

**Beitrag zur Chemie der 2,3,4,5-
Tetrahydropyridine: Synthese von cyclischen β -
Aminosäuren, β -Lactamen und β -Peptiden
sowie schwefelhaltigen γ - und δ -Lactamen und
 α -Aminophosphonsäurederivaten**

Vom Fachbereich Chemie der Universität Oldenburg
zur Erlangung des Grades eines
Doktors der Naturwissenschaften
angenommene Dissertation

von

Dipl.-Chem. Marc Kosten
geboren am 19. März 1970 in Bremen

Oldenburg, im Januar 2003

Erstreferent: Prof. Dr. Jürgen Martens

Korreferent: Prof. Dr. Peter Köll

Tag der Disputation: 09. Januar 2003

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit vom Februar 1999 bis August 2002 unter der Anleitung von Herrn Prof. Dr. Jürgen Martens in der Abteilung Organische Chemie der Universität Oldenburg angefertigt.

Herrn Prof. Dr. Jürgen Martens danke ich herzlichst für die Möglichkeit, in seiner Arbeitsgruppe die Dissertation durchzuführen und insbesondere für die mir gewährten Freiheiten bei der Gestaltung meiner Arbeit sowie für die vielfältige Unterstützung.

Herrn Prof. Dr. Peter Köll danke ich für die freundliche Übernahme des Korreferats.

Ganz besonders danken möchte ich meinen Kollegen im Arbeitskreis, besonders Herrn Dr. Wolfgang Maison, Herrn Dr. Ole Westerhoff, Herrn Dr. Nikolai Graf von Keyserlingk, Herrn Dr. Imre Schlemminger und Herrn Dr. Helmut Pennemann für die freundliche Zusammenarbeit, die stete Hilfsbereitschaft und die interessanten Gespräche und Diskussionen. Ein weiteres Dankeschön gilt Herrn Richard Irmer, der jederzeit ein offenes Ohr für auftretende Probleme hatte.

Herrn Dr. Arne Lützen danke ich für die fruchtbare Zusammenarbeit und zahlreiche NMR-spektroskopische Untersuchungen sowie für seine Mithilfe bei der Auswertung.

Herrn Dipl.-Chem. Wolfgang Saak und Herrn Dipl.-Ing. Detlev Hase möchte ich für die Anfertigung der Röntgenstrukturanalysen und die Unterstützung bei der Auswertung danken.

Für die Durchführung analytischer Arbeiten danke ich den Mitarbeitern der zentralen Analytik.

Publikationen

Zeitschriftenbeiträge:

1. W. Maison, M. Kosten, A. Charpy, J. Kintscher-Langenhagen, I. Schlemminger, A. Lützen, O. Westerhoff, J. Martens (1999): The Synthesis of Novel Cyclic β -Amino Acids as Intermediates for the Preparation of Bicyclic β -Lactams, *Eur. J. Org. Chem.*, 2433–2441.
2. W. Maison, A. Lützen, M. Kosten, I. Schlemminger, O. Westerhoff, J. Martens (1999): Synthesis of novel pipercolic acid derivatives: a multicomponent approach from 3,4,5,6-tetrahydropyridines, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 3515–3525.
3. W. Maison, A. Lützen, M. Kosten, I. Schlemminger, O. Westerhoff, W. Saak, J. Martens (2000): Multicomponent synthesis of tripeptides containing pipercolic acid derivatives: selective induction of *cis*- and *trans*-imide bonds into peptide backbones, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1867-1871.
4. O. Westerhoff, A. Lützen, W. Maison, M. Kosten, J. Martens (2001): Synthesis of novel pipercolic acid derivatives. Part 2. Addition of trimethylsilyl cyanide to 3,4,5,6-tetrahydropyridines, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 508-513.

<u>EINLEITUNG</u>	1
<u>ZIELSETZUNG</u>	4
<u>2,3,4,5-TETRAHYDROPYRIDINE MIT VERSCHIEDENEN SUBSTITUTIONSMUSTERN</u>	6
3.1. STAND DER FORSCHUNG	6
3.2 EIGENE ERGEBNISSE	8
<u>OPTISCH AKTIVE CYCLISCHE β-AMINOSÄUREN UND β-LACTAME</u>	13
4.1. STAND DER FORSCHUNG	13
4.2 EIGENE ERGEBNISSE	16
4.2.1 WORIN LIEGT DAS INTERESSE AN CYCLISCHEN β -AMINOSÄUREN?	16
4.2.2 ENANTIOMERENREINE SUBSTITUIERTE HOMOPIPECOLINSÄUREDERIVATE DURCH RACEMATTRENNUNG	18
4.2.3 SYNTHESE VON OPTISCH AKTIVEN β -LACTAMEN AUS DEN β -AMINOSÄUREN 6	23
4.2.3.1 BESTIMMUNG DER ENANTIOMERENREINHEIT	27
4.2.3.2 AUFKLÄRUNG DER ABSOLUTEN KONFIGURATION	29
<u>β-PEPTIDE</u>	34
5.1. STAND DER FORSCHUNG	34
5.1.1 <i>syn/anti</i> -AMIDISOMERISIERUNG IN PEPTIDFRAGMENTEN	37
5.2. EIGENE ERGEBNISSE	38
5.2.1. UNTERSUCHUNG DER <i>syn/anti</i> -AMIDISOMERIE DER β -AMINOSÄUREN <i>rac-6A</i> UND <i>trans-6E</i>	39

ADDITION VON MERCAPTOCARBONSÄUREN 46

6.1. STAND DER FORSCHUNG	46
6.2 EIGENE ERGEBNISSE	47
6.2.1 ADDITION VON MERCAPTOCARBONSÄUREN AN 2,3,4,5-TETRAHYDROPYRIDINE	47
6.2.2 UNTERSUCHUNG DER STEREOSELEKTIVITÄT	49
6.2.2.1 REAKTION EINES IN C2-POSITION CHIRALEN IMINS MIT EINER ACHIRALEN MERCAPTOCARBONSÄURE	50
6.2.2.2 REAKTION EINES IN C5-POSITION CHIRALEN IMINS MIT EINER ACHIRALEN MERCAPTOCARBONSÄURE	56
6.2.2.3 REAKTION EINES ACHIRALEN IMINS MIT EINER CHIRALEN MERCAPTOCARBONSÄURE	60
6.2.2.4 REAKTION EINES IN C2-POSITION CHIRALEN IMINS MIT EINER CHIRALEN MERCAPTOCARBONSÄURE	64
6.2.3 DARSTELLUNG VON SULFOXIDEN AUS DEN ENTSPRECHENDEN SULFIDEN	15 65

AMINOPHOSPHONSÄUREESTER 71

7.1. STAND DER FORSCHUNG	71
7.2 EIGENE ERGEBNISSE	73
7.2.1 THERMISCHE ADDITION VON DIALKYL- BZW. DIARYLPHOSPHITEN AN 2,3,4,5-TETRAHYDROPYRIDINE	73
7.2.1.1 ADDITION VON DIMETHYLPHOSPHIT AN CHIRALE IMINE	76
7.2.2 EINFLUß VON KATALYSATOREN UND DER REAKTIONSTEMPERATUR	79
7.2.3 ADDITION VON DIMETHYLPHOSPHINOXID	80

ZUSAMMENFASSUNG UND AUSBLICK 83

EXPERIMENTELLER TEIL 89

9.1. ALLGEMEINE VERFAHREN	89
9.2. MEHRSTUFIGE SYNTHESE DER SUBSTITUIERTEN 2,3,4,5-TETRAHYDROPYRIDINDERIVATE	92

9.3. DARSTELLUNG ENANTIOMERENREINER β-AMINOSÄUREN DURCH RACEMATRENUNG	98
9.4 DARSTELLUNG VON β-LACTAMEN AUS DEN ENTSPRECHENDEN β-AMINOSÄUREN	113
9.5 DARSTELLUNG VON β-THIOLACTAMEN ZUR AUFKLÄRUNG DER ABSOLUTEN KONFIGURATIONEN	120
9.6 SYNTHESE VON β-TRYPEPTIDEN	124
9.7 ADDITION VON MERCAPTOCARBONSÄUREN	130
9.8 DARSTELLUNG VON α-AMINOPHOSPHONSÄUREESTERN	146
9.9 DARSTELLUNG VON α-AMINOPHOSPHINOXIDEN	156
ANHANG	159
10.1 DATEN ZU DEN RÖNTGENSTRUKTURANALYSEN	159
10.1.1 RÖNTGENSTRUKTURDATEN DER VERBINDUNG (<i>S</i>)- 9b	159
10.1.2 RÖNTGENSTRUKTURDATEN DER VERBINDUNG (<i>R</i>)- 9c	161
10.1.3 RÖNTGENSTRUKTURDATEN DER VERBINDUNG (<i>R</i>)- 9d	165
10.1.4 RÖNTGENSTRUKTURDATEN DER VERBINDUNG (2 <i>R</i> ,6 <i>S</i>)- 9e	167
10.1.5 RÖNTGENSTRUKTURDATEN DER VERBINDUNG <i>trans</i> - 14	171
10.1.6 RÖNTGENSTRUKTURDATEN DER VERBINDUNG <i>cis</i> - 15c	175
LITERATUR	178

Einleitung

„There is excitement, adventure, and challenge, and there can be great art in organic synthesis” R. B. Woodward¹

Mit diesen Worten beschrieb Robert Burns WOODWARD, der 1965 mit dem Chemie-Nobelpreis ausgezeichnet wurde, 1956 die Faszination der organischen Synthese, deren wissenschaftlicher Ursprung in der Darstellung von Harnstoff durch WÖHLER im Jahre 1828 zu finden ist.² Seitdem hat sich die organische Chemie als eine der „zentralen Wissenschaften“ entwickelt.

In Abbildung 1 sind die vielfältigen Facetten der organischen Synthese dargestellt.³ Grob gegliedert läßt sich diese in zwei Bereiche aufteilen. In der zielorientierten Synthese (Totalsynthese) werden Moleküle dargestellt, die in angrenzenden Naturwissenschaften, insbesondere der Biologie, Pharmazie und Medizin, durch herausragende Eigenschaften Verwendung finden.

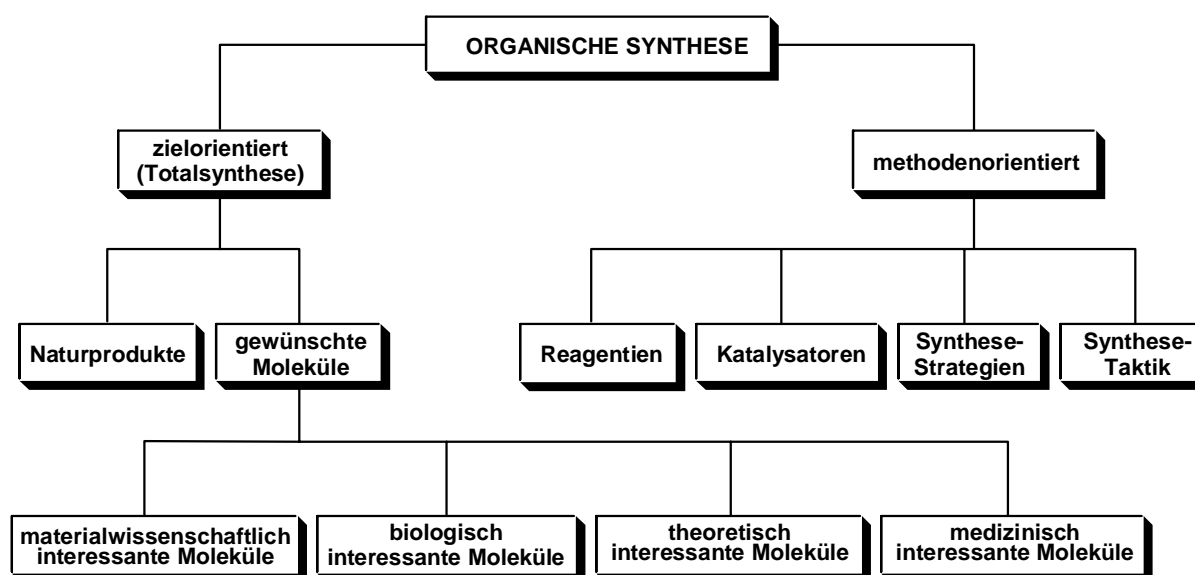


Abb. 1 Die Organische Synthese im Überblick.

Der zweite Bereich läßt sich als methodenorientierte Synthese beschreiben. In dieser Grundlagenforschung, die für die Totalsynthese die Basis bildet, werden einzelne Reaktionen

1. EINLEITUNG

mechanistisch untersucht und optimiert, um eine möglichst effiziente und ökonomische Synthesestrategie zu entwickeln.

Spätestens mit dem Postulat von VAN T HOFF und LE BEL aus dem Jahr 1874, daß das Kohlenstoffatom von seinen vier Substituenten tetraedrisch umgeben ist, begann das Zeitalter der Stereochemie, deren Bedeutung seither immens zugenommen hat und bei vielen chemischen Synthesen einen wichtigen Aspekt darstellt.

Für die Totalsynthese von biologisch oder pharmazeutisch relevanten Verbindungen stellt die erforderliche Stereochemie oftmals die höchsten Anforderungen an den präparativ arbeitenden Chemiker. So besitzt z.B. das Indol-Alkaloid (-)-Strychnin sechs stereogene Zentren. Somit sind bei der Darstellung theoretisch 64 Stereoisomere möglich. 1954 gelang es WOODWARD, das früher als Therapeutikum eingesetzt,⁴ aber auch toxische (-)-Strychnin aus dem prochiralen *meso*-1,4-Diacetoxycyclopent-2-en zu synthetisieren.⁵

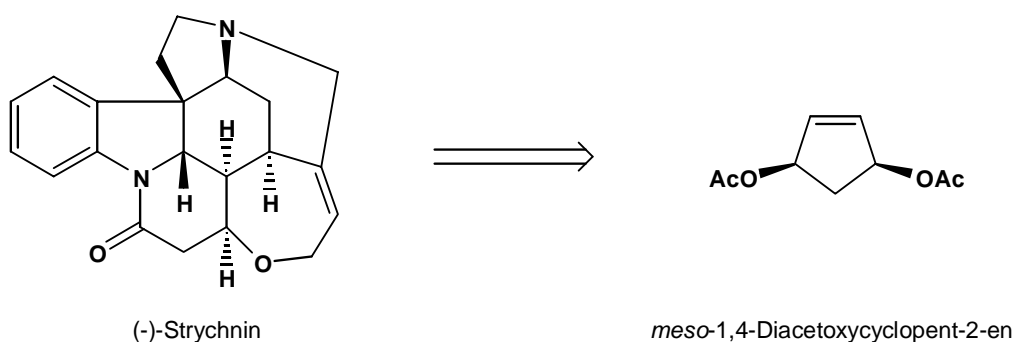


Abb. 2 Retrosynthetische Betrachtung von (-)-Strychnin.

Die Kenntnis der Stereochemie bei der Synthese von Arzneistoffen ist für Mensch und Tier zum Teil lebenswichtig. Dabei sind einige Tiere, wie z.B. Ratten, dem Menschen bei der Erkennung von Enantiomeren in hohem Maße überlegen, da sie durch ihren feineren Geruchssinn gegenüber den Menschen eine weitaus größere Anzahl von optisch aktiven Substanzen unterscheiden können.⁶

Spätestens seit dem Contergan[®]-Skandal⁷ Ende der sechziger Jahre des letzten Jahrhunderts sind die Folgen der unterschiedlichen biologischen oder physiologischen Effekte in der Qualität oder Quantität von Wirkstoffen, die nicht in ihrer enantiomerenreinen Form

eingesetzt werden, bekannt.^[1] Trotz dieser Tatsache werden auch heute noch viele Arzneistoffe, die totalsynthetisch dargestellt werden, als Racemate in den Handel gebracht,⁸ obwohl die amerikanische Food and Drug Administration (FDA) 1992 festgelegt hat, daß Medikamente als racemische Gemische nur dann zugelassen werden dürfen, wenn für jedes Enantiomer unabhängig die Unbedenklichkeit bezüglich ihrer physiologischen Wirkung untersucht wurde.⁹ Durch diese Bestimmung, die mittlerweile auch von der Europäischen Kommission erlassen wurde,¹⁰ ist das Interesse, enantiomerenreine Verbindungen zu synthetisieren, besonders in der Arzneimittelforschung forciert worden.

^[1] Die schwerwiegenden Folgen hätten auch bei der Verwendung des gesundheitlich unbedenklichen (*R*)-Thalidomids (Wirkstoff des Contergans[®]) nicht vermieden werden können, da unter physiologischen Bedingungen im Magen rasche Racemisierung stattfindet.

Zielsetzung

Imine, auch Schiffsche Basen genannt, stellen in der präparativen organischen Chemie eine äußerst interessante Stoffklasse dar. Durch die reaktive C=N-Doppelbindung sind sie leicht einer nucleophilen Additionsreaktion zugänglich, aus der bei geeigneter Wahl des Nucleophils eine mannigfaltige Produktpalette resultiert.

Die im Rahmen dieser Arbeit untersuchten Reaktionswege sind in Abbildung 3 dargestellt.

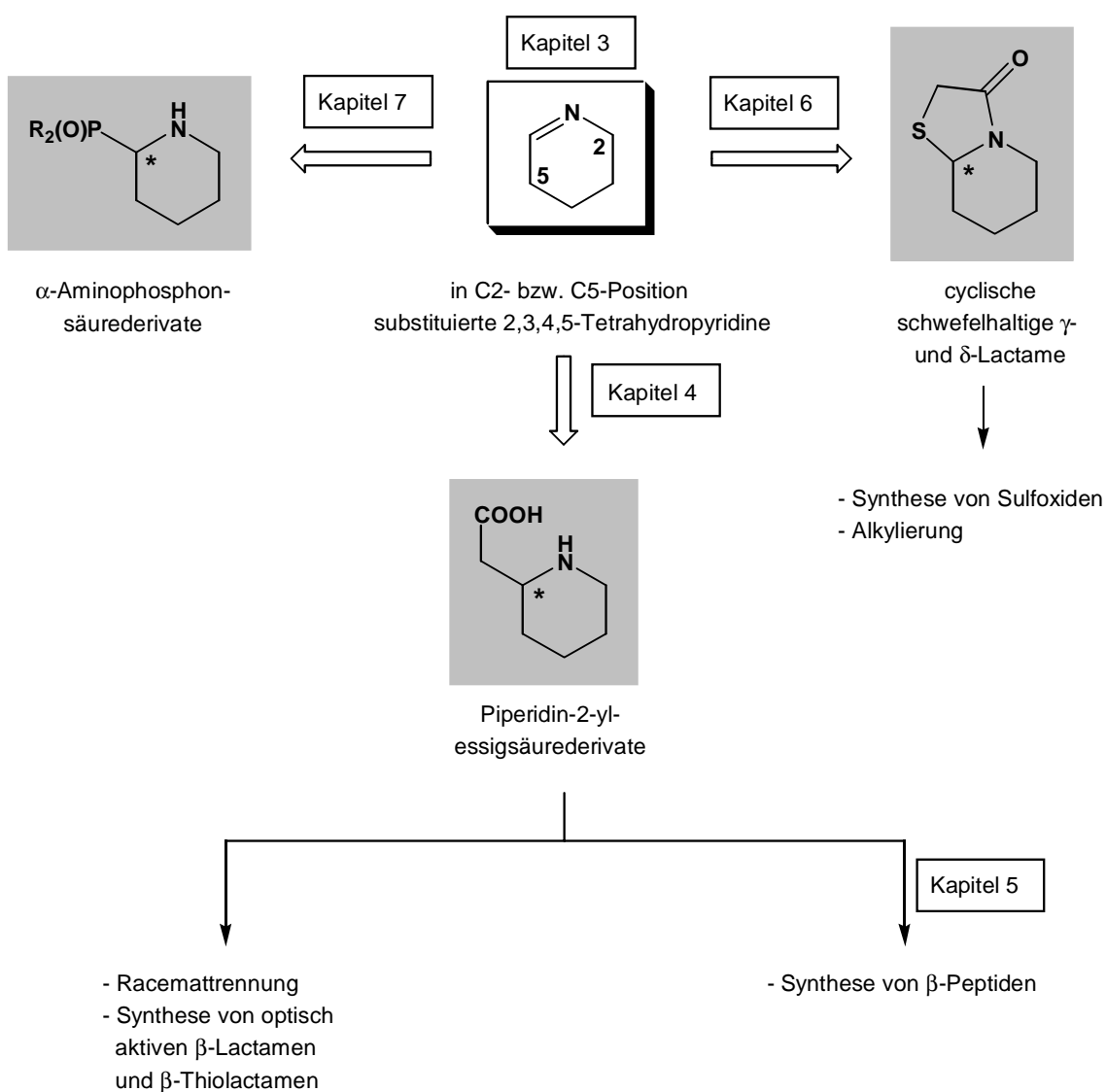


Abb. 3 Schema des Aufbaus dieser Arbeit.

2. ZIELSETZUNG

Im Rahmen dieser Arbeit werden in verschiedenen Positionen substituierte 2,3,4,5-Tetrahydropyridine als Imine eingesetzt. Gerade im Hinblick auf die komplexe Darstellung bei der Totalsynthese von Naturstoffen, die zum großen Teil aus Heterocyclen aufgebaut sind, könnten diese Imine potentielle Ausgangsverbindungen darstellen. Somit beschäftigt sich der erste Teil dieser Arbeit (Kapitel 3) mit der Synthese von mehrfach substituierten 2,3,4,5-Tetrahydropyridinen.

In den nächsten Kapiteln werden die Synthesen neuer Aminosäurederivate und Analoga durch die Addition verschiedener Nucleophile vorgestellt. Dabei werden sowohl neue C-C-Bindungen geknüpft (Synthese von β -Aminosäuren, Kapitel 4), als auch C-S-Bindungen (Synthese von schwefelhaltigen Lactamen, Kapitel 6) und C-P-Bindungen (Synthese von α -Aminophosphonsäurederivaten, Kapitel 7).

Bei jeder dieser Additionsreaktionen entsteht in α -Position der Aminofunktion des Heterocyclus ein neues stereogenes Zentrum. Durch den Einsatz chiraler Ausgangssubstanzen soll das Potential der einzelnen Reaktionen bezüglich ihrer stereoselektiven Reaktionsführung genauer untersucht werden.

2,3,4,5-Tetrahydropyridine mit verschiedenen Substitutionsmustern

3.1. Stand der Forschung

Pyridin-Derivate sind äußerst interessante Bausteine bei der Synthese von Alkaloiden und anderen Heterocyclen.¹¹ So ist z.B. 2,3,4,5-Tetrahydropyridin die Schlüsselkomponente bei der Biosynthese von Coniin und Lobelin.¹² Auch substituierte Derivate sind geeignete Startmoleküle zur Totalsynthese von Alkaloiden, deren Strukturen häufig äußerst komplex sind,¹³ oder finden Anwendung in der Agrochemie als potentielle Schädlingsbekämpfungsmittel.¹⁴

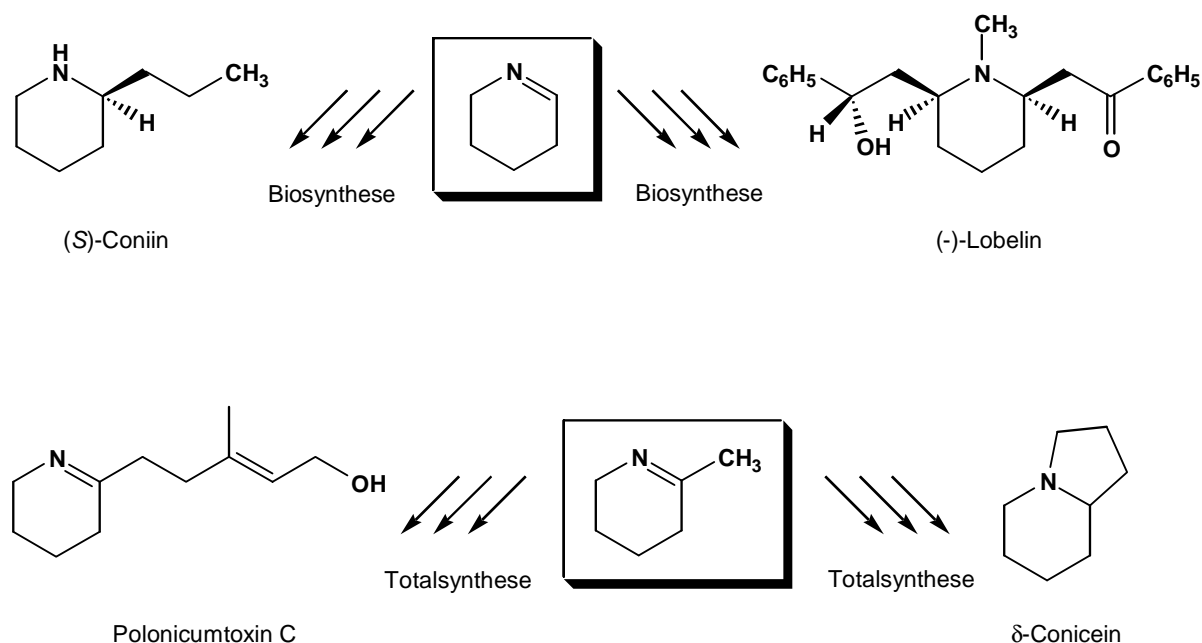


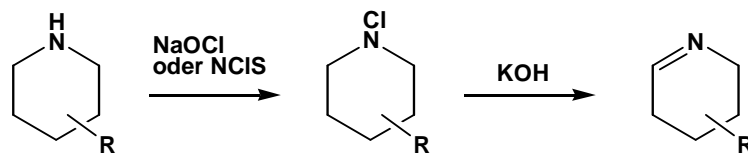
Abb. 4 Beispiele zur Synthese von Alkaloiden ausgehend von 2,3,4,5-Tetrahydropyridinen.

Dabei ist das Substitutionsmuster der cyclischen Imine abhängig von der Synthesestrategie und den Ausgangsverbindungen. Abbildung 5 zeigt eine Auswahl einfacher Darstellungsmöglichkeiten von 2,3,4,5-Tetrahydropyridinen. Diese Methoden, die Zugang zu

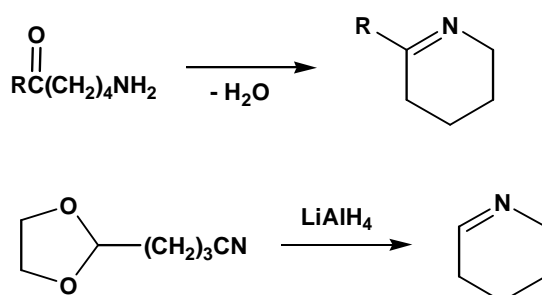
3. 2,3,4,5-TETRAHYDROPYRIDINE MIT VERSCHIEDENEN SUBSTITUTIONSMUSTERN

einer Reihe verschiedener Tetrahydropyridine bieten, wurden zum größten Teil in den letzten dreißig Jahren entwickelt, nachdem vor dieser Zeit nur vereinzelt über die Darstellung dieser Imine berichtet worden war.¹⁵

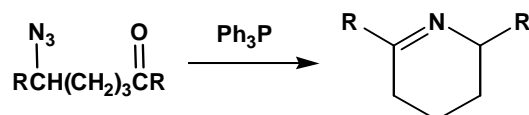
1. Synthese aus Piperidinderivaten (Oxidation)



2. Synthese aus primären Aminen bzw. aus Nitrilen



3. Synthese aus Aziden (Aza-Wittig-Reaktion)



4. Umlagerungsreaktionen

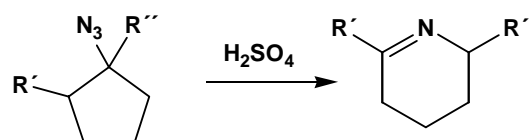


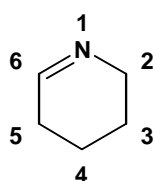
Abb. 5 Ausgewählte Beispiele zur Synthese von 2,3,4,5-Tetrahydropyridinderivaten.¹⁶

3.2 Eigene Ergebnisse

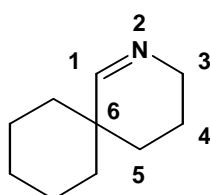
Wie bereits in Kapitel 2 erwähnt, war ein Ziel dieser Arbeit, die Additionsreaktionen von substituierten 2,3,4,5-Tetrahydropyridinen mit verschiedenen Substraten zu untersuchen. Ein besonderes Augenmerk sollte dabei auf den Einfluß der Substituenten der Imine in C2- und C5-Position auf die Reaktivität und stereochemische Selektivität gelegt werden.

Exkurs zur Nomenklatur der Tetrahydropyridine

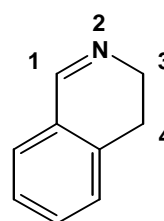
Die Benennung der sechsgliedrigen cyclischen Imine erfolgt in dieser Arbeit in Übereinstimmung nach den Richtlinien der BEILSTEIN-Nomenklatur. Dem Stickstoff kommt hiernach die Position 1 und dem Iminkohlenstoff die Position 6 zu. Einzige Ausnahmen bilden die Spiroverbindungen und das 3,4-Dihydroisochinolin.



2,3,4,5-Tetrahydropyridin



2-Aza-spiro[5.5]undec-1-en



3,4-Dihydroisochinolin

Um das Substitutionsmuster besser vergleichen zu können, werden im Folgenden die Kohlenstoffatome neben dem Stickstoffatom immer als C2 bezeichnet und das C-Atom neben dem Iminkohlenstoffatom als C5. Im experimentellen Teil werden alle Verbindungen nach der Beilstein-Nomenklatur korrekt nummeriert.

In Anlehnung an ZONDLER, der 1972 einige in C5-Position mono- und disubstituierte 2,3,4,5-Tetrahydropyridine aus den entsprechenden ω -Cyanodioxolanen darstellte,¹⁷ gelang später auch die Synthese von zusätzlich in C2-Position substituierten Iminen.¹⁸ Dazu wurden ebenfalls ω -Cyanodioxolane eingesetzt, die vor der Reduktion und anschließender

Cyclisierung mit Grignard-Verbindungen, die später das Substitutionsmuster der Imine in C2-Position bestimmen, umgesetzt wurden.

Während in früheren Arbeiten lediglich Verbindungen mit Alkyl- bzw. Aryl-Substituenten vorgestellt wurden, wären im Hinblick auf Synthesen komplexerer Moleküle Substituenten mit funktionellen Gruppen eine attraktive Variante. In dieser Arbeit wird die Synthese eines substituierten Imins vorgestellt, das eine leicht weiter zu funktionalisierende C=C-Doppelbindung in der Seitenkette enthält. Anhand dieser Verbindung soll die allgemein anwendbare Synthese zur Darstellung in C5-Position substituiertes 2,3,4,5-Tetrahydropyridine beschrieben werden.

Die Ausgangsverbindung der mehrstufigen Synthese der cyclischen Imine war ein Aldehyd, der später das Substitutionsmuster in C5-Position bestimmte. Durch die Umsetzung von *rac*-Cyclohex-3-encarbaldehyd mit *tert*-Butylamin wurde ein Imin gebildet, das sowohl als Schutzgruppe der Carbonylfunktion fungierte als auch die Acidität des Wasserstoffatoms in α -Stellung gewährleistete. Bei der Cyanethylierung des Imins mit Acrylnitril erhielt man ein ω -Cyanoimin, das nach Freisetzen der Aldehydgruppe durch die Umsetzung mit Ethylenglycol und Bildung eines Acetals geschützt wurde. Das so gebildete ω -Cyanodioxolan *rac-1* konnte durch fraktionierende Destillation gereinigt werden, nachdem alle anderen Reaktionsschritte zuvor ohne Isolierung der Zwischenprodukte durchgeführt worden waren. Als Depotverbindung kann *rac-1* mehrere Monate im Kühlschrank unzersetzt aufbewahrt werden.

Um zu dem gewünschten cyclischen Imin *rac-2* zu gelangen, wurde die Nitrilgruppe des Dioxolans *rac-1* mittels Lithiumaluminiumhydrid zum primären Amin reduziert und anschließend durch saure Hydrolyse des Acetals die Aldehydgruppe freigesetzt. Nach Zugabe von NaOH fand spontan die intramolekulare Cyclisierung zum Imin statt.

Das chirale Tetrahydropyridin *rac-2* wurde nach Vakuumdestillation als klare Flüssigkeit erhalten. Die Ausbeute war mit 27 % erwartungsgemäß eher gering, da Tetrahydropyridine sich unter Hitzeeinwirkung zum Teil zersetzen.¹⁸ Bei Aufbewahrung bei -20 °C sind sie jedoch mehrere Monate haltbar. Der Versuch, das Rohprodukt durch Säulenchromatographie zu reinigen, führte lediglich zu einem Gemisch, das einen nicht unerheblichen Anteil von Nebenprodukten enthielt.

3. 2,3,4,5-TETRAHYDROPYRIDINE MIT VERSCHIEDENEN SUBSTITUTIONSMUSTERN

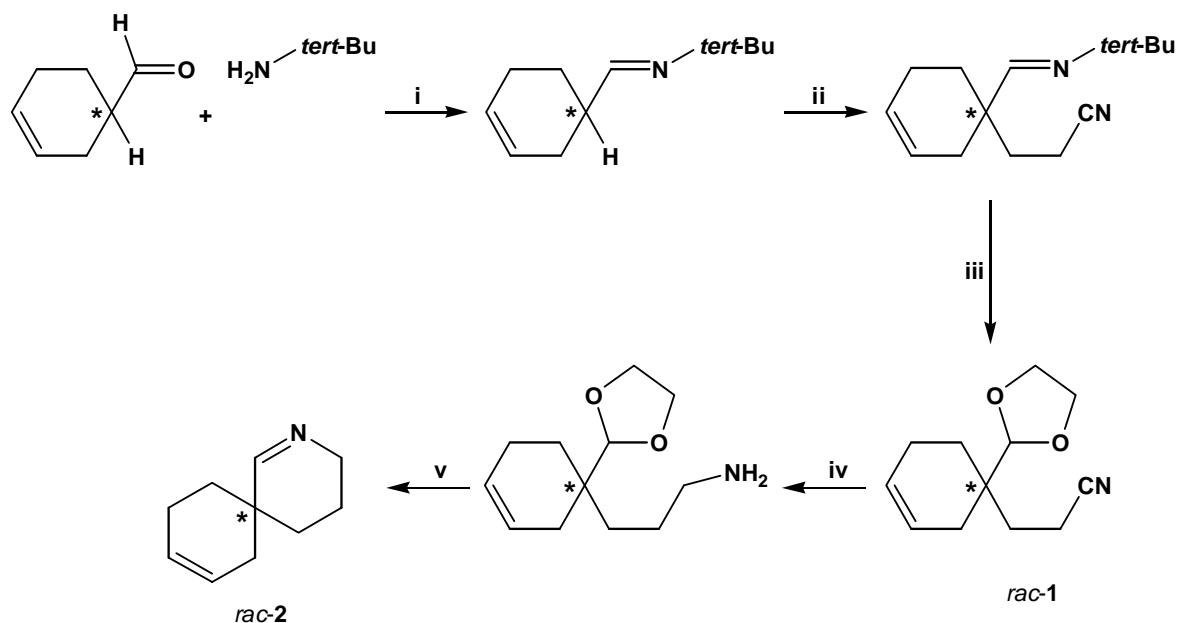


Abb. 6 Synthese von *rac-2* (i: NH₄Cl; ii: Acrylnitril, Hydrochinon; iii: 1. HCl, 2. Ethylenglycol; iv: LiAlH₄; v: 1. HCl, 2. NaOH).

Trotz einiger Bemühungen war es bisher nicht gelungen, durch doppelte Addition von Grignard-Verbindungen an die Nitrilgruppe der ω-Cyanodioxolane in C2-Position disubstituierte Tetrahydropyridine darzustellen. Diese Tatsache ist nicht überraschend, da es oft Schwierigkeiten bereitet, das Kohlenstoffatom eines Nitrils zweifach zu alkylieren. Das Problem ist hierbei das intermediär entstehende elektronenreiche Imin, das einem weiteren nucleophilen Angriff entgegenwirkt.¹⁹ So wurden vor 1992 in einigen Spezialfällen Lithiumorganyle oder eben Grignard-Verbindungen²⁰ eingesetzt. Die Anwendbarkeit dieser Reaktionen war aber sehr eingeschränkt.

1992 berichtete CIGANEK über den Einsatz von Lanthanoidorganylen, die bei der doppelten Addition an Nitrile zum Teil hervorragende Ausbeuten und eine breite Anwendbarkeit zeigten.²¹ Dabei wurden mit Cerorganylen die besten Ergebnisse erzielt.

Als Ausgangsverbindung diente in dieser Arbeit 4-[1,3]Dioxolan-2-yl-4-methyl-pentannitril. Zu verschiedenen Cerorganylen, die *in situ* aus Certrichlorid und dem entsprechenden Organolithium-Reagenz dargestellt worden waren, wurde bei – 65 °C das Nitril gegeben und nach Erwärmen auf RT zwei Stunden gerührt. Nach der Aufarbeitung mit anschließender Abspaltung der Acetalschutzgruppe und intramolekularer Cyclisierung konnten die mehrfach substituierten Tetrahydropyridine **3a-c** isoliert werden.

3. 2,3,4,5-TETRAHYDROPYRIDINE MIT VERSCHIEDENEN SUBSTITUTIONSMUSTERN

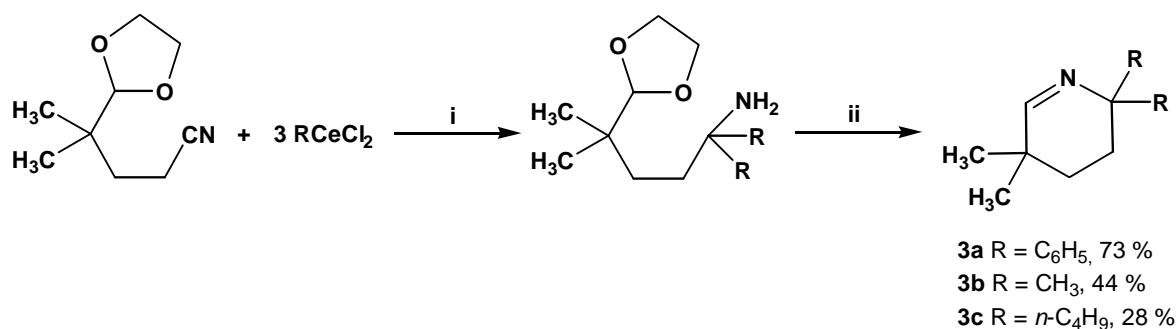


Abb. 7 Darstellung von in C2-Position disubstituierten Tetrahydropyridinen **3a-c**
 (i: 1. THF, – 65 bis + 20 °C, 2 h, 2. H₂O; ii: 1. HCl, 2. NaOH).

In den Arbeiten von CIGANEC wurden ausschließlich primäre und sekundäre Alkyl- bzw. aromatische Cerverbindungen eingesetzt. Wahrscheinlich sind tertiäre Alkylderivate sterisch zu anspruchsvoll, um zweifach an die C≡N-Dreifachbindung addiert zu werden.

Diese Vermutung konnte durch eigene Experimente bestätigt werden. Der Versuch, *tert*-Butylcerdichlorid an 3-(1-[1,3]Dioxolan-2-yl-cyclohexyl)-propanitril zu addieren, führte lediglich zu dem racemischen monosubstituierten cyclischen Imin **3d**. Entsprechende Verbindungen sind mit GRIGNARD-Reagenzien nicht darstellbar.¹⁸

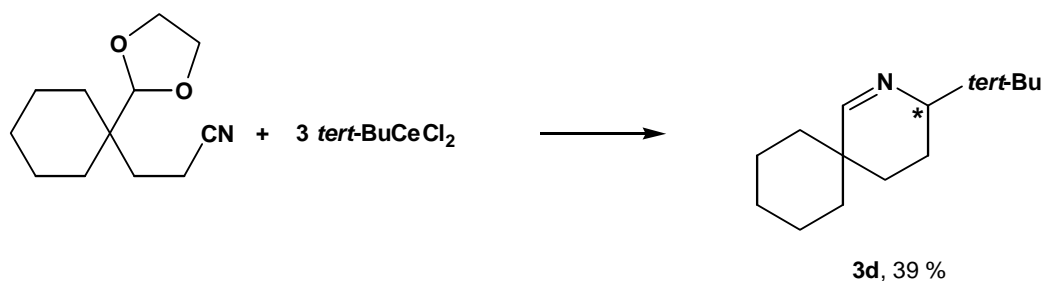


Abb. 8 Synthese von *rac*-**3d** (Reaktionsbedingungen analog Abbildung 7).

Durch die Reaktion eines Nitrils mit einem Äquivalent eines Lithiumorganyls zum Imin und anschließender Addition eines Cerorganyls war es ebenso möglich, zwei verschiedene Substituenten einzuführen und somit ein stereogenes Zentrum zu bilden.

Zu dem ω-Cyanodioxolan wurde ein Äquivalent Methylithium gegeben. Das intermediär gebildete Lithiumsalz des Imins wurde dann *in situ* mit 3 Äquivalenten Phenylcerdichlorid umgesetzt. Das in C2-Position disubstituierte, chirale Tetrahydropyridin *rac*-**3e** konnte mit einer Ausbeute von 42 % isoliert werden.

3. 2,3,4,5-TETRAHYDROPYRIDINE MIT VERSCHIEDENEN SUBSTITUTIONSMUSTERN

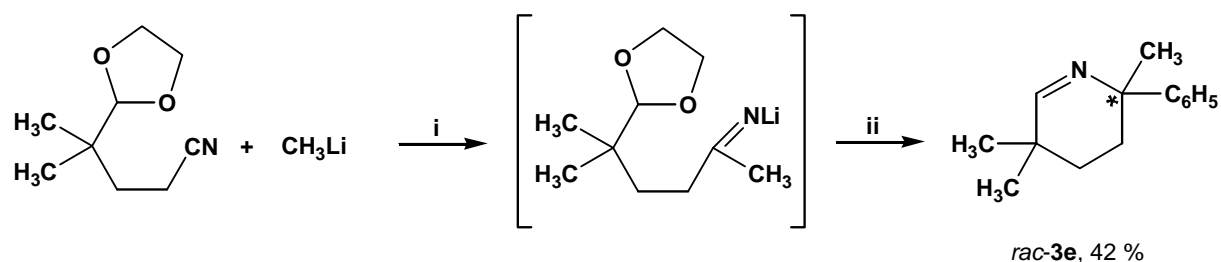


Abb. 9 Synthese des in C2-Position disubstituierten, chiralen Tetrahydropyridins *rac-3e* (*i*: THF, 0 °C, 30 min; *ii*: 1. 3 C₆H₅CeCl₂, – 65 bis + 20 °C, 16 h, 2. H₂O, 3. HCl, 4. NaOH).

Die Gesamtausbeuten waren mit 28-44 % für die mehrstufige Synthese recht gut. Im Fall von **3a** (Addition von Phenylcerdichlorid) war die Ausbeute mit 73 % sogar ausgezeichnet. Auch bei der früher beschriebenen Darstellung der in C2-Position monosubstituierten Derivaten war die Ausbeute bei Einsatz von Phenyl- deutlich höher (78-89 %) als bei Alkylresten (29-39 %).¹⁸ Welchen Einfluß die Phenylsubstituenten, die offensichtlich für die Stabilität der Zwischen- und/oder der Endprodukte verantwortlich sind, haben, konnte bisher jedoch noch nicht aufgeklärt werden.

Durch den Einsatz von Cerorganen ist somit eine allgemeine Methode zugänglich, in C2-Position disubstituierte 2,3,4,5-Tetrahydropyridine darzustellen, deren Synthese durch andere metallorganische Verbindungen wie Lithium- oder Magnesiumorganyle nicht möglich ist. Die doppelte Addition an die Nitrilgruppe gelingt gut mit primären Alkyl- bzw. Aryllithiums substraten (aus denen die entsprechende Cerverbindung generiert wird). Bei Einsatz von *tert*-Butylcerdichlorid findet lediglich eine einfache Addition statt. Durch Reaktion des Nitrils mit einem Lithium- und anschließende Umsetzung mit einem Cerorganyl lassen sich cyclische Imine darstellen, die in C2-Position unterschiedliche Substituenten besitzen.

Optisch aktive cyclische β -Aminosäuren und β -Lactame

4.1. Stand der Forschung

Die Bedeutung der β -Aminosäuren lag in den letzten Jahrzehnten hauptsächlich in ihrer Verwendung als Edukte für die Synthese von β -Lactam-Antibiotika, nachdem natürlich vorkommende Penicillin-Derivate mit breiter antibiotischer Wirkung entdeckt worden waren.²² In der Vergangenheit wurde eine Vielzahl dieser Substanzen synthetisiert und getestet,²³ unter ihnen Cepheme, Cephalosporine, Oxacepheme, Pename, Carbapename und Oxapename²⁴ in sowohl mono- als auch polycyclischen Ringsystemen.²⁵ In den letzten Jahren wurden β -Aminosäuren auch auf weitere biologische Aktivität hin untersucht. Mittlerweile spielt diese Verbindungsklasse ebenso eine große Rolle als Cytostatika.²⁶ Zwei der bislang intensiv untersuchten und meist eingesetzten Antikrebsmittel sind Taxol[®],²⁷ ein Naturprodukt, und Taxoter[®],²⁸ ein semisynthetisches Analogon. Mittlerweile sind mehrere Methoden zur Totalsynthese von Taxol[®] vorgestellt worden, bei denen β -Phenylalanin als Edukt zur Darstellung der Seitenkette eingesetzt wird.²⁹

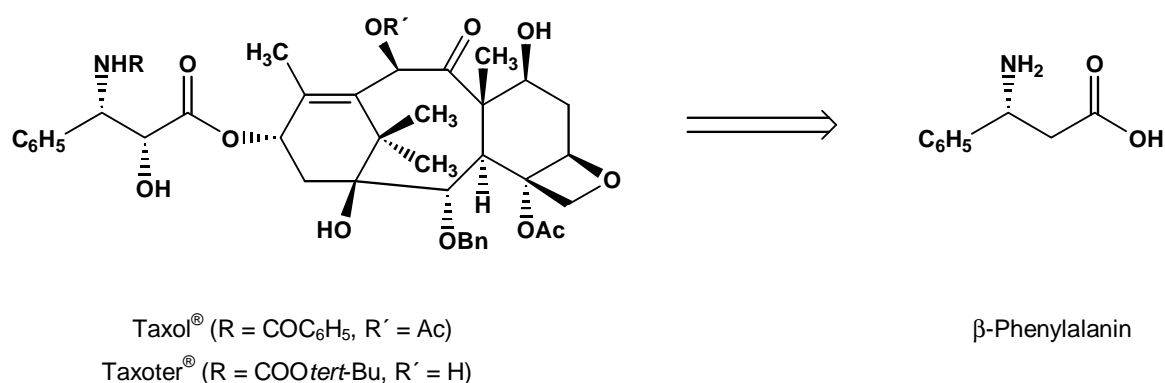


Abb. 10 Retrosynthetische Betrachtung von Taxol[®] und Taxoter[®] aus β -Phenylalanin.

Für die pharmazeutische Anwendung von β -Aminosäuren sowohl in der monomeren Form als auch in Form von Peptiden ist es notwendig, daß diese Verbindungen, die mit wenigen Ausnahmen chiral sind, in enantiomerenreiner Form eingesetzt werden.

Für die Synthese enantiomerenreiner β -Aminosäuren sind besonders in der Literatur der letzten zehn Jahre mehrere Synthesestrategien beschrieben worden³⁰ (Abbildung 11).

Einige dieser Methoden machen sich zunutze, daß die α -Analoge in der Natur nahezu ausschließlich in enantiomerenreiner Form vorliegen. Aus diesem „chiral pool“^{[2]31} sind durch Einführung einer Methylengruppe die gewünschten Verbindungen zugänglich (Methoden **A**, **B**, Abbildung 11). Ein Nachteil dieser Synthesen ist die Tatsache, daß lediglich natürlich vorkommende α -Aminosäuren mit vorgegebener Konfiguration Verwendung finden und so die Auswahl der darzustellenden Substanzen stark eingeschränkt ist.

Des weiteren sind stereoselektive Synthesewege möglich, die durch den Einsatz chiraler Katalysatoren enantioselektiv oder bei Verwendung chiraler Edukte diastereoselektiv verlaufen (Methoden **C** bis **H**, Abbildung 11).

Neben den oben beschriebenen Möglichkeiten ist natürlich ebenso die klassische Racemattrennung eine vielfach geeignete Methode, enantiomerenreine β -Aminosäuren darzustellen. Die Racemattrennung läßt sich grob in drei Arten einteilen:

- (i) Chromatographische Trennung durch Einsatz enantiomerenreiner stationärer Phasen. Ab 1980 wurde diese Methode mittels HPLC (high pressure liquid chromatography) zu einer häufig angewandten Vorgehensweise, da eine immer größer werdende Anzahl an kommerziell erhältlichen enantiomerenreiner stationären Phasen zugänglich war.³² Daneben gibt es einige Veröffentlichungen, die die erfolgreiche Racemattrennung durch GC (Gas-Chromatographie) beschreiben.³³ Jedoch ist diese Methode durch hohe Temperaturen und durch die Notwendigkeit von ausreichend flüchtigen Verbindungen stark limitiert. Seit einigen Jahren wird verstärkt auch die Elektrophorese zur Trennung von Racematen und Bestimmung von *ee*-Werten (Enantiomerenüberschuß) eingesetzt.³⁴
- (ii) Kinetische Trennung, bei der die Differenz in der Reaktionsgeschwindigkeit bei der Reaktion der beiden Enantiomere mit einem optisch reinen Reagenz (in vielen

^[2] Der von SEEBACH geprägte Begriff „chiral pool“ wird von dem Namensgeber heute selbst als unglücklich angesehen. Dennoch findet er auch in der aktuelleren Literatur weiterhin Verwendung, um diese Klasse von Naturstoffen zu beschreiben.

4. OPTISCH AKTIVE CYCLISCHE β -AMINOSÄUREN UND β -LACTAME

Fällen ein Enzym) zu einer Anreicherung eines Enantiomers im Edukt und/oder im Produkt führt.³⁵

- (iii) Racemattrennung durch selektive Kristallisation, die in zwei Gruppen unterteilt werden kann: die direkte Kristallisation der Enantiomere³⁶ und die bei weitem häufiger angewandte Kristallisation der Diastereomere.³⁷

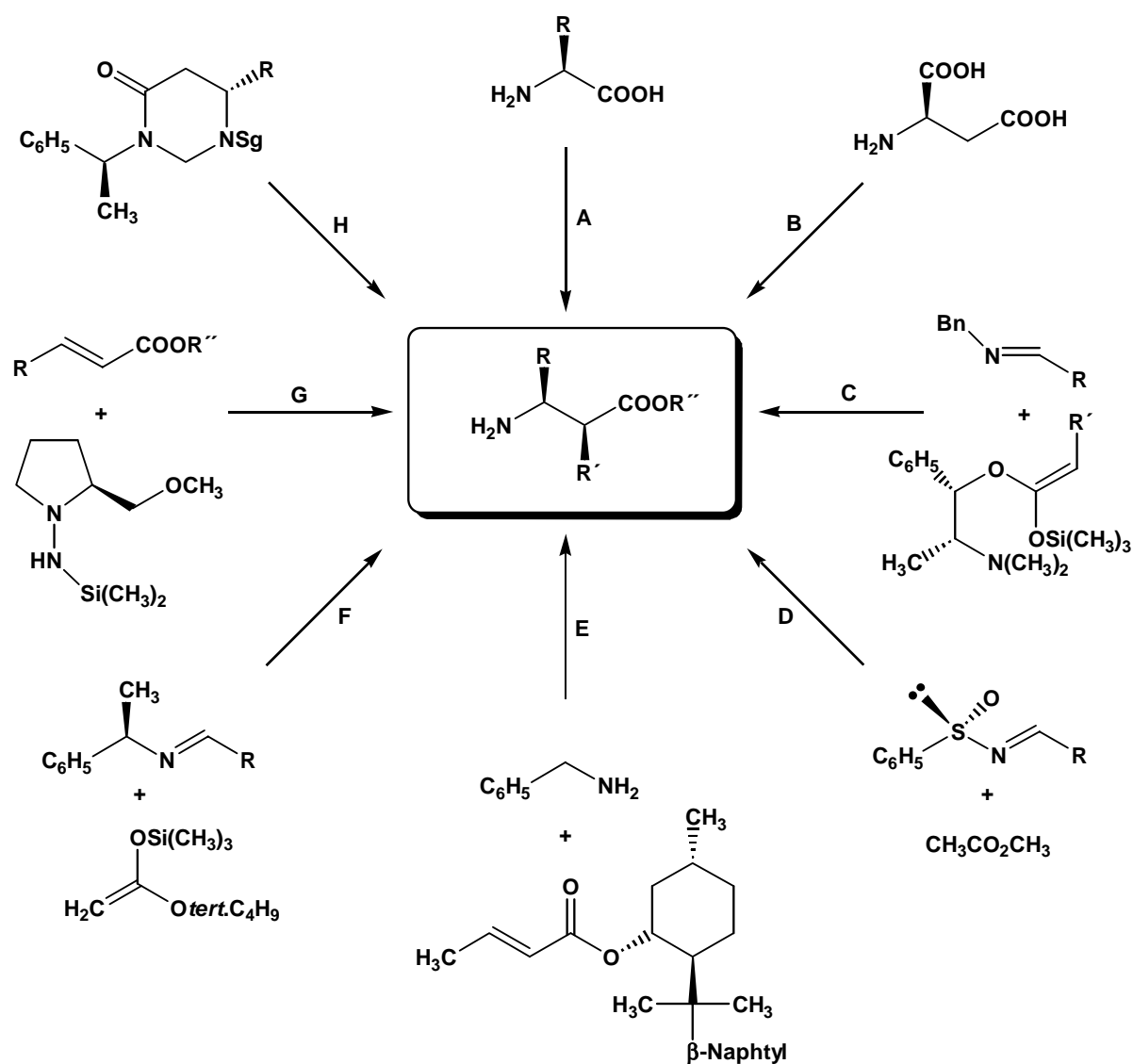


Abb. 11 Ausgewählte Beispiele für die Synthese enantiomerenreiner β -Aminosäuren [**A**³⁸: Arndt-Eistert Homologisierung mit anschließender Wolff-Umlagerung (R = alle Reste der entsprechenden α -Aminosäure, R' = H, R'' = H); **B**³⁹: Selektive Transformation von Asparagin oder Asparaginsäure (R = Alkyl, R' = H, R'' = H); **C**⁴⁰: TiCl_4 -vermittelte Addition von Esterenolaten an Imine (R = COOC_2H_5 , R' = C_2H_5 , R'' = H); **D**⁴¹: Synthese mit chiralen Sulfiniminen (R = C_6H_5 , R' = H, R'' = CH_3); **E**⁴²: Addition von Aminen an α,β -ungesättigte Carbonsäureester (R = CH_3 , R' = H, R'' = H); **F**⁴³: Doppelte asymmetrische Induktion mit Hilfe chiraler Bor-Verbindungen (R = C_6H_5 , R' = H, R'' = *tert*-Bu); **G**⁴⁴: Michael-Addition

von TMS-SAMP^[3] an α,β -ungesättigte Carbonsäureester ($R = \text{CH}_3$, $R' = \text{H}$, $R'' = \text{H}$); \mathbf{H}^{45} :
Synthese *via* 6-substituierten Perhydropyrimidin-4-onen ($R = \text{Alkyl}$, $R' = \text{H}$, $R'' = \text{H}$, Sg =
Schutzgruppe)].

Trotz der revolutionären Fortschritte in der katalytischen enantioselektiven Synthese ist die Racemattrennung noch immer die wichtigste Methode bei der industriellen Darstellung von optisch reinen Verbindungen, weil sie aus ökonomischer Sicht die attraktivste Variante ist.⁴⁶

4.2 Eigene Ergebnisse

4.2.1 Interesse an cyclischen β -Aminosäuren

Unter den 20 am häufigsten vorkommenden natürlichen α -Aminosäuren findet man als cyclischen Vertreter lediglich Prolin. Aber gerade aufgrund seiner cyclischen Struktur nimmt Prolin eine besondere Stellung beim chemischen Verhalten und bei der Strukturbildung von Peptiden ein (s. Kapitel 5). So ist Prolin (neben Hydroxyprolin) die einzige proteinogene α -Aminosäure mit einer *sekundären* Aminofunktion. Diese Besonderheit und die ausgeprägte Rigidität des Heterocyclus macht Prolin zu einem außerordentlich wichtigen Baustein in der Proteinchemie.⁴⁷

Das höhere Homologe des Prolins ist die nichtproteinogene Pipecolinsäure. Obwohl bei weitem nicht so intensiv untersucht wie Prolin, finden jedoch auch die Derivate der Pipecolinsäure Anwendung unter anderem in der Pharmakologie als Anticonvulsantia,⁴⁸ Lokalanästhetika, Antibiotika,⁴⁹ Antipsychotika und Analgetika.⁵⁰

Um ähnliche Eigenschaften der Pipecolinsäure auf deren β -Analoga zu übertragen, wäre es von Vorteil, strukturell variable Derivate zu generieren, um weitere Untersuchungen durchzuführen.

Aus den in Kapitel 3 vorgestellten 2,3,4,5-Tetrahydropyridinderivaten können durch Addition von Malonsäure die entsprechenden Homopipecolinsäurederivate^[4] dargestellt werden. Dieser

^[3] TMS-SAMP = (*S*)-2-Methoxymethyl-1-trimethylsilylaminopyrrolidin

^[4] Im experimentellen Teil dieser Arbeit werden diese Verbindungen nach der Beilstein-Nomenklatur als Piperidin-2-yl-essigsäuren benannt. Jedoch wird hier aus Gründen der Wiedererkennung der „Trivialname“ benutzt.

4. OPTISCH AKTIVE CYCLISCHE β -AMINOSÄUREN UND β -LACTAME

Reaktionstyp, den MANNICH bereits vor ca. 100 Jahren entdeckte^{[5]51} und kurze Zeit später auf Imine ausgeweitet wurde,⁵² gewann erst wieder vor ca. 20 Jahren an Bedeutung, als eine japanische Arbeitsgruppe Pyrrolidin- bzw. Piperidinderivate als Schiffsbasen einsetzte.⁵³ 1992 führte KINTSCHER-LANGENHAGEN diese Reaktion mit 3-Thiazolinen als Iminkomponente durch.⁵⁴

Bei der Darstellung der β -Aminosäuren **A-D** nach MAISON⁵⁵ wurde die Iminkomponente mit einem geringen Überschuß von Malonsäure in Diethylether bei RT zwei Tage gerührt. Dabei konnte der Reaktionsfortschritt durch das Entweichen von Kohlenstoffdioxid verfolgt werden. Das ausgefallene Produkt wurde aus Aceton/Methanol umkristallisiert und so als farbloser Feststoff in sehr guten Ausbeuten erhalten. Die resultierenden β -Aminosäuren **A-D** wurden als racemische Gemische erhalten. Im Fall von **D** entstand stereoselektiv das *trans*-Diastereomer.

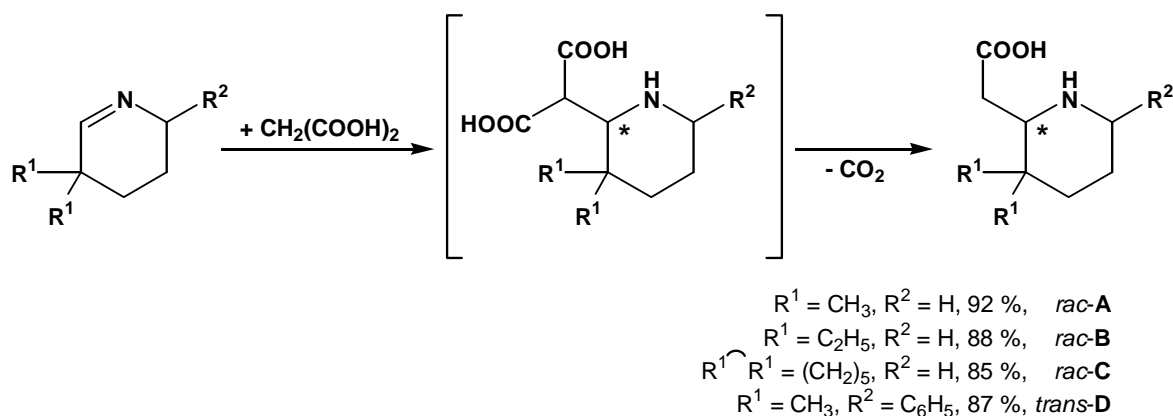


Abb. 12 Synthese der Homopipicolinsäurederivate **A-D**.⁵⁵

Es wird angenommen, daß der Reaktionsmechanismus über das Additionsaddukt der CH-aciden Malonsäure und des Imins verläuft.⁵⁵ Dieses Zwischenprodukt, das in keinem der Fälle isoliert werden konnte, zerfällt spontan bei Raumtemperatur unter Abspaltung von Kohlenstoffdioxid zu der entsprechenden β -Aminosäure.

Nach der oben beschriebenen Arbeitsvorschrift wurde als Iminkomponente das in dieser Arbeit erstmals vorgestellte 5,5-Dimethyl-2,2-diphenyl-2,3,4,5-tetrahydropyridin, **3a** eingesetzt. Das resultierende Produkt *rac-4* wurde nach säulenchromatographischer Reinigung in einer moderaten Ausbeute von 32% erhalten.

^[5] MANNICH setzte bei der nach ihm benannten Reaktion anstelle des Imins Formaldehyd und Amine ein.

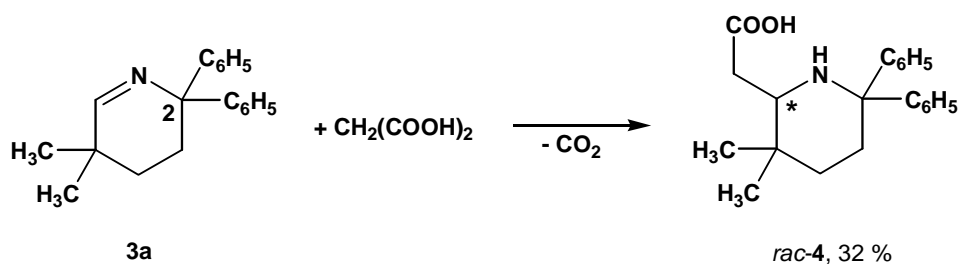


Abb. 13 Darstellung der β -Aminosäure *rac-4*.

Die im Vergleich zu den Homopipicolinsäurederivaten **A-D** schlechte Ausbeute bei der Synthese von *rac-4* kann man durch den sterischen Anspruch der voluminösen Phenyl-Substituenten in C2-Position von **3a** erklären. Diese sterische Hinderung erschwert den Angriff der Malonsäure an die C=N-Doppelbindung.

4.2.2 Enantiomerenreine substituierte Homopipicolinsäurederivate durch Racemattrennung

Zur Darstellung von optisch aktiven Homopipicolinsäuren sind in der Vergangenheit mehrere Methoden beschrieben worden, die mittels asymmetrischer Synthese zum Erfolg führten.⁵⁶

Am Beispiel von *rac-B* ($R^1 = C_2H_5$, $R^2 = H$) gelang MAISON die Trennung der racemischen Homopipicolinsäure in seine zwei Enantiomere.⁵⁵ Dazu hat er zunächst die freie Aminosäure am *N*-Terminus durch Formylierung mittels des gemischten Carbonsäureanhydrids aus Ameisensäure und Essigsäureanhydrid⁵⁷ geschützt. Durch Versetzen mit einem halben Äquivalent (-)-Norephedrin und langsamer Kristallisation erhielt er nach einmaliger Umkristallisation ein diastereomerenreines Salz. Die *N*-Formyl-geschützte enantiomerenreine β -Aminosäure konnte durch Freisetzen der Säurefunktion erhalten werden. Das zweite Enantiomer wurde durch Zugabe eines halben Äquivalentes (+)-Norephedrin isoliert (vgl. Abbildung 14)

An diesem einen Beispiel konnte gezeigt werden, daß die auf diese Weise durchgeführte Racemattrennung mit einem halben Äquivalent einer optisch aktiven Spezies - eine Methode, die schon vor über 100 Jahre beschrieben wurde⁵⁸ für *rac-B* möglich ist. Leider ist in der erwähnten Arbeit nicht die Abspaltung der Schutzgruppe beschrieben worden. Außerdem

4. OPTISCH AKTIVE CYCLISCHE β -AMINOSÄUREN UND β -LACTAME

konnte trotz einiger Bemühungen die absolute Konfiguration der isolierten Enantiomere nicht aufgeklärt werden. Alle Versuche, die optisch aktiven β -Aminosäuren zu derivatisieren, um geeignete Kristalle für eine Röntgenstrukturanalyse zu erhalten, schlugen fehl.

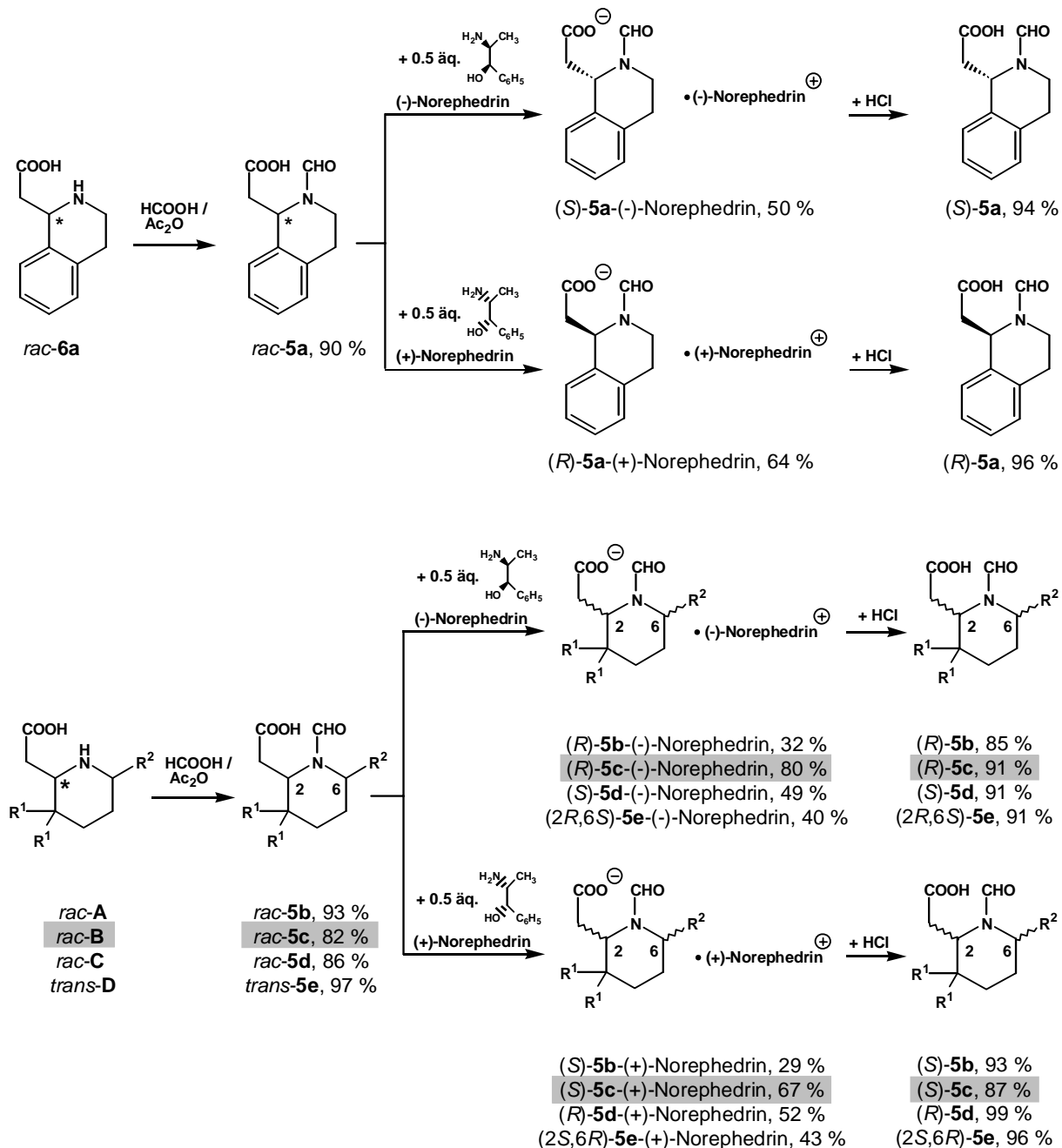


Abb. 14 Racemattrennung der N -Formyl-geschützten β -Aminosäuren **5** (die grau unterlegten Ergebnisse sind Resultate einer früheren Arbeit; R¹, R²: siehe Tabelle 1).⁵⁵

Durch diese ersten Forschungsergebnisse bei der Racemattrennung von Homopipercolinsäuren motiviert, war es das Ziel der vorliegenden Arbeit, diese Ansätze auszudehnen sowie die

4. OPTISCH AKTIVE CYCLISCHE β -AMINOSÄUREN UND β -LACTAME

beschriebenen Probleme der Schutzgruppenabspaltung und Bestimmung der absoluten Konfiguration zu lösen.

Nach der oben beschriebenen Durchführung wurden im Rahmen dieser Arbeit die Racemate von *rac*-**A**, *rac*-**C**, *trans*-**D** und die literaturbekannte durch Malonsäureaddition an 3,4-Dihydroisochinolin darstellbare *rac*-(1,2,3,4-Tetrahydroisochinolin-1-yl)-essigsäure, *rac*-**6a**⁵⁹ getrennt.

In Abbildung 14 sind die komplette Synthesestrategie und Ergebnisse zusammengefasst. Von dieser Stelle an wird die Konfiguration der optisch aktiven Verbindungen, deren Bestimmung erst zu einem späteren Zeitpunkt beschrieben wird (Kapitel 4.2.3.2), mit angegeben.

Zum Vergleich sind die Drehwerte aller bei der Racemattrennung entstandenen Verbindungen in Tabelle 1 aufgeführt.

Tab. 1 Drehwertvergleich der enantiomerenreinen β -Aminosäurederivate **5**.

R ¹	R ²	Norephedrin-Salz ^b	$[\alpha]_D^{20}$ ^a	Optisch aktive <i>N</i> -Formyl- β -Aminosäure 5 ^b	$[\alpha]_D^{20}$ ^a
		(<i>S</i>)- 5a -(-)-Norephedrin	+ 54.8	(<i>S</i>)- 5a	+ 120.5
		(<i>R</i>)- 5a -(+)-Norephedrin	- 52.0	(<i>R</i>)- 5a	- 121.0
CH ₃	H	(<i>S</i>)- 5b -(+)-Norephedrin	+ 41.0	(<i>S</i>)- 5b	+ 24.5
CH ₃	H	(<i>R</i>)- 5b -(-)-Norephedrin	- 40.6	(<i>R</i>)- 5b	- 23.8
C ₂ H ₅	H	(<i>S</i>)- 5c -(+)-Norephedrin	+ 54.9	(<i>S</i>)- 5c	+ 53.0
C ₂ H ₅	H	(<i>R</i>)- 5c -(-)-Norephedrin	- 56.4	(<i>R</i>)- 5c	- 52.5
-(CH ₂) ₅ -	H	(<i>S</i>)- 5d -(-)-Norephedrin	+ 13.3	(<i>S</i>)- 5d	+ 53.7
-(CH ₂) ₅ -	H	(<i>R</i>)- 5d -(+)-Norephedrin	- 13.1	(<i>R</i>)- 5d	- 55.3
CH ₃	C ₆ H ₅	(2 <i>S</i> ,6 <i>R</i>)- 5e -(+)-Norephedrin	+ 44.9	(2 <i>S</i> ,6 <i>R</i>)- 5e	+ 58.0
CH ₃	C ₆ H ₅	(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i>)- 5e -(-)-Norephedrin	- 43.1	(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i>)- 5e	- 57.5

^a Die Konzentrationen und Lösungsmittel sind im experimentellen Teil angegeben. ^b Die Aufklärung der absoluten Konfiguration wird in Kapitel 4.2.3.2 beschrieben.

Die Ergebnisse der Polarimetrie sind bemerkenswert. In allen Beispielen zeigen die (*S*)-konfigurierten Enantiomere (für **5e** ist das stereogene Zentrum in C2-Position relevant) sowohl für die Norephedrin-Salze als auch für die *N*-Formyl- β -Aminosäuren **5** einen

positiven optischen Drehwert, während ihre Antipoden demzufolge den entsprechenden negativen Wert aufweisen.

In der Regel ist es äußerst problematisch, vom Vorzeichen eines optischen Drehwertes auf die Konfiguration der untersuchten Verbindung zu schließen. So ändert sich z.B. bei der *R,R*-Weinsäure der optische Drehsinn sowohl mit der Temperatur ($[\Phi]_{578} = -12.9$ bei 24 °C und $+10.8$ bei 94 °C^[6]) als auch mit dem Lösungsmittel ($[\Phi]_{578} = +23.7$ bei 24 °C in Wasser und -12.9 bei 24 °C in Dioxan).⁶⁰

Da die Messparameter für alle β -Aminosäurederivate **5** identisch waren (20 °C, Lösungsmittel: Methanol für die Norephedrin-Salze bzw. Chloroform für die *N*-Formyl- β -Aminosäuren), läßt sich durch den Zusammenhang zwischen den Werten aus der Polarimetrie und der ermittelten Konfiguration – unter Vorbehalt – die folgende Regel herleiten:

- Ist der Drehwert eines optisch aktiven *N*-Formyl-Homopipicolinsäurederivates positiv, liegt mit hoher Wahrscheinlichkeit am Kohlenstoffatom in β -Position der Säuregruppe die (*S*)-Konfiguration vor (solange die Messbedingungen identisch sind). Diese Regel kann nur bei vergleichbaren Systemen – wie die in Abbildung 14 dargestellten Verbindungen **5a-e** – gelten. Bei komplexeren Molekülen verliert sie ihre allgemeine Gültigkeit.

Um die Aminofunktion der *N*-Formyl-geschützten Aminosäuren **5** freizusetzen, wurden die optisch aktiven Verbindungen **5** über Nacht in verdünnter Salzsäure unter Rückfluß erhitzt. Dabei benötigte man zur Hydrolyse von **5a** halbkonzentrierte Salzsäure, während **5b-e** unter diesen Bedingungen zu keinen definierten Produkten führten. In diesen Fällen wurde in 1N Salzsäure (für **5e** in 2N HCl) gearbeitet. Nach Abziehen des Lösungsmittels wurde der Rückstand in Ethanol gelöst und mit dem basischen Ionenaustauscher Lewatit MP 62 neutralisiert. Nach Abfiltrieren und Einengen resultierten in allen Fällen die freien β -Aminosäuren **6**.

