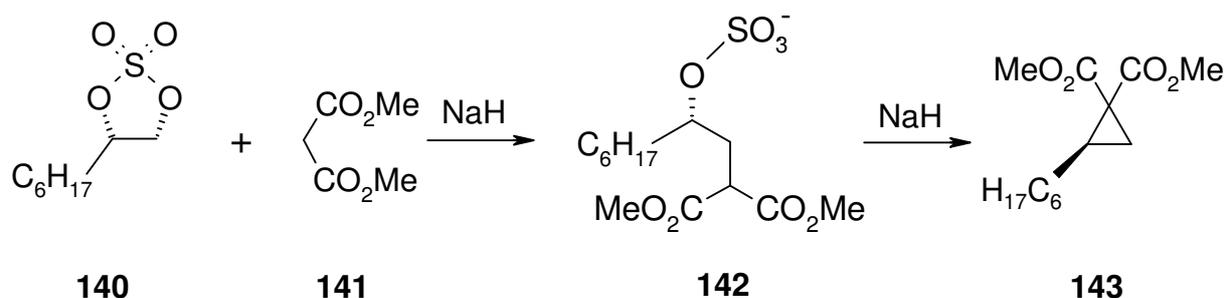
Der Ablauf von Alkylierungsreaktionen von Enolaten wird im Allgemeinen durch die in den verwendeten Elektrophilen vorhandene Abgangsgruppe wie auch durch das Enolat-Gegenion beeinflusst. Nachdem trotz Variation dieser Parametern bei keinem der durchgeführten Versuche die gewünschten spirocyclischen Derivaten **110** bzw. **112** gebildet wurden, wurde auf weitere Optimierungsversuche in dieser Richtung verzichtet.

Tab. 2 Versuche zur Alkylierung von (*S*)-36 mit aktivierten 2-Hydroxymethyloxiranderivaten^{a)}

Nr.	Elektrophil		Base / Äquiv.	T/°C	Zeit/h	(S)-36 : Elektrophil ^{b)}
	X	Äquiv.				
1	Br	3.0	sec-BuLi / 2.2	-78	20	100 : 0
2	Br	3.0	NaHMDS / 1.1	-78	20	100 : 0
3	Br	3.0	NaHMDS / 1.1	-30	23	100 : Spuren
4	Br	3.0	NaHMDS / 1.1 ^{c)}	-30	23	100 : Spuren
5	OTos	1.5	NaHMDS / 2.2	-78	20	1 : 1.8
6	OTos	1.5	NaHMDS / 2.2	-30	18	1 : 8
7	OTf	6.0	NaHMDS / 2.2 ^{d)}	-20	20	1 : 1.3
8	OTf	6.0	sec-BuLi / 2.2	-78	20	0 : 100
9	OTf	2.0	sec-BuLi / 1.1	-78	20	- : - ^{e)}

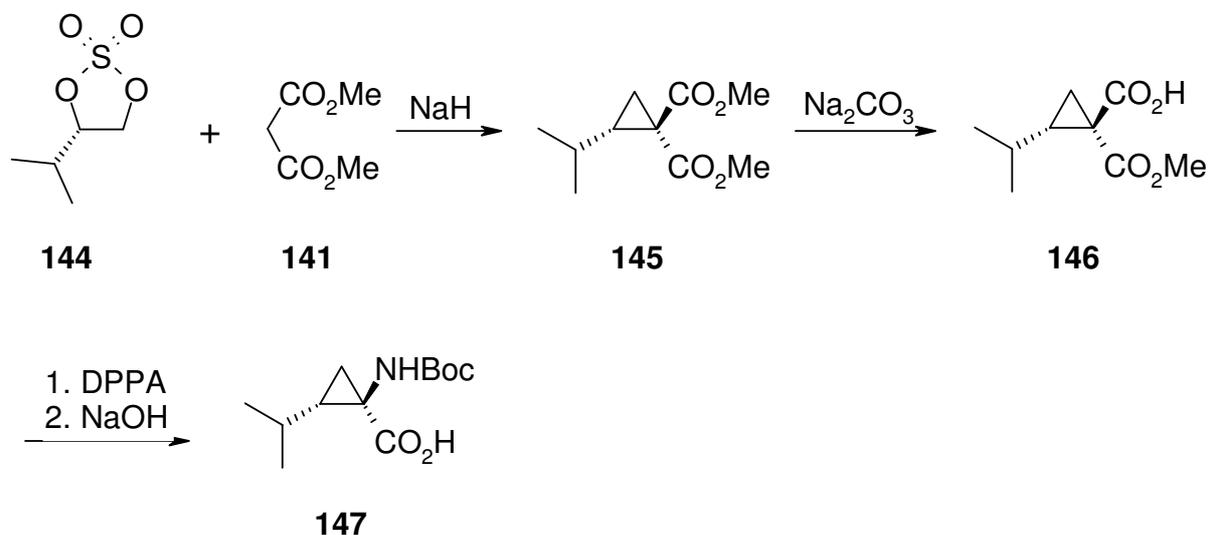
a) Wenn nicht anders angegeben, wurde bei der angegebenen Temperatur eine Lsg. von (*S*)-36 mit Base und 20 min später mit dem Elektrophil versetzt. b) Das Verhältnis wurde aus dem ¹H NMR Spektrum des Rohprodukts bestimmt. c) (*S*)-36 wurde mit dem Elektrophil versetzt, NaHMDS wurde innerhalb von 45 min zugetropft. d) (*S*)-36 wurde mit dem Elektrophil versetzt, NaHMDS wurde über einen Zeitraum von 6 h zugetropft. e) Ein komplexes Produktgemisch. Signale der beiden Edukte konnten identifiziert werden, es konnte kein Verhältnis bestimmt werden.

Die nach dem ersten nukleophilen Angriff erzeugte Sulfatgruppe kann aber auch als Abgangsgruppe fungieren und so können cyclische Sulfate, im Gegensatz zu Epoxiden, doppelt substituiert werden. Läuft der zweite Schritt intramolekular ab, führt er, wie im nachfolgenden Schema dargestellt, zu einem Cyclopropanderivat **143**³³ (Schema 36).



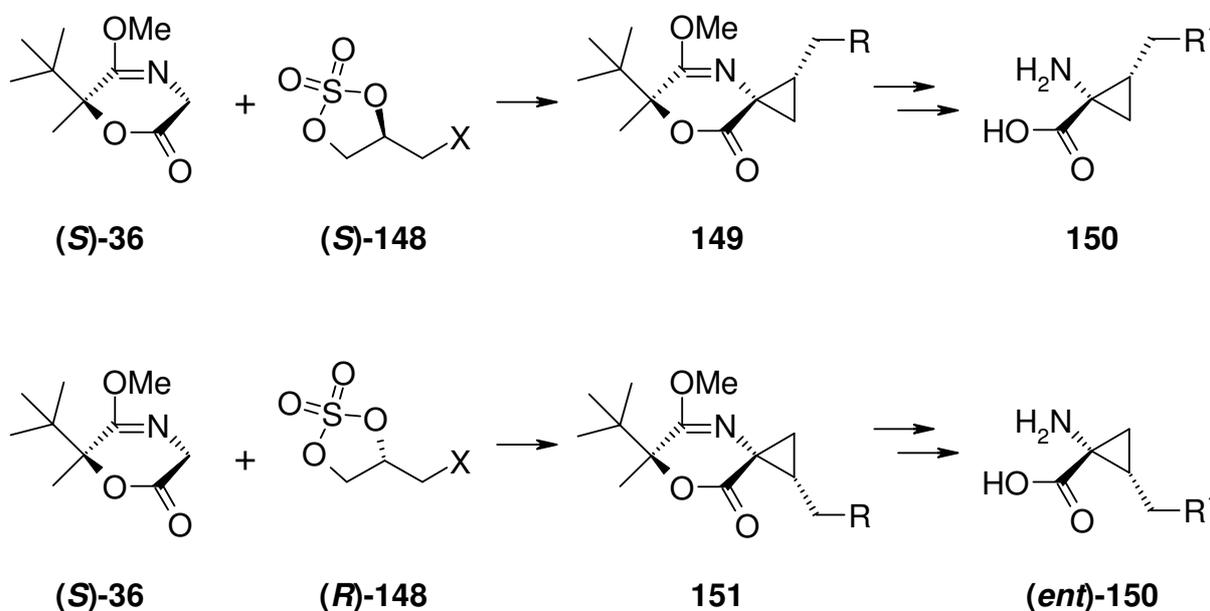
Schema 36

Cyclische Sulfate wurden bereits erfolgreich zur Herstellung von Aminocyclopropan-carbonsäuren verwendet. Ein Beispiel ist die Synthesestrategie von Burgess³⁴ et al. Sie beruht auf einer Doppelalkylierung des Malonsäureesters **141** und einer anschließenden selektiven Hydrolyse der weniger gehinderten Estergruppe. Der so gebildete Monoester **146** konnte schließlich durch Curtius-Umlagerung und darauf folgende Hydrolyse in die BOC-geschützte Aminocarbonsäure **147** umgewandelt werden (Schema 37).



Schema 37

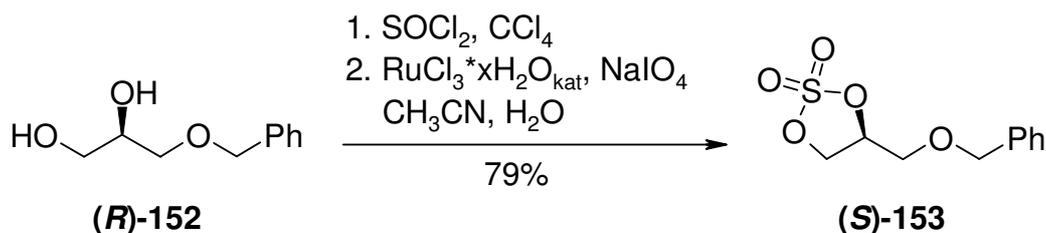
Die Ergebnisse, die ich bei der Alkylierung des Glycinäquivalents (**S**)-**36** mit dem Epichlorhydrin (**104**) erhalten hatte, ließen vermuten, dass auch bei der Verwendung von cyclischen Sulfaten nur zwei der vier denkbaren Stereoisomere der gewünschten Aminocyclopropan-carbonsäuren **150** bzw. (*ent*)-**150** zugänglich sein würden (Schema 38). Beim Einsatz von Epichlorhydrin (**104**) enthielten die nach der Alkylierung erhaltenen Produkte einen Hydroxymethylrest in der 2-Position des Cyclopropanrings. Durch die Verwendung von cyclischen Sulfaten sollten in einem Syntheseschritt spirocyclische Derivate **149**, **151** darstellbar sein, in denen der neu aufgebaute Cyclopropanring unterschiedliche Reste trägt ($R = \text{CH}_2\text{Cl}$, CH_2OPh , $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OPh}$ usw., $R' = \text{CH}_2\text{OPh}$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OPh}$, $\text{CH}_2\text{NHR}''$ usw. Schema 38).



Schema 38

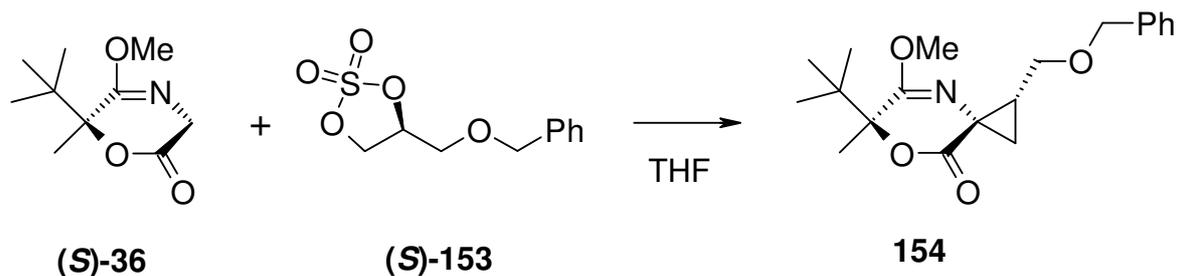
4.1.3.1 Alkylierung von (**S**)-**36** mit (**S**)- bzw. (**R**)-4-(Benzyloxymethyl)-1,3,2-dioxathiolan-2,2-dioxid [(**S**)- bzw. (**R**)-**153**]

Das für die ersten Alkylierungsversuche ausgewählte Sulfat (**S**)-**153** wurde in einem Eintopfverfahren ausgehend vom (**R**)-3-Benzyloxypropan-1,2-diol [(**R**)-**152**] hergestellt³⁵ (Schema 39).



Schema 39

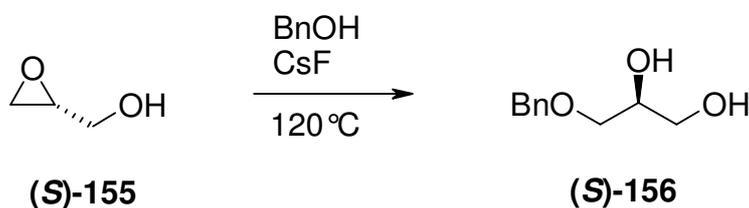
Die Reaktionsbedingungen für die Alkylierung des Glycinäquivalents (**S**-36) mit dem cyclischen Sulfat (**S**-153) wurden in zahlreichen Experimenten optimiert. In einem ersten Versuch wurde (**S**-36) bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ mit *s*BuLi und anschließend mit 1.1 Äquivalenten (**S**-153) versetzt. Nach 18 h wies das ^1H NMR Spektrum des Rohprodukts lediglich die Signale des eingesetzten Glycinäquivalents (**S**-36) (Tab. 3, Nr. 1) auf. In einem weiteren analogen Versuch wurde die Temperatur von $-78\text{ }^\circ\text{C}$ auf $-30\text{ }^\circ\text{C}$ erhöht, in diesem Fall wurde das gewünschte Produkt erhalten. Im Rohprodukt lag es laut ^1H NMR Spektrum als Gemisch mit (**S**-36) in einem 1:1 Verhältnis vor. Die Ausbeute nach Isolierung betrug allerdings nur 25% (Tab. 3, Nr. 2). Da Natrium-Enolate in der Regel reaktiver als Lithium-Enolate sind, wurde in einem weiteren Versuch als Alternative zu *s*BuLi für die Deprotonierung NaHMDS verwendet. Zusätzlich wurde die Menge an Alkylierungsreagenz auf zwei Äquivalente erhöht. Dadurch stieg der Umsatz auf 74% und **154** konnte in einer Ausbeute von 50% erhalten werden (Tab. 3, Nr. 3). Um eventuelle Nebenreaktionen zwischen der Base und dem Elektrophil zu vermeiden, wurde der Versuch etwas abgewandelt. Zunächst wurden nur 1.1 Äquivalente NaHMDS zugegeben, dann das Enolat von (**S**-36) generiert. Anschließend wurde mit zwei Äquivalenten (**S**-153) versetzt und 3 h später weitere 1.1 Äquivalente der Base zugefügt. Das eingesetzte Glycinäquivalent (**S**-36) reagierte unter diesen Bedingungen vollständig ab. Im ^1H NMR Spektrum des Rohprodukts wurden neben den Signalen des gewünschten Produkts **154** nur noch Reste des nicht umgesetzten Sulfats (**S**-153) beobachtet. Der aus der Masse des Rohprodukts und aus dem Verhältnis der ^1H NMR Signale der beiden darin enthaltenen Komponenten errechnete Umsatz lag bei 69%. Nach säulenchromatographischen Reinigung wurde das Produkt **154** in 54% Ausbeute erhalten (Tab. 3, Nr. 4).

Tab. 3 Umsetzung von (**S**)-**36** mit (**S**)-**153**^{a)}

Nr.	Base	Base	(S)- 153	T/°C	Zeit/h	(S)- 36 : 154	Ausbeute
		Äquiv.	Äquiv.				154
1	sBuLi	2.2	1.1	-78	18	100:0	-
2	sBuLi	2.2	1.1	-78 → -30	18	55:45	25
3	NaHMDS	2.2	2.0	-30	16	26:74	50
4	NaHMDS	1.1+1.1 ^{b)}	2.0	-30	20	0:100	54

a) Wenn nicht anders angegeben, wurde eine Lsg. von (**S**)-**36** mit Base und 20 min später mit (**S**)-**153** versetzt. b) Eine Lsg. von (**S**)-**36** wurde mit 1.1 Äquiv. NaHMDS und 20 min später mit 2.0 Äquiv (**S**)-**153** versetzt, 3 h bei -30 °C gerührt, anschließend wurden 1.1 Äquiv NaHMDS zugegeben.

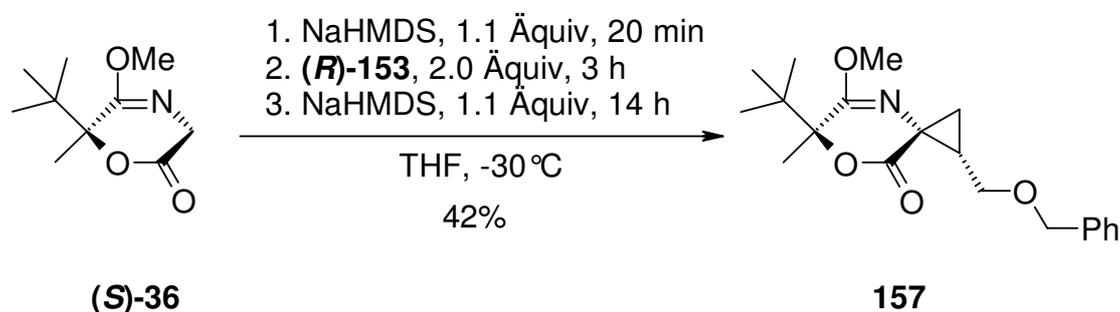
Das für die Darstellung des zu (**S**)-**153** enantiomeren Sulfats (**R**)-**153** benötigte (**S**)-3-Benzyloxypropan-1,2-diol [(**S**)-**156**] wurde nach einer Literaturvorschrift²⁶ durch eine stereoselektive Öffnung von (**S**)-2-Hydroxymethyloxiran [(**S**)-**133**] in Gegenwart von CsF hergestellt (Schema 40).



Schema 40

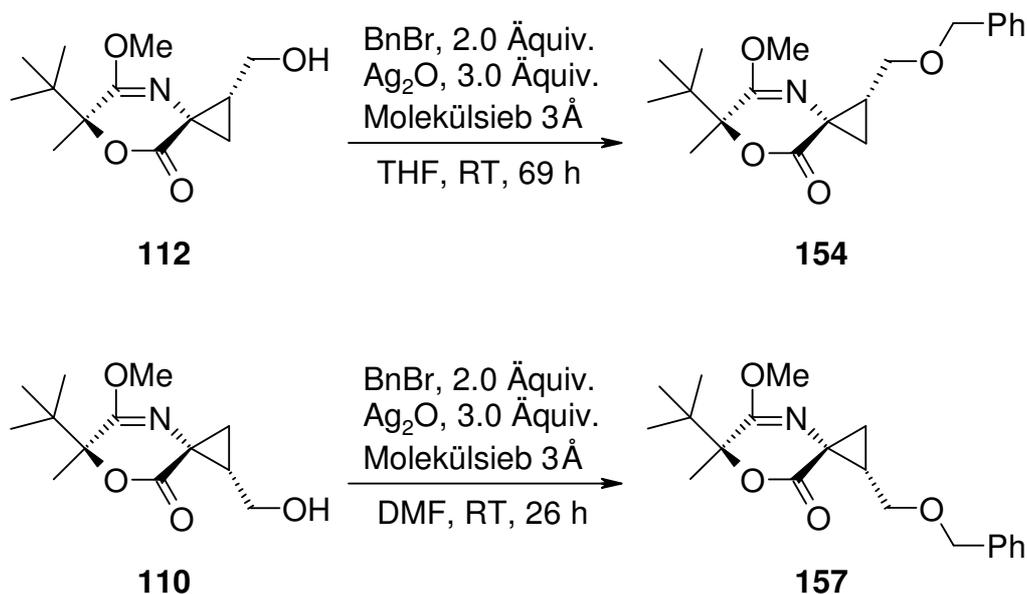
Die Umwandlung des benzyloxysubstituierten Diols (**S**)-**156** in das cyclische Sulfat (**R**)-**153** erfolgte analog zu der von (**S**)-**153**, wobei (**R**)-**153** in 97% Ausbeute erhalten wurde. Die Alkylierung von (**S**)-**36** mit (**R**)-**153**, die unter den im folgenden Schema

angegebenen Bedingungen analog zu den optimierten Bedingungen für die Herstellung von **154** durchgeführt wurde, lieferte **157** in 42% Ausbeute (Schema 41).



Schema 41

Die Verbindungen **154** und **157** waren bereits auf einem anderen Weg synthetisiert worden. So war es möglich, bei **154** und **157** durch einen Vergleich der spektroskopischen Daten dieser Verbindungen mit den Daten authentischer Substanzen die Konfiguration der neu entstandenen Chiralitätszentren zu zuordnen. Für die alternative Synthesestrategie zur Darstellung von **154** bzw. **157** wurde von den im Kapitel 4.1.1 beschriebenen und durch Alkylierung des Glycinäquivalents **(S)**-**36** mit *(S)*- bzw. *(R)*-Epichlorhydrin **(S)**-**104** bzw. **(R)**-**104** dargestellten Verbindungen **110** und **112** ausgegangen. Deren Umsetzung mit Benzylbromid in Gegenwart von Silberoxid und Molekularsieb zur Veretherung der freien OH-Gruppe, lieferte die Derivate **154** bzw. **157** mit 53% bzw. 35% Ausbeute³⁶ (Schema 42).

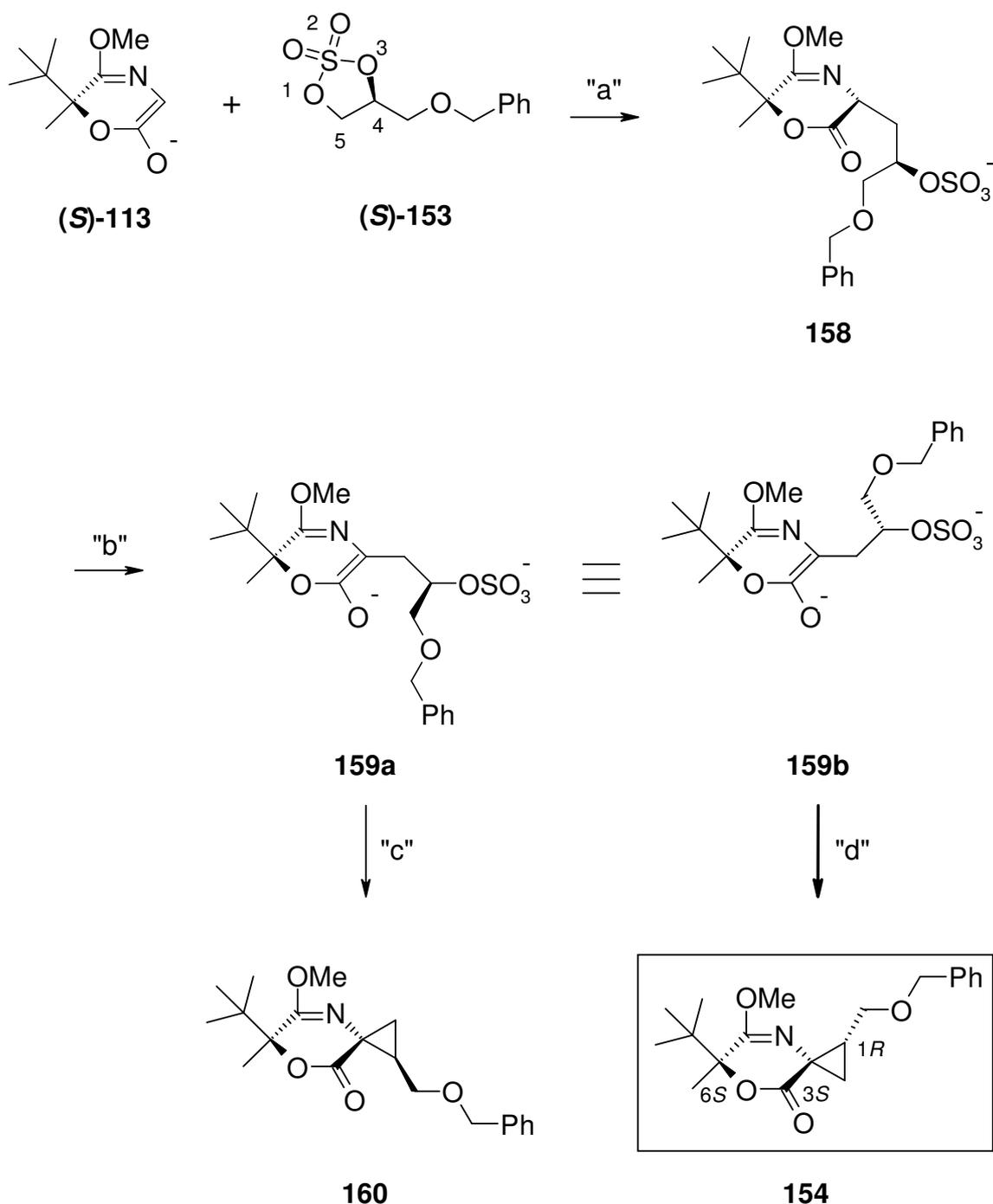


Schema 42

4.1.3.1.1 Mechanismus der Alkylierung von (**S**)-**36** mit (**S**)- bzw. (**R**)-4-(Benzyl-oxymethyl)-1,3,2-dioxathiolan-2,2-dioxid [(**S**)- bzw. (**R**)-**153**]

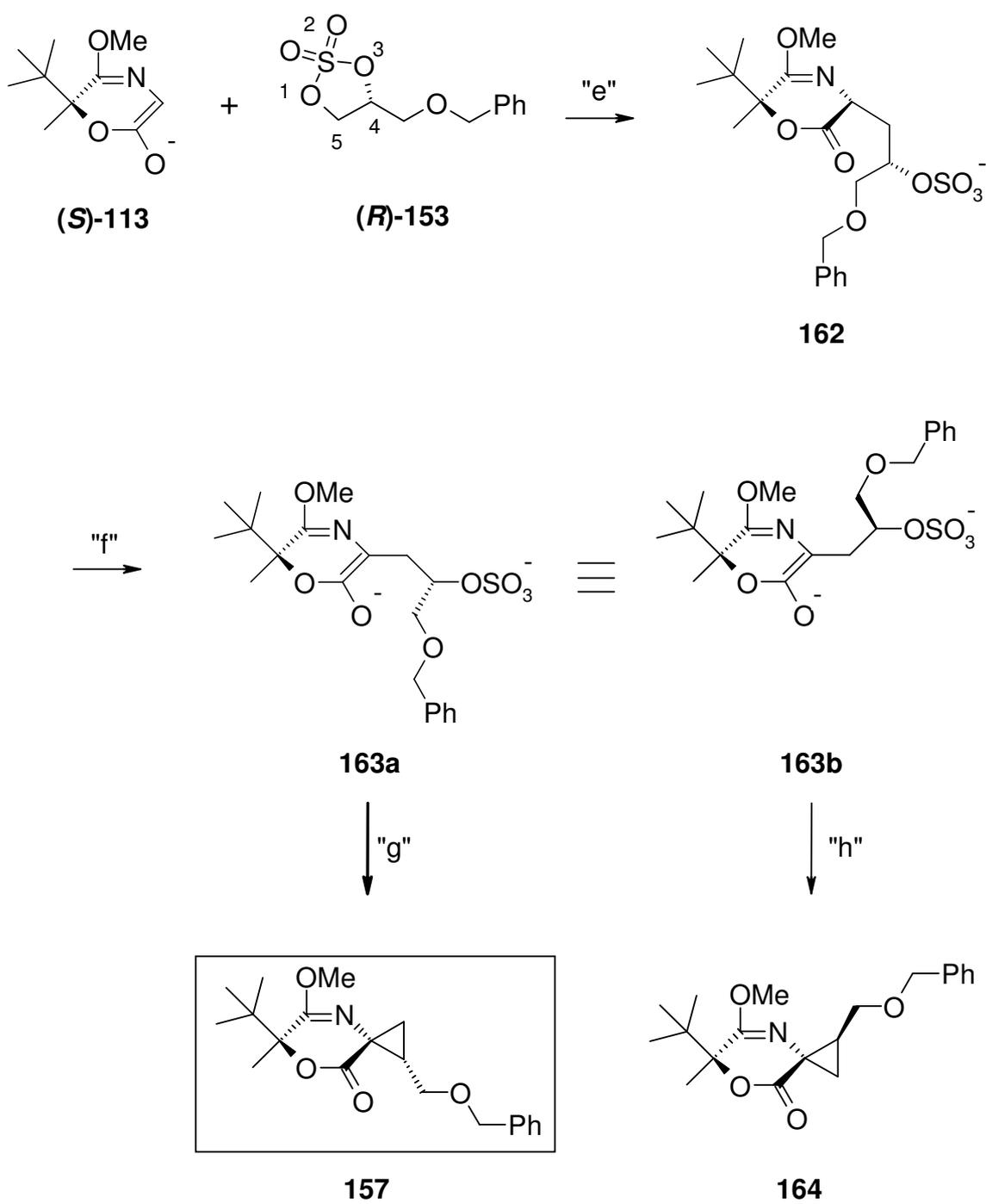
Wie bereits beschrieben ermöglicht der Einsatz der cyclischen Sulfate (**S**)- bzw. (**R**)-**153** bei der Alkylierung des Glycinäquivalents (**S**)-**36** einen Zugang zu den spirocyclischen Derivaten **154** bzw. **157**. Bei der Umsetzung von (**S**)-**36** mit dem Sulfat (**S**)-**153** sollte es, geht man von Literaturdaten^{20,21,33,34,35,37} aus, zunächst zu einem Angriff des Enolats am C-5-Kohlenstoffatom des Sulfatrings kommen (Schema 43, Schritt „a“). Für den nächsten Schritt, bei dem die Sulfatgruppe als Abgangsgruppe fungiert, kann das Intermediat zwei unterschiedliche Konformationen einnehmen (Schema 43, **159a** bzw. **159b**). Ausgehend von Konformation **159a** würde durch einen „Unterseitenangriff“ die spirocyclische Verbindung **160** entstehen (Schema 43, Schritt „c“). Vollzieht sich der Ringschluss aber gemäß der Anordnung **159b**, so bildet sich das (1*R*,3*S*,6*S*)-konfigurierte Diastereomer **154**.

Analog, wie bei der im Kapitel 4.1.1 beschriebenen Alkylierung des Glycinäquivalents (**S**)-**36** mit dem (*R*)-Epichlorhydrin [(**R**)-**104**], zeigte das erhaltene Produkt **154**, dass auch hier der Cyclopropanring durch einen „Oberseitenangriff“ entstand. Der Enolatsauerstoff stellt offensichtlich auch in diesem Fall eine sterische Hinderung dar, so dass der zweite Alkylierungsschritt nur über die Konformation **159b** abläuft (Schema 43, Schritt „d“). Die Reaktion verlief daher hoch diastereoselektiv, denn das Diastereomer **160**, das durch einen „Unterseitenangriff“ entstehen würde, war nicht beobachtbar.



Schema 43

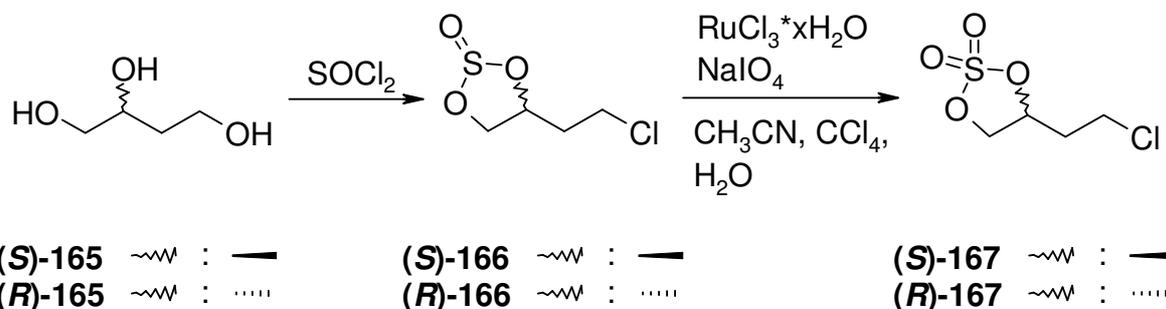
Der erste Schritt der Alkylierung von **(S)-36** mit dem cyclischen Sulfat **(R)-153** sollte analog zu dem mit dem (S)-konfigurierten Enantiomer **(S)-153** verlaufen (Schema 44, Schritt „e“). Das durch die zweite Deprotonierung entstandene Enolat **163** schließt dann gemäß der Konformation **163a**, bei der sich das Elektrophil von der „Unterseite“ annähert, den Ring unter Bildung des Cyclopropanderivats **157** (Schema 44, Schritt „g“).



Schema 44

4.1.3.2 Alkylierung von (**S**)-**36** mit (**S**) bzw. (**R**)-4-(2-Chlorethyl)-1,3,2-dioxathiolan-2,2-dioxid [(**S**)-**167**]

Neben der bereits beschriebenen Alkylierung von (**S**)-**36** mit dem cyclischen Sulfat **153** wurde auch die Umsetzung des Glycinäquivalents (**S**)-**36** mit 4-(2-Chlorethyl)-1,3,2-dioxathiolan-2,2-dioxid (**167**) als eine weitere Möglichkeit für die Darstellung spirocyclischer Derivate **149** bzw. **151** ($R = \text{CH}_2\text{Cl}$, Schema 38) untersucht. Ein besonderer Vorteil dieser Verbindungen ist die Seitenkette, die durch das endständige Chloratom weit reichende Funktionalisierungsmöglichkeiten bietet. Das für die Alkylierung erforderliche cyclische Sulfat **167** konnte ausgehend von 1,2,4-Butantriol **165** in zwei Schritten hergestellt werden. Laut Literatur³⁸ wird der erste Schritt, die Umsetzung von 1,2,4-Butantriol mit Thionylchlorid in Tetrachlorkohlenstoff durchgeführt. Allerdings wurden die besten Ergebnisse bei jenen Versuchen erhalten, bei denen ganz auf ein Lösungsmittel verzichtet wurde. In diesen Fällen wurden die cyclischen Sulfite (**S**)-**166** und (**R**)-**166** mit 96% bzw. 63% Ausbeute erhalten. Die anschließende Oxidation mit einer katalytischen Menge an Rutheniumchlorid und 1.5 Äquivalenten Natriumperodat, lieferte die gewünschten Sulfate (**S**)-**167** und (**R**)-**167** in 88% bzw. 75% Ausbeute (Schema 45).



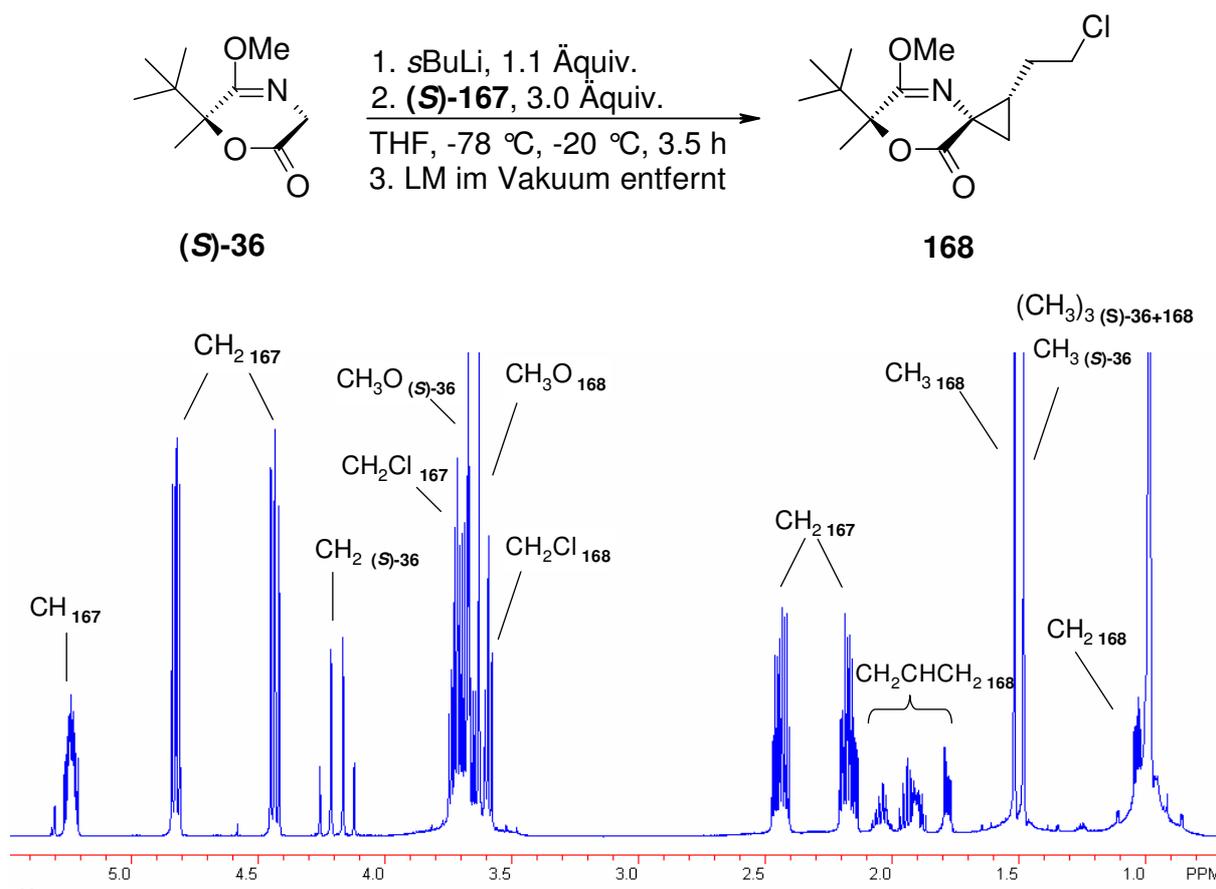
Schema 45

Die Alkylierung des Glycinäquivalents (**S**)-**36** mit dem cyclischen Sulfat (**S**)-**167** wurde zunächst unter Verwendung von 2.2 Äquivalenten *s*BuLi durchgeführt. Die Base wurde dabei in zwei Schritten zugegeben. Im ersten Schritt wurden nur 1.1 Äquivalente *s*BuLi addiert, dann das Elektrophil zugegeben, bevor nach einer Wartezeit von 4 h der Rest der Base (1.1 Äquivalente) zugefügt wurde. Im Rohprodukt lag nach Abschluss der Reaktion ein Gemisch aus eingesetztem

Glycinäquivalent **(S)-36** und dem gewünschten spirocyclischen Derivat **168** in einem Verhältnis von 30:70 vor (Tab. 4, Nr. 1).

Für die beabsichtigte Doppelalkylierungsreaktion sind theoretisch zwei Äquivalente an Base erforderlich. Um einen besseren Einblick in den Ablauf der Alkylierungsreaktion zu bekommen, wurden im nächsten Versuch nur 1.1 Äquivalente *s*BuLi eingesetzt. Bei einem stufenweisen Ablauf der Reaktion, d.h. dass das Enolat von **(S)-36** erst vollständig monoalkyliert wird, bevor es zur zweiten Alkylierung unter Ringschluss kommt, sollte sich in diesem Fall hauptsächlich das Produkt der Monoalkylierung bilden. Für die Durchführung dieses Experiments wurde das Glycinäquivalent **(S)-36** bei -78 °C deprotoniert und anschließend mit einer Lösung von **(S)-167** versetzt. Nach 3.5 h bei -20 °C wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Aus dem aus dem öligen Rückstand aufgenommenen ¹H NMR Spektrum (in CD₂Cl₂) ging hervor, dass ein Gemisch aus dem Doppelalkylierungsprodukt **168**, unverändertem Glycinäquivalent **(S)-36** und dem im Überschuss verwendeten Sulfat **(S)-167** vorlag (Abb. 3). Wie sich aus den Integralen der im ¹H NMR Spektrum vorhandenen Signale ablesen ließ, betrug das Verhältnis zwischen dem Glycinäquivalent **(S)-36** und der Cyclopropanverbindung **168** ca. 45/55. (Tab. 4, Nr. 2). Dieses Ergebnis deutet darauf hin, dass Erst- und Zweitalkylierung nicht stufenweise ablaufen. Vielmehr muss es so sein, dass das entstandene Monoalkylierungsprodukt durch vorhandene Enolat **(S)-113** deprotoniert wird, das anschließend zum Endprodukt **168** cyclisiert.

Abb. 3 Umsetzung vom (S)-36 mit (S)-167 unter Verwendung von 1.1 Äquiv. sBuLi



Wurde der Versuch mit zwei mal 2.2 Äquivalenten sBuLi durchgeführt, so reagierte das Glycinäquivalent **(S)-36** zwar fast vollständig ab und das ^1H NMR Spektrum des Rohprodukts enthielt neben den Signalen des gewünschten Produkts **168** nur noch Spuren von **(S)-36**, allerdings betrug die nach der säulenchromatographischen Reinigung erhaltene Ausbeute lediglich 40% (Tab. 4, Nr. 3). Vermutlich wurde das Glycinäquivalent **(S)-36** durch den Überschuss an Base nukleophil angegriffen. Dies ist auch für durch Alkylierung entstandene Zwischenprodukte, wie auch für zumindest einen Teil des vorhandenen Sulfats **(S)-167** denkbar. Durch solche Nebenreaktionen könnten hydrophile Produkte entstehen, die allerdings nicht isoliert und charakterisiert werden konnten. Für diese Vermutung spricht auch das Ergebnis eines Vergleichsversuchs, bei dem das Sulfat **(S)-167** bei -30 °C mit sBuLi versetzt wurde. Nach einer wässrigen Aufarbeitung konnten lediglich 7% des eingesetzten Edukts **(S)-167** zurück gewonnen werden.

Der Zusatz von Lithiumsalzen kann bekanntlich die Ausbeute³⁹ und Selektivität^{39,40} von Enolatreaktionen beeinflussen. In diesem Zusammenhang wurden verschiedene

Effekte als Ursache diskutiert, dazu zählt, dass sie den Aggregationsgrad der Enolationen und die Polarität des Lösungsmittels verändern bzw. dass sie Elektrophile durch das lewissaure Li^+ -Ions aktivieren⁴¹. Bei der Umsetzung von **(S)-36** mit **(S)-167** ließ sich die Ausbeute durch den Zusatz von 10.0 Äquivalenten LiCl jedoch nicht verbessern. Im Rohprodukt lagen das Glycinäquivalent **(S)-36** und das Produkt **168** im Verhältnis 40/60 vor (Tab. 4, Nr. 4).

Wie im Versuch Nr. 2 diskutiert, reagiert das primär gebildete Monoalkylierungsprodukt offensichtlich sofort zum Cyclopropanderivat **168** weiter. Verwendete man für die Deprotonierung des Glycinäquivalents **(S)-36** 1.1 Äquivalente sBuLi , so setzten sich ca. 50% des Edukts zum Produkt **168** um. Theoretisch bleibt in einem solchen Fall die Hälfte des eingesetzten Glycinäquivalents **(S)-36** im Reaktionsgemisch in unveränderter Form zurück. Dieser Anteil sollte aber durch Zugabe entsprechender Äquivalenten Base sukzessive in das gewünschte Produkt **168** umzuwandeln sein. Bei der schrittweisen Zugabe von Base ist jedoch darauf zu achten, dass die Menge an Base nicht die Menge an Glycinäquivalent **(S)-36**, das noch nicht alkyliert wurde, übertrifft. Anderenfalls könnten unerwünschte Nebenreaktionen eintreten. Allerdings konnte auch durch diese Vorgehensweise, bei der erst 1.1, dann 0.5 und schließlich zwei mal 0.25 Äquivalente sBuLi zugegeben wurden, keine entscheidende Verbesserung der Ausbeute erzielt werden (Tab. 4., Nr. 5).

Um Nebenreaktionen, zu denen es zwischen nicht umgesetztem sBuLi und dem Sulfat **(S)-167** kommen könnte, zu verhindern wurde in einem weiteren Versuch mit einem Unterschuss an Base gearbeitet. Das Glycinäquivalent **(S)-36** wurde zunächst mit 0.9 Äquivalenten und vier Stunden später noch mal 0.5 Äquivalenten sBuLi versetzt. Laut ^1H NMR Spektrum bestand das Rohprodukt nach 78 h aus einem Gemisch von Edukt **(S)-36** und Produkt **168** im Verhältnis 55/45. Die isolierte Ausbeute betrug 25% (Tab. 4, Nr. 6).

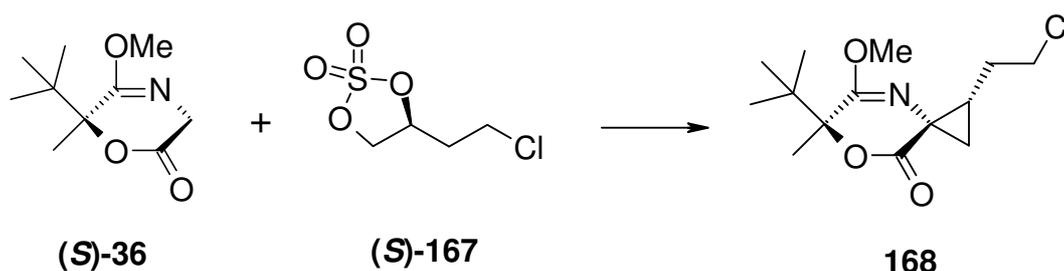
In einem weiteren Versuch wurde das Glycinäquivalent **(S)-36** anstelle von sBuLi mit NaHMDS versetzt. Zunächst wurde mit Hilfe von 1.2 Äquivalenten NaHMDS ein Enolat von **(S)-36** generiert, das anschließend mit dem Sulfat **(S)-167** versetzt wurde. 3 h später wurden über einen Zeitraum von 2 h weitere 1.2 Äquivalente Base zugefügt. Durch diese Vorgehensweise konnte ein quantitativer Umsatz erzielt werden, das ^1H NMR Spektrum des Rohprodukts enthielt neben den Signalen des Produkts **168** nur noch Spuren des Sulfats **(S)-167**. Die nach der säulenchromatographischen Reinigung erhaltene Ausbeute betrug 46% (Tab. 4, Nr. 7).

Ein weiterer, analoger Versuch, bei dem die Zeit, in der die Base zugetropft wurde, auf 5 h verlängert wurde, brachte eine Verbesserung der Ausbeute. Das gewünschte Produkt **168** konnte in diesem Fall mit 58% isoliert werden (Tab. 4, Nr. 8).

Als Alternative zu den unter homogenen Bedingungen ablaufenden Enolalkylierungen werden in der Literatur⁴² Umsetzungen in Zwei-Phasen-Systemen beschrieben. Diese werden in Gegenwart von Phasen-Transfer-Katalysatoren wie z.B. Ammoniumsalzen oder Kronenethern durchgeführt.

Bei einem Versuch der Umsetzung des Glycinäquivalents (**S**-**36**) mit (**S**-**167**) in einem Zwei-Phasen-System ($\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{H}_2\text{O}$) unter Verwendung von Kaliumhydroxid als Base und $n\text{Bu}_4\text{NBr}$ als Katalysator enthielt das ^1H NMR Spektrum des dabei erhaltenen Rohprodukts lediglich Signale, die vom Glycinäquivalent (**S**-**36**) stammten (Tab. 4, Nr. 9). Signale des eingesetzten Elektrophils (**S**-**167**) fehlten. Vermutlich wurde das Alkylierungsreagenz (**S**-**167**) durch die Base zersetzt.

Das gewünschte Produkt **168** wurde auch beim Einsatz von $t\text{BuOK}$ nicht gebildet. Im Rohprodukt lag nur ein Gemisch der beiden eingesetzten Edukte (**S**-**36**) und (**S**-**167**) vor (Tab. 4, Nr. 10).

Tab. 4 Umsetzung von (S)-36 mit (S)-4-(2-Chlorethyl)-[1,3,2]dioxathiolan-2,2-dioxid [(S)-167]^{a)}

Nr.	Base	Base Äquiv.	(S)-167 Äquiv.	Temp. / Zeit	Rohprodukt (S)-36/168	Ausbeute an 168
1	sBuLi	1.1	3.0	-78 °C, -20 °C / 4 h	30:70	42
		1.1		-78 °C, -20 °C / 14 h		
2	sBuLi	1.1	3.0	-78 °C, -20 °C / 3.5 h ^{b)}	50:50	39
3	sBuLi	2.2	3.0	-78 °C, -20 °C / 3 h	0:100	40
		2.2		-78 °C, -20 °C / 3 h		
4	sBuLi ^{c)}	1.1	3.0	-78 °C, -20 °C / 3 h	40:60	-
		1.1		-78 °C, -20 °C / 48 h		
5	sBuLi	1.1	1.5	-78 °C, -20 °C / 2 h	30:70	43
		0.5		-78 °C, -20 °C / 2 h		
		0.25		-78 °C, -20 °C / 2 h		
		0.25		-78 °C, -20 °C / 14 h		
6	sBuLi	0.9	1.5	-78 °C, -20 °C / 4 h	55:45	25
		0.5		-78 °C, -20 °C / 48 h		
7	NaHMDS	1.2	1.5	-30 °C / 3 h	0:100	46
		1.2 ^{d)}		-30 °C / 2+16 h		
8	NaHMDS	1.2	1.5	-30 °C / 2 h	0:100	58
		1.2 ^{d)}		-30 °C / 5+11 h		
9	NaOH ^{e)}	2.5	3.0	RT / 18 h	100:0	-
10	tBuOK	2.2	3.0	RT / 18 h	100:0	-

a) Wenn nicht anders angegeben, wurde zu einer Lsg. von (S)-36 innerhalb von ca. 1 min die erste Portion Base zugegeben und 20 min später wurde zu diesem Reaktionsgemisch (S)-167 überkanüliert. Nach dem angegebenen Zeitraum folgte die Zugabe der weiteren Portionen Base. Die Reaktion wurde durch Zugabe von Phosphatpuffer pH 7 abgebrochen. b) Zu einer Lsg. von (S)-36 wurden 1.1 Äquiv. sBuLi und 20 min später 3.0 Äquiv. (S)-167 zugegeben. Nach 3.5 h wurde das Lsm. Im Vakuum entfernt und vom Rückstand wurde ein ¹H NMR Spektrum aufgenommen. c) Zusatz von 10.0 Äquivalenten LiCl. d) Zu einer Lsg. von (S)-36 wurden innerhalb von ca. 1 min 1.2 Äquiv. NaHMDS zugegeben und 20 min später wurde zu diesem Reaktionsgemisch (S)-167 überkanüliert.

Nach 3 h wurden über einen Zeitraum von 2 (Nr. 8) bzw. 5 (Nr. 9) h weitere 1.2 Äquiv. NaHMDS zugegeben. e) 10% Lsg. in H₂O. In CH₂Cl₂.

Für die Umsetzung des Glycinäquivalents (**S**)-**36** mit (*S*)-4-(2-Chlorethyl)-1,3,2-dioxathiolan-2,2-dioxid [(**S**)-**167**] ist der bereits im Kapitel 4.1.3.1.1 beschriebene Reaktionsablauf anzunehmen (Schema 43). Die spirocyclische Verbindung **168** wurde bei den beschriebenen Versuchen stets als einziges Stereoisomer isoliert. Eine dazu stereoisomere Verbindung war im ¹H NMR Spektrum in keinem Fall nachweisbar (de >98). Die relative Konfiguration des erhaltenen Stereoisomers **168** wurde mittels einer Röntgenstrukturanalyse bestimmt (Abb. 4). Nachdem die absolute Konfiguration des bei der Synthese von **168** verwendeten chiralen Glycinäquivalents (**S**)-**36** bekannt ist, ist dies damit auch für **168** der Fall. So ist auch in Abb. 4 das für **168** zutreffende Stereoisomer wiedergegeben.

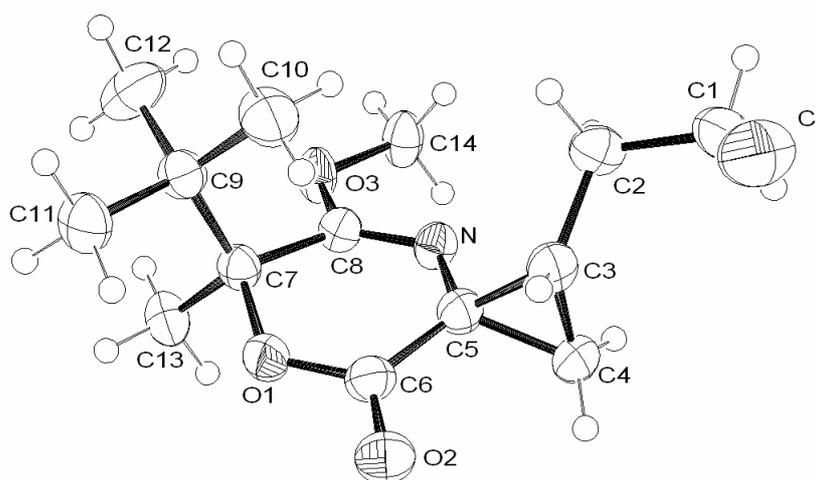
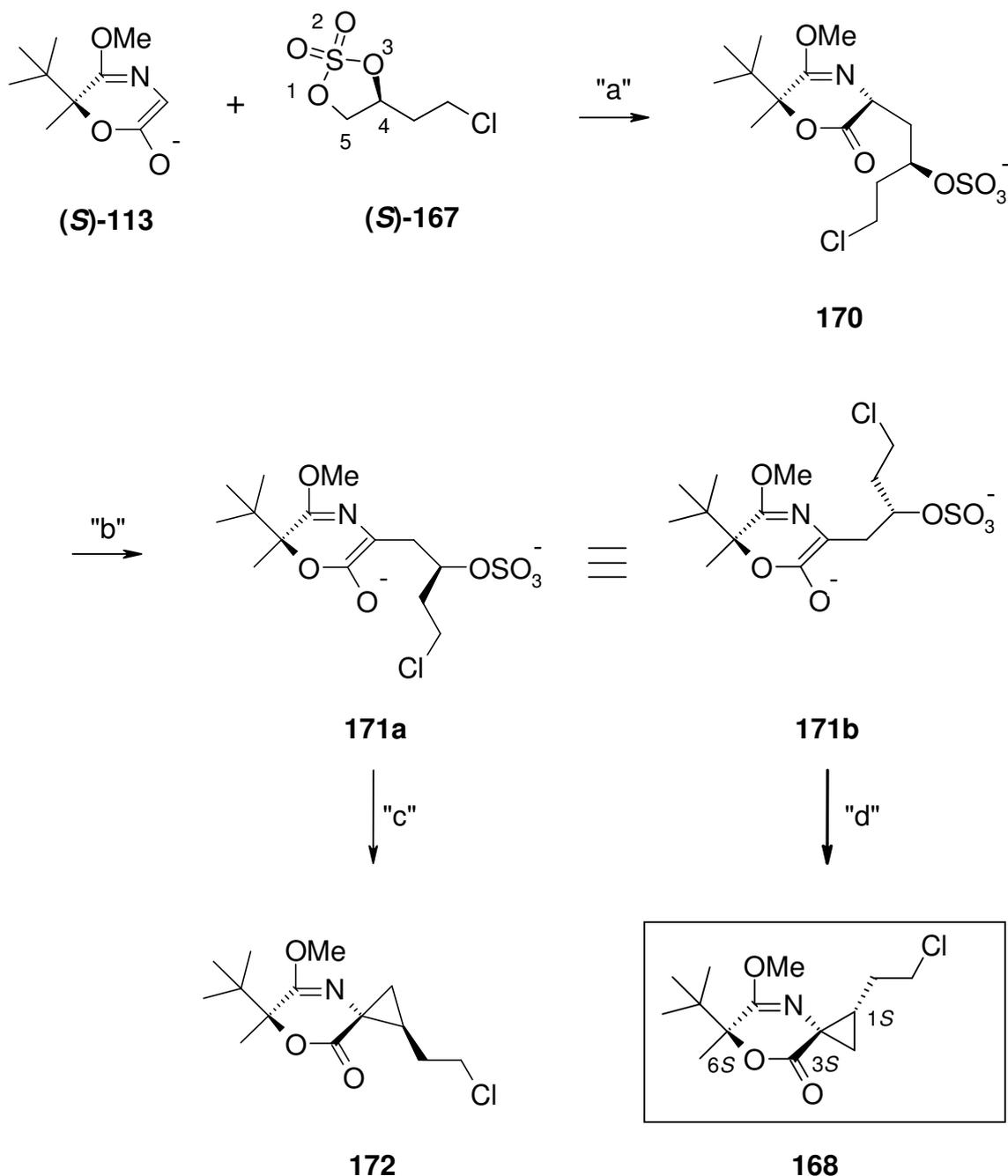


Abb. 4

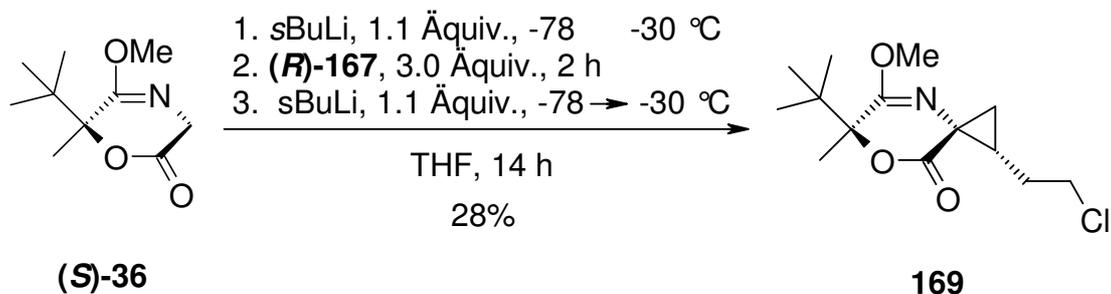
Anhand der Struktur des Derivats **168** kann auf den stereochemischen Verlauf der Umsetzung von (**S**)-**36** mit dem cyclischen Sulfat (**S**)-**167** geschlossen werden. Auch in diesem Fall kam es, analog wie bei der Alkylierung von (**S**)-**36** mit dem benzyloxysubstituierten Sulfat (**S**)-**153**, nach dem ersten Alkylierungsschritt (Schritt „a“, Schema 46) und neuerlicher Deprotonierung (Schema 46, Schritt „b“) zu einem Angriff des Enolats von der „Oberseite“ (Schritt „d“, Schema 46), wodurch das (1*S*,3*S*,6*S*)-konfigurierte Produkt **168** gebildet wurde.



