

Department Chemie der Technischen Universität München

**Selektive Konvertierung der sekundären Amidbindungen in
Produkten aus Multikomponenten-Reaktionen**

Thomas Lindhorst

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Chemie der Technischen Universität
München zur Erlangung des akademischen Grades eines

Doktors der Naturwissenschaften

genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Univ.-Prof. Dr. Steffen J. Glaser

Prüfer der Dissertation:

1. Univ.-Prof. Dr. Wolfgang Hiller
2. Univ.-Prof. Dr. Peter Schieberle

Die Dissertation wurde am 25.01.2006 bei der Technischen Universität München
eingereicht und durch die Fakultät für Chemie, am 20.02.2006 angenommen.

Die vorliegende Arbeit wurde am Department Chemie der Technischen Universität München unter der Anleitung von Herrn Univ.-Prof. Dr. I. Ugi begonnen und nach seinem Tode von Univ.-Prof. Dr. Wolfgang Hiller weiter betreut.

Meinem sehr verehrten Lehrer,

Herrn Univ.-Prof. Dr. I. Ugi

danke ich für die interessante Themenstellung und die wertvolle Unterstützung sowie für die mir eingeräumte wissenschaftliche Freiheit während meiner Arbeit.

Mein besonderer Dank gilt all denen, die zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben, besonders aber Frau Dr. Birgit Werner für ihre außerordentliche Unterstützung. Ich danke allen Angestellten im Haus für die gute Zusammenarbeit. Besonderen Dank gilt Frau Kaldick für die Zusammenarbeit bei den NMR-Spektrometern, sowie Herrn Krause für die Aufnahme zahlreicher Massenspektren.

Außerordentlicher Dank gilt weiterhin meinen Kollegen Prof. Dr. Peter Lemmen, Dr. Holger Bock, Dr. Christoph Burdack, Dr. Jürgen Kolb, Dr. Günther Ross und Dipl.-Chem. Manfred Starnecker für die stete Hilfsbereitschaft und die hervorragende Arbeitsatmosphäre am gemeinsamen Arbeitsplatz.

Ich danke ferner all meinen Praktikanten für ihr gezeigtes Engagement.

Abkürzungsverzeichnis

Abs.:	Absolutiert
AcCl:	Essigsäurechlorid
br:	breites Signal
BuLi	Butyllithium
Cbz:	Carboxybenzyl
CDI:	Cyclohexylcarbodiimid
CI:	Chemische Ionisation
C _q :	quartäres Kohlenstoffatom
d:	Duplett
DBU:	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-en
DC:	Dünnschichtchromatographie
dd:	Doppeldublett
DMAP:	Dimethylaminopyridin
EI:	Elektronenstoß-Ionisation
GC-MS:	Gaschromatographie/Massenspektrometrie
Ha-3CR:	Hantzsch-Dreikomponentenreaktion
HO-3CR:	Hellmann-Opitz-3-Komponentenreaktion
J:	Kopplungskonstante (NMR)
m:	Multiplett
M-3CR:	Mannich-Dreikomponentenreaktion
MCRs:	Multikomponentenreaktionen
MeOH:	Methanol
MG:	Molekulargewicht
NMR:	Kernresonanzspektroskopie
P-3CR:	Passerini-3-Komponentenreaktion
q:	Quartett
RT:	Raumtemperatur
s:	Singulett
S-3CR:	Strecker-Dreikomponentenreaktion
sek.:	sekundär

t: Triplet
TBDMS: tert.-Butyl-dimethyl-silyl
THF: Tetrahydrofuran
U-5C-4CR : Ugi-Fünfzentren-Vierkomponentenreaktion
U-MCR: Ugi-Multikomponentenreaktion

1. Einleitung	1
2. Aufgabenstellung	3
3. Klassifizierung von Multikomponentenreaktionen	4
4. Die Ugi-Reaktion	7
5. Überblick über sekundäre Amidspaltungen an U-4CR-Produkten	10
6. Entwicklung der Isocyanidkomponente	14
7. Synthese der Isocyanidkomponenten	20
8. Synthese und Konvertierung von α-Aminoacylamiden in der U-4CR	22
8.1 Synthese der U-4CR-Produkte	22
8.2 Konvertierung der U-4CR-Produkte	24
8.3 Der Allyl-Sonderfall.....	29
8.4 Direkte Konvertierung zur Carbonsäure	32
9. Synthese und Konvertierung von Passerini-Produkten	33
9.1 Konvertierung von Passerini-Produkten.....	35
9.2 Untersuchung des Konvertierungsmechanismus an Passerini-Produkten.....	36
9.3 Synthese der Passerini-3CR-Produkte	37
9.4 Konvertierung der P-3CR-Produkte.....	38
10. Variation der Base	41
11. Diskussion des postulierten Reaktionsmechanismus	43
12. Synthese von β-Lactamen via U-4CR	44
12.1 Synthese der U-4CR- β -Lactame	47
12.2 Konvertierung der U-4CR- β -Lactame.....	48
13. Synthese von 1,4-Benzodiazepin-2,5-dionen via U4-CR	49
14. Teilsynthese von Indigo	53
15. Konvertierbare Isocyanide in der Ugi-5-Zentren-4-Komponenten-Reaktion (U-5C-4CR)	56
15.1 Synthese der U-5C-4CR-Produkten	58
15.2 Konvertierung der U-5C-4CR-Produkten	63
16. Zusammenfassung	67

17. Experimenteller Teil	68
17.1 Analytik.....	68
18. Synthese der Isocyanidkomponenten	70
18.1 Allgemeine Synthesevorschrift	70
18.2 Analytische Daten	70
18.3 <i>trans</i> -2-Isocyano-cyclohexylester-kohlensäure-methylester	73
19. Synthese der α-Aminoacylamide durch U-4CR	74
19.1 Allgemeine Synthesevorschrift zur Darstellung der Acylamide.....	74
19.2 Analytische Daten	75
19.4 Synthese und analytische Daten der Acylamide	79
20. Konvertierung der U-4CR-α-Aminoacylamiden	81
20.1 Allgemeine Konvertierungsvorschrift.....	81
20.2 Analytische Daten	72
20. Darstellung der Passerini-Produkte	88
20.1 Allgemeine Reaktionsvorschrift.....	88
20.2 Analytische Daten	88
21. Konvertierung der Passerini-Produkte	90
21.1 Synthese und analytische Daten.....	90
22. Synthese der U-4CR-β-Lactame	93
22.1 Allgemeine Synthesevorschrift	93
23. Allgemeine Konvertierungsvorschrift für β-Lactame	96
23.1 Analytische Daten	97
24. Benzodiazepindion Synthese	100
24.1 Synthese und analytische Daten.....	100
25. Teilsynthese von Indigo	101
25.1 Synthese und analytische Daten.....	101
26. Synthese der U-5C-4CR-Produkte	103
26.1 Allgemeine Reaktionsvorschrift.....	103
26.2 Analytische Daten	104

27. Konvertierung der U-5C-4CR-Produkte	111
27.1 Allgemeine Synthesevorschrift	111
27.2 Analytische Daten	111

1. Einleitung

Multikomponentenreaktionen (MCRs) ermöglichen die Verknüpfung von bis zu neun Reaktionsteilnehmern in einem Syntheseschritt (Eintopfverfahren) zu einem definierten Produkt¹⁻³.

Durch den Aufbau auch komplexer Strukturen sind sie den konventionellen, mehrstufigen Synthesen in der chemischen Ökonomie überlegen. In der Regel fallen kaum Nebenprodukte an, so dass sich die Aufarbeitung und Reinigung oft besonders einfach gestaltet. Sie stellen damit von allen dem präparativen Chemiker zur Verfügung stehenden Werkzeugen die effektivsten dar.

Da die Ausgangsmaterialien meist kommerziell verfügbar sind, werden MCRs häufig in der industriellen Produktion eingesetzt. So werden mittels der Strecker-Reaktion jährlich Grundchemikalien im Tonnenmaßstab hergestellt⁴.

Die Zahl der durch MCRs dargestellten Naturstoffe bzw. Naturstoffanaloga ist nicht mehr zu überblicken. Beispiele dazu sind Tropinon und dessen Derivat Kokain⁵, sowie das β -Lactam-Steroid Pachystermin⁶.

Das MCR-Produkte häufig große strukturelle Ähnlichkeit zu Naturstoffen aufweisen, macht sie für die Entwicklung und Herstellung von pharmakologischen Wirkstoffen interessant. Penicillamin, ein Basistherapeutikum bei rheumatischer Arthritis, wird über eine Asinger-Kondensation bei der DEGUSSA AG hergestellt⁷. Das Anästhetikum Xylocain⁸, sowie der Schlüsselschritt in der Synthese des HIV-Inhibitors Crixivan⁹ werden über eine Ugi-4-Komponentenreaktion (U-4CR) realisiert. Insbesondere die U-4CR wird intensiv zur Wirkstoffentwicklung eingesetzt. Sie ist die MCR mit der größten Produktvielfalt und daher ideal für den Einsatz in der Kombinatorischen Chemie geeignet^{10,11}.

Schon 1971 hat I. Ugi vorausgesagt, dass isocyanidgestützte MCRs allein durch die Variation der Eduktkomponenten eine große Diversität in der Produktbibliothek erzeugen¹². Durch die Reaktion von drei oder mehr Komponenten zu einem definierten Produkt steigt die Anzahl der theoretisch möglichen Produkte exponentiell.

Mittels Kombination einer U-4CR mit den Methoden der Kombinatorischen Chemie konnten bei Hofmann-LaRoche innerhalb weniger Monate zwei neue Thrombin-Inhibitoren gefunden werden¹³.

Trotz ihrer strukturellen Vielfalt weisen isocyanidgestützte MCRs, wie die U-4CR, in der Regel das konservative Strukturelement eines sekundären Amids auf.

Durch die große chemische Stabilität des sekundären Amids wird die prinzipiell erreichbare strukturelle Vielfalt teilweise wieder eingeschränkt. Eine einfache, allgemein anwendbare Konvertierungsmethode, die selektiv die sekundären Amidfunktion einer beliebigen isocyanidgestützten MCR in Ester bzw. Carbonsäuren überführt, konnte bislang nicht realisiert werden.

Eine derartige Konvertierungsmethode würde den theoretisch erreichbaren Substanzpool dieser MCRs mindestens verdreifachen. Damit könnten neue Wirkstoffe entwickelt bzw. bereits bekannte optimiert werden, die bislang über isocyanidgestützte MCRs nicht erreichbar sind.

2. Aufgabenstellung

Im Rahmen dieser Arbeit soll eine Isocyanidkomponente entwickelt werden, die im Verlauf einer isocyanidgestützten MCR in eine Carboxylatschutzgruppe überführt wird. Bei der Verwendung von Isocyanidkomponenten in MCRs entstehen in der Regel sekundäre Amidbindungen. Sekundäre Amidbindungen können im allgemeinen nur unter drastischen Reaktionsbedingungen in Carbonsäuren bzw. deren -ester überführt werden. Bislang wurden deshalb die aus einer MCR resultierenden sekundären Amidbindungen in einem weiteren Reaktionsschritt modifiziert. Im Gegensatz dazu soll die Konvertierung der aus der hier zu entwickelnden Isocyanidkomponente resultierenden MCR-Produkte, ohne weitere Modifikation in einer Eintopfreaktion durchgeführt werden können. Dazu muss die Isocyanidkomponente so funktionalisiert sein, dass die Konvertierung nicht nur unter milden Bedingungen, sondern auch selektiv möglich ist.

Da durch die unterschiedlichen MCRs eine große strukturelle Vielfalt erreicht werden kann, werden im Rahmen dieser Arbeit einige Modellsysteme ausgewählt. An ihnen soll beispielhaft die allgemeine Anwendbarkeit der Konvertierung gezeigt werden. Um das sich daraus ergebende große Potential zu demonstrieren, soll die Konvertierung der Modellsysteme zu Leitstrukturen führen, die in Naturstoffen vorkommen oder pharmakologisch interessant sind.

Abschließend soll der Reaktionsmechanismus der Konvertierung aufgeklärt werden.

3. Klassifizierung von Multikomponentenreaktionen

Multikomponentenreaktionen (MCRs) sind Reaktionen, bei denen drei oder mehr verschiedene Edukte direkt in ein definiertes Produkt überführt werden. Das Produkt enthält dabei wesentliche Strukturelemente der Edukte¹⁴.

Synthesen komplexer Verbindungen werden häufig schrittweise vollzogen. Nach jedem Reaktionsschritt wird normalerweise das jeweilige Zwischenprodukt isoliert und gereinigt, bevor die nächste Stufe der Reaktionssequenz durchgeführt wird. Mit zunehmender Komplexität der Synthese erhöht sich schnell der Aufwand für Isolierung und Reinigung. Gleichzeitig sinkt die erzielbare Gesamtausbeute exponentiell mit der Anzahl der Reaktionsschritte.

MCRs weisen diese Nachteile nicht auf, da sie in der Regel im Eintopfverfahren, mit weniger Nebenprodukten (geringer Trennaufwand) und in höheren Ausbeuten ablaufen.

Insgesamt sind drei grundsätzliche Typen von MCRs bekannt (s. Abb. 1)³.

Die MCRs vom Typ 1 (MCRs-T1) stellen Gleichgewichtsreaktionen zwischen allen beteiligten Teilreaktionen dar. Sie sind gewöhnlich α -Aminoalkylierungen von Nucleophilen. Ihre Produkte werden aus Ammoniak bzw. Aminen, Carbonylverbindungen, neutralen nucleophilen Verbindungen oder den korrespondierenden Basen schwacher Säuren gebildet.

Zu den MCRs-T1 gehören z.B. die Strecker¹⁵- und die Mannich-Reaktion¹⁶.

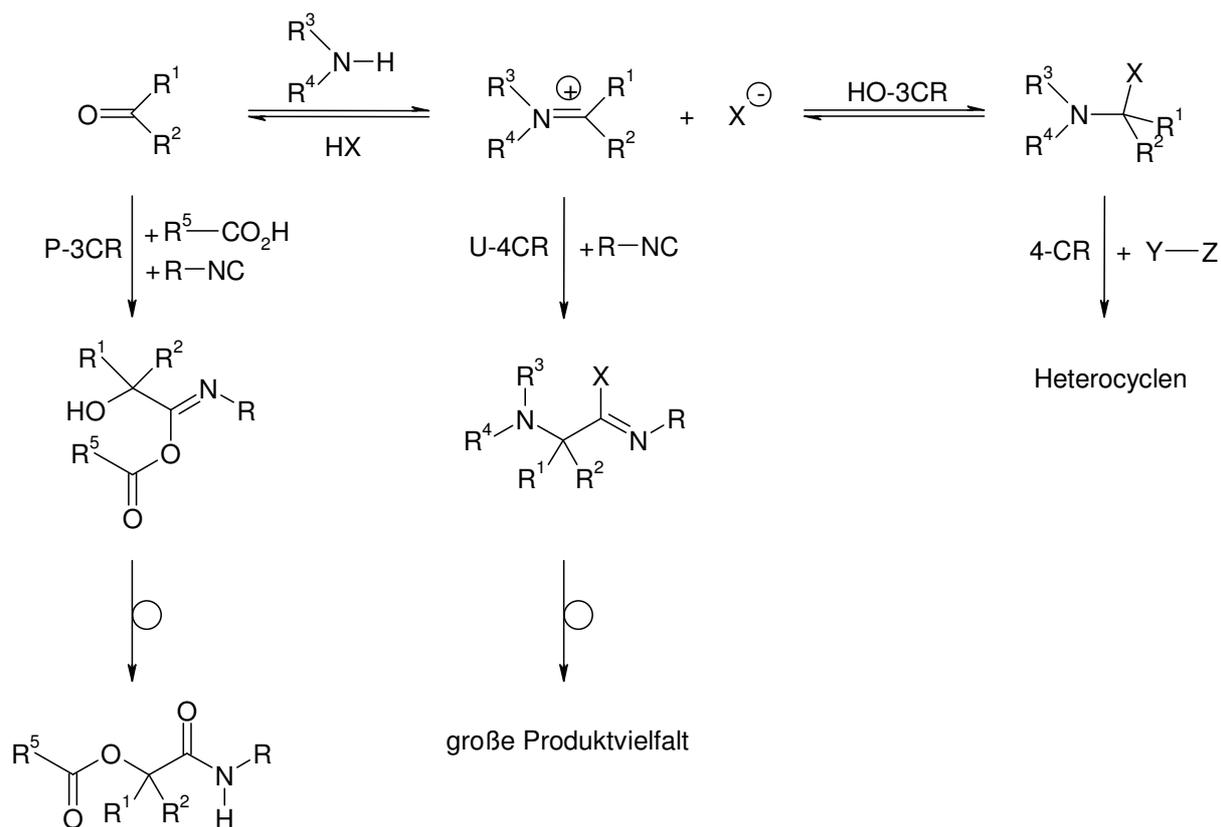


Abb. 1: Überblick der MCRs-T1 und T2.

MCRs vom Typ 2 (MCRs-T2) unterscheiden sich von MCRs-T1 dadurch, dass der produktbildende Schritt irreversibel erfolgt. Auch MCRs-T2 beginnen in der Regel mit einer reversiblen α -Aminoalkylierung. Alle vorgelagerten Gleichgewichtsreaktion, die man formal den MCRs-T1 zuschreiben könnte, werden häufig durch eine Ringbildung irreversibel zu einer definierten Produktstruktur verschoben. Dadurch treten bei MCRs-T2 weniger Nebenprodukte auf. Auch die manchmal mäßigen Ausbeuten von MCRs-T1, die man z.B. häufig bei der Strecker-Reaktion beobachten kann, werden jetzt vermieden.

Zu den MCRs-T2, die zu Heterocyclen führen, gehören unter anderem die Hantzsch-Pyridinsynthese¹⁷, die Bucherer-Bergs-Reaktion¹⁸ und die Asinger-Reaktion¹⁹.

Da allen bislang beschriebenen MCRs eine α -Aminoalkylierung²⁰ gemeinsam ist, werden sie zusammenfassend auch als Hellmann-Opitz-3-Komponentenreaktionen (HO-3CR) bezeichnet³.

Die Passerini-3-Komponentenreaktion (P-3CR)²¹ war die erste MCR bei der Isocyanide verwendet werden und bei der keine α -Aminoalkylierung auftritt.

Isocyanidgestützte MCRs beinhalten eine α -Addition von Kationen und Anionen an das carbenoide Isocyanid-Kohlenstoff-Atom. Anschließend findet eine irreversible Umlagerungsreaktion dieses α -Addukts zum Endprodukt statt. Damit gehören Isocyanid-MCRs zu der Gruppe der MCRs-T2.

Die 1959 von Ugi et al.²² eingeführte Ugi-4-Komponentenreaktion (U-4CR)²³ nimmt innerhalb der bislang vorgestellten MCRs-T2 eine Sonderstellung ein.

Sie stellt eine formale Vereinigung von zwei MCRs-T2, der HO-3CR und der P-3CR dar (s. Abb.: 1). Beide MCRs haben wie die U-4CR Carbonyl- und Säure-Komponenten als Edukte. Wie die HO-3CRs hat die U-4CR zusätzlich noch eine Aminkomponente als Edukt.

Theoretisch bestehen die der U-4CR vorgelagerten Gleichgewichtsreaktionen also aus dem kompletten Satz aller Gleichgewichtsreaktionen der HO-3CRs und der P-3CR.

Während jedoch der produktbildende Schritt bei der HO-3CR durch ein Nukleophil erfolgt, geschieht dies bei der U-4CR, analog zur P-3CR durch α -Addition an ein Isocyanid. Die anschließende, irreversible Umlagerungsreaktion führt dann zum stabilen Produkt.

Die Art der Umlagerung wird hauptsächlich durch die verwendete Säurekomponente bestimmt. Hierdurch ergibt sich eine große strukturelle Vielfalt der U-4CR-Produkte.

Weiterhin ergeben sich je nach verwendeter Aminkomponente (z.B. prim. oder sek. Amine) verschiedene Produktklassen.

Weitere MCRs-T2 sind z.B. die Roelen⁻²⁴, die Reppe⁻²⁵ und die Pauson/Khand-Reaktion²⁶. Ihnen ist gemeinsam, dass sie Kohlenmonoxid als Komponente aufweisen. Kohlenmonoxid ist mit Isocyaniden isolobal.

MCRs vom Typ 3 (MCRs-T3) stellen eine Kollektion nacheinander ablaufender, irreversibler Reaktionen zu einem definierten Produkt dar. Eine Vielzahl an enzymatisch katalysierten Produkten in lebenden Zellen können formal den MCRs-T3 zugeordnet werden. In der präparativen Chemie sind MCRs-T3 selten anzutreffen²⁷.

Ein Beispiel dazu ist die Multienzym-Eintopfsynthese des Tetrasaccharid-Antigens Sialyl-Lewis von Wong et. al. (Abb. 2)²⁸.

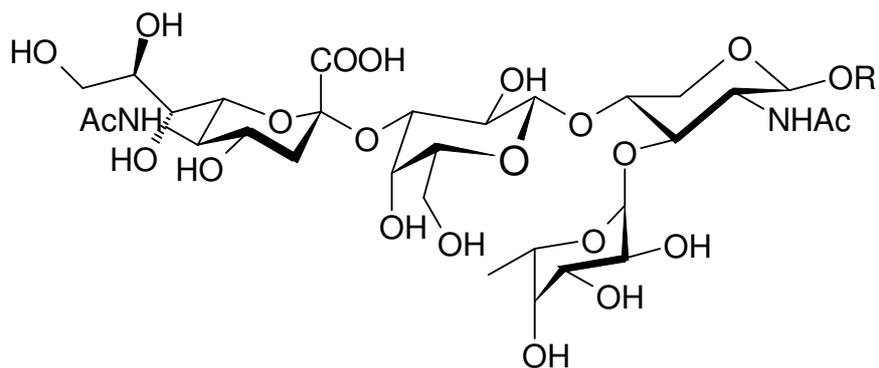


Abb. 2: Sialyl-Lewis.

4. Die Ugi-Reaktion

Die außerordentlich große Produktvielfalt der Ugi-Reaktion ist auf die Bandbreite der einsetzbaren Edukte zurückzuführen (s. Abb. 3).

Von den vier Eduktklassen, Amine, Oxokomponenten, Säuren und Isocyanide sind die ersten drei sehr variabel²².

So können als Säurekomponenten verschiedenartige Verbindungsklassen wie Wasser, Schwefelwasserstoff, Selenwasserstoff, Stickstoffwasserstoffsäure, Cyanate, Thiocyanate, Dialkylcyanate, Alkylthiosulfate, Selenocyanate²⁹, Carbonsäuren und Kohlensäuren eingesetzt werden. Als Aminkomponente können Ammoniak, primäre oder sekundäre Amine, Hydroxylamine oder Hydrazin und deren Derivate dienen. Als Oxokomponenten finden entweder Aldehyde (auch sterisch anspruchsvolle) oder Ketone Verwendung. Durch die Reaktion mit beliebigen Isocyaniden lassen sich eine Vielzahl von Produkten darstellen. Je nach Wahl der Edukte werden u. a. Amide, Thioamide, Selenoamide, Amidine, Tetrazole, Hydantoinimide, Thiohydantoinimide, Iminoimide, Hydroxyaminoamide, Acylamide oder Diacylamide erhalten.

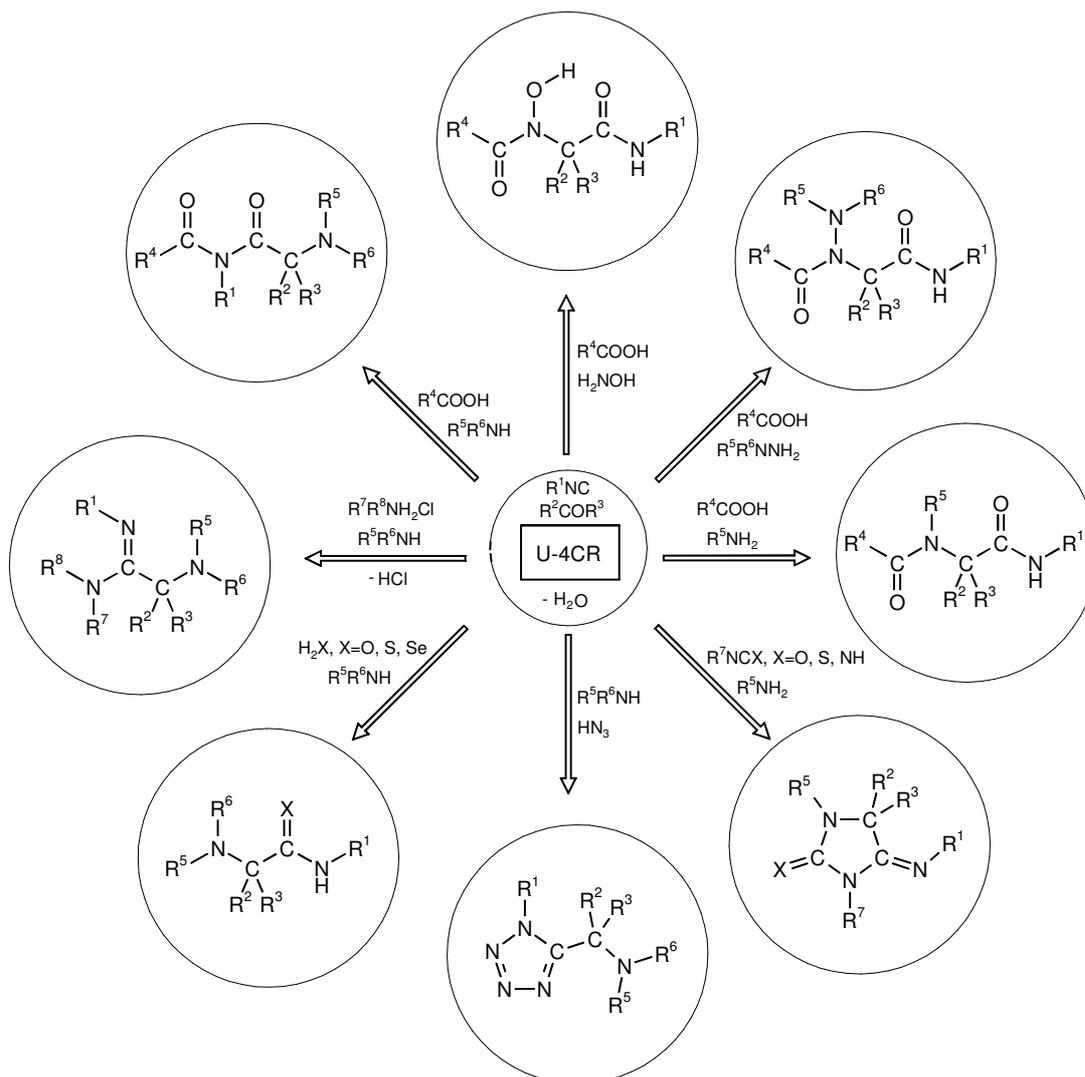


Abb. 3: Die U-4CR in ihrer Produktvielfalt.

Der Reaktionsmechanismus³⁰ der U-4CR ist sehr komplex und deshalb in Abb. 4 vereinfacht wiedergegeben.

Die Aminkomponente kondensiert zunächst unter Wasserabspaltung mit der Oxokomponente zu einem Imin, welches anschließend durch die Säurekomponente protoniert wird. An das so entstandene Ionenpaar addiert das carbenoide Isocyanid unter α -Addition. Je nach eingesetztem Edukt lagert sich das hochreaktive α -Addukt irreversibel zum jeweiligen Endprodukt um. In Abb. 4 ist als Beispiel der Reaktionsverlauf für eine Carbonsäure als Säurekomponente dargestellt.

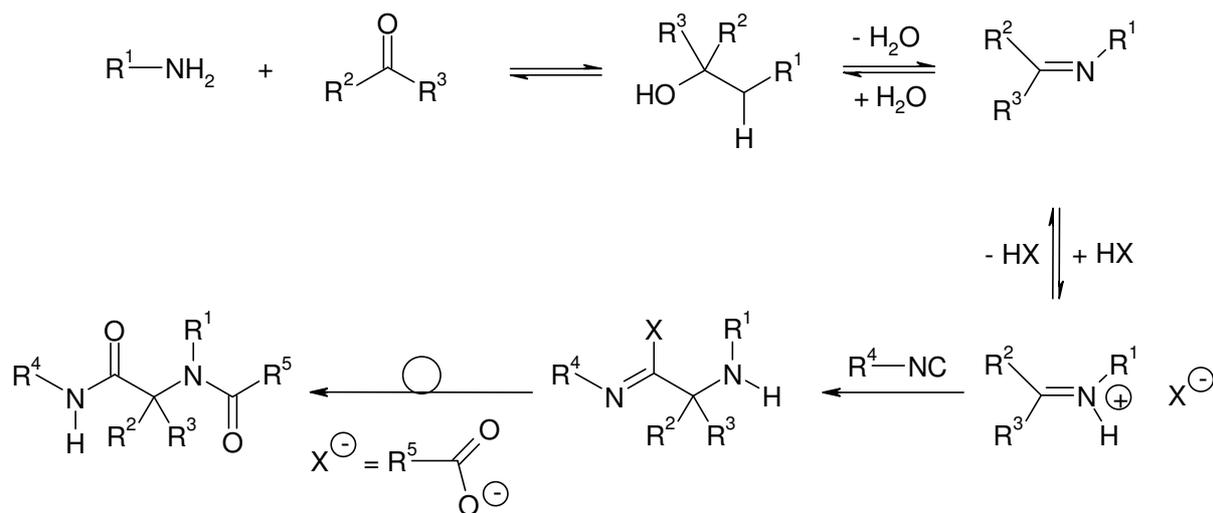


Abb. 4: Vereinfachter Mechanismus der U-4CR.

Ein weiterer Vorteil der U-4CR ist die leichte präperative Durchführung. Die einzelnen Komponenten werden in einer Eintopfreaktion bei Raumtemperatur oder unter Kühlung in gängigen Lösungsmitteln zur Reaktion gebracht. Gelegentlich ist eine Vorkondensation des Imins vorteilhaft. Die Reaktionsdauer schwankt zwischen wenigen Minuten und einigen Tagen, bei oftmals quantitativen Ausbeuten.

Durch Verwendung geeigneter chiraler Auxiliare ist es möglich, die U-4CR stereoselektiv durchzuführen³¹⁻³⁹. Auf diesem Weg können Aminosäuren und andere U-4CR-Produkte mit Enantiomerenüberschüssen von über 99 % dargestellt werden.

5. Überblick über sekundäre Amidspaltungen an U-4CR-Produkten

Im folgenden sollen kurz die bislang wichtigsten Konvertierungen sekundärer Amidbindungen von U-4CR-Produkten in die entsprechenden Ester bzw. Carbonsäuren skizziert werden.

Kunz⁴⁰ et al. konnte durch Verwendung von Glucosaminen und tert.-Butyl-isocyanid U-4CR-Produkte mit hoher chiraler Induktion erhalten. Die resultierenden tert.-Butylamide können unter gleichzeitiger Abspaltung des Zucker-Templates sauer verseift werden. Auf diese Weise werden α -Aminosäuren mit hoher Stereoselektivität (>95 %) in sehr guten Ausbeute (>95 %) über eine U-4CR dargestellt.

Allerdings gelingt die Verseifung nur unter recht drastischen Bedingungen, durch Verwendung von 6N HCl und mehrstündigen Erhitzen auf 80 °C.

Wesentlich mildere saure Bedingungen sind bei Verwendung von 1-Cyclohexenylisocyanid in der U-4CR ausreichend. Diese 1963 von Ugi und Rosendahl entdeckte Konvertierungsmethode⁴¹ wurde in jüngster Zeit von Armstrong et al. leicht modifiziert⁴².

Mit dieser Methode konnte Armstrong eine große Anzahl verschiedener N-alkylierter-N-acylierter Aminosäuren bzw. deren -ester, Pyrrole, sowie Benzodiazepindione⁴³ darstellen.

Trotz der milden Konvertierungsbedingungen ist diese Methode nur für U-4CR-Produkte geeignet, die in der Lage sind ein Münchnon-Intermediat **1** zu bilden⁴⁴ (s. Abb. 5).

Die pharmakologisch interessanten U-4CR- β -Lactamamide sind dazu nicht fähig. Aus diesem Grund findet eine von Ugi beschriebene Konvertierung zum primären Amid statt. Gleichzeitig wird sauer katalysiert der Azetidinon-Ring unter Bildung des entsprechenden Esters geöffnet.

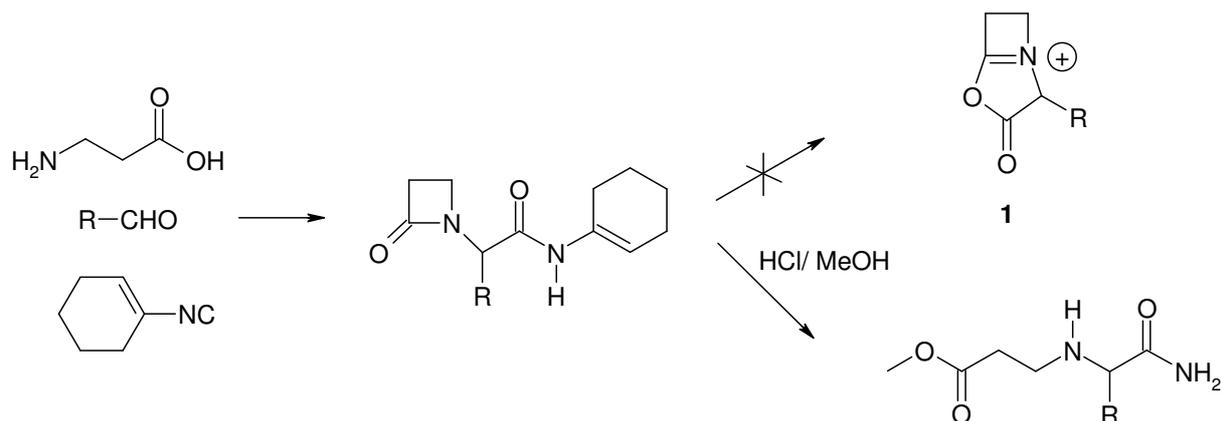


Abb. 5: Sauer katalysierte Azetidinon-Ringöffnung und Konvertierung in das prim. Amid.

Die für die Konvertierung notwendige Bildung des Münchnon-Intermediates stellt einen stark limitierenden Faktor dar. Aus der in Abb. 3 dargestellten Produktvielfalt ist diese Konvertierungsmethode prinzipiell nur für offenkettige N-alkylierte-N-acylierte Aminosäureamide anwendbar. Bei vielen Varianten der U-4CR, wie z.B. der U-5C-4CR-, sowie Passerini-Produkten können sich keine Münchnon-Intermediate bilden, so dass auch hier eine Konvertierung auf diesem Weg nicht möglich ist.

In Gegenwart eines Azetidinon-Ringes sind im wesentlichen vier Methoden der selektiven Konvertierung sek. Amidbindungen bekannt.

Mittels PCl_5 in Methanol konnten Hatanaka⁴⁵ et al. den entsprechenden Methylester herstellen.

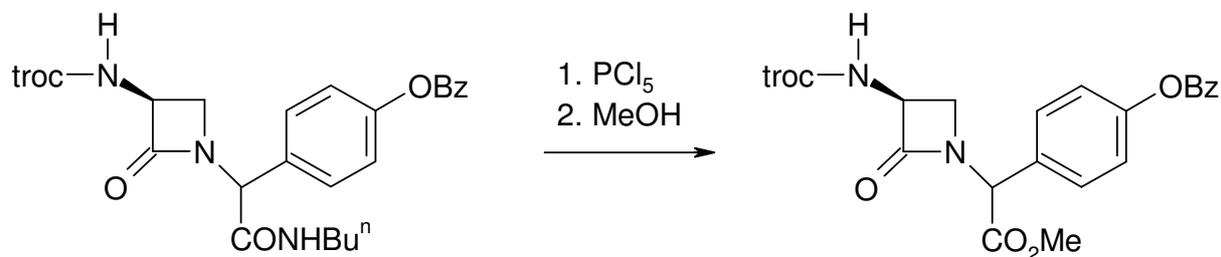


Abb. 6: Konvertierung zum Methylester nach Hatanaka

Die ursprünglich von White⁴⁶ entwickelte nitrosierende Spaltung konnte von Isenring und Hofheinz⁴⁷ erfolgreich in der Totalsynthese von Nocardicin A eingesetzt werden.

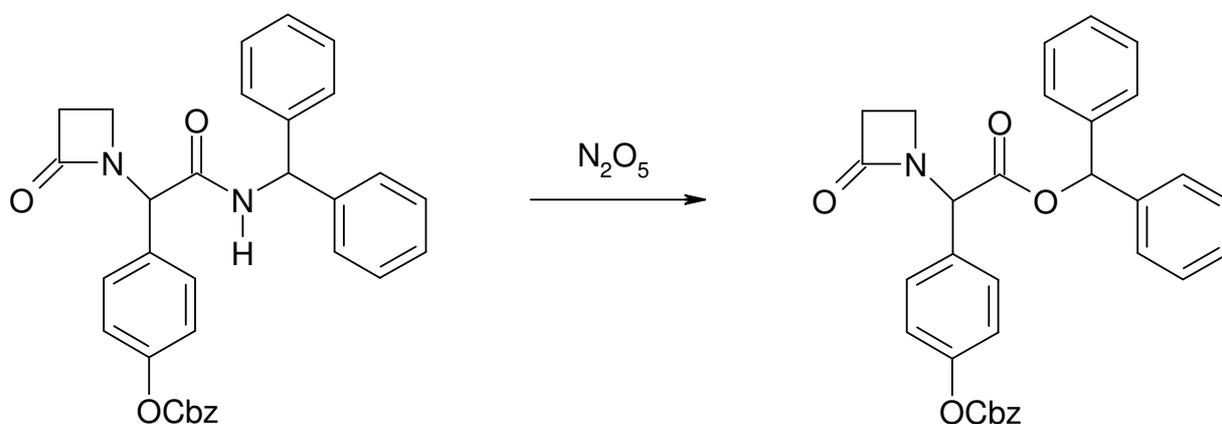


Abb. 6: Nitrosierende Spaltung als Schlüsselschritt in der Synthese von Nocardicin.

In vielen Fällen bildet sich bei dieser Methode jedoch ein stabiles N-Nitrosamid, das sich thermisch nicht mehr zersetzen lässt^{48,49}. Damit ist auch mit dieser Methode eine allgemeine Anwendbarkeit zur Konvertierung nicht gegeben.

Grieco⁵⁰ et al. derivatisierte sekundäre Amide mit Di-*tert.*-butyldicarbonat (Boc_2O). Die resultierenden N-Boc-Amide können dann mit Alkoholaten leicht in Ester überführt werden.

Diese Konvertierungsmethode konnte von Ugi und Neyer auf U-4CR- β -Lactam-Produkte übertragen werden⁵¹.

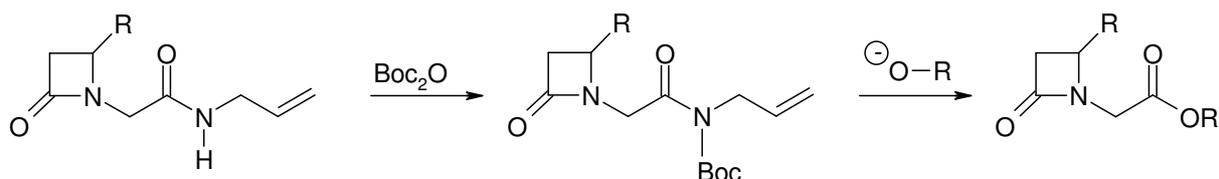


Abb. 7: Amidspaltung nach Aktivierung mit Boc_2O .

Diese Amidspaltung konnte ferner bei U-MCRs an fester Phase erfolgreich angewendet werden⁵².

Nachteilig an dieser Methode ist der zusätzliche Reaktionsschritt zur Aktivierung der sek. Amidbindung durch Boc_2O . Dies bedeutet eine weitere Isolierung und Aufreinigung bevor die eigentliche Spaltung vorgenommen werden kann. Ferner müssen alle weiteren funktionellen Gruppen, die mit Boc_2O reagieren können, geschützt vorliegen.

Den bislang interessantesten Ansatz zur Spaltung sek. Amidbindungen stellt die von Ugi und Geller gezeigte Methode dar⁵³. Ausgehend von TBDMS-geschützten *o*-Hydroxy-phenylisocyanid, β -Alanin und einer Aldehydkomponente werden U-4CR- β -Lactamamide dargestellt. Diese lassen sich nach Entfernung der TBDMS-Schutzgruppe mit CDI oder Phosgen zu einem N-Acylierten-Oxazolidinon **2** umsetzen. Die Hydrolyse von **2** in die entsprechende exocyclische β -Lactam-Carbonsäure gelingt durch einfache Umsetzung mit Wasser.

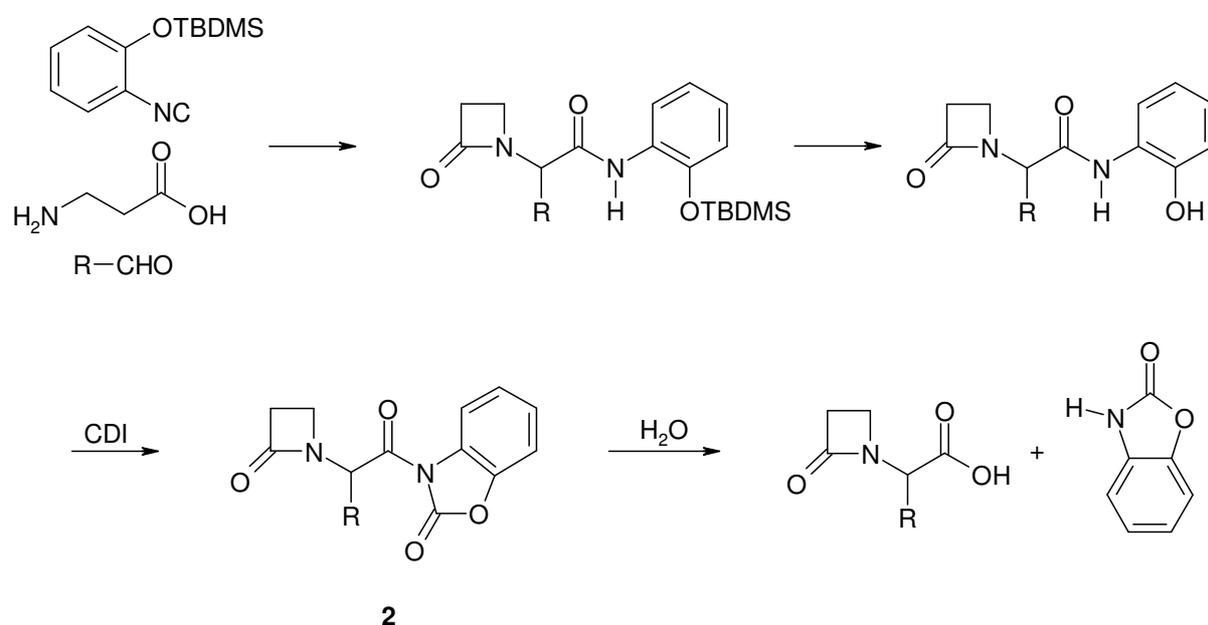


Abb. 8: Konvertierung nach Ugi und Geller.

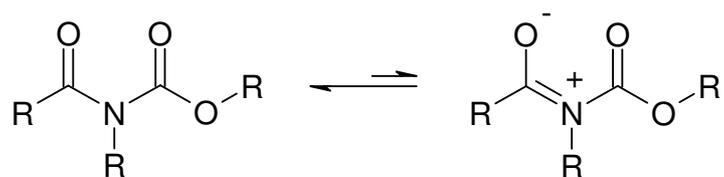
Nachteilig an dieser Konvertierungsmethode ist zum einen die aufwendige Synthese der Isocyanidkomponente. Weiterhin haben die Vielzahl an Synthesestufen im

Anschluss an die U-4CR, insbesondere aber die Verwendung von CDI bzw. Phosgen, eine breite Anwendung verhindert.

6. Entwicklung der Isocyanidkomponente

Da die zu entwickelnde Isocyanidkomponente auch für eine Konvertierung an U-4CR- β -Lactamen geeignet sein soll, kommen alle zuvor beschriebenen sauren Spaltungsbedingungen nicht in Frage. Analysiert man die oben skizzierten Konvertierungsmethoden für β -Lactame, stellt man als gemeinsame Eigenschaft eine Aktivierung der sekundäre Amidbindung fest. Dabei wird die sekundäre Amidbindung durch elektronenziehende Substituenten in eine tertiäre Amidbindung überführt.

Am interessantesten sind hierbei die von Ugi und Geller bzw. Neyer beschriebenen Ansätze. Beiden ist gemeinsam, dass die Amidbindung in ein N-acyliertes Carbamat überführt wird. Die ursprüngliche Grundzustandsstabilisierung der Amid-Carbonylgruppe durch den elektronenliefernden Stickstoffsubstituenten wird nun stark herabgesetzt.



Aus diesem Grund können jetzt durch Umsetzung mit Alkoholat oder Hydroxid-Ionen die entsprechenden Ester bzw. Carbonsäuren leicht erhalten werden.

Eine ähnliche Veresterung bzw. Verseifung wird in der Evans-Reaktion angewendet⁵⁴.

Hierbei wird ein acyliertes Oxazolidinon unter milden Bedingungen gespalten.

Evans konnte zeigen, dass dabei keine Racemisierungen am gebildeten Stereozentrum auftreten.

Auch die Ugi-Geller Methode nutzt die Möglichkeit der besonders milden Spaltungsbedingungen acylierter Oxazolidinone.

Vereinigt man diese drei Konzepte, stellt sich die Aufgabe, aus dem entsprechenden U-MCR-Produkt in einem Schritt gleichzeitig ein acyliertes Oxazolidinon und ein Alkoholat-Anion darzustellen.

Damit ergibt sich für die zu entwickelnde Isocyanidkomponente folgendes Retrosyntheschema:

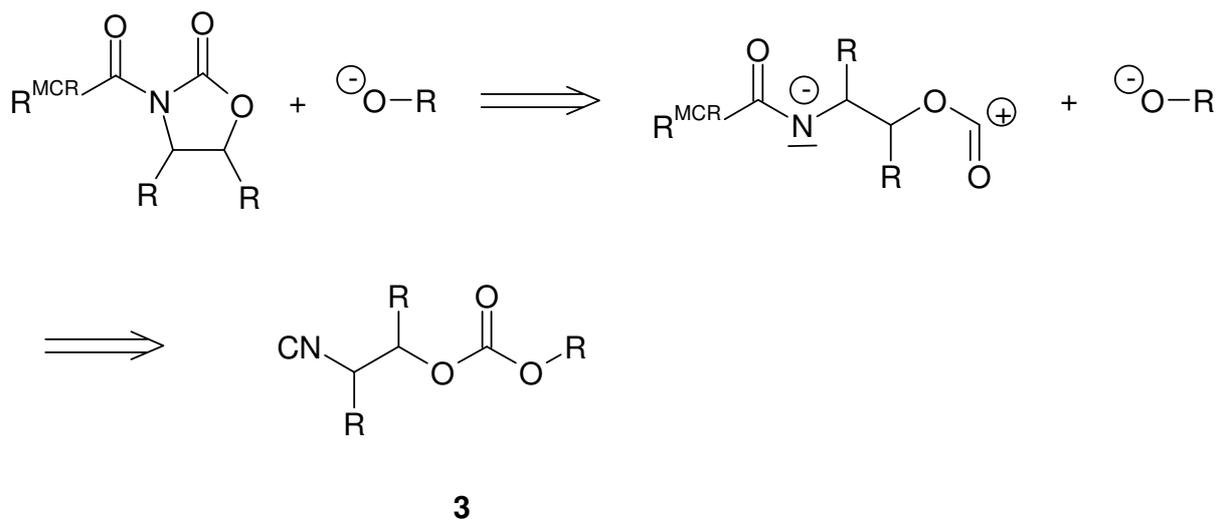


Abb. 10: Retrosynthetische Entwicklung der Isocyanidkomponente.

Die aus der Retrosynthese resultierende Isocyanidkomponente ist insbesondere für die potentielle Anwendbarkeit einer Oxazolidinon-Spaltung bei U-5C-4-CR-Produkten interessant. Entsprechend den Ergebnissen von Evans wäre diese Methode auch für U-5C-4CR Produkte anwendbar, da die gebildeten Diastereomenüberschüsse nicht verringert werden sollten.

Insgesamt würde die Konvertierung der U-MCR-Produkte nach folgendem postulierten Reaktionsmechanismus verlaufen.

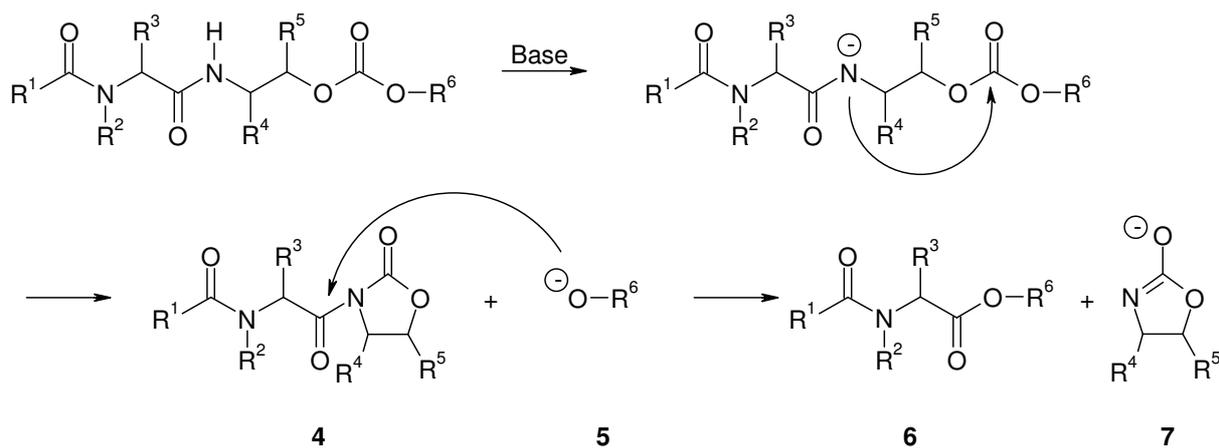


Abb. 11: Postulierter Konvertierungsmechanismus.

Demnach muss das sek. Amid des U-MCR-Produktes durch eine ausreichend starke Base zur Erhöhung der Nucleophilie deprotoniert werden. Der anschließende intramolekulare Ringschluss bildet das N-acylierte Oxazolidinon **4** unter gleichzeitiger Abspaltung der Alkoholat-Komponente **5**. Der intramolekulare Ringschluss zum Fünfring ist gegenüber der intermolekularen Acylierung entropisch stark bevorzugt. Aus diesem Grund verläuft die Reaktion einheitlich.

Das Alkoholat-Anion greift **4** unter Bildung des entsprechenden Esters **6** an. Das dabei gebildete Oxazolidinyl-Anion **7** ist nicht mehr in der Lage, **4** nucleophil anzugreifen. Die Veresterung ist dadurch quasi irreversibel.

Es soll im folgenden kurz diskutiert werden, welche Substituenten R für die in Abb. 10 entwickelte Isocyanidkomponente **3** am besten geeignet sind.

Am einfachsten ist dies für die sich bildende Alkoholat-Komponente **5** zu beantworten. **5** muss ausreichend nucleophil sein, ein N-acyliertes Oxazolidinon in den entsprechenden Ester und ein Oxazolidinyl-Anion zu spalten. Dazu sollten alle aliphatischen Alkoholate in der Lage sein. Phenylische Alkoholate sind demgegenüber nicht ausreichend nucleophil um ein N-acyliertes Oxazolidinon **4** zu spalten. Dies eröffnet jedoch die Möglichkeit zur Verifizierung des Reaktionsmechanismus, indem das Intermediat **4** abgefangen und isoliert wird. Darüber hinaus könnte durch Abfangen des Konvertierungsintermediat **4** eine Überführung in weitere funktionelle Gruppen, wie z.B. Thioester, Amide oder Alkohole erfolgen.

Für die Substituenten R^4 bzw. R^5 am Ethylenspacer zwischen Isocyanid- und Kohlensäureester sind zwei prinzipielle Varianten denkbar.

Im ersten Fall sind sowohl der Ethylen-Spacer, als auch die daran substituierten Reste R^4 und R^5 Teil eines gemeinsamen aromatischen Ringsystems. Die damit resultierende Isocyanidkomponente **8** würde der von Ugi und Geller vorgeschlagenen Konvertierungsmethode entsprechen. Von großem Vorteil wäre die leicht durchzuführende Eintopfsynthese von **8** (Abb. 12).

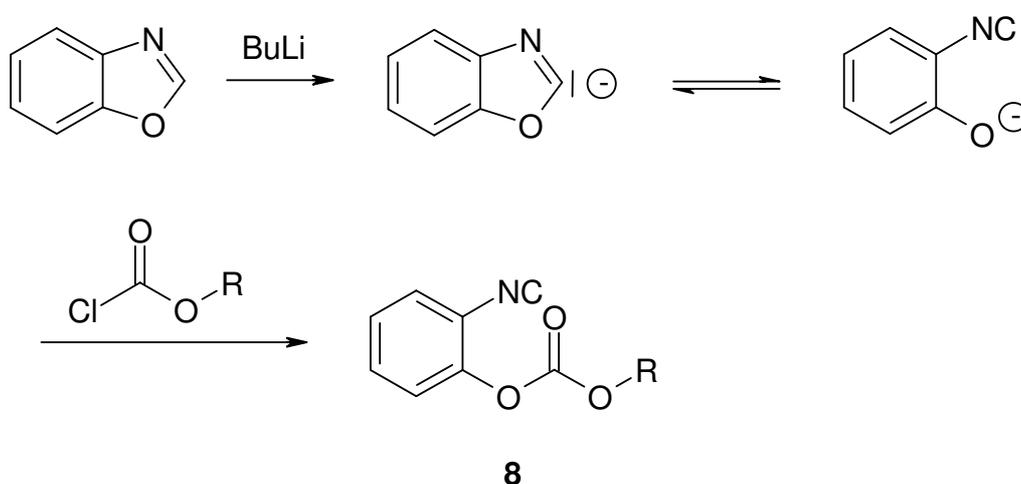


Abb. 12: Konvertierbare Isocyanidkomponente mit aromatischem Spacer.

Ausgehend von kommerziell verfügbaren Phenyloxazolidin würde nach Deprotonierung und Umsetzung mit einem Chlorameisensäureester **8** direkt erhalten werden. Diese Art der Synthese stellt eine neue Variante der Isocyaniddarstellung nach Schöllkopf⁵⁵ dar.

Schöllkopf konnte zeigen, dass nach Abstraktion eines Protons durch Butyllithium, Oxazoline durch nukleophile Substitution in eine Reihe von β -O-Acyl-Isocyanide überführt werden können. Es wurden in diesem Zusammenhang zwar keine Chlorameisensäureester zur Acylierung eingesetzt, jedoch sollte sich diese Methode einfach übertragen lassen.

Eine ähnliche Synthese wurde von Jutzi et al. vorgeschlagen⁵⁶. Jutzi setzte TBDMS-Chlorid anstelle eines Chlorameisensäureesters ein.

Die Wahl eines aromatische Spacers für die konvertierbare Isocyanidkomponente könnte allerdings die in Abb. 13 dargestellte Problematik mit sich bringen.

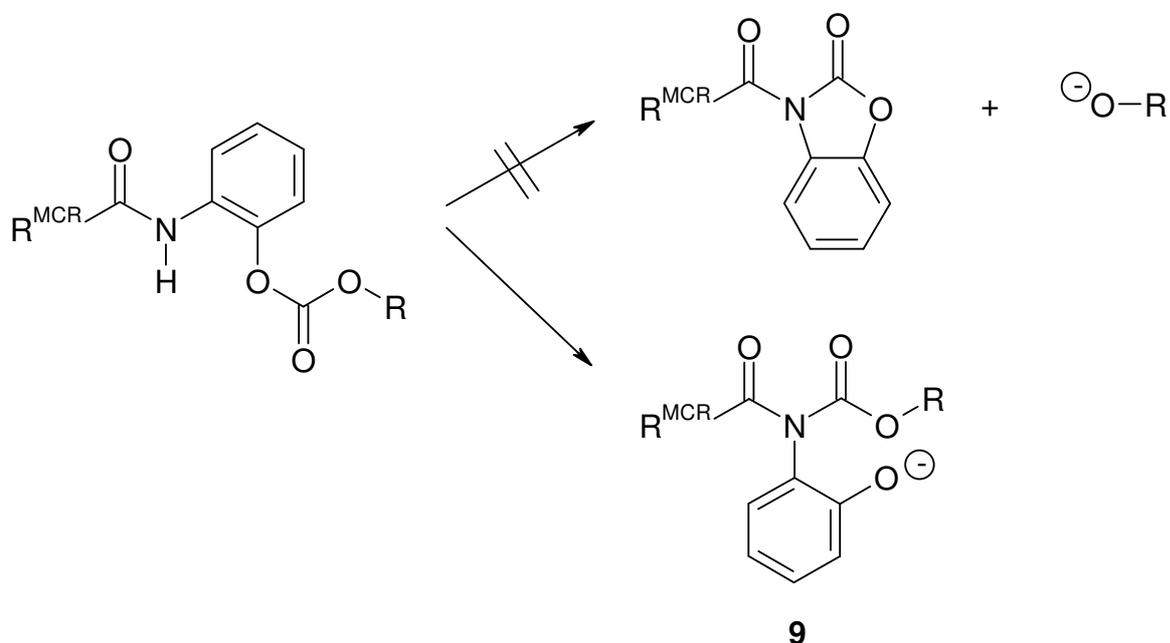


Abb. 13: Abweichung vom postulierten Reaktionsmechanismus bei aromatischen Spacern.

Die Kohlensäureesterfunktion wäre aufgrund des aromatischen Substituenten in diesem Fall zur endo-Seite aktiviert. Nach der Deprotonierung der sek. Amidfunktion würde wahrscheinlich eine Acyl-Wanderung des Kohlensäureesters erfolgen. Das dabei entstehende N-Acylcarbamat **9** wäre voraussichtlich auch unter außerordentlich milden Bedingungen spaltbar. Allerdings ist dann ein weiterer Reaktionsschritt notwendig, da in diesem Fall kein ausreichend nukleophiles Alkoholat-Anion *in situ* erzeugt wird.

Aus diesem Grund sollen Isocyanidkomponenten mit einem aromatischen Spacer im Rahmen dieser Promotionsarbeit nicht weiter verfolgt werden.

Wird stattdessen ein aliphatischer Spacer verwendet, treten die zuvor geschilderten Probleme nicht auf.

Auch hier ist prinzipiell eine endo-Wanderung der Kohlenstofffunktion möglich. Das dabei entstehende aliphatische Alkoholat ist nukleophil genug, beide Carbonylfunktionen im Intermediat **10** anzugreifen. Im Falle eines Angriffs auf der N-Acyl-Seite entsteht das Intermediat **11**. Aufgrund der deprotonierten Carbamatfunktion steht **10** jedoch im Gleichgewicht mit **11**. Allerdings scheint dieser Reaktionsweg nicht sehr wahrscheinlich.

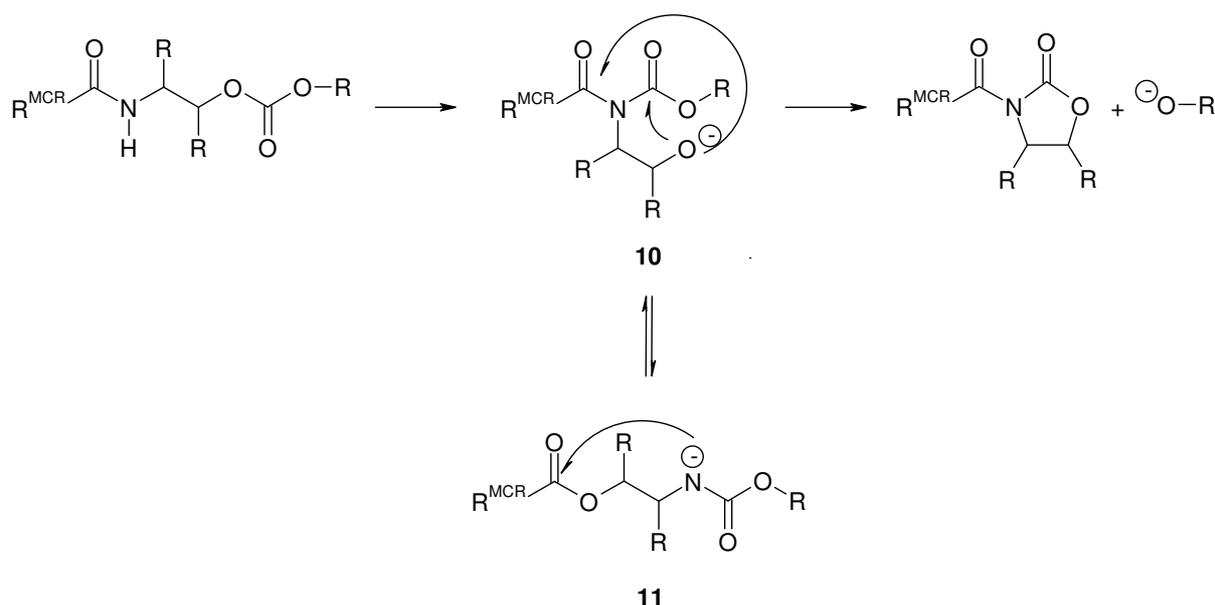


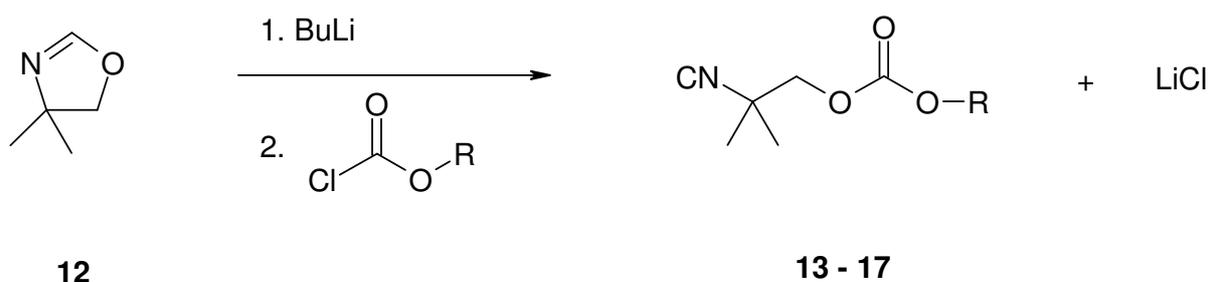
Abb. 14: Eindeutiger Reaktionsweg bei aliphatischen Spacern.

Die zweite Reaktionsmöglichkeit des Alkoholates in **10** ist der nukleophile Angriff auf die Carbamatfunktion. Dadurch wird **10** in das für die Konvertierung notwendige N-acylierte Oxazolidinon überführt. Sollte tatsächlich eine Gleichgewichtsreaktion zwischen **10** und **11** erfolgen, wäre der Reaktionsweg zum N-acylierten Oxazolidinon insgesamt trotzdem unabhängig davon, ob der Reaktionsmechanismus dem in Abb. 11 postulierten oder dem in Abb. 14 konstruierten folgt.

7. Synthese der Isocyanidkomponenten

Die im vorangegangenen Kapitel skizzierte Synthese der konvertierbaren Isocyanidkomponenten mit aromatischen Spacer in einer Schöllkopfvariante sollte sich auch auf Isocyanide mit aliphatische Spacer übertragen lassen.

Die Herstellung der dazu notwendigen Oxazoline ist in der Literatur beschrieben⁵⁷. Darüber hinaus ist 4,4-Dimethyl-2-oxazolin **12** kommerziell verfügbar. Davon ausgehend werden durch Deprotonierung mit BuLi bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ und anschließender Zugabe von Chlorameisensäureester die entsprechenden 2-Isocyano-2-methyl-propylester-kohlensäureester in guten Ausbeuten erhalten.



R = methyl **13**, ethyl **14**, allyl **15**, benzyl **16**, phenyl **17**

Abb. 15: Allgemeine Synthese von 2-Isocyano-2-methyl-propylester-kohlensäureester.

Durch Einsatz der Verbindungen **13** – **16** als Isocyanidkomponenten in MCRs werden Produkte erhalten, deren sek. Amidbindungen direkt in die entsprechenden Ester überführt werden können. Es können auch die aus der Schutzgruppentechnik bekannten Ester⁵⁸ dargestellt werden.

Der aus **13** gebildete Methylester lässt darüber hinaus auch die Darstellung von Carbonsäuren in einer Eintopfreaktion zu. Dazu ist es lediglich notwendig, im Anschluss an die Konvertierung, Lithiumperoxid⁵⁹ oder 1N Natronlauge⁶⁰ zuzufügen. Aufgrund des bei der Konvertierung entstehenden, wenig nukleophilen Phenolat-Anion eröffnet Isocyanidkomponente **17** die bereits erwähnte Möglichkeit, das Spaltungsintermediat zur Verifizierung des Reaktionsmechanismus abzufangen.

Es soll ferner überprüft werden, ob die Bildung des N-Acyl-oxazolidinon-Ringes tatsächlich essentiell für die sek. Amidspaltung ist. Dazu wird, ausgehend von *trans*-2-Isocyanocyclohexanol⁶¹, durch Umsetzung mit Chlorameisensäuremethylester die Komponente *trans*-2-Isocyano-cyclohexylester-kohlensäure-methylester **18** synthetisiert.

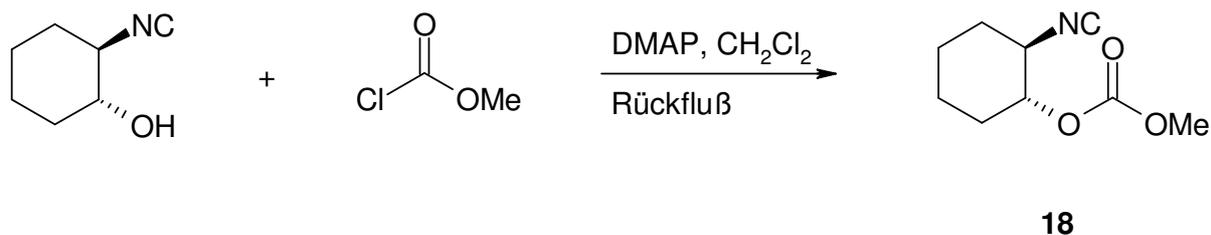


Abb. 16: Synthese einer nicht konvertierbaren Isocyanidkomponente.

Bei Zugabe von 1,1 Äquivalenten DMAP, bezogen auf das Isocyanidedukt, erfolgt die Ausbeute an **18** nahezu quantitativ. Der Versuch, **18** unter Zugabe von Triethylamin anstelle von DMAP zu erhalten, zeigt demgegenüber keinen Umsatz.

Wird **18** in einer U-MCR als Isocyanidkomponente eingesetzt, sollte aufgrund der *trans*-Stellung von Amid und Carbonsäureester eine Cyclisierung zum N-Acyl-oxazolidinon nicht möglich sein. Entsprechend des postulierten Konvertierungsmechanismus (s. Abb. 11) wäre dann auch die selektive sek. Amidkonvertierung nicht möglich.

Insgesamt bietet diese neue Klasse von Isocyaniden⁶² eine Reihe von Vorteilen gegenüber den bislang zur selektiven sek. Amidspaltung eingesetzten:

Ihre Darstellung erfolgt ausgehend von kommerziell verfügbaren Edukten in einer Eintopfreaktion. Der Verwendung von Phosgen oder Phosphoroxychlorid zur Isocyanidsynthese ist nicht notwendig. Die [(2-Isocyano-2-methyl)-propyl-1-]-alkylcarbonate sind stabil und können auch bei Raumtemperatur über einen längeren Zeitraum aufbewahrt werden. Im Kühlschrank sind sie unbegrenzt lagerfähig.

8. Synthese und Konvertierung von α -Aminoacylamiden in der U-4CR

8.1 Synthese der U-4CR-Produkte

Um sowohl die Variabilität der aus der U-4CR resultierenden Konvertierungsprodukte demonstrieren zu können, als auch über die Möglichkeit zu verfügen, die Konvertierung selbst verfolgen zu können, werden zwei Modellsysteme gewählt. Die beiden Modellsysteme unterscheiden sich nur in der Auswahl der eingesetzten Komponenten.

Die aus Essigsäure, Methylamin, Isobutyraldehyd und den Isocyaniden **13** - **16** darstellbaren U-4CR-Produkte sollen als Modellsystem 1 für die Konvertierung in die entsprechenden Ester verwendet werden. Nach der Konvertierung werden damit Verbindungen erhalten, die zur Leitstruktur der N-alkylierten α -Aminosäuren führen.

Die Amin- und Aldehydkomponente werden 2 h bei Raumtemperatur vorkondensiert. Anschließend werden die Säure- bzw. Isocyanidkomponente zugefügt. Alle Komponenten werden äquimolar eingesetzt.

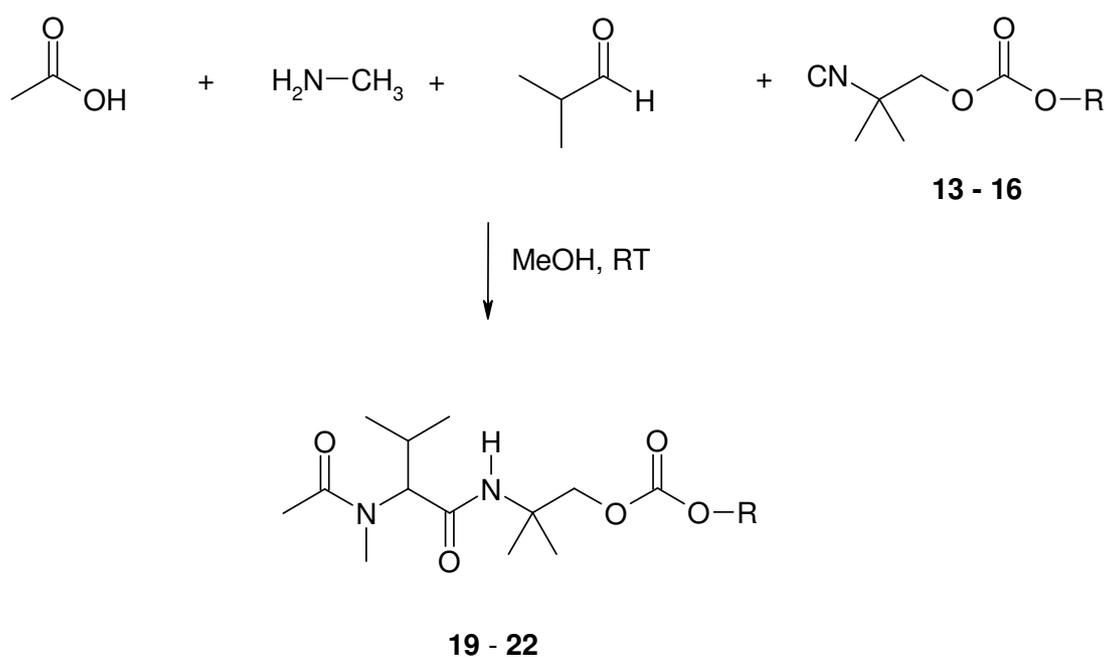


Abb. 17: Synthese der konvertierbaren U-4CR-Produkte **19** – **22**.

Die Umsetzung wird in Methanol als Lösungsmittel durchgeführt. Nach Aufarbeitung und Reinigung durch Flash-Säulenchromatographie erhält man die U-4CR-Produkte **19** – **22** in guten bis sehr guten Ausbeuten.

Im Modellsystem 2 wird Benzylamin anstelle von Methylamin verwendet. Die U-4CR-Produkte aus Modellsystem 2 dienen ausschließlich zur Untersuchung des postulierten Reaktionsmechanismus der Konvertierung. Der eingeführte benzyliche Rest erlaubt eine sichere Verfolgung des Reaktionsverlauf während der Konvertierung mittels DC.

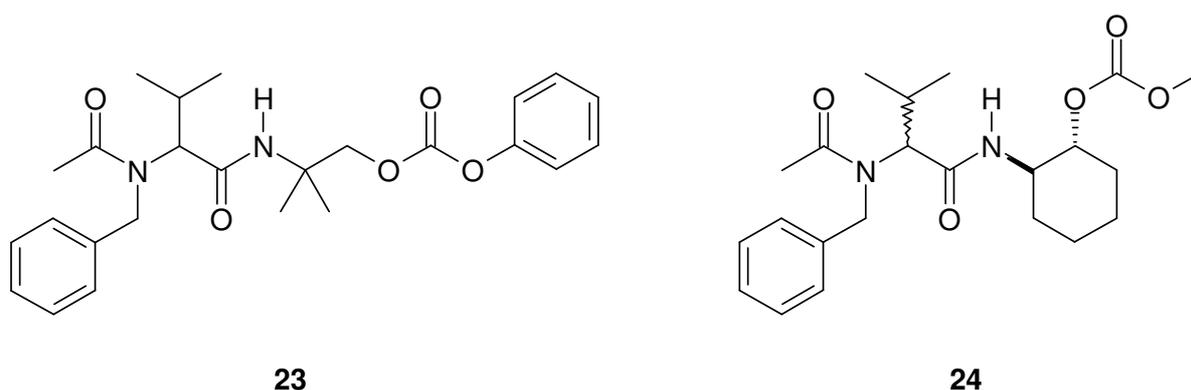


Abb. 18: Die U-4CR-Produkte aus Modellsystem 2.

Als Isocyanidkomponenten werden in diesem Fall der Phenylkohlen säureester **17** sowie das nicht konvertierbare *trans*-Cyclohexylderivat **18** eingesetzt. Die resultierenden U-4CR-Produkte **23** bzw. **24** (als Diastereomerengemisch) sind in Abb. 18 gezeigt. Auch im Modellsystem 2 werden alle Komponenten äquimolar eingesetzt. Die Amin- sowie die Aldehydkomponente werden entsprechend Modellsystem 1 vor der Zugabe der Isocyanid- bzw. Säurekomponente 2 h in Methanol vorkondensiert.

8.2 Konvertierung der U-4CR-Produkte

Zur Durchführung der Konvertierung werden die Verbindungen **19** – **22** in abs. THF gelöst und bei RT mit einem 1,2-fachen Überschuss an Kalium-tert.-butanolat (KO^tBu) versetzt⁶³.

Durch Verfolgung des Reaktionsverlaufs mittels DC lässt sich zeigen, dass nach ca. 15 Minuten Reaktionszeit **19** – **22** vollständig umgesetzt sind.

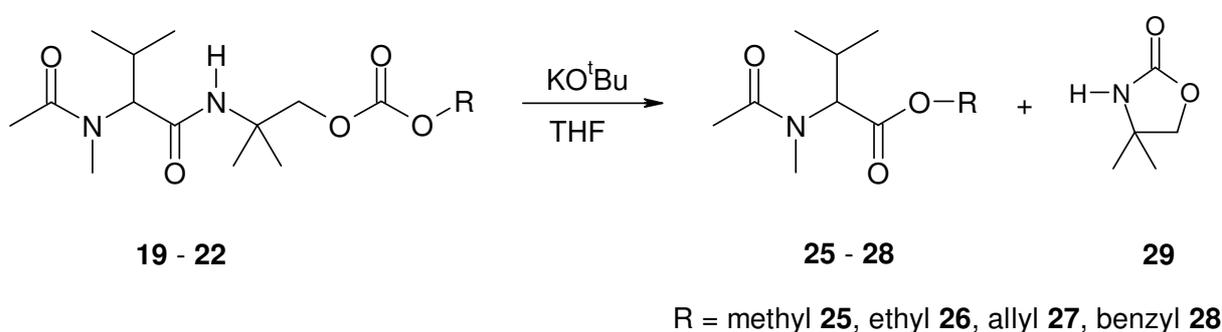


Abb. 19: Konvertierung der Verbindungen aus Modellsystem 1.

Zum Abbruch wird die Reaktionslösung mit HCl gequenchet. Mit Ausnahme des Allylesters **27** entstehen die übrigen Ester **25**, **26**, **28** in guten Ausbeuten (> 75 %).

Damit konnte gezeigt werden, dass die sek. Amidbindung von U-4CR-Produkte direkt in eine Esterfunktion überführt werden kann. Die Art des entstehenden Esters kann über die verwendete Isocyanidkomponente gesteuert werden. Man kann die via Isocyanid eingeführte sek. Amidfunktion auch als Carboxylatschutzgruppe betrachten. Zusätzlich hat man eine weitere Carboxylatschutzgruppe sozusagen in der „Hinterhand“ (z.B. Benzyl). Bei Bedarf kann durch die Konvertierung zu dieser zweiten Schutzgruppe ohne aufwendige weitere chemische Modifikation gewechselt werden.

Als weiteres Reaktionsprodukt konnte das vorausgesagte Oxazolidinon **29** nachgewiesen werden.

Der Allylester **27** stellt in diesem Zusammenhang einen Sonderfall dar, der separat besprochen werden soll.

Die aus der Konvertierung resultierenden N-Acyl-N-methyl-valinester stellen geschützte Derivate von N-Methyl-valin dar. Diese Aminosäure ist Bestandteil der beiden cyclischen Pentapeptid-Gruppen von Actinomycin D⁶⁴. Das von *Streptomyces antibioticus* produzierte Antibiotikum ist ein wirksamer Inhibitor der Nukleinsäure-Synthese. Sarcosin ist die zweite N-methylierte Aminosäure von Actinomycin D. Auch sie lässt sich leicht via U-4CR durch Verwendung eines der Isocyanide **13** – **16** darstellen. Dazu muss statt Isobutyraldehyd in diesem Fall Formaldehyd verwendet werden.

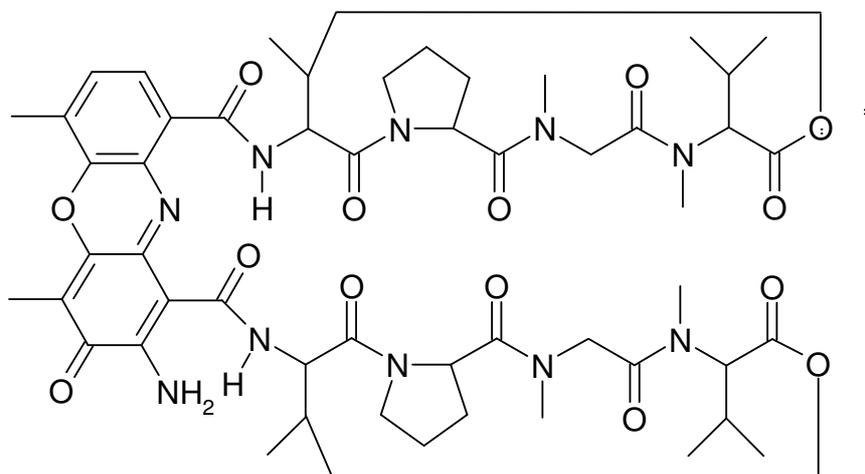


Abb. 20: Actinomycyn D.

Wird die Konvertierung des U-4CR-Produktes **23** aus Modellsystem 2 durchgeführt, ist das sich bildende Phenolat-Anion wie erwartet nicht in der Lage, als Nukleophil zu reagieren. Als Produkt lässt sich das N-Acyl-oxazolidinon-Intermediat **30** in 73 %iger Ausbeute isolieren.

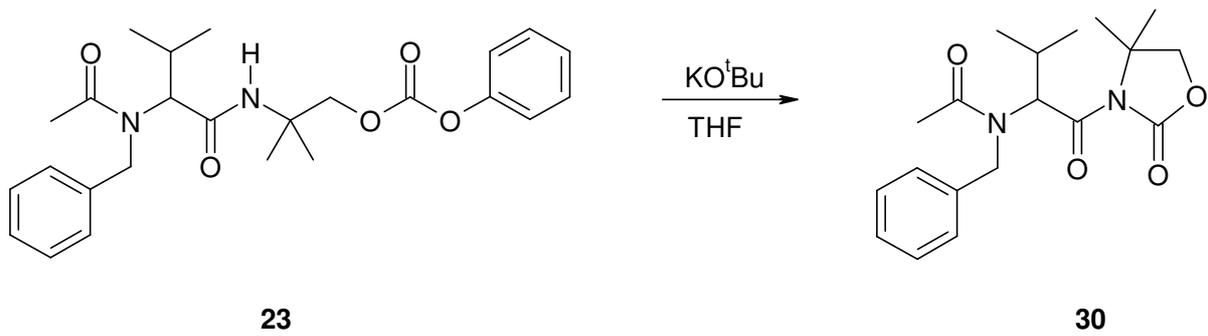
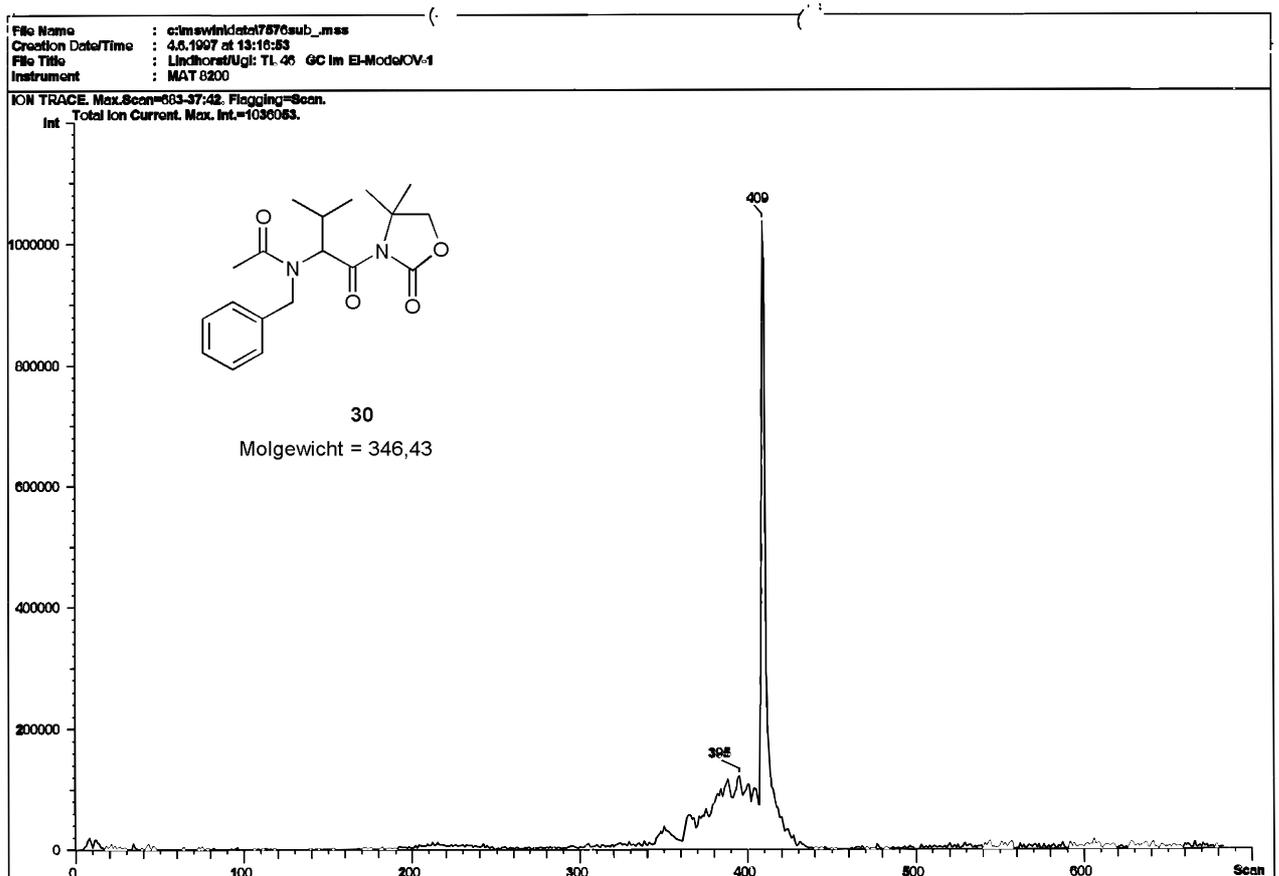


Abb. 21: Isoliertes N-Acyl-oxazolidinon-Spaltungsintermediat.

Trotz des teilweise Zerfalls auf der GC-Säule ist **30** sehr gut durch GC-MS-Analyse zu identifizieren.



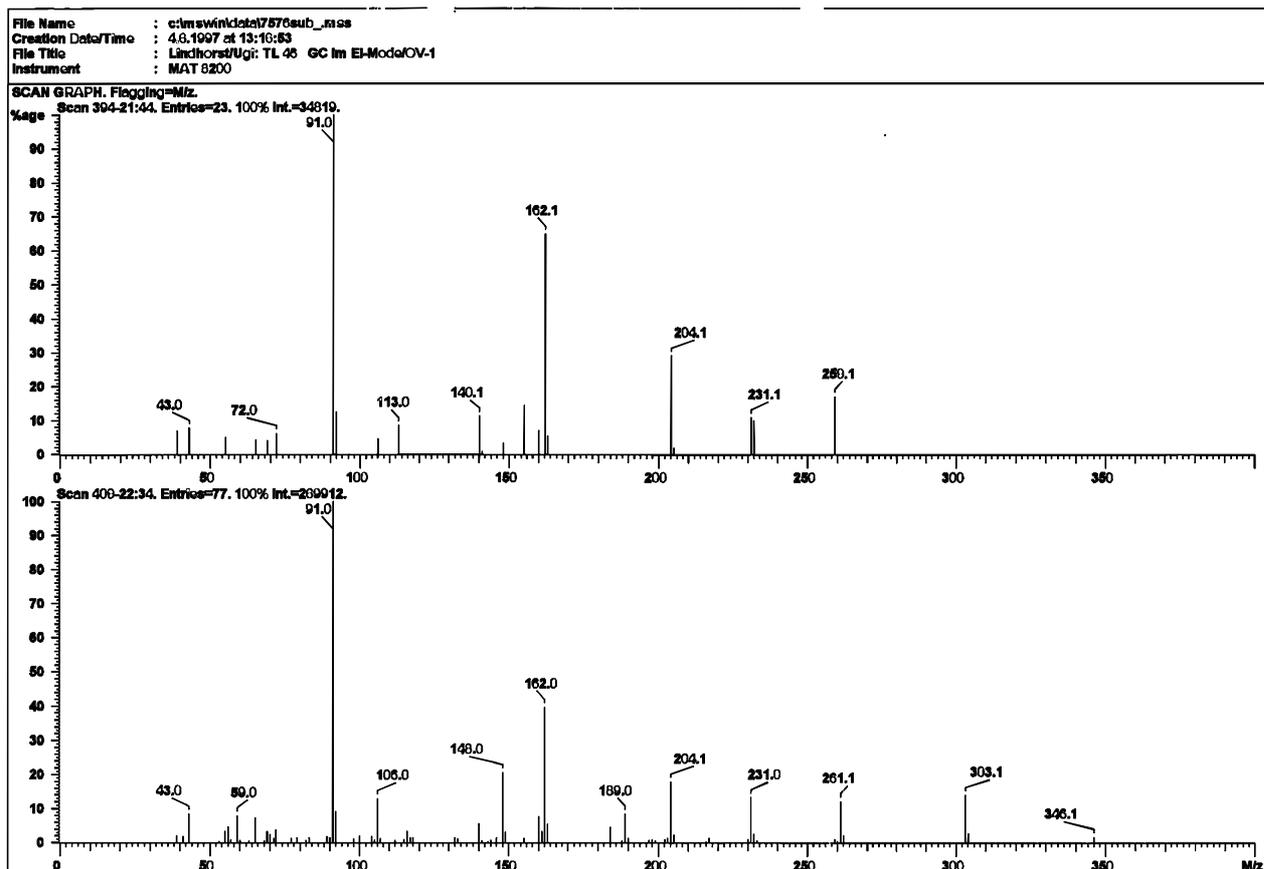


Abb.22: GC-MS-Spektrum von **30**.

Mit der zweiten Verbindung **24** aus Modellsystem 2 soll verifiziert werden, ob eine Konvertierung dann ausbleibt, wenn sich ein N-Acyl-oxazolidin-Intermediat nicht bilden kann.

Dazu wird **24** wie zuvor mit einem 1,2-fachen Überschuß an KO^tBu in abs. THF bei RT gerührt. Durch DC-Kontrolle kann gezeigt werden, dass selbst nach 8 h Reaktionszeit kein Umsatz festzustellen ist.

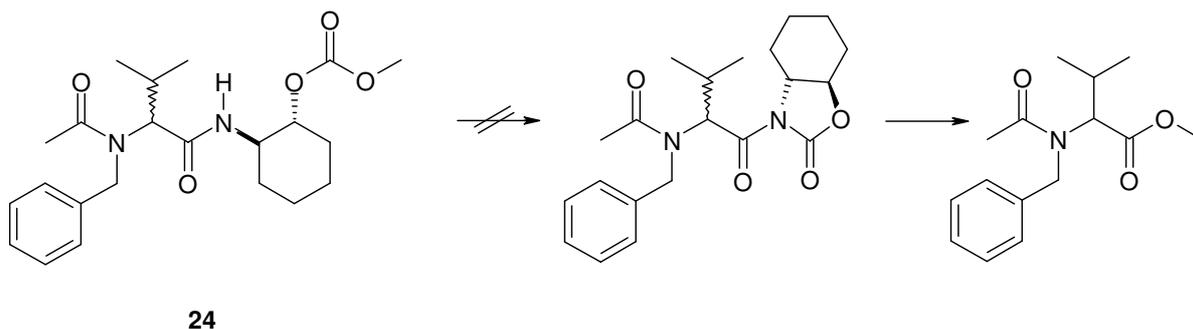


Abb. 23: Konvertierungsversuch mit **24**.

Nach Quenchen der Reaktionslösung mit HCl kann **24** zu 90 % zurückgewonnen werden.

Dieses Ergebnis kann als eindeutiger Hinweis darauf gewertet werden, dass die Bildung des N-Acyl-oxazolidin-Intermediats von essentieller Bedeutung für das Gelingen der Konvertierung ist.

Entsprechend des in Abb. 14 dargestellten Reaktionsmechanismus besteht prinzipiell die Möglichkeit einer Acyl-Wanderung vom Kohlensäureester auf die deprotonierte Amidfunktion. Das entsprechende Reaktionsprodukt (s. Abb. 24) konnte allerdings nicht nachgewiesen werden. Offenbar findet unter diesen Reaktionsbedingungen keine Acyl-Wanderung des Kohlensäureesters statt. Eine abschließende Erklärung für dieses unerwartete Ergebnis kann an dieser Stelle nicht gegeben werden.

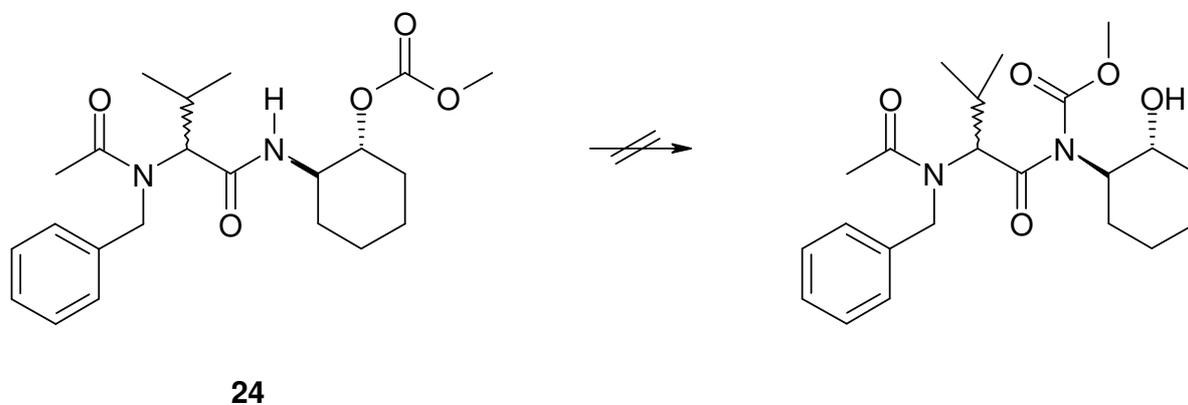


Abb. 24: Nicht erfolgte Umlagerung des U-4CR-Produkts.

8.3 Der Allyl-Sonderfall

Bei der Konvertierung des Allylkohlensäureesters **21**, wird der erwartete Allylester **27** nur in 31 %-iger Ausbeute gebildet. Es kann gezeigt werden, dass als weiteres Reaktionsprodukt direkt die Carbonsäure **34** in 33 %-iger Ausbeute gebildet wird.

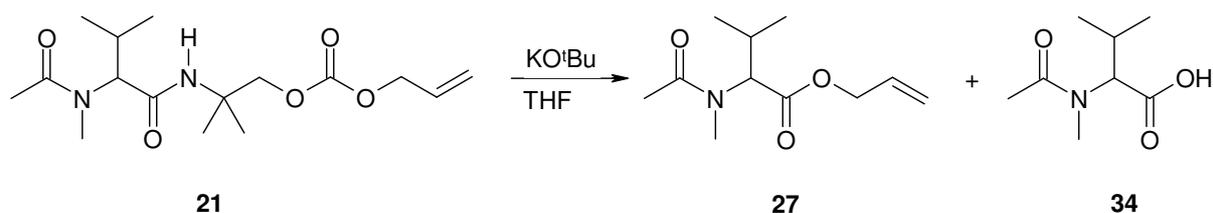


Abb. 25: Unerwartetes Nebenprodukt in der Konvertierung von **21**.

Erhöht man den Überschuss an KO^tBu (2 Äquivalente), so erhöht sich auch die Ausbeute an **34** (42 %). Gleichzeitig sinkt die Ausbeute des Allylesters **27** auf 17 %.

Die Vermutung, dass durch das Quenchen mit HCl eine Verseifung eintritt, kann nicht bestätigt werden. Wird im Anschluss an die Reaktion sofort das Lösungsmittel entfernt und das Reaktionsgemisch chromatographisch aufgereinigt, ändern sich die Ausbeuteverhältnisse zwischen Ester und Säure nicht.

Den Effekt, dass allylische Systeme in basischen Milieu zur Isomerisierung der Doppelbindung neigen können, ist aus der Literatur bekannt.

So konnte Price⁶⁵ zeigen, dass Allylether mit KO^tBu in DMSO isomerisiert werden können.



Abb.26: Isomerisierung von Allylether nach Price.

Interessanterweise läßt sich dem gegenüber in der Konvertierungsreaktion von **21** nicht nachweisen, dass die Allylfunktion des Kohlensäureesters **21** mit KO^tBu reagiert. Dies gilt sowohl für die Verwendung von 1,2-fachem, als auch 2-fachem Überschuß an KO^tBu.

Dabei würde entweder die allylische Doppelbindung an der Kohlensäureesterfunktion des U-4CR-Produkt **21** isomerisiert werden, oder **21** unter CO₂- Abspaltung in den Alkohol **33** überführt werden. Gleichzeitig würde 1-*tert.*-Butoxy-propen **32** entstehen. Es konnte weder eine Vinyl-Kohlensäureester-Funktion noch **32** nachgewiesen werden. Dies legt die Vermutung nahe, dass der Reaktionsverlauf der Konvertierung insgesamt sehr viel schneller abläuft, als die Isomerisierung der Allylfunktion.

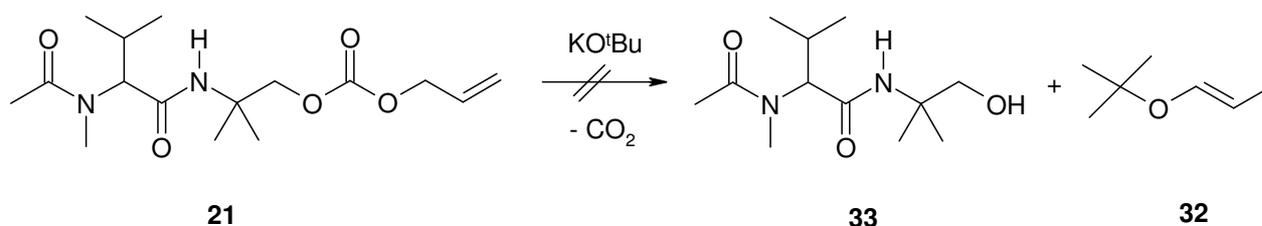


Abb. 27: Nicht nachweisbare Spaltung des Allylkohlensäureester mit KO^tBu.

Auch nach erfolgter Konvertierung herrschen im Reaktionsgemisch weiterhin basische Bedingungen vor. Damit ist prinzipiell eine Isomerisierung des gebildeten allylischen Esters **27** möglich. Unter den gegebenen Reaktionsbedingungen scheint der resultierende vinyliche Ester allerdings nicht stabil zu sein. Dies kann unter Umständen daraus geschlossen werden, dass sowohl unter saurer, als auch direkter (basischer) Aufarbeitung das Verhältnis von **27** und **34** sich nicht ändert.

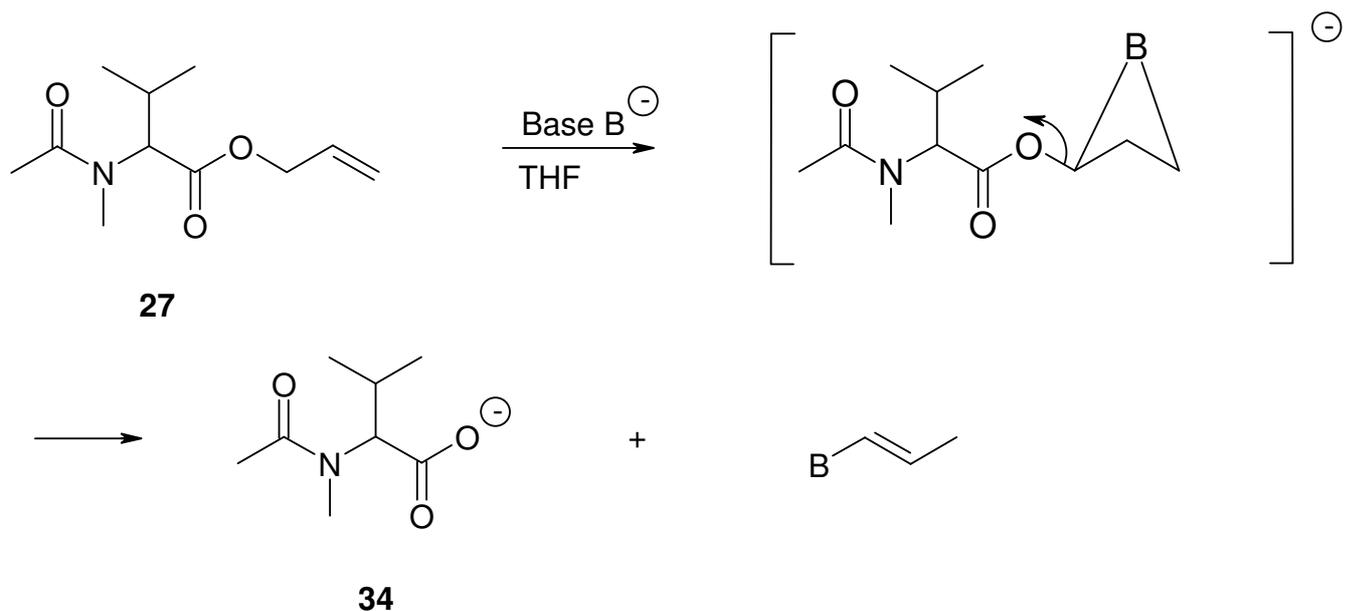


Abb. 28: Mögliche Erklärung für die Bildung des Carboxylats von **34**.

Der für die nach Konvertierung zu erwartende Vinylester oder ein sonstiges vinyliches Produkt, konnte im Rahmen dieser Arbeit allerdings nicht nachgewiesen werden.

Unter der Annahme, dass sich der in Abbildung 28 postulierte Übergangszustand bilden kann, ist folgender Reaktionsverlauf denkbar:

- Die Konvertierung des MCR-Produktes in den entsprechenden Allylester ist der schnellste Schritt der Reaktion.
- Die mögliche Isomerisierung der Allylfunktion am Kohlensäureester scheint demgegenüber vernachlässigbar langsam zu verlaufen.
- Im Anschluß an die Konvertierung könnte es unter den herrschenden basischen Reaktionsbedingungen zur Isomerisierung des allylischen in einen vinylichen Ester kommen.
- Der sich bildende Vinylester ist unter diesen Reaktionsbedingungen instabil. Er zersetzt sich zum entsprechenden Carboxylat und einem im Rahmen dieser Arbeit nicht nachgewiesen weiteren Produkt.
- Die Abspaltung des Vinylethers wird wahrscheinlich durch die Resonanzstabilisierung des sich bildenden Carboxylat-Anions begünstigt.

Zusammenfassend lässt sich dieser Reaktionsverlauf allerdings nur postulieren. Experimentelle Daten dieses Sonderfalls, die den Reaktionsverlauf stützen, können im Rahmen dieser Arbeit nicht erbracht werden.

8.4 Direkte Konvertierung zur Carbonsäure

Die U-4CR-Produkte **19** bzw. **20** lassen sich in einer Eintopfreaktion auch direkt in die Carbonsäure **34** überführen.

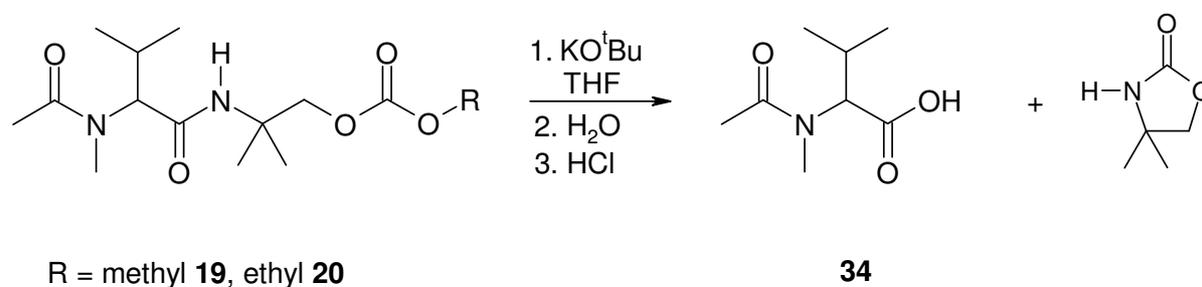


Abb. 29: Direkte Konvertierung in die Carbonsäure.

Dazu werden im Anschluss an die Konvertierung zum entsprechenden Ester, der Reaktionslösung ein paar Tropfen Wasser zugefügt. Nachdem die alkalische Verseifung abgeschlossen ist, wird die Reaktionslösung mit 1 N HCl angesäuert. Die Carbonsäure **34** wird in jeweils 70 %-iger Ausbeute, bezogen auf die U-4CR-Produkte **19** bzw. **20** erhalten.

9. Synthese und Konvertierung von Passerini-Produkten

Werden in der Passerini-Reaktion Carbonsäuren mit einer Oxokomponente und einem Isocyanid umgesetzt, erhält man α -Acyloxycarbonsäureamide^{21,66}.

Verwendet man statt Carbonsäuren Stickstoffwasserstoffsäure, entstehen Tetrazolderivate⁶⁷.



Abb. 30: Produkte der Passerini-Reaktion.

Die Passerini-Reaktion hat eine deutlich geringere Produktvielfalt, als die Ugi-Reaktion. Die aus den Passerini-Produkten ableitbaren α -Hydroxy- β -aminosäuren bzw. -amide („Norstatine“) finden sich als Strukturelement in einer Vielzahl an pharmakologisch interessanten Stoffen⁶⁸.

So sind sie direkte Precursor in der Synthese von Peptidyl- α -ketoamiden (α -Oxo- β -aminosäuren). Beispiele dafür sind Bestatin⁶⁹ **35**, Eurystatin⁷⁰ **36**, sowie Corvas Thrombin-Inhibitor⁷¹ **37**.

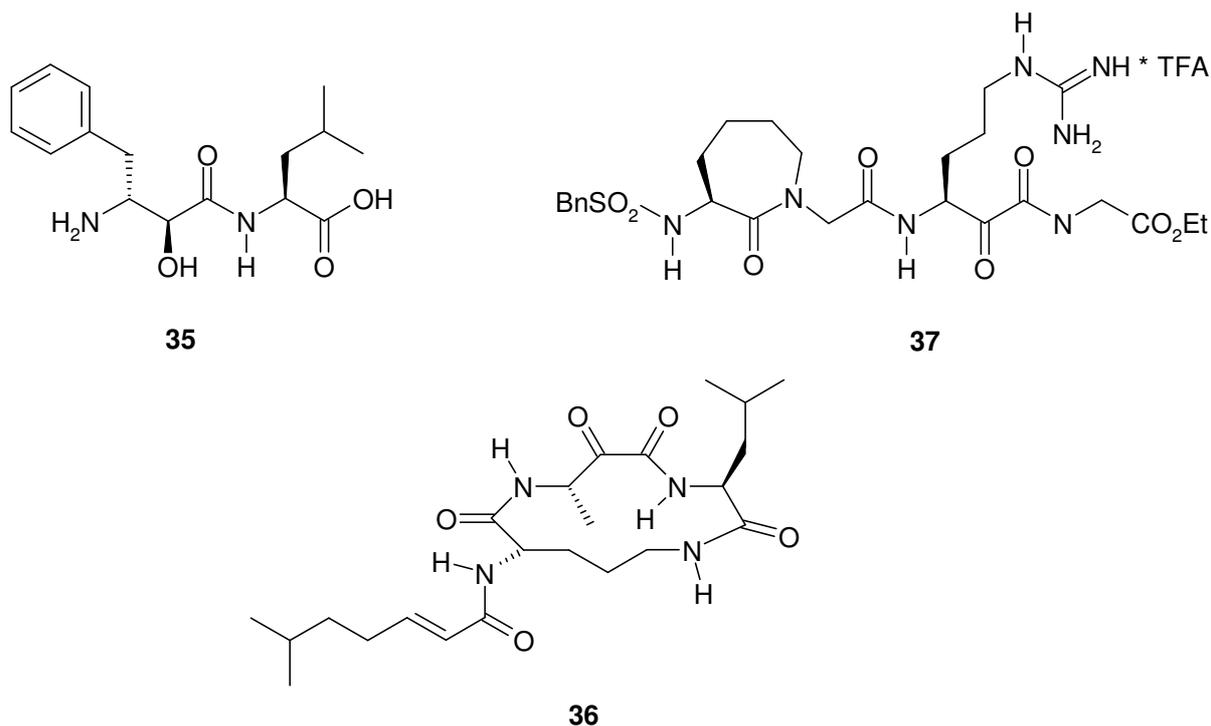


Abb. 31: Passerini-Produkte und Derivate in Wirkstoffen.

Der Reaktionsmechanismus der Passerini-Reaktion ist noch nicht vollständig aufgeklärt. Die Auswertung experimenteller Befunde (^{18}O -markierte Carbonsäuren und Oxokomponenten, Lösungsmittelleffekte, kinetische Studien und Stereoselektivitätsuntersuchungen) lassen es als sehr wahrscheinlich erscheinen, dass das Isocyanid unter α -Addition reagiert³⁰. Die α -Addition erfolgt an ein über Wasserstoffbrückenbindung entstandenes Addukt aus Carbonsäure und Oxoverbindung. Im Anschluß folgt ein intermolekulare Acylierung der Hydroxygruppe.

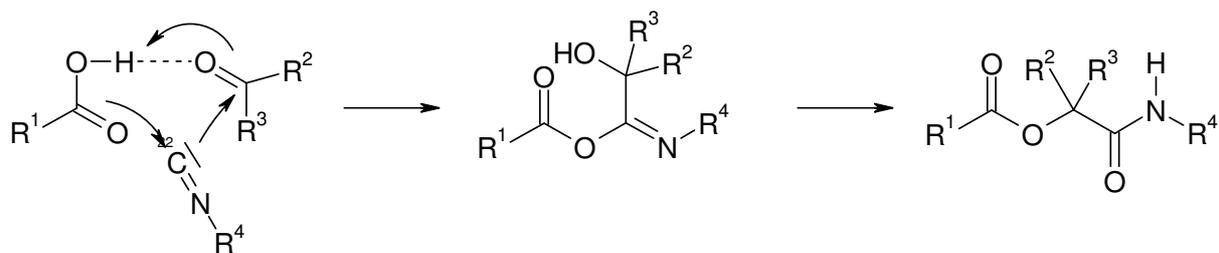


Abb. 32: Postulierter Reaktionsmechanismus der Passerini-Reaktion.

9.1 Konvertierung von Passerini-Produkte

Das sich während der Konvertierung bildende Alkoholat-Anion **5** hat prinzipiell zwei Möglichkeiten mit dem N-Acyl-oxazolidin-Intermediat als Nukleophil zu reagieren.

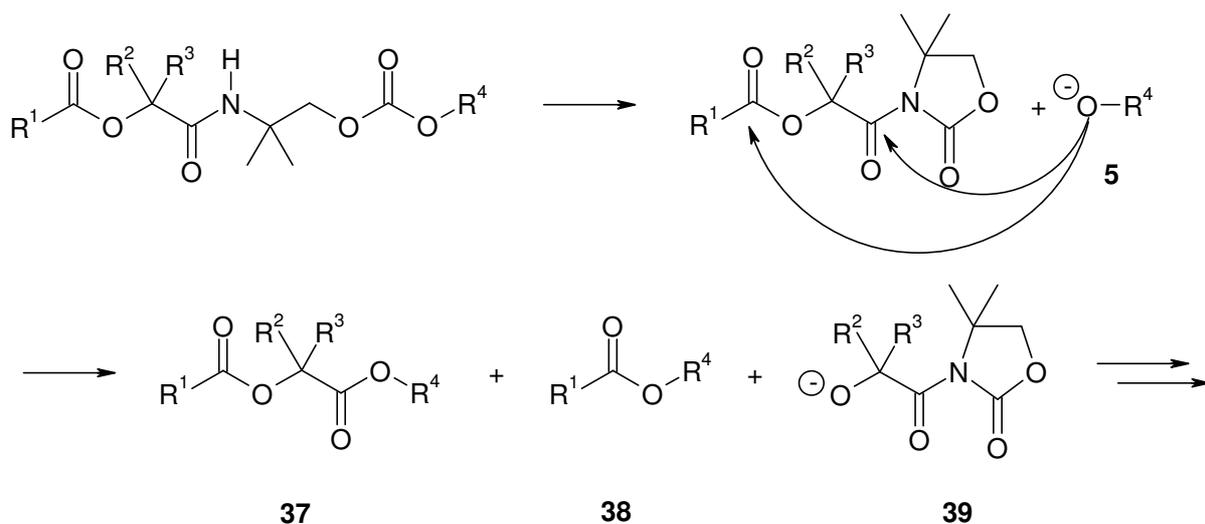


Abb. 33: Nicht einheitlicher Reaktionsverlauf bei der Konvertierung von Passerini-Produkten.

Die erste Möglichkeit ist der Angriff auf das Acyl-Kohlenstoffatom, welches am Oxazolidinon-Stickstoffatom substituiert ist. Dabei bilden sich die entsprechenden α -Acyloxycarbonsäureester **37**. Die zweite Möglichkeit besteht im nukleophilen Angriff auf die α -O-Acyl-Funktion. In diesem Fall bilden sich der entsprechende Ester **38**,

sowie dass Alkoholat **39**. Dieser Reaktionsweg führt zu einem uneinheitlichen Produktgemisch. Das Alkoholat **39** hat die Möglichkeit mit sich selber oder noch nicht vollständig umgesetzten Alkoholat **5** weiter zu reagieren. Die Konvertierung von Passerini-Produkten führt also nur dann zu definierten Produkten, wenn die α -Acyl-Funktion ausreichend stabil gegen den nukleophilen Angriff des primär entstehenden Alkoholat-Anions **5** ist.

9.2 Untersuchung des Konvertierungsmechanismus an Passerini-Produkten

Die Labilität der α -Acyloxy-Funktion kann zur indirekten Untersuchung des postulierten Reaktionsmechanismus der Konvertierung herangezogen werden.

Aufgrund des uneinheitlichen Produktgemisches stellt die erzielte Ausbeute an Oxazolidinon ein Maß für den Umsatz der Konvertierung dar.

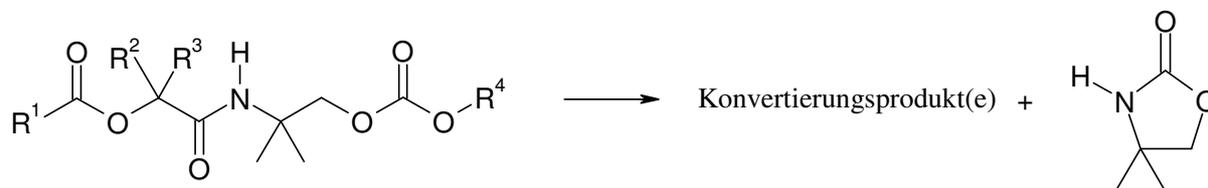


Abb.34: Ausbeute an Oxazolidinon als Maß für den Umsatz der Konvertierung.

Für den Fall einer hohen Ausbeute ist sichergestellt, dass unabhängig von den endgültig gebildeten Reaktionsprodukten, als erster Reaktionsschritt eine Konvertierung stattgefunden hat.

Weiterhin kann aus dem Verhältnis der gebildeten Produkte **37** und **38** eine grobe Abschätzung bezüglich der Stabilität des N-Acyl-oxazolidinons gewonnen werden. Bildet sich ein Überschuss an **37** gegenüber **38**, sollte die N-Acyl-Funktion reaktiver als eine Acylesterfunktionen sein. Voraussetzung ist dabei, dass der gebildete di-Ester

37 keine große Tendenz zur inter- bzw. intramolekularen Umesterung zeigt. Für den Fall eines Benzylesters sollte diese Bedingung hinreichend erfüllt sein.

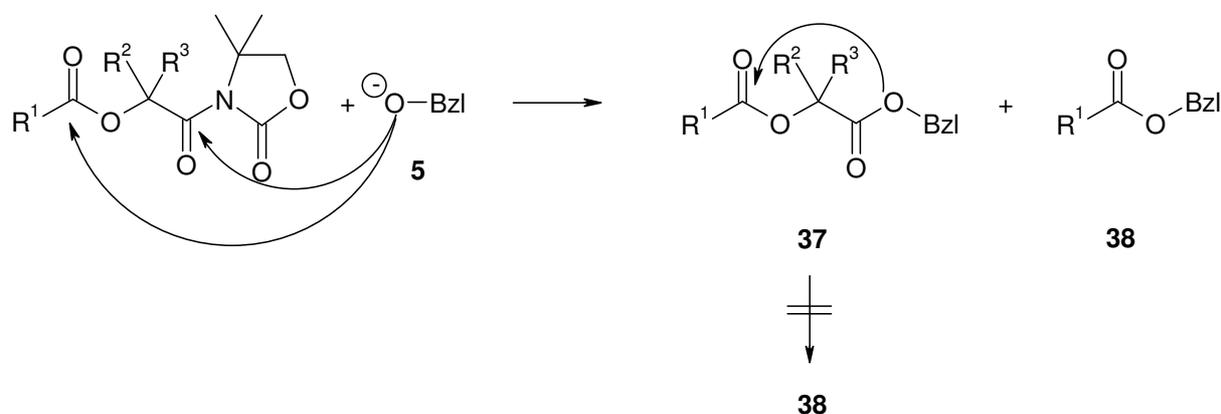


Abb. 35: Unterdrückung der intramolekularen Umesterung im Falle eines Benzylesters.

Der gleichzeitige Nachweis der Ester **37** und **38** aus dem Reaktionsgemisch wäre dann ein indirekter Nachweis für das im Reaktionsmechanismus postulierte Alkoholat-Anion **5**. Der Ester **38** kann in diesem Fall nur durch nukleophile Substitution des Benzylalkoholats entstanden sein. Voraussetzung ist allerdings, dass mindestens eine äquimolare Ausbeute an Oxazolidinon bezogen auf **37** und **38** nachgewiesen werden kann.

Die Konkurrenzreaktionen, die durch das Alkoholat **39** entstehen und zu undefinierten Produkten führen, müssen dabei in Kauf genommen werden.

9.3 Synthese der Passerini-3CR-Produkte

Um diese Annahmen überprüfen zu können, werden in einer Passerini-Reaktion Essigsäure, Hydrozimaldehyd sowie die Isocyanide **13** bzw. **16** zu den Produkten **40** und **41** in THF umgesetzt.

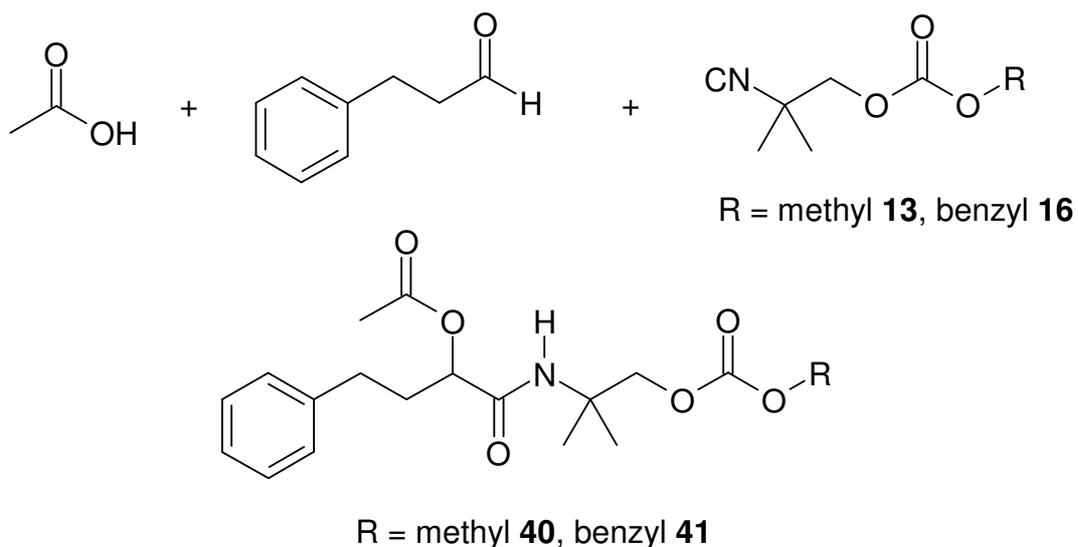


Abb. 36: Produkte der Passerini-Reaktion.

Die Verwendung von Hydrozimaldehyd dient der besseren Reaktionsverfolgung durch Dünnschichtchromatographie, insbesondere bei der nachfolgenden Konvertierung. Die Passerini-Reaktion wird in THF als Lösungsmittel durchgeführt. Die Komponenten werden gleichzeitig dem Lösungsmittel zugefügt. Alle Komponenten werden dazu äquimolar eingesetzt.

Während sich das Methylcarbonat **40** in nahezu quantitativer Ausbeute bildet, kann das Benzylcarbonat **41** nur in mäßiger Ausbeute (49%) gewonnen werden.

9.4 Konvertierung der P-3CR-Produkte

Zur Durchführung der Konvertierung werden die Verbindungen **40** bzw. **41** in abs. THF gelöst und bei RT mit einer äquimolaren Menge an Kalium-*tert.*-butanolat versetzt.

Durch Verfolgung des Reaktionsverlaufs mittels Dünnschichtchromatographie lässt sich zeigen, dass nach ca. 40 Minuten Reaktionszeit **40** bzw. **41** vollständig umgesetzt sind. Zum Abbruch wird die Reaktionslösung mit HCl gequenchet.

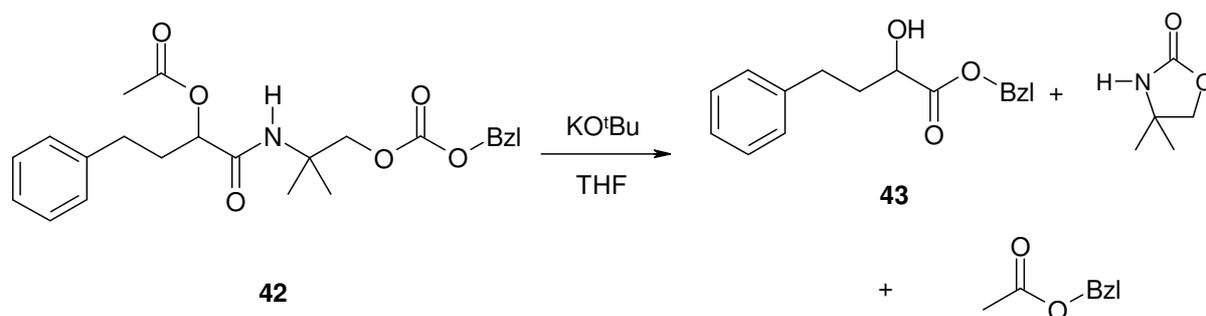


Abb. 38: Produkte aus der Konvertierung von **40**.

Das im Falle des Methylcarbonat **40** kein näher zu charakterisierendes Produkt zu isolieren ist, kann mit der erhöhten Reaktivität des Methanolat im Vergleich zum Benzylalkoholat erklärt werden. Dadurch ist es wahrscheinlich ausschließlich zur Bildung von Essigsäure-methylester gekommen, der beim Abrotieren des Lösungsmittels mitentfernt wurde.

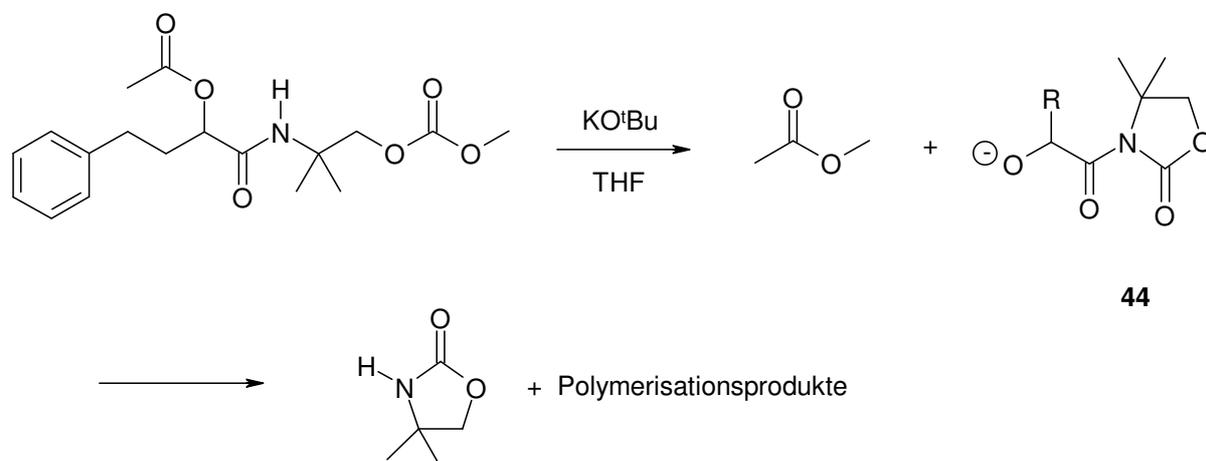


Abb. 39: Polymerisationsprodukte bei Konvertierung des Methylcarbonats.

Das dabei entstehende Alkoholat-Intermediat **44** hat nun die Möglichkeit in einer Polymerisationsreaktion unter Bildung von Oxazolidinon abzureagieren.

Insgesamt lassen sich die beobachteten Ergebnisse nur erklären, wenn sich im Konvertierungsverlauf ein Alkoholat-Anion bildet.

10. Variation der Base

Zum Abschluß der Untersuchungen zum Reaktionsmechanismus soll die Konvertierung beispielhaft mit Basen durchgeführt werden, die einen pK_a -Bereich von ca. 11-40 abdecken.

KO^tBu stellt zur Deprotonierung der sek. Amidbindung und anschließender Amidspaltung eine Base mit optimalen Eigenschaften dar. Aufgrund seines pK_A -Wertes⁷² (pK_a : ca. 17) ist KO^tBu ausreichend basisch, um eine sek. Amidbindung selektiv zu deprotonieren (pK_a : ca. 15). Für eine Deprotonierung der zur Amidfunktion α -ständigen Kohlenstoffatome (pK_a : $\gg 20$ ⁷²) ist die Basizität bei 0° C bzw. Raumtemperatur jedoch in der Regel nicht ausreichend.

Ein weiteres wichtiges Kriterium zur Vermeidung unerwünschter Nebenreaktion ist der große sterische Anspruch und das weitgehende Fehlen nukleophiler Eigenschaften. Insbesondere der letzte Punkt ermöglicht ein glattes Gelingen der Konvertierung, da ein nukleophiles Alkoholat prinzipiell auch primär die Kohlensäureesterfunktion angreifen kann.

Durch die Verwendung von Basen, deren pK_a -Wert kleiner als der eines sek. Amids ist, kann gezeigt werden, dass zur Einleitung der Konvertierung eine Deprotonierung erforderlich ist.

Dazu wird das U-4CR-Produkt **20** in THF gelöst und mit einem dreifachen Überschuss an Triethylamin bzw. Guanidin (pK_a jeweils $<$ als 15) versetzt. Innerhalb der Reaktionszeit von 1 Woche konnte kein Umsatz zum Konvertierungsprodukt **25** bei Raumtemperatur festgestellt werden (DC-Kontrolle).

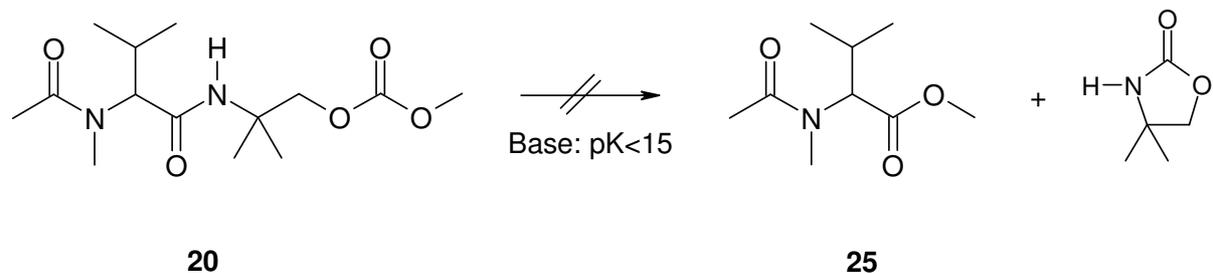


Abb. 40: Mit zu schwachen Basen unterbleibt die Konvertierung.

Weiterhin kann gezeigt werden, dass auch eine Aktivierung der Kohlensäureesterfunktion durch den Acylierungskatalysator DMAP (2 Äquivalente bezogen auf **20**) weder bei Raumtemperatur noch unter Rückfluß (Methanol bzw. THF) zur Konvertierung führt.

Werden Basen verwendet, deren pK_a -Wert ausreichend ist, auch weitere Protonen in **20** zu abstrahieren, verläuft die Konvertierung uneinheitlich.

Dazu wird **20** in THF jeweils mit einem 1,2-fachen Überschuss an LDA, Natriumamid Natriumhydrid bzw. BuLi versetzt. Während mit Natriumhydrid kein Umsatz festgestellt werden konnte, wird in den anderen Fällen ausschließlich ein nicht näher zu charakterisierendes Reaktionsgemisch erhalten, aus dem aber auch kein Edukt mehr nachgewiesen werden kann (GC-MS des Reaktionsgemisches).

DBU wurde in diesem Zusammenhang nicht getestet, da es aufgrund seines mit KO^tBu vergleichbaren pK_a -Wertes keine Vorteile bringt und die Aufreinigung sich aufwendiger gestalten würde.

11. Diskussion des postulierten Reaktionsmechanismus

Es kann gezeigt werden, dass zur Einleitung der Konvertierung eine Deprotonierung der sekundären Amidbindung zwingend erforderlich ist. Im Anschluß daran bildet sich durch intramolekularen Ringschluß das N-acylierte Oxazolidinon-Intermediat unter gleichzeitiger Abspaltung eines Alkoholat-Anions. Das Auftreten dieses Intermediates kann nachgewiesen werden. Ebenso kann indirekt das Auftreten des Alkoholat-Anions im Falle der Passerini-Reaktion nachgewiesen werden. Ist das Alkoholat-Anion ausreichend nukleophil zur nukleophilen Substitution des N-acylierten-Oxazolidinons, findet unter Abspaltung von Oxazolidinon die Bildung des entsprechenden Esters statt. Sowohl die erwarteten Ester, als auch das damit zwangsläufig entstehende Oxazolidinon können nachgewiesen werden.

Der Verlauf der Konvertierung im Falle des Allylesters steht nicht unmittelbar im Widerspruch zum postulierten Reaktionsmechanismus. Die uneinheitliche Produktbildung steht wahrscheinlich im Zusammenhang mit Reaktionen, die im Anschluß an die Konvertierung stattfinden. Die Aufklärung des gesamten Reaktionsverlaufes ist allerdings nicht Aufgabe dieser Arbeit sein. Insgesamt kann man zu dem Schluß kommen, dass der Einsatz der konvertierbare Allyl-isocyanidkomponente **15** weniger gut geeignet ist.

Zusammenfassend läßt sich sagen, dass stehen die experimentellen Ergebnisse sehr gut im Einklang mit dem postulierten Reaktionsmechanismus stehen.

12. Synthese von β -Lactamen via U-4CR

Seit der Entdeckung des Penicillins und dessen antibiotischen Wirkung durch A. Fleming⁷³ im Jahre 1928 haben sich die β -Lactam-Antibiotika zu einer der wichtigsten Klasse an Chemotherapeutika in der Behandlung bakteriell bedingter Krankheiten entwickelt⁷⁴.

Sie werden in der Regel biotechnologisch oder halbsynthetisch hergestellt. Totalsynthetisch hergestellte β -Lactame, wie z.B. Thienamycin, erfordern eine vielstufige und aufwendige Synthese⁷⁵.

Im Gegensatz zu vielen anderen Methoden der β -Lactamringknüpfung⁷⁶ stellt die U-4CR eine besonders milde und einfache Methode dar. Viele β -Lactame konnten so im Laufe der letzten Jahrzehnte dargestellt werden⁷⁷.

Eine der herausragenden Synthesen in diesem Zusammenhang ist die Totalsynthese von Nocardicin (A-D)^{45,46} via U-4CR. Den Schlüsselschritt in dieser Synthese stellt dabei der gleichzeitige Aufbau des Azetidinon-Ringes, sowie die Einführung des daran gebundenen prinzipiellen Substitutionsmuster dar. Dies wird durch eine U-4CR in einer Eintopfreaktion realisiert. Das in der Natur vorkommende Antibiotika ist im Gegensatz zu den bicyclischen Penicillinen bzw. Cephalosporinen monocyclisch.

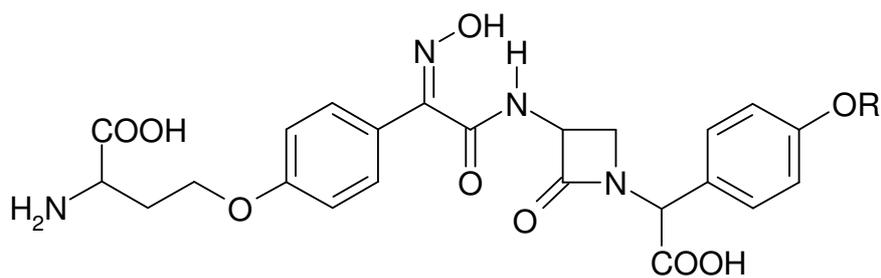


Abb. 41: Nocardicin.

Die Synthese von β -Lactamen stellt eine Variante der allgemeinen U-4CR dar. In diesem Fall liegen die Amin- und die Säurekomponente gemeinsam in einem Edukt, einer β -Aminosäure vor.

Mechanistisch erfolgt auch hier zunächst eine Iminkondensation zwischen der Oxo- und der Amin Komponente. Im Anschluß daran erfolgt wie bei der allgemeinen U-4CR eine Protonierung des Imins durch die Carbonsäurefunktion der β -Aminosäure mit nachfolgender α -Addition der Isocyanidkomponente. Bis zu diesem Schritt entspricht der Mechanismus dem in Abb. 4 dargestellten Mechanismus einer U-4CR.

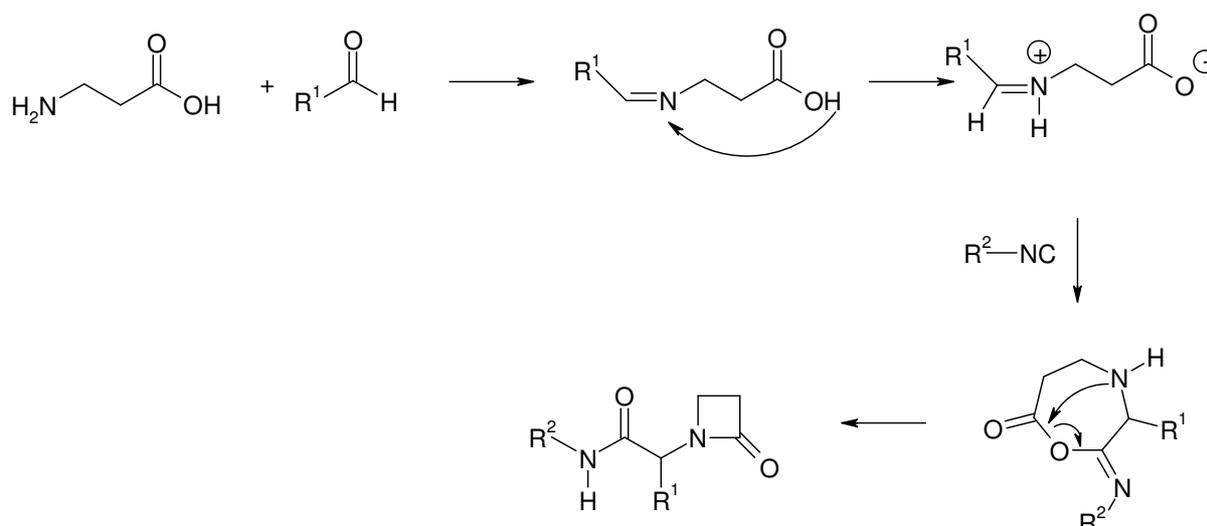


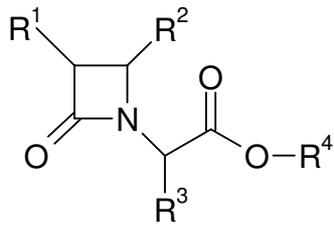
Abb. 42: Mechanismus der Bildung von U-4CR- β -Lactamen.

In diesem Fall führt die α -Addition des Isocyanids allerdings zu einem instabilen, siebengliedrigen Übergangszustand, der sich durch intramolekulare Acylierung zum β -Lactamring umlagert. Dies erklärt die ungewöhnlich milde und effiziente Bildung von β -Lactamen durch die U-4CR.

Die Darstellung von β -Lactamen via U-4CR führt entsprechend dem Reaktionsmechanismus zwangsläufig zu exocyclischen Carbonsäureamiden.

Demgegenüber konnte Kametani zeigen, dass für eine antibiotische Wirksamkeit in der Regel in 1'-Stellung zum Acetidinonring eine freie Carbonsäure oder deren Ester essentiell sind⁷⁸.

Antibiotisch wirksam



$R^4 = H, \text{ Alkyl}$

Meist antibiotisch unwirksam

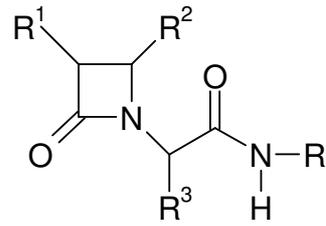


Abb. 43: Essentielle Strukturelemente für antibiotische Wirksamkeit von β -Lactamen.

Aus diesem Grund sind U-4CR- β -Lactame in der Regel pharmakologisch nicht wirksam. Eine seltene Ausnahme von dieser Regel stellt das β -Lactam-Steroid Pachystermin A aus der Pflanze *Pachysandra terminalis* dar²², welches direkt über eine U-4CR darstellbar ist⁷⁹.

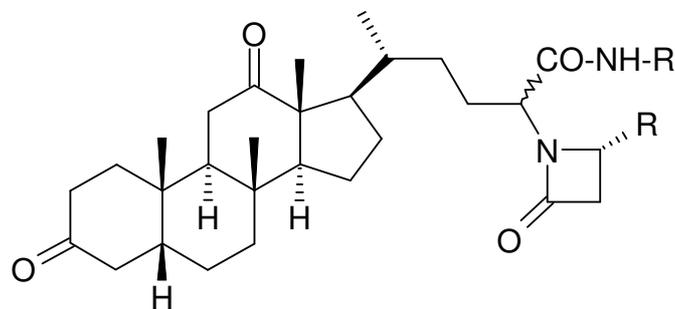


Abb. 44: Pachystermin A.

Um die U-4CR- β -Lactame in die pharmakologisch interessanten Carbonsäuren bzw. -ester zu überführen, gibt es bis dato keine allgemein anwendbare Konvertierungsmethode (s. o.).

Das im Rahmen dieser Promotionsarbeit entwickelte konvertierbare Isocyanid hat großes Potential, dieses Manko zu überwinden. Aufgrund der milden, nicht nukleophilen, basischen Konvertierungsbedingungen wird der β -Lactam-Ring nicht geöffnet.

12.1 Synthese der U-4CR- β -Lactame

Die Konvertierung soll an den aus β -Alanin, Isobutyraldehyd, sowie den Isocyaniden **13**, **15** und **16** darstellbaren U-4CR- β -Lactamen **45** - **47** durchgeführt werden.

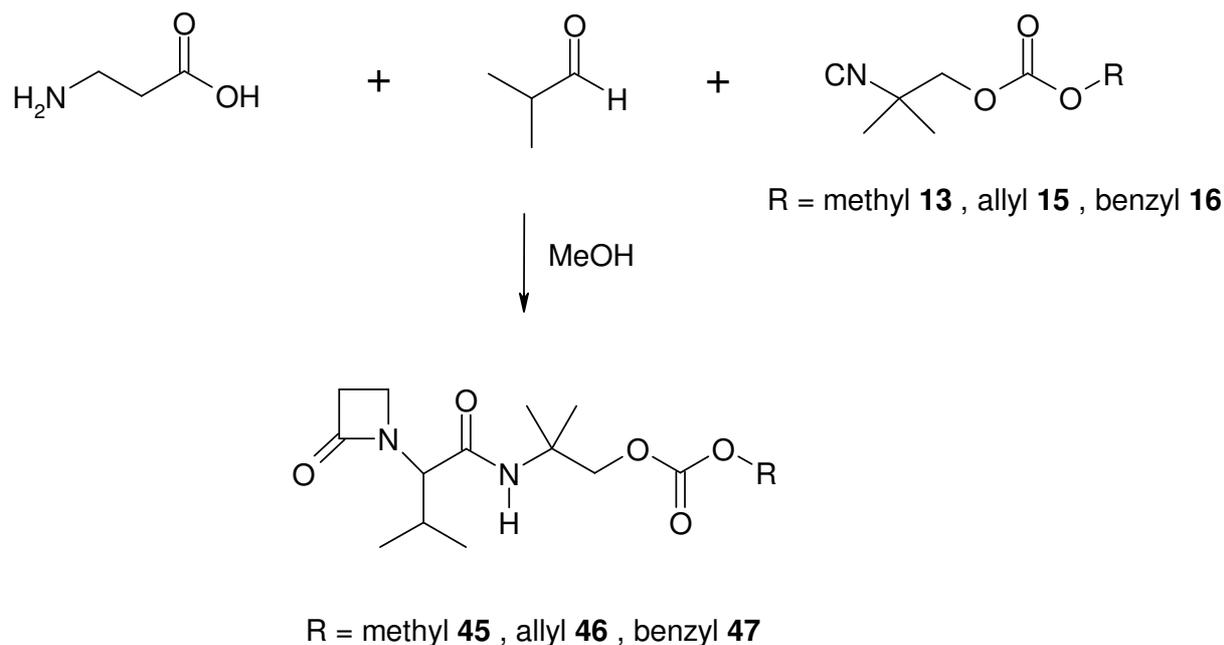


Abb. 45: Darstellung der konvertierbaren U-4CR- β -Lactame.

Eine Suspension aus Isobutyraldehyd und β -Alanin in Trifluorethanol wird solange bei RT vorkondensiert, bis sich eine klare Lösung gebildet hat. Anschließend wird die Isocyanidkomponente in 10 %-igen Überschuß zugegeben. Nach ca. 12 Stunden Reaktionszeit wird das Lösungsmittel entfernt. Durch chromatographische Aufreinigung, werden die U-4CR- β -Lactamamide **45** - **47** in sehr guten Ausbeuten erhalten (>89 %).

12.2 Konvertierung der U-4CR- β -Lactame

Zur Konvertierung werden die U-4CR- β -Lactame **45** - **47** in THF gelöst und auf 0° C abgekühlt. Nach Zugabe von 1,2 Äquivalenten Kalium-tert.-butanolat lässt man 1 h rühren und anschließend auf Raumtemperatur erwärmen.

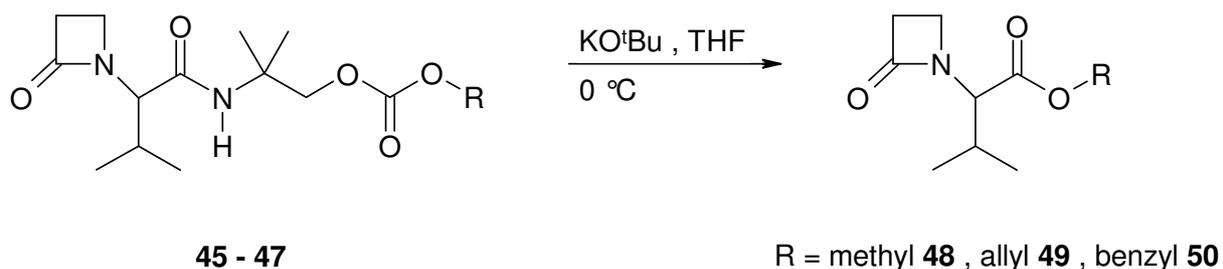


Abb. 46: Konvertierung zum Methyl- bzw. Benzylester.

Aufgrund der Säurelabilität des β -Lactamrings wird in diesem Fall die Konvertierungsreaktion nicht durch Zugabe von HCl abgebrochen. Ist die Reaktion beendet, wird das Lösungsmittel entfernt, der Rückstand in abs. Ether aufgenommen und filtriert. Nach dem Entfernen des Ethers wird der Reaktionrückstand sofort durch Säulenchromatographie gereinigt.

Die Konvertierung von **45** (R = Methyl) bzw. **47** (R = Benzyl) zu den entsprechenden Estern **48** bzw. **50** verläuft mit guten Ausbeuten (83 bzw. 78 %).

Bei der Darstellung des Allylesters **49** aus **46** bildet sich wie erwartet als Nebenprodukt wieder direkt die Carbonsäure **51** in 21-%iger Ausbeute.

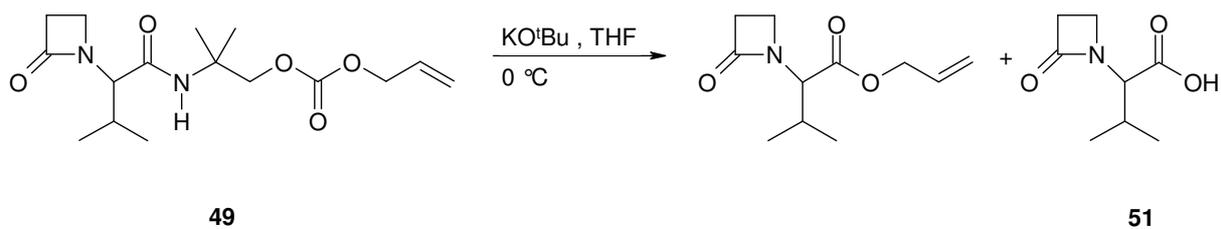


Abb. 47: Auftreten der Carbonsäure als Nebenprodukt bei der Konvertierung.

Die Carbonsäure **51** ist ein weißer Feststoff, der an der Luft und bei Raumtemperatur unter Zersetzung zu einem gelben Öl zerfließt. Diese Instabilität von 2-Oxo-1-azetidinyloxy-carbonsäuren ist aus der Literatur bekannt⁸⁰.

Im Gegensatz dazu sind die Methyl- bzw. Benzylester **48** - **50** bei Raumtemperatur stabile, farblose Flüssigkeiten.

Damit konnte an einem Modellsystem gezeigt werden, dass potentiell pharmakologisch interessante β -Lactame in hoher Diversität über eine U-4CR dargestellt werden können. Die Diversität ist in diesem Fall nur durch die Verfügbarkeit der β -Aminosäurekomponente beschränkt.

13. Synthese von 1,4-Benzodiazepin-2,5-dionen via U4-CR

Die Substanzklasse der Benzodiazepine wird in vielen pharmakologischen Bereichen als Wirkstoff eingesetzt. Ihr wichtigstes Wirkprinzip beruht auf der Verstärkung sowohl der prä- als auch der postsynaptischen Hemmung durch die Ausschüttung von γ -Aminobuttersäure aus Neuronen⁸¹.

Benzodiazepine wirken dabei in der Regel weder als Agonist noch als Antagonist von Transmittern, stattdessen unterstützen sie deren Funktion. Durch die bevorzugte Wirkung an den im zentralen Nervensystem lokalisierten Rezeptoren treten kaum unerwünschte Nebenwirkungen auf. Sie werden vor allem bei Angst- und Spannungszuständen, sowie Schlafstörungen und Depressionen eingesetzt. Darüber hinaus erlangen Benzodiazepinon-Derivate zunehmende Bedeutung als Antiepileptika und Muskelrelaxantien, sowie in jüngster Zeit als Narkotika.

Chlordiazepoxid (Librium™) war 1960 das erste Benzodiazepin-Derivat für die klinische Anwendung. Diazepam (Valium™) hat durch seine ausgezeichnete Wirksamkeit und Verträglichkeit die klassischen Barbitursäure-Derivate fast völlig verdrängt.

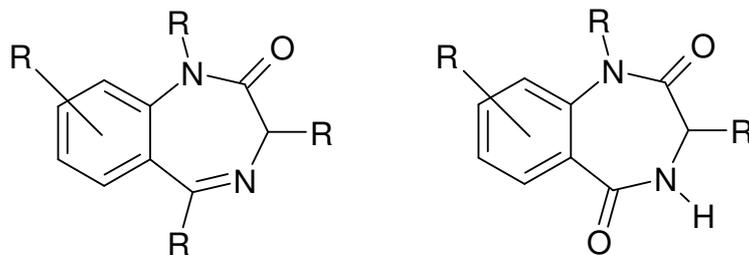


Abb. 48: Grundstrukturen von Benzodiazepinen und 1,4-Benzodiazepin-2,5-dionen.

Eine Untergruppe der Benzodiazepine sind die 1,4-Benzodiazepin-2,5-dione, die in der Entwicklung von Thrombosehemmern diskutiert werden⁸¹. Sie sind darüber hinaus Vorstufen der Anthramycinfamilie, von Antitumorantibiotika und des Benzodiazepinrezeptor-Antagonist Flumazenil™ (Abb. 49)⁸¹.

Im Unterschied zu den Benzodiazepinen fehlt den 1,4-Benzodiazepin-2,5-dionen die typische 5-Phenylsubstitution.

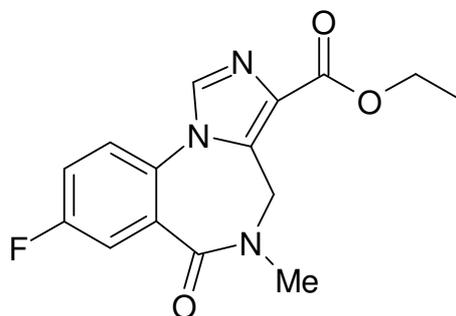


Abb. 49: Flumazenil™.

In jüngster Zeit wurden Anstrengungen unternommen, sowohl die Leitstruktur der Benzodiazepine, als auch der 1,4-Benzodiazepin-2,5-dione durch Kombinatorische Chemie zu optimieren⁸².

Ellman beschreibt das Anlegen einer Bibliothek von 1680 verschiedenen 1,4-Benzodiazepinen⁸³. Die Diversität dieser Bibliothek ist allerdings sowohl durch die Anzahl der kommerziell verfügbaren α -Aminosäuren, als auch durch die der Alkylierungsreagenzien beschränkt.

Diese Einschränkungen gelten für die U-4CR nicht. Erste Ansätze, 1,4-Benzodiazepin-2,5-dione über die U-4CR darzustellen, stammen von Armstrong⁸⁴.

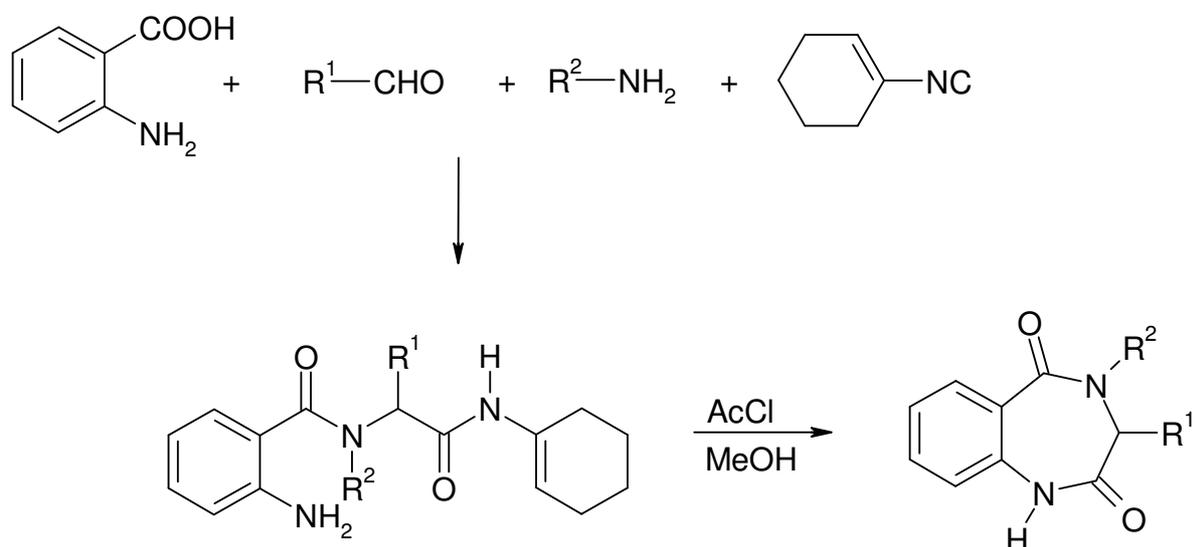


Abb. 50: Armstrong Synthese von 1,4-Benzodiazepinen via U-4CR.

Dabei können mäßige bis sehr gute Ausbeuten erzielt werden. Den limitierenden Faktor stellt in diesem Fall das 1-Cyclohexenylisocyanid dar, das nicht lagerstabil und nur schwer zugänglich ist⁴¹.

Durch die Verwendung des im Rahmen dieser Promotionsarbeit entwickelten konvertierbaren Isocyanids können die Limitierungen von 1-Cyclohexenylisocyanid überwunden werden. Durch Umsetzungen von Anthranilsäure, Methylamin, Isobutyraldehyd sowie Isocyanid **13**, wird in einer Eintopfreaktion das 1,4-Benzodiazepin-2,5-dion **54** erhalten. Da in dieser U-4CR zwei Aminkomponenten

nebeneinander eingesetzt werden, müssen Methylamin und Isobutyraldehyd vorkondensiert werden, damit ein einheitlicher Reaktionsablauf gewährleistet werden kann.

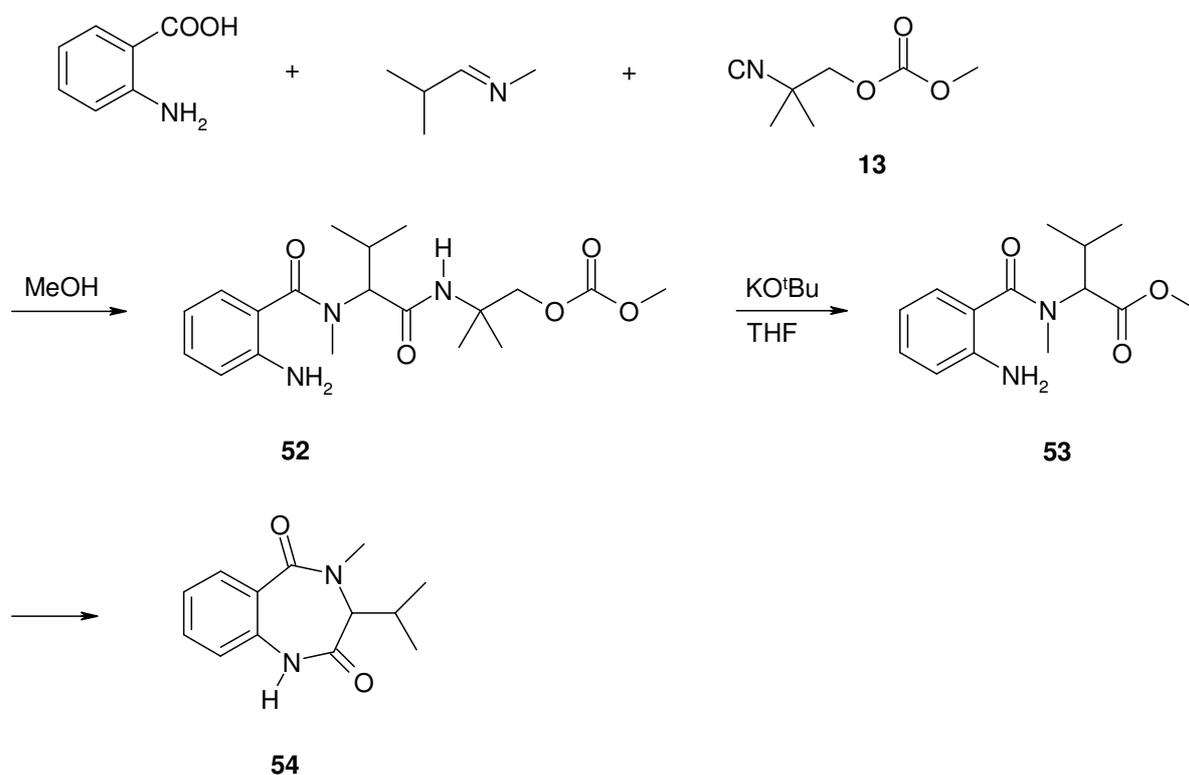


Abb. 51: Synthese von 1,4-Benzodiazepin-2,5-dionen via U-4CR.

Das U-4CR-Produkt **52** erweist sich als ausgesprochen polymerisationsempfindlich. Eine eindeutige Isolierung und Charakterisierung konnte bislang nicht realisiert werden. Aus diesem Grund wird das Reaktionsgemisch im Anschluss an die U-4CR ohne weitere Aufreinigung einem Lösungsmittelwechsel von Methanol zu THF unterworfen. Um die Konvertierung einzuleiten, werden anschließend 1,2 Äquivalente KO^tBu zugefügt. Aufgrund der raschen intramolekularen Cyclisierung von **53** zu **54** ist eine Isolierung des Methylester-Intermediats **53** nicht möglich. Das 1,4-Benzodiazepin-2,5-dion **54** wird in insgesamt moderaten Ausbeuten (61 %), bezogen auf **13** erhalten.

Durch Verwendung des Isocyanids **13** ist ein allgemeiner Zugang zu der Substanzklasse der 1,4-Benzodiazepin-2,5-dionen erreicht worden, der keiner Limitierung bezüglich der Edukte mehr unterliegt.

14. Teilsynthese von Indigo

In der oben beschriebenen Synthese von 1,4-Benzodiazepin-2,5-dionen reagiert Anthranilsäure als Säurekomponente in der U-4CR. Die Amin-Funktion reagiert nach der Konvertierung zum Methylester unter Cyclisierung zum Amid.

Wird die Amin-Funktion der Anthranilsäure als Komponente in der U-4CR eingesetzt, resultieren N-Phenyl-aminosäure-Derivate.

In der 2. Heumannschen Synthese von Indigo nach dem BASF-Verfahren⁸⁴ wird als N-Phenyl-aminosäure-Derivat Phenylglycin-o-carbonsäure eingesetzt.

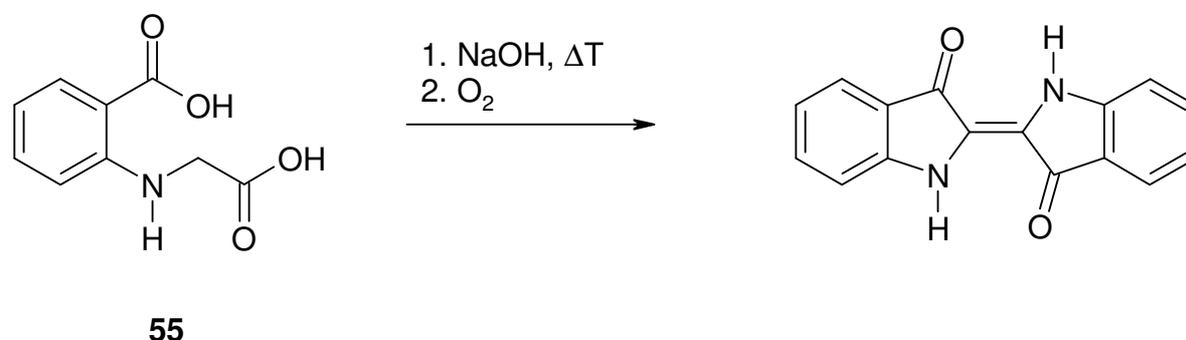


Abb. 52: Indigosynthese nach dem BASF-Verfahren.

Das Heumann-Intermediat **55** kann mit Hilfe der konvertierbaren Isocyanidkomponenten auch über eine U-4CR dargestellt werden. Industriell wird **55** direkt aus Anthranilsäure und Chlorameisensäure dargestellt. Der Syntheseweg via U-4CR ist demnach ineffizient. An diesem historisch wichtigen Beispiel kann aber gezeigt werden, dass nun Verbindungsklassen darstellbar sind, die sich den Ugi-MCRs

ohne konvertierbare Isocyanidkomponente zuvor entzogen haben. Voraussetzung ist dabei, dass zu deren Darstellung ein α -Aminosäure-Intermediat auftritt.

Zur Durchführung der Reaktion werden Anthranilsäure-methylester, Ameisensäure, Formaldehyd (als Formalin-Lösung) sowie die Isocyanidkomponente **13** in sehr guten Ausbeuten (93 %) umgesetzt.

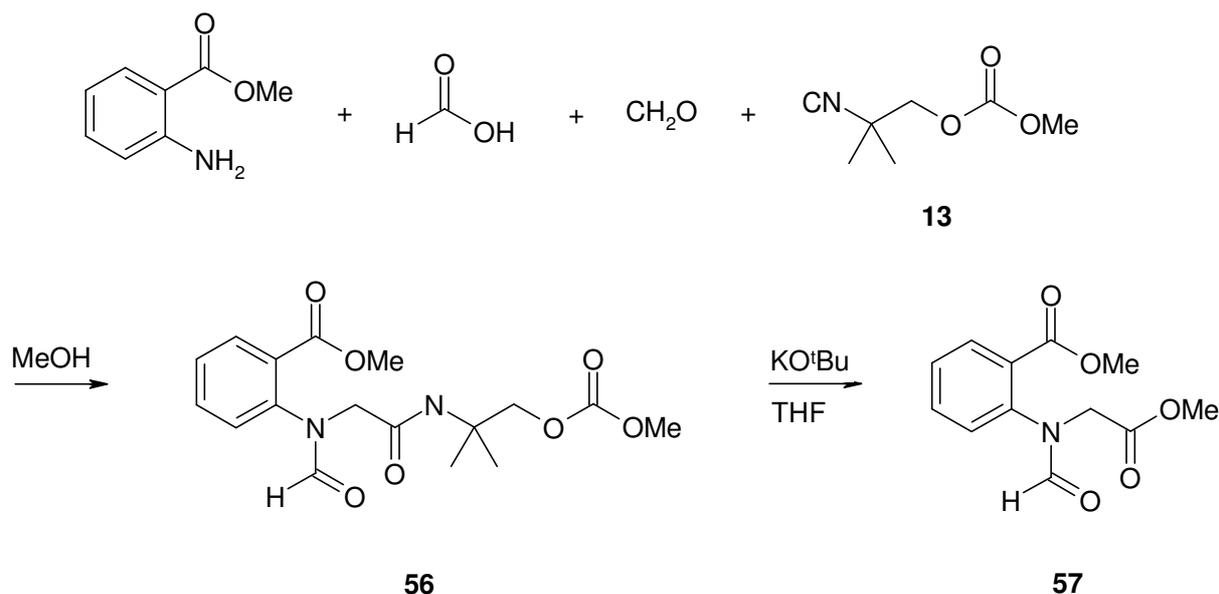


Abb. 53: Syntheschema zum Methylester des Heumann-Intermediates.

Die anschließende Konvertierung von **56** verläuft allerdings nur in mäßigen Ausbeuten (41 %).

Die gleichzeitige Abspaltung der Formylgruppe und Verseifung der Methylester unter sauren, wässrigen Bedingungen zur Darstellung von **55** sind aus der Literatur wohlbekannt⁸⁶. Im Rahmen dieser Arbeit wird deshalb auf die Darstellung von **55** verzichtet.

Stattdessen soll der Versuch unternommen werden, durch direkte Umsetzung von **57** mit Natriumhydroxid Indigo zu erhalten. Sowohl die alkalische Abspaltung der Formylgruppe, als auch die alkalische Verseifung der Methylester sind aus der Literatur bekannt⁸⁶.

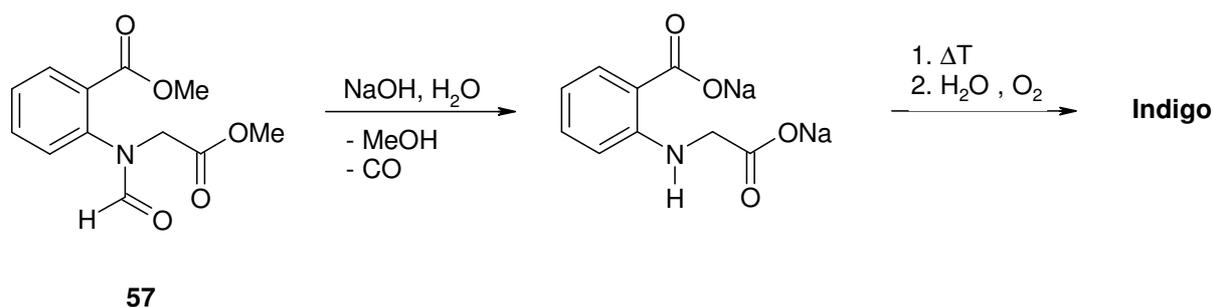


Abb. 54: Versuch der direkten Umsetzung zu Indigo.

Zunächst wird **57** mit 12 Äquivalenten Natriumhydroxyd im Mörser vermischt⁸⁷. Der resultierende Feststoff wird mit wenig Wasser zu einem teigartigen Brei verrührt. Anschließend wird dieser Brei in einem Nickeltiegel für 2 Stunden auf 120 °C erwärmt. Dabei sollte sowohl die alkalische Verseifung, als auch die Formylabspaltung erfolgen. Zusätzlich wird der Reaktionsmischung das sich bildende Methanol, sowie der größte Teil des Wassers entzogen. Anschließend wird der Tiegel für 15 Minuten in einem auf 230 °C vorgeheizten Metallbad erhitzt. Die nach dem Abkühlen resultierende bräunliche Schmelze wird wie bei Gattermann⁸⁸ beschrieben weiterverarbeitet.

Der Versuch Indigo direkt aus **57** darzustellen, erwies sich jedoch als nicht durchführbar. Nach dieser Methode zersetzt sich **57** zu einem nicht näher zu charakterisierenden schwarzen Feststoff.

15. Konvertierbare Isocyanide in der Ugi-5-Zentren-4-Komponenten-Reaktion (U-5C-4CR)

Die U-5C-4CR stellt eine Variante der U-4CR dar. In diesem Fall reagiert ein weiteres Nucleophil als fünfte funktionelle Gruppe mit dem U-4CR-Produkt. Im einfachsten Fall handelt es sich hierbei um das für die U-MCRs übliche Lösungsmittel Methanol⁸⁹.

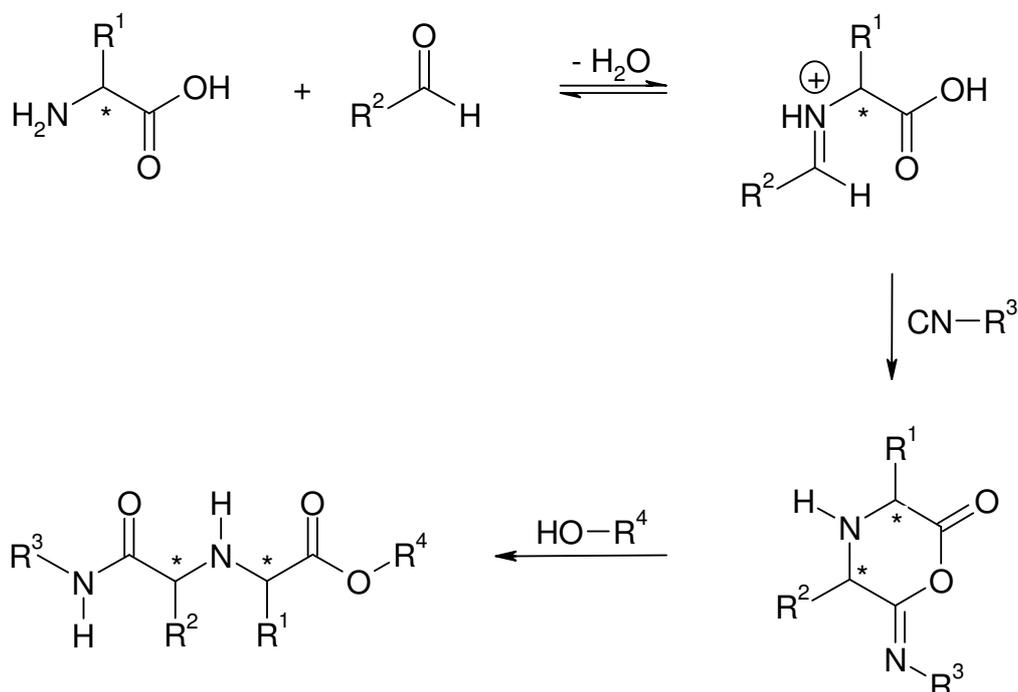


Abb. 55: Postulierter Reaktionsmechanismus der U-5C-4CR.

Entsprechend dem postulierten Reaktionsmechanismus kondensiert zunächst die Aminofunktion der α -Aminosäure mit der Aldehydkomponente unter Wasserabspaltung zum entsprechenden Imin. Anschließend bildet sich unter α -Addition des Isocyanids das entsprechende O-Acylamid. Durch den nukleophilen Angriff der vierten Komponente Alkohol (fünftes reagierendes Zentrum) am Carboxyl-Kohlenstoff und nachfolgender Umlagerung entsteht als U-5C-4CR-Produkt ein 1,1'-Iminodicarbonsäurederivat.

Durch die Verwendung von chiralen α -Aminosäuren, verläuft die U-5C-4CR als asymmetrische Reaktion mit hohen Diastereomerenüberschüssen.

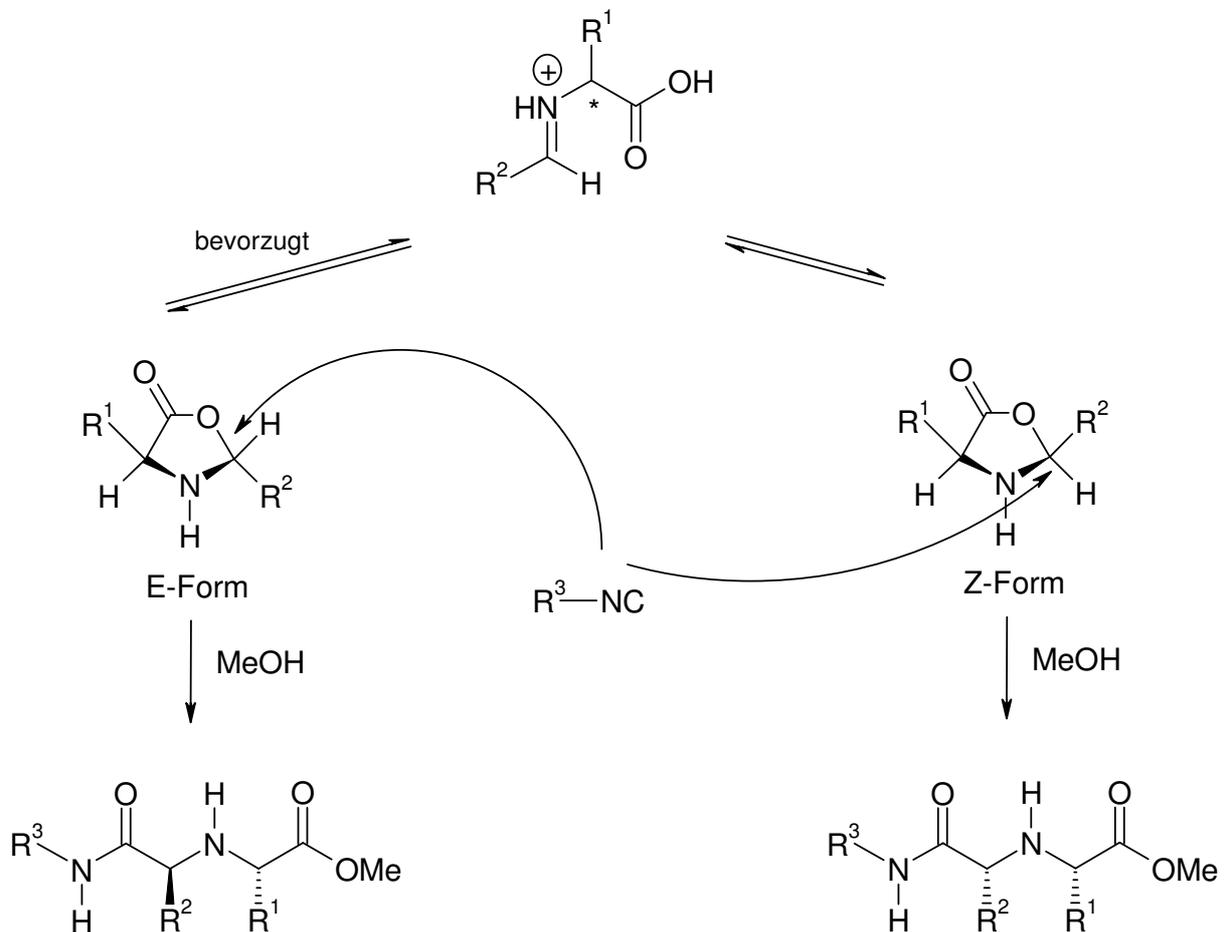


Abb. 56: Postulierte mechanistische Erklärung des Diastereomerenüberschusses.

Die absolute Konfiguration am neu aufgebauten Stereozentrum konnte durch Röntgenstrukturanalyse einiger Produkte bestimmt werden⁹⁰.

Es stellte sich dabei heraus, dass das Hauptdiastereomer am neu aufgebauten Stereozentrum die gleiche Konfiguration (S) aufweist, wie die eingesetzte Aminosäure. Diese Tatsache steht mit dem postulierten Mechanismus im Einklang. Aufgrund der geringen Anzahl an via Röntgenstrukturanalyse aufgeklärten absoluten Konfigurationen am neu aufgebauten Stereozentrum, lässt sich eine allgemeingültige Regel daraus allerdings nicht ableiten.

Die über eine U-5C-4CR darstellbaren 1,1'-Iminodicarbonsäuren weisen im allgemeinen eine starke Ähnlichkeit mit bereits untersuchten Inhibitoren für Enzyme⁹¹, insbesondere Angiotensin-konvertierende Enzyme⁹², auf.

1,1'-Iminodicarbonsäuren stellen das Grundgerüst zahlreicher Natur- und Wirkstoffe dar. Als Beispiele seien hier Amavadin⁹³, ein Farbstoff des Fliegenpilzes und die in *Crown gall*-Tumoren vorkommenden Opine⁹⁴ erwähnt.

Weiterhin enthalten einige giftige Pilze⁹⁵, wie *Clitocybe acromelaga* 1,1'-Iminodicarbonsäurederivate, von denen vermutet wird, dass diese mit den Glutamin-Rezeptoren in Wechselwirkung treten.

Da es sich bei den erwähnten 1,1'-Iminodicarbonsäuren ausschließlich um freie Säuren handelt, kommt der Amidkonvertierung bei der Synthese dieser Naturstoffe via U-5C-4CR eine wichtige Rolle zu. Unter Verwendung von Tosylmethyloisocyanid als Isocyanidkomponente, ist es in einigen wenigen Fällen möglich, bei Temperaturen von 110 °C unter Verwendung von 8N Salzsäure das Amid und gleichzeitig den Ester zur Säure zu hydrolysieren⁹⁶.

15.1 Synthese der U-5C-4CR-Produkten

Im Rahmen dieser Arbeit kann erstmals ein mildes, allgemein anwendbares Verfahren zur selektiven Konvertierung der sek. Amidbindung von U-5C-4CR-Verbindungen vorgestellt werden.

Zunächst soll der Einfluss der konvertierbaren Isocyanidkomponente auf die erzielbaren Diastereomenüberschüsse untersucht werden. Hörl konnte zeigen, dass die Diastereomenüberschüsse in der U-5C-4CR zwischen ca. 50 % und 93 % d.e. liegen⁹⁷.

Entsprechend dem in Abb. 57 postulierten mechanistischen Reaktionsmechanismus sollten bei Verwendung der sterisch anspruchsvollen, konvertierbaren Isocyaniden geringere Diastereomenüberschüsse zu erwarten sein.

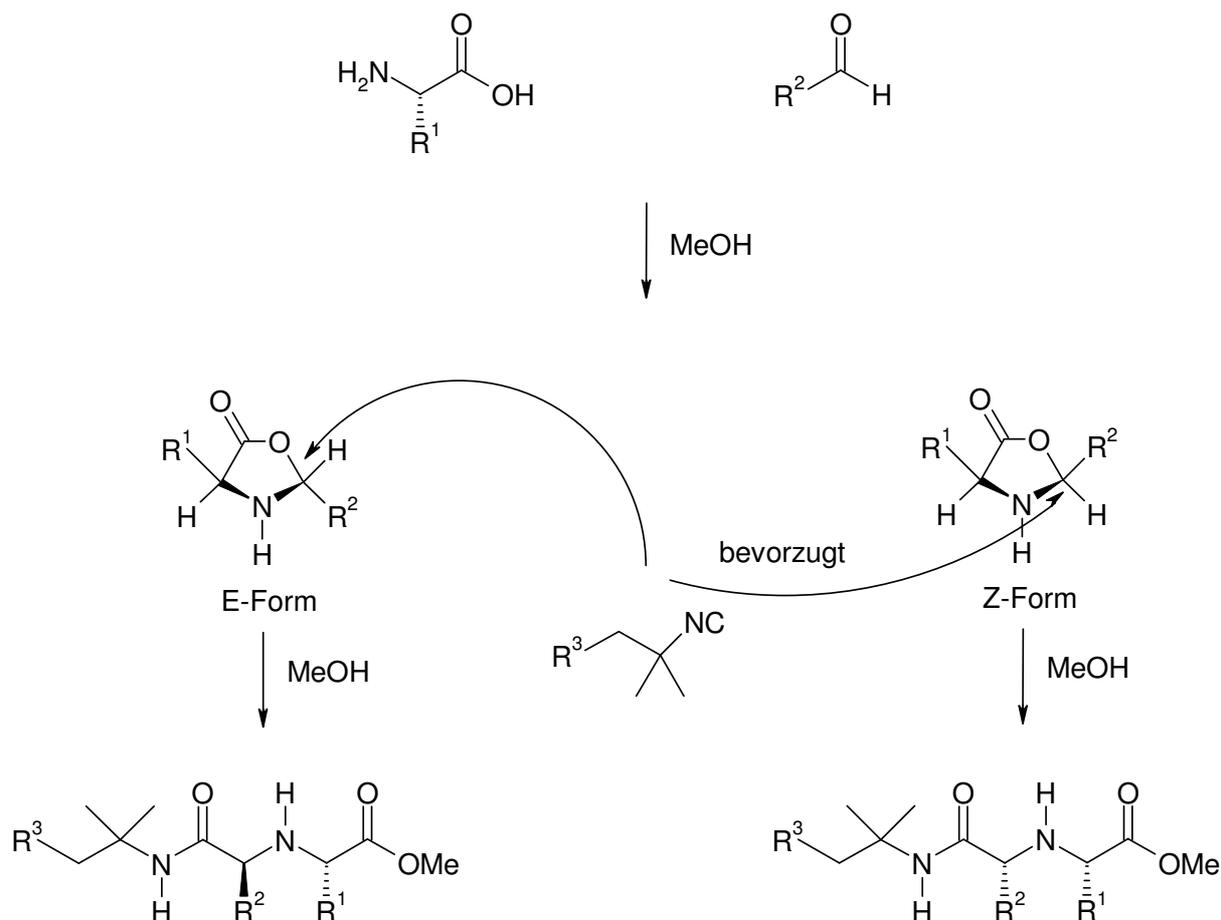


Abb. 57: Reaktionsmechanismus der U-5C-4CR mit sterisch anspruchsvollen Isocyaniden.

Aus thermodynamischen Gründen liegt im Gleichgewichtszustand bevorzugt die E-Form des Übergangszustandes vor. Allerdings ist im Falle von sterisch anspruchsvollen Isocyaniden ein Angriff auf die E-Form gegenüber der Z-Form erschwert. Diese gegenläufigen Effekte führen zu einem verringertem Diastereomerenüberschuss im Vergleich zu sterisch nicht anspruchsvollen Isocyaniden.

Die Verwendung von Valin und Isobutyraldehyd ergeben im allgemeinen die höchsten Diastereomerenüberschüsse in der U-5C-4CR (>90 %). Dieses System soll auch im Rahmen dieser Arbeit untersucht werden, um abschätzen zu können, inwiefern der sterische Anspruch der konvertierbaren Isocyanidkomponente die erzielbaren Diastereomerenüberschüsse beeinflusst.

Des weiteren sollen die Systeme, die sich aus der U-5C-4CR von Leucin und Alanin mit Isobutyraldehyd bzw. Isovaleraldehyd mit der Isocyanidkomponente **13** ergeben, untersucht werden. Während bei Verwendung von Leucin hohe Diastereomerenüberschüsse zu erwarten sind, ist im Falle von Alanin ein geringer Überschuss zu erwarten. Interessant ist in diesem Zusammenhang, ob die beim Übergang von Valin zu Alanin zu erwartenden Verringerung der Diastereomerenüberschüsse bei allen Systemen sich in der gleichen Größenordnung, wie gegenüber den aus der Literatur bekannten bewegt. Liegt die Verringerung der Diastereomerenüberschüsse ungefähr in dem gleichen Bereich, kann vermutet werden, dass die Ursache dafür am sterischen Anspruch der konvertierbaren Isocyanidkomponente liegt.

Weiterhin kann an den dargestellten U-5C-4CR untersucht werden, inwieweit die basischen Reaktionsbedingungen der Konvertierung Einfluss auf die Diastereomerenverhältnisse haben.

L-Valin und Isobutyraldehyd werden bei 0 °C 8 Stunden in Methanol vorkondensiert, anschließend wird die Isocyanidkomponente zugefügt und bei Raumtemperatur zwei Tage gerührt.

Als Isocyanidkomponente werden das Methylcarbonat **13** bzw. das Allylcarbonat **15** gewählt.

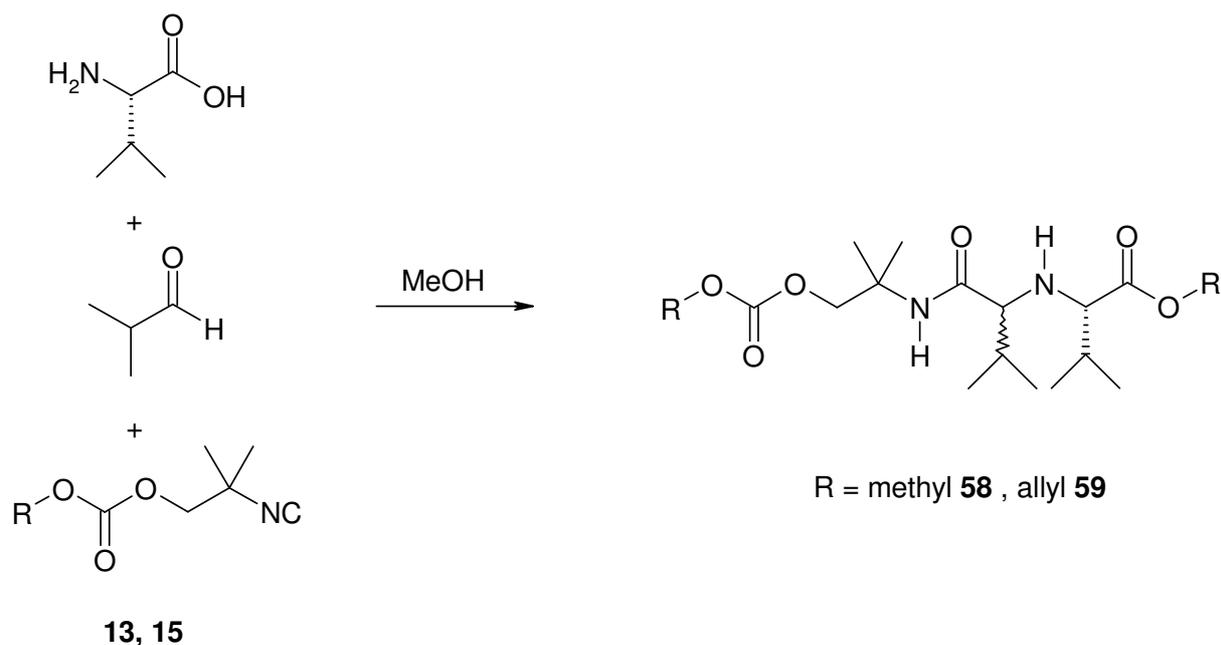


Abb. 58: U-5C-4CR mit Isobutyraldehyd und Valin.

Bei der anschließenden Konvertierung besteht damit die Möglichkeit, sowohl die entsprechenden Methyl- und Allylester, als auch direkt die Carbonsäure zu erhalten.

Die Ausbeute der Diastereomergemische **58** bzw. **59** beträgt dabei 78 % bzw. 82 %. Dies ist insgesamt etwas schlechter, als die aus der Literatur bekannten nahezu quantitativen Ausbeuten für die U-5C-4CR.

Anschließend wird versucht, die Diastereomergemische durch Flash-Säulenchromatographie zu trennen. Das Hauptdiastereomer von **58** konnte isoliert werden. Allerdings gelang es bis dato nicht, einen Einkristall zu züchten. Aus diesem Grund kann die absolute Konfiguration am neu aufgebauten Stereozentrum nicht durch Röntgenstrukturanalyse eindeutig bestimmt werden. Entsprechend den bisher durchgeführten Strukturbestimmungen⁹⁷ kann das neu aufgebaute Stereozentrum nur als S postuliert werden. Sowohl das Nebendiastereomer von **58**, als auch die beiden Diastereomere von **59** konnten nicht vollständig getrennt werden. Im Fall von **59** wurden deshalb die Diastereomenüberschüsse aus dem ¹H-NMR-Spektrum bestimmt.

Die erzielbaren Diastereomenüberschüsse sind in beiden Fällen in etwa gleich (78 % d.e. für **58**, 79 % d.e. für **59**). Sie sind damit in etwa um 10 % schlechter, als die von Hörl⁹⁷ für dieses Aminosäure/Aldehyd-System mit sterisch wenig anspruchsvollen Isocyaniden gefundenen Überschüsse.

Die im Vergleich schlechteren Diastereomenüberschüsse lassen sich mit dem erhöhten sterischen Anspruch des Isocyanids entsprechend des in Abb. 57 skizzierten Reaktionsmechanismus erklären.

Wird Leucin mit Isobutyraldehyd, sowie der konvertierbaren Isocyanidkomponente **13** in einer U-5C-4CR umgesetzt, kann der Trend, dass etwas geringere Ausbeuten (83 %), sowie geringere Diastereomenüberschüssen erzielt werden, bestätigt werden.

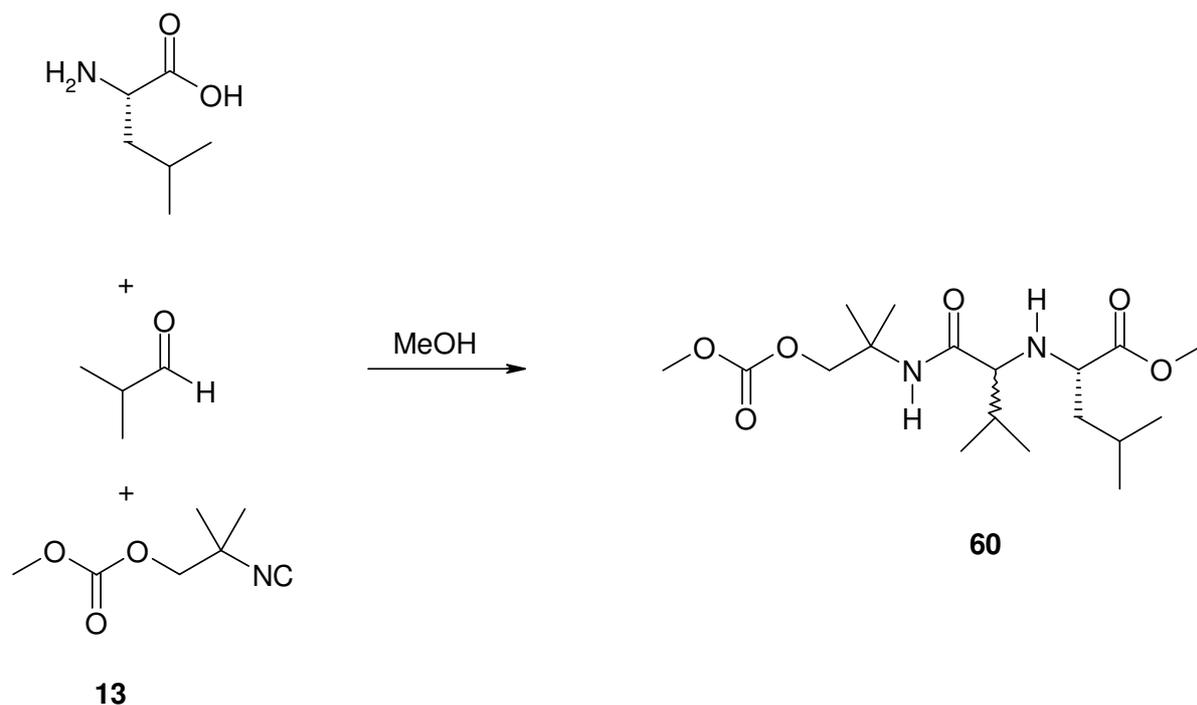


Abb. 59: U-5C-4CR mit Isobutyraldehyd und Leucin.

Mit diesem System konnten bislang die höchsten Diastereomerenüberschüsse unter Verwendung der konvertierbaren Isocyanidkomponente erzielt werden (81 % d. e.).

Alanin ist für die U-5C-4CR bezüglich der erzielbaren Ausbeuten, sowie Diastereomerenüberschüssen am schlechtesten geeignet. In diesem Fall wird Isovaleraldehyd als Oxokomponente gewählt. Dabei kann eine Ausbeute von 51 % erzielt werden.

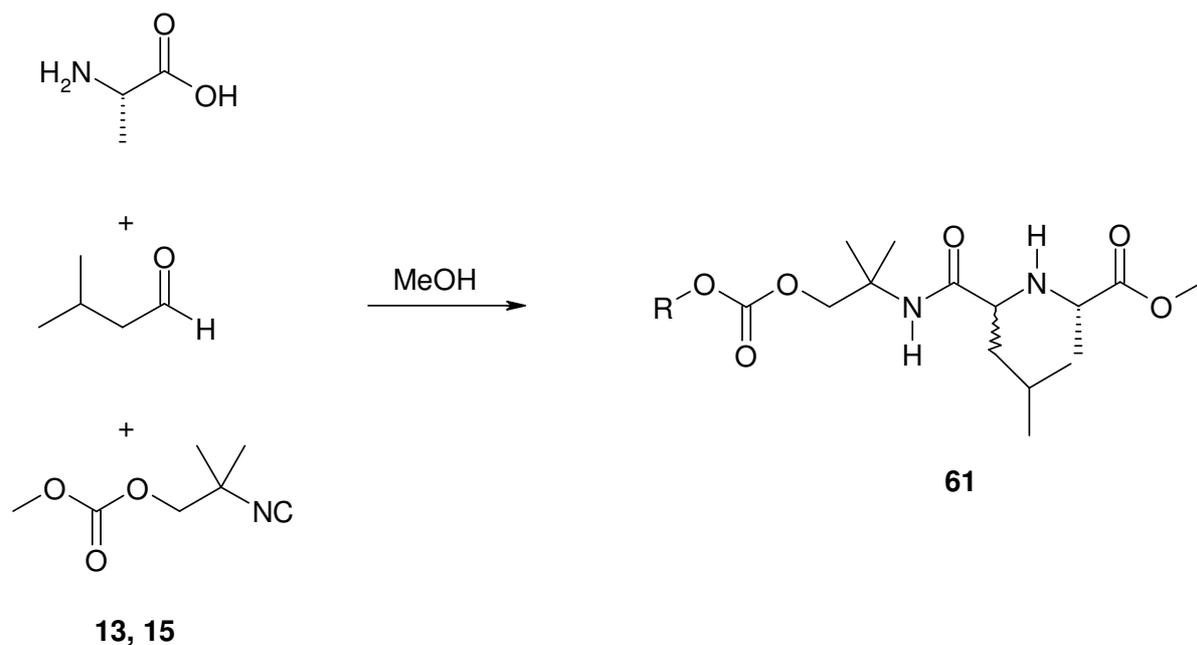


Abb. 60: U-5C-4CR mit Isovaleraldehyd und Alanin.

In diesem Fall kann ein Diastereomerenüberschuss von nur 31 % erreicht werden. Insgesamt kann festgestellt werden, dass unter Verwendung der konvertierbaren Isocyanidkomponente die U-5C-4CR mit den erwarteten hohen Diastereomerenüberschüssen verläuft (Ausnahme: Alanin). Die erzielbaren Überschüsse liegen dabei jeweils um den gleichen Bereich niedriger (ca. 10 %), wie unter Verwendung einer sterisch nicht anspruchsvollen Isocyanidkomponente. Die konvertierbare Isocyanidkomponente verhält sich demnach erwartungsgemäß bei Verwendung in der U-5C-4CR.

15.2 Konvertierung der U-5C-4CR-Produkten

Bislang gelang es nur im Falle des U-5C-4CR-Produkts **58** bzw. **59** die entsprechenden Hauptdiastereomere zu isolieren. Aus diesem Grund werden für die übrigen U-5C-4CR-Produkte die resultierenden Diastereomerenmische in der Konvertierung eingesetzt.

Die Konvertierung der U-5C-CR-Produkte **58** – **61** wird in abs. THF bei 0 °C unter Zugabe von 1,1 Äquivalenten Kalium-tert.-butanolat durchgeführt. Auch in diesem Fall verläuft die Konvertierung mit großer Geschwindigkeit. Nach ca. 30 Minuten Reaktionszeit ist kein Edukt mehr durch DC-Kontrolle nachweisbar. Um die Aufarbeitung der Konvertierungsprodukte zu vereinfachen, wird in diesem Fall auf das Quenchen der Reaktion mit HCl verzichtet. Stattdessen wird im Anschluss an die Reaktion das Lösungsmittel entfernt, das Rohprodukt in Ether suspendiert und filtriert. Nach Entfernen des Ethers werden zunächst beide Diastereomere zusammen isoliert. Anschließend wird versucht, die Diastereomere durch Flash-Säulenchromatografie zu trennen. Diese Trennung ist bis dato allerdings nicht gelungen. Aus diesem Grund werden die Diastereomenüberschüsse aus den entsprechenden ¹H-NMR-Spektren bestimmt. Im Rahmen dieser Arbeit kann daher nicht ermittelt werden, in welchem Umfang an den jeweiligen Stereozentrum eine Racemisierung auftritt.

Das U-5C-4CR-Konvertierungsprodukt **62** aus dem Valin-System kann in guter Ausbeute (82 %) isoliert werden. Die Ausbeuten des Konvertierungsprodukts **63** sind wie erwartet mit 43 % nur mäßig. Im Gegensatz zu den zuvor erzielten Ergebnissen konnte in diesem Fall keine Konvertierung zur Carbonsäure als Nebenprodukt festgestellt werden. Eine abschließende Erklärung für dieses unerwartete Ergebnis kann an dieser Stelle nicht gegeben werden.

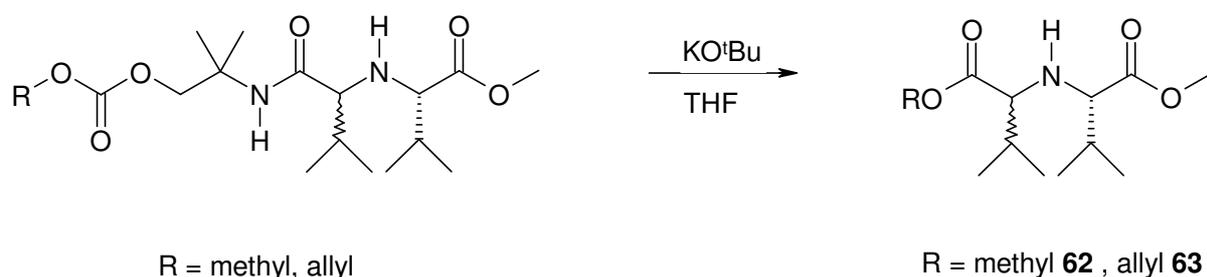


Abb. 61: Konvertierung des U-5C-4CR-Valin-Systems.

Die erzielbaren Diastereomenüberschüsse betragen 77 % (**62**) bzw. 83 % (**63**) d.e.. Der Racemisierungsgrad von ca. 20 % ist wahrscheinlich auf die gewählten Reaktionsbedingungen zurückzuführen. Bei einer Durchführung der Konvertierung bei

tieferen Temperaturen und ohne anschließende Erwärmung auf RT sollten sich die erzielbaren Diastereomenüberschüsse deutlich verbessern lassen. Die Optimierung der Reaktionsbedingungen ist jedoch nicht die Aufgabe dieser Arbeit.

Die Konvertierungen am Leucin- bzw. Alanin-System werden an den aus der U-5C-4CR resultierenden Diastereomergemischen durchgeführt. Auch hier ist der Umfang des Racemisierungsgrads an den jeweiligen Stereozentren nicht zu bestimmen. Die Diastereomenüberschüsse werden aus den entsprechenden $^1\text{H-NMR}$ -Spektren ermittelt.

Die Konvertierung des Leucin-Systems zu **64** verläuft mit 56 % Ausbeute überraschend schlecht.

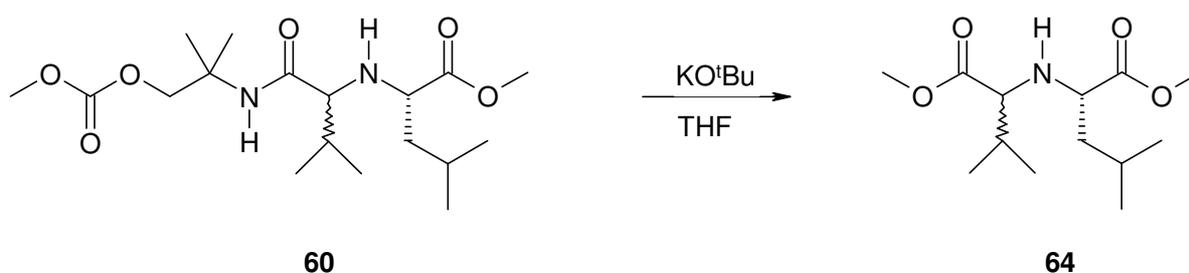


Abb. 62: Konvertierung des Leucin-Systems.

Der Diastereomenüberschuss von **60** reduziert sich dabei von 81 % auf 68 % für das resultierende Diastereomergemisch **64**. Der im Vergleich zum Valin-System hier zu beobachtende, etwas geringere Racemisierungsgrad kann damit erklärt werden, dass zur Konvertierung keine reinen Diastereomere eingesetzt werden. Berücksichtigt man dies, kann postuliert werden, dass sich der Racemisierungsgrad in etwa in dem Bereich des Valin-Systems bewegt.

Die Konvertierung des Alanin-Systems zu **65** verläuft ebenfalls mit schlechten Ausbeuten (49 %).

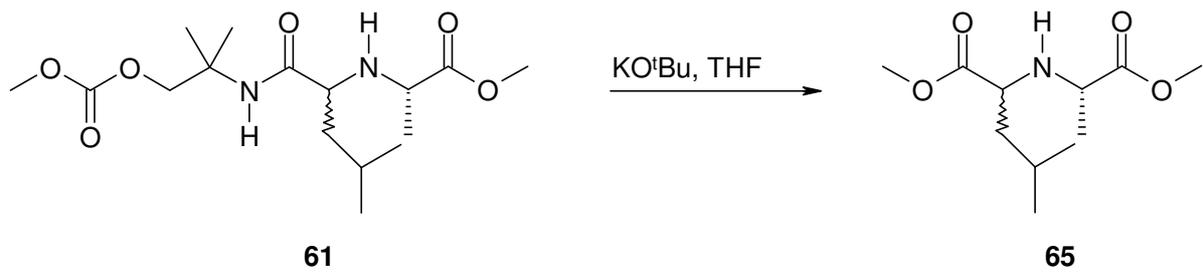


Abb. 63: Konvertierung des Alanin-Systems.

Aus den NMR-Daten können keine Diastereomerenüberschüsse mehr festgestellt werden.

16. Zusammenfassung

Im Rahmen dieser Promotionsarbeit ist der Zugang zu einer neuen Klasse von Isocyaniden realisiert worden. Ausgehend von kommerziell verfügbaren Edukten können die Isocyanide in einer Eintopfreaktion in guten Ausbeuten dargestellt werden. Die neuen Isocyanide sind an der Luft stabil und im Kühlschrank unbegrenzt lagerfähig.

Die neue Klasse von Isocyaniden ermöglicht erstmals ein mildes Konvertierungsverfahren für Produkte von isocyanidgestützten MCRs. Die Konvertierung der aus der MCR resultierenden sekundären Amidbindung erfolgt dabei selektiv und ohne weitere Modifikation in einer Eintopfreaktion unter Bildung der entsprechenden Carbonsäuren bzw. deren Carbonsäureester. Zwei Voraussetzung sind für eine direkte Konvertierung in Carbonsäureester aus den MCR-Produkten notwendig. Zum einen dürfen neben der sekundären Amidbindung keine weiteren Funktionalitäten vorhanden sein, die sich durch Kalium-*tert.*-butanolat deprotonieren lassen. Weiterhin dürfen keine Funktionalitäten vorhanden sein, die labil gegen einen nukleophilen Angriff durch sterisch wenig anspruchsvolle Alkoholat-Anionen sind. Sind diese Voraussetzungen erfüllt, ist die Konvertierung allgemein anwendbar.

Im Rahmen dieser Arbeit konnte gezeigt werden, dass der postulierte Reaktionsmechanismus in gutem Einklang mit den experimentellen Daten steht.

Es steht damit ein neues Verfahren zur Verfügung, mit dem sich der erreichbare Substanzpool von isocyanidgestützten MCRs enorm vergrößert hat. Damit eröffnet sich der Zugang zu einer Vielzahl an pharmakologisch interessanten Leitstrukturen, die bislang über MCRs nicht oder nur in Einzelfällen erreichbar sind. Als Beispiele dazu sind einfache Derivate von N-alkylierten Aminosäuren, Benzodiazepindione, β -Lactame sowie Iminodicarbonsäuren dargestellt worden.