^[6] Die hier angegebene und selten benutzte molare Drehung $[\Phi]$ ist eine Funktion der von linear polarisierten Licht durchdrungenen Moleküle nach $[\Phi] = \frac{[\alpha]M}{100}$ (M = Molgewicht).

4. OPTISCH AKTIVE CYCLISCHE β -AMINOSÄUREN UND β -LACTAME

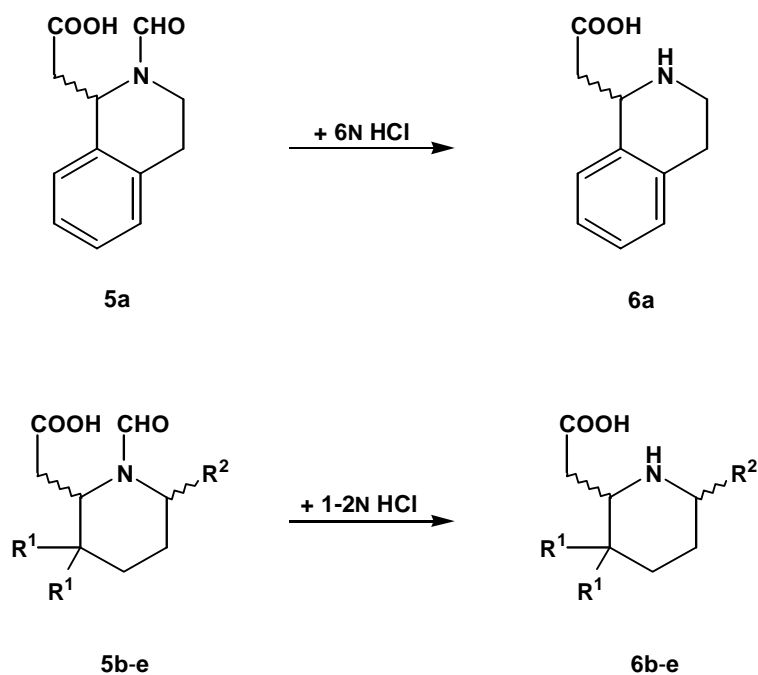


Abb. 15 Säurevermittelte Hydrolyse zur Darstellung der freien β -Aminosäuren **6**.

Die Ergebnisse der Abspaltung der Formyl-Schutzgruppe sind in Tabelle 2 zusammengefaßt.

Tab. 2 Ergebnisse der Synthese der enantiomerenreinen β -Aminosäuren **6**.

R ¹	R ²	β -Aminosäure 6	Ausbeute (%)	$[\alpha]_D^{20}$ ^a
		(<i>S</i>)- 6a	73	-66.2
		(<i>R</i>)- 6a	88	+67.6
CH ₃	H	(<i>S</i>)- 6b	96	-110.8
CH ₃	H	(<i>R</i>)- 6b	89	+112.6
C ₂ H ₅	H	(<i>S</i>)- 6c	57	-77.9
C ₂ H ₅	H	(<i>R</i>)- 6c	58	+77.1
-(CH ₂) ₅ -	H	(<i>S</i>)- 6d	60	-80.8
-(CH ₂) ₅ -	H	(<i>R</i>)- 6d	62	+82.4
CH ₃	C ₆ H ₅	(2 <i>S</i> ,6 <i>R</i>)- 6e	64	-40.0
CH ₃	C ₆ H ₅	(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i>)- 6e	65	+41.9

^a Die Konzentrationen und Lösungsmittel sind im experimentellen Teil angegeben.

Die Racemattrennung der cyclischen β -Aminosäuren **6** konnte in allen Fällen erfolgreich durchgeführt werden. Die Formylgruppe lieferte unter den hier angegebenen Bedingungen als *N*-terminalen Schutzgruppe hervorragende Ausbeuten (bis 97 %, s. Abbildung 14), bei der Abspaltung gute bis sehr gute Ergebnisse (bis 96 %, s. Tabelle 2). Die Trennung der diastereomeren Salze mit jeweils einem halben Äquivalent optisch aktivem Norephedrin limitierte die Gesamtausbeute, jedoch war diese mit 29-80% zum Teil erfreulich hoch (gegebenenfalls ließe sich unter optimierten Bedingungen die Ausbeute durch mehrmalige Kristallisationsvorgänge der nicht isolierten Norephedrin-Salze erhöhen).

Wiederum läßt sich aus den Angaben der optischen Drehwerte für die Homopipicolinsäuren **6a-e** analog den *N*-Formyl-geschützten Derivaten **5a-e** (s. Seite 24) – unter Vorbehalt – die folgende Regel herleiten:

- Ist der Drehwert eines optisch aktiven Homopipicolinsäurederivates positiv, liegt mit hoher Wahrscheinlichkeit am Kohlenstoffatom in β -Position der Säuregruppe die (*R*)-Konfiguration vor (solange die Messbedingungen identisch sind). Diese Regel kann nur bei vergleichbaren Systemen – wie die in Abbildung 15 dargestellten Verbindungen **6a-e** – gelten. Bei komplexeren Molekülen verliert sie ihre allgemeine Gültigkeit.

Für weitere Umsetzungen – speziell für den Einsatz in der Peptidsynthese – müssen jedoch noch zwei notwendige Fragen geklärt werden:

1. Wie hoch ist die Enantiomerenreinheit der optisch aktiven Produkte?
2. Welche absolute Konfiguration besitzen die isolierten Enantiomere?

Diese beiden Fragen sollen in den nächsten Unterkapiteln beantwortet werden.

4.2.3 Synthese von optisch aktiven β -Lactamen aus den β -Aminosäuren **6**

Auf die Bedeutung von β -Lactamen in der Medizin wurde schon in Kapitel 4.1 kurz eingegangen. Besonders bicyclische β -Lactame aus heterocyclischen β -Aminosäuren sind wegen ihrer antibiotischen Wirkung von großem Interesse. Wegen der immer häufiger auftretenden Resistenz gegen Antibiotika konzentrieren sich viele Arbeiten auf die

Darstellung neuer Analoga von Penamen **I** und 3-Cephemen **II** wie die Verbindungen **III** und **IV**.⁶¹ Einige dieser Derivate zeigen eine höhere chemische Stabilität als die analogen Cephalosporine, während sie immer noch eine hohe antibiotische Wirkung aufwiesen.⁶² 1-Carbacephame **IV** dienen unter anderem als Precursor für Carbacepheme oder als interessante Modellverbindungen, um die Wirkungsweise der β -Lactam-Antibiotika zu untersuchen.⁶³

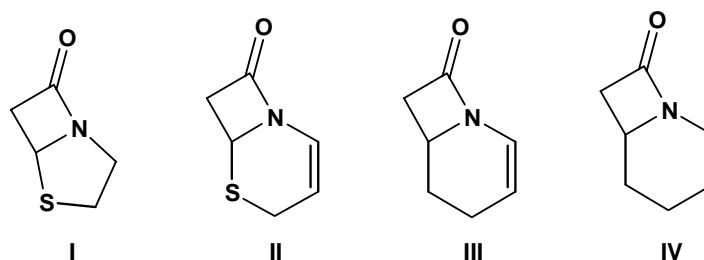


Abb. 16 Grundgerüst einiger wichtiger β -Lactam-Antibiotika.

Zur Synthese der β -Lactame aus den entsprechenden β -Aminosäuren ist es notwendig, die Carboxylgruppe zu aktivieren. Außerdem sollte die Reaktion in hoher Verdünnung stattfinden, um einer intermolekularen Reaktion entgegenzuwirken. In der Vergangenheit sind eine Vielzahl von Darstellungsmethoden vorgestellt worden, von denen vornehmlich zwei Verwendung fanden: die DCC-Methode,^{[7]64} bei der die Ausbeuten relativ gering sind und die $\text{Ph}_3\text{P}-(\text{PyS})_2$ -Methode,^{[8]65} die bei hohen Reaktionstemperaturen stattfindet und Probleme bei der Trennung mit sich bringen kann.

Um diesen eben beschriebenen Nachteilen bei der Darstellung aus dem Weg zu gehen, wurde im Rahmen dieser Arbeit auf die Ergebnisse von MUKAIYAMA zurückgegriffen, der bei strukturell ähnlichen Verbindungen als Kopplungsreagenz 2-Chlor-*N*-methyl-pyridiniumiodid erfolgreich einsetzte.⁶⁶ Der Reaktionsmechanismus der intramolekularen Cyclisierung läßt sich wie folgt beschreiben: Zunächst entsteht durch den nucleophilen Angriff des Carboxylat-Ions an 2-Chlor-*N*-methyl-pyridiniumiodid das Acyloxy-pyridiniumiodid, da das Chloratom in C2-Position dieser Oniums Salze leicht gegen ein Nucleophil ausgetauscht wird. Dieser Aktivester wird durch den intramolekularen Angriff der Aminogruppe in Gegenwart eines Iodwasserstoffängers in das resultierende β -Lactam und 1-Methyl-2-pyridon umgewandelt.

^[7] DCC = Dicyclohexylcarbodiimid

^[8] $\text{Ph}_3\text{P}-(\text{PyS})_2$ = Triphenylphosphin/Di-(2-Pyridyl)-disulfid

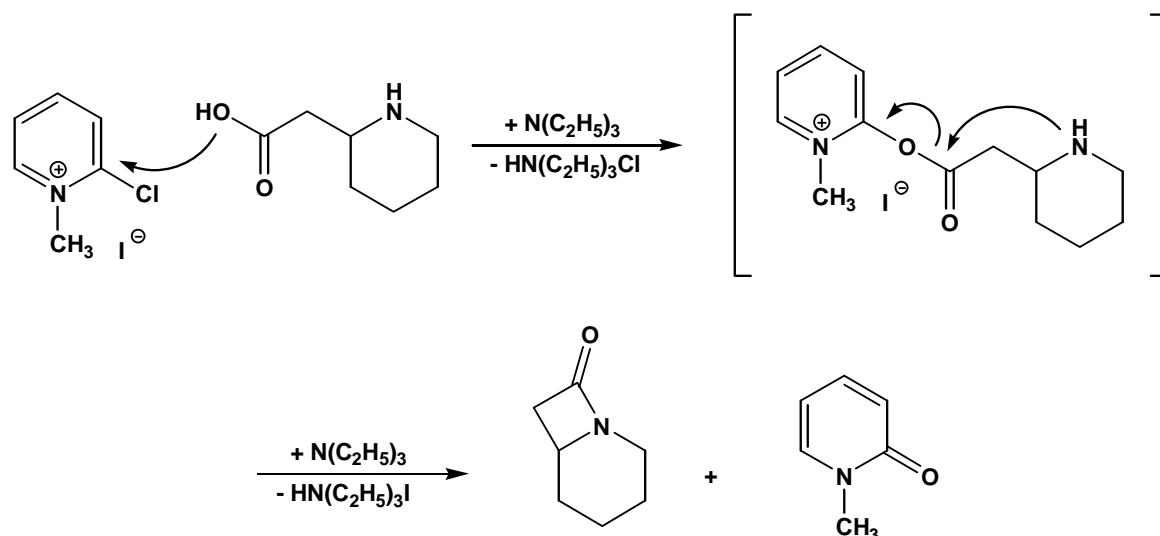
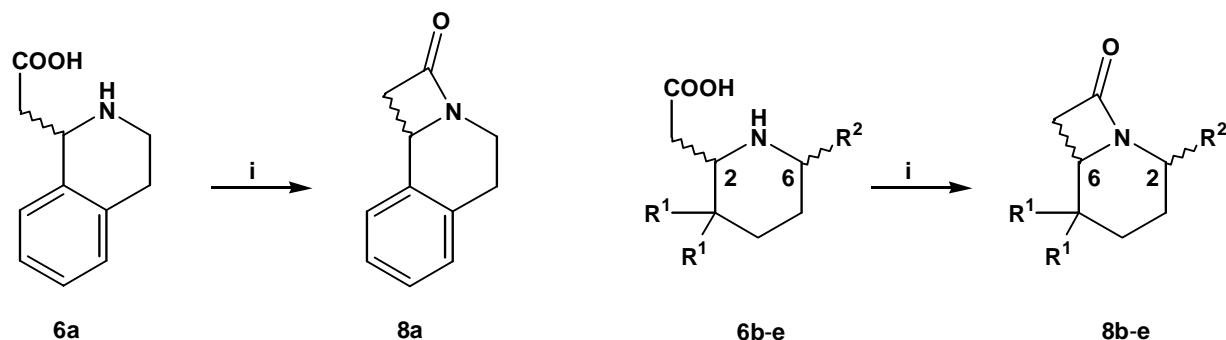


Abb. 17 Reaktionsmechanismus für die Cyclisierung von Homopipicolinsäurederivaten unter Verwendung des MUKAIYAMA-Reagenz.

Für die Darstellung der bicyclischen β -Lactame **8** wurde zu 1.1 Äquivalenten 2-Chlor-*N*-methyl-pyridiniumiodid und 2.2 Äquivalenten Triethylamin in Dichlormethan (0.04 M) 1 Äquivalent der optisch aktiven β -Aminosäure **6** gegeben. Nach 16 h Rühren bei Raumtemperatur wurde das Lösungsmittel abgezogen und der Rückstand durch Säulenchromatographie gereinigt.

Für spätere Untersuchungen zur HPLC-Bestimmung der Enantiomerenreinheit (s. Kapitel 4.2.3.1) wurden die β -Lactame auch in racemischer Form synthetisiert. Für die Darstellung der Racemate wurde die Versuchsvorschrift variiert (MUKAIYAMA berichtete, daß die Reihenfolge der Zusammengabe der Edukte einen starken Einfluß auf die Ausbeute habe).⁶⁶ Die β -Aminosäure wurde mit 2-Chlor-*N*-methyl-pyridiniumiodid vorgelegt. Dann erfolgte die Zugabe des Triethylamins. Die Ergebnisse sind in Tabelle 3 zusammengefaßt.

Tab. 3 Ergebnisse der Synthese der β -Lactame 8.

i: 2-Chlor-*N*-methyl-pyridiniumiodid, Triethylamin, Dichlormethan, 16 h, RT

β -Aminosäure 6	β -Lactam 8	R ¹	R ²	Ausbeute (%)	$[\alpha]_D^{20}$ ^a
(<i>S</i>)-6a	(<i>S</i>)-8a			81	-223.3
(<i>R</i>)-6a	(<i>R</i>)-8a			75	+227.0
<i>rac</i> -6a	<i>rac</i> -8a			46 ^{b[9]}	
(<i>S</i>)-6b	(<i>S</i>)-8b	CH ₃	H	76	-86.0
(<i>R</i>)-6b	(<i>R</i>)-8b	CH ₃	H	81	+85.1
<i>rac</i> -6b	<i>rac</i> -8b	CH ₃	H	52 ^{b[9]}	
(<i>S</i>)-6c	(<i>S</i>)-8c	C ₂ H ₅	H	77	-82.2
(<i>R</i>)-6c	(<i>R</i>)-8c	C ₂ H ₅	H	72	+83.1
<i>rac</i> -6c	<i>rac</i> -8c	C ₂ H ₅	H	59 ^{b[9]}	
(<i>S</i>)-6d	(<i>S</i>)-8d	-(CH ₂) ₅ -	H	86	-102.2
(<i>R</i>)-6d	(<i>R</i>)-8d	-(CH ₂) ₅ -	H	81	+101.5
<i>rac</i> -6d	<i>rac</i> -8d	-(CH ₂) ₅ -	H	45 ^{b[9]}	
(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i>)-6e	(2 <i>S</i> ,6 <i>R</i>)-8e ^[10]	CH ₃	C ₆ H ₅	85	-77.1
(2 <i>S</i> ,6 <i>R</i>)-6e	(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i>)-8e ^[10]	CH ₃	C ₆ H ₅	86	+80.0
<i>trans</i> -6e	<i>trans</i> -8e	CH ₃	C ₆ H ₅	54 ^{b[9]}	

^a Die Konzentrationen und Lösungsmittel sind im experimentellen Teil angegeben. ^b Die Reihenfolge der Zusammengabe der Reagenzien wurde variiert.

^[9] Im experimentellen Teil wird lediglich die Darstellung von *rac*-8a und *trans*-8e als racemische Verbindungen beschrieben, da diese für spätere Untersuchungen mittels HPLC von Bedeutung sind (siehe Kapitel 4.2.3.1).

^[10] Durch die Bildung des bicyclischen Lactams ändert sich die Nummerierung. Daher werden die Positionsangaben der stereogenen Zentren bei 8e getauscht.

Analog zu den optisch aktiven β -Aminosäurederivaten **5** und **6** ist bei den β -Lactamen **8a-d** ein Zusammenhang zwischen der Konfiguration und den Ergebnissen der Polarimetrie zu erkennen. Sind die β -Lactame (*S*)-konfiguriert, ist der optische Drehwert unter den hier gewählten Messbedingungen negativ. Bei komplexeren Derivaten, wie **8e** durch das Vorhandensein eines zweiten stereogenen Zentrums eines darstellt, trifft dieser Zusammenhang schon nicht mehr zu.

Die Ausbeuten der Cyclisierung waren unter den hier angegebenen milden Bedingungen durchgehend gut (72-86 %). Lediglich bei der Darstellung der Racemate von **8** mit veränderter Zugabereihenfolge der Reagentien waren die Ausbeuten deutlich geringer (45-59 %), was aber nicht durch den Einsatz der racemischen Gemische zu erklären war (die Ausbeuten der optisch aktiven β -Lactame waren bei veränderter Reihenfolge identisch mit denen der Racemate).

Auch bereitete die säulenchromatographische Reinigung keine Probleme, da neben dem gewünschten β -Lactam lediglich 1-Methyl-2-pyridon im DC erkennbar war. Die Isolierung dieser beiden Verbindungen war durch die große Differenz der Retentionswerte leicht durchzuführen.

Somit stellt die Cyclisierung von β -Aminosäuren mit Hilfe des MUKAIYAMA-Reagenz eine äußerst effektive und schonende Methode dar, die korrespondierenden β -Lactame darzustellen. Mittlerweile sind eine Reihe weiterer *N*-Alkyl-2-halogenpyridiniumsalze bekannt, die ebenfalls als geeignete Aktivierungsreagenzien in Frage kommen könnten.⁶⁷

4.2.3.1 Bestimmung der Enantiomerenreinheit

Zur Bestimmung der Enantiomerenreinheit einer optisch aktiven Verbindung sind grundsätzlich mehrere Methoden denkbar.⁶⁸ Ist der Drehwert der enantiomerenreinen Substanz in der Literatur bekannt, kann man die optische Reinheit *op* sehr einfach als Quotient des gemessenen und des literaturbekannten optischen Drehwertes ermitteln. Da aber sowohl die β -Aminosäuren **6** als auch die β -Lactame **8** in dieser Arbeit das erste Mal vorgestellt wurden, waren keine Vergleichswerte vorhanden. Eine zweite Möglichkeit sind NMR-spektroskopische Untersuchungen von diastereomeren Verbindungen bzw. mit Hilfe von chiralen Shiftreagenzien. Aber weder die diastereomeren Norephedrin-Salze der Aminosäuren **5** zeigten im NMR-Spektrum einen doppelten Signalsatz noch die Racemate

4. OPTISCH AKTIVE CYCLISCHE β -AMINOSÄUREN UND β -LACTAME

von **6** oder **8** bei Vorhandensein von $\text{Eu}(\text{facam})_3$ ^[11] als Lanthanoid-Shift-Reagenz. Die dritte Möglichkeit stellen chromatographische Methoden dar. So ist es möglich, Racemate durch HPLC oder GC mit chiraler stationärer Phase zu trennen bzw. Enantiomerenüberschüsse durch Vergleich der Peakflächen zu bestimmen.

Tatsächlich konnten die Enantiomere der β -Lactame **8a** und **8e** an einer HPLC-Säule, die mit der chiralen Phase Chiralpak AS gepackt war, getrennt werden. Dabei eluierte im Falle von **8a** zuerst das (*R*)-Enantiomer mit einer Retentionszeit von 11.7 Minuten, dann das (*S*)-Enantiomer nach 27.2 Minuten. Die Integration der entsprechenden Chromatogramme zeigte einen Enantiomerenüberschuß von $ee = 99.7\%$ sowohl für (*R*)-**8a** als auch für (*S*)-**8a**.

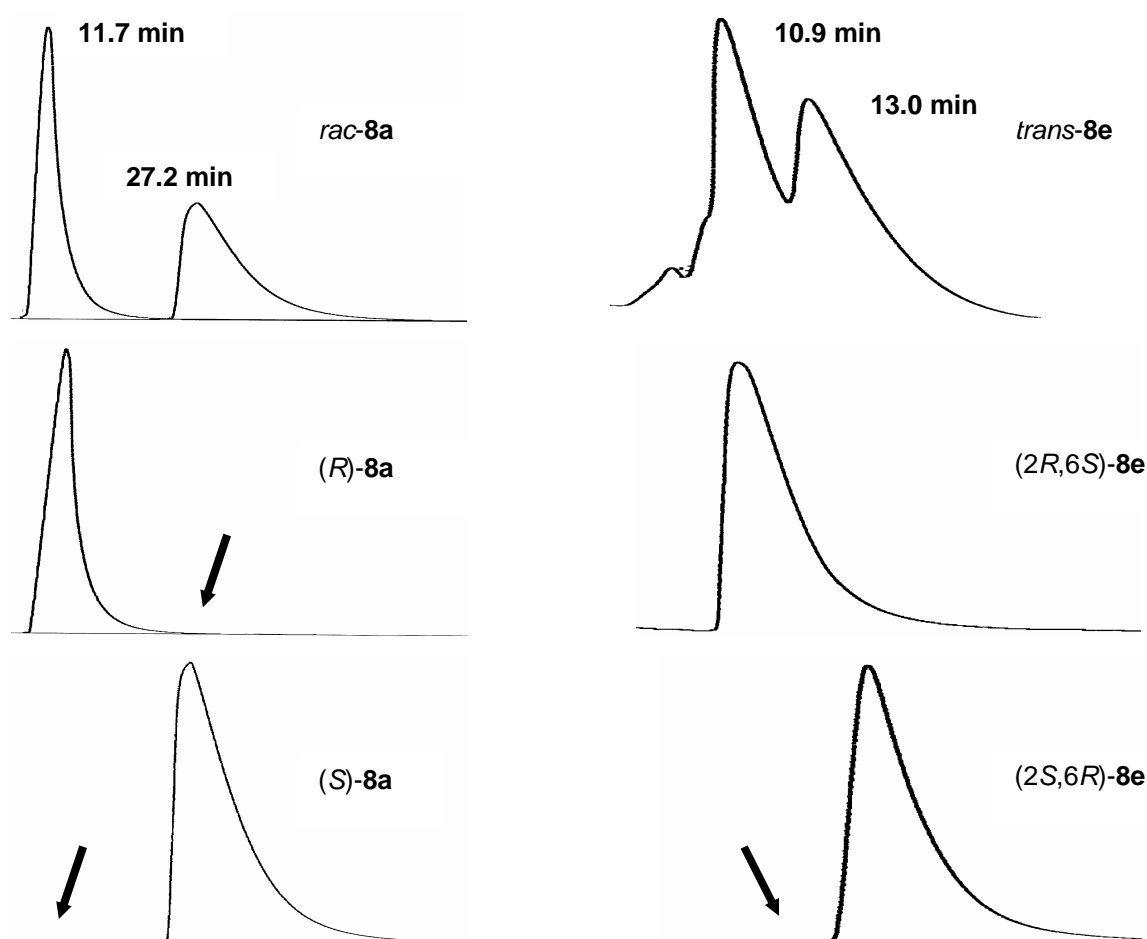


Abb. 18 Darstellung der Ergebnisse der HPLC-Messungen für die Racemate und Enantiomere von **8a** und **8e** (für detaillierte Angaben der Messbedingungen siehe experimentellen Teil). Die Pfeile zeigen das Signal des Unterschüßenantiomers.

^[11] $\text{Eu}(\text{facam})_3$ = Tris-[3-(trifluormethyl-hydroxymethylen)-d-camphorato]-europium(III)

Bei der Messung von *trans*-**8e** eluierte erst (2*R*,6*S*)-**8e** (Retentionszeit: 10.9 Minuten), später (2*S*,6*R*)-**8e** (Retentionszeit: 13.0 Minuten). Die Integration der entsprechenden Chromatogramme zeigte einen Enantiomenüberschuß von *ee* > 99.9 % für (2*R*,6*S*)-**8e** bzw. *ee* = 99.2 % für (2*S*,6*R*)-**8e**.

Leider konnten die β -Lactame **8b-d** auf diese Art nicht vermessen werden, da durch das Fehlen chromophorer Gruppen im Molekül (bei **8a** und **8e** das aromatische System) eine Detektierung durch UV/VIS-Absorption nicht möglich war.

Die Ergebnisse der HPLC-Messungen beweisen, daß die β -Aminosäuren und die korrespondierenden β -Lactame durch die hier beschriebene Racemattrennung mit einer Enantiomerenreinheit von > 99 % dargestellt wurden.

4.2.3.2 Aufklärung der absoluten Konfiguration

Auf die Probleme bei der Aufklärung der Konfiguration der getrennten Enantiomere wurde schon kurz eingegangen.

Exkurs zur Bestimmung der absoluten Struktur mittels Röntgenstrukturanalyse

In Kristallen mit nicht-zentrosymmetrischen Gruppen (z.B. chirale Verbindungen) hängt die Intensität der gebrochenen Strahlen aufgrund der anormalen Dispersion, die bei Verwendung von Röntgenstrahlen der Wellenlänge nahe der Absorptionskante eines der Atome resultiert, von der absoluten räumlichen Orientierung ab. Diese Abweichungen sind jedoch normalerweise sehr klein. Erst bei Anwesenheit schwerer Atome (Schwefel oder größer) sind diese Effekte zur Bestimmung der absoluten Struktur hinreichend groß.

Als Maß der „Korrektheit“ der ermittelten Struktur wird der Absolutstrukturparameter (Flack-Parameter) angegeben. Dieser Wert liegt zwischen 0 (richtige Struktur) und 1 (Struktur muß an Spiegelebene reflektiert werden).⁶⁹

4. OPTISCH AKTIVE CYCLISCHE β -AMINOSÄUREN UND β -LACTAME

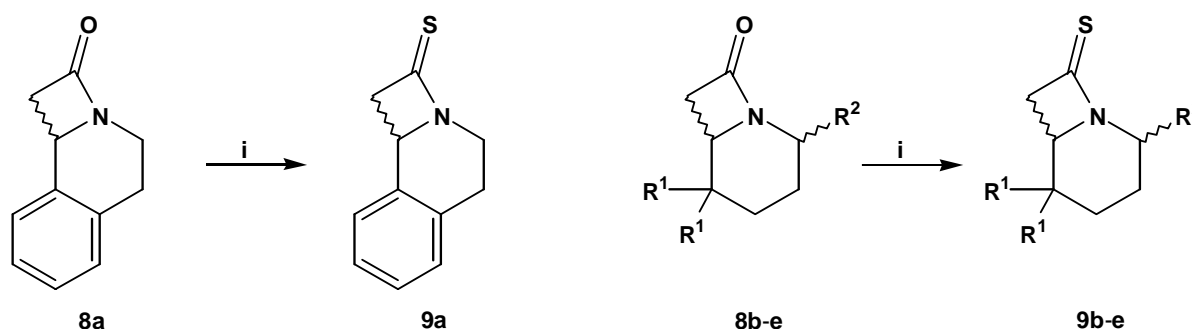
Durch das Fehlen von Schweratomen war es nicht möglich, die absolute Konfiguration der β -Aminosäuren **6** oder β -Lactame **8** durch die Röntgenstrukturanalyse zu bestimmen. Ziel war also die Derivatisierung der enantiomerenreinen Verbindungen, deren Produkte mindestens ein Atom mit der Masse des Schwefels besitzen sollten. Als geeignete Umsetzung schien die Synthese von β -Thiolactamen aus den entsprechenden β -Lactamen **8** mit dem LAWESSON-Reagenz.⁷⁰

Durch das Behandeln von Lactamen oder Imiden mit *p*-Methoxyphenylthiophosphinsulfid (nach dem Entdecker auch als Lawesson-Reagenz^[12] bekannt) wird das Sauerstoffatom durch ein Schwefelatom substituiert. Nach erfolgreicher Züchtung eines geeigneten Kristalls könnte die Aufklärung der Konfiguration mittels Röntgenstrukturanalyse erfolgen.

Für die Synthese der Thiolactame **9** wurden die Lactame **8** mit einem halben Äquivalent des Lawesson-Reagenz in Acetonitril 16 h unter Rückfluß erhitzt. Nach Abziehen des Lösungsmittels wurde der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt. Der resultierende Feststoff wurde aus geeigneten Lösungsmitteln umkristallisiert. Die Ergebnisse sind in Tabelle 4 zusammengefaßt.

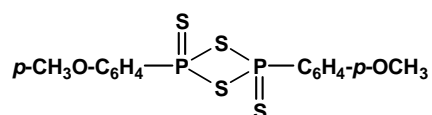
Alle resultierenden β -Thiolactame **9** fielen als kristalline Feststoffe an. Lediglich (*R*)-**9a** bildete faserartige Kristalle und war so ungeeignet für eine Röntgenstrukturanalyse.

Tab. 4 Ergebnisse der Synthese der β -Thiolactame **9**.



i: Lawesson-Reagenz, Acetonitril, 16 h, Δ

[12]



4. OPTISCH AKTIVE CYCLISCHE β -AMINOSÄUREN UND β -LACTAME

β -Lactam 8	β -Thiolactam 9	R ¹	R ²	Ausbeute (%)	$[\alpha]_D^{20}$ ^a
(<i>R</i>)- 8a	(<i>R</i>)- 9a			92	+ 228.1
(<i>S</i>)- 8b	(<i>S</i>)- 9b	CH ₃	H	87	- 194.9
(<i>R</i>)- 8c	(<i>R</i>)- 9c	C ₂ H ₅	H	85	+ 165.2
(<i>R</i>)- 8d	(<i>R</i>)- 9d	-(CH ₂) ₅ -	H	98	+ 181.6
(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i>)- 8e	(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i>)- 9e	CH ₃	C ₆ H ₅	97	- 254.4

^a Die Konzentrationen und Lösungsmittel sind im experimentellen Teil aufgeführt.

Auch bei den β -Thiolactamen **9a-e** zeigen die (*S*)-konfigurierten Enantiomere (bei **8e** war das stereogene Zentrum in C6-Position relevant) einen negativen optischen Drehwert (vgl. die optisch aktiven Vorstufen **5**, **6** und **8**).

Das Ergebnis der Röntgenstrukturanalyse des Thiolactams (2*R*,6*S*)-**9e** ist in Abbildung 19 als Beispiel für diese Verbindungsklasse dargestellt. Auf diesem Weg konnten ebenso die Konfigurationen von **9b-d** ermittelt werden. Die kompletten Daten der Atomkoordinaten, Bindungslängen und -winkel sowie Torsionswinkel für die β -Thiolactame **9b-e** sind im Anhang angegeben.

Im Folgenden werden einige charakteristische Merkmale der Kristallstrukturen näher betrachtet (s. Tabelle 5).

Tab. 5 Ausgewählte Ergebnisse der Kristallstrukturen **9b-e**.^a

	9b	9c	9d	9e
Flack-Parameter	-0.05(7)	-0.03(6)	-0.02(6)	-0.04(6)
Bindungslänge C1-S1 [Å]	1.65	1.66	1.66	1.65
Bindungslänge N1-C1 [Å]	1.33	1.33	1.33	1.34
Σ Bindungswinkel an N1 [°]	358.3	358.3	359.3	355.8
Torsionswinkel N1-C1-C2-C3 [°]	-3.3	3.10	2.27	7.89

^a Zur Nummerierung der Atome siehe Abbildung 19 (die entsprechenden Atome von **9b-d** sind analog nummeriert).

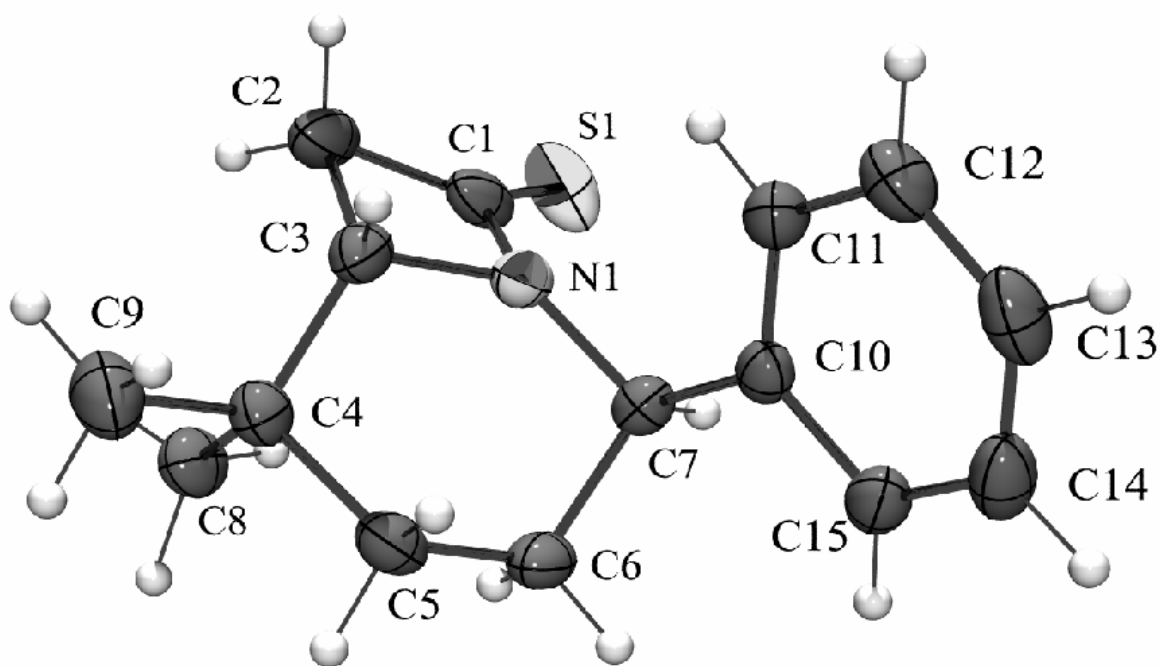


Abb. 19 Kristallstruktur von (2*R*,6*S*)-**9e**.

(Die Nummerierung der C-Atome weicht von der IUPAC- und Beilstein-Nomenklatur ab.)

Nachdem die Relevanz des Flack-Parameters für die Aufklärung der absoluten Konfiguration durch die Röntgenstrukturanalyse bereits kurz erläutert wurde, belegen die entsprechenden Werte für **9b-e** (−0.02 bis −0.05) tatsächlich die korrekte Stereochemie.

In allen vier untersuchten Kristallen beträgt die Bindungslänge C1-S1 ca. 1.66 Å und liegt somit im für Thioamide typischen Bereich zwischen einer C-S-Einfachbindung (1.82 Å) und C=S-Doppelbindung (1.56 Å). Ein entsprechend hoher Doppelbindungsanteil zeigt sich ebenfalls in der Bindungslänge N1-C1 mit ca. 1.33 Å.

Die Summe der Bindungswinkel an N1 geben Auskunft über die Geometrie der Amidgruppe. Danach ist das Stickstoffatom bei **9b-d** erwartungsgemäß nahezu ideal trigonal planar umgeben. Lediglich bei (2*R*,6*S*)-**9e** zwingt der Phenylsubstituent das Stickstoffatom in eine pyramidalisierte Anordnung. Die Aufhebung der Planarität ist auch verantwortlich für die Geometrie des Vierringes. Während der Torsionswinkel der vier relevanten Atome N1-C1-C2-C3 bei **9b-d** eine fast planare Anordnung zeigen, ist der entsprechende Winkel bei (2*R*,6*S*)-**9e** deutlich größer.

Die Aufklärung der Konfiguration von (*R*)-**6a** erfolgte schließlich nach Umsetzung zum Methylester (*R*)-**7a**. Diese Verbindung (mitsamt Drehwert) ist literaturbekannt. Durch Vergleich der Drehwerte ist es schließlich möglich, die Konfiguration zu ermitteln.

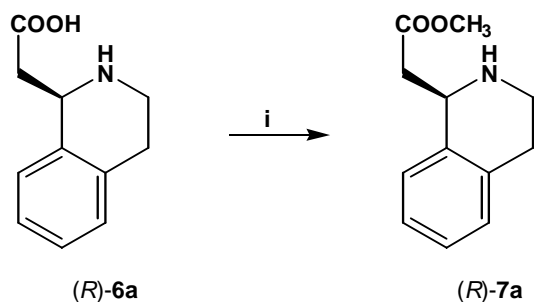


Abb. 20 Darstellung des Methylesters (R)-7a (i: 1. MeOH, SOCl₂, 2 h, 40 °C, 2. NH₄OH).

Der literaturbekannte Drehwert für (R)-(1,2,3,4-Tetrahydroisochinolin-1-yl)-essigsäuremethylester liegt bei $[\alpha]_{\text{D}}^{26} = +95.2$ ($c = 1$, CHCl₃).⁷¹ Der Drehwert für 7a liegt bei $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +88.2$ ($c = 1.42$, CHCl₃). Durch diesen Vergleich mit dem Literaturwert kann man festlegen, daß tatsächlich die hier eingesetzte β -Aminosäure 6a in der (R)-Konfiguration vorliegt. Die geringe Differenz der beiden Werte könnte an den unterschiedlichen Messbedingungen liegen, insbesondere der Temperatur.

β -Peptide

5.1. Stand der Forschung

Das Interesse an β -Peptiden ist innerhalb des letzten Jahrzehnts immens gestiegen. Das lässt sich schon aus Abbildung 21 an der Anzahl von den in der Fachliteratur erschienenen Artikeln erkennen, die thematisch β -Peptide beinhalten. Während bis 1988 diese Zahl nur in einem sehr kleinen Rahmen variierte, explodierte sie förmlich in den letzten zehn Jahren.

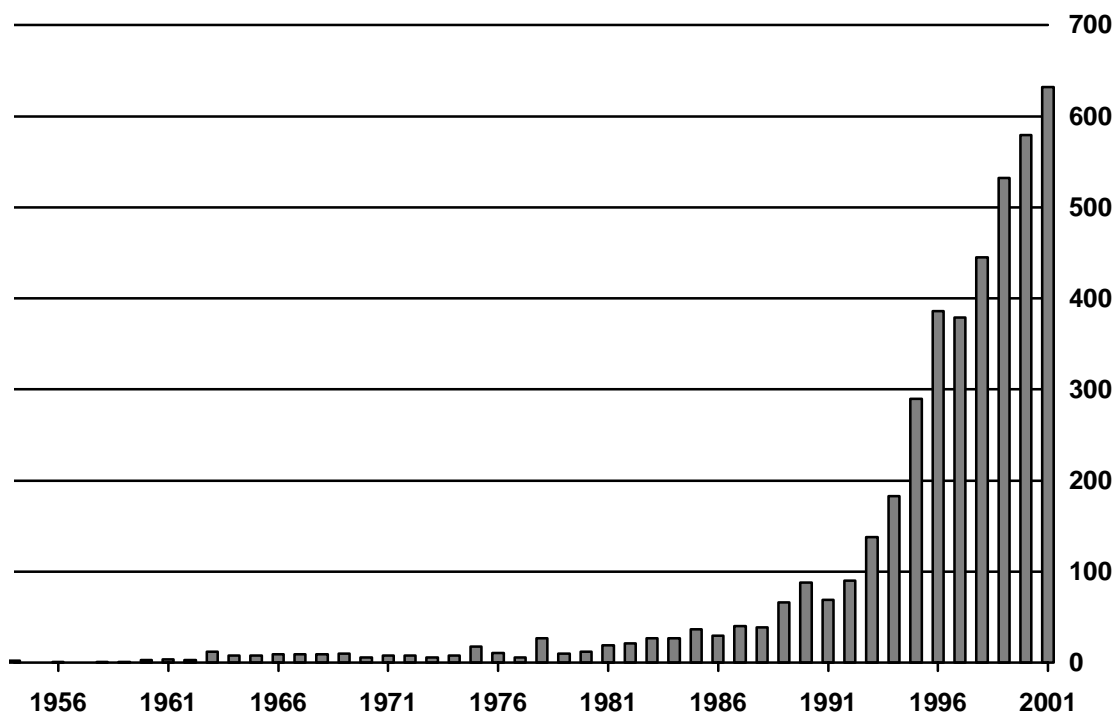


Abb. 21 Anzahl der Veröffentlichungen über β -Peptide in naturwissenschaftlichen Zeitschriften zwischen 1954 und 2001.^[13]

Doch warum sind β -Peptide plötzlich Gegenstand vieler Forschungsprojekte geworden?

^[13] Als Informationsquelle dient die Datenbank des „Sci Finder Scholar“, die ca. 8500 Zeitschriften beinhaltet. Die Anzahl der Veröffentlichungen bezieht sich auf alle Artikel, die entweder im Titel, den Keywords oder den Abstracts das Wort „ β -Peptide“ enthalten.

Die herausragenden Eigenschaften von Peptiden und Proteinen liegen in ihrer dreidimensionalen Struktur begründet. Durch die Ausbildung von Sekundär- und Tertiärstrukturen findet die Ausrichtung der Peptidkette im Raum statt. Bisher sind sowohl Bildungsmechanismen als auch Stabilitätsparameter für die Sekundärstrukturen von Proteinen noch nicht völlig aufgeklärt.⁷² Für das Ziel, Proteine zu synthetisieren, die vorher definierte Eigenschaften besitzen sollen, sind diese Informationen jedoch von elementarer Bedeutung.

Bis 1994 galt die allgemeine Auffassung, daß β -Peptide aufgrund ihrer zusätzlichen freierotierenden C-C-Bindung eine niedrigere Tendenz zur Ausbildung von höhergeordneten Strukturen als ihre natürlichen α -Peptid-Analoga besitzen. 1994 schlug GELLMAN vor, daß auch β -Peptide in der Lage seien, Sekundärstrukturen auszubilden.⁷³

Erst SEEBACH, der sich seit 1995 der Synthese und Strukturanalyse von β -Peptiden widmet, konnte anhand des in Abbildung 22 dargestellten β -Hexapeptids durch NMR- und CD-Spektroskopie zeigen, daß dieses kurze β -Peptid in Pyridin und Methanol in einer 3_{14} -Helixstruktur^[14] vorliegt.⁷⁴ Dieses Ergebnis war vorher nicht erwartet worden, da die entsprechenden α -Peptide erst bei längeren Peptidsequenzen > 15 Aminosäuren Sekundärstrukturen ausbilden.

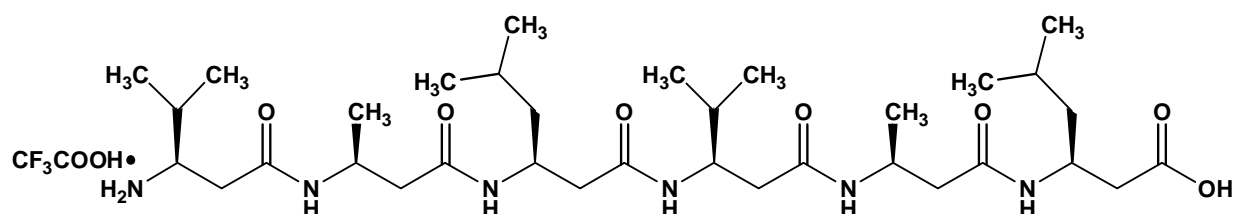


Abb. 22 Von SEEBACH als Modellverbindung vorgestelltes β -Hexapeptid.

Neben der überraschenden Ausbildung einer Sekundärstruktur untersuchte SEEBACH auch das Verhalten des β -Hexapeptids gegenüber der Peptidase Pepsin. Während das α -Peptidanalogen innerhalb kürzester Zeit gespalten wurde, war das β -Hexapeptid selbst nach 53 Stunden völlig resistent.

^[14] Die hier benutzte Nomenklatur bezieht sich auf die allgemeine Helix-Nomenklatur. Dabei gibt die in großen Lettern angegebene Zahl die Anzahl der Monomere pro Helix-turn an, während die Zahl im Index die Anzahl der Atome zwischen einer Wasserstoffbrückenbindung $\text{NH}\cdots\text{O}=\text{C}$ angibt. Andere Methoden der Nomenklatur von β -Peptid-Helices von Applequist, Subirana, Gellman oder Seebach sind in der angegebenen Literatur⁷⁵ beschrieben.

5. β -PEPTIDE

In der Folgezeit wurde eine Vielzahl von strukturell variablen β -Peptiden synthetisiert und untersucht. Das führte zu dem Ergebnis, daß β -Peptide - abhängig vom Substitutionsmuster im Rückgrat - voraussagbare Sekundärstrukturen, zu denen neben der Helix noch das Faltblatt, die Schleife und ungeordnete Regionen (random coil) zählen, ausbilden.⁷⁵

Neben den Arbeiten von SEEBACH, der ausschließlich β -Aminosäuren einsetzte, die aus den entsprechenden proteinogenen α -Aminosäuren dargestellt wurden, sind hier besonders die Ergebnisse von GELLMAN zu erwähnen. Er konzentrierte sich auf Peptide aus cyclischen β -Aminosäuren, die trotz fehlender Möglichkeit zur Ausbildung von Wasserstoffbrückenbindungen Sekundärstrukturen ausbilden, da eine gewisse Struktur durch die rigide Geometrie der cyclischen Bausteine bereits vorgegeben ist (Abbildung 23).⁷⁶

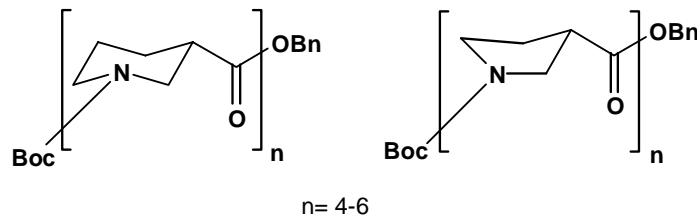


Abb. 23 β -Peptide aus cyclischen Monomeren nach GELLMAN.

Mittlerweile wurde eine Vielzahl an Patenten eingereicht, die die Darstellung und die Anwendung von β -Peptiden beschreiben.⁷⁷ Dabei scheint ein hohes Potential in der Verwendung als Peptidomimetika zu liegen.⁷⁸ So wurde z.B. das Enzym RNase A semisynthetisch dargestellt, in dem zwei α -Aminosäuren durch β -Aminosäuren ersetzt wurden.⁷⁹ Das resultierende Enzym zeigte nicht nur die volle katalytische Aktivität, sondern auch eine konformative Stabilität. Auf diesem Weg könnten Elemente in biologisch wirksame Systeme eingebaut werden, die dann gewünschte strukturelle Eigenschaften besitzen, wie z.B. β -turn-Elemente.⁸⁰

5.1.1 *syn/anti*-Amid-Isomerisierung^[15] in Peptidfragmenten

Aufgrund des partiellen Doppelbindungscharakters der N-C(O)-Amid-Bindung sind zwei energetisch bevorzugte Rotationsisomere möglich: die *syn*- oder *anti*-Form. Die Konformation einer Peptidbindung läßt sich durch den Torsionswinkel ω [C^α -C(O)-N- C^β] beschreiben (s. Abbildung 24).⁸¹

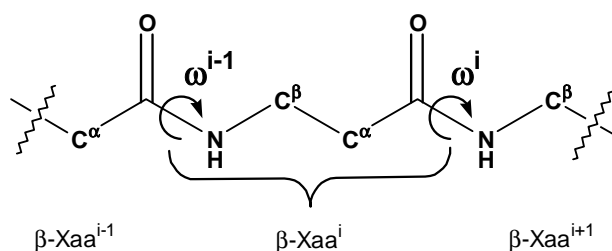


Abb. 24 Schematische Darstellung eines β -Peptid-Rückgrates mit dem für die *syn/anti*-Amid-Isomerisierung relevanten Torsionswinkel ω .

Während normalerweise Peptide, die kein Prolin enthalten, nahezu ausschließlich in der energetisch begünstigten *anti*-Anordnung ($\omega = 180^\circ$) vorliegen (*syn*-Anteil ca. 0.05 %),⁸² beträgt der Anteil des *syn*-Isomers ($\omega = 0^\circ$) einer Xaa-Pro-Peptidbindung schon ca. 6.5 %.⁸³ Aufgrund dieser Tatsache ist Prolin häufig Bestandteil von Schleifenstrukturen in Peptiden.⁸⁴ Der ungewöhnlich hohe *syn*-Anteil liegt in den sterischen Wechselwirkungen der δ -Protonen des Prolins mit der *N*-terminalen Aminosäure begründet (s. Abbildung 25). Dadurch wird das *anti*-Konformer energetisch angehoben und die Rotationsbarriere erniedrigt.⁸⁵ Dennoch erfolgt die *syn/anti*-Isomerisierung von Peptidbindungen *N*-terminal zu Prolin *in vitro* bei vielen Proteinen mit Halbwertzeiten von 10-1000 Sekunden relativ langsam.⁸⁶ Da bei der Biosynthese von Peptiden und Proteinen lediglich *anti*-Peptidbindungen generiert werden und die Ausbildung der Sekundärstrukturen von Proteinen in den Ribosomen sehr schnell erfolgt (normalerweise < 1 s), wird deutlich, daß die *syn/anti*-Isomerisierung in prolinhaltigen Peptiden ein geschwindigkeitsbestimmender Schritt der Protein- und Peptidfaltung ist.⁸⁷

^[15] Im folgenden Text werden die für die Amidisomerie normalerweise benutzten Präfixe *cis* und *trans* durch *syn* und *anti* ersetzt, da die *cis/trans*-Nomenklatur in dieser Arbeit bereits zur Benennung zweier Substituenten am Ring von Piperidin-Derivaten benutzt wird. Diese Nomenklatur wird häufig in der Literatur angewandt, auch wenn dadurch allgemein gebräuchliche Schlagwörter wie „*cis*-Prolin“ nun in „*syn*-Prolin“ umformuliert werden.

In der Zelle sind Peptidyl-Prolyl-*syn/anti*-Isomerasen (Abkürzung PPIasen) für eine schnelle Umwandlung von der *syn*- in die *anti*-Form verantwortlich. Diese Enzymkatalyse ist für das zelluläre Geschehen von außerordentlich großer Bedeutung.⁸⁸

Um den Mechanismus und die Grundlagen der Peptidfaltung besser zu verstehen, sind in den letzten Jahren Prolinderivate dargestellt worden, die durch sterische Wechselwirkungen in der Lage sind, die *syn*-Anordnung zu stabilisieren. Als diese sogenannten „*syn*-Prolinmimetika“ wurden Thiazolidincarbonsäuren und Oxazolidincarbonsäurederivate⁸⁹ (auch als „*pseudo*-Proline“ bezeichnet) sowie am Ring substituierte Prolinderivate eingesetzt. So erhöht z.B. das erstmals von LUBELL vorgestellte 5-*tert*-Butylprolin den Anteil des *syn*-Amidisomers auf bis zu 90%.⁹⁰ Der Grund dafür liegt in der sterischen Wechselwirkung des großen Substituenten in δ -Position, der der *anti*-Amidanordnung entgegenwirkt (s. Abbildung 25).

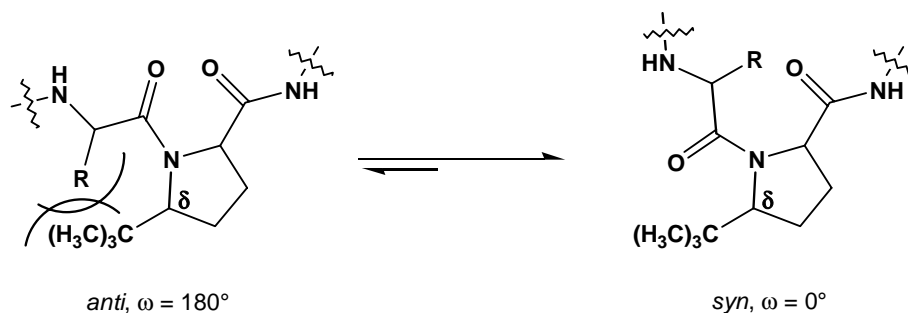


Abb. 25 *syn*- und *anti*-Amidisomere eines 5-*tert*-Butylprolin-haltigen Peptidfragments.

5.2. Eigene Ergebnisse

Während der Einfluß von Prolin mit Substituenten in δ -Position auf die Amidisomerisierung weitestgehend untersucht wurde, sind Ergebnisse über den Einsatz von Pipecolinsäure (auch als Homoproline bezeichnet) rar. Nachdem RALEIGH 1998 erstmalig beschrieb, daß Peptide, die Pipecolinsäure enthalten, einen deutlich höheren Anteil des *syn*-Isomers enthalten,⁹¹ setzte MAISON diesen Gedankengang fort und synthetisierte die in Abbildung 26 dargestellten Trisamide, deren Rotamerenverhältnisse durch NMR-Spektroskopie bestimmt wurden.⁹²

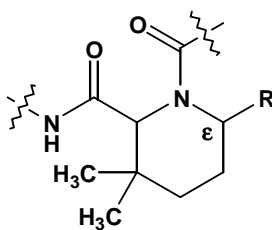


Abb. 26 Bekannte Pipecolinsäurederivate zur Untersuchung der *syn/anti*-Amidisomerisierung (R = H, Alkyl, Aryl).

Das Ergebnis zeigt erwartungsgemäß einen hohen Anteil des *syn*-Isomers, das sogar ausschließlich vorliegt, wenn sich in ϵ -Position des Pipecolinsäurerings (entspricht der δ -Position im Prolin) ein Substituent befindet.

5.2.1. Untersuchung der *syn/anti*-Amidisomerie der β -Aminosäuren *rac*-**6b** und *trans*-**6e**

Um eine *syn/anti*-Amidisomerisierung der Homopipecolinsäuren zu untersuchen, wurden im Rahmen dieser Arbeit als Modellverbindungen Tripeptide synthetisiert mit den β -Aminosäuren *rac*-**6b** und *trans*-**6e**. Diese beiden Verbindungen wurden ausgewählt, da es sich bei *rac*-**6b** um ein Homopipecolingerüst ohne Substituenten in ϵ -Position handelt, während sich bei *trans*-**6e** an dieser Stelle ein Phenylsubstituent befindet. Als *N*-terminale und *C*-terminale β -Aminosäure wurde β -Alanin gewählt.

Als Schutzgruppenstrategie fand die in der Peptidsynthese häufig angewandte Boc/Benzyl-Methode Verwendung. Dazu mussten zunächst die Verbindungen *rac*-**6b** und *trans*-**6e** mit Hilfe von Boc-Anhydrid am *N*-Terminus geschützt werden. Dieses normalerweise einfache Einführen der Schutzgruppe bedarf bei sterisch gehinderten Aminosäuren langer Reaktionszeiten und verläuft mit moderaten Ausbeuten.⁹³

Als Kopplungsreagentien für die Synthese der Dipeptide wurden EDC^[16] und HOBt^[17] mit Triethylamin als Base eingesetzt (s. Abbildung 28).

Zur Abtrennung der Boc-Schutzgruppe wurden die Dipeptide *rac*-**11** und *trans*-**13** mit Trifluoressigsäure versetzt. Die anschließende *N*-terminale Kopplung von BOC- β -Alanin an

^[16] EDC = *N*-(3-Dimethylaminopropyl)-*N*'-ethyl-carbodiimid-hydrochlorid

^[17] HOBt = 1-Hydroxy-1*H*-benzotriazol

rac-**11** ließ sich mit EDC/HOBt in guter Ausbeute durchführen. Für die analoge Kopplungsreaktion an das sterisch gehinderte *trans*-**13** war diese Methode dagegen nicht erfolgreich. Zunächst mußte für *trans*-**13** die Aminofunktion aus dem Trifluoracetat-Salz mittels *konz.* Ammoniak-Lösung freigesetzt werden. Schließlich führte erst die Verwendung des Kopplungsreagenzes BEP^[18] mit Hünig's Base DIEA^[19] zum Erfolg.⁹⁴ Dabei hat BEP, das strukturell dem MUKAIYAMA-Reagenz ähnlich ist (s. Kapitel 4.2.3), den erfreulichen Nebeneffekt, daß die Synthese dieses Kopplungsreagenzes aus 2-Brompyridin und Triethyloxonium-tetrafluorborat sehr schnell und äußerst kostengünstig durchführbar ist, während andere typische Verbindungen für die Peptidknüpfung relativ kostspielig sind.^[20]

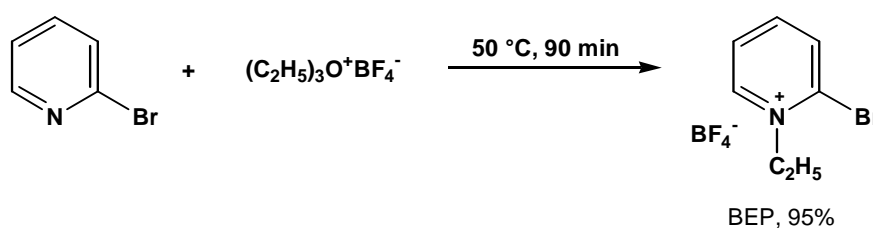


Abb. 27 Synthese von BEP.⁹⁴

Das komplette Reaktionsschema für die Synthese der β -Tripeptide **12** und **14** ist in Abbildung 28 dargestellt.

Hinsichtlich der *syn/anti*-Amidisomerisierung wurden die β -Tripeptide *rac*-**12** und *trans*-**14** NMR-spektroskopisch untersucht. Erwartungsgemäß zeigen die NMR-Spektren von *rac*-**12** einen doppelten Signalsatz bei 300 K. Durch Integration der Peakflächen kann ein Rotamerenverhältnis von 55:45 ermittelt werden. Die Zuordnung der *syn*- und *anti*-Rotamere zu den jeweiligen NMR-Signalen soll anhand der Signale von C2 vorgenommen werden (zur Nummerierung vgl. Abbildung 28). Frühere Untersuchungen zeigten, daß bei ähnlich strukturierten *N*-acylierten Homopipicolinsäuren dieses Signal für das entsprechende *syn*-Rotamer deutlich hochfeldverschoben war.¹⁸ Die chemische Verschiebung des C2-Signals des Überschußrotamers von *rac*-**12** liegt bei 54.10 ppm, die des Unterschußisomers bei 58.83 ppm. Erwartungsgemäß zeigt sich ein für Peptide, die Pipicolinsäurederivate enthalten, hoher Anteil des *syn*-Rotamers.

^[18] BEP= 2-Brom-1-ethyl-pyridinium-tetrafluorborat

^[19] DIEA= Diisopropylethylamin

^[20] Neben der bereits erwähnten Klasse der Carbodiimide werden als Kopplungsreagenzien in der Peptidsynthese hauptsächlich Uronium-, Immonium- oder Phosphonium-Salze eingesetzt⁸¹.

5. β -PEPTIDE

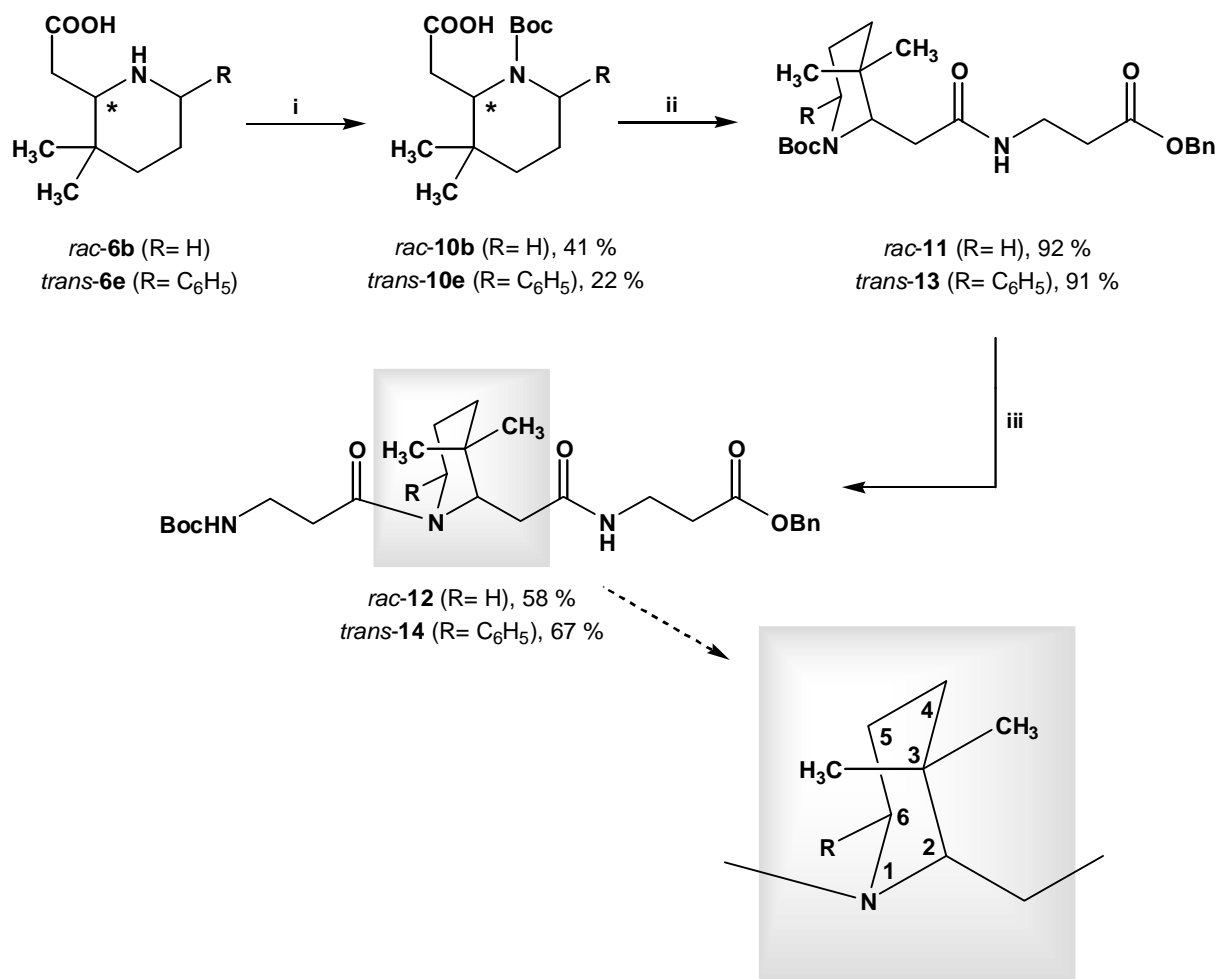


Abb. 28 Synthese der β -Tripeptide *rac-12* und *trans-14* (es ist jeweils nur ein Enantiomer dargestellt; *i*: Boc₂O, NaOH; *ii*: β -Alanin-OBn, EDC, HOBt, Triethylamin; *iii*: 1. CF₃COOH, Dichlormethan, für *rac-12*: 2. Boc- β -Alanin, EDC, HOBt, Triethylamin, für *trans-14*: 2. NH₃, 3. Boc- β -Alanin, BEP, DIEA).

Für das β -Tripeptid *trans-14*, bei dem ein Einfluß durch den Phenylsubstituent der Homopipercolinsäure auf die Amidisomerisierung vermutet wurde, zeigen die NMR-Spektren lediglich einen Signalsatz. Es liegt nahe, daß – analog den Trisamiden aus Abbildung 26 – ausschließlich das *syn*-Rotamer vorliegt. Diese Vermutung soll wiederum durch die chemische Verschiebung des C2-Signals im ¹³C-NMR-Spektrum bestätigt werden. Das entsprechende Signal liegt bei 60.95 ppm. Diese starke Tieffeldverschiebung deutet hingegen auf das Vorhandensein des *anti*-Rotamers.

Um dieses unerwartete Ergebnis zu bestätigen, sollte eine genauere Strukturaufklärung von *trans-14* anhand von NOE-NMR-Experimenten erfolgen. Diese Untersuchung ergibt eindeutig, daß *trans-14* in der *anti*-Konformation vorliegt (vgl. Abbildung 29).

Einen weiteren Anhaltspunkt zur räumlichen Struktur gibt der Temperaturkoeffizient der beiden Amidprotonen, der durch Aufnahme von $^1\text{H-NMR}$ -Temperaturspektren in DMSO-d_6 ermittelt wurde. Dieser liegt einmal bei -8 bis -10 ppb/K, was der typische Wert für eine externe Wasserstoffbrückenbindung mit dem Lösungsmittel ist. Der Wert für das zweite Proton liegt bei -2 bis -3 ppb/K und damit in einem Bereich, der einer internen Wasserstoffbrückenbindung zugewiesen werden kann (vgl. Abbildung 29).⁹⁵

Damit scheint eine intramolekulare Stabilisierung durch die Ausbildung einer Sekundärstruktur vorzuliegen, aus der eine für diese kurzkettigen Peptide untypische Schleifenanordnung resultiert.

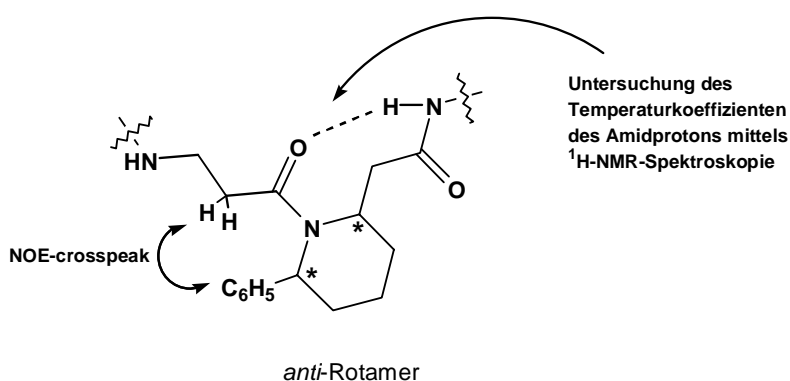


Abb. 29 Ergebnisse zum Beweis der *anti*-Konformation für *trans*-**14** (dargestellt ist der relevante crosspeak im NOE-NMR-Spektrum sowie die durch Untersuchung des Temperaturkoeffizienten des Amidprotons bewiesene Wasserstoffbrückenbindung).

Nach Lösen von *trans*-**14** in Chloroform und langsamen Abdampfen des Lösungsmittels gelang es schließlich, geeignete Kristalle für eine Röntgenstrukturanalyse zu erhalten. Somit konnte die Struktur des β -Tripeptids im Festkörper untersucht und mit den Ergebnissen in Lösung verglichen werden.

Auch im Kristall kann die *anti*-Konformation der relevanten Amidbindung festgestellt werden. Der entsprechende Torsionswinkel (in Abbildung 30 zwischen C13-N2-C26-C27) beträgt -175.6° . Ungewöhnlich ist die für Sechsringe normalerweise energetisch ungünstige *twist*-Konformation des Homopipicolinsäurecyclus (s. Abbildung 30 **B**), in dem der Stickstoff trigonal planar umgeben ist (Σ Bindungswinkel an N2 = 358.1°). Aber durch diese Anordnung ist die Ausbildung einer Schleifenstruktur möglich, die durch eine Wasserstoffbrückenbindung (in Abbildung 30 zwischen N1-Proton und O4) stabilisiert wird.

Der Abstand zwischen dem Amidproton und Sauerstoffatom liegt bei für Wasserstoffbrückenbindungen typischen 2.50 \AA .⁹⁶

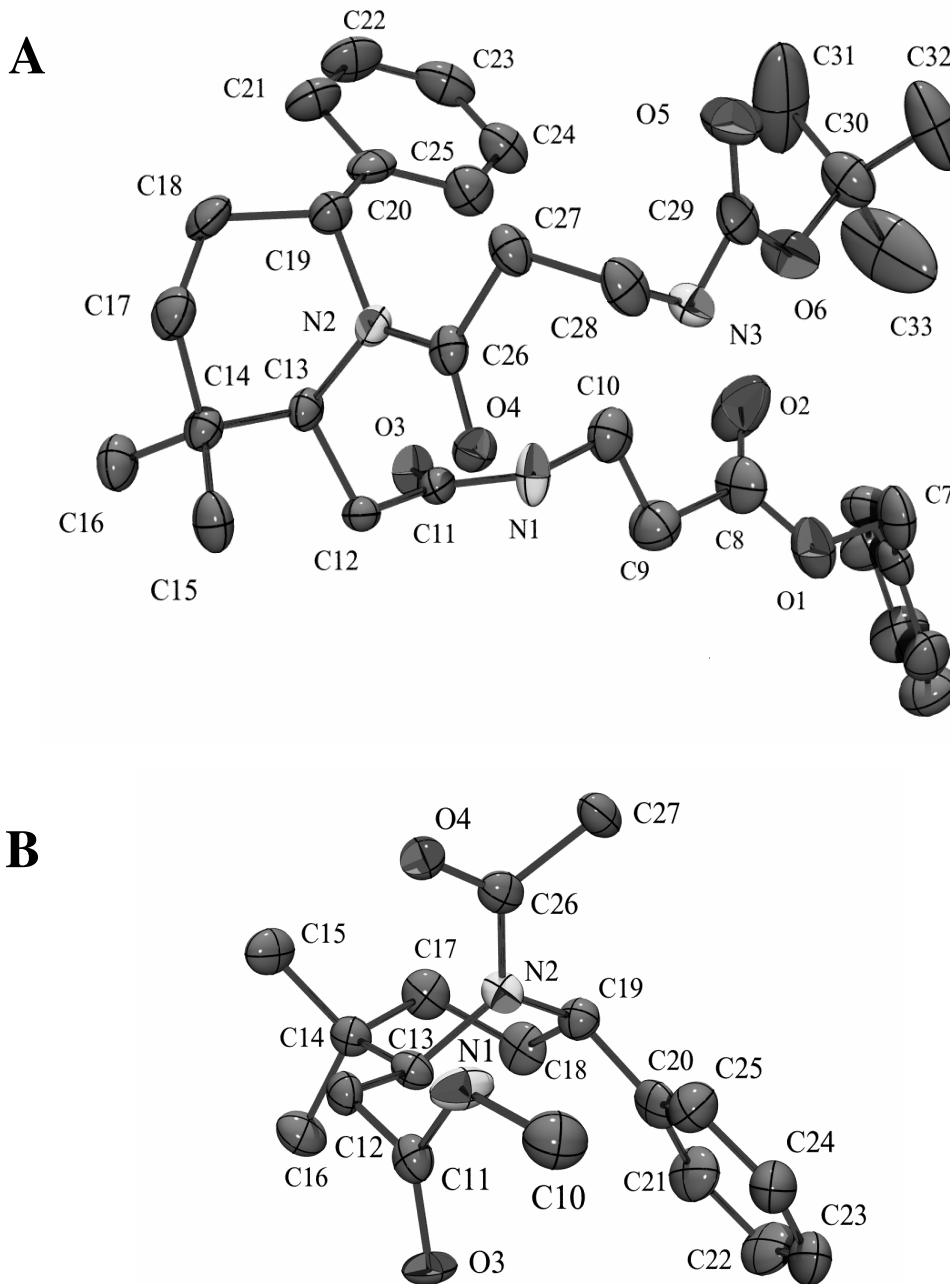


Abb. 30 Kristallstruktur von *trans*-**14**, **A** Gesamtstruktur, **B** Ausschnitt zur Verdeutlichung der Geometrie des Homopipicolinsäurerüsts. (Die Nummerierung der Atome weicht von der Beilstein-Nomenklatur ab.)

Somit stellt die Homopipercolinsäure *trans*-**6e** ein geeignetes Element zur Ausbildung eines β -turns innerhalb eines β -Peptides dar, obwohl die relevante Amidgeometrie ausschließlich in der *anti*-Konformation vorliegt.

Um eine Erklärung für die ungewöhnliche Struktur von *trans*-**14** zu finden, soll diese mit dem bekannten α -Tripeptidanalogen verglichen werden. Dessen Struktur, die in Abbildung 31 dargestellt ist, sind die Ergebnisse der Röntgenstrukturanalyse.⁹²

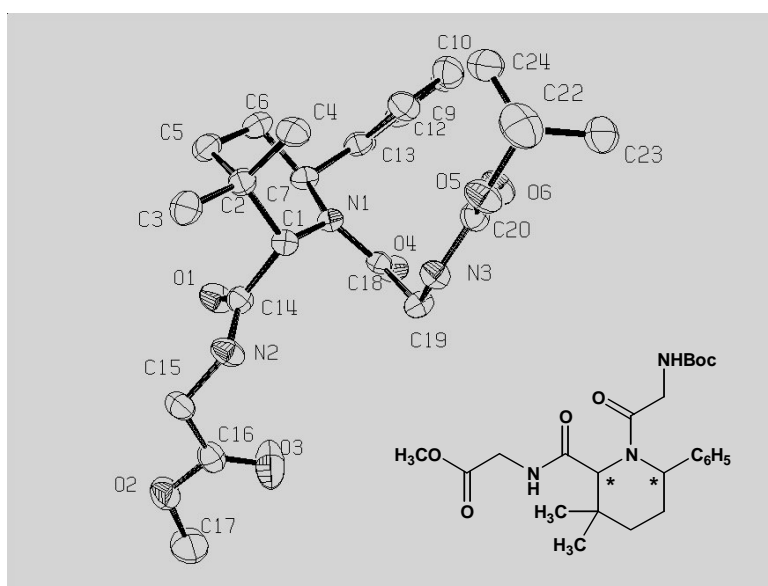


Abb. 31 Kristallstruktur des zu *trans*-**14** analogen α -Tripeptids. (Die Nummerierung der Atome weicht von der Beilstein-Nomenklatur ab.)⁹²

Aus der Molekülstruktur des α -Tripeptids (die sowohl im Festkörper als auch in Lösung vorliegt) erkennt man die erwartete Sesselkonformation des Pipercolinsäurefragmentes. Die Amidbindung am *N*-Terminus der Pipercolinsäure ist *syn*-konformiert ($\omega = -39.2^\circ$), da durch sterische Wechselwirkungen mit dem in äquatorialer Stellung vorhandene Phenylsubstituent in ϵ -Position (s. Seite 39) die *syn*-Anordnung energetisch bevorzugt ist. Dadurch ist das Stickstoffatom in Pipercolinsäurering relativ stark pyramidalisiert (Σ Bindungswinkel an N1 = 352.2°).

Weiterhin fällt die ungewöhnliche axiale Stellung der Peptidkette am *C*-Terminus (in Abbildung 31 an C1) auf. Ähnliche Sachverhalte sind bereits über *N*-acylierte Prolin- und Pipercolinsäurederivate beschrieben worden.⁹⁷ Verantwortlich sind demnach sterische Wechselwirkungen zwischen dem Substituent an C1 und der Amidgruppe (s. Abbildung 31).

Durch diese pseudoallylische 1,3-Wechselwirkung („allylic 1,3-strain“) wird der Substituent aus der Ebene der Amidbindung gedrängt.⁹⁸

Im Gegensatz zu dem α -Tripeptid läßt sich beim β -Tripeptid *trans*-**14** der Substituent an der entsprechenden Position (in Abbildung 30 an C13) nicht in die axiale Position drängen. Der Grund liegt vermutlich in der Raumbeanspruchung der zusätzlichen Methylengruppe. Um aber die ungünstige pseudoallylische 1,3-Wechselwirkung zu vermeiden, liegt der Homopipicolinsäurering in der twist-Konformation vor, in der nun weder der Substituent an C13 noch an C19 mit der Amidgruppe wechselwirkt. Dadurch ist das Stickstoffatom N2 auch nahezu ideal trigonal planar umgeben, während beim α -Tripeptid das entsprechende Stickstoffatom durch den sterischen Einfluß des Phenylsubstituenten relativ stark pyramidalisiert ist. Stabilisiert wird die Struktur von *trans*-**14** zusätzlich durch die Wasserstoffbrückenbindung, deren enthalpischer Effekt allgemein 12-29 kJ/mol betragen kann, auch wenn man allgemein davon ausgeht, daß Wasserstoffbrücken nicht der maßgebliche Faktor für die konformationelle Stabilität von Sekundärstrukturen sind.⁹⁹

Addition von Mercaptocarbonsäuren

6.1. Stand der Forschung

Die Reaktion von Iminen mit Thioglycolsäure ist seit langem bekannt¹⁰⁰. Die Produkte, 4-Thiazolidone, besitzen eine große Vielfalt bezüglich ihrer biologischen Aktivität,¹⁰¹ z.B. als Hypnotika,¹⁰² Anästhetika¹⁰³ oder Psychopharmaka.¹⁰⁴ Untersuchungen von TIERNEY zeigten, daß der erste und geschwindigkeitsbestimmende Schritt dieser Reaktion die Addition der Mercaptogruppe an das Imin ist, wobei Derivate der S- α' -Aminomercaptoessigsäure entstehen (III). Die folgende Cyclisierung führt zu den entsprechenden 4-Thiazolidonen (IV).¹⁰⁵

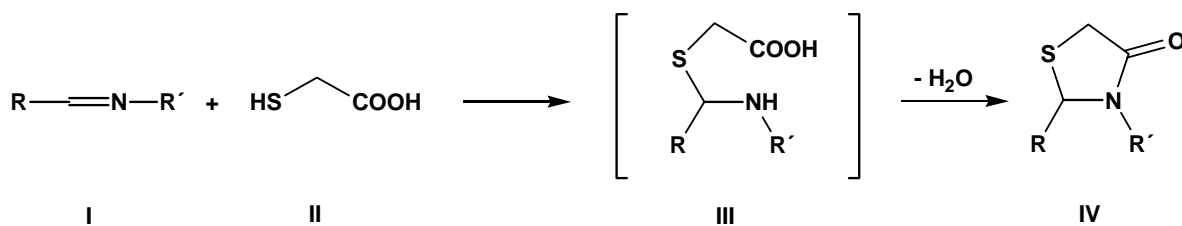


Abb. 32 Reaktionsverlauf der Addition von Thioglycolsäure an Imine nach TIERNEY.¹⁰⁵

Ein limitierender Faktor für die allgemeine Anwendung dieser Synthesemethode war die Einschränkung, daß lediglich Imine mit Arylgruppen am Kohlenstoffatom der C=N-Doppelbindung positive Ergebnisse hervorbrachten. Wurde der Aryl- durch einen Alkylsubstituenten ausgetauscht, konnte keine Reaktion beobachtet werden.¹⁰⁵ LINDNER konnte 1992 durch den Einsatz von 3-Thiazolinen die Anwendbarkeit dieser Synthese auf nichtaromatische Imine erweitern.¹⁰⁶ Um eine mögliche Diastereoselektivität zu untersuchen, setzte sie unsymmetrische 3-Thiazoline mit unterschiedlichem Substitutionsmuster oder alternativ chirale Mercaptocarbonsäuren ein. Das Ergebnis waren zum Teil sehr hohe Stereoselektivitäten, die abhängig vom Ort des stereogenen Zentrums im Imin oder der Mercaptocarbonsäure waren.

Die Arbeitsgruppe von ROZWADOWSKA stellte 2001 die Totalsynthese des Alkaloids (\pm)-Salsolidin vor. Die entscheidenden Reaktionsschritte waren dabei die Addition von Mercaptocarbonsäuren an 3,4-Dihydroisochinolin und anschließender Oxidation am Schwefel zum resultierenden Sulfoxid.¹⁰⁷

6.2 Eigene Ergebnisse

6.2.1 Addition von Mercaptocarbonsäuren an 2,3,4,5-Tetrahydropyridine

Im Rahmen dieser Arbeit soll die Synthese von neuen schwefelhaltigen γ - und δ -Lactamen durch die Addition von Mercaptocarbonsäuren an Schiffsche Basen untersucht werden. Ein besonderes Augenmerk wird hierbei auf die Stereoselektivität der einzelnen Reaktionen gerichtet.

Als Iminkomponente kamen in C2- bzw. C5-Position substituierte 2,3,4,5-Tetrahydropyridine zum Einsatz (s. Kapitel 3). Als Mercaptocarbonsäuren wurden achirale oder chirale Substrate eingesetzt.

Alle Additionsprodukte besitzen in C8a- bzw. C9a-Position (die Nomenklatur ist abhängig von der eingesetzten Mercaptocarbonsäure) ein neu entstandenes stereogenes Zentrum. Um einen möglichen stereoselektiven Verlauf der Reaktion zu untersuchen, wurden in C2- oder C5-Position chirale Imine und chirale Mercaptocarbonsäuren als Edukte eingesetzt (vgl. Abbildung 33).

6. ADDITION VON MERCAPTOCARBONSÄUREN

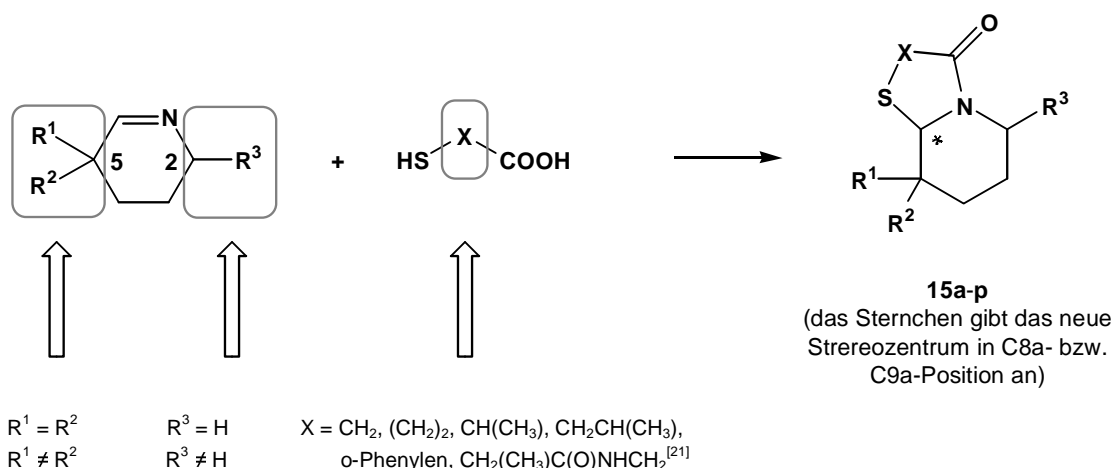


Abb. 33 Variationspotential bei der Synthese der Lactame **15**.

Auch alle in dieser Arbeit vorgestellten Lactame **15** wurden analog den Versuchsdurchführungen von LINDNER dargestellt, indem das Imin mit einem Überschuß von Mercaptocarbonsäure in Toluol über Nacht am Wasserabscheider erhitzt wurde.¹⁰⁶ Nach Abziehen des Lösungsmittels wurde der Rückstand in Dichlormethan gelöst, mit einer *ges.* NaHCO₃-Lösung und Wasser gewaschen. Alle durchgeführten Versuche verliefen glatt und die Produkte ließen sich ohne Probleme durch Säulenchromatographie mit teilweise sehr hohen Ausbeuten isolieren. Lediglich bei den Iminen, die in C5-Position Ethylsubstituenten besaßen, waren die Ausbeuten mit 36% bzw. 34% merklich geringer (**15b**, **15k**). Auch die Struktur der Mercaptocarbonsäuren (α - oder β -, aliphatische und aromatische Derivate) schien kaum einen Einfluß auf die Reaktivität zu haben.

Im folgenden wird auf die Stereoselektivität bei diesen Reaktionen ausführlich eingegangen. Es soll geklärt werden, welchen Einfluß die strukturelle Beschaffenheit der Substrate auf die Konfiguration des neu gebildeten stereogenen Zentrums hat.

^[21] Der ungewöhnliche Verlauf der Addition von *rac-N*-(2-Mercaptopropionyl)-glycin wird im Abschnitt 6.2.2.3 näher untersucht.

6. ADDITION VON MERCAPTOCARBONSÄUREN

Tab. 6 Ergebnisse der Synthese der γ - und δ -Lactame **15a-p**.

Lactam	R ¹	R ²	R ³	X	Ausbeute [%]	<i>dr</i> ^a
15a	CH ₃	CH ₃	H	CH ₂	94	-
15b	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	H	CH ₂	36	-
15c	CH ₃	CH ₃	C ₂ H ₅	CH ₂	74	58:42
15d	CH ₃	CH ₃	C ₆ H ₅	CH ₂	72	70:30
15e	CH ₃	CH ₃	C ₆ H ₅	o-Phenylen	93	93:7
15f	CH ₃	C ₆ H ₅	H	CH ₂	57	93:7
15g	CH ₃	<i>n</i> -C ₃ H ₇	H	CH ₂	47	63:37
15h	CH ₃	CH ₃	H	(CH ₂) ₂	82	-
15i	-CH ₂ CH ₂ CH=CHCH ₂ -		H	(CH ₂) ₂	79	54:46
15j	CH ₃	CH ₃	H	o-Phenylen	81	-
15k	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	H	o-Phenylen	34	-
15l	CH ₃	CH ₃	H	CH(CH ₃) ^b	57	82:18
15m	CH ₃	CH ₃	H	CH(CH ₃) ^c	88	50:50
15n	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	H	CH(CH ₃) ^c	90	50:50
15o	CH ₃	C ₆ H ₅	H	CH(CH ₃)	67	>95:<5
15p	CH ₃	CH ₃	H	CH ₂ CH(CH ₃)	78	72:28

^a ¹H-NMR-spektroskopisch aus dem Rohprodukt bei RT in CDCl₃ ermittelt, ^b *rac*-2-Mercaptopropionsäure wurde eingesetzt, ^c *rac*-*N*-(2-Mercaptopropionyl)-glycin wurde eingesetzt (vgl. Abschnitt 6.2.2.3)

6.2.2 Untersuchung der Stereoselektivität

Durch die große Variationsmöglichkeit bei der Auswahl der eingesetzten Edukte läßt sich der Einfluß der stereochemischen Induktion hinsichtlich der chiralen Ausgangssubstanzen untersuchen.

Zum Einsatz kamen vier Kombinationen von Imin und Mercaptocarbonsäure:

- ein in C2-Position chirales Imin und eine achirale Mercaptocarbonsäure
- ein in C5-Position chirales Imin und eine achirale Mercaptocarbonsäure
- ein achirales Imin und eine chirale Mercaptocarbonsäure

6. ADDITION VON MERCAPTOCARBONSÄUREN

- ein in C5-Position chirales Imin und eine chirale Mercaptocarbonsäure

Alle eingesetzten chiralen Imine und Mercaptocarbonsäuren wurden als racemische Gemische eingesetzt. Die einzige Ausnahme bildete die Darstellung von **15p**. Hier kam die enantiomerenreine (*R*)-2-(Mercaptomethyl)-propionsäure als chirale Komponente zum Einsatz. Im folgenden werden diese einzelnen Kombination beschrieben und versucht, bei einer bevorzugten Bildung eines Diastereomers die relative Konfiguration zu ermitteln.

6.2.2.1 Reaktion eines in C2-Position chiralen Imins mit einer achiralen Mercaptocarbonsäure

Bei der Synthese von **15c-e** wurde *rac*-2-Ethyl-5,5-dimethyl-2,3,4,5-tetrahydropyridin bzw. *rac*-2-Phenyl-5,5-dimethyl-2,3,4,5-tetrahydropyridin als Iminkomponente eingesetzt. Die beobachteten Diastereoselektivitäten, die aus dem Rohprodukt ¹H-NMR-spektroskopisch bestimmt wurden, lagen bei *dr* = 58:42 (für **15c**), *dr* = 70:30 (für **15d**) bzw. *dr* = 93:7 (für **15e**).

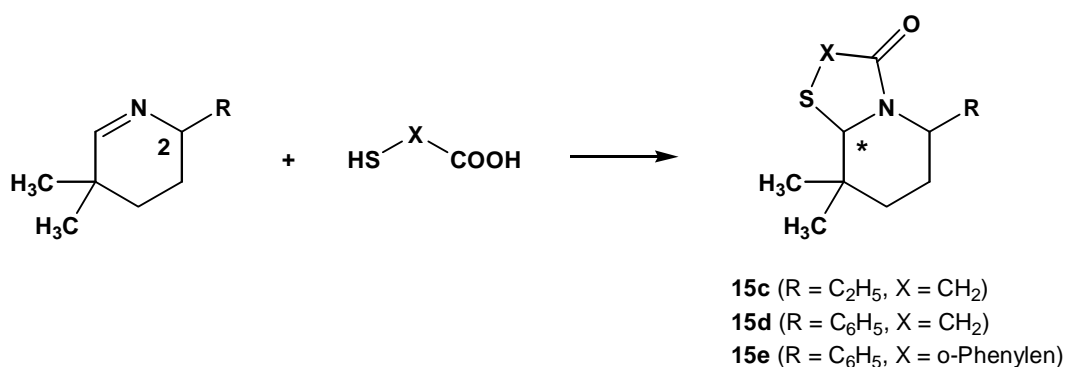


Abb. 34 Synthese von **15c-e** (das Sternchen gibt das neue stereogene Zentrum in C8a-Position für **15c,d** bzw. in C9a-Position für **15e** an).

Im Falle von **15c** konnten beide Diastereomere durch Säulenchromatographie getrennt werden. Dabei wurde das im Überschuß gebildete Diastereomer als gelblicher Feststoff erhalten, der nach Lösen in Chloroform und langsamen Abdampfen des Lösungsmittels geeignete Kristalle für die Röntgenstrukturanalyse ergab. Das Ergebnis ist in Abbildung 35 dargestellt.

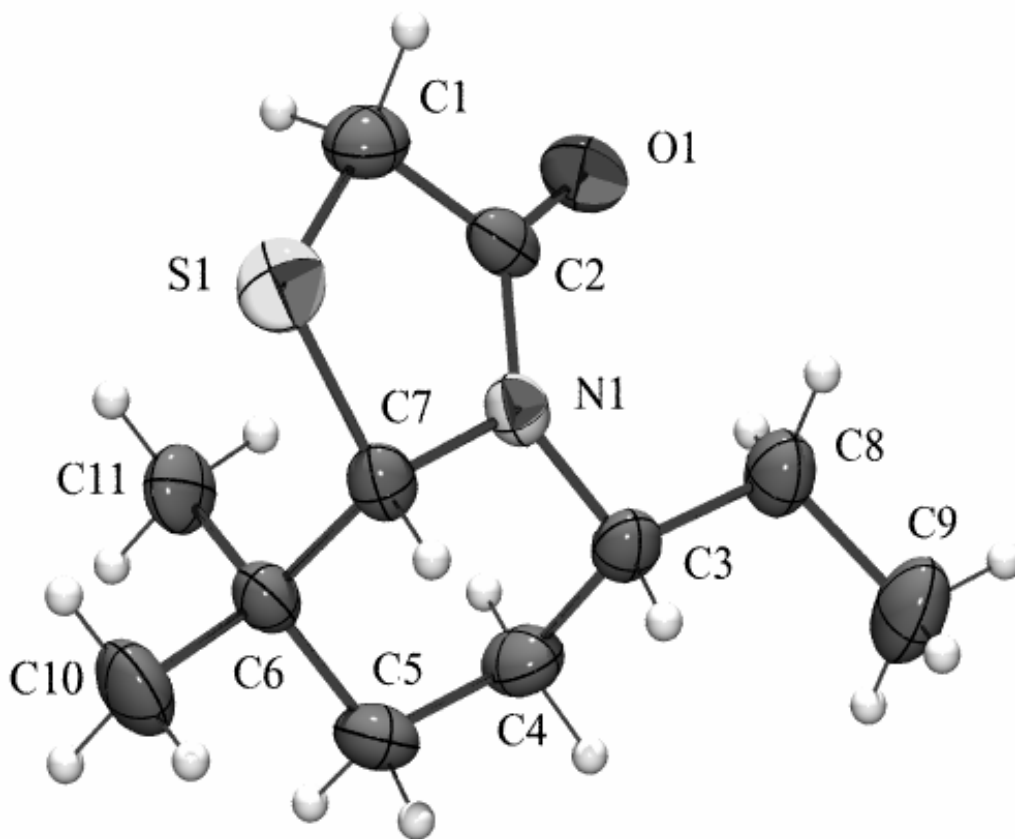


Abb. 35 Kristallstruktur von *cis*-**15c**. (Die Nummerierung der Atome weicht von der Beilstein-Nomenklatur ab.)

Die röntgenkristallographische Untersuchung zeigt, daß beide Substituenten in C5- und C8a-Position (in Abbildung 35 sind dies C3 und C7) eine äquatoriale Stellung einnehmen, während sich die Wasserstoffatome in axialer Position befinden. Dieses Ergebnis war zu erwarten, da die sterisch anspruchsvolleren Substituenten die äquatoriale Stellung in einem Sechsring mit Sesselkonformation bevorzugen. Genau solch ein Sechsring liegt bei *cis*-**15c** vor. Neben dem erwarteten *cis*-Addukt wird bei **15c** jedoch auch ein erheblicher Anteil des *trans*-konfigurierten γ -Lactams gebildet.

Zunächst soll am Beispiel von **15d** geklärt werden, ob die beobachtete Diastereoselektivität von der Größe des Substituenten in C5-Position abhängt.

Unter gleichen Reaktionsbedingungen wie bei **15c** wurde bei **15d** im Rohprodukt ein Diastereomerenverhältnis von 70:30 ermittelt. Eine Trennung war nicht möglich. Somit soll die relative Konfiguration durch Auswertung der NMR-Daten sowie Analogieschlüsse mit

15c bestimmt werden. Es sollte angenommen werden, daß das Überschußdiastereomer ebenfalls *cis*-konfiguriert ist.

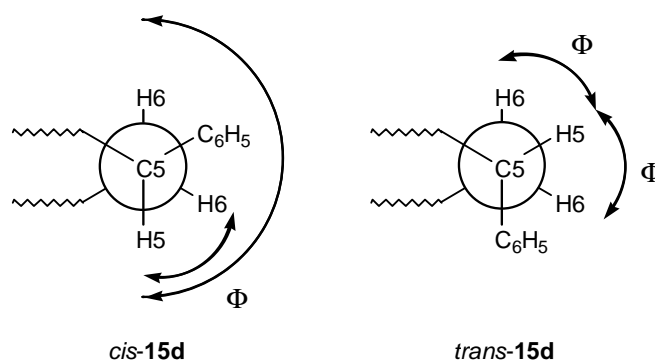


Abb. 36 Darstellung der Diederwinkel Φ zwischen H5 und H6 bei *cis-15d* und *trans-15d* in der Newman-Projektion.

Die vicinalen Kopplungskonstanten des Protons in C5-Position mit den zwei Protonen von C6 sind im $^1\text{H-NMR}$ abhängig vom Diederwinkel Φ . Bei *cis*-Konfiguration befindet sich das C5-Proton in axialer Position (vgl. Abbildung 36). Die Diederwinkel Φ sind dann 180° (entspricht einer Kopplungskonstante $J \approx 10\text{-}13\text{ Hz}$) bzw. 60° (entspricht einer Kopplungskonstante $J \approx 2\text{-}5\text{ Hz}$). Befindet sich das C5-Proton hingegen in äquatorialer Position (*trans*-Konfiguration), sind beide Diederwinkel Φ zu den vicinalen Protonen 60° . Die Auswertung der $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie bestätigen die erwarteten Ergebnisse. Das Signal für das C5-Proton des Überschußdiastereomers ist ein doppeltes Duplett, dessen Kopplungskonstanten J 11.3 Hz und 4.1 Hz sind. Das Signal für das entsprechende Proton des Unterschußdiastereomers ist ein Duplett ($J = 5.8\text{ Hz}$).

Aus den NMR-Spektren von **15c** und **15d** lassen sich weiterhin Analogien bezüglich der chemischen Verschiebung δ für C8a ermitteln.

Vergleicht man die Signale von Tabelle 7, ist eine einheitliche Tendenz zu erkennen: im $^{13}\text{C-NMR}$ ist das Signal von C8a des Überschußdiastereomers deutlich tieffeldverschoben. Dies gilt sowohl für **15c** als auch für **15d**.

Tab. 7 Chemische Verschiebung der NMR-Signale von C8a von **15c,d** bzw. C9a von **15e**.

		Chemische Verschiebung δ^a im ^{13}C -NMR (ppm)
C8a	Überschußdiastereomer	73.29 (15c); 71.61 (15d) ; 63.70 (15e)
bzw. C9a	Unterschlußdiastereomer	66.73 (15c); 67.24 (15d) ; 72.36 (15e)

^a Die chemische Verschiebung δ wird in ppm von Tetramethylsilan als internem Standard bei 300 K in CDCl_3 als Lösungsmittel angegeben.

Die entsprechenden Signale von **15e** deuten darauf hin, daß im Überschuß das entsprechende *trans*-Produkt entstanden ist. Wiederum sollen die Kopplungskonstanten für das H6-Signal (entspricht H5 bei **15c** und **15d**) die Gewissheit bringen. Dieses Signal ist ein doppeltes Duplett mit den Kopplungskonstanten J von 4.5 Hz und 4.5 Hz. Das bedeutet (mit der Argumentation von Seite 48), das tatsächlich das *trans*-Isomer von **15e** mit hoher Selektivität gebildet wurde.

Eine Erklärung für die *cis*-Selektivität bei der Addition von Mercapto-carbonsäuren an Tetrahydropyridine liefert das in Abbildung 37 gezeigte Modell zur Darstellung von **15d**. Es soll angenommen werden, daß der Phenylrest als sterisch anspruchsvoller Substituent die *pseudo*-äquatoriale Stellung im cyclischen Imin einnimmt. Es wird deutlich, daß sich das angreifende Nukleophil leichter von der weniger stark abgeschirmten *pro-trans*-Seite dem Heterocyclus nähern kann, da die *pro-cis*-Seite sowohl von der *pseudo*-axial stehenden Methylgruppe als auch dem Phenyl-Substituenten blockiert ist. Es resultiert das Zwischenprodukt **II**, in dem der axiale Carboxyl-Substituent keine Möglichkeit hat, mit der Aminofunktion (der Stickstoff ist trigonal planar koordiniert; die Summe der Bindungswinkel von *cis*-**15c** beträgt im Vergleich 358°) eine Cyclisierungsreaktion einzugehen.

6. ADDITION VON MERCAPTOCARBONSÄUREN

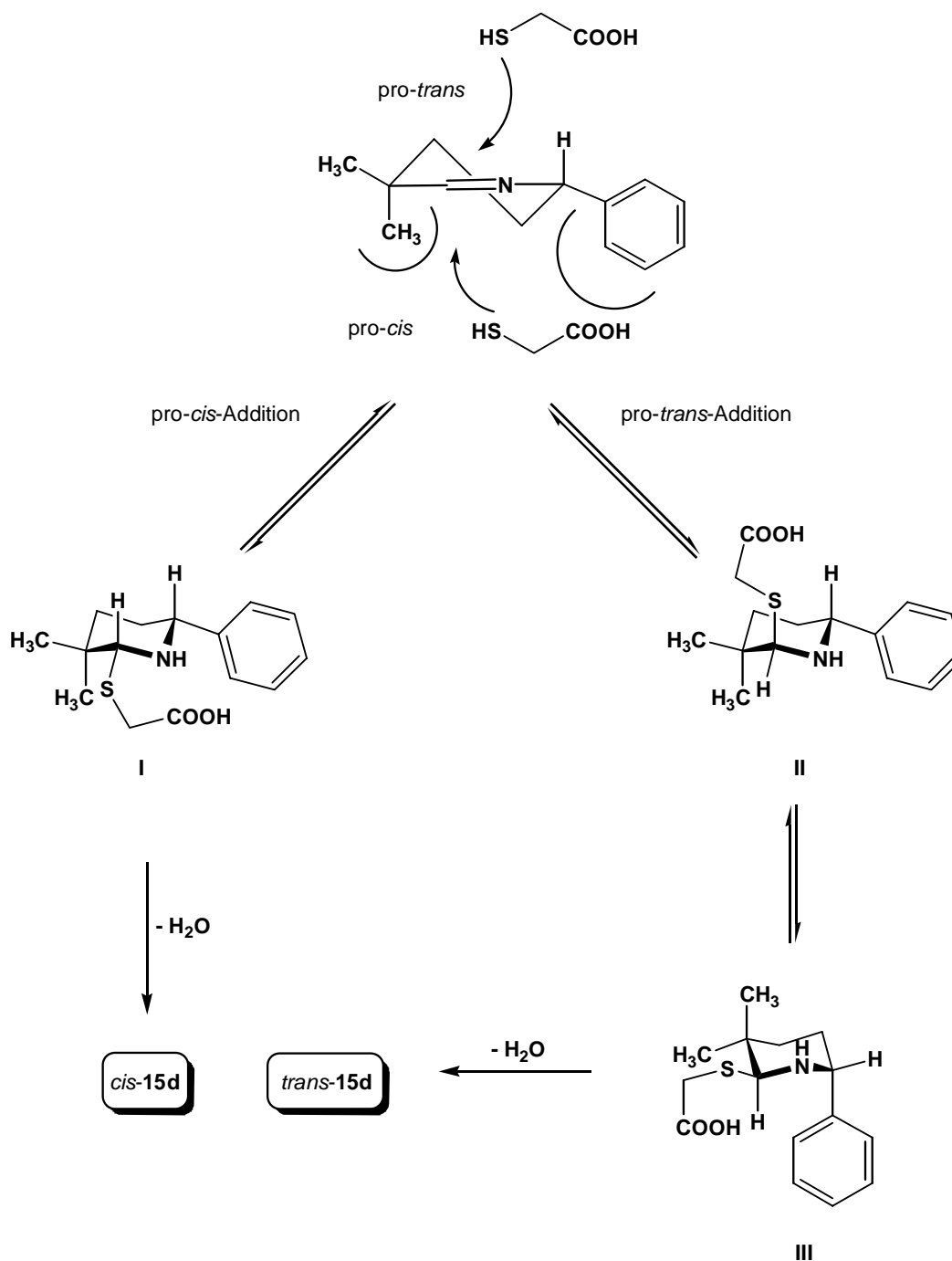


Abb. 37 Schematische Darstellung des diastereoselektiven Reaktionsverlaufs von **15d** (nur ein Enantiomer ist jeweils dargestellt).

Durch die hohe Reaktionstemperatur kann Addukt **II** jedoch invertieren und so das Addukt **III** bilden. Hier befindet sich jetzt der Phenylrest in einer axialen Position, während der Carboxyl-Substituent nun die notwendige äquatoriale Stellung einnimmt, aus der er nun zu **trans-15d** weiterreagieren kann. Greift die Mercaptoessigsäure hingegen von der *cis*-Seite her

an, kann sich über Zwischenprodukt **I** und anschließender Cyclisierung *cis*-**15d**, das thermodynamisch sicherlich stabilere Isomer, bilden.

Ein anderes Ergebnis zeigt die Addition der voluminöseren Thiosalicylsäure bei der Synthese von **15e**. Hier findet die Näherung des Nucleophils aus sterischen Gründen in hohem Maße von der *pro-trans*-Seite statt.

Um diesen Mechanismus, der die Stereochemie erklärt, zu belegen, wurde die Darstellung von **15c** zusätzlich bei 35 °C (in siedendem Diethylether) durchgeführt. Im Rohprodukt wurde nun eine Diastereoselektivität von 76:24 zugunsten des *cis*-Isomers beobachtet. Dieses Ergebnis stützt die Vermutung, daß bei niedrigerer Temperatur die Ringinversion, die zur Bildung der *trans*-Verbindung notwendig ist, nur vermindert stattfinden kann.

Als Ergebnis bleibt festzuhalten, daß die Addition von Mercapto-carbonsäuren an 2,3,4,5-Tetrahydropyridine mit einem stereogenen Zentrum an C2 diastereoselektiv verlaufen. Sowohl das Maß der Stereoselektivität als auch die Richtung scheinen dabei von der Größe des Substituenten in C2-Position und der strukturellen Beschaffenheit der Mercapto-carbonsäure abhängig zu sein. Damit stehen die Ergebnisse dieser Untersuchung im Gegensatz zu früher durchgeführten Additionsreaktionen mit ähnlichen Systemen.

LINDNER, die die auch hier eingesetzte Mercaptoessigsäure an Thiazoline mit einem stereogenen Zentrum an C2 addierte, beobachtete ausschließlich eine selektive *trans*-Adduktbildung von >95 : <5.¹⁰⁸

Andere Additionsreaktionen an 2,3,4,5-Tetrahydropyridine mit einem stereogenen Zentrum an C2 wie die Malonsäureaddition⁵⁵ oder die Addition von Trimethylsilylcyanid¹⁰⁹ verliefen ebenfalls hochdiastereoselektiv zu den *trans*-Addukten.

6. ADDITION VON MERCAPTOCARBONSÄUREN

6.2.2.2 Reaktion eines in C5-Position chiralen Imins mit einer achiralen Mercaptocarbonsäure

Bei **15f** und **15g** wurden Tetrahydropyridine eingesetzt, die in C5-Position ein stereogenes Zentrum besaßen (dies gilt auch für **15i**, wird aber bei der Betrachtung der Diastereoselektivität zunächst vernachlässigt, da hier ein nicht vergleichbares System vorliegt [δ -Lactam, spiro-Verbindung]).

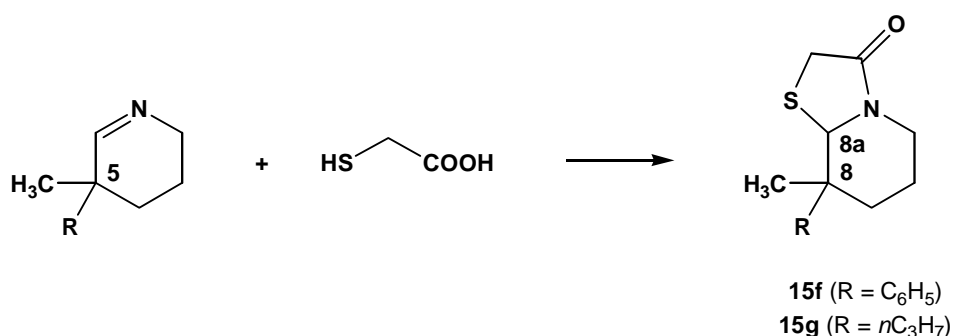


Abb. 38 Synthese von **15f,g**.

Im Falle der Darstellung von **15g** (R = n-C₃H₇) wurde eine Diastereoselektivität von 63:37 beobachtet. Wurde der Substituent jedoch gegen den größeren Phenylrest ausgetauscht (**15f**), wurde mit hoher Selektivität ein Diastereomer bevorzugt gebildet (*dr* = 93:7).

Nach säulenchromatographischer Isolierung der Überschussverbindung von **15f** soll die relative Konfiguration der beiden Stereozentren zueinander aufgeklärt werden. Die vollständige Zuordnung der ¹H- und ¹³C-Resonanzlinien erfolgte durch die zweidimensionalen NMR-Techniken H,H-COSY, C,H-COSY und HMQC. Die Festlegung der relativen Konfiguration der Substituenten an den Positionen C8 und C8a ermöglichte die Auswertung von NOE-Differenzspektren. In Abbildung 39 sind beide Diastereomere von **15f** dargestellt sowie die Ergebnisse der NOE-spektroskopischen Untersuchung der Überschussverbindung.

6. ADDITION VON MERCAPTOCARBONSÄUREN

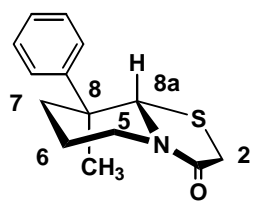
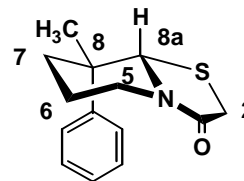
	eingestrahletes Proton	beobachteter NOE-Effekt	
 <p><i>trans-15f</i></p>	H8a	H7 _{axial} (m) H5 _{axial} (m) H _{Phenyl} (s)	 <p><i>cis-15f</i></p>
	H5 _{axial}	H6 _{axial} (w) H6 _{äquatorial} (w) H5 _{äquatorial} (s) H8a (w)	
	H5 _{äquatorial}	H6 _{axial} (w) H6 _{äquatorial} (w) H5 _{axial} (s)	

Abb. 39 Mögliche Diastereomere von **15f** und beobachtete NOE-Effekte für das Überschußisomer (die in Klammern angegebene Intensität des Effektes bezieht sich auf die allgemein üblichen englischen Abkürzungen, w = weak, m = middle, s = strong; Messtemperatur: 300 K, Lösungsmittel: CDCl₃).

Die Auswertung der NOE-Spektren zeigt, daß es sich bei der untersuchten Verbindung um das *trans*-Isomer handelt. Besonders die starken NOE-Effekte zwischen H8a und den Phenyl-Protonen bei gleichzeitigem Ausbleiben von Effekten zu der Methylgruppe beweisen die *trans*-Konfiguration. Dieses Ergebnis ist wiederum nicht überraschend, da der große Phenylsubstituent die äquatoriale Stellung einnimmt.

Anhand von Vergleichen ausgesuchter Signale in den NMR-Spektren von **15f** und **15g** soll durch Analogieschlüsse die Konfiguration des bevorzugt gebildeten Isomers von **15g** bestimmt werden.

Tab. 8 Chemische Verschiebung ausgesuchter NMR-Signale von **15f** und **15g**.

		Chemische Verschiebung δ^a im ¹³ H-NMR (ppm)
C8a	Überschußdiastereomer	69.14 (15f); 70.10 (15g)
	Unterschlußdiastereomer	70.09 (15f); 71.88 (15g)

^a Die chemische Verschiebung δ wird in ppm von Tetramethylsilan als internem Standard bei 300 K in CDCl₃ als Lösungsmittel angegeben.

Anhand der Signallage von C8a im ¹³C-NMR-Spektrum läßt sich folgende Tendenz feststellen: das Überschußisomer ist deutlich hochfeldverschoben gegenüber der

Unterschussverbindung. Dieses Indiz läßt vermuten, daß auch bei **15g** bevorzugt das *trans*-konfigurierte Isomer entstanden ist.

Frühere Additionsreaktionen an 2,3,4,5-Tetrahydropyridine mit einem stereogenen Zentrum an C5 (Malonsäureaddition⁵⁵ und Trimethylsilylcyanidaddition¹⁰⁹), zeigten dagegen keine Stereoselektivität.

Eine Aufklärung der bisherigen Ergebnisse hinsichtlich des stereochemischen Verlaufs soll anhand des Modells für die Darstellung von **15f** in Abbildung 40 erklärt werden. Es soll wieder festgelegt werden, daß der sterisch anspruchsvolle Phenylrest die geräumigere *pseudo*-äquatoriale Stellung einnimmt. Somit sollte der Angriff der Mercaptocarbonsäure sowohl von der *trans*- als auch der *cis*-Seite etwa gleichermaßen möglich sein (vgl. Abbildung 40). Daß sich aber bevorzugt das *trans*-Isomer bildet, kann damit erklärt werden, daß das neu entstandene stereogene Zentrum durch eine 1,2-Induktion resultiert, d.h. im resultierendem Lactam beide raumbeanspruchenden Substituenten direkt benachbart sind. In diesem Fall ist das *trans*-Produkt (jeweils äquatoriale Anordnung) thermodynamisch stabiler .

Wird das ebenfalls chirale *rac*-2-Aza-spiro[5.5]undeca-1,8-dien, *rac*-**2** eingesetzt, ist nur eine äußerst geringe Diastereoselektivität zu beobachten (*dr* = 54:46). Dieses Ergebnis ist nicht sehr überraschend, da die Raumbeanspruchung für den *spiro*-Cyclohex-3-enylrest keine großen Unterschiede für den Angriff des Nucleophils ausmacht. Aus diesem Grund soll das entsprechende Lactam **15i** hier aus mechanistischer Sicht nicht näher untersucht werden.

6. ADDITION VON MERCAPTOCARBONSÄUREN

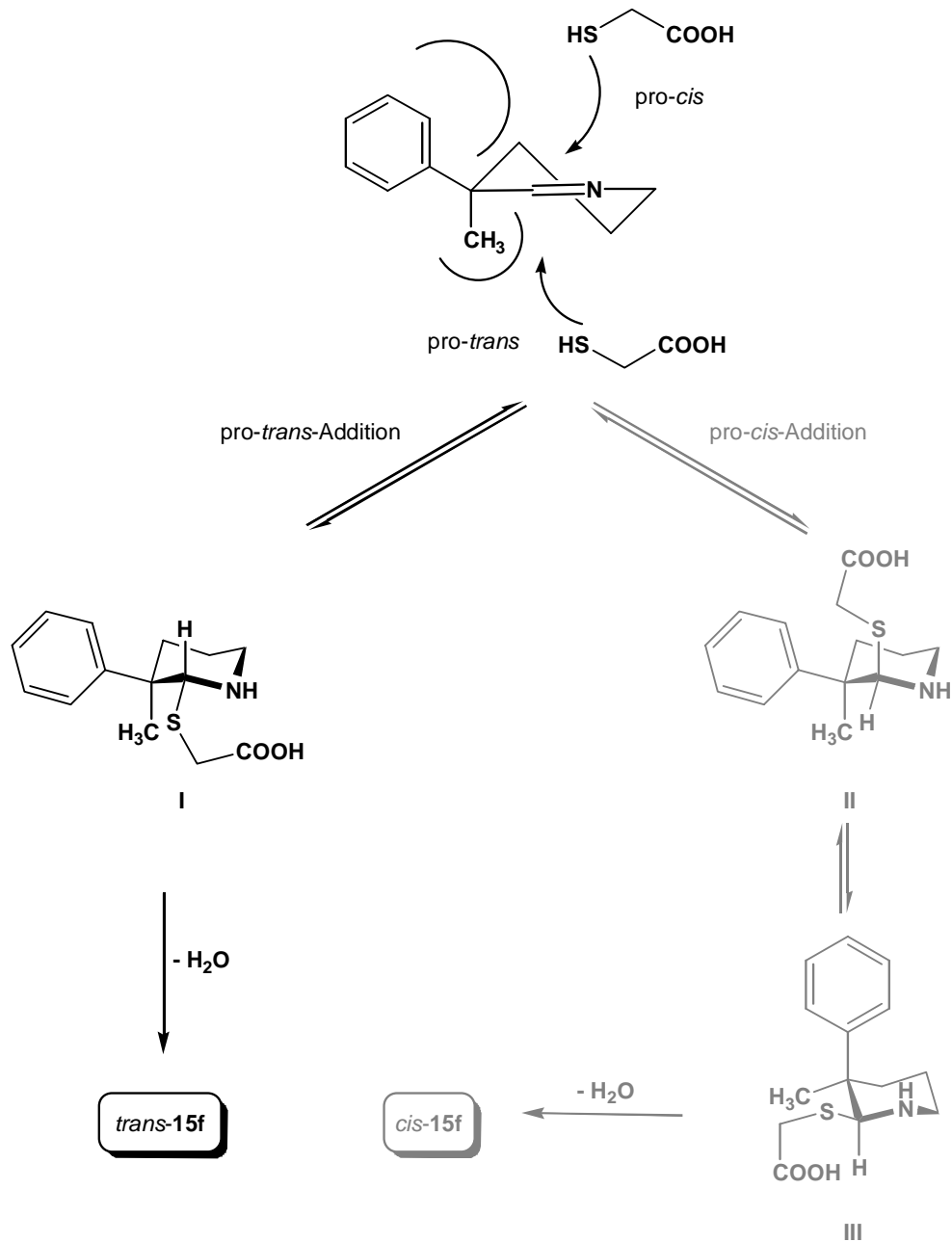


Abb. 40 Schematische Darstellung des diastereoselektiven Reaktionsverlaufs zur bevorzugten Bildung von **trans-15f** (nur ein Enantiomer ist jeweils dargestellt).

6. ADDITION VON MERCAPTOCARBONSÄUREN

6.2.2.3 Reaktion eines achiralen Imins mit einer chiralen Mercaptocarbonsäure

Nachdem in den vorigen Abschnitten der Einfluß von unsymmetrisch substituierten 2,3,4,5-Tetrahydropyridinen auf den stereochemischen Verlauf der Mercaptocarbonsäureaddition untersucht wurde, soll nun näher betrachtet werden, ob chirale Mercaptocarbonsäuren eine Diastereoselektivität indizieren.

Das γ -Lactam **15l**, das nach der Umsetzung von 5,5-Dimethyl-2,3,4,5-tetrahydropyridin und *rac*-2-Mercaptopropionsäure resultiert, zeigte im Rohprodukt ein Diastereomerenverhältnis von *dr* = 82:18. Nach Umkristallisation konnte der Wert auf *dr* = 93:7 erhöht werden. Es war jedoch nicht möglich, die Überschußverbindung rein zu isolieren. Dadurch ist eine einwandfreie Aufklärung der relativen Konfiguration nicht möglich.

Ein zunächst überraschendes Ergebnis liefert die Umsetzung mit *rac*-*N*-(2-Mercaptopropionyl)-glycin. Am Beispiel der Synthese von **15m** soll der Reaktionsverlauf näher untersucht werden (Abbildung 41).

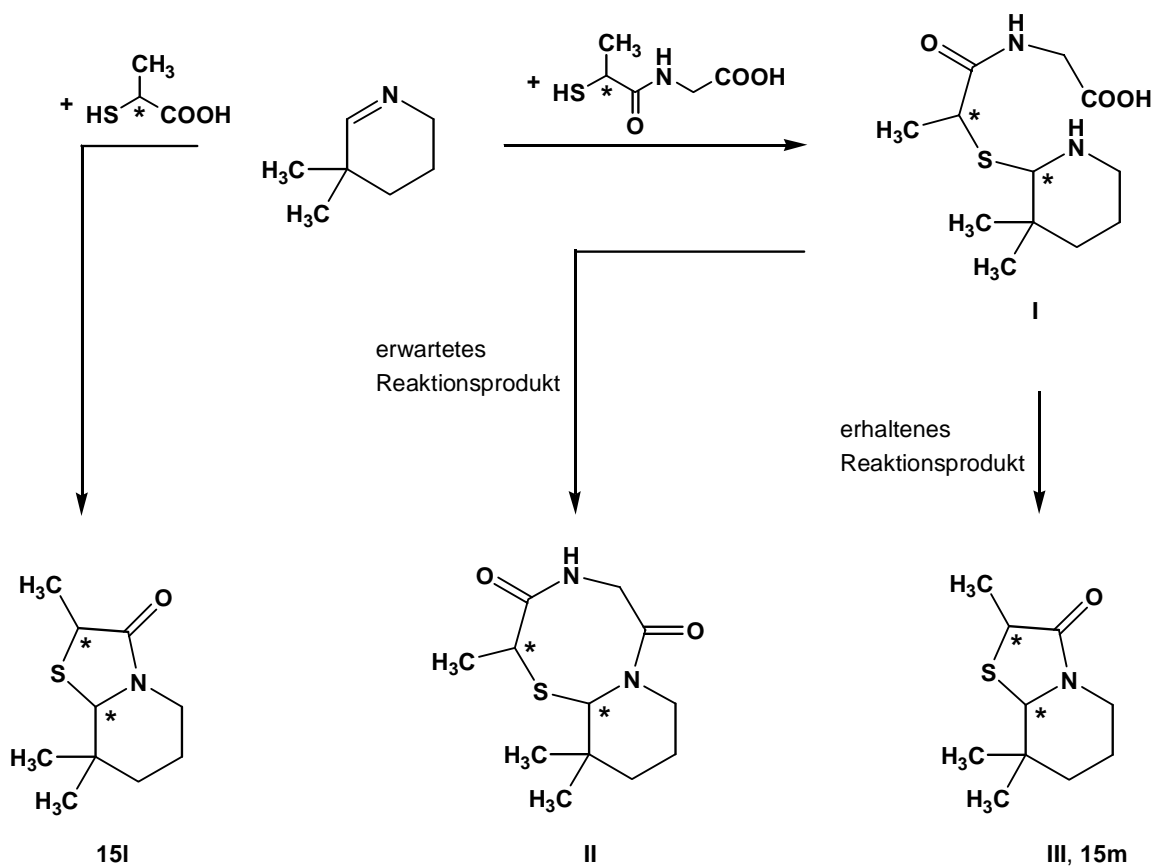


Abb. 41 Mögliche Produktbildung bei der Addition von *rac*-*N*-(2-Mercaptopropionyl)-glycin im Vergleich zur Darstellung von **15l**.

6. ADDITION VON MERCAPTOCARBONSÄUREN

Zunächst sollte wieder nach der Addition der Mercaptogruppe an die Iminogruppe das Zwischenprodukt **I** entstehen. Das Amin hat nun zwei Möglichkeiten, eine nukleophile Substitutionsreaktion einzugehen. Die Kondensation der Carboxylgruppe mit der Aminofunktion würde schließlich zum Lactam **II** führen, wogegen aus dem Angriff auf das Amid-Kohlenstoffatom unter Eliminierung von Glycin das Produkt **III** resultieren würde. Isoliert wurde das γ -Lactam **III** in 88 %-iger Ausbeute. Produkt **II** konnte nicht detektiert werden. Somit entspricht die Struktur **15m** der von **15l**. Bemerkenswert war die deutlich höhere Ausbeute bei Einsatz von *rac*-*N*-(2-Mercaptopropionyl)-glycin (88 % für **15m** im Gegensatz zu 57 % für **15l**). Das Carbonyl-Kohlenstoffatom der Amidgruppe des Zwischenproduktes **I** ist bezüglich einer nucleophilen Substitution durch die Aminogruppe reaktiver als das der Carbonsäure.

Ein weiteres unerwartetes Ergebnis war, daß keine Diastereoselektivität beobachtet wurde. Es entstand ein 1:1-Isomerengemisch. Eine mögliche Erklärung wäre – nach stereoselektiver Adduktbildung **I** – eine Art Keto-Enol-Tautomerie (Abbildung 42), die dazu führen würde, daß das gekennzeichnete stereogene Zentrum in Addukt **la** durch Tautomerie in **lb** seine Chiralität verlieren würde. Bei der darauffolgenden Cyclisierung aus **la** ist somit die bei der Addition der Mercaptofunktion entstandene stereochemische Information verlorengegangen. Im Gegensatz dazu wurden in der Vergangenheit mehrere Beispiele beschrieben, durch stereoselektive Katalyse aus Enolen durch Tautomerie optisch aktive Ketone darzustellen.¹¹⁰ Bei der hier beschriebenen Reaktion scheint das stereogene Zentrum des Enols **lb** jedoch keinen stereochemisch dirigierenden Einfluß auf die Bildung des Amids **la** zu besitzen.

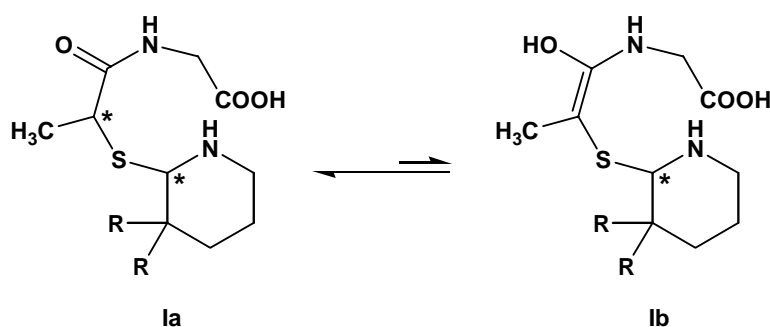


Abb. 42 „Keto-Enol“-Tautomerie bei der Addition von *N*-(2-Mercaptopropionyl)-glycin.

6. ADDITION VON MERCAPTOCARBONSÄUREN

Ähnliche Ergebnisse wurden bei der Darstellung von **15n** ($R = C_2H_5$) erhalten. Mit einer Ausbeute von 90 % konnte ausschließlich das Thiazolidin-Derivat isoliert werden. Beide Diastereomere wurden im Verhältnis 1:1 gebildet.

Nachdem die Addition von *rac*-2-Mercaptopropionsäure (1,3-stereoinduzierte Reaktion) eine hohe Diastereoselektivität zeigte, sollte untersucht werden, ob und in welchem Maße eine entsprechende 1,4-Induktion ähnliche Ergebnisse liefert.

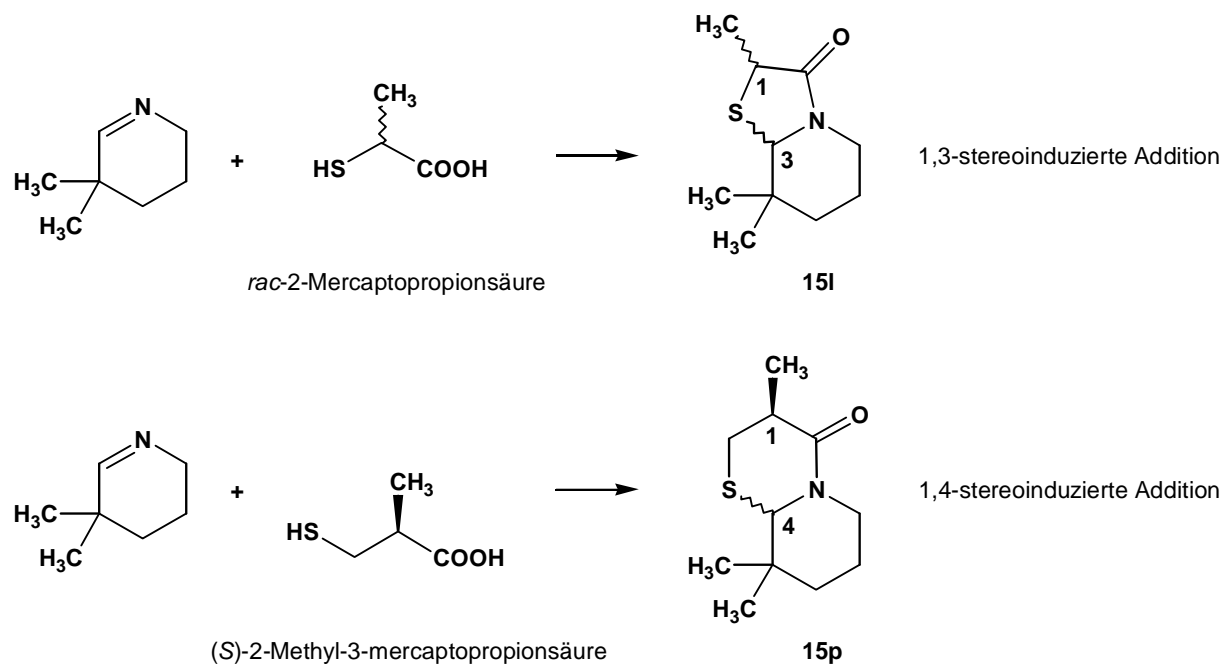


Abb. 43 Vergleich der 1,3- und 1,4-stereoinduzierten Addition chiraler Mercapto-carbonsäuren. (Die Nummerierung entspricht nicht der Beilstein-Nomenklatur.)

Zur Synthese von **15p** wurde (*S*)-2-Methyl-3-mercapto-propionsäure eingesetzt. Diese Mercapto-carbonsäure ist die einzige chirale Verbindung, die nicht als Racemat zum Einsatz kam. Nach Aufarbeitung wurden im 1H -NMR des Rohproduktes zwei Diastereomere im Verhältnis 72:28 ermittelt. Durch Säulenchromatographie konnten beide Isomere isoliert und untersucht werden. Nach NOE-NMR-spektroskopischen Messungen sollte die Konfiguration eindeutig den beiden Diastereomeren zugeordnet werden. Die Ergebnisse sind in Tabelle 9 zusammengefasst.

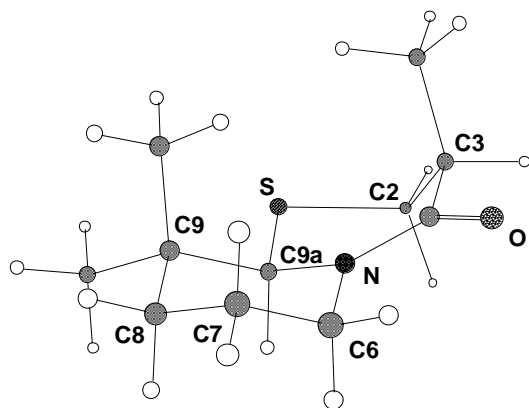
Zur Strukturaufklärung anhand der NOE-NMR-Experimente soll folgende Vorüberlegung gelten: das H_{9a}-Proton des neu gebildeten stereogenen Zentrums befindet sich in axialer Position, da sonst der Ringschluß durch Kondensation von Amino- und Carboxylgruppe nicht erfolgen kann (der Stickstoff befindet sich in nahezu trigonal planarer Umgebung, s.

6. ADDITION VON MERCAPTOCARBONSÄUREN

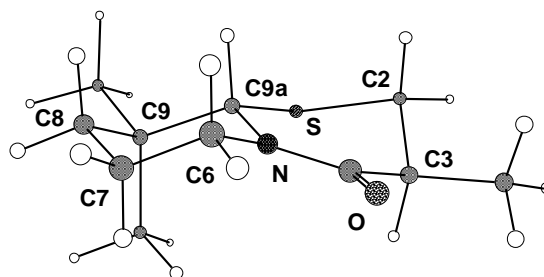
Abbildung 44). Da die Stereochemie in C3-Position festgelegt ist (*S*-Konfiguration), muß also der Sechsring der beiden Isomere invertiert sein.

Tab. 9 Ergebnisse der NOE-NMR-Messungen für **15p**
(zur Erklärung für s, m und w siehe Abbildung 38).

eingestrahktes Proton	NOE-Effekt (Überschußdiastereomer)	NOE-Effekt (Unterschlußdiastereomer)
H2	CHCH ₃ (w), H2' (s), H3 (s)	CHCH _{3,axial} (w), CCH ₃ (w), H2' (s), H3 (m)
H2'	CCH ₃ (m), CHCH ₃ (m), H3 (m), H2 (s)	CHCH ₃ (m), H3 (m), H2 (s), H9a (w)
CHCH ₃	CCH ₃ (w), H2' (m), H2 (w), H3 (s)	H2 (w), H2' (m), H3 (m)
CCH _{3,axial}	CHCH ₃ (w), H8 _{axial} (m), H8 _{äquatorial} (m), H2' (m)	H8 _{äquatorial} (m), H7 _{axial} (m), H3 (w), H2 (w)
H9a	H6 _{axial} (s), H8 _{axial} (s), CCH ₃ (s)	CCH _{3,äquatorial} (s), H8 _{axial} (s), H6 _{axial} (s), H2' (m)



(3*S*,9a*R*)-**15p**



(3*S*,9a*S*)-**15p**

Abb. 44 Struktur von (3*S*,9a*R*)-**15p** und (3*S*,9a*S*)-**15p**.

Vergleicht man die Ergebnisse der NOE-Messungen mit den Strukturen aus Abbildung 44, ist eine eindeutige Zuordnung der Stereoisomere möglich. Demnach handelt es sich bei dem Überschußdiastereomer um (3*S*,9*aR*)-**15p**. Besonders der NOE-Effekt zwischen den Methylgruppen an C3- und C9-Position, der bei der Unterschussverbindung nicht vorhanden ist, beweist diese Strukturannahme.

Um die Frage zu klären, inwiefern die Reaktionstemperatur einen Einfluß auf das Diastereomerenverhältnis hat, wurde der gleiche Versuch bei 40 °C durchgeführt (das Reaktionsgemisch wurde in Dichlormethan am Wasserabscheider erhitzt). Im ¹H-NMR des Rohproduktes konnte man eine geringe Erhöhung der Diastereoselektivität ebenfalls zugunsten von (3*S*,9*aR*)-**15p** erkennen (*dr* = 83:17). Zugleich sank jedoch die Ausbeute nach säulenchromatographischer Trennung drastisch auf 9%.

6.2.2.4 Reaktion eines in C2-Position chiralen Imins mit einer chiralen Mercaptocarbonsäure

Zum Abschluß der diastereoselektiven Additionen von Mercaptocarbonsäuren an substituierte 2,3,4,5-Tetrahydropyridine sollte untersucht werden, ob sich bei der Reaktion eines chiralen Imins mit einer chiralen Mercaptocarbonsäuren stereoselektive Effekte verstärken oder in Konkurrenz treten. Dazu wurden *rac*-5-Methyl-5-phenyl-2,3,4,5-tetrahydropyridin und *rac*-2-Mercaptopropionsäure eingesetzt, die zuvor jeweils ein hohes diastereoselektives Potential zeigten. Bei dieser Reaktion können vier diastereomere Verbindungen entstehen, da im resultierendem Produkt drei stereogene Zentren vorhanden sind. Im ¹H-NMR des Rohproduktes vom γ -Lactam **15o** konnte dagegen nur ein Diastereomer detektiert werden (*dr* >95 : <5), d.h. die stereoselektiven Effekte der beiden Reaktionskomponenten wurden verstärkt.

Zur Strukturaufklärung wurde **15o** NOE-NMR-spektroskopisch untersucht. Das Ergebnis ist in Abbildung 45 dargestellt.

6. ADDITION VON MERCAPTOCARBONSÄUREN

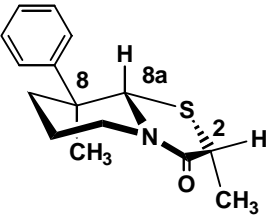
	eingestrahles Proton	beobachteter NOE-Effekt
 <p>(2<i>RS</i>,8<i>SR</i>,8<i>aSR</i>)-15o (nur ein Enantiomer dargestellt)</p>	H8a	H7 _{axial} (m) H5 _{axial} (m) H _{Phenyl} (s)
	H5 _{axial}	H6 _{axial} (w) H6 _{äquatorial} (w) H5 _{äquatorial} (s) H8a (m) H7 _{axial}
	H5 _{äquatorial}	H6 _{axial} (w) H6 _{äquatorial} (w) H5 _{axial} (s)
	CHCH ₃	CCH ₃ (w) H2 (s)

Abb. 45 Ergebnisse der NOE-spektroskopischen Untersuchung von (2*RS*,8*SR*,8*aSR*)-**15o**.

Die Auswertung der Ergebnisse der NOE-Messungen belegt die Darstellung von (2*RS*,8*SR*,8*aSR*)-**15o**.

Durch die Addition von Mercaptocarbonsäuren an mehrfach substituierte 2,3,4,5-Tetrahydropyridine ist ein präparativ äußerst einfacher und schneller Weg zugänglich, um eine ganze Reihe interessanter bicyclischer 4-Thiazolidone sowie deren Derivate darzustellen. In Abhängigkeit vom Substitutionsmuster der Edukte verlaufen diese Reaktionen zum Teil mit hervorragenden Stereoselektivitäten.

6.2.3 Darstellung von Sulfoxiden aus den entsprechenden Sulfiden **15**

Eine der am stärksten stereodirigierenden Gruppen in der asymmetrischen Synthese ist die der enantiomerenreinen Sulfoxide.¹¹¹ Die Effizienz von Sulfoxiden in diastereoselektiven Reaktionen liegt hauptsächlich in der sterischen und stereoelektronischen Differenz zwischen den Substituenten des chiralen Schwefelatoms: ein Elektronenpaar, ein Sauerstoffatom und zwei unterschiedliche Kohlenstoffreste.

Optisch aktive Sulfoxide sind auf verschiedenen Wegen zugänglich:

6. ADDITION VON MERCAPTOCARBONSÄUREN

- durch nucleophile Substitution am Schwefel¹¹²
- stereoselektive Oxidation prochiraler Sulfide¹¹³
- Racemattrennung der Sulfoxide.¹¹⁴

Die Lactame **15** stellen allesamt Sulfide dar, die am Schwefel ein prochirales Zentrum besitzen. Durch Oxidation mit Wasserstoffperoxid sollte es somit möglich sein, die entsprechenden Sulfoxide darzustellen (dabei ist zu beachten, jeweils nur ein Äquivalent Wasserstoffperoxid einzusetzen, um die weitere Oxidation zu den Sulfonen zu verhindern).¹¹⁵ Da es sich bei allen Lactamen **15** um chirale Verbindungen handelt, soll die mögliche stereoselektive Oxidation näher untersucht werden.

Als Modellverbindungen wurden die γ -Lactame **15a**, **15l** und **15o** mit einem Äquivalent einer 35%-igen wässrigen Wasserstoffperoxid-Lösung in Eisessig 5 bis 70 Stunden gerührt (genaue Angaben im Experimentellen Teil). Nach säulenchromatographischer Trennung konnten die Sulfoxide **16a**, **16l** und **16o** erhalten werden.

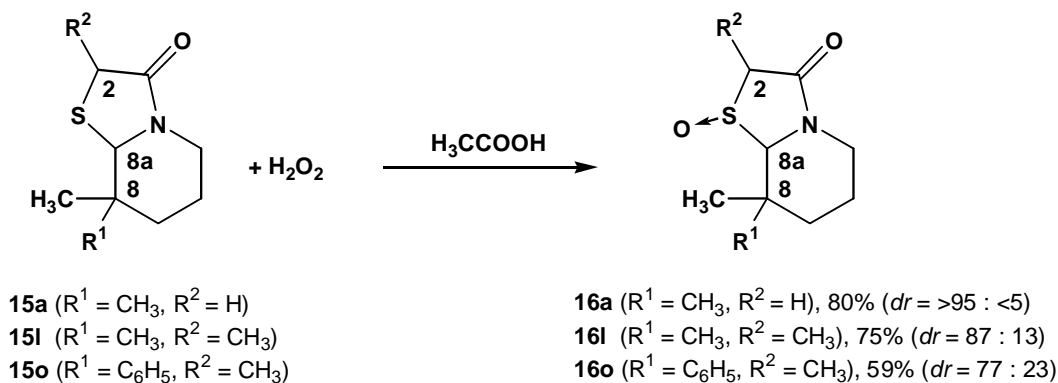


Abb. 46 Darstellung der Sulfoxide **16a**, **16l** und **16o**.

Die Ausbeuten dieser Oxidation waren moderat bis gut. Besonders interessant waren die beobachteten Diastereoselektivitäten. Im Falle von **16a**, bei der eine stereoselektive Oxidation lediglich durch das stereogene Zentrum in C8a-Position induziert werden kann, wird nur ein Isomer gebildet. Bei **16l** (mit zusätzlichem chiralen Zentrum in C2-Position) ist die Stereoselektivität mit 87:13 ebenfalls sehr hoch, jedoch läßt sich hier erkennen, daß das zweite stereogene Zentrum der von der Position 8a induzierten stereoselektiven Oxidation entgegenwirkt. Noch deutlicher wird ein ähnlicher Effekt bei der Darstellung von **16o** beobachtet: hier beträgt das Diastereomerenverhältnis „nur“ noch 77:23. Alle drei

6. ADDITION VON MERCAPTOCARBONSÄUREN

Stereozentren in C2-, C8- und C8a-Position scheinen einen Einfluß auf die stereoselektive Oxidation zu haben.

Das Sulfoxid **16a** fiel als Öl an und konnte so einer Strukturaufklärung durch Röntgenstrukturanalyse nicht zugänglich gemacht werden. Bei **16l** und **16o** konnten die beiden Isomere nicht getrennt werden, so daß auch hier die relative Konfiguration nicht direkt aufgeklärt werden konnte.

Eine Möglichkeit, auf die Konfiguration zwischen der Sulfoxid- und der Methylgruppe in C2-Position bei **16l** und **16o** zu schließen, ist der Vergleich von Daten aus der Kernresonanzspektroskopie bekannter Strukturen.¹¹⁶ Dieser Analogievergleich kann letztendlich kein Beweis für die tatsächliche Stereochemie sein, ist jedoch eine gute Annäherung, so daß im folgenden bei Übereinstimmen der analytischen Daten von der Richtigkeit der gemutmaßten Struktur ausgegangen wird.

Die japanische Arbeitsgruppe von TAMURA untersuchte die Stereochemie von *cis*- und *trans*-3-Methylbenzo[*b*]thiophen-3(2*H*)-on-1-oxid.¹¹⁶ Durch NMR-Spektroskopie (mit Hilfe von Shift-Reagentien) wurde die relative Konfiguration aufgeklärt. Die Ergebnisse sind in Abbildung 47 zusammengefasst.

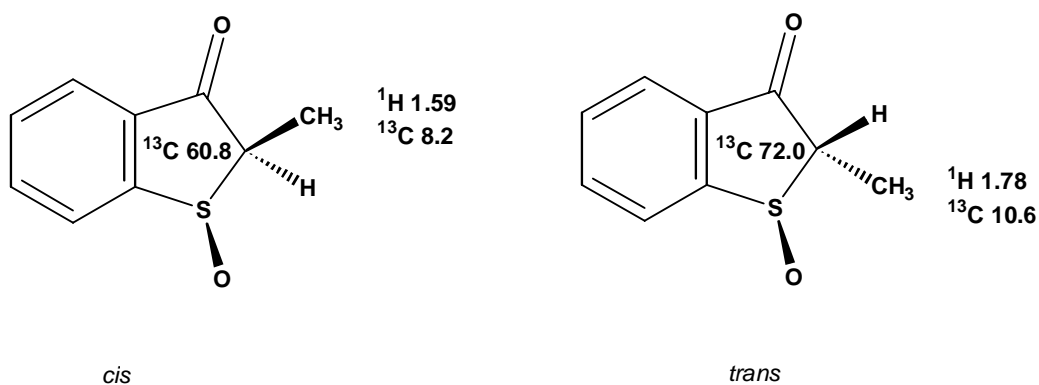


Abb. 47 Vergleich von charakteristischen Daten aus der Kernresonanzspektroskopie von *cis*- und *trans*-3-Methylbenzo[*b*]thiophen-3(2*H*)-on-1-oxid nach TAMURA (alle Angaben der ¹H- und ¹³C-NMR-Daten in ppm).

6. ADDITION VON MERCAPTOCARBONSÄUREN

Die strukturelle Ähnlichkeit der cyclischen Sulfoxide von TAMURA mit **16l** und **16o** lassen einen Vergleich der NMR-Daten zu und bei einer ähnlichen Tendenz der Signalverschiebung auf eine analoge *cis/trans*-Konfiguration^[22] schließen.

Tabelle 10 zeigt die Signale aus den Kernresonanzspektren für das Überschuß- und das Unterschußisomer der Sulfoxide **16l** und **16o**.

Tab. 10 Ergebnisse der NMR-spektroskopischen Untersuchungen von **16l** und **16o**.

	Chemische Verschiebung δ^a (ppm)		
	CHCH ₃	C2	CHCH ₃
16l (ÜI) ^b	1.57	63.47	12.47
16l (UI) ^b	1.51	55.16	7.30
16o (ÜI) ^b	1.62	64.15	12.63
16o (UI) ^b	1.55 ^b	55.42 ^c	7.42 ^b

^a Die chemische Verschiebung δ wird in ppm von Tetramethylsilan als internem Standard bei 300 K in CDCl₃ als Lösungsmittel angegeben; ^b ÜI = Überschußisomer, UI = Unterschußisomer; ^c diese Angaben sind im experimentellen Teil nicht aufgeführt, da nach Reinigung von **16o** fast ausschließlich das Überschußisomer isoliert und untersucht wurde; sie wurden aus dem Rohprodukt ermittelt.

Sowohl für **16l** als auch für **16o** ist eine einheitliche Tendenz erkennbar:

- Alle in Tabelle 10 betrachteten Signale des Überschußisomers sind tieffeldverschoben.

Verglichen mit den Daten von *cis*- und *trans*-3-Methylbenzo[*b*]thiophen-3(2*H*)-on-1-oxid sind die Gemeinsamkeiten deutlich. Bei TAMURA sind im entsprechenden *trans*-Isomer die betreffenden Signale ebenfalls tieffeldverschoben. Aufgrund dieser Übereinstimmung kann – bei aller gebotenen Vorsicht – davon ausgegangen werden, daß *trans*-**16l**^[21] und *trans*-**16o**^[21] im Überschuß gebildet wurden.

Durch die relative Konfigurationsaufklärung der Stereozentren in S1- und C2-Position läßt sich im Falle von **16o** die komplette Stereochemie aufklären, da die Struktur dieser Verbindung vor der Oxidation durch NOE-NMR-Messungen bestimmt wurde (Seite 56).

^[22] Die hier verwendete *cis/trans*-Nomenklatur bezieht sich ausschließlich auf die Konfiguration der Substituenten der Stereozentren in S1- und C2-Position.

6. ADDITION VON MERCAPTOCARBONSÄUREN

Demnach handelt es sich bei dem Diastereomer, das im Überschuß gebildet wurde, um $(S_{SR},2RS,8SR,8aSR)$ -**16o**.

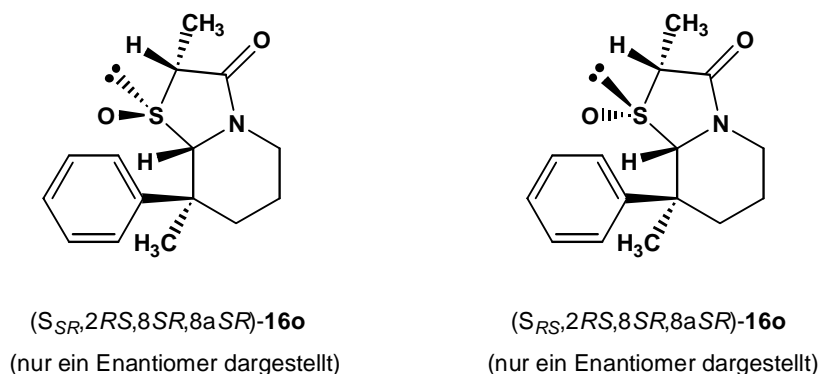


Abb. 48 Diastereomere von **16o**.

Alle Produkte **16** sind β -Keto-Sulfoxide. Die Bedeutung dieser Verbindungsklasse für die präparative Chemie liegt in der Fähigkeit, die CH-acide Methylengruppe zwischen der Carbonyl- und Sulfoxidgruppe zu alkylieren. So lassen sich relativ einfach neue C-C-Bindungen knüpfen.

Reaktionen dieses Typs sind seit einiger Zeit Gegenstand intensiver Untersuchungen, deren frühere Ergebnisse in einer Serie von RUSSELL im *Journal of Organic Chemistry* zusammengefaßt sind.¹¹⁷

Als Modellverbindung für die Alkylierung eines solchen β -Keto-Sulfoxids wurde **16a** gewählt. Durch Methylierung in C2-Position wird ein neues stereogenes Zentrum gebildet. Als Produkt sollte **17** entstehen, dessen Struktur mit **16l** identisch ist. Ein Vergleich der beiden Verbindungen hinsichtlich ihrer Stereochemie soll den Abschluß der interessanten und einfachen Reaktionen der cyclischen Imine mit Mercaptocarbonsäuren und anschließender Oxidation bilden.

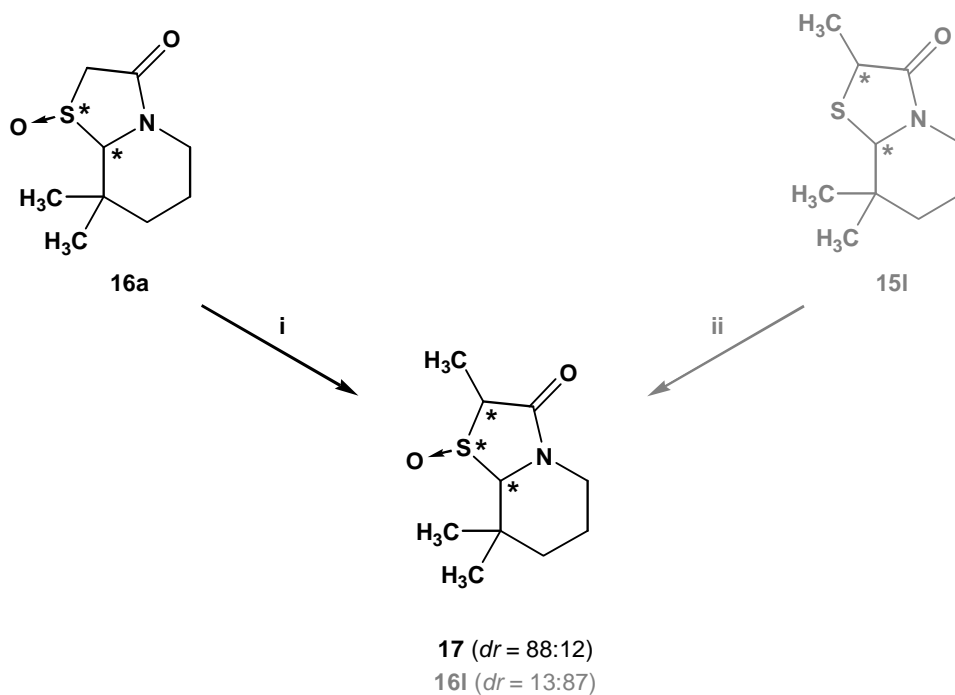


Abb. 49 Darstellung von **17** im Vergleich zu **16l** (*i*: Kalium-*tert*-butylat, MeI, THF; *ii*: 35%-ige H₂O₂, Eisessig).

16a wurde in *abs.* THF mit 1.05 Äquivalenten Kalium-*tert*-butylat gerührt, um in C2-Position ein Proton zu abstrahieren. Nach Zugabe von 2 Äquivalenten Methyljodid wurde das Gemisch 10 Stunden bei 40 °C gerührt. Durch säulenchromatographische Reinigung konnte **17** als Diastereomengemisch im Verhältnis *dr* = 88:12 erhalten werden.

Fast der identische Wert wurde nach der Oxidation von **15l** zu **16l** ermittelt. Erstaunlicherweise wurde bei **17** aber das Isomer bevorzugt gebildet, das bei **16l** die Unterschussverbindung darstellt. Mit der *cis/trans*-Nomenklatur bezogen auf die stereogenen Zentren in S1- und C2-Position (s. Seite 59) ist bei **17** das *cis*-Isomer im Überschuss entstanden.

Aminophosphonsäureester

7.1. Stand der Forschung

α -Aminophosphonsäuren sind die Phosphoranaloga von α -Aminocarbonsäuren und finden als biologisch aktive Komponenten Anwendung als Antibiotika,¹¹⁸ Enzym-Inhibitoren,¹¹⁹ antiviral wirkende Substanzen¹²⁰ oder Herbizide.¹²¹

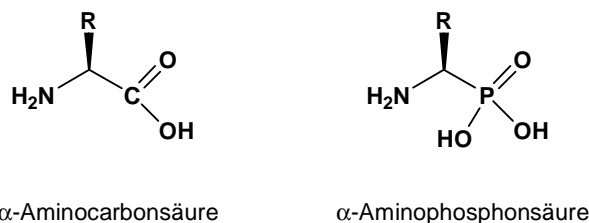


Abb. 50 Struktureller Vergleich von einer α -Aminocarbonsäure und dem Phosphonsäure-Analogon.

Aufgrund ihrer geringen Toxizität und der Tatsache, daß die Aminophosphonsäuren ein ähnliches chemisches Verhalten wie die entsprechenden Aminocarbonsäuren zeigen, ist diese Verbindungsklasse eine interessante Struktureinheit in Phosphonopeptiden und Peptidomimetika.¹²² Innerhalb der letzten beiden Jahrzehnte sind einige Anstrengungen unternommen worden, neue Synthesewege zu finden.¹²³ Trotzdem ist bisher kaum über einfache Synthesen cyclischer Verbindungen dieser Art, wie z.B. der Phosphonsäureanaloga von Prolin oder Pipecolinsäure, berichtet worden. Die meisten der in der Vergangenheit beschriebenen Synthesestrategien gehen von acyclischen Edukten aus. Dabei könnten gerade die cyclischen Vertreter hilfreich sein für das Verständnis der konformativ erforderlichen Beschaffenheit von Rezeptoren, da eine fixierte Konformation bereits vorhanden ist.

Viele Darstellungsmethoden von α -Aminophosphonsäuren und deren Derivate beinhalten als Schlüsselschritt die nukleophile Phosphonylierung eines Imins oder Iminium-Ions.¹²⁴

MAURY stellte 1997 die diastereoselektive Synthese von Piperidin-2-phosphonsäureester aus einem 2-Cyano-6-oxazolopiperidin-Synthon und einem Trialkylphosphit bei Anwesenheit einer Lewis-Säure^{124b} vor. KATRITZKY gelang 1999 durch eine ähnliche Reaktionsführung

7. AMINOPHOSPHONSÄUREESTER

die Darstellung von Pyrrolidin-2-phosphonsäureester.¹²⁵ Zu gleichen Produkten kam YOSHIFUJI 2001 durch oxidative Decarboxylierung von Prolin bzw. Pipecolinsäure zum entsprechenden Aminoalkohol und anschließender nucleophiler Substitution durch ein Trialkylphosphit ebenfalls mit Hilfe einer Lewis-Säure.¹²⁶

Schwefelhaltige Prolin- und Pipecolinsäureanaloga mit verschiedenen Substitutionsmustern wurden von DRAUZ¹²⁷ und MANIKOWSKI¹²⁸ synthetisiert. Dabei dienten 5,6-Dihydro-2*H*-1,3-thiazine und 3-Thiazoline als Imine und Dialkylphosphite bei der thermischen Additionsreaktion als Ausgangsverbindungen. GRÖGER erweiterte diese Reaktion, indem er durch den Einsatz eines chiralen Katalysators [(*R*)-LnPB]^[23] optisch aktive Produkte darstellte.¹²⁹

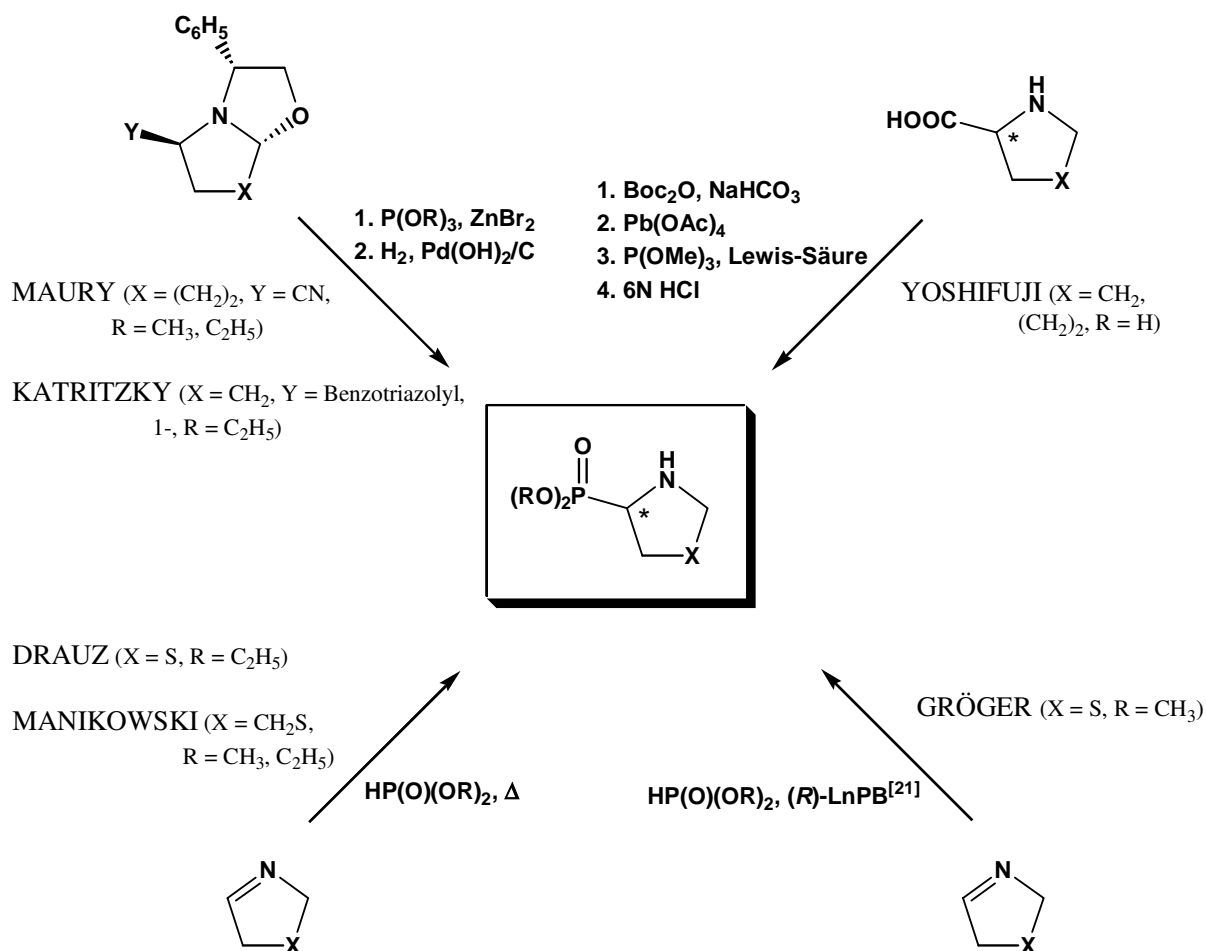


Abb. 51 Verschiedene Synthesestrategien zur Darstellung cyclischer Aminophosphonsäuren.

^[23] (*R*)-LnPB = Tri-Kalium-tris [(*R*)-(+)-1,1'-Bi-(2-naphtolato)]-lanthanoid(III)-Komplex

7.2 Eigene Ergebnisse

Besonders für pharmazeutische Wirkstoffe sind stereochemisch einheitliche Verbindungen von immenser Bedeutung. Bei der Synthese von cyclischen Aminophosphonsäuren sind deswegen in der Vergangenheit etliche Versuche unternommen worden, sowohl diastereoselektive als auch enantioselektive Synthesestrategien zu entwickeln. Dabei kamen bei der Hydrophosphonylierung cyclischer Imine entweder chirale Schiffsche Basen¹²⁸ oder Phosphite¹³⁰ zum Einsatz, die eine stereoselektive Additionsreaktion ermöglichten, oder prochirale Imine, die mit Hilfe enantioselektiver Katalysen zu optisch aktiven Aminophosphonsäurederivaten umgesetzt wurden.¹²⁹

Im Rahmen dieser Arbeit soll die Addition von Dialkyl- bzw. Diarylphosphiten an die in den vorangegangenen Kapiteln verwendeten cyclischen Iminen unter verschiedenen Gesichtspunkten untersucht werden. Nach der thermischen Addition prochiraler Imine und Phosphite – eine Reaktion, die in der Vergangenheit bei ähnlichen Systemen erfolgreich durchgeführt wurde¹³¹ – soll die Stereoselektivität dieser Reaktion bei Einsatz chiraler Ausgangsverbindungen betrachtet werden. Im Folgenden werden die Ergebnisse der Addition bei Variation der Reaktionstemperatur und Einsatz verschiedener Lewis-Säuren vorgestellt.

Um zu überprüfen, ob diese Reaktion auch auf andere Phosphorverbindungen übertragbar ist, wird am Ende des Kapitels kurz auf die Addition von Dimethylphosphinoxiden eingegangen.

7.2.1 Thermische Addition von Dialkyl- bzw. Diarylphosphiten an 2,3,4,5-Tetrahydropyridine

Analog früherer Arbeiten von DRAUZ¹²⁷ und MANIKOWSKI¹²⁸ sollte die Addition von Dialkyl- bzw. Diarylphosphiten an 2,3,4,5-Tetrahydropyridine eine einfache Möglichkeit darstellen, α -Aminophosphonsäureester zu synthetisieren. Dazu wurde das Imin mit einem Äquivalent des entsprechenden Phosphits in Ligroin 16 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Nach Einengen der Lösung wurde der verbleibende Rückstand durch Säulenchromatographie oder Umkristallisation gereinigt. Die Ergebnisse sind in Tabelle 11 zusammengefasst.

7. AMINOPHOSPHONSÄUREESTER

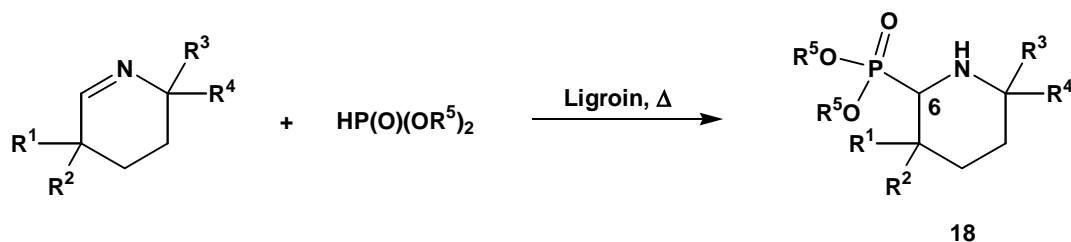


Abb. 52 Darstellung der α -Aminophosphonsäureester **18**.

Tab. 11 Ergebnisse der Synthese der α -Aminophosphonsäureester **18a-m**.

Produkt	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	Ausbeute [%]	<i>dr</i> ^a
18a	CH ₃	CH ₃	H	H	CH ₃	70	-
18b	CH ₃	CH ₃	H	H	C ₂ H ₅	78	-
18c	CH ₃	CH ₃	H	H	<i>n</i> -C ₄ H ₉	85	-
18d	CH ₃	CH ₃	H	H	C ₆ H ₅	70	-
18e	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	H	H	CH ₃	76	-
18f	-(CH ₂) ₅ -		H	H	CH ₃	82	-
18g	-(CH ₂) ₅ -		H	H	C ₆ H ₅	62	-
18h	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	C ₆ H ₅	46	-
18i	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	CH ₃	81	92:8
18j	CH ₃	CH ₃	<i>iso</i> -C ₃ H ₇	H	CH ₃	53	69:31
18k	CH ₃	CH ₃	C ₆ H ₅	H	CH ₃	76	>95:<5
18l	CH ₃	<i>n</i> -C ₃ H ₇	H	H	CH ₃	72	50:50
18m	CH ₃	CH ₃	H	H	DPDO ^b	99	50:50

^a ¹H-NMR-spektroskopisch aus dem Rohprodukt bei RT in CDCl₃ ermittelt, ^b diastereomerenreines (2*SR*,6*RS*)-5,5-Dimethyl-4-phenyl-[1,3,2]dioxaphosphinan-2-oxid wurde eingesetzt (zur Vereinfachung ist hier eine selbst gewählte Abkürzung angegeben, s. Seite 77f.).

Der Reaktionsmechanismus dieser Addition ist in Abbildung 54 dargestellt. Dabei geht man zunächst von einer vorgelagerten Phosphonat-Phosphit-Tautomerie aus, wie sie in Abbildung 53 skizziert ist.

7. AMINOPHOSPHONSÄUREESTER

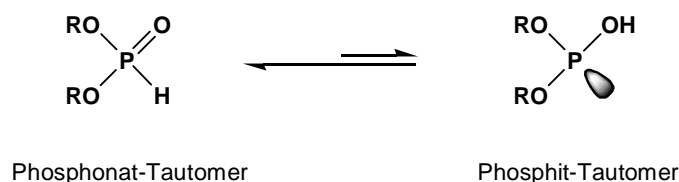


Abb. 53 Dyadische Tautomerie¹³² der Dialkylphosphite.

Das Gleichgewicht der tautomeren Grenzstrukturen liegt auf der Seite des Phosphonats. Jedoch erfolgt die Addition an die C=N-Doppelbindung aus der Phosphit-Form, aus der das Proton des Phosphorigsäure-Derivats elektrophil angreifen kann und gleichzeitig das freie Elektronenpaar mit dem positivierten Imin-Kohlenstoff die neue C-P-Bindung generiert. Es entsteht ein fünfgliedriger Übergangszustand, aus dem die α -Aminophosphonsäure resultiert.¹³³

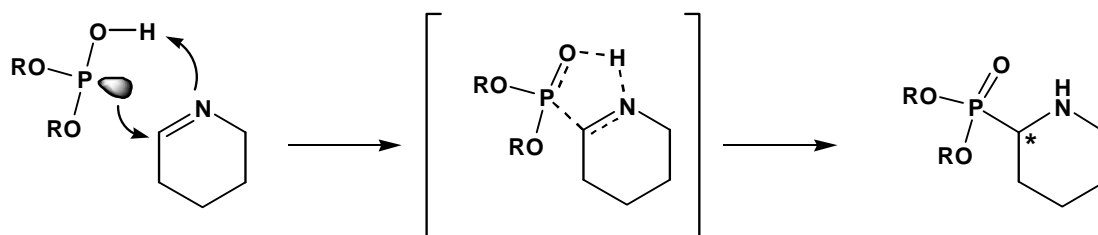


Abb. 54 Mechanismus der Phosphit-Addition an die C=N-Doppelbindung.

Unabhängig von den eingesetzten Ausgangsverbindungen führten alle durchgeführten Versuche zum gewünschten und erwarteten Produkt. Die Ausbeuten waren durchgängig gut bis hervorragend mit Ausnahme von **18g**, **18h** und **18j**, in denen mindestens eines der Edukte sperrige, voluminöse Substituenten besaß, die eine ungehinderte Annäherung der Reaktionspartner erschwerte.

In Folgenden soll nun auf die Ergebnisse der Synthesen von **18i-m** hinsichtlich der beobachteten Diastereoselektivitäten eingegangen werden.

7.2.1.1 Addition von Dimethylphosphit an chirale Imine und von (2*SR*,6*RS*)-5,5-Dimethyl-4-phenyl-[1,3,2]dioxaphosphan-2-oxid an ein prochirales Imin

Zur Synthese von **18i-l** wurden Imine eingesetzt, die in C2- oder C5-Position ein stereogenes Zentrum besaßen und so in der Lage sein sollten, die Addition des Phosphits diastereoselektiv zu beeinflussen.

Aus den ¹H-NMR-Spektren der Rohprodukte wurden schließlich die Diastereoselektivitäten ermittelt. Bei den Iminen mit einem Chiralitätszentrum an C2 wurde eine hohe Bevorzugung zur Bildung eines Isomers beobachtet. Bei dem 2-methylsubstituierten Derivat **18i** (*dr* = 92:8) und dem 2-phenylsubstituierten Derivat **18k** (*dr* >95:<5) wurde der α -Aminophosphonsäureester hochdiastereoselektiv gebildet, während das *iso*-Propylderivat lediglich eine Selektivität von *dr* = 69:31 zeigte.

Die Verwendung eines Imins mit einem stereogenen Zentrum an C5 lieferte dagegen das Produkt **18l** als racemisches Diastereomergemisch. Der Aufbau des neuen stereogenen Zentrums an C6 erfolgte hier gänzlich unselektiv.

Diese Ergebnisse stehen im Einklang mit früheren Arbeiten von MAISON, der bei der Malonsäureaddition⁵⁵ und UGI-Reaktionen¹³⁴ ebenfalls hohe Diastereoselektivitäten mit Tetrahydropyridinen mit einem Chiralitätszentrum in C2-Position fand. Das in Abbildung 55 gezeigte Modell vermag die beobachteten Diastereoselektivitäten zu erklären.

Es kann davon ausgegangen werden, daß die voluminösen Substituenten der Imine bevorzugt eine *pseudo*-äquatoriale Stellung einnehmen.^[24] Dadurch ist für die Darstellung von **18k** durch die in Nachbarschaft zum Iminkohlenstoffatom in axialer Position befindliche Methylgruppe ein *cis*-Angriff des Phosphits effektiv abgeschirmt. Dagegen sollte der *trans*-Angriff sterisch weniger gehindert sein.

Anders sind die räumlichen Verhältnisse bei der Bildung von **18l**. Zwar befindet sich wieder eine dem prochiralen Kohlenstoffatom benachbarte Methylgruppe in *pseudo*-axialer Position, jedoch nimmt der mehr Raum beanspruchende *iso*-Propylsubstituent die *pseudo*-äquatoriale Stellung ein. Als Konsequenz ist ein *trans*-Angriff ungefähr genauso stark wie der *cis*-Angriff abgeschirmt.

^[24] In dem resultierenden α -Aminophosphonsäureester **18k** ist die äquatoriale Position des Phenyl-Substituenten dadurch bewiesen, daß im ¹H-NMR-Spektrum eine große transaxiale vicinale Kopplungskonstante zwischen dem H2- und einem H5-Proton auftritt (*J* = 14.5 Hz).

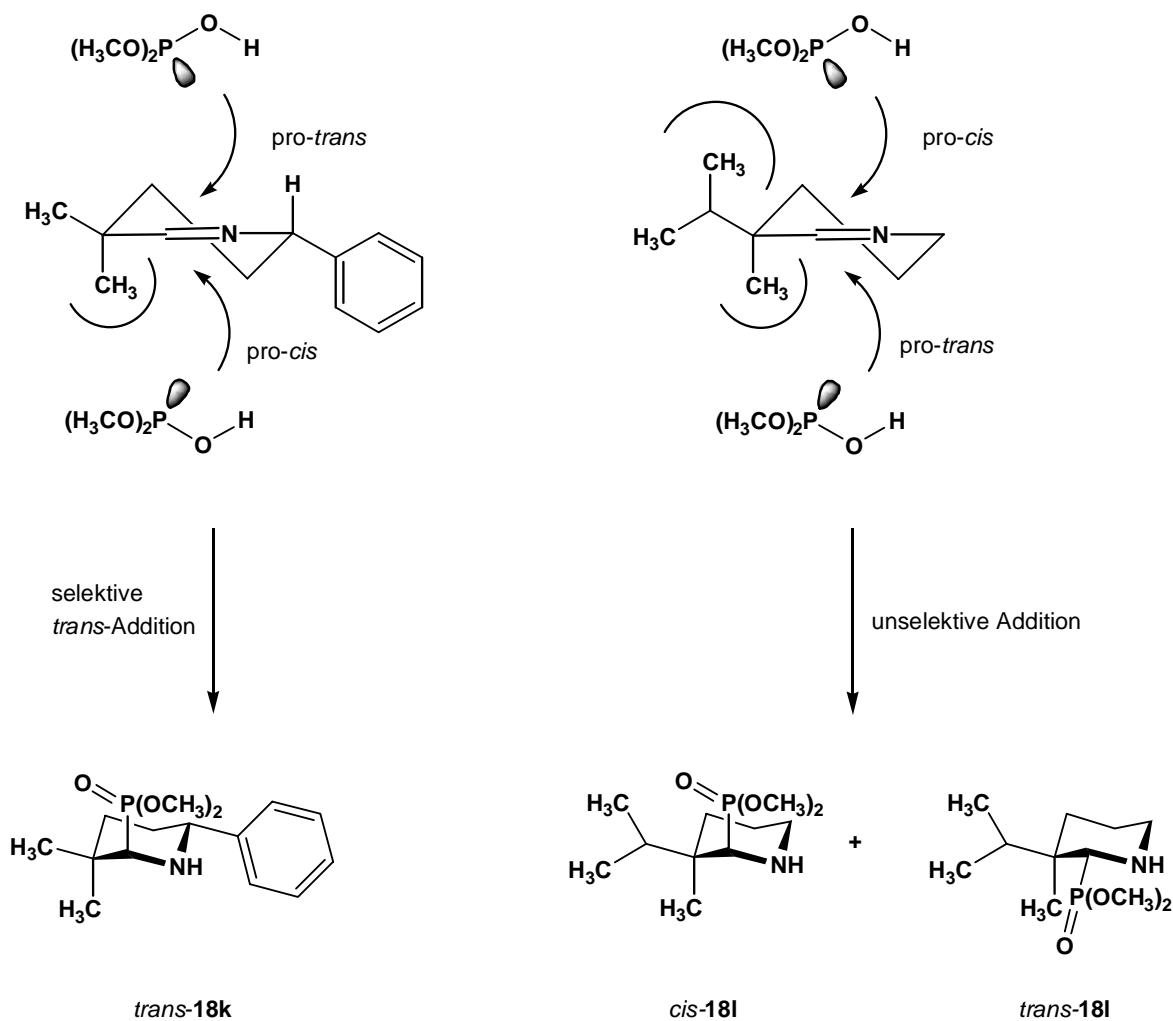


Abb. 55 Stereochemische Betrachtung der Synthese der α -Aminophosphonsäureester **18k** und **18l** (nur jeweils ein Enantiomer der racemischen Gemische sind dargestellt).

1985 berichtete SCHÖLLKOPF über die Addition eines chiralen, fünfgliedrigen cyclischen Phosphits an die C=N-Doppelbindung von Thiazolidinen.¹³⁵ GRÖGER setzte später sechsgliedrige Analoga ein.^{130a} Jedoch zeigten alle resultierenden Reaktionsprodukte eine äußerst geringe Diastereoselektivität – unabhängig von der Reaktionstemperatur oder der eingesetzten Lewis-Säuren als Katalysatoren ($dr = 1:1$ bis $dr = 2:1$).

Die Synthese des in der vorliegenden Arbeit eingesetzten literaturbekannten (2*SR*,6*RS*)-5,5-Dimethyl-4-phenyl-[1,3,2]dioxaphosphinan-2-oxid¹³⁶ erfolgte nach Abbildung 56 aus Isobutyraldehyd und Benzaldehyd durch eine Aldol-Canizarro-Reaktion. Das resultierende chirale Diol wurde mit Phosphortrichlorid umgesetzt und anschließend hydrolysiert. Das Phosphit lag als racemische, aber diastereomenreine Verbindung vor.

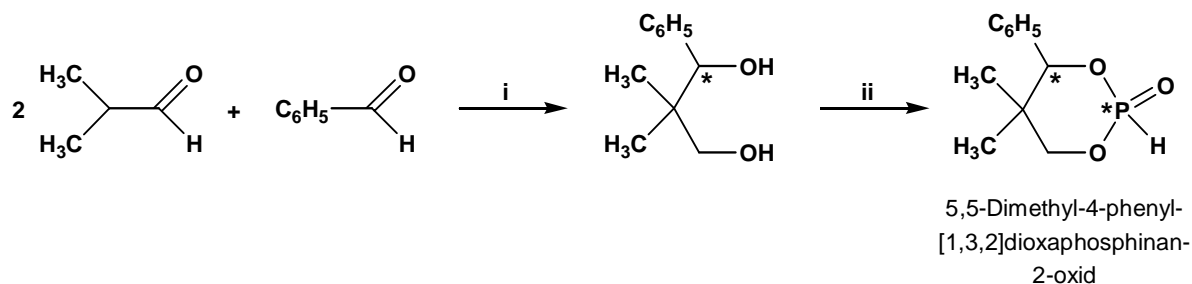


Abb. 56 Synthese von (2*SR*,6*RS*)-5,5-Dimethyl-4-phenyl-[1,3,2]dioxaphosphinan-2-oxid¹³⁶
(*i*: KOH, EtOH, RT, *ii*: 1. PCl₃, Toluol, RT, 2. EtOH).

Bei der Umsetzung von 5,5-Dimethyl-2,3,4,5-tetrahydropyridin mit dem chiralen, cyclischen Phosphit wurde das Additionsprodukt **18m** quantitativ erhalten. Jedoch bewies das ¹H-NMR-Spektrum das Vorhandensein zweier Diastereomere im Verhältnis 1:1. Dies Ergebnis zeigte, daß das stereogene Zentrum am Phosphoratom keine stereodifferenzierende Wirkung beim Angriff an das cyclische Imin besitzt.

Zusammenfassend kann man für die stereoselektive Addition von Phosphite an 2,3,4,5-Tetrahydropyridine folgende Aussagen machen:

- Bei Einsatz in C2-Position chiraler Imine verläuft die Addition achiraler Phosphite zum Teil hochdiastereoselektiv (abhängig vom Substituenten am stereogenen Zentrum).
- Bei Einsatz in C5-Position chiraler Imine verläuft die Addition achiraler Phosphite stereochemisch unselektiv.
- Bei Einsatz chiraler Phosphite ist ebenfalls keine stereodifferenzierende Wirkung feststellbar.

7.2.2 Einfluß von Katalysatoren und der Reaktionstemperatur

Wie im vorangegangenen Kapitel ausführlich untersucht, ist die Addition von Phosphiten an 2,3,4,5-Tetrahydropyridine in Ligroin unter Rückfluß (90-110 °C) problemlos möglich. Jedoch könnte es von präparativen Nutzen oder sogar Bedingung sein, die Reaktion bei milderem Bedingungen durchzuführen (z.B. bei thermisch labilen Ausgangsverbindungen). In der Literatur gibt es etliche Beispiele für katalytische Additionen von Dialkylphosphiten an Schiffsbasen unter milden Bedingungen.¹³⁷

Als orientierender Modellversuch wurden 5,5-Dimethyl-2,3,4,5-tetrahydropyridin und Dimethylphosphit in äquimolarer Menge in *abs.* Dichlormethan bei 0 °C mit einer Lewis-Säure (10 Mol-%) versetzt und über Nacht bei Raumtemperatur weitergerührt.

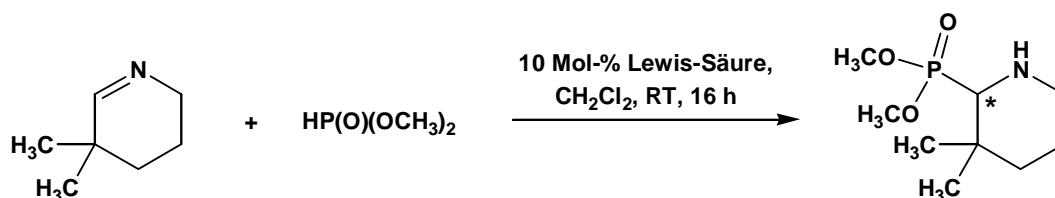


Abb. 57 Reaktionsschema für die Lewis-Säure katalysierte Phosphitaddition.

Die Ergebnisse für die eingesetzten Lewis-Säuren Zinkchlorid, Aluminiumchlorid und Bortrifluorid-ethyletherat sind in Tabelle 12 zusammengefasst.

Tab. 12 Einfluß der Lewis-Säure (Reaktionsbedingungen in Abbildung 57).

Lewis-Säure	-- ^a	ZnCl ₂	AlCl ₃	BF ₃ ·O(C ₂ H ₅) ₂
Ausbeute [%]	75 ^{b,c}	90 ^{b,d}	74 ^{b,d}	76 ^{b,d}

^a ohne Katalysator wurde die Reaktionslösung nach 48 Stunden aufgearbeitet, obwohl immer noch die Edukte im DC erkennbar waren, ^b bezogen auf das Rohprodukt, ^c Rohprodukt stark verunreinigt, ^d Rohprodukt enthält lt. NMR-Spektren keine Verunreinigungen

Die Ergebnisse aus Tabelle 12 zeigen, daß die untersuchte Reaktion auch ohne Katalysatoren bei Raumtemperatur ablief. Die Ausbeute war gut, jedoch wäre eine chromatographische Reinigung des Produktes notwendig. Mit Hilfe von Lewis-Säuren ließ sich eine Erhöhung der Ausbeute erreichen, wobei das Rohprodukt nach einfacher Aufarbeitung in ¹H-NMR-

Spektren keine Verunreinigungen zeigte. Das beste Ergebnis wurde mit Zinkchlorid als Katalysator erzielt.

An einigen Beispielen soll gezeigt werden, daß die Umsetzung von cyclischen Iminen auch mit anderen Phosphiten unter den oben genannten Reaktionsbedingungen (mit Zinkchlorid) in sehr guten Ausbeuten zu den gewünschten Produkten möglich ist.

Die Reaktion, die in Abbildung 57 dargestellt ist, wurde auch mit Diethyl- und Diphenylphosphit durchgeführt. Die Ausbeuten (wieder bezogen auf das Rohprodukt) waren mit 100 % bzw. 93 % erfreulich hoch. Jedoch zeigten die NMR-spektroskopischen Untersuchungen, daß geringe Spuren der Edukte noch vorhanden sind und somit eine Reinigung nötig wäre.

Auch mit dem cyclischen chiralen (2*SR*,6*RS*)-5,5-Dimethyl-4-phenyl-[1,3,2]dioxaphosphinan-2-oxid wurde der Versuch mit Zinkchlorid bei Raumtemperatur wiederholt. Dadurch sollten Erkenntnisse über die Temperaturabhängigkeit der Diastereoselektivität dieser Reaktion gesammelt werden. Wird die Addition thermodynamisch kontrolliert (das energetisch bevorzugte Produkt wird gebildet), sollte eine Erniedrigung der Reaktionstemperatur keinen Einfluß auf das Verhältnis der Isomerenbildung haben. Bei der kinetisch kontrollierten Reaktion hingegen (die Bildung eines Diastereomers verläuft schneller) würde das Herabsenken der Temperatur zu einer erhöhten Selektivität führen.

Das Ergebnis der Versuchsdurchführung bei Raumtemperatur zeigte bei einer Ausbeute von 78 % das Vorhandensein zweier Diastereomere im Verhältnis 1:1 (analog der Durchführung bei ~ 100 °C).

7.2.3 Addition von Dimethylphosphinoxid

Auch strukturmodifizierte Derivate der α -Aminophosphonsäureester stellen eine interessante Variante zu den bereits untersuchten Verbindungen hinsichtlich ihrer potentiellen physiologischen Wirksamkeit dar.

Um die in den vorangegangenen Abschnitten vorgestellte Syntheseroute auf andere Phosphorverbindungen zu erweitern, wurde an drei cyclischen Iminen versucht, Dimethylphosphinoxid thermisch zu addieren. Diese Reaktion wurde mit 3-Thiazolinderivaten bereits von GRÖGER bereits erfolgreich durchgeführt.¹³⁸ In der zitierten

Arbeit wurden neben der thermischen Addition außerdem zwei weitere präparative Strategien vorgestellt:

1. Durch Zugabe von Kalium-*tert*-butylat wurde das Kaliumsalz des Phosphinoxids *in situ* hergestellt und in dieser Form der Reaktion zugeführt.
2. Das Phosphinoxid wurde mit Trimethylsilylchlorid umgesetzt; der so *in situ* gebildete Dimethylphosphinigsäuretrimethylsilylester wurde mit dem Thiazolin versetzt.

Dabei wurde im Vergleich aller drei Darstellungsmethoden hinsichtlich der Ausbeuten und Stereoselektivitäten keine bemerkenswerten Unterschiede festgestellt.

Als Imine, die hinsichtlich ihrer unterschiedlichen Strukturmerkmale einen gewissen Modellcharakter haben, wurden die Verbindungen **I-III** (Abbildung 58) ausgewählt. **I** ist das in dieser Arbeit verwendete 2,3,4,5-Tetrahydropyridin-Derivat, das das einfachste Substitutionsmuster aufweist und somit zumindest aus sterischen Gründen einen Angriff der Phosphor-Verbindung nicht behindern sollte. 3,4-Dihydroisochinolin **II** ist ein in der Grundstruktur ähnliches und besonders in der Naturstoffsynthese häufig eingesetztes Imin (siehe auch Kapitel 4.2.2). An dem in C2-Position chiralen Imin **III** sollte die Diastereoselektivität der Phosphinoxid-Addition untersucht werden.

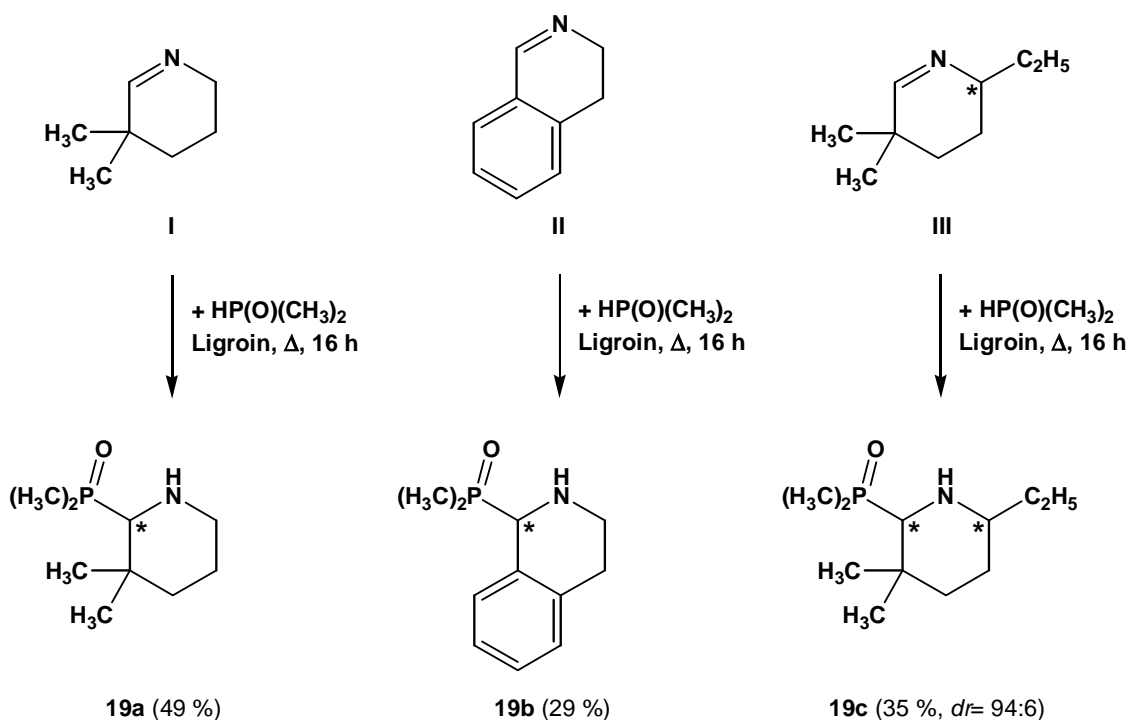


Abb. 58 Synthese der α -Aminophosphinoxide **19**.

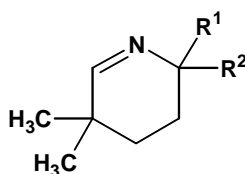
Die resultierenden α -Aminodimethylphosphinoxide **19** ließen sich unter den in Abbildung 58 angegebenen Reaktionsbedingungen lediglich in moderaten Ausbeuten von 29–49 % isolieren. Die sterische Abschirmung der Substituenten des cyclischen Systems schien einen empfindlichen Einfluß auf den ungehinderten Angriff des Dimethylphosphinoxids zu besitzen. So waren die Ausbeuten für **19b** und **19c** mit 29 % bzw. 35 % deutlich geringer als für **19a** mit 49 %.

Die $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopische Untersuchung des Rohproduktes von **19c** zeigte ein Gemisch zweier Diastereomere im Verhältnis 94:6. Diese hohe Diastereoselektivität, die auch schon bei der Addition von Phosphiten beobachtet wurde (vgl. Abbildung 55), läßt analog vermuten, daß hier ebenfalls nahezu selektiv die entsprechende *trans*-Verbindung gebildet wurde. Eine endgültige Bestätigung für diesen Befund steht aber noch aus.

Zusammenfassung und Ausblick

Kern dieser Arbeit war die Untersuchung von Additionsreaktionen an mehrfach substituierte 2,3,4,5-Tetrahydropyridine. Auf diesem Weg konnte eine Vielzahl neuer cyclischer Aminosäurederivate dargestellt werden

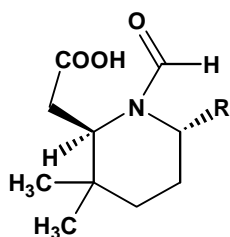
Der erste Abschnitt beschrieb eine Synthesestrategie für bisher nicht bekannte 2,3,4,5-Tetrahydropyridine. Der entscheidende Reaktionsschritt zur Darstellung der tetrasubstituierten Derivate **3** lag in der zweifachen Addition von Cerorganyle an ein Nitril, der Vorstufe der gewünschten Imine. Auch bei sterisch anspruchsvollen Substituenten (mit Ausnahme von *tert*-Butyl) führte diese Durchführung zu den entsprechenden cyclischen Iminen **3**.



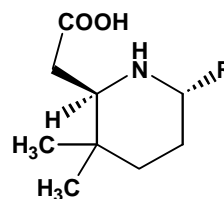
3a-e (5 Beispiele)

Der zweite Teilbereich dieser Arbeit beinhaltete die Darstellung enantiomerenreiner Homopipicolinsäurederivate **5** durch Racemattrennung mit Norephedrin als optisch aktives Auxiliar. Erstmalig gelang somit die Synthese von enantiomerenreinen hochsubstituierten Homopipicolinsäuren **6**. Durch Cyclisierung mit Hilfe des MUKAYAMA-Reagenz war die unter milden Bedingungen stattfindende und effektive Synthese zu den entsprechenden optisch aktiven β -Lactamen **8** möglich. An zwei Beispielen konnte durch HPLC-Untersuchungen mit chiraler stationärer Phase gezeigt werden, daß der Enantiomerenüberschuß aller optisch aktiven Verbindungen $ee > 99\%$ war.

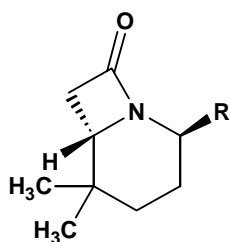
Durch die Substitution des Sauerstoff- durch ein Schwefelatom mit Hilfe des LAWESSON-Reagenz ließen sich schließlich die Thiolactame **9** darstellen, die für die Röntgenstrukturanalyse geeignete Einkristalle bildeten, durch die die absolute Konfiguration der entsprechenden Vorstufen aufgeklärt werden konnte. Somit war eine strukturell vollständige Charakterisierung der enantiomerenreinen β -Aminosäuren erstmals möglich.



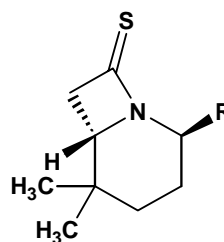
5a-e, 5 Beispiele
(nur ein Enantiomer dargestellt)



6a-e, 5 Beispiele
(nur ein Enantiomer dargestellt)



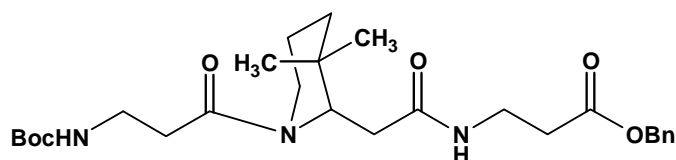
8a-e, 5 Beispiele
(nur ein Enantiomer dargestellt)



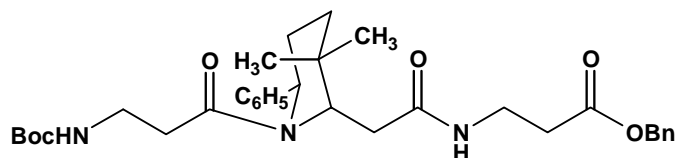
9a-e, 5 Beispiele
(nur ein Enantiomer dargestellt)

Einen bemerkenswerten Zusammenhang zeigten die Ergebnisse der Polarimetrie. Mit einer Ausnahme war bei allen optisch aktiven β -Aminosäuren **6** sowie deren Derivate **8** und **9** der gemessene optische Drehwert des jeweiligen Enantiomers in (*S*)-Konfiguration unter gleichen Messbedingungen negativ.

Im nächsten Kapitel wurde die mögliche *syn/anti*-Amidisomerisierung der Homopipicolinsäuren **6** an zwei Beispielen untersucht. Dazu wurden die β -Aminosäuren in β -Tripeptide eingebaut. Analog dem für die Ausbildung von Sekundärstrukturen von Peptiden relevanten Prolineffekt resultierte auch bei *rac*-**13** ein ungewöhnlich hoher Anteil des *syn*-Isomers. Völlig unerwartet war die Struktur von *trans*-**14**. Dieses Tripeptid liegt sowohl in Lösung als auch im kristallinen Zustand ausschließlich als *anti*-Rotamer vor. Dennoch bildet dieses kurze Peptid eine Schleife aus, die durch eine intramolekulare Wasserstoffbrückenbindung stabilisiert wird. Somit stellt die β -Aminosäure *trans*-**6e** ein geeignetes Element dar, um Peptide mit definierten Struktureigenschaften zu synthetisieren.

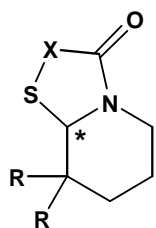


rac-13

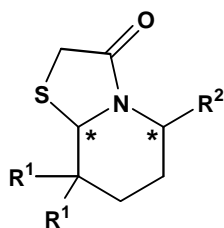


trans-14

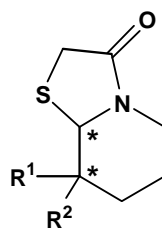
Der vierte Teil beschrieb die Addition von Mercaptocarbonsäuren an mehrfach substituierten 2,3,4,5-Tetrahydropyridinen.. Auf diese Art gelang die Darstellung von schwefelhaltigen bicyclischen γ - und δ -Lactamen **15**. Die Untersuchungen konzentrierten sich dabei auf das stereochemische Verhalten bei Einsatz von chiralen Ausgangsverbindungen in Abhängigkeit der jeweiligen Komponenten.



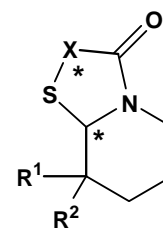
15a-b, h, j, k, 5 Beispiele



15c-e, 3 Beispiele
dr bis 90:10



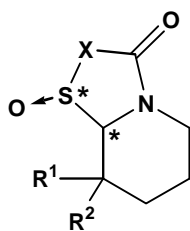
15f-g, i, 3 Beispiele
dr bis 93:7



15l-p, 5 Beispiele
dr bis >95:<5

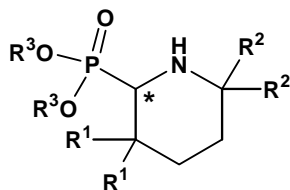
Die Aufklärung der Strukturen der Diastereomere gelang nach Trennung durch Röntgenstrukturanalyse, NOE-NMR-Experimente oder Vergleich der Daten aus der NMR-Spektroskopie mit ähnlichen Verbindungen.

An drei Beispielen wurde das resultierende Lactam **15** am Schwefel zum entsprechenden Sulfoxid **16** oxidiert. Auch diese Reaktion fand zum Teil hochdiastereoselektiv statt.

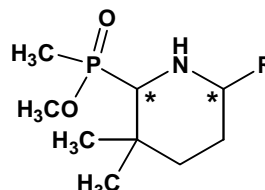


16a,l,o, 3 Beispiele
dr bis >95:<5

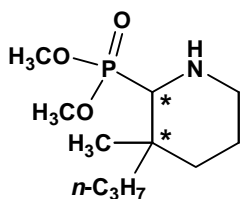
Der fünfte und letzte Abschnitt dieser Arbeit behandelt die Darstellung von α -Aminophosphonsäureestern durch thermische Addition von entsprechenden Phosphiten oder mit Hilfe von Lewis-Säuren. Wiederum wurden zum Teil chirale Edukte eingesetzt, die in einigen Fällen ein hohes diastereoselektives Induktionspotential besaßen.



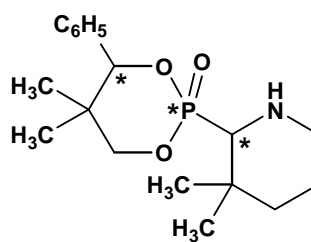
18a-h, 8 Beispiele



18i-k, 3 Beispiele
dr bis > 95:5



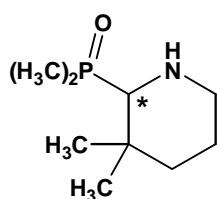
18l
dr = 50:50



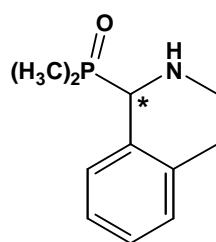
18m
dr = 50:50

Die Addition zur Synthese von **18a** gelang ebenso bei Raumtemperatur, jedoch mit verminderter Ausbeute. Erst durch Zugabe einer katalytischen Menge einer Lewis-Säure ließ sich die Ausbeute erheblich erhöhen. Dabei zeigte Zinkchlorid die besten Ergebnisse.

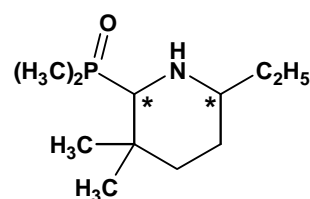
Um das synthetische Potential dieser Reaktion auf ähnliche Modellverbindungen zu übertragen, wurde an einigen Beispielen Dimethylphosphinoxid als Nukleophil eingesetzt. Man erhielt die entsprechenden α -Aminodimethylphosphinoxide **19** in moderaten Ausbeuten.



19a



19b

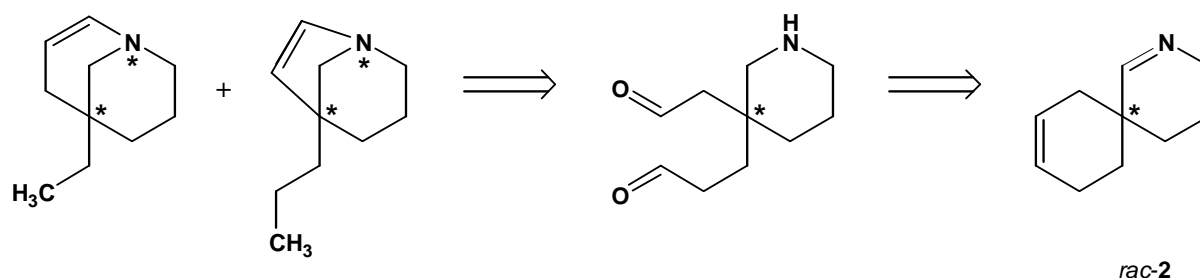


19c

 $dr = 94:6$

Die in dieser Arbeit vorgestellten Synthesen bieten zahlreiche Ansatzpunkte für weitere Untersuchungen.

Anhand einer Retrosynthese, deren Durchführung nicht das Ziel dieser Arbeit war, soll ausgehend vom cyclischen Imin *rac-2* das Potential zur Darstellung komplexerer Heterocyclen gezeigt werden.

*rac-2*

Daneben ist die Chemie der β -Aminosäuren und β -Peptide noch relativ unerforscht und zeigt ein hohes Anwendungspotential als Peptidomimetika mit herausragenden Eigenschaften. Dabei können die cyclischen Monomere **6** bezüglich der *N*-terminalen Amidisomerisierung interessante Bausteine für Polypeptide sein. Ebenso stellen sie Ausgangsverbindungen für neue Carbacephame dar.

Zur Zeit finden Versuche statt, aus den Homopipercolinsäurederivaten **6** entsprechende Oligopeptide darzustellen, um eine mögliche Ausbildung von Sekundärstrukturen zu untersuchen. Diese Arbeiten werden in Kooperation mit der Arbeitsgruppe von Prof. Gellman aus Madison/Wisconsin (USA) durchgeführt, der auf dem Gebiet der cyclischen β -Peptide bereits seit mehreren Jahren Forschung betreibt und bemerkenswerte Ergebnisse veröffentlichte (vgl. Seite 35).⁷⁴

Durch die Addition von Mercaptocarbonsäuren und Phosphorverbindungen sind eine Reihe cyclischer Analoga von pharmakologisch hoch wirksamen Verbindungen darstellbar. Weitere

8. ZUSAMMENFASSUNG UND AUSBLICK

Untersuchungen bezüglich des Potentials als physiologische Wirkstoffe bieten eine interessante Perspektive.

Experimenteller Teil

9.1. Allgemeine Verfahren

Abkürzungen

<i>abs.</i> :	absolut	Smp.:	Schmelzpunkt
<i>g</i> :	gramm	Sdp.:	Siedepunkt
<i>ges.</i> :	gesättigt	R_F -Wert:	Retentionswert
<i>h</i> :	Stunde	DC:	Dünnschichtchromatographie
<i>konz.</i> :	konzentriert	BEP:	2-Brom-1-ethyl-pyridinium-tetrafluoroborat
<i>ml</i> :	Milliliter	BOC:	<i>tert</i> -Butyloxycarbonyl
<i>M</i> :	Molarität	DIEA:	Diisopropylethylamin
<i>mmol</i> :	Millimol	EDC:	<i>N</i> -(3-Dimethylaminopropyl)- <i>N'</i> -ethyl-carbodiimid-hydrochlorid
<i>min.</i> :	Minute	HOBt:	1-Hydroxy-1 <i>H</i> -benzotriazol
RT:	Raumtemperatur		
UI:	Unterschußisomer		
ÜI	Überschußisomer		

Elementaranalysen

Die Elementaranalysen wurden an einem C, H, N-Analysator EA 1108 der Firma FISOONS Instruments ausgeführt.

Hochdruck-Flüssig-Chromatographie (HPLC)

Die HPLC-Messungen wurden auf einer Lichrograph-Anlage der Firmen HITACHI und MERCK durchgeführt. Dabei wurden die Gradienten-Pumpe L-7100, der Säulen-Thermostat T-6300 mit Injektionssystem RHEODYNE Model 7125, der UV/VIS-Detektor L-4200 und der Integrator D-2520 verwendet. Es wurde die analytische Säule CHIRALPAK AS der Firma DAICELL eingesetzt. Als stationäre Phase diente ein mit einem chiralen Amylosecarbamat beschichtetes Kieselgel. Als Laufmittelsystem wurden *n*-Hexan / Ethanol Gemische in HPLC-Reinheit verwendet. Zunächst wurde mit Racematen der zu messenden Verbindungen die Trennung optimiert sowie die Retentionszeiten der Enantiomere ermittelt.

Retentionszeiten werden als Kapazitätsfaktoren ($k'_1 = t_{\text{Ret, Enantiomer1}} - t_{\text{Ret, Front}}$, $k'_2 = t_{\text{Ret, Enantiomer2}} - t_{\text{Ret, Front}}$) angegeben.

Infrarot-Spektroskopie (IR)

Die IR-Spektren wurden auf einem Spektrometer PU 9706 der Firma PHILIPS aufgenommen. Flüssige Substanzen wurden als Film zwischen NaCl-Platten und feste Substanzen als mit KBr gepresste Plättchen vermessen.

Kernresonanz-Spektroskopie ($^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$)

Die ^1H - und ^{13}C -Spektren wurden mit einem Spektrometer AM 300 der Firma BRUKER ($^1\text{H} = 300 \text{ MHz}$, $^{13}\text{C} = 75.5 \text{ MHz}$) bzw. mit einem Spektrometer AMX R 500 der Firma BRUKER ($^1\text{H} = 500 \text{ MHz}$, $^{13}\text{C} = 125.8 \text{ MHz}$) aufgenommen. Gemessen wurde in CDCl_3 , Dimethylsulfoxid- $[\text{D}_6]$, Methanol- $[\text{D}_4]$ oder D_2O . Als interner Standard diente Tetramethylsilan (TMS) oder Restsignale undeuterierten Lösungsmittels. Die chemischen Verschiebungen sind als δ -Werte in ppm und die Kopplungskonstanten J in Hertz angegeben. Die Zuordnung der Resonanzfrequenzen bei Isomergemischen wird mit ÜI (Überschußisomer) und UI (Unterschlußisomer) gekennzeichnet. In einigen Fällen wurden die zweidimensionalen NMR-Techniken HH-COSY, HMBC, HMQC und NOESY angewandt, um eine vollständige Zuordnung der Resonanzfrequenzen zu ermöglichen.

Massenspektrometrie

Die Massenspektren wurden an einem FINNIGAN MAT 212 Spektrometer mit Datasystem SS 300 vermessen. Bei chemischer Ionisation diente Isobutan als Reaktionsgas.

Polarimetrie

Zur Bestimmung der Drehwerte diente ein PERKIN ELMER Polarimeter (241 MC).

Schmelzpunktbestimmung

Die Schmelzpunkte wurden mit einer Schmelzpunktbestimmungsapparatur nach Dr. LINDSTRÖM gemessen und sind unkorrigiert.

Lösungsmittel

Lösungsmittel mit der Bezeichnung „*abs.*“ wurden vor Gebrauch nach den üblichen Methoden getrocknet.¹³⁹

Dünnschichtchromatographie

Der Verlauf der Reaktionen und der säulenchromatographischen Trennungen wurde dünnschichtchromatographisch mit DC-Folien (Kieselgel 60 F₂₅₄) der Firma MERCK verfolgt. Die bei den einzelnen Substanzen angegebenen Verhältniszahlen für die Lösungsmittelgemische beziehen sich auf Volumina. Die Entwicklung der Chromatogramme erfolgte in einem Iod/Kieselgel-Gemisch oder mit Hilfe von Ninhydrin als Sprühreagenz.

Säulenchromatographie

Produktgemische wurden säulenchromatographisch an Kieselgel verschiedener Anbieter getrennt. Die verwendeten Lösungsmittelgemische sind den jeweiligen Versuchsvorschriften zu entnehmen. Die dort angegebenen Verhältniszahlen beziehen sich auf Volumina.

Chemikalien

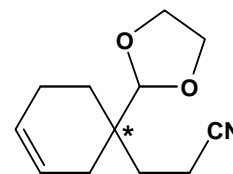
Folgende Ausgangsverbindungen wurden nach Literaturvorschriften synthetisiert:

4-[1,3]Dioxolan-2-yl-4-methyl-pentannitril,⁵⁵ 3-(1-[1,3]Dioxolan-2-yl-cyclohexyl)-propannitril,⁵⁵ *rac*-(1,2,3,4-Tetrahydro-isochinolin-1-yl)-essigsäure,⁵⁹ *rac*-(3,3-Dimethyl-piperidin-2-yl)-essigsäure,⁵⁵ (*R*)-(1-Formyl-3,3-diethyl-piperidin-2-yl)-essigsäure,⁵⁵ (*S*)-(1-Formyl-3,3-diethyl-piperidin-2-yl)-essigsäure,⁵⁵ *rac*-(2-Aza-spiro[5.5]undec-1-yl)-essigsäure,⁵⁵ (*2RS,6SR*)-(3,3-Dimethyl-6-phenyl-piperidin-2-yl)-essigsäure,⁵⁵ BEP,⁹⁴ β -Alaninbenzylester-4-toluol-sulfonat,¹⁴⁰ BOC- β -Alanin,¹⁴¹ 5,5-Dimethyl-2,3,4,5-tetrahydropyridin,⁵⁵ 5,5-Diethyl-2,3,4,5-tetrahydropyridin,⁵⁵ *rac*-2-Ethyl-5,5-dimethyl-2,3,4,5-tetrahydropyridin,⁵⁵ *rac*-2-Phenyl-5,5-dimethyl-2,3,4,5-tetrahydropyridin,⁵⁵ *rac*-5-Methyl-5-phenyl-2,3,4,5-tetrahydropyridin,¹⁴² *rac*-5-Methyl-5-propyl-2,3,4,5-tetrahydropyridin,⁵⁵ (*S*)-2-Methyl-3-mercaptopropionsäure,¹⁴³ 2-Aza-spiro[5.5]undec-1-en,¹³⁴ 2,5,5-Trimethyl-2,3,4,5-tetrahydropyridin,⁵⁵ 2-Isopropyl-5,5-dimethyl-2,3,4,5-tetrahydropyridin,⁵⁵ (*2SR,6RS*)-5,5-Dimethyl-6-phenyl-[1,4,2]dioxaphosphinan-2-oxid,¹³⁶ 3,4-Dihydroisochinolin⁵⁹

9.2. Mehrstufige Synthese der substituierten 2,3,4,5-Tetrahydropyridinderivate

rac-3-(1-[1,3]Dioxolan-2-yl-cyclohex-3-enyl)-propannitril, *rac*-1

56.1 g *rac*-Cyclohex-3-encarbaldehyd (0.51 mol) werden innerhalb von 20 Minuten zu 37.5 g *tert*-Butylamin (0.51 mol) in 200 ml Dichlormethan getropft. Nach beendeter Zugabe wird eine katalytische Menge Ammoniumchlorid hinzugegeben und 16 Stunden am Wasserabscheider unter Rückfluß erhitzt. Nach Abfiltrieren des Feststoffes und Abziehen des Lösungsmittels (bei 40 °C und 700 mbar) erhält man das *tert*-Butyl-Imin als gelbe Flüssigkeit, die mit 53 g Acrylnitril (1 mol) und einer katalytischen Menge Hydrochinon 48 Stunden in 250 ml Toluol unter Rückfluß erhitzt wird. Nach Abkühlen wird die Lösung mit 100 ml Wasser gewaschen und die organische Phase vollständig eingeeengt. Man erhält ein braunes Öl, das in 100 ml halbkonzentrierter Salzsäure gelöst und 30 Minuten gerührt wird. Anschließend wird dreimal mit je 100 ml Dichlormethan extrahiert. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeeengt. Der verbleibende Rückstand wird mit 34 g Ethylenglycol (0.55 mol) und 0.5 ml *konz.* Schwefelsäure in 250 ml Toluol 12 Stunden am Wasserabscheider unter Rückfluß erhitzt. Das Toluol wird unter vermindertem Druck abgezogen und der verbleibende Rückstand in 200 ml Dichlormethan aufgenommen und einmal mit 50 ml Wasser gewaschen. Nach Trocknen der organischen Phase über Magnesiumsulfat und Abziehen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck wird das Rohprodukt als braune Flüssigkeit erhalten. Durch Destillation erhält man das Produkt bei 108-113 °C (0.09 mbar) als klare Flüssigkeit.



Ausbeute: 37.50 g (39 %).–

Sdp.: 108-113 °C_(0.09 mbar).–

IR (Film): $\nu = 2960, 2900$ (CH₂), 2240 (C≡N), 1650 (C=C) cm⁻¹.–

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.41-2.52$ (m, 10H, 5 × CH₂), 3.71-4.02 (m, 4H, 2 × CH₂O), 4.60 (s, 1H, OCHO), 5.49-5.72 (m, 2H, CH=CH).–

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): $\delta = 13.54$ (CH₂CN), 21.46 (CH₂CH₂CN), 26.27, 28.24, 30.45 (3 × CH₂), 37.10 (CCH₂CH₂CN), 64.73, 64.79 (OCH₂CH₂O), 108.03 (OCHO), 120.76 (C≡N), 124.15, 126.23 (CH=CH).–

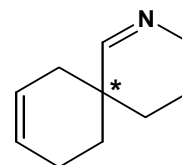
MS (CI, *i*-Butan): m/z (%) = 208.1 (100) [MH⁺].–

9. EXPERIMENTELLER TEIL

$C_{12}H_{17}NO_2$ (207.1):	Ber. (%):	C 69.54	H 8.27	N 6.76
	Gef. (%):	C 69.42	H 8.21	N 6.85

rac-2-Aza-spiro[5.5]undec-1,8-dien, *rac*-2

20.7 g *rac*-3-(1-[1,3]Dioxolan-2-yl-cyclohex-3-enyl)-propionitril, *rac*-1 (0.1 mol) in 100 ml *abs.* Diethylether werden zu einer Suspension von 2.3 g Lithiumaluminiumhydrid (0.06 mol) in 500 ml *abs.* Diethylether getropft, so daß das Gemisch leicht siedet. Nach beendeter Zugabe erhitzt man 12 Stunden unter Rückfluß. Es wird mit 5 ml Wasser, 2 ml 20%-iger Natronlauge und soviel Wasser hydrolysiert, bis keine Reaktion mehr stattfindet. Die Salze werden abfiltriert und das Filtrat eingengt. Es resultiert ein orangefarbenes Öl, das in 50 ml Wasser gelöst und mit 15 ml *konz.* Salzsäure versetzt wird. Nach 2 Stunden Rühren bei RT gibt man vorsichtig 10 g Natriumhydroxid hinzu, wobei nach ca. der Hälfte ein gelber Farbumschlag stattfindet. Nach Abkühlung wird dreimal mit je 150 ml Chloroform extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und eingengt. Es resultiert eine orangebraune Flüssigkeit. Die Reinigung des Rohproduktes erfolgt durch fraktionierende Destillation. Die Hauptfraktion destilliert bei einer Temperatur von 44-46 °C und 0.03 mbar in die Vorlage über.



Ausbeute: 4.08 g (27 %).–

Sdp.: 44-46 °C_(0.03 mbar).–

IR (Film): $\nu = 3280$ (C=N), 2940, 2860 (CH₂), 1640 (C=C) cm⁻¹.–

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.28$ -2.17 (m, 10H, H4, H5, H7, H10, H11), 3.34-3.67 (m, 2H, H3), 5.45-5.78 (m, 2H, H8, H9), 7.50 (s, 1H, H1).–

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): $\delta = 18.62$, 20.79, 29.18, 30.70, 33.04, 34.26, 49.56 (C3), 123.56, 125.90 (C8, C9), 169.04 (C1).–

MS (CI, *i*-Butan): m/z (%) = 150.1 (100) [MH⁺].–

$C_{10}H_{15}N$ (149.2):	Ber. (%):	C 80.48	H 10.13	N 9.39
	Gef. (%):	C 80.41	H 10.20	N 9.29

Allgemeine Arbeitsvorschrift 1 (AAV 1): Darstellung der cyclischen Imine 3

15 g $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ (40.2 mmol) werden bei 140 °C zwei Stunden unter Hochvakuum getrocknet, wobei am Schliff zur Vakuumpumpe durch Watte das Austragen des feinen Feststoffs verhindert wird. Man gibt bei Eiskühlung und unter Argon 80 ml *abs.* THF hinzu und läßt bei RT zwei Stunden rühren. Bei -50 °C werden über ein Septum 40 mmol der Organolithium-Verbindung hinzugegeben. Das Gemisch wird bei dieser Temperatur 30 Minuten gerührt. Nach Abkühlen auf -65 °C tropft man 13 mmol des entsprechenden γ -Cyanodioxolans hinzu und läßt bei RT zwei Stunden rühren. Bei -40 °C wird das Produkt mit 25 ml einer gesättigten Ammoniumchlorid-Lösung hydrolysiert und bei RT über Celite abfiltriert. Der Filtrerrückstand wird mit Dichlormethan gewaschen. Nach Einengen des Filtrats verbleibt ein Öl, das in 30 ml Toluol aufgenommen und mit 30 ml 3%-iger Phosphorsäure versetzt wird. Man extrahiert die organische Phase zweimal mit je 10 ml Wasser. Die vereinigten wäßrigen Phasen werden noch einmal mit 20 ml Toluol gewaschen und mit 2N Natronlauge basisch gemacht. Man extrahiert die Lösung dreimal mit je 20 ml Dichlormethan, trocknet die organischen Phasen über Magnesiumsulfat und zieht das Lösungsmittel vollständig ab. Das resultierende Öl wird in 10 ml Wasser aufgenommen und mit 2 ml *konz.* HCl versetzt. Nach zwei Stunden Rühren wird die Lösung unter Eiskühlung mit 1.3 g NaOH stark basisch gemacht und dreimal mit je 10 ml Chloroform extrahiert. Man trocknet die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat und zieht das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer vollständig ab. In der Regel erfolgt die Reinigung mittels Säulenchromatographie.

5,5-Dimethyl-2,2-diphenyl-2,3,4,5-tetrahydropyridin, 3a

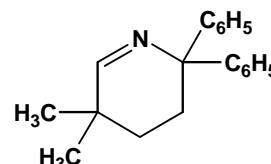
Die Darstellung erfolgt nach **AAV 1** aus 2.2 g 4-[1,3]Dioxolan-2-yl-4-methyl-pentannitril (13 mmol) und 22.2 ml einer 1.8 M Phenyllithium-Lösung (40 mmol). Es resultiert ein farbloser Feststoff, der lt. NMR-Spektren keine Verunreinigungen enthält.

Ausbeute: 2.50 g (73 %).–

Smp.: 84 °C.–

IR (KBr): $\nu = 3270$ (C=N), 2940, 2860 (CH_3 , CH_2), 1600, 1510

(Aromat) cm^{-1} .–



9. EXPERIMENTELLER TEIL

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.05$ (s, 6H, $2 \times \text{CH}_3$), 1.36-1.49 (m, 2H, H3), 2.25-2.40 (m, 2H, H4), 7.10-7.42 (m, 10H, Aromat), 7.80 (s, 1H, H6).–

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 26.29$ ($2 \times \text{CH}_3$), 30.27, 31.14 (C3, C4), 33.63 (C5), 126.17, 126.94, 127.97, 147.75 (Aromat), 169.92 (C6)

MS (CI, *i*-Butan): m/z (%) = 264.1 (100) [MH^+].–

$\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{N}$ (263.2):	Ber. (%):	C 86.64	H 8.04	N 5.32
	Gef. (%):	C 86.72	H 8.00	N 5.25

2,2,5,5-Tetramethyl-2,3,4,5-tetrahydropyridin, **3b**

Die Darstellung erfolgt nach **AAV 1** aus 2.20 g 4-[1,3]Dioxolan-2-yl-4-methyl-pentannitril (13 mmol) und 25 ml einer 1.6 M Methyllithium-Lösung (40 mmol). Es resultiert ein gelbes Öl, das säulenchromatographisch gereinigt wird (Kieselgel 60, Laufmittel: Dichlormethan/Methanol 9:1). Es verbleibt ein farbloses Öl.

Ausbeute: 0.80 g (44 %).–

DC (Kieselgel 60, Laufmittel: Dichlormethan/Methanol 9:1): R_F -Wert = 0.57.–

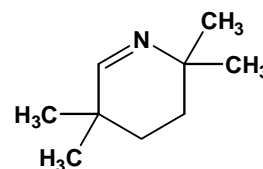
IR (Film): $\nu = 3290$ (C=N), 2950, 2880 (CH_3 , CH_2) cm^{-1} .–

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.02$ (s, 6H, $2 \times \text{CH}_3$), 1.16 (s, 6H, $2 \times \text{CH}_3$), 1.50 (s, 4H, H3, H4), 7.35 (s, 1H, H6).–

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 26.24$, 29.46 ($4 \times \text{CH}_3$), 30.23, 31.14 (C3, C4), 32.40 (C5), 53.55 (C2), 167.22 (C6).–

MS (CI, *i*-Butan): m/z (%) = 140.2 (100) [MH^+].–

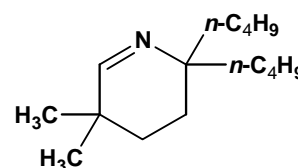
$\text{C}_9\text{H}_{17}\text{N}$ (139.1):	Ber. (%):	C 77.63	H 12.31	N 10.06
	Gef. (%):	C 77.52	H 12.38	N 10.17



2,2-Dibutyl-5,5-dimethyl-2,3,4,5-tetrahydropyridin, **3c**

Die Darstellung erfolgt nach **AAV 1** aus 2.20 g 4-[1,3]Dioxolan-2-yl-4-methyl-pentannitril (13 mmol) und 25 ml einer 1.6 M *n*-Butyllithium-Lösung (40 mmol).

Es resultiert ein gelbes Öl, das säulenchromatographisch gereinigt wird (Kieselgel 60, Laufmittel: Dichlormethan/Methanol 99:1). Es verbleibt ein farbloses Öl.



9. EXPERIMENTELLER TEIL

Ausbeute: 0.82 g (28 %).–

DC (Kieselgel 60, Laufmittel: Dichlormethan/Methanol 99:1): R_F -Wert = 0.20.–

IR (Film): $\nu = 3265$ (C=N), 2960, 2870 (CH₃, CH₂) cm⁻¹.–

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 0.90$ (t, ³J = 6.8 Hz, 6H, 2 × CH₃CH₂), 1.00 (s, 6H, 2 × CH₃), 1.13-1.52 (m, 16H, 8 × CH₂), 7.40 (s, 1H, H6).–

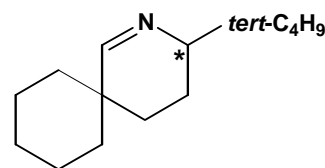
¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): $\delta = 14.07, 23.45, 25.89, 26.62, 26.77, 30.32, 32.95$ (C5), 39.83 (C3), 58.64 (C2), 167.76 (C6).–

MS (CI, *i*-Butan): m/z (%) = 224.2 (100) [MH⁺].–

C ₁₅ H ₂₉ N (223.2):	Ber. (%):	C 80.65	H 13.08	N 6.27
	Gef. (%):	C 80.49	H 13.15	N 6.22

rac-3-*tert*-Butyl-2-aza-spiro[5.5]undec-1-en, *rac*-**3d**

Die Darstellung erfolgt nach **AAV 1** aus 2.72 g 3-(1-[1,3]Dioxolan-2-yl-cyclohexyl)-propannitril (13 mmol) und 26.7 ml einer 1.5 M *tert*-Butyllithium-Lösung (40 mmol). Es resultiert ein braunes Öl, das säulenchromatographisch gereinigt wird (Kieselgel 60, Laufmittel: Dichlormethan/Methanol 9:1). Es verbleibt ein braunes Öl. Bei –22 °C bilden sich Kristalle, die bei RT jedoch wieder schmelzen.



Ausbeute: 1.05 g (39 %).–

DC (Kieselgel 60, Laufmittel: Dichlormethan/Methanol 9:1): R_F -Wert = 0.87.–

IR (Film): $\nu = 3280$ (C=N), 2960, 2880 (CH₃, CH₂) cm⁻¹.–

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 0.93$ (s, 9H, 3 × CH₃), 1.18-1.68 (m, 13H), 1.95 (m, 1H, H4), 2.90 (m, 1H, H3), 7.51 (s, 1H, H1).–

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): $\delta = 19.55, 20.77, 20.95, 25.87, 29.53, 31.91, 26.53$ (C(CH₃)₃), 34.17 (C(CH₃)₃), 36.32 (C5), 67.93 (C3), 170.09 (C1).–

MS (CI, *i*-Butan): m/z (%) = 208.3 (100) [MH⁺].–

C ₁₄ H ₂₅ N (207.2):	Ber. (%):	C 81.10	H 12.15	N 6.75
	Gef. (%):	C 81.00	H 12.23	N 6.62

9. EXPERIMENTELLER TEIL

rac-2,5,5-Trimethyl-2-phenyl-2,3,4,5-tetrahydropyridin, *rac*-**3e**

12.5 ml einer 1.6 M Methyllithium-Lösung (13 mmol) werden unter Argonatmosphäre zu 6 ml *abs.* THF gegeben. Bei 0 °C werden dann 2.20 g 4-[1,3]Dioxolan-2-yl-4-methylpentannitril (13 mmol) in 4 ml *abs.* THF über ein Septum zugetropft.

Man läßt die Lösung bei dieser Temperatur 30 Minuten rühren.

Anschließend tropft man sie mit Hilfe einer Spritze zu dem nach **AAV**

1 hergestellten Gemisch aus 15 g CeCl₃•7H₂O (40.2 mmol) und 22.2

ml einer (40 mmol) Phenyllithium-Lösung (40 mmol). Nach der Aufarbeitung resultiert eine gelbe Flüssigkeit, die säulenchromatographisch gereinigt wird (Kieselgel 60, Laufmittel: Dichlormethan/Methanol 95:5).

Ausbeute: 1.11 g (42 %).–

DC (Kieselgel 60, Laufmittel: Dichlormethan/Methanol 95:5): *R_F*-Wert = 0.51.–

IR (Film): ν = 3270 (C=N), 2960, 2870 (CH₃, CH₂), 1590, 1490 (Aromat) cm⁻¹.–

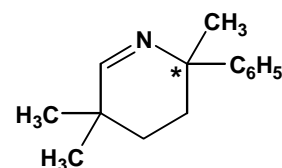
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.01 (s, 3H, C(CH₃)₂), 1.09 (s, 3H, C(CH₃)₂), 1.28 (m, 1H, H4), 1.45 (m, 1H, H4), 1.54 (s, 3H, CH₃), 1.73-1.99 (m, 2H, H3), 7.14-7.42 (m, 5H, Aromat), 7.68 (s, 1H, H6).–

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 26.36, 26.55 (C(CH₃)₂), 30.51, 30.93 (C3, C4), 33.37 (CH₃), 60.00 (C2), 125.49, 125.97, 128.01, 147.97 (Aromat), 169.43 (C6).–

MS (CI, *i*-Butan): *m/z* (%) = 202.1 (100) [MH⁺].–

C₁₄H₁₉N (201.1): Ber. (%): C 83.53 H 9.51 N 6.96

Gef. (%): C 83.69 H 9.38 N 7.01



9.3. Darstellung enantiomerenreiner β -Aminosäuren durch Racemattrennung

Allgemeine Arbeitsvorschrift 2 (AAV 2): *Einführung der Formyl-Schutzgruppe*

10 mmol der β -Aminosäure werden in 20 ml Ameisensäure gelöst. Dann tropft man langsam 7 ml Acetanhydrid hinzu und läßt 24 Stunden bei RT rühren. Das Lösungsmittel wird an der Wasserstrahlpumpe abgezogen und der verbleibende Rückstand in 20 ml Dichlormethan aufgenommen. Nach zweimaligem Waschen mit je 10 ml Wasser wird die organische Phase über Magnesiumsulfat getrocknet und vollständig am Rotationsverdampfer eingeeengt.

Allgemeine Arbeitsvorschrift 3 (AAV 3): *Darstellung diastereomerenreiner Salze mit optisch aktivem Norephedrin*

Die nach AAV 2 dargestellte *N*-Formyl-geschützte β -Aminosäure wird in siedendem Essigsäureethylester gelöst. Nach 5 Minuten gibt man ein halbes Äquivalent (–)-Norephedrin hinzu und läßt weitere 15 Minuten sieden. Sollte in der Siedehitze schon ein Feststoff entstehen, gibt man soviel Essigsäureethylester hinzu, bis wieder eine klare Lösung vorliegt. Nach langsamen Abkühlen wird der entstandene Feststoff abfiltriert und mit Essigsäureethylester gewaschen. Nach einmaliger Umkristallisation mit geeigneten Lösungsmitteln bleibt der Drehwert zur Kontrolle der Diastereomerenreinheit konstant.

Allgemeine Arbeitsvorschrift 4 (AAV 4): *Freisetzung der *N*-Formyl-geschützten β -Aminosäure 5*

2 mmol des nach AAV 3 dargestellten stereochemisch einheitlichen Salzes wird in 50 ml Wasser gelöst und mit 1 ml *konz.* Salzsäure versetzt. Nach einer Stunde Rühren wird dreimal mit je 30 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und vollständig eingeeengt.

Allgemeine Arbeitsvorschrift 5 (AAV 5): Abspaltung der Formyl-Schutzgruppe

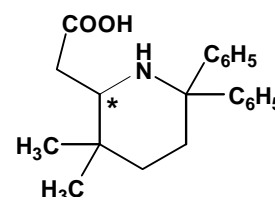
2 mmol der nach **AAV 4** dargestellten enantiomerenreinen *N*-Formyl-geschützten β -Aminosäure wird in 20 ml einer HCl-Lösung erhitzt (die Konzentration sowie Reaktionsdauer und -temperatur werden bei den entsprechenden Verbindungen beschrieben). Das Lösungsmittel wird an der Wasserstrahlpumpe vollständig abgezogen und der verbleibende Rückstand in 30 ml Ethanol gelöst und mit schwach basischem Ionenaustauscher (Lewatit MP 62) bis zur leicht basischen Reaktion versetzt. Nach Abfiltrieren des Ionenaustauschers und Abziehen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck wird das erhaltene Rohprodukt erhalten, das in einigen Fällen säulenchromatographisch gereinigt wurde.

Allgemeine Arbeitsvorschrift 6 (AAV 6): Isolierung der Antipode

Die überschüssigen Filtrate aus **AAV 3** werden vollständig eingengt und entsprechend **AAV 4** das (-)-Norephedrin entfernt. Die so wieder komplett freigesetzte *N*-Formyl-geschützte β -Aminosäure wird analog **AAV 3** - **AAV 5** mit einem halben Äquivalent des (+)-Norephedrins umgesetzt.

rac-(3,3-Dimethyl-6,6-diphenyl-piperidin-2-yl)-essigsäure, *rac*-**4**

0.80 g Malonsäure (7.7 mmol) werden in 50 ml Diethylether gelöst. Anschließend gibt man 1.77 g 5,5-Dimethyl-2,2-diphenyl-2,3,4,5-tetrahydropyridin, **3a** (6.6 mmol) hinzu. Sofort entsteht ein Feststoff. Zur Vervollständigung der Reaktion, die durch einen Blasenähler verfolgt werden kann (CO₂-Entwicklung), läßt man noch drei Tage weiter rühren. Nachdem der entstandene Feststoff abfiltriert wurde, wird er mit Diethylether gewaschen. Als Rohprodukt resultiert ein gelber Feststoff, der säulenchromatographisch gereinigt wird (Kieselgel 60, Laufmittel: Dichlormethan/Methanol 9:1). Das Produkt fällt als farbloser Feststoff an.



Ausbeute: 0.70 g (32 %).–

Smp.: 197-198 °C.–

DC (Kieselgel 60, Laufmittel: Dichlormethan/Methanol 9:1): *R_F*-Wert = 0.29.–

IR (KBr): ν = 2940, 2885 (CH₃, CH₂), 1700 (C=O), 1600, 1490 (Aromat) cm⁻¹.–

9. EXPERIMENTELLER TEIL

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 0.74 (s, 3H, CH_3), 0.93 (s, 3H, CH_3), 1.43-1.55 (m, 2H, H4), 2.12 (ddd, 2J = 14.3 Hz, 3J = 4.2 Hz, 3J = 4.2 Hz, 1H, H5), 2.23 (dd, 2J = 16.2 Hz, 3J = 12.1 Hz, 1H, CH_2COOH), 2.43 (dd, 2J = 16.2 Hz, 3J = 2.3 Hz, 1H, CH_2COOH), 2.71 (ddd, 2J = 14.3 Hz, 3J = 3.0 Hz, 3J = 3.0 Hz, 1H, H5), 2.94 (dd, 3J = 12.1 Hz, 3J = 2.3 Hz, 1H, H2), 7.00-7.48 (m, 10H, Aromat), 8.03 (s, br, 2H, NH_2^+).–

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ = 18.91 (CH_3), 28.11 (CH_3), 31.41, 31.80, 34.03, 36.17 (C3, C4, C5, CH_2COOH), 56.96 (C6), 63.60 (C2), 125.12, 126.94, 127.05, 128.60, 128.96, 140.99, 147.04 (Aromat), 174.88 (COO^-).–

MS (CI, *i*-Butan): m/z (%) = 324.1 (100) [MH^+].–

$\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{NO}_2$ (323.2):	Ber. (%):	C 77.98	H 7.79	N 4.33
	Gef. (%):	C 78.15	H 7.64	N 4.16

rac-(2-Formyl-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-1-yl)-essigsäure, *rac*-**5a**

Die Darstellung erfolgt nach **AAV 5** aus 6.20 g (32.5 mmol) *rac*-(1,2,3,4-Tetrahydro-isoquinolin-1-yl)-essigsäure und 23 ml Acetanhydrid in 70 ml Ameisensäure. Als Rohprodukt resultiert ein farbloser Feststoff, der lt. NMR-Spektren keine Verunreinigungen enthält. Das Rotamerenverhältnis beträgt 70:30 ($^1\text{H-NMR}$ -spektroskopisch bei RT ermittelt).

Ausbeute: 6.41 g (90 %).–

Smp.: 179 °C.–

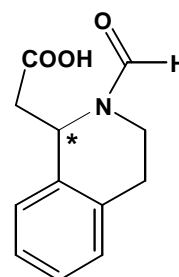
IR (KBr): ν = 2940, 2885 (CH_2), 1700 (C=O) cm^{-1} .–

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6): δ = 2.63-3.01 (m, 5H, H4, CH_2COOH , NH), 3.04-3.18 (m, 0.7H, H3), 3.49-3.64 (m, 0.3H, H3), 3.74-3.86 (m, 0.3H, H3), 4.19-4.30 (m, 0.7H, H3), 5.14 (dd, 3J = 4.5 Hz, 3J = 9.4 Hz, 0.7H, H1), 5.63 (dd, 3J = 6.8 Hz, 3J = 6.8 Hz, 0.3H, H1), 7.09-7.33 (m, 4H, Aromat), 8.14 (s, 0.3H, COH), 8.22 (s, 0.7H, COH), 12.42 (s, br, 1H, COOH).–

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, DMSO-d_6): δ = 27.38, 28.95 (C4), 32.97 (CH_2COOH), 41.03 (C1), 47.29, 52.87 (C3), 126.21, 126.30, 126.79, 126.87, 126.96, 129.13, 133.62, 133.91, 135.58, 135.74 (Aromat), 161.62, 161.70 (COH), 171.56, 171.32 (COOH).–

MS (CI, *i*-Butan): m/z (%) = 220.1 (100) [MH^+].–

$\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{NO}_3$ (219.1):	Ber. (%):	C 65.74	H 5.98	N 6.39
	Gef. (%):	C 65.60	H 5.90	N 6.52



9. EXPERIMENTELLER TEIL

(*S*)-(2-Formyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-1-yl)-essigsäure•(-)-Norephedrin, (*S*)-**5a**•(-)-Norephedrin

Die Darstellung erfolgt nach **AAV 3** aus 6.35 g (29 mmol) *rac*-(2-Formyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-1-yl)-essigsäure, *rac*-**5a** und 2.19 g (14.5 mmol) (-)-Norephedrin. Als Rohprodukt resultiert ein farbloser Feststoff, der aus Essigsäureethylester umkristallisiert wird.

Ausbeute: 2.67 g (50 %, bezogen auf das Norephedrinium-Salz).–

Smp.: 157 °C.–

$[\alpha]_D^{20} = +54.8$ ($c = 1$, MeOH).–

IR (KBr): $\nu = 2940, 2885$ (CH₃, CH₂), 1700 (C=O) cm⁻¹.–

¹H-NMR (300 MHz, D₂O): $\delta = 1.10$ (d, ³ $J = 6.8$ Hz, 3H, CH₃CH), 2.56-2.63 (m, 2H, CH₂COO⁻), 2.79-2.88 (m, 2H, H₄), 3.22 (m, 0.7H, H₃), 3.56-3.76 (m, 1.6H, 2 × H₃, CHCH₃), 4.14 (m, 0.7H, H₃), 4.87 (d, ³ $J = 4.4$ Hz, 1H, CHOH), 5.03 (dd, ³ $J = 7.4$ Hz, ³ $J = 7.4$ Hz, 0.7 H, H₁), 5.58 (dd, ³ $J = 7.1$ Hz, ³ $J = 7.1$ Hz, 0.3H, H₁), 7.15-7.42 (m, 9H, Aromat), 8.04 (s, 0.7H, CHO), 8.11 (s, 0.3H, CHO).–

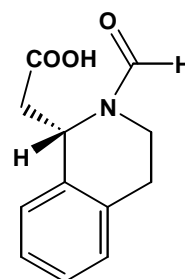
¹³C-NMR (75 MHz, D₂O): $\delta = 12.85, 27.48, 29.05, 35.01, 40.96, 44.92, 45.40, 49.99, 52.50, 56.35$ (C₂), 73.38 (CHOH), 126.72, 127.00, 127.35, 127.66, 127.81, 128.98, 129.22, 129.53, 134.11, 135.89, 138.78 (Aromat), 164.00, 164.27 (COH), 178.70 (COO⁻).–

C ₂₁ H ₂₆ N ₂ O ₄ (219.2):	Ber. (%):	C 68.09	H 7.07	N 7.56
	Gef. (%):	C 68.01	H 7.20	N 7.48

Die Freisetzung der *N*-formylierten Aminosäure (*S*)-**5a** erfolgt nach **AAV 4** aus 1.48 g des (-)-Norephedrin-Salzes (4 mmol). Das Produkt wird als farbloser Feststoff erhalten, dessen analytische Daten mit Ausnahme des optischen Drehwertes identisch sind mit *rac*-**5a**.

Ausbeute: 0.82 g (94 %).–

$[\alpha]_D^{20} = +120.5$ ($c = 1$, MeOH).–



(*R*)-(2-Formyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-1-yl)-essigsäure•(+)-Norephedrin, (*R*)-**5a**•(+)-Norephedrin

Die Darstellung erfolgt nach **AAV 6** aus den bei der Darstellung von (*S*)-**5a** gesammelten Filtraten und 2.19 g (+)-Norephedrin (14.5 mmol). Als Rohprodukt resultiert ein farbloser

9. EXPERIMENTELLER TEIL

Feststoff, der aus Essigsäureethylester umkristallisiert wird. Die analytischen Daten sind mit Ausnahme des optischen Drehwertes identisch mit dem oben beschriebenen (-)-Norephedrin-Salz.

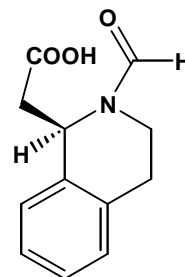
Ausbeute: 3.43 g (64 %, bezogen auf das Norephedrin-Salz).–

$[\alpha]_D^{20} = -52.0$ ($c = 1$, MeOH).–

Die Freisetzung der *N*-formylierten Aminosäure (*R*)-**5a** erfolgt nach **AAV 4** aus 2.96 g des (+)-Norephedrin-Salzes (8 mmol). Das Produkt wird als farbloser Feststoff erhalten, dessen analytische Daten mit Ausnahme des optischen Drehwertes identisch sind mit *rac*-**5a**.

Ausbeute: 1.69 g (96 %).–

$[\alpha]_D^{20} = -121.0$ ($c = 1$, MeOH).–

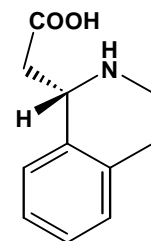


(*S*)-(1,2,3,4-Tetrahydro-isochinolin-1-yl)-essigsäure, (*S*)-**6a**

Die Darstellung erfolgt nach **AAV 5** aus 0.44 g (*S*)-(2-Formyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-1-yl)-essigsäure, (*S*)-**6a** (2 mmol) in 20 ml einer 15 %-igen HCl-Lösung. Das Gemisch wird zwei Stunden bei 70 °C erhitzt. Als Rohprodukt resultiert ein farbloser Feststoff, der säulenchromatographisch gereinigt wird (Kieselgel 60, Laufmittel: Dichlormethan/Methanol 8:2).

Ausbeute: 0.28 g (73 %).–

$[\alpha]_D^{20} = -66.2$ ($c = 1$, MeOH).–



DC (Kieselgel 60, Laufmittel: Dichlormethan/Methanol 8:2): R_F -Wert = 0.11.–

IR (KBr): $\nu = 2680$ (NH_2^+), 2940, 2885 (CH_2), 1570 ($\text{C}=\text{O}$) cm^{-1} .–

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, D_2O): $\delta = 2.67$ -2.83 (m, 2H, H4), 2.87-3.12 (m, 2H, CH_2COOH), 3.18-3.33 (m, 1H, H3), 3.37-3.59 (m, 1H, H3), 4.49-4.64 (m, 1H, H1).–

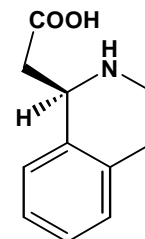
$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, D_2O): $\delta = 25.13$ (C4), 38.82, 39.24 (CH_2COOH , CC1), 52.87 (C3), 126.17, 127.48, 128.28, 129.32, 131.51, 131.96 (Aromat), 177.52 (COOH).–

MS (CI, *i*-Butan): m/z (%) = 192.1 (100) [MH^+].–

$\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{NO}_2$ (191.2):	Ber. (%):	C 69.09	H 6.85	N 7.32
	Gef. (%):	C 68.99	H 6.99	N 7.28

(R)-(1,2,3,4-Tetrahydro-isochinolin-1-yl)-essigsäure, (*R*)-**6a**

Die Darstellung erfolgt nach **AAV 5** aus 0.88 g (*R*)-(2-Formyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-1-yl)-essigsäure, (*R*)-**6a** (4 mmol) in 40 ml einer 15 %-igen HCl-Lösung. Das Gemisch wird zwei Stunden bei 70 °C erhitzt. Als Rohprodukt resultiert ein farbloser Feststoff, der säulenchromatographisch gereinigt wird (Kieselgel 60, Laufmittel: Dichlormethan/Methanol 8:2).



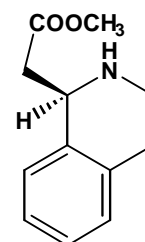
Die analytischen Daten sind mit Ausnahme des optischen Drehwertes identisch mit (*S*)-**6a**.

Ausbeute: 0.67 g (88 %).–

$[\alpha]_D^{20} = + 67.6$ ($c = 1$, MeOH).–

(R)-(1,2,3,4-Tetrahydro-isochinolin-1-yl)-essigsäuremethylester, (*R*)-**7a**

0.33 g (*R*)-(1,2,3,4-Tetrahydro-isochinolin-1-yl)-essigsäure, (*R*)-**6** (1.7 mmol) werden in 10 ml Methanol gelöst. Bei –10 °C werden langsam 0.22 g Thionylchlorid (1.8 mmol) hinzugegeben. Nach 2 Stunden Rühren bei 40 °C wird das Lösungsmittel vollständig abgezogen und der Rückstand in 10 ml Wasser gelöst. Die Lösung wird mit *konz.* Ammoniak-Lösung bis zur basischen Reaktion versetzt und anschließend dreimal mit je 10 ml Dichlormethan extrahiert. Die gesammelten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und unter vermindertem Druck vom Lösungsmittel befreit. Es resultiert ein gelbes Öl, das laut Dünnschichtchromatographie und Kernresonanzspektroskopie keine Verunreinigungen enthält.



Die analytischen Daten sind mit Ausnahme des optischen Drehwertes identisch mit den Literaturwerten.⁷¹

Ausbeute: 0.34 g (96 %).–

$[\alpha]_D^{20} = + 88.2$ ($c = 1.42$, CHCl₃), [Literatur⁷¹: $[\alpha]_D^{26} = + 95.2$ ($c = 1$, CHCl₃)].–

9. EXPERIMENTELLER TEIL

rac-(1-Formyl-3,3-dimethyl-piperidin-2-yl)-essigsäure, *rac*-**5b**

Die Darstellung erfolgt nach **AAV 2** aus 8.55 g (50 mmol) *rac*-(3,3-Dimethyl-piperidin-2-yl)-essigsäure und 35 ml Acetanhydrid in 100 ml Ameisensäure. Als Rohprodukt resultiert ein farbloser Feststoff, der lt. NMR-Spektren keine Verunreinigungen enthält. Das Rotamerenverhältnis beträgt bei RT 75:25.

Ausbeute: 7.40 g (74 %).–

Smp.: 149-150 °C.–

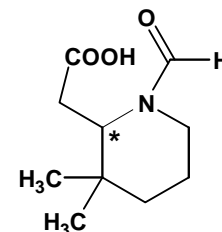
IR (KBr): $\nu = 2940, 2885$ (CH₃, CH₂), 1700 (C=O) cm⁻¹.–

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 0.95$ (s, 3H, CH₃), 1.01 (s, 3H, CH₃), 1.28-1.78 (m, 4H, H₄, H₅), 2.50-2.74 (m, 2.75H, CH₂COOH, H₂), 3.26 (m, 0.25H, H₂), 3.42 (m, 0.25H, H₆), 3.58 (dd, ²J = 11.3 Hz, ³J = 3.8 Hz, 0.75H, H₆), 4.27 (dd, ³J = 3.0 Hz, ³J = 11.7 Hz, 0.75H, H₆) 4.60 (m, 0.25 H, H₆) 8.02 (s, 0.75H, COH), 8.11 (s, 0.25H, COH), 9.96 (s, br, 1H, COOH).–

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): $\delta = 20.24, 21.96, 25.37, 25.59, 27.47, 32.71, 32.98$ (C₃, C₄, C₅, CH₂COOH, CH₃), 35.19, 42.06 (C₆), 54.32, 61.40 (C₂), 163.11, 163.44 (COH), 173.67, 174.03 (COOH).–

MS (CI, *i*-Butan): m/z (%) = 200.2 (10) [MH⁺], 399.2 (100) [2M+H⁺].–

C ₁₀ H ₁₇ NO ₃ (199.1):	Ber. (%):	C 60.28	H 8.60	N 7.03
	Gef. (%):	C 60.17	H 8.50	N 7.00



(R)-(1-Formyl-3,3-dimethyl-piperidin-2-yl)-essigsäure•(–)-Norephedrin, *(R)*-**5b**•(–)-Norephedrin

Die Darstellung erfolgt nach **AAV 3** aus 2.80 g *rac*-(1-Formyl-3,3-dimethyl-piperidin-2-yl)-essigsäure, *rac*-**5b** (14 mmol) und 1.06 g (–)-Norephedrin (7 mmol). Als Rohprodukt resultiert ein farbloser Feststoff, der aus Dichlormethan umkristallisiert wird. Das Rotamerenverhältnis beträgt lt. Kernresonanzspektroskopie bei RT 74:26.

Ausbeute: 0.72 g (29 %, bezogen auf das Norephedrin-Salz).–

Smp.: 136 °C.–

$[\alpha]_D^{20} = -40.6$ ($c = 1$, MeOH).–

IR (KBr): $\nu = 2950, 2890$ (CH₃, CH₂), 1690 (C=O) cm⁻¹.–

¹H-NMR (500 MHz, D₂O): $\delta = 0.84$ (s, 0.26H, CCH₃), 0.85 (s, 0.74H, CCH₃), 0.88 (s, 0.26H, CCH₃), 0.91 (s, 0.74H, CCH₃), 1.14 (d, ³J = 7.1 Hz, 3H, CH₃CH), 1.25-1.66 (m, 4H, H₄, H₅), 2.36-2.59 (m, 2H, CH₂COO⁻), 2.78 (m, 0.74H, H₂), 3.19 (m, 0.26H, H₂), 3.39 (m, 0.26H,

9. EXPERIMENTELLER TEIL

H6), 3.48 (dd, $^2J = 10.4$ Hz, $^3J = 4.9$ Hz, 0.74H, H6), 3.63 (m, 1H, CHCH₃), 3.95 (d, $^2J = 14.3$ Hz, 0.74H, H6), 4.27 (dd, $^2J = 8.8$ Hz, $^3J = 6.0$ Hz, 0.26H, H6), 4.91 (d, $^3J = 4.4$ Hz, CHOH), 7.35-7.47 (m, 5H, Aromat), 7.86 (s, 0.74H, CHO), 7.86 (s, 0.26H, CHO).–

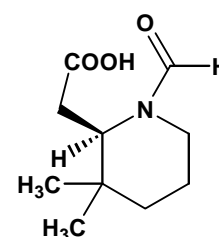
¹³C-NMR (125 MHz, D₂O): $\delta = 12.90, 20.40, 22.22, 25.22, 25.26, 26.83, 27.01, 32.48, 32.65, 33.24, 33.34, 36.19, 36.43, 36.70, 43.08, 52.56, 56.16, 63.57$ (C2), 73.40 (CHOH), 126.77, 129.04, 129.29, 138.86 (Aromat), 164.05, 164.26 (COH), 180.08, 180.49 (COO⁻).–

C ₁₉ H ₃₀ N ₂ O ₄ (350.5):	Ber. (%):	C 65.12	H 8.63	N 7.99
	Gef. (%):	C 65.01	H 8.79	N 7.93

Die Freisetzung der *N*-formylierten Aminosäure (*R*)-**5b** erfolgt nach **AAV 4** aus 0.70 g des (–)-Norephedrin-Salzes (2 mmol). Das Produkt wird als farbloser Feststoff erhalten, dessen analytische Daten mit Ausnahme des optischen Drehwertes identisch sind mit *rac*-**5b**.

Ausbeute: 0.34 g (85 %).–

$[\alpha]_D^{20} = -23.8$ ($c = 1, \text{CH}_2\text{Cl}_2$).–



(*S*)-(1-Formyl-3,3-dimethyl-piperidin-2-yl)-essigsäure•(+)-Norephedrin,

(*S*)-**5b**•(+)-

Norephedrin

Die Darstellung erfolgt nach **AAV 6** aus den bei der Darstellung von (*R*)-**5b** gesammelten Filtraten und 1.06 g (7 mmol) (+)-Norephedrin. Als Rohprodukt resultiert ein farbloser Feststoff, der aus Dichlormethan umkristallisiert wird. Die analytischen Daten sind mit Ausnahme des optischen Drehwertes identisch mit dem oben beschriebenen (–)-Norephedrin-Salz.

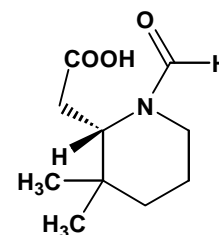
Ausbeute: 0.79 g (32 %, bezogen auf das Norephedrin-Salz).–

$[\alpha]_D^{20} = +41.0$ ($c = 1, \text{MeOH}$).–

Die Freisetzung der *N*-formylierten Aminosäure (*S*)-**5b** erfolgt nach **AAV 4** aus 0.70 g des (+)-Norephedrin-Salzes (2 mmol). Das Produkt wird als farbloser Feststoff erhalten, dessen analytische Daten mit Ausnahme des optischen Drehwertes identisch sind mit *rac*-**5a**.

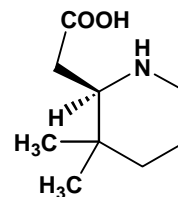
Ausbeute: 0.37 g (93 %).–

$[\alpha]_D^{20} = +24.5$ ($c = 1, \text{CH}_2\text{Cl}_2$).–



(R)-(3,3-Dimethyl-piperidin-2-yl)-essigsäure, (*R*)-**6b**

Die Darstellung erfolgt nach **AAV 5** aus 0.90 g (*R*)-(1-Formyl-3,3-dimethyl-piperidin-2-yl)-essigsäure, (*R*)-**5b** (4.5 mmol) in 20 ml einer 1N HCl-Lösung. Das Gemisch wird 12 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Als Rohprodukt resultiert ein farbloser Feststoff, der lt. NMR-Spektren keine Verunreinigungen enthält. Die analytischen Daten sind mit Ausnahme des optischen Drehwertes identisch mit *rac*-(3,3-Dimethyl-piperidin-2-yl)-essigsäure.

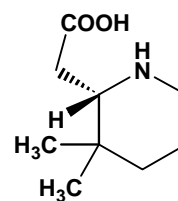


Ausbeute: 0.69 g (89 %).–

$[\alpha]_D^{20} = + 112.6$ ($c = 1.04$, MeOH).–

(S)-(3,3-Dimethyl-piperidin-2-yl)-essigsäure, (*S*)-**6b**

Die Darstellung erfolgt nach **AAV 5** aus 1.48 g (*S*)-(1-Formyl-3,3-dimethyl-piperidin-2-yl)-essigsäure, (*S*)-**5b** (7.4 mmol) in 30 ml einer 1N HCl-Lösung. Das Gemisch wird 12 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Als Rohprodukt resultiert ein farbloser Feststoff, der lt. NMR-Spektren keine Verunreinigungen enthält. Die analytischen Daten sind mit Ausnahme des optischen Drehwertes identisch mit *rac*-(3,3-Dimethyl-piperidin-2-yl)-essigsäure.

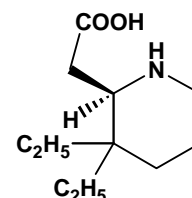


Ausbeute: 1.21 g (96 %).–

$[\alpha]_D^{20} = - 110.8$ ($c = 1.02$, MeOH).–

(R)-(3,3-Diethyl-piperidin-2-yl)-essigsäure, (*R*)-**6c**

Die Darstellung erfolgt nach **AAV 5** aus 1.02 g (*R*)-(1-Formyl-3,3-dimethyl-piperidin-2-yl)-essigsäure, (*R*)-**5c** (4.5 mmol) in 30 ml einer 1N HCl-Lösung. Das Gemisch wird 12 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Als Rohprodukt resultiert ein farbloser Feststoff, der lt. NMR-Spektren keine Verunreinigungen enthält. Die analytischen Daten sind mit Ausnahme des optischen Drehwertes identisch mit *rac*-(3,3-Diethyl-piperidin-2-yl)-essigsäure.



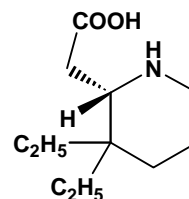
Ausbeute: 0.52 g (58 %).–

$[\alpha]_D^{20} = + 77.1$ ($c = 1.44$, MeOH).–

9. EXPERIMENTELLER TEIL

(S)-(3,3-Diethyl-piperidin-2-yl)-essigsäure, *(S)*-**6c**

Die Darstellung erfolgt nach **AAV 5** aus 1.11 g *(S)*-(1-Formyl-3,3-dimethyl-piperidin-2-yl)-essigsäure, *(S)*-**5c** (4.9 mmol) in 30 ml einer 1N HCl-Lösung. Das Gemisch wird 12 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Als Rohprodukt resultiert ein farbloser Feststoff, der lt. NMR-Spektren keine Verunreinigungen enthält. Die analytischen Daten sind mit Ausnahme des optischen Drehwertes identisch mit *rac*-(3,3-Diethyl-piperidin-2-yl)-essigsäure.



Ausbeute: 0.55 g (57 %).–

$[\alpha]_D^{20} = -77.9$ ($c = 1.12$, MeOH).–

rac-(2-Formyl-2-aza-spiro[5.5]undec-1-yl)-essigsäure, *rac*-**5d**

Die Darstellung erfolgt nach **AAV 2** aus 3.78 g *rac*-(2-Aza-spiro[5.5]undec-1-yl)-essigsäure (50 mmol) und 13 ml Acetanhydrid in 40 ml Ameisensäure. Als Rohprodukt resultiert ein farbloser Feststoff, der lt. NMR-Spektren keine Verunreinigungen enthält.

Das Rotamerenverhältnis beträgt bei RT 75:25.

Ausbeute: 3.66 g (86 %).–

Smp.: 141-142 °C.–

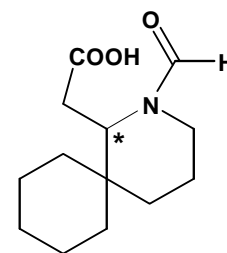
IR (KBr): $\nu = 2950, 2890$ (CH₂), 1695 (C=O) cm⁻¹.–

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.08-1.77$ (m, 14H, H4, H5, H7-H11), 2.28-2.80 (m, 2.75H, CH₂COOH, H1), 3.25-3.43 (m, 0.5H, H1, H3), 3.83 (dd, ²J = 11.3 Hz, ³J = 3.4 Hz, 0.75H, H3), 4.29 (dd, ³J = 3.8 Hz, ²J = 11.3 Hz, 0.75H, H3) 4.93 (m, 0.25 H, H3) 8.02 (s, 0.75H, COH), 8.11 (s, 0.25H, COH), 10.23 (s, br, 1H, COOH).–

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): $\delta = 19.27, 20.86, 20.92, 21.03, 21.26, 25.96, 26.03, 30.13, 30.53, 31.58, 31.93, 32.33, 35.00, 35.12, 35.57$ (CH₂COOH, C4-C11), 35.94, 42.39 (C3), 51.62, 59.10 (C1), 163.25, 163.51 (COH), 173.74, 174.04 (COOH).–

MS (CI, *i*-Butan): m/z (%) = 240.1 (100) [MH⁺].–

C ₁₃ H ₂₁ NO ₃ (239.2):	Ber. (%):	C 65.25	H 8.84	N 5.85
	Gef.(%):	C 65.15	H 8.82	N 5.94



9. EXPERIMENTELLER TEIL

(*S*)-(2-Formyl-2-aza-spiro[5.5]undec-1-yl)-essigsäure•(-)-Norephedrin, (*S*)-**5d**•(-)-Norephedrin

Die Darstellung erfolgt nach **AAV 6** aus 5.98 g *rac*-(2-Formyl-2-aza-spiro[5.5]undec-1-yl)-essigsäure, *rac*-**5d** (25 mmol) und 1.89 g (-)-Norephedrin (12.5 mmol). Als Rohprodukt resultiert ein farbloser Feststoff, der aus Essigsäureethylester umkristallisiert wird. Ausbeute: 2.40 g (49 %, bezogen auf das Norephedrin-Salz).–

Smp.: 171-172 °C.–

$[\alpha]_D^{20} = +13.3$ ($c = 1$, MeOH).–

IR (KBr): $\nu = 2950, 2880$ (CH₃, CH₂), 1700 (C=O) cm⁻¹.–

¹H-NMR (300 MHz, Methanol-d₄): $\delta = 1.06$ (d, ³ $J = 7.1$ Hz, 3H, CH₃), 1.24-1.84 (m, 14H, H₄, H₅, H₇-H₁₁), 2.34-2.95 (m, 2.75H, CH₂COO⁻, H₁), 3.26-3.61 (m, 1.25H, H₁, CHCH₃), 3.95 (m, 1H, H₃), 5.09 (dd, ² $J = 11.3$ Hz, ³ $J = 4.9$ Hz, 1H, H₃) 4.98 (d, ³ $J = 4.4$ Hz, 1H, CHOH), 7.23-7.47 (m, 5H, Aromat), 8.18 (s, 1H, COH).–

¹³C-NMR (75 MHz, Methanol-d₄): $\delta = 12.17$ (CH₃), 19.00, 22.18, 22.74, 27.42, 31.72, 31.89, 33.81, 35.04, 36.52, 37.06 (C₄-C₁₁), 49.71 (C₃), 53.56, 53.65 (C₁, CHCH₃), 73.25 (CHOH), 127.13, 128.84, 129.47, 141.76 (Aromat), 161.80 (COH), 177.68 (COO⁻).–

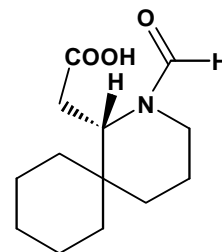
MS (CI, *i*-Butan): m/z (%) = 405.3 (100) [MH⁺].–

C ₂₃ H ₃₆ N ₂ O ₄ (404.2):	Ber. (%):	C 68.29	H 8.97	N 6.92
	Gef. (%):	C 68.13	H 8.99	N 6.80

Die Freisetzung der *N*-formylierten Aminosäure (*S*)-**5d** erfolgt nach **AAV 4** aus 2.33 g des (-)-Norephedrin-Salzes (6 mmol). Das Produkt wird als farbloser Feststoff erhalten, dessen analytische Daten mit Ausnahme des optischen Drehwertes identisch sind mit *rac*-**5d**.

Ausbeute: 1.30 g (91 %).–

$[\alpha]_D^{20} = +53.7$ ($c = 1$, MeOH).–



(*R*)-(2-Formyl-2-aza-spiro[5.5]undec-1-yl)-essigsäure•(+)-Norephedrin, (*R*)-**5d**•(+)-Norephedrin

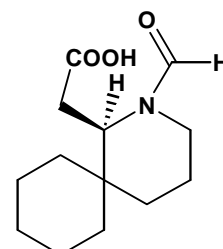
Die Darstellung erfolgt nach **AAV 6** aus den bei der Darstellung von (*S*)-**5d** gesammelten Filtraten und 1.89 g (+)-Norephedrin (12.5 mmol). Als Rohprodukt resultiert ein farbloser Feststoff, der aus Essigsäureethylester umkristallisiert wird. Die analytischen Daten sind mit

Ausnahme des optischen Drehwertes identisch mit dem oben beschriebenen (-)-Norephedrin-Salz.

Ausbeute: 2.63 g (52 %, bezogen auf das Norephedrin-Salz).–

$[\alpha]_D^{20} = -13.1$ ($c = 1$, MeOH).–

Die Freisetzung der *N*-formylierten Aminosäure (*R*)-**5d** erfolgt nach **AAV 4** aus 2.14 g des (+)-Norephedrin-Salzes (5.5 mmol). Das Produkt wird als farbloser Feststoff erhalten, dessen analytische Daten mit Ausnahme des optischen Drehwertes identisch sind mit *rac*-**5d**.

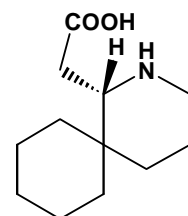


Ausbeute: 1.30 g (99 %).–

$[\alpha]_D^{20} = -55.3$ ($c = 1$, MeOH).–

(S)-(2-Aza-spiro[5.5]undec-1-yl)-essigsäure, (*S*)-**6d**

Die Darstellung erfolgt nach **AAV 5** aus 0.45 g (*S*)-(2-Formyl-2-aza-spiro[5.5]undec-1-yl)-essigsäure, (*S*)-**5d** (1.98 mmol) in 20 ml einer 1N HCl-Lösung. Das Gemisch wird 12 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Als Rohprodukt resultiert ein farbloser Feststoff, der lt. NMR-Spektren keine Verunreinigungen enthält. Die analytischen Daten sind mit Ausnahme des optischen Drehwertes identisch mit *rac*-(2-Aza-spiro[5.5]undec-1-yl)-essigsäure.

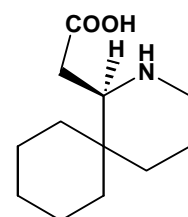


Ausbeute: 0.25 g (60 %).–

$[\alpha]_D^{20} = -80.8$ ($c = 1$, MeOH).–

(R)-(2-Aza-spiro[5.5]undec-1-yl)-essigsäure, (*R*)-**6d**

Die Darstellung erfolgt nach **AAV 5** aus 0.45 g (*R*)-(2-Formyl-2-aza-spiro[5.5]undec-1-yl)-essigsäure, (*R*)-**5d** (1.98 mmol) in 20 ml einer 1N HCl-Lösung. Das Gemisch wird 12 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Als Rohprodukt resultiert ein farbloser Feststoff, der lt. NMR-Spektren keine Verunreinigungen enthält. Die analytischen Daten sind mit Ausnahme des optischen Drehwertes identisch mit *rac*-(2-Aza-spiro[5.5]undec-1-yl)-essigsäure.



Ausbeute: 0.26 g (62 %).–

$[\alpha]_D^{20} = +82.4$ ($c = 0.5$, MeOH).–

9. EXPERIMENTELLER TEIL

(2RS,6SR)-(1-Formyl-3,3-dimethyl-6-phenyl-piperidin-2-yl)-essigsäure, *trans*-**5e**

Die Darstellung erfolgt nach **AAV 2** aus 14.82 g (*2RS,6SR*)-(3,3-Dimethyl-6-phenyl-piperidin-2-yl)-essigsäure (60 mmol) und 42 ml Acetanhydrid in 120 ml Ameisensäure. Als Rohprodukt resultiert ein farbloser Feststoff, der lt. NMR-Spektren keine Verunreinigungen enthält. Das Rotamerenverhältnis beträgt 9:1 (durch ¹H-NMR-Spektroskopie bei RT ermittelt).

Ausbeute: 16.01 g (97 %).–

Smp.: 58 °C.–

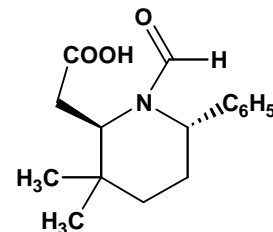
IR (KBr): $\nu = 2940, 2850$ (CH₃, CH₂), 1680 (C=O), 1600, 1510 (Aromat) cm⁻¹.–

¹H-NMR (ÜI, 300 MHz, CDCl₃): $\delta = 0.92$ (s, 3H, CH₃), 1.08 (s, 3H, CH₃), 1.79-2.46 (m, 6H, H₄, H₅, CH₂COOH), 3.63 (dd, ³J = 4.2 Hz, ³J = 10.6 Hz, 1H, H₂), 5.85 (d, ³J = 6.4 Hz, 1H, H₆), 8.34 (s, 1H, COH), 10.19 (s, br, 1H, COOH).–

¹³C-NMR (ÜI, 75 MHz, CDCl₃): $\delta = 20.17$ (CH₃), 25.85 (CH₃), 27.84 (C₅), 30.15 (C₄), 32.87 (C₃), 33.87 (CH₂COOH), 46.54 (C₂), 60.63 (C₆), 126.54, 127.26, 128.79, 140.83 (Aromat), 165.25 (COH), 175.49 (COOH).–

MS (CI, *i*-Butan): m/z (%) = 276.1 (100) [MH⁺].–

C ₁₆ H ₂₁ NO ₃ (275.2):	Ber. (%):	C 69.79	H 7.69	N 5.09
	Gef. (%):	C 70.02	H 7.64	N 5.14



nur ein Enantiomer dargestellt

(2R,6S)-(1-Formyl-3,3-dimethyl-6-phenyl-piperidin-2-yl)-essigsäure•(–)-Norephedrin,

(2R,6S)-**5e**•(–)-Norephedrin

Die Darstellung erfolgt nach **AAV 3** aus 13.63 g (*2RS,6SR*)-(1-Formyl-3,3-dimethyl-6-phenyl-piperidin-2-yl)-essigsäure, *trans*-**6e** (50 mmol) und 3.75 g (25 mmol) (–)-Norephedrin. Als Rohprodukt resultiert ein farbloser Feststoff, der aus Essigsäureethylester/Methanol umkristallisiert wird. Das Rotamerenverhältnis beträgt lt. Kernresonanzspektroskopie bei RT 50:50.

Ausbeute: 4.25 g (40 %, bezogen auf das Norephedrin-Salz).–

Smp.: 197 °C.–

$[\alpha]_D^{20} = -43.1$ ($c = 1.04$, MeOH).–

IR (KBr): $\nu = 2960, 2870$ (CH₃, CH₂), 1690 (C=O) cm⁻¹.–

9. EXPERIMENTELLER TEIL

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{D}_2\text{O}/\text{DMSO-d}_6$): δ = 0.84 (s, 3H, CCH_3), 0.93 (s, 1.5H, CCH_3), 1.00 (s, 1.5H, CCH_3), 1.11 (d, 3J = 6.8 Hz, 3H, CHCH_3), 1.38-2.62 (m, 6H, H4, H5, CH_2COO^-), 3.51-3.61 (m, 1.5H, CHCH_3 , H2), 4.64-4.60 (m, 1H, H2, H6), 4.90 (d, 3J = 4.2 Hz, 1H, CHOH), 5.55 (m, 0.5H, H6), 7.39-7.46 (m, 10.5H, Aromat, CHO), 8.32 (s, 0.5H, CHO).–

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, $\text{D}_2\text{O}/\text{DMSO-d}_6$): δ = 12.80, 19.50, 23.53, 25.80, 26.91, 27.56, 32.87, 33.62, 34.55, 35.83, 36.22 (3 \times CH_3 , C3, C4, C5, CH_2COO^-), 50.18 (C2), 51.82 (CHCH_3), 54.50 (C2), 55.29 (C6), 59.31 (C6), 72.33 (CHOH), 125.95, 126.13, 126.54, 126.83, 127.89, 128.03, 128.21, 128.69, 128.87, 137.24, 139.25, 142.13 (Aromat), 160.02, 160.96 (CHO), 174.65 (COOH).–

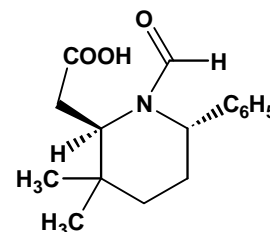
MS (CI, *i*-Butan): m/z (%) = 427.4 (100) [MH^+].–

$\text{C}_{25}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_4$ (426.3):	Ber. (%):	C 70.39	H 8.03	N 6.57
	Gef. (%):	C 70.30	H 7.96	N 6.50

Die Freisetzung der *N*-formylierten Aminosäure (2*R*,6*S*)-**5e** erfolgt nach **AAV 4** aus 3.85 g des (–)-Norephedrin-Salzes (9 mmol). Das Produkt wird als farbloser Feststoff erhalten, dessen analytische Daten mit Ausnahme des optischen Drehwertes identisch sind mit *rac*-**5e**.

Ausbeute: 2.74 g (91 %).–

$[\alpha]_D^{20} = -57.5$ ($c = 1$, CHCl_3).–



(2*S*,6*R*)-(1-Formyl-3,3-dimethyl-6-phenyl-piperidin-2-yl)-essigsäure•(+)-Norephedrin,
(2*S*,6*R*)-**5e**•(+)-Norephedrin

Die Darstellung erfolgt nach **AAV 6** aus den bei der Darstellung von (2*S*,6*R*)-**6e** gesammelten Filtraten und 3.75 g (+)-Norephedrin (25 mmol). Als Rohprodukt resultiert ein farbloser Feststoff, der aus Essigsäureethylester/Methanol umkristallisiert wird. Die analytischen Daten sind mit Ausnahme des optischen Drehwertes identisch mit dem oben beschriebenen (–)-Norephedrin-Salz.

Ausbeute: 4.62 g (43 %, bezogen auf das Norephedrin-Salz).–

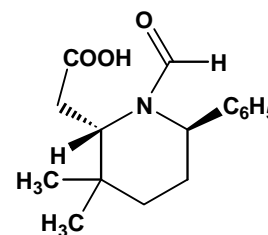
$[\alpha]_D^{20} = +44.9$ ($c = 1.23$, MeOH).–

9. EXPERIMENTELLER TEIL

Die Freisetzung der *N*-formylierten Aminosäure (2*S*,6*R*)-**5e** erfolgt nach **AAV 4** aus 4.60 g des (+)-Norephedrinium-Salzes (10.8 mmol). Das Produkt wird als farbloser Feststoff erhalten, dessen analytische Daten mit Ausnahme des optischen Drehwertes identisch sind mit *rac*-**5e**.

Ausbeute: 2.85 g (96 %).–

$[\alpha]_D^{20} = + 58.0$ ($c = 1.13$, CHCl_3).–

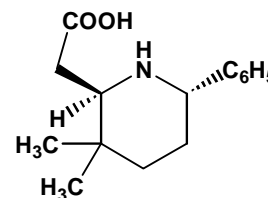


(2*R*,6*S*)-(3,3-Dimethyl-6-phenyl-piperidin-2-yl)-essigsäure, (2*R*,6*S*)-**6e**

Die Darstellung erfolgt nach **AAV 5** aus 2.53 g (2*R*,6*S*)-(1-Formyl-3,3-dimethyl-6-phenylpiperidin-2-yl)-essigsäure, (2*R*,6*S*)-**5e** (9.2 mmol) in 40 ml einer 2N HCl-Lösung. Das Gemisch wird 12 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Als Rohprodukt resultiert ein farbloser Feststoff, der lt. NMR-Spektren keine Verunreinigungen enthält. Die analytischen Daten sind mit Ausnahme des optischen Drehwertes identisch mit (2*RS*,6*SR*)-(3,3-Dimethyl-6-phenylpiperidin-2-yl)-essigsäure.

Ausbeute: 1.48 g (65 %).–

$[\alpha]_D^{20} = + 41.9$ ($c = 1$, MeOH).–

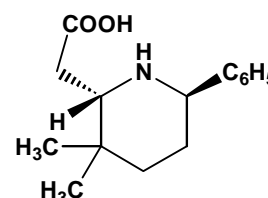


(2*S*,6*R*)-(3,3-Dimethyl-6-phenyl-piperidin-2-yl)-essigsäure, (2*S*,6*R*)-**6e**

Die Darstellung erfolgt nach **AAV 5** aus 2.82 g (2*S*,6*R*)-(1-Formyl-3,3-dimethyl-6-phenylpiperidin-2-yl)-essigsäure, (2*S*,6*R*)-**5e** (10.3 mmol) in 40 ml einer 2N HCl-Lösung. Das Gemisch wird 12 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Als Rohprodukt resultiert ein farbloser Feststoff, der lt. NMR-Spektren keine Verunreinigungen enthält. Die analytischen Daten sind mit Ausnahme des optischen Drehwertes identisch mit (2*RS*,6*SR*)-(3,3-Dimethyl-6-phenylpiperidin-2-yl)-essigsäure.

Ausbeute: 1.64 g (64 %).–

$[\alpha]_D^{20} = - 40.0$ ($c = 1.82$, MeOH).–



9.4 Darstellung von β -Lactamen aus den entsprechenden β -Aminosäuren

Allgemeine Arbeitsvorschrift 7 (AAV 7): Cyclisierung der β -Aminosäuren **6 zu den β -Lactamen **8****

Unter Feuchtigkeitsausschluß werden 2.2 mmol 2-Chlor-*N*-Methyl-pyridiniumiodid und 4.4 mmol frisch destilliertes Triethylamin in 50 ml *abs.* Dichlormethan vorgelegt. Nachdem 2 mmol der entsprechenden β -Aminosäure hinzugegeben wurde, wird die Lösung 12 Stunden weitergerührt. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck abgezogen und der Rückstand durch Säulenchromatographie gereinigt.

rac-1,4,5,9*b*-Tetrahydro-azeto[2,1-*a*]isochinolin-2-on, *rac*-**8a**

Die Darstellung erfolgt nach **AAV 7** aus 1.07 g 2-Chlor-*N*-methyl-pyridiniumiodid (8.5 mmol), 1.71 g Triethylamin (17 mmol) und 1.46 g *rac*-(1,2,3,4-Tetrahydro-isochinolin-1-yl)-essigsäure, *rac*-**7** (7.6 mmol). Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel 60, Laufmittel: *n*-Hexan/Essigsäureethylester 1:9) resultiert ein farbloses Öl.

Ausbeute: 1.09 g (83 %).–

DC (Kieselgel 60, *n*-Hexan/Essigsäureethylester 1:9): R_F -Wert = 0.50.–

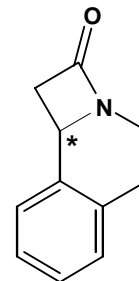
Chirale HPLC (*n*-Hexan/Ethanol 3:7, 1.0 ml / min): k'_1 [min] = 11.7, k'_2 [min] = 27.2.–

IR (NaCl): ν = 2940, 2880 (CH₂), 1760 (C=O), 1590, 1500 (Aromat) cm⁻¹.–

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 2.72-2.78 (m, 1H, H5), 2.81 (dd, ²*J* = 14.8 Hz, ³*J* = 2.1 Hz, 1H, H1), 3.00-3.08 (m, 1H, H5), 3.12-3.18 (m, 1H, H4), 3.47 (dd, ²*J* = 14.8 Hz, ³*J* = 5.0 Hz, 1H, H1), 3.86-3.91 (m, 1H, H4), 4.54 (dd, ³*J* = 5.0 Hz, ³*J* = 2.1 Hz, 1H, H9*b*), 7.15-7.26 (m, 4H, Aromat).–

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 28.01 (C5), 37.78 (C1), 44.50 (C9*b*), 47.33 (C4), 125.82, 126.80, 127.24, 129.18, 134.04, 135.86 (Aromat), 169.31 (C2).–

MS (CI, *i*-Butan): m/z (%) = 174.2 (100) [MH⁺].–



9. EXPERIMENTELLER TEIL

C ₁₁ H ₁₁ NO (173.1):	Ber. (%):	C 76.28	H 6.40	N 8.09
	Gef. (%):	C 76.15	H 6.49	N 8.02

(S)-1,4,5,9b-Tetrahydro-azeto[2,1-a]isochinolin-2-on, (S)-**8a**

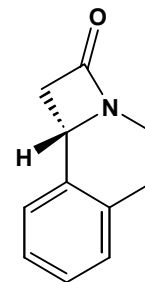
Die Darstellung erfolgt nach **AAV 7** aus 0.14 g 2-Chlor-N-methyl-pyridiniumiodid (0.55 mmol), 0.11 g Triethylamin (1.1 mmol) und 0.09 g (S)-(1,2,3,4-Tetrahydro-isochinolin-1-yl)-essigsäure, (S)-**6a** (0.5 mmol). Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel 60, Laufmittel: *n*-Hexan/Essigsäureethylester 1:9) resultiert ein farbloses Öl, dessen analytische Daten mit Ausnahme des optischen Drehwertes identisch sind mit *rac*-**8a**.

Ausbeute: 0.07 g (81 %).–

$[\alpha]_D^{20} = -223.3$ ($c = 0.48$, MeOH).–

Chirale HPLC (*n*-Hexan/Ethanol 3:7, 1.0 ml / min): k'_1 [min] = 27.7.–

ee = 99.7 %.–



(R)-1,4,5,9b-Tetrahydro-azeto[2,1-a]isochinolin-2-on, (R)-**8a**

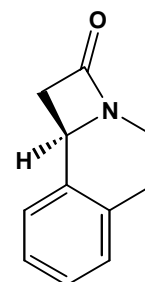
Die Darstellung erfolgt nach **AAV 7** aus 0.28 g 2-Chlor-N-methyl-pyridiniumiodid (1.1 mmol), 0.22 g Triethylamin (2.2 mmol) und 0.19 g (R)-(1,2,3,4-Tetrahydro-isochinolin-1-yl)-essigsäure, (R)-**6a** (1 mmol). Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel 60, Laufmittel: *n*-Hexan/Essigsäureethylester 1:9) resultiert ein farbloses Öl, dessen analytische Daten mit Ausnahme des optischen Drehwertes identisch sind mit *rac*-**8a**.

Ausbeute: 0.13 g (75 %).–

$[\alpha]_D^{20} = +227.0$ ($c = 1$, MeOH).–

Chirale HPLC (*n*-Hexan/Ethanol 3:7, 1.0 ml / min): k'_1 [min] = 12.4.–

ee = 99.7 %.–



(R)-5,5-Dimethyl-1-aza-bicyclo[4.2.0]octan-8-on, (R)-**8b**

Die Darstellung erfolgt nach **AAV 7** aus 0.84 g 2-Chlor-N-methyl-pyridiniumiodid (3.3 mmol), 0.67 g Triethylamin (6.6 mmol) und 0.51 g (R)-(3,3-Dimethyl-piperidin-2-yl)-

9. EXPERIMENTELLER TEIL

essigsäure, (*R*)-**6b** (3 mmol). Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel 60, Laufmittel: *n*-Hexan/Essigsäureethylester 1:9) resultiert ein farbloses Öl.

Ausbeute: 0.37 g (81 %).–

$[\alpha]_D^{20} = + 85.1$ ($c = 1$, MeOH).–

DC (Kieselgel 60, *n*-Hexan/Essigsäureethylester 1:9): R_F -Wert = 0.47.–

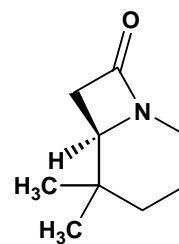
IR (NaCl): $\nu = 2950, 2880$ (CH₃, CH₂), 1730 (C=O) cm⁻¹.–

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 0.92$ (s, 3H, CH₃), 0.94 (s, 3H, CH₃), 1.23-1.80 (m, 4H, H₃, H₄), 2.58-2.72 (m, ² $J = 14.3$ Hz, 2H, H₂, H₇), 2.82 (dd, ² $J = 14.3$ Hz, ³ $J = 2.3$ Hz, 1H, H₇), 3.10 (dd, ³ $J = 2.3$ Hz, ³ $J = 2.3$ Hz, 1H, H₆), 3.73 (dd, ² $J = 13.2$ Hz, ³ $J = 6.0$ Hz, 1H, H₂).–

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): $\delta = 18.39$ (CH₃), 19.95 (CH₃), 27.89 (C₃), 30.98 (C₅), 37.03 (C₇), 37.28 (C₄), 39.01 (C₂), 55.25 (C₆), 165.46 (C₈).–

MS (CI, *i*-Butan): m/z (%) = 154.2 (100) [MH⁺].–

C ₉ H ₁₅ NO (153.1):	Ber. (%):	C 70.55	H 9.87	N 9.14
	Gef. (%):	C 70.68	H 9.80	N 9.19

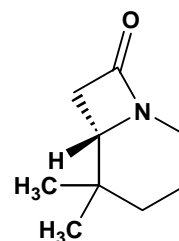


(*S*)-5,5-Dimethyl-1-aza-bicyclo[4.2.0]octan-8-on, (*S*)-**8b**

Die Darstellung erfolgt nach **AAV 7** aus 1.68 g 2-Chlor-*N*-methyl-pyridiniumiodid (6.6 mmol), 1.34 g Triethylamin (13.2 mmol) und 1.02 g (*S*)-(3,3-Dimethyl-piperidin-2-yl)-essigsäure, (*S*)-**6b** (6 mmol). Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel 60, Laufmittel: *n*-Hexan/Essigsäureethylester 1:9) resultiert ein farbloses Öl, dessen analytische Daten mit Ausnahme des optischen Drehwertes identisch sind mit (*R*)-**8b**.

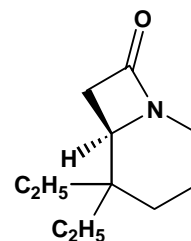
Ausbeute: 0.70 g (76 %).–

$[\alpha]_D^{20} = - 86.0$ ($c = 1.08$, MeOH).–



(*R*)-5,5-Diethyl-1-aza-bicyclo[4.2.0]octan-8-on, (*R*)-**8c**

Die Darstellung erfolgt nach **AAV 7** aus 0.56 g 2-Chlor-*N*-methyl-pyridiniumiodid (2.2 mmol), 0.44 g Triethylamin (4.4 mmol) und 0.40 g (*R*)-(3,3-Dimethyl-piperidin-2-yl)-essigsäure, (*R*)-**6c** (2 mmol). Als Rohprodukt resultiert ein orangefarbenes Öl, das säulenchromatographisch gereinigt wird



9. EXPERIMENTELLER TEIL

(Kieselgel 60, Laufmittel: *n*-Hexan/Essigsäureethylester 1:9). Das Produkt fällt als ein farbloses Öl an.

Ausbeute: 0.26 g (72 %).–

$[\alpha]_D^{20} = + 83.1$ ($c = 0.88$, CH_2Cl_2).–

DC (Kieselgel 60, Laufmittel: *n*-Hexan/Essigsäureethylester 1:9): R_F -Wert = 0.56.–

IR (KBr): $\nu = 2960, 2870$ (CH_3, CH_2), 1740 ($\text{C}=\text{O}$) cm^{-1} .–

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.77$ (t, $^3J = 7.7$ Hz, 3H, CH_3), 0.78 (t, $^3J = 7.7$ Hz, 3H, CH_3), 1.04 - 1.14 (m, 2H, H4), 1.38 - 1.73 (m, 6H, $2 \times \text{CH}_2$, H3), 2.67 (dt, $^2J = 13.2$ Hz, $^3J = 4.9$ Hz, 1H, H2), 2.81 (m, 2H, H7), 3.21 (t, $^3J = 3.3$ Hz, 1H, H6), 3.74 (dd, $^2J = 13.2$ Hz, $^3J = 6.0$ Hz, 1H, H2).–

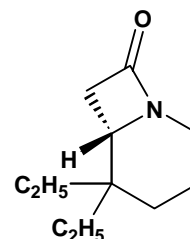
$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 6.86, 8.20$ ($2 \times \text{CH}_3$), $16.93, 19.32$ ($2 \times \text{CH}_2$), $30.43, 31.48$ (C3, C4), 36.08 (C5), 37.44 (C7), 39.31 (C2), 55.81 (C6), 165.73 (C8).–

MS (CI, *i*-Butan): m/z (%) = 182.3 (100) [MH^+].–

$\text{C}_{11}\text{H}_{19}\text{NO}$ (181.2):	Ber. (%):	C 72.88	H 10.56	N 7.73
	Gef. (%):	C 72.99	H 10.61	N 7.63

(S)-5,5-Diethyl-1-aza-bicyclo[4.2.0]octan-8-on, *(S)*-**8c**

Die Darstellung erfolgt nach **AAV 7** aus 0.28 g 2-Chlor-*N*-methyl-pyridiniumiodid (1.1 mmol), 0.22 g Triethylamin (2.2 mmol) und 0.20 g *(S)*-(3,3-Diethyl-piperidin-2-yl)-essigsäure, *(S)*-**6c** (1 mmol). Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel 60, Laufmittel: *n*-Hexan/Essigsäureethylester 1:9) resultiert ein farbloses Öl, dessen analytische Daten mit Ausnahme des optischen Drehwertes identisch sind mit *(R)*-**8c**.



Ausbeute: 0.14 g (77 %).–

$[\alpha]_D^{20} = - 82.2$ ($c = 1.04$, CH_2Cl_2).–

(S)-5-Spirocyclohexyl-1-aza-bicyclo[4.2.0]octan-8-on, *(S)*-**8d**

Die Darstellung erfolgt nach **AAV 7** aus 0.31 g 2-Chlor-*N*-methyl-pyridiniumiodid (1.2 mmol), 0.24 g Triethylamin (2.4 mmol) und 0.23 g *(S)*-(2-Aza-spiro[5.5]undec-1-yl)-essigsäure, *(S)*-**6d** (1.1 mmol). Als Rohprodukt resultiert ein orangefarbenes Öl, das

9. EXPERIMENTELLER TEIL

säulenchromatographisch gereinigt wird (Kieselgel 60, Laufmittel: *n*-Hexan/Essigsäureethylester 1:9). Das Produkt fällt als ein farbloses Öl an.

Ausbeute: 0.18 g (86 %).–

$[\alpha]_D^{20} = -102.2$ ($c = 1$, CH_2Cl_2).–

DC (Kieselgel 60, Laufmittel: *n*-Hexan/Essigsäureethylester 1:9): R_F -Wert = 0.42.–

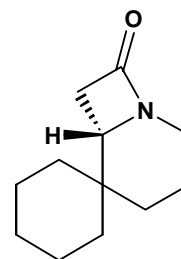
IR (KBr): $\nu = 2960, 2880$ (CH_2), 1730 ($\text{C}=\text{O}$) cm^{-1} .–

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.94$ - 1.80 (m, 13 H, $5 \times \text{CH}_2$, H3, H4), 2.17 (d, $^2J = 14.1$ Hz, 1H, H4), 2.70 (dd, $^2J = 13.1$ Hz, $^3J = 5.0$ Hz, 1H, H2), 2.75 (dd, $^2J = 14.6$ Hz, $^3J = 2.7$ Hz, 1H, H7), 2.91 (d, $^2J = 14.6$ Hz, 1H, H7), 3.07 (d, $^3J = 2.7$ Hz, 1H, H6), 3.72 (dd, $^2J = 13.1$ Hz, $^3J = 6.1$ Hz, 1H, H2).–

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 18.75, 20.86, 25.45, 26.35, 29.28, 33.41, 36.12, 37.35, 38.27$ (C2), 56.92 (C6), 165.49 (C8).–

MS (CI, *i*-Butan): m/z (%) = 194.2 (100) [MH^+].–

$\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{NO}$ (193.2):	Ber. (%):	C 74.57	H 9.91	N 7.25
	Gef. (%):	C 74.51	H 9.79	N 7.12

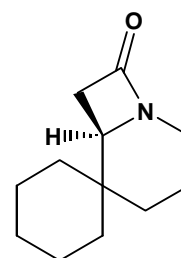


(R)-5-Spirocyclohexyl-1-aza-bicyclo[4.2.0]octan-8-on, (*R*)-**8d**

Die Darstellung erfolgt nach **AAV 7** aus 0.31 g 2-Chlor-*N*-methyl-pyridiniumiodid (1.2 mmol), 0.24 g Triethylamin (2.4 mmol) und 0.23 g (*R*)-(2-Aza-spiro[5.5]undec-1-yl)-essigsäure, (*R*)-**6d** (1.1 mmol). Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel 60, Laufmittel: *n*-Hexan/Essigsäureethylester 1:9) resultiert ein farbloses Öl, dessen analytische Daten mit Ausnahme des optischen Drehwertes identisch sind mit (*R*)-**8d**.

Ausbeute: 0.17 g (81 %).–

$[\alpha]_D^{20} = +101.5$ ($c = 1.13$, CH_2Cl_2).–



9. EXPERIMENTELLER TEIL

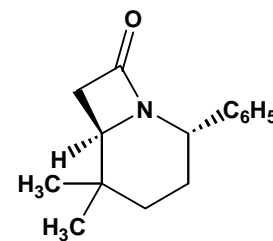
(2RS,6SR)-5,5-Dimethyl-2-phenyl-1-aza-bicyclo[4.2.0]octan-8-on, *trans*-**8e**

Die Darstellung erfolgt nach **AAV 7** aus 0.84 g 2-Chlor-*N*-methyl-pyridiniumiodid (3.3 mmol), 0.67 g Triethylamin (6.6 mmol) und 0.74 g (*2RS,6SR*)-(3,3-Dimethyl-6-phenyl-piperidin-2-yl)-essigsäure (3 mmol). Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel 60, Laufmittel: *n*-Hexan/Essigsäureethylester 1:9) resultiert ein farbloses Öl.

Ausbeute: 0.58 g (85 %).–

DC (Kieselgel 60, Laufmittel: *n*-Hexan/Essigsäureethylester 1:9):

R_F -Wert = 0.66.–



nur ein Enantiomer dargestellt

Chirale HPLC (*n*-Hexan/Ethanol 8:2, 1.0 ml / min): k'_1 [min] = 10.9, k'_2 [min] = 13.0.–

IR (KBr): ν = 2950, 2860 (CH₃, CH₂), 1750 (C=O), 1610, 1490 (Aromat) cm⁻¹.–

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 0.93 (s, 3H, CH₃), 1.00 (s, 3H, CH₃), 1.33-1.41 (m, 2H, H4), 1.91-2.68 (m, 2H, H3), 2.78 (dd, ² J = 14.7 Hz, ³ J = 1.2 Hz, 1H, H7), 2.95 (dd, ² J = 14.7 Hz, ³ J = 4.6 Hz, 1H, H7), 3.33 (dd, ³ J = 1.2 Hz, ³ J = 4.6 Hz, 1H, H6), 5.04 (d, ³ J = 6.8 Hz, 1H, H2), 7.17-7.40 (m, 5H, Aromat).–

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 18.82 (CH₃), 25.05 (CH₃), 27.94 (C4), 30.90 (C5), 33.53 (C3), 38.97 (C7), 48.23 (C6), 54.66 (C2), 126.31, 126.88, 128.49, 140.30 (Aromat), 166.33 (C8).–

MS (CI, *i*-Butan): m/z (%) = 230.1 (100) [MH⁺].–

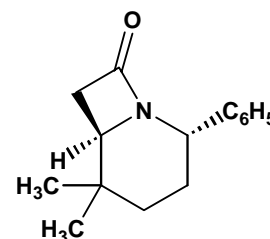
C ₁₅ H ₁₉ NO (229.2):	Ber. (%):	C 78.56	H 8.35	N 6.11
	Gef. (%):	C 78.41	H 8.42	N 6.19

(2S,6R)-5,5-Dimethyl-2-phenyl-1-aza-bicyclo[4.2.0]octan-8-on, (*2S,6R*)-**8e**

Die Darstellung erfolgt nach **AAV 7** aus 0.84 g 2-Chlor-*N*-methyl-pyridiniumiodid (3.3 mmol), 0.67 g Triethylamin (6.6 mmol) und 0.74 g (*2R,6S*)-(3,3-Dimethyl-6-phenyl-piperidin-2-yl)-essigsäure, (*2S,6R*)-**6e** (3 mmol). Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel 60, Laufmittel: *n*-Hexan/Essigsäureethylester 1:9) resultiert ein farbloses Öl, dessen analytische Daten mit Ausnahme des optischen Drehwertes identisch sind mit *trans*-**8e**.

Ausbeute: 0.58 g (85 %).–

$[\alpha]_D^{20}$ = – 77.1 (c = 1.04, CH₂Cl₂).–



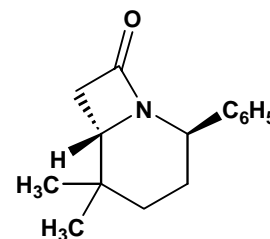
9. EXPERIMENTELLER TEIL

Chirale HPLC (*n*-Hexan/Ethanol 3:7, 1.0 ml / min): k'_1 [min] = 13.2.–

$ee = 99.2\%$.–

(2*R*,6*S*)-5,5-Dimethyl-2-phenyl-1-aza-bicyclo[4.2.0]octan-8-on, (2*R*,6*S*)-**8e**

Die Darstellung erfolgt nach **AAV 7** aus 0.84 g 2-Chlor-*N*-methyl-pyridiniumiodid (3.3 mmol), 0.67 g Triethylamin (6.6 mmol) und 0.74 g (2*S*,6*R*)-(3,3-Dimethyl-6-phenyl-piperidin-2-yl)-essigsäure, (2*R*,6*S*)-**6e** (3 mmol). Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel 60, Laufmittel: *n*-Hexan/Essigsäureethylester 1:9) resultiert ein farbloses Öl, dessen analytische Daten mit Ausnahme des optischen Drehwertes identisch sind mit *trans*-**8e**.



Ausbeute: 0.59 g (86 %).–

$[\alpha]_D^{20} = +80.0$ ($c = 1.02$, CH_2Cl_2).–

Chirale HPLC (*n*-Hexan/Ethanol 3:7, 1.0 ml / min): k'_1 [min] = 9.9.–

$ee > 99.9\%$.–

9.5 Darstellung von β -Thiolactamen zur Aufklärung der absoluten Konfigurationen

Allgemeine Arbeitsvorschrift 8 (AAV 8): Darstellung von β -Thiolactamen

Ein Äquivalent des nach AAV 7 dargestellten β -Lactams **8** wird mit einem halben Äquivalent des Lawesson-Reagenz zwei Stunden unter Feuchtigkeitsausschluß in *abs.* Acetonitril unter Rückfluß erhitzt. Nach Abziehen des Lösungsmittels resultiert ein gelber Feststoff, der säulenchromatographisch gereinigt wird.

(*R*)-1,4,5,9b-Tetrahydro-azeto[2,1-*a*]isochinolin-2-thion, (*R*)-**9a**

Die Darstellung erfolgt nach AAV 8 aus 0.04 g (*R*)-1,4,5,9b-Tetrahydro-azeto[2,1-*a*]isochinolin-2-on, (*R*)-**8a** (0.23 mmol) und 0.05 g Lawesson-Reagenz (0.12 mmol) in 10 ml *abs.* Acetonitril. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel 60, Laufmittel: Dichlormethan) resultiert ein viskoses wachsartiges Öl.

Ausbeute: 0.04 g (92 %).–

$[\alpha]_D^{20} = +228.1$ ($c = 0.25$, CHCl_3).–

DC (Kieselgel 60, Laufmittel: Dichlormethan): R_F -Wert = 0.47.–

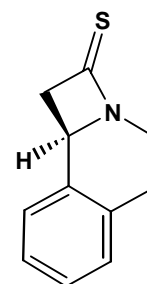
IR (KBr): $\nu = 2950, 2860$ (CH_2), 1580, 1490 (Aromat), 1250 ($\text{C}=\text{S}$) cm^{-1} .–

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 2.85\text{--}2.90$ (m, 1H, H5), 2.92 (d, $^2J = 14.8$ Hz, 1H, H1), 3.14–3.22 (m, 1H, H5), 3.42–3.50 (m, 1H, H4), 3.58 (dd, $^2J = 14.8$ Hz, $^3J = 4.4$ Hz, 1H, H1), 4.16 (m, 1H, H4), 5.03 (d, $^3J = 4.4$ Hz, 1H, H9b), 7.11–7.29 (m, 4H, Aromat).–

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 27.60$ (C5), 41.16 (C1), 47.53 (C4), 55.87 (C9b), 125.25, 127.14, 127.79, 129.14, 133.70, 135.17 (Aromat), 202.63 (C2).–

MS (CI, *i*-Butan): m/z (%) = 190.1 (100) [MH^+].–

$\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{NS}$ (189.1):	Ber. (%):	C 69.80	H 5.86	N 7.40
	Gef. (%):	C 69.92	H 5.71	N 7.28



9. EXPERIMENTELLER TEIL

(S)-5,5-Dimethyl-aza-bicyclo[4.2.0]octan-8-thion, (S)-**9b**

Die Darstellung erfolgt nach **AAV 8** aus 0.46 g (S)-5,5-Dimethyl-1-aza-bicyclo[4.2.0]octan-8-on, (S)-**8b** (3 mmol) und 0.63 g Lawesson-Reagenz (1.5 mmol) in 50 ml *abs.* Acetonitril. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel 60, Laufmittel: Dichlormethan) resultiert ein farbloser Feststoff, der aus Diethylether/*n*-Hexan umkristallisiert wird.

Ausbeute: 0.44 g (87 %).–

Smp.: 76 °C.–

$[\alpha]_D^{20} = -194.9$ ($c = 0.87$, CHCl_3).–

DC (Kieselgel 60, Laufmittel: Dichlormethan): R_F -Wert = 0.55.–

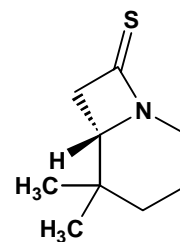
IR (KBr): $\nu = 2960, 2880$ (CH_3, CH_2), 1260 ($\text{C}=\text{S}$) cm^{-1} .–

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.89$ (s, 6H, $2 \times \text{CH}_3$), 1.08-1.81 (m, 4H, H3, H4), 2.77 (m, $^2J = 15.1$ Hz, 2H, H2, H7), 2.89 (dd, $^2J = 15.1$ Hz, $^3J = 3.0$ Hz, 1H, H7), 3.56 (d, $^3J = 3.0$ Hz, 1H, H6), 4.02 (dd, $^2J = 13.2$ Hz, $^3J = 6.0$ Hz, 1H, H2).–

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 18.56$ (CH_3), 19.71 (CH_3), 27.22 (C3), 32.15 (C5), 36.66 (C4), 40.26 (C7), 42.76 (C2), 64.46 (C6), 197.76 (C8).–

MS (CI, *i*-Butan): m/z (%) = 170.1 (100) [MH^+].–

$\text{C}_9\text{H}_{15}\text{NS}$ (169.1):	Ber. (%):	C 63.85	H 8.93	N 8.27
	Gef. (%):	C 63.78	H 8.89	N 8.18



(R)-5,5-Diethyl-aza-bicyclo[4.2.0]octan-8-thion, (R)-**9c**

Die Darstellung erfolgt nach **AAV 8** aus 0.25 g (R)-5,5-Diethyl-1-aza-bicyclo[4.2.0]octan-8-on, (R)-**8c** (1.38 mmol) und 0.28 g Lawesson-Reagenz (0.69 mmol) in 30 ml *abs.* Acetonitril. Als Rohprodukt resultiert ein orangefarbenes Öl, das säulenchromatographisch gereinigt wird (Kieselgel 60, Laufmittel: *n*-Hexan/Essigsäureethylester 8:2). Das Produkt fällt als ein farbloser Feststoff an, der aus Diethylether/*n*-Hexan umkristallisiert wird.

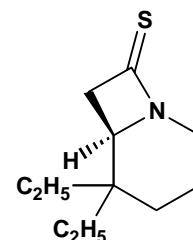
Ausbeute: 0.23 g (85 %).–

Smp.: 93 °C.–

$[\alpha]_D^{20} = +165.2$ ($c = 0.49$, CHCl_3).–

DC (Kieselgel 60, Laufmittel: *n*-Hexan/Essigsäureethylester 8:2): R_F -Wert = 0.46.–

IR (KBr): $\nu = 2960, 2890$ (CH_3, CH_2), 1240 ($\text{C}=\text{S}$) cm^{-1} .–



9. EXPERIMENTELLER TEIL

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.70$ (t, $^3J = 7.5$ Hz, 3H, CH_3), 0.72 (t, $^3J = 7.5$ Hz, 3H, CH_3), 0.98-1.75 (m, 8H, $2 \times \text{CH}_2$, H3, H4), 2.71-2.91 (m, $^3J = 2.3$ Hz, 3H, H2, H7), 3.68 (d, $^3J = 2.3$ Hz, 1H, H6), 4.02 (dd, $^2J = 12.8$ Hz, $^3J = 5.3$ Hz, 1H, H2).–

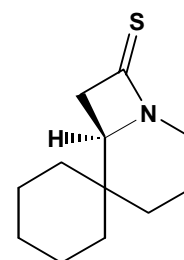
$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 6.76$ (CH_3), 8.19 (CH_3), 17.23 (CH_2), 19.06 (CH_2), 29.92, 31.08 (C3, C4), 37.38 (C5), 40.45 (C7), 43.02 (C2), 65.15 (C6), 197.99 (C8).–

MS (CI, *i*-Butan): m/z (%) = 198.2 (100) [MH^+].–

$\text{C}_{11}\text{H}_{19}\text{NS}$ (197.1):	Ber. (%):	C 66.95	H 9.70	N 7.10
	Gef. (%):	C 67.08	H 9.61	N 7.18

(*R*)-5-Spirocyclohexyl-1-aza-bicyclo[4.2.0]octan-8-thion, (*R*)-**9d**

Die Darstellung erfolgt nach **AAV 8** aus 0.14 g (*R*)-5-Spirocyclohexyl-1-aza-bicyclo[4.2.0]octan-8-on, (*R*)-**8d** (0.73 mmol) und 0.15 g Lawesson-Reagenz (0.37 mmol) in 20 ml *abs.* Acetonitril. Als Rohprodukt resultiert ein orangefarbenes Öl, das säulenchromatographisch gereinigt wird (Kieselgel 60, Laufmittel: *n*-Hexan/Essigsäureethylester 8:2). Das Produkt fällt als ein farbloser Feststoff an, der aus Diethylether/*n*-Hexan umkristallisiert wird.



Ausbeute: 0.15 g (98 %).–

Smp.: 114-115 °C.–

$[\alpha]_D^{20} = +181.6$ ($c = 1.1$, CHCl_3).–

DC (Kieselgel 60, Laufmittel: *n*-Hexan/Essigsäureethylester 8:2): R_F -Wert = 0.30.–

IR (KBr): $\nu = 2960, 2880$ (CH_2), 1260 ($\text{C}=\text{S}$) cm^{-1} .–

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.01$ -2.24 (m, 14H, $5 \times \text{CH}_2$, H3, H4), 2.88-3.03 (m, 3H, $^3J = 3.5$ Hz, H2, H7), 3.60 (d, 1H, $^3J = 3.5$ Hz, H6), 4.08 (dd, $^2J = 13.2$ Hz, $^3J = 6.0$ Hz, 1H, H2).–

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 18.61, 20.90, 25.73, 26.15$ ($5 \times \text{CH}_2$), 29.26 (C3), 34.73 (C5), 35.57 (C4), 40.39 (C7), 42.22 (C2), 66.01 (C6), 197.64 (C8).–

MS (CI, *i*-Butan): m/z (%) = 210.2 (100) [MH^+].–

$\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{NS}$ (209.1):	Ber. (%):	C 68.85	H 9.15	N 6.69
	Gef. (%):	C 68.60	H 9.02	N 6.43

9. EXPERIMENTELLER TEIL

(2*R*,6*S*)-5,5-Dimethyl-2-phenyl-1-aza-bicyclo[4.2.0]octan-8-thion, (2*R*,6*S*)-**9e**

Die Darstellung erfolgt nach **AAV 8** aus 0.34 g (2*R*,6*S*)-5,5-Dimethyl-2-phenyl-1-aza-bicyclo[4.2.0]octan-8-on, (2*R*,6*S*)-**8e** (1.47 mmol) und 0.30 g Lawesson-Regens (0.74 mmol). Nach chromatographischer Reinigung (Kieselgel 60 Laufmittel: *n*-Hexan/Essigsäureethylester 8:2) resultiert ein farbloser Feststoff, der aus Diethylether/*n*-Hexan umkristallisiert wird.

Ausbeute: 0.35 g (97 %).–

Smp.: 88-89 °C.–

$[\alpha]_D^{20} = -254.4$ ($c = 1.36$, CHCl₃).–

DC (Kieselgel 60, Laufmittel: *n*-Hexan/Essigsäureethylester 8:2): R_F -Wert = 0.51.–

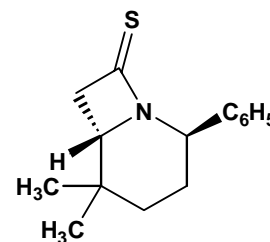
IR (KBr): $\nu = 2970, 2850$ (CH₃, CH₂), 1600, 1480 (Aromat), 1260 (C=S) cm⁻¹.–

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): $\delta = 0.92$ (s, 3H, CH₃), 1.03 (s, 3H, CH₃), 1.42-1.48 (m, 2H, H4), 2.10-2.27 (m, 2H, H3), 2.91 (dd, ² $J = 15.4$ Hz, ³ $J = 1.6$ Hz, 1H, H7), 3.05 (dd, ² $J = 15.4$ Hz, ³ $J = 4.4$ Hz, 1H, H7), 3.77 (dd, ³ $J = 1.6$ Hz, ³ $J = 4.4$ Hz, 1H, H6), 5.38 (d, ³ $J = 6.6$ Hz, 1H, H2), 7.25-7.41 (m, 5H, Aromat).–

¹³C-NMR (CDCl₃): $\delta = 18.96$ (CH₃), 24.04 (CH₃), 27.24 (C3), 32.13 (C5), 33.55 (C4), 42.71 (C7), 51.18 (C6), 63.50 (C2), 126.41, 127.32, 128.71, 148.30 (Aromat), 199.13 (C8).–

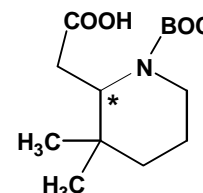
MS (CI, *i*-Butan): m/z (%) = 246.3 (100) [MH⁺].–

C ₁₅ H ₁₉ NS (245.1):	Ber. (%):	C 73.42	H 7.80	N 5.71
	Gef. (%):	C 73.30	H 7.88	N 5.77



9.6 Synthese von β -Tripeptiden*rac*-(*N*-BOC-3,3-Dimethyl-piperidin-2-yl)-essigsäure, *rac*-**10a**

5.38 g *rac*-(3,3-Dimethyl-piperidin-2-yl)-essigsäure (31.5 mmol) werden in 90 ml eines 1,4-Dioxan/Wasser-Gemisches (2:1) suspendiert. Nach Zugabe von 30 ml einer 1N NaOH-Lösung klart das Gemisch auf. Bei 0 °C werden dann 7.54 g BOC-Anhydrid (35 mmol) portionsweise zugegeben. Nach 16 h Rühren bei RT säuert man die Lösung mit 2 N HCl-Lösung an und extrahiert dreimal mit je 70 ml Dichlormethan. Die gesammelten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet, abfiltriert und vollständig eingengt. Es verbleibt zunächst ein farbloses Öl, das nach einem Tag kristallisiert und lt. NMR-Spektren keine Verunreinigungen enthält.



Ausbeute: 3.52 g (41 %).–

Smp.: 98 °C.–

IR (KBr): $\nu = 3210$ (OH), 2970, 2870 (CH₃, CH₂), 1730, 1670 (C=O)cm⁻¹.–

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 0.88$ (s, 3H, CH₃), 1.01 (s, 3H, CH₃), 1.19-1.78 (m, 4H, H₄, H₅), 1.43 (s, 9H, C(CH₃)₃), 2.44-2.91 (m, 3H, H₆, CH₂COOH), 3.88-4.50 (m, 2H, H₂, H₆), 9.44 (s, br, 1H, COOH).–

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): $\delta = 20.66$ (CH₃), 25.30 (CH₃), 27.35 (C₅), 27.85 (C(CH₃)₃), 32.10 (C₄), 32.76 (CH₂COOH), 32.96 (C₃), 37.06 (C₆), 56.95 (C₂), 79.15 (C(CH₃)₃), 154.88 (NCO), 176.90 (COOH).–

MS (CI, *i*-Butan): m/z (%) = 172.1 (80) [MH⁺-BOC], 272.1 (55) [MH⁺].–

C ₁₄ H ₂₅ NO ₄ (271.2):	Ber. (%):	C 61.97	H 9.29	N 5.16
	Gef. (%):	C 62.08	H 9.20	N 5.22

(2RS,6SR)-(*N*-BOC-3,3-Dimethyl-6-phenyl-piperidin-2-yl)-essigsäure, *trans*-**10e**

2.47 g *(2RS,6SR)*-(3,3-Dimethyl-6-phenyl-piperidin-2-yl)-essigsäure (10 mmol) werden in 12 ml Wasser suspendiert. Nach Zugabe von 0.4 g NaOH (10 mmol) und 9 ml *tert*-Butanol klart das Gemisch auf. Bei 0 °C werden dann 2.40 g BOC-Anhydrid (11 mmol) portionsweise zugegeben. Nach 2 Tagen Rühren bei RT säuert man die Lösung mit einer 2 N HCl-Lösung an und extrahiert dreimal mit je 20 ml Dichlormethan. Die gesammelten organischen Phasen

9. EXPERIMENTELLER TEIL

werden über Magnesiumsulfat getrocknet, abfiltriert und vollständig eingengt. Es verbleibt ein zähes Öl, das säulenchromatographisch gereinigt wird (Kieselgel 60, Laufmittel: Dichlormethan/Methanol 9:1). Das Produkt fällt als farbloser Feststoff an.

Ausbeute: 0.76 g (22 %).–

Smp.: 43 °C.–

DC (Kieselgel 60, Laufmittel: Dichlormethan/Methanol 9:1): R_F -Wert = 0.65.–

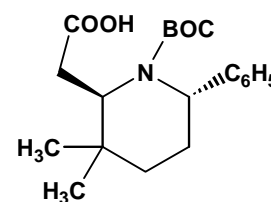
IR (KBr): ν = 3200 (OH), 2960, 2880 (CH₃, CH₂), 1740, 1670 (C=O), 1610, 1500 (Aromat) cm⁻¹.–

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 0.88 (s, 3H, CH₃), 1.00 (s, 3H, CH₃), 1.38 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1.41-1.64 (m, 2H, H₄), 2.00-2.12 (m, 2H, H₅), 2.59 (dd, ² J = 15.5 Hz, ³ J = 5.3 Hz, 1H, CH₂COOH), 3.24 (dd, ² J = 15.5 Hz, ³ J = 10.4 Hz, 1H, CH₂COOH), 3.55 (dd, ³ J = 10.4 Hz, ³ J = 5.3 Hz, 1H, H₂), 5.18-5.27 (m, 1H, H₆), 7.17-7.40 (m, 5H, Aromat).–

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 22.04 (CH₃), 24.58 (CH₃), 27.33 (C₅), 28.21 (C(CH₃)₃), 34.38 (C₄), 35.24 (CH₂COOH), 35.78 (C₃), 56.64 (C₂), 58.64 (C₆), 80.58 (C(CH₃)₃), 126.58, 128.26, 140.84 (Aromat), 156.78 (NCO), 176.81 (COOH).–

MS (CI, *i*-Butan): m/z (%) = 248.4 (100) [MH⁺-BOC], 348.4 (35) [MH⁺].–

C ₂₀ H ₂₉ NO ₄ (347.2):	Ber. (%):	C 69.14	H 8.41	N 4.03
	Gef. (%):	C 69.28	H 8.29	N 3.99



nur ein Enantiomer dargestellt

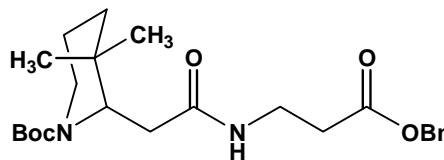
Allgemeine Arbeitsvorschrift 9 (AAV 9): Peptidkopplung mit EDC

1 mmol der am *O*-Terminus geschützten β -Aminosäure wird unter Argonatmosphäre in 5 ml *abs.* Chloroform, das vorher zur Entfernung von Ethanol über basischem Aluminiumoxid filtriert wurde, gelöst. Unter Eiskühlung werden nacheinander 1.2 mmol HOBt, 1.2 mmol EDC, 5 mmol *abs.* Triethylamin und 1 mmol der *N*-geschützten β -Aminosäure in 3 ml *abs.* Chloroform hinzugegeben. Nach einer Reaktionszeit zwischen 1 und 4 Tagen gibt man das fünffache Volumen an Chloroform hinzu und wäscht die Lösung mit jeweils 40 ml einer 1N HCl-, gesättigten NaHCO₃- und gesättigten NaCl-Lösung. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und vollständig eingengt. Der verbleibende Rückstand wird säulenchromatographisch gereinigt.

9. EXPERIMENTELLER TEIL

rac-2-[(2-Benzoyloxycarbonyl-ethylcarbamoyl)-methyl]-3,3-dimethyl-piperidin-1-carbonsäure-*tert*-butylester, *rac*-**11**

Die Darstellung erfolgt nach **AAV 9** aus 0.54 g β -Alaninbenzylester-4-toluol-sulfonat (4 mmol), 0.64 g HOBT (4.8 mmol), 0.92 g EDC (4.8 mmol), 2.78 ml Triethylamin (20 mmol) und 1.40 g *rac*-(*N*-BOC-3,3-Dimethyl-piperidin-2-yl)-essigsäure, *rac*-**10a** (4 mmol). Die Reaktionszeit beträgt 4 Tage. Als Rohprodukt resultiert ein braunes Öl, das säulenchromatographisch gereinigt wird (Kieselgel 60,



Laufmittel: *n*-Hexan/Essigsäureethylester 1:1). Das Produkt wird als farbloses, zähes Öl erhalten. Das Rotamerenverhältnis beträgt 62:38 (¹H-NMR-spektroskopisch bei RT ermittelt).

Ausbeute: 1.59 g (92 %).–

DC (Kieselgel 60, Laufmittel: *n*-Hexan/Essigsäureethylester 1:1): R_F-Wert = 0.20.–

IR (KBr): ν = 3420 (NH), 2960, 2870 (CH₃, CH₂), 1730, 1660 (C=O), 1590, 1490 (Aromat) cm⁻¹.–

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 0.86 (s, 3H, CH₃), 0.99 (s, 3H, CH₃), 1.28-1.73 (m, 4H, H₄, H₅), 1.44 (s, 9H, C(CH₃)₃), 2.33-2.86 (m, 5H), 3.36-3.47 (m, 1H), 3.49-3.60 (m, 1H), 3.89-4.27 (m, 2H), 5.14 (s, 2H, OCH₂), 6.16 (s, br 0.38 H, NH), 6.99 (s, br, 0.62 H, NH), 7.29-7.42 (m, 5H, Aromat).–

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 14.13, 20.96, 21.18, 25.75, 27.84, 28.32 (C(CH₃)₃), 32.38, 33.45, 33.92, 34.08, 35.09, 35.20, 37.55, 38.83, 55.86, 57.73, 60.30, 66.31, 79.77 (C(CH₃)₃), 128.18, 128.49, 135.79 (Aromat), 156.03 (BOC-Carbonyl), 171.00 (CON), 171.73 (COO-Benzyl).–

MS (CI, *i*-Butan): m/z (%) = 433.5 (100) [MH⁺].–

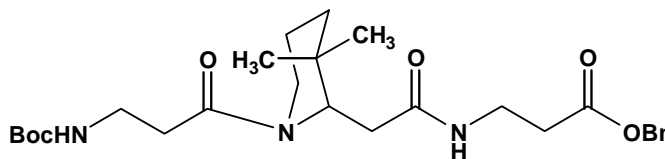
C ₂₄ H ₃₆ N ₂ O ₅ (432.3):	Ber. (%):	C 66.64	H 8.39	N 6.48
	Gef. (%):	C 66.59	H 8.50	N 6.40

rac-3-{2-[1-(3-*tert*-Butoxycarbonylamino-propionyl)-3,3-dimethyl-piperidin-2-yl]-acetylamino}-propionsäurebenzylester, *rac*-**12**

Zum Entfernen der BOC-Schutzgruppe werden 1.34 g *rac*-**11** (3 mmol) in 10 ml Dichlormethan gelöst. Nach Zugabe von 10 ml Trifluoressigsäure unter Eiskühlung wird zwei Stunden bei RT weitergerührt. Die Lösung wird im Vakuum vollständig eingeeengt. Das resultierende Aminoester-trifluoacetat wird ohne weitere Aufarbeitung nach **AAV 9** mit 0.49

9. EXPERIMENTELLER TEIL

g HOBt (3.6 mmol), 0.69 g EDC (3.6 mmol), 2.13 ml Triethylamin (15 mmol) und 0.57 g BOC- β -Alanin-OH (3 mmol) umgesetzt. Die Reaktionszeit beträgt zwei Tage. Als Rohprodukt resultiert ein orangefarbenes Öl, das säulenchromatographisch gereinigt wird (Kieselgel 60, Laufmittel:



Dichlormethan/Methanol 95:5). Das Produkt wird als gelbliches, zähes Öl erhalten. Das Rotamerenverhältnis beträgt 55:45 ($^1\text{H-NMR}$ -spektroskopisch bei RT ermittelt).

Ausbeute: 0.88 g (58 %).–

DC (Kieselgel 60, Laufmittel: Dichlormethan/Methanol 95:5): R_F -Wert = 0.38.–

IR (KBr): ν = 3430 (NH), 2970, 2890 (CH_3 , CH_2), 1710, 1650 (C=O), 1600, 1480 (Aromat) cm^{-1} .–

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ = 0.88 (s, 1.35H, CH_3), 0.90 (s, 1.65H, CH_3), 0.95 (s, 1.65H, CH_3), 1.00 (s, 1.35H, CH_3), 1.10-1.71 (m, 4H, H4, H5), 1.41 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 2.06 (m, 0.55H), 2.37-2.61 (m, 5.45H), 2.75-2.84 (m, 0.45H), 3.05-3.10 (m, 0.55H), 3.25-3.54 (m, 4H), 3.58 (m, 0.55H), 4.05 (m, 0.45H), 4.55 (m, 0.45H), 4.64 (m, 0.55H), 5.10-5.19 (m, 2H, OCH_2), 5.39 (s, br, 1H, NH), 6.28 (s, br, 0.45H, NH), 6.85 (s, br 0.55H, NH), 7.29-7.41 (m, 5H, Aromat).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): δ = 21.00, 21.64, 25.63, 25.70, 27.80, 28.39 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 32.20, 33.39, 33.68, 33.86, 33.99, 34.92, 34.96, 35.05, 35.15, 35.72, 36.44, 40.32, 54.14, 58.87, 66.46, 66.61, 78.59, 78.93 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 128.25, 128.29, 128.36, 128.54, 128.59, 135.57, 135.75 (Aromat), 155.97 (BOC-Carbonyl), 170.31, 170.62, 171.54, 172.03, 172.53.–

MS (CI, *i*-Butan): m/z (%) = 504.9 (100) [MH^+].–

$\text{C}_{27}\text{H}_{41}\text{N}_3\text{O}_6$ (503.3):	Ber. (%):	C 64.39	H 8.21	N 8.34
	Gef. (%):	C 64.50	H 8.28	N 8.20

(2RS,6SR)-2-[(2-Benzyloxycarbonyl-ethylcarbamoyl)-methyl]-3,3-dimethyl-6-phenylpiperidin-1-carbonsäure-tert-butylester, *trans*-**13**

Die Darstellung erfolgt nach **AAV 9** aus 0.30 g β -Alaninbenzylester-4-toluol-sulfonat (0.86 mmol), 0.14 g HOBt (1.04 mmol), 0.20 g EDC (1.04 mmol), 0.60 ml Triethylamin (4.32 mmol) und 0.30 g (*2RS,6SR*)-(N-BOC-3,3-Dimethyl-6-phenyl-piperidin-2-yl)-essigsäure, *trans*-**10e** (0.86 mmol). Die Reaktionszeit beträgt 2 Tage. Als Rohprodukt resultiert ein

9. EXPERIMENTELLER TEIL

orangefarbenes Öl, das säulenchromatographisch gereinigt wird (Kieselgel 60, Laufmittel: *n*-Hexan/Essigsäureethylester 1:1). Das Produkt wird als farbloses, zähes Öl erhalten. Das Rotamerenverhältnis beträgt >95 : <5 (¹H-NMR-spektroskopisch bei RT ermittelt).

Ausbeute: 0.40 g (92 %).–

DC (Kieselgel 60, Laufmittel: *n*-

Hexan/Essigsäureethylester 1:1): R_F-Wert = 0.47.–

IR (Film): ν = 3410 (NH), 2960, 2860 (CH₃, CH₂), 1750, 1650 (C=O), 1590, 1500 (Aromat) cm⁻¹.–

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 0.91 (s, 3H, CH₃), 0.98 (s, 3H, CH₃), 1.31 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1.39-1.47 (m, 1H, H₄), 1.50-1.58 (m, 1H, H₄), 1.90-2.02 (m, 2H, H₅), 2.36 (dd, ²J = 14.0 Hz, ³J = 4.9 Hz, 1H, CH₂CONH), 2.51-2.65 (m, 2H, CH₂COO), 3.21 (dd, ²J = 14.0 Hz, ³J = 11.0 Hz, 1H, CH₂CONH), 3.43-3.52 (m, 1H, CH₂NH), 3.58 (dd, ³J = 11.0 Hz, ³J = 4.9 Hz, 1H, C2), 3.60-3.63 (m, 1H, CH₂NH), 5.01 (dd, ³J = 6.0 Hz, ³J = 6.0 Hz, 1H, H₆), 5.11 (d, ²J = 15.9 Hz, 1H, CH₂O), 5.13 (d, ²J = 15.9 Hz, 1H, CH₂O), 6.84 (s, br, 1 H, NH), 7.18-7.39 (m, 10H, Aromat).–

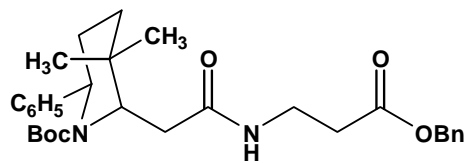
¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 23.39, 25.26, 27.05, 28.18 (C(CH₃)₃), 34.25, 34.96, 35.33, 35.75, 57.25 (C6), 59.67 (C2), 66.32 (CH₂O), 79.90 (C(CH₃)₃), 126.11, 126.55, 128.19, 128.30, 128.51, 135.74, 141.44 (Aromat), 156.76 (BOC-Carbonyl), 171.81 (CON), 172.00 (COO-Benzyl).–

MS (CI, *i*-Butan): m/z (%) = 509.1 (100) [MH⁺].–

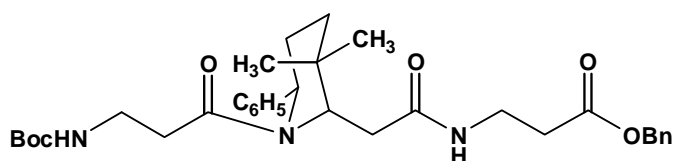
C ₃₀ H ₄₀ N ₂ O ₅ (508.3):	Ber. (%):	C 70.84	H 7.93	N 5.51
	Gef. (%):	C 70.70	H 8.02	N 5.44

(2*RS*,6*SR*)-3-{2-[1-(3-*tert*-Butoxycarbonylamino-propionyl)-3,3-dimethyl-6-phenyl-piperidin-2-yl]-acetylamino}-propionsäurebenzylester, *trans*-**14**

Zum Entfernen der BOC-Schutzgruppe werden 0.38 g *trans*-**13** (0.75 mmol) in 3 ml Dichlormethan gelöst. Nach Zugabe von 3 ml Trifluoressigsäure unter Eiskühlung wird zwei Stunden bei RT weitergerührt. Die Lösung wird im Vakuum vollständig eingengt. Das



nur ein Enantiomer dargestellt



nur ein Enantiomer dargestellt

9. EXPERIMENTELLER TEIL

resultierenden Aminoester-trifluoracetat wird in 20 ml Wasser gelöst und mit *konz.* Ammoniak-Lösung bis zur basischen Reaktion versetzt. Nach dreimaligem Extrahieren mit jeweils 10 ml Dichlormethan werden die gesammelten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und vollständig eingeeengt. Es resultiert ein Öl, dem nacheinander unter Eiskühlung und Argonatmosphäre 0.23 g BEP (0.82 mmol), 0.38 ml DIEA (2.24 mmol) und 0.14 g BOC- β -Alanin (0.75 mmol) hinzugegeben werden. Nach 24 Stunden Rühren bei RT wird die Lösung im Vakuum vollständig eingeeengt. Als Rohprodukt resultiert ein gelber Feststoff, der säulenchromatographisch gereinigt wird (Kieselgel 60, Laufmittel: *n*-Hexan/Essigsäureethylester 1:9). Das Produkt wird als farbloser Feststoff erhalten. Das Rotamerenverhältnis beträgt >95 : <5 ($^1\text{H-NMR}$ -spektroskopisch bei RT ermittelt).

Ausbeute: 0.30 g (69 %).–

Smp.: 126-128 °C.–

DC (Kieselgel 60, Laufmittel: *n*-Hexan/Essigsäureethylester 1:9): R_F -Wert = 0.62.–

IR (Film): ν = 3400 (NH), 2980, 2870 (CH_3 , CH_2), 1730, 1650 (C=O), 1600, 1490 (Aromat) cm^{-1} .–

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ = 0.89 (s, 3H, CH_3), 1.01 (s, 3H, CH_3), 1.38 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.40-1.46 (m, 1H, H4), 1.52-1.59 (m, 1H, H4), 1.94-2.02 (m, 1H, H5), 2.06-2.16 (m, 1H, H5), 2.29-2.51 (m, 3H, $2 \times \text{CH}_2\text{CONH}$, CH_2CO), 2.59 (t, 3J = 6.0 Hz, 2H, CH_2CO), 3.27-3.74 (m, 6H, H2, CH_2CO , $4 \times \text{CH}_2\text{NH}$), 4.85 (s, 1H, C6), 5.11 (d, 2J = 12.6 Hz, 1H, CH_2O), 5.14 (d, 2J = 12.6 Hz, 1H, CH_2O), 5.43 (s, br, 1H, NH), 6.87 (s, br, 1H, NH), 7.18-7.39 (m, 10H, Aromat).–

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): δ = 23.23, 26.63, 26.73, 28.36 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 34.05, 34.53, 35.46, 35.87, 36.20, 36.51, 58.89 (C6), 60.96 (C2), 66.51 (CH_2O), 78.88 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 125.63, 127.29, 128.27, 128.29, 128.55, 128.81, 135.59, 139.52 (Aromat), 155.91 (BOC-Carbonyl), 172.19, 172.36 (CON), 174.39 (COO-Benzyl).–

MS (CI, *i*-Butan): m/z (%) = 580.4 (100) [MH^+].–

$\text{C}_{33}\text{H}_{45}\text{N}_3\text{O}_6$ (579.3):	Ber. (%):	C 68.37	H 7.52	N 7.25
	Gef. (%):	C 68.24	H 7.60	N 7.34

9.7 Addition von Mercaptocarbonsäuren

Allgemeine Arbeitsvorschrift 10 (AAV 10): Darstellung von γ - und δ -Lactamen

Unter Feuchtigkeitsausschluß werden 5 mmol des Imins mit dem 2-7.5-fachen Überschuß an Mercaptocarbonsäure in 50 ml Toluol über Nacht am Wasserabscheider unter Rückfluß erhitzt. Das Lösungsmittel wird abgezogen und der Rückstand in 30 ml Dichlormethan gelöst. Man wäscht zweimal mit je 20 ml gesättigter NaHCO₃-Lösung und zweimal mit je 20 ml Wasser. Die organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel abgezogen. Die Reinigung des Rohproduktes findet durch Säulenchromatographie oder Kristallisation statt.

rac-8,8-Dimethyl-tetrahydro-thiazolo[3,2-*a*]pyridin-3-on, *rac*-**15a**

Die Darstellung erfolgt nach AAV 10 aus 0.56 g 5,5-Dimethyl-2,3,4,5-tetrahydropyridin (5 mmol) und 1.84 g Mercaptoessigsäure (20 mmol). Als Rohprodukt resultiert ein orangefarbenes Öl, das durch Säulenchromatographie gereinigt wird (Kieselgel 60, Laufmittel: Dichlormethan/Methanol 99:1). Es verbleibt ein gelbes Öl, das langsam bei RT kristallisiert.

Ausbeute: 0.87 g (94 %).–

Smp.: 39 °C.–

DC (Kieselgel 60, Laufmittel: Dichlormethan/Methanol 99:1): R_F-Wert = 0.35.–

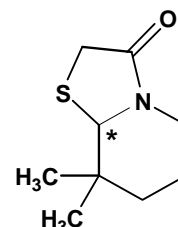
IR (KBr): ν = 2960, 2860 (CH₃, CH₂), 1670 (C=O) cm⁻¹.–

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 0.90 (s, 3H, CH₃), 0.91 (s, 3H, CH₃), 1.36-1.80 (m, 4H, H6, H7), 2.73 (dt, ²J = 12.5 Hz, ³J = 4.3 Hz, 1H, H5), 3.49 (s, 2H, H2), 4.27 (m, 1H, H5), 4.34 (s, 1H, H8a).–

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 17.56 (CH₃), 20.21 (CH₃), 27.07, 32.22 (C6, C7), 36.27 (C8), 38.54 (C2), 42.58 (C5), 70.53 (C8a), 169.29 (C3).–

MS (CI, *i*-Butan): m/z (%) = 186.0 (100) [MH⁺].–

C ₉ H ₁₅ NOS (185.1):	Ber. (%):	C 58.34	H 8.16	N 7.56
	Gef. (%):	C 58.22	H 8.29	N 7.49



9. EXPERIMENTELLER TEIL

rac-8,8-Diethyl-tetrahydro-thiazolo[3,2-*a*]pyridin-3-on, *rac*-**15b**

Die Darstellung erfolgt nach **AAV 10** aus 0.70 g 5,5-Diethyl-2,3,4,5-tetrahydropyridin (5 mmol) und 0.92 g Mercaptoessigsäure (10 mmol). Als Rohprodukt resultiert ein rot-braunes Öl, das säulenchromatographisch gereinigt wird (Kieselgel 60, Laufmittel Dichlormethan/Methanol 98:2). Das resultierende farblose Öl kristallisiert bei -22 °C.

Ausbeute: 0.38 g (36 %).–

Smp.: 39-42 °C.–

DC (Kieselgel 60, Laufmittel Dichlormethan/Methanol 98:2): R_F -Wert = 0.56.–

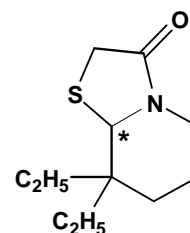
IR (KBr): ν = 2960, 2940, 2880 (CH₃, CH₂), 1660 (C=O) cm⁻¹.–

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 0.81 (t, ³J = 7.6 Hz, 3H, CH₃), 0.89 (t, ³J = 7.6 Hz, 3H, CH₃), 1.19-1.79 (m, 8H, 2 × CH₃CH₂, H₆, H₇), 2.61-2.79 (m, 1H, H₅), 3.48 (s, 2H, H₂), 4.27 (m, 1H, H₅), 4.62 (s, 1H, H_{8a}).–

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 6.90, 7.63 (2 × CH₃), 19.44, 20.53 (2 × CH₃CH₂), 28.83, 30.28 (C₆, C₇), 32.13 (C₂), 40.05 (C₈), 42.53 (C₅), 68.56 (C_{8a}), 169.49 (C₃).–

MS (CI, *i*-Butan): m/z (%) = 214.1 (100) [MH⁺].–

C ₁₁ H ₁₉ NOS (213.1):	Ber. (%):	C 61.93	H 8.98	N 6.57
	Gef. (%):	C 62.03	H 8.95	N 6.63



rac-5-Ethyl-8,8-dimethyl-tetrahydro-thiazolo[3,2-*a*]pyridin-3-on, *rac*-**15c**

Die Darstellung erfolgt nach **AAV 10** aus 0.50 g *rac*-2-Ethyl-5,5-dimethyl-2,3,4,5-tetrahydropyridin (3.6 mmol) und 1.84 g Mercaptoessigsäure (20 mmol). Als Rohprodukt resultiert ein orangefarbenes Öl. Laut ¹H-NMR sind zwei Diastereomere im Verhältnis 58:42 entstanden. Durch Säulenchromatographie (Kieselgel 60, Laufmittel *n*-Hexan/Essigsäureethylester 9:1) kann man sie getrennt isolieren. Dabei erhält man das Überschußisomer *cis*-**15c**, das als erstes von der Säule eluiert, als gelblichen Feststoff, während *trans*-**15c** als gelbes Öl vorliegt.

(5*SR*,8*aRS*)-5-Ethyl-8,8-dimethyl-tetrahydro-thiazolo[3,2-*a*]pyridin-3-on, *cis*-**15c**

Ausbeute: 0.33 g (43 %)

Smp.: 68-69 °C.–

DC (Kieselgel 60, Laufmittel *n*-Hexan/Essigsäureethylester 9:1): R_F -Wert = 0.32.–

9. EXPERIMENTELLER TEIL

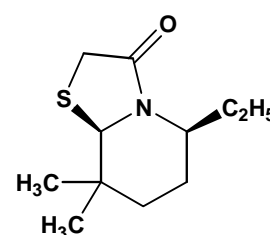
IR (KBr): $\nu = 2960, 2930, 2870$ (CH₃, CH₂), 1660 (C=O) cm⁻¹.–

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 0.90$ (t, ³J = 7.3 Hz, 3H, CH₃CH₂), 0.98 (s, 6H, 2 × CH₃), 1.35 - 1.94 (m, 5H, CH₃CH₂, H6, H7), 2.45 - 2.67 (m, 1H, H6), 3.00 - 3.14 (m, 1H, H5), 3.45 (s, 2H, H2), 4.22 (s, 1H, H8a).–

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): $\delta = 12.12$ (CH₃CH₂), 18.03 (CH₃CH₂), 24.55 (C6), 26.97 (2 × CH₃), 33.97 (C7), 37.75 (C8), 38.90 (C2), 63.92 (C5), 73.39 (C8a), 169.50 (C3).–

MS (CI, *i*-Butan): m/z (%) = 214.0 (100) [MH⁺].–

C ₁₁ H ₁₉ NOS (213.1):	Ber. (%):	C 61.93	H 8.98	N 6.57
	Gef. (%):	C 61.88	H 9.12	N 6.66



nur ein Enantiomer dargestellt

(5SR,8aSR)-5-Ethyl-8,8-dimethyl-tetrahydro-thiazolo[3,2-a]pyridin-3-on, **trans-15c**

Ausbeute: 0.24 g (31 %)

DC (Kieselgel 60, Laufmittel *n*-Hexan/Essigsäureethylester 9:1): R_F -Wert = 0.16.–

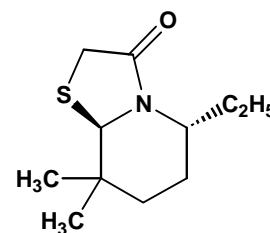
IR (Film): $\nu = 2940, 2860$ (CH₃, CH₂), 1660 (C=O) cm⁻¹.–

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 0.88$ (t, ³J = 7.3 Hz, 3H, CH₃CH₂), 0.92 (s, 6H, 2 × CH₃), 1.39 - 1.91 (m, 6H, CH₃CH₂, H6, H7), 3.52 (s, 2H, H2), 4.19 - 4.34 (m, 1H, H5), 4.47 (s, 1H, H8a).–

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): $\delta = 10.45$ (CH₃CH₂), 17.20 (CH₃CH₂), 22.94 (2 × CH₃), 27.14 (C6), 32.38 (C7), 34.01 (C2), 36.55 (C8), 51.86 (C5), 66.73 (C8a), 169.66 (C3).–

MS (CI, *i*-Butan): m/z (%) = 214.1 (100) [MH⁺].–

C ₁₁ H ₁₉ NOS (213.1):	Ber. (%):	C 61.93	H 8.98	N 6.57
	Gef. (%):	C 61.81	H 9.07	N 6.47

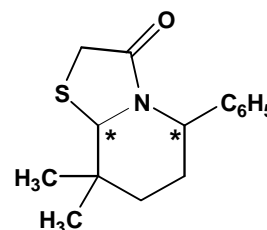


nur ein Enantiomer dargestellt

9. EXPERIMENTELLER TEIL

rac-5-Phenyl-8,8-dimethyl-tetrahydro-thiazolo[3,2-*a*]pyridin-3-on, *rac*-**15d**

Die Darstellung erfolgt nach **AAV 10** aus 1.87 g *rac*-2-Phenyl-5,5-dimethyl-2,3,4,5-tetrahydropyridin (10 mmol) und 4.61 g Mercaptoessigsäure (50 mmol). Als Rohprodukt resultiert ein orangefarbenes Öl. Laut $^1\text{H-NMR}$ sind zwei Diastereomere im Verhältnis 7:3 entstanden. Nach Reinigung durch Säulenchromatographie (Kieselgel 60, Laufmittel *n*-Hexan/Essigsäureethylester 6:4) erhält man ein gelbes Öl.



Ausbeute: 1.88 g (72 %).–

DC (Kieselgel 60, Laufmittel *n*-Hexan/Essigsäureethylester 6:4): R_F -Wert = 0.51.–

IR (KBr): ν = 2950, 2880 (CH_3 , CH_2), 1650 ($\text{C}=\text{O}$), 1610, 1490 (Aromat) cm^{-1} .–

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, ÜI , CDCl_3): δ = 1.01 (s, 3H, CH_3), 1.14 (s, 3H, CH_3), 1.46-2.21 (m, 4H, H6, H7), 3.63 (s, 2H, H2), 4.35 (s, 1H, H8a), 5.58 (d, 2J = 5.8 Hz, 1H, H5), 7.23-7.38 (m, 5H, Aromat).–

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, ÜI , CDCl_3): δ = 18.90 (CH_3), 27.29 (C6), 29.95 (CH_3), 32.16 (H7), 38.16 (C2), 61.50 (C5), 71.61 (C8a), 126.61, 126.88, 128.00, 140.59 (Aromat), 171.80 (C3).–

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, UI , CDCl_3): δ = 0.83 (s, 3H, CH_3), 1.01 (s, 3H, CH_3), 1.46-2.21 (m, 4H, H6, H7), 3.33 (d, 2J = 15.9 Hz, 1H, H2), 3.39 (d, 2J = 15.9 Hz, 1H, H2), 4.47 (s, 1H, H8a), 4.22 (dd, 3J = 11.3 Hz, 3J = 11.3 Hz, 1H, H5), 7.23-7.38 (m, 5H, Aromat).–

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, UI , CDCl_3): δ 17.68 (CH_3), 22.42 (C6), 27.04 (CH_3), 34.51 (C7), 35.06 (C2), 36.67 (C8), 52.43 (C5), 67.24 (C8a), 126.13, 127.09, 128.75, 137.78 (Aromat), 170.18 (C3).–

MS (CI, *i*-Butan): m/z (%) = 262.1 (100) [MH^+].–

$\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{NOS}$ (261.1):	Ber. (%):	C 68.93	H 7.33	N 5.36
	Gef. (%):	C 69.01	H 7.27	N 5.31

rac-1,1-Dimethyl-4-phenyl-1,3,4,9a-tetrahydro-2H-9-thia-4a-aza-anthracen-10-on, *rac*-**15e**

Die Darstellung erfolgt nach **AAV 10** aus 1.87 g *rac*-2-Phenyl-5,5-dimethyl-2,3,4,5-tetrahydropyridin (10 mmol) und 7.71 g Thiosalicylsäure (50 mmol). Als Rohprodukt resultiert ein orangefarbenes Öl. Laut $^1\text{H-NMR}$ sind zwei Diastereomere im Verhältnis 93:7 entstanden. Nach Reinigung durch Säulenchromatographie (Kieselgel 60, Laufmittel Dichlormethan/Methanol 99:1) erhält man ein gelbes Öl.

Ausbeute: 3.01 g (93 %).–

9. EXPERIMENTELLER TEIL

DC (Kieselgel 60, Laufmittel Dichlormethan/Methanol 99:1): R_F -Wert = 0.50.–

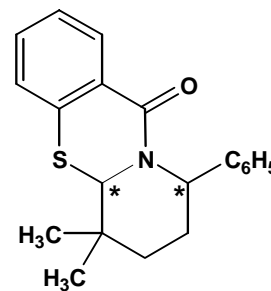
IR (KBr): $\nu = 2950, 2930, 2880$ (CH₃, CH₂), 1670 (C=O), 1590, 1500 (Aromat) cm⁻¹.–

¹H-NMR (300 MHz, ÜI, CDCl₃): $\delta = 0.79$ (s, 3H, CH₃), 0.80 (s, 3H, CH₃), 1.10-2.30 (m, 4H, H₂, H₃), 4.32 (s, 1H, H_{9a}), 6.26 (dd, ³ $J = 4.5$ Hz, ³ $J = 4.5$ Hz, 1H, H₄), 6.96-7.44 (m, 8H, Aromat), 8.13 (d, ³ $J = 7.5$ Hz, 1H, H₈).–

¹³C-NMR (75 MHz, ÜI, CDCl₃): $\delta = 20.15$ (CH₃), 22.70 (CH₃), 26.91 (C₃), 36.06 (H₂), 40.09 (C₁), 54.98 (C₄), 63.70 (C_{9a}), 125.46, 125.78, 126.52, 127.04, 128.90, 130.22, 132.08, 134.17, 138.60 (Aromat), 162.98 (C₃).–

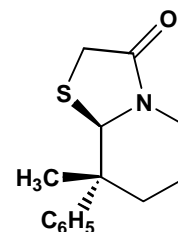
MS (CI, *i*-Butan): m/z (%) = 324.1 (100) [MH⁺].–

C ₂₀ H ₂₁ NOS (323.1):	Ber. (%):	C 74.27	H 6.54	N 4.33
	Gef. (%):	C 74.08	H 6.71	N 4.22



(8*RS*,8*aRS*)-8-Methyl-8-phenyl-tetrahydro-thiazolo[3,2-*a*]pyridin-3-on, *trans*-15f

Die Darstellung erfolgt nach **AAV 10** aus 0.87 g (5 mmol) *rac*-5-Methyl-5-phenyl-2,3,4,5-tetrahydropyridin und 1.84 g Mercaptoessigsäure (10 mmol). Als Rohprodukt resultiert ein braunes Öl, das säulenchromatographisch gereinigt wird (Kieselgel 60, Laufmittel *n*-Hexan/Essigsäureethylester 6:4). Laut ¹H-NMR des Rohproduktes sind zwei Diastereomere im Verhältnis 93:7 entstanden. Nach der Reinigung erhält man das Produkt diastereomerenrein als gelben Feststoff.



nur ein Enantiomer dargestellt

Ausbeute: 0.70 g (57 %).–

Smp.: 127-129 °C.–

DC (Kieselgel 60, Laufmittel *n*-Hexan/Essigsäureethylester 6:4): R_F -Wert = 0.39.–

IR (KBr): $\nu = 2960, 2940, 2860$ (CH₃), 1660 (C=O), 1500 (Aromat) cm⁻¹.–

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.40$ (s, 3H, CH₃), 1.56-2.06 (m, 4H, H₆, H₇), 2.88 (dt, ² $J = 13.0$, ³ $J = 4.0$ Hz, 1H, H₅), 3.53 (s, 2H, H₂), 4.39 (dd, ² $J = 13.0$, ³ $J = 4.9$ Hz, 1H, H₅), 5.00 (s, 1H, H_{8a}), 7.19-7.45 (m, 5H, Aromat).–

¹³C-NMR (CDCl₃): $\delta = 15.84$ (CH₃), 20.07 (C₆), 32.25 (C₇), 38.70 (C₂), 42.56 (C₈), 43.29 (C₅), 69.14 (C_{8a}), 169.77 (C₃).–

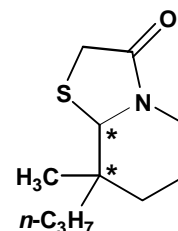
MS (CI, *i*-Butan): m/z (%) = 248.1 (100) [MH⁺].–

9. EXPERIMENTELLER TEIL

C ₁₄ H ₁₇ NOS (247.1):	Ber. (%):	C 67.98	H 6.93	N 5.66
	Gef. (%):	C 67.89	H 7.00	N 5.53

rac-8-Methyl-8-propyl-tetrahydro-thiazolo[3,2-*a*]pyridin-3-on, *rac*-15g

Die Darstellung erfolgt nach **AAV 10** aus 0.70 g (5 mmol) *rac*-5-Methyl-5-propyl-2,3,4,5-tetrahydropyridin und 1.84 g (20 mmol) Mercaptoessigsäure. Als Rohprodukt resultiert eine orangefarbene Flüssigkeit, die säulenchromatographisch gereinigt wird (Kieselgel 60, Laufmittel: Dichlormethan/Methanol 97:3). Es verbleibt ein gelbes Öl. Das Diastereomerenverhältnis des Rohproduktes beträgt bei RT in CDCl₃ 63:37, nach der Reinigung 69:31.



Ausbeute: 0.50 g (47 %).–

DC (Kieselgel 60, Laufmittel: Dichlormethan/Methanol 97:3): *R_F*-Wert = 0.68.–

IR (Film): ν = 2960, 2940, 2880 (CH₃, CH₂), 1650 (C=O) cm⁻¹.–

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 0.85-0.93 (m, 6H, 2 × CH₃), 1.08-1.91 (m, 8H, 2 × CH₂, H₆, H₇), 2.70-2.80 (m, 1H, H₆), 3.51 (s, 2H, H₂), 4.24-4.30 (m, 1H, H₆), 4.40 (s, 0.69H, H_{8a}), 4.41 (s, 0.31H, H_{8a}).–

¹³C-NMR (125 MHz, UI, CDCl₃): δ = 14.77 (CH₃CH₂), 15.88 (CH₃), 15.99 (CH₂), 19.98 (CH₂), 32.22 (C₆), 35.38 (C₇), 38.87 (C₈), 42.72 (C₂), 42.82 (C₅), 70.10 (C_{8a}), 169.44 (C₃).–

¹³C-NMR (125 MHz, UI, CDCl₃): δ = 14.89 (CH₃CH₂), 16.11 (CH₃), 19.92 (CH₂), 23.88 (CH₂), 30.40 (C₆), 32.28 (C₇), 34.45 (C₂), 38.51 (C₈), 42.63 (C₅), 71.88 (C_{8a}), 169.53 (C₃).–

MS (CI, *i*-Butan): *m/z* (%) = 213.8 (100) [MH⁺].–

C ₁₁ H ₁₉ NOS (213.1):	Ber. (%):	C 61.93	H 8.98	N 6.57
	Gef. (%):	C 61.99	H 9.07	N 6.46

rac-9,9-Dimethyl-hexahydro-pyrido[2,1-*b*][1,3]thiazin-4-on, *rac*-15h

Die Darstellung erfolgt nach **AAV12** aus 0.56 g 5,5-Dimethyl-2,3,4,5-tetrahydropyridin (5 mmol) und 2.65 g 3-Mercaptopropionsäure (25 mmol). Als Rohprodukt resultiert ein orangefarbenes Öl, das durch Säulenchromatographie gereinigt wird (Kieselgel 60, Laufmittel: Dichlormethan/Methanol 98:2). Es verbleibt ein farbloses Öl.

9. EXPERIMENTELLER TEIL

Ausbeute: 0.82 g (82 %).–

DC (Kieselgel 60, Laufmittel: Dichlormethan/Methanol 92:2): R_F -Wert = 0.35.–

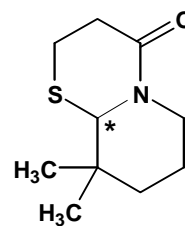
IR (NaCl): $\nu = 2970, 2880$ (CH₃, CH₂), 1630 (C=O) cm⁻¹.–

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.01$ (s, 6H, 2 × CH₃), 1.41-1.68 (m, 4H, H7, H8), 2.47 (m, 1H, H6), 2.68-2.82 (m, 4H, H2, H3), 4.30 (s, 1H, H9a), 4.95 (m, 1H, H6).–

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): $\delta = 19.51$ (CH₃), 21.07 (CH₃), 22.45 (C7), 28.13 (C8), 35.37 (C2), 37.40 (C9), 40.29 (C3), 44.76 (C6), 67.92 (C9a), 168.95 (C4).–

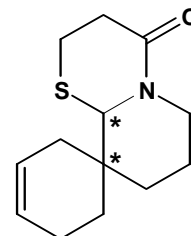
MS (CI, *i*-Butan): m/z (%) = 200.4 (100) [MH⁺].–

C ₁₀ H ₁₇ NOS (199.1):	Ber. (%):	C 60.26	H 8.60	N 7.03
	Gef. (%):	C 60.12	H 8.49	N 7.11



rac-9-(Spirocyclohex-3enyl)-hexahydro-pyrido[2,1-*b*][1,3]thiazin-4-on, *rac*-15i

Die Darstellung erfolgt nach **AAV 10** aus 0.75 g *rac*-2-Aza-spiro[5.5]undeca-1,8-dien, *rac*-2 (5 mmol) und 2.65 g 3-Mercaptopropionsäure (25 mmol). Als Rohprodukt resultiert ein gelbes Öl, das nach einem Tag bei RT kristallisiert. Nach Reinigung durch Säulenchromatographie (Kieselgel 60, Laufmittel: *n*-Hexan/Essigsäureethylester 6:4), resultiert das Produkt als farbloser Feststoff. Das Diastereomerenverhältnis beträgt 54:46 (¹H-NMR-spektroskopisch aus dem Rohprodukt bei RT in CDCl₃ ermittelt).–



Ausbeute: 0.94 g (79 %).–

Smp.: 85-87 °C.–

DC (Kieselgel 60, Laufmittel: *n*-Hexan/Essigsäureethylester 6:4): R_F -Wert = 0.27.–

IR (KBr): $\nu = 2970, 2880$ (CH₂), 1660 (C=O) cm⁻¹.–

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.00$ -2.92 (m, 15H, 3 × CH₂, H2, H3, H6, H7, H8), 4.44 (s, 1H, H9a), 4.82-4.97 (m, 1H, H6), 5.59 (m, 2H, CH=CH).–

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): $\delta = 20.35, 20.48, 21.68, 21.77, 22.42, 22.70, 22.89, 25.58, 31.35, 31.42, 33.82, 35.18, 35.44, 35.68$ (3 × CH₂, C2, C3, C7, C8), 38.44, 38.87 (C9), 45.81, 45.12 (C6), 67.44, 68.42 (C9a), 124.35, 124.92, 125.33, 125.56 (CH=CH), 169.21, 169.49 (C4).–

MS (CI, *i*-Butan): m/z (%) = 238.2 (100) [MH⁺].–

9. EXPERIMENTELLER TEIL

C ₁₃ H ₁₉ NOS (237.1):	Ber. (%):	C 65.78	H 8.07	N 5.90
	Gef. (%):	C 65.67	H 8.03	N 6.00

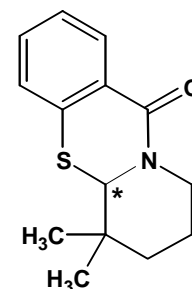
rac-1,1-Dimethyl-1,3,4,9a-tetrahydro-2H-9-thia-4a-aza-anthracen-10-on, *rac*-**15j**

Die Darstellung erfolgt nach **AAV 10** aus 0.56 g 5,5-Dimethyl-2,3,4,5-tetrahydropyridin (5 mmol) und 4.63 g Thiosalicylsäure (30 mmol). Als Rohprodukt resultiert ein rot-braunes Öl, das nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel 60, Laufmittel Dichlormethan/Methanol 9:1) als gelber Feststoff zurückbleibt.

Ausbeute: 1.00 g (81 %).–

Smp.: 84 °C.–

DC (Kieselgel 60, Laufmittel Dichlormethan/Methanol 9:1): R_F -Wert = 0.83.–



IR (KBr): ν = 2980, 2925, 2860 (CH₃, CH₂), 1630 (C=O), 1510 (Aromat) cm⁻¹.–

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 0.85 (s, 3H, CH₃), 1.02 (s, 3H, CH₃), 1.20-1.99 (m, 4H, H₂, H₃), 2.79 (m, 1H, H₄), 4.51 (s, 1H, H_{9a}), 4.96 (m, 1H, H₄), 7.09-7.37 (m, 3H, Aromat), 8.17 (m, 1H, Aromat).–

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 19.23 (CH₃), 21.45 (CH₃), 27.39 (C₃), 29.63 (C₂), 40.75 (C₁), 47.92 (C₄), 69.08 (C_{9a}), 125.24, 125.58, 126.76, 130.11, 131.90, 134.40 (Aromat), 162.22 (C₁₀).–

MS (CI, *i*-Butan): m/z (%) = 248.1 (100) [MH⁺].–

C ₁₄ H ₁₇ NOS (247.1):	Ber. (%):	C 67.98	H 6.93	N 5.66
	Gef. (%):	C 68.15	H 6.81	N 5.77

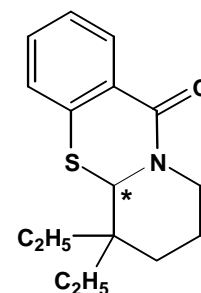
rac-1,1-Diethyl-1,3,4,9a-tetrahydro-2H-9-thia-4a-aza-anthracen-10-on, *rac*-**15k**

Die Darstellung erfolgt nach **AAV 10** aus 0.55 g 5,5-Diethyl-2,3,4,5-tetrahydropyridin (4 mmol) und 4.63 g Thiosalicylsäure (30 mmol). Als Rohprodukt resultiert ein rot-braunes Öl, das säulenchromatographisch gereinigt wird (Kieselgel 60, Laufmittel Dichlormethan/Methanol 99:1).

Ausbeute: 0.37 g (34 %).–

Smp.: 104-106 °C.–

DC (Kieselgel 60, Laufmittel Dichlormethan/Methanol 99:1): R_F -Wert =



0.48.–

IR (KBr): $\nu = 2960, 2940, 2850$ (CH₃, CH₂), 1670 (C=O), $1600, 1490$ (Aromat) cm⁻¹.–

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 0.70$ (t, ³J = 7.5 Hz, 3H, CH₃), 0.90 (t, ³J = 7.5 Hz, 3H, CH₃), $1.17-1.87$ (m, 8H, 2 × CH₃CH₂, H₂, H₃), 2.81 (dt, ²J = 12.6 Hz, ³J = 2.7 Hz, 1H, H₄), 4.81 (s, 1H, H_{9a}), 4.91 (dd, ²J = 12.6 Hz, ³J = 2.6 Hz, 1H, H₄), $7.04-7.33$ (m, 3H, Aromat), 8.15 (m, 1H, Aromat) .–

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.33$ (CH₃), 7.42 (CH₃), $20.68, 23.28$ (2 × CH₃-CH₂), 27.76 (C₃), 31.73 (C₂), 43.84 (C₁), 47.40 (C₄), 66.40 (C_{9a}), $125.18, 125.50, 126.70, 130.13, 131.82, 134.64$ (Aromat), 162.67 (C₁₀).–

MS (CI, *i*-Butan): m/z (%) = 276.1 (100) [MH⁺].–

C ₁₆ H ₂₁ NOS (275.1):	Ber. (%):	C 69.78	H 7.69	N 5.09
	Gef. (%):	C 69.88	H 7.72	N 5.16

rac-2,8,8-Trimethyl-tetrahydro-thiazolo[3,2-*a*]pyridin-3-on, *rac*-**15l**

Die Darstellung erfolgt nach **AAV 10** aus 0.56 g 5,5-Dimethyl-2,3,4,5-tetrahydropyridin (5 mmol) und 2.12 g *rac*-2-Mercaptopropionsäure (20 mmol). Als Rohprodukt resultiert ein gelbes Öl, aus dem sich nach Zugabe von 5 ml Petrolether 40/60 im Gefrierschrank bei - 22 °C ein farbloser Feststoff bildet. Dieser wird filtriert und mit Petrolether 40/60 gewaschen.

Diastereomerenverhältnis (Rohprodukt): 82:18 (¹H-NMR-spektroskopisch bei RT in CDCl₃ ermittelt).–

Diastereomerenverhältnis (nach Kristallisation): 93:7 (¹H-NMR-spektroskopisch bei RT in CDCl₃ ermittelt).–

Ausbeute: 0.57 g (57 %).–

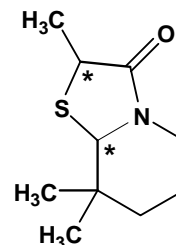
Smp.: 67 °C.–

IR (KBr): $\nu = 2980, 2870$ (CH₃, CH₂), 1650 (C=O) cm⁻¹.–

¹H-NMR (300 MHz, ÜI, CDCl₃): $\delta = 0.94$ (s, 3H, C(CH₃)), 0.95 (s, 3H, C(CH₃)), $1.34-1.85$ (m, 4H, H₆, H₇), 1.55 (d, ³J = 6.6 Hz, 3H, CHCH₃), 2.71 (dt, ²J = 12.9 Hz, ³J = 4.3 Hz, 1H, H₅), 3.84 (q, ³J = 6.6 Hz, 1H, H₂), $4.20-4.30$ (m, 1H, H₅), 4.34 (s, 1H, H_{8a}) .–

¹³C-NMR (75 MHz, ÜI, CDCl₃): $\delta = 18.47$ (CH₃), 20.07 (CH₃), 20.50 (CH₃), 27.16 (C₆), 34.89 (C₈), 38.68 (C₇), 41.32 (C₂), 42.77 (C₅), 68.74 (C_{8a}), 172.25 (C₃).–

MS (CI, *i*-Butan): m/z (%) = 200.0 (100) [MH⁺].–

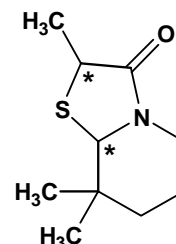


9. EXPERIMENTELLER TEIL

C ₁₀ H ₁₇ NOS (199.1):	Ber. (%):	C 60.26	H 8.60	N 7.03
	Gef. (%):	C 60.38	H 8.50	N 6.98

rac-2,8,8-Trimethyl-tetrahydro-thiazolo[3,2-*a*]pyridin-3-on, *rac*-**15m**

Die Darstellung erfolgt nach **AAV 10** aus 0.22 g 5,5-Dimethyl-2,3,4,5-tetrahydropyridin (2 mmol) und 1.63 g *rac*-*N*-(2-Mercaptopropionyl)-glycin (10 mmol). Als Rohprodukt resultiert ein gelbes Öl, das säulenchromatographisch gereinigt wird (Kieselgel 60, Laufmittel: Dichlormethan/Methanol 99:1). Das Produkt fällt als ein gelbes Öl an. Das Diastereomerenverhältnis beträgt 50:50 (¹H-NMR-spektroskopisch bei RT in CDCl₃ ermittelt).



Ausbeute: 0.35 g (88 %).–

DC (Kieselgel 60, Laufmittel: Dichlormethan/Methanol 99:1): *R_F*-Wert = 0.29.–

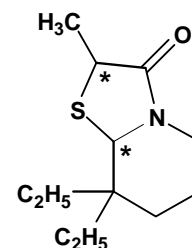
Die analytischen Daten sind identisch mit *rac*-**15k**. Lediglich die Kernresonanzspektren zeigen einen doppelten Signalsatz.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 0.91 (s, 3H, CH₃), 0.92 (s, 3H, CH₃), 1.36-1.79 (m, 4H, H6, H7), 1.51 (d, ³*J* = 6.6 Hz, 1.5H, CHCH₃), 1.53 (d, ³*J* = 6.6 Hz, 1.5H, CHCH₃), 2.61-2.83 (m, 1H, 1H, H5), 3.69-3.87 (m, 1H, H2), 4.23-4.27 (m, 1H, H5), 4.29 (s, 0.5H, H8a), 4.33 (s, 0.5H, H8a).–

¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 17.56, 18.46, 19.91, 20.05, 20.36, 20.48, 27.15, 27.26 (3 × CH₃, C6), 34.88, 36.32 (C8), 38.62 (C7), 41.28 (C2), 42.75, 42.82 (C5), 68.56, 68.73 (C8a), 171.87, 172.24 (CO).–

rac-8,8-Diethyl-2-methyl-tetrahydro-thiazolo[3,2-*a*]pyridin-3-on, *rac*-**15n**

Die Darstellung erfolgt nach **AAV 10** aus 0.28 g 5,5-Diethyl-2,3,4,5-tetrahydropyridin (2 mmol) und 1.63 g *rac*-*N*-(2-Mercaptopropionyl)-glycin (10 mmol). Als Rohprodukt resultiert ein gelbes Öl, das säulenchromatographisch gereinigt wird (Kieselgel 60, Laufmittel: Dichlormethan/Methanol 99:1). Das Produkt fällt als ein gelbes Öl an. Das Diastereomerenverhältnis beträgt 50:50 (¹H-spektroskopisch bei RT in CDCl₃ ermittelt).



Ausbeute: 0.41 g (90 %).–

DC (Kieselgel 60, Laufmittel: Dichlormethan/Methanol 99:1): *R_F*-Wert = 0.35.–

9. EXPERIMENTELLER TEIL

IR (KBr): $\nu = 2970, 2860$ (CH₃, CH₂), 1660 (C=O) cm⁻¹.–

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 0.78$ (t, ³J = 7.5 Hz, 3H, CH₃), 0.88 (t, ³J = 7.5 Hz, 3H, CH₃), 1.17 - 1.79 (m, 8H, 2 × CH₂, H₆, H₇), 1.50 (d, ³J = 6.0 Hz, 1.5H, CH₃), 1.52 (d, ³J = 6.0 Hz, 1.5H, CH₃), 2.58 - 2.83 (m, 1H, 1H, H₅), 3.69 - 3.85 (m, 1H, H₂), 4.20 - 4.32 (m, 1H, H₅), 4.57 (s, 0.5H, H_{8a}), 4.58 (s, 0.5H, H_{8a}).–

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.05, 7.11, 7.77, 7.86, 19.40, 19.71, 19.99, 20.38, 20.40, 21.39$ (3 × CH₃, 2 × CH₂), $29.02, 29.16, 30.41, 31.62$ (C₆, C₇), $38.74, 40.22$ (C₈), $41.23, 41.33$ (C₅), 42.92 (C₂), $66.65, 67.06$ (C_{8a}), $172.26, 172.60$ (CO).–

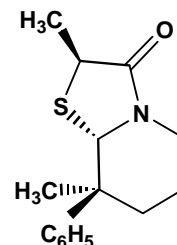
MS (CI, *i*-Butan): m/z (%) = 228.1 (100) [MH⁺].–

C ₁₂ H ₂₁ NOS (227.1):	Ber. (%):	C 63.39	H 9.31	N 6.16
	Gef. (%):	C 63.30	H 9.38	N 6.10

(2*RS*,8*SR*,8*aSR*)-2,8-Diethyl-8-phenyl-tetrahydro-thiazolo[3,2-*a*]pyridin-3-on,

(2*RS*,8*SR*,8*aSR*)-**15o**

Die Darstellung erfolgt nach **AAV 10** aus 0.87 g *rac*-5-Methyl-5-phenyl-2,3,4,5-tetrahydropyridin (5 mmol) und 2.12 g *rac*-2-Mercaptopropionsäure (20 mmol). Als Rohprodukt resultiert ein orangefarbener Feststoff, der mit Petrolether 40/60 gewaschen wird. Die Farbe bleibt dabei weitestgehend erhalten. Das Diastereomerenverhältnis beträgt >95:<5 (¹H-spektroskopisch aus dem Rohprodukt bei RT in CDCl₃ ermittelt).



nur ein Enantiomer dargestellt

Ausbeute: 0.88 g (67 %).–

Smp.: 131-133 °C.–

IR (KBr): $\nu = 2980, 2880$ (CH₃, CH₂), 1670 (C=O), $1600, 1500$ (Aromat) cm⁻¹.–

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.39$ (s, 3H, CH₃), 1.46 - 2.00 (m, 4H, H₆, H₇), 1.53 (d, ³J = 7.1 Hz, 3H, CHCH₃), 2.82 (dt, ²J = 12.9 Hz, ³J = 4.3 Hz, 1H, H₅), 3.79 (q, ³J = 7.1 Hz, 1H, H₂), 4.37 (dd, ²J = 12.9 Hz, ³J = 4.8 Hz, 1H, H₅), 4.94 (s, 1H, H_{8a}), 7.22 - 7.41 (m, 5H, Aromat).–

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): $\delta = 16.81$ (CH₃), 20.03 (CH₃), 20.42 (C₆), 38.86 (C₇), 41.25 (C₂), 42.04 (C₈), 42.79 (C₅), 67.52 (C_{8a}), $125.70, 126.85, 128.53, 145.12$ (Aromat), 172.69 (C₃).–

MS (CI, *i*-Butan): m/z (%) = 262.1 (100) [MH⁺].–

9. EXPERIMENTELLER TEIL

C ₁₅ H ₁₉ NOS (261.1):	Ber. (%):	C 68.93	H 7.33	N 5.36
	Gef. (%):	C 69.03	H 7.30	N 5.14

3,9,9-Trimethyl-hexahydro-pyrido[2,1-b][1,3]thiazin-4-on, 15p

Die Darstellung erfolgt nach **AAV 10** aus 0.56 g 5,5-Dimethyl-2,3,4,5-tetrahydropyridin (5 mmol) und 3.00 g (*S*)-2-Methyl-3-mercaptopropionsäure (25 mmol). Als Rohprodukt resultiert ein gelbes Öl. Durch Säulenchromatographie (Kieselgel 60, Laufmittel: *n*-Hexan/Essigsäureethylester 1:1) können beide Diastereomere, die im Verhältnis 72:28 entstanden sind (¹H-spektroskopisch aus dem Rohprodukt ermittelt), getrennt werden. Das Unterschußdiastereomer, das zuerst von der Säule eluiert, wird als farbloser Feststoff, das Überschußdiastereomer als farbloses Öl erhalten.

Gesamtausbeute (Diastereomergemisch): 0.83 g (78 %).–

(3S,9aS)-3,9,9-Trimethyl-hexahydro-pyrido[2,1-b][1,3]thiazin-4-on, (3S,9aS)-15p

Ausbeute: 0.14 g (13 %).–

DC (Kieselgel 60, Laufmittel: *n*-Hexan/Essigsäureethylester 1:1): *R_F*-Wert = 0.47.–

Smp.: 69 °C.–

[α]_D²⁰ = – 5.6 (*c* = 0.94, CH₂Cl₂).–

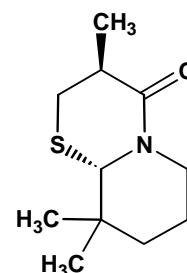
IR (KBr): ν = 2980, 2860 (CH₃, CH₂), 1680 (C=O) cm⁻¹.–

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 0.94 (s, 3H, CH₃), 0.97 (s, 3H, CH₃), 1.27 (d, ³*J* = 7.1 Hz, 3H, CH₃), 1.37 (m, ddd, ²*J* = 13.2 Hz, ³*J* = 13.7 Hz, ³*J* = 3.8 Hz, 1H, H8), 1.46 (m, ²*J* = 13.2 Hz, ³*J* = 2.0 Hz, ³*J* = 3.8 Hz, ³*J* = 2.2 Hz, ³*J* = 3.3 Hz, 1H, H7), 1.58 (ddd, ²*J* = 13.2 Hz, ³*J* = 3.8 Hz, ³*J* = 2.0 Hz, ⁴*J* = 2.2 Hz, 1H, H8), 1.65 (m, ²*J* = 13.2 Hz, ³*J* = 3.8 Hz, ³*J* = 13.7 Hz, ³*J* = 4.4 Hz, ³*J* = 13.2 Hz, 1H, H7), 2.39 (ddd, ²*J* = 13.2 Hz, ³*J* = 13.2 Hz, ³*J* = 3.3 Hz, 1H, H6), 2.50 (dd, ²*J* = 13.2 Hz, ³*J* = 8.8 Hz, 1H, H2), 2.66 (m, ³*J* = 3.8 Hz, ³*J* = 7.1 Hz, ³*J* = 8.8 Hz, 1H, H3), 2.77 (dd, ²*J* = 13.2 Hz, ³*J* = 3.8 Hz, 1H, H2), 4.28 (s, 1H, H9a), 4.90 (ddd, ²*J* = 13.2 Hz, ³*J* = 2.2 Hz, ³*J* = 4.4 Hz, ⁴*J* = 2.2 Hz, 1H, H6).–

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 17.59 (CH₃), 19.31 (CH₃), 21.18 (C7), 27.83 (CH₃), 29.38 (C2), 37.40 (C9), 39.26 (C3), 40.24 (C8), 45.26 (C6), 67.97 (C9a), 172.41 (C4).–

MS (CI, *i*-Butan): *m/z* (%) = 214.3 (100) [MH⁺].–

C ₁₁ H ₁₉ NOS (213.1):	Ber. (%):	C 61.93	H 8.98	N 6.57
	Gef. (%):	C 61.99	H 9.08	N 6.49



9. EXPERIMENTELLER TEIL

(3*S*,9*aR*)-3,9,9-Trimethyl-hexahydro-pyrido[2,1-*b*][1,3]thiazin-4-on, (3*S*,9*aR*)-**15p**

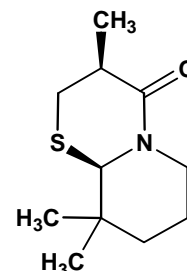
Ausbeute: 0.48 g (45 %).–

DC (Kieselgel 60, Laufmittel: *n*-Hexan/Essigsäureethylester 1:1): R_F -Wert = 0.29.–

$[\alpha]_D^{20} = +66.7$ ($c = 1.15$, CH_2Cl_2).–

IR (KBr): $\nu = 2970, 2870$ (CH_3, CH_2), 1670 ($\text{C}=\text{O}$) cm^{-1} .–

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.97$ (s, 6H, $2 \times \text{CH}_3$), 1.31 (d, $^3J = 7.0$ Hz, 3H, CH_3), 1.36 (m, ddd, $^2J = 13.4$ Hz, $^3J = 13.4$ Hz, $^3J = 3.6$ Hz, 1H, H8), 1.46 (m, $^2J = 13.1$ Hz, $^3J = 2.5$ Hz, $^3J = 3.0$ Hz, $^3J = 3.3$ Hz, $^3J = 3.6$ Hz, 1H, H7), 1.55 (ddd, $^2J = 13.4$ Hz, $^3J = 3.8$ Hz, $^3J = 3.3$ Hz, $^4J = 2.1$ Hz, 1H, H8), 1.61 (m, $^2J = 13.1$ Hz, $^3J = 3.8$ Hz, $^3J = 13.4$ Hz, $^3J = 4.3$ Hz, $^3J = 13.0$ Hz, 1H, H7), 2.43 (ddd, $^2J = 13.1$ Hz, $^3J = 13.0$ Hz, $^3J = 3.0$ Hz, 1H, H6), 2.55 (dd, $^2J = 13.7$ Hz, $^3J = 6.0$ Hz, 1H, H2), 2.73 (m, $^3J = 7.0$ Hz, $^3J = 4.4$ Hz, $^3J = 6.0$ Hz, 1H, H3), 2.80 (dd, $^2J = 13.7$ Hz, $^3J = 4.4$ Hz, 1H, H2), 4.19 (s, 1H, H9a), 4.85 (ddd, $^2J = 13.1$ Hz, $^3J = 2.5$ Hz, $^3J = 4.3$ Hz, $^4J = 2.1$ Hz, 1H, H6).–



$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 17.41$ (CH_3), 20.01 (CH_3), 20.95 (C7), 28.13 (CH_3), 29.30 (C2), 37.03 (C9), 38.02 (C3), 40.09 (C8), 44.67 (C6), 68.08 (C9a), 172.41 (C4).–

MS (CI, *i*-Butan): m/z (%) = 214.4 (100) [MH^+].–

$\text{C}_{11}\text{H}_{19}\text{NOS}$ (213.1):	Ber. (%):	C 61.93	H 8.98	N 6.57
	Gef. (%):	C 61.80	H 8.89	N 6.65

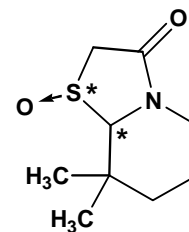
Allgemeine Arbeitsvorschrift 11 (AAV 11): Darstellung von Sulfoxiden aus den Sulfiden **15**

Zu 5 mmol des Sulfides **15** werden unter Eiskühlung 0.49 g einer 35%-igen Wasserstoffperoxid-Lösung (5 mmol) zugegeben. Das Gemisch wird in ca. 10 ml Eisessig gelöst und 5-70 Stunden bei RT gerührt. Man gibt 20 g Eis hinzu und extrahiert anschließend drei Mal mit je 15 ml Dichlormethan. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeeengt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch oder durch Kristallisation gereinigt.

9. EXPERIMENTELLER TEIL

rac-8,8-Dimethyl-1-oxo-hexahydro-1 λ^4 -thiazolo[3,2-*a*]pyridin-3-on, *rac*-16a

Die Darstellung erfolgt nach **AAV 11** aus 0.93 g *rac*-15a (5 mmol). Die Reaktionsdauer beträgt 5 Stunden. Als Rohprodukt verbleibt ein orangefarbenes Öl, das säulenchromatographisch gereinigt wird (Kieselgel 60, Laufmittel: *n*-Hexan/Essigsäureethylester 2:8). Es resultiert ein farbloses Öl. Das Diastereomerenverhältnis beträgt >95:<5 (¹H-NMR-spektroskopisch aus dem Rohprodukt bei RT in CDCl₃ ermittelt).–



Ausbeute: 0.80 g (80 %).–

DC (Kieselgel 60, Laufmittel: *n*-Hexan/Essigsäureethylester 2:8): *R_F*-Wert = 0.15.–

IR (Film): ν = 2990, 2880 (CH₃, CH₂), 1665 (C=O), 1040 (S=O) cm⁻¹.–

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 0.73 (s, 3H, CH₃), 1.28 (s, 3H, CH₃), 1.46-1.62 (m, 4H, H₆, H₇), 2.75-2.82 (m, 1H, H₅), 3.41 (d, ²*J* = 17.6 Hz, 1H, H₂), 3.68 (d, ²*J* = 17.6 Hz, 1H, H₂), 4.00 (s, 1H, H_{8a}), 4.28-4.34 (m, 1H, H₅).–

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 19.22, 20.07 (CH₃), 26.82 (C₆), 33.86 (C₈), 38.62 (C₇), 41.95 (C₅), 54.12 (C₂), 92.07 (C_{8a}), 165.16 (C₃).–

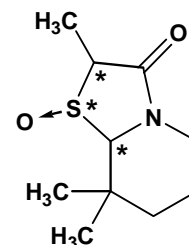
MS (CI, *i*-Butan): *m/z* (%) = 202.0 (100) [MH⁺].–

C ₉ H ₁₅ NO ₂ S (201.1):	Ber. (%):	C 53.70	H 7.51	N 6.96
	Gef. (%):	C 53.56	H 7.42	N 7.03

rac-2,8,8-Trimethyl-1-oxo-hexahydro-1 λ^4 -thiazolo[3,2-*a*]pyridin-3-on, *rac*-16l

Die Darstellung erfolgt nach **AAV 11** aus 0.40 g *rac*-15l (2 mmol). Die Reaktionsdauer beträgt 48 Stunden. Als Rohprodukt verbleibt ein gelbes Öl, das säulenchromatographisch gereinigt wird (Kieselgel 60, Laufmittel: *n*-Hexan/Essigsäureethylester 2:8).

Es resultiert ein farbloses Öl. Das Diastereomerenverhältnis beträgt 87:13 (¹H-spektroskopisch aus dem Rohprodukt bei RT in CDCl₃ ermittelt).–



Ausbeute: 0.32 g (75 %).–

DC (Kieselgel 60, Laufmittel: *n*-Hexan/Essigsäureethylester 2:8): *R_F*-Wert = 0.14.–

IR (Film): ν = 2970, 2870 (CH₃, CH₂), 1680 (C=O), 1050 (S=O) cm⁻¹.–

¹H-NMR (300 MHz, ÜI, CDCl₃): δ = 0.84 (s, 3H, CH₃), 1.28 (s, 3H, CH₃), 1.46-1.64 (m, 4H, H₆, H₇), 1.57 (d, ³*J* = 7.5 Hz, 3H, CH₃), 2.69-2.82 (m, 1H, H₅), 3.44 (q, ³*J* = 7.5 Hz, 1H, H₂), 3.86 (s, 1H, H_{8a}), 4.25-4.34 (m, 1H, H₅).–

9. EXPERIMENTELLER TEIL

^{13}C -NMR (75 MHz, $\ddot{\text{U}}$ I, CDCl_3): $\delta = 12.47$ (CH_3), 19.56 (CH_3), 22.36 (CH_3), 26.96 (C6), 32.97 (C8), 38.48 (C7), 42.08 (C5), 63.47 (C2), 89.43 (C8a), 168.44 (C3).–

^1H -NMR (300 MHz, UI, CDCl_3): $\delta = 0.75$ (s, 3H, CH_3), 1.31 (s, 3H, CH_3), 1.46-1.64 (m, 4H, H6, H7), 1.51 (d, $^3J = 7.5$ Hz, 3H, CH_3), 2.69-2.82 (m, 1H, H5), 3.29 (q, $^3J = 7.5$ Hz, 1H, H2), 3.89 (s, 1H, H8a), 4.25-4.34 (m, 1H, H5).–

^{13}C -NMR (75 MHz, UI, CDCl_3): $\delta = 7.30$ (CH_3), 19.56 (CH_3), 20.36 (CH_3), 27.23 (C6), 34.00 (C8), 38.98 (C7), 42.34 (C5), 55.16 (C2), 90.44 (C8a), 168.22 (C3).–

MS (CI, *i*-Butan): m/z (%) = 215.9 (100) [MH^+].–

$\text{C}_{10}\text{H}_{17}\text{NO}_2\text{S}$ (215.1):	Ber. (%):	C 55.78	H 7.96	N 6.51
	Gef. (%):	C 56.01	H 7.86	N 6.42

rac-2,8-Dimethyl-1-oxo-8-phenyl-hexahydro-1 λ^4 -thiazolo[3,2-*a*]pyridin-3-on, *rac*-160

Die Darstellung erfolgt nach **AAV 11** aus 0.40 g *rac*-150 (1.53 mmol). Die Reaktionsdauer beträgt 70 Stunden. Als Rohprodukt verbleibt ein orangefarbenes Öl, das in 2 ml siedendem Essigsäureethylester gelöst wird. Beim Abkühlen entsteht ein farbloser Feststoff, der abfiltriert und getrocknet wird.

Diastereomerenverhältnis (Rohprodukt): 77:23 (^1H -spektroskopisch bei RT in CDCl_3 ermittelt).– Diastereomerenverhältnis (nach Umkristallisation):

91:9 (^1H -spektroskopisch ermittelt).–

Ausbeute: 0.25 g (59 %).–

Smp.: 162 °C.–

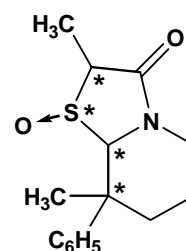
IR (KBr): $\nu = 2970, 2860$ (CH_3, CH_2), 1670 ($\text{C}=\text{O}$), 1610, 1500 (Aromat), 1040 ($\text{S}=\text{O}$) cm^{-1} .–

^1H -NMR (300 MHz, $\ddot{\text{U}}$ I, CDCl_3): $\delta = 1.28$ (s, 3H, CH_3), 1.62 (d, $^3J = 8.0$ Hz, 3H, CH_3), 1.68-2.14 (m, 4H, H6, H7), 2.98 (ddd, $^2J = 12.5$ Hz, $^3J = 4.2$ Hz, $^3J = 4.2$ Hz, 1H, H5), 3.49 (q, $^3J = 8.0$ Hz, 1H, H2), 4.47 (m, 1H, H5), 4.65 (s, 1H, H8a), 7.28-7.56 (m, 5H, Aromat).–

^{13}C -NMR (75 MHz, $\ddot{\text{U}}$ I, CDCl_3): $\delta = 12.63$ (CH_3), 18.38 (CH_3), 19.90 (C6), 39.42 (C7), 40.25 (C8), 42.17 (C5), 64.15 (C2), 89.01 (C8a), 125.85, 127.66, 129.09, 143.28 (Aromat), 169.06 (C3).–

MS (CI, *i*-Butan): m/z (%) = 278.0 (100) [MH^+].–

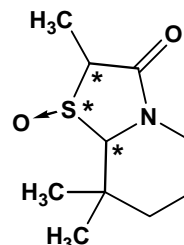
$\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{NO}_2\text{S}$ (277.1):	Ber. (%):	C 64.95	H 6.90	N 5.05
	Gef. (%):	C 64.87	H 7.14	N 5.01



9. EXPERIMENTELLER TEIL

rac-2,8,8-Trimethyl-1-oxo-hexahydro-1 λ^4 -thiazolo[3,2-*a*]pyridin-3-on, *rac*-**17**

Zu 0.40 g **rac-16a** (2 mmol) in 30 ml *abs.* THF werden 0.24 g Kalium-*tert*-butylat (2.1 mmol) gegeben. Nach 15 Minuten Rühren bei RT werden 0.57 g Methyljodid (4 mmol) zugegeben. Man läßt das Gemisch 10 Stunden bei 40 °C rühren, gibt 1 g Ammoniumchlorid hinzu und filtriert den Feststoff ab. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer abgezogen. Es resultiert ein orangefarbenes Öl, das säulenchromatographisch gereinigt wird (Kieselgel 60, Laufmittel: *n*-Hexan/Essigsäureethylester 2:8). Das Diastereomerenverhältnis beträgt 88:12 (¹H-NMR-spektroskopisch aus dem Rohprodukt bei RT in CDCl₃ ermittelt).–



Ausbeute: 0.17 g (40 %).–

DC (Kieselgel 60, Laufmittel: *n*-Hexan/Essigsäureethylester 2:8): *R_F*-Wert = 0.14.–

IR (Film): ν = 2980, 2870 (CH₃, CH₂), 1670 (C=O), 1040 (S=O) cm⁻¹.–

¹H-NMR (300 MHz, ÜI, CDCl₃): δ = 0.76 (s, 3H, CH₃), 1.32 (s, 3H, CH₃), 1.52 (d, ³*J* = 7.5 Hz, 3H, CH₃), 1.54-1.63 (m, 4H, H₆, H₇), 2.72-2.85 (m, 1H, H₅), 3.29 (q, ³*J* = 7.5 Hz, 1H, H₂), 3.87 (s, 1H, H_{8a}), 4.29-4.35 (m, 1H, H₅).–

¹³C-NMR (75 MHz, ÜI, CDCl₃): δ = 7.31 (CH₃), 19.65 (CH₃), 20.42 (CH₃), 27.26 (C₆), 34.00 (C₈), 39.02 (C₇), 42.33 (C₅), 55.17 (C₂), 90.52 (C_{8a}), 168.21 (C₃).–

¹H-NMR (300 MHz, UI, CDCl₃): δ = 0.85 (s, 3H, CH₃), 1.29 (s, 3H, CH₃), 1.56 (d, ³*J* = 7.5 Hz, 3H, CH₃), 1.54-1.63 (m, 4H, H₆, H₇), 2.72-2.85 (m, 1H, H₅), 3.43 (q, ³*J* = 7.5 Hz, 1H, H₂), 3.84 (s, 1H, H_{8a}), 4.29-4.35 (m, 1H, H₅).–

¹³C-NMR (75 MHz, UI, CDCl₃): δ = 12.49 (CH₃), 19.65 (CH₃), 20.42 (CH₃), 26.98 (C₆), 32.97 (C₈), 38.49 (C₇), 42.07 (C₅), 63.54 (C₂), 89.50 (C_{8a}), 168.21 (C₃).–

MS (CI, *i*-Butan): *m/z* (%) = 215.9 (100) [MH⁺].–

C ₁₀ H ₁₇ NO ₂ S (215.1):	Ber. (%):	C 55.78	H 7.96	N 6.51
	Gef. (%):	C 55.89	H 8.04	N 6.39

9.8 Darstellung von α -Aminophosphonsäureestern

Allgemeine Arbeitsvorschrift 12 (AAV 12): Addition von Phosphiten an Imine

2 mmol des Imins werden mit 2 mmol des entsprechenden Phosphits in 30 ml Petrolether 80/110 16 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Nach Abkühlen wird der in einigen Fällen entstandene Feststoff abfiltriert und das Filtrat vollständig eingengt. Das so erhaltene Öl wird säulenchromatographisch gereinigt.

Allgemeine Arbeitsvorschrift 13 (AAV 13): Addition von Phosphiten an Imine unter Zusatz einer Lewis-Säure

2 mmol des Imins werden in 30 ml *abs.* Dichlormethan gelöst. Bei 0 °C werden 0.2 mmol der entsprechenden Lewis-Säure hinzugegeben. Nach 30 minütigem Rühren versetzt man das Gemisch mit 2 mmol des Phosphits und läßt 16 h bei RTiterrühren. Man hydrolysiert mit 10 ml Wasser, rührt 30 Minuten und führt eine Phasentrennung durch. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und vollständig am Rotationsverdampfer eingengt. Das so erhaltende Rohprodukt wird nicht weiter gereinigt.

rac-(3,3-Dimethyl-piperidin-2-yl)-phosphonsäuredimethylester, *rac*-18a

a) Die Darstellung erfolgt nach **AAV 12** aus 0.22 g 5,5-Dimethyl-2,3,4,5-tetrahydropyridin (2 mmol) und 0.22 g Dimethylphosphit (2 mmol). Nach der säulenchromatographischen Reinigung (Kieselgel 60, Laufmittel: Dichlormethan/Methanol 95:5) resultiert das Produkt als farbloses Öl.

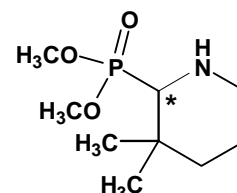
Ausbeute: 0.31 g (70 %).–

b) Die Darstellung erfolgt nach **AAV 13** mit ZnCl_2 als Katalysator.

Ausbeute: 0.40 g (90 %; bezogen auf Rohprodukt, das lt. Kernresonanzspektren keine Verunreinigungen enthält).–

c) Die Darstellung erfolgt nach **AAV 13** mit AlCl_3 als Katalysator.

Ausbeute: 0.33 g (74 %; bezogen auf Rohprodukt, das lt. Kernresonanzspektren keine Verunreinigungen enthält).–



9. EXPERIMENTELLER TEIL

d) Die Darstellung erfolgt nach **AAV 13** mit $\text{BF}_3 \cdot (\text{C}_2\text{H}_5)_2$ als Katalysator.

Ausbeute: 0.34 g (76 %; bezogen auf Rohprodukt, das lt. Kernresonanzspektren keine Verunreinigungen enthält).–

DC (Kieselgel 60, Laufmittel: Dichlormethan/Methanol 95:5): R_F -Wert = 0.15.–

IR (Film): $\nu = 3420$ (NH), 2970, 2870 (CH_3 , CH_2), 1240 ($\text{P}=\text{O}$) cm^{-1} .–

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.06$ (s, 3H, CH_3), 1.07 (s, 3H, CH_3), 1.25-1.28 (m, 1H, H4), 1.38-1.47 (m, 2H, H4, H5), 1.51-1.60 (m, 1H, H5), 1.84 (s, br, 1H, NH), 2.43-2.50 (m, 1H, H6), 2.76 (dd, $^2J = 17.6$ Hz, $^3J = 3.2$ Hz, 1H, H2), 3.04-3.06 (m, 1H, H6), 3.69-3.73 (m, 6H, $2 \times \text{OCH}_3$).–

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 21.29$, (CH_3), 22.93 (C5), 29.34 (CH_3), 31.87 (C3), 40.89 (d, $^3J = 14.8$ Hz, C4), 47.14 (d, $^3J = 14.6$ Hz, C6), 52.29 (d, $^3J = 6.8$ Hz, OCH_3), 52.45 (d, $^3J = 6.8$ Hz, OCH_3), 62.99 (d, $^2J = 150.5$ Hz, C2).–

MS (CI, *i*-Butan): m/z (%) = 222.0 (100) [MH^+].–

$\text{C}_9\text{H}_{10}\text{NO}_3\text{P}$ (221.1):	Ber. (%):	C 48.86	H 9.11	N 6.33
	Gef. (%):	C 48.99	H 9.02	N 6.25

rac-(3,3-Dimethyl-piperidin-2-yl)-phosphonsäurediethylester, **rac-18b**

a) Die Darstellung erfolgt nach **AAV 12** aus 0.22 g 5,5-Dimethyl-2,3,4,5-tetrahydropyridin (2 mmol) und 0.28 g (2 mmol) Diethylphosphit. Als Rohprodukt resultiert eine farblose Flüssigkeit, die säulenchromatographisch gereinigt wird (Kieselgel 60, Laufmittel: Dichlormethan/Methanol 9:1). Es verbleibt ein farbloses Öl.

Ausbeute: 0.39 g (78 %).–

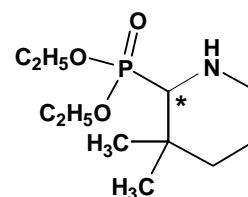
b) Die Darstellung erfolgt nach **AAV 13** mit ZnCl_2 als Katalysator.

Ausbeute: 0.50 g (100 %; bezogen auf Rohprodukt, das lt. Kernresonanzspektren keine Verunreinigungen enthält).–

DC (Kieselgel 60, Laufmittel: Dichlormethan/Methanol 9:1): R_F -Wert = 0.51.–

IR (Film): $\nu = 3400$ (NH), 2980, 2870 (CH_3 , CH_2), 1250 ($\text{P}=\text{O}$) cm^{-1} .–

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.09$ (s, 6H, $2 \times \text{CH}_3$), 1.33 (t, $^3J = 7.2$ Hz, 3H, CH_3CH_2), 1.35 (t, $^3J = 7.2$ Hz, 3H, CH_3CH_2), 1.39-1.70 (m, 4H, H4, H5), 1.83 (s, br, 1H, NH), 2.51 (ddd, $^2J = 11.9$ Hz, $^3J = 3.0$ Hz, $^3J = 3.0$ Hz, 1H, H6), 2.77 (d, $^2J = 17.3$ Hz, 1H, H2), 3.12 (m, 1H, H6), 4.05-4.21 (m, 4H, $2 \times \text{OCH}_2$).–



9. EXPERIMENTELLER TEIL

^{13}C -NMR (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 16.37, 16.44$ ($2 \times \text{CH}_3\text{CH}_2$), 21.33 (CH_3), 23.01 (C5), 29.46 (CH_3), 32.02 (C3), 41.07 (d, $J = 14.5$ Hz, C4), 47.23 (d, $J = 14.6$ Hz, C6), 61.61 (d, $J = 6.8$ Hz, OCH_2), 61.70 (d, $J = 7.1$ Hz, OCH_2), 63.49 (d, $J = 150.3$ Hz, C2).–

MS (CI, *i*-Butan): m/z (%) = 249.8 (100) [MH^+].–

$\text{C}_{11}\text{H}_{24}\text{NO}_3\text{P}$ (249.2):	Ber. (%):	C 53.00	H 9.70	N 5.62
	Gef. (%):	C 52.90	H 9.79	N 5.51

rac-(3,3-Dimethyl-piperidin-2-yl)-phosphonsäuredibutylester, *rac*-**18c**

Die Darstellung erfolgt nach **AAV 12** aus 0.22 g 5,5-Dimethyl-2,3,4,5-tetrahydropyridin (2 mmol) und 0.39 g (2 mmol) Dibutylphosphit. Als Rohprodukt resultiert eine Flüssigkeit, die säulenchromatographisch gereinigt wird (Kieselgel 60, Laufmittel: Dichlormethan/Methanol 9:1). Es verbleibt ein farbloses Öl.

Ausbeute: 0.52 g (85 %).–

DC (Kieselgel 60, Laufmittel: Dichlormethan/Methanol 9:1): R_F -Wert = 0.75.–

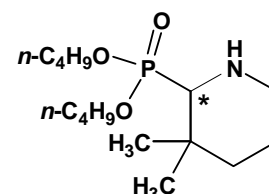
IR (Film): $\nu = 3440$ (NH), 2970, 2880 (CH_3, CH_2), 1250 ($\text{P}=\text{O}$) cm^{-1} .–

^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.93$ (t, $^3J = 7.3$ Hz, 3H, CH_3CH_2), 0.94 (t, $^3J = 7.3$ Hz, 3H, CH_3CH_2), 1.12 (s, 6H, $2 \times \text{CH}_3$), 1.28 - 1.70 (m, 12H, $2 \times \text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$, H4, H5), 1.80 (s, 1H, NH), 2.51 (t, $^2J = 11.7$ Hz, 1H, H6), 2.75 (d, $^2J = 17.2$ Hz, 1H, H2), 3.10 (d, $^2J = 11.7$ Hz, 1H, H6), 4.02 - 4.09 (m, 4H, $2 \times \text{OCH}_2$).–

^{13}C -NMR (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 13.51, 18.72$ ($2 \times \text{CH}_3\text{CH}_2$), $21.43, 22.99, 29.42, 31.99, 32.27, 32.53, 32.60$ ($2 \times \text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$, C3, C4, C5), 41.00 (d, $J = 14.3$ Hz, C4), 47.17 (d, $J = 14.6$ Hz, C6), 63.48 (d, $J = 149.7$ Hz, C2), 65.38 (d, $J = 6.8$ Hz, OCH_2), 65.46 (d, $J = 6.8$ Hz, OCH_2).–

MS (CI, *i*-Butan): m/z (%) = 305.9 (100) [MH^+].–

$\text{C}_{15}\text{H}_{32}\text{NO}_3\text{P}$ (305.2):	Ber. (%):	C 58.99	H 10.56	N 4.59
	Gef. (%):	C 59.13	H 10.43	N 4.52



rac-(3,3-Dimethyl-piperidin-2-yl)-phosphonsäurediphenylester, *rac*-**18d**

a) Die Darstellung erfolgt nach **AAV 12** aus 0.22 g 5,5-Dimethyl-2,3,4,5-tetrahydropyridin (2 mmol) und 0.47 g (2 mmol) Diphenylphosphit. Als Rohprodukt resultiert ein farbloses Öl, das

9. EXPERIMENTELLER TEIL

säulenchromatographisch gereinigt wird (Kieselgel 60, Laufmittel: Dichlormethan/Methanol 95:5). Es verbleibt ein farbloses Öl.

Ausbeute: 0.48 g (70 %).–

b) Die Darstellung erfolgt nach **AAV 13** mit ZnCl_2 als Katalysator.

Ausbeute: 0.64 g (93 %, Rohprodukt).–

DC (Kieselgel 60, Laufmittel: Dichlormethan/Methanol 95:5): R_F -Wert = 0.73.–

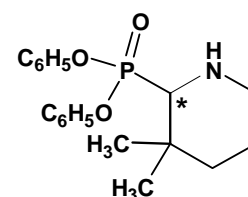
IR (Film): $\nu = 3380$ (NH), 2960, 2870 (CH_3 , CH_2), 1600, 1490 (Aromat), 1240 ($\text{P}=\text{O}$) cm^{-1} .–

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.24$ (s, 3H, CH_3), 1.29 (s, 3H, CH_3), 1.33-1.77 (m, 4H, H4, H5), 2.61 (dt, $^2J = 10.9$ Hz, $^3J = 3.0$ Hz, 1H, H6), 3.15 (d, $^2J = 17.1$ Hz, 1H, H2), 3.22 (m, 1H, H6), 6.73-7.30 (m, 10H, Aromat).–

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 22.06$ (CH_3), 22.94 (C5), 29.49 (CH_3), 32.49 (C3), 40.63 (d, $J = 14.3$ Hz, C4), 46.93 (d, $J = 14.8$ Hz, C6), 63.47 (d, $J = 148.3$ Hz, C2), 115.46, 119.69, 120.74, 125.06, 129.32, 129.60, 129.65, 150.23, 156.55 (Aromat).–

MS (CI, *i*-Butan): m/z (%) = 111.9 (100) [$\text{MH}^+ - \text{H}(\text{O})\text{P}(\text{OC}_6\text{H}_5)_2$], 345.7 (15) [MH^+].–

$\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{NO}_3\text{P}$ (345.2):	Ber. (%):	C 66.07	H 7.00	N 4.06
	Gef. (%):	C 65.98	H 7.11	N 3.93



rac-(3,3-Diethyl-piperidin-2-yl)-phosphonsäuredimethylester, *rac*-**18e**

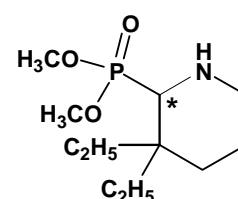
Die Darstellung erfolgt nach **AAV 12** aus 0.28 g 5,5-Diethyl-2,3,4,5-tetrahydropyridin (2 mmol) und 0.22 g (2 mmol) Dimethylphosphit. Nach der säulenchromatographischen Reinigung (Kieselgel 60, Laufmittel: Dichlormethan/Methanol 95:5) resultiert das Produkt als farbloses Öl.

Ausbeute: 0.38 g (76 %).–

DC (Kieselgel 60, Laufmittel: Dichlormethan/Methanol 95:5): R_F -Wert = 0.25.–

IR (Film): $\nu = 3390$ (NH), 2970, 2850 (CH_3 , CH_2), 1260 ($\text{P}=\text{O}$) cm^{-1} .–

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.78$ (t, $^3J = 7.6$ Hz, 3H, CH_3), 0.81 (t, $^3J = 7.6$ Hz, 3H, CH_3), 1.31-1.80 (m, 8H, H4, H5, $2 \times \text{CH}_3\text{CH}_2$), 2.00 (s, br, 1H, NH), 2.52-2.57 (m, 1H, H6), 2.98-3.00 (m, 1H, H6), 3.04 (dd, $^2J = 17.4$ Hz, $^3J = 1.8$ Hz, 1H, H2), 3.71 (t, $^3J = 9.9$ Hz, 3H, OCH_3), 3.73 (t, $^3J = 9.9$ Hz, 3H, OCH_3).–



9. EXPERIMENTELLER TEIL

^{13}C -NMR (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.31, 7.44 (2 \times \text{CH}_3), 22.18 (\text{C}5), 26.01 (\text{CH}_3\text{CH}_2), 27.98 (\text{C}3), 29.89 (\text{CH}_3\text{CH}_2), 36.93 (\text{d}, J = 11.2 \text{ Hz}, \text{C}4), 46.01 (\text{d}, J = 12.2 \text{ Hz}, \text{C}6), 52.06 (\text{d}, J = 7.2 \text{ Hz}, \text{OCH}_3), 52.46 (\text{d}, J = 7.2 \text{ Hz}, \text{OCH}_3), 59.14 (\text{d}, J = 144.5 \text{ Hz}, \text{C}2)$.–

MS (CI, *i*-Butan): m/z (%) = 140.0 (100) [$\text{MH}^+ - \text{H}(\text{O})\text{P}(\text{OCH}_3)_2$], 250.0 (80) [MH^+].–

$\text{C}_{11}\text{H}_{24}\text{NO}_3\text{P}$ (249.2):	Ber. (%):	C 53.00	H 9.70	N 5.62
	Gef. (%):	C 52.90	H 9.82	N 5.51

rac-(2-Aza-spiro[5.5]undec-1-yl)-phosphonsäuredimethylester, *rac*-**18f**

Die Darstellung erfolgt nach **AAV 12** aus 0.30 g 2-Aza-spiro[5.5]undec-1-en (2 mmol) und 0.22 g Dimethylphosphit (2 mmol). Nach der säulenchromatographischen Reinigung (Kieselgel 60, Laufmittel: Dichlormethan/Methanol 95:5) resultiert das Produkt als farbloses Öl.

Ausbeute: 0.43 g (82 %).–

DC (Kieselgel 60, Laufmittel: Dichlormethan/Methanol 95:5): R_F -Wert = 0.21.–

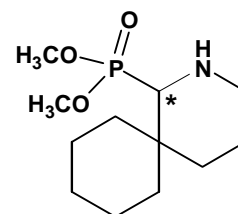
IR (Film): $\nu = 3400 (\text{NH}), 2960, 2880 (\text{CH}_3, \text{CH}_2), 1230 (\text{P}=\text{O}) \text{ cm}^{-1}$.–

^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.10\text{-}2.21 (\text{m}, 15\text{H}, 5 \times \text{CH}_2, \text{H}4, \text{H}5, \text{NH}), 2.60\text{-}2.75 (\text{m}, 1\text{H}, \text{H}6), 2.96 (\text{d}, ^2J = 17.5 \text{ Hz}, 1\text{H}, \text{H}2), 3.01\text{-}3.16 (\text{m}, 1\text{H}, \text{H}6), 3.69\text{-}3.79 (\text{t}, ^3J = 9.8 \text{ Hz}, 6\text{H}, 2 \times \text{OCH}_3)$.–

^{13}C -NMR (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 21.04, 21.14, 21.62, 26.35, 31.17, 31.29, 31.46 (5 \times \text{CH}_2, \text{C}5), 34.84 (\text{C}3), 35.30 (\text{d}, J = 12.5 \text{ Hz}, \text{C}4), 45.88 (\text{d}, J = 10.1 \text{ Hz}, \text{C}6), 51.96 (\text{d}, J = 7.3 \text{ Hz}, \text{OCH}_3), 52.38 (\text{d}, J = 7.1 \text{ Hz}, \text{OCH}_3), 62.37 (\text{d}, J = 140.1 \text{ Hz}, \text{C}2)$.–

MS (CI, *i*-Butan): m/z (%) = 152.0 (100) [$\text{MH}^+ - \text{H}(\text{O})\text{P}(\text{OCH}_3)_2$], 262.0 (65) [MH^+].–

$\text{C}_{12}\text{H}_{24}\text{NO}_3\text{P}$ (261.2):	Ber. (%):	C 55.16	H 9.26	N 5.36
	Gef. (%):	C 55.02	H 9.34	N 5.27



rac-(2-Aza-spiro[5.5]undec-1-yl)-phosphonsäurediphenylester, *rac*-**18g**

Die Darstellung erfolgt nach **AAV 12** aus 0.30 g 2-Aza-spiro[5.5]undec-1-en (2 mmol) und 0.47 g (2 mmol) Diphenylphosphit. Als Rohprodukt resultiert ein farbloses Öl, das säulenchromatographisch gereinigt wird (Kieselgel 60, Laufmittel: Dichlormethan/Methanol 95:5). Es verbleibt ein farbloses Öl.

9. EXPERIMENTELLER TEIL

Ausbeute: 0.48 g (62 %).–

DC (Kieselgel 60, Laufmittel: Dichlormethan/Methanol 95:5): R_F -Wert = 0.80.–

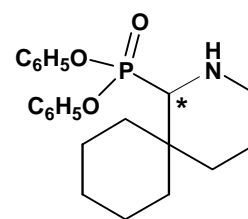
IR (Film): $\nu = 3360$ (NH), 2960, 2870 (CH₂), 1610, 1490 (Aromat), 1260 (P=O) cm⁻¹.–

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.16$ -2.29 (m, 15H, 5 × CH₂, H4, H5, NH), 2.69-2.83 (m, 1H, H6), 3.11-3.24 (m, 1H, H6), 3.40 (d, ² $J = 14.7$ Hz, 1H, H2), 6.75-7.31 (m, 10H, Aromat).–

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): $\delta = 21.18$, 21.36, 21.43, 26.37, 30.98, 32.84 (5 × CH₂, C5), 35.51 (C3), 35.22 (d, $J = 8.3$ Hz, C4), 45.32 (d, $J = 8.7$ Hz, C6), 62.74 (d, $J = 134.8$ Hz, C2), 115.43, 119.95, 120.69, 125.08, 129.40, 129.66, 156.29 (Aromat).–

MS (CI, *i*-Butan): m/z (%) = 151.9 (100) [MH⁺-H(O)P(OC₆H₅)₂], 385.7 (6) [MH⁺].–

C ₂₂ H ₂₈ NO ₃ P (385.2):	Ber. (%):	C 68.55	H 7.32	N 3.63
	Gef. (%):	C 68.71	H 7.21	N 3.59



rac-(3,3,6,6-Tetramethylpiperidin-2-yl)-phosphonsäurediphenylester, *rac*-18h

Die Darstellung erfolgt nach AAV 12 aus 0.28 g 2,2,5,5-Tetramethyl-2,3,4,5-tetrahydropyridin (2 mmol) und 0.47 g (2 mmol) Diphenylphosphit. Als Rohprodukt resultiert ein zähes Öl, das säulenchromatographisch gereinigt wird (Kieselgel 60, Laufmittel: Dichlormethan/Methanol 95:5). Es verbleibt ein gelbes Öl.

Ausbeute: 0.34 g (46 %).–

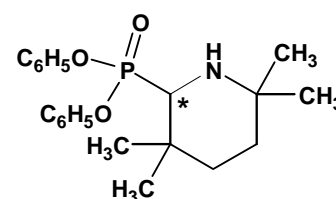
DC (Kieselgel 60, Laufmittel: Dichlormethan/Methanol 95:5): R_F -Wert = 0.85.–

IR (Film): $\nu = 3420$ (NH), 2970, 2860 (CH₃, CH₂), 1580, 1500 (Aromat), 1250 (P=O) cm⁻¹.–

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.04$ (s, 3H, CH₃), 1.16 (s, 3H, CH₃), 1.24 (s, 3H, CH₃), 1.26 (s, 3H, CH₃), 1.32-1.69 (m, 4H, H4, H5), 3.39 (d, ² $J = 21.1$ Hz, 1H, H2), 6.77-7.38 (m, 10H, Aromat).–

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): $\delta = 20.60$ (CH₃), 22.51 (C5), 29.43 (CH₃), 31.63 (CH₃), 32.38 (CH₃), 34.26 (C3), 37.89 (d, $J = 17.4$ Hz, C4), 49.98 (d, $J = 14.9$ Hz, C6), 58.13 (d, $J = 152.7$ Hz, C2), 115.38, 120.30, 120.87, 125.10, 125.19, 129.50, 129.69, 155.94 (Aromat).–

MS (CI, *i*-Butan): m/z (%) = 139.9 (100) [M⁺-PO(OC₆H₅)₂], 373.7 (50) [MH⁺].–

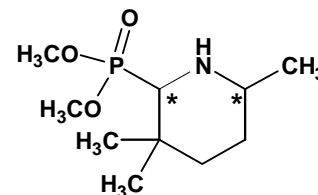


9. EXPERIMENTELLER TEIL

C ₂₁ H ₂₈ NO ₃ P (373.2):	Ber. (%):	C 67.54	H 7.56	N 3.75
	Gef. (%):	C 67.62	H 7.63	N 3.65

rac-(3,3,6-Trimethylpiperidin-2-yl)-phosphonsäuredimethylester, *rac*-**18i**

Die Darstellung erfolgt nach **AAV 14** aus 0.25 g 2,5,5-Trimethyl-2,3,4,5-tetrahydropyridin (2 mmol) und 0.22 g (2 mmol) Dimethylphosphit. Nach der säulenchromatographischen Reinigung (Kieselgel 60, Laufmittel: Dichlormethan/Methanol 95:5) resultiert das Produkt als farbloses Öl. Das Diastereomerenverhältnis beträgt 92:8 (1H-spektroskopisch aus dem Rohprodukt bei RT in CDCl₃ ermittelt).–



Ausbeute: 0.38 g (81 %).–

DC (Kieselgel 60, Laufmittel: Dichlormethan/Methanol 95:5): *R_F*-Wert = 0.17.–

IR (Film): ν = 3360 (NH), 2990, 2880 (CH₃, CH₂), 1250 (P=O) cm⁻¹.–

¹H-NMR (300 MHz, ÜI, CDCl₃): δ = 1.04 (d, ³*J* = 6.3 Hz, 3H, CHCH₃), 1.11 (s, 3H, CH₃), 1.17 (s, 3H, CH₃), 1.26-1.85 (m, 5H, H₄, H₅, NH), 2.92 (d, ²*J* = 13.1 Hz, 1H, H₂), 3.00-3.06 (m, 1H, H₆), 3.76 (t, ³*J* = 11.5 Hz, 6H, 2 × OCH₃).–

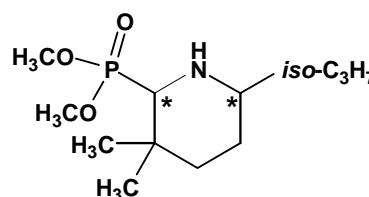
¹³C-NMR (75 MHz, ÜI, CDCl₃): δ = 21.77 (CH₃), 27.10 (CH₃), 28.15 (d, *J* = 13.2 Hz, C₄), 29.71 (CH₃), 31.55 (d, *J* = 3.0 Hz, C₃), 34.39 (C₅), 47.59 (d, *J* = 4.1 Hz, C₆), 51.52 (d, *J* = 7.7 Hz, OCH₃), 52.31 (d, *J* = 7.1 Hz, OCH₃), 60.60 (d, *J* = 131.7 Hz, C₂).–

MS (CI, *i*-Butan): *m/z* (%) = 126.0 (100) [M⁺-(O)P(OCH₃)₂], 236.0 (85) [MH⁺].–

C ₁₀ H ₂₂ NO ₃ P (235.1):	Ber. (%):	C 51.05	H 9.43	N 5.95
	Gef. (%):	C 50.96	H 9.37	N 6.03

rac-(3,3-Dimethyl-6-isopropylpiperidin-2-yl)-phosphonsäuredimethylester, *rac*-**18j**

Die Darstellung erfolgt nach **AAV 12** aus 0.25 g 2-Isopropyl-5,5-dimethyl-2,3,4,5-tetrahydropyridin (2 mmol) und 0.22 g (2 mmol) Dimethylphosphit. Nach der säulenchromatographischen Reinigung (Kieselgel 60, Laufmittel: Dichlormethan/Methanol 95:5) resultiert das Produkt als farbloses Öl. Das Diastereomerenverhältnis beträgt 69:31 (1H-NMR-spektroskopisch aus dem Rohprodukt bei RT in CDCl₃ ermittelt).–



9. EXPERIMENTELLER TEIL

Ausbeute: 0.28 g (53 %).–

DC (Kieselgel 60, Laufmittel: Dichlormethan/Methanol 95.5): R_F -Wert = 0.25.–

IR (Film): $\nu = 3370$ (NH), 2970, 2860 (CH₃, CH₂), 1220 (P=O) cm⁻¹.–

¹H-NMR (300 MHz, ÜI, CDCl₃): $\delta = 0.92$ (t, ³ $J = 6.7$ Hz, 6H, CH(CH₃)₂), 1.12 (s, 3H, CH₃), 1.15 (s, 3H, CH₃), 1.20-2.91 (m, 6H, H₄, H₅, CH(CH₃)₂, NH), 2.53-2.55 (m, 1H, H₆), 2.92 (d, ² $J = 12.6$ Hz, 1H, H₂), 3.75 (t, ³ $J = 10.5$ Hz, 6H, 2 × OCH₃).–

¹H-NMR (300 MHz, UI, CDCl₃): $\delta = 0.94$ (t, ³ $J = 6.7$ Hz, 6H, CH(CH₃)₂), 1.10 (s, 3H, CH₃), 1.13 (s, 3H, CH₃), 1.20-2.91 (m, 6H, H₄, H₅, CH(CH₃)₂, NH), 1.82-1.85 (m, 1H, H₆), 2.84 (d, ² $J = 17.5$ Hz, 1H, H₂), 3.81 (t, ³ $J = 8.9$ Hz, 6H, 2 × OCH₃).–

¹³C-NMR (CDCl₃): $\delta = 18.68, 18.76, 19.16, 20.51, 24.62, 25.33, 27.32, 27.95, 28.13, 29.07, 31.63, 31.73, 31.78, 31.95, 33.09, 34.42$ (CH(CH₃)₂, CH₃, C₃, C₄, C₅), 42.06 (d, $J = 16.8$ Hz, C₆), 51.52 (d, $J = 7.7$ Hz, OCH₃), 52.35 (d, $J = 7.5$ Hz, OCH₃), 57.93 (d, $J = 3.8$ Hz, C₆), 60.80 (d, $J = 130.5$ Hz, C₂), 63.77 (d, $J = 150.2$ Hz, C₂).–

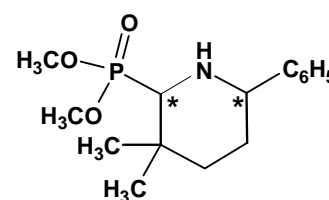
MS (CI, *i*-Butan): m/z (%) = 154.0 (100) [MH⁺-H(O)P(OCH₃)₂], 264.0 (75) [MH⁺].–

C ₁₂ H ₂₆ NO ₃ P (263.2):	Ber. (%):	C 54.74	H 9.95	N 5.32
	Gef. (%):	C 54.89	H 10.05	N 5.23

rac-(3,3-Dimethyl-6-phenylpiperidin-2-yl)-phosphonsäuredimethylester, *rac*-**18k**

Die Darstellung erfolgt nach **AAV 12** aus 0.37 g 5,5-Dimethyl-2-phenyl-2,3,4,5-tetrahydropyridin (2 mmol) und 0.22 g (2 mmol) Dimethylphosphit. Nach der säulenchromatographischen Reinigung (Kieselgel 60, Laufmittel:

Dichlormethan/Methanol 97:3) resultiert das Produkt als farbloser Feststoff. Das Diastereomerenverhältnis beträgt >95:<5 (¹H-NMR-spektroskopisch aus dem Rohprodukt bei RT in CDCl₃ ermittelt).–



Ausbeute: 0.45 g (76 %).–

Smp.: 79 °C.–

DC (Kieselgel 60, Laufmittel: Dichlormethan/Methanol 97:3): R_F -Wert = 0.45.–

IR (KBr): $\nu = 3390$ (NH), 2960, 2890 (CH₃, CH₂), 1590, 1490 (Aromat), 1220 (P=O) cm⁻¹.–

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.19$ (s, 3H, CH₃), 1.29 (s, 3H, CH₃), 1.69-2.10 (m, 5H, H₄, H₅, NH), 3.00 (d, ² $J = 11.9$ Hz, 1H, H₂), 3.76 (t, ³ $J = 9.7$ Hz, 6H, 2 × OCH₃), 4.06 (dd, ³ $J = 13.5$ Hz, ³ $J = 3.6$ Hz, 1H, H₆), 7.21-7.43 (m, 5H, Aromat).–

9. EXPERIMENTELLER TEIL

^{13}C -NMR (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 27.79$ (CH_3), 28.04 (d, $J = 14.6$ Hz, C4), 30.41 (CH_3), 31.55 (d, $J = 3.8$ Hz, C3), 34.61 (C5), 51.60 (d, $J = 7.4$ Hz, OCH_3), 52.33 (d, $J = 7.2$ Hz, OCH_3), 56.76 (C6), 61.06 (d, $J = 128.6$ Hz, C2), 126.65, 127.01, 128.31, 144.90 (Aromat).–

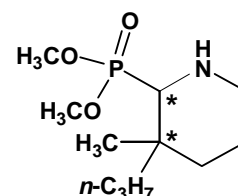
MS (CI, *i*-Butan): m/z (%) = 188.0 (90) [$\text{MH}^+ - \text{H}(\text{O})\text{P}(\text{OCH}_3)_2$], 298.0 (100) [MH^+].–

$\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{NO}_3\text{P}$ (297.2):	Ber. (%):	C 60.59	H 8.14	N 4.71
	Gef. (%):	C 60.50	H 8.09	N 4.76

rac-(3-Methyl-3-propylpiperidin-2-yl)-phosphonsäuredimethylester, *rac*-**181**

Die Darstellung erfolgt nach **AAV 12** aus 0.28 g *rac*-5-Methyl-5-propyl-2,3,4,5-tetrahydropyridin (2 mmol) und 0.22 g (2 mmol) Dimethylphosphit. Nach der säulenchromatographischen Reinigung (Kieselgel 60, Laufmittel: Dichlormethan/Methanol 97:3) resultiert das Produkt als farbloses Öl.

Das Diastereomerenverhältnis beträgt 50:50 (^1H -NMR-spektroskopisch aus dem Rohprodukt bei RT in CDCl_3 ermittelt).–



Ausbeute: 0.36 g (72 %).–

DC (Kieselgel 60, Laufmittel: Dichlormethan/Methanol 97:3): R_F -Wert = 0.15.–

IR (Film): $\nu = 3410$ (NH), 2970, 2850 (CH_3 , CH_2), 1260 ($\text{P}=\text{O}$) cm^{-1} .–

^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.91$ (t, $^3J = 7.2$ Hz, 1.5H, CH_3CH_2), 0.94 (t, $^3J = 7.1$ Hz, 1.5 H, CH_3CH_2), 1.07 (s, 1.5 H, CH_3), 1.10 (s, 1.5H, CH_3), 1.14-1.88 (m, 9H, 2 \times CH_2 , H4, H5, NH), 2.49-2.61 (m, 1H, H6), 2.84 (d, $^2J = 18.6$ Hz, 0.5H, H2), 2.90 (d, $^2J = 17.6$ Hz, 0.5H, H2), 3.02-3.10 (m, 1H, H6), 3.74-3.78 (m, 6H, 2 \times OCH_3).–

^{13}C -NMR (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 14.84$ (CH_3), 14.90 (CH_3), 16.09 (CH_3), 16.44 (CH_3), 20.42, 22.65, 26.07 (2 \times CH_2 , C5), 34.75 (d, $J = 14.2$ Hz, C4), 35.64 (d, $J = 14.3$ Hz, C3), 36.34 (d, $J = 13.3$ Hz, C3), 43.38 (C6), 46.83 (d, $J = 9.3$ Hz, OCH_3), 47.01 (d, $J = 9.8$ Hz, OCH_3), 52.18 (d, $J = 7.0$ Hz, OCH_3), 52.38 (d, $J = 6.0$ Hz, OCH_3), 61.39 (d, $J = 148.2$ Hz, C2), 64.44 (d, $J = 148.7$ Hz, C2).–

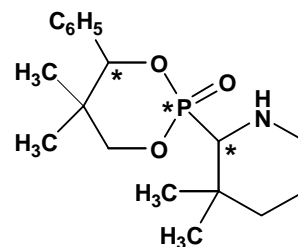
MS (CI, *i*-Butan): m/z (%) = 140.0 (100) [$\text{MH}^+ - \text{H}(\text{O})\text{P}(\text{OCH}_3)_2$], 250.0 (85) [MH^+].–

$\text{C}_{11}\text{H}_{24}\text{NO}_3\text{P}$ (249.2):	Ber. (%):	C 53.00	H 9.70	N 5.62
	Gef. (%):	C 52.88	H 9.81	N 5.51

9. EXPERIMENTELLER TEIL

rac-2-(5,5-Dimethyl-2-oxo-6-phenyl-2λ⁵-[1,4,2]dioxaphosphinan-2-yl)-3,3-dimethylpiperidin,
rac-**18m**

a) Die Darstellung erfolgt nach **AAV 12** aus 0.22 g 5,5-Dimethyl-2,3,4,5-tetrahydropyridin (2 mmol) und 0.45 g (2*SR*,6*RS*)-5,5-Dimethyl-6-phenyl-[1,4,2]dioxaphosphinan-2-oxid (2 mmol). Nach Abziehen des Lösungsmittels verbleibt ein farbloser Feststoff, der lt. NMR-Spektren keine Verunreinigungen enthält. Das Diastereomerenverhältnis beträgt 50:50 (¹H-NMR-spektroskopisch bei RT in CDCl₃ ermittelt).-



Ausbeute: 0.67 g (99 %).-

b) Die Darstellung erfolgt nach **AAV 13** mit ZnCl₂ als Katalysator. Das Diastereomerenverhältnis beträgt 50:50 (¹H-NMR-spektroskopisch bei RT in CDCl₃ ermittelt).-

Ausbeute: 0.53 g (78 %; bezogen auf Rohprodukt, das lt. Kernresonanzspektren keine Verunreinigungen enthält).-

Smp.: 181 °C.-

IR (KBr): $\nu = 3450$ (NH), 2940, 2870 (CH₃, CH₂), 1590, 1480 (Aromat), 1260 (P=O) cm⁻¹.-

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 0.80, 0.81, 1.09, 1.10, 1.16, 1.19, 1.20$ (7s, 12H, 4 × CH₃), 1.29-1.70 (m, 4H, H₄, H₅), 2.05 (s, br, 1H, NH), 2.48-2.60 (m, 1H, H₆), 3.07 (d, ²*J* = 16.6 Hz, 1H, H₂), 3.15-3.20 (m, 1H, H₆), 3.92-4.06 (m, ²*J* = 10.9 Hz, 1H, OCH₂), 4.31 (dd, ²*J* = 10.9 Hz, ³*J* = 1.5 Hz, 0.5H, OCH₂), 4.38 (dd, ²*J* = 10.9 Hz, ³*J* = 1.5 Hz, 0.5H, OCH₂), 5.30 (d, ³*J* = 1.9 Hz, 0.5H, OCH), 5.33 (d, ³*J* = 1.9 Hz, 0.5H, OCH), 7.29-7.35 (m, 5H, Aromat) .-

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): $\delta = 17.71, 17.83, 21.21, 21.44, 21.56, 21.66, 23.05, 23.19, 29.25, 31.98, 32.12$ (4 × CH₃, C₄, C₅), 36.68, 36.76 (C_{5'}), 40.60 (d, *J* = 7.2 Hz, C₃), 40.77 (d, *J* = 7.6 Hz, C₃), 47.00 (d, *J* = 14.6 Hz, C₆), 47.20 (d, *J* = 15.0 Hz, C₆), 62.49 (d, *J* = 144.8 Hz, C₂), 63.13 (d, *J* = 144.7 Hz, C₂), 78.54 (d, *J* = 6.9 Hz, OCH₂), 78.99 (d, *J* = 7.1 Hz, OCH₂), 88.23 (d, *J* = 7.2 Hz, OCH), 88.74 (d, *J* = 8.0 Hz, OCH), 127.36, 127.43, 127.75, 127.79, 128.28, 128.33, 135.94, 136.03, 136.15, 136.23 (Aromat).-

MS (CI, *i*-Butan): m/z (%) = 337.7 (100) [MH⁺].-

C₁₈H₂₈NO₃P (337.2):	Ber. (%):	C 64.08	H 8.36	N 4.15
	Gef. (%):	C 64.11	H 8.34	N 3.96

9.9 Darstellung von α -Aminophosphinoxiden

Allgemeine Arbeitsvorschrift 14 (AAV 14): Addition von Phosphinoxiden an Imine

5 mmol des Imins werden mit 5 mmol Dimethylphosphinoxid in 50 ml Petrolether 80/110 16 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Nach Abkühlen wird der in einigen Fällen entstandene Feststoff abfiltriert und das Filtrat vollständig eingeeengt. Das so erhaltene Öl wird säulenchromatographisch gereinigt.

rac-2-(Dimethyl-phosphinoyl)-3,3-dimethylpiperidin, *rac*-19a

Die Darstellung erfolgt nach AAV 14 aus 0.28 g 5,5-Dimethyl-2,3,4,5-tetrahydropyridin (2 mmol) und 0.22 g Dimethylphosphit (2 mmol). Nach der säulenchromatographischen Reinigung (Kieselgel 60, Laufmittel: Dichlormethan/Methanol 9:1) resultiert das Produkt als farbloser Feststoff.

Ausbeute: 0.46 g (49 %).–

Smp.: 60-61 °C.–

DC (Kieselgel 60, Laufmittel: Dichlormethan/Methanol 9:1): R_F -Wert = 0.33.–

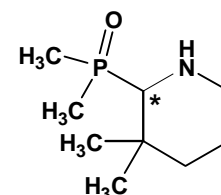
IR (KBr): ν = 3390 (NH), 2950, 2880 (CH₃, CH₂), 1180 (P=O) cm⁻¹.–

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.21 (s, 3H, CH₃), 1.22 (s, 3H, CH₃), 1.32-1.67 (m, 4H, H₄, H₅), 1.54 (d, ² J = 12.8 Hz, 3H, PCH₃), 1.59 (d, ² J = 12.8 Hz, 3H, PCH₃), 2.52 (dt, ² J = 12.9 Hz, ³ J = 2.6 Hz, 1H, H₆), 2.67 (d, ² J = 12.1 Hz, 1H, H₂), 3.19 (dd, ² J = 12.9 Hz, ³ J = 1.9 Hz, 1H, H₆), 4.24 (s, br, 1H, NH).–

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 15.44 (d, J = 66.4 Hz, PCH₃), 17.74 (d, J = 66.6 Hz, PCH₃), 20.94 (C₅), 22.96 (CH₃), 29.81 (CH₃), 33.31 (C₃), 41.76 (d, J = 9.6 Hz, C₄), 47.49 (d, J = 12.3 Hz), 65.82 (d, J = 77.1 Hz, C₂).–

MS (CI, *i*-Butan): m/z (%) = 111.8 (100) [MH⁺-(O)P(CH₃)₂], 189.8 (10) [MH⁺].–

C ₉ H ₂₀ NOP (189.2):	Ber. (%):	C 57.12	H 10.65	N 7.40
	Gef. (%):	C 57.01	H 10.71	N 7.48



9. EXPERIMENTELLER TEIL

rac-1-(Dimethyl-phosphinoyl)-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin, *rac*-**19b**

Die Darstellung erfolgt nach **AAV 14** aus 0.66 g 3,4-Dihydroisochinolin (5 mmol) und 0.39 g Dimethylphosphinoxid (5 mmol). Als Rohprodukt resultiert ein braunes Öl, das säulenchromatographisch gereinigt wird (Kieselgel 60, Laufmittel: Dichlormethan/Methanol 9:1). Das Produkt fällt als ein bräunliches Öl an.

Ausbeute: 0.30 g (29 %).–

DC (Kieselgel 60, Laufmittel: Dichlormethan/Methanol 9:1): R_F -Wert = 0.37.–

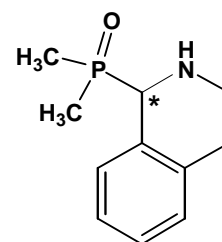
IR (Film): $\nu = 3360$ (NH), 2960, 2850 (CH₃, CH₂), 1610, 1500 (Aromat), 1170 (P=O) cm⁻¹.–

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.31$ (d, ² $J = 12.4$ Hz, 3H, PCH₃), 1.47 (d, ² $J = 12.4$ Hz, 3H, PCH₃), 2.55-2.91 (m 3H, NH, H₄), 2.92-3.05 (m, 1H, H₃), 3.16-3.31 (m, 1H, H₃), 4.46 (d, ² $J = 10.9$ Hz, 1H, H₁), 7.07-7.24 (m, 3H, Aromat), 7.45-7.55 (m, 1H, Aromat).–

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): $\delta = 12.45$ (d, $J = 67.1$ Hz, PCH₃), 13.98 (d, $J = 67.1$ Hz, PCH₃), 29.68 (C₄), 41.31 (d, $J = 7.3$ Hz, C₃), 56.86 (d, $J = 79.8$ Hz, C₁), 125.92, 126.54, 127.38 (d, $J = 2.6$ Hz), 129.18, 130.33, 135.51 (d, $J = 4.5$ Hz) (Aromat).–

MS (CI, *i*-Butan): m/z (%) = 132.1 (100) [MH⁺-(O)P(CH₃)₂], 208.1 (40) [M-H⁺].–

C ₁₁ H ₁₆ NOP (209.2):	Ber. (%):	C 63.15	H 7.71	N 6.69
	Gef. (%):	C 63.28	H 7.80	N 6.77



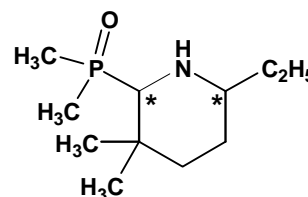
rac-2-(Dimethyl-phosphinoyl)-6-ethyl-3,3-dimethylpiperidin, *rac*-**19c**

Die Darstellung erfolgt nach **AAV 14** aus 0.70 g *rac*-2-Ethyl-5,5-dimethyl-2,3,4,5-tetrahydropyridin (5 mmol) und 0.39 g Dimethylphosphinoxid (5 mmol). Als Rohprodukt resultiert ein gelbes Öl, das säulenchromatographisch gereinigt wird (Kieselgel 60, Laufmittel: Dichlormethan/Methanol 97:3). Das Produkt fällt als ein farbloses Öl an. Das Diastereomerenverhältnis des Rohproduktes beträgt laut ¹H-NMR-Spektroskopie bei RT in CDCl₃ 94:6.

Ausbeute: 0.38 g (35 %).–

DC (Kieselgel 60, Laufmittel: Dichlormethan/Methanol 97:3): R_F -Wert = 0.12.–

IR (Film): $\nu = 3400$ (NH), 2980, 2870 (CH₃, CH₂), 1150 (P=O) cm⁻¹.–



9. EXPERIMENTELLER TEIL

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, ÜI , CDCl_3): $\delta = 0.93$ (t, $^3J = 7.6$ Hz, 3H, CH_3CH_2), 1.03 (s, 3H, CH_3), 1.07 (s, 3H, CH_3), 1.32-1.62 (m, 5H, H4, H5, NH), 1.50 (d, $^2J = 12.8$ Hz, 3H, PCH_3), 1.55 (d, $^2J = 12.8$ Hz, 3H, PCH_3), 2.12-2.35 (m, 1H, H6), 2.64 (d, $^2J = 12.4$ Hz, 1H, H2).–

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, ÜI , CDCl_3): $\delta = 10.48$ (CH_3CH_2), 15.39 (d, $J = 67.3$ Hz, PCH_3), 17.41 (d, $J = 66.4$ Hz, PCH_3), 20.78 (C5), 29.37, 29.63, 29.78 (CH_3CH_2 , $2 \times \text{CH}_3$), 32.86 (C3), 42.58 (d, $J = 10.6$ Hz, C4), 59.60 (d, $J = 12.7$ Hz, C6), 66.07 (d, $J = 79.1$ Hz, H2).–

MS (CI, *i*-Butan): m/z (%) = 139.9 (100) [$\text{MH}^+-(\text{O})\text{P}(\text{CH}_3)_2$], 217.9 (10) [MH^+].–

$\text{C}_{11}\text{H}_{24}\text{NOP}$ (217.3):	Ber. (%):	C 60.80	H 11.13	N 6.45
	Gef. (%):	C 60.70	H 11.25	N 6.38

Anhang

10.1 Daten zu den Röntgenstrukturanalysen

Die in dieser Arbeit von den Verbindungen (*S*)-**9b**, (*R*)-**9c**, (*R*)-**9d**, (*2R,6S*)-**9e**, *trans*-**14** und *cis*-**15c** angegebenen Röntgenstrukturanalysen wurden wie folgt ermittelt:

Ein geeigneter Einkristall der jeweiligen Verbindung wurde in ein Markröhrchen eingeschlossen und dann wurden die Reflexintensitäten auf einem SIEMENS-STOE-AED-2 Vierkreisdiffraktometer mittels monochromatischer Mo-K α -Strahlung ($\lambda = 71.073$ pm, Graphit-Monochromator, Szintillationszähler) gemessen. Die Gitterkonstanten wurden verfeinert. Nach LORENTZ- und Polarisationskorrekturen erfolgte die Reduktion der gewonnenen Daten zu Strukturfaktoren. Die Struktur wurde anschließend auf einem Micro VAX II-Rechner mit dem SHELXTL PLUS-Programm gelöst und verfeinert. Das Gewichtsschema basiert auf einer statistischen Varianz der Messwerte. Die Atomfaktoren wurden den *International Tables* entnommen. Die Atomnummerierung entspricht weder der IUPAC- noch der BEILSTEIN-Nomenklatur und wird nur in der Beschreibung der Röntgenstrukturanalysen verwendet.

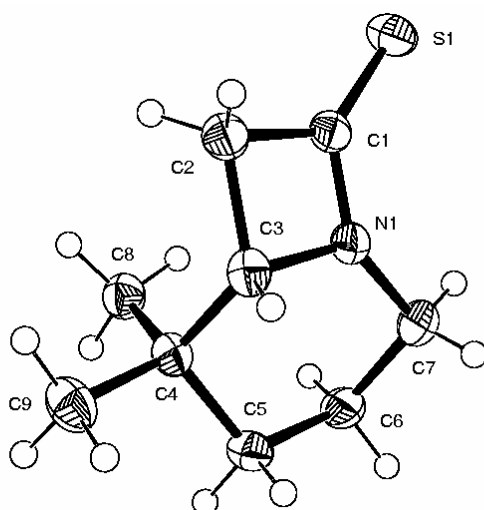
10.1.1 Röntgenstrukturdaten der Verbindung (*S*)-**9b**

Tab. 13 Kristalldaten von (*S*)-**9b**.

Formel	C ₉ H ₁₅ NS	
M_r	169.28	
Meßtemperatur	193(2) K	
Wellenlänge	0.71073 Å	
Kristallsystem	Orthorhombisch	
Raumgruppe	P 2 ₁ 2 ₁ 2 ₁	
Zellparameter	a = 6.8140(4) Å	$\alpha = 90^\circ$.

10. ANHANG

	$b = 11.6798(8) \text{ \AA}$	$\beta = 90^\circ$.
	$c = 11.8193(9) \text{ \AA}$	$\gamma = 90^\circ$.
Volumen	$940.65(11) \text{ \AA}^3$	
Z	4	
Dichte	1.195 g/cm^3	
Absorptionskoeffizient	0.283 mm^{-1}	
F(000)	386	
Kristallgröße	$0.52 \times 0.28 \times 0.27 \text{ mm}^3$	
2 θ -Bereich	2.45 bis 26.08° .	
Zahl der Reflexe, gesamt	7348	
Zahl der Reflexe, unabhängig	1733 [R(int) = 0.0438]	
Zahl der Reflexe, signifikant	1550 [$I > 2\sigma(I)$]	
Absorptionskorrektur	keine	
Max. und min. Transmission	0.9276 und 0.8670	
Verfeinerungsmethode	„Full-matrix least-squares“ auf F^2	
„Goodness-of-fit“ auf F^2	0.974	
Entgültige R Indices [$I > 2\sigma(I)$]	$R_1 = 0.0237$, $\omega R_2 = 0.0539$	
R Indices (sämtliche Daten)	$R_1 = 0.0289$, $\omega R_2 = 0.0552$	
Absoluter Strukturparameter	-0.05(7)	



Tab. 14 Atomkoordinaten ($\times 10^4$) und äquivalente isotrope Auslenkparameter ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) für (S)-**9b**.

Atom	x	y	z	U(eq)
S(1)	1846(1)	536(1)	9344(1)	34(1)
N(1)	1369(2)	2185(1)	7733(1)	28(1)
C(1)	1675(3)	1831(1)	8787(1)	26(1)
C(2)	1824(3)	3056(1)	9224(1)	31(1)
C(3)	1589(3)	3412(1)	7964(1)	27(1)
C(4)	3292(3)	3908(1)	7282(1)	25(1)
C(5)	2902(3)	3554(1)	6043(1)	29(1)
C(6)	2859(3)	2247(1)	5872(1)	33(1)
C(7)	1330(3)	1664(2)	6614(1)	35(1)
C(8)	5273(3)	3448(2)	7678(2)	31(1)
C(9)	3275(3)	5213(1)	7384(2)	36(1)

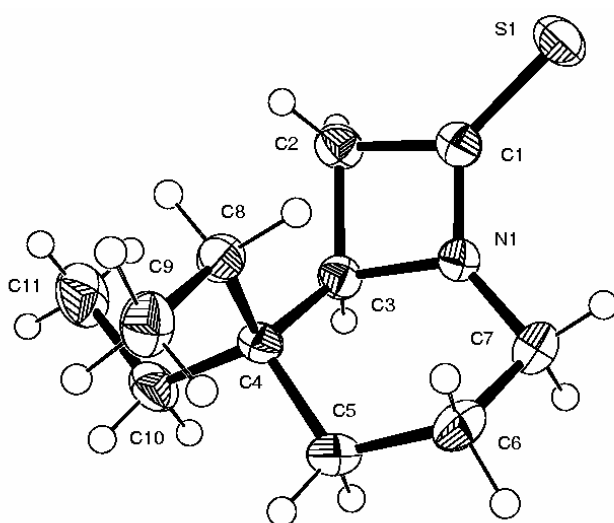
Tab. 15 Bindungslängen [\AA] und -winkel [$^\circ$] für (S)-**9b**.

S(1)-C(1)	1.6535(14)	C(3)-C(4)	1.527(2)
N(1)-C(1)	1.3290(18)	C(4)-C(8)	1.527(3)
N(1)-C(7)	1.4569(19)	C(4)-C(9)	1.5284(18)
N(1)-C(3)	1.4665(18)	C(4)-C(5)	1.545(2)
C(1)-C(2)	1.5240(19)	C(5)-C(6)	1.540(2)
C(2)-C(3)	1.554(2)	C(6)-C(7)	1.523(2)
C(1)-N(1)-C(7)	136.40(13)	C(8)-C(4)-C(3)	112.11(12)
C(1)-N(1)-C(3)	96.51(11)	C(8)-C(4)-C(9)	109.48(15)
C(7)-N(1)-C(3)	125.41(12)	C(3)-C(4)-C(9)	109.32(14)
N(1)-C(1)-C(2)	92.07(11)	C(8)-C(4)-C(5)	110.39(14)
N(1)-C(1)-S(1)	131.96(11)	C(3)-C(4)-C(5)	105.57(13)
C(2)-C(1)-S(1)	135.96(10)	C(9)-C(4)-C(5)	109.90(13)
C(1)-C(2)-C(3)	85.40(10)	C(6)-C(5)-C(4)	113.16(12)
N(1)-C(3)-C(4)	110.51(12)	C(7)-C(6)-C(5)	112.40(14)
N(1)-C(3)-C(2)	85.83(11)	N(1)-C(7)-C(6)	108.85(13)
C(4)-C(3)-C(2)	121.95(14)		

Tab. 16 Torsionswinkel [$^\circ$] für (S)-**9b**.

C(7)-N(1)-C(1)-C(2)	168.39(19)	C(2)-C(3)-C(4)-C(8)	30.36(17)
C(3)-N(1)-C(1)-C(2)	3.50(14)	N(1)-C(3)-C(4)-C(9)	170.62(15)
C(7)-N(1)-C(1)-S(1)	-10.8(3)	C(2)-C(3)-C(4)-C(9)	-91.23(18)
C(3)-N(1)-C(1)-S(1)	-175.67(15)	N(1)-C(3)-C(4)-C(5)	52.45(16)
N(1)-C(1)-C(2)-C(3)	-3.29(13)	C(2)-C(3)-C(4)-C(5)	150.60(14)
S(1)-C(1)-C(2)-C(3)	175.82(17)	C(8)-C(4)-C(5)-C(6)	60.17(19)

C(1)-N(1)-C(3)-C(4)	119.19(14)	C(3)-C(4)-C(5)-C(6)	-61.19(19)
C(7)-N(1)-C(3)-C(4)	-48.1(2)	C(9)-C(4)-C(5)-C(6)	-178.97(18)
C(1)-N(1)-C(3)-C(2)	-3.44(14)	C(4)-C(5)-C(6)-C(7)	57.4(2)
C(7)-N(1)-C(3)-C(2)	-170.70(17)	C(1)-N(1)-C(7)-C(6)	-121.1(2)
C(1)-C(2)-C(3)-N(1)	2.99(12)	C(3)-N(1)-C(7)-C(6)	40.4(2)
C(1)-C(2)-C(3)-C(4)	-108.63(15)	C(5)-C(6)-C(7)-N(1)	-41.3(2)
N(1)-C(3)-C(4)-C(8)	-67.79(16)		

10.1.2 Röntgenstrukturdaten der Verbindung (*R*)-**9c**Tab. 17 Kristalldaten von (*R*)-**9c**.

Formel	C ₁₁ H ₁₉ NS	
<i>M_r</i>	197.33	
Meßtemperatur	193(2) K	
Wellenlänge	0.71073 Å	
Kristallsystem	Orthorhombisch	
Raumgruppe	P 2 ₁ 2 ₁ 2 ₁	
Zellparameter	a = 6.5611(3) Å	α = 90°.
	b = 10.4040(7) Å	β = 90°.
	c = 16.4245(8) Å	γ = 90°.
Volumen	1121.16(11) Å ³	
Z	4	

10. ANHANG

Dichte	1.169 g/cm ³
Absorptionskoeffizient	0.246 mm ⁻¹
F(000)	432
Kristallgröße	0.45 x 0.31 x 0.13 mm ³
2 Q-Bereich	2.48 bis 25.83°.
Zahl der Reflexe, gesamt	12871
Zahl der Reflexe, unabhängig	2024 [R(int) = 0.0408]
Zahl der Reflexe, signifikant	1854 [I>2σ(I)]
Absorptionskorrektur	keine
Max. und min. Transmission	0.9687 und 0.8973
Verfeinerungsmethode	„Full-matrix least-squares“ auf F ²
„Goodness-of-fit“ auf F ²	1.017
Endgültige R Indices [I>2σ (I)]	R ₁ = 0.0233, ω R ₂ = 0.0522
R Indices (sämtliche Daten)	R ₁ = 0.0267, ω R ₂ = 0.0531
Absoluter Strukturparameter	-0.03(6)

Tab. 18 Atomkoordinaten (x 10⁴) und äquivalente isotrope Auslenkparameter (Å² x 10³) für (R)-**9c**.

Atom	x	y	z	U(eq)
S(1)	-1967(1)	-8704(1)	-6864(1)	38(1)
N(1)	-4563(2)	-6686(1)	-6644(1)	28(1)
C(1)	-2787(2)	-7198(1)	-6860(1)	27(1)
C(2)	-1888(3)	-5882(1)	-7062(1)	31(1)
C(3)	-3951(2)	-5328(1)	-6754(1)	27(1)
C(4)	-4182(2)	-4575(1)	-5951(1)	26(1)
C(5)	-6333(2)	-4905(1)	-5633(1)	35(1)
C(6)	-6683(2)	-6344(2)	-5468(1)	38(1)
C(7)	-6367(2)	-7151(2)	-6232(1)	39(1)
C(8)	-2506(2)	-4967(1)	-5340(1)	28(1)
C(9)	-2787(3)	-4471(1)	-4471(1)	38(1)
C(10)	-4111(3)	-3116(1)	-6132(1)	35(1)
C(11)	-2142(4)	-2619(2)	-6504(1)	51(1)

Tab. 19 Bindungslängen [Å] und -winkel [°] für (R)-**9c**.

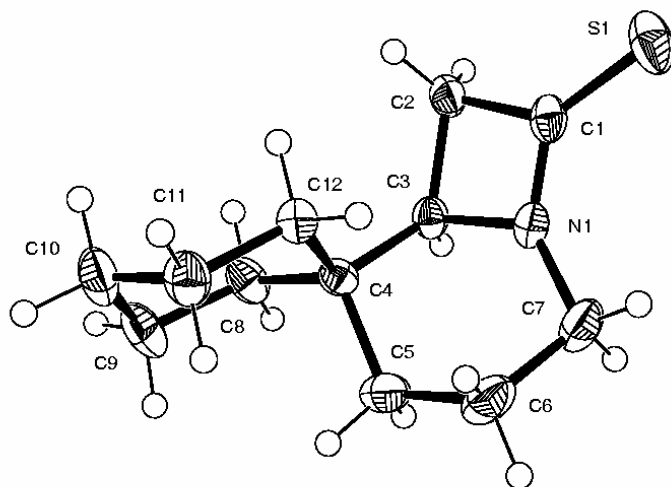
S(1)-C(1)	1.6535(14)	C(3)-C(4)	1.527(2)
-----------	------------	-----------	----------

10. ANHANG

N(1)-C(1)	1.3290(18)	C(4)-C(8)	1.527(3)
N(1)-C(7)	1.4569(19)	C(4)-C(9)	1.5284(18)
N(1)-C(3)	1.4665(18)	C(4)-C(5)	1.545(2)
C(1)-C(2)	1.5240(19)	C(5)-C(6)	1.540(2)
C(2)-C(3)	1.554(2)	C(6)-C(7)	1.523(2)
C(1)-N(1)-C(7)	136.40(13)	C(8)-C(4)-C(3)	112.11(12)
C(1)-N(1)-C(3)	96.51(11)	C(8)-C(4)-C(9)	109.48(15)
C(7)-N(1)-C(3)	125.41(12)	C(3)-C(4)-C(9)	109.32(14)
N(1)-C(1)-C(2)	92.07(11)	C(8)-C(4)-C(5)	110.39(14)
N(1)-C(1)-S(1)	131.96(11)	C(3)-C(4)-C(5)	105.57(13)
C(2)-C(1)-S(1)	135.96(10)	C(9)-C(4)-C(5)	109.90(13)
C(1)-C(2)-C(3)	85.40(10)	C(6)-C(5)-C(4)	113.16(12)
N(1)-C(3)-C(4)	110.51(12)	C(7)-C(6)-C(5)	112.40(14)
N(1)-C(3)-C(2)	85.83(11)	N(1)-C(7)-C(6)	108.85(13)
C(4)-C(3)-C(2)	121.95(14)		

Tab. 20 Torsionswinkel [°] für (*R*)-**9c**.

C(7)-N(1)-C(1)-C(2)	-168.29(15)	N(1)-C(3)-C(4)-C(10)	-164.64(12)
C(3)-N(1)-C(1)-C(2)	-3.27(11)	C(2)-C(3)-C(4)-C(10)	96.72(15)
C(7)-N(1)-C(1)-S(1)	10.1(2)	C(3)-C(4)-C(5)-C(6)	60.03(16)
C(3)-N(1)-C(1)-S(1)	175.12(12)	C(8)-C(4)-C(5)-C(6)	-60.28(16)
N(1)-C(1)-C(2)-C(3)	3.10(10)	C(10)-C(4)-C(5)-C(6)	176.86(13)
S(1)-C(1)-C(2)-C(3)	-175.16(13)	C(4)-C(5)-C(6)-C(7)	-59.23(18)
C(1)-N(1)-C(3)-C(4)	-121.01(12)	C(1)-N(1)-C(7)-C(6)	120.31(16)
C(7)-N(1)-C(3)-C(4)	45.83(17)	C(3)-N(1)-C(7)-C(6)	-40.98(19)
C(1)-N(1)-C(3)-C(2)	3.22(11)	C(5)-C(6)-C(7)-N(1)	43.04(18)
C(7)-N(1)-C(3)-C(2)	170.05(13)	C(3)-C(4)-C(8)-C(9)	-169.54(11)
C(1)-C(2)-C(3)-N(1)	-2.79(9)	C(5)-C(4)-C(8)-C(9)	-52.26(15)
C(1)-C(2)-C(3)-C(4)	109.15(12)	C(10)-C(4)-C(8)-C(9)	68.80(15)
N(1)-C(3)-C(4)-C(8)	72.55(14)	C(3)-C(4)-C(10)-C(11)	-61.95(17)
C(2)-C(3)-C(4)-C(8)	-26.09(16)	C(8)-C(4)-C(10)-C(11)	60.46(18)
N(1)-C(3)-C(4)-C(5)	-48.63(14)	C(5)-C(4)-C(10)-C(11)	-176.27(14)
C(2)-C(3)-C(4)-C(5)	-147.26(12)		

10.1.3 Röntgenstrukturdaten der Verbindung (*R*)-**9d****Tab. 21** Kristalldaten von (*R*)-**9d**.

Formel	C ₁₂ H ₁₉ NS	
<i>M_r</i>	209.34	
Meßtemperatur	193(2) K	
Wellenlänge	0.71073 Å	
Kristallsystem	Orthorhombisch	
Raumgruppe	P 2 ₁ 2 ₁ 2 ₁	
Zellparameter	a = 6.3276(2) Å	α = 90°.
	b = 7.9014(4) Å	β = 90°.
	c = 23.4741(14) Å	γ = 90°.
Volumen	1173.63(10) Å ³	
Z	4	
Dichte	1.185 g/cm ³	
Absorptionskoeffizient	0.239 mm ⁻¹	
F(000)	456	
Kristallgröße	1.20 x 0.27 x 0.16 mm ³	
2 θ-Bereich	2.72 bis 25.84°.	
Zahl der Reflexe, gesamt	13832	
Zahl der Reflexe, unabhängig	2125 [R(int) = 0.0413]	

10. ANHANG

Zahl der Reflexe, signifikant	1990 [$I > 2\sigma(I)$]
Absorptionskorrektur	keine
Max. und min. Transmission	0.9628 und 0.7624
Verfeinerungsmethode	„Full-matrix least-squares“ auf F^2
„Goodness-of-fit“ auf F^2	1.045
Endgültige R Indices [$I > 2\sigma(I)$]	$R_1 = 0.0252$, $\omega R_2 = 0.0609$
R Indices (sämtliche Daten)	$R_1 = 0.0275$, $\omega R_2 = 0.0620$
Absoluter Strukturparameter	-0.02(6)

Tab. 22 Atomkoordinaten ($\times 10^4$) und äquivalente isotrope Auslenkparameter ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) für (R)-9d.

Atom	x	y	z	U(eq)
S(1)	9350(1)	5363(1)	587(1)	43(1)
N(1)	8129(2)	5947(1)	-515(1)	27(1)
C(1)	7969(2)	5179(2)	-12(1)	28(1)
C(2)	6095(2)	4128(2)	-214(1)	30(1)
C(3)	6428(2)	5019(2)	-801(1)	25(1)
C(4)	7265(2)	4114(2)	-1335(1)	24(1)
C(5)	8397(3)	5543(2)	-1674(1)	35(1)
C(6)	10264(3)	6344(2)	-1356(1)	43(1)
C(7)	9599(3)	7103(2)	-782(1)	39(1)
C(8)	5367(2)	3410(2)	-1674(1)	32(1)
C(9)	6016(3)	2333(2)	-2190(1)	43(1)
C(10)	7534(3)	927(2)	-2023(1)	41(1)
C(11)	9466(3)	1635(2)	-1716(1)	35(1)
C(12)	8776(2)	2645(2)	-1189(1)	27(1)

Tab. 23 Bindungslängen [\AA] und -winkel [$^\circ$] für (R)-9d.

S(1)-C(1)	1.6614(13)	C(4)-C(8)	1.5441(18)
N(1)-C(1)	1.3300(17)	C(4)-C(5)	1.5552(18)
N(1)-C(7)	1.4465(19)	C(5)-C(6)	1.534(2)
N(1)-C(3)	1.4663(17)	C(6)-C(7)	1.533(2)
C(1)-C(2)	1.5228(18)	C(8)-C(9)	1.5359(19)
C(2)-C(3)	1.5629(18)	C(9)-C(10)	1.520(3)
C(3)-C(4)	1.5374(16)	C(10)-C(11)	1.525(2)
C(4)-C(12)	1.5420(17)	C(11)-C(12)	1.5356(17)

10. ANHANG

C(1)-N(1)-C(7)	136.20(12)	C(12)-C(4)-C(8)	108.98(10)
C(1)-N(1)-C(3)	97.03(10)	C(3)-C(4)-C(5)	103.78(10)
C(7)-N(1)-C(3)	126.07(11)	C(12)-C(4)-C(5)	112.01(12)
N(1)-C(1)-C(2)	91.91(10)	C(8)-C(4)-C(5)	110.89(11)
N(1)-C(1)-S(1)	132.07(11)	C(6)-C(5)-C(4)	113.88(12)
C(2)-C(1)-S(1)	136.03(10)	C(7)-C(6)-C(5)	112.21(13)
C(1)-C(2)-C(3)	85.60(9)	N(1)-C(7)-C(6)	108.11(11)
N(1)-C(3)-C(4)	110.71(11)	C(9)-C(8)-C(4)	113.41(12)
N(1)-C(3)-C(2)	85.37(9)	C(10)-C(9)-C(8)	111.76(12)
C(4)-C(3)-C(2)	123.83(10)	C(9)-C(10)-C(11)	111.08(13)
C(3)-C(4)-C(12)	112.47(10)	C(10)-C(11)-C(12)	110.06(13)
C(3)-C(4)-C(8)	108.60(10)	C(11)-C(12)-C(4)	112.84(11)

Tab. 24 Torsionswinkel [°] für (*R*)-**9d**.

C(7)-N(1)-C(1)-C(2)	-172.71(16)	C(3)-C(4)-C(5)-C(6)	61.79(15)
C(3)-N(1)-C(1)-C(2)	-2.44(10)	C(12)-C(4)-C(5)-C(6)	-59.79(15)
C(7)-N(1)-C(1)-S(1)	7.2(2)	C(8)-C(4)-C(5)-C(6)	178.22(12)
C(3)-N(1)-C(1)-S(1)	177.47(11)	C(4)-C(5)-C(6)-C(7)	-58.31(18)
N(1)-C(1)-C(2)-C(3)	2.27(10)	C(1)-N(1)-C(7)-C(6)	127.11(17)
S(1)-C(1)-C(2)-C(3)	-177.63(13)	C(3)-N(1)-C(7)-C(6)	-40.9(2)
C(1)-N(1)-C(3)-C(4)	-122.13(11)	C(5)-C(6)-C(7)-N(1)	41.24(19)
C(7)-N(1)-C(3)-C(4)	49.56(17)	C(3)-C(4)-C(8)-C(9)	-174.65(12)
C(1)-N(1)-C(3)-C(2)	2.38(10)	C(12)-C(4)-C(8)-C(9)	-51.82(15)
C(7)-N(1)-C(3)-C(2)	174.06(14)	C(5)-C(4)-C(8)-C(9)	71.93(16)
C(1)-C(2)-C(3)-N(1)	-2.07(9)	C(4)-C(8)-C(9)-C(10)	53.41(19)
C(1)-C(2)-C(3)-C(4)	109.82(13)	C(8)-C(9)-C(10)-C(11)	-55.20(19)
N(1)-C(3)-C(4)-C(12)	68.59(13)	C(9)-C(10)-C(11)-C(12)	57.15(16)
C(2)-C(3)-C(4)-C(12)	-30.01(17)	C(10)-C(11)-C(12)-C(4)	-58.02(16)
N(1)-C(3)-C(4)-C(8)	-170.71(10)	C(3)-C(4)-C(12)-C(11)	174.92(11)
C(2)-C(3)-C(4)-C(8)	90.69(14)	C(8)-C(4)-C(12)-C(11)	54.44(14)
N(1)-C(3)-C(4)-C(5)	-52.68(13)	C(5)-C(4)-C(12)-C(11)	-68.64(14)
C(2)-C(3)-C(4)-C(5)	-151.28(13)		

10.1.4 Röntgenstrukturdaten der Verbindung (*2R,6S*)-**9e**

Tab. 25 Kristalldaten von (*2R,6S*)-**9e**.

Formel	C ₁₅ H ₁₉ NS
<i>M_r</i>	245.37
Meßtemperatur	193(2) K

10. ANHANG

Wellenlänge	0.71073 Å	
Kristallsystem	Orthorhombisch	
Raumgruppe	P 2 ₁ 2 ₁ 2 ₁	
Zellparameter	a = 5.9145(2) Å	α = 90°.
	b = 8.2576(4) Å	β = 90°.
	c = 27.8439(9) Å	γ = 90°.
Volumen	1359.88(9) Å ³	
Z	4	
Dichte	1.198 g/cm ³	
Absorptionskoeffizient	0.216 mm ⁻¹	
F(000)	528	
Kristallgröße	1.20 x 0.30 x 0.26 mm ³	
2 Q-Bereich	2.57 bis 25.97°.	
Zahl der Reflexe, gesamt	10328	
Zahl der Reflexe, unabhängig	2533 [R(int) = 0.0385]	
Zahl der Reflexe, signifikant	2267 [I > 2σ(I)]	
Absorptionskorrektur	keine	
Max. und min. Transmission	0.9459 und 0.7812	
Verfeinerungsmethode	„Full-matrix least-squares“ auf F ²	
„Goodness-of-fit“ auf F ²	1.010	
Endgültige R Indices [I > 2σ (I)]	R ₁ = 0.0269, ω R ₂ = 0.0661	
R Indices (sämtliche Daten)	R ₁ = 0.0312, ω R ₂ = 0.0680	
Absoluter Strukturparameter	-0.04(6)	

Tab. 26 Atomkoordinaten (x 10⁴) und äquivalente isotrope Auslenkparameter (Å² x 10³) für (2R,6S)-**9e**.

Atom	x	y	z	U(eq)
S(1)	-3727(1)	-9557(1)	-789(1)	52(1)
N(1)	-6156(2)	-7083(1)	-1186(1)	28(1)
C(1)	-5709(3)	-8163(2)	-839(1)	36(1)
C(2)	-7599(4)	-7509(2)	-528(1)	43(1)
C(3)	-7816(3)	-6142(2)	-907(1)	31(1)
C(4)	-6936(3)	-4423(2)	-802(1)	32(1)

10. ANHANG

C(5)	-5999(3)	-3785(2)	-1283(1)	34(1)
C(6)	-4099(3)	-4811(2)	-1488(1)	34(1)
C(7)	-4904(3)	-6535(2)	-1605(1)	28(1)
C(8)	-5077(3)	-4422(2)	-420(1)	38(1)
C(9)	-8876(4)	-3356(2)	-632(1)	47(1)
C(10)	-6331(3)	-6616(1)	-2058(1)	27(1)
C(11)	-8390(3)	-7410(2)	-2075(1)	32(1)
C(12)	-9677(3)	-7430(2)	-2494(1)	39(1)
C(13)	-8898(4)	-6646(2)	-2902(1)	42(1)
C(14)	-6825(3)	-5889(2)	-2891(1)	40(1)
C(15)	-5540(3)	-5869(2)	-2476(1)	34(1)

Tab. 27 Bindungslängen [Å] und -winkel [°] für (2*R*6*S*)-**9e**.

S(1)-C(1)	1.6484(17)	C(7)-C(10)	1.5190(18)
N(1)-C(1)	1.3402(16)	C(7)-H(7)	0.944(18)
N(1)-C(7)	1.4538(17)	C(8)-H(8A)	0.96(2)
N(1)-C(3)	1.4732(19)	C(8)-H(8B)	1.037(18)
C(1)-C(2)	1.514(2)	C(8)-H(8C)	0.94(2)
C(2)-C(3)	1.550(2)	C(9)-H(9A)	0.94(2)
C(2)-H(2A)	0.96(2)	C(9)-H(9B)	0.98(2)
C(2)-H(2B)	0.925(19)	C(9)-H(9C)	0.97(2)
C(3)-C(4)	1.5401(19)	C(10)-C(11)	1.384(2)
C(3)-H(3)	0.929(18)	C(10)-C(15)	1.3979(18)
C(4)-C(9)	1.522(2)	C(11)-C(12)	1.392(2)
C(4)-C(8)	1.530(2)	C(11)-H(11)	0.956(17)
C(4)-C(5)	1.5414(19)	C(12)-C(13)	1.386(2)
C(5)-C(6)	1.519(2)	C(12)-H(12)	0.98(2)
C(5)-H(5A)	0.979(18)	C(13)-C(14)	1.376(3)
C(5)-H(5B)	0.989(19)	C(13)-H(13)	0.955(16)
C(6)-C(7)	1.5355(19)	C(14)-C(15)	1.385(2)
C(6)-H(6A)	0.945(17)	C(14)-H(14)	0.95(2)
C(6)-H(6B)	0.950(18)	C(15)-H(15)	0.938(19)
C(1)-N(1)-C(7)	133.17(14)	C(4)-C(3)-C(2)	120.99(12)
C(1)-N(1)-C(3)	95.90(11)	N(1)-C(3)-H(3)	113.1(9)
C(7)-N(1)-C(3)	126.77(11)	C(4)-C(3)-H(3)	108.2(9)
N(1)-C(1)-C(2)	91.67(12)	C(2)-C(3)-H(3)	116.2(9)
N(1)-C(1)-S(1)	131.70(12)	C(9)-C(4)-C(8)	108.96(12)
C(2)-C(1)-S(1)	136.54(10)	C(9)-C(4)-C(3)	109.73(13)
C(1)-C(2)-C(3)	86.04(10)	C(8)-C(4)-C(3)	111.99(12)
C(1)-C(2)-H(2A)	114.4(11)	C(9)-C(4)-C(5)	110.09(13)
C(3)-C(2)-H(2A)	111.6(11)	C(8)-C(4)-C(5)	110.22(13)
C(1)-C(2)-H(2B)	114.9(13)	C(3)-C(4)-C(5)	105.81(10)
C(3)-C(2)-H(2B)	119.6(12)	C(6)-C(5)-C(4)	113.71(12)
H(2A)-C(2)-H(2B)	109.0(16)	C(6)-C(5)-H(5A)	110.1(11)
N(1)-C(3)-C(4)	111.12(12)	C(4)-C(5)-H(5A)	107.5(9)
N(1)-C(3)-C(2)	85.41(12)	C(6)-C(5)-H(5B)	109.6(10)

10. ANHANG

C(4)-C(5)-H(5B)	109.0(10)	H(9A)-C(9)-H(9B)	111.1(18)
H(5A)-C(5)-H(5B)	106.6(14)	C(4)-C(9)-H(9C)	108.5(13)
C(5)-C(6)-C(7)	111.54(13)	H(9A)-C(9)-H(9C)	109.1(18)
C(5)-C(6)-H(6A)	107.1(10)	H(9B)-C(9)-H(9C)	111.1(19)
C(7)-C(6)-H(6A)	109.6(10)	C(11)-C(10)-C(15)	118.30(13)
C(5)-C(6)-H(6B)	110.6(11)	C(11)-C(10)-C(7)	122.60(11)
C(7)-C(6)-H(6B)	109.1(10)	C(15)-C(10)-C(7)	119.10(14)
H(6A)-C(6)-H(6B)	108.9(15)	C(10)-C(11)-C(12)	121.07(14)
N(1)-C(7)-C(10)	111.69(12)	C(10)-C(11)-H(11)	120.6(11)
N(1)-C(7)-C(6)	106.09(11)	C(12)-C(11)-H(11)	118.4(11)
C(10)-C(7)-C(6)	112.80(11)	C(13)-C(12)-C(11)	119.91(17)
N(1)-C(7)-H(7)	106.8(9)	C(13)-C(12)-H(12)	120.1(10)
C(10)-C(7)-H(7)	110.7(9)	C(11)-C(12)-H(12)	120.0(10)
C(6)-C(7)-H(7)	108.5(10)	C(14)-C(13)-C(12)	119.44(15)
C(4)-C(8)-H(8A)	113.4(12)	C(14)-C(13)-H(13)	120.9(10)
C(4)-C(8)-H(8B)	109.8(10)	C(12)-C(13)-H(13)	119.6(11)
H(8A)-C(8)-H(8B)	108.6(16)	C(13)-C(14)-C(15)	120.74(14)
C(4)-C(8)-H(8C)	111.3(13)	C(13)-C(14)-H(14)	117.6(13)
H(8A)-C(8)-H(8C)	105.7(17)	C(15)-C(14)-H(14)	121.6(13)
H(8B)-C(8)-H(8C)	107.7(16)	C(14)-C(15)-C(10)	120.50(16)
C(4)-C(9)-H(9A)	107.2(14)	C(14)-C(15)-H(15)	120.6(10)
C(4)-C(9)-H(9B)	109.7(13)	C(10)-C(15)-H(15)	118.9(10)

Tab. 28 Torsionswinkel [°] für (2*R*,6*S*)-**9e**.

C(7)-N(1)-C(1)-C(2)	165.11(14)	C(3)-C(4)-C(5)-C(6)	-59.66(16)
C(3)-N(1)-C(1)-C(2)	7.89(12)	C(4)-C(5)-C(6)-C(7)	62.54(15)
C(7)-N(1)-C(1)-S(1)	-11.9(2)	C(1)-N(1)-C(7)-C(10)	128.89(14)
C(3)-N(1)-C(1)-S(1)	-169.13(12)	C(3)-N(1)-C(7)-C(10)	-79.85(16)
N(1)-C(1)-C(2)-C(3)	-7.48(11)	C(1)-N(1)-C(7)-C(6)	-107.84(15)
S(1)-C(1)-C(2)-C(3)	169.29(14)	C(3)-N(1)-C(7)-C(6)	43.43(18)
C(1)-N(1)-C(3)-C(4)	113.78(12)	C(5)-C(6)-C(7)-N(1)	-47.22(15)
C(7)-N(1)-C(3)-C(4)	-45.58(18)	C(5)-C(6)-C(7)-C(10)	75.36(14)
C(1)-N(1)-C(3)-C(2)	-7.73(12)	N(1)-C(7)-C(10)-C(11)	-11.72(17)
C(7)-N(1)-C(3)-C(2)	-167.09(14)	C(6)-C(7)-C(10)-C(11)	-131.10(13)
C(1)-C(2)-C(3)-N(1)	6.82(10)	N(1)-C(7)-C(10)-C(15)	168.66(12)
C(1)-C(2)-C(3)-C(4)	-105.10(15)	C(6)-C(7)-C(10)-C(15)	49.28(17)
N(1)-C(3)-C(4)-C(9)	165.45(13)	C(15)-C(10)-C(11)-C(12)	-1.7(2)
C(2)-C(3)-C(4)-C(9)	-96.98(17)	C(7)-C(10)-C(11)-C(12)	178.63(13)
N(1)-C(3)-C(4)-C(8)	-73.41(15)	C(10)-C(11)-C(12)-C(13)	0.0(2)
C(2)-C(3)-C(4)-C(8)	24.2(2)	C(11)-C(12)-C(13)-C(14)	1.6(2)
N(1)-C(3)-C(4)-C(5)	46.71(16)	C(12)-C(13)-C(14)-C(15)	-1.6(2)
C(2)-C(3)-C(4)-C(5)	144.28(15)	C(13)-C(14)-C(15)-C(10)	-0.2(2)
C(9)-C(4)-C(5)-C(6)	-178.17(13)	C(11)-C(10)-C(15)-C(14)	1.8(2)
C(8)-C(4)-C(5)-C(6)	61.61(16)	C(7)-C(10)-C(15)-C(14)	-178.53(12)

10.1.5 Röntgenstrukturdaten der Verbindung *trans*-14Tab. 29, Kristalldaten von *trans*-14.

Formel	C ₃₃ H ₄₅ N ₃ O ₆	
M_r	579.72	
Meßtemperatur	193(2) K	
Wellenlänge	0.71073 Å	
Kristallsystem	Monoclinisch	
Raumgruppe	P2 ₁ /c	
Zellparameter	a = 13.2674(12) Å	$\alpha = 90^\circ$.
	b = 24.3286(15) Å	$\beta = 100.133(9)^\circ$.
	c = 10.2153(6) Å	$\gamma = 90^\circ$.
Volumen	3245.8(4) Å ³	
Z	4	
Dichte	1.186 g/cm ³	
Absorptionskoeffizient	0.082 mm ⁻¹	
F(000)	1248	
Kristallgröße	0.58 x 0.13 x 0.03 mm ³	
2 θ -Bereich	2.19 bis 24.01°.	
Zahl der Reflexe, gesamt	20549	
Zahl der Reflexe, unabhängig	4802 [R(int) = 0.1823]	
Zahl der Reflexe, signifikant	1807 [I > 2 σ (I)]	
Max. und min. Transmission	0.9976 und 0.9542	
Verfeinerungsmethode	„Full-matrix least-squares“ auf F ²	
„Goodness-of-fit“ auf F ²	0.746	
Endgültige R Indices [I > 2 σ (I)]	R ₁ = 0.0527, ω R ₂ = 0.0946	
R Indices (sämtliche Daten)	R ₁ = 0.1647, ω R ₂ = 0.1209	

10. ANHANG

Tab. 30 Atomkoordinaten ($\times 10^4$) und äquivalente isotrope Auslenkparameter ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) für *trans*-14.

Atom	x	y	z	U(eq)
O(1)	3707(2)	3114(1)	-376(4)	57(1)
O(2)	4052(3)	2551(2)	1377(4)	82(1)
O(3)	695(2)	2606(1)	2866(3)	33(1)
O(4)	-1150(2)	1722(1)	-893(3)	33(1)
O(5)	1686(3)	340(1)	-1251(4)	56(1)
O(6)	2535(2)	1153(1)	-1214(3)	48(1)
N(1)	741(2)	2361(1)	747(4)	37(1)
N(2)	-890(2)	1354(1)	1199(4)	27(1)
N(3)	837(3)	1142(1)	-1739(4)	33(1)
C(1)	5399(2)	3554(1)	144(3)	43(1)
C(2)	6009(3)	3472(1)	1381(3)	55(2)
C(3)	6619(3)	3897(2)	1990(3)	68(2)
C(4)	6619(3)	4404(1)	1360(4)	73(2)
C(5)	6009(3)	4485(1)	123(4)	72(2)
C(6)	5399(2)	4060(1)	-485(3)	55(2)
C(7)	4782(3)	3083(2)	-542(6)	58(2)
C(8)	3454(4)	2825(2)	607(7)	54(2)
C(9)	2280(4)	2884(2)	631(6)	54(2)
C(10)	1894(4)	2334(2)	942(5)	45(1)
C(11)	240(3)	2476(2)	1748(5)	27(1)
C(12)	-920(3)	2411(1)	1430(4)	25(1)
C(13)	-1245(3)	1841(2)	1894(4)	27(1)
C(14)	-2410(3)	1777(2)	1924(4)	29(1)
C(15)	-3096(3)	2006(2)	683(5)	38(1)
C(16)	-2660(3)	2080(2)	3156(5)	41(1)
C(17)	-2613(3)	1152(2)	2053(5)	40(1)
C(18)	-1691(3)	860(2)	2866(5)	40(1)
C(19)	-784(3)	863(2)	2079(4)	31(1)
C(20)	289(2)	835(1)	2943(3)	36(1)
C(21)	428(2)	611(1)	4214(3)	48(1)
C(22)	1407(3)	568(1)	4961(2)	52(1)
C(23)	2247(2)	749(1)	4438(3)	51(1)
C(24)	2108(2)	973(1)	3167(3)	44(1)
C(25)	1129(2)	1016(1)	2419(2)	43(1)
C(26)	-912(3)	1326(2)	-131(5)	29(1)
C(27)	-596(3)	782(2)	-719(4)	33(1)
C(28)	-179(3)	882(2)	-1999(5)	41(1)
C(29)	1689(4)	836(2)	-1389(5)	38(1)
C(30)	3573(3)	912(2)	-886(6)	49(1)
C(31)	3702(5)	610(4)	418(7)	128(3)
C(32)	3767(4)	535(2)	-1968(6)	78(2)
C(33)	4270(4)	1404(3)	-786(9)	128(3)

Tab. 31 Bindungslängen [Å] und -winkel [°] für *trans*-**14**.

O(1)-C(8)	1.316(6)	C(8)-C(9)	1.570(6)
O(1)-C(7)	1.468(5)	C(9)-C(10)	1.487(6)
O(2)-C(8)	1.213(6)	C(11)-C(12)	1.524(6)
O(3)-C(11)	1.236(5)	C(12)-C(13)	1.550(5)
O(4)-C(26)	1.244(5)	C(13)-C(14)	1.559(5)
O(5)-C(29)	1.213(5)	C(14)-C(15)	1.530(6)
O(6)-C(29)	1.348(5)	C(14)-C(16)	1.544(5)
O(6)-C(30)	1.481(5)	C(14)-C(17)	1.555(5)
N(1)-C(11)	1.343(5)	C(17)-C(18)	1.527(6)
N(1)-C(10)	1.509(5)	C(18)-C(19)	1.560(5)
N(2)-C(26)	1.356(5)	C(19)-C(20)	1.539(5)
N(2)-C(19)	1.486(5)	C(20)-C(21)	1.3900
N(2)-C(13)	1.500(5)	C(20)-C(25)	1.3900
N(3)-C(29)	1.348(5)	C(21)-C(22)	1.3900
N(3)-C(28)	1.472(5)	C(22)-C(23)	1.3900
C(1)-C(2)	1.3900	C(23)-C(24)	1.3900
C(1)-C(6)	1.3900	C(24)-C(25)	1.3900
C(1)-C(7)	1.508(5)	C(26)-C(27)	1.541(5)
C(2)-C(3)	1.3900	C(27)-C(28)	1.526(6)
C(3)-C(4)	1.3900	C(30)-C(32)	1.492(7)
C(4)-C(5)	1.3900	C(30)-C(31)	1.505(8)
C(5)-C(6)	1.3900	C(30)-C(33)	1.507(7)
C(8)-O(1)-C(7)	116.3(4)	C(2)-C(3)-C(4)	120.0
C(29)-O(6)-C(30)	121.6(3)	C(5)-C(4)-C(3)	120.0
C(11)-N(1)-C(10)	122.3(4)	C(6)-C(5)-C(4)	120.0
C(26)-N(2)-C(19)	123.3(3)	C(5)-C(6)-C(1)	120.0
C(26)-N(2)-C(13)	124.1(3)	O(1)-C(7)-C(1)	111.5(4)
C(19)-N(2)-C(13)	110.7(3)	O(2)-C(8)-O(1)	124.2(5)
C(29)-N(3)-C(28)	120.6(3)	O(2)-C(8)-C(9)	125.3(5)
C(2)-C(1)-C(6)	120.0	O(1)-C(8)-C(9)	110.5(5)
C(2)-C(1)-C(7)	119.7(3)	C(10)-C(9)-C(8)	107.5(4)
C(6)-C(1)-C(7)	120.2(3)	C(9)-C(10)-N(1)	108.1(4)
C(3)-C(2)-C(1)	120.0	O(3)-C(11)-N(1)	122.1(4)
O(3)-C(11)-C(12)	122.3(4)	C(22)-C(21)-C(20)	120.0
N(1)-C(11)-C(12)	115.6(4)	C(21)-C(22)-C(23)	120.0
C(11)-C(12)-C(13)	110.7(3)	C(24)-C(23)-C(22)	120.0
N(2)-C(13)-C(12)	115.8(3)	C(23)-C(24)-C(25)	120.0
N(2)-C(13)-C(14)	108.9(3)	C(24)-C(25)-C(20)	120.0
C(12)-C(13)-C(14)	115.2(3)	O(4)-C(26)-N(2)	123.1(4)
C(15)-C(14)-C(16)	108.6(4)	O(4)-C(26)-C(27)	118.6(4)
C(15)-C(14)-C(17)	109.9(3)	N(2)-C(26)-C(27)	118.3(4)
C(16)-C(14)-C(17)	109.4(3)	C(28)-C(27)-C(26)	111.2(4)
C(15)-C(14)-C(13)	113.2(3)	N(3)-C(28)-C(27)	111.9(4)
C(16)-C(14)-C(13)	108.9(3)	O(5)-C(29)-O(6)	124.9(4)
C(17)-C(14)-C(13)	106.7(3)	O(5)-C(29)-N(3)	124.1(4)
C(18)-C(17)-C(14)	111.5(4)	O(6)-C(29)-N(3)	111.0(4)
C(17)-C(18)-C(19)	109.6(4)	O(6)-C(30)-C(32)	110.5(4)

10. ANHANG

N(2)-C(19)-C(20)	111.2(3)	O(6)-C(30)-C(31)	110.5(4)
N(2)-C(19)-C(18)	108.4(3)	C(32)-C(30)-C(31)	110.3(5)
C(20)-C(19)-C(18)	115.1(4)	O(6)-C(30)-C(33)	103.7(4)
C(21)-C(20)-C(25)	120.0	C(32)-C(30)-C(33)	110.8(5)
C(21)-C(20)-C(19)	120.7(2)	C(31)-C(30)-C(33)	110.8(6)
C(25)-C(20)-C(19)	119.3(2)		

Tab. 32 Torsionswinkel [°] für *trans*-**14**.

C(6)-C(1)-C(2)-C(3)	0.0	C(16)-C(14)-C(17)-C(18)	-85.0(4)
C(7)-C(1)-C(2)-C(3)	176.8(3)	C(13)-C(14)-C(17)-C(18)	32.7(5)
C(1)-C(2)-C(3)-C(4)	0.0	C(14)-C(17)-C(18)-C(19)	-67.8(5)
C(2)-C(3)-C(4)-C(5)	0.0	C(26)-N(2)-C(19)-C(20)	107.0(4)
C(3)-C(4)-C(5)-C(6)	0.0	C(13)-N(2)-C(19)-C(20)	-88.1(4)
C(4)-C(5)-C(6)-C(1)	0.0	C(26)-N(2)-C(19)-C(18)	-125.5(4)
C(2)-C(1)-C(6)-C(5)	0.0	C(13)-N(2)-C(19)-C(18)	39.4(4)
C(7)-C(1)-C(6)-C(5)	-176.8(3)	C(17)-C(18)-C(19)-N(2)	28.0(5)
C(8)-O(1)-C(7)-C(1)	-95.5(5)	C(17)-C(18)-C(19)-C(20)	153.3(3)
C(2)-C(1)-C(7)-O(1)	100.1(4)	N(2)-C(19)-C(20)-C(21)	147.7(3)
C(6)-C(1)-C(7)-O(1)	-83.0(4)	C(18)-C(19)-C(20)-C(21)	23.9(4)
C(7)-O(1)-C(8)-O(2)	1.6(8)	N(2)-C(19)-C(20)-C(25)	-34.9(4)
C(7)-O(1)-C(8)-C(9)	-178.2(4)	C(18)-C(19)-C(20)-C(25)	-158.7(3)
O(2)-C(8)-C(9)-C(10)	-40.1(8)	C(25)-C(20)-C(21)-C(22)	0.0
O(1)-C(8)-C(9)-C(10)	139.7(5)	C(19)-C(20)-C(21)-C(22)	177.4(3)
C(8)-C(9)-C(10)-N(1)	-170.8(4)	C(20)-C(21)-C(22)-C(23)	0.0
C(11)-N(1)-C(10)-C(9)	-93.1(5)	C(21)-C(22)-C(23)-C(24)	0.0
C(10)-N(1)-C(11)-O(3)	5.4(6)	C(22)-C(23)-C(24)-C(25)	0.0
C(10)-N(1)-C(11)-C(12)	-171.9(3)	C(23)-C(24)-C(25)-C(20)	0.0
O(3)-C(11)-C(12)-C(13)	-80.8(5)	C(21)-C(20)-C(25)-C(24)	0.0
N(1)-C(11)-C(12)-C(13)	96.5(4)	C(19)-C(20)-C(25)-C(24)	-177.4(3)
C(26)-N(2)-C(13)-C(12)	-42.7(5)	C(19)-N(2)-C(26)-O(4)	169.1(4)
C(19)-N(2)-C(13)-C(12)	152.6(3)	C(13)-N(2)-C(26)-O(4)	6.3(6)
C(26)-N(2)-C(13)-C(14)	89.0(4)	C(19)-N(2)-C(26)-C(27)	-12.8(5)
C(19)-N(2)-C(13)-C(14)	-75.7(4)	C(13)-N(2)-C(26)-C(27)	-175.6(3)
C(11)-C(12)-C(13)-N(2)	-64.8(5)	O(4)-C(26)-C(27)-C(28)	25.0(5)
C(11)-C(12)-C(13)-C(14)	166.5(4)	N(2)-C(26)-C(27)-C(28)	-153.1(4)
N(2)-C(13)-C(14)-C(15)	-87.3(4)	C(29)-N(3)-C(28)-C(27)	83.4(5)
C(12)-C(13)-C(14)-C(15)	44.8(5)	C(26)-C(27)-C(28)-N(3)	71.7(4)
N(2)-C(13)-C(14)-C(16)	151.8(3)	C(30)-O(6)-C(29)-O(5)	3.0(7)
C(12)-C(13)-C(14)-C(16)	-76.2(4)	C(30)-O(6)-C(29)-N(3)	-177.1(4)
N(2)-C(13)-C(14)-C(17)	33.8(5)	C(28)-N(3)-C(29)-O(5)	-0.8(7)
C(12)-C(13)-C(14)-C(17)	165.8(4)	C(28)-N(3)-C(29)-O(6)	179.3(4)
C(15)-C(14)-C(17)-C(18)	155.8(4)	C(29)-O(6)-C(30)-C(32)	61.1(6)
C(29)-O(6)-C(30)-C(31)	-61.3(6)	C(29)-O(6)-C(30)-C(33)	179.9(5)

10.1.6 Röntgenstrukturdaten der Verbindung *cis-15c***Tab. 33** Kristalldaten von *cis-15c*.

Formel	C ₁₁ H ₁₉ NOS	
M_r	213.33	
Meßtemperatur	193(2) K	
Wellenlänge	0.71073 Å	
Kristallsystem	Monoclinisch	
Raumgruppe	P2 ₁ /c	
Zellparameter	a = 6.6389(6) Å	$\alpha = 90^\circ$.
	b = 11.5578(6) Å	$\beta = 95.625(10)^\circ$.
	c = 15.3221(12) Å	$\gamma = 90^\circ$.
Volumen	1170.02(15) Å ³	
Z	4	
Dichte	1.211 g/cm ³	
Absorptionskoeffizient	0.247 mm ⁻¹	
F(000)	464	
Kristallgröße	1.20 x 0.63 x 0.61 mm ³	
2 θ -Bereich	2.21 bis 25.93°.	
Zahl der Reflexe, gesamt	8467	
Zahl der Reflexe, unabhängig	2179 [R(int) = 0.0437]	
Zahl der Reflexe, signifikant	1752 [I > 2 σ (I)]	
Absorptionskorrektur	keine	
Max. und min. Transmission	0.8639 und 0.7559	
Verfeinerungsmethode	„Full-matrix least-squares“ auf F ²	
„Goodness-of-fit“ auf F ²	1.085	
Endgültige R Indices [I > 2 σ (I)]	R ₁ = 0.0485, ω R ₂ = 0.1330	
R Indices (sämtliche Daten)	R ₁ = 0.0591, ω R ₂ = 0.1399	

10. ANHANG

Tab. 34 Atomkoordinaten ($\times 10^4$) und äquivalente isotrope Auslenkparameter ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) für *cis-15c*.

Atom	x	y	z	U(eq)
S(1)	2417(1)	1038(1)	-421(1)	48(1)
O(1)	1113(3)	-1187(1)	-2267(1)	50(1)
N(1)	1368(2)	781(1)	-2104(1)	30(1)
C(1)	2220(4)	-409(2)	-854(2)	45(1)
C(2)	1495(3)	-321(2)	-1822(1)	35(1)
C(3)	851(3)	1194(2)	-3007(1)	35(1)
C(4)	2825(4)	1545(2)	-3373(1)	44(1)
C(5)	3969(4)	2436(2)	-2773(2)	46(1)
C(6)	4383(3)	2034(2)	-1814(1)	35(1)
C(7)	2323(3)	1664(2)	-1524(1)	33(1)
C(8)	-492(3)	365(2)	-3577(1)	44(1)
C(9)	-1589(5)	988(3)	-4353(2)	61(1)
C(10)	5197(4)	3045(2)	-1243(2)	55(1)
C(11)	5921(3)	1049(2)	-1731(2)	43(1)

Tab. 35 Bindungslängen [\AA] und -winkel [$^\circ$] für *cis-15c*.

S(1)-C(1)	1.799(3)	C(3)-C(4)	1.530(3)
S(1)-C(7)	1.833(2)	C(4)-C(5)	1.531(3)
O(1)-C(2)	1.223(3)	C(5)-C(6)	1.540(3)
N(1)-C(2)	1.345(3)	C(6)-C(11)	1.526(3)
N(1)-C(7)	1.457(2)	C(6)-C(10)	1.527(3)
N(1)-C(3)	1.473(2)	C(6)-C(7)	1.540(3)
C(1)-C(2)	1.518(3)	C(8)-C(9)	1.514(3)
C(3)-C(8)	1.524(3)		
C(1)-S(1)-C(7)	91.84(10)	C(4)-C(5)-C(6)	113.66(18)
C(2)-N(1)-C(7)	117.26(16)	C(11)-C(6)-C(10)	109.08(18)
C(2)-N(1)-C(3)	127.60(17)	C(11)-C(6)-C(5)	111.11(18)
C(7)-N(1)-C(3)	113.18(16)	C(10)-C(6)-C(5)	109.63(19)
C(2)-C(1)-S(1)	107.62(15)	C(11)-C(6)-C(7)	111.99(17)
O(1)-C(2)-N(1)	126.4(2)	C(10)-C(6)-C(7)	108.75(18)
O(1)-C(2)-C(1)	121.23(19)	C(5)-C(6)-C(7)	106.20(16)
N(1)-C(2)-C(1)	112.38(18)	N(1)-C(7)-C(6)	111.35(16)
N(1)-C(3)-C(8)	113.84(18)	N(1)-C(7)-S(1)	105.04(14)
N(1)-C(3)-C(4)	107.51(15)	C(6)-C(7)-S(1)	115.16(13)
C(8)-C(3)-C(4)	115.51(18)	C(9)-C(8)-C(3)	111.1(2)
C(3)-C(4)-C(5)	110.55(19)		

Tab. 36 Torsionswinkel [°] für *cis-15c*.

C(7)-S(1)-C(1)-C(2)	-15.94(15)	C(4)-C(5)-C(6)-C(7)	-53.1(2)
C(7)-N(1)-C(2)-O(1)	-166.24(19)	C(2)-N(1)-C(7)-C(6)	101.1(2)
C(3)-N(1)-C(2)-O(1)	-3.4(3)	C(3)-N(1)-C(7)-C(6)	-64.2(2)
C(7)-N(1)-C(2)-C(1)	12.9(2)	C(2)-N(1)-C(7)-S(1)	-24.15(19)
C(3)-N(1)-C(2)-C(1)	175.76(17)	C(3)-N(1)-C(7)-S(1)	170.56(12)
S(1)-C(1)-C(2)-O(1)	-175.54(17)	C(11)-C(6)-C(7)-N(1)	-65.3(2)
S(1)-C(1)-C(2)-N(1)	5.3(2)	C(10)-C(6)-C(7)-N(1)	174.03(17)
C(2)-N(1)-C(3)-C(8)	27.4(3)	C(5)-C(6)-C(7)-N(1)	56.1(2)
C(7)-N(1)-C(3)-C(8)	-169.19(17)	C(11)-C(6)-C(7)-S(1)	54.1(2)
C(2)-N(1)-C(3)-C(4)	-101.9(2)	C(10)-C(6)-C(7)-S(1)	-66.5(2)
C(7)-N(1)-C(3)-C(4)	61.5(2)	C(5)-C(6)-C(7)-S(1)	175.54(15)
N(1)-C(3)-C(4)-C(5)	-55.4(2)	C(1)-S(1)-C(7)-N(1)	21.87(14)
C(8)-C(3)-C(4)-C(5)	176.31(18)	C(1)-S(1)-C(7)-C(6)	-101.00(16)
C(3)-C(4)-C(5)-C(6)	55.1(3)	N(1)-C(3)-C(8)-C(9)	159.0(2)
C(4)-C(5)-C(6)-C(11)	68.9(2)	C(4)-C(3)-C(8)-C(9)	-75.9(3)
C(4)-C(5)-C(6)-C(10)	-170.45(19)		

Literatur

-
- ¹ R. B. Woodward In *Perspectives in Organic Chemistry*, Todd, A. R., Ed., Interscience: New York **1956**, pp. 155-184.–
- ² F. Wöhler, *Ann. Phys. Chem.* **1828**, *12*, 253.–
- ³ K. C. Nicolaou, E. J. Sorensen, *Classics in Total Synthesis*, VCH: Weinheim **1996**.–
- ⁴ F. Veit, *Arch. exptl. Path. Pharmakol.* **1935**, *178*, 593-602; B. Arenz, M. Rister, A. Sanchez *Monatsschrift Kinderheilkunde* **1982**, *130*, 621-623; D. Arneson, L. T. Chein, P. Chance, R. S. Wilroy, *Pediatrics* **1979**, *63*, 369-373.–
- ⁵ R. B. Woodward, M. P. Cava, W. D. Ollis, A. Hunger, H. U. Daeniker, K. Schenker, *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, *76*, 4749-4751.–
- ⁶ B. D. Rubin, L. C. Katz, *Nature Neuroscience* **2001**, *4*, 355-356.–
- ⁷ G. Blaschke, M. Kraft, K. Fikentscherf, F. Köhler, *Arzneim.-Forsch.* **1979**, *29*, 1640-1642.–
- ⁸ H. J. Roth, C. E. Müller, G. Folkers, *Stereochemie und Arzneistoffe*, Wiss. Verl.-Ges.: Stuttgart **1998**.–
- ⁹ FDA's Policy Statement for the Development of New Stereoisomeric Drugs, *Chirality* **1992**, *4*, 338-340.–
- ¹⁰ Investigation of Chiral Active Substances, Oktober 1993 aus: *The Rules Governing Medicinal Products in the European Union Vol. 3*, Guidelines: Medicinal Products for Human Use Part C, European Commission **1998**, 381-391.–
- ¹¹ M. J. Wanner, G. J. Koomen, *Pure Appl. Chem.* **1996**, *68*, 2051-2056; H. Ina, M. Ito, C. Kibayashi, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 1023-1029; C. Louis, C. Hootele, *Tetrahedron: Asymmetry*, **1995** *6*, 2149-2152; H. Iida, M. Tanaka, C. Kibayashi, *J. Org. Chem.*, **1984** *49*, 1909-1912.–
- ¹² a) F. Moll, *Dtsch. Apoth.-Ztg.* **1967**, *107*, 784-788; b) D. G. O'Donovan, M. F. Keogh, *J. Chem. Soc. (C)* **1970**, *18*, 2470-2472.–
- ¹³ T. Nguyen Van, N. De Kimpe, *Tetrahedron* **2000**, *56*, 7969-7973; N. De Kimpe, E. Stanoeva, A. Georgieva, M. Keppens, O. Kulinkovich, *Org. Prep. Proced. Int.* **1995**, *27*, 674-678.–
- ¹⁴ Deutsche Offenlegungsschrift Nr. 19648011 (Priorität: 20.11.1996) der Bayer AG.–
- ¹⁵ M.-G. A. Shvekhgeimer, *Russ. Chem. Rev.* **1998**, *12*, 1031-1060.–

- ¹⁶ a) J. M. Grisar, G. P. Claxton, K. T. Steward, *Synthesis* **1974**, 284-286; US P. 3853855, *Chem. Abstr.* **1975**, 82, 170690; G. P. Claxton, L. Allen, M. P. Grisar, *Org., Synth.* **1977**, 56, 118-122; b) G. Asensio, M. E. Gonzales-Nunez, R. Mello, *An. Quim.* **1993**, 89, 125-128; *Chem. Abstr.* **1994**, 119, 202723; G. Asensio, M. E. Gonzales-Nunez, C. B. Bernardini, R. Mello, W. Adam, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 7250-7253; US P. 4374991, *Ref. Zh. Khim.* **1984**, 2 O 294; US P. 4400512, *Chem. Abstr.* **1984**, 100, 6316; c) N. de Kimpe, C. Stevens, *Tetrahedron* **1995**, 51, 2387-2402; US P. 4217395, *Chem. Abstr.* **1994**, 120, 217293; d) A. Astier, M. M. Plat, *Tetrahedron Lett.* **1978**, 2051-2052.–
- ¹⁷ H. Zondler, W. Pfeleiderer, *Liebigs Ann. Chem.* **1972**, 759, 84-106.–
- ¹⁸ W. Maison, *Dissertation*, Universität Oldenburg **1999**.–
- ¹⁹ R. Bloch, *Chem. Rev.* **1998**, 98, 1407-1438.–
- ²⁰ R. Gauthier, G. P. Axiotis, M. Chastrette, *J. Organomet. Chem.* **1977**, 140, 245-255; A. B. Charette, A. Gagnon, M. Janes, C. Mellon, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 5147-5150.–
- ²¹ E. Ciganek, *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 4521-4527.–
- ²² G. I. Georg, Ed., *The Organic Chemistry of β -Lactams*, VCH: New York **1993**; N. H. Georgopapadakou In *Annual Reports in Medicinal Chemistry*, J. A. Bristol, Ed., Academic Press: San Diego **1993**, Vol. 28; A. G. Brown, S. M. Roberts, Eds., *Recent Advances in the Chemistry of β -Lactam Antibiotics*, The Royal Society of Chemistry: Cambridge **1984**; W. Dürckheimer, J. Blumbach, R. Lattrell, K. H. Scheunemann, *Angew. Chem.* **1985**, 97, 183-205, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1985**, 24, 180-202; B. G. Spratt, *J. Gen. Microbiol.* **1983**, 129, 1247-1260; R. B. Morin, M. Gorman, Eds., *Chemistry and Biology of β -Lactam Antibiotic*, Academic Press: New York **1982**, Vols. 1-3; A. G. Brown, *Pure Appl. Chem.* **1987**, 59, 475-484.–
- ²³ P. H. Bentley, R. Ponsdorf, Eds., *Recent Advances in the Chemistry of Anti-Infective Agents*, The Royal Society of Chemistry: Cambridge **1993**; R. N. Guthikonda, L. D. Cama, M. Quesada, M. F. Woods, T. N. Salzmann, B. G. Christensen, *Pure Appl. Chem.* **1987**, 59, 455-458.–
- ²⁴ a) M. Narisada, *Pure Appl. Chem.* **1987**, 59, 459-466; b) D. C. Hodgkin, E. N. Maslen, *J. Biochem.* **1961**, 79, 393-402; c) M. Narisada, T. Yoshida, H. Onoue, M. Ohtani, T. Okada, T. Tsuji, I. Kikkana, N. Haga, H. Satoh, H. Itani, W. Nagata, *J. Med. Chem.* **1979**, 22, 757-759; d) H. R. Pfaendler, J. Gosteli, R. B. Woodward, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102, 2039-2043; e) M. S. Manhas, J. S. Chib, Y. H. Chiang, A. K. Bose, *Tetrahedron* **1969**, 25, 4421-4426; f) A. G. Brown, *J. Antimicrob. Chemother.* **1981**, 7, 15-48.–

- ²⁵ N. S. Isaacs, G. Sunman, C. Reading, *J. Antibiotics* **1982**, *35*, 589-593; A. Imada, K. Kitano, K. Kintaka, M. Murio, M. Asai, *Nature* **1981**, *289*, 590-591; J. G. Phillips, D. Chu, S. Spanton, R. Henry, J. J. Plattner, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 3733-3736.–
- ²⁶ D. C. Cole, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 9517-9582; S. Matsunaga, N. Fusetani, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 1177-1181; G. Trimurtulu, I. Ohtani, G. M. L. Patterson, R. E. Moore, T. H. Corbett, F. A. Valeriote, L. Demchik, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 4729-4737; G. I. Georg, T. C. Chen, I. Ojima, D. M. Vyas, Eds., *Taxane Anticancer Agent: Basic Science and Current Status*; American Chemical Society: Washington, D.C. **1995**.–
- ²⁷ M. C. Wani, H. L. Taylor, M. E. Wall, P. Coggon, A. T. McPhail, *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 2325-2327; D. G. I. Kingston, *Chem. Commun.* **2001**, 867-880; S. Jennewein, R. Croteau, *Applied Microbiology and Biotechnology* **2001**, *57*, 13-19; S. Tang, *Frontiers of Biotechnology & Pharmaceuticals* **2000**, *1*, 336-348; D. G. I. Kingston, *Pure Appl. Chem.* **1998**, *70*, 331-334.–
- ²⁸ D. Guenard, F. Gueritte-Voegelein, P. Potier, *Acc. Chem. Res.* **1993**, *26*, 160-167; A. M. P. Koskinen, E. K. Karvinen, J. P. Siirila, *Chem. Commun.* **1994**, 21-22; I. Ojima, C. M. Sun, M. Zucco, Y. H. Park, O. Duclos, S. Kuduk, *Tetrahedron Lett.*, **1993** *34*, 4149-4152.–
- ²⁹ a) R. A. Holton, C. Somoza, H.-B. Kim, F. Liang, R. J. Biediger, P. D. Boatman, M. Shindo, C. C. Smith, S. Kim, H. Nadizadeh, Y. Suzuki, C. Tao, P. Vu, S. Tang, P. Zhang, K. K. Murthi, L. N. Gentile, J. H. Liu, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 1597-1598; R. A. Holton, H.-B. Kim, C. Somoza, F. Liang, R. J. Biediger, P. D. Boatman, M. Shindo, C. C. Smith, S. Kim, H. Nadizadeh, Y. Suzuki, C. Tao, P. Vu, S. Tang, P. Zhang, K. K. Murthi, L. N. Gentile, J. H. Liu, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 1599-1600; b) K. C. Nicolaou, Z. Yang, J. J. Liu, H. Ueno, P. G. Nantermet, R. K. Guy, C. F. Claiborne, J. Renaud, E. A. Couladouros, K. Paulvannan, E. J. Sorensen, *Nature* **1994**, *367*, 630-634; c) S. J. Danishefsky, J. J. Masters, W. B. Young, J. T. Link, L. B. Snyder, T. V. Magee, D. K. Jung, R. C. A. Isaacs, W. G. Bornmann, C. A. Alaimo, C. A. Coburn, M. J. Di Grandi, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 2843-2859; d) P. A. Wender, N. F. Badham, S. P. Conway, P. E. Floreancig, T. E. Glass, C. Granicher, J. B. Houze, J. Janichen, D. Lee, D. G. Marquess, P. L. McGrane, W. Meng, T. P. Mucciario, M. Muhlebach, M. G. Natchus, H. Paulsen, D. B. Rawlins, J. Satkofsky, A. J. Shuker, J. C. Sutton, R. E. Taylor, K. Tommoka, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 2755-2756; P. A. Wender, N. F. Badham, S. P. Conway, P. E. Floreancig, T. E. Glass, J. B. Houze, N. E. Krauss, D. Lee, D. G. Marquess, P. L. McGrane, W. Meng, M. G. Natchus, A. J. Shuker, J. C. Sutton, R. E. Taylor, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 2757-2758; e) H. Kusama, R. Hara, S.

Kawahara, T. Nishimori, H. Kashima, N. Nakamura, K. Morihira, I. Kuwajima, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 3811-3820; f) T. Mukaiyama, I. Shiina, H. Iwadare, M. Saitoh, T. Nishimura, N. Ohkawa, H. Sakoh, K. Nishimura, Y.-I. Tani, M. Hasegawa, K. Yamada, K. Saitoh, *Chem. Eur. J.* **1999**, *5*, 121-161.–

³⁰ E. Juaristi, Ed., *Enantioselective Synthesis of β -Amino Acids*, Wiley VCH: New York **1997**.–

³¹ D. Seebach, *Angew. Chem.* **1990**, *102*, 1363-1409, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1990**, *29*, 1320-1366.–

³² Y. Okamoto, R. Aburatani, Y. Kaida, K. Hatada, N. Inotsume, M. Nakano, *Chirality* **1989**, *1*, 239-242; N. Mano, Y. Oda, N. Asakawa, Y. Yoshida, T. Sato, T. Miwa, *J. Chromatogr. A* **1994**, *687*, 223-232; E. Francotte, *J. Chromatogr.* **1992**, *576*, 1-45; W. H. Pirkle, T. C. Pochapsky, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 5975-5982; K. Brandt, *Nachr. Chem., Tech. Lab.* **1991**, *39*, M1-M14; T. Jira, C. Vogt, T. Beyrich, *Pharmazie* **1988**, *43*, 385-411; K. G. Feitsma, B. F. H. Drenth, *Pharm. Weekbl., Sci. Ed.* **1988**, *10*, 1-11; D. R. Taylor, *Anal. Proc. (London)* **1984**, *21*, 199-200.–

³³ W. A. König, K. Ernst, *J. Chromatogr.* **1983**, *280*, 135-141; V. Schurig, *Kontakte (Darmstadt)* **1986**, 3-22; G. Blaschke, *Angew. Chem.* **1980**, *92*, 14-25, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1980**, *19*, 13-24; C. Bicchi, A. D'Amato, P. Rubiolo, *J. Chromatogr. A* **1999**, *843*, 99-121.–

³⁴ R. Kuhn, F. Stoecklin, F. Erni, *Chromatographia* **1992**, *33*, 32-36; A. Guttman, N. Cooke, *J. Chromatogr. A* **1994**, *685*, 155-159; S. Fanali, Z. Aturki, *J. Chromatogr. A* **1995**, *694*, 297-305; A. Amini, *Electrophoresis* **2001**, *22*, 3107-3130; F. Wang, M. G. Khaledi, *J. of Chromatogr. A* **2000**, *875*, 277-293.–

³⁵ J. Crosby, *Tetrahedron* **1991**, *27*, 4789-4846; S. Kotha, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 3639-3662; S. Ward, *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, *6*, 1475-1490; R. Noyori, M. Tokunaga, M. Kitamura, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1995**, *68*, 36-56; M. S. Van Nieuwenhze, K. B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 7864-7865.–

³⁶ A. Collet, M.-J. Brienne, J. Jacques, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1972**, 127-142 ; A. Collet, M.-J. Brienne, J. Jacques, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1977**, 494-498; J. Jacques, M. Leclercq, M.-J. Brienne, *Tetrahedron* **1981**, *37*, 1727-1733.–

³⁷ E. L. Eliel, S. H. Wilen, *Stereochemistry of Organic Compounds*, Wiley and Sons: New York **1994**, pp. 329-344.–

³⁸ J. Podlech, D. Seebach, *Liebigs Ann. Chem.* **1995**, 1217-1228.–

- ³⁹ A. El Marini, M. L. Roumestant, P. Viallefont, D. Razafindramboa, M. Bonato, M. Follet, *Synthesis* **1992**, 1104-1108.–
- ⁴⁰ C. Genneri, G. Schimperna, I. Venturini, *Tetrahedron* **1988**, *44*, 4221-4232.–
- ⁴¹ F. A. Davis, R. T. Reddy, R. E. Reddy, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 6387-6389.–
- ⁴² J. d'Angelo, J. Maddaluno, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 8112-8114.–
- ⁴³ K. Hattori, M. Miyata, H. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 1151-1152.–
- ⁴⁴ D. Enders, H. Wahl, W. Bettray, *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 527-529, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 455-457.–
- ⁴⁵ I. Braschi, G. Cardillo, C. Tomasini, R. Venezia, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 7292-7298.–
- ⁴⁶ B.-Y. Kim, K.-C. Hwang, H.-S. Song, N. Chung, W.-G. Bang, *Biotechnology Letters* **2000**, *22*, 1871-1875; I. I. Novikov, V. O. Oridoroga, M. P. Bublik, I. P. Koval'ov, *Farmatsevtichnii Zhurnal (Kiev)* **1999**, 77-81; Q. Chen, C. Zou, *Youji Huaxue* **1994**, *14*, 1-11.–
- ⁴⁷ T. E. Creighton, *Proteins: Structure and Molecular Principles*, W. H. Freeman and Company: New York **1993**; H. Neurath, R. L. Hill, *The Proteins*, Academic Press: New York **1979**, *Vol. 4*; P. Bornstein, H. Sage, *Ann. Rev. Biochem.* **1980**, *49*, 957-1003.–
- ⁴⁸ T. M. Zabriskie, *J. Med. Chem.* **1996**, *39*, 3046-3048.–
- ⁴⁹ H. Vanderhaege, G. Janssen, F. Compennolle, *Tetrahedron Lett.* **1971**, *28*, 2687-2688.–
- ⁵⁰ M. C. Ng-Youn-Chen, A. N. Serreqi, Q. Huang, R. J. Kazlaukas, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 2075-2081.–
- ⁵¹ W. M. Rodionov, E. A. Postovskaya, *J. Am. Chem. Soc.* **1929**, *51*, 841-846; W. M. Rodionov, *J. Am. Chem. Soc.* **1929**, *51*, 847-852.–
- ⁵² T. B. Johnson, J. E. Livak, *J. Am. Chem. Soc.* **1936**, *58*, 299-303.–
- ⁵³ H. Fukawa, Y. Terao, K. Achiwa, M. Sekiya, *Chem. Lett.*, 1982, 231-232; H. Fukawa, Y. Terao, K. Achiwa, M. Sekiya, *Chem. Pharm. Bull.* **1983**, *31*, 94-99;–
- ⁵⁴ J. Kintscher-Langenhagen, *Dissertation*, Universität Oldenburg **1992**.–
- ⁵⁵ W. Maison, M. Kosten, A. Charpy, J. Kintscher-Langenhagen, I. Schlemminger, A. Lützen, O. Westerhoff, J. Martens, *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 2433-2441.–
- ⁵⁶ T. Wakabayashi, K. Watanabe, Y. Kato, *Synth. Commun.* **1977**, *7*, 239-244; K. T. Wanner, A. Kaertner, *Heterocycles* **1987**, *26*, 921-924; C. Herdeis, W. A. Held, A. Kirfel, F. Schwabenlaender, *Tetrahedron* **1996**, *52*, 6409-6420; A. Kurihara, S. Seko, M. Hamaza, *Jpn. Kokai Tokkyo Koho* 1998, JP 10158242; P. O'Brien, D. W. Porter, N. M. Smith, *Synlett* **2000**, 1336-1338; S. G. Davies, K. Iwamoto, C. A. P. Smith, H. Rodriguez-Solla, *Synlett* **2002**, 1146-1148.–

- ⁵⁷ W. Stevens, A. van Es, *Rec. Trav. Chim.* **1964**, 83, 863-872.–
- ⁵⁸ W. Marckwald, *Chem. Ber.* **1896**, 29, 42-43.–
- ⁵⁹ J. C. Pelletier, M. P. Cava, *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 616-622.–
- ⁶⁰ M. K. Hargreaves, P. J. Richardson, *J. Chem. Soc.* **1957**, 2260-2271.–
- ⁶¹ D. M. Brunwill, G. Lowe, J. Parker, *J. Chem. Soc. (C)* **1971**, 3756-3762; J.-F. Berrien, M.-A. Billion, H.-P. Husson, J. Royer, *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 2922-2924.–
- ⁶² C. Gao, N. X. Chin, H. C. Neu, *J. Antimicrob. Chemother.* **1988**, 22, 155-158; L. C. Blaszczyk, R. F. Brown, G. K. Cook, W. J. Hornback, R. C. Hoying, J. M. Indelicato, C. L. Jordan, A. S. Katner, M. D. Kinnick, J. H. McDonald, C. E. Passini, *J. Med. Chem.* **1990**, 33, 1656-1662; T. Ogasa, H. Saito, Y. Hashimoto, K. Sato, T. Hirata, *Chem. Pharm. Bull.* **1989**, 37, 315-321; S. Uyeo, H. Ona, *Chem. Pharm. Bull.* **1980**, 28, 1563-1577; R. A. Firestone, J. L. Fahey, N. S. Maciejewicz, G. S. Patel, B. G. Christensen, *J. Med. Chem.* **1977**, 20, 551-556.–
- ⁶³ M. I. Page, A. P. Laws, *Chem. Comm.* **1998**, 1609-1617; F. Toda, H. Miaymoto, R. Matsukawa, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1992**, 1461-1462.–
- ⁶⁴ D. G. Melillo, I. Shinkai, T. Liu, K. Ryan, M. Sletzinger, *Tetrahedron Lett.* **1980**, 2783-2786; T. Kametani, S. Huang, S. Yokohama, Y. Suzuki, M. Ihara, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102, 2060-2065.–
- ⁶⁵ S. Kobayashi, T. Iiomri, T. Izawa, M. Ohno, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 103, 2406-2408.–
- ⁶⁶ T. Mukaiyama, *Angew. Chem.* **1979**, 91, 798-812, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1979**, 18, 707-721; H. Huang, N. Iwasawa, T. Mukaiyama, *Chem. Lett.* **1984**, 1465-1466; S.-I. Murahashi, Y. Kodera, T. Hosomi, *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 5949-5952.–
- ⁶⁷ P. Li, J.-C. Xu, *Tetrahedron* **2000**, 56, 8119-8131.–
- ⁶⁸ E. L. Eliel, S. H. Wilen, *Organische Stereochemie*, Wiley-VCH: Weinheim **1998**.–
- ⁶⁹ H. D. Flack, *Acta Cryst. A* **1983**, 39, 876-881.–
- ⁷⁰ R. Shabana, S. Scheibye, K. Clausen, S. O. Olesen, S.-O. Lawesson, *Nouv. J. Chim.* **1979**, 4, 47-51.–
- ⁷¹ Y. Takeuchi, Y. Kamada, K. Nishimura, H. Nishioka, M. Nishikawa, K. Hashigaki, M. Yamato, T. Harayama, *Chem. Pharm. Bull.* **1994**, 42, 796-801.–
- ⁷² C. Brandon, J. Tooze, *Introduction of Protein Structure*, Garland: New York **1998**; Y. Duan, P. A. Kollman, *Science* **1998**, 282, 740-744; H. J. C. Berendsen, *Science* **1998**, 282, 642-643.–
- ⁷³ G. P. Dado, S. H. Gellman, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 1054.–

- ⁷⁴ D. Seebach, M. Overhand, F. N. M. Kühnle, B. Martinoni, L. Oberer, U. Hommel, H. Widmer, *Helv. Chim. Acta* **1996**, *79*, 913-941.–
- ⁷⁵ D. Seebach, S. Abele, K. Gademann, G. Guichard, T. Hintermann, B. Jaun, J. L. Matthews, J. V. Schreiber, L. Oberer, U. Hommel, H. Widmer, *Helv. Chim. Acta* **1998**, *81*, 932-982; R. P. Cheng, S. H. Gellman, W. F. DeGrado, *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 3219-3232.–
- ⁷⁶ P. R. LePlae, J. D. Fisk, E. A. Porter, B. Weisblum, S. H. Gellman, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 6820-6821; P. R. LePlae, N. Umezawa, H.-S. Lee, S. H. Gellman, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 5629-5632; H.-S. Lee, F. A. Syud, X. Wang, S. H. Gellman, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 7721-7722; X. Wang, J. F. Espinosa, S. H. Gellman, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4821-4822; B. R. Huck, J. M. Langenhan, S. H. Gellman, *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1717-1720; D. H. Appella, L. A. Christianson, I. L. Karle, D. R. Powell, S. H. Gellman, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 6206-6212; D. H. Appella, L. A. Christianson, D. A. Klein, D. R. Powell, X. Huang, J. J. Barchi Jr, S. H. Gellman, *Nature* **1997**, *387*, 381-384.–
- ⁷⁷ S. H. Gellman, D. H. Appella, H.-S. Lee, P. Leplae, E. Porter, X. Wang, M. Woll, U.S. Pat. Appl. Publ. **2002**, Ser. No. 464,212; K. Drauz, O. Burhardt, S. M. Roberts, J. Skidmore, P. Coffey, Eur. Pat. Appl. **2002**, EP 1166870; C. J. Van Staveren, C. M. Timmers, P. J. M. Van Galen, R. M. A. Knegt, A. M. H. Boots, A. M. M. Miltenburg, PCT Int. Appl. **2001**, WO 0129081.–
- ⁷⁸ Überblick in D. L. Steer, R. A. Lew, P. Perlmutter, A. I. Smith, M.-I. Aguilar, *Curr. Med. Chem.* **2002**, *9*, 811-822; E. Peggion, S. Mammi, E. Schievano, L. Silvestri, L. Schiebler, A. Bisello, M. Rosenblatt, M. Chorev, *Biochemistry* **2002**, *41*, 8162-8175; K. Gademann, T. Kimmerlin, D. Hoyer, D. Seebach, *J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 2460-2468; G. Cardillo, L. Gentilucci, P. Melchiorre, S. Spampanato, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2000**, *10*, 2755-2758; G. Cardillo, L. Gentilucci, A. R. Qasem, F. Sgarzi, S. Spampanato, *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 2571-2578.–
- ⁷⁹ U. Arnold, M. P. Hinderaker, B. L. Nilsson, B. R. Huck, S. H. Gellman, R. T. Raines, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 8522-8523.–
- ⁸⁰ G. Muller, G. Hessler, H. Y. Decornez, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 926-928; *Int. Ed. Engl.* **2000**, *39*, 894-896; I. L. Karle, H. N. Gopi, P. Balaram, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2001**, *98*, 3716-3719.–
- ⁸¹ G. Fischer, *Chem. Soc. Rev.* **2000**, *29*, 119-127.–
- ⁸² T. E. Creighton, *Proteins: Structures and Molecular Properties*, W. H. Freeman and Company: New York **1993**.–

- ⁸³ H. D. Jakubke, *Peptide*, Spektrum Verlag: Heidelberg **1996**.–
- ⁸⁴ G. D. Rose, L. M. Gierasch, J. A. Smith, *Adv. Prot. Chem.* **1985**, *37*, 1-109; G. Müller, M. Gurrath, H. Kessler, *Proteins: Struct., Funct., Genet.* **1993**, *15*, 235-251.–
- ⁸⁵ K. Wüthrich, M. Billeter, W. Braun, *J. Mol. Biol.* **1984**, *180*, 715-740.–
- ⁸⁶ C. Gratwohl, K. Wüthrich, *Biopolymers* **1996**, *15*, 2025-2041; C. Gratwohl, K. Wüthrich, *Biopolymers* **1981**, *20*, 2623-2633.–
- ⁸⁷ S. M. Simon, C. S. Pescin, G. F. Oster, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1992**, *89*, 3770-3774.–
- ⁸⁸ G. Fischer, *Angew. Chem.* **1994**, *106*, 1479-1501; *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 1415-1437.–
- ⁸⁹ P. Dumy, M. Keller, D. E. Ryan, B. Rohwedder, T. Wöhr, M. Mutter, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 918-925; D. Kern, M. Schutkowski, T. Drakenberg, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 8403-8408; M. Keller, C. Sager, P. Dumy, M. Schutkowski, G. S. Fischer, M. Mutter, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 2714-2720; N. Pellegrini, B. Refoevelet, G. Crini, O. Blaque, M. M. Kubicki, J.-F. Robert, *Chem. Pharm. Bull.* **1999**, *51*, 121-128; M. Mutter, T. Wöhr, S. Gioria, M. Keller, *Biopolymers* **1999**, *51*, 121-128.–
- ⁹⁰ E. Beausoleil, W. D. Lubell, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 12902-12908 ; L. Halab, W. D. Lubell, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 3312-3321; L. Belec, J. Slaninova, W. D. Lubell, *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 1448-1455.–
- ⁹¹ W.-J. Wu, D. P. Raleigh, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 6689-6698.–
- ⁹² W. Maison, A. Lützen, M. Kosten, I. Schlemminger, O. Westerhoff, W. Saak, J. Martens, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2000**, 1867-1871.–
- ⁹³ J. R. Spencer, V. V. Antonenko, N. G. J. Delaet, M. Goodman, *Int. J. Peptide Protein Res.* **1992**, *40*, 282-293; J. Turk, G. T. Panse, G. R. Marshall, *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 953-955; K. Burgess, D. Lim, K. Ho, C. Ke, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 2179-2185; E. M. Khalil, N. L. Subasinghe, R. L. Johnson, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 3441-3444; .–
- ⁹⁴ P. Li, J.-C. Xu, *Tetrahedron* **2000**, *56*, 8119-8131.–
- ⁹⁵ Y. A. Bara, A. Friedrich, H. Kessler, M. Molter, *Chem. Ber.* **1978**, *111*, 1045-1057.–
- ⁹⁶ R. Taylor, O. Kennard, W. Versichel, *Acta Cryst. B* **1984**, *40*, 280-288.–
- ⁹⁷ V. W. Magaard, R. M. Sanchez, J. W. Bean, M. L. Moore, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 381-384; P. M. Esch, I. M. Boska, H. Hiemstra, R. F. de Boer, W. N. Speckamp, *Tetrahedron* **1991**, *47*, 4039-4062; V. Vecchiotti, A. Giordani, G. Giardina, R. Colle, G. D. Clarke, *J. Med. Chem.* **1991**, *34*, 397-403.–

- ⁹⁸ D. Seebach, B. Lamatsch, R. Amstutz, A. K. Beck, M. Dobler, M. Egli, R. Fitzi, M. Gautschi, B. Herradon, P. C. Hidber, J. J. Irwin, R. Locher, M. Maestro, T. Maetzke, A. Mourino, E. Pfammatter, D. A. Plattner, C. Schickli, W. B. Schweizer, P. Seiler, G. Stucky, *Helv. Chim. Acta* **1992**, *75*, 913-934.–
- ⁹⁹ G. A. Jeffrey, W. Saenger, *Hydrogen Bonding in Biological Structures*, Springer-Verlag: Berlin **1991**.–
- ¹⁰⁰ F. C. Brown, *Chem. Rev.* **1961**, *61*, 463-521.–
- ¹⁰¹ A. Guersoy, N. Karali, *Farmaco* **1995**, *50*, 857-66; N. Karali, A. Gursoy, *Farmaco* **1994**, *49*, 819-22; N. Ergenc, G. Capan, *Farmaco* **1994**, *49*, 449-51; N. Ergenc, G. Capan, *Farmaco* **1994**, *49*, 133-5; M. R. Chaurasia, *Indian J. Pharm.* **1971**, *33*, 17-19.–
- ¹⁰² W. J. Doran, H. A. Shoule, *J. Org. Chem.* **1938**, *3*, 193-197.–
- ¹⁰³ A. R. Surrey, *J. Am. Chem. Soc.* **1949**, *71*, 3105-3107.–
- ¹⁰⁴ S. S. Parmar, C. Dwivedi, A. Chaudhari, T. G. Gupka, *J. Med. Chem.* **1972**, *15*, 99-101; C. Dwivedi, T. K. Gupta, S. S. Parmar, *J. Med. Chem.* **1972**, *15*, 553-554; S. Nagar, H. H. Singh, J. N. Sinha, S. S. Parmar, *J. Med. Chem.* **1973**, *16*, 178-180.–
- ¹⁰⁵ J. Tierney, *J. Heterocycl. Chem.* **1989**, *26*, 997-1001.–
- ¹⁰⁶ S. Köpper, K. Lindner, J. Martens, *Tetrahedron* **1992**, *48*, 10277-10292.–
- ¹⁰⁷ M. D. Rozwadowska, A. Sulima, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 3499-3506; M. D. Rozwadowska, A. Sulima, *Polish J. Chem.* **2001**, *75*, 1847-1852.–
- ¹⁰⁸ K. Lindner, *Dissertation*, Universität Oldenburg **1990**.–
- ¹⁰⁹ O. Westerhoff, A. Lützen, W. Maison, M. Kosten, J. Martens, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **2001**, 508-513.–
- ¹¹⁰ K. Matsumoto, S. Tsutsumi, T. Ihori, H. Ohta, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 9614-9619; F. Henin, J. Muzart, *Tetrahedron: Asymmetry* **1992**, *3*, 1161-1164; S. J. Aboulhoda, F. Henin, J. Muzart, C. Thorey, W. Behnen, J. Martens, T. Mehler, *Tetrahedron: Asymmetry* **1994**, *7*, 1321-1326; O. Roy, M. Diekmann, A. Riahi, F. Henin, J. Muzart, *Chem. Commun.* **2001**, *6*, 533-534.–
- ¹¹¹ A. J. Walker, *Tetrahedron: Assymmetry* **1992**, *3*, 961-998; M. C. Carreno, *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 1717-1760.–
- ¹¹² K. K. Anderson, *Tetrahedron Lett.* **1962**, 93-95; K. K. Anderson, W. Gaffield, N. E. Papanikolau, J. W. Foley, R. I. Perkins, *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 5637-5646.–
- ¹¹³ H. B. Kagan, F. Rebiere, *Synlett* **1990**, 643-650; F. A. Davis, R. T. Reddy, W. Han, P. J. Carroll, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 1428-1437; P. Pitchen, C. J. France, I. M. McFarlane,

- C. G. Newton, D. M. Thompson, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 485-488; H. L. Holland, F. M. Brown, G. Lakshmaiah, B. G. Larsen, M. Patel, *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 683-697; R. G. Vargas, E. J. H. Bechara, L. Marzorati, B. Wladislaw, *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, *10*, 3219-3227.–
- ¹¹⁴ J. Drabowicz, P. Kielbasinski, M. Mikolajczyk In *The Chemistry of Sulfoxes and Sulfoxides*, S. Patai, Z. Rappoport, C. J. M. Stirling, Eds., John Wiley & Sons: New York **1988**, pp. 233-378; H. Ohta, Y. Kato, G. Tsuchihashi, *Chem. Lett.* **1986**, 217-218.–
- ¹¹⁵ O. Hinsberg, *Chem. Ber.* **1910**, *43*, 289-290.–
- ¹¹⁶ Y. Tamura, J.-I. Uenishi, H. Ishibashi, *Chem. Pharm. Bull.* **1984**, *32*, 898-901.–
- ¹¹⁷ Letzter Artikel der Reihe: G. A. Russell, G. Hamprecht, *J. Org. Chem.* **1970**, *35*, 3007-3012.–
- ¹¹⁸ F. R. Atherton, C. H. Hassall, R. W. Lambert, *J. Med. Chem.* **1986**, *29*, 29-40.–
- ¹¹⁹ S. De Lombaert, L. Blanchard, L. B. Stamford, J. Tan, E. M. Wallace, Y. Satoh, J. Fitt, D. Hover, D. Simonsbergen, J. Moliterni, N. Marcopoulos, P. Savage, *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 488-504.–
- ¹²⁰ N. P. Camp, P. C. D. Hawkins, P. C. Hitchcock, D. Gani, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1992**, *2*, 1047-1052.–
- ¹²¹ S. Tada, M. Datano, Y. Nakayama, S. Volrath, D. Guyer, E. Ward, D. Ohta, *Plant Physiol.* **1995**, *109*, 153-159; P. Kafarski, B. Lejczak, *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* **1991**, *63*, 193-215.–
- ¹²² S. N. Osipov, O. I. Artyushin, A. F. Kolomiets, C. Bruneau, P. H. Dixneuf, *Synlett* **2000**, 1031-1033; R. Hirschmann, A. B. Smith, III, C. M. Taylor, P. A. Benkovic, S. D. Taylor, K. M. Yager, P. A. Sprengeler, S. J. Benkovic, *Science* **1994**, *265*, 234-237.–
- ¹²³ E. Alonso, E. Alonso, A. Sois, C. del Pozo, *Synlett* **2000**, 698-700 ; K. S. Kim, E. Y. Hurh, J. N. Youn, J. I. Park, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 9272-9274.–
- ¹²⁴ a) B. C. Ranu, A. Haja, U. Jana, *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1141-1143; b) C. Maury, Q. Wang, T. Gharbaoui, M. Chiadmi, A. Tomas, J. Royer, H. P. Husson, *Tetrahedron* **1997**, *53*, 3627-3636; c) K. M. Yager, C. M. Taylor, A. B. Smith, III, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 9377-9378.–
- ¹²⁵ A. R. Katritzky, X. L. Cui, B. Yang, P. J. Steel, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 1979-1985.–
- ¹²⁶ M. Kaname, H. Mashigem, S. Yoshifuji, *Chem. Pharm. Bull.* **2001**, *49*, 531-536.–
- ¹²⁷ K. Drauz, H. G. Koban, J. Martens, *Liebigs Ann. Chem.* **1985**, 448-452.–
- ¹²⁸ H. Gröger, J. Manikowski, J. Martens, *Phosphorus, Sulfur and Silicon* **1996**, *116*, 123-132.–

- ¹²⁹ H. Gröger, Y. Saida, H. Sasai, K. Yamaguchi, J. Martens, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 3089-3103.–
- ¹³⁰ a) H. Gröger, J. Martens, *Synth. Comm.* **1996**, *26*, 1903-1911, b) I. Schlemminger, A. Lützen, A. Willecke, W. Maison, R. Koch, W. Saak, J. Martens, *Tetrahedron Lett.* **2000**, 7285-7288.–
- ¹³¹ J. Manikowski, *Dissertation*, Universität Oldenburg **1998**.–
- ¹³² T. A. Mastryukova, I. M. Aladzheva, I. V. Leonteva, P. V. Petrovski, E. I. Fedin, N. I. Kabachnik, *Pure Appl. Chem.* **1980**, *52*, 945-957.–
- ¹³³ P. R. Hammond, *J. Chem. Soc.* **1962**, 1365-1369; Z. Luz, B. Silver, *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 4518-4521.–
- ¹³⁴ W. Maison, A. Lützen, M. Kosten, I. Schlemminger, O. Westerhoff, J. Martens, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1999**, *23*, 3515-3525.
- ¹³⁵ I. Hoppe, K. Schöllkopf, M. Nieger, E. Egert, *Angew. Chem.* **1985**, *97*, 1066-1067, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1985**, *24*, 1036-1037.–
- ¹³⁶ R. Hulst, R. W. J. Zijlstra, N. K. de Vries, B. L. Feringa, *Tetrahedron: Asymmetry* **1994**, *5*, 1701-1710.–
- ¹³⁷ C. Qian, T. Huang, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 4125-4128; B. C. Ranu, A. Hajra, U. Jana, *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1141-1143.–
- ¹³⁸ H. Gröger, D. Tehranfar, J. Martens, J. R. Goerlich, H. Thönnessen, P. G. Jones, R. Schmutzler, *Heteroatom Chem.* **1997**, *8*, 207-215.–
- ¹³⁹ Autorenkollektiv, *Organikum*, 15. Aufl., VEB Deutscher Verlag der Wissenschaften **1984**, S. 784-809.–
- ¹⁴⁰ H. Hachisako, Y. Murata, H. Ihara, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1999**, *11*, 2569-2578.–
- ¹⁴¹ R. Ponsinet, G. Chassaing, J. Vaissermann, S. Lavielle, *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, *1*, 83-90.–
- ¹⁴² J. R. Smolanoff (Rohm & Haas Co.), U.S. Pat. 751, 932, **1976**; N. D. Kimpe, M. Keppens, G. Fonk, *Chem. Comm.* **1996**, 635-636.–
- ¹⁴³ A. U. King, E. G. Corley, R. K. Anderson, R. D. Larsen, T. R. Verhoeven, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 3731-3735.–

Lebenslauf

Persönliches

Name Marc Kosten
Geburtsdatum/-ort 19.03.1970 in Bremen
Familienstand: ledig

Schulbildung

1977 bis 1981 Grundschule in Leeste
1981 bis 1983 Orientierungsstufe in Leeste
1983 bis 1990 Gymnasium der KGS Weyhe

Zivildienst

1990 bis 1992 Zivildienst als Rettungshelfer beim DRK in Weyhe

Hochschulbildung

an der Carl-von-Ossietzky-Universität Oldenburg
1992 bis 1995 Grundstudium der Chemie
1995 bis 1998 Hauptstudium der Chemie
08.01.1999 Diplomarbeit im Arbeitskreis von Prof. Dr. Jürgen Martens,
Titel: „Synthese cyclischer chiraler Aminosäurederivate“

Promotion

an der Carl-von-Ossietzky-Universität Oldenburg
seit Februar 1999 Doktorarbeit im Arbeitskreis von Prof. Dr. Jürgen Martens,
Titel: „Beitrag zur Chemie der 2,3,4,5-Tetrahydropyridine:
Synthese von cyclischen β -Aminosäuren, β -Lactamen und β -
Peptiden sowie schwefelhaltigen γ - und δ -Lactamen und α -
Aminophosphonsäurederivaten“

Tätigkeiten

seit Februar 1999 Anstellung als wissenschaftlicher Mitarbeiter an der Carl-von-Ossietzky-Universität Oldenburg

Oldenburg, Januar 2003

Hiermit versichere ich, daß ich diese Arbeit
selbständig verfaßt und keine anderen als die
angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt habe.

Oldenburg, Januar 2003