Schema 46

Die Umsetzung des Glycinäquivalents **(S)-36** mit *(R)*-4-(2-Chlorethyl)-1,3,2-dioxathiolan-2,2-dioxid [*(R)*-**167**] zur Darstellung der zu **168** stereoisomeren Verbindung **169** wurde unter den im nachfolgenden Schema (Schema 47) dargestellten Bedingungen durchgeführt. Das Produkt konnte mit 28% erhalten werden. Die optimalen, für die Umsetzung von **(S)-36** mit dem spiegelbildlichen cyclischen Sulfat **(S)-167** gefundenen Bedingungen waren zum Zeitpunkt der Durchführung dieser Reaktion noch nicht bekannt. Es ist anzunehmen, dass sich die Ausbeute für das gewünschte

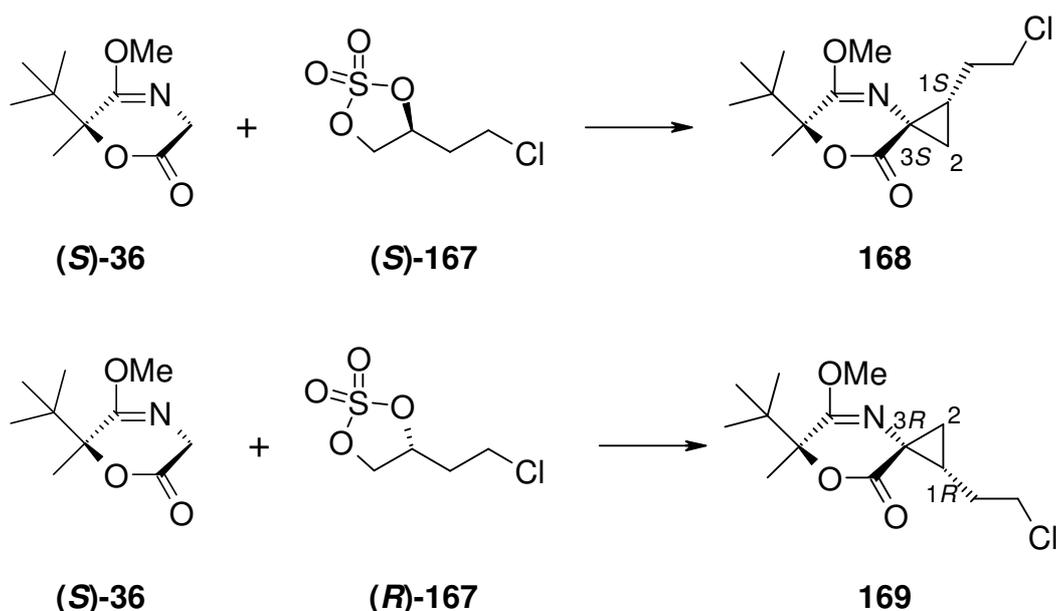
Produkt **169** bei Benutzung der für die Synthese von **168** optimierten Bedingungen (Tab. 4, Nr. 8) noch deutlich hätte steigern lassen. Im ^1H NMR Spektrum des Rohprodukts wurden nur Signale eines Stereoisomers beobachtet. Die gefundenen Daten sprechen dafür, dass es sich um das (1*R*,3*R*,6*S*)-konfigurierte Derivat **169** handelt. Dies soll im folgenden Abschnitt diskutiert werden.



Schema 47

4.1.3.2.1 Konfiguration des Stereoisomers 169

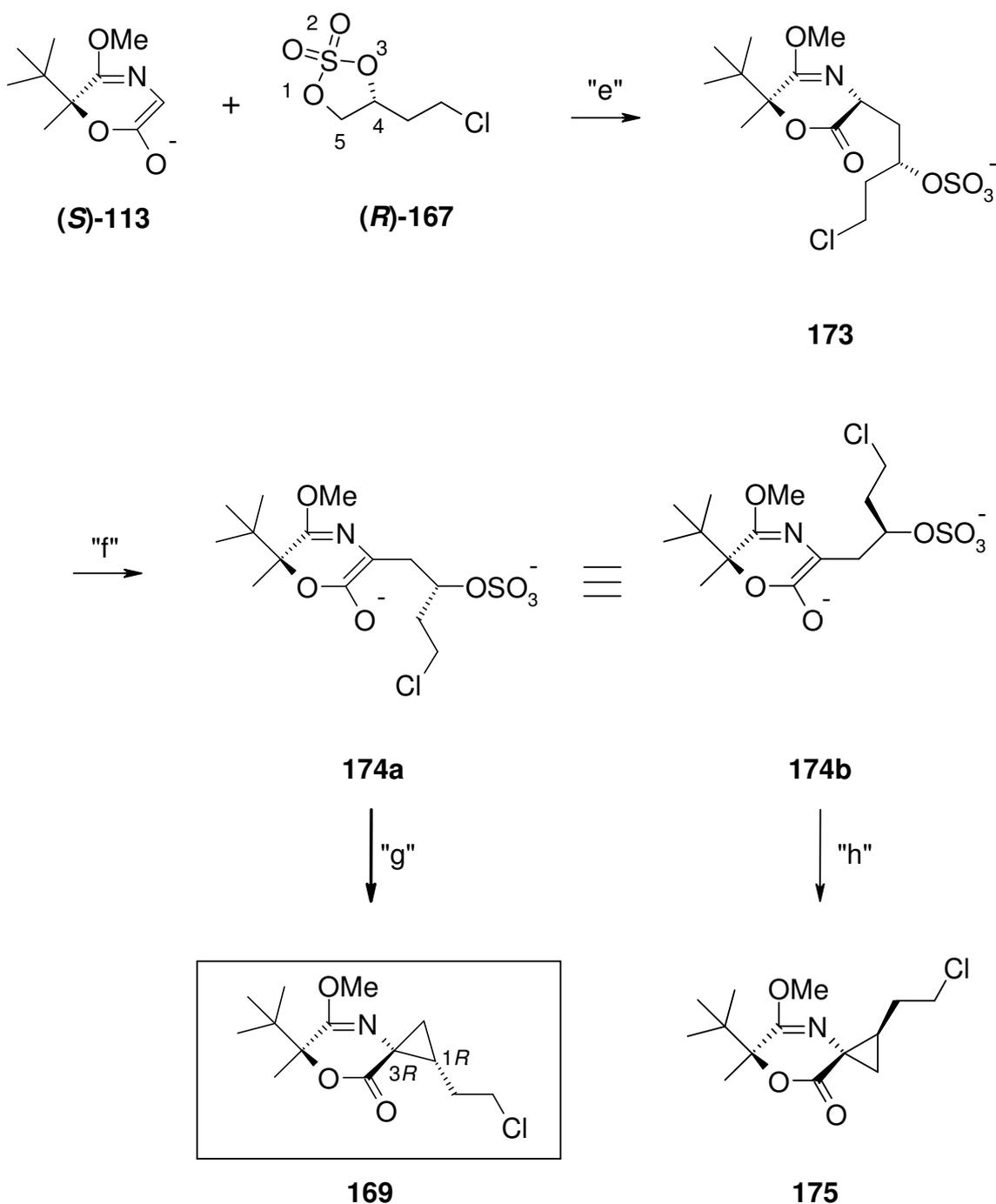
Wie im vorherigen Kapitel beschrieben, wurden durch Umsetzung von (**S**)-**36** mit jeweils einem Enantiomer des cyclischen Sulfats **167** zwei sich durch ihre Konfiguration am C-1 und C-3 unterscheidende Derivate **168** bzw. **169** erhalten.



Schema 48

Die relative Konfiguration des Stereoisomers **168** wurde mittels einer Röntgenstrukturanalyse bestimmt (Abb. 4). Die Umsetzung des Glycinäquivalents (**S**)-**36** mit (**R**)-**167** liefert eine zu **168** stereoisomere Verbindung. Durch die in zwei Schritten ablaufende Alkylierungsreaktion werden zwei neue stereogene Zentren am C-1 und C-3-Kohlenstoffatom - aufgebaut. Die Konfiguration am C-1 wird dabei durch das eingesetzte Sulfat (**R**)-**167** festgelegt.

Welche Anordnung die Substituenten am C-3-Kohlenstoff einnehmen, ergibt sich aus der Cyclopropanierungsreaktion. Die Röntgenstruktur von **168** (Abb. 4) zeigt, dass sich der stereochemische Verlauf der Bildung von **168** nicht von dem Verlauf der Umsetzung von (**S**)-**36** mit dem benzyloxysubstituierten Sulfat (**S**)-**153** unterscheidet. Analog, wie bei dem im Kapitel 4.1.3.1.1 postulierten Mechanismus der Bildung des Cyclopropanderivats **157**, kann auch in diesem Fall nach dem ersten Alkylierungsschritt (Schritt „e“, Schema 49) der Angriff auf das Enolat durch das die Sulfatgruppe tragenden Kohlenstoffatom im Prinzip von der „Unter-“ (Schritt „g“, Schema 49) oder der „Oberseite“ (Schritt „h“, Schema 49) erfolgen. Dabei ist zu erwarten, dass der Ring durch einen „Unterseitenangriff“ unter Bildung des (1*R*,3*R*,6*S*)-konfigurierten Derivats **169** geschlossen wird.

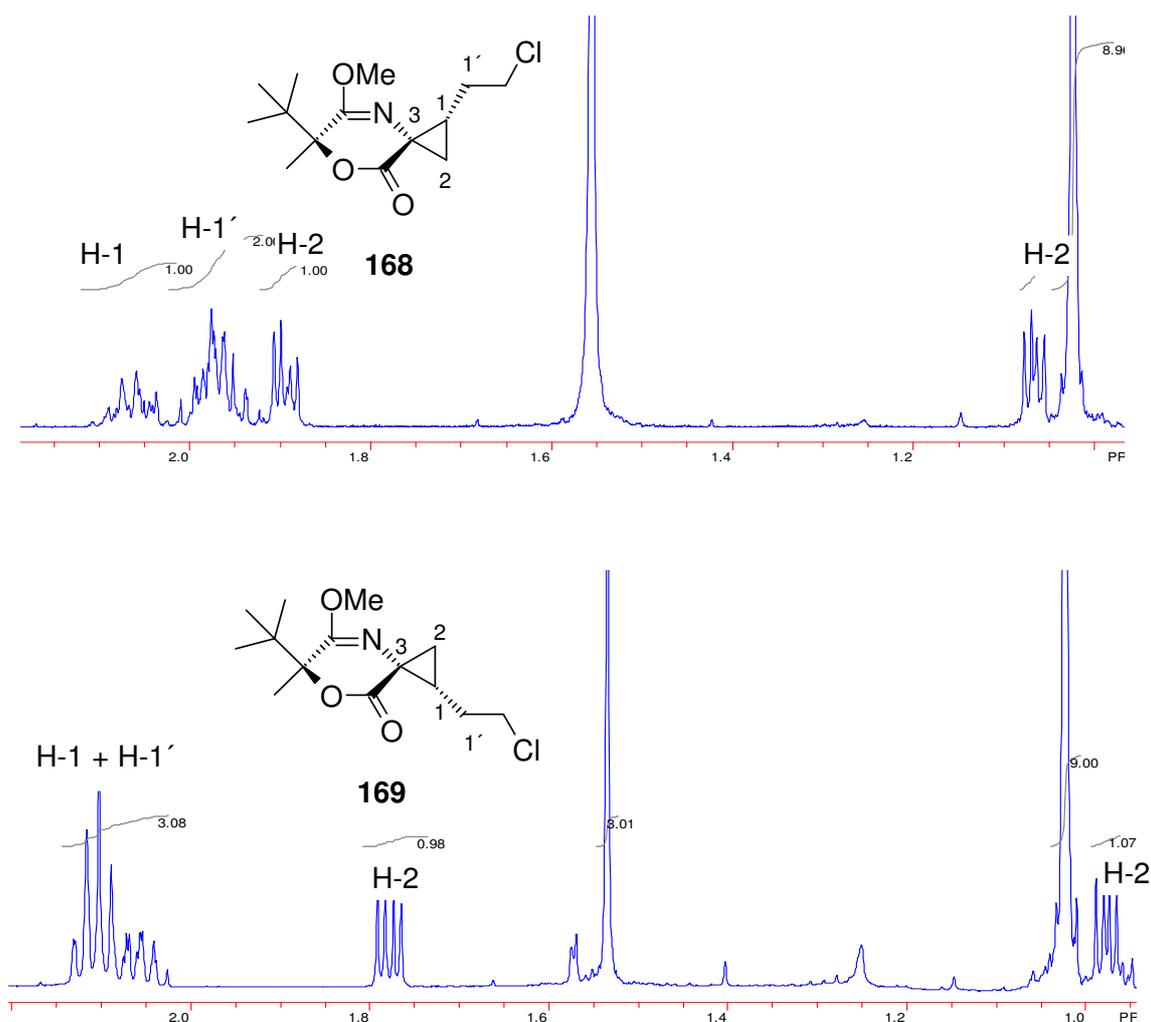


Schema 49

Hinweise hierfür ergaben sich aus einem Vergleich der ^1H NMR Daten von **169** und der dazu diastereomeren Verbindung **168** mit jenen der aus den Cyclisierungsreaktionen von **(S)-36** mit den Sulfaten **(S)-** bzw. **(R)-153** erhaltenen Cyclopropan-derivate **154** und **157**. Die Verbindung **168** liefert ein ^1H NMR Spektrum (Abb. 5), in dem die Signale der Protonen der Methylengruppe in 1'-Position und das Signal des in 1-Position befindlichen Protons als zwei Multipletts im Bereich $\delta = 1.93\text{--}2.00$ ppm

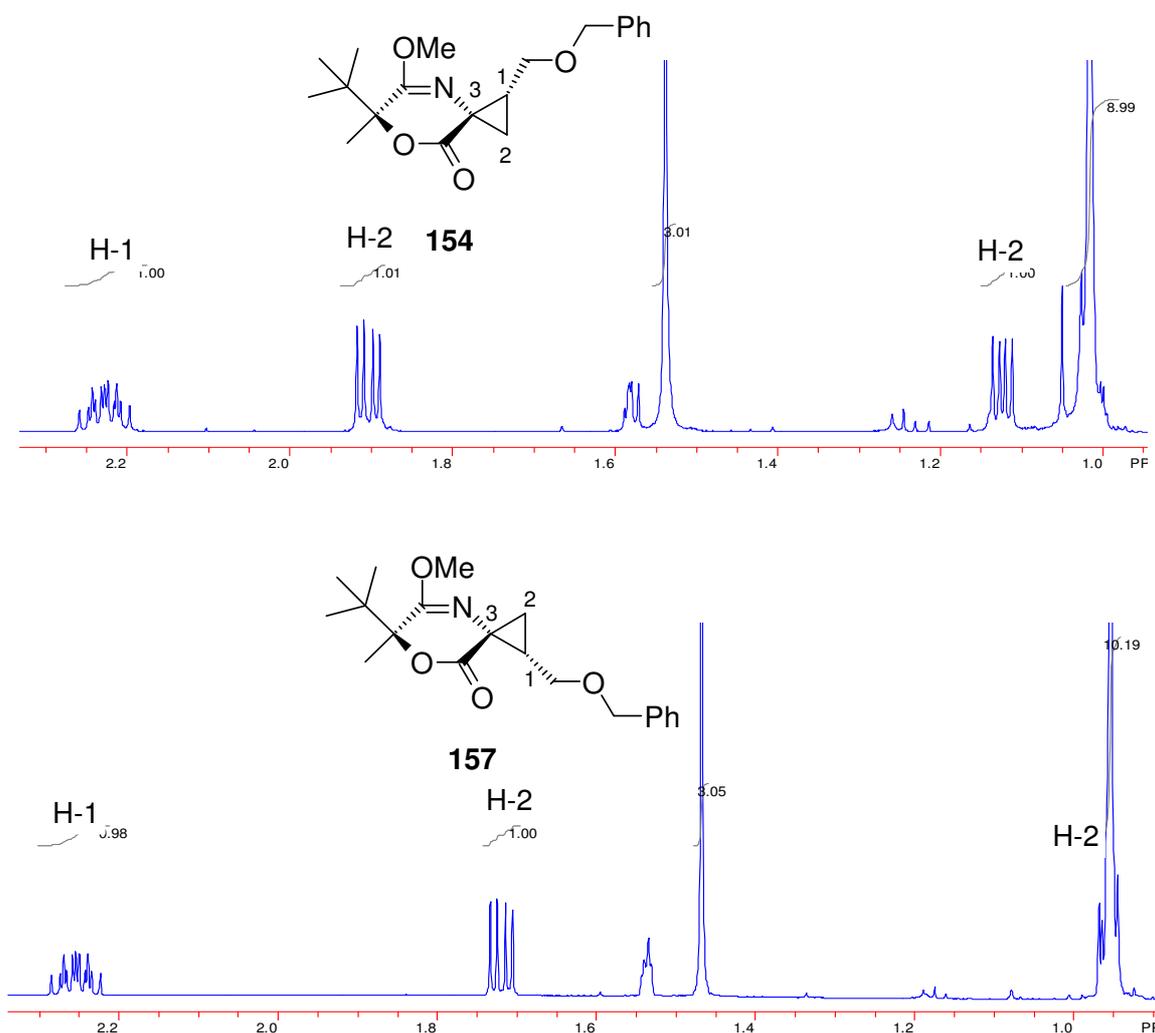
bzw. $\delta = 2.02\text{--}2.1$ ppm zu sehen sind. Im ^1H NMR Spektrum des Derivats **169** (Abb. 5) fallen die Signale der entsprechenden drei Protonen zusammen und werden als ein Multiplett mit einer Verschiebung von $\delta = 2.01\text{--}2.15$ ppm beobachtet. Die Protonen in der 2-Position ergeben ein Signal mit einer Verschiebung von $\delta = 1.07$ ppm für das eine und $\delta = 1.91$ ppm für das andere Methylenproton im Falle des Stereoisomers **168** im Vergleich zu $\delta = 0.98$ ppm und $\delta = 1.78$ ppm im Falle des Derivats **169**. Im Falle des Stereoisomers **168** befindet sich die Methylengruppe des Cyclopropanrings auf der zu *tert*-Butylgruppe abgewandten Seite. In **169** befindet sich die CH_2 -Gruppe in 2-Position dagegen auf derselben Seite wie die *tert*-Butylgruppe. Dadurch kommt es zu einer Abschirmung und Verschiebung der ^1H NMR Signale der beiden Methylenprotonen zu höherem Feld.

Abb. 5 ^1H NMR Spektrenausschnitte von **168** bzw. **169**



Ein analoger Einfluss der Konfiguration auf die Verschiebung der ^1H NMR Signale der Methylenprotonen in 2-Position des Spirocyclus ist auch bei den Verbindungen **154** und **157** zu beobachten (Abb. 6). Im Falle des Derivats **154** beträgt die chemische Verschiebung der den einzelnen Protonen in der 2-Position entsprechenden Signale $\delta = 1.13$ bzw. $\delta = 1.91$ ppm. Sie treten auf als zwei Doppeldoublets mit den Kopplungskonstanten von $J = 7.7/4.2$ Hz bzw. $J = 9.7/4.2$ Hz. Das stereoisomere Derivat **157** ergibt ein ^1H NMR Spektrum, in dem die Signale der zwei Protonen in der 2-Position zu höherem Feld verschoben sind. Dieser Effekt ähnelt dem bei dem vorher diskutierten Derivat **169**. Als Folge dieser Hochfeld-Verschiebung fällt im Falle des Derivats **157** das eine der beiden Signale mit dem Singulett der *tert*-Butylgruppe zusammen und kann als ein Multiplett im Bereich von $\delta = 0.94$ – 0.97 ppm beobachtet werden. Das zweite Proton liefert ein Doppeldoublett bei $\delta = 1.72$ ppm mit Kopplungskonstanten von $J = 9.7/4.2$ Hz.

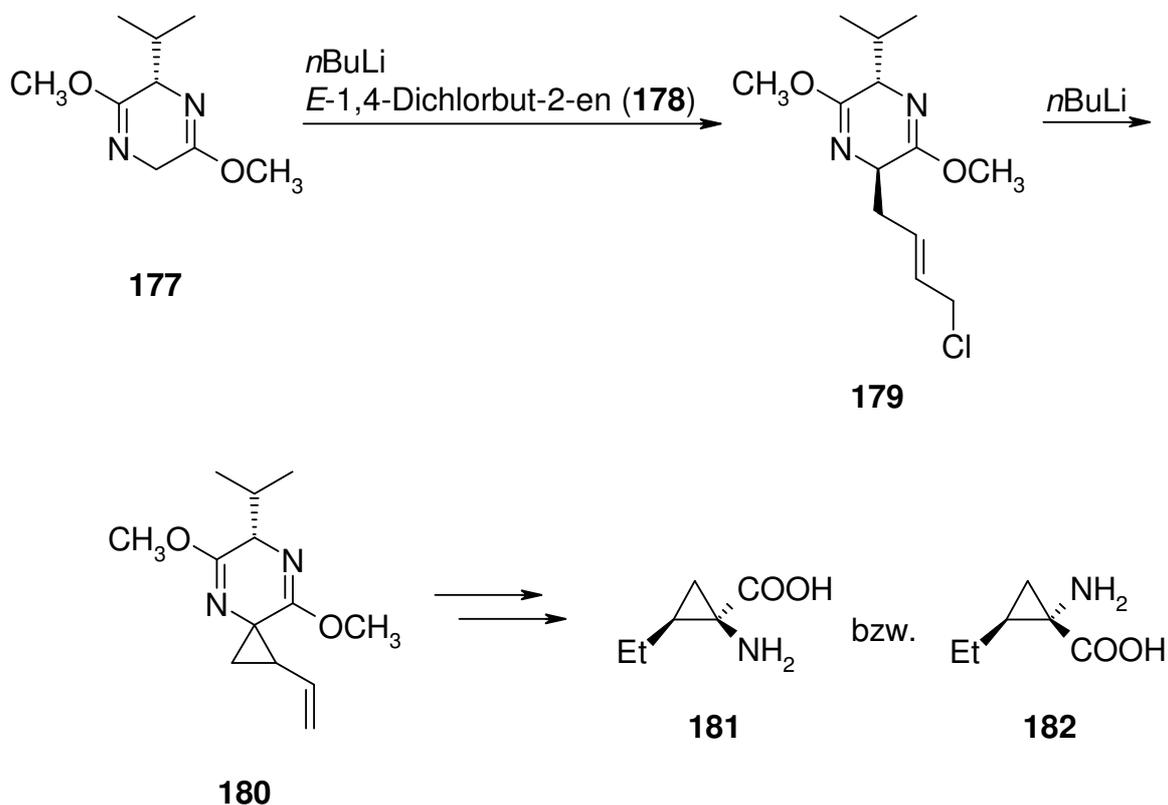
Abb. 6 ^1H NMR Spektrenausschnitte von **154** bzw. **157**



Der Vergleich der diskutierten ^1H NMR Daten – von **168** und **169** mit jenen von **154** und **157** – und die Kenntnisse über den Verlauf der Reaktionen der cyclischen Sulfate mit dem Glycinäquivalenten als Nukleophilen lassen den Schluss zu, dass es sich bei dem Derivat **169** um das (1*R*,3*R*,6*S*)-substituierte Stereoisomer handelt (Schema 49).

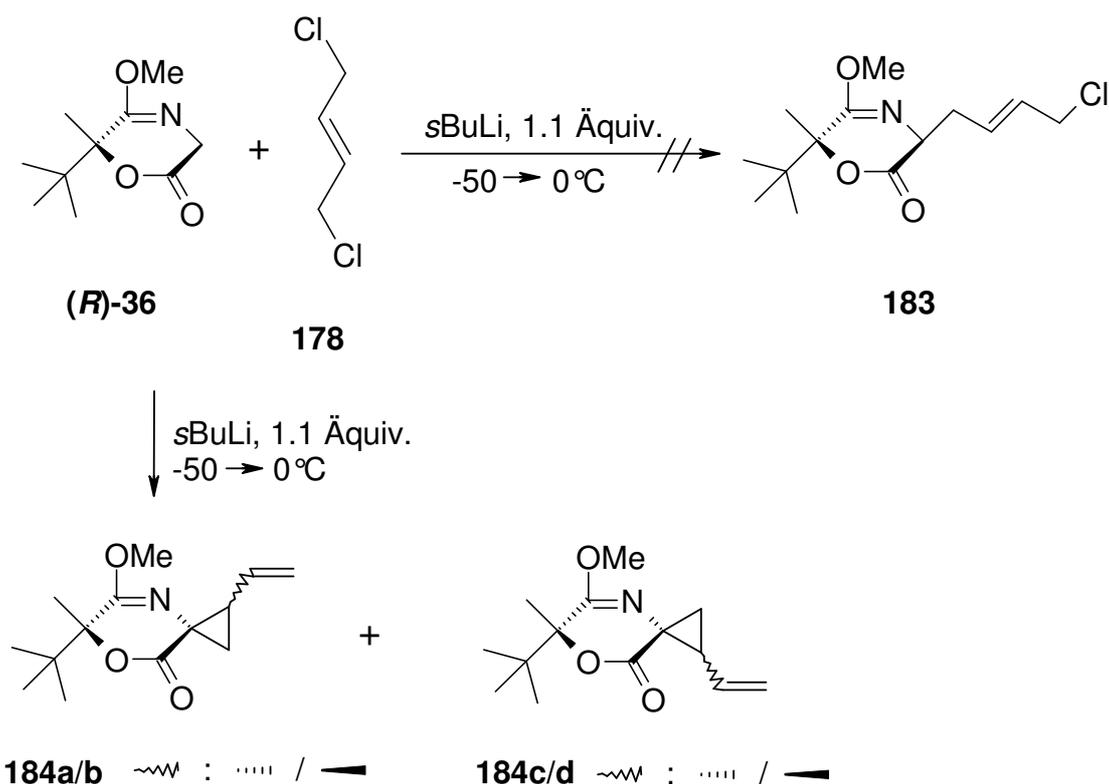
4.2 Alkylierung von (*S*)-36 mit *E*-1,4-Dibrombut-2-en (185) und Cyclisierung zu den spirocyclischen Derivaten 188

Schöllkopf⁴³ veröffentlichte 1992 eine Methode für die Darstellung der *allo*-Coronaminsäure (**181**) bzw. Coronaminsäure (**182**), die auf einer asymmetrischen Cyclopropanierungsreaktion des von ihm entwickelten Bislactimethers **177** mit *E*-1,4-Dichlorbut-2-en (**178**) als Schlüsselschritt beruht. Dabei konnte eine selektive Monoalkylierung von **177** erzielt werden. Das erhaltene Produkt **179** ließ sich dann anschließend nach Deprotonierung in die gewünschte spirocyclische Verbindung **180** umwandeln. Weitere Derivatisierungen führten zu den Aminocyclopropan-carbonsäuren **181** und **182** (Schema 50).



Schema 50

Durch Umsetzung des Glycinäquivalents (*R*)-36 mit *E*-1,4-Dichlorbut-2-en (**178**) versuchte Koch¹⁶ das monoalkylierte Derivat **183** herzustellen. Bei Verwendung von 1.1 Äquivalenten Base bildete sich jedoch anstelle des gewünschten Produkts **183** ein Gemisch aus allen vier möglichen Diastereomeren der spirocyclischen Verbindungen **184 a,b,c,d** im Verhältnis von 60:35:4:1 (Schema 51).

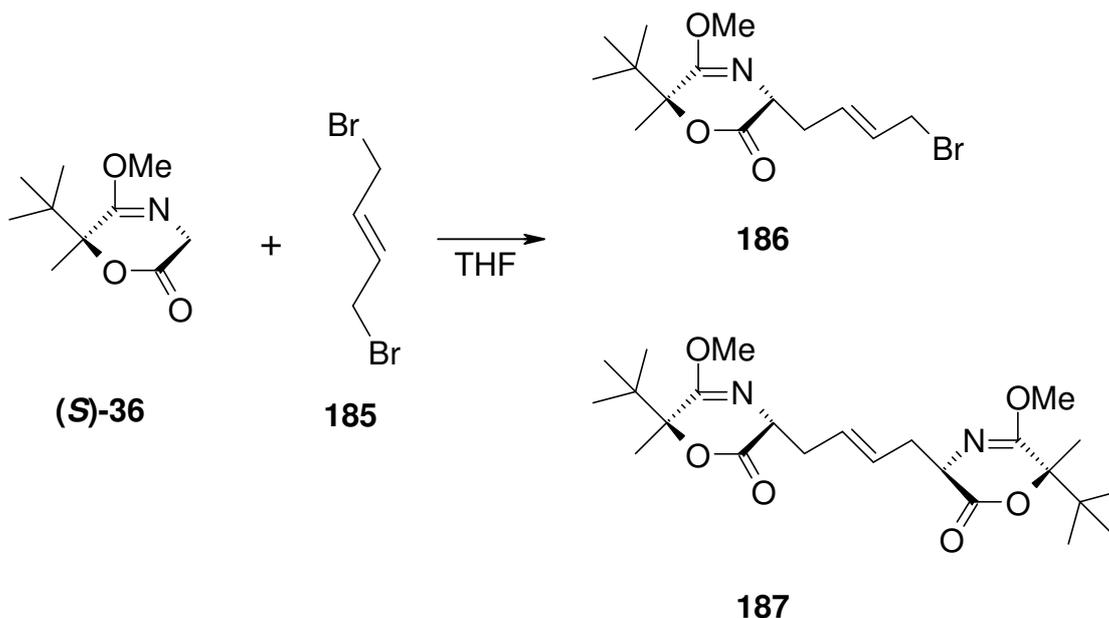


Schema 51

Aufbauend auf dieses Ergebnis sollte nun untersucht werden, ob sich die Stereoselektivität der Reaktion verbessern lässt. Als eine Möglichkeit wurde die Verwendung eines alternativen Alkylierungsmittels, z.B. von *E*-1,4-Dibrombut-2-en (**185**), erachtet. Im Gegensatz zu der mit *E*-1,4-Dichlorbut-2-en (**178**) durchgeführten Umsetzung, die erst bei 0 °C brauchbare Ausbeuten lieferte, sollten die spirocyclischen Derivate **188 a-d** in diesem Fall dank des besseren Austrittsvermögens des Bromid- gegenüber dem Chloridions bei deutlich niedrigeren Temperaturen und damit möglicherweise mit besseren Selektivitäten gebildet werden. Wurde das Glycinäquivalent (**S**)-**36** bei -78 °C mit 1.1 Äquivalenten NaHMDS deprotoniert und anschließend mit drei Äquivalenten *E*-1,4-Dibrombut-2-en (**185**) versetzt, so konnte, das Monoalkylierungsprodukt **186** mit 36% Ausbeute isoliert werden (Tab. 5, Nr. 1). Bei der Verwendung von *s*BuLi für die Deprotonierung enthielt das Rohprodukt 15% des nicht umgesetzten Glycinäquivalents, 72% des gewünschten Produkts **186** und 13% eines Nebenprodukts, bei dem es sich vermutlich um das Dimer **187** handelt (Tab. 5, Nr. 2). Die Bildung dieses unerwünschten Nebenprodukts ließ sich auch durch eine Erniedrigung der

Reaktionstemperatur auf $-90\text{ }^{\circ}\text{C}$ nicht unterdrücken. So ergab der bei $-90\text{ }^{\circ}\text{C}$ durchgeführte Versuch als Rohprodukt ein Gemisch, das aus dem Bromderivat **186** und dem Dimer **187** im Verhältnis 80:20 bestand. Aus der Masse des Rohprodukts und den Verhältnissen der Signale im ^1H NMR Spektrum ergab sich für das gewünschte Produkt **186** eine rechnerische Ausbeute von 58% (Tab. 5, Nr. 3).

Tab. 5 Umsetzung von (*S*)-**36** mit *E*-1,4-Dibrombut-2-en (**185**)^{a)}



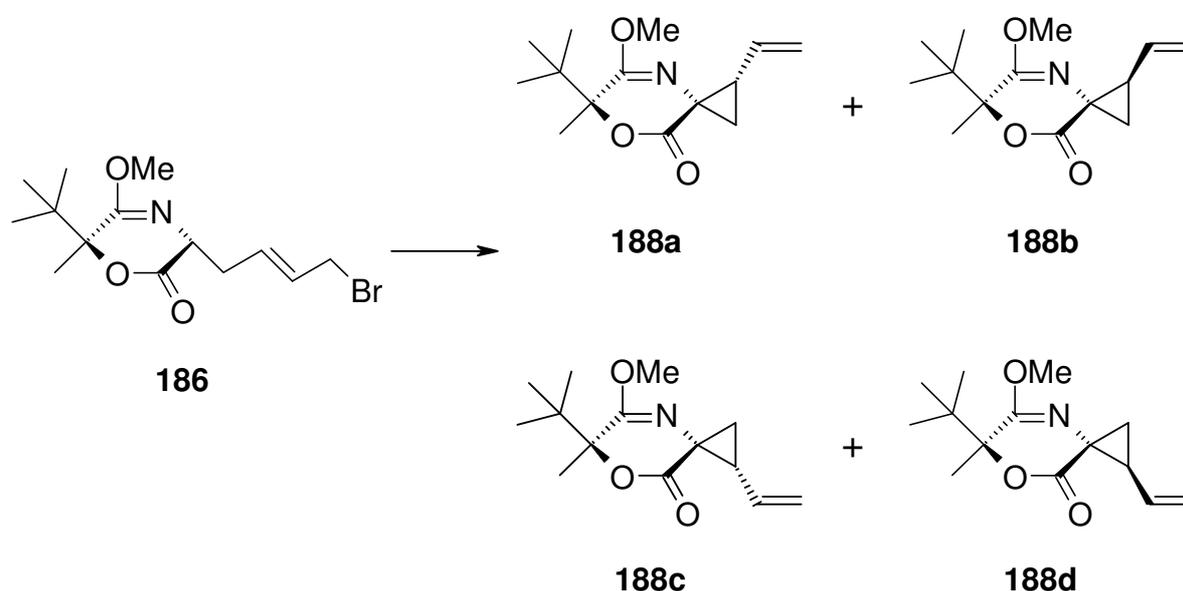
Nr.	Base	Temp. / $^{\circ}\text{C}$	Zeit / h	Rohprodukt (<i>S</i>)- 36 : 186 : 187	Ausbeute an 186
1	NaHMDS	-78	18	n. b. ^{b)}	36
2	sBuLi	-78	19	15 : 72 : 13	55
3	sBuLi	-90	14	0 : 80 : 20	58 ^{c)}

a) Eine Lösung von (*S*)-**36** wurde mit 1.1 Äquivalenten Base versetzt, ca. 20 min später wurden 3.0 Äquivalente **185** zugegeben. b) Nicht bestimmt. c) Rechnerisch aus der Masse des Rohprodukts und dem Anteil der Verbindung **186** am Rohprodukt laut ^1H NMR bestimmt.

Im nächsten Schritt sollte versucht werden, **186** möglichst stereoselektiv zu einem der denkbaren Cyclopropanderivate **188 a-d** zu cyclisieren. In einem ersten Versuch, bei dem **186** bei $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$ mit sBuLi versetzt wurde, kam es zu keiner Umsetzung (Tab. 6, Nr. 1). Wurde für die Deprotonierung NaHMDS verwendet, so bildete sich ein komplexes Produktgemisch, dessen Zusammensetzung nicht genauer untersucht werden

konnte (Tab. 6, Nr. 2). Der Einsatz der Phosphazenen Base P_4-tBu bei $-78^\circ C$ lieferte ein Gemisch, das aus allen vier Diastereomeren der spirocyclischen Verbindungen **188 a-d** bestand und in dem diese im Verhältnis 41:26:19:14 vorlagen (Tab. 1, Nr. 3). Auch eine Wiederholung des Versuchs bei einer niedrigeren Reaktionstemperatur, $-90^\circ C$, führte zu keiner Verbesserung der Stereoselektivität. (Tab. 6, Nr. 4). Da es nicht gelang, Reaktionsbedingungen zu finden, unter denen die Cyclisierungsreaktion mit zufriedenstellender Stereoselektivität verlief, wurde diese Syntheseroute nicht mehr weiter verfolgt.

Tab. 6 Umsetzung von **186** zu den Cyclopropanderivaten **188 a/b/c/d**

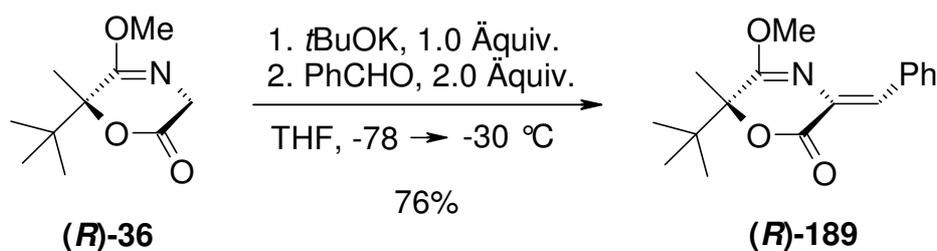


Nr.	Base	Temp. °C	Zeit/h	Gesamt- ausbeute an 188 a-d	188a/188b/188c/188d
1	sBuLi	-60	20	0	-
2	NaHMDS	-86	14	n. b. ^{a)}	_b)
3	P_4-tBu	-78	19	31	41/26/19/14
4	P_4-tBu	-90	14	41	43/21/13/17

a) Nicht bestimmt. b) Komplexes Produktgemisch, die Zusammensetzung konnte nicht bestimmt werden.

4.3 Weitere Versuche zum Aufbau eines Cyclopropanrings

Eine weitere Möglichkeit für die Synthese von Cyclopropanderivaten stellt die Cyclopropanierung von z.B. durch eine Knoevenagel-Kondensation erzeugten α,β -ungesättigten Aminosäurederivaten dar. Für die Darstellung solcher Derivate wurden in der Literatur Kondensationsreaktionen von Oxazinon-^{44,45} sowie von Pyrazinonderivaten¹⁴ mit Aldehyden in Gegenwart von K_2CO_3 , Na_2CO_3 bzw. $tBuOK$ beschrieben. So gelang es Koch¹⁶, das Glycinäquivalent **(R)-36** nach Deprotonierung mit $sBuLi$ mit Acetaldehyd zum entsprechenden Kondensationsprodukt umzusetzen. In einem von mir zur Darstellung von **(R)-189** durchgeführten Versuch wurde eine Lösung von **(R)-36** in THF mit einem Äquivalent $tBuOK$ und anschließend mit zwei Äquivalenten Benzaldehyd versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde auf -30 °C aufgewärmt und über Nacht gerührt. Das Benzylidenderivat **(R)-189** ließ sich dann mit 76% Ausbeute erhalten (Schema 52). Im 1H NMR wie auch im ^{13}C NMR Spektrum war nur ein Stereoisomer zu beobachten. Um die Konfiguration der Doppelbindung zu ermitteln, wurde die Kopplungskonstante $^3J_{CH}$ zwischen dem Lactonkohlenstoff und dem Olefinproton bestimmt. In der Literatur⁴⁵ werden für ähnliche *cis*-konfigurierte Derivate vicinale Kopplungskonstanten von ca. 4.2–4.9 Hz beschrieben. Im Falle von **(R)-189** wurde eine Kopplungskonstante von 3.8 Hz gemessen, was dafür spricht, dass die Doppelbindung *Z*-konfiguriert ist. Die $^3J_{CH}$ -Kopplungen in den ungesättigten *trans*-konfigurierten Derivaten sind deutlich größer⁴⁶. Zusätzlich war bei einem NOE-Experiment beim Einstrahlen in das Signal bei $\delta = 3.97$ ppm (OCH_3) eine Intensitätszunahme der Signale der aromatischen Protonen bei $\delta = 7.23$ – 7.49 ppm (H_{aromat}) zu erkennen. Dies ist ein weiterer Hinweis dafür, dass es sich bei **(R)-189** um die im Schema 52 dargestellte Verbindung handelt.

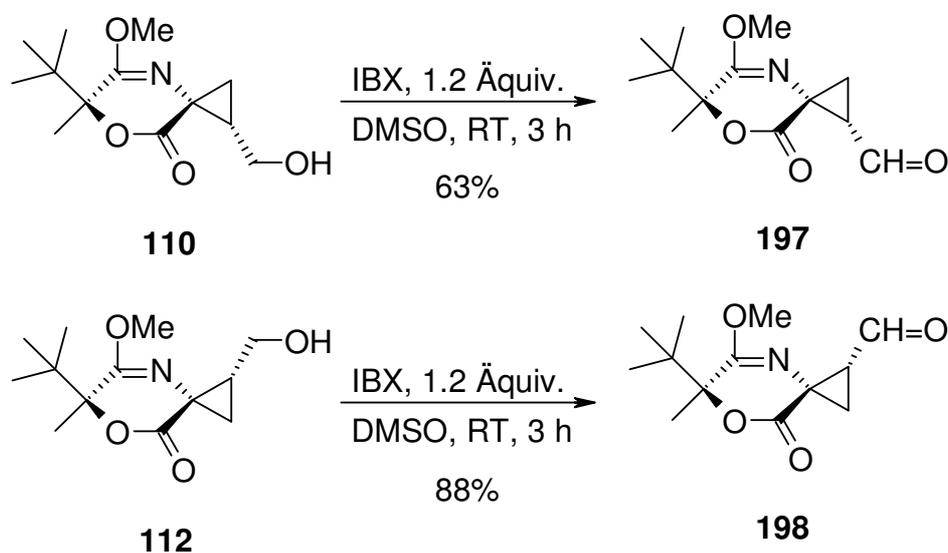


Schema 52

4.4 Derivatisierung der Hydroxymethylseitenkette

Durch direkte Hydrolyse ließen sich aus den spirocyclischen Derivaten **110** und **112**, die freie α -Aminocarbonsäuren **126** und (*ent*)-**126** darstellen (Kapitel 4.1.1.1). Zudem bot es sich an, die Hydroxymethylseitenkette der Derivate **110** und **112** für Derivatisierungen zu nutzen, um so nach Hydrolyse zu α -Aminocyclopropancarbonsäuren mit – im Vergleich zu **126** und (*ent*)-**126** – modifizierten Resten zu gelangen. Die ersten Versuche auf den im folgenden Kapitel beschriebenen Syntheserouten wurden bereits von Grandl¹⁷ durchgeführt. Da die Vermutung bestand, dass es zu einer Verwechslung der Stereosomere gekommen war, sollten die von ihr erhaltenen Ergebnisse überprüft und die Vorschriften gegebenenfalls überarbeitet werden.

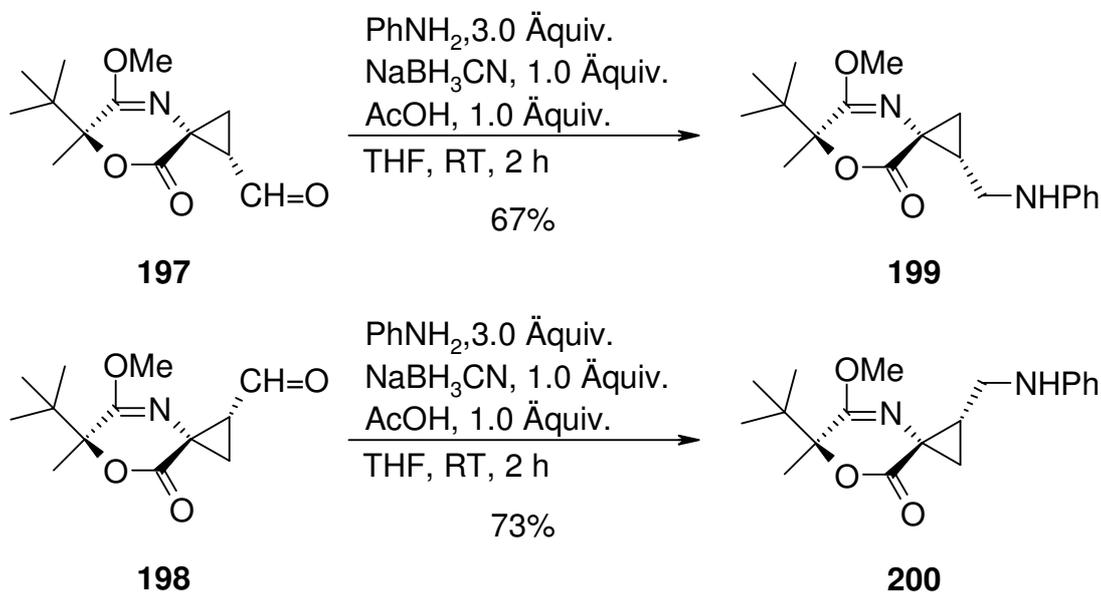
Für die Derivatisierung der Verbindungen wurde in folgender Weise vorgegangen. Die Hydroxygruppe in **110** und **112** wurde mit Hilfe von *o*-Iodoxybenzoesäure (IBX) zu einer Aldehydfunktion oxidiert. Dabei wurde nach der von Grandl¹⁷ ausgearbeiteten Vorschrift vorgegangen. Die Verbindungen **197** bzw. **198** wurden dabei in 63 bzw. 88% Ausbeute isoliert (Schema 55).



Schema 55

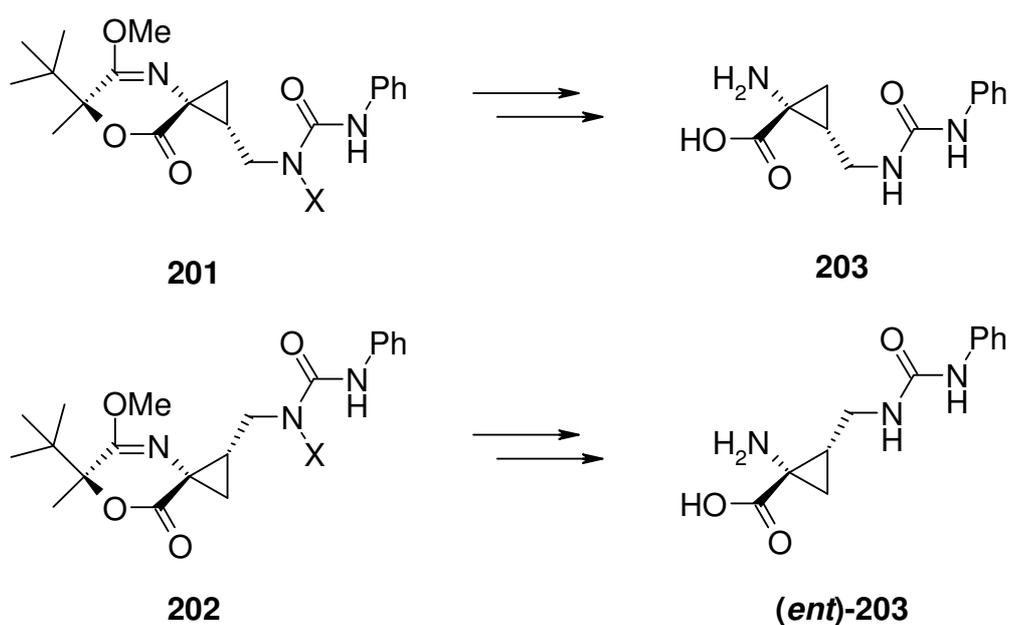
Ein Versuch, bei dem **197** mit Anilin in Gegenwart von Natriumcyanoborhydrid versetzt wurde¹⁷, lieferte das gewünschte Amin **199** lediglich mit 45% Ausbeute. Laut Literatur⁴⁸ kann bei der reduktiven Aminierung der Umsatz verbessert werden, wenn die Versuche unter schwach sauren Bedingungen durchgeführt werden. Tatsächlich ließ sich die Ausbeute an gewünschtem Produkt **199** durch Zugabe von einem

Äquivalent AcOH zum Reaktionsgemisch auf 67% steigern. Die unter analogen Bedingungen durchgeführte Umsetzung von **198** lieferte das Stereoisomer **200** mit 73% Ausbeute (Schema 56).



Schema 56

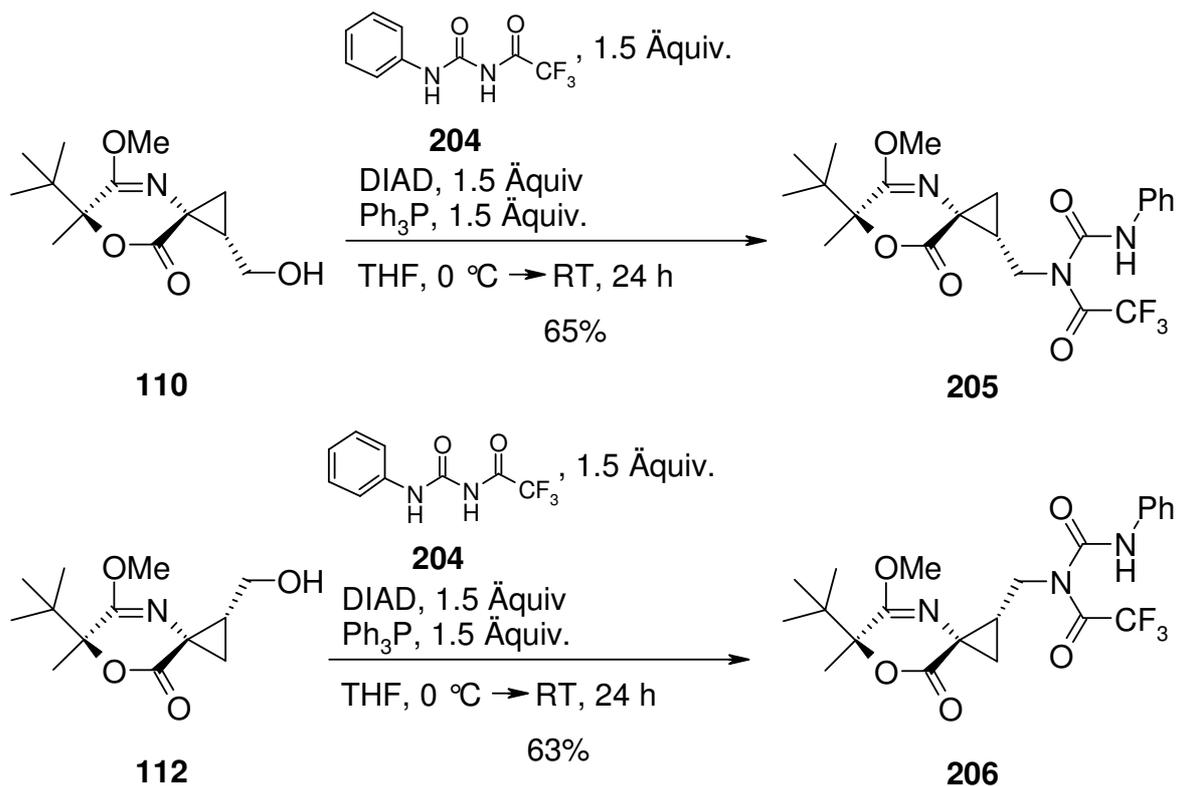
Im Weiteren sollten die Verbindungen **201** bzw. **202** dargestellt werden, die den Zugang zu den Aminocyclopropan-carbonsäuren **203** bzw. **(ent)-203**, die einen Phenylharnstoffrest enthalten, ermöglichen sollten (Schema 57).



Schema 57

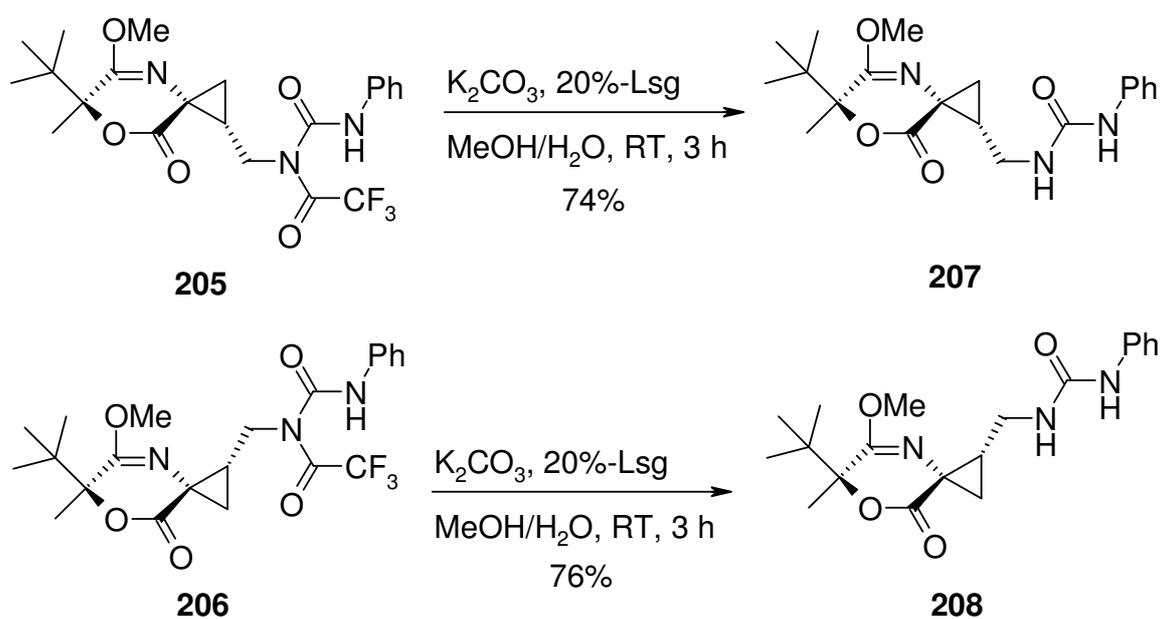
Um die gewünschten Vorstufen synthetisieren zu können, wurden die Alkohole **110** bzw. **112** zunächst unter Mitsunobu-Bedingungen in die Derivate **205** bzw. **206** umgewandelt. Bei der Mitsunobu-Reaktion⁴⁹ werden acide Verbindungen in Gegenwart von Triphenylphosphin und Azodicarbonsäurediethyl- bzw. diisopropylester (DEAD bzw. DIAD) mit Alkoholen versetzt, wobei Carbonsäureester⁵⁰, Ether⁵¹ bzw. Amide⁵² gebildet werden.

Da der pK_S -Wert der aciden Komponente für die Umsetzung entscheidend ist, muss für die geplante Mitsunobu-Reaktion zunächst die NH-Acidität des Phenylharnstoffbausteins erhöht werden. Phenylharnstoff kann dazu mit einem elektronenziehenden Trifluoracetylrest substituiert werden. Der so gebildete 1-Phenyl-3-trifluoracetylharnstoff (**204**) kann anschließend mit dem Alkohol **110** bzw. **112** umgesetzt werden¹⁷. Die unter Verwendung von DEAD durchgeführte Umsetzung lieferte bei Grandl¹⁷ die gewünschten Produkte **205** bzw. **206** mit 74% bzw. 70% Ausbeute. Zum Zeitpunkt der Wiederholung dieser Experimente war der Azodicarbonsäurediethylester nicht mehr käuflich erhältlich. Deswegen wurde als Ersatz Azodicarbonsäurediisopropylester (DIAD) verwendet. Das beste Ergebnis wurde beim Versuch erhalten, bei dem 1.5 Äquivalente des Harnstoffderivats **204** wie auch 1.5 Äquivalente DIAD und Ph_3P eingesetzt wurden. Der im Überschuss verwendete 1-Phenyl-3-trifluoracetylharnstoff (**204**) wurde aus dem Rohprodukt durch das Ausschütteln mit einer 5%-igen K_2CO_3 -Lsg. entfernt. Dies erleichterte die Reinigung wesentlich, da sich das Reagenz **204** und das Produkt **205** bzw. **206** sonst nur schlecht über Säulenchromatographie voneinander trennen ließen. Unter den im Schema 58 dargestellten Bedingungen wurde die Verbindung **205** bzw. **206** mit 65% bzw. 63% isoliert (Schema 58).



Schema 58

Die Abspaltung der Trifluoracetylgruppe erfolgte mit K₂CO₃-Lösung und lieferte die Verbindungen **207** bzw. **208** mit 74% bzw. 76% Ausbeute (Schema 59). Für die Freisetzung der Aminosäuren sollte auch nach Bedingungen gesucht werden, unter denen der Phenylharnstoffsubstituent erhalten bleibt.

