

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit von August 1994 bis Oktober 1998 unter der Leitung von Prof. Dr. Jürgen Martens in der Abteilung Organische Chemie der Carl von Ossietzky Universität Oldenburg angefertigt.

An dieser Stelle möchte ich besonders Herrn Prof. Dr. Jürgen Martens für die interessante Themenstellung, seine ständige Diskussionsbereitschaft und die wertvollen Hinweise jeglicher Art danken, die eine Grundlage für das Gelingen dieser Arbeit waren.

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

Herrn Prof. Dr. Werner Uhl und Herrn Dr. Ingo Hahn danke ich für die gute Zusammenarbeit.

Bei meinen Kollegen im Arbeitskreis, besonders Frau Dipl.-Chem. Viola Peper, Herrn Dipl.-Chem. Imre Schlemminger, Herrn Dipl.-Chem. Wolfgang Maison und Herrn Richard Irmer möchte ich mich für die gute Zusammenarbeit und die angenehme Arbeitsatmosphäre danken.

Herrn Dr. Willi Behnen danke ich für das rege Interesse am Fortgang dieser Arbeit.

Für die Durchführung der analytischen Arbeiten danke ich den Mitarbeitern der Zentralen Analytik Frau Marlies Rundshagen, Herrn Dieter Neemeyer, Frau Dipl.-Ing. Martina Ehmen und Herrn Dipl.-Ing. Karl-Heinz Plate.

Der Bayer AG, der Degussa AG und dem Arbeitskreis von Herrn Prof. Dr. Reinhard Schmutzler, Technische Universität Braunschweig, danke ich für die freundliche Überlassung von Chemikalien.

Aus dieser Arbeit bisher publizierte Ergebnisse:

1. J. Manikowski, H. Gröger, J. Martens, „SYNTHESIS OF NEW α -AMINOPHOSPHONIC ACIDS DERIVED FROM 2H-1,3-THIAZINES AND 2H-1,3-BENZOTHAZINES“, *Electronic Conference on Trends in Organic Chemistry, (ECTOC-1)*, Eds. H. S. Rzepa und J. M. Goodman (CD-ROM), Royal Society of Chemistry Publications, **1995**.
Siehe auch: <http://www.ch.ic.ac.uk/ectoc/>[*Chem.Abstr.* **1996** , 125,10955d]
2. W. Uhl, I. Hahn, U. Schütz, S. Pohl, W. Saak, J. Martens, J. Manikowski, „TWO-FOLD INSERTION OF ISOCYANIDES INTO THE GA-GA BOND OF TETRAKIS[BIS(TRIMETHYLSILYL)DIGALLANE(4)]“, *Chem. Ber.* **1996** , 129, 897-901.
3. H. Gröger, J. Manikowski, J. Martens, „SYNTHETIC APPROACH TO NEW α -AMINOPHOSPHONATES DERIVED FROM SIX-MEMBERED, SULFUR-CONTAINING HETEROCYCLIC IMINES“, *Phosphorous, Sulfur and Silicon* **1996** , 116, 123-132.

1. Einleitung

Die Bedeutung der Heterocyclen reicht weit über das Betätigungsfeld des präparativ-synthetisch arbeitenden Chemikers hinaus, wobei die Natur im Laufe von einigen Milliarden Jahren unzählige Heterocyclen unterschiedlichster Art mit oft beeindruckender physiologischer Wirksamkeit hervorgebracht hat. Als Beispiele, auch für ihre pharmakologische Bedeutung für Mensch und Tier, seien hier stellvertretend die β -Lactam-Antibiotika genannt¹, deren Entdeckung zwar schon recht lange zurückliegt, deren therapeutischer Nutzen aber bis in die heutige Zeit erhalten geblieben ist.

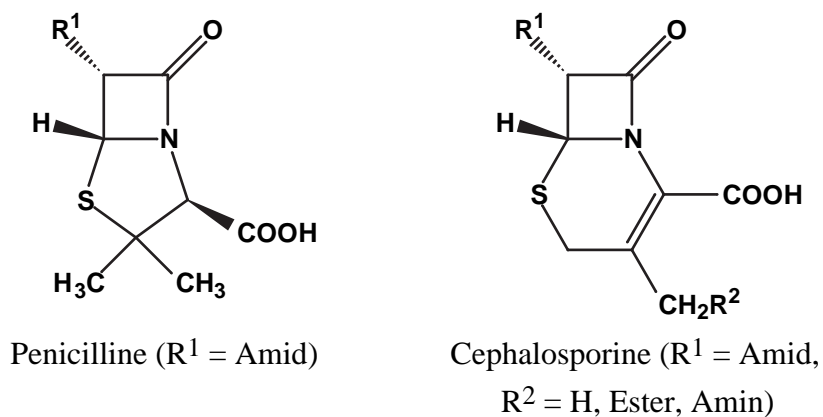


Abb. 1 β -Lactam-Antibiotika

Die in den β -Lactam-Antibiotika enthaltenen 1,3-*N/S*-Fünf- bzw.-Sechsringsysteme der 1,3-Thiazolidine und 1,3-Thiazinane stellen aber auch für die Synthese von Pharmazeutika ein interessantes Strukturelement dar, deren Vertreter sich oft durch ein breites Spektrum an Wirkungen auszeichnen und aufgrund dieser Eigenschaft bei der Suche nach neuen Therapeutika Beachtung finden. Abbildung 2 zeigt zwei Beispiele für pharmazeutische Produkte, die das Thiazolidin-Grundgerüst enthalten und im Organismus eine völlig unterschiedliche Wirkung entfalten. Während Rentiapril[®] blutdrucksenkend wirkt² zeigt Neostein[®] schleimlösende Wirkung³.

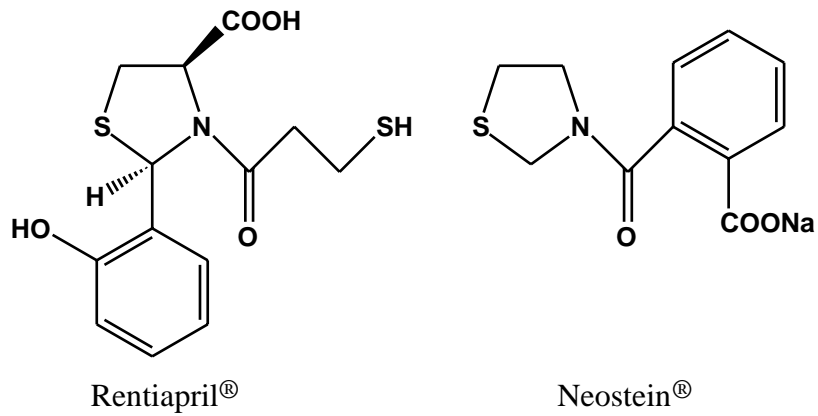


Abb. 2 Thiazolidin-Pharmazeutika

Andere thiazolidin- und thiazinanhaltige Synthetika zeigen erwünschte Wirkungen als Tyrosinase-Inhibitor in Kosmetika⁴, als Antimikrobiotika⁵ oder als Blutgerinnungs-Hemmer⁶.

Eine weitere Gruppe heterocyclischer Verbindungen, die sich durch ein breites Spektrum an physiologischer Wirkung auszeichnen, sind die Carbolin-Alkaloide, deren Vertreter, wie das Harmin, das in geringer Dosis eine euphorisierende Wirkung hat, schon seit Jahrhunderten von Angehörigen südamerikanischer Indianerstämme zur Zubereitung von „Zauber“-Tränken („Yage“), natürlich in Unkenntnis der Strukturformel, verwendet wird⁷.

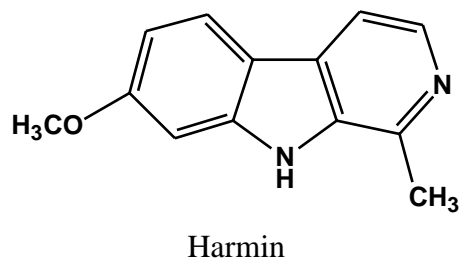
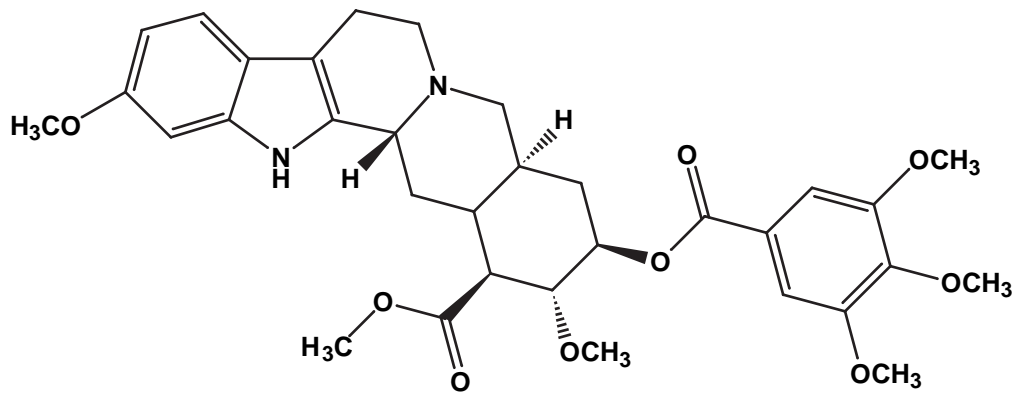


Abb. 3 Ein Carbolin-Alkaloid

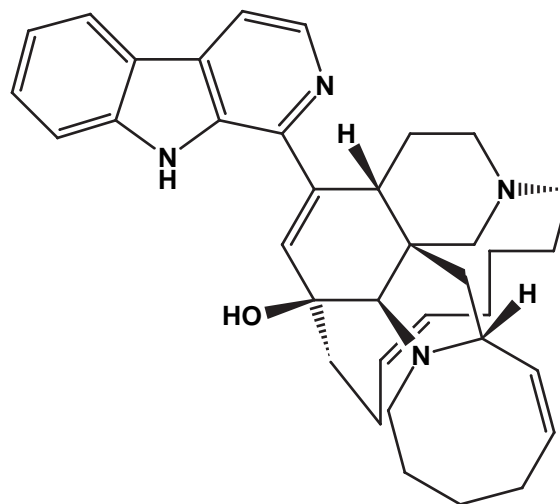
Einen anderen Wirkstoff dieser Gruppe, der therapeutische Bedeutung erlangt hat, stellt Reserpin dar, das in den Wurzeln verschiedener Rauwolfia-Arten vorkommt und auch heute noch gegen Hypertonie und Angst- und Spannungszustände eingesetzt wird⁸.



Reserpin

Abb. 4 Ein zu den Rauwolfia-Alkaloiden gehörendes Carbolin-Alkaloid

Die biologische Aktivität von Naturstoffen, wie z. B. den Alkaloiden, führt immer mehr dazu gezielt nach pflanzlichen oder tierischen Inhaltsstoffen zu suchen, die pharmazeutisches Potential vermuten lassen. Ein gutes Beispiel sind die Manzamine, die auch zu den Carbolin-Alkaloiden gehören und deren erster Vertreter 1985 aus einem zur Familie der Chalinidae gehörenden Schwamm aus dem japanischen Meer isoliert werden konnte⁹.



Manzamin A

Abb. 5 Ein zu den Manzaminen gehörendes Carbolin-Alkaloid

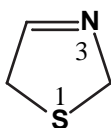
Dieser Manzamin A genannte Naturstoff zeigte cytotoxische und wachstumshemmende Wirkung auf Leukämie-Zellen der Mäuse-Zelllinie P 338, was dazu führte, dass in den letzten Jahren viele neue Alkaloide des Manzamin-Typs gefunden wurden und auch einige Vertreter auf synthetischem Wege dargestellt werden konnten um zum einen die Biosynthese

aufzuklären und zum anderen den Wirkstoff in größerer Menge für Aktivitätsuntersuchungen, auch von Derivaten, zur Verfügung zu haben¹⁰.

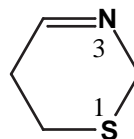
2. Nomenklatur

Der Übersicht halber sei an dieser Stelle kurz auf die Nomenklatur der in dieser Arbeit behandelten Klassen von Verbindungen eingegangen, wobei die Stereochemie hier noch unberücksichtigt bleiben soll.

Die Benennung der 3-Thiazoline und 5,6-Dihydro-2*H*-1,3-thiazine folgt allgemeingültigen Regeln. Die Numerierung der Ringatome erfolgt hierbei vom Heteroatom der größten Masse ausgehend in Richtung des Heteroatoms der nächstkleineren Masse:



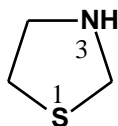
3-Thiazolin



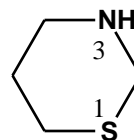
5,6-Dihydro-2*H*-1,3-thiazin

Abb. 6 Ungesättigte *N/S*-Heterocyclen

Sind die Ringe gesättigt, so ändert sich die Nomenklatur, wie an folgender Abbildung zu sehen ist:



Thiazolidin

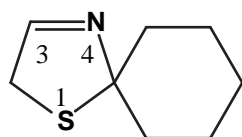


1,3-Thiazinan

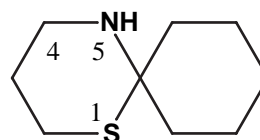
Abb. 7 Gesättigte *N/S*-Heterocyclen

Die Nomenklatur der analogen Spiro-Verbindungen folgt anderen Regeln und wird folgendermaßen vorgenommen:

Der Name des Grundgerüsts entspricht dem des Aliphaten mit gleicher Anzahl an Kohlenstoffatomen. Die Numerierung beginnt neben dem Spiro-Atom und wird über das Heteroatom der größten Masse fortgesetzt, wobei die Positionen der Heteroatome durch die vorangestellte Positionsnummer kenntlich gemacht werden. Die Anzahl der Ringatome wird in eckigen Klammern vor den Namen des Grundgerüsts gesetzt. Etwaig vorhandene Doppelbindungen werden durch die Endung „-en“ mit vorangetzter Positionsangabe angezeigt.



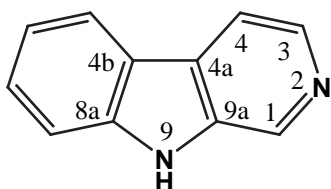
1-Thia-4-azaspiro[4.5]dec-4-en



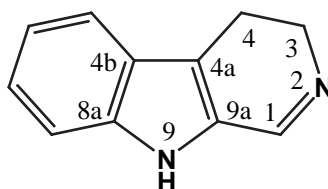
1-Thia-5-azaspiro[5.5]undecan

Abb. 8 Beispiele für ungesättigte und gesättigte Spiroverbindungen.

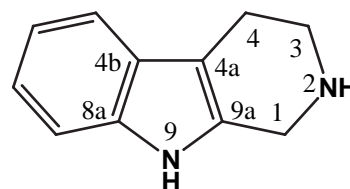
Eine weitere Verbindungsklasse, die in dieser Arbeit einen großen Raum einnimmt, stellen die β -Carboline dar, die sich in ihrer Nomenklatur vom ungesättigten $9H$ - β -Carbolin als Stammverbindung ableiten:



$9H$ - β -Carbolin



4,9-Dihydro- $3H$ - β -carbolin



2,3,4,9-Tetrahydro- $1H$ - β -carbolin

Abb. 9 Beispiele für ungesättigte und teilweise gesättigte β -Carboline.

Die hier behandelten Vertreter der β -Carboline zeichnen sich durch die zunehmende Sättigung des ersten Ringes aus, was durch die Angabe der zusätzlichen Wasserstoffatome mit entsprechender Numerierung angezeigt wird.

Für die Nomenklatur der Stereochemie wurde durchgängig die R - und S -Nomenklatur nach *Cahn, Ingold* und *Prelog* benutzt¹¹. Stereogene Zentren einheitlicher Stereochemie, deren absolute Konfiguration aber unbekannt ist, werden mit den Buchstaben R^* bzw. S^* gekennzeichnet.

3. Zielsetzung

Im Sinne des Titels dieser Arbeit werden zunächst neue und literaturbekannte stickstoffhaltige Heterocyclen, die eine reaktive C=N-Doppelbindung enthalten, nämlich 3-Thiazoline, 5,6-Dihydro-2*H*-1,3-thiazine und 4,9-Dihydro-3*H*- β -carbolin, synthetisiert. Dieses geschieht im Falle der *N/S*-Heterocyclen mittels der gut bekannten modifizierten *Asinger*-Synthese¹² und im Falle des β -Carbolins nach einer von *Wanner et al.* modifizierten Vorschrift¹³, ausgehend von Tryptamin:

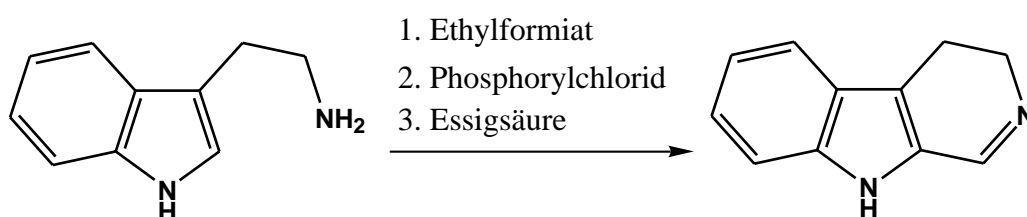


Abb. 10 Darstellung von 4,9-Dihydro-3*H*- β -carbolin

Nachdem gezeigt werden konnte, daß die Addition von Dialkylphosphiten an 5,6-Dihydro-2,2,5,5-tetramethyl-2*H*-1,3-thiazin glatt gelingt^{12b,18}, soll nun versucht werden weitere neue Vertreter dieser Phosphoranaloga von α -Aminosäuren darzustellen, wobei ein Schwerpunkt die Untersuchung der Diastereoselektivität dieser Additionsreaktion sein soll.

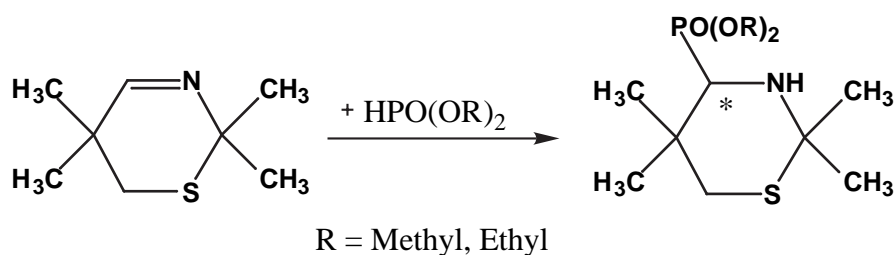


Abb. 11 Addition von Dialkylphosphiten an 5,6-Dihydro-2,2,5,5-tetramethyl-2*H*-1,3-thiazin

Zu diesem Zweck soll zunächst die Addition von Dialkylphosphiten an chirale, racemische 5,6-Dihydro-2*H*-1,3-thiazine untersucht werden. Anschließend soll die analoge Reaktion ausgehend von einem diastereomerenreinen, cyclischen Phosphit und achiralen 5,6-Dihydro-2*H*-1,3-thiazinen studiert werden.

Weiterhin soll versucht werden über die Addition von Dialkylphosphiten an 4,9-Dihydro-3*H*- β -carbolin zu neuen 2,3,4,9-Tetrahydro-1*H*- β -carbolin-1-yl-phosphonsäuredialkylestern zu gelangen.

Ein weiteres Ziel soll die Darstellung von neuen Thiazinan-4-yl-dimethylphosphinoxiden sein, wiederum unter besonderer Beachtung der Diastereoselektivität:

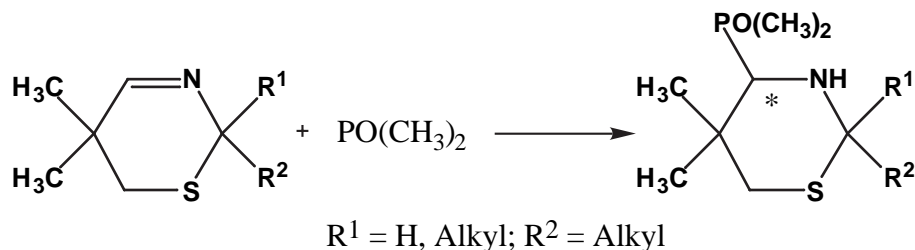


Abb. 12 Geplante Addition von Dimethylphosphinoxid an 5,6-Dihydro-2*H*-1,3-thiazine

Ein weiterer Teil dieser Arbeit soll Reduktionen von 3-Thiazolinen und 1,3-Thiazinen verschiedenen Substitutionsmusters beinhalten. Im Verlauf dessen soll versucht werden eine bestehende, auf Dimethylaminboran als Reduktionsmittel basierende Variante^{12b}, die leider auch zur Ringöffnung führen kann, so zu modifizieren, daß die Ringöffnung vermieden wird. Weiterhin soll versucht werden erstmalig Natriumborhydrid als Reduktionsmittel zur Darstellung neuer und bekannter Thiazolidine aus 3-Thiazolinen und Thiazinane aus 1,3-Thiazinen einzusetzen.

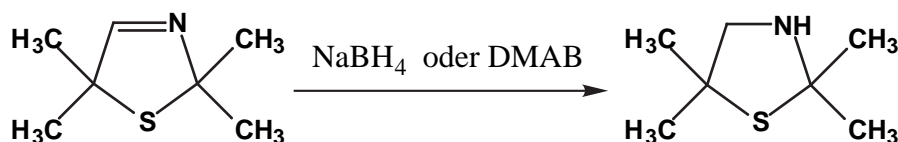


Abb. 13 Geplante Reduktion von 3-Thiazolinen und 1,3-Thiazinen am Beispiel des 2,2,5,5-Tetramethyl-3-thiazolins

Eine weitere Anwendungsmöglichkeit für Dimethylaminboran ist die Darstellung von *N*-Acylthiazolidinen via Reduktion von *N*-Acyliminiumionen, die mittels einer Lewisäure aus den entsprechenden *N*-Acyl-4-methoxythiazolidinen erzeugt werden können^{12b}. In diesem Zusammenhang soll nun versucht werden die *N*-Acylthiazolidine direkt, d. h. ohne den Umweg über die *N*-Acyl-4-methoxythiazolidine zu erhalten. Hierzu sollen zunächst Säurechloride an die C=N-Doppelbindung der 3-Thiazoline addiert werden, so daß intermediär *N*-Acyl-4-chlorthiazolidine entstehen, die sofort und ohne Isolierung in der

Reaktionslösung mit Dimethylaminboran reduziert werden, was insgesamt nicht nur eine wesentliche Vereinfachung sondern auch eine Ersparnis an Chemikalien ergibt:

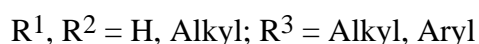
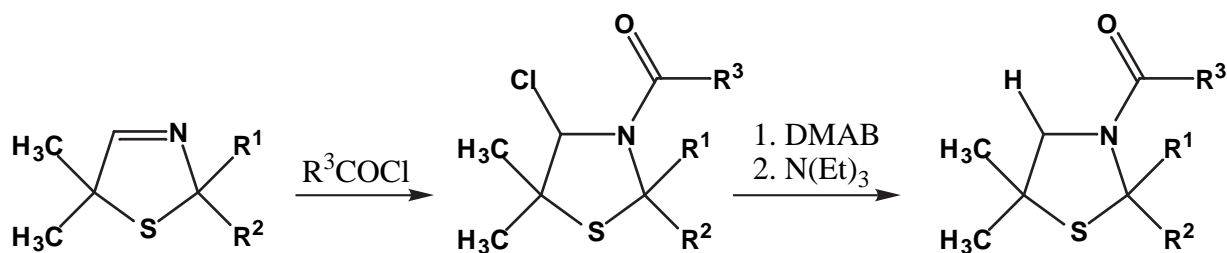


Abb. 14 Geplante Darstellung von *N*-Acylthiazolidinen

Als cyclischer Vertreter der Imine sollte sich 4,9-Dihydro-3*H*- β -carbolin im Sinne der *Ugischen* 4CC (four-component condensation) mit Carbonsäuren und Isonitrilen zu Bisamiden, die auch als totalgeschützte α -Aminosäuren aufgefasst werden können, umsetzen lassen:

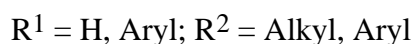
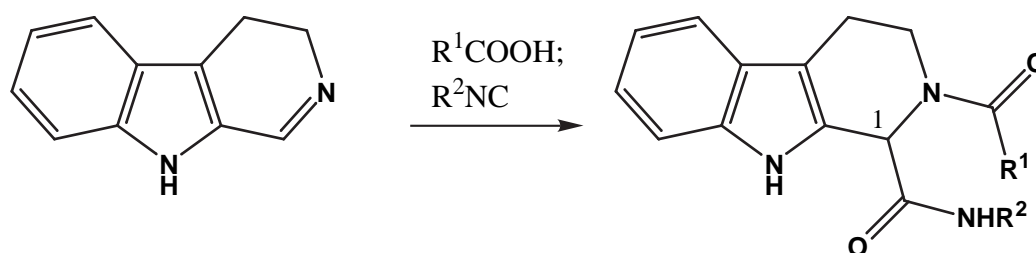


Abb. 15 Geplante Darstellung von *N*-Acyl-2,3,4,9-tetrahydro-1*H*- β -carbolin-1-carboxylsäureamiden

In diesem Zusammenhang wird zu untersuchen sein, welche stereochemischen Konsequenzen sich aus dem Einsatz chiraler Carbonsäuren oder chiraler Isonitrile ergeben, d. h. ob es möglicherweise zu einer diastereoselektiven Synthese kommt.

4. Darstellung der heterocyclischen Imine

4.1 Literaturübersicht

*Asinger*¹⁴ beschrieb im Jahre 1956 erstmals eine Reaktion, bei der es durch Einwirkung von Schwefel und gasförmigen Ammoniak auf Ketone, die in α -Stellung über mindestens ein substituierbares Wasserstoff-Atom verfügen, zur Bildung von 3-Thiazolinen kommt. Hierbei wird angenommen, daß dabei mehrere Gleichgewichtsschritte durchlaufen werden¹⁵.

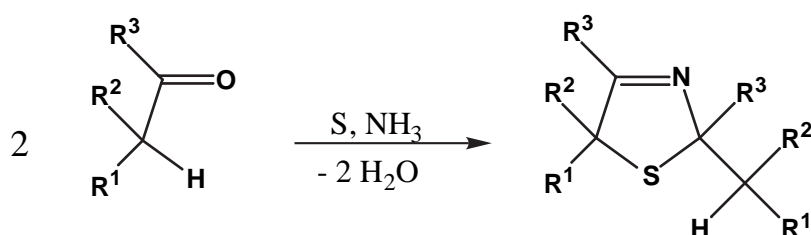


Abb. 16 Darstellung von 3-Thiazolinen nach *Asinger*

Die entsprechenden 6-Ringimine wurden, ebenfalls von *Asinger*¹⁶, im Jahre 1957 erstmals beschrieben. Hierbei wurden α,β -ungesättigte Ketone mit Schwefelwasserstoff, Ammoniak und einer Oxokomponente, einem Keton oder Aldehyd, zu 5,6-Dihydro-2*H*-1,3-thiazinen cyclisiert. Auch hier wird in der Literatur für den Mechanismus der Bildung der 5,6-Dihydro-2*H*-1,3-thiazine das Durchlaufen mehrerer Gleichgewichtsschritte angenommen^{15d,17}.

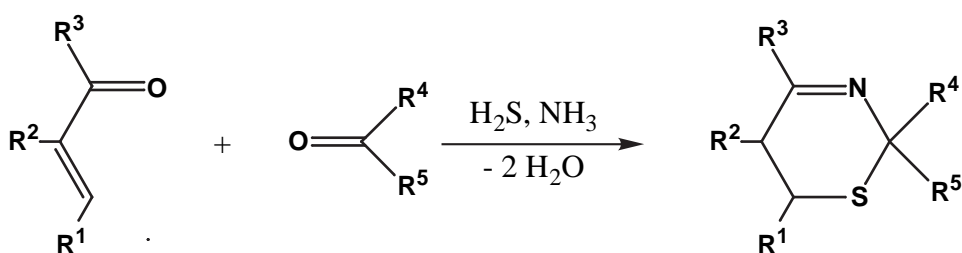
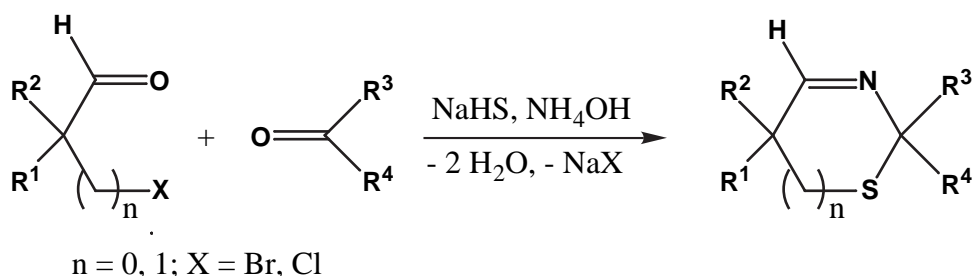


Abb. 17 Darstellung von 5,6-Dihydro-2*H*-1,3-thiazinen nach *Asinger*

Eine andere Möglichkeit zur Synthese von 3-Thiazolinen und 5,6-Dihydro-2*H*-1,3-thiazinen stellt die modifizierte *Asinger*-Reaktion dar, die 1981 von *Martens et al.*^{12a} zur Darstellung der 3-Thiazoline vorgestellt wurde und 1994 von *Manikowski*^{12b,18} auf die 5,6-Dihydro-2*H*-1,3-thiazine erweitert werden konnte. Ein wesentlicher Vorteil liegt dabei in der Tatsache, daß

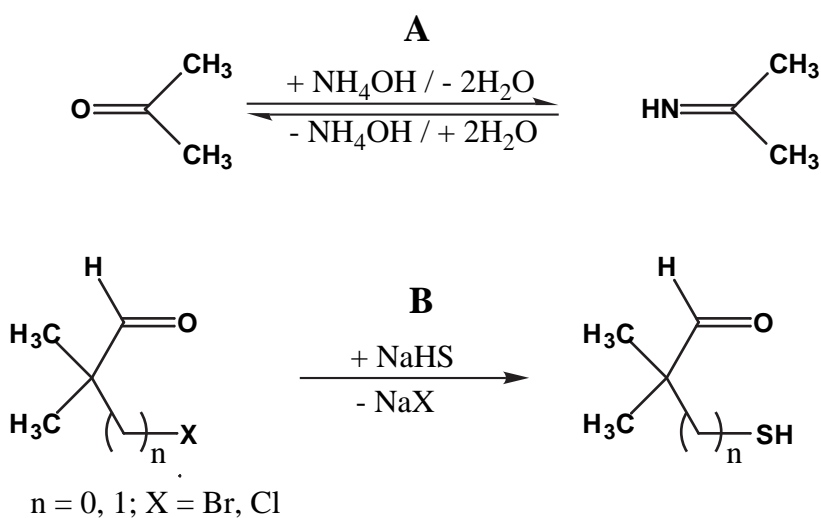
auf die gasförmigen und giftigen Reaktionspartner, wie Ammoniak und Schwefelwasserstoff, zugunsten von wässriger, konzentrierter Ammoniaklösung und festem Natriumhydrogensulfid verzichtet werden kann. Ein weiterer Vorteil dieser „Eintopf“-Synthese ist die Möglichkeit zu 3-Thiazolinen und 5,6-Dihydro-2*H*-1,3-thiazinen unterschiedlichsten Substitutionsmusters, die an C-4 unsubstituiert sind, zu gelangen.



$\text{R}^1, \text{R}^2, \text{R}^3, \text{R}^4 = \text{H, Alkyl, Cycloalkyl}$

Abb. 18 Modifizierte *Asinger*-Reaktion zur Darstellung S-haltiger, cyclischer Imin

Abbildung 19 zeigt einen Mechanismus, hier am Beispiel der 2,2,5,5-Tetramethyl-Verbindungen, der angenommen werden kann¹⁹. In Schritt A wird in einer Gleichgewichtsreaktion aus der Oxokomponente (hier: Aceton) und Ammoniak ein Ketimin gebildet²⁰. Schritt B zeigt die nucleophile Substitution des α - bzw. β -Halogenaldehyds zum entsprechenden Mercaptoaldehyd, der in Schritt C an das Ketimin addiert, wonach es in Schritt D unter Ringbildung zum intramolekularen Angriff desamins auf die Carbonylfunktion des Aldehyds kommt²¹. Abschließend wird unter Wasserabspaltung in Schritt E das cyclische Imin gebildet:



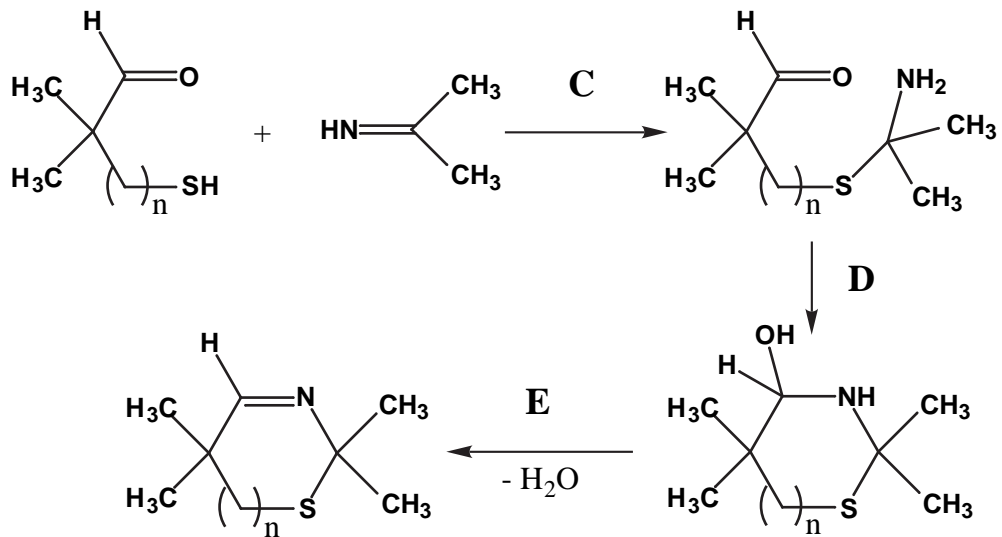
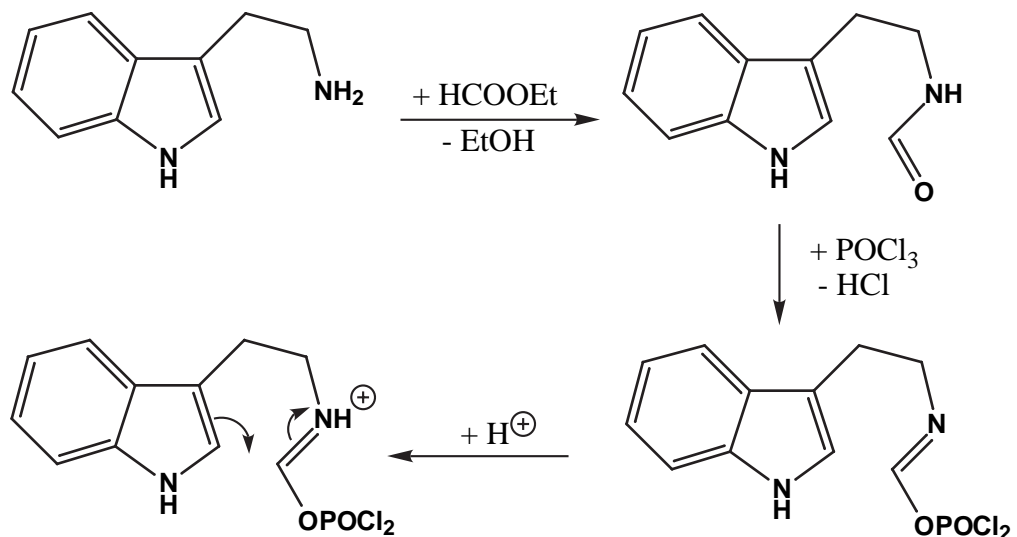


Abb. 19 Angenommener Mechanismus der modifizierten Asinger-Reaktion

Die erste Darstellung des 4,9-Dihydro-3*H*- β -carbolins erfolgte 1947 von Schöpf et al.²² im Verlauf von Modellversuchen zur Aufklärung der Biogenese von Naturstoffen, in diesem Fall des β -Carbolinalkaloids Rutaecarpin. Hierbei wird ganz analog zur Bischler-Napieralski-Reaktion²³ zunächst Tryptamin mit Ameisensäureethylester zum entsprechenden Formamid umgesetzt, das dann mit Phosphorylchlorid als Dehydratisierungsmittel intramolekular cyclisiert. Es ergibt sich folgender Mechanismus^{23b}:



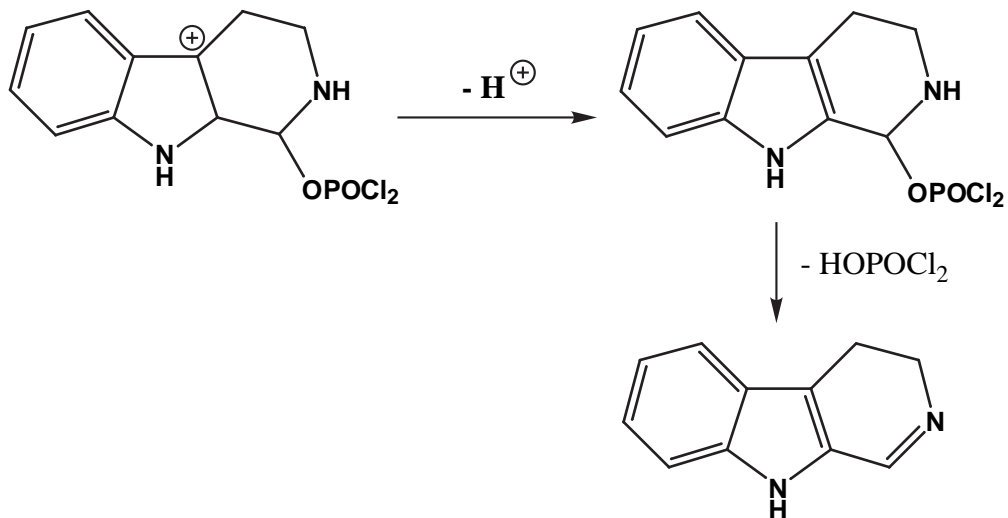


Abb. 20 Mechanismus der *Bischler-Napieralski*-Reaktion zur Darstellung von 4,9-Dihydro-3*H*-β-carbolin

In der Praxis wird auf die Isolierung des Formamids verzichtet und nur der überschüssige Ameisensäureethylester abdestilliert, wonach der Rückstand mit Phosphorylchlorid umgesetzt wird. Nach dem Entfernen des Überschusses an Phosphorylchlorid im Wasserstrahlvakuum bei Raumtemperatur wird mit verd. Essigsäure hydrolysiert, mit Wasser verdünnt und anschließend mit konzentrierter Ammoniaklösung ammoniakalisch gestellt. Das Produkt kann nun mit Diethylether extrahiert werden¹³.

Leider hat sich ein „up-scaling“ der Reaktion als wenig sinnvoll herausgestellt, da die Ausbeute von ca. 70 %, bezogen auf 3 g (18.8 mmol) Tryptamin, bei Verdopplung oder Verdreifachung des Ansatzes nicht mehr erreicht werden konnte. Es empfiehlt sich also auf eine Vergrößerung des Ansatzes zugunsten einer Wiederholung zu verzichten.

4.2 Eigene Ergebnisse

Die für die modifizierte *Asinger*-Reaktion zur Darstellung der 3-Thiazoline benötigten α -Halogenaldehyde lassen sich leicht über die Halogenierung der entsprechenden Aldehyde erhalten, die leider zur Synthese der β -Halogenaldehyde entfällt. Ein besonders einfache Methode zur Darstellung dieser Verbindungen stellt aber die Oxidation des γ -Chloralkohols, hier des 3-Chlor-2,2-dimethylalkohols, dar²⁴:

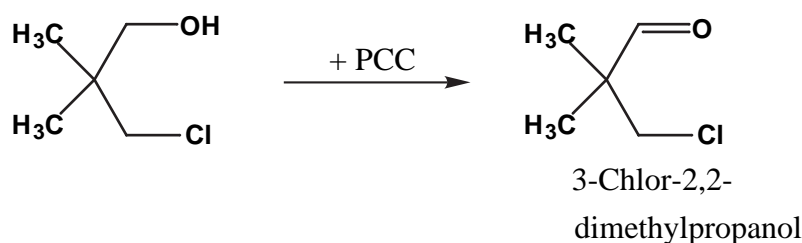


Abb. 21 Darstellung eines γ -Chloralkohols

Als Oxidationsmittel kommt dabei Pyridiniumchlorchromat (PCC) zum Einsatz, das in hervorragenden Ausbeuten aus Chrom(VI)oxid, halbkonzentrierter Salzsäure und Pyridin erhalten werden und über längere Zeiträume ohne Veränderung gelagert werden kann²⁵. Der so erhaltene β -Chloraldehyd wird nun sofort im Sinne der modifizierten *Asinger*-Reaktion umgesetzt:

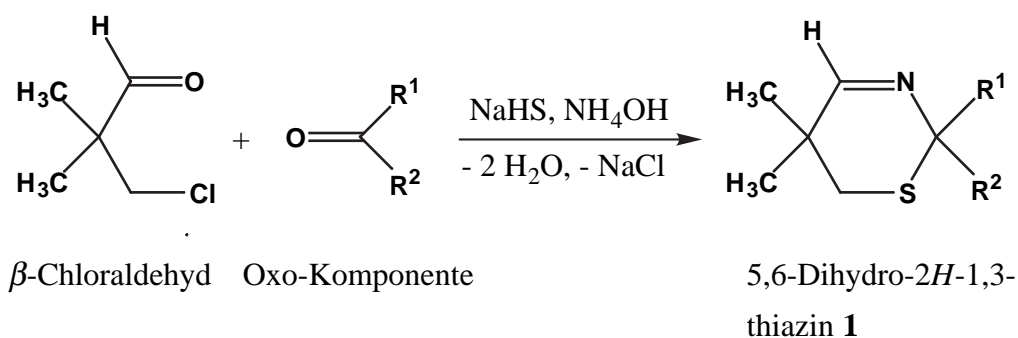


Abb. 22 Darstellung der neuen 5,6-Dihydro-2H-1,3-thiazine **1** mittels modifizierter *Asinger*-Synthese

Es werden hierbei Oxo-Komponente (Aldehyd oder Keton), Ammoniaklösung und Natriumhydrogensulfid vorgelegt und mit 3-Chlor-2,2-dimethylpropanal unter Kühlung umgesetzt. Nach der Aufarbeitung werden die Rohprodukte als schwach gelbe Öle erhalten, die fraktionierend destilliert werden. Die Thiazine **1 a-e** werden als zunächst farblose Flüssigkeiten

erhalten, die sich nach einiger Zeit gelb bis orange verfärben, was auf partielle Zersetzung zurückzuführen ist und durch Lagerung im Kühlschrank deutlich verzögert werden kann.

Tab. 1 Ausgewählte Daten der neuen 5,6-Dihydro-2*H*-1,3-thiazine **1a-e**

1	R ¹	R ²	Ausbeute [%]	IR ^{a)} ν [cm ⁻¹]
1a	(CH ₂) ₄		36	1645
1b	CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₃	20	1640
1c	C(CH ₃) ₂ CH ₃	H	34	1660
1d	C(CH ₃) ₂ CH ₂ Cl	H	20	1660
1e	CH ₂ CH ₃	CH ₃	20	1650

a) Gemessen als Film (NaCl), C=N-Schwingung.

Die Grenzen der Variabilität der Reaktion im Bezug auf die Oxo-Komponenten werden von deren Reaktivität bestimmt. So ist es nicht mehr möglich Diethylketon als Oxo-Komponente einzusetzen um zu dem 2,2-Diethyl-5,6-dihydro-5,5-dimethyl-2*H*-1,3-thiazin **1b** zu gelangen, ohne daß es zur gleichzeitigen Bildung des (*RS*)-5,5-Dimethyl-2-(2-chlor-1,1-dimethylethyl)-2*H*-1,3-thiazins **1d** kommt, was natürlich aus der höheren Reaktivität des 3-Chlor-2,2-dimethylpropanals resultiert. Dieses kompetitive Verhalten führt letztlich dazu, daß es bei Einsatz von Ketonen mit noch sperrigeren Substituenten, wie z. B. *t*-Butylmethylketon, nicht mehr zur Bildung des erwarteten 5,6-Dihydro-2*H*-1,3-thiazins kommt, sondern nur noch **1d** isoliert werden kann:

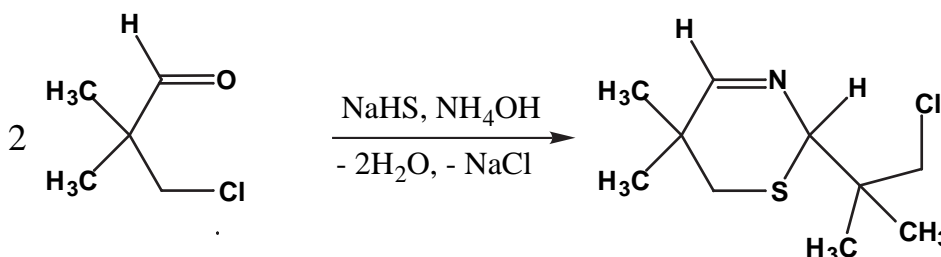


Abb. 23 Beobachtete Nebenreaktion zum (*RS*)-5,5-Dimethyl-2-(2-chlor-1,1-dimethylethyl)-2*H*-1,3-thiazin **1d**

Da **1d** sich in seinem Siedepunkt leider nur unwesentlich von denen der Verbindungen **1b**, **c** und **e** unterscheidet, konnten diese nach der Destillation nur verunreinigt erhalten werden, weshalb der Strukturbeweis über deren Umsetzungsprodukte mit Dialkylphosphiten erfolgt.

Erwähnenswert ist weiter die thermische Instabilität der 5,6-Dihydro-2*H*-1,3-thiazine **1**, was sich bei der fraktionierenden Destillation als schnelle Dunkelfärbung bemerkbar macht und zu einer merklichen Depression der Ausbeuten führt, wenn Angesichts der sonst zu erwartenden Verunreinigung mit **1d** auf eine wirksamere und damit längere Vigreux-Kolonnen (> 20 cm) gewechselt wird. Da die Beimengungen an **1d** sich aber bei den Derivatisierungen nicht negativ auswirken, scheint es ratsam, zugunsten vertretbarer Ausbeuten, die Verunreinigung in Kauf zu nehmen.

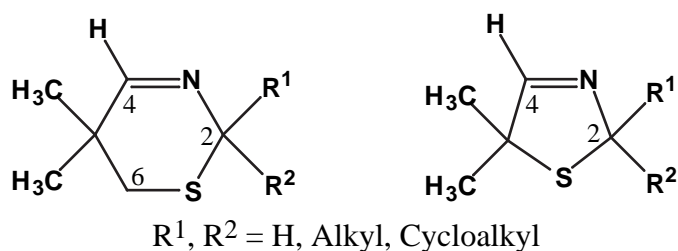


Abb. 24 5,6-Dihydro-2*H*-1,3-thiazine und 3-Thiazoline

Bei der Betrachtung der IR- und NMR-Spektren der 5,6-Dihydro-2*H*-1,3-thiazine **1** fällt eine weitgehende Übereinstimmung mit denen der 3-Thiazoline²⁶ auf. So liegen die IR- und ¹³C-NMR-Resonanzen der C=N-Doppelbindung beider Verbindungsklassen im Bereich um 1650 cm⁻¹ bzw. 165 ppm. Der deutlichste Unterschied liegt in der chemischen Verschiebung von C-2, die bei den 1,3-Thiazinen **1** im Mittel um 30 ppm nach 60-70 ppm hochfeldverschoben sind, was vermutlich auf einem kompensatorischen Effekt durch die zusätzliche Methylengruppe auf die entschirmende Wirkung des Ring-Schwefels auf C-2 zurückzuführen ist.

5. Darstellung von Phosphonsäureestern aus cyclischen Iminen

5.1 Literaturübersicht

α -Aminophosphonsäuren, Struktur-Analoga der α -Aminocarbonsäuren, sind seit langem von großem Interesse, da sie oft bemerkenswerte biologische Aktivitäten zeigen²⁷.

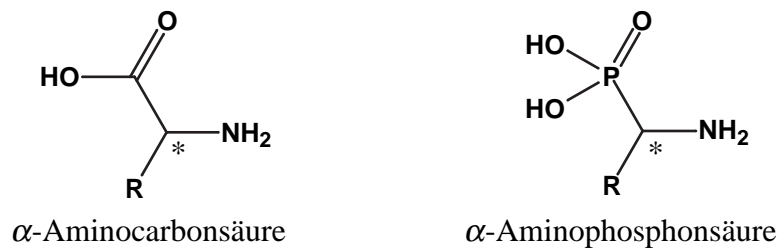


Abb. 25 Strukturanaloga α -Aminocarbon-und phosphonsäuren

Diese Wirkungen beruhen hauptsächlich auf ihrem antagonistisch-kompetitiven Verhalten gegenüber der entsprechenden α -Aminocarbonsäure, d.h. sie täuschen an aktiven Zentren von Enzymen oder Rezeptoren im tierischen oder pflanzlichen Metabolismus deren Vorhandensein vor. Abb. 26 zeigt als Beispiel ein solches Paar einer α -Aminocarbonsäure, hier 3,4-Dihydroxyphenylalanin (Dopa), und der entsprechenden α -Aminophosphonsäure²⁸:

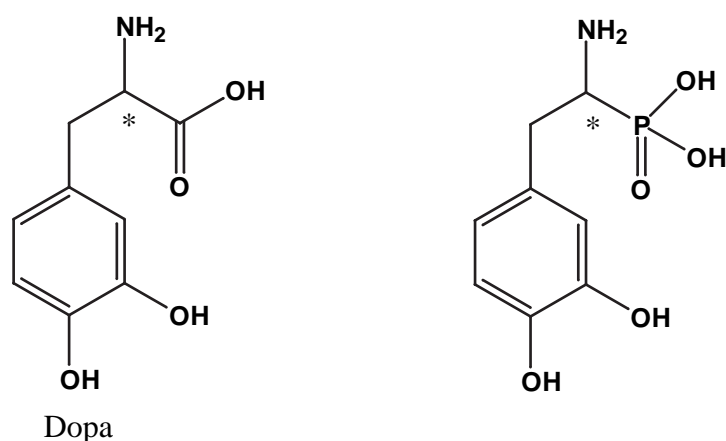


Abb. 26 3,4-Dihydroxyphenylalanin (Dopa) und die analoge α -Aminophosphonsäure

L-Dopa spielt als Zwischenstufe der Biosynthese der Katecholamine Dopamin, L-Noradrenalin und L-Adrenalin, die als Neurotransmitter des sympatho-adrenalen Systems fungieren, eine Schlüsselrolle²⁹. Der entscheidende Schritt der Biosynthese ist dabei die Wechselwirkung von Dopa mit dem Enzym Tyrosinase, wobei sich gezeigt hat, daß die Dopa-analoge Phosphonsäure ein ähnliches Bindungsverhalten an die aktiven Stellen des Enzyms besitzt²⁷.

Im Organismus könnte nun die Applikation der Dopa-analogen Phosphonsäure zu einer Hemmung dieser Biosynthese führen, so daß L-Noradrenalin als körpereigener Botenstoff nicht mehr gebildet wird und es nicht mehr zu einer Übertragung des nervösen Reizes an der noradrenergen Synapse kommen kann, woraus eine sympatholytische Wirkung resultiert. Diese mimetische Wirkung wird heute in der Medizin durch die Gabe von Methyl-dopa (L-3,4-Dihydroxy- α -methylphenylalanin, Dopegyt[®], Presinol[®], Sembrina[®]) erzielt, das als Antihypertonikum eingesetzt wird⁸.

Eine häufig angewendete und besonders einfache Möglichkeit zur Darstellung von α -Aminophosphonsäuren beinhaltet die thermische Addition von Dialkylphosphiten an Imine³⁰, die aus Aldehyden oder Ketonen und primären Aminen erhalten werden können. Die so synthetisierten Dialkylphosphonate werden dann im Anschluß zur α -Aminophosphonsäure hydrolysiert.

Im Jahre 1985 wurde von *Drauz* et al.³¹ erstmals die Darstellung eines Phosphonsäure-analogons der β -Mercapto- α -aminosäure Penicillamin beschrieben, die über die thermische Addition von Dialkylphosphiten an 3-Thiazoline, als Vertreter der cyclischen Imine, mit anschließender saurer Hydrolyse durchgeführt wurde:

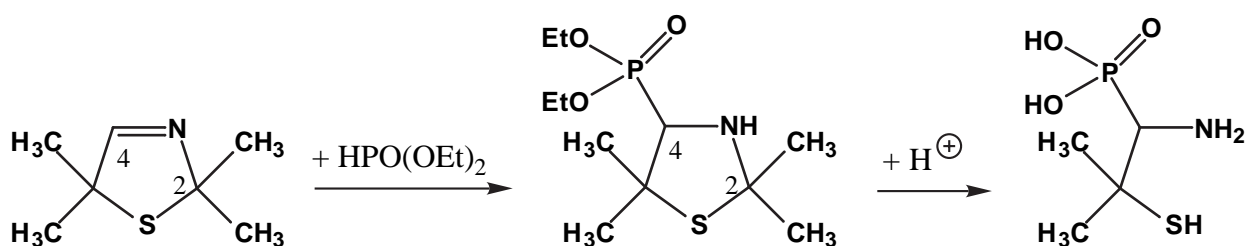


Abb. 27 Darstellung einer Penicillamin-analogen β -Mercapto- α -aminophosphonsäure nach *Drauz*³¹

Da die Addition von Dialkylphosphiten an die prochirale Imin Gruppe von 3-Thiazolinen zu einem neuen Stereozentrum in 4-Stellung führt, war die Stereoselektivität dieser Reaktion natürlich Gegenstand von Untersuchungen, wobei versucht wurde stereochemische Induktion durch Chiralitätszentren im 3-Thiazolin³² (Abb. 28, A) oder im Dialkylphosphit³³ (Abb. 28, B) oder durch den Einsatz eines chiralen Katalysators (Abb. 28, C) zu erzielen^{32,33}:

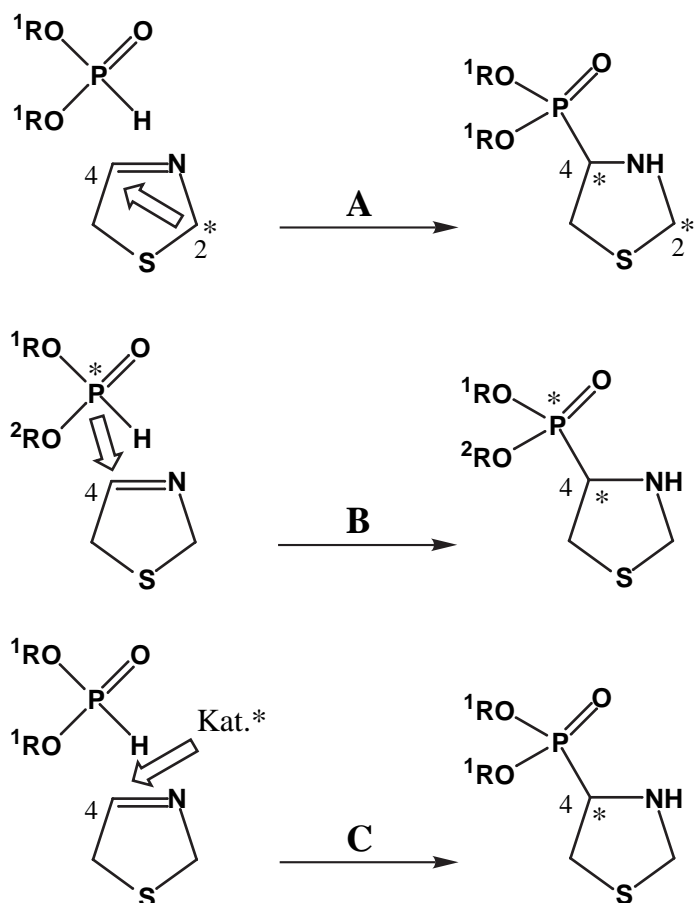


Abb. 28 Stereochemische Induktion bei der Dialkylphosphit-Addition

Stereochemische Induktion bedeutet dabei, daß die räumliche Anordnung der Substituenten an den stereogenen Zentren Einfluß auf die Konfiguration am neu zu bildenden Stereozentrum in der 4-Stellung ausübt, wobei dieser Einfluß aus sterischen und elektrophilen Wechselwirkungen des Substrats mit dem angreifenden Reagenz resultiert³⁴. Dieses führt dazu, daß eine der beiden Seiten („Halbräume“) der prochiralen Gruppe für den Angriff begünstigt ist³⁵ (Pro-*R*- bzw. Pro-*S*-Angriff) und dieses zu einem ungleichen Verhältnis an stereoisomeren Produkten führt:

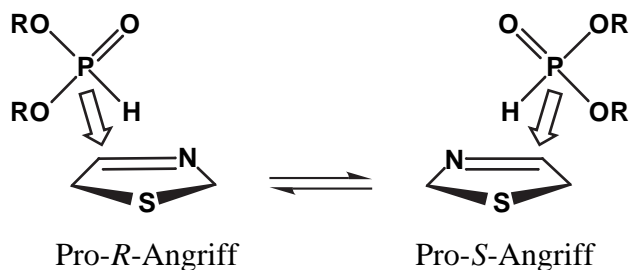


Abb. 29 Pro-*R*- bzw. Pro-*S*-Angriff bei der Dialkylphosphit-Addition

Es gibt zwei Möglichkeiten stereoselektive Synthesen, die auch als asymmetrische Synthesen bezeichnet werden³⁶, so zu führen, daß es zur bevorzugten Bildung eines der beiden Stereoisomeren kommt:

Bei der enantioselektiven Synthese erfolgt die asymmetrische Induktion durch stöchiometrische oder katalytische Mengen eines chiralen Auxilliars, das temporär an den zu durchlaufenden Übergangszuständen (aktivierte Komplexe³⁷) teilnimmt, wodurch diese diastereomorph werden und sich in den Freien Aktivierungsenthalpien ($\Delta G_{S_1^\ddagger}$ und $\Delta G_{S_2^\ddagger}$ in Abb. 30), die zu ihrer Bildung benötigt werden, unterscheiden. Die beiden Übergangszustände S_1^\ddagger und S_2^\ddagger , zerfallen dann unter bevorzugter Bildung eines der beiden Enantiomeren. Der chirale Hilfsstoff bleibt dabei unverändert und kann im günstigsten Fall quantitativ zurückgewonnen und einem erneuten Einsatz zugeführt werden.

Bei der diastereoselektiven Synthese, die in dieser Arbeit im Mittelpunkt des Interesses stehen soll, ist die chirale Information kovalent in das Zielmolekül eingebaut, weswegen die beiden Halbräume um die prochirale Gruppe von vornherein diastereotop sind und nach dem Durchlaufen der beiden, energetisch unterschiedlichen Übergangszustände das Produkt als Diastereomere in ungleichem Verhältnis erhalten werden.

Abbildung 30 gibt die energetischen Verhältnisse, die dazu führen, daß eines der beiden Stereoisomeren im Überschuß entsteht, qualitativ wieder:

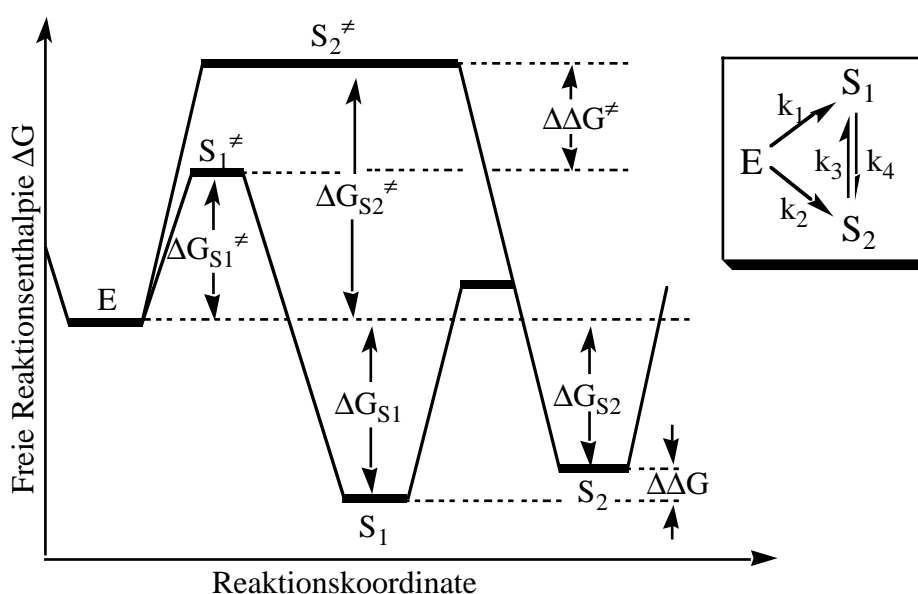


Abb. 30 Qualitatives Reaktionsenthalpiendiagramm einer stereoselektiven, kinetisch kontrollierten Reaktion mit reversiblen, thermodynamisch kontrollierten Folgeschritt

Nach der Theorie des Übergangszustandes („transition state theory“), die auf *H. Eyring* zurückgeht und eine Erweiterung der Stoßtheorie darstellt³⁸, werden bei einer diastereoselektiven, kinetisch kontrollierten Reaktion ($E \Rightarrow S_1 + S_2$) über zwei Parallelreaktionen die

Diastereomorphen Übergangszustände S_1^\ddagger und S_2^\ddagger durchlaufen, deren Differenz in der Freien Aktivierungsenthalpie $\Delta\Delta G^\ddagger$ nach Glg.1 das Verhältnis $K_{\text{kinet.}}$ der Stereoisomeren Produkte S_1 und S_2 bestimmt. Wenn die beiden Stereoisomeren über eine reversible Folgereaktion ($S_1 \rightleftharpoons S_2$) in einem Gleichgewicht stehen, wird ihr Verhältnis $K_{\text{therm.}}$ in einer thermodynamisch kontrollierten Reaktion, wie Glg.2 zeigt, durch die Differenz der Freien Enthalpien der Produkte ($\Delta\Delta G$) bestimmt.

$$K_{\text{kinet.}} = \frac{[S_1]}{[S_2]} = \frac{k_1}{k_2} = e^{-\frac{\Delta\Delta G^\ddagger}{RT}} = e^{-\frac{(\Delta GS_1^\ddagger - \Delta GS_2^\ddagger)}{RT}} \quad (\text{Glg. 1})$$

$$K_{\text{therm.}} = \frac{[S_1]}{[S_2]} = \frac{k_3}{k_4} = e^{-\frac{\Delta\Delta G}{RT}} = e^{-\frac{(\Delta GS_1 - \Delta GS_2)}{RT}} \quad (\text{Glg.2})$$

Wie die beiden Gleichungen unschwer erkennen lassen, ist es möglich auf das Verhältnis K der Stereoisomeren durch Variation der experimentellen Parameter Einfluß auszuüben. Am einfachsten gelingt dieses über die Temperatur (T), wobei in der Regel die asymmetrische Induktion mit fallender Temperatur zunimmt³⁵. Andererseits lassen sich auch die Variablen $\Delta\Delta G$ und $\Delta\Delta G^\ddagger$, in denen $\Delta\Delta H$ ($\Delta\Delta H^\ddagger$) und $\Delta\Delta S$ ($\Delta\Delta S^\ddagger$) enthalten sind, z. B. durch strukturelle Veränderungen der Edukte, durch die Auswahl der Lösungsmittel oder den Einsatz von Cosolventien manipulieren.

5.2 Eigene Ergebnisse

5.2.1 Addition von Dialkylphosphiten an prochirale 5,6-Dihydro-2*H*-1,3-thiazine

Wie bereits in der Einleitung erwähnt, gelingt die Addition von Dialkylphosphiten an die C=N-Doppelbindung von 5,6-Dihydro-2,2,5,5-tetramethyl-2*H*-1,3-thiazin glatt:

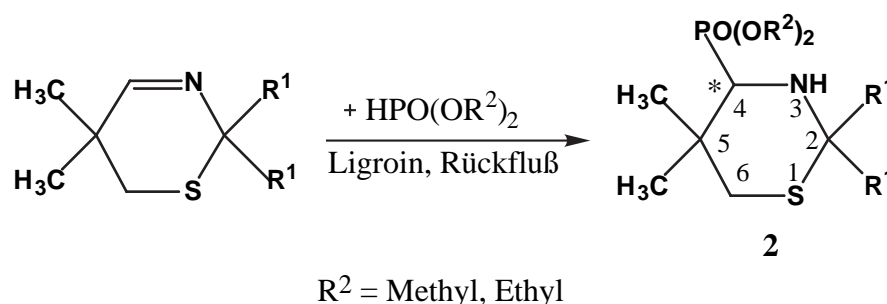


Abb. 31 Darstellung von 1,3-Thiazinan-4-yl-phosphonaten nach *Manikowski*^{12b,18}

In dieser Arbeit wurden nun weitere 1,3-Thiazinan-4-yl-phosphonate **2** mittels thermischer Addition synthetisiert, um zu weiteren Erkenntnissen bezüglich experimenteller und spektroskopischer Parameter zu gelangen. Die Darstellung gestaltet sich dabei recht einfach und wird folgendermaßen durchgeführt:

Das entsprechende 5,6-Dihydro-2*H*-1,3-thiazin **1** wird zusammen mit dem Dialkylphosphit in Ligroin für mindestens 18 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Anschließend wird nach dem Erkalten vom öligen Rückständen abdekantiert und die schwach gelbe Lösung bis zur Kristallisation bei $-28\text{ }^{\circ}\text{C}$ gelagert. Der entstandene Feststoff wird scharf abgesaugt, gewaschen und im Exsikkator getrocknet.

Im Laufe dieser Arbeit hat sich bei der Darstellung von verschiedenen 1,3-Thiazinan-4-yl-phosphonaten gezeigt (siehe auch nachfolgende Kapitel), daß es empfehlenswert ist, für das Absaugen durch Aufbewahrung im Tiefkühler gut gekühlte Büchner-Trichter und Lösungsmittel zu verwenden, da einige der Produkte dazu neigen sich noch auf dem Filter bei Raumtemperatur teilweise zu verflüssigen, wobei besonders die Dimethylphosphit-Addukte diese Tendenz zeigen, da sie im allgemeinen die niedriger schmelzende Spezies darstellen. Abbildung 33 zeigt einen für die Addition von Dialkylphosphiten an Imine plausiblen Mechanismus, der von einer, der eigentlichen Reaktion vorgelagerten Tautomerie zwischen der dreifach- und der vierfach-koordinierten Form der Dialkylphosphite ausgeht³⁹:

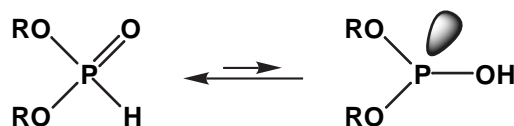


Abb. 32 Dyadische Tautomerie⁴⁰ der Dialkylphosphite

Das Gleichgewicht liegt dabei, wie durch die Pfeile angedeutet und für Dialkylphosphite üblich, weitgehend auf der linken Seite⁴¹. Die nucleophile, dreifachkoordinierte Form verfügt über ein freies Elektronenpaar am Phosphoratom⁴², durch das es zu einem Angriff auf den partiell positivierten Imin-Stickstoff kommen kann. Im weiteren Verlauf kommt es zur Ausbildung eines fünfgliedrigen Übergangszustandes, der dann zum Phosphonat weiterreagiert:

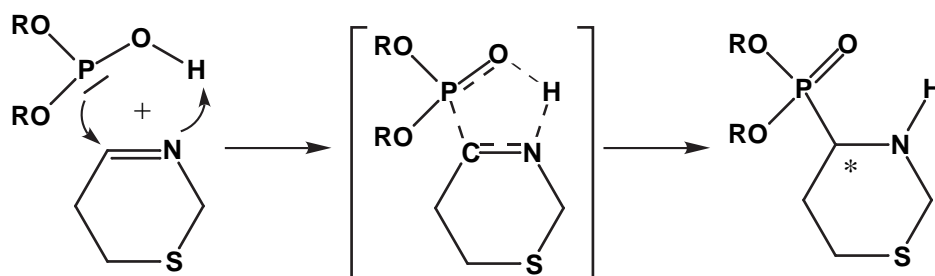


Abb. 33 Angenommener Mechanismus der Phosphit-Addition (schematische Darstellung)

In Tabelle 2 sind die auf diese Weise erhaltenen 1,3-Thiazinan-4-yl-phosphonate **2** mit ihren Substituenten R¹ und R² aufgeführt:

Tab. 2 Ausgewählte Daten der neuen 1,3-Thiazinan-4-yl-phosphonate **2**:

2	R ¹	R ¹	R ²	Schmp. ^{a)} [° C]	Ausbeute [%]
2a	(CH ₂) ₄		CH ₃	61	12
2b	(CH ₂) ₄		C ₂ H ₅	77-78	41
2c	(CH ₂) ₅		CH ₃	78-79	47
2d	(CH ₂) ₅		C ₂ H ₅	84	54
2e	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	65-66	8

a) Unkorrigiert.

Aus der Tabelle wird deutlich, daß die Ausbeuten noch verbesserungswürdig sind, wobei sich in Vorversuchen die Verlängerung der Reaktionsdauer als positiv herausgestellt hat. Bei der Interpretation der ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektren fallen besonders die ^1H - und ^{13}C - ^{31}P -Kopplungen auf. Sie liegen in Größenordnungen, die für andere, ähnliche Phosphonate gefunden wurden⁴³.

Tab. 3 Ausgewählte NMR-Spektroskopische Daten der 1,3-Thiazinan-4-yl-phosphonate **2**:

2	^{13}C -NMR ^{a)}			^1H -NMR ^{a)}		
	$\delta[\text{C-4}]$	$^1J(\text{C-4-P})$	$\delta[4\text{-H}]$	$^2J(4\text{-H-P})$	$\delta[6\text{-H}_{\text{eq.}} / 6\text{-H}_{\text{ax.}}]$	$^4J(6\text{-H}_{\text{eq.}}\text{-P})$
2a	59.64	156.8	3.14	23.6	2.22 / 2.89	9.1
2b	56.64	157.8	3.20	23.5	2.28 / 2.96	7.8
2c	59.86	156.8	2.96	23.9	2.18 / 2.80	8.9
2d	56.72	157.9	2.79	23.8	2.17 / 2.79	7.6
2e	57.00	157.4	3.12	23.7	2.22 / 2.82	7.7

a) δ in ppm; J in Hz.

Eine Ausnahme machen hier die ^1H -NMR-Signale der beiden diastereotopen Methylen-Protonen an C-6. Diese liegen relativ zueinander als ein Duplett im tieferen Feld und ein doppeltes Duplett im höheren Feld vor, was durch die geminale Kopplung der beiden Protonen miteinander und durch eine zusätzliche W-Kopplung^{18a,b} des equatorialen Wasserstoffs mit Phosphor erklärbar ist. Nach Vergleich mit den von *Mikolajczyk* et al.⁴⁴ bzw. *Juaristi* et al.⁴⁵ untersuchten 2-Phosphonaten und-Phosphinoxiden der Dithiane, Trithiane und Dioxane ist folgende Struktur für die 1,3-Thiazinan-4-yl-phosphonate **2** nahelegt:

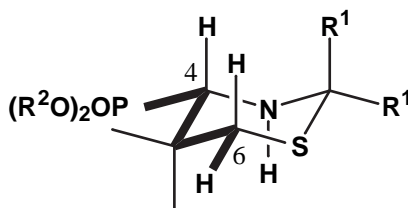


Abb. 34 Angenommene Struktur der 1,3-Thiazinan-4-yl-phosphonate **2** mit hervorgehobener, W-förmiger Teilstruktur

Als ein wichtiges ^1H -NMR-spektroskopisches Indiz für eine equatoriale Stellung des Phosphonat-Restes stellten *Mikolajczyk* et al. und *Juaristi* et al. nämlich fest, daß die Differenz der chemischen Verschiebung der equatorialen und axialen Methylen-Ringprotonen

von 2-Phosphonaten und-Phosphinoxiden von Dithianen, Trithianen und Dioxanen bei $\Delta\delta \leq 0.7$ ppm liegt. Die axiale Position führt dagegen zu einer größeren Differenz von $\Delta\delta \geq 0.8$ ppm, was im wesentlichen auf eine stärker wirksame Entschirmung der axialen Protonen durch die 1,3-synaxiale Anordnung mit dem Phosphonat-bzw. Phosphinoxid-Rest zurückgeführt wird:

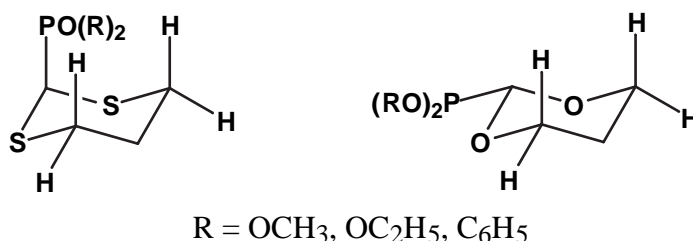


Abb. 35 Axiale und equatoriale Position des Phosphonat-bzw. Phosphinoxid-Restes am Beispiel eines Dithians und Dioxans

Im Falle der in dieser Arbeit synthetisierten 1,3-Thiazinan-4-yl-phosphonate **2** liegt die Differenz der chemischen Verschiebung im Bereich von 0.4-0.7 ppm, was auf eine equatoriale Stellung des relativ voluminösen Phosphonat-Restes hinweist und natürlich sterisch begünstigt ist.

Ein weiteres Indiz ist die 4J - ^1H - ^{31}P -Kopplung, die im Bereich von 7.6-9.9 Hz liegt und bei der es sich in dieser Größe nur um eine W-Kopplung⁴³ handeln kann, da eine axiale Stellung des Phosphonat-Restes einer sogenannten „fork“-Anordnung („fork“, engl.: Gabel) entspräche, deren 4J -Kopplung im Vergleich zu der W-Anordnung um den Faktor 2-3 kleiner ist. Eine weitere Möglichkeit der relativen Position des Phosphonat-Restes zu einem der beiden Methylen-Protonen ist die sogenannte „sickle“-Anordnung („sickle“, engl.: Sichel), die in der Größenordnung der Kopplung in etwa der „fork“-Anordnung entspricht. Abb. 36 zeigt beide Möglichkeiten:

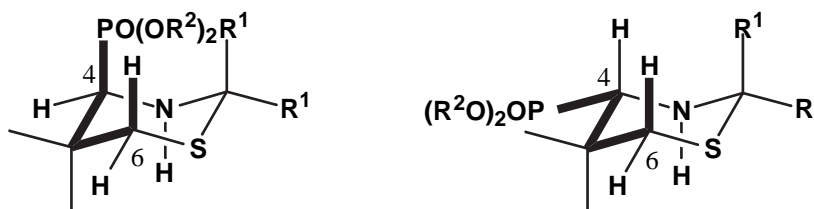


Abb. 36 Denkbare „fork“-und „sickle“-förmige Teilstruktur der 1,3-Thiazinan-4-yl-phosphonate **2**

5.2.2 Addition von Dialkylphosphiten an chirale, racemische 5,6-Dihydro-2*H*-1,3-thiazine

Bei der Addition von Dialkylphosphiten an die Imin-Gruppe von 5,6-Dihydro-2*H*-1,3-thiazinen **1**, die einen asymmetrisch substituierten C-2-Kohlenstoff enthalten entstehen mit dem neuen stereogenen Zentrum an C-4 diastereomere Produkte:

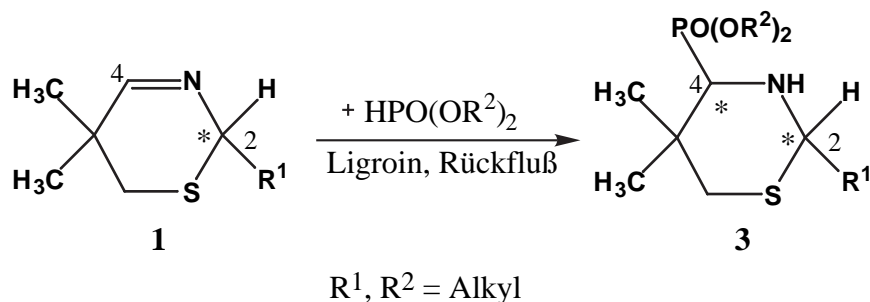


Abb. 37 Addition von achiralen Dialkylphosphiten an chirale, racemische 5,6-Dihydro-2*H*-1,3-thiazine **1**

Die nach der Regel $m = 2^n$ ($m = \text{Anzahl der möglichen Stereoisomeren}$, $n = \text{Anzahl der Chiralitätszentren}$) vier möglichen Stereoisomeren soll die folgende Abbildung verdeutlichen:

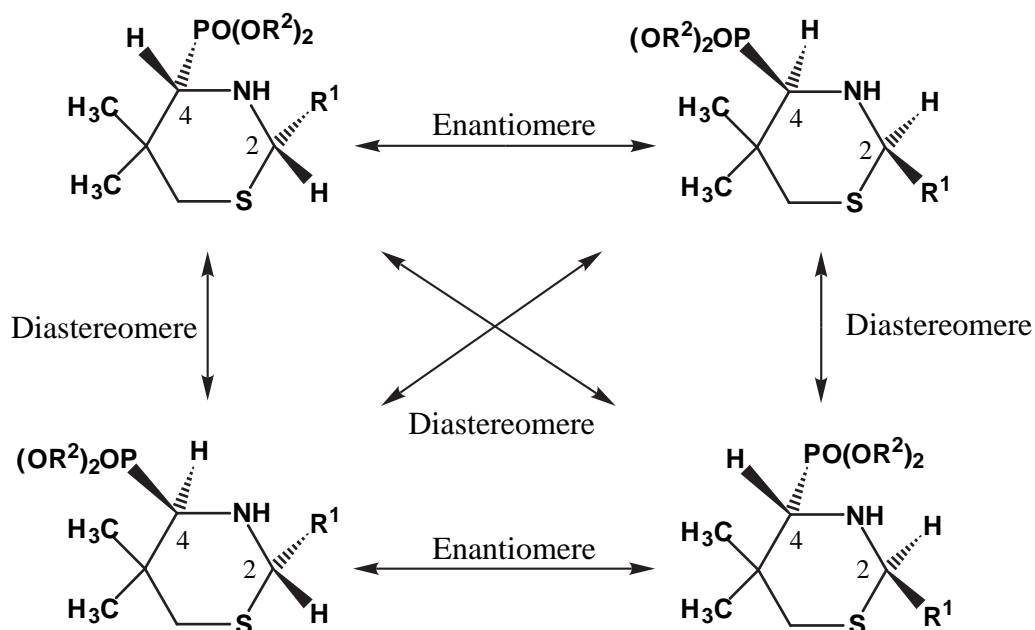
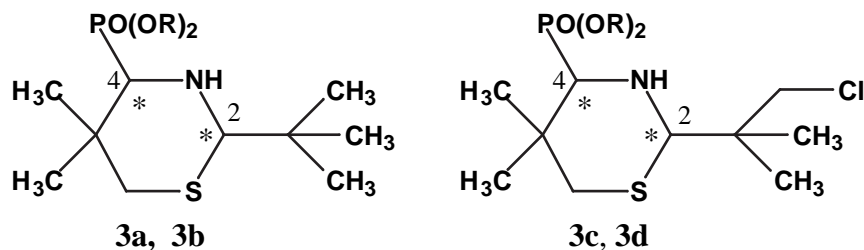


Abb. 38 Die vier möglichen Stereoisomere der 5,5-Dimethyl-2-monoalkyl-1,3-thiazinan-4-yl-phosphonsäuredialkylester **3**

Wie aus der Abbildung 38 hervorgeht, entstehen zwei Enantiomerenpaare, wobei die Isomere, die enantiomer zueinander sind, sich mit Ausnahme der Drehung des linear polarisierten Lichtes aus der Polarisationssebene in ihren physikalischen Eigenschaften nicht unterscheiden. Im Gegensatz dazu unterscheiden sich Diastereomere in der Regel in ihren physikalischen Eigenschaften und den sich daraus ergebenden phänomenologischen Konsequenzen, z. B. dem NMR-Spektrum, voneinander, so daß anhand der Integralintensitäten der NMR-Spektren das Diastereomerenverhältnis festgestellt werden kann. Dieses geschieht dann zweckmäßigerweise mittels der NMR-Spektren der Rohprodukte, da sich z. B. bei der Kristallisation eines der Diastereomere anreichern kann, was unter Umständen zu verfälschten Annahmen bezüglich der Diastereoselektivität der Reaktion führt.

Tabelle 4 zeigt unter anderem die ermittelten Diastereomerenverhältnisse der Addition von Dialkylphosphiten an die 5,6-Dihydro-2*H*-1,3-thiazine **1c** und **1d**:

Tab. 4 Ausgewählte Daten der 1,3-Thiazinan-4-yl-phosphonate **3**:



3	R	Schmp. ^{a)} [° C]	dv ^{b)}	dv ^{c)}	Ausbeute ^{d)} [%]
3a	CH ₃	63-64	52:48	≥ 95:5	48
3b	C ₂ H ₅	35-37	60:40	≥ 95:5	45
3c	CH ₃	28	88:12	≥ 95:5	17
3d	C ₂ H ₅	38-39	84:16	≥ 95:5	19

- a) Unkorrigiert; b) Ermittelt aus den ¹H- und ³¹P-NMR-Spektren der Rohprodukte; c) Ermittelt aus den ¹H- und ³¹P-NMR-Spektren der Kristallisate; d) Kristallisat.

Bei der Betrachtung der Diastereomerenverhältnisse der Rohprodukte erkennt man eine signifikante Erhöhung der Diastereoselektivität der Reaktion beim Übergang von (*RS*)-5,5-Dimethyl-2-(1,1-dimethylethyl)-2*H*-1,3-thiazin **1c** zu (*RS*)-5,5-Dimethyl-2-(2-chlor-1,1-dimethylethyl)-2*H*-1,3-thiazin **1d** als Edukt der Phosphit-Addition, was mit dem größeren Raumbedarf des Substituenten an C-2 von **1d** erklärt werden kann und sich bei der Annäherung eines Reaktionspartners in der Bevorzugung eines der beiden Halbräume auswirkt^{18b}.

In Bezug auf die Ausbeute an diastereomerenreinem Kristallinat hat die Erhöhung der Diastereoselektivität der Reaktion durch Einsatz von **1d** leider eine Erniedrigung der Ausbeute zur Folge, da **3c** und **3d** deutlich schlechter kristallisieren.

Ebenso wie die im vorigen Kapitel vorgestellten 5,5-Dimethyl-2,2-dialkyl-1,3-thiazinan-4-yl-phosphonsäuredialkylester **2** sollten auch die Produkte **3a-d** einer Hydrolyse zu α -Amino- γ -mercaptophosphonsäuren zugänglich sein, die von den entsprechenden Fünfringen ^{27a, 31, 33a} und von **2a-d** ^{33d} bekannt ist:

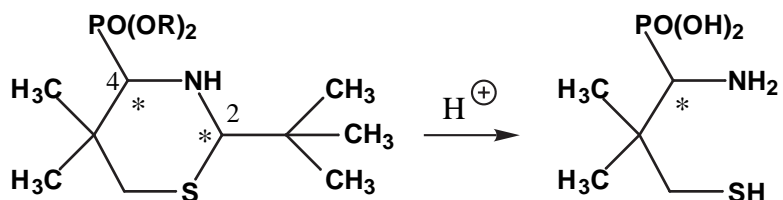


Abb. 39 Geplante Hydrolyse am Beispiel von **3a** und **3b**

Auf diese Weise ist es möglich zu α -Amino- γ -mercaptophosphonsäuren vom Typ des Phosphonohomocysteins (Abb.40) zu gelangen, die aufgrund ihrer Struktur als Phosphonsäureanaloge der α -Aminosäuren natürlich eine sehr interessante Spezies darstellen^{33e}.

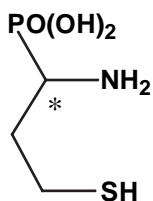


Abb. 40 Phosphonohomocystein

5.2.3 Addition von cyclischen und chiralen Phosphiten an prochirale 5,6-Dihydro-2*H*-1,3-thiazine

Da zur Überprüfung der Diastereoselektivität der Addition von chiralen Phosphiten an 5,6-Dihydro-2*H*-1,3-thiazine ein cyclischer Vertreter dieser Verbindungsgruppe eingesetzt werden sollte, mußte zunächst überprüft werden, ob cyclische Phosphite bei der thermischen Addition an 5,6-Dihydro-2*H*-1,3-thiazine ein zu den Dialkylphosphiten analoges Syntheseverhalten zeigen. Aus diesem Grund wurde zunächst 1,3,2-Dioxaphospholan-2-oxid⁴⁷ als Modellsubstanz synthetisiert und mit 5,6-Dihydro-2*H*-1,3-thiazinen umgesetzt:

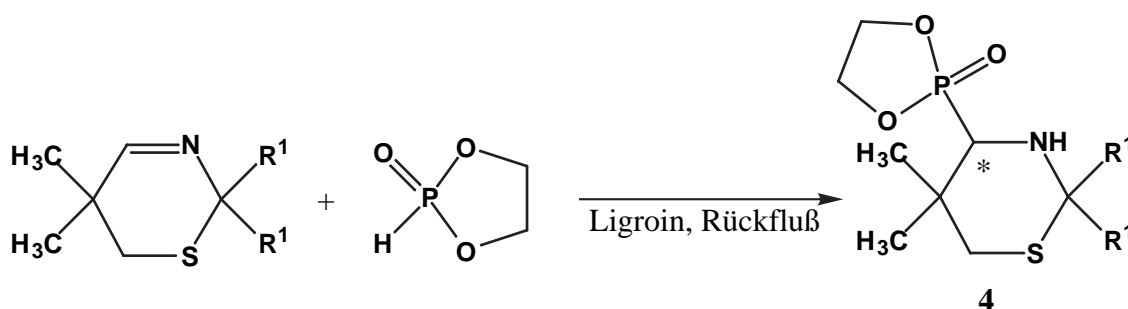


Abb. 41 Darstellung von (1,3-Thiazinan-4-yl)-1,3,2-dioxaphospholan-2-oxiden **4**

Es zeigte sich auch hier, daß die erwünschten Produkte **4** problemlos erhalten werden können, wenn auch nur, wie aus Tabelle 5 hervorgeht, in mäßigen Ausbeuten:

Tab. 5 Ausgewählte Daten der (1,3-Thiazinan-4-yl)-1,3,2-dioxaphospholan-2-oxide **4**:

4	R ¹	R ¹	Schmp. ^{a)} [° C]	Ausbeute [%]
4a	(CH ₂) ₄		63-65	22
4c	(CH ₂) ₅		103-105	35

a) Unkorrigiert.

Für die Synthese eines chiralen, diastereomerenreinen, cyclischen Phosphits fiel die Wahl auf 4-Methyl-1,3,2-dioxaphosphorinan-2-oxid, das auf einfache Weise mittels Hydrolyse von 2-Chlor-1,3,2-dioxaphosphorinan und anschließender sukzessiver Kristallisation diastereomerenrein erhalten werden kann^{47a-c}:

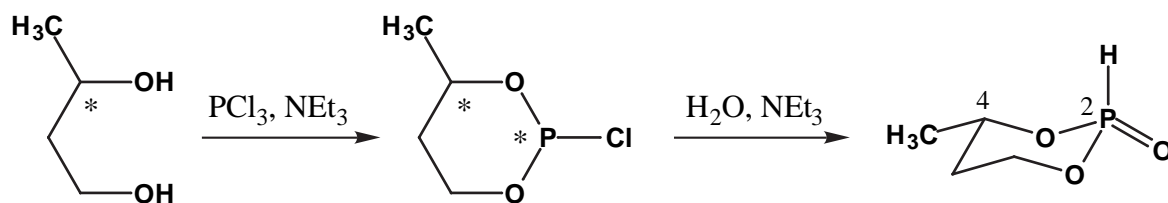


Abb. 42 Darstellung von $(2R^*,4S^*)$ -4-Methyl-1,3,2-dioxaphosphorinane-2-oxid (nur ein Enantiomer abgebildet)

Die Umsetzung mit 5,6-Dihydro-2*H*-1,3-thiazinen führt dann zu den entsprechenden (1,3-Thiazinan-4-yl)-4-methyl-1,3,2-dioxaphosphorinane-2-oxiden **5a** und **b**:

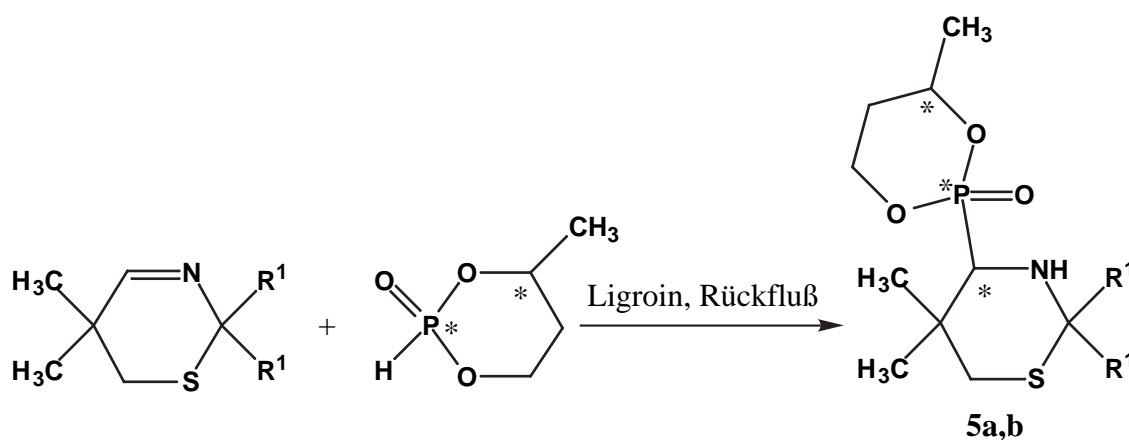


Abb. 43 Darstellung der neuen (1,3-Thiazinan-4-yl)-1,3,2-dioxaphosphorinane-2-oxide **5**

Wie aus Tabelle 6 hervorgeht, läßt die Reaktion keine oder nur eine geringe Diastereoselektivität erkennen:

Tab. 6 Ausgewählte Daten der neuen (1,3-Thiazinan-4-yl)-1,3,2-Dioxaphosphorinane-2-oxide **5**:

5	R ¹	R ¹	Schmp. ^{a)} [° C]	dv ^{b)}	dv ^{c)}	Ausbeute ^{d)} [%]
5a	(CH ₂) ₄		110	50:50	≥95:5	12
5b	(CH ₂) ₅		140-141	57:43	≥95:5	19

a) Unkorrigiert; b) Ermittelt aus den ³¹P-NMR-Spektren der Rohprodukte, c) Ermittelt aus den ³¹P-NMR-Spektren der Kristallisate, d) Kristallisat.

Dieses wird dadurch erklärbar, daß die Addition an die, im Gegensatz zu Aldehyden und Ketonen, relativ reaktionsträgen Imine, wie auch bei der Hydrophosphonylierung mittels

Dialkylphosphit (siehe vorhergehende Kapitel), mit mehr als 12 Stunden eine nicht unerhebliche Reaktionszeit und mit ca. 120 °C eine recht hohe Temperatur nötig ist, um zu befriedigenden Ausbeuten zu gelangen, wobei die energetische Stereodifferenzierung dann nicht mehr für die hochdiastereoselektive Bildung eines der Diastereomeren ausreicht.

5.2.4 Addition eines Dialkylphosphits an 4,9-Dihydro-3*H*- β -carbolin

Neben der Imin-Funktion der 1,3-Thiazine ist auch die des 4,9-Dihydro-3*H*- β -carbolins für eine Hydrophosphonylierung mittels Diethylphosphit zu dem neuen β -Carbolin-1-yl-phosphonsäuredialkylester **6** zugänglich:

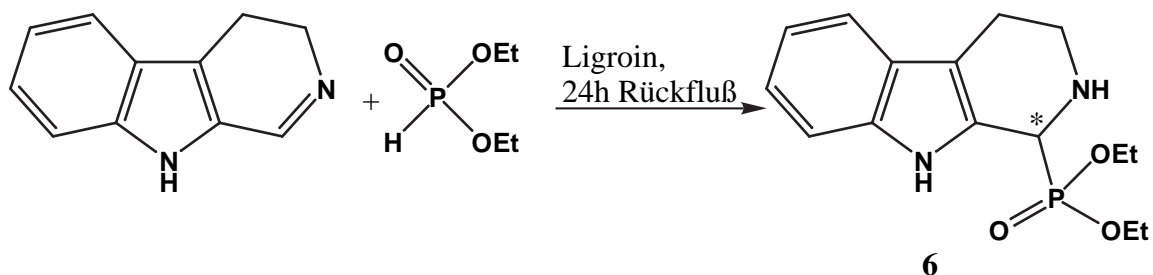


Abb. 44 Darstellung des neuen (*RS*)-2,3,4,9-Tetrahydro-1*H*- β -carbolin-1-yl-phosphonsäurediethylesters **6**

Die Synthese von **6** erfolgt analog der, für die Verbindungen **3**, **4** und **5** mit dem Unterschied, daß für 24 Stunden unter Rückfluß erhitzt wird und nach dem Abdekantieren das Produkt aus der Reaktionslösung nicht analysenrein erhalten wird, weswegen der erhaltene Feststoff aus Dichlormethan/Ligroin umkristallisiert wird. Das Produkt wird dann als hellgelber, feinkristalliner Feststoff in einer Ausbeute von 35 % erhalten.

So ist nun erstmals ein Phosphonsäureanalogon der 2,3,4,9-Tetrahydro-1*H*- β -carbolin-1-yl-carboxylsäure erhältlich, die sowohl hinsichtlich ihrer synthetischen, als auch ihrer biologischen Bedeutung seit langem von Interesse ist⁵³.

6. Darstellung von neuen Dimethylphosphin-oxiden aus cyclischen Iminen

6.1 Literaturübersicht

Dimethylphosphinoxid stellt als sekundäres Phosphinoxid eine tautomere Form der entsprechenden Phosphinigsäure dar, in der diese, analog zu den Dialkylphosphiten, in den meisten Fällen vorliegen. Diese tautomere Form ist dazu befähigt sich an Element-Kohlenstoff-Doppelbindungen anzulagern^{48a,b}:

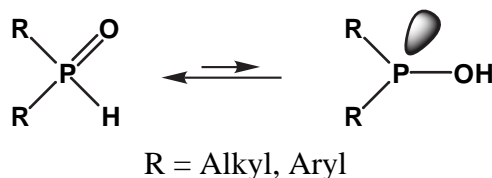


Abb. 45 Tautomerie der sekundären Phosphinoxide

Während beispielsweise die Addition an C=O-Doppelbindungen zu den α -Hydroxyphosphinoxiden führt⁴⁹, können über die Umsetzung mit Iminen α -Aminophosphinoxide erhalten werden⁵⁰, die auch hinsichtlich ihrer biologischen und synthetischen Eigenschaften von Interesse sind^{51a,b}.

Neuere Untersuchungen haben inzwischen gezeigt, daß die Addition von Phosphinoxiden auch an 3-Thiazoline verschiedener Substitutionsmuster gelingt^{33c,52a,b}. Neben anderen Methoden wurde von *Gröger* et al. hierbei auch die thermische Addition von Dimethylphosphinoxid, in Analogie zur Hydrophosphonylierung von 3-Thiazolinen, durchgeführt:

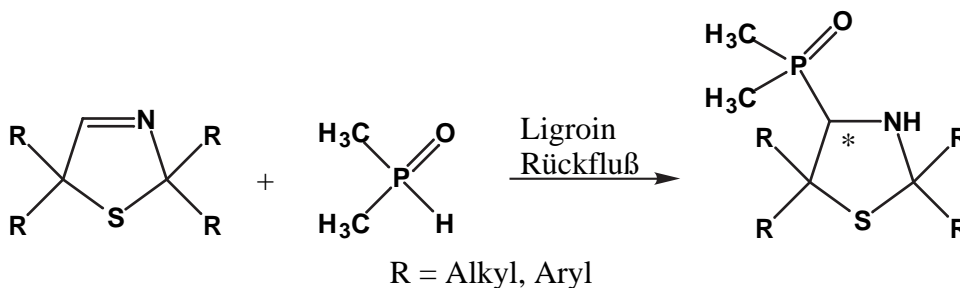


Abb. 46 Addition von Dimethylphosphinoxid an 3-Thiazoline

6.2 Eigene Ergebnisse

6.2.1 Addition von Dimethylphosphinoxid an prochirale 5,6-Dihydro-2*H*-1,3-thiazine

Im Verlauf der Untersuchung der Hydrophosphonylierung von 5,6-Dihydro-2*H*-1,3-thiazinen^{12b,18}, wie in Kapitel 5 beschrieben, hat sich gezeigt, daß diese sich analog zu den 3-Thiazolinen verhalten. In Anbetracht dieser Analogie wurde hier nun erstmals versucht, auch zur Darstellung von tertiären Phosphinoxiden der 5,6-Dihydro-2*H*-1,3-thiazine eine, für die Addition von Dimethylphosphinoxid an 3-Thiazoline erprobte Methode anzuwenden um zu weiteren Erkenntnissen zu gelangen.

Als besonders elegante und einfache Methode hat sich auch hier die thermische Addition von Dimethylphosphinoxid an die Imin-Gruppe der 5,6-Dihydro-2*H*-1,3-thiazine **1** herausgestellt:

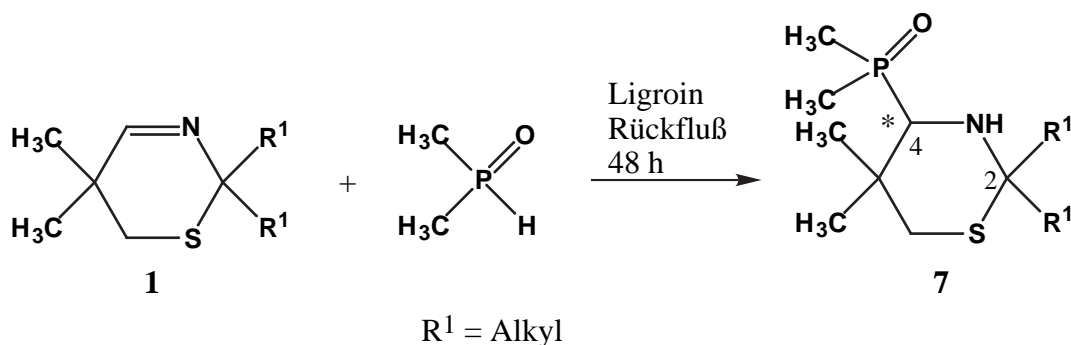


Abb. 47 Darstellung neuer 1,3-Thiazinan-4-yl-dimethylphosphinoxide **7**

Praktisch stellt sich die Synthese folgendermaßen dar:

Das jeweilige 5,6-Dihydro-2*H*-1,3-thiazins **1** wird in Ligroin gelöst, mit der equimolaren Menge Dimethylphosphinoxid versetzt und unter Rückfluß erhitzt. Anschließend wird von festen Bestandteilen abdekantiert und bis zur Kristallisation bei -28 °C gelagert, wonach sie kristallin erhalten werden. Wie auch für die 1,3-Thiazinan-4-yl-dialkylphosphonate empfiehlt sich für die 1,3-Thiazinan-4-yl-dimethylphosphinoxide die Lagerung über einen längeren Zeitraum bei höchstens 4 °C, da bei Raumtemperatur nach einigen Tagen Zersetzung der Produkte eintritt, was gut an einer Braunfärbung der ansonsten farblosen bis hellgelben Feststoffe erkannt werden kann.

Tabelle 7 zeigt ausgewählte Daten der auf diese Weise erhaltenen 1,3-Thiazinan-4-yl-dimethylphosphinoxide **7**:

Tab.7 Ausgewählte Daten der neuen 1,3-Thiazinan-4-yl-dimethylphosphinoxide **7**:

7	R ¹	R ¹	Schmp. ^{a)} [° C]	Ausbeute [%]
7a	CH ₃	CH ₃	144-145	18
7b	CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₃	93-94	27
7c		(CH ₂) ₄	105-106	38
7d		(CH ₂) ₅	146	63

a) Unkorrigiert.

Wie schon bei den Dialkylphosphonaten **2** der 1,3-Thiazinane lassen sich auch hier die besser kristallisierenden Verbindungen **7c** und **d** an den höheren Ausbeuten erkennen, deren Schmelzpunkte normalerweise höher liegen

Tabelle 8 zeigt einen Überblick ausgewählter ¹H- und ¹³C-NMR-spektroskopische Daten der 1,3-Thiazinan-4-yl-phosphinoxide **7**, die die erwarteten vielfältigen ¹H- und ¹³C-³¹P-Kopplungen aufweisen:

Tab. 8 Ausgewählte NMR-Spektroskopische Daten der 1,3-Thiazinan-4-yl-phosphinoxide **7**:

7	¹³ C-NMR ^{a)}			¹ H-NMR ^{a)}		
	δ[C-4]	¹ J(C-4-P)	δ[4-H]	² J(4-H-P)	δ[6-H _{eq} /6-H _{ax} .]	⁴ J(6-H _{eq} -P)
7a	59.63	82.2	2.94	15.3	2.22/2.78	5.1
7b	58.43	82.3	2.93	14.8	2.21/2.67	4.9
7c	61.34	81.6	2.98	15.1	2.27/2.95	6.4
7d	58.31	82.1	3.02	15.1	2.25/2.77	4.9

a) δ in ppm; J in Hz.

Im Vergleich zu den 1,3-Thiazinan-4-yl-phosphonaten **2** wird bis auf die niedrigeren Werte für ¹J-C-4-P- und ⁴J-6-H_{eq}-P eine große Übereinstimmung in den Spektren gefunden. Auch hier ist die zusätzliche Kopplung eines der beiden diastereotopen Protonen an C-6 zu erkennen, die als ⁴J-1H-³¹P-W-Kopplung interpretiert werden kann, und nach den auf Seite 24 getroffenen Annahmen, zu folgender Struktur führt:

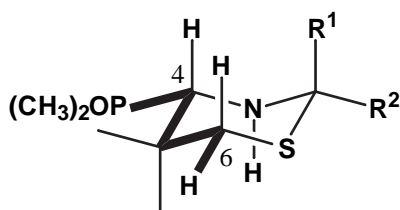


Abb. 48 Angenommene Struktur der 1,3-Thiazinan-4-yl-phosphinoxide **7** mit hervorgehobener, W-förmiger Teilstruktur

Als eindeutiger Beweis für die angenommene Struktur kann allerdings nur eine Röntgenstrukturanalyse gelten, die zu diesem Zeitpunkt nicht vorliegt.

6.2.2 Addition von Dimethylphosphinoxid an chirale, racemische 5,6-Dihydro-2*H*-1,3-thiazine

Wird Dimethylphosphinoxid an chirale, racemische 5,6-Dihydro-2*H*-1,3-thiazine addiert, entsteht in der 4-Position des heterocyclischen Ringes ein neues stereogenes Zentrum. Es können prinzipiell 4 Stereoisomere des Produktes **8** erhalten werden. Der interessanteste Aspekt ist hierbei sicherlich, ob und inwieweit sich die verschiedenen Substituenten an C-2 im Sinne einer 1,3-Stereoinduktion auf C-4 auswirken. In Abbildung 49 ist die Reaktion schematisch dargestellt:

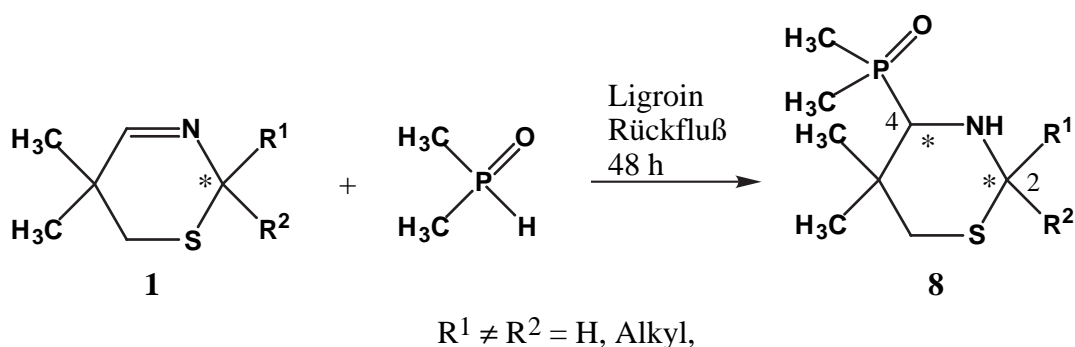


Abb. 49 Darstellung neuer 1,3-Thiazinan-4-yl-dimethylphosphinoxide **8**

Die Synthese verläuft analog zur Darstellung der 1,3-Thiazinan-4-yl-dimethylphosphinoxide **7**. Leider kristallisieren die Produkte nach Abkühlung auf $-28\text{ }^{\circ}\text{C}$ nicht direkt aus der Reaktionslösungen, so daß nach Beendigung der Reaktion weitestgehend eingeeengt und aus Dichlormethan/*n*-Hexan kristallisiert wird. Die Produkte werden dann als farblose

Kristallisate erhalten, die sich einige Tage bei Raumtemperatur lagern lassen. Über einen längeren Zeitraum sollte die Lagerung bei maximal 4 °C erfolgen. Tabelle 9 zeigt ausgewählte Daten der neuen 1,3-Thiazinan-4-yl-dimethylphosphinoxide **8**:

Tab. 9 Ausgewählte Daten der neuen 1,3-Thiazinan-4-yl-dimethylphosphinoxide **8**:

8	Edukt	R ¹	R ²	Schmp. ^{a)} [° C]	dv ^{b)}	dv ^{c)}	Ausbeute ^{d)} [%]
8a	1c	H	C(CH ₃) ₃	63-64	90:10	≥ 95:5	10
8b	1d	H	C(CH ₃) ₂ CH ₂ Cl	35-37	92:8	≥ 95:5	57
8c	1e	CH ₃	CH ₂ CH ₃	28	50:50	50:50	7

a) Unkorrigiert; b) Ermittelt aus den ¹H-NMR-Spektren der Rohprodukte; c) Ermittelt aus den ¹H-NMR-Spektren der Kristallisate; d) Kristallinat.

Bei der Betrachtung der Daten fällt sofort auf, daß bei Verwendung der Edukte **1c** und **1d** eine deutlich ausgeprägte Diastereoselektivität der Reaktion beobachtet wird, während **1e** keinerlei Selektivität erkennen läßt. Offenbar ist während der Reaktion zu **8c** die energetische Stereodifferenzierung, hervorgerufen durch die unterschiedlichen Substituenten an C-2, für eine diastereoselektive Bildung eines der beiden Diastereomeren nicht ausreichend. Ursächlich läßt sich dieses auf den, im Gegensatz zu **8a** und **b**, wohl zu geringen Unterschied im Raumbedarf der Substituenten an C-2 zurückführen.

Weiterhin auffällig ist, daß **8c** sich nicht, wie die im Verlauf dieser Arbeit synthetisierten Verbindungen **3**, **5** und **8a** und **b**, entweder unter Kühlung aus der erkalteten Reaktionslösung (**3**, **5**) oder aus dem Lösungsmittelsystem Dichlormethan/*n*-Hexan (**8a**, **b**), diastereomerenrein kristallisieren läßt. Unter Umständen führen hier andere Lösungsmittelsysteme zum Erfolg, aus Gründen der Vergleichbarkeit wurde in dieser Arbeit darauf verzichtet.

7. Reduktion von 3-Thiazolinen und 5,6-Dihydro-2*H*-1,3-thiazinen

7.1 Literaturübersicht

Als einer der wichtigsten Bestandteile der organischen Synthese müssen Reduktionen angesehen werden. So ist z. B., neben dem Einsatz im Labor, die Partial- oder Totalsynthese einer der bedeutendsten Wirkstoffgruppen, der Steroide, die beispielsweise als Kontrazeptiva, Anabolika oder Antiphlogistika eingesetzt werden, ohne Reduktionen undenkbar⁵⁴.

Neben den metallkatalysierten Hydrierungen erfreuen sich Reduktionen mittels komplexer Hydride wie Lithiumaluminiumhydrid oder Natriumborhydrid größter Beliebtheit, während z. B. die Aminborane als Reduktionsmittel nur eine untergeordnete Rolle spielen⁵⁵.

Es lassen sich die drei letztgenannten auch zur Reduktion der Iminfunktion *Schiffscher* Basen einsetzen⁵⁶, wobei sich gezeigt hat, daß z. B. Dimethylaminboran (DMAB) unter Umständen das geeignetere Reduktionsmittel darstellt⁵⁷, zumal DMAB über eine ganze Reihe positiver Eigenschaften, gerade für den präparativ-synthetisch arbeitenden Chemiker, verfügt⁵⁸. Hierzu gehören unter anderem die gute bis sehr gute Löslichkeit in den meisten organischen Solventien, sogar in unpolaren wie z. B. Toluol, eine geringe Solvolyseempfindlichkeit im protischen Medien, eine bemerkenswerte Stabilität gegen Umgebungsparameter wie Feuchtigkeit und Temperatur, sowie die kommerzielle Verfügbarkeit im Tonnenmaßstab.

Auch die Imin-Funktion von 3-Thiazolinen und 1,3-Thiazinen⁵⁹, wie auch die anderer cyclischer *Schiffscher* Basen⁶⁰, lassen sich reduzieren, wobei es allerdings in den meisten Fällen zur Öffnung der Ringe kommt:

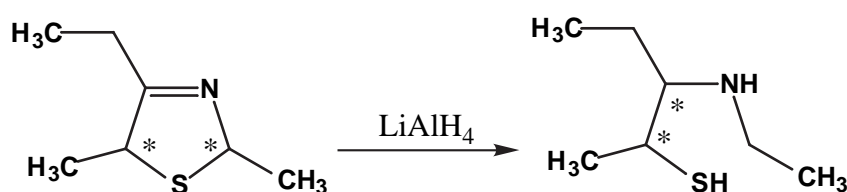


Abb. 50 Reduktion mittels Lithiumaluminiumhydrid nach *Asinger*^{57a} am Beispiel eines 3-Thiazolins

In dieser Arbeit werden nun erstmals Verfahren zur Reduktion von 3-Thiazolinen und 1,3-Thiazinen vorgestellt, die unter Erhaltung der Ringstruktur durchgeführt werden können⁶¹.

7.2 Eigene Ergebnisse

Wie oben beschrieben, führen Reduktionen cyclischer Imine in den meisten Fällen auch zur reduktiven Ringöffnung. Um nun eine regioselektive Reduktion der C=N-Doppelbindung zu erreichen, mußten in dieser Arbeit Synthesen bzw. Modifikationen von Synthesen ausgearbeitet werden, die sich unter milden Bedingungen realisieren lassen. In Abbildung 51 sind diese, basierend auf Natriumborhydrid⁶² und Dimethylaminboran (DMAB)⁵⁷, schematisch dargestellt:

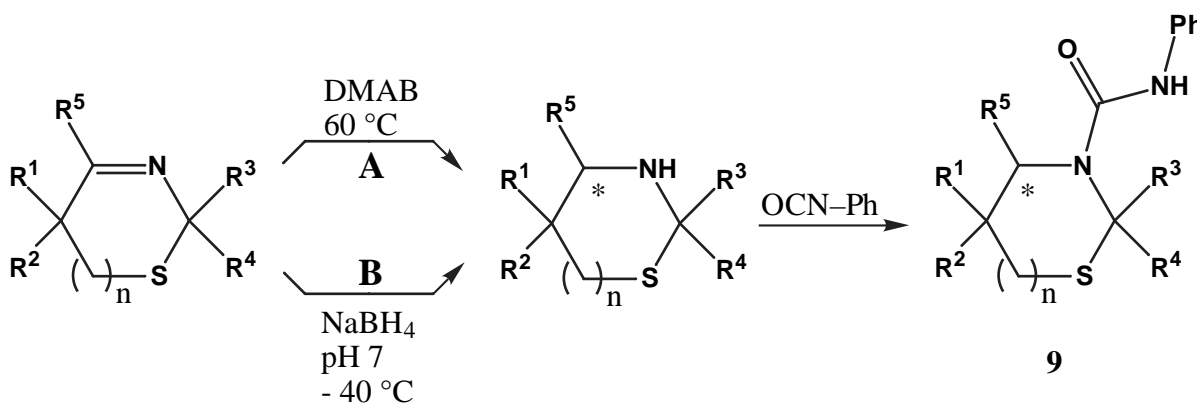


Abb. 51 Reduktion von 3-Thiazolinen (n = 0) und 1,3-Thiazinen (n = 1) sowie anschließende Umsetzung mit Phenylisocyanat

Im Einzelnen wird nach Methode A DMAB in Methanol bei 4-10 °C zu einer methanolischen Lösung des Imins zugetropft und anschließend unter Rückfluß erhitzt. Nach Beendigung der Reaktion und anschließender Aufarbeitung wird das Rohthiazolidin bzw. -thiazinan als hellgelbes Öl erhalten.

Nach Methode B wird das Imin in Ethanol/THF gelöst, auf -40 °C abgekühlt und mit NaBH₄ in Wasser gelöst zugetropft. Hierbei wird der pH der Lösung mittels Salzsäure auf 7 gehalten. Nach einer Stunde wird aufgearbeitet, wonach auch hier das Rohthiazolidin bzw. -thiazinan als hellgelbes Öl, dessen Geruch an gebratenen Fisch erinnert, erhalten wird.

Wie aus Abbildung 51 erkennbar, folgt den Reduktionen unmittelbar die Umsetzung mit Phenylisocyanat zu den, wegen ihrer biologischen Eigenschaften interessanten⁶³, Harnstoff-Derivaten 9. Die direkte Umsetzung zu den Harnstoffen 9 ist vorteilhaft, da diese sehr stabile und leicht zu reinigende Feststoffe sind:

Das Rohthiazolidin bzw. -thiazinan wird in Dichlormethan/Petrolether 40/60 knapp gelöst und mit einer äquivalenten Menge Phenylisocyanat versetzt. Man läßt bei Raumtemperatur rühren und saugt dann das ausgefallene Produkt ab. Gegebenenfalls wird aus Dichlormethan

umkristallisiert. Entsteht kein Feststoff, wird die Reaktionlösung bis zum Öl eingengt, in wenig siedendem Dichlormethan gerade gelöst und bis zur Kristallisation in der Kälte gelagert.

Tabelle 10 zeigt ausgewählte Daten der so erhaltenen Harnstoffderivate der 3-Thiazolidine (n = 0) und 1,3-Thiazinane (n = 1):

Tab. 10 Ausgewählte Daten der Harnstoff-Derivate **9**:

	n	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	Methode	dv ^{a)}	Ausbeute ^{b)} [%]
9a	0	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	A		12 (70)
									B
9b	0	CH ₃	CH ₃	H	CH(CH ₃) ₂	H	A		4 (44)
									B
9c	0	CH ₃	CH ₃	(CH ₂) ₄		H	A		7 (63)
									B
9d	0	CH ₃	CH ₃	(CH ₂) ₅		H	A		28 (99)
									B
9e	0	H	CH ₃	CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₃	CH ₃	B	≥95:5	6 (92)
9f	1	CH ₃	CH ₃	H	C(CH ₃) ₃	H	B		7 (44)
9g	1	CH ₃	CH ₃	(CH ₂) ₄		H	B		34 (96)
9h	1	CH ₃	CH ₃	(CH ₂) ₅		H	B		26 (99)

a) Ermittelt aus dem ¹H-NMR-Spektrum des Kristallisats; b) Ausbeute an sauberem Kristallisat; in Klammern: Ausbeute an Rohthiazolidin.

Wie aus Tabelle 10 zu ersehen, sind die Ausbeuten an Rohthiazolidinen bzw. Thiazinane gut bis exzellent, während die Ausbeuten an Harnstoffen uneinheitlich und deutlich niedriger sind. In der Tendenz läßt sich sagen, daß die Ausbeuten an Carboxylsäurephenylamiden, die aus der Reduktion nach Methode **B** erhalten wurden im direkten Vergleich bei den Verbindungen **9a-d** deutlich höher ausfallen. Dieses liegt daran, daß **9a-d**, die nach der alternativen Methode **A** synthetisiert wurden, nicht ausreichend rein sind und deswegen bis zur Analysenreinheit sukzessive umkristallisiert werden müssen, wobei die Produkte deutlich schlechter kristallisieren, als die, die nach Methode **B** dargestellt wurden, was letztendlich zu niedrigeren Ausbeuten führt. Dieser Umstand ist auch der Grund dafür, daß die Produkte **9e-h** bisher noch nicht mittels Methode **A** erhalten werden konnten, da nach relativ guten Ausbeuten an Rohprodukten der DMAB-Reduktion **A** (68-92%), die Umsetzung zu den Carboxylsäurephenylamiden nur zu stark verunreinigten Rohprodukten führt, die bisher noch nicht analysenrein erhalten werden konnten. Die schlechte Ausbeute an diastereomerenreinem

9e erklärt sich einfach aus der Tatsache, daß **9e** fraktioniert kristallisiert und das löslichere Diastereomere in Lösung bleibt, weswegen es in die Ausbeute-Berechnung nicht eingeht.

Eine weitere Möglichkeit zu stabilen und gut zu analysierenden Derivaten von Thiazolidinen zu gelangen, sollte die Umsetzung der Reduktionsprodukte mit Säurechloriden zu *N*-Acylthiazolidinen sein⁶⁴, die wegen ihrer synthetischen und pharmakologischen Eigenschaften eine interessante Verbindungsklasse darstellen^{64a,c,65}. Auch in diesem Fall konnte auf die Isolierung der Thiazolidine verzichtet werden, so daß die Umsetzung sofort anhand der Rohthiazolidine erfolgte, was eine, wie auch bei der Synthese der Carboxylsäurephenylamide, nicht unerhebliche Verbesserung darstellt, da auf die zeitaufwendige Reinigung der Thiazolidine verzichtet werden kann.

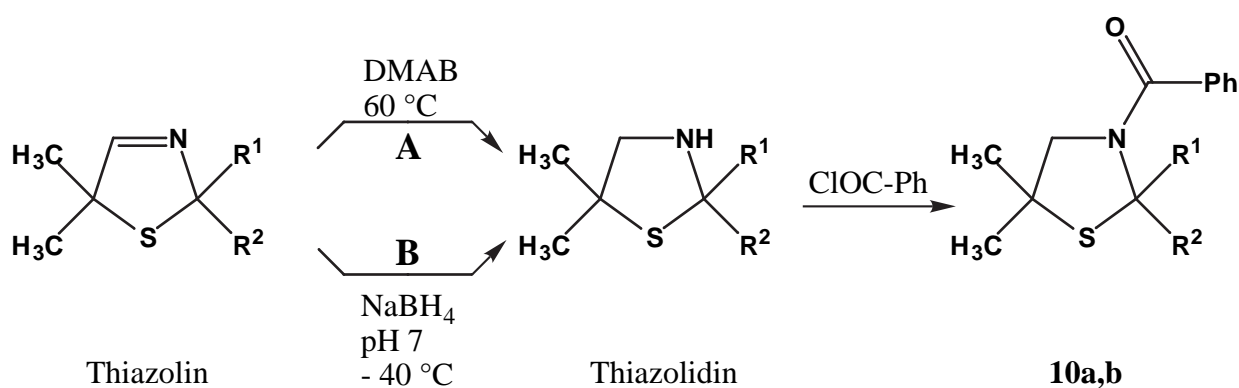


Abb. 52 Reduktion von 3-Thiazolinen mit anschließender Umsetzung der Rohthiazolidine mit Benzoylchlorid

Die sich, der weiter oben schon beschriebenen Reduktion, anschließende Acylierung, wird folgendermaßen durchgeführt:

Das ölige Rohthiazolidin wird in Dichlormethan aufgenommen, mit der äquimolaren Menge Triethylamin versetzt und unter Kühlung im Eisbad mit der gleichen Menge Benzoylchlorid umgesetzt. Nach 72 Stunden bei Raumtemperatur wird aufgearbeitet, wobei die Produkte als hellgelbe Öle erhalten werden. Im Falle von **10b** wird noch einmal destillativ gereinigt und das Produkt dann nach dem Erkalten als wachsartiger Feststoff erhalten.

Auf diese Weise konnten die neuen *N*-Benzoylthiazolidine **10a** und **b** in mittleren bis guten Ausbeuten erhalten werden:

Tab. 11 Ausgewählte Daten der neuen *N*-Benzoylthiazolidine **10**:

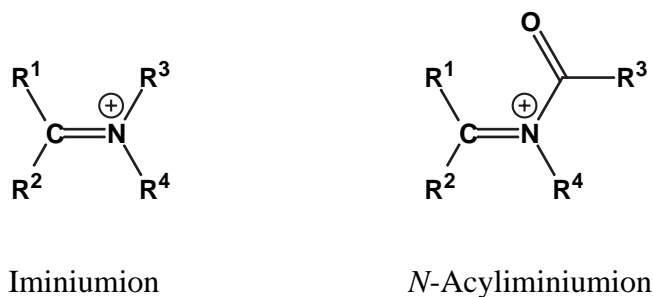
10	R ¹	R ¹	Methode	Ausbeute [%]
10a	(CH ₂) ₄		A	79
10b	(CH ₂) ₅		B	49

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß durch die Entwicklung der hier vorgestellten hochgradig regioselektiven Reduktionen die pharmakologisch interessanten Harnstoffderivate **9** und *N*-Benzoylthiazolidine **10** auf einfache Weise zugänglich sind. Ausgehend von diesen Ergebnissen sollten weitergehende Untersuchungen unter Variation der Substitutionsmuster der Reaktionspartner zu einer ganzen Reihe interessanter, neuer Harnstoffen **9** und Amiden **10** führen. Die einfache Durchführbarkeit der Synthesen wird hierbei der Erlangung weiterer Erkenntnisse entgegenkommen.

8. Reduktion von *N*-Acyliminiumionen

8.1 Literaturübersicht

Als geeignete Methode zur Aminoalkylierung von Nucleophilen hat sich die *Mannich*-Reaktion etabliert, mit deren Hilfe sich z. B. Ketone, die ein acides α -H-Atom besitzen, zu den β -Aminoketonen umsetzen lassen⁶⁶. Ganz analog lassen sich Nucleophile amidoalkylieren⁶⁷. Die reaktiven Spezies der Amino- bzw. Amidoalkylierung sind das Iminium- bzw. *N*-Acyliminiumion, die in der Regel *in situ* erzeugt werden.



R¹, R², R³, R⁴ = H, Alkyl, Aryl

Abb. 53 Reaktive Intermediate der Amino- bzw. Amidoalkylierung

Während Iminiumionen bei der *Mannich*-Reaktion aus z. B. Formaldehyd und primären oder sekundären Aminen erzeugt werden, stehen zur Generierung von *N*-Acyliminiumionen mehrere Möglichkeiten zur Verfügung⁶⁷. Precursoren können beispielsweise *N*- α -Chlor- bzw. *N*- α -Alkoxyalkylcarbonsäureamide im allgemeinen oder die entsprechenden Thiazolidine, als cyclische Vertreter im speziellen sein^{19,26a,67a,68}:

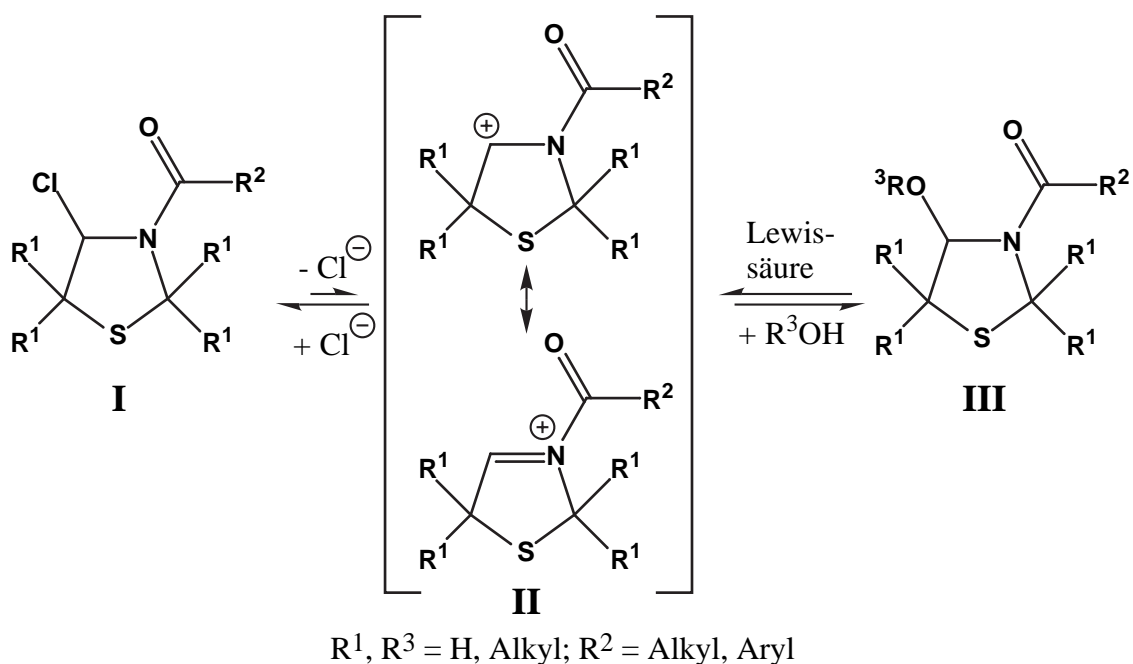


Abb. 54 *N*-Acyliminiumionen und Beispiele für mögliche Precursoren

Da angenommen wird, daß die Spezies **I** und **II** in einem, wenn auch weitgehend auf der linken Seite liegenden, Gleichgewicht miteinander stehen^{67a}, sind diese dadurch *per se* befähigt sofort mit Nucleophilen zu reagieren, während aus Spezies **III** das mesomeriestabilisierte *N*-Acyliminiumion **II** mittels einer Lewissäure freigesetzt wird, wonach die α -Amidoalkylierung des Nucleophils erfolgen kann.

Auch die Reduktion von *N*-Acyliminiumionen zu den schon im vorigen Kapitel beschriebenen *N*-Acylthiazolidinen gelingt, ausgehend von Precursoren des Typs **III**, problemlos und in guten Ausbeuten^{12b}:

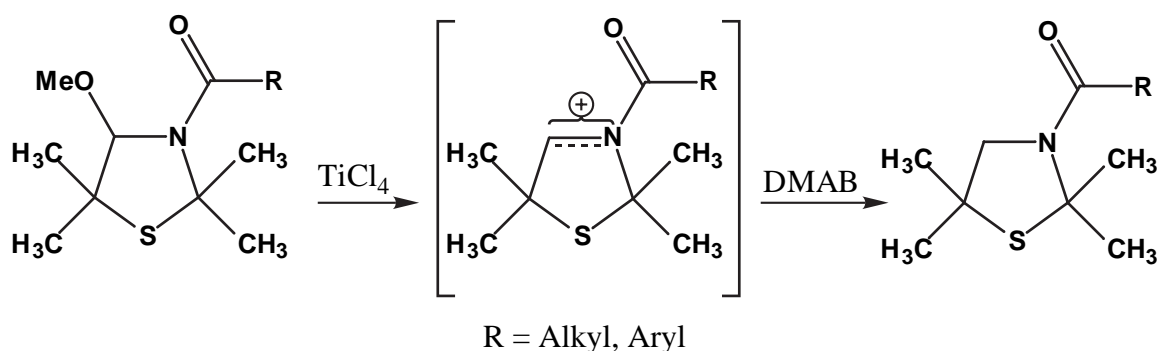


Abb. 55 Darstellung von *N*-Acylthiazolidinen mittels Reduktion von *N*-Acyliminiumionen

Inwieweit sich die Darstellung von *N*-Acylthiazolidinen vereinfachen läßt wird im folgenden Kapitel beschrieben.

8.2 Eigene Ergebnisse

Die bisherigen Darstellungen von *N*-Acylthiazolidinen, die in den Kapiteln 7.2 (hier: **A**) und 8.1 (hier: **B**) beschrieben wurden, beinhalten zweistufige Synthesen:

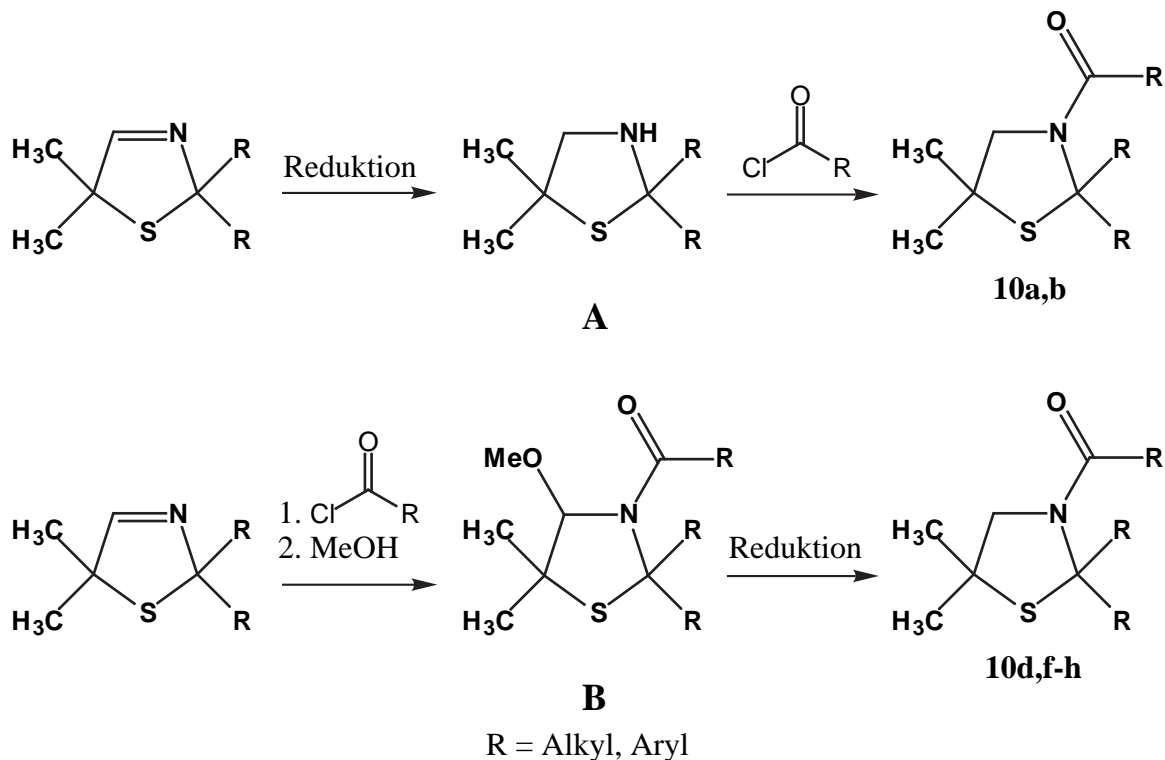


Abb. 56 Zweistufige Synthesen zur Darstellung von *N*-Acylthiazolidinen

Im Rahmen dieser Arbeit konnte nun eine wesentlich ökonomischere Methode **C**, die einstufig durchgeführt werden kann, entwickelt werden. Abbildung 57 zeigt diese schematisch:

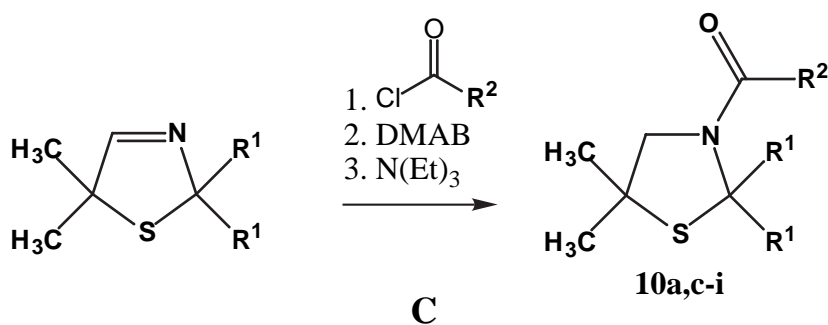


Abb. 57 Eine neue, einstufige Synthesen zur Darstellung von *N*-Acylthiazolidinen

Hierbei wird das entsprechende 3-Thiazolin in Dichlormethan vorgelegt und das in Dichlormethan gelöste Säurechlorid unter Kühlung zugetropft. Nach einer Stunde werden nacheinander unter Kühlung Dimethylaminboran in Eisessig und Triethylamin zugetropft. Nach der Aufarbeitung werden die Produkte aus den Rohölen entweder kristallisiert (**10a, d**), destilliert (**10g**) oder unter Erwärmung im Hochvakuum (**10c, e, f, h, i**) von Verunreinigungen befreit.

Tabelle 12 zeigt die, mit den dargestellten Methoden **A-C**, bisher erhaltenen, größtenteils neuen *N*-Acylthiazolidine **10**:

Tab. 12 Ausgewählte Daten der *N*-Acylthiazolidine **10**:

10	R ¹	R ¹	R ²	Methode	Ausbeute [%]
10a		(CH ₂) ₅	C ₆ H ₅	A	79
				C	7
10b		(CH ₂) ₄	C ₆ H ₅	A	42
10c		(CH ₂) ₅	CH ₃	C	85
10d		(CH ₂) ₅	CHBrCH ₂ Br	B	27
				C	39
10e		(CH ₂) ₄	CH ₃	C	83
10f	CH ₃	CH ₃	CH ₃	B	80 ^{12b}
10f				C	65
10g	CH ₃	CH ₃	C ₆ H ₅	B	30 (79 ^{12b})
				C	25
10h	CH ₃	CH ₃	CH ₂ C ₆ H ₅	B	85 ^{12b}
				C	78
10i	CH ₃	CH ₃	CHBrCH ₂ Br	C	51

Über Methode **C** konnten eine ganze Reihe von *N*-Acylthiazolidinen aus 3-Thiazolidinen synthetisiert werden, wobei sich durch diese Methode klare Vorteile ergeben:

Neben dem geringeren zeitlichen Aufwand ist hier durch den Wegfall zusätzlicher Synthese- und Reinigungsschritte die deutliche Ersparnis an Chemikalien zu nennen. Außerdem hat sich gezeigt, daß Methode **C** universell zur Darstellung von *N*-Acylthiazolidinen eingesetzt werden kann.

Bezüglich Methode **B** kann an dieser Stelle noch angemerkt werden, daß diese sich nicht auf den Einsatz von *N*-Acyl-4-methoxythiazolidinen (Abb. 56) beschränkt, da es in dieser Arbeit gelang **10g** auch aus der Reduktion von (*RS*)-*N*-Benzoyl-4-hydroxy-2,2,5,5-tetramethylthiazolidin²⁶ zu erhalten:

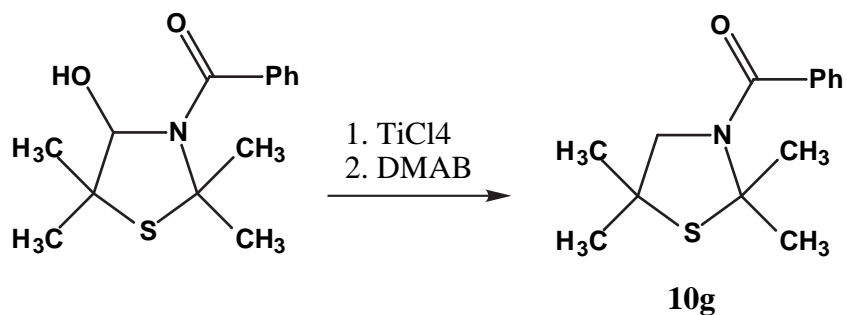


Abb. 58 Darstellung von **10g** aus (*RS*)-*N*-Benzoyl-4-hydroxy-2,2,5,5-tetramethylthiazolidin

Da bisher eine Vielzahl an *N*-Acyl-4-hydroxythiazolidinen unterschiedlichen Substitutionsmusters synthetisiert werden konnten^{26,68a,69}, stehen diese, ebenso wie die *N*-Acyl-4-methoxythiazolidine, für eine mögliche Reduktion zu den entsprechenden *N*-Acylthiazolidinen des Typs **10** zur Verfügung, wobei die Toleranz der Methode **B** gegenüber der Variation der Edukt-Thiazolidine noch zu überprüfen sein wird.

9. Darstellung von totalgeschützten α -Aminosäuren aus 4,9-Dihydro-3*H*- β -carbolin via *Ugi*-Reaktion

9.1 Literaturübersicht

Wie an anderer Stelle in dieser Arbeit bereits erwähnt, stellen die β -Carboline eine außerordentlich interessante Verbindungsgruppe dar, die sich durch verschiedene psychopharmakologische Wirkungen auszeichnen⁷⁰. Beispielsweise zeigt der β -Carbolin-3-carboxylsäureethylester, der von *Braestrup* et al. in menschlichem Urin gefunden wurde, höchste Affinität zu den Benzodiazepin-Rezeptoren im Säugetier-Gehirn⁷¹, so daß er als endogener Ligand dieser Rezeptoren identifiziert werden konnte. Die tranquillierende Wirkung der Benzodiazepine, deren berühmtester Vertreter wohl Diazepam (Valium®) ist, beruht dabei auf ihrer modulierenden Wirkung auf die Ausschüttung des Neurotransmitters γ -Aminobuttersäure (GABA), der inhibitorische Eigenschaften als Ganglienblocker bei der nervösen Reizübertragung hat⁷².

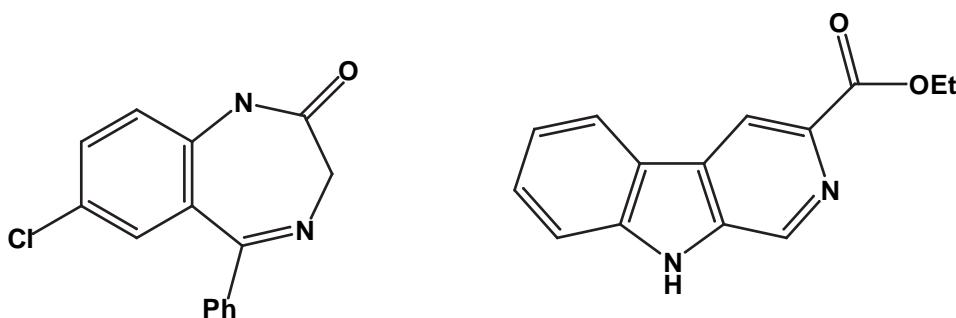


Abb. 59 Diazepam (Valium®) und β -Carbolin-3-carboxylsäureethylester

Inzwischen konnten eine Vielzahl weiterer verschiedener β -Carboline synthetisiert oder im menschlichen bzw. tierischen Gewebe gefunden werden, die biologische Aktivität zeigen⁷³.

Um den Bedarf der Pharmaforschung an neuen, biologisch wirksamen Leitstrukturen zu decken, bedient man sich heute mehr und mehr der sogenannten „kombinatorischen Chemie“, die es erlaubt, in Verbindung mit automatisierten, biologischen Testverfahren („high throughput screening“), eine Vielzahl von erfolgversprechenden Substanzen parallel

herzustellen und auf ihre Wirksamkeit zu überprüfen⁷⁴. Hierbei werden systematisch Verbindungen aus einem Satz unterschiedlicher, strukturvariabler Startsubstanzen hergestellt und in Stoff-Bibliotheken zusammengefasst, aus denen dann neue Leitstrukturen hervorgehen können⁷⁵. Die große Zahl der verschiedenen Synthesestrategien läßt sich im wesentlichen auf zwei grundlegende Verfahrensweisen zurückführen:

Bei der „Teile- und Mische“-Methode („split and combine“ oder „split and mix“) werden die Verbindungen an einer festen Phase in mehreren sequentiellen Schritten hergestellt. Hierbei werden sie wiederholt in parallele Reaktionsgefäße aufgeteilt und mit verschiedenen Edukten umgesetzt, wobei mehrere Zyklen durchlaufen werden. Anschließend werden die festen Phasen vermischt, wobei dann jedes Korn („bead“) des Trägers eine bestimmte Verbindung trägt.

Das andere grundlegende Verfahren beinhaltet Multikomponentenreaktionen („multicomponent condensations“, MCC), bei denen durch die Kombination verschiedener Edukte in einem einzigen Schritt viele Produkte erhalten werden können. Diese sind oft leicht durchführ- und automatisierbar, so daß sie für die Pharma-Forschung von großem Interesse sind.

Eine dieser Multikomponentenreaktionen ist die *Ugi*-Reaktion (*Ugi*-4CC, „four-component-condensation“), mit der sich in einem einzigen Syntheseschritt aus Aminen, Carbonylen, Isonitrilen und Carbonsäuren Bisamide, als α -Aminosäurederivate, darstellen lassen⁷⁶:

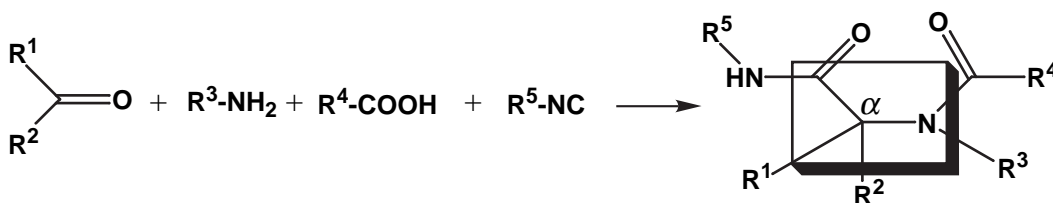


Abb. 60 *Ugi*-Reaktion zur totalgeschützten α -Aminosäure

Die Bildung eines Synthons, nämlich einer *Schiff*-Base, die bei der *Ugi*-Reaktion intermediär aus der Carbonyl-Komponente und dem Amin entsteht, kann durch den Einsatz von *Schiff*-Basen in der Reaktion vorweggenommen werden⁷⁷, wodurch auch die *Passerini*-⁷⁸, eine mögliche Nebenreaktion, die aus Isonitrilen, Carbonylen und Carbonsäuren zu *O*-acylierten α -Hydroxycarbonsäureamiden führt, unterdrückt wird.

Es hat sich gezeigt, daß sich auch cyclische *Schiff*-Basen, wie z. B. 3-Thiazoline, 3-Oxazoline und ihre sechsgliedrigen Analoga im Sinne der *Ugi*-Reaktion mit Carbonsäuren und Isonitrilen umsetzen lassen, wobei Aminosäurederivate sowie Di- und Tripeptide erhalten werden konnten^{12b,26b,26d,33c,79}.

So sollte auch 4,9-Dihydro-3*H*- β -carbolin in der Lage sein mit Carbonsäuren und Isonitrilen zu den entsprechenden Bisamiden zu reagieren. Amide und Bisamide dieses Typs waren

schon Gegenstand pharmakologischer Untersuchungen^{53a,70} oder spielen eine wichtige Rolle bei der Synthese von biologisch wirksamen Alkaloiden⁸⁰.

9.2 Eigene Ergebnisse

9.2.1 Umsetzungen mit achiralen Carbonsäuren und Isonitrilen

In dieser Arbeit konnte erstmals gezeigt werden, daß sich 4,9-Dihydro-3*H*- β -carbolin im Sinne der *Ugi*-Reaktion mit Carbonsäuren und Isonitrilen zu den entsprechenden Bisamiden umsetzen läßt. Auch ein Dipeptid konnte durch Einsatz der *N*-geschützten α -Aminosäure *N*-Phthaloylglycin, die auf einfache Weise aus Glycin und Phthalsäureanhydrid dargestellt wurde⁸¹, erhalten werden. Abbildung 61 zeigt dieses schematisch:

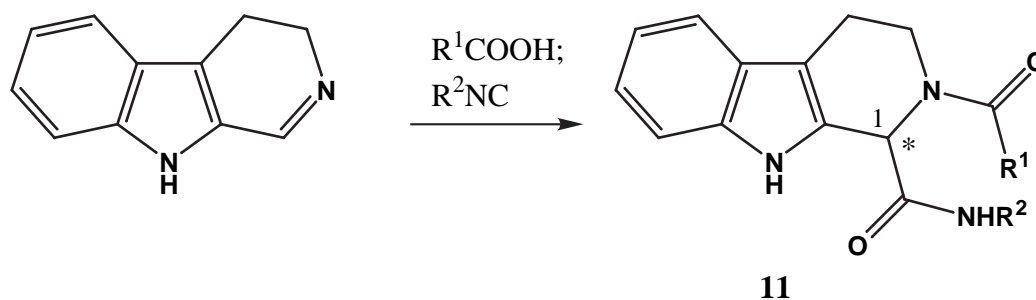


Abb. 61 Darstellung von 2-Acyl- bzw. 2-(*N*-Phthaloylglycyl)-2,3,4,9-tetrahydro-1*H*- β -carbolin-1-carboxylsäureamiden **11**

Hierzu wird das 4,9-Dihydro-3*H*- β -carbolin in absolutem Methanol gelöst und nacheinander mit dem Isonitril und der Carbonsäure versetzt. Man läßt für einige Tage bei Raumtemperatur rühren, wobei der Fortgang der Reaktion gut am ausfallenden Produkt zu erkennen ist. Das feste Produkt wird dann abgesaugt, bis zum farblosen Nachlauf mit Diethylether gewaschen und unter vermindertem Druck im Exsikkator getrocknet.

Der Mechanismus der Reaktion, angewendet auf die Darstellung der 2-Acyl-2,3,4,9-tetrahydro-1*H*- β -carbolin-1-carboxylsäureamide **11**, sieht folgendermaßen aus^{26b,26d,76a,77}:

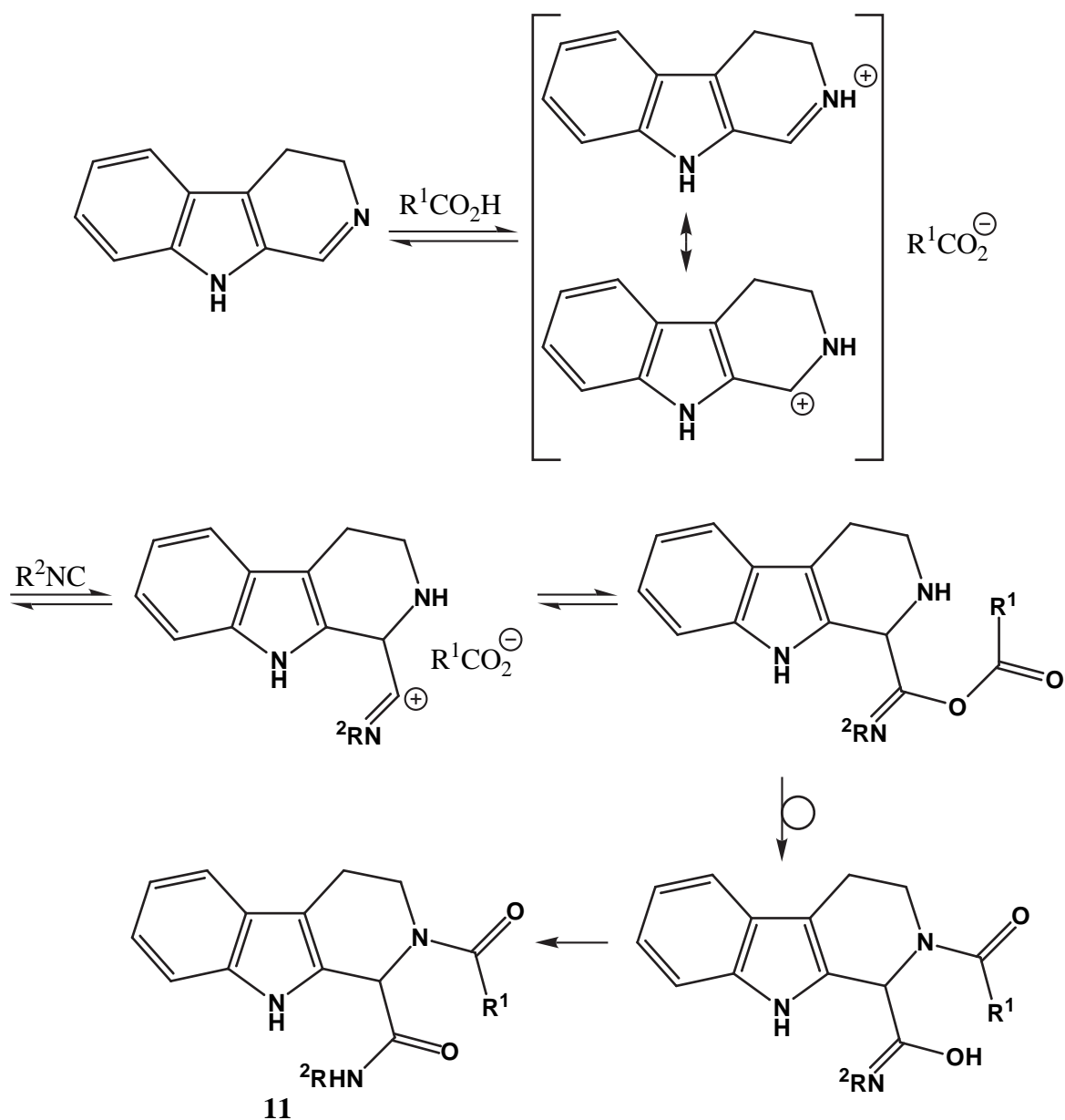


Abb. 62 Angenommener Mechanismus der *Ugi*-Reaktion zur Darstellung der Bisamide **11**

Im ersten Schritt entsteht durch Protonierung des Imins ein Carbenium-Iminium-Ion, das mit dem Carboxylat-Anion ein orientiertes Ionenpaar bilden kann. Dieses Carbenium-Iminium-Ion kann dann aufgrund seines partiellen elektrophilen Carbenium-Charakters nucleophil vom Isonitril unter Bildung eines α -Aminocarbonsäure-*O*-acylamids angegriffen werden. Abschließend erfolgt eine intramolekulare Umlagerung des Acylrestes („transannuläre Acylwanderung“)^{26d} zum Stickstoff und die Entstehung des Bisamids aus der Enolform des Amids.

Die auf diese Weise erhaltenen neuen Bisamide bzw. das Dipeptid **11** sind in Tabelle 13 aufgeführt:

Tab. 13 Ausgewählte Daten der neuen Bisamide **11a-n** und des Dipeptids **11o**:

11	R ¹	R ²	Schmp. ^{a)} [°C]	Ausbeute [%]
11a	H	<i>c</i> -C ₆ H ₁₁	230-232	62
11b	H	C(CH ₃) ₃	255	71
11c	H	C ₆ H ₅	251	42
11d	H	<i>p</i> -C ₆ H ₄ CH ₃	263	86
11e	H	<i>p</i> -C ₆ H ₄ OCH ₃	238-239	73
11f	H	α -C ₁₀ H ₇	254-255	65
11g	H	<i>p</i> -C ₆ H ₄ Cl	244-245	54
11h	H	<i>c</i> -C ₆ H ₁₁	248	72
11i	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	222-223	59
11j	C ₆ H ₅	<i>p</i> -C ₆ H ₄ CH ₃	246	83
11k	C ₆ H ₅	<i>p</i> -C ₆ H ₄ OCH ₃	254	82
11l	C ₆ H ₅	<i>p</i> -C ₆ H ₄ Cl	256-257	47
11m	CH ₂ OC ₆ H ₅	<i>c</i> -C ₆ H ₁₁	220	82
11n	CH ₂ OC ₆ H ₅	C ₆ H ₅	225	53
11o	CH ₂ NPh ^{b)}	<i>p</i> -C ₆ H ₄ OCH ₃	264-266	63

a) Unkorrigiert; b) Ph^t = Phthaloyl.

In allen Fällen konnten die totalgeschützten Aminosäuren **11a-n** und das Dipeptid **11o** in befriedigenden bis guten Ausbeuten durch einfaches Absaugen und anschließendes Waschen analysenrein aus der Reaktionslösung erhalten werden, was auch hier ein gutes Beispiel für die hohe Ökonomie der *Ugi*-Reaktion darstellt.

9.2.2 Umsetzung mit chiralen Carbonsäuren und achiralen Isonitrilen

Bei der Umsetzung von 4,9-Dihydro-3*H*- β -carbolin mit Carbonsäuren und Isonitrilen im Sinne einer *Ugi*-Reaktion entsteht am Kohlenstoffatom C-1 der prochiralen Imin-Funktion ein neues Stereozentrum. Durch den Einsatz von chiralen Carbonsäuren oder Isonitrilen kann es nun möglicherweise zu einer diastereoselektiven Reaktion kommen.

Um hier zu ersten Erkenntnissen zu gelangen wurde das 4,9-Dihydro-3*H*- β -carbolin zunächst mit achiralen Isonitrilen und den beiden enantiomerenreinen optischen Antipoden der *O*-Acetylmandelsäure, die auf einfache Weise aus der entsprechenden enantiomerenreinen Form der Mandelsäure hergestellt werden kann⁸², umgesetzt:

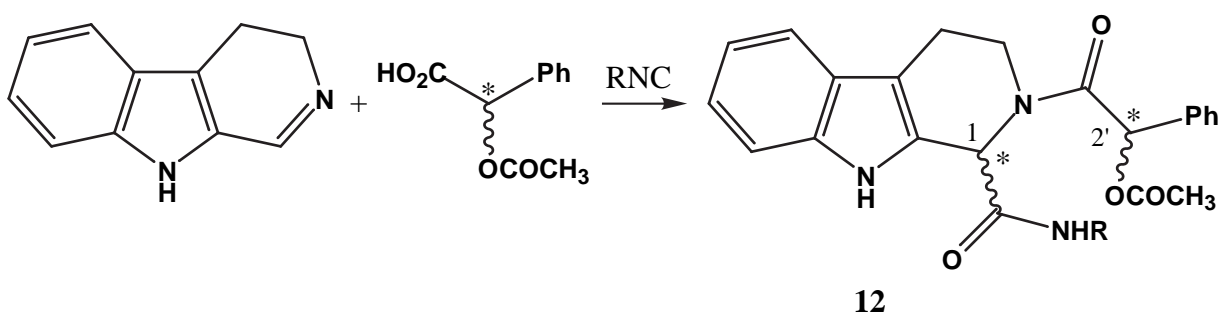


Abb. 63 Darstellung von neuen, diastereomerenreinen 2-(2-Acetoxy-2-phenylacetyl)-2,3,4,9-tetrahydro-1*H*- β -carbolin-1-carboxylsäureamiden **12**

Die Durchführung erfolgt so, daß zunächst die Carbonsäure zu dem, in Methanol gelösten Imin zugegeben wird, damit sich das orientierte Ionenpaar ausbilden kann. Nach 30 Minuten wird dann das Isonitril zugegeben, wobei auch hier nach einigen Tagen feste Produkte erhalten werden, die sich überraschenderweise als diastereomeren-, und damit in diesem Fall auch enantiomerenrein herausstellten, da die Carbonsäuren in optisch reiner Form eingesetzt wurden.

Nach dem Vergleich der analytischen Daten kann festgestellt werden, daß es sich bei den ausfallenden Produkten, deren Acyl-Rest sich lediglich in der absoluten Konfiguration an C-2' unterscheidet, wie z. B. **12a** und **b**, um Enantiomere handelt, was durch Auswertung von ¹H-NMR-Mischspektren, die keine Signalverdoppelungen aufweisen, bestätigt wird. Es ist in dem hier untersuchten System also möglich, auf einfache Weise zu den enantiomerenreinen Bisamiden **12** zu gelangen, wobei dieses sich über die enantiomeren *O*-Acetylmandelsäuren steuern läßt.

Natürlich kann anhand der analytischen Daten der Kristallisate keine Aussage über die Stereoselektivität der Reaktion gemacht werden, weswegen die Synthesen mit einer geänderten Aufarbeitung wiederholt wurden:

Zunächst wird die Reaktion wie gewohnt angesetzt, dann aber nach sieben Tagen durch Zugabe von 2N Salzsäure abgebrochen. Die Rohprodukte können dann durch Extraktion mit Dichlormethan erhalten werden, wobei an den $^1\text{H-NMR}$ -Spektren zu erkennen ist, das in allen Fällen ein Diastereomerenverhältnis von 50:50 und somit keine Stereoselektivität vorliegt.

In Tabelle 14 sind ausgewählte Daten der neuen, enantiomerenreinen Bisamide **12** zusammengefasst:

Tab . 14 Ausgewählte Daten der neuen enantiomerenreinen 2-(2-Acetoxy-2-phenylacetyl)-2,3,4,9-tetrahydro-1*H*- β -carbolin-1-carboxylsäureamiden **12**:

12	R	Konfig. an C-2'	dv ^{a)}	dv ^{b)}	$[\alpha]_D^{20\text{c}}$ [°]	Ausbeute ^{c)} [%]
12a	C ₆ H ₅	<i>S</i>	50:50	≥95:5	-56.8	47
12b	C ₆ H ₅	<i>R</i>	50:50	≥95:5	57.8	34
12c	<i>p</i> -C ₆ H ₄ OCH ₃	<i>S</i>	50:50	≥95:5	-53.2	39
12d	<i>p</i> -C ₆ H ₄ OCH ₃	<i>R</i>	50:50	≥95:5	53.7	41
12e	<i>p</i> -C ₆ H ₄ Cl	<i>S</i>	50:50	≥95:5	-49.0	24
12f	<i>p</i> -C ₆ H ₄ Cl	<i>R</i>	50:50	≥95:5	49.9	22

a) Ermittelt aus dem $^1\text{H-NMR}$ -Rohspektrum nach Reaktionsabbruch nach 7 Tagen; b) Ermittelt aus dem $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum des Kristallisates; c) Kristallinat.

Der für die Diastereoselektivität der Reaktion entscheidende Schritt ist bei Einsatz von enantiomerenreinen *O*-Acetylmandelsäuren die Ausbildung eines orientierten, diastereomeren Ionenpaares von Carbenium-Iminium-Ion und Carboxylat-Anion. Im stereoselektiven Falle befindet sich das Carboxylat-Anion bevorzugt in einem der beiden Halbräume, die sich ober- und unterhalb der vom Kation aufgespannten Ebene befinden. Der Angriff des Isonitrils erfolgt dann zwangsläufig von der unabgeschirmten Rückseite (Pro-*R*- bzw. Pro-*S*-Angriff, siehe auch Abb.29 auf S.18). Offenbar ist in dem hier untersuchten System die energetische Differenz so gering, daß es zu keiner Bevorzugung einer der beiden Hemisphären kommt, was dazu führt, daß die Stereoisomere in gleichem Verhältnis gebildet werden. Variation experimenteller Parameter, wie Temperatur und/oder Lösungsmittel könnten hier zu besseren Ergebnissen hinsichtlich der Diastereoselektivität der Reaktion führen.

9.2.3 Umsetzung mit achiralen Carbonsäuren und einem chiralen Isonitril

Eine weitere Möglichkeit zur diastereoselektiven Bildung des neuen stereogenen Zentrums in der Position C-1 im 4,9-Dihydro-3*H*- β -carbolin bietet der Einsatz von chiralen Isonitrilen, wie beispielsweise (*R*)-1-Phenylethylisonitril, das leicht aus (*R*)-1-Phenylethylamin erhalten werden kann.

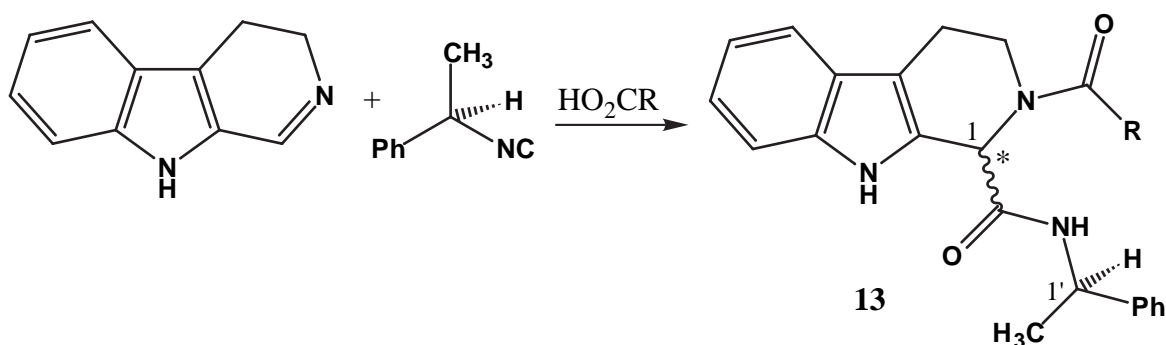


Abb. 64 Darstellung von neuen (1*RS*,1'*R*)- bzw. (1*R**,1'*R*)-*N*-Acyl-2,3,4,9-tetrahydro-1*H*- β -carbolin-1-carboxylsäure-(1-phenylethyl)-amiden **13**

Die Umsetzungen erfolgen zunächst wie für die Bisamide **12** beschrieben, wobei nach sieben Tagen lediglich keine oder nur eine sehr geringe Trübung der Reaktionslösung zu erkennen ist. Es wird dann mit 2*N* Salzsäure abgebrochen und mit Dichlormethan extrahiert. Nach dem Trocknen und Einengen werden die Rohprodukte als gelbe Öle erhalten. Die Produkte können dann aus Dichlormethan/Diethylether bzw. Methanol (**13d**) kristallisiert werden, wobei bisher lediglich **13c** diastereomeren- und damit auch enantiomerenrein erhalten werden konnte.

Tab. 15 Ausgewählte Daten der neuen (1*RS*,1'*R*)- bzw. (1*R**,1'*R*)-2-Acyl-2,3,4,9-tetrahydro-1*H*- β -carbolin-1-carboxylsäure-(1-phenylethyl)-amide **13**:

13	R	dv ^{a)}	dv ^{b)}	$[\alpha]_D^{20c)}$ [°]	Ausbeute ^{c)} [%]
13a	H	50:50	70:30	-	46
13b	C ₆ H ₅	50:50	73:27	-	24
13c	CH ₂ C ₆ H ₅	50:50	≥95:5	69	28
13d	CH ₂ NPh ^{d)}	50:50	50:50	-	49

a) Ermittelt aus dem $^1\text{H-NMR}$ -Rohspektrum; b) Ermittelt aus dem $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum des Kristallisates; c) Kristallisat; d) Pht = Phthaloyl.

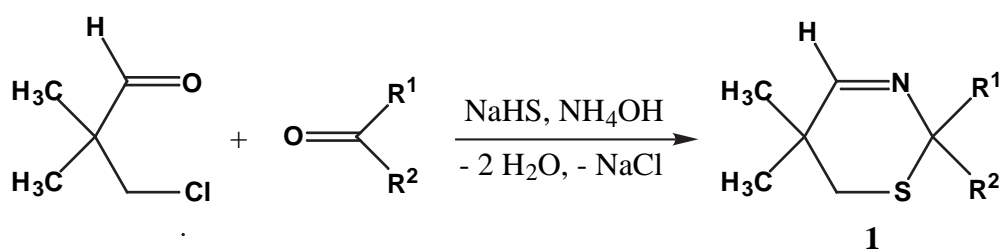
Genauso wie bei den Bisamiden **12** ist anhand der $^1\text{H-NMR}$ -Rohspektren keine Diastereoselektivität der Reaktion zu erkennen, sie verläuft ohne asymmetrische 1,4-Induktion durch das C-1' des Isonitrils oder des C-2' der Carbonsäuren im Falle der Bisamide **12**. Gründe hierfür könnten der zu große Abstand zum Reaktionszentrum oder ein Ausweichen vor anisotropen Gruppierungen durch Konformationänderung sein.

Immerhin reichen die Unterschiede in den Löslichkeiten der Diastereomere der Bisamide **13a** und **b** aus, jeweils eines über die Kristallisation anzureichern, im Falle von **13c** sogar, laut $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum, bis zur Diastereomerenreinheit, weswegen es möglich sein sollte auch **13a** und **b**, natürlich unter geänderten Bedingungen, fraktionierend zu kristallisieren. Lediglich **13d** zeigt sowohl im Rohprodukt als auch im Kristallisat ein Diastereomerenverhältnis von 50:50, auch hier könnte aber die Variation der Parameter der Kristallisation oder Versuche zur chromatographischen Trennung zu besseren Ergebnissen führen.

10. Zusammenfassung und Ausblick

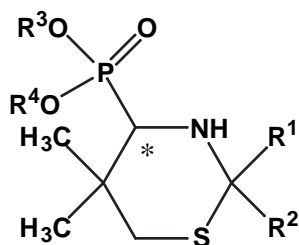
In der Vorliegenden Arbeit wird die Synthese von insgesamt 70 bisher in der Literatur nicht beschriebener Verbindungen zusammengefasst.

Neben bereits bekannten C=N-Heterocyclen wurde eine Reihe neuer 5,5-Dimethyl-5,6-dihydro-2*H*-thiazine mittels einer zuvor in der Literatur nicht beschriebenen „Eintopf“-Synthese dargestellt:



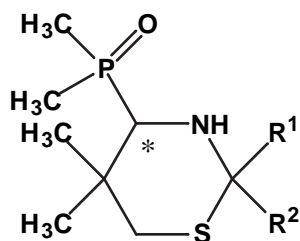
(5 neue Beispiele)

Die Thiazine **1** stehen α -Aminoalkylierungen zur Verfügung, die mit acyclischen Dialkylphosphiten und hier erstmals mit cyclischen Dialkylphosphiten und mit Dimethylphosphinoxid durchgeführt wurde:



2-5

(13 neue Beispiele)

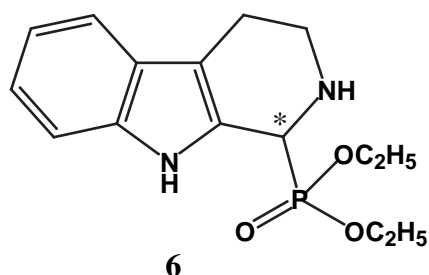


7,8

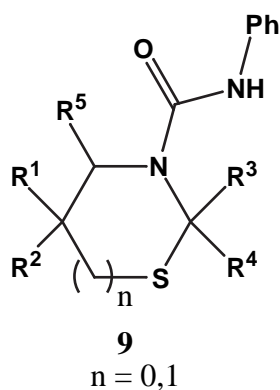
(7 neue Beispiele)

Von den Heterocyclen **2-8** konnten acht der P-funktionalisierten 1,3-Thiazinane diastereomerenrein kristallisiert werden.

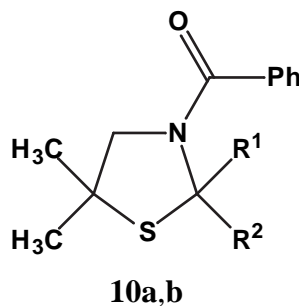
Daneben wurde erstmals Diethylphosphit an 4,9-Dihydro-3*H*- β -carbolin zum α -Aminophosphonsäurediethylester addiert:



Desweiteren wurden zwei regioselektive Methoden zur Reduktion von 3-Thiazolinen und 5,6-Dihydro-2*H*-thiazinen vorgestellt, die unter Erhaltung der Ringstrukturen durchgeführt werden können. Anschließende Umsetzung mit Phenylisocyanat bzw. Benzoylchlorid führt zu den Harnstoffderivaten **9** und den *N*-Acylthiazolidinen **10**. Von diesen konnte **9e** diastereomerenrein kristallisiert werden.

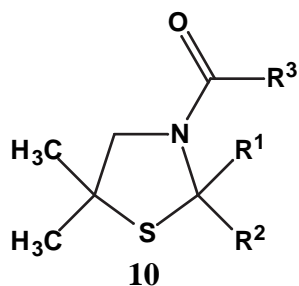


(12 neue Beispiele)

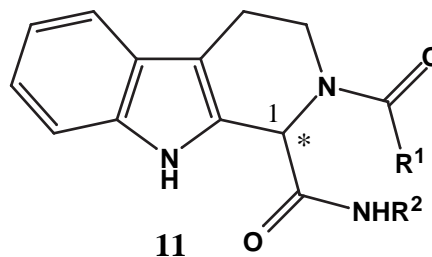


(2 neue Beispiele)

Die *N*-Acylthiazolidine **10** lassen sich alternativ über die Reduktion von *N*-Acyliminiumionen, generiert aus 4-Methoxy-*N*-acylthiazolidinen, erhalten. Hier wurde ein neues Verfahren entwickelt, das auf die Isolation von Zwischenprodukten verzichtet und deswegen ökonomischer durchgeführt werden kann als bekannte Methoden.



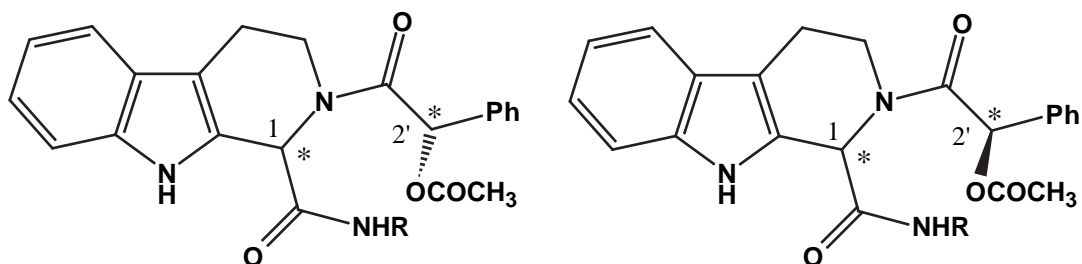
(5 neue Beispiele)



(15 neue Beispiele)

Weiterhin wurde die reaktive C=N-Doppelbindung des 4,9-Dihydro-3*H*- β -carbols im Sinne der *Ugi*-Reaktion zu den totalgeschützten α -Aminosäuren **11** umgesetzt.

Neben der Reaktion mit achiralen Edukten wurden im Rahmen dieser Arbeit auch enantiomerenreine Carbonsäuren eingesetzt und die Diastereomerenverhältnisse der Roh- und isolierten Produkte **12** bestimmt:

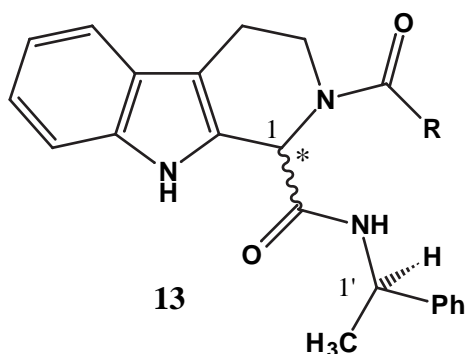


12

(6 neue Beispiele)

Die totalgeschützten α -Aminosäuren **12** konnten durch Kristallisation enantiomerenrein erhalten werden.

Durch den Einsatz eines enantiomerenreinen Isonitrils wurden die Bisamide **13** erhalten:



13

(4 neue Beispiele)

Von den totalgeschützten α -Aminosäuren **13** konnte hier **13c** enantiomerenrein kristallisiert werden.

Die in dieser Arbeit vorgestellten Synthesen von und mit cyclischen Iminen, die als zweites Heteroatom Schwefel oder Stickstoff enthalten, bieten zahlreiche Ansatzpunkte für weiterführende Untersuchungen. So sollten sich aufgrund der strukturellen Analogie als cyclische Imine weitere, der von den 3-Thiazolinen bekannten Umsetzungen, auf die 5,6-Dihydro-2*H*-1,3-thiazine und 4,9-Dihydro-3*H*- β -carbolin übertragen lassen. Beispielhaft seien hier nur die enantioselektive, katalytische Hydrophosphonylierung oder die Addition von Dialkylphosphinsulfiden genannt. Ein weiterer interessanter Aspekt ist die Frage, ob und inwieweit sich die in dieser Arbeit vorgestellten regioselektiven Reduktionsmethoden auf ähnliche Systeme

anwenden lassen, wobei auch an eine Weiterentwicklung in Richtung der Stereoselektivität der Reduktionen durch den Einsatz chiraler Katalysatoren zu denken ist.

11. Experimenteller Teil

11.1 Allgemeine Verfahren

Abkürzungen

g	:	Gramm
mL	:	Milliliter
mmol	:	Millimol
mol	:	Mol
Schmp.:	:	Schmelzpunkt
Sdp.	:	Siedepunkt
MS	:	Massenspektrum

Infrarotspektroskopie

Die Infrarotspektren wurden mit einem Philips-Spektrophotometer (PU 9706) aufgenommen. Flüssigkeiten wurden als Film zwischen zwei NaCl-Platten, Feststoffe als Pressling mit KBr (p.a.) der Firma Merck gemessen.

Kernresonanzspektroskopie

Die ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektren wurden bei 300 MHz auf einem Gerät (AM 300) der Firma Bruker, Karlsruhe aufgenommen. Gemessen wurde in CDCl_3 , $\text{DMSO}-d_6$ oder einem Gemisch (1:3) aus beiden. Die chemischen Verschiebungen (δ) sind in ppm in Bezug auf den Inneren Standard TMS (Tetramethylsilan, $\delta = 0$), die Kopplungskonstanten J in Hz angegeben. Als Abkürzungen für Signalstrukturen werden verwendet: s (Singulett), d (Duplett), t (Triplett), q (Quartett), m (Multipllett).

Die ^{31}P -NMR-Spektren wurden auf dem oben beschriebenen Gerät in CDCl_3 mit H_3PO_4 als externem Standard gemessen.

Die Unterscheidung von Rotameren und Diastereomeren erfolgte durch Vergleich der NMR-Spektren mit denen von analogen enantiomerenreinen Verbindungen.

Enantiomerenreinheit wurde durch die Aufnahme von Misch-NMR-Spektren der beiden Enantiomeren bestätigt.

Schmelzpunkte

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

Elementaranalysen

Die Elementaranalysen wurden auf einem C, H, N-Analysator der Firma Fisons Instruments (EA 1108) erstellt.

Massenspektrometrie

Die Massenspektren wurden mit den Spektrometern Finnigan-MAT 212 (Datensystem SS 300) oder Finnigan-MAT 95 (Datensystem ICIS) aufgenommen.

Polarimetrie

Die Bestimmung der optischen Drehung wurde mit einem Polarimeter der Firma Perkin-Elmer (241 MC) durchgeführt.

Dünnschichtchromatographie

Dünnschichtchromatogramme wurden auf beschichteter Aluminium-Folie (Kieselgel 60, Schichtdicke 0.20 mm; Fluoreszenzindikator 254 nm) der Firma Merck angefertigt.

Säulenchromatographie

Die Säulenchromatographien wurden mit einer Säule der Maße 450x60 mm durchgeführt. Die Trennungen erfolgten an Kieselgel 60 (40-63 μm , $\text{pH} = 7.0 \pm 0.5$) der Firma Merck.

Lösungsmittel

Dichlormethan wird über Calciumchlorid getrocknet und destilliert. Die Aufbewahrung erfolgt über Molekularsieb in einer geschlossenen Flasche.

Diethylether wird durch Einpressen von Natrium getrocknet und anschließend durch Destillation gereinigt. Das Lösungsmittel wird über KOH in einer braunen Glasflasche aufbewahrt.

Methanol wird getrocknet, indem es pro Liter mit 5 g Magnesiumspänen versetzt und für 2 Stunden unter Rückfluß erhitzt wird. Anschließend wird zur Reinigung destilliert.

Ethanol wird je Liter mit 7 g Natrium und 27.5 g Phthalsäurediethylester versetzt, zwei Stunden unter Rückfluß erhitzt und destilliert.

Chemikalien

Der Degussa AG möchte ich für die großzügige Spende an (*RS*)-2-(1-Methylethyl)-5,5-dimethyl-3-thiazolin danken.

Ebenso gilt mein Dank der Bayer AG für die Bereitstellung von Dimethylaminboran.

Weiterhin danke ich dem Arbeitskreis von Prof. Dr. R. Schmutzler, Technische Universität Braunschweig, für die freundliche Überlassung von Dimethylphosphinoxid.

Edukte

Pyridiniumchlorchromat²⁵, 3-Chlor-2,2-dimethylpropanal²⁴, α -Chlorisobutyraldehyd¹⁹, 2,2-Dimethyl-1-thia-4-azaspiro[4.4]-non-3-en³¹, 2,2-Dimethyl-1-thia-4-azaspiro[4.5]-dec-3-en³¹, 2,2,5,5-Tetramethyl-3-thiazolin⁸⁴, 5,6-Dihydro-2,2,5,5-tetramethyl-2*H*-1,3-thiazin^{12b,18}, 3,3-Dimethyl-1-thia-5-azaspiro[5.5]undec-4-en^{12b,18}, 3,4-Dihydro- β -Carbolin¹³, 1,3,2-Dioxaphospholan-2-oxid^{47c}, (2*R**,4*S**)-2-Chlor-1,3,2-dioxaphosphorinan^{47a}, (2*R**,4*S**)-4-Methyl-1,3,2-dioxaphosphorinan-2-oxid^{47c}, (3*R**,2'*R**)- oder (3*R**,2'*S**)-*N*-(2,3-Dibrompropionyl)-2,2-dimethyl-3-methoxy-1-thia-4-azaspiro[4.5]decan⁸⁵, Phenylisonitril⁸⁶, *p*-Methoxyphenylisonitril⁸⁷, *p*-Methylphenylisonitril⁸⁷, *p*-Chlorphenylisonitril⁸⁸, α -Naphthylisonitril^{89,90}, (*R*)-1-Phenylethylisonitril⁸³, *N*-Phthaloylglycin⁸¹, (*R*)-*O*-Acetylmandelsäure⁸² u n d (*S*)-*O*-Acetylmandelsäure⁸² wurden anhand von Literaturvorschriften synthetisiert.

11.2 Darstellung neuer 5,6-Dihydro-2*H*-1,3-thiazine

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung von 5,6-Dihydro-5,5-dimethyl-2*H*-1,3-thiazinen (**AAV I**):

In einem 250 mL Dreihalskolben mit Tropftrichter und Innenthermometer werden unter Kühlung im Eisbad bei 4-10 °C Innentemperatur 213 mmol (25.6 g) 3-Chlor-2,2-dimethylpropanal²⁴ zu einer Mischung des entsprechenden Ketons, wäßriger Ammoniaklösung (25%) und Natriumhydrogensulfidmonohydrat getropft. Nach vierzehnstündigem Rühren bei 20 °C werden 50 mL Dichlormethan zugegeben, die Phasen getrennt, die wäßrige Phase noch dreimal mit je 50 mL Dichlormethan extrahiert und die vereinigten organischen Extrakte über Magnesiumsulfat getrocknet. Anschließend wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck vollständig abgezogen, wonach das so erhaltene Rohprodukt fraktionierend destilliert wird.

3,3-Dimethyl-1-thia-5-azaspiro[5.4]dec-4-en 1a

Entsprechend der **AAV I** werden 213 mmol (25.6 g) 3-Chlor-2,2-dimethylpropanal²⁴ zu einer Lösung aus 639 mmol (53.7 g) Cyclopentanon, 256 mmol (14.3 g) Natriumhydrogensulfidmonohydrat und 42.6 mL konzentrierter Ammoniaklösung zugetropft. Bei der fraktionierenden Destillation wird das Produkt bei 0.002 mbar bei 56 °C als eine klare Flüssigkeit erhalten.

Ausbeute: 13.9 g (36%).—

Sdp.: 56 °C, 0.002 mbar.—

IR (NaCl): $\nu = 1645 \text{ cm}^{-1}$ (C=N).—

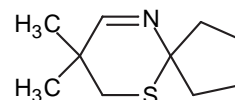
$n_D^{25} = 1.5143$.—

¹H-NMR (CDCl₃): $\delta = 1.11$ (s, 6 H, C-3-(CH₃)₂), 1.72-1.97 (m, 8 H, (CH₂)₄), 2.58 (s, 2 H, 2-H), 7.26 (s, 1 H, 4-H).—

¹³C-NMR (CDCl₃): $\delta = 24.32, 31.54$ ((CH₂)₄), 25.66 (C-3-(CH₃)₂), 36.13 (C-2), 42.09 (C-3), 70.44 (C-6), 165.93 (C-4).—

MS (CI, *i*-Butan); m/z (%): 184 (100) [MH⁺].—

C ₁₀ H ₁₇ NS (183.1):	Ber.	C 65.54	H 9.36	N 7.65
	Gef.	C 65.89	H 9.17	N 7.60.—



2,2-Diethyl-5,6-dihydro-5,5-dimethyl-2H-1,3-thiazin 1b

Entsprechend der **AAV I** werden 249 mmol (30.0 g) 3-Chlor-2,2-dimethylpropanal²⁴ zu einer Lösung aus 750 mmol (64.6 g) Diethylketon , 300 mmol (16.8 g) Natriumhydrogensulfidmonohydrat und 50 mL konzentrierter Ammoniaklösung zugetropft. Bei der fraktionierenden Destillation wird das Produkt bei 0.001 mbar bei 56-60 °C als eine klare Flüssigkeit erhalten.

Ausbeute, verunreinigt: 9.10 g (20%).—

Sdp.: 56-60 °C, 0.002 mbar.—

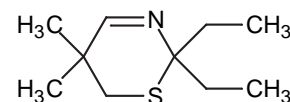
IR (NaCl): $\nu = 1640 \text{ cm}^{-1}$ (C=N).—

$n_D^{23} = 1.5178$.—

MS (CI, *i*-Butan); m/z (%): 186 (100) [MH⁺].—

C₁₀H₁₉NS (185.1)

Da das Produkt laut ¹H-NMR-Spektrum noch mit **1d** verunreinigt ist erfolgt der weitere Strukturbeweis über die Derivate **2e** und **7b** .



(RS)-5,5-Dimethyl-2-(1,1-dimethylethyl)-2H-1,3-thiazin 1c

Nach **AAV I** werden 296 mmol (35.7 g) 3-Chlor-2,2-dimethylpropanal²⁴ zu einer Mischung von 888 mmol (76.5 g) Pivalaldehyd, 888 mmol (59.2 mL) wäßriger Ammoniaklösung (25%) und 355 mmol (19.9 g) Natriumhydrogensulfidmonohydrat zugetropft. Laut ¹H-NMR-Spektroskopie ist die produktthaltige Fraktion (28-45 °C, 0.002 mbar) mit **1d** verunreinigt, so daß diese redestilliert wird. Leider führte auch die zweite Destillation nicht zur gewünschten Reinheit des Produkts, so daß der Strukturbeweis über die Derivate **3a**, **3b**, **8a** und **9f** erfolgt.

Ausbeute, verunreinigt: 18.7 g (34%).—

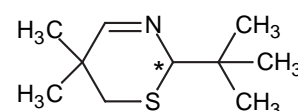
Sdp.: 38-47 °C, 0.002 mbar.—

IR (NaCl): $\nu = 1660 \text{ cm}^{-1}$ (C=N).—

$n_D^{23} = 1.4479$.—

MS (CI, *i*-Butan); m/z (%): 186 (100) [MH⁺].—

C₁₀H₁₉NS (185.2).—



(RS)-5,5-Dimethyl-2-(2-chlor-1,1-dimethylethyl)-2H-1,3-thiazin 1d

Es werden nach **AAV I** 213 mmol (25.6 g) 3-Chlor-2,2-dimethylpropanal²⁴ mit 639 mmol (42.6 mL) konzentrierter Ammoniaklösung, 256 mmol (14.3 g) NaHS und 639 mmol (55.0 g) Diethylketon umgesetzt. Das Produkt wird nach fraktionierender Destillation bei 0.005 mbar bei 67 °C als klare, farblose Flüssigkeit erhalten.

Ausbeute: 4.70 g (20%).—

Sdp.: 67 °C, 0.005 mbar.—

$n_D^{23} = 1.5102$.—

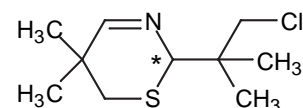
IR (NaCl): $\nu = 1660 \text{ cm}^{-1}$ (C=N).—

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 1.04, 1.17$ (2s, 6 H, C-5-(CH_3) $_2$), 1.10 (s, 6 H, C-2-C(CH_3) $_2\text{CH}_2\text{Cl}$), 2.49, 2.77 (2d, $J = 13.6 \text{ Hz}$, 2 H, 6-H), 3.50, 3.79 (2d, $J = 10.6 \text{ Hz}$, 2 H, C-2-C(CH_3) $_2\text{CH}_2\text{Cl}$), 4.69 (m, 1 H, 2-H), 7.46 (m, 1 H, 4-H).—

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 21.49, 22.63, 25.02, 26.56$ (C-5-(CH_3) $_2$, C-2-C(CH_3) $_2\text{CH}_2\text{Cl}$), 32.00 (C-2-C(CH_3) $_2\text{CH}_2\text{Cl}$), 36.22 (C-6), 40.67 (C-5), 53.74 (C-2-C(CH_3) $_2\text{CH}_2\text{Cl}$), 66.56 (C-2), 168.80 (C-4).—

MS (CI, *i*-Butan); m/z (%): 220 (100) [MH^+].—

$\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{ClNS}$ (219.1):	Ber.	C 54.77	H 8.28	N 6.39
	Gef.	C 54.39	H 8.43	N 6.21.—



(RS)-5,6-Dihydro-2-ethyl-2,5,5-trimethyl-2H-1,3-thiazin **1e**

Es werden nach **AAV I** 296 mmol (35.7 g) 3-Chlor-2,2-dimethylpropanal²⁴ mit 888 mmol (59.2 mL) konzentrierter Ammoniaklösung, 355 mmol (19.8 g) Natriumhydrogensulfidmonohydrat und 888 mmol (64.1 g) Ethylmethylketon umgesetzt. Das Produkt wird nach fraktionierender Destillation bei 0.005 mbar bei 36-38 °C als klare, farblose Flüssigkeit erhalten.

Ausbeute, verunreinigt: 10.0 g (20%).—

Sdp.: 36-38 °C, 0.005 mbar.—

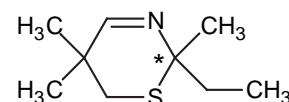
$n_D^{23} = 1.4890$.—

IR (NaCl): $\nu = 1650 \text{ cm}^{-1}$ (C=N).—

MS (CI, *i*-Butan); m/z (%): 172 (100) [MH^+].—

$\text{C}_9\text{H}_{17}\text{NS}$ (171.3).—

Der weitere Strukturbeweis erfolgt über das Derivat **8c**, da auch in diesem Fall eine Verunreinigung mit **1d** vorliegt.



11.3 Darstellung neuer 1,3-Thiazinan-4-yl-phosphonsäuredialkylester

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung von Phosphonsäureestern der 5,6-Dihydro-2*H*-1,3-thiazine (**AAV II**):

In einem 100 mL Rundkolben werden unter Feuchtigkeitsausschluß (CaCl₂-Rohr) 5 mmol des entsprechenden Phosphits zu 5 mmol des 5,6-Dihydro-2*H*-1,3-thiazins in 30 mL Ligroin gegeben. Es wird 18 Stunden unter Rückfluß erhitzt und nach dem Erkalten auf 20 °C vom Feststoff abdekantiert. Nach achtzehnstündiger Lagerung bei -28 °C wird das entstandene Produkt abgesaugt und mit Ligroin und Diethylether gewaschen. Die Produkte fallen als braun-gelbe Feststoffe in feinkristalliner Form an, die bei 20 °C bei 25 mbar getrocknet werden.

Im Falle der Phosphonsäureester der chiralen, racemischen 5,6-Dihydro-2*H*-1,3-thiazine wird nach dem Erhitzen unter vermindertem Druck weitestgehend eingengt. Die Produkte werden aus den öligen Rohprodukten aus Dichlormethan/*n*-Hexan als farblose Feststoffe kristallisiert.

11.3.1 Umsetzung von 5,6-Dihydro-2*H*-1,3-thiazinen mit Dialkylphosphiten

(*RS*)-3,3-Dimethyl-1-thia-5-azaspiro[5.4]decan-4-yl-phosphonsäuredimethylester **2a**

Analog zur **AAV II** werden 5 mmol (0.46 mL) Dimethylphosphit zu 5 mmol (0.92 g) 3,3-Dimethyl-1-thia-5-azaspiro[5.4]dec-4-en **1a** gegeben.

Ausbeute: 0.17 g (12%).—

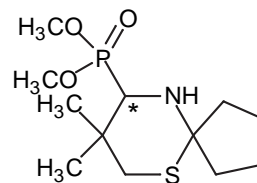
Schmp.: 61 °C.—

IR (KBr): $\nu = 3295 \text{ cm}^{-1}$ (N-H), 1240 (P=O).—

¹H-NMR (CDCl₃): $\delta = 1.11, 1.19$ (2s, 6 H, C-3-(CH₃)₂), 1.68-2.03 (m, 9 H, (CH₂)₄, NH), 2.22 (dd, $J = 9.1 \text{ Hz}, J = 13.9 \text{ Hz}$, 1 H, 1x2-H), 2.89 (d, $J = 13.9 \text{ Hz}$, 1 H, 1x2-H), 3.14 (d, $J = 23.6 \text{ Hz}$, 1 H, 4-H), 3.68 (d, $J = 10.7 \text{ Hz}$, 3 H, POCH₃), 3.73 (d, $J = 10.3 \text{ Hz}$, 3 H, POCH₃).—

¹³C-NMR (CDCl₃): $\delta = 19.80, 28.17$ (C-3-(CH₃)₂), 23.37, 24.10, 27.44, 37.64 ((CH₂)₄), 41.88 (d, $J = 17.2 \text{ Hz}$, C-2), 42.41 (C-3), 52.25 (d, $J = 7.5 \text{ Hz}$, POCH₃), 53.94 (d, $J = 6.7 \text{ Hz}$, POCH₃), 59.64 (d, $J = 156.8 \text{ Hz}$, C-4), 70.17 (d, $J = 17.6 \text{ Hz}$, C-6).—

MS (CI, *i*-Butan); m/z (%): 294 (100) [MH⁺].—



C ₁₂ H ₂₄ NO ₃ PS (293.1):	Ber.	C 49.13	H 8.25	N 4.78
	Gef.	C 49.10	H 8.31	N 4.62.—

(RS)-3,3-Dimethyl-1-thia-5-azaspiro[5.4]decan-4-yl-phosphonsäurediethylester **2b**

Wie in der **AAV II** beschrieben werden 5 mmol (0.64 mL) Diethylphosphit zu 5 mmol (0.92 g) 3,3-Dimethyl-1-thia-5-azaspiro[5.4]dec-4-en **1a** gegeben.

Ausbeute: 0.66 g (41%).—

Schmp.: 77-78 °C.—

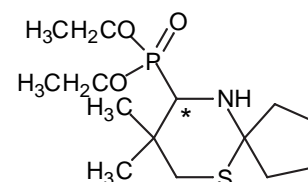
IR (KBr): $\nu = 3300 \text{ cm}^{-1}$ (N-H), 1230 (P=O).—

¹H-NMR (CDCl₃): $\delta = 1.19, 1.27$ (2s, 6 H, C-3-(CH₃)₂), 1.28-1.35 (m, 6 H, P(OCH₂CH₃)₂), 1.72-1.95 (m, 9 H, (CH₂)₄, NH), 2.28 (dd, $J = 8.9 \text{ Hz}, J = 13.9 \text{ Hz}$, 1 H, 1x2-H), 2.96 (d, $J = 13.9 \text{ Hz}$, 1 H, 1x2-H), 3.17 (d, $J = 23.5 \text{ Hz}$, 1 H, 4-H), 4.08-4.12 (m, 4 H, P(OCH₂CH₃)₂).—

¹³C-NMR (CDCl₃): $\delta = 16.39$ (d, $J = 6.9 \text{ Hz}$, POCH₂CH₃), 16.47 (d, $J = 6.6 \text{ Hz}$, POCH₂CH₃), 19.90, 28.41 (C-3-(CH₃)₂), 23.54, 24.25, 27.58, 37.78 ((CH₂)₄), 42.12 (d, $J = 17.1 \text{ Hz}$, C-2), 42.58 (C-3), 59.86 (d, $J = 156.8 \text{ Hz}$, C-4), 61.74 (d, $J = 7.2 \text{ Hz}$, POCH₂CH₃), 63.13 (d, $J = 6.8 \text{ Hz}$, POCH₂CH₃), 70.35 (d, $J = 17.7 \text{ Hz}$, C-6).—

MS (CI, *i*-Butan); m/z (%): 322 (100) [MH⁺].—

C ₁₄ H ₂₈ NO ₃ PS (321.2):	Ber.	C 52.31	H 8.79	N 4.36
	Gef.	C 52.51	H 8.77	N 4.01.—



(RS)-3,3-Dimethyl-1-thia-5-azaspiro[5.5]undecan-4-yl-phosphonsäuredimethylester **2c**

Der Ansatz wird mit 5 mmol (0.46 mL) Dimethylphosphit und 5 mmol (0.98 g) 3,3-Dimethyl-1-thia-5-azaspiro[5.5]undec-4-en^{12b,18} entsprechend der **AAV II** vorgenommen.

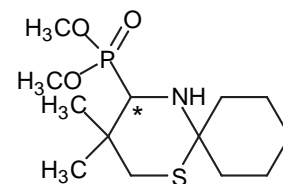
Ausbeute: 0.72 g (47%).—

Schmp.: 78-79 °C.—

IR (KBr): $\nu = 3290 \text{ cm}^{-1}$ (N-H), 1240 (P=O).—

¹H-NMR (CDCl₃): $\delta = 1.12, 1.18$ (2s, 6 H, C-3-(CH₃)₂), 1.33-1.91 (m, 11 H, (CH₂)₅, NH), 2.18 (dd, $J = 7.8 \text{ Hz}, J = 14.0 \text{ Hz}$, 1 H, 1x2-H), 2.80 (d, $J = 14.0 \text{ Hz}$, 1 H, 1x2-H), 3.20 (d, $J = 23.9 \text{ Hz}$, 1 H, 4-H), 3.71 (d, $J = 10.7 \text{ Hz}$, 3 H, POCH₃), 3.79 (d, $J = 10.4 \text{ Hz}$, 3 H, POCH₃).—

¹³C-NMR (CDCl₃): $\delta = 20.57, 27.77$ (C-3-(CH₃)₂), 21.95 (d, $J = 13.0 \text{ Hz}$, (CH₂)₅), 25.78 ((CH₂)₅), 28.65 (d, $J = 4.3 \text{ Hz}$, (CH₂)₅), 34.20 ((CH₂)₅), 39.70 (d, $J = 16.3 \text{ Hz}$, C-2), 40.36



(C-3), 52.14 (d, $J = 7.3$ Hz, POCH₃), 54.11 (d, $J = 6.9$ Hz, POCH₃), 56.64 (d, $J = 157.8$ Hz, C-4), 63.62 (d, $J = 17.7$ Hz, C-6).—

MS (CI, *i*-Butan): m/z (%); 308 (100) [MH⁺].—

C ₁₃ H ₂₆ NO ₃ PS (307.1):	Ber.	C 50.79	H 8.53	N 4.56
	Gef.	C 50.60	H 8.66	N 4.70.—

(RS)-3,3-Dimethyl-1-thia-5-azaspiro[5.5]undecan-4-yl-phosphonsäurediethylester **2d**

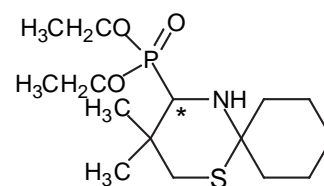
Analog zur **AAV II** werden 5 mmol (0.64 mL) Diethylphosphit und 5 mmol (0.98 g) 3,3-Dimethyl-1-thia-5-azaspiro[5.5]undec-4-en^{12b,18} miteinander umgesetzt.

Ausbeute: 0.91 g (54%).—

Schmp.: 84 °C.—

IR (KBr): $\nu = 3280$ cm⁻¹ (N-H), (P=O).—

¹H-NMR (CDCl₃): $\delta = 1.14, 1.19$ (2s, 6 H, C-3-(CH₃)₂), 1.25-1.33 (m, 6 H, P(OCH₂CH₃)₂), 1.40-1.90 (m, 11 H, (CH₂)₅, NH), 2.17 (dd, $J = 7.6$ Hz, $J = 14.0$ Hz, 1 H, 1x2-H), 2.79 (d, $J = 14.0$ Hz, 1 H, 1x2-H), 3.15 (d, $J = 23.8$ Hz, 1 H, 4-H), 4.04-4.17 (m, 4 H, P(OCH₂CH₃)₂).—



¹³C-NMR (CDCl₃): $\delta = 16.33$ (d, $J = 6.2$ Hz, POCH₂CH₃), 16.50 (d, $J = 5.6$ Hz, POCH₂CH₃), 20.58, 27.89 (C-3-(CH₃)₂), 21.89 (d, $J = 12.3$ Hz, (CH₂)₅), 25.81 ((CH₂)₅), 28.75 (d, $J = 4.3$ Hz, (CH₂)₅), 34.21 ((CH₂)₅), 39.82 (d, $J = 16.1$ Hz, C-2), 40.40 (C-3), 56.72 (d, $J = 157.9$ Hz, C-4), 61.51 (d, $J = 7.3$ Hz, POCH₂CH₃), 63.14 (d, $J = 7.0$ Hz, POCH₂CH₃), 63.68 (d, $J = 17.8$ Hz, C-6).—

MS (CI, *i*-Butan): m/z (%): 336 (100) [MH⁺].—

C ₁₅ H ₃₀ NO ₃ PS (335.2):	Ber.	C 53.70	H 9.02	N 4.18
	Gef.	C 53.66	H 9.20	N 4.10.—

(RS)-2,2-Diethyl-5,5-dimethyl-1,3-thiazinan-4-yl-phosphonsäurediethylester **2e**

Analog der **AAV II** werden 5 mmol (0.93 g) 2,2-Diethyl-5,6-dihydro-5,5-dimethyl-2H-1,3-thiazin **1b** mit 5 mmol (0.69 g) Diethylphosphit umgesetzt.

Ausbeute: 0.12 g (8%).—

Schmp.: 65-66 °C.—

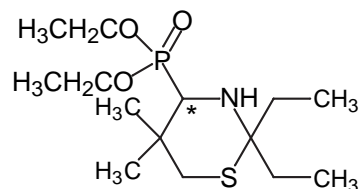
IR (KBr): $\nu = 3290 \text{ cm}^{-1}$ (N-H), 1230 (P=O).—

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 0.83, 0.95$ (2t, $J = 7.5 \text{ Hz}$, 6 H, C-2-(CH_2CH_3) $_2$), 1.16, 1.20 (2s, 6 H, C-5-(CH_3) $_2$), 1.36-1.45 (m, 6 H, $\text{P}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$), 1.59-1.99 (m, 5 H, C-2-(CH_2CH_3) $_2$ u. NH), 2.22 (dd, $J = 7.7 \text{ Hz}$, $J = 13.7 \text{ Hz}$, 1 H, 1x6-H), 2.82 (d, $J = 13.8 \text{ Hz}$, 1 H, 1x6-H), 3.12 (d, $J = 23.7 \text{ Hz}$, 1 H, 4-H), 4.01-4.20 (m, 4 H, $\text{P}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$).—

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 7.88, 8.14$ (C-2-(CH_2CH_3) $_2$), 16.38 (d, $J = 6.9 \text{ Hz}$, POCH_2CH_3), 16.49 (d, $J = 8.9 \text{ Hz}$, POCH_2CH_3), 20.64, 28.01 (C-5-(CH_3) $_2$), 26.90, 28.30 (C-2-(CH_2CH_3) $_2$), 32.40 (C-5), 39.96 (d, $J = 16.1 \text{ Hz}$, C-6), 57.00 (d, $J = 157.4 \text{ Hz}$, C-4), 61.59 (d, $J = 6.9 \text{ Hz}$, POCH_2CH_3), 63.14 (d, $J = 6.7 \text{ Hz}$, POCH_2CH_3), 66.99 (d, $J = 16.9 \text{ Hz}$, C-2).—

MS (CI, *i*-Butan); m/z (%): 324 (100) [MH^+].—

$\text{C}_{14}\text{H}_{30}\text{NO}_3\text{PS}$ (323.2):	Ber.	C 51.99	H 9.36	N 4.33
	Gef.	C 52.33	H 9.13	N 4.35.—



11.3.2 Umsetzung von chiralen, racemischen 5,6-Dihydro-2*H*-1,3-thiazinen mit Dialkylphosphiten

(2*R**,4*S**)- oder (2*R**,4*R**)-2-(1,1-Dimethylethyl)-5,5-dimethyl-1,3-thiazinan-4-yl-phosphonsäuredimethylester **3a**

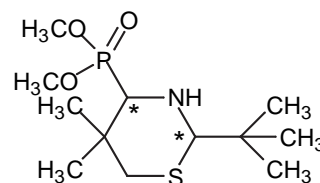
Wie in der **AAV II** beschrieben, werden 5 mmol (0.93 g) (*RS*)-2-(1,1-Dimethylethyl)-5,5-dimethyl-2*H*-1,3-thiazin **1c** mit 5 mmol (0.55 g) Dimethylphosphit umgesetzt. Nach den ³¹P-NMR-Spektren liegen Diastereomerenverhältnisse von *dv* = 52:48 (roh) bzw. *dv* ≥ 95:5 vor.

Ausbeute: 0.71 g (48%).—

Schmp.: 63-64 °C.—

IR (KBr): ν = 3280 cm⁻¹ (N-H), 1230 (P=O).—

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.04 (s, 9 H, C-2-C(CH₃)₃), 1.16, 1.25 (2s, 6 H, C-5-(CH₃)₂), 1.48 (m, 1 H, NH), 2.44 (dd, *J* = 9.9 Hz, *J* = 13.2 Hz, 1 H, 1x6-H), 2.92 (d, *J* = 13.7 Hz, 1 H, 1x6-H), 3.03-3.07 (m, 1 H, 4-H), 3.72 (d, *J* = 12.6 Hz, 1 H, 2-H), 3.76 (d, *J* = 10.7 Hz, 3 H, POCH₃), 3.82 (d, *J* = 10.3 Hz, 3 H, POCH₃).—



¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 19.98, 28.29 (C-5-(CH₃)₂), 26.80 (C-2-C(CH₃)₃), 27.78 (d, *J* = 3.9 Hz, (C-2-C(CH₃)₃), 35.52 (C-6), 44.14 (d, *J* = 17.4 Hz, C-5), 52.26 (d, *J* = 7.5 Hz, POCH₃), 53.90 (d, *J* = 6.9 Hz, POCH₃), 64.70 (d, *J* = 156.3 Hz, C-4), 74.90 (d, *J* = 18.5 Hz, C-2).—

³¹P-NMR (CDCl₃): δ = 23.59.—

MS (CI, *i*-Butan); *m/z* (%): 296 (100) [MH⁺].—

C ₁₂ H ₂₆ NO ₃ PS (295.1):	Ber.	C 48.79	H 8.88	N 4.74
	Gef.	C 48.80	H 9.02	N 4.70.

(2*R**,4*S**)- oder (2*R**,4*R**)-2-(1,1-Dimethylethyl)-5,5-dimethyl-1,3-thiazinan-4-yl-phosphondiethylester **3b**

Es werden in Analogie zur **AAV II** 5 mmol (0.93 g) (*RS*)-2-(1,1-Dimethylethyl)-5,5-dimethyl-2*H*-1,3-thiazin **1c** mit 5 mmol (0.65 g) Diethylphosphit umgesetzt. Dem ³¹P-NMR-Spektrum kann entnommen werden, daß die Verbindung mit einem Diastereomerenverhältnis *dv* ≥ 95:5 kristallisiert. Das Rohprodukt zeigt laut ³¹P-NMR-Spektrum ein Diastereomerenverhältnis von *dv* = 60:40.

Ausbeute: 0.72 g (45%).—

Schmp.: 35-37 °C.—

IR (KBr): $\nu = 3270 \text{ cm}^{-1}$ (N-H), 1240 (P=O).—

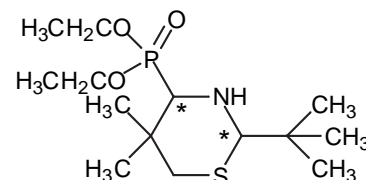
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 1.03$ (s, 9 H, C-2-C(CH₃)₃), 1.17, 1.24 (2s, 6 H, C-5-C(CH₃)₂), 1.29-1.34 (m, 6 H, P(OCH₂CH₃)₂), 1.47 (m, 1 H, NH), 2.42 (dd, $J = 9.9 \text{ Hz}$, $J = 13.6 \text{ Hz}$, 1 H, 1x6-H), 2.90 (d, $J = 13.9 \text{ Hz}$, 1 H, 1x6-H), 2.93-2.98 (m, 1 H, 4-H), 3.73 (d, $J = 12.6 \text{ Hz}$, 1 H, 2-H), 4.08-4.20 (m, 4 H, P(OCH₂CH₃)₂).—

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 16.31$ (d, $J = 5.9 \text{ Hz}$, POCH₂CH₃), 16.48 (d, $J = 5.7 \text{ Hz}$, POCH₂CH₃), 19.93, 28.30 (C-5-(CH₃)₂), 26.73 (C-2-C(CH₃)₃), 27.78 (d, $J = 3.7 \text{ Hz}$, C-2-C(CH₃)₃), 35.48 (C-6), 44.17 (d, $J = 17.2 \text{ Hz}$, C-5), 61.69 (d, $J = 7.4 \text{ Hz}$, POCH₂CH₃), 62.90 (d, $J = 6.8 \text{ Hz}$, POCH₂CH₃), 64.72 (d, $J = 155.9 \text{ Hz}$, C-4), 74.81 (d, $J = 18.5 \text{ Hz}$, C-2).—

$^{31}\text{P-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 21.10$.—

MS (CI, *i*-Butan); m/z (%): 324 (100) [MH⁺].—

$\text{C}_{14}\text{H}_{30}\text{NO}_3\text{PS}$ (323.2):	Ber.	C 51.99	H 9.36	N 4.33
	Gef.	C 51.82	H 9.41	N 4.24.



(2R,4S*)- oder (2R*,4R*)-2-(2-Chlor-1,1-dimethylethyl)-5,5-dimethyl-1,3-thiazinan-4-yl-phosphonsäuredimethylester 3c*

Wie in der **AAV II** beschrieben, werden 5 mmol (1.09 g) (*RS*)-2-(2-Chlor-1,1-dimethylethyl)-5,5-dimethyl-2*H*-1,3-thiazin **1d** mit 5 mmol (0.55 g) Dimethylphosphit umgesetzt. Laut $^{31}\text{P-NMR}$ -Spektren liegt im Rohzustand ein Diastereomerenverhältnis von $dv = 88:12$, während nach der Kristallisation ein Diastereomerenverhältnis von $dv \geq 95:5$ vorliegt.

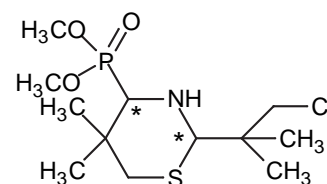
Ausbeute: 0.27 g (17%).—

Schmp.: 28 °C.—

IR (KBr): $\nu = 3260 \text{ cm}^{-1}$ (N-H), 1235 (P=O).—

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 1.10$, 1.11 (2s, 6 H, C-5-(CH₃)₂), 1.16, 1.24 (2s, 6 H, C-2-C(CH₃)₂CH₂Cl), 1.49 (m, 1 H, NH), 2.45 (dd, $J = 9.8 \text{ Hz}$, $J = 13.7 \text{ Hz}$, 1 H, 1x6-H), 2.96 (d, $J = 13.8 \text{ Hz}$, 1 H, 1x6-H), 3.09 (m, 1 H, 4-H), 3.41, 3.69 (2d, $J = 10.6 \text{ Hz}$, 2 H, C-2-C(CH₃)₂CH₂Cl), 3.76 (d, $J = 10.7 \text{ Hz}$, 3 H, POCH₃), 3.82 (d, $J = 10.4 \text{ Hz}$, 3 H, POCH₃), 4.05 (d, $J = 12.6 \text{ Hz}$, 1 H, 2-H).—

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 20.03$, 21.54, 22.82, 28.18 (C-5-(CH₃)₂, C-2-C(CH₃)₂CH₂Cl), 27.98 (C-2-C(CH₃)₂CH₂Cl), 40.03 (C-6), 44.12 (d, $J = 17.2 \text{ Hz}$, C-5), 52.23 (d, $J = 7.4 \text{ Hz}$,



POCH₃), 53.36 (C-2-C(CH₃)₂CH₂Cl), 53.74 (d, *J* = 6.8 Hz, POCH₃), 64.40 (d, *J* = 156.2 Hz, C-4), 70.20 (d, *J* = 19.0 Hz, C-2).—

³¹P-NMR (CDCl₃): δ = 23.29.—

MS (CI, *i*-Butan); *m/z* (%): 330 (100) [MH⁺].—

C ₁₂ H ₂₅ ClNO ₃ PS (329.1):	Ber.	C 43.76	H 7.66	N 4.25
	Gef.	C 43.57	H 7.18	N 4.15.—

(2*R**,4*S**)- oder (2*R**,4*R**)-2-(2-Chlor-1,1-dimethylethyl)-5,5-dimethyl-1,3-thiazinan-4-yl-phosphonsäurediethylester **3d**

Es werden in Analogie zur **AAV II** 5 mmol (1.09 g) (2*RS*)-2-(2-Chlor-1,1-dimethylethyl)-5,5-dimethyl-2*H*-1,3-thiazin **1d** mit 5 mmol (0.69 g) Diethylphosphit umgesetzt. Dem ³¹P-NMR-Roh-Spektrum kann entnommen werden, daß die Verbindung mit einem Diastereomerenverhältnis *dv* = 84:16 entsteht. Nach der Kristallisation liegt ein Diastereomerenverhältnis von *dv* ≥ 95:5 vor.

Ausbeute: 0.33 g (19%).—

Schmp.: 38-39 °C.—

IR (KBr): ν = 3280 cm⁻¹ (N-H), 1240 (P=O).—

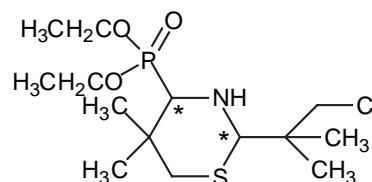
¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.10 (s, 6 H, C-5-(CH₃)₂), 1.18, 1.24 (2s, 6 H, C-2-C(CH₃)₂CH₂Cl), 1.30-1.60 (m, 7 H, P(OCH₂CH₃)₂, NH), 2.45 (dd, *J* = 9.6 Hz, *J* = 13.7 Hz, 1 H, 1x6-H), 2.92 (d, *J* = 13.6 Hz, 1 H, 1x6-H), 3.00 (m, 1 H, 4-H), 3.40, 3.69 (2d, *J* = 10.6 Hz, 2 H, C-2-C(CH₃)₂CH₂Cl), 4.02 (d, *J* = 12.9 Hz, 1 H, 2-H), 4.04-4.21 (m, 4 H, P(OCH₂CH₃)₂).—

¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 16.30 (d, *J* = 6.5 Hz, POCH₂CH₃), 16.47 (d, *J* = 5.7 Hz, POCH₂CH₃), 19.99, 21.47, 22.78, 28.25 (C-5-(CH₃)₂, C-2-C(CH₃)₂CH₂Cl), 27.97 (d, *J* = 3.6 Hz, C-2-C(CH₃)₂CH₂Cl), 40.01 (C-6), 44.21 (d, *J* = 17.0 Hz, C-5), 53.31 (C-2-C(CH₃)₂CH₂Cl), 61.69 (d, *J* = 7.2 Hz, POCH₂CH₃), 62.80 (d, *J* = 6.9 Hz, POCH₂CH₃), 64.50 (d, *J* = 155.9 Hz, C-4), 70.12 (d, *J* = 18.8 Hz, C-2).—

³¹P-NMR (CDCl₃): δ = 21.01.—

MS (CI, *i*-Butan); *m/z* (%): 358 (100) [MH⁺].—

C ₁₄ H ₂₉ ClNO ₃ PS (357.1):	Ber.	C 47.04	H 8.18	N 3.92
	Gef.	C 46.81	H 8.21	N 3.69.—



11.4 Darstellung von (1,3-Thiazinan-4-yl)-1,3,2-dioxaphospholan- und -1,3,2-dioxaphosphorinan-2-oxiden

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung von 1,3,2-Dioxaphospholan- bzw. 1,3,2-Dioxaphosphorinan-2-oxiden der 5,6-Dihydro-2*H*-1,3-thiazine (AAV III):

In einem 100 mL Rundkolben werden unter Feuchtigkeitsausschluß (CaCl₂-Rohr) 5 mmol des entsprechenden cyclischen Phosphits zu 5 mmol des 5,6-Dihydro-2*H*-1,3-thiazins in 30 mL Ligroin gegeben. Es wird 24 Stunden unter Rückfluß erhitzt und nach dem Erkalten auf 20 °C vom öligen Rückstand abdekantiert. Nach dreitägiger Lagerung bei -28 °C wird das entstandene Produkt scharf abgesaugt und mit eiskaltem Diethylether gewaschen. Die Produkte fallen als farblose Feststoffe in feinkristalliner Form an, die bei 20 °C bei 25 mbar getrocknet werden.

Im Falle der 1,3,2-Dioxaphosphorinan-2-oxide der 5,6-Dihydro-2*H*-1,3-thiazine wird nach dem Erhitzen unter vermindertem Druck weitestgehend eingeengt. Die Produkte werden aus den festen Rohprodukten aus Dichlormethan/Ligroin als farblose Feststoffe kristallisiert.

11.4.1 Umsetzung von 5,6-Dihydro-2*H*-1,3-thiazinen mit einem cyclischen Phosphit

(4'*RS*)-(3,3-Dimethyl-1-thia-5-azaspiro[5.4]decan-4-yl)-1,3,2-dioxaphospholan-2-oxid **4a**

Analog AAV III werden 5 mmol (0.91 g) 3,3-Dimethyl-1-thia-5-azaspiro[5.4]dec-4-en **1a** mit 5 mmol (0.54 g) 1,3,2-Dioxaphospholan-2-oxid^{47c} umgesetzt.

Ausbeute: 0.32 g (22%).—

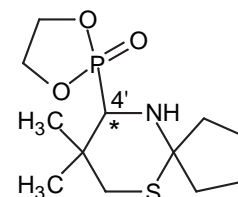
Schmp.: 63-65 °C.—

IR (KBr): $\nu = 3300 \text{ cm}^{-1}$ (N-H), 1275 (P=O).—

¹H-NMR (CDCl₃): $\delta = 1.27, 1.29$ (2s, 6 H, C-3'-(CH₃)₂), 1.72-2.05 (m, 9 H, (CH₂)₄ u. NH), 2.33 (dd, $J = 9.3 \text{ Hz}, J = 14.3 \text{ Hz}$, 1 H, 1x2'-H), 2.97 (d, $J = 13.8 \text{ Hz}$, 1 H, 1x2'-H), 3.46 (d, $J = 23.1 \text{ Hz}$, 1 H, 4'-H), 4.19-4.36 (m, 4H, OCH₂CH₂O).—

¹³C-NMR (CDCl₃): $\delta = 20.09, 28.05$ (C-3'-(CH₃)₂), 23.51, 24.20, 37.75 ((CH₂)₄), 41.70 (d, $J = 15.7 \text{ Hz}$, C-3'), 42.83 (C-2'), 60.63 (d, $J = 146.0 \text{ Hz}$, C-4'), 66.96, 67.44 (OCH₂CH₂O), 70.49 (d, $J = 18.2 \text{ Hz}$, C-6').—

MS (CI, *i*-Butan); m/z (%): 292 (100) [MH⁺].—



C ₁₂ H ₂₂ NO ₃ PS (291.1):	Ber.	C 49.47	H 7.62	N 4.81
	Gef.	C 49.87	H 7.53	N 4.62.—

(4'RS)-(3,3-Dimethyl-1-thia-5-azaspiro[5.5]undecan-4-yl)-1,3,2-dioxaphospholan-2-oxid **4b**

Entsprechend der **AAV III** werden 5 mmol (0.98 g) 3,3-Dimethyl-1-thia-5-azaspiro[5.5]undec-4-en^{12b,18} mit 5 mmol (0.54 g) 1,3,2-Dioxaphospholan-2-oxid^{47c} umgesetzt.

Ausbeute: 0.54 g (35%).—

Schmp.: 103-105 °C.—

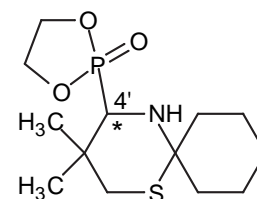
IR (KBr): $\nu = 3280 \text{ cm}^{-1}$ (N-H), 1275 (P=O).—

¹H-NMR (CDCl₃): $\delta = 1.18, 1.22$ (2s, 6 H, C-3'-(CH₃)₂), 1.36-1.88 (m, 11 H, (CH₂)₅ u. NH), 2.21 (dd, $J = 7.7 \text{ Hz}, J = 14.3 \text{ Hz}$, 1 H, 1x2'-H), 2.80 (d, $J = 14.3 \text{ Hz}$, 1 H, 1x2'-H), 3.43 (d, $J = 23.6 \text{ Hz}$, 1 H, 4'-H), 4.19-4.30 (m, 4H, OCH₂CH₂O).—

¹³C-NMR (CDCl₃): $\delta = 20.64, 27.35$ (C-3'-(CH₃)₂), 21.92, 25.59, 33.97 ((CH₂)₅), 29.05 (d, $J = 4.4 \text{ Hz}$, (CH₂)₅), 31.05 (d, $J = 15.7 \text{ Hz}$, C-3'), 40.35 (C-2'), 57.42 (d, $J = 146.8 \text{ Hz}$, C-4'), 63.73 (d, $J = 18.2 \text{ Hz}$, C-6'), 66.83, 67.07 (OCH₂CH₂O).—

MS (CI, *i*-Butan); m/z (%): 306 (100) [MH⁺].—

C ₁₃ H ₂₄ NO ₃ PS (305.1):	Ber.	C 51.13	H 7.93	N 4.59
	Gef.	C 50.26	H 7.84	N 4.50.—



11.4.2 Umsetzung von 5,6-Dihydro-2*H*-1,3-thiazinen mit einem cyclischen, diastereomerenreinen Phosphit

(2*R**,4*S**,4'*R**)-(3,3-Dimethyl-1-thia-5-azaspiro[5.4]decan-4-yl)-4-methyl-1,3,2-dioxaphosphorinan-2-oxid **5a**

Wie in der **AAV III** beschrieben, werden 4 mmol (0.73 g) 3,3-Dimethyl-1-thia-5-azaspiro[4.5]dec-4-en **1a** mit 4 mmol (0.54 g) (2*R**,4*S**)-4-Methyl-1,3,2-dioxaphosphorinan-2-oxid^{47c} umgesetzt. Laut ³¹P-NMR-Spektren liegt im Rohzustand ein Diastereomerenverhältnis von *dv* = 50:50, während nach der Kristallisation ein Diastereomerenverhältnis von *dv* ≥ 95:5 vorliegt.

Ausbeute: 0.15 g (12%).—

Schmp.: 110 °C.—

IR (KBr): $\nu = 3340 \text{ cm}^{-1}$ (N-H), 1250 (P=O).—

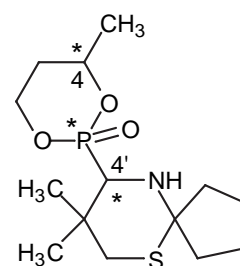
¹H-NMR (CDCl₃): $\delta = 1.17, 1.20$ (2s, 6 H, C-3'-(CH₃)₂), 1.32 (m, 3 H, C-4-CH₃), 1.65-1.99 (m, 11 H, (CH₂)₄, 5-H u. NH), 2.22 (dd, $J = 8.9 \text{ Hz}, J = 13.9 \text{ Hz}$, 1 H, 1x2'-H), 2.88 (d, $J = 14.0 \text{ Hz}$, 1 H, 1x2'-H), 3.23 (d, $J = 22.2 \text{ Hz}$, 1 H, 4'-H), 4.26-4.55 (m, 3 H, 4-H, 6-H).—

¹³C-NMR (CDCl₃): $\delta = 19.76, 27.98$ (C-3'-(CH₃)₂), 22.98 (d, $J = 4.6 \text{ Hz}$, C-4-CH₃), 23.49, 24.20, 37.61 (CH₂)₄, 33.49 (d, $J = 9.4 \text{ Hz}$, C-5), 41.99 (d, $J = 17.2 \text{ Hz}$, C-3'), 42.74 (C-2'), 60.39 (d, $J = 152.7 \text{ Hz}$, C-4'), 67.97 (d, $J = 7.4 \text{ Hz}$, C-6), 70.38 (d, $J = 18.1 \text{ Hz}$, C-6'), 77.61 (d, $J = 8.8 \text{ Hz}$, C-4).—

³¹P-NMR (CDCl₃): $\delta = 23.59$.—

MS (CI, *i*-Butan); m/z (%): 320 (100) [MH⁺].—

C ₁₄ H ₂₆ NO ₃ PS (319.1):	Ber.	C 52.64	H 8.21	N 4.39
	Gef.	C 52.27	H 8.14	N 4.30.—



(2*R**,4*S**,4'*R**)-(3,3-Dimethyl-1-thia-5-azaspiro[5.5]undecan-4-yl)-4-methyl-1,3,2-dioxaphosphorinan-2-oxid **5b**

Nach **AAV III** werden 4 mmol (0.78 g) 3,3-Dimethyl-1-thia-5-azaspiro[5.5]undec-4-en^{12b,18} mit 4 mmol (0.54 g) (2*R**,4*S**)-4-Methyl-1,3,2-dioxaphosphorinan-2-oxid^{47c} umgesetzt. Dem ³¹P-NMR-Spektrum kann entnommen werden, daß die Verbindung mit einem Diastereomerenverhältnis *dv* ≥ 95:5 kristallisiert. Das Rohprodukt zeigt laut ³¹P-NMR-Spektrum ein Diastereomerenverhältnis von *dv* = 57:43.

Ausbeute: 0.25 g (19%).—

Schmp.: 140-141 °C.—

IR (KBr): $\nu = 3300 \text{ cm}^{-1}$ (N-H), 1255 (P=O).—

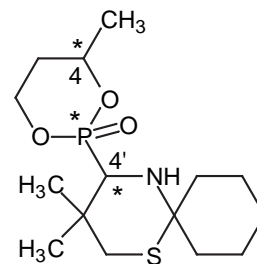
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 1.14$ (s, 6 H, C-3'-(CH_3) $_2$), 1.26-1.29 (m, 3 H, C-4- CH_3), 1.41-2.10 (m, 13 H, (CH_2) $_5$, 5-H u. NH), 2.15 (dd, $J = 7.6 \text{ Hz}$, $J = 14.1 \text{ Hz}$, 1 H, 1x2-H'), 2.74 (d, $J = 14.1 \text{ Hz}$, 1 H, 1x2-H'), 3.24 (d, $J = 22.3 \text{ Hz}$, 1 H, 4-H'), 4.26-4.55 (m, 2 H, 6-H), 4.68 (m, 1 H, 4-H).—

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 20.57$, 29.05 (C-3'-(CH_3) $_2$), 21.99 (d, $J = 3.93 \text{ Hz}$, (CH_2) $_5$), 22.59 (d, $J = 6.0 \text{ Hz}$, C-4- CH_3), 25.74, 34.19 (CH_2) $_5$, 33.25 (d, $J = 8.8$, C-5), 39.70 (d, $J = 16.2 \text{ Hz}$, C-3'), 40.45 (C-2'), 56.98 (d, $J = 152.7 \text{ Hz}$, C-4'), 63.90 (d, $J = 18.0 \text{ Hz}$, C-6'), 67.86 (d, $J = 7.6 \text{ Hz}$, C-6), 76.46 (d, $J = 7.7 \text{ Hz}$, C-4).—

$^{31}\text{P-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 23.59$.—

MS (CI, *i*-Butan); m/z (%): 334 (100) [MH^+].—

$\text{C}_{15}\text{H}_{28}\text{NO}_3\text{PS}$ (333.2):	Ber.	C 54.03	H 8.47	N 4.20
	Gef.	C 54.16	H 8.77	N 4.42.—



11.5 Darstellung eines β -Carbolin-1-yl-phosphonsäuredialkylesters

(*RS*)-2,3,4,9-Tetrahydro-1*H*- β -carbolin-1-yl-phosphonsäurediethylester **6**

In einem 25 mL Rundkolben mit Rückflußkühler werden 2 mmol (0.34g) 4,9-Dihydro-3*H*- β -carbolin¹³ in 10 mL Ligroin suspendiert und 2 mmol (0.28 g) Diethylphosphit zugegeben. Anschließend wird 24 Stunden unter Rückfluß erhitzt und nach dem Abkühlen auf 20 °C vom entstandenen Feststoff abdekantiert. Nach achtzehnstündiger Lagerung bei -28 °C wird das Rohprodukt abgesaugt und im Exsikkator unter vermindertem Druck getrocknet. Der so erhaltene gelbe Feststoff wird aus Dichlormethan/Ligroin umkristallisiert. Das Produkt wird als hellgelber, feinkristalliner Feststoff erhalten.

Ausbeute: 0.24 g (39%).—

Schmp.: 95 °C.—

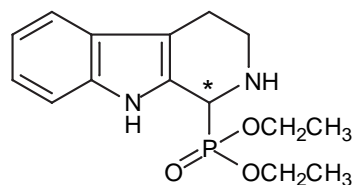
IR (NaCl): $\nu = 3320 \text{ cm}^{-1}$ (NH), 1190 (P=O).—

¹H-NMR (CDCl₃): $\delta = 1.10\text{-}1.15$ (m, 3 H, POCH₂CH₃), 1.37-1.43 (m, 3 H, POCH₂CH₃), 2.22 (s, br., 1 H, 2-H), 2.78-2.82 (m, 2 H, 3-H), 3.04, 3.41 (2m, 2 H, 4-H), 3.80-3.88 (m, 1 H, POCH₂CH₃), 4.00-4.09 (m, 1 H, POCH₂CH₃), 4.21-4.31 (m, 2 H, POCH₂CH₃), 4.57 (d, $J = 17.8$ Hz, 1 H, 1-H), 7.08-7.52 (m, 4 H, arom. H), 9.01 (s, br., 1 H, NH).—

¹³C-NMR (CDCl₃): $\delta = 16.09, 16.16, 16.27, 16.34$ (P(OCH₂CH₃)₂), 21.97 (C-4), 42.76 (d, $J = 9.8$ Hz, C-3), 50.65 (d, $J = 155.3$ Hz, C-1), 62.58 (d, $J = 7.2$ Hz, POCH₂CH₃), 63.27 (d, $J = 6.6$ Hz, POCH₂CH₃), 110.07 (d, $J = 8.8$ Hz, C-4a), 111.52, 117.80, 119.04 (aromat. C), 120.01 (d, $J = 25.7$ Hz, C-9a), 121.66, 127.02, 135.70 (aromat. C).—

MS (CI, *i*-Butan); m/z (%): 309 (48) [MH⁺].—

C ₁₅ H ₂₁ N ₂ O ₃ P (308.1):	Ber.	C 58.42	H 6.87	N 9.09
	Gef.	C 58.03	H 6.62	N 9.28.—



11.6 Darstellung von 1,3-Thiazinan-4-yl-dimethylphosphin-oxiden

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung von Phosphinoxiden der 5,6-Dihydro-2*H*-1,3-thiazine (**AAV IV**):

In einem 100 mL Rundkolben werden unter Feuchtigkeitsausschluß (CaCl₂-Rohr) 5 mmol (0.39 g) Dimethylphosphinoxid zu 5 mmol des 5,6-Dihydro-2*H*-1,3-thiazins in 30 mL Ligroin gegeben. Es wird 48 Stunden unter Rückfluß erhitzt und nach dem Erkalten auf 20 °C von öligen, nichtlöslichen Anteilen abdekantiert. Nach achtzehnstündiger Lagerung bei -28 °C wird das entstandene Produkt abgesaugt und mit Ligroin und Diethylether gewaschen. Die Produkte fallen als farblose oder hellgelbe Feststoffe in feinkristalliner Form an, die bei 20 °C bei 25 mbar getrocknet werden.

Im Falle der Phosphinoxide der chiralen, racemischen 5,6-Dihydro-2*H*-1,3-thiazine wird nach dem Erhitzen unter vermindertem Druck weitestgehend eingeengt. Die Produkte werden aus den öligen Rohprodukten aus Dichlormethan/*n*-Hexan als farblose Feststoffe kristallisiert.

11.6.1 Umsetzung achiraler 5,6-Dihydro-2*H*-1,3-thiazine mit Dimethylphosphinoxid

(*RS*)-2,2,5,5-Tetramethyl-1,3-thiazinan-4-yl-dimethylphosphinoxid **7a**

Entsprechend **AAV IV** werden 5 mmol (0.79 g) 2,2,5,5-Tetramethyl-2*H*-1,3-thiazin^{12b,18} mit 5 mmol (0.39 g) Dimethylphosphinoxid zur Reaktion gebracht.

Ausbeute: 0.21 g (18%).—

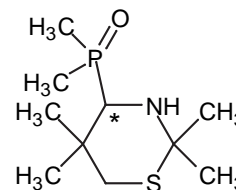
Schmp.: 144-145 °C.—

IR (KBr): $\nu = 3260 \text{ cm}^{-1}$ (N-H), 1150 (P=O).—

¹H-NMR (CDCl₃): $\delta = 1.21, 1.24$ (2s, 6 H, C-5-(CH₃)₂), 1.32-1.54 (m, 13 H, C-2-(CH₃)₂, P(CH₃)₂ u. NH), 2.22 (dd, $J = 5.1$ Hz, $J = 14.0$ Hz, 1 H, 1x6-H), 2.78 (d, $J = 14.0$ Hz, 1 H, 1x6-H), 2.94 (d, $J = 15.3$ Hz, 1 H, 4-H).—

¹³C-NMR (CDCl₃): $\delta = 14.60$ (d, $J = 68.2$ Hz, PCH₃), 17.10 (d, $J = 68.4$ Hz, PCH₃), 21.46, 26.48, 27.88, 31.97 (C-2- u. C-5-(CH₃)₂), 29.85 (C-5), 41.16 (d, $J = 10.1$ Hz, C-6), 59.63 (d, $J = 82.2$ Hz, C-4), 60.34 (d, $J = 15.7$ Hz, C-2).—

MS (CI, *i*-Butan); m/z (%): 236 (100) [MH⁺].—



C ₁₀ H ₂₂ NOPS (235.1):	Ber.	C 51.04	H 9.43	N 5.96
	Gef.	C 50.71	H 9.28	N 5.71.—

(RS)-2,2-Diethyl-5,5-dimethyl-1,3-thiazinan-4-yl-dimethylphosphinoxid **7b**

Wie in der **AAV IV** beschrieben werden 5 mmol (0.93) 2,2-Diethyl-5,6-dihydro-5,5-dimethyl-2H-1,3-thiazin **1b** mit 5 mmol (0.39 g) Dimethylphosphinoxid umgesetzt.

Ausbeute: 0.35 g (27%).—

Schmp.: 93-94 °C.—

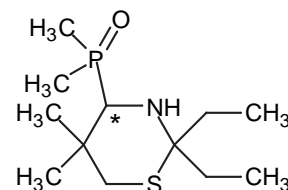
IR (KBr): $\nu = 3260 \text{ cm}^{-1}$ (N-H), 1155 (P=O).—

¹H-NMR (CDCl₃): $\delta = 0.78, 0.90$ (2t, $J = 7.2$ Hz, 6 H, C-2-(CH₂CH₃)₂), 1.22 (s, 6 H, C-5-(CH₃)₂), 1.10-1.60 (m, 11 H, P(CH₃)₂, C-2-(CH₂CH₃)₂ u. NH), 2.21 (dd, $J = 4.9$ Hz, $J = 14.3$ Hz, 1 H, 1x6-H), 2.67 (d, $J = 14.3$ Hz, 1 H, 1x6-H), 2.93 (d, $J = 14.8$ Hz, 1 H, 4-H).—

¹³C-NMR (CDCl₃): $\delta = 7.79, 8.20$ (C-2-(CH₂CH₃)₂), 14.35 (d, $J = 68.6$ Hz, PCH₃), 17.27 (d, $J = 68.4$ Hz, PCH₃), 21.22, 26.77, 27.72, 30.68 (C-2-(CH₂CH₃)₂ u. C-5-(CH₃)₂), 32.12 (C-5), 40.28 (d, $J = 9.2$ Hz, C-6), 58.43 (d, $J = 82.3$ Hz, C-4), 67.97 (d, $J = 14.9$ Hz, C-2).—

MS (CI, *i*-Butan); m/z (%): 264 (100) [MH⁺].—

C ₁₂ H ₂₆ NOPS (263.1):	Ber.	C 54.72	H 9.96	N 5.32
	Gef.	C 54.39	H 10.13	N 5.04.—



(RS)-3,3-Dimethyl-1-thia-5-azaspiro[5.4]decan-4-yl-dimethylphosphinoxid **7c**

Analog zur **AAV IV** werden 5 mmol (0.92 g) 3,3-Dimethyl-1-thia-5-azaspiro[5.4]dec-4-en **1a** mit 5 mmol (0.39 g) Dimethylphosphinoxid umgesetzt.

Ausbeute: 0.49 g (38%).—

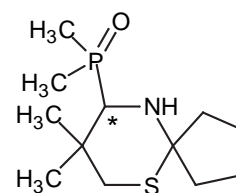
Schmp.: 105-106 °C.—

IR (KBr): $\nu = 3230 \text{ cm}^{-1}$ (N-H), 1150 (P=O).—

¹H-NMR (CDCl₃): $\delta = 1.30-2.06$ (m, 21 H, P(CH₃)₂, C-3-(CH₃)₂, (CH₂)₄ u. NH), 2.27 (dd, $J = 6.4$ Hz, $J = 13.8$ Hz, 1 H, 1x2-H), 2.95 (d, $J = 13.7$ Hz, 1 H, 1x2-H), 2.98 (d, $J = 15.1$ Hz, 1 H, 4-H).—

¹³C-NMR (CDCl₃): $\delta = 14.49$ (d, $J = 68.0$ Hz, PCH₃), 17.05 (d, $J = 68.6$ Hz, PCH₃), 20.07, 28.25 (C-3-(CH₃)₂), 23.20, 23.98, 37.44 ((CH₂)₄), 29.43 (C-3), 42.43 (d, $J = 11.1$ Hz, C-2), 61.34 (d, $J = 81.6$ Hz, C-4), 70.71 (d, $J = 15.3$ Hz, C-6).—

MS (CI, *i*-Butan); m/z (%): 262 (100) [MH⁺].—



C ₁₂ H ₂₄ NOPS (261.1):	Ber.	C 55.14	H 9.26	N 5.36
	Gef.	C 55.02	H 8.93	N 5.10.—

(RS)-3,3-Dimethyl-1-thia-5-azaspiro[5.5]undecan-4-yl-dimethylphosphinoxid **7d**

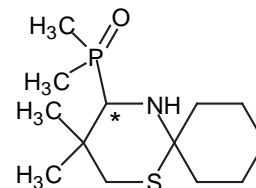
Es werden, wie in der **AAV IV** beschrieben, 5 mmol (0.92 g) 3,3-Dimethyl-1-thia-5-azaspiro[5.5]undec-4-en^{12b,18} mit 5 mmol (0.39 g) Dimethylphosphinoxid umgesetzt.

Ausbeute: 0.87 g (63%).—

Schmp.: 146 °C.—

IR (KBr): $\nu = 3230 \text{ cm}^{-1}$ (N-H), 1160 (P=O).—

¹H-NMR (CDCl₃): $\delta = 1.29\text{-}1.96$ (m, 23 H, P(CH₃)₂, C-3-(CH₃)₂, (CH₂)₅ u. NH), 2.25 (dd, $J = 4.9 \text{ Hz}$, $J = 14.1 \text{ Hz}$, 1 H, 1x2-H), 2.77 (d, $J = 14.1 \text{ Hz}$, 1 H, 1x2-H), 3.02 (d, $J = 15.1 \text{ Hz}$, 1 H, 4-H).—



¹³C-NMR (CDCl₃): $\delta = 14.77$ (d, $J = 68.3 \text{ Hz}$, PCH₃), 17.32 (d, $J = 68.2 \text{ Hz}$, PCH₃), 21.10, 27.75 (C-3-(CH₃)₂), 21.95, 22.22, 25.69, 27.75, 34.45 ((CH₂)₅), 31.05 (C-3), 40.35 (d, $J = 9.9 \text{ Hz}$, C-2), 58.31 (d, $J = 82.1 \text{ Hz}$, C-4), 64.62 (d, $J = 14.6 \text{ Hz}$, C-6).—

MS (CI, *i*-Butan); m/z (%): 276 (100) [MH⁺].—

C ₁₃ H ₂₆ NOPS (275.1):	Ber.	C 56.70	H 9.52	N 5.09
	Gef.	C 56.40	H 9.24	N 4.81.—

11.6.2 Umsetzung chiraler, racemischer 5,6-Dihydro-2*H*-1,3-thiazine mit Dimethylphosphinoxid

(2*R**,4*R**)- oder (2*R**,4*S**)-2-(1,1-Dimethylethyl)-5,5-dimethyl-1,3-thiazinan-4-yl-dimethylphosphinoxid **8a**

Nach **AAV IV** werden 5 mmol (0.92 g) (*RS*)-2-(1,1-Dimethylethyl)-2*H*-1,3-thiazin **1c** mit 5 mmol (0.39 g) Dimethylphosphinoxid umgesetzt. Dem ¹H-NMR-Spektrum kann ein Diastereomerenverhältnis $dv \geq 95:5$ entnommen werden, während das ¹H-NMR-Rohspektrum ein Diastereomerenverhältnis von 90:10 zeigt.

Ausbeute: 0.13 g (10%).—

Schmp.: 75 °C.—

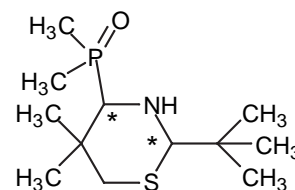
IR (KBr): $\nu = 3240 \text{ cm}^{-1}$ (N-H), 1150 (P=O).—

¹H-NMR (CDCl₃): $\delta = 0.96$ (s, 9 H, C(CH₃)₃), 1.25 (s, 6 H, C-5-(CH₃)₂), 1.40-1.53 (m, 7 H, P(CH₃)₂, NH), 2.37 (dd, $J = 7.5$ Hz, $J = 13.6$ Hz, 1 H, 1x6-H), 2.74 (m, 1 H, 4-H), 2.88 (d, $J = 13.7$ Hz, 1 H, 1x6-H), 2.88 (d, $J = 12.3$ Hz, 1 H, 1x2-H).—

¹³C-NMR (CDCl₃): $\delta = 14.78$ (d, $J = 67.7$ Hz, PCH₃), 17.49 (d, $J = 68.6$ Hz, PCH₃), 20.13, 28.34 (C-5-(CH₃)₂), 26.62 (C(CH₃)₃), 29.72 (C(CH₃)₃), 35.49 (C-6), 44.75 (d, $J = 11.2$ Hz, C-5) 67.08 (d, $J = 81.3$ Hz, C-4), 75.52 (d, $J = 15.7$ Hz, C-2).—

MS (CI, *i*-Butan): m/z (%); 264 (100) [MH⁺].—

C ₁₂ H ₂₆ NOPS (263.1):	Ber.	C 54.72	H 9.96	N 5.32
	Gef.	C 54.84	H 9.77	N 5.38.—



(2*R**,4*R**)- oder (2*R**,4*S**)-2-(2-Chlor-1,1-dimethylethyl)-5,5-dimethyl-1,3-thiazinan-4-yl-dimethylphosphinoxid **8b**

Nach **AAV IV** werden 5 mmol (1.10 g) (*RS*)-2-(2-Chlor-1,1-dimethylethyl)-2*H*-1,1-thiazin **1d** mit 5 mmol (0.39 g) Dimethylphosphinoxid umgesetzt. Das ¹H-NMR-Roh-Spektrum zeigt ein Diastereomerenverhältnis von $dv = 92:8$. Nach der Kristallisation zeigt das ¹H-NMR-Spektrum ein Diastereomerenverhältnis von $dv \geq 95:5$.

Ausbeute: 0.84 g (57%).—

Schmp.: 144-145 °C.—

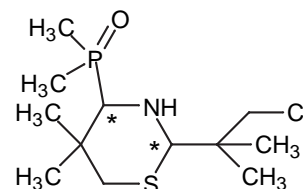
IR (KBr): $\nu = 3260 \text{ cm}^{-1}$ (N-H), 1150 (P=O).—

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 1.09, 1.11$ (2s, 6 H, C-5-(CH_3) $_2$), 1.30, 1.33 (2s, 6 H, C-2-C(CH_3) $_2\text{CH}_2\text{Cl}$), 1.46-1.64 (m, 7 H, P(CH_3) $_2$, NH), 2.45 (dd, $J = 7.3 \text{ Hz}$, $J = 13.7 \text{ Hz}$, 1 H, 1x6-H), 2.79 (m, 1 H, 4-H), 2.98 (d, $J = 13.7 \text{ Hz}$, 1 H, 1x6-H), 3.38, 3.70 (2d, $J = 10.6 \text{ Hz}$, 2 H, C-2-C(CH_3) $_2\text{CH}_2\text{Cl}$), 4.00 (d, $J = 12.5 \text{ Hz}$, 2-H).—

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 15.10$ (d, $J = 68.6 \text{ Hz}$, P CH_3), 17.80 (d, $J = 67.6 \text{ Hz}$, P CH_3), 20.21, 21.76, 22.86, 28.43 (C-5-(CH_3) $_2$ u. C-2-C(CH_3) $_2\text{CH}_2\text{Cl}$), 30.02 (C-2-C(CH_3) $_2\text{CH}_2\text{Cl}$), 40.07 (C-5), 44.74 (d, $J = 10.6 \text{ Hz}$, C-6), 53.24 (C-2-C(CH_3) $_2\text{CH}_2\text{Cl}$), 66.78 (d, $J = 80.8 \text{ Hz}$, C-4), 70.91 (d, $J = 15.7 \text{ Hz}$, C-2).—

MS (CI, *i*-Butan); m/z (%): 298 (100) [MH^+].—

$\text{C}_{12}\text{H}_{25}\text{ClNOPS}$ (297.1):	Ber.	C 48.47	H 8.48	N 4.71
	Gef.	C 48.11	H 8.48	N 4.50.—



(2*R**,4*R**)- oder (2*R**,4*S**)-2-Ethyl-2,5,5-trimethyl-1,3-thiazinan-4-yl-dimethylphosphinoxid
8c

Es werden in Analogie zur **AAV IV** 5 mmol (0.86 g) (*RS*)-5,6-Dihydro-2-ethyl-2,5,5-trimethyl-2-*H*-1,3-thiazin **1e** mit 5 mmol (0.39 g) Dimethylphosphinoxid umgesetzt. Dem $^1\text{H-NMR}$ -Roh-Spektrum kann entnommen werden, daß die Verbindung mit einem Diastereomerenverhältnis $dv = 50:50$ entsteht. Nach der Kristallisation wird ein Diastereomerenverhältnis von $dv \geq 95:5$ gefunden.

Ausbeute: 0.10 g (7%).—

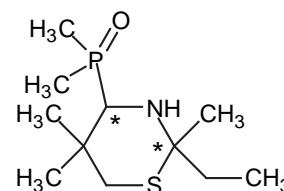
Schmp.: 48 °C.—

IR (KBr): $\nu = 3230 \text{ cm}^{-1}$ (N-H), 1155 (P=O).—

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 0.90, 1.03$ (2t, $J = 7.4 \text{ Hz}$, 3 H, C-2- CH_2CH_3), 1.10-1.60 (m, 15 H, C-5-(CH_3) $_2$, C-2- CH_3 u. P(CH_3) $_2$), 1.70-1.85 (m, 3 H, C-2- CH_2CH_3 u. NH), 2.24-2.34 (m, 1 H, 1x6-H), 2.78 (d, $J = 14.2 \text{ Hz}$, 0.5x1 H, 1x6-H), 2.84 (d, $J = 14.2 \text{ Hz}$, 0.5x1 H, 1x6-H), 2.98 (d, $J = 15.2 \text{ Hz}$, 0.5x1 H, 4-H), 3.03 (d, $J = 15.5 \text{ Hz}$, 0.5x1 H, 4-H).—

MS (CI, *i*-Butan); m/z (%): 250 (100) [MH^+].—

$\text{C}_{11}\text{H}_{24}\text{NOPS}$ (249.1):	Ber.	C 52.98	H 9.71	N 5.62
	Gef.	C 52.28	H 9.59	N 5.37.—



11.7 Darstellung von Carboxylsäurephenylamiden von Thiazolidinen und 1,3-Thiazinane via Reduktion der entsprechenden cyclischen Imine

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Reduktion cyclischer Imine mittels Dimethylaminboran (DMAB) mit anschließender Umsetzung mit Phenylisocyanat (**AAV**):

In einem 100 mL Dreihalskolben mit Innenthermometer, Rückflußkühler und Tropftrichter werden zu einer Lösung von 20 mmol des cyclischen Imins in 20 mL trockenem Methanol unter Kühlung im Eisbad bei 4-10 °C Innentemperatur 25 mmol DMAB ebenfalls gelöst in 20 mL trockenem Methanol zugetropft (5-10 Minuten) und anschließend 18 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Erkalten auf 20 °C wird mit 12 mL einer 2N Salzsäure hydrolysiert und nach 10-minütigem Rühren 20 mL Wasser und 20 mL Dichlormethan zugegeben. Nach weiteren 10 Minuten werden die Phasen getrennt, die wäßrige Phase dreimal mit jeweils 10 mL Dichlormethan extrahiert, die vereinigten organischen Extrakte über Magnesiumsulfat getrocknet und nach dem Abfiltrieren des Trockenmittels unter vermindertem Druck weitestgehend eingeengt. Das so erhaltene Roh-Thiazolidin bzw. -1,3-Thiazinan wird mit 30 mL Petrolether 40/60 überschichtet und bis zur völligen Auflösung mit Dichlormethan versetzt (ca. 2-5 mL). Anschließend wird die equimolare Menge Phenylisocyanat zugegeben. Man läßt 18 Stunden bei 20 °C rühren, saugt den entstandenen Feststoff ab, trocknet bei 20 °C und 25 mbar und kristallisiert bis zur Reinheit aus Dichlormethan, gegebenenfalls auch mehrmals, um. Sollte nach Zugabe des Phenylisocyanats nach 18 Stunden kein Feststoff resultieren wird die Lösung unter vermindertem Druck weitestgehend eingeengt, der Rückstand in einigen mL heißem Dichlormethan aufgenommen und bis zur Kristallisation bei -28 °C gelagert.

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Reduktion cyclischer Imine mittels Natriumborhydrid mit anschließender Umsetzung mit Phenylisocyanat (**AAVI**):

In einem 100 mL Dreihalskolben mit Innenthermometer werden 10 mmol des betreffenden cyclischen Imins in 20 ml Ethanol/THF (1:1) gelöst und im Ethanol/Stickstoffbad auf -40 °C abgekühlt. Anschließend werden unter Einhaltung der Temperatur 6.41 mmol NaBH₄, gelöst in 1 mL Wasser zugegeben. Hierbei wird ein pH-Wert von 7 eingehalten, was dadurch geschieht, daß, wenn nötig, 6N HCl tropfenweise zugegeben wird. Nach beendeter Zugabe läßt man noch eine Stunde bei -40 °C rühren und gibt nach der Erwärmung auf 20 °C jeweils 20

mL Wasser und Dichlormethan hinzu. Nach zehnminütigem Rühren werden die Phasen getrennt, die wäßrige Phase noch dreimal mit je 10 mL Dichlormethan extrahiert, über Magnesiumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer weitestgehend eingengt. Die so erhaltenen Roh-Thiazolidine bzw. -1,3-Thiazinane werden dann, wie in der **AAV V** beschrieben, weiter umgesetzt.

2,2,5,5-Tetramethylthiazolidin-3-carboxylsäurephenylamid 9a

20 mmol (2.87 g) 2,2,5,5-Tetramethyl-3-thiazolin⁸⁴ werden mit 25 mmol (1.47 g) DMAB nach **AAV V** zu 14.0 mmol (2.03 g, 70%) rohem 2,2,5,5-Tetramethylthiazolidin reduziert, das mit 14.0 mmol (1.66 g) Phenylisocyanat weiter umgesetzt wird und zu einem farblosen, feinkristallinen Feststoff führt.

Ausbeute: 0.61 g (12%).—

Schmp.: 162-165 °C.—

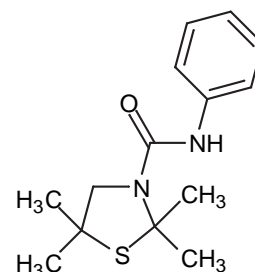
IR (KBr): $\nu = 3270 \text{ cm}^{-1}$ (N-H), 1625 (C=O).—

¹H-NMR (CDCl₃): $\delta = 1.51, 1.92$ (2s, 12 H, C-2-(CH₃)₂ u. C-5-(CH₃)₂), 3.68 (s, 2 H, 4-H), 6.46 (s, 1 H, NH), 7.03 (m, 1 H, aromat.- H), 7.25-7.38 (m, 4 H, aromat.- H).—

¹³C-NMR (CDCl₃): $\delta = 2.90, 31.34$ (C-2-(CH₃)₂ u. C-5-(CH₃)₂), 47.43 (C-5), 64.25 (C-4), 73.02 (C-2), 120.26, 123.26, 128.73, 138.73 (aromat.-C), 153.33 (C=O).—

MS (CI, *i*-Butan); m/z (%): 265 (100) [MH⁺].—

C ₁₄ H ₂₀ N ₂ OS (264.1):	Ber.	C 63.61	H 7.63	N 10.60
	Gef.	C 63.39	H 7.46	N 10.32.—



Entsprechend **AAV VI** werden 9.56 mmol (1.37 g, 96%) des rohen 2,2,5,5-Tetramethylthiazolidins aus 10 mmol (1.43 g) 2,2,5,5-Tetramethyl-3-thiazolin⁸⁴ und 6.41 mmol (0.24 g) Natriumborhydrid erhalten und mit 9.56 mmol (1.14 g) Phenylisocyanat zu dem farblosen, feinkristallinen Produkt umgesetzt.

