

Optisch aktive Heterocyclen durch Ringtransformation von
Oxiran-2-carbonsäurederivaten



D i s s e r t a t i o n

zur Erlangung des akademischen Grades
d o c t o r r e r u m n a t u r a l i u m
(Dr. rer. nat.)

im Fach Chemie
eingereicht an der

Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät I
der Humboldt-Universität zu Berlin

von

Dipl.-Chem. Karsten Woydowski
geb. am 16.12.1967 in Berlin

Präsident der Humboldt-Universität zu Berlin
Prof. Dr. Dr. h.c. H. Meyer

Dekan der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät I
Prof. Dr. J. P. Rabe

Gutachter:

1. Prof. Dr. Liebscher (Humboldt-Universität)
2. Prof. Dr. Szeimies (Humboldt-Universität)
3. Prof. Dr. Burger (Universität Leipzig)

Tag der mündlichen Prüfung: 20.04.1999

Abstract

Heterocycles with an α -hydroxycarbonyl moiety such as 3-hydroxy-[1,5]-benzothiazepin-4-ones or 3-hydroxychroman-4-ones are of interest because they are frequently encountered in pharmaceuticals (e.g. Diltiazem®) or natural products (e.g. flavonoids). Ring transformation of optically active oxirane carboxylic acid derivatives with ambident nucleophiles provide a useful synthetic method for such type of products.

Depending on the position of attack on the oxirane ring by the nucleophile (α - or β -attack) two types of products with different ring sizes are formed. The mode of reaction depends on the type of binucleophile, the substituents at the oxirane, and the reaction conditions. 4-Hydroxypyrazolidin-3-ones are formed in the reaction of glycidates with hydrazines. Reaction of 1-amino-2-mercapto nucleophiles exclusively afforded [1,4]-thiazin-3-ones. Governed by the substituents at the oxirane on the reaction of glycidates with *o*-phenyldiamines result either in tetrahydroquinoxalin-2-ones or 3-hydroxy-[1,5]-benzodiazepin-2-ones. In the formation of tetrahydroquinoxalin-2-ones from asymmetrically substituted *o*-phenyldiamines, high stereoselectivity was observed. Epoxyamides, formed from glycidic acids and *o*-aminophenols, cyclize to [1,4]-benzoxazin-3-ones under basic conditions while 3-hydroxy-[1,5]-oxazepin-4-ones are formed in the presence of a Lewis acid. Reaction of oxirane carboxylic acid amides with *o*-lithiated phenol derivatives afforded epoxyketones that could be transformed to 2-alkyliden-coumaranones and 3-hydroxychroman-4-ones. Without the use of the carbonyl group [1,4]-benzoxazines are available in the reaction of glycidates with *o*-aminophenols. All ring transformations were highly stereoselective giving enantiomerically pure products.

Abstract-deutsch

Heterocyclen mit einer α -Hydroxycarbonyl-Einheit wie 3-Hydroxy-[1,5]-benzothiazepin-4-one oder 3-Hydroxychroman-4-one sind von Interesse, da sie Bestandteil von Pharmazeutika (z. B. Diltiazem®) oder Naturstoffen (z. B. die Flavonoide) sind. Ringtransformationen von optisch aktiven Glycidaten mit Binucleophilen stellen eine nützliche Synthesemethode zur Darstellung solcher Produkte dar.

In Abhängigkeit von der Position des Angriffes des Nucleophiles am Oxiranring (α - oder β -Angriff) werden zwei Produkttypen mit verschiedenen Ringgrößen gebildet. Der Ablauf der Reaktion hängt vom Binucleophil, von den Substituenten am Oxiran und von den Reaktionsbedingungen ab. 4-Hydroxypyrazolidin-3-one werden bei der Reaktion von Glycidaten mit Hydrazinen gebildet. Reaktionen mit 1-Amino-2-mercapto-Verbindungen geben ausschließlich [1,4]-Thiazin-3-one. Gelenkt durch die Substituenten am Oxiran reagieren Glycidate mit *o*-Phenyldiaminen entweder zu Tetrahydro-chinoxalin-2-onen oder zu 3-Hydroxy-[1,5]-benzodiazepin-2-onen. Bei der Bildung der Tetrahydro-chinoxalin-2-one aus unsymmetrisch substituierten *o*-Phenyldiaminen wird eine hohe Regioselektivität beobachtet. Epoxyamide, gebildet aus Glycidsäuren und *o*-Aminophenol, cyclisieren unter basischen Bedingungen zu 1,4-Benzoxazin-3-onen, während in Gegenwart einer Lewis-Säure 3-Hydroxy-[1,5]-oxazepin-4-one gebildet werden. Reaktionen von Oxiran-carbonsäureamiden mit *o*-lithiierten Phenolderivaten führen zu Epoxyketonen, die zu 2-Alkyliden-coumaranonen oder 3-Hydroxychroman-4-onen transformiert werden können. Ohne Inanspruchnahme der Carbonylgruppe sind [1,4]-Benzoxazine durch die Reaktion von Glycidaten mit *o*-Aminophenolen erhältlich. Alle Ringtransformationen verlaufen stereoselektiv, so daß enantiomerenreine Produkte erhalten werden.

Die vorliegende Arbeit wurde am Institut für Organische und Bioorganische Chemie der Humboldt-Universität zu Berlin unter Anleitung von Prof. Dr. J. Liebscher in der Zeit von Oktober 1995 bis November 1998 angefertigt.

Herrn Prof. Dr. J. Liebscher danke ich sehr für die wertvollen Anregungen und die ständige Diskussionsbereitschaft. Die in allen Fragen gewährte Unterstützung trug wesentlich zu einer offenen Arbeitsatmosphäre bei.

Ferner gilt mein Dank:

allen ehemaligen und derzeitigen Mitgliedern des Arbeitskreises, die durch ständige Hilfsbereitschaft und Kollegialität ein ausgezeichnetes Arbeitsklima schufen,
den Mitgliedern der Analytischen Abteilung der Humboldt-Universität zu Berlin, insbesondere den Mitarbeitern des NMR-spektroskopischen Labors für die zuverlässige Bereitstellung des umfangreichen Spektrenmaterials aus Routine- und Spezialmessungen,
Herrn Prof. Dr. J. Fleischhauer, RWTH-Aachen, für die Simulation eines CD-Spektrums und Herrn Dr. B. Ziemer, Humboldt-Universität zu Berlin, für die Anfertigung der Röntgenkristallstrukturanalysen,
der Deutschen Forschungsgemeinschaft sowie dem Fonds der Chemischen Industrie für die materielle Unterstützung.

Wesentliche Teile dieser Arbeit wurden veröffentlicht:

1. K. Woydowski, J. Liebscher "Synthesis of Optically Active 4-Hydroxypyrazolidin-3-ones as Precursors for β -Amino- α -hydroxycarboxylic Acid Derivatives"
J. Prakt. Chem., **1998**, 340, 567-571
2. K. Woydowski, J. Liebscher "Synthesis of Optically Active 3-Hydroxy-1,5-benzodiazepin-2-ones by Ring Transformation of Glycidates"
Synthesis, **1998**, 1110-1112
3. K. Woydowski, B. Ziemer, J. Liebscher "Optically Active α -Hydroxy- α -(tetrahydroquinoxalin-3-on-2-yl)esters by Ring Transformation of (R,R)-Diethyl Oxirane-2,3-dicarboxylate"
Tetrahedron: Asymmetry, **1998**, 9, 1231-1237
4. K. Woydowski, J. Fleischhauer, J. Schiffer, J. Liebscher "Synthesis of Optically Active 5,6-Dihydro-4H-1,4-thiazin-3-ones and Their Benzo Analogues by Ring Transformation of Glycidic Esters"
J. Chem. Soc., Perkin Trans. I, **1999** (im Druck)
5. K. Woydowski, B. Ziemer, J. Liebscher "Ring Transformation of Glycidic Amides with *o*-Metallated Phenol Derivatives to Enantiopure 3-Hydroxychromanones"
J. Org. Chem., **1999** (im Druck)
6. K. Woydowski, J. Liebscher "Synthesis of Optically Active Heterocycles by Reaction of Oxirane Carboxylic Acid Derivatives with Aromatic *o*-Hydroxylamines"
Eur. J. Org. Chem., (eingereicht)

Lebenslauf

Name: Karsten Woydowski
Anschrift: Storkower Str. 61, 10409 Berlin
geboren: 16. 12. 1967 in Berlin

Ausbildung und Beruf:

- 9/1984 – 7/1986 Lehre zum Chemielaboranten bei „Berlin-Chemie“, Abschluß: „gut“.
- 8/1986 – 8/1988 Berufstätigkeit an der Akademie der Wissenschaften, Institut für Organische Chemie, als Laborant. Thema: UV-Stabilisatoren für PE. Mitinhaber von 3 Patenten.
- 9/1986 – 7/1988 Abitur (VHS), Abschluß: „mit Auszeichnung“.
- 9/1988 – 3/1990 Wehrdienst (Unteroffizier auf Zeit).
- 4/1990 – 8/1990 Berufstätigkeit an der Akademie der Wissenschaften, Institut für Organische Chemie, als Laborant. Thema: Carbonylierungen von Halonen.
- 9/1990 – 7/1995 Chemiestudium an der Humboldt-Universität zu Berlin, Spezialisierung: organische Chemie, Abschluß: „sehr gut“. Diplomarbeit: „Synthese chiraler 1,2,3,4-Tetrahydro-isochinolin-4-one“ am Institut für Organische Chemie bei Prof. Dr. J. Liebscher, Bewertung: „sehr gut“.
- 4 Industriepraktika (8wöchig):
- Biol. abbaubare und resorbierbare Polyester (Boehringer Ingelheim),
 - Oleochemische Rohstoffe und Produkte (Henkel KGaA, Düsseldorf),
 - VE-Wassererzeugung (Hoechst AG, Frankfurt/M.),
 - Präklinische Pharmaforschung (F. Hoffmann-La Roche AG, Basel).
- 8/1995 – 11/1998 Promotion an der Humboldt-Universität zu Berlin, Institut für Organische Chemie, bei Prof. Dr. J. Liebscher. Thema: „Optisch aktive Heterocyclen durch Ringtransformationen an Oxiran-2-carbonsäurederivaten“.
- (Verteidigung vorauss. 3/1999)

Inhaltsverzeichnis

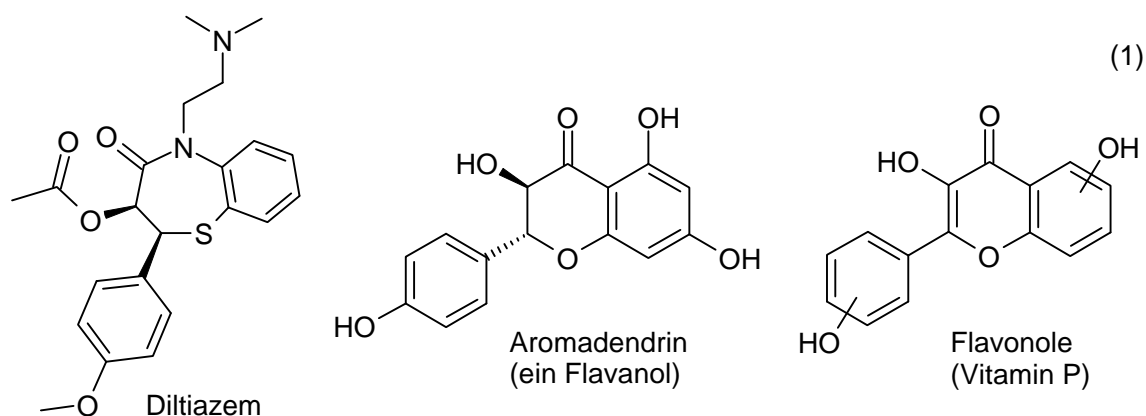
1	EINLEITUNG UND PROBLEMSTELLUNG.....	1
2	RINGTRANSFORMATIONEN AN OXIRAN-2-CARBONSÄUREDERIVATEN..	4
2.1	PRINZIPIELLE MÖGLICHKEITEN UND BEKANNTE ARBEITEN	4
2.2	SYNTHESE DER OPTISCH AKTIVEN OXIRAN-2-CARBONSÄUREDERIVATE	14
2.3	REAKTIONEN UNTER EINBEZIEHUNG DER CARBONYLGRUPPE.....	16
2.3.1	<i>4-Hydroxypyrazolidin-3-one durch Umsetzung mit Hydrazinen.....</i>	<i>16</i>
2.3.2	<i>5,6-Dihydro-4H-[1,4]-thiazin-3-one und deren Benzoderivate durch Reaktionen mit α-Amino-β-mercaptoverbindungen</i>	<i>21</i>
2.3.3	<i>3-Hydroxy-1,3,4,5-tetrahydro-[1,5]-benzodiazepin-2-one durch Reaktionen mit o-Phenylendiaminen.....</i>	<i>28</i>
2.3.4	<i>3,4-Dihydro-1H-chinoxalin-2-one durch Reaktionen mit o-Phenylendiaminen... </i>	<i>31</i>
2.3.5	<i>3-Hydroxychroman-4-one durch Reaktionen mit Phenolderivaten.....</i>	<i>35</i>
2.3.6	<i>4H-[1,4]-Benzoxazinone und 3-Hydroxy-2,3-dihydro-5H-benzoxazepin-4-one durch Reaktionen mit o-Aminophenolen.....</i>	<i>41</i>
2.4	REAKTIONEN OHNE EINBEZIEHUNG DER CARBONYLGRUPPE – 3,4-DIHYDRO-2H-[1,4]-BENZOXAZIN-2-CARBONSÄUREESTER DURCH REAKTIONEN MIT O-AMINOPHENOL	50
2.5	VERSUCHE ZUR HETEROCYCLENBILDUNG MITTELS FRIEDEL-CRAFTS-ALKYLIERUNG UNTER OXIRANÖFFNUNG	53
2.6	VERSUCHE ZUR ADDITION VON C-NUCLEOPHILEN NACH HALOGEN-METALL-AUSTAUSCH BZW. VON CH-ACIDEN VERBINDUNGEN ZUR HETEROCYCLENBILDUNG....	56
3	ZUSAMMENFASSUNG	60
4	EXPERIMENTELLER TEIL.....	65
5	LITERATURVERZEICHNIS	108

1 Einleitung und Problemstellung

Chiralität ist ein Grundprinzip der Natur. Biologisch aktive Moleküle kommen meist nur in einer von beiden enantiomeren Formen vor, oder beide Enantiomere haben unterschiedliche Wirkungen. Die Natur beherrscht die Synthese enantiomerenreiner Stoffe nahezu perfekt, so ist es nicht verwunderlich, daß der Chemiker gerne auf diesen „chiral pool“ zurückgreift, wenn es darum geht, enantiomerenreine Stoffe darzustellen. Neben dem Einbau chiraler Strukturelemente eines vorhandenen Naturstoffes in ein komplexes Zielmolekül besteht das Prinzip vieler Synthesestrategien darin, durch asymmetrische Synthesen neue Chiralitätszentren aufzubauen, wobei das vorhandene stereogene Zentrum die Bildung des neuen stereoselektiv beeinflusst.

Attraktive Syntheseeziele in dieser Hinsicht stellen zweifellos enantiomerenreine Heterocyclen dar, die ein essentielles Strukturelement vieler biologisch relevanter Verbindungen bilden. Neben dem Aspekt der biologischen Wirksamkeit dienen chirale Heterocyclen häufig als Ausgangsstoffe für weitere Transformationen.

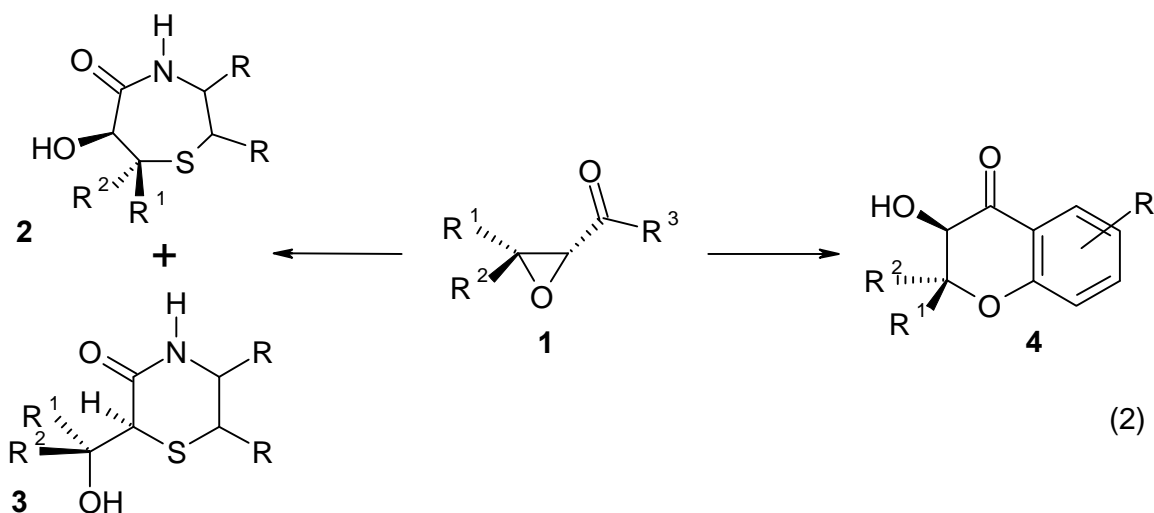
Heterocyclen mit einer α -Hydroxycarbonyl-Einheit, wie beispielsweise 3-Hydroxy-[1,5]-benzothiazepin-4-one oder 3-Hydroxychromanone sind von Interesse, da sie Bestandteile von Pharmaka (Diltiazem®, ein Calcium-Kanal-Blocker) [1] [2] oder Naturstoffen (Flavonoide) [3] [4] sind. Zu den Flavonoiden gehören Naturstoffe wie das Aromadendrin und die Gruppe der Flavonole, die auch als Vitamin P bezeichnet werden. (1) Ringtransformationen von chiralen Oxirancarbonsäurederivaten mit Binucleophilen stellen eine nützliche synthetische Methode zur Darstellung dieser Verbindungen dar. Das Potential dieser Synthesemethode ist aber bei weitem nicht ausgeschöpft, da bisher im wesentlichen nur 3-Aryl-glycidate mit wenigen Binucleophilen (vorrangig o-Aminothiophenol) systematisch untersucht wurden. Interessant wäre auch die Möglichkeit, in Abhängigkeit von den Reaktionsbedingungen oder vom Binucleophil die Oxirancarbonsäurederivate gezielt als C₂- oder C₃-Bausteine in die Heterocyclen einzubauen.



Zur Darstellung enantiomerenreiner Oxirancarbonsäurederivate sind in den letzten Jahren einige Synthesemöglichkeiten entwickelt worden, so z.B. die Sharpless-Epoxidierung von Allylalkoholen mit anschließender Oxidation des Epoxyalkohols, die Epoxydierung von Olefinen mittels Peroxiden in Gegenwart chiraler Katalysatoren sowie Synthesen aus Aminohydroxysäuren oder Diethyltartrat. Somit ist es möglich, eine umfangreiche Untersuchung dieser Substanzklasse durchzuführen (siehe Kapitel 2.2).

Die Zielstellung der vorliegenden Arbeit ergibt sich damit wie folgt: Zuerst sind die entsprechenden Oxirancarbonsäurederivate in enantiomerenreiner Form zu synthetisieren. Daran anschließend soll deren Reaktionsverhalten gegenüber verschiedenen Typen von Binucleophilen untersucht werden. Die Auswahl der Zielstrukturen erfolgt weitgehend aus dem Blickwinkel der Originalität, einer möglichen biologischen Wirksamkeit sowie des weiteren Synthesepotentials der erhaltenen Heterocyclen. Aus pharmakologischer Sicht sind beispielsweise Umsetzungen der Oxirancarbonsäurederivate **1** mit α -Amino- β -mercaptoverbindungen zu [1,5]-Thiazepin-4-onen **2** vom Diltiazem®-Typ bzw. [1,4]-Thiazin-3-onen **3** durchzuführen. Ein weiterer wichtiger Aspekt ist die Untersuchung der Möglichkeit des Einsatzes von Aminohydroxy- und Diaminoverbindungen, um die entsprechenden Oxa- oder Aza-Analoga von **2** oder **3** zu erhalten. Nicht zuletzt soll eine Synthesemöglichkeit von bisher unbekanntem enantiomerenreinen 2-Alkyl-3-hydroxy-chromanonen **4** aus **1** mit Phenolderivaten entwickelt werden. (2) Da es bereits einige Arbeiten auf dem Gebiet der entsprechenden 3-Aryl-oxiran-2-carbonylverbindungen, meist jedoch in der achiralen Reihe, gibt, erscheint eine Konzentration auf 3-Alkyl-oxiran-2-carbonylverbindungen **1** bei den Untersuchungen als sinnvoll. Dabei sollen Aussagen zum Einfluß von Substituenten in der

3-Position der Oxirancarbonsäureverbindungen auf den Verlauf der Ringtransformation gemacht werden.



Neben der synthesechemisch-präparativen Zielsetzung kommt jeweils der Untersuchung der Regio- und Diastereoselektivität besondere Bedeutung zu. Da diesbezüglich systematische Untersuchungen fehlen, sind unterschiedliche nicht aromatische Substituenten R^1 und R^2 in die Arbeiten einzubeziehen. Die Variation umfaßt hierbei den Raumanpruch sowie den elektronischen Einfluß von R^1 und R^2 , um Aussagen zum Reaktionsverhalten und zur Regiochemie der Ringtransformation zu erhalten. Neben den Substituenten soll ebenfalls die Konfiguration der Oxirane (cis/trans) variiert werden. Weiterhin ist an ausgewählten Beispielen zu untersuchen, inwieweit sich Reaktionstemperatur, Lösungsmittel und gegebenenfalls Katalysatoren oder Microwellen-strahlung auf das Ergebnis der Ringtransformationen auswirken.

2 Ringtransformationen an Oxiran-2-carbonsäurederivaten

2.1 Prinzipielle Möglichkeiten und bekannte Arbeiten

Die Verbindungsklasse der Oxirancarbonsäurederivate besitzt aufgrund ihrer Polyfunktionalität ein großes Synthesepotential. Die drei elektrophilen Reaktionszentren führen zu drei prinzipiellen Möglichkeiten für den Aufbau eines Heterocyclus mittels Binucleophilen:

- A) Angriff an der Carbonylgruppe und der α -Position des Oxiranes
- B) Angriff an der Carbonylgruppe und der β -Position des Oxiranes
- C) Angriff am Oxiran und anschließende Cyclisierung unter Austritt der aus dem Oxiran generierten OH-Gruppe

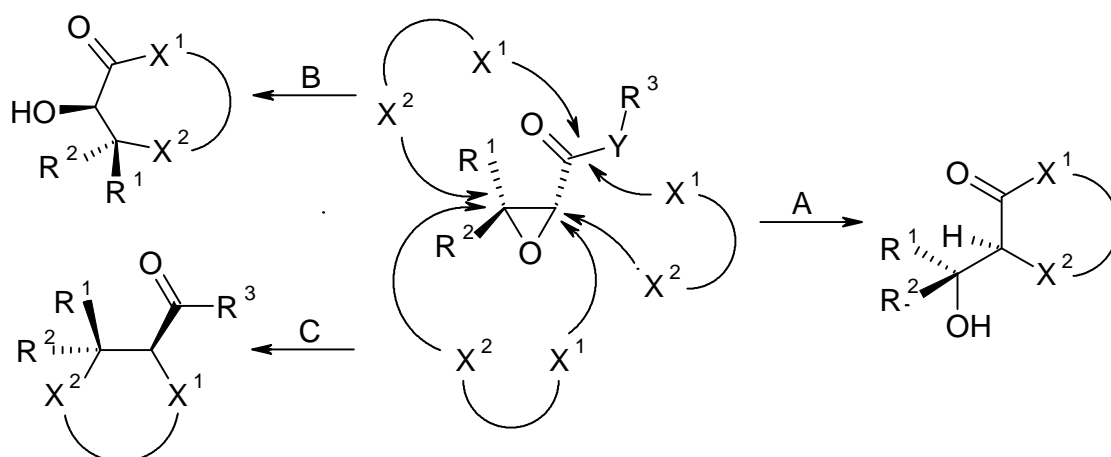
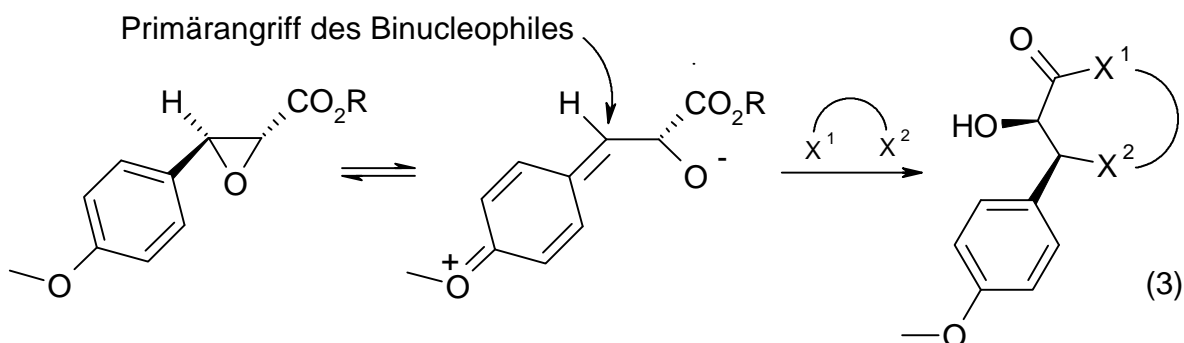


Abb. 1: Reaktionsmöglichkeiten eines Oxiran-2-carbonsäurederivates mit Binucleophilen

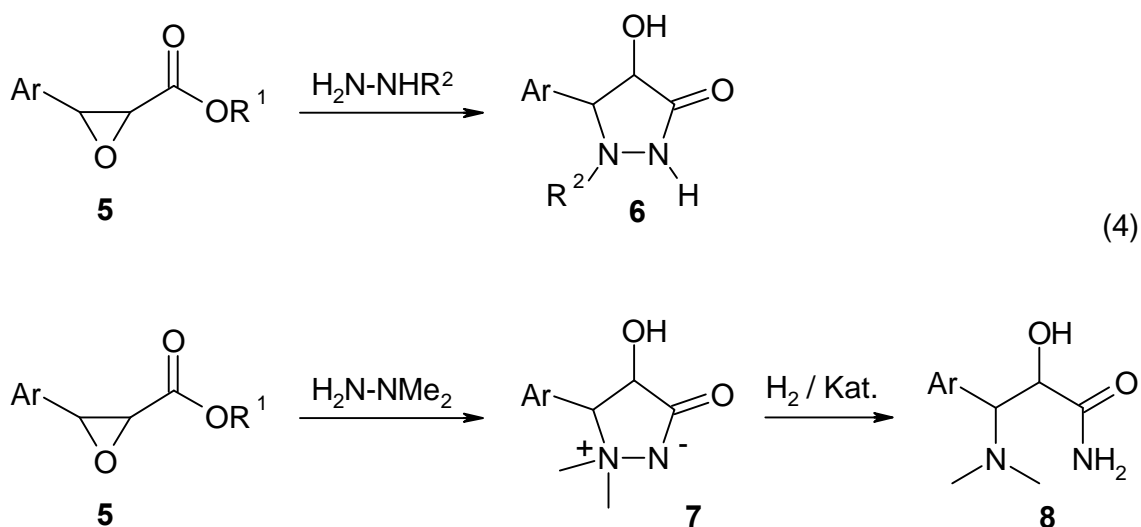
Beim Einsatz von unsymmetrischen Binucleophilen ($X^1 \neq X^2$) ergeben sich drei weitere Möglichkeiten mit vertauschter Orientierung der beiden nucleophilen Zentren.

Bei den bisher untersuchten Reaktionen von 3-Aryl-oxiran-2-carbonsäurederivaten mit

Binucleophilen wurde fast ausschließlich der Reaktionsweg B (Abb. 1) beobachtet, was mit den elektronischen Einflüssen der 4-MeOPh-Gruppe auf das Oxiran leicht zu erklären ist. Dabei wird zwar der Angriff des Nucleophiles erleichtert, es erfolgt aber eine Dirigierung ausschließlich in die β -Position über die intermediäre Bildung eines Benzylkationes (3).



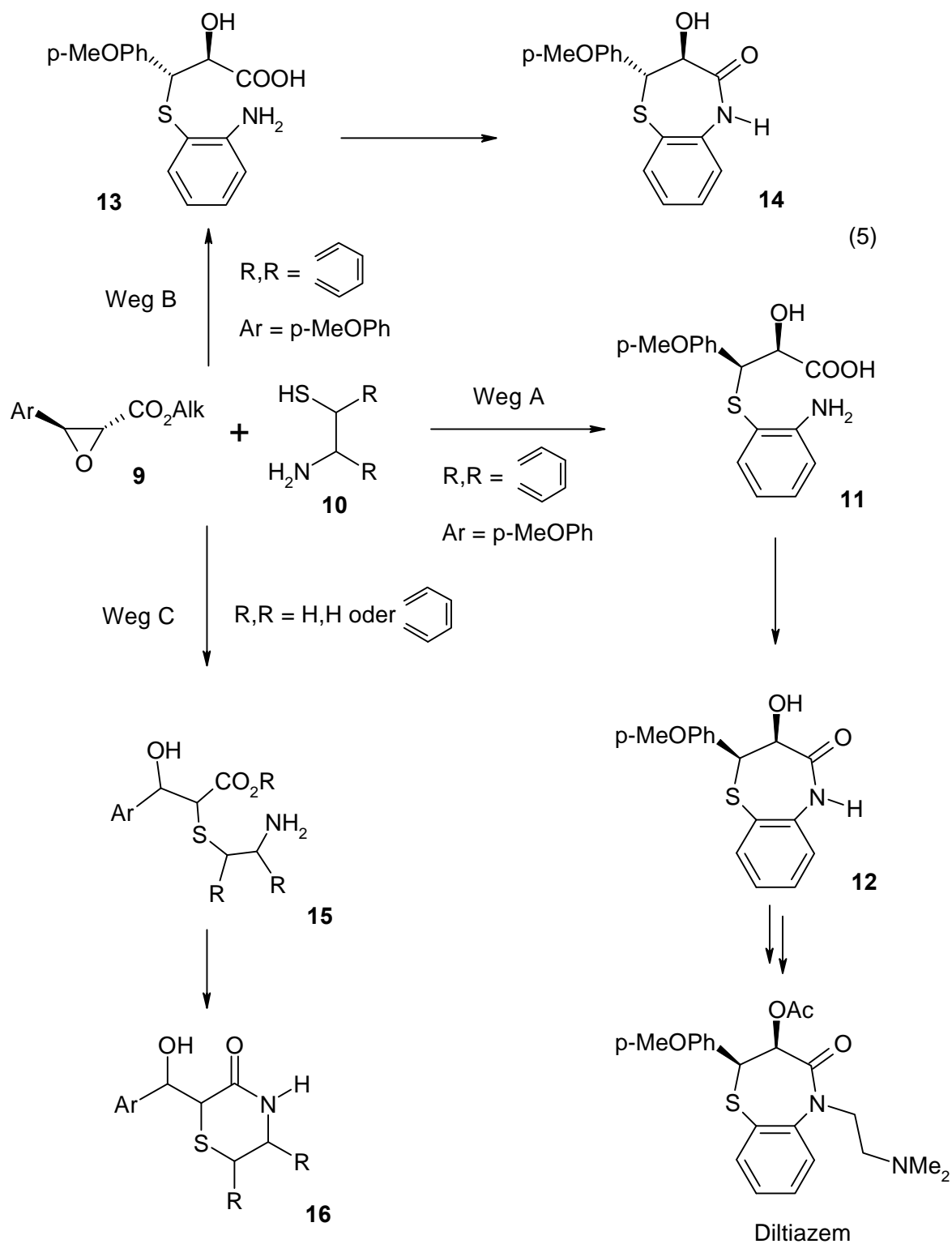
Umsetzungen von racemischen 3-Aryl-glycidestern **5** mit Hydrazinen zu 4-Hydroxypyrazolidin-3-onen **6** sind seit langem bekannt [5]. Dabei wurden teilweise drastische Reaktionsbedingungen (Erhitzen des Na-Aryl-glycidates mit Phenylhydrazin 9 h auf 100 °C in Ethanol [5]) gewählt, die für eine Synthese von optisch aktiven 4-Hydroxypyrazolidin-3-onen nicht anwendbar erscheinen. Die Substituentenvariation blieb auf Arylgruppen beschränkt [6] [7] [8]. Eine anschließende Hydrierung des Pyrazolidin-Betaines **7** lieferte racemische β -Amino- α -hydroxy-carbonsäureamide **8** durch reduktive N-N-Bindungsspaltung [9] (4). Enantiomerenreine β -Amino- α -hydroxy-carbonsäurederivate haben ein breites Interesse bei der Synthese von Naturstoffen [10] [11] sowie bei der Darstellung biologisch aktiver Peptide [12] [13] gefunden. Bekannte Synthesen solcher Säuren sind entweder von geringer Stereoselektivität [14] oder in ihrem Substituentenmuster auf Arylgruppen in der 3-Position beschränkt [10] [12] [15]. Eine direktere Synthese dieser β -Amino- α -hydroxy-carbonsäurederivate **8** durch Reaktion von Oxirancarbonsäurederivaten mit Aminen ist hierbei nicht möglich, da (außer bei Verwendung von Aryl-oxirancarbonsäurederivaten [16]) α -Amino- β -hydroxy-carbonsäurederivate gebildet werden [17] [18].