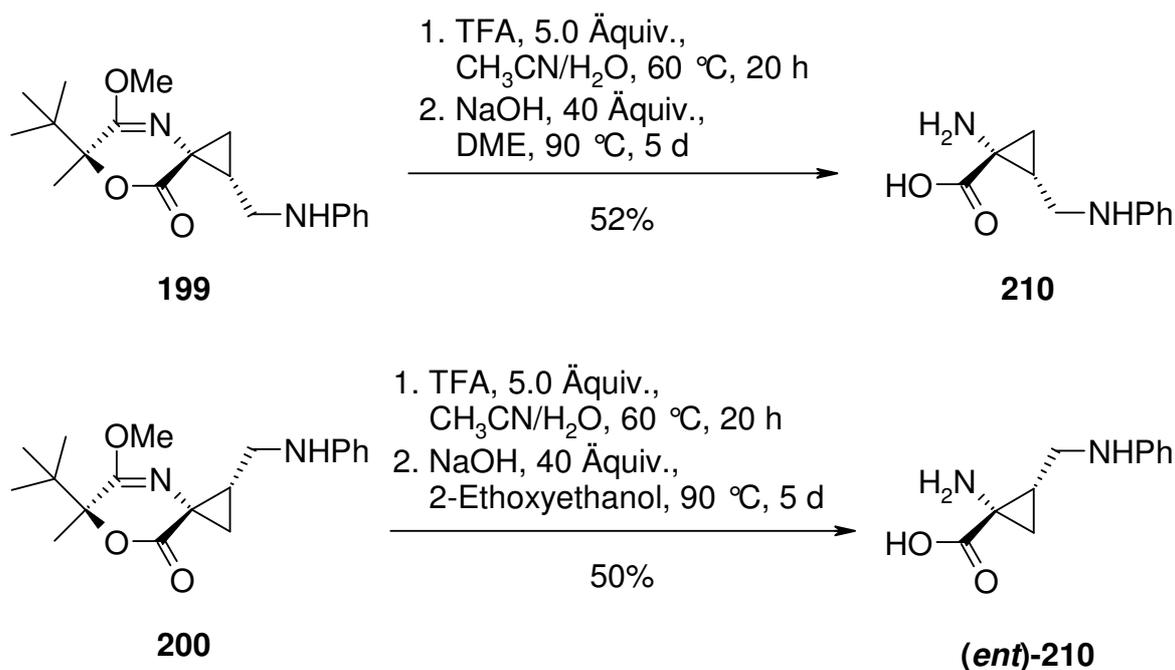


Schema 59

4.5 Versuche zur Abspaltung des Auxiliars

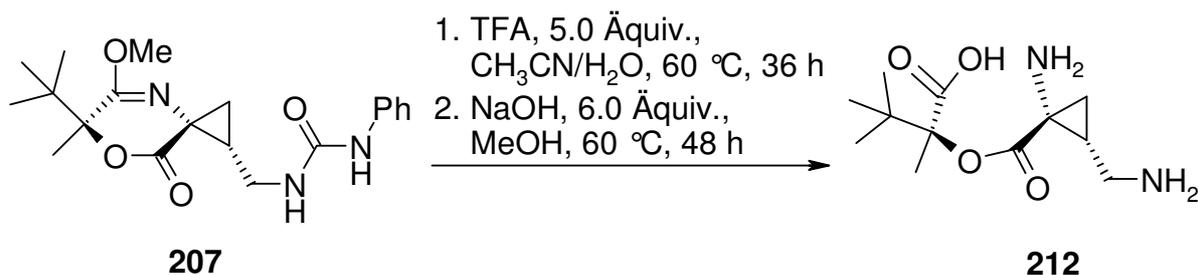
4.5.1 Freisetzung der Cyclopropanaminocarbonsäuren **210**, (*ent*)-**210**, **214**

Den finalen Schritt der vorgestellten Synthesesequenzen zu α -Aminocyclopropan-carbonsäuren stellt die Abspaltung des Auxiliars dar. Für die Freisetzung der α -Aminocarbonsäuren, muss zum einen die Lactimether- und zum anderen die Esterfunktion gespalten werden. Wie schon im Kapitel 4.1.1.1 beschrieben, erfolgte die Hydrolyse der Hydroxymethylcyclopropanderivate **110** bzw. **112** in zwei Schritten. In Gegenwart von TFA wurde zunächst die Imidatfunktion gespalten. Durch die Verwendung von Trifluoressigsäure kann die unerwünschte Umwandlung der Imidat- in eine Amidfunktion unterdrückt werden, zu der es ansonsten beim Einsatz von HCl kommt. Denn im Gegensatz zum Chloridion ist das weniger nukleophile Trifluoracetation, nicht in der Lage, die Methylgruppe in einer S_N -Reaktion abzuspalten⁵³. Die Umsetzung verläuft deshalb damit selektiver und die gewünschten Produkte können mit besseren Ausbeuten isoliert werden. Im zweiten Schritt wurde unter Verwendung von NaOH die Esterfunktion hydrolysiert. Der erste Schritt der Freisetzung der Aminocarbonsäuren **210** bzw. (*ent*)-**210** aus den Phenylaminoderivaten **199** bzw. **200** verlief in Gegenwart von 5.0 Äquivalenten TFA in einem Gemisch aus Acetonitril und Wasser. Im zweiten Schritt konnten die besten Ergebnisse erzielt werden, wenn DME oder 2-Ethoxyethanol als Lösungsmittel und 40 Äquivalenten NaOH als Nukleophil verwendet wurden (Schema 63). Zusätzlich war in diesen Fällen eine höhere Temperatur und eine längere Reaktionszeit erforderlich, um die gewünschten Produkte **210** bzw. (*ent*)-**210** in ordentlichen Ausbeuten, d.h. von 52% bzw. 50% zu erhalten.



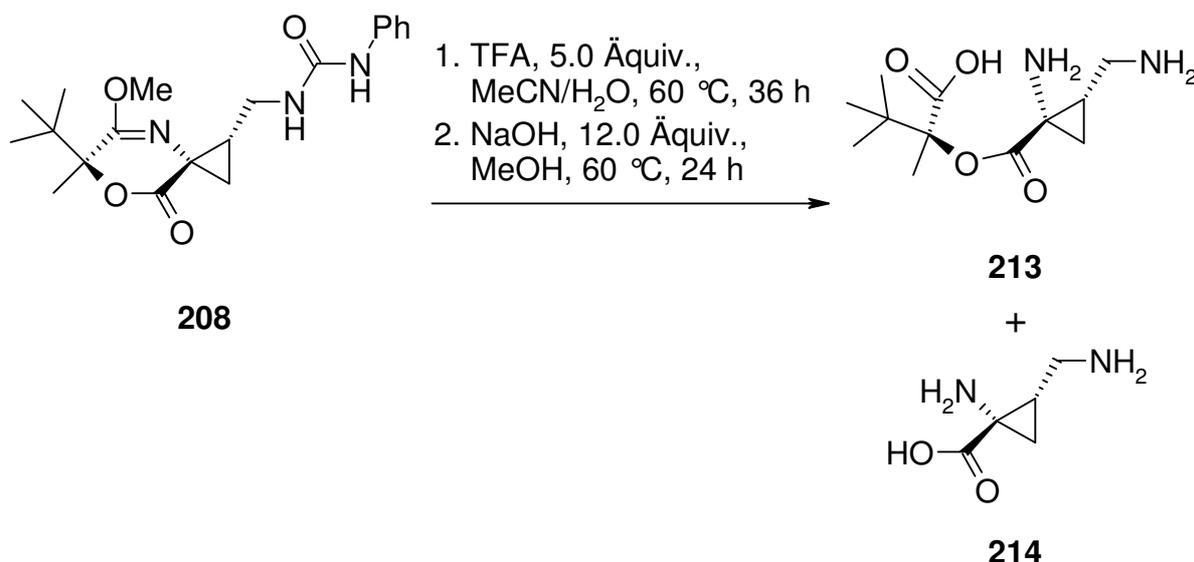
Schema 60

Aus einem Versuch zur Hydrolyse von **207**, bei dem dieses im ersten Hydrolyseschritt mit fünf Äquivalenten TFA in einem $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ -Gemisch und im zweiten Schritt mit sechs Äquivalenten NaOH (10 M Lsg. in H_2O) in MeOH versetzt wurde, konnte als Produkt eine Verbindung erhalten werden, bei der es sich wahrscheinlich um das Derivat **212** handelt. Im ^1H NMR Spektrum des nach der Reinigung erhaltenen Produkts wurden neben den Signalen, die ähnliche Muster wie die der zu erwartenden Aminosäure aufwiesen, zwei zusätzliche Singulets, bei 0.79 bzw. 1.13 ppm, beobachtet. Diese Signale, deren Integrale neun bzw. drei Protonen entsprachen, konnten der *tert*-Butyl- bzw. der Methylgruppe zugeordnet werden. Anscheinend reichten die angewendeten basischen Reaktionsbedingungen nicht aus, um die aus dem Oxazinring von **207** verbliebene Esterbindung zu spalten (Schema 61).



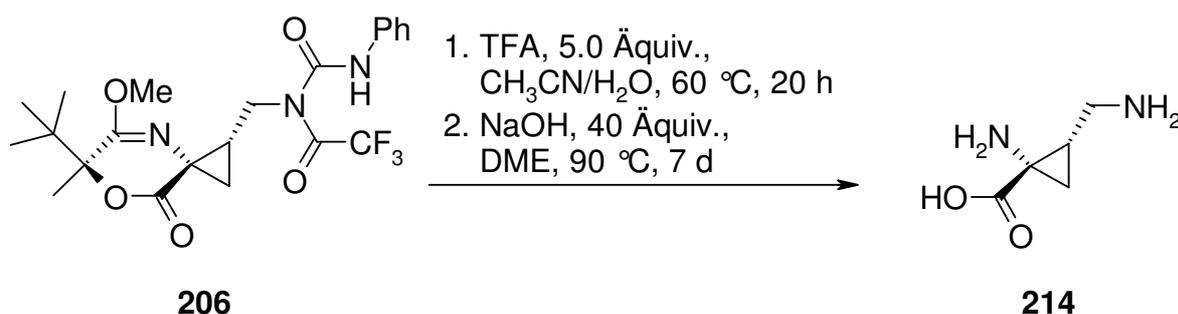
Schema 61

Durch eine Erhöhung der Menge an Base (auf 12 Äquivalente), die im zweiten Schritt der Hydrolyse eingesetzt wurde, kam es bei der Umsetzung von **208** zur Bildung eines Gemisches, das die gewünschte Aminocarbonsäure **214** und das Produkt der „unvollständigen Hydrolyse“ **213** enthält (Schema 62).



Schema 62

Um eine komplette Spaltung des Auxiliars zu erzielen, wurde das Trifluoracetylharnstoffderivat **206** im nächsten Versuch mit 40 Äquivalenten NaOH (10 N Lsg in H₂O) in DME versetzt, zusätzlich wurde die Temperatur auf 90 °C erhöht und die Reaktionszeit auf 7 Tage verlängert. So konnte die 1-Amino-2-(aminomethyl)cyclopropanaminocarbonsäure (**214**) mit 24% Ausbeute erhalten werden, wobei das Produkt noch ca. 10% von einem Nebenprodukt enthielt, das nicht abgetrennt werden konnte (Schema 63).

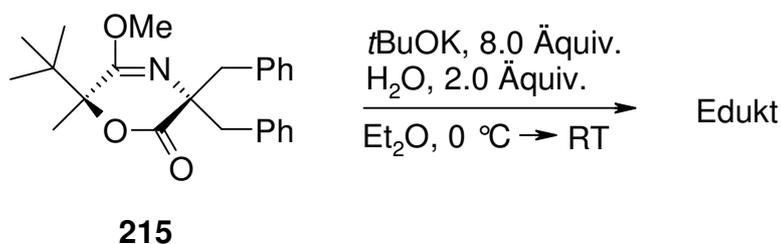


Schema 63

4.5.2 Weitere Versuche zur Abspaltung des Auxiliars

4.5.2.1 Versuche zur Abspaltung des Auxiliars mit *t*BuOK

Für die in den Kapiteln 4.1.1.1 bzw. 4.5.1 beschriebene Freisetzung der Amino-carbonsäuren **126**, (*ent*)-**126**, **210**, (*ent*)-**210** bzw. **214** wurde ein in zwei Stufen ablaufendes Hydrolyseverfahren angewendet. Der zweite Schritt, in dem die Esterfunktion unter Verwendung von Base hydrolysiert wurde, lief zum Teil nur langsam ab und in Abhängigkeit von den am C-3-Kohlenstoffatom vorhandenen Substituenten mussten die Reaktionsbedingungen variiert werden. Oft waren lange Reaktionszeiten erforderlich, die vermutlich auf die sterische Abschirmung der Carbonylfunktion durch die Substituenten an C-3 und C-6 des Oxazinrings zurückgingen. Deshalb sollte im Weiteren untersucht werden, ob die von Gassman⁵⁴ entwickelte Methode für die Hydrolyse sterisch gehinderter Ester besser geeignet ist, um alkylierte Oxazinverbindungen wie **215** unter Freisetzung der zu Grunde liegenden Aminosäure oder zumindest die Lactonfunktion zu spalten. Bei dieser Methode wird ein Ester bei RT mit zwei Äquivalenten Wasser und acht Äquivalenten *t*BuOK versetzt. Laut dem von Gassman postulierten Mechanismus greift zunächst ein nicht solvatisiertes Hydroxidion am Estercarbonylkohlenstoff an. Die so entstandene Zwischenstufe kann dann entweder direkt ein Alkoholation abspalten, oder sie wird noch deprotoniert, wodurch ein Dianion gebildet wird, welches dann in ein Carboxylation und ein Alkoholation zerfällt. Der Versuch, in dem das dibenzylierte Glycinäquivalent **215** in Et₂O mit *t*BuOK und H₂O entsprechend der Vorschrift von Gassman versetzt wurde, führte jedoch nicht zum gewünschten Produkt. Lediglich das eingesetzte Edukt **215** konnte zurückgewonnen werden (Schema 64).

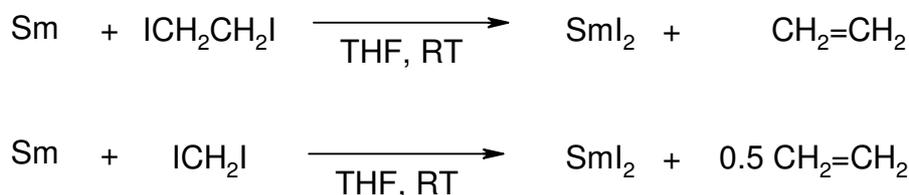


Schema 64

4.5.2.2 Versuche zur Abspaltung des Auxiliars mit SmI_2

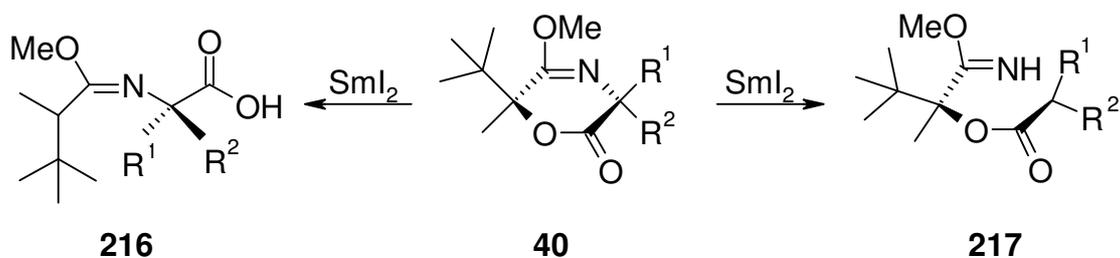
Die Anwendung von Samarium(II)iodid, einem „Ein-Elektron-Reduktionsmittel“, wurde vor allem seit 1980 intensiv untersucht. Beispiele für seine Verwendung sind u.a. reduktive Eliminierungs⁵⁵- und Cyclisierungsreaktionen⁵⁶ sowie Reduktionen von Halogenderivaten⁵⁷, Sulfonen⁵⁷, Carbonsäuren- und Carbonsäurederivaten⁵⁸.

Bei den am häufigsten genutzten Verfahren wird elementares Samarium mit Diiodethan⁵⁹ oder Diiodmethan^{56, 57, 60} in THF umgesetzt (Schema 65). Lösungen des Reagenzes werden durch einen leichten Überschuss an Samarium stabilisiert und können über längere Zeit ohne nennenswerte Aktivitätsverluste gelagert werden.



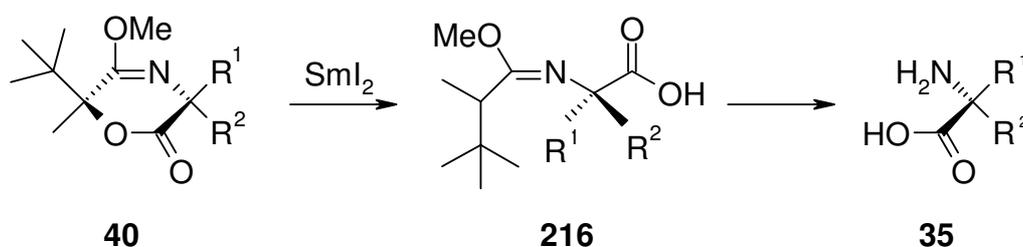
Schema 65

In der Literatur sind Beispiele beschrieben, wonach bei α -heterosubstituierten Carbonsäureestern⁶¹ und Carbonsäureamiden⁶² die α -ständige Kohlenstoffatom-Heteroatom-Bindung mit Hilfe von Samarium(II)iodid reaktiv gespalten werden kann. Die Umsetzung der Derivate des Glycinäquivalents (**S**)-**36** mit Samarium(II)iodid könnte entweder zur Spaltung der C-3-N-Bindung oder C-6-O-Bindung führen. Prinzipiell kann man bei der Reaktion als Produkte entweder die Esterderivate **217** oder die Carbonsäuren mit der noch vorhandenen Amidatfunktion **216** erwarten (Schema 66).



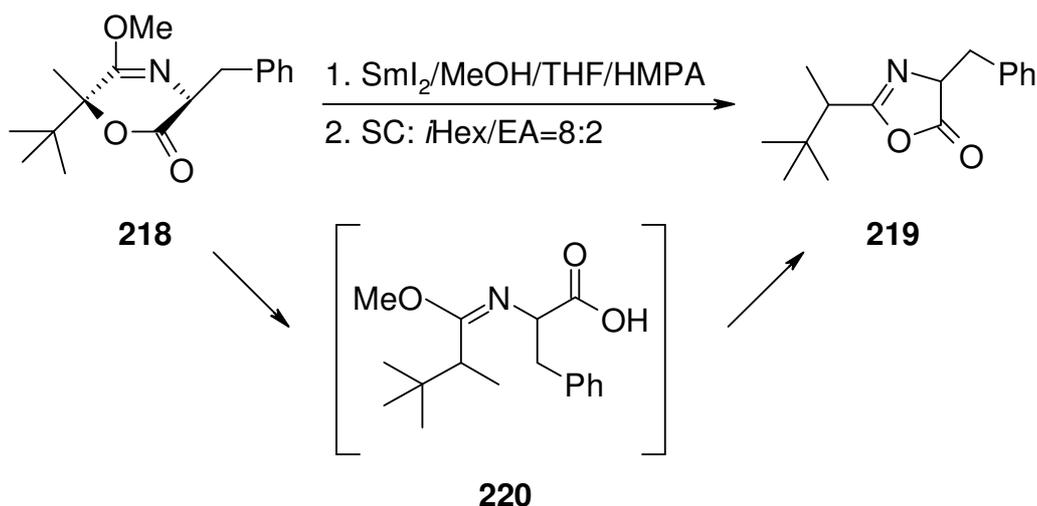
Schema 66

Es sollte nun untersucht werden, ob sich womöglich die Lactonfunktion des Glycinäquivalents (**S**)-**36** durch Samarium(II)iodid selektiv spalten ließe. Eine Spaltung der C-6-O-Bindung würde zusammen mit einer anschließenden Hydrolyse der Amidatfunktion einen neuen Weg zur Freisetzung der gewünschten Amino-carbonsäuren **35** aus den Oxazinonderivaten **40** eröffnen (Schema 67).



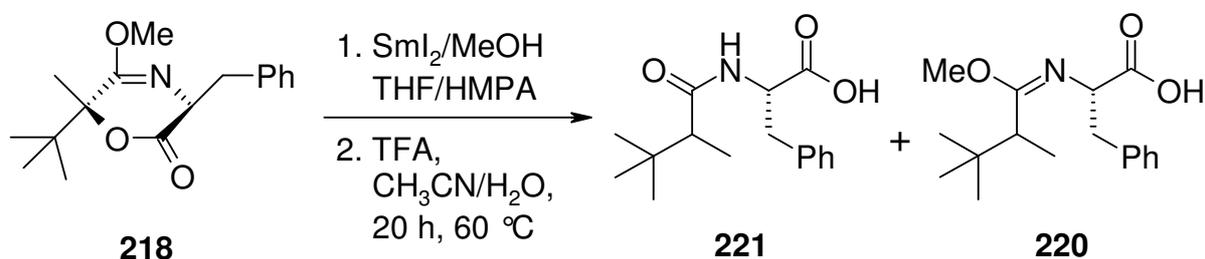
Schema 67

In einem Versuch wurde das monobenzylierte Derivat **218** in einem Gemisch aus THF und HMPA gelöst und mit drei Äquivalenten SmI_2 versetzt. Als „Protonenquelle“ wurden ferner 1.2 Äquivalente Methanol zugegeben. Durch säulenchromatographische Reinigung konnte aus dem Rohprodukt eines der bei der Umsetzung entstandenen Produkte mit 38% Ausbeute isoliert werden. Die Signale im ^1H NMR Spektrum, wie auch der Molpeak im Massenspektrum sprechen dafür, dass es sich dabei um das Oxazolonderivat **219** handelt. Wie es scheint, wurde bei der Reaktion die Bindung zwischen dem quartären Kohlenstoffatom C-6 und dem Lactonsauerstoff (in Position 1) in der Tat gespalten, jedoch ging das Zwischenprodukt **220** eine Folgereaktion ein. Durch intramolekularen Angriff der Carbonsäurefunktion an der Imidatfunktion kam es zu Recyclisierung, bei der das Oxazolone **219** entstand (Schema 68).



Schema 68

In einem anderen Versuch, wurde das bei der reduktiven Ringöffnung erhaltene Produktgemisch in $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ gelöst, mit fünf Äquivalenten TFA versetzt und 20 h bei 60°C gerührt. Es wurde erwartet, dass bei diesem Schritt die Amidfunktion des eventuell noch vorhandenen Derivats **220** bzw. das 1,3-Oxazol-5(4*H*)-on **219** vollständig hydrolysiert und so Phenylalanin freigesetzt wird. Nach 20 h wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt, der Rückstand wurde in H_2O aufgenommen und die wässrige Phase wurde mit Et_2O extrahiert. In der bei der Aufarbeitung erhaltenen wässrigen Phase ließ sich das gewünschte Produkt, Phenylalanin, jedoch nicht nachweisen. Die säulenchromatographische Reinigung der organischen Phase lieferte aber zwei Verbindungen, bei denen es sich wahrscheinlich um das Amid **221** und das Amidat **220** handelt. (Schema 69).



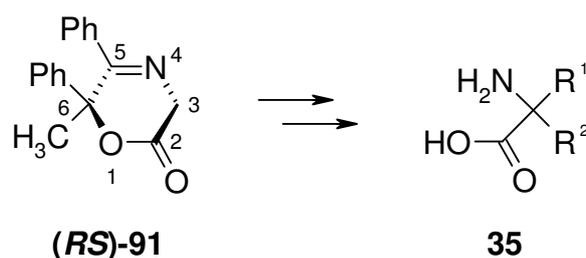
Schema 69

Trotz ausführlicher Variation der Reaktionsbedingungen gelang es nicht, eine selektive Spaltung der Lactonfunktion des Auxiliars zu erreichen. Entsprechend

wurde diese Strategie zur Spaltung von Oxazinderivaten zur Freisetzung der zugrunde liegenden Aminosäuren nicht weiterverfolgt.

4.6 Entwicklung eines neuen chiralen Auxiliars

Ein weiteres Ziel der Arbeit war die Entwicklung eines neuen chiralen Auxiliars, das für die asymmetrische Synthese α -substituierter Aminocarbonsäuren **35** eingesetzt werden kann. Das Interesse konzentrierte sich dabei auf die Struktur **(RS)-91**¹ (Schema 70). Die chirale Information, die im C-6-Kohlenstoffatom enthalten ist, sollte nach dem Prinzip, das auch schon beim Glycinäquivalent **36** Anwendung fand, bei der Alkylierung der C-3-Methylengruppe auf das Enolat übertragen werden. Eine Substitution in der 3-Position und darauf folgende Abspaltung der Hilfsgruppe sollte einen Zugang zu den gewünschten tertiären bzw. quartären Aminocarbonsäuren **35** bieten. Der Vorteil des neuen chiralen Auxiliars **(RS)-91** gegenüber dem Glycinäquivalent **36** sollte in der unter milderen Bedingungen ablaufenden Freisetzung der Aminocarbonsäuren liegen. Diese sollte unter hydrogenolytischen Bedingungen möglich sein.

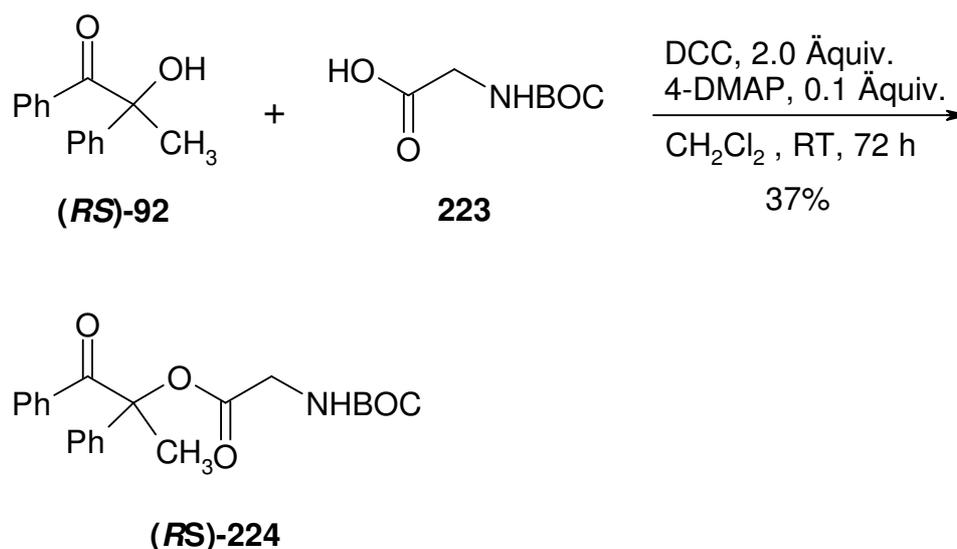


Schema 70

Im ersten Schritt der Synthese des Oxazinderivats **(RS)-91** sollte das käufliche 2-Hydroxy-1,2-diphenylpropan-1-on [**(RS)-92**] mit einem Glycinderivat verestert werden. Die Acylierung von tertiären Alkoholen ist in der Regel, im Vergleich zu problemlos ablaufenden Acylierungen von primären bzw. sekundären Alkoholen, mit gewissen Schwierigkeiten verbunden. Um sterisch gehinderte Alkohole in Ester umzuwandeln, werden diese häufig mit aktivierten Carbonsäurederivaten wie z.B. gemischten Anhydriden⁶³, Carbonsäurechloriden⁶⁴ oder – von den Carbodiimidreagenzien abgeleiteten – Acylharnstoffderivaten⁶⁵ in Gegenwart von 4-*N,N*-Dimethylaminopyridin⁶⁵ versetzt. Die Umsetzung des Hydroxyketons **(RS)-92** mit zwei Äquivalenten *N*-BOC-Glycin **223**, bei der die Carboxyfunktion des Glycinderivats **223**

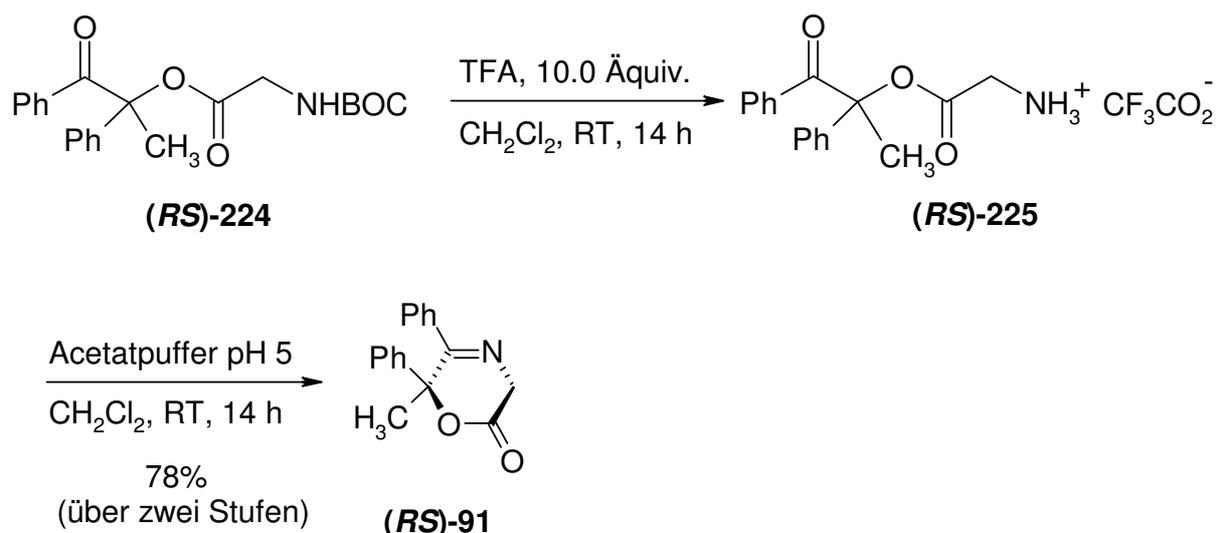
¹ Bei Razematen wird die Strukturformel nur für eines der beiden Enantiomeren angegeben.

mit Dicyclohexylcarbodiimid (DCC) und einer katalytischen Menge (0.1 Äquiv.) an 4-*N,N*-Dimethylaminopyridin (4-DMAP) aktiviert wurde, lieferte den gewünschten Ester in 37% Ausbeute (Schema 71). Laut Literatur⁶⁶ sollte ein Zusatz von ScTf₃ die Ausbeuten bei den Acylierungsreaktionen von tertiären Alkoholen deutlich verbessern. Durch Zugabe von 0.6 Äquivalenten ScTf₃ zu einem Reaktionsgemisch aus **(RS)-92**, *N*-BOC-Glycin **223** (0.9 Äquiv.) DCC (1.0 Äquiv.) und 4-DMAP (0.1 Äquiv.), ließ sich die Ausbeute an Ester **(RS)-224** aber nicht steigern.



Schema 71

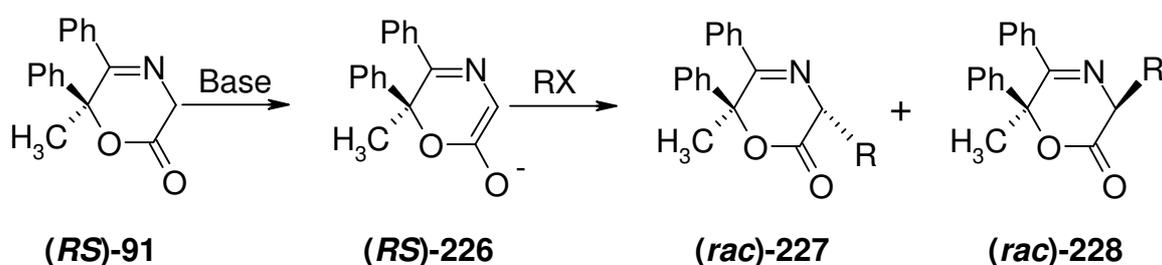
Im nächsten Schritt wurde eine Lösung von **(RS)-224** in CH₂Cl₂ mit zehn Äquivalenten Trifluoressigsäure (TFA) versetzt, wodurch die BOC-Schutzgruppe abgespalten wurden. Das so dargestellte Ammoniumsalz **(RS)-225** wurde ohne Reinigung in das gewünschte Oxazinon **(RS)-91** überführt. Laut Literatur kam es bei ähnlichen Systemen zu spontanen⁶⁷ bzw. durch Basen⁶⁸ induzierten Cyclisierungen. Für die Umwandlung von **(RS)-225** in das Oxazinderivat **(RS)-91** wurde dieses in ein Zwei-Phasen-System aus CH₂Cl₂ und Acetatpuffer pH 5 überführt. Danach konnte **(RS)-91** nach säulenchromatographischer Reinigung in 78% bezogen auf **(RS)-224** erhalten werden (Schema 72).



Schema 72

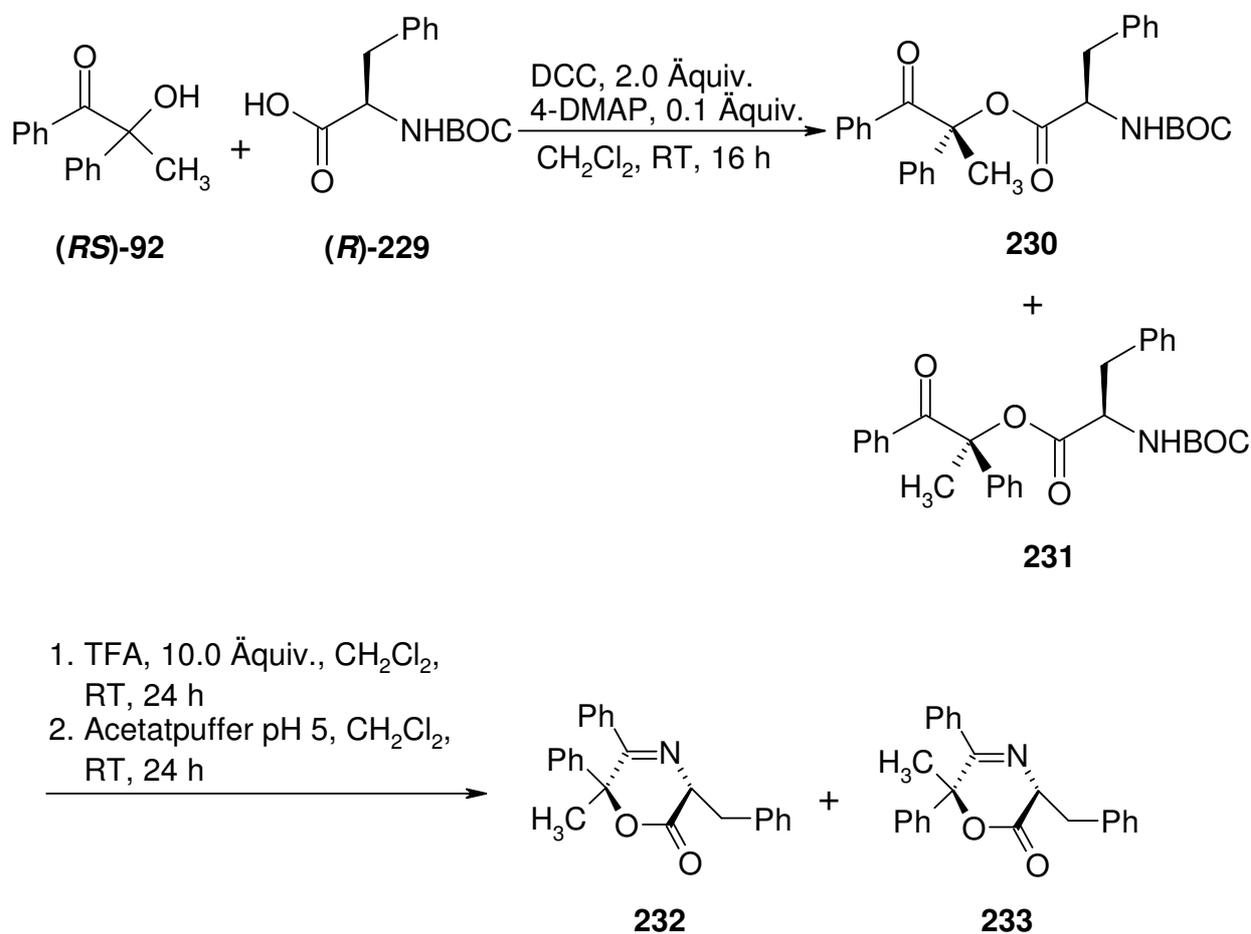
4.6.1 Versuche zur Alkylierung des Auxiliars (*RS*)-91

Das in racemischer Form vorliegende Oxazinon (*RS*)-91 sollte nun durch Umsetzung mit geeigneten Elektrophilen in der 3-Position substituiert werden. Dabei sollte untersucht werden, ob es beim Angriff des Elektrophils zu einer Differenzierung der beiden diastereotopen Seiten des vom Auxiliar (*RS*)-91 abgeleiteten Enolats (*RS*)-226 kommt. In Abhängigkeit davon, ob der Angriff des Elektrophils von der „Unter-“ bzw. „Oberseite“ erfolgt, sollten ausgehend vom Enolat (*RS*)-226 die zwei Diastereomere (*rac*)-227 bzw. (*rac*)-228 entstehen (Schema 73). Damit sollte es, auch wenn das Glycinäquivalent (*RS*)-91 in racemischer Form eingesetzt wird, möglich sein, das asymmetrische Induktionsvermögen und damit die Leistungsfähigkeit des Systems zu bestimmen.



Schema 73

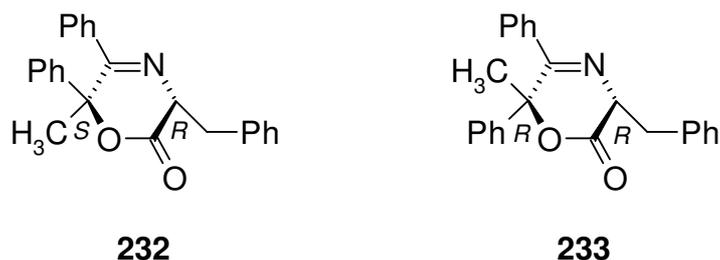
Um das gewünschte Produkt der Alkylierung des Oxazinrings (***RS***-91) mit Benzylbromid, das als Modellelektrophil für die Substitution in der 3-Position eingesetzt werden sollte, leichter identifizieren zu können, wurden zunächst die zueinander diastereomeren monobenzylierten Derivate **232** und **233** als Vergleichsubstanzen über einen anderen Weg dargestellt. Die Synthese erfolgte ausgehend vom razemischen Hydroxyketon (***RS***-92) und *N*-BOC-D-Phenylalanin (***R***-229). Die Veresterung von (***R***-229) mit (***RS***-92), Abspaltung der BOC-Schutzgruppe wie auch die abschließende Cyclisierung wurden unter analogen Bedingungen durchgeführt (Schema 74), wie sie zuvor für die Darstellung des 6-Methyl-5,6-diphenyl-3,6-dihydro-1,4-oxazin-2(2*H*)-on (***RS***-91) beschrieben wurden (Schema 72).



Schema 74

Da das Hydroxyketon (***RS***-92) in razemischer und (***R***-229) in optisch reiner Form eingesetzt wurde, sollten nach der Cyclisierung zwei zueinander diastereomere

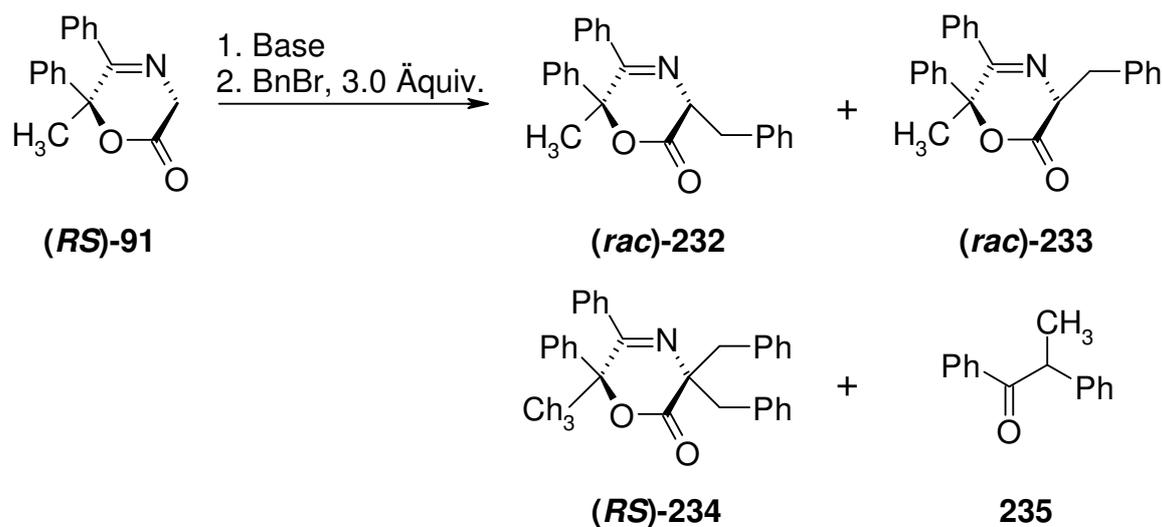
Verbindungen entstehen, die sich durch ihre Konfiguration am C-6-Kohlenstoff unterscheiden. Im ^1H NMR Spektrum des Rohprodukts wurden zwei Signalsätze beobachtet, die den zwei diastereomeren Oxazinonen **232** und **233** entsprechen sollten (Schema 75). Die Komponenten des Gemisches wurden durch säulenchromatographische Reinigung getrennt und mittels IR, ^1H und ^{13}C NMR Spektroskopie wie auch mittels HRMS charakterisiert. Die erhaltenen ^1H NMR Spektren zeigten einen eindeutigen Unterschied hinsichtlich der Verschiebung der Protonen der Methylgruppe – $\delta = 1.98$ bzw. $\delta = 1.61$ ppm – wie auch der Verschiebung der Methinprotonen – $\delta = 4.79$ bzw. $\delta = 4.31$ ppm. Mit Hilfe von einem NOE-Experiment konnte für das Stereoisomer **233** die relative Konfiguration aufgeklärt werden. Beim Einstrahlen auf das Signal bei $\delta = 1.61$ ppm (CH_3) nahm das Signal bei $\delta = 4.31$ ppm (CH) zu. Im Vergleich zum Stereoisomer **232** wiesen in dem von **233** aufgenommenen ^1H NMR Spektrum die Signale des Methinprotons und der Methylgruppe eine Hochfeldverschiebung auf.



Schema 75

Als Modellelektrophil in den dann mit (**RS**)-**91** durchgeführten Alkylierungsversuchen wurde Benzylbromid eingesetzt. Zunächst wurde eine Umsetzung unter Verwendung von 1.1 Äquivalenten $s\text{BuLi}$ und drei Äquivalenten Benzylbromid versucht. Dazu wurde (**RS**)-**91** in THF bei -78 °C mit der vorher genannten Base deprotoniert, 20 min später wurde Benzylbromid zugefügt und das Reaktionsgemisch 24 h gerührt. Nach wässriger Aufarbeitung enthielt das vom Rohprodukt aufgenommene ^1H NMR Spektrum neben den Signalen des Edukts (**RS**)-**91** einen zusätzlichen Signalsatz. Dieser stammte jedoch nicht wie gewünscht vom Produkt einer Monobenzilylierung, sondern von einer Verbindung dessen Identität erst später aufgeklärt werden konnte. Der Anteil an diesem Produkt **235**, der nachträglich nach dessen Isolierung und Identifizierung der Verbindung bestimmt wurde, betrug ca.

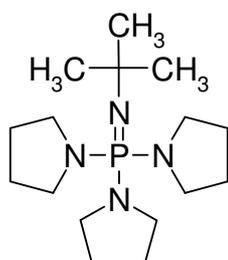
20% (Tab. 7, Nr. 1). In einem weiteren Benzylierungsversuch wurde das Oxazinon **(RS)-91** bei -78 °C zunächst mit 1.1 Äquivalenten *s*BuLi und anschließend mit 3.0 Äquivalenten Benzylbromid versetzt. Nach 6 h wurde die Temperatur auf -30 °C erhöht und das Reaktionsgemisch wurde weitere 17 h gerührt. Auch durch Erhöhung der Reaktionstemperatur war es nicht möglich, die gewünschte Umsetzung unter Bildung von **(rac)-232** oder **(rac)-233** zu bewirken. Im Rohprodukt lag ein Gemisch aus **(RS)-91** und **235** vor (Tab. 7, Nr. 2). Im nächsten Versuch wurde für die Deprotonierung anstelle von *s*BuLi NaHMDS verwendet. Die Menge an Base, wie auch die Menge an Benzylbromid wurde nicht verändert, jedoch die Reaktionszeit verlängert. Das Reaktionsgemisch wurde zunächst 24 h bei -78 °C und anschließend 72 h bei -30 °C gerührt. Bei dieser Vorgehensweise reagierte das Edukt **(RS)-91** zwar vollständig ab, allerdings kam es wieder nicht zur Bildung eines der gewünschten Produkts **(rac)-232** bzw. **(rac)-233**. Stattdessen war lediglich das dibenzylierte Derivat **(RS)-234** und das Nebenprodukt **235** im Verhältnis 54/46 entstanden (Tab. 7, Nr. 3). Nimmt man an, dass das eingesetzte NaHMDS zum größten Teil für die Generierung des Enolats **(RS)-226** verbraucht wurde, muss man davon ausgehen, dass das primär gebildete Produkt **(rac)-232** bzw. **(rac)-233** von dem noch vorhandenen Enolat **(rac)-226** deprotoniert wurde und anschließend zum dibenzylierten Derivat **(RS)-234** weiter reagierte. Achatz¹⁸ gelang es, die Bildung unerwünschter Doppelalkylierungsprodukte zu unterdrücken, indem er die Alkylierungen in Dimethoxyethan (DME) anstelle in THF durchführte. Leider brachte bei der versuchten Monobenzylierung von **(RS)-91** die Verwendung von DME keine Verbesserung. Die Umsetzung, bei der das Oxazinonderivat **(RS)-91** in DME bei -50 °C mit 1.1 Äquivalenten *s*BuLi deprotoniert und 20 min später mit drei Äquivalenten Benzylbromid versetzt wurde, ergab nach 24 h bei -50 °C und zusätzlichen 72 h bei -30 °C ein Gemisch aus dem nicht veränderten Edukt **(RS)-91**, dem dibenzylierten Derivat **(RS)-234** und dem Nebenprodukt **235**. Das aus dem ¹H NMR Spektrum des Rohprodukts bestimmte Verhältnis zwischen **(RS)-91**:**[(rac)-232+(rac)-233]**:**(RS)-234**:**235** betrug 40/0/35/25 (Tab. 7, Nr. 4).

Tab. 7 Versuche zur Umsetzung von (*RS*)-91 mit Benzylbromid^{a)}

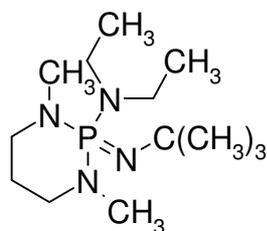
Nr.	Base/Äquiv.	LM	T/°C	Zeit/h	Rohprodukt ^{b)}
					(<i>RS</i>)-91:[(<i>rac</i>)-232+(<i>rac</i>)-233]:(<i>RS</i>)-234:235
1	sBuLi/1.1	THF	-78	24	80:0:0:20
2	sBuLi/1.1	THF	-78	6	55:0:0:45
			-30	17	
3	NaHMDS/1.1	THF	-78	24	0:0:54:46
			-30	72	
4	sBuLi/1.1	DME	-50	24	40:0:35:25
			-30	72	
5	P ₄ - <i>t</i> Bu/1.1	THF	-78	18	91:0:9:0
			-30	24	
6	BTPP/1.1	THF	-78	18	25:20:28:27
7	BTPP/0.8	THF	-78	20	13:36:30:21
8	BEMP/1.1	THF	-78	24	0:0:100:0
			-20	24	
9	KOH ^{c)} /4.0	CH ₂ Cl ₂	0	5	1:0:99:0
10	KOH ^{c)} /3.0	CH ₂ Cl ₂	-50	24	5:25:70:0
11	sBuLi ^{d)} /1.1	THF	-78	24	0:0:20:80
			-30	24	

a) Wenn nicht anders angegeben wurde eine Lsg. von (*RS*)-91 bei der angegebenen Temperatur innerhalb von ca. 1 min mit Base und 20 min später mit 3.0 Äquivalenten Benzylbromid versetzt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von Phosphatpuffer pH 7 abgebrochen. b) Das Verhältnis wurde aus dem ¹H NMR Spektrum des Rohprodukts bestimmt. c) Zusatz von 1.0 Äquiv. Bu₄NBr. d) Zusatz von 3.0 Äquiv. LiCl.

In einem weiteren Versuch wurde **(RS)-91** bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ mit 1.1 Äquivalenten Phosphazen Base $\text{P}_4\text{-}t\text{Bu}$ ³⁰ versetzt. Nach 20 min wurden drei Äquivalente Benzylbromid addiert. Das Reaktionsgemisch wurde 18 h bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ und anschließend 24 h bei $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt. Theoretisch sollte bei der Verwendung von Phosphazen Basen während der Umsetzung im Gleichgewicht lediglich ein Teil des Oxazinderivats **(RS)-91** in deprotonierter Form vorliegen. Dadurch sollte die Wahrscheinlichkeit, dass das primär gebildete Produkt **(rac)-232** und **(rac)-233** durch das Enolat **(RS)-226** erneut deprotoniert wird, verringert werden. Unter diesen Bedingungen konnte zwar die Bildung des unerwünschten Nebenprodukts **235** unterdrückt werden, das Produkt der Monoalkylierungsreaktion **(rac)-232** bzw. **(rac)-233** wurde aber auch in diesem Fall nicht beobachtet. Das Rohprodukt bestand aus dem nicht umgesetzten Edukt **(RS)-91** und dem dibenzylierten Derivat **(RS)-234**. Die beiden Verbindungen lagen im Verhältnis 91/9 vor (Tab. 7, Nr. 5). Als Alternative zu $\text{P}_4\text{-}t\text{Bu}$ wurde in zwei weiteren Versuchen $\text{P}_1\text{-}t\text{Bu}$ -tris-(tetramethylen) (BTPP) eingesetzt (Tab. 7, Nr. 6, Nr. 7). BTPP ist eine sterisch stärker gehinderte und relativ schwache Base (pK_a ca. 16.2), die ebenfalls von Schwesinger⁶⁹ entwickelt wurde (Schema 76).



BTPP

 pK_a (DMSO) 16.2

BEMP

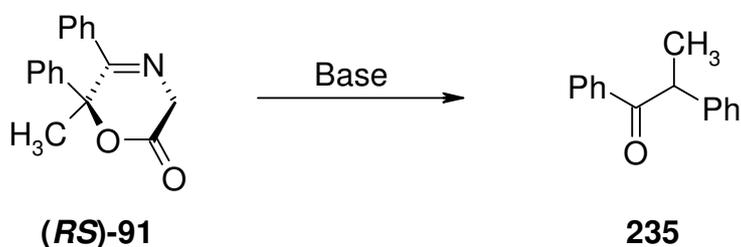
 pK_a (DMSO) 17.0

Schema 76

Die Umsetzung von **(RS)-91** mit 1.1 Äquivalenten BTPP bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ und Zugabe von drei Äquivalenten Benzylbromid lieferte nach 18 h ein Rohprodukt, das neben dem Edukt **(RS)-91** und den schon bei den vorherigen Versuchen beobachteten Verbindungen **(RS)-234** und **235** auch einen Anteil an den gewünschten einfach

benzylierten Produkt **232** und **233** enthielt. Das Verhältnis zwischen **(RS)-91**:**[(rac)-232+(rac)-233]**:**(RS)-234**:**235** betrug ca. 25/20/28/27 (Tab. 7, Nr. 6). Bei einem weiteren, unter den gleichen Bedingungen durchgeführten Versuch, bei dem lediglich 0.8 Äquivalente Base verwendet wurden, wurde ebenfalls ein Gemisch aus **(RS)-91**, **(rac)-232+(rac)-233**, **(RS)-234** und **235** im Verhältnis 13:36:30:21 isoliert (Tab. 7, Nr. 7). Auch durch den Einsatz von einem Unterschuss an Base war es also nicht möglich, die Bildung des dibenzylierten Derivats **(RS)-234** zu unterdrücken. Versuchte ich das Enolat **(RS)-226** bei -78 °C mit 1.1 Äquivalenten BEMP, einer weiteren Phosphazenen Base (Schema 76), zu generieren und dieses anschließend mit drei Äquivalenten Benzylbromid umzusetzen, so enthielt das Rohprodukt fast ausschließlich das zweifach benzylierte Derivat **(RS)-234** (Tab. 7, Nr. 8). Als eine weitere Möglichkeit, um die unerwünschte Doppelalkylierung zu verhindern, wurde die Deprotonierung des Oxazinonderivats **(RS)-91** mit KOH ins Auge gefasst. Allerdings ergab die Reaktion, bei der **(RS)-91** in CH₂Cl₂ bei 0 °C mit festem KOH (4.0 Äquiv.), Bu₄NBr (1.0 Äquiv.) und BnBr (3.0 Äquiv.) versetzt wurde, wieder hauptsächlich das doppelsubstituierte Derivat **(RS)-234**. Das Verhältnis zwischen dem nicht abreagierten Edukt **(RS)-91** und dem dibenzylierten Produkt **(RS)-234** betrug 1/99 (Tab. 7, Nr. 9). Nach säulenchromatographischer Reinigung wurde **(RS)-234** mit 31% Ausbeute isoliert. Beim nächsten Versuch wurde zum Einen die Menge an KOH auf drei Äquivalente reduziert und zum Anderen die Temperatur auf -50 °C erniedrigt. Durch diese Veränderung wurde zwar neben dem zweifach benzylierten Derivat **(RS)-234** auch das gewünschte Produkt **(rac)-232** und **(rac)-233** gebildet, allerdings lag im Rohprodukt das Verhältnis zwischen **(RS)-91**:**[(rac)-232+(rac)-233]**:**(RS)-234** bei ca. 5/25/70 (Tab. 7, Nr. 10). Auch bei dieser Vorgehensweise war es also nicht möglich die Produkte der Monobenzylierung **(rac)-232** und **(rac)-233** als Hauptprodukte zu erhalten. Beim letzten Versuch sollte der Aggregationsgrad des vorliegenden Enolats durch Zusatz von drei Äquivalenten LiCl verändert werden. Das Edukt **(RS)-91** und LiCl wurden in THF vorgelegt, bei -78 °C wurde mit 1.1 Äquivalenten sBuLi deprotoniert, 20 min später wurden drei Äquivalente Benzylbromid zugefügt. Das Reaktionsgemisch wurde 24 h bei -78 °C und 24 h bei -30 °C gerührt. Nach der wässrigen Aufarbeitung bestand das Rohprodukt laut ¹H NMR ca. zu 80% aus dem bis dahin unbekanntem Nebenprodukt **235** (Tab. 7, Nr. 11). Dieses konnte isoliert und als 1,2-Diphenylpropan-1-on⁷⁰ (**235**) identifiziert werden. Die Bildung von **235** zu der es

unter den für die Alkylierung von **(RS)-91** verwendeten Bedingungen kam, war vollkommen unerwartet (Schema 77). Um den Verlauf der Umsetzung von **(RS)-91** zu dem Keton **235** klären zu können, wurden Untersuchungen durchgeführt, die im nachfolgenden Abschnitt diskutiert werden.



Schema 77

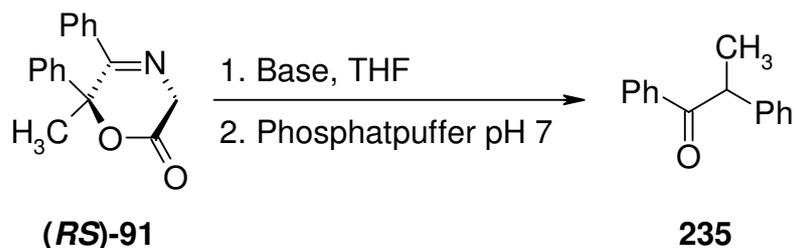
4.6.2 Untersuchungen der baseninduzierten Ringöffnung von **(RS)-91**

Die Ringöffnungsreaktion, zu der es unter den bei der beabsichtigten Monobenzylierung des Oxazinderivats **(RS)-91** angewendeten Reaktionsbedingungen kam, sollte genauer untersucht werden. Dazu wurde das Oxazinon **(RS)-91** bei -78 °C mit 1.1 Äquivalenten $s\text{BuLi}$ versetzt, 120 h gerührt und anschließend wässrig aufgearbeitet. Laut $^1\text{H NMR}$ Spektrum lag im Rohprodukt ein Gemisch aus dem Edukt **(RS)-91** und dem Keton **235** im Verhältnis 8/92 vor (Tab. 8, Nr. 1). In einem weiteren Versuch wurde das Oxazinderivat **(RS)-91** bei -78 °C mit 1.1 Äquivalenten $s\text{BuLi}$ deprotoniert, das Reaktionsgemisch wurde innerhalb von 3 h auf 0 °C aufgewärmt und weitere 3 h bei 0 °C gerührt. Schon nach insgesamt 6 h Reaktionszeit hatten sich 33% des Oxazinderivats **(RS)-91** in das 1,2-Diphenylpropan-1-on (**235**) umgewandelt (Tab. 8, Nr. 2). Um ausschließen zu können, dass die beobachtete Ringöffnungsreaktion durch den Überschuss an Base verursacht wurde, setzte ich das Derivat **(RS)-91** in einem weiteren Versuch bei -78 °C mit 0.8 Äquivalenten $s\text{BuLi}$ um. Das Reaktionsgemisch wurde auf 0 °C aufgewärmt und anschließend 21 h gerührt. Nach wässriger Aufarbeitung lag im Rohprodukt ein Gemisch aus dem nicht veränderten Edukt **(RS)-91** und dem Keton **235** im Verhältnis 40/60 vor (Tab. 8, Nr. 3).

Wurde anstelle von $s\text{BuLi}$ NaHMDS als Base (1.1 Äquiv.) eingesetzt, so kam es ebenso zur Bildung von **235**. Nach 96 h bei -78 °C bestand das Rohprodukt laut

^1H NMR Spektrum ausschließlich aus dem Keton **235**. Nach säulenchromatographischer Reinigung wurde 1,2-Diphenylpropan-1-on (**235**) in 79% Ausbeute erhalten (Tab. 8, Nr. 4). Auch *t*BuOK führte zum prinzipiell gleichen Ergebnis. In Gegenwart von 1.1 Äquivalenten dieser Base wurde das Oxazinderivat (**(RS)**-**91**) bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ vollständig in das Keton **235** umgewandelt (Tab. 8, Nr. 5).

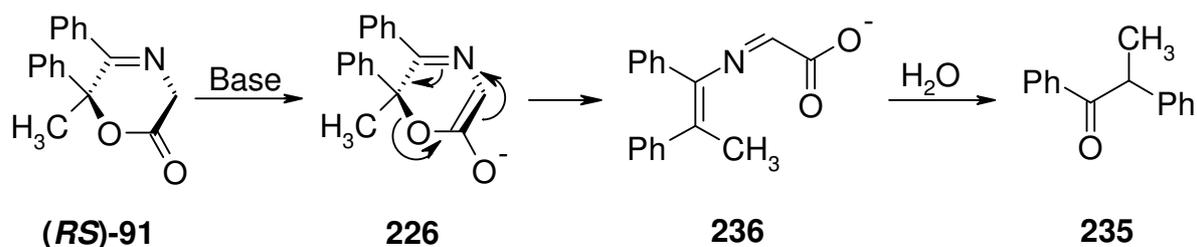
Tab. 8 Baseninduzierte Ringöffnung von (**(RS)**)-**91**



Nr.	Base	Base/Äquiv.	T/ $^\circ\text{C}$	Zeit/h	Rohprodukt ^{b)} ((RS))- 91 : 235
1	sBuLi	1.1	-78	120	8:92
2	sBuLi	1.1	-78 \rightarrow 0	3	67:33
			0	3	
3	sBuLi	0.8	-78 \rightarrow 0	4	40:60
			0	21	
4	NaHMDS	1.1	-78	96	0:100
5	<i>t</i> BuOK	1.1	-78 \rightarrow 0	4	0:100
			0	4	

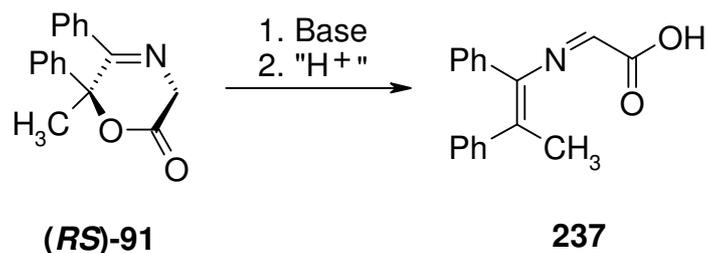
a) Eine Lsg. von (**(RS)**)-**91** wurde mit der Base versetzt und bei der angegebenen Temperatur gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von Phosphatpuffer pH 7 abgebrochen. b) das Verhältnis wurde aus dem ^1H NMR Spektrum des Rohprodukts bestimmt.