Ausbeute: 1.02 g (39%).—

Schmp.: 163 °C.—

IR (KBr): $\nu = 3270 \text{ cm}^{-1}$ (N-H), 1630 (C=O).—

¹H-NMR (CDCl₃): $\delta = 1.52, 1.92$ (2s, 12 H, C-2-(CH₃)₂ u. C-5-(CH₃)₂), 3.68 (s, 2 H, 4-H), 6.37 (s, 1 H, NH), 7.04 (m, 1 H, aromat.- H), 7.25-7.38 (m, 4 H, aromat.- H).—

(RS)-5,5-Dimethyl-2-(1-methylethyl)-thiazolidin-3-carboxylsäurephenylamid **9b**

Es werden nach **AAV V** 20 mmol (3.15 g) *(RS)*-5,5-Dimethyl-2-(1-methylethyl)-3-thiazolin mit 25 mmol (1.47 g) DMAB reduziert. Es werden 8.80 mmol (1.40 g, 44%) an rohem *(2RS)*-5,5-Dimethyl-2-(1-methylethyl)-3-thiazolin erhalten und mit 8.80 mmol (1.05 g) Phenylisocyanat umgesetzt. Das Produkt kristallisiert in feinen, farblosen Nadeln.

Ausbeute: 0.22 g (4%).—

Schmp.: 138 °C.—

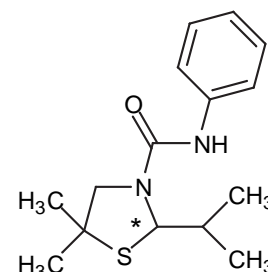
IR (KBr): $\nu = 3280 \text{ cm}^{-1}$ (N-H), 1620 (C=O).—

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 0.90\text{-}0.97$ (m, 6 H, C-2- $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.38, 1.44 (2s, 6 H, C-5- $(\text{CH}_3)_2$), 2.19 (m, 1 H, C-2- $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 3.21 (d, $J = 11.3$ Hz, 1 H, 1x4-H), 4.01 (d, $J = 11.3$ Hz, 1 H, 1x4-H), 5.33 (d, $J = 6.7$ Hz, 1 H, 2-H), 6.60 (s, 1 H, NH), 7.03 (m, 1 H, arom.- H), 7.22-7.38 (m, 4 H, arom.- H).—

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 17.29, 19.63, 26.17, 30.37$ (C-2- $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ u. C-5- $(\text{CH}_3)_2$), 34.37 (C-2- $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 52.03 (C-5), 61.75 (C-4), 69.75 (C-2), 120.09, 123.26, 128.83, 138.70 (aromat.-C), 154.45 (C=O).—

MS (CI, *i*-Butan); m/z (%): 279 (100) [MH^+].—

$\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{OS}$ (278.1):	Ber.	C 64.71	H 7.97	N 10.07
	Gef.	C 65.05	H 8.10	N 10.13.—



Nach der **AAV VI** werden 10 mmol (1.57 g) *(RS)*-5,5-Dimethyl-2-(1-methylethyl)-3-thiazolin mit 6.41 mmol (0.24 g) NaBH_4 zu 8.98 mmol (1.43 g, 90%) rohem *(2RS)*-5,5-Dimethyl-2-(1-methylethyl)-3-thiazolin reduziert. Nach Zugabe von 8.98 mmol (1.07 g) Phenylisocyanat kann das Produkt in Form feiner, farbloser Nadeln erhalten werden.

Ausbeute: 1.30 g (47%).—

Schmp.: 140 °C.—

IR (KBr): $\nu = 3280 \text{ cm}^{-1}$ (N-H), 1625 cm^{-1} (C=O).—

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 0.90\text{-}0.98$ (m, 6 H, C-2- $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.38, 1.44 (2s, 6 H, C-5- $(\text{CH}_3)_2$), 2.18 (m, 1 H, C-2- $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 3.21 (d, $J = 11.3$ Hz, 1 H, 1x4-H), 4.01 (d, $J = 11.3$ Hz, 1 H, 1x4-H), 5.33 (d, $J = 6.7$ Hz, 1 H, 2-H), 6.57 (s, 1 H, NH), 7.04 (m, 1 H, arom.- H), 7.19-7.41 (m, 4 H, arom.- H).—

2,2-Dimethyl-1-thia-4-azaspiro[4.4]nonan-4-carboxylsäurephenylamid **9c**

Es werden nach **AAV V** 20 mmol (3.38 g) 2,2-Dimethyl-1-thia-4-azaspiro[4.4]non-3-en³¹ mit 25 mmol (1.47 g) DMAB zu 12.5 mmol (2.06 g, 63%) 2,2-Dimethyl-1-thia-4-azaspiro[4.4]nonan und dieses anschließend mit 12.5 mmol (1.44 g) Phenylisocyanat zum farblosen, feinkristallinen Produkt umgesetzt.

Ausbeute: 0.41 g (7%).—

Schmp.: 175 °C.—

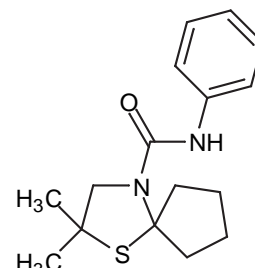
IR (KBr): $\nu = 3280 \text{ cm}^{-1}$ (N-H), 1630 (C=O).—

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 1.44, 1.66$ (m, 2 H, $(\text{CH}_2)_4$), 1.53 (s, 6 H, C-2- $(\text{CH}_3)_2$), 1.85-2.04 (m, 4 H, $(\text{CH}_2)_4$), 2.83-2.92 (m, 2 H, $(\text{CH}_2)_4$), 3.67 (s, 2 H, 3-H), 6.20 (s, 1 H, NH), 7.02 (m, 1 H, arom.- H), 7.25-7.36 (m, 4 H, arom.- H).—

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 24.95, 28.33, 40.82$ (C-2- $(\text{CH}_3)_2$ u. $(\text{CH}_2)_4$), 47.88 (C-2), 64.71 (C-3), 82.21 (C-5), 120.24, 123.20, 128.75, 138.67 (aromat.-C), 153.38 (C=O).—

MS (CI, *i*-Butan); m/z (%): 291 (100) $[\text{MH}^+]$.—

$\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{OS}$ (290.1):	Ber.	C 66.17	H 7.64	N 9.65
	Gef.	C 65.82	H 7.65	N 9.62.—



Analog **AAV VI** werden 9.71 mmol (1.66 g, 97%) an rohem 2,2-Dimethyl-1-thia-4-azaspiro[4.4]nonan aus 10 mmol (1.63 g) 2,2-Dimethyl-1-thia-4-azaspiro[4.4]non-3-en³¹ und 6.41 mmol (0.24 g) Natriumborhydrid erhalten. Dieses wird anschließend mit 9.71 mmol (1.16 g) Phenylisocyanat zum farblosen, feinkristallinen Produkt umgesetzt.

Ausbeute: 1.35 g (47%).—

Schmp.: 177 °C.—

IR (KBr): $\nu = 3305 \text{ cm}^{-1}$ (N-H), 1630 (C=O).—

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 1.36, 1.63$ (m, 2 H, $(\text{CH}_2)_4$), 1.53 (s, 6 H, C-2- $(\text{CH}_3)_2$), 1.87-2.02 (m, 4 H, $(\text{CH}_2)_4$), 2.83-2.92 (m, 2 H, $(\text{CH}_2)_4$), 3.67 (s, 2 H, 3-H), 6.24 (s, 1 H, NH), 7.02 (m, 1 H, arom.- H), 7.24-7.36 (m, 4 H, arom.- H).—

2,2-Dimethyl-1-thia-4-azaspiro[4.5]decan-4-carboxylsäurephenylamid **9d**

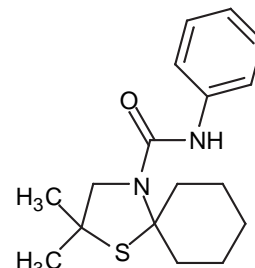
20 mmol (3.67 g) 2,2-Dimethyl-1-thia-4-azaspiro[4.5]dec-3-en³¹ werden mit 25 mmol (1.47 g) DMAB nach **AAV V** zu 19.9 mmol (3.69 g, 99%) 2,2-Dimethyl-1-thia-4-azaspiro[4.5]decan umgesetzt. Die weitere Reaktion mit 19.9 mmol (2.37 g) Phenylisocyanat führt zum Produkt, das in farblosen Nadeln kristallisiert.

Ausbeute: 1.71 g (28%).—

Schmp.: 186 °C.—

IR (KBr): $\nu = 3300 \text{ cm}^{-1}$ (N-H), 1620 (C=O).—

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 1.20-1.59$ (m, 4 H, $(\text{CH}_2)_5$), 1.51 (s, 6 H, C-2- $(\text{CH}_3)_2$), 1.76-1.88 (m, 4 H, $(\text{CH}_2)_5$), 2.86-3.00 (m, 2 H, $(\text{CH}_2)_5$), 3.69 (s, 2 H, 3-H), 6.28 (s, 1 H, NH), 7.03 (m, 1 H, arom.- H), 7.25-7.38 (m, 4 H, arom.- H).—



^{13}C -NMR (CDCl_3): $\delta = 24.56, 25.45, 29.12, 38.12$ (C-2-(CH_3)₂ u. (CH_2)₅), 46.81 (C-2), 64.14 (C-3), 80.76 (C-5), 120.24, 123.20, 128.75, 138.67 (aromat.-C), 153.38 (C=O).—

MS (CI, *i*-Butan); m/z (%): 305 (100) [MH^+].—

$\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{OS}$ (304.2):	Ber.	C 67.07	H 7.95	N 9.21
	Gef.	C 66.66	H 8.03	N 9.01.—

In Analogie zur **AAV VI** werden 10 mmol (1.83 g) 2,2-Dimethyl-1-thia-4-azaspiro[4.5]dec-3-en³¹ mit 6.41 mmol (0.24 g) NaBH_4 zu 9.98 mmol (1.85 g, 99%) rohem 2,2-Dimethyl-1-thia-4-azaspiro[4.5]decan umgesetzt. Die anschließende Umsetzung mit 9.98 mmol (1.18 g) Phenylisocyanat führt zu dem in farblosen Nadeln kristallisierenden Produkt.

Ausbeute: 1.75 g (58%).—

Schmp.: 187 °C.—

IR (KBr): $\nu = 3300 \text{ cm}^{-1}$ (N-H), 1620 (C=O).—

^1H -NMR (CDCl_3): $\delta = 1.14\text{-}1.59$ (m, 4 H, (CH_2)₅), 1.50 (s, 6 H, C-2-(CH_3)₂), 1.75-1.91 (m, 4 H, (CH_2)₅), 2.85-2.95 (m, 2 H, (CH_2)₅), 3.69 (s, 2 H, 3-H), 6.30 (s, 1 H, NH), 7.03 (m, 1 H, aromat.- H), 7.22-7.37 (m, 4 H, aromat.- H).—

(4R,5R*)- oder (4R*,5S*)-2,2-Diethyl-4,5-dimethylthiazolidin-3-carboxylsäurephenylamid
9e*

Der Ansatz erfolgt nach **AAV VI** aus 5 mmol (0.85 g) (*RS*)-2,2-Diethyl-4,5-dimethyl-3-thiazolidin^{33c} und 3.21 mmol (0.12 g) NaBH_4 . Das so erhaltene Roh-Thiazolidin (0.79 g, 4.61 mmol, 92%) wird anschließend mit 4.61 mmol (0.55 g) Phenylisocyanat umgesetzt. Das ^1H -Roh-NMR-Spektrum zeigt ein Diastereomerenverhältnis von $dv = 50:50$, während das ^1H -NMR-Spektrum des Kristallisats ein Diastereomerenverhältnis von $dv \geq 95:5$ zeigt.

Ausbeute: 0.08 g (6%).—

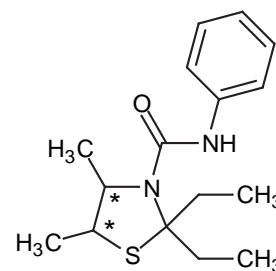
Schmp.: 168-170 °C.—

IIR (KBr): $\nu = 3290 \text{ cm}^{-1}$ (N-H), 1625 (C=O).—

^1H -NMR (CDCl_3): $\delta = 0.97\text{-}1.07$ (m, 6 H, C-2-(CH_2CH_3)₂), 1.22, 1.36 (2d, $J = 6.8 \text{ Hz}$, $J = 6.4 \text{ Hz}$, 2x3 H, C-4- u. C-5- CH_3), 1.87-2.33 (m, 4 H, C-2-(CH_2CH_3)₂), 3.74 (m, 1 H, 5-H), 4.21 (m, 1 H, 4-H), 6.27 (s, 1 H, NH), 7.03 (m, 1 H, aromat.- H), 7.22-7.37 (m, 4 H, aromat.- H).—

MS (CI, *i*-Butan); m/z (%): 293 (100) [MH^+].—

$\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{OS}$ (292.2):	Ber.	C 65.72	H 8.28	N 9.59
	Gef.	C 65.46	H 8.39	N 9.48.—



(RS)-5,5-Dimethyl-2-(1,1-dimethylethyl)-1,3-thiazinan-3-carboxylsäurephenylamid **9f**

Es resultieren nach **AAV VI** 2.19 mmol (0.41 g, 44%) rohes *(RS)*-5,5-Dimethyl-2-(1,1-dimethylethyl)-1,3-thiazinan aus 5 mmol (0.93 g) *(RS)*-5,5-Dimethyl-2-(1,1-dimethylethyl)-2*H*-1,3-thiazin **1b** und 3.2 mmol (0.12 g) Natriumborhydrid. Die anschließende Umsetzung mit 2.19 mmol (0.26 g) Phenylisocyanat führt zu dem in feinen Nadeln kristallisierenden, farblosen Produkt.

Ausbeute: 0.10 g (7%).—

Schmp.: 102-104 °C.—

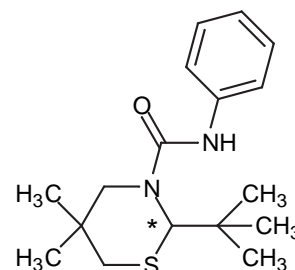
IR (KBr): $\nu = 3320 \text{ cm}^{-1}$ (N-H), 1620 (C=O).—

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 0.97, 1.10$ (2s, 6 H, C-5-(CH_3)₂), 1.05 (s, 9 H, C(CH_3)₃), 2.32, 2.53 (2d, $J = 13.6 \text{ Hz}$, 2 H, 6-H), 3.19 (d, $J = 15.0 \text{ Hz}$, 1 H, 1x4-H), 3.47 (d, $J = 14.6 \text{ Hz}$, 1 H, 1x4-H), 5.38 (s, 1 H, 2-H), 6.81 (s, 1 H, NH), 7.06 (m, 1 H, arom.- H), 7.18-7.36 (m, 4 H, arom.- H).—

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 25.44, 26.38$ (C-5-(CH_3)₂), 27.41 (C(CH_3)₃), 32.17 (C(CH_3)₃), 38.07 (C-6), 39.56 (C-5), 52.76 (C-4), 63.51 (C-2), 120.24, 123.11, 128.73, 138.86 (aromat.- C), 156.16 (C=O).—

MS (CI, *i*-Butan); m/z (%): 307 (100) [MH^+].—

$\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{OS}$ (306.2):	Ber.	C 66.63	H 8.56	N 9.15
	Gef.	C 66.51	H 8.60	N 9.09.—



3,3-Dimethyl-1-thia-5-azaspiro[5.4]decan-5-carboxylsäurephenylamid **9g**

Entsprechend der **AAV VI** werden 5 mmol (0.92 g) *3,3*-Dimethyl-1-thia-5-azaspiro[5.4]decan-4-en **1a** mit 3.2 mmol (0.12 g) NaBH_4 zu 4.80 mmol (0.89 g, 96%) rohem *3,3*-Dimethyl-1-thia-5-azaspiro[5.4]decan reduziert. Die folgende Reaktion mit 4.80 mmol (0.57 g) Phenylisocyanat führt zum gewünschten Produkt in Form feiner, farbloser Kristalle.

Ausbeute: 0.52 g (34%).—

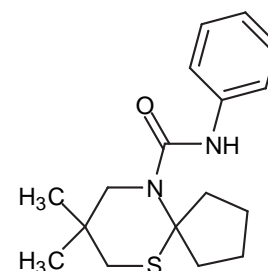
Schmp.: 85-87 °C.—

IR (KBr): $\nu = 3290 \text{ cm}^{-1}$ (N-H), 1630 (C=O).—

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 1.05$ (s, 6 H, C-3-(CH_3)₂), 1.71-2.03 (m, 6 H, (CH_2)₄), 2.46-2.52 (m, 2 H, (CH_2)₄), 2.73 (s, 2 H, 2-H), 3.49 (s, 2 H, 4-H), 7.01-7.04 (m, 2 H, arom.- H u. NH), 7.26-7.39 (m, 4 H, arom.- H).—

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 22.85, 25.96, 39.46$ (C-3-(CH_3)₂ u. (CH_2)₄), 29.45 (C-3), 39.54 (C-2), 57.62 (C-4), 72.18 (C-6), 119.15, 122.97, 128.92, 138.69 (aromat.-C), 157.01 (C=O).—

MS (CI, *i*-Butan); m/z (%): 305 (100) [MH^+].—



C ₁₇ H ₂₄ N ₂ OS (304.2):	Ber.	C 67.07	H 7.95	N 9.21
	Gef.	C 66.94	H 8.00	N 8.97.—

3,3-Dimethyl-1-thia-5-azaspiro[5.5]undecan-5-carboxylsäurephenylamid 9h

Nach **AAV VI** können aus 5 mmol (0.99 g) 3,3-Dimethyl-1-thia-5-azaspiro[5.5]undec-4-en^{12b,18} und 3.2 mmol (0.12 g) Natriumborhydrid 4.97 mmol (0.99 g, 99%) 3,3-Dimethyl-1-thia-5-azaspiro[5.5]undecan erhalten werden, die mit 4.97 mmol (0.59 g) Phenylisocyanat zu dem farblosen, feinkristallinen Produkt umgesetzt werden.

Ausbeute: 0.41 g (26%).—

Schmp.: 83 °C.—

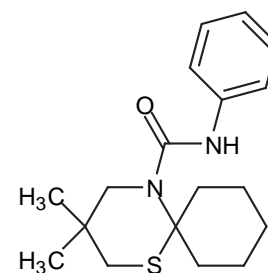
IR (KBr): $\nu = 3300 \text{ cm}^{-1}$ (N-H), 1640 (C=O).—

¹H-NMR (CDCl₃): $\delta = 1.11$ (s, 6 H, C-3-(CH₃)₂), 1.42-1.76 (m, 6 H, (CH₂)₅), 1.85-2.01 (m, 2 H, (CH₂)₅), 2.61 (s, 2 H, 2-H), 2.75-2.87 (m, 2 H, (CH₂)₅), 3.37 (s, 2 H, 4-H), 6.64 (s, 1 H, NH), 7.04 (m, 1 H, arom.-H), 7.25-7.37 (m, 4 H, arom.-H).—

¹³C-NMR (CDCl₃): $\delta = 22.58, 25.42, 26.13, 34.60$ (C-3-(CH₃)₂ u. (CH₂)₅), 31.60 (C-3), 37.35 (C-2), 55.89 (C-4), 67.77 (C-6), 119.32, 122.98, 128.93, 138.86 (aromat.-C), 156.82 (C=O).—

MS (CI, *i*-Butan); m/z (%): 319 (100) [MH⁺].—

C ₁₈ H ₂₆ N ₂ OS (318.2):	Ber.	C 67.89	H 8.24	N 8.80
	Gef.	C 67.82	H 8.48	N 8.91.—



11.8 Darstellung von *N*-Acylthiazolidinen

11.8.1 Reduktion eines 3-Thiazolins mit DMAB und anschließende Umsetzung mit Benzoylchlorid

N-Benzoyl-2,2-dimethyl-1-thia-4-azaspiro[4.5]decan **10a**

In einem 100 mL Dreihalskolben mit Innenthermometer, Rückflußkühler und Tropftrichter werden unter Feuchtigkeitsausschluß und unter Kühlung im Eisbad bei 5-8 °C Innentemperatur zu einer Lösung von 10 mmol (1.83 g) 2,2-Dimethyl-1-thia-4-azaspiro[4.5]dec-3-en³¹ in 15 mL absolutem Methanol 12.5 mmol (0.74 g) Dimethylaminboran in 10 mL Methanol zugetropft. Anschließend wird für 18 Stunden unter Rückfluß erhitzt, nach Abkühlung auf 20 °C mit 10 mL einer 1.2 N Salzsäure hydrolysiert und 10 Minuten gerührt. Dann werden 30 mL Dichlormethan zugegeben, nach 30 Minuten die Phasen getrennt und die wäßrige Phase noch dreimal mit je 20 mL Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und anschließend weitestgehend unter vermindertem Druck bei 40 °C eingeengt. Das so erhaltene, gelbe, ölige Rohthiazolidin (0.88 g, 8.74 mmol, 87%) wird in 20 mL trockenem Dichlormethan aufgenommen und mit 8.74 mmol (0.88 g) Triethylamin versetzt. Anschließend werden unter Kühlung im Eisbad bei 5-10 °C Innentemperatur 8.74 mmol (1.23 g, 1.01 mL) Benzoylchlorid zugetropft (ca. 5 Minuten). Man läßt 72 Stunden bei 22 °C rühren, gibt 30 mL Wasser hinzu, trennt die Phasen, wäscht die organische Phase noch dreimal mit je 30 Wasser, trocknet über Magnesiumsulfat und engt weitestgehend unter vermindertem Druck bei 40 °C ein. Das resultierende, schwach gelbe Öl konnte als Produkt identifiziert werden.

Ausbeute: 2.00 g (79%).—

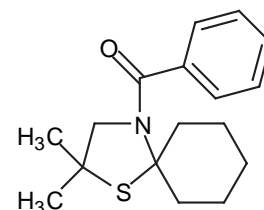
IR (KBr): $\nu = 1625 \text{ cm}^{-1}$ (C=O).—

¹H-NMR (CDCl₃): $\delta = 0.81\text{-}1.63$ (m, 10 H, C-2-(CH₃)₂ u. (CH₂)₅), $1.79\text{-}1.93$ (m, 4 H, (CH₂)₅), $3.03\text{-}3.13$ (m, 2 H, (CH₂)₅), 3.60 (s, 2 H, 3-H), $7.33\text{-}7.51$ (m, 5 H, arom. H).—

¹³C-NMR (CDCl₃): $\delta = 24.46, 25.03, 28.26, 36.92$ (C-2-(CH₃)₂ u. (CH₂)₅), 47.50 (C-2), 66.53 (C-3), 80.31 (C-5), $125.79, 126.93, 129.09, 139.37$ (aromat. C), 169.50 (C=O).—

MS (CI, *i*-Butan); m/z (%): 290 (100) [MH⁺].—

C ₁₇ H ₂₃ NOS (289.4):	Ber.	C 70.55	H 8.02	N 4.84
	Gef.	C 70.19	H 8.22	N 4.72.—



11.8.2 Reduktion eines 3-Thiazolins mit NaBH₄ und anschließende Umsetzung mit Benzoylchlorid

N-Benzoyl-2,2-dimethyl-1-thia-4-azaspiro[4.4]nonan **10b**

In einem 100 mL Dreihalskolben mit Innenthermometer werden 10 mmol (1.69 g) 2,2-Dimethyl-1-thia-4-azaspiro[4.4]non-3-en³¹ in 20 ml Ethanol/THF (1:1) gelöst und im Ethanol/Stickstoffbad auf -40 °C abgekühlt. Anschließend werden unter Einhaltung der Temperatur 6.41 mmol NaBH₄, gelöst in 1 mL Wasser, so zugegeben, daß ein pH-Wert von 7 eingehalten wird, was dadurch geschieht, daß, wenn nötig, 6N HCl tropfenweise zugegeben werden. Nach beendeter Zugabe läßt man noch eine Stunde bei -40 °C rühren und gibt nach der Erwärmung auf 20 °C jeweils 20 mL Wasser und Dichlormethan hinzu. Nach zehninütigem Rühren werden die Phasen getrennt, die wäßrige Phase noch dreimal mit je 10 mL Dichlormethan extrahiert, über Magnesiumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer weitestgehend eingengt. Das so erhaltene, gelbe, ölige Rohthiazolidin (9.12mmol, 1.56 g, 91%) wird in 20 mL trockenem Dichlormethan aufgenommen und mit 9.12 mmol (0.92 g) Triethylamin versetzt. Anschließend werden unter Kühlung im Eisbad bei 5-10 °C Innentemperatur 9.12 mmol (1.28 g, 1.06 mL) Benzoylchlorid zugetropft (ca. 5 Minuten). Man läßt 72 Stunden bei 22 °C rühren, gibt 30 mL Wasser hinzu, trennt die Phasen, wäscht die organische Phase noch dreimal mit je 30 mL Wasser, trocknet über Magnesiumsulfat und engt weitestgehend unter vermindertem Druck bei 40 °C ein. Das resultierende, schwach gelbe Öl wird mittels Kugelrohrdestillation gereinigt. Das Produkt wird bei 140 °C als schwach gelbe Flüssigkeit erhalten, die bei Raumtemperatur zu einem wachsartigen Feststoff erstarrt.

Ausbeute: 1.05 g (42%).—

Sdp.: 140 °C (Kugelrohr, 0.007 mbar).—

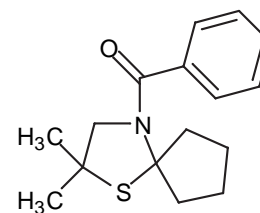
IR (KBr): $\nu = 1635 \text{ cm}^{-1}$ (C=O).—

¹H-NMR (CDCl₃): $\delta = 1.42\text{-}1.67$ (m, 8 H, C-2-(CH₃)₂ u. (CH₂)₄), $1.93\text{-}2.05$ (m, 4 H, (CH₂)₄), $3.00\text{-}3.05$ (m, 2 H, (CH₂)₄), 3.60 (s, 2 H, 3-H), $7.37\text{-}7.51$ (m, 5 H, arom. H).—

¹³C-NMR (CDCl₃): $\delta = 24.01, 27.57, 40.26$ (C-2-(CH₃)₂ u. (CH₂)₅), 48.60 (C-2), 67.81 (C-3), 82.11 (C-5), $125.91, 128.46, 129.28, 139.07$ (aromat. C), 168.69 (C=O).—

MS (CI, *i*-Butan); m/z (%): 276 (100) [MH⁺].—

C ₁₆ H ₂₁ NOS (275.1):	Ber.	C 69.78	H 7.69	N 5.09
	Gef.	C 69.30	H 7.52	N 4.80.—



11.8.3 Reduktion von intermediär erzeugten *N*-Acyl-4-chlor-thiazolidinen mit DMAB

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung von *N*-Acylthiazolidinen via Addition von Säurechloriden an die entsprechenden 3-Thiazoline und anschließender Reduktion der intermediär entstehenden *N*-Acyliminiumionen mittels Dimethylaminboran (DMAB) (AAV VII):

In einem 100 mL Dreihalskolben mit Innenthermometer, Tropftrichter und Trockenrohr (CaCl₂) werden 10 mmol 3-Thiazolin in 20 mL trockenem Dichlormethan gelöst, unter Kühlung im Eisbad bei 5-10 °C 10 mmol des Säurechlorids zugetropft (ca. 5-10 min.) und nach beendeter Zugabe und Erwärmung auf 20 °C noch eine Stunde bei dieser Temperatur gerührt. Anschließend werden wiederum unter Kühlung im Eisbad zunächst bei 5-10 °C Innentemperatur 12.5 mmol (0.74 g) Dimethylaminboran in 10 mL Eisessig und dann bei max. 30 °C 12.5 mmol (1.26 g, 1.73 mL) Triethylamin zugetropft. Man läßt 18 Stunden bei 20 °C rühren, gibt dann 30 mL Wasser hinzu, trennt die Phasen, extrahiert die wäßrige Phase noch dreimal mit je 20 mL Dichlormethan, trocknet die vereinigten organischen Extrakte über Magnesiumsulfat und engt dann weitestgehend unter vermindertem Druck ein. Die weitere Aufarbeitung des so erhaltenen öligen Rohproduktes wird im Folgenden im Einzelnen beschrieben.

N-Benzoyl-2,2-dimethyl-1-thia-4-azaspiro[4.5]decan **10a**

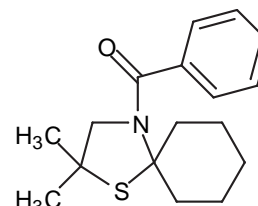
Der Ansatz erfolgt nach AAV VII mit 10 mmol (1.83 g) 2,2-Dimethyl-1-thia-4-azaspiro[4.5]dec-3-en³¹, 10 mmol (1.41 g, 1.16 mL) Benzoylchlorid, 12.5 mmol (0.74 g) DMAB und 12.5 mmol (1.26 g, 1.73 mL) Triethylamin. Das Rohprodukt wird in wenig Dichlormethan aufgenommen und bis zur Trübung mit Petrolether 40/60 versetzt. Nach achtzehnstündiger Lagerung bei -28 °C können farblose Kristalle als Nebenprodukt abgesaugt werden. Das Produkt kristallisiert aus der Mutterlauge nach weiteren 72 Stunden bei -28 °C in farblosen Nadeln.

Ausbeute: 0.20 g (7%).—

Schmp.: 85 °C.—

IR (KBr): $\nu = 1620 \text{ cm}^{-1}$ (C=O).—

¹H-NMR (CDCl₃): $\delta = 1.29\text{-}1.63$ (m, 10 H, C-2-(CH₃)₂ u. (CH₂)₅), $1.80\text{-}1.93$ (m, 4 H, (CH₂)₅), $3.03\text{-}3.13$ (m, 2 H, (CH₂)₅), 3.61 (s, 2 H, 3-H), $7.34\text{-}7.40$ (m, 5 H, arom. H).—



^{13}C -NMR (CDCl_3): $\delta = 24.49, 25.06, 28.29, 36.95$ (C-2-(CH_3)₂ u. (CH_2)₅), 47.53 (C-2), 66.56 (C-3), 80.35 (C-5), 125.83, 128.50, 129.13, 139.42 (aromat. C), 169.53 (C=O).—
 $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{NOS}$ (289.2).—

N-Acetyl-2,2-dimethyl-1-thia-4-azaspiro[4.5]decan **10c**

Analog **AAV VII** werden 10 mmol (1.83 g) 2,2-Dimethyl-1-thia-4-azaspiro[4.5]dec-3-en³¹ mit 10 mmol (0.79 g, 0.72 mL) Acetylchlorid, 12.5 mmol (0.74 g) DMAB und 12.5 mmol (1.26 g, 1.73 mL) Triethylamin umgesetzt. Auch hier wird das Rohprodukt 6 Stunden lang bei 70 °C, 0.003 mbar von anhaftenden Verunreinigungen befreit. Das Produkt wird als hellgelber, wachsartiger Feststoff erhalten.

Ausbeute: 1.93 g (85%).—

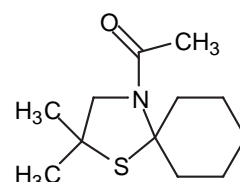
IR (KBr): $\nu = 1645 \text{ cm}^{-1}$ (C=O).—

^1H -NMR (CDCl_3): $\delta = 1.05\text{-}1.80$ (m, 14 H, C-2-(CH_3)₂ u. (CH_2)₅), 2.07 (s, 3 H, CO(CH_3)), 2.83-2.99 (m, 2 H, (CH_2)₅), 3.66 (s, 2 H, 3-H).—

^{13}C -NMR (CDCl_3): $\delta = 24.44, 25.14, 26.64, 36.95$ (C-2-(CH_3)₂ u. (CH_2)₅), 46.95 (C-2), 65.76 (C-3), 80.74 (C-5), 168.75 (C=O).—

MS (CI, *i*-Butan); m/z (%): 228 (100) [MH^+].—

$\text{C}_{12}\text{H}_{21}\text{NOS}$ (227.1):	Ber.	C 63.40	H 9.32	N 6.17
	Gef.	C 63.21	H 9.44	N 6.20.—



(*RS*)-*N*-(2,3-Dibrompropionyl)-2,2-dimethyl-1-thia-4-azaspiro[4.5]decan **10d**

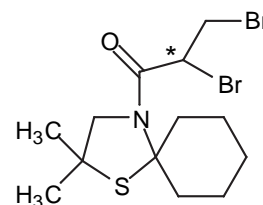
Nach **AAV VII** werden 10 mmol (1.83 g) 2,2-Dimethyl-1-thia-4-azaspiro[4.5]dec-3-en³¹ mit 10 mmol (2.50 g, 1.17 mL) (*RS*)-2,3-Dibrompropionsäurechlorid, 12.5 mmol (0.74 g) DMAB und 12.5 mmol (1.26 g, 1.73 mL) Triethylamin umgesetzt. Das Produkt kristallisiert nach 96 Stunden bei -28 °C aus Dichlormethan/Petrolether 40/60 in Form farbloser, feiner Nadeln.

Ausbeute: 1.55 g (39%).—

Mp.: 85-86 °C.—

IR (KBr): $\nu = 1650 \text{ cm}^{-1}$ (C=O).—

^1H -NMR (CDCl_3): $\delta = 1.23\text{-}1.81$ (m, 8 H, (CH_2)₅), 1.49, 1.51 (2s, 6 H, C-2-(CH_3)₂), 2.91-2.98 (m, 2 H, (CH_2)₅), 3.65 (dd, $J = 4.0 \text{ Hz}$, $J = 9.4 \text{ Hz}$, 1 H, 1x CH_2Br), 3.74, 3.82 (2d, $J = 10.5 \text{ Hz}$, 2 H, 3-H), 4.14 (dd, $J = 9.4 \text{ Hz}$, $J = 10.4 \text{ Hz}$, 1 H, 1x CH_2Br), 4.48 (dd, $J = 4.1 \text{ Hz}$, $J = 10.5 \text{ Hz}$, 1 H, CHBr).—



^{13}C -NMR (CDCl_3): $\delta = 24.37, 24.85, 25.03, 28.20, 28.64, 30.58, 36.02$ (C-2-(CH_3)₂ u. (CH_2)₅), 36.83 (CH_2Br), 43.00 (CHBr), 47.26 (C-2), 64.55 (C-3), 81.62 (C-5), 164.22 (C=O).—

MS (CI, *i*-Butan); m/z (%): 400 (100) [MH^+].—

$\text{C}_{13}\text{H}_{21}\text{Br}_2\text{NOS}$ (399.2):	Ber.	C 39.30	H 5.33	N 3.53
	Gef.	C 39.41	H 5.42	N 3.58.—

N-Acetyl-2,2-dimethyl-1-thia-4-azaspiro[4.4]nonan **10e**

Es werden nach **AAV VII** 10 mmol (1.69 g) 2,2-Dimethyl-1-thia-4-azaspiro[4.4]non-3-en³¹, 10 mmol (0.79 g, 0.72 mL) Acetylchlorid, 12.5 mmol (0.74 g) DMAB und 12.5 mmol (1.26 g, 1.73 mL) Triethylamin eingesetzt. Das Produkt wird als schwach gelber, wachsartiger Feststoff nach 7 Stunden Trocknung bei 75 °, 0.002 mbar aus dem Rohprodukt erhalten.

Ausbeute: 1.77 g (83%).—

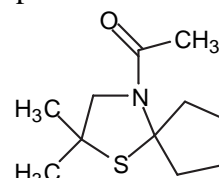
IR (KBr): $\nu = 1640\text{ cm}^{-1}$ (C=O).—

^1H -NMR (CDCl_3): $\delta = 1.41\text{-}1.63$ (m, 8 H, C-2-(CH_3)₂ u. (CH_2)₄), 1.84-1.90 (m, 4 H, (CH_2)₄), 2.07 (s, 3 H, CO(CH_3)), 2.75-2.91 (m, 2 H, (CH_2)₄), 3.65 (s, 2 H, 3-H).—

^{13}C -NMR (CDCl_3): $\delta = 24.91, 27.90, 40.06$ (C-2-(CH_3)₂ u. (CH_2)₅), 26.00 (CO(CH_3)), 47.94 (C-2), 66.54 (C-3), 82.22 (C-5), 168.02 (C=O).—

MS (CI, *i*-Butan): m/z (%): 214 (100) [MH^+].—

$\text{C}_{11}\text{H}_{19}\text{NOS}$ (213.1):	Ber.	C 61.94	H 8.98	N 6.57
	Gef.	C 61.81	H 9.02	N 6.56.—



N-Acetyl-2,2,5,5-Tetramethylthiazolidin^{12b} **10f**

Entsprechend der **AAV VII** wird mit 10 mmol (1.43 g) 2,2,5,5-Tetramethyl-3-thiazolin⁸⁴, 10 mmol (0.79 g, 0.72 mL) Acetylchlorid, 12.5 mmol (0.74 g) DMAB und 12.5 mmol (1.26 g, 1.73 mL) Triethylamin angesetzt. Das Rohprodukt wird 5 Stunden lang bei 100 °C, 0.003 mbar von Verunreinigungen befreit und das Produkt so als wachsartiger, farbloser Feststoff erhalten.

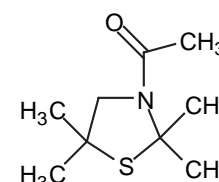
Ausbeute: 1.22 g (65%).—

IR (KBr): $\nu = 1640\text{ cm}^{-1}$ (C=O).—

^1H -NMR (CDCl_3): $\delta = 1.42, 1.80$ (2s, 12 H, C-2- u. C-5-(CH_3)₂), 2.02 (s, 3 H, CO(CH_3)), 3.61 (s, 2 H, 3-H).—

^{13}C -NMR (CDCl_3): $\delta = 25.74$ (CO(CH_3)), 28.47, 30.43 (C-2- u. C-5-(CH_3)₂), 47.71 (C-5), 65.75 (C-4), 73.06 (C-2), 168.46 (C=O).—

$\text{C}_9\text{H}_{17}\text{NOS}$ (187.1).—



N-Benzoyl-2,2,5,5-tetramethylthiazolidin^{12b} **10g**

Analog **AAV VII** werden 10 mmol (1.43 g) 2,2,5,5-Tetramethyl-3-thiazolin⁸⁴ mit 10 mmol (1.41 g, 1.16 mL) Benzoylchlorid, 12.5 mmol (0.74 g) DMAB und 12.5 mmol (1.26 g, 1.73 mL) Triethylamin umgesetzt. Das Rohprodukt wird bei 75 °C, 0.003 mbar (4 Stunden) von Verunreinigungen befreit. Das Produkt wird als wachsartiger, farbloser Feststoff erhalten.

Ausbeute: 0.61 g (25%).—

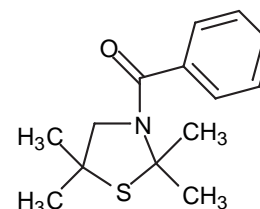
IR (KBr): $\nu = 1635 \text{ cm}^{-1}$ (C=O).—

IR (KBr): $\nu = 3020 \text{ cm}^{-1}$ (Ar.-H), 1630 (C=O).—

¹H-NMR (CDCl₃): $\delta = 1.45, 2.00$ (2s, 12 H, C-2- u. C-5-(CH₃)₂), 3.62 (s, 2 H, 3-H), 7.42 (m, 5 H, arom. H).—

¹³C-NMR (CDCl₃): $\delta = 28.32, 30.51$ (C-2- u. C-5-(CH₃)₂), 48.52 (C-5), 66.59 (C-4), 72.96 (C-2), 125.99, 128.49, 129.34, 138.78 (aromat. C), 169.35 (C=O).—

C₁₄H₁₉NOS (249.1).—



N-Phenylacetyl-2,2,5,5-tetramethylthiazolidin^{12b} **10h**

Der Ansatz erfolgt nach **AAV VII** mit 10 mmol (1.43 g) 2,2,5,5-Tetramethyl-3-thiazolin⁸⁴, 10 mmol (1.55 g, 1.32 mL) Phenylacetylchlorid, 12.5 mmol (0.74 g) DMAB und 12.5 mmol (1.26 g, 1.73 mL) Triethylamin. Das Produkt wird als schwach gelber, wachsartiger Feststoff nach 8 Stunden bei 80 °C, 0.005 mbar erhalten.

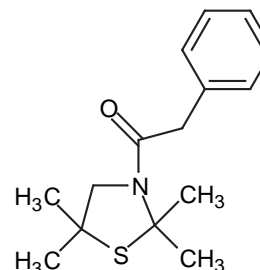
Ausbeute: 2.06 g (78%).—

IR (KBr): $\nu = 1640 \text{ cm}^{-1}$ (C=O).—

¹H-NMR (CDCl₃): $\delta = 1.31, 1.89$ (2s, 12 H, C-2- u. C-5-(CH₃)₂), 3.61 (s, 2 H, 3-H), 3.66 (s, 2 H, CH₂Ph), 7.22-7.36 (m, 5 H, arom. H).—

¹³C-NMR (CDCl₃): $\delta = 28.23, 30.41$ (C-2- u. C5-(CH₃)₂), 45.01 (CH₂Ph), 47.93 (C5), 64.81 (C-4), 73.38 (C-2), 126.78, 128.49, 128.64, 134.47 (aromat. C), 169.07 (C=O).—

C₁₅H₂₁NOS (263.1).—



(*RS*)-*N*-(2,3-Dibrompropionyl)-2,2,5,5-tetramethylthiazolidin **10i**

Wie in der **AAV VII** beschrieben werden 10 mmol (1.43 g) 2,2,5,5-Tetramethyl-3-thiazolin⁸⁴ mit 10 mmol (2.50 g, 1.17 mL) (*RS*)-2,3-Dibrompropionsäurechlorid, 12.5 mmol (0.74 g) DMAB und 12.5 mmol (1.26 g, 1.73 mL) Triethylamin umgesetzt. Das Rohprodukt wird bei 75 °C, 0.003 mbar (15 Stunden) von Verunreinigungen befreit und das Produkt so als hellbraunes Öl erhalten.

Ausbeute: 1.83 g (51%).—

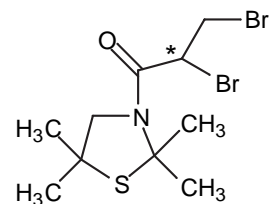
IR (KBr): $\nu = 1650 \text{ cm}^{-1}$ (C=O).—

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 1.47, 1.52, 1.87, 1.88$ (4s, 12 H, C-2- u. C-5-(CH_3)₂), 3.62 (dd, $J = 4.0 \text{ Hz}, J = 9.4 \text{ Hz}$, 1 H, 1x CH_2Br), 3.70, 3.78 (2d, $J = 10.5 \text{ Hz}$, 2 H, 3-H), 4.11 (dd, $J = 9.4 \text{ Hz}, J = 10.6 \text{ Hz}$, 1 H, 1x CH_2Br), 4.48 (dd, $J = 4.1 \text{ Hz}, J = 10.6 \text{ Hz}$, 1 H, CHBr).—

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 28.21, 28.64, 29.92, 30.31$ (C-2- u. C5-(CH_3)₂), 30.51(CH_2Br), 42.29 (CHBr), 48.17 (C5), 64.67 (C-4), 64.67 (C-2), 164.08 (C=O).—

MS (CI, *i*-Butan); m/z (%): 360 (100) [MH^+].—

$\text{C}_{10}\text{H}_{17}\text{Br}_2\text{NOS}$ (359.1):	Ber.	C 33.62	H 4.80	N 3.92
	Gef.	C 33.16	H 4.96	N 3.65.—



11.8.4 Reduktion von *N*-Acyl-4-hydroxy- bzw. *N*-Acyl-4-methoxythiazolidinen mit DMAB

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung von *N*-Acylthiazolidinen via Reduktion der entsprechenden *N*-Acyl-4-hydroxy- bzw. *N*-Acyl-4-methoxythiazolidine (**AAV VIII**):

Zu einer Lösung von 5.5 mmol Titan-tetrachlorid in 20 mL absolutem Dichlormethan werden 5 mmol des entsprechenden *N*-Acyl-4-hydroxy- bzw. -methoxythiazolidins in 10 mL absolutem Dichlormethan in einem 100 mL Dreihalskolben mit Tropftrichter und Innenthermometer unter Feuchtigkeitsausschluß (CaCl₂-Rohr) so zugetropft, daß die Innentemperatur 25 °C nicht überschreitet. Nach halbstündigem Rühren bei 20 °C werden unter Kühlung im Eisbad bei 5-10 °C 6.25 mmol (0.37 g) Dimethylaminboran in 5 mL Eissessig zugetropft wobei die Intensität der Rotfärbung der Reaktionslösung nachläßt. Anschließend wird für zwei Stunden unter Rückfluß erhitzt, dann 72 Stunden bei 20 °C und nach Zugabe von 30 mL Wasser weitere 12 Stunden bei der gleichen Temperatur gerührt. Die Phasen werden getrennt, die wäßrige Phase noch dreimal mit je 20 mL Dichlormethan extrahiert und die vereinigten organischen Extrakte mit gesättigter NaHCO₃-Lösung und Wasser gewaschen. Nach dem Trocknen über Magnesiumsulfat wird unter vermindertem Druck weitestgehend eingeeengt. Die weitere Verarbeitung wird im Folgenden im Einzelnen beschrieben.

N-Benzoyl-2,2,5,5-tetramethylthiazolidin ^{12b}**10g**

Wie in der **AAV VIII** beschrieben, werden zuerst 10 mmol (2.79 g) (*RS*)-*N*-Benzoyl-4-hydroxy-2,2,5,5-tetramethylthiazolidin⁸⁵ zu 11 mmol (1.21 mL) Titan-tetrachlorid gegeben und anschließend mit 12.5 mmol (0.74 g) Dimethylaminboran umgesetzt. Das ölige Rohprodukt wird in wenig Dichlormethan aufgenommen und bis zur Trübung mit Petrolether 40/60 versetzt. Nach achtzehnstündiger Lagerung bei -28 °C kann ein farbloser, sehr feinkristalliner Feststoff abgesaugt werden, der sich jedoch als ein nicht näher zu bestimmendes Nebenprodukt herausstellte. Das Produkt kristallisiert dann aus der Mutterlauge innerhalb weniger Tage als farbloser, grobkristalliner Feststoff aus.

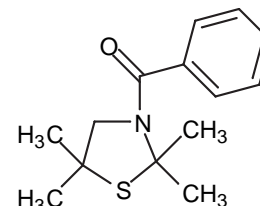
Ausbeute: 0.75 g (30%).—

Schmp.: 63 °C.—

IR (KBr): $\nu = 3020 \text{ cm}^{-1}$ (Ar.-H), 1630 (C=O).—

¹H-NMR (CDCl₃): $\delta = 1.44$ (s, 6 H, C-5-(CH₃)₂), 1.99 (s, 6 H, C-2-(CH₃)₂), 3.61 (s, 2 H, 4-H), 7.36 (s, 5 H, arom. H).—

C₁₄H₁₉NOS (249.4).—



(RS)-*N*-(2,3-Dibrompropionyl)-2,2-dimethyl-1-thia-4-azaspiro[4.5]decan **10d**

Es werden nach der **AAV VIII** 6.25 mmol (0.37 g) Dimethylaminboran zur Reaktionslösung aus 5 mmol (2.15 g) (2'*RS*,4*RS*)-*N*-(2,3-Dibrompropionyl)-2,2-dimethyl-4-methoxy-1-thia-4-azaspiro[4.5]decan⁸⁵ und 5.5 mmol (0.61mL) Titan-tetrachlorid gegeben. Nach dem Einengen fällt das Produkt als schwach gelber, wachsartiger Feststoff an, der aus Dichlormethan/Petrolether 40/60 umkristallisiert wird.

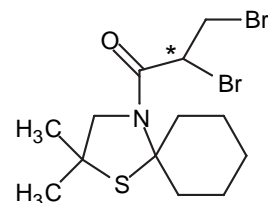
Ausbeute: 0.59 g (27%).—

Schmp.: 87 °C.—

IR (KBr): $\nu = 1630 \text{ cm}^{-1}$ (C=O).—

¹H-NMR (CDCl₃): $\delta = 1.16\text{-}1.80$ (m, 8 H, (CH₂)₅), 1.47, 1.50 (2s, 6 H, C-2-(CH₃)₂), 2.87-3.00 (m, 2 H, (CH₂)₅), 3.63 (dd, $J = 4.1 \text{ Hz}$, $J = 9.4 \text{ Hz}$, 1 H, 1xCH₂Br), 3.72, 3.80 (2d, $J = 10.4 \text{ Hz}$, 2 H, 3-H), 4.13 (dd, $J = 9.4 \text{ Hz}$, $J = 10.5 \text{ Hz}$, 1 H, 1xCH₂Br), 4.45 (dd, $J = 4.1 \text{ Hz}$, $J = 10.5 \text{ Hz}$, 1 H, CHBr).—

C₁₃H₂₁Br₂NOS (399.2).—



11.9 Darstellung von 2-Acyl-2,3,4,9-tetrahydro-1*H*- β -carbolin-1-carboxylsäureamiden via *Ugischer* 4CC

11.9.1 Umsetzung von 4,9-Dihydro-3*H*- β -carbolin mit achiralen Isonitrilen und achiralen Carbonsäuren

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung von 2-Acyl-2,3,4,9-tetrahydro-1*H*- β -carbolin-1-carboxylsäureamiden (**AAV IX**):

In einem 25 mL Rundkolben mit Trockenrohr (CaCl₂) werden zu einer Lösung von 1 mmol 4,9-Dihydro-3*H*- β -carbolin¹³ in 10 mL absolutem Methanol 1 mmol Isonitril und nach 30 minütigem Rühren 1 mmol Carbonsäure zugegeben. Man läßt mehrere Tage bei 18-23 °C rühren, saugt den entstandenen Feststoff ab, wäscht bis zum farblosen Nachlauf mit Diethylether und trocknet anschließend unter vermindertem Druck bei Raumtemperatur im Exsikkator.

(*RS*)-2-Formyl-2,3,4,9-tetrahydro-1*H*- β -carbolin-1-carboxylsäurecyclohexylamid **11a**

Es werden nach **AAV IX** 1.5 mmol (0.26 g) 4,9-Dihydro-3*H*- β -carbolin¹³ mit 1.5 mmol (0.16 g, 0.18 mL) Cyclohexylisonitril und 1.5 mmol (0.07 g, 0.06 mL) Ameisensäure umgesetzt. Das Produkt wird nach 4 Tagen als farbloser, pulveriger Feststoff erhalten.

Ausbeute: 0.30 g (62%).—

Schmp.: 230-232 °C.—

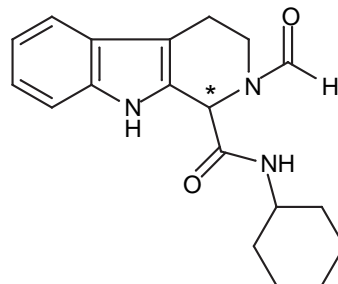
IR (NaCl): $\nu = 3320 \text{ cm}^{-1}$ (NH), 1635 (C=O).—

¹H-NMR (DMSO-*d*₆/CDCl₃; Überschußrotamer): $\delta = 1.14\text{-}1.77$ (m, 10 H, cyclohexyl H), 2.70-2.79 (m, 2 H, 4-H), 3.57 (s, br., 1 H, cyclohexyl H), 3.83-3.99 (m, 2 H, 3-H), 5.74 (s, 1 H, 1-H), 6.93-7.08 (m, 2 H, arom. H), 7.36 (m, 2 H, arom. H), 7.75 (d, $J = 7.5 \text{ Hz}$, 1 H, NHCH), 8.23 (s, 1 H, CHO), 10.46 (s, 1H, NH).—

¹³C-NMR (DMSO-*d*₆/CDCl₃; Überschußrotamer): $\delta = 21.27$ (C-4), 24.47, 25.05, 32.05, 32.18, 48.18 (cyclohexyl C), 42.20 (C-3), 51.11 (C-1), 107.40 -136.05 (C-4a, C-9a u. arom. C), 162.14 (C=O), 166.56 (C=O).—

MS (CI, *i*-Butan); m/z (%): 326 (100) [MH⁺].—

C ₁₉ H ₂₃ N ₃ O ₂ (325.2):	Ber.	C 70.12	H 7.13	N 12.92
	Gef.	C 69.73	H 7.28	N 12.69.—



(*RS*)-2-Formyl-2,3,4,9-tetrahydro-1*H*- β -carbolin-1-carboxylsäure-(1,1-dimethylethyl)-amid
11b

Nach **AAV IX** werden 1.5 mmol (0.26 g) 4,9-Dihydro-3*H*- β -carbolin¹³ mit 1.5 mmol (0.16 g, 0.18 mL) 1,1-Dimethylethylisonitril und 1.5 mmol (0.07 g, 0.06 mL) Ameisensäure umgesetzt. Das Produkt wird nach 4 Tagen als farbloser, pulveriger Feststoff erhalten.

Ausbeute: 0.32 g (71%).—

Schmp.: 255 °C.—

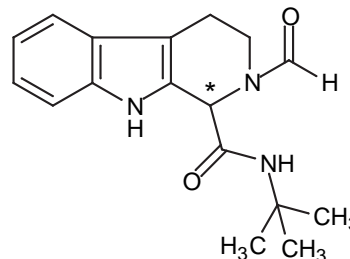
IR (NaCl): $\nu = 3280 \text{ cm}^{-1}$ (NH), 1645 (C=O).—

¹H-NMR (DMSO-*d*₆/CDCl₃; Überschußrotamer): $\delta = 1.14\text{--}1.77$ (m, 10 H, cyclohexyl H), 2.70-2.79 (m, 2 H, 4-H), 3.57 (s, br., 1 H, cyclohexyl H), 3.83-3.99 (m, 2 H, 3-H), 5.74 (s, 1 H, 1-H), 6.93-7.08 (m, 2 H, arom. H), 7.36 (m, 2 H, arom. H), 7.75 (d, $J = 7.5 \text{ Hz}$, 1 H, NHCH), 8.23 (s, 1 H, CHO), 10.46 (s, 1H, NH).—

¹³C-NMR (DMSO-*d*₆/CDCl₃; Überschußrotamer): $\delta = 21.27$ (C-4), 24.47, 25.05, 32.05, 32.18, 48.18 (cyclohexyl C), 42.20 (C-3), 51.11 (C-1), 107.40-136.05 (C-4a, C-9a u. arom. C), 162.14 (C=O), 166.56 (C=O).—

MS (CI, *i*-Butan); m/z (%): 326 (100) [MH⁺].—

C ₁₉ H ₂₃ N ₃ O ₂ (325.2):	Ber.	C 70.12	H 7.13	N 12.92
	Gef.	C 69.81	H 7.38	N 13.19.—



(*RS*)-2-Formyl-2,3,4,9-tetrahydro-1*H*- β -carbolin-1-carboxylsäurephenylamid **11c**

Es werden nach **AAV IX** 1.5 mmol (0.26 g) 4,9-Dihydro-3*H*- β -carbolin¹³ mit 1.5 mmol (0.16 g, 0.16 mL) Phenylisonitril und 1.5 mmol (0.07 g, 0.06 mL) Ameisensäure umgesetzt. Das Produkt wird nach 4 Tagen als farbloser, pulveriger Feststoff erhalten.

Ausbeute: 0.20 g (42%).—

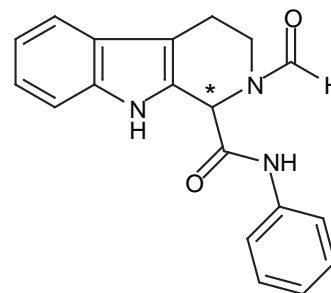
Schmp.: 251 °C.—

IR (NaCl): $\nu = 3310 \text{ cm}^{-1}$ (NH), 1630 (C=O).—

¹H-NMR (DMSO-*d*₆/CDCl₃; Überschußrotamer): $\delta = 2.72\text{--}2.89$ (m, 2 H, 4-H), 3.87-4.13 (m, 2 H, 3-H), 5.99 (s, 1 H, 1-H), 6.99 (m, 3 H, arom. H), 7.33-7.48 (m, 4 H, arom. H), 7.68-8.17 (m, 4 H, arom. H), 8.37 (m, 1 H, NHPh), 10.37 (s, 1 H, CHO), 10.86 (s, 1H, NH).—

¹³C-NMR (DMSO-*d*₆/CDCl₃; Überschußrotamer): $\delta = 21.22$ (C-4), 42.38 (C-3), 52.09 (C-1), 108.38-138.50 (C-4a, C-9a u. arom. C), 162.88 (C=O), 166.94 (C=O).—

MS (CI, *i*-Butan); m/z (%): 320 (100) [MH⁺].—



C ₁₉ H ₁₇ N ₃ O ₂ (319.1):	Ber.	C 71.44	H 5.37	N 13.16
	Gef.	C 71.43	H 5.45	N 12.56.—

(*RS*)-2-Formyl-2,3,4,9-tetrahydro-1*H*- β -carbolin-1-carboxylsäure-(4-methylphenyl)-amid

11d

Wie in der **AAV IX** beschrieben werden 1.5 mmol (0.26 g) 4,9-Dihydro-3*H*- β -carbolin¹³ mit 1.5 mmol (0.18 g) 4-Methylphenylisonitril und 1.5 mmol (0.07 g, 0.06 mL) Ameisensäure umgesetzt. Das Produkt wird nach 4 Tagen als farbloser, pulveriger Feststoff erhalten.

Ausbeute: 0.43 g (86%).—

Schmp.: 263 °C.—

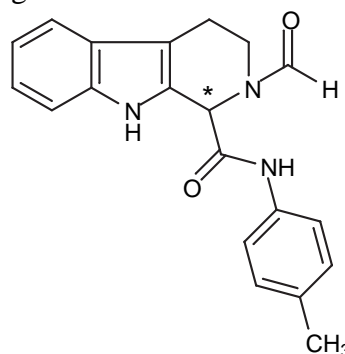
IR (NaCl): $\nu = 3300 \text{ cm}^{-1}$ (NH), 1670 (C=O).—

¹H-NMR (DMSO-*d*₆/CDCl₃; Überschußrotamer): $\delta = 2.23$ (s, 3 H, CH₃), 2.81 (m, 2 H, 4-H), 3.99 (m, 2 H, 3-H), 5.94 (s, 1 H, 1-H), 6.95-7.05 (m, 4 H, arom. H), 7.30-7.48 (m, 4 H, arom. H), 8.27 (s, 1 H, *NHPh*), 9.90 (s, 1 H, CHO), 10.47 (s, 1H, NH).—

¹³C-NMR (DMSO-*d*₆/CDCl₃; Überschußrotamer): $\delta = 19.32$ (CH₃), 20.14 (C-4), 41.33 (C-3), 50.82 (C-1), 106.95-135.07 (C-4a, C-9a u. arom. C), 167.07 (C=O), 165.19 (C=O).—

MS (CI, *i*-Butan); m/z (%): 334 (100) [MH⁺].—

C ₂₀ H ₁₉ N ₃ O ₂ (333.1):	Ber.	C 72.04	H 5.75	N 12.61
	Gef.	C 72.45	H 5.89	N 12.68.—



(*RS*)-2-Formyl-2,3,4,9-tetrahydro-1*H*- β -carbolin-1-carboxylsäure-(4-methoxyphenyl)-amid

11e

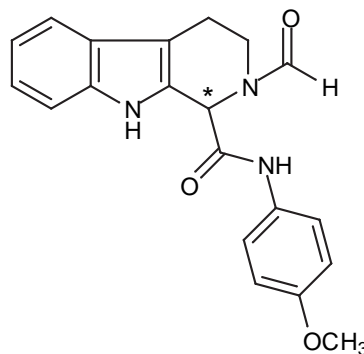
Nach **AAV IX** werden 1.5 mmol (0.26 g) 4,9-Dihydro-3*H*- β -carbolin¹³ mit 1.5 mmol (0.20 g) 4-Methoxyphenylisonitril^{2c-f} und 1.5 mmol (0.07 g, 0.06 mL) Ameisensäure umgesetzt. Nach 4 Tagen wird das Produkt als pulveriger, farbloser Feststoff erhalten.

Ausbeute: 0.38 g (73%).—

Schmp.: 238-239 °C.—

IR (NaCl): $\nu = 3250 \text{ cm}^{-1}$ (NH), 1640 (C=O).—

¹H-NMR (DMSO-*d*₆/CDCl₃; Überschußrotamer): $\delta = 2.81$ (m, 2 H, 4-H), 3.74 (s, 3 H, OCH₃), 3.98 (m, 2 H, 3-H), 5.96 (s, 1 H, 1-H), 6.78-7.09 (m, 4 H, arom. H), 7.33-7.54 (m, 4 H, arom. H), 8.29 (s, 1 H, *NHPh*), 9.90 (s, 1 H, CHO), 10.51 (s, 1H, NH).—



^{13}C -NMR (DMSO- d_6 /CDCl $_3$; Überschußrotamer): δ = 20.11 (C-4), 41.29 (C-3), 50.75 (C-1), 53.77 (OCH $_3$), 106.88-154.54 (C-4a, C-9a u. arom. C), 161.08 (C=O), 164.98 (C=O).—

MS (CI, *i*-Butan); m/z (%): 350 (100) [MH $^+$].—

C $_{20}$ H $_{19}$ N $_3$ O $_3$ (349.1):	Ber.	C 68.74	H 5.48	N 12.03
	Gef.	C 68.41	H 5.59	N 11.78.—

(RS)-2-Formyl-2,3,4,9-tetrahydro-1H- β -carbolin-1-carboxylsäure- α -naphthylamid **11f**

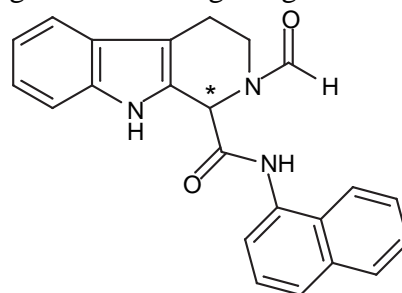
Es werden nach **AAV IX** 1.5 mmol (0.26 g) 4,9-Dihydro-3H- β -carbolin 13 mit 1.5 mmol (0.22 g) α -Naphthylisonitril 89,90 und 1.5 mmol (0.07 g, 0.06 mL) Ameisensäure umgesetzt. Das Produkt kann nach 6 Tagen als hellbrauner, pulverförmiger Feststoff abgesaugt werden.

Ausbeute: 0.36 g (65%).—

Schmp.: 254-255 °C.—

IR (NaCl): ν = 3230 cm $^{-1}$ (NH), 1635 (C=O).—

^1H -NMR (DMSO- d_6 /CDCl $_3$; Überschußrotamer): δ = 2.80-2.94 (m, 2 H, 4-H), 3.91-4.08 (m, 2 H, 3-H), 6.18 (s, 1 H, 1-H), 6.98-7.12 (m, 2 H, arom. H), 7.37-7.48 (m, 5 H, arom. H), 7.64-7.67 (m, 2 H, arom. H), 7.81-7.84 (m, 1 H, arom. H), 8.02-8.05 (m, 2 H, arom. H), 8.35 (s, 1 H, NH-naphthyl), 10.00 (s, 1 H, CHO), 10.55 (s, 1H, NH).—



^{13}C -NMR (DMSO- d_6 /CDCl $_3$; Überschußrotamer): δ = 20.31 (C-4), 41.54 (C-3), 50.98 (C-1), 107.08-135.31 (C-4a, C-9a u. arom. C), 162.88 (C=O), 166.94 (C=O).—

MS (CI, *i*-Butan); m/z (%): 370 (100) [MH $^+$].—

C $_{23}$ H $_{19}$ N $_3$ O $_2$ (369.1):	Ber.	C 74.77	H 5.19	N 11.38
	Gef.	C 74.96	H 5.42	N 11.33.—

(RS)-2-Formyl-2,3,4,9-tetrahydro-1H- β -carbolin-1-carboxylsäure-(4-chlorphenyl)-amid **11g**

Wie in der **AAV IX** beschrieben werden 1 mmol (0.17 g) 4,9-Dihydro-3H- β -carbolin 13 mit 1 mmol (0.14 g) 4-Chlorphenylisonitril 88 und 1 mmol (0.05 g, 0.04 mL) Ameisensäure umgesetzt. Das Produkt wird nach 5 Tagen als farbloser, pulvriger Feststoff erhalten.

Ausbeute: 0.19 g (54%).—

Schmp.: 244-245 °C.—

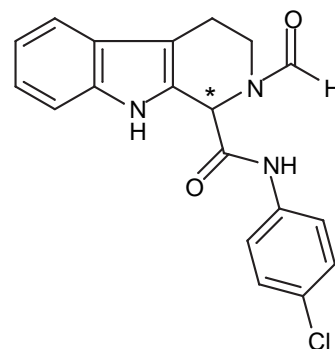
IR (NaCl): $\nu = 3330 \text{ cm}^{-1}$ (NH), 1680 (C=O).—

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 /CDCl $_3$; Überschußrotamer): $\delta = 2.63$ - 2.92 (m, 2 H, 4-H), 3.85-4.13 (m, 2 H, 3-H), 5.96 (s, 1 H, 1-H), 6.85-7.70 (m, 8 H, arom. H), 8.28 (s, 1 H, *NHPh*), 10.02 (s, 1 H, CHO), 10.51 (s, 1H, NH).—

$^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6 /CDCl $_3$; Überschußrotamer): $\delta = 20.17$ (C-4), 41.41 (C-3), 50.96 (C-1), 107.18-135.17 (C-4a, C-9a u. arom. C), 161.19 (C=O), 165.71 (C=O).—

MS (CI, *i*-Butan); m/z (%): 354 (100) [MH $^+$].—

C $_{19}$ H $_{16}$ ClN $_3$ O $_2$ (353.1):	Ber.	C 64.57	H 4.57	N 11.90
	Gef.	C 64.91	H 4.62	N 11.72.—



(RS)-2-Benzoyl-2,3,4,9-tetrahydro-1H- β -carboline-1-carboxylsäurecyclohexylamid **11h**

Wie in der **AAV IX** beschrieben werden 1.5 mmol (0.26 g) 4,9-Dihydro-3H- β -carboline 13 mit 1.5 mmol (0.16 g, 0.18 mL) Cyclohexylisonitril und 1.5 mmol (0.18 g) Benzoesäure umgesetzt. Das Produkt wird nach 4 Tagen als farbloses Pulver erhalten.

Ausbeute: 0.43 g (72%).—

Schmp.: 248 °C.—

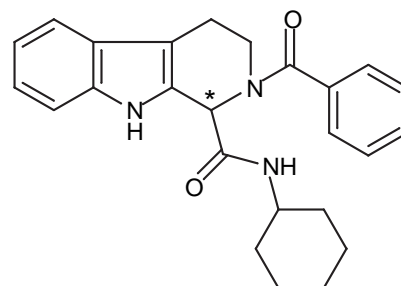
IR (NaCl): $\nu = 3310 \text{ cm}^{-1}$ (NH), 1615 (C=O).—

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 /CDCl $_3$; Überschußrotamer): $\delta = 1.10$ - 1.88 (m, 10 H, cyclohexyl H), 2.65- 2.92 (m, 2 H, 4-H), 3.61- 3.98 (m, 3 H, 3-H u. cyclohexyl H), 6.03 (s, 1 H, 1-H), 6.94- 7.08 (m, 2 H, arom. H), 7.28 (d, $J = 8.0$ Hz, 1 H, *NHCH*), 7.36- 7.53 (m, 7 H, arom. H), 10.19 (s, 1 H, NH).—

$^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6 /CDCl $_3$; Überschußrotamer): $\delta = 20.91$ (C-4), 24.07, 24.73, 31.93, 32.03, 47.87 (cyclohexyl C), 43.62 (C-3), 51.79 (C-1), 107.55-135.68 (C-4a, C-9a u. arom. C), 166.97 (C=O), 170.75 (C=O).—

MS (CI, *i*-Butan); m/z (%): 402 (100) [MH $^+$].—

C $_{25}$ H $_{27}$ N $_3$ O $_2$ (401.2):	Ber.	C 74.77	H 6.78	N 10.47
	Gef.	C 74.28	H 6.84	N 10.17.—



(RS)-2-Benzoyl-2,3,4,9-tetrahydro-1*H*- β -carbolin-1-carboxylsäurephenylamid **11i**

Es werden nach **AAV IX** 1.5 mmol (0.26 g) 4,9-Dihydro-3*H*- β -carbolin¹³ mit 1.5 mmol (0.16 g, 0.16 mL) Phenylisonitril⁸⁶ und 1.5 mmol (0.18) Benzoesäure umgesetzt. Das Produkt wird nach 4 Tagen als farbloser, pulveriger Feststoff erhalten.

Ausbeute: 0.35 g (59%).—

Schmp.: 222-223 °C.—

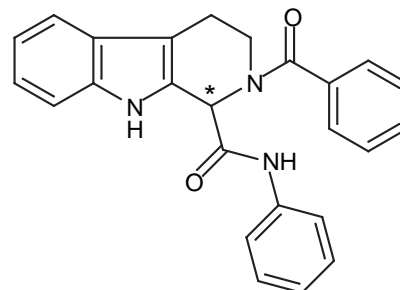
IR (NaCl): $\nu = 3360 \text{ cm}^{-1}$ (NH), 1615 (C=O).—

¹H-NMR (DMSO-*d*₆; Überschußrotamer): $\delta = 2.76\text{-}2.95$ (m, 2 H, 4-H), 3.99 (m, 2 H, 3-H), 6.21 (s, 1 H, 1-H), 7.01-7.84 (m, 14 H, arom. H), 10.51 (s, 1 H, *NHPh*), 10.89 (s, 1H, NH).—

¹³C-NMR (DMSO-*d*₆; Überschußrotamer): $\delta = 21.07$ (C-4), 44.57 (C-3), 54.26 (C-1), 108.58-138.75 (C-4a, C-9a u. arom. C), 167.50 (C=O), 170.96 (C=O).—

MS (CI, *i*-Butan); m/z (%): 396 (100) [MH^+].—

C ₂₅ H ₂₁ N ₃ O ₂ (395.2):	Ber.	C 75.92	H 5.36	N 10.63
	Gef.	C 76.26	H 5.48	N 10.45.—



(RS)-2-Benzoyl-2,3,4,9-tetrahydro-1*H*- β -carbolin-1-carboxylsäure-(4-methylphenyl)-amid **11j**

Wie in der **AAV IX** beschrieben werden 1.5 mmol (0.26 g) 4,9-Dihydro-3*H*- β -carbolin¹³ mit 1.5 mmol (0.18 g) 4-Methylphenylisonitril⁸⁷ und 1.5 mmol (0.18 g) Benzoesäure umgesetzt. Das Produkt wird nach 4 Tagen als schwach gelber, pulveriger Feststoff erhalten.

Ausbeute: 0.51 g (83%).—

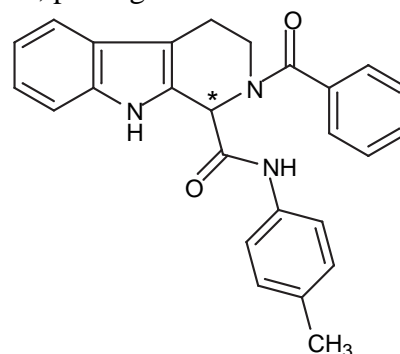
Schmp.: 246 °C.—

IR (NaCl): $\nu = 3310 \text{ cm}^{-1}$ (NH), 1640 (C=O).—

¹H-NMR (DMSO-*d*₆/CDCl₃; Überschußrotamer): $\delta = 2.25$ (s, 3 H, CH₃), 2.71-2.92 (m, 2 H, 4-H), 4.00 (m, 2 H, 3-H), 6.19 (s, 1 H, 1-H), 6.97-7.59 (m, 13 H, arom. H), 9.85 (s, 1 H, *NHPh*), 10.30 (s, 1 H, NH).—

MS (CI, *i*-Butan); m/z (%): 410 (85) [MH^+], 303 (100) [$\text{MH}^+\text{-H}_2\text{N-Ph-CH}_3$].—

C ₂₆ H ₂₃ N ₃ O ₂ (409.2):	Ber.	C 76.25	H 5.66	N 10.27
	Gef.	C 75.72	H 5.77	N 9.90.—



(*RS*)-2-Benzoyl-2,3,4,9-tetrahydro-1*H*- β -carbolin-1-carboxylsäure-(4-methoxyphenyl)-amid **11k**

Nach **AAV IX** werden 1.5 mmol (0.26 g) 4,9-Dihydro-3*H*- β -carbolin¹³ mit 1.5 mmol (0.20 g) 4-Methoxyphenylisonitril⁸⁷ und 1.5 mmol (0.18 g) Benzoesäure umgesetzt. Nach 4 Tagen wird das Produkt als pulveriger, schwach gelber Feststoff erhalten.

Ausbeute: 0.52 g (82%).—

Schmp.: 254 °C.—

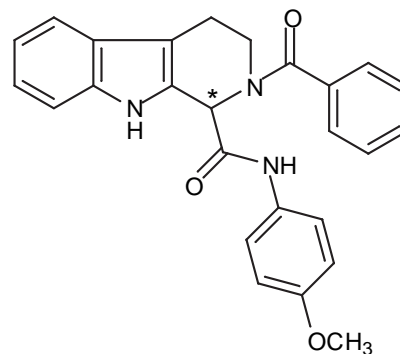
IR (NaCl): $\nu = 3340 \text{ cm}^{-1}$ (NH), 1650 (C=O).—

¹H-NMR (DMSO-*d*₆/CDCl₃; Überschußrotamer): $\delta = 2.60\text{-}2.90$ (m, 2 H, 4-H), 3.71 (s, 3 H, OCH₃), 4.00 (m, 2 H, 3-H), 6.16 (s, 1 H, 1-H), 6.78 (m, 2 H, arom. H), 6.95-7.07 (m, 2 H, arom. H), 7.30-7.54 (m, 9 H, arom. H), 9.87 (s, 1 H, *NHPh*), 10.37 (s, 1 H, NH).—

¹³C-NMR (DMSO-*d*₆/CDCl₃; Überschußrotamer): $\delta = 20.42$ (C-4), 43.43 (C-3), 53.03 (C-1), 54.20 (OCH₃), 107.54-154.88 (C-4a, C-9a u. arom. C), 165.78 (C=O), 170.43 (C=O).—

MS (CI, *i*-Butan); m/z (%) = 426 (65) [MH⁺], 303 (100) [MH⁺-H₂N-Ph-OCH₃].—

C ₂₆ H ₂₃ N ₃ O ₃ (425.2):	Ber.	C 73.38	H 5.45	N 9.88
	Gef.	C 73.85	H 5.59	N 9.22.—



(*RS*)-2-Benzoyl-2,3,4,9-tetrahydro-1*H*- β -carbolin-1-carboxylsäure-(4-chlorphenyl)-amid **11l**

Nach **AAV IX** werden 1 mmol (0.17 g) 4,9-Dihydro-3*H*- β -carbolin¹³ mit 1 mmol (0.20 g) 4-Chlorphenylisonitril⁸⁸ und 1 mmol (0.12 g) Benzoesäure umgesetzt. Nach 5 Tagen wird das Produkt als pulveriger, farbloser Feststoff erhalten.

Ausbeute: 0.20 g (47%).—

Schmp.: 256-257 °C.—

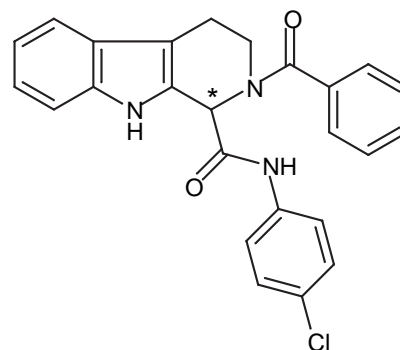
IR (NaCl): $\nu = 3320 \text{ cm}^{-1}$ (NH), 1660 (C=O).—

¹H-NMR (DMSO-*d*₆/CDCl₃; Überschußrotamer): $\delta = 2.67\text{-}2.99$ (m, 2 H, 4-H), 3.90-4.15 (m, 2 H, 3-H), 6.18 (s, 1 H, 1-H), 6.96-7.69 (m, 13 H, arom. H), 10.14 (s, 1 H, *NHPh*), 10.35 (s, 1 H, NH).—

¹³C-NMR (DMSO-*d*₆; Überschußrotamer): $\delta = 20.12$ (C-4), 43.27 (C-3), 52.98 (C-1), 107.44-136.11 (C-4a, C-9a u. arom. C), 166.15 (C=O), 170.17 (C=O).—

¹³C-NMR (DMSO-*d*₆; Überschußrotamer): $\delta = 20.12$ (C-4), 43.27 (C-3), 52.98 (C-1), 107.44-136.11 (C-4a, C-9a u. arom. C), 166.15 (C=O), 170.17 (C=O).—

MS (CI, *i*-Butan); m/z (%) = 430 (76) [MH⁺], 303 (100) [MH⁺-H₂N-Ph-Cl].—



C ₂₅ H ₂₀ ClN ₃ O ₂ (429.1):	Ber.	C 69.91	H 4.70	N 9.73
	Gef.	C 69.38	H 4.55	N 9.58.—

(*RS*)-2-(2-Phenoxyacetyl)-2,3,4,9-tetrahydro-1*H*- β -carbolin-1-carboxylsäurecyclohexylamid

11m

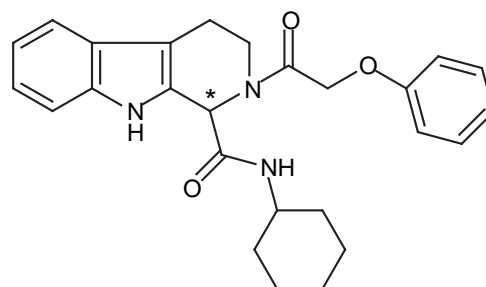
Analog **AAV IX** werden 1.5 mmol (0.26 g) 4,9-Dihydro-3*H*- β -carbolin¹³ mit 1.5 mmol (0.16 g, 0.18 mL) Cyclohexylisonitril und 1.5 mmol (0.22 g) Phenoxyessigsäure umgesetzt. Das Produkt wird nach 5 Tagen als gelbes Pulver erhalten.

Ausbeute: 0.53 g (82%).—

Schmp.: 220 °C.—

IR (NaCl): $\nu = 3300 \text{ cm}^{-1}$ (NH), 1620 (C=O).—

¹H-NMR (DMSO-*d*₆; Überschußrotamer): $\delta = 1.11\text{-}1.76$ (m, 10 H, cyclohexyl H), 2.78-2.89 (m, 2H, 4-H), 3.62-3.79 (m, 2 H, 1x3-H u. cyclohexyl H), 4.16-4.21 (m, 1 H, 1x3-H), 5.02, 5.10 (2d, $J = 14.8$ Hz, 2 H, CH₂OPh), 5.90 (s, 1 H, 1-H), 6.92-7.47 (m, 9 H, arom. H), 7.88 (d, $J = 7.8$ Hz, 1 H, NHCH), 10.72 (s, 1 H, NH).—



¹³C-NMR (DMSO-*d*₆; Überschußrotamer): $\delta = 21.16$ (C-4), 24.66, 25.23, 32.14, 32.32, 48.22 (cyclohexyl C), 41.60 (C-3), 52.97 (C-1), 66.20 (CH₂OPh), 107.64-158.09 (C-4a, C-9a u. arom. C), 167.08 (C=O), 167.63 (C=O).—

MS (CI, *i*-Butan); m/z (%): 432 (100) [MH⁺].—

C ₂₆ H ₂₉ N ₃ O ₃ (431.2):	Ber.	C 72.35	H 6.78	N 9.74
	Gef.	C 72.11	H 6.98	N 9.57.—

(*RS*)-2-(2-Phenoxyacetyl)-2,3,4,9-tetrahydro-1*H*- β -carbolin-1-carboxylsäurephenylamid **11n**

Analog **AAV IX** werden 1.5 mmol (0.26 g) 4,9-Dihydro-3*H*- β -carbolin¹³ mit 1.5 mmol (0.16 g, 0.16 mL) Phenylisonitril⁸⁶ und 1.5 mmol (0.22 g) Phenoxyessigsäure umgesetzt. Das Produkt wird nach 5 Tagen in Form eines farblosen Pulvers erhalten.

Ausbeute: 0.34 g (53%).—

Schmp.: 225 °C.—

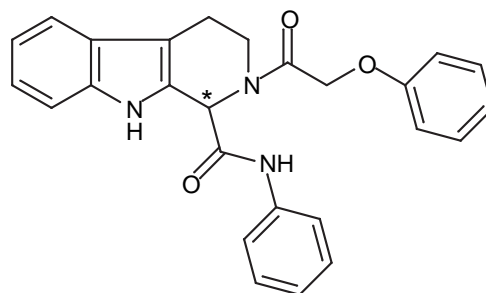
IR (NaCl): $\nu = 3340 \text{ cm}^{-1}$ (NH), 1635 (C=O).—

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 ; Überschußrotamer): $\delta = 2.83\text{-}2.89$ (m, 2 H, 4-H), 3.92 (m, 1 H, 1x3-H), 4.24 (m, 1 H, 1x3-H), 5.03, 5.15 (2d, $J = 14.9 \text{ Hz}$, 2 H, CH_2OPh), 6.07 (s, 1 H, 1-H), 6.88-7.70 (m, 14 H, arom. H), 10.28 (s, 1 H, NHPh), 10.84 (s, 1H, NH).—

$^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6 ; Überschußrotamer): $\delta = 21.04$ (C-4), 41.72 (C-3), 53.82 (C-1), 66.26 (CH_2OPh), 108.30-158.06 (C-4a, C-9a u. arom. C), 167.34 (C=O), 168.02 (C=O).—

MS (CI, *i*-Butan); m/z (%): 426 (100) [MH^+].—

$\text{C}_{26}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_3$ (425.2):	Ber.	C 73.38	H 5.45	N 9.88
	Gef.	C 73.28	H 5.55	N 9.23.—



(RS)-2-*N*-Phthaloylglycyl-2,3,4,9-tetrahydro-1*H*- β -carboline-1-carboxylsäure-(4-methoxyphenyl)-amid **11o**

Es werden nach **AAV IX** 1 mmol (0.17 g) 4,9-Dihydro-3*H*- β -carboline¹³ mit 1 mmol (0.16 g, 0.16 mL) Phenylisocyanid⁸⁶ und 1 mmol (0.21) *N*-Phthaloylglycin⁸¹ umgesetzt. Das Produkt wird nach 4 Tagen als schwach gelber, pulveriger Feststoff erhalten.

Ausbeute: 0.32 g (63%).—

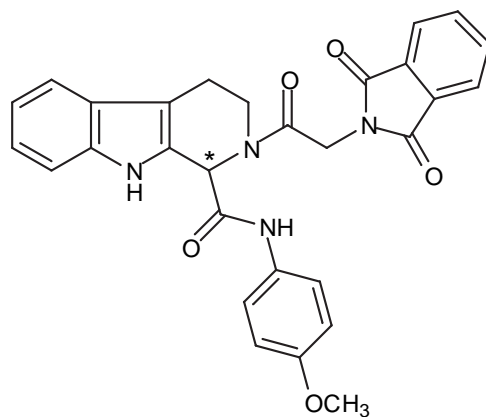
Schmp.: 264-66 °C.—

IR (NaCl): $\nu = 3320 \text{ cm}^{-1}$ (NH), 1700 (C=O).—

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 /CDCl₃; Überschußrotamer): $\delta = 2.92\text{-}3.02$ (m, 2 H, 4-H), 3.74 (s, 3 H, OCH₃), 4.07-4.13 (m, 1 H, 1x3-H), 4.24-4.28 (m, 1 H, 1x3-H), 4.64, 4.88 (2d, $J = 16.5 \text{ Hz}$, 2 H, CH_2), 6.05 (s, 1 H, 1-H), 6.79-7.85 (m, 12 H, arom. H), 9.72 (s, 1 H, NHPh), 10.34 (s, 1H, NH).—

MS (CI, *i*-Butan); m/z (%) = 509 (52), [MH^+], 386 (100) [$\text{MH}^+ - \text{H}_2\text{N-Ph-OCH}_3$].—

$\text{C}_{29}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_5$ (508.2):	Ber.	C 68.48	H 4.76	N 11.02
	Gef.	C 68.16	H 4.76	N 10.72.—



11.9.2 Umsetzung von 4,9-Dihydro-3*H*- β -carbolin mit achiralen Isonitrilen und enantiomerenreinen Carbonsäuren

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung von diastereomerenreinen 2-(2-Acetoxy-2-phenylacetyl)-2,3,4,9-tetrahydro-1*H*- β -carbolin-carboxylsäureamiden (**AAV X**):

In einem 25 mL Rundkolben mit Trockenrohr (CaCl₂) werden zu einer Lösung von 1 mmol 4,9-Dihydro-3*H*- β -carbolin¹³ in 10 mL absolutem Methanol 1 mmol Carbonsäure und nach 30 minütigem Rühren 1 mmol Isonitril zugegeben. Man läßt mehrere Tage bei 18-23 °C rühren, saugt das ausgefallene Diastereomere ab, wäscht gründlich mit Diethylether und trocknet anschließend unter vermindertem Druck bei Raumtemperatur im Exsikkator.

Um die Diastereoselektivität der Reaktion aus dem Rohprodukt zu bestimmen wird folgendermaßen vorgegangen:

Man läßt 7 Tage bei 18-23 °C rühren, hydrolysiert mit 20 mL 2 N Salzsäure, gibt nach 30 Minuten soviel Dichlormethan hinzu bis sich der vorher entstandene Niederschlag gerade löst und trennt nach 1 Stunde die Phasen. Die wäßrige Phase wird noch dreimal mit 20 mL Dichlormethan extrahiert und die vereinigten organischen Phasen zweimal mit 30 mL Wasser gewaschen. Die organische Phase wird über MgSO₄ getrocknet und anschließend unter vermindertem Druck bei 40 °C weitestgehend eingeeengt. Das so erhaltene gelbe, ölige Rohprodukt wird NMR-spektroskopisch untersucht. Leider wurde in keinem der Fälle eine Diastereoselektivität festgestellt, die ¹H-NMR-Rohspektren zeigten ausnahmslos ein Diastereomerenverhältnis von 50:50.

*(1*S**, 2'*S*)-2-(2-Acetoxy-2-phenylacetyl)-2,3,4,9-tetrahydro-1*H*- β -carbolin-1-carboxylsäurephenylamid* **12a**

Es werden nach **AAV X** 1 mmol (0.17 g) 4,9-Dihydro-3*H*- β -carbolin¹³ mit 1 mmol (0.16 g, 0.16 mL) Phenylisonitril⁸⁶ und 1 mmol (0.19 g) (*S*)-*O*-Acetylmandelsäure⁸² umgesetzt. Das Produkt wird nach 7 Tagen als farbloser, pulveriger Feststoff erhalten. Laut ¹H-NMR-Spektrum liegt ein Diastereomerenverhältnis von $dv \geq 95:5$ vor.

Ausbeute: 0.22 g (47%).—

Schmp.: 235-36 °C.—

$[\alpha]_D^{20} = -56.8$ (c = 1, Aceton).—

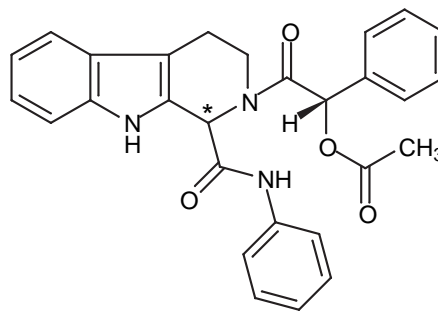
IR (NaCl): $\nu = 3290 \text{ cm}^{-1}$ (NH), 1725 (C=O).—

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 /CDCl $_3$; Überschußrotamer): $\delta = 2.13$ (s, 3 H, CH $_3$), 2.73-3.03 (m, 2 H, 4-H), 3.69-3.87 (m, 1 H, 1x3-H), 4.03-4.17 (m, 1 H, 1x3-H), 6.21 (s, 1 H, 1-H), 6.45 (s, 1 H, 2'-H), 7.03-7.17 (m, 3 H, arom. H), 7.26-7.60 (m, 11 H, arom. H), 9.77 (s, 1 H, NPh), 10.38 (s, 1H, NH).—

$^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6 /CDCl $_3$; Überschußrotamer): $\delta = 19.67$ (CH $_3$), 20.12 (C-4), 41.25 (C-3), 53.00 (C-1), 72.60 (C-2'), 107.46-137.34 (C-4a, C-9a u. arom. C), 165.78 (C=O), 166.78 (C=O), 169.00 (C=O).—

MS (CI, *i*-Butan); m/z (%) = 468 (13) [MH $^+$], 375 (100) [MH $^+$ -H $_2$ N-Ph].—

C $_{28}$ H $_{25}$ N $_3$ O $_5$ (467.2):	Ber.	C 71.92	H 5.39	N 8.99
	Gef.	C 71.49	H 5.45	N 8.69.



(1R, 2'R)-2-(2-Acetoxy-2-phenylacetyl)-2,3,4,9-tetrahydro-1H-β-carboline-1-carboxylic acid phenylamide 12b*

In Analogie zur **AAV X** werden 1 mmol (0.17 g) 4,9-Dihydro-3*H*-β-carboline¹³ mit 1 mmol (0.16 g, 0.16 mL) Phenylisocyanid⁸⁶ und 1 mmol (0.19) (*R*)-*O*-Acetylmandelsäure⁸² umgesetzt. Nach 7 Tagen wird das Produkt als farbloser, pulveriger Feststoff erhalten. Das $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum zeigt ein Diastereomerenverhältnis von $dv \geq 95:5$.

Ausbeute: 0.16 g (34%).—

Schmp.: 235-37 °C.—

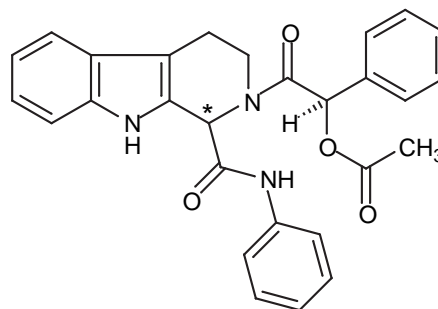
$[\alpha]_D^{20} = +57.8$ (c = 1, Aceton).—

IR (NaCl): $\nu = 3260 \text{ cm}^{-1}$ (NH), 1725 (C=O).—

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 /CDCl $_3$; Überschußrotamer): $\delta = 2.14$ (s, 3 H, CH $_3$), 2.75-3.07 (m, 2 H, 4-H), 3.71-3.85 (m, 1 H, 1x3-H), 4.04-4.16 (m, 1 H, 1x3-H), 6.21 (s, 1 H, 1-H), 6.44 (s, 1 H, 2'-H), 7.00-7.14 (m, 3 H, arom. H), 7.26-7.64 (m, 11 H, arom. H), 9.67 (s, 1 H, NPh), 10.30 (s, 1H, NH).—

$^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6 /CDCl $_3$; Überschußrotamer): $\delta = 19.86$ (CH $_3$), 20.31 (C-4), 41.45 (C-3), 53.17 (C-1), 72.80 (C-2'), 107.67-137.46 (C-4a, C-9a u. arom. C), 165.92 (C=O), 166.99 (C=O), 169.25 (C=O).—

MS (CI, *i*-Butan); m/z (%) = 468 (11) [MH $^+$], 375 (100) [MH $^+$ -H $_2$ N-Ph].—



C ₂₈ H ₂₅ N ₃ O ₅ (467.2):	Ber.	C 71.92	H 5.39	N 8.99
	Gef.	C 72.20	H 5.43	N 8.83.—

(1*S**, 2'*S*)-2-(2-Acetoxy-2-phenylacetyl)-2,3,4,9-tetrahydro-1*H*- β -carbolin-1-carboxylsäure-(4-methoxyphenyl)-amid **12c**

Wie in der **AAV X** beschrieben werden 1 mmol (0.17 g) 4,9-Dihydro-3*H*- β -carbolin¹³ mit 1 mmol (0.16 g, 0.16 mL) 4-Methoxyphenylisonitril⁸⁷ und 1 mmol (0.19) (*S*)-*O*-Acetylmandelsäure⁸² umgesetzt. Das Produkt wird nach 7 Tagen als farbloser, pulveriger Feststoff erhalten. Laut ¹H-NMR-Spektrum liegt ein Diastereomerenverhältnis von *dv* \geq 95:5 vor.

Ausbeute: 0.19 g (39%).—

Schmp.: 221-223 °C.—

$[\alpha]_D^{20} = -53.2$ (c = 1, Aceton).—

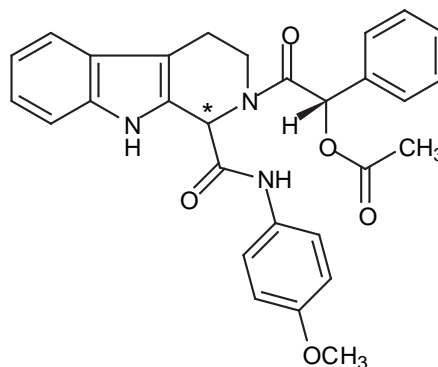
IR (NaCl): $\nu = 3270$ cm⁻¹ (NH), 1730 (C=O).—

¹H-NMR (DMSO-*d*₆/CDCl₃; Überschußrotamer): $\delta = 2.11$ (s, 3 H, CH₃), 2.74-2.92 (m, 2 H, 4-H), 3.70-3.81 (m, 1 H, 1x3-H), 3.74 (s, 3 H, OCH₃), 4.06-4.12 (m, 1 H, 1x3-H), 6.15 (s, 1 H, 1-H), 6.44 (s, 1 H, 2'-H), 6.81-6.84 (m, 2 H, arom. H), 6.97-7.11 (m, 2 H, arom. H), 7.34-7.55 (m, 9 H, arom. H), 9.77 (s, 1 H, NHPh), 10.50 (s, 1 H, NH).—

¹³C-NMR (DMSO-*d*₆/CDCl₃; Überschußrotamer): $\delta = 19.29$ (CH₃), 19.78 (C-4), 40.83 (C-3), 52.52 (C-1), 53.86 (OCH₃), 72.19 (C-2'), 106.98-154.55 (C-4a, C-9a u. arom. C), 165.13 (C=O), 166.31 (C=O), 168.51 (C=O).—

MS (CI, *i*-Butan); *m/z* (%) = 498 (23) [MH⁺], 375 (100) [MH⁺-H₂N-Ph-OCH₃].—

C ₂₉ H ₂₇ N ₃ O ₅ (497.2):	Ber.	C 69.99	H 5.47	N 8.45
	Gef.	C 69.73	H 5.28	N 8.23.—



(1*R**, 2'*R*)-2-(2-Acetoxy-2-phenylacetyl)-2,3,4,9-tetrahydro-1*H*- β -carbolin-1-carboxylsäure-(4-methoxyphenyl)-amid **12d**

Nach **AAV X** werden 1 mmol (0.17 g) 4,9-Dihydro-3*H*- β -carbolin¹³ mit 1 mmol (0.16 g, 0.16 mL) 4-Methoxyphenylisonitril⁸⁷ und 1 mmol (0.19) (*R*)-*O*-Acetylmandelsäure⁸² umgesetzt. Nach 7 Tagen wird das Produkt als farbloser, pulveriger Feststoff erhalten. Das ¹H-NMR-Spektrum zeigt ein Diastereomerenverhältnis von *dv* \geq 95:5.

Ausbeute: 0.20 g (41%).—

Schmp.: 221-222 °C.—

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

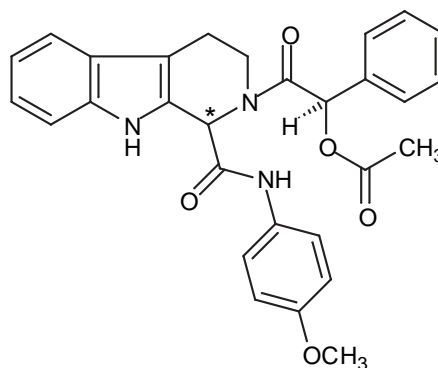
IR (NaCl): $\nu = 3260 \text{ cm}^{-1}$ (NH), 1720 (C=O).—

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 /CDCl $_3$; Überschußrotamer): $\delta = 2.11$ (s, 3 H, CH $_3$), 2.74-2.93 (m, 2 H, 4-H), 3.72-3.81 (m, 1 H, 1x3-H), 3.74 (s, 3 H, OCH $_3$), 4.06-4.12 (m, 1 H, 1x3-H), 6.16 (s, 1 H, 1-H), 6.43 (s, 1 H, 2'-H), 6.79-6.83 (m, 2 H, arom. H), 7.00-7.09 (m, 2 H, arom. H), 7.33-7.54 (m, 9 H, arom. H), 9.70 (s, 1 H, NHPH), 10.45 (s, 1 H, NH).—

$^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6 /CDCl $_3$; Überschußrotamer): $\delta = 19.46$ (CH $_3$), 19.94 (C-4), 41.01 (C-3), 52.68 (C-1), 54.04 (OCH $_3$), 72.37 (C-2'), 107.12-154.74 (C-4a, C-9a u. arom. C), 165.27 (C=O), 166.51 (C=O), 168.74 (C=O).—

MS (CI, *i*-Butan); m/z (%) = 498 (24) [MH $^+$], 375 (100) [MH $^+$ -H $_2$ N-Ph-OCH $_3$].—

C $_{29}$ H $_{27}$ N $_3$ O $_5$ (497.2):	Ber.	C 69.99	H 5.47	N 8.45
	Gef.	C 70.26	H 5.51	N 8.13.—



(1*S**, 2'*S*)-2-(2-Acetoxy-2-phenylacetyl)-2,3,4,9-tetrahydro-1*H*- β -carboline-1-carboxylic acid-(4-chlorophenyl)-amid **12e**

Wie in der **AAV X** beschrieben werden 1 mmol (0.17 g) 4,9-Dihydro-3*H*- β -carboline¹³ mit 1 mmol (0.14 g) 4-Chlorphenylisonitril⁸⁸ und 1 mmol (0.19 g) (*S*)-*O*-Acetylmandelsäure⁸² umgesetzt. Das Produkt wird nach 7 Tagen als farbloser, pulveriger Feststoff erhalten. Laut $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum liegt ein Diastereomerenverhältnis von $dv \geq 95:5$ vor.

Ausbeute: 0.12 g (24%).—

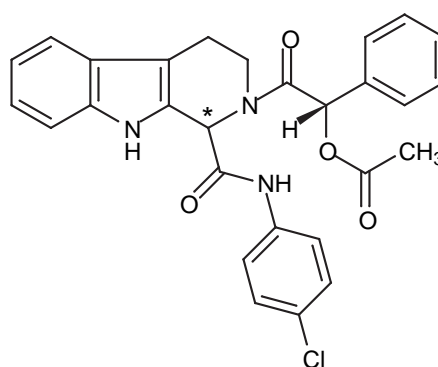
Schmp.: 240-242 °C.—

$[\alpha]_D^{20} = -49.0$ (c = 1, Aceton).—

IR (NaCl): $\nu = 3250 \text{ cm}^{-1}$ (NH), 1720 (C=O).—

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 /CDCl $_3$; Überschußrotamer): $\delta = 2.12$ (s, 3 H, CH $_3$), 2.76-2.97 (m, 2 H, 4-H), 3.70-3.80 (m, 1 H, 1x3-H), 4.06-4.11 (m, 1 H, 1x3-H), 6.16 (s, 1 H, 1-H), 6.44 (s, 1 H, 2-H'), 6.99-7.13 (m, 2 H, arom. H), 7.24-7.80 (m, 11 H, arom. H), 10.04 (s, 1 H, NHPH), 10.43 (s, 1 H, NH).—

$^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6 /CDCl $_3$; Überschußrotamer): $\delta = 19.52$ (CH $_3$), 19.94 (C-4), 41.10 (C-3), 52.87 (C-1), 72.46 (C-2'), 107.38-136.06 (C-4a, C-9a u. arom. C), 165.79 (C=O), 166.62 (C=O), 168.78 (C=O).—



MS (CI, *i*-Butan); m/z (%) = 503 (3) [MH⁺], 375 (100) [MH⁺-H₂N-Ph-Cl].—

C ₂₈ H ₂₄ ClN ₃ O ₄ (502.2):	Ber.	C 67.05	H 4.83	N 8.38
	Gef.	C 66.89	H 4.71	N 8.23.—

(1*R**, 2'*R*)-2-(2-Acetoxy-2-phenylacetyl)-2,3,4,9-tetrahydro-1*H*- β -carbolin-1-carboxylsäure-(4-chlorphenyl)-amid **12f**

Analog **AAV X** werden 1 mmol (0.17 g) 4,9-Dihydro-3*H*- β -carbolin¹³ mit 1 mmol (0.14 g) 4-Chlorphenylisonitril⁸⁸ und 1 mmol (0.19 g) (*R*)-*O*-Acetylmandelsäure⁸² umgesetzt. Das Produkt wird nach 7 Tagen als farbloser, pulveriger Feststoff erhalten. Laut ¹H-NMR-Spektrum liegt ein Diastereomerenverhältnis von $dv \geq 95:5$ vor.

Ausbeute: 0.11 g (22%).—

Schmp.: 240-242 °C.—

$[\alpha]_D^{20} = +49.9^\circ$ (c = 1, Aceton).—

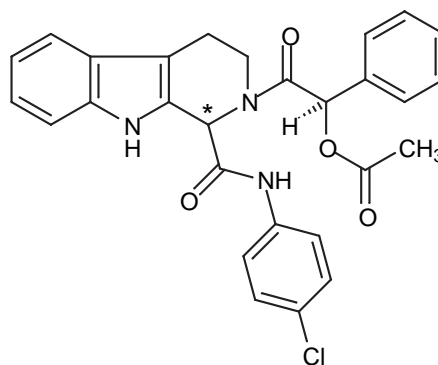
IR (NaCl): $\nu = 3280 \text{ cm}^{-1}$ (NH), 1730 (C=O).—

¹H-NMR (DMSO-*d*₆/CDCl₃; Überschußrotamer): δ = 2.16 (s, 3 H, CH₃), 2.80-3.01 (m, 2 H, 4-H), 3.74-3.84 (m, 1 H, 1x3-H), 4.10-4.16 (m, 1 H, 1x3-H), 6.21 (s, 1 H, 1-H), 6.47 (s, 1 H, 2'-H), 7.04-7.17 (m, 2 H, arom. H), 7.28-7.80 (m, 11 H, arom. H), 9.83 (s, 1 H, *NHPh*), 10.04 (s, 1H, NH).—

¹³C-NMR (DMSO-*d*₆/CDCl₃; Überschußrotamer): $\delta = 19.48$ (CH₃), 19.90 (C-4), 41.05 (C-3), 52.85 (C-1), 72.42 (C-2'), 107.37-136.06 (C-4a, C-9a u. arom. C), 165.79 (C=O), 166.57 (C=O), 168.72 (C=O).—

MS (CI, *i*-Butan); m/z (%) = 503 (2) [MH⁺], 375 (100) [MH⁺-H₂N-Ph-Cl].—

C ₂₈ H ₂₄ ClN ₃ O ₄ (502.2):	Ber.	C 67.05	H 4.83	N 8.38
	Gef.	C 66.79	H 4.45	N 8.29.—



11.9.3 Umsetzung von 4,9-Dihydro-3*H*- β -carbolin mit einem chiralen, enantiomerenreinen Isonitril und achiralen Carbonsäuren

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung von 2-Acyl-2,3,4,9-tetrahydro-1*H*- β -carbolin-1-carboxylsäure-(1-phenylethyl)-amiden (**AAV XI**):

In einem 25 mL Rundkolben mit Trockenrohr (CaCl₂) werden zu einer Lösung von 1 mmol 4,9-Dihydro-3*H*- β -carbolin¹³ in 10 mL absolutem Methanol 1 mmol Isonitril und nach 30 minütigem Rühren 1 mmol Carbonsäure zugegeben. Man läßt mehrere Tage bei 18-23 °C rühren, hydrolysiert mit 20 mL 2 N Salzsäure, gibt nach 30 Minuten soviel Dichlormethan hinzu bis sich der vorher entstandene Niederschlag gerade löst und trennt nach 1 Stunde die Phasen. Die wäßrige Phase wird noch dreimal mit 20 mL Dichlormethan extrahiert und die vereinigten organischen Phasen zweimal mit 30 mL Wasser gewaschen. Die organische Phase wird über MgSO₄ getrocknet und anschließend unter vermindertem Druck bei 40 °C weitestgehend eingengt. Das so erhaltene gelbe, ölige Rohprodukt wird umkristallisiert.

(1*R*S,1'*R*)-2-Formyl-2,3,4,9-tetrahydro-1*H*- β -carbolin-1-carboxylsäure-(1-phenylethyl)-amid **13a**

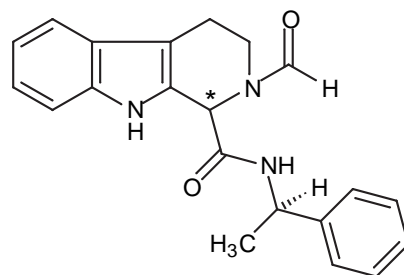
Wie in der **AAV XI** beschrieben werden 1 mmol (0.17 g) 4,9-Dihydro-3*H*- β -carbolin¹³ mit 1 mmol (0.13 g) (*R*)-1-Phenylethylisonitril⁸³ und 1 mmol (0.05 g) Ameisensäure umgesetzt. Nach der Aufarbeitung und Kristallisation aus CH₂Cl₂/Et₂O wird das Produkt als hellgelber Feststoff erhalten. Laut ¹H-NMR-Spektrum liegt ein Diastereomerenverhältnis von *dv* = 70:30 vor, während das ¹H-NMR-Rohspektrum ein Diastereomerenverhältnis von *dv* = 50:50 zeigt.

Ausbeute: 0.16 g (46%).—

Schmp.: 178 °C.—

IR (NaCl): ν = 3400 cm⁻¹ (NH), 1650 (C=O).—

¹H-NMR (DMSO-*d*₆/CDCl₃; Überschußrotamer): δ = 1.47 (d, *J* = 7.8 Hz, 0.3x3 H, CH₃), 1.49 (d, *J* = 7.0 Hz, 0.7x3 H, CH₃), 2.75-2.84 (m, 2 H, 4-H), 3.86-4.01 (m, 2 H, 3-H), 4.98-5.04 (m, 1 H, CHCH₃), 5.87 (s, 1 H, 1-H), 6.98-7.42 (m, 9 H, arom. H), 7.86 (s, 0.7x1 H, CHO), 8.26-8.36 (m, 1.3 H, CHO, NHCH), 10.36 (s, 0.7x1 H, NH), 10.38 (s, 0.3x1H, NH).—



^{13}C -NMR (DMSO- d_6 /CDCl $_3$; Überschußrotamer; Überschußdiastereomer): δ = 20.27 (CH $_3$), 20.88 (C-4), 41.36 (C-3), 47.50 (CHCH $_3$), 50.13 (C-1), 106.57-142.57 (C-4a, C-9a u. aromat. C), 161.22 (C=O), 165.82 (C=O).—

MS (CI, *i*-Butan); m/z (%) = 348 (100) [MH $^+$].—

C $_{21}$ H $_{21}$ N $_3$ O $_2$ (347.2):	Ber.	C 72.57	H 6.10	N 12.10
	Gef.	C 72.19	H 6.02	N 11.74.—

(1*R*,1'*R*)-2-Benzoyl-2,3,4,9-tetrahydro-1*H*- β -carbolin-1-carboxylsäure-(1-phenylethyl)-amid **13b**

Wie in der **AAV XI** beschrieben werden 1 mmol (0.17 g) 4,9-Dihydro-3*H*- β -carbolin¹³ mit 1 mmol (0.13 g) (*R*)-1-Phenylethylisonitril⁸³ und 1 mmol (0.12 g) Benzoesäure umgesetzt. Nach der Aufarbeitung und Kristallisation aus CH $_2$ Cl $_2$ /Et $_2$ O wird das Produkt als hellgelber Feststoff erhalten. Laut ^1H -NMR-Spektrum liegt ein Diastereomerenverhältnis von $dv = 73:27$ vor, während das ^1H -NMR-Rohspektrum ein Diastereomerenverhältnis von $dv = 50:50$ zeigt.

Ausbeute: 0.09 g (24%).—

Schmp.: 244 °C.—

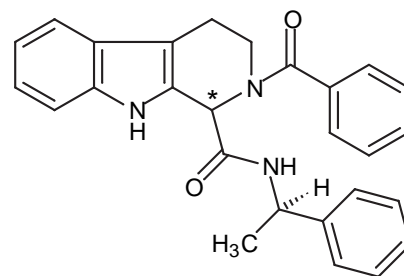
IR (NaCl): $\nu = 3340\text{ cm}^{-1}$ (NH), 1690 (C=O).—

^1H -NMR (DMSO- d_6 /CDCl $_3$; Überschußrotamer): δ = 1.50 (d, $J = 6.9$ Hz, 0.73x3 H, CH $_3$), 1.55 (d, $J = 6.9$ Hz, 0.27x3 H, CH $_3$), 2.73-2.92 (m, 2 H, 4-H), 3.91-4.02 (m, 2 H, 3-H), 5.01-5.17 (m, 1 H, CHCH $_3$), 6.13 (s, 1 H, 1-H), 7.01-7.73 (m, 14 H, aromat. H), 8.28 (d, $J = 7.6$ Hz, 1 H, NHCH), 10.35 (s, 1 H, NH).—

^{13}C -NMR (DMSO- d_6 /CDCl $_3$; Überschußrotamer; Überschußdiastereomer): δ = 20.53 (CH $_3$), 21.58 (C-4), 43.37 (C-3), 48.06 (CHCH $_3$), 52.45 (C-1), 107.31-142.49 (C-4a, C-9a u. aromat. C), 166.79 (C=O), 170.22 (C=O).—

MS (CI, *i*-Butan); m/z (%) = 424 (100) [MH $^+$].—

C $_{27}$ H $_{25}$ N $_3$ O $_2$ (423.2):	Ber.	C 72.57	H 6.10	N 12.10
	Gef.	C 72.31	H 6.18	N 11.99.—



(1*R**,1'*R*)-2-Phenylacetyl-2,3,4,9-tetrahydro-1*H*- β -carbolin-1-carboxylsäure-(1-phenylethyl)-amid **13c**

Analog zur **AAVXI** werden 1 mmol (0.17 g) 4,9-Dihydro-3*H*- β -carbolin¹³ mit 1 mmol (0.13 g) (*R*)-1-Phenylethylisonitril⁸³ und 1 mmol (0.14 g) Phenyllessigsäure umgesetzt. Nach der Aufarbeitung und Kristallisation aus CH $_2$ Cl $_2$ /PE 40/60 wird das Produkt als hellgelber

Feststoff erhalten. Laut $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum liegt ein Diastereomerenverhältnis von $dv \geq 95:5$ vor, während das $^1\text{H-NMR}$ -Rohspektrum ein Diastereomerenverhältnis von $dv = 50:50$ zeigt.

Ausbeute: 0.13 g (28%).—

Schmp.: 111-113 °C.—

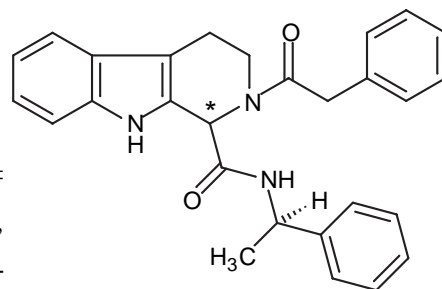
IR (NaCl): $\nu = 3320\text{ cm}^{-1}$ (NH), 1615 $\text{C}=\text{O}$.—

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 /CDCl $_3$; Überschußrotamer): $\delta = 1.46$ (d, $J = 6.6$ Hz, 3 H, CH $_3$), 2.49-2.73 (m, 2 H, 4-H), 3.73-3.92 (m, 3 H, 1x3-H, CH $_2$), 4.17-4.24 (m, 1 H, 1x3-H), 4.97-5.06 (m, 1 H, CHCH $_3$), 6.11 (s, 1 H, 1-H), 6.98-7.46 (m, 14 H, arom. H), 7.93 (d, $J = 7.7$ Hz, 1 H, NHCH), 10.17 (s, 1 H, NH).—

$^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6 /CDCl $_3$; Überschußrotamer; Überschußdiastereomer): $\delta = 20.39$ (CH $_3$), 21.43 (C-4), 40.09 (CH $_2$), 42.03 (C-3), 47.93 (CHCH $_3$), 52.21 (C-1), 107.26-142.86 (C-4a, C-9a u. arom. C), 166.98 (C=O), 170.03 (C=O).—

MS (CI, *i*-Butan); m/z (%) = 438 (100) [MH $^+$].—

C $_{28}$ H $_{27}$ N $_3$ O $_2$ (437.2):	Ber.	C 76.85	H 6.22	N 9.61
	Gef.	C 76.81	H 6.20	N 9.51.—



(1R,1'R)-2-N-Phthaloylglycyl-2,3,4,9-tetrahydro-1H-beta-carboline-1-carboxylic acid-(1-phenylethyl)-amid 13d

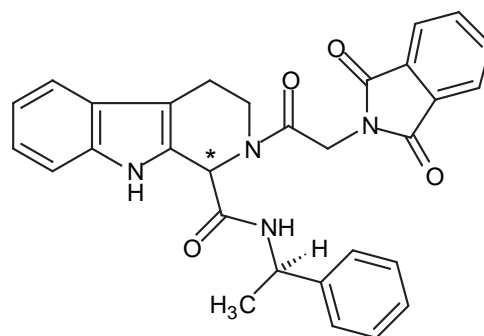
Es werden nach **AAV X** 1 mmol (0.17 g) 4,9-Dihydro-3*H*- β -carboline¹³ mit 1 mmol (0.13 g) (*R*)-1-Phenylethylisonitril⁸³ und 1 mmol (0.21 g) *N*-Phthaloylglycin⁸¹ umgesetzt. Nach Aufarbeitung und Kristallisation aus Methanol wird das Produkt als schwach gelber, pulveriger Feststoff erhalten. Laut der $^1\text{H-NMR}$ -Spektren sowohl der rohen als auch der umkristallisierten Substanz liegt ein Diastereomerenverhältnis von $dv = 50:50$ vor.

Ausbeute: 0.25 g (49%).—

Schmp.: 156 °C.—

IR (NaCl): $\nu = 3220\text{ cm}^{-1}$ (NH), 1700 (C=O).—

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 /CDCl $_3$; Überschußrotamer): $\delta = 1.45$ (d, $J = 7.0$ Hz, 0.5x3 H, CH $_3$), 1.48 (d, $J = 7.0$ Hz, 0.5x3 H, CH $_3$), 2.78-2.99 (m, 2 H, 4-H), 3.90-4.00 (m, 1 H, 1x3-H), 4.10-4.30 (m, 1 H, 1x3-H), 4.59 (d, $J = 16.4$ Hz, 0.5x1 H, CH $_2$), 4.62 (d, $J = 16.4$ Hz, 0.5x1 H, CH $_2$), 4.85 (d, $J = 16.4$ Hz, 0.5x1 H, CH $_2$), 4.88 (d, $J = 16.4$ Hz, 0.5x1 H, CH $_2$), 4.98-5.05 (m, 1 H, CHCH $_3$), 5.97 (s, 0.5x1 H, 1-H), 5.98 (s, 0.5x1 H, 1-H), 7.00-7.37 (m, 9 H, arom. H), 7.76-7.88 (m, 4 H,



aromat. H), 8.16 (d, $J = 7.9$ Hz, 0.5x1 H, *NHCH*), 8.20 (d, $J = 7.9$ Hz, 0.5x1 H, *NHCH*), 10.29 (s, 0.5x1 H, NH), 10.32 (s, 0.5x1H, NH).—

MS (CI, *i*-Butan); m/z (%) = 507 (100) [MH^+].—

$C_{30}H_{26}N_4O_4$ (506.2):	Ber.	C 71.12	H 5.18	N 11.07
	Gef.	C 70.91	H 4.97	N 10.92.—

12. Literatur und Anmerkungen

- 1 R. B. Woodward, *Angew. Chem.* **1966** , 78, 557-564.
- 2 H. Yamauchi, K. Nishimura, K. Nakata, H. Suda, T. Iso, M. Shimizu, Y. Hiramutsu, *Arzneim. Forsch./Drug Res.* **1987** , 37, 157-159.
- 3 P. Braga, R. Bossi, C. L. Castiglioni, S. Romandini, L. Allegra, *J. Int. Med. Res.* **1987** , 15, 57.
- 4 M. Saida, T. Inoe, Y. Tagami, J. Shimoazono, M. Mukai, S. Oota (Hisamitsu Pharmaceutical Co.), Jpn. Kokai Tokkyo Koho JP 06.206.805 **1994**; *Chem. Abstr.* **1994** , 121, P307992.
- 5 a) R. Zwart, M. Oortgiesen, H. Vijverberg, P. M. Henk, *Pestic. Biochem. Physiol.* **1993** , 48, 202-213.
b) P. B. Raghuwanshi, A. G. Doshi, *Asian J. Chem.* **1994** , 6, 291-294.
- 6 M. Satake, Y. Chiba, Y. Kohama, K. Yamamoto, M. Okaba, T. Mimura, T. Imanishi, C. Iwata, *Experientia* **1989** , 45, 1110-1112.
- 7 Otto-Albrecht Neumüller, *Römmps Chemie Lexikon*, Franck'sche Verlagshandlung, Stuttgart **1981** .
- 8 *Rote Liste 1996* (Herausg.: Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie), Editio Cantor Verlag für Medizin und Naturwissenschaften GmbH, Aulendorf/Württ. **1996** .
- 9 a) R. Sakai, T. Higa, *J. Am. Chem. Soc.* **1986** , 108, 6404-6405.
b) H. Nakamura, S. Deng, J. Kobayashi, Y. Ohizumi, *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 621-624.
- 10 a) T. Ichiba, R. Sakai, S. Kohmoto, G. Saucy, *Tetrahedron Lett.* **1988** , 29, 3083-3086.
b) Y. Torisawa, A. Hashimoto, M. Nagakawa, T. Hino, *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 6549-6550.
c) K. M. J. Brands, A. A. P. Meekel, U. K. Pandit, *Tetrahedron* **1991** , 47, 2005-2026.
d) Y. Torisawa, A. Hashimoto, M. Nakagawa, H. Seki, R. Hara, T. Hino, *Tetrahedron* **1991** , 47, 8067-8078.
e) J. E. Baldwin, R. C. Whitehead, *Tetrahedron Lett.* **1992** , 33, 2059-2062.
f) J. A. Campbell, D. J. Hart, *Tetrahedron Lett.* **1992** , 33, 6247-6250.
g) J. Rodriguez, B. M. Peters, I. Kurz, R. C. Schatzman, D. Mccarley, L. Lou, P. Crews, *J. Am. Chem. Soc.* **1993** , 115, 10436-10437.
h) J. D. Winkler, M. G. Siegel, J. E. Stelmach, *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 6509-6512.
i) B. C. Borer, S. Deerenberg, H. Bieräugel, U. K. Pandit, *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 3191-3194.

- j) T. M. Kamenecka, L. E. Overman, *Tetrahedron Lett.* **1994** , 35, 4279-4282.
- k) M. Tsuda, N. Kawasaki, J. Kobayashi, *Tetrahedron Lett.* **1994** , 35, 4387-4388.
- l) J. E. Baldwin, T. D. W. Claridge, F. A. Heupel, R. C. Whitehead, *Tetrahedron Lett.* **1994** , 35, 7829-7832.
- m) J. Leonard, S. P. Fearnley, M. R. Finlay, J. A. Knight, G. Wong, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1994** , 2359-2361.
- n) F. Kong, R. J. Andersen, T. M. Allen, *Tetrahedron* **1994** , 50, 6137-6144.
- o) M. Tsuda, N. Kawasaki, J. Kobayashi, *Tetrahedron* **1994** , 50, 7957-7960.
- p) S. F. Martin, Y. Liao, Y. Wong, T. Rein, *Tetrahedron Lett.* **1994** , 35, 691-694.
- q) P Crews, X.-C. Cheng, M. Adamczeski, J. Rodriguez, M. Jaspars, F. J. Schmitz, S. C. Traeger, E. O. Pordesimo, *Tetrahedron* **1994** , 50, 13567-13574.
- r) I. I. Ohtani, T. Ichiba, M. Isobe, M. Kelly-Borges, P. J. Scheuer, *J. Am. Chem. Soc.* **1995** , 117, 10743-10744.
- 11 a) B. Testa, *Grundlagen der Organischen Stereochemie* 1. Aufl., Verlag Chemie, Weinheim, **1983** .
- b) H. Beyer, W. Walter, *Lehrbuch der Organischen Chemie* 20. Aufl., Hirzel Verlag, Stuttgart, **1984** .
- 12 a) J. Martens, H. Offermanns, P. Scherberich, *Angew. Chem.* **1981**, 93, 680; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1981** , 20, 668.
- b) J. Manikowski, *Diplomarbeit*, Carl von Ossietzky Universität Oldenburg, **1994** .
- 13 a) K. T. Wanner, U. Weber, Ludwig-Maximilians-Universität München, persönliche Mitteilung an J. Martens, **1995** .
- b) N. A. Whittaker, *J. Chem. Soc. (C)* **1969** , 85-89.
- 14 a) F. Asinger, *Angew. Chem.* **1956** , 68, 377.
- b) F. Asinger, *Angew. Chem.* **1956** , 68, 413.
- 15 a) F. Asinger, H. Offermanns, *Angew. Chem.* **1967**, 77, 953-965; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1967** , 6, 907-929.
- b) F. Asinger, M. Thiel, *Angew. Chem.* **1958** , 70, 667-681.
- c) M. Thiel, F. Asinger, K. Schmiedel, *Liebigs Ann. Chem.* **1958** , 611, 121-130.
- d) F. Asinger, M. Thiel, G. Esser, *Liebigs Ann. Chem.* **1957**, 610, 33-49.
- e) F. Asinger, W. Schäfer, G. Herkelmann, H. Röntges, B. Reintges, G. Scharein, *Liebigs Ann. Chem.* **1964** , 672, 156-178.
- 16 F. Asinger, M. Thiel, W. Höringklee, *Liebigs Ann. Chem.* **1957** , 610, 1-16.
- 17 a) M. Thiel, F. Asinger, G. Trümpler, *Liebigs Ann. Chem.* **1958** , 619, 137-144
- b) F. Asinger, M. Fischer, *J. Prakt. Chem.* **1967** , 35, 81-90.
- 18 a) J. Manikowski, H. Gröger, J. Martens, *Electronic Conference on Trends in Organic Chemistry, (ECTOC-1)*, Eds. H. S. Rzepa, J. M. Goodman (CD-ROM); Royal Society

- of Chemistry Publications, **1995**; <http://www.ch.ic.ac.uk/ectoc/> [*Chem. Abstr.* **1996**, 125, 10955d]
- b) H. Groeger, J. Manikowski, J. Martens, *Phosphorous, Sulfur and Silicon* **1996**, 116, 123-132.
- 19 Jürgen Jakob, *Dissertation*, Carl von Ossietzky Universität Oldenburg, **1993** .
- 20 a) F. Asinger et al., *Synthesen mit Ketonen, Schwefel und Ammoniak bzw. Aminen und chemisches Verhalten der Reaktionsprodukte*, Forschungsbericht des Landes NRW Nr.1594, Westdeutscher Verlag, Köln und Opladen, **1966** .
- b) U. Lames, *Dissertation*, RWTH Aachen, **1974** .
- 21 L. Forlani, E. Marianucci, P. Todesco, *J. Chem. Research (S)* **1984** , 4, 126-127.
- 22 C. Schöpf, H. Steuer, *Liebigs, Ann. Chem.* **1947** , 558, 124-136.
- 23 a) H. Beyer, W. Walter, *Lehrbuch der Organischen Chemie* 22. Aufl., Hirzel Verlag, Stuttgart, **1991** .
- b) K. P. C. Vollhardt, *Organische Chemie* 1. Aufl, Verlag Chemie, Weinheim, **1988** .
- c) K. M. Biswas, A. H. Jackson, M. M. Kobaisy, P. V. R. Shannon, *J. Chem. Soc. Perkin I* **1992** , 461-467.
- 24 J. W. Wilt, P. M. Aznavorian, *J. Org. Chem.* **1978**, 43, 1285-1286.
- 25 E. J. Corey, J. W. Suggs, *Tetrahedron Lett.* **1978** , 19, 2647-2650.
- 26 a) K. Lindner, *Dissertation*, Carl von Ossietzky Universität Oldenburg, **1990** .
- b) J. Kintscher-Langenhagen, *Dissertation*, Carl von Ossietzky Universität Oldenburg, **1992** .
- c) W. Arnold, *Dissertation*, Carl von Ossietzky Universität Oldenburg, **1992** .
- d) M. Weber, *Dissertation*, Carl von Ossietzky Universität Oldenburg, **1993** .
- e) U. Kramer, *Dissertation*, Carl von Ossietzky Universität Oldenburg, **1993** .
- f) D. Tehranfar, *Dissertation*, Carl von Ossietzky Universität Oldenburg, **1994** .
- 27 a) B. Dhawan, D. Redmore, *Phosphorous Sulfur* **1987** , 32, 119-144.
- b) J. Bird, R. C. De Mello, G. P. Harper, D. J. Hunter, E. H. Karran, R. R. Markwell, A. J. Miles-Williams, S. S. Rahman, R. W. Ward, *J. Med. Chem.* **1994** , 37, 158-169.
- c) A. Couture, E. Deniau, P. Woisel, P. Grandclaudon, *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 2483-2486.
- d) A. B. Smith, III., K. M. Yager, C. M. Taylor, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 10879-10888.
- e) M. Cowart, E. A. Kowaluk, K. L. Kohlhaas, K. M. Alexander, J. F. Kerwin Jr., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1996** , 6, 999-1002.
- 28 P. Kafarski, B. Lejczak, *Phosphorous, Sulfur and Silicon* **1991** , 63, 193-215.
- 29 a) W. Schunack, K. Mayer, M. Haake, *Arzneistoffe: Lehrbuch der pharmazeutischen Chemie* 1. Aufl., Vieweg, Braunschweig, **1981** .

- b) O.- E. Schultz, *Einführung in die pharmazeutische Chemie* 1. Aufl., Verlag Chemie, **1978** .
- 30 a) E. K. Fields, *J. Am. Chem. Soc.* **1952** , 74, 1528-1531.
 b) R. Tyka, *Tetrahedron Lett.* **1970** , 9, 677-680.
 c) W. F. Gilmore, H. A. McBride, *J. Am. Chem. Soc.* **1972** , 94, 4361.
- 31 K. Drauz, H. G. Koban, J. Martens, *Liebigs Ann. Chem.* **1985** , 448-452.
- 32 J. Martens, J. Kintscher, K. Lindner, S. Pohl, W. Saak, D. Haase, *Liebigs Ann. Chem.* **1991** , 305-310.
- 33 a) I. Hoppe, K. Schöllkopf, M. Nieger, E. Egert, *Angew. Chem.* **1985**, 97, 1066-1067; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1985** , 24, 324.
 b) H. Gröger, J. Martens, *Synth. Com.* **1996** , 26, 1903-1910.
 c) H. Gröger, *Dissertation*, Carl von Ossietzky Universität Oldenburg, **1997** .
 d) I. Schlemminger, *Diplomarbeit*, Carl von Ossietzky Universität Oldenburg, **1997** .
 e) Z. H. Kudzin, W. J. Stec, *Synthesis* **1981** , 812-815.
 f) H. Gröger, Y. Saida, H. Sasai, K. Yamaguchi, J. Martens, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.* **1998** , 120, 3089-3103.
- 34 a) D. J. Cram, F. A. A. Elhafez, *J. Am. Chem. Soc.* **1952** , 74, 5828-5835.
 b) D. J. Cram, J. D. Knight, *J. Am. Chem. Soc.* **1952** , 74, 5835-5838.
 c) D. J. Cram, J. D. Knight, *J. Am. Chem. Soc.* **1952** , 74, 5839-5846.
 d) F. A. A. Elhafez, D. J. Cram, *J. Am. Chem. Soc.* **1952** , 74, 5847-5850.
 f) D. J. Cram, F. A. A. Elhafez, *J. Am. Chem. Soc.* **1952** , 74, 5851-5859.
 g) F. Hawthorne, D. J. Cram, *J. Am. Chem. Soc.* **1952** , 74, 5859-5866.
 h) W. G. Dauben, G. J. Fonken, D. S. Noyce, *J. Am. Chem. Soc.* **1956** , 78, 2579-2581.
 i) J. W. Cornforth, R. H. Cornforth, K. K. Mathew, *J. Chem. Soc.* **1959** , 112-121.
 j) D. J. Cram, K. R. Kopecky, *J. Am. Chem. Soc.* **1959** , 2748-2762.
 k) G. J. Karabatsos, *J. Am. Chem. Soc.* **1966** , 89, 1367-1370.
 l) C. H. Heathcock, C. T. White, J. J. Morrison, D. VanDerveer, *J. Org. Chem.* **1981**, 46, 1296-1309.
 m) W. Kreiser, *Nachr. Chem. Tech. Lab.* **1981** , 29, 11-12.
 n) D. Seebach, V. Prelog, *Angew. Chem.* **1982**, 94, 696-702; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1982** , 21, 654-660.
 o) M. T. Reetz, *Angew. Chem.* **1984**, 96, 542-555; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1982**, 23, 556-569.
 p) R. W. Hoffmann, H. Brinkmann, G. Frenking, *Chem. Ber.* **1990** , 123, 2387-2394.
 q) G. Frenking, K. F. Köhler, M. T., Reetz, *Tetrahedron* **1991** , 47, 8991-9004.
- 35 D. Enders, R. W. Hoffmann, *Chem. Unserer Zeit* **1985** , 19, 177-190.

- 36 Obwohl der Begriff „asymmetrische Synthese“ natürlich nicht ganz richtig ist, da eine Synthese *per se* nicht asymmetrisch sein kann, wird er doch in der Literatur häufig verwendet:
- a) J. W. Scott, D. Valentine, Jr., *Science* **1974** , 184, 943-952.
 - b) D. Valentine, Jr., J. W. Scott, *Synthesis* **1978** , 329-356.
 - c) K. Drauz, A. Kleemann, J. Martens, *Angew. Chem.* **1982**, 94, 590-613; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1982** , 21, 584-608.
 - d) H.-J. Altenbach, *Nachr. Chem. Tech. Lab.* **1988** , 36, 999-1002.
 - e) M. North, *Synlett* **1993** , 11, 807-820.
 - f) K. M. Yager, C. M. Taylor, A. B. Smith, III., *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 9377-9378.
- 37
- a) G. Wedler, *Lehrbuch der Physikalischen Chemie* 2. Aufl., Verlag Chemie, Weinheim, **1985** .
 - b) C. Gerthsen, H. O. Kneser, H. Vogel, *Physik* 13. Aufl., Springer-Verlag Chemie, Berlin, Heidelberg, **1982** .
 - c) Autorenkollektiv, *Organikum* 16. Aufl., Deutscher Verlag der Wissenschaften, Berlin, **1990** .
- 38
- a) R. Brdicka, *Grundlagen der Physikalischen Chemie* 15. Aufl., Deutscher Verlag der Wissenschaften, Berlin, **1985** .
 - b) H. R. Christen, *Thermodynamik und Kinetik chemischer Reaktionen* 2. Aufl., Verlag Moritz Diesterweg, Frankfurt am Main, **1979** .
- 39
- a) G. O. Doak, L. D. Freedman, *Chem. Rev.* **1961** , 61, 31-44.
 - b) E. E. Nifantev, A. A. Borisenko, *Tetrahedron Lett.* **1972** , 4, 309-310.
 - c) E. E. Nifantev, A. I. Zavalishina, S. F. Sorokina, A. A. Borisenko, *Zh. Obsh. Khim.* **1976** , 46, 471-477.
- 40 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.
- 41
- a) K. Sasse, *Methoden Org. Chem. (Houben-Weyl)* 4. Aufl. **1964** , Bd. 12/2, 38.
 - b) K. Sasse, *Methoden Org. Chem. (Houben-Weyl)* 4. Aufl. **1964** , Bd. 12/1, 3.
- 42
- a) P. R. Hammond, *J. Chem. Soc.* **1962** , 1365-1369.
 - b) Z. Luz, B. Silver, *J. Am. Chem. Soc.* **1961** , 83, 4518-4521.
- 43
- a) E. J. Boros, K. J. Coscran, R. W. King, J. G. Verkade, *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, 88, 1140-1143.
 - b) J. A. Ross, M. D. Martz, *J. Org. Chem.* **1969** , 34, 399-404.
 - c) R. H. Cox, R. B. Adelman, *Tetrahedron Lett.* **1969** , 10, 4017-4019.
 - d) C. Benezra, *Tetrahedron Lett.* **1969** , 10, 4471-4474.
 - f) J. P. Albrand, D. Gagnaire, J. B. Robert, M. Haemers, *Bull. Soc. Chim. France* **1969** , 10, 3496-3499.

- g) H. Cohen, C. Benezra, *Org. Magn. Res.* **1973** , 5, 205-208.
- h) J. Martin, J. B. Robert, *Org. Magn. Res.* **1975** , 7, 76-77.
- i) E. E. Nifantev, L. T. Elepina, A. A. Borisenko, M. P. Koroteev, L. A. Aslanov, V. M. Ionov, S. S. Sotman, *Zh. Obsh. Khim.* **1979** , 48, 2227-2237.
- k) J. M. A. Al-Rawi, N. Ayed, F. H. Osman, *Magn. Res. Chem.* **1986** , 24, 263-276.
- l) G. J. Ray, G. Caspari, *Magn. Res. Chem.* **1987** , 25, 931-936.
- m) L. K. Krannich, R. K. Kanjolia, C. L. Watkins, *Magn. Res. Chem.* **1987** , 25, 320-324.
- n) R. Boese, R. Boetzel, G. Hägele, *Magn. Res. Chem.* **1994** , 32, 409-414.
- 44 a) M. Mikolajczyk, P. Balczewski, K. Wroblewski, J. Karolak-Wojciechowska, A. Miller, M. Y. Antipin, Y. T. Struchkov, *Tetrahedron* **1984** , 40, 4885-4892.
- b) M. Engelhardt, G. Hägele, M. Mikolajczyk, P. Balczewski, D. Wendisch, *Magn. Res. Chem.* **1985** , 23, 18-22.
- c) M. Mikolajczyk, P. Graczyk, P. Balczewski, *Tetrahedron Lett.* **1987** , 28, 573-576.
- d) M. Mikolajczyk, *Pure Appl. Chem.* **1987** , 59, 983-988.
- e) M. Mikolajczyk, P. Graczyk, M. W. Wieczorek, G. Bujacz, M. Y. Antipin, Y. T. Struchkov, *J. Org. Chem.* **1988** , 53, 3609-3612.
- f) M. Mikolajczyk, P. Graczyk, M. W. Wieczorek, *Angew. Chem.* **1991** , 103, 604-606; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1991** , 30, 578-580.
- g) M. Mikolajczyk, *Phosphorous, Sulfur and Silicon* **1993** , 74, 311-348.
- h) M. Mikolajczyk, P. Graczyk, M. W. Wieczorek, *J. Org. Chem.* **1994** , 59, 1672-1693.
- 45 a) E. Juaristi, L. Valle, C. Mora-Uzeta, B. A. Valenzuela, P. Joseph-Nathan, *J. Org. Chem.* **1982** , 47, 5039-5041.
- b) E. Juaristi, L. Valle, B. A. Valenzuela, M. A. Aguilar, *J. Am. Chem. Soc.* **1986** , 108, 2000-2005.
- c) E. Juaristi, N. A. Lopez-Nunez, R. S. Glass, A. Petsom, R. O. Hutchins, J. P. Stercho, *J. Org. Chem.* **1986** , 51, 1357-1360.
- d) E. Juaristi, A. Flores-Vela, V. Labastida, M. Ordonez, *J. Phys. Org. Chem.* **1989** , 2, 249-358.
- e) E. Juaristi, M. A. Aguilar, *J. Org. Chem.* **1991** , 56, 5919-5924.
- 46 V. Mark, *Tetrahedron Lett.* **1974** , 3, 299-302.
- 47 a) H.J. Lucas, F. W. Mitchell Jr., C. N. Scully, *J. Am. Chem. Soc.* **1950** , 71, 5491-5497.
- b) E. E. Nifantev, A. A. Borisenko, I. S. Nasonovskii, E. I. Matrosov, *Dokl. Akad. Nauk SSSR* **1971** , 196, 121-123.
- c) A. Zwierzak, *Can. J. Chem.* **1967** , 45, 2501-2512.
- 48 a) M. Well, R. Schmutzler, *Phosphorous, Sulfur and Silicon* **1992** , 72, 171-187.

- b) J. Goerlich, I. Neda, M. Well, A. Fischer, P. G. Jones, R. Schmutzler, Z. *Naturforsch.* **1993** , 48b, 1161-1168.
- 49 K. D. Berlin, G. B. Butler, *Chem. Rev.* **1960** , 60, 243-260.
- 50 N. Kreutzkamp, K. Storck, *Naturwissenschaften* **1960** , 47, 497-498.
- 51 a) L. Maier, *Phosphorous, Sulfur and Silicon* **1991** , 63, 237-241.
 b) Y. M. Polikarpov, B. K. Shaherbahov, T. Y. Medved, M. I. Kabachnik, *Chem. Abstr.* **1979** , 90, 23183.
- 52 a) J. R. Goerlich, *Dissertation*, Technische Universität Braunschweig, **1994** .
 b) H. Gröger, D. Tehranfar, J. Martens, J. R. Goerlich, A. Thönnessen, P. G. Jones, R. Schmutzler, *Heteroatom Chem.* **1997** , 8, 207-215.
- 53 a) Y. Saiga, I. Iijima, A. Ishida, T. Miyagishima, N. Takamura, T. Oh-Ishi, M. Matsumoto, Y. Matsuoka, *Chem. Pharm. Bull* **1987** , 35, 3705-3712.
 b) Z. J. Vejdelek, V. Trcka, M. Protiva, *J. Med. Pharm. Chem.* **1961** , 3, 427-440.
 c) A. Agarwal, S. K. Agarwal, S. N. Singh, N. Fatma, R. K. Chatterjee, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1996** , 6, 225-228.
 d) N. Valin, D. Haybron, L. Groves H. F. Mower, *Mutat. Res.* **1985** , 158, 159-168.
 e) J. Gynther, S. P. Lapinjoki, M. M. Airaksinen, P. Peura, *Biochem. Pharmacol.* **1986** , 35, 2671-2675.
- 54 a) M. Higton, G. Pattenden, *Gen. Synth. Methods* **1992** , 13, 461-468
 b) D. Onken, *Chem. Labor Biotech.* **1992** , 43, 134-136.
 c) D. Onken, *Chem. Labor Biotech.* **1992** , 43, 200-202.
 d) D. Onken, *Chem. Labor Biotech.* **1992** , 43, 264-268.
 e) I. Reiners, J. Martens, S. Schwarz, H. Henkel, *Tetrahedron: Asymmetry* **1996** , 7, 1763-1770.
- 55 G. C. Andrews, T. C. Crawford, *Tetrahedron Lett.* **1979** , 21, 693-696.
- 56 a) J. H. Billman, K. N. Tai, *J. Org. Chem.* **1958** , 23, 535-539.
 b) J. H. Billman, A. C. Diesing, *J. Org. Chem.* **1957** , 22, 1068-1070.
 c) J. Martens, *Methods Org. Chem. (Houben-Weyl) 7.Aufl.* **1996** , Bd. E21, 4199-
- 57 b) J. H. Billman, J. W. McDowell, *J. Org. Chem.* **1961** , 26, 1437-1440.
- 58 a) Produktinformation der Bayer AG, *Dimethylaminboran*, Bestell-Nr.: AC 10063/1, Ausgabe 9.93, **1993** .
 b) Vorläufiges Merkblatt der Bayer AG, *Die chemische Vernickelung mit Nibodur®*, **1993** .
- 59 a) M. Thiel, F. Asinger, K. Häussler, T. Körner, *Liebigs Ann. Chem.* **1959** , 622, 107-117.
 b) F. Heine, *Diplomarbeit*, Carl von Ossietzky Universität Oldenburg **1990** .
- 60 a) J. E. Saavedra, *J. Org. Chem.* **1985** , 50, 2271-2273.

- b) J. Barluenga, J. Joglar, F. J. Gonzales, S. Fustero, C. Krüger, Y.- H. Tsay, *Synthesis* **1991** , 387-393.
- c) A. Alberola, M. Alvarez, C. Andres, A. Gonzales, R. Pedrosa, *Synthesis* **1990**, 153-156.
- 61 Gleichzeitig und unabhängig von dieser Arbeit wurde eine weitere Synthese zur Darstellung von Thiazolidinen unter Einsatz chiraler Reduktionsmittel entwickelt: I. Reiners, H. Gröger, J. Martens, *J. prakt. Chem.* **1997**, 339, 541-546; siehe auch 33c).
- 62 A. I. Meyers, A. Nabeya, *Chem. Commun.* **1967** , 1163-1164.
- 63 a) H. Nate, Y. Sekine, K. Oda, K. Aoe, H. Nakai, H. Wada, M. Takeda, H. Yabona, T. Nagao, *Chem. Pharm. Bull.* **1987** , 35, 3253-3261.
- b) W. Tang, J. Schmid, H. H. Fiebig, *Xaoxue Xuebao* **1986** , 21, 502-509.
- c) S. Witek, A. Bielawska, J. Bielawski, *Pol. J. Chem.* **1981** , 55, 2025-2030.
- 64 a) F. Banci, *J. Med. Chem.* **1971** , 14, 82-83.
- b) I. Lazerai, E. L. Schwartz, *J. Med. Chem.* **1988** , 33, 1427-1429.
- c) E. G. Teach (Stauffer Chemical Co.), *Deutsche Offenlegungsschrift* 2.350.547, **1974** ; *US Appl.* 297.582, **1972** ; *Chem. Abstr.* **1974** , 81, P13450.
- 65 a) P. N. Confalone, G. Pizzolato, E. G. Baggiolini, D. Lollar, M. R. Uskovic, *J. Am. Chem. Soc.* **1977** , 99, 7020-7022.
- b) K. Ogura, A. Aotsuka, M. Torizuka, M. Soeda (Zeria Pharmaceutical Co., Ltd.), *PCT Int. Appl. WO* 8910.918; **1989**, *JP Appl.* 88/112.067, **1988**; *Chem. Abstr.* **1990**, 113, 6326.
- c) T. Ueno, M. Kitano, Y. Morimoto (Nippon Shokubai Kagaku Kogyo Co., Ltd.) *Jpn. Kokai Tokkyo Koho JP* 0163.566, **1989**; *JP Appl.* 87/220.239, **1987**; *Chem. Abstr.* **1989** , 111, 96636.
- 66 H. Hellmann, G. Opitz, *α -Aminoalkylierung*, Verlag Chemie GmbH, Weinheim/Bergstraße **1960** .
- 67 a) W. N. Speckamp, T. Hiemstra, *Tetrahedron* **1985** , 41, 4367-4416.
- b) H. E. Zaugg, W. B. Martin, *Org. React.* **1965** , 14, 73-76.
- c) H. E. Zaugg, *Synthesis* **1970** , 49-73.
- d) H. E. Zaugg, *Synthesis* **1984** , 85-110.
- e) H. E. Zaugg, *Synthesis* **1984** , 181-212.
- f) T. Shono, *Tetrahedron* **1984** , 40, 811-850.
- g) H. Böhme, H. G. Viehe, *Iminium Salts in Organic Chemistry Parts 1 and 2*, Wiley, New York, **1976** , **1979** .
- 68 a) W. Schwarze, K. Drauz, J. Martens, *Chem.-Ztg.* **1987** , 111, 149-153.
- b) P. Magnus, C. Hulme, W. Weber, *J. Am. Chem. Soc.* **1994** , 116, 4501-4502.

- c) P .D. Bailey, K. M. Morgan, D. I. Smith, J. M. Vernon, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 7115-7118.
- d) J. H. Udding, N. Papin, H. Hiemstra, W. N. Speckamp, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 8853-8862.
- d) A. R. Katritzky, W.-Q. Fan, M. Black, J. Pernak, *J. Org. Chem.* **1992** , *57*, 547-549.
- 69 J. Martens, U. Kramer, A. Gertje, M. Schütte, *Makromol. Chem.* **1993** , *194*, 475-484.
- 70 M. L. Lopez-Rodriguez, M. J. Morcillo; P. J. Gil, M. L. Rosado, M.P. Ventura, *Heterocycles* **1994** , *37*, 1053-1068.
- 71 S.S. Tener, J. D. Hirsch, *Nature* **1980** , *288*, 609-610.
- 72 a) R. F. Squirez, C. Braestrup, *Nature* **1977** , *266*, 733-734.
- b) J. D. Bardas, H. Akil, G. R. Elliot, R. B. Holman, S. J. Watson, *Science* **1978**, *200*, 964-973.
- 73 a) J. Gynther, *Acta Chem. Scand.* **1988** , *B42*, 433-441.
- b) M. M. Airaksinen, B. T. Ho, D. Taylor, *Arznei.-Forsch./Drug Res.* **1978**, *28*, 42-46.
- c) T. J. Hagen, P. Skolnick, J. M. Cook, *J. Med. Chem.* **1987** , *30*, 750-753.
- d) H. Diaz-Arauzo, G. E. Evoniuk, P. Skolnick, J. M. Cook, *J. Med. Chem.* **1991**, *34*, 1754-1756
- e) M. S. Allen, Y. C. Tan, M. L. Trudell, K. Narayanan, L. R. Schindler, M. J. Martin, C. Schultz, T. J. Hagen, K. F. Koehler, P. W. Coddling, P. Skolnick, J. M. Cook, *J. Med. Chem.* **1990** , *33*, 2343-2357.
- 74 a) O. Lack, L. Weber, *Chimia* **1996** , *50*, 445-447.
- b) R. W. Armstrong, A. P. Combs, P. A. Tempest, S. D. Brown, T. A. Keating, *Acc. Chem. Res.* **1996** , *29*, 123-131.
- 75 a) M. A. Gallop, R. W. Barrett, W. J. Dowwer, S. P. A. Fodor, E. M. Gordon, *J. Med. Chem.* **1994** , *37*, 1233-1251.
- a) E. M. Gordon, R. W. Barrett, W. J. Dowwer, S. P. A. Fodor, M. A. Gallop, *J. Med. Chem.* **1994** , *37*, 1385-1401.
- 76 I. Ugi, *Proc. Estonian Acad. Sci. Chem.* **1995** , *44*, 237-273.
- 77 I. Ugi, *Angew. Chem.* **1982**, *94*, 826-835; *Angew. Chem. Intern. Ed. Engl.* **1982**, *21*; 810-820.
- 78 M. Passerini, *Gazz. Chim. Ital.* **1931** , *61*, 964-969.
- 79 M. Hatam, D. Tehranfar, J. Martens, *Synthesis* **1994** , 619-622.
- 80 a) S. F. Martin, C. W. Clark, J. W. Corbett, *J. Org. Chem.* **1995** , *60*, 3236-3242.
- b) H. H. Wasserman, G.-H. Kuo, *Tetrahedron* **1992** , *48*, 7071-7082.
- 81 A. K. Bose, F. Greer, C. C. Price, *J. Org. Chem.* **1958** , *23*, 1335-1338.
- 82 E. G. Breitholle, C. H. Strammer, *J. Org. Chem.* **1974** , *39*, 1311-1312.

- 83 A. J. M. van Beijnen, R. J. M. Nolte, A. J. Naaktgeboren, J. W. Zwicker, W. Drenth, *Macromolecules* **1983** , 16, 1679-1689.
- 84 F. Asinger, W. Schäfer, G. Herkelmann, H. Römges, B. D. Reintges, G. Scharein, A. Wegerhoff, *Liebigs Ann. Chem.* **1964** , 672, 156-178.
- 85 S. Schwaiger, *Diplomarbeit*, Carl von Ossietzky Universität Oldenburg **1993** .
- 86 C. Grundmann, *Chem. Ber.* **1958** , 91, 1380-1385.
- 87 H. Lindemann, L. Wiegrebe, *Chem. Ber.* **1930** , 63 , 1650-1657.
- 88 J. Casanova Jr., N. D. Werner, R.E. Schuster, *J. Org. Chem.* **1966** , 31 , 3473-3482.
- 89 W. P. Weber, G. W. Gokel, I. K. Ugi, *Angew. Chem.* **1972**, 84, 587; *Angew. Chem. Intern. Ed. Engl.* **1972** , 11; 530.
- 90 I. Ugi, U. Eholzer, H. Knupfer, K. Offermann, *Angew. Chem.* **1965**, 77, 492-504; *Angew. Chem. Intern. Ed. Engl.* **1965** , 4; 472-481.

Lebenslauf

Persönliche Daten

Name: Jens Manikowski
Anschrift: Wechloyer Weg, 29126 Oldenburg
Geburtsdatum: 15.07.1965
Geburtsort: Bremen
Familienstand: ledig

Schulbildung

1971 - 1975 Grundschule Deichshausen
1975 - 1977 Orientierungsstufe Lemwerder
1977 - 1982 Gymnasium in Bremen-Vegesack
1982 - 1985 Gymnasiale Oberstufe in Bremen-Vegesack

Wehrdienst

Juli 1985 - Sept. 1986 Grundwehrdienstleistender als KfZ/Pz-Schlosser

Studium

Okt. 1986 - Juli 1994 Studium der Chemie an der Carl von Ossietzky Universität-Oldenburg
Abschluß: Diplom-Chemiker
Thema der Diplomarbeit: „Synthese heterocyclischer Fünfring- und Sechsring-Imine sowie Additions- und Folgereaktionen an deren C=N-Doppelbindung“

Promotion

Seit Aug. 1994 Promotion an der Carl von Ossietzky Universität-Oldenburg
Thema der Dissertation: „Beitrag zur Chemie von Iminen: Synthese und Reaktivität von N, X-Heterocyclen (X = N, S)“

Berufstätigkeit

1991 - 1996 Verschiedene Beschäftigungen als Wissenschaftliche Hilfskraft der Carl von Ossietzky Universität-Oldenburg, Oldenburg:
Betreuung organisch-chemischer Praktika für Studenten der Biologie und der Chemie sowie Synthese von heterocyclischen Amiden

Okt. 1996 - Mai 1997

Tätigkeit als Marktassistent der ehemaligen Maxi-Papier-Markt GmbH, Oldenburg

Juni 1997 - Juli 1998

Tätigkeit als Diplom-Chemiker in der Prozessentwicklung der PerSeptive Biosystems GmbH, Hamburg.

Hiermit versichere ich, daß ich diese Arbeit
selbstständig verfaßt und keine anderen als die
angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt
habe.

Oldenburg, Oktober 1998