**Ein Baukastensystem zum universellen Aufbau
kleiner rigidifizierter Peptidomimetika und
spirocyclopropanierter Wirkstoffanaloga**

Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades

der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultäten

der Georg-August-Universität zu Göttingen

vorgelegt von

Michael Limbach

aus

Karlsruhe

Göttingen 2004

D 7

Referent: Prof. Dr. Armin de Meijere

Korreferent: Prof. Dr. Ulf Diederichsen

Tag der mündlichen Prüfung: 02.11.2004

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit von November 2001 bis November 2004 im Institut für Organische und Biomolekulare Chemie der Georg-August-Universität Göttingen sowie von Januar bis April und Juli bis Oktober 2002 bei Bayer CropScience, Leverkusen unter der Anleitung von Prof. Dr. A. de Meijere angefertigt.

Meinem Lehrer, Herrn Prof. Dr. A. de Meijere, danke ich herzlich für die Überlassung des interessanten Themas, die vielen hilfreichen Diskussionen und Anregungen, das persönliche Engagement und die damit verbundene Unterstützung während dieser Arbeit.

Herrn Dr. M. Es-Sayed danke ich für die hilfreichen Anregungen, die freundliche Aufnahme in sein Labor und die Möglichkeit einer industriellen Zusammenarbeit.

Der Studienstiftung des deutschen Volkes danke ich für die Gewährung von Stipendien während der Promotionsphase und meines Studiums.

meinen Eltern und Stefanie

„Am Baum der Erkenntnis hängen keine Äpfel, sondern harte Nüsse.“

H. A. Frentzel^[1]

A. Inhaltsverzeichnis

A. Inhaltsverzeichnis.....	9
B. Einleitung	12
Vom Protein zum Peptidomimetikum: Ziele und Visionen.....	12
Vom Großen zum Kleinen – Peptide als Wirkstoffe?	14
Vorarbeiten	20
Stand der Forschung.....	20
Die Synthese von Cyclopropylidenacetaten	22
Methoden zur Erzeugung funktioneller Cyclopropan-Derivate	23
Ziele der Arbeit.....	25
C. Hauptteil.....	27
Eine verbesserte Synthese von Cyclopropylidenacetaten	27
Einleitung.....	27
Ergebnisse und Diskussion	27
Die Synthese von am Dreiring substituierten Cyclopropylidenacetaten	32
Einleitung.....	32
Ergebnisse und Diskussion	32
Strukturell diverse peptidomimetische 2-Oxopiperazinone ausgehend von 2-Chlor-2-cyclopropylidenacetat	39
Einleitung.....	39
Ergebnisse und Diskussion	39
Die Entwicklung eines neuen β -Aminosäurebausteins und sein Einsatz in der Synthese eines inversen RGD-Peptids	46
Einleitung.....	46
Ergebnisse und Diskussion	48
Ein rigidifiziertes Tripeptidomimetikum der inversen RGD-Sequenz ausgehend von 2-Chlor-2-cyclopropylidenacetat	54
Einleitung.....	54
Ergebnisse und Diskussion	55
Auf dem Weg zum Neuropeptid: Li-Enolatchemie und Stecker-Reaktion – Ein möglicher Weg zu enantiomerenreinen Peptidomimetika	60
Einleitung.....	60

Ergebnisse und Diskussion	62
Die Addition von Indolen an 2-Chlor-2-cyclopropylidenacetat:	
Spirocyclopropanierte Wirk- und Naturstoffanaloga	70
Einleitung	70
Ergebnisse und Diskussion	72
Ein einfacher und effektiver Zugang zu 2-Aminocyclobutencarbonsäuren und deren Derivaten – Rigidifizierte β -Aminosäuren	76
Einleitung	76
Ergebnisse und Diskussion	77
D. Experimenteller Teil	85
Allgemeine Anmerkungen	85
Darstellung der Verbindungen	86
Eine verbesserte Synthese von Cyclopropylidenacetaten	87
Die Synthese von am Dreiring substituierten Cyclopropylidenacetaten	94
Strukturell diverse peptidomimetische 2-Oxopiperazinone ausgehend von 2- Chlor-2-cyclopropylidenacetat	109
Ein rigidifiziertes Tripeptidomimetikum der inversen RGD-Sequenz ausgehend von 2-Chlor-2-cyclopropylidenacetat	131
Die Entwicklung eines neuen β -Aminosäurebausteins und sein Einsatz in der Synthese eines inversen RGD-Peptids	139
Auf dem Weg zum Neuropeptid: Li-Enolatchemie und Stecker-Reaktion – Ein möglicher Weg zu enantiomerenreinen Peptidomimetika	152
Die Addition von Indolen an 2-Chlor-2-cyclopropylidenacetat:	
Spirocyclopropanierte Wirk- und Naturstoffanaloga	163
Ein einfacher und effektiver Zugang zu 2-Aminocyclobutencarbonsäuren und deren Derivaten – Rigidifizierte β -Aminosäuren	177
E. Zusammenfassung und Ausblick	189
Epilog	193
Publikationsverzeichnis	199
Beiträge in rezensierten Fachzeitschriften	199
Konferenzbeiträge und Vorträge	200
Posterbeiträge	200
F. Literatur und Anmerkungen	202
Danksagung	220

Lebenslauf	222
------------------	-----

B. Einleitung

Vom Protein zum Peptidomimetikum: Ziele und Visionen

Große Bereiche der Chemie haben sich in den letzten Jahren zunehmend den naheliegenden Wissenschaften Biologie, Medizin und Biochemie angenähert und mit diesen Hybride gebildet, die – je nach Standpunkt des Betrachters – unter den Namen *Medizinische Chemie*, *Molekulare Medizin*, *Biologische Chemie* oder auch *Chemische Biologie* in die Literatur Einzug gehalten haben. Diese „Wissenschaften vom Leben“, *Life Sciences*, untersuchen systematisch und interdisziplinär pathologische und nicht-pathologische Lebensvorgänge, klären Signaltransduktionsprozesse auf und suchen durch gezielte Synthese von Agonisten und Antagonisten vielfältige Stoffwechselfunktionen zu beeinflussen. Gegenstand dieser Untersuchungen sind oft Proteine, jedoch auch Peptide und Aminosäuren: „Bausteine des Lebens“. Selbst kleine Peptide nehmen in Stoffwechselvorgängen eine nicht zu unterschätzende Rolle ein: Sie beeinflussen als Neurotransmitter, Neuromodulatoren und Hormone die Zell-Zell-Kommunikation und regulieren eine Reihe von Vitalfunktionen wie Stoffwechsel, Immunabwehr,^[2] Atmung, Reproduktion, Schmerzempfindung oder den Elektrolythaushalt.^[3]

Die moderne Wirkstoffforschung hat einen unstillbaren Bedarf an einfach zugänglichen, konformativ rigidifizierten Grundgerüsten, an die pharmakophore Information angebracht werden kann. Allerdings haben nur wenige peptidische Leitstrukturen Einzug in den Alltag der pharmakologischen Praxis gefunden. Der Grund hierfür ist – neben der schlechten synthetischen Verfügbarkeit von größeren Peptiden – sicherlich in der geringen metabolischen Stabilität durch Proteolyse im Magen-Darm-Trakt und im Serum, in der schlechten Resorption nach oraler Einnahme, der schnellen Ausscheidung durch Leber und Niere und den unerwünschten Wechselwirkungen konformativ labiler Peptide mit anderen Rezeptoren zu suchen. Dabei spielt die häufig positive Korrelation von konformativer Starrheit und biologischer Wirkung eine große Rolle.

Biologisch hochaktive niedermolekulare Strukturen, wie z. B. die prominenten RGD-^[4] und PLG-Tripeptide,^[5] haben gerade für die Wirkstoffchemie große Bedeutung, und in den letzten Jahren sind zahlreiche weitere biologisch aktive Oligopeptide entdeckt und charakterisiert worden,^[6] z. B. Ser-Tyr-Gly (SYG), His-Pro-Gln (HPQ),^[7]

Gly-His-Lys (GHK),^[8] γ -Glu-Cys-Gly (γ -ECG),^[9] Phe-Glu-Gly (FQG),^[10] Cys-Ala-Ala (CAA), Asn-Leu-Ser (NLS), Asn-Glu-Ser (NES), SKL (Ser-Lys-Leu), Lys-Asp-Glu-Leu (KDEL), His-Asp-Glu-Leu (HDEL),^[11] Glu-His-Pro (EHP), *p*Glu-His-Pro-NH₂ (*p*EHP-NH₂), AcAsn-Tyr-Thr-NH₂ (AcNYT-NH₂), Ala-Ser-Asn (ASN), Arg-Glu-Arg (RER), Glu-Asp-Leu (EDL) und Glu-Cys-Phe-Gly (ECFG).

Ziel der vorliegenden Arbeit ist die Entwicklung eines Baukastensystems, um kurze, oligopeptidische Signalsequenzen (3–5 Aminosäuren) mit biologischer Bedeutung universell in ein konformativ fixiertes, rigides Grundgerüst vom Typ der heterocyclischen Template **1–6** einzubinden.

Abbildung 1. Heterocyclische Template und Aminosäurebausteine zum Einfrieren peptidischer Signalsequenzen.

Als Bausteine dazu sollen die hochreaktiven Cyclopropylidenacetate **7–10** dienen, die in unübertroffener Dichte bis zu fünf funktionelle Gruppen in jeweils einem Molekül vereinen.^[12]

Abbildung 2. Niedermolekulare Synthesebausteine zum Aufbau diverser Heterocyclen.

Diese erlauben in wenigen Schritten den Aufbau heterocyclischer Grundgerüste, die immer noch auf geringem Raum bemerkenswert viele Funktionalitäten aufweisen.^[65]

Vom Großen zum Kleinen – Peptide als Wirkstoffe?

Ein prominentes kleines Protein, mit dem laut Statistik^[13] jeder 12. bis 20. Bundesbürger im Laufe seines Leben im Verlauf der „Zuckerkrankheit“ zu tun hat, ist das Insulin. Dieses Hormon der Bauchspeicheldrüse ist ein zweikettiges Oligopeptid, dessen aus 21 Aminosäuren bestehende A-Kette über zwei Disulfidbrücken mit der aus 30 Aminosäuren bestehenden B-Kette verbunden ist (Abbildung 3).

Insulinmangel, besonders der Diabetes des Typ II, auch „Altersdiabetes“ genannt, nimmt in Industrienationen nun auch unter jungen Menschen epidemische Ausmaße an. Mittlerweile ist man sich weitgehend einig, dass der Untergang der für die Insulinproduktion verantwortlichen Langerhansschen Zellen in falsch gefalteten Proteinen zu suchen ist, wie dies auch bei der Alzheimerschen und der Parkinsonschen Krankheit sowie dem Rinderwahn BSE diskutiert wird.^[14]

A-Kette

¹Gly-²Ile-³Val-⁴Glu-⁵Gln-⁶Cys-⁷Cys-⁸Thr-⁹Ser-¹⁰Ile-¹¹Cys-¹²Ser-¹³Leu-
¹⁴Tyr-¹⁵Gln-¹⁶Leu-¹⁷Glu-¹⁸Asn-¹⁹Tyr-²⁰Cys-²¹Asn-

B-Kette

²²Phe-²³Val-²⁴Asn-²⁵Gln-²⁶His-²⁷Leu-²⁸Cys-²⁹Gly-³⁰Ser-³¹His-³²Leu-³³Val-
³⁴Glu-³⁵Ala-³⁶Leu-³⁷Tyr-³⁸Leu-³⁹Val-⁴⁰Cys-⁴¹Gly-⁴²Glu-⁴³Arg-⁴⁴Gly-⁴⁵Phe-
⁴⁶Phe-⁴⁷Tyr-⁴⁸Thr-⁴⁹Pro-⁵⁰Lys-⁵¹Thr

Abbildung 3. Primärstruktur von Human-Insulin. Die Disulfidbrücken zwischen ⁷Cys und ²⁸Cys sowie ²⁰Cys und ⁴⁰Cys wurden der besseren Übersichtlichkeit wegen weggelassen.

Die Aggregation von Amylin (Abbildung 4) zu Amyloid-Fasern, einem aus 37 Aminosäuren bestehenden Peptid-Hormon, das zusammen mit Insulin in den Langerhansschen Inseln der Bauchspeicheldrüse gespeichert wird, bedingt einen Sekundärstrukturwechsel des korrekt gefalteten Proteins zu einer wellblechartigen „β-Faltblatt“-Struktur, was zum Untergang der Inselzellen und somit zur Induktion eines Diabetes Typ II führt.^[15]

¹Lys-²Cys-³Asn-⁴Thr-⁵Ala-⁶Thr-⁷Cys-⁸Ala-⁹Thr-¹⁰Gln-¹¹Arg-¹²Leu-¹³Ala-
¹⁴Asn-¹⁵Phe-¹⁶Leu-¹⁷Val-¹⁸His-¹⁹Ser-²⁰Ser-²¹Asn-²²Asn-²³Phe-²⁴Gly-
²⁵Ala-²⁶Ile-²⁷Leu-²⁸Ser-²⁹Ser-³⁰Thr-³¹Asn-³²Val-³³Gly-³⁴Ser-³⁵Asn-³⁶Thr-
³⁷Tyr-NH₂

Abbildung 4. Primärstruktur des humanen Amylins.

Kurze Peptidketten, die diese Art der Fehlfaltung verhindern und β -Faltblätter aufbrechen können („ β -Brecher“),^[16] enthalten die für die intermolekulare Erkennung und die Aggregation der fehlgefalteten Peptidkette verantwortlichen relativ kurzen Peptidsequenzen Ala-Asn-Phe-Leu-Val-His-Ser-Ser (ANFLVHSS), Ala-Asn-Phe-Leu-Val-His (ANFLVH) und Ala-Asn-Phe-Leu (ANFL)^[17] aus den Amyloid-bindenden Proteinen, und werden zudem mit Bausteinen, die eine α -Helix bevorzugen (α -Aminoisobuttersäure [Aib]) angereichert (Abbildung 5).^[18]

Abbildung 5. „ β -Brecher“: Der Ersatz von Ala bzw. Leu in den Partialsequenzen Ala-Asn-Phe-Leu-Val-His-Ser-Ser (ANFLVHSS), Ala-Asn-Phe-Leu-Val-His (ANFLVH) und Ala-Asn-Phe-Leu (ANFL) von Amylin gegen Aib führt zu den Peptiden Aib-NF-Aib-VHSS, Aib-NF-Aib-VH und Aib-NF-Aib-V.

Bei der Reduktion selbst kleiner Proteine wie Insulin auf eine nur wenige Aminosäuren große, für eine Kontaktwechselwirkung erforderliche Signalsequenz bleibt zu beachten, dass zur Ausbildung einer aus α -Aminosäuren bestehenden stabilen peptidischen Sekundärstruktur mindestens 10–15 Aminosäuren notwendig sind, wie ein Sequenzvergleich der meistens helicalen Strukturen in Proteinen und Enzymen zeigt.

Ein wesentliches peptidomimetisches Prinzip wurde bei der Untersuchung von β -Peptiden von SEEBACH et al. entdeckt: β -Peptide mit nur sechs Resten bilden in polar

protischer Lösung (Wasser, MeOH) abhängig von der Position der Seitenketten am Kohlenstoff-Rückgrat bereits verschiedene stabile Helices aus (Abbildung 6).^[19]

Abbildung 6. Verschiedene Sekundärstrukturen von α - und β -Peptiden. Zur 3.1_4 -Helix eines β -Peptids: Laterale Substitution bricht die Helix nicht auf, axiale Substitution verhindert die Helixbildung.

Schreitet man auf der Rigidifizierungs- und Miniaturisierungsskala weiter, so verlässt man bald die Welt der „reinen“ α - und β -Peptide und gelangt bei kleinen heterocyclischen Gerüsten an.^[20] Diese sind meist gut synthetisch zugänglich und können daher auch kombinatorisch variiert werden. Sie imitieren die Wirkung der eigentlichen peptidischen Leitstruktur, haben aber mit dem Vorbild allenfalls noch eine geringe Ähnlichkeit: Peptidomimetika.^[21]

Diese bieten zudem einen Lösungsansatz zum Überkommen der in pharmakologischem Sinne negativen Eigenschaften von Peptiden bezüglich Stabilität, Spezifität und Affinität bei hoher intrinsischer Bioaktivität. Durch Vermeidung oder zumindest teilweises Ersetzen von Peptidbindungen in den heterocyclischen Substraten steigt die metabolische Stabilität gegen Proteolyse im Magen-Darm-Trakt und im Serum, die schlechte Resorption aus dem Magen-Darm-Bereich bei oraler Einnahme wird verbessert, die schnelle Ausscheidung durch Leber und Niere verlangsamt, und unerwünschte Wechselwirkungen mit anderen Rezeptoren durch konformative Fixierung wurden limitiert.^[22]

Dieses Prinzip wird eindrucksvoll am Beispiel des RGD-Peptids verdeutlicht: Aus der Vielfalt^[23] von bisher synthetisierten peptidischen und nichtpeptidischen RGD- und

DGR-Strukturen^[24] hebt sich das von KESSLER et al. in Kooperation mit der Firma MERCK entwickelte konformativ fixierte cyclische Pentapeptid *cyclo*-(RGDFV-) **11** und dessen neueres peptidomimetisches Analogon **12** ab,^[25] anhand derer Struktur-Wirkungs-Beziehungen hergeleitet wurden.^[26]

Abbildung 7. Das cyclische Pentapeptid *cyclo*-(RGDFV) **11** nach KESSLER et al. und der nanomolar wirksamer Inhibitor **12** des $\alpha_v\beta_6$ -Integrins aus derselben Gruppe.^[27]

Es konnte ebenfalls gezeigt werden, dass die mit kleinen Ringen verbundenen sterischen Restriktionen für die Festlegung einer spezifischen Bindungskonformation essentiell sind, wie von JACOBSEN et al. mittels asymmetrisch katalysierter Festphasensynthese cyclischer RGD-Peptidderivate belegt werden.^[28]

Durch cyclische Peptide^[29] als Mimetika mit rigidem Grundgerüst, durch die Verwendung von überbrückten Aminosäure-Bausteinen^[30] oder auch kleinen anellierten oder spiroverknüpften Ringen^[31] kann konformative Starrheit in die Systeme eingeführt und andererseits gleichzeitig die rezeptorgetreue Konformation des Peptids initiiert werden. Gerade auch cyclopropylsubstituierte Verbindungen spielen in der medizinischen Chemie eine wichtige Rolle als Kandidaten künstlicher Kohlenhydrate^[32] und Nucleoside,^[33] von Proteaseinhibitoren^[34] wie **15**,^[35] z. B. der

Ras-stimulierenden Farnesyltransferase (PFTase),^[36] von Opiat-Rezeptor-Antagonisten^[37] und als Integrin-Antagonisten.^[38]

Eine von MARTIN et al. gewählte Strategie zur Darstellung von Inhibitoren der Matrix-Metalloproteasen **13** und **14**^[39] geht von einem zentralen Cyclopropanring aus, an den die Substituenten des Rückgrats mit definierter Konfiguration (*trans*) angebracht sind (Abbildung 8). Abhängig von der stereochemischen Ausrichtung der Substituenten am Dreiring kann die Aminosäureseitenkette relativ zum Rückgrat in ähnlichen Winkeln wie in einem α -Peptid ausgerichtet werden. Ebenfalls konformative Rigidifizierung bewirken kleine cyclopropylsubstituierte Aminosäuren, wie z. B. 1-Aminocyclopropancarbonsäure.^[40]

Abbildung 8. Eine von MARTIN ET AL. gewählte Strategie, um mittels eines Dreirings sowohl das Rückgrat als auch die Seitenketten in den Peptidomimetika **13** und **14** auszurichten. Andere Strategien beschränken sich auf den Einbau von Aminocyclopropancarbonsäure in Peptide wie **15**.

Sehr oft werden Peptidomimetika in das Diketopiperazin-Gerüst eingebunden.^[41] Dieses vielfältig erschlossene^[42] heterocyclische Templat^[43] zeichnet sich u. a. durch seine breite synthetische Verfügbarkeit, z. B. über eine Diels-Alder- (**18**) oder Ugi-Reaktionen (**19**) aus.

Abbildung 9. Diketopiperazintemplate als Wirkstoffe (**16**) und als konformative Anker (**17**), zur Induktion einer Vorzugskonformation in einem größeren cyclischen Peptid.

So wurde der Anti-Diabetes-Wirkstoff **16** auf Diketopiperazinbasis erst kürzlich zum Patent angemeldet.^[44] ROBINSON et al. verwenden das interessante Diketopiperazin-Templat **17**, über das bis zu 10 Aminosäuren durch Einbinden in einen Makrocyclus in eine β -Faltblatt-Struktur gezwungen werden (Abbildung 9), zur Ableitung interessanter Sekundärstrukturen^[45] und die Arbeitsgruppe um LAZARO fand in dem schon in der Tachykinin-Synthese erprobten^[46] Diketopiperazin-Mimetikum **20** auf Basis der rigidifizierten bicyclischen 2-Azabicyclo[2.2.2]octan-3-carbonsäure (Abo)^[47] ein moderat wirksames, jedoch hochselektives Gerüst zur Fibrinogen-Inhibierung (Abbildung 10).

Abbildung 10. Diketopiperazin-Gerüste mit und ohne Dreiring.

Vorarbeiten

Stand der Forschung

Schon seit geraumer Zeit werden in unserem Arbeitskreis Methoden zum Aufbau konformativ rigidifizierter Aminosäuren und ihrer Derivate vom Typ **21** sowie der Heterocyclen mit spiroanelliertem Dreiring **1–4** entwickelt (Schema 1). Als vielseitig einsetzbarer Synthesebaustein hat sich dabei der als Michael-Akzeptor und als Dienophil besonders reaktive 2-Chlor-2-cyclopropylidenessigsäuremethylester (**7**) bewährt.^[48] Unter anderem können die spirocyclopropanierten Penicillin-Analoga **23** ausgehend von **7** dargestellt werden. Zudem kann der Dreiring in **3** für Ringerweiterungsreaktionen zu den substituierten Pyrrolen oder Furanen vom Typ **21** genutzt werden.

Schema 1. 2-Chlor-2-cyclopropylidenacetat als universeller Baustein zur Synthese vielfältiger heterocyclischer Grundgerüste.

Besonders das Octahydro[2*H*]pyrazino[1,2-*a*]pyrazin-System **1** ist leicht durch Michael-Addition primärer Amine an **7**, gefolgt von DCC- oder EDC-vermittelter

Kupplung mit Boc-geschützten Aminosäuren zugänglich (Schema 2).^[183] Dieser Schritt ist in zweifacher Hinsicht bezüglich der Kompatibilität der Reste R^1 (aus dem Michael-Addukt) und R^2 (aus der Aminosäure) begrenzt: bei steigendem sterischen Anspruch von R^1 (*n*-Pentyl, Phenethyl, Benzyl) kann R^2 ausschließlich H sein, d. h. über eine Peptidkupplung lässt sich nur das sterisch wenig anspruchsvolle Boc-Glycin einführen. Wird andererseits das sterisch anspruchslose Methylamin an **7** addiert (Schema 3), so lässt sich R^2 bei einem etwa drei- bis fünffachen Überschuss an Aminosäure sterisch anspruchsvoller wählen (*i*Bu, $\text{CH}_2(\text{Indol-3-yl})$, $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}$). Die derart erhaltenen Dipeptide **24** cyclisierten nach Entschützung bisher leider nur unselektiv zu den α -Aminoestern **2** und den Chlorhexahydrodiazepindionen **3**. Ersteres wurde mittels Standard-Peptidkupplung von Boc-geschützten Aminosäuren unter anschließender Abspaltung der Schutzgruppe und thermischer Cyclisierung des offenkettigen Tripeptids in guten Ausbeuten (59–69%) erhalten.

Schema 2. α -Aminoester **2** und Chlorhexahydrodiazepindione **3** ausgehend von 2-Chlor-2-cyclopropylidenacetat (**7**) nach BELOV et al.

Problematisch gestaltete sich allerdings die basische Cyclisierung der entschützten offenkettigen Dipetide **24** zu besagten α -Aminoestern **2**, da diese nur als Mindermengenprodukte (13–23%) gebildet wurden, Hauptprodukt war in allen untersuchten Fällen das durch nucleophilen Angriff der Carboxylfunktion im Ester **24** gebildete Chlorlactam **3** (55–69%). Dies stellt einen beträchtlichen Engpass der Methodik dar, da in diesem Schritt etwa 80–90% des Materials im Hinblick auf Strukturen vom Typ **1** und **2** verloren gehen.

Schema 3. α -Aminoester **26**, **27** und Chlorhexahydrodiazepindion **28** ausgehend von 2-Chlor-2-cyclopropylidenacetat (**7**) nach BELOV et al.

Die Synthese von Cyclopropylidenacetaten

Als Startmaterial für das Cyclopropylidenacetat **7** dient Tetrachlorcyclopropan (**29**). Dieses öffnet sich bei Temperaturen oberhalb 150 °C zum Perchlorethenylcarben **30**, das in Gegenwart eines Alkens **31** das entsprechende 1-Chlor-1-(trichlorethenyl)cyclopropan **32** ergibt. Diese Reaktion wurde für über 40 Beispiele in typischen Ausbeuten zwischen 60–80% realisiert. Durch einfaches Erhitzen von **32** mit Natriummethanolat bildet sich infolge einer S_N2'-artigen Substitution mit anschließender zweifacher S_N2-Reaktion leicht der Orthoester **33**, der für bessere Ausbeuten nach nur kurzer extraktiver Aufarbeitung sogleich sauer zum Cyclopropylidenacetat **7** hydrolysiert werden kann. Die von SALAÜN et al. entwickelte und später von SPITZNER et al. weiterentwickelte Horner-Wadsworth-Emmons-Olefinierung des Cyclopropanonhalbacetals **34** ergibt das 2-Brom-2-

cyclopropylidenacetat **8** in allenfalls moderaten Ausbeuten (Schema 4). Damit stehen die beiden Bausteine mittels nicht unbeträchtlicher apparativer Aufwände in moderaten Gesamtausbeuten zur Verfügung.

Schema 4. Synthese diverser 2-Chlor- und 2-Brom-2-cyclopropylidenacetate nach LIESE et al. (**7**) und SALAÜN et al. (**8-R**).

Methoden zur Erzeugung funktioneller Cyclopropan-Derivate

Cyclopropylidenacetate sind interessante Synthesebausteine und die daraus in wenigen synthetischen Transformationen zugänglichen Gerüste sind in einer Vielzahl von biologisch aktiven Molekülen zu finden. Darüberhinaus sind zwar zahlreiche individuelle Methoden,^[49] jedoch nur wenige allgemeine synthetische Zugänge zu funktionalisierten Cyclopropan-Derivaten bekannt.^[50]

Gemäß den Methoden von KULINKOVICH et al. (Ester)^[51] und DE MEIJERE et al.^[52] (Amide), sind mittels Grignard-Reagenzien und in Gegenwart von $\text{XTi}(\text{O}i\text{Pr})_3$ (X = *OiPr*, Cl, Me) *N,N*-Dialkylcyclopropylamine^[53] aus *N,N*-Dialkylcarboxamiden bzw. Cyclopropanole aus den Carbonsäureestern zugänglich (Schema 5, Schema 6). Zur Darstellung primärer Cyclopropylamine **42** eignen sich neuerdings nach SZYMONIAK

et al.^[54] Nitrile, die unter ähnlichen Bedingungen wie Ester/Amide reaktiv cyclopropaniert werden können (Schema 7). Allerdings ist für den kontraktiven Ringschluß des intermediären Oxatitanacyclus **38** zum Cyclopropylamin im Unterschied zu den beiden zuerst angeführten Transformationen die Zugabe einer Lewis-Säure, vorzugsweise $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, nötig. Wird diese nicht zugegeben, so bildet sich nach der Hydrolyse ausschließlich das entsprechende Keton **39**.

Schema 5. Darstellung von *N,N*-Dialkylaminocyclopropanen aus *N,N*-Dialkylcarboxamiden nach DE MEIJERE et al.

Schema 6. Mechanismus der $\text{Ti}(\text{O}i\text{Pr})_4$ -vermittelten reduktiven Cyclopropanierung von Carbonsäureestern nach KULINKOVICH et al.

Schema 7. Mechanismus der Ti(II)-katalysierten Bildung von 1-substituierten Cyclopropylaminen aus Nitrilen nach SZYMONIAK et al.

Speziell die reduktiven Cyclopropanierungen nach KULINKOVICH et. al. und DE MEIJERE et. al. bieten ausser einer größeren synthetischen Diversität bezüglich der Rest und sehr guten Ausbeuten besonders gute Zugänge zu Cyclopropanolen und Cyclopropylaminen.^[55]

Ziele der Arbeit

Die Sequenzierung des menschlichen Genoms hat zu einer Desillusionierung grossen Ausmasses geführt: Obwohl nun viele „Krankheitsgene“ bekannt sind, können nur wenige potentielle Targets erschlossen werden. In viel stärkerem Maß als bisher angenommen spielt das Proteom, also die zeitabhängige Aktivierung einzelner Gene eine Rolle.^[56] Daher liegt die Komplexität biologischer Systeme auf der Ebene der Proteine.^[57] WESS et al. kommen zu dem Fazit, dass der Engpass des Auffindens von Leitstrukturen in den mangelnden Möglichkeiten zur Bereitstellung neuer biologisch relevanter Substanzen liegt. Das ist eindeutig ein Problem der Chemie, und da vor allem in der fehlenden Innovation und Produktivität von

Hochdurchsatztechniken. Da Peptide schon seit 1960 und bis heute immer wieder gern als Medikamente der Zukunft propagiert werden,^[58] werden die erhofften Entwicklungen zukünftig hoffentlich dort zu finden sein.^[59]

Im Unterschied zu den von anderen Gruppen entwickelten vielfältigen Zugängen zu biologisch aktiven Peptidomimetika soll hier jeweils nur ein einziger gut zugänglicher „Baustein“ verwendet werden, an den mittels weniger synthetischer Transformationen nahezu beliebige pharmakophore Information so angebracht werden kann, dass wichtige Peptidsequenz-Motive in starren Konformationen „eingefroren“ werden. Dies würde die zeitintensive Entwicklung jeweils neuer peptidischer Leitstrukturen wesentlich erleichtern.

Die Aufgabenstellung dieser Arbeit lässt sich in folgenden vier Fragen zusammenfassen:

- Kann ein einfacher und ökonomisch sinnvoller Weg zu Cyclopropylidenacetaten und deren Derivaten gefunden werden, der eventuell sogar die synthetische Vielseitigkeit bestehender Wege übersteigt und somit die Synthese neuer Bausteine zulässt?
- Ist die Entwicklung eines 2-Aminocyclopropylidenacetats möglich, das synthetisch ähnlich vielseitig wie das 2-Chlor-2-cyclopropylidenacetat (**7**) ist, jedoch den Bedürfnissen der Peptidchemie besser entgegenkommt?
- Kann ausgehend von **7** oder dem neu zu entwickelnden 2-Aminocyclopropylidenacetat ein universeller Zugang zu Piperazinon-motiven des Typs **2** gefunden werden, womit biologisch relevante kurze Peptidsequenzen, z. B. die RGD-Sequenz oder die inverse RGD-Sequenz (DGR) in die bereits bekannten heterocyclischen Grundkörper (**1**) eingebaut werden könnten?
- Können neue Reaktionsmöglichkeiten der Cyclopropylidenacetate, die zu neuen, für die Medizinische Chemie relevanten Heterocyclen führen, erschlossen werden?

C. Hauptteil

Eine verbesserte Synthese von Cyclopropylidenacetaten

Einleitung

Akzeptor-substituierte Methylencyclopropane, wie das Alkylcyclopropylidenacetat (**9**),^[60] 2-Chlor-2-cyclopropylideneacetat (**7**)^[61] und 2-Brom-2-cyclopropylidenacetat (**8**),^[62] sind wertvolle Bausteine für die organische Synthese.^[48] Entsprechend ihrer erhöhten Reaktivität und der hohen funktionalen Dichte finden sie breite Verwendung in der Synthese spirocyclopropanierter Carbo-^[63] und Heterocyclen,^[64] von Aminosäuren mit Cyclopropylrest^[65] genauso wie von konformativ eingeschränkten potentiell biologisch aktiven Peptidomimetika.^[183]

Leider waren alle diese Bausteine bislang nicht einfach verfügbar. Die bereits bekannte fünfstufige Synthese des Chlorderivats **7** erfordert – trotz ihrer Produktivität und größeren Dimensionierbarkeit – einen halogenresistenten Autoklaven für den dritten Schritt, zudem ist die Gesamtatomökonomie nur leidlich. Die in der Vergangenheit entwickelte Synthese des Bromderivats **8** und der Stammverbindung **9** startet in beiden Fällen von Cyclopropanonhemiacetal, dessen Darstellung sowohl die Herstellung als auch das Handhaben fein verteilten Natriums erfordert. Zudem liefern die Wittig-Olefinierungen der entsprechend substituierten Triphenylmethylenphosphoranen des Cyclopropanonrestes nicht wirklich gute Ausbeuten an **7** und **8**. Mit der kürzlich entwickelten Transformation von Carbonsäureestern zu Cyclopropanolen, der Kulinkovich-Reaktion^[66] in Händen, erschien uns die Entwicklung eines alternativen Zugangs zu den reaktiven Methylencyclopropanen **7–9** nötig (Schema 8).

Ergebnisse und Diskussion

Mit Blick auf die 2-(1'-Mesyloxycyclopropyl)essigsäure (**57**) als Schlüsselintermediat, wurden die beiden Vorläufer **53** und **59a**, später auch **59b**, mit maskierter Carboxylgruppe in Betracht gezogen.

Der erste, Phenylessigsäuremethylester (**53**), konnte leicht in Gegenwart von 2.5 Äquivalenten Ethylmagnesiumbromid und von 0.2 Äquivalenten Titatetraisopoxid

zu **55**^[67] in 84% Ausbeute transformiert werden. Das Produkt **55** war sauber genug, um in 92% Ausbeute direkt in das stabilere Mesylat **56**^[68] umgewandelt zu werden.

Schema 8. Retrosynthetische Überlegungen bezüglich der Cyclopropylidenacetate **7–9**.

Die oxidative Spaltung der Phenylgruppe mit in situ generiertem Rutheniumtetroxid unter von SHARPLESS et al.^[69] entwickelten Bedingungen und in Gegenwart von 7 Äquivalenten *ortho*-Periodsäure^[70] als Cooxidans führte zur 2-(1'-Mesyloxy-cyclopropyl)essigsäure (**57**) in 96% Ausbeute (74% Gesamtausbeute bezüglich **53**), nach Umkristallisation aus Diethylether (Schema 9).

Schema 9. Darstellung von 2-(1'-Mesyloxy-cyclopropyl)essigsäure (**57**) aus Phenylessigsäuremethylester (**53**).

Eine atomökonomischere Route zum selben Vorläufer **57** startet von 3,3-Dimethoxypropionat (**59a**), das kommerziell verfügbar ist oder leicht im 200 mmol-Maßstab durch die Wacker-Oxidation von Methylacrylat (**58**) darstellbar ist.^[71] Nachfolgende Kulinkovich-Reaktion von **59a** ergab den entsprechenden Cyclopropanol in 96% Ausbeute. Dieser konnte unter konventionellen Bedingungen in das Mesylat umgewandelt werden (Schema 10).

Da sich das Mesylat **60** nicht einfach durch Kristallisation reinigen ließ, jedoch gemäß seinem ¹H-NMR Spektrum sauber genug für weitere Transformationen war, wurde es direkt mit Salzsäure behandelt, um das Acetal zu spalten, und nachfolgend mit Wasserstoffperoxid, um den Aldehyd zu oxidieren,^[72] was die kristalline Säure **57** in 74% Ausbeute (71% Gesamtausbeute von **59**) ergab.

Schema 10. Alternative Darstellung von 2-(1'-Hydroxycyclopropyl)essigsäure (**57**) aus Methylacrylat (**58**).

Der Methylester **61a** wurde in 91% Ausbeute durch Behandeln einer Lösung von **57** in Methanol mit katalytischen Mengen konzentrierter Schwefelsäure erhalten und wurde ohne weitere Aufreinigung weiterverwendet. Der entsprechende Benzylester **61b** wurde in 83% Ausbeute durch Refluxieren von **57** in einem Gemisch aus Benzylalkohol/Toluol unter Dean-Stark-Bedingungen in Gegenwart katalytischer Mengen *p*-Toluolsulfonsäure dargestellt. Dehydromesylierung von **61b** gelang mit KOtBu in *tert*-Butylmethylether bei 0°C für 18 h und ergab Benzylcyclopropylidenacetat (**9**) als viskose Flüssigkeit in 97% Ausbeute (57% Gesamtausbeute von **59**) nach Kugelrohrdestillation (Schema 11).

Die α -Chlorierung von **61a** mit Sulfurylchlorid in Gegenwart katalytischer Mengen AIBN bei 70°C schlug fehl. Stattdessen bildeten sich durch Eliminierung signifikante Mengen des Methylcyclopropylidenacetats **9-Me**. Die Bromierung des in situ generierten Säurechlorids von **57** mit katalytischen Mengen Chlorsulfonsäure und molekularem Brom bei 85°C schlug ebenso fehl wie erste Versuche, **57** mit NCS nach WOHL und ZIEGLER zu halogenieren, vielleicht wegen der schlechten Löslichkeit von **57** und dem Säurechlorid von **57** in Tetrachlormethan.

Die Verwendung von 1,2-Dichlorethan als besseres Lösungsmittel für das Startmaterial lieferte nach Chlorierung mit NCS und anschließendem Rühren mit Methanol in 75% Ausbeute zum α -Chloresther **62a**. Unter denselben Bedingungen konnte das Säurechlorid von **57** mit NBS und katalytischen Mengen konzentrierter Bromwasserstoffsäure in 70% Ausbeute zum α -Bromester **62b** umgesetzt werden. Obwohl **62a** und **62b** säulenchromatografisch gereinigt werden konnten, erwiesen

sie sich unter diesen Bedingungen als nicht stabil. Daher wurden die halogenierten Ester **62a** und **62b** durch Behandlung mit Triethylamin in Dichlormethan bei 0 °C direkt einer Dehydrohalogenierung unterworfen. Das resultierende 2-Chlor- (**7**) und 2-Bromcyclopropylidenacetat **8** konnte durch Kristallisation oder Chromatographie gereinigt werden (Schema 11).

Schema 11. Transformation von **57** zu den Cyclopropylidenacetaten **7–9**. **A**: MeOH, cat. H₂SO₄, 20 °C, 12 h; **B**: BnOH, cat. *p*TsOH, Toluol, 60 °C, 6 h; **C**: SOCl₂, NCS, cat. conc. HCl, 1,2-DCE, 85 °C, 15 h; **D**: SOCl₂, NBS, cat. conc. HBr, 1,2-DCE, 85 °C, 15 h.

Ein dritter, billigerer und in größerem Maßstab durchführbarer Zugang zu **57** startet von dem zu **59a** analogen Ethyl 3,3-diethoxypropionat (**59b**), das nach HOLY^[73] in großem Maßstab aus Ethylvinylether, Tetrachlormethan und Ethanol ohne die Verwendung eines Palladiumkatalysators dargestellt werden kann (Schema 12).

Die reduktive Cyclopropanierung der Esterfunktion nach Kulinkovich und Acylierung der Alkoholfunktion mit Mesylchlorid ergab das Mesylat **63** in 76% Ausbeute. Eine chromatografische Reinigung an Kieselgel war ohne Hydrolyse des Acetals möglich, jedoch nicht nötig, wie die Rohspektren belegen. Die Oxidation mit 30%iger H₂O₂ in wässriger Salzsäure ergab nicht die erwartete Säure **57**, sondern zu einem größeren Anteil direkt den Ethylester. Ein Wechsel des Oxidationsmittels zu Oxon[®]^[80], einem Tripelsalz, das u. a. Natriumpersulfat enthält, ersparte aufgrund seines sauren Charakters nicht nur den Einsatz von Salzsäure, um das Acetal in **63** zu spalten, sondern ermöglichte in einem Gemisch aus THF/Wasser auch die Oxidation des entschützten Aldehyds zur Carbonsäure **57** in 77% Ausbeute.

Schema 12. Alternative Darstellung von 2-(1'-Hydroxycyclopropyl)essigsäure (**57**) aus Ethyl 3,3-diethoxypropionat (**59b**), deren Veresterung zu **61c** und Eliminierung zum Cyclopropylidenacetat **9-Et**.

Diese konnte in Gegenwart katalytischer Mengen konzentrierter Schwefelsäure zum Ethylester **61c** transformiert und dieser schließlich mit DBU bei 0 °C in kurzer Zeit zum Cyclopropylidenacetat **9-Et** in guter Ausbeute (82%) dehydromesyliert und das so erhaltene **9-Et** bei Normaldruck destillativ gereinigt werden.

Die Synthese von am Dreiring substituierten Cyclopropyldenacetaten

Einleitung

Nach der Entwicklung eines billigen und wohlreproduzierbaren Zugangs zu den am Dreiring unsubstituierten Cyclopropyldenacetaten **7–9** ausgehend von 3,3-Diethoxypropionat (**59b**) in einer Sequenz aus reduktiver Cyclopropanierung, Mesylierung und oxidativer Spaltung,^[12] lag es nahe, die Einführung von Substituenten am Dreiring nach dieser Methode zu erproben (Schema 13).

Schema 13. Retrosynthetische Überlegungen zu den Cyclopropyldenacetaten **65**.

Auch hier scheint die reduktive Cyclopropanierung nach KULINKOVICH et al.^[74] ein ideales Werkzeug zu sein, da sie bereits zum diastereoselektiven und sogar enantioselektiven Aufbau substituierter Cyclopropanole eingesetzt wurde.^[75] Eine weitere Verbesserung voriger Methode könnte im Übergang von den schwer zu reinigenden Mesylaten zu den wohl destillierbaren Acetaten liegen, eine Strategie, die bereits bei der Synthese des Cyclopropyldenmalonats praktiziert wurde.^[76]

Ergebnisse und Diskussion

KULINKOVICH und SALAÜN haben bereits die Titan(IV)-vermittelte Cyclopropanierung von Verbindung **59b** in der Gegenwart von $\text{Ti}(\text{OiPr})_4$ (0.2 Äquiv.) und vorgeformten Grignard-Reagenz (2.5 Äquiv.) als absolut (100%) *cis*-diastereoselektiv in 92% Ausbeute berichtet.^[77] Trotz dieses sehr guten Resultats hat sich – selbst in verschiedenem Maßstab und unter vielfältigen Bedingungen – die Cyclopropanierung von **59b** in unseren Händen als wesentlich problematischer erwiesen: Die Ausbeute war dramatisch niedriger und große Mengen schwer abtrennbarer Nebenprodukte wurden gebildet. Zudem betrug die Diastereoselektivität im besten Fall 2 : 1

zugunsten des *cis*-Diastereomers. Besonders dieser Mangel an Diastereoselektivität wird gestützt durch theoretische Untersuchungen von Wu et al.,^[78] wonach die Diastereoselektivität der Kulinkovich-Reaktion prinzipiell vom Substituenten in α -Position zur Estergruppe abhängt: Ist dieser eine primäre Alkylgruppe oder Wasserstoff, ist eine *cis*-Konfiguration der Dreiringsubstituenten zu erwarten, unabhängig vom sterischen Anspruch von R^2 . Ist der α -Substituent eine sekundäre oder sogar tertiäre Alkylgruppe, führt die Reaktion zu einer Mischung von *cis*- und *trans*-substituierten 1,2-Cyclopropanolen.

Daher ist es nicht verwunderlich, dass von COREY et al.^[75a] in Gegenwart von $\text{CITi}(\text{O}i\text{Pr})_3$ als Titan-Katalysator an einem primären Substrat hohe Diastereoselektivitäten bezüglich der Substituenten am Dreiring beobachtet wurden. Besonders ist hier die in situ-Darstellung des Grignard-Reagenzes durch Zutropfen des Alkylhalogenids zu einer Suspension aus metallischem Magnesium, Ti-Katalysator und Substrat zu erwähnen, sogenannte Barbier-Bedingungen.^[79]

Der systematische Vergleich der Cyclopropanierung von **59b** mit sechs verschiedenen Grignard-Reagenzien bzw. Alkylhalogeniden ($R^2 = \text{Me, Et, } n\text{Pr, } i\text{Pr, Ph, H}$) sowohl unter Barbier-Bedingungen als auch unter den herkömmlichen KULINKOVICH-Bedingungen zeigt: Die Ausbeuten sind in beiden Fällen vergleichbar ($R^2 = \text{H}$) oder unter Barbier-Bedingungen signifikant besser (für $R^2 = \text{Et}$: 69 vs. 96%). Unter Barbier-Bedingungen werden nahezu keine Beiprodukte gebildet und die *cis*-Diastereoselektivität ist ebenfalls besser, wenn auch nicht perfekt (Schema 14, Tabelle 1). Zur Initiation der Grignard-Reaktion in situ müssen Reaktionen sterisch anspruchsvollerer Alkylkalogenide (z. B. Isopentylbromid) anfänglich erhitzt werden, dann hält die exotherme Cyclopropanierungsreaktion das Lösungsmittelgemisch ($\text{Et}_2\text{O}/\text{THF}$) am Sieden.

Schema 14. Cyclopropanierung nach KULINKOVICH von Verbindung **59b** mit vorgeformten Grignard-Reagenz (**A**) oder unter Barbier-artigen Bedingungen (**B**).

Tabelle 1. Cyclopropanierung von Verbindung **59b** nach Kulinkovich mit vorgeformten Grignard-Reagenz (**A**: $\text{Ti}(\text{O}i\text{Pr})_4$ (0.2 Äquiv.), $R^2(\text{CH}_2)_2\text{MgBr}$ (2.5

Äquiv.), 0 °C) oder unter Barbier-artigen Bedingungen (**B**: $\text{Ti}(\text{O}i\text{Pr})_4$ (0.1 Äquiv.), Mg (3.3 Äquiv.), $\text{R}^2(\text{CH}_2)_2\text{Br}$ (3.0 Äquiv.), 25 °C).

Eintrag	Bedingungen	R^2	<i>cis/trans</i>	Ausb. 64-R² (%)
a	A	<i>i</i> Pr	60 : 40	52
b	B	<i>i</i> Pr	> 20 : 1	40
c	A	Et	80 : 20	69
d	B	Et	85 : 15	96
e	B	<i>n</i> Pr	60 : 40	54
f	A	Me	60 : 40	62
g	B	Me	78 : 22	86
h	B	Ph	80 : 20	75
i	A	H	–	99
j	B	H	–	98

Da die Aufreinigung der Cyclopropanole **64-R²** an Kieselgel mit einem signifikanten Substanzverlust einherging und Destillation ebenfalls nicht zum gewünschten Reinigungseffekt führte, wurden die Alkohole *cis*-**64-R²** direkt in die Mesylate *cis*-**67a–f** umgewandelt und unter den bereits bewährten Bedingungen (Oxon[®],^[80] THF/H₂O) zu den flüssigen Carbonsäuren *cis*-**66a–f** oxidiert und durch saure Extraktion gereinigt (Schema 15, Tabelle 2). Allerdings musste abhängig von der Lipophilie des Restes R^2 in *cis*-**64-R²**, speziell im Fall der längerkettigen Alkylgruppen, das Verhältnis von THF zugunsten von Wasser verändert werden, da sonst aufgrund ungenügender Durchmischung des zweiphasigen Systems nur eine saure Entschützung der Acetalfunktion beobachtet wurde, die in einer raschen und heftigen Polymerisation des so gewonnenen empfindlichen Aldehyds resultierte.

Schema 15. Mesylierung, Entschützung und Oxidation der Acetale *cis*-**64-R²** zu den Carbonsäuren *cis*-**66a–f**.

Tabelle 2. Mesylierung, Entschützung und Oxidation der Acetale *cis*-**64**-R² zu den Carbonsäuren *cis*-**66a–f**.

Eintrag	R ²	Ausb. <i>cis</i> - 66 (%)
a	<i>n</i> Pr	78
b	<i>i</i> Pr	82
c	Et	49
d	Me	96
e	H	74
f	Ph	72

Eine direkte Oxidation von *cis*-**64**-R² im entsprechenden Alkohol R¹OH bei erhöhter Temperatur lieferte unter Vermeidung dieses Problems direkt die Ester *cis*-**67a–d**, die mit DBU in Et₂O zu den vielfältig substituierten Cyclopropylidenacetaten *cis*-**65a–d** in hohen Ausbeuten (75–89%) dehydromesyliert wurden (Schema 16, Tabelle 3).

Das Acetat **68** wurde mit Acetylchlorid unter Verwendung des Acylierungskatalysators DMAP und in Gegenwart stöchiometrischer Mengen der Hilfsbase Triethylamin in guten Ausbeuten (75%) gebildet und konnte im Gegensatz zum Mesylat **63** leicht durch Destillation gereinigt werden. Auch die Entschützung und Oxidation von **68** mit Oxon[®] lieferte in nur 4 h die Carbonsäure **69** in guter Ausbeute (80%), die sich allerdings bei längerem Rühren zersetzte (Schema 17).

Schema 16. Mesylierung, Veresterung zu *cis*-**67a–d** und Dehydromesylierung von *cis*-**64**-R² zu den entsprechenden Cyclopropylidenacetaten *cis*-**65a–d**.

Tabelle 3. Mesylierung, Veresterung zu *cis*-**67a–d** und Dehydromesylierung von *cis*-**64-R**² zu den entsprechenden Cyclopropylidenacetaten *cis*-**65a–d**.

Eintrag	Bedingungen	R ¹	R ²	Ausbeute	Ausbeute
				<i>cis</i> - 67 (%)	<i>cis</i> - 65 (%)
a	EtOH, cat. H ₂ SO ₄ , 12 h, 70 °C	Et	<i>n</i> Pr	89	78
b	EtOH, cat. H ₂ SO ₄ , 12 h, 70 °C	Et	H	82	75
c	Isobuten, cat. H ₂ SO ₄ , CH ₂ Cl ₂ , 8 d, 20 °C	<i>t</i> Bu	H	quant.	77
d	BnOH, cat. pTsOH, 4 h, 100 °C	Bn	H	90	89

Deren Überführung in den entsprechenden Ethylester **70**-Et durch säurekatalysierte Veresterung in Ethanol misslang allerdings, da statt der Reaktion an der Carbonsäurefunktion eine Umesterung der Acetatschutzgruppe in **69** zum flüchtigen Essigsäureethylester stattfand und statt des gewünschten Esters der Cyclopropanol **70** in sehr guten Ausbeuten (90%) isoliert wurde.

Schema 17. Darstellung des Acetas **68** aus **64-H**. Der Versuch einer säurekatalysierten Veresterung führt zur Umesterung des Acetatrestes und zum Verlust der Schutzgruppe am Cyclopropanol **70**.

Interessanterweise führte auch die versuchte Veresterung des in situ aus Thionylchlorid und **66e** gebildeten Säurechlorid mit *tert*-Butanol in Gegenwart von 4 Äquivalente Triethylamin nicht zum gewünschten *tert*-Butylester **67c**, sondern in nur einem Schritt und 61% Ausbeute über beide Stufen zum Cyclopropylidenacetat *cis*-**65c**. Wahrscheinlich wird intermediär das Keten geformt, an das der Alkohol addiert, der leicht zum entsprechenden Cyclopropylidenacetat dehydromesyliert oder erst das intermediär geformte Carbonsäurechlorid dehydromesyliert und dieses dann verestert. Derart konnten durch Umsetzung der Carbonsäurechloride von *cis*-**66a–f**

mit verschiedenen O- und N-Nucleophilen (Alkohole, Phenole, Amine) einstufig die entsprechenden Cyclopropylidenessigsäuren und -essigsäureamide *cis*-**65b–m** in respektablen Ausbeuten zwischen 58–82% gewonnen und an Kieselgel oder destillativ gereinigt werden (Schema 18, Tabelle 1).

Schema 18. Veresterung und Dehydromesylierung von *cis*-**66a–f** zu *cis*-**65b–m**.

Tabelle 4. Veresterung und Dehydromesylierung von *cis*-**66a–f** zu *cis*-**65b–m**.

Eintrag	Edukt	Produkt	Ausb. <i>cis</i> - 65 (%)
		h	<i>cis</i> - 66d		75	
b	66e		65					
				i	<i>cis</i> - 66c		78	
c	66e		61		66e		58	
				j				
d	66e		81					
				k	<i>cis</i> - 66b		82	
e	66e		65		l	<i>cis</i> - 66f		80
f	<i>cis</i> - 66a		50					
				m	<i>cis</i> - 66d		19	
g	<i>cis</i> - 66a		72					

Die Cyclopropylidenacetate *cis*-**65b–l**, speziell **65c**, sind wertvolle Substrate in Pd-katalysierten Funktionalisierungs- und Kupplungsreaktionen (Schema 19),

besonders, da bereits Kreuzkupplungen nach NEGISHI et al. an Crotonaten erfolgreich untersucht wurden.^[81] Laufende Arbeiten zeigen erste, wenn auch noch optimierungsbedürftige Ergebnisse.^[82]

Schema 19. Das Cyclopropylidenacetat **65c** als Substrat in Heck-Reaktionen.

Strukturell diverse peptidomimetische 2-Oxopiperazinone ausgehend von 2-Chlor-2-cyclopropylidenacetat

Einleitung

Die moderne medizinische Chemie verlangt nach einer Vielzahl von Verbindungen mit Pharmakophoren und mit rigidifiziertem Grundgerüst, da Rigidität für das Verständnis der für biologische Aktivität konformativen Voraussetzungen unerlässlich ist. Das 2-Oxopiperazinonsystem **72** ist ein in einer Vielzahl bioaktiver Verbindungen häufig auftauchendes Strukturmotiv.^[83] Es hat Aktivität als Metalloproteinase-inhibierendes Antitumor-Agens,^[84] Faktor Xa-^[85] und Xa/IIa-Inhibitor,^[86] genauso wie als Inhibitor der $\alpha_1\beta_2$ -Integrin vermittelten Zelladhäsion oder gegen Osteoporose.^[87] Derivate vom Typ **72** finden daher Einsatz bei der Behandlung entzündlicher Erkrankungen^[88] wie Asthma, Thrombose, Arteriosklerose und rheumatischer Arthritis.^[89] Es gibt zu diesem Strukturmotiv daher eine Vielzahl synthetischer Zugänge,^[90] allerdings nur wenige universelle Methoden, die auch einen kombinatorischen Zugang erlauben würden.^[91]

Wie bereits dargelegt, bietet der multifunktionelle Synthesebaustein 2-Chlor-2-cyclopropylidenacetat (**7**),^[92] zumal nun wesentlich einfacher verfügbar,^[12] einen einfachen Zugang zu einer Vielzahl von Heterocyclen,^[48] einschließlich des Octahydro[2*H*]pyrazino[1,2-*a*]pyrazin-Gerüsts,^[183] bei dem eine 2-Oxopiperazin-Einheit in ein heterobicyclisches System eingebettet ist. Als sehr guter Michael-Akzeptor addiert **7** bekanntermaßen schnell Nucleophile, einschließlich sekundärer und primärer Amine. Die so erhaltenen Produkte können leicht durch nucleophile Substitution des Chlor-Substituenten in Nachbarschaft zum Dreiring weiter funktionalisiert werden. Genau auf diesem Reaktionsverhalten von Baustein **7** beruht der neuentwickelte, im Folgenden dargelegte Zugang zu einer kleinen Bibliothek spirocyclopropanierter Analoga **2** der 2-Oxopiperazinone **72**.

Ergebnisse und Diskussion

Fünf verschiedene primäre Amine, darunter Glycinmethylester und zwei *p*-substituierte Benzylamine, wurden sauber bei Temperaturen von 0–20 °C an 2-Chlor-2-cyclopropylidenacetat (**7**) addiert. Leider war es nicht möglich, die Michael-Addukte mit *N*-geschützten Aminosäuren unter den Bedingungen einer Standard-

Carbodiimid-Aktivierung (DCC, EDC) oder sogar mit den viel potenteren Fluorophosphat-Peptidkupplungsreagentien (PyBOP,^[93] HATU^[94]) zu kondensieren. Da die so gewonnenen Addukte primärer Amine intrinsisch instabil sind und unter basischen Bedingungen leicht umlagern,^[95] wurden sie nicht in Reinform isoliert, sondern direkt mit α -Bromessigsäurechloriden und deren α -substituierten Derivaten unter modifizierten Schotten-Baumann-Bedingungen zu den stabilen acyclischen Bishalogeniden **73** umgesetzt (Schema 20, Tabelle 5).

Schema 20. Acylierung der Michael-Addukte primärer Amine an **7** mit unterschiedlich substituierten α -Bromsäurechloriden unter modifizierten Schotten-Baumann-Bedingungen.

Tabelle 5. Acylierung der Michael-Addukte primärer Amine an **7** mit unterschiedlich substituierten α -Bromsäurechloriden unter modifizierten Schotten-Baumann-Bedingungen.

R ¹	R ²	Zeit [min]	73 (%)
(CH ₂) ₂ OBn	H	30	a 93
(CH ₂) ₂ OMe	H	60	b 91
CH ₂ CO ₂ Me	Ph	60	c _ ^[a]
CH ₂ - <i>p</i> -C ₆ H ₄ Cl	H	120	d 88
CH ₂ - <i>p</i> -C ₆ H ₄ OCF ₃	Ph	60	e _ ^[a]

^[a] Ohne weitere Aufreinigung für den nächsten Schritt benutzt.

Um die Hydrolyse der α -Bromacetylchloride unter den üblicherweise zweiphasigen Schotten-Baumann-Bedingungen zu vermeiden, wurden 3 Äquivalente des

Säurechlorids und festes NaHCO_3 zu einer Lösung des entsprechenden Michael-Addukts in 1,2-Dichlorethan gegeben und dann erst sehr langsam und Tropfen für Tropfen unter heftigem Rühren Wasser zugegeben, was **73a–e** in guten Ausbeuten ergab.

Schema 21. Zweifache nucleophile Substitution der Verbindungen **73a–e** mit Aminen zu den 5-Oxo-4,7-diaza-spiro[2.5]octan-8-carbonsäuremethylestern **2aa–ea**. Für Details siehe Tabelle 6.

Tabelle 6. Zweifache nucleophile Substitution der Verbindungen **73a–e** mit Aminen zu den 5-Oxo-4,7-diaza-spiro[2.5]octan-8-carbonsäuremethylestern **2aa–ea**.

R^1	R^2	R^3	2	Temp [°C]	Zeit [h]	Ausb. (%)
$(\text{CH}_2)_2\text{OBn}$	H	Bn	aa	20	48	75
$(\text{CH}_2)_2\text{OMe}$	H	$\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$	ba	20	24	81
$(\text{CH}_2)_2\text{OMe}$	H	<i>m</i> - $\text{C}_6\text{H}_4\text{Me}$	bb	120	48	80
$(\text{CH}_2)_2\text{OMe}$	H	biphenyl	bc	50	36	87
$(\text{CH}_2)_2\text{OMe}$	H	<i>o</i> - $\text{C}_6\text{H}_4\text{Me}$	bd	120	48	76
$\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}$	C_6H_5	<i>p</i> - $\text{C}_6\text{H}_4\text{OMe}$	ca	20	120	68
CH_2 - <i>p</i> - $\text{C}_6\text{H}_4\text{Cl}$	H	<i>p</i> - $\text{C}_6\text{H}_4\text{Me}$	da	50	16	73
CH_2 - <i>p</i> - $\text{C}_6\text{H}_4\text{Cl}$	H	CH_2 - <i>o</i> - $\text{C}_6\text{H}_4\text{CF}_3$	db	20	72	87
CH_2 - <i>p</i> - $\text{C}_6\text{H}_4\text{Cl}$	H	CH_2CHMe_2	dc	20	72	90
CH_2 - <i>p</i> - $\text{C}_6\text{H}_4\text{Cl}$	H	$\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}$	dd	50	48	64
CH_2 - <i>p</i> - $\text{C}_6\text{H}_4\text{Cl}$	H	(<i>S</i>)- CHC_6H_5	de	80	24	78
CH_2 - <i>p</i> - $\text{C}_6\text{H}_4\text{Cl}$	H	(<i>S</i>)- CHMe_2	df	80	24	72
CH_2 - <i>p</i> - $\text{C}_6\text{H}_4\text{Cl}$	H	(<i>R</i>)- $\text{CHC}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{OH}$	dg	40	36	70
CH_2 - <i>p</i> - $\text{C}_6\text{H}_4\text{Cl}$	H	(<i>S</i>)- $\text{CHC}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{OH}$	dh	40	36	65

CH ₂ - <i>p</i> -C ₆ H ₄ Cl	H	CH ₂ - <i>p</i> -C ₆ H ₄ NO ₂	di	20	48	84
CH ₂ - <i>p</i> -C ₆ H ₄ Cl	H	CH ₂ -(2-naphthyl)	dj	20	48	85
CH ₂ - <i>p</i> -C ₆ H ₄ Cl	H	3,4-C ₆ H ₃ Me ₂	dk	20	48	90
CH ₂ - <i>p</i> -C ₆ H ₄ Cl	H	<i>p</i> -C ₆ H ₄ Cl	dl	20	72	39
CH ₂ - <i>p</i> -C ₆ H ₄ Cl	H	(CH ₂) ₂ -(3-indolyl)	dm	40	16	99
CH ₂ - <i>p</i> -C ₆ H ₄ OCF ₃	C ₆ H ₅	<i>p</i> -C ₆ H ₄ OMe	ea	50	12	62

So wurde der freigesetzte Chlorwasserstoff durch wenig in einer sehr geringen Menge Wasser gelöste Base abgefangen, ohne das in der organischen Phase gelöste Säurechlorid durch einen großen Überschuss an Wasser zu hydrolysieren. Sogar mit sterisch anspruchsvolleren α -Bromessigsäurechloriden, z. B. substituierten Phenylessigsäurechloriden, führte diese Methode zu respektablen Ausbeuten (88–93%) an Acylierungsprodukten. Eine intermolekulare nucleophile Substitution der Bromid-Funktion in **73a–e** mit einem zweiten Satz an Stickstoff-Nucleophilen und nachfolgende cyclisierende nucleophile Substitution der Chlorid-Funktion (Schema 22, Reaktionsweg **A**) ergab die substituierten Piperazinone **2aa–ea**. Aus Vorläufern mit $R^2 \neq H$ wurden die *trans*-konfigurierten Piperazinone **2ca** und **2ea** mit einfacher, jedoch kompletter Diastereoselektivität gebildet. Dies ist vielleicht auf die durch die hohen Reaktionstemperatur bedingte thermodynamische Kontrolle zurück zu führen. Die Ausbeuten hängen stark von der Nucleophilie des eingesetzten Amins ab: Während Alky- und Benzylamine bei Raumtemperatur sauber die Piperazinone **2aa–ea** ergeben, erfordern die weniger nucleophilen Aniline höhere Temperaturen (bis zu 80 °C) und längere Reaktionszeiten (bis zu 72 h). Andererseits reagieren donorsubstituierte Aniline, wie z. B. *p*-Toluidin oder 3,4-Dimethylanilin, sauber bei 40 °C, während *p*-Chloranilin nur unter drastischeren Bedingungen (80 °C), in geringeren Ausbeuten (30%) und unter Ausbildung vieler Nebenprodukte zu **2** reagierte.

Überraschend wurde in keinem Fall das durch einen intramolekularen Angriff des terminalen Amins an der Carboxylgruppe des Esters gebildete siebengliedrige Chlorlactam **3** (Schema 22, Reaktionsweg **B**) per LC-MS-Analytik des rohen Reaktionsproduktes nachgewiesen. Diese Verbindung wurde als Hauptprodukt erhalten, wenn das aus der Umsetzung von **73** mit Ammoniak erhaltene freie Aminoacylderivat **24** unter zweiphasigen, basischen Bedingungen (aq. NaHCO₃, CH₂Cl₂) zu **3** ($R^3 = H$) cyclisiert wurde.^[96]

Schema 22. Mechanismus der zweifachen nucleophilen Substitution.

Mit Blick auf die Variabilität möglicher Substituenten R^3 in den Piperazinonen **2aa–ea**, wurde die Substitution des Bromids in **73** mit enantiomerenreinen β -Aminoalkoholen, mit Glycin und enantiomerenreinen α -Aminosäuren (Phg, Val, Ind) zu den Piperazinonen **2dd–df** vorgenommen.

Schema 23. Weitere Funktionalisierung der Aminosäurereste in **74dd–df** zum bicyclischen Imid **76dd**.

Tabelle 7. Hydrolyse der Ester **2dd–df** zu den freien Carbonsäuren **74dd–df**.

Eintrag	Xaa	R ¹	Ausbeute 74 (%)
dd	(S)-Phg	C ₆ H ₆	98 ^[a]
de	(S)-Val	(CH ₃) ₂	92 ^[a]
df	Gly	H	99

^[a] Mischung zweier Diastereomere (1 : 1).

Die so erhaltenen Diastereomere (1 : 1) wurden chromatografisch getrennt. Das stereogene Zentrum an C-2 racemisierte offenbar während der Reaktion, ein Umstand, der auch während der milden Hydrolyse der Ester in **74** beobachtet wurde.

Kupplung von **74dd** mit Tryptamin und in situ-Ringschluss durch Kondensation mit *N,N*-Carbonyldiimidazol ergab das Imid-Gerüst **76dd** (Schema 23), dessen nicht-spirocyclopropaniertes Analogon peptidische Sekundärstrukturen wie β -Faltblatt^[97] oder α -Helix^[98] imitiert und zudem bei der Behandlung von Krankheiten der gestörten Zelladhäsion benutzt wird.^[99]

Schema 24. Acylierung, nucleophile Substitution und Cyclisierung zum Aufbau der potentiellen Tetrapeptidmimetika **79**.

Die für dieses Gerüst erhältlichen Substitutionsmuster wurden durch eine Acylierungs-Cyclisierungs-Sequenz am freien Amin **77** ausgedehnt, analog der Route zu den Piperazinonen **2**: Reaktion von **77** mit Bromacetylchlorid unter den

entwickelten Bedingungen und nachfolgende nucleophile Substitution des Dipeptids **78** mit Tryptamin (87%) und basisch und thermisch induzierter Ringschluss ergab den Bicyclus **79** in guten Ausbeuten (85%) mit potentiell vier adressierbaren Variationsstellen, um Tetrapeptid-Isostere aufzubauen (Schema 24).

Die Entwicklung eines neuen β -Aminosäurebausteins und sein Einsatz in der Synthese eines inversen RGD-Peptids

Einleitung

Im Zuge der großangelegten genomischen und proteomischen Forschungen der letzten Jahre wurde eine Vielzahl von Proteinen identifiziert, deren Funktionsbestimmung in großen Teilen zwar noch aussteht, jedoch konnten vielfach kleine oligopeptidische Aminosäuresequenzen als die eigentlichen molekularen Aktivstrukturen bestimmt werden, wobei der Hauptteil des Proteins nur die chirale Umgebung bildet, um eine bestimmte Vorzugskonformation bei der Bindung eines Substrats zu begünstigen.

So können z. B. Liganden der Integrine, eine große Untergruppe heterodimerer transmembraner Glycoproteine der extrazellulären Matrix, die in essentiellen biologischen Signaltransduktionsprozessen wie Embryogenese, Blutgerinnung, Osteoporose und der Krebserkrankung involviert sind, auf die RGD-Tripeptidsequenz^[100] (Arg-Gly-Asp) als universales Erkennungsmerkmal der Zell-Zell-Kommunikation bzw. der Zell-Matrix-Adhäsion reduziert werden.^[101]

Da interzelluläre Adhäsionsprozesse durch die RGD-Sequenz vom $\alpha_v\beta_3$ -Integrin vermittelt werden,^[102] kann durch Inhibierung speziell dieses Rezeptors die tumorinduzierte Angiogenese unterbunden werden.

Schema 25. Bedeutende RGD-Peptidomimetika der ersten Generation als Krebstherapeutika.

Aufgrund der Wirksamkeit dieses Prinzips als Waffe gegen Metastasenbildung^[101] wurden zahlreiche peptidische und nichtpeptidische RGD- und inverse DGR-Strukturen synthetisiert und daran Struktur-Wirkungs-Beziehungen hergeleitet.^[103] Besonders das von KESSLER et al. in Kooperation mit der Fa. E. MERCK KGAA entwickelte konformativ fixierte cyclische Pentapeptid *cyclo*(-RGDFV-) und dessen Analoga,^[25] haben sich als hochwirksames peptidisches Brustkrebstherapeutikum der ersten Generation etabliert.

Innerhalb der Vielzahl der Peptidomimetika mit RGD-Motiv, z. B. von JACOBSEN et al.,^[104] LAZARO et al.,^[105] MERCK,^[106] SMITHKLINE BEECHAM^[107] und DUPONT,^[108] ist das β -Turn Mimetikum **RWJ-50042** von JOHNSON PHARMACEUTICALS auf Nipecotinsäurebasis besonders bemerkenswert, dessen interessante in vivo-Eigenschaften durch Festphasensynthese von etwa 200 Analoga der Leitstruktur zu **80** optimiert werden konnten ($IC_{50} = 0.015 \text{ nM}$).^[109]

Völlig neuartige Konformationsräume erschlossen Konjugate aus Peptiden und Kohlenhydraten, die zur Vermeidung der negativen peptidischen Eigenschaften bezüglich Stabilität, Selektivität und Affinität^[110] von KESSLER et al.,^[111] NICOLAOU et al.^[112] und anderen Gruppen^[113] entwickelt wurden und die in der Entwicklung neuer Wirkstoffe ein noch unerschöpftes Potential haben und zu einem Standardwerkzeug bei der Optimierung von Peptidwirkstoffen avancieren könnten. Durch Einbinden des Signalmotivs in cyclische Peptide^[114] mit rigidem Grundgerüst, durch die Verwendung von überbrückten Aminosäure-Bausteinen, β -Aminosäuren^[30] oder auch kleinen anellierten oder spiroverknüpften Ringen, kann konformative Starrheit in die Systeme eingeführt und andererseits gleichzeitig die rezeptorgetreue Konformation des Peptids imitiert werden.

Schema 26. Die native RGD-Peptidsequenz und das vom neuartigen Baustein *N*-Benzyloxycarbonylcyclopropylidenacetat (**10**) oder vom 2-Chlor-2-cyclopropylidenacetat (**7**) abgeleitete Spirocyclopropyl-Analogon.

Wie bereits dargelegt, bietet der multifunktionale Baustein 2-Chlor-2-cyclopropylidenacetat (**7**) einen einfachen Zugang zum bicyclischen Octahydro[2*H*]pyrazino[1,2-*a*]pyrazin-System.^[183] Zum Aufbau von Peptidgerüsten sind allerdings α,β -ungesättigte Dehydroaminosäuren vielseitige Startmaterialien, die in einer Michael-Addition die einfache Darstellung divers substituierter β -Aminosäuren erlauben.^[115] Zum Aufbau von Peptidomimetika mit Octahydro[2*H*]pyrazino[1,2- α]pyrazin-Gerüst^[183] erscheint das neuentwickelte Benzyloxycarbonylaminocyclopropylidenacetat **10** geeigneter als **7** zu sein, wie die vielseitige Chemie der wenigen bislang bekannten Beispiele von cyclopropylsubstituierten Dehydroaminosäuren zeigt.^[116]

Ergebnisse und Diskussion

Das α -Aminocyclopropylidenacetat **10** wurde ausgehend von dem geschützten Oxazolidin **83**, einem bekannten Vorläufer von Garners Aldehyd, in 30% Gesamtausbeute über 6 Stufen dargestellt.

Schema 27. Synthese des β -Aminosäurebausteins **10**.

Als Schlüsselschritt zum Aufbau des Dreirings wurde eine reduktive Cyclopropanierung der Esterfunktion nach KULINKOVICH gewählt, ein ähnlicher Ansatz, wie bereits TADDEI et al. bei der enantioselektiven Totalsynthese von Cleonin

und seinen Derivaten gewählt haben (Schema 27).^[117] Zunächst scheint die Einführung des Dreirings durch reduktive Cyclopropanierung der Esterfunktion problematisch: Die Verwendung von $\text{Ti}(\text{iOPr})_4$ in katalytischen (20 mol%) und selbst stöchiometrischen Mengen führte neben geringen Mengen an Produkt zur Reisolation großer Mengen Startmaterial. Wechsel des Lösungsmittels sowohl für die Reaktion als auch für das Grignard-Reagenz von Ether zu THF hatte ebenso wenig Einfluss auf die Ausbeute wie die Zugabegeschwindigkeit des Grignard-Reagenzes. Variation der Temperaturführung der exothermen Reaktion (von 0 °C bis zu refluxierendem THF) war ebenfalls wirkungslos. Als optimale Bedingungen haben sich die Verwendung von $\text{MeTi}(\text{OiPr})_3$ als Cyclopropanierungsreagenz und in situ-Schätzung des Cyclopropanols als Mesylat **84** erwiesen, entsprechend der Empfindlichkeit der Cyclopropaneinheit hinsichtlich Säure und Hitze. Zum einen wird so die Abgangsgruppe zur Ausbildung der Methylen-cyclopropaneinheit vorgeformt, zum anderen die Umlagerung des Cyclopropanols während der Synthesetransformationen zum substituierten Ethylketon verhindert.

Schema 28. Michael-Addition von Glycin-*tert*-butylester an **10**, Acylierung und Cyclisierung zum geschützten Piperazinon **89**.

Entschätzung des Oxazolidins **84** mit 2 Äquivalenten *para*-Toluolsulfonsäure Monohydrat ergab den *N*-geschützten Aminoalkohol **85** in 90% Ausbeute. Dessen Oxidation nach Jones zur Carbonsäure und deren Veresterung in Methanol mit katalytischen Mengen konzentrierter Schwefelsäure ergab die potentiell α,β -ungesättigte Aminosäure **86** in 74% Ausbeute. Da die Eliminierung eine stärkere Base als Triethylamin verlangte, ergab KOtBu in MTBE bei 0 °C das

Benzyloxycarbonylamino-cyclopropylidenacetat (**10**) in 94% Ausbeute als farbloses Öl.

Die Michael-Addition von Glycin-*tert*-butylester an das α,β -ungesättigte System **10** in Acetonitril erforderte – entsprechend den elektronischen Eigenschaften von **10** – bei 20 °C mit 3 Tagen sehr viel längere Reaktionszeiten als vergleichbare Michael-Additionen an den sehr reaktiven Michael-Akzeptor **7**. Zudem war die Zugabe von 3 Äquivalenten K_2CO_3 nötig, das Michael-Addukt **87** wurde jedoch in immerhin 84% Ausbeute gebildet. Ohne Entschützen des *tert*-Butylesters wurde **87** unter Schotten-Baumann-Bedingungen mit Bromacetylchlorid zum offenkettigen Dipeptid **88** in 92% Ausbeute acyliert. Der Ringschluss zu **89** gelang durch intramolekulare Alkylierung der Carbamateinheit mit 1.5 Äquivalenten $CsCO_3$ und TBAI in 99% Ausbeute nach chromatografischer Reinigung an Kieselgel. Das TBAI liefert einerseits das für eine in situ Finkelstein-Reaktion nötige Iodid-Ion, andererseits dient es als Phasentransferreagenz.

Schema 29. Kupplung des entschützten Piperazinons **90-*t*Bu** mit (*S*)-Arginin und Cyclisierung zu den finalen RGD-Peptiden **81a,b**.

Hydrogenolytische Entschützung der Z-Gruppe in **89** ergab innerhalb von 2 h den sechsgliedrigen Aminoester **90-*t*Bu** in 84% Ausbeute. Die freie Aminogruppe wurde

mit *N*-Z-geschütztem (S)-Arginin unter DCC-Peptidkuppelungsbedingungen kondensiert, das so erhaltene offenkettige Tripeptid **91a,b** wurde hydrogenolytisch entschützt und ergab **92a,b** als 1 : 1-Diastereomerengemisch. Finale Entschützung unter sauren Bedingungen lieferte die freien bicyclischen RGD-Mimetika **81a** und **81b**.

Schema 30. Retrosynthetische Überlegungen zum Aufbau des RGD-Peptids **81** über das Piperazinon **90-Me**.

Ein weiterer möglicher Zugang zu diesem Peptid **81** über das Piperazinon **90-Me** startete von **7**. Die direkte Einführung des Glycin-Restes über eine Peptidkuppelung des entsprechenden Michael-Addukt scheiterte sowohl aus sterischen als auch aus elektronischen Gründen, weshalb das sterisch weniger anspruchsvolle 2-Benzyloxyethylamin als potentielles Glycin-Äquivalent gewählt wurde.

Schema 31. Darstellung des Piperazinons **95** als Vorläufer des RGD-Peptids.

Eine Lösung von 2-Benzoyloxyethylamin addierte in THF bei 0 °C sauber an **7** und innerhalb von nur 4 h. Trotz der Probleme bei der Acylierung des Michael-Addukts **93** mit Boc-Glycin unter DCC-Aktivierung, die jedoch bei dem um eine Methylengruppe größeren Homologen problemlos möglich war, konnte **93** unter modifizierten Schotten-Baumann-Bedingungen in 77%-Ausbeute (über 2 Stufen) leicht zum gemischten Bishalogenid **73a** gekuppelt und säulenchromatografisch an Kieselgel gereinigt werden. Eine doppelte nucleophile Substitution zu **2aa** mit Benzylamin als Nucleophil, zunächst inter-, dann intramolekular, gelang innerhalb von 2 d in 75% Ausbeute.

Die hydrogenolytische Entschützung sowohl des Benzylethers, als auch des *N*-Benzylamins in **2aa** zu **94-H**, gelang wegen der schwierigen Spaltung des Benzylethers zunächst nur unzureichend (**94-H**/**94-Bn** = 4 : 1), die Produkte konnten jedoch chromatografisch abgetrennt werden. Ein Wechsel des Katalysators zu Pd/C der Firma Degussa schuf hier Abhilfe und ergab **94-Bn** in sehr guter Ausbeute (92%). Das Schützen der Stickstoff-Funktion in **94-H** als Carbamat gelang sauber in 82% Ausbeute, um eine Oxidation der sekundären Aminofunktion zum *N*-Oxid unter den nachfolgenden oxidativen Bedingungen zu verhindern.

Die Aminofunktion konnte jedoch nicht nur in Form von Benzylamin, sondern auch durch direkten Halogen-Azid-Austausch von **73a** zu **96-N₃** und nachfolgende milde Reduktion bzw. durch selektive nucleophile Substitution des Bromids in **73a** gegen Urotropin und nachfolgende acidolytische Spaltung des Urotropinium-Ions zum Ammoniumhydrochlorid **96-NH₂·HCl** eingeführt werden.

Schema 32. Ein alternativer Zugang zum Piperazinon **94-H**.

In ersterem Fall erfolgt der Brom-Azid-Austausch in Gegenwart eines Äquivalents Natriumazid selektiv zunächst in primärer Position. Wurde allerdings ein größerer Überschuss Natriumazid verwendet, so erfolgte – selbst in Neopentylposition – eine Substitution des Chlorid. Im Fall von Urotropin als Nucleophil erfolgt eine Substitution selbst mit überstöchiometrischen Mengen ausschließlich in primärer Position. Die Oxidation von **95** in Gegenwart katalytischer Mengen RuO_2 mit 1.1 Äquivalenten Natriummetaperiodat als Kooxidans in einem ternären System aus Tetrachlormethan, Acetonitril und Wasser (2 : 2 : 3) konnte leicht durch das Auftreten der intensiv gelben Farbe des in situ geformten RuO_4 verfolgt werden.

Die rohe Carbonsäure wurde mit Thionylchlorid in Methanol verestert und unter diesen stark sauren Bedingungen in einem Schritt auch die säurelabile Boc-Schutzgruppe entfernt. Rühren mit Triethylamin ergab in 68% Gesamtausbeute (über 3 Stufen nach Chromatographie an Kieselgel) den freien Aminoester **90-Me** als Öl.