Die Bildung von **235** lässt sich vermutlich durch eine electrocyclische Ringöffnung des Enolats (**(RS)**-**226**) erklären. Als Zwischenprodukt entsteht dabei das Derivat **236**. Dieses dürfte wegen der enthaltenen Iminpartialstruktur relativ labil sein, so dass es unter den wässrigen Bedingungen bei der Aufarbeitung zu **235** hydrolysiert.



Schema 78

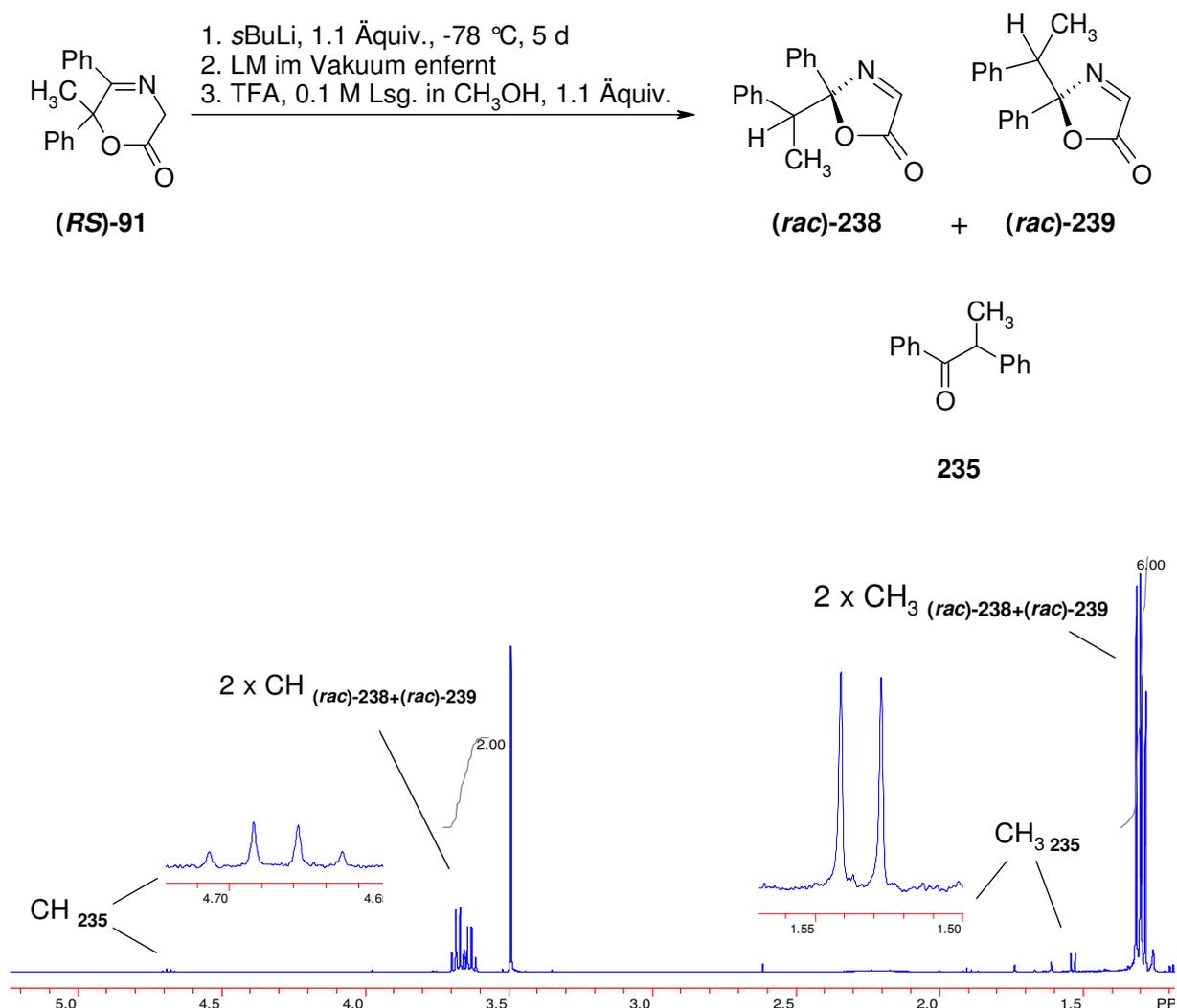
Hinweise, die den für die Ringöffnungsreaktion postulierten Mechanismus untermauern würden, sollten durch weitere Untersuchungen gewonnen werden. Um die Hydrolyse der Zwischenstufe **236** zu verhindern, sollte das Reaktionsgemisch nach der Ringöffnung durch Zugabe wasserfreier Säure protoniert werden. Die so veränderte Vorgehensweise sollte, so die Hoffnung, die Isolierung der Carbonsäure **237** ermöglichen (Schema 79).



Schema 79

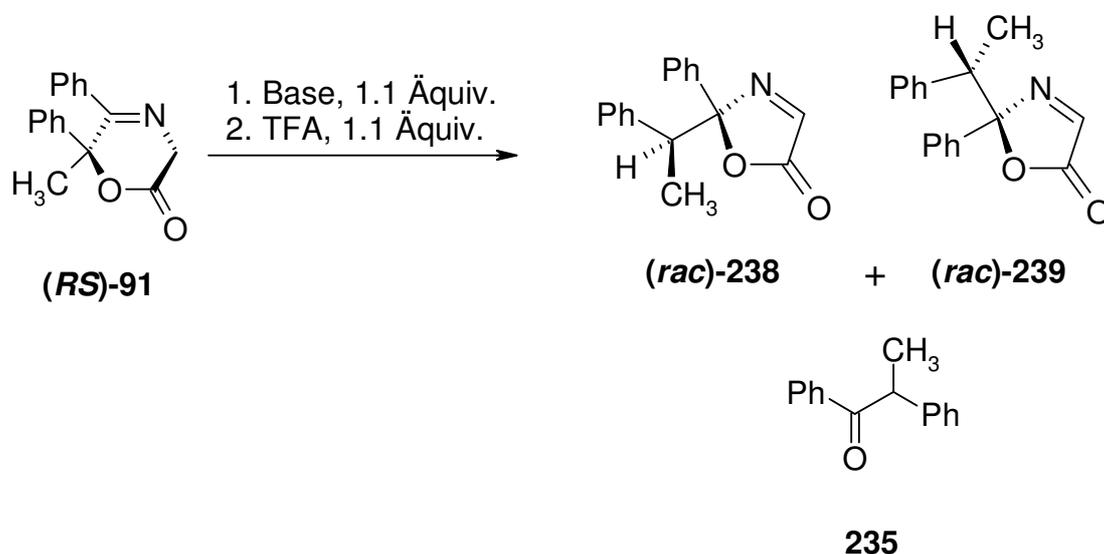
Das Oxazinderivat **(RS)-91** wurde zunächst bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ mit 1.1 Äquivalenten NaHMDS versetzt, nach 5 Tagen wurde das Lösungsmittel unter wasserfreien Bedingungen im Vakuum entfernt. Der feste Rückstand wurde mit 1.1 Äquivalenten TFA (0.1 M Lösung in CH_2Cl_2) versetzt und anschließend erneut im Vakuum vom Lösungsmittel befreit (Tab. 9, Nr. 1). Das vom so erhaltenen Produkt aufgenommene ^1H NMR Spektrum enthielt neben den Signalen des Ketons **235** zwei zusätzliche Signalsätze. Das beobachtete Muster – zwei Dubletts bei $\delta = 1.27$ und $\delta = 1.28$ ppm und zwei Quartetts bei $\delta = 3.67$ und $\delta = 3.69$ ppm – sprach dafür, dass es sich dabei um Signale zweier Diastereomere handelte, die eine CHCH_3 -Gruppierung enthalten. Die Signale der aromatischen Protonen im Bereich von $\delta = 7.00$ bis $\delta = 8.00$ ppm konnten nicht genau zugeordnet werden. Wie sich aus den Integralen der im ^1H NMR Spektrum vorhandenen Signale ablesen ließ, betrug das Verhältnis

zwischen dem Keton **235** und den beiden Diastereomeren (*rac*)-**238** und (*rac*)-**239** ca. 25/75. Die beabsichtigte säulenchromatographische Reinigung war nicht erfolgreich. Aufgrund des ähnlichen Laufverhaltens konnten die entstandenen Produkte voneinander nicht getrennt werden. Zusätzlich lag in der nach Säulenchromatographie erhaltenen Mischfraktion ein Gemisch aus **235**:[(*rac*)-**238**+(*rac*)-**239**] im Verhältnis von 60/40. Dies sprach dafür, dass ein Teil der diastereomeren Oxazolonderivate (*rac*)-**238** und (*rac*)-**239** im Laufe der Reinigung in das Keton **235** umgewandelt wurde. Um die hydrolyseempfindlichen Verbindungen (*rac*)-**238** und (*rac*)-**239** selektiv herzustellen und somit die Schwierigkeiten, die mit der Reinigung verbunden waren, umgehen zu können, wurde eine Reihe von Versuchen durchgeführt. Es wurde nach Reaktionsbedingungen gesucht, unter denen die Hydrolyse zum Keton **235** verhindert werden kann. Die aus den mehrmals wiederholten Versuchen erhaltenen Ergebnisse waren relativ schlecht reproduzierbar. Der Anteil an durch Hydrolyse gebildetem Keton **235** variierte zum Teil stark. Schließlich wurde bei einem Versuch das Oxazinderivat (*RS*)-**91** in THF bei -78 °C mit 1.1 Äquivalenten *s*BuLi versetzt, das Reaktionsgemisch 5 Tage bei -78 °C gehalten und anschließend das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Zum Rückstand wurde dann eine 0.1 M Lösung von TFA (1.1 Äquivalente) in CH₃OH zugefügt (Tab. 9, Nr. 2), das Gemisch im Vakuum eingengt und vom so erhaltenen Produkt anschließend ein ¹H NMR Spektrum CDCl₃ aufgenommen. Bis auf Spuren vom 1,2-Diphenylpropan-1-on (**235**) waren lediglich Signale der gewünschten Diastereomere (*rac*)-**238** und (*rac*)-**239** zu beobachten. Diese ließen sich jetzt auf der Basis der ¹H NMR Daten als 2-Phenyl-2-(1-phenylethyl)oxazol-5(2*H*)-one [(*rac*)-**238** und (*rac*)-**239**] identifizieren.

Abb. 7 Die Umsetzung von (*RS*)-91 mit *s*BuLi: ¹H NMR Spektrenausschnitt vom Rohprodukt

Die Oxazolonderivate (*rac*)-238 und (*rac*)-239 konnten mit ähnlich zufriedenstellender Selektivität auch bei einem weiteren Versuch dargestellt werden. Die Deprotonierung des Oxazins (*RS*)-91 erfolgte in Et₂O mit 1.1 Äquivalenten *s*BuLi bei -78 °C. Die Temperatur wurde innerhalb von 4 h auf 0 °C erhöht, anschließend wurde das Reaktionsgemisch weitere 14 h bei 0 °C gerührt. Bei 0 °C wurden zu der Lösung 1.1 Äquivalente TFA zugegeben und anschließend wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Aus dem ¹H NMR Spektrum ging hervor, dass ein Gemisch aus dem Keton **235** und den gewünschten Oxazolonderivaten [(*rac*)-238+(*rac*)-239] im Verhältnis 5/95 vorlag (Tab. 9, Nr. 3).

Tab. 9 Versuche zur Isolierung von 2-Phenyl-2-(1-phenylethyl)oxazol-5(2H)-on [(*rac*)-238 und (*rac*)-239]

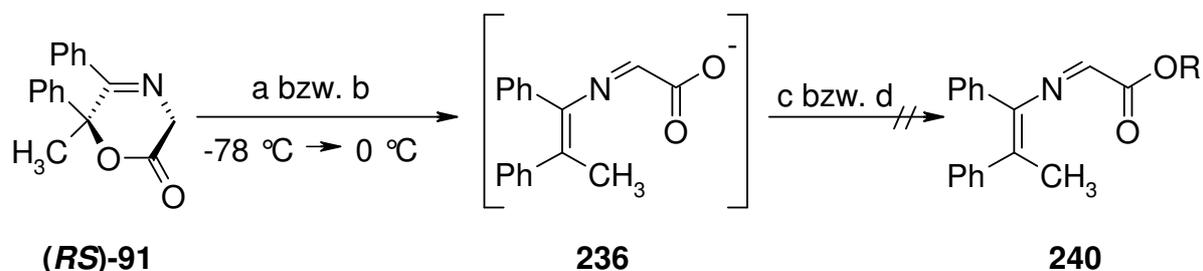


Nr.	Base	LM	T/°C	Zeit	Aufarbeitung	Rohprodukt ^{a)}
						[(<i>rac</i>)-238+(<i>rac</i>)-239]:235
1	NaHMDS	THF	-78	5 d	TFA in CH ₂ Cl ₂ , 1.1 Äquiv.	75:25
2	sBuLi	THF	-78	5 d	TFA in CH ₃ OH, 1.1 Äquiv.	98:2
3	sBuLi	Et ₂ O	-78→0	4 h	TFA, 1.1 Äquiv.	95:5
			0	14		

a) Das Verhältnis wurde aus dem ¹H NMR Spektrum des Rohprodukts bestimmt.

In zwei weiteren Experimenten wurde versucht, das bei der Ringöffnung des Enolats von (*RS*)-91 primär gebildete Produkt **236** durch eine Abfangreaktion nachzuweisen. Mit einem Elektrophil als Abfangreagenz sollte aus **236** der entsprechende Ester **240** entstehen. Sofern das entsprechende Produkt ausreichend stabil ist, sollte es sich isolieren und charakterisieren lassen. Dies würde den angenommenen Reaktionsmechanismus dann weiter stützen. So wurde das Oxazin (*RS*)-91 zunächst bei -78 °C mit 1.1 Äquivalenten sBuLi versetzt, auf 0 °C aufgewärmt und anschließend 18 bzw. 16 h gerührt (Schema 80, Schritt „a“ bzw. „b“). Nach dieser Zeit sollte das Edukt (*RS*)-91 quantitativ umgesetzt sein und, so die Annahme, das Carboxylat **236** vorliegen. Als Elektrophil wurde Methyljodid (Schema 80, Schritt „c“) bzw.

Bromacetophenon (Schema 80, Schritt „d“) zugefügt. Nach der angegebenen Zeit wurde die Reaktion durch Zugabe von Phosphatpuffer pH 7 abgebrochen. Laut ^1H NMR Spektrum enthielt das Rohprodukt jedoch nur das durch Hydrolyse entstandene 1,2-Diphenylpropan-1-on (**235**). Der auf die Weise geplante indirekte Nachweis von **236** war damit fehlgeschlagen.

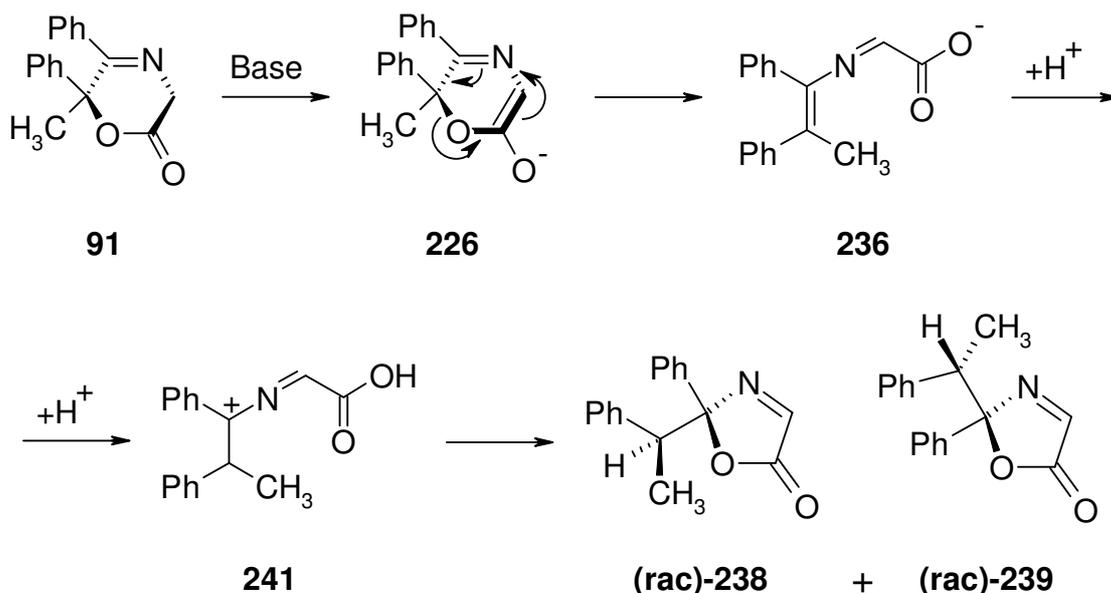


R=CH₃: a. sBuLi, 1.1 Äquiv., 18 h, c. CH₃I, 3.0 Äquiv., 0 °C, 5 h

R=CH₂COPh: b. sBuLi, 1.1 Äquiv., 16 h, d. BrCH₂COPh, 1.0 Äquiv., RT, 10 h

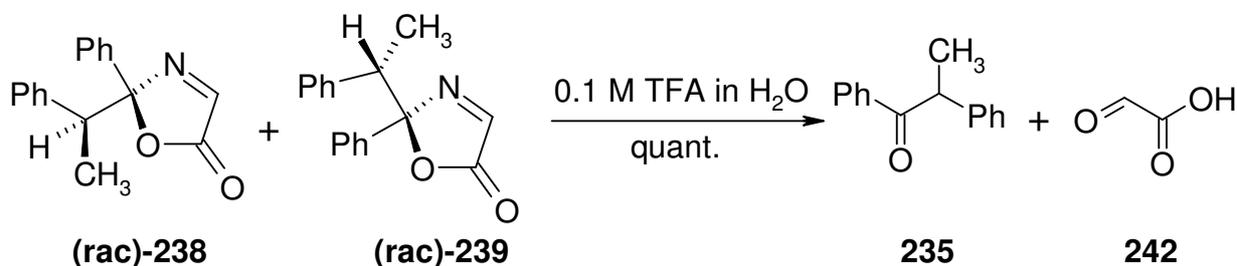
Schema 80

Dennoch muss man annehmen, dass die baseninduzierte Ringöffnungsreaktion des Oxazinderivats **(RS)-91** zur Bildung des Carboxylats **236** führt. Wird dieses unter wasserfreien Bedingungen protoniert, kann es zum Oxazolonderivat **238** cyclisieren.



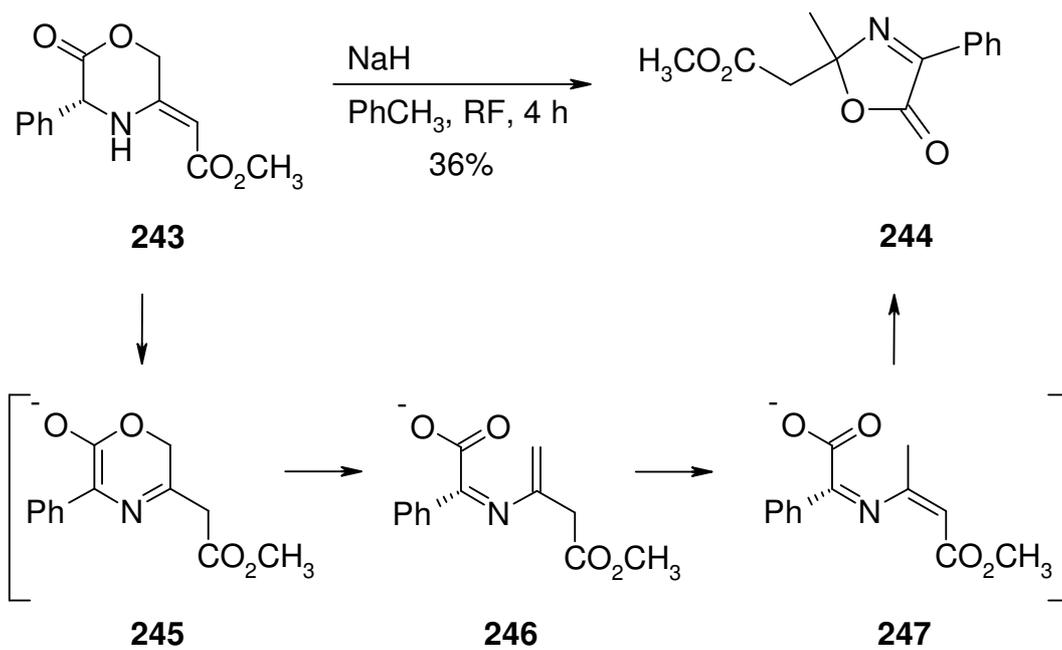
Schema 81

Das nach der Protonierung erhaltene Rohprodukt enthielt neben den gewünschten Oxazol-5(2*H*)-onen (**(rac)**-238 und (**(rac)**-239 in der Regel auch einen Anteil an 1,2-Diphenylpropan-1-on (**235**). Dessen Bildung ist durch eine Hydrolyse der offenkettigen Zwischenstufe **236** (Schema 78) wie auch durch Hydrolyse der cyclisierten Oxazolonderivate (**(rac)**-238 und (**(rac)**-239 denkbar. Letztere Möglichkeit ließ sich auch durch einen unabhängigen Versuch belegen. Umsetzung von (**(rac)**-238 und (**(rac)**-239 mit einer 0.1 M wässrigen TFA Lösung lieferte quantitativ das Keton **235** (Schema 82). Das zweite Produkt der Hydrolyse, die Oxoessigsäure **242** ließ sich jedoch nicht nachweisen. Ein Beispiel für eine Hydrolyse eines Oxazol-5(2*H*)-ons wurde bereits 1962 in der Literatur⁷¹ beschrieben.



Schema 82

Eine mit der hier beschriebenen Ringöffnungsreaktion vergleichbare Umwandlung eines cyclischen Enolats in ein Oxazol-5(2*H*)-on trat wahrscheinlich auch bei einem in der Literatur⁷² beschriebenen Versuch zur Alkylierung des Oxazinons **243** auf. Bei der Umsetzung von **243** mit NaH kam es zu einer Ringkontraktion und es wurde die Verbindung **244** in 36% Ausbeute erhalten. Vermutlich kam es zu einer Imin-Enamin-Tautomerie und nach der Enolatbildung zur Öffnung des Oxazinrings von **245**. Das so über **246** entstandene offenkettige Carboxylatderivat **247** cyclisierte dann zum Oxazolon **244**.

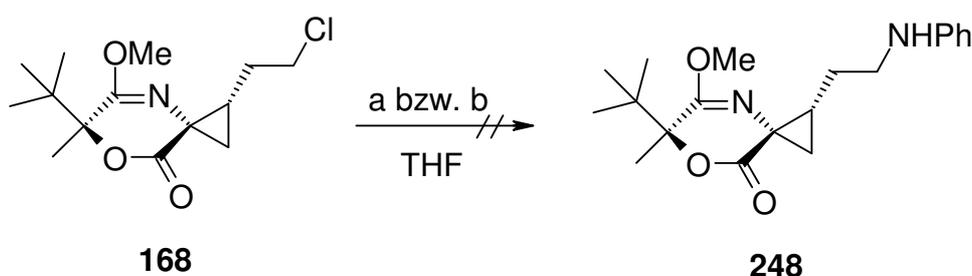


Schema 83

4.7 Darstellung von Aminderivaten

4.7.1 Versuche zur Umsetzung des Chlorderivats **168** mit Aminen

Ausgehend von den stereoselektiv dargestellten spirocyclischen Chlorderivaten **168** bzw. **169** sollte eine Methode zur Einführung von unterschiedlichen Aminresten gefunden werden. Die direkte Umwandlung von **168** in **248** mit Anilin als Nukleophil war nicht erfolgreich. Die Umsetzung von **168** mit Anilin (1.0 bzw. 1.5 Äquivalente) in Gegenwart von K_2CO_3 (1.0 Äquivalent) und KI (0.1 bzw. 1.0 Äquivalente) in THF bei Raumtemperatur (Methode „a“, Schema 84) bzw. unter Rückfluss (Methode „b“, Schema 84) lieferte nicht das gewünschte Produkt **248**, vielmehr konnte lediglich das Edukt **168** zurück gewonnen werden.



- a. $PhNH_2$, 1.0 Äquiv, K_2CO_3 , 1.0 Äquiv.,
KI, 0.1 Äquiv. RT, 14 h
- b. $PhNH_2$, 1.5 Äquiv, K_2CO_3 , 1.0 Äquiv.,
KI, 1.0 Äquiv., RF, 6 h, RT, 14 h

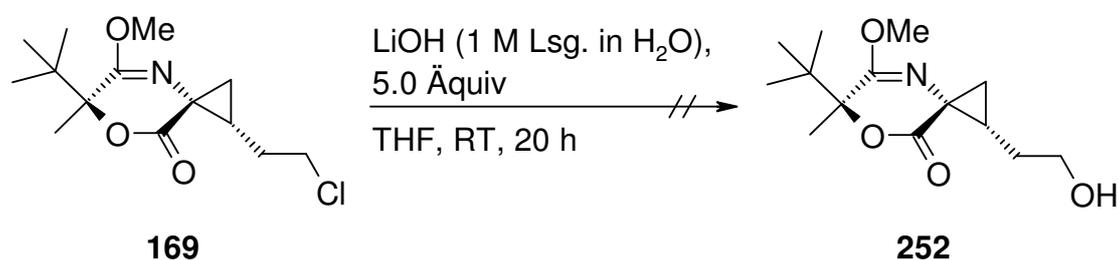
Schema 84

Nach dem Fehlschlagen sollte auf alternative, in der Literatur⁷³ beschriebene Methoden zur Darstellung der gewünschten Amine zurückgegriffen werden.

4.7.2 Darstellung von Aminen über Sulfonamidderivate

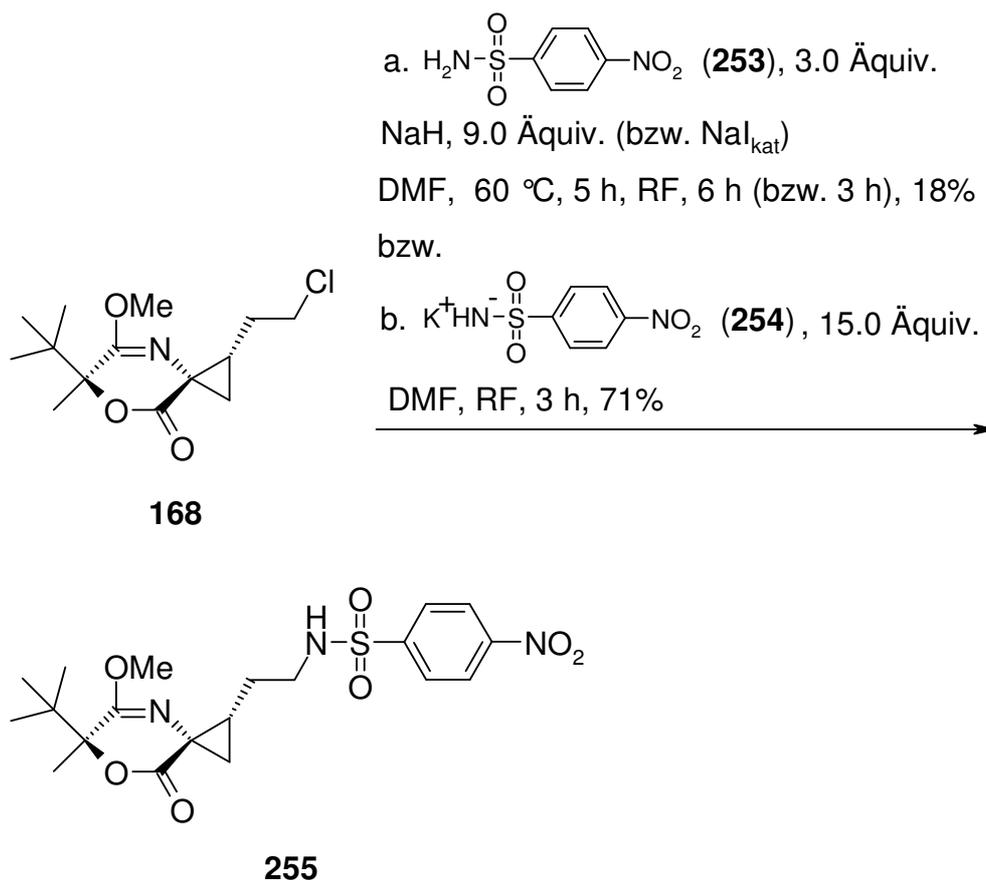
Nachdem Versuche, das Chloratom im spirocyclischen Derivat **168** durch ein Amin zu substituieren, erfolglos geblieben waren, richtete sich das Augenmerk auf Verwendung von Nitrobenzolsulfonamidderivaten als Schlüsselreagenzien.

Die zweite Synthesestrategie, die getestet werden sollte, sah eine Umwandlung des endständigen Chloratoms im Derivat **169** in eine Hydroxygruppe vor. Der so gebildete Alkohol sollte dann in Mitsunobu-Reaktion mit diversen *N*-mono-substituierten Sulfonamiden zur Reaktion gebracht werden. Laut Literatur⁸² konnte ein Chlorderivat in einen Alkohol überführt werden, in dem es mit LiOH in THF/H₂O-Gemisch versetzt wurde. Im Falle der spirocyclischen Verbindung **169** kam es unter diesen Bedingungen jedoch zu keiner Umsetzung (Schema 87).



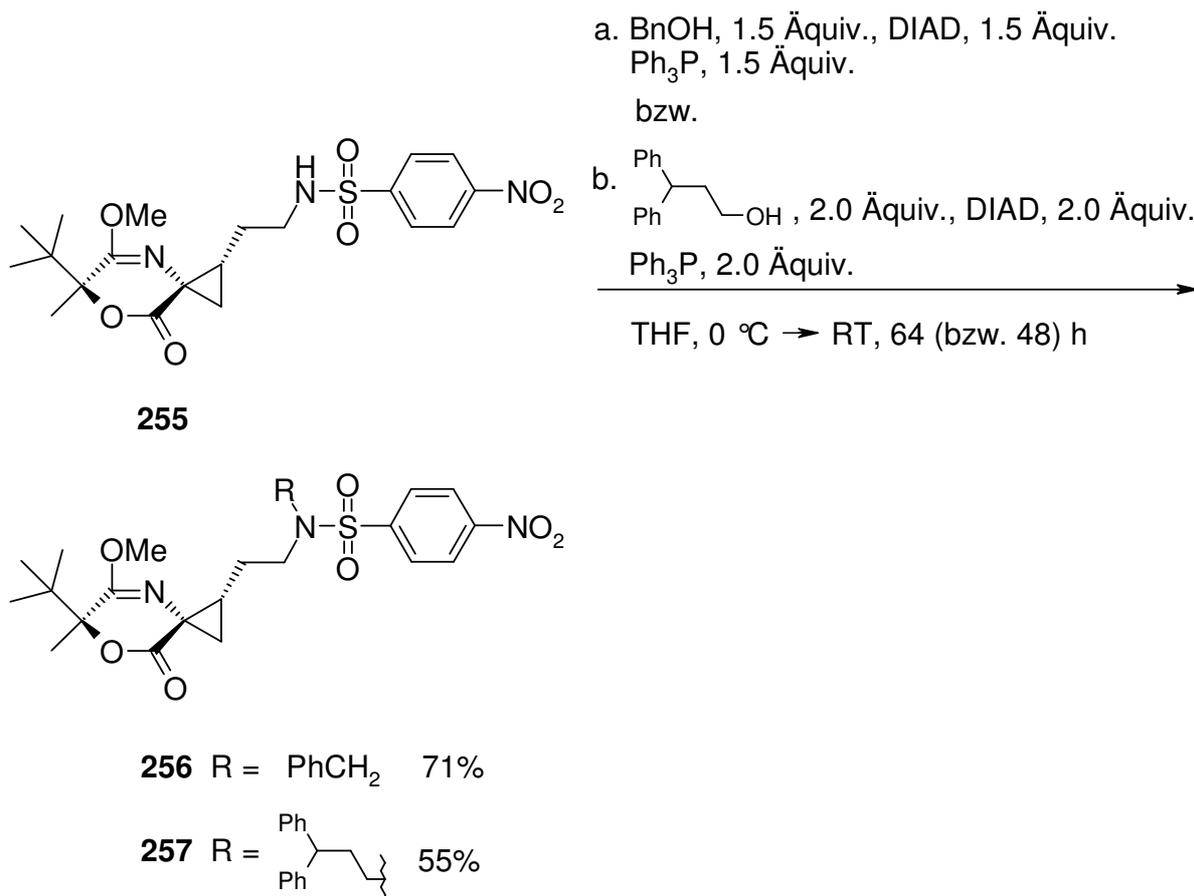
Schema 87

Deshalb sollte das gewünschte, in der Mitsunobu-Reaktion erforderliche Sulfonamidderivat durch Umsetzung von **168** mit 4-Nitrobenzolsulfonamid **253** dargestellt werden. Ein Versuch, bei dem **168** mit drei Äquivalenten des Sulfonamids **253** und neun Äquivalenten NaH in DMF versetzt wurde, lieferte nach 5 h bei 60 °C und zusätzlichen 6 h bei RF das gewünschte Produkt **255**. Allerdings betrug die Ausbeute nur 18% und die Verbindung war zusätzlich mit Nebenprodukten, die nicht abgetrennt werden konnten, verunreinigt (Schema 88). Auch ein Zusatz katalytischer Mengen an NaI führte zu keiner Verbesserung der Ausbeute, die auch in diesem Fall bei 18% lag. (Methode „a“, Schema 88). Eine modifizierte Vorgehensweise, bei der das Sulfonamid **253** zunächst in ein Kaliumsalz überführt und dieses dann mit dem Chlorderivat **168** versetzt wurde, lieferte schließlich das gewünschte Produkt **255** mit 71% Ausbeute (Methode „b“, Schema 88).



Schema 88

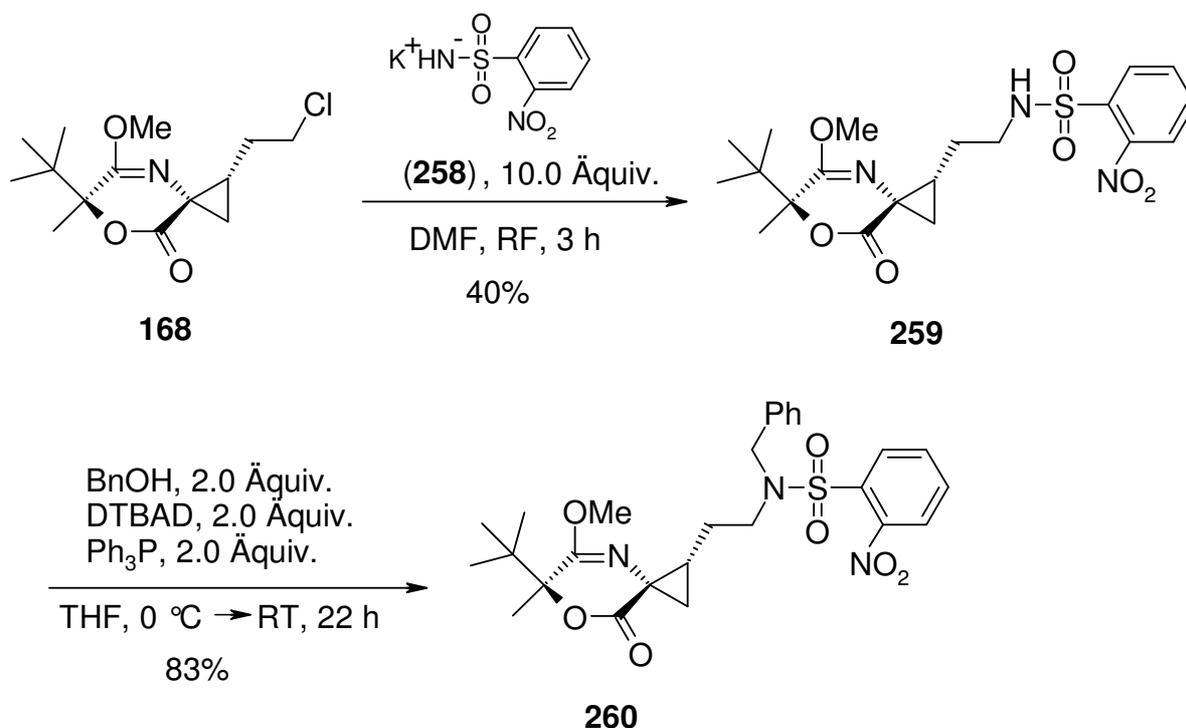
Wie bereits diskutiert, können *N*-monosubstituierte Sulfonamide unter Mitsunobu-Bedingungen am Stickstoff derivatisiert werden. Die Umsetzung von **255** mit Benzylalkohol bzw. mit 3,3-Diphenylpropanol in Gegenwart von DIAD und Ph_3P ergab die gewünschten Produkte **256** bzw. **257** mit 71% bzw. 55% Ausbeute (Schema 89).



Schema 89

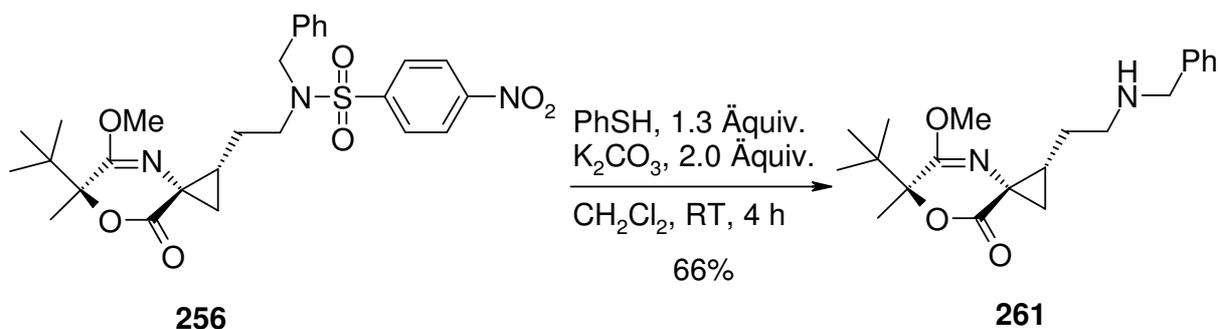
Die oben beschriebenen Syntheseschritte können alternativ auch mit den entsprechenden 2-Nitrobenzolsulfonamidderivaten durchgeführt werden. Es sollte deshalb untersucht werden, ob sich bei der Verwendung eines 2-Nitro- anstelle eines 4-Nitrobenzolsulfonylrestes die Ausbeuten an gewünschtem Produkt steigern lassen. Die Darstellung des zu **256** regioisomeren Derivats **260** erfolgte ausgehend vom Chlorderivat **168** in zwei Schritten. Die Synthese von **259** durch Umsetzung von **168** mit 2-Nitrobenzolsulfonamid ließ sich unter analogen Reaktionsbedingungen wie die Darstellung des 4-Nitrobenzolsulfonamidderivats **255** realisieren (Schema 90). Die Ausbeute betrug dabei 40%. In einem Versuch, bei dem **259** unter Mitsunobu-Bedingungen mit einem Benzylrest substituiert werden sollte und bei dem das *N*-monosubstituierte Sulfonamid **259** mit BnOH (1.3 Äquiv.), DIAD (1.3 Äquiv.) und Ph₃P (1.3 Äquiv.) versetzt wurde, ist das gewünschte Produkt **260** zwar entstanden, allerdings erwies sich die Reinigung als relativ problematisch. Das aus DIAD bei der Umsetzung gebildete Nebenprodukt ließ sich durch säulenchromatographische Reinigung nicht vollständig abtrennen. Um die Schwierigkeiten bei der Isolierung zu

umgehen, wurde als Alternative zu DIAD der Diterbutylazodicarbonsäureester (DTBAD) verwendet. Die Reinigung des unter den im Schema 90 dargestellten Bedingungen synthetisierten Sulfonamids **260** verlief dann problemlos und das gewünschte Produkt wurde mit 83% Ausbeute erhalten (Schema 90).



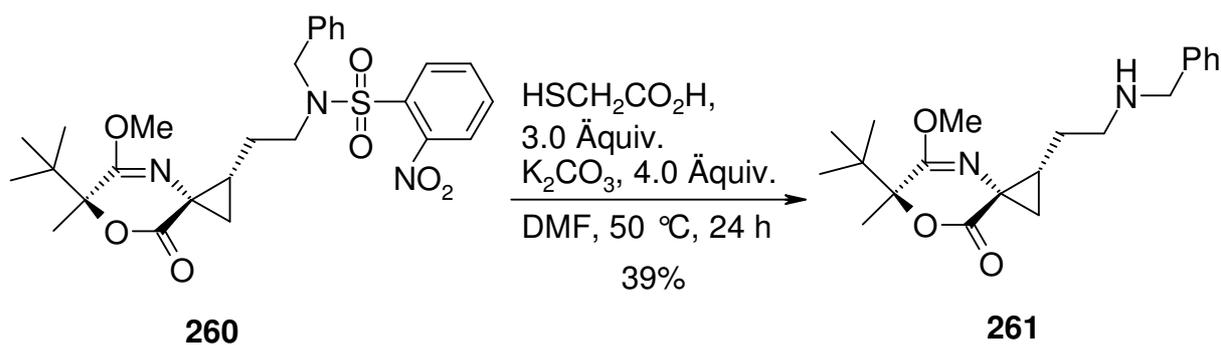
Schema 90

Das gewünschte Amin **261** konnte schließlich aus dem *N,N*-disubstituierten Sulfonamid **256** durch Behandeln mit 1.3 Äquivalenten Thiophenol und 2.0 Äquivalenten K₂CO₃ in CH₂Cl₂ für 4 h bei RT freigesetzt werden. Nach säulenchromatographischer Reinigung betrug die Ausbeute 66% (Schema 91).



Schema 91

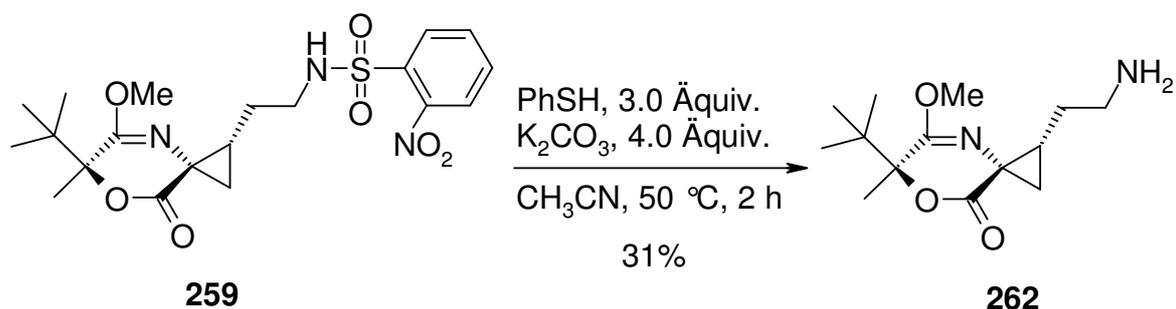
Für die Abspaltung von Nitrophenylsulfonylgruppe kann anstelle von Thiophenol auch Mercaptoessigsäure verwendet werden. Dies bietet den Vorteil, dass die in diesem Falle als Nebenprodukt gebildete Nitrophenylmercaptoessigsäure durch Ausschütteln mit NaHCO_3 relativ einfach zu entfernen ist. Es sollte deshalb untersucht werden, ob sich die Ausbeute an gewünschtem Produkt **261** durch den Einsatz von Mercaptoessigsäure, bei dem vermutlich auf die säulenchromatographische Reinigung verzichtet werden kann, steigern lässt. Das 2-Nitrobenzolsulfonamidderivat **260** wurde mit drei Äquivalenten Mercaptoessigsäure und vier Äquivalenten K_2CO_3 in DMF versetzt. Nach 4 h bei RT lag im Rohprodukt laut ^1H NMR Spektrum im Gemisch aus dem nicht umgesetzten Edukt **260** und dem gewünschten Produkt **261** im Verhältnis 85/15 vor. In einem weiteren Versuch wurde die Temperatur auf $50\text{ }^\circ\text{C}$ erhöht und die Reaktionszeit auf 24 h verlängert. Damit konnte ein quantitativer Umsatz erreicht werden. Im ^1H NMR Spektrum des Rohprodukts waren keine Eduktsignale mehr zu beobachten. Allerdings konnten die bei der Umsetzung entstandenen Nebenprodukte nicht durch Ausschütteln mit NaHCO_3 -Lsg. entfernt werden, so dass eine säulenchromatographische Reinigung nötig war. Das gewünschte Produkt **261** enthielt auch nach der Reinigung Spuren von Nebenprodukten und konnte so lediglich mit ca. 39% Ausbeute erhalten werden (Schema 92).



Schema 92

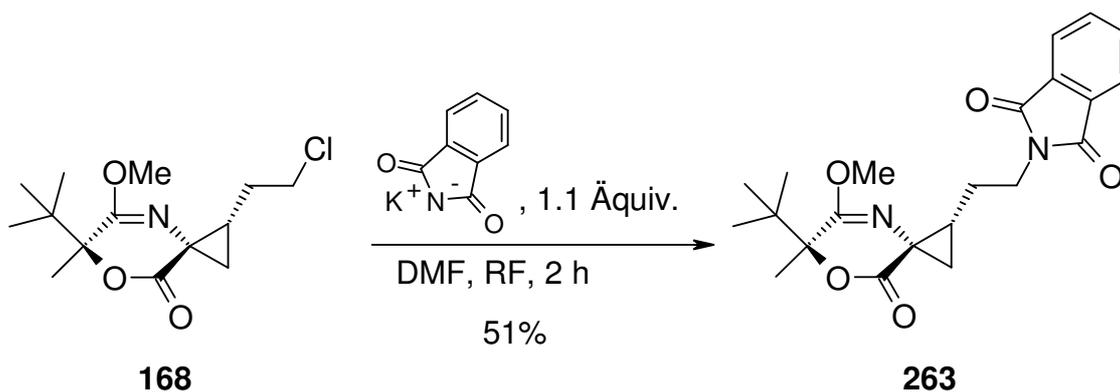
Durch Variation der Alkohole, mit denen die *N*-monosubstituierten Sulfonamide **255** (Schema 89) bzw. **259** in einer Mitsunobu-Reaktion versetzt werden, sollte ein breites Spektrum an sekundären Aminderivaten zugänglich werden. Ausgehend vom Sulfonamid **255** bzw. **259** sollte zudem durch Abspaltung der Sulfonylgruppe das

Derivat **262** mit einer freien primären Aminogruppe dargestellt werden. Bei der Umsetzung von **255** mit 1.3 Äquivalenten Thiophenol und 2.0 Äquivalenten K_2CO_3 in DMF kam es bei RT innerhalb von 20 h jedoch zu keiner Umsetzung. Im Rohprodukt lag laut 1H NMR Spektrum lediglich das Edukt **255** in unveränderter Form vor. In einem weiteren Versuch wurde von dem 2-Nitrobenzolsulfonamidderivat **259** ausgegangen. Die zunächst angewandten Abspaltungsbedingungen – 1.3 Äquivalente Mercaptoessigsäure und 2.0 Äquivalente Et_3N in CH_2Cl_2 – führten nach 20 h bei RT ebenfalls nicht zum gewünschten Produkt. Nach der wässrigen Aufarbeitung enthielt das Rohprodukt lediglich das nicht umgesetzte Sulfonamid **259**. Beim Einsatz von 3.0 Äquivalenten Thiophenol und 4.0 Äquivalenten K_2CO_3 in CH_3CN kam es bei 50 °C nach 14 h zur Bildung des gewünschten Produkts **262**. Für die Isolierung von **262** wurde das bei pH 2.5 in H_2O gelöste Rohprodukt mit Et_2O gewaschen, die wässrige Phase neutralisiert und mit CH_2Cl_2 extrahiert. Bei der Reinigung kam es aber zu Verlusten, so dass das gewünschte Aminderivat **262** nur mit 31% Ausbeute erhalten wurde (Schema 93).



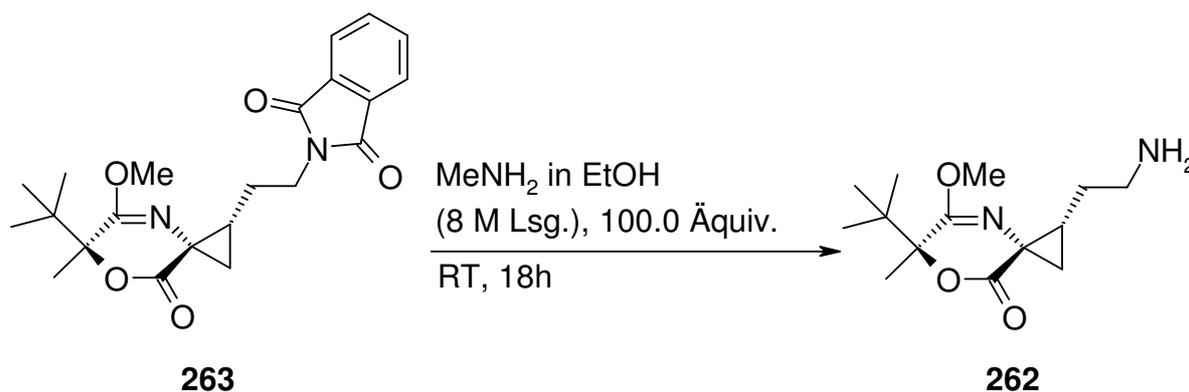
Schema 93

Bei einer alternativen Synthesestrategie, die für die Darstellung desamins **262** in Betracht gezogen wurde, sollte das Chlorderivat **168** zunächst mit Phthalimid versetzt und das so gebildete Imidderivat **263** anschließend zum Amin **262** umgewandelt werden⁸³. Ein Versuch, bei dem das Chlorderivat **168** mit 1.1 Äquivalenten Kaliumphthalimidat in DMF 2 h zum Rückfluss erhitzt wurde, ergab nach der säulenchromatographischen Reinigung das Produkt **263** mit 51% Ausbeute (Schema 94).



Schema 94

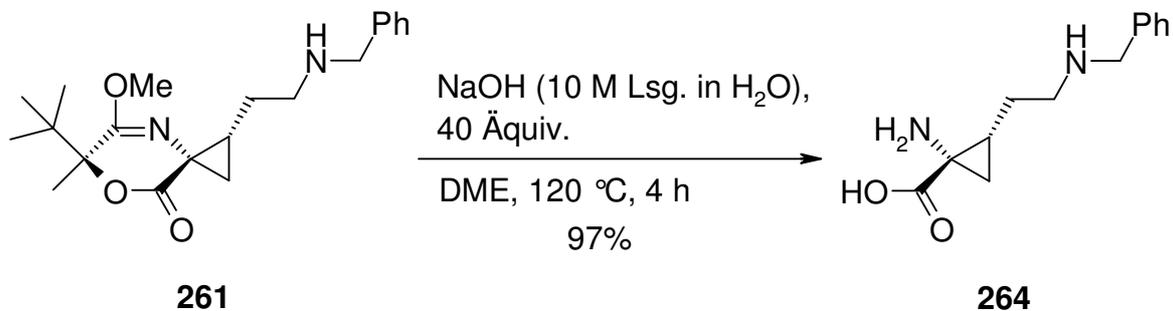
Die anschließende Umsetzung des Imids **263** mit einer 8 M Lösung von MeNH_2 ⁸⁴ (100 Äquiv.) in EtOH ergab nach 18 h ein Produkt, dessen Signale im ^1H NMR Spektrum den Signalen des Amins **262** entsprachen (Schema 95). Leider konnte das Amin **262** nicht in analytisch reiner Form isoliert werden.



Schema 95

Um die Synthesesequenz für die Darstellung enantiomerenreiner α -Aminosäuren abzuschließen, musste im finalen Schritt noch das chirale Auxiliar abgespalten werden. Bei der zu der freien Aminosäure führenden Hydrolyse des Benzylamin-derivats **261** wurde in einem Schritt die Amidat- wie auch die Esterbindung gespalten. Das Edukt **261** wurde dazu in DME gelöst mit 10 M wässriger NaOH Lösung (40 Äquivalente) versetzt und 4 h unter Mikrowelleneinstrahlung auf 120 °C erhitzt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und der Rückstand wurde in Wasser gelöst. Die wässrige Lösung wurde durch Waschen mit Et_2O , CH_2Cl_2 und EtOAc von organischen Verunreinigungen befreit. Der Reinigungsschritt wurde bei

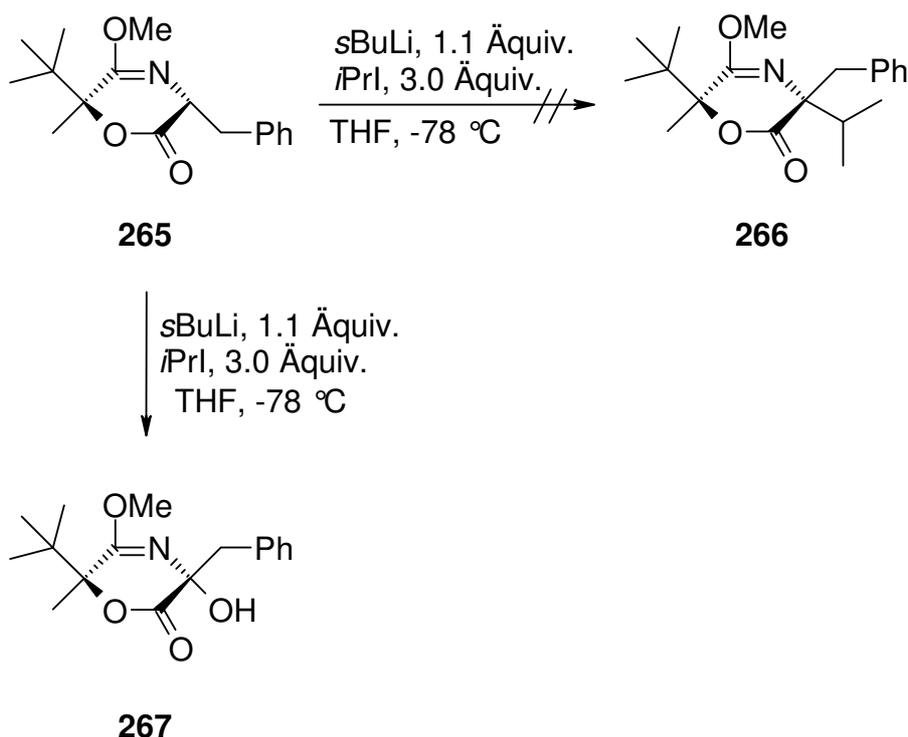
pH 2 wiederholt. Die wässrige Lösung wurde über einen stark sauren Kationenaustauscher (Dowex 50Wx8) eluiert und die freie Aminosäure **264** mit 97% Ausbeute erhalten (Schema 96).



Schema 96

4.8 Bildung von Hydroperoxiden

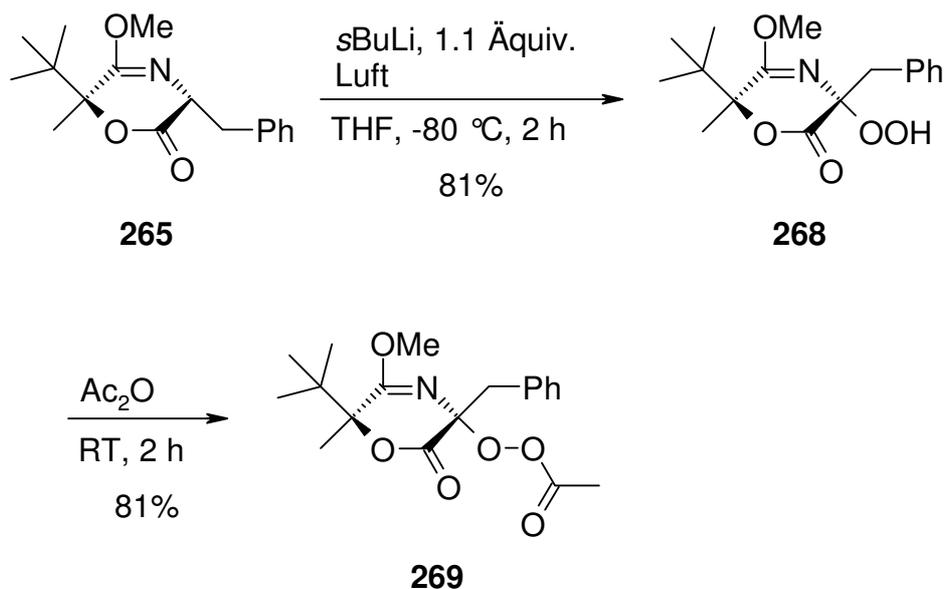
Bei einem von Grandl¹⁷ durchgeführten Versuch sollte das Benzylderivat **265** nach seiner Deprotonierung mit *s*BuLi, durch Umsetzung mit *iso*-Propyliodid in der 3-Position alkyliert werden (Schema 97). Anstelle des gewünschten Derivats **266** wurde ein Produkt erhalten, das zunächst als Hydroxyverbindung **267** identifiziert wurde.