Insgesamt ist damit der große limitierende Faktor von isocyanidgestützten MCRs, die Bildung von sekundärer Amidbindungen, in der Mehrzahl an Fällen überwunden worden.

17. Experimenteller Teil

17.1 Analytik

Kernresonanzspektroskopie:

¹H-NMR-Spektroskopie: Bruker AC 200 (200,131 MHz)
Bruker AC 250 (250,133 MHz)
Bruker AM 360 (360,134 MHz)

Die chemische Verschiebungen δ werden in ppm-Einheiten relativ zu Tetramethylsilan (TMS: 0,0 ppm) als interner Standard angegeben. Bei Signalen höherer Spinsysteme wurde auf die exakte Berechnung der chemischen Verschiebung verzichtet und der Signalbereich, über den sich das Signal erstreckt, als δ -Wert angegeben. Die Kopplungskonstanten J sind in Hertz (Hz) angegeben. Falls erforderlich, wurde die Zuordnung der chemischen Verschiebung durch 2D-¹H-¹H-Korrelationsexperimente (¹H-¹H-Cosy) getroffen.

¹³C-NMR-Spektroskopie: Bruker AC 200 (50.323 MHz)
Bruker AC 250 (62,896 MHz)
Bruker AM 360 (90,896 MHz)

Die ¹³C-NMR-Spektren sind Protonenbreitbandenkoppelt. Die chemischen Verschiebungen δ sind in ppm relativ zu TMS (0,0 ppm) als interner Standard angegeben. Durch DEPT-Experimente mit Pulswinkeln von $\Theta = 135^\circ$ und $\Theta = 90^\circ$ konnten Methylsignale und quartäre C-Signale bzw. Methinsignale eindeutig zugeordnet werden. Falls erforderlich, erfolgte die Zuordnung der chemischen Verschiebung durch 2D-¹³C-¹H-Korrelationsexperimente (¹³C-¹H-COSY).

Massenspektrometrie:

Varian MAT CH-5 (70 eV) mit Elektronenstoß-Ionisation. MAT 1125 bei GC-MS-Messungen mit Gaschromatograph Carlo Erba 4160, Kapillarsäule SE 30, Elektronenstoß- (EI) oder chemischer Ionisation (CI).

Chromatographie:

Flash-Chromatographie: Kieselgel 60, 20-40 µm (Bezugsquelle: Merck).

Präparative Dünnschichtchromatographie: Kieselgel 60 F₂₅₄ (Bezugsquelle: Merck).

Analytische Dünnschichtchromatographie: DC-Aluminiumfolien Kieselgel 60 F₂₅₄ (Bezugsquelle: Merck).

Die Detektion erfolgte durch UV-Absorption oder durch Bedampfung mit Iod.

Infrarotspektroskopie:

Perkin Elmer 257.

Die Infrarotspektren wurden als KBr-Preßling, in Lösung oder als Film aufgenommen.

Lösungsmittel:

Die verwendeten Lösungsmittel wurden nach den üblichen Methoden gereinigt, getrocknet und über Molsieb aufbewahrt. Die Diastereomerenüberschüsse wurden aus den Integralen der ¹H-NMR-Intensität bzw. durch Gaschromatographie bestimmt.

18. Synthese der Isocyanidkomponenten

18.1 Allgemeine Synthesevorschrift

Zu einer Lösung aus 19,83 g (200 mmol) 4,4-Dimethyl-2-oxazolin in 200 ml abs. THF werden bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ langsam 200 mmol BuLi (2,5 M Lösung in Hexan) zugetropft. Die Reaktionslösung wird 1 h bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt. Anschließend werden 200 mmol des entsprechenden Chlorameisensäureesters zugetropft und weitere 30 min gerührt. Man lässt die Reaktionslösung auf Raumtemperatur erwärmen und entfernt das Lösungsmittel. Der Reaktionsrückstand wird in Methylenchlorid aufgenommen und mit Wasser, sowie gesättigter Kochsalzlösung gewaschen und mit Na_2SO_4 getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels resultiert ein farbloses Öl, welches ohne weitere Aufreinigung in der U-MCR eingesetzt werden kann.

Zu analytischen Zwecken werden die Methyl-, Ethyl und Allyl-Derivate durch Destillation gereinigt.

18.2 Analytische Daten

2-Isocyano-2-methyl-propylester-kohlensäure-methylester (13)

Ausbeute: 25,15 g (160 mmol, 80 %), farblose Kristalle

Schmelzpunkt: $31\text{ }^{\circ}\text{C}$

Siedepunkt: $52\text{-}53\text{ }^{\circ}\text{C}$ (0,1 Torr)

Molmasse: 157,17 ($\text{C}_7\text{H}_{11}\text{NO}_3$)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3):

4.10 (m, 2H, $-\text{CH}_2\text{-O}$); 3.83 (s, 3H, $-\text{O-CH}_3$); 1.47 (m, 6H, $\text{CN-C}(\text{CH}_3)_2$ -).

^{13}C -NMR (CDCl_3):

156.1 (CN-); 155.2 (-O-CO-O-); 72.6 ($-\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{-O-CO-}$); 56.2 ($\underline{\text{C}}\text{H}_3\text{-O-}$); 55.1 (C_q); 25.7 ($\text{C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_2$).

IR (KBr):

2959, 2137, 1755, 1270.

2-Isocyano-2-methyl-propylester-kohlensäure-ethylester (14)

Ausbeute: 26,71g (156 mmol, 78 %), farblose Flüssigkeit

Siedepunkt: 46-47 °C (0,03 Torr)

Molmasse: 171,20 ($\text{C}_8\text{H}_{13}\text{NO}_3$)

^1H -NMR (CDCl_3):

4.24 (q, 2H, $^3\text{J} = 7.1$ Hz, $-\text{O}-\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{CH}_3$); 4.09 (m, 2H, $-\text{CH}_2\text{-O}$); 1.48 (m, 6H, CN- $\text{C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_2$); 1.34 (tr, $^3\text{J} = 7.1$ Hz, $-\text{O}-\text{CH}_2\underline{\text{C}}\text{H}_3$).

^{13}C -NMR (CDCl_3):

155.9 (CN-); 154.6 (-O-CO-O-); 72.3 ($-\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{-O-CO-}$); 64.5 ($-\text{O}-\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{CH}_3$); 56.1 (C_q); 25.7 ($\text{C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_2$); 14.1 ($-\text{O}-\text{CH}_2\underline{\text{C}}\text{H}_3$).

IR (Film):

2983, 2135, 1751, 1263.

2-Isocyano-2-methyl-propylester-kohlensäure-allylester (15)

Ausbeute: 28,95 g (158 mmol, 79 %), farblose Flüssigkeit

Siedepunkt: 75-76 °C (0,1 Torr)

Molmasse: 183,21 (C₉H₁₃NO₃)

¹H-NMR (CDCl₃):

5.93 (m, 1H, -CH=CH₂); 5.35 (m, 2H, -CH=CH₂); 4.66 (m, 2H, -CH₂-CH=CH₂); 4.11 (m, 2H, -CH₂-O); 1.48 (m, 6H, CN-C(CH₃)₂-).

¹³C-NMR (CDCl₃):

156.1 (CN-); 154.5 (-O-CO-O-); 131.1 (-CH=CH₂); 119.3 (-CH=CH₂); 72.6 (-CH₂-O-CO-); 68.9 (-O-CH₂-CH=CH₂); 56.2 (C_q); 25.8 (C(CH₃)₂-).

IR (Film):

2958, 2136, 1753, 1261.

2-Isocyano-2-methyl-propylester-kohlensäure-benzylester (16)

Ausbeute: 37,32 g (160 mmol, 80 %), leicht gelbliche Flüssigkeit.

Molmasse: 233,27 (C₁₃H₁₅NO₃)

¹H-NMR (CDCl₃):

7.34 (m, 5H, Phenyl); 5.18 (m, 2H, -CH₂-Phenyl); 4.09 (m, 2H, -CH₂-O); 1.43 (m, 6H, CN-C(CH₃)₂-).

^{13}C -NMR (CDCl_3):

156.2 (CN-); 154.6 (-O-CO-O-); 134.8/128.6/128.5/128.3 (Phenyl); 72.6 (- $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{-O-CO-}$); 70.1 (- $\text{CH}_2\text{-Phenyl}$); 56.1 (C_q); 25.7 ($\text{C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_2$).

IR (Film):

3034, 2958, 2135, 1748, 1267.

2-Isocyano-2-methyl-propylester-kohlensäure-phenylester (17)

Ausbeute: 33,32 g (152 mmol, 76 %), leicht gelbliche Flüssigkeit.

Molmasse: 219,24 ($\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{NO}_3$)

^1H -NMR (CDCl_3):

7.21 (m, 5H, Phenyl); 4.10 (m, 2H, $-\text{CH}_2\text{-O}$); 1.43 (m, 6H, $\text{CN-C}(\text{CH}_3)_2$).

^{13}C -NMR (CDCl_3):

156.1 (CN-); 155.1 (-O-CO-O-); 137.2/129.4/127.3/126.3 (Phenyl); 72.6 (- $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{-O-CO-}$); 56.1 (C_q); 25.3 ($\text{C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_2$).

18.3 *trans*-2-Isocyano-cyclohexylester-kohlensäure-methylester (18)

4,70 g (38 mmol) *trans*-2-Isocyano-hexanol und 5,13 g (42 mmol) DMAP werden in 50 ml Methylenchlorid gelöst. Unter Rückfluss werden 3,59 g (38 mmol) Chlorameisensäuremethylester in 20 ml Methylenchlorid zugetropft. Anschließend lässt man 1h unter Rückfluss rühren. Die Reaktionslösung wird mit 100 ml Methylenchlorid versetzt und 3 x mit Wasser ausgeschüttelt. Nach Entfernen des

Lösungsmittels aus der organischen Phase wird das Rohprodukt durch Säulenchromatographie (basisches Alox, Hexan/Essigester, 1/1) gereinigt.

Ausbeute: 6,68 g (36,5 mmol, 96 %), leicht gelblicher Feststoff

Molmasse: 183,21 (C₉H₁₃NO₃)

¹H-NMR (CDCl₃):

4.68 (m, 1H, CH-OCO); 3.81 (s, 3H, -O-Me); 3.59 (m, 1H, CH-NC); 1.73 (m, 4H, 2 x CH₂); 1.31 (m, 4H, 2 x CH₂).

¹³C-NMR (CDCl₃):

156.8 (NC); 154.5 (-O-CO-O-); 76.7 (CH); 76.6 (CH); 38.7 (CH₂); 31.1 (CH₂); 30.8 (CH₂); 28.9 (CH₂).

GC-MS (CI):

183.9 (M⁺+1) ; 156.9 (100) ; 112.9 (25) ; 107.9 (14) ; 95.9 (4).

19. Synthese der α -Aminoacylamide durch U-4CR

19.1 Allgemeine Synthesevorschrift zur Darstellung von Aminoacylamide

8 mmol Isobutyraldehyd und 8 mmol Methylamin werden bei Raumtemperatur 2 h gerührt. Anschließend werden jeweils 8 mmol der entsprechenden 2-Isocyano-2-methyl-propylester-kohlensäure-Komponente sowie Essigsäure zugegeben. Man lässt die Reaktionslösung 24 h rühren. Nach Entfernen des Lösungsmittels wird das Produkt durch Säulenchromatographie gereinigt (Silica-Gel, Hexan/Essigester, 3/1).

19.2 Analytische Daten

(R,S)-2-[2-(Acetyl-methyl-amino)-3-methyl-butyrylamino]-2-methyl-propylester-kohlensäure-methylester (19)

Ausbeute: 2,18 g (7,2 mmol, 90 %), weißer Feststoff

Molmasse: 302,37 (C₁₄H₂₆N₂O₅)

Verhältnis der Rotamere: 9,2 : 1

¹H-NMR (CDCl₃, Hauptrotamer):

6.22 (s, 1H, N-H); 4.45 (d, ³J = 10.1 Hz, 1H, CH-CH(CH₃)₂); 4.36 (d, ²J = 10.4 Hz, 1H, C-CH₂-O); 4.20 (d, ²J = 10.4 Hz, 1H, C_q-CH₂-O); 3.73 (s, 3H, O-CO-OCH₃); 2.94 (s, 3H, N-CH₃); 2.22 (m, 1H, -CH(CH₃)₂); 2.14 (s, 3H, CH₃-CO-N); 1.35 (s, 3H, C(CH₃)₂); 1.28 (s, 3H, C(CH₃)₂); 0.95 (d, ³J = 6.7 Hz, 3H, CH(CH₃)₂); 0.81 (d, ³J = 6.7 Hz, 3H, CH(CH₃)₂).

¹³C-NMR (CDCl₃, Hauptrotamer):

172.2 (CO-N); 169.8 (CO-N); 155.6 (-O-CO-O-); 71.2 (-CH₂-O-CO-); 62.8 (CH-CH(CH₃)₂); 54.8 (CH₃-O-); 53.0 (C_q); 31.3 (CH₃-N); 25.0 (CH₃CO-N); 24.3 (CH(CH₃)₂); 23.8 (C(CH₃)₂); 22.0 (C(CH₃)₂); 19.5 (CH(CH₃)₂); 18.5 (CH(CH₃)₂).

IR (KBr):

3283, 2965, 1745, 1678, 1627.

GC/MS (EI):

302 (17, M⁺); 156 (26); 128 (95); 86 (100).

(R,S)-2-[2-(Acetyl-methyl-amino)-3-methyl-butyrylamino]-2-methyl-propylester-kohlensäure-ethylester (20)

Ausbeute: 2,20 g (7,0 mmol, 87 %), weißer Feststoff

Molmasse: 316,40 (C₁₅H₂₈N₂O₅)

Verhältnis der Rotamere: 9,0 : 1

¹H-NMR (CDCl₃, Hauptrotamer):

6.14 (s, 1H, N-H); 4.45 (d, ³J = 11.0 Hz, 1H, CH-CH(CH₃)₂); 4.34 (d, ²J = 10.4 Hz, 1H, C-CH₂-O); 4.17 (m, 3H, C-CH₂-O/O-CH₂-CH₃); 2.93 (s, 3H, N-CH₃); 2.23 (m, 1H, -CH(CH₃)₂); 2.14 (s, 3H, CH₃-CO-N); 1.35 (s, 3H, C(CH₃)₂); 1.32 (t, ³J = 7.4 Hz, 3H, CH₃-CH₂-); 1.28 (s, 3H, C(CH₃)₂); 0.95 (d, ³J = 6.5 Hz, 3H, CH(CH₃)₂); 0.81 (d, ³J = 6.5 Hz, 3H CH(CH₃)₂).

¹³C-NMR (CDCl₃, Hauptrotamer):

172.3 (CO-N); 169.7 (CO-N); 155.0 (-O-CO-O-); 70.8 (-CH₂-O-CO-); 64.0 (CH₃-CH₂-O-); 62.7 (CH-CH(CH₃)₂); 53.0 (C_q); 31.2 (CH₃-N); 25.4 (CH₃CO-N); 24.5 (CH(CH₃)₂); 23.8 (C(CH₃)₂); 21.9 (C(CH₃)₂); 19.5 (CH(CH₃)₂); 18.5 (CH(CH₃)₂); 14.2 (CH₃-CH₂-O-).

IR (KBr):

3320, 2972, 1748, 1681, 1631.

GC/MS (EI):

316 (20, M⁺); 156 (35); 128 (96); 86 (100).

(R,S)-2-[2-(Acetyl-methyl-amino)-3-methyl-butyrylamino]-2-methyl-propylester-kohlensäure-allylester (21)

Ausbeute: 2,31 g (7,1 mmol, 88 %), weißer Feststoff

Molmasse: 328,41 (C₁₆H₂₈N₂O₅)

Verhältnis der Rotamere: 3,2 : 1

¹H-NMR (CDCl₃, Hauptrotamer):

6.22 (s, 1H, N-H); 5.91 (m, 1H, CH₂=CH-); 5.32 (m, 2H, CH₂=CH-); 4.62 (m, 2H, -CH₂-CH=); 4.46 (d, ³J = 10.1 Hz, 1H, CH-CH(CH₃)₂); 4.37 (d, ²J = 10.5 Hz, 1H, C-CH₂-O); 4.21 (d, ³J = 10.5 Hz, 1H, C-CH₂-O); 2.93 (s, 3H, N-CH₃); 2.22 (m, 1H, -CH(CH₃)₂); 2.13 (s, 3H, CH₃-CO-N); 1.35 (s, 3H, C(CH₃)₂); 1.28 (s, 3H, C(CH₃)₂); 0.95 (d, ³J = 6.4 Hz, 3H, CH(CH₃)₂); 0.81 (d, ³J = 6.4 Hz, 3H, CH(CH₃)₂).

¹³C-NMR (CDCl₃, Hauptrotamer):

172.4 (CO-N); 169.9 (CO-N); 155.6 (-O-CO-O-); 131.6 (-CH=CH₂); 119.1 (CH₂=CH-); 71.1 (-CH₂-O-CO-); 68.5 (-CH₂-CH=); 62.7 (CH-CH(CH₃)₂); 53.0 (C_q); 31.6 (CH₃-N); 25.6 (CH₃CO-N); 24.7 (CH(CH₃)₂); 23.9 (C(CH₃)₂); 22.0 (C(CH₃)₂); 19.6 (CH(CH₃)₂); 18.6 (CH(CH₃)₂).

IR (KBr):

3312, 3065, 2967, 1743, 1680, 1629.

GC/MS (EI):

328 (3, M⁺); 156 (18); 128 (97); 86 (100).

(R,S)-2-[2-(Acetyl-methyl-amino)-3-methyl-butyrylamino]-2-methyl-propylester-kohlensäure-benzylester (22)

Ausbeute: 2,42 g (7,1 mmol, 80 %), weißer Feststoff

Molmasse: 378,47 (C₂₀H₃₀N₂O₅)

Keine Rotamere

¹H-NMR (CDCl₃):

7.36 (m, 5H, CH_{Aryl}); 6.46 (s, 1H, N-H); 5.15 (m, 2H, -CH₂-Phenyl); 4.30 (m, 3H, CH-CH(CH₃)₂/CH₂-O-); 4.21 (d, ³J = 10.5 Hz, 1H, C-CH₂-O); 2.89 (s, 3H, N-CH₃); 2.21 (m, 1H, -CH(CH₃)₂); 2.03 (s, 3H, CH₃-CO-N); 1.36 (s, 3H, C(CH₃)₂); 1,28 (s, 3H, C(CH₃)₂); 0.95 (d, ³J = 6.4 Hz, 3H, CH(CH₃)₂); 0.81 (d, ³J = 6.4 Hz, 3H, CH(CH₃)₂).

¹³C-NMR (CDCl₃):

172.3 (C=O-N); 169.8 (C=O-N); 155.0 (-O-C=O-O-); 135.2/128.6/128.5/128.4 (Phenyl); 71.1 (-CH₂-O-CO-); 69.7 (-CH₂-Phenyl); 62.7 (CH-CH(CH₃)₂); 53.0 (C_q); 31.2 (CH₃-N); 25.5 (CH₃CO-N); 24.7 (CH(CH₃)₂); 23.8 (C(CH₃)₂); 19,5 (C(CH₃)₂); 18,5 (CH(CH₃)₂); 18.6 (CH(CH₃)₂).

IR (KBr):

3309, 3034, 2964, 1749, 1679, 1629.

GC/MS (EI):

378 (7, M⁺); 153 (9); 141 (12); 128 (100); 86 (64).

19.4 Synthese und analytische Daten von 23 -24

(R,S)-2-[2-(Acetyl-benzyl-amino)-3-methyl-butyrylamino]-2-methyl-propylester-kohlensäure-phenylester (23)

1,07 g (10 mmol) Benzylamin und 721 mg (10 mmol) Isobutyraldehyd werden in 20 ml MeOH über Molsieb (4 Å) 4h vorkondensiert. Anschließend werden 2.19 g (10 mmol) 2-Isocyano-2-methyl-propylester-kohlensäure-phenylester **17** und 601 mg (10 mmol) Essigsäure zugegeben. Man lässt über Nacht bei RT rühren. Nach Entfernen des Lösungsmittels, wird das Rohprodukt durch Säulenchromatographie (Kieselgel, Hexan/Essigester, 1/1) gereinigt.

Ausbeute: 3,30 g (7,5 mmol, 75 %), leicht gelblicher Feststoff

Molmasse: 440,54 (C₂₅H₃₂N₂O₅)

¹H-NMR (CDCl₃):

7.33 – 7.06 (m, 10H, 2 x Phenyl); 6.98 (s, 1H, NH); 4.64 (d, ²J = 16.9 Hz, 1H, -CH₂-Phenyl, diastereotop); 4.49 (d, ²J = 16.9 Hz, 1H, -CH₂-Phenyl, diastereotop); 4.41 (d, ³J = 11.1 Hz, 1H, CH-CH(CH₃)₂); 4.34 (d, ²J = 10.4 Hz, 1H, C_q-CH₂-O); 4.19 (d, ²J = 10.4 Hz, 1H, C_q-CH₂-O); 2.36 (m, 1H, -CH(CH₃)₂); 2.00 (s, 3H, CH₃-CO-); 1.35 (s, 3H, C_q(CH₃)₂); 1.28 (s, 3H, C_q(CH₃)₂); 0.90 (d, ³J = 6.5 Hz, 3H, -CH(CH₃)₂); 0.78 (d, ³J = 6.5 Hz, 3H, -CH(CH₃)₂).

¹³C-NMR (CDCl₃):

173.2 (CO-N); 170.5 (CO-N); 155.3 (-O-CO-O-); 151.8 (-O-Phenyl); 137.2/129.4/128.6/127.3/126.3/125.8/121.2 (2 x Phenyl); 71.1 (-CH₂-O-CO-); 66.0 (-CH-CH(CH₃)₂); 53.1 (C_q); 50.2 (-CH₂-Phenyl); 26.9 (-CH-(CH₃)₂); 23.8 (-C_q(CH₃)₂); 23.3 (CH₃-CO); 22.6 (-C_q(CH₃)₂); 19.6 (-CH(CH₃)₂); 19.1 (-CH(CH₃)₂).

**(R,S)-2-[2-(Acetyl-benzyl-amino)-3-methyl-butyrylamino]-
cyclohexylester-kohlensäure-methylester (24)**

4,07 g (38 mmol) Benzylamin und 2,74 g (38 mmol) Isobutyraldehyd werden in 50 ml MeOH über Molsieb (4 Å) 4h vorkondensiert. Anschließend werden 6,96 g (38 mmol) *trans*-2-Isocyano-cyclohexylester-kohlensäure-methylester **18** und 2,28 g (38 mmol) Essigsäure zugegeben. Man lässt 48 h bei RT rühren. Nach Entfernen des Lösungsmittels wird das Rohprodukt in Essigester aufgenommen, 2 x mit 1 %iger Phosphorsäure und anschließend 2 x mit Wasser gewaschen. Die organische Phase wird über MgSO₄ getrocknet, einrotiert und das resultierende Produkt ohne Trennung der Diastereomere in den Konvertierungsversuchen eingesetzt.

Aus einer analytischen Probe werden durch mehrmalige Säulenchromatographie (Kieselgel, Hexan/Essigester, 1/3) die Diastereomere getrennt.

Ausbeute: 14,8 g (36,6 mmol, 96 %), weißer Feststoff

Molmasse: 318,54 (C₂₃H₃₄N₂O₅)

¹H-NMR (CDCl₃): Diastereomer 1

7.31 (m, 5H, Phenyl); 6.97 (s, 1H, NH); 4.74 (m, 2H, -CH₂-Phenyl); 4.57 (m, 1H, -CH-O-CO-O-); 4.42 (d, ²J = 11.0 Hz, 1H, CH-CH(CH₃)₂); 3.76 (s, 3H, CH₃-O-); 3.34 (m, 1H, -NH-CH-); 2.47 (m, 1H, -CH(CH₃)₂); 2.07 (s, 3H, CH₃-CO-N); 1.85-1.65 (m, 4H, 2 x CH₂); 1.23 (m, 4H, 2 x CH₂); 0.97 (d, ³J = 5.8 Hz, 3H, -CH(CH₃)₂); 0.85 (d, ³J = 6.5 Hz, 3H, -CH(CH₃)₂).

¹³C-NMR (CDCl₃):

173.1 (CO-N); 169.8 (CO-N); 155.8 (O-CO-O); 137.5/128.7/126.1 (Phenyl); 78.3 (CH-O-CO-); 74.9 (CH-NH-CO); 64.5 (-CH-CH(CH₃)₂); 54.7 (CH₃-O-); 52.4 (CH₂-Phenyl); 39.1 (CH₂); 31.4 (CH₂); 30.7 (CH₂); 27.2 (CH₂); 26.9 (-CH(CH₃)₂); 23.8 (CH₃-CO); 19.4 (-CH(CH₃)₂); 19.0 (-CH(CH₃)₂).

HPLC-MS (ESI):

427.2 ($M^+ + Na^+$)

1H -NMR ($CDCl_3$): Diastereomer 2

7.28 (m, 5H, Phenyl); 6.91 (s, 1H, NH); 4.71 (m, 2H, $-CH_2$ -Phenyl); 4.53 (m, 1H, $-CH-O-CO-O-$); 4.35 (d, $^2J = 11.1$ Hz, 1H, $CH-CH(CH_3)_2$); 3.72 (s, 3H, CH_3-O-); 3.33 (m, 1H, $-NH-CH-$); 2.45 (m, 1H, $-CH(CH_3)_2$); 2.06 (s, 3H, CH_3-CO-N); 1.87-1.63 (m, 4H, 2 x CH_2); 1.22 (m, 4H, 2 x CH_2); 0.95 (d, $^3J = 5.9$ Hz, 3H, $-CH(CH_3)_2$); 0.85 (d, $^3J = 6.4$ Hz, 3H, $-CH(CH_3)_2$).

^{13}C -NMR ($CDCl_3$):

172.8 (CO-N); 169.5 (CO-N); 154.7 (O-CO-O); 137.3/128.5/126.1 (Phenyl); 77.7 ($CH-O-CO-$); 74.1 ($CH-NH-CO$); 61.5 ($-CH-CH(CH_3)_2$); 54.5 (CH_3-O-); 51.5 (CH_2 -Phenyl); 39.0 (CH_2); 31.4 (CH_2); 30.7 (CH_2); 27.2 (CH_2); 26.9 ($-CH(CH_3)_2$); 23.8 (CH_3-CO); 19.2 ($-CH(CH_3)_2$); 18.8 ($-CH(CH_3)_2$).

HPLC-MS (ESI):

427.2 ($M^+ + Na^+$)

20. Konvertierung der U-4CR- α -Aminoacylamide

20.1 Allgemeine Konvertierungsvorschrift

5 mmol U-4CR- α -Aminoacylamid werden bei 25 °C in 15 ml abs. THF gelöst. Es werden 6 mmol Kalium-*tert.*-butanolat in Portionen hinzugefügt. Nach Beendigung der Reaktion (DC-Kontrolle, ca. 15 min) wird die Reaktionslösung durch Hinzufügen

von 6 mmol konz. HCl gequenchet. Das Lösungsmittel wird entfernt und das resultierende Rohprodukt durch Flash-Säulenchromatographie (Kieselgel, Hexan/Essigester, 3/1) gereinigt.

20.2 Analytische Daten

(R,S)-2-(Acetyl-methyl-amino)-3-methyl-butansäure-methylester (25)

Ausbeute: 749 mg (4 mmol, 80 %), farbloses Öl

Molmasse: 187,24 (C₉H₁₇NO₃)

Verhältnis der Rotamere: 2,2 : 1

¹H-NMR (CDCl₃, Hauptrotamer):

4.96 (d, ³J = 10.3 Hz, 1H, CH-CH(CH₃)₂); 3.70 (s, 3H, -CO-OCH₃); 2.99 (s, 3H, N-CH₃); 2.22 (m, 1H, -CH(CH₃)₂); 2.14 (s, 3H, CH₃-CO-N); 0.99 (d, ³J = 6.5 Hz, 3H, CH(CH₃)₂); 0.87 (d, ³J = 6.5 Hz, 3H CH(CH₃)₂).

¹³C-NMR (CDCl₃, Hauptrotamer):

171.6 (CO-OMe); 171.1 (CO-N); 60.9 (CH-CH(CH₃)₂); 51.6 (CH₃-O-); 31.9 (CH₃-N); 27.4 (CH₃CO-N); 21.8 (CH(CH₃)₂); 19.5 (CH(CH₃)₂); 18.8 (CH(CH₃)₂).

IR (Film):

2966, 1738, 1651.

GC/MS (EI):

187 (20, M⁺); 128 (90); 102 (86); 86 (100).

(R,S)-2-(Acetyl-methyl-amino)-3-methyl-butansäure-ethylester (26)

Ausbeute: 785 mg (3,9 mmol, 78 %), farbloses Öl

Molmasse: 201,21 (C₁₀H₁₉NO₃)

Verhältnis der Rotamere: 2,2 : 1

¹H-NMR (CDCl₃, Hauptrotamer):

4.92 (d, ³J = 10.7 Hz, 1H, CH-CH(CH₃)₂); 4.18 (m, 2H, O-CH₂-CH₃); 3.00 (s, 3H, N-CH₃); 2.24 (m, 1H, -CH(CH₃)₂); 2.14 (s, 3H, CH₃-CO-N); 1.26 (m, CH₃-CH₂-); 1.01 (d, ³J = 6.7 Hz, 3H, CH(CH₃)₂); 0.87 (d, ³J = 6.7 Hz, 3H, CH(CH₃)₂).

¹³C-NMR (CDCl₃, Hauptrotamer):

171.4 (CO-OCH₂-); 171.1 (CO-N); 60.8 (CH₃-CH₂-O-); 60.4 (CH-CH(CH₃)₂); 31.8 (CH₃-N); 27.2 (CH₃CO-N); 21.6 (CH(CH₃)₂); 19.3 (CH(CH₃)₂); 18.7 (CH(CH₃)₂); 13.9 (CH₃-CH₂-O-).

IR (Film):

2967, 1736, 1654.

GC/MS (EI):

201 (36, M⁺); 128 (96); 116 (82), 86 (100), 74 (36).

(R,S)-2-(Acetyl-methyl-amino)-3-methyl-butansäure-allylester (27)

Ausbeute: 331 mg (1,6 mmol, 31 %), farbloses Öl

Molmasse: 213,28 (C₁₁H₁₉NO₃)

Verhältnis der Rotamere: 2,0 : 1

¹H-NMR (CDCl₃, Hauptrotamer):

5.75 (m, 1H, CH₂=CH-); 5.10 (m, 2H, CH₂=CH-); 4.81 (m, 1H, CH-CH(CH₃)₂); 4.47 (m, 2H, -CH₂-CH=); 2.85 (s, 3H, N-CH₃); 2.08 (m, 1H, -CH(CH₃)₂); 1.98 (s, 3H, CH₃-CO-N); 0.87 (d, ³J = 6.5 Hz, 3H, CH(CH₃)₂); 0.73 (d, ³J = 6.4 Hz, 3H, CH(CH₃)₂).

¹³C-NMR (CDCl₃, Hauptrotamer):

170.8 (CO-OCH₂-); 170.3 (CO-N); 131.4 (-CH=CH₂); 117.9 (CH₂=CH-); 64.7 (-CH₂-CH=); 60.7 (CH-CH(CH₃)₂); 31.7 (CH₃-N); 27.1 (CH₃CO-N); 21.4 (CH(CH₃)₂); 19.1 (CH(CH₃)₂); 18.5 (CH(CH₃)₂).

IR (KBr):

3086, 2965, 1736, 1658.

GC/MS (EI):

213 (2, M⁺); 128 (66); 86 (100).

(R,S)-2-(Acetyl-methyl-amino)-3-methyl-butansäure-benzylester (28)

Ausbeute: 988 mg (3,8 mmol, 75 %), farbloses Öl

Molmasse: 263,34 (C₁₅H₂₁NO₃)

Verhältnis der Rotamere: 2,0 : 1

¹H-NMR (CDCl₃, Hauptrotamer):

7.35 (m, 5H, CH_{Phenyl}); 5.15 (m, 2H, -CH₂-Phenyl); 4.89 (m, 2H, CH-CH(CH₃)₂); 2.90 (s, 3H, N-CH₃); 2.21 (m, 1H, -CH(CH₃)₂); 2.09 (s, 3H, CH₃-CO-N); 0.97 (d, ³J = 6.7 Hz, 3H, CH(CH₃)₂); 0.85 (d, ³J = 6.4 Hz, 3H, CH(CH₃)₂).

^{13}C -NMR (CDCl_3 , Hauptrotamer):

171.4 ($\underline{\text{C}}\text{O-O-CH}_2$ -); 170.9 (CO-N); 135.6; 128.4; 128.1; 128.0 (Phenyl); 66.3 (-CH₂-Phenyl); 61.0 ($\underline{\text{C}}\text{H-CH}(\text{CH}_3)_2$); 32.0 (CH₃-N); 27.4 ($\underline{\text{C}}\text{H}_3\text{CO-N}$); 21.8 ($\underline{\text{C}}\text{H}(\text{CH}_3)_2$); 19.5 (CH($\underline{\text{C}}\text{H}_3$)₂); 18.8 (CH($\underline{\text{C}}\text{H}_3$)₂).

IR (KBr):

3034, 2965, 1737, 1656.

GC/MS (EI):

263 (1, M⁺); 178 (6); 128 (58); 86 (100).

4,4-Dimethyl-3-oxazolidin-2-on (29)

Zu analytischen Zwecken und um den vorgeschlagenen Reaktionsmechanismus zu untermauern, wird das bei den Konvertierungen zu **25** – **28** anfallende Nebenprodukt 4,4-Dimethyl-3-oxazolidin-2-on bei der chromatographischen Aufreinigung isoliert und charakterisiert.

^1H -NMR (CDCl_3):

6.72 (s, 1H, NH); 4.08 (s, 2H, -CH₂-); 1.36 (s, 6H, C(CH₃)₂).

^{13}C -NMR (CDCl_3):

159.4 (-N-CO-O-); 76.9 (-CH₂-); 55.1 (C_q), 27.4 (C($\underline{\text{C}}\text{H}_3$)₂).

IR (KBr):

2958, 2858, 1728, 1462, 1379, 1272.

(R,S)-2-(Acetyl-benzyl-amino)-3-methyl-butansäure-(4,4-dimethyl-3-oxazolidin-2-on)-amid (30)

5 mmol (R,S)-2-[2-(Acetyl-benzyl-amino)-3-methyl-butyrylamino]-2-methyl-propylester-kohlensäure-phenylester **23** werden bei 25 °C in 15 ml abs. THF gelöst. Es werden 6 mmol Kalium-*tert.*-butanolat in Portionen hinzugefügt. Nach Beendigung der Reaktion (DC-Kontrolle, ca. 20 min) wird das Lösungsmittel entfernt und das resultierende Rohprodukt im Anschluss daran sofort durch Flash-Säulenchromatographie (Kieselgel, Hexan/Essigester, 3/1) gereinigt.

Ausbeute: 725 mg (2,1 mmol, 42 %), leicht gelblicher Feststoff

Molmasse: 345,21 (C₁₉H₂₇N₃O₃)

¹H-NMR (CDCl₃):

7.24 (m, 5H, -CH₂-Phenyl); 4.62-4.49 (m, 3H, -CH₂-Phenyl, -CH-CH(CH₃)₂); 4.15 (d, 1H, ²J = 11.0 Hz, C_q-CH₂-O-); 4.08 (d, ²J = 11.0 Hz, 1H, C_q-CH₂-O-); 2.43 (m, 1H, -CH(CH₃)₂); 1.98 (s, 3H, CH₃-CO-); 1.35 (s, 3H, C_q(CH₃)₂); 1.29 (s, 3H, C_q(CH₃)₂); 0.89 (d, ³J = 6.5 Hz, 3H, -CH(CH₃)₂); 0.79 (d, ³J = 6.5 Hz, -CH(CH₃)₂).

172.8 (CO-N); 170.3 (CO-N); 153,8 (-N-CO-O-); 137.5; 128.1; 126.3 (Phenyl); 68.1 (-CH₂-O-CO-); 67.0 (-CH-CH(CH₃)₂); 55.3 (C_q); 51.7 (-CH₂-Phenyl); 27.6 (-CH-(CH₃)₂); 24.5 (-C_q-(CH₃)₂); 23.1 (CH₃-CO); 23.0 (-C_q-(CH₃)₂); 19.6 (-CH-(CH₃)₂); 18.9 (-CH-(CH₃)₂).

GC/MS (EI):

346 (1, M⁺); 303.1 (14); 261 (13); 231 (14); 204.1 (18); 189 (9), 162 (40); 148 (21), 91 (100).

(R,S)-2-(Acetyl-methyl-amino)-3-methyl-buthan-säure (34)

Methode 1: Als Nebenprodukt der Konvertierung zum Allylester aus 21

Im Anschluß an die Aufreinigung von (R,S)-2-(Acetyl-methyl-amino)-3-methyl-butansäure-allylester **27** wird die Säule mit Chloroform/Methanol/Essigsäure (100/10/1, v/v/v) gespült. Man erhält **34** in 34 %iger Ausbeute bezogen auf **21**.

Methode 2: Durch direkte Konvertierung

19 bzw. **20** (5 mmol) werden in 15 ml abs. THF gelöst und bei Raumtemperatur mit 6 mmol Kalium-*tert.*-butanolat versetzt. Nachdem die Reaktion beendet ist (DC-Kontrolle), werden 0,9 ml Wasser zugefügt. Nachdem sich kein Umsatz mehr feststellen lässt, werden 0,5 ml konz. HCl zugefügt. Das Lösungsmittel wird entfernt und das resultierende Rohprodukt durch Flash-Säulenchromatographie (Chloroform/Methanol/Essigsäure, 100/10/1, v/v/v) gereinigt.

Ausbeute: 606 mg (3,5 mmol, 70 %), farbloser Feststoff

Molmasse: 173,21 (C₈H₁₅NO₃)

Verhältnis der Rotamere: 1,6 : 1

¹H-NMR (CDCl₃, Hauptrotamer):

10.75 (br, 1H, COOH); 4.93 (d, 1H, ³J = 10.3 Hz, 1H, CH-CH(CH₃)₂); 3.02 (s, 3H, N-CH₃); 2.22 (m, 1H, CH(CH₃)₂); 2.17 (s, 3H, CH₃CO-N); 1.05 (d, ³J = 6.5Hz, 3H, CH(CH₃)₂); 0.88 (d, ³J = 6.5Hz, 3H, CH(CH₃)₂).

¹³C-NMR (CDCl₃, Hauptrotamer):

173.1 (CO-OH); 172.7 (CH₃-CO-N); 62.2 (CH-CH(CH₃)₂); 32.8 (CH₃-N); 27.2 (CH₃CO-N); 21.5 (CH(CH₃)₂); 19.6 (CH(CH₃)₂); 18.9 (CH(CH₃)₂).

IR (KBr):

2967, 2586, 1731, 1606.

20. Darstellung der Passerini-Produkte

20.1 Allgemeine Reaktionsvorschrift

671 mg (5 mmol) Hydrozimaldehyd, 300 mg (5 mmol) Essigsäure und 5 mmol des entsprechenden Isocyanids (786 mg **13**, 1,1 g **16**) werden in 10 ml THF bei Raumtemperatur 24 h gerührt. Nach Entfernen des Lösungsmittels wird das Produkt durch Säulenchromatographie gereinigt (Silica-Gel, Hexan/Essigester, 1/1).

20.2 Analytische Daten

(R,S)-N-[2-(2-Methyl-propyl)-1]-methyl-carbonat-2-acetoxy-4-phenyl-butanamid (40)

Ausbeute: 1,73 g (4.93 mmol, 99 %), farbloses Öl

Molmasse: 351,40 (C₁₈H₂₅NO₆)

¹H-NMR (CDCl₃):

7.19 (m, 5H, Phenyl); 6.25 (s, 1H, N-H); 5.05 (dd, ³J = 6.5 Hz, ³J = 5.2 Hz, 1H, -CH₂-CH-); 4.28 (d, ²J = 11.1 Hz, 1H, -CH₂-O-); 4.19 (d, ³J = 11.1 Hz, 1H, -CH₂-O-); 3.75 (s, 3H, -O-CH₃); 2.67 (dd, ³J = 7.78 Hz, ³J = 8.43 Hz, 2H, Phenyl-CH₂-); 2.15 (m, 2H, -CH₂-CH-O); 2.10 (s, 3H, CH₃CO-); 1.38 (s, 6H, C(CH₃)₂).

^{13}C -NMR (CDCl_3):

169.5 (CO); 169.1 (CO); 155.7 (O-CO-O); 140.7; 128.2; 128.1; 125.9 (Phenyl); 73.5 (-CH-); 72.0 (-CH₂-O-CO-); 54.7 (-O-CH₃); 53.3 (C_q), 32.9 (Phenyl-CH₂-); 30.8 (-CH₂-CH-); 23.5 (C(CH₃)₂); 23.4 (C(CH₃)₂); 20.6 (CH₃-CO-).

GC-MS (EI):

351 (M⁺, 6); 291 (22); 247 (56); 205 (54); 171 (35); 129 (100); 117 (41); 91 (28); 72 (16); 58 (42); 43 (75).

IR (Film):

3367, 3062, 3026, 2957, 1747, 1681, 1533, 1442, 1371, 1270.

(R,S)-N-[2-(2-Methyl-propyl)-1]-benzyl-carbonat-2-acetoxy-4-phenyl-butanamid (41)

Ausbeute: 1,04 g (2,43 mmol, 49 %), farbloses Öl

Molmasse: 427,50 (C₂₄H₂₉NO₆)

^1H -NMR (CDCl_3):

7.37-7.17 (m, 10H, 2 x Phenyl); 6.16 (s, 1H, N-H); 5.16 (s, 2H, CH₂-Phenyl); 5.04 (m, 1H, -CH₂-CH-); 4.32 (d, ²J = 14.9 Hz, 1H, -CH₂-O-); 4.22 (d, ³J = 14.9 Hz, 1H, -CH₂-O-); 2.65 (dd, ³J = 7.1 Hz, ³J = 8.39 Hz, 2H, Phenyl-CH₂-); 2.14 (m, 2H, -CH₂-CH-O); 2.8 (s, 3H, CH₃CO-); 1.38 (s, 6H, C(CH₃)₂).

¹³C-NMR (CDCl₃):

169.6 (CO); 169.1 (CO); 155.2 (O-CO-O); 140.7/134.9/128.6/128.4/128.3/126.9/126.0 (Phenyl); 73.6 (-CH-); 72.2 (-CH₂-O-CO-); 69.8 (O-CH₂-Phenyl); 53.4 (C_q), 33.0 (Phenyl-CH₂-); 30.9 (-CH₂-CH-); 23.7 (C(CH₃)₂); 23.5 (C(CH₃)₂); 20.7 (CH₃-CO-).

GC-MS (EI):

366 (M⁺); 367 (17); 323 (28); 276 (20); 263 (20); 214 (10); 160 (26); 134 (21); 116 (51); 91 (100); 43 (75).

IR (Film):

3317, 3063, 3028, 2932, 1745, 1671, 1534, 1498, 1454, 1379, 1259.

21. Konvertierung der Passerini-Produkte

21.1 Synthese und analytische Daten

Syntheseversuch von (R,S)-2-Hydroxy-4-phenyl-butansäure-methylester (42)

1,666 g (4,74 mmol) (R,S)-N-[2-(2-Methyl-propyl)-1]-methyl-carbonat-2-acetoxy-4-phenyl-butanamid **40** werden bei 25 °C in 25 ml abs. THF gelöst. Es werden 532 mg (4,74 mmol) Kalium-*tert.*-butanolat in Portionen hinzugefügt. Nach 1 h wird die Reaktionslösung durch Hinzufügen von 2 ml 5N HCl abgebrochen. Das Lösungsmittel wird entfernt und das resultierende Reaktionsgemisch durch Flash-Säulenchromatographie (Kieselgel, Hexan/Essigester, 7/3) in die Reaktionsprodukte getrennt. Neben 85 mg (242 µmol) wiedergewonnenem Edukt kann als weiteres

Produkt nur 386 mg (3,35 mmol, 71 %) 4,4-Dimethyl-3-oxazolidin-2-on **29** isoliert werden.

Die analytischen Daten ($^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$) entsprechen den Daten von 4,4-Dimethyl-3-oxazolidin-2-on **29**.

(R,S)-2-Hydroxy-4-phenyl-butansäure-benzylester (43a)

1,01 g (2,37 mmol) (R,S)-N-[2-(2-Methyl-propyl)-1]-benzyl-carbonat-2-acetoxy-4-phenyl-butanamid **41** werden bei 25 °C in 20 ml abs. THF gelöst. Es werden 0,266 g (2,37 mmol) Kalium-*tert.*-butanolat in Portionen hinzugefügt. Nach Beendigung der Reaktion (DC-Kontrolle, ca. 40 min) wird die Reaktionslösung durch Hinzufügen von 1 ml 5N HCL gequenchet. Das Lösungsmittel wird entfernt und das resultierende Reaktionsgemisch durch Flash-Säulenchromatographie (Kieselgel, Hexan/Essigester, 7/3) in die Reaktionsprodukte getrennt. Es resultieren drei Hauptprodukte.

Produkt 1: (R,S)-2-Hydroxy-4-phenyl-butansäure-benzylester (43a)

Ausbeute: 77 mg (285 μmol , 12%)

Molmasse: 270,33 ($\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{O}_4$)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3):

7.35 (s, 5H, -O-CH₂-Phenyl); 7.20 (m, 5H, -CH₂-Phenyl); 5.16 (s, 2H, -O-CH₂-Phenyl); 4.22 (m, 1H, -CH₂-CH(OH)-CO-); 2.94 (br, 1H, OH); 2.71 (m, 2H, -CH₂-Phenyl); 2.12 (m, 2H, -CH₂-CH(OH)-CO-); 1.97 (m, 1H, -CH₂-CH(OH)-CO-).

^{13}C -NMR (CDCl_3):

174.9 (-CO-); 141.0 (C_q); 135.1 (C_q); 128.6/128.5/128.3/125.9 (Phenyl); 69.7 (-CH₂-CH(OH)-CO-); 67.3 (-O-CH₂-Phenyl); 35.9 (-CH₂-Phenyl); 30.8 (-CH₂-CH(OH)-CO-), 20.8 (CH₃-CO-).

GC-MS (EI):

270 (M^{+*} , 1); 195 (3); 179 (57); 161 (54); 133 (55); 115 (29); 92 (68); 91 (100); 77 (9); 65 (25).

IR (Film):

3422, 2062, 3028, 2928, 2861, 1737, 1454, 1376, 1216, 1117.

Produkt 2: Essigsäure-benzylester

Ausbeute 252 mg (1,7 mmol, 71 %)

Molmasse: 150,18 ($\text{C}_9\text{H}_{10}\text{O}_2$)

^1H -NMR (CDCl_3):

7.35 (s, 5H, Phenyl); 5.10 (s, 2H, CH₂-Phenyl); 2.13 (s, 3H, CH₃CO-).

^{13}C -NMR (CDCl_3):

170.7 (CO); 135.9 (C_q); 128.5/128.2/128.1 (Phenyl); 66.2 (-CH₂-Phenyl); 20.9 (CH₃-CO-).

Produkt 3: 4,4-Dimethyl-3-oxazolidin-2-on (29)

Ausbeute: 235 mg (2,04 mmol, 86 %)

Die analytischen Daten ($^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$) entsprechen den Daten von 4,4-Dimethyl-3-oxazolidin-2-on **29**.

22. Synthese der U-4CR- β -Lactame

22.1 Allgemeine Synthesevorschrift

446 mg (5 mmol) β -Alanin und 361 mg (5 mmol) Isobutyraldehyd werden in 30 ml Trifluorethanol bei Raumtemperatur gerührt, bis eine klare Lösung entstanden ist. Anschließend werden 1,1 Äquivalente der entsprechenden Isocyanidkomponente zugefügt. Die Reaktionslösung wird 12 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wird anschließend am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wird durch Flash-Säulenchromatographie gereinigt (Hexan/Essigester, 1/1, v/v).

1-{1-[[2-(Methoxycarbonyloxy)-1,1-dimethylethyl]carbamoyl]-2-methylpropyl}-2-azetidinon (**45**)

Ausbeute: 1,37 g (92 %), farbloses Harz.

$\text{C}_{15}\text{H}_{25}\text{NO}_5$ (MG = 299,37)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3):

6.55 (s, 1H, -NH-); 4.35 (d, $^2\text{J} = 10.4$ Hz, 1H, $-\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{-C}(\text{CH}_3)_2$); 4.24 (d, $^2\text{J} = 10.9$ Hz, 1H, $-\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{-C}(\text{CH}_3)_2$); 3.78 (s, 3H, -O-CH₃); 3.67 (d, $^3\text{J} = 9.7$ Hz, 1H, $-\underline{\text{C}}\text{H}-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 3.48 (m, 1H, -CH₂-N-); 3.35 (m, 1H, -CH₂-N-); 2.94 (m, 2H, -CH₂-CO-); 2.20 (m, 1H, $-\underline{\text{C}}\text{H}(\text{CH}_3)_2$); 1.37 (s, 3H, $(\text{CH}_3)_2\text{-C}$); 1.35 (s, 3H, $(\text{CH}_3)_2\text{-C}$); 0.96 (d, $^3\text{J} = 6.7$ Hz, 3H, $(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_2\text{-CH-}$); 0.95 (d, $^3\text{J} = 6.7$ Hz, 3H, $(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_2\text{-CH-}$).

^{13}C -NMR (CDCl_3):

168.9 (CO); 168.0 (CO); 154.7 (-O-CO-O-); 71.4 ($-\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{-CO-O-}$); 63.4 (-CH-N-); 54.8 (-O-CH₃); 53.4 (C_q); 38.9 (-CH₂-N-); 35.9 ($-\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{-(CO)-}$); 28.5 ($-\underline{\text{C}}\text{H-(CH}_3)_2$); 23.9 ($(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_2\text{-C-}$); 23.7 ($(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_2\text{-C}$); 19.3 ($(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_2\text{-CH-}$); 18.9 ($(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_2\text{-CH-}$).

GC-MS (EI):

300.1 (M⁺, 2); 285.0 (1); 224.0 (1); 211.1 (7); 154.1 (1); 126.2(85); 84.1 (100); 70.2 (7), 55.1 (26); 41.9 (9).

IR (Film):

3322, 3072, 2964, 2874, 1726 (breit), 1676, 1548, 1442, 1394, 1371, 1274, 970.

1-{1-[[2-(Allyloxycarbonyloxy)-1,1-dimethylethyl]carbamoyl]-2-methylpropyl}-2-azetidinon (46)

Ausbeute: 1,45 g (89 %), farbloses Harz.

C₁₇H₂₇NO₅ (MG = 325,41)

 ^1H -NMR (CDCl_3):

6.55 (s, 1H, -NH-); 5.93 (m, 1H, -CH=); 5.35 (m, 1H, -CH₂=); 5.28 (m, 1H, -CH₂=); 4.62 (m, 2H, $-\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{-CH=}$); 4.34 (d, ²J = 10.7 Hz, 1H, $-\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{-C(CH}_3)_2$); 4.26 (d, ²J = 10.8 Hz, 1H, $-\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{-C(CH}_3)_2$); 3.61 (d, ³J = 10.1 Hz, 1H, $-\underline{\text{C}}\text{H-CH(CH}_3)_2$); 3.44 (m, 1H, -CH₂-N-); 3.35 (m, 1H, -CH₂-N-); 2.93 (dd, ³J = 3.85 Hz, ³J = 4.60, 2H, -CH₂-CO-); 2.21 (m, 1H, $-\underline{\text{C}}\text{H(CH}_3)_2$); 1.36 (s, 3H, (CH₃)₂-C); 1.35 (s, 3H, (CH₃)₂-C); 0.96 (d, ³J = 6.6 Hz, 3H, $(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_2\text{-CH-}$); 0.95 (d, ³J = 6.8 Hz, 3H, $(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_2\text{-CH-}$).

^{13}C -NMR (CDCl_3):

168.8 (CO); 168.1 (CO); 154.9 (-O-CO-O-); 131.4 (-CH=); 118.8 ($\text{CH}_2=$); 71.4 ($-\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{-CO-O-}$); 68.4 ($-\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{-CH=}$); 63.4 (-CH-N-); 53.4 (C_q); 38.9 (- $\text{CH}_2\text{-N-}$); 35.9 ($-\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{-(CO)-}$); 28.4 ($-\underline{\text{C}}\text{H-(CH}_3)_2$); 23.9 ($(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_2\text{-C-}$); 23.8 ($(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_2\text{-C}$); 19.3 ($(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_2\text{-CH-}$); 19.0 ($(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_2\text{-CH-}$).

GC-MS (EI):

326.3 (M^{+*} , 1); 284.2 (1); 224.0 (1); 225.2 (2); 211.2 (4); 154.2 (2); 126.2 (80); 84.1 (100); 70.2 (9), 55.1 (22); 41.1 (38).

IR (Film):

3325, 3078, 2964, 2873, 1733 (breit), 1674, 1540, 1458, 1397, 1376, 1263, 987.

1-{1-[[2-(Benzyloxycarbonyloxy)-1,1-dimethylethyl]carbamoyl]-2-methylpropyl}-2-azetidinon (47)

Ausbeute: 1,69 g (90 %), farbloses Harz.

$\text{C}_{21}\text{H}_{29}\text{NO}_5$ (MG = 375,47)

^1H -NMR (CDCl_3):

7.38 (s, 5H, $\text{CH}_{\text{Phenyl}}$); 6.40 (s, 1H, -NH-); 5.16 (s, 2H, $-\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{-Phenyl}$); 4.34 (d, $^2\text{J} = 10.9$ Hz, 1H, $-\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{-C(CH}_3)_2$); 4.26 (d, $^2\text{J} = 10.4$ Hz, 1H, $-\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{-C(CH}_3)_2$); 3.61 (d, $^3\text{J} = 10.4$ Hz, 1H, $-\underline{\text{C}}\text{H-CH(CH}_3)_2$); 3.42 (m, 1H, $-\text{CH}_2\text{-N-}$); 3.30 (m, 1H, $-\text{CH}_2\text{-N-}$); 2.88 (m, 2H, $-\text{CH}_2\text{-CO-}$); 2.17 (m, 1H, $-\text{CH(CH}_3)_2$); 1.35 (s, 3H, $(\text{CH}_3)_2\text{-C}$); 1.34 (s, 3H, $(\text{CH}_3)_2\text{-C}$); 0.93 (d, $^3\text{J} = 6.7$ Hz, 3H, $(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_2\text{-CH-}$); 0.92 (d, $^3\text{J} = 5.5$ Hz, 3H, $(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_2\text{-CH-}$).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3):

168.9 (CO); 168.1 (CO); 155.1 (-O-CO-O-); 135.1/128.5/128.5/128.3 (Phenyl); 71.5 (- $\text{CH}_2\text{-CO-O-}$); 69.7 (- $\text{CH}_2\text{-Phenyl}$); 63.7 (- CH-N-); 53.4 (C_q); 39.0 (- $\text{CH}_2\text{-N-}$); 36.0 (- $\text{CH}_2\text{-(CO)-}$); 28.5 (- $\text{CH-(CH}_3)_2$); 24.0 ((CH_3) $_2\text{-C-}$); 23.9 ((CH_3) $_2\text{-C}$); 19.3 ((CH_3) $_2\text{-CH-}$); 19.0 ((CH_3) $_2\text{-CH-}$).

GC-MS (EI):

376.0 (M^+ , 5); 284.9 (1); 211.0 (8); 126.0 (100); 91.0 (36); 84.1 (83); 55.0 (20); 41.1 (8).

IR (KBr):

3333, 3066, 2973, 2873, 1755, 1728, 1678, 1546, 1455, 1406, 1384, 1264, 1230.

23. Allgemeine Konvertierungsvorschrift für β -Lactame

Ein Äquivalent (3mmol) U-4CR- β -Lactam wird in 30 ml abs. Tetrahydrofuran unter Schutzgasatmosphäre (N_2) auf 0 °C gekühlt. Anschließend werden 1,2 Äquivalente Kalium-*tert.*-butanolat zugefügt und die resultierende Reaktionsmischung 1 h gerührt. Nachdem die Reaktion beendet ist, werden 50 ml abs. Diethylether zugefügt und abfiltriert. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wird durch Flash-Säulenchromatographie gereinigt (Hexan/Essigester, 1/1, v/v).

23.1 Analytische Daten

1-(1-Methoxycarbonyl-2-methylpropyl)-2-azetidinon (48)

Ausbeute: 461 mg (83 %), farblose Flüssigkeit.

$C_{10}H_{16}O_3$ (MG = 184,24)

1H -NMR ($CDCl_3$):

4.19 (d, $^3J = 7.0$ Hz, 1H, $-CH-CH(CH_3)_2$); 3.74 (s, 3H, $-O-CH_3$) 3.60 (m, 1H, $-CH_2-N-$); 3.39 (m, 1H, $-CH_2-N-$); 2.88 (dd, $^3J = 4.18$ Hz, $^3J = 4.38$ Hz, 2H, $-CH_2-CO-$); 2.19 (m, 1H, $-CH(CH_3)_2$); 0.99 (d, $^3J = 7.1$ Hz, 3H, $(CH_3)_2-CH-$); 0.98 (d, $^3J = 7.1$ Hz, 3H, $(CH_3)_2-CH-$).

^{13}C -NMR ($CDCl_3$):

170.5 (CO); 167.9 (CO); 59.3 ($-CH-N-$); 51.8 ($O-CH_3$); 38.9 ($-CH_2-N-$); 36.5 ($-CH_2-$ (CO)-); 29.3 ($-CH-(CH_3)_2$); 19.1 ($(CH_3)_2-CH-$); 19.0 ($(CH_3)_2-CH-$).

GC-MS (EI):

185.1 (M^+ , 1); 157.1 (1); 142.0 (4); 126.0 (83); 100.0 (38); 84.1 (100); 70.1 (5) 55.0 (40); 41.1 (20).

IR (Film):

2988, 1732 (breit), 1466, 1395, 1371, 1343, 1252, 1210, 1151, 1123, 1028, 1000.

1-(1-Allyloxycarbonyl-2-methylpropyl)-2-azetidinon (49)

Ausbeute: 171 mg (27 %), farblose Flüssigkeit.

$C_{12}H_{18}O_3$ (MG = 210,28)

1H -NMR ($CDCl_3$):

5.92 (m, 1H, -CH=); 5.34 (m, 1H, -CH₂=); 5.27 (m, 1H, CH₂=); 4.64 (m, 2H, -CH₂-C=); 4.20 (d, $^3J = 8.4$ Hz, 1H, -CH-CH(CH₃)₂); 3.61 (m, 1H, -CH₂-N-); 3.40 (m, 1H, -CH₂-N-); 2.98 (dd, $^3J = 4.0$ Hz, $^3J = 4.4$ Hz, 2H, -CH₂-CO-); 2.20 (m, 1H, -CH(CH₃)₂); 0.99 (d, $^3J = 5.8$ Hz, 3H, (CH₃)₂CH-).

^{13}C -NMR ($CDCl_3$):

169.9 (CO); 167.7 (CO); 131.4 (-CH=); 118.8 (CH₂=); 65.5 (-CH₂-CH=); 59.3 (-CH-N-); 38.9 (-CH₂-N-); 36.5 (-CH₂-(CO)-); 29.3 (-CH-(CH₃)₂); 19.1 ((CH₃)₂-CH-); 19.0 ((CH₃)₂-CH-).

GC-MS (EI):

211.0 (M^+ , 5); 168.0 (3); 154.0 (1); 140.0 (6); 126.0 (100); 84.1 (89); 70.1 (4) 55.0 (32); 41.1 (58).

IR (Film):

3086, 2965, 1735 (breit), 1648, 1466, 1395, 1373, 1334, 1251, 1206, 1184, 1150, 991.

1-(1-Benzylloxycarbonyl-2-methylpropyl)-2-azetidinon (50)

Ausbeute: 612 mg (78 %), farblose Flüssigkeit.

C₁₅H₁₉O₃ (MG = 247,32)

¹H-NMR (CDCl₃):

7.35 (s, 5H, CH_{Ar}); 5.19 (d, ²J = 12.0 Hz, 1H, -CH₂-Phenyl); 5.13 (d, ²J = 12.3 Hz, 1H, -CH₂-Phenyl); 4.22 (d, ³J = 8.1 Hz, 1H, -CH-CH(CH₃)₂); 3.55 (m, 1H, -CH₂-N-); 3.34 (m, 1H, -CH₂-N-); 2.94 (dd, ³J = 3.7 Hz, ³J = 4.16 Hz, 2H, -CH₂-CO-); 2.20 (m, 1H, -CH(CH₃)₂); 0.95 (d, ³J = 7.1 Hz, 3H, (CH₃)₂-CH-); 0.94 (d, ³J = 7.1 Hz, 3H, (CH₃)₂-CH-).

¹³C-NMR (CDCl₃):

169.8 (CO); 167.7 (CO); 135.1 (C_{Ar}); 128.5/128.4/128.2 (Phenyl); 66.7 (-CH₂-Phenyl), 59.6 (-CH-N-); 39.0 (-CH₂-N-); 36.6 (-CH₂-(CO)-); 29.4 (-CH-(CH₃)₂); 19.1 ((CH₃)₂-CH-); 19.0 ((CH₃)₂-CH-).

GC-MS (EI):

247.0 (M⁺, 6); 219.0 (1); 190.0 (1); 168.0 (3); 126.0 (100); 91 (54); 84.1 (67); 55.0 (11); 41.1 (5).

IR (Film):

3064, 2968, 1731 (breit), 1455, 1376, 1337, 1208, 750, 698.

24. Benzodiazepindion Synthese

24.1 Synthese und analytische Daten

(R,S)-3-Isopropyl-4-methyl-1,4-benzodiazepin-2,5-dion (54)

288 mg (4 mmol) Isobutyraldehyd und 4 ml (4 mmol, 1 N in Methanol) Methylamin werden 2 h bei RT gerührt. Anschließend werden 549 mg (4 mmol) Anthranilsäure und 629 mg (4 mmol) 2-Isocyano-2-methyl-propylester-kohlensäure-methylester **13** zugefügt und 24 h bei RT gerührt. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels bei 45 °C wird das resultierende Reaktionsprodukt in 15 ml abs. THF gelöst und mit 561 mg (5 mmol) Kalium-*tert.*-butanolat versetzt. Nach Beendigung der Reaktion (DC-Kontrolle) werden 5 µl konz. HCL zugefügt. Nach Entfernen des Lösungsmittels wird das Produkt durch Flash-Säulenchromatografie (Hexan/Essigester, 3/1) gereinigt.

Ausbeute: 988 mg (2,4 mmol, 61 %), farbloses Harz

Molmasse: 232,28 (C₁₃H₁₆N₂O₂)

Verhältnis der Tautomere: 4,2 : 1

¹H-NMR (CDCl₃):

9.88 (s, 1H, NH); 7.96 (m, 1H, CH_{Phenyl}); 7.96 (m, 1H, CH_{Phenyl}); 7.20 (m, 1H, CH_{Phenyl}); 7.02 (m, 1H, CH_{Phenyl}); 3.57 (m, 1H, -CH-CH(CH₃)₂); 3.31 (s, 3H, N-CH₃); 1.72 (m, 1H, CH(CH₃)₂); 0.88 (m, 6H, CH(CH₃)₂).

¹³C-NMR (CDCl₃):

171.8 (CO-N); 165.9 (CO-N); 134.6/132.3/131.2/126.4/124.6 (Phenyl); 73.8 (CH-CH(CH₃)₂); 40.2 (CH₃-N); 27.7 (CH(CH₃)₂); 19.5 (CH(CH₃)₂); 19.2 (CH(CH₃)₂).

IR (KBr):

3432, 2961, 1685, 1610.

GC/MS (EI):

232 (82, M⁺); 189 (100); 161 (68); 148 (88); 86 (38); 42 (54).

25. Teilsynthese von Indigo**25.1 Synthese und analytische Daten****2-{Formyl-[1-(2-methoxycarbonyloxy-1,1-dimethyl-ethylcarbamoyl)-2-methyl-propyl]-amino}-anthranilsäure-methylester (56)**

1,512 g (10 mmol) Anthranilsäuremethylester und 877 mg (10 mmol Formaldehyd) einer 37%-igen Formalin-Lösung werden 1h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend werden 1,572 g (10 mmol) 2-Isocyano-2-methyl-propylesterkohlen säure-methylester **13**, sowie 460 mg (10 mmol) Ameisensäure zugefügt. Die Reaktionslösung wird 12 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wird anschließend am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wird durch Flash-Säulenchromatografie gereinigt (Hexan/Essigester, 1/1, v/v).

Ausbeute: 3,42 g (9.3 mmol, 93 %), gelbliches Harz

Molmasse: 366,37 (C₁₇H₂₂N₂O₇)

¹H-NMR (CDCl₃):

8.11 (s, 1H, HCON); 8.03 (m, 1H, CH_{Phenyl}); 7.63 (m, 1H, CH_{Phenyl}); 7.43 (m, 2H, CH_{Phenyl}); 7.14 (s, 1H, NH); 4.42 (s, 2H, CH₂-O-); 4.22 (s, N-CH₂-CO-); 3.91 (s, 3H, CO-OCH₃); 3.71 (s, 3H, O-CO-OMe); 1.32 (s, 6H, C_q(CH₃)₂).

¹³C-NMR (CDCl₃):

167.2 (CO-N); 166.4 (CO); 162.9 (HCO-N); 155.5 (O-CO-O); 140.7/133.9/131.9/127.7/127.5/125.9 (C_{Aryl}); 71.7 (-CH₂-O-CO-); 54.6 (-CO-CH₃); 53.2 (C_q); 52.7 (O-CO-CH₃); 50.9 (N-CH₂-CO); 23.6 (C(CH₃)).

MS (EI):

427 (M⁺); 338 (3); 291 (7); 277 (18); 220 (33); 165 (59); 132 (100); 105 (19), 77 (23).

IR (KBr):

3337, 3073, 2955, 1750, 1682, 1260.

2-[Formyl-(1-methoxycarbonyl-2-methyl-propyl)-amino]-anthranil-säure-methylester (57)

2,984 g (8,42 mmol) N-[2-(2-Methyl-propyl)-1]-methyl-carbonat-2-(N'-[o-phenyl-essigsäuremethylester]-formyl-amido)-methyramid **56** werden in 30 ml abs. THF gelöst und auf 0 °C abgekühlt. 1,03 g (9,26 mmol) Kalium-*tert.*-butanolat werden bei dieser Temperatur zugefügt und die Reaktionsmischung 1 h gerührt. Anschließend werden 100 ml abs. Ether zugefügt und der resultierende Feststoff abfiltriert. Das Lösungsmittel des Filtrats wird am Rotationsverdampfer entfernt und das Rohprodukt durch Flash-Säulenchromatografie gereinigt (Hexan/Essigester, 1/1, v/v).

Ausbeute: 860 mg (3.42 mmol, 41 %), farbloses Öl

Molmasse: 251,24 (C₁₂H₁₃NO₅)

¹H-NMR (CDCl₃):

8.26 (s, 1H, HCON); 7.93 (m, 1H, CH_{Phenyl}); 7.38 (m, 1H, CH_{Phenyl}); 6,87 (m, 2H, CH_{Phenyl}); 3.86 (m, 8H, N-CH₂-CO-, 2x CO-OMe).

¹³C-NMR (CDCl₃):

168.9 (CO-O); 168.7 (CO-O) 163.1 (HCO-N); 149.7/134.6/ 131.7/116.6/115.8/111.6 (C_{Aryl}); 52.9 (N-CH₂-CO); 51.5 (-CO-CH₃); 51.3 (-CO-CH₃).

MS (EI):

223 (M⁺ - CO, 15); 191 (3); 164 (46); 132 (100); 105 (7).

26. Synthese der U-5C-4CR-Produkte

26.1 Allgemeine Reaktionsvorschrift

10 mmol α-Aminosäure werden in 100 ml Methanol suspendiert und auf 0 °C gekühlt. Bei dieser Temperatur werden zunächst 10 mmol Aldehydkomponente in 5 ml Methanol zugegeben. Man lässt bei dieser Temperatur 8 h vorkondensieren. Anschließend werden 10 mmol Isocyanid, in 5 ml Methanol gelöst, zugegeben und auf RT erwärmt. Nach 2 Tagen Reaktionszeit wird die Reaktion beendet. Nach Entfernen des Lösungsmittel werden die Diastereomergemische durch Flash-Chromatographie (Kieselgel;CH₂Cl₂/MeOH ; 95/5; v/v) isoliert.

Die Diastereomere sind harzartige Feststoffe. Die Diastereomere werden durch Flash-Chromatographie getrennt oder zumindest soweit angereichert, dass eine eindeutige Analytik möglich ist.

26.2 Analytische Daten

N-(1-{N-[2'-(Methoxycarbonyloxy)-1',1'-dimethylethyl]carbonyl}-2-methylpropyl)-(S)-valinmethylester (58)

Ausbeute: 3,06 g (85 %, beide Diastereomere), weißer, harzartiger Feststoff.

$C_{17}H_{32}N_2O_6$ (MG = 360,45)

Diastereomerenüberschuß: 78 %

Aus einer analytischen Probe werden durch mehrmaliges Anreichern mittels Flash-Säulenchromatographie (Hexan/Essigester; 2/1; v/v) beide Diastereomere getrennt. Versuche aus dem Hauptdiastereomer einen Einkristall, zur Bestimmung der absoluten Konfiguration per Röntgenstrukturanalyse zu erhalten, scheiterten bis dato. Ferner konnte das Nebendiastereomer nicht vollständig aufgereinigt werden. Aus diesem Grund wurde auf das IR-Spektrum in diesem Fall verzichtet.

Hauptdiastereomer:

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3):

7.11 (s, 1H, -CO-NH-); 4.30 (s, 2H, -O- $\underline{\text{CH}}_2$ -C(CH₃)₂-); 3.77 (s, 3H, -O-CO-CH₃); 3.70 (s, 3H, -CO- $\underline{\text{C}}\text{H}_3$); 3.04 (d, $^3\text{J} = 5.31$ Hz, 1H, -NH- $\underline{\text{C}}\text{H}$ -CO-O-); 2.83 (d, $^3\text{J} = 4.43$ Hz, 1H, -NH- $\underline{\text{C}}\text{H}$ -CO-NH-); 2.30 (br, 1H, -NH-); 2.14 (m, $^3\text{J} = 7.07$ Hz, 1H, -CH- $\underline{\text{C}}\text{H}$ -(CH₃)₂); 2.03 (m, $^3\text{J} = 6.64$ Hz, 1H, -CH- $\underline{\text{C}}\text{H}$ -C(CH₃)₂); 1.35 (s, 6H, -CH₂-C(CH₃)₂); 0.97 (m, 12H, 2x -CH-(CH₃)₂).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3):

174.1 ($-\underline{\text{C}}\text{O}-\text{CH}_3$); 173.2 ($-\text{CO}-\text{NH}-$); 155.7 ($-\text{O}-\text{CO}-\text{O}-$); 71.8 ($-\text{O}-\underline{\text{C}}\text{H}_2-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$); 68.2 ($-\text{NH}-\underline{\text{C}}\text{H}-\text{CO}-\text{OCH}_3$); 66.8 ($-\text{NH}-\underline{\text{C}}\text{H}-\text{CO}-\text{NH}-$); 54.7 ($-\text{O}-\text{CO}-\text{O}\underline{\text{C}}\text{H}_3$); 52.4 (C_q); 51.6 ($-\text{CO}-\underline{\text{C}}\text{H}_3$); 31.4 ($-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\underline{\text{C}}\text{H}-\text{CH}-$); 31.3 ($-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\underline{\text{C}}\text{H}-\text{CH}-$); 23.9/23.8 ($-\text{CH}_2-\text{C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_2$); 19.6/18.7/18.5/17.5 (2x $-\text{CH}-(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_2$).

GC-MS (EI):

360.2 (M^+ , 1); 301.2 (3); 285.3 (1); 241.4 (2); 186.1 (100); 126.0 (44).

IR (Film):

3331, 2960, 2874, 1751, 1659, 1523, 1443, 1392, 1369, 1273.

Nebendiastereomer: **$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3):**

7.10 (s, 1H, $-\text{CO}-\text{NH}-$); 4.29 (s, 2H, $-\text{O}-\underline{\text{C}}\text{H}_2-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$); 3.78 (s, 3H, $-\text{O}-\text{CO}-\text{CH}_3$); 3.70 (s, 3H, $-\text{CO}-\text{CH}_3$); 2.92 (d, $^3\text{J} = 6.19$ Hz, 1H, $-\text{NH}-\underline{\text{C}}\text{H}-\text{CO}-\text{O}-$); 2.66 (d, $^3\text{J} = 4.42$ Hz, 1H, $-\text{NH}-\underline{\text{C}}\text{H}-\text{CO}-\text{NH}-$); 2.25 (br, 1H, $-\text{NH}-$); 2.13 (m, $^3\text{J} = 7.08$ Hz, 1H, $-\text{CH}-\underline{\text{C}}\text{H}-\text{C}(\text{CH}_3)_2$); 1.92 (m, $^3\text{J} = 6.64$ Hz, 1H, $-\text{CH}-\underline{\text{C}}\text{H}-\text{C}(\text{CH}_3)_2$); 1.37 (s, 6H, $-\text{CH}_2-\text{C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_2$); 0.96 (m, 12H, 2x $-\text{CH}-(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_2$).

 $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3):

175.1 ($-\underline{\text{C}}\text{O}-\text{CH}_3$); 172.6 ($-\text{CO}-\text{NH}-$); 155.6 ($-\text{O}-\text{CO}-\text{O}-$); 71.5 ($-\text{O}-\underline{\text{C}}\text{H}_2-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$); 67.6 ($-\text{NH}-\underline{\text{C}}\text{H}-\text{CO}-\text{OCH}_3$); 66.0 ($-\text{NH}-\underline{\text{C}}\text{H}-\text{CO}-\text{NH}-$); 54.7 ($-\text{O}-\text{CO}-\text{O}\underline{\text{C}}\text{H}_3$); 52.3 (C_q); 51.5 ($-\text{CO}-\underline{\text{C}}\text{H}_3$); 31.7 ($-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\underline{\text{C}}\text{H}-\text{CH}-$); 31.6 ($-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\underline{\text{C}}\text{H}-\text{CH}-$); 24.3/24.0 ($-\text{CH}_2-\text{C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_2$); 19.2/18.4/18.3/17.8 (2x $-\text{CH}-\text{C}(\text{H}_3)_2$).

GC-MS (EI):

360.2 (M^{+} , 2); 301.2 (47); 285.3 (4); 241.4 (30); 186.1 (100); 126.0 (43).

N-(1-{N-[2'-(Allyloxycarbonyloxy)-1',1'-dimethylethyl]carbamoyl}-2-methylpropyl)-(S)-valinmethylester (59)

Ausbeute: 3,08 g (79 %, beide Diastereomere), weißer, harzartiger Festoff

$C_{19}H_{34}N_2O_6$ (MG = 386,49)

Das Hauptdiastereomer wird durch mehrmaliges Anreichern mittels Flash-Säulenchromatographie (Hexan/Essigester; 2/1; v/v) isoliert. Das Nebendiastereomer konnte für eine eindeutige Analytik nicht ausreichend aufgereinigt werden. Aus diesem Grund werden die analytischen Daten an dieser Stelle nicht wiedergegeben.

Ausbeute Hauptdiastereomer: 2,76 g (71 %), weißer Feststoff.

Diastereomerenüberschuß: 79 %

Hauptdiastereomer:

1H -NMR ($CDCl_3$):

7.12 (br, 1H, -CO-NH-); 5.96 – 5.87 (m, 1H, $CH_2=CH-CH_2-$); 5.38-5.25 (ddd, $^2J_{gem} = 1,3$ Hz, $^3J_{trans} = 10.4$ Hz, $^3J_{cis} = 18.8$ Hz, 2H, $CH_2=CH-CH_2-$); 4.62 (d, $^3J = 5.8$ Hz, 2H, $CH_2=CH-CH_2-$); 4.30 (s, 2H, -O- CH_2 -C(CH₃)₂-); 3.70 (s, 3H -CO- CH_3); 3.04 (d, $^3J = 5.2$ Hz, 1H, -NH- CH -CO-O-); 2.83 (d, $^3J = 4.6$ Hz, 1H, -NH- CH -CO-NH-); 2.12 (m, -CH- CH -(CH₃)₂); 1.92 (m, 1H, -CH- CH -C(CH₃)₂); 1.35 (s, 6H, -CH₂-C(CH₃)₂); 0.95 (m, 12H, 2x -CH-(CH₃)₂).

¹³C-NMR (CDCl₃):

174.5 (-CO-CH₃); 173.2 (-CO-NH-); 154.9 (-O-CO-O-); 131.6 (-CH₂-CH=CH₂); 118.7 (-CH₂-CH=CH₂); 71.7 (-O-CH₂-C(CH₃)₂-); 68.3 (-CH₂-CH=CH₂); 68.2 (-NH-CH-CO-OCH₃); 67.5 (-NH-CH-CO-NH-); 52.4 (C_q); 51.5 (-CO-CH₃); 31,5 (-C(CH₃)₂-CH-CH-); 31.3 (-C(CH₃)₂-CH-CH-); 23.9/23.8 (-CH₂-C(CH₃)₂); 19.6/18.7/17.9/17.5 (2x -CH-(CH₃)₂).

GC-MS (EI):

386.1 (M⁺, 2); 327.1 (2); 241.0 (6); 186.1 (100); 169.0 (1); 126.0 (32).

IR (Film):

3323, 3081, 2964, 2874, 1732, 1673, 1537, 1469, 1376, 1258.

N-(1-[N-[2'-(Methoxycarbonyloxy)-1',1'-dimethylethyl]carbonyl]-2-methylpropyl)-(S)-leucin-methylester (60)

Ausbeute: 3,10g (83 %, beide Diastereomere), weißer, harzartiger Feststoff

C₁₈H₃₄N₂O₆ (MG = 374,48)

Diastereomerenüberschuß: 81 %

Die beiden Diastereomere konnten durch Flash-Säulenchromatographie nicht getrennt werden. Der Diastereomerenüberschuß wird aus dem ¹H-NMR-Spektrum bestimmt.

Hauptdiastereomer:**¹H-NMR (CDCl₃):**

7.27 (br, 1H, -CO-NH-); 4.31 (s, 2H, -O-CH₂-C(CH₃)₂-); 3.76 (s, 3H, -O-CO-CH₃); 3.71 (s, 3H, -CO-CH₃); 3.21 (t, ³J = 6.7 Hz, 1H, N-CH(CH₂-)-CO-); 2.87 (d, ³J = 3.9 Hz, 1H, -NH-CH(CH-)-CO-NH-); 2.16 (m, 2H, -NH-, -CH-CH(CH₃)₂); 1.55 (m, 3H, -CH₂-CH(CH₃)₂); 1.35 (s, 6H, -CH₂-C(CH₃)₂); 0.96 (m, 12H, 2x -CH-(CH₃)₂).

¹³C-NMR (CDCl₃):

174.9 (-CO-CH₃); 172.8 (-CO-NH-); 155.6 (-O-CO-O-); 71.7 (-O-CH₂-C(CH₃)₂-); 67.4 (-NH-CH-CO-OCH₃); 59.5 (-NH-CH-CO-NH-); 54.5 (-O-CO-OCH₃); 52.2 (C_q); 51.7 (-CO-CH₃); 41.9 (N-CH(CH₂-)-CO-); 31.0 (-C(CH₃)₂-CH-CH-); 23.9/23.7 (-CH₂-C(CH₃)₂); 22.8/22.6 ((CH₃)₂-CH-CH₂-); 19.5/17.7 (-CH-(CH₃)₂).

GC-MS (EI):

374.3 (M⁺, 1); 315.2 (5); 255.2 (2); 200.1 (100); 140.1 (28); 98.1 (8).

Nebendiastereomer:**¹H-NMR (CDCl₃):**

7.19 (br, 1H, -CO-NH-); 4.29 (s, 2H, -O-CH₂-C(CH₃)₂-); 3.77 (s, 3H, -O-CO-CH₃); 3.70 (s, 3H, -CO-CH₃); 3.18 (t, ³J = 7.0 Hz, 1H, N-CH(CH₂-)-CO-); 2.70 (d, ³J = 4.6 Hz, 1H, -NH-CH(CH-)-CO-NH-); 2.14 (m, 2H, -NH-, -CH-CH(CH₃)₂); 1.54 (m, 3H, -CH₂-CH(CH₃)₂); 1.38 (s, 6H, -CH₂-C(CH₃)₂); 0.92 (m, 12H, 2x -CH-(CH₃)₂).

^{13}C -NMR (CDCl_3):

175,8 ($-\underline{\text{C}}\text{O}-\underline{\text{C}}\text{H}_3$); 172.6 ($-\text{CO}-\underline{\text{N}}\text{H}-$); 155.5 ($-\text{O}-\underline{\text{C}}\text{O}-\text{O}-$); 71.7 ($-\text{O}-\underline{\text{C}}\text{H}_2-\text{C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_2-$); 67.3 ($-\text{NH}-\underline{\text{C}}\text{H}-\text{CO}-\text{O}\underline{\text{C}}\text{H}_3$); 58.7 ($-\text{NH}-\underline{\text{C}}\text{H}-\text{CO}-\underline{\text{N}}\text{H}-$); 54.6 ($-\text{O}-\text{CO}-\text{O}\underline{\text{C}}\text{H}_3$); 52.4 (C_q); 51.6 ($-\text{CO}-\underline{\text{C}}\text{H}_3$); 43.4 ($\text{N}-\underline{\text{C}}\text{H}(\underline{\text{C}}\text{H}_2-)-\text{CO}-$); 31.4 ($-\text{C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_2-\underline{\text{C}}\text{H}-\text{CH}-$); 23.8/23.6 ($-\text{CH}_2-\underline{\text{C}}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_2$); 22.6/22.3 ($(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_2-\underline{\text{C}}\text{H}-\text{CH}_2-$); 19.1/17.7 ($-\text{CH}-\underline{\text{C}}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_2$).

GC-MS (EI):

315.2 ($\text{M}^+ - \text{CO}-\text{OCH}_3$, 5); 255.2 (2); 200.1 (100); 140.1 (11); 98.1 (2).

N-(1-{N-[2'-(Methoxycarbonyloxy)-1',1'-dimethylethyl]carbamoyl}-3-methylbutylamino)-(S)-alanin-methylester (61)

Ausbeute: 1,77 g (51 %, beide Diastereomere), weißer, harzartiger Feststoff

$\text{C}_{16}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_6$ (MG = 346,43)

Diastereomerenüberschuß: 31 %

Hauptdiastereomer: **^1H -NMR (CDCl_3):**

7.36 (br, 1H, $-\text{CO}-\underline{\text{N}}\text{H}-$); 4.29 (s, 2H, $-\text{O}-\underline{\text{C}}\text{H}_2-\text{C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_2-$); 3.77 (s, 3H, $-\text{O}-\text{CO}-\underline{\text{C}}\text{H}_3$); 3.74 (s, 3H, $-\text{CO}-\underline{\text{C}}\text{H}_3$); 3.34 (q, $^3\text{J} = 7.1$ Hz, 1H, $\text{N}-\underline{\text{C}}\text{H}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)-\text{CO}-$); 3.09 (dd, $^3\text{J} = 4.4$ Hz, $^3\text{J} = 9.3$ Hz, 1H, $-\text{NH}-\underline{\text{C}}\text{H}(\underline{\text{C}}\text{H}_2-)-\text{CO}-\underline{\text{N}}\text{H}-$); 1.61 – 1.49 (m, 3H, $-\underline{\text{C}}\text{H}_2-\underline{\text{C}}\text{H}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_2$); 1.36 (m, 9H, $\underline{\text{C}}\text{H}_3-\text{CH}$, $-\text{CH}_2-\text{C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_2$); 0.92 (m, 6H, $-\text{CH}-\underline{\text{C}}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_2$).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3):

174.5 ($-\text{CO}-\underline{\text{C}}\text{H}_3$); 174.1 ($-\text{CO}-\underline{\text{N}}\text{H}-$); 155.4 ($-\text{O}-\text{CO}-\text{O}-$); 71.5 ($-\text{O}-\underline{\text{C}}\text{H}_2-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$); 59.6 ($-\text{NH}-\underline{\text{C}}\text{H}-\text{CO}-\text{OCH}_3$); 55.1 ($-\text{NH}-\underline{\text{C}}\text{H}-\text{CO}-\text{NH}-$); 54.9 ($-\text{O}-\text{CO}-\text{O}\underline{\text{C}}\text{H}_3$); 52.6 (C_q); 51.6 ($-\text{CO}-\underline{\text{C}}\text{H}_3$); 42.8 ($-\underline{\text{C}}\text{H}-\text{CH}_2-$); 25.8 ($-\text{CH}_2-\underline{\text{C}}\text{H}(\text{CH}_3)_2$); 23.8/23.5 ($-\text{CH}_2-\text{C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_2$); 23.0/22.9 ($(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_2-\text{CH}-$); 17.6 ($-\text{CH}-\underline{\text{C}}\text{H}_3$).

GC-MS (EI):

346 (M^+ , 1); 287 (2); 271 (1); 172 (100); 112 (27).

Nebendiastereomer: **$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3):**

7.23 (br, 1H, $-\text{CO}-\underline{\text{N}}\text{H}-$); 4.28 (s, 2H, $-\text{O}-\underline{\text{C}}\text{H}_2-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$); 3.78 (s, 3H, $-\text{O}-\text{CO}-\underline{\text{C}}\text{H}_3$); 3.73 (s, 3H, $-\text{CO}-\underline{\text{C}}\text{H}_3$); 3.23 (q, $^3\text{J} = 6.9$ Hz, 1H, $\text{N}-\underline{\text{C}}\text{H}(\text{CH}_3)-\text{CO}-$); 2.94 (m, 1H, $-\text{NH}-\underline{\text{C}}\text{H}(\text{CH}_2)-\text{CO}-\text{NH}-$); 1.61 – 1.49 (m, 3H, $-\underline{\text{C}}\text{H}_2-\underline{\text{C}}\text{H}(\text{CH}_3)_2$); 1.36 (m, 9H, $\underline{\text{C}}\text{H}_3-\text{CH}-$, $-\text{CH}_2-\text{C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_2$); 0.94 (m, 6H, $-\text{CH}-(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_2$).

 $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3):

175.6 ($-\text{CO}-\underline{\text{C}}\text{H}_3$); 174.1 ($-\text{CO}-\underline{\text{N}}\text{H}-$); 155.3 ($-\text{O}-\text{CO}-\text{O}-$); 71.4 ($-\text{O}-\underline{\text{C}}\text{H}_2-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$); 60.8 ($-\text{NH}-\underline{\text{C}}\text{H}-\text{CO}-\text{OCH}_3$); 55.5 ($-\text{NH}-\underline{\text{C}}\text{H}-\text{CO}-\text{NH}-$); 54.5 ($-\text{O}-\text{CO}-\text{O}\underline{\text{C}}\text{H}_3$); 52.7 (C_q); 51.9 ($-\text{CO}-\underline{\text{C}}\text{H}_3$); 43.3 ($-\underline{\text{C}}\text{H}-\text{CH}_2-$); 25.8 ($-\text{CH}_2-\underline{\text{C}}\text{H}(\text{CH}_3)_2$); 23.5/23.4 ($-\text{CH}_2-\text{C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_2$); 22.0/22.1 ($(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_2-\text{CH}-$); 17.6 ($-\text{CH}-\underline{\text{C}}\text{H}_3$).

GC-MS (EI):

287 ($\text{M}^{+*} - \text{CH}_3\text{OC}=\text{O}^+$, 1); 271 (1); 172 (100); 112 (24).

27. Konvertierung der U-5C-4CR-Produkte

27.1 Allgemeine Synthesevorschrift

Ein Äquivalent U-5C-4CR-Produkt wird in 50 ml abs. Tetrahydrofuran unter Schutzgasatmosphäre (N₂) auf 0 °C gekühlt. Anschließend werden 1,1 Äquivalente Kalium-*tert.*-butanolat zugefügt und die resultierende Reaktionsmischung gerührt. Nach ca. 30 min. ist kein Edukt mehr nachweisbar. Man lässt die Reaktionsmischung unter Erwärmen auf RT weitere 30 min. abreagieren. Anschließend wird das Lösungsmittel entfernt. Der resultierende Rückstand wird in 50 ml Ether aufgenommen und filtriert. Der Ether wird am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wird durch Flash-Säulenchromatographie gereinigt (Hexan/Essigester, 1/1, v/v).

27.2 Analytische Daten

2-(1-Methoxycarbonyl-2-methyl-propylamino)-3-methyl-butansäure-methylester (62).

Ausbeute: 2,01 g (82 %, beide Diastereomere)

C₁₂H₂₃NO₄ (MG = 245,32)

Diastereomerenüberschuß: 77 %

Die Diastereomere konnten weder durch Flash-Säulenchromatographie, noch durch Gaschromatographie vollständig getrennt werden. Aus diesem Grund ist das Massenspektrum nur für das Diastereomergemisch hier separat angegeben. Die NMR-Daten für beide Diastereomere können aus den entsprechenden Spektren der Diastereomergemische abgelesen werden.

GC-MS (EI):

360.2 (M^+ , 2); 301.2 (47); 285.3 (4); 241.4 (30); 186.1 (100); 126.0 (43).

Hauptdiastereomer: **$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3):**

3.68 (s, 6H, 2x $-\text{CO}-\underline{\text{C}}\text{H}_3$); 2.87 (d, $^3J = 6.2$ Hz, 2H, 2x $-\text{NH}-\underline{\text{C}}\text{H}-\text{CO}-\text{O}-$); 1.89 (m, $^3J = 6.64$ Hz, 2H, 2x $-\text{CH}-\underline{\text{C}}\text{H}-(\text{CH}_3)_2$); 1.29 (s, 1H, $-\text{NH}-$); 0.95 (m, 12H, 2x $-\text{CH}-(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_2$).

 $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3):

175.0 (CO); 67.4 ($-\text{NH}-\underline{\text{C}}\text{H}-\text{CO}-$); 51.2 ($-\text{O}-\text{CH}_3$); 32.0 ($-\underline{\text{C}}\text{H}-(\text{CH}_3)_2$); 19.2/18.4 ($-\text{CH}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_2$).

Nebendiastereomer: **$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3):**

3.71 (s, 6H, 2x $-\text{CO}-\underline{\text{C}}\text{H}_3$); 2.98 (d, $^3J = 5.99$ Hz, 2H, 2x $-\text{NH}-\underline{\text{C}}\text{H}-\text{CO}-\text{O}-$); 1.95 (m, 2H, 2x $-\text{CH}-\underline{\text{C}}\text{H}-(\text{CH}_3)_2$); 1.38 (s, 1H, $-\text{NH}-$); 0.96 (m, 12H, 2x $-\text{CH}-(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_2$).

 $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3):

174.5 (CO); 65.9 ($-\text{NH}-\underline{\text{C}}\text{H}-\text{CO}-$); 51.1 ($-\text{O}-\text{CH}_3$); 31.2 ($-\underline{\text{C}}\text{H}-(\text{CH}_3)_2$); 19.0/18.1 ($-\text{CH}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_2$).

2-(1-Allyloxycarbonyl-2-methyl-propylamino)-3-methyl-butansäure-methylester (63).

Eingesetztes U-5C-4CR-Produkt **59**: 2,70 g (7 mmol)

Ausbeute: 810 mg (43 %, beide Diastereomere), farblose Flüssigkeit

$C_{14}H_{25}NO_4$ (MG = 271,36)

Die Diastereomere konnten weder durch Flash-Säulenchromatographie noch durch HPLC vollständig getrennt werden. Aus diesem Grund ist das Massenspektrum (ESI) für das Diastereomerengemisch angegeben. Die NMR-Daten des Hauptdiastereomer wurden aus dem 1H -NMR des Diastereomerengemisches bestimmt.

Diastereomerenüberschuß: 83 %

Hauptdiastereomer:

1H -NMR ($CDCl_3$):

5.99 – 5.87 (m, 1H, $CH_2=CH-CH_2-$); 5.37-5.20 (m, 2H, $CH_2=CH-CH_2-$); 4,58 (m, 2H, $CH_2=CH-CH_2-$); 3.67 (s, 3H, $-CO-CH_3$); 2.83 (m, 2H, 2x $-NH-CH-CO-O-$); 2.00 (s, 1H, $-NH-$); 1.93 (m, 2H, 2x $-CH-CH-C(CH_3)_2$); 0.94 (m, 12H, 2x $-CH-(CH_3)_2$).

HPLC-MS (ESI):

259.5 (M + Na^+).

2-(1-Methoxycarbonyl-2-methyl-propylamino)-4-methyl-pentansäure-methylester (64).

Eingesetztes U-5C-4CR-Produkt **60**: 2,91 g (7,8 mmol)

Ausbeute: 1,11 g (55 %, beide Diastereomere), farblose Flüssigkeit

$C_{13}H_{25}NO_4$ (MG = 259,35)

Diastereomerenüberschuß: 68 %

Haupt- und Nebendiastereomer werden durch GC-MS nicht aufgelöst. Aus diesem Grund werden die MS-Daten des Diastereomergemisches hier separat angegeben.

GC-MS (EI):

259.1 (M^+ , 1); 216.1 (8); 200.2 (100); 160.0 (21); 140.1 (33); 98.1 (5).

Hauptdiastereomer:

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3):

3.69 (s, 3H, $-\text{CO}-\text{CH}_3$); 3.62 (s, 3H, $-\text{CO}-\underline{\text{C}}\text{H}_3$); 3.19 (t, $^3J = 7.3$ Hz, 1H, $\text{N}-\underline{\text{C}}\text{H}(\text{CH}_2-)\text{CO}-$); 2.91 (d, $^3J = 6.1$ Hz, 1H, $-\text{NH}-\underline{\text{C}}\text{H}(\text{CH}-)\text{CO}-\text{O}-$); 1.91 – 1.79 (m, 3H, $-\text{NH}-$, 2x $-\underline{\text{C}}\text{H}-(\text{CH}_3)_2$); 1.53 (m, 3H, $-\underline{\text{C}}\text{H}_2-\underline{\text{C}}\text{H}(\text{CH}_3)_2$); 0.94 (m, 12H, 2x $-\text{CH}-(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_2$).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3):

175.8 ($-\underline{\text{C}}\text{O}-\text{CH}_3$); 174.9 ($-\text{CO}-\text{CH}_3$); 66.6 ($-\text{NH}-\underline{\text{C}}\text{H}-\text{CO}-\text{OCH}_3$); 59.9 ($-\text{NH}-\underline{\text{C}}\text{H}-\text{CO}-\text{OCH}_3$); 51.5 ($-\text{CO}-\underline{\text{C}}\text{H}_3$); 51.4 ($-\text{CO}-\underline{\text{C}}\text{H}_3$); 44.8 ($-\text{CH}_2-$); 32.0 ($(\text{CH}_3)_2-\underline{\text{C}}\text{H}-\text{CH}-$); 24.5 ($\text{CH}_2-\underline{\text{C}}\text{H}(\text{CH}_3)_2$); 22.8/22.6/19.1/18.3 (2x $-\text{CH}-(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_2$).

Nebendiastereomer:

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3):

3.72 ($-\text{CO}-\text{CH}_3$); 3.70 ($-\text{CO}-\underline{\text{C}}\text{H}_3$); 3.22 (t, $^3J = 10.4$ Hz, 1H, $\text{N}-\underline{\text{C}}\text{H}(\text{CH}_2-)\text{CO}-$); 3.03 (d, $^3J = 5.8$ Hz, 1H, $-\text{NH}-\underline{\text{C}}\text{H}(\text{CH}-)\text{CO}-\text{NH}-$); 1.90 – 1.79 (m, 3H, $-\text{NH}-$, 2x $-\underline{\text{C}}\text{H}-$ $(\text{CH}_3)_2$); 1.52 (m, 3H, $-\underline{\text{C}}\text{H}_2-\underline{\text{C}}\text{H}(\text{CH}_3)_2$); 0.93 (m, 12H, 2x $-\text{CH}-(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_2$).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3):

175.3 ($-\underline{\text{C}}\text{O}-\text{CH}_3$); 174.7 ($-\text{CO}-\underline{\text{C}}\text{H}_3$); 65.5 ($-\text{NH}-\underline{\text{C}}\text{H}-\text{CO}-\text{OCH}_3$); 58.4 ($-\text{NH}-\underline{\text{C}}\text{H}-\text{CO}-\text{OCH}_3$); 51.4 ($-\text{CO}-\underline{\text{C}}\text{H}_3$); 51.3 ($-\text{CO}-\underline{\text{C}}\text{H}_3$); 42.4 ($-\text{CH}_2-$); 31.4 ($(\text{CH}_3)_2-\underline{\text{C}}\text{H}-\text{CH}-$); 24.7 ($\text{CH}_2-\underline{\text{C}}\text{H}(\text{CH}_3)_2$); 22.7/21.9/19.0/18.2 (2x $-\text{CH}-(\text{CH}_3)_2$).

2-(1-Methoxycarbonyl-2-methyl-propylamino)-4-methyl-pentansäure-methylester als Hydrochlorid (65).

Nach der Aufreinigung durch Flash-Säulenchromatographie, entsprechend der allg. Konvertierungsvorschrift für U-5C-4CR-Produkte, kann noch Oxazolidinon im NMR-Spektrum nachgewiesen werden. Aus diesem Grund wird das Produkt in kaltem (0°C) Ether aufgenommen und mit einer 1N HCl-Lösung in Ether pipitiert, bis sich kein weiterer weißer Niederschlag mehr bildet. Der weiße Niederschlag löst sich beim Stehenlassen wieder. Die Etherphase wird mehrmals (5x) mit Wasser extrahiert. Die Wasserphase wird einrotiert und getrocknet.

Aus dem resultierenden ^1H -NMR kann kein Diastereomenüberschuß mehr festgestellt werden. Da eine Trennung der beiden Diastereomere an dieser Stelle nicht realisiert werden kann, werden die NMR-Daten aus dem Spektrum des Diastereomerengemisches gemeinsam angegeben (als Verschiebungsbereiche).

Eingesetztes U-5C-4CR-Produkt **61**: 1,71 g (4,9 mmol)

Ausbeute: 643 mg (49 %, beide Diastereomere), weißer Feststoff

$\text{C}_{11}\text{H}_{22}\text{ClNO}_4$ (MG = 267,75)

^1H -NMR (d_6 -DMSO, Diastereomerengemisch):

4.19-3.89 (m, 2H, 2x $-\text{NH}-\underline{\text{C}}\text{H}-\text{CO}-\text{O}$); 3.72 (s, 6H, 2x $-\text{CO}-\text{CH}_3$); 1.87-1.64 (m, 3H, $-\underline{\text{C}}\text{H}_2-\underline{\text{C}}\text{H}-(\text{CH}_3)_2$); 1.51 (d, $^3\text{J} = 5.74 \text{ Hz}$, 3H, $\underline{\text{C}}\text{H}_3-\text{CH}-$); 0.86 (m, 6H, $-\text{CH}-(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_2$).

^{13}C -NMR (d_6 -DMSO, Diastereomerengemisch):

169.7/169.5 (2x $-\underline{\text{C}}\text{O}-\text{CH}_3$); 54.8/54.1 (2x $-\text{NH}-\underline{\text{C}}\text{H}-\text{CO}-\text{OCH}_3$); 53.1 (2x $-\text{CO}-\underline{\text{C}}\text{H}_3$);
38.1/37.8 ($-\text{CH}-\underline{\text{C}}\text{H}_2-\text{CH}-$); 24.5/24.1 ($-\text{CH}_2-\underline{\text{C}}\text{H}(\text{CH}_3)_2$); 23.6/22.4/21.9/21.4 ($-\text{CH}_2-$
 $\text{C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_2$); 15.3/14.7 ($-\text{CH}-\underline{\text{C}}\text{H}_3$).

28. Literaturverzeichnis

1. G. H. Posner, *Chem. Rev.*, **1986**, 86, 831.
2. L. F. Tietze, U. Beifuss, *Angew. Chem.*, **1993**, 105, 137; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1993**, 32, 131; T.-L. Ho, *Tandem Organic Reactions*, Wiley, Chichester, **1992**.
3. I. Ugi, *J. Prakt. Chem.*, **1997**, 339, 499.
4. Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry, Vol. A2, S.67, 5. Edition, 1985, Ed. Wolfgang Gerhartz, VCH Verlagsgesellschaft mbH.
5. R. Robinson, *J. Chem. Soc (II)*, **1917**, 762 ; C. Schöpf, G. Lehmann, W. Arnold, *Angew. Chem.*, **1937**, 50, 779.
6. A. Dömling, K. Kehagia, I. Ugi, *Tetrahedron*, **1995**, 51, 9519; T. Kikuchi, S. S. Uyeo, *Chem. Pharm. Bull.*, **1967**, 15, 549.
7. W. M. Weigert, H. Offermanns, P. Scherberich, *Angew. Chem.*, **1975**, 87, 372.
8. I. Ugi, C. Steinbrückner, *Chem. Ber.*, **1962**, 2802; I. Ugi, *Angew. Chem.*, **1962**, 74, 9; I. Ugi, C. Steinbrückner, *Ger. Pat. 1,103,337*, 30. März **1961**, Appl. 22 Jan. **1959**: *Chem. Abstr.*, 12503, Vol. 57.
9. J. R. Broach, J. Thorner, *Nature*, Supplements zu 384, **1996**, 14; J. Hogan Jr., *Nature*, Supplements zu 384, **1996**, 17.
10. F. Balkenhohl, C. V. Buschen-Hünnefeld, A. Lansky, C. Zechel, *Angew. Chem.*, **1996**, 108, 3436; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1996**, 35, 2288.
11. I. Ugi, *Proc. Estonian Acad. Sci. Chem.*, **1995**, 44, 237.
12. I. Ugi, *Isonitrile Chemistry*, Academic Press, Vol. 20, New York, **1971**, 149.
13. L. Weber, S. Waltbaum, C. Broger, K. Gubernator, *Angew. Chem.*, **1995**, 107, 2452; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1995**, 34, 2280.
14. A. Dömling, I. Ugi, *Angew. Chem.*, **1993**, 105, 634; A. Dömling, I. Ugi, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1993**, 32, 563.
15. A. Strecker, *Liebigs Ann. Chem.*, **1850**, 75, 27.
16. C. Mannich, I. Krötsche, *Arch. Pharm.*, **1912**, 250, 647; F. F. Blick, *Organic Reactions*, R. Adams (Ed.), John Wiley & Sons, New York, Vol. 1, 303, **1942**.
17. A. Hantzsch, *Liebigs Ann. Chem.*, **1892**, 219, 1; *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, **1890**, 23, 1474.

18. H. Bergs, *Ger. Pat.*, **1929**, 566094.; *Chem. Abstr.*, **1933**, 27, 1001; H. T. Bucherer, W. Steiner, *J. Prakt. Chem.*, **1934**, 140, 291; H. T. Bucherer, *J. Prakt. Chem.*, **1934**, 141, 5.
19. F. Asinger, *Angew. Chemie*, **1956**, 68, 413; F. Asinger, M. Thiel, E. Pallas, *Liebigs Ann. Chem.*, **1957**, 602, 37; F. Asinger M. Thiel, *Angew. Chem.*, **1967**, 79, 953; F. Asinger, W. Leuchtenberg, H. Offermanns, *Chem. Zeitung*, **1974**, 94, 6105; F. Asinger, K. H. Gluzek, *Monats. Chem.*, **1983**, 114, 47.
20. H. Hellman, G. Opitz, *α -Aminoalkylierung*, Verlag Chemie, Weinheim, **1960**.
21. M. Passerini, *Gazz. Chim. Ital.*, **1921**, 51 II, 126, 181; *Gazz. Chim. Ital.*, **1926**, 56, 826; M. Passerini, G. Ragni, *Gazz. Chim. Ital.*, **1931**, 61, 964.
22. I. Ugi, R. Meyr, U. Fetzer, C. Steinbrückner, *Angew. Chemie.*, **1959**, 71, 386.; I. Ugi, *Isonitrile chemistry*, Academic Press, New York, **1971**; I. Ugi, S. Lohberger, R. Karl, In *Comprehensive Organic Synthesis: Selectivity for Synthetic Efficiency* B. M. Trost and C. H. Heathcock (Eds.), Pergamon, Oxford, Vol. 2, Chapt. 4.6 p. 1083, **1991**; A. Dömling und I. Ugi, *Angew. Chem*, **2000**, 112, 3300; , *Angew. Chem. Int. Ed. Engl*, **2000**, 39, 3168.
23. I. Ugi, A. Dömling, W. Hörl, *Endeavor*, **1994**, 18, 115; I. Ugi, A. Dömling, W. Hörl, *GIT Fachzeitschrift für das Laboratorium*, **1994**, 38, 430.
24. O. Roelen, *Angew. Chem.*, **1948**, 60, 213; O. Rolén, *FIAT Final Rep*, **1947**, 1000.
25. W. A. Herrmann, B. Cornics, C. Kohlpaintner, *Nachr. Chem. Tech. Lab.*, **1993**, 41, 544.
26. E. O. Schorc, *Org. React.*, **1990**, 40, 1.
27. J. Chattopadhyaya, A. Dömling, K. Lorenz, I. Ugi, B. Werner, *Nucleosides & Nucleotides*, **1997**, 16, 843.
28. Y. Ichikawa, J. L. Chu, G. Chen, C.-H. Wong, *J. Am. Chem. Soc.*, **1991**, 113, 6300.
29. R. Bossio, S. Marcaccini, R. Pepino, *Liebigs Ann. Chem.*, **1993**, 1229.
30. I. Ugi, G. Kaufhold, *Liebigs Ann. Chem.*, **1967**, 709, 11.
31. I. Ugi, D. Marquarding, R. Urban, *Chemistry and Biochemistry of Amino Acids, Peptides and Proteins*, Weinstein B. (Ed.), Marcel Dekker, New York, **1982**, Vol. 6, 245.

32. I. Ugi, K. Offermann, *Chem. Ber.*, **1964**, 97, 2996.
33. I. Ugi, *Rec. Chem. Progr.*, **1969**, 30, 289.
34. I. Hagedorn, H. Tönjes, *Pharmazie*, **1956**, 11, 409; *Pharmazie*, **1957**, 12, 567; I. Hagedorn, U. Eholzer, A. Lüttinghaus, *Chem. Ber.*, **1969**, 93, 1584.
35. D. Marquading, P. Hoffmann, H. Hetzer, I. Ugi, *J. Am. Chem. Soc.*, **1970**, 92, 1969; D. Marquading, H. Klusacek, G. Gockel, P. Hoffmann, I. Ugi, *J. Am. Chem. Soc.*, **1970**, 92, 5389; G. Gockel, P. Hoffmann, H. Klusacek, D. Marquading, E. Ruch, I. Ugi, *Angew. Chem.*, **1970**, 82, 77; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1970**, 9, 64; G. Gockel, P. Hoffmann, H. Kleimann, H. Klusacek, D. Marquading, I. Ugi, *Tetrahedron Lett.*, **1970**, 21, 1771; G. Gockel, I. Ugi, *Angew. Chem.*, **1971**, 83, 178; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1971**, 10, 191; G. Gockel, D. Marquading, I. Ugi, *J. Org. Chem.*, **1972**, 37, 3052; G. Eberle, I. Ugi, *Angew. Chem.*, **1976**, 88, 509; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1976**, 15, 492; D. Marquading, H. N. Burghard, I. Ugi, R. Urban, H. Klusacek, *J. Chem. Res.*, **1977**, (S) 82; D. Marquading, H. N. Burghard, I. Ugi, R. Urban, H. Klusacek, *J. Chem. Res.*, **1977**, (M) 915; D. Marquading, H. N. Burghard, I. Ugi, R. Urban, H. Klusacek, *Angew. Chem.*, **1978**, 90, 1978; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1978**, 17, 689; R. Herrmann, I. Ugi, *Angew. Chem.*, **1979**, 91, 1023; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1979**, 18, 956; R. Herrmann, I. Ugi, *Tetrahedron*, **1981**, 37, 1001.
36. G. Wagner, R. Herrmann, *Ferrocenes*, A. Togni und T. Hayashi (Eds.), **1995**, VCH, Weinheim.
37. M. Goebel, I. Ugi, *Tetrahedron Lett.*, **1995**, 36, 6043; S. Lehnhoff, M. Goebel, R. M. Karl; R. Klösel, I. Ugi, *Angew. Chem.*, **1995**, 107, 1208; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1995**, 34, 1104; M. Goebel, H.-G. Nothofer, G. Roß, I. Ugi, *Tetrahedron*, **1997**, 53, 3123.
38. J. M. Drabik, J. Achatz, I. Ugi, *Proc. Estonian Acad. Sci. Chem.*, **2002**, 51(3), 156.
39. G. Roß, I. Ugi, *Canad. J. Chem.*, **2001**, 79, 1934.
40. H. Kunz, W. Pfrengle, *J. Am. Chem. Soc.*, **1988**, 110, 651; H. Kunz, W. Pfrengle, *Tetrahedron*, **1988**, 44, 5487; H. Kunz, W. Pfrengle, W. Sager,

- Tetrahedron Lett.*, **1989**, 30, 4109; H. Kunz, W. Pfrengle, K. Rück, W. Sager, *Synthesis*, **1991**, 1039.
41. I. Ugi, F. K. Rosendahl, *Liebigs Ann. Chem.*, **1963**, 666, 65.
42. R. W. Armstrong, *Combinatorial libraries related to natural products*, at the ACS National Meeting in Anaheim, Calif., on April 2, **1995**; T. A. Keating, R. W. Armstrong, *J. Am. Chem. Soc.*, **1995**, 117, 7842; T. A. Keating, R. W. Armstrong, *J. Am. Chem. Soc.*, **1996**, 118, 2574.
43. C. Hulme, J. Peng, S.-Y. Tang, C. J. Burns, I. Morize, R. Labaudiniere, *J. Org. Chem.*, **1998**, 63, 8021.
44. T. Lindhorst, *Diplomarbeit*, Technische Universität München, **1996**.
45. M. Hatanaka, T. Ishimaru, *Tetrahedron Lett.*, **1983**, 24, 4837; H. Nitta, M. Hatanaka, I. Ueda, *J. Chem. Soc. Perkin. Trans I*, **1990**, 432.
46. E. H. White, *J. Am. Chem. Soc.*, **1955**, 77, 6008.
47. P. Isenring, W. Hofheinz, *Synthesis*, **1981**, 385; H. P. Isenring, W. Hofmann, *Tetrahedron*, **1983**, 39, 2591.
48. G. Neyer, *Dissertation*, Technische Universität München, **1990**.
49. J. Achatz, *Dissertation*, Technische Universität München, **1991**.
50. D. L. Flynn, R. E. Zelle, P. A. Grieco, *J. Org. Chem.*, **1983**, 48, 2424.
51. G. Neyer, J. Achatz, B. Danzer, I. Ugi, *Heterocycles*, **1990**, 30, 863; G. Neyer, *Dissertation*, Technische Universität München 1990.
52. A. M. M. Mjalli, S. Sarshar, S. Baiga, *Tetrahedron Lett.*, **1996**, 37, 2943.
53. J. Geller, I. Ugi, *Chemica SRIPTA*, **1983**, 105, 647.
54. D. A. Evans, *J. Am. Chem. Soc.*, **1982**, 104, 1737; D. A. Evans, A. E. Weber, *J. Am. Chem. Soc.*, **1986**, 108, 6757.
55. U. Schöllkopf, R. Schröder, E. Blume, J. Hope, *Liebigs Ann. Chem.*, **1975**, 533; U. Schöllkopf, F. Gerhart, *Angew. Chemie.*, **1977**, 89, 351.
56. P. Jutzi, U. Gilge, *J. Organomet. Chem.*, **1983**, 246, 159.
57. J. Lee, B. Park, H. Kim, *Bull. Korean Chem. Soc.*, **1993**, 14(4), 436; K. Ito, S. Miyajima, *J. Heterocyclic Chem.*, **1997**, 34(2), 501.
58. T. W. Greene, P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 2nd ed., **1991**, S. 224 ff., John Wiley & Sons, Inc..

59. D. A. Evans, D. A. Evrad, S. D. Rychnovsky, T. Früh, W. G. Whittingham, K. M. DeVries, *Tetrahedron Lett.*, **1992**, 33, 1189.
60. E. J. Corey, J. Székely, C. S. Shiner, *Tetrahedron Lett.*, **1977**, 3529.
61. P. G. Gassman, T. L. Guggenheim, *J. Am. Chem. Soc.*, **1982**, 104, 5849.
62. I. Ugi, H. Bock, T. Lindhorst, *Ger. Offen.*, **1999**, DE 19732176; I. Ugi, H. Bock, T. Lindhorst, *Ger. Offen.*, **1999**, DE 19731893.
63. T. Lindhorst, H. Bock, I. Ugi, *Tetrahedron*, **1999**, 55, 7411.
64. H. M. Berman, P. R. Young, *Ann. Rev. Biophys. Bioeng.*, **1981**, 10, 87.
65. C. C. Price, W. H. Snyder, *J. Am. Chem. Soc.*, **1961**, 83, 1773.
66. R. H. Baker, A. H. Schlesinger, *J. Am. Chem. Soc.*, **1945**, 67, 1499; R. H. Baker, L. E. Linn, *J. Am. Chem. Soc.*, **1948**, 70, 3721; R. H. Baker, D. Stanonis, *J. Am. Chem. Soc.*, **1951**, 73, 699.
67. F. H. Westheimer, *Advan. Enzymol.*, **1962**, 24, 469.
68. L. Banfi, G. Guanti, R. Riva, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **2000**, 985; Z. Li, A.-C. Ortega-Vilain, G. S. Patil, D.-L. Chu, J. E. Foreman, D. D. Eveleth, J. C. Powers, *J. Med. Chem.*, **1996**, 39, 4089; J. Cacciola, R. S. Alexander, J. M. Fevig, P. F. W. Stouten, *Tetrahedron Lett.*, **1997**, 38, 5741.
69. J. E. Semple, T. D. Owens, K. Nguyen, O. E. Levy, *Organic Letters*, **2000**, 2(18), 2769.
70. T. D. Owens, G.-L. Araldi, R. F. Nutt, J. E. Semple, *Tetrahedron Letters*, **2001**, 42(36), 6271.
71. J. E. Semple, T. D. Owens, G. L. Araldi, K. Nguyen, O. E. Levy, *Book of Abstracts, 218th ACS National Meeting*, New Orleans, Aug. 22-26, **1999**.
72. M. B. Smith, J. March, *March's Advanced Organic Chemistry*, 5th ed/, John Wiles & Sons, Inc., **2001**, K. P. C. Vollhardt, *Organische Chemie*, 1. korrig. Nachdruck, VCH Verlagsgesellschaft mbH.
73. A. Flemming, *Brit. J. Exp. Pathol.*, **1929**, 10, 226.
74. D. Onken, *Antibiotika*, Akademie-Verlag, Berlin **1990**.
75. H. G. Schlegel, *Allgemeine Mikrobiologie*, Thieme Verlag, Stuttgart **1992**; G. Albers-Schönher, B. H. Anison, O. T. Hensen, J. Hirschfeld, K. Hoogsteen, B. A. Kacaska, R. E. Rhodes, J. S. Kahan, R. W. Ratcliff, L. J. Rushwinkle, R. B. Morin, R. G. Christensen, *J. Am. Chem. Soc.*, **1978**, 100, 6161.

76. J. Backes in: Houben-Weyl, *Methoden der organischen Chemie*, D. Klaman (Editor), E16b.
77. I. Ugi, *Angew. Chem.*, **1982**, 94, 826; , *Angew. Chem. Int. Ed. Engl*, **1982**, 21, 810.
78. T. Kametani, S. D. Chu, A. Itoh, S. Maeda, T. Honda, *J. Org. Chem.*, **1988**, 53, 2683.
79. A. Dömling, *Dissertation*, Technische Universität München, **1994**.
80. R. Obrecht, *Dissertation*, Technische Universität München, **1986**.
81. A. Maelicke, *Nachr. Chem. Tech. Lab.*, **1997**, 45, 901; H. J. Rost, H. Fenner, *Pharmazeutische Chemie III – Arzneistoffe*, Georg-Thieme Verlag, 2rd Ed, Stuttgart, New York, **1994**, 192.
82. C. G. Boojama, K. M. Burow, L. A. Thompson, J. A. Ellman, *J. Org. Chem.*, **1997**, 62, 1240; I. S. H. DeWitt, J. S. Kiely, C. J. Stankovic, M. C. Schroeder, D. M. Cody, M. R. Pavia, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **1993**, 90, 6909.
83. B. A. Bunin, M. J. Plunkett, J. A. Ellman, *New. J. Chem.*, **1997**, 21, 125.
84. T. A. Keating, R. W. Armstrong, *J. Am. Chem. Soc.*, **1995**, 117, 7842.
85. K. Holzac, *Angew. Chemie*, **1948**, A/60, 200; F. Henessy, *J. Soc. Dyers Colour*, **1938**, 54, 105.
86. U. Hengartner, A. D. Batcho, J. F. Blount, W. Lumigruber, M. E. Larscheid, J. W. Scott, *J. Org. Chem.*, **1979**, 44, 3748.
87. M. Phillips, *J. Ind. Eng. Chem.*, **1921**, 13, 759.
88. L. Gattermann, T. Wieland, *Die Praxis des organischen Chemikers*, **1982**, 43. Aufl., 652, de Gruyter.
89. G. Gokel, G. Glüdke, I. Ugi, in: „*Isonitrile Chemistry*“, I. Ugi (Hrsg.), Academic Press, New York, **1971**, S. 145. A. Demharter, *Dissertation*, Technische Universität München, **1993**.
90. A. Demharter, *Dissertation*, Technische Universität München, **1993**. A. Demharter, W. Hörl, E. Herdtweck, *Angew. Chem.*, **1996**, 108, 185.
91. K. T. Chapman, I. E. Kopka, P. L. Durette, C. K. Esser, T. J. Lanza, M. Izquierdo-Martin, L. Niedzwiecki, B. Chang, R. K. Harrison, D. W. Kuo, T. –Y Lin, R. L. Stein, W. K. Hagmann, *J. Med. Chem.*, **1993**, 36, 4293; C. Esser, I. E. Kopka, P. L. Niedzwiecki, M. Izquierdo-Martin, R. L. Stein, W. K. Hagmann, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **1995**, 5, 539.

92. A. A. Patchet, E. Harris, E. W. Tristram, M. J. Wyvrat, M. T. Wu, D. Taub, E. R. Peterson, T. J. Ikeler, J. ten Broeke, L. G. Payne, D. L. Ondeyka, E. D. Thorsett, W. J. Greenlee, N. S. Lohr, R. D. Hoffsommer, H. Joshua, W. V. Ruyle, J. W. Rothrock, S. D. Aster, A. L. Maycock, F. M. Robinson, R. Hirschmann, C. S. Sweet, E. H. Ulm, D. M. Gross, T. C. Vassil, C. A. Stone, *Nature*, **1982**, 288, 280.
93. J. Felcman, M. Candida, T. A. Vaz, J. J. R. Frausto de Silva, *Inorg. Chim. Acta*, **1984**, 93, 101; M. Asri Nawati, T. L. Riechel, *Inorg. Chim. Acta*, **1984**, 93, 131; H. Kneifel, E. Bayer, *J. Am. Chem. Soc.*, **1986**, 108, 3075.
94. Y. J. Tempe, in: Houben-Weyl, „*Chemistry and Biochemistry of Amino Acids, Peptides and Proteins*“, B. Weinstein (Hrsg.), Marcel Dekker, New York, **1983**, S. 113; P. Guyon, M.-D. Chilton, A. Petit, J. Tempe, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **1980**, 77, 2693; J. L. Firmin, G. R. Fenwick, *Nature*, **1978**, 276, 842; W. S. Chilton, E. Hood, K. L. Rinehart, M. -D. Chilton, *Photochemistry*, **1985**, 24, 2945.
95. S. Fushiya, S. Yamada, M. Matsuda, S. Nozoe, *Tetrahedron Lett.*, **1994**, 35, 8201.
96. W. Hörl, *Diplomarbeit*, Technische Universität München, **1993**.
97. W. Hörl, *Dissertation*, Technische Universität München, **1996**.