Ringtransformationen von 3-Aryl-glycidestern **9** mit *o*-Aminothiophenol **10** (R,R = =CH-CH=CH-CH=) zu 5*H*-[1,5]-Benzothiazepin-4-onen **12** wurden wegen ihres großen praktischen Interesses am Calcium-Kanal-Blocker Diltiazem® in einer Vielzahl von Arbeiten untersucht. Unter thermischen oder aciden Bedingungen findet der primäre Angriff des S-Atoms an der β -Position des trans-Glycidesters **9** unter Epimerisierung statt. Die Epimerisierung wird verursacht durch die Bildung eines Benzylkationes über eine Protonierung des Oxiranes, es überwiegt dabei jedoch Retention der Konfiguration. Die dabei gebildeten β -Arylthio- α -hydroxyester **11** werden schließlich zu *cis*-substituierten 5*H*-[1,5]-Benzothiazepin-4-onen **12** cyclisiert (Weg A, Schema 5) [1] [2] [19] [20] [21] [22] [23]. Unter basischen Bedingungen wird Inversion der Konfiguration bei der Ringöffnung beobachtet (Bildung von **13**), somit werden nach der Cyclisierung *trans*-substituierte 5*H*-[1,5]-Benzothiazepin-4-one **14** erhalten [1] [22]. Eine Inversion der Konfiguration wird auch bei Zusatz von MgCl₂ oder CaCl₂ [1] oder unter Microwellenstrahlung in essigsaurer Lösung beobachtet [24] (Weg B, Schema 5). Eine analoge Regio-und Stereochemie wurde bei der Reaktion mit *cis*-Glycidestern gefunden [25]. Die Reaktion von *trans*-Glycidestern **9** mit *o*-Aminophenol **10** liefert in dipolaraprotischen Lösungsmitteln manchmal andere regioisomere Ringöffnungsprodukte (α -Arylthio- β -hydroxyester **15**), die durch einen Angriff der Mercaptogruppe an der α -Position entstehen [19]. Unter stark basischen Bedingungen (KOH/EtOH) findet der primäre Angriff wiederum an der α -Position des Glycidesters **9** (Ar = Ph) statt, der anschließende Angriff der Aminofunktion an der Estereinheit (Lactambildung) führt zu

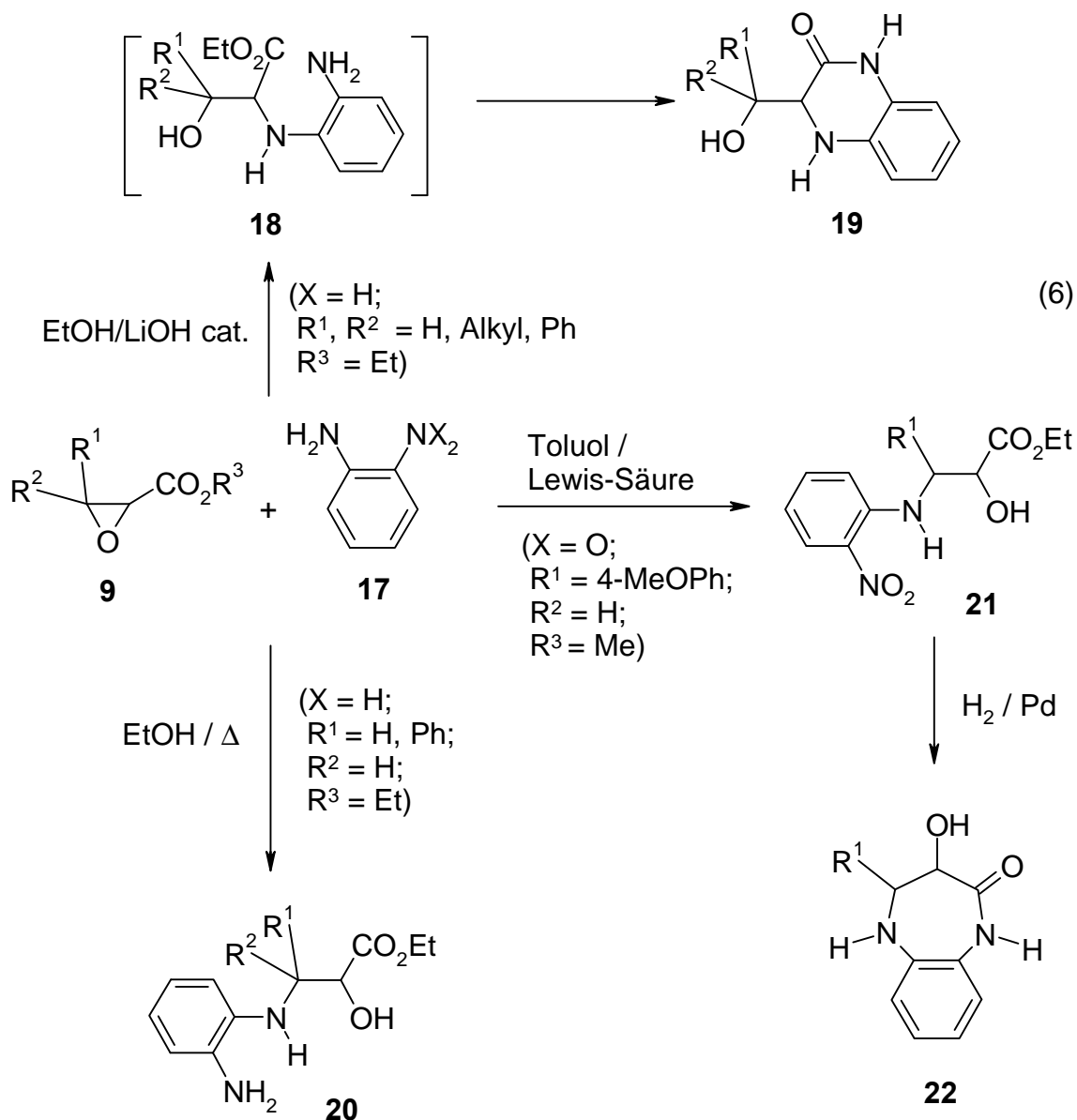
4H-[1,4]-Benzothiazin-3-onen **16** (Weg C, Schema 5). Jedoch wurden die Konstitution des Produktes sowie die absolute und relative Konfiguration nicht geklärt [26]. Die Reaktion von Cysteamin **10** (R,R = H,H) mit dem *trans*-Glycidester **9** (Ar = 4-MeOPh) liefert ein Gemisch aus dem Thiazepinon (Weg B, Schema 5) und dem [1,4]-Thiazin-3-on **16** (R = H, Weg C, Schema 5) unter Inversion der Konfiguration [27]. Von einigen Ausnahmen abgesehen [21] [22] [28] führen alle Synthesen zu Racematen, deren relative Konfiguration meistens aufgeklärt wurde.

Reaktionen von aliphatischen Glycidestern mit *o*-Aminothiophenol oder Cysteamin sind in der Literatur kaum zu finden. Ein epoxidiertes 5-Alkyl-butenolid wurde mit Cysteinmethylester umgesetzt (analog Weg C), jedoch konnte die Konfiguration des erhaltenen [1,4]-Thiazinones **16** nicht geklärt werden [29].



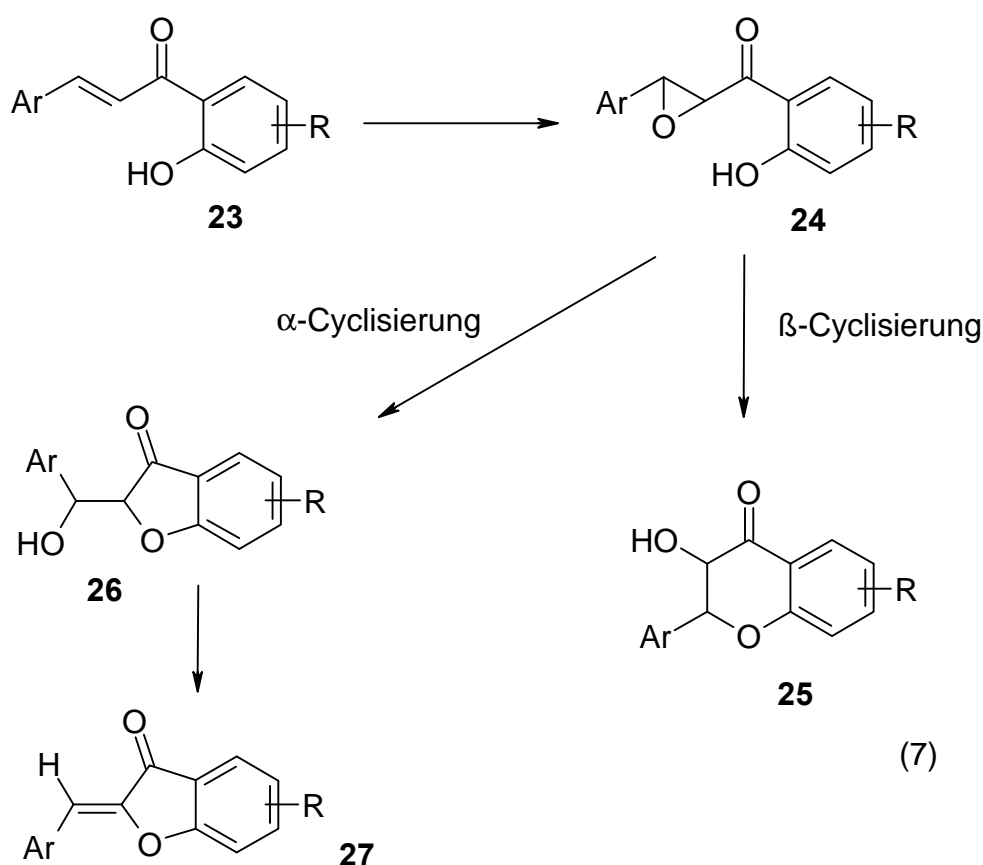
Reaktionen von racemischen Glycidaten **9** mit o-Phenylendiamin **17** (X = H) in Ethanol unter Rückfluß geben entweder 3-Arylamino-2-hydroxycarbonsäureester **20** ($R^1 = \text{H, Ph}$; $R^2 = \text{H}$) oder bei Verwendung katalytischer Mengen LiOH (wobei R^1 und R^2 keine

Arylgruppen sind, sondern H oder Alk) Chinoxalin-2-one **19** [30]. Allerdings wurde für **19** kein spektroskopischer Strukturbeweis geführt. α -Arylamino- β -hydroxycarbonsäureester **18** werden als Intermediate bei dieser stereospezifischen S_N2 -Ringöffnungsreaktion angesehen, eine anschließende intramolekulare Amidbildung führt dann zu **19**. Ein alternativer Angriff des *o*-Phenylendiamines an der β -Position des Glycidates **9**, der schließlich zu 3-Hydroxy-[1,5]-benzodiazepin-4-onen **22** führen würde, wurde mit EtOH/LiOH nicht beobachtet. Anilin [16] [31] oder Ammoniak [32] reagiert mit 3-Alkyl-glycidaten [31] [32] oder 3-Aryl-glycidaten **9** [16] an der β -Position zu β -Amino- α -hydroxycarbonsäureestern. Auf diese Weise konnte die Verbindung **22** mit *o*-Nitroanilin **17** ($X = O$) in einer zweistufigen Reaktion durch primären Angriff an das trans-3-Arylglycidat **9** ($R^1 = 4\text{-MeOPh}$, $R^2 = H$) und anschließendem reduktiven Ringschluß des gebildeten 2-Hydroxy-3-(*o*-nitroanilino)-carbonsäureesters **21** erhalten werden [33]. Die Anwesenheit von $ZnCl_2$ oder anderer Lewis-Säuren führt bei der Ringöffnung des trans-Glycidates **9** überwiegend zur Retention der Konfiguration und somit zur Bildung der cis-3-Hydroxy-[1,5]-benzodiazepin-2-one **22** als Hauptprodukt (6). Diese Verbindungsklasse ist von praktischem Interesse bei der Synthese von N-Analoga des Diltiazems® [33]. Eine direkte Synthese aus racemischen 3-Arylglycidaten **9** und *o*-Phenylendiamin ist offenbar durch Erhitzen in Xylol möglich, jedoch wurden weder Ausbeuten noch analytische Daten angegeben. Zur Diastereoselektivität der Reaktion wurden ebenfalls keine Angaben gemacht [34].



Flavanole (*trans*-2,3-Dihydro-2-aryl-3-hydroxy-4*H*-benzopyran-4-one) und andere 3-substituierte Chromanone werden in einer Vielzahl in Pflanzen gefunden [3] [35]. Sie sind von biologischer Bedeutung bei der Synthese der natürlich vorkommenden Flavonoide. In dieser Verbindungsklasse wurden auch pharmakologisch aktive sowie weitere biologisch aktive Substanzen gefunden [4] [36]. Es wurden verschiedene Wege zur Synthese dieser Verbindungen entwickelt: die stereoselektive Oxidation von Flavon-Derivaten mittels Dimethyldioxiran, die Cyclisierung von 2'-Hydroxychalcon-dibromiden oder -bromhydrinen in Gegenwart einer Base oder durch oxidativen Ringschluß der 2'-Hydroxychalcone **23** mit H_2O_2 [37] [38]. In den letzten drei Fällen werden

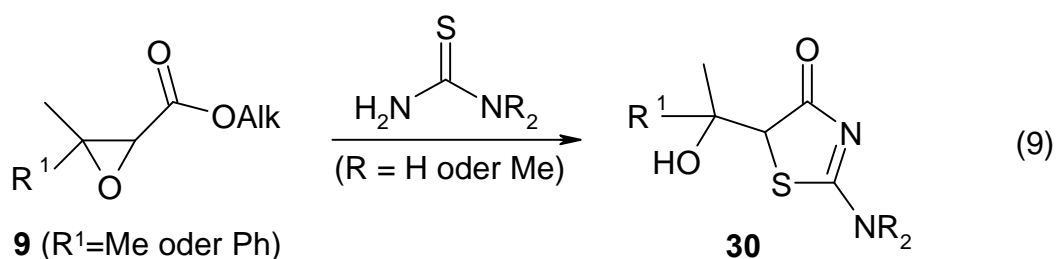
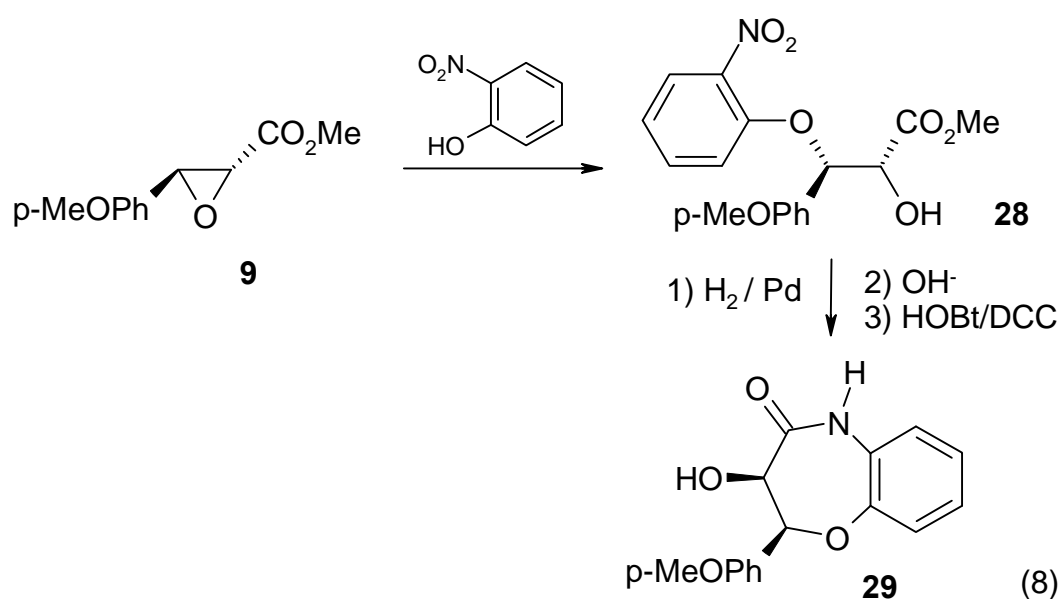
2'-Hydroxychalconepoxide **24** als Intermediate angenommen, die dann durch intramolekularen nucleophilen Angriff der phenolischen OH-Gruppe an der β -Position des Chalconepoxides ringtransformiert werden. Diese Epoxide **24** können auch durch Epoxidierung von geschützten oder ungeschützten 2'-Hydroxychalconen **23** gewonnen werden, um in einen weiteren Schritt zu den 3-Hydroxychromanonen **25** transformiert zu werden [37] [38]. Als Nebenreaktion wird dabei die Bildung von 2-(α -Hydroxybenzyl)-3-coumaranonen **26** und deren Dehydratisierungsprodukten **27** beobachtet [37] [39]. Optisch aktive Verbindungen wurden in der 3-Hydroxychromanon-Serie mit 2-Aryl- oder 3-Alkyl-Substituenten aus optisch aktiven Chalconepoxiden **24** [38] oder durch asymmetrische Hydroxylierung von Chromanonen [40] dargestellt (7). 2-Alkyl-3-hydroxychromanone sind rar und wurden in optisch aktiver Form nicht beschrieben.



Zu Umsetzungen von Oxirancarboxylverbindungen mit o-Aminophenolen als 1-4-Binucleophil gibt es kein Beispiel, aber o-Nitrophenol wurde als Syntheseäquivalent eingesetzt. Dabei wurde das racemische trans-3-Aryl-glycidat **9** (Ar = 4-MeOPh) in einer

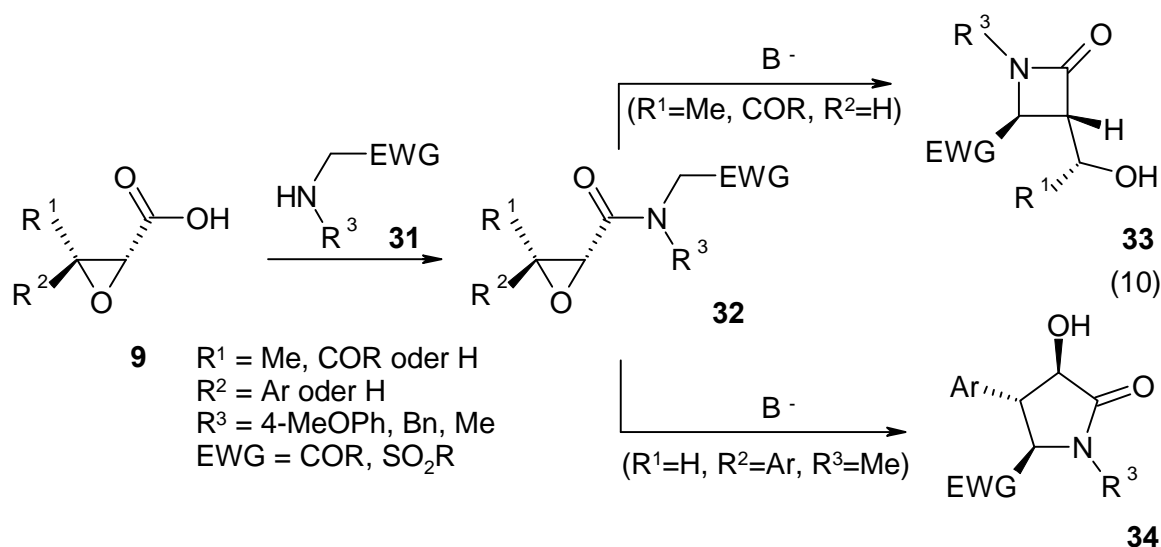
4-Stufenreaktion über den 3-(*o*-Nitro-phenyloxy)-ester **28** zum 5*H*-[1,5]-Benzoxazepin-4-on **29** umgesetzt, um im weiteren zum O-Analogon des Diltiazem® zu gelangen [41] (8).

Mit Thioharnstoffen und racemischen Glycidaten **9** ($R^1 = \text{Ph}$ oder Me) gelingt in Alkoholen bei Raumtemperatur nach mehrwöchigen Reaktionszeiten die Darstellung von [1,3]-Thiazolin-4-onen **30** [42] [43] (9). Der Grund für den hierbei ausschließlich beobachteten Angriff an der α -Position auch bei dem 3-Aryl-glycidat **9** liegt sicher an der höheren sterischen Hinderung in der β -Position.



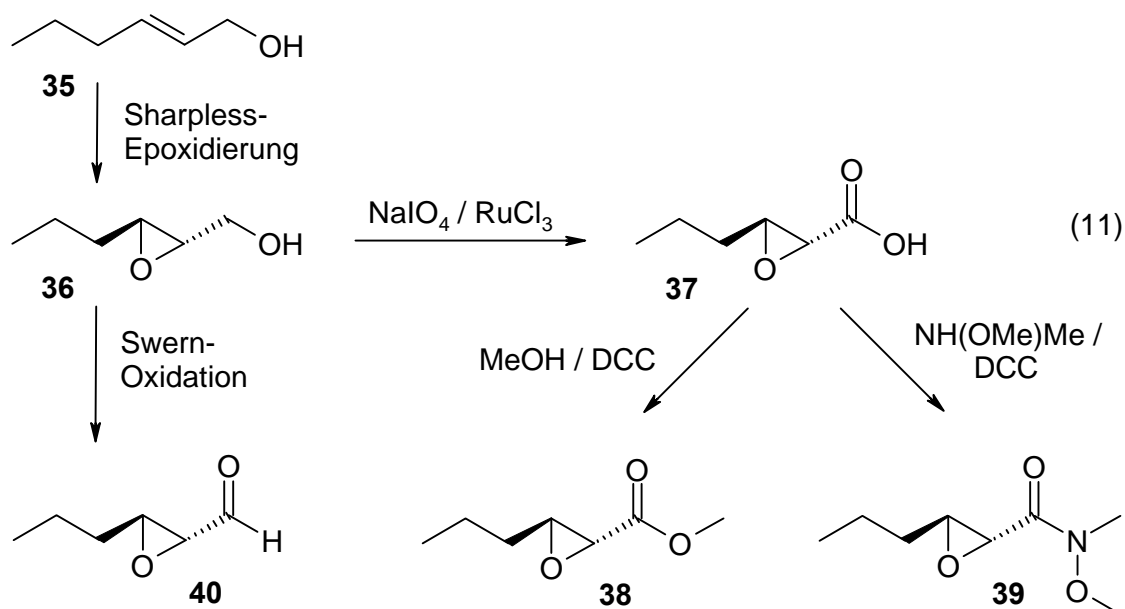
Ein Syntheseweg für β -Lactame **33** über zuvor generierte Oxirancarbonsäureamide **32** ($R^1 = \text{Me, COR, } R^2 = \text{H}$) durch Angriff von Aminen **31** an die Carbonylgruppe von **9** besteht in der Deprotonierung in Nachbarschaft zu einer elektronenziehenden Gruppe (EWG) und anschließendem Angriff an der α -Position des cis-Oxiranes **32** [44] [45] [46]. Die Amine vom Typ **31** fungieren hierbei als C-N-Bausteine. Mit trans-Oxirancarbonsäureamiden wurde diese Cyclisierung nicht beschrieben.

Hingegen reagieren trans-3-Aryl-oxiran-2-carbonsäureamide **32** ($R^1 = \text{H, } R^2 = \text{Ar}$) an der 3-Position zu Pyrolidin-2-onen **34** [47] (10). Der Grund für den β -Angriff liegt in der dirigierenden Wirkung der Arylgruppe.



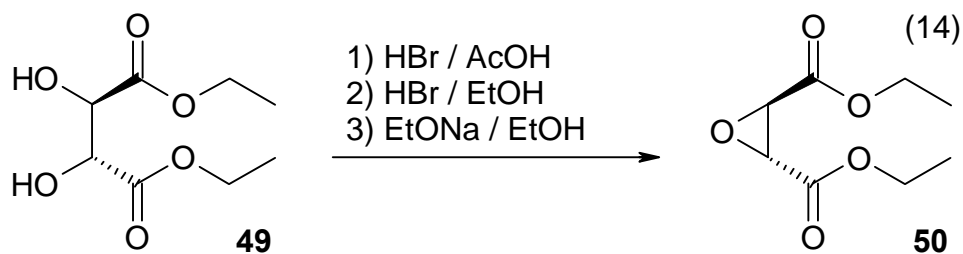
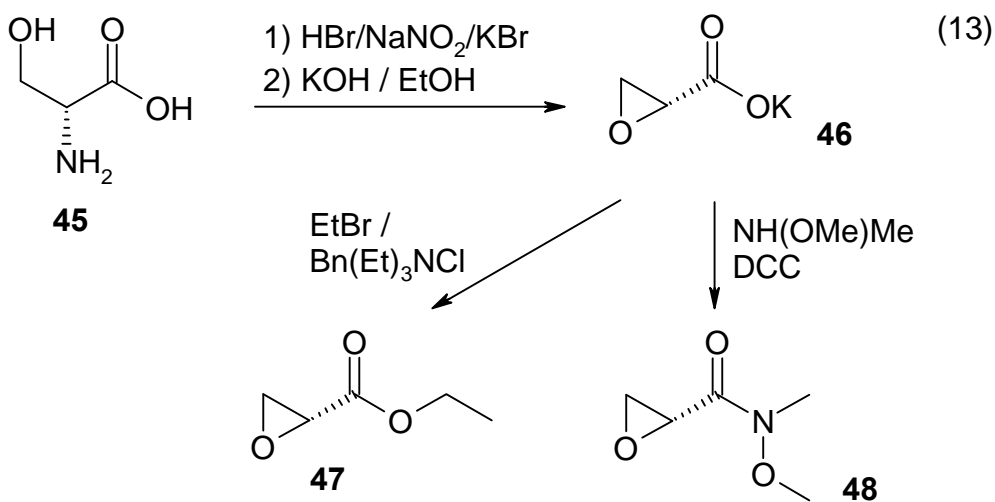
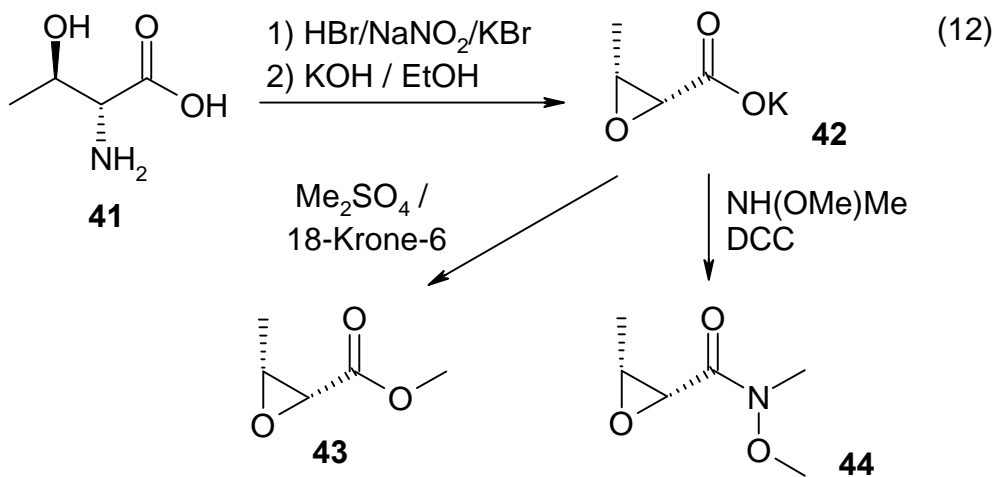
2.2 Synthese der optisch aktiven Oxiran-2-carbonsäurederivate

Die Sharpless-Epoxidierung hat sich als leistungsfähige Methode zur Generierung von optisch aktiven 2,3-Epoxyalkoholen aus Allylalkoholen erwiesen. Diese Methode wurde genutzt, um den 2,3-Epoxyalkohol **36** (ee = 94 %) darzustellen und in einer anschließenden Oxidation die trans-(2S, 3R)-3-Propyl-oxiran-2-carbonsäure **37** zu generieren [48]. Diese kann mit Methanol zum (2S, 3R)-3-Propyl-oxiran-2-carbonsäuremethylester **38** oder mit NH(OMe)Me zum entsprechenden Weinrebamid **39** [49] umgesetzt werden. Die Swern-Oxidation [50] von **36** liefert den (2S; 3R)-3-Propyl-oxiran-2-carbaldehyd **40** (11).



In einer doppelten S_N2 -Reaktion können aus α -Amino- β -hydroxysäuren wie L-Threonin **41** oder L-Serin **45** enantiomerenreine Oxirancarbonsäurederivate dargestellt werden. Auf diese Weise wurden über die cis-(2R, 3R)-3-Methyl-oxiran-2-carbonsäure (K-Salz) **42** der (2R, 3R)-3-Methyl-oxiran-2-carbonsäuremethylester **43** (ee > 98 %) [51] sowie das entsprechende Weinrebamid **44** hergestellt (12). Analog dazu erfolgte die Darstellung des in der 3-Position unsubstituierten (2R)-2,3-Oxiran-2-carbonsäureethylesters **47** [52] sowie des entsprechenden Weinrebamides **48** aus L-Serin **45** (13).

Ebenfalls über eine doppelte S_N2-Reaktion konnte der trans-(2R, 3R)-Oxiran-2,3-dicarbonsäureethylester **50** aus (2R, 3R)-Diethyltartrat **49** [53] dargestellt werden (14).



2.3 Reaktionen unter Einbeziehung der Carbonylgruppe

2.3.1 4-Hydroxypyrazolidin-3-one durch Umsetzung mit Hydrazinen

Ziel dieser Untersuchungen war die erstmalige Synthese von optisch aktiven 4-Hydroxypyrazolidin-3-onen als Vorstufen für optisch aktive β -Amino- α -hydroxysäuren.

Der *cis*-(2R, 3R)-3-Methyl-oxiran-2-carbonsäuremethylester **43** reagiert mit Hydrazin, monosubstituierten Hydrazinen und N,N'-Dimethylhydrazin in siedendem Ethanol direkt zu den 4-Hydroxy-pyrazolidin-3-onen **51** und **53**. Interessanterweise und entgegen bisherigen Untersuchungen in der racemischen Reihe wurden bei Umsetzungen mit monosubstituierten Hydrazinen in den meisten Fällen regioisomere Produkte **51** und **52** gefunden, die durch Säulenchromatographie trennbar sind. Möglicherweise wurden diese Regioisomere bisher übersehen [5] [6] [7] [8] [9]. Der *trans*-(2S, 3R)-3-Propyl-oxiran-2-carbonsäure-methylester **38** erlaubt hingegen keine Ringtransformation. Einzig mit Hydrazin konnte das Hydrazid **56** erhalten werden. Hingegen läßt sich das *trans*-(2R; 3R)-Oxiran-2,3-diethylcarboxylat **50** erfolgreich zu 4-Hydroxypyrazolidin-3-onen **57** ringtransformieren. Offensichtlich ist dafür die erhöhte Elektrophilie des Oxiranes, bedingt durch die zweite Carboxylgruppe, verantwortlich. Gemische von Regioisomeren **57** und **58** werden dabei nur mit Benzylhydrazin und Ethylhydrazinoacetat beobachtet (15).

Die Strukturaufklärung der 4-Hydroxypyrazolidin-3-one war durch Röntgenkristallstrukturanalyse der Verbindung **51b** (Abb. 2) sowie Kernresonanzspektroskopie möglich. Die Regioisomeren sind durch die chemische Verschiebung der NH-Gruppe im ^1H NMR-Spektrum zu unterscheiden: Bei den Regioisomeren **51** und **57** erfährt sie eine Tieffeldverschiebung (> 8 ppm) im Gegensatz zu den NH-Protonen der Regioisomeren **52** und **58** (4-6 ppm).

Der Mechanismus der Ringtransformation ist wahrscheinlich derselbe wie bereits in der racemischen Reihe beschrieben: Zuerst erfolgt die Bildung eines Hydrazides (analog **56**), eine anschließende nucleophile $\text{S}_{\text{N}}2$ -Reaktion unter Inversion der Konfiguration durch die andere Aminogruppe des Hydrazines führt dann zur Ringöffnung des Oxiranes an der β -Position. Bei der Umsetzung von **43** mit Phenylhydrazin wird ein

3-Phenylhydrazinoester **60** als Nebenprodukt gebildet, der durch alternativen Angriff der NH_2 -Gruppe des Hydrazines an das Oxiran gebildet wird. Das daraus theoretisch resultierende 4-Hydroxypyrazolidin-3-on **58f** wurde, sicher bedingt durch die gesenkte Nucleophilie der NH-Ph-Einheit, nicht beobachtet. Da Glycidester generell polyfunktionelle Elektrophile sind, muß man auch mit Konkurrenzreaktionen durch Reaktionen mit zwei Binucleophilen rechnen. Das mag die in einigen Fällen mittelmäßigen Ausbeuten an Pyrazolidinonen erklären. Beispielsweise konnte ein Oxirandicarbonsäurehydrazid **61** bei der Synthese des 4-Hydroxypyrazolidin-3-ones **57a** als Hauptprodukt isoliert werden. Die Ausbeuten an **57a** ließen sich auch durch Unterschuß des Hydrazines, Verdünnung, Temperatursenkung oder extrem langsame Zugabe nicht wesentlich steigern. In anderen Fällen wurden höher polare Nebenprodukte beobachtet, die nicht in reiner Form erhalten werden konnten und somit nicht weiter charakterisiert wurden.

Wie bereits erwähnt, soll eine Verwendung der 4-Hydroxypyrazolidin-3-one als Vorstufen für β -Amino- α -hydroxysäurederivate untersucht werden [9]. Die 4-Hydroxypyrazolidin-3-one **51b** sowie **57b** lassen sich bei erhöhter Temperatur (50-75 °C) und unter einem H_2 -Druck von 60 atm in Gegenwart von Raney-Nickel zu den β -Amino- α -hydroxysäurederivaten **54** und **59** hydrieren. Hingegen ist das 4-Hydroxypyrazolidin-3-on **52d** auch unter drastischeren Bedingungen (110 °C / 160 atm H_2) nicht zum Dipeptid **55** hydrierbar. Über 4-Hydroxypyrazolidin-3-one als Vorstufen gelang somit erstmals die Synthese von optisch aktiven, im Substituentenmuster variablen und in der Stereochemie unnatürlichen β -Amino- α -hydroxycarbonsäureamiden (15).