Schema 97

Es bestand der Verdacht, dass die Struktur der Verbindung **267** falsch interpretiert worden war und dass es sich nicht um eine Hydroxy- sondern um eine Hydroperoxyverbindung handelte. Offenbar war Luftsauerstoff während der langen Reaktionszeit über das verwendete Septum in das Reaktionsgefäß eindiffundiert, der mit dem Enolat reagierte. Die Bildung von Hydroperoxiden bei der Umsetzung von Esterenolaten mit Sauerstoff ist literaturbekannt⁸⁵. Um das Produkt der Oxidation nun gezielt darzustellen, wurde **265** bei -80 °C mit 1.1 Äquivalenten *s*BuLi versetzt, 30 min später wurde in die Lösung langsam trockene Luft eingeleitet. Nach 2 h wurde die Reaktion durch Zugabe von Phosphatpuffer pH 7 abgebrochen. Nach der säulenchromatographischen Reinigung wurde die Hydroperoxyverbindung **268** mit

81% Ausbeute erhalten. Die Identität der Struktur **268** wurde zusätzlich durch Umwandlung in das Acetylderivat **269** gesichert (Schema 98). Beide im Schema 98 dargestellte Peroxyverbindungen **268** und **269** wurden mittels $^1\text{H NMR}$, MS, IR und elemental Analyse charakterisiert. Die für **268** bzw. **269** erhaltenen analytischen Daten waren mit den von Grandl¹⁷ angegebenen Daten identisch, waren aber offensichtlich ursprünglich falsch interpretiert worden.

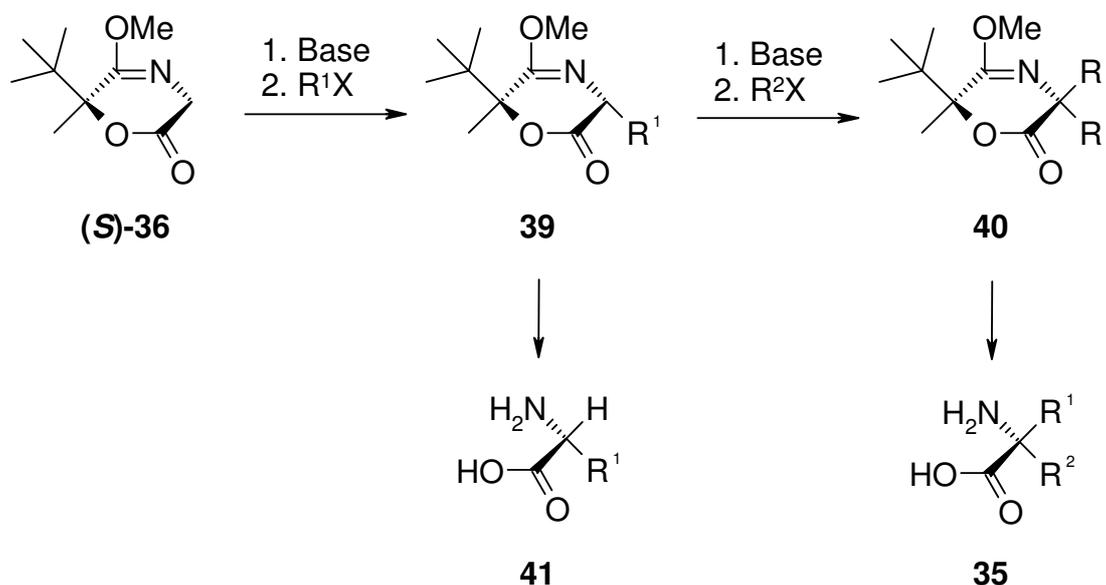


Schema 98

5. Zusammenfassung

5.1 Synthese von Aminocyclopropan-carbonsäuren

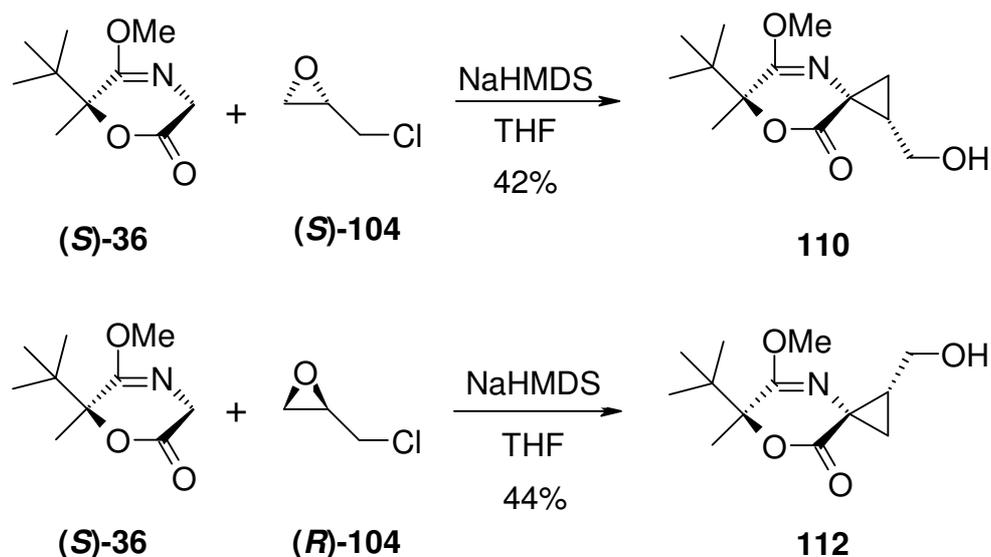
Ziel der vorliegenden Arbeit war die Entwicklung neuer Strategien für die asymmetrische Synthese von chiralen Aminocyclopropan-carbonsäuren. Es wurde dabei von dem in unserer Arbeitsgruppe entwickelten Glycinäquivalent **(S)**-**36** ausgegangen, das bereits früher erfolgreich für die Darstellung einer Reihe α,α -disubstituierter Aminocarbonsäuren verwendet worden war^{16,17,18}. Das durch eine Base generierte Enolat des Glycinäquivalents reagiert mit Elektrophilen zu 3-substituierten Produkten. Aufgrund der durch die *tert*-Butylgruppe verursachten Abschirmung der „Oberseite“ des vom *S*-konfigurierten Auxiliar **(S)**-**36** abgeleiteten Enolats erfolgt der Angriff einfacher Elektrophile vorzugsweise von der „Unterseite“. Nach Abspaltung des Auxiliars werden α -tertiäre bzw. nach neuerlicher Alkylierung α -quartäre Aminosäuren erhalten (Schema 99).



Schema 99

Auf der Grundlage dieser effizienten Synthesesequenz sollten durch Einsatz geeigneter 1,2-Dielektrophile in einem Schritt stereoselektiv Cyclopropan-derivate aufgebaut werden. Die zu diesem Zweck durchgeführte Umsetzung des Glycinäquivalents **(S)**-**36** mit dem (*S*)- bzw. (*R*)-Epichlorhydrin [**(S)**- bzw. **(R)**-**104**] lieferte das spirocyclische Derivat **110** bzw. **112**. Die Konfiguration an den neu entstandenen

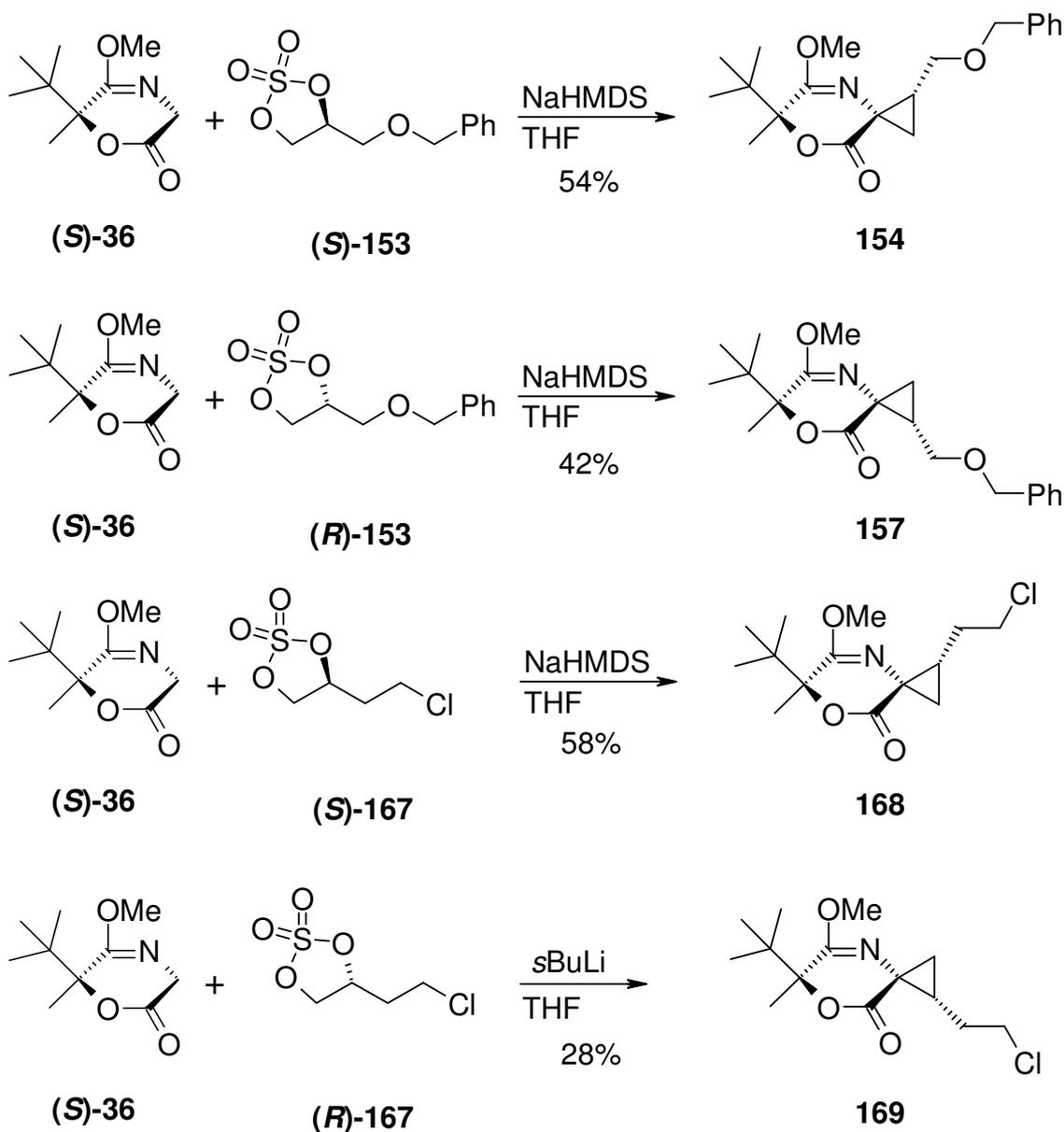
chiralen Zentren lässt auf den stereochemischen Verlauf der Cyclisierung schließen. Im ersten Alkylierungsschritt reagierte das Enolat mit dem Dielektrophil an der weniger substituierten Position des Epoxidrings. Beim Einsatz von (*S*)-Epichlorhydrin (**S**-104) vollzog sich der anschließende Ringschluss von der „Unterseite“. Dies entsprach den Erkenntnissen aus den Alkylierungsreaktionen mit einfachen Elektrophilen. Die relative Konfiguration des Produkts **110** wurde mittels Röntgenstrukturanalyse belegt. Überraschend wurde bei Verwendung des (*R*)-Epichlorhydrins (**R**-104) der Cyclopropanring über die „Oberseite“ geschlossen, was zur Bildung von **112** führte. Bei einer über die „Unterseite“ verlaufenden Cyclisierungsreaktion würde der Epoxidring in die räumliche Nähe der Enolat-carbonylgruppe kommen. Offensichtlich ist die daraus resultierende sterische Hinderung ungünstiger, als jene zwischen dem Oxiranring und der *tert*-Butylgruppe auf der „Oberseite“ des Enolats.



Schema 100

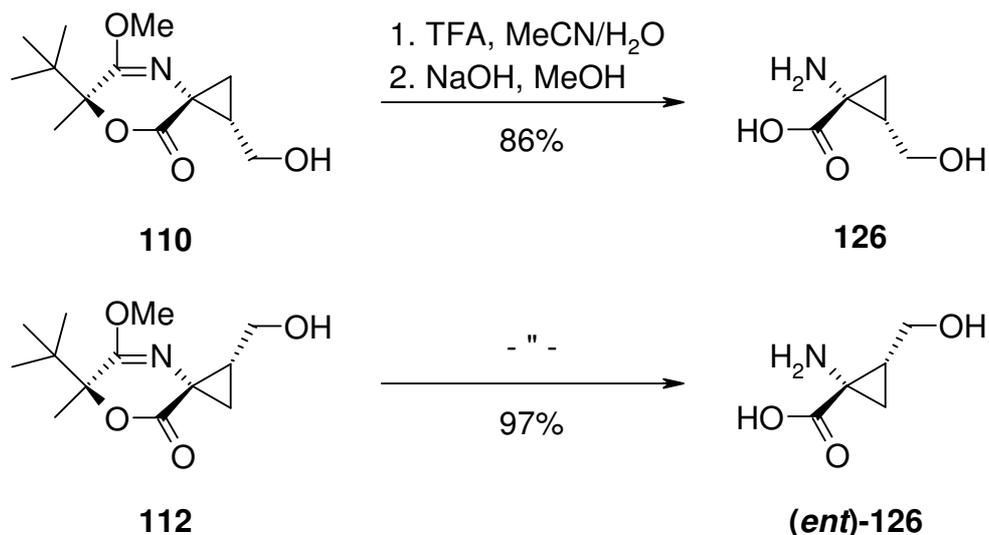
Als weitere Möglichkeit für den Aufbau eines Cyclopropanrings wurde die Umsetzung des vom Glycinäquivalent (**S**-36) abgeleiteten Enolats mit cyclischen Sulfaten genutzt. Das Glycinäquivalent (**S**-36) reagierte mit den eingesetzten enantiomerenreinen Sulfaten (**S**-153 bzw. (**R**-153 und (**S**-167 bzw. (**R**-167 zu den gewünschten spirocyclischen Verbindungen **154** bzw. **157** und **168** bzw. **169** (Schema 101). Im ersten Schritt der Umsetzung entstand die Bindung zwischen dem C-3-Kohlenstoffatom des Auxiliars und dem weniger substituierten Kohlenstoff des Sulfatrings.

Beim Einsatz der (*R*)-konfigurierten Sulfate (**(*R*)-153** und (**(*R*)-167** schloss im zweiten Alkylierungsschritt das Enolat den Cyclopropanring durch einen „Unterseitenangriff“. Die Verwendung der (*S*)-konfigurierten Sulfate (**(*S*)-153** und (**(*S*)-167** führte zur Bildung von **154** und **168**. Analog wie im Falle des (*R*)-Epichlorhydrins [(**(*R*)-104**], entstand der Cyclopropanring durch einen „Oberseitenangriff“.



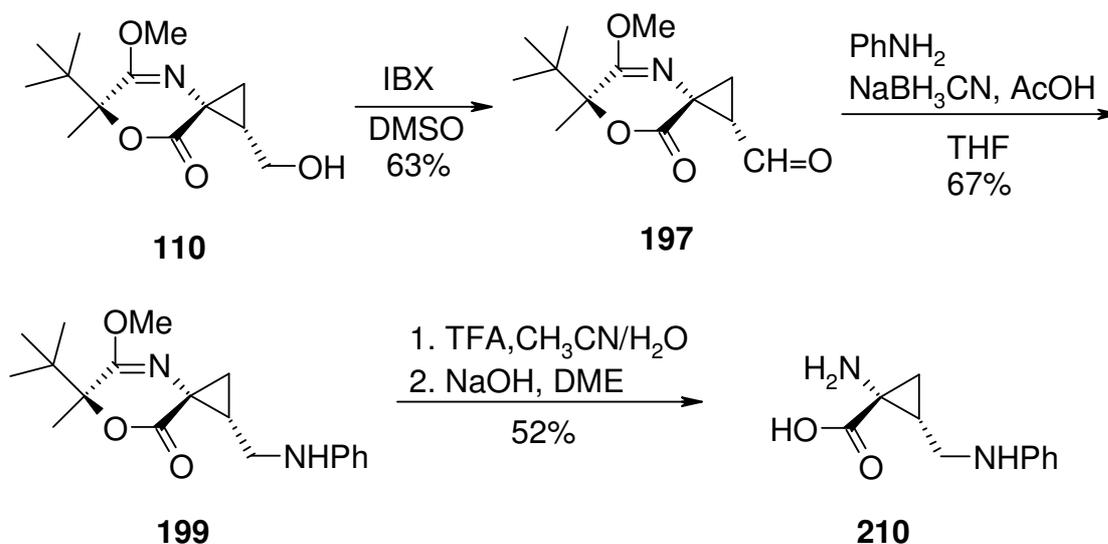
Schema 101

Die bei den Umsetzungen des Glycinäquivalents (**(*S*)-36** mit (*S*)- und (*R*)-Epichlorhydrin (**(*S*)-104** bzw. (**(*R*)-104** erhaltenen spirocyclischen Derivate **110** und **112** wurden durch Abspaltung des Auxiliars in die freien Aminosäuren **126** und (**(*ent*)-126** überführt (Schema 102).

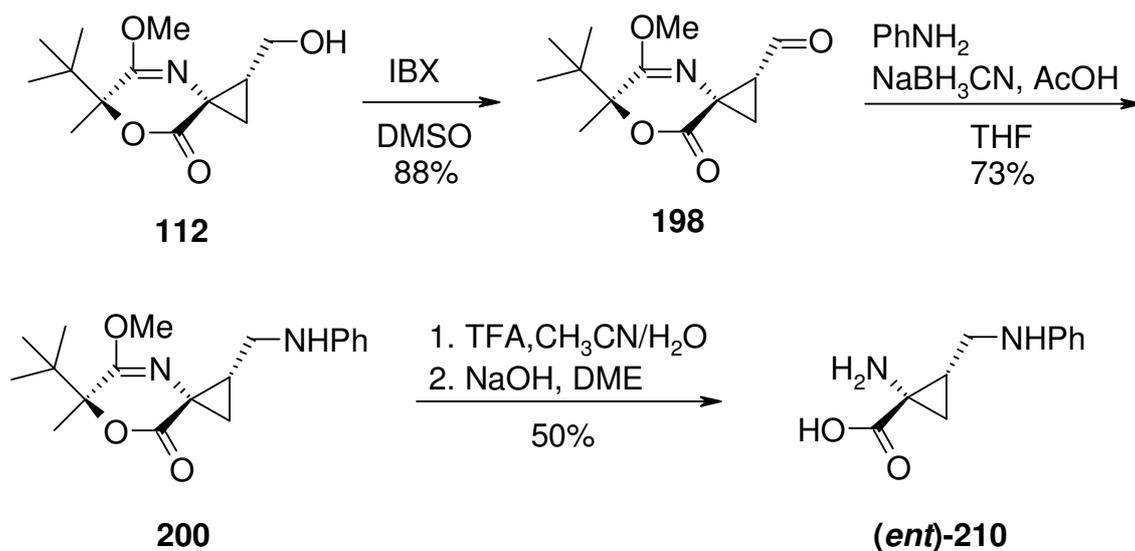


Schema 102

In einem weiteren Teil der Arbeit wurden, da sich Widersprüche ergeben hatten, von Grandl¹⁷ beschriebene Synthesen von Derivaten hinsichtlich der Hydroxymethylseitenkette der Verbindungen **110** und **112** nachgearbeitet. Die Oxidation der Hydroxygruppe von **110** und **112** mit IBX ergab die entsprechenden Aldehyde **197** bzw. **198**, welche durch Umsetzung mit Anilin in Gegenwart von Natriumcyanoborhydrid zunächst in die Aminderivate **199** bzw. **200** überführt und anschließend zu den Aminocyclopropan-carbonsäuren **210** bzw. **(ent)-210** hydrolysiert wurden (Schema 104).

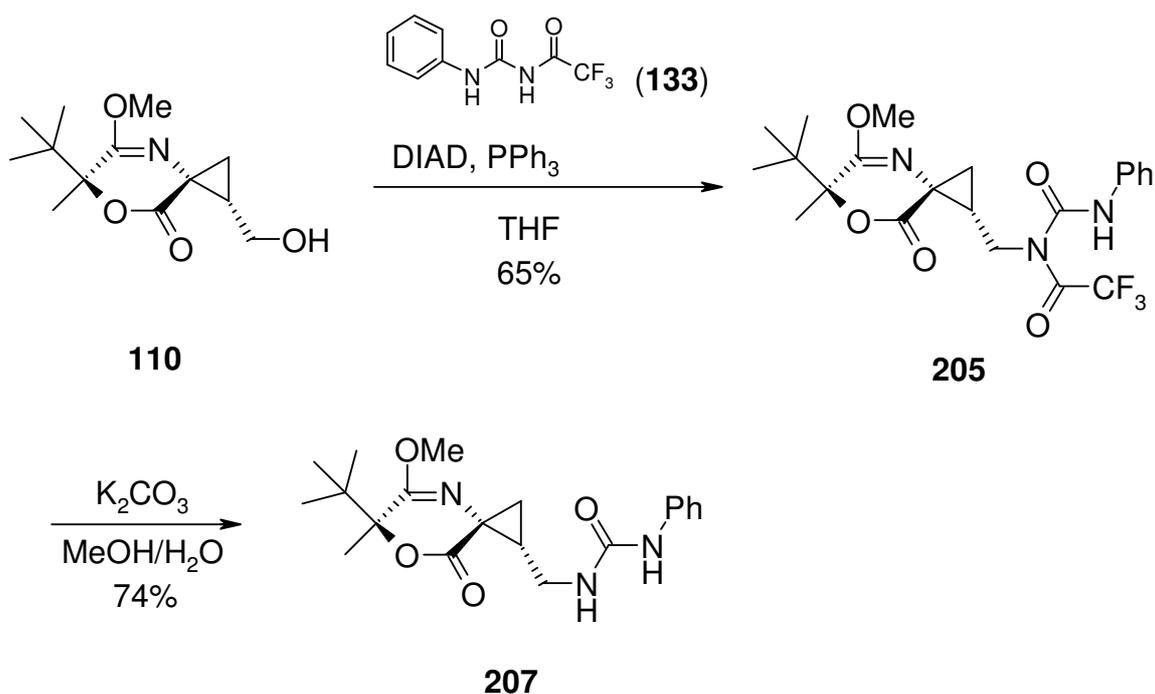


Schema 103

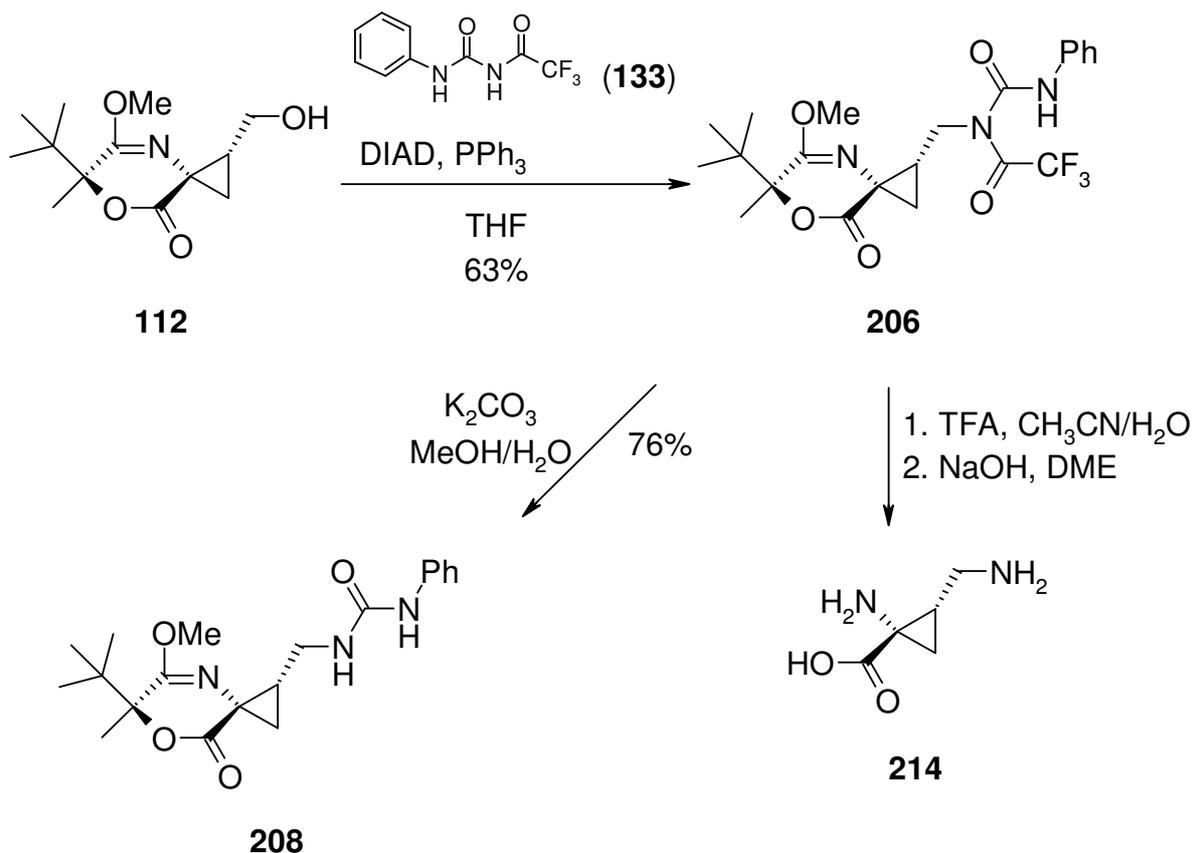


Schema 104, Fortsetzung

Im Weiteren wurden die Alkohole **110** und **112** zunächst unter Mitsunobu-Bedingungen mit 1-Phenyl-3-trifluoracetylharnstoff (**204**) versetzt und im zweiten Schritt wurde der Trifluoracetylrest abgespalten, so dass die Harnstoffderivate **207** und **208** erhalten werden konnten. Bei der im Falle des Derivats **206** durchgeführten Abspaltung des Auxiliars kam es auch zur Hydrolyse des Harnstoffrestes, so dass als Produkt die α -Aminocyclopropan-carbonsäure **214** isoliert wurde (Schema 106).

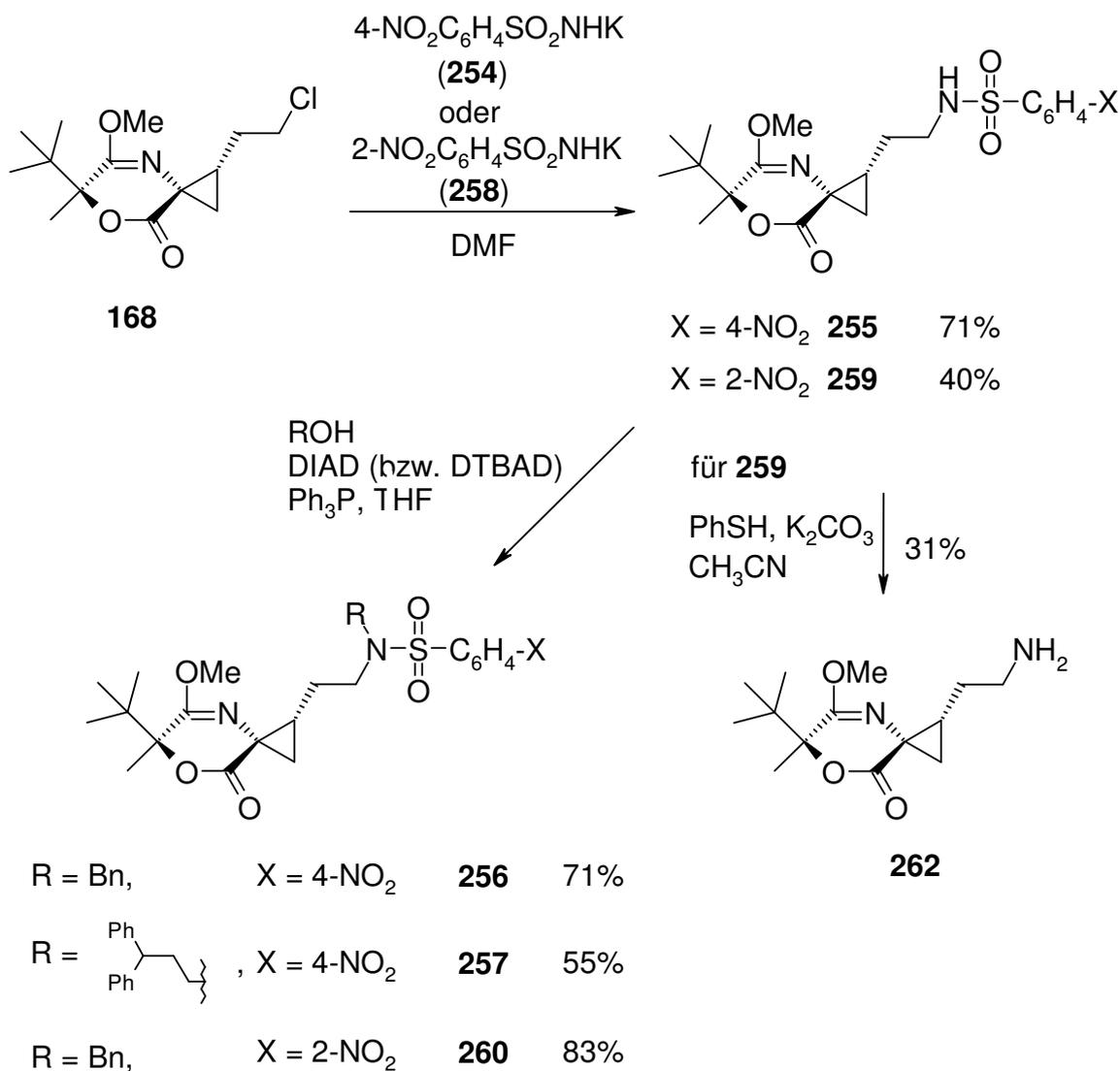


Schema 105



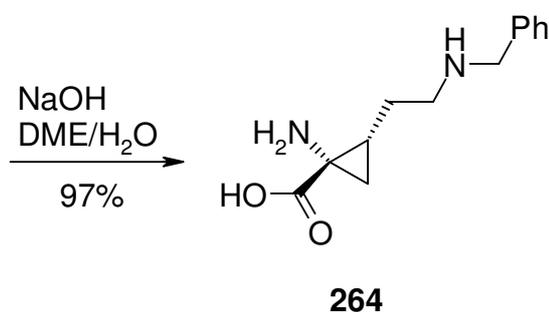
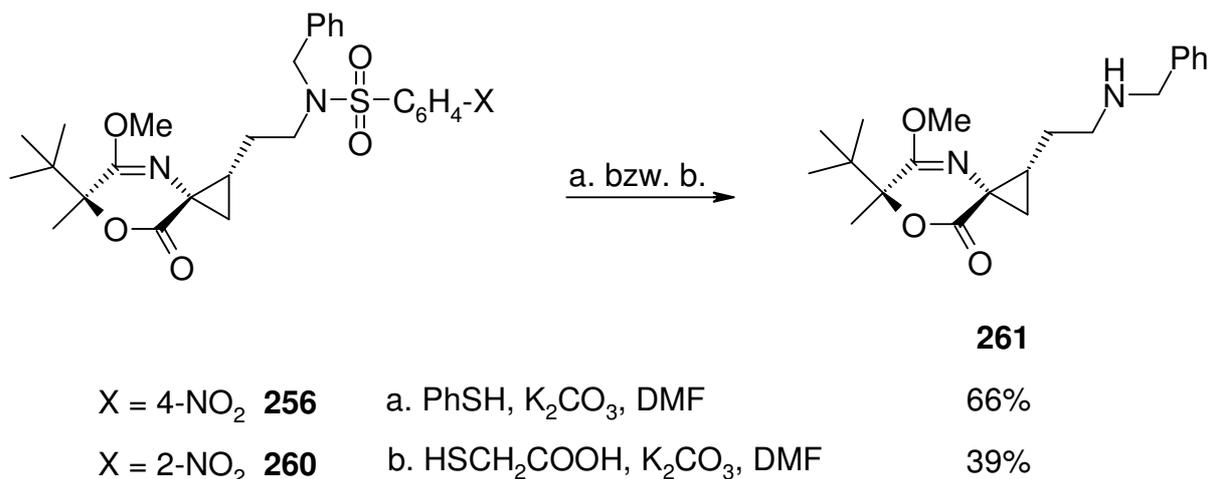
Schema 106, Fortsetzung

Um zu α -Aminocyclopropanecarbonsäuren mit einem Aminoethylsubstituenten zu gelangen, wurde das in dem spirocyclischen Derivats **168** vorhandene endständige Chloratom zunächst durch einen 2-Nitro- bzw. 4-Nitrophenylsulfonamidrest substituiert. Das so erhaltene Sulfonamidderivat **259** konnte mit Hilfe von Thiophenol und K_2CO_3 in das Amin **262** überführt werden. Die ausgehend von **255** bzw. **259** durchgeführten Mitsunobu-Reaktionen, bei denen als Modellalkohole Benzylalkohol und 3,3-Diphenylpropanol verwendet wurden, lieferten die gewünschten Produkte **256**, **257** und **260** (Schema 107).



Schema 107

Das Aminderivat **261**, als Vorstufe für die Darstellung der freien Aminosäure **264**, konnte ausgehend von **256** wie auch von **260** durch Abspaltung der Sulfonylgruppe erhalten werden. Für die vollständige hydrolytische Abspaltung des Auxiliars waren bei den zu **261** vergleichbaren Substraten **199** bzw. **200** mehrere Tage erforderlich. Im Falle des Aminderivats **261** konnte die Reaktionszeit durch den Einsatz von Mikrowellenstrahlung auf 5 h verkürzt werden (Schema 108).

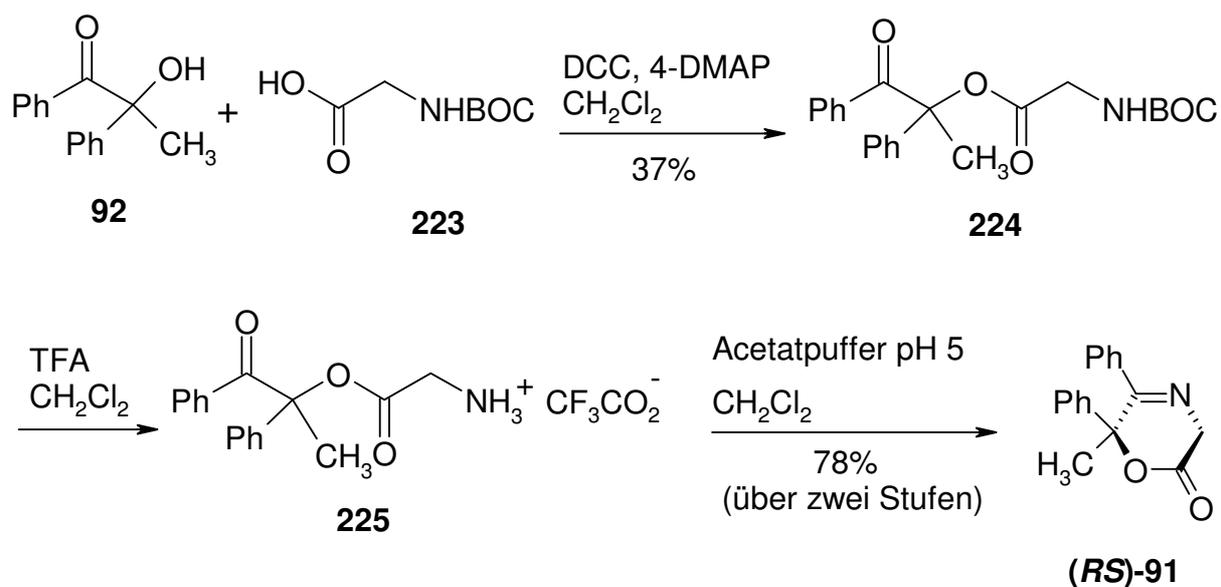


Schema 108

Mit Hilfe der im Rahmen dieser Arbeit entwickelten Synthesestrategie sollte durch Variation der in der Mitsunobu-Reaktion eingesetzten Alkohole eine Vielzahl an Aminosäuren mit diversen Aminresten zugänglich sein.

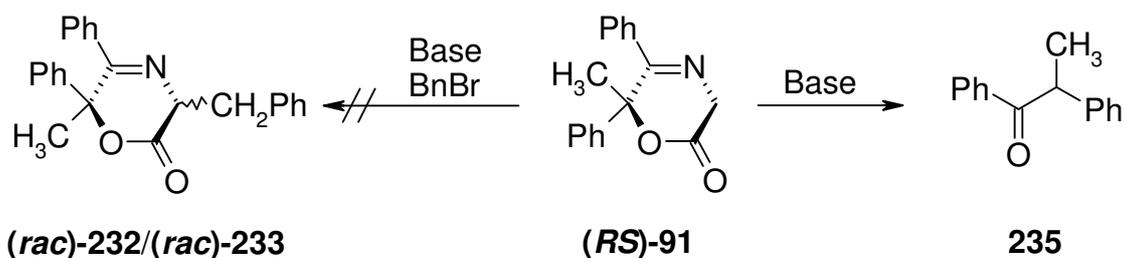
5.2 Entwicklung eines neuen chiralen Auxiliars

Ein weiteres Ziel der Arbeit war die Entwicklung eines neuen chiralen Auxiliars, das für die asymmetrische Synthese α -substituierter Aminocarbonsäuren eingesetzt werden kann. Das Augenmerk richtete sich auf die Struktur **(RS)-91** (Schema 109), von der angenommen wurde, dass sie sich in der 3-Position stereoselektiv alkylieren läßt. Im Vergleich zum in der Arbeitsgruppe bereits etablierten Glycinäquivalent **36** sollte beim Einsatz der neuen Hilfsgruppe die Freisetzung der Aminocarbonsäuren unter mildereren Bedingungen möglich sein. Die Darstellung von **(RS)-91** verlief in drei Schritten und wurde zunächst für das Razemat durchgeführt (Schema 109).



Schema 109

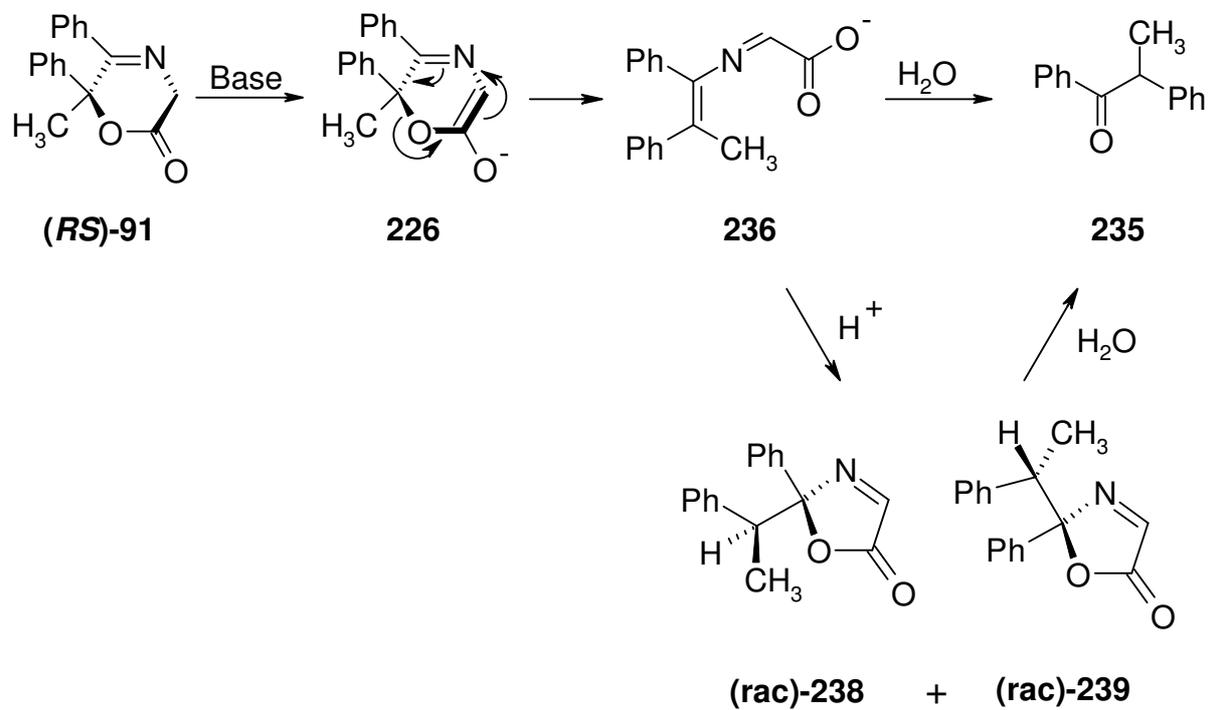
Versuche, das cyclische System **(RS)-91** stereoselektiv zu benzylieren, blieben erfolglos. Anstelle einer Monosubstitution in der 3-Position kam es unter den für eine Benzylierung gewählten Reaktionsbedingungen zur Öffnung des Oxazinrings von **(RS)-91**. Nach der wässrigen Aufarbeitung wurde unerwarteterweise das 1,2-Diphenylpropan-1-on **235** erhalten (Schema 110).



Schema 110

Die Deprotonierung des Oxazinons **(RS)-91** führt nach den erhaltenen Befunden zur Bildung des offenkettigen Carboxylats **236**. So wird bei der wässrigen Aufarbeitung als Folge einer Hydrolyse das Keton **235** erhalten (Schema 111). Wird das nach dem Ablauf der Ringöffnungsreaktion vorliegende Reaktionsgemisch mit einer wasserfreien Säure versetzt, wird als Produkt 2-Phenyl-2-(1-phenylethyl)-oxazol-5(2H)-on (**238**) isoliert. (Schema 111). Analoge Ringöffnungsreaktionen könnten möglicherweise auch bei der Generierung von Enolaten ausgehend von

vergleichbaren cyclischen Systemen, wie sie in der Literatur^{44,45,68,86} beschrieben werden, auftreten.



Schema 111

6. Experimenteller Teil

6.1 Allgemeine Angaben zum Experimentellen Teil

Schmelzpunkte wurden in offenen Glaskapillaren mit einer Schmelzpunktbestimmungsapparatur der Firma Büchi (nach Dr. Tottoli) gemessen und nicht korrigiert.

IR Spektren wurden auf einem FT-IR Spektrometer und einem Paragon 1000 (Fa. Perkin-Elmer) aufgenommen. Die IR-Spektren wurden als KBr-Preßling aufgenommen.

Elementaranalysen wurden mit einem CHN-Elementaranalysator Rapid (Fa. Heraeus) und Vario EL (Fa. Elementar) durchgeführt.

¹H NMR-Spektren wurden mit den folgenden Geräten aufgenommen:

JNMR-GX 400 (Fa. Jeol, 400 MHz), JNMR-GX 500 (Fa. Jeol, 500 MHz). Als Lösungsmittel wurde, soweit nicht anders erwähnt, Deuteriochloroform verwendet. Das Lösungsmittel diente, soweit nicht anders vermerkt, gleichzeitig als interner Standard. Die Kopplungskonstanten wurden mit einer Genauigkeit von 0.3 Hz angegeben. Die NMR-Spektren wurden mit der NMR-Software Nuts (2D Professional Version – 20020107, Fa. Acorn NMR, 2002) ausgewertet. Bedeutung der Abkürzungen: s = Singulett, d = Dublett, t = Triplett, dd = Dublett von Dubletts etc., m = Multiplett, s_{br} = breites Singulett.

¹³C NMR-Spektren wurden mit den folgenden Geräten aufgenommen:

JNMR-GX 400 (Fa. Jeol, 100.61 MHz), JNMR-GX 500 (Fa. Jeol, 125.77 MHz).

Zur **Dünnschichtchromatographie** wurden DC-Fertigplatten Kieselgel 60 F₂₅₄ (Fa. Merck) oder DC-Fertigplatten Aluminiumoxid 60 F₂₅₄ neutral (Fa. Merck) verwendet. Die Detektion erfolgte durch UV-Löschung, in einer Iodkammer oder es wurden folgende Tauchreagenzien verwendet:

Kaliumpermanganat (KMnO₄): 1-proz. Lösung in 1 M wässriger Na₂CO₃- Lösung.

Cer-(IV)-ammoniummolybdat: 5% (NH₄)_xMo₇O₂₄ und 0.2% Ce(SO₄)₂ gelöst in 5% wässriger H₂SO₄.

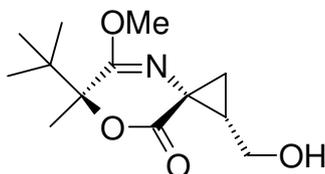
Massenspektren wurden mit einem Mass Spectrometer 5989 A mit 59980 B Particle Beam LC/MS Interface (Fa. Hewlett Packard) gemessen.

Optische Drehung wurde mit einem Polarimeter 241 MC (Fa. Perkin-Elmer) gemessen.

Für die Reaktionen wurden, soweit nicht anders angegeben, getrocknete und unter N₂ destillierte Lösungsmittel⁸⁷ verwendet. THF, Et₂O, und DME wurden über Na mit Benzophenon als Indikator absolutiert. CH₂Cl₂ wurde über CaH₂ absolutiert.

6.2 Experimentelle Angaben zu den chemischen Untersuchungen

(1*S*,3*R*,6*S*)- 6-*tert*-Butyl-1-hydroxymethyl-5-methoxy-6-methyl-7-oxa-8-azaspiro [2.5]oct-4-en-8-on (110)



A) Zu einer Lösung von (**S**)-**36** (50.0 mg, 0.251 mmol) in THF (2 ml) wurde bei -78 °C NaHMDS (0.25 ml, 0.50 mmol, $c = 2.0$ M Lsg. in THF, 2.0 Äquiv.) und 20 min später (*S*)-Epichlorhydrin [(**S**)-**104**] (106 mg, 125 μ l, 1.145 mmol, 4.6 Äquiv.) zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 20 h bei -78 °C gerührt, danach wurde innerhalb von 1 h auf -30 °C aufgewärmt und weitere 20 h gerührt. Phosphatpuffer pH 7 wurde zugegeben, THF wurde im Vakuum entfernt und die wässrige Phase wurde mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet (Na_2SO_4), filtriert und vom Lösungsmittel im Vakuum befreit. Laut ^1H NMR Spektrum betrug im Rohprodukt das Verhältnis zwischen (**S**)-**36** und **110** 77:23.

B) Zu einer Lösung von (**S**)-**36** (40.0 mg, 0.201 mmol) in THF (1.6 ml) wurde bei -30 °C KHMDS (0.402 ml, 0.201 mmol, $c = 0.5$ M Lsg. in Toluol, 1.0 Äquiv.) und 20 min später (*S*)-Epichlorhydrin [(**S**)-**104**] (105.9 g, 125 μ l, 1.145 mmol, 4.6 Äquiv.) zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 24 h bei -30 °C und anschließend weitere 20 h bei 0 °C gerührt. Phosphatpuffer pH 7 wurde zugegeben, THF wurde im Vakuum entfernt und die wässrige Phase wurde mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet (Na_2SO_4), filtriert und vom Lösungsmittel im Vakuum befreit. Laut ^1H NMR Spektrum betrug im Rohprodukt das Verhältnis zwischen (**S**)-**36** und **110** 75:25.

C) Zu einer Lösung von (**S**)-**36** (50.0 mg, 0.251 mmol) in THF (1.7 ml) wurde bei -20 °C NaHMDS (0.275 ml, 0.550 mmol, $c = 2.0$ M Lsg. in THF, 2.2 Äquiv.) zugegeben. Anschließend wurde (*S*)-Epichlorhydrin [(**S**)-**104**] (130 mg, 110 μ l, 1.50 mmol, 6.0 Äquiv.), gelöst in THF (0.3 ml), innerhalb von 9 h zugetropft. Das Reaktionsgemisch wurde weitere 14 h bei -20 °C gerührt, Phosphatpuffer pH 7

wurde zugegeben, THF wurde im Vakuum entfernt und die wässrige Phase wurde mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet (Na_2SO_4), filtriert und vom Lösungsmittel im Vakuum befreit. Laut ^1H NMR Spektrum betrug im Rohprodukt das Verhältnis zwischen **(S)-36** und **110** 67:33.

D) Zu einer Lösung von **(S)-36** (50.0 mg, 0.251 mmol) und (S)-Epichlorhydrin [**(S)-104**] (130 mg, 110 μl , 1.50 mmol) in THF (1.7 ml) wurde bei $-20\text{ }^\circ\text{C}$ innerhalb von 9 h NaHMDS (0.550 ml, 0.550 mmol, $c = 1.0\text{ M}$ Lsg. in THF, 2.2 Äquiv.) zugetropft. Das Reaktionsgemisch wurde weitere 14 h bei $-20\text{ }^\circ\text{C}$ gerührt, Phosphatpuffer pH 7 wurde zugegeben, THF wurde im Vakuum entfernt und die wässrige Phase wurde mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet (Na_2SO_4), filtriert und vom Lösungsmittel im Vakuum befreit. Laut ^1H NMR Spektrum betrug im Rohprodukt das Verhältnis zwischen **(S)-36** und **110** 50:50.

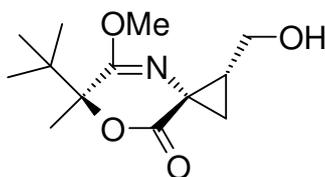
E) Zu einer Lösung von **(S)-36** (100 mg, 0.503 mmol) und (S)-Epichlorhydrin [**(S)-104**] (280 mg, 237 μl , 3.02 mmol) in THF (4.5 ml) wurde bei $-20\text{ }^\circ\text{C}$ innerhalb von 24 h NaHMDS (1.108 ml, 1.108 mmol, $c = 1.0\text{ M}$ Lsg. in THF, 2.2 Äquiv.) zugetropft. Das Reaktionsgemisch wurde weitere 24 h bei $-20\text{ }^\circ\text{C}$ gerührt, Phosphatpuffer pH 7 wurde zugegeben, THF wurde im Vakuum entfernt und die wässrige Phase wurde mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet (Na_2SO_4), filtriert und vom Lösungsmittel im Vakuum befreit. Laut ^1H NMR Spektrum betrug im Rohprodukt das Verhältnis zwischen **(S)-36** und **110** 55:45.

F) Zu einer Lösung von **(S)-36** (400 mg, 2.01 mmol) und (S)-Epichlorhydrin [**(S)-104**] (1.12 g, 946 μl , 12.1 mmol, 6.0 Äquiv.) in THF (20 ml) wurde bei $-20\text{ }^\circ\text{C}$ innerhalb von 30 h NaHMDS (4.42 ml, 4.42 mmol, $c = 1.0\text{ M}$ Lsg. in THF, 2.2 Äquiv.) zugetropft. Das Reaktionsgemisch wurde 16 h bei $-20\text{ }^\circ\text{C}$ gerührt. Phosphatpuffer pH 7 wurde zugegeben, THF wurde im Vakuum entfernt und die wässrige Phase wurde mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet (Na_2SO_4), filtriert und vom Lösungsmittel im Vakuum befreit. SC (Heptan/EtOAc = 6:4) ergab 215 mg (42%) **110**.

110: Farblose Kristalle, Smp. $90\text{ }^\circ\text{C}$. $[\alpha]_D^{20} = +63.2$ ($c = 1.13$, CHCl_3). DC: $R_f = 0.20$ (Heptan/EtOAc = 7:3). IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3448, 1739, 1685, 1370, 1211\text{ cm}^{-1}$. ^1H NMR

(500 MHz, CDCl₃): δ = 1.04 (s, 9 H, (CH₃)₃C), 1.47 (dd, J = 7.7/4.6 Hz, 1 H, CH₂CH), 1.56 (s, 3 H, CH₃), 1.78 (dd, J = 9.7/4.6 Hz, 1 H, CH₂CH), 2.20–2.26 (m, 1 H, CH₂CH), 2.89 (dd, J = 8.8/4.2 Hz, 1 H, OH) 3.67 (s, 3 H, OCH₃), 3.90 (ddd, J = 12.2/8.8/5.5 Hz, 1 H, CH₂OH), 4.10 (ddd, J = 12.2/4.2/2.8 Hz, 1 H, CH₂OH) ppm. MS (CI, CH₅⁺): m/z (%): 256 (100) [M+H]⁺.

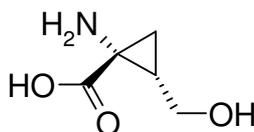
(1*R*,3*S*,6*S*)-6-*tert*-Butyl-1-hydroxymethyl-5-methoxy-6-methyl-7-oxa-8-azaspiro [2.5]oct-4-en-8-on (112)



Die Herstellung erfolgte analog zu **110**, ausgehend von (**S**)-**36** (669 mg, 3.36 mmol), (*R*)-Epichlorhydrin [(**R**)-**104**] (1.865 g, 1.577 ml, 20.16 mmol, 6.0 Äquiv.) und NaHMDS (7.4 ml, 7.7 mmol, c = 1.0 M Lsg. in THF, 2.2 Äquiv.) in THF (30 ml) hergestellt. SC (Heptan/EtOAc = 6:4) ergab 373 mg (44%) **112**.

112: Farblose Kristalle, Smp.: 95 °C. DC: R_f = 0.20 (Heptan/EtOAc = 7:3). $[\alpha]_D^{20}$ = -4.0 (c = 0.56 CHCl₃). IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3432, 1736, 1684, 1376, 1219 cm⁻¹. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 1.04 (s, 9 H, (CH₃)₃C), 1.55 (dd, J = 7.5/4.5 Hz, 1 H, CH₂CH), 1.56 (s, 3 H, CH₃), 1.90 (dd, J = 9.8/4.5 Hz, 1 H, CH₂CH), 2.08–2.14 (m, 1 H, CH₂CH), 2.64 (dd, J = 9.6/3.1 Hz, 1 H, OH), 3.67 (s, 3 H, OCH₃), 3.89 (ddd, J = 12.2/9.6/4.8 Hz, 1 H, CH₂OH), 3.98 (ddd, J = 12.2/5.6/3.0 Hz, 1 H, CH₂OH) ppm. MS (CI, CH₅⁺): m/z (%): 256 (100) [M+H]⁺.

(1*R*,2*S*)-1-Amino-2-(hydroxymethyl)cyclopropanecarbonsäure (126)



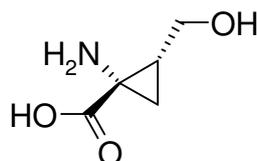
Zu einer Lösung von **110** (60 mg, 0.23 mmol) in Acetonitril (0.23 ml) wurde H₂O (11.6 ml) und bei 60 °C TFA (133 mg, 1.17 mmol, 90.0 μ l, 5.0 Äquiv.) gegeben. Das

Reaktionsgemisch wurde 20 h bei 60 °C gerührt und anschließend wurde das LM im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde mit NaOH (56.0 mg, 1.41 mmol, 6.0 Äquiv.) in MeOH (1.2 ml) versetzt, 20 h bei 60 °C gerührt und erneut vom LM im Vakuum befreit. Der Rückstand wurde in H₂O gelöst und die Lösung wurde mit Et₂O extrahiert. Die wässrige Phase wurde mit 2 M HCl angesäuert (pH 2), erneut mit Et₂O extrahiert und über den saueren Ionentauscher DOWEX 50Wx8 eluiert. Es wurden 26 mg (86%) **126** erhalten.

126: Farblose Kristalle, Smp.: 198 (Zers.). $[\alpha]_D^{20} = +64.4$ (c = 0.90, H₂O) {Lit.²³ $[\alpha]_D^{20} = +73.81$ (c = 0.48, H₂O)}.

Analytische Daten (¹H NMR, IR, MS) entsprachen den Daten aus der Literatur.

(1S,2R)-1-Amino-2-(hydroxymethyl)cyclopropancarbonsäure [(ent)-126]

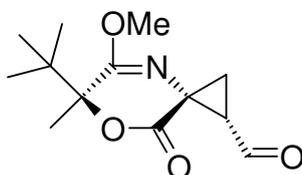


Die Herstellung erfolgte analog zu **126**, ausgehend von **112** (63 mg, 0.25 mmol). Es wurden 32 mg (97%) **(ent)-126** erhalten.

¹H NMR, IR und MS waren identisch mit denen von **126**.

(ent)-126: Farblose Kristalle, Smp. 213 (Zers.). $[\alpha]_D^{20} = -74.0$ (c = 0.50 H₂O) {Lit.²³ $[\alpha]_D^{20} = -74.5$ (c = 0.184, H₂O)}.

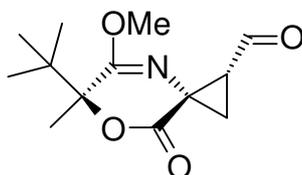
(1S,3R,6S)- 6-tert-Butyl-5-methoxy-6-methyl-8-oxo-7-oxa-4-azaspiro[2.5]oct-4-en-1-carbaldehyd (197)



o-Iodoxybenzoesäure (67.4 mg, 0.235 mmol, 1.2 Äquiv.) wurde in DMSO (3 ml) suspendiert und mit **110** (50.0 mg, 0.196 mmol) in DMSO (2.5 ml) versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 3 h bei RT gerührt. Anschließend wurde unter Eiskühlung Et₂O (5 ml) und H₂O (5 ml) zugegeben. Die organische Phase wurde abgetrennt, die wässrige Phase mit NaCl gesättigt und mit Et₂O extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet (Na₂SO₄), filtriert und vom Lösungsmittel im Vakuum befreit. SC (Heptan/EtOAc = 7:3) ergab 31 mg (63%) **197**.

197: Farbloses Öl. DC: $R_f = 0.58$ (Heptan/EtOAc = 7:3). $[\alpha]_D^{20} = -19.1$ (c = 0.56, CHCl₃). IR (KBr): $\tilde{\nu} = 2959, 1739, 1716, 1684, 1354, 1253 \text{ cm}^{-1}$. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.04$ (s, 9 H, (CH₃)₃C), 1.55 (s, 3 H, CH₃), 2.03 (dd, $J = 7.1/4.9$ Hz, 1 H, CH₂CH), 2.13 (dd, $J = 9.2/4.9$ Hz, 1 H, CH₂CH), 2.73–2.79 (m, 1 H, CH₂CH), 3.64 (s, 3 H, OCH₃), 9.40 (d, $J = 4.6$ Hz, 1 H, CHO) ppm. MS (CI, CH₅⁺): m/z (%): 254 (100) [M+H]⁺.

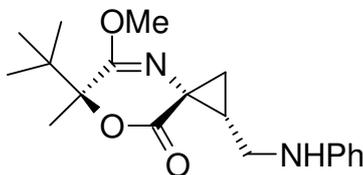
(1*R*,3*S*,6*S*)-6-*tert*-Butyl-5-methoxy-6-methyl-8-oxo-7-oxa-4-azaspiro[2.5]oct-4-en-1-carbaldehyd (198)



Die Herstellung erfolgte analog zu **197**, ausgehend von o-Iodoxybenzoesäure (131 mg, 0.468 mmol, 1.2 Äquiv.) in DMSO (6.4 ml) und **112** (100 mg, 0.396 mmol) in DMSO (4.3 ml). SC (Heptan/EtOAc = 7:3) ergab 87 mg (88%) **198**.

198: Farbloses Öl. DC: $R_f = 0.58$ (Heptan/EtOAc = 7:3). $[\alpha]_D^{20} = +99.7$ (c = 0.30, CHCl₃). IR (KBr): $\tilde{\nu} = 2958, 1740, 1715, 1683, 1354, 1252 \text{ cm}^{-1}$. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.00$ (s, 9 H, (CH₃)₃C), 1.57 (s, 3 H, CH₃), 2.13 (dd, $J = 7.1/4.9$ Hz, 1 H, CH₂CH), 2.31 (dd, $J = 9.2/4.9$ Hz, 1 H, CH₂CH), 2.58–2.63 (m, 1 H, CH₂CH), 3.67 (s, 3 H, OCH₃), 9.29 (d, $J = 4.6$ Hz, 1 H, CHO) ppm. MS (CI, CH₅⁺): m/z (%): 254 (100) [M+H]⁺.

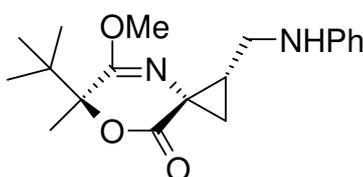
(1*R*,3*R*,6*S*)-6-*tert*-Butyl-5-methoxy-6-methyl-1-phenylaminomethyl-7-oxa-4-aza-spiro[2.5]oct-4-en-8-on (199)



Eine Lösung von **197** (25 mg, 0.099 mmol) in THF (2.5 ml) wurde mit Anilin (28 mg, 27 μ l, 0.30 mmol, 3.0 Äquiv.) und Essigsäure (6 mg, 4 μ l, 0.1 mmol, 1 Äquiv.) versetzt und 30 min gerührt. Anschließend wurde NaBH₃CN (6 mg, 0.1 mmol, 1 Äquiv.) zugegeben und das Reaktionsgemisch weitere 2 h bei Raumtemperatur gerührt. THF wurde im Vakuum entfernt, der Rückstand in Et₂O (5 ml) aufgenommen und 3 Mal mit 5%-NaHCO₃-Lsg. (3 ml) ausgeschüttelt. Die organische Phase wurde getrocknet (Na₂SO₄), filtriert und vom Lösungsmittel im Vakuum befreit. SC (Heptan/EtOAc = 7:3) ergab 22 mg (67%) **199**.

199: Farblose Kristalle. Smp.: 74 °C. DC: $R_f = 0.69$ (Heptan/EtOAc = 7:3). $[\alpha]_D^{20} = +23.9$ (c = 0.51, CHCl₃). IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3379, 1735, 1689, 1377$ cm⁻¹. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.03$ (s, 9 H, (CH₃)₃C), 1.14 (dd, $J = 7.5/4.4$ Hz, 1 H, CH₂CH), 1.55 (s, 3 H, CH₃), 1.79 (dd, $J = 9.3/4.4$ Hz, 1 H, CH₂CH), 2.31 (ddd, $J = 9.3/7.6/7.5/5.1$ Hz, 1 H, CH₂CH), 3.41 (dd, $J = 13.2/7.6$ Hz, 1 H, CH₂NH), 3.52 (dd, $J = 13.2/5.1$ Hz, 1 H, CH₂NH), 3.65 (s, 3 H, OCH₃), 6.66 (d, $J = 7.4$ Hz, 2 H, H_{aromat.}), 6.72 (t, $J = 7.4$ Hz, 1 H, H_{aromat.}), 7.18 (t, $J = 7.4$ Hz, 2 H, H_{aromat.}) ppm. MS (CI, CH₅⁺): m/z (%): 331 (100) [M+H]⁺.

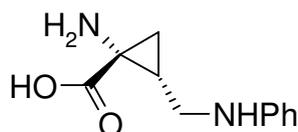
(1*S*,3*S*,6*S*)-6-*tert*-Butyl-5-methoxy-6-methyl-1-phenylaminomethyl-7-oxa-4-aza-spiro[2.5]oct-4-en-8-on (200)



Die Herstellung erfolgte analog zu **199**, ausgehend von **198** (82.0 mg, 0.324 mmol), Anilin (90 mg, 89 μ l, 0.97 mmol, 3.0 Äquiv.), AcOH (19 mg, 19 μ l, 0.32 mmol, 1.0 Äquiv.) und NaBH₃CN (20 mg, 0.32 mmol, 1.0 Äquiv.). SC (Heptan/EtOAc = 7:3) ergab 77 mg (73%) **200**.

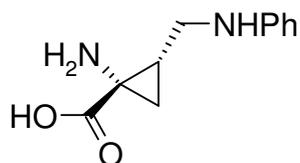
200: Farblose Kristalle. Smp.: 76 °C. DC: $R_f = 0.68$ (Heptan/EtOAc = 7:3). $[\alpha]_D^{20} = -11.1$ ($c = 0.51$, CHCl₃). IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3365, 1730, 1687, 1370$ cm⁻¹. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.04$ (s, 9 H, (CH₃)₃C), 1.26 (dd, $J = 7.4/4.4$ Hz, 1 H, CH₂CH), 1.57 (s, 3 H, CH₃), 1.92 (dd, $J = 9.5/4.4$ Hz, 1 H, CH₂CH), 2.17-2.24 (m, 1 H, CH₂CH), 3.39 (d, $J = 6.4$ Hz, 2 H, CH₂NH), 3.67 (s, 3 H, OCH₃), 6.59 (d, $J = 7.4$ Hz, 2 H, H_{aromat.}), 6.71 (t, $J = 7.4$ Hz, 1 H, H_{aromat.}), 7.17 (t, $J = 7.4$ Hz, 2 H, H_{aromat.}) ppm. MS (CI, CH₅⁺): m/z (%): 331 (100) [M+H]⁺.

(1*R*,3*R*)-1-Amino-2-(phenylaminomethyl)cyclopropancarbonsäure (**210**)



Zu einer Lösung von **199** (40 mg, 0.12 mmol) in Acetonitril (0.30 ml) wurde H₂O (3.0 ml) und bei 60 °C TFA (0.60 mmol, 68 mg, 46 μ l, 5.0 Äquiv.) gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 20 h bei 60 °C gerührt, das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und der Rückstand wurde mit NaOH (484 μ l, 4.84 mmol, 10 M Lsg. in DME, 40.0 Äquiv.) versetzt und 5 d bei 90 °C gerührt. Es wurden 13 mg (52%) **210** erhalten.

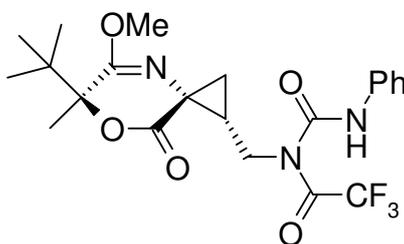
210: Farblose Kristalle. Smp. 178–180 °C (Zers.). $[\alpha]_D^{20} = +7.1$ ($c = 0.5$, H₂O). IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3400, 1602, 1508, 1378, 1253, 750, 691$ cm⁻¹. ¹H NMR (400 MHz, H₂O): $\delta = 1.21$ (dd, $J = 7.7/6.5$ Hz, 1 H, CH₂), 1.61 (dd, $J = 9.7/6.5$ Hz, 1 H, CH₂), 1.99–2.06 (m, 1 H, CH), 3.36 (dd, $J = 13.4/6.7$ Hz, 1 H, NCH₂), 3.39 (dd, $J = 13.4/6.7$ Hz, 1 H, CH₂), 6.90–6.98 (m, 3 H, H_{aromat.}), 7.32–7.39 (m, 2 H, H_{aromat.}) ppm. HRMS (EI⁺, 70 eV): ber. für C₁₁H₁₄N₂O₂, 206.1055; gef. 206.1056.

(1*S*,3*S*)-1-Amino-2-(phenylaminomethyl)cyclopropancarbonsäure [(*ent*)-210]

Die Herstellung erfolgte analog zu **210**, ausgehend von **200** (34 mg, 0.10 mmol) in 2-Ethoxyethanol. Es wurden: 10 mg (50%) (*ent*)-**210** erhalten.

(*ent*)-**210**: Farblose Kristalle. $[\alpha]_D^{20} = -6.8$ ($c = 0.40$, H₂O).

¹H NMR, IR und MS waren identisch mit denen von **210**.

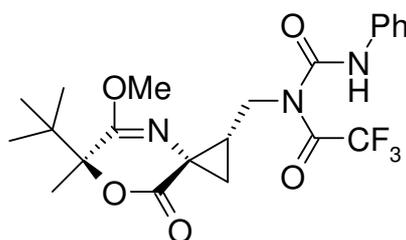
1-[(1*R*,3*R*, 6*S*)-6-*tert*-Butyl-5-methoxy-6-methyl-8-oxo-7-oxa-4-azaspiro[2.5]oct-4-en-1-ylmethyl]-3-phenyl-1-trifluoracetyl)harnstoff (205**)**

Triphenylphosphin (93 mg, 0.35 mmol, 1.5 Äquiv.) in THF (2 ml) wurde bei 0°C mit DIAD (71 mg, 69 µl, 0.35 mmol, 1.5 Äquiv.) versetzt, wobei ein farbloser Niederschlag ausfiel. Zu diesem Gemisch wurde dann eine Lösung von **110** (60 mg, 0.24 mmol) und 1-Phenyl-3-(trifluoracetyl)harnstoff **204** (82 mg, 0.35 mmol, 1.5 Äquiv.) in THF (3.3 ml) überkanüliert. Das Reaktionsgemisch wurde auf RT aufgewärmt und anschließend 24 h gerührt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt, der Rückstand in CH₂Cl₂ gelöst und mit 5% K₂CO₃-Lösung gewaschen. Die organische Phase wurde abgetrennt, getrocknet (Na₂SO₄), filtriert und vom Lösungsmittel im Vakuum befreit. SC (Heptan/EtOAc = 7:3) ergab 72 mg (65%) **205**.

205: Farbloses Öl. DC: $R_f = 0.25$ (Heptan/*i*Pr₂O = 55:45). $[\alpha]_D^{20} = -29.7$ ($c = 0.49$, CHCl₃). IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3296, 2955, 1735, 1689, 1650, 1612, 1582, 1470$ cm⁻¹.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 1.02 (s, 9 H, $(\text{CH}_3)_3\text{C}$), 1.24 (dd, J = 7.2/4.8 Hz, 1 H, CH_2CH), 1.46 (s, 3 H, CH_3), 1.87 (dd, J = 9.5/4.8 Hz, 1 H, CH_2CH), 2.44–2.47 (m, 1 H, CH_2CH), 3.62 (s, 3 H, OCH_3), 4.63 (dd, J = 11.5/9.1 Hz, 1 H, CH_2NCO), 4.98 (dd, J = 11.5/5.9 Hz, 1 H, CH_2NCO), 7.25–7.29 (m, 3 H, $\text{H}_{\text{aromat.}}$), 7.33–7.38 (m, 2 H, $\text{H}_{\text{aromat.}}$), 11.26 (s, 1 H, NH) ppm. MS (CI, CH_5^+): m/z (%): 470(8) $[\text{M}+\text{H}]^+$, 238 (100).

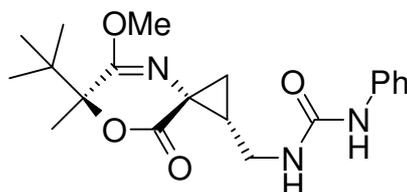
1-[(1S,3S, 6S)-6-*tert*-Butyl-5-methoxy-6-methyl-8-oxo-7-oxa-4-aza-spiro[2.5]oct-4-en-1-ylmethyl]-3-phenyl-1-trifluoroacetylharnstoff (206)



Die Herstellung erfolgte analog zu **205**, ausgehend von PPh_3 (154 mg, 0.588 mmol, 1.5 Äquiv.), DIAD (119 mg, 114 μl , 0.59 mmol, 1.5 Äquiv.) in THF (3.5 ml) und **112** (100 mg, 0.392 mmol) und 1-Phenyl-3-(trifluoroacetyl)harnstoff **204** (136 mg, 0.588 mmol, 1.5 Äquiv.) in THF (5.5 ml). SC (Heptan/EtOAc = 7:3) ergab 116 mg (63%) **206**.

206: Farbloses Öl. DC: R_f = 0.33 (Heptan/ $i\text{Pr}_2\text{O}$ = 55:45). $[\alpha]_D^{20}$ = +30.1 (c = 0.59, CHCl_3). IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3296, 2957, 1738, 1689, 1652, 1614, 1582, 1451 cm^{-1} . ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ = 0.86 (s, 9 H, $(\text{CH}_3)_3\text{C}$), 1.27 (dd, J = 7.5/4.6 Hz, 1 H, CH_2CH), 1.53 (s, 3 H, CH_3), 1.95 (dd, J = 9.6/4.6 Hz, 1 H, CH_2CH), 2.35–2.40 (m, 1 H, CH_2CH), 3.65 (s, 3 H, OCH_3), 4.69 (dd, J = 11.4/8.4 Hz, 1 H, CH_2NCO), 4.83 (dd, J = 11.4/5.6 Hz, 1 H, CH_2NCO), 7.24–7.29 (m, 3 H, $\text{H}_{\text{aromat.}}$), 7.35–7.39 (m, 2 H, $\text{H}_{\text{aromat.}}$), 11.28 (s, 1 H, NH) ppm. MS (CI, CH_5^+): m/z (%): 470 (3) $[\text{M}+\text{H}]^+$, 238 (100).

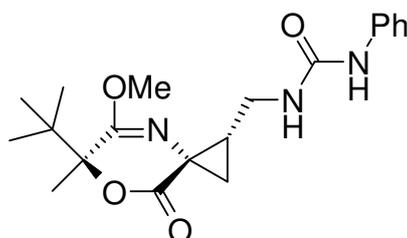
1-[1*R*,3*R*,6*S*]-6-*tert*-Butyl-5-methoxy-6-methyl-8-oxo-7-oxa-4-azaspiro[2.5]oct-4-en-1-ylmethyl]-3-phenylharnstoff (207)



Eine Suspension von **205** (60 mg, 0.13 mmol) in K_2CO_3 -20 %-Lsg. (2.0 g K_2CO_3 in 5 ml H_2O und 5 ml MeOH, 10 ml) wurde 3 h bei RT gerührt. MeOH wurde im Vakuum entfernt und die wässrige Phase mit Et_2O extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet (Na_2SO_4), filtriert und vom Lösungsmittel im Vakuum befreit. SC (Heptan/EtOAc = 2:8) ergab 35 mg (74%) **207**.

207: Farbloses Öl. DC: $R_f = 0.46$ (Heptan/EtOAc = 2:8). $[\alpha]_D^{20} = +43.1$ ($c = 0.50$ $CHCl_3$). IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3357, 2962, 1734, 1716, 1680, 1594, 1372, 1260$ cm^{-1} . 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 1.04$ (s, 9 H, $(CH_3)_3C$), 1.15 (dd, $J = 7.5/4.5$ Hz, 1 H, CH_2CH), 1.56 (s, 3 H, CH_3), 1.84 (dd, $J = 9.7/4.5$ Hz, 1 H, CH_2CH), 2.38–2.45 (m, 1 H, CH_2CH), 3.69 (s, 3 H, OCH_3), 4.07 (s, 2 H, NH), 4.45 (dd, $J = 11.5/8.6$ Hz, 1 H, CH_2NCO), 4.52 (dd, $J = 11.5/5.5$ Hz, 1 H, CH_2NCO), 6.91 (d, $J = 7.5$ Hz, 2 H, H_{aromat}), 7.02 (t, $J = 7.5$ Hz, 1 H, H_{aromat}), 7.29 (t, $J = 7.5$ Hz, 2 H, H_{aromat}) ppm. MS (CI, CH_5^+): m/z (%): 374 (100) $[M+H]^+$.

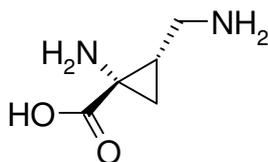
1-[1*S*,3*S*,6*S*]-6-*tert*-Butyl-5-methoxy-6-methyl-8-oxo-7-oxa-4-azaspiro[2.5]oct-4-en-1-ylmethyl]-3-phenylharnstoff (208)



Die Herstellung erfolgte analog zu **207**, ausgehend von **206** (57 mg, 0.12 mmol) in K_2CO_3 -20 %-Lsg. (2.0 g K_2CO_3 in 5 ml H_2O und 5 ml MeOH, 9.5 ml). SC (Heptan/EtOAc = 2:8) ergab 34 mg (76%) **208**.

208: Farbloses Öl. DC: $R_f = 0.38$ (Heptan/EtOAc = 2:8). $[\alpha]_D^{20} = -3.6$ ($c = 0.45$, CHCl_3). IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3359, 963, 1730, 1679, 1590, 1373, 1262 \text{ cm}^{-1}$. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.05$ (s, 9 H, $(\text{CH}_3)_3\text{C}$), 1.24 (dd, $J = 7.5/4.5 \text{ Hz}$, 1 H, CH_2CH), 1.57 (s, 3 H, CH_3), 1.95 (dd, $J = 9.6/4.3 \text{ Hz}$, 1 H, CH_2CH), 2.30–2.39 (m, 1 H, CH_2CH), 3.79 (s, 3 H, OCH_3), 3.99 (s, 2 H, NH), 4.37 (dd, $J = 11.4/8.6 \text{ Hz}$, 1 H, CH_2NCO), 4.50 (dd, $J = 11.4/5.3 \text{ Hz}$, 1 H, CH_2NCO), 6.89 (d, $J = 7.5 \text{ Hz}$, 2 H, $\text{H}_{\text{aromat.}}$), 7.02 (t, $J = 7.5 \text{ Hz}$, 1 H, $\text{H}_{\text{aromat.}}$), 7.29 (t, $J = 7.5 \text{ Hz}$, 2 H, $\text{H}_{\text{aromat.}}$) ppm. MS (CI, CH_5^+): m/z (%): 374 (100) $[\text{M}+\text{H}]^+$.

(1*R*,2*R*)-1-Amino-2-(aminomethyl)cyclopropancarbonsäure (**214**)

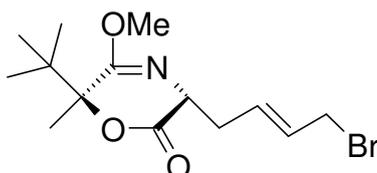


Eine Lösung von **206** (58 mg, 0.124 mmol) in Acetonitril (0.62 ml) wurde zu Trifluoressigsäure (0.744 mmol, 57 μl , 0.1 M-Lsg in H_2O , 6 Äquiv.) gegeben und 20 h bei 60 °C gerührt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und der Rückstand in einem Gemisch von 10 M NaOH-Lsg. in H_2O (0.5 ml, 40 Äquiv.) und DME (1 ml) 7 Tage bei 90 °C gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit CH_2Cl_2 gewaschen (3x) und die wässrige Phase wurde im Vakuum vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wurde in H_2O gelöst und 3x mit CH_2Cl_2 ausgeschüttelt. Die wässrige Lösung wurde mit 2N HCl angesäuert (pH = 3) und mit CH_2Cl_2 ausgeschüttelt. Die wässrige Phase wurde über einen Dowex 50Wx8-Ionentauscher eluiert. Man erhielt 3.9 mg (24%) freie Aminosäure **214**, die 10% eines nicht abtrennbaren Nebenprodukt enthält.

214: Farblose Kristalle, Smp.: $<150 \text{ °C}$ (Zers.). $[\alpha]_D^{20} = -6.9$ ($c = 0.19$, H_2O).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, D_2O): δ = 1.13 (dd, J = 10.0/6.4 Hz, 1 H, CH_2CH), 1.19 (dd, J = 7.4/6.4 Hz, 1 H, CH_2CH), 1.83-1.92 (m, 1 H, CH_2CH), 3.48 (dd, J = 12.3/6.6 Hz, 1 H, CH_2NH_2), 3.70 (dd, J = 12.3/4.8 Hz, 1 H, CH_2NH_2).

(3*R*,6*S*)-3-(4-Brombut-2-en-1-yl)-6-*tert*-butyl-5-methoxy-6-methyl-3,6-dihydro-1,4-oxazin-2-on (186)



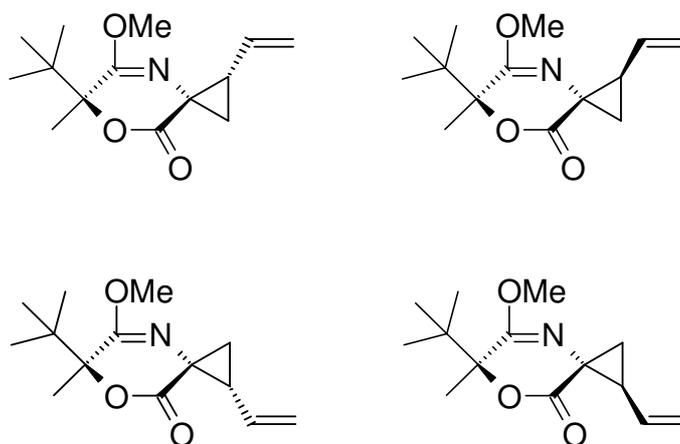
A) Eine Lösung von (**S**)-**36** (50 mg, 0.25 mmol) in THF (2.5 ml) wurde bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ mit NaHMDS (153 μl , 0.276 mmol, 1.8 M Lsg., 1.1 Äquiv.) versetzt, 20 min später wurde *E*-1,4-Dibrombut-2-en (161 mg, 0.753 mmol, 3.0 Äquiv.) zugegeben und anschließend wurde das Reaktionsgemisch 18 h bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ gerührt. Phosphatpuffer pH 7 wurde zugegeben, die organische Phase wurde abgetrennt und die wässrige Phase wurde mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet (Na_2SO_4), filtriert und vom Lösungsmittel im Vakuum befreit. SC (Heptan/EtOAc = 8:2) ergab 30 mg (36%) **186**.

B) Eine Lösung von (**S**)-**36** (50 mg, 0.251 mmol) in THF (2.5 ml) wurde bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ mit *s*BuLi (221 μl , 0.276 mmol, 1.25 M Lsg., 1.1 Äquiv.) versetzt, 20 min später wurde *E*-1,4-Dibrombut-2-en (161 mg, 0.753 mmol, 3.0 Äquiv.) zugegeben und anschließend wurde das Reaktionsgemisch 16 h bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ gerührt. Phosphatpuffer pH 7 wurde zugegeben, die organische Phase wurde abgetrennt und die wässrige Phase wurde mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet (Na_2SO_4), filtriert und vom Lösungsmittel im Vakuum befreit. SC (Heptan/EtOAc = 8:2) ergab 46 mg (55%) **186**.

186: Farbloses Öl. $[\alpha]_D^{20} = +82.1$ ($c = 0.65$, CHCl_3). DC: $R_f = 0.27$ (Heptan/EtOAc = 7:3). IR(KBr): $\tilde{\nu} = 3448, 2965, 1741, 1693, 1102\text{ cm}^{-1}$. $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3 , TMS): δ = 0.99 (s, 9 H, $(\text{CH}_3)_3\text{C}$), 1.48 (s, 3 H, CH_3), 2.62–2.75 (m, 2 H, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$), 3.71 (s, 3 H, OCH_3), 3.85–3.95 (m, 2 H, CH_2Br), 4.18–4.21 (dd, $J = 4.7/6.3$ Hz, 1 H, CHCH_2), 5.70–5.77 (m, 1 H, $\text{CH}=\text{CH}$), 5.79–5.86 (m, 1 H, $\text{CH}=\text{CH}$) ppm. MS (CI,

CH₅⁺): *m/z* (%): 334 (99), 332 (100) [M+H]⁺, 252 (80). C₁₄H₂₂BrNO₃ (332.24): ber. C 50.61, H 6.67, Br 24.05, N 4.22; gef. C 50.88, H 6.58, Br 22.19, N 4.23.

(1*S*,3*S*,6*S*)-6-*tert*-Butyl-5-methoxy-6-methyl-1-vinyl-7-oxa-4-aza-spiro[2.5]oct-4-en-8-on (188a), (1*R*,3*S*,6*S*)-6-*tert*-Butyl-5-methoxy-6-methyl-1-vinyl-7-oxa-4-aza-spiro[2.5]oct-4-en-8-on (188b), (1*S*,3*R*,6*S*)-6-*tert*-Butyl-5-methoxy-6-methyl-1-vinyl-7-oxa-4-aza-spiro[2.5]oct-4-en-8-on (188c), (1*R*,3*R*,6*S*)-6-*tert*-Butyl-5-methoxy-6-methyl-1-vinyl-7-oxa-4-aza-spiro[2.5]oct-4-en-8-on (188d)



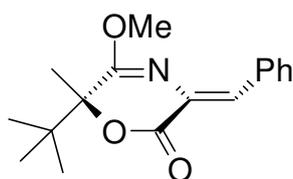
A) Eine Lösung von **186** (19 mg, 0.057 mmol) in THF (0.7 ml) wurde bei -78 °C mit P₄-*t*Bu (63 µl, 0.063 mmol, 1 M Lsg. in *n*-Hexan, 1.1 Äquiv.) versetzt und 19 h bei -78 °C gerührt. Phosphatpuffer pH 7 wurde zugegeben und die organische Phase wurde abgetrennt. Die wässrige Phase wurde mit CH₂Cl₂ extrahiert, die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet (Na₂SO₄), filtriert und vom Lösungsmittel im Vakuum befreit. Aus dem Rückstand wurden durch SC (Heptan/EtOAc = 8:2) 7.4 mg (41%) als Gemisch aus **188 a-d** erhalten.

B) Eine Lösung von **186** (23.7 mg, 0.0716 mmol) in THF (2.1 ml) wurde bei -790 °C mit P₄-*t*Bu (63 µl, 0.063 mmol, 1 M Lsg. in *n*-Hexan, 1.1 Äquiv.) versetzt und 19 h bei -78 °C gerührt. Phosphatpuffer pH 7 wurde zugegeben und die organische Phase wurde abgetrennt. Die wässrige Phase wurde mit CH₂Cl₂ extrahiert, die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet (Na₂SO₄), filtriert und vom Lösungsmittel im Vakuum befreit. Aus dem Rückstand wurden durch SC (Heptan/EtOAc = 8:2) 4.5 mg (31%) als Gemisch aus **188 a-d** erhalten.

Farbloses Öl. DC: $R_f = 0.5$ (Heptan/EtOAc = 7:3).

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3)¹⁶: $\delta = 0.98$ (s, 0.19×9 H, $(\text{CH}_3)_3\text{C}$), 0.99 (s, 0.26×9 H, $(\text{CH}_3)_3\text{C}$), 1.03 (s, 0.41×9 H, $(\text{CH}_3)_3\text{C}$), 1.04 (s, 0.14×9 H, $(\text{CH}_3)_3\text{C}$), 1.50 (s, 0.14×3 H, CH_3), 1.53 (s, 0.41×3 H, CH_3), 1.53 (s, 0.19×3 H, CH_3), 1.54 (s, 0.26×3 H, CH_3), 1.57 (dd, $J = 9.4/4.5$ Hz, 0.14×1 H, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$), 1.62 (dd, $J = 9.6/4.2$ Hz, 0.26×2 H, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$), 1.83 (dd, $J = 8.1/4.6$ Hz, 0.19×1 H, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$), 1.91 (dd, $J = 8.1/4.6$ Hz, 0.41×1 H, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$), 2.07 - 2.14 (m, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$), 2.20 - 2.27 (m, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$), 2.40 - 2.47 (m, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$), 2.60 - 2.66 (m, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$), 3.64 (s, 0.14×3 H, OCH_3), 3.65 (s, 0.19×3 H, OCH_3), 3.66 (s, 0.26×3 H, OCH_3), 3.66 (s, 0.41×3 H, OCH_3), 5.07 - 5.30 (m, 2 H, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.65 (ddd, $J = 17.4/10.3/9.5$ Hz, 0.26×1 H, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.78 (ddd, $J = 17.3/10.3/9.4$ Hz, 0.41×1 H, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.85 (ddd, $J = 17.2/10.2/9.6$ Hz, 0.19×1 H, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.99 (ddd, $J = 17.1/10.1/9.5$ Hz, 0.14×1 H, $\text{CH}=\text{CH}_2$) ppm. Diastereomerenverhältnis 41:26:19:14. MS(Cl, CH_5^+): m/z (%): 252 (100) $[\text{M}+\text{H}]^+$. HRMS (EI+, 70 eV): $[\text{M}+\text{H}]^+$ ber. für $\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{NO}_3$ 251.1521, gef. 251.1475.

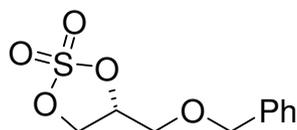
(6*R*)-3-(*Z*)-Benzyliden-6-*tert*-butyl-5-methoxy-6-methyl-3,6-dihydro-1,4-oxazin-2-on [(*R*)-189]



Zu einer Suspension von *t*-BuOK (19.0 mg, 0.169 mmol, 1.0 Äquiv.) in THF (1.7 ml) wurde bei -78 °C (***R***-36 (33.6 mg, 0.169 mmol) in THF (1.7 ml) zugegeben. Nach 30 min wurde Benzaldehyd (34.3 μl , 0.337 mmol, 35.8 mg, 2.0 Äquiv.) zugegeben, das Reaktionsgemisch wurde auf -30 °C aufgewärmt und über Nacht gerührt. Phosphatpuffer pH 7 wurde zugegeben, die organische Phase wurde abgetrennt und die wässrige Phase wurde mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet (Na_2SO_4), filtriert und vom Lösungsmittel im Vakuum befreit. SC (Heptan/EtOAc = 8:2) ergab 37.0 mg (76%) (***R***-189).

(R)-189: Farblose Kristalle. Smp. 57–59 °C. $[\alpha]_D^{20} = +285.0$ ($c = 1.1$, CHCl_3), DC: $R_f = 0.38$ (i -Hexan/EtOAc = 8:2). IR (KBr): $\tilde{\nu} = 2971, 1722, 1645, 1322, 1101 \text{ cm}^{-1}$. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_2Cl_2): $\delta = 0.99$ (s, 9 H, $(\text{CH}_3)_3\text{C}$), 1.56 (s, 3 H, CH_3), 3.94 (s, 3H, OCH_3), 7.17 (s, 1 H, $\text{CH}=\text{C}$), 7.28–7.35 (m, 1 H, H_{aromat}), 7.35–7.43 (m, 2 H, H_{aromat}), 8.01–8.07 ((m, 2 H, H_{aromat}) ppm. $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CD_2Cl_2): $\delta = 21.2$ (CH_3), 25.7 ($(\text{CH}_3)_3\text{C}$), 40.6 ($(\text{CH}_3)_3\text{C}$), 54.7 (OCH_3), 88.6 (CH_3CO), 128.5 ($\text{C}=\text{CH}$), 128.7 ($\text{C}=\text{CH}$), 128.9 ($\text{CH}_{\text{aromat}}$), 129.5 ($\text{CH}_{\text{aromat}}$), 132.1 ($\text{CH}_{\text{aromat}}$), 135.4 (C_{aromat}), 162.6 ($\text{C}=\text{O}$), 164.3 ($\text{C}=\text{N}$) ppm. MS (CI, CH_5^+): m/z (%): 288 (100) $[\text{M}+\text{H}]^+$. $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{NO}_3$ (287.4): ber. C 71.06, H 7.37, N 4.87; gef. C 71.02, H 7.27, N 4.75.

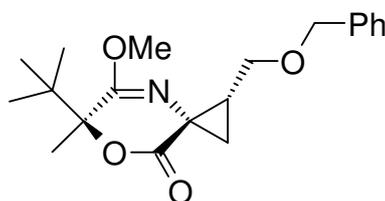
R-4-[(Benzyloxy)methyl]-1,3,2-dioxathiolan-2,2-dioxid [(R)-153]



(S)-3-[(Phenylmethyl)oxy]propan-1,2-diol [(S)-156] (77.3 mg, 0.424 mmol) wurde in CH_2Cl_2 (0.4 ml) gelöst, innerhalb von 10 min wurde SOCl_2 (0.034 ml, 0.473 mmol, 1.1 Äquiv.) zugetropft und es wurde 1 h zum RF erhitzt. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch auf 0 °C abgekühlt, CH_3CN (0.4 ml), $\text{RuCl}_3 \cdot x\text{H}_2\text{O}$ (kat. Menge), NaIO_4 (126.4 mg, 0.5908 mmol, 1.5 Äquiv.) und H_2O (0.6 ml) zugegeben und es wurde 1 h bei RT gerührt. Danach wurde Et_2O zugegeben, die organische Phase abgetrennt und mit NaHCO_3 ges. Lösung, NaCl ges. Lösung und H_2O gewaschen. Die organische Phase wurde getrocknet (Na_2SO_4), filtriert und vom Lösungsmittel im Vakuum befreit. SC (Et_2O) ergab 100.8 mg (97%) **(R)-153**.

(R)-153: Farbloses Öl. DC: $R_f = 0.45$ (Et_2O). $[\alpha]_D^{20} = +2.24$ ($c = 3.5$, CHCl_3). IR (KBr): $\tilde{\nu} = 2869, 1386, 1209, 983, 824 \text{ cm}^{-1}$. $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 3.76$ (dd, $J = 11.2/5.0 \text{ Hz}$, 1 H, CHCH_2), 3.79 (dd, $J = 11.2/5.0 \text{ Hz}$, 1 H, CHCH_2), 4.56–4.66 (m, 3 H, CH_2O , CH_2Ph), 4.71 (dd, $J = 8.8/6.4 \text{ Hz}$, 1 H, CH_2O), 5.00–5.09 (m, 1 H, CH), 7.30–7.41 (m, 5 H, Ph) ppm. MS (EI+, 70 eV): m/z (%): 244 (38) $[\text{M}^+]$, 105 (100). HRMS (EI+, 70 eV) = ber. für $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{O}_5\text{S}$ 244.0405, gef. 244.0411.

(1*R*,3*S*,6*S*)-1-Benzylloxymethyl-6-*tert*-butyl-5-methoxy-6-methyl-7-oxa-4-aza-spiro[2.5]oct-4-en-8-on (154)



A) Eine Lösung von (**S**)-**36** (20.4 mg, 0.102 mmol) in THF (1.1 ml) wurde bei -78 °C mit *s*BuLi (198 µl, 0.225 mmol, 1.14 M Lsg. in THF, 2.2 Äquiv.) und 20 min später mit (**S**)-**153** (27.5 mg, 0.113 mmol, 1.1 Äquiv.), gelöst in THF (0.5 ml), versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde innerhalb von 3 h auf -30 °C erwärmt und weitere 15 h gerührt. Phosphatpuffer pH 7 wurde zugegeben, die organische Phase wurde abgetrennt und die wässrige Phase wurde mit CH₂Cl₂ extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet (Na₂SO₄), filtriert und vom Lösungsmittel im Vakuum befreit. SC (Heptan/EtOAc = 7:3) ergab 8.9 mg (25%) **154**.

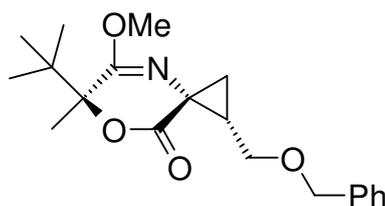
B) Eine Lösung von (**S**)-**36** (17.9 mg, 0.0897 mmol) in THF (0.9 ml) wurde bei -30 °C mit NaHMDS (164 µl, 0.197 mmol, 1.2 M Lsg. in THF, 2.2 Äquiv.) und 30 min später mit (**S**)-**153** (43.8 mg, 0.18 mmol, 2.0 Äquiv.), gelöst in THF (0.4 ml), versetzt und 16 h gerührt. Phosphatpuffer pH 7 wurde zugegeben, die organische Phase wurde abgetrennt und die wässrige Phase wurde mit CH₂Cl₂ extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet (Na₂SO₄), filtriert und vom Lösungsmittel im Vakuum befreit. Der Rückstand wurde durch SC (Heptan/EtOAc = 7:3) ergab 15.4 mg (50%) **154**.

C) Eine Lösung von (**S**)-**36** (18.8 mg, 0.0946 mmol) in THF (1.0 ml) wurde bei -30 °C mit NaHMDS (87 µl, 0.10 mmol, 1.2 M Lsg. in THF, 1.1 Äquiv.) und 20 min später mit (**S**)-**153** (46.2 mg, 0.189 mmol, 2.0 Äquiv.), gelöst in THF (0.5 ml), versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 3 h bei -30 °C gerührt, anschließend mit NaHMDS (87 µl, 0.10 mmol, 1.2 M Lsg. in THF, 1.1 Äquiv.) versetzt und weitere 16 h bei -30 °C gerührt. Phosphatpuffer pH 7 wurde zugegeben, die organische Phase wurde abgetrennt und die wässrige Phase wurde mit CH₂Cl₂ extrahiert. Die vereinigten

organischen Phasen wurden getrocknet (Na_2SO_4), filtriert und vom Lösungsmittel im Vakuum befreit. SC (Heptan/EtOAc = 8:2) ergab 17.6 mg (54%) **154**.

154: Farbloses Öl. $[\alpha]_D^{20} = +11.6$ ($c = 0.30$, CHCl_3). DC: $R_f = 0.40$ (*i*-Hexan/EtOAc = 7:3). IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3422, 2923, 2360, 1733, 1689, 1101 \text{ cm}^{-1}$. $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.01$ (s, 9 H, $(\text{CH}_3)_3\text{C}$), 1.13 (dd, $J = 7.7/4.2 \text{ Hz}$, 1 H, CH_2), 1.54 (s, 3 H, CH_3), 1.91 (dd, $J = 9.7/4.2 \text{ Hz}$, 1 H, CH_2), 2.19–2.26 (m, 1 H, CH), 3.57 (s, 3 H, OCH_3), 3.63 (dd, $J = 10.4/8.1 \text{ Hz}$, 1 H, CHCH_2O), 3.72 (dd, $J = 10.4/5.5 \text{ Hz}$, 1 H, CH_2O), 4.45 (d, $J = 12.0 \text{ Hz}$, 1 H, CH_2Ph), 4.55 (d, $J = 12.0 \text{ Hz}$, 1 H, CH_2Ph), 7.25–7.36 (m, 5 H, H_{aromat}) ppm. MS (CI, CH_5^+): m/z (%): 346 (100) $[\text{M}+\text{H}]^+$. $\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{NO}_4$ (345.4): ber. C 69.54, H 7.88, N 4.05; gef. C 69.80, H 8.12, N 3.88.

(1*S*,3*R*,6*S*)-1-Benzylloxymethyl-6-*tert*-butyl-5-methoxy-6-methyl-7-oxa-4-aza-spiro[2.5]oct-4-en-8-on (157)

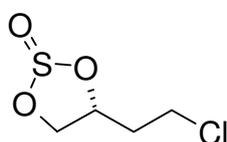


Eine Lösung von (**S**)-**36** (34.9 mg, 0.175 mmol) in THF (1.6 ml) wurde bei $-30 \text{ }^\circ\text{C}$ mit NaHMDS (107 μl , 0.193 mmol, 1.8 M Lsg. in THF, 1.1 Äquiv.) und 20 min später mit (**R**)-**153** (85.5 mg, 0.350 mmol, 2.0 Äquiv.), gelöst in THF (0.9 ml), versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 3 h bei $-30 \text{ }^\circ\text{C}$ gerührt, anschließend mit NaHMDS (107 μl , 0.193 mmol, 1.8 M Lsg. in THF, 1.1 Äquiv.) versetzt und weitere 14 h bei $-30 \text{ }^\circ\text{C}$ gerührt. Phosphatpuffer pH 7 wurde zugegeben, organische Phase abgetrennt und die wässrige Phase mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet (Na_2SO_4), filtriert und vom Lösungsmittel im Vakuum befreit. SC (Heptan/EtOAc = 8:2) ergab 25.3 mg (42%) **157**.

157: Farbloses Öl. DC: $R_f = 0.40$ (*i*-Hexan/EtOAc = 7:3). $[\alpha]_D^{20} = +30.5$ ($c = 0.68$, CHCl_3). IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3453, 2971, 1734, 1690, 1324, 1100 \text{ cm}^{-1}$. $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.94\text{--}0.97$ (m, 10 H, $(\text{CH}_3)_3\text{C}$, CH_2), 1.47 (s, 3 H, CH_3), 1.72 (dd, $J = 9.7/4.2 \text{ Hz}$, 1 H, CH_2), 2.22–2.29 (m, 1 H, CH), 3.51 (s, 3 H, OCH_3), 3.66 (dd, $J =$

10.6/8.0 Hz 1 H, CH₂O), 3.73 (dd, $J = 10.6/5.5$ Hz 1 H, CH₂O), 4.45 (d, $J = 12.0$ Hz, 1 H, CH₂Ph), 4.48 (d, $J = 12.0$ Hz, 1 H, CH₂Ph), 7.18–7.24 (m, 1 H, H_{aromat.}), 7.25–7.30 (m, 4 H, H_{aromat.}) ppm. ¹³C NMR (100 MHz, CD₂Cl₂): $\delta = 21.0$ (CH₃), 25.1 (CH₂), 25.8 ((CH₃)₃C), 31.3 (CH), 40.2 ((CH₃)₃C), 42.4 (NCCO), 53.4 (OCH₃), 68.8 (CH₂O), 73.1 (CH₂Ph), 88.9 (CH₃CO), 128.0 (CH_{aromat.}), 128.1 (CH_{aromat.}), 128.8 (CH_{aromat.}), 139.4 (C_{aromat.}), 162.2 (C=N), 171.3 (C=O) ppm. MS (CI, CH₅⁺): m/z (%): 346 (75) [M+H]⁺, 360 (100). HRMS (EI⁺, 70 eV) = ber. für C₂₀H₂₇NO₄, 345.1940, gef. 345.1983.

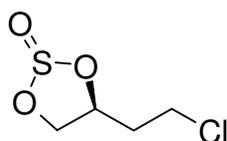
(*R*)-4-(2-Chlorethyl)-1,3,2-dioxathiolan-2-oxid [(*R*)-166]



(*R*)-1,2,4-Butantriol (883 mg, 8.316 mmol) wurde mit SOCl₂ (4.137 g, 2.536 ml, 34.77 mmol, 4.2 Äquiv.) versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 3 h zum RF erhitzt und anschließend wurde SOCl₂ im Vakuum entfernt. SC (Et₂O) ergab 893.0 mg (63%) (*R*)-166.

(*R*)-166: Gelbes Öl. DC: $R_f = 0.7$ (Et₂O). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃)^{38a}: $\delta = 2.00$ – 2.49 (m, 4 H), 3.65–3.70 (m, 2 H), 3.72–3.77 (m, 2 H), 4.07 (dd, $J = 8.5/6.1$ Hz, 1 H), 4.43 (t, $J = 8.7$ Hz, 1 H), 4:60 (dd, $J = 8.7/6.5$ Hz, 1 H), 4.74–4.82 (m, 2 H), 5.16–5.23 (m, 2 H) ppm.

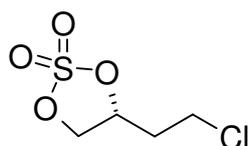
(*S*)-4-(2-Chlorethyl)-1,3,2-dioxathiolan-2-oxid [(*S*)-166]



Die Herstellung erfolgte analog zu (*R*)-166, ausgehend von (*S*)-1,2,4-Butantriol (396.5 mg, 3.736 mmol) und SOCl₂ (1.859 g, 1.140 ml, 15.63 mmol, 4.2 Äquiv.). SC (Et₂O) ergab 611 mg (96%) (*S*)-166.

(S)-166: Hell braunes Öl. $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3)^{38a}: δ = 2.03–2.19 (m, 1 H), 2.14–2.19 (m, 2 H), 2.39–2.48 (m, 2 H), 3.65–3.70 (m, 2 H), 3.74 (dd, J = 8.5/6.1 Hz, 2 H), 4.06 (dd, J = 8.5/6.1 Hz, 1 H), 4.42 (t, J = 8.7 Hz, 1 H), 4:60 (dd, J = 8.7/6.5 Hz, 1 H), 4.74–4.82 (m, 2 H), 5.16–5.23 (m, 2 H) ppm.

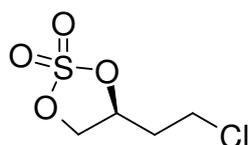
(R)-4-(2-Chlorethyl)-1,3,2-dioxathiolan-2,2-dioxid [(R)-167]



(R)-166 (893.0 mg, 5.234 mmol) wurde in CCl_4 (5.2 ml) und CH_3CN (5.2 ml) gelöst, auf 0°C abgekühlt und mit $\text{RuCl}_3 \cdot x\text{H}_2\text{O}$ (kat. Menge), NaIO_4 (1 679 mg, 7.851 mmol, 1.5 Äquiv.) und H_2O (7.8 ml) versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde auf RT aufgewärmt und weitere 2 h gerührt. Anschließend wurde Et_2O und H_2O zugegeben, die wässrige Phase abgetrennt und die organische Phase mit H_2O , NaHCO_3 -ges. Lösung und NaCl -ges. Lösung gewaschen. Die organische Phase wurde getrocknet (Na_2SO_4), filtriert und im Vakuum vom Lösungsmittel befreit. SC (Et_2O) ergab 731.1 mg (75%) **(R)-167**.

(R)-167: Farbloses Öl. DC: R_f = 0.6 (Et_2O). $[\alpha]_D^{20}$ = +63.1 (c = 1.43, CHCl_3). IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 2974, 1385, 1209, 971 cm^{-1} . $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ = 2.12–2.22 (m, 1 H, $\text{OCH}_2\text{CHCH}_2$), 2.43–2.54 (m, 1 H, $\text{OCH}_2\text{CHCH}_2$), 3.63–3.79 (m, 2 H, CH_2Cl), 4.43 (dd, J = 8.9/7.3 Hz, 1 H, CH_2O), 4.83 (dd, J = 8.9/6.2 Hz, 1 H, CH_2O), 5.21–5.32 (m, 1 H, CHO) ppm. MS (Cl, CH_5^+): m/z (%): 187 (100) $[\text{M}+\text{H}]^+$, 107 (39).

(S)-4-(2-Chlorethyl)-[1,3,2]dioxathiolan-2,2-dioxid [(S)-167]

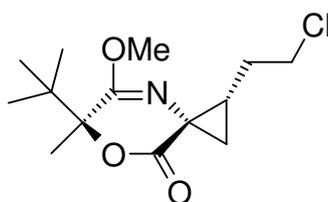


Die Herstellung erfolgte analog zu **(R)-167**, ausgehend von **(S)-166** (270.5 mg, 1.585 mmol), $\text{RuCl}_3 \cdot x\text{H}_2\text{O}$ (kat. Menge), NaIO_4 (508.7 mg, 2.378 mmol, 1.5 Äquiv.) CCl_4 (1.6 ml) und CH_3CN (1.6 ml) und H_2O (2.4 ml). SC (Et_2O) ergab 259.7 mg (88%) **(S)-167**.

(S)-167: Farbloses Öl. DC: $R_f = 0.6$ (Et_2O). $[\alpha]_D^{20} = -64.3$ ($c = 3.82$, CHCl_3). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) $\delta = 35.2$ (CH_2O), 39.3 (CH_2O), 72.2 (CH_2Cl), 79.6 (CHO) ppm.

^1H NMR, MS und IR waren identisch mit denen von **(R)-167**.

(1S,3S,6S)-6-tert-Butyl-1-(2-chlorethyl)-5-methoxy-6-methyl-7-oxa-4-aza-spiro-[2.5]oct-4-en-8-on (168)



A) Eine Lösung von **(S)-36** (31.3 mg, 0.157 mmol) in THF (1.6 ml) wurde bei -78 °C mit $s\text{BuLi}$ (144 μl , 0.173 mmol, 1.2 M Lsg. in Cyclohexan, 1.1 Äquiv.) versetzt, nach 20 min wurde **(S)-167** (88.0 mg, 0.4716 mmol, 3.0 Äquiv.) gelöst in THF (0.8 ml) zugegeben und das Reaktionsgemisch wurde 4 h bei -20 °C gerührt. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch auf -78 °C abgekühlt, $s\text{BuLi}$ (144 μl , 0.173 mmol, 1.2 M Lsg. in Cyclohexan, 1.1 Äquiv) wurde zugegeben und das Reaktionsgemisch wurde 14 h bei -20 °C gerührt. Phosphatpuffer pH 7 wurde zugegeben, die organische Phase wurde abgetrennt und die wässrige Phase mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet (Na_2SO_4), filtriert und im Vakuum vom Lösungsmittel befreit. SC (i -Hexan/ $\text{EtOAc} = 9:1$) ergab 18.9 mg (42%) **168**.

B) Eine Lösung von **(S)-36** (23.2 mg, 0.116 mmol) in THF (1.1 ml) wurde bei -78 °C mit $s\text{BuLi}$ (106.8 μl , 0.1281 mmol, 1.2 M Lsg. in Cyclohexan, 1.1 Äquiv.) versetzt, nach 20 min wurde **(S)-167** (65.2 mg, 0.349 mmol, 3.0 Äquiv.), gelöst in THF (0.5 ml), zugegeben und das Reaktionsgemisch wurde auf -30 °C erwärmt. Nach 3.5 h wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und vom öligen Rückstand wurde

in CD₂Cl₂ ein ¹H NMR aufgenommen. Das Verhältnis (**S**)-**36**/**168** betrug 50:50. SC (*i*-Hexan/EtOAc = 9:1) ergab 13.0 mg (39%) **168**.

C) Eine Lösung von (**S**)-**36** (53.0 mg, 0.266 mmol) in THF (2.7 ml) wurde bei -78 °C mit *s*BuLi (488 µl, 0.586 mmol, 1.2 M Lsg. in Cyclohexan, 2.2 Äquiv.) versetzt, nach 20 min wurde (**S**)-**167** (149 mg, 0.798 mmol, 3.0 Äquiv.), gelöst in THF (1.3 ml), zugegeben und das Reaktionsgemisch wurde auf -30 °C erwärmt. Nach 3 h wurde bei -78 °C *s*BuLi (488 µl, 0.586 mmol, 1.2 M Lsg. in Cyclohexan, 2.2 Äquiv.) und das Reaktionsgemisch weitere 3 h bei -30 °C gerührt. Phosphatpuffer pH 7 wurde zugegeben, die organische Phase wurde abgetrennt und die wässrige Phase wurde mit CH₂Cl₂ extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet (Na₂SO₄), filtriert und im Vakuum vom Lösungsmittel befreit. SC (*i*-Hexan/EtOAc = 92:8) ergab 30.3 mg (40%) **168**.

D) Eine Lösung von (**S**)-**36** (45.2 mg, 0.161 mmol) in THF (1,6 ml) wurde bei -78 °C mit *s*BuLi (122 µl, 0.586 mmol, 1.2 M Lsg. in Cyclohexan, 0,9 Äquiv.) versetzt, nach 20 min wurde (**S**)-**167** (32,2 mg, 0.242 mmol, 1.5 Äquiv.), gelöst in THF (0.8 ml), zugegeben und das Reaktionsgemisch wurde 4 h bei -20 °C gerührt. Bei -78 °C wurde *s*BuLi (68 µl, 0.081 mmol, 1.2 M Lsg. in Cyclohexan, 0.5 Äquiv.) zugegeben und das Reaktionsgemisch weitere 48 h bei -20 °C gerührt. Phosphatpuffer pH 7 wurde zugegeben, die organische Phase wurde abgetrennt und die wässrige Phase wurde mit CH₂Cl₂ extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet (Na₂SO₄), filtriert und im Vakuum vom Lösungsmittel befreit. SC (*i*-Hexan/EtOAc = 94:6) ergab 11.8 mg (25%) **168**.

E) Eine Lösung von (**S**)-**36** (139 mg, 0.700 mmol) in THF (7.0 ml) wurde bei -78 °C mit *s*BuLi (592 µl, 0.769 mmol, 1.3 M Lsg. in THF, 1.1 Äquiv.) versetzt, nach 20 min wurde (**S**)-**167** (196 mg, 1.05 mmol, 1.5 Äquiv.), gelöst in THF (3.5 ml), zugegeben und das Reaktionsgemisch weitere 2 h bei -20 °C gerührt. Bei -78 °C wurde *s*BuLi (269.0 µl, 0.3497 mmol, 1.3 M Lsg. in THF, 0.5 Äquiv.) zugegeben, das Reaktionsgemisch wurde 2 h bei -20 °C gerührt, bei -78 °C wurde *s*BuLi (135 µl, 0.175 mmol, 1.3 M Lsg. in THF, 0.25 Äquiv.) zugegeben, das Reaktionsgemisch wurde 2 h bei -20 °C gerührt, bei -78 °C wurde *s*BuLi (135 µl, 0.175 mmol, 1.3 M Lsg. in THF, 0.25 Äquiv.) zugegeben, anschließend wurde das Reaktionsgemisch 14 h bei

-20 °C gerührt. Phosphatpuffer pH 7 wurde zugegeben, die organische Phase wurde abgetrennt und die wässrige Phase wurde mit CH₂Cl₂ extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet (Na₂SO₄), filtriert und im Vakuum vom Lösungsmittel befreit. SC (Heptan/EtOAc = 94:6) ergab 85.9 mg (43%) **168**.

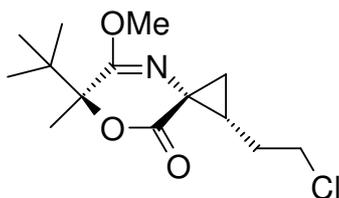
F) Eine Lösung von **(S)-36** (106.3 mg, 0.5334 mmol) in THF (5.3 ml) wurde bei -30 °C mit NaHMDS (377 µl, 0.640 mmol, 1.7 M Lsg. in THF, 1.2 Äquiv.) versetzt, nach 20 min wurde **(S)-167** (149.3 mg, 0.8000 mmol, 1.5 Äquiv.), gelöst in THF (2.6 ml), zugegeben und das Reaktionsgemisch wurde 3 h bei -30 °C gerührt. Innerhalb von 2 h wurde NaHMDS (376.5 µl, 0.6400 mmol, 1.7 M Lsg. in THF, 1.2 Äquiv.), verdünnt mit THF (0.4 ml), zugegeben und das Reaktionsgemisch wurde 16 h bei -30 °C gerührt. Phosphatpuffer pH 7 wurde zugegeben, die organische Phase wurde abgetrennt und die wässrige Phase mit CH₂Cl₂ extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet (Na₂SO₄), filtriert und im Vakuum vom Lösungsmittel befreit. SC (Heptan/EtOAc = 94:6) ergab 70.3 mg (46%) **168**.

G) Eine Lösung von **(S)-36** (541.9 mg, 2.720 mmol) in THF (27 ml) wurde bei -30 °C mit NaHMDS (1.63 ml, 3.26 mmol, 2.0 M Lsg. in THF, 1.2 Äquiv.) versetzt, nach 20 min wurde **(S)-167** (758.8 mg, 4.080 mmol, 1.5 Äquiv.), gelöst in THF (13.5 ml), zugegeben und das Reaktionsgemisch wurde 2 h bei -30 °C gerührt. Innerhalb von 5 h wurde NaHMDS (1.63 ml, 3.26 mmol, 2.0 M Lsg. in THF, 1.2 Äquiv.) zugegeben und das Reaktionsgemisch wurde 11 h bei -30 °C gerührt. Phosphatpuffer pH 7 wurde zugegeben, die organische Phase wurde abgetrennt und die wässrige Phase mit CH₂Cl₂ extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet (Na₂SO₄), filtriert und im Vakuum vom Lösungsmittel befreit. SC (Heptan/EtOAc = 94:6) ergab 451 mg (58%).

168: Farblose Kristalle, Smp.: 29-30 °C. $[\alpha]_D^{20} = +0.79$ (c = 2.27, CHCl₃). DC: $R_f = 0.45$ (*i*-Hexan/EtOAc = 8:2). IR (KBr): $\tilde{\nu} = 2964, 1731, 1687, 1377, 1335, 1102$ cm⁻¹. ¹H NMR (500 MHz, CD₂Cl₂): $\delta = 1.00$ (s, 9 H, (CH₃)₃C), 1.05 (dd, $J = 7.3/4.0$ Hz, 1 H, NCCH₂), 1.53 (s, 3 H, CH₃), 1.80 (dd, $J = 9.0/4.0$ Hz, 1 H, NCCH₂), 1.88–1.99 (m, 2 H, NCCHCH₂), 2.01–2.10 (m, 1 H, NCCHCH₂), 3.60 (t, $J = 6.9$ Hz, 2 H, CH₂Cl), 3.64 (s, 3 H, OCH₃) ppm. ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 21.2$ (s, CH₃), 25.8 ((CH₃)₃C), 27.4 (NCCH₂), 29.8 (CH), 31.8 (CH₂CH₂Cl), 40.0 ((CH₃)₃C), 42.2 (NCCO),

44.6 (CH₂Cl), 53.4 (OCH₃), 88.9 (CH₃CO), 162.3 (C=N), 171.3 (C=O) ppm. MS (Cl, CH₅⁺); *m/z* (%): 288 (100) [M+H]⁺. C₁₄H₂₂NCIO₃ (287.79): ber. C 58.43, H 7.71, N 4.87, gef. C 58.36, H 7.71, N 4.93.