Schema 33. Oxidation des Boc-geschützten Piperazinons **95** zum finalen Piperazinon **90-Me**.

Ein rigidifiziertes Tripeptidomimetikum der inversen RGD-Sequenz ausgehend von 2-Chlor-2-cyclopropylidenacetat

Einleitung

Die RGD-Tripeptidsequenz (Arg-Gly-Asp)^[118] hat als universelles Mittel der Zell-Zell-Kommunikation bzw. Zell-Matrix-Adhäsion^[101] und als Signalsequenz bei der Embryogenese, Osteoporose und der Krebserkrankung viel Aufmerksamkeit erregt. Systematische Untersuchungen zur Peptidkonformation,^[119] Modifikation der Primärsequenz oder einzelner Aminosäuren^[120] und ihr Effekt auf die Erkennung durch den Fibronectin-Rezeptor,^[121] haben gezeigt, dass Peptide ohne die RGD-Sequenz, um den Faktor hundert bis tausend weniger inhibitorisch aktiv waren als das Referenzpeptid, einschließlich eng verwandter Peptidsequenzen (GRADSP und GRGESP) und Peptide der umgekehrten DGR-Sequenz (Asp-Gly-Arg). Auf der anderen Seite haben jedoch modifizierte retro- und retro-inverso Pseudopeptide von Arg-Gly-Asp mitogene Aktivität auf das Wachstum menschlicher Fibroblasten in Endothelzellen,^[122] Inhibierung der Tumordinvasion und Metastatisierung^[123] und antiaggregatorische Aktivität gezeigt.^[124]

Unter den verschiedenen chemischen Grundgerüsten zur Imitation der RGD-Sequenz^[125] lassen sich cyclische Peptide finden, in die Zucker-Aminosäuren oder selbst Kohlenhydrate inkorporiert sind,^[126] kleine Heterocyclen wie Triazole,^[127] jedoch auch makrocyclische Wirkstoff-Vorstufen,^[128] Hydantoine^[129] und nicht zuletzt auch Oxopiperazinone^[130] und 2,5-Diketopiperazine.^[131]

Wie bereits gezeigt, öffnet der multifunktionale Synthesebaustein 2-Chlor-2-cyclopropylidenacetat (**7**)^[92] den Weg zu einer großen Vielzahl von Heterocyclen,^[48] z. B. zum Octahydro[2H]pyrazino[1,2-a]pyrazin-Gerüst^[183] mit einer in ein bicyclisches System eingebundenen 2-Oxopiperazinon-Einheit. Als hervorragender Michael-Akzeptor addiert **7** schnell viele Arten von Nucleophilen, darunter auch sekundäre und primäre Amine, und die Produkte können durch nucleophile Substitution des Chlor-Substituenten in Nachbarschaft zum Dreiring weiterreagieren. Daher lag es nahe, das bicyclische spirocyclopropanierte Peptidomimetikum **96** der inversen RGD-Sequenz (DGR) in das Octahydro[2H]pyrazino[1,2-a]pyrazin-Gerüst einzubinden (Schema 34).

Schema 34. Ein vom 2-Chlor-2-cyclopropylidenacetat (**7**) abgeleitetes Peptidomimetikum des DGR-Tripeptids, eingebunden in das heterocyclische Octahydro[2*H*]pyrazino[1,2-*a*]pyrazingerüst (**96**) und sein natürliches Vorbild.

Ergebnisse und Diskussion

An **7** ließ sich glatt 3-Benzoyloxypropylamin, ein noch zu funktionalisierender Arginin-Vorläufer, addieren (Schema 35). Nachfolgende DCC-Peptidkupplung mit Boc-Glycin in THF ohne vorige Isolation des instabilen Michael-Addukts ergab das offenkettige Dipeptid **24** in 88% Ausbeute. Dessen Charakterisierung mittels NMR gestaltete sich wegen seines dynamischen Verhaltens auf der NMR-Zeitskala und der signifikanten Zersetzung der Boc-Schutzgruppe während der Hochtemperaturmessungen (ab 90 °C) schwierig.

Schema 35. Michael-Addition an **7**, Peptidkupplung mit Boc-Gly-OH und Optimierung von Entschützung und Cyclisierung zu entweder **2** oder **3**.

Chromatographie, saure Entschützung (TFA oder MeOH/HCl) von **24** und basisch induzierter Cyclisierung ergab zwei Produkte, sowohl den sechsgliedrigen α -

Aminoester **2** als auch das α -Chlorlactam **3** im Verhältnis von etwa 1 : 1 und 40% Gesamtausbeute. Deren Trennung durch Chromatographie an Kieselgel war wegen der beinahe identischen Retentionsfaktoren schwierig, trotzdem war es durch Behandlung der Rohmischung mit kaltem Et₂O möglich, **3** durch Kristallisation als farblosen Feststoff zu isolieren. In der Mutterlauge verblieb der ölige Aminoester **2**, der sich nun durch einfache Kieselgelfiltration reinigen ließ.

Tabelle 8. Michael-Addition an **7**, Peptidkupplung mit Boc-Gly-OH und Optimierung von Entschützung und Cyclisierung zu entweder **2** oder **3**.

Eintrag	Bedingungen	Ausbeute	Ausbeute
		2 (%)	3 (%)
a	1) TFA, CH ₂ Cl ₂ ; 2) aq. NaHCO ₃ , CH ₂ Cl ₂ , 25 °C	20	20
b	1) TFA, CH ₂ Cl ₂ ; 2) aq. K ₂ CO ₃ , CH ₂ Cl ₂	29	66
c	1) TFA, CH ₂ Cl ₂ ; 2) aq. NH ₃ , 60 °C	–	70
d	1) HCl, MeOH; 2) aq. NH ₃ , 60 °C	–	81
e	1) HCl, MeOH; 2) NH ₃ , MeOH, 60 °C	–	89
f	1) TFA, CH ₂ Cl ₂ ; 2) Na ₂ CO ₃ , DMF, 25 °C	49	< 2
g	1) KOH, MeOH, 20 °C, 15 h; 2) conc. HCl, 20 °C, 2 h; 3) MeOH, NH ₃ , 0 → 25°C, 6 h; 4) MeOH, cat. conc. H ₂ SO ₄ , 15 h	93	–
h	1) HCl, MeOH; 2) NEt ₃ , THF	84	14

In Anbetracht der niedrigen Ausbeute an dem zum Aufbau des bicyclischen Heterocyclus **96** benötigten Cyclisierungsprodukts **2** und des schwierigen und langwierigen Aufreinigungs- und Trennprozesses, wurde nach geeigneteren Reaktionsbedingungen für die gewünschten Transformationen gesucht (Tabelle 8): Entschützen des Dipeptids **24** mit Trifluoressigsäure (TFA), wässrige Aufarbeitung und zweiphasige basische Cyclisierung (NaHCO₃, K₂CO₃) ergab vornehmlich das α -Chlorlactam (Verhältnis **2/3** = ~2 : 1). Cyclisierung in wässrigem Ammoniak bei erhöhter Temperatur führte nach Entschützung mit methanolischer HCl zu einen zu besseren Ausbeuten an **3** (81 vs. 70%), da eine wässrige Aufarbeitung hier unnötig war, zum anderen wurde Verbindung **2** nicht gebildet. Durch Vermeiden wässriger Aufarbeitung, die auch immer mit Substanzverlust einhergeht, konnte nach Entschützung in methanolischer HCl und Cyclisierung bei 60 °C in methanolischem

Ammoniak die Ausbeute an **3** auf 89% erhöht werden, ohne dass isolierbare Mengen von **2** gebildet wurden. Durch Hydrolyse der Esterfunktion des Dipeptids **24** und mittels einer Sequenz aus Entschützung, basischer Cyclisierung zur α -Aminocarbonsäure und Wiederveresterung, wurde **2** selektiv und in hohen Ausbeuten geformt (93%). Vielleicht liegt dies an der Stabilität des intermediär geformten Carboxylat-Anions gegenüber dem cyclisierenden nucleophilen Angriff der freien Aminofunktion an C-1. Derart konnte die Bildung von **3** selbst in großem Maßstab nicht beobachtet werden, jedoch war für eine optimale Ausbeute ein sorgfältiges Verfolgen der Reaktionssequenz mittels DC und NMR nötig. Nahezu derselbe Effekt war durch einfaches Rühren des entschützten (HCl/MeOH) Dipeptids **24** in THF mit einem Überschuss an Triethylamin erreichbar. Obwohl in diesem Fall das ungewünschte Lactam **3** in 14% Ausbeute ebenfalls gebildet wurde, ließen sich gemäß dieser Methode leicht größere Mengen an **2** in hohen Ausbeuten (84%) synthetisieren.

Schützen des sekundären Amins **2** als Carbamat ermöglichte die Isolierung von **97-Bn** in 75% Ausbeute und chromatografische Abtrennung von etwa 14% aus dem Cyclisierungsschritt verbleibendem Lactam **3** (Schema 36).

Schema 36. Mitsunobu-Reaktion am Piperazinon **97-OH** mit dem zweifach Benzyloxycarbonyl- (Z) geschützten Guanidin **98**.

Entschützen des Benzylethers **97-Bn** durch katalytische Hydrierung in Methanol und Filtration der Rohmischung über Celite ergab den freien Alkohol **97-OH** in nahezu quantitativer Ausbeute, der direkt ohne weitere Aufreinigung für die Mitsunobu-

Reaktion mit 1.5 Äquivalenten des zweifach Z-geschützten Guanidins **98**^[132] und denselben Mengen an Triphenylphosphan und Diisopropylazodicarboxylat (DIAD) bei 0 °C verwendet wurde. Die Reaktion konnte leicht durch Entfärben des intensiv orange gefärbten DIAD verfolgt werden und ergab das vollgeschützte Piperazinon **99** in 71% Ausbeute (über zwei Stufen nach Chromatographie). Boc-Entschützung mit HCl/MeOH und Freisetzung des Amines mit einem Überschuss Triethylamin ergab das freie Amin **100** in 98% Ausbeute.

Dessen DCC-vermittelte Peptidkupplung unter Standardbedingungen mit *N*-Boc-(S)-Asp-OBn und 2,4,6-Collidin als sterisch gehinderter Base, um Racemisierung vorzubeugen, ergab das offenkettige und vollgeschützte Tripeptid **101**. Dieses war wegen seines dynamischen Verhaltens bei 20 °C und den mit der thermolabilen Boc-Schutzgruppe verbundenen Problemen bei Hochtemperaturmessungen per NMR schwierig zu charakterisieren (Schema 37).

Schema 37. Aufbau des zweiten heterocyclischen Ringes und dreifaches hydrogenolytisches Entschützen zum DGR-Tripeptidomimetikum in Form der beiden Diastereomere **96a** und **96b** (~1 : 1).

Entschützung von **101** mit einem Überschuss methanolischer HCl und nachfolgende thermische Cyclisierung in Toluol bei 90 °C ergab das vollgeschützte Octahydro[2 *H*]pyrazino[1,2- α]pyrazin-Gerüst **102** des inversen RGD-Peptids als nicht

weiter trennbares Gemisch zweier Diastereomere ($\sim 1 : 1$). Entfernen der drei hydrogenolytisch spaltbaren Z-Schutzgruppen und Filtration der Rohmischung über Celite als einzigem Reinigungsschritt (um signifikante Verluste an Material durch die sehr gute Wasserlöslichkeit des Peptids zu verhindern) ergab das freie DGR-Peptid **96a,b** als farblosen Feststoff in nahezu quantitativer Ausbeute (99%) in Form zweier Diastereomere ($\sim 1 : 1$).

Auf dem Weg zum Neuropeptid: Li-Enolatchemie und Stecker-Reaktion – Ein möglicher Weg zu enantiomerenreinen Peptidomimetika

Einleitung

Kleine Peptide, wie z. B. das aus der Kakerlake *Periplaneta americana* isolierte, jedoch auch in einigen weiteren Insekten vorkommende Pentapeptid Arg-Tyr-Leu-Pro-Thr (RYLPT, Proctolin) spielen auch im Organismus von Wirbellosen, wie z. B. Insekten eine bedeutende Rolle als Neurotransmitter.^[133] Die Entwicklung eines neuartigen Zugangs zu insektiziden Neuropeptidantagonisten könnte zur Entwicklung einer neuartigen agrochemischen Art von Wirkstoffen führen, zumal die meisten der etwa 150 bekannten Neuropeptide spezifisch für Insekten sind.^[134] Daher wurden einige synthetische Anstrengungen unternommen, um wenigstens einige der stereogenen Zentren in **103** durch sp^2 -Zentren zu substituieren und dadurch gleichzeitig konformative Starrheit in das Rückgrat einzuführen, wie durch das von SCHERKENBECK et al.^[135] durch einen Oxazolring modifizierten Proctolin-Analogon **104** (Schema 38). Ist solch ein Ansatz erst einmal entwickelt, sollte er sich leicht auf weitere kurze Peptidsequenzen ausdehnen lassen, wie z. B. die aus dem marinen Bakterium *Halobacillus litoralis* YS3106 isolierten fungiziden Di-, Tri- und Tetrapeptide *cyclo*(Pro-Val), *cyclo*(Pro-Leu), *cyclo*(Ile-Val) und Halolitoralin A–C mit Aktivität gegen die Pilze *Candida albicans* und *Tricophyton rubrum*.^[136]

Schema 38. Das Insektenneuropeptid Proctolin (**103**) und ein rückgratmodifiziertes Analogon (**104**).

Interessanterweise kann offenbar durch Rückgratmodifikation und Einbinden einer entsprechenden Signalsequenz in ein heterocyclisches Motiv auch die Spezifität am

Wirkort geändert werden. So weist z. B. das fungizide cyclische Tetrapeptid Rhodopeptin durch Einbinden in ein Hydantoin-, Benzimidazol-, o-Glucosamin-, Chinolon- oder Benzodiazepin-Gerüst signifikant bessere fungizide Aktivität und bessere physikalisch-chemische Eigenschaften als das natürliche Vorbild auf.^[137]

Wie kein anderes Peptidmotiv erweist sich die in die heterocyclischen Template **105** oder **106** eingebundene Neuropeptidsequenz als Prüfstein für die Universalität des bereits vorgestellten Baukastensystems.

Schema 39. Mögliche retrosynthetische Zugänge zu allgemeinen 2-Oxopiperazinonen **2-R** mit (hetero)aromatischer Seitenkette R, z. B. Indol als Vorläufer zu den Neuropeptidmotiven **105** und **106**.

Es wurden bereits 25 retrosynthetische Zugänge zu den Systemen **105/106** erfolglos erprobt.^[96] Die potentiell erfolgreiche Strategie – unabhängig ob zu Struktur **106** oder zu dem sich in nur einer Peptidbindung unterscheidende Isosteren **105** – muss einen universellen Zugang zum Oxopiperazinon **2-R** eröffnen. Diese waren zwar teilweise über die bereits dargelegte Methodik zugänglich, jedoch speziell die Einführung des Indolylrestes als Seitenkette von Tryptophan war problematisch. Ein weiterer wesentlicher Anspruch an den potentiellen Syntheseweg sollte der mögliche enantioselektive Aufbau der Peptidstrukturen sein. Der Aufbau über die Bausteine **7**

und **9** mit einer Michael-Addition als initialem Schritt könnte zu racemischen Heterocyclen führen, die über eine Deprotonierungs-Reprotonierungssequenz deracemisiert werden könnten. Auch denkbar wäre ein Wechsel zu den Bausteinen **107** und **108**, deren Aldehydfunktion im Sinne einer Strecker-Reaktion ebenfalls enantioselektiv funktionalisiert werden könnte (Schema 39).

Ergebnisse und Diskussion

Vorläufer zur enantioselektiven Protonierung

Die bisherigen Synthesen von enantiomerenreinen monosubstituierten Piperazinonen sowohl an fester wie auch in flüssiger Phase basieren überwiegend auf der Verwendung enantiomerenreiner Aminosäuren als Ausgangsmaterialien oder auf chiraler Induktion ausgehend von einem geeigneten chiralen Auxiliar. Besonders letzteres Prinzip ist attraktiv für das vorgestellte Verfahren, da die Produkte als Gemisch zweier prinzipiell trennbarer Diastereomere entstehen. Leider bereitet die Acylierung mit α -bromierten Säurehalogeniden, die unter basischen Bedingungen die Möglichkeit zur E1cB-Eliminierung haben, nach wie vor große Schwierigkeiten. Deshalb lassen sich nicht einfach enantiomerenreine α -Bromessigsäurehalogenide (Halogen = F, Br) einsetzen. Sehr viel eleganter, besonders im Hinblick auf die Darstellung von Peptiden mit nicht-natürlichen Aminosäuren, erscheint die Einführung der Seitenkette R direkt am Peptid durch elektrophile Substitution an einem durch Deprotonierung an C-3 erzeugten Amidenolat. Die nahezu universelle Acylierbarkeit der Michael-Addukte von primären Aminen an **7** mit Bromacetylchlorid unter Schotten-Baumann-Bedingungen zu **73** spricht für diese Überlegungen.

In dieselbe Richtung weist die von HUSSON et al. entwickelte CNRS-Methode, die kommerziell erhältliche β -Aminoalkohole, wie (*R*)- bzw. (*S*)-Phenylglycinol, als chirale Auxiliare verwendet.^[138] So konnte das bicyclische Azlacton **109**, das nur in moderater Diastereoselektivität zugänglich war, mittels einer Deprotonierungs-Reprotonierungs-Sequenz am stereogenen Zentrum C-2 gezielt zu **110** epimerisiert werden (96% *de*), dessen Diastereomerenreinheit durch einfaches Umkristallisieren auf 100% gesteigert und durch hydrogenolytische Abspaltung des chiralen Auxiliars zur enantiomerenreinen (–)-(*S*)-Pipicolinsäure (**111**) entschützt werden (Schema 40).^[139] Bemerkenswert bei diesem Ansatz ist die offenbar vom System selbst induzierte Äquilibration, da mit LDA weder eine chirale Base, noch mit Essigsäure eine chirale Protonenquelle zur diastereoselektiven Reprotonierung verwendet wird.

Schema 40. Eine Sequenz aus Deprotonierung und diastereoselektiver Reprotonierung von HUSSON et al. als möglicherweise enantioselektiver Zugang zu den Piperazinonen **2**.

Der Vorläufer **73a** zu analogen Experimenten wurde durch Michael-Addition von 2-Benzyloxyethylamin an **7** und nachfolgende Acylierung mit Bromacetylchlorid in 73% Ausbeute dargestellt (Schema 41). Wie bereits dargelegt, konnte **73a** entweder über das Azid **96-N₃** oder das Ammoniumsalz **96-NH₂·HCl** in das Piperazinon **94-Bn** überführt werden.

Schema 41. Die Synthese von Piperazinon **94-Bn**: Ein potentieller Alkylierungsvorläufer.

Um das Amidenolat von **94-Bn** selektiv an C-3 zu alkylieren, ist ein Entfernen des aciden Protons an C-2 nötig. Durch Reduktion der Esterfunktion in **94-Bn** mit Natriumborhydrid konnte der Aminoalkohol **112** in moderater Ausbeute (59%)

dargestellt werden, dessen Umsetzung mit Paraformaldehyd und katalytischen Mengen *para*-Toluolsulfonsäure das Oxazolidin **113** in 76% Ausbeute ergab (Schema 42). Diese Vorgehensweise erfordert zwar nach der Alkylierung eine Rückoxidation des Alkohols **112**-R zur entsprechenden Carbonsäure, doch wird dieser Umweg dadurch aufgewogen, dass so prinzipiell auch isostere Neuropeptide **105** mit unnatürlichen Seitenketten in enantiomerenreiner Form dargestellt werden können, was eine aufwendige Synthese der unnatürlichen Aminosäuren im Vorfeld überflüssig macht.

Schema 42. Darstellung des Oxazolidins **113** und Alkylierung dessen Amid-Enolat mit Benzylbromid.

Bildung des Enolats von **113** mit LiHMDS bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ und Abfangen mit einem Elektrophil (Benzylbromid) bei dieser Temperatur lieferte **114** in 80% Ausbeute, allerdings ohne erkennbare Diastereoselektivität (1 : 1-Diastereomergemisch laut LC-MS). Zu einem geringen Anteil konnte auch das Bisalkylierungsprodukt nachgewiesen werden. Die saure Entschützung zum Aminoalkohol gelang zwar, dessen Reoxidation zur Carbonsäure **115** mit Jones-Reagenz führte allerdings zu einem äußerst heterogenen Produktgemisch.

Die enantioselektive Reprotonierung von β -Aminoalkoholen

Die Umsetzung von enantiomerenreinem (*R*)- bzw. (*S*)-Phenylglycinol mit dem gemischten Bishalogenid **73d** im Sinne einer cyclisierenden zweifachen nucleophilen Substitution führte zwar nicht zum Azlacton, jedoch wurden in guten Ausbeuten die beiden β -Aminoalkohole **2dg** (73%) und **2dh** (65%) gebildet (Schema 43).

Schema 43. Die diastereomeren β -Aminoalkohole **2dg** und **2dh** sind mögliche Substrate für eine diastereoselektive Reprotonierung.

Da **73d** durch die Synthesestrategie bedingt in racemischer Form anfällt, liegen **2dg** und **2dh** als ein 1 : 1-Gemisch zweier Diastereomere vor. Eine Epimerisierung von **2dg** bzw. **2dh** analog der CNRS-Methode von HUSSON et al. durch ein Deprotonierungs-Reprotonierungs-Sequenz erschien vielversprechend.

Auch wenn durch Behandlung mit LDA oder LiHMDS aufgrund der zwei vorhandenen C,H-aciden Positionen intermediär ein Dianion gebildet werden dürfte, blieb die Deprotonierungs-Reprotonierungs-Sequenz allerdings ergebnislos, da neben größeren Mengen eines undefinierbaren Produktgemisches nur wenig eingesetztes *rac*-**2dg** reisoliert werden konnte (Schema 44).

Schema 44. Der Versuch einer Sequenz aus Deprotonierung und diastereoselektiver Reprotonierung.

Dieser Befund bleibt unerklärlich, da das aufgrund der äquatorialen Phenylgruppe stabilere Enolat-Konformer **118** bevorzugt zum Diastereomer $(\text{R,R})\text{-2dg}$ reprotoniert werden sollte, welches aus einem axialen Angriff des Elektrophils H^+ *trans* zur Phenylgruppe unter Vermeidung einer ungünstigen 1,3-diaxialen Wechselwirkung resultiert (Schema 45).

Schema 45. Eine Protonierung des Enolats **120** sollte aufgrund der günstigeren 1,3-diaxialen Wechselwirkungen im Vergleich zu **119** hoch diastereoselektiv sein.

Eine Strecker-Reaktion zum Aufbau funktionalisierter Piperazinone

Die Michael-Addition von *N*-Benzyl-Glycinamid (**121**) an **7** lieferte in sehr guter Ausbeute (89%) das Addukt **122**, ebenso gelang der Austausch der Chloridfunktion durch Azid zu **123** in DMF unter sehr schonenden Bedingungen und in sehr guten Ausbeuten (92%), jedoch lieferte die Reduktion der Azidfunktion mit Zinnchlorid nicht

das erwünschte Amin **124**, sondern eine nicht näher spezifizierte Produktmischung (Schema 46).

Schema 46. Versuch zur Darstellung von **124** als Vorläufers für eine Strecker-Reaktion. *N*-Benzyl-Glycinamid (**121**).

Die Addition von Benzyl-(2-benzyloxyethyl)amin, einem maskierten Äquivalent für Glycin oder auch Glycinamid, an **7** lieferte glatt das Chlorid **125** (97%), das analog zu oben vorgestellter Route über das Azid **126** (99%) nun allerdings glatt (90%) zum Amin **127** führte (Schema 47).

Schema 47. Darstellung des Strecker-Vorläufers **127** ausgehend von 2-Chlor-2-cyclopropylidenacetat (**7**) und Kondensation von **127** zu den Iminen **128a,b**.

Wäre es möglich, an diesem Vorläufer die zweite Aminosäure, z. B. über eine Strecker-Reaktion aufzubauen, so hätte man einen Schlüssel zur Darstellung universeller Neuropeptidvorläufer in der Hand, unabhängig von der limitierenden Zahl der natürlichen Aminosäuren. Zudem könnte man durch die Wahl eines geeigneten Katalysators die Strecker-Reaktion enantioselektiv durchführen.^[140] Tatsächlich ließ sich **127** mit *para*-Anisaldehyd und *para*-Fluorbenzaldehyd in Trimethylorthoformiat als Lösungsmittel in quantitativer Ausbeute zu den Iminen **128a** und **128b** kondensieren (Schema 47).

Ausgehend von **128a** wurde an die Imin-Doppelbindung aus Natriumcyanid und konz. Essigsäure in situ entwickelter Cyanwasserstoff addiert. Hierbei zeigte sich eine leichte Selektivität zugunsten eines Diastereomers von **129a**, das Diastereomerenpaar konnte jedoch zunächst nicht getrennt werden. Die Hydrolyse des Nitrils **129a** zur freien Carbonsäure in Gegenwart von TMSCl/MeOH bei 50 °C und deren säurekatalysierte Veresterung zum Carbonsäuremethylester **130a** gelang in einem Schritt und in sehr guten Ausbeuten (Schema 48.).

Schema 48. Addition von HCN an die Doppelbindung von **128a** und dessen weitere Transformation zum Piperazinon **132a**.

Problematischer erwies sich die Abspaltung der beiden Benzylschutzgruppen in **130a**. So war zur vollständigen Entfernung eine Reaktionszeit von 2 Tagen notwendig, die Reaktion lieferte dann jedoch in 71% Ausbeute das durch intramolekularen Ringschluss gebildete Piperazinon **131a**. Schutz der freien Aminofunktion als Carbamat, Ruthenium-katalysierte Oxidation des primären Alkohols zur Carbonsäure und deren Veresterung in Gegenwart von Thionylchlorid/MeOH ergab das entsprechende Piperazinon, das unter den sauren Reaktionsbedingungen zudem zu **132a** entschützt wurde (Schema 48).

Die versuchte Kupplung von **132a** mit (S)-Prolin unter DCC/HOBt-Aktivierung scheiterte. Dies ist eventuell genauso wie das Scheitern der meisten Peptidkupplungen an den Michael-Addukten von **7** auf sterische Hinderung zurück zu führen. Hier könnte zukünftig die Verwendung von entsprechenden Säurechloriden erfolgreich sein (Schema 49).

Schema 49. Die Peptidkupplung von **132a** mit (S)-Pro-OH scheitert.

Die Addition von Indolen an 2-Chlor-2-cyclopropylden-acetat: Spirocyclopropanierte Wirk- und Naturstoffanaloga

Einleitung

Indolhaltige Heterocyclen als Reaktionsprodukte von Umsetzungen mit *N*-Alkylden-Tryptophanesterderivaten, sind weit verbreitet.^[141] Beispielsweise seien die eher synthetisch motivierten Arbeiten von GRIGG et al. Angeführt. Hier werden in einer Sequenz aus Diels-Alder-Reaktion,^[142] Pictet-Spengler-Cyclisierung und Heck-Reaktion geeigneter Iodbenzaldehyde an fester Phase (Wang-Harz)^[143] die entsprechenden 2,3,6,11-Tetrahydro-1*H*,5*H*-indolizino[6,7-*b*]indol-2,11a-dicarbonsäure-11a-methylester-Gerüste **135** in Ausbeuten von 54–75% dargestellt (Abbildung 11). Jedoch hält die Natur ebenfalls einen reichen Vorrat an solchen Verbindungen bereit, z. B. den Naturstoff Spirotryptostatin B und seine Derivate **136–138**.^[144]

Abbildung 11. Interessante indolhaltige Heterocyclen aus dem Labor (**135**) und der Natur (**136–138**).

Diese Substanzklasse, weitere interessante 3-substituierte Tryptophan-Analoga^[145] und andere Indol-Derivate^[146] sind durch die Lewis-Säure-katalysierte Addition von Indolen an Michael-Akzeptoren,^[147] z. B. an Dehydroaminosäuren,^[148] zugänglich.

Die Kondensation dieser Addukte mit verschiedenen Aldehyden und nachfolgende Pictet-Spengler-Reaktion führt zu 1-substituierten Tetrahydro- β -carbolinen, einem weitverbreiteten heterocyclischen Grundgerüst in vielen Indol-Alkaloiden und ihren Analogen mit meist interessanter biologischer Aktivität (Abbildung 12).^[149]

Zu diesen gehören die Naturstoffe Demethoxyfomitremorgin C^[150] (**141b**) und Fomitremorgin C (**141a**), beides neurotoxische Sekundärmetabolite, die aus der Fermentationsbrühe des Stamms *Aspergillus fumigatus* BM 939 isoliert wurden.^[151]

Sie wirken bei Multi-drug Resistenz (MDR), eine vielfach bei der Krebstherapie auftretende Komplikation.^[152] Zur selben Strukturklasse zählen auch selektive Inhibitoren der Typ-5-spezifischen Phosphodiesterase (PDE 5), wie z. B. Tadalafil (**140**, Elli Lilly) und die entsprechende Leitstruktur mit einem Hydantoin-Gerüst **139**.^[153]

Abbildung 12. PDE-5 Inhibitoren der ersten und zweiten Generation: Biologisch aktive Tetrahydro- β -carbolin-Derivate und ihre spirocyclopropanierten Analoga.

PDE-5-Inhibitoren blockieren die Hydrolyse der cyclischen Nucleotide cGMP und cAMP in ihre 5'-Nukleosid Monophosphate und haben sich als attraktive Ziele für die Behandlung kardiovaskulärer Krankheiten, z. B. Angina, Bluthochdruck und

Herzversagen erwiesen, da eine Zunahme des cGMP-Spiegels einen blutverdünnenden, anti-neutrophilen, gefäßerweiternden und diuretischen Effekt bewirkt. Darüber hinaus macht der ursprüngliche Nebeneffekt von cGMP auf die Erektionsfähigkeit PDE-5-Inhibitoren wie Sildenafil („Viagra“, Pfizer) und Vardenafil („Levitra“, Bayer und Glaxo SmithKline) zu finanziell lukrativen Werkzeugen bei der Behandlung der erektilen Dysfunktion.

Trotz seiner hohen Potenz ($IC_{50} = 3 \text{ nM}$) ist die Selektivität von Sildenafil für PDE 5 im Vergleich zu PDE 3 und ebenfalls PDE 6 recht gering, was u. a. für einige der am wenigsten erwünschten Nebenwirkungen, wie z. B. Abnormalitäten beim Farbsehen verantwortlich gemacht wird. Tadalafil,^[154] das gegen Ende des Jahres 2003 auf den Markt kam, hat einen IC_{50} -Wert von 5 nM bezüglich PDE 5 und einen mindestens tausendfachen Selektivitätsunterschied von PDE 5 gegen PDE 6. Es ist ausreichend bioverfügbar bei oraler Applikation und einmal gegeben hält die Wirkung für etwa drei Tage an.

Vor dem Hintergrund, dass 2-Chlor-2-cyclopropylidenacetat (**7**) ein besonders guter Michael-Akzeptor ist und vorteilhaft als Baustein für vielfältige konformativ fixierte Peptidomimetika benutzt werden kann,^[155] liegt ein leichter Zugang zu Cyclopropananaloga der Hydantoin-Leitstruktur von Tadalafil (**139**),^[154] Tadalafil selbst (**140**)^[156] genauso wie Demethoxyfunitremorgin C (**141b**) auf der Hand.^[157] In diesem Fall könnte hier einmal mehr die erhöhte Tendenz demonstriert werden, mit der ein geeignetes 1,1-disubstituiertes Cyclopropanderivat ähnlich einem entsprechend 2,2-disubstituierten Propan-Derivat einen Ring schließt.^[158]

Ergebnisse und Diskussion

Tatsächlich reagiert **7** in Gegenwart von Ethylaluminiumdichlorid schnell mit Indol (**142-H**) bzw. *N*-Methylindol (**142-Me**) im Sinne einer Michael-Addition zu **143-H** (85%) bzw. **143-Me** (83%). Von diesen startend führen zwei einfache Stufen zum cyclopropanierten Tryptophanmethylester **145-H**^[159] (**145-Me**): Nucleophile Substitution der Chlor-Funktion in **143-H** (**143-Me**) unter Phasentransfer-Katalyse mit Natriumazid in Wasser und nachfolgende Reduktion des Azidoesters **144-H** (**144-Me**) mit Zinn(II)chlorid in 90 bzw. 89% Gesamtausbeute (Schema 50).

Kondensation von **145-H** mit *p*-Anisaldehyd oder Piperonal in Trimethylorthoformat ergab in nahezu quantitativer Ausbeute das entsprechende Imin, das mit 20 Äquivalenten Trifluoressigsäure bei 0 °C und weiterem Rühren bei 20 °C die

Tetrahydro- β -carboline **146** und **147** in 87 (*cis/trans* = 1 : 1.7) und 89% (1 : 2.5) Ausbeute ergab. Die Diastereomeren konnten in beiden Fällen durch einfache Kristallisation aus EtOAc (**146**) oder EtOAc/Et₂O (**147**) getrennt werden (Schema 50, Tabelle 9).^[160]

Schema 50. Pictet-Spengler-Reaktion des spirocyclopropanierten Tryptophan-analogons **145-H**, das sich vom Michael-Addukt von Indol an **7** ableitet. Für weitere Details siehe Tabelle 9.

Tabelle 9. Pictet-Spengler-Reaktion des spirocyclopropanierten Tryptophan-analogons **145-H**, das sich vom Michael-Addukt von Indol an **7** ableitet.

Verbindung	R^2	Bedingungen	Ausbeute (%)
146	<i>p</i> -C ₆ H ₄ -OMe	TFA, CH ₂ Cl ₂ , 0 $\rightarrow$ 25 °C, 15 h	87 (1 : 1.7) ^[a]
147	Piperonyl	TFA, CH ₂ Cl ₂ , 0 $\rightarrow$ 25 °C, 12 h	89 (1 : 2.5)
148	Prenyl	TFA, CH ₂ Cl ₂ , –30 °C, 63 h	36 (1 : 99)

^[a] Verhältnis der Diastereomere *cis/trans*.

Unter denselben Bedingungen zersetzte sich jedoch das aus **145** und Prenal gebildete Imin **149**.^[161] Der Cyclisierungsversuch durch Behandlung mit 40 Äquivalenten Trifluoressigsäure bei $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ (0.2 M Imin in CHCl_3) für 4 h gemäß einem Protokoll von BAILEY et al.^[162] führte nur zur kompletten Reisolierung des eingesetzten Imins **149**. Bei höherer Temperatur und signifikant verlängerter Reaktionszeit ($-30\text{ }^{\circ}\text{C}$, 63 h) wurde das Tetrahydro- β -carbolin **148** erhalten, allerdings nur in 36% Ausbeute.

Schema 51. Bildung der spirocyclopropanierten Hydantoin-Leitstrukturen von Tadalafil und Tadalafil selbst (**150** und **152**).

In diesem Fall wurde nur das *trans*-Diastereomer isoliert, während die Synthese des entsprechenden nicht-cyclopropanierten Tetrahydro- β -carbolins in der Literatur als überwiegend *cis*-selektiv (6 : 1) in genau derselben moderaten Ausbeute (36%) beschrieben ist.

Umsetzung der Tetrahydrocarboline *trans*-**146** und *cis*-**146** mit *n*Butylisocyanat in refluxierendem Methylethylketon für 12 h führte direkt zu den Hydantoin-Leitstrukturen *trans*-**150** und *cis*-**150** (91 und 89% Ausbeute). Das Tetrahydrocarbolin-Derivat *trans*-**147** wurde unter Schotten-Baumann-Bedingungen mit Chloracetylchlorid zum *N*-(Chloracetyl)-Derivat *trans*-**151** in 93% Ausbeute acyliert. Dessen Reaktion mit Methylamin in wässrigem Ethanol führte nach einer Sequenz aus nucleophiler Substitution und Ringschluss zum spirocyclopropanierten Tadalafil-Analogen *trans*-**152** in 86% Ausbeute (Schema 51).

Schema 52. Kondensation des Tetrahydro-β-carbolins **148** mit Fmoc-(S)-Pro-Cl und Ringschluss zu den Diketopiperazin-Zielstrukturen **154a** und **154b**.

Im Hinblick auf das Analoge von Demethoxyfunitremorgin C wurde das Tetrahydro-β-carboline **148** mit Fmoc-(S)-Pro-Cl^[163] acyliert, was die beiden Diastereomeren **153a** und **153b** (46 und 44% Ausbeute) ergab. Diese konnten zwar säulenchromatografisch getrennt werden, jedoch aufgrund ihres dynamischen NMR-Verhaltens selbst bei hoher Temperatur (90 °C) nicht weiter charakterisiert werden. Entfernen der Fmoc-Schutzgruppe durch Umsetzung mit Piperidin führte direkt zu den Diketopiperazin-Zielstrukturen **154a** und **154b** in enantiomerenreiner Form, jedoch mit entgegengesetzter relativer Konfiguration an C-1 und C-3 verglichen mit natürlichem Demethoxyfunitremorgin C (Schema 52). Die relative Konfiguration von **154a** wurde durch Einkristall-Röntgenstrukturanalyse belegt.^[164]

Ein einfacher und effektiver Zugang zu 2-Aminocyclobuten-carbonsäuren und deren Derivaten – Rigidifizierte β -Aminosäuren

Einleitung

Nucleinsäuren sind in der Biosphäre weitverbreitete Substanzen zur Regulation der Biosynthese von Peptiden und Proteinen. Sie bestehen aus miteinander verbundenen Phosphorsäureestern der Nucleotide, die aus einer Pentose und einer Nucleobase aufgebaut sind. Zwei bedeutende Vertreter von Nucleinsäuren sind Uracil und Thymidin, von denen eine Vielzahl von Strukturanaloga bekannt sind, die als Enzyminhibitoren wirken oder statt der natürlichen Vorbilder in Nucleotide eingebaut werden.^[165]

Abbildung 13. Von 7 darstellbare Heterocyclen 3, 4 und 155, 156 und deren Verwandtschaft zu den Nucleobasen Uracil und Thymidin.

Cyclobutene sind aufgrund ihrer synthetischen Variabilität, z. B. durch thermische Öffnung zu 1,3-Butadienen, die wiederum Substrate in Diels-Alder-Reaktionen sein können, wertvolle Syntheseintermediate.^[166] Obwohl die aus einer Michael-Addition von Aminen an 2-Chlor-2-cyclopropylidenacetat (7) resultierende Chlormethylcyclopropan-Einheit leicht zu substituierten 2-Aminocyclobutencarbonsäuren umgelagert werden können sollten, finden sich in der Literatur bislang nur wenige Beispiele zur Darstellung von β -Aminosäuren mit Cyclobutyliden-Gerüst: Mit unsubstituiertem Vierring sind diese nur von MUKAIYAMA et al.^[167] und DE MEIJERE et al.^[40ee] beschrieben, für substituierte Vierringe finden sich Vorschriften, die eine [2+2]-Cycloaddition von Acrylaten und Propinylaminen verwenden,^[168] die Ringkontraktion von Triazolen unter Stickstoffeliminierung^[169] und ferner Rh-katalysierte Reaktionen.^[170]

Bislang fehlt jedoch noch eine universelle Methodik, die den Aufbau substituierter Vierringe mit gleichzeitig vielseitig funktionalisiertem heterocyclischen Grundgerüst ermöglicht.

Ergebnisse und Diskussion

Wie Wessjohann^[171] und Giller^[172] gezeigt haben, können die Cyclobutene **157a–c** durch Addition verschiedener Ketimine an **7** in Gegenwart von Triethylamin und Lithiumiodid in Acetonitril (MeCN) oder *iso*-Propanol (*i*PrOH) dargestellt werden. Alternativ hat Tamm^[173] einen Zugang zu den Cyclobutenen **157d–e** unter salz- und basenfreien Bedingungen in DMF oder zusätzlich – im Fall von Benzylamin – unter Hochdruck in THF mit Triethylamin als Base aufgezeigt (Tabelle 10).

Schema 53. Michael-Addition und Umlagerung der Addukte zu den 2-Aminocyclobutencarbonsäuren **157a–e**. Für Details siehe Tabelle 10.

Tabelle 10. Michael-Addition und Umlagerung der Addukte zu den 2-Aminocyclobutencarbonsäuren **157a–e**

Eintrag	R ¹	R ²	Bedingungen	Ausbeute 157 (%)
a	CPh ₂		MeCN, NEt ₃ , Lil, 80 °C, 9 d	65
b	C(cPr)Ph		<i>i</i> PrOH, NEt ₃ , Lil, 60 °C, 4 d	20
c	C(1-Me-cPr)Ph		<i>i</i> PrOH, NEt ₃ , Lil, 60 °C, 4 d	65
d	Bn	Bn	DMF, 80 °C, 2 d	95
e	Bn	H	DMF, 48 h oder THF, NEt ₃ , 10 kbar, 51 oder 42 4 d	

Älteren Ergebnissen aus unserem Arbeitskreis folgend^[174] wurden in Gegenwart eines Äquivalents Lithiumiodid und Hünigs-Base, substituierte Benzylamine an **7** addiert und innerhalb von drei Tagen bei 20 °C zu den entsprechenden Cyclobutenaminosäuren **157** umgelagert. In diesem Sinn wurden *para*-Chlor-, *ortho*- bzw. *meta*-Methoxybenzylamin und Benzylamin selbst an **7** addiert und unter den

erwähnten Bedingungen in sehr guten Ausbeuten zu den ungewöhnlichen Aminosäurederivaten **157a–d** in Ausbeuten zwischen 83 und 99% umgelagert. Aufgrund ihrer Empfindlichkeit gegenüber Säure wurden die Cyclobutene **157a–d** allenfalls kurz über Kieselgel filtriert oder aber vorzugsweise aus Et₂O/Pentan umkristallisiert (Schema 54, Tabelle 11).

Schema 54. Michael-Addition diverser Amine an **7**, Umlagerung zu **157a–d**, Schützen als Carbamate **158a–d** und deren Hydrolyse zu **159a–d**. Für Details siehe Tabelle 11.

Tabelle 11. Michael-Addition diverser Amine an **7**, Umlagerung zu **157a–d**, Schützen als Carbamate **158a–d** und deren Hydrolyse zu **159a–d**.

Eintrag	R ¹	R ²	R ³	Ausb. 157 (%)	Ausb. 158 (%)	Ausb. 159 (%)
a	H	OMe	H	99	92	82
b	OMe	H	H	83	79	88
c	H	H	H	85	85	89
d	H	H	Cl	95	82	76

Da die versuchte Acylierung der Aminofunktion in **157** mit Bromacetylchlorid sowohl unter SCHOTTEN-BAUMANN- als auch den aprotischen EINHORN-Bedingungen nur zur

Isolation des Amins bzw. des entsprechenden Amids führte, was auf eine Desaminierung des Cyclobutens im Sinne einer einfachen sauren Hydrolyse hindeutet, und die Cyclobutylamine **157** durch Konjugation über den Vierring den Charakter eines wenig nucleophilen vinylogenen Carbamats haben, wurde eine Funktionalisierung über den Ester von **157** bevorzugt, was allerdings den Schutz der sensiblen Enamin-Funktionalität in **157** erforderte.

Deprotonierung des Enamins mit *n*BuLi bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ ergab in allen Fällen intensiv rot oder violett gefärbte Anionen, die sich in sehr guten Ausbeuten (79–92%) leicht mit Boc-Anhydrid zu den Carbamaten **158a–d** abfangen und säulenchromatografisch als stabile farblose Feststoffe aufreinigen ließen. Die Esterfunktionen in **158a–d** wurde sehr mild mit einer wässrigen Lösung von Lithiumhydroxid in *iso*-Propanol als Cosolvent hydrolysiert und ergab die Carbonsäuren **159a–d** in guten Ausbeuten zwischen 76 und 89%.

Schema 55. Kupplung von **159a–d** mit verschiedenen Aminosäuren zu den Dipeptiden **160a–d**.

Jede der Carbonsäuren **159a–d** wurde mit einer anderen Aminosäure, namentlich (S)-Phenylglycin (Phg), (S)-Tryptophan (Trp), (S)-Prolin (Pro) und Glycin (Gly), zu den Dipeptiden **160a–d** unter Standard-DCC-Aktivierung in guten Ausbeuten (75–90%) gekuppelt (Schema 55, Tabelle 12). In einem Fall (**160c**) wurde eine Cyclisierung zum bicyclischen Cyclobuten-Gerüst **4** in Betracht gezogen. Das Dipeptid **160c** konnte zwar nicht mit TFA zum freien Amin entschützt werden, dies scheiterte offenbar aufgrund der schon beobachteten Säurelabilität des Cyclobuten-

Gerüsts, jedoch cyclisierte **160c** thermisch durch Erhitzen in Xylol zu dem siebengliedrigen Cyclobuten **4c** in 75% Ausbeute.

Tabelle 12. Kupplung von **159a–d** mit verschiedenen Aminosäuren zu den Dipeptiden **160a–d**.

Eintrag	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	Xaa	Ausb. 160 (%)
a	H	OMe	H	CH ₂ Indolyl	Trp	75
b	H	H	H	-(CH ₂) ₃ -	Pro	87
c	H	H	H	H	Gly	90
d	Cl	H	H	C ₆ H ₅	Phg	84

Substrate des Typs **4** könnten zukünftig bei Temperaturen um 180 °C zunächst zum 1,3-Butadien **161** umgelagert^[175] und in situ im Sinne einer Diels-Alder-Reaktion abgefangen werden, um in Gegenwart eines (Hetero)Dienophils anellierte Heterocyclen vom Typ **162** und **163** zugänglich zu machen. Hierbei erinnern Strukturen vom Typ **163** besonders an Konjugate zwischen Zuckern und Peptiden und versprechen interessante biologische Eigenschaften.

Schema 56. Die heterocyclischen 1,3-Butadiene **161** als synthetisch interessante Bausteine für Zucker-Peptid-Konjugate **163** und **162**.

Produkte vom Typ **4** können jedoch auch ausgehend von den Chlorlactamen **3** dargestellt werden, wie dies schon Funke durch Umsetzung von **3g** mit NaCN beobachtet hat. Die Reaktion des Chlorlactams **3a** mit Lithiumiodid und Hünigs-Base in DMF ergab weder bei Raumtemperatur noch bei 80 °C das Cyclobuten **4a**. Vielleicht war in diesem Fall die Nucleophilie des Lactam-Stickstoffs an Position 4' nicht hoch genug, um durch Nachbargruppenbeteiligung über ein intermediär gebildetes Azapiropentan das Cyclobuten **4a** zu ergeben.

Schema 57. Versuche zur Umlagerung der Chlorlactame **3** zu den Cyclobutenen **4**. Für Details siehe Tabelle 13.

Tabelle 13. Versuche zur Umlagerung der Chlorlactame **3** zu den Cyclobutenen **4**.

Eintrag	R ¹	R ²	Bedingungen	Ausb. 4 (%)
1	(CH ₂) ₄ CH ₃	H	EtN(<i>i</i> Pr) ₂ , Lil, DMF, 20 °C, 7 d	89 ^[a] (a)
2	(CH ₂) ₄ CH ₃	H	EtN(<i>i</i> Pr) ₂ , Lil, DMF, 80 °C, 2 d	— ^[b] (a)
3	(CH ₂) ₄ CH ₃	H	DBU, THF, 7 d, 20 °C	82 ^[a] (a)
4	CH ₂ - <i>p</i> -C ₆ H ₄ -Cl	H	EtN(<i>i</i> Pr) ₂ , Lil, DMF, 20 → 80 °C, 4 d	— ^[b] (b)
5	(CH ₂) ₄ CH ₃	H	AlCl ₃ , DCM, 20 °C, 18 h	92 ^[a] (a)
6	CH ₃	C ₆ H ₅	AlCl ₃ , DCM, 20 °C, 18 h	95 ^[a] (c)
7	(CH ₂) ₂ Ph	H	NaCN, DMSO, 100 → 140 °C, 6 h	38 (d)
8	(CH ₂) ₄ CH ₃	H	NaCN, DMSO, 100 → 140 °C, 8 h	45 (e)

^[a] Reisolierung des Startmaterials. ^[b] Zersetzung.

Die Transformation des Chlorlactams **3d** (**3e**) mit Natriumcyanid führte bei Temperaturen um 100–140 °C nicht zu den entsprechenden Cyaniden, sondern ergab analog zu FUNKES Beobachtungen die Cyclobutene **4d** (**4e**) in 38% (45%) Ausbeute. Der Einfluss von NaCN hierbei blieb unklar, da die thermische Behandlung des Chlorlactams **3g** in DMSO und Base (Hünigs, Base, Lil) nur zu komplexen Mischungen führte. FUNKE hatte bei der Variation der Basen schon beobachtet, dass **3b** mit KO^tBu in DMSO statt zum Umlagerungsprodukt **4b** zum bicyclischen Lactam **164** dimerisierte (Schema 58).

Schema 58. Dimerisierung des Chlorlactams **3b**.

Das Cyclobuten **157c** wurde mit Chlorsulfonylisocyanat^[176] zwar in 82% Ausbeute zum Harnstoff-Derivat **165** umgesetzt, die nachfolgend angestrebte Cyclisierung zum Uracil-Derivat **166** scheiterte allerdings, wie schon FUNKE beobachtete, sowohl mit Triethylamin in MeOH,^[177] als auch mit Dichlortetrabutylstannoxan^[178] und selbst unter stark basischen (aq. NaOH)^[179] oder thermischen Bedingungen (Xylol/DMF)^[180] wurde im besten Fall nur Ausgangsmaterial reisoliert (Schema 59, Tabelle 14).

Schema 59. Versuchte Transformation des Harnstoffs **165** zum Uracil-Analogon **166** nach FUNKE.

Tabelle 14. Versuchte Transformation des Harnstoffs **165** zum Uracil-Analogon **166** nach FUNKE.

Eintrag	Bedingungen	Ausb. 166 (%)
1	MeOH, NEt ₃ , 60 °C, 24 h	— ^[a]
2	Xylol, DMF, 145 °C, 6 h	— ^[b]
3	1) NaOH, 2) HCl	— ^[b]
4	(Bu ₂ ClSn) ₂ O, 1,2-DCE, 80 °C, 16 h	— ^[a]

^[a] Keine Reaktion. ^[b] Zersetzung.

Selbst Dipeptide des Typs **168** ließen sich in situ zu den offenkettigen cyclobutenhaltigen Dipeptiden **169** umlagern, die bereits FUNKE beschrieb. Das Michael-Addukt **167**, resultierend aus der Addition von Benzylethylamin an **7-tBu**, wurde mit Z-Gly-OH in 82% Ausbeute zum Dipeptid **168** gekuppelt und dies wurde unter den bewährten Bedingungen (LiI, Hünigs-Base, DMF, 20 °C, 3 d) zu **169** umgelagert (Schema 60).

Schema 60. Umlagerung des offenkettigen Dipeptids **168** zum Cyclobuten **169**.

Schema 61. Das hochsubstituierte Benzodiazepin-Gerüst **170** ist über die komplexen Anthranilsäuren **171** und diese wiederum über die Cyclobutene **157** zugänglich.

Dieser Ansatz bietet zukünftig noch viel Gelegenheit, um die leicht zugänglichen Bausteine **157** im Sinne einer Diels-Alder-Reaktion zu den 1,3-Butadienen **172** zu öffnen und durch Umsetzung mit einem geeigneten Dienophil daraus die einfachen Anthranilsäure-Derivate **173** darzustellen (Schema 61).

Obwohl aus gängigen kommerziellen Quellen derzeit etwa 172 verschiedene Anthranilsäuren kommerziell erhältlich sind, verliert diese auf den ersten Blick immense Zahl an Größe, wenn man bedenkt, dass sich mit nur vier unterschiedlichen Substituenten bei vier Variationsstellen R^4 – R^7 schon 4^4 , also 256 verschiedene tetrasubstituierte Anthranilsäuren ergeben – eine bei weitem größere Zahl, als sie uns derzeit käuflich zur Verfügung steht. Vor diesem Hintergrund scheint uns unsere Methode zur Synthese auch komplexer Anthranilsäuren nicht gänzlich überflüssig zu sein.

D. Experimenteller Teil

Allgemeine Anmerkungen

Alle Reagentien wurden von kommerziellen Anbietern bezogen und ohne weitere Reinigung verwendet. – Lösungsmittel wurden nach den üblichen Laboratoriumsmethoden getrocknet und unter Stickstoff oder Argon destilliert. – Sämtliche nicht-wässrige Reaktionen wurden unter Stickstoff oder Argonatmosphäre in ofengetrockneten, geflammten Kolben durchgeführt. – Nicht gesondert aufgeführte Chemikalien sind kommerziell erhältlich. – Diethylether (Et_2O), 1,2-Dimethoxyethan (DME) und Tetrahydrofuran (THF) wurden frisch über Natrium/Benzophenon destilliert. Für die Lösungsmittel und Reagentien wurden folgende Abkürzungen verwendet: BnOH = Benzylalkohol, DBU = 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en, DMF = *N,N*-Dimethylformamid, DMSO = Dimethylsulfoxid, EtOAc = Ethylacetat, MeOH = Methanol, MeCN = Acetonitril, MTBE = *tert*-Butylmethylether, Py = Pyridin. – ^1H - und ^{13}C -NMR Spektren wurden bei Raumtemperatur auf einem Bruker AM 250 (^1H : 250 MHz, ^{13}C : 62.9 MHz) oder Varian UNITY-300 (^1H : 300 MHz, ^{13}C : 75.5 MHz), VRX 500 S (^1H : 500 MHz); aufgenommen. Chemische Verschiebungen δ sind in ppm angegeben relativ zu den Resonanzen der Lösungsmittel (^1H : 0 für Tetramethylsilan, 2.49 für $[\text{D}_5]$ Dimethylsulfoxid, 3.35 für $[\text{D}_3]$ Methanol, 7.26 für Chloroform und 7.16 ppm für $[\text{D}_6]$ Benzol; ^{13}C : 39.7 für $[\text{D}_6]$ Dimethylsulfoxid, 49.3 für $[\text{D}_4]$ Methanol, 77.0 für $[\text{D}]\text{Chloroform}$ und 127.0 ppm für $[\text{D}_6]$ Benzol). Kopplungskonstanten J sind in Hertz angegeben. Charakterisierung der Signalaufspaltung: s = Singulett, br s = breites Singulett, d = Dublett, br d = breites Dublett, t = Triplett, q = Quartett, m = Multiplett, m_c = zentrosymmetrisches Multiplett, dd = doppeltes Dublett, ddd = Dublett eines doppelten Dubletts, dt = doppeltes Triplett. Die Spektren wurden unter der Annahme einer Kopplungsaufspaltung 1. Ordnung ausgewertet. Sämtliche Kopplungskonstanten sind als Betrag angegeben. Abkürzungen für Zuordnungen der Signale: *t*Bu-H = tertiärbutylisch, *c*Bu-H = cyclobutenisch, *i*Bu-H = isobutylisch, *n*Pent-H = normalpentylich, *c*Pr-H = cyclopropylisch, Ar-H = arylisch. – Die Multiplizität der Signale wurde durch die DEPT-Aufnahmetechnik (DEPT = Distortionless Enhancement by Polarization Transfer; Pulswinkel des letzten Impulses 135°) oder APT-Technik (APT = Attached Proton Test) bestimmt und wie folgt angegeben: DEPT: + = primäre oder tertiäre (positives DEPT-Signal), –

= sekundäre (negatives DEPT-Signal), C_{quart} = quartäre C-Atome (DEPT-Signalintensität Null); APT: + = primäre oder tertiäre (positives APT-Signal), – = sekundäre oder quartäre C-Atome (negatives APT-Signal). Abkürzungen für Zuordnungen der Signale: *t*Bu-H = tertiärbutylisch, *c*Bu-H = cyclobutenisch, *i*Bu-H = isobutylisch, *n*Pent-H = normalpentylich, *c*Pr-H = cyclopropylisch, Ar-H = arylisch. Vertauschbare Zuordnungen werden mit * bzw. ** gekennzeichnet. IR: Bruker IFS 66. – MS: Finnigan MAT 95. HRMS (Hochauflösende MS): Varian MAT CH 7, MAT 731; korrekte HRMS = vorgewählter Ionenpeak stimmt bei $R \gg 10000$ mit einer Fehlerbreite von ± 2 ppm mit der exakten Masse überein. – Drehwerte wurden an einem Perkin-Elmer 241 Polarimeter bei einer Wellenlänge von 589 nm (Na-D-Linie) in einer 1.0 dm Meßzelle mit einem Volumen von 1 mL gemessen. Die Angabe des Drehwertes $[\alpha]_D^{20}$ erfolgt in Grad pro Dezimeter bei der angegebenen Temperatur und in den angegebenen Konzentrationen in Gramm pro 100 mL des verwendeten Lösungsmittels. – Säulenchromatografie (SC): Chromatografische Trennungen erfolgten an Merck Kieselgel 60 (0.063–0.200 mm, 70–230 mesh ASTM) oder an Machery-Nagel Kieselgel 60 (0.040–0.063 mm, 230–400 mesh ASTM) als Flash-Chromatografie nach Still. Die Säulendimensionen werden als „Säulendurchmesser $\times$ Höhe der Kieselgelsäule“ angegeben. Alle Laufmittel wurden nur destilliert verwendet. Der Petrolether besaß einen Siedepunkt von 30–50 °C. Dünnschichtchromatografie (DC): Machery-Nagel, Fertigfolien Alugram® Sil G/UV₂₅₄. Detektion unter UV-Licht bei 254 nm, Entwicklung mit Ninhydrin- (0.3 g Ninhydrin und 3 g Eisessig in 100 mL *n*Butanol) und MOPS-Tauchreagenz (10%, Lösung in EtOH). – Schmelzpunkte: Schmeltpunktapparatur nach Dr. Totolli der Fa. Büchi.; die gemessenen Werte sind unkorrigiert. – Elementaranalysen: Mikroanalytisches Laboratorium des Instituts für Organische Chemie der Universität Göttingen.

Darstellung der Verbindungen

Folgende Verbindungen wurden nach literaturbekannten Methoden synthetisiert: 1-Chlor-1-(trichlorvinyl)cyclopropan nach DE MEIJERE,^[92] 2-Chlor-2-cyclopropyldenessigsäuremethylester nach DE MEIJERE,^[92] 3-Benzoyloxypropylamin und 2-Benzoyloxyethylamin nach HU,^[181] Ethyl 3,3-diethoxypropionat nach Holy.^[73]

Eine verbesserte Synthese von Cyclopropyldenacetaten

1-Benzylcyclopropanol (55). Zu einer Lösung von Phenyllessigsäuremethylester (15.0 g, 99.9 mmol) in THF (100 mL) wurde bei 0 °C Titan(IV)isopropoxid (5.70 mL, 20.0 mmol) zugegeben und innerhalb 20 min langsam Ethylmagnesiumbromid (125 mL, 250 mmol, 2 M Lösung in Et₂O). Die schwarze Lösung wurde 40 min gerührt, die Reaktion durch Zugabe von 1 M Schwefelsäurelösung (200 mL, 200 mmol) bei 0 °C gequencht, die wässrige Phase mit Et₂O (3 × 200 mL) extrahiert und die vereinten organischen Phasen über MgSO₄ getrocknet. Entfernen flüchtiger Anteile im Vakuum (Wasserbadtemperatur < 40 °C!) ergab 12.4 g (84%) von **55** als leicht gelbliche Flüssigkeit, die im nächsten Schritt ohne weitere Aufreinigung weiterverwendet wurde. – ¹H NMR (CDCl₃, 250 MHz): δ = 0.75 (m, 2 H, Cpr-CH₂), 1.02 (m, 2 H, Cpr-CH₂), 3.24 (s, 2 H, CH₂Ph), 3.62 (br s, 1 H, OH), 7.26–7.36 (m, 5 H, Aryl-H). – ¹³C NMR (CDCl₃, 62.9 MHz): δ = 13.2 (–, 2 C, Cpr-C), 44.1 (–, CH₂Ph), 56.1 (C_{quat}, Cpr-C), 126.6 (C_{quat}, Aryl-C), 128.5 (+, 2 C, Aryl-C), 129.5 (+, 2 C, Aryl-C), 138.6 (C_{quat}, C_{ipso}). Die weiteren experimentellen Daten entsprechend den in der Literatur berichteten.^[10]

1-Benzylcyclopropylmesylat (56). Zu einer Lösung von **55** (14.8 g, 99.9 mmol) in CH₂Cl₂ (300 mL) wurde bei 0 °C Pyridin (17.4 g, 220 mmol) und langsam innerhalb von 30 min Mesylchlorid (9.3 mL, 120 mmol) zugegeben. Die Lösung wurde unter Erwärmen auf 20 °C für 18 h gerührt, mit 1 N Salzsäure (2 × 50 mL), Wasser (50 mL) und gesättigter Kochsalzlösung (50 mL) extrahiert. Trocknen der organischen Phase über MgSO₄, Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum und Kristallisation aus Pentan/Et₂O (2 : 1, R_f = 0.5, MOPS) ergab 20.7 g (92%) von **56** als farblosen Feststoff mit Smp. = 79–81 °C. – IR (Film): ν = 3089 cm^{–1}, 3063, 3035, 3022, 2943, 2926, 1602, 1498, 1453, 1436, 1423, 1333, 1245, 1173, 974, 942, 921. – ¹H NMR (CDCl₃, 250 MHz): δ = 0.83 (m, 2 H, Cpr-CH₂), 1.33 (m, 2 H, Cpr-CH₂), 2.88 (s, 3 H, CH₃), 3.26 (s, 2 H, CH₂Ph), 7.26–7.34 (m, 5 H, Aryl-H). – ¹³C NMR (CDCl₃, 62.9 MHz): δ = 11.2 (–, 2 C, Cpr-C), 39.7 (+, CH₃), 41.2 (–, CH₂Ph), 66.2 (C_{quat}, Cpr-C), 126.8 (C_{quat}, Aryl-C), 128.4 (+, 2 C, Aryl-C), 129.4 (+, 2 C, Aryl-C), 136.7 (C_{quat}, C_{ipso}). – MS (EI, 70 eV), m/z (%):

226 (1) $[M^+]$, 130 (48), 91 (100), 65 (10). – $C_{11}H_{14}O_3S$ (226.3): ber. C 58.38, H 6.24, gef.: C 58.09, H 5.97.

Methyl 3,3-dimethoxypropionat (59a). Zu einer Suspension von Palladium(II)chlorid

(837 mg, 4.72 mmol) in DME (50 mL) wurde Kupfer(I)chlorid (19.8 g, 200 mmol) zugegeben. Bei 20 °C wurde eine Lösung von Acrylsäuremethylester (17.2 g, 200 mmol) in MeOH (64.1 g, 2.00 mol) zugefügt, der Kolben wurde mit Sauerstoff gespült und die Mischung wurde bei 50 °C für 48 h unter einer Sauerstoffatmosphäre (Ballon) erhitzt. Nach Abkühlung auf 20 °C wurde Et_2O (50 mL) zugegeben, der Niederschlag abfiltriert, mit Et_2O gewaschen und flüchtige Anteile im Vakuum entfernt (40 °C Wasserbadtemperatur). Destillation des Rückstands unter reduziertem Druck (10 mbar, Sdp. 57–60 °C) ergab 21.7 g (73%) von **59a** als farblose Flüssigkeit. – 1H NMR ($CDCl_3$, 250 MHz): δ = 2.62 (d, 3J = 7.1 Hz, 2 H, CH_2), 3.22 (s, 6 H, 2 OCH_3), 3.64 (s, 3 H, OCH_3), 4.68 (t, 3J = 7.1 Hz, 1 H, CH). – ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 62.9 MHz): δ = 38.6 (–, CH_2), 51.7 (+, OCH_3), 53.4 (+, 2 C, OCH_3), 101.2 (+, CH), 170.2 (C_{quat} , C=O). Die weiteren experimentellen Daten entsprechend den in der Literatur berichteten.^[15]

Methyl 3,3-dioxolanpropionat (59c). Zu einer Suspension von Palladium(II)chlorid

(444 mg, 1.25 mmol) in DME (50 mL) wurde Kupfer(I)chlorid (9.90 g, 100 mmol) zugegeben. Bei 20 °C wurde eine Lösung von Acrylsäuremethylester (8.61 g, 100 mmol) und 1,3-Ethandiol (6.27 g, 101 mmol) in DME (50 mL) zugefügt, der Kolben wurde mit Sauerstoff gespült und die Mischung wurde bei 60 °C für 24 h unter einer Sauerstoffatmosphäre (Ballon) erhitzt. Nach Abkühlung auf 20 °C wurde Et_2O (100 mL) zugegeben, der Niederschlag über Celite abfiltriert, mit Et_2O gewaschen und flüchtige Anteile im Vakuum entfernt. Destillation des Rückstands unter reduziertem Druck (0.5 mbar, Sdp. 55 °C) ergab 8.13 g (56%) von **59c** als farblose Flüssigkeit. – 1H NMR ($CDCl_3$, 250 MHz): δ = 2.65 (d, 3J = 5.45 Hz, 2 H, CH_2), 3.67 (s, 3 H, OCH_3), 3.89 (m_c , 4 H, $2 \times CH_2$), 5.23 (t, 3J = 5.19 Hz, 1 H, CH). – ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 62.9 MHz): δ = 39.6 (–, CH_2), 51.7 (+, OCH_3), 64.9 (–, 2 C, OCH_2), 100.8 (+, CH), 169.8 (C_{quat} , C=O). Die weiteren experimentellen Daten entsprechend den in der Literatur berichteten.^[15]

1-(2,2-Dimethoxyethyl)cyclopropanol (**60**). Zu einer Lösung von **59a** (10.4 g, 70.5 mmol) in Et₂O (200 mL) wurde Titan(IV)isopropoxid (4.00 mL, 13.6 mmol) bei 0 °C zugegeben und langsam Ethylmagnesiumbromid (88 mL, 176 mmol, 2 M Lösung in Et₂O).

Die tiefschwarze Lösung wurde bei 25 °C für 18 h gerührt, die Reaktion wurde durch langsame Zugabe von Wasser (15 mL) bei 0 °C gequencht und die Mischung wurde gerührt, bis sich ein farbloser, feiner Niederschlag gebildet hatte. Filtration über MgSO₄ und Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum ergab 9.88 g (96%) **60** als leicht gelbe Flüssigkeit. – IR (Film): ν = 3420 cm⁻¹, 2938, 2835, 1717, 1700, 1457, 1387, 1192, 1122, 1053. – ¹H NMR (CDCl₃, 250 MHz): δ = 0.46 (m, 2 H, Cpr-CH₂), 0.75 (m, 2 H, Cpr-CH₂), 1.84 (d, ³J = 7.2 Hz, 2 H, CH₂), 3.39 (s, 6 H, 2 CH₃), 3.45 (br s, 1 H, OH), 4.63 (t, ³J = 7.2 Hz, 1 H, CH). – ¹³C NMR (CDCl₃, 62.9 MHz): δ = 12.5 (–, 2 C, Cpr-C), 39.8 (–, CH₂), 52.9 (C_{quat}, Cpr-C), 53.1 (+, 2 C, OCH₃), 104.6 (+, CH). – MS (DCI, 70 eV), *m/z* (%): 146 (20) [M⁺], 75 (100), 58 (60), 43 (41). – C₇H₁₄O₃ (146.2): ber. C 57.51, H 9.65, gef.: C 57.42, H 9.62.

2-(1'-Mesyloxycyclopropyl)essigsäure (**57**). *Methode A*: Zu einer Lösung von **60** (14.8 g, 101 mmol) in CH₂Cl₂ (200 mL) wurde Pyridin (19.2 mL, 243 mmol) und langsam innerhalb von 30 min Mesylchlorid (13.9 mL, 180 mmol) zugegeben. Die Lösung wurde für 18 h bei

20 °C gerührt, mit 1 N HCl (2 × 50 mL), Wasser (50 mL) und gesättigter wäßriger NaHCO₃-Lösung (50 mL) extrahiert. Trocknen über MgSO₄ ergab das rohe Mesylat als dunkles Öl, das in einem Gemisches aus THF/H₂O (30 mL, 2 : 1) gelöst wurde. Zu dieser Lösung wurde bei 0 °C konz. HCl (5 mL) gegeben und bei dieser Temperatur für 30 min gerührt. Bei 20 °C wurde H₂O₂ (23.5 g, 206 mmol; 30% Lösung in Wasser) zugefügt und die leicht gelbe Lösung wurde bei 60 °C für 8 h erhitzt. Extraktion der Mischung mit CH₂Cl₂ (3×100 mL), Trocknen der vereinten organischen Phasen über MgSO₄, Entfernen des Lösungsmittels und Umkristallisation des Rückstands aus Et₂O/Pentan ergab 14.6 g (74%) von **57** als farblose Kristalle mit Smp. = 96–98 °C. – IR (Film): ν = 3032 cm⁻¹, 1710, 1424, 1408, 1331, 1265, 1230, 1184, 1155, 942, 907. – ¹H NMR (CDCl₃, 250 MHz): δ = 0.93 (m, 2 H, Cpr-CH₂), 1.42 (m, 2 H, Cpr-CH₂), 2.91 (s, 2 H, CH₂), 3.05 (s, 3 H, CH₃), 10.85–11.23 (br. s., 1 H, CO₂H). – ¹³C NMR (CDCl₃, 62.9 MHz): δ = 12.0 (–, 2 C, Cpr-C), 39.7 (+, CH₃), 40.9 (–, CH₂), 61.6 (C_{quat}, Cpr-C), 175.9 (C_{quat}, C=O). – MS (DCI,

70 eV), m/z (%): 406 (3) $[2M^+ + NH_4^+]$, 212 (100) $[M^+ + NH_4^+]$. – $C_6H_{10}O_5S$ (194.2): ber. C 37.11, H 5.19, gef.: C 37.39, H 4.96.

Methode B: Zu einer Lösung von **56** (10.00 g, 44.2 mmol) in einem ternären Gemisch aus Tetrachlormethan (50 mL), Acetonitril (50 mL) und Wasser (75 mL) wurde *ortho*-Periodsäure (90.0 g, 314 mmol) und $RuO_2 \cdot H_2O$ (274 mg) zugegeben. Die ursprünglich farblose Lösung, die sich bei Zugabe des Katalysators sofort gelb verfärbt, wurde bei 40 °C heftig für 22 h gerührt. Bei 0 °C wurde Et_2O (10 mL) zugegeben, die wäßrige Lösung wurde für 10 min gerührt und mit EtOAc (3×100 mL) extrahiert. Reextraktion der vereinten organischen Phasen mit ges. Kochsalzlösung (50 mL), Trocknen über $MgSO_4$ und Umkristallisation aus Et_2O ergab 8.18 g (96%) von **57** als farbloser Feststoff.

Methode C: Zu einer Lösung von **60** (17.4 g, 69.0 mmol) in einem Gemisch aus THF/Wasser (200 mL, 1 : 1) wurde bei 0 °C Oxon[®] (84.8 g, 138 mmol) gegeben und das sich langsam entfärbende Zweiphasengemisch heftig unter Erwärmung auf 20 °C für 3 d gerührt. Das restliche Oxon[®] wurde in Wasser (150 mL) gelöst (exotherm!), die Phasen getrennt und die organische Phase mit EtOAc (3×100 mL) extrahiert. Trocknen der vereinten organischen Phasen über $MgSO_4$ und Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum ergab 10.2 g (77%) von **57** als leicht gelbliche Kristalle.

Methyl 2-(1'-mesyloxycyclopropyl)acetat (61a). Zu einer Lösung von **57** (2.20 g, 11.3 mmol) in Methanol (100 mL) wurden 10 Tropfen konz.

Schwefelsäure zugegeben und die Lösung wurde bei 20 °C für 18 h gerührt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt, der

Rückstand in EtOAc (50 mL) gelöst und mit ges. $NaHCO_3$ -Lösung (20 mL) neutralisiert. Die wässrige Phase wurde mit EtOAc (3×50 mL) extrahiert, die vereinten organischen Phasen über Na_2SO_4 getrocknet. Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum ergab 2.15 g (91%) von **61a** als leicht gelbliches Öl (Et_2O , R_f = 0.66, MOPS). – IR (Film): ν = 3023 cm^{-1} , 2956, 1739, 1439, 1352, 1175, 1031, 942, 908, 824. – 1H NMR ($CDCl_3$, 250 MHz): δ = 0.86 (m, 2 H, Cpr- CH_2), 1.35 (m, 2 H, Cpr- CH_2), 2.83 (s, 2 H, CH_2), 3.00 (s, 3 H, CH_3), 3.70 (s, 3 H, OCH_3). – ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 62.9 MHz): δ = 12.0 (–, 2 C, Cpr-C), 39.6 (+, CH_3), 40.8 (–, CH_2), 51.9 (+, OCH_3), 62.0 (C_{quat} , Cpr-C), 170.2 (C_{quat} , C=O). – MS (DCI, 70 eV), m/z (%): 209 (8)

[M⁺ + H], 129 (100), 101 (55), 97 (82), 81 (34), 79 (30), 59 (92), 55 (60), 42 (32). – C₇H₁₂O₅S (208.2): ber. C 40.38, H 5.81, gef.: C 40.46, H 5.61.

Benzyl 2-(1'-mesyloxycyclopropyl)acetat (61b). Zu einer Lösung von **57** (4.45 g, 22.91 mmol) in Toluol (150 mL) wurde *para*-Toluolsulfonsäure Hydrat (2.00 g, 10.5 mmol) und Benzylalkohol (10.0 g, 92.5 mmol) gegeben. Die Lösung wurde unter Dean-Stark-Bedingungen für 6 h refluxiert, dann mit CH₂Cl₂ (100 mL) verdünnt, mit ges. wässriger NaHCO₃-Lösung (2 × 50 mL) extrahiert und über MgSO₄ getrocknet. Entfernen flüchtiger Anteile im Vakuum und chromatografische Reinigung des Rückstands an Kieselgel (150 g, 3 × 25 cm, Pentan/Et₂O = 1 : 1; R_f = 0.36, MOPS) ergab 5.41 g (83%) von **61b** als farblose Flüssigkeit. – IR (Film): ν = 3033 cm⁻¹, 2941, 1739, 1456, 1353, 1175, 940, 907. – ¹H NMR (CDCl₃, 250 MHz): δ = 0.96 (m, 2 H, Cpr-CH₂), 1.44 (m, 2 H, Cpr-CH₂), 2.45 (s, 2 H, CH₂), 2.94 (s, 3 H, CH₃), 5.18 (s, 2 H, CH₂Ph), 7.28–7.39 (m, 5 H, Aryl-H). – ¹³C NMR (CDCl₃, 62.9 MHz): δ = 12.1 (–, 2 C, Cpr-C), 39.6 (+, CH₃), 41.1 (–, CH₂), 62.0 (C_{quat}, Cpr-C), 66.7 (–, CH₂Ph), 128.27 (+, 2 C, Aryl-C), 128.33 (+, Aryl-C), 128.5 (+, 2 C, Aryl-C), 135.6 (C_{quat}, C_{ipso}), 169.9 (C_{quat}, C=O). – MS (EI, 70 eV), m/z (%): 284 (2) [M⁺], 205 (4), 97 (10), 91 (100). – C₁₃H₁₆O₅S (284.3): ber. C 54.92, H 5.67, gef.: C 54.83, H 5.66.

Benzyl cyclopropylidenacetat (9). Zu einer Lösung von **61b** (4.30 g, 15.1 mmol) in MTBE (100 mL) wurde bei 0 °C in kleinen Portionen KO^tBu (2.04 g, 18.1 mmol) gegeben, die Lösung bei dieser Temperatur für 18 h gerührt und dann mit Et₂O (100 mL) verdünnt. Die organische Phase wurde mit Wasser (50 mL) extrahiert, über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Säulenchromatographie des Rückstands an Kieselgel (150 g, 3 × 25 cm, Et₂O/Pentan = 1 : 9, R_f = 0.45; MOPS) ergab 2.76 g (97%) von **9** als farbloses Öl. – ¹H NMR (CDCl₃, 250 MHz): δ = 1.24 (m, 2 H, Cpr-CH₂), 1.46 (m, 2 H, Cpr-CH₂), 5.20 (s, 2 H, CH₂Ph), 6.32 (m, 1 H, CH), 7.28–7.42 (m, 5 H, Aryl-H). – ¹³C NMR (CDCl₃, 62.9 MHz): δ = 2.0 (–, Cpr-C), 4.6 (–, Cpr-C), 65.7 (–, CH₂Ph), 110.9 (CH), 127.8 (+, 2 C, Aryl-C), 128.3 (+, Aryl-C), 128.6 (+, 2 C, Aryl-C), 136.4 (C_{quat}, C_{ipso}), 145.2 (C_{quat}, Cpr-C), 165.5 (C_{quat}, C=O). Die weiteren experimentellen Daten entsprechend den in der Literatur berichteten.^[54]

Methyl 2-brom(1-methanesulfonyloxycyclopropyl)acetat (62b). Zu einer Lösung von

57 (4.00 g, 20.6 mmol) in 1,2-Dichlorethan (50 mL) wurde Thionylchlorid (1.82 mL, 25.0 mmol) gegeben und die Mischung für 30 min refluxiert. Bei Umgebungstemperatur wurde NBS

(4.44 g, 25.0 mmol) und 4 Tropfen konz. wässriger HBr zugegeben und die Lösung bei 60 °C für 8 h refluxiert. MeOH (50 mL) wurde hinzugefügt und die Lösung für eine weitere Stunde refluxiert. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt, der Rückstand in Tetrachlormethan suspendiert und der Rückstand filtriert. Entfernen des Lösungsmittels und chromatografische Reinigung des Rückstands an Kieselgel (40 g, 3 × 20 cm, Pentan/Et₂O = 3 : 1; *R_f* = 0.19) ergab 4.24 g (71%) von **62b** als leicht gelbliche Flüssigkeit. – IR (Film): ν = 3031 cm⁻¹, 2944, 1423, 1366, 1168. – ¹H NMR (CDCl₃, 250 MHz): δ = 0.82 (m, 2 H, Cpr-CH₂), 1.21 (m, 2 H, Cpr-CH₂), 3.08 (s, 3 H, CH₃), 3.82 (s, 3 H, OCH₃), 4.85 (s, 1 H, Br-CH). – ¹³C NMR (CDCl₃, 62.9 MHz): δ = 11.2 (–, 2 C, Cpr-C), 40.4 (+, CH₃), 52.5 (+, OCH₃), 62.3 (C_{quat}, Cpr-C), 63.2 (+, Br-CH), 171.2 (C_{quat}, C=O). – MS (EI, 70 eV), *m/z* (%): 288/286 (3/4) [M⁺], 209 (63) [M⁺ – Br], 207 (19), 129 (100), 79 (28), 56 (75). – C₇H₁₁BrO₅S (287.1): ber. C 29.28, H 3.86, gef.: C 29.17, H 3.83.

Methyl 2-brom-2-cyclopropylidenacetat (8). Zu einer auf 0 °C gekühlten Lösung von

62b (4.48 g, 15.6 mmol) in CH₂Cl₂ (50 mL) wurde Triethylamin (1.72 mL, 12.4 mmol) gegeben und die Lösung bei dieser Temperatur für 4 h gerührt. CH₂Cl₂ (100 mL) wurde zugegeben und mit aq. 1 N HCl (10 mL) extrahiert. Trocknen der organischen Phase

über MgSO₄ und Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum ergab 2.92 g (98%) von **8** als leicht gelbliche Flüssigkeit. – ¹H NMR (CDCl₃, 250 MHz): δ = 1.39 (m, 2 H, Cpr-CH₂), 1.76 (m, 2 H, Cpr-CH₂), 3.82 (s, 3 H, CH₃). – ¹³C NMR (CDCl₃, 62.9 MHz): δ = 7.0 (–, Cpr-C), 12.1 (–, Cpr-C), 53.2 (+, CH₃), 103.7 (C_{quat}, Cpr-C), 143.6 (C_{quat}, Br-C), 162.6 (C_{quat}, C=O). Die weiteren experimentellen Daten entsprechend den in der Literatur berichteten.^[3]

Methyl 2-chlor(1-methanesulfonyloxycyclopropyl)acetat (62a).

Zu einer Lösung von **57** (4.92 g, 25.4 mmol) in 1,2-Dichlorethan (150 mL) wurde Thionylchlorid (2.31 mL, 31.8 mmol) gegeben

und die Lösung wurde für 60 min refluxiert. Bei 20 °C wurde NCS (5.23 g, 39.2 mmol) und 4 Tropfen konz. wässrige HCl zugegeben und die Lösung bei 85 °C für 12 h erhitzt. MeOH (50 mL) wurde zugegeben und die Lösung eine weitere Stunde refluxiert. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt, der Rückstand in Tetrachlormethan suspendiert und der Niederschlag filtriert. Chromatografische Reinigung des Rückstands an Kieselgel (100 g, 4 × 20 cm, Pentan/Et₂O = 3 : 1; R_f = 0.16) ergab 4.66 g (75%) von **62a** als gelbes Öl. – IR (Film): ν = 3045 cm⁻¹, 2830, 1717, 1456, 1424, 1408, 1329, 1175, 987, 935, 882. – ¹H NMR (CDCl₃, 250 MHz): δ = 0.84 (m, 2 H, Cpr-CH₂), 1.33 (m, 2 H, Cpr-CH₂), 3.01 (s, 3 H, CH₃), 3.77 (s, 3 H, OCH₃), 4.58 (s, 1 H, Cl-CH). – ¹³C NMR (CDCl₃, 62.9 MHz): δ = 10.0 (–, 2 C, Cpr-C), 39.3 (+, CH₃), 52.0 (+, OCH₃), 62.0 (C_{quat}, Cpr-C), 63.2 (+, Cl-CH), 170.8 (C_{quat}, C=O). – MS (DCI, 70 eV), m/z (%): 244/242 (2/7) [M⁺], 207 (63) [M⁺ – Cl], 129 (100), 99 (35), 97 (28). – C₇H₁₁ClO₅S (242.7): ber. C 34.65, H 4.57, gef.: C 34.60, H 4.56.

Methyl 2-chlor-2-cyclopropylidenacetat (7). Zu einer auf 0 °C gekühlten Lösung von **62a** (8.96 g, 36.9 mmol) in CH₂Cl₂ (150 mL) wurde Triethylamin (7.68 mL, 55.2 mmol) gegeben und die Lösung bei dieser Temperatur für 8 h gerührt. CH₂Cl₂ (100 mL) wurde zugegeben und mit wässriger 1 N HCl (3 × 10 mL) extrahiert. Trocknen der

organischen Phase über MgSO₄ und Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum ergab 5.35 g (99%) von **7** als farblose Kristalle. – ¹H NMR (CDCl₃, 250 MHz): δ = 1.41–1.50 (m, 2 H, Cpr-CH₂), 1.66–1.75 (m, 2 H, Cpr-CH₂), 3.83 (s, 3 H, CH₃). – ¹³C NMR (CDCl₃, 62.9 MHz): δ = 5.5 (–, Cpr-C), 9.7 (–, Cpr-C), 52.9 (+, CH₃), 114.7 (C_{quat}, Cpr-C), 139.1 (C_{quat}, Cl-C), 162.7 (C_{quat}, C=O). Die weiteren experimentellen Daten entsprechend den in der Literatur berichteten.^[17]

Ethyl (2-propyl-cyclopropyliden)acetat (61c). Zu einer Lösung von **57** (10.0 g, 51.5 mmol) in EtOH (300 mL) wurde konz. Schwefelsäure (1 mL)

gegeben und für 12 h refluxiert. Entfernen flüchtiger Anteile im Vakuum, Lösen des Rückstands in EtOAc (200 mL), Extraktion der organischen Phase mit ges. NaHCO₃-Lösung (3 × 50 mL), Trocknen über MgSO₄, Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum und säulenchromatografische

Reinigung des Rückstands an 200 g Kieselgel (5×30 cm, Pentan/ Et_2O = 1 : 1, MOPS) ergab 8.62 g (75%) von **61c** als leicht gelbliche Flüssigkeit. – ^1H NMR (CDCl_3 , 250 MHz): δ = 0.70–1.00 (m, 2 H, Cpr-H), 1.25 (t, 3J = 7.12 Hz, 3 H, CH_3), 1.35–1.52 (m, 2 H, Cpr-H), 2.84 (s, 2H, CH_2), 3.03 (s, 3 H, SO_2CH_3), 4.18 (q, 3J = 7.12 Hz, 2 H, CH_2). – ^{13}C NMR (CDCl_3 , DEPT): δ = 12.0 (–, 2 C, Cpr-C), 14.1 (+, CH_2CH_3), 39.7 (+, SO_2CH_3), 41.1 (–, CH_2), 60.8 (–, OCH_2), 62.2 (C_{quat} , Cpr-C), 169.9 (C_{quat} , $\text{C}=\text{O}$). – $\text{C}_8\text{H}_{14}\text{O}_5\text{S}$ (222.3): C 43.23, H 6.35, O 35.99, S 14.43.

Ethyl cyclopropylideneacetat (9-Et). Zu einer Lösung von **61c** (6.05 g, 27.2 mmol) in

Et_2O (100 mL) wurde bei 0 °C DBU (4.06 g, 26.6 mmol) zugegeben und die Suspension wurde unter Erwärmung auf 20 °C für 5 h gerührt.

Die organische Phase wurde mit Wasser extrahiert (2×100 mL) und über MgSO_4 getrocknet. Entfernen des Lösungsmittels über eine

Vigreux-Kolonne (20 cm, Sdp. 137–139 °C) und Destillation des Rückstands ergab 2.75 g (82%) von **9-Et** als farblose Flüssigkeit. – ^1H NMR (CDCl_3 , 250 MHz): δ = 1.16–1.25 (m, 1 H, Cpr-H), 1.27 (t, 3J = 7.43 Hz, 3 H, CH_3), 1.30–1.46 (m, 3 H, Cpr-H), 4.18 (q, 3J = 7.43 Hz, 2 H, CH_2), 6.08–6.30 (br. s., 1 H, CH). – ^{13}C NMR (CDCl_3 , DEPT): δ = 1.90 (–, Cpr-C), 4.46 (–, Cpr-C), 14.2 (+, CH_2CH_3), 60.0 (–, OCH_2), 110.8 (+, CH), 145.0 (C_{quat} , Cpr-C), 166.2 (C_{quat} , $\text{C}=\text{O}$). Die übrigen spektroskopischen Daten stimmen mit den in der Literatur berichteten überein.^[182]

Die Synthese von am Dreiring substituierten Cyclopropylidenacetaten

Essigsäure 1-(2,2-diethoxyethyl)cyclopropyl ester (68). Zu einer Lösung von **59b**

(30.0 g, 158 mmol) in $\text{Et}_2\text{O}/\text{THF}$ (250 ml, 4 : 1), wurde Titan(IV)isopropoxid (9.34 ml, 31.5 mmol) gegeben und bei 0 °C über 45 min langsam Ethylmagnesiumbromid (146 ml, 394 mmol,

2 M in Et_2O). Bei 20 °C wurde THF (200 ml) zugegeben und 19 h bei dieser Temperatur gerührt. Bei 0 °C wurde vorsichtig mit Wasser (30 ml) gequencht, Et_2O (600 ml) zugegeben, über Na_2SO_4 getrocknet, der Niederschlag über Celite filtriert, mit Et_2O (200 ml) gewaschen und flüchtige Anteile im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde in Et_2O (200 ml) gelöst, bei 0 °C wurde DMAP (21.2 g, 174 mmol) und über 15 min tropfenweise Essigsäureanhydrid (22.4 ml, 237 mmol). Es wurde 4 h bei dieser Temperatur gerührt, Et_2O (200 ml) wurde zugegeben, mit Wasser

(2 × 100 ml) und ges. wässriger NaHCO₃-Lösung (2 × 100 ml) extrahiert. Trocknen der organischen Phase über Na₂SO₄, Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum und Destillation des Rückstands im Vakuum (0.5 Torr, 56–58 °C) ergab 24.0 g (70%) von **68** als farblose Flüssigkeit. – ¹H NMR (CDCl₃, 250 MHz): δ = 0.79 (m_c, 4 H, Cpr-H), 1.17 (t, ³J = 6.98 Hz, 6 H, 2×CH₃), 1.96 (s, 3 H, O CH₃), 2.04 (d, ³J = 5.05 Hz, 2 H, CH₂), 3.35–3.79 (m, 4 H, OCH₂), 4.68 (t, ³J = 5.50 Hz, 1 H, CH). – ¹³C NMR (CDCl₃, 62.9 MHz): δ = 11.6 (–, Cpr-C), 15.3 (–, Cpr-C), 38.7 (+, CH₃), 56.9 (C_{quat}, Cpr-C), 61.3 (–, OCH₂), 101.2 (C_{quat}, CH), 171.1 (C_{quat}, C=O). – C₁₁H₂₀O₄ (216.3).

2-(1'-Acetoxycyclopropyl)essigsäure (69). Zu einer Lösung von **68** (8.75 g, 40.4 mmol) in einem Gemisch aus THF/H₂O (100 ml, 1 : 2) wurde bei 0 °C Oxon[®] (37.3 g, 60.0 g) gegeben und 8 h unter Erwärmung auf 20 °C gerührt. Es wurde Wasser (200 ml) zugegeben, die wässrige Phase mit EtOAc (3 × 100 ml) extrahiert. Trocknen der vereinten organischen Phasen über Na₂SO₄ und Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum ergab 5.91 g (92%) von **69** als farbloses Öl. – ¹H NMR (CDCl₃, 250 MHz): δ = 0.76–0.96 (m, 4 H, Cpr-H), 2.00 (s, 3 H, O CH₃), 2.80 (s, 2 H, CH₂), 8.23–9.33 (br s, 1 H, CO₂H). – ¹³C NMR (CDCl₃, 62.9 MHz): δ = 12.36 (–, 2 C, Cpr-C), 21.2 (+, CH₃), 39.8 (–, CH₂), 56.1 (C_{quat}, Cpr-C), 171.42 (C_{quat}, C=O), 176.6 (C_{quat}, C=O).

(1-Hydroxy-cyclopropyl)essigsäureethylester (70). Zu einer Lösung von **69** (21.8 g, 101 mmol) in EtOH (300 ml) wurde konz. H₂SO₄ (10 Tropfen) gegeben und bei 20 °C für 12 h gerührt. Entfernen flüchtiger Anteile im Vakuum, Lösen des Rückstands in Et₂O (300 ml), Extraktion der organischen Phase mit ges. NaHCO₃-Lösung (2 × 100 ml) und Wasser (100 ml), Trocknen der organischen Phase über Na₂SO₄ und Entfernen flüchtiger Anteile im Vakuum ergab 16.3 g (90%) von **70** als farblose Flüssigkeit. – ¹H NMR (CDCl₃, 250 MHz): δ = 0.46 (m, 2 H, Cpr-H), 0.81 (m, 2 H, Cpr-H), 1.24 (t, ³J = 6.9 Hz, 6 H, 2×CH₃), 2.53 (s, 2 H, CH₂), 3.15–3.37 (br s, 1 H, OH), 4.15 (q, ³J = 6.9 Hz, 4 H, 2×CH₂). – ¹³C NMR (CDCl₃, DEPT): δ = 12.9 (–, 2 C, Cpr-C), 14.1 (+,), 42.3 (–), 52.1 (C_{quat}, Cpr-C), 60.7 (–, OCH₂), 173.0 (C_{quat}, C=O). – C₇H₁₂O₃ (144.2).

Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Cyclopropanierung nach Kulinkovich. Zu einer Lösung von **59b** und Titan(IV)isopropoxid (0.2 Äquivalente) in Et₂O (100 ml) wurde bei 0 °C Grignard-Reagenz (2.5 Äquivalente, 2 M in Et₂O) getropft und unter Erwärmung auf 20 °C für 12 h gerührt. Es wurde bei 0 °C mit Wasser (10 ml) gequencht, über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Filtrat nochmals über Celite filtriert. Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum und säulenchromatografische Reinigung des Rückstands an Kieselgel ergab die Cyclopropanole *cis*- und *trans*-**64**-R² als farblose Öle.

1-(2,2-Diethoxyethyl)cyclopropanol (**64-H**). **59b** (95.0 g, 499 mmol),

Titan(IV)isopropoxid (28.4 mL, 99 mmol), EtMgBr (520 mL, 1.25 mol; 2.4 M Lösung in Et₂O). Ausbeute: 85.9 g (99%) von **64-H** als gelbliche Flüssigkeit. – ¹H NMR (CDCl₃, 250 MHz): δ = 0.42 (m, 2 H,

Cpr-CH₂), 0.73 (m, 2 H, Cpr-CH₂), 1.21 (t, ³J = 7.3 Hz, 6 H, 2 CH₃), 1.85 (d, ³J = 7.2 Hz, 2 H, CH₂), 3.42–3.78 (m, 5 H, 2 CH₂ + OH), 4.77 (t, ³J = 7.2 Hz, 1 H, CH). – ¹³C NMR (CDCl₃, 62.9 MHz): δ = 9.7 (+, 2 C, CH₃), 12.3 (–, 2 C, Cpr-C), 40.8 (–, CH₂), 53.1 (C_{quat}, Cpr-C), 61.7 (–, 2 C, OCH₂), 102.9 (+, CH). Die übrigen spektroskopischen Daten stimmen mit den in der Literatur berichteten überein.

trans-1-(2,2-Diethoxyethyl)-2-propylcyclopropanol (*trans*-**64-nPr**). **59b** (95.0 g,

499 mmol), Titan(IV)isopropoxid (28.4 mL, 99 mmol), *n*PentMgBr (520 mL, 1.25 mol; 2.4 M Lösung in Et₂O). Ausbeute: 47.39 g (54%) von *trans*-**64-nPr** als gelbliche

Flüssigkeit. – ¹H NMR (CDCl₃, 250 MHz): δ = 0.42 (m, 2 H, Cpr-CH₂), 0.73 (m, 2 H, Cpr-CH₂), 1.21 (t, ³J = 7.3 Hz, 6 H, 2 CH₃), 1.85 (d, ³J = 7.2 Hz, 2 H, CH₂), 3.42–3.78 (m, 5 H, 2 CH₂ + OH), 4.77 (t, ³J = 7.2 Hz, 1 H, CH). – ¹³C NMR (CDCl₃, 62.9 MHz): δ = 9.7 (+, 2 C, CH₃), 12.3 (–, 2 C, Cpr-C), 40.8 (–, CH₂), 53.1 (C_{quat}, Cpr-C), 61.7 (–, 2 C, OCH₂), 102.9 (+, CH). – C₁₃H₂₆O₅S (294.4).

trans-1-(2,2-Diethoxyethyl)-2-isopropylcyclopropanol (*trans*-**64-iPr**). **59b** (95.0 g,

499 mmol), Titan(IV)isopropoxid (28.4 mL, 99 mmol), *i*PentMgBr (520 mL, 1.25 mol; 2.4 M Lösung in Et₂O). Ausbeute: 40.3 g (52%) von *trans*-**64-iPr** als gelbliche Flüssigkeit. – ¹H NMR

(CDCl₃, 250 MHz): δ = 0.42 (m, 2 H, Cpr-CH₂), 0.73 (m, 2 H, Cpr-CH₂), 1.21 (t, 3J = 7.3 Hz, 6 H, 2 CH₃), 1.85 (d, 3J = 7.2 Hz, 2 H, CH₂), 3.42–3.78 (m, 5 H, 2 CH₂ + OH), 4.77 (t, 3J = 7.2 Hz, 1 H, CH). – ¹³C NMR (CDCl₃, DEPT): δ = 15.2 (+, CH), 22.5 (+, CH₃), 28.0 (+, CH₃), 34.5 (–, CH₂), 35.2 (–, CH₂), 40.1 (+, CH₃), 61.2 (–, CH₂), 62.3 (–, CH₂), 68.8 (+, CH₃), 102.4 (+, CH). – C₁₂H₂₄O₃ (216.3)

trans-1-(2,2-Diethoxyethyl)-2-ethylcyclopropanol (*trans*-**64**-Et). **59b** (95.0 g, 499 mmol), Titan(IV)isopropoxid (28.4 mL, 99 mmol), *n*BuMgBr (520 mL, 1.25 mol; 2.4 M Lösung in Et₂O). Ausbeute: 62.3 g (69%) von *trans*-**64**-Et H als gelbliche Flüssigkeit. – ¹H NMR

(CDCl₃, 250 MHz): δ = 0.42 (m, 2 H, Cpr-CH₂), 0.73 (m, 2 H, Cpr-CH₂), 1.21 (t, 3J = 7.3 Hz, 6 H, 2 CH₃), 1.85 (d, 3J = 7.2 Hz, 2 H, CH₂), 3.42–3.78 (m, 5 H, 2 CH₂ + OH), 4.77 (t, 3J = 7.2 Hz, 1 H, CH). – ¹³C NMR (CDCl₃, 62.9 MHz): δ = 9.7 (+, 2 C, CH₃), 12.3 (–, 2 C, Cpr-C), 40.8 (–, CH₂), 53.1 (C_{quat}, Cpr-C), 61.7 (–, 2 C, OCH₂), 102.9 (+, CH). – C₁₁H₂₂O₃ (202.3).

trans-1-(2,2-Diethoxyethyl)-2-methylcyclopropanol (*trans*-**64**-Me). **59b** (95.0 g, 499 mmol), Titan(IV)isopropoxid (28.4 mL, 99 mmol), EtMgBr (520 mL, 1.25 mol; 2.4 M Lösung in Et₂O). Ausbeute : 79.9 g (86%) von *trans*-**64**-Me als gelbliche Flüssigkeit. – ¹H NMR

(CDCl₃, 250 MHz): δ = 0.42 (m, 2 H, Cpr-CH₂), 0.73 (m, 2 H, Cpr-CH₂), 1.21 (t, 3J = 7.3 Hz, 6 H, 2 CH₃), 1.85 (d, 3J = 7.2 Hz, 2 H, CH₂), 3.42–3.78 (m, 5 H, 2 CH₂ + OH), 4.77 (t, 3J = 7.2 Hz, 1 H, CH). – ¹³C NMR (CDCl₃, 62.9 MHz): δ = 9.7 (+, 2 C, CH₃), 12.3 (–, 2 C, Cpr-C), 40.8 (–, CH₂), 53.1 (C_{quat}, Cpr-C), 61.7 (–, 2 C, OCH₂), 102.9 (+, CH). – C₁₀H₂₀O₃ (188.3).

trans-1-(2,2-Diethoxyethyl)-2-phenylcyclopropanol (*trans*-**64**-Ph). **59b** (95.0 g, 499 mmol), Titan(IV)isopropoxid (28.4 mL, 99 mmol), Ph(CH₂)₂MgBr (520 mL, 1.25 mol; 2.4 M Lösung in Et₂O). Ausbeute: 78.5 g (75%) von *trans*-**64**-Ph als gelbliche Flüssigkeit. – ¹H NMR (CDCl₃, 250 MHz): δ = 0.42 (m, 2 H, Cpr-CH₂), 0.73 (m, 2 H, Cpr-CH₂), 1.21 (t, 3J = 7.3 Hz, 6 H, 2 CH₃), 1.85 (d, 3J = 7.2 Hz, 2 H, CH₂), 3.42–3.78 (m, 5 H, 2 CH₂ + OH), 4.77 (t, 3J = 7.2 Hz, 1 H,

CH). – ^{13}C NMR (CDCl_3 , 62.9 MHz): δ = 9.7 (+, 2 C, CH_3), 12.3 (–, 2 C, Cpr-C), 40.8 (–, CH_2), 53.1 (C_{quat} , Cpr-C), 61.7 (–, 2 C, OCH_2), 102.9 (+, CH). – $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{O}_3$ (250.3).

Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Cyclopropanierung unter Barbier-Bedingungen.

Zu einer Lösung von **59b** in THF (150 ml) wurde bei 20 °C Magnesium (3.3 Äquivalente) und Titan(IV)isopropoxid (0.1 Äquivalente) gegeben. Langsam wurde das Alkylbromid (3 Äquivalente) zugegeben, so dass die Lösung ständig refluxierte. Es wurde 12 h refluxiert, bei 0 °C mit Wasser (10 ml) gequencht, über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und das Filtrat nochmals über Celite filtriert. Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum und säulenchromatografische Reinigung des Rückstands an Kieselgel ergab die Cyclopropanole *cis*-**64**-R² als farbloses Öl.

cis-1-(2,2-Diethoxyethyl)-2-propylcyclopropanol (*cis*-**64**-*n*Pr). 8.00 g (42.1 mmol) **59b**,

3.37 g (139 mmol) Magnesium, 19.1 g (126 mmol) *n*Pentylbromid, 1.20 mL (4.21 mmol) Titan(IV)isopropoxid, 50 mL THF. Säulenchromatografische Reinigung an 100 g

Kieselgel (4 × 20 cm, Pentan/ Et_2O = 5:1 → 3:1; R_f = 0.55 [Pentan/ Et_2O = 3:1], MOPS) ergab 4.92 g (54%) von *cis*-**64**-*n*Pr als farbloses Öl. – ^1H NMR (CDCl_3 , 250 MHz): δ = 0.05 (dd, 3J = 5.70 Hz, 1 H, Cpr-H), 0.77–0.83 (m, 1 H, Cpr-H), 0.88 (t, 3J = 7.02 Hz, 3 H, CH_3), 0.93–1.07 (m, 2 H, OH, Cpr-H, überlagert), 1.20 (t, 3J = 7.05 Hz, 3 H, CH_3), 1.21 (t, 3J = 7.00 Hz, 3 H, CH_3), 1.31–1.46 (m, 2 H, Cpr-H), 1.59–1.85 (m, 1 H, CH), 1.94–2.23 (m, 1 H, CH), 3.48–3.79 (m, 4 H, 2× CH_2), 4.76 (dd, 3J = 6.62 Hz, 2J = 5.19 Hz, 1 H, CH). – ^{13}C NMR (CDCl_3 , DEPT): δ = 13.9 (+, CH_3), 15.2 (+, CH_3), 15.3 (+, CH_3), 18.5 (–, Cpr-C), 22.5 (–, CH_2), 23.9 (+, Cpr-C), 31.9 (–, CH_2), 36.7 (–, CH_2), 56.2 (C_{quat} , Cpr-C), 61.4 (–, CH_2), 61.9 (–, CH_2), 103.1 (+, CH). – $\text{C}_{13}\text{H}_{26}\text{O}_5\text{S}$ (294.4).

cis-1-(2,2-Diethoxyethyl)-2-isopropylcyclopropanol (*cis*-**64**-*i*Pr). 8.00 g (42.1 mmol)

59b, 3.37 g (139 mmol) Magnesium, 19.1 g (126 mmol) Isopentylbromid, 1.20 mL (4.21 mmol) Titan(IV)isopropoxid, 50 mL THF. Säulenchromatografische Reinigung an 100 g of Kieselgel (3 × 15 cm, Pentan/ Et_2O = 5:1 → 3:1; R_f = 0.32

[Pentan/ Et_2O = 3:1], MOPS) ergab 2.01 g (45%) von *cis*-**64**-*i*Pr als farbloses Öl. – ^1H

NMR (CDCl_3 , 250 MHz): δ = 0.09 (s, 1 H, Cpr-H), 0.60–1.09 (m, 9 H, $2\times\text{CH}_3$, $3\times\text{Cpr-H}$, überlagert), 0.78 (br s, 1 H, OH), 1.10–1.33 (m, 6 H, $2\times\text{CH}_3$), 1.57 (dd, 3J = 7.32 Hz, 2J = 4.21 Hz, 1 H, CH), 2.28 (dd, 3J = 7.71 Hz, 1 H, CH), 3.50–3.92 (m, 4 H, $2\times\text{CH}_2$), 4.78 (dd, 3J = 7.71 Hz, 1 H, CH). – ^{13}C NMR (CDCl_3 , DEPT): δ = 15.2 (+, CH_3), 15.3 (+, CH_3), 17.9 (–, Cpr-C), 22.1 (+, CH_3), 22.6 (+, CH_3), 29.7 (+, Cpr-H), 32.1 (+, CH), 36.5 (–, CH_2), 56.7 (C_{quat} , Cpr-C), 61.2 (–, CH_2), 62.1 (–, CH_2), 103.3 (+, CH). – $\text{C}_{12}\text{H}_{24}\text{O}_3$ (216.3).

cis-1-(2,2-Diethoxyethyl)-2-ethylcyclopropanol (*cis*-**64**-Et). 8.00 g (42.1 mmol) **59b**,

3.37 g (139 mmol) Magnesium, 27.3 g (126 mmol) *n*Butylbromid, 1.20 mL (4.21 mmol) Titan(IV)isopropoxid, 50 mL THF. Säulenchromatografische Reinigung an 100 g Kieselgel

(4 × 20 cm, Pentan/ Et_2O = 5:1 → 3:1; R_f = 0.55 [Pentan/ Et_2O = 3:1], MOPS) ergab 4.92 g (54%) von *cis*-**64**-Et als farbloses Öl. – ^1H NMR (CDCl_3 , 250 MHz): δ = 0.05 (dd, 3J = 5.70 Hz, 1 H, Cpr-H), 0.77–0.83 (m, 1 H, Cpr-H), 0.88 (t, 3J = 7.02 Hz, 3 H, CH_3), 0.93–1.07 (m, 2 H, OH, Cpr-H, überlagert), 1.20 (t, 3J = 7.05 Hz, 3 H, CH_3), 1.21 (t, 3J = 7.00 Hz, 3 H, CH_3), 1.31–1.46 (m, 2 H, Cpr-H), 1.59–1.85 (m, 1 H, CH), 1.94–2.23 (m, 1 H, CH), 3.48–3.79 (m, 4 H, $2\times\text{CH}_2$), 4.76 (dd, 3J = 6.62 Hz, 2J = 5.19 Hz, 1 H, CH). – ^{13}C NMR (CDCl_3 , DEPT): δ = 13.9 (+, CH_3), 15.2 (+, CH_3), 15.3 (+, CH_3), 18.5 (–, Cpr-C), 22.5 (–, CH_2), 23.9 (+, Cpr-C), 31.9 (–, CH_2), 36.7 (–, CH_2), 56.2 (C_{quat} , Cpr-C), 61.4 (–, CH_2), 61.9 (–, CH_2), 103.1 (+, CH). – Die übrigen spektroskopischen Daten stimmen mit den in der Literatur berichteten überein.

cis-1-(2,2-Diethoxyethyl)-2-methylcyclopropanol (*cis*-**64**-Me). 8.00 g (42.1 mmol) **59b**,

3.37 g (139 mmol) Magnesium, 27.3 g (126 mmol) *n*Propylbromid, 1.20 mL (4.21 mmol) Titan(IV)isopropoxid, 50 mL THF. Säulenchromatografische Reinigung an 100 g Kieselgel

(4 × 20 cm, Pentan/ Et_2O = 5:1 → 3:1; R_f = 0.55 [Pentan/ Et_2O = 3:1], MOPS) ergab 6.35 g (86%) von *cis*-**64**-Me als farbloses Öl. – ^1H NMR (CDCl_3 , 250 MHz): δ = 0.05 (dd, 3J = 5.70 Hz, 1 H, Cpr-H), 0.77–0.83 (m, 1 H, Cpr-H), 0.88 (t, 3J = 7.02 Hz, 3 H, CH_3), 0.93–1.07 (m, 2 H, OH, Cpr-H, überlagert), 1.20 (t, 3J = 7.05 Hz, 3 H, CH_3), 1.21 (t, 3J = 7.00 Hz, 3 H, CH_3), 1.31–1.46 (m, 2 H, Cpr-H), 1.59–1.85 (m, 1 H, CH), 1.94–2.23 (m, 1 H, CH), 3.48–3.79 (m, 4 H, $2\times\text{CH}_2$), 4.76 (dd, 3J = 6.62 Hz, 2J =

5.19 Hz, 1 H, CH). – ^{13}C NMR (CDCl_3 , DEPT): δ = 13.9 (+, CH_3), 15.2 (+, CH_3), 15.3 (+, CH_3), 18.5 (–, Cpr-C), 22.5 (–, CH_2), 23.9 (+, Cpr-C), 31.9 (–, CH_2), 36.7 (–, CH_2), 56.2 (C_{quat} , Cpr-C), 61.4 (–, CH_2), 61.9 (–, CH_2), 103.1 (+, CH). – $\text{C}_{10}\text{H}_{20}\text{O}_3$ (188.3).

cis-1-(2,2-Diethoxyethyl)-2-phenylcyclopropanol (*cis*-**64**-Ph). 8.00 g (42.1 mmol) **59b**,

3.37 g (139 mmol) Magnesium, 30.5 g (126 mmol)

Phenethylbromid, 1.20 mL (4.21 mmol) Titan(IV)isopropoxid,

50 mL THF. Säulenchromatografische Reinigung an 100 g

Kieselgel (4×20 cm, Pentan/ Et_2O = 5:1 $\rightarrow$ 3:1; R_f = 0.55

[Pentan/ Et_2O = 3:1], MOPS) ergab 4.92 g (54%) von *cis*-**64**-Ph als farbloses Öl. – ^1H

NMR (CDCl_3 , 250 MHz): δ = 0.05 (dd, 3J = 5.70 Hz, 1 H, Cpr-H), 0.77–0.83 (m, 1 H,

Cpr-H), 0.88 (t, 3J = 7.02 Hz, 3 H, CH_3), 0.93–1.07 (m, 2 H, OH, Cpr-H, überlagert),

1.20 (t, 3J = 7.05 Hz, 3 H, CH_3), 1.21 (t, 3J = 7.00 Hz, 3 H, CH_3), 1.31–1.46 (m, 2 H,

Cpr-H), 1.59–1.85 (m, 1 H, CH), 1.94–2.23 (m, 1 H, CH), 3.48–3.79 (m, 4 H, $2 \times \text{CH}_2$),

4.76 (dd, 3J = 6.62 Hz, 2J = 5.19 Hz, 1 H, CH). – ^{13}C NMR (CDCl_3 , DEPT): δ = 13.9

(+, CH_3), 15.2 (+, CH_3), 15.3 (+, CH_3), 18.5 (–, Cpr-C), 22.5 (–, CH_2), 23.9 (+, Cpr-C),

31.9 (–, CH_2), 36.7 (–, CH_2), 56.2 (C_{quat} , Cpr-C), 61.4 (–, CH_2), 61.9 (–, CH_2), 103.1

(+, CH). – $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{O}_3$ (250.3).

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Oxidation der Acetale cis-64-R² zu den Carbonsäuren cis-66a–f mittels Oxon[®]. Zu einer Lösung von *cis*-**64**-R² in einem Gemisch aus THF/ H_2O (100 ml, 1:2) wurde bei 0 °C Oxon[®] (1.5 Äquivalente) gegeben und 8 h unter Erwärmung auf 20 °C gerührt. Es wurde Wasser (200 ml) zugegeben, die wässrige Phase mit EtOAc (3×100 ml) extrahiert. Trocknen der vereinten organischen Phasen über Na_2SO_4 und Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum ergab die Carbonsäuren *cis*-**66a–f** als farblose Öle.

cis-(2-Propyl-1-methansulfonyloxycyclopropyl)essigsäure (*cis*-**66a**). 11.4 g

(52.7 mmol) *cis*-**64**-*n*Pr, 6.64 g (57.9 mmol) Mesylchlorid,

6.93 g (68.5 mmol) Triethylamin, 1.29 g (10.5 mmol) DMAP,

48.6 g (79.0 mmol) Oxon[®]. Ausbeute: 9.71 g, (78%) von *cis*-

66a als farbloses Öl (Et_2O , R_f = 0.50, MOPS). – ^1H NMR (CDCl_3 , 250 MHz): δ = 0.05

(dd, 3J = 5.70 Hz, 1 H, Cpr-H), 0.77–0.83 (m, 1 H, Cpr-H), 0.88 (t, 3J = 7.02 Hz, 3 H,

CH₃), 0.93–1.07 (m, 2 H, OH, Cpr-H, überlagert), 1.20 (t, ³J = 7.05 Hz, 3 H, CH₃), 1.21 (t, ³J = 7.00 Hz, 3 H, CH₃), 1.31–1.46 (m, 2 H, Cpr-H), 1.59–1.85 (m, 1 H, CH), 1.94–2.23 (m, 1 H, CH), 3.48–3.79 (m, 4 H, 2×CH₂), 4.76 (dd, ³J = 6.62 Hz, ²J = 5.19 Hz, 1 H, CH). – ¹³C NMR (CDCl₃, DEPT): δ = 13.9 (+, CH₃), 15.2 (+, CH₃), 15.3 (+, CH₃), 18.5 (–, Cpr-C), 22.5 (–, CH₂), 23.9 (+, Cpr-C), 31.9 (–, CH₂), 36.7 (–, CH₂), 56.2 (C_{quat}, Cpr-C), 61.4 (–, CH₂), 61.9 (–, CH₂), 103.1 (+, CH). – C₉H₁₆O₅S (236.3).

cis-(2-Isopropyl-1-methansulfonyloxycyclopropyl)essigsäure (*cis*-**66b**). 11.4 g

(52.7 mmol) *cis*-**64**-iPr, 6.64 g (57.9 mmol) Mesylchlorid, 6.93 g (68.5 mmol) Triethylamin, 1.29 g (10.5 mmol) DMAP, 48.6 g (79.0 mmol) Oxon[®]. Ausbeute: 10.2 g, (82%) von *cis*-**66b** als farbloses Öl (Et₂O, *R*_f = 0.50, MOPS). – ¹H NMR (CDCl₃, 250 MHz): δ = 0.05 (dd, ³J = 5.70 Hz, 1 H, Cpr-H), 0.77–0.83 (m, 1 H, Cpr-H), 0.88 (t, ³J = 7.02 Hz, 3 H, CH₃), 0.93–1.07 (m, 2 H, OH, Cpr-H, überlagert), 1.20 (t, ³J = 7.05 Hz, 3 H, CH₃), 1.21 (t, ³J = 7.00 Hz, 3 H, CH₃), 1.31–1.46 (m, 2 H, Cpr-H), 1.59–1.85 (m, 1 H, CH), 1.94–2.23 (m, 1 H, CH), 3.48–3.79 (m, 4 H, 2×CH₂), 4.76 (dd, ³J = 6.62 Hz, ²J = 5.19 Hz, 1 H, CH). – ¹³C NMR (CDCl₃, DEPT): δ = 13.9 (+, CH₃), 15.2 (+, CH₃), 15.3 (+, CH₃), 18.5 (–, Cpr-C), 22.5 (–, CH₂), 23.9 (+, Cpr-C), 31.9 (–, CH₂), 36.7 (–, CH₂), 56.2 (C_{quat}, Cpr-C), 61.4 (–, CH₂), 61.9 (–, CH₂), 103.1 (+, CH). – C₉H₁₆O₅S (236.3).

cis-(2-Ethyl-1-methansulfonyloxycyclopropyl)essigsäure (*cis*-**66c**). 11.4 g (52.7 mmol)

cis-**64**-Et, 6.64 g (57.9 mmol) Mesylchlorid, 6.93 g (68.5 mmol) Triethylamin, 1.29 g (10.5 mmol) DMAP, 48.6 g (79.0 mmol) Oxon[®]. Ausbeute: 6.10 g, (49%) von *cis*-**66c** als farbloses Öl (Et₂O, *R*_f = 0.50, MOPS). – ¹H NMR (CDCl₃, 250 MHz): δ = 0.05 (dd, ³J = 5.70 Hz, 1 H, Cpr-H), 0.77–0.83 (m, 1 H, Cpr-H), 0.88 (t, ³J = 7.02 Hz, 3 H, CH₃), 0.93–1.07 (m, 2 H, OH, Cpr-H, überlagert), 1.20 (t, ³J = 7.05 Hz, 3 H, CH₃), 1.21 (t, ³J = 7.00 Hz, 3 H, CH₃), 1.31–1.46 (m, 2 H, Cpr-H), 1.59–1.85 (m, 1 H, CH), 1.94–2.23 (m, 1 H, CH), 3.48–3.79 (m, 4 H, 2×CH₂), 4.76 (dd, ³J = 6.62 Hz, ²J = 5.19 Hz, 1 H, CH). – ¹³C NMR (CDCl₃, DEPT): δ = 13.9 (+, CH₃), 15.2 (+, CH₃), 15.3 (+, CH₃), 18.5 (–, Cpr-C), 22.5 (–, CH₂), 23.9 (+, Cpr-C), 31.9 (–, CH₂), 36.7 (–, CH₂), 56.2 (C_{quat}, Cpr-C), 61.4 (–, CH₂), 61.9 (–, CH₂), 103.1 (+, CH). – C₉H₁₆O₅S (236.3).

cis-(2-Methyl-1-methansulfonyloxycyclopropyl)essigsäure (*cis*-**66d**). 11.4 g

(52.7 mmol) *cis*-**64**-Me, 6.64 g (57.9 mmol) Mesylchlorid, 6.93 g (68.5 mmol) Triethylamin, 1.29 g (10.5 mmol) DMAP, 48.6 g (79.0 mmol) Oxon[®]. Ausbeute: 12.0 g, (96%) von *cis*-**66d** als

farbloses Öl (Et₂O, *R*_f = 0.50, MOPS). – ¹H NMR (CDCl₃, 250 MHz): δ = 0.05 (dd, ³*J* = 5.70 Hz, 1 H, Cpr-H), 0.77–0.83 (m, 1 H, Cpr-H), 0.88 (t, ³*J* = 7.02 Hz, 3 H, CH₃), 0.93–1.07 (m, 2 H, OH, Cpr-H, überlagert), 1.20 (t, ³*J* = 7.05 Hz, 3 H, CH₃), 1.21 (t, ³*J* = 7.00 Hz, 3 H, CH₃), 1.31–1.46 (m, 2 H, Cpr-H), 1.59–1.85 (m, 1 H, CH), 1.94–2.23 (m, 1 H, CH), 3.48–3.79 (m, 4 H, 2×CH₂), 4.76 (dd, ³*J* = 6.62 Hz, ²*J* = 5.19 Hz, 1 H, CH). – ¹³C NMR (CDCl₃, DEPT): δ = 13.9 (+, CH₃), 15.2 (+, CH₃), 15.3 (+, CH₃), 18.5 (–, Cpr-C), 22.5 (–, CH₂), 23.9 (+, Cpr-C), 31.9 (–, CH₂), 36.7 (–, CH₂), 56.2 (C_{quat}, Cpr-C), 61.4 (–, CH₂), 61.9 (–, CH₂), 103.1 (+, CH). – C₉H₁₆O₅S (236.3).

cis-(2-Methyl-1-methansulfonyloxycyclopropyl)essigsäure (*cis*-**66f**). 11.4 g

(52.7 mmol) *cis*-**64**-Ph, 6.64 g (57.9 mmol) Mesylchlorid, 6.93 g (68.5 mmol) Triethylamin, 1.29 g (10.5 mmol) DMAP, 48.6 g (79.0 mmol) Oxon[®]. Ausbeute: 8.97 g, (72%) von *cis*-**66f** als farbloses Öl (Et₂O, *R*_f = 0.50, MOPS). – ¹H NMR (CDCl₃,

250 MHz): δ = 0.05 (dd, ³*J* = 5.70 Hz, 1 H, Cpr-H), 0.77–0.83 (m, 1 H, Cpr-H), 0.88 (t, ³*J* = 7.02 Hz, 3 H, CH₃), 0.93–1.07 (m, 2 H, OH, Cpr-H, überlagert), 1.20 (t, ³*J* = 7.05 Hz, 3 H, CH₃), 1.21 (t, ³*J* = 7.00 Hz, 3 H, CH₃), 1.31–1.46 (m, 2 H, Cpr-H), 1.59–1.85 (m, 1 H, CH), 1.94–2.23 (m, 1 H, CH), 3.48–3.79 (m, 4 H, 2×CH₂), 4.76 (dd, ³*J* = 6.62 Hz, ²*J* = 5.19 Hz, 1 H, CH). – ¹³C NMR (CDCl₃, DEPT): δ = 13.9 (+, CH₃), 15.2 (+, CH₃), 15.3 (+, CH₃), 18.5 (–, Cpr-C), 22.5 (–, CH₂), 23.9 (+, Cpr-C), 31.9 (–, CH₂), 36.7 (–, CH₂), 56.2 (C_{quat}, Cpr-C), 61.4 (–, CH₂), 61.9 (–, CH₂), 103.1 (+, CH). – C₉H₁₆O₅S (236.3).

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur oxidativen Überführung der Acetale cis-64-R² in die Ester cis-67a–d. Zu einer Lösung von *cis*-**64**-R² in EtOAc (300 ml) wurde bei 20 °C Triethylamin (1.3 Äquivalente), DMAP (0.2 Äquivalente) und langsam Mesylchlorid (1.1 Äquivalente) gegeben und 12 h bei dieser Temperatur gerührt. Extraktion der organischen Phase mit 1 N wässriger HCl (100 ml), Wasser (100 ml), Trocknen der organischen Phase und Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum ergab das rohe

Mesylat als gelbliches Öl, das im Alkohol (1.5 Äquivalente) gelöst wurde. Bei 20 °C wurde Oxon[®] (1.5 Äquivalente) zugegeben und für 12 h bei 70 °C gerührt. Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum, Suspension des Rückstands in EtOAc (400 ml), Extraktion mit Wasser (2 × 150 ml), Trocknen der organischen Phase über Na₂SO₄, Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum und säulenchromatografische Reinigung des Rückstands an Kieselgel ergab die Ester *cis*-**67a,b,d** als gelbliche Öle.

(1-Methanesulfonyloxy-2-propylcyclopropyl)essigsäureethylester (*cis*-**67a**). Methode

A: *cis*-**64**-*n*Pr (11.4 g, 52.7 mmol), Triethylamin (6.93 g, 68.5 mmol), DMAP (1.29 g, 10.5 mmol), Mesylchlorid (6.64 g, 57.9 mmol), Oxon[®] (10.5 g, 96.8 mmol).

Säulenchromatografische Reinigung des Rückstands an 200 g Kieselgel (5 × 25 cm, Et₂O, *R_f* = 0.50, MOPS) ergab 7.45 g (47%) von *cis*-**67a** als gelbliches Öl. – ¹H NMR (CDCl₃, 250 MHz): δ = 0.70–1.00 (m, 2 H, Cpr-H), 1.25 (t, ³*J* = 7.12 Hz, 3 H, CH₃), 1.35–1.52 (m, 2 H, Cpr-H), 2.84 (s, 2H, CH₂), 3.03 (s, 3 H, SO₂CH₃), 4.18 (q, ³*J* = 7.12 Hz, 2 H, CH₂). – ¹³C NMR (CDCl₃, DEPT): δ = 12.0 (–, 2 C, Cpr-C), 14.1 (+, CH₂CH₃), 39.7 (+, SO₂CH₃), 41.1 (–, CH₂), 60.8 (–, OCH₂), 62.2 (C_{quat}, Cpr-C), 169.9 (C_{quat}, C=O). – C₁₁H₂₀O₅S (264.3): ber. C 49.98, H 7.63, O 30.26, S 12.13, gef.:

Ethyl (2-propylcyclopropyliden)acetat (**67b**). **64**-H (11.4 g, 52.7 mmol), Triethylamin (6.93 g, 68.5 mmol), DMAP (1.29 g, 10.5 mmol), Mesylchlorid

(6.64 g, 57.9 mmol), Oxon[®] (10.5 g, 96.8 mmol).

Säulenchromatografische Reinigung des Rückstands an 200 g Kieselgel (5×30 cm, Pentan/Et₂O = 1:1, MOPS) ergab 8.62 g (75%) von **61c** als leicht gelbliche Flüssigkeit. – ¹H NMR (CDCl₃, 250 MHz): δ = 0.70–1.00 (m, 2 H, Cpr-H), 1.25 (t, ³*J* = 7.12 Hz, 3 H, CH₃), 1.35–1.52 (m, 2 H, Cpr-H), 2.84 (s, 2H, CH₂), 3.03 (s, 3 H, SO₂CH₃), 4.18 (q, ³*J* = 7.12 Hz, 2 H, CH₂). – ¹³C NMR (CDCl₃, DEPT): δ = 12.0 (–, 2 C, Cpr-C), 14.1 (+, CH₂CH₃), 39.7 (+, SO₂CH₃), 41.1 (–, CH₂), 60.8 (–, OCH₂), 62.2 (C_{quat}, Cpr-C), 169.9 (C_{quat}, C=O). – C₈H₁₄O₅S (222.3).

(1-Methanesulfonyloxycyclopropyl)essigsäure tert-butylester (67c). In einer dickwandigen Glasampulle wurde **64-H** (4.00 g, 20.6 mmol) in CH₂Cl₂ (50 mL) suspendiert. Es wurde konz. H₂SO₄ (10 Tropfen) zugegeben und Isobuten (25 mL) bei –70 °C einkondensiert. Die Suspension, die sich langsam löste, wurde für 8 d bei 20 °C gerührt. Öffnen der Ampulle, Ausspülen mit CH₂Cl₂ (50 mL), Extraktion der vereinten organischen Phasen mit ges. NaHCO₃-Lösung (2×50 mL), Trocknen über Na₂SO₄ und Entfernen flüchtiger Anteile im Vakuum ergab 5.31 g (100%) von **67c** als leicht gelbliches Öl. – ¹³C NMR (CDCl₃, DEPT): δ = 11.9 (–, 2 C, Cpr-C), 28.0 (–, 3 C, CH₃), 39.7 (+, SO₂CH₃), 42.1 (–, CH₂), 62.6 (C_{quat}, Cpr-C), 81.2 (C_{quat}, C(CH₃)₃), 169.0 (C_{quat}, C=O). – MS (DCI, 70 eV), *m/z* (%): 518 (69) [2M+NH₄]⁺, 462 (57), 406 (29), 268 (100) [M+NH₄]⁺, 212 (87). – C₁₀H₁₈O₅S (250.3).

Benzyl 2-(1'-mesyloxycyclopropyl)acetat (67d). **64-H** (11.4 g, 52.7 mmol), Triethylamin (6.93 g, 68.5 mmol), DMAP (1.29 g, 10.5 mmol), Mesylchlorid (6.64 g, 57.9 mmol), Oxon[®] (10.5 g, 96.8 mmol). Säulenchromatografische Reinigung des Rückstands an 150 g Kieselgel (3 × 25 cm, Pentan/Et₂O = 1:1; R_f = 0.36, MOPS) ergab 20.3 g (90%) von **67d** als farbloses Öl. – ¹H NMR (CDCl₃, 250 MHz): δ = 0.96 (m, 2 H, Cpr-CH₂), 1.44 (m, 2 H, Cpr-CH₂), 2.45 (s, 2 H, CH₂), 2.94 (s, 3 H, CH₃), 5.18 (s, 2 H, CH₂Ph), 7.28–7.39 (m, 5 H, Aryl-H). – ¹³C NMR (CDCl₃, 62.9 MHz): δ = 12.1 (–, 2 C, Cpr-C), 39.6 (+, CH₃), 41.1 (–, CH₂), 62.0 (C_{quat}, Cpr-C), 66.7 (–, CH₂Ph), 128.27 (+, 2 C, Aryl-C), 128.33 (+, Aryl-C), 128.5 (+, 2 C, Aryl-C), 135.6 (C_{quat}, C_{ipso}), 169.9 (C_{quat}, C=O). Die übrigen spektroskopischen Daten stimmen mit den in der Literatur berichteten überein.

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Dehydromesylierung der Ester cis-67a–d (Methode A). Zu einer Lösung von *cis-67a–d* in Et₂O (200 mL) wurde bei 0 °C DBU (0.95 Äquivalente) zugegeben und die Suspension bei dieser Temperatur für 4 h gerührt. Die organische Phase wurde mit Wasser (2×100 mL) extrahiert und über MgSO₄ getrocknet. Entfernen des Lösungsmittels und säulenchromatografische Reinigung des Rückstands an Kieselgel ergab die Cyclopropylidenacetate *cis-67a–d* als farblose Flüssigkeiten.

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur einstufigen Veresterung und Dehydromesylierung der Carbonsäuren cis-66a–f zu den Cyclopropylidenacetaten cis-65b–l (Methode B). Zu einer Suspension oder Lösung von *cis-66a–f* in CH₂Cl₂ (250 mL) wurde Thionylchlorid (1.3 Äquivalente) gegeben und die Lösung wurde für 3.5 h refluxiert. Es wurde auf 5 °C abgekühlt und über 20 min eine Lösung des Alkohols (4.5 Äquivalente) und Triethylamin (5 Äquivalente) zugegeben und unter Erwärmung auf 20 °C für 12 h gerührt. Extraktion der organischen Phase mit CH₂Cl₂ (2 × 250 mL), Trocknen über Na₂SO₄, Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum und Umkondensation des Rückstands oder säulenchromatografische Reinigung an Kieselgel ergab die Cyclopropylidenacetate *cis-65b–l* als farblose Flüssigkeiten.

Ethyl (2-propylcyclopropyliden)acetat (cis-65a). Methode A: **64-H** (22.5 g, 79.2 mmol), DBU (11.5 g, 75.2 mmol). Säulenchromatografische

Reinigung des Rückstands an 200 g Kieselgel (5×25 cm, Pentan/Et₂O, MOPS) ergab 15.3 g (82%) von *cis-65a* als farblose Flüssigkeit. – ¹H NMR (CDCl₃, 250 MHz): δ = 1.24 (m,

2 H, Cpr-CH₂), 1.46 (m, 2 H, Cpr-CH₂), 5.20 (s, 2 H, CH₂Ph), 6.32 (m, 1 H, CH), 7.28–7.42 (m, 5 H, Aryl-H). – ¹³C NMR (CDCl₃, 62.9 MHz): δ = 2.0 (–, Cpr-C), 4.6 (–, Cpr-C), 65.7 (–, CH₂Ph), 110.9 (CH), 127.8 (+, 2 C, Aryl-C), 128.3 (+, Aryl-C), 128.6 (+, 2 C, Aryl-C), 136.4 (C_{quat}, C_{ipso}), 145.2 (C_{quat}, Cpr-C), 165.5 (C_{quat}, C=O). – C₉H₁₄O₂ (154.2).

Ethyl cyclopropylidenacetat (65b). Methode A: **64-H** (6.05 g, 27.2 mmol), DBU

(4.06 g, 26.6 mmol). Entfernen des Lösungsmittels über eine Vigreux-Kolonnen (20 cm, Sdp. 137–139 °C) und Destillation des Rückstands ergab 3.75 g (65%) von **65b** als farblose Flüssigkeit. – *Methode B:*

66b (20.0 g, 103 mmol), Thionylchlorid (15.4 g, 129 mmol), *t*BuOH (97.9 mL), Triethylamin (71.4 mL). Umkondensation des Rückstands (0.001 Torr, 40 °C) ergab 9.68 g (61%) von **67c** als farblose Flüssigkeit. – ¹H NMR (CDCl₃, 250 MHz): δ = 1.16–1.25 (m, 1 H, Cpr-H), 1.27 (t, ³J = 7.43 Hz, 3 H, CH₃), 1.30–1.46 (m, 3 H, Cpr-H), 4.18 (q, ³J = 7.43 Hz, 2 H, CH₂), 6.08–6.30 (br. s., 1 H, CH). – ¹³C NMR (CDCl₃, DEPT): δ = 1.90 (–, Cpr-C), 4.46 (–, Cpr-C), 14.2 (+, CH₂CH₃), 60.0 (–, OCH₂), 110.8 (+, CH), 145.0 (C_{quat}, Cpr-C), 166.2 (C_{quat}, C=O).

tert-Butyl cyclopropylidenacetate (**65c**). *Methode A*: **64-H** (22.5 g, 79.2 mmol), DBU (11.5 g, 75.2 mmol). Säulenchromatografische Reinigung des Rückstands an 200 g Kieselgel (5×25 cm, Pentan/Et₂O, MOPS) ergab 9.68 g (61%) von **65c** als farblose Flüssigkeit. – *Methode B*: **66e** (20.0 g, 103 mmol), Thionylchlorid (15.4 g, 129 mmol), *t*BuOH (97.9 mL), Triethylamin (71.4 mL). Umkondensation des Rückstands (0.001 Torr, 40 °C) ergab 9.68 g (61%) von **67c** als farblose Flüssigkeit. – ¹³C NMR (CDCl₃, DEPT): δ = 1.6 (–, Cpr-C), 4.3 (–, Cpr-C), 28.1 (+, 3 C, CH₃), 79.9 (C_{quat}, C(CH₃)₃), 112.4 (+, CH), 143.5 (C_{quat}, Cpr-C), 165.5 (C_{quat}, C=O). – C₉H₁₄O₂ (154.2).

Benzyl cyclopropylidenacetat (**65d**). *Methode A*: **64-H** (22.5 g, 79.2 mmol), DBU (11.5 g, 75.2 mmol). Säulenchromatografische Reinigung des Rückstands an 200 g Kieselgel (5×25 cm, Pentan/Et₂O, MOPS) ergab 15.3 g (81%) von **65d** als farblose Flüssigkeit. – *Methode B*: **66e** (20.0 g, 103 mmol), Thionylchlorid (15.4 g, 129 mmol), *t*BuOH (97.9 mL), Triethylamin (71.4 mL). Umkondensation des Rückstands (0.001 Torr, 40 °C) ergab 9.68 g (61%) von **67d** als farblose Flüssigkeit. – ¹H NMR (CDCl₃, 250 MHz): δ = 1.24 (m, 2 H, Cpr-CH₂), 1.46 (m, 2 H, Cpr-CH₂), 5.20 (s, 2 H, CH₂Ph), 6.32 (m, 1 H, CH), 7.28–7.42 (m, 5 H, Aryl-H). – ¹³C NMR (CDCl₃, 62.9 MHz): δ = 2.0 (–, Cpr-C), 4.6 (–, Cpr-C), 65.7 (–, CH₂Ph), 110.9 (CH), 127.8 (+, 2 C, Aryl-C), 128.3 (+, Aryl-C), 128.6 (+, 2 C, Aryl-C), 136.4 (C_{quat}, C_{ipso}), 145.2 (C_{quat}, Cpr-C), 165.5 (C_{quat}, C=O). Die übrigen spektroskopischen Daten stimmen mit den in der Literatur berichteten überein.^[60]

4-Toloyl 2-cyclopropylidenacetat (*cis*-**65e**). *Methode B*: 5.00 g **66e**, 3.68 g Thionylchlorid, 4.30 g *p*-Kresol 6.51 g Triethylamin. Ausbeute: 3.57 g (65%) von *cis*-**65e** als farblose Flüssigkeit. – ¹H NMR (CDCl₃, 250 MHz): δ = 1.24 (m, 2 H, Cpr-CH₂), 1.46 (m, 2 H, Cpr-CH₂), 5.20 (s, 2 H, CH₂Ph), 6.32 (m, 1 H, CH), 7.28–7.42 (m, 5 H, Aryl-H). – ¹³C NMR (CDCl₃, 62.9 MHz): δ = 2.0 (–, Cpr-C), 4.6 (–, Cpr-C), 65.7 (–, CH₂Ph), 110.9 (CH), 127.8 (+, 2 C, Aryl-C), 128.3 (+, Aryl-C), 128.6 (+, 2 C, Aryl-C), 136.4 (C_{quat}, C_{ipso}), 145.2 (C_{quat}, Cpr-C), 165.5 (C_{quat}, C=O). – C₁₁H₉NO₄ (219.2).

tert-Butyl (2-propyl-cyclopropyliden)acetat (*cis*-**65f**). Methode B: 11.0 g *cis*-**66a**,

4.09 mL (56.1 mmol) Thionylchlorid, 17.3 g (234 mmol) *tert*-Butanol, 47.3 g (467 mmol) Triethylamin. Ausbeute: 5.67 g (50%) von *cis*-**65f**

als farblose Flüssigkeit. – ^1H NMR (CDCl_3 , 250 MHz): δ = 0.74–0.98 (m, 3 H, CH_3), 0.99–1.33 (m, 1 H, Cpr-H), 1.17–1.60 (m, 7 H, $3\times\text{Cpr-H}$, $2\times\text{CH}_2$), 1.47 (s, 9 H, *t*Bu), 6.01–6.27 (br. s., 1 H, CH). – ^{13}C NMR (CDCl_3 ,

62.9 MHz): δ = 10.8 (–, Cpr-C), 13.7 (+, Cpr-C), 14.3 (+, CH_3), 22.3 (–, CH_2), 28.2 (+, *t*Bu), 34.3 (–, CH_2), 79.8 (C_{quat} , C*t*Bu), 111.7 (+, CH), 149.5 (C_{quat} , Cpr-C), 165.8 (C_{quat} , C=O). – $\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{O}_2$ (196.3).

Benzyl (2-propylcyclopropyliden)acetat (*cis*-**65g**). Methode B: 11.0 g *cis*-**66a**,

4.09 mL (56.1 mmol) Thionylchlorid, 17.3 g (234 mmol) *tert*-Butanol, 47.3 g (467 mmol) Triethylamin. Ausbeute: 7.56 g (72%) von *cis*-**65g**

als farblose Flüssigkeit. – ^1H NMR (CDCl_3 , 250 MHz): δ = 0.74–0.98 (m, 3 H, CH_3), 0.99–1.33 (m, 1 H, Cpr-H), 1.17–1.60 (m, 7 H, $3\times\text{Cpr-H}$, $2\times\text{CH}_2$), 1.47 (s, 9 H, *t*Bu), 6.01–6.27 (br. s., 1 H, CH). – ^{13}C NMR (CDCl_3 ,

62.9 MHz): δ = 10.8 (–, Cpr-C), 13.7 (+, Cpr-C), 14.3 (+, CH_3), 22.3 (–, CH_2), 28.2 (+, *t*Bu), 34.3 (–, CH_2), 79.8 (C_{quat} , C*t*Bu), 111.7 (+, CH), 149.5 (C_{quat} , Cpr-C), 165.8 (C_{quat} , C=O). – $\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{O}_2$ (196.3).

Benzyl (2-methylcyclopropyliden)acetat (*cis*-**65h**). Methode B: 11.0 g *cis*-**66a**,

4.09 mL (56.1 mmol) Thionylchlorid, 17.3 g (234 mmol) *tert*-Butanol, 47.3 g (467 mmol) Triethylamin. Ausbeute: 6.47 g (75%) von *cis*-**65h**

als farblose Flüssigkeit. – ^1H NMR (CDCl_3 , 250 MHz): δ = 0.74–0.98 (m, 3 H, CH_3), 0.99–1.33 (m, 1 H, Cpr-H), 1.17–1.60 (m, 7 H, $3\times\text{Cpr-H}$, $2\times\text{CH}_2$), 1.47 (s, 9 H, *t*Bu), 6.01–6.27 (br. s., 1 H, CH). – ^{13}C NMR (CDCl_3 ,

62.9 MHz): δ = 10.8 (–, Cpr-C), 13.7 (+, Cpr-C), 14.3 (+, CH_3), 22.3 (–, CH_2), 28.2 (+, *t*Bu), 34.3 (–, CH_2), 79.8 (C_{quat} , C*t*Bu), 111.7 (+, CH), 149.5 (C_{quat} , Cpr-C), 165.8 (C_{quat} , C=O). – $\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{O}_2$ (196.3).

Benzyl (2-ethylcyclopropyliden)acetat (cis-65i). Methode B: 11.0 g **cis-66a**, 4.09 mL (56.1 mmol) Thionylchlorid, 17.3 g (234 mmol) *tert*-Butanol, 47.3 g (467 mmol) Triethylamin. Ausbeute: 7.57 g (78%) von **cis-65i** als farblose Flüssigkeit. – ^1H NMR (CDCl_3 , 250 MHz): δ = 0.74–0.98 (m, 3 H, CH_3), 0.99–1.33 (m, 1 H, Cpr-H), 1.17–1.60 (m, 7 H, $3\times\text{Cpr-H}$, $2\times\text{CH}_2$), 1.47 (s, 9 H, *t*Bu), 6.01–6.27 (br. s., 1 H, CH). – ^{13}C NMR (CDCl_3 , 62.9 MHz): δ = 10.8 (–, Cpr-C), 13.7 (+, Cpr-C), 14.3 (+, CH_3), 22.3 (–, CH_2), 28.2 (+, *t*Bu), 34.3 (–, CH_2), 79.8 (C_{quat} , C*t*Bu), 111.7 (+, CH), 149.5 (C_{quat} , Cpr-C), 165.8 (C_{quat} , C=O). – $\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{O}_2$ (196.3).

2-Cyclopropyliden-1-morpholin-4-yl-ethanon (cis-65j). Methode B: 5.00 g **66e**, 3.68 g Thionylchlorid, 2.69 g 4-Morpholin, 6.51 g Triethylamin. Ausbeute: 2.57 g (58%) von **cis-65j** als farblose Flüssigkeit. – ^1H NMR (CDCl_3 , 250 MHz): δ = 0.74–0.98 (m, 3 H, CH_3), 0.99–1.33 (m, 1 H, Cpr-H), 1.17–1.60 (m, 7 H, $3\times\text{Cpr-H}$, $2\times\text{CH}_2$), 1.47 (s, 9 H, *t*Bu), 6.01–6.27 (br. s., 1 H, CH). – ^{13}C NMR (CDCl_3 , 62.9 MHz): δ = 10.8 (–, Cpr-C), 13.7 (+, Cpr-C), 14.3 (+, CH_3), 22.3 (–, CH_2), 28.2 (+, *t*Bu), 34.3 (–, CH_2), 79.8 (C_{quat} , C*t*Bu), 111.7 (+, CH), 149.5 (C_{quat} , Cpr-C), 165.8 (C_{quat} , C=O). – $\text{C}_9\text{H}_{13}\text{NO}_2$ (167.2).

Benzyl (2-isopropylcyclopropyliden)acetat (cis-65k). Methode B: 5.00 g **66e**, 3.68 g Thionylchlorid, 2.69 g 4-Morpholin, 6.51 g Triethylamin. Ausbeute: 5.46 g (82%) von **cis-65k** als farblose Flüssigkeit. – ^1H NMR (CDCl_3 , 250 MHz): δ = 0.74–0.98 (m, 3 H, CH_3), 0.99–1.33 (m, 1 H, Cpr-H), 1.17–1.60 (m, 7 H, $3\times\text{Cpr-H}$, $2\times\text{CH}_2$), 1.47 (s, 9 H, *t*Bu), 6.01–6.27 (br. s., 1 H, CH). – ^{13}C NMR (CDCl_3 , 62.9 MHz): δ = 10.8 (–, Cpr-C), 13.7 (+, Cpr-C), 14.3 (+, CH_3), 22.3 (–, CH_2), 28.2 (+, *t*Bu), 34.3 (–, CH_2), 79.8 (C_{quat} , C*t*Bu), 111.7 (+, CH), 149.5 (C_{quat} , Cpr-C), 165.8 (C_{quat} , C=O). – $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{O}_2$ (230.3).

***tert*-Butyl (2-phenylcyclopropyliden)acetat (cis-65l).** Methode B: 11.0 g **cis-66a**, 4.09 mL (56.1 mmol) Thionylchlorid, 17.3 g (234 mmol) *tert*-Butanol, 47.3 g (467 mmol) Triethylamin. Ausbeute: 7.43 g (80%) von **cis-65l** als farblose Flüssigkeit. – ^1H NMR (CDCl_3 , 250 MHz): δ = 0.74–0.98

(m, 3 H, CH₃), 0.99–1.33 (m, 1 H, Cpr-H), 1.17–1.60 (m, 7 H, 3×Cpr-H, 2× CH₂), 1.47 (s, 9 H, *t*Bu), 6.01–6.27 (br. s., 1 H, CH). – ¹³C NMR (CDCl₃, 62.9 MHz): δ = 10.8 (–, Cpr-C), 13.7 (+, Cpr-C), 14.3 (+, CH₃), 22.3 (–, CH₂), 28.2 (+, *t*Bu), 34.3 (–, CH₂), 79.8 (C_{quat}, C*t*Bu), 111.7 (+, CH), 149.5 (C_{quat}, Cpr-C), 165.8 (C_{quat}, C=O). – C₁₂H₂₀O₂ (196.3).

tert-Butyl (2-methylcyclopropyliden)acetat (*cis*-**65m**). Methode B: 11.0 g *cis*-**66a**,

4.09 mL (56.1 mmol) Thionylchlorid, 17.3 g (234 mmol) *tert*-Butanol, 47.3 g (467 mmol) Triethylamin. Ausbeute: 3.05 g (19%) von *cis*-**65m** als farblose Flüssigkeit. – ¹H NMR (CDCl₃, 250 MHz): δ = 0.74–0.98 (m, 3 H, CH₃), 0.99–1.33 (m, 1 H, Cpr-H), 1.17–1.60 (m, 7 H, 3×Cpr-H, 2× CH₂), 1.47 (s, 9 H, *t*Bu), 6.01–6.27 (br. s., 1 H, CH). – ¹³C NMR (CDCl₃, 62.9 MHz): δ = 10.8 (–, Cpr-C), 13.7 (+, Cpr-C), 14.3 (+, CH₃), 22.3 (–, CH₂), 28.2 (+, *t*Bu), 34.3 (–, CH₂), 79.8 (C_{quat}, C*t*Bu), 111.7 (+, CH), 149.5 (C_{quat}, Cpr-C), 165.8 (C_{quat}, C=O). – C₁₂H₂₀O₂ (196.3).

Strukturell diverse peptidomimetische 2-Oxopiperazinone ausgehend von 2-Chlor-2-cyclopropylidenacetat

{1-[[2-Bromacetyl]-(2-benzyloxyethyl)amino]cyclopropyl}chloroessigsäuremethylester

(**73a**). Zu einer Lösung von **7** (2.00 g, 13.7 mmol) in THF (100 mL) wurde bei 0 °C 2-Benzyloxyethylamin (2.27 g, 15.0 mmol) gegeben und 4 h bei dieser Temperatur gerührt. Flüchtige Anteile wurden im Vakuum entfernt, der Rückstand in 1,2-Dichlorethan (100 mL) gelöst, bei 20 °C wurde

Bromacetylchlorid (6.45 g, 41.0 mmol) und festes NaHCO₃ (3.44 g, 41.0 mmol) zugefügt und langsam Wasser (10 mL). Es wurde für 30 min heftig gerührt, die Phasen getrennt, die wässrige Phase mit CH₂Cl₂ (1 × 50 mL) reextrahiert und die vereinten organischen Phasen über Na₂SO₄ getrocknet. Säulenchromatografische Reinigung des Rückstands an 50 g Kieselgel (4 × 40 cm, Pentan/Et₂O = 1 : 1, Ninhydrin, R_f = 0.41) ergab 5.21 g (91%) von **73a** als farbloses Öl.

{1-[[2-Bromacetyl]-(2-methoxyethyl)amino]cyclopropyl}chloroessigsäuremethylester

(73b). Zu einer Lösung von **7** (454 mg, 3.10 mmol) in THF (20 mL) wurde bei 0 °C Methoxyethylamin (256 mg, 3.41 mmol) gegeben und unter Erwärmung auf 20 °C für 5 h gerührt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt, der Rückstand in CH₂Cl₂ (50 mL) gelöst, Bromacetylchlorid (876 mg, 6.20 mmol), festes NaHCO₃ (328 mg, 3.10 mmol) und Wasser (1 mL) Tropfen für Tropfen zugegeben und heftig für 8 h gerührt. Die Lösung wurde mit ges. NaHCO₃-Lösung (10 mL) versetzt, die Phasen getrennt und die organische Phase über Na₂SO₄ getrocknet. Säulenchromatografische Reinigung des Rückstands an 20 g Kieselgel (2.5 × 14 cm, Pentan/Et₂O = 1 : 1, Ninhydrin, *R_f* = 0.29) ergab 636 g (66%) von **73b** als farbloses Öl.

{1-[(2-Brom-2-phenylacetyl)-(methoxymethyl)amino]cyclopropyl}chloroessigsäure-

methylester (73c). Zu einer Lösung von **7** (602 mg, 4.11 mmol) in THF (10 mL) wurde bei 0 °C Glycinmethylester Hydrochlorid (469 mg, 3.73 mmol) und Triethylamin (416 mg, 4.11 mmol) gegeben und unter Erwärmung auf 20 °C für 7 h gerührt. Der Niederschlag wurde abfiltriert, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt, der Rückstand in CH₂Cl₂ (20 mL) aufgenommen und bei 0 °C 2-Bromphenylessigsäurechlorid (2.62 g, 11.2 mmol) und wässrige 1 N Natronlauge (11.2 mL, 11.2 mmol) tropfenweise zugegeben. Es wurde unter Erwärmung auf 20 °C für 12 h gerührt, die wässrige Phase mit CH₂Cl₂ (3 × 30 mL) extrahiert und die vereinten organischen Phasen über Na₂SO₄ getrocknet. Säulenchromatografische Reinigung des Rückgangs an 20 g Kieselgel (3 × 20 cm, Pentan/EtOAc = 6 : 4, Ninhydrin, *R_f* = 0.64) ergab 1.59 g (86%) von **73c** als farbloser Schaum.

{1-[(2-Bromacetyl)-(4-chlorbenzyl)amino]cyclopropyl}chloroessigsäuremethylester

(73d). Zu einer Lösung von **7** (500 mg, 3.41 mmol) in THF (50 mL) wurde bei 0 °C 4-Chlorbenzylamin (531 mg, 3.75 mmol) und Triethylamin (380 mg, 3.75 mmol) gegeben und die Lösung wurde unter Erwärmung auf 20 °C für 12 h gerührt (Michael-Addukt, Ninhydrin: gelb,

MTBE/Cyclohexan = 1 : 1, R_f = 0.68). Nach Entfernen des Lösungsmittel im Vakuum wurde der Rückstand in 1,2-Dichlorethan (30 mL) gelöst, Bromessigsäurechlorid (1.61 g, 10.2 mmol), festes NaHCO_3 (1.40 g, 3.41 mmol) und während 30 min tropfenweise Wasser (10 mL) hinzugefügt und bei 20 °C für 2 h heftig gerührt. Es wurde ges. wässrige Na_2CO_3 -Lösung zugegeben, die Phasen getrennt, die wässrige Phase mit CH_2Cl_2 (30 mL) reextrahiert und die vereinten organischen Phasen über MgSO_4 getrocknet. Chromatografische Reinigung des Rückstands an Kieselgel (30 g, 2 × 15 cm, Ninhydrin, orange, MTBE/Cyclohexan = 1 : 1; R_f = 0.50) ergab 1.01 g (72%) von **73d** als farbloses, hochviskoses Öl. – $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{BrCl}_2\text{NO}_3$ (409.1).

{1-[(2-Brom-2-phenylacetyl)-(4-trifluoromethoxybenzyl)amino]cyclopropyl}chloroessigsäuremethylester (73e). Zu einer Lösung von *p*-Trifluormethoxybenzylamin (1.41 g, 7.38 mmol) in THF (20 mL) wurde bei 0 °C eine Lösung von **7** (1.00 g, 6.82 mmol) in THF (20 mL) gegeben und unter Erwärmung auf 20 °C für 19 h gerührt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt, der Rückstand in CH_2Cl_2 (20 mL) gelöst, eine Lösung von 2-Brom-Phenylessigsäurechlorid (2.15 g, 10.0 mmol) in CH_2Cl_2 (10 mL) und NaHCO_3 (632 mg, 8.00 mmol) in Wasser (1 mL) zugegeben. Es wurde 17 h bei 20 °C gerührt, ges. Na_2CO_3 -Lösung (10 mL) zugegeben, die Phasen getrennt, die wässrige Phase mit CH_2Cl_2 (3 × 10 mL) extrahiert und über Na_2SO_4 getrocknet. Säulenchromatografische Reinigung an 20 g Kieselgel (3 × 20 cm; Cyclohexan/ Et_2O = 3 : 2 → 1 : 1) ergab 2.90 g (80%) **73e** als gelbliches Öl. – $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{BrClF}_3\text{NO}_4$ (534.8).

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung 4,7-multisubstituierter spiro[2.5]octan-8-carbonsäuremethylester. Zu einer Lösung des Bishalogenids (1.00 g, 2.44 mmol) in MeOH (20 mL) wurde bei 20 °C Amin (288 mg, 2.69 mmol) und Triethylamin (764 mg, 5.91 mmol) gegeben und die Lösung für die angegebene Zeit bei der entsprechenden Temperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt, der Rückstand in CH_2Cl_2 (100 mL) gelöst, mit aq. 1 N HCl (20 mL) extrahiert und die organische Phase über MgSO_4 getrocknet. Chromatografische Reinigung des

Rückstands an Kieselgel oder Umkristallisation aus den angegebenen Lösungsmitteln ergab die Titelverbindungen als farblose Öle oder Feststoffe.

7-Benzyl-4-(2-benzyloxyethyl)-5-oxo-4,7-diaza-spiro[2.5]octan-8-carbonsäuremethylester (2aa).

73a (4.11 g, 9.80 mmol) in MeOH (50 mL), Benzylamin (1.16 g, 10.8 mmol), Triethylamin (2.98 mL, 29.4 mmol). Bei 20 °C für 48 h gerührt. Säulenchromatografische Reinigung an 50 g Kieselgel (3 × 20 cm, MOPS, Pentan/Et₂O = 1 : 3; *R_f* = 0.43 [Et₂O]) ergab 2.98 g (75%) von **2aa** als farbloses Öl. – IR (Film):

ν = 3448 cm⁻¹, 3005, 2953, 1749 (C=O), 1684 (C=O), 1436, 1365, 1336, 1277, 1198, 1167, 1014, 947, 876, 807, 762, 691, 657. – ¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz): δ = 0.80–0.89 (m, 2 H, Cpr-*H*), 1.19–1.40 (m, 2 H, Cpr-*H*), 2.17 (s, 3 H, CH₃), 2.23 (s, 3 H, CH₃), 3.49 (s, 1 H, CH), 3.56 (s, 3 H, OCH₃), 4.18 (d, ³*J* = 7.8 Hz, 1 H, A-Teil eines AB-Systems, Bn-CH₂), 4.33 (s, 2 H, CH₂), 4.70 (d, ³*J* = 7.8 Hz, 1 H, B-Teil eines AB-Systems, Bn-CH₂), 6.36 (d, ³*J* = 4.1 Hz, 1 H, Aryl-*H*), 6.43 (s, 1 H, Aryl-*H*), 7.02 (d, ³*J* = 4.1 Hz, 1 H, Aryl-*H*), 7.14 (d, ³*J* = 4.1 Hz, 2 H, Aryl-*H*), 7.28 (d, ³*J* = 4.25 Hz, 2 H, Aryl-*H*). – ¹³C-NMR (CDCl₃, 62.9 MHz): δ = 9.5 (–, Cpr-C), 12.8 (–, Cpr-C), 41.2 (C_{quart}, Cpr-C), 41.4 (–, NCH₂), 51.5 (+, OCH₃), 53.8 (–, NCH₂Ph), 59.0 (–, CH₂), 66.2 (+, CHN), 68.0 (–, OCH₂Ph), 73.1 (–, OCH₂), 127.5 (+, 2 C, Aryl-C), 127.6 (+, 2 C, Aryl-C), 128.3 (+, 2 C, Aryl-C), 128.5 (+, 2 C, Aryl-C), 128.9 (+, 2 C, Aryl-C), 137.0 (C_{ipso}, Aryl-C), 138.1 (C_{ipso}, Aryl-C), 169.6 (C_{quart}, CN=O), 171.0 (C_{quart}, C=O). – C₂₄H₂₈N₂O₄ (408.5): ber. C 70.57, H 6.91, N 6.86; gef. C 70.38, H 6.75, N 6.76.

7-Benzyl-4-(2-methoxyethyl)-5-oxo-4,7-diaza-spiro[2.5]octan-8-carbonsäuremethylester (2ba).

73b (1.15 g, 3.36 mmol), Benzylamin (396 mg, 3.69 mmol), Triethylamin (1.02 g, 10.1 mmol). Säulenchromatografische Reinigung an 50 g Kieselgel (3 × 20 cm, MOPS, Pentan/Et₂O = 1 : 1 → 0 : 1; *R_f* = 0.23) ergab 898 g (81%) von **2ba** als farbloses Öl. – IR (Film):

ν = 3315 cm⁻¹ (NH), 2951, 2836, 1743 (C=O), 1678 (C=O), 1517, 1437, 1253, 1036, 879, 846. – ¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz): δ = 0.80–0.89 (m, 2 H, Cpr-*H*), 1.19–1.40 (m, 2 H, Cpr-*H*), 2.17 (s, 3 H, CH₃), 2.23 (s, 3 H, CH₃), 3.49

(s, 1 H, CH), 3.56 (s, 3 H, OCH₃), 4.18 (d, ³J = 7.8 Hz, 1 H, A-Teil eines AB-Systems, Bn-CH₂), 4.33 (s, 2 H, CH₂), 4.70 (d, ³J = 7.8 Hz, 1 H, B-Teil eines AB-Systems, Bn-CH₂), 6.36 (d, ³J = 4.1 Hz, 1 H, Aryl-H), 6.43 (s, 1 H, Aryl-H), 7.02 (d, ³J = 4.1 Hz, 1 H, Aryl-H), 7.14 (d, ³J = 4.1 Hz, 2 H, Aryl-H), 7.28 (d, ³J = 4.25 Hz, 2 H, Aryl-H). – ¹³C-NMR (CDCl₃, 62.9 MHz): δ = 9.45 (–, Cpr-C), 12.7 (–, Cpr-C), 41.1 (C_{quart}, Cpr-C), 51.5 (–, Bn-CH₂), 53.8 (–, CH₂), 58.8 (+, OCH₃), 58.9 (+, OCH₃), 66.2 (+, CHN), 70.1 (–, OCH₂), 127.5 (C_{quart}, Aryl-C), 128.4 (+, 2 C, Aryl-C), 128.8 (+, 2 C, Aryl-C), 136.9 (C_{quart}, Aryl-C), 169.6 (C_{quart}, CN=O), 171.0 (C_{quart}, C=O). – C₁₈H₂₄N₂O₄ (332.4): ber. C 65.04, H 7.28, N 8.43; C 65.21, H 7.44, N 8.59.

4-(2-Methoxyethyl)-5-oxo-7-o-tolyl-4,7-diaza-spiro[2.5]octan-8-carbonsäuremethylester (2bb).

73b (1.02 g, 2.99 mmol), 3-Methylanilin (384 mg, 3.58 mmol), Triethylamin (906 mg, 2.96 mmol).

Säulenchromatografische Reinigung an 50 g Kieselgel (3 × 20 cm, MOPS, Pentan/Et₂O = 1 : 1 → 0 : 1; R_f = 0.45)

ergab 793 g (80%) von **2bb** als farbloses Öl. – IR (Film): ν = 3330 cm⁻¹ (NH), 3027, 2951, 1735 (C=O), 1654 (C=O),

1452, 1429, 1396, 1200, 1176, 1031, 732, 700. – ¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz): δ = 0.86–0.92 (m, 2 H, Cpr-H), 1.21–1.33 (m, 1 H, Cpr-H), 1.59–1.69 (m, 1 H, Cpr-H), 2.31 (s, 3 H, CH₃), 3.29 (s, 3 H, OCH₃), 3.32–3.46 (m, 4 H, OCH₂, überlagert NCH₂), 3.49 (s, 1 H, CH), 3.72 (s, 3 H, OCH₃), 4.20 (s, 2 H, CH₂), 6.38 (d, ³J = 3.6 Hz, 1 H, Aryl-H), 6.38 (s, 1 H, überlagert Aryl-H), 6.63 (d, ³J = 3.6 Hz, 1 H, Aryl-H), 7.14 (t, ³J = 3.8 Hz, 1 H, Aryl-H). – ¹³C-NMR (CDCl₃, 62.9 MHz): δ = 10.1 (–, Cpr-C), 14.0 (–, Cpr-C), 21.8 (+, CH₃), 41.8 (C_{quart}, Cpr-C), 43.4 (–, NCH₂), 50.2 (–, OCH₂), 52.4 (+, OCH₃), 58.8 (+, OCH₃), 64.9 (+, CHN), 70.3 (–, OCH₂), 108.6 (+, Aryl-C), 112.2 (+, Aryl-C), 119.1 (+, Aryl-C), 129.3 (+, Aryl-C), 139.3 (C_{quart}, Aryl-C), 146.8 (C_{quart}, Aryl-C), 169.6 (C_{quart}, CN=O), 171.9 (C_{quart}, C=O). – C₁₈H₂₄N₂O₄ (332.4).

7-Biphenyl-4-yl-4-(2-methoxyethyl)-5-oxo-4,7-diaza-spiro[2.5]octan-8-carbonsäure-

methylester (2bc). **73b** (1.04 g, 3.02 mmol), Biphenylanilin

(614 mg, 3.63 mmol), Triethylamin (918 mg, 9.07 mmol).

Umkristallisation aus Et₂O ergab 1.03 g (87%) der Titelverbindung als beigefarbenen Feststoff. – IR (KBr):

$\nu = 3197\text{ cm}^{-1}$ (NH), 3082, 2945, 1674 (C=O), 1464, 1437,

1414, 1344, 1318, 1144, 1101, 750, 600. – ¹H-NMR (CDCl₃,

250 MHz): $\delta = 0.80\text{--}0.89$ (m, 2 H, Cpr-*H*), 1.19–1.40 (m, 2 H,

Cpr-*H*), 2.17 (s, 3 H, CH₃), 2.23 (s, 3 H, CH₃), 3.49 (s, 1 H, CH),

3.56 (s, 3 H, OCH₃), 4.18 (d, ³*J* = 7.8 Hz, 1 H, A-Teil eines AB-Systems, Bn-CH₂),

4.33 (s, 2 H, CH₂), 4.70 (d, ³*J* = 7.8 Hz, 1 H, B-Teil eines AB-Systems, Bn-CH₂), 6.36

(d, ³*J* = 4.1 Hz, 1 H, Aryl-*H*), 6.43 (s, 1 H, Aryl-*H*), 7.02 (d, ³*J* = 4.1 Hz, 1 H, Aryl-*H*),

7.14 (d, ³*J* = 4.1 Hz, 2 H, Aryl-*H*), 7.28 (d, ³*J* = 4.25 Hz, 2 H, Aryl-*H*). – ¹³C-NMR

(CDCl₃, 62.9 MHz): $\delta = 9.45$ (–, Cpr-C), 12.7 (–, Cpr-C), 41.1 (C_{quart}, Cpr-C), 51.5 (–,

Bn-CH₂), 53.8 (–, CH₂), 58.8 (+, OCH₃), 58.9 (+, OCH₃), 66.2 (+, CHN), 70.1 (–,

OCH₂), 111.7 (+, 2 C, Aryl-C), 126.3 (+, 2 C, Aryl-C), 128.0 (+, 2 C, Aryl-C), 128.6 (+,

2 C, Aryl-C), 131.0 (C_{quart}, Aryl-C), 140.6 (C_{quart}, Aryl-C), 146.0 (C_{quart}, Aryl-C), 169.4

(C_{quart}, CN=O), 171.7 (C_{quart}, C=O). – C₂₃H₂₆N₂O₄ (394.5): ber. C 70.03, H 6.64,

N 7.10; gef. C 70.25, H 6.74, N 7.29.

4-(2-Methoxyethyl)-5-oxo-7-o-tolyl-4,7-diaza-spiro[2.5]octan-8-carbonsäuremethyl-

ester (2bd). **73b** (1.14 g, 3.32 mmol), 2-Methylanilin (427 mg,

3.99 mmol), Triethylamin (1.01 g, 9.97 mmol).

Säulenchromatografische Reinigung an 50 g Kieselgel (3 × 20 cm, MOPS, Pentan/Et₂O = 1 : 1 → 0 : 1; *R_f* = 0.43)

ergab 838 g (76%) von **2bd** als farbloses Öl. – IR (Film):

$\nu = 3264\text{ cm}^{-1}$ (NH), 2957, 2929, 2870, 1676 (C=O), 1641

(C=O), 1460, 1423, 1326, 1235, 1042, 938, 795, 720, 607. – ¹H-NMR (CDCl₃,

250 MHz): $\delta = 0.92\text{--}1.20$ (m, 3 H, Cpr-*H*), 1.47–1.51 (m, 1 H, Cpr-*H*), 2.28 (s, 3 H,

CH₃), 3.15–3.75 (m, 9 H, überlagert), 3.96 (d, ³*J* = 7.96 Hz, A-Teil eines AB-Systems,

1 H, CH₂), 4.20 (d, ³*J* = 7.96 Hz, B-Teil eines AB-Systems, 1 H, CH₂), 7.00–7.26 (m,

4 H, Aryl-*H*). – ¹³C-NMR (CDCl₃, 62.9 MHz): $\delta = 9.4$ (–, Cpr-C), 13.5 (–, Cpr-C), 18.2

(+, CH₃), 41.4 (C_{quart}, Cpr-C), 42.1 (–, NCH₂), 51.8 (–, OCH₂), 53.0 (+, OCH₃), 58.8 (+, OCH₃), 67.5 (+, CHN), 70.3 (–, OCH₂), 122.5 (+, Aryl-C), 124.6 (+, Aryl-C), 126.7 (+, Aryl-C), 131.4 (+, Aryl-C), 133.8 (C_{quart}, Aryl-C), 147.4 (C_{quart}, Aryl-C), 170.3 (C_{quart}, CNO), 171.4 (C_{quart}, C=O). – MS (EI, 70 eV), *m/z* (%): 333/332 (54/11) [M]⁺, 304 (15), 273 (100), 245 (22), 140 (18), 119 (19). – C₁₈H₂₄N₂O₄ (332.4): ber. C 65.04, H 7.28, N 8.43; gef. C 65.32, H 7.47, N 8.33.

4-Methoxycarbonylmethyl-7-(4-methoxyphenyl)-5-oxo-6-phenyl-4,7-diaza-

spiro[2.5]octan-8-carbonsäuremethylester (2ca). 73c

(643 mg, 3.24 mmol), *p*-Anisidin (468 mg, 3.80 mmol), Triethylamin (1.39 mL, 10.0 mmol). Säulenchromatografische Reinigung an 44 g Kieselgel (3 × 24 cm; CH₂Cl₂/EtOAc = 10 : 1; *R_f* = 0.42; MOPS) ergab 329 mg (24%) *trans*-**2ca** als farbloser Feststoff. IR (KBr): ν = 3002 cm^{–1}, 2953, 2835, 2362, 2337, 1740 (C=O), 1670 (C=O), 1513, 1371, 1252, 1207, 1036, 813, 774, 699, 668. – ¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 0.71–1.42 (m, Cpr-*H*, 4 H), 3.46 (s, CH, 1 H), 3.66 (s, CO₂CH₃, 3 H), 3.69 (s, CO₂CH₃, 3 H), 3.76 (s, OCH₃, 3 H), 3.77 (s, CH, 1 H), 3.88 (d, CH, ³*J* = 17.8 Hz, 1 H, A-Teil eines AB-Systems), 4.11 (d, CH, ³*J* = 17.8 Hz, 1 H, B-Teil eines AB-Systems), 6.46 (d, Aryl-*H*, 2 H, ³*J* = 9 Hz), 6.75 (d, Aryl-*H*, 2 H, ³*J* = 9 Hz), 7.25–7.37 (m, Aryl-*H*, 3 H), 7.59–7.62 (d, Aryl-*H*, 2 H). – ¹³C-NMR (62.9 MHz, CDCl₃): δ = 9.6 (–, Cpr-C), 14.4 (–, Cpr-C), 40.7 (C_{quart}, Cpr-C), 43.9 (–, CH₂CO₂CH₃), 52.2 (+, CH), 52.5 (+, CH), 55.5 (+, OCH₃), 64.9 (+, CO₂CH₃), 65.4 (+, CO₂CH₃), 113.3 (+, Aryl-C, 2 C), 114.8 (+, Aryl-C, 2 C), 126.7 (+, Aryl-C, 2 C), 127.3 (+, Aryl-C), 128.5 (+, Aryl-C, 2 C), 137.7 (C_{quart}, Aryl-C), 140.3 (C_{quart}, Aryl-C), 153.4 (C_{quart}, Aryl-C), 169.0 (C_{quart}, NC=O), 170.0 (C_{quart}, CO₂CH₃), 172.1 (C_{quart}, CO₂CH₃). – MS (70eV); *m/z* (%): 438 (90) [M]⁺, 410 (12), 379 (100), 351 (25), 211 (20). – Smp.: 133 – 136 °C – C₂₄H₂₆N₂O₆ (438.5): ber. C 62.38, H 5.24, N 6.41; gef. C 65.66, H 6.15, N 6.27.

4-(4-Chlorbenzyl)-5-oxo-7-*p*-tolyl-4,7-diaza-spiro[2.5]octan-8-carbonsäuremethylester

(**2da**). **73d** (1.00 g, 2.44 mmol), 4-Methylanilin (288 mg, 2.69 mmol), Triethylamin (764 mg, 5.91 mmol). Säulenchromatografische Reinigung an 50 g Kieselgel (3×20 cm, MOPS, Cyclohexan/MTBE = 1 : 2 $\rightarrow$ 1 : 1; R_f = 0.23) ergab 677 mg (70%) von **2da** als farbloser Feststoff. – IR (KBr): ν = 3433 cm^{-1} (NH), 3269 (NH), 3027, 2973, 1675 (C=O), 1641 (C=O), 1444, 1422, 1326, 1040, 755, 699, 612. – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 250 MHz):

δ = 0.77–0.95 (m, 2 H, Cpr-*H*), 1.19–1.33 (m, 1 H, Cpr-*H*), 1.36–1.43 (m, 1 H, Cpr-*H*), 2.26 (s, 3 H, ArCH₃), 3.48 (s, 1 H, CH), 3.56 (s, 3 H, OCH₃), 4.18 (d, 3J = 7.83 Hz, 1 H, A-Teil eines AB-Systems, Bn-CH₂), 4.33 (s, 2 H, CH₂), 4.71 (d, 3J = 7.83 Hz, 1 H, B-Teil eines AB-Systems, Bn-CH₂), 6.52 (d, 3J = 4.15 Hz, 2 H, Aryl-*H*), 7.08 (d, 3J = 4.15 Hz, 2 H, Aryl-*H*), 7.15 (d, 3J = 4.10 Hz, 2 H, Aryl-*H*), 7.28 (d, 3J = 4.10 Hz, 2 H, Aryl-*H*). – $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 62.9 MHz): δ = 9.7 (–, Cpr-C), 12.9 (–, Cpr-C), 20.2 (+, CH₃), 41.5 (C_{quart}, Cpr-C), 45.0 (–, CH₂), 50.3 (–, Bn-CH₂), 52.3 (+, OCH₃), 64.5 (+, CHN), 111.7 (+, 2 C, Aryl-C), 127.8 (C_{quart}, Aryl-C), 128.66 (+, 2 C, Aryl-C), 128.69 (+, 2 C, Aryl-C), 130.0 (+, 2 C, Aryl-C), 133.1 (C_{quart}, Aryl-C), 136.1 (C_{quart}, Aryl-C), 144.5 (C_{quart}, Aryl-C), 169.5 (C_{quart}, CN=O), 171.4 (C_{quart}, C=O). – C₂₂H₂₃ClN₂O₃ (398.9): ber. C 66.24, H 5.81, N 7.02; gef. C 66.12, H 5.66, N 6.89.

4-(4-Chlorbenzyl)-5-oxo-7-(2-trifluormethylbenzyl)-4,7-diaza-spiro[2.5]octan-8-

carbonsäuremethylester (**2db**). **73d** (1.05 g, 2.57 mmol), 2-Trifluorbenzylamin (497 mg, 2.83 mmol), Triethylamin (779 mg, 7.70 mmol). Säulenchromatografische Reinigung an 50 g Kieselgel (3×20 cm, MOPS, Pentan/Et₂O = 1 : 1 $\rightarrow$ 0 : 1; R_f = 0.20) ergab 1.04 g (87%) von **2db** als farbloser Feststoff. – IR (Film): ν = 3449 cm^{-1} , 3335, 3090, 2999, 2947, 2882, 2843, 1737 (C=O), 1435, 1370, 1326,

1309, 1288, 1256, 1203, 1033, 1013, 945, 839, 731, 649, 578. – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 250 MHz): δ = 0.67–0.74 (m, 1 H, Cpr-*H*), 0.77–0.95 (m, 2 H, Cpr-*H*), 1.14–1.24 (m, 1 H, Cpr-*H*), 2.68 (s, 1 H, NCH), 3.60 (s, 3 H, OCH₃), 3.72 (d, 3J = 8.42 Hz, 1 H, A-

Teil eines AB-Systems, Bn-CH₂), 3.77 (d, ³J = 7.99 Hz, 1 H, A-Teil eines AB-Systems, Bn-CH₂), 3.91 (s, 2 H, CH₂), 3.94 (d, ³J = 8.42 Hz, 1 H, B-Teil eines AB-Systems, Bn-CH₂), 4.96 (d, ³J = 7.99 Hz, 1 H, B-Teil eines AB-Systems, Bn-CH₂), 7.10 (d, ³J = 4.15 Hz, 2 H, Aryl-H), 7.26 (d, ³J = 4.15 Hz, 2 H, Aryl-H), 7.51 (d, ³J = 4.21 Hz, 2 H, Aryl-H), 8.19 (d, ³J = 4.21 Hz, 2 H, Aryl-H). – ¹³C-NMR (CDCl₃, 62.9 MHz): δ = 9.5 (–, Cpr-C), 11.5 (–, Cpr-C), 41.4 (C_{quart}, Cpr-C), 43.3 (–, Bn-CH₂), 51.7 (+, OCH₃), 53.4 (–, Bn-CH₂), 58.0 (–, CH₂), 66.3 (+, CHN), 123.8 (+, 2 C, Aryl-C), 128.2 (+, 2 C, Aryl-C), 128.6 (+, 2 C, Aryl-C), 129.2 (+, 2 C, Aryl-C), 132.8 (C_{quart}, Aryl-C), 136.3 (C_{quart}, Aryl-C), 144.8 (C_{quart}, Aryl-C), 147.4 (C_{quart}, Aryl-C), 169.0 (C_{quart}, CN=O), 170.4 (C_{quart}, C=O). – C₂₃H₂₂ClF₃N₂O₃ (466.9).

4-(4-Chlorbenzyl)-7-isobutyl-5-oxo-4,7-diaza-spiro[2.5]octan-8-carbonsäuremethyl-

ester (2dc). **73d** (1.10 g, 2.68 mmol), *Isobutylamin* (216 mg, 2.95 mmol), *Triethylamin* (814 mg, 8.04 mmol). Säulenchromatografische Reinigung an 50 g Kieselgel (3 × 20 cm, MOPS, Pentan/Et₂O = 1 : 1 → 0 : 1; R_f = 0.69) ergab 884 mg (90%) von **2dc** als farbloser Feststoff. – IR (Film): ν = 3311 cm^{–1}, 3094, 3009, 2952, 1739 (C=O), 1669 (C=O), 1436, 1229, 1112, 1013, 946, 747. – ¹H-NMR

(CDCl₃, 250 MHz): δ = 0.67–0.74 (m, 1 H, Cpr-H), 0.77–0.95 (m, 2 H, Cpr-H), 1.14–1.24 (m, 1 H, Cpr-H), 2.68 (s, 1 H, NCH), 3.60 (s, 3 H, OCH₃), 3.72 (d, ³J = 8.42 Hz, 1 H, A-Teil eines AB-Systems, Bn-CH₂), 3.77 (d, ³J = 7.99 Hz, 1 H, A-Teil eines AB-Systems, Bn-CH₂), 3.91 (s, 2 H, CH₂), 3.94 (d, ³J = 8.42 Hz, 1 H, B-Teil eines AB-Systems, Bn-CH₂), 4.96 (d, ³J = 7.99 Hz, 1 H, B-Teil eines AB-Systems, Bn-CH₂), 7.10 (d, ³J = 4.15 Hz, 2 H, Aryl-H), 7.26 (d, ³J = 4.15 Hz, 2 H, Aryl-H), 7.51 (d, ³J = 4.21 Hz, 2 H, Aryl-H), 8.19 (d, ³J = 4.21 Hz, 2 H, Aryl-H). – ¹³C-NMR (CDCl₃, 62.9 MHz): δ = 9.0 (–, Cpr-C), 11.6 (–, Cpr-C), 20.2 (+, CH₃), 20.3 (+, CH₃), 25.7 (+, CH), 41.2 (C_{quart}, Cpr-C), 43.3 (–, NCH₂), 51.3 (+, OCH₃), 53.7 (–, Bn-CH₂), 63.2 (–, CH₂), 67.5 (+, CHN), 128.2 (+, 2 C, Aryl-C), 128.5 (+, 2 C, Aryl-C), 132.7 (C_{quart}, Aryl-C), 136.6 (C_{quart}, Aryl-C), 169.8 (C_{quart}, CN=O), 171.1 (C_{quart}, C=O). – C₁₉H₂₅ClN₂O₃ (364.9): ber. C 62.55, H 6.91, N 7.68; gef. C 62.65, H 6.98, N 7.89.

4-(4-Chlorbenzyl)-7-methoxycarbonylmethyl-5-oxo-4,7-diaza-spiro[2.5]octan-8-

carbonsäuremethylester (2dd). **73d** (3.00 g, 7.33 mmol) in MeOH (50 mL), Glycinmethylester Hydrochlorid (1.01 g, 8.07 mmol), Triethylamin (3.60 mL, 25.7 mmol). Bei 85 °C für 48 h refluxiert. Säulenchromatografische Reinigung an 50 g Kieselgel (3 × 20 cm, MOPS, Et₂O; *R_f* = 0.26) ergab 1.79 g (64%) von **2dd** als farbloser Feststoff. – IR (Film): ν = 3466 cm⁻¹, 3005, 2953, 1743 (C=O), 1436, 1337, 1272,

1203, 1176, 1018, 936, 875, 833, 777, 667, 554. – ¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz): δ = 0.76-0.85 (m, 1 H, Cpr-*H*), 0.93-1.10 (m, 2 H, Cpr-*H*), 1.18-1.26 (m, 1 H, Cpr-*H*), 3.08 (s, 1 H, CH), 3.48 (d, ³*J* = 8.9 Hz, 1 H, A-Teil eines AB-Systems, CH₂), 3.58 (s, 3 H, OCH₃), 3.63 (d, ³*J* = 8.9 Hz, 1 H, B-Teil eines AB-Systems, CH₂), 3.70 (s, 3 H, OCH₃), 3.76 (d, ³*J* = 7.7 Hz, 1 H, A-Teil eines AB-Systems, CH₂), 4.02 (d, ³*J* = 7.7 Hz, 1 H, B-Teil eines AB-Systems, CH₂), 4.08 (d, ³*J* = 7.95 Hz, 1 H, A-Teil eines AB-Systems, Bn-CH₂), 4.73 (d, ³*J* = 7.95 Hz, 1 H, B-Teil eines AB-Systems, Bn-CH₂), 7.10 (d, ³*J* = 4.2 Hz, 2 H, Aryl-*H*), 7.24 (d, ³*J* = 4.2 Hz, 2 H, Aryl-*H*). – ¹³C-NMR (CDCl₃, 62.9 MHz): δ = 9.3 (–, Cpr-C), 13.4 (–, Cpr-C), 41.3 (C_{quart}, Cpr-C), 44.6 (–, PhCH₂), 51.7 (+, OCH₃), 51.9 (+, OCH₃), 53.8 (–, CH₂), 54.3 (–, CH₂), 66.2 (+, CHN), 126.4 (+, 2 C, Aryl-C), 128.6 (+, 2 C, Aryl-C), 132.8 (C_{ipso}, Aryl-C), 136.5 (C_{quart}, Aryl-C), 170.2 (C_{quart}, CN=O), 170.6 (C_{quart}, C=O), 171.1 (C_{quart}, C=O). – C₁₈H₂₁ClN₂O₅ (380.8).

4-(4-Chlorbenzyl)-7-(methoxycarbonylphenylmethyl)-5-oxo-4,7-diaza-spiro[2.5]octan-

8-carbonsäuremethylester (2de). **73d** (3.00 g, 7.33 mmol) in MeOH (50 mL), (S)-(+)-Phenylglycinmethylester Hydrochlorid (1.63 g, 8.07 mmol), Triethylamin (2.60 g, 25.7 mmol). Bei 80 °C für 19 h refluxiert. Säulenchromatografische Reinigung an 50 g Kieselgel (3 × 20 cm, MOPS, Pentan/Et₂O = 1 : 10 → 1 : 1) ergab 2.30 g (70%) von **2de** als farblose Feststoffe

(Diastereomerenmischung, 1 : 1). – *Diastereomer 1*: 1.15 g (35%) eines farblosen Feststoffs, *R_f* = 0.76 (Et₂O) – IR (KBr): ν = 3396 cm⁻¹ (NH), 3197 (NH), 3078, 2947, 1670 (C=O), 1467, 1458, 1420, 1340, 1329, 756. – ¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz): δ = 0.65–1.01 (m, 3 H, Cpr-*H*), 1.15–1.24 (m, 1 H, Cpr-*H*), 3.11 (s, 1 H, CH), 3.62 (s, 3 H,

OCH₃), 3.56–3.69 (m, 2 H, CH₂, überlagert), 3.65 (s, 3 H, OCH₃), 3.93 (d, ³J = 7.96 Hz, 1 H, A-Teil eines AB-Systems), 4.63 (s, 1 H, CH), 4.77 (d, ³J = 7.96 Hz, 1 H, B-Teil eines AB-Systems), 7.07–7.42 (m, 9 H, Aryl-H). – ¹³C-NMR (CDCl₃, 62.9 MHz): δ = 9.55 (–, Cpr-C), 12.3 (–, Cpr-C), 41.5 (C_{quat}, Cpr-C), 44.1 (–, CH₂), 50.9 (+, CH), 51.8 (+, CH), 52.1 (–, CH₂), 65.0 (+, OCH₃), 68.8 (+, OCH₃), 128.3 (+, 2 C, Aryl-C), 128.6 (+, Aryl-C), 128.7 (+, 2 C, Aryl-C), 128.8 (+, 2 C, Aryl-C), 129.0 (+, 2 C, Aryl-C), 132.8 (C_{quat}, C_{ipso}), 134.7 (C_{quat}, C_{ipso}), 136.5 (C_{quat}, C_{ipso}), 169.8 (C_{quat}, C_{ipso}), 171.0 (C_{quat}, C=O), 171.4 (C_{quat}, C=O). – C₂₄H₂₅ClN₂O₅ (456.93): ber. C 63.09, H 5.51, N 6.13; gef. C 63.21, H 5.50, N 6.25. – *Diastereomer 2*: 1.15 g (35%) eines farblosen Feststoffs, *R*_f = 0.58 (Et₂O). – IR (KBr): ν = 3396 cm^{–1} (NH), 3197 (NH), 3078, 2947, 1670 (C=O), 1467, 1458, 1420, 1340, 1329, 756. – ¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz): δ = 0.79–0.84 (m, 3 H, Cpr-H), 1.09–1.13 (m, 1 H, Cpr-H), 2.68 (s, 1 H, CH), 3.41 (s, 3 H, OCH₃), 3.69 (s, 3 H, OCH₃), 3.91 (d, ³J = 8.00 Hz, 1 H), 3.92 (d, ³J = 8.00 Hz, 1 H, A-Teil eines AB-Systems), 4.61 (s, 1 H, CH), 4.06 (d, ³J = 8.00 Hz, 1 H, B-Teil eines AB-Systems), 7.07–7.36 (m, 9 H, Aryl-H). – ¹³C-NMR (CDCl₃, 62.9 MHz): δ = 9.59 (–, Cpr-C), 12.4 (–, Cpr-C), 41.7 (C_{quat}, Cpr-C), 44.1 (–, CH₂), 51.5 (+, CH), 52.3 (+, CH), 52.7 (–, CH₂), 63.3 (+, OCH₃), 69.5 (+, OCH₃), 128.3 (+, 2 C, Aryl-C), 128.6 (+, Aryl-C), 128.8 (+, 2 C, Aryl-C), 128.9 (+, 2 C, Aryl-C), 129.0 (+, 2 C, Aryl-C), 132.8 (C_{quat}, C_{ipso}), 134.5 (C_{quat}, C_{ipso}), 136.5 (C_{quat}, C_{ipso}), 169.5 (C_{quat}, C_{ipso}), 170.9 (C_{quat}, C=O), 171.1 (C_{quat}, C=O). – MS (EI, 70 eV), *m/z* (%): 456/459 (8/2) [M]⁺, 428 (12), 397 (90), 369 (21), 290 (71), 236 (34), 149 (58), 125 (100), 121 (79), 91 (40). – C₂₄H₂₅ClN₂O₅ (456.9): ber. C 63.09, H 5.51, N 6.13; gef. C 63.29, H 5.59, N 6.39.

4-(4-Chlorbenzyl)-7-(1-methoxycarbonyl-2-methylpropyl)-5-oxo-4,7-diaza-

spiro[2.5]octan-8-carbonsäuremethylester (2df). 73d

(3.00 g, 7.33 mmol) in MeOH (50 mL), (S)-(–)-Valinmethylester Hydrochlorid (1.35 g, 8.07 mmol), Triethylamin (4.00 mL, 29.3 mmol). Bei 85 °C für 24 h refluxiert. Säulenchromatografische Reinigung an 50 g Kieselgel (3 × 20 cm, MOPS, Pentan/Et₂O = 3 : 1 → 0 : 1, *R*_f = 0.23 [Pentan/Et₂O = 1 : 1]) ergab 2.23 g (70%) von **2df**

als farbloser Feststoff (Diastereomerenmischung, 1 : 1). – *Diastereomer 1*: IR (Film): ν = 3327 cm^{–1} (NH), 3026, 2950, 2857, 1734 (C=O), 1706 (C=O), 1652 (C=O), 1456, 1419, 1272, 1207, 1143, 1029, 735, 701. – ¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz): δ = 0.69–0.79

(m, 3 H, Cpr-H), 0.85 (t, $^3J = 6.65$ Hz, 3 H, CH₃), 0.97 (t, $^3J = 6.65$ Hz, 3 H, CH₃), 1.10–1.24 (m, 1 H, Cpr-H), 2.00–2.05 (m, 1 H, CH), 2.80–2.87 (m, 2 H, CH₂), 3.58 (s, 3 H, OCH₃), 3.68 (s, 3 H, OCH₃), 3.73 (d, $^3J = 7.91$ Hz, 1 H, CH), 4.00 (d, $^3J = 5.32$ Hz, 1 H, A-Teil eines AB-Systems), 4.10 (d, $^3J = 5.32$ Hz, 1 H, B-Teil eines AB-Systems), 4.65 (d, $^3J = 7.91$ Hz, 1 H, CH), 7.07 (d, $^3J = 4.11$ Hz, 2 H, Aryl-H), 7.23 (d, $^3J = 4.11$ Hz, 2 H, Aryl-H). – ^{13}C -NMR (CDCl₃, 62.9 MHz): $\delta = 9.55$ (–, Cpr-C), 12.3 (–, Cpr-C), 41.5 (C_{quat}, Cpr-C), 44.1 (–, CH₂), 50.9 (+, CH), 51.8 (+, CH), 52.1 (–, CH₂), 65.0 (+, OCH₃), 68.8 (+, OCH₃), 128.3 (+, 2 C, Aryl-C), 128.6 (+, Aryl-C), 128.7 (+, 2 C, Aryl-C), 128.8 (+, 2 C, Aryl-C), 129.0 (+, 2 C, Aryl-C), 132.8 (C_{quat}, C_{ipso}), 134.7 (C_{quat}, C_{ipso}), 136.5 (C_{quat}, C_{ipso}), 169.8 (C_{quat}, C_{ipso}), 171.0 (C_{quat}, C=O), 171.4 (C_{quat}, C=O). – C₂₁H₂₇ClN₂O₅ (422.9): ber. C 59.64, H 6.44, N 6.62; gef. C 59.34, H 6.23, N 6.55. – *Diastereomer 2*: IR (Film): $\nu = 3333$ cm^{–1}, 3023, 2930, 1730 (C=O), 1700 (C=O), 1444, 1413, 1122, 701. – ^1H -NMR (CDCl₃, 250 MHz): $\delta = 0.66$ –0.76 (m, 3 H, Cpr-H), 0.86 (t, $^3J = 6.65$ Hz, 3 H, CH₃), 0.92 (t, $^3J = 6.65$ Hz, 3 H, CH₃), 1.12–1.26 (m, 1 H, Cpr-H), 2.02–2.05 (m, 1 H, CH), 2.82–2.90 (m, 2 H, CH₂), 3.58 (s, 3 H, OCH₃), 3.68 (s, 3 H, OCH₃), 3.75 (d, $^3J = 7.91$ Hz, 1 H, CH), 3.99 (d, $^3J = 5.32$ Hz, 1 H, A-Teil eines AB-Systems), 4.12 (d, $^3J = 5.32$ Hz, 1 H, B-Teil eines AB-Systems), 4.66 (d, $^3J = 7.91$ Hz, 1 H, CH), 7.07 (d, $^3J = 4.11$ Hz, 2 H, Aryl-H), 7.23 (d, $^3J = 4.11$ Hz, 2 H, Aryl-H). – ^{13}C -NMR (CDCl₃, 62.9 MHz): $\delta = 9.57$ (–, Cpr-C), 12.6 (–, Cpr-C), 41.5 (C_{quat}, Cpr-C), 44.0 (–, CH₂), 51.0 (+, CH), 51.9 (+, CH), 52.2 (–, CH₂), 65.2 (+, OCH₃), 68.8 (+, OCH₃), 128.5 (+, 2 C, Aryl-C), 128.6 (+, Aryl-C), 128.7 (+, 2 C, Aryl-C), 128.8 (+, 2 C, Aryl-C), 128.9 (+, 2 C, Aryl-C), 132.8 (C_{quat}, C_{ipso}), 134.7 (C_{quat}, C_{ipso}), 136.5 (C_{quat}, C_{ipso}), 170.0 (C_{quat}, C_{ipso}), 171.2 (C_{quat}, C=O), 171.3 (C_{quat}, C=O). – C₂₁H₂₇ClN₂O₅ (422.9): ber. C 59.64, H 6.44, N 6.62; gef. C 59.45, H 6.37, N 6.46.

4-(4-Chlorbenzyl)-7-(methoxyphenylmethyl)-5-oxo-4,7-diaza-spiro[2.5]octan-8-

carbonsäuremethylester (2dg). 73d (1.12 g, 2.73 mmol) in MeOH (20 mL), (*R*)-(-)- α -Phenylglycinol (412 mg, 3.00 mmol), Triethylamin (1.50 mL, 10.9 mmol). Bei 20 °C für 24 h gerührt. Säulenchromatografische Reinigung des Rückstands an 50 g Kieselgel (3 × 20 cm, MOPS, Et₂O; *R*_f = 0.32) ergab 707 mg (70%) von **2dg** als farbloser Feststoff (Diastereomerengemisch, 1 : 1). – *Diastereomer*

1: IR (KBr): $\nu = 3319$ cm^{–1} (NH), 3213 (OH), 3090, 3068, 2961, 2928, 1682 (C=O),

1495, 1462, 1443, 1325, 1229, 1092, 1016, 819, 813, 804, 735, 604, 553, 433. – ^1H -NMR (CDCl_3 , 250 MHz): δ = 0.26–0.35 (m, 1 H, Cpr-H), 0.55–0.64 (m, 1 H, Cpr-H), 0.95–1.04 (m, 1 H, Cpr-H), 1.12–1.23 (m, 1 H, Cpr-H), 2.38–2.61 (br s, 1 H, OH), 3.08 (s, 1 H, CH), 3.54 (s, 3 H, OCH_3), 3.68–3.81 (m, 4 H, $2\times\text{CH}$, CH_2 , überlagert), 3.83–3.91 (m, 1 H, CH), 3.92 (d, 3J = 7.90 Hz, 1 H, A-Teil eines AB-Systems), 4.68 (d, 3J = 7.90 Hz, 1 H, B-Teil eines AB-Systems), 7.06 (d, 3J = 4.16 Hz, 2 H, Aryl-H), 7.22–7.41 (m, 7 H, Aryl-H). – ^{13}C -NMR (CDCl_3 , 62.9 MHz): δ = 9.67 (–, Cpr-C), 12.6 (–, Cpr-C), 42.6 (C_{quart} , Cpr-C), 44.3 (–, CH_2), 52.0 (+, OCH_3), 53.1 (–, CH_2), 62.8 (–, CH_2), 63.7 (+, CH), 67.9 (+, CH), 128.1 (+, 2 C, Aryl-C), 128.3 (+, Aryl-C), 128.4 (+, 2 C, Aryl-C), 128.6 (+, 2 C, Aryl-C), 128.8 (+, 2 C, Aryl-C), 128.9 (+, 2 C, Aryl-C), 132.9 (C_{quart} , C_{ipso}), 136.4 (C_{quart} , C_{ipso}), 136.8 (C_{quart} , C_{ipso}), 170.5 (C_{quart} , $\text{C}=\text{O}$), 172.4 (C_{quart} , $\text{C}=\text{O}$). – MS (EI, 70 eV), m/z (%): 397 (100) $[\text{M}]^+$, 369 (19), 236 (15), 125 (50). – $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{ClN}_2\text{O}_3$ (396.9): ber. C 66.58, H 5.33, N 7.06; gef. C 66.72, H 5.55, N 7.16. –

Diastereomer 2: IR (Film): ν = 3304 cm^{-1} (NH), 3055, 2950, 1736 ($\text{C}=\text{O}$), 1659 ($\text{C}=\text{O}$), 1457, 1436, 1419, 1341, 1213, 745. – ^1H -NMR (CDCl_3 , 250 MHz): δ = 0.44–0.48 (m, 1 H, Cpr-H), 0.63–0.67 (m, 1 H, Cpr-H), 0.86–0.93 (m, 1 H, Cpr-H), 1.12–1.25 (m, 1 H, Cpr-H), 2.76 (s, 1 H, OH), 3.08 (s, 1 H, CH), 3.52 (s, 3 H, OCH_3), 3.69–4.02 (m, 6 H, $2\times\text{CH}$, $2\times\text{CH}_2$, überlagert), 4.72 (d, 3J = 7.85 Hz, 1 H, B-Teil eines AB-Systems), 7.05 (d, 3J = 4.13 Hz, 2 H, Aryl-H), 7.21–7.36 (m, 7 H, Aryl-H). – ^{13}C -NMR (CDCl_3 , 62.9 MHz): δ = 9.53 (–, Cpr-C), 13.3 (–, Cpr-C), 41.3 (C_{quart} , Cpr-C), 44.4 (–, CH_2), 50.0 (+, CH), 52.0 (+, OCH_3), 62.0 (–, CH_2), 65.6 (–, CH_2), 67.8 (+, CH), 128.45 (+, 2 C, Aryl-C), 128.52 (+, 3 C, Aryl-C), 128.6 (+, 2 C, Aryl-C), 128.9 (+, 2 C, Aryl-C), 132.9 (C_{quart} , C_{ipso}), 136.3 (C_{quart} , C_{ipso}), 136.6 (C_{quart} , C_{ipso}), 170.4 (C_{quart} , $\text{C}=\text{O}$), 171.6 (C_{quart} , $\text{C}=\text{O}$). – MS (EI, 70 eV), m/z (%): 399/397 (32/100) $[\text{M}]^+$, 369 (21), 249 (16), 236 (24), 139 (19), 125 (100), 105 (100), 77 (62). – $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{ClN}_2\text{O}_3$ (396.9): ber. C 66.58, H 5.33, N 7.06; gef. C 66.73, H 5.55, N 7.26.

4-(4-Chlorbenzyl)-7-(methoxyphenylmethyl)-5-oxo-4,7-diaza-spiro[2.5]octan-8-

carbonsäuremethylester (2dh). 73d (1.12 g, 2.73 mmol) in MeOH (20 mL), (S)-(+)- α -Phenylglycinol (412 mg, 3.00 mmol), Triethylamin (1.50 mL, 10.9 mmol). Bei 20 °C für 24 h gerührt. Säulenchromatografische Reinigung des Rückstands an 50 g Kieselgel (3 $\times$ 20 cm, MOPS, Et_2O ;

$R_f = 0.30$) ergab 657 mg (65%) von **2dh** als farbloser Feststoff (Diastereomerengemisch, 1 : 1). – *Diastereomer 1*: IR (KBr): $\nu = 3319\text{ cm}^{-1}$ (NH), 3213 (OH), 3090, 3068, 2961, 2928, 1682 (C=O), 1495, 1462, 1443, 1325, 1229, 1092, 1016, 819, 813, 804, 735, 604, 553, 433. – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 250 MHz): $\delta = 0.26\text{--}0.35$ (m, 1 H, Cpr-H), 0.55–0.64 (m, 1 H, Cpr-H), 0.95–1.04 (m, 1 H, Cpr-H), 1.12–1.23 (m, 1 H, Cpr-H), 2.38–2.61 (br s, 1 H, OH), 3.08 (s, 1 H, CH), 3.54 (s, 3 H, OCH_3), 3.68–3.81 (m, 4 H, $2\times\text{CH}$, CH_2 , überlagert), 3.83–3.91 (m, 1 H, CH), 3.92 (d, $^3J = 7.90\text{ Hz}$, 1 H, A-Teil eines AB-Systems), 4.68 (d, $^3J = 7.90\text{ Hz}$, 1 H, B-Teil eines AB-Systems), 7.06 (d, $^3J = 4.16\text{ Hz}$, 2 H, Aryl-H), 7.22–7.41 (m, 7 H, Aryl-H). – $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 62.9 MHz): $\delta = 9.67$ (–, Cpr-C), 12.6 (–, Cpr-C), 42.6 (C_{quart} , Cpr-C), 44.3 (–, CH_2), 52.0 (+, OCH_3), 53.1 (–, CH_2), 62.8 (–, CH_2), 63.7 (+, CH), 67.9 (+, CH), 128.1 (+, 2 C, Aryl-C), 128.3 (+, Aryl-C), 128.4 (+, 2 C, Aryl-C), 128.6 (+, 2 C, Aryl-C), 128.8 (+, 2 C, Aryl-C), 128.9 (+, 2 C, Aryl-C), 132.9 (C_{quart} , C_{ipso}), 136.4 (C_{quart} , C_{ipso}), 136.8 (C_{quart} , C_{ipso}), 170.5 (C_{quart} , C=O), 172.4 (C_{quart} , C=O). – MS (EI, 70 eV), m/z (%): 397 (100) $[\text{M}]^+$, 369 (19), 236 (15), 125 (50). – $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{ClN}_2\text{O}_3$ (396.9): ber. C 66.58, H 5.33, N 7.06; gef. C 66.72, H 5.55, N 7.16. – *Diastereomer 2*: IR (Film): $\nu = 3304\text{ cm}^{-1}$ (NH), 3055, 2950, 1736 (C=O), 1659 (C=O), 1457, 1436, 1419, 1341, 1213, 745. – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 250 MHz): $\delta = 0.44\text{--}0.48$ (m, 1 H, Cpr-H), 0.63–0.67 (m, 1 H, Cpr-H), 0.86–0.93 (m, 1 H, Cpr-H), 1.12–1.25 (m, 1 H, Cpr-H), 2.76 (s, 1 H, OH), 3.08 (s, 1 H, CH), 3.52 (s, 3 H, OCH_3), 3.69–4.02 (m, 6 H, $2\times\text{CH}$, $2\times\text{CH}_2$, überlagert), 4.72 (d, $^3J = 7.85\text{ Hz}$, 1 H, B-Teil eines AB-Systems), 7.05 (d, $^3J = 4.13\text{ Hz}$, 2 H, Aryl-H), 7.21–7.36 (m, 7 H, Aryl-H). – $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 62.9 MHz): $\delta = 9.53$ (–, Cpr-C), 13.3 (–, Cpr-C), 41.3 (C_{quart} , Cpr-C), 44.4 (–, CH_2), 50.0 (+, CH), 52.0 (+, OCH_3), 62.0 (–, CH_2), 65.6 (–, CH_2), 67.8 (+, CH), 128.45 (+, 2 C, Aryl-C), 128.52 (+, 3 C, Aryl-C), 128.6 (+, 2 C, Aryl-C), 128.9 (+, 2 C, Aryl-C), 132.9 (C_{quart} , C_{ipso}), 136.3 (C_{quart} , C_{ipso}), 136.6 (C_{quart} , C_{ipso}), 170.4 (C_{quart} , C=O), 171.6 (C_{quart} , C=O). – MS (EI, 70 eV), m/z (%): 399/397 (32/100) $[\text{M}]^+$, 369 (21), 249 (16), 236 (24), 139 (19), 125 (100), 105 (100), 77 (62). – $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{ClN}_2\text{O}_3$ (396.9): ber. C 66.58, H 5.33, N 7.06; gef. C 66.73, H 5.55, N 7.26.

4-(4-Chlorbenzyl)-5-oxo-7-(4-nitrobenzyl)-4,7-diaza-spiro[2.5]octan-8-carbonsäure-

methylester (**2di**). **73d** (1.06 g, 2.60 mmol), 4-Nitrobenzylamin (499 mg, 2.86 mmol), Triethylamin (788 mg, 7.79 mmol). Säulenchromatografische

Reinigung an 50 g Kieselgel (3 × 20 cm, MOPS, Pentan/CHCl₃ = 1 : 1 → 0 : 1; *R_f* = 0.62) ergab 963 mg (84%) von **2di** als farbloser Feststoff. – IR (KBr):

$\nu = 3146 \text{ cm}^{-1}$, 3073, 2954, 2931, 2905, 1732 (C=O), 1687 (C=O), 1617 (C=O), 1492, 1435, 1432, 1351, 1330, 1263, 1243, 1219, 1204, 1162, 1129, 1016, 976, 853, 839, 765, 703, 668, 569. – ¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz): $\delta = 0.67\text{--}0.74$ (m, 1 H, Cpr-*H*), 0.77–0.95 (m, 2 H, Cpr-*H*), 1.14–1.24 (m, 1 H, Cpr-*H*), 2.68 (s, 1 H, NCH), 3.60 (s, 3 H, OCH₃), 3.72 (d, ³*J* = 8.42 Hz, 1 H, A-Teil eines AB-Systems, Bn-CH₂), 3.77 (d, ³*J* = 7.99 Hz, 1 H, A-Teil eines AB-Systems, Bn-CH₂), 3.91 (s, 2 H, CH₂), 3.94 (d, ³*J* = 8.42 Hz, 1 H, B-Teil eines AB-Systems, Bn-CH₂), 4.96 (d, ³*J* = 7.99 Hz, 1 H, B-Teil eines AB-Systems, Bn-CH₂), 7.10 (d, ³*J* = 4.15 Hz, 2 H, Aryl-*H*), 7.26 (d, ³*J* = 4.15 Hz, 2 H, Aryl-*H*), 7.51 (d, ³*J* = 4.21 Hz, 2 H, Aryl-*H*), 8.19 (d, ³*J* = 4.21 Hz, 2 H, Aryl-*H*). – ¹³C-NMR (CDCl₃, 62.9 MHz): $\delta = 9.5$ (–, Cpr-C), 11.6 (–, Cpr-C), 41.3 (C_{quart}, Cpr-C), 43.3 (–, Bn-CH₂), 51.7 (+, OCH₃), 53.4 (–, Bn-CH₂), 58.0 (–, CH₂), 66.3 (+, CHN), 123.8 (+, 2 C, Aryl-C), 128.2 (+, 2 C, Aryl-C), 128.6 (+, 2 C, Aryl-C), 129.2 (+, 2 C, Aryl-C), 132.8 (C_{quart}, Aryl-C), 136.3 (C_{quart}, Aryl-C), 144.8 (C_{quart}, Aryl-C), 147.4 (C_{quart}, Aryl-C), 169.0 (C_{quart}, CN=O), 170.4 (C_{quart}, C=O). MS (EI, 70 eV), *m/z* (%): 78 (14), 89 (20), 125/127 (94/26), 136 (23), 138 (13), 236 (36), 251 (13), 277 (100), 290 (16), 356 (24), 384 (79), 415 (14), 443/445 (14/5) [M]⁺ – C₂₂H₂₄ClN₃O₅ (445.9): ber. C 59.26, H 5.43, N 9.42; gef. C 59.45, H 5.66, N 9.73.

4-(4-Chlorbenzyl)-7-naphthalin-2-ylmethyl-5-oxo-4,7-diaza-spiro[2.5]octan-8-

carbonsäuremethylester (**2dj**). **73d** (1.16 g, 2.84 mmol), 2-Naphthylmethylamin (490 mg, 3.12 mmol), Triethylamin (861 mg, 8.51 mmol). Säulenchromatografische

Reinigung an 50 g Kieselgel (3 × 20 cm, MOPS, Pentan/Et₂O = 1 : 1 → 0 : 1; *R_f* = 0.62) ergab 1.08 g (85%) von **2dj** als farblosen Schaum. – IR (Film):

$\nu = 3321 \text{ cm}^{-1}$ (NH), 3091, 2953, 2869, 1737 (C=O), 1666 (C=O), 1433, 1342, 1202, 1024, 971, 881, 789, 730. – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 250 MHz): $\delta = 0.41\text{--}0.51$ (m, 1 H, Cpr-*H*), 0.71–0.81 (m, 2 H, Cpr-*H*), 1.02–1.13 (m, 1 H, Cpr-*H*), 2.61 (s, 1 H, NCH), 3.58 (s, 3 H, OCH_3), 3.67 (d, $^3J = 8.01 \text{ Hz}$, 1 H, A-Teil eines AB-Systems, NCH), 3.84 (d, $^3J = 8.00 \text{ Hz}$, 1 H, A-Teil eines AB-Systems, Bn- CH_2), 4.10 (d, $^3J = 8.56 \text{ Hz}$, 1 H, B-Teil eines AB-Systems, Bn- CH_2), 4.17 (d, $^3J = 6.37 \text{ Hz}$, 1 H, A-Teil eines AB-Systems, Bn- CH_2), 4.30 (d, $^3J = 6.37 \text{ Hz}$, 1 H, B-Teil eines AB-Systems, Bn- CH_2), 4.98 (d, $^3J = 8.01 \text{ Hz}$, 1 H, B-Teil eines AB-Systems, NCH), 7.09 (d, $^3J = 3.94 \text{ Hz}$, 2 H, Aryl-*H*), 7.25 (d, $^3J = 4.17 \text{ Hz}$, 2 H, Aryl-*H*), 7.37–7.42 (m, 2 H, Aryl-*H*), 7.46–7.55 (m, 2 H, Aryl-*H*), 7.78–7.87 (m, 2 H, Aryl-*H*), 8.21–8.24 (m, 1 H, Aryl-*H*). – $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 62.9 MHz): $\delta = 9.5$ (–, Cpr-C), 11.2 (–, Cpr-C), 41.5 (C_{quart} , Cpr-C), 43.1 (–, Bn- CH_2), 51.4 (+, OCH_3), 53.7 (–, Bn- CH_2), 57.0 (–, CH_2), 65.3 (+, CHN), 124.5 (+, Aryl-C), 125.1 (+, Aryl-C), 125.86 (+, Aryl-C), 125.90 (+, Aryl-C), 127.8 (+, Aryl-C), 128.2 (+, 2 C, Aryl-C), 128.4 (+, 2 C, Aryl-C), 128.5 (+, Aryl-C), 128.7 (+, Aryl-C), 132.1 (C_{quart} , Aryl-C), 132.2 (C_{quart} , Aryl-C), 132.7 (C_{quart} , Aryl-C), 133.8 (C_{quart} , Aryl-C), 136.5 (C_{quart} , Aryl-C), 169.5 (C_{quart} , CN=O), 170.9 (C_{quart} , C=O). – MS (EI, 70 eV), m/z (%): 448 (6) $[\text{M}]^+$, 420 (3), 389 (24), 282 (9), 141 (100), 125 (17), 115 (9). – $\text{C}_{26}\text{H}_{25}\text{ClN}_2\text{O}_3$ (449.0).

4-(4-Chlorbenzyl)-7-(3,4-dimethylphenyl)-5-oxo-4,7-diaza-spiro[2.5]octan-8-carbon-

säuremethylester (**2dk**). **73d** (1.00 g, 2.44 mmol), 3,4-Dimethylanilin (326 mg, 2.69 mmol), Triethylamin (544 mg, 5.34 mmol). Säulenchromatografische Reinigung an 50 g Kieselgel ($3 \times 20 \text{ cm}$, MOPS, Cyclohexan/MTBE = 1 : 2 $\rightarrow$ 1 : 1; $R_f = 0.26$) ergab 730 g (72%) von **2dk** als farbloser Feststoff. – IR (KBr): $\nu = 3269 \text{ cm}^{-1}$ (NH), 3139, 3091, 3071, 3004, 2974, 2956, 2931, 2835, 1677 (C=O), 1649 (C=O), 1514, 1459, 1417, 1325, 1246, 1176, 1055, 1033,

732, 553. – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 250 MHz): $\delta = 0.80\text{--}0.89$ (m, 2 H, Cpr-*H*), 1.19–1.40 (m, 2 H, Cpr-*H*), 2.17 (s, 3 H, CH_3), 2.23 (s, 3 H, CH_3), 3.49 (s, 1 H, CH), 3.56 (s, 3 H, OCH_3), 4.18 (d, $^3J = 7.8 \text{ Hz}$, 1 H, A-Teil eines AB-Systems, Bn- CH_2), 4.33 (s, 2 H, CH_2), 4.70 (d, $^3J = 7.8 \text{ Hz}$, 1 H, B-Teil eines AB-Systems, Bn- CH_2), 6.36 (d, $^3J = 4.1 \text{ Hz}$, 1 H, Aryl-*H*), 6.43 (s, 1 H, Aryl-*H*), 7.02 (d, $^3J = 4.1 \text{ Hz}$, 1 H, Aryl-*H*), 7.14 (d, $^3J = 4.1 \text{ Hz}$, 2 H, Aryl-*H*), 7.28 (d, $^3J = 4.25 \text{ Hz}$, 2 H, Aryl-*H*). – $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 ,

62.9 MHz): δ = 10.6 (–, Cpr-C), 13.7 (–, Cpr-C), 19.4 (+, Toluy-CH₃), 21.2 (+, Toluy-CH₃), 42.4 (C_{quart}, Cpr-C), 45.9 (–, CH₂), 51.2 (–, Bn-CH₂), 53.1 (+, OCH₃), 65.2 (+, CHN), 110.0 (+, Aryl-C), 114.2 (+, Aryl-C), 127.6 (C_{quart}, Aryl-C), 129.5 (+, 2 C, Aryl-C), 129.6 (+, 2 C, Aryl-C), 131.4 (C_{quart}, Aryl-C), 134.0 (C_{quart}, Aryl-C), 137.0 (C_{quart}, Aryl-C), 138.5 (C_{quart}, Aryl-C), 145.8 (C_{quart}, Aryl-C), 170.4 (C_{quart}, CN=O), 172.4 (C_{quart}, C=O). – C₂₃H₂₅ClN₂O₃ (412.9): ber. C 66.90, H 6.10, N 6.78; gef. C 66.99, H 6.15, N 6.82.

4-(4-Chlorbenzyl)-5-oxo-7-(4-chlorphenyl)-4,7-diaza-spiro[2.5]octan-8-carbonsäure-

methylester (2dl). **73d** (1.00 g, 2.44 mmol), *p*-Chloranilin (288 mg, 2.69 mmol), Triethylamin (764 mg, 5.91 mmol). Säulenchromatografische Reinigung des Rückstands an 50 g Kieselgel (3 × 20 cm, MOPS, Et₂O; *R_f* = 32) ergab 399 mg (39%) von **2dl** als farbloser Feststoff. – IR (Film): ν = 3443 cm^{–1} (NH), 3323 (NH), 3052, 2951, 1739 (C=O), 1670 (C=O), 1492, 1435, 1404, 1337, 1221, 1093, 1015, 796, 736. – ¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz): δ = 0.75–0.82 (m,

1 H, Cpr-H), 0.85–0.91 (m, 1 H, Cpr-H), 1.21–1.27 (m, 1 H, Cpr-H), 1.35–1.43 (m, 1 H, Cpr-H), 2.26 (s, 3 H, ArCH₃), 3.48 (s, 1 H, CH), 3.54 (s, 3 H, OCH₃), 4.19 (d, ³*J* = 7.83 Hz, 1 H, A-Teil eines AB-Systems), 4.31 (dd, ²*J* = 9.93 Hz, 1 H, CH), 4.35 (dd, 1 H, ²*J* = 9.95 Hz), 4.70 (d, ³*J* = 7.83 Hz, 1 H, B-Teil eines AB-Systems), 6.50 (d, ³*J* = 4.49 Hz, 2 H, Aryl-H), 6.97–7.33 (m, 6 H, Aryl-H). – ¹³C-NMR (CDCl₃, 62.9 MHz): δ = 9.80 (–, Cpr-C), 12.9 (–, Cpr-C), 41.4 (C_{quart}, Cpr-C), 45.1 (–, CH₂), 50.2 (–, CH₂Ph), 52.4 (+, OCH₃), 64.4 (+, CHN), 112.8 (+, 2 C, Aryl-C), 123.5 (C_{quart}, Aryl-C), 128.7 (+, 4 C, Aryl-C), 129.3 (+, 2 C, Aryl-C), 133.2 (C_{quart}, C_{ipso}), 135.9 (C_{quart}, C_{ipso}), 145.2 (C_{quart}, C_{ipso}), 169.0 (C_{quart}, CN=O), 170.9 (C_{quart}, C=O). – C₂₁H₂₀N₂O₃Cl₂ (419.3).

4-(4-Chlorbenzyl)-7-[2-(1H-indol-3-yl)-ethyl]-5-oxo-4,7-diaza-spiro[2.5]octan-8-

carbonsäuremethylester (**2dm**). **73d** (752 mg, 1.84 mmol), MeOH (20 mL), Tryptamin (324 mg, 2.02 mmol), Triethylamin (1.02 mL, 7.35 mmol). Bei 40 °C für 3 d gerührt. Säulenchromatografische Reinigung an 50 g Kieselgel (3 × 20 cm, Ninhydrin, CH₂Cl₂/MeOH = 40 : 1, *R_f* = 0.38) ergab 825 mg (99%) von **2dm** als farblosen Feststoff. – IR (Film): ν = 3454 cm⁻¹, 3088, 3000, 2947, 2876, 2844, 1739 (C=O), 1437, 1420, 1363, 1273, 1197, 1163, 1032, 934, 876, 811, 714, 659, 577. – ¹H-NMR

(CDCl₃, 250 MHz): δ = 0.73–0.93 (m, 3 H, Cpr-H), 1.09–1.22 (m, 1 H, Cpr-H), 2.96 (s, 4 H, 2×CH₂), 3.59 (s, 3 H, OCH₃), 3.82 (d, ²*J* = 7.93 Hz, 1 H), 3.93 (s, 2 H, CH₂), 4.94 (d, ²*J* = 7.93 Hz, 1 H), 5.29 (s, 1 H, CH), 7.03–7.36 (m, 8 H, Aryl-H), 7.57 (d, ³*J* = 3.82 Hz, 1 H, Aryl-H), 8.14–8.25 (br s, 1 H, NH). – ¹³C-NMR (CDCl₃, DEPT, 62.9 MHz): δ = 9.0 (–, Cpr-C), 11.9 (–, Cpr-C), 23.2 (–, CH₂), 41.1 (C_{quat}, Cpr-C), 43.5 (–, CH₂), 51.6 (+, OCH₃), 53.5 (–, CH₂), 55.5 (–, CH₂), 67.0 (+, CH), 111.1 (+, Aryl-C), 113.2 (C_{quat}, Aryl-C), 118.5 (+, Aryl-C), 119.1 (+, Aryl-C), 121.7 (+, Aryl-C), 121.8 (+, Aryl-C), 127.2 (C_{quat}, C_{ipso}), 128.2 (+, 2 C, Aryl-C), 128.5 (+, 2 C, Aryl-C), 131.8 (C_{quat}, C_{ipso}), 132.7 (C_{quat}, C_{ipso}), 136.1 (C_{quat}, C_{ipso}), 136.4 (C_{quat}, C_{ipso}), 169.8 (C_{quat}, C=O), 171.0 (C_{quat}, C=O). – C₂₅H₂₆ClN₃O₃ (451.96): ber. C 66.44, H 5.80, N 9.30; gef. C 66.87, H 5.99, N 9.54.

4-(4-Trifluormethoxybenzyl)-6-(4-phenyl)-5-oxo-7-p-methoxyphenyl-4,7-diaza-

spiro[2.5]octan-8-carbonsäuremethylester (**2ea**). **73e** (812 mg, 1.52 mmol) in THF (20 mL), *p*-Anisidin (281 mg, 2.28 mmol), Triethylamin (1.50 mL, 10.9 mmol). Für 12 h refluxiert. Säulenchromatografische Reinigung an 30 g Kieselgel (3 × 20 cm, Pentan/Et₂O = 1 : 0 → 1 : 2, *R_f* = 0.32, MOPS) ergab 250 mg (62%) als gelblichen Feststoff, der aus Et₂O umkristallisiert wurde. – IR (Film): ν = 3323 cm⁻¹ (NH), 2977, 2923, 1726 (C=O), 1670

(C=O), 1454, 1407, 1369, 1347, 1233, 1154, 843, 748, 701. – ¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz): δ = 0.43–0.53 (m, 2 H, Cpr-H), 0.92–1.01 (m, 2 H, Cpr-H), 1.24–1.37 (), 3.50 (s, 3 H, OCH₃), 3.70 (s, 3 H, OCH₃), 3.72 (s, 1 H, CH), 4.27 (d, ²*J* = 7.76 Hz,

1 H, A-Teil eines AB-Systems), 4.50 (d, $^2J = 7.76$ Hz, 1 H, B-Teil eines AB-Systems), 5.64 (s, 1 H, CH), 6.44 (m, 2 H, Aryl-H), 6.75 (m, 2 H, Aryl-H), 7.07–7.15 (m, 4 H, Aryl-H), 7.28–7.41 (m, 2 H, Aryl-H), 7.65–7.69 (m, 3 H, Aryl-H). – ^{13}C -NMR (CDCl_3 , DEPT, 62.9 MHz): $\delta = 9.75$ (–, Cpr-C), 14.7 (–, Cpr-C), 40.8 (C_{quat} , Cpr-C), 47.5 (–, CH_2), 52.3 (+, OCH_3), 55.5 (+, OCH_3), 65.1 (+, CH), 65.7 (+, CH), 113.3 (+, 2 C, Aryl-C), 114.9 (+, 2 C, Aryl-C), 121.1 (+, 2 C, Aryl-C), 126.8 (+, 2 C, Aryl-C), 127.8 (+, Aryl-C), 128.6 (+, 2 C, Aryl-C), 128.8 (+, 2 C, Aryl-C), 136.2 (C_{quat} , C_{ipso}), 137.9 (C_{quat} , C_{ipso}), 140.2 (C_{quat} , C_{ipso}), 148.3 (C_{quat} , C_{ipso}), 152.5 (C_{quat} , C_{ipso}), 170.4 (C_{quat} , $\text{C}=\text{O}$), 172.0 (C_{quat} , $\text{C}=\text{O}$).

4-(4-Chlorbenzyl)-6-(4-chlorophenyl)-5-oxo-7-p-tolyl-4,7-diaza-spiro[2.5]octan-8-

carbonsäuremethylester (2ea). 73e (1.30 g, 2.50 mmol), *p*-Toluidin (295 mg, 2.75 mmol), Triethylamin (1.04 mL, 7.51 mmol). Chromatografische Reinigung an 50 g Kieselgel (3 × 20 cm, MOPS, Pentan/ Et_2O = 2 : 1 → 1 : 1; $R_f = 0.46$ [Pentan/ Et_2O = 1:1]) ergab 790 mg (62%) von **2ea** als farbloser Schaum. – IR (Film): $\nu = 3327$ cm^{-1} (NH), 3062, 3028, 2929, 1734 ($\text{C}=\text{O}$), 1669 ($\text{C}=\text{O}$), 1454, 1410, 1347, 1195, 1029, 749, 699. – ^1H -NMR (CDCl_3 ,

250 MHz): $\delta = 0.39$ – 0.46 (m, 1 H, Cpr-H), 0.84 – 0.93 (m, 1 H, Cpr-H), 1.26 – 1.37 (m, 1 H, Cpr-H), 1.58 (s, 1 H, CH), 2.21 (s, 3 H, CH_3), 3.72 (s, 3 H, OCH_3), 3.78 (s, 1 H, CH), 4.36 (s, 2 H, CH_2), 5.61 (s, 1 H, CH), 6.36 (d, $^3J = 4.37$ Hz, 1 H, Aryl-H), 6.97 – 7.15 (m, 3 H, Aryl-H), 7.19 – 7.36 (m, 3 H, Aryl-H), 7.59 (d, $^3J = 4.18$ Hz, 1 H, Aryl-H). – ^{13}C -NMR (CDCl_3 , 62.9 MHz): $\delta = 9.5$ (–, Cpr-C), 14.6 (–, Cpr-C), 20.0 (+, Tolyl- CH_3), 40.7 (C_{quat} , Cpr-C), 45.7 (–, CH_2), 52.33 (+, OCH_3), 64.5 (+, CH), 64.8 (+, CH), 112.0 (+,), 127.9 (C_{quat} , Aryl-C), 128.0 (+, 2 C, Aryl-C), 128.56 (+, 2 C, Aryl-C), 128.59 (+, 2 C, Aryl-C), 128.7 (+, 4 C, Aryl-C), 129.9 (+, 2 C, Aryl-C), 133.0 (C_{quat} , Aryl-C), 133.5 (C_{quat} , Aryl-C), 135.7 (C_{quat} , Aryl-C), 136.2 (C_{quat} , Aryl-C), 143.4 (C_{quat} , Aryl-C), 169.9 (C_{quat} , $\text{NC}=\text{O}$), 171.6 (C_{quat} , $\text{C}=\text{O}$). – $\text{C}_{28}\text{H}_{26}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_3$ (509.4).

7-(Carboxyphenylmethyl)-4-(4-chlorbenzyl)-5-oxo-4,7-diaza-spiro[2.5]octan-8-

carbon-säure (74dd). Zu einer Lösung von **2dd** (610 mg, 1.34 mmol) in THF (40 mL) wurde eine Lösung von Lithiumhydroxid (192 mg, 8.01 mmol) in Wasser (10 mL) gegeben, 15 h bei 20 °C gerührt und die organische Phase im Vakuum entfernt. Einstellen der Lösung auf pH 1 mit 1 N HCl, Extraktion mit CH₂Cl₂ (2 × 50 mL), Trocknung der vereinten organischen Phasen über MgSO₄ und Entfernen

des Lösungsmittels im Vakuum ergab 571 mg (99%) von **74dd** als farbloser Schaum (Diastereomerengemisch, 1 : 1). – C₂₂H₂₁ClN₂O₅ (428.9).

7-(Carboxyisopropylmethyl)-4-(4-chlorbenzyl)-5-oxo-4,7-diaza-spiro[2.5]octan-8-car-

bonsäure (74de). Zu einer Lösung von **2de** (500 mg, 1.25 mmol) in THF (40 mL) wurde eine Lösung von Lithiumhydroxid (200 mg, 8.29 mmol) in Wasser (10 mL) gegeben, 15 h bei 20 °C gerührt und die organische Phase im Vakuum entfernt. Einstellen der Lösung auf pH 1 mit 1 N HCl, Extraktion mit CH₂Cl₂ (2 × 50 mL), Trocknung der vereinten organischen Phasen über MgSO₄ und Entfernen

des Lösungsmittels im Vakuum ergab 523 mg (92%) von **74de** als farbloser Schaum (Diastereomerengemisch, 1 : 1). – C₂₂H₂₁ClN₂O₅ (428.9).

7-Carboxymethyl-4-(4-chlorbenzyl)-5-oxo-4,7-diaza-spiro[2.5]octan-8-carbonsäure

(74df). Zu einer Lösung von **2df** (1.30 g, 3.41 mmol) in THF (40 mL) wurde bei 20 °C Lithiumhydroxid (490 mg, 20.4 mmol) und Wasser (8 mL) gegeben und 7 h bei dieser Temperatur gerührt. Der Niederschlag wurde mit konz. HCl (4 mL) in Lösung gebracht, die Mischung mit CH₂Cl₂ (2 × 50 mL) und EtOAc (2 × 50 mL) extrahiert und die vereinten organischen Phasen über MgSO₄ getrocknet.

Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum ergab 1.20 g (100%) von **74df** als farbloser Feststoff. – ¹H-NMR ([D₆]-DMSO, 250 MHz): δ = 0.76-0.85 (m, 1 H, Cpr-H), 0.93-1.10 (m, 2 H, Cpr-H), 1.18-1.26 (m, 1 H, Cpr-H), 3.08 (s, 1 H, CH), 3.48 (d, ³J = 8.9 Hz, 1 H, A-Teil eines AB-Systems, CH₂), 3.63 (d, ³J = 8.9 Hz, 1 H, B-Teil

eines AB-Systems, CH_2), 3.76 (d, $^3J = 7.7$ Hz, 1 H, A-Teil eines AB-Systems, CH_2), 4.02 (d, $^3J = 7.7$ Hz, 1 H, B-Teil eines AB-Systems, CH_2), 4.08 (d, $^3J = 7.95$ Hz, 1 H, A-Teil eines AB-Systems, Bn-CH_2), 4.73 (d, $^3J = 7.95$ Hz, 1 H, B-Teil eines AB-Systems, Bn-CH_2), 7.10 (d, $^3J = 4.2$ Hz, 2 H, Aryl-H), 7.24 (d, $^3J = 4.2$ Hz, 2 H, Aryl-H). – $^{13}\text{C-NMR}$ ($[\text{D}_6]$ -DMSO, 62.9 MHz): $\delta = 8.8$ (–, Cpr-C), 12.2 (–, Cpr-C), 41.5 (C_{quart} , Cpr-C), 43.5 (–, PhCH_2), 53.3 (–, CH_2), 55.0 (–, CH_2), 66.0 (+, CHN), 128.4 (+, 2 C, Aryl-C), 128.7 (+, 2 C, Aryl-C), 131.5 (C_{ipso} , Aryl-C), 137.9 (C_{quart} , Aryl-C), 169.3 (C_{quart} , CN=O), 171.7 (C_{quart} , C=O), 172.5 (C_{quart} , C=O). – $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{ClN}_2\text{O}_5$ (352.78): ber. C 54.58, H 4.86, N 7.94; gef. C 54.74, H 4.96, N 8.12.

4-(3-Benzoyloxypropyl)-7-(2-bromacetyl)-5-oxo-4,7-diaza-spiro[2.5]octan-8-

carbonsäuremethylester (78). Zu einer Lösung von **77** (3.76 g, 11.3 mmol) in 1,2-Dichlorethan (100 mL) wurde bei 20 °C Bromacetylchlorid (2.13 g, 13.6 mmol) und festes NaHCO_3 (1.14 g, 13.6 mmol) zugegeben und langsam tropfenweise Wasser (5 mL). Es wurde heftig für 1 h gerührt, mit ges. NaHCO_3 -Lösung extrahiert (50 mL) und die organische Phase über Na_2SO_4 getrocknet. Säulenchromatografische Reinigung an 100 g Kieselgel (3×35 cm, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH} = 40 : 1$, $R_f = 0.21$, MOPS) ergab 3.73 g (91%) von **78** als gelbliches Öl. – $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{BrN}_2\text{O}_5$ (453.3).

7'-Indolylmethyl-1',3',4',6',7',8',9',9a'-octahydro-2'-(4-chlorbenzyl)spiro(cyclopropan-1,1'-

[2H]pyrazino[1,2-a]pyrazin)-3',6',9'-trion (76dd). Zu einer Lösung von **74dd** (502 mg, 1.42 mmol) in THF (50 mL) wurde bei 20 °C DCC (308 mg, 1.49 mmol) gegeben und für 30 min gerührt. Nach Zugabe von Tryptamin (228 mg, 1.42 mmol) wurde für weitere 16 h gerührt. Der Niederschlag wurde abfiltriert, flüchtige Anteile im Vakuum entfernt, der Rückstand in CHCl_3 (100 mL) gelöst und mit 1 N HCl (25 mL) und ges. NaCl-Lösung (25 mL) extrahiert. Die organische Phase wurde über MgSO_4 getrocknet, der Rückstand in THF (50 mL) gelöst, bei 20 °C Carbonyldiimidazol (923 mg, 5.69 mmol) zugegeben und 3 d gerührt. Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum, Lösen des

Rückstands in CHCl_3 (100 mL), Extraktion mit 1 N HCl (2×25 mL), ges. NaCl-Lösung (25 mL) und säulenchromatografische Reinigung des Rückstands an 50 g Kieselgel (3×20 cm, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH} = 40 : 1$, Ninhydrin, $R_f = 0.30$) ergab 446 mg (86%) von **76dd** als farbloser Feststoff. – IR (Film): $\nu = 3542 \text{ cm}^{-1}$ (NH), 3258 (NH), 2926, 1736 (C=O), 1688 (C=O), 1500, 1410, 1325, 1278, 1176, 1009, 982, 754, 700. – $^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.89\text{--}0.99$ (m, 1 H, Cpr-H), 1.20–1.49 (m, 3 H, Cpr-H), 2.81 (dd, $^3J = 8.8$, $^2J = 17.2$ Hz, 1 H, CH an C-7'), 3.02 (dd, $^3J = 3.2$, $^2J = 17.2$ Hz, 1 H, CH an C-7'), 3.92 (d, $^2J = 17.1$ Hz, 1 H), 4.04 (s, 1 H, 9a'-H), 4.27 (d, $^2J = 15.9$ Hz, 1 H), 4.36 (dt, $^3J = 3.2$, $^3J = 8.8$ Hz, 1 H, 7'-H), 4.37 (d, $^2J = 15.9$ Hz, 1 H), 4.91 (d, $^2J = 17.1$ Hz, 1 H), 5.13 (s, 2 H, OCH_2), 6.22 (d, $^3J = 3.2$ Hz, 1 H, 3''-H), 6.29 (dd, $^3J = 2.0$, $^3J = 3.2$ Hz, 1 H, 4''-H), 6.99 (d, $^3J = 2.0$ Hz, 1 H, 5''-H), 7.29 (s, 1 H, NH), 7.30–7.37 (m, 5 H, Ar-H). – $^{13}\text{C-NMR}$ (62.9 MHz, CDCl_3 , DEPT): $\delta = 9.1$ (–, Cpr-C), 11.8 (–, Cpr-C), 37.4 (–, CH_2 an C-7'), 39.7 (C_{quat} , Cpr-C), 41.0 (–, NCH_2), 46.2 (–, C-4'), 52.1 (+, C-7'), 61.0 (+, C-9a'), 67.3 (–, OCH_2), 108.2 (+, C-3''), 110.6 (+, C-4''), 128.4 (+, 2 Ar-C), 128.6 (+, Ar-C), 128.7 (+, 2 Ar-C), 134.8 (C_{quat} , Ar-C), 141.9 (+, C-5''), 150.2 (C_{quat} , C-2''), 163.6 (C_{quat} , C=O), 164.0 (C_{quat} , C=O), 167.5 (C_{quat} , C=O), 169.9 (C_{quat} , C=O). – MS (EI, 70 eV), m/z (%): 437 (4) [M^+], 346 (27), 318 (4), 91 (71), 81 (100).

7'-Indolylmethyl1',3',4',6',7',8',9',9a'-Octahydro-2'-(3-benzyloxypropyl)spiro(cyclopropan-1,1'-[2H]pyrazino[1,2-a]pyrazin)-3',6',9'-trion (79).

Zu einer Lösung von **78** (1.50 g, 3.31 mmol) in MeOH (30 mL) wurde Tryptamin (583 mg, 3.64 mmol) und Triethylamin (402 mg, 3.97 mmol) gegeben und 12 h bei 20 °C gerührt. Flüchtige Anteile wurden im Vakuum entfernt, der Rückstand in THF (50 mL) gelöst, nochmals Triethylamin (402 mg, 3.97 mmol) zugegeben und für 18 h refluxiert. Entfernen des

Lösungsmittels im Vakuum, Lösen des Rückstands in CH_2Cl_2 (100 mL), Extraktion mit 1 N HCl (30 mL), Trocknen der organischen Phase über MgSO_4 und säulenchromatografische Reinigung an 50 g Kieselgel (3×40 cm, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH} = 40 : 1 \rightarrow 20 : 1$, $R_f = 0.37$ [$\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH} = 20 : 1$], MOPS) ergab 1.27 g (77%) von **79** als farbloser Schaum. – IR (KBr): $\nu = 3330 \text{ cm}^{-1}$ (NH), 3033, 2929, 1692 (C=O), 1662 (C=O), 1646 (C=O), 1456, 1399, 1363, 1325, 1288, 1228, 1190, 987, 813, 738,

696. – $^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): δ = 0.89–1.11 (m, 3 H, Cpr-H), 1.32–1.38 (m, 1 H, Cpr-H), 2.80 (dd, 3J = 9.6, 2J = 17.5 Hz, 1 H, CH an C-7'), 3.07 (dd, 3J = 2.8, 2J = 17.5 Hz, 1 H, CH an C-7'), 4.01 (d, 2J = 17.1 Hz, 1 H), 4.05 (s, 1 H, 9a'-H), 4.22 (d, 2J = 15.9 Hz, 1 H), 4.39 (dt, 3J = 2.8, 3J = 9.6 Hz, 1 H, 7'-H), 4.85 (d, 2J = 15.9 Hz, 1 H), 5.02 (d, 2J = 17.1 Hz, 1 H), 5.15 (s, 2 H, OCH_2), 6.58 (d, 3J = 2.7 Hz, 1 H, NH), 7.12 (d, 3J = 8.5 Hz, 2 H, Ar-H), 7.28 (d, 3J = 8.5 Hz, 2 H, Ar-H), 7.25–7.41 (m, 5 H, Ar-H). – $^{13}\text{C-NMR}$ (75.5 MHz, CDCl_3 , DEPT): δ = 8.8 (–, Cpr-C), 12.0 (–, Cpr-C), 37.4 (–, CH_2 an C-7'), 41.2 (C_{quat} , Cpr-C), 46.2 (–, C-4' und NCH_2), 52.2 (+, C-7'), 61.1 (+, C-9a'), 67.3 (–, OCH_2), 128.1 (+, 2 Ar-C), 128.4 (+, 2 Ar-C), 128.7 (+, Ar-C), 128.8 (+, 2 Ar-C), 128.9 (+, 2 Ar-C), 133.2 (C_{quat} , Ar-C), 134.8 (C_{quat} , Ar-C), 135.9 (C_{quat} , Ar-C), 163.4 (C_{quat} , C=O), 163.9 (C_{quat} , C=O), 167.9 (C_{quat} , C=O), 169.9 (C_{quat} , C=O). – MS (EI, 70 eV), m/z (%): 483/481 (14/42) [M^+], 392/390 (25/72), 330 (10), 288 (19), 281 (11), 127/125 (14/45), 91 (76).

Ein rigidifiziertes Tripeptidomimetikum der inversen RGD-Sequenz ausgehend von 2-Chlor-2-cyclopropylidenacetat

{1-[(3-Benzoyloxypropyl)-(2-*tert*-butoxycarbonylaminoacetyl)-amino]cyclopropyl}-chlor-essigsäuremethylester (**24**). Zu einer Lösung von 3-Benzoyloxypropylamin (2.23 g, 13.6 mmol) in THF

(20 mL) wurde bei 0 °C eine Lösung von **7** (2.00 g, 13.6 mmol) in THF (15 mL) getropft und 5 h bei dieser Temperatur gerührt. Es wurde bei 0 °C Pyridin (3.30 mL,

40.9 mmol) und eine Lösung von *N-tert*-Butoxycarbonylglycin (7.17 g, 40.9 mmol) in THF (10 mL) zugetropft und unter Erwärmung auf 25 °C für 18 h gerührt. Filtration des Niederschlags, Waschen mit THF (2 × 50 mL), Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum, Lösen des Rückstands in CH_2Cl_2 (100 mL), Extraktion mit wässriger 15%iger KHSO_4 -Lösung (50 mL), Wasser (50 mL) und ges. NaHCO_3 -Lösung (3 × 50 mL), Trocknen über Na_2SO_4 , Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum und säulenchromatografische Reinigung an 110 g Kieselgel (4 × 50 cm, Pentan/EtOAc = 7 : 3; R_f = 0.26, Ninhydrin) ergab 5.61 g (88%) von **24** als farbloses Öl. – IR (Film): ν = 3451 cm^{-1} (NH), 3288 (NH), 3245 (NH), 3045, 1770, 1675 (C=O), 1410, 1399, 702, 688. – $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{C}_2\text{H}_2\text{Cl}_2$, 120 °C): δ = 0.87–1.42 (m, Cpr-H* und

$\text{CH}_2\text{OBn}^{**}$ überlagert, 6 H), 1.45 (s, $t\text{Bu-H}^*$ und NCH_2^{**} überlagert, 11 H), 1.92 (nichtaufgelöstes Quintett, CH_2 , 2 H), 3.53 (m, CH_2Bn , 2 H), 3.81 (s, OCH_3 , 3 H), 4.02 (br s, CHCl , 1 H), 4.47 (m, $\text{NCH}_2\text{C=O}$, 2 H), 7.26–7.45 (m, Aryl-H, 5 H). – ^{13}C -NMR (75.5 MHz, $\text{C}_2\text{H}_2\text{Cl}_4$, 120 °C): δ = 20.1 (–, Cpr-C), 23.7 (–, Cpr-C), 28.3 (+, $t\text{Bu-C}$), 29.2 (–, CH_2), 42.0 (C_{quat} , Cpr-C), 43.2 (–, CH_2), 47.8 (–, CH_2), 52.2 (+, OCH_3), 64.8 (+, C-Cl), 67.6 (–, $\text{NHCH}_2\text{C=O}$), 72.8 (C_{quat} , CtBu) 79.5 (–, OCH_2Bn), 126.4 (+, 3 C, Aryl-C), 128.3 (+, 2 C, Aryl-C), 138.1 (C_{quat} , Aryl-C), 168.5 (C_{quat} , NC=O), 171.8 (C_{quat} , C=O). – MS (70eV, DCI); m/z (%): 106 (90), 123 (100), 163 (65), 435 (10) [$\text{M}^+ - \text{Cl}$], 452 (30), 469 (35) [$\text{M}^+ + 1$], 486 (75) [$\text{M}^+ + 18$]. – $\text{C}_{23}\text{H}_{33}\text{N}_2\text{O}_6\text{Cl}$ (469.0): ber. C 58.91, H 7.09, N 5.97, Cl 7.56; gef. C 58.60, H 6.83, N 5.85, Cl 7.35.

4-(3-Benzoyloxypropyl)-5-oxo-4,7-diaza-spiro[2.5]octan-8-carbonsäuremethylester (2**).**

Methode A: Zu einer Lösung von **24** (5.92 g, 12.6 mmol) in MeOH (70 mL) wurde 1 M wässrige NaOH-Lösung (15 mL) gegeben und 8 h bei 25 °C gerührt. Flüchtige Anteile wurden im Vakuum entfernt, die wässrige Phase mit CH_2Cl_2 extrahiert (3 × 50 mL), die vereinten organischen Phasen über Na_2SO_4

getrocknet und der Rückstand in methanolischer Chlorwasserstoff-Lösung (20 mL, 4.60 M) bei 0 °C für 4 h gerührt. Flüchtige Anteile wurden im Vakuum entfernt und der Rückstand in methanolischen Ammoniak-Lösung (25 mL, 2 M) bei 0 °C unter Erwärmung auf 25 °C für 10 h gerührt. Flüchtige Anteile wurden im Vakuum entfernt, der Rückstand in MeOH (100 mL) gelöst, mit konz. Schwefelsäure (3 mL) versetzt und 8 h gerührt. Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum, Aufnehmen des Rückstands in CH_2Cl_2 (100 mL), Extraktion mit wässriger ges. NaHCO_3 -Lösung (3 × 30 mL), Trocknen der organischen Phase über Na_2SO_4 und säulenchromatografische Reinigung des Rückstands an 200 g Kieselgel (5 × 30 cm, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ = 95 : 5, Ninhydrin) ergab 3.58 g (89%) von **2** als farbloses Öl.

Methode B: Zu einer Lösung von **24** (3.68 g, 7.84 mmol) in CH_2Cl_2 (20 mL) wurde unter Eiskühlung TFA (6.50 mL) zugetropft und 18 h unter Erwärmung auf 25 °C gerührt. Die Lösung wurde bei 0 °C in ein heftig gerührtes Gemisch von DMF (40 mL) und Kaliumcarbonat (6.00 g) gegossen und 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Suspension wurde mit CH_2Cl_2 (200 mL) verdünnt, die organische Phase mit Wasser (2 × 100 mL) und ges. NaCl-Lösung (100 mL) extrahiert, die wässrige

Phase mit CH_2Cl_2 ($2 \times 50 \text{ mL}$) reextrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Na_2SO_4 getrocknet. Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum und Kristallisation aus $\text{MeOH}/\text{Et}_2\text{O}$ bei -20°C ergab 792 mg (30%) von **3** als farbloser Feststoff. Konzentration der Mutterlauge und säulenchromatografische Reinigung des Rückstands an 50 g Kieselgel ($2 \times 30 \text{ cm}$, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH} = 95 : 5$, Ninhydrin gelb) ergab 782 mg (51%) von **2** als farbloses Öl.

Methode C: Eine Lösung von **24** (9.60 g, 20.5 mmol) in methanolischer HCl (80 mL, 100 mmol, 1.25 M) wurde bei 0°C für 4 h gerührt. Flüchtige Anteile wurden im Vakuum entfernt, der Rückstand in THF (200 mL) gelöst, Triethylamin (10.0 mL, 72.1 mmol) zugegeben und bei 20°C für 15 h gerührt. Filtration des Niederschlags, Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum und säulenchromatografische Reinigung des Rückstands an 100 g Kieselgel ($4 \times 30 \text{ cm}$, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH} = 95 : 5$, Ninhydrin gelb) ergab 6.28 g (92%) von **2** als farbloses Öl. – IR (KBr): $\nu = 3340 \text{ cm}^{-1}$ (NH), 3040 (NH), 2912, 2835, 1750 ($\text{C}=\text{O}$), 1705 ($\text{C}=\text{O}$), 1660 ($\text{C}=\text{O}$), 859, 756. – ^1H -NMR (250 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.75\text{--}0.96$ (m, Cpr-H, 1 H), 0.97–1.05 (m, Cpr-H, 1 H), 1.20–1.30 (m, Cpr-H, 1 H), 1.34–1.44 (m, Cpr-H, 1 H), 1.57–1.70 (m, 2 CH_2 , 4 H), 2.10–2.18 (br s, NH, 1 H), 3.18 (s, CH_2 , 1 H) 3.45 (m, CH_2 , 2 H), 3.58 (s, $\text{NCH}_2\text{C}=\text{O}$, 2 H), 3.68 (s, OCH_3 , 3 H), 4.49 (s, CH_2Bn , 2 H), 7.25–7.33 (s, Aryl-H, 5 H). – ^{13}C -NMR (62.9 MHz, CDCl_3): $\delta = 8.8$ (–, Cpr-C), 15.2 (–, Cpr-C), 28.9 (–, CH_2), 38.8 (–, CH_2), 40.0 (C_{quat} , Cpr-C), 47.9 (–, CH_2), 52.6 (+, OCH_3), 62.9 (+, C-Cl), 67.5 (–, $\text{NHCH}_2\text{C}=\text{O}$), 72.8 (–, OBn), 127.36 (+, 3 C, Aryl-C), 127.40 (+, 2 C, Aryl-C), 138.1 (C_{quat} , Aryl-C), 172.1 (C_{quat} , $\text{C}=\text{O}$), 172.5 (C_{quat} , $\text{C}=\text{O}$). – MS (70eV); m/z (%): 332 (10) [M^+], 273 (10), 241 (25), 209 (10), 167 (20), 91 (100) [C_7H_7] $^+$ – $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_4$ (332.4): ber. C 65.04, H 7.28, N 8.43; gef. C 64.90, H 7.34, N 8.80.

4-(3-Benzoyloxypropyl)-9-chlor-4,7-diaza-spiro[2.6]nonan-5,8-dion (3) Bei 0°C wurde **24** (3.24 g, 6.90 mmol) in methanolischer Chlorwasserstoff-Lösung (70 mL, 0.91 M) gelöst und 11 h unter Erwärmung auf 25°C gerührt ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH} = 95 : 5$, Ninhydrin, $R_f = 0.25$). Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt, der Rückstand in methanolischer Ammoniak-Lösung (80 mL, 4.66 M, pH ~ 10) gelöst und 4.5 h bei 60°C refluxiert. Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum und säulenchromatografische Reinigung des Rückstands an 70 g Kieselgel ($23 \times 3 \text{ cm}$;

$\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH} = 95 : 5$, Ninhydrin, $R_f = 0.30$) ergab ein farbloses Öl. Kristallisation aus $\text{MeOH}/\text{Et}_2\text{O}$ bei $-20\text{ }^\circ\text{C}$ ergab 2.04 g (89 %) von **3** als farblosen Feststoff (Smp. = $103\text{--}106\text{ }^\circ\text{C}$). – IR (KBr): $\nu = 3250\text{ cm}^{-1}$ (NH), 3175 (NH), 3056 (NH), 2837, 2801, 1652 (C=O), 801, 745. – $^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.11\text{--}1.23$ (m, Cpr-H, 1 H), 1.23–1.31 (m, Cpr-H, 1 H), 1.35–1.44 (m, Cpr-H, 1 H), 1.60–1.70 (m, Cpr-H, 1 H), 1.92 (m, CH_2 , 2 H), 3.30–3.46 (m, CH_2 , NCH_2 , 4 H), 3.68–3.90 (m, $\text{NCH}_2\text{C=O}$, überlagert CHCl , 3 H), 4.41 (s, CH_2Ph , 2 H), 7.24–7.35 (s, Aryl-H, 5 H), 7.67 (s, NH, 1 H). – $^{13}\text{C-NMR}$ (62.9 MHz, CDCl_3): $\delta = 15.1$ (–, Cpr-C), 19.9 (–, Cpr-C), 29.3 (–, CH_2), 42.0 (C_{quat} , Cpr-C), 47.5 (–, CH_2), 47.8 (–, CH_2), 64.7 (+, C-Cl), 67.7 (–, $\text{NHCH}_2\text{C=O}$), 73.0 (–, OCH_2Bn), 127.7 (+, 2 C, Aryl-C), 128.4 (+, 2 C, Aryl-C), 138.1 (C_{quat} , Aryl-C), 168.1 (C_{quat} , C=O), 169.9 (C_{quat} , C=O). – MS (70eV, DCI); m/z (%): 301 (25) [$\text{M}^+ - \text{Cl}$], 195 (30), 91 (100) [C_7H_7] $^+$. – $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{ClN}_2\text{O}_3$ (336.1): ber. C 60.69, H 6.30, N 8.33; gef. C 60.71, H 6.38, N 8.55.

4-(3-Benzoyloxypropyl)-5-oxo-4,7-diazaspiro[2.5]octan-7,8-dicarbonsäure-7-tert-butyl-

8-methylester (97-Bn). Zu einer Lösung von **27** (5.00 g, 15.0 mmol) in CH_2Cl_2 (100 mL) wurde bei $20\text{ }^\circ\text{C}$ Pyridin (1.34 mL, 16.5 mmol) und Boc_2O (3.45 g, 15.8 mmol) gegeben und 6 h bei dieser Temperatur gerührt. Extraktion mit wässriger 1 N HCl (30 mL), Wasser (30 mL) und wässriger ges. NaHCO_3 -

Lösung (30 mL), Trocknung der vereinten organischen Phasen über Na_2SO_4 , Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum und säulenchromatografische Reinigung des Rückstands an 40 g Kieselgel ($3 \times 20\text{ cm}$, Et_2O , $R_f = 0.49$) ergab 4.74 g (73%) von **97-Bn** als farbloses Öl. – IR (KBr): $\nu = 3340\text{ cm}^{-1}$ (NH), 3040 (NH), 2912, 2835, 1750 (C=O), 1705 (C=O), 1660 (C=O), 859, 756. – $^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.75\text{--}0.96$ (m, Cpr-H, 1 H), 0.97–1.05 (m, Cpr-H, 1 H), 1.20–1.30 (m, Cpr-H, 1 H), 1.34–1.44 (m, Cpr-H, 1 H), 1.57–1.70 (m, 2 CH_2 , 4 H), 2.10–2.18 (br s, NH, 1 H), 3.18 (s, CH_2 , 1 H), 3.45 (m, CH_2 , 2 H), 3.58 (s, $\text{NCH}_2\text{C=O}$, 2 H), 3.68 (s, OCH_3 , 3 H), 4.49 (s, CH_2Bn , 2 H), 7.25–7.33 (s, Aryl-H, 5 H). – $^{13}\text{C-NMR}$ (62.9 MHz, CDCl_3): $\delta = 8.8$ (–, Cpr-C), 15.2 (–, Cpr-C), 28.9 (–, CH_2), 38.8 (–, CH_2), 40.0 (C_{quat} , Cpr-C), 47.9 (–, CH_2), 52.6 (+, OCH_3), 62.9 (+, C-Cl), 67.5 (–, $\text{NHCH}_2\text{C=O}$), 72.8 (–, OBn), 127.36 (+, 3 C, Aryl-C), 127.40 (+, 2 C, Aryl-C), 138.1 (C_{quat} , Aryl-C), 172.1 (C_{quat} ,

C=O), 172.5 (C_{quat}, C=O). – MS (70eV); m/z (%): 332 (10) [M⁺], 273 (10), 241 (25), 209 (10), 167 (20), 91 (100) [C₇H₇]⁺ – C₁₈H₂₄N₂O₄ (432.5).

4-(3-Hydroxypropyl)-5-oxo-4,7-diazaspiro{2.5}octan-7,8-dicarbonsäure-7-tert-butyl-8-

methylester (97-OH). Eine Lösung von **97-Bn** (4.45 g, 10.3 mmol) in MeOH (100 mL) wurde zu einer vorhydrierten Suspension von Pd/C (500 mg, 25%) in MeOH (100 mL) gegeben und bei 20 °C für 12 h gerührt. Filtration über Celite, Waschen mit MeOH (2×50 mL) und Entfernen des

Lösungsmittels im Vakuum ergab 3.45 g (98%) von **97-OH** als farbloses Öl (Et₂O, Ninhydrin, R_f = 0.10). – IR (KBr): ν = 3340 (NH), 3040 (NH), 2912, 2835, 1750 (C=O), 1705 (C=O), 1660 (C=O), 859, 756. – ¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 0.75–0.96 (m, Cpr-H, 1 H), 0.97–1.05 (m, Cpr-H, 1 H), 1.20–1.30 (m, Cpr-H, 1 H), 1.34–1.44 (m, Cpr-H, 1 H), 1.57–1.70 (m, 2 CH₂, 4 H), 2.10–2.18 (br s, NH, 1 H), 3.18 (s, CH₂, 1 H), 3.45 (m, CH₂, 2 H), 3.58 (s, NCH₂C=O, 2 H), 3.68 (s, OCH₃, 3 H), 4.49 (s, CH₂Bn, 2 H), 7.25–7.33 (s, Aryl-H, 5 H). – ¹³C-NMR (62.9 MHz, CDCl₃): δ = 8.8 (–, Cpr-C), 15.2 (–, Cpr-C), 28.9 (–, CH₂), 38.8 (–, CH₂), 40.0 (C_{quat}, Cpr-C), 47.9 (–, CH₂), 52.6 (+, OCH₃), 62.9 (+, C-Cl), 67.5 (–, NHCH₂C=O), 72.8 (–, OBn), 127.36 (+, 3 C, Aryl-C), 127.40 (+, 2 C, Aryl-C), 138.1 (C_{quat}, Aryl-C), 172.1 (C_{quat}, C=O), 172.5 (C_{quat}, C=O). – MS (70 eV, EI); m/z (%): 41 (24), 57 (100), 183 (8), 227 (17), 286 (14), 342 (1) [M+H]⁺. – C₁₆H₂₆N₂O₆ (342.4): ber. C 56.13, H 7.65, N 8.18; gef. C 56.08, H 7.61, N 8.14.

4-(Bis[benzyloxycarbonyl]aminoguanidin)-5-oxo-4,7-diazaspiro{2.5}octan-7,8-

dicarbonsäure-7-tert-butyl-8-methylester (99). Zu einer Lösung von Bis(benzyloxycarbonyl)aminoguanidin (3.75 g, 11.5 mmol) und Triphenylphosphan (3.02 g, 11.5 mmol) in THF (100 mL) wurde bei 0 °C eine Lösung von **97-OH** (3.25 g, 9.50 mmol) in THF (100 mL) gegeben und zu der Suspension langsam über 30 min DIAD (2.23 mL, 11.5 mmol)

getropft. Zugabe von Wasser (10 Tropfen), Entfernen flüchtiger Anteile im Vakuum und säulenchromatografische Reinigung des Rückstands an 100 g Kieselgel (3 × 20 cm, Pentan/Et₂O = 1 : 1 → 0 : 1, Ninhydrin, R_f = 0.53 [Et₂O]) ergab 4.06 g

(66%) als farbloser Schaum. – IR (KBr): $\nu = 3340 \text{ cm}^{-1}$ (NH), 3040 (NH), 2912, 2835, 1750 (C=O), 1705 (C=O), 1660 (C=O), 859, 756. – $^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.75\text{--}0.96$ (m, Cpr-*H*, 1 H), 0.97–1.05 (m, Cpr-*H*, 1 H), 1.20–1.30 (m, Cpr-*H*, 1 H), 1.34–1.44 (m, Cpr-*H*, 1 H), 1.57–1.70 (m, 2 CH_2 , 4 H), 2.10–2.18 (br s, NH, 1 H), 3.18 (s, CH_2 , 1 H) 3.45 (m, CH_2 , 2 H), 3.58 (s, $\text{NCH}_2\text{C=O}$, 2 H), 3.68 (s, OCH_3 , 3 H), 4.49 (s, CH_2Bn , 2 H), 7.25–7.33 (s, Aryl-*H*, 5 H). – $^{13}\text{C-NMR}$ (62.9 MHz, CDCl_3): $\delta = 8.8$ (–, Cpr-C), 15.2 (–, Cpr-C), 28.9 (–, CH_2), 38.8 (–, CH_2), 40.0 (C_{quat} , Cpr-C), 47.9 (–, CH_2), 52.6 (+, OCH_3), 62.9 (+, C-Cl), 67.5 (–, $\text{NHCH}_2\text{C=O}$), 72.8 (–, OBn), 127.36 (+, 3 C, Aryl-C), 127.40 (+, 2 C, Aryl-C), 138.1 (C_{quat} , Aryl-C), 172.1 (C_{quat} , C=O), 172.5 (C_{quat} , C=O). – MS (70 eV, DCl); m/z (%): 409 (100) $[\text{M}+\text{H}]^+$, 818 (3) $[\text{2M}+\text{H}]^+$. – $\text{C}_{33}\text{H}_{41}\text{N}_5\text{O}_9$ (651.7).

4-(Bis[benzyloxycarbonyl]aminoguanidin)-5-oxo-4,7-diazaspiro{2.5}octan-7,8-carbonsäuremethylester (**100**). Zu einer Lösung von **99** (3.76 g,

5.77 mmol) in MeOH (100 mL) wurde bei 0 °C für 10 min HCl-Gas geblasen und dann für 2 h bei 20 °C gerührt. Flüchtige Anteile wurden im Vakuum entfernt, der Rückstand wurde in CH_2Cl_2 (100 mL) gelöst, Triethylamin (730 μL , 11.5 mmol) zugegeben und 3 h gerührt. Entfernen flüchtiger

Anteile im Vakuum und säulenchromatografische Reinigung des Rückstands an 40 g Kieselgel ($3 \times 20 \text{ cm}$, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH} = 10 : 1$, Ninyhdrin, $R_f = 0.47$) ergab 3.19 g (99%) von **100** als farbloses Öl. – IR (KBr): $\nu = 3340 \text{ cm}^{-1}$ (NH), 3040 (NH), 2912, 2835, 1750 (C=O), 1705 (C=O), 1660 (C=O), 859, 756. – $^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.75\text{--}0.96$ (m, Cpr-*H*, 1 H), 0.97–1.05 (m, Cpr-*H*, 1 H), 1.20–1.30 (m, Cpr-*H*, 1 H), 1.34–1.44 (m, Cpr-*H*, 1 H), 1.57–1.70 (m, 2 CH_2 , 4 H), 2.10–2.18 (br s, NH, 1 H), 3.18 (s, CH_2 , 1 H) 3.45 (m, CH_2 , 2 H), 3.58 (s, $\text{NCH}_2\text{C=O}$, 2 H), 3.68 (s, OCH_3 , 3 H), 4.49 (s, CH_2Bn , 2 H), 7.25–7.33 (s, Aryl-*H*, 5 H). – $^{13}\text{C-NMR}$ (75.5 MHz, CDCl_3 , DEPT): 8.64 (–, Cpr-C), 15.4 (–, Cpr-C), 28.2 (–, CH_2), 39.5 (–, CH_2), 40.3 (C_{quat} , Cpr-C), 42.5 (–, NCH_2), 48.0 (–, OCH_2), 52.4 (+, CO_2CH_3), 62.8 (+, CH), 66.8 (–, CH_2Bn), 68.9 (–, CH_2Bn), 127.8 (+, Aryl-C, 2 C), 128.0 (+, Aryl-C, 2 C), 128.30 (+, Aryl-C, 2 C), 128.34 (+, Aryl-C, 2 C), 128.7 (+, Aryl-C, 2 C), 134.5 (C_{quat} , C_{ipso}), 136.7 (C_{quat} , C_{ipso}), 155.6 (C_{quat} , Guanidin-C), 160.2 (C_{quat} , CO_2Bn), 163.7 (C_{quat} , CO_2Bn), 172.6 (C_{quat} , NC=O), 172.8 (C_{quat} , C=O). – MS (70 eV, DCl); m/z (%): 104 (14), 126

(45), 208 (28), 222 (18), 279 (100), 296 (17), 342 (15), 552 (22) $[M^+]$. – $C_{28}H_{33}N_5O_7$ (551.7): ber. C 60.97, H 6.03, N 12.70; gef. C 60.92, H 6.06, N 12.73.

[8-(Bis[benzyloxycarbonyl])-9-cyclopropyl-1,4,7-trioxo-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrazin-3-yl]essigsäurebenzylester (**102**). Eine Lösung von **100**

(2.58 g, 8.07 mmol) und Boc-Asp-(4-OBn)-OH (3.39 g, 10.5 mmol) in CH_2Cl_2 (30 mL) wurde bei 0 °C mit 2,4,6-Collidin (1.40 mL, 10.5 mmol) und DCC (2.01 g, 10.5 mmol) versetzt und unter Erwärmung auf 20 °C für 8 h gerührt. Es wurde mit CH_2Cl_2 (80 mL) verdünnt und die organische Phase mit eiskalter 1 N HCl (30 mL), Wasser (30 mL) und ges. $NaHCO_3$ -Lösung (2×30 mL) extrahiert. Trocknung der organischen Phase über Na_2SO_4 und

Filtration des Rückstands über 50 g Kieselgel (3×15 cm, $CH_2Cl_2/MeOH = 10 : 1$, Ninhydrin, $R_f = 0.75$) ergab das offenkettige Dipeptid **101**, das in CH_2Cl_2 (10 mL) gelöst wurde. Bei 20 °C wurde methanolische HCl (50.0 mL, 75 mmol, 1.5 M) zugegeben, 8 h gerührt, mit CH_2Cl_2 (50 mL) verdünnt, mit ges. $NaHCO_3$ -Lösung neutralisiert und mit CH_2Cl_2 (3×50 mL) extrahiert. Trocknung der vereinten organischen Phasen über Na_2SO_4 , Lösen des Rückstands in Toluol (10 mL) und Erhitzen bei 90 °C für 2 d ergab nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum und säulenchromatografischer Reinigung des Rückstands an 40 g Kieselgel (3×30 cm, $CH_2Cl_2/MeOH = 50 : 1$; MOPS, $R_f = 0.27$) ergab 3.59 g (82%) von **102** als farbloser Schaum (Diastereomerenmischung, 1.05 : 1 [per NMR bestimmt]). – IR (Film): $\nu = 3333\text{ cm}^{-1}$ (NH), 3032 (NH), 2923, 2835, 1752 (C=O), 1710 (C=O), 1668 (C=O), 859, 756. – 1H -NMR ($C_2H_5ODCl_4$, 250 MHz, 125 °C): $\delta = 0.99\text{--}1.66$ (m, 2 Cpr-H, 4 H), 1.74–1.98 (m, CH_2 , 2 H), 2.95 (m, 2 CH_2Ph , 4 H), 3.18–3.98 (m, 2 CH_2 , 2 CH, 3 H), 4.28–4.44 (m, 2 CH_2 , 4 H), 4.74 (d, $^3J = 9$ Hz, CH_2CH , 2 H), 4.88 (d, $^3J = 9$ Hz, CH_2CH , 2 H), 7.24–7.48 (m, Aryl-H, 15 H). – ^{13}C -NMR (75.5 MHz, $C_2H_5ODCl_4$, APT, 125 °C): $\delta = 9.19$ (–, Cpr-C), 9.60 (–, Cpr-C), 11.3 (–, Cpr-C), 12.6 (–, Cpr-C), 28.9 (–, CH_2), 29.0 (–, CH_2), 29.3 (–, CH_2), 35.9 (–, CH_2), 37.9 (–, CH_2), 39.9 (–, CH_2), 40.2 (–, CH_2), 40.6 (–, CH_2), 45.9 (C_{quat} , Cpr-C), 46.2 (C_{quat} , Cpr-C), 51.2 (+, 9a'-CH), 52.2 (+, 7'-CH), 60.9 (+, 9a'-CH), 61.8 (+, 7'-CH), 66.8 (–, CH_2), 66.9 (–, CH_2), 67.8 (–, CH_2), 67.9 (–, CH_2), 72.72 (–, CH_2), 72.74 (–, CH_2), 73.3 (–, CH_2), 73.7 (–, CH_2), 74.0 (–, CH_2), 74.1 (–, CH_2), 127.1 (+, Aryl-C), 127.2 (+, Aryl-C), 127.25 (+, Aryl-C),

127.27 (+, Aryl-C), 127.7 (+, Aryl-C), 127.8 (+, Aryl-C), 127.97 (+, Aryl-C), 127.98 (+, Aryl-C), 128.1 (+, Aryl-C, 2 C), 128.2 (+, Aryl-C, 2 C), 128.3 (+, Aryl-C, 2 C), 128.4 (+, Aryl-C, 2 C), 128.6 (+, Aryl-C, 2 C), 129.18 (+, Aryl-C, 2 C), 129.22 (+, Aryl-C, 2 C), 133.8 (+, Aryl-C, 2 C), 135.1 (C_{quat}, Aryl-C), 135.2 (C_{quat}, Aryl-C), 138.38 (C_{quat}, Aryl-C), 138.41 (C_{quat}, Aryl-C), 162.9 (C_{quat}, C=O), 163.4 (C_{quat}, C=O), 164.2 (C_{quat}, C=O), 164.9 (C_{quat}, C=O), 166.9 (C_{quat}, C=O), 168.2 (C_{quat}, C=O), 169.2 (C_{quat}, C=O), 169.6 (C_{quat}, C=O). – MS (EI, 70 eV); *m/z* (%): 505.0 (12) [M⁺], 414.0 (16) [M⁺ – Bn], 399.0 (8), 91 (100) [Bn⁺]. – C₂₈H₃₁N₃O₆ (505.6).

[8-(3-guanidinopropyl)-9-cyclopropyl-1,4,7-trioxo-octahydro-pyrazino[1,2-*a*]pyrazin-3-yl]pyrazin-3',6',9'-trion (**96a/96b**). Eine Suspension von **102**

(1.34 g, 2.63 mmol) und Pd/C (335 mg, 25 Massen-%) in Methanol (20 mL) wurde bei 25 °C für 12 h hydriert, der Katalysator über Celite abfiltriert. Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum ergab 737 mg (99%) von **96a/96b** als farbloser Schaum (Diastereomerengemisch, 1.09 : 1 [per NMR bestimmt]).

– IR (Film): ν = 3378 cm⁻¹ (NH), 3212 (NH), 3032 (NH), 3022 (NH), 1760 (C=O), 1752 (C=O), 1723 (C=O), 1710 (C=O), 1668

(C=O), 834, 796, 735. – ¹H-NMR (C₂H₅OD, 250 MHz, 125 °C): δ = 0.99–1.66 (m, 2 Cpr-H, 4 H), 1.74–1.98 (m, CH₂, 2 H), 2.95 (m, 2 CH₂Bn, 4 H), 3.18–3.98 (m, 2 CH₂, 2 CH, 3 H), 4.28–4.44 (m, 2 CH₂, 4 H), 4.74 (d, ³J = 9 Hz, CH₂CH, 2 H), 4.88 (d, ³J = 9 Hz, CH₂CH, 2 H), 7.24–7.48 (m, Aryl-H, 10 H). – ¹³C-NMR (75.5 MHz, C₂H₅OD, APT, 125 °C): δ = 9.19 (–, Cpr-C), 9.60 (–, Cpr-C), 11.3 (–, Cpr-C), 12.6 (–, Cpr-C), 28.9 (–, CH₂), 29.0 (–, CH₂), 29.3 (–, CH₂), 35.9 (–, CH₂), 37.9 (–, CH₂), 39.9 (–, CH₂), 40.2 (–, CH₂), 40.6 (–, CH₂), 45.9 (C_{quat}, Cpr-C), 46.2 (C_{quat}, Cpr-C), 51.2 (+, 9a'-CH), 52.2 (+, 7'-CH), 60.9 (+, 9a'-CH), 61.8 (+, 7'-CH), 66.8 (–, CH₂), 66.9 (–, CH₂), 67.8 (–, CH₂), 67.3 (–, 2 CO₂CH₂, 2 C), 67.6 (–, 2 CO₂CH₂, 2 C), 67.9 (–, CH₂), 72.72 (–, CH₂), 72.74 (–, CH₂), 73.3 (–, CH₂), 73.7 (–, CH₂), 74.0 (–, CH₂), 74.1 (–, CH₂), 127.1 (+, Aryl-C), 127.2 (+, Aryl-C), 127.25 (+, Aryl-C), 127.27 (+, Aryl-C), 127.7 (+, Aryl-C), 127.8 (+, Aryl-C), 127.97 (+, Aryl-C), 127.98 (+, Aryl-C), 128.1 (+, Aryl-C, 2 C), 128.2 (+, Aryl-C, 2 C), 128.3 (+, Aryl-C, 2 C), 128.4 (+, Aryl-C, 2 C), 128.6 (+, Aryl-C, 2 C), 129.18 (+, Aryl-C, 2 C), 129.22 (+, Aryl-C, 2 C), 133.8 (+, Aryl-C, 2 C), 135.1 (C_{quat}, Aryl-C), 135.2 (C_{quat}, Aryl-C), 138.38 (C_{quat}, Aryl-

C), 138.41 (C_{quat} , Aryl-C), 158.9 (C_{quat} , N=C-N), 159 (C_{quat} , C=O, 2 C), 162.9 (C_{quat} , C=O), 163.4 (C_{quat} , C=O), 164.2 (C_{quat} , C=O), 164.9 (C_{quat} , C=O), 166.9 (C_{quat} , C=O), 168.2 (C_{quat} , C=O), 169.2 (C_{quat} , C=O), 169.6 (C_{quat} , C=O). – MS (EI, 70 eV); m/z (%): 507.0 (5) $[M^+]$, 416.0 (13) $[M^+ - \text{Bn}]$, 398 (8), 91 (100) $[\text{Bn}^+]$. – $\text{C}_{32}\text{H}_{36}\text{N}_4\text{O}_9$ (507.3): ber. C 75.75, H 7.15, N 15.57; gef. C 75.34, H 6.89, N 15.39.

Die Entwicklung eines neuen β -Aminosäurebausteins und sein Einsatz in der Synthese eines inversen RGD-Peptids

{1-[(2-Benzyloxyethyl)-(2-bromacetyl)-amino]cyclopropyl}-chloroessigsäuremethylester

(**73a**). Zu einer Lösung von **7** (2.00 g, 13.7 mmol) in THF (100 mL) wurden bei 0 °C 2-Benzyloxyethylamin (2.27 g, 15.0 mmol) gegeben, 4 h gerührt und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde in 1,2-Dichlorethan gelöst (100 mL), bei 20 °C wurden Bromacetylchlorid (6.45 g,

41.0 mmol) und festes NaHCO_3 (3.44 g, 41.0 mmol) zugegeben und unter heftigem Rühren über 30 min. hinweg langsam Wasser (10 mL). Es wurde 2 h nachgerührt, die wässrige Phase mit CH_2Cl_2 (2×50 mL) reextrahiert und die vereinten organischen Phasen über Na_2SO_4 getrocknet. Chromatografische Reinigung des Rückstands an 150 g Kieselgel (4×40 cm, Ninhydrin, Pentan/ Et_2O = 1 : 1, R_f = 0.41) ergab 4.40 g (77%) von **73a** als farbloses Öl. – IR (Film): ν = 3249 cm^{-1} (NH), 3063, 3030, 2959, 2878, 1675 (C=O), 1649 (C=O), 1460, 1432, 1415, 1339, 1317, 1299, 1235, 1129, 1080, 965, 757, 711. – MS (DCI, 70 eV), m/z (%): 433 (100) $[M+H]^+$, 451 (30) $[M+\text{NH}_4]^+$, 866 (6) $[2M+H]^+$, 883 (6) $[2M+\text{NH}_4]^+$. – $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{BrClNO}_4$ (418.7).

7-Benzyl-4-(2-benzyloxyethyl)-5-oxo-4,7-diaza-spiro[2.5]octan-8-carbonsäuremethylester (**2aa**).

Zu einer Lösung von **73a** (4.11 g, 9.80 mmol) in MeOH (50 mL) wurden bei 20 °C Benzylamin (1.16 g, 10.8 mmol) und Triethylamin (2.98 mL, 29.4 mmol) gegeben und 48 h bei dieser Temperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt, der Rückstand in CH_2Cl_2 (100 mL)

gelöst, mit 1 N aq. HCl (40 mL) extrahiert, die wässrige Phase mit CH_2Cl_2 (50 mL)

reextrahiert und die vereinten organischen Phasen über MgSO_4 getrocknet. Säulenchromatografische Reinigung an Kieselgel (50 g SiO_2 , 3×20 cm, MOPS, Pentan/ Et_2O = 1/3; R_f = 0.43 [Et_2O]) ergab 2.98 g (75%) von **2aa** als farbloses Öl. – IR (KBr): ν = 3197 cm^{-1} , 3082, 2945, 1674 (C=O), 1464, 1437, 1414, 1344, 1318, 1144, 1101, 750, 600. – ^1H -NMR (CDCl_3 , 250 MHz): δ = 0.80–0.89 (m, 2 H, Cpr-*H*), 1.19–1.40 (m, 2 H, Cpr-*H*), 2.17 (s, 3 H, CH_3), 2.23 (s, 3 H, CH_3), 3.49 (s, 1 H, CH), 3.56 (s, 3 H, OCH_3), 4.18 (d, 3J = 7.8 Hz, 1 H, A-Teil eines AB-Systems, Bn- CH_2), 4.33 (s, 2 H, CH_2), 4.70 (d, 3J = 7.8 Hz, 1 H, B-Teil eines AB-Systems, Bn- CH_2), 6.36 (d, 3J = 4.1 Hz, 1 H, Aryl-*H*), 6.43 (s, 1 H, Aryl-*H*), 7.02 (d, 3J = 4.1 Hz, 1 H, Aryl-*H*), 7.14 (d, 3J = 4.1 Hz, 2 H, Aryl-*H*), 7.28 (d, 3J = 4.25 Hz, 2 H, Aryl-*H*). – ^{13}C -NMR (CDCl_3 , 62.9 MHz): δ = 9.5 (–, Cpr-C), 12.8 (–, Cpr-C), 41.2 (C_{quat} , Cpr-C), 41.4 (–, NCH_2), 51.5 (+, OCH_3), 53.8 (–, NCH_2Ph), 59.0 (–, CH_2), 66.2 (+, CHN), 68.0 (–, OCH_2Ph), 73.1 (–, OCH_2), 127.5 (+, 2 C, Aryl-C), 127.6 (+, 2 C, Aryl-C), 128.3 (+, 2 C, Aryl-C), 128.5 (+, 2 C, Aryl-C), 128.9 (+, 2 C, Aryl-C), 137.0 (C_{ipso} , Aryl-C), 138.1 (C_{ipso} , Aryl-C), 169.6 (C_{quat} , CN=O), 171.0 (C_{quat} , C=O). – MS (EI, 70 eV), m/z (%): 41 (2), 65 (8), 91 (100), 321 (4), 349 (21), 408 (1) [$\text{M}]^+$ – $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_4$ (408.5): ber. C 70.57, H 6.91, N 6.86; gef. 70.35, H 6.83, N 6.78.

4-(2-Hydroxyethyl)-5-oxo-4,7-diaza-spiro[2.5]octan-8-carbonsäuremethylester (**94-H**).

Eine Suspension von Pd/C (25%, 3.00 g) in MeOH (250 mL) wurde bei 20 °C 30 min vorhydriert, dazu eine Lösung von **2aa** (9.45 g, 23.1 mmol) in MeOH (50 mL) gegeben und für 72 h hydriert. Der Rückstand wurde über Celite filtriert, mit MeOH gewaschen und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt.

Säulenchromatografische Reinigung des Rückstands an 100 g Kieselgel (3×30 cm, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ = 10 : 1, R_f = 0.18, Ninhydrin) ergab 5.08 g von **94-H** als farbloses Öl. – ν = 3315 cm^{-1} (NH), 2951, 2836, 1743 (C=O), 1678 (C=O), 1517, 1437, 1253, 1036, 879, 846. – ^1H -NMR (250 MHz, CDCl_3 , 20 °C): δ = 0.81–0.91 (m, 1 H, Cpr-*H*), 0.95–1.04 (m, 1 H, Cpr-*H*), 1.16–2.26 (m, 1 H, Cpr-*H*), 1.37–1.46 (m, 1 H, Cpr-*H*), 2.47–2.78 (m, 2 H, CH_2), 3.09–3.21 (m, 2 H, CH_2), 3.43–3.73 (m, 5 H, CH_2 , CH, OH, NH, überlagert), 3.77 (s, 3 H, OCH_3). – ^{13}C -NMR (62.9 MHz, CDCl_3 , 20 °C, DEPT): δ = 9.16 (–, Cpr-C), 15.8 (–, Cpr-C), 41.1 (C_{quat} , Cpr-C), 45.6 (–, CH_2), 48.0 (–, CH_2), 52.8 (+, OCH_3), 61.4 (–, CH_2), 62.9 (+, CH), 173.4 (C_{quat} , C=O), 174.1 (C_{quat} , C=O). –

MS (EI, 70 eV), m/z (%): 45 (20), 56 (19), 140 (100), 169 (86), 183 (43), 228 (24) $[M]^+$
 – $C_{10}H_{16}N_2O_4$ (228.3): ber. C 45.37, H 6.47, N 10.58; gef. C 45.44, H 6.56, N 10.68.

4-(2-Hydroxyethyl)-5-oxo-4,7-diaza-spiro[2.5]octan-7,8-dicarbonsäure-7-tert-butyl-8-

methylester (**95**). *Methode A:* Zu einer Lösung von **94**-H (1.81 g, 6.85 mmol) in CH_2Cl_2 (50 mL) wurde Pyridin (610 μ l, 7.54 mmol) und Boc_2O (1.57 g, 7.20 mmol) bei 20 °C zugegeben und die Lösung für 12 h gerührt. Bei 0 °C wurde 1 N aq. HCl (20 mL) zugefügt, die Phasen getrennt, die organische Phase getrennt,

die organische Phase mit ges. $NaHCO_3$ -Lösung (10 mL) extrahiert und über Na_2SO_4 getrennt. Chromatografische Reinigung des Rückstands an 50 g Kieselgel (3×20 cm, Ninhydrin, $CH_2Cl_2/MeOH = 40 : 1$; $R_f = 0.26$) ergab 1.07 g (75%) von **95** als farbloses Öl.

Methode B: Zu einer Lösung von **94**-Bn (1.81 g, 6.85 mmol) in CH_2Cl_2 (50 mL) wurde Pyridin (610 μ l, 7.54 mmol) und Boc_2O (1.57 g, 7.20 mmol) bei 20 °C zugegeben und die Lösung für 12 h gerührt. Bei 0 °C wurde 1 N aq. HCl (20 mL) zugefügt, die Phasen getrennt, die organische Phase getrennt, die organische Phase mit ges. $NaHCO_3$ -Lösung (10 mL) extrahiert und über Na_2SO_4 getrennt. Eine Lösung des Rückstands in MeOH (100 mL) wurde zu einer vorhydrierten Suspension von Pd/C (25%, 210 mg) gegeben und bei 20 °C für 8 h hydriert. Filtration über Celite, Entfernen des Lösungsmittels und chromatografische Reinigung des Rückstands an 50 g Kieselgel (3×20 cm, Ninhydrin, $CH_2Cl_2/MeOH = 40 : 1$; $R_f = 0.26$) ergab 1.07 g (75%) von **94**-H als farbloses Öl. – IR (KBr): $\nu = 3269\text{ cm}^{-1}$ (NH), 3139, 3091, 3071, 3004, 2974, 2956, 2931, 2835, 1677 (C=O), 1649 (C=O), 1514, 1459, 1417, 1325, 1246, 1176, 1055, 1033, 732, 553. – 1H -NMR ($CDCl_3$, 250 MHz): $\delta = 0.80\text{--}0.89$ (m, 2 H, Cpr-H), 1.19–1.40 (m, 2 H, Cpr-H), 2.17 (s, 3 H, CH_3), 2.23 (s, 3 H, CH_3), 3.49 (s, 1 H, CH), 3.56 (s, 3 H, OCH_3), 4.18 (d, $^3J = 7.8$ Hz, 1 H, A-Teil eines AB-Systems, Bn- CH_2), 4.33 (s, 2 H, CH_2), 4.70 (d, $^3J = 7.8$ Hz, 1 H, B-Teil eines AB-Systems, Bn- CH_2), 6.36 (d, $^3J = 4.1$ Hz, 1 H, Aryl-H), 6.43 (s, 1 H, Aryl-H), 7.02 (d, $^3J = 4.1$ Hz, 1 H, Aryl-H), 7.14 (d, $^3J = 4.1$ Hz, 2 H, Aryl-H), 7.28 (d, $^3J = 4.25$ Hz, 2 H, Aryl-H). – ^{13}C -NMR (62.9 MHz, $CDCl_3$, 20 °C, DEPT): $\delta = 9.8$ (–, Cpr-C), 14.0 (–, Cpr-C), 28.1 (+, 3 C, tBu), 40.7 (C_{quat} , Cpr-C), 46.3 (–, CH_2), 47.8 (–, CH_2), 52.5 (+, OCH_3), 61.0 (–, CH_2), 63.1 (+, CH), 81.4 (C_{quat} , $CtBu$), 153.1 (C_{quat} , NC=O), 170.1 (C_{quat} , C=O), 171.0 (C_{quat} , C=O). – MS (DCI, 70 eV), m/z (%): 290 (25), 329 (55) $[M+H]^+$, 346 (100)

$[M+NH_4]^+$, 657 (5) $[2M+H]^+$, 675 (8) $[2M+NH_4]^+$ – $C_{15}H_{24}N_2O_6$ (328.37): ber. C 54.87, H 7.37, N 8.53; gef. C 54.53, H 7.07, N 8.34.

{1-[(2-Benzyloxyethyl)-(2-azidoacetyl)-amino]cyclopropyl}-chloroessigsäuremethylester (96-N₃).

ester (**96-N₃**). Zu einer Lösung von **73a** (2.69 g, 6.42 mmol) in DMF (12 mL) wurde bei 20 °C Natriumazid (835 mg, 12.9 mmol) gegeben und 15 h bei dieser Temperatur gerührt. Die Suspension wurde mit Wasser (40 mL) versetzt, mit CH_2Cl_2 (3 × 50 mL) extrahiert, die vereinten organischen Phasen mit Wasser (10 mL) reextrahiert und über $MgSO_4$ getrocknet. Säulenchromatografische Reinigung des Rückstands an 50 g Kieselgel (3 × 20 cm, MTBE/Cyclohexan = 1 : 1, Ninhydrin, R_f = 0.39) ergab 2.01 g (84%) von **96-N₃** als farbloses Öl. – $C_{17}H_{21}ClN_4O_4$ (380.8).

4-(2-Benzyloxyethyl)-5-oxo-4,7-diaza-spiro[2.5]octan-8-carbonsäuremethylester (94-Bn).

Bn). *Methode A:* Zu einer Lösung von **96-N₃** (2.05 g, 5.40 mmol) in MeOH (50 mL) wurde bei 20 °C Zinnchlorid Dihydrat (1.46 g, 6.48 mmol) gegeben und die Lösung wurde 10 h bei dieser Temperatur gerührt. Flüchtige Anteile wurden im Vakuum entfernt, der Rückstand in CH_2Cl_2 (150 mL) gelöst, mit ges. $NaHCO_3$ -Lösung (30 mL) extrahiert und die organische Phase über Na_2SO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wurde entfernt, der Rückstand in THF (100 mL) gelöst, bei 20 °C Triethylamin (1.09 g, 10.8 mmol) zugegeben und für 12 h gerührt. Der Niederschlag wurde abfiltriert, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt, der Rückstand in CH_2Cl_2 (100 mL) gelöst und mit Wasser (20 mL) extrahiert. Trocknen der organischen Phase über Na_2SO_4 und säulenchromatografische Reinigung des Rückstands an 50 g Kieselgel (3 × 20 cm, Pentan/ Et_2O = 1/3; R_f = 0.25 [Et_2O]) ergab 1.61 g (84%) von **94-Bn** als farbloses Öl.

Methode B: Zu einer Lösung von **73a** (790 mg, 2.31 mmol) in $CHCl_3$ (10 mL) wurde Urotropin (582 mg, 3.46 mmol) gegeben und bei 50 °C für 20 h gerührt. Flüchtige Anteile wurden im Vakuum entfernt und der Rückstand bei 0 °C in methanolischer HCl (20 mL, 25 mmol, 1.25 M) gelöst und unter Erwärmung auf 20 °C für 20 h gerührt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt, der Rückstand in CH_2Cl_2 (100 mL) suspendiert, mit 50% wässriger NaOH (30 mL) gewaschen, die wässrige

Phase mit CH_2Cl_2 (2×50 mL) reextrahiert und die vereinigten organischen Phasen über MgSO_4 getrocknet. Der Rückstand wurde in THF (100 mL) gelöst, bei 20 °C Triethylamin (1.09 g, 10.8 mmol) zugegeben und für 12 h gerührt. Der Niederschlag wurde abfiltriert, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt, der Rückstand in CH_2Cl_2 (100 mL) gelöst, mit Wasser (20 mL) extrahiert. Trocknen der organischen Phase über Na_2SO_4 und säulenchromatografische Reinigung des Rückstands an 50 g Kieselgel (3 × 20 cm, Pentan/ Et_2O = 1/3; R_f = 0.43 [Et_2O]) ergab 548 mg (98%) von **94-Bn** als farbloses Öl. – IR (Film): ν = 3269 cm^{-1} (NH), 3139, 3091, 3071, 3004, 2974, 2956, 2931, 2835, 1677 (C=O), 1649 (C=O), 1514, 1459, 1417, 1325, 1246, 1176, 1055, 1033, 732, 553. – ^1H -NMR (CDCl_3 , 250 MHz): δ = 0.80–0.89 (m, 2 H, Cpr-*H*), 1.19–1.40 (m, 2 H, Cpr-*H*), 2.17 (s, 3 H, CH_3), 2.23 (s, 3 H, CH_3), 3.49 (s, 1 H, CH), 3.56 (s, 3 H, OCH_3), 4.18 (d, 3J = 7.8 Hz, 1 H, A-Teil eines AB-Systems, Bn- CH_2), 4.33 (s, 2 H, CH_2), 4.70 (d, 3J = 7.8 Hz, 1 H, B-Teil eines AB-Systems, Bn- CH_2), 6.36 (d, 3J = 4.1 Hz, 1 H, Aryl-*H*), 6.43 (s, 1 H, Aryl-*H*), 7.02 (d, 3J = 4.1 Hz, 1 H, Aryl-*H*), 7.14 (d, 3J = 4.1 Hz, 2 H, Aryl-*H*), 7.28 (d, 3J = 4.25 Hz, 2 H, Aryl-*H*). – ^{13}C -NMR (62.9 MHz, CDCl_3 , 20 °C, DEPT): δ = 9.8 (–, Cpr-C), 14.0 (–, Cpr-C), 28.1 (+, 3 C, *t*Bu), 40.7 (C_{quat} , Cpr-C), 46.3 (–, CH_2), 47.8 (–, CH_2), 52.5 (+, OCH_3), 61.0 (–, CH_2), 63.1 (+, CH), 81.4 (C_{quat} , *Ct*Bu), 153.1 (C_{quat} , NC=O), 170.1 (C_{quat} , C=O), 171.0 (C_{quat} , C=O). – MS (DCI, 70 eV), m/z (%): 290 (25), 329 (55) $[\text{M}+\text{H}]^+$, 346 (100) $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$, 657 (5) $[2\text{M}+\text{H}]^+$, 675 (8) $[2\text{M}+\text{NH}_4]^+$ – $\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_6$ (318.4): ber. C 54.87, H 7.37, N 8.53; gef. C 54.53, H 7.07, N 8.34.

4-Methoxycarbonylmethyl-5-oxo-4,7-diaza-spiro[2.5]octan-8-carbonsäuremethylester

(**90-Me**). Zu einer Lösung von **95** (976 mg, 2.97 mmol) in Tetrachlormethan (20 mL), Acetonitril (20 mL) und Wasser (30 mL) wurden bei 20 °C Natriummetaperiodat (699 mg, 3.27 mmol) und $\text{RuO}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (50 mg) gegeben und die gelbe Suspension wurde für 2 h heftig gerührt. Zu der nun schwarzen Suspension wurde Et_2O (10 mL) und EtOAc

(100 mL) gegeben, die Phasen wurden getrennt und die organische Phase über MgSO_4 . Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt, der Rückstand in Methanol (50 mL) gelöst, Thionylchlorid (651 μL , 8.92 mmol) bei 20 °C zugegeben und die Lösung wurde für 10 h gerührt. Flüchtige Anteile wurden im Vakuum entfernt, der Rückstand in MeOH/THF (50 mL, 1 : 1) gelöst, Triethylamin (1 mL) zugegeben und

die Suspension für 2 h gerührt. Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum, Suspension des Rückstands in THF, Filtration und chromatografische Reinigung des Rückstands an 75 g Kieselgel (3×40 cm, Ninhydrin, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH} = 50 : 1 \rightarrow 10 : 1$, $R_f = 0.44$) ergab 516 mg (68%) von **90**-Me als gelbes Öl. – IR (KBr): $\nu = 3443$ cm^{-1} (NH), 3323 (NH), 3052, 2951, 1739 (C=O), 1670 (C=O), 1492, 1435, 1404, 1337, 1221, 1093, 1015, 796, 736. – ^1H -NMR (250 MHz, CDCl_3 , 20 °C): $\delta = 0.83$ –1.30 (m, 4 H, Cpr-H), 2.61–2.85 (br s, 1 H, NH), 3.16 (s, 1 H, CH), 3.58 (d, 1 H, $^2J = 7.96$ Hz, A-Teil eines AB-Systems), 3.61 (d, 1 H, $^2J = 8.69$ Hz, A-Teil eines AB-Systems), 3.65 (s, 3 H, OCH_3), 3.68 (d, 1 H, $^2J = 7.76$ Hz, B-Teil eines AB-Systems), 3.75 (s, 3 H, OCH_3), 4.12 (d, 1 H, $^2J = 8.74$ Hz, B-Teil eines AB-Systems). – ^{13}C -NMR (CDCl_3 , 62.9 MHz): $\delta = 8.6$ (–, Cpr-C), 14.9 (–, Cpr-C), 41.0 (C_{quart} , Cpr-C), 44.1 (–, NCH_2), 47.5 (–, NCH_2), 51.9 (+, OCH_3), 52.3 (+, OCH_3), 62.3 (+, CHN), 169.3 (C_{quart} , $\text{CN}=\text{O}$), 172.5 (C_{quart} , C=O), 172.8 (C_{quart} , C=O). – $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_5$ (256.26).

2,2-Dimethyl-oxazolidin-3,4-dicarbonsäure-3-benzyl-4-methylester (**83**). Zu einer

Lösung von (S)-Serin (10.0 g, 95.0 mmol) in MeOH (150 mL) wurde bei 0 °C Thionylchlorid (8.50 mL, 114 mmol) zugetropft und die Lösung für 18 h unter Erwärmung auf 20 °C gerührt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und der farblose Rückstand vorsichtig in ges. NaHCO_3 -Lösung (200 mL) gelöst. Über 30 min hinweg wurde bei 20 °C Chlorameisensäurebenzylester (16.1 mL, 114 mmol) zugegeben und für 13 h gerührt. Die Lösung wurde mit EtOAc (3×100 mL) extrahiert, die vereinten organischen Phasen mit Pyridin (500 μL) versetzt und mit 5% HCl (20 mL), 5% NaHCO_3 -Lösung (20 mL) und Wasser (20 mL) extrahiert, über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Eine Lösung des Rückstands, von 2,2-Dimethoxypropan (27.7 g, 266 mmol) und *para*-Toluolsulfonsäure Monohydrat (416 mg, 2.20 mmol) in Toluol (300 mL) wurde in einem Dean-Stark-Apparat für 5 h refluxiert, auf 150 mL konzentriert und nach Abkühlung auf 20 °C mit Et_2O (150 mL) versetzt und die organische Phase mit ges. NaHCO_3 -Lösung (20 mL), Wasser (20 mL) und ges. NaCl-Lösung (20 mL) extrahiert und über Na_2SO_4 getrocknet. Chromatografische Reinigung des Rückstands an 400 g Kieselgel (6×30 cm, Pentan/EtOAc = 6 : 1 $\rightarrow$ 5 : 1, $R_f = 0.29$, MOPS) ergab 19.9 g (72%) von **83** als leicht gelbliches Öl. Eine Destillation des Rückstands (0.3 mbar, 153–156 °C) ist ebenfalls möglich. – ^1H NMR (250 MHz, CDCl_3 , 20 °C, 1:2-Mischung zweier

Rotamere): δ = 1.49 (s, CH_3 , 3 H, Rotamer A), 1.56 (s, CH_3 , 3 H, Rotamer B), 1.64 (s, CH_3 , 3 H, Rotamer A), 1.70 (s, CH_3 , 3 H, Rotamer B), 3.63 (s, OCH_3 , 3 H, Rotamer B), 3.76 (s, OCH_3 , 3 H, Rotamer A), 4.09 (dt, OCHHCHN , 1 H, 3J = 2.8 Hz, 2J = 9.3 Hz, Rotamer A+B), 4.15 (dd, OCHHCHN , 1 H, 3J = 6.7 Hz, 2J = 9.4 Hz, Rotamer A+B), 4.48 (dd, CH , 1 H, 3J = 2.8 Hz, 3J = 6.7 Hz, Rotamer B), 4.55 (dd, CH , 1 H, 3J = 2.9 Hz, 3J = 6.3 Hz, Rotamer A), 5.03 (d, OCHHPh , 1 H, 2J = 12.4 Hz, A-Teil eines AB-Systems, Rotamer A+B), 5.17 (d, OCHHPh , 1 H, 2J = 12.4 Hz, B-Teil eines AB-Systems, Rotamer A+B), 7.27 – 7.37 (m, Aryl-H, 5 H). – ^{13}C NMR (62.9 MHz, CDCl_3 , 20 °C, 1:2-Mischung zweier Rotamere, DEPT): δ = 24.0 (+, CH_3 , Rotamer A), 24.9 (+, CH_3 , Rotamer A), 25.1 (+, CH_3 , Rotamer B), 26.0 (+, CH_3 , Rotamer B), 52.4 (+, CH , Rotamer A), 52.5 (+, CH , Rotamer B), 58.8 (+, OCH_3 , Rotamer A), 59.5 (+, OCH_3 , Rotamer B), 66.1 (–, CH_2O , Rotamer B), 66.5 (–, CH_2Ph , Rotamer A), 66.7 (–, CH_2Ph , Rotamer A), 67.5 (–, CH_2O , Rotamer B), 94.8 (C_{quart} , $\text{C}(\text{CH}_3)_2$, Rotamer B), 95.4 (C_{quart} , $\text{C}(\text{CH}_3)_2$, Rotamer A), 127.7 (+, Aryl-C), 128.0 (+, Aryl-C), 128.1 (+, Aryl-C), 128.4 (+, Aryl-C), 128.5 (+, Aryl-C), 135.9 (C_{quart} , Aryl-C, Rotamer B), 136.2 (C_{quart} , Aryl-C, Rotamer A), 151.7 (C_{quart} , $\text{NC}=\text{O}$, Rotamer B), 152.8 (C_{quart} , $\text{NC}=\text{O}$, Rotamer A), 170.9 (C_{quart} , $\text{C}=\text{O}$, Rotamer B), 171.2 (C_{quart} , $\text{C}=\text{O}$, Rotamer A). Die weiteren experimentellen Daten entsprechend den in der Literatur berichteten.^[117]

4-(1-Methansulfonyloxycyclopropyl)-2,2-dimethyl-oxazolidin-3-carbonsäurebenzyl-

ester (84). Zu einer Lösung von **83** (15.0 g, 51.1 mmol) in THF (50 mL) wurde bei 0 °C $\text{MeTi}(\text{iOPr})_3$ (2.46 mL, 10.2 mmol) und EtMgBr (38.4 mL, 76.7 mmol; 1.43 M Lösung in Et_2O) zugegeben.

Die Lösung wurde für 2 h bei 20 °C gerührt, noch einmal bei 0 °C $\text{MeTi}(\text{iOPr})_3$ (2.46 mL, 10.2 mmol) und EtMgBr (38.4 mL, 76.7 mmol; 1.43 M Lösung in Et_2O) zugegeben und für 12 h unter Erwärmung auf 20 °C gerührt. Bei 0 °C wurde eine ges. NH_4Cl -Lösung (25 mL) zugegeben und die Suspension für 30 min an der Luft gerührt, bis der Niederschlag fein und weiß erschien. Die Suspension wurde mit EtOAc (100 mL) verdünnt, filtriert und über Na_2SO_4 getrocknet. Nach Entfernen flüchtiger Anteile im Vakuum wurde der Rückstand in CH_2Cl_2 (200 mL) gelöst, Pyridin (12.4 mL, 153 mmol) und Mesylchlorid (6.00 mL, 76.7 mmol) wurden bei 20 °C zugegeben und die Lösung wurde für 18 h gerührt. Extraktion mit 1 N HCl (2 × 50 mL), ges. NaHCO_3 -Lösung (50 mL), Trocknen über Na_2SO_4 und

chromatografische Reinigung des Rückstands an 400 g Kieselgel (5×35 cm, Et₂O/Pentan = 1 : 3 $\rightarrow$ 1 : 1, R_f = 0.23, MOPS) ergab 12.1 g (64%) von **83** als gelbes Öl. – IR (Film): ν = 3304 cm⁻¹, 3055, 2950, 1736 (C=O), 1659 (C=O), 1457, 1436, 1419, 1341, 1213, 745. – ¹H-NMR (400 MHz, CD₃CN): δ = 0.80 – 1.29 (m, 4 H, Cpr-H), 1.44 (s, 3 H, CH₃), 1.53 (s, 3 H, CH₃), 2.99 (s, 3 H, SCH₃), 4.11 (dd, 1 H, CH), 4.21 (dd, 1 H, CH), 4.29 (dd, 1 H, CH), 5.12 (s, 2 H, CH₂Ph), 7.32 – 7.41 (m, 5 H, Aryl-H). – ¹³C NMR (62.9 MHz, CDCl₃, 20 °C, 1:2-Mischung zweier Rotamere, DEPT): δ = 24.0 (+, CH₃, Rotamer A), 24.9 (+, CH₃, Rotamer A), 25.1 (+, CH₃, Rotamer B), 26.0 (+, CH₃, Rotamer B), 52.4 (+, CH, Rotamer A), 52.5 (+, CH, Rotamer B), 58.8 (+, OCH₃, Rotamer A), 59.5 (+, OCH₃, Rotamer B), 66.1 (–, CH₂O, Rotamer B), 66.5 (–, CH₂Ph, Rotamer A), 66.7 (–, CH₂Ph, Rotamer A), 67.5 (–, CH₂O, Rotamer B), 94.8 (C_{quat}, C(CH₃)₂, Rotamer B), 95.4 (C_{quat}, C(CH₃)₂, Rotamer A), 127.7 (+, Aryl-C), 128.0 (+, Aryl-C), 128.1 (+, Aryl-C), 128.4 (+, Aryl-C), 128.5 (+, Aryl-C), 135.9 (C_{quat}, Aryl-C, Rotamer B), 136.2 (C_{quat}, Aryl-C, Rotamer A), 151.7 (C_{quat}, NC=O, Rotamer B), 152.8 (C_{quat}, NC=O, Rotamer A), 170.9 (C_{quat}, C=O, Rotamer B), 171.2 (C_{quat}, C=O, Rotamer A). – LC-MS: R_f = 5.72 (97%) [371, M⁺+1] – MS (70 eV, DCI); m/z (%): 91 (7), 312 (100), 313 (20), 326 (35), 370 (75) [M⁺], 371 (10) [M⁺+1]. – C₁₇H₂₃NO₆S (369.44).

Methansulfonsäure-1-(1-benzyloxycarbonylamino-2-hydroxyethyl)cyclopropylester

(**85**). Zu einer Lösung von **83** (7.36 g, 19.9 mmol) in MeOH (50 mL) wurde *para*-Toluolsulfonsäure Monohydrat (11.4 g, 59.7 mmol) gegeben und die Lösung wurde für 10 h bei 20 °C gerührt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt, der

Rückstand in EtOAc (250 mL) gelöst, die organische Phase mit ges. NaHCO₃-Lösung (2 $\times$ 50 mL) extrahiert und über MgSO₄ getrocknet. Filtration über 50 g Kieselgel (3 $\times$ 20 cm, MOPS, Et₂O, R_f = 0.22) ergab 4.86 g (74%) von **85** als farbloser Feststoff. – IR (Film): ν = IR (Film): ν = 3304 cm⁻¹ (OH), 3055, 2950, 1736 (C=O), 1659 (C=O), 1457, 1436, 1419, 1341, 1213, 745. – ¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃, 20 °C): δ = – ¹³C-NMR (62.9 MHz, CDCl₃, 20 °C, DEPT): δ = 10.1 (–, Cpr-C), 11.0 (–, Cpr-C), 39.2 (C_{quat}, Cpr-C), 56.8 (+, CH), 61.7 (+, SO₂CH₃), 66.6 (–, CH₂Ph), 127.9 (+, Aryl-C), 128.0 (+, 2 C, Aryl-C), 128.3 (+, 2 C, Aryl-C), 136.2 (C_{quat}, C_{ipso}), 156.5 (C_{quat}, NC=O). – C₁₄H₁₉NO₆S (329.34): ber. C 51.05, H 5.81, N 4.25; gef. C 51.36, H 5.71, N 4.11.

Benzyloxycarbonylamino-(1-methansulfonyloxycyclopropyl)essigsäuremethylester

(86). Zu einer Lösung von **85** (4.74 g, 14.4 mmol) in Aceton (50 mL) wurde bei 0 °C Jones-Reagenz (2.67 mL, 21.6 mmol, 8 M in Wasser) gegeben und die Lösung wurde für 1 h bei dieser Temperatur gerührt. Bei 20 °C wurde nochmals Jones-Reagenz (2.67 mL, 21.6 mmol) zugegeben, für 4 h bei dieser Temperatur gerührt und nach 8 h wurde 2-Propanol (10 mL) zugegeben und für 10 min gerührt. Die Suspension wurde über Celite filtriert, mit CH₂Cl₂ gewaschen und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde in MeOH (100 mL) gelöst, konz. Schwefelsäure (15 Tropfen) zugegeben und die Lösung 13 h bei 20 °C gerührt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt, der Rückstand in CH₂Cl₂ (200 mL) gelöst, die organische Phase mit ges. NaHCO₃-Lösung (2 × 50 mL) extrahiert und über MgSO₄ getrocknet. Filtration über 50 g Kieselgel (3 × 20 cm, MOPS, CH₂Cl₂, *R_f* = 0.13) ergab 3.93 g (76%) von **86** als farblose Flüssigkeit. – IR (Film): ν = IR (Film): ν = 3327 cm⁻¹ (NH), 3026, 2950, 2857, 1734 (C=O), 1706 (C=O), 1652 (C=O), 1456, 1419, 1272, 1207, 1143, 1029, 735, 701. – ¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃, 20 °C): δ = 1.11–1.30 (m, 2 H, Cpr-*H*), 1.42–1.59 (m, 2 H, Cpr-*H*), 3.00 (s, 3 H, SO₂CH₃), 3.80 (s, 3 H, CO₂CH₃), 4.14 (d, 1 H, CH, ³*J* = 8.56 Hz), 5.12 (s, 2 H, CH₂), 6.22 (d, 1 H, NH, ³*J* = 8.43 Hz), 7.30–7.40 (m, 5 H, Aryl-*H*). – ¹³C-NMR (62.9 MHz, CDCl₃, 20 °C, DEPT): δ = 11.6 (–, Cpr-C), 12.8 (–, Cpr-C), 39.3 (+, SO₂CH₃), 52.8 (+, CO₂CH₃), 59.5 (+, CH), 65.9 (C_{quat}, Cpr-C), 67.2 (–, CH₂), 128.0 (+, 2 C, Aryl-C), 128.1 (+, Aryl-C), 128.4 (+, 2 C, Aryl-C), 136.0 (C_{quat}, C_{ipso}), 156.0 (C_{quat}, NHCO₂), 169.4 (C_{quat}, C=O). – C₁₅H₁₉NO₇S (357.39): ber. C 50.41, H 5.56, N 3.92; gef. C 50.29, H 5.30, N 4.05.

Benzyloxycarbonylaminocyclopropylidenessigsäuremethylester (**10**). Zu einer

Lösung von **86** (3.72 g, 10.4 mmol) in MTBE (50 mL) wurde bei 0 °C in kleinen Portionen KO^tBu (1.41 g, 12.6 mmol) zugegeben. Die Lösung wurde für 2 h bei dieser Temperatur gerührt. Wasser (10 mL) wurde zugefügt, die Phasen getrennt und die wässrige

Phase mit Et₂O (3 × 30 mL) extrahiert. Trocknen der vereinten organischen Phasen über MgSO₄ und Filtration über 20 g Kieselgel (3 × 20 cm, MOPS, Pentan/Et₂O = 2 : 1, *R_f* = 0.44) ergab 1.98 g (90%) von **10** als farbloses Öl. – IR (Film): ν = 3433 cm⁻¹ (NH), 3269 (NH), 3027, 2973, 1675 (C=O), 1641 (C=O), 1444, 1422, 1326, 1040,

755, 699, 612. – $^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3 , 20 °C): δ = 1.41–1.66 (br s, 4 H, Cpr-*H*), 3.79 (s, 3 H, CO_2CH_3), 5.14 (s, 2 H, CH_2), 6.95 (br s, 1 H, *NH*), 7.27–7.58 (m, 5 H, Aryl-*H*). – $^{13}\text{C-NMR}$ (62.9 MHz, CDCl_3 , 20 °C, DEPT): δ = 6.0 (–, Cpr-C), 6.39 (–, Cpr-C), 52.4 (+, CO_2CH_3), 67.0 (–, CH_2), 116.8 (C_{quat} , Cpr-C), 126.1 (C_{quat} , C=C), 128.1 (+, 2 C, Aryl-C), 128.2 (+, Aryl-C), 128.6 (+, 2 C, Aryl-C), 135.8 (C_{quat} , C_{ipso}), 153.4 (C_{quat} , NHCO_2), 164.7 (C_{quat} , C=O). – $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{NO}_4$ (261.3).

Benzyloxycarbonylamino-[1-(tert-butoxycarbonylmethylamino)cyclopropyl]essig-

säuremethylester (**87**). Zu einer Lösung von **10** (2.56 g, 9.78 mmol) und Glycin-*tert*-butylester (1.18 g, 10.3 mmol) in Acetonitril (100 mL) wurde bei 20 °C K_2CO_3 (1.49 g, 10.8 mmol) gegeben und die Suspension wurde 3 d gerührt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt, der

Rückstand in CH_2Cl_2 (150 mL) suspendiert, mit Wasser (70 mL) extrahiert und die wässrige Phase mit CH_2Cl_2 (100 mL) reextrahiert. Trocknen der vereinten organischen Phasen über Na_2SO_4 , Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum und chromatografische Reinigung des Rückstands über 50 g Kieselgel (3×20 cm, Ninhydrin, Pentan/ Et_2O = 1 : 1, R_f = 0.44) ergab 3.34 g (87%) von **87** als leicht gelbliches Öl. – IR (Film): ν = 3327 cm^{-1} (NH), 3062, 3028, 2929, 1734 (C=O), 1669 (C=O), 1454, 1410, 1347, 1195, 1029, 749, 699. – $^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3 , 20 °C): δ = 0.59–0.94 (m, 4 H, Cpr-*H*), 1.43 (s, 9 H, *t*Bu), 1.83–2.05 (br s, 1 H, *NH*), 3.31 (dd, 2J = 2.76 Hz, 2 H, CH_2), 3.75 (s, 3 H, CO_2CH_3), 3.91 (d, 3J = 4.25 Hz, 1 H, CH), 5.10 (dd, 2J = 2.76 Hz, 2 H, CH_2), 6.03 (d, 3J = 4.25 Hz, 1 H, *NH*), 7.30–7.61 (m, 5 H, Aryl-*H*). – $^{13}\text{C-NMR}$ (62.9 MHz, CDCl_3 , 20 °C, DEPT): δ = 12.6 (–, Cpr-C), 14.1 (–, Cpr-C), 28.0 (+, *t*Bu), 41.5 (C_{quat} , Cpr-C), 48.8 (–, CH_2Ph), 52.3 (+, CO_2CH_3), 59.2 (+, CH), 66.9 (–, CH_2), 81.4 (C_{quat} , *Ct*Bu), 128.0 (+, 2 C, Aryl-C), 128.1 (+, Aryl-C), 128.4 (+, 2 C, Aryl-C), 136.2 (C_{quat} , C_{ipso}), 156.2 (C_{quat} , NHCO_2), 171.7 (C_{quat} , C=O), 172.2 (C_{quat} , C=O). – $\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_6$ (392.46).

Benzyloxycarbonylamino-[1-[2-bromacetyl]-tert-butoxycarbonylmethylamino]cyclo-

propyl]essigsäuremethylester (**88**). Zu einer Lösung von **7** (2.34 g, 5.96 mmol) in 1,2-Dichlorethan (20 mL) wurde bei 20 °C festes NaHCO_3 (1.60 g, 19.1 mmol) und Bromacetylchlorid (1.21 g, 7.74 mmol) zugegeben und zu

der heftig gerührten Mischung sukzessive Wasser (12 mL) zugetropft. Nach Beendigung der Gasentwicklung wurden die Phase getrennt, Extraktion der wässrigen Phase mit CH_2Cl_2 (50 mL), Trocknen der vereinten organischen Phasen über MgSO_4 und säulenchromatografische Reinigung des Rückstands an 50 g Kieselgel (3×20 cm, MOPS, Pentan/ Et_2O = 1 : 1, R_f = 0.28) ergab 2.82 g (92%) von **88** als farbloses Öl. – IR (Film): ν = 3323 cm^{-1} (NH), 2977, 2923, 1726 (C=O), 1670 (C=O), 1454, 1407, 1369, 1347, 1233, 1154, 843, 748, 701. – ^1H -NMR (250 MHz, CDCl_3 , 20 °C): δ = 0.83–1.30 (m, 4 H, Cpr-H), 1.41 (s, 9 H, *t*Bu), 2.61–2.85 (br s, 1 H, NH), 3.16 (s, 1 H, CH), 3.58 (d, 1 H, 2J = 7.96 Hz, A-Teil eines AB-Systems), 3.61 (d, 1 H, 2J = 8.69 Hz, A-Teil eines AB-Systems), 3.68 (d, 1 H, 2J = 7.76 Hz, B-Teil eines AB-Systems), 3.75 (s, 3 H, OCH_3), 4.12 (d, 1 H, 2J = 8.74 Hz, B-Teil eines AB-Systems). – ^{13}C -NMR (62.9 MHz, CDCl_3 , 20 °C, DEPT): δ = 8.08 (–, Cpr-C), 15.2 (–, Cpr-C), 27.8 (+, *t*Bu), 41.2 (C_{quat} , Cpr-C), 45.4 (–, CH_2), 47.9 (–, CH_2), 52.6 (+, OCH_3), 62.6 (+, CH), 81.9 (C_{quat} , *Ct*Bu), 168.1 (C_{quat} , NC=O), 172.7 (C_{quat} , C=O), 173.0 (C_{quat} , C=O). – $\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{BrN}_2\text{O}_7$ (513.4).

4-tert-Butoxycarbonyl-5-oxo-4,7-diaza-spiro[2.5]octan-7,8-dicarbonsäure-7-benzyl-8-methylester (89). Zu einer Lösung von **88** (1.90 g,

3.70 mmol) in THF (50 mL) wurde TBAI (2.05 g, 5.55 mmol) und CsCO_3 (1.81 g, 5.55 mmol) gegeben und die Suspension bei 20 °C für 5 h gerührt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und der Rückstand in CH_2Cl_2 (50 mL) gelöst. Extraktion mit 1 N HCl (20 mL), Trocknen

über Na_2SO_4 , Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum, Suspension des festen Rückstands in Et_2O (50 mL), Waschen des filtrierten Niederschlags mit Et_2O , Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum und säulenchromatografische Reinigung des Rückstands an 50 g Kieselgel (3×20 cm, MOPS, Pentan/ Et_2O = 1 : 1, R_f = 0.25) ergab 1.58 g (99%) von **89** als farbloses Öl. – IR (Film): ν = 3323 cm^{-1} (NH), 2977, 2923, 1726 (C=O), 1670 (C=O), 1454, 1407, 1369, 1347, 1233, 1154, 843, 748, 701. – ^1H -NMR (250 MHz, CDCl_3 , 20 °C): δ = 0.83–1.30 (m, 4 H, Cpr-H), 1.41 (s, 9 H, *t*Bu), 2.61–2.85 (br s, 1 H, NH), 3.16 (s, 1 H, CH), 3.58 (d, 1 H, 2J = 7.96 Hz, A-Teil eines AB-Systems), 3.61 (d, 1 H, 2J = 8.69 Hz, A-Teil eines AB-Systems), 3.68 (d, 1 H, 2J = 7.76 Hz, B-Teil eines AB-Systems), 3.75 (s, 3 H, OCH_3), 4.12 (d, 1 H, 2J = 8.74 Hz, B-Teil eines AB-Systems). – ^{13}C -NMR (62.9 MHz, CDCl_3 , 20 °C, DEPT): δ =

CCOC(=O)C1CN(C(=O)CCOC(=O)C(C)C)C2CC12

*t*Bu). Eine Lösung von **89** (1.36 g, 3.14 mmol) in MeOH (50 mL) wurde zu einer vorhydrierten Suspension von Pd/C (1.01 g, 10%) in MeOH (20 mL) gegeben und bei 20 °C für 2 h gerührt. Die Suspension wurde über Celite filtriert und mit MeOH gewaschen. Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum ergab 787 mg (84%) von **90-*t*Bu** als farbloses,

CCOC(=O)CN1C(=O)N(C2CC2)C(=O)N(C1)C(=O)N(C3CC3)C(=O)N(C4CC4)C(=O)N(C5CC5)C(=O)N(C6CC6)C(=O)N(C7CC7)C(=O)N(C8CC8)C(=O)N(C9CC9)C(=O)N(C10CC10)C(=O)N(C11CC11)C(=O)N(C12CC12)C(=O)N(C13CC13)C(=O)N(C14CC14)C(=O)N(C15CC15)C(=O)N(C16CC16)C(=O)N(C17CC17)C(=O)N(C18CC18)C(=O)N(C19CC19)C(=O)N(C20CC20)C(=O)N(C21CC21)C(=O)N(C22CC22)C(=O)N(C23CC23)C(=O)N(C24CC24)C(=O)N(C25CC25)C(=O)N(C26CC26)C(=O)N(C27CC27)C(=O)N(C28CC28)C(=O)N(C29CC29)C(=O)N(C30CC30)C(=O)N(C31CC31)C(=O)N(C32CC32)C(=O)N(C33CC33)C(=O)N(C34CC34)C(=O)N(C35CC35)C(=O)N(C36CC36)C(=O)N(C37CC37)C(=O)N(C38CC38)C(=O)N(C39CC39)C(=O)N(C40CC40)C(=O)N(C41CC41)C(=O)N(C42CC42)C(=O)N(C43CC43)C(=O)N(C44CC44)C(=O)N(C45CC45)C(=O)N(C46CC46)C(=O)N(C47CC47)C(=O)N(C48CC48)C(=O)N(C49CC49)C(=O)N(C50CC50)C(=O)N(C51CC51)C(=O)N(C52CC52)C(=O)N(C53CC53)C(=O)N(C54CC54)C(=O)N(C55CC55)C(=O)N(C56CC56)C(=O)N(C57CC57)C(=O)N(C58CC58)C(=O)N(C59CC59)C(=O)N(C60CC60)C(=O)N(C61CC61)C(=O)N(C62CC62)C(=O)N(C63CC63)C(=O)N(C64CC64)C(=O)N(C65CC65)C(=O)N(C66CC66)C(=O)N(C67CC67)C(=O)N(C68CC68)C(=O)N(C69CC69)C(=O)N(C70CC70)C(=O)N(C71CC71)C(=O)N(C72CC72)C(=O)N(C73CC73)C(=O)N(C74CC74)C(=O)N(C75CC75)C(=O)N(C76CC76)C(=O)N(C77CC77)C(=O)N(C78CC78)C(=O)N(C79CC79)C(=O)N(C80CC80)C(=O)N(C81CC81)C(=O)N(C82CC82)C(=O)N(C83CC83)C(=O)N(C84CC84)C(=O)N(C85CC85)C(=O)N(C86CC86)C(=O)N(C87CC87)C(=O)N(C88CC88)C(=O)N(C89CC89)C(=O)N(C90CC90)C(=O)N(C91CC91)C(=O)N(C92CC92)C(=O)N(C93CC93)C(=O)N(C94CC94)C(=O)N(C95CC95)C(=O)N(C96CC96)C(=O)N(C97CC97)C(=O)N(C98CC98)C(=O)N(C99CC99)C(=O)N(C100CC100)C(=O)N(C101CC101)C(=O)N(C102CC102)C(=O)N(C103CC103)C(=O)N(C104CC104)C(=O)N(C105CC105)C(=O)N(C106CC106)C(=O)N(C107CC107)C(=O)N(C108CC108)C(=O)N(C109CC109)C(=O)N(C110CC110)C(=O)N(C111CC111)C(=O)N(C112CC112)C(=O)N(C113CC113)C(=O)N(C114CC114)C(=O)N(C115CC115)C(=O)N(C116CC116)C(=O)N(C117CC117)C(=O)N(C118CC118)C(=O)N(C119CC119)C(=O)N(C120CC120)C(=O)N(C121CC121)C(=O)N(C122CC122)C(=O)N(C123CC123)C(=O)N(C124CC124)C(=O)N(C125CC125)C(=O)N(C126CC126)C(=O)N(C127CC127)C(=O)N(C128CC128)C(=O)N(C129CC129)C(=O)N(C130CC130)C(=O)N(C131CC131)C(=O)N(C132CC132)C(=O)N(C133CC133)C(=O)N(C134CC134)C(=O)N(C135CC135)C(=O)N(C136CC136)C(=O)N(C137CC137)C(=O)N(C138CC138)C(=O)N(C139CC139)C(=O)N(C140CC140)C(=O)N(C141CC141)C(=O)N(C142CC142)C(=O)N(C143CC143)C(=O)N(C144CC144)C(=O)N(C145CC145)C(=O)N(C146CC146)C(=O)N(C147CC147)C(=O)N(C148CC148)C(=O)N(C149CC149)C(=O)N(C150CC150)C(=O)N(C151CC151)C(=O)N(C152CC152)C(=O)N(C153CC153)C(=O)N(C154CC154)C(=O)N(C155CC155)C(=O)N(C156CC156)C(=O)N(C157CC157)C(=O)N(C158CC158)C(=O)N(C159CC159)C(=O)N(C160CC160)C(=O)N(C161CC161)C(=O)N(C162CC162)C(=O)N(C163CC163)C(=O)N(C164CC164)C(=O)N(C165CC165)C(=O)N(C166CC166)C(=O)N(C167CC167)C(=O)N(C168CC168)C(=O)N(C169CC169)C(=O)N(C170CC170)C(=O)N(C171CC171)C(=O)N(C172CC172)C(=O)N(C173CC173)C(=O)N(C174CC174)C(=O)N(C175CC175)C(=O)N(C176CC176)C(=O)N(C177CC177)C(=O)N(C178CC178)C(=O)N(C179CC179)C(=O)N(C180CC180)C(=O)N(C181CC181)C(=O)N(C182CC182)C(=O)N(C183CC183)C(=O)N(C184CC184)C(=O)N(C185CC185)C(=O)N(C186CC186)C(=O)N(C187CC187)C(=O)N(C188CC188)C(=O)N(C189CC189)C(=O)N(C190CC190)C(=O)N(C191CC191)C(=O)N(C192CC192)C(=O)N(C193CC193)C(=O)N(C194CC194)C(=O)N(C195CC195)C(=O)N(C196CC196)C(=O)N(C197CC197)C(=O)N(C198CC198)C(=O)N(C199CC199)C(=O)N(C200CC200)C(=O)N(C201CC201)C(=O)N(C202CC202)C(=O)N(C203CC203)C(=O)N(C204CC204)C(=O)N(C205CC205)C(=O)N(C206CC206)C(=O)N(C207CC207)C(=O)N(C208CC208)C(=O)N(C209CC209)C(=O)N(C210CC210)C(=O)N(C211CC211)C(=O)N(C212CC212)C(=O)N(C213CC213)C(=O)N(C214CC214)C(=O)N(C215CC215)C(=O)N(C216CC216)C(=O)N(C217CC217)C(=O)N(C218CC218)C(=O)N(C219CC219)C(=O)N(C220CC220)C(=O)N(C221CC221)C(=O)N(C222CC222)C(=O)N(C223CC223)C(=O)N(C224CC224)C(=O)N(C225CC225)C(=O)N(C226CC226)C(=O)N(C227CC227)C(=O)N(C228CC228)C(=O)N(C229CC229)C(=O)N(C230CC230)C(=O)N(C231CC231)C(=O)N(C232CC232)C(=O)N(C233CC233)C(=O)N(C234CC234)C(=O)N(C235CC235)C(=O)N(C236CC236)C(=O)N(C237CC237)C(=O)N(C238CC238)C(=O)N(C239CC239)C(=O)N(C240CC240)C(=O)N(C241CC241)C(=O)N(C242CC242)C(=O)N(C243CC243)C(=O)N(C244CC244)C(=O)N(C245CC245)C(=O)N(C246CC246)C(=O)N(C247CC247)C(=O)N(C248CC248)C(=O)N(C249CC249)C(=O)N(C250CC250)C(=O)N(C251CC251)C(=O)N(C252CC252)C(=O)N(C253CC253)C(=O)N(C254CC254)C(=O)N(C255CC255)C(=O)N(C256CC256)C(=O)N(C257CC257)C(=O)N(C258CC258)C(=O)N(C259CC259)C(=O)N(C260CC260)C(=O)N(C261CC261)C(=O)N(C262CC262)C(=O)N(C263CC263)C(=O)N(C264CC264)C(=O)N(C265CC265)C(=O)N(C266CC266)C(=O)N(C267CC267)C(=O)N(C268CC268)C(=O)N(C269CC269)C(=O)N(C270CC270)C(=O)N(C271CC271)C(=O)N(C272CC272)C(=O)N(C273CC273)C(=O)N(C274CC274)C(=O)N(C275CC275)C(=O)N(C276CC276)C(=O)N(C277CC277)C(=O)N(C278CC278)C(=O)N(C279CC279)C(=O)N(C280CC280)C(=O)N(C281CC281)C(=O)N(C282CC282)C(=O)N(C283CC283)C(=O)N(C284CC284)C(=O)N(C285CC285)C(=O)N(C286CC286)C(=O)N(C287CC28

zinc-3-yl]essigsäure-tert-butylester (92a/92b) Eine Lösung von **90-tBu** (464 mg, 1.81 mmol) und Boc-Arg-OH (844 mg, 2.71 mmol) in CH₂Cl₂ (30 mL) wurde bei 0 °C mit 2,4,6-Collidin (646 µL, 4.89 mmol) und DCC (450 mg, 2.90 mmol) versetzt und unter Erwärmung auf 20 °C für 8 h gerührt. Es wurde mit CH₂Cl₂ (80 mL) verdünnt und die organische Phase mit eiskalter 1 N HCl (30 mL), Wasser (30 mL) und ges. NaHCO₃-Lösung (2 × 30 mL) extrahiert. Trocknung der

organischen Phase über Na_2SO_4 und Filtration des Rückstands über 50 g Kieselgel (3×15 cm, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH} = 10 : 1$, Ninhydrin, $R_f = 0.75$) ergab das offenkettige

Dipeptid **91a/92b**, das in MeOH (10 mL) gelöst wurde. Bei 20 °C wurde Pd/C (335 mg, 25 Massen-%) in Methanol (20 mL) zugegeben und bei 25 °C für 12 h hydriert. Filtration des Katalysator über Celite, Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum, Lösen des Rückstands in Toluol (10 mL) und Erhitzen bei 90 °C für 2 d ergab nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum 606 mg (88%) von **92a,b** als farbloser Schaum (Diastereomerengemisch, 1.05 : 1 [per NMR bestimmt]). – IR (Film): $\nu = 3333 \text{ cm}^{-1}$ (NH), 3032 (NH), 2923, 2835, 1752 (C=O), 1710 (C=O), 1668 (C=O), 859, 756. $^1\text{H-NMR}$ ($\text{C}_2\text{H}_5\text{OD}$, 250 MHz, 125 °C): $\delta = 0.99\text{--}1.66$ (m, 2 Cpr-H, 4 H), 1.74–1.98 (m, CH_2 , 2 H), 2.95 (m, 2 CH_2Ph , 4 H), 3.18–3.98 (m, 2 CH_2 , 2 CH, 3 H), 4.28–4.44 (m, 2 CH_2 , 4 H), 4.74 (d, $^3J = 9 \text{ Hz}$, CH_2CH , 2 H), 4.88 (d, $^3J = 9 \text{ Hz}$, CH_2CH , 2 H), 7.24–7.48 (m, Aryl-H, 15 H). – $^{13}\text{C-NMR}$ (75.5 MHz, $\text{C}_2\text{H}_5\text{OD}$, APT, 125 °C): $\delta = 9.19$ (–, Cpr-C), 9.60 (–, Cpr-C), 11.3 (–, Cpr-C), 12.6 (–, Cpr-C), 28.9 (–, CH_2), 29.0 (–, CH_2), 29.3 (–, CH_2), 35.9 (–, CH_2), 37.9 (–, CH_2), 39.9 (–, CH_2), 40.2 (–, CH_2), 40.6 (–, CH_2), 45.9 (C_{quat} , Cpr-C), 46.2 (C_{quat} , Cpr-C), 51.2 (+, 9a'-CH), 52.2 (+, 7'-CH), 60.9 (+, 9a'-CH), 61.8 (+, 7'-CH), 66.8 (–, CH_2), 66.9 (–, CH_2), 67.8 (–, CH_2), 67.9 (–, CH_2), 72.72 (–, CH_2), 72.74 (–, CH_2), 73.3 (–, CH_2), 73.7 (–, CH_2), 74.0 (–, CH_2), 74.1 (–, CH_2), 127.1 (+, Aryl-C), 127.2 (+, Aryl-C), 127.25 (+, Aryl-C), 127.27 (+, Aryl-C), 127.7 (+, Aryl-C), 127.8 (+, Aryl-C), 127.97 (+, Aryl-C), 127.98 (+, Aryl-C), 128.1 (+, Aryl-C, 2 C), 128.2 (+, Aryl-C, 2 C), 128.3 (+, Aryl-C, 2 C), 128.4 (+, Aryl-C, 2 C), 128.6 (+, Aryl-C, 2 C), 129.18 (+, Aryl-C, 2 C), 129.22 (+, Aryl-C, 2 C), 133.8 (+, Aryl-C, 2 C), 135.1 (C_{quat} , Aryl-C), 135.2 (C_{quat} , Aryl-C), 138.38 (C_{quat} , Aryl-C), 138.41 (C_{quat} , Aryl-C), 162.9 (C_{quat} , C=O), 163.4 (C_{quat} , C=O), 164.2 (C_{quat} , C=O), 164.9 (C_{quat} , C=O), 166.9 (C_{quat} , C=O), 168.2 (C_{quat} , C=O), 169.2 (C_{quat} , C=O), 169.6 (C_{quat} , C=O). – MS (EI, 70 eV); m/z (%): 505.0 (12) [M^+], 414.0 (16) [$\text{M}^+ - \text{Bn}$], 399.0 (8), 91 (100) [Bn^+]. – $\text{C}_{28}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_6$ (505.6).

[8-(3-guanidinopropyl)-9-cyclopropyl-1,4,7-trioxo-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrazin-3-yl]pyrazin-3',6',9'-trion (**81a/81b**). Eine Lösung von **92a/92b** (1.34 g, 2.63 mmol) in einer Lösung von HCl in *i*PrOH (100 mL, 200 mmol, 2 M) wurde 6 h bei 0 °C gerührt. Entfernen flüchtiger Anteile im Vakuum ergab 737 mg (99%) von **81a/81b** als farbloser Schaum (Diastereomerengemisch, 1.05 : 1 [per NMR bestimmt]). – IR (Film): $\nu = 3378 \text{ cm}^{-1}$ (NH), 3212 (NH), 3032

(NH), 3022 (NH), 1760 (C=O), 1752 (C=O), 1723 (C=O), 1710 (C=O), 1668 (C=O), 834, 796, 735. – $^1\text{H-NMR}$ ($\text{C}_2\text{H}_5\text{OD}$, 250 MHz, 125 °C): δ = 0.99–1.66 (m, 2 Cpr-H, 4 H), 1.74–1.98 (m, CH_2 , 2 H), 2.95 (m, 2 CH_2Bn , 4 H), 3.18–3.98 (m, 2 CH_2 , 2 CH, 3 H), 4.28–4.44 (m, 2 CH_2 , 4 H), 4.74 (d, 3J = 9 Hz, CH_2CH , 2 H), 4.88 (d, 3J = 9 Hz, CH_2CH , 2 H), 7.24–7.48 (m, Aryl-H, 10 H). – $^{13}\text{C-NMR}$ (75.5 MHz, $\text{C}_2\text{H}_5\text{OD}$, APT, 125 °C): δ = 9.19 (–, Cpr-C), 9.60 (–, Cpr-C), 11.3 (–, Cpr-C), 12.6 (–, Cpr-C), 28.9 (–, CH_2), 29.0 (–, CH_2), 29.3 (–, CH_2), 35.9 (–, CH_2), 37.9 (–, CH_2), 39.9 (–, CH_2), 40.2 (–, CH_2), 40.6 (–, CH_2), 45.9 (C_{quat} , Cpr-C), 46.2 (C_{quat} , Cpr-C), 51.2 (+, 9a'-CH), 52.2 (+, 7'-CH), 60.9 (+, 9a'-CH), 61.8 (+, 7'-CH), 66.8 (–, CH_2), 66.9 (–, CH_2), 67.8 (–, CH_2), 67.3 (–, 2 CO_2CH_2 , 2 C), 67.6 (–, 2 CO_2CH_2 , 2 C), 67.9 (–, CH_2), 72.72 (–, CH_2), 72.74 (–, CH_2), 73.3 (–, CH_2), 73.7 (–, CH_2), 74.0 (–, CH_2), 74.1 (–, CH_2), 127.1 (+, Aryl-C), 127.2 (+, Aryl-C), 127.25 (+, Aryl-C), 127.27 (+, Aryl-C), 127.7 (+, Aryl-C), 127.8 (+, Aryl-C), 127.97 (+, Aryl-C), 127.98 (+, Aryl-C), 128.1 (+, Aryl-C, 2 C), 128.2 (+, Aryl-C, 2 C), 128.3 (+, Aryl-C, 2 C), 128.4 (+, Aryl-C, 2 C), 128.6 (+, Aryl-C, 2 C), 129.18 (+, Aryl-C, 2 C), 129.22 (+, Aryl-C, 2 C), 133.8 (+, Aryl-C, 2 C), 135.1 (C_{quat} , Aryl-C), 135.2 (C_{quat} , Aryl-C), 138.38 (C_{quat} , Aryl-C), 138.41 (C_{quat} , Aryl-C), 158.9 (C_{quat} , N=C-N), 159 (C_{quat} , C=O, 2 C), 162.9 (C_{quat} , C=O), 163.4 (C_{quat} , C=O), 164.2 (C_{quat} , C=O), 164.9 (C_{quat} , C=O), 166.9 (C_{quat} , C=O), 168.2 (C_{quat} , C=O), 169.2 (C_{quat} , C=O), 169.6 (C_{quat} , C=O). – MS (EI, 70 eV); m/z (%): 366.4 (5) [M^+], 275.6 (13), 980 (8), 91 (100). – $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{N}_6\text{O}_5$ (366.4): ber. C 49.17, H 6.05, N 22.94; gef. C 49.01, H 6.00, N 22.90.

Auf dem Weg zum Neuropeptid: Li-Enolatchemie und Stecker-Reaktion – Ein möglicher Weg zu enantiomerenreinen Peptidomimetika

[1-(Benzylcarbamoylmethylamino)cyclopropyl]-chloroessigsäuremethylester (**122**). Zu

einer Suspension von *N*-Benzyl-Glycinamid (5.88 g, 35.8 mmol) in THF (150 mL) wurde bei 20 °C eine Lösung von **7** (5.00 g, 34.1 mmol) in THF (50 mL) gegeben, 20 h bei dieser Temperatur gerührt und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Säulenchromatografische Reinigung des Rückstands

an 150 g Kieselgel (4 × 35 cm, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ = 10 : 1, Ninhydrin, R_f = 0.61) ergab

9.42 g (89%) von **122** als farbloses Öl. – IR (Film): $\nu = 3454 \text{ cm}^{-1}$ (NH), 3310 (NH), 3090, 2951, 2916, 1740 (C=O), 1646 (C=O), 1476, 1433, 1401, 1343, 1317, 1094, 796, 733. – ^1H NMR (CDCl_3 , 250 MHz): $\delta = 0.79\text{--}1.01$ (m, 1 H, Cpr-H), 1.03–1.34 (m, 5 H, Cpr-H, überlagert CH_3), 3.36–3.56 (m, 2 H, CH_2Ph), 3.77 (s, 3 H, OCH_3), 3.92–4.12 (2 H), 4.01 (d, $^2J = 7.10 \text{ Hz}$, 1 H, A-Teil eines AB-Systems), 4.62 (d, $^2J = 7.10 \text{ Hz}$, 1 H, B-Teil eines AB-Systems), 4.62 (s, 1 H, CH), 7.08–7.60 (m, 5 H, Aryl-H). – ^{13}C NMR (CDCl_3 , 62.9 MHz, DEPT): $\delta = 14.1$ (–, Cpr-C), 14.9 (+, CH_3), 15.9 (–, Cpr-C), 48.0 (C_{quat} , Cpr-C), 52.1 (–, CH_2Ph), 52.7 (+, OCH_3), 55.6 (–, CH_2Ph), 60.3 (–, CH), 62.7 (+, CH), 127.1 (+, Aryl-C), 128.3 (+, 2 C, Aryl-C), 128.5 (+, 3 C, Aryl-C), 138.6 (C_{quat} , C_{ipso}), 169.1 (C_{quat} , C=O), 172.3 (C_{quat} , C=O). – $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{ClN}_2\text{O}_3$ (310.8): ber. C 57.97, H 6.16, N 9.01; gef. C 57.67, H 6.34, N 9.18.

Azido-[1-(benzylcarbamoylmethylamino)cyclopropyl]essigsäuremethylester (123). Zu

einer Lösung von **122** (8.70 g, 28.0 mmol) in DMF (50 mL) wurden bei 20 °C Natriumazid (3.64 g, 56.0 mmol) gegeben und 12 h bei dieser Temperatur gerührt. Die Suspension wurde mit Et_2O (100 mL) verdünnt, mit Wasser extrahiert (50 mL), die wässrige Phase mit Et_2O (100 mL) reextrahiert

und die vereinten organischen Phasen über MgSO_4 getrocknet. Säulenchromatografische Reinigung des Rückstands an 75 g Kieselgel ($3 \times 35 \text{ cm}$, Et_2O , Ninhydrin, $R_f = 0.26$) ergab 8.18 g (92%) von **123** als farbloses Öl. – IR (Film): $\nu = 3316 \text{ cm}^{-1}$ (NH), 3090, 2950, 2868, 1754 (C=O), 1667 (C=O), 1473, 1434, 1399, 1367, 1342, 1297, 1188, 1026, 1004, 792, 732. – ^1H NMR (CDCl_3 , 250 MHz): $\delta = 0.79\text{--}1.01$ (m, 1 H, Cpr-H), 1.03–1.34 (m, 5 H, Cpr-H, überlagert CH_3), 3.36–3.56 (m, 2 H, CH_2Ph), 3.77 (s, 3 H, OCH_3), 3.92–4.12 (2 H), 4.01 (d, $^2J = 7.10 \text{ Hz}$, 1 H, A-Teil eines AB-Systems), 4.62 (d, $^2J = 7.10 \text{ Hz}$, 1 H, B-Teil eines AB-Systems), 4.62 (s, 1 H, CH), 7.08–7.60 (m, 5 H, Aryl-H). – ^{13}C NMR (CDCl_3 , 62.9 MHz, DEPT): $\delta = 13.5$ (–, Cpr-C), 14.6 (–, Cpr-C), 47.2 (C_{quat} , Cpr-C), 51.9 (–, CH_2Ph), 52.4 (+, OCH_3), 55.4 (–, CH_2Ph), 66.1 (–, CH_2), 67.1 (+, CH), 127.1 (+, Aryl-C), 128.2 (+, 3 C, Aryl-C), 128.3 (+, 2 C, Aryl-C), 128.5 (+, 2 C, Aryl-C), 128.6 (+, 2 C, Aryl-C), 135.6 (C_{quat} , C_{ipso}), 138.3 (C_{quat} , C_{ipso}), 169.7 (C_{quat} , C=O), 172.1 (C_{quat} , C=O). – $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{O}_3$ (317.4): ber. C 56.77, H 6.03, N 22.07; gef. C 56.85, H 6.29, N 22.24.

Versuch zur Darstellung von Amino-[1-(benzylcarbamoylmethylamino)cyclopropyl]essigsäuremethylester (**124**). Zu einer Lösung von **123**

(7.15 g, 22.5 mmol) in MeOH (100 mL) wurde bei 20 °C Zinn(II)chlorid Dihydrat (6.10 g, 27.0 mmol) gegeben und 48 h bei dieser Temperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt, der Rückstand in CH₂Cl₂ (250 mL) und 1 N NaOH (75 mL, 75 mmol) gelöst, die Phasen getrennt, die wässrige Phase mit CH₂Cl₂ (100 mL) reextrahiert und die vereinten organischen Phasen über MgSO₄ getrocknet. Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum ergab 124 mg eines heterogenen Produktgemisches (per NMR). – C₁₅H₂₁N₃O₃ (292.4).

4-(2-Benzoyloxyethyl)-8-hydroxymethyl-4,7-diaza-spiro[2.5]octan-5-one (**112**). Zu

einer Lösung von **96**-Bn (1.22 g, 3.84 mmol) in THF (50 mL) wurde Natriumborhydrid (218 mg, 5.76 mmol) und MeOH (10 mL) gegeben und bei 20 °C für 18 h gerührt. Flüchtige Anteile wurden im Vakuum entfernt, der Rückstand in 1,2-Dichlorethan (100 mL) suspendiert und mit ges. NH₄Cl-Lösung (30 mL) extrahiert. Die wässrige Phase

wurde mit 1,2-Dichlorethan (3 × 20 mL) reextrahiert und die vereinten organischen Phasen über Na₂SO₄ getrocknet. Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum und chromatografische Reinigung des Rückstands an 40 g Kieselgel (3 × 30 cm, Ninhydrin, gelb, CH₂Cl₂/MeOH = 20 : 1 → 8 : 1, *R_f* = 0.25) ergab 652 mg (59%) von **112** als farbloses Öl. – IR (Film): ν = 3235 cm⁻¹ (NH), 3112 (NH), 3074, 2996, 2956, 2868, 1677, 1466, 1429, 1400, 1198, 1165, 1044, 932, 795, 749, 733, 629. – ¹H NMR (CDCl₃, 250 MHz): δ = 0.69–0.88 (m, 2 H, Cpr-H), 0.88–1.06 (m, 2 H, Cpr-H), 1.42 (s, 9 H, *t*Bu), 3.37–3.68 (br s, 2 H, CH₂), 3.87 (s, 2 H, CH₂), 4.44–4.68 (br s, 2 H, CH₂Ph), 5.37–5.68 (br s, 1 H, NH), 6.46–7.06 (br s, 1 H, NH), 7.15–7.53 (m, 5 H, Aryl-H). – ¹³C NMR (CDCl₃, 62.9 MHz): δ = 13.7 (–, 2 C, Cpr-C), 15.2 (–, 2 C, Cpr-C), 28.2 (+, 3 C, *t*Bu), 40.6 (C_{quat}, Cpr-C), 65.8 (–, CH₂), 72.8 (–, CH₂Ph), 78.1 (–, CH₂), 80.8 (C_{quat}, *Ct*Bu), 127.8 (C_{quat}, 3 C, Aryl-C), 128.4 (+, 2 C, Aryl-C), 138.2 (C_{quat}, C_{ipso}), 156.2 (C_{quat}, NC=O), 173.3 (C_{quat}, C=O). – C₁₆H₂₂N₂O₃ (290.4): ber. C 66.19, H 7.64, N 9.65; gef.: C 66.34, H 7.65, N 9.92.

7-(2-Benzoyloxyethyl)-tetrahydro-oxazolo[3,4- α]pyrazin-6-on (**113**). Zu einer Lösung von **112** (638 mg, 2.20 mmol) in Toluol (70 mL) wurde

Paraformaldehyd (200 mg) gegeben und am Wasserabscheider bei 125 °C refluxiert. Nach 2 h wurde weiterer Paraformaldehyd (200 mg) zugefügt und weitere 2 h refluxiert. Entfernen flüchtiger Anteile im Vakuum und säulenchromatografische Reinigung des Rückstands an

40 g Kieselgel (3 × 30 cm, Ninhydrin, gelb, CH₂Cl₂/MeOH = 20 : 1; R_f = 0.41) ergab 500 mg (76%) von **113** als farbloses Öl. – IR (Film): ν = 3303 cm⁻¹, 3054, 2950, 2924, 1738 (C=O), 1659 (C=O), 1457, 1432, 1400, 1216, 1171, 744. – ¹H NMR (CDCl₃, 250 MHz): δ = 0.46–0.66 (m, 2 H, Cpr-H), 0.72–0.93 (m, 2 H, Cpr-H), 3.40 (s, 2 H, CH₂), 4.56 (s, 2 H, CH₂Ph), 4.66–4.95 (br s, 2 H, NH₂), 7.13–7.55 (m, 5 H, Aryl-H). – ¹³C NMR (CDCl₃, 62.9 MHz): δ = 12.3 (–, 2 C, Cpr-C), 33.8 (C_{quat}, Cpr-C), 72.8 (–, CH₂Ph), 78.1 (–, CH₂), 127.6 (C_{quat}, 3 C, Aryl-C), 128.3 (+, 2 C, Aryl-C), 138.2 (C_{quat}, C_{ipso}). – C₁₇H₂₂N₂O₃ (302.4): ber. C 67.53, H 7.33, N 9.26; C 67.71, H 7.42, N 9.41.

5-Benzyl-7-(2-benzoyloxyethyl)-tetrahydro-oxazolo[3,4- α]pyrazin-6-on (**114**). Eine

Lösung von **113** (437 mg, 1.45 mmol) in THF (15 mL) wurde auf –78 °C abgekühlt, dazu LiHMDS (1.60 mL, 1.60 mmol, 1 M in THF) gegeben und die Lösung für 15 min bei dieser Temperatur gerührt. Dann wurde Benzylbromid (482 μ L, 4.35 mmol) zugegeben, bei –78 °C für 3 h gerührt und 15 h unter

Erwärmung auf 20 °C. Die Lösung wurde mit ges. NH₄Cl-Lösung (2 mL) gequencht, mit CH₂Cl₂ (3 × 50 mL) extrahiert und die vereinten organischen Phasen über Na₂SO₄ getrocknet. Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum und Umkristallisation aus 1,2-Dichlorethan ergab 455 mg (80%) von **114** als farblose Kristalle. – IR (Film): ν = 3458 cm⁻¹, 3328, 3091, 3005, 2954, 2848, 1737 (C=O), 1646 (C=O), 1436, 1403, 1369, 1302, 1279, 1198, 1174, 1003, 785. – ¹H NMR (CDCl₃, 250 MHz): δ = 0.69–1.27 (m, 4 H, Cpr-H), 1.42 (s, 9 H, *t*Bu), 1.78–2.23 (br. s., 1 H, NH), 3.47–3.71 (br. s., 1 H, CH), 3.81 (d, ²*J* = 6.70 Hz, 1 H, A-Teil eines AB-Systems), 4.16 (d, ²*J* = 6.70 Hz, 1 H, B-Teil eines AB-Systems), 4.98–5.50 (br. s., 1 H, NHCO₂), 7.02–9.0 (m, 5 H, Aryl-H). – ¹³C NMR (CDCl₃, 62.9 MHz, DEPT): δ = 11.9 (–, Cpr-C), 12.9 (–,), 28.3 (+, Cpr-C), 34.3 (C_{quat}, Cpr-C), 51.5 (–, CH₂Ph), 55.2 (+, CH), 80.3 (C_{quat}, C_tBu), 118.4

(C_{quat}, CN), 127.6 (+, Aryl-C), 128.3 (+, 2 C, Aryl-C), 128.6 (+, 2 C, Aryl-C), 138.3 (C_{quat}, C_{ipso}), 155.7 (C_{quat}, NC=O). – C₂₄H₂₈N₂O₃ (392.5): ber. C 73.44, H 7.19, N 7.14; gef. C 73.58, H 7.26, N 7.33.

Versuch zur Darstellung von 4-(2-Benzyloxyethyl)-6-benzyl-5-oxo-4,7-diaza-

spiro[2.5]octan-8-carbonsäure (115). Zu einer Lösung von

114 (300 mg, 764 µmol) in MeOH (50 mL) wurde *para*-Toluolsulfonsäure Dihydrat (254 mg, 1.15 mmol) gegeben und bei 20 °C für 8 h gerührt. Flüchtige Anteile wurden im Vakuum entfernt, der Rückstand in EtOAc (100 mL) gelöst,

mit ges. NaHCO₃-Lösung (2 × 30 mL) extrahiert, über Na₂SO₄ getrocknet, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand in Aceton (10 mL) gelöst. Bei 0 °C wurde Jones-Reagenz (2.50 mL, 15 mmol, 6 M) zugegeben und für 3 h gerührt. Filtration des Rückstands über Celite, Waschen mit MeOH (50 mL) und Entfernen flüchtiger Anteile im Vakuum ergab 279 mg eines schwarzen, heterogenen (DC, NMR) Polymers. – C₂₃H₂₈N₂O₄ (396.5).

Benzyl-(2-benzyloxyethyl)amin (121). Zu einer Lösung von *N*-Benzylaminoethanol

(10.0 g, 66.1 mmol) in Trimethylorthoformat (30 mL) wurde Benzaldehyd (7.09 g, 66.8 mmol) gegeben. Es wurde 2 h bei 20 °C gerührt, das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt, der Rückstand in MeOH (100 mL) gelöst, bei 0 °C NaBH₄ (5.00 g, 132 mmol) zugegeben und unter Erwärmung auf 20 °C für 4 h gerührt. Es wurde mit 1 N HCl angesäuert, mit Et₂O (100 mL) extrahiert und mit wässriger 10%iger NaOH-Lösung stark alkalisch gemacht. Extraktion der wässrigen Phase mit Et₂O (2 × 100 mL), Trocknen der vereinten organischen Phasen über Na₂SO₄ und Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum ergab 12.6 g (76%) von **121** als farblose Flüssigkeit. – ¹H NMR (CDCl₃, 250 MHz): δ = 1.92–2.08 (br. s., 1 H, NH), 2.87 (t, ³J = 5.03 Hz, 2 H, CH₂), 3.65 (t, ³J = 5.18 Hz, 2 H, CH₂), 3.82 (s, 2 H, CH₂Ph), 4.85 (s, 2 H, CH₂Ph), 7.26–7.38 (m, 10 H, Aryl-H). – ¹³C NMR (CDCl₃, 62.9 MHz, DEPT): δ = 48.9 (–, CH₂), 53.9 (–, CH₂), 69.7 (–, CH₂Ph), 73.2 (–, CH₂Ph), 126.9 (+, Aryl-C), 127.7 (+, Aryl-C), 127.8 (+, 3 C, Aryl-C), 128.2 (+, 3 C, Aryl-C), 128.4 (+, 2 C, Aryl-C), 138.3 (C_{quat}, C_{ipso}), 140.3 (C_{quat},

C_{ipso}). – $C_{16}H_{19}NO$ (241.3). Die übrigen Daten stimmen mit den in der Literatur berichteten überein.^[78]

Chlor-{1-[benzyl-(2-benzyloxyethyl)amino]cyclopropyl}essigsäuremethylester (125).

Zu einer Lösung von **7** (2.00 g, 13.7 mmol) in THF (100 mL) wurde bei 0 °C **121** (2.77 g, 14.3 mmol) gegeben und unter Erwärmung auf 20 °C für 18 h gerührt. Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum und säulenchromatografische Reinigung des Rückstands an 50 g Kieselgel (3 × 20 cm, Et₂O, Ninhydrin, R_f = 0.88) ergab 5.15 g (97%) von **125** als gelbliches Öl. – IR (Film): ν = 3457 cm^{-1} , 3256, 3079, 2972, 1741 (C=O), 1668 (C=O), 1435, 1403, 1369, 1311, 1278, 1200, 1177, 1116, 1043, 1001, 944, 852, 819, 802, 722, 688, 612, 461. – ¹H NMR (CDCl₃, 250 MHz, DEPT): δ = 0.85–0.92 (m, 1 H, Cpr-H), 1.02–1.15 (m, 2 H, Cpr-H), 1.21–1.28 (m, 1 H, Cpr-H), 2.95 (t, ³ J = 6.16 Hz, 2 H, CH₂), 3.30 (dt, ² J = 3.95 Hz, ³ J = 6.27 Hz, 2 H, CH₂), 3.75 (s, 3 H, OCH₃), 3.91 (d, ² J = 7.26 Hz, 1 H, A-Teil eines AB-Systems), 4.03 (d, ² J = 7.24 Hz, 1 H, B-Teil eines AB-Systems), 4.35 (s, 2 H, CH₂), 4.76 (s, 1 H, CH), 7.19–7.37 (m, 5 H, Aryl-H). – ¹³C NMR (CDCl₃, 62.9 MHz, DEPT): δ = 14.7 (–, Cpr-C), 16.8 (–, Cpr-C), 47.5 (C_{quart}, Cpr-C), 51.5 (–, NCH₂), 52.8 (+, OCH₃), 58.0 (–, NCH₂), 60.8 (+, CH), 68.7 (–, OCH₂), 72.8 (–, OCH₂), 127.0 (+, Aryl-C), 127.4 (+, Aryl-C), 127.5 (+, 2 C, Aryl-C), 127.9 (+, 2 C, Aryl-C), 128.1 (+, 2 C, Aryl-C), 128.3 (+, 2 C, Aryl-C), 138.3 (C_{quart}, C_{ipso}), 140.4 (C_{quart}, C_{ipso}), 169.3 (C=O). – C₂₂H₂₆NO₃ (387.9): ber. C 68.12, H 6.76, N 3.61; C 68.38, H 6.88, N 3.68.

Azido-{1-[benzyl-(2-benzyloxyethyl)-amino]cyclopropyl}essigsäuremethylester (126).

Zu einer Suspension von **125** (10.0 g, 25.8 mmol) in Wasser (50 mL) wurde Natriumazid (5.03 g, 77.3 mmol) und Aliquat 336® (5.21 g, 12.9 mmol) gegeben und 6 h bei 70 °C gerührt. Es wurde mit Et₂O (2×100 mL) extrahiert und die vereinten organischen Phasen über Na₂SO₄ getrocknet. Säulenchromatografische Reinigung des Rückstands an 50 g Kieselgel (3 × 20 cm, Pentan/Et₂O = 2 : 1, Ninhydrin, R_f = 0.67) ergab 10.0 g (99%) von **126** als gelbliches Öl. – IR (Film): ν = 3323 cm^{-1} , 3059, 3024, 2951, 1754 (C=O), 1689 (C=O), 1621

(C=O), 1495, 1033, 803, 783. – ^1H NMR (CDCl_3 , 250 MHz, DEPT): δ = 0.63–0.68 (m, 1 H, Cpr-H), 0.90–1.08 (m, 2 H, Cpr-H), 1.21–1.28 (m, 1 H, Cpr-H), 2.95 (t, 3J = 6.27 Hz, 2 H, CH_2), 3.30 (dt, 2J = 3.29 Hz, 3J = 6.27 Hz, 2 H, CH_2), 3.76 (s, 3 H, OCH_3), 3.92 (d, 2J = 7.22 Hz, 1 H, A-Teil eines AB-Systems), 4.01 (d, 2J = 7.22 Hz, 1 H, B-Teil eines AB-Systems), 4.11 (s, 2 H, CH_2), 7.21–7.36 (m, 5 H, Aryl-H). – ^{13}C NMR (CDCl_3 , 62.9 MHz, DEPT): δ = 13.0 (–, Cpr-C), 14.6 (–, Cpr-C), 46.8 (C_{quart} , Cpr-C), 51.6 (–, NCH_2), 52.3 (+, OCH_3), 57.9 (–, NCH_2), 64.7 (+, CH), 68.7 (–, OCH_2), 72.8 (–, OCH_2), 126.8 (+, Aryl-C), 127.4 (+, Aryl-C), 127.5 (+, 2 C, Aryl-C), 127.9 (+, 2 C, Aryl-C), 128.1 (+, 2 C, Aryl-C), 128.3 (+, 2 C, Aryl-C), 138.3 (C_{quart} , C_{ipso}), 140.3 (C_{quart} , C_{ipso}), 170.0 (C=O). – $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_3$ (394.5): C 66.99, H 6.64, N 14.20, O 12.17.

Amino- $\{1$ -[benzyl-(2-benzyloxyethyl)-amino]cyclopropyl}essigsäuremethylester (127).

Zu einer Lösung von **126** (9.00 g, 22.8 mmol) in MeOH (100 mL) wurde Zinn(II)chlorid Dihydrat (10.3 g, 45.6 mmol) gegeben und 10 h bei 20 °C gerührt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt, der Rückstand in EtOAc (200 mL) gelöst, mit ges. NaHCO_3 -Lösung extrahiert (2×100 mL), die vereinten organischen Phasen über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Säulenchromatografische Reinigung des Rückstands an 50 g Kieselgel (3×20 cm, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH} = 10 : 1$, Ninhydrin, $R_f = 0.44$) ergab 7.57 g (90%) von **127** als gelbliches Öl. – IR (Film): ν = 3451 cm^{-1} (NH), 3288 (NH), 3212 (NH), 3090, 3069, 2974, 1675 (C=O), 1648 (C=O), 1428, 1407, 717, 698. – ^1H NMR (CDCl_3 , 250 MHz): δ = 0.60–0.65 (m, 1 H, Cpr-H), 0.85–0.94 (m, 2 H, Cpr-H), 1.27–1.38 (m, 1 H, Cpr-H), 2.84 (t, 3J = 6.24 Hz, 2 H, CH_2), 3.30 (dt, 2J = 3.29 Hz, 3J = 6.24 Hz, 2 H, CH_2), 3.44 (s, 1 H, CH), 3.67 (s, 3 H, OCH_3), 3.84 (s, 2 H, NH_2), 4.33 (s, 2 H, CH_2), 7.20–7.35 (m, 5 H, Aryl-H). – ^{13}C NMR (CDCl_3 , 62.9 MHz, DEPT): δ = 13.0 (–, Cpr-C), 14.6 (–, Cpr-C), 46.8 (C_{quart} , Cpr-C), 51.6 (–, NCH_2), 52.3 (+, OCH_3), 57.9 (–, NCH_2), 64.7 (+, CH), 68.7 (–, OCH_2), 72.8 (–, OCH_2), 126.8 (+, Aryl-C), 127.4 (+, Aryl-C), 127.5 (+, 2 C, Aryl-C), 127.9 (+, 2 C, Aryl-C), 128.1 (+, 2 C, Aryl-C), 128.3 (+, 2 C, Aryl-C), 138.3 (C_{quart} , C_{ipso}), 140.3 (C_{quart} , C_{ipso}), 170.0 (C=O). – $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_3$ (368.5): ber. C 71.71, H 7.66, N 7.60; gef. C 71.98, H 7.77, N 7.65.

{1-[Benzyl-(2-benzyloxyethyl)amino]cyclopropyl}-[(4-methoxybenzylidene)amino]essigsäuremethylester (128a).

Zu einer Lösung von **127** (2.00 g, 5.43 mmol) in Trimethylorthoformiat (50 mL) wurde bei 20 °C *p*-Methoxybenzaldehyd (746 mg, 5.48 mmol) gegeben und 12 h gerührt. Entfernen flüchtiger Anteile im Vakuum ergab 2.62 g (99%) von **128a** als gelbliches Öl. – IR (Film): ν = 3236 cm^{-1} (NH), 2957, 2931, 2870, 2846, 1693 (C=O), 1665 (C=O), 1644 (C=O), 1454, 1433, 1411, 1320, 1208, 1030, 759, 705. – ^1H NMR (CDCl_3 , 250 MHz): δ = 0.69–0.88 (m, 2 H, Cpr-H), 0.88–1.06 (m, 2 H, Cpr-H), 1.42 (s, 9 H, *t*Bu), 3.37–3.68 (br s, 2 H, CH_2), 3.87 (s, 2 H, CH_2), 4.44–4.68 (br s, 2 H, CH_2Ph), 5.37–5.68 (br s, 1 H, NH), 6.46–7.06 (br s, 1 H, NH), 7.15–7.53 (m, 5 H, Aryl-H). – ^{13}C NMR (CDCl_3 , 62.9 MHz, DEPT): δ = 12.8 (–, Cpr-C), 13.0 (–, Cpr-C), 48.3 (C_{quart} , Cpr-C), 51.2 (–, NCH_2), 51.6 (–, NCH_2), 51.8 (+, OCH_3), 58.3 (–, NCH_2), 69.2 (–, OCH_2), 72.7 (–, OCH_2), 75.7 (–, OCH_2), 115.5 (–, OCH_2), 115.8 (–, OCH_2), 126.6 (+, 2 C, Aryl-C), 127.3 (+, 2 C, Aryl-C), 127.4 (+, 2 C, Aryl-C), 127.9 (+, 2 C, Aryl-C), 128.0 (+, 2 C, Aryl-C), 128.2 (+, 2 C, Aryl-C), 130.4 (+, Aryl-C), 130.5 (+, Aryl-C), 131.8 (C_{quart} , C_{ipso}), 131.9 (C_{quart} , C_{ipso}), 138.4 (C_{quart} , C_{ipso}), 141.1 (C_{quart} , C_{ipso}), 161.3 (+, C=N), 172.0 (C=O). – $\text{C}_{30}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_4$ (486.6).

{1-[Benzyl-(2-benzyloxyethyl)amino]cyclopropyl}-[(4-fluorbenzylidene)amino]essigsäuremethylester (128b).

Zu einer Lösung von **127** (3.00 g, 8.14 mmol) in Trimethylorthoformiat (50 mL) wurde bei 20 °C *p*-Fluorbenzaldehyd (1.02 g, 8.22 mmol) gegeben und 12 h gerührt. Entfernen flüchtiger Anteile im Vakuum ergab 3.81 g (99%) von **128b** als gelbliches Öl. – IR (Film): ν = 3235 cm^{-1} (NH), 2956, 2930, 2870, 1686 (C=O), 1440, 1408, 1347, 1280, 1209, 754, 702. – ^1H NMR (CDCl_3 , 250 MHz): δ = 0.69–0.88 (m, 2 H, Cpr-H), 0.88–1.06 (m, 2 H, Cpr-H), 1.42 (s, 9 H, *t*Bu), 3.37–3.68 (br s, 2 H, CH_2), 3.87 (s, 2 H, CH_2), 4.44–4.68 (br s, 2 H, CH_2Ph), 5.37–5.68 (br s, 1 H, NH), 6.46–7.06 (br s, 1 H, NH), 7.15–7.53 (m, 5 H, Aryl-H). – ^{13}C NMR (CDCl_3 , 62.9 MHz, DEPT): δ = 13.1 (–, 2 C, Cpr-C), 48.3 (C_{quart} , Cpr-C), 51.6 (–, NCH_2), 51.9 (+, OCH_3), 58.3 (–, NCH_2), 69.2 (–, OCH_2), 72.7 (–, OCH_2), 75.7 (–, OCH_2), 115.5 (–, OCH_2), 115.8 (–, OCH_2), 126.6 (+, 2 C, Aryl-C), 127.3 (+, 2 C, Aryl-C), 127.4 (+, 2 C, Aryl-C), 127.9 (+, 2 C, Aryl-C), 128.0 (+, 2 C, Aryl-C), 128.2 (+, 2 C, Aryl-C), 130.4 (+, Aryl-C), 130.5 (+, Aryl-C),

131.8 (C_{quart} , C_{ipso}), 131.9 (C_{quart} , C_{ipso}), 138.4 (C_{quart} , C_{ipso}), 141.1 (C_{quart} , C_{ipso}), 161.6 (+, C=N), 172.3 (C=O). – $C_{29}H_{31}FN_2O_3$ (474.6).

{1-(Benzyl-(2-benzyloxyethyl)amino)cyclopropyl}-{(cyano-(4-methoxyphenyl)-

methyl]amino}essigsäuremethylester (129a). Zu einer

Lösung aus **128a** (2.54 g, 5.42 mmol) in MeOH (50 mL) wurde bei 0 °C Natriumcyanid (372 mg, 7.59 mmol) und konz. HOAc (489 mg, 8.13 mmol) gegeben und unter Erwärmung auf 20 °C für 12 h gerührt. Entfernen flüchtiger Anteile im Vakuum, Lösen des Rückstands in EtOAc (150 mL), Extraktion mit ges. NaHCO_3 -Lösung (2×50 mL), Trocknen der organischen Phase über Na_2SO_4 , Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum und säulenchromatografische Reinigung des Rückstands an 50 g Kieselgel (3×20 cm, Et_2O , Ninhydrin, $R_f = 0.76$) ergab 2.73 g (99%) von **129a** als farbloses Öl (Gemisch zweier Diastereomere; 1.23 : 1). – IR (Film): $\nu = 3354$ cm^{-1} (NH), 3149 (NH), 3111, 2944, 2901, 1673 (C=O), 1654 (C=O), 1630 (C=O), 1470, 1437, 1374, 1321, 1249, 1199, 1184, 1104, 1075, 1021, 966, 759, 604. – ^1H -NMR (CDCl_3 , 250 MHz): $\delta = 0.77$ -0.95 (m, 2 H, Cpr-*H*), 1.19-1.33 (m, 1 H, Cpr-*H*), 1.36-1.43 (m, 1 H, Cpr-*H*), 2.26 (s, 3 H, ArCH_3), 3.48 (s, 1 H, CH), 3.56 (s, 3 H, OCH_3), 4.18 (d, $^3J = 7.83$ Hz, 1 H, A-Teil eines AB-Systems, Bn-CH_2), 4.33 (s, 2 H, CH_2), 4.71 (d, $^3J = 7.83$ Hz, 1 H, B-Teil eines AB-Systems, Bn-CH_2), 6.52 (d, $^3J = 4.15$ Hz, 2 H, Aryl-*H*), 7.08 (d, $^3J = 4.15$ Hz, 2 H, Aryl-*H*), 7.15 (d, $^3J = 4.10$ Hz, 2 H, Aryl-*H*), 7.28 (d, $^3J = 4.10$ Hz, 2 H, Aryl-*H*). – ^{13}C -NMR (CDCl_3 , 62.9 MHz): $\delta = 9.7$ (–, Cpr-C), 12.9 (–, Cpr-C), 20.2 (+, CH_3), 41.5 (C_{quart} , Cpr-C), 45.0 (–, CH_2), 50.3 (–, Bn-CH_2), 52.3 (+, OCH_3), 64.5 (+, CHN), 111.7 (+, 2 C, Aryl-C), 127.8 (C_{quart} , Aryl-C), 128.66 (+, 2 C, Aryl-C), 128.69 (+, 2 C, Aryl-C), 130.0 (+, 2 C, Aryl-C), 133.1 (C_{quart} , Aryl-C), 136.1 (C_{quart} , Aryl-C), 144.5 (C_{quart} , Aryl-C), 169.5 (C_{quart} , CN=O), 171.4 (C_{quart} , C=O). – $C_{31}H_{35}N_3O_4$ (513.6): ber. C 72.49, H 6.87, N 8.18; gef. C 72.19, H 6.66, N 8.01.

{1-[Benzyl-(2-benzyloxyethyl)amino)cyclopropyl]-[methoxycarbonyl-(4-methoxyphe-

nyl)-methyl]amino}essigsäuremethylester (130a). Zu einer Lösung von **129a** (2.93 g, 5.70 mmol) in MeOH (10 mL) wurde bei 20 °C TMSCl (1.80 mL, 14.3 mmol)

gegeben und 4 h bei 50 °C erhitzt. Flüchtige Anteile wurden im Vakuum entfernt, der Rückstand in CH₂Cl₂ (70 mL) aufgenommen, mit ges. NaHCO₃-Lösung (30 mL) extrahiert und die organische Phase über Na₂SO₄ getrocknet. Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum ergab 3.09 g (99%) von **130a** als gelbliches Öl. Der Rückstand wurde ohne weitere Aufreinigung in der nächsten Stufe verwendet. – C₃₂H₃₈N₂O₆ (546.7).

4-(2-Hydroxyethyl)-6-(4-methoxyphenyl)-5-oxo-4,7-diaza-spiro[2.5]octan-8-carbon-

säuremethylester (131a). Zu einer vorhydrierten

Suspension von Pd/C (2.00 g, 25 mol%) in MeOH

(100 mL) wurde eine Lösung von **130a** (3.16 g,

5.70 mmol) in MeOH (100 mL) gegeben und 16 h bei

20 °C gerührt. Filtration des Rückstands über Celite,

Waschen mit MeOH (100 mL), Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum

(Wasserbad 50 °C) ergab 1.35 g (71%) von **131a** als farbloses Öl. – IR (KBr):

$\nu = 3223 \text{ cm}^{-1}$ (NH), 3070, 2958, 2928, 1695 (C=O), 1684 (C=O), 1663 (C=O), 1646

(C=O), 1491, 1475, 1442, 1348, 1216, 1152, 1143, 1093, 1013, 890, 782. – ¹H-NMR

(CDCl₃, 250 MHz): $\delta = 0.65\text{--}1.01$ (m, 3 H, Cpr-H), 1.15–1.24 (m, 1 H, Cpr-H), 3.11 (s,

1 H, CH), 3.62 (s, 3 H, OCH₃), 3.56–3.69 (m, 2 H, CH₂, überlagert), 3.65 (s, 3 H,

OCH₃), 3.93 (d, ³J = 7.96 Hz, 1 H, A-Teil eines AB-Systems), 4.63 (s, 1 H, CH), 4.77

(d, ³J = 7.96 Hz, 1 H, B-Teil eines AB-Systems), 7.07–7.42 (m, 9 H, Aryl-H). – ¹³C-

NMR (CDCl₃, 62.9 MHz): $\delta = 9.55$ (–, Cpr-C), 12.3 (–, Cpr-C), 41.5 (C_{quat}, Cpr-C),

44.1 (–, CH₂), 50.9 (+, CH), 51.8 (+, CH), 52.1 (–, CH₂), 65.0 (+, OCH₃), 68.8 (+,

OCH₃), 128.3 (+, 2 C, Aryl-C), 128.6 (+, Aryl-C), 128.7 (+, 2 C, Aryl-C), 128.8 (+, 2 C,

Aryl-C), 129.0 (+, 2 C, Aryl-C), 132.8 (C_{quat}, C_{ipso}), 134.7 (C_{quat}, C_{ipso}), 136.5 (C_{quat},

C_{ipso}), 169.8 (C_{quat}, C_{ipso}), 171.0 (C_{quat}, C=O), 171.4 (C_{quat}, C=O). – C₁₇H₂₂N₂O₅

(334.4): ber. C 61.07, H 6.63, N 8.38; gef. C 61.25, H 6.71, N 8.53.

4-Methoxycarbonylmethyl-6-(4-methoxyphenyl)-5-oxo-4,7-diaza-spiro[2.5]octan-8-

carbonsäuremethylester (132a). Zu einer Lösung von

131a (1.00 g, 2.99 mmol) in CH₂Cl₂ (100 mL) wurde

bei 20 °C Boc₂O (718 mg, 3.29 mmol) gegeben und

für 12 h gerührt. Flüchtige Anteile wurden im Vakuum

entfernt und der Rückstand in Tetrachlormethan (20 mL), Acetonitril (20 mL) und Wasser (30 mL) gelöst. Bei 20 °C wurde Natrium*meta*periodat (1.40 g, 6.54 mmol) und RuO₂·H₂O (60 mg) gegeben und die gelbe Suspension wurde für 2 h heftig gerührt. Zu der nun schwarzen Suspension wurde Et₂O (10 mL) und EtOAc (100 mL) gegeben, die Phasen wurden getrennt und die organische Phase über MgSO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt, der Rückstand in Methanol (50 mL) gelöst, Thionylchlorid (437 µl, 6.0 mmol) bei 20 °C zugegeben und die Lösung wurde für 10 h gerührt. Flüchtige Anteile wurden im Vakuum entfernt, der Rückstand in MeOH/THF (50 mL, 1 : 1) gelöst, Triethylamin (3 mL) zugegeben und die Suspension für 2 h gerührt. Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum, Suspension des Rückstands in THF, Filtration und chromatografische Reinigung des Rückstands an 50 g Kieselgel (2 × 40 cm, Ninhydrin, CH₂Cl₂/MeOH = 50 : 1 → 10 : 1, *R_f* = 0.51) – IR (Film): ν = 3201 cm⁻¹ (NH), 3064, 2953, 2899, 2851, 1677 (C=O), 1640 (C=O), 1483, 1471, 1368, 1318, 1259, 1200, 1105, 1083, 1012, 1006, 943, 782, 551. – ¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz): δ = 0.43–0.53 (m, 2 H, Cpr-H), 0.92–1.01 (m, 2 H, Cpr-H), 1.24–1.37 (), 3.50 (s, 3 H, OCH₃), 3.70 (s, 3 H, OCH₃), 3.72 (s, 1 H, CH), 4.27 (d, ²*J* = 7.76 Hz, 1 H, A-Teil eines AB-Systems), 4.50 (d, ²*J* = 7.76 Hz, 1 H, B-Teil eines AB-Systems), 5.64 (s, 1 H, CH), 6.44 (m, 2 H, Aryl-H), 6.75 (m, 2 H, Aryl-H), 7.07–7.15 (m, 4 H, Aryl-H), 7.28–7.41 (m, 2 H, Aryl-H), 7.65–7.69 (m, 3 H, Aryl-H). – ¹³C-NMR (CDCl₃, DEPT, 62.9 MHz): δ = 9.75 (–, Cpr-C), 14.7 (–, Cpr-C), 40.8 (C_{quat}, Cpr-C), 47.5 (–, CH₂), 52.3 (+, OCH₃), 55.5 (+, OCH₃), 65.1 (+, CH), 65.7 (+, CH), 113.3 (+, 2 C, Aryl-C), 114.9 (+, 2 C, Aryl-C), 121.1 (+, 2 C, Aryl-C), 126.8 (+, 2 C, Aryl-C), 127.8 (+, Aryl-C), 128.6 (+, 2 C, Aryl-C), 128.8 (+, 2 C, Aryl-C), 136.2 (C_{quat}, C_{ipso}), 137.9 (C_{quat}, C_{ipso}), 140.2 (C_{quat}, C_{ipso}), 148.3 (C_{quat}, C_{ipso}), 152.5 (C_{quat}, C_{ipso}), 170.4 (C_{quat}, C=O), 172.0 (C_{quat}, C=O). – C₁₈H₂₂N₂O₆ (362.4): ber. C 59.66, H 6.12, N 7.73; gef. C 59.72, H 6.36, N 7.89.

Die Addition von Indolen an 2-Chlor-2-cyclopropylidenacetat: Spirocyclopropanierte Wirk- und Naturstoffanaloga

Methyl 2-chlor-2-[1-(1H-indol-3-yl)cyclopropyl]acetate (143-H). Zu einer Lösung von **7**

(4.40 g, 30.0 mmol) und Indol (5.97 g, 51.0 mmol) in CH_2Cl_2 (150 mL) wurde bei 0 °C Ethylaluminiumdichlorid gegeben (51.0 mL, 51.0 mmol, 1 M Lösung in Hexan) und bei dieser Temperatur für 6 h gerührt. Die Mischung wurde vorsichtig in eine eiskalte ges. Na_2CO_3 -Lösung (150 mL) gegossen.

Extraktion der wässrigen Phase mit CH_2Cl_2 (3×200 mL), Trocknen der vereinten organischen Phasen über MgSO_4 , Entfernen des Lösungsmittels und chromatographische Reinigung des Rückstands an 80 g Kieselgel (4.5 × 20 cm, Pentan/ Et_2O = 5 : 1, R_f = 0.45) ergab 6.70 g (85%) von **143-H** als gelbliches Öl. – IR (Film): ν = 3306 cm^{-1} , 3008, 2949, 1747, 1456, 1420, 1313, 1195, 1170, 1010. – ^1H NMR (CDCl_3): δ = 1.02–1.24 (m, 3 H, Cpr-H), 1.35–1.46 (m, 1 H, Cpr-H), 3.60 (s, 3 H, OCH_3), 4.31 (s, 1 H, 2-H), 7.06–7.38 (m, 4 H, 2'-H, 5'-H, 6'-H, 7'-H), 7.65–7.72 (m, 1 H, 4'-H), 8.00–8.14 (br s, 1 H, NH). – ^{13}C NMR (CDCl_3 , DEPT): δ = 13.6 (–, Cpr-C), 21.6 (C_{quat} , Cpr-C), 52.8 (+, OCH_3), 69.2 (+, 2-H), 111.4 (+, C-7'), 113.9 (C_{quat} , C-3'), 118.9 (+, C-4*), 119.4 (+, C-6*), 121.8 (+, C-5'), 125.8 (+, C-2'), 127.2 (C_{quat} , C-3a'), 135.7 (C_{quat} , C-7a'), 169.2 (C_{quat} , C=O). – MS (70 eV); m/z (%): 265/263 (14/52) [M^+], 228 (100) [$\text{M}^+ - \text{Cl}$], 196 (73), 168 (35), [$\text{M}^+ - \text{Cl} - \text{CO}_2\text{Me} - \text{H}$], 130 (29), 83 (28). – $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{ClNO}_2$ (263.7): ber. 263.0713 (korrekte HRMS).

Methyl 2-azido-2-[1-(1H-indol-3-yl)cyclopropyl]acetate (144-H). Eine Suspension von

143-H (6.50 g, 24.7 mmol), NaN_3 (4.80 g, 73.9 mmol) und Aliquat 336® (12.4 g, 12.4 mmol) in Wasser (60 mL) wurde bei 70 °C für 20 h erhitzt. Nach Abkühlung auf 20 °C wurde die Reaktionsmischung mit Et_2O (3×100 mL) extrahiert und die vereinten organischen Phasen über Na_2SO_4 getrocknet.

Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum und säulenchromatografische Reinigung des Rückstands an 80 g Kieselgel (4.5 × 20 cm; $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ = 10 : 1; R_f = 0.36) ergab 6.10 g (91%) von **144-H** als gelbliches Öl. – IR (KBr): ν = 3329 cm^{-1} , 2923 ,

2104, 1743, 1442, 1338, 1270, 1233, 1033, 746. – ^1H NMR (CDCl_3): δ = 1.00–1.18 (m, 3 H, Cpr-H), 1.24–1.42 (m, 1 H, Cpr-H), 3.68 (s, 3 H, OCH_3), 3.75 (s, 1 H, 2-H), 7.10–7.21 (m, 3 H, 2'-H, 5'-H, 6'-H), 7.33 (d, 3J = 7.5 Hz, 1 H, 7'-H), 7.70 (d, 3J = 7.5 Hz, 1 H, 4'-H), 8.00–8.14 (br s, 1 H, NH). – ^{13}C NMR (62.9 MHz, CDCl_3 , DEPT): δ = 10.9 (–, Cpr-C), 11.9 (–, Cpr-C), 20.1 (C_{quat} , Cpr-C), 52.4 (+, OCH_3), 69.2 (+, C-2), 111.4 (+, C-7 (+, C-5'), 125.3 (+, C-2
– MS (70 eV); m/z (%): 270 (71) [M^+], 228 (100) [$\text{M}^+ - \text{N}_3$], 196 (56), 183 (58) [$\text{M}^+ - \text{N}_2 - \text{CO}_2\text{Me}$], 168 (20) [$\text{M}^+ - \text{N}_3 - \text{CO}_2\text{Me} - \text{H}$], 156 (62), 129 (47), 117 (12). – $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_2$ (270.3): ber. C 62.21, H 5.22; gef. C 62.12, H 5.33.

Methyl 2-amino-2-[1-(1H-indol-3-yl)cyclopropyl]acetat (145-H). Zu einer Lösung von

144-H (6.00 g, 22.2 mmol) in MeOH (80 mL) wurde Zinn(II)chlorid Dihydrat (9.90 g, 43.9 mmol) gegeben und die Lösung bei 20 °C für 18 h gerührt. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wurde der Rückstand in CH_2Cl_2 (150 mL) aufgenommen, die Lösung mit ges. Na_2CO_3 -Lösung (100 mL) extrahiert, die wässrige Phase mit CH_2Cl_2 (3 × 150 mL) reextrahiert und die vereinten organischen Phasen MgSO_4 getrocknet. Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum und säulenchromatografische Reinigung des Rückstands an 100 g Kieselgel (3 × 30 cm, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ = 10 : 1; R_f = 0.30) ergab 5.22 g (98%) von **7** als gelblicher Feststoff (Smp. 127 °C). – IR (Film): ν = 3348 cm^{-1} (NH), 3136, 2986, 2945, 2919, 1736 (C=O), 1584, 1435, 1199, 1015, 919, 741. – ^1H NMR (CDCl_3): δ = 0.85–1.09 (m, 3 H, Cpr-H), 1.21–1.29 (m, 1 H, Cpr-H), 1.65 (s, 2 H, NH_2), 3.08 (s, 1 H, 2-H), 3.65 (s, 3 H, OCH_3), 7.07–7.20 (m, 3 H, 2'-H, 5'-H, 6'-H), 7.31 (d, 3J = 7.7 Hz, 1 H, 7'-H), 7.70 (d, 3J = 7.7 Hz, 1 H, 4'-H), 8.21–8.33 (br s, 1 H, NH). – ^{13}C NMR (62.9 MHz, CDCl_3 , DEPT): δ = 11.6 (–, Cpr-C), 12.2 (–, Cpr-C), 22.2 (C_{quat} , Cpr-C), 51.8 (+, OCH_3), 62.6 (+, C-2), 111.3 (+, C-7'), 115.3 (C_{quat} , C-3'), 119.3 (+, C-4'*), 119.5 (+, C-6'*), 122.0 (+, C-5'), 124.9 (+, C-2'), 127.8 (C_{quat} , C-3a'), 135.9 (C_{quat} , C-7a'), 174.7 (C_{quat} , C=O). – MS (70 eV); m/z (%): 244 (28) [M^+], 215 (12), 185 (38) [$\text{M}^+ - \text{CO}_2\text{Me}$], 168 (25), 156 (100), 129 (42), 117 (9). – $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2$ (244.3): ber. C 68.83, H 6.60; gef. C 68.65, H 6.84.

Methyl 2-chlor-[1-(1-methyl-1H-indol-3-yl)-cyclopropyl]acetat (143-Me). Zu einer

Lösung von **7** (1.47 g, 10.0 mmol) und *N*-Methylindol (1.97 g, 15.0 mmol) in CH_2Cl_2 (40 mL) wurde bei 0 °C Ethylaluminiumdichlorid (15.0 mL, 15.0 mmol, 1 M Lösung in Hexan) gegeben und 4 h bei dieser Temperatur gerührt. Die Mischung wurde vorsichtig in eiskalte ges. Na_2CO_3 -Lösung

(100 mL) gegossen, die Phasen getrennt, die wässrige Phase mit CH_2Cl_2 (2 × 100 mL) extrahiert und die vereinten organischen Phasen über MgSO_4 getrocknet. Chromatografische Reinigung des Rückstands an 150 g Kieselgel (5 × 30 cm; Cyclohexan/EtOAc = 4 : 1, R_f = 0.53; MOPS) ergab 2.22 g (80%) von **143-Me** als gelbliches Öl. – IR (Film): ν = 3348 cm^{-1} (NH), 3136, 2986, 2945, 2919, 1736 (C=O), 1584, 1435, 1199, 1015, 919, 741. – ^1H NMR (CDCl_3): δ = 1.00–1.22 (m, 3 H, Cpr-H), 1.28–1.47 (m, 1 H, Cpr-H), 3.62 (s, 3 H, OCH_3), 3.75 (s, 3 H, NCH_3), 4.29 (s, 1 H, 2-H), 7.10–7.31 (m, 4 H, 2'-H, 5'-H, 6'-H, 7'-H), 7.68 (d, 1 H, 3J = 3.9 Hz, 4'-H). – ^{13}C NMR (62.9 MHz, CDCl_3 , DEPT): δ = 13.5 (–, Cpr-C), 13.6 (–, Cpr-C), 21.4 (C_{quat} , Cpr-C), 32.8 (+, NMe), 52.7 (+, OCH_3), 66.3 (+, C-2), 109.4 (+, C-7'), 112.8 (C_{quat} , C-3'), 119.1 (+, C-4**), 119.2 (+, C-6**), 121.5 (+, C-5'), 127.9 (+, C-2'), 130.3 (C_{quat} , C-3a'), 136.5 (C_{quat} , C-7a'), 168.9 (C_{quat} , C=O). – LC-MS: R_t = 6.37 min (87%). – MS (70 eV); m/z (%): 278/279/280 (100/30/10) [M^+]. – $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{ClNO}_2$ (277.8).

Azido-[1-(1-methyl-1H-indol-3-yl)-cyclopropyl]acetat (144-Me). Eine Suspension von

143-Me (2.06 g, 7.42 mmol), Natriumazid (1.45 g, 22.3 mmol) und Aliquat 336® (1.50 g, 3.71 mmol) in Wasser (20 mL) wurde bei 70 °C für 20 h erhitzt. Die Lösung wurde mit Et_2O (3 × 40 mL) extrahiert, die vereinten organischen Phasen über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt.

Chromatografische Reinigung des Rückstands an 50 g Kieselgel (2 × 30 cm; Cyclohexan/EtOAc = 4 : 1; R_f = 0.47; MOPS) ergab 1.96 g (93%) von **144-Me** als farbloses Öl. – IR (KBr): ν = 3329 cm^{-1} , 2923, 2104, 1743, 1442, 1338, 1270, 1233, 1033, 746. – ^1H NMR (CD_3CN , 400 MHz): δ = 1.00–1.22 (m, 3 H, Cpr-H), 1.28–1.47 (m, 1 H, Cpr-H), 3.62 (s, 3 H, OCH_3), 3.75 (s, 3 H, NCH_3), 4.29 (s, 1 H, 2-H), 7.10–7.31 (m, 4 H, 2'-H, 5'-H, 6'-H, 7'-H), 7.68 (d, 1 H, 3J = 3.9 Hz, 4'-H). – ^{13}C NMR (CDCl_3 , DEPT): δ = . – LC-MS: R_t = 6.40 min (88%). – MS (70 eV); m/z (%): 258/257 (18/100), 170 (25). – $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_2$ (284.3).

Methyl amino-[1-(1-methyl-1H-indol-3-yl)-cyclopropyl]acetat (**145-Me**). Zu einer

Lösung von **144-Me** (1.58 g, 5.54 mmol) in MeOH (20 mL) wurde Zinn(II)chlorid Dihydrat (2.50 g, 11.1 mmol) bei 20 °C zugegeben und für 18 h bei dieser Temperatur gerührt. Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum, Lösen des Rückstands in CH₂Cl₂ (50 mL), Extraktion mit ges. Na₂CO₃-

Lösung (10 mL), Trocknen über MgSO₄, Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum und säulenchromatografische Reinigung des Rückstands an 50 g Kieselgel (2 × 30 cm; CH₂Cl₂/MeOH = 20 : 1; *R_f* = 0.32, Ninhydrin) ergab 1.32 g (92%) von **145-Me** als farbloses Öl. – IR (Film): ν = 3348 cm⁻¹ (NH), 3136, 2986, 2945, 2919, 1736 (C=O), 1584, 1435, 1199, 1015, 919, 741. – ¹H NMR (CDCl₃, 250 MHz): δ = 1.01–1.22 (m, 3 H, Cpr-H), 1.28–1.47 (m, 1 H, Cpr-H), 3.62 (s, 3 H, CH₃), 3.75 (s, 3 H, OCH₃), 4.29 (s, 1 H, CH), 7.10–7.31 (m, 4 H, Aryl-H), 7.69 (d, ³*J* = 3.93 Hz, 1 H, Aryl-H). – ¹³C NMR (CDCl₃, 62.9 MHz): δ = 13.5 (–, 2 C, Cpr-C), 21.4 (C_{quat}, Cpr-C), 32.8 (+, CH₃), 52.7 (+, OCH₃), 66.3 (+, CH), 109.4 (+, Aryl-C), 112.8 (C_{quat}, Aryl-C), 119.1 (+, Aryl-C), 119.2 (+, Aryl-C), 121.5 (+, Aryl-C), 127.9 (C_{quat}, Aryl-C), 130.3 (+, Aryl-C), 136.5 (C_{quat}, Aryl-C), 168.9 (C_{quat}, C=O). – LC-MS: *R_t* = 2.83 min (96%). MS (70 eV); *m/z* (%): 259/260 (23/100) [*M*⁺], 242 (15). – C₁₅H₁₈N₂O₂ (258.3).

Methyl 1'-(4-methoxyphenyl)-2',3',4',9'-tetrahydrospiro(cyclopropan-1,4'-1H- β -carbolin)-3'-carboxylat (**146**). Zu einer Lösung von **145-H** (1.22 g, 5.00 mmol) in Trimethylorthoformat (25 mL) wurde *p*-Anisaldehyd (694 mg, 5.10 mmol) gegeben und die Lösung wurde bei 25 °C für 8 h gerührt. Nach Entfernen flüchtiger Anteile im Vakuum wurde der Rückstand in CH₂Cl₂ (25 mL) gelöst und bei 0 °C Trifluoressigsäure (2.24 g, 19.6 mmol) über einen Zeitraum von 5 min zugegeben. Die resultierende rote Lösung wurde bei 25 °C für 15 h gerührt. Verdünnen mit ges. wässriger NaHCO₃-Lösung (20 mL), Extraktion der wässrigen Phase mit CH₂Cl₂ (2 × 25 mL), Waschen der vereinten organischen Phasen mit ges. NaCl-Lösung (50 mL), Trocknen über MgSO₄, Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum und säulenchromatografische Reinigung des Rückstands an 50 g Kieselgel (3 × 15 cm, Et₂O, *R_f* = 0.54) ergab 1.57 g (87%) von **146** als Diastereomergemisch (*cis/trans* = 1 : 1.7). Kristallisation aus EtOAc ergab das *trans*-Diastereomer (830 mg, 46%), als

farblosen Feststoff (Smp. 190 °C). Der Rückstand aus der Mutterlauge enthielt die *cis*- und *trans*-Diastereomeren in einem Verhältnis von 5 : 1 (Smp. = 91–98 °C).

***trans*-146**: IR (KBr): $\nu = 3393 \text{ cm}^{-1}$, 3171, 2956, 1725, 1514, 1246, 1178, 1027. – ^1H

NMR (250 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.06\text{--}1.12$ (m, 2 H, Cpr-H), 1.4–1.48 (m, 1 H, Cpr-H), 1.80–1.88 (m, 1 H, Cpr-H), 2.20–2.81 (br s, 1 H, NH), 3.44 (s, 1 H, CH), 3.70 (s, 3 H, OCH_3), 3.82 (s, 3 H, OCH_3), 5.52 (s, 1 H, CH), 6.84–6.90 (m, 2 H, Ar-H), 6.94–7.12 (m, 2 H, Ar-H), 7.16–7.42 (m, 4 H, Ar-H), 7.55 (br s, 1 H, NH). – ^{13}C NMR (62.9 MHz,

CDCl_3 , DEPT): $\delta = 10.7$ (–, Cpr-C), 13.6 (–, Cpr-C), 20.0 (C_{quat} , Cpr-C), 51.8 (+, OCH_3), 54.2 (+, OCH_3), 55.3 (+, CH), 62.2 (+, CH), 111.2 (+, Ar-C), 111.5 (C_{quat} , Ar-C), 114.1 (+, 2 C, Ar-C), 118.8 (+, Ar-C), 119.3 (+, Ar-C), 121.4 (+, Ar-C), 124.5 (C_{quat} , Ar-C), 130.0 (+, 2 C, Ar-C), 133.3 (C_{quat} , Ar-C), 134.8 (C_{quat} , Ar-C), 136.0 (C_{quat} , Ar-C), 159.5 (C_{quat} , Ar-C), 172.7 (C_{quat} , C=O). – MS (70 eV), m/z (%): 362 (100) [M^+], 303 (75) [$\text{M}^+ - \text{CO}_2\text{Me}$], 195 (50), 168 (18), 121 (22). – $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_3$ (362.4): C 72.91, H 6.12, N 7.73; gef: C 72.83, H 6.05, N 7.58.

***cis*-146**: IR (KBr): $\nu = 3394 \text{ cm}^{-1}$, 3004, 2950, 1734, 1512, 1457, 1251, 1174, 1030. –

^1H NMR (250 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.86\text{--}0.91$ (m, 1 H, Cpr-H), 1.04–1.40 (m, 2 H, Cpr-H), 1.68–1.80 (m, 1 H, Cpr-H), 2.21–2.80 (br s, 1 H, NH), 3.46 (s, 1 H, CH), 3.74 (s, 3 H, OCH_3), 3.84 (s, 3 H, OCH_3), 5.23 (s, 1 H, CH), 6.84–6.92 (m, 2 H, Ar-H), 6.94–7.12 (m, 2 H, Ar-H), 7.16–7.42 (m, 4 H, Ar-H), 7.52 (br s, 1 H, NH). – ^{13}C NMR (62.9 MHz,

CDCl_3 , DEPT): $\delta = 9.0$ (–, Cpr-C), 11.8 (–, Cpr-C), 20.2 (C_{quat} , Cpr-C), 51.8 (+, OCH_3), 55.3 (+, CH), 57.1 (+, OCH_3), 62.5 (+, CH), 111.3 (+, Ar-C), 113.4 (C_{quat} , Ar-C), 114.3 (+, 2 C, Ar-C), 118.8 (+, Ar-C), 119.5 (+, Ar-C), 121.6 (+, Ar-C), 124.5 (C_{quat} , Ar-C), 129.8 (+, 2 C, Ar-C), 132.1 (C_{quat} , Ar-C), 135.9 (C_{quat} , Ar-C), 159.7 (C_{quat} , Ar-C), 170.9 (C_{quat} , C=O). – MS (70 eV), m/z (%): 363/362 (20/100) [M^+], 303 (75) [$\text{M}^+ - \text{CO}_2\text{Me}$], 302 (35), 195 (50), 168 (18), 121 (22). – $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_3$ (362.4): ber. C 72.91, H 6.12, N 7.73; gef: C 72.49, H 5.98, N 7.61.

trans-2'-Butyl-10'-(4-methoxyphenyl)-3a',4',9',10'-tetrahydrospiro[cyclopropan-1,4'-(2',9',10a'-triazacyclopenta[b]fluoren)]-1',3'-dion (*trans*-**150**).

(*trans*-**150**). Zu einer Lösung von *trans*-**146** (100 mg, 276 μ mol) in MEK (5 mL) wurde *n*Butyl isocyanat (31 mg, 313 μ mol) gegeben und die Mischung wurde bei 100 °C für 18 h gerührt. Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum und säulenchromatografische Reinigung des Rückstands an 15 g Kieselgel (3 $\times$ 15 cm, Pentan/Et₂O = 1 : 1, *R_f* = 0.35) ergab 108 mg (91%) von *trans*-**150** als farblosen Feststoff (Smp. = 178 °C). – IR (KBr): ν = 3309 cm⁻¹, 2959, 2933, 2866, 1761, 1708, 1512, 1457, 1249, 1174, 1078. – ¹H NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 0.92 (t, ³*J* = 8 Hz, 3 H, CH₃), 1.08–1.42 (m, 4 H, Cpr-H), 1.55–1.62 (m, 3 H, CH₂), 1.92–2.04 (m, 1 H, CH₂), 3.40–3.52 (m, 2 H, NCH₂), 3.77 (s, 3 H, OCH₃), 4.48 (s, 1 H, CH), 6.3 (s, 1 H, CH), 6.80–6.91 (m, 2 H, Ar-H), 7.04–7.5 (m, 6 H, Ar-H), 8.04 (br s, 1 H, NH). – ¹³C NMR (50.3 MHz, CDCl₃, APT): δ = 7.8 (–, Cpr-C), 11.7 (–, Cpr-C), 13.6 (+, CH₃), 18.9 (–, CH₂), 19.9 (–, Cpr-C), 30.1 (–, CH₂), 38.5 (–, NCH₂), 51.1 (+, OCH₃), 55.3 (+, CH), 56.4 (+, CH), 111.5 (+, Ar-C), 113.3 (–, Ar-C), 114.4 (+, 2 C, Ar-C), 119.0 (+, Ar-C), 120.0 (+, Ar-C), 122.4 (+, Ar-C), 123.9 (–, Ar-C), 129.6 (+, 2 C, Ar-C), 131.1 (–, Ar-C), 131.4 (–, Ar-C), 136.8 (–, Ar-C), 154.7 (–, Ar-C), 159.9 (–, C=O), 170.0 (–, C=O). – MS (70 eV), *m/z* (%): 430/429 (30/100) [M⁺], 322 (35), 301 (10), 195 (10). – C₂₆H₂₇N₃O₃ (429.5): ber. C 72.71, H 6.34, N 9.78; gef. C 72.57, H 6.32, N 9.57.

cis-2'-Butyl-10'-(4-methoxyphenyl)-3a',4',9',10'-tetrahydrospiro[cyclopropan-1,4'-(2',9',10a'-triazacyclopenta[b]fluoren)]-1',3'-dion (*cis*-**150**).

Zu einer Lösung von **146** (480 mg, 1.33 mmol, *cis/trans* 5 : 1) in MEK (20 mL) wurde *n*Butylisocyanat (158 mg, 1.60 mmol) gegeben und die Mischung bei 100 °C für 18 h gerührt. Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum und säulenchromatografische Reinigung an 20 g Kieselgel (3 $\times$ 15 cm, Pentan/Et₂O = 1 : 2) ergab 84 mg (89% ausgehend von reinem *trans*-Diastereomer) von *trans*-**150** (*R_f* = 0.71) als Öl und 426 mg (90%) von *cis*-**150** (*R_f* = 0.30) als farbloser Feststoff (Smp. 104–105 °C). – IR (KBr): ν = 3290 cm⁻¹, 2961, 2933, 2871, 1766, 1702, 1512, 1447, 1331, 1244, 1173, 1063. – ¹H NMR (250 MHz,

CDCl₃): δ = 0.90 (t, 3J = 8 Hz, 3 H, CH₃), 1.12–1.38 (m, 4 H), 1.55–1.62 (m, 2 H, CH₂), 1.85–2.04 (m, 2 H, CH₂), 3.40–3.52 (m, 2 H, NCH₂), 3.80 (s, 3 H, OCH₃), 4.65 (s, 1 H, CH), 5.84 (s, 1 H, CH), 6.85–6.91 (m, 2 H, Ar-H), 7.04–7.36 (m, 6 H, Ar-H), 7.52 (br s, 2 H, Ar-H). – ¹³C NMR (62.9 MHz, CDCl₃, DEPT): δ = 7.1 (–, Cpr-C), 11.0 (–, Cpr-C), 13.6 (+, CH₃), 18.9 (–, CH₂), 19.9 (C_{quat}, Cpr-C), 30.0 (–, CH₂), 38.3 (–, NCH₂), 55.1 (+, OCH₃), 56.3 (+, CH), 60.5 (+, CH), 111.4 (+, Ar-C), 112.0 (C_{quat}, Ar-C), 114.1 (+, 2 C, Ar-C), 119.0 (+, Ar-C), 119.9 (+, Ar-C), 122.2 (+, Ar-C), 124.0 (C_{quat}, Ar-C), 129.1 (+, 2 C, Ar-C), 130.7 (C_{quat}, Ar-C), 134.3 (C_{quat}, Ar-C), 136.9 (C_{quat}, Ar-C), 154.7 (C_{quat}, Ar-C), 159.5 (C_{quat}, C=O), 169.1 (C_{quat}, C=O). – MS (70 eV), *m/z* (%): 430/429 (30/100) [M⁺], 322 (38), 301 (10), 223 (10), 195 (10). – C₂₆H₂₇N₃O₃ (429.5): ber. C 72.71, H 6.34, N 9.78; gef. C 72.45, H 6.29, N 9.81.

Methyl 1'-(1,3-benzodioxol-5-yl)-2',3',4',9'-tetrahydrospiro[cyclopropan-1,4'-(1H- β -carbolin)]-3'-carboxylat (147). Zu einer Lösung von **145-H** (1.22 g, 5.00 mmol) in Trimethylorthoformat (25 mL) wurde Piperonal (750 mg, 5.00 mmol) gegeben und die Lösung wurde bei 25 °C für 8 h gerührt. Nach Entfernen flüchtiger Anteile im Vakuum wurde der Rückstand in CH₂Cl₂ (30 mL) aufgenommen und bei 0 °C Trifluoressigsäure (2.28 g, 20.0 mmol) über einen Zeitraum von 5 min zugegeben und bei 25 °C für 12 h gerührt. Verdünnen mit CH₂Cl₂ (50 mL), Zugabe von ges. wässriger NaHCO₃-Lösung (25 mL), Extraktion der wässrigen Phase mit CH₂Cl₂ (2 $\times$ 30 mL), Trocknen der vereinten organischen Phasen über MgSO₄, Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum und chromatografische Reinigung des Rückstands an 50 g Kieselgel (3 $\times$ 15 cm, Pentan/Et₂O = 2 : 1, *R_f* = 0.40) ergab 1.67 g (89%) von **147** als Diastereomerengemisch (*cis/trans* = 1 : 2.5). Kristallisation aus EtOAc/Pentan ergab das *trans*-Diastereomer (980 mg, 52%) als farbloser Feststoff (Smp. = 190 °C). Der Rückstand aus der Mutterlauge enthielt die *cis*- und *trans*-Diastereomeren in einem Verhältnis von 3 : 1 (Smp. = 79–85 °C).

trans-147: IR (KBr): ν = 3271 cm^{–1}, 2972, 2892, 1740, 1487, 1354, 1238, 1111, 1038. – ¹H NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 1.06–1.12 (m, 2 H, Cpr-H), 1.38–1.42 (m, 1 H, Cpr-H), 1.80–1.82 (m, 1 H, Cpr-H), 2.20 (br s, 1 H, NH), 3.42 (s, 1 H, CH), 3.71 (s, 3 H, OCH₃), 5.61 (s, 1 H, CH), 5.94 (s, 2 H, CH₂), 6.72–6.92 (m, 3 H, Ar-H), 6.96–7.14 (m, 2 H, Ar-H), 7.18–7.38 (m, 2 H, Ar-H), 7.60 (br s, 1 H, NH). – ¹³C NMR (62.9 MHz, CDCl₃,

DEPT): δ = 10.7 (–, Cpr-C), 13.6 (–, Cpr-C), 15.2 (C_{quat}, Cpr-C), 51.7 (+, CH₃), 54.6 (+, CH), 62.3 (+, CH), 101.1 (–, CH₂), 108.1 (+, Ar-C), 108.9 (+, Ar-C), 111.2 (+, Ar-C), 111.5 (C_{quat}, Ar-C), 118.8 (+, Ar-C), 119.4 (+, Ar-C), 121.4 (+, Ar-C), 122.0 (+, Ar-C), 124.5 (C_{quat}, Ar-C), 134.3 (C_{quat}, Ar-C), 135.5 (C_{quat}, Ar-C), 136.1 (C_{quat}, Ar-C), 147.5 (C_{quat}, Ar-C), 148.0 (C_{quat}, Ar-C), 172.9 (C_{quat}, C=O). – MS (70 eV), m/z (%): 376 (100) [M⁺], 359 (20), 317 (64) [M⁺ – CO₂Me], 195 (10), 168 (18). – C₂₂H₂₀N₂O₄ (376.4): ber. C 70.20, H 5.36, N 7.44; gef. C 69.90, H 5.60, N 7.55.

cis-**147**: IR (KBr): ν = 3302 cm^{–1}, 3013, 2890, 2773, 1735, 1697, 1487, 1443, 1248, 1039. – ¹H NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 0.85–0.92 (m, 1 H, Cpr-H), 1.38–1.42 (m, 2 H, Cpr-H), 1.72–1.80 (m, 1 H, Cpr-H), 3.10 (br s, 1 H, NH), 3.75 (s, 3 H, CH₃), 4.28 (s, 1 H, CH), 5.20 (s, 1 H, CH), 5.96 (s, 2 H, CH₂), 6.72–6.94 (m, 3 H, Ar-H), 6.98–7.14 (m, 2 H, Ar-H), 7.18–7.38 (m, 2 H, Ar-H), 7.55 (br s, 1 H, NH). – ¹³C

NMR (62.9 MHz, CDCl₃, DEPT): δ = 10.7 (–, Cpr-C), 13.6 (–, Cpr-C), 20.0 (C_{quat}, Cpr-C), 51.8 (+, CH₃), 54.2 (+, CH), 62.2 (+, CH), 101.4 (–, CH₂), 108.2 (+, Ar-C), 111.2 (+, Ar-C), 111.5 (C_{quat}, Ar-C), 114.1 (+, Ar-C), 118.8 (+, Ar-C), 119.3 (+, Ar-C), 121.4 (+, Ar-C), 124.5 (C_{quat}, Ar-C), 130.0 (+, Ar-C), 133.3 (C_{quat}, Ar-C), 134.2 (C_{quat}, Ar-C), 134.8 (C_{quat}, Ar-C), 136.0 (C_{quat}, Ar-C), 159.5 (C_{quat}, Ar-C), 172.7 (C_{quat}, C=O). – MS (70 eV), m/z (%): 376 (100) [M⁺], 359 (20), 317 (64) [M⁺ – CO₂Me], 315 (20), 289 (12), 195 (10), 168 (18). – C₂₂H₂₀N₂O₄ (376.4): ber. C 70.20, H 5.36, N 7.44; gef. C 70.48, H 5.56, N 7.13.