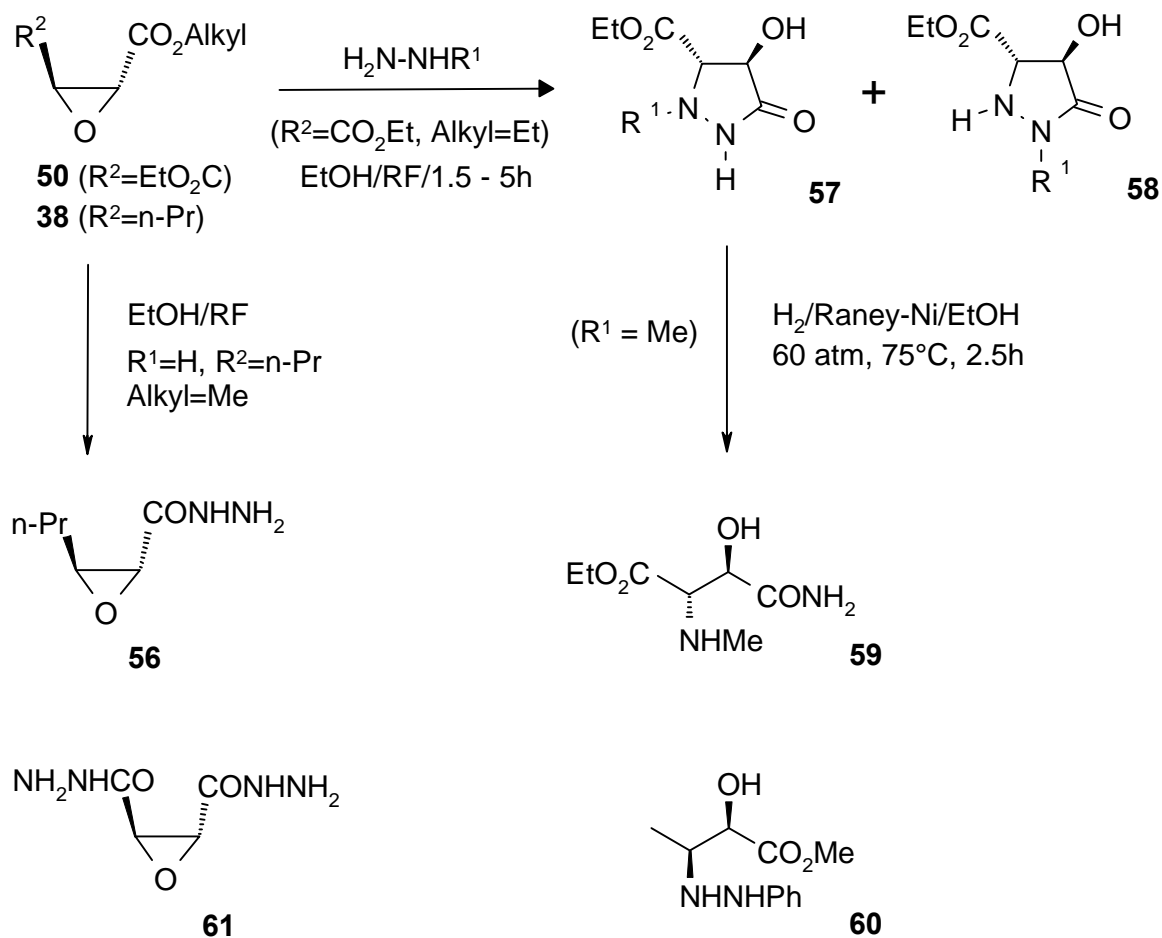
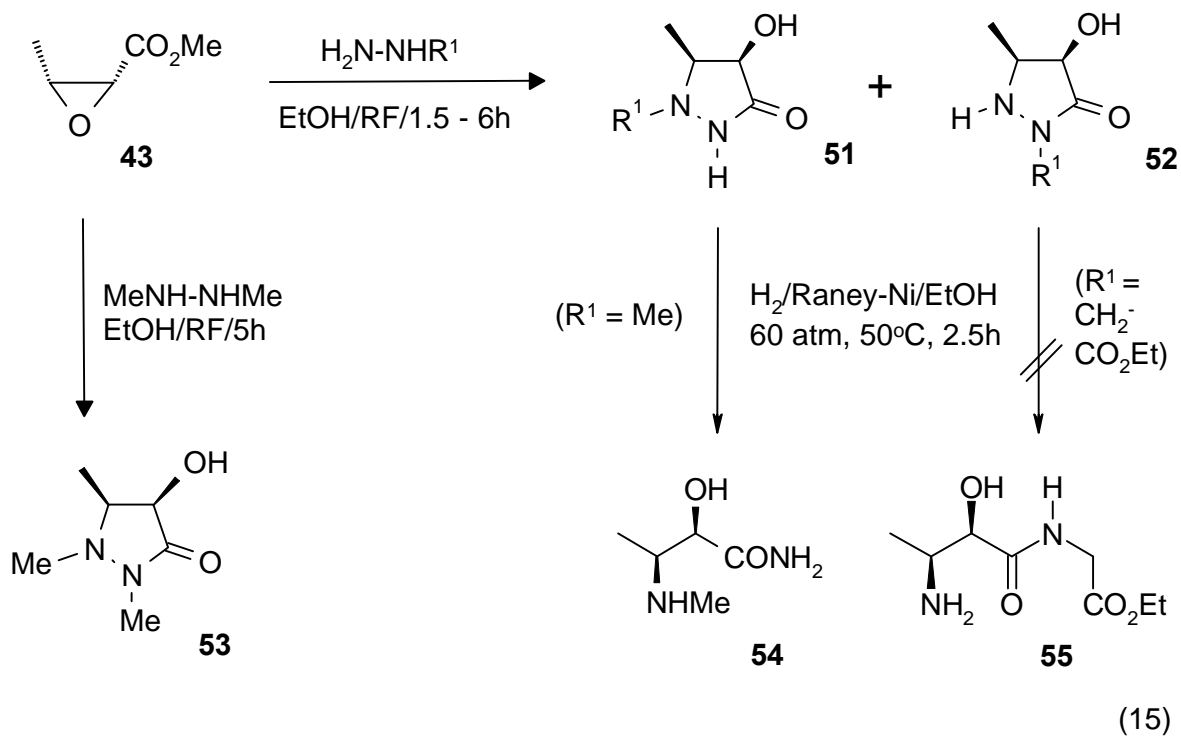


Tabelle 1: 4-Hydroxypyrazolidin-3-one **51**, **52**, **53**, **57** und **58**

Edukt	Substituent R ¹	Reaktionszeit	Produkt / Ausbeute [%]	Produkt / Ausbeute [%]
43	H	4 h	51a / 65	-
43	Me	6 h	51b / 56	52b / 11
43	Bn	6 h	51c / 44	52c / 34
43	CH ₂ -COOEt	6 h	51d / 24	52d / 24
43	4-MeOPh	5 h	51e / 21	52e / 18
43	Ph	6 h	51f / 24	-
43	-	5 h	53 / 73	-
50	H	2 h	57a / 22	-
50	Me	1.5 h	57b / 78	-
50	Bn	1.5 h	57c / 36	58c / 14
50	CH ₂ -COOEt	1.5 h	57d / 20	58d / 22
50	4-MeOPh	4 h	57e / 34	-

Tabelle 2: β -Amino- α -hydroxycarbonsäureamide **54** und **59** sowie Nebenprodukte **56**, **60** und **61**

Verbindung	Reaktionszeit	Reaktionsbedingungen	Ausbeute [%]
54	2.5 h	60 atm H ₂ , 50 °C	89
56	8 h	RF EtOH	62
59	2.5 h	60 atm H ₂ , 75 °C	40
60	6 h	RF EtOH	39
61	2 h	RF EtOH	62

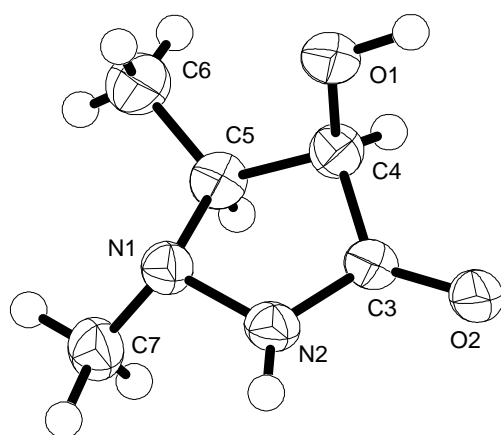
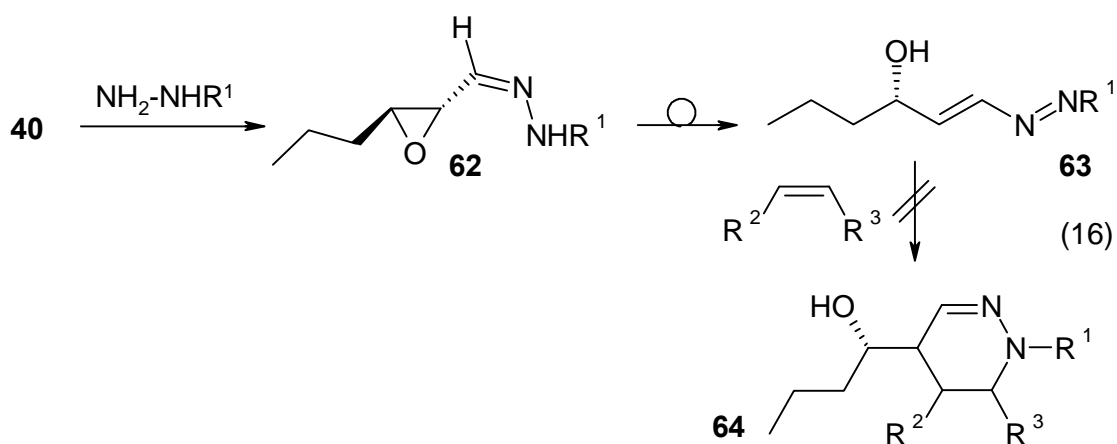


Abb. 2: Röntgenkristallstrukturanalyse der Verbindung **51b**

Bei Versuchen, den Oxiran-2-carbaldehyd **40** in Ringtransformationen mit Hydrazinen einzubeziehen, ließen sich entsprechende Hydrazone **62** herstellen. Interessanterweise tritt an diesen jedoch keine Ringtransformation ein, sondern es entstehen über eine 1,6-H-Shift chirale Diazadiene **63** (16). Bisher waren derartige Systeme nur in der achiralen Reihe bekannt [54] [55]. Es gelang nicht, diese kurzlebigen (10 min-2 h) Diazadiene **63** durch Diels-Alder-Reaktion [56] mit Dienophilen abzufangen.



2.3.2 5,6-Dihydro-4*H*-[1,4]-thiazin-3-one und deren Benzoderivate durch Reaktionen mit α -Amino- β -mercaptoverbindungen

Die enantiomerenreinen, in der 3-Position nicht arylsubstituierten Glycidate **38**, **43** und **50** reagieren mit α -Amino- β -mercaptoverbindungen **10** grundsätzlich anders als entsprechende 3-Arylglycidate. Der primäre Angriff des Binucleophiles erfolgt hier über die Mercaptogruppe an der α -Position eines Glycidates unter Bildung der α -Arylthio- β -hydroxyester **65**. Ein Angriff an der β -Position, wie bei Arylglycidaten üblich, wurde hierbei nicht beobachtet. Als Grund dafür ist die nicht mehr mögliche Bildung des mesomeriestabilisierten Benzylkationes an der β -Position des Oxiranes zu sehen. Somit muß man ein sterisches Konzept zur Erklärung heranziehen: Sterisch anspruchsvolle, weiche Nucleophile, wie Cuprate, öffnen Oxiran-2-carbonsäureester an der α -Position, harte Nucleophile, wie Al- oder Li-Organyle, an der β -Position oder greifen die Carbonylfunktion an. Der sterische Einfluß ist gegenüber elektronischen Einflüssen dabei von entscheidender Bedeutung. Die sterische Belastung der α -Position ist etwas geringer als die der β -Position [57]. Die relative Größe der Thiofunktion bewirkt hierbei offenbar den α -Angriff am Oxiran. Als geeignetes Lösungsmittel für diese Reaktion hat sich Ethanol erwiesen. Die Cyclisierung von **65** zu den 4*H*-[1,4]-Thiazin-4-onen **66** wurde schließlich durch Rückflußerhitzen mit katalytischen Mengen Toluolsulfonsäure erreicht. Verbindung **66c** wurde bei Raumtemperatur und ohne sauren Katalysator dargestellt. Bei den Umsetzungen mit *o*-Aminothiophenol wurden generell hohe Stereoselektivitäten (DV>95:5) festgestellt, während bei den vom Cysteamin abgeleiteten Verbindungen (**66a**, **66c**, **66e**) die entsprechenden Epimere **67** festgestellt und mit Ausnahme von **67c** isoliert werden konnten (17).

Die Struktur der 4*H*-[1,4]-Thiazin-3-one **66** (Tabelle 3) konnte zweifelsfrei geklärt werden. So wurde mit Hilfe der Röntgenkristallstrukturanalyse der Verbindung **66e** (Abb. 3) und Übereinstimmungen in den NMR-Spektren der Verbindungen **66a**, **66c**, **66e** (chemische Verschiebung der CH-S- und der CH-O-Gruppen sowie das Aufspaltungsmuster der zwei CH₂-Gruppen des Ringes im ¹H NMR) die Regio- und Stereochemie

dieser Reaktion aufgeklärt. Da in der benzokondensierten Reihe von **66** keine brauchbaren Röntgenkristalle gewonnen werden konnten, wurde mit Phenylisocyanat ein entsprechendes Urethan **68** dargestellt. Mittels Röntgenkristallstrukturanalyse konnte das Strukturprinzip der Verbindung **68** (Abb.4) gezeigt werden, aufgrund von Fehlordnungsproblemen war aber eine anisotrope Verfeinerung nicht möglich.

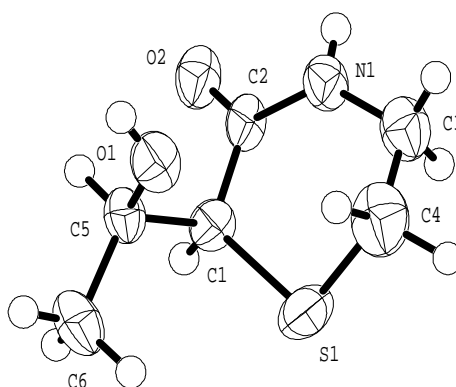


Abb. 3: Röntgenkristallstrukturanalyse der Verbindung **66e**

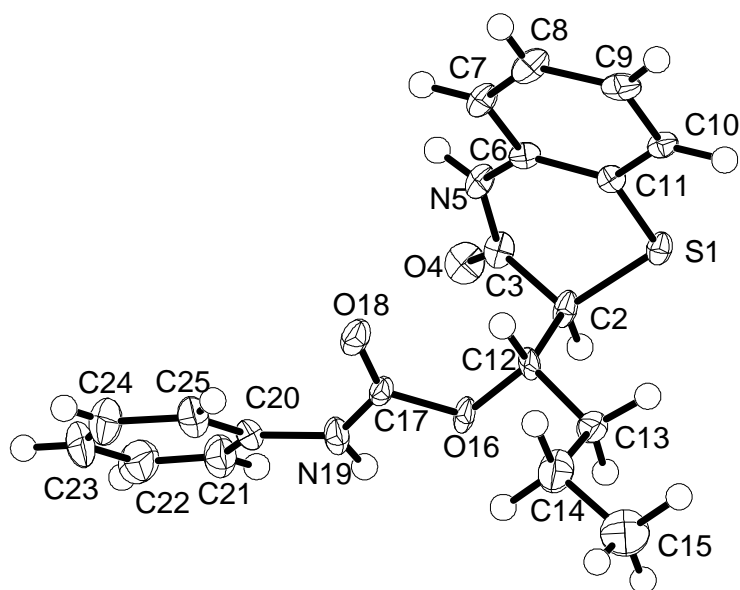


Abb. 4: Röntgenkristallstrukturanalyse der Verbindung **68**

Zur alternativen Ermittlung der absoluten Konfiguration der benzokondensierten 4*H*-[1,4]-Thiazin-3-one **66** wurde in Kooperation mit dem Arbeitskreis Prof. Dr. J. Fleischhauer, RWTH Aachen, ein CD-Spektrum der Verbindung **66b** gemessen (Abb. 5) und mit einem simulierten CD-Spektrum aus quantenchemischen Berechnungen (Abb. 6) [58] verglichen. Es konnte die *S*-Konfiguration an der 2-Position der Verbindung **66b** bestätigt und somit die Analogie in der Stereochemie zur vom Cystein abgeleiteten Reihe gezeigt werden.

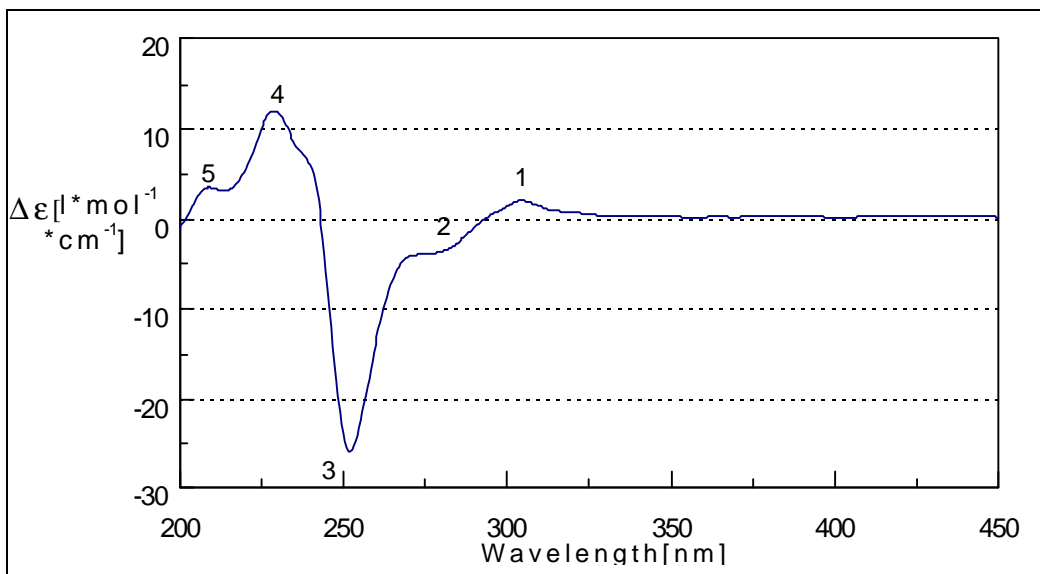


Abb. 5: Gemessenes CD-Spektrum der Verbindung **66b**

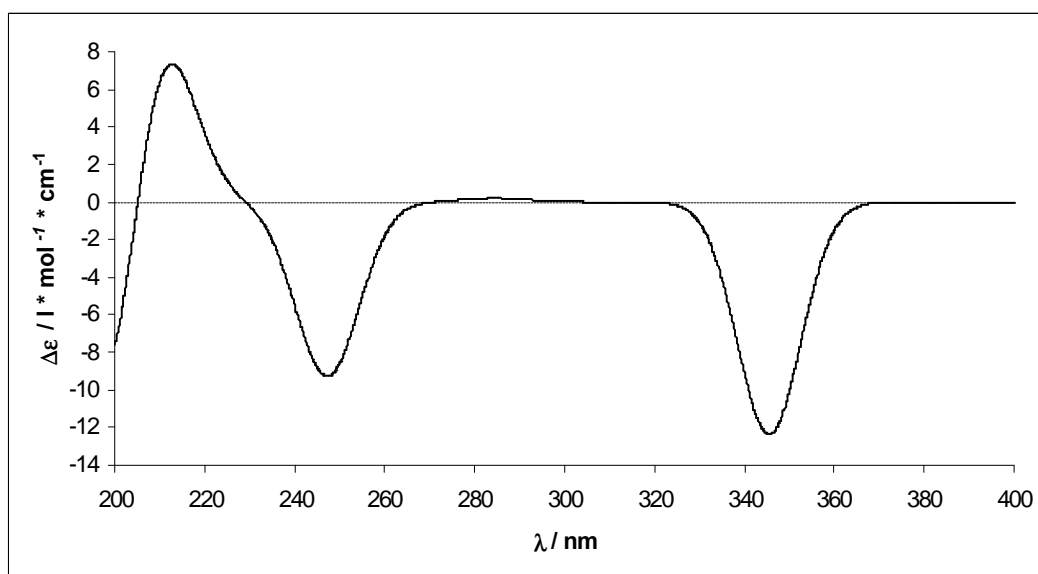


Abb. 6: Simuliertes CD-Spektrum für die Verbindung **66b**

Bei den Minderdiastereomeren **67** konnte mittels NMR-Spektroskope (CH-COSY; ein Duplett der CH-S-Gruppe im ^1H NMR) eine alternative 7-Ringstruktur (analog **71**) ausgeschlossen werden.

Bei alkylsubstituierten Glycidaten **38** und **43** findet der Angriff der Mercaptogruppe an der α -Position des Oxiranes bevorzugt unter Inversion der Konfiguration statt, im Gegensatz dazu wurde bei 3-Aryl-glycidaten (siehe Schema 5) ein Angriff an der β -Position unter bevorzugter Retention beobachtet.

Bei dem in der β -Position unsubstituierten Glycidat **47** wurde eine Öffnung des Oxiranes in der β - sowie in der α -Position im Verhältnis von ca. 1:1 festgestellt, was sicher auf die verminderte sterische Hinderung an der β -Position zurückzuführen ist. Die beiden resultierenden Regioisomere **69** und **70** sind chromatographisch trennbar. Während sich der 2-(*o*-Aminophenylsulfanyl-3-hydroxy-ester **70** zum entsprechenden 4*H*-[1,4]-Thiazin-3-on **66g** umsetzen ließ, blieb die Verbindung **69** unumgesetzt zurück (17).

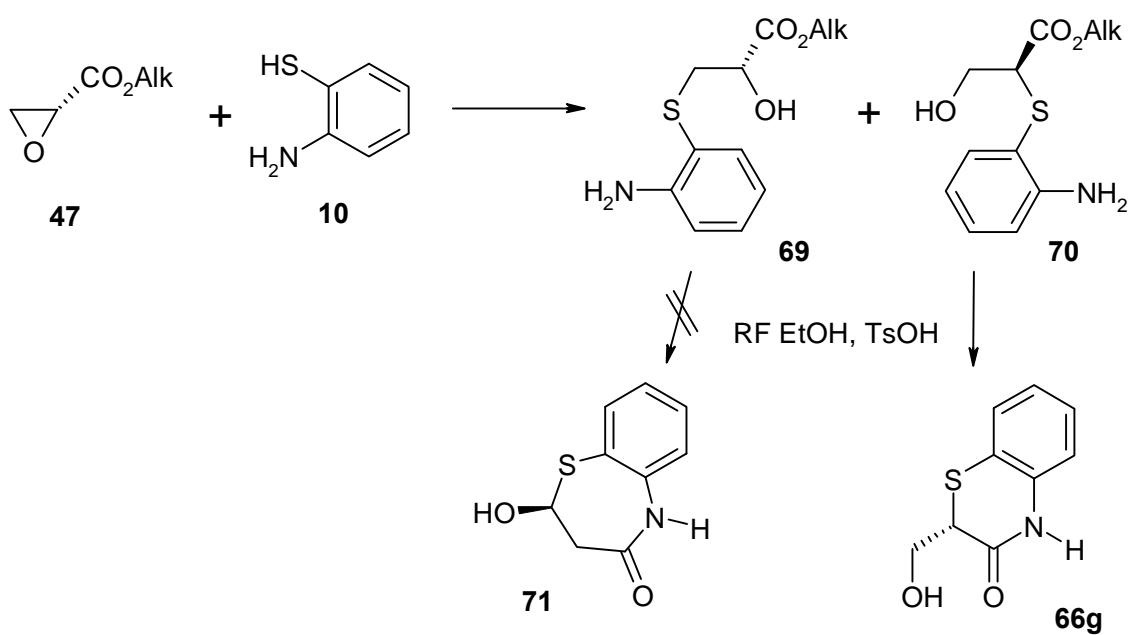
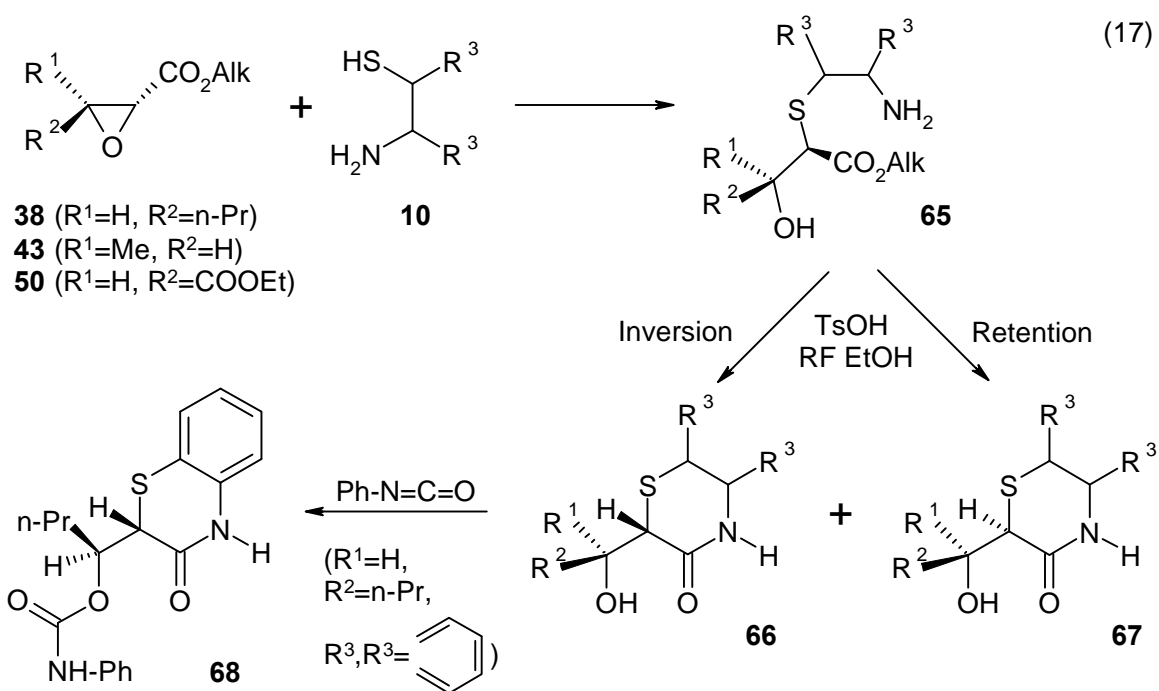






Tabelle 3: 4*H*-[1,4]-Thiazin-3-one **66** und **67**

R ¹	R ²	Alk	R ³ R ³	66 ^a (Ausbeute/%)	67 ^a (Ausbeute/%)	DV (66:67)
H	n-Pr	Me	H H	a (65)	a (21)	^b
H	n-Pr	Me		b (76)		> 95:5
H	CO ₂ Et	Et	H H	c (94) ^c		84:16
	CO ₂ Et	Et		d (91)		95:5
Me	H	Me	H H	e (54)	e (25)	^b
Me	H	Me		f (52)		>95:5
H	H	Et		g (36)		- -

^a DV > 95:5 nach Säulenchromatographie

^b konnte im Rohprodukt nicht bestimmt werden

^c durch Säulenchromatographie nicht trennbar

2.3.3 3-Hydroxy-1,3,4,5-tetrahydro-[1,5]-benzodiazepin-2-one durch Reaktionen mit o-Phenylendiaminen

3-Hydroxy-1,3,4,5-tetrahydro-[1,5]-benzodiazepin-2-one **73** sind von praktischem Interesse bei der Synthese von N-Analoga des Diltiazems® [41].

Versuche, eine Umsetzung von Glycidaten **43** und **38** mit o-Phenylendiaminen **17** in verschiedenen Lösungsmitteln (Ethanol, Acetonitril, Toluol) unter Rückflußbedingungen durchzuführen, scheiterten. Die Edukte blieben stets unumgesetzt zurück. Auch der Einsatz von LiCl als Katalysator [30] konnte die gewünschte Umsetzung nicht erzwingen. Die Reaktion von **38** war nach 25 h Rückflußerhitzen immer noch unvollständig, und es konnte dabei nur ein nicht analysenreines Produkt gewonnen werden. Dem NMR-Spektrum nach handelt es sich dabei um ein umgeestertes 1:2 Additionsprodukt **75**. Ein Angriff an der α -Position wurde nicht beobachtet.

Die Tatsache, daß auch bei mehrstündigem Rückflußerhitzen keine merkliche Zersetzung auftrat, ermutigte zum Anwenden drastischerer Reaktionsbedingungen. Es gelang, die gewünschten 3-Hydroxy-1,3,4,5-tetrahydro-[1,5]-benzodiazepin-2-one **73** und **74** durch Erhitzen der optisch aktiven Glycidate **43** und **38** mit o-Phenylendiaminen **17** auf 115-155 °C ohne Lösungsmittel („neat“) in einem Schritt darzustellen (18). Eine alternative Bildung von Hydroxyalkyl-chinoxalinonen (analog **19**) wurde unter diesen Bedingungen nicht beobachtet. Die Strukturaufklärung der neuen Produkte **73** und **74** erfolgte mittels Röntgenkristallstrukturanalyse der Verbindung **74b** (Abb. 7) und anhand der NMR-Daten. Die Kopplungskonstanten der zwei vicinalen H-Atome im 7-Ring von 4.48 Hz und 9.04-9.34 Hz passen zur cis-Anordnung bei **73** und zur trans-Anordnung bei **74**. Die NMR-Spektren zeigen ferner, daß keine Diastereomere zu **73** und **74** gebildet wurden. Die Formierung der 3-Hydroxy-1,3,4,5-tetrahydro-[1,5]-benzodiazepin-2-one erfolgt über einen primären Angriff des o-Phenylendiamines an der β -Position des Glycidates unter Inversion, wie aus der Konfiguration der Endprodukte hervorgeht. Ein solches Zwischenprodukt **72a** konnte bei den Versuchen zur Ausbeuteoptimierung bei niederen Temperaturen (100-120 °C) beobachtet werden. Eine anschließende Amidbildung durch die zweite Aminogruppe liefert die 3-Hydroxy-1,3,4,5-tetrahydro-[1,5]-benzodiazepin-2-one **73** und **74**. Die höhere Reaktivität der cis-Epoxide ist auf die hierbei

auf tretende Pitzer-Spannung zurückzuführen. Mit unsymmetrisch substituierten o-Phenylendiaminen, wie dem 3,4-Diaminotoluol, konnte nur ein Gemisch von Regioisomeren **73c** (RV = 56:44, Positionen von R¹ und R² vertauscht) erhalten werden, das nicht trennbar war. Das 3,4-Diaminoanisol zeigte bei der Reaktion mit Glycidaten zwar eine bessere Regioselektivität beim Angriff einer von beiden Aminogruppen (RV > 95:5), aber das dabei in schlechter Ausbeute erhaltene 3-Hydroxy-[1,5]-benzodiazepin-2-on **73d** zersetzte sich innerhalb weniger Tage. o-Phenylendiamine mit elektronenziehenden Substituenten (NO₂, CF₃) reagieren nicht mit 3-Alkylglycidaten, bei Reaktionstemperaturen über 170 °C trat schließlich völlige Zersetzung der Edukte ein.

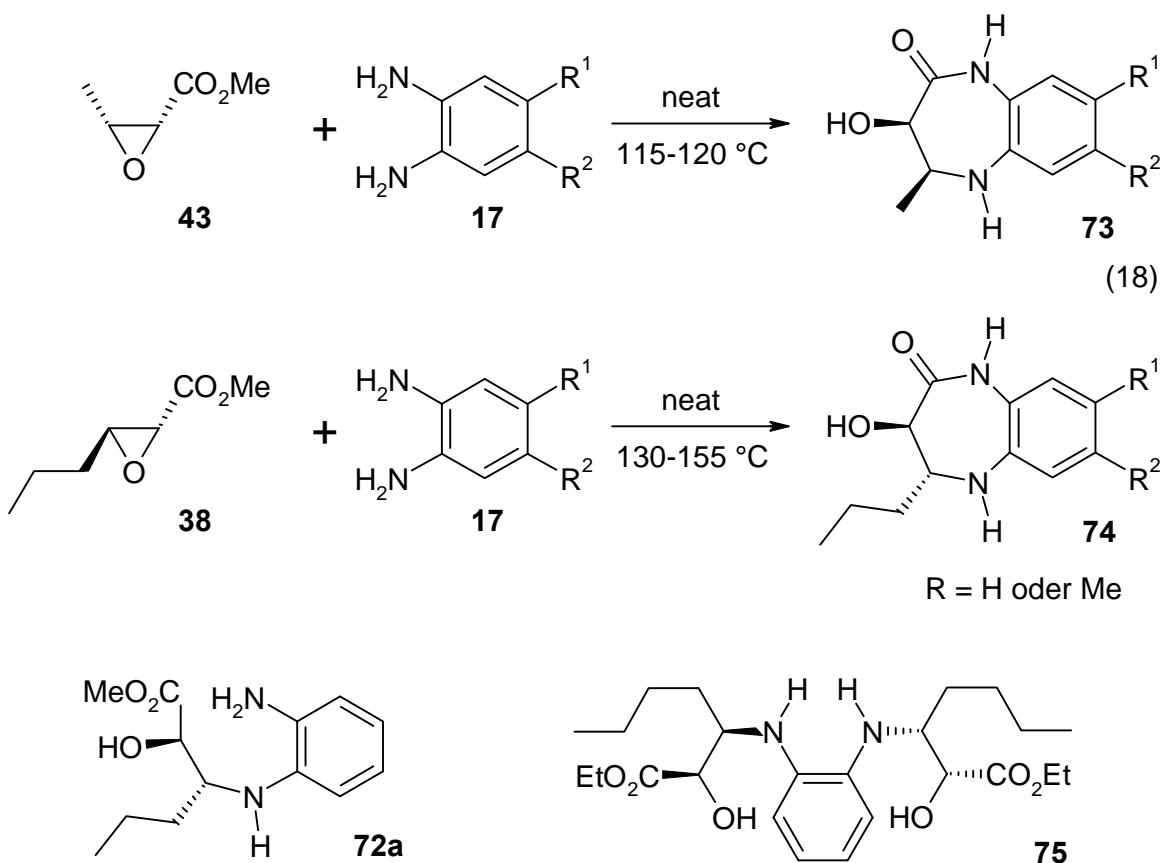
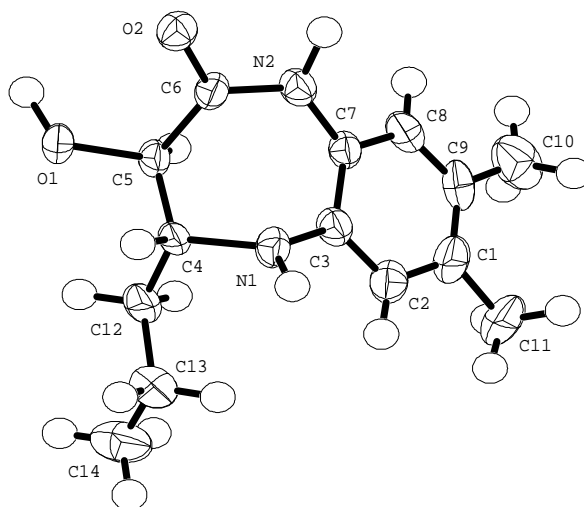


Tabelle 4: 3-Hydroxy-1,3,4,5-tetrahydro-[1,5]-benzodiazepin-2-one **73** und **74**

Verbindung	R ¹	R ²	Reaktionsbedingungen (Temperatur / Zeit)	Ausbeute [%]
73a	H	H	120 °C / 4 h	63
73b	Me	Me	115 °C / 4 h	69
73c	Me	H	115 °C / 4 h	62 (RV = 56:44)
73d	MeO	H	115 °C / 4 h	21
74a	H	H	1) 130 °C / 1 h; 2) 155 °C / 2 h	55
74b	Me	Me	1) 130 °C / 1 h; 2) 150 °C / 2,5 h	64

**Abb. 7:** Röntgenkristallstrukturanalyse der Verbindung **74b**

2.3.4 3,4-Dihydro-1*H*-chinoxalin-2-one durch Reaktionen mit o-Phenylendiaminen

Während o-Phenylendiamine **17** mit 3-Alkylglycidaten zu 3-Hydroxy-1,3,4,5-tetrahydro-[1,5]-benzodiazepin-2-onen **73** und **74** reagieren, werden mit dem Oxiran-2,3-dicarbonsäureethylester **50** die 3,4-Dihydro-1*H*-chinoxalin-2-one **76** gebildet. Das Erhitzen beider Reaktanden in Ethanol mit o-Phenylendiamin selbst oder bei o-Phenylendiaminen mit elektronenschiebenden Substituenten R^1 und R^2 in **17** ($R^1, R^2 = H, Me$ oder OMe) führt in guten Ausbeuten zu **76**, jedoch ist bei dem elektronenarmen 4-Nitro-1,2-diaminobenzol **17** ($R^1 = H, R^2 = NO_2$) ein Erhitzen der Reaktanden auf 155 °C ohne Lösungsmittel nötig (19). In keinem Fall wurden Diastereomere zu **76** beobachtet ($DV > 95:5$), jedoch geben unsymmetrisch substituierte o-Phenylendiamine **17** ($R^1 \neq R^2$) auch entsprechende Regioisomere zu **76**, bei denen die Position von R^1 und R^2 vertauscht ist. Diese Regioisomere, die chromatographisch nicht abtrennbar waren, unterscheiden sich von **76** in ihren NMR-Spektren besonders in den Aromatensignalen, was gegen auch mögliche Diastereomere spricht. Das Ausmaß der Bildung dieser Regioisomere hängt wesentlich von den Reaktionsbedingungen ab (siehe Tabelle 5). Alle Produkte **76** konnten entweder direkt oder durch einfaches Umkristallisieren in regioisomerenreiner Form erhalten werden.

Die Strukturaufklärung der Produkte **76** erfolgte mittels NMR-Spektroskopie und bei den Verbindungen **76a** und **76f** über Röntgenkristallstrukturanalysen (Abb. 8 und 9). Die Regiochemie der Verbindung **76d** konnte mittels HMBC-NMR-Technik (Kopplung zwischen 1HN in der Position 1 und ^{13}CH in der Position 8) bewiesen werden.

Der primäre Schritt dieser Reaktion ist offenbar der Angriff des o-Phenylendiamines **17** am Oxiran **50** unter Inversion der Konfiguration und die Bildung von β -Arylamino- α -hydroxyestern (analog **18**). Ein weiterer Angriff der anderen Aminogruppe an der benachbarten Carboxylgruppe (bevorzugte Ausbildung eines 6-Ringes gegenüber einem 7-Ring) führt schließlich unter Amidbildung zu optisch aktiven 3,4-Dihydro-1*H*-chinoxalin-2-onen **76**. Bei der Reaktion von o-Phenylendiaminen mit 3-Alkylglycidaten waren keine zwei alternativen Carboxylgruppen für eine potentielle Amidbildung vorhanden, somit konnten dort nur 7-Ring-Verbindungen generiert werden. Intermediate wurden nicht beobachtet. Wie diese Untersuchungen zeigen, greifen o-Phenylendiamine **17**

mit einem elektronenschiebenden Substituenten ($R^1 = \text{Me}$ oder OMe , $R^2 = \text{H}$) das Oxiran primär mit der elektronenreicheren Aminogruppe (p-Position zu R^1) an, während folgerichtig elektronenarme **17** ($R^1 = \text{H}$, $R^2 = \text{NO}_2$ oder CF_3) zuerst mit ihrer weniger elektronenarmen Aminogruppe (m-Position zu R^2) reagieren.

Analog zu den o-Phenylendiaminen reagiert 1,8-Diaminonaphthalin **77** mit dem Oxiran-2,3-dicarbonsäureethylester **50** beim Erhitzen ohne Lösungsmittel auf $155\text{ }^\circ\text{C}$ zum Naphthodiazepin-2-on **78** (20). Die Bildung eines 7-Ringes und nicht eines 8-Ringes konnte mittels HMBC-NMR-Spektrum (Kopplung zwischen ^1HN an der Position 4 und $^{13}\text{C}=\text{O}$ an der Position 2) geklärt werden. Das Rohprodukt **78** enthält eine isomere Verunreinigung, die aufgrund ihrer Analogie in den ^1H und ^{13}C NMR-Spektren eher ein Diastereomer als ein Regioisomer (8-Ring) sein sollte.