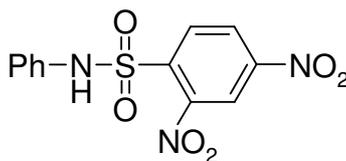
(1*R*,3*R*,6*S*)-6-*tert*-Butyl-1-(2-chlorethyl)-5-methoxy-6-methyl-7-oxa-4-aza-spiro-[2.5]oct-4-en-8-on (169)



Zu einer Lösung von (**S**)-**36** (51.4 mg, 0.258 mmol) in THF (2.6 ml) wurde bei -78 °C *s*BuLi (243 μ l, 0.284 mmol, 1.1 Äquiv., 1.17 M Lsg. in Cyclohexan) zugegeben, das Reaktionsgemisch wurde innerhalb von 90 min auf -30 °C erwärmt, (**R**)-**167** (144.4 mg, 0.7738 mmol) in THF (1.3 ml) wurde zugefügt und es wurde weitere 2 h gerührt. Bei -78 °C wurde *s*BuLi (243 μ l, 0.284 mmol, 1.1 Äquiv. 1.17 M Lsg. in Cyclohexan) zugegeben, das Reaktionsgemisch wurde auf -30 °C erwärmt und 14 h gerührt. Phosphatpuffer pH 7 wurde zugegeben, die organische Phase wurde abgetrennt und die wässrige Phase mit CH₂Cl₂ extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet (Na₂SO₄), filtriert und im Vakuum vom Lösungsmittel befreit. SC (Heptan/EtOAc = 9:1) ergab 20.8 mg (28%).

169: Farblose Kristalle, Smp: 41–42 °C [α]_D²⁰ = +20.6 (c = 0.65, CHCl₃). DC: *R*_f = 0.45 (*i*-Hexan/EtOAc = 8:2). IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 2963, 1732, 1689, 1377, 1333, 1101 cm⁻¹. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 0.98 (dd, *J* = 7.0/4.2 Hz, 1 H, NCCH₂), 1.02 (s, 9 H, (CH₃)₃C), 1.53 (s, 3 H, CH₃), 1.78 (dd, *J* = 9.1/4.2 Hz, 1 H, NCCH₂), 2.01–2.15 (m, 3 H, CHCH₂), 3.57 (t, *J* = 7.0 Hz, 2 H, CH₂Cl), 3.66 (s, 3 H, OCH₃) ppm. ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 20.8 (s, CH₃), 25.6 ((CH₃)₃C), 27.0 (NCCH₂), 29.4 (CH), 31.4 (CH₂CH₂Cl), 39.9 ((CH₃)₃C), 41.6 (NCCO), 44.0 (CH₂Cl), 53.1 (OCH₃), 88.6 (CH₃CO), 161.9 (C=N), 171.4 (C=O) ppm. MS (Cl, CH₅⁺); *m/z* (%): 288 (100) [M+H]⁺. HRMS (EI⁺, 70 eV): ber. für C₁₄H₂₂NO₃ 287.1288; gef. 287.1295.

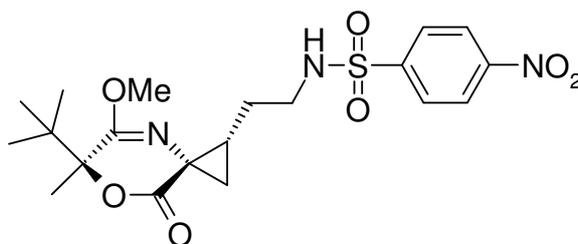
2,4-Dinitro-*N*-phenylbenzolsulfonamid (250)



Zu einer Lösung von 2,4-Dinitrobenzolsulfonylchlorid (300.0 mg, 1.125 mmol, 1.3 Äquiv.) und Anilin (78.8 mg, 77.1 μ l, 0.846 mmol) in abs. CH_2Cl_2 wurde bei 0 °C Pyridin (821 μ l, 10.2 mmol, 9.0 Äquiv.) zugegeben und das Reaktionsgemisch wurde 2 h bei 0 °C und anschließend 16 h bei RT gerührt. Phosphatpuffer pH 7 wurde zugegeben, die organische Phase wurde abgetrennt und die wässrige Phase wurde mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet (Na_2SO_4), filtriert und im Vakuum vom Lösungsmittel befreit. SC (CH_2Cl_2) ergab 245.6 mg (90%).

250: Gelbe Kristalle, Smp.: 109–111 °C. DC: $R_f = 0.4$ (CH_2Cl_2). IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3343$, 3107, 1558, 1546, 1346, 1163 cm^{-1} . ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.16$ – 7.25 (m, 2 H, Ph), 7.27– 7.32 (m, 2 H, Ph), 7.99 (d, $J = 8.8$ Hz, 1 H, 2,4- $\text{NO}_2\text{C}_6\text{H}_3$), 8.35 (dd, $J = 8.8/2.3$ Hz, 1 H, 2,4- $\text{NO}_2\text{C}_6\text{H}_3$), 8.64 (d, $J = 2.3$ Hz, 1 H, 2,4- $\text{NO}_2\text{C}_6\text{H}_3$) ppm. ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 121.0$ ($\text{CH}_{\text{aromat}}$), 124.0 ($\text{CH}_{\text{aromat}}$), 127.3 ($\text{CH}_{\text{aromat}}$), 127.7 ($\text{CH}_{\text{aromat}}$), 130.1 ($\text{CH}_{\text{aromat}}$), 133.8 ($\text{CH}_{\text{aromat}}$), 135.0 (C_{aromat}), 137.7 (C_{aromat}), 148.8 (C_{aromat}), 150.5 (C_{aromat}) ppm. MS (CI, CH_5^+); m/z (%): 324 (78) $[\text{M}+\text{H}]^+$, 260 (100). HRMS (EI+, 70 eV): ber. für $\text{C}_{12}\text{H}_9\text{N}_3\text{O}_6\text{S}$ 323.0212; gef. 323.0178.

(1S,3S,6S)-N-[2-(6-*tert*-Butyl-5-methoxy-6-methyl-8-oxo-7-oxa-4-azaspiro[2.5]-oct-4-en-1-yl)ethyl]-4-nitrobenzolsulfonamid (255)



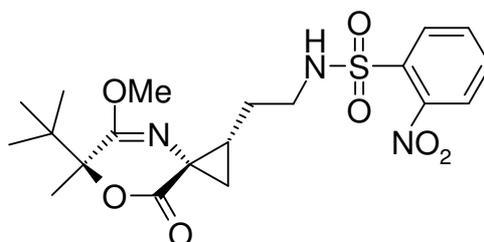
A) NaH (39.0 mg, 0.976 mmol, 9 Äquiv., 60% Suspension in Öl) wurde in DMF (1.0 ml) suspendiert, 4-Nitrophenylsulfonamid (65.8 mg, 0.325 mmol, 3 Äquiv.) in

DMF (1.0 ml) und 10 min später **168** (31.2 mg, 0.108 mmol) in DMF (2.0 ml) wurden zugegeben und das Reaktionsgemisch wurde 5 h bei 60 °C und weitere 6 h bei 140 °C gerührt. Phosphatpuffer pH 7 wurde zugegeben, die organische Phase wurde abgetrennt und die wässrige Phase mit Et₂O und CH₂Cl₂ extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet (Na₂SO₄), filtriert und im Vakuum vom Lösungsmittel befreit. SC (*i*-Hexan/EtOAc = 7:3) ergab 8.9 mg (18%) **255**.

B) Eine Lösung von **168** (70.3 mg, 0.244 mmol) in DMF (12.2 ml) wurde mit Kalium-4-Nitrobenzolsulfonamidat (880.4 mg, 3.664 mmol, 15.0 Äquiv.) versetzt und 3 h zum RF erhitzt. Phosphatpuffer pH 7 wurde zugegeben, das Reaktionsgemisch wurde zur Trockne eingeeengt, H₂O wurde zugegeben und die wässrige Phase wurde mit CH₂Cl₂ extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet (Na₂SO₄), filtriert und im Vakuum vom Lösungsmittel befreit. SC (*i*-Hexan/EtOAc = 7:3) ergab 78.4 mg (71%) **255**.

255: Gelbes Öl. $[\alpha]_D^{20} = +4.5$ (c = 0.83, CHCl₃), DC: $R_f = 0.30$ (*i*-Hexan/EtOAc = 7:3). IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3286, 2970, 1687, 1531, 1348, 1166, 1097 \text{ cm}^{-1}$. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 0.94\text{--}0.96$ (m, 1 H, CH₂), 0.99 (s, 9 H, (CH₃)₃C), 1.54 (s, 3 H, CH₃), 1.66–1.91 (m, 4 H, CH₂CHCH₂), 3.03–3.20 (m, 2 H, CH₂NH), 3.66 (s, 3 H, OCH₃), 4.98–5.08 (s_{br.}, 1 H, NH), 8.02–8.06 (m, 2 H, H_{aromat}), 8.35–8.40 (m, 2 H, H_{aromat}) ppm. MS (CI, CH₅⁺): m/z (%): 454 (100) [M+H]⁺. C₂₀H₂₇N₃O₇S (453.51): ber. C 52.97, H 6.00, N 9.27, S 7.07, gef. C 52.87, H 6.02, N 9.16; S 7.20.

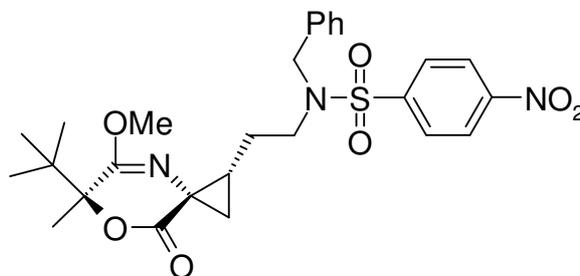
(1S,3S,6S)-N-[2-(6-*tert*-Butyl-5-methoxy-6-methyl-8-oxo-7-oxa-4-azaspiro[2.5]-oct-4-en-1-yl)ethyl]-2-nitrobenzolsulfonamid (259)



Die Herstellung erfolgte analog zu **255**, ausgehend von **168** (386 mg, 1.34 mmol) in DMF (15.0 ml) und Kalium-2-nitrobenzolsulfonamidat (3.22 g, 13.4 mmol, 10.0 Äquiv.) in DMF (17 ml). SC (*i*-Hexan/EtOAc = 75:25) ergab 331 mg (40%) **259**.

259: Gelbes Öl. $[\alpha]_D^{20} = -26.7$ ($c = 1.39$, CHCl_3), DC: $R_f = 0.25$ (*i*-Hexan/EtOAc = 7:3). IR (KBr): $\tilde{\nu} = 2969, 1719, 1686, 1542, 1340, 1169, 1099 \text{ cm}^{-1}$. $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CD_2Cl_2): $\delta = 0.94\text{--}0.97$ (m, 10 H, $(\text{CH}_3)_3\text{C}$, CH_2), 1.50 (s, 3 H, CH_3), 1.65–1.75 (m, 3 H, CH_2CHCH_2 oder CHCH_2), 1.79–1.89 (m, 1 H, CH_2), 3.09–3.22 (m, 2 H, CH_2NH), 3.60 (s, 3 H, OCH_3), 5.40 (t, $J = 6.6 \text{ Hz}$, 1 H, NH), 7.72–7.77 (m, 2 H, H_{aromat}), 7.81–7.86 (m, 1 H, H_{aromat}), 8.05–8.10 (m, 1 H, H_{aromat}) ppm. $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CD_2Cl_2): $\delta = 21.2$ (CH_3), 25.8 ($(\text{CH}_3)_3\text{C}$), 27.2 (CH_2), 28.6 (CH_2), 29.3 (CH), 39.9 ($(\text{CH}_3)_3\text{C}$), 42.0 (NCCO), 43.8 (CH_2N), 53.5 (OCH_3), 88.9 (CH_3CO), 125.9 ($\text{CH}_{\text{aromat}}$), 131.6 ($\text{CH}_{\text{aromat}}$), 133.9 (C_{aromat}), 134.4 ($\text{CH}_{\text{aromat}}$), 148.7 (C_{aromat}), 162.5 ($\text{C}=\text{N}$), 171.2 ($\text{C}=\text{O}$) ppm. MS (CI, CH_5^+); m/z (%): 454 (100) $[\text{M}+\text{H}]^+$. $\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_7\text{S}$ (453.51): ber. C 52.97, H 6.00, N 9.27, S 7.07, gef. C 53.27, H 6.17, N 8.83; S 7.68.

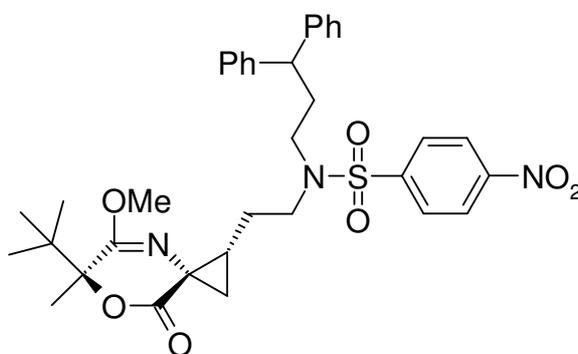
(1S,3S,6S)-N-Benzyl-N-[2-(6-*tert*-butyl-5-methoxy-6-methyl-8-oxo-7-oxa-4-aza-spiro[2.5]oct-4-en-1-yl)ethyl]-4-nitrobenzolsulfonamid (256)



Zu einer Lösung von Ph_3P (25.2 mg, 0.0962 mmol, 1.5 Äquiv) in THF (0.6 ml) wurde bei 0 °C DIAD (18.7 μl , 0.0962 mmol, 1.5 Äquiv.), gefolgt von einer Lösung von **255** (29.1 mg, 0.0642 mmol, 1.0 Äquiv.) und Benzylalkohol (10 μl , 0.096 mmol, 1.5 Äquiv.) in THF (0.6 ml) zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde auf RT erwärmt und 64 h gerührt. Anschließend wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt, der Rückstand wurde in CH_2Cl_2 gelöst und die Lösung wurde mit K_2CO_3 (5% Lsg. in H_2O) gewaschen. Die organische Phase wurde getrocknet (Na_2SO_4), filtriert und im Vakuum vom Lösungsmittel befreit. SC (*i*-Hexan/EtOAc = 85:15) ergab 24.7 mg (71%).

256: Gelbes Öl. $[\alpha]_D^{20} = +1.0$ ($c = 1.72$, CHCl_3). DC: $R_f = 0.3$ (i -Hexan/EtOAc = 7:3). IR (KBr): $\tilde{\nu} = 1726, 1687, 1531, 1349, 1163, 1101 \text{ cm}^{-1}$. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.81$ (dd, $J = 7.2/3.9 \text{ Hz}$, 1 H, NCCCH_2), 0.94 (s, 9 H, $(\text{CH}_3)_3\text{C}$), 1.51 (s, 3 H, CH_3), 1.52–1.60 (m, 2 H, CH_2CH), 1.65–1.74 (m, 2 H, CH_2 oder CH_2CHCH_2), 3.13–3.21 (m, 1 H, CH_2N), 3.26–3.34 (m, 1 H, CH_2N), 3.55 (s, 3 H, OCH_3), 4.32 (d, $J = 14.9 \text{ Hz}$, 1 H, CH_2Ph), 4.46 (d, $J = 14.9 \text{ Hz}$, 1 H, CH_2Ph), 7.22–7.25 (m, 2 H, H_{aromat}), 7.28–7.31 (m, 3 H, H_{aromat}), 7.96–8.00 (m, 2 H, H_{aromat}), 8.33–8.37 (m, 2 H, H_{aromat}) ppm. $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 20.7$ (CH_3), 25.3 ($(\text{CH}_3)_3\text{C}$), 26.8 (CH_2), 27.1 (CH_2), 28.8 (CH), 39.3 ($(\text{CH}_3)_3\text{C}$), 41.5 (NCCO), 47.8 (CH_2N), 52.4 (CH_2Ph), 52.9 (OCH_3), 88.4 (CH_3CO), 124.3 ($\text{CH}_{\text{aromat}}$), 128.13 ($\text{CH}_{\text{aromat}}$), 128.14 ($\text{CH}_{\text{aromat}}$), 128.2 ($\text{CH}_{\text{aromat}}$), 128.7 ($\text{CH}_{\text{aromat}}$), 135.4 (C_{aromat}), 145.7 (C_{aromat}), 149.8 (C_{aromat}), 161.6 ($\text{C}=\text{N}$), 170.9 ($\text{C}=\text{O}$) ppm. MS (ESI+): m/z (%): 544 (100) $[\text{M}+\text{H}]^+$, 566 (85) $[\text{M}+\text{Na}]^+$. $\text{C}_{27}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_7\text{S}$ (543.64): ber. C 59.65, H 6.12, N 7.73, S 5.90 gef. C 59.80, H 6.09, N 7.40, S 6.62.

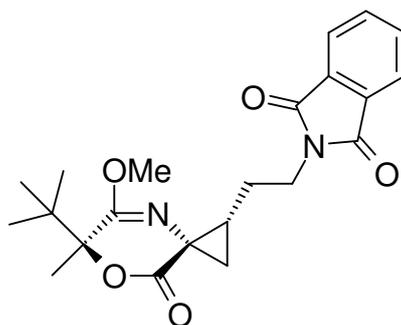
(1S,3S,6S)-N-(3,3-Diphenylpropyl)-N-[2-(6-tert-butyl-5-methoxy-6-methyl-8-oxo-7-oxa-4-azaspiro[2.5]oct-4-en-1-yl)ethyl]-4-nitrobenzolsulfonamid (257)



Zu einer Lösung von Ph_3P (101.0 mg, 0.3850 mmol, 2.0 Äquiv) in THF (2.0 ml) wurde bei 0 °C DIAD (77.9 mg, 75 μl , 0.385 mmol, 2.0 Äquiv.), gefolgt von einer Lösung von **255** (87.3 mg, 0.193 mmol, 1.0 Äquiv.) und 3,3-Diphenylpropanol (81.7 mg, 0.385 mmol, 2.0 Äquiv.) in THF (2.0 ml) zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde auf RT erwärmt und 48 h gerührt. Anschließend wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt SC (i -Hexan/EtOAc = 85:15) ergab 69.0 mg (55%) **257**.

1.50–1.61 (m, 3 H, CHCH₂ oder CH₂CHCH₂), 1.63–1.78 (m, 1 H, CH₂), 3.24–3.41 (m, 2 H, CH₂N), 3.53 (s, 3 H, OCH₃), 4.49 (d, *J* = 15.6 Hz, 1 H, CH₂Ph), 4.56 (d, *J* = 15.6 Hz, 1 H, CH₂Ph), 7.24–7.34 (m, 2 H, H_{aromat}), 7.65–7.75 (m, 3 H, H_{aromat}), 7.95–7.99 (m, 2 H, H_{aromat}) ppm. ¹³C NMR (125 MHz, CD₂Cl₂): δ = 21.1 (CH₃), 25.7 ((CH₃)₃C), 27.0 (CH₂), 27.2 (CH₂), 29.4 (CH), 39.9 ((CH₃)₃C), 42.1 (NCCO), 47.5 (CH₂N), 52.2 (CH₂Ph), 53.3 (OCH₃), 88.8 (CH₃CO), 124.8 (CH_{aromat}), 128.5 (CH_{aromat}), 128.7 (CH_{aromat}), 129.2 (CH_{aromat}), 131.1 (CH_{aromat}), 132.4 (CH_{aromat}), 134.0 (C_{aromat}), 134.2 (CH_{aromat}), 136.5 (C_{aromat}), 148.5 (C_{aromat}), 162.2 (C=N), 171.2 (C=O) ppm. MS (CI, CH₅⁺): *m/z* (%): 544 (92) [M+H]⁺, 357 (100). HRMS (ESI⁺): ber. für C₂₇H₃₄N₃O₇S 544.2117; gef. 544.2093.

(1*S*,3*S*,6*S*)2-[2-(6-*tert*-Butyl-5-methoxy-6-methyl-8-oxo-7-oxa-4-azaspiro[2.5]oct-4-en-1-yl)ethyl]-isoindolin-1,3-dion (263)

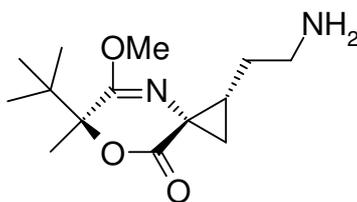


Zu einer Suspension von Kaliumphthalimidat (8.3 mg, 0.045 mmol, 1.1 Äquiv.) in DMF (0.2 ml) wurde eine Lösung von **168** (11.7 mg, 0.0407 mmol) in DMF (0.6 ml) zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 2 h zum RF erhitzt. Phosphatpuffer pH 7 wurde zugegeben, die org. Phase wurde abgetrennt und die wässrige Phase wurde mit CH₂Cl₂ extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet (Na₂SO₄), abfiltriert und im Vakuum vom Lösungsmittel befreit. SC (*i*-Hexan/EtOAc 8:2) ergab 8.3 mg (51%) **263**.

263: Farbloses Öl. $[\alpha]_D^{20} = -32.1$ (*c* = 1.05, CHCl₃), DC: *R*_f = 0.30 (*i*-Hexan/EtOAc = 7:3). IR (KBr): $\tilde{\nu} = 2972, 1773, 1715, 1687, 1398, 1101$ cm⁻¹. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 1.02 (s, 9 H, (CH₃)₃C), 1.04–1.07 (m, 1 H, NCCH₂), 1.54 (s, 3 H, CH₃), 1.81–1.91 (m, 3 H, CHCH₂ oder CH₂CHCH₂), 1.93–2.03 (m, 1 H, CH₂), 3.69 (s, 3 H, OCH₃), 3.75–3.80 (m, 2 H, CH₂N), 7.68–7.73 (m, 2 H, H_{aromat}), 7.81–7.87 (m, 2 H,

H_{aromat}) ppm. ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ = 20.8 (s, CH_3), 25.5 ($(\text{CH}_3)_3\text{C}$), 26.8 (CH_2), 27.1 (CH_2), 29.1 (CH), 37.1 (CH_2N), 39.4 ($(\text{CH}_3)_3\text{C}$), 41.6 ($\text{NCC}=\text{O}$), 53.0 (OCH_3), 88.4 (CH_3CO), 123.2 ($\text{CH}_{\text{aromat}}$), 132.1 (C_{aromat}), 133.9 ($\text{CH}_{\text{aromat}}$), 161.7 ($\text{C}=\text{N}$), 168.2 ($\text{NC}=\text{O}$), 171.1 ($\text{C}=\text{O}$) ppm. MS (CI, CH_5^+): m/z (%): 399 (100) $[\text{M}+\text{H}]^+$, 160(15). HRMS (EI+, 70 eV): ber. für $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_5$: 398.1842; gef. 398.1877.

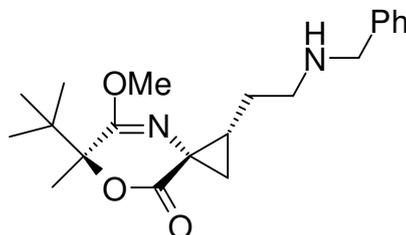
(1*R*,3*S*,6*S*)-1-(2-Aminoethyl)-6-*tert*-butyl-5-methoxy-6-methyl-7-oxa-4-aza-spiro[2.5]oct-4-en-8-on (262)



Eine Lösung von **259** (108.1 mg, 0.2381 mmol) in CH_3CN (4.0 ml) wurde mit K_2CO_3 (131.7 mg, 0.9526 mmol, 4.0 Äquiv.) und PhSH (79 mg, 73 μl , 0.71 mmol, 3.0 Äquiv.) versetzt und 2 h bei 50 °C gerührt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt, der Rückstand wurde in Phosphatpuffer pH 2.5 aufgenommen und mit Et_2O gewaschen. Die wässrige Phase wurde mit NaOH (2 M Lsg.) neutralisiert und anschließend mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet (Na_2SO_4), abfiltriert und im Vakuum vom Lösungsmittel befreit. Es wurden 20.0 mg (31%) **262** erhalten.

262: Farblose Kristalle. Smp.: 29-30 °C. $[\alpha]_D^{20} = -12.0$ ($c = 0.82$, CHCl_3). IR (KBr): $\tilde{\nu} = 1731, 1693, 1651, 1334, 1101 \text{ cm}^{-1}$. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 1.00 (s, 9 H, $(\text{CH}_3)_3\text{C}$), 1.04 (dd, $J = 6.5/2.9 \text{ Hz}$, 1 H, NCCH_2), 1.53 (s, 3 H, CH_3), 1.57–1.66 (m, 1 H, CH_2), 1.72-1.90 (m, 3 H, CHCH_2 oder CH_2CHCH_2) 2.19–2.50 ($s_{\text{br.}}$, 2 H, NH_2), 2.83 (t, $J = 7.1 \text{ Hz}$, 2 H, CH_2NH_2), 3.64 (s, 3 H, OCH_3), ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 20.9 (CH_3), 25.5 ($(\text{CH}_3)_3\text{C}$), 27.5 (CH_2), 30.0 (CH), 31.3 (CH_2), 39.5 ($(\text{CH}_3)_3\text{C}$), 41.5 (CH_2NH_2), 41.8 (NCCO), 53.0 (OCH_3), 88.5 (CH_3CO), 161.5 ($\text{C}=\text{N}$), 171.8 ($\text{C}=\text{O}$) ppm. MS (CI, CH_5^+): m/z (%): 269 (100) $[\text{M}+\text{H}]^+$. HRMS (EI+, 70 eV): ber. für $\text{C}_{14}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_3$, 268.1787; gef. 268.1787.

(1*R*,3*S*,6*S*)-1-(2-Benzylaminoethyl)-6-*tert*-butyl-5-methoxy-6-methyl-7-oxa-4-aza-spiro[2.5]oct-4-en-8-on (261)



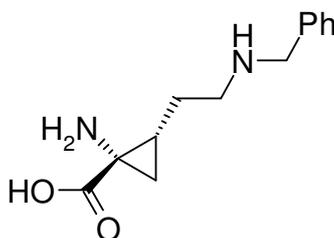
A) K_2CO_3 (40.9 mg, 0.296 mmol, 4.0 Äquiv.) wurde vorgelegt, eine Lösung von **260** (40.2 mg, 0.0740 mmol) in DMF (0.74 ml), gefolgt von $HSCH_2COOH$ (15.4 μ l, 20.4 mg, 0.222 mmol) wurde zugegeben und das Reaktionsgemisch wurde 24 h bei 50 °C gerührt. $NaHCO_3$ -Lösung wurde zugegeben, die organische Phase wurde abgetrennt und die wässrige Phase wurde mit Et_2O extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet (Na_2SO_4), filtriert und im Vakuum vom Lösungsmittel befreit. SC (*i*-Hexan/ $EtOAc/Et_3N$ = 70:30:2) ergab 10.4 mg (39%) **261**.

B) K_2CO_3 (92.4 mg, 0.669 mmol, 2.0 Äquiv.) wurde vorgelegt, eine Lösung von **256** (182 mg, 0.334 mmol) in DMF (3.3 ml), gefolgt von $PhSH$ (44.0 μ l, 0.435 mmol, 1.3 Äquiv.) wurde zugegeben und anschließend wurde das Reaktionsgemisch 4 h bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und der ölige Rückstand wurde in CH_2Cl_2 gelöst. Die Lösung wurde mit H_2O gewaschen, die organische Phase wurde abgetrennt und die wässrige Phase wurde mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet (Na_2SO_4), filtriert und im Vakuum vom Lösungsmittel befreit. SC (*i*-Hexan/ $EtOAc/Et_3N$ = 65:35:2) ergab 79.0 mg (66%) **261**.

261: Gelbes Öl. $[\alpha]_D^{20} = -7.69$ ($c = 1.08, CHCl_3$) DC: $R_f = 0.4$ (*i*-Hexan/ $EtOAc/Et_3N$ = 70:30:2). IR: $\tilde{\nu} = 1726, 1687, 1531, 1349, 1163, 1101\text{ cm}^{-1}$. 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 0.94$ (s, 9 H, $(CH_3)_3C$), 1.01 (m, 1 H, $NCCH_2$), 1.49 (s, 3 H, CH_3), 1.58–1.67 (m, 1 H, CH_2), 1.71–1.84 (m, 3 H, CH_2CH oder CH_2CHCH_2), 2.69 (t, $J = 7.2\text{ Hz}$, 2 H, CH_2NH), 3.57 (s, 3 H, OCH_3), 3.75 (d, $J = 13.3\text{ Hz}$, 1 H, CH_2Ph), 3.78 (d, $J = 13.3\text{ Hz}$, 1 H, CH_2Ph), 7.17–7.23 (m, 1 H, H_{aromat}), 7.24–7.32 (m,

4 H, H_{aromat}) ppm. ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 20.7 (CH₃), 25.4 ((CH₃)₃C), 27.4 (CH₂), 28.3 (CH₂), 30.2 (CH), 39.4 ((CH₃)₃C), 41.7 (NCCO), 48.5 (CH₂NH), 52.8 (OCH₃), 54.0 (CH₂Ph), 88.3 (CH₃CO), 126.9 (CH_{aromat}), 128.0 (CH_{aromat}), 128.3 (CH_{aromat}), 140.2 (C_{aromat}), 161.2 (C=N), 171.5 (C=O) ppm. MS (CI, CH₅⁺); *m/z* (%): 359 (100) [M+H]⁺, 120 (43). HRMS (EI+, 70 eV): ber. für C₂₁H₃₀N₂O₃, 358.2257; gef. 358.2257.

(1*S*,2*S*)-1-Amino-2-[2-(benzylamino)ethyl]cyclopropancarbonsäure (264)

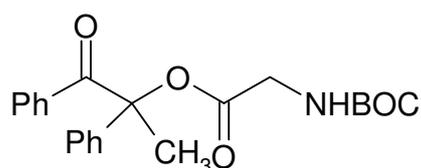


Zu einer Lösung von **261** (41.3 mg, 0.115 mmol) in DME (1.2 ml) wurde bei 80 °C NaOH (0.46 ml, 4.6 mmol, 10 M Lsg. in H₂O, 40 Äquiv.) zugegeben und das Reaktionsgemisch wurde 4 h bei 120 °C unter Mikrowelleneinstrahlung gerührt. Anschließend wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt, der Rückstand wurde in H₂O (ca. 2 ml) gelöst und die Lösung wurde mit Et₂O, CH₂Cl₂ und EtOAc gewaschen. Die wässrige Phase wurde mit 2 M HCl angesäuert (pH 2), der Niederschlag wurde abgesaugt und mit H₂O gewaschen. Die Lösung wurde im Vakuum auf ca. 2 ml eingeeengt und wieder mit Et₂O, CH₂Cl₂ und EtOAc gewaschen. Die wässrige Phase wurde über den sauren Ionentauscher DOWEX 50Wx8 eluiert. Es wurden 26.2 mg (97%) **264** erhalten.

264: Farblose Kristalle. Smp.: >320 °C (Zers.). $[\alpha]_D^{20} = -8.00$ (c = 0.42, H₂O). IR: $\tilde{\nu} = 3422, 2361, 1576, 1417 \text{ cm}^{-1}$. ¹H NMR (500 MHz, H₂O): δ = 0.64–0.70 (m, 1 H, NH₂CCH₂), 1.30–1.36 (m, 1 H, NH₂CCH₂), 1.40–1.48 (m, 1 H, CH), 1.72–1.83 (m, 1 H, CH₂CH₂NH), 1.91–2.00 (m, 1 H, CH₂CH₂NH), 3.17 (t, *J* = 7.5 Hz, CH₂NH), 4.22 (s, 2 H, CH₂Ph), 7.45–7.51 (m, 5 H, H_{aromat}) ppm. ¹³C NMR (125 MHz, H₂O): δ = 22.7 (CH₂), 25.4 (CH), 27.2 (CH₂), 28.3 (CH₂), 42.3 (CNH₂), 49.3 (CH₂NH), 53.8 (CH₂Ph), 131.8 (CH_{aromat}), 131.9 (CH_{aromat}), 132.3 (CH_{aromat}), 134.1 (C_{aromat}), 184.6 (C=O) ppm.

MS (ESI+): m/z (%): 235 (100) $[M+H]^+$. HRMS (ESI+): ber. für $C_{13}H_{19}N_2O_2$, 235.1447; gef. 235.1435.

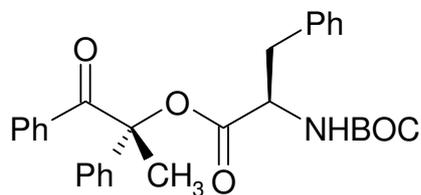
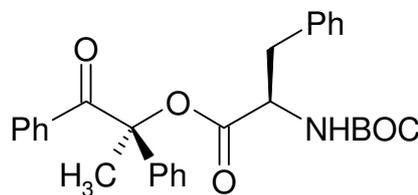
1-Methyl-2-oxo-1,2-diphenylethyl-2-(1,1-dimethylethyloxycarbonyl)amino- etanoat [(*RS*)-224]



Zu einer Lösung von DCC (2.084 g, 10.10 mmol, 2.0 Äquiv.) in CH_2Cl_2 (70 ml) wurden *N*-*tert*-Butyloxycarbonylglycin (**223**) (1.769 g, 10.10 mmol, 2.0 Äquiv.), 2-Hydroxy-1,2-diphenylpropan-1-on (1.142 g, 5.049 mmol) und 4-*N,N*-Dimethylaminopyridin (61.7 mg, 0.505 mmol, 0.1 Äquiv.) zugegeben und das Reaktionsgemisch wurde 72 h bei RT gerührt. Der Niederschlag wurde abgesaugt und mit CH_2Cl_2 gewaschen. Die organische Phase wurde mit H_2O gewaschen, getrocknet (Na_2SO_4) und im Vakuum vom Lösungsmittel befreit. SC (Heptan/EtOAc = 8:2) ergab 708.6 mg (37%) (*RS*)-224.

(*RS*)-224: Farblose Kristalle. Smp.: 128–129 °C. DC: R_f = 0.23 (Heptan/EtOAc = 8:2). IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3326, 1734, 1678, 1527, 1310 cm^{-1} . 1H NMR (400 MHz, CD_2Cl_2): δ = 1.41 (s, 9 H, $(CH_3)_3C$), 1.92 (s, 3 H, CH_3), 3.71 (dd, J = 18.3/5.1 Hz, 1 H, CH_2), 3.98 (dd, J = 18.3/6.2 Hz, 1 H, CH_2), 4.77–4.86 (s_{br}, 1 H, NH), 7.26–7.80 (m, 10 H, H_{aromat}) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, CD_2Cl_2): δ = 27.0 (CH_3), 28.6 ($(CH_3)_3C$), 43.5 (CH_2), 80.4 ($(CH_3)_3C$), 88.4 (CH_3CO), 124.7 (CH_{aromat}), 128.7 (CH_{aromat}), 128.8 (CH_{aromat}), 129.6 (CH_{aromat}), 129.6 (CH_{aromat}), 133.0 (CH_{aromat}), 135.1 (C_{aromat}), 140.6 (C_{aromat}), 156.0 NHC=O), 169.7 ($CH_2C=O$), 196.6 (PhC=O) ppm. MS (CI, CH_5^+): m/z (%): 384 (16) $[M+H]^+$, 209 (100). $C_{22}H_{25}NO_5$ (383.45): ber. C 68.91, H 6.57, N 3.65 gef. C 68.80, H 6.65, N 3.58.

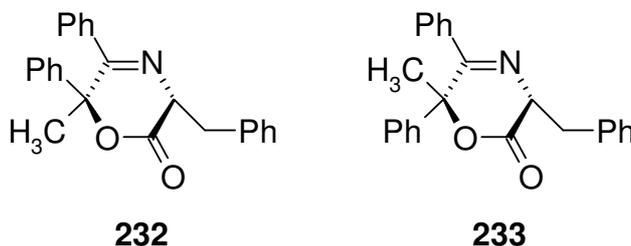
(1*R*,2*R*)-1-Methyl-2-oxo-1,2-diphenylethyl-2-[(1,1-dimethylethyloxycarbonyl)-amino]-3-phenylpropanoat (230), (1*S*,2*R*)-1-Methyl-2-oxo-1,2-diphenylethyl-2-[(1,1-dimethylethyloxycarbonyl)amino]-3-phenylpropanoat (231)

**230****231**

DCC (1.824 g, 8.839 mmol, 2.0 Äquiv.) wurde in CH₂Cl₂ (44 ml) gelöst, *N*-*tert*-Butyloxycarbonyl-*D*-Phenylalanin [(*R*)-**229**] (2.349 g, 8.839 mmol, 2.0 Äquiv.), 2-Hydroxy-1,2-diphenylpropan-1-on (1.000 g, 4.419 mmol) und 4-*N,N*-Dimethylaminopyridin (54.0 mg, 0.419 mmol, 0.1 Äquiv.) wurden zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 16 h bei RT gerührt. Der Niederschlag wurde abgesaugt und mit CH₂Cl₂ gewaschen. Die organische Phase wurde mit H₂O gewaschen, getrocknet (Na₂SO₄) und im Vakuum vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wurde durch wiederholte SC (*i*-Hexan/EtOAc = 94:6) gereinigt. Es wurden 211 mg (10%) **230/231** erhalten.

230/231: Farbloses Öl. DC: $R_f = 0.20$ (*i*-Hexan/EtOAc = 94:6). IR (KBr): 3378, 2977, 1745, 1715, 1496, 1368 cm⁻¹. ¹H NMR (500 MHz, CD₂Cl₂): $\delta = 1.35$ (s, 9 H, (CH₃)₃C), 1.37 (s, 9 H, (CH₃)₃C), 1.79 (s, 3 H, CH₃), 1.89 (s, 3 H, CH₃), 2.57 (dd, $J = 14.2/8.5$ Hz, 1 H, CH₂Ph), 2.82–3.00 (m, 3 H, CH₂Ph), 4.46–4.56 (m, 2 H, 2 x CHN), 4.74–4.86 (m, 2 H, 2 x NH), 4.77–4.86 (s_{br}, 1 H, NH), 7.00–7.70 (m, 30 H, H_{aromat}) ppm. MS (EI+, 70 eV): m/z (%): 474 (30) [M⁺], 417 (100). HRMS (EI+, 70 eV): ber. C₂₅H₂₃NO₅ 417.1576, gef. 417.1556.

(3*R*,6*S*)-3-Benzyl-6-methyl-5,6-diphenyl-3,6-dihydro-2*H*-1,4oxazin-2-on (232),
(3*R*,6*R*)-3-Benzyl-6-methyl-5,6-diphenyl-3,6-dihydro-2*H*-1,4oxazin-2-on (233)



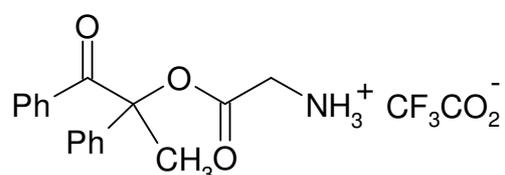
Zu einer Lösung von **230/231** (166.2 mg, 0.3512 mmol) in CH₂Cl₂ (3.5 ml) wurde TFA (400 mg, 271 μ l, 3.51 mmol, 10 Äquiv.) zugegeben und das Reaktionsgemisch wurde 14 h bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und der Rückstand wurde ohne Reinigung in Acetatpuffer pH 5 (4.8 ml, 0.2 M-Lsg. AcOH, 0.2 M-Lsg. AcONa) und CH₂Cl₂ (2.4 ml) suspendiert und 14 h bei RT gerührt. Die organische Phase wurde abgetrennt, die wässrige Phase wurde mit CH₂Cl₂ extrahiert, getrocknet (Na₂SO₄) und vom Lösungsmittel im Vakuum befreit. SC (*i*-Hexan/EtOAc = 8:2) ergab 66.7 mg (53%) **233** und 31.9 mg (26%) **232**.

233: Farbloses Öl. DC: $R_f = 0.25$ (*i*-Hexan/EtOAc = 7:3). $[\alpha]_D^{20} = -0.72$ ($c = 0.38$, CHCl₃). IR (KBr): $\tilde{\nu} = 2934, 1744, 1446, 1072, 3448, 2934, 1741, 1647, 1256$ cm⁻¹. ¹H NMR (500 MHz, CD₂Cl₂): $\delta = 1.61$ (s, 3 H, CH₃), 3.37 (dd, 1 H, $J = 13.9/6.9$ Hz, CH₂Ph), 3.52 (dd, 1 H, $J = 13.9/4.7$ Hz, CH₂Ph), 4.31 (dd, 1 H, $J = 6.9/4.7$ Hz, CHCH₂Ph), 7.21–7.26 (m, 1 H, H_{aromat}), 7.28–7.38 (m, 8 H, H_{aromat}), 7.39–7.45 (m, 6 H, H_{aromat}) ppm. ¹³C NMR (100 MHz, CD₂Cl₂): $\delta = 27.5$ (CH₃), 38.9 (CH₂), 61.4 (CH), 85.6 (CH₃C), 126.7 (CH_{aromat}), 127.2 (CH_{aromat}), 128.6 (CH_{aromat}), 128.7 (CH_{aromat}), 128.8 (CH_{aromat}), 129.8 (CH_{aromat}), 129.9 (CH_{aromat}), 130.4 (CH_{aromat}), 130.7 (CH_{aromat}), 137.9 (C_{aromat}), 138.4 (C_{aromat}), 139.8 (C_{aromat}), 169.6 (C=N), 169.9 (C=O) ppm. HRMS (EI+, 70 eV): $[M+H]^+$ ber. für C₂₄H₂₁NO₂ 355.1572; gef. 355.1567.

232: Farblose Kristalle, Smp.: 100–104 °C. $[\alpha]_D^{20} = -3.13$ ($c = 0.38$, CHCl₃). DC: $R_f = 0.13$ (*i*-Hexan/ EtOAc = 7:3). IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3448, 2934, 1741, 1647, 1256$ cm⁻¹. ¹H NMR (400 MHz, CD₂Cl₂): $\delta = 1.98$ (s, 3 H, CH₃), 3.43 (dd, $J = 13.5/6.0$ Hz, CH₂Ph), 3.48 (dd, 2 H, $J = 13.5/5.0$ Hz, CH₂Ph), 4.79 (dd, 1 H, $J = 6.0/5.0$ Hz, CHCH₂Ph), 6.70–6.75 (m, 2 H, H_{aromat}), 7.09–7.20 (m, 6 H, H_{aromat}), 7.22–7.33 (m,

7 H, H_{aromat}) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, CD_2Cl_2): δ = 25.7 (CH_3), 39.7 (CH_2), 60.1 (CH), 87.3 (CH_3C), 127.2 ($\text{CH}_{\text{aromat}}$), 127.5 ($\text{CH}_{\text{aromat}}$), 128.3 ($\text{CH}_{\text{aromat}}$), 128.8 ($\text{CH}_{\text{aromat}}$), 128.9 ($\text{CH}_{\text{aromat}}$), 129.2 ($\text{CH}_{\text{aromat}}$), 129.3 ($\text{CH}_{\text{aromat}}$), 130.0 ($\text{CH}_{\text{aromat}}$), 130.9 ($\text{CH}_{\text{aromat}}$), 137.3 (C_{aromat}), 137.8 (C_{aromat}), 139.9 (C_{aromat}), 167.4 ($\text{C}=\text{N}$), 167.9 ($\text{C}=\text{O}$) ppm. MS (CI, CH_5^+): m/z (%): 356 (100) $[\text{M}+\text{H}]^+$. HRMS (EI+, 70 eV): $[\text{M}+\text{H}]^+$ ber. für $\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{NO}_2$ 355.1572; gef. 355.1574.

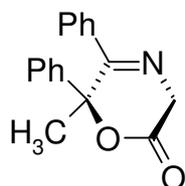
1-Methyl-2-oxo-1,2-diphenylethoxycarbonylmethylammonium trifluoracetat ((*RS*)-225)



Zu einer Lösung von [(*RS*)-224] (223.0 mg, 0.5822 mmol) in CH_2Cl_2 (5.8 ml) wurde TFA (664 mg, 448 μl , 5.82 mmol, 10.0 Äquiv.) zugegeben und das Reaktionsgemisch wurde 14 h bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und der Rückstand wurde ohne Reinigung weiter umgesetzt.

^1H NMR (500 MHz, CD_3OH): δ = 1.97 (s, 3 H, CH_3), 3.79 (d, J = 17.6 Hz, 1 H, CH_2), 4.08 (d, J = 17.6 Hz, 1 H, CH_2), 7.29–7.39 (m, 3 H, $H_{\text{aromat.}}$), 7.41–7.48 (m, 3 H, $H_{\text{aromat.}}$), 7.51–7.55 (m, 2 H, $H_{\text{aromat.}}$), 7.71–7.75 (m, 2 H, $H_{\text{aromat.}}$) ppm.

6-Methyl-5,6-diphenyl-3,6-dihydro-2*H*-1,4-oxazin-2-on ((*RS*)-91)

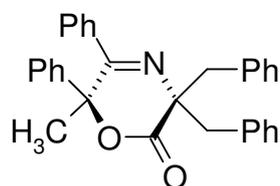


Eine Lösung von (*RS*)-225 in CH_2Cl_2 (2.4 ml) wurde mit Acetatpuffer pH 5 (4.8 ml) versetzt und 14 h bei Raumtemperatur gerührt. Die organische Phase wurde abgetrennt und die wässrige Phase wurde mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die organische

Phase wurde getrocknet (Na_2SO_4), filtriert und im Vakuum vom Lösungsmittel befreit. SC (Heptan/EtOAc = 7:3) ergab 121.1 mg (79%) **(RS)-91**.

(RS)-91: Farbloses Öl. DC: $R_f = 0.28$ (*i*-Hexan/EtOAc = 7:3). IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3060, 1752, 1445, 1265 \text{ cm}^{-1}$. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.92$ (s, 3 H, CH_3), 4.07 (d, $J = 21.0 \text{ Hz}$, 1 H, CH_2), 4.75 (d, $J = 21.0 \text{ Hz}$, 1 H, CH_2), 7.33-7.49 (m, 10 H, H_{aromat}) ppm. MS (CI, CH_5^+); m/z (%): 266 (7) $[\text{M}+\text{H}]^+$, 211 (87), 209 (100). $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{NO}_2$ (265.31): ber. C 76.96, H 5.70, N 5.28 gef. C 76.45, H 5.76, N 5.19.

3,3-Dibenzyl-6-methyl-5,6-diphenyl-3,6-dihydro-2H-1,4-oxazin-2-on ((RS)-234)

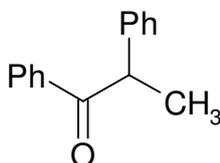


Eine Lösung von **(RS)-91** (9.9 mg, 0.037 mmol) in CH_2Cl_2 (0.6 ml) wurde bei 0 °C mit KOH (8.4 mg, 0.15 mmol, 4.0 Äquiv), Bu_4NBr (1.2 mg, 0.004 mmol, 0.1 Äquiv.) und Benzylbromid (19.2 mg, 13 μl , 0.112 mmol, 3.0 Äquiv.) versetzt. Nach 5 h wurde Phosphatpuffer pH 7 zugegeben, die organische Phase wurde abgetrennt und die wässrige Phase wurde mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet (Na_2SO_4), filtriert und im Vakuum vom Lösungsmittel befreit. SC (Heptan/EtOAc = 7:3) ergab 5.1 mg (31%) **(RS)-234**.

(RS)-234: Farblose Kristalle, Smp.: 188–190 °C. DC: $R_f = 0.44$ (*i*-Hexan/EtOAc = 7:3). IR (KBr): $\tilde{\nu} = 2921, 1721, 646, 1350, 1091, 702, 695 \text{ cm}^{-1}$. $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CD_2Cl_2): $\delta = 0.67$ (s, 3 H, CH_3), 3.31 (d, $J = 12.8 \text{ Hz}$, 1 H, CH_2), 3.36 (d, $J = 12.8 \text{ Hz}$, 1 H, CH_2), 3.70 (d, $J = 12.8 \text{ Hz}$, 1 H, CH_2), 3.76 (d, $J = 12.8 \text{ Hz}$, 1 H, CH_2), 5.95 (m, 2 H, H_{aromat}), 6.85–6.88 (m, 2 H, H_{aromat}), 6.89–6.94 (m, 2 H, H_{aromat}), 7.10 (t, $J = 7.4 \text{ Hz}$, 1 H, H_{aromat}), 7.12–7.17 (m, 2 H, H_{aromat}), 7.23–7.40 (m, 11 H, H_{aromat}) ppm. $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CD_2Cl_2): $\delta = 24.3$ (CH_3), 47.8 (CH_2), 48.7 (CH_2), 68.5 (CCH_2Ph), 87.7 (CH_3C), 127.2 ($\text{CH}_{\text{aromat}}$), 127.5 ($\text{CH}_{\text{aromat}}$), 128.3 ($\text{CH}_{\text{aromat}}$), 128.8 ($\text{CH}_{\text{aromat}}$), 128.9 ($\text{CH}_{\text{aromat}}$), 129.2 ($\text{CH}_{\text{aromat}}$), 129.3 ($\text{CH}_{\text{aromat}}$), 130.0 ($\text{CH}_{\text{aromat}}$), 130.9 ($\text{CH}_{\text{aromat}}$), 137.3 (C_{aromat}), 137.8 (C_{aromat}), 139.1 (C_{aromat}), 139.9 (C_{aromat}), 166.2

(C=N), 168.7 (C=O) ppm. MS (CI, CH₅⁺); *m/z* (%): 446 (27) [M+H]⁺, 266 (100). HRMS (EI, 70 eV): ber. für (C₃₁H₂₇NO₂) 445.2042, gef. 445.2054.

1,2-Diphenylpropan-2-on (235)



A) Eine Lösung von **(RS)-91** (13.1 mg, 0.0494 mmol) in THF (0.5 ml) wurde bei -78 °C mit *s*BuLi (39 µl, 0.054 mmol, 1.4 M Lsg. in Cyclohexan, 1.1 Äquiv.) versetzt und 120 h gerührt. Phosphatpuffer pH 7 wurde zugegeben, die organische Phase wurde abgetrennt und die wässrige Phase wurde mit CH₂Cl₂ extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet (Na₂SO₄), filtriert und vom Lösungsmittel im Vakuum befreit. Vom Rückstand wurde ein ¹H NMR Spektrum in CDCl₃ aufgenommen. Das Verhältnis **(RS)-91/235** betrug 8:92.

B) Eine Lösung von **(RS)-91** (4.7 mg, 0.018 mmol) in THF (0.4 ml) wurde bei -78 °C mit *s*BuLi (16 µl, 0.019 mmol, 1.2 M Lsg. in Cyclohexan, 1.1 Äquiv.) versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde innerhalb von 3 h auf 0 °C aufgewärmt und weitere 3 h bei 0 °C gerührt. Phosphatpuffer pH 7 wurde zugegeben, die organische Phase wurde abgetrennt und die wässrige Phase wurde mit CH₂Cl₂ extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet (Na₂SO₄), filtriert und vom Lösungsmittel im Vakuum befreit. Vom Rückstand wurde ein ¹H NMR Spektrum in CDCl₃ aufgenommen. Das Verhältnis **(RS)-91/235** betrug 67:33.

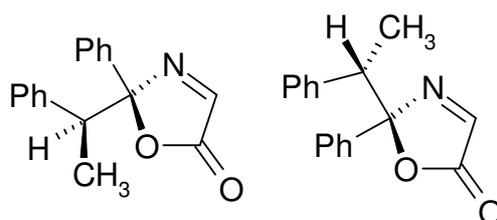
C) Zu einer Lösung von **(RS)-91** (15.0 mg, 0.0565 mmol) in THF (0.57 ml) wurde bei -78 °C *s*BuLi (0.037 ml, 0.045 mmol, 0.8 Äquiv., 1.2 M Lsg. in Cyclohexan) zugegeben, das Reaktionsgemisch wurde auf 0 °C aufgewärmt und weitere 21 h gerührt. Phosphatpuffer pH 7 wurde zugegeben, die organische Phase wurde abgetrennt und die wässrige Phase wurde mit CH₂Cl₂ extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet (Na₂SO₄), filtriert und vom Lösungsmittel im Vakuum befreit. Vom Rückstand wurde ein ¹H NMR Spektrum in CDCl₃ aufgenommen. Das Verhältnis **(RS)-91/235** betrug 40:60.

D) *t*BuOK (10.0 mg, 0.0891 mmol, 1.1 Äquiv.) wurde in THF (0.5 ml) suspendiert, auf -78 °C abgekühlt, **(RS)-91** (21.5 mg, 0.0810 mmol) wurde zugegeben und das Reaktionsgemisch wurde 16 h gerührt. Innerhalb von 4 h wurde das Reaktionsgemisch auf 0 °C aufgewärmt und nach weiteren 4 h wurde Phosphatpuffer pH 7 zugegeben. Die organische Phase wurde abgetrennt und die wässrige Phase wurde mit Et₂O extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet (Na₂SO₄), filtriert und vom Lösungsmittel im Vakuum befreit. Vom Rückstand wurde ein ¹H NMR Spektrum in CDCl₃ gemessen. Das ¹H NMR Spektrum des Rohprodukts zeigte nur Signale von **235**.

E) Zu einer Lösung von **(RS)-91** (15.9 mg, 0.0600 mmol) in THF (0.7 ml) wurde bei -78 °C NaHMDS (33 µl, 0.066 mmol, 2.0 M Lsg. in THF, 1.1 Äquiv.) zugegeben und das Reaktionsgemisch wurde 96 h bei -78 °C gerührt. Phosphatpuffer pH 7 wurde zugegeben, die organische Phase wurde abgetrennt und die wässrige Phase wurde mit CH₂Cl₂ extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet (Na₂SO₄), filtriert und vom Lösungsmittel im Vakuum befreit. SC (Heptan/EtOAc = 7:3) ergab 10 mg (79%) **235**.

235: Farbloses Öl. DC: *R*_f = 0.5 (Heptan/EtOAc = 7:3). IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 2973, 2927, 1677, 1447, 1224 cm⁻¹. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃)⁷⁰: δ =1.54 (d, *J* = 6.9 Hz, 3 H, CH₃), 4.70 (q, *J* = 6.9 Hz, 1 H, CH), 7.17–7.22 (m, 1 H, H_{aromat}), 7.27–7.30 (m, 4 H, H_{aromat}), 7.37–7.40 (m, 2 H, H_{aromat}), 7.45–7.49 (m, 1 H, H_{aromat}), 7.93–7.96 (m, 2 H, H_{aromat}) ppm. MS (CI, CH₅⁺): *m/z* (%): 211 (100) [M+H]⁺. HRMS (EI⁺, 70 eV): [M+H]⁺ ber. für C₁₅H₁₄O 210.1045, gef. 210.1057.

2-Phenyl-2-(1-phenylethyl)oxazol-5(2*H*)-on [(*rac*)-238 + (*rac*)-239]



A) Eine Lösung von **(RS)-91** (25.3 mg, 0.0954 mmol) in THF (1.0 ml) wurde bei -78 °C mit NaHMDS (53 µl, 0.11 mmol, 2.0 M Lsg. in THF, 1.1 Äquiv.) versetzt, 5 d bei -78 °C gerührt und anschließend wurde das Lösungsmittel bei -40 °C im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde im CD₂Cl₂ gelöst und ein ¹H NMR Spektrum wurde gemessen. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt, der Rückstand wurde mit TFA (1.05 ml, 1.05 mmol, 0.1 M Lsg. in CH₂Cl₂, 1.1 Äquiv.) versetzt und vom Lösungsmittel im Vakuum befreit. Vom öligen Rückstand wurde ein ¹H NMR Spektrum in CDCl₃ gemessen. Das Verhältnis **[(rac)-238+(rac)-239]/235** betrug 75:25.

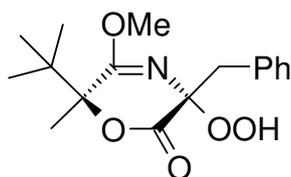
B) Eine Lösung von **(RS)-91** (80.0 mg, 0.302 mmol) in Et₂O (6.0 ml) wurde bei -78 °C mit sBuLi (0.302 ml, 0.332 mmol, 1.1 Äquiv., 1.1 M Lsg. in Cyclohexan) versetzt, das Reaktionsgemisch wurde auf 0 °C aufgewärmt und weitere 14 h gerührt. TFA (0.026 ml, 0.33 mmol, 1.1 Äquiv.) wurde zugegeben, das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und von dem Rückstand wurde ein ¹H NMR Spektrum in CD₂Cl₂ gemessen. Das Verhältnis **[(rac)-238+(rac)-239]/235** betrug 95:5.

C) Eine Lösung von **(RS)-91** (15.3 mg, 0.0577 mmol) wurde in THF (0.6 ml) bei -78 °C mit sBuLi (45 µl, 0.0634 mmol, 1.4 M Lsg. in Cyclohexan, 1.1 Äquiv.) versetzt und 6 d bei -78 °C gerührt. Anschließend wurde das Lösungsmittel bei -50 °C im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde mit TFA (577 µl, 0.0577 mmol, 0.1 M Lsg. in MeOH, 1.0 Äquiv.) bei RT versetzt und vom Lösungsmittel im Vakuum befreit. Von dem öligen Rückstand wurde ein ¹H NMR Spektrum in CDCl₃ gemessen. Das Verhältnis **[(rac)-238+(rac)-239]/235** betrug 98:2.

(rac)-238 + (rac)-239: Farbloses Öl. DC: $R_f = 0.26$ (Heptan/EtOAc = 8:2). IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3442, 3062, 2979, 1785, 1683, 1450, 1214 \text{ cm}^{-1}$. ¹H NMR (400 MHz, CD₂Cl₂): $\delta = 1.27$ (d, $J = 7.2 \text{ Hz}$, 3 H, CH₃), 1.28 (d, $J = 7.2 \text{ Hz}$, 3 H, CH₃), 3.67 (q, $J = 7.2 \text{ Hz}$, 1 H, CH), 3.69 (q, $J = 7.2 \text{ Hz}$, 1 H, CH), $7.06\text{-}7.62$ (m, 20 H, H_{aromat}) 7.38 (s, 1 H, CH=N), 7.67 (s, 1 H, CH=N) ppm. ¹³C NMR (100 MHz, CD₂Cl₂): δ 15.1(CH₃), 15.3 (CH₃), 49.2 (CH), 49.4 (CH), 111.8 (C(O)N), 112.1 (C(O)N), 126.3 (CH_{aromat}), 126.6 (CH_{aromat}), 127.3 (CH_{aromat}), 127.5 (CH_{aromat}), 127.8 (CH_{aromat}), 128.0 (CH_{aromat}), 128.2 (CH_{aromat}), 128.4 (CH_{aromat}), 128.6 (CH_{aromat}), 128.8 (CH_{aromat}), 129.5 (CH_{aromat}), 129.8 (CH_{aromat}), 137.4 (C_{aromat}), 137.6 (C_{aromat}), 138.26 (C_{aromat}), 138.31 C_{aromat}, 151.0

(C=N), 152.8 (C=N), 163.9 (C=O), 164.5 (C=O) ppm. MS (CI, CH₅⁺): *m/z* (%): 266 (100) [M+H]⁺. HRMS (EI+, 70 eV): ber. für C₁₇H₁₅NO₂ 265.1103, gef. 265.1104.

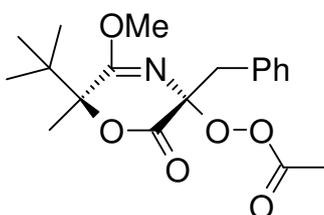
(3*R*,6*S*)-3-Benzyl-6-*tert*-butyl-3-hydroperoxy-5-methoxy-6-methyl-3,6-dihydro-2*H*-1,4-oxazin-2-on (268)



Eine Lösung von **265** (189 mg, 0.652 mmol) in THF (7 ml) wurde bei -80 °C mit *s*BuLi (0.60 ml, 0.72 mmol, 1.0 M Lsg. in Hexan, 1.1 Äquiv.) versetzt. Nach 30 min wurde in die Lösung langsam trockene Luft gespritzt. Das Reaktionsgemisch wurde 2 h gerührt und anschließend wurde Phosphatpuffer pH 7 zugegeben. Die organische Phase wurde abgetrennt und die wässrige Phase mit Et₂O extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet (MgSO₄), filtriert und im Vakuum vom Lösungsmittel befreit. SC (*i*-Hexan/EtOAc = 9:1) ergab 170 mg (81%) **268**.

268: Farblose Kristalle, Smp.: 85 °C. DC: *R*_f = 0.34 (*i*-Hexan/EtOAc = 74:26). [α]_D²⁰ = +25.2 (c = 0.72, CHCl₃). IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3347, 2965, 1746, 1716, 1685, 1663, 1460, 1348, 1226 cm⁻¹. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 0.63 (s, 9 H, (CH₃)₃C), 1.54 (s, 3 H, CH₃), 3.08 (d, *J* = 12.9 Hz, 1 H, CH₂Ph), 3.40 (d, *J* = 12.9 Hz, 1 H, CH₂Ph), 3.85 (s, 3 H, OCH₃), 7.16–7.24 (m, 5 H, H_{aromat}) ppm. MS (CI, CH₅⁺): *m/z* (%): 322 (2) [M+H]⁺, 232 (49), 214 (100). C₁₇H₂₃NO₅ (321.38) ber.: C 63.50, H 7.21, N 4.36; gef.: C 63.50, H 7.15, N 4.36.

(3*R*,6*S*)-3-Benzyl-6-*tert*-butyl-5-methoxy-6-methyl-2-oxo-3,6-dihydro-2*H*-1,4-oxazin-3-yl-peroxyethanoat (269)



Eine Lösung von **268** (59 mg, 0.18 mmol) in Acetanhydrid (18 ml) wurde 2 h bei RT gerührt. Nach Zufügen von H₂O (46 ml) wurde mit Et₂O extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet (MgSO₄), filtriert und im Vakuum vom Lösungsmittel befreit. SC (*i*-Hexan/EtOAc = 8:2) ergab 54 mg (81%) **269**.

269: Farblose Kristalle, Smp. 56-57 °C. DC: $R_f = 0.23$ (*i*-Hexan/EtOAc = 8:2). $[\alpha]_D^{20} = +64.5$ (c = 0.75, CHCl₃) IR (KBr): $\tilde{\nu} = 2969, 1796, 1750, 1676, 1342, 1187, 1165, 1125, 1102, 887, 748, 710 \text{ cm}^{-1}$. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) $\delta = 0.60$ (s, 9 H, (CH₃)₃C), 1.53 (s, 3 H, CH₃), 2.10 (s, 3 H, CH₃CO), 3.23 (d, $J = 12.4$ Hz, 1 H, CH₂Ph), 3.52 (d, $J = 12.4$ Hz, 1 H, CH₂Ph), 3.80 (s, 3 H, OCH₃), 7.19–7.26 (m, 5 H, H_{aromat}) ppm. MS (CI, CH₅⁺): m/z (%): 364 (26) [M+H]⁺, 214 (100). C₁₉H₂₅NO₆ (363.4) ber.: C 62.80, H 6.93, N 3.85; gef.: C 62.84, H 6.74, N 3.87.

7. Anhang

Röntgenstruktur von (1*S*,3*R*,6*S*)-1-Hydroxymethyl-5-methoxy-6-methyl-6-*tert*-butyl-7-oxa-8-azaspiro [2.5]oct-4-en-8-on (110)

Kristalldaten

Summenformel: C₁₃H₂₁NO₄

Molekulargewicht: 255.31

Kristallgröße (mm): 0.53 x 0.43 x 0.27 mm

Kristallsystem: orthorombisch

Raumgruppe: P2₁2₁2₁

Größe der Einheitszelle: a = 7.1213(10) Å, b = 12.6471(13) Å, c = 15.304(3) Å,

Volumen: 1378.3(3) Å³

Z: 4

Dichte (ber.): 1.230 g/cm³

Absorptionskoeffizient: 0.255 mm⁻¹

F(000): 552

Messung

Strahlung: Mo-K_α (λ = 0.71073)

Temperatur: 295 (2) K

2θ Bereich: 2.66 bis 23.97

Meßbereich: (-8 ≤ h ≤ 8), (-14 ≤ k ≤ 14), (-17 ≤ l ≤ 17)

Gemessene Reflexe: 2481

Unabhängige Reflexe: 2134 (R(int) = 0.0178)

Beobachtete Reflexe: 2696 (I > 2.0 σ(I))

Absorptionskorrektur: Semi-empirisch aus den psi-scans

Strukturauflösung und Berechnung

Verfeinerung: Vollmatrix, kleinste Quadrate.

Geiwchtungsschema: $w = 1/[\sigma^2(F_o^2) + (0.0460P)^2 + 0.21P]$, $P = (F_o^2 + 2F_c^2)/3$

R-Wert (alle Daten): R = 0.0404, wR2 = 0.0865

Güte des Fits: 1.063

Verhältnis Daten/Parameter: 2134/170

Größte Restelektronendichte: 0.134 eÅ⁻³

Größte negative Restelektronendichte: -0.125 eÅ⁻³

Atomkoordinaten (x 10⁴) und äquivalente isotrope Schwingungskoeffizienten (Å² x 10³)

	x	y	z	U (eq)
O(1)	10611(2)	12745(1)	-191(1)	49(1)
O(2)	9642(2)	11142(1)	-465(1)	40(1)
O(3)	7516(2)	9188(1)	916(1)	48(1)
O(4)	6306(3)	12651(2)	2143(1)	81(1)
N(1)	8814(2)	10760(1)	1300(1)	37(1)
C(1)	9799(3)	11694(2)	1042(1)	38(1)
C(2)	10061(3)	11911(2)	102(1)	36(1)
C(3)	9159(3)	10061(1)	-212(1)	35(1)
C(4)	8516(3)	10063(2)	730(1)	36(1)
C(5)	11349(3)	12082(2)	1642(1)	53(1)
C(6)	9523(3)	12649(2)	1631(1)	48(1)
C(7)	8204(4)	12549(2)	2385(2)	59(1)
C(8)	10970(3)	9373(2)	-345(1)	44(1)
C(9)	10555(4)	8207(2)	-169(2)	66(1)
C(10)	11662(4)	9482(2)	-1290(2)	65(1)
C(11)	12520(3)	9741(2)	266(2)	61(1)
C(12)	7549(3)	9779(2)	-815(1)	48(1)
C(13)	6783(4)	9119(2)	1789(2)	65(1)

Der äquivalente isotrope Schwingungskoeffizient ist definiert als ein Drittel der Spur des orthogonalisierten U_{ij} Tensors

H-Atomkoordinaten (y 10⁴) und isotrope Verschiebungs koordinaten (Å² x 10³)

	x	y	z	U(eq)
H(4)	6152(10)	12402(24)	1654(9)	98
H(5A)	11643(3)	11658(2)	2152(1)	64
H(5B)	12419(3)	12430(2)	1375(1)	64
H(6)	9525(3)	13336(2)	1336(1)	57
H(7A)	8388(4)	11866(2)	2659(2)	71
H(7B)	8504(4)	13089(2)	2813(2)	71

H(9A)	9530(16)	7980(4)	-530(8)	79
H(9B)	10226(22)	8115(3)	435(3)	79
H(9C)	11649(9)	7792(2)	-300(10)	79
H(10A)	11797(21)	10217(2)	-1432(4)	78
H(10B)	10769(11)	9163(11)	-1679(2)	78
H(10C)	12854(11)	9134(11)	-1350(3)	78
H(11A)	12861(16)	10455(5)	124(7)	73
H(11B)	13596(9)	9291(8)	200(8)	73
H(11C)	12084(8)	9710(12)	859(2)	73
H(12A)	7172(12)	9061(4)	-710(6)	57
H(12B)	7945(6)	9853(10)	-1411(1)	57
H(12C)	6508(7)	10242(7)	-704(6)	57
H(13A)	6079(21)	8476(7)	1851(4)	78
H(13B)	5978(20)	9713(8)	1899(4)	78
H(13C)	7803(4)	9122(14)	2199(2)	78

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

	U11	U22	U33	U23	U13	U12
O(1)	60(1)	43(1)	45(1)	5(1)	7(1)	-11(1)
O(2)	51(1)	38(1)	31(1)	2(1)	7(1)	-2(1)
O(3)	62(1)	44(1)	39(1)	-1(1)	13(1)	-16(1)
O(4)	74(1)	114(2)	56(1)	-11(1)	15(1)	26(1)
N(1)	43(1)	38(1)	31(1)	1(1)	2(1)	-2(1)
C(1)	39(1)	39(1)	35(1)	-1(1)	-2(1)	-2(1)
C(2)	34(1)	38(1)	37(1)	1(1)	1(1)	-1(1)
C(3)	39(1)	33(1)	33(1)	2(1)	2(1)	-2(1)
C(4)	36(1)	34(1)	36(1)	3(1)	4(1)	0(1)
C(5)	49(1)	68(2)	42(1)	2(1)	-9(1)	-12(1)
C(6)	63(1)	42(1)	38(1)	-5(1)	0(1)	-7(1)
C(7)	78(2)	58(1)	41(1)	-13(1)	6(1)	0(1)
C(8)	42(1)	44(1)	48(1)	-6(1)	8(1)	3(1)
C(9)	62(2)	46(1)	90(2)	1(1)	11(2)	15(1)
C(10)	65(2)	73(2)	58(1)	-13(1)	23(1)	6(1)
C(11)	41(1)	72(2)	70(2)	-7(1)	1(1)	11(1)
C(12)	50(1)	53(1)	40(1)	-1(1)	-3(1)	-2(1)
C(13)	85(2)	63(2)	45(1)	7(1)	21(1)	-24(1)

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

Bindungslängen (Å)

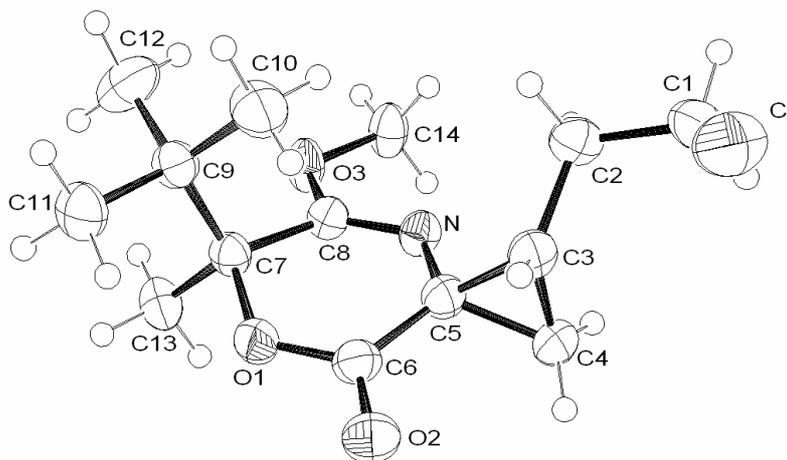
O(1)-C(2)	1.211(2)
O(2)-C(2)	1.337(2)
O(2)-C(3)	1.462(2)
O(3)-C(4)	1.346(2)
O(3)-C(13)	1.436(3)
O(4)-C(7)	1.407(3)
N(1)-C(4)	1.257(2)
N(1)-C(1)	1.429(2)
C(1)-C(2)	1.477(3)
C(1)-C(5)	1.517(3)
C(1)-C(6)	1.519(3)
C(3)-C(4)	1.513(3)
C(3)-C(12)	1.514(3)
C(3)-C(8)	1.569(3)
C(5)-C(6)	1.485(3)
C(6)-C(7)	1.493(3)
C(8)-C(11)	1.519(3)
C(8)-C(9)	1.528(3)
C(8)-C(10)	1.535(3)

Bindungswinkel (°)

C(2)-O(2)-C(3)	124.07(14)
C(4)-O(3)-C(13)	116.0(2)
C(4)-N(1)-C(1)	118.1(2)
N(1)-C(1)-C(2)	119.0(2)
N(1)-C(1)-C(5)	117.3(2)
C(2)-C(1)-C(5)	115.9(2)
N(1)-C(1)-C(6)	115.5(2)
C(2)-C(1)-C(6)	116.5(2)
C(5)-C(1)-C(6)	58.6(2)
O(1)-C(2)-O(2)	117.7(2)
O(1)-C(2)-C(1)	124.3(2)

O(2)-C(2)-C(1)	118.0(2)
O(2)-C(3)-C(4)	108.8(2)
O(2)-C(3)-C(12)	103.7(2)
C(4)-C(3)-C(12)	110.6(2)
O(2)-C(3)-C(8)	106.92(14)
C(4)-C(3)-C(8)	111.9(2)
C(12)-C(3)-C(8)	114.4(2)
N(1)-C(4)-O(3)	121.3(2)
N(1)-C(4)-C(3)	127.7(2)
O(3)-C(4)-C(3)	111.1(2)
C(6)-C(5)-C(1)	60.79(14)
C(5)-C(6)-C(7)	120.1(2)
C(5)-C(6)-C(1)	60.63(14)
C(7)-C(6)-C(1)	118.2(2)
O(4)-C(7)-C(6)	113.2(2)
C(11)-C(8)-C(9)	109.1(2)
C(11)-C(8)-C(10)	108.6(2)
C(9)-C(8)-C(10)	108.4(2)
C(11)-C(8)-C(3)	110.4(2)
C(9)-C(8)-C(3)	110.7(2)
C(10)-C(8)-C(3)	109.6(2)

Röntgenstruktur von (1*S*,3*S*,6*S*)-6-*tert*-Butyl-1-(2-chloroethyl)-5-methoxy-6-methyl-7-oxa-4-aza-spiro[2.5]oct-4-en-8-on (168)**Kristalldaten****Summenformel:** C₁₄H₂₂ClNO₃**Molekulargewicht:** 287.78**Kristallgröße (mm):** 0.05 x 0.11 x 0.22 mm**Kristallsystem:** monoklin**Raumgruppe:** P2₁**Größe der Einheitszelle:** a=8.0783(3) Å, b=9.3712(4) Å, c=10.1315(4) Å, $\alpha = 90^\circ$, $\beta = 96.814(2)$, $\chi = 90$ **Volumen:** 761.57(5) Å³**Z:** 2**Dichte (ber.):** 1.255 g/cm³**Absorptionskoeffizient:** 0.255 mm⁻¹**F(000):** 308**Messung****Strahlung:** Mo-K_α ($\lambda = 0.71073$)**Temperatur:** 200 K**2θ Bereich:** 3.3 bis 27.5**Meßbereich:** (-10 ≤ h ≤ 10), (-12 ≤ k ≤ 11), (-13 ≤ l ≤ 13)**Beobachtete Reflexe:** 2696 ($I > 2.0 \sigma(I)$)**Strukturauflösung und Berechnung****Geiwchtungsschema:** $w = 1/[\sigma^2(F_o^2) + (0.0400P)^2 + 0.0940P]$, $P = (F_o^2 + 2F_c^2)/3$ **R-Wert (alle Daten):** R = 0.0386, wR2 = 0.0899, S = 1.06**Verhältnis Daten/Parameter:** 3328/260**Größte Restelektronendichte:** 0.16 aÅ⁻³**Größte negative Restelektronendichte:** -0.18 aÅ⁻³



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

	x	y	z	U(eq)
Cl	1.00073(7)	0.73851(8)	0.94166(7)	0.0659(2)
O1	0.22884(18)	0.80631(14)	0.64686(13)	0.0390(4)
O2	0.3639(2)	0.95531(15)	0.78765(17)	0.0518(6)
O3	0.18838(18)	0.42346(14)	0.65897(14)	0.0395(4)
N	0.3542(2)	0.56918(17)	0.79603(15)	0.0330(5)
C1	0.8669(3)	0.5891(3)	0.9600(3)	0.0487(8)
C2	0.7142(3)	0.5918(2)	0.8585(2)	0.0392(7)
C3	0.6058(2)	0.7213(2)	0.8686(2)	0.0371(6)
C4	0.4881(3)	0.7318(3)	0.9703(2)	0.0402(7)
C5	0.4173(2)	0.7088(2)	0.82670(19)	0.0340(6)
C6	0.3381(3)	0.8319(2)	0.7546(2)	0.0377(7)
C7	0.1950(2)	0.6645(2)	0.58913(18)	0.0328(6)
C8	0.2551(2)	0.5529(2)	0.69177(19)	0.0316(6)
C9	0.2885(3)	0.6552(2)	0.46273(19)	0.0369(6)
C10	0.4763(3)	0.6501(4)	0.5046(3)	0.0559(9)
C11	0.2485(3)	0.7871(3)	0.3754(2)	0.0485(8)
C12	0.2351(5)	0.5239(3)	0.3793(3)	0.0622(12)
C13	0.0054(3)	0.6604(3)	0.5595(2)	0.0434(7)
C14	0.2415(3)	0.3107(3)	0.7513(2)	0.0430(7)

Der äquivalente isotrope Schwingungskoeffizient ist definiert als ein Drittel der Spur des orthogonalisierten U_{ij} Tensors

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

	x	y	z	U(iso)
H3	0.650(2)	0.811(2)	0.8385(19)	0.027(5)
H11	0.840(3)	0.590(3)	1.055(3)	0.055(7)
H12	0.933(4)	0.508(4)	0.947(3)	0.075(9)
H21	0.750(3)	0.587(3)	0.766(2)	0.045(6)
H22	0.650(3)	0.498(3)	0.874(2)	0.044(6)
H41	0.475(3)	0.646(3)	1.026(2)	0.044(6)
H42	0.478(3)	0.822(3)	1.003(3)	0.047(6)
H101	0.512(3)	0.737(4)	0.554(3)	0.068(8)
H102	0.526(4)	0.636(3)	0.428(3)	0.065(8)
H103	0.505(4)	0.561(4)	0.561(3)	0.082(10)
H111	0.121(4)	0.795(3)	0.342(3)	0.076(9)
H112	0.274(3)	0.881(3)	0.428(3)	0.053(7)
H113	0.310(4)	0.785(3)	0.297(3)	0.077(9)
H121	0.115(5)	0.531(4)	0.352(4)	0.098(12)
H122	0.300(4)	0.514(3)	0.303(4)	0.077(9)
H123	0.261(4)	0.441(4)	0.426(3)	0.069(9)
H131	-0.029(3)	0.741(3)	0.502(3)	0.054(6)
H132	-0.046(4)	0.668(3)	0.645(3)	0.073(9)
H133	-0.032(3)	0.571(3)	0.516(3)	0.059(7)
H141	0.190(3)	0.226(3)	0.712(2)	0.057(7)
H142	0.211(3)	0.332(3)	0.837(3)	0.057(7)
H143	0.364(3)	0.302(3)	0.757(2)	0.046(6)

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

	U11	U22	U33	U23	U13	U12
Cl	0.0427(3)	0.0731(4)	0.0830(5)	-0.0268(4)	0.0115(3)	-0.0150(3)
O1	0.0457(8)	0.0310(7)	0.0385(8)	-0.0009(6)	-0.0021(6)	0.0049(6)
O2	0.0674(11)	0.0306(9)	0.0550(11)	-0.0085(7)	-0.0029(8)	0.0039(7)
O3	0.0473(8)	0.0303(7)	0.0374(8)	0.0073(6)	-0.0101(6)	-0.0081(6)
N	0.0360(9)	0.0308(9)	0.0314(9)	0.0004(7)	0.0012(7)	-0.0050(7)
C1	0.0428(12)	0.0417(13)	0.0609(16)	-0.0027(11)	0.0037(11)	0.0072(11)
C2	0.0388(11)	0.0305(11)	0.0485(12)	-0.0039(9)	0.0057(9)	-0.0034(9)

C3	0.0389(10)	0.0318(11)	0.0400(11)	-0.0026(9)	0.0017(8)	-0.0043(10)
C4	0.0460(11)	0.0371(12)	0.0358(11)	-0.0076(10)	-0.0019(9)	0.0027(10)
C5	0.0364(9)	0.0312(11)	0.0336(10)	-0.0029(8)	0.0014(8)	-0.0011(8)
C6	0.0435(12)	0.0334(11)	0.0365(11)	-0.0031(8)	0.0065(9)	0.0023(9)
C7	0.0359(10)	0.0283(9)	0.0335(10)	0.0030(8)	0.0013(8)	-0.0001(8)
C8	0.0349(10)	0.0287(10)	0.0311(10)	0.0017(7)	0.0035(8)	-0.0032(8)
C9	0.0449(11)	0.0308(10)	0.0356(10)	0.0049(9)	0.0069(9)	0.0016(9)
C10	0.0462(13)	0.0741(19)	0.0502(14)	0.0124(15)	0.0169(11)	0.0112(14)
C11	0.0576(14)	0.0444(14)	0.0442(13)	0.0147(10)	0.0093(11)	0.0031(11)
C12	0.101(3)	0.0436(16)	0.0449(15)	-0.0059(12)	0.0207(16)	-0.0053(15)
C13	0.0375(11)	0.0493(14)	0.0422(12)	0.0091(11)	-0.0005(9)	0.0022(10)
C14	0.0542(14)	0.0335(11)	0.0381(12)	0.0085(9)	-0.0082(10)	-0.0091(11)

Bindungslängen (Å)

Cl-C1	1.792(3)	C1-H12	0.95(4)
O1-C6	1.341(3)	C2-H21	1.01(2)
O1-C7	1.465(2)	C2-H22	1.04(3)
O2-C6	1.215(2)	C3-H3	0.976(19)
O3-C8	1.353(2)	C4-H41	1.00(3)
O3-C14	1.442(3)	C4-H42	0.92(3)
N-C5	1.425(2)	C10-H101	0.98(4)
N-C8	1.257(2)	C10-H102	0.92(3)
C1-C2	1.510(4)	C10-H103	1.02(4)
C2-C3	1.507(3)	C11-H111	1.05(3)
C3-C4	1.486(3)	C11-H112	1.04(3)
C3-C5	1.536(2)	C11-H113	0.99(3)
C4-C5	1.514(3)	C12-H121	0.98(4)
C5-C6	1.471(3)	C12-H122	0.99(4)
C7-C8	1.514(3)	C12-H123	0.92(4)
C7-C9	1.564(3)	C13-H131	0.97(3)
C7-C13	1.526(3)	C13-H132	1.01(3)
C9-C10	1.527(3)	C13-H133	0.98(3)
C9-C11	1.532(3)	C14-H141	0.96(3)
C9-C12	1.526(4)	C14-H142	0.95(3)
C1-H11	1.01(3)	C14-H143	0.99(2)

Bindungswinkel (°)

C6-O1-C7	124.11(14)
C7-C9-C11	109.79(17)
C8-O3-C14	114.73(16)
C7-C9-C12	111.5(2)
C5-N-C8	118.06(16)
C10-C9-C11	108.7(2)
Cl-C1-C2	111.75(19)
C10-C9-C12	109.6(2)
C1-C2-C3	113.68(18)
C11-C9-C12	107.72(19)
C2-C3-C4	121.68(18)
Cl-C1-H11	107.0(16)
C2-C3-C5	119.00(16)
Cl-C1-H12	105(2)
C4-C3-C5	60.12(13)
C2-C1-H11	113.4(14)
C3-C4-C5	61.58(12)
C2-C1-H12	110.3(19)
N-C5-C3	116.58(15)
H11-C1-H12	109(2)
N-C5-C4	115.14(17)
C1-C2-H21	109.2(14)
N-C5-C6	119.25(16)
C1-C2-H22	105.3(13)
C3-C5-C4	58.30(13)
C3-C2-H21	109.3(15)
C3-C5-C6	115.85(16)
C3-C2-H22	111.4(14)
C4-C5-C6	117.26(18)
H21-C2-H22	107.7(19)
O1-C6-O2	117.98(18)
C2-C3-H3	115.8(10)
O1-C6-C5	118.00(16)
C4-C3-H3	116.6(11)

O2-C6-C5	124.0(2)
C5-C3-H3	111.5(10)
O1-C7-C8	108.85(14)
C3-C4-H41	117.4(14)
O1-C7-C9	106.98(14)
C3-C4-H42	113.8(17)
O1-C7-C13	103.70(16)
C5-C4-H41	112.1(13)
C8-C7-C9	112.16(15)
C5-C4-H42	116.1(18)
C8-C7-C13	110.51(16)
H41-C4-H42	121(2)
C9-C7-C13	114.10(16)
C9-C10-H101	109.8(15)
O3-C8-N	120.72(17)
C9-C10-H102	107(2)
O3-C8-C7	111.40(15)
C9-C10-H103	109.4(18)
N-C8-C7	127.88(17)
H101-C10-H102	115(2)
C7-C9-C10	109.55(17)
H101-C10-H103	111(3)
H102-C10-H103	105(3)
C7-C13-H131	107.9(15)
C9-C11-H111	112.0(16)
C7-C13-H132	109.6(18)
C9-C11-H112	111.9(16)
C7-C13-H133	111.1(15)
C9-C11-H113	110.9(17)
H131-C13-H132	110(2)
H111-C11-H112	104(2)
H131-C13-H133	110(2)
H111-C11-H113	108(2)
H132-C13-H133	108(2)
H112-C11-H113	110(2)
O3-C14-H141	104.8(14)
C9-C12-H121	108(2)

O3-C14-H142	110.4(17)
C9-C12-H122	111.6(18)
O3-C14-H143	108.5(15)
C9-C12-H123	111(2)
H141-C14-H142	114(2)
H121-C12-H122	113(3)
H141-C14-H143	110(2)
H121-C12-H123	111(3)
H142-C14-H143	109(2)
H122-C12-H123	102(3)

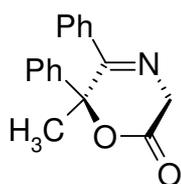
Torsionswinkel (°)

C7-O1-C6-O2	174.97(18)
C7-O1-C6-C5	-6.0(3)
C6-O1-C7-C8	18.5(2)
C6-O1-C7-C9	-102.9(2)
C6-O1-C7-C13	136.13(19)
C14-O3-C8-N	-0.5(2)
C14-O3-C8-C7	179.22(16)
C8-N-C5-C6	13.6(3)
C5-N-C8-C7	1.7(3)
C8-N-C5-C4	161.01(18)
C5-N-C8-O3	-178.58(15)
C8-N-C5-C3	-133.46(18)
Cl-C1-C2-C3	-61.3(2)
C1-C2-C3-C5	-150.26(19)
C1-C2-C3-C4	-79.4(3)
C2-C3-C5-C4	112.0(2)
C2-C3-C5-C6	-140.64(18)
C4-C3-C5-C6	107.4(2)
C2-C3-C4-C5	-107.6(2)
C4-C3-C5-N	-104.4(2)
C2-C3-C5-N	7.5(3)
C3-C4-C5-N	106.93(18)
C3-C4-C5-C6	-104.97(19)

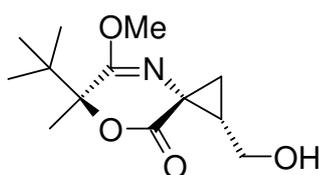
C3-C5-C6-O1	135.72(19)
C4-C5-C6-O1	-158.31(18)
C4-C5-C6-O2	20.7(3)
C3-C5-C6-O2	-45.3(3)
N-C5-C6-O1	-11.6(3)
N-C5-C6-O2	167.4(2)
C9-C7-C8-N	101.2(2)
C13-C7-C8-O3	50.0(2)
C13-C7-C8-N	-130.3(2)
O1-C7-C9-C10	69.7(2)
O1-C7-C9-C11	-49.6(2)
O1-C7-C9-C12	-168.84(19)
C8-C7-C9-C10	-49.6(2)
C8-C7-C9-C11	-168.85(17)
C8-C7-C9-C12	71.9(2)
C13-C7-C9-C10	-176.2(2)
C13-C7-C9-C11	64.5(2)
C13-C7-C9-C12	-54.8(3)
O1-C7-C8-O3	163.30(14)
O1-C7-C8-N	-17.0(2)
C9-C7-C8-O3	-78.52(18)

8. Formelverzeichnis

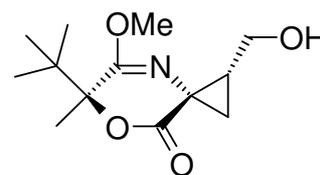
Im vorliegenden Formelverzeichnis werden die Strukturformeln aller in dieser Arbeit dargestellten Verbindungen aufgeführt. Die Zahlen neben den Verbindungsnummern geben an, auf welchen Seiten im theoretischen und experimentellen Teil, sowie im Anhang die jeweilige Substanz beschrieben wird (Experimenteller Teil: *kursiv*, Anhang unterstrichen).



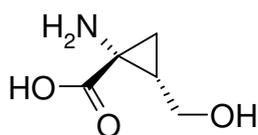
(RS)-91, 79, 154



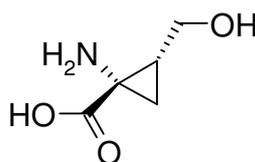
110, 25, 119, 161



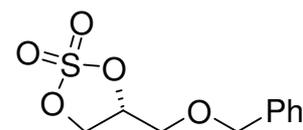
112, 26, 121



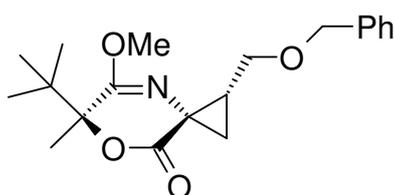
126, 30, 121



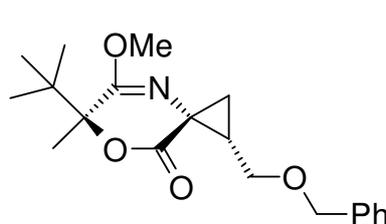
(ent)-126, 31, 122



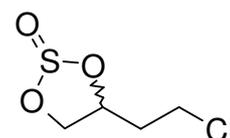
(R)-153, 40, 133



154, 40, 134

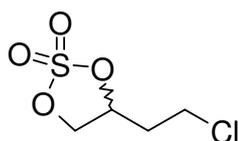


157, 41, 135



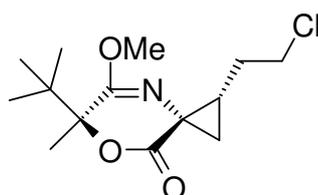
..... **(R)-166**, 136, 136

———— **(S)-166**, 45, 136

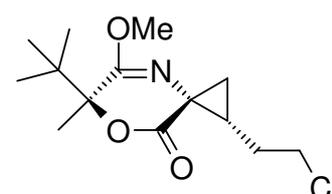


..... **(R)-167**, 45, 137

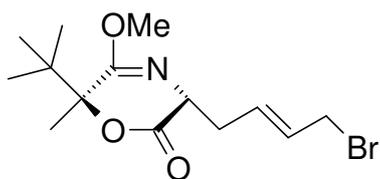
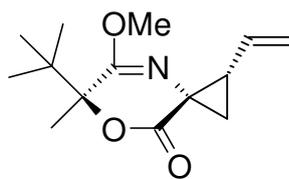
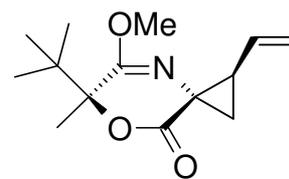
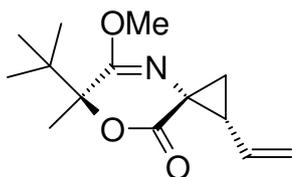
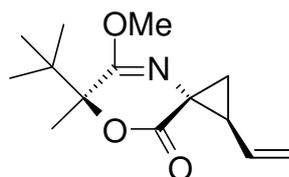
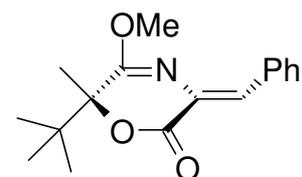
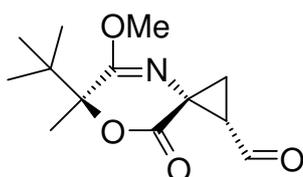
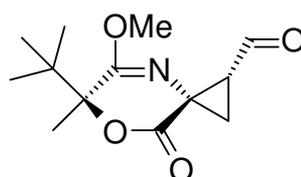
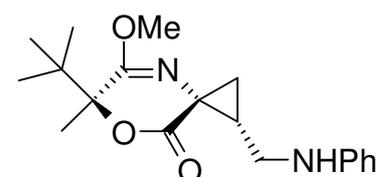
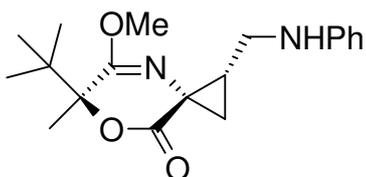
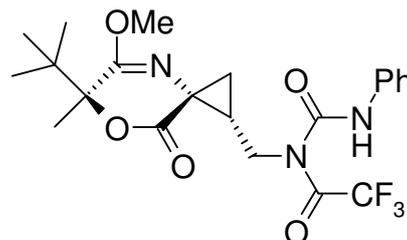
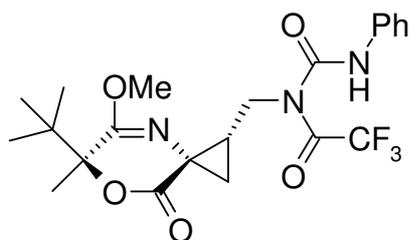
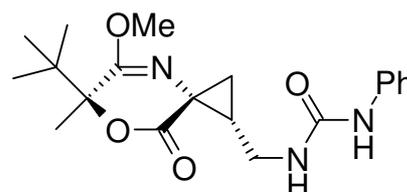
———— **(S)-167**, 45, 137

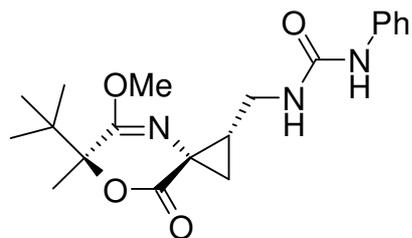
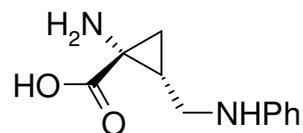
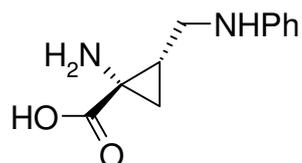
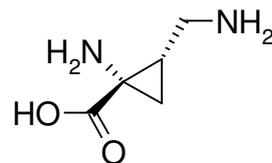
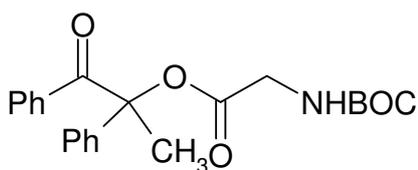
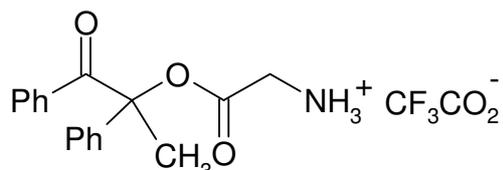
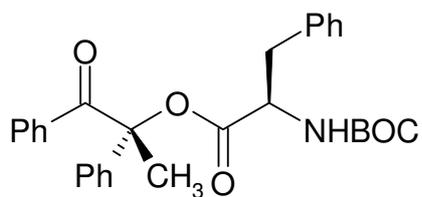
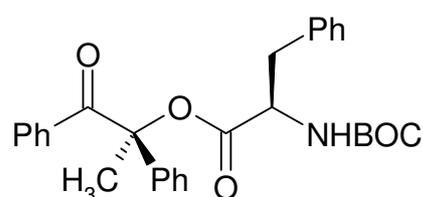
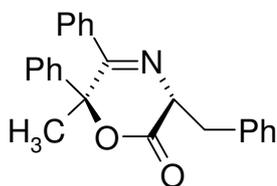
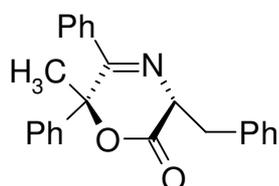
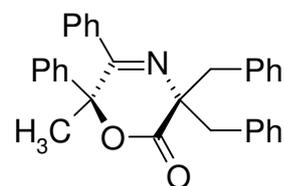


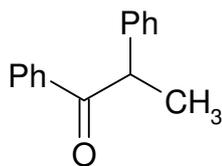
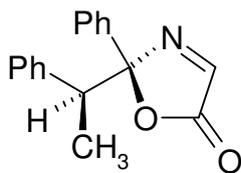
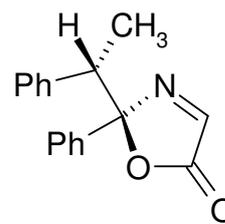
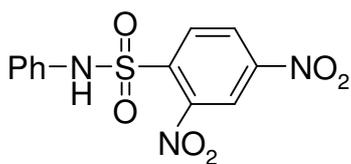
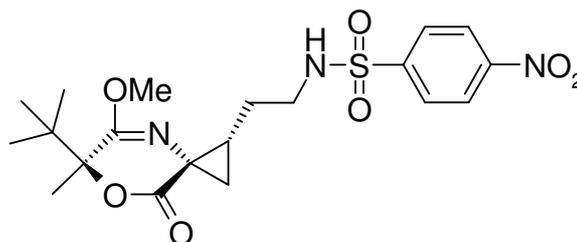
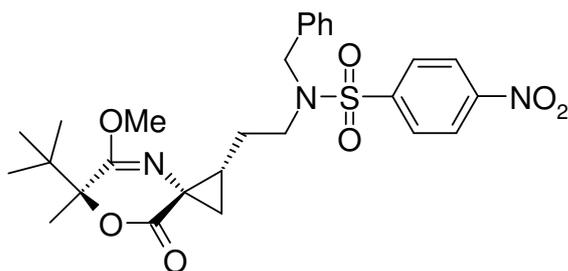
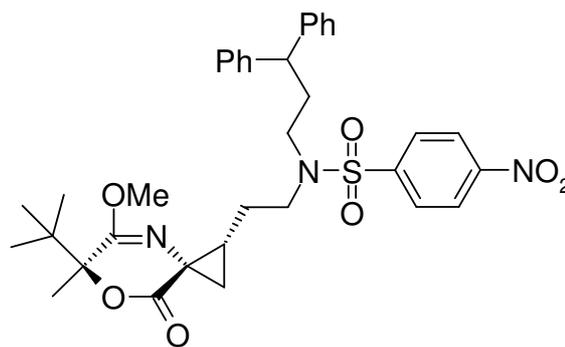
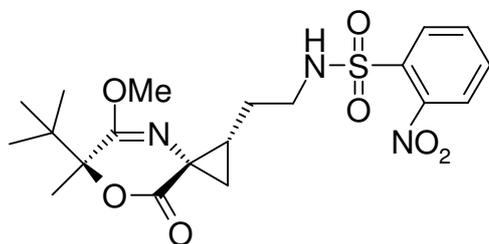
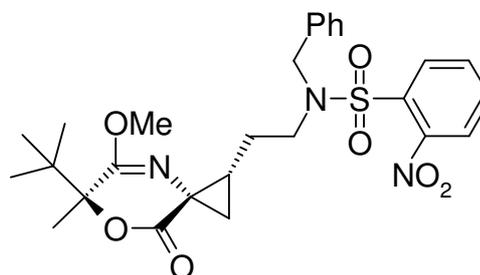
168, 50, 138, 166

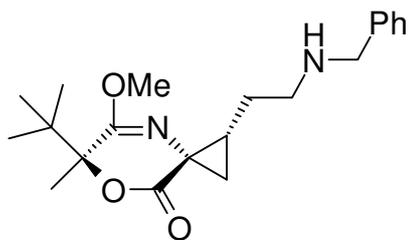
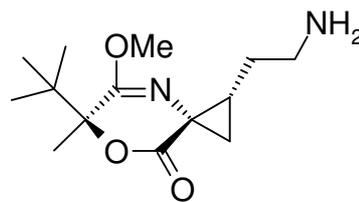
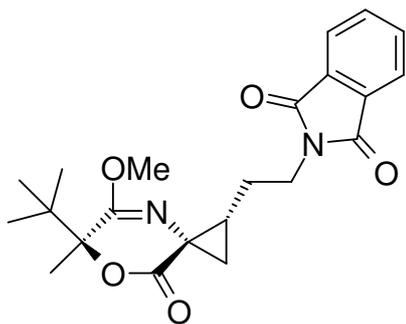
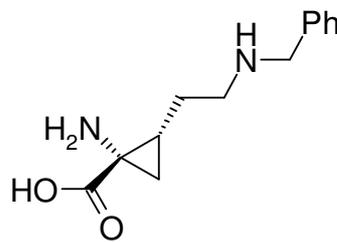
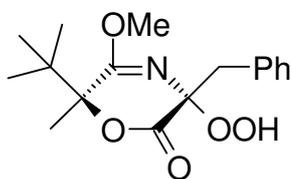
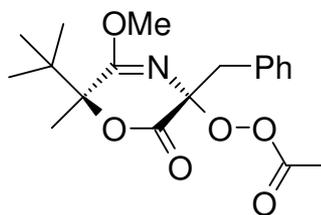


169, 53, 141

**186**, 61, 130**188a**, 62, 131**188b**, 62, 131**188c**, 62, 131**188d**, 62, 131**(R)-189**, 63, 132**197**, 65, 122**198**, 65, 123**199**, 66, 124**200**, 66, 124**205**, 68, 126**206**, 68, 127**207**, 68, 128

**208**, 68, 128**210**, 70, 125**(ent)-210**, 70, 126**214**, 71, 129**(RS)-224**, 78, 151**(RS)-225**, 79, 154**230**, 80, 152**231**, 80, 152**232**, 80, 153**233**, 80, 153**(RS)-234**, 83, 155

**235**, 86, 156**(rac)-238**, 91, 157**(rac)-239**, 91, 157**250**, 96, 142**255**, 98, 142**256**, 99, 144**257**, 99, 145**259**, 100, 143**260**, 100, 146

**261**, 100, 149**262**, 102, 148**263**, 103, 147**264**, 104, 150**268**, 106, 159**269**, 106, 159

9. Abkürzungsverzeichnis

Ac	Acetyl
Äquiv.	Äquivalente
BEMP	2- <i>tert</i> -Butylimino-2-diethylamino-1,3-dimethyl-perhydro-1,3,2-diazaphosphorin
ber.	berechnet
BTPP	<i>tert</i> -Butylimino-tri-pyrrolidino-phosporan
Bn	Benzyl
BOC	Tertbutyloxycarbonyl-
<i>t</i> Bu	<i>tert</i> -Butyl
<i>s</i> BuLi	<i>sec</i> -Butyllithium
CI	Chemical Ionization
DC	Dünnschichtchromatographie
DCC	Dicyclohexylcarbodiimid
de	Diastereomerenüberschuss
DEAD	Azodicarbonsäurediethylester
DIAD	Azodicarbonsäurediisopropylester
4-DMAP	4- <i>N,N</i> -Dimethylaminopyridin
DME	Dimethoxyethan
DMF	Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
DPPA	Diphenylphosphorylazid
DTBAD	Ditertbutylazodicarbonsäureester
Ee	Enantiomerenüberschuss
EI	Electronic Ionization
gef.	gefunden
HMPA	Hexamethylphosphortriamid
HRMS	High Resolution Mass Spectrometry
KHMDS	Kaliumhexamethyldisilazid
IBX	<i>o</i> -Iodoxybezoessäure
IR	infrarot
Ms	Methansulfonat
MS	Massenspektrometrie

NaHMDS	Natriumhexamethyldisilazid
NMR	Nuclear Magnetic Resonance
Ph	Phenyl
RT	Raumtemperatur
R _f	Retentionsfaktor
RF	Rückfluss
SC	Säulenchromatographie
Tf	Trifluormethansulfonat
TFA	Trifluoressigsäure
THF	Tetrahydrofuran

Literatur

1. G. Kreil, *Science* **1994**, *266*, 996–997.
2. D. J. Abraham, “*Burger`s medicinal chemistry and drug discovery*” J. Wiley & Sons: Hoboken, New Jersey **2003**, 6. Aufl., Vol. 1, S. 634–639.
3. J. W. Marckwald, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1904**, *37*, 1368–1370.
4. J. D. Morrison, H. S. Mosher, “*Asymmetric Organic Reactions*”, Prentice-Hall, Englewood Cliffs, New Jersey **1971**.
5. a) C. Cativiela, M. D. Díaz-de-Villegas, *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 3517–3599, b) C. Cativiela, M. D. Díaz-de-Villegas, *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 645–732, c) R. O. Duthaler, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 1539–1650.
6. R. M. Williams, „*Synthesis of Optically Active α -Amino Acids*”, Pergamon Press, **1989**.
7. a) U. Schöllkopf, U. Groth, C. Deng, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1981**, *20*, 798–800, b) U. Schöllkopf, *Pure Appl. Chem.* **1983**, *55*, 1799–1806.
8. a) D. Seebach, R. Naef, *Helv. Chim. Acta* **1981**, *64*, 2704–2708, b) R. Naef, D. Seebach, *Liebigs Ann. Chem.* **1983**, 1930–1936, c) D. Seebach, M. Boes, R. Naef, W. B. Schweizer, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 5390–5398, d) R. Naef, D. Seebach, *Helv. Chim. Acta* **1985**, *68*, 135–143, e) D. Seebach, A. Fadel, *Helv. Chim. Acta* **1985**, *68*, 1243–1250, f) D. Seebach, E. Juaristi, D. D. Miller, C. Schickli, T. Weber, *Helv. Chim. Acta* **1987**, *70*, 237–261.
9. D. Seebach, J. D. Aebi, R. Naef, T. Weber, *Helv. Chim. Acta* **1985**, *68*, 144–154.
10. a) P. J. Sinclair, D. Zhai, J. Reibenspies, R. M. Williams, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 1103–1104, b) R. M. Williams, P. J. Sinclair, D. E. DeMong, D. Chen, D. Zhai, *Organic synthesis* Vol. 80, S. 18.
11. M. Williams, M. N. Im, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 9276–9286.
12. R. M. Williams, W. Zhai, D. J. Aldous, S. C. Aldous, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 6527–6532.
13. R. M. Williams, W. Zhai, *Tetrahedron* **1988**, *44*, 5425–5430.
14. T. Abellán, B. Mancheno, C. Nájera, J. M. Sansano, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 6627–6640.
15. C. J. Koch, S. Šimonyiová, J. Pabel, A. Kärtner, K. Polborn, K. T. Wanner, *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 1244–1263.
16. C. J. Koch, *Dissertation*, Ludwig-Maximilians-Universität München, **2002**.

17. A. Grandl, *Dissertation*, Ludwig-Maximilians-Universität München, **1999**.
18. O. Achatz, *Dissertation*, Ludwig-Maximilians-Universität München, **1999**.
19. R. M. Hanson, *Chem. Rev.* **1991**, *90*, 437–475.
20. H. S. Byun, *Tetrahedron* **2000**, *56*, 7051–7091.
21. A. Hercouet, M. Le Corre, B. Carboni, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 197–199.
22. P. Langer, I. Freifeld, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3903–3905.
23. M. C. Pirrung, S. E. Dunlap, U. P. Trinks, *Helv. Chem. Acta* **1989**, *72*, 1301–1310.
24. K. Burgess, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 5931–5936.
25. D. E. McClure, B. H. Arison, J. J. Baldwin, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 3666–3668.
26. K. Kitaori, Y. Furukawa, H. Yoshimoto, J. Otera, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 14381–14390.
27. S. Shuto, S. Ono, Y. Hase, N. Kamiyama, H. Takada, K. Yamashita, A. Matsuda, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 915–923.
28. a) J. E. Oatis, Jr., T. Walle, H. B. Daniel, T. E. Gaffney, D. R. Knapp, *J. Med. Chem.* **1985**, *28*, 822–824, b) I. Sagnard, N. A. Sasaki, A. Chiaroni, C. Riche, P. Potier, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 3149–3152.
29. J. J. Baldwin, D. E. McClure, D. M. Gross, M. Williams, *J. Med. Chem.* **1982**, *25*, 931–936
30. a) R. Schwesinger, H. Schlemper, *Angew. Chem.* **1987**, *99*, 1212–1214, b) R. Schwesinger, H. Schlemper, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1987**, *26*, 1167–1169, c) R. Schwesinger, C. Hasenfratz, *Angew. Chem.* **1993**, *105*, 1420–1422.
31. N. A. V. Draanen, S. Arseniyadis, M. T. Crimmins, C. Heathcock, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 2499–2506.
32. H. C. Kolb, M. S. Van Nieuwenhze, K. B. Sharpless, *Chem. Rev.* **1994**, *94*, 2483–2547.
33. Y. Gao, K. B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 7538–7539.
34. K. Burgess, W. Li, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 2725–2728.
35. K. Burgess, K.-K. Ho, C.-Y. Ke, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 3767–3768.
36. Unveröffentlichte Ergebnisse von K. Ferenc.
37. B. B. Lohray, *Synthesis* **1992**, 1035-1052.

38. a) A. Hercouet, B. Bessières, M. Le Corre, *Tetrahedron : Asymmetry* **1996**, *7*, 1267-1268, b) A. Hercouet, N. Godbert, M. Le Corre, *Tetrahedron : Asymmetry* **1998**, *9*, 2233–2234.
- 39 a) D. Seebach, *Angew. Chem.* **1988**, *100*, 1685–1715, b) R. Polt, D. Seebach, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 2622–2632.
40. C. Palomo, M. Oiarbide, J. M. Aizpurua, A. González, J. M. García, C. Landa, I. Odriozola, A. Linden, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 8193–8200.
41. G. Guillena, C. Nájera, *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 1125-1129.
42. a) E. V. Dehmlow, S. S. Dehmlow, "Phase Transfer Catalysis", Verlag Chemie, Weinheim, 3. Auflage, **1993**, b) I. Ojima, „Catalytic Asymmetric Synthesis“ VCH, 2. Auflage, **2000**.
43. U. Groth, W. Halfbrodt, U. Schöllkopf, *Liebigs Ann. Chemie* **1992**, 351-355.
44. C. Cativiela, M. D. Díaz-de-Villegas, J. A. Galvez, *Tetrahedron: Asymmetry* **1992**, *3*, 567–572.
45. R. Chinchilla, L. R. Falvello, N. Galindo, C. Nájera, *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 2223–2227.
46. H. O. Kalinowski, S. Berger, S. Braun, ¹³C-NMRSpektrometrie Georg Thieme Verlag, Stuttgart, **1984**.
47. Y. G. Gololobov, A. N. Nesmeyanov, V. P. Lysenko, I. E. Boldeskul, *Tetrahedron* **1987**, *43*, 2609–2651.
48. A. F. Abdel-Magid, S. J. Mehrman, *Org. Process Res. Dev.* **2006**, *10*, 971–1031.
49. O. Mitsunobu, *Synthesis* **1981**, 1–28.
50. D. L. Hughes, R. A. Reamer, J. J. Bergan, E. J. J. Grabowski, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 6487–6491.
51. M. S. Maghar, W. H. Hoffman, B. Lai, A. K. Bose, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1975**, *5*, 461–463.
52. J. C. Arnould, F. Landier, M. J. Pasquet, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 7133–7136.
53. T. Beulshausen, U. Groth, U. Schöllkopf, *Liebigs Ann. Chemie* **1991**, 1207–1209.
54. P. G. Gassman, W. N. Schenk, *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 918–920.
55. A. S. Kende, J. S. Mendosa, *Tetrahedron Lett.*, **1990**, *31*, 7105–7108.
56. G. A. Molander, C. Kenny, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 1439–1445.
57. a) P. Girard, J. L. Namy, H. B. Kagan, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 2693–2698, b) E. Hasegawa, D. P. Curran, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 5008–5010.

58. a) Y. Kamochi, T. Kudo, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 3511–3514, b) Y. Kamochi, T. Kudo, *Tetrahedron* **1992**, *48*, 4301–4312.
59. J. L. Namy, P. Girard, H. B. Kagan, *Nouv. J. Chim.* **1981**, *5*, 479–484.
60. J. M. Concellon, M. Huerta, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 1931–1934.
61. K. Kusuda, J. Inanaga, M., Yamaguchi, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 2945–2948.
62. A. D. Hughes, D. A. Price, N. S. Simpkins, *J. Chem. Soc., Perkin Trans.* **1999**, 1295–1304.
63. C. Zeggaf, J. Poncet, P. Jouin, M.-N. Dufour, B. Castro, *Tetrahedron* **1989**, *45*, 5039–5050.
64. J.F. Cheng, Y. Huang, R. Penuliar, M. Nishimoto, L. Liu, T. Arrhenius, G. Yang, E. O`Leary, M. Barbosa, R. Barr, J. R. B. Dyck, G. D. Lopaschuck, A. M. Nadzan, *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 4055–4058.
65. a) M. E. Wall, M. C. Wani, A. W. Nicholas, G. Manikumar, C. Tele, L. Moore, A. Truesdale, P. Leitner, J. M. Besterman, *J. Med. Chem.* **1993**, *36*, 2689–2700 b) M. Calmes, J. Daunis, F. Escale, R. Jacquier, M. L. Roumestant, *Tetrahedron: Asymmetry* **1994**, *5*, 1643–1644, c) M. K. Dhaon, R. K. Olsen, K. Ramasamy, *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 1962–1965.
66. a) H. Zhao, A. Pendri, R. B. Greenwald, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 7559–7562, b) R. B. Greenwald, A. Pendri, H. Zhao, *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 915–918.
67. A. Solladié-Cavallo, O. Sedy, M. Salisova, M. Biba, C. J. Welch, L. Nafié, T. Freedman, *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 2703-2707.
68. a) R. Chinchilla, L. R. Falvello, N. Galindo, C. Nájera, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 3034–3041, b) R. Chinchilla, L. R. Falvello, N. Galindo, C. Nájera, *Angew. Chem. Int. Edit.* **1997**, *36*, 995–997.
69. M. J. O`Donnell, F. Delgado, C. Hostettler, R. Schwesinger, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 8775–8778.
70. M. Kawatsura, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 1473–1478.
71. F. Weygand, W. Steglich, H. Tanner, *Liebigs Ann. Chem.* **1962**, *658*, 128–150.
72. F. Segat-Dioury, O. Lingibé, B. Graffe, M.-C. Sacquet, G. Lhommet, *Tetrahedron* **2000**, *56*, 233–248.
73. C. M. Marson, P. Savy, Alkylnitrogen Compounds: Amines and Their Salts, In *Comprehensive Organic Functional Group Transformations II*, C. Ramsden, Ed., Elsevier, Oxford **2005**, S. 257–260.

74. a) P. W. Sutton, A. Bradley, J. Farràs, P. Romea, F. Urpí, J. Vilarrasa, *Tetrahedron* **2000**, *56*, 7947–7958, b) J. Farràs, X. Ginestra, P. W. Sutton, J. Taltavull, F. Egeler, P. Romea, F. Urpí, J. Vilarrasa, *Tetrahedron* **2001**, 7665–7674.
75. a) R. Larget, B. Lockhart, P. Renard, M. Langeron, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2000**, *10*, 835–838, b) T. Fukuyama, M. Cheung, C.-K. Jow, Y. Hidai, T. Kan, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 5831–5834.
76. a) T. Fukuyama, M. Cheung, T. Kann, *Synlett* **1999**, *8*, 1301–1303, b) T. Hoffmann, R. Waibel, P. Gmeiner, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 62–69.
77. D. Albanese, D. Landini, V. Lupi, M. Penso, *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 1443–1449.
78. T. Kann, T. Fukuyama, *Chem. Commun.* **2004**, 353–359.
79. C. Guisado, J. E. Waterhouse, W. S. Price, M. R. Jorgensen, A. D. Miller, *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 1049–1057
80. J. R. Henry, L. R. Marcin, M. C. McIntosh, P. M. Scola, G. D. Harris, Jr., S. M. Weinreb, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 5709–5712.
81. S. C. Miller, T. S. Scanlan, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 2301–2302.
82. J. Zhou, K. Bouhadir, T. R. Webb, P. B. Shevlin, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 4037–4038.
83. A. Guarna, G. Menchi, G. Berti, N. Cini, A. Bottoncetti, S. Raspanti, A. Politi, A. Pupi, *Bioorgan. Med. Chem.* **2001**, *9*, 3197–3206.
84. G. Cainelli, D. Giacomini, P. Galletti, *Synthesis* **2000**, 289–294.
85. B. Heckmann, C. Mioskowski, R. K. Bhatt, J. R. Falck, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 1421–1424.
86. C. Nájera, T. Abellàn, j. M. Sansano, *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 2809–2820.

Lebenslauf

Soňa Šimonyiová

Geburtsdatum 30.6.1976
Geburtsort Bratislava, Slowakei
Familienstand ledig
Staatsangehörigkeit slowakisch

Abitur Juni 1994, Gymnasium L. Novomeského, Bratislava, Slowakei
Studium Chemie (Diplom)
September 1994 – Juni 1999 Chemisch-technologische
Fakultät der Slowakischen Technischen Universität, Bratislava,
Slowakei
Promotion Februar 2001 – April 2007 am Department Pharmazie-
Zentrum für Pharmaforschung der LMU München im
Arbeitskreis von Prof. Dr. K. T. Wanner
(„Asymmetrische Synthese von 1-Aminocyclopropan-
carbonsäuren“)
Berufstätigkeit September 1999 – Dezember 2000, Tau Chem, Bratislava,
Slowakei, Tätigkeit in der organischen Synthese

Veröffentlichung

C. J. Koch, S. Šimonyiová, J. Pabel, A. Kärtner, K. Polborn, K. T. Wanner,
„Asymmetric Synthesis with 6-*tert*-Butyl-5-methoxy-6-methyl-3,6-dihydro-2*H*-oxazin-
2-one as a New Chiral Glycine Equivalent: Preparation of Enantiomerically Pure
 α -Tertiary and α -Quarternary α -Amino Acids“, *Eur. J. Org. Chem.*, **2003**,
1244-1263.