Methyl trans-1'-(1,3-benzodioxol-5-yl)-2'-(2-chloroacetyl)-2',3',4',9'-tetrahydrospiro[cyclopropan-1,4'-(1H- β -carbolin)]-3'-carboxylat (*trans*-**151**).

Zu einer Mischung aus *trans*-**147** (619 mg, 1.65 mmol) und 1 N wässriger Na₂CO₃-Lösung (8.25 mL, 8.25 mmol) in CH₂Cl₂ (30 mL) wurde bei 0 °C Chloroacetylchlorid (372 mg, 3.30 mmol) gegeben und die Mischung bei 20 °C für 2 h gerührt. Verdünnen mit CH₂Cl₂ (25 mL), Waschen der organischen Phase mit ges. wässriger NaHCO₃-Lösung (20 mL), Trocknen über MgSO₄, Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum und säulenchromatografische Reinigung des Rückstands an 25 g Kieselgel (1.5 × 20 cm, R_f = 0.40, Pentan/Et₂O = 1 : 2) ergab 697 mg (93%) von *trans*-**151** als farblosen Feststoff (Smp. = 118 °C). –

IR (KBr): $\nu = 3302\text{ cm}^{-1}$, 2890, 1739, 1662, 1487, 1444, 1394, 1240, 1039. – ^1H NMR (250 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.06\text{--}1.12$ (m, 1 H, Cpr-H), 1.24–1.30 (m, 1 H, Cpr-H), 1.52–1.64 (m, 1 H, Cpr-H), 2.18–2.26 (m, 1 H, Cpr-H), 3.65 (s, 3 H, OCH_3), 3.74–4.15 (m, 3 H, CH_2CH), 5.81–5.93 (m, 2 H, CH_2), 6.12 (s, 1 H, CH), 6.72–6.80 (m, 1 H, Ar-H), 6.86–7.00 (m, 2 H, Ar-H), 7.02–7.28 (m, 3 H, Ar-H), 7.40–7.51 (m, 1 H, Ar-H), 8.60 (br s, 1 H, NH). – ^{13}C NMR (62.9 MHz, CDCl_3 , DEPT): $\delta = 10.3$ (–, Cpr-C), 15.3 (–, Cpr-C), 19.5 (C_{quat} , Cpr-C), 43.1 (–, CH_2), 52.8 (+, OCH_3), 57.6 (+, CH), 62.2 (+, CH), 101.2 (–, CH_2), 106.4 (C_{quat} , Ar-C), 107.3 (+, Ar-C), 108.6 (+, Ar-C), 111.5 (+, Ar-C), 118.4 (+, Ar-C), 118.8 (C_{quat} , Ar-C), 119.3 (+, Ar-C), 121.4 (+, Ar-C), 124.5 (+, Ar-C), 135.0 (C_{quat} , 2 C, Ar-C), 136.2 (C_{quat} , 2 C, Ar-C), 149.2 (C_{quat} , Ar-C), 169.4 (C_{quat} , C=O), 171.8 (C_{quat} , C=O). – MS (70 eV), m/z (%): 454/452 (22/63) [M^+], 417 (36) [$\text{M}^+ - \text{Cl}$], 375 (100) [$\text{M}^+ - \text{COCH}_2\text{Cl}$], 315 (40), 195 (20). – $\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{ClN}_2\text{O}_5$ (452.9): ber. C 63.65, H 4.67, N 6.19; gef. C 63.82, H 4.92, N 5.96.

Methyl cis-1'-(1,3-benzodioxol-5-yl)-2'-(2-chloracetyl)-2',3',4',9'-tetrahydrospiro-[cyclopropan-1,4'-(1H- β -carbolin)]-3'-carboxylat (cis-151).

Zu einer Mischung von *cis-147* (752 mg, 2.00 mmol, Mischung von *cis/trans* = 3 : 1) und 1 N wässriger Na_2CO_3 -Lösung (10.0 mL, 10.0 mmol) in CH_2Cl_2 (25 mL) wurde bei 0 °C Chloracetylchlorid (452 mg, 4.00 mmol) gegeben und die Mischung bei 20 °C für 2 h gerührt. Verdünnen mit CH_2Cl_2

(25 mL), Waschen der organischen Phase mit wässriger ges. NaHCO_3 -Lösung (20 mL), Trocknen über MgSO_4 , Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum und säulenchromatografische Reinigung des Rückstands an 25 g Kieselgel ($1.5 \times 20\text{ cm}$, $R_f = 0.51$, Pentan/ Et_2O = 1 : 1) ergab 551 mg (81% ausgehend von reinem *cis-147*) von *cis-151* als farbloser Feststoff (Smp. = 125–132 °C). – IR (KBr): $\nu = 3295\text{ cm}^{-1}$, 2891, 1738, 1670, 1486, 1395, 1040. – ^1H NMR (200 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.86\text{--}0.92$ (m, 1 H, Cpr-H), 0.96–1.15 (m, 1 H, Cpr-H), 1.42–1.58 (m, 1 H, Cpr-H), 2.05–2.21 (m, 1 H, Cpr-H), 3.58 (s, 3 H, OCH_3), 3.92–4.10 (m, 3 H, CH_2CH), 5.78–5.95 (m, 2 H, CH_2), 6.08 (s, 1 H, CH), 6.63–6.76 (m, 1 H, Ar-H), 6.82–7.13 (m, 4 H, Ar-H), 7.21–7.40 (m, 2 H, Ar-H), 7.82 (br s, 1 H, NH). – ^{13}C NMR (50.3 MHz, CDCl_3 , APT): $\delta = 10.2$ (–, Cpr-C), 15.1 (–, Cpr-C), 19.6 (–, Cpr-C), 43.3 (–, CH_2), 52.7 (+, OCH_3), 57.7 (+, CH), 64.1 (+, CH), 101.3 (–, CH_2), 106.4 (–, Ar-C), 108.7 (+, Ar-C), 107.4 (+, Ar-C), 111.4 (+, Ar-C), 118.8 (–, Ar-C), 119.2 (–, Ar-C), 119.8 (+, Ar-C), 122.1 (+, Ar-C),

124.2 (+, Ar-C), 136.3 (–, 2 C, Ar-C), 136.8 (–, 2 C, Ar-C), 147.5 (–, Ar-C), 166.2 (–, C=O), 171.5 (–, C=O). – MS (70 eV), m/z (%): 454/452 (30/79) [M^+], 417 (48) [$M^+ - Cl$], 375 (100) [$M^+ - COCH_2Cl$], 315 (46), 195 (20). – $C_{24}H_{21}ClN_2O_5$ (452.9): ber. C 63.65, H 4.67, N 6.19; gef. C 63.90, H 5.31, N 6.16.

trans-6'-(1,3-Benzodioxol-5-yl)-2'-methyl-12'-spirocyclopropyl-2',3',6',7',12',12a'-hexahydropyrazino[1',2':1,6]pyrido[3,4-*b*]indol-1',4'-dion (*trans*-**152**).

Eine Lösung von *trans*-**151** (596 mg, 1.32 mmol) und Methylamin (1 mL, 40% in H_2O) in EtOH (25 mL) wurde bei 75 °C für 16 h gerührt. Entfernen flüchtiger Anteile im Vakuum, Lösen des Rückstands in CH_2Cl_2 (30 mL), Waschen der organischen Phase mit Wasser (20 mL),

Trocknen über $MgSO_4$, Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum und säulenchromatografische Reinigung des Rückstands an 25 g Kieselgel (1.5×20 cm, $R_f = 0.23$, Pentan/ $Et_2O = 1 : 2$) ergab 470 mg (86%) von *trans*-**152** als farblosen Feststoff (Smp. > 250 °C). – IR (KBr): $\nu = 3299\text{ cm}^{-1}$, 2888, 1664, 1488, 1330, 1236, 1036, 935. – 1H NMR (250 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 0.70\text{--}0.78$ (m, 1 H, Cpr-H), 1.24–1.32 (m, 1 H, Cpr-H), 1.54–1.82 (m, 2 H, Cpr-H), 2.98 (s, 3 H, CH_3), 3.86–4.20 (m, 2 H, CH_2), 4.56 (s, 1 H, CH), 5.32 (s, 1 H, CH), 5.95 (s, 2 H, CH_2), 6.68–6.82 (m, 3 H, Ar-H), 6.96–7.20 (m, 2 H, Ar-H), 7.28–7.39 (m, 2 H, Ar-H), 8.12 (br s, 1 H, NH). – ^{13}C NMR (62.9 MHz, $CDCl_3$, DEPT): $\delta = 8.2$ (–, Cpr-C), 11.2 (–, Cpr-C), 21.0 (C_{quat} , Cpr-C), 33.5 (+, CH_3), 51.5 (–, CH_2), 53.4 (+, CH), 56.8 (+, CH), 101.3 (–, CH_2), 108.3 (C_{quat} , Ar-C), 109.1 (+, Ar-C), 111.5 (+, Ar-C), 113.6 (+, Ar-C), 118.9 (C_{quat} , Ar-C), 120.0 (+, Ar-C), 122.4 (+, Ar-C), 122.5 (+, Ar-C), 123.9 (+, Ar-C), 130.4 (C_{quat} , Ar-C), 131.4 (C_{quat} , Ar-C), 136.5 (C_{quat} , Ar-C), 148.0 (C_{quat} , Ar-C), 148.2 (C_{quat} , Ar-C), 162.9 (C_{quat} , C=O), 163.0 (C_{quat} , C=O). – MS (70 eV), m/z (%): 415 (100) [M^+], 315 (15), 289 (48). – $C_{24}H_{21}N_3O_4$ (415.5): ber. 415.1532 (korrekte HRMS).

cis-6'-(1,3-Benzodioxol-5-yl)-2'-methyl-12'-spirocyclopropyl-2',3',6',7',12',12a'-hexa-

hydropyrazino[1',2':1,6]pyrido[3,4-b]indol-1',4'-dion (*cis*-

152). Eine Lösung von *cis*-**151** (226 mg, 500 μ mol) und Methylamin (0.4 mL, 40% in H₂O) in EtOH (10 mL) wurde bei 75 °C für 16 h gerührt. Flüchtige Anteile wurden im Vakuum entfernt, der Rückstand in CH₂Cl₂ (20 mL) gelöst, mit Wasser (10 mL) gewaschen und die organische Phase

über MgSO₄ getrocknet. Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum und säulenchromatografische Reinigung des Rückstands an 20 g Kieselgel (1.5 $\times$ 20 cm, R_f = 0.40, Pentan/Et₂O = 1 : 1) ergab 168 mg (81%) von *cis*-**152** als farblosen Feststoff (Smp. > 250 °C). – IR (KBr): ν = 3245 cm⁻¹, 2890, 1668, 1489, 1465, 1332, 1040. – ¹H NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 1.10–1.16 (m, 2 H, Cpr-H), 1.36–1.40 (m, 1 H, Cpr-H), 1.72–1.78 (m, 1 H, Cpr-H), 3.01 (s, 3 H, CH₃), 3.85–4.20 (m, 2 H, CH₂), 4.52 (s, 1 H, CH), 5.22 (s, 1 H, CH), 5.98 (s, 2 H, CH₂), 6.71–6.84 (m, 3 H, Ar-H), 6.96–7.20 (m, 2 H, Ar-H), 7.26–7.38 (m, 2 H, Ar-H), 8.12 (br s, 1 H, NH). – ¹³C NMR (62.9 MHz, CDCl₃, DEPT): δ = 8.2 (–, Cpr-C), 11.2 (–, Cpr-C), 21.0 (C_{quat}, Cpr-C), 33.5 (+, CH₃), 51.5 (–, CH₂), 53.4 (+, CH), 56.8 (+, CH), 101.3 (–, CH₂), 108.3 (C_{quat}, Ar-C), 109.1 (+, Ar-C), 111.5 (+, Ar-C), 113.6 (+, Ar-C), 118.9 (C_{quat}, Ar-C), 120.0 (+, Ar-C), 122.4 (+, Ar-C), 122.5 (+, Ar-C), 123.9 (+, Ar-C), 130.4 (C_{quat}, Ar-C), 131.4 (C_{quat}, Ar-C), 136.5 (C_{quat}, Ar-C), 148.0 (C_{quat}, Ar-C), 148.2 (C_{quat}, Ar-C), 162.9 (C_{quat}, C=O), 163.0 (C_{quat}, C=O). – MS (70 eV), m/z (%): 416 (32), 415 (100) [M⁺], 315 (15), 289 (50), 274 (10). – C₂₄H₂₁N₃O₄ (415.5): ber. C 69.39, H 5.10, N 10.11; gef: C 69.12, H 5.09, N 9.91.

Methyl 1'-(2-methylpropenyl)-2',3',4',9'-tetrahydrospiro[cyclopropan-1,4'-(1H- β -carbo-

lin)]-3-carboxylat (**148**). Zu einer Lösung von **145-H** (3.81 g, 15.6 mmol) in Trimethylorthoformat (70 mL) wurde Prenal (1.44 g, 17.2 mmol) bei 0 °C zugegeben und die Mischung wurde bei dieser Temperatur für 12 h gerührt. Entfernen flüchtiger Anteile im Vakuum ergab 4.80 g (15.5 mmol, 99%) des rohen Imins als farbloser Feststoff (Smp. = 152 °C). Zu

einer Lösung des rohen Imins (1.55 g, 5.00 mmol) in CH₂Cl₂ (25 mL) wurde bei – 30 °C Trifluoressigsäure (11.4 g, 100 mmol) gegeben und die Mischung bei dieser Temperatur für 63 h gerührt. Dann wurde wässrige 2 N NaOH-Lösung (60 mL)

zugegeben, die Phasen getrennt und die wässrige Phase mit CH_2Cl_2 ($3 \times 50 \text{ mL}$) extrahiert. Waschen der vereinten organischen Phasen mit ges. wässriger NaCl -Lösung (10 mL), Trocknen über MgSO_4 , Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum und säulenchromatografische Reinigung des Rückstands an 100 g Kieselgel ($4 \times 30 \text{ cm}$, $\text{Et}_2\text{O}/\text{EtOAc} = 50 : 1$, $R_f = 0.48$) ergab 556 mg (36%) von **148** als rotes Öl. – IR (Film): $\nu = 3387 \text{ cm}^{-1}$ (NH), 3175 , 3058 , 2950 , 1734 (C=O), 1457 , 1376 , 1258 , 1194 , 1110 , 1016 , 741 . – ^1H NMR (CDCl_3): $\delta = 0.94\text{--}0.99$ (m, 1 H , Cpr-H), $1.05\text{--}1.13$ (m, 1 H , Cpr-H), $1.24\text{--}1.32$ (m, 1 H , Cpr-H), 1.80 (s, 3 H , CH_3), $1.82\text{--}1.86$ (m, 1 H , Cpr-H), 1.88 (s, 3 H , CH_3), $2.31\text{--}2.48$ (br s, 1 H , NH), 3.32 (s, 1 H , $3'\text{-H}$), 3.63 (s, 3 H , OCH_3), 5.23 (d, $^3J = 9.1 \text{ Hz}$, 1 H , $1'\text{-H}$), 5.31 (d, $^3J = 9.1 \text{ Hz}$, 1 H , $1''\text{-H}$), 6.98 (m, 1 H , $6'\text{-H}$), 7.06 (m, 1 H , $7'\text{-H}$), 7.25 (d, $^3J = 8.2 \text{ Hz}$, 1 H , $8'\text{-H}$), 7.31 (d, $^3J = 8.2 \text{ Hz}$, 1 H , $5'\text{-H}$), $7.64\text{--}7.70$ (br s, 1 H , NH). – ^{13}C NMR (CDCl_3 , DEPT): $\delta = 10.3$ (–, Cpr-C), 14.1 (–, Cpr-C), 18.2 (+, CH_3), 19.8 (C_{quat} , Cpr-C), 25.8 (+, CH_3), 47.9 (+, C-1'), 51.6 (+, OCH_3), 63.3 (+, C-3'), 109.8 (C_{quat} , C-4a'), 111.0 (+, C-8'), 118.6 (+, C-5'*), 119.1 (+, C-7'*), 121.0 (+, C-6'), 124.5 (+, C-1''), 124.8 (C_{quat} , C-4b'), 135.2 (C_{quat} , C-9a'), 135.7 (C_{quat} , C-8a'), 137.3 (C_{quat} , C-2''), 173.1 (C_{quat} , C=O). – MS (70 eV), m/z (%): 310 (100) [M^+], 295 (14), 251 (48) [$\text{M}^+ - \text{CO}_2\text{Me}$], 223 (16), 195 (32), 180 (8), 167 (14). – $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2$ (310.4): ber. C 73.52 , H 7.14 , N 9.03 ; gef C 73.54 , H 6.90 , N 8.89 .

In einem Fall wurde das Imin vor der Cyclisierung isoliert: *Methyl [1-(1H-indol-3-yl)cyclopropyl](3-methyl-but-2-enyldenamino)acetat* (**149**). IR

(KBr): $\nu = 3129 \text{ cm}^{-1}$, 3087 , 3012 , 2920 , 2881 , 1745 (C=O), 1652 , 1611 , 1434 , 1344 , 1198 , 1162 , 1082 , 739 . – ^1H NMR (CDCl_3): $\delta = 0.83\text{--}1.09$ (m, 3 H , Cpr-H), $1.13\text{--}1.19$ (m, 1 H , Cpr-H), 1.88 (s, 6 H , CH_3), 3.56 (s, 3 H , OCH_3), 3.80 (s, 1 H , 2-H), 6.11 (d, $^3J = 9.4 \text{ Hz}$, 1 H , 2'-H), $7.06\text{--}7.17$ (m, 3 H , 2''-H, 5''-H, 6''-H), 7.30 (d, $^3J = 7.0 \text{ Hz}$, 1 H , 7''-H), 7.69 (d, $^3J = 7.0 \text{ Hz}$, 1 H , 4''-H), 8.06 (d, $^3J = 9.4 \text{ Hz}$, 1 H , 1'-H), $8.07\text{--}8.18$ (br s, 1 H , NH). – ^{13}C NMR (CDCl_3): $\delta = 10.3$ (–, Cpr-C), 10.4 (–, Cpr-C), 18.7 (+, CH_3), 21.6 (C_{quat} , Cpr-C), 26.7 (+, CH_3), 51.8 (+, OCH_3), 79.7 (+, C-2), 111.2 (+, C-7''), 116.9 (C_{quat} , C-3''), 119.2 (+, C-4''*), 119.4 (+, C-6''*), 121.6 (+, C-5''), 125.2 (+, 2C, C-2'', C-2'), 127.6 (C_{quat} , C-3a''), 135.9 (C_{quat} , C-7a''), 148.7 (C_{quat} , C-3'), 161.6 (C_{quat} , C-1'), 172.3 (C_{quat} , C=O). – MS (70 eV), m/z (%): 310 (12) [M^+],

251 (100) $[M^+ - CO_2Me]$, 212 (6), 196 (12), 183 (4), 168 (13), 156 (30), 129 (15). – $C_{19}H_{22}N_2O_2$ (310.4): ber. C 73.52, H 7.14, N 9.03; gef. C 73.19 H 7.15, N 8.91.

Methyl [2'-[1-(9H-fluoren-9-ylmethoxycarbonyl)pyrrolidin-2-carbonyl]-1'-(2-methylpropenyl)-2',3',4',9'-tetrahydrospiro[cyclopropan-1,4'-(1H- β -carbolin)]-3'-carboxylat (153a und 153b).

Zu einer Lösung von **148** (301 mg, 970 μ mol) in CH_2Cl_2 (20 mL) wurde bei 20 °C Fmoc-(S)-Pro-Cl (520 mg, 1.46 mmol) gegeben. Nach 2 min wurde wässrige 1 N Na_2CO_3 -Lösung (15 mL, 15 mmol) zugegeben und für 4 h gerührt. Die wässrige Phase wurde mit CH_2Cl_2 (3 $\times$ 30 mL) extrahiert, die vereinten organischen Phasen mit ges. NaCl-Lösung (10 mL) gewaschen und über $MgSO_4$ getrocknet. Entfernen des Lösungsmittels und säulenchromatografische Reinigung des

Rückstands an 35 g Kieselgel (3 $\times$ 20 cm; Pentan/EtOAc = 1 : 1) ergab 282 mg (46%) von **153a** (R_f = 0.52) als gelben Feststoff (Smp. = 183 °C) und 266 mg (44%) von **153b** (R_f = 0.27) als gelben Feststoff (Smp. = 174 °C).

(5a'R,12'S,14a'S)-1',2',3',5a',6',11',12',14a'-Octahydro-12'-(2-methyl-1-propenyl)-5'H,

14'H-spiro(cyclopropan-1,6'-pyrrolo[1'',2'':4',5']pyrazino[1',2':1,6]pyrido[3,4-b]indol)-5',14'-dion (154a). Zu einer Lösung von **153a** (260 mg, 413 μ mol) in CH_2Cl_2 (15 mL) wurde bei 20 °C Piperidin (3 mL) gegeben und für 1 h gerührt. Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum und säulenchromatografische Reinigung an 35 g Kieselgel

(3 $\times$ 20 cm, Pentan/EtOAc = 1 : 1; R_f = 0.28) ergab 107 mg (69%) von **154a** als gelblichen Feststoff (Smp. = 215 °C). – $[\alpha]_D^{20}$ = +20.90 (c = 1.55, $CHCl_3$). – IR (KBr): ν = 3282 cm^{-1} (NH), 3064, 2965, 2880, 1657 (C=O), 1440, 1332, 1296, 1261, 1148, 1077, 1016, 741. – 1H NMR ($CDCl_3$): δ = 0.84–0.93 (m, 1 H, Cpr-H), 1.26–1.35 (m, 1 H, Cpr-H), 1.48–1.57 (m, 1 H, Cpr-H), 1.65–1.80 (m, 1 H, Cpr-H), 1.75 [s, 3 H, $CH=C(CH_3)_2$], 1.91 [s, 3 H, $CH=C(CH_3)_2$], 1.96–2.05 (m, 3 H, 1'-H, 2'-H), 2.41–2.46 (m, 1 H, 1'-H), 3.52–3.75 (m, 2 H, 3'-H), 4.14–4.20 (m, 1 H, 14a'-H), 4.77 (s, 1 H, 5a'-

H), 5.49 [d, $^3J = 8.6$ Hz, 1 H, $\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$], 6.55 (d, $^3J = 8.6$ Hz, 1 H, 12'-H), 6.97–7.11 (m, 2 H, 8'-H, 9'-H), 7.23–7.31 (m, 2 H, 7'-H, 19'-H), 8.42 (br s, 1 H, NH). – ^{13}C NMR (CDCl_3 , DEPT): $\delta = 7.6$ (–, Cpr-C), 11.3 (–, Cpr-C), 18.7 [+ , $\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$], 20.3 (C_{quat} , Cpr-C), 22.1 (–, C-2'), 25.8 [+ , $\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$], 29.7 (–, C-1'), 45.6 (–, C-3'), 47.3 (+, C-12'), 58.5 (+, C-5a'), 60.5 (+, C-14a'), 110.9 (C_{quat} , C-6a'), 111.3 (+, C-10'), 118.6 (+, C-7'), 119.6 (+, C-8'), 120.5 (+, C-9'), 121.7 [+ , $\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$], 124.0 (C_{quat} , C-6b'), 133.9 (C_{quat} , C-11a'), 136.2 [C_{quat} , $\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$], 139.7 (C_{quat} , C-10a'), 162.2 (C_{quat} , C-5'), 166.1 (C_{quat} , C-14'). – MS (70 eV), m/z (%): 375 (100) [M^+], 320 (8), 278 (14), 167 (11), 70 (16), 41 (16). – $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_2$ (375.5): ber. 375.1947 (korrekte HRMS).

(5a'S,12'R,14a'S)-1',2',3',5a',6',11',12',14a'-Octahydro-12'-(2-methyl-1-propenyl)-

5'H,14'H-spiro(cyclopropan-1,6'-pyrrolo[1'',2'':4',5']pyrazino[1',2':1,6]pyrido[3,4-b]indol)-5',14'-dion (**154b**). Zu einer Lösung von **153b** (184 mg, 292 μmol) in CH_2Cl_2 (10 mL) wurde bei 20 °C Piperidin (2 mL) gegeben und für 2 h gerührt. Entfernen flüchtiger Anteile im Vakuum und säulenchromatografische Reinigung des Rückstands an 25 g

Kieselgel (2.5×20 cm, Pentan/EtOAc = 1 : 1; $R_f = 0.17$) ergab 67.4 mg (61%) von **154b** als gelblicher Feststoff (Smp. = 227 °C). – $[\alpha]_D^{20} = -27.15$ ($c = 1.30$, CHCl_3). – IR (KBr): $\nu = 3314$ cm^{-1} (NH), 2965, 2939, 1649 ($\text{C}=\text{O}$), 1455, 1303, 1145, 741. – ^1H NMR (CDCl_3): $\delta = 0.59$ – 0.66 (m, 1 H, Cpr-H), 1.18– 1.25 (m, 1 H, Cpr-H), 1.64– 1.71 (m, 1 H, Cpr-H), 1.74 [s, 3 H, $\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$], 1.78– 2.07 (m, 4 H, Cpr-H, 1'-H, 2'-H), 1.89 [s, 3 H, $\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$], 2.37– 2.43 (m, 1 H, 1'-H), 3.24– 3.33 (m, 1 H, 3'-H), 3.81– 3.91 (m, 1 H, 3'-H), 4.05 (dd, $^3J = 5.9, 10.8$ Hz, 1 H, 14a'-H), 4.67 (s, 1 H, 5a'-H), 5.47 [d, $^3J = 8.6$ Hz, 1 H, $\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$], 6.64 (d, $^3J = 8.6$ Hz, 1 H, 12'-H), 6.97 (t, $^3J = 7.9$ Hz, 1 H, 8'-H), 7.05 (t, $^3J = 7.9$ Hz, 1 H, 9'-H), 7.23 (d, $^3J = 7.9$ Hz, 1 H, 10'-H), 7.33 (d, $^3J = 7.9$ Hz, 1 H, 7'-H), 8.42 (br s, 1 H, NH). – ^{13}C NMR (CDCl_3 , DEPT): $\delta = 10.1$ (–, Cpr-C), 11.6 (–, Cpr-C), 18.8 [+ , $\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$], 21.7 (C_{quat} , Cpr-C), 22.2 (–, C-2'), 25.8 [+ , $\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$], 29.7 (–, C-1'), 44.3 (–, C-3'), 46.7 (+, C-12'), 58.6 (+, C-5a'), 59.4 (+, C-14a'), 111.2 (C_{quat} , C-6a'), 111.3 (+, C-10'), 118.8 (+, C-7'), 119.6 (+, C-8'), 121.0 (+, C-9'), 121.6 [+ , $\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$], 124.1 (C_{quat} , C-6b'), 133.1 (C_{quat} , C-11a'), 136.4 [C_{quat} , $\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$], 139.4 (C_{quat} , C-10a'), 161.9 (C_{quat} , C-5'), 164.3

(C_{quat}, C-14'). – MS (ESI, MeOH), m/z: 398 (89) [M⁺ + Na], 773 (100) [2 M + Na⁺]. – C₂₃H₂₅N₃O₂ (375.5): ber. 375.1947 (korrekte HRMS).

Ein einfacher und effektiver Zugang zu 2-Aminocyclobutencarbonsäuren und deren Derivaten – Rigidifizierte β -Aminosäuren

2-(3-Methoxybenzylamino)cyclobut-1-encarbonsäuremethylester (**157a**). Zu einer

Lösung von **7** (1.99 g, 13.6 mmol) in DMF (30 mL) wurde bei 0 °C *m*-Methoxybenzylamin (1.80 g, 14.9 mmol), Lithiumiodid (2.00 g, 14.9 mmol) und Ethyldiisopropylamin (1.93 g, 14.9 mmol) zugegeben und die Lösung wurde unter Erwärmung auf 20 °C für 3 d gerührt. Es wurde ges. NaHCO₃-Lösung (200 mL) zugegeben und die wässrige Phase mit Et₂O

(3×100 mL) extrahiert. Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum und Trocknen der vereinten organischen Phasen über Na₂SO₄ ergab 2.93 g (99%) von **157a** als gelbliches Öl (Et₂O, Ninhydrin, *R_f* = 0.72). – IR (KBr): ν = 3443 cm⁻¹ (NH), 3323 (NH), 3052, 2951, 1739 (C=O), 1670 (C=O), 1492, 1435, 1404, 1337, 1221, 1093, 1015, 796, 736. – ¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 1.41 (s, 9 H, *t*Bu), 2.30–2.53 (m, 2 H, Cbt-H), 2.89–3.02 (m, 2 H, Cbt-H), 3.61 (s, 3 H, OCH₃), 3.76 (s, 3 H, OCH₃), 5.28 (s, 2 H, CH₂), 6.64–6.90 (m, 3 H, Aryl-H), 7.06–7.34 (m, 1 H, Aryl-H). – ¹³C-NMR (62.9 MHz, CDCl₃, DEPT): δ = 24.0 (–, CH₂), 28.0 (+, *t*Bu), 32.2 (–, CH₂), 50.3 (–, CH₂), 50.9 (+, OCH₃), 55.0 (+, OCH₃), 82.5 (C_{quat}, *Ct*Bu), 106.8 (C_{quat}, Cbt-C), 112.0 (+, Aryl-C), 112.4 (+, Aryl-C), 119.0 (+, Aryl-C), 129.2 (+, Aryl-C), 140.3 (C_{quat}, C_{ipso}), 152.7 (C_{quat}, Aryl-C), 159.5 (C_{quat}, NCO₂), 162.5 (C_{quat}, C=O). – C₁₉H₂₅NO₅ (347.4). – C₁₄H₁₇NO₃ (247.3).

2-[*tert*-Butoxycarbonyl-(3-methoxybenzyl)-amino]cyclobut-1-encarbonsäuremethylester (**158a**). Eine Lösung von **157a** (3.36 g, 13.6 mmol) in THF

(100 mL) wurde auf –78 °C gekühlt und bei dieser Temperatur für 10 min gerührt. Dann wurde *n*BuLi (5.96 mL, 13.7 mmol, 2.3 M Lösung in Hexan) zugegeben. Die tiefviolette Lösung wurde für 20 min bei dieser Temperatur gerührt, dann wurde

eine Lösung von Boc_2O (3.02 g, 13.9 mmol) in THF (50 mL) zugegeben. Die Lösung wurde 1 h bei dieser Temperatur gerührt und unter Erwärmung auf 20 °C für weitere 18 h. Quenchen mit ges. NH_4Cl -Lösung (10 mL), Extraktion mit Et_2O (2×50 mL), Trocknen der vereinten organischen Phasen über MgSO_4 , Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum und säulenchromatografische Reinigung des Rückstands an 50 g Kieselgel (3×30 cm, Pentan/ Et_2O = 3 : 1, Ninhydrin, R_f = 0.69) ergab 3.56 g (76%) von **158a** als gelbliches Öl. – IR (Film): ν = 3327 cm^{-1} , 3026, 2950, 2857, 1734 (C=O), 1706 (C=O), 1652 (C=O), 1456, 1419, 1272, 1207, 1143, 1029, 735, 701. – ^1H -NMR (250 MHz, CDCl_3): δ = 1.41 (s, 9 H, *t*Bu), 2.30–2.53 (m, 2 H, Cbt-H), 2.89–3.02 (m, 2 H, Cbt-H), 3.61 (s, 3 H, OCH_3), 3.76 (s, 3 H, OCH_3), 5.28 (s, 2 H, CH_2), 6.64–6.90 (m, 3 H, Aryl-H), 7.06–7.34 (m, 1 H, Aryl-H). – ^{13}C -NMR (62.9 MHz, CDCl_3 , DEPT): δ = 24.0 (–, CH_2), 28.0 (+, *t*Bu), 32.2 (–, CH_2), 50.3 (–, CH_2), 50.9 (+, OCH_3), 55.0 (+, OCH_3), 82.5 (C_{quat} , *Ct*Bu), 106.8 (C_{quat} , Cbt-C), 112.0 (+, Aryl-C), 112.4 (+, Aryl-C), 119.0 (+, Aryl-C), 129.2 (+, Aryl-C), 140.3 (C_{quat} , C_{ipso}), 152.7 (C_{quat} , Aryl-C), 159.5 (C_{quat} , NCO_2), 162.5 (C_{quat} , C=O). – $\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{NO}_5$ (347.4).

2-[*tert*-Butoxycarbonyl-(3-methoxybenzyl)-amino]cyclobut-1-encarbonsäure (**159a**).

Zu einer Lösung von **158a** (2.28 g, 6.56 mmol) in einem ternären Gemisch aus Wasser/THF/*i*PrOH (60 mL, 1 : 1 : 1) wurde Lithiumhydroxid (629 mg, 26.3 mmol) bei 20 °C gegeben und die Lösung wurde 48 h gerührt. Entfernen flüchtiger Anteile im Vakuum, Ansäuern des Rückstands mit 1 N HCl (30 mL), Extraktion der wässrigen Phase mit EtOAc (2×100 mL),

Trocknen der vereinten organischen Phasen über MgSO_4 and und Reinigung des Rückstands an 50 g Kieselgel (3×30 cm, Pentan/ Et_2O = 2 : 1, Ninhydrin, R_f = 0.31) ergab 1.99 g (91%) von **159a** als farbloses Öl. – IR (KBr): ν = 3433 cm^{-1} , 3269, 3027, 2973, 1675 (C=O), 1641 (C=O), 1444, 1422, 1326, 1040, 755, 699, 612. – ^1H -NMR (250 MHz, CDCl_3): δ = 1.43 (s, 9 H, *t*Bu), 2.31–2.51 (m, 2 H, Cbt-H), 2.82–3.00 (m, 2 H, Cbt-H), 3.76 (s, 3 H, OCH_3), 5.08–5.27 (br s, 1 H, OH), 6.61–6.94 (m, 3 H, Aryl-H), 7.20 (t, 3J = 3.82 Hz, 1 H, Aryl-H). – ^{13}C -NMR (62.9 MHz, CDCl_3 , DEPT): δ = 23.6 (–, CH_2), 28.0 (+, *t*Bu), 31.7 (–, CH_2), 50.4 (–, CH_2), 55.1 (+, OCH_3), 83.2 (C_{quat} , *Ct*Bu), 107.0 (C_{quat} , Cbt-C), 112.3 (+, Aryl-C), 112.4 (+, Aryl-C), 119.0 (+, Aryl-C), 129.3 (+, Aryl-C), 139.8 (C_{quat} , C_{ipso}), 152.9 (C_{quat} , Aryl-C), 159.5 (C_{quat} , NCO_2), 166.3 (C_{quat} , C=O). – $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{NO}_5$ (333.4).

2-({2-[*tert*-Butoxycarbonyl-(3-methoxybenzyl)-amino]-cyclobut-1-encarbonyl}-amino)-3-(1*H*-indol-3-yl)-propionsäuremethylester (**160a**). Zu einer

Lösung von **159a** (1.43 g, 4.22 mmol) in THF (80 mL) wurde (*S*)-Tryptophanmethylester Hydrochlorid (1.18 g, 4.61 mmol) und 2,4,6-collidine (1.23 g, 10.1 mmol) gegeben. Die Lösung wurde für 20 min bei 20 °C gerührt und dann auf 0 °C gekühlt. Es wurde eine Lösung von DCC (1.05 g, 5.06 mmol) in THF (50 mL) hinzugefügt und unter Erwärmung auf 20 °C für 18 h gerührt. Der Niederschlag wurde abfiltriert und flüchtige Anteile im Vakuum entfernt. Säulenchromatografische

Reinigung des Rückstands an 50 g Kieselgel (3 × 20 cm, Pentan/Et₂O = 1 : 1, Ninhydrin, R_f = 0.20) ergab 1.49 g (84%) von **160a** als farbloser Feststoff. – IR (Film): ν = 3327 cm⁻¹ (NH), 3062, 3028, 2929, 1734 (C=O), 1669 (C=O), 1454, 1410, 1347, 1195, 1029, 749, 699. – ¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 1.42 (s, 9 H, *t*Bu), 2.27–2.52 (m, 2 H, Cbt-H), 2.81–3.07 (m, 2 H, Cbt-H), 3.71 (s, 3 H, OCH₃), 5.24 (d, ³J = 7.76 Hz, 1 H, A-Teil eines AB-Systems), 5.33 (d, ³J = 7.76 Hz, 1 H, B-Teil eines AB-Systems), 5.57 (dd, ²J = 3.66 Hz, 1 H, CH), 6.48 (dd, ²J = 3.48 Hz, 1 H, CH), 7.08 (d, ³J = 4.28 Hz, 2 H, Aryl-H), 7.17 (d, ³J = 4.28 Hz, 2 H, Aryl-H), 7.28–7.49 (m, 5 H, Aryl-H). – ¹³C-NMR (62.9 MHz, CDCl₃, DEPT): δ = 23.3 (–, CH₂), 28.0 (+, *t*Bu), 49.8 (–, CH₂), 52.8 (+, CH₃), 56.1 (+, CH), 82.5 (C_{quat}, *Ct*Bu), 109.5 (C_{quat}, Cbt-C), 127.2 (+, 2 C, Aryl-C), 128.3 (+, 2 C, Aryl-C), 128.4 (+, Aryl-C), 128.7 (+, 2 C, Aryl-C), 128.9 (+, 2 C, Aryl-C), 132.4 (C_{quat}, C_{ipso}), 136.6 (C_{quat}, C_{ipso}), 137.3 (C_{quat}, C_{ipso}), 146.3 (C_{quat}, Cbt-C), 152.8 (C_{quat}, NCO₂), 161.6 (C_{quat}, NC=O), 171.4 (C_{quat}, C=O). – C₃₀H₃₅N₃O₅ (533.6).

2-(2-Methoxybenzylamino)cyclobut-1-encarbonsäuremethylester (**157b**). Zu einer

Lösung von **7** (1.99 g, 13.6 mmol) in DMF (30 mL) wurde bei 0 °C *o*-Methoxybenzylamin (1.80 g, 14.9 mmol), Lithiumiodid (2.00 g, 14.9 mmol) und Ethyldiisopropylamin (1.93 g, 14.9 mmol) zugegeben und die Lösung wurde unter Erwärmung auf 20 °C für 3 d gerührt. Es wurde ges. NaHCO₃-Lösung (200 mL) zugegeben und die wässrige Phase mit Et₂O (3×100 mL) extrahiert. Entfernen

des Lösungsmittels im Vakuum und Trocknen der vereinten organischen Phasen

über Na_2SO_4 ergab 2.78 g (85%) von **157b** als gelbliches Öl (Et_2O , Ninhydrin, $R_f = 0.70$). – IR (KBr): $\nu = 3443 \text{ cm}^{-1}$ (NH), 3323 (NH), 3052, 2951, 1739 (C=O), 1670 (C=O), 1492, 1435, 1404, 1337, 1221, 1093, 1015, 796, 736. – ^1H -NMR (250 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.41$ (s, 9 H, *t*Bu), 2.30–2.53 (m, 2 H, Cbt-H), 2.89–3.02 (m, 2 H, Cbt-H), 3.61 (s, 3 H, OCH_3), 3.76 (s, 3 H, OCH_3), 5.28 (s, 2 H, CH_2), 6.64–6.90 (m, 3 H, Aryl-H), 7.06–7.34 (m, 1 H, Aryl-H). – ^{13}C -NMR (62.9 MHz, CDCl_3 , DEPT): $\delta = 24.0$ (–, CH_2), 28.0 (+, *t*Bu), 32.2 (–, CH_2), 50.3 (–, CH_2), 50.9 (+, OCH_3), 55.0 (+, OCH_3), 82.5 (C_{quat} , *Ct*Bu), 106.8 (C_{quat} , Cbt-C), 112.0 (+, Aryl-C), 112.4 (+, Aryl-C), 119.0 (+, Aryl-C), 129.2 (+, Aryl-C), 140.3 (C_{quat} , C_{ipso}), 152.7 (C_{quat} , Aryl-C), 159.5 (C_{quat} , NCO_2), 162.5 (C_{quat} , C=O). – $\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{NO}_5$ (347.4). – $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{NO}_3$ (247.3).

2-[tert-Butoxycarbonyl-(2-methoxybenzyl)-amino]cyclobut-1-encarbonsäuremethyl-

ester (**158b**). Eine Lösung von **157b** (3.36 g, 13.6 mmol) in THF (100 mL) wurde auf -78°C gekühlt und bei dieser Temperatur für 10 min gerührt. Dann wurde *n*BuLi (5.96 mL, 13.7 mmol, 2.3 M Lösung in Hexan) zugegeben. Die tiefviolette Lösung wurde für 20 min bei dieser Temperatur gerührt, dann wurde eine Lösung von Boc_2O (3.02 g (13.9 mmol) in THF (50 mL) zugegeben. Die Lösung

wurde 1 h bei dieser Temperatur gerührt und unter Erwärmung auf 20°C für weitere 18 h. Quenchen mit ges. NH_4Cl -Lösung (10 mL), Extraktion mit Et_2O ($2 \times 50 \text{ mL}$), Trocknen der vereinten organischen Phasen über MgSO_4 , Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum und säulenchromatografische Reinigung des Rückstands an 50 g Kieselgel ($3 \times 30 \text{ cm}$, Pentan/ $\text{Et}_2\text{O} = 3 : 1$, Ninhydrin, $R_f = 0.69$) ergab 3.73 g (79%) von **158b** als gelbliches Öl. – IR (Film): $\nu = 3454 \text{ cm}^{-1}$, 3310, 3090, 2951, 2916, 1740 (C=O), 1646 (C=O), 1476, 1433, 1401, 1343, 1317, 1094, 796, 733. – ^1H -NMR (250 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.41$ (s, 9 H, *t*Bu), 2.30–2.53 (m, 2 H, Cbt-H), 2.89–3.02 (m, 2 H, Cbt-H), 3.61 (s, 3 H, OCH_3), 3.76 (s, 3 H, OCH_3), 5.28 (s, 2 H, CH_2), 6.64–6.90 (m, 3 H, Aryl-H), 7.06–7.34 (m, 1 H, Aryl-H). – ^{13}C -NMR (62.9 MHz, CDCl_3 , DEPT): $\delta = 24.0$ (–, CH_2), 28.0 (+, *t*Bu), 32.2 (–, CH_2), 50.3 (–, CH_2), 50.9 (+, OCH_3), 55.0 (+, OCH_3), 82.5 (C_{quat} , *Ct*Bu), 106.8 (C_{quat} , Cbt-C), 112.0 (+, Aryl-C), 112.4 (+, Aryl-C), 119.0 (+, Aryl-C), 129.2 (+, Aryl-C), 140.3 (C_{quat} , C_{ipso}), 152.7 (C_{quat} , Aryl-C), 159.5 (C_{quat} , NCO_2), 162.5 (C_{quat} , C=O). – $\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{NO}_5$ (347.4).

2-[*tert*-Butoxycarbonyl-(2-methoxybenzyl)-amino]cyclobut-1-encarbonsäure (159b).

Zu einer Lösung von **158b** (2.28 g, 6.56 mmol) in einem ternären Gemisch aus Wasser/THF/*i*PrOH (60 mL, 1 : 1 : 1) wurde Lithiumhydroxid (629 mg, 26.3 mmol) bei 20 °C gegeben und die Lösung wurde 48 h gerührt. Entfernen flüchtiger Anteile im Vakuum, Ansäuern des Rückstands mit 1 N HCl (30 mL), Extraktion der wässrigen Phase mit EtOAc (2 × 100 mL), Trocknen der vereinten

organischen Phasen über MgSO₄ and und Reinigung des Rückstands an 50 g Kieselgel (3 × 30 cm, Pentan/Et₂O = 2 : 1, Ninhydrin, *R*_f = 0.31) ergab 1.79 g (82%) von **159b** als farbloses Öl. – IR (KBr): ν = 3227 cm⁻¹ (NH), 3119 (NH), 3074, 2995, 2952, 2913, 1663 (C=O), 1438, 1402, 1325, 1204, 1049, 970, 944, 839, 778, 759, 735, 629, 554. – ¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 1.43 (s, 9 H, *t*Bu), 2.31–2.51 (m, 2 H, Cbt-H), 2.82–3.00 (m, 2 H, Cbt-H), 3.76 (s, 3 H, OCH₃), 5.08–5.27 (br s, 1 H, OH), 6.61–6.94 (m, 3 H, Aryl-H), 7.20 (t, ³*J* = 3.82 Hz, 1 H, Aryl-H). – ¹³C-NMR (62.9 MHz, CDCl₃, DEPT): δ = 23.6 (–, CH₂), 28.0 (+, *t*Bu), 31.7 (–, CH₂), 50.4 (–, CH₂), 55.1 (+, OCH₃), 83.2 (C_{quat}, C*t*Bu), 107.0 (C_{quat}, Cbt-C), 112.3 (+, Aryl-C), 112.4 (+, Aryl-C), 119.0 (+, Aryl-C), 129.3 (+, Aryl-C), 139.8 (C_{quat}, C_{ipso}), 152.9 (C_{quat}, Aryl-C), 159.5 (C_{quat}, NCO₂), 166.3 (C_{quat}, C=O). – C₁₈H₂₃NO₅ (333.4).

{[2-(Benzyl-*tert*-butoxycarbonyl-amino)cyclobut-1-encarbonyl]-amino}essigsäureme-

thylester (160b). Zu einer Lösung von **159b** (1.44 g, 4.75 mmol) in THF (50 mL) wurde bei 0 °C Prolinmethylester Hydrochlorid (656 mg, 5.23 mmol), 2,4,6-Collidin (1.38 g, 11.4 mmol) und DCC (1.18 g, 5.70 mmol) zugegeben und die Suspension unter Erwärmung auf 20 °C für 12 h gerührt. Der Niederschlag wurde abfiltriert, flüchtige Anteile im Vakuum entfernt, der Rückstand in EtOAc (150 mL) gelöst und die organische Phase mit 1 N HCl

(50 mL), ges. NaCl-Lösung (50 mL) und ges. NaHCO₃-Lösung (2 × 50 mL) extrahiert. Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum, Trocknen über Na₂SO₄ und säulenchromatografische Reinigung des Rückstands an 50 g Kieselgel (3 × 20 cm, Pentan/Et₂O = 1 : 1 → 1 : 2, Ninhydrin, *R*_f = 0.32 [Pentan/Et₂O = 1 : 2]) ergab 1.58 g (89%) von **159b** als farbloser Feststoff. – IR (Film): ν = 3316 cm⁻¹ (NH), 3090, 2950, 2868, 1754 (C=O), 1667 (C=O), 1473, 1434, 1399, 1367, 1342, 1297, 1188, 1026,

1004, 792, 732. – $^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): δ = 1.42 (s, 9 H, *t*Bu), 2.27–2.52 (m, 2 H, Cbt-H), 2.81–3.07 (m, 2 H, Cbt-H), 3.71 (s, 3 H, OCH_3), 5.24 (d, 3J = 7.76 Hz, 1 H, A-Teil eines AB-Systems), 5.33 (d, 3J = 7.76 Hz, 1 H, B-Teil eines AB-Systems), 5.57 (dd, 2J = 3.66 Hz, 1 H, CH), 6.48 (dd, 2J = 3.48 Hz, 1 H, CH), 7.08 (d, 3J = 4.28 Hz, 2 H, Aryl-H), 7.17 (d, 3J = 4.28 Hz, 2 H, Aryl-H), 7.28–7.49 (m, 5 H, Aryl-H). – $^{13}\text{C-NMR}$ (62.9 MHz, CDCl_3 , DEPT): δ = 23.3 (–, CH_2), 28.0 (+, *t*Bu), 49.8 (–, CH_2), 52.8 (+, CH_3), 56.1 (+, CH), 82.5 (C_{quat} , C*t*Bu), 109.5 (C_{quat} , Cbt-C), 127.2 (+, 2 C, Aryl-C), 128.3 (+, 2 C, Aryl-C), 128.4 (+, Aryl-C), 128.7 (+, 2 C, Aryl-C), 128.9 (+, 2 C, Aryl-C), 132.4 (C_{quat} , C_{ipso}), 136.6 (C_{quat} , C_{ipso}), 137.3 (C_{quat} , C_{ipso}), 146.3 (C_{quat} , Cbt-C), 152.8 (C_{quat} , NCO_2), 161.6 (C_{quat} , NC=O), 171.4 (C_{quat} , C=O). – $\text{C}_{26}\text{H}_{29}\text{ClN}_2\text{O}_5$ (485.0).

2-Benzylaminocyclobut-1-encarbonsäuremethylester (157c). Zu einer Lösung von

Benzylamin (1.63 g, 15.2 mmol) in DMF (10 mL) wurde eine Lösung von **7** (2.23 g, 15.2 mmol) in DMF (10 mL), NEt_3 (1.54 g, 15.2 mmol) und Lil (2.03 g, 15.2 mmol) gegeben und für 2 d gerührt. Es wurde ges. NaHCO_3 -Lösung (400 mL) zugegeben und die wässrige Phase mit Et_2O (3 $\times$ 100 mL) extrahiert. Trocknen der vereinten organischen Phasen über Na_2SO_4 , Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum und

säulenchromatografische Reinigung des Rückstands an 20 g Kieselgel (2 $\times$ 2 cm, Et_2O /Pentan = 1 : 1, R_f = 0.64 [Et_2O]) und Umkristallisation des rohen Cyclobutens aus Et_2O /Pentan ergab 2.82 g (85%) von **157c** als farbloser Feststoff. – IR (KBr): ν = 3443 cm^{-1} (NH), 3323 (NH), 3052, 2951, 1739 (C=O), 1670 (C=O), 1492, 1435, 1404, 1337, 1221, 1093, 1015, 796, 736. – $^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): δ = 2.45–2.46 (m, 2 H, Cbt-H), 2.48–2.55 (m, 2 H, Cbt-H), 3.66 (s, 3 H, OCH_3), 4.32 (d, 2J = 3.19 Hz, CH_2Ph), 5.77–5.87 (br. s., 1 H, NH), 7.26–7.39 (m, 5 H, Aryl-H). – $^{13}\text{C-NMR}$ (62.9 MHz, CDCl_3 , DEPT): δ = 21.6 (–, CH_2), 26.7 (–, CH_2), 47.5 (–, CH_2), 50.1 (+, OCH_3), 92.3 (C_{quat} , Cbt-C), 127.0 (+, 2 C, Aryl-C), 127.5 (+, Aryl-C), 128.7 (+, 2 C, Aryl-C), 138.6 (C_{quat} , C_{ipso}), 156.7 (C_{quat} , Cbt-C), 164.6 (C_{quat} , C=O). – Die übrigen experimentellen Daten stimmen mit den in der Literatur berichteten überein.^[173]

2-(Benzyl-tert-butoxycarbonyl-amino)-cyclobut-1-encarbonsäuremethylester (**158c**).

Eine Lösung von **157c** (2.98 g, 13.7 mmol) in THF (100 mL) wurde auf -78°C gekühlt und bei dieser Temperatur für 30 min gerührt. Dann wurde *n*BuLi (7.47 mL, 16.4 mmol, 2.2 M Lösung in Hexan) zugegeben. Die tiefrote Lösung wurde für 20 min bei dieser Temperatur gerührt, dann wurde eine Lösung von Boc_2O (3.59 g, 16.4 mmol) in THF (50 mL) zugegeben. Die Lösung wurde 1 h bei

dieser Temperatur gerührt und unter Erwärmung auf 20°C für weitere 16 h. Quenchen mit ges. NH_4Cl -Lösung (10 mL), Extraktion mit Et_2O (2×50 mL), Trocknen der vereinten organischen Phasen über Na_2SO_4 , Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum und säulenchromatografische Reinigung des Rückstands an 50 g Kieselgel (3×30 cm, Pentan/ Et_2O = 10 : 1, Ninhydrin, R_f = 0.40) ergab 3.68 g (85%) von **158c** als farbloses Öl. – IR (Film): ν = 3323 cm^{-1} , 2977, 2923, 1726 (C=O), 1670 (C=O), 1454, 1407, 1369, 1347, 1233, 1154, 843, 748, 701. – ^1H -NMR (250 MHz, CDCl_3): δ = 1.41 (s, 9 H, *t*Bu), 2.27–2.53 (m, 2 H, Cbt-H), 2.88–3.05 (m, 2 H, Cbt-H), 3.61 (s, 3 H, OCH_3), 5.31 (s, 2 H, CH_2), 7.11–7.39 (m, 5 H, Aryl-H). – ^{13}C -NMR (62.9 MHz, CDCl_3 , DEPT): δ = 24.0 (–, CH_2), 28.0 (+, *t*Bu), 32.3 (–, Cbt-C), 50.5 (–, CH_2), 50.9 (+, OCH_3), 82.5 (C_{quat} , *Ct*Bu), 106.7 (C_{quat} , Cbt-C), 126.7 (+, 3 C, Aryl-C), 128.2 (+, 2 C, Aryl-C), 138.6 (C_{quat}), 150.1 (C_{quat} , NC=O), 152.7 (C_{quat} , C=O), 162.5 (C_{quat} , C=O).

2-(Benzyl-tert-butoxycarbonyl-amino)cyclobut-1-encarbonsäure (**159c**). Zu einer

Lösung von **158c** (2.56 g, 8.08 mmol) in THF/Wasser (70 mL, 1:1) wurde *i*PrOH gegeben, bis die Lösung klar wurde. Bei 20°C wurde LiOH (580 mg, 24.2 mmol) zugegeben und die Lösung für 24 h bei dieser Temperatur gerührt. Entfernen flüchtiger Anteile im Vakuum, Lösen des Rückstands in EtOAc (100 mL), Ansäuern mit 1 N HCl (30 mL), Extraktion mit EtOAc (2×50 mL), Trocknen über Na_2SO_4 und

Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum ergab 2.18 g (89%) von **159c** als farbloser Feststoff. – IR (KBr): ν = 3311 cm^{-1} , 3086, 3060, 3039, 3005, 2985, 2964, 2953, 2932, 2918, 2874, 1733 (C=O), 1663 (C=O), 1469, 1405, 1318, 1208, 1187, 1138, 989, 700. – ^1H -NMR (250 MHz, CDCl_3): δ = 1.41 (s, 9 H, *t*Bu), 2.31–2.54 (m, 2 H, Cbt-H), 2.81–2.97 (m, 2 H, Cbt-H), 5.10–5.27 (s, 2 H, CH_2Ph), 7.09–7.38 (m, 5 H, Aryl-H). – ^{13}C -NMR (62.9 MHz, CDCl_3 , DEPT): δ = 23.6 (–, CH_2), 27.9 (+, *t*Bu), 31.6

(C_{quat}, Cbt-C), 50.2 (–, CH₂), 83.2 (C_{quat}, C_tBu), 106.9 (C_{quat}, Cbt-C), 126.8 (+, 2 C, Aryl-C), 127.0 (+, Aryl-C), 128.3 (+, 2 C, Aryl-C), 138.2 (C_{quat}, C_{ipso}), 152.9 (C_{quat}, NC=O), 166.3 (C_{quat}, C=O). – C₁₇H₂₁NO₄ (303.36).

{[2-(Benzyl-*tert*-butoxycarbonyl-amino)cyclobut-1-encarbonyl]-amino}essigsäureme-

thylester (**160c**). Zu einer Lösung von **159c** (1.44 g, 4.75 mmol) in THF (50 mL) wurde bei 0 °C Glycinmethylester Hydrochlorid (656 mg, 5.23 mmol), 2,4,6-Collidin (1.38 g, 11.4 mmol) und DCC (1.18 g, 5.70 mmol) zugegeben und die Suspension unter Erwärmung auf 20 °C für 12 h gerührt. Der Niederschlag wurde abfiltriert, flüchtige Anteile im Vakuum entfernt, der Rückstand

in EtOAc (150 mL) gelöst und die organische Phase mit 1 N HCl (50 mL), ges. NaCl-Lösung (50 mL) und ges. NaHCO₃-Lösung (2 × 50 mL) extrahiert. Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum, Trocknen über Na₂SO₄ und säulenchromatografische Reinigung des Rückstands an 50 g Kieselgel (3 × 20 cm, Pentan/Et₂O = 1 : 1 → 1 : 2, Ninhydrin, R_f = 0.32 [Pentan/Et₂O = 1 : 2]) ergab 1.58 g (89%) von **159c** als farbloser Feststoff. – IR (KBr): ν = 3249 cm^{–1}, 3063, 3030, 2959, 2878, 1675 (C=O), 1649 (C=O), 1460, 1432, 1415, 1339, 1317, 1299, 1235, 1129, 1080, 965, 757, 711. – ¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 1.42 (s, 9 H, *t*Bu), 2.27–2.52 (m, 2 H, Cbt-H), 2.81–3.07 (m, 2 H, Cbt-H), 3.71 (s, 3 H, OCH₃), 5.24 (d, ³J = 7.76 Hz, 1 H, A-Teil eines AB-Systems), 5.33 (d, ³J = 7.76 Hz, 1 H, B-Teil eines AB-Systems), 5.57 (dd, ²J = 3.66 Hz, 1 H, CH), 6.48 (dd, ²J = 3.48 Hz, 1 H, CH), 7.08 (d, ³J = 4.28 Hz, 2 H, Aryl-H), 7.17 (d, ³J = 4.28 Hz, 2 H, Aryl-H), 7.28–7.49 (m, 5 H, Aryl-H). – ¹³C-NMR (62.9 MHz, CDCl₃, DEPT): δ = 23.3 (–, CH₂), 28.0 (+, *t*Bu), 49.8 (–, CH₂), 52.8 (+, CH₃), 56.1 (+, CH), 82.5 (C_{quat}, C_tBu), 109.5 (C_{quat}, Cbt-C), 127.2 (+, 2 C, Aryl-C), 128.3 (+, 2 C, Aryl-C), 128.4 (+, Aryl-C), 128.7 (+, 2 C, Aryl-C), 128.9 (+, 2 C, Aryl-C), 132.4 (C_{quat}, C_{ipso}), 136.6 (C_{quat}, C_{ipso}), 137.3 (C_{quat}, C_{ipso}), 146.3 (C_{quat}, Cbt-C), 152.8 (C_{quat}, NCO₂), 161.6 (C_{quat}, NC=O), 171.4 (C_{quat}, C=O). – C₂₀H₂₆N₂O₅ (374.4).

2-(4-Chlorbenzylamino)-cyclobut-1-encarbonsäuremethylester (157d). Zu einer

Lösung von **7** (2.80 g, 19.1 mmol) in DMF (10 mL) wurde bei 0 °C *p*-Chlorbenzylamin (2.97 g, 21.0 mmol), Lithiumiodid (2.81 g, 21.0 mmol) und Ethyldiisopropylamin (2.71 g, 21.0 mmol) gegeben und die Lösung unter Erwärmung auf 20 °C für 3 d gerührt. Es wurde ges. NaHCO₃-Lösung (200 mL) zugegeben und mit Et₂O (3 × 100 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden mit ges. NaHCO₃-Lösung (2 × 50 mL) reextrahiert und über Na₂SO₄

getrocknet. Umkristallisation des resultierenden Feststoffs aus Et₂O/Pentan ergab 4.74 g (99%) von **157d** als leicht gelber Feststoff (*R*_f = 0.66, Et₂O, Ninhydrin). – IR (KBr): ν = 3443 cm⁻¹ (NH), 3323 (NH), 3052, 2951, 1739 (C=O), 1670 (C=O), 1492, 1435, 1404, 1337, 1221, 1093, 1015, 796, 736. – ¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 2.38–2.45 (m, 2 H, Cbt-H), 2.48–2.59 (m, 2 H, Cbt-H), 3.65 (s, 3 H, OCH₃), 4.29 (dd, ²*J* = 3.07 Hz, 2 H, CH₂), 5.71–6.00 (br s, 1 H, NH), 7.09–7.40 (m, 4 H, Aryl-H). – ¹³C-NMR (62.9 MHz, CDCl₃, DEPT): δ = 21.6 (–, CH₂), 26.7 (–, CH₂), 46.9 (–, CH₂), 50.1 (+, OCH₃), 92.9 (C_{quat}, Cbt-C), 128.3 (+, 2 C, Aryl-C), 128.8 (+, 3 C, Aryl-C), 133.3 (C_{quat}, C_{ipso}), 137.2 (C_{quat}, Cbt-C), 164.6 (C_{quat}, C=O). – C₁₃H₁₄ClNO₂ (251.7).

2-[tert-Butoxycarbonyl-(4-chlorbenzyl)amino]cyclobut-1-encarbonsäuremethylester

(**158d**). Eine Lösung von **157d** (1.74 g, 6.92 mmol) in THF (60 mL) wurde auf –78 °C gekühlt und bei dieser Temperatur für 20 min gerührt. Dann wurde *n*BuLi (3.04 mL, 6.99 mmol, 2.3 M Lösung in Hexan) hinzugegeben, die tiefrote Lösung bei dieser Temperatur für 20 min gerührt und eine Lösung von Boc₂O (1.54 g (7.06 mmol) in THF (20 mL) zugegeben. Es wurde 1 h bei dieser Temperatur und weitere 8 h unter Erwärmung auf 20 °C gerührt und mit ges. NH₄Cl-

Lösung (10 mL) gequencht. Extraktion mit Et₂O (3 × 100 mL), Trocknen der vereinten organischen Phasen über MgSO₄, Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum und säulenchromatografische Reinigung an 50 g Kieselgel (3 × 30 cm, Pentan/Et₂O = 10 : 1, Ninhydrin, *R*_f = 0.64) ergab 1.99 g (82%) von **158d** als farbloser Feststoff. – IR (KBr): ν = 3319 cm⁻¹, 3213, 3090, 3068, 2961, 2928, 1682 (C=O), 1495, 1462, 1443, 1325, 1229, 1092, 1016, 819, 813, 804, 735, 604, 553, 433. – ¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 1.41 (s, 9 H, *t*Bu), 2.30–2.49 (m, 2 H, Cbt-H), 2.86–3.16 (m, 2 H, Cbt-H), 3.61 (s, 3 H, OCH₃), 5.27 (s, 2 H, CH₂), 7.14 (d, ³*J* = 4.29 Hz, 2 H, Aryl-

H), 7.25 (d, $^3J = 4.29$ Hz, 2 H, Aryl-H). – ^{13}C -NMR (62.9 MHz, CDCl_3 , DEPT): $\delta = 24.0$ (–, CH_2), 28.0 (+, $t\text{Bu}$), 32.2 (–, CH_2), 50.0 (–, CH_2), 51.0 (+, OCH_3), 82.8 (C_{quat} , $\text{C}t\text{Bu}$), 106.2 (C_{quat} , $\text{C}bt\text{-C}$), 128.2 (+, 2 C, Aryl-C), 128.4 (+, 2 C, Aryl-C), 132.5 (C_{quat} , C_{ipso}), 137.2 (C_{quat} , C_{ipso}), 152.6 (C_{quat} , NC=O), 162.5 (C_{quat} , C=O). – $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{ClNO}_4$ (351.8).

2-[*tert*-Butoxycarbonyl-(4-chlorbenzyl)amino]cyclobut-1-encarbonsäure (159d). Zu

einer Lösung von **158d** (1.49 g, 4.24 mmol) in einem ternären Gemisch aus Wasser/THF/*i*PrOH (60 mL, 1 : 1 : 1) wurde bei 20 °C Lithiumhydroxid gegeben (304 mg, 12.7 mmol) und für 6 h gerührt. Flüchtige Anteile wurden im Vakuum entfernt, der Rückstand in EtOAc (100 mL) gelöst und mit 1 N HCl (30 mL) extrahiert. Reextraktion der wässrigen Phase mit EtOAc (100 mL) und Trocknen der vereinten organischen Phasen über MgSO_4 ergab

1.36 g (95%) von **158d** als farbloser Feststoff ($R_f = 0.55$, Pentan/ $\text{Et}_2\text{O} = 1 : 1$, Ninhydrin). – IR (Film): $\nu = 3304\text{ cm}^{-1}$, 3055, 2950, 1736 (C=O), 1659 (C=O), 1457, 1436, 1419, 1341, 1213, 745. – ^1H -NMR (250 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.42$ (s, 9 H, $t\text{Bu}$), 2.31–2.66 (m, 2 H, $\text{C}bt\text{-H}$), 2.74–3.02 (m, 2 H, $\text{C}bt\text{-H}$), 5.20 (s, 2 H, CH_2), 7.13 (d, $^3J = 4.19$ Hz, 2 H, Aryl-H), 7.26 (d, $^3J = 4.23$ Hz, 2 H, Aryl-H). – ^{13}C -NMR (62.9 MHz, CDCl_3 , DEPT): $\delta = 23.7$ (–, CH_2), 28.0 (+, $t\text{Bu}$), 32.0 (–, CH_2), 50.0 (–, CH_2), 83.3 (C_{quat} , $\text{C}t\text{Bu}$), 106.2 (C_{quat} , $\text{C}bt\text{-C}$), 128.3 (+, 2 C, Aryl-C), 128.4 (+, 2 C, Aryl-C), 132.7 (C_{quat} , C_{ipso}), 136.9 (C_{quat} , C_{ipso}), 152.6 (C_{quat} , NC=O), 166.8 (C_{quat} , C=O). – $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{ClNO}_4$ (337.8).

({2-[*tert*-Butoxycarbonyl-(4-chlorbenzyl)amino]cyclobut-1-encarbonyl}-amino)-phenyl-

essigsäuremethylester (160d). Zu einer Lösung von **159d** (1.23 g, 3.64 mmol) in THF (60 mL) wurde (*S*)-2-Phenylglycinmethylester Hydrochlorid (808 mg, 4.01 mmol) und 2,4,6-Collidin (1.06 g, 8.74 mmol) zugegeben. Die Lösung wurde für 20 min bei 20 °C gerührt, auf 0 °C abgekühlt und eine Lösung von DCC (902 mg, 4.37 mmol) in THF (10 mL) zugegeben. Rühren für 2 h bei 20 °C, Filtration des Niederschlags, Entfernen flüchtiger Anteile im Vakuum und

Reinigung des Rückstands an 50 g Kieselgel (3 × 20 cm, Pentan/ $\text{Et}_2\text{O} = 1 : 1$,

Ninhydrin, $R_f = 0.20$) ergab 1.49 g (84%) von **160d** als farbloser Feststoff. – IR (KBr): $\nu = 3396 \text{ cm}^{-1}$, 3197, 3078, 2947, 1670 (C=O), 1467, 1458, 1420, 1340, 1329, 756. – $^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.42$ (s, 9 H, *t*Bu), 2.27–2.52 (m, 2 H, Cbt-H), 2.81–3.07 (m, 2 H, Cbt-H), 3.71 (s, 3 H, OCH_3), 5.24 (d, $^3J = 7.76 \text{ Hz}$, 1 H, A-Teil eines AB-Systems), 5.33 (d, $^3J = 7.76 \text{ Hz}$, 1 H, B-Teil eines AB-Systems), 5.57 (dd, $^2J = 3.66 \text{ Hz}$, 1 H, CH), 6.48 (dd, $^2J = 3.48 \text{ Hz}$, 1 H, CH), 7.08 (d, $^3J = 4.28 \text{ Hz}$, 2 H, Aryl-H), 7.17 (d, $^3J = 4.28 \text{ Hz}$, 2 H, Aryl-H), 7.28–7.49 (m, 5 H, Aryl-H). – $^{13}\text{C-NMR}$ (62.9 MHz, CDCl_3 , DEPT): $\delta = 23.3$ (–, CH_2), 28.0 (+, *t*Bu), 49.8 (–, CH_2), 52.8 (+, CH_3), 56.1 (+, CH), 82.5 (C_{quat} , *Ct*Bu), 109.5 (C_{quat} , Cbt-C), 127.2 (+, 2 C, Aryl-C), 128.3 (+, 2 C, Aryl-C), 128.4 (+, Aryl-C), 128.7 (+, 2 C, Aryl-C), 128.9 (+, 2 C, Aryl-C), 132.4 (C_{quat} , C_{ipso}), 136.6 (C_{quat} , C_{ipso}), 137.3 (C_{quat} , C_{ipso}), 146.3 (C_{quat} , Cbt-C), 152.8 (C_{quat} , NCO_2), 161.6 (C_{quat} , NC=O), 171.4 (C_{quat} , C=O). – $\text{C}_{26}\text{H}_{29}\text{ClN}_2\text{O}_5$ (485.0).

2,3,4,5,6,7-Hexahydro-1-(butyl)[1H]cyclobuta[e][1,4]diazepin-2,5-dion (4a). Eine

Lösung aus **3h** (300 mg, 1.02 mmol) in DMSO (15 mL) wurde mit Natriumcyanid (57 mg, 1.16 mmol) versetzt und zunächst 3 h auf 100 °C, später 3 h auf 140 °C erhitzt. Nach dem Abkühlen auf 20 °C wurde die braune Lösung mit Wasser (100 mL) verdünnt und mit CH_2Cl_2 (3 × 30 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen

wurden mit ges. NaCl-Lösung (2 × 50 mL) gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum säulenchromatografische Reinigung des Rückstands an 25 g Kieselgel (2 × 10 cm, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH} = 100 : 3 \rightarrow 100 : 4$, $R_f = 0.28$) ergab 99 mg (45%) **4a** als gelbliche Kristalle. – Smp. 158–159 °C ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Pentan}$). – IR (KBr): $\nu = 3388 \text{ cm}^{-1}$ (NH), 3249 (NH), 3189 (NH), 3062, 3035, 2998, 2943, 2924, 2861, 1704 (C=O), 1666 (C=O), 1477, 1454, 1421, 1339, 1247, 1189, 962, 755. – $^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): $\delta = 2.33$ (t, $^3J = 3.8 \text{ Hz}$, 2 H, 6-H*), 2.43 (t, $^3J = 3.8 \text{ Hz}$, 2 H, 7-H*), 2.88 (t, $^3J = 7.0 \text{ Hz}$, 2 H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ar}$), 3.71 (t, $^3J = 7.0 \text{ Hz}$, 2 H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ar}$), 3.93 (d, $^3J = 5.0 \text{ Hz}$, 2 H, 3-H), 6.71 (br s, 1 H, NH), 7.12–7.30 (m, 5 H, Ar-H). – $^{13}\text{C-NMR}$ (62.9 MHz, CDCl_3 , DEPT): $\delta = 21.8$ (–, C-6*), 27.6 (–, C-7*), 34.8 (–, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ar}$), 46.7 (–, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ar}$), 47.6 (–, C-3), 114.2 (C_{quat} , C-5a), 126.9 (+, Ar-C), 128.6 (+, 2 Ar-C), 129.0 (+, 2 Ar-C), 137.9 (C_{quat} , Ar-C), 148.1 (C_{quat} , C-8a), 166.6 (C_{quat} , C=O), 167.1 (C_{quat} , C=O). – MS (EI, 70 eV), m/z (%): 256 (100) [M^+], 200 (8), 165 (6) [$\text{M}^+ - \text{C}_7\text{H}_7$], 152 (47) [$\text{M}^+ - \text{C}_8\text{H}_8$], 108 (56), 104 (44)

$[\text{C}_8\text{H}_8^+]$, 91 (13) $[\text{C}_7\text{H}_7^+]$. – $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2$ (256.3): ber. C 70.29, H 6.29, N 10.93; gef. C 70.09, H 6.35, N 10.86.

E. Zusammenfassung und Ausblick

Ziel der vorliegenden Arbeit war die Entwicklung eines Baukastensystems, um kurze, oligopeptidische Signalsequenzen (3–5 Aminosäuren) in ein konformativ fixiertes, rigides Grundgerüst vom Typ der heterocyclischen Template **1–6** einzubinden.

Dazu mussten zunächst einmal die entsprechenden Werkzeuge geschaffen werden, weshalb für die Cyclopropylidenacetate **7–9** eine leicht reproduzierbare und kostengünstige Darstellungsmethode entwickelt wurde. Das Schlüsselintermediat 2-(1'-Mesyloxycyclopropyl)essigsäure (**57**) wurde entweder aus Phenylessigsäuremethylester (**53**) oder 3,3-Dimethoxypropionat (**59a**) bzw. 3,3-Diethoxypropionat (**59b**) in einer Sequenz aus reduktiver Cyclopropanierung nach KULINKOVICH et al., Mesylierung und oxidativer Acetalspaltung oder aber Acetalspaltung mit anschließender Oxidation dargestellt. **57** wurde entweder in die Ester **61a–c** umgewandelt oder über das in situ dargestellte Säurechlorid chloriert bzw. bromiert und verestert. Die so ausgehend von **53** bzw. **59b** erhaltenen α -Chlor-**62a** und α -Bromester **62b** wurden durch Behandlung mit Triethylamin zum 2-Chlor-2-cyclopropylidenacetat (**7**) und 2-Bromcyclopropylidenacetat **8** mit Gesamtausbeuten von 55% (53%) und 52% (49%) dehydromesyliert. Das unsubstituierte Benzylcyclopropylidenacetat **9** wurde durch Dehydromesylierung von **61b** mit KO^tBu oder DBU in *t*-Butylmethylether in 60% (57%) Gesamtausbeute bezogen auf **53** (**59b**) erhalten. Dieser neue Zugang zum 2-Chlor-2-cyclopropylidenacetat (**7**) und dem 2-Bromanalogen **8** erfordert jeweils 6 einfache Stufen (4 einzelne Operationen) mit einer Gesamtausbeute von 53 bzw. 49% im Vergleich zu 5 Stufen mit 18% Gesamtausbeute und 3 Stufen mit 13% Gesamtausbeute in der Vergangenheit.^[92] Dies macht diese wertvollen multifunktionellen Bausteine sehr viel einfacher verfügbar als jemals zuvor. Das unsubstituierte Benzylcyclopropylidenacetat **9-Bn** ist nunmehr in 5 einfachen Stufen (4 einzelne Operationen) mit einer Gesamtausbeute von 60% zugänglich im Vergleich zu früher mit 31% in 4 Stufen gemäß der besten bisher publizierten Vorschrift. Das unsubstituierte Ethylcyclopropylidenacetat **9-Et** war ebenfalls in 5 einfachen Stufen (4 einzelnen Operationen) mit einer Gesamtausbeute von 36% zugänglich, wobei dieser letzte Weg die in großem Maßstab und in 59% Gesamtausbeute durchführbare Synthese von 2-(1'-Hydroxycyclopropyl)essigsäure (**57**) aus 3,3-Diethoxypropionat (**59b**) einschließt.

Auf diese Methode aufbauend, wurde ein komplementärer Zugang zu den am Dreiring substituierten Cyclopropylidenacetaten *cis*-**65a–m** entwickelt. Es gelang, die bereits etablierten Bedingungen der reduktiven Cyclopropanierung nach KULINKOVICH derart weiter zu entwickeln, dass ausgehend von **59b** mit befriedigender bis guter *cis*-Diastereoselektivität in nur vier Stufen und Gesamtausbeuten zwischen 50–80% die Cyclopropanole *cis*-**64-R**² erhalten wurden. Eine Barbier-artige Cyclopropanierung als Schlüsselschritt erlaubt im Vergleich zu den herkömmlichen Bedingungen eine sauberere Reaktionsführung mit minimaler Bildung von Nebenprodukten, somit besseren Ausbeuten und ergibt, je nach Substituent, befriedigende bis gute Diastereoselektivitäten. Durch die entwickelte Methodik steht eine größere Zahl variabel substituierter Cyclopropylidenacetate bequemer als jemals zuvor zur Verfügung. Diese sind nicht nur ideale Bausteine für heterocyclische Gerüste mit peptidischen Signalsequenzen, sondern auch für metallorganische Funktionalisierungen, z. B. im Sinne einer Heck-Reaktion, wie laufende Arbeiten im Arbeitskreis zeigen.

Unter Ausnutzung des exzellenten Michael-Akzeptor-Verhaltens von **7** konnte ein einfacher, sogar diastereoselektiver Zugang zu den Piperazinon-Gerüsten vom Typ **2** durch eine Sequenz von Michael-Addition und Abfangen der so erhaltenen sekundären Alkylcyclopropylamine mit α -Bromessigsäurechloriden entwickelt werden. Die so gebildeten gemischten Bishalogenide **73a–e** ergaben in einer zweifachen, cyclisierenden nucleophilen Substitution mit einem Satz von *N*-Nucleophilen in Ausbeuten von 30–99% die Piperazinone **2aa–ea**, Mimetika von natürlichen und unnatürlichen Dipeptiden und Vorläufern von Tripeptidmimetika, die zwar nicht die erhofften biologischen Wirkungen, jedoch zumindest schwach fungizide Aktivitäten aufweisen. Bemerkenswert ist die Vielfalt an realisierbaren Substituenten, ohne zwei zusätzliche Substituenten mitzurechnen, die über den Dreiring in **7** eingebracht werden könnten. Wie bereits dargestellt, führte die Substitution des Bromids in **78** mit Aminosäuren und folgendem kondensativen Ringschluss in guten Ausbeuten zu den bicyclischen Gerüsten **76** bzw. **79** mit prinzipiell derselben Vielfalt an Variationsstellen wie **2**.

Der neuartige β -Aminosäurebaustein 2-(Benzyloxycarbonylamino)-2-cyclopropylidenacetat (**10**) ist für den Aufbau peptidomimetischer Grundgerüste mindestens ebenso geeignet wie **7**. Das Aminocyclopropylidenacetat **10** wurde in 9 Stufen (5 einfache Operationen) mit 24% Gesamtausbeute ausgehend von (*S*)-Serin über das bekannte

Oxazolidin **83** mittels einer Kulinkovich-Reaktion zur Einführung des Dreirings dargestellt. Diese Arbeiten wurden im Arbeitskreis aufgegriffen und erfolgreich weiterentwickelt. Das Synthesepotential von **10** wurde ferner anhand des Aufbaus der diastereomeren RGD-Peptide **81a,b** ausgelotet. Eine Sequenz aus Michael-Addition von Glycin-*tert*-Butylester an **10**, Acylierung mit Bromacetylchlorid, intramolekularer Cyclisierung und hydrogenolytischer Entschützung ergab das Oxopiperazincarboxylat **90-*t*Bu** in 67% Ausbeute über 4 Stufen. Dieses wurde in einer Sequenz aus Peptidkupplung mit (*S*)-Arginin, Cyclisierung und Entschützung in die diastereomeren RGD-Peptide **81a,b** transformiert (87%, 4 Stufen). Die Synthese des zu **90-*t*Bu** analogen Oxopiperazincarboxylat **90-Me** war in 30% Gesamtausbeute auch ausgehend von **7** in 8 Stufen (5 einfachen Operationen) möglich. Dieses wurde alternativ ausgehend vom gemischten Bishalogenid **73a** durch Halogen-Azid- bzw. Halogen-Urotropin-Austausch in 60% Gesamtausbeute (ausgehend von **7**) über das Oxopiperazincarboxylat **94-H** in 6 Stufen dargestellt. Mit dem 2-(Benzyloxycarbonylamino)-2-cyclopropylidenacetat (**10**) steht nunmehr ein potenter und idealer Baustein zur Synthese spirocyclopropanierter Peptide zur Verfügung. Dieser ist zwar weniger reaktiv als das Chlorcyclopropylidenacetat **7**, jedoch vermeidet er auch einige Nachteile von **7**.

Wieder einmal konnte die einzigartige Reaktivität und synthetische Vielseitigkeit von 2-Chlor-2-cyclopropylidenacetat (**7**) mit dem Aufbau eines Peptidomimetikums **96a,b** mit inverser RGD-Sequenz über 13 Stufen (8 einfache Operationen) und in 31% Gesamtausbeute unter Beweis gestellt werden. Die hohe funktionelle Dichte im Startmaterial und die dadurch möglichen, jedoch nicht immer erwünschten, vielfältigen Reaktionswege, z. B. zu den Heterocyclen **2** und **3**, machte eine Optimierung des Cyclisierungsschrittes von **24** zu jedem der beiden möglichen Produkte, entweder zu dem α -Aminoester **2** (93%) oder dem α -Chlorlactam **3** (89% Ausbeute), nötig. Besonders Heterocyclen letzterer Art wurden auch schon in der Vergangenheit als Startmaterialien für die Synthese weiterer interessanter Produkte verwendet. Durch eine Mitsunobu-Reaktion mit dem zweifach Benzyloxycarbonylgeschützten Guanidin konnte direkt am Alkohol **97-OH** in 71% Ausbeute die potentielle Arginin-Seitenkette aufgebaut werden. Das nach saurer Entschützung erhaltene 2-Oxopiperazincarboxylat **100** wurde in der bewährten Sequenz aus Peptidkupplung und Cyclisierung in 82% Ausbeute zum vollgeschützten Tripeptid **102** und dieses hydrogenolytisch zu **96a,b** sauber und rückstandsfrei entschützt.

Nach 25 mehr oder minder erfolglosen Versuchen zum Aufbau der Neuropeptide **105** bzw. **106**, wurde die Methode von HUSSON et al. zum diastereoselektiven Aufbau von Pípecolinsäure als Beispiel herangezogen, um startend vom Oxopíperazincarboxylat **94-Bn** in 2 Stufen (45% Ausbeute) das Oxazolidin-anellierte Píperazinon **113** darzustellen. Dessen Deprotonierung und Abfangen des Amid-Enolats mit Benzylbromid ergab **114** in 80% Ausbeute. Die saure Entschützung und Oxidation zur Carbonsäure **115** scheiterte allerdings. In diesem Zusammenhang wurden auch die beiden β -Aminoalkohole **2dg** und **2dh** dargestellt. Die Erwartung, dass deren Deprotonierung und Reprotonierung durch thermodynamische Äquibrierung hochdiastereoselektiv verlaufen sollte, erfüllte sich aber nicht, vielmehr entstand dabei ein nicht näher definierbares Produktgemisch.

Da die Strecker-Reaktion prinzipiell auch einen diastereoselektiven Zugang zu den Neuropeptiden **105/106** ermöglichen sollte, wurde ausgehend von **7** in einer Sequenz aus Michael-Addition, Chlor-Azid-Austausch und Reduktion in 86% Ausbeute (über 3 Stufen) der Strecker-Vorläufer **127** dargestellt. Dieser wurde mit in situ aus NaCN/HOAc dargestellter Cyanwasserstoffsäure in Gegenwart von *p*-Methoxybenzaldehyd (*p*-Fluorbenzaldehyd) über **128a** (**128b**) nahezu quantitativ in das Strecker-Produkt **129a** umgewandelt, und dieses wiederum in 5 Stufen und 46% Gesamtausbeute in das Oxopíperazincarboxylat **132** transformiert. Zwar scheiterte dessen Kupplung mit (*S*)-Prolin zu **133** zunächst noch, jedoch sollte dies durch Wahl eines anderen Kupplungsreagenzes kein prinzipielles Problem mehr darstellen. Durch Kupplung der Oxopíperazincarboxylate vom Typ **132** mit Prolin bzw. Prolinmimetika könnten so in Zukunft Neuropeptide **134** mit einem nur noch durch die Verfügbarkeit der entsprechenden Aldehyde limitierten Substitutionsmuster in der aromatischen Seitenkette erschlossen werden. Durch entsprechende Katalysatorsysteme könnte die Strecker-Reaktion sogar diastereoselektiv bzw. analog zu HUSSON et al. enantioselektiv verlaufen.

Die erstmalige Addition von Indol (*N*-Methylindol) an **7** unter Vermittlung durch eine Lewis-Säure (Et_2AlCl) führte glatt zu den 1,1-disubstituierten Cyclopropanderivaten **143-H** (85%) und **143-Me** (83%), die in zwei Stufen zu den racemischen Tryptophananalogen **145-H** (90%) und **145-Me** (80%) transformiert wurden. Das Derivat **145-H** wurde mit diversen Aldehyden (Prenal, *p*-Anisidaldehyd und Piperonal) im Sinne einer Pictet-Spengler-Anellierung zu den Tetrahydro- β -carbolin-Derivaten **146–148** mit größerer Effizienz transformiert als die analogen nicht-

cyclopropylischen Vorläufer (87% für **146** vs. 62% und 89% für **147** vs. 61%). Die Kupplung von **148** mit (S)-Fmoc-Pro-Cl zu **153a,b** (90% Ausbeute) und basische Entschützung ergab in 69% Ausbeute das Cyclopropananalogon des cytostatischen Naturstoffs Demethoxyfumitremorgin C (**154a,b**, 3 Stufen, 11% Gesamtausbeute) als Diastereomerengemisch (1 : 1). Die Umsetzung von **146** mit *n*-Propylisocyanat ergab in sehr guten Ausbeuten das Cyclopropylanaloge der originalen Leitstruktur von Tadalafil mit einem Hydantoin-Rückgrat (**150**, 2 Stufen, 79% Gesamtausbeute), die Umsetzung von **147** mit Chloracetylchlorid und Cyclisierung mit Methylamin das Cyclopropylderivat des potenten PDE-5 Inhibitors Tadalafil (**152**, 3 Stufen, 71% Gesamtausbeute).

In einer Sequenz aus Michael-Addition und Umlagerung konnten ausgehend von **7** in Gegenwart eines Amins, Lithiumiodid und Hünig-Base in sehr guten Ausbeuten die 2-Aminocyclobutencarbonsäureester **157a–d** (83–99%) dargestellt werden, die als *tert*-Butoxycarbamate **158a–d** (79–92%) geschützt und zu den Carbonsäuren **159a–d** (76–89%) verseift wurden. Die Kupplung der so erhaltenen Carbonsäuren mit diversen Aminosäuren (Gly, Phg, Trp, Pro) führte zu den Dipeptiden **160a–d** (75–90%), wobei **160a** zum Cyclobuten-anellierten Siebenring **4a** cyclisiert werden konnte. Substrate dieses Typs könnten zukünftig bei Temperaturen um 180 °C zunächst zum 1,3-Butadien **161** umgelagert und in situ im Sinne einer Diels-Alder-Reaktion abgefangen werden, um in Gegenwart eines (Hetero)Dienophils anellierte Heterocyclen vom Typ **162** und **163** zugänglich zu machen. Hierbei erinnern Strukturen vom Typ **163** besonders an Konjugate zwischen Zuckern und Peptiden und versprechen interessante biologische Eigenschaften, zumal die natürlichen Vorbilder ohne Dreiring nach Literaturangaben interessante cytostatische Aktivität aufweisen.

Epilog

In den durch den Dreiring fixierten Gerüsten **1–6** ist auf kleinstem Raum eine bemerkenswerte Anzahl an Funktionalitäten vereint. Das bietet starke Werkzeuge, um niedermolekulare Agonisten/Antagonisten biologisch wichtiger Signalpeptide zu synthetisieren. Hierzu werden die teilweise neu geschaffenen Cyclopropylidenacetate **7–10** bei geschickter Wahl der Reaktionsbedingungen in wenigen Stufen zu entsprechenden Heterocyclen transformiert. Die entwickelte

Reaktionssequenz kann bei geeigneter Wahl von chiraler Katalysatoren im Sinne einer Strecker-Reaktion zukünftig auch dia- bzw. enantioselektiv durchgeführt werden und somit eine selektive Adressierung verschiedener Konformationsräume ermöglichen. Der im Endprodukt spiroanellierte Cyclopropanring begünstigt, in den acyclischen Vorstufen im Sinne eines Thorpe-Ingold-Effektes eine die Cyclisierung favorisierende Konformation.

Die Leistungsfähigkeit des Baukastensystems wurde in pharmakologischer Hinsicht an der in das Octahydro[2 H]pyrazino[1,2- α]pyrazin-Gerüst (**1**)^[183] eingebundenen RGD- bzw. der inversen RGD-Sequenz aufgezeigt und potentielle Indikationen in einer Bibliothek der Oxopiperazincarboxylate **2** auf den fungiziden bzw. insektiziden Bereich erweitert. Letztendlich wurde das Potential der Methodik anhand der Synthese von Spirocyclopropananaloga des cytostatischen Naturstoffs Demethoxyfumitremorgin C und eines Dreiring-Analogons bzw. einer Leitstruktur von Tadalafil (**5**, **6**) eindrücklich belegt.

Dieses Baukastensystem sollte es ermöglichen, niedermolekulare Agonisten/Antagonisten der im Zuge der Entschlüsselung des menschlichen Genoms bekannt werdenden biologisch wichtigen Signalpeptide zu synthetisieren. Die im Rahmen dieses Baukastensystems erarbeitete Methodik sollte zukünftig durch kombinatorische Synthese zur Leitstrukturoptimierung und biologische Evaluierung der so gefundenen Aktivsubstanzen ein breites Spektrum an peptidischen Wirkstoffen mit interessanten Eigenschaften für eine Vielzahl von Indikationen aus der Medizin und im Pflanzenschutz bereitstellen können. Die wäre ganz im Sinne von George S. Hammond: „*The most fundamental and lasting objective of synthesis is not production of new compounds, but production of properties.*“^[184]

cis-**66a-f** ($R^1 = H$)
cis-**67a-d**

71 **73a** **73a-e**

76dd
 $R^2 = (CH_2)_2\text{indolyl}$

78

79
 $R^2 = (CH_2)_2\text{indolyl}$

81a **81b** **83**

90-R
($R = \text{Me}, t\text{Bu}$)

94-R
($R = H, \text{Bn}$)

95 **96a** **96b**

97-R
 $R = H, \text{Bn}$

100 **105** **106** **113** **114** **115** **127** **128a** (R = OMe)
128b (R = F) **129a** **132a** **133** **134**

Publikationsverzeichnis

Teile der vorliegenden Arbeit wurden veröffentlicht:

Beiträge in rezensierten Fachzeitschriften

1) M. Es-Sayed, M. Beck, S. Bräse, A. de Meijere, C. Funke, K. Kather, M. Limbach, M. Lormann, C. Paulitz, C. Schulze, H. Wroblowsky, V. Zimmermann, *Proceedings of the 3rd Pacific Conference on Pesticide Science*, Hawaii **2003**, *im Druck*.

„Combichem at Bayer CropScience – What we have Learned, Exemplified by Recent Chemistry.”

2) M. Limbach, S. Dalai, A. de Meijere, *Adv. Synth. Catal.* **2004**, 346, 760–766.

„Advanced Synthesis of Cyclopropylideneacetates – Versatile Multifunctional Building Blocks for Organic Synthesis.”

3) M. Limbach, S. Dalai, A. Janssen, M. Es. Sayed, A. de Meijere, *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, *eingereicht*.

„The Addition of Indole to Methyl 2-Chloro-2-cyclopropylideneacetate en Route to Spirocyclopropanated Analogues of Demethoxyfumitremorgine C and of Tadalafil.”

4) M. Limbach, M. Es-Sayed, A. de Meijere, *Synthesis* **2004**, *in Vorbereitung*.

„Facile Synthesis of Structurally Diverse 2-Oxopiperazinones as Tripeptide Mimics.”

5) M. Limbach, M. Es-Sayed, A. de Meijere, *J. Org. Chem.* **2004**, *in Vorbereitung*.

„Synthesis of a RGD-Peptide From the New Peptide Building Block Methylbenzyloxycarbonylaminocyclopropylidene acetate.”

6) M. Limbach, M. Es-Sayed, A. de Meijere, *Chemistry* **2004**, *in Vorbereitung*.

„Synthesis of Rigidified Tripetidomimetics of the Inverse RGD-Sequence Starting from Methyl 2-chloro-2-cyclopropylideneacetate.”

7) M. Limbach, S. Kozhuskov, A. de Meijere, *Synlett* **2004**, *in Vorbereitung*.

„Cyclopropylideneacetates – Versatile Multifunctional Building Blocks for Organic Synthesis.”

8) M. Limbach, S. Dalai, A. Janssen, K. Rauch, A. de Meijere, *Synlett* **2004**, *in Vorbereitung*.

„Advanced Syntheses of Substituted Cyclopropylideneacetates – Further Versatile Multifunctional Building Blocks for Organic Synthesis.”

9) M. Limbach, V. Korotkov, C. Funke, A. de Meijere, *Synthesis* **2004**, in *Vorbereitung*.

„Facile Synthesis of Cyclobutene Amino Acids.”

Konferenzbeiträge und Vorträge

1) M. Es-Sayed, A. de Meijere, C. Funke, M. Limbach, *Proceedings of the abc Technologies 2004, Accelerated Bio & Chem Technologies, Basel* **2004**.

„A toolbox system for the formation of rigidified small peptides.”

2) M. Limbach, *Arbeitsgruppenbesuch der Bayer AG, Göttingen* **2003**.

„Konformativ rigidifizierte kleine Peptide und Peptidomimetika. – Ein Baukastensystem?“

3) M. Limbach, A. de Meijere, *Dutch-German Symposium, Göttingen* **2002**.

„Rigidified Peptidomimetics from Small Ring Building Blocks.”

4) M. Limbach, M. Es-Sayed, C. Funke, A. de Meijere, *Workshop Neue Aspekte der Kombinatorischen Chemie, Bayer AG, Leverkusen*, **2001**.

„Synthese rigidifizierter Tripeptidomimetika ausgehend von 2-Chlor-2-cyclopropylidenessigsäuremethylester.“

5) M. Limbach, A. de Meijere, *Harz-Heide-Seminar der Arbeitskreise H. Hopf, A. de Meijere, St. Andreasberg* **2000**.

„Synthesis of Rigidified Tripeptide-Mimetics: The RGD-Sequence.”

Posterbeiträge

1) M. Limbach, M. Es-Sayed, A. de Meijere, *Pfizer Drug Discovery, Pfizer Global Research & Development, Sandwich, UK*, **2003**.

„A toolbox-system for the formation of rigidified small peptidomimetics.”

2) M. Limbach, A. de Meijere, *Konferenz des SFB 416, Göttingen* **2002**.

„Conformationally constrained peptidomimetics derived from small ring building blocks.”

3) M. Limbach, M. Es-Sayed, A. de Meijere, *Jahrestagung Moderne Aspekte der Medizinischen Chemie*, Titisee **2001**.

Konformativ rigidifizierte Peptidomimetica biologisch aktiver Di- und Tripeptide in Signaltransduktionsprozessen.“

F. Literatur und Anmerkungen

- [1] Aus: “*Wenn der Groschen fällt*”, Aphorismen für den Hausgebrauch, Dietsch & Brückner, Weimar, **1942**.
- [2] M. Zasloff, *Nature* **2002**, 415, 389–395.
- [3] a) G. Schmitt, *Top. Curr. Chem.* **1986**, 136, 109–159; b) D. T. Krieger, *Science* **1983**, 222, 975–985; c) J. H. Schwarz in *Principles of Neural Science* (Hrsg: E. R. Kandel, J. H. Schwarz, M. T. Jessel), Elsevier, North, **1991**, 213.
- [4] a) W. H. Miller, D. P. Alberts, P. K. Bhatnagar, W. E. Bondinell, J. F. Callahan, R. R. Calvo, R. D. Cousins, K. F. Erhard, D. A. Heering, R. M. Keenan, C. Kwon, P. J. Manley, K. A. Newlander, S. T. Ross, J. M. Samanen, I. N. Uzinkas, J. W. Venslavsky, C. C.-K. Yuan, R. C. Haltiwanger, M. Gowen, S.-M. Hwang, I. E. James, M. W. Lark, D. J. Rieman, G. B. Stroup, L. M. Azzarano, K. L. Salyers, B. R. Smith, K. W. Ward, K. O. Johanson, W. F. Huffman, *J. Med. Chem.* **2000**, 43, 22–26; b) F. Osterkamp, H. Wehlan, U. Koert, M. Wiesner, P. Raddatz, S. L. Goodman, *Tetrahedron* **1999**, 55, 10713.
- [5] E. M. Khalil, A. Pradhan, W. H. Ojala, W. B. Gleason, R. K. Mishra, R. L. Johnson, *J. Med. Chem.* **1999**, 42, 2977–2987.
- [6] Übersicht: W. V. Williams (Hrsg.), *Biologically active Peptides: design, synthesis and utilization*, Technomic Publ., Lancaster, **1993**.
- [7] <http://www.lmb.uni-muenchen.de/groups/gbm-pd/art/pd-1996.html>.
- [8] A. Dalpozzo, K. Kanai, G. Kereszturi, G. Calabrese, *Int. J. Peptide Protein Res.* **1993**, 41, 561.
- [9] <http://www.unipa.it/tildeccare/hbo/enhanced.html>.
- [10] R. D. Mathison, P. Lo, J. S. Davison, B. Scott, G. Moore, *Peptides* **1998**, 19, 1037–1042.
- [11] <http://www.rcsb.org/pdb/lists/pdb-l/200012/msg00053.html>.
- [12] M. Limbach, S. Dalai, A. de Meijere, *Adv. Synth. Catal.* **2004**, 746, 760–766.
- [13] A. Liebl, A. Neiß, A. Spannheimer, U. Reitberger, T. Wagner, A. Görtz, *Dtsch. Med. Wschr.* **2001**, 126, 585–589.
- [14] J. C. Sacchettini, J. W. Kelly, *Nat. Rev. Drug Discovery* **2002**, 1, 267–275.

- [15] a) Y. Mazor, S. Gilead, I. Benhar, E. Gazit, *J. Mol. Biol.* **2002**, 322, 1013–1024; b) A. Lorenzo, B. Razzaboni, G. C. Weir, B. A. Yankner, *Nature* **1994**, 368, 756–760; c) A. Kapuniotnu, *Biopolymers* **2001**, 60, 438–459.
- [16] E. Gazit, *Angew. Chem.* **2002**, 114, 267–269; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 257–259.
- [17] S. Gilead, E. Gazit, *Angew. Chem.* **2004**, 116, 4133–4136.
- [18] a) I. L. Karle, P. Balram, *Biochemistry* **1990**, 29, 6747–6756; b) R. Kaul, P. Balram, *Bioorg. Med. Chem.* **1999**, 7, 105–117; c) J. Venkatraman, C. S. Shankaramma, P. Balaram, *Chem. Rev.* **2001**, 101, 3131–3152.
- [19] a) Übersicht: D. Seebach, M. Albert, P. I. Arvidsson, M. Rueping, J. V. Schreiber, *Chimia* **2001**, 55, 345–353; b) D. Seebach, P. E. Ciceri, M. Overhand, B. Jaun, D. Rigo, L. Oberer, U. Hommel, R. Amstutz, H. Widmer, *Helv. Chim. Acta* **1996**, 79, 2043–2066; c) B. Jaun, J. L. Matthews, J. V. Schreiber, L. Oberer, U. Hommel, H. Widmer, *Helv. Chim. Acta* **1998**, 81, 932–982.
- [20] A. D. Abell, *Lett. Peptide Sci.* **2002**, 8, 267–272.
- [21] T. K. Ritter, C.-H. Wong, *Angew. Chem.* **2001**, 113, 3616–3641; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 3508–3533.
- [22] K. M. Kocher, C.-H. Wong, *Nat. Biotechnology* **2000**, 18, 835–841.
- [23] a) R. Haubner, D. Finsinger, H. Kessler, *Angew. Chem.* **1997**, 109, 1440–1456; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, 36, 1375–1389; b) S. E. D'Souza, M. H. Ginsberg, E. F. Plow, *Trends Biochem. Science*, **1991**, 16, 246–250; c) I. Ojima, Q. Dong, M. Eguchi, Y. I. Oh, C. M. Amman, B. S. Coller, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1994**, 4, 1749; d) D. Ben-Ishai, E. Goldstein, *Tetrahedron* **1971**, 27, 3119; e) M. Vincent, C. Pascard, M. Cesario, G. Remond, J. P. Bouchet, Y. Charton, M. Laubie, *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 7369; f) N. Greenspoon, R. Hershkovich, R. Alon, D. Varon, B. Shenkman, G. Marx, S. Federman, G. Kapustina, O. Lider, *Biochemistry* **1993**, 32, 1001–1008.
- [24] S. Kijimoto-Ochiai, A. Noguchi, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **2000**, 267, 686–691.
- [25] a) A. Jonczyk, G. Hölzemann, B. Felding-Habermann, G. Melzer, B. Diefenbach, D. A. Cheresh, H. Kessler, M. Gurrath, G. Müller (Merck), EP-A 578083-A2, **1993** [*Chem. Abstr.* **1994**, 120, 144169f]; b) A. Jonczyk, G.

- Hölzemann, B. Felding-Habermann, F. Rippmann, G. Melzer, B. Diefenbach, H. Kessler, R. Haubner, J. Wermuth (Merck), EP-A 596350-A1, **1992** [*Chem. Abstr.* **1995**, 122, 161376e]; c) A. Jonczyk, G. Hölzemann, B. Felding-Habermann, F. Rippmann, B. Diefenbach, H. Kessler, R. Haubner, J. Wermuth (Merck), DE-A 4310643-A1, **1994** [*Chem. Abstr.* **1995**, 122, 188171f]; d) A. Jonczyk, G. Hölzemann, S. L. Goodman, H. Kessler, R. Haubner, J. Wermuth (Merck), DE-A 4415310-A1, **1994** [*Chem. Abstr.* **1996**, 124, 118006f]; e) A. Jonczyk, B. Diefenbach, S. L. Goodman, A. Sutter, H. Kessler, M. A. Dechantsreiter (Merck, DE-A 19534177-A1, 1997).
- [26] M. Aumailley, M. Gurrath, G. Müller, J. Calvete, R. Timpl, H. Kessler, *FEBS Lett.* **1991**, 291, 50–54.
- [27] S. L. Goddman, G. Hölzemann, G. S. G. Sulyok, H. Kessler, *J. Med. Chem.* **2002**, 45, 1045–1051.
- [28] D. A. Annis, O. Helluin, E. N. Jacobson, *Angew. Chem.* **1998**, 110, 2010–2012.
- [29] a) D. F. Veber, R. M. Freidinger, *Trends Neurosci.* **1985**, 392–396; b) J. Rizo, L. M. Gierasch, *Annu. Rev. Biochem.* **1992**, 61, 387–418; c) S. K. Burt, J. Geer, *Annu. Rep. Med. Chem.* **1988**, 23, 285–294.
- [30] a) B. A. Morgan, J. A. Gainor, *Annu. Rep. Med. Chem.* **1989**, 24, 243–252; b) R. M. J. Liskamp, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1994**, 113, 1–19; c) V. J. Hruby, *Biopolymers* **1993**, 33, 1073–1083; d) A. Giannis, T. Kolter, *Angew. Chem.* **1993**, 105, 1303–1326; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, 32, 1244–1267; e) R. A. Wiley, D. H. Rich, *Med. Res. Rev.* **1993**, 13, 327–384; f) A. F. Spatola in *Methods in Neurosciences* (Hrsg: P. M. Conn), Vol. 13, Academic Press, San Diego, **1993**, 19; g) J. Gante, *Angew. Chem.* **1994**, 106, 1780–1802; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, 33, 1699–1720; h) A. E. P. Adang, P. H. H. Hermkens, J. T. M. Linders, H. C. J. Ottenheijm, C. J. van Staveren, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1994**, 113, 63–78; i) D. Lim, K. Burgess, *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 9382–9384.
- [31] J. F. Reichwein, B. Wels, J. A. W. Kruijtzter, C. Versluis, R. M. J. Liskamp, *Angew. Chem.* **1999**, 111, 3906–3910.
- [32] G. S. Cousins, J. O. Hoberg, *Chem. Soc. Rev.* **2000**, 29, 165–174.
- [33] M. Kawana, H. Kuzuhara, *Nucleic Acids Symp. Ser.* **1992**, 27, 113–114.

- [34] a) S. F. Martin, G. O. Dorsey, T. Gane, M. C. Hillier, H. Kessler, M. Baur, B. Matha, J. W. Erickson, T. N. Bhat, S. Munishi, S. V. Gulnikl, A. Topol, *J. Med. Chem.* **1998**, 7, 1581–1597; b) E. S. Priestley, C. P. Decicco, *Org. Lett.* **2000**, 2, 3095–3097.
- [35] M.-A. Poupart, D. R. Cameron, C. Chabot, E. Ghio, N. Goudreau, S. Goulet, M. Poirier, Y. S. Tsantrizos, *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 4733–4747.
- [36] M. C. Hillier, J. P. Davidson, S. F. Martin, *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 1657–1671.
- [37] a) S. F. Martin, M. P. Dwyer, B. Hartmann, K. S. Knight, *J. Org. Chem.* **2000**, 10, 1305–1318; b) Y. Shimohigashi, Y. Takano, H. Kamiya, T. Costa, A. Herz, C. H. Stammer, *FEBS Lett.* **1988**, 233, 289–293.
- [38] K. I. Varughese, A. R. Srinivasan, C. H. Stammer, *Int. J. Pept. Protein Res.* **1985**, 26, 242–251.
- [39] a) A. Reichelt, C. Gaul, R. R. Frey, A. Kennedy, S. F. Martin, *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 4062–4075; b) M. C. Hillier, J. P. Davidson, S. F. Martin, *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 1657–1671.
- [40] J. Zindel, A. de Meijere, *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 2968–2973; b) J. Wichmann, G. Adam, *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 3131–3133; c) A. de Meijere, K. Ernst, B. Zuck, M. Brandl, S. I. Kozhushkov, M. Tamm, D. S. Yufit, J. A. K. Howard, *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 3105–3115; d) D. Moye-Sherman, S. Jin, S. Li, M. B. Welch, J. Reiebspies, K. Burgess, *Chem. Eur. J.* **1999**, 5, 2730–2739; e) M. Tamm, M. Thutewohl, C. B. Ricker, M. T. Bes, A. de Meijere, *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 2017–2024.
- [41] a) C. Bisang, C. Weber, J. A. Robinson, *Helv. Chim. Acta.* **1996**, 79, 1825–1842; b) M. E. Pfeifer, A. Linden, J. A. Robinson, *Helv. Chim. Acta* **1997**, 272, 1513–1527.
- [42] a) W. Maison, D. Kützner, D. Grohs, *Synlett* **2002**, 1795–1798; b) C. J. Creighton, C. W. Zapf, J. H. Bu, M. Goodman, *Org. Lett.* **1999**, 1, 1407–1409; c) H.-O. Kim, H. Nakanishi, M. S. Lee, M. Kahn, *Org. Lett.* **2000**, 2, 301–302; c) C. Hulme, J. Peng, G. Morton, J. M. Salvino, T. Herpin, R. Labaudiniere, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 38, 7227–7230.
- [43] Übersichten: a) R. E. Dolle, *Molecular Diversity*, **1998**, 4, 233–256; b) R. E. Dolle, *J. Comb. Chem.* **2002**, 4, 369–418.

- [44] a) T. Yoshida, A. Okuno, WO 2004009118 A1 20040129; A. M. M. Mjalli, J. C. Mason, K. L. Arienti, K. M. Short, R. D. A. Kimmich, T. K. Jones, WO 9947549 A1 19990923.
- [45] R. Moreno, L. Jiang, K. Moehle, R. Zurbriggen, R. Glück, J. A. Robinson, G. Pluschke, *Chembiochem* **2001**, 2, 838–843.
- [46] N. Kucharczyk, C. Thurieau, J. Paladino, A. D. Morris, J. Bonnet, E. Canet, J. E. Krause, D. Regoli, R. Couture, J. L. Fauchère, *J. Med. Chem.* **1993**, 36, 1654.
- [47] J.-F. Pons, J.-L. Fauchère, F. Lamaty, A. Molla, R. Lazaro, *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, 853–859.
- [48] a) Übersicht: A. de Meijere, S. I. Kozhushkov, L. P. Hadjirapoglou, *Top. Curr. Chem.* **2000**, 207, 149–227; b) T. Liese, S. Teichmann, A. de Meijere, *Synthesis* **1988**, 25–32; c) F. Seyed-Mahdavi, S. Teichmann, A. de Meijere, *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 6185–6188; d) M. W. Nötzel, M. Tamm, T. Labahn, M. Noltemeyer, M. Es-Sayed, A. de Meijere, *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 3850–3852; e) M. Es-Sayed, T. Heiner, A. de Meijere, *Synlett* **1993**, 57–58; f) A. de Meijere, S. Teichmann, D. Yu, J. Kopf, M. Oly, N. v. Thienen, *Tetrahedron* **1989**, 45, 2957–2968; g) *Ref.* [183]; h) L. Wessjohann, N. Krass, D. Yu, A. de Meijere, *Chem. Ber.* **1992**, 125, 867–882; i) A. de Meijere, S. Teichmann, F. Seyed-Mahdavi, S. Kohlstruck, *Liebigs. Ann. Chem.* **1996**, 1989–2000; j) C. Zorn, A. Goti, A. Brandi, K. Johnsen, M. Noltemeyer, S. I. Kozhushkov, A. de Meijere, *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 755–763; k) A. de Meijere, M. von Seebach, S. I. Kozhushkov, R. Boese, D. Bläser, S. Cicchi, T. Dimoulas, A. Brandi, *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 3789–3795.
- [49] a) E. Vilsmaier, In *The Chemistry of the Cyclopropyl Group*; Ed. Z. Rapport, Wiley, New York, **1987**, 1341–1454; b) H. Kanai, N. Hiraki, S. Iida, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1983**, 56, 1025–1029.
- [50] a) V. Chaplinski, A. de Meijere, *Angew. Chem. Int Ed. Engl.* **1996**, 35, 413; b) V. Chaplinski, H. Winsel, M. Kordes, A. de Meijere, *Synlett* **1997**, 111, c) J. Lee, J. K. Cha, *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 1584.
- [51] a) O. L. Epstein, A. I. Savchenko, O. G. Kulinkovich, *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 5935–5938; b) O. G. Kulinkovich, S. V. Sviridov, D. A. Vasilevskii, *Synthesis* **1991**, 234.

- [52] V. Chaplinski, A. de Meijere, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1996**, 35, 413–414; b) V. Chaplinski, H. Winsel, M. Kordes, A. de Meijere, *Synlett* **1997**, 111–114; c) C. M. Williams, V. Chaplinski, P. R. Schreiner, A. de Meijere, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 7695–7698; d) M. Kordes, H. Winsel, A. de Meijere, *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 3235–3245.
- [53] Für eine aktuelle Übersicht: A. de Meijere, S. I. Kozhushkov, A. I. Savchenko, *J. Organomet. Chem.* **2004**, 689, 2033–2055.
- [54] a) P. Bertus, J. Szymoniak, *Chem. Commun.* **2001**, 1792–1793; b) P. Bertus, J. Szymoniak, *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 2168–2174; c) P. Bertus, J. Szymoniak, *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 3965–3968.
- [55] K. Lee, S.-I. Kim, J. K. Cha, *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 9135–9138.
- [56] a) A. H. Y. Tong, B. Drees, G. Nardelli, G. D. Bader, B. Brannetti, L. Castagnoli, M. Evangelista, S. Ferracuti, B. Nelson, S. Paoluzi, M. Quondam, A. Zucconi, C. W. V. Hogue, S. Fields, C. Boone, G. Cesareni, *Science*, **2002**, 295, 312–324; b) M. Gerstein, N. Lan, R. Jansen, *Science* **2002**, 295, 284–287; c) A. K. Dongre, G. Opiteck, W. L. Cosand, S. A. Hefta, *Biopolymers* **2001**, 60, 206–211.
- [57] G. Wess, M. Urmann, B. Sickenberger, *Angew. Chem.* **2001**, 113, 3443–3453.
- [58] A. Loffet, *J. Peptide Sci.* **2002**, 8, 1–7.
- [59] B. P. Roques, *J. Peptide Sci.* **2001**, 7, 63–73.
- [60] Methyl: F. Seyed-Mahdavi, S. Teichmann, A. de Meijere, *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 6185–6188; Ethyl: a) J. Salaün, F. Bennani, J.-C. Compain, A. Fadel, J. Ollivier, *J. Org. Chem.* **1980**, 45, 4129–4135; b) D. Spitzner, H. Swoboda, *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 1281–1284; c) T. Thiemann, D. Ohira, Y. Li, T. Sawada, S. Mataka, K. Rauch, M. Noltemeyer, A. de Meijere, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **2000**, 17, 2968–2976; Menthyl: D. Spitzner, H. Swoboda, *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 1281–1284; Benzyl: L. Wessjohann, N. Krass, D. Yu, A. de Meijere, *Chem. Ber.* **1992**, 125, 867–882.
- [61] Methyl: T. Liese, G. Splettstösser, A. de Meijere, *Angew. Chem.* **1982**, 94, 799; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1982**, 21, 790; Benzyl: L. Wessjohann, N. Krass, D. Yu, A. de Meijere, *Chem. Ber.* **1992**, 125, 867–882.
- [62] Ethyl: A. de Meijere, S. Teichmann, F. Seyed-Mahdavi, S. Kohlstruck, *Liebigs Ann. Org. Bioorg. Chem.* **1996**, 1989–2000; Benzyl: N. F. Osborne, *J. Chem.*

- Soc. Perkin Trans. 1* **1982**, 1435–1439; Methyl: A. de Meijere, S. Teichmann, F. Seyed-Mahdavi, S. Kohlstruk, *Liebigs Ann. Org. Bioorg. Chem.* **1996**, 12, 1989–2000.
- [63] a) L. Hadjirapoglou, I. Klein, D. Spitzner, A. de Meijere, *Synthesis* **1996**, 4, 525–528; b) L. J. van Boxtel, S. Körbe, M. Noltemeyer, A. de Meijere, *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 2283–2292; c) A. de Meijere, S. Teichmann, F. Seyed-Mahdavi, S. Kohlstruk, *Liebigs Ann. Org. Bioorg. Chem.* **1996**, 1989–2000; d) K. H. Ang, S. Bräse, A. G. Steinig, F. E. Meyer, A. Llebaria, K. Voigt, A. de Meijere, *Tetrahedron* **1996**, 52, 11503–11528; d) G.-A. Cao, K.-F. Cheng, *Synth. Commun.* **1996**, 26, 1525–1538; e) K. Tokuzaki, Y. Kanemitsu, T. Yoshimitsu, H. Nagaoka, *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 5923–5926.
- [64] a) M. W. Nötzel, M. Tamm, T. Labahn, M. Noltemeyer, M. Es-Sayed, A. de Meijere, *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 3850–3852; b) M. W. Nötzel, K. Rauch, T. Labahn, A. de Meijere, *Org. Lett.* **2002**, 4, 839–841; c) A. de Meijere, I. D. Kuchuk, V. V. Sokolov, T. Labahn, K. Rauch, M. Es-Sayed, T. Krämer, *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 985–997; d) C. Zorn, A. Goti, A. Brandi, K. Johnsen, M. Noltemeyer, S. I. Kozhushkov, A. de Meijere, *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 755–763; e) F. M. Cordero, B. Anichini, A. Goti, A. Brandi, *Tetrahedron* **1993**, 49, 9867–9876.
- [65] a) A. Rulev, J. Maddaluno, *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 2569–2576; b) *Ref.* [40e]; c) L. Wessjohann, K. Giller, B. Zuck, L. Skattebøl, A. de Meijere, *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 6442–6450; d) L. Wessjohann, G. McGaffin, A. de Meijere, *Synthesis* **1989**, 359–363; e) L. Wessjohann, N. Krass, D. Yu, A. de Meijere, *Chem. Ber.* **1992**, 125, 867–882.
- [66] a) O. G. Kulinkovich, S. V. Sviridov, D. A. Vasilevski, A. I. Savchenko, T. S. Pritytskaya, *J. Org. Chem. USSR (Engl. Transl.)* **1991**, 27, 250–253; *Zh. Org. Khim.* **1991**, 27, 294–298; b) *Ref.* [51b]; c) O. G. Kulinkovich, D. A. Vasilevskii, A. I. Savchenko, S. V. Sviridov, *J. Org. Chem. USSR (Engl. Transl.)* **1991**, 27, 1249–1251; *Zh. Org. Khim.* **1991**, 27, 1428–1430; d) S. V. Sviridov, D. A. Vasilevskii, O. G. Kulinkovich, *J. Org. Chem. USSR (Engl. Transl.)* **1991**, 27, 1251–1253; *Zh. Org. Khim.* **1991**, 27, 1431–1433.
- [67] 1-Benzylcyclopropanol wurde bereits auf eine andere Weise synthetisiert, *cf.* a) T. Imamoto, Y. Kamiya, T. Hatajima, H. Takahashi, *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 5149–5152; b) T. Imamoto, T. Hatajima, N. Takiyama, T.

- Takeyama, Y. Kamiya, T. Yoshizawa, *J. Chem. Soc. Perkin Trans 1* **1992**, 3127–3135; c) C. Tanyeli, A. S. Demir, I. M. Akhmedov, E. Özguel, C. G. Kandemir, *Synth. Commun.* **1996**, 26, 2967–2980.
- [68] Anhand des ^1H -NMR Spektrums befinden sich im Cyclopropanol nur etwa 5% Benzylethylketon, das sich spontan aus dem Cyclopropanol **55** in Gegenwart von Säure oder Base und bei höheren Temperaturen bildet. Tatsächlich isomerisierte **55** beim Versuch der destillativen Reinigung komplett zum Keton.
- [69] P. H. J. Carlsen, T. Katsuki, V. S. Martin, K. B. Sharpless, *J. Org. Chem.* **1981**, 46, 3936–3938.
- [70] M. T. Nunez, V. S. Martin, *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 1928–1932.
- [71] a) A. Kishi, S. Sakaguchi, Y. Ishii, *Org. Lett.* **2000**, 2, 523–526; b) T. Hosokawa, S. Aoki, S.-I. Murahashi, *Synthesis* **1992**, 558–561; c) L. Q. Jia, H. F. Jiang, J. H. Li, *Chem. Commun.* **1999**, 985–986; d) T. Hosokawa, T. Ohta, S. Kanayama, S. Murahashi, *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 1758–1764; e) T. Hosokawa, T. Ohta, S. Murahashi, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1983**, 848–849.
- [72] a) L. Eggerer, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1957**, 608, 77; b) M. Miura, M. Nojima, S. Kusabayashi, *J. Chem. Soc. Perkin Trans.1* **1980**, 2909–2913; c) T. Takeda, H. Watanabe, T. Kitahara, *Synlett.* **1997**, 10, 1149–1150.
- [73] A. Holy, *Collect. Czech. Chem. Commun.* **1974**, 39, 3177–3186.
- [74] a) Übersichten: O. G. Kulinkovich, A. de Meijere, *Chem. Rev.* **2000**, 100, 2789; b) B. Breit, *J. Prakt. Chem.* **2000**, 364, 211–214. Originalbeiträge: c) *Ref.* [66a]; d) *Ref.* [51b]; e) *Ref.* [66c]; f) *Ref.* [66d].
- [75] a) E. J. Corey, S. Achyutha Rao, M. C. Noe, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 9345–9346; b) L. G. Quan, S.-H. Kim, J. C. Lee, J. K. Cha, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 2160–2162; c) A. Kasatkin, F. Sato, *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 6079.
- [76] A. de Meijere, R. R. Kostikov, A. I. Savchenko, S. I. Kozhushkov, *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, *im Druck*.
- [77] a) Y. Y. Kozyrkov, A. Pukin, O. G. Kulinkovich, J. Ollivier, J. Salaün, *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 6300–6402; b) S. Racouchot, I. Sylvestre, J. Ollivier, Y. Y. Kozyrkov, A. Pukin, O. G. Kulinkovich, J. Salaün, *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 2160–2176.

- [78] Y. D. Wu, Z. X. Yu, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 5777.
- [79] a) P. Barbier, *C. R. Acad. Sci.* **1899**, 128, 110; b) Übersicht über mechanistische Studien Sm-vermittelter Kupplungen: D. P. Curran, *Synlett* **1992**, 943–961.
- [80] Oxon[®] ist eingetragenes Warenzeichen von DuPont. Die aktive Verbindung ist Kaliumperoxymonosulfat (KHSO_5), das als Teil des Tripelsalzes $2 \text{KHSO}_5 \cdot \text{KHSO}_4 \cdot \text{K}_2\text{SO}_4$ vorliegt. Vorsicht: Die Zersetzung von Oxon[®] ist stark exotherm und die Stabilität des Peroxids wird durch alkalische Chemikalien stark herabgesetzt, so dass es zu spontanen Zersetzungen kommen kann.
- [81] a) A. A. Jalil, N. Kurono, M. Tokuda, *Tetrahedron* **2002**, 37, 7477–7484; b) A. Jalil, N. Kurono, M. Tokuda, *Synlett* **2001**, 12, 1944–1946; c) M.-S. Schiedel, C. A. Briehn, P. Bäuerle, *Angew. Chem.* **2001**, 113, 4813–4816; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 4677–4680; d) M. I. Dawson, L. Jong, P. D. Hobbs, J. F. Cameron, W.-r. Chao, *J. Med. Chem.* **1995**, 38, 3368–3383.
- [82] Mündliche Mitteilung von Prof. Dr. R. KOSTIKOV. Für Details cf. R. Kostikov, Arbeitsbericht, *Universität Göttingen*, **2004**.
- [83] Y. J. Chung, Y.-C. Kim, H.-J. Park, *Bull. Kor. Chem. Soc.* **2002**, 23, 1481–1482.
- [84] S. E. Zook, R. Dagnino, Jr, M. E. Deason, S. L. Bender, M. J. Melnick, US 6153757, A 20001128, **2000**.
- [85] W. R. Ewing, M. R. Becker, M. R. Myers, A. P. Spada, WO 2000032590, A1 20000608, PCT Int. Appl. **2000**.
- [86] W. R. Ewing, M. R. Becker, Y. M. Choi-Sledeski, H. W. Pauls, W. He, S. M. Condon, R. S. Davis, B. A. Hanney, A. P. Spada, C. J. Burns, J. Z. Jiang, A. Li, M. R. Myers, W. F. Lau, G. B. Poli, WO 2001007436, A2 20010201, PCT Int. Appl. **2001**.
- [87] I. Sircar, P. Furth, B. R. Teegarden, M. Morningstar, N. Smith, R. C. Griffith, WO 2001030781, A2 20010503, PCT Int. Appl. **2001**.
- [88] I. Sircar, P. Furth, B. R. Teegarden, M. Morningstar, N. Smith, R. C. Griffith, JP 2003002834, A2 20030108, **2003**.
- [89] S. E. Zook, R. Dagnino, Jr, M. E. Deason, S. L. Bender, M. J. Melnick, WO 9720824, A1 19970612, PCT Int. Appl. **1997**.
- [90] a) C. J. Dinsmore, C. B. Aartman, *Tetrahedron Lett.* **2000**, 6309–6312; b) A. Pohlmann, V. Schanen, D. Guillaume, J.-C. Quiron, H.-P. Husson, *J. Org.*

- Chem.* **1997**, 62, 1016; c) C. J. Dinsmore, J. M. Bermann, M. J. Bogusky, J. C. Culberson, K. A. Hamilton, S. L. Graham, *Org. Lett.* **2001**, 3, 865–868; d) J. DiMaio, B. Bellau, *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1* **1987**, 1687–1689; e) T. Kolter, C. Dahl, A. Giannis, *Liebigs Ann.* **1995**, 625–629; f) T. Kolter, A. Klein, A. Giannis, *Angew Chem. Int. Ed. Engl.* **1992**, 31, 1391–1392; g) K. Shreder, L. Ahang, M. Goodman, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 221; h) T. P. Kogan, T. E. Rawson, *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 7089–7092; i) F. S. van Hove, S. Vanwetswinkel, S. J. Marchand-Brynaert, J. Fastrez, *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 9313–9316; j) S. Maignan, J. P. Guilloteau, Y. M. Choi-Sledeski, M. R. Becker, W. R. Ewing, H. W. Pauls, A. P. Spada, V. Mikol, *J. Med. Chem.* **2003**, 46, 685–690.
- [91] a) N. W. Khan, M. Cano, S. Balasubramanian, *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 2439–2443; b) F. Wierschem, K. Rück-Braun, *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 2321–2324.
- [92] T. Liese, F. Seyed-Mahdavi, A. de Meijere, *Org. Synth.* **1990**, 69, 148–153.
- [93] C. Auvin-Guette, E. Frerot, J. Coste, S. Rebuffat, P. Jouin, B. Bodo, *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 2481–2482.
- [94] a) L. A. Carpino, A. El-Faham, F. Alberico, *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 2279–2281; b) L. A. Carpino, A. El-Faham, C. A. Minor, F. Alberico, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1994**, 201–203.
- [95] a) L. Wessjohann, K. Giller, B. Zuck, L. Skattebøl, A. de Meijere, *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 6442–6450; b) M. Tamm, M. Thutewohl, C.-B. Ricker, M. T. Bes, A. de Meijere, *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 2017–2024.
- [96] M. Limbach, Diplomarbeit, *Universität Göttingen* **2001**.
- [97] a) A. Golebiowski, J. Jozwik, S. R. Klopfenstein, A.-O. Colson, A. L. Grieb, A. F. Russell, V. L. Rastogi, C. F. Diven, D. E. Portlock, J. J. Chen, *J. Comb. Chem.* **2002**, 4, 584–590; b) A. Golebiowski, S. R. Klopfenstein, X. Shao, J. J. Chen, A.-O. Colson, A. L. Grieb, A. F. Russell, *Org. Lett.* **2000**, 2, 2615–2617; c) H.-O. Kim, H. Nakanishi, M. S. Lee, M. S. Kahn, *Org. Lett.* **2000**, 2, 301–302.
- [98] a) M. Kahn, M. Eguchi, H.-O. Kim, M. Stasiak, U. S. **2001**, Cont. in part of U.S. 6,013,458; b) M. Kahn, M. Eguchi, H.-O. Kim, US 6013458, A 20000111, US 1995–549007 **2000**; c) M. S. Kahn, M. Eguchi, H.-O. Kim, PCT Int. Appl. **1998**, WO 9849168, A1 19981105.

- [99] M. Kahn, M. Eguchi, H.-O. Kim, M. Stasiak, PCT Int. Appl. **2001** WO 2001000210.
- [100] a) *Ref.* [23a]; b) S. Kitamura, H. Fukushi, T. Miyawaki, M. Kawamura, Z. Terashita, T. Naka, *Chem. Pharm. Bull.* **2001**, *49*, 268–277; c) S. Kitamura, H. Fukushi, T. Miyawaki, M. Kawamura, Z. Terashita, T. Naka, *Chem. Pharm. Bull.* **2001**, *49*, 2258–2267.
- [101] E. Ruoslahti, M. D. Pierschbacher, *Science* **1987**, *238*, 491–497.
- [102] a) R. O. Hynes, A. D. Lander, *Cell* **1992**, *68*, 303–322; b) G. Poste, I. J. Fidler, *Nature* **1980**, *283*, 139–146; c) G. L. Nicholson, *Biochim. Biophys. Acta* **1982**, *695*, 113–176; d) L. A. Liotta, *Cancer Res.* **1986**, *46*, 1–7.
- [103] S. Kijimoto-Ochiai, A. Noguchi, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **2000**, *267*, 686–691.
- [104] D. A. Annis, O. Helluin, E. N. Jacobson, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 2010–2012; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 1907–1909.
- [105] J.-F. Pons, J.-L. Fauchère, F. Lamaty, A. Molla, R. Lazaro, *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, 853–859.
- [106] J. Gante, H. Juraszyk, P. Raddatz, H. Wurziger, S. Bernotat-Danielowski, G. Melzer, F. Rippmann, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1996**, *6*, 2425–2430.
- [107] W. H. Miller, D. P. Alberts, P. K. Bhatnagar, W. E. Bondinell, J. F. Callahan, R. R. Calvo, R. D. Cousins, K. F. Erhard, D. A. Heerding, R. M. Keenan, C. Kwon, S. T. Ross, J. M. Samanem, I. N. Uzinskas, J. W. Venslavsky, C. C.-K. Yuan, R. C. Haltiwanger, M. Gowen, S.-M. Hwang, I. E. James, M. L. Lark, D. J. Rieman, G. B. Stroup, L. M. Azzarano, K. L. Salyers, B. R. Smith, K. W. Ward, K. O. Johanson, W. F. Huffman, *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 22–26.
- [108] D. G. Batt, J. J. Petraitis, G. C. Houghton, D. P. Modi, G. A. Cain, M. H. Corjay, S. A. Mousa, P. J. Bouchard, M. S. Forsythe, P. P. Harlow, F. A. Barbera, S. M. Spitz, R. R. Wexler, P. K. Jadhav, *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 41–58.
- [109] W. J. Hoekstra, B. E. Maryanoff, P. Andrade-Gordon, J. H. Cohen, M. J. Costanzo, B. P. Damiano, B. J. Haertlein, B. D. Harris, J. A. Kauffman, P. M. Keane, D. F. McComsey, F. J. Villani Jr., S. C. Yabut, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1996**, *6*, 2371–2376.
- [110] T. K. Ritter, C.-H. Wong, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 3616–3641; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 3508–3533.

- [111] E. Graf von Roedern, E. Lohoff, G. Hessler, M. Hoffmann, H. Kessler, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 10056–10067.
- [112] K. C. Nicolaou, J. L. Trujillo, K. Chibale, *Tetrahedron* **1997**, *53*, 8751–8778.
- [113] a) T. K. Chakraborty, S. Gosh, S. Jayaprakash, J. A. R. P. Sharma, V. Ravikanth, P. V. Diwan, R. Nagaraj, A. C. Kunwar, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 6441–6457; b) T. K. Chakraborty, A. Ghosh, R. Nagaraj, A. R. Sankar, A. C. Kunwar, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 9169–9175; c) T. K. Chakraborty, S. Ghosh, M. H. V. R. Rao, A. C. Kunwar, H. Cho, A. K. Ghosh, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 10121–10125; d) Y. Araki, N. Kobayashi, K. Watanabe, Y. Ishido, *J. Carbohydr. Chem.* **1985**, *4*, 565–585; e) N. J. Davis, S. L. Flitsch, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 1181–1184.
- [114] a) D. F. Veber, R. M. Freidinger, *Trends Neurosci.* **1985**, 392–396; b) J. Rizo, L. M. Gierasch, *Annu. Rev. Biochem.* **1992**, *61*, 387–418; c) S. K. Burt, J. Geer, *Annu. Rep. Med. Chem.* **1988**, *23*, 285–294.
- [115] A. S. Abre, N. O. Silva, P. M. T. Ferreira, M.-J. R. P. Queiroz, *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 1537–1544.
- [116] H. Imogdi, G. Bernardinelli, C. Gräniche, M. Moran, J.-C. Rossier, P. Müller, *Helv. Chim. Acta* **1998**, *81*, 1754–1764.
- [117] Esposito, A.; Piras, P. P.; Taddei, M. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3273–3275.
- [118] a) *Ref.* [23a]; b) S. Kitamura, H. Fukushi, T. Miyawaki, M. Kawamura, Z. Terashita, T. Naka, *Chem. Pharm. Bull.* **2001**, *49*, 268–277; c) S. Kitamura, H. Fukushi, T. Miyawaki, M. Kawamura, Z. Terashita, T. Naka, *Chem. Pharm. Bull.* **2001**, *49*, 2258–2267; d) P. J. Hippenmeyer, P. G. Ruminski, J. G. Rico, H. S. S. Lu, D. W. Griggs, *Antiviral Res.* **2002**, *55*, 169–178; e) J. S. Bennett, *Ann. Rev. Med.* **2001**, *52*, 161–184; f) W. Wang, R. T. Borchardt, D. C. Sane, B. Wang, *Peptides for the New Millennium, Proceedings of the 16th American Peptide Symposium*, **2000**, 214–216.
- [119] a) M. Sukopp, L. Marinelli, M. Heller, T. Brandl, S. L. Goodman, R. W. Hoffmann, H. Kessler, *Helv. Chim. Acta* **2002**, *85*, 4442–4452; b) E. Locardi, D. G. Mullen, R.-H. Mattern, M. Goodman, *J. Pept. Sci.* **1999**, *5*, 491–506.
- [120] a) S. Schabbert, M. D. Pierschbacher, R.-H. Mattern, M. Goodman, *Bioorg. Med. Chem.* **2002**, *10*, 3331–3337; b) S. Oishi, T. Kamano, A. Niida, Y. Odagaki, N. Hamanaka, M. Yamamoto, K. Ajito, H. Tamamura, A. Otaka, N. Fujii, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 6162–6173.

- [121] a) A. Hautanen, J. Gailit, D. M. Mann, E. Ruoslahti, *J. Biol. Chem.* **1989**, 264, 1437–1442; b) E. Ruoslahti, *Ann. Rev. Cell Dev. Biol.* **1996**, 12, 697–715.
- [122] M. Presta, M. Rusnati, C. Urbinati, A. Sommer, G. Ragnotti, *J. Cell. Phys.* **1991**, 149, 512–524.
- [123] a) H. Fujii, N. Nishikawa, H. Komazawa, A. Orikasa, M. Ono, I. Itoh, J. Murata, I. Azuma, I. Saiki, *Oncology Res.* **1996**, 8, 333–342; b) N. Nishikawa, H. Komazawa, A. Orikasa, M. Yoshikane, J. Yamaguchi, O. Jirou, I. Mitsunori, A. Isamu, H. Fujii, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1996**, 6, 2725–2728; c) S. Kijimoto-Ochiai, A. Noguchi, *Biochem. Biophys. Res. Comm.* **2000**, 267, 686–691.
- [124] a) J. Wermuth, S. Goodman, H. Kessler, *Proceedings of the 23rd European Peptide Symposium*, **1994**, 648–649; b) A. Dal Pozzo, M. Fagnoni, R. Bergonzi, L. Vanini, R. de Castiglione, C. Aglio, S. Colli, *J. Peptide Res.* **2000**, 55, 447–454.
- [125] a) M. Royo, W. Van Den Nest, M. del Fresno, A. Frieden, D. Yahalom, M. Rosenblatt, M. Chorev, F. Albericio, *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 7387–7391; b) R. Sharan, W. Rubas, W. M. Kolling, H. Ghandehari, *J. Pharm. Sci.* **2001**, 4, 32–41; c) S. A. Mousa, J. M. Bozarth, U. P. Naik, A. Slee, *Brit. J. Pharm.* **2001**, 133, 331–336.
- [126] a) E. Lohof, F. Burkhart, M. A. Born, E. Planker, H. Kessler, *Advances in Amino Acid Mimetics and Peptidomimetics* **1999**, 2, 263–292; b) R. M. Van Well, L. Marinelli, C. Altona, K. Erkelens, G. Siegal, M. Van Raaij, A. L. Llamas-Saiz, H. Kessler, E. Novellino, A. Lavecchia, J. H. Van Boom, M. Overhand, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 10822–10829.
- [127] J. Cesar, M. Sollner, *Synth. Commun.* **2000**, 30, 4147–4158.
- [128] a) H. T. He, C. R. Xu, X. Song, T. J. Siahaan, *J. Pept. Res.* **2003**, 61, 331–342; b) C. R. Xu, H. T. He, X. Song, T. J. Siahaan, *Tetrahedron* **2003**, 59, 2861–2869; c) X. Song, C. R. Xu, H. T. He, T. J. Siahaan, *Bioorg. Chem.* **2002**, 30, 285–301; d) J. Mahadevan, C. Xu, T. Siahaan, K. Kuczera, *J. Biomol. Struct. Dynam.* **2002**, 19, 775–788.
- [129] A. Peyman, V. Wehner, J. Knolle, H. U. Stilz, G. Breipohl, K.-H. Scheunemann, D. Carniato, J.-M. Ruxer, J.-F. Gourvest, T. R. Gadek, S. Bodary, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2000**, 10, 179–182.
- [130] F. Rübsam, R. Mazitschek, A. Giannis, *Tetrahedron* **2000**, 56, 8481–8487.

- [131] a) N. V. S. Ramakrishna, T. S. More, Y. Khandelwal, R. G. Naik, B. Lal, R. D. Gupte, R. V. S. V. Vadlamudi, *Indian J. Chem.*, Section B: Organic Chemistry Including Medicinal Chemistry **1999**, *38B*, 1331–1337; b) J.-F. Fauchere, J.-L. Lamaty, F. A. Molla, R. Lazaro, *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, *5*, 853–859.
- [132] D. S. Dodd, A. P. Kozikowski, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 977–980.
- [133] Übersicht: D. Konopińska, G. Rosiński, *J. Peptide Sci.* **1999**, *5*, 533–546.
- [134] M. Altstein, *Biopolymers* **2001**, *60*, 460–473.
- [135] A. Plant, F. Stiber, J. Scherkenbeck, P. Lösel, H. Dyker, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3427–3430.
- [136] L. Yang, R.-x. Tan, Q. Wan, W.-y. Huang, Y.-x. Yin, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 6545–6548.
- [137] a) K. Nakayama, H. C. Kawato, H. Inagaki, T. Ohta, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3447–3450; b) K. Nakayama, H. C. Kawato, H. Inagaki, T. Ohta, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3451–3454.
- [138] H.-P. Husson, J. Royer, *Chem. Soc. Rev.* **1999**, *28*, 383–394.
- [139] J.-F. Berrien, J. Royer, H.-P. Husson, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 3769–3774.
- [140] J. T. Su, P. Vachal, E. N. Jacobsen, *Adv. Synth. Catal.* **2001**, *343*, 197–200.
- [141] a) G. Spadoni, C. Balsamini, A. Bedini, E. Duranti, A. Tontini, *J. Het. Chem.* **1992**, *29*, 305–309; b) C. Balsamini, G. Diamantini, A. Duranti, G. Spadoni, A. Tontini, *Synthesis* **1995**, *4*, 370–372.
- [142] a) K. Amornraksa, R. Grigg, N. H. Q. Gunaratne, J. Kemp, V. Sridharan, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1987**, 2285–2296; b) A. H. Dondas, J. Duraisingham, R. Grigg, W. S. MacLachlan, D. T. MacPherson, M. Thornton-Pett, V. Sridharan, S. Suganthan, *Tetrahedron* **2000**, *56*, 4063–4070.
- [143] A. H. Dondas, R. Grigg, W. S. MacLachlan, D. T. MacPherson, J. Markandu, V. Sridharan, S. Suganthan, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 967–970.
- [144] a) C. Marti, E. M. Carreira, *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, *12*, 2209–2219; b) C. Meyers, E. M. Carreira, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2003**, *42*, 694–696; c) P. R. Sebahar, H. Osada, T. Usui, R. M. Williams, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 6311–6322; d) T. D. Bagul, G. Lakshmaiah, T. Kawabata, K. Fuji, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 249–251; e) L. E. Overman, M. D. Rosen, *Angew. Chem. Intern. Ed.* **2000**, *39*, 4596–4599; f) F. von Nussbaum, S. J. Danishefsky, *Angew. Chem. Intern. Ed.* **2000**, *39*, 2175–2178; g) H. Wang, A. Ganesan, *J. Org. Chem.*

- 2000**, 65, 4685–4693; h) P. R. Sebahar, R. M. Williams, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 5666–5667.
- [145] a) C. Balsamini, G. Diamantini, A. Duranti, G. Spadoni, A. Tontini, *Synthesis* **1995**, 370–372; b) G. Spadoni, C. Balsamini, A. Bedini, E. Duranti, A. Tontini, *J. Het. Chem.* **1992**, 29, 305–309.
- [146] a) M.-Y. Chang, S.-T. Chen, N.-C. Chang, *Heterocycles* **2002**, 57, 2321–2334; b) K. Yamada, F. Yamada, M. Somei, *Heterocycles* **2002**, 57, 1231–1234; c) G. Galambos, P. Csókási, C. Szántay Jr., C. Szantay, *Liebigs Ann. Recl.* **1997**, 1969–1978; d) G. Galambos, P. Csókási, C. Szántay Jr., G. Czira, C. Szántay, *Heterocycles* **1994**, 38, 1727–1732; e) M. Toyota, K. Fukumoto, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1992**, 547–552; f) M. Somei, F. Yamada, H. Ohnishi, Y. Makita, M. Kuriki, *Heterocycles* **1987**, 26, 2823–2828; g) E. Ciganek, E. M. Schubert, *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 4629–4634; h) A.-A. S. El-Ahl, *Synth. Comm.* **2000**, 30, 2223–2231.
- [147] a) P. López-Alvarado, S. García-Granda, C. Álvarez-Rúa, C. Avendaño, *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 1702–1707; b) P. M. T. Ferreira, H. L. S. Maia, L. S. Monteiro, J. Sacramento, J. Sebastião, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2000**, 3317–3324; c) J. H. Poupaert, J. Bukuru, A. Gozzo, *Monatsh. Chem.* **1999**, 130, 929–932; d) M.-F. Hsieh, P. D. Rao, C.-C. Liao, *Chem. Comm.* **1999**, 1441–1442; e) X.-L. Li, Y.-M. Wang, T. Matsuura, J.-B. Meng, *J. Het. Chem.* **1999**, 36, 697–701; f) S. Peng, E. Winterfeldt, *Liebigs Ann. Chem.* **1990**, 319–322.
- [148] a) E. Takashiro, Y. Nakamura, S. Miyamoto, Y. Ozawa, A. Sugiyama, K. Fujimoto, *Bioorg. & Med. Chem.* **1999**, 7, 2105–2114; b) R. K. Olsen, A. J. Kolar, *Tetrahedron Lett.* **1975**, 41, 3579–3582; c) Y. N. Belokon, A. S. Sagyan, S. M. Dzhamgaryan, V. I. Bakmutov, V. M. Belikov, *Tetrahedron* **1988**, 44, 5507–5514; d) D. Seebach, H. M. Buerger, C. P. Schickli, *Liebigs Ann. Chem.* **1991**, 7, 669–684; e) P. M. T. Ferreira, H. L. S. Maia, L. S. Monteiro, J. Sacramento, J. Sebastiao, *J. Chem. Soc., Perkin 1* **2000**, 19, 3317–3324; g) P. M. T. Ferreira, H. L. S. Maia, L. S. Monteiro, J. Sacramento, *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 7437–7441; h) P. M. T. Ferreira, H. L. S. Maia, L. S. Monteiro, J. Sacramento, *J. Chem. Soc., Perkin 1* **2001**, 23, 3167–3173; j) A. S. Abreu, N. O. Silva, P. M. T. Ferreira, M.-J. R. P. Queiroz,

- Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 8, 1537–1544; k) B. Naidu, S. Narasimhulu, M. E. Sorenson, T. P. Connolly, Y. Ueda, *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 10098–10102.
- [149] J. Li, T. Wang, P. Yu, A. Peterson, R. Weber, D. Soerens, D. Grubisha, D. Bennett, J. M. Cook, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 6998–7010.
- [150] Natürliches Demethoxyfumitremorgin C hat folgenden Drehwert: $[\alpha]_D^{30} = 8.0$ ($c = 0.2$, CHCl_3), cf. Ref. [6c].
- [151] a) C.-B. Cui, H. Kakeya, G. Okada, R. Onose, M. Ubukata, I. Takaheshi, K. Isono, H. Osada, *J. Antibiot.* **1995**, 48, 1382–1384; b) C.-B. Cui, H. Kakeya, G. Okada, R. Onose, H. Osada, *J. Antibiot.* **1996**, 49, 527–533; c) C.-B. Cui, H. Kakeya, H. Osada, *J. Antibiot.* **1996**, 49, 534–540; d) C.-B. Cui, H. Kakeya, H. Osada, *J. Antibiot.* **1996**, 49, 832–835; e) C.-B. Cui, H. Kakeya, H. Osada, *Tetrahedron* **1996**, 52, 12651–12666; f) C.-B. Cui, H. Kakeya, H. Osada, *Tetrahedron* **1997**, 53, 59–72.
- [152] S. K. Rabindran, H. He, M. Singh, E. Brown, K. I. Collins, T. Annable, L. M. Greenberger, *Cancer Res.* **1998**, 58, 5850–5858.
- [153] a) W. E. Pullman, S. J. Whitaker, A61K31/4985 (2003-08-29). Lilly Icos LLC. Pr.: WO2000US11129 (2000-04-26); b) G. N. Maw, C. M. N. Allerton, E. Gbekor, W. A. Million, *Bioorg. & Med. Chem. Lett.* **2003**, 13, 1425–1428; c) D. P. Rotella, *Curr. Opin. Investig. Drugs* **2003**, 4, 60–65.
- [154] A. Dougan, P. Grondin, C. Ruault, A.-C. Le Monnier de Gouville, H. Coste, J. Kirilovsky, F. Hyafil, R. Labaudinière, *J. Med. Chem.* **2003**, 46, 4525–4532.
- [155] a) M. Limbach, M. Es-Sayed, A. de Meijere, *Synthesis* **2004**, in Vorbereitung; b) Ref. [183].
- [156] A. Dougan, P. Grondin, C. Ruault, A.-C. Le Monnier de Gouville, H. Coste, J. M. Linget, J. Kirilovsky, F. Hyafil, R. Labaudinière, *J. Med. Chem.* **2003**, 46, 4533–4542.
- [157] a) P. D. Bailey, P. J. Cochrane, K. Lorenz, I. P. Collier, D. P. J. Pearson, G. M. Rosair, *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 113–115; b) T. Gan, J. M. Cook, *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 1301–1304; c) K. M. Depew, S. J. Danishefsky, N. Rosen, L. Sepp-Lorenzino, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 12463–12464.
- [158] Dieser sogenannte Thorpe-Ingold-Effekt wurde ursprünglich einer Winkelvergrößerung zugeschrieben. Cf. a) R. M. Beesley, C. K. Ingold, J. F. Thorpe, *J. Chem. Soc.* **1915**, 107, 1080–1106; b) C. K. Ingold, *J. Chem. Soc.* **1921**, 119, 305. Es wurde später gezeigt, daß der Haupteinfluß von der

- konformativen Präferenz solch eines Systems herrührt: Cf. c) M. E. Jung, M. Kiankarimi, *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 2968–2974; d) M. E. Jung, J. Gervay, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 224–232.
- [159] Die entsprechende 2-Amino-2-[1-[1*H*-indol-3-yl]cylopropyl]essigsäure wurde bereits beschrieben: Cf. D. C. Horwell, M. J. McKiernan, S. Osborne, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 8729–8732.
- [160] Diese Arbeit entstand in Kooperation mit Suryakantha Dalay und André Janssen im Rahmen ihrer an der Universität Göttingen anzufertigenden Dissertationen.
- [161] Probleme mit der Cyclisierung von Prenalaldiminen sind auch von anderen berichtet worden: Cf. D. M. Harrison, R. B. Sharma, *Tetrahedron* **1993**, 49, 3165–3184.
- [162] a) P. D. Bailey, S. P. Hollinshead, N. R. Mc Lay, K. Morgan, S. J. Palmer, S. N. Prince, C. D. Reynolds, S. D. Wood, *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1* **1993**, 431–439; b) P. D. Bailey, M. H. Moore, K. M. Morgan, D. I. Smith, J. M. Vernon, *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 3587–3588; c) H. Wang, A. Ganesan, *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 4327–4328.
- [163] L. A. Carpino, B. J. Cohen, K. E. Stephens Jr., S. Y. Sadat-Aalae, J.-H. Tien, D. C. Langridge, *J. Org. Chem.* **1986**, 51, 3732–3734.
- [164] Auf der Basis der bekannten absoluten Konfiguration des verwendeten (S)-Prolins und der Annahme, daß es während der Reaktion nicht racemisierte, untermauert dies die absolute Konfiguration des Endprodukts.
- [165] G. Habermehl, P. E. Hammann, *Naturstoffchemie*, Springer, Berlin, **1992**, 450–457.
- [166] a) A. Rulev, Alexandre, J. Maddaluno, *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 13, 2569–2576; b) M. A. Plancquaert, Z. Janousek, H. G. Viehe, *J. Prakt. Chem.* **1994**, 336, 19–28; c) G. Himbert, W. Brunn, *Chem. Ber.* **1984**, 117, 642–653; d) D. N. Reinhoudt, W. Verboom, G. W. Visser, W. P. Trompenaars, S. Harkema, G. J. van Hummel, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, 106, 1341–1350; e) M. E. Kuehne, H. Linde, *J. Org. Chem.* **1972**, 37, 4031–4036; f) K. C. Brannock, R. D. Burpitt, J. G. Thweatt, *J. Org. Chem.* **1964**, 29, 940–941.
- [167] T. Mukaiyama, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1967**, 40, 2641–2644.
- [168] J. Finci, A. Krief, *Tetrahedron Lett.* **1970**, 885–888.
- [169] S. Ghose, T. L. Gilchrist, *J. Chem. Soc. Perkin Trans 1* **1991**, 775–779.

- [170] A. Pawda, A. T. Price, L. Zhi, *J. Org. Chem.* **1996**, 7, 2283–2292.
- [171] L. Wessjohann, *Dissertation*, Universität Hamburg, **1990**.
- [172] K. Giller, *Dissertation*, Universität Hamburg, **1991**.
- [173] M. Tamm, *Dissertation*, Universität Göttingen, **1997**.
- [174] C. Funke, *Dissertation*, Universität Göttingen, **2000**.
- [175] Beispiele: a) M. E. Jung, K. M. Halweg, *Tetrahedron Lett.* **1981**, 22, 2735–2738; b) T. Naito, C. Kaneko, *Tetrahedron Lett.* **1981**, 22, 2671–2674.
- [176] Übersicht: D. N. Dhar, K. S. K. Murthy, *Synthesis* **1986**, 437–449.
- [177] Y. Tominaga, S. Ohno, S. Kohra, H. Fujito, H. Mazume, *J. Het. Chem.* **1991**, 28, 1039–1042.
- [178] Zur Aktivierung von Carbonsäureestern mit Distannoxanen: a) J. Otera, S. Ioka, H. Noaki, *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 4013–4014; b) J. Otera, N. Dan-oh, H. Nozaki, *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 5307–5311; c) J. Otera, *Chem. Rev.* **1993**, 93, 1449–1470.
- [179] a) R. G. Jones, C. W. Whitehead, *J. Org. Chem.* **1955**, 20, 1342–1347; b) J. M. McCall, B. V. Kamdar, D. Kloostermann, *Synthesis* **1980**, 123–124.
- [180] a) H. Kristen, O. Hamann, M. Kitzig, *Pharmazie* **1976**, 31, 536–540; b) M. A. Perez, J. L. Soto, *J. Het. Chem.* **1982**, 19, 177–179.
- [181] X. E. Hu, J. M. Cassady, *Synth. Commun.* **1995**, 25, 907–913.
- [182] a) J. Salauen, F. Bennani, J.-C. Compain, A. Fadel, J. Ollivier, *J. Org. Chem.* **1980**, 45, 4129–4135; b) D. Spitzner, H. Swoboda, *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 1281–1284; c) T. Thiemann, D. Ohira, Y. Li, T. Sawada, M. Shuntaro, K. Rauch, M. Noltemeyer, A. de Meijere, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **2000**, 17, 2968–2976.
- [183] V. N. Belov, C. Funke, T. Labahn, M. Es-Sayed, A. de Meijere, *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 1345–1356.
- [184] Zitiert aus: H. C. Kolb, M. G. Finn, K. B. Sharpless, *Angew. Chem.* **2001**, 113, 2056–2075.

Danksagung

Für den wissenschaftlichen Unterricht an den Universitäten Karlsruhe, Köln und Göttingen danke ich den Herren Professoren und Privatdozenten R. AHLRICH, M. ALBRECHT, H. BÄRNIGHAUSEN, L. BOHATÝ, F. ENDRES, D. FENSKE, L. FITJER, W. FREYLAND, H.-P. GELBKE, H. HIPPLER, J. KNÖLKER, T. KOSLOWSKI, H. LAATSCH, P. LANGER, A. DE MEIJERE, M. MÜHLBERG, M. SCHEER, C. SCHNEIDER, H. SCHNÖCKEL, J. SCHROEDER, G. M. SHELDRICK, L. F. TIETZE, H. WALDMANN, G. WALLIBILICH, H.-J. RÉTEY, U. RITTER und H. W. ROESKY.

Herrn Dr. H. FRAUENHOFER, und Frau G. UDVARNOKI danke ich für die Aufnahme von Massenspektren, Herrn F. HAMBLOCH für die Durchführung der Elementaranalysen und Herrn O. SENGE für die HPLC-Analytik. Herrn R. MACHINEK und seinen Mitarbeitern für die Messung der NMR-Spektren, besonders der Hochtemperaturspektren, und den damit verbundenen hilfreichen Diskussionen.

Den Herren Drs. T. KRÄMER und M. ES-SAYED danke ich für die fruchtbare Zusammenarbeit und Unterstützung und deren Mitarbeitern A. LAWEN, A. KIRST, A. MEIER, A. BLANK, und H. RINGS für die freundliche Aufnahme und das nette Miteinander in den Laboratorien der BayerCropscience AG in Monheim und Leverkusen.

Meinem Vertrauensdozenten bei der Studienstiftung, Herrn Prof. Dr. N. ELSNER, und seiner Frau möchte ich für die herzliche, den Horizont erweiternde Atmosphäre und Bewirtung in seinem Haus bei den vielfältigen Treffen danken.

Herrn Prof. Dr. D. Seebach, Zürich, danke ich für das freundliche Überlassen von Abbildung 6.

Für die ausgesprochen gute Atmosphäre in Labor 308 und der „Kaffeecke“ und viel Spaß während der Mittwochabende bedanke ich mich bei S. WIEDEMANN, B. STECKER, J. MILIC, B. STULGIES, S. KÖRBE, M. KNOKE, L. ZHAO, S. DALAY, G. CHENG, V. KORROTKOV, S. BEUSSHAUSEN und K. RAUCH. Letzteren beiden sei besonders für Hilfe bei Computerproblemen und für das bereitwillige „Leihen“ von Chlorester bei diversen Engpässen gedankt.

Für zahlreiche wissenschaftliche und weniger wissenschaftliche, jedoch in jedem Fall fruchtbare Diskussionen und allerhand Kurzweil, u. a. während des Mittagstisches

bedanke ich mich neben den oben genannten noch bei F. PETRY, R. v. ESSEN, S. LÖHR, M. SCHELPER, S. REDLICH und H. WEGNER.

Ein besonderes Dankeschön geht an meine Eltern, ohne deren Unterstützung dieses Studium nicht möglich gewesen wäre. Meiner Frau danke ich für das sorgfältige Korrekturlesen der vorliegenden Arbeit sowie für ihre Liebe, mit der sie mich getragen, und die im Zusammenhang mit meiner Ausbildung aufgetretenen vielfältigen Entbehrungen ertragen hat.

Lebenslauf

Ich wurde am 31. August 1976 als erstes Kind von Bernd Limbach, Abteilungsleiter, und Sieglinde Limbach, Hausfrau, in Karlsruhe geboren.

In Bietigheim besuchte ich von 1983 bis 1987 die Grundschule und wechselte dann an das Wilhem-Hausenstein-Gymnasium in Durmersheim, wo ich 1996, ausgezeichnet mit mehreren Preisen, mein Abitur ablegte („Herausragende Leistungen während der Schuljahre 1992, 1993 und 1994“, „Preis der Fördergemeinschaft des Wilhelm-Hausenstein-Gymnasiums für herausragende Leistungen während des Abiturs“, 1996, „Preis des Wilhelm-Hausenstein-Gymnasiums für herausragende Leistungen in Musik“, 1996, „Preis der Stiftung Humanismus Heute für herausragende Leistungen in Latein“, 1996, „Abiturientenpreis des Fonds der Deutschen Chemischen Industrie für herausragende Leistungen in Chemie“, 1996).

Zum Wintersemester 1996 nahm ich das Studium der Chemie an der Universität Karlsruhe (TH) auf, legte dort im Sommersemester 1999 mein Vordiplom ab und wechselte als Stipendiat der Studienstiftung des deutschen Volkes an die Georg-August-Universität Göttingen. Von Januar bis November 2002 habe ich im Arbeitskreis von Prof. Dr. de Meijere meine Diplomarbeit mit dem Titel „Synthese vielfältiger rigidifizierter Di- und Tripeptide am Beispiel der RGD- und PLG-Sequenzen“ angefertigt. Am 9. November wurde mir der Grad eines Diplom-Chemikers verliehen, seitdem arbeite ich in diesem Arbeitskreis als Promotionsstipendiat der Studienstiftung des deutschen Volkes an meiner Dissertation mit dem Titel „Ein Baukastensystem zum universellen Aufbau kleiner rigidifizierter Peptidomimetika und spirocyclopropanierter Wirkstoffanaloga“.

Die damit verbundene Industriekooperation hat mich dreimal (April–Juli 2001, Januar–April 2002, Juli–Oktober 2002) zu Herrn Dr. M. Es-Sayed in den Geschäftsbereich Pflanzenschutz (Insektizide) der Bayer CropScience AG, Leverkusen, geführt. Während meines Studiums war ich als Praktikant bei der BASF AG, Ludwigshafen (Abteilung Forschung Arzneiwirkstoffe, Dr. B. Schäfer, Februar–März 1999), der Merck KGaA, Darmstadt (Zentrale Forschungsanalytik, Dr. K. Feige,

Juli–August 1998) und am Forschungszentrum Karlsruhe (Institut für Materialforschung III, Dr. T. Windmann, Februar–April 1998) tätig.

Als Assistent am Institut für Organische und Biomolekulare Chemie habe ich bei folgenden Vorlesungen in der Lehre mitgewirkt: „Experimentalchemie II: Organische Chemie“ (SS02, SS03, SS04), „Seminar zum Grundpraktikum in Organischer Chemie“ (WS03/04), „Moderne Metallorganische Chemie: Ausgewählte Kapitel“ (WS02/03) und „Praktikum und Seminar zu Chemie für Mediziner“ (WS 01/02). Im Wintersemester 2003/04 habe ich den „Kursus Allgemeine Pharmakologie und Toxikologie“ absolviert, seit 1998 bin ich Mitglied der Gesellschaft Deutscher Chemiker (Fachgruppen für Biochemie, Medizinische Chemie und der Liebig-Vereinigung für Organische Chemie).

Im Dezember 2004 werde ich an die Eidgenössisch Technische Hochschule (ETH) Zürich wechseln, um mich im Arbeitskreis von Prof. Dr. D. Seebach mit der Anwendung kleiner Oligomere aus β -Aminosäuren („ β -Enzymen“) in der asymmetrischen Katalyse zu befassen.

Seit dem 24. Mai 2002 bin ich mit Stefanie Limbach, geb. Bansbach, verheiratet.