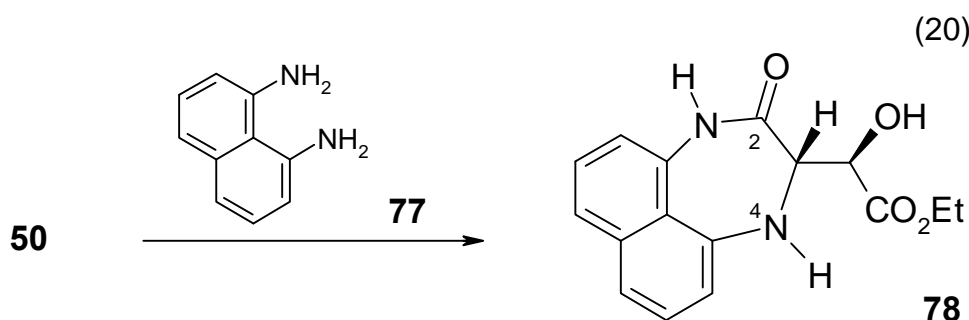
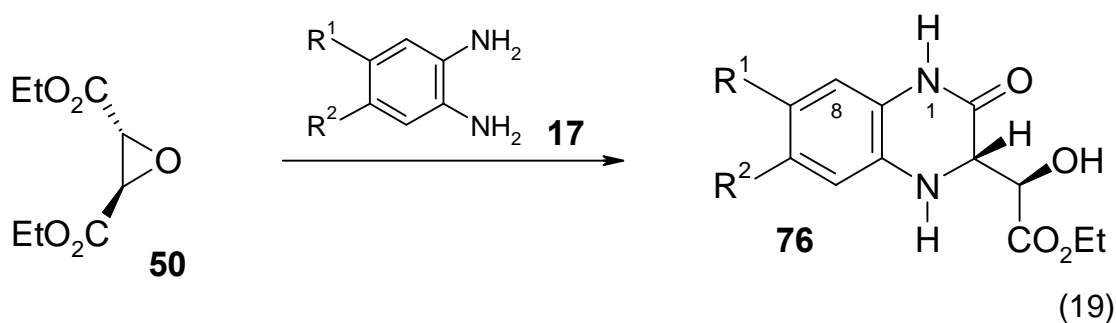
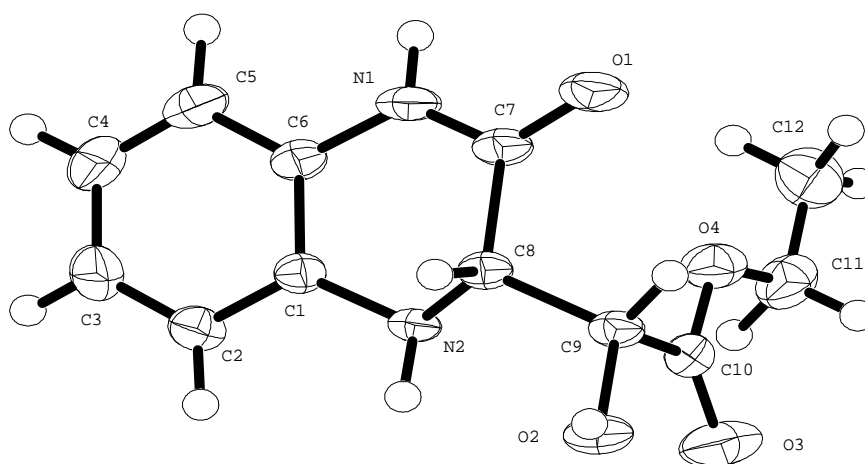


Tabelle 5: 3,4-Dihydro-1*H*-chinoxalin-2-one **76** und das Naphthodiazepin-2-on **78**

Ver- bindung	R ¹	R ²	Ausbeute [%] / Reaktionsbedingungen	Verhältnis 76 : Regioisomer ^a
76a	H	H	81 / 7 h RF EtOH	--
76b	Me	Me	77 / 6 h RF EtOH	--
76c	Me	H	78 / 3.5 h neat 80 °C 56 / 6 h RF EtOH	88:12 > 95:5
76d	MeO	H	81 / 6 h RF EtOH	95:5
76e	H	NO ₂	88 / 1,25 h neat 155 °C 73 ^b	87:13 > 95:5 ^b
76f	H	CF ₃	83 / 2 h neat 120 °C 80 / 25 h RF	78:22 93:7
78	--	--	75 ^a / 3 h neat 155 °C 60 ^b	82:12 ^c > 95:5 ^{b,c}

^a des Rohproduktes

^b nach Umkristallisation

^c wahrscheinlich DV

Abb. 8: Röntgenkristallstrukturanalyse der Verbindung **76a**

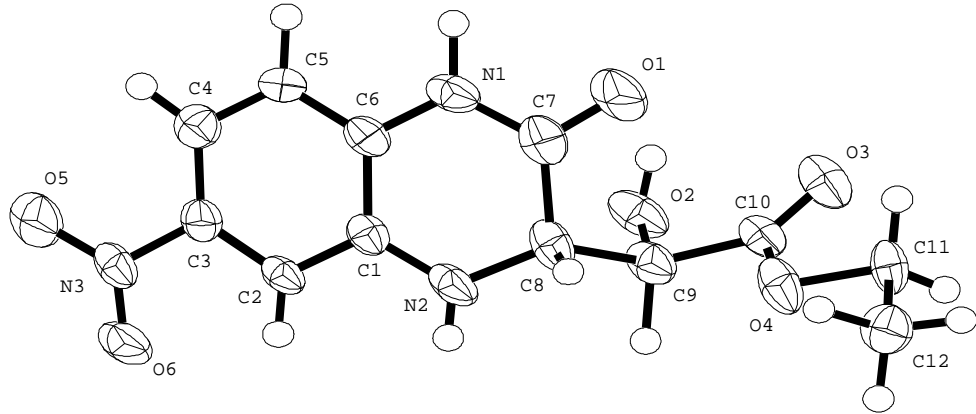


Abb. 9: Röntgenkristallstrukturanalyse der Verbindung **76f**

2.3.5 3-Hydroxychroman-4-one durch Reaktionen mit Phenolderivaten

Optisch aktive 2-Alkyl-3-hydroxychroman-4-one **82** stellen aufgrund ihrer Neuheit innerhalb der Stoffklasse der 3-Hydroxychromanone zweifellos attraktive Synthesziele dar [3]. Eine Darstellung aus Oxiran-2-carbonsäurederivaten mit einem Binucleophil sollte gemäß unserer allgemeinen Strategie zur Synthese von optisch aktiven Heterocyclen möglich sein. Als Binucleophil wäre dazu ein O-C-C Baustein nötig. Dazu müßte Phenol zugleich geschützt und in der o-Position aktiviert werden. Das gelang durch die Einführung der MOM-Gruppe als effiziente o-dirigierende Gruppe bei der o-Metallierung mit t-BuLi [59]. Die anschließende Reaktion mit den optisch aktiven N-Methoxy-N-methyl-oxirancarbonsäureamiden **39** und **44** liefert die entsprechenden o-MOM-O-benzoyloxirane **81** in befriedigenden bis sehr guten Ausbeuten. Die Umsetzung von o-Hydroxybenzoyloxirane **24** zu 3-Hydroxychroman-4-onen **25** sollte bekannten Arbeiten zufolge im Sauren [37] [38] besser gelingen als im Basischen [39]. Allerdings setzten die Autoren 3-Aryl-**24** ein, und es mußte vorher keine Schutzgruppe abgespalten werden. In unserem Fall war die Verwendung von verdünnter HCl in Wasser/Ethanol nicht erfolgreich, da entweder die MOM-Gruppe nicht abgespalten wurde (Raumtemperatur) oder die entsprechenden Chlorhydrine [60] (Rückflußerhitzen) gebildet wurden. Das Erhitzen von **81** mit HClO₄ in Ethanol/Wasser führte schließlich zu den gewünschten 2-Alkyl-3-hydroxychroman-4-onen **82** (21). Die trans-Epoxide **81** erfordern etwas härtere Reaktionsbedingungen (längere Reaktionszeiten und höhere Konzentrationen an HClO₄) als die cis-Epoxide **81**. Die höhere Reaktivität der cis-Oxirane ist mit der Pitzer-Spannung zu erklären. In den meisten Fällen konnten die angestrebten 2-Alkyl-3-hydroxychroman-4-one **82** in der trans- als auch der cis-Reihe in guten Ausbeuten erhalten werden. Als Nebenprodukt von **82** traten in einigen Fällen 2-Alkyliden-coumaranone **84** (Auron-Derivate) auf, die durch einen alternativen α -Angriff der phenolischen OH-Gruppe am Benzoyloxiran **81** und anschließender Dehydratisierung entstehen. Das Ausmaß des α -Angriffes am Benzoyloxiran scheint vom Substituentenmuster des Phenols (Substituenten in 3- und 6-Position) und von der Konfiguration (cis/trans) von **81** abzuhängen (siehe Tabelle 6). So geben trans-o-MOM-O-benzoyloxirane **81** ausschließlich 2-Alkyl-3-hydroxychroman-4-one **82**, während cis-**81** Gemische von **82** und 2-Alkyliden-

coumaranonen **84** ergeben. Die β -Position der cis-**81** ist für den intramolekularen nucleophilen Angriff der phenolischen OH-Gruppe im Gegensatz zu der β -Position der trans-**81** aus sterischen Gründen (Lage der 3-Alkylgruppe) leicht gehindert. Bei 1-Naphtholderivaten **81d** und **81h** wird unabhängig von der Konfiguration des Oxiranes ausschließlich α -Angriff beobachtet. Die β -Position von Glycidaten weist eine etwas höhere sterische Belastung als die α -Position auf [57]. Der größere sterische Anspruch der Naphtholeinheit bewirkt hier offenbar die Lenkung auf den ausschließlichen α -Angriff.

Die Strukturaufklärung der Produkte **82** und **84** erfolgte mittels Röntgenkristallstrukturanalyse für Verbindung **82i**, **84d** und **84h** sowie mittels NMR-Spektroskopie. Die ^3J (2-H, 3-H)-Kopplungskonstanten sind in Übereinstimmung mit der relativen Konfiguration (siehe Exp. Teil). Da keine Diastereomeren beobachtet wurden, erfolgte die Bildung von **82** stereoselektiv. Die gebildeten 2-Alkylidencoumaranone **84** sind unabhängig von der Ausgangskonformation des Oxiranes **81** stets die (Z)-Isomeren. Ihre Bildung kann durch eine E1-Eliminierung von Wasser aus dem Intermediat **83** angesehen werden, die schließlich zu den thermodynamisch stabileren (Z)-Produkten führt.

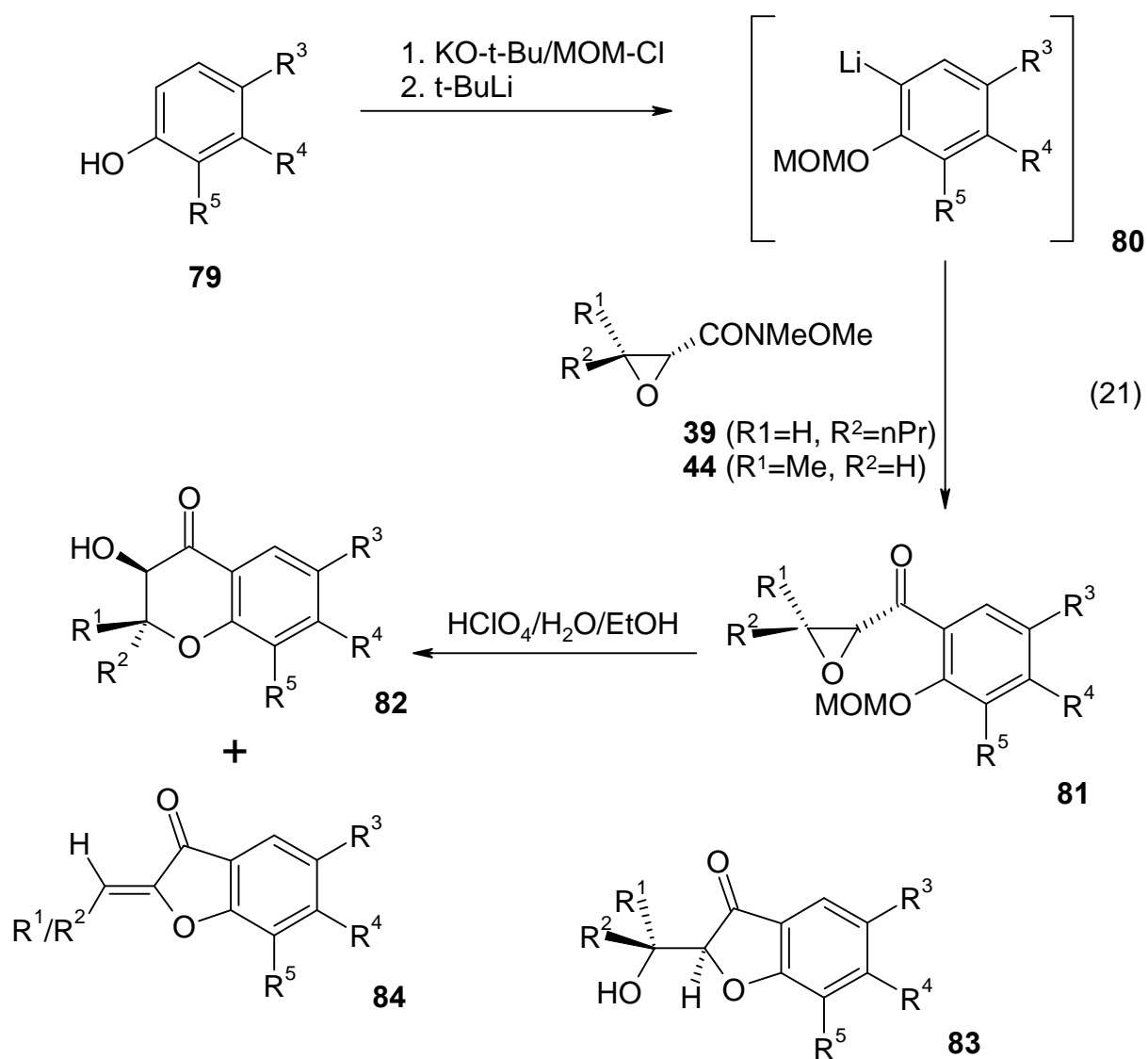


Tabelle 6: o-MOM-O-benzoyloxirane **81**, 2-Alkyl-3-hydroxychroman-4-one **82** und 2-Alkylidencoumaranone **84**

R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	Verbindung / Ausbeute [%]		
					81	82	84
H	n-Pr	H	H	H	a / 95	a / 89	-
H	n-Pr	Me	H	H	b / 61	b / 76	-
H	n-Pr	OMe	H	H	c / 68	c / 74	-
H	n-Pr	H	CH=CH-CH=CH		d / 73	-	d / 60
Me	H	H	H	H	e / 83	e / 62	e / 13
Me	H	Me	H	H	f / 63	f / 64	f / 10
Me	H	OMe	H	H	g / 66	g / 55	g / 9
Me	H	H	CH=CH-CH=CH		h / 67	-	h / 67
Me	H	CH=CH-CH=CH		H	i / 47	i / 47	-

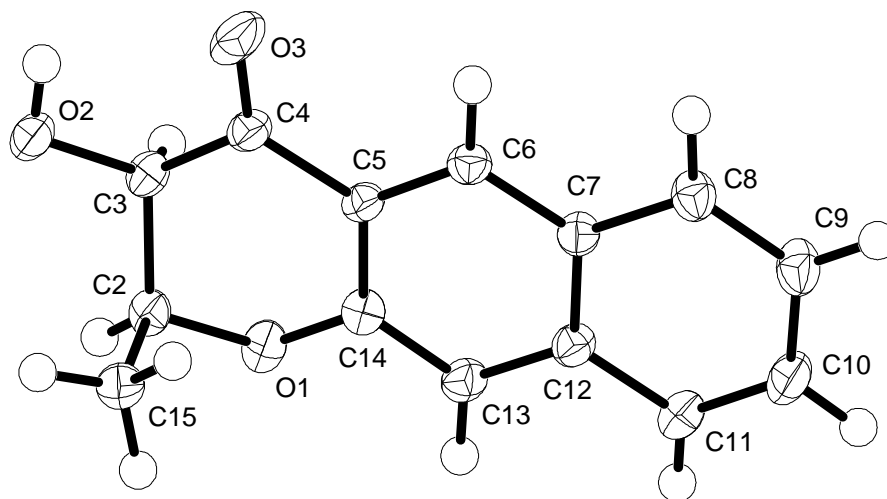


Abb. 10: Röntgenkristallstrukturanalyse der Verbindung **82i**

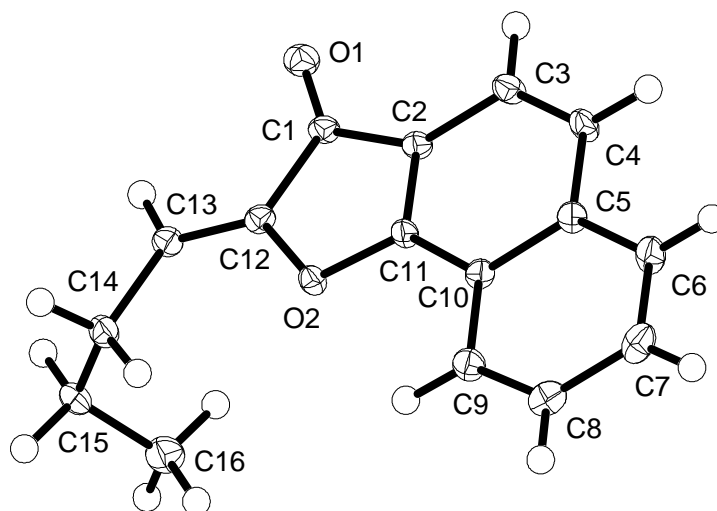


Abb. 11: Röntgenkristallstrukturanalyse der Verbindung **84d**

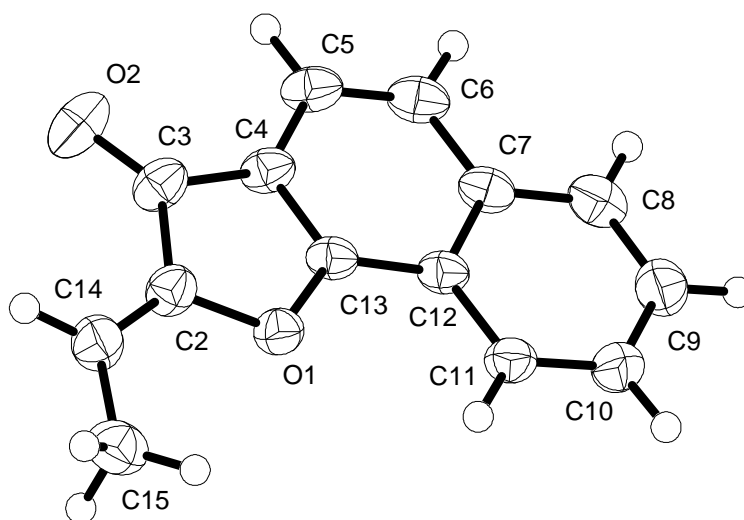
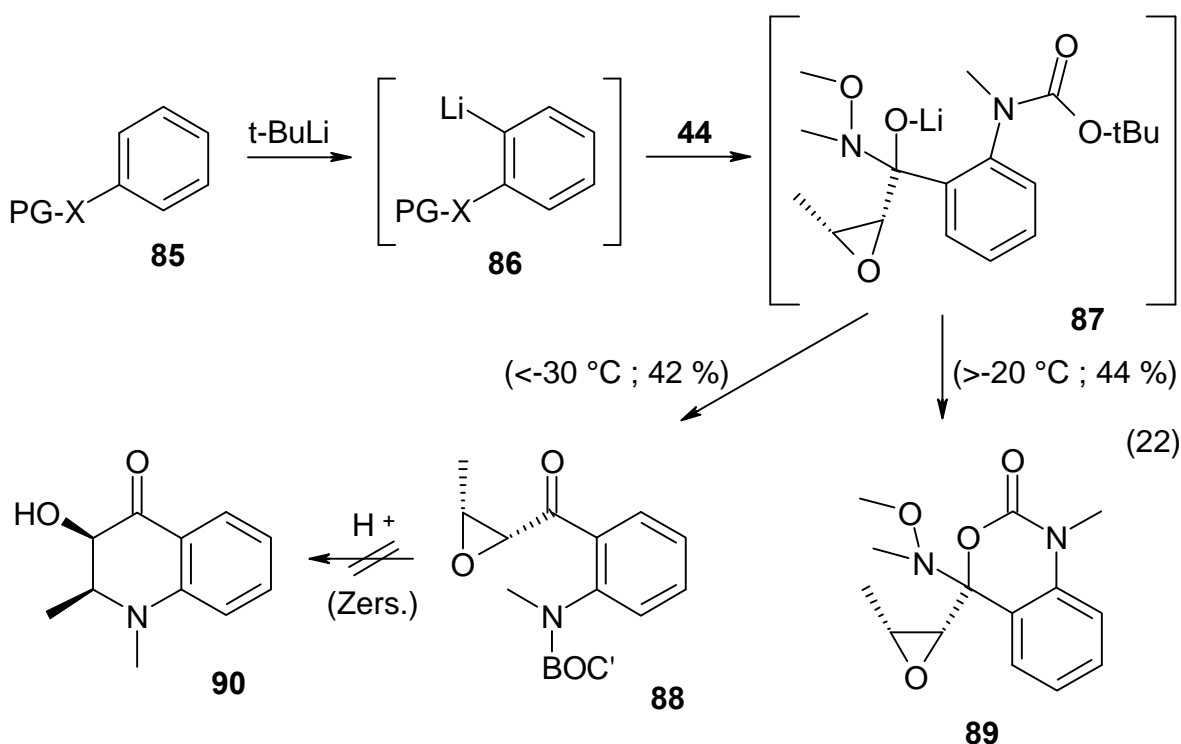


Abb. 12: Röntgenkristallstrukturanalyse der Verbindung **84h**

Es wurde nun versucht, die erfolgreiche Synthesestrategie zur Darstellung der 2-Alkyl-3-hydroxychroman-4-one **82** auf entsprechende N- oder S-Analoga von **82** zu übertragen.

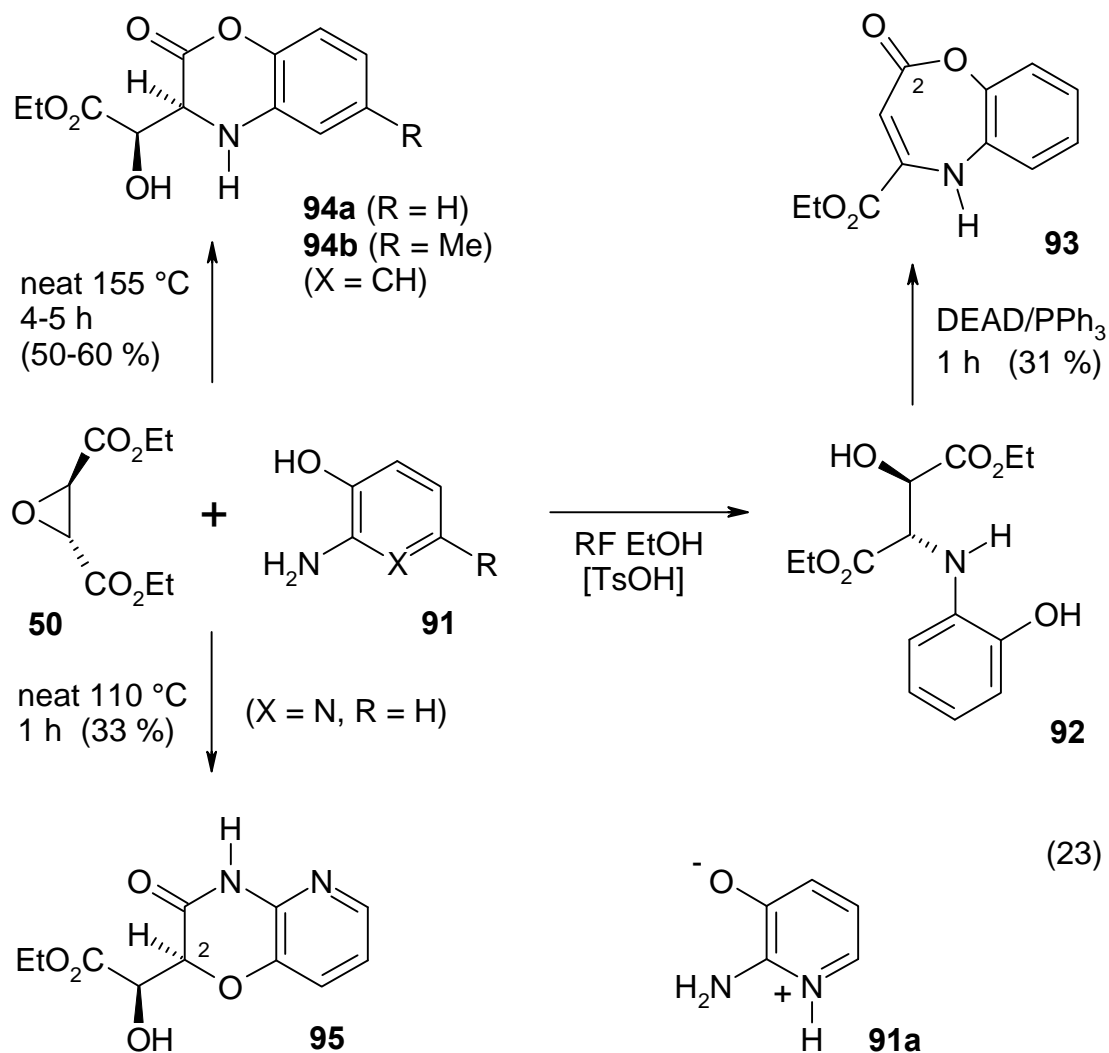
Die N-BOC-Gruppe ist als o-dirigierende Gruppe bei der Metallierung mit t-BuLi bekannt [59]. So ließ sich N-BOC-N-methylanilin **85** (X = N-Me) nach der o-Metallierung mit t-BuLi in THF bei -40 bis -30 °C mit dem Weinrebamid **44** zu dem Benzoyloxiran **88** umsetzen. Bei Temperaturen über -20 °C reagiert das Intermediat **87** mit sich selbst (nucleophiler Angriff des Alkoholates an der Carbonyl-Funktion der BOC-Gruppe) unter Bildung des cyclischen Urethanes **89**. Das Benzoyloxiran **88** war aber nicht zu dem gewünschten Chinolin-4-on **90** umzusetzen (22). Unter Rückflußbedingungen in CH₂Cl₂ oder EtOH mit katalytischen Mengen Säure zur Abspaltung der BOC-Schutzgruppe und zur Aktivierung des Oxiranes (HClO₄, TFA, AcOH) konnte schließlich nur Zersetzung beobachtet werden.

Die Versuche, entsprechende Thiochromanone (O in der 1-Position von **82** durch S ersetzt) auf analogem Wege darzustellen, scheiterten. Geschütztes Thiophenol **85** (X = S, PG = MOM, BOC) war nicht definiert an der o-Position zu metallieren, es konnte nach der Umsetzung mit dem Weinrebamid **44** stets nur ein komplexes Produktgemisch erhalten werden, das analytisch nicht aufgeklärt werden konnte.



2.3.6 4*H*-[1,4]-Benzoxazinone und 3-Hydroxy-2,3-dihydro-5*H*-benzoxazepin-4-one durch Reaktionen mit *o*-Aminophenolen

Ringtransformationen von Oxirancarbonsäurederivaten mit *o*-Aminophenolen zur Darstellung von [1,4]-Benzoxazinonen wurden bisher in der Literatur nicht beschrieben. Während *cis*- und *trans*-3-Alkylglycidate **38** und **43** mit *o*-Aminophenolen **91** selbst unter Rückflußbedingungen nicht cyclisieren, gelang mit dem *trans*-Oxiran-2,3-dicarbonsäureethylester **50** eine Umsetzung. Das Erhitzen von **50** und *o*-Aminophenolen **91** (X = CH) in Ethanol liefert α -Arylamino- β -hydroxyester **92** durch nucleophile Ringöffnung des Oxiranes durch die Aminogruppe. Eine Cyclisierung durch nucleophilen Angriff der phenolischen OH-Gruppe an der Estergruppe in der β -Position zu Ar-NH war unter Mitsunobu-Bedingungen (PPh₃/DEAD) [61] möglich. Allerdings wurde unter diesen starken Dehydratisierungsbedingungen auch die alkoholische OH-Gruppe eliminiert und so das 5*H*-[1,5]-Benzoxazepin-2-on **93** gebildet (23). Wahrscheinlich erfolgt die Dehydratisierung von **92** zu einer Fumarsäurezwischenstufe vor der Cyclisierung zu **93**, somit ließe sich die bevorzugte Bildung eines 7-Ringes gegenüber einem 6-Ring mit der geringeren Ringspannung erklären. Erhitzt man beide Edukte **50** und **91** (X = CH) ohne Lösungsmittel auf 155 °C, bilden sich offenbar über die Zwischenstufe **92** die 4*H*-[1,4]-Benzoxazin-2-one **94**. Interessanterweise reagiert 2-Amino-3-hydroxypyridin **91** (X = N) im Vergleich zu *o*-Aminophenolen **91** (X = CH) in umgekehrter Weise mit dem Oxiran **50**. Hier erfolgt die nucleophile Öffnung des Oxiranes durch die phenolische OH-Gruppe, während die Aminogruppe den Ester angreift und so das Pyrido-[3,2-*b*] [1,4]-oxazin-3-on **95** gebildet wird (23). Eine mögliche Erklärung dafür ist die Bildung eines Zwitteriones **91a**, wobei die Nucleophilie der OH-Gruppe gegenüber der Aminogruppe erhöht wird. Die Verbindungsklasse **95** ist von pharmakologischem Interesse, es wurden beispielsweise analgetische und antipyretische Wirkungen festgestellt [62].



Da 3-Alkylglycidate nicht mit *o*-Aminophenolen zur Reaktion zu bringen waren, wurde versucht, diese Umsetzungen mit optisch aktiven 3-Alkyl-oxiran-2-carbonsäuren **37**, **42** und **46** zu erreichen. Reaktionen mit *o*-Aminophenolen **96** führen mittels DCC oder *i*-BuOCOCl zu einem primären Angriff der Aminogruppe an der aktivierten Carbonylfunktion.

Der Oxiranring der entstehenden Oxiran-2-carbonsäureamide **97** wird in siedendem Ethanol in Gegenwart katalytischer Mengen HClO_4 nicht intramolekular durch die phenolische OH-Gruppe, sondern durch das Lösungsmittel geöffnet. Unter Angriff von EtOH an der β -Position des Oxiranes entstehen Ethoxyalkohole **98**. Eine Cyclisierung unter Mitsunobu-Bedingungen führt zu 2-(α -Ethoxyalkyl)-4*H*-[1,4]-benzoxazin-3-onen **99** (24).

Unter basischen Bedingungen (katalytische Mengen DBU) reagieren die Oxiran-2-carbonsäureamide **97** in siedendem EtOH durch nucleophilen Angriff des Phenolates an der 2-Position des Oxiranes unter Inversion der Konfiguration zu 2-(α -Hydroxyalkyl)-4*H*-[1,4]-benzoxazin-3-onen **100**, aber im Vergleich zu dem 2-(α -Ethoxyalkyl)-4*H*-[1,4]-benzoxazin-3-on **99** mit umgekehrter Konfiguration an der α -Position. In den meisten Fällen wurde bei den *cis*-Oxiran-2-carbonsäureamiden **97** in geringen Mengen die Bildung von 3-Hydroxy-2,3-dihydro-5*H*-[1,5]-benzoxazepin-4-onen **101** durch alternativen Angriff des Phenolates an der β -Position des Oxiranes als Nebenreaktion beobachtet. Das in der β -Position unsubstituierte Oxirancarbonsäureamid **97i** erfährt hingegen keinen Angriff an der β -Position (24).

Einzig die Verbindung **100i** entsteht mit einem Diastereomerenverhältnis von 85:15. Die Nitrogruppe erhöht offenbar die Acidität in der 2-Position, so daß sie durch das DBU deprotoniert werden kann. Die analoge Verbindung **100d** unterliegt bei ihrer Synthese aber keiner Epimerisierung, der Grund könnte in der inversen Konformation der 1'-Position liegen.

Unter Microwellenbestrahlung (600-800 W) und ohne Katalysatoren läßt sich **97** nicht cyclisieren. Mit katalytischen Mengen DBU erhält man mittels Microwellenstrahlung bei der Bildung von **100** analoge Ergebnisse wie unter Rückflußbedingungen in Ethanol, allerdings in einer wesentlich kürzeren Zeit (1-3 min).

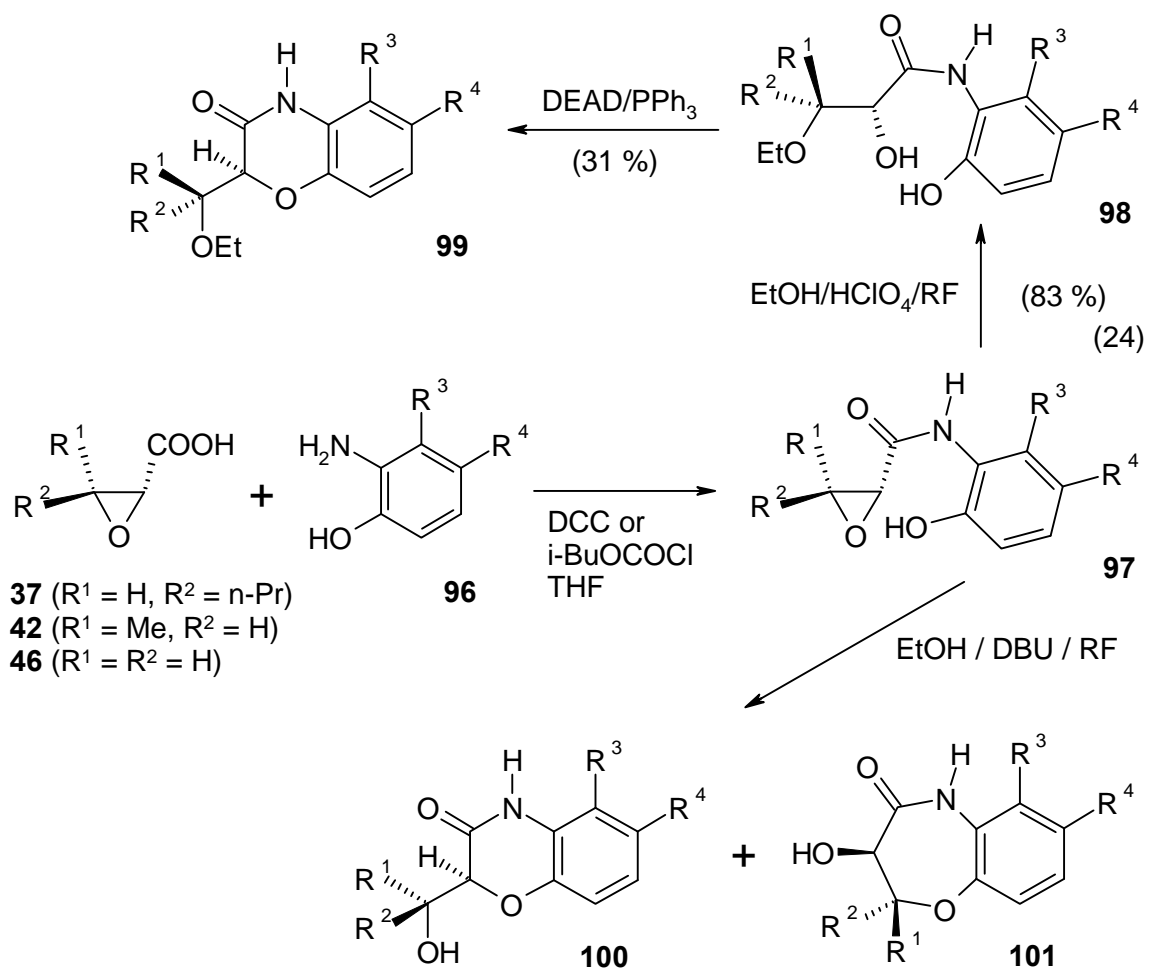


Tabelle 7: Oxiran-2-carbonsäureamide **97**, 4*H*-[1,4]-Benzoxazin-3-one **100** und 3-Hydroxy-2,3-dihydro-5*H*-[1,5]-benzoxazepin-4-one **101**

R ¹	R ²	R ³	R ⁴	Verbindung / Ausbeute [%]		
				97	100	101
Me	H	H	H	a / 48	a / 86	a / 10
Me	H	H	Me	b / 48	b / 88	b / 10
Me	H	CH=CH-CH=CH		c / 45	c / 80	c / 16
Me	H	H	NO ₂	d / 58	d / 93	-
H	n-Pr	H	H	e / 98	e / 98	-
H	n-Pr	H	Me	f / 97	f / 93	-
H	n-Pr	CH=CH-CH=CH		g / 73	g / 97	-
H	n-Pr	H	Cl	h / 78	h / 95	-
H	n-Pr	H	NO ₂	i / 78	i / 90	-
H	H	H	H	j / 49	j / 90	-

Da die bei der Cyclisierung der cis-konfigurierten Oxiran-2-carbonsäureamide **97** als Nebenprodukt entstehenden 3-Hydroxy-2,3-dihydro-5*H*-[1,5]-benzoxazepin-4-one **101** von pharmakologischem Interesse als O-Analoga des Diltiazems® [41] sind, wurde nach Reaktionsbedingungen gesucht, die diese Reaktionsrichtung begünstigen.

Die Variation der Base bei der Cyclisierung brachte keinen Erfolg, da entweder keine Umsetzung erreicht werden konnte (Et₃N, (iPr)₂NEt) oder vergleichbare Ergebnisse wie mit DBU erzielt wurden (DBN).

Chong und *Sharpless* beschrieben eine Methode, um an Oxirancarbonsäuren und deren Monoalkylamide mittels Ti(O-*i*Pr)₄ als Katalysator Nucleophile an die β-Position des Oxiranes unter Inversion der Konfiguration zu addieren [63]. Die Katalyse mit dieser Lewis-Säure geschieht über eine Anlagerung an die OH- bzw. die NH-Gruppe sowie einer Komplexierung mit dem Oxiran, dessen Elektrophilie dabei erhöht wird. Trotz der hohen Reaktionszeiten von mehreren Tagen erschien diese Methode brauchbar. Mit Ti(O-*i*Pr)₄ in CH₂Cl₂ konnte jedoch an **97** keine Cyclisierung erreicht werden. Andere Lewis-Säuren

bewirkten entweder Zersetzung oder hauptsächlich Bildung der entsprechenden Halogenhydrine **102** (siehe Tabelle 9). Mit ZnCl_2 in THF als Lösungsmittel gelang schließlich bei Raumtemperatur die Umsetzung der trans-Oxiran-2-carbonsäureamide **97** in sehr guten Ausbeuten zu den gewünschten 3-Hydroxy-2,3-dihydro-5*H*-[1,5]-benzoxazepin-4-onen **101** (25). An der 3-Position unsubstituierte **97** reagieren nur noch in untergeordnetem Maße zu **101**, und cis-**97** geben ausschließlich die Chlorhydrine **102**. Die β -Position der cis-**97** ist für den intramolekularen nucleophilen Angriff der phenolischen OH-Gruppe im Gegensatz zu der β -Position der trans-**97** aus sterischen Gründen (Lage der 3-Alkylgruppe) stark gehindert. Das erklärt die ausschließliche Bildung der Halogenhydrine **102** bei Umsetzungen der cis-**97** mit Lewis-Säuren.

Die Strukturaufklärung der Produkte **93**, **94**, **95**, **99**, **100** und **101** erfolgte mittels NMR-Spektroskopie sowie für Verbindung **101e** mittels Röntgenkristallstrukturanalyse. Die chemische Verschiebung der NH-Gruppe im ^1H -NMR für 4*H*-[1,4]-Benzoxazin-3-one **95**, **99** und **100** liegt über 9,2 ppm, während sie bei 3-Hydroxy-2,3-dihydro-5*H*-[1,5]-benzoxazepin-4-onen **101** um 8,7 ppm liegt. Bei 4*H*-[1,4]-Benzoxazin-2-onen **94** liegt das NH-Signal bei 4,3 ppm, während es bei dem Pyrido-[3,2-*b*] [1,4]-oxazin-3-on **95** bei 11,3 ppm liegt. Die $\underline{\text{CH}}$ -OAr Gruppe tritt bei den 4*H*-[1,4]-Benzoxazinonen **95**, **99** und **100** im ^1H NMR stets als Duplett auf, während sie bei den 3-Hydroxy-2,3-dihydro-5*H*-[1,5]-benzoxazepin-4-onen **101** ein Multiplett bildet. Auch HMBC-Experimente erlaubten eine sichere Bestimmung der Struktur der Regioisomeren. Das 5*H*-[1,5]-Benzoxazepin-2-on **93** zeigt eine Kopplung des olefinischen ^1H mit der $^{13}\text{C}=\text{O}$ -Gruppe des Ringes eine alternative 6-Ringstruktur ist somit unwahrscheinlich. Das 4*H*-[1,4]-Benzoxazin-3-on **100a** zeigt eine Kopplung des OH-Protones zur $^{13}\text{CH}_3$ -Gruppe der 2-Position, eine solche Kopplung kann bei 2,3-Dihydro-5*H*-[1,5]-benzoxazin-4-onen nicht auftreten. Beim Pyrido-[3,2-*b*] [1,4]-oxazin-3-on **95** tritt eine Kopplung des Wasserstoffes der $\underline{\text{CH}}$ -OAr-Gruppe (Position 2) mit dem quarternären Kohlenstoff des Aromaten, der den Sauerstoff trägt, auf. Ein Pyrido-[3,2-*b*] [1,4]-oxazin-2-on kann somit nicht vorliegen. Mit Ausnahme der Verbindung **100i** wurden in keinem Fall diastereomere Produkte gefunden, was für stereoselektive Reaktionen spricht.

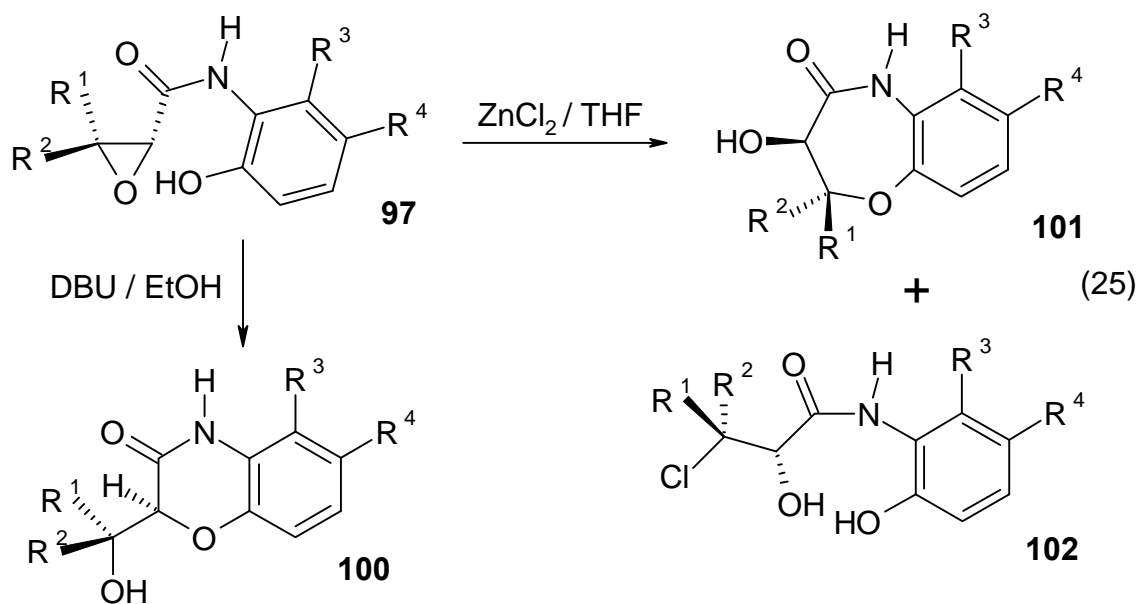


Tabelle 8: 3-Hydroxy-2,3-dihydro-5H-[1,5]-benzoxazepin-4-one **101** und Chlorhydrine **102**

R^1	R^2	R^3	R^4	Verbindung / Ausbeuten [%]	
				101	102
H	n-Pr	H	H	e / 85	e / 10
H	n-Pr	H	Me	f / 87	f / 4
H	n-Pr	CH=CH-CH=CH		g / 93	-
H	n-Pr	H	Cl	h / 95	-
H	n-Pr	H	NO ₂	i / 90	-
H	H	H	H	j / 35	j / 60
H	H	H	Me	k / 38	k / 59

Tabelle 9: Einfluß der Lewis-Säure und des Lösungsmittels auf die Bildung des 3-Hydroxy-2,3-dihydro-5*H*-[1,5]-benzoxazepin-4-ones **101e** und des Halogenhydrines **102e**

Lewis-Säure	Äquivalente / Reaktionszeit	Lösungsmittel	Verhältnis 101e : 102e
Et ₃ Al, Et ₂ Zn	1,2 / 2 h	CH ₂ Cl ₂	- : - (Zersetzung)
Et ₃ B, Ti(OiPr) ₄	2,5 / 3 d	CH ₂ Cl ₂	- : - (keine Reaktion)
Me ₃ SnCl	2,5 / 5 h	CH ₂ Cl ₂	- : - (keine Reaktion)
AlCl ₃ ; AlBr ₃	1,2 / 2 h	CH ₂ Cl ₂	- : 100
SnCl ₂ x 2 H ₂ O	1,7 / 3 d	CH ₂ Cl ₂	30 : 70
ZnF ₂	1,7 / 2 d	CH ₂ Cl ₂	- : - (keine Reaktion)
ZnCl ₂	2,5 / 2 h	CH ₂ Cl ₂	50 : 50
ZnCl ₂	1,2 / 2 h	CH ₂ Cl ₂	54 : 46
ZnBr ₂	1,2 / 2 h	CH ₂ Cl ₂	40 : 60
ZnI ₂	1,2 / 2 h	CH ₂ Cl ₂	21 : 79
ZnCl ₂	2,5 (2 Portionen) / 30 h	THF	89 : 11

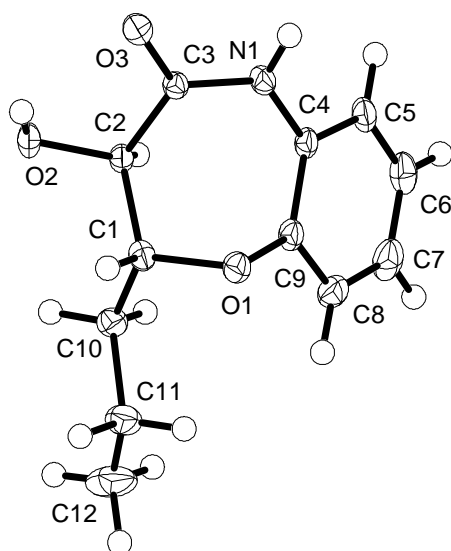
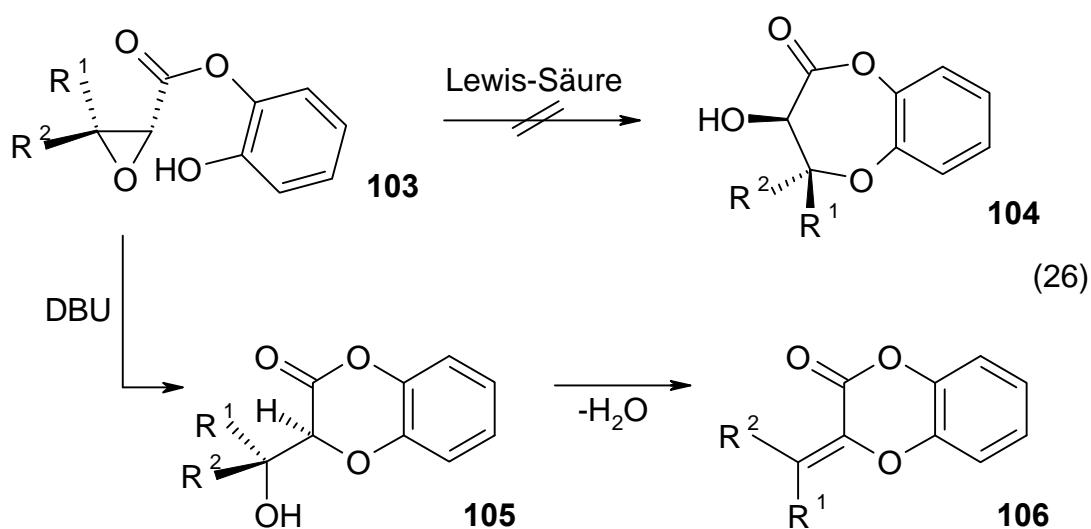


Abb. 13: Röntgenkristallstrukturanalyse der Verbindung **101e**

Diese Synthesen sollten nun auf 3-Alky-2-carbonsäurephenylester **103** übertragen werden. Mit Lewis-Säuren konnte auch nach längeren Reaktionszeiten kein Umsatz zu den 3-Hydroxy-[1,5]-dioxepin-2-onen **104** erzielt werden. In Acetonitril oder DMF erreicht man mit katalytischen Mengen DBU bei 80 °C eine Umsetzung. Allerdings ist die CH-Acidität der gebildeten 3-(1-Hydroxyalkyl)-[1,4]-benzodioxin-2-one **105** in der 3-Position so groß, daß unter Dehydratisierung nur die 3-Alkyliden-[1,4]-benzodioxin-2-one **106** erhalten werden (26). Das bei der Reaktion abgespaltene Wasser wird sofort genutzt, um den Phenylester **103** zu hydrolysieren, so daß nur Ausbeuten <50 % möglich waren. Unter Microwellenbestrahlung (2-5 min, 600-800 W) konnte mit **103** ohne Katalysatoren keine Cyclisierung erreicht werden, mit DBU wurde wiederum nur **106** gewonnen.



2.4 Reaktionen ohne Einbeziehung der Carbonylgruppe - 3,4-Dihydro-2*H*-[1,4]-benzoxazin-2-carbonsäureester durch Reaktionen mit *o*-Aminophenol

Im vorangegangenen Kapitel wurde gezeigt, daß *o*-Aminophenole mit Oxirancarbonsäuren bzw. -estern nach nucleophiler Öffnung des Epoxidringes Cyclisierungen zu 3,4-Dihydro-2*H*-[1,4]-benzoxazinonen **94**, **99**, und **100** oder 3-Hydroxy-2,3-dihydro-5*H*-[1,5]-benzoxazepin-4-onen **101** unter Beteiligung der Carbonylgruppe eingehen. Dabei wurden unter anderem α -Hydroxy- β -(2-hydroxyanilino)-carbonsäureester **92** als Zwischenprodukte durchlaufen. An analogen Strukturen **107** sollte aber auch ein alternativer Ringschluß unter Austritt der alkoholischen OH-Gruppe ohne Inanspruchnahme der Carbonylgruppe möglich sein. Mitsunobu-Bedingungen müßten einen derartigen Ringschluß über die saure phenolische OH-Gruppe begünstigen.

Zur Darstellung der α -Hydroxy- β -(2-hydroxyanilino)-ester **107** wurde *o*-Aminophenol **96** mit den Glycidaten **38** oder **43** bei 145 °C und ohne Lösungsmittel erhitzt. Diese konnten anschließend mit Ph₃P/DEAD zu den 3,4-Dihydro-2*H*-[1,4]-benzoxazin-2-carbonsäureestern **108** (XR³ = OMe) umgesetzt werden (27). Allerdings ließen sich keine befriedigenden Ausbeuten erzielen. Variationen des Lösungsmittels (THF, Toluol), der Temperatur (0 °C bis Rückfluß), der Menge an Reaktanden (1,05-1,8 Äquivalente DEAD/PPh₃) oder der Substituenten an **107** (XR³: NR₂ statt OMe) konnten die Ausbeuten nicht steigern. Die gebildeten 3,4-Dihydro-2*H*-[1,4]-benzoxazin-2-carbonsäuredialkylamide **108** (XR³ = NR₂) ließen sich zudem nicht vom Hydrazindicarbonsäureethylester abtrennen. Es ist davon auszugehen, daß beide Schritte der Überführung der Glycidate **38** bzw. **43** in **108** unter Inversion der Konfiguration ablaufen.

Es wurde weiterhin versucht, mit 2-Mercaptophenol **111** (X = S) vergleichbare Ringtransformationen an Oxiran-2-carbonsäurederivaten durchzuführen. Dabei zeigte sich, daß beim Umsetzen der Komponenten in Ethanol 2-(2-Hydroxyphenylsulfanyl)-3-hydroxy-ester **112** (XR³ = OMe) in Ausbeuten von 95-98 % entstehen. Es erfolgt also α -Angriff analog der Bildung der 2-(2-Aminophenylsulfanyl)-3-hydroxy-ester **65**. Unterwirft man **112** Mitsunobu-Bedingungen, erhält man nicht das erwartete 3,4-Dihydro-2*H*-[1,4]-benzothiazin **113**, sondern nur das Dehydratisierungsprodukt **114a** mit einem

E/Z-Verhältnis von 58/42. Offenbar ist die α -Position neben der Esterfunktion zu CH-acid, so daß die Eliminierung gegenüber der Cyclisierung bevorzugt wird. Deshalb wurden zur Absenkung der CH-Acidität entsprechende Morpholide **109** und **110** eingesetzt. Die dann resultierenden Ringöffnungsprodukte **112** ($\text{XR}^3 = \text{Morph}$) gingen jedoch ebenfalls keine Cyclisierung ein. Vielmehr entstand wiederum nur ein Dehydratisierungsprodukt **114b** ($\text{XR}^3 = \text{Morph}$) aus dem cis-Oxiran-2-carbonsäuremorpholid **109** sowie das Di-(2-hydroxyphenylsulfanyl)-carbonsäuremorpholid **115** aus dem trans-Oxiran-2-carbonsäuremorpholid **110** (28). Das unter Mitsunobu-Bedingungen aus dem Intermediat **112 M** generierte 2-Mercaptophenol reagiert mit dem Edukt **112** zu dem Di-(2-hydroxyphenylsulfanyl)-carbonsäuremorpholid **115**. Die optische Aktivität von **115** schließt eine ebenfalls mögliche Bildung über eine Michael-Addition an **114 b** aus.

Mit Brenzkatechin **111** ($\text{X} = \text{O}$) und Oxiran-2-carbonsäurederivaten **38** und **43** ist auch durch Erhitzen unter „neat“-Bedingungen keine Reaktion zu erreichen. Bei Reaktionstemperaturen über 170 °C konnte schließlich nur Zersetzung beobachtet werden.

Die Strukturaufklärung der Produkte erfolgte mittels NMR-Spektroskopie und für die Verbindung **115** über das Vorhandensein optischer Aktivität. Mit Ausnahme der Verbindung **114a** wurden alle Produkte diastereomerenrein erhalten.

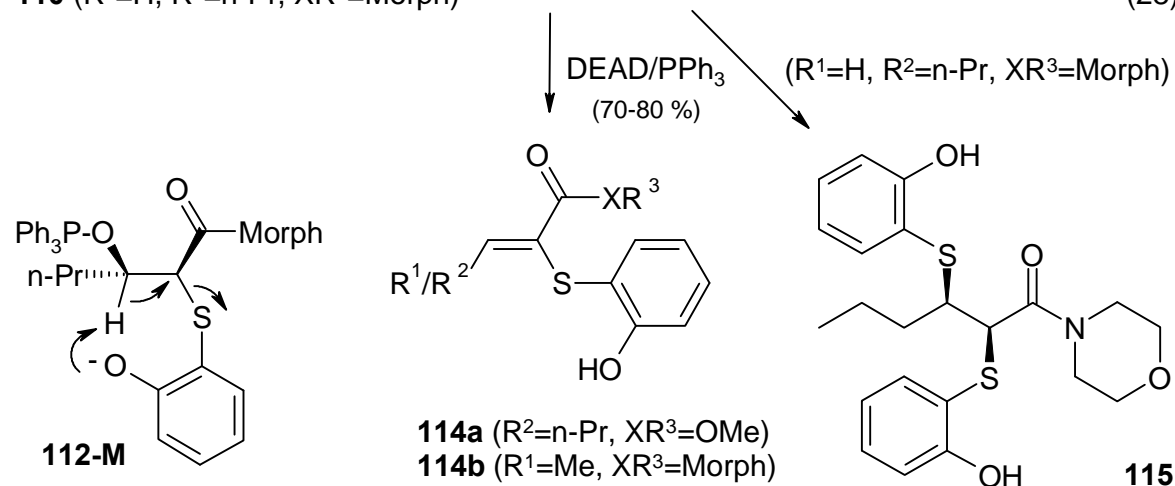
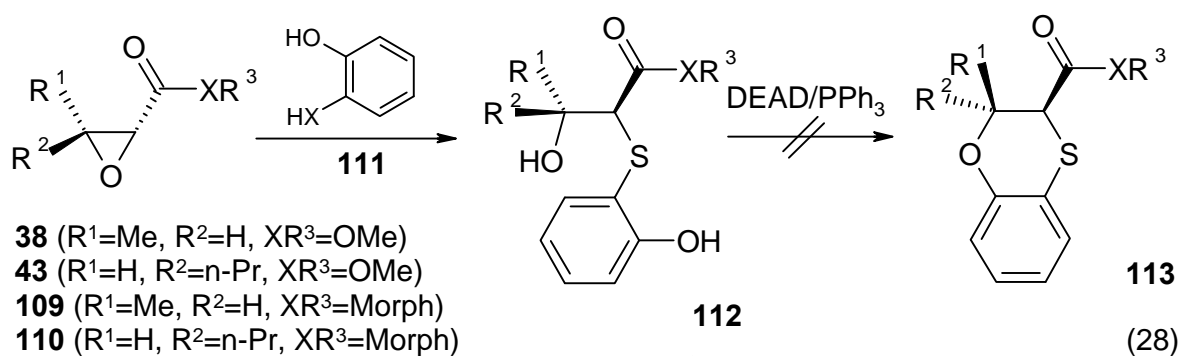
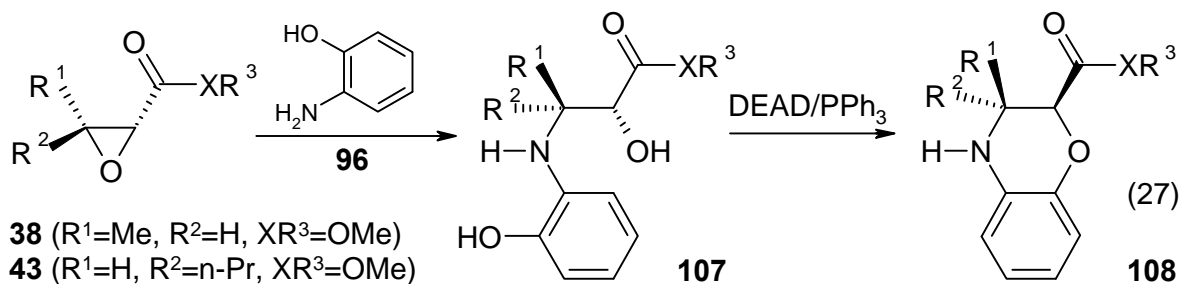


Tabelle 10: α -Hydroxy- β -(2-hydroxyanilino)-carbonsäureester **107** und 3,4-Dihydro-2H-[1,4]-benzoxazin-2-carbonsäureester **108**

R ¹	R ²	XR ³	Verbindung / Ausbeute [%]	
Me	H	OMe	107a / 64	108a / 40
H	n-Pr	OMe	107b / 57	108b / 45

2.5 Versuche zur Heterocyclenbildung mittels Friedel-Crafts-Alkylierung unter Oxiranöffnung

Oxirane können mit elektronenreichen Aromaten in Gegenwart von Lewis-Säuren im Sinne einer Friedel-Crafts-Alkylierung reagieren [64] [65]. Diese Reaktion sollte im Rahmen der vorliegenden Arbeit in intramolekularer Weise zum Aufbau von Heterocyclen benutzt werden. Als binucleophile Reaktionspartner für Oxiran-2-carbonsäurederivate wurden deshalb Phenole und Arylamine **116** ($X = O$ oder NH), Benzylamine **116** ($X = NHCH_2$) und lithiierte Aromaten (ausgehend von **120**) eingesetzt. Dieser Synthesestrategie folgend wurden elektronenreiche Phenole oder Arylamine **116** ($X = O$ oder NH) mit Oxiran-2-carbonsäuren **37** und **42** mittels DCC oder *i*-Butylchloroformiat über Aktivester zu entsprechenden Oxiran-2-arylestern oder -aniliden **117** umgesetzt. Allerdings blieben alle Versuche erfolglos, in Gegenwart von Lewis-Säuren ($AlCl_3$, $AlBr_3$, $SnCl_4$, $TiCl_4$, $SbCl_5$, $ZnCl_2$, BF_3) Ringtransformationen im Sinne einer intramolekularen Friedel-Crafts-Alkylierung zu Tetrahydrochinolinonen oder Tetrahydrobenzopyranonen **118** ($X = O$ oder NH) zu erreichen. Anstelle des Angriffes durch den elektronenreichen Aromaten trat Ringöffnung durch das in der Lewis-Säure enthaltene Halogenid (F , Cl , oder Br) zu optisch aktiven β -Halogen- α -hydroxycarbonsäurederivaten **119** ein (29). Solche Oxiranöffnungen mit Halogenverbindungen sind in der Literatur bekannt [66] [67]. Mildere und halogenfreie Lewis-Säuren ($Ti(O-iPr)_4$, BEt_3) konnten keinen Umsatz bewirken.

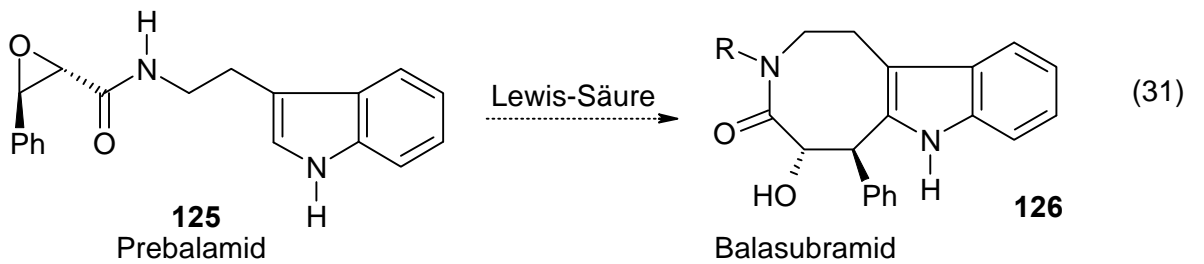
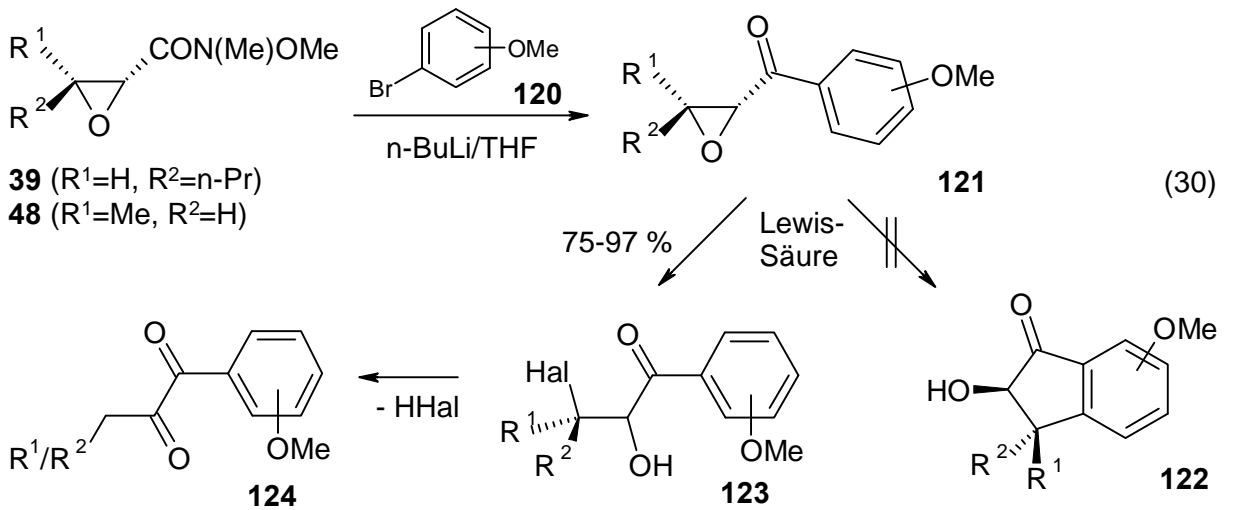
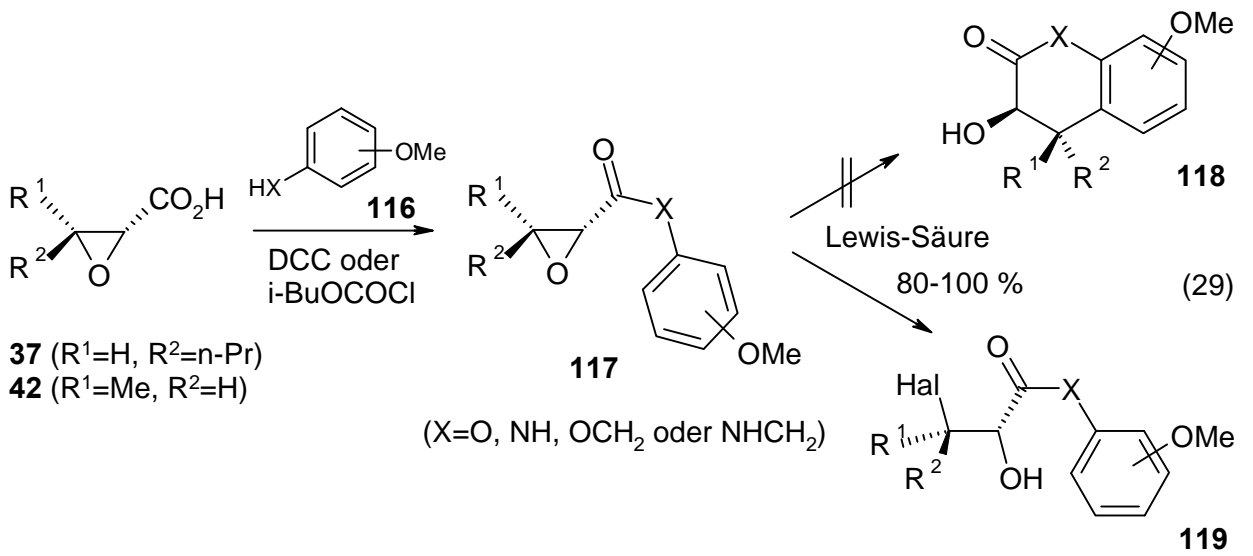
Homologe β -Halogen- α -hydroxycarbonsäurederivate **119** ($X = OCH_2$ oder $NHCH_2$) wurden bei Versuchen erhalten, elektronenreiche Benzylamine oder Benzylalkohole **116** ($X = OCH_2$ oder $NHCH_2$) als 1,4-Binucleophile mit Oxirancarbonsäuren **37** und **42** unter Ringtransformation zu Benzoxepinonen oder Benzazepinonen **118** ($X = OCH_2$ oder $NHCH_2$) umzusetzen (29). Als einen Vertreter der erhaltenen β -Halogen- α -hydroxycarbonsäurederivate **119** wurde die Verbindung **119a** ($R^1 = H$, $R^2 = n\text{-Pr}$, $X = NH$, $Hal = Cl$) näher charakterisiert. Auch die bei den Umsetzungen von **117** erhaltenen β -Halogen- α -hydroxycarbonsäurederivate **119** ließen sich bei erneuter Behandlung mit Lewis-Säuren nicht in einer intramolekularen Friedel-Crafts-Alkylierung zu den gewünschten Verbindungen **118** cyclisieren.

Eine Ursache für das Scheitern dieses Konzeptes ist sicher auch die Tatsache, daß Ester- oder Amidverknüpfungen aus konformativen Gründen für intramolekulare Reaktionen teilweise ungeeignet sind [68].

Bei 3-Aryloxiran-2-carbonsäurederivaten könnte die Ringöffnung in der 3-Position durch den Einfluß der Arylgruppe in einer intramolekularen Friedel-Crafts-Alkylierung erleichtert sein. Mit dieser Schlüsselreaktion ließe sich dann beispielsweise eine Totalsynthese des Naturstoffes Balasubramid **126**, der aus „*Clausena indica*“ isoliert wurde [69], realisieren (31).

Um die für intramolekulare Reaktionen teilweise ungeeigneten Ester- oder Amidverknüpfungen in **117** zu umgehen, wurden die Chalkonepoxide **121** durch Reaktionen von lithiierten Aromaten (ausgehend von **120**) mit den Weinrebamiden **39** und **48** synthetisiert.

Analog den Umsetzungen von **117** konnten mit den Chalconepoxiden **121** in Gegenwart von Lewis-Säuren nur die β -Halogen- α -hydroxyketone **123** erhalten werden, die sich meist innerhalb kurzer Zeit unter spontaner Hydrohalogenabspaltung zu den α,β -Diketonen **124** umwandelten (30).

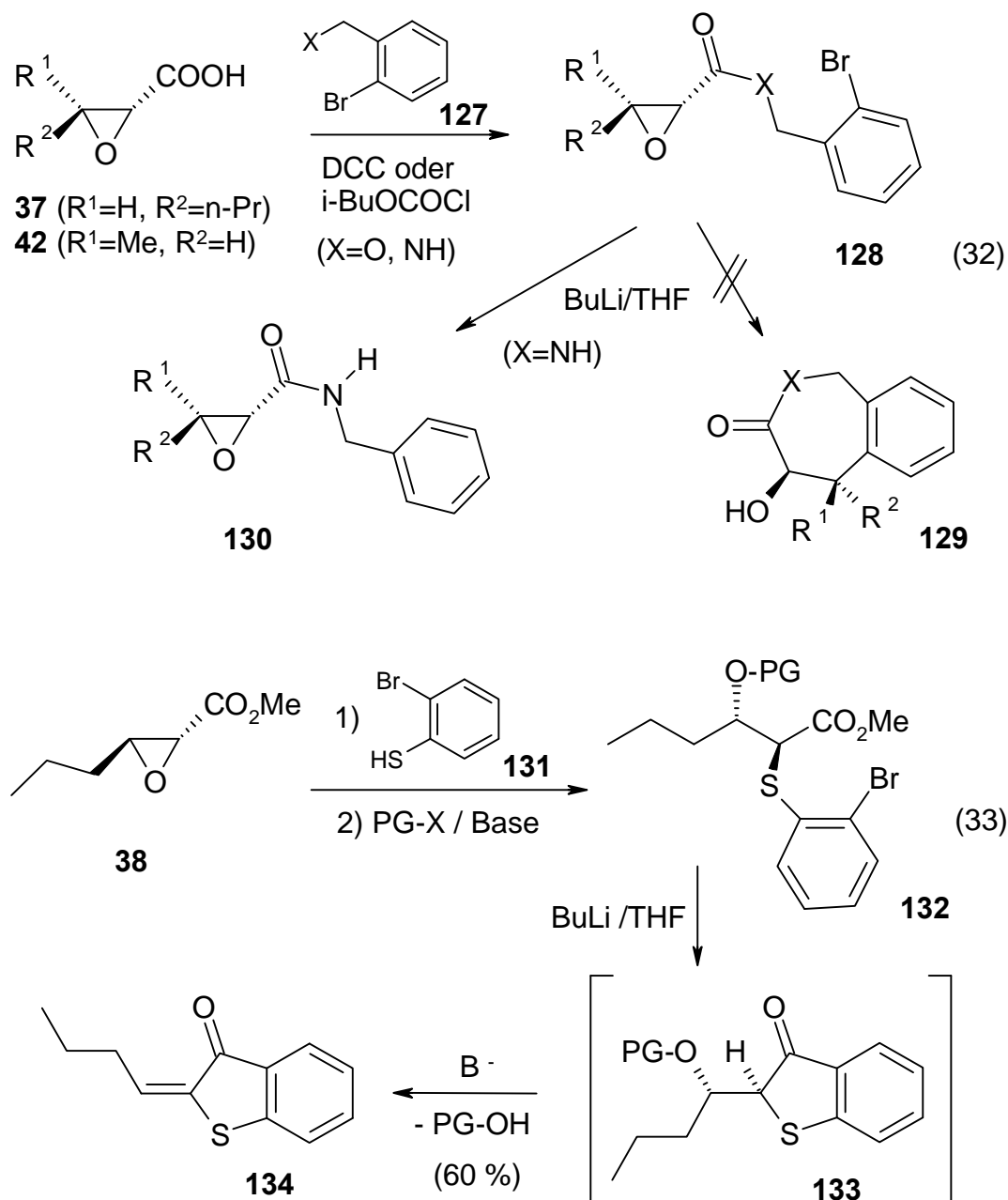


2.6 Versuche zur Addition von C-Nucleophilen nach Halogen-Metall-Austausch bzw. von CH-aciden Verbindungen zur Heterocyclenbildung

Um die Heterocyclen vom Typ **118** und **122** (siehe Kapitel 2.5) doch noch zu erhalten, wurde ein alternativer Weg über Oxiran-2-(2-brombenzyl)-amide oder -ester **128** ($X = O$ oder NH) und nachfolgendem Halogen-Metall-Austausch beschrieben. Die Synthese der Oxiran-2-(2-brombenzyl)-amide oder -ester **128** erfolgte aus den Oxiran-2-carbonsäuren **37** bzw. **42** und 2-Brombenzylalkohol bzw. -amid **127** ($X = O$ oder NH) mittels DCC oder *i*-Butylchloroformiat. Diese wurden anschließend mit BuLi in THF bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ einem Halogen-Metall-Austausch unterzogen. Bei Oxiran-2-(2-brombenzyl)-estern **128** ($X = O$) konnte nach dem Quenchen mit NH_4Cl -Lösung auch bei tiefen Temperaturen nur Zersetzung des Eduktes festgestellt werden, während mit Oxiran-2-(2-brombenzyl)-amiden **128** ($X = NH$) lediglich das dehalogenierte Produkt **130** gefunden wurde (32). Der Halogen-Metall-Austausch findet also statt, aber die Bedingungen sind offensichtlich nicht forcierend genug, um einen Angriff am Oxiran zu erreichen. Das Versagen der Reaktion bei den Oxiran-2-(2-brombenzyl)-estern **128** ($X = O$) kann damit erklärt werden, daß Phenyllithium bei Glycidaten die Carbonylfunktion und nicht das Epoxid angreift [57]. Erfolgversprechender könnten Versuche sein, bei den Oxiran-2-(2-brombenzyl)-amiden **128** ($X = NH$) zuerst die konkurrierende CH-Acidität der NH-Gruppe durch Alkylierung auszuschließen und anschließend bei erhöhter Temperatur oder nach Transmetallierung (z. B. Cuprate) die Umsetzung zu den Benzazepinonen **129** ($X = NR$) doch noch zu erzwingen.

Der gleichen Grundstrategie folgend wurde der Glycidester **38** mit *o*-Bromthiophenol **131** durch Erhitzen in Ethanol umgesetzt. Dabei kam es wie bei der Reaktion mit *o*-Aminothiophenol zur Öffnung des Oxiranes in der 2-Position. Die entstehende Hydroxylgruppe des 3-Hydroxy-2-(2-brombenzylsulfanyl)-esters wurde für die nachfolgende Reaktion geschützt (TBDMS, Me; Bildung von **132**). Der Halogen-Metall-Austausch an **132** mit BuLi in THF ergibt einen Ringschluß durch nucleophilen Angriff an der Carbonylgruppe. Allerdings waren die Reaktionsbedingungen in allen untersuchten Fällen (Quenchen unter $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$, Einsatz des Weinrebamides **39**) noch nicht mild genug, da zusätzlich Eliminierung auftrat und so das achirale

2-Butylidenbenzothiophenon **134** als S-Analogon von natürlichen Auronen anstelle des angestrebten 2-(α -Hydroxybutyl)-benzothiophenones **133** gebildet wurde (33).

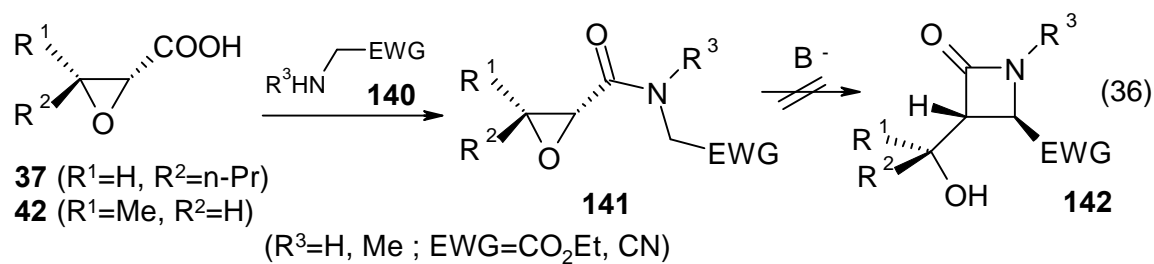
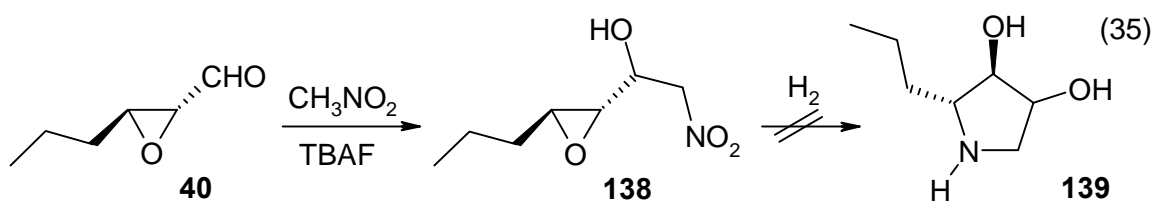
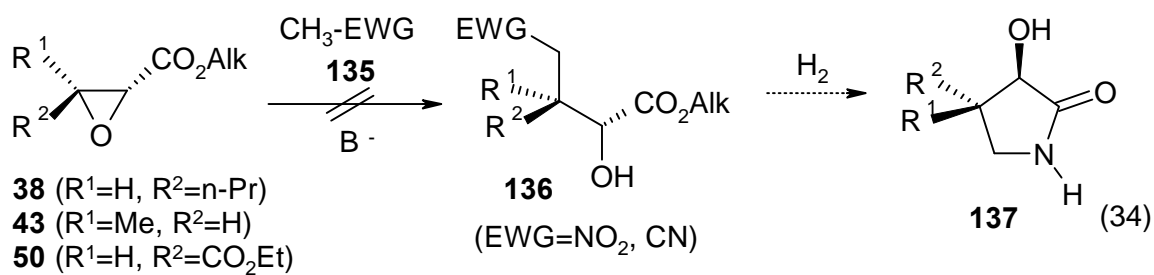


Entsprechend der Zielstellung wurde weiterhin versucht, die Glycidester **38**, **43** und **50** durch Addition von CH-aciden Verbindungen **135** wie Nitromethan ringzuöffnen und durch nachfolgende Reduktion der Nitrogruppe einer Recyclisierung zu chiralen 3-Hydroxypyrrolidinonen **137** zu unterwerfen. Alle diesbezüglichen Bemühungen an den Verbindungen **38**, **43** und **50** blieben erfolglos, da entweder die Edukte unumgesetzt blieben oder nur deren Zersetzung erreicht werden konnte (34).

Hingegen ließ sich der Oxiran-2-carbaldehyd **40** mit Nitromethan in einer Henry-Reaktion umsetzen. Allerdings wurde nur eine geringe Diastereoselektivität (DV = 69:31) bei der Bildung von **138** beobachtet, und die Versuche zur Hydrierung der Nitrogruppe (H₂/Pd) zwecks anschließender Ringtransformation zu Pyrrolidinen **139** blieben erfolglos (35).

Andere CH-Acide, wie beispielsweise Acetonitril oder Malonsäurederivate, reagierten sowohl mit den Glycidestern **38**, **43** und **50** als auch mit dem Oxiran-2-carbaldehyd **40** entweder nicht oder aber unter undefinierter Zersetzung der Edukte. Gleiches war bei den angestrebten Versuchen zu verzeichnen, den Oxiranring mit Cyaniden (Alkylcyanide, TMS-CN, KCN) ringzuöffnen und nach Reduktion der Cyanogruppe zu 3-Hydroxypyrrolidinonen **137** zu gelangen. Da diese Reaktion bei Epoxiden ohne carbonylgruppentragende Substituenten beschrieben wurde [70], ist das Scheitern bei Glycidestern möglicherweise auf die Anwesenheit der Carbonylgruppe zurückzuführen.

Die Versuche, Oxiran-2-carbonsäuren **37** und **42** mit Aminen vom Typ **140** in Oxiran-2-carbonsäureamide **141** zu überführen, die sich anschließend basenkatalysiert zu β -Lactamen **142** oder Pyrrolidinonen überführen lassen, ergaben die gewünschten Primärprodukte **141**. Allerdings verliefen alle Versuche zur basenkatalysierten Ringtransformation erfolglos, auch wenn eine konkurrierende NH-Acidität ausgeschlossen ist (R³ = Me) (36). Diese Reaktion ist offenbar stark vom Substituentenmuster und insbesondere der Art der EWG abhängig, denn erfolgreiche Ringtransformationen an analogen Systemen mit stärkeren EWG's (SO₂R, COR) sind möglich [44] [45] [46] [47].



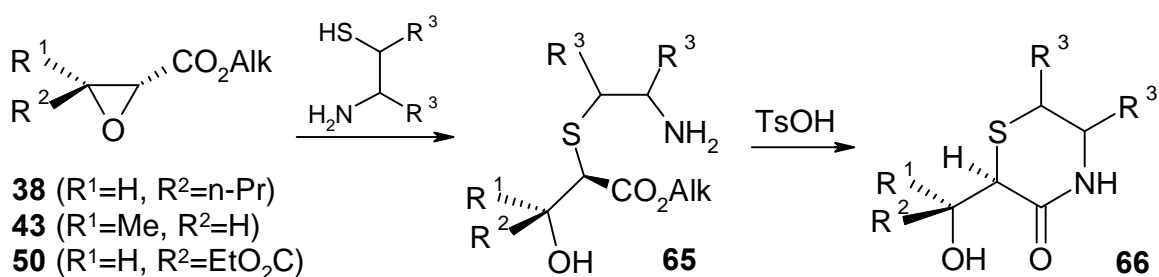
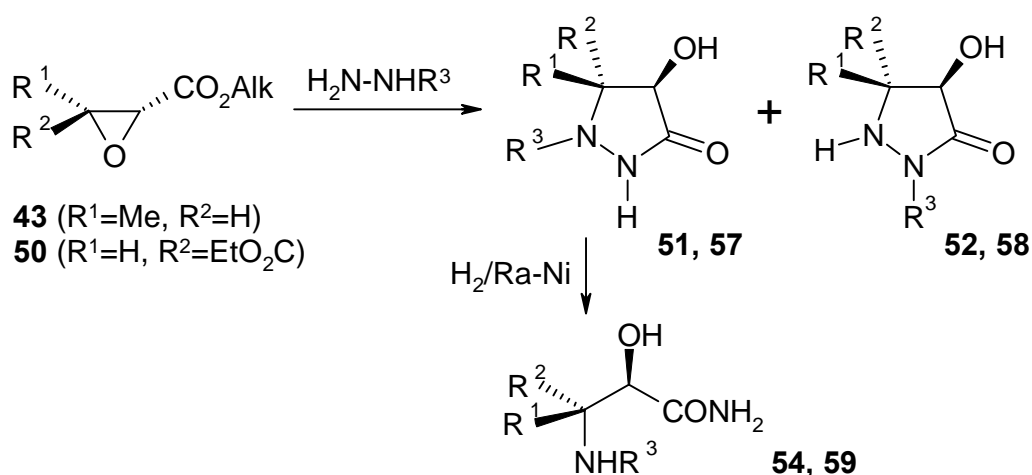
3 Zusammenfassung

Aufgabe der vorliegenden Arbeit war es, die Einsatzmöglichkeiten von Oxiran-2-carbonsäurederivaten bei der Synthese von biologisch oder synthesechemisch relevanten Substanzklassen zu untersuchen. Dabei sollte sich auf die bisher praktisch nicht untersuchten enantiomerenreinen und in der β -Position nicht arylsubstituierten Oxiran-2-carbonsäurederivate konzentriert und deren Eignung für die Synthese von verschiedenen neuartigen, optisch aktiven Heterocyclen erforscht werden. Da systematische Untersuchungen an Oxiran-2-carbonsäurederivaten fehlen, wurde sowohl die Oxirankonfiguration (cis/trans) als auch der Einfluß von Substituenten in der β -Position (n-Pr, Me, H, CO₂Et) untersucht.

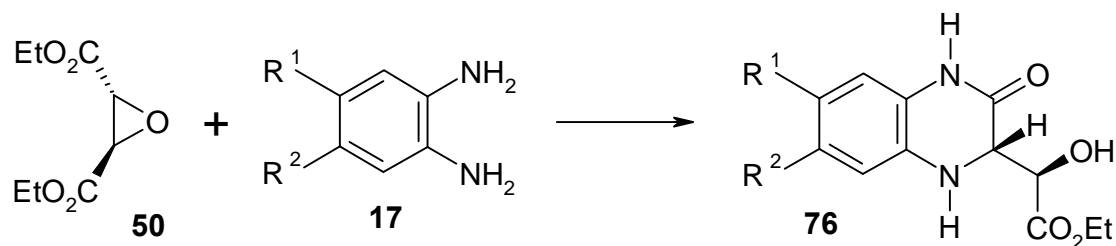
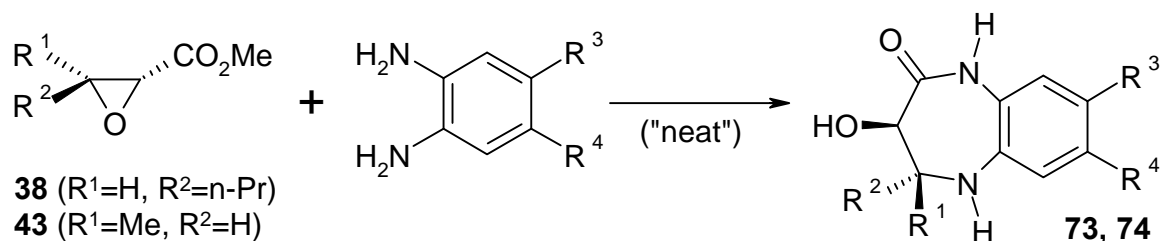
Oxiran-2-carbonsäurederivate können aufgrund ihrer Polyfunktionalität durch Nucleophile an der α - oder β -Position des Oxiranes sowie an der Carbonylgruppe angegriffen werden. Bei den Untersuchungen wurden teilweise ungewöhnliche Reaktionsbedingungen („neat“) sowie vorher nicht angewandte Binucleophile und Synthesestrategien zur Darstellung der optisch aktiven Heterocyclen genutzt. In der Regel konnten hohe Diastereoselektivitäten (DV > 95:5) bei den Ringtransformationen erzielt werden.

4-Hydroxypyrazolidin-3-one **51** und **57** lassen sich mit Hydrazinen aus Oxiran-2-carbonsäureestern **43** und **50** darstellen. Mit monosubstituierten Hydrazinen wurde erstmals das Auftreten von Regioisomeren **52** und **58** bei der Ringtransformation beobachtet. Der Angriff am Oxiran erfolgte immer in der β -Position. Trans-3-Alkylglycidate ergeben keine Cyclisierungsprodukte. Durch katalytische Hydrierung lassen sich aus **51** und **57** optisch aktive, in ihrem Substituentenmuster variable und in der Stereochemie unnatürliche β -Amino- α -hydroxycarbonsäureamide **54** und **59** gewinnen.

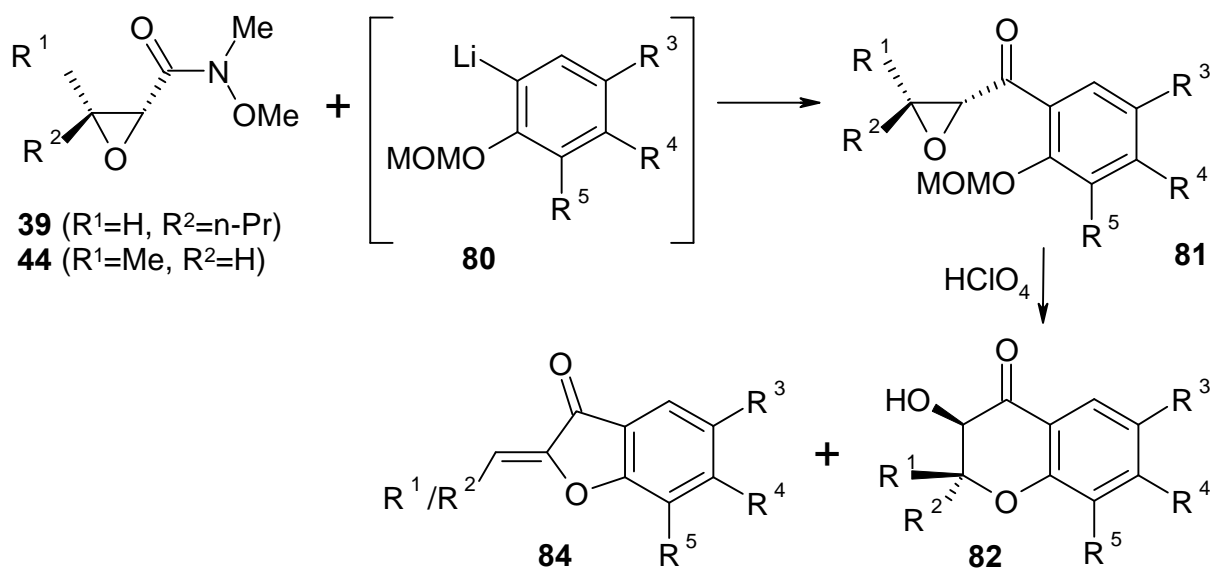
Aus α -Amino- β -mercaptoverbindungen und Glycidaten erhält man 5,6-Dihydro-4*H*-[1,4]-thiazin-3-one **66** und deren Benzoderivate. Im Gegensatz zu den bisher in der Literatur untersuchten 3-Aryl-glycidaten erfolgt der Angriff hierbei an der α -Position des Oxiranes. Während mit *o*-Aminothiophenol hohe Diastereoselektivitäten (DV > 95:5) erzielt wurden, ergaben die Umsetzungen mit Cysteamin Diastereomerenverhältnisse von 67:33 bis 84:16.



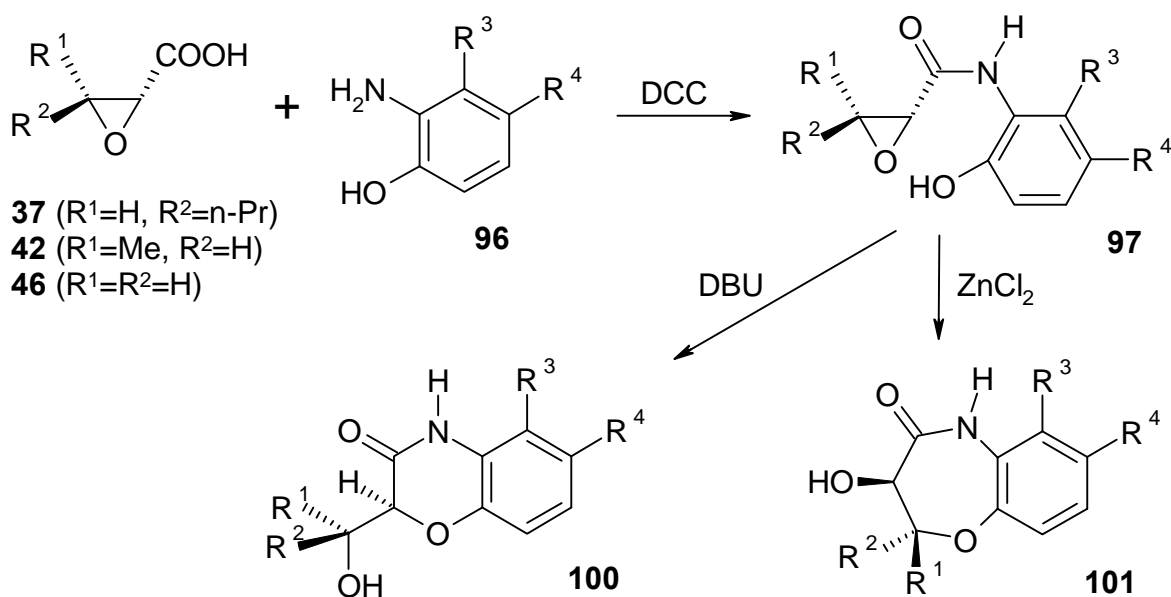
Durch Erhitzen von Glycidaten **43** und **38** mit *o*-Phenylendiaminen ohne Lösungsmittel auf 115-155 °C wurden erstmals optisch aktive 4-Alkyl-3-hydroxy-1,3,4,5-tetrahydro-[1,5]-benzodiazepin-2-one **73** und **74** dargestellt. Trotz der relativ drastischen Reaktionsbedingungen wurden gute Ausbeuten erzielt und keine Diastereomeren zu **73** und **74** gefunden. Mit dem Oxiran-2,3-dicarbonsäureethylester **50** hingegen entstehen bei Umsetzungen mit *o*-Phenylendiaminen ausschließlich 3,4-Dihydro-1*H*-chinoxalin-2-one **76**. Unsymmetrisch substituierte *o*-Phenylendiamine **17** ($R^1 \neq R^2$) zeigen hierbei eine interessante Regioselektivität bei der Bildung von **76**: *o*-Phenylendiamine mit elektronenschiebenden Substituenten R^1 bzw. elektronenziehenden Substituenten R^2 führen jeweils zu gleichen Regioisomeren.



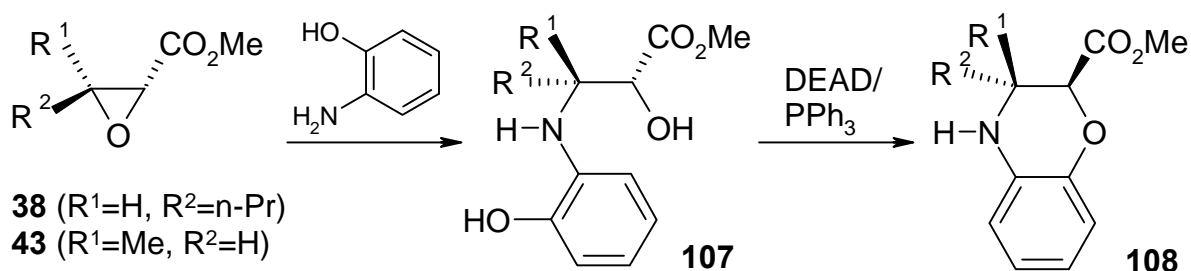
Mit den Weinrebamiden **39** und **44** gelang erstmals die Synthese von optisch aktiven 2-Alkyl-3-hydroxychroman-4-onen **82**. Die MOM-Gruppe der Phenole dient hierbei als Schutzgruppe und als o-dirigierende Gruppe für die Metallierung mit t-BuLi. Die anschließende Abspaltung der MOM-Schutzgruppe der zuvor gebildeten o-MOM-O-Benzoyloxirane **81** im Säuren führt durch Angriff der phenolischen OH-Gruppe an der β -Position des Oxiranes zur Bildung von 2-Alkyl-3-hydroxychroman-4-onen **82**, die aufgrund der 2-Alkylsubstitution eine große Lücke in der Chemie der Flavonoide füllen. Bei den cis-**81** wird als Nebenreaktion die Bildung von (Z)-2-Alkylidencoumaranon (Alkylanaloga von Auronen) durch alternativen α -Angriff beobachtet. 1-Naphtholderivate **81** reagieren ausschließlich unter α -Angriff am Oxiran zu (Z)-2-Alkylidenbenzo[g]coumaranon **84**.



Oxiran-2-carbonsäuren **37**, **42** und **46** reagieren mit o-Aminophenolen zu Oxiran-2-carbonsäureaniliden **97**. Mit dieser Verbindungsklasse ist eine interessante Steuerung der Regiochemie bei der Cyclisierung möglich. Unter basischen Bedingungen gelang in sehr guten Ausbeuten und breiter Substituentenvarianz erstmals die Synthese von optisch aktiven 4*H*-[1,4]-Benzoxazin-3-onen **100**. Der intramolekulare Angriff des Phenolates erfolgt hier in der α -Position. Hingegen konnte unter Lewis-Säure-Katalyse aus trans-**97** in sehr guten Ausbeuten zum ersten Mal die Bildung von optisch aktiven 2-Alkyl-3-hydroxy-2,3-dihydro-5*H*-[1,5]-benzoxazepin-4-onen **101** erzielt werden. Die Lewis-Säure bewirkt über die Aktivierung des Oxiranes einen Angriff der phenolischen OH-Gruppe an der β -Position. Bei den cis-**97** führt die Gegenwart von Lewis-Säuren aus sterischen Gründen über Halogentransfer nur zu entsprechenden Chlorhydrinen.



Umsetzungen von Glycidaten **38** und **43** mit *o*-Aminophenol bei erhöhter Temperatur und ohne Lösungsmittel liefern β -Arylamino- α -hydroxycarbonsäureester **107**, die unter Mitsunobu-Bedingungen ohne Inanspruchnahme der Carbonylgruppe zu bisher unbekanntem optisch aktiven 3,4-Dihydro-2*H*-[1,4]-benzoxazin-2-carbonsäureestern **108** reagieren.



Die Ergebnisse zeigen, daß die Ringtransformation von Oxiran-2-carbonsäurederivaten mit Binucleophilen eine interessante und vielseitige Synthesemethode ist, die einen Zugang zu zahlreichen heterocyclischen Systemen ermöglicht.

4 Experimenteller Teil

Die Aufnahmen der analytischen Daten erfolgte mit den folgenden Geräten:

^1H NMR-Spektren:	BRUKER AC-300 (300 MHz, in CDCl_3 gegen TMS)
^{13}C NMR-Spektren:	BRUKER AC-300 (75 MHz, in CDCl_3 gegen TMS)
EI-Massenspektren:	HP 5995 A (Hewlett Packard) bei 70 eV
HR-Massenspektren:	MAT 711 (Varian) bei 70 eV
Elementaranalysen:	CHNS-932 (Leco)
Drehwinkelbestimmung:	Polarimeter 241 (Perkin Elmer) in einer Küvette von 1 dm Länge ($v = 1,6$ ml) bei 546 nm bzw. 589 nm; $c = 1$ in CHCl_3
Schmelzpunkte:	Heiztisch Boetius, nicht korrigiert
CD-Spektrum:	JASCO J710 (min. Wellenlänge 190 nm), Spekt. Bandweite: 0,5 nm, Temp.: 24 °C, Zeitkonstante: 0,5 s ; $\Theta/33 = \Delta\epsilon \cdot c \cdot l$

Zur Beschreibung der ^1H NMR-Spektren dienen folgende Abkürzungen: s - Singulett, d - Duplett, t - Triplett, q - Quadruplett, m - Multiplett, b - breites Singulett.

Angaben d in ppm, J in Hz.

Im exp. Teil verwendete Abkürzungen:

H/EE = Hexan/Essigsäureethylester, RT = Raumtemperatur, RF = Rückfluß, AAV = Allgemeine Arbeitsvorschrift.

Angaben zu experimentellen Verfahren:

Säulenchromatographie:	Kieselgel (0,040 – 0,063 mm Korngröße) der Firma MERCK
Dünnschichtchromatogr.:	Kieselgelbeschichtete Aluminiumfolien mit Fluoreszenz-Indikator (MERCK: 60 F ₂₅₄), Detektion: UV-Licht, Anfärbe-Reagenzien (Molybdätophosphorsäure-Cer(IV)-sulfat-Reagenz oder ethanolische Ninhydrinlösung)

Alle Reaktionen mit feuchtigkeits- oder sauerstoffempfindlichen Verbindungen wurden in ausgeheizten Apparaturen unter Argonatmosphäre in wasserfreien Lösungsmitteln durchgeführt. Die verwendeten Lösungsmittel wurden nach Standardverfahren getrocknet [71]. Alle anderen Chemikalien wurden aus dem Chemikalienfachhandel bezogen (MERCK, FLUKA, ALDRICH, AVOCADO).

Experimentelle Daten zu den einzelnen Kapiteln:

4.1	4-Hydroxypyrazolidin-3-one	67
4.2	5,6-Dihydro-4 <i>H</i> -[1,4]-thiazin-3-one und deren Benzoderivate	74
4.3	3-Hydroxy-1,3,4,5-tetrahydro-[1,5]-benzodiazepin-2-one	78
4.4	3,4-Dihydro-1 <i>H</i> -chinoxalin-2-one	80
4.5	3-Hydroxychroman-4-one	83
4.6	4 <i>H</i> -[1,4]-Benzoxazinone und 3-Hydroxy-2,3-dihydro-5 <i>H</i> -[1,5]-benzoxazepin-4-one	90
4.7	3,4-Dihydro-2 <i>H</i> -[1,4]-benzoxazin-2-carbonsäureester	101
4.8	Versuche zur Friedel-Crafts-Alkylierung	104
4.9	Versuche zur Addition von C-Nucleophilen	106

4.1 4-Hydroxypyrazolidin-3-one

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Synthese der 4-Hydroxypyrazolidin-3-one 51, 52, 53, 57 und 58:

Zu einer Lösung von 1 mmol der Glycidester **43** oder **50** in 2 ml trockenem Ethanol werden 1,1 mmol des entsprechenden Hydrazins hinzugefügt. Beim Einsatz von Hydrazinhydrochloriden werden zur Generierung des freien Hydrazins 1,1 mmol NaHCO₃ oder Et₃N hinzugegeben. Nach 1,5-6 h Rückflußerhitzen (siehe Tab. 1) wird das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen und das Rohmaterial säulenchromatographisch gereinigt. Die Verbindungen **51a** und **51b** wurden durch Verdünnen des Reaktionsgemisches mit Ether auskristallisiert und durch Abfiltrieren gewonnen.

(4R, 5S)-4-Hydroxy-5-methyl-pyrazolidin-3-on 51a:

Ausbeute: 65 %, farblose Kristalle, Fp = 162-163 °C (EE), $[\alpha]_{20}^D = +31,8^\circ$ (MeOH),

¹H NMR d : (DMSO-d₆) 1.12 (d, *J*=6.7, CH₃), 3.55 (m, CH-N), 4.13 (d, *J*=5.1, CH-O), 5.59 (s, OH), 9.21 (s, NH),

¹³C NMR d : 12.7 (CH₃), 57.8 (CH-N), 71.9 (CH-O), 176.3 (CO),

C₄H₈N₂O₂ (116,14) ber.: C 41,36, H 6,96, N 24,13, gef.: C 40,93, H 6,81, N 23,77.

(4R, 5S)-1,5-Dimethyl-4-hydroxy-pyrazolidin-3-on 51b:

Ausbeute: 56 %, farblose Kristalle, Fp = 192-193 °C (EtOH), $[\alpha]_{20}^D = +219^\circ$ (H₂O),

¹H NMR d : (DMSO-d₆) 1.01 (d, *J*=6.7, CH₃), 2.45 (s, CH₃-N), 2.94 (m, CH-N), 4.17 (dd, *J*=5.1, 10.9, CH-O), 5.53 (d, *J*=5.7, OH), 9.45 (s, NH),

¹³C NMR d : 12.5, 45.6 (CH₃), 64.8 (CH-N), 70.5 (CH-O), 172.7 (CO),

C₅H₁₀N₂O₂ (130,17) ber.: C 46,13, H 7,76, N 21,53, gef.: C 46,18, H 7,81, N 21,24,

Kristalldaten für **51b** bei 293 K: C₅H₁₀N₂O₂, M = 130,17, STOE Stadi4 Diffraktometer, MoK_α radiation ($\lambda = 0,71073 \text{ \AA}$), P 21 21 21 (orthorhombisch), a = 7,270(2) \AA , b = 7,887(3) \AA , c = 11,527(5) \AA , V = 660,9(4) \AA^3 , Z = 4, D_c = 1,308 g/cm³, F(000) = 280, μ (MoK_α) = 0,064 mm⁻¹, 3,13° < Θ < 23,98°. Die Struktur wurde auf F² verfeinert (Programm SHELX), wR₂(all) = 0,0709 für alle 627 Reflexe, R₁(all) = 0,0366 and R₁(obs) = 0,0268, Restelektronendichten: 0,09 und -0,10 e/ \AA^3 . CSD-Nummer: 407155.

(4R, 5S)-1-Benzyl-4-hydroxy-5-methyl-pyrazolidin-3-on 51c:

Ausbeute: 44 %, farblose Kristalle, Fp = 130-131 °C (H/EE 1:1), $[\alpha]_{20}^D = +167,5^\circ$ (MeOH), R_f = 0,10 (CH₂Cl₂/Aceton 95:5),

^1H NMR d : 1.11 (d, $J=6.8$, CH_3), 3.47 (m, CH-N), 3.78 und 3.95 (d, $J=12.7$, CH_2), 4.48 (d, $J=7.1$, CH-O), 7.19-7.30 (m, 4 CH_{Ar}), 7.9 (b, NH),

^{13}C NMR d : 13.2 (CH_3), 62.6 (CH-N), 63.0 (CH_2), 69.7 (CH-O), 128.4, 129.0, 129.7 (CH_{Ar}), 136.5 (C_{Ar}), 175.0 (CO),

$\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2$ (206,27) ber.: C 64,05, H 6,86, N 13,58, gef.: C 64,40, H 6,79, N 13,51.

(4R, 5S)-1-(Ethoxycarbonyl)-methyl-4-hydroxy-5-methyl-pyrazolidin-3-on 51d:

Ausbeute: 24 %, farblose Kristalle, Fp = 101-102 °C (H/EE 1:1), $[\alpha]_{20}^{\text{D}} = +135,4^\circ$, $R_f = 0,06$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Aceton } 95:5$),

^1H NMR d : 1.16 (d, $J=6.9$, CH_3), 1.19 (t, $J=7.1$, $\underline{\text{CH}}_3\text{-CH}_2$), 3.43 (m, CH-N), 3.53 und 3.67 (d, $J=16.4$, $\text{CH}_2\text{-N}$), 4.14 (q, $J=7.1$, $\underline{\text{CH}}_2\text{-CH}_3$), 4.3 (b, OH), 4.51 (d, $J=6.8$, CH-O), 8.35 (b, NH),

^{13}C NMR d : 12.5, 14.5 (CH_3), 59.0, 61.8 (CH_2), 63.5 (CH-N), 69.8 (CH-O), 170.0, 174.8 (CO),

$\text{C}_8\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_4$ (202,24) ber.: C 47,51, H 6,99, N 13,85, gef.: C 47,27, H 6,85, N 13,72.

(4R, 5S)-4-Hydroxy-1-(4-methoxyphenyl)-5-methyl-pyrazolidin-3-on 51e:

Ausbeute: 21 %, farblose Kristalle, Fp = 150-151 °C (H/EE 1:1), $[\alpha]_{20}^{\text{D}} = +249,7^\circ$ (MeOH), $R_f = 0,09$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Aceton } 95:5$),

^1H NMR d : (DMSO- d_6) 1.31 (d, $J=6.8$, CH_3), 3.76 (s, $\text{CH}_3\text{-O}$), 3.92 (m, CH-N), 4.61 (d, $J=7.1$, CH-O), 6.81 und 6.97 (d, $J=9.0$, 4 CH_{Ar}), 8.9 (b, NH),

^{13}C NMR d : 15.5, 57.5 (CH_3), 69.9, 70.6 (CH), 116.4, 120.7 (CH_{Ar}), 145.9, 158.0 (C_{Ar}), 177.7 (CO),

$\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_3$ (222,27) ber.: C 59,44, H 6,36, N 12,61, gef.: C 59,23, H 6,31, N 12,54.

(4R, 5S)-4-Hydroxy-5-methyl-1-phenyl-pyrazolidin-3-on 51f:

Ausbeute: 24 %, farblose Kristalle, Fp = 165 °C (H/EE 1:1), $[\alpha]_{20}^{\text{D}} = +321,3^\circ$ (MeOH), $R_f = 0,15$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Aceton } 95:5$),

^1H NMR d : (DMSO- d_6) 1.22 (d, $J=6.5$, CH_3), 4.15 (m, CH-N), 4.38 (d, $J=7.2$, CH-O), 6.90-7.29 (m, 5 CH_{Ar}), 10.02 (s, NH),

^{13}C NMR d : 14.2 (CH_3), 66.1, 68.3 (CH), 115.9, 121.7, 129.5 (CH_{Ar}), 151.5 (C_{Ar}), 174.2 (CO),

$\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2$ (192,24) ber.: C 62,47, H 6,30, N 14,58, gef.: C 62,54, H 5,93, 14,45.

(4R, 5S)-2,5-Dimethyl-4-hydroxy-pyrazolidin-3-on **52b**:

Ausbeute: 11 %, farblose Kristalle, Fp = 124-125 °C (H/EE 1:1), $[\alpha]_{20}^D = +6,2^\circ$ (MeOH), $R_f = 0,32$ (CHCl₃/MeOH 8:2),

¹H NMR d : (DMSO-d₆) 0.75 (d, $J=6.7$, CH₃), 2.61 (s, CH₃N), 3.15 (d, $J=6.5$, OH), 3.80 (m, CH-N), 5.28 (s, NH), 5.32 (d, $J=5.8$, CH-O),

¹³C NMR d : 11.5, 30.6 (CH₃), 53.9 (CH-N), 70.7 (CH-O), 170.7 (CO),

C₅H₁₀N₂O₂ (130,17) ber.: C 46,13, H 7,76, N 21,53, gef.: C 45,84, H 7,53, N 21,25.

(4R, 5S)-2-Benzyl-4-hydroxy-5-methyl-pyrazolidin-3-on **52c**:

Ausbeute: 34 %, farblose Kristalle, Fp = 122-123 °C (H/EE 1:1), $[\alpha]_{20}^D = +10,8^\circ$ (MeOH), $R_f = 0,22$ (CH₂Cl₂/Aceton 95:5),

¹H NMR d : 0.92 (d, $J=6.7$, CH₃), 3.40 (m, CH-N), 4.17 (d, $J=5.9$, CH-O), 4.43 und 4.47 (d, $J=14.2$, CH₂), 5.55 (b, NH), 7.23-7.36 (m, 5 CH_{Ar}),

¹³C NMR d : 12.6 (CH₃), 48.3 (CH₂), 55.7 (CH-N), 72.1 (CH-O), 128.1, 128.5, 129.2 (CH_{Ar}), 137.7 (C_{Ar}), 172.6 (CO),

C₁₁H₁₄N₂O₂ (206,27) ber.: C 64,05, H 6,86, N 13,58, gef.: C 64,25, H 6,89, N 13,50.

(4R, 5S)-2-(Ethoxycarbonyl)-methyl-4-hydroxy-5-methyl-pyrazolidin-3-on **52d**:

Ausbeute: 24 %, farblose Kristalle, Fp = 46-50 °C, $[\alpha]_{20}^D = +25,8^\circ$, $R_f = 0,15$ (CH₂Cl₂/Aceton 95:5),

¹H NMR d : 1.31 (d, $J=6.8$, CH₃), 1.93 (t, $J=7.2$, CH₃-CH₂), 3.79 (m, CH-N), 4.41 (q, $J=7.2$, CH₂-CH₃), 4.29 und 4.33 (d, $J=7.2$, CH₂-N), 4.48 (d, $J=5.1$, CH-O), 4.75 (b, NH),

¹³C NMR d : 12.0, 14.5 (CH₃), 46.5, 62.1 (CH₂), 56.2 (CH-N), 72.2 (CH-O), 168.6, 173.7 (CO),

C₈H₁₄N₂O₄ (202,24) ber.: C 47,51, H 6,99, N 13,85, gef.: C 47,53, H 6,91, N 13,77.

(4R, 5S)-4-Hydroxy-2-(4-methoxyphenyl)-5-methyl-pyrazolidin-3-on **52e**:

Ausbeute: 18 %, farblose Kristalle, Fp = 157-158 °C (H/EE 1:1), $[\alpha]_{20}^D = +15,7^\circ$ (MeOH), $R_f = 0,18$ (CH₂Cl₂/Aceton 95:5),

¹H NMR d : 1.03 (d, $J=6.7$, CH₃), 3.56 (m, CH-N), 3.72 (s, CH₃O), 4.34 (d, $J=6.3$, CH-O), 6.71 und 6.89 (d, $J=9.2$, 4 CH_{Ar}),

¹³C NMR d : 12.8, 56.0 (CH₃), 55.0 (CH-N), 73.6 (CH-O), 114.5, 120.2 (CH_{Ar}), 133.6, 156.3 (C_{Ar}), 171.7 (CO),

C₁₁H₁₄N₂O₃ (222,27) ber.: C 59,44, H 6,36, N 12,61, gef.: C 59,10, H 6,26, N 12,49.

(4R, 5S)-4-Hydroxy 1,2,5-trimethyl-pyrazolidin-3-on 53:

Ausbeute: 73 %, farblose Kristalle, Fp = 91 °C (H/EE 1:1), $[\alpha]_{20}^D = +153,3^\circ$, $R_f = 0,59$ (CHCl₃/MeOH 9:1),

¹H NMR d : 1.15 (d, $J=6.8$, CH₃), 2.63 und 2.97 (s, 2 CH₃-N), 3.29 (m, CH-N), 4.65 (s, OH), 4.73 (d, $J=7.2$, CH-O),

¹³C NMR d : 12.9, 302. 42.6 (CH₃), 63.1 (CH-N), 70.1 (CH-O), 171.7 (CO),

C₆H₁₂N₂O₂ (144,20) ber.: C 49,97, H 8,40, N 19,43, gef.: C 49,80, H 8,33, N 19,25.

(4R, 5S)-4-Hydroxy-pyrazolidin-3-on-5-carbonsäureethylester 57a:

Ausbeute: 22 %, farblose Kristalle, Fp = 109 °C (H/EE 1:1), $[\alpha]_{20}^D = +55^\circ$, $R_f = 0,29$ (CHCl₃/MeOH 8:2),

¹H NMR d : 1.23 (t, $J=7.1$, CH₃), 4.10 (d, $J=8.5$, CH-N), 4.11-4.25 (m, CH₂), 4.51 (t, $J=8.53$, CH-O), 9.65 (b, NH),

¹³C NMR d : 14.4 (CH₃), 62.6 (CH₂), 66.2 (CH-N), 72.7 (CH-O), 170.5, 174.7 (CO),

C₆H₁₀N₂O₄ (174,18) ber.: C 41,37, H 5,80, N 16,09, gef.: C 41,36, H 5,77, N 16,00.

(4R, 5S)-4-Hydroxy-1-methyl-pyrazolidin-3-on-5-carbonsäureethylester 57b:

Ausbeute: 78 %, farblose Kristalle, Fp = 95 °C (H/EE 1:1), $[\alpha]_{20}^D = -58,4^\circ$, $R_f = 0,34$ (CHCl₃/MeOH 8:2),

¹H NMR d : 1.24 (t, $J=7.1$, CH₃), 2.69 (s, CH₃-N), 3.43 (d, $J=7.3$, CH-N), 4.19 (q, $J=7.1$, CH₂), 6.59 (d, $J=7.5$, CH-O), 5.5 (b, OH), 9.5 (b, NH),

¹³C NMR d : 14.5, 47.7 (CH₃), 62.4 (CH₂), 72.8, 73.7 (CH), 169.3, 171.2 (CO),

C₇H₁₂N₂O₄ (188,21) ber.: C 44,67, H 6,44, N 14,89, gef.: C 44,51, H 6,19, N 14,81.

(4R, 5S)-1-Benzyl-4-hydroxy-pyrazolidin-3-on-5-carbonsäureethylester 57c:

Ausbeute: 36 %, farblose Kristalle, Fp = 114 °C (H/EE 1:1), $[\alpha]_{20}^D = -78,8^\circ$, $R_f = 0,37$ (H/EE 1:9),

¹H NMR d : 1.23 (t, $J=7.1$, CH₃), 3.72 (d, $J=6.3$, CH-N), 4.13 (dd, $J=5.0, 19.1$, CH₂-N), 4.1-4.2 (m, CH₂-CH₃), 4.3 (d, $J=6.3$, CH-O), 5.47 (b, OH), 7.28-7.34 (m, 5 CH_{Ar}), 9.05 (b, NH),

¹³C NMR d : 14.4 (CH₃), 62.4, 64.6 (CH₂), 72.7, 73.4 (CH), 128.5, 128.6, 128.7, 129.0, 130.2 (CH_{Ar}), 134.9 (C_{Ar}), 169.5, 171.6 (CO),

C₁₃H₁₆N₂O₄ (264,31) ber.: C 59,07, H 6,11, N 10,60, ber.: 58,98, H 6,00, N 10,48.

(4R, 5S)-1-(Ethoxycarbonyl)-methyl-4-hydroxy-pyrazolidin-3-on-5-carbonsäureethylester 57d:

Ausbeute: 20 %, farblose Kristalle, Fp = 95-96 °C (H/EE 1:1), $[\alpha]_{20}^D = -90,6^\circ$, $R_f = 0,31$ (CHCl₃/MeOH 8:2),

¹H NMR d: 1.15-1.30 (2 t, 2 CH₃), 3.76 (d, $J=6.4$, CH-N), 3.56 und 3.88 (d, $J=16.8$, CH₂-N), 4.05-4.25 (m, 2 CH₂-CH₃), 4.54 (d, $J=6.4$, CH-O), 5.25 (b, OH), 8.75 (b, NH),

¹³C NMR d: 14.4 (CH₃), 60.2, 61.9, 62.4 (CH₂), 71.1, 71.9 (CH), 168.8, 169.7, 171.8 (CO),
C₁₀H₁₆N₂O₆ (260,28) ber.: C 46,14, H 6,21, N 10,77, gef.: C 45,81, H 6,00, N 10,44.

(4R,5S)-4-Hydroxy-1-(4-methoxyphenyl)-pyrazolidin-3-on-5-carbonsäureethylester 57e:

Ausbeute: 34 %, farbloses Öl, $[\alpha]_{20}^D = -86,6^\circ$, $R_f = 0,52$ (CHCl₃/MeOH 8:2),

¹H NMR d: 1.19 (t, $J=7.1$, CH₃), 3.64 (s, CH₃-O), 3.96 (d, $J=4.6$, CH-N), 4.14 (q, $J=7.1$, CH₂), 4.51 (d, $J=4.6$, CH-O), 5.15 (b, OH), 6.70 und 6.97 (d, $J=9.0$, 4CH_{Ar}), 9.45 (b, NH),

¹³C NMR d: 14.4, 55.8 (CH₃), 62.5 (CH₂), 72.9, 75.1 (CH), 114.9, 120.7 (CH_{Ar}), 143.9, 157.3 (C_{Ar}), 169.7, 171.7 (CO),

HR-MS: C₁₃H₁₆N₂O₅, ber.: 280,1059, gef.: 280,1064.

(4R, 5S)-2-Benzyl-4-hydroxy-pyrazolidin-3-on-5-carbonsäureethylester 58c:

Ausbeute: 14 %, farblose Kristalle, Fp = 116-117 °C (H/EE 1:1), $[\alpha]_{20}^D = +52,3^\circ$, $R_f = 0,49$ (H/EE 1:9),

¹H NMR d: 1.22 (t, $J=7.1$, CH₃), 3.98 (dd, $J=9.5, 9.6$ (CH-N), 4.13-4.29 (m, CH₂), 4.41 und 4.65 (d, $J=14.7$, CH₂-N), 4.55 (d, $J=8.4$, CH-O), 4.78 (d, $J=10.3$, NH), 4.6-5.2 (b, OH), 7.17-7.23 (m, 5 CH_{Ar}),

14.5 (CH₃), 49.2, 62.7 (CH₂), 64.5 (CH-N), 73.5 (CH-O), 128.6, 128.8, 129.3 (CH_{Ar}), 135.1 (C_{Ar}), 170.5, 170.6 (CO),

MS m/z(%): 280 (M⁺, 5), 134 (100), 107 (23), 92 (24), 77 (37),

C₁₃H₁₆N₂O₄ (264,31) ber.: C 59,07, H 6,11, N 10,60, gef.: C 58,87, H 5,94, N 10,47.

(4R, 5S)-2-(Ethoxycarbonyl)-methyl-4-hydroxy-pyrazolidin-3-on-5-carbonsäureethylester 58d:

Ausbeute: 22 %, farbloses Öl, $[\alpha]_{20}^D = +77,7^\circ$, $R_f = 0,61$ (CHCl₃/MeOH 8:2),

¹H NMR d: 1.19-1.28 (2 t, 2 CH₃), 4.08 (m, 2 CH₂), 3.99 und 4.36 (d, $J=17.4$, CH₂-N), 4.59 (d, $J=9.3$, CH-N), 5.38 (d, $J=10.6$, CH-O), 4.95 (b, NH),

¹³C NMR d: 16.8 (CH₃), 49.1, 64.5, 64.9 (CH₂), 67.0 (CH-N), 75.2 (CH-O), 170.6, 172.4, 174.2 (CO),

$C_{10}H_{16}N_2O_6$ (260,28) ber.: C 46,14, H 6,21, N 10,77, gef.: C 45,72, H 6,11, N 10,71.

(2R, 3S)-2-Hydroxy-3-phenylhydrazino-butansäuremethylester 60:

Ausbeute: 39 %, farbloses Öl, $[\alpha]_{20}^D = -65,4^\circ$, $R_f = 0,49$ (CH_2Cl_2 /Aceton),

1H NMR d : 10.85 (d, $J=6.7$, CH_3), 3.50 (m, CH-N), 3.68 (s, CH_3O), 3.1-3.9 (b, 2 NH), 3.80 (s, OH), 4.15 (d, $J=2.4$, CH-O), 6.76-7.23 (m, 5 CH_{Ar}),

^{13}C NMR d : 16.2, 52.7 (CH_3), 57.3 (CH-N), 73.1 (CH-O), 112.9, 119.7, 129.5 (CH_{Ar}), 149.2 (C_{Ar}), 175.4 (CO).

(2R, 3R)-Oxiran-2,3-dicarbonsäurehydrazid 61:

Ausbeute: 62 %, farblose Kristalle, Fp = 110 °C (Zers.) (EtOH), $[\alpha]_{20}^D = -25,4^\circ$ (H_2O),

1H NMR d : (DMSO- d_6) 3.49 (s, 2 CH), 4.4 (s, 4 NH), 9.66 (s, 2 CONH),

^{13}C NMR d : 52.5 (CH), 165.6 (CO).

b-Amino-a-hydroxycarbonsäureamide 54 und 59:

Raney-Nickel (50-100 mg) wird zu einer Lösung des 4-Hydroxypyrazolidin-3-ones **51b** (200 mg, 1,54 mmol) oder **57b** (200 mg, 1,06 mmol) in 2 ml trockenem Ethanol gegeben. Die Mischung wird unter einem Wasserstoffdruck von 60 atm bei 50 °C bzw. 75 °C 2,5 h gerührt. Das Ra-Ni wird abfiltriert und die Lösung anschließend eingengt. Das Rohmaterial wird mittels Säulenchromatographie ($CHCl_3$ /MeOH 7:3) gereinigt.

(2R, 3S)-2-Hydroxy-3-methylamino-butansäureamid 54:

Ausbeute: 89 %, farblose Kristalle, Fp = 107-109 °C (EE), $[\alpha]_{20}^D = +49,4^\circ$ (MeOH), $R_f = 0,09$,

1H NMR d : (DMSO- d_6) 0.95 (d, $J=6.5$, CH_3), 2.25 (s, CH_3-N), 2.70 (m, CH-N), 3.67 (d, $J=4.3$, CH-O), 3.1-4.0 (b, NH/OH), 7.14 und 7.27 (b, $CONH_2$),

^{13}C NMR d : 16.1, 33.8 (CH_3), 57.3 (CH-N), 73.4 (CH-O), 175.8 (CO),

HR-MS: $C_5H_{13}N_2O_2 + 1H$ ber.: 133,0977, gef.: 133,0972.

(2R, 3S)-3-Ethoxycarbonyl-2-hydroxy-3-methylamino-propansäureamid 59:

Ausbeute: 40 %, farblose Kristalle, (DV = 90:10), $R_f = 0,29$,

1H NMR d : (DMSO- d_6) 1.18 (t, $J=7.1$, CH_3), 2.27 (s, CH_3-N), 3.38 (d, $J=4.8$, CH-N), 4.02 (d, $J=4.8$, CH-O), 4.05-4.11 (m, CH_2), 5.72 (b, NH), 7.20 (b, $CONH_2$),

^{13}C NMR d : 15.0, 35.2 (CH_3), 60.7 (CH_2), 66.4 (CH-N), 73.3 (CH-O), 172.1, 174.5 (CO),

HR-MS: $\text{C}_7\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}_4 + 1\text{H}$ ber.: 191,1032, gef.: 191,1033.

Synthese der Diazadiene 63, Allgemeine Arbeitsvorschrift:

Der Oxiran-2-carbaldehyd **40** (200 mg, 1,75 mmol) wird in 3 ml trockenem Ether gelöst und mit 1,75 mmol des entsprechenden Hydrazines versetzt. Nach der Zugabe von ca. 100 mg MgSO_4 wird die Mischung 1 h bei RT gerührt, anschließend filtriert und ohne weitere Reinigung verwendet.

(6S)-trans-6-Hydroxy-2,3-diaza-nona-2,4-dien 63a: ($\text{R}^1 = \text{Me}$)

Ausbeute: quantitativ, hellgelbes Öl, $[\alpha]_{20}^{\text{D}} = +31,1^\circ$, ^1H NMR d : 0.88 (t, $J=7.4$, CH_3), 1.20-1.61 (m, 2 CH_2), 2.52 (b, OH), 3.77 (s, $\text{CH}_3\text{-N}$), 4.32 (m, $\underline{\text{CH-OH}}$), 6.65 (m, $\underline{\text{CH=CH-N}}$), 6.97 (d, $J=13.6$, $\text{CH}=\underline{\text{CH-N}}$).

4.2 5,6-Dihydro-4H-[1,4]-thiazin-3-one und deren Benzoderivate

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Synthese der 5,6-Dihydro-4H-[1,4]-thiazin-3-one und deren Benzoderivate 66 und 67:

Zu einer Lösung von 1,5 mmol des entsprechenden Glycidates **38**, **43** oder **50** in trockenem Ethanol wird Cysteamin (127 mg, 1,65 mmol) bzw. o-Aminothiophenol (176 mg, 1,65 mmol) hinzugegeben. Die Mischung wird bei RT 1-2 h unter Argon gerührt (für Verb. **66a**, **66d**, **66g**) oder unter Rückfluß erhitzt (für Verb. **66b**, **66e**, **66f**). Nach Abkühlen auf RT werden 28 mg (0,15 mmol) (für Verb. **66a** 142 mg, 0,75 mmol) TsOH zugegeben, und die Mischung wird für 1-3 h unter Argon rückflußerhitzt. Verbindung **66c** wurde ohne TsOH durch 15stündiges Rühren unter Argon gewonnen. Nach Abkühlen auf RT wird das Lösungsmittel abgezogen und das Rohprodukt durch Säulenchromatographie (CH₂Cl₂/Aceton 95:5 oder CHCl₃/MeOH 9:1 als Laufmittel) gereinigt. Das Rohprodukt **66a** wird vor der Säulenchromatographie mit CH₂Cl₂ verdünnt und mit wäßriger NaHCO₃-Lösung gewaschen.

(2S, 3S)-2-(2-Aminophenylsulfanyl)-3-hydroxy-hexansäuremethylester 65a:

Farbloses Öl, R_f = 0,46 (CH₂Cl₂/Aceton 95:5), ¹H NMR d : 0.85 (t, J=7.1, CH₃), 1.33-1.63 (m, 2 CH₂), 2.85 (b, OH), 3.49 (d, J=6.1, CH-S), 3.58 (s, CH₃O), 3.83 (m, CH-O), 4.3 (b, NH₂), 6.57-7.30 (m, 4 CH_{Ar}).

(2S, 1'S)-5,6-Dihydro-2-(1-hydroxybutyl)-4H-[1,4]-thiazin-3-on 66a:

Ausbeute: 65 %, farbloses Öl, [α]₂₀^D = -65,5 °, R_f = 0,61 (CHCl₃/MeOH 9:1),

¹H NMR d : 0.87 (t, J=6.95, CH₃), 1.31-1.62(m, 2 CH₂), 2.74-2.88 (m, CH₂-S), 3.35 (d, J=8.36, CH-S), 3.39-3.61 (m, CH₂-N), 3.90 (m, CH-O), 4.62 (s, OH), 7.66 (s, NH),

¹³C NMR d : 14.3 (CH₃), 18.5 (CH₂-CH₃), 27.0 (CH₂-S), 36.4 (CH₂-CH), 43.0 (CH₂-N), 45.6 (CH-S), 71.6 (CH-O), 173.2 (C=O),

C₈H₁₅NO₂S (189,31) ber.: C 50,75, H 8,00, N 7,40, S 16,94, gef.: C 50,62, H 7,98, N 7,22, S 16,58.

(2R, 1'S)-5,6-Dihydro-2-(1-hydroxybutyl)-4H-[1,4]-thiazin-3-on 67a:

Ausbeute: 21 %, farbloses Öl, [α]₂₀^D = +73,0 °, R_f = 0,55 (CHCl₃/MeOH 9:1),

¹H NMR d : 0.87 (t, J=7.09, CH₃), 1.38-1.60 (m, 2 CH₂), 2.81-2.96 (CH₂-S), 3.50 (d, J=2.13, CH-S), 3.40-3.68 (m, CH₂-N), 4.15 (m, CH-O), 7.40 (NH),

¹³C NMR d : 14.3 (CH₃), 19.6 (CH₂-CH₃), 25.8 (CH₂-S), 36.4 (CH₂-CH), 44.2 (CH₂-N),

47.6 (CH-S), 71.7 (CH-O), 171.4 (C=O),

$C_8H_{15}NO_2S$ (189,31) ber.: C 50,75, H 8,00, N 7,40, S 16,94, gef.: C 50,24, H 7,81, N 7,26, S 16,58.

(2S, 1'S)-2-(1-Hydroxy-butyl)-4H-[1,4]-benzothiazin-3-on 66b:

Ausbeute: 76 %, farblose Kristalle, Fp = 142 °C (EE), $[\alpha]_{20}^D = +71,4^\circ$, $R_f = 0,32$ (CH_2Cl_2 /Aceton 95:5),

1H NMR d : 0.93 (t, $J=7.15$, CH_3), 1.37-1.85 (m, 2 CH_2), 3.44 (d, $J=8.63$, CH-S), 3.91-3.97 (m, CH-O, OH), 6.94-7.32 (m, 4 CH_{Ar}), 9.67 (s, NH),

^{13}C NMR d : 14.3 (CH_3), 18.7, 36.7 (CH_2), 47.0, 70.0 (CH), 117.8, 124.6, 127.7, 128.1 (CH_{Ar}), 119.4, 135.9 (C_{Ar}), 168.8 (C=O),

$C_{12}H_{15}NO_2S$ (237,35) ber.: C 60,72, H 6,38, N 5,90, S 13,51, gef.: C 60,88, H 6,52, N 6,00, S 13,50.

(2S, 2'R)-2-Hydroxy-2-(5,6-dihydro-4H-[1,4]-thiazin-3-on-2-yl)-essigsäureethylester 66c:

Ausbeute: 94 % (DV = 84:16), farbloses Öl, $R_f = 0,33$ ($CHCl_3$ /MeOH 9:1),

1H NMR d : 1.20 (t, $J=7.15$, CH_3), 2.51-2.58 and 3.10-3.19 (m, CH_2 -S), 3.52-3.67 (m, CH_2 -N), 3.80 (d, $J=2.50$, CH-S), 4.14-4.23 (m, CH_2 -O), 4.31 (b, OH), 4.98 (d, $J=2.50$, CH-O), 7.75 (s, NH),

^{13}C NMR d : 14.5 (CH_3), 24.8 (CH_2 -S), 44.6 (CH-S), 45.5 (CH_2 -N), 62.4 (CH_2 -O), 74.1 (CH-O), 168.2, 172,7 (C=O),

$C_8H_{13}NO_4S$ (219,29) ber.: C 43,81, H 5,99, N 6,39, S 14,62, gef.: C 43,86, H 5,98, N 6,50, S 14,84.

(2S, 2'R)-2-Hydroxy-2-(4H-[1,4]-benzothiazin-3-on-2-yl)-essigsäureethylester 66d:

Ausbeute: 91 % (DV = 95:5), farbloses Öl, $[\alpha]_{20}^D = -36,1^\circ$, $R_f = 0,48$ ($CHCl_3$ /MeOH 9:1),

1H NMR d : 1.12 (t, $J=7.15$, CH_3), 3.86-4.11 (m, CH_2 , OH), 4.01 (d, $J=4.74$, CH-S), 4.40 (d, $J=4.47$, CH-O), 6.80-7.19 (m, 4 CH_{Ar}), 9.97 (s, NH),

^{13}C NMR d : 14.4 (CH_3), 46.1 (CH-S), 62.6 (CH_2), 70.7 (CH-O), 117.0, 123.7, 126.7, 127.3 (CH_{Ar}), 118.1, 135.3 (C_{Ar}), 165.9, 171.0 (C=O),

$C_{12}H_{13}NO_4S$ (267,33) ber.: C 53,91, H 4,91, N 5,24, S 12,00, gef.: C 53,97, H 4,97, N 5,30, S 12,41.

(2S, 1'R)-5,6-Dihydro-2-(1-hydroxyethyl)-4H-[1,4]-thiazin-3-on 66e:

Ausbeute: 54 %, farblose Kristalle, Fp = 99-100 °C (H/EE 1:1), $[\alpha]_{20}^D = -110^\circ$, $R_f = 0,08$

(CH₂Cl₂/Aceton 95:5),

¹H NMR d : 1.25 (d, *J*=6.45; CH₃), 2.71-2.92 (m, CH₂-S), 3.49 (d, *J*=3.27, CH-S), 3.44-3.62 (m, CH₂-N), 3.79 (m, CH-O), 4.27 (s, OH), 7.42 (s, NH),

¹³C NMR d : 20.4 (CH₃), 25.7 (CH₂-S), 44.2 (CH₂-N), 48.3 (CH-S), 68.4 (CH-O), 171.2 (C=O),

C₆H₁₁NO₂S (161,25) ber.: C 44,69, H 6,89, N 8,69, gef.: C 44,78, H 6,82, N 6,68,

Kristalldaten für **66e** bei 293 K: C₆H₁₁NO₂S, M = 161,22, STOE Stadi4 Diffraktometer, MoK_α radiation (λ = 0,71073 Å), P 21 21 21 (orthorhombisch), a = 5,452(12) Å, b = 7,353(6) Å, c = 19,264(19) Å, V = 772,3(19) Å³, Z = 4, D_c = 1,387 g/cm³, F(000) = 344, μ (MoK_α) = 0,359 mm⁻¹, 2,11° < Θ < 20,01°. Die Struktur wurde auf F² verfeinert (Programm SHELX), wR₂(all) = 0,1317 für alle 732 Reflexe, R₁(all) = 0,0474 and R₁(obs) = 0,0464, Restelektronendichten: 0,430 und -0,186 e/Å³. CSD-Nummer: 408920.

(2R, 1'R)-5,6-Dihydro- 2-(1-hydroxyethyl)-4H-[1,4]-thiazin-3-on **67e**:

Ausbeute: 25 %, farbloses Öl, [α]^D₂₀ = + 57,2°, R_f = 0,17 (CH₂Cl₂/Aceton 95:5),

¹H NMR d : 1.23 (d, *J*=6.27, CH₃), 2.11-2.89 (m, CH₂-S), 3.32 (d, *J*=8.45, CH-S), 3.39-3.62 (m, CH₂-N), 4.06 (m, CH-O), 4.78 (s, OH), 7.60 s, NH),

¹³C NMR d : 20.7 (CH₃), 26.9 (CH₂-S), 43.2 (CH₂-N), 46.9 (CH-S), 68.4 (CH-O), 173.0 (C=O),

C₆H₁₁NO₂S (161,25) ber.: C 44,70, H 6,88, N 8,69, S 19,89, gef.: C 44,70, H 6,88, N 8,46, S 19,52.

(2S, 1'R)- 2-(1-Hydroxyethyl)-4H-[1,4]-benzothiazin-3-on **66f**:

Ausbeute: 52 %, farblose Kristalle, Fp = 61-62 °C (H/EE 1:1), [α]^D₂₀ = -105,9 °, R_f = 0,30 (CH₂Cl₂/Aceton 95:5),

¹H NMR d : 1.28 (d, *J*=6.35, CH₃), 3.20 (d, *J*=2.72, OH), 3.37 (d, *J*=6.14, CH-S), 4.04 (m, CH-O), 6.84-7.24 (m, 4 CH_{Ar}), 9.85 (s, NH),

¹³C NMR d : 20.3 (CH₃), 50.6 (CH-S), 65.3 (CH-O), 117.7, 124.6, 127.7, 128.4 (CH_{Ar}), 118.6, 136.2 (C_{Ar}), 167.7 (C=O),

MS *m/z*(%)(M=208): 208 (M⁺, 4), 164 (68), 136 (66), 44 (100),

C₁₀H₁₁NO₂S (209,29) ber.: C 57,38, H 5,31, N 6,69, S 19,94, gef.: C 56,94, H 5,32, N 6,54.

(2S)- 2-Hydroxymethyl-4H-[1,4]-benzothiazin-3-on **66g**:

Ausbeute: 36 %, farblose Kristalle, Fp = 98-99 °C (H/EE 1:1), [α]^D₂₀ = +20,0 °, R_f = 0,16 (CHCl₃/MeOH 9:1),

^1H NMR d : 3.05 (t, $J=6.9$, CH-S), 3.70 und 3.94 (m, CH_2), 6.89-7.33 (m, 4 CH_{Ar}), 9.14 (s, NH),

^{13}C NMR d : 43.7 (CH-S), 60.9 (CH_2), 117.3, 124.3, 127.4, 128.1 (CH_{Ar}), 118.7, 135.4 (C_{Ar}), 167.7 (CO),

$\text{C}_9\text{H}_9\text{NO}_2\text{S}$ (195,26) ber.: C 55,36, H 4,66, N 7,18, S 16,42, gef.: C 55,29, H 4,74, N 7,10, S 16,71.

Kristalldaten für **68** bei 200 K: $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$, $M = 356,43$, STOE IPDS Diffraktometer, MoK_α radiation ($\lambda = 0,71073 \text{ \AA}$), $P -1$ (triklin), $a = 8,702(3) \text{ \AA}$, $b = 12,430(4) \text{ \AA}$, $c = 16,888(6) \text{ \AA}$, $\beta = 93,54(4)^\circ$, $V = 1818,4(11) \text{ \AA}^3$, $Z = 4$, $D_c = 1,302 \text{ g/cm}^3$, $F(000) = 752$, $\mu(\text{MoK}_\alpha) = 0,189 \text{ mm}^{-1}$, $2,10^\circ < \Theta < 26,10^\circ$. Die Struktur wurde auf F^2 verfeinert (Programm SHELX), $wR_2(\text{all}) = 0,4325$ für alle 6599 Reflexe, $R_1(\text{all}) = 0,1866$ and $R_1(\text{obs}) = 0,1583$, Restelektronendichten: 3,646 und $-0,770 \text{ e/\AA}^3$.

(2R)-3-(2-Aminophenylsulfanyl)-2-hydroxy-propansäureethylester 69:

Ausbeute: 40 %, farbloses Öl, $R_f = 0,42$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Aceton } 95:5$),

^1H NMR d : 1.15 (t, $J=7.2$, CH_3), 3.08 (m, $\text{CH}_2\text{-S}$), 3.92-4.23 (m, $\text{CH}_2\text{-O}$, CH-O , NH_2 , OH), 6.61-7.36 (m, 4 CH_{Ar}).

(2S)-2-(2-Aminophenylsulfanyl)-3-hydroxy-propansäureethylester 70:

Ausbeute: 40 %, farbloses Öl, $R_f = 0,30$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Aceton } 95:5$),

^1H NMR d : 1.17 (t, $J=7.1$, CH_3), 3.58 (t, $J=6.4$, CH-S), 3.81 (m, $\text{CH}_2\text{-O}$), 4.09 (q, $J=7.1$, $\text{CH}_2\text{-O}$), 6.68-7.33 (m, 4 CH_{Ar}).

4.3 3-Hydroxy-1,3,4,5-tetrahydro-[1,5]-benzodiazepin-2-one

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Synthese der 3-Hydroxy-1,3,4,5-tetrahydro-[1,5]-benzodiazepin-2-one 73 und 74:

Eine Mischung des Glycidates **38** oder **43** (2 mmol) wird mit dem entsprechenden o-Phenylendiamin **17** (2 mmol) ohne Lösungsmittel unter Argon erhitzt (Temp. und Zeit siehe Tabelle 4). Nach dem Abkühlen auf RT wird das Rohprodukt in einer kleinen Menge $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ 9:1 aufgenommen und mit dem gleichen Lösungsmittelsystem säulen-chromatographisch gereinigt.

(2R, 3R)-3-(2-Aminophenylanilino)-2-hydroxyhexansäuremethylester 72a:

Hellbraunes Öl, $R_f = 0,71$, $^1\text{H NMR}$ d : 1.11 (t, $J=7.1$, CH_3), 1.55-1.89 (m, 2 CH_2), 3.35-4.15 (m, 2 CH, OH, NH_2), 4.00 (s, CH_3O), 6.88-7.46 (m, 4 CH_{Ar}).

(3R, 4S)-3-Hydroxy-4-methyl-1,3,4,5-tetrahydro-[1,5]-benzodiazepin-2-on 73a:

Ausbeute: 63 %, farblose Kristalle, $\text{Fp} = 144\text{ °C}$ (H/EE 1:1), $[\alpha]_{20}^{\text{D}} = +40,5\text{ °}$ (MeOH), $R_f = 0,51$,

$^1\text{H NMR}$ d : (DMSO-d_6) 1,07 (d, $J=6.4$, CH_3), 3.73-3.79 (m, CH-N), 4.18 (m CH-O), 4.79 (d, $J=6.2$, OH), 5.84 (d, $J=5.1$, NH), 6.59-6.89 (m, 4 CH_{Ar}), 9.91 (s, CONH),

$^{13}\text{C NMR}$ d : 18.3 (CH_3), 56.6 (CH-N), 71.1 (CH-O), 118.3, 119.1, 122.3, 125.1 (CH_{Ar}), 124.9, 139.6 (C_{Ar}), 172.4 (CO),

MS $m/z(\%)$: 192 (M^+ , 33), 162 (50), 135 (100), 119 (90),

IR (KBr): $\nu[\text{cm}^{-1}] = 1662$ (C=O), 3395 (OH),

$\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2$ (192,24) ber.: C 62,47, H 6,30, N 14,58, ber.: C 62,35, H 6,21, N 14,53.

(3R, 4S)-3-Hydroxy-4,7,8-trimethyl-1,3,4,5-tetrahydro-[1,5]-benzodiazepin-2-on 73b:

Ausbeute: 69 %, farblose Kristalle, $\text{Fp} = 121\text{ °C}$ (H/EE 7:3), $[\alpha]_{20}^{\text{D}} = +22,6\text{ °}$, $R_f = 0,38$,

$^1\text{H NMR}$ d : 1.22 (d, $J=6.4$, CH_3), 2.16 und 2.17 (s, 2 $\text{CH}_3\text{-Ar}$), 3.75-4.10 (b, OH/NH), 4.05 (m, CH-N), 4.51 (d, $J=4.5$, CH-O), 6.56 und 6.96 (s, 2 CH_{Ar}), 9.00 (s, CONH),

$^{13}\text{C NMR}$ d : 17.7, 19.0, 19.5 (CH_3), 57.3 (CH-N), 71.4 (CH-O), 121.3, 123.7 (CH_{Ar}), 122.3, 129.0, 135.0, 136.1 (C_{Ar}), 173.8 (CO),

$\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2$ (220,30) ber.: C 65,42, H 7,34, N 12,72, ber.: C 65,16, H 7,08, N 12,73.

(2R, 4S)-4,8-Dimethyl-3-hydroxy-1,3,4,5-tetrahydro-[1,5]-benzodiazepin-2-on 73c:

Ausbeute: 62 %, hellbraunes Öl, (RV = 56:44), $R_f = 0,41$,

$^1\text{H NMR d}$: 1.22 (d, $J=6.4$, CH_3), 2.26 (s, $\underline{\text{CH}_3\text{-Ar}}$), 3.97-4.04 (m, CH-N, NH, OH), 4.45 (d, $J=4.5$, CH-O), 6.51-7.84 (m, 3 CH_{Ar}), 8.77 (s, CONH).

(2R, 4S)-3-Hydroxy-8-methoxy-4-methyl-1,3,4,5-tetrahydro-[1,5]-benzodiazepin-2-on 73d:

Ausbeute: 21 %, hellbraunes Öl, $R_f = 0,45$,

$^1\text{H NMR d}$: 1.14 (d, $J=6.4$, CH_3), 3.67 (s, $\text{CH}_3\text{-O}$), 3.89-3.93 (m, CH-N, OH, NH), 4.39 (d, $J=4.2$, CH-O), 6.18-7.19 (m, 3 CH_{Ar}), 8.77 (s, CONH).

(3R, 4R)-3-Hydroxy-4-propyl-1,3,4,5-tetrahydro-[1,5]-benzodiazepin-2-on 74a:

Ausbeute: 55 %, farblose Kristalle, $F_p = 140\text{ }^\circ\text{C}$ (H/EE 7:3), $[\alpha]_{20}^D = +130\text{ }^\circ$, $R_f = 0,59$,

$^1\text{H NMR d}$: 0.95 (t, $J=7.2$, CH_3), 1.15-1.79 (m, 2 CH_2), 3.38 (m, CH-N), 3.70 (s, OH), 3.85 (b, NH), 3.87 (d, $J=9.3$ (CH-O), 6.63-6.97 (m, 4 CH_{Ar}), 9.04 (s, CONH),

$^{13}\text{C NMR d}$: 14.4 (CH_3), 18.8, 36.2 (CH_2), 65.6 (CH-N), 71.4 (CH-O), 122.1, 122.2, 122.8, 126.7 (CH_{Ar}), 127.2, 138.4 (C_{Ar}), 175.2 (CO),

$\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2$ (220,30) ber.: C 65,42, H 7,34, N 12,72, ber.: C 65,04, H 7,36, N 12,59.

(3R, 4R)-3-Hydroxy-7,8-dimethyl-4-propyl-1,3,4,5-tetrahydro-[1,5]-benzodiazepin-2-on 74b:

Ausbeute: 64 %, farblose Kristalle, $F_p = 134\text{ }^\circ\text{C}$ (H/EE 7:3), $[\alpha]_{20}^D = +201,7^\circ$, $R_f = 0,46$,

$^1\text{H NMR d}$: 1.15 (t, $J=7.2$, CH_3), 1.59-1.96 (m, 2 CH_2), 2.31 und 2.33 (s, 2 $\underline{\text{CH}_3\text{-Ar}}$), 3.53-3.60 (m, CH-N/NH), 3.98 (s, OH), 4.04 (d, $J=9.1$, CH-O), 6.74 und 6.87 (s, 2 CH_{Ar}), 8.76 (s, CONH),

$^{13}\text{C NMR d}$: 14.4, 19.2, 19.6 (CH_3), 19.0, 36.2 (CH_2), 66.2 (CH-N), 71.4 (CH-O), 123.5, 123.7 (CH_{Ar}), 125.2, 130.8, 135.2, 135.9 (C_{Ar}), 175.0 (CO),

MS $m/z(\%)$: 248 (M^+ , 21), 191 (58), 147 (92), 29 (100),

IR (KBr): $\nu[\text{cm}^{-1}] = 1680$ (C=O), 3357 (OH),

$\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2$ (248,36) ber.: C 67,70, H 8,13, N 11,28, ber.: C 67,39, H 8,00, N 11,21,

Kristalldaten für **74b** bei 293 K: $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2$, $M = 248,32$, STOE Stadi4 Diffraktometer, MoK_α radiation ($\lambda = 0,71073\text{ \AA}$), P 21 (monoklin), $a = 7,863(2)\text{ \AA}$, $b = 7,4231(11)\text{ \AA}$, $c = 23,824(6)\text{ \AA}$, $\beta = 95,29(4)^\circ$, $V = 1384,6(5)\text{ \AA}^3$, $Z = 4$, $D_c = 1,191\text{ g/cm}^3$, $F(000) = 536$, $\mu(\text{MoK}_\alpha) = 0,080\text{ mm}^{-1}$, $2,60^\circ < \Theta < 25,02^\circ$. Die Struktur wurde auf F^2 verfeinert (Programm SHELX), $wR_2(\text{all}) = 0,3618$ für alle 3898 Reflexe, $R_1(\text{all}) = 0,1316$ and $R_1(\text{obs}) = 0,1244$, Restelektronendichten: 0,412 und $-0,427\text{ e/\AA}^3$. CSD-Nummer: 407878.

4.4 3,4-Dihydro-1H-chinoxalin-2-one

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Synthese der 3,4-Dihydro-1H-chinoxalin-2-one 76 sowie des Naphthodiazepin-2-ones 78:

Methode A: Eine Mischung des Oxiran-2,3-dicarbonsäureethylesters **50** (200 mg, 1,06 mmol) und des entsprechenden o-Phenylendiamines **17** (1,06 mmol; für **76d** und **76f** 1,17 mmol) werden in 2 ml trockenem Ethanol 4-7 h unter Rückfluß und einer Argon-Atmosphäre erhitzt (siehe Tab. 5). Falls nach dem Abkühlen Kristallisation erfolgt, werden 2 ml Ether zugegeben und die Kristalle durch Abfiltrieren gewonnen. Sonst wird das Lösungsmittel abgezogen und das Rohprodukt mittels Säulenchromatographie gereinigt. Eine Entfernung von Regioisomeren ist durch einfache Umkristallisation möglich.

Methode B: Eine Mischung aus dem Oxiran-2,3-dicarbonsäureethylesters **50** (200 mg, 1,06 mmol) und des entsprechenden o-Phenylendiamines **17** (1,06 mmol) oder des 1,8-Diamino-naphthol **77** (185 mg, 1,17 mmol) werden ohne Lösungsmittel unter Argon erhitzt (siehe Tab. 5). Nach dem Abkühlen auf RT wird das Rohprodukt durch Umkristallisation (CHCl₃, **76e**) oder Säulenchromatographie (CHCl₃/MeOH 9:1, **78**) gereinigt.

(2R, 2 S)-2-Hydroxy-2-(3-oxo-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-2-yl)-essigsäureethylester 76a:

Ausbeute: 81 %, farblose Kristalle, Fp = 140 °C (EE), $[\alpha]_{20}^D = +62,7^\circ$ (MeOH), R_f = 0,41 (CHCl₃/MeOH 9:1),

¹H NMR d (CD₃OD): 1.09 (t, J=1.15, CH₃); 3.79-4.02 (m, CH₂); 4.40 (m, CH-N); 4.53 (d, J=2.78, CH-O); 6.54-6.80 (m, 4 CH_{Ar}),

¹³C NMR d : 14.2 (CH₃); 61.9 (CH-N); 62.5 (CH₂); 73.7 (CH-O); 114,4, 116.0, 119.0, 124.8 (CH_{Ar}); 127.3, 134.1 (C_{Ar}); 167.3, 173.0 (CO),

C₁₂H₁₄N₂O₄ (250,28) ber.: C 57,58, H 5,65, N 11,20, gef.: C 57,69, H 5,48, N 11,09,

Kristalldaten für **76a** bei 293 K: C₁₂H₁₄N₂O₄, M = 250,28, STOE Stadi4 Diffraktometer, MoK_α radiation (λ = 0,71069 Å), P 21 21 21 (orthorhombisch), a = 5,0511(7) Å, b = 12,266(2) Å, c = 19,619(3) Å, V = 1215,5(4) Å³, Z = 4, D_c = 1,368 g/cm³, F(000) = 528, μ (MoK_α) = 0,064 mm⁻¹, 1,96° < Θ < 27,48°. Die Struktur wurde auf F² verfeinert (Programm SHELX), wR₂(all) = 0,1082 für alle 2805 Reflexe, R₁(all) = 0,0456 and R₁(obs) = 0,0406, Restelektronendichten: 0,190 und -0,162 e/Å³. CSD-Nummer: 408180.

(2R, 2 S)-2-Hydroxy-2-(6,7-dimethyl-3-oxo-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-2-yl)-essigsäureethylester 76b:

Ausbeute: 77 %, farblose Kristalle, Fp = 190-195 °C (Zers., EE); $[\alpha]_{20}^D = +58,5^\circ$ (MeOH),

¹H NMR d (DMSO-d₆): 1.06 (t, J=7.15, CH₃); 2.01, 2.03 (s, CH₃-Ar); 3.80-3.95 (m, CH₂);

4.18 (m, CH-N); 4.35 (m, CH-O); 5.62 (d, $J=5.93$, OH); 5.85 (d, $J=1.21$, NH); 6.39 (s, CH_{Ar}); 6.42 (s, CH_{Ar}); 10.14 (s, CONH),

¹³C NMR d : 16.1 (CH₃); 20.8, 21.2 (CH₃-Ar); 62.5 (CH₂); 62.5 (CH-N); 74.9 (CH-O); 116.4, 117.7 (CH_{Ar}); 124.8, 126.1, 131.9, 133.0 (C_{Ar}); 166.7, 173.4 (CO),

C₁₄H₁₈N₂O₄ (278,34) ber.: C 60,41, H 6,53, N 10,07, gef.: C 60,17, H 6,45, N 9,99.

(2R, 2 S)-2-Hydroxy-2-(6-methyl-3-oxo-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-2-yl)-essigsäure-ethylester 76c:

Ausbeute: 56 %, farblose Kristalle, Fp = 175-177 °C (EE), $[\alpha]_{20}^D = +35,7$ ° (MeOH),

¹H NMR d (DMSO-d₆): 1.05 (t, $J=7.07$, CH₃); 2.10 (s, CH₃-Ar); 3.80-3.95 (m, CH₂); 4.21 (s, CH-N); 4.73 (m, CH-O); 5.64 (d, $J=5.75$, OH); 5.95 (s, NH); 6.41-6.54 (m, 3 CH_{Ar}); 10.23 (s, CONH),

¹³C NMR d : 14.1 (CH₃); 20.6 (CH₃-Ar); 60.5 (CH₂); 60.5 (CH-N); 73.0 (CH-O); 112.9, 115.2, 122.7 (CH_{Ar}); 125.1, 125.7, 131.0 (C_{Ar}); 165.0, 171.5 (CO),

C₁₃H₁₆N₂O₄ (264,31) ber.: C 59,07, H 6,11, N 10,60, gef.: C 59,19, H 6,07, N 10,54.

(2R, 2 S)-2-Hydroxy-2-(6-methoxy-3-oxo-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-2-yl)-essigsäure-ethylester 76d:

Ausbeute: 81 %, hellbraune Kristalle, Fp = 148-149 °C (H/EE 3:7); $[\alpha]_{20}^D = +29,3$ ° (MeOH), R_f = 0,36 (CHCl₃/MeOH 9:1),

¹H NMR d (DMSO-d₆): 1.26 (t, $J=7.07$, CH₃); 3.80 (s, CH₃-O); 3.98-4.14 (m, CH₂); 4.36 (d, $J=1.69$, CH-N); 4.56 (m, CH-O); 5.83 (d, $J=5.48$, OH); 5.97 (s, NH); 6.51-6.75 (m, 3 CH_{Ar}); 10.42 (s, CONH),

¹³C NMR d : 14.1 (CH₃); 55.2 (CH₃-O); 60.6 (CH₂); 60.7 (CH-N); 72.7 (CH-O); 101.5, 107.7, 113.6 (CH_{Ar}); 126.2, 127.3, 151.8 (C_{Ar}); 165.4, 171.5 (CO),

C₁₃H₁₆N₂O₅ (280,31) ber.: C 55,70, H 5,77, N 10,00, gef.: C 55,61, H 5,69, N 9,76.

(2R, 2 S)-2-Hydroxy-2-(7-nitro-3-oxo-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-2-yl)-essigsäure-ethylester 76e:

Ausbeute: 73 %, rote Kristalle, Fp = 218-120 °C (EE), $[\alpha]_{20}^D = +164,5$ ° (MeOH), $[\alpha]_{20}^{546} = +219,6$ ° (MeOH),

¹H NMR d (DMSO-d₆): 1.09 (t, $J=7.09$, CH₃); 3.90-4.02 (m, CH₂); 4.41 (d, $J=3.56$, CH-N), 4.41 (d, $J=3.56$, CH-O); 5.90 (d, $J=5.24$, OH); 6.82 (d, $J=8.41$, CH_{Ar}); 6.97 (s, NH); 7.44-7.50 (m, 2 CH_{Ar}); 10.94 (s, CONH),

¹³C NMR d : 14.1 (CH₃); 59.7 (CH-N); 60.7 (CH₂); 73.6 (CH-O); 106.6, 113.2, 114.2 (CH_{Ar}); 131.2, 134.1, 142.9 (C_{Ar}); 164.8, 171.6 (CO).

IR (KBr) ν [cm^{-1}]: 1686 (C=O), 1744 (C=O), 3341 (OH),

MS m/z (%): 295 (M^+ , 2), 192 (100), 146 (74), 104 (48),

$\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_6$ (295,28) ber.: C 48,81, H 4,45, N 14,23, gef.: C 48,71, H 4,38, N 14,03,

Kristalldaten für **76e** bei 293 K: $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_6$, $M = 295,28$, STOE Stadi4 Diffraktometer, MoK_α radiation ($\lambda = 0,71073 \text{ \AA}$), P 1 (triklin), $a = 5,0741(15) \text{ \AA}$, $b = 5,673(2) \text{ \AA}$, $c = 11,686(4) \text{ \AA}$, $\alpha = 99,71(3)^\circ$, $\beta = 94,62(3)^\circ$, $\gamma = 102,75(3)^\circ$, $V = 321,0(2) \text{ \AA}^3$, $Z = 1$, $D_c = 1,528 \text{ g/cm}^3$, $F(000) = 154$, $\mu (\text{MoK}_\alpha) = 0,080 \text{ mm}^{-1}$, $2,56^\circ < \Theta < 24,15^\circ$. Die Struktur wurde auf F^2 verfeinert (Programm SHELX), $wR_2 (\text{all}) = 0,2142$ für alle 1815 Reflexe, $R_1 (\text{all}) = 0,0879$ and $R_1 (\text{obs}) = 0,0798$, Restelektronendichten: $0,357$ und $-0,375 \text{ e/\AA}^3$. CSD-Nummer: 408181.

(2R, 2 S)-2-Hydroxy-2-(7-trifluormethyl-3-oxo-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-2-yl)-essigsäureethylester 76f:

Ausbeute: 80 %, farblose Kristalle, $F_p = 169-170 \text{ }^\circ\text{C}$ (H/EE 7:3), $[\alpha]_{20}^D = +72,3 \text{ }^\circ$ (MeOH), $R_f = 0,27$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Aceton } 95:5$),

^1H NMR d (DMSO- d_6): 0.81 (t, $J=7.11$, CH_3); 3.64-3.69 (m, CH_2); 4.11 (d, $J=6.60$, CH-N); 4.13 (d, $J=2.71$, CH-O); 5.56 (d, $J=4.97$, OH), 6.42 (s, NH); 6.55-6.65 (m, 3CH_{Ar}); 10.38 (s, CONH),

^{13}C NMR d : 14.1 (CH_3); 60.0 (CH-N); 60.6 (CH_2); 73.4 (CH-O); 108.4 ($J=15$), 112.0 ($J=15$), 114.5 (CH_{Ar}); 125.9 ($J=1074, \text{CF}_3$); 117.0 ($J=123$), 128.3, 134.0 (C_{Ar}); 164.7, 171.1 (CO),

$\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{O}_4\text{F}_3$ (318,28) ber.: C 49,05, H 4,13, N 8,80, gef.: C 49,18, H 4,28, N 8,88.

(2R, 2 S)-2-Hydroxy-2-(3-oxo-1,2,3,4-tetrahydronaphtho-[1,8-ef][1,4]-diazepin-2-yl)-essigsäureethylester 78:

Ausbeute: 60 %, hellbraune Kristalle, $F_p = 183-185 \text{ }^\circ\text{C}$ (H/EE 1:1), $[\alpha]_{20}^D = -53,3 \text{ }^\circ$ (MeOH), $R_f = 0,53$,

^1H NMR d (DMSO- d_6): 1.13 (t, $J=7.10$, CH_3); 3.95-4.06 (m, CH_2 , CH-N); 4.34 (m, CH-O); 5.73 (d, $J=7.20$, OH); 6.32 (d, $J=4.70$, NH); 6.77-7.44 (m, 6 CH_{Ar}); 10.10 (s, CONH),

^{13}C NMR d : 14.2 (CH_3); 60.7 (CH_2); 62.8 (CH-N); 69.3 (CH-O); 111.8, 115.0, 119.4, 119.9 (CH_{Ar}); 118.5, 135.2, 136.8, 144.8 (C_{Ar}); 170.0, 171.7 (CO),

IR (KBr) ν [cm^{-1}]: 1673 (C=O), 1731 (C=O), 3368 (OH),

MS m/z (%): 300 (M^+ , 6), 197 (42), 169 (92), 29 (100),

$\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_4$ (300,34) ber.: C 63,98, H 5,38, N 9,33, gef.: C 63,83, H 5,42, N 9,15.

4.5 3-Hydroxychroman-4-one

Darstellung der Weinrebamide 39 und 44:

DCC (8,22 g, 40 mmol) wird zu einer Lösung der Oxiran-2-carbonsäure **37** (5,21 g, 40 mmol) und Et₃N (5,53 ml, 40 mmol) oder zu einer Suspension des K-Salzes **42** (5,60 g, 40 mmol) ohne Et₃N in 50 ml trockenem THF bei 0 °C unter einer Argon-Atmosphäre gegeben. Nach der Zugabe von N,O-Dimethylhydroxylaminhydrochlorid (3,90 g, 40 mmol) wird das Gemisch 20 h bei RT gerührt. Anschließend wird die Lösung filtriert eingeeengt und durch Säulenchromatographie (CH₂Cl₂/Aceton 95:5) gereinigt, um **39** und **44** als farblose Öle zu erhalten.

39: Ausbeute: 82 %, $[\alpha]_{20}^D = +2,1^\circ$, $R_f = 0,54$,

¹H NMR d: 0.92 (t, $J=7.2$, CH₃), 1.43-1.59 (m, 2 CH₂), 3.08 (m, CH), 3.17 (s, CH₃-N), 3.59 (d, $J=1.8$, CH), 3.71 (s, CH₃-O),

¹³C NMR d: 15.0 (CH₃), 20.6, 34.8 (CH₂), 33.7 (CH₃-N), 53.5 (CH₃-O), 59.2, 63.1 (CH), 169.8 (CO),

C₈H₁₅NO₃ (173,24) ber.: C 55,46, H 8,75, N 8,09, gef.: C 55,73, H 8,73, N 8,01.

44: Ausbeute: 57 %, $[\alpha]_{20}^D = +82,5^\circ$, $R_f = 0,34$,

¹H NMR d: 1.24 (d, $J=5.4$, CH₃), 3.14 (s, CH₃-N), 3.24 (m, CH), 3.64 (s, CH₃-O), 3.78 (d, $J=4.7$, CH),

¹³C NMR d: 13.6 (CH₃), 32.9 (CH₃-N), 53.8 (CH₃-O), 53.5, 62.1 (CH), 168.5 (CO),

HR-MS: C₆H₁₁NO₃ ber.: 145,0739, gef.: 145,0693.

Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Synthese der (2-MOMO-benzoyl)-oxirane 81:

O-MOM-Derivate der Phenole **79** wurden analog einer Arbeitsvorschrift für MOM-Derivate von Thiophenolen [72] in 70-90 % Ausbeute dargestellt.

t-Buli (0,99 ml, 1,58 mmol, 1,6 M in Pentan) wird unter Argon zu einer Lösung des entsprechenden O-MOM-Phenoles (1,5 mmol) in trockenem Ether bei 0 °C zugetropft. Das Gemisch wird 3 h bei RT gerührt. Nach dem Abkühlen auf 0 °C wird das Weinrebamid **39** oder **44** (1,5 mmol) gelöst in 1 ml Ether zugegeben und das Gemisch 2 h bei RT gerührt. Anschließend wird mit verdünnter NH₄Cl-Lösung (7 ml) gequench und zweimal mit Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit MgSO₄ getrocknet, eingeeengt und mit Pentan/Ether (1:1) an Kieselgel chromatographiert. Die erhaltenen farblosen Öle **81** wurden ohne weitere Charakterisierung zu den 3-Hydroxychroman-4-onen **82** umgesetzt.

81a: Ausbeute: 95 %, $R_f = 0,81$,

$^1\text{H NMR}$ d : 1.08 (t, $J=7.7$, CH_3), 1.63-1.95 (m, 2 CH_2), 3.22 (m, CH), 3.58 (s, CH_3), 4.15 (d, $J=2.0$, CH), 5.37 (s, CH_2), 7.14-7.81 (m, 4 CH_{Ar}),

$^{13}\text{C NMR}$ d : 14.3 (CH_3), 19.6, 34.5 (CH_2), 56.9 ($\text{CH}_3\text{-O}$), 60.3, 60.8 (CH), 95.1 (CH_2O_2), 115.1, 122.5, 130.8, 134.7 (CH_{Ar}), 127.5, 157.2 (C_{Ar}), 197.4 (CO).

81b: Ausbeute: 61 %, $R_f = 0,73$,

$^1\text{H NMR}$ d : 1.01 (t, $J=7.2$, CH_3), 1.56-1.82 (m, 2 CH_2), 2.32 (s, CH_3), 3.14 (m, CH), 3.50 (s, CH_3), 4.09 (d, $J=2.0$, CH), 5.26 (s, CH_2), 7.11-7.54 (m, 3 CH_{Ar}),

$^{13}\text{C NMR}$ d : 14.3, 20.7 (CH_3), 19.6, 34.5 (CH_2), 56.8 ($\text{CH}_3\text{-O}$), 60.3, 60.8 (CH), 95.2 (CH_2O_2), 115.2, 130.9, 135.4 (CH_{Ar}), 127.2, 132.0, 155.2 (C_{Ar}), 197.5 (CO).

81c: Ausbeute: 68 %, $R_f = 0,48$,

$^1\text{H NMR}$ d : 0.93 (t, $J=7.2$, CH_3), 1.47-1.81 (m, 2 CH_2), 3.06 (m, CH), 3.42 (s, CH_3), 3.72 (s, CH_3), 4.03 (d, $J=2.0$, CH), 5.15 (s, CH_2), 6.96-7.20 (m, 3 CH_{Ar}),

$^{13}\text{C NMR}$ d : 14.5 (CH_3), 19.6, 34.5 (CH_2), 56.2, 56.8 ($\text{CH}_3\text{-O}$), 60.3, 60.9 (CH), 95.7 (CH_2O_2), 113.7, 117.1, 121.7 (CH_{Ar}), 127.9, 151.5, 154.9 (C_{Ar}), 197.0 (CO).

81d: Ausbeute: 73 %, $R_f = 0,37$ (Pentan/Ether 1:2),

$^1\text{H NMR}$ d : 0.86 (t, $J=7.2$, CH_3), 1.40-1.82 (m, 2 CH_2), 3.13 (m, CH), 3.78 (s, CH_3), 4.08 (d, $J=1.9$, CH), 5.07 (dd, $J=5.9$, 13.2, CH_2), 7.47-8.15 (m, 6 CH_{Ar}),

$^{13}\text{C NMR}$ d : 14.2 (CH_3), 19.6, 34.3 (CH_2), 58.8 ($\text{CH}_3\text{-O}$), 59.4, 61.2 (CH), 102.1 (CH_2O_2), 123.8, 125.2, 125.3, 128.4, 127.4, 129.0 (CH_{Ar}), 198.8 (CO).

81e: Ausbeute: 83 %, $R_f = 0,61$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Aceton}$ 95:5),

$^1\text{H NMR}$ d : 1.34 (d, $J=5.4$, CH_3), 3.53 (m, CH), 3.56 (s, CH_3), 4.34 (d, $J=4.9$, CH), 5.35 (dd, $J=7.8$, 10.6, CH_2), 7.12-7.86 (m, 4 CH_{Ar}),

$^{13}\text{C NMR}$ d : 13.5 (CH_3), 56.9, ($\text{CH}_3\text{-O}$), 55.4, 61.2 (CH), 94.9 (CH_2O_2), 115.0, 122.4, 130.9, 135.0 (CH_{Ar}), 127.4, 157.2 (C_{Ar}), 195.9 (CO).

81f: Ausbeute: 63 %, $R_f = 0,26$,

$^1\text{H NMR}$ d : 1.29 (d, $J=5.3$, CH_3), 2.23 (s, CH_3), 3.48 (m, CH), 3.51 (s, CH_3), 4.32 (d, $J=4.9$, CH), 5.27 (dd, $J=7.6$, 7.8, CH_2), 7.10-7.60 (m, 3 CH_{Ar}),

$^{13}\text{C NMR}$ d : 13.4, 20.7 (CH_3), 56.8 ($\text{CH}_3\text{-O}$), 55.4, 61.2 (CH), 95.5 (CH_2O_2), 115.1, 130.9, 135.6 (CH_{Ar}), 127.0, 132.0, 155.3 (C_{Ar}), 196.0 (CO).

81g: Ausbeute: 66 %, $R_f = 0,59$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Aceton } 95:5$),

$^1\text{H NMR d}$: 1.16 (d, $J=5.4$, CH_3), 3.35 (m, CH), 3.38 (s, CH_3), 3.69 (s, CH_3), 4.19 (d, $J=4.9$, CH), 5.10 (dd, $J=6.9, 9.3$, CH_2), 6.92-7.19 (m, 3 CH_{Ar}),

$^{13}\text{C NMR d}$: 13.5 (CH_3), 56.2, 56.5 ($\text{CH}_3\text{-O}$), 55.4, 61.2 (CH), 95.5 (CH_2O_2), 113.6, 117.0, 122.0 (CH_{Ar}), 127.7, 151.7, 154.9 (C_{Ar}), 195.5 (CO).

81h: Ausbeute: 67 %, $R_f = 0,36$,

$^1\text{H NMR d}$: 1.30 (d, $J=5.3$, CH_3), 3.45 (m, CH), 3.48 (s, CH_3), 4.42 (d, $J=4.7$, CH), 5.12 (dd, $J=5.8, 8.6$, CH_2), 7.19-8.22 (m, 6 CH_{Ar}),

$^{13}\text{C NMR d}$: 13.1 (CH_3), 58.7 ($\text{CH}_3\text{-O}$), 56.0, 59.9 (CH), 102.4 (CH_2O_2), 124.0, 125.1, 125.3, 127.4, 128.5, 129.1 (CH_{Ar}), 128.0, 128.6, 137.4, 154.9 (C_{Ar}), 196.9 (CO).

81i: Ausbeute: 47 %, $R_f = 0,38$,

$^1\text{H NMR d}$: 1.26 (d, $J=5.4$, CH_3), 3.43 (m, CH), 3.47 (s, CH_3), 4.27 (d, $J=4.9$, CH), 5.30 (dd, $J=7.8, 8.0$, CH_2), 7.29-8.19 (m, 6 CH_{Ar}),

$^{13}\text{C NMR d}$: 13.5 (CH_3), 56.9 ($\text{CH}_3\text{-O}$), 55.6, 61.0 (CH), 95.2 (CH_2O_2), 110.3, 125.5, 128.9, 129.7, 130.5, 132.4 (CH_{Ar}), 127.4, 129.2, 136.9, 153.3 (C_{Ar}), 196.4 (CO).

*Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Synthese der 3-Hydroxy-chroman-4-one **82** und der 2-Alkylidencoumaranone **84**:*

HClO_4 (70 %, 0,3 mmol für cis Epoxide, 0,4 mmol für trans-Epoxide) wird zu einer Lösung des entsprechenden (2-MOMO-benzoyl)-Oxiranes **81** in 3 ml $\text{EtOH}/\text{H}_2\text{O}$ (3:2) gegeben. Die Mischung wird für 1h (für cis-Epoxide) oder 1,5 h (für trans-Epoxide) unter Rückfluß erhitzt und nach dem Abkühlen mit 7 ml H_2O verdünnt. Nach zweimaliger Extraktion mit je 7 ml CH_2Cl_2 werden die vereinigten organischen Phasen mit MgSO_4 getrocknet, eingengt und mittels Säulenchromatographie mit Pentan/Ether (1:1) gereinigt.

*(2S, 3S)-3-Hydroxy-2-propyl-chroman-4-on **82a**:*

Ausbeute: 89 %, farblose Kristalle, $\text{Fp} = 42\text{-}44$ °C (nach Chromatographie), $R_f = 0,64$, $[\alpha]_{20}^{\text{D}} = +79,4$ °,

$^1\text{H NMR d}$: 0.94 (t, $J=7.4$, CH_3), 1.43 - 1.97 (m, 2 CH_2), 3.65 (s, OH), 4.07 (m, CH), 4.20 (d, $J=12.4$, CH), 6.89 - 7.79 (m, 4 CH_{Ar}),

$^{13}\text{C NMR d}$: 14.3 (CH_3), 18.2, 34.14 (CH_2), 73.2, 82.1 (CH), 118.2, 121.0, 127.6, 137.0 (CH_{Ar}), 118.9, 162.3 (C_{Ar}), 195.3 (CO),

$\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{O}_3$ (206,26) ber.: C 69,87, H 6,86, gef.: C 69,77, H 6,91.

(2S, 3S)-3-Hydroxy-6-methyl-2-propyl-chroman-4-on **82b**:

Ausbeute: 76 %, farbloses Öl, $R_f = 0,72$, $[\alpha]_{20}^D = +88,4^\circ$,

$^1\text{H NMR}$ d : 0.98 (t, $J=7.4$, CH_3), 1.50 - 2.00 (m, 2 CH_2), 2.28 (s, CH_3), 3.62 (d, $J=1.8$, OH), 4.01 (m, CH), 4.21 (dd, $J=1.8, 12.4$, CH), 6.34 - 7.61 (m, 3 CH_{Ar}),

$^{13}\text{C NMR}$ d : 14.3, 20.7 (CH_3), 18.2, 34.5 (CH_2), 73.3, 82.2 (CH), 118.0, 127.0, 138.1 (CH_{Ar}), 118.4, 131.4, 160.4 (C_{Ar}), 195.4 (CO),

MS m/z (%): 220 (M^+ , 8), 135 (100), 77 (32), 29 (44),

IR (Kapillarschicht): 1693 cm^{-1} (C=O), 3029 cm^{-1} (OH),

$\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{O}_4$ (220,29) ber.: C 70,87, H 7,34, gef.: C 70,68, H 7,10.

(2S, 3S)-3-Hydroxy-6-methoxy-2-propyl-chroman-4-on **82c**:

Ausbeute: 74 %, farblose Kristalle, Fp = 90-92 °C (Hexan), $R_f = 0,68$, $[\alpha]_{20}^D = +142,8^\circ$,

$^1\text{H NMR}$ d : 1.05 (t, $J=7.4$, CH_3), 1.58 - 2.06 (m, 2 CH_2), 3.70 (s, OH), 4.16 (m, CH), 4.28 (d, $J=12.5$, CH), 6.95 (d, $J=9.0$, CH_{Ar}), 7.13 - 7.20 (m, 2 CH_{Ar}),

$^{13}\text{C NMR}$ d : 14.3 (CH_3), 18.2, 34.4 (CH_2), 56.2 (CH_3), 73.4, 82.4 (CH), 107.7, 119.6, 126.3 (CH_{Ar}), 118.6, 154.6, 157.2 (C_{Ar}), 195.4 (CO),

$\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{O}_4$ (236,29) ber.: C 66,08, H 6,84, gef.: C 66,11, H 6,49.

(2S, 3R)-3-Hydroxy-2-methyl-chroman-4-on **82e**:

Ausbeute: 62 %, farblose Kristalle, Fp = 98 °C (Hexan), $R_f = 0,44$, $[\alpha]_{20}^D = -158,5^\circ$,

$^1\text{H NMR}$ d : 1.21 (d, $J=6.7$, CH_3), 3.63 (d, $J=2.2$, OH), 4.69 (dd, $J=1.7, 6.1$, CH), 4.84 (m, CH), 6.86 - 7.77 (m, 4 CH_{Ar}),

$^{13}\text{C NMR}$ d : 12.1 (CH_3), 72.7, 77.0 (CH), 118.9, 121.7, 127.0, 137.3 (CH_{Ar}), 119.2, 180.0 (C_{Ar}), 194.3 (CO),

MS m/z(%): 192 (M^+ , 22), 135 (100), 134 (81), 106 (38),

$\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{O}_3$ (178,20) ber.: C 67,40, H 5,67, gef.: C 67,10, H 5,68.

(2S, 3R)-2,6-Dimethyl-3-hydroxy-chroman-4-on **82f**:

Ausbeute: 64 %, farblose Kristalle, Fp = 102 °C (Hexan), $R_f = 0,49$, $[\alpha]_{20}^D = -133,7^\circ$,

$^1\text{H NMR}$ d : 1.31 (d, $J=6.6$, CH_3), 2.36 (s, CH_3), 3.71 (s, OH), 4.79 (d, $J=6.1$, CH), 4.95 (m, CH), 6.90 (d, $J=8.5$, CH_{Ar}), 7.31 - 7.39 (m, CH_{Ar}), 7.66 (d, $J=1.7$, CH_{Ar}),

$^{13}\text{C NMR}$ d : 12.0, 20.9 (CH_3), 72.7, 77.0 (CH), 118.7, 126.5, 138.4 (CH_{Ar}), 118.8, 131.2, 158.0 (C_{Ar}), 194.5 (CO),

$C_{11}H_{12}O_3$ (192,23) ber.: C 68,72, H 6,30, gef.: C 68,34, H 6,36.

(2S, 3R)-3-Hydroxy-6-methoxy-2-methyl-chroman-4-on **82g**:

Ausbeute: 55 %, farblose Kristalle, Fp = 78 °C (Hexan), $R_f = 0,61$, $[\alpha]_{20}^D = -104,5^\circ$,

1H NMR d : 1.20 (d, $J=6.6$, CH_3), 3.56 (s, OH), 3.73 (s, CH_3), 4.66 (d, $J=6.0$, CH), 4.81 (m, CH), 6.81 (d, $J=9.0$, CH_{Ar}), 7.03 - 7.20 (m, 2 CH_{Ar}),

^{13}C NMR d : 12.0, 56.2 (CH_3), 72.8, 77.0 (CH), 107.4, 120.2, 126.4 (CH_{Ar}), 118.9, 154.5, 154.6 (C_{Ar}), 194.3 (CO),

$C_{11}H_{12}O_3$ (208,23) ber.: C 63,44, H 5,82, gef.: C 63,13, H 6,00.

(2S, 3R)-3-Hydroxy-2-methyl-benzo[g]chroman-4-on **82i**:

Ausbeute: 47 %, hellgelbe Kristalle, Fp = 153-155 °C (Hexan), $R_f = 0,49$, $[\alpha]_{20}^D = -2,3^\circ$,

1H NMR d : 1.23 (d, $J=6.6$, CH_3), 3.65 (d, $J=2.5$, OH), 4.82 (dd, $J=2.4, 6.0$, CH), 4.88 (m, CH), 7.25 (s, CH_{Ar}), 7.27 - 7.82 (m, 4 CH_{Ar}), 8.38 (s, CH_{Ar}),

^{13}C NMR d : 12.3 (CH), 73.3, 76.5 (CH), 113.4, 124.9, 126.7, 128.8, 129.5, 129.7 (CH_{Ar}), 119.9, 128.2, 138.4, 154.4 (C_{Ar}), 194.8 (CO),

$C_{14}H_{12}O_3$ (228,26) ber.: C 73,66, H 5,31, gef.: C 73,35, H 5,35,

Kristalldaten für **82i** bei 180 K: $C_{14}H_{12}O_3$, $M = 228,24$, STOE Stadi4 Diffraktometer, MoK_α radiation ($\lambda = 0,71073 \text{ \AA}$), P 21 (triklin), $a = 5,3286(7) \text{ \AA}$, $b = 11,277(2) \text{ \AA}$, $c = 9,210(3) \text{ \AA}$, $\beta = 998,58(2)^\circ$, $V = 547,2(3) \text{ \AA}^3$, $Z = 2$, $D_c = 1,385 \text{ g/cm}^3$, $F(000) = 240$, $\mu(MoK_\alpha) = 0,097 \text{ mm}^{-1}$, $2,24^\circ < \Theta < 27,05^\circ$. Die Struktur wurde auf F^2 verfeinert (Programm SHELX), $wR_2(\text{all}) = 0,1114$ für alle 2403 Reflexe, $R_1(\text{all}) = 0,0391$ and $R_1(\text{obs}) = 0,0380$, Restelektronendichten: 0,299 und $-0,200 \text{ e/\AA}^3$. CSD-Nummer: 410343.

(Z)-2-(1-Butyliden)-benzo[g]coumaranon **84d**:

Ausbeute: 60 %, farblose Kristalle, Fp = 76-77 °C (Hexan), $R_f = 0,69$,

1H NMR d : 1.07 (t, $J=7.4$, CH_3), 1.66 (m, CH_2), 2.58 (m, CH_2), 6.31 (t, $J=7.9$, CH), 7.52 - 8.33 (m, 6 CH_{Ar}),

^{13}C NMR d : 14.4 (CH_3), 22.4, 28.3 (CH_2), 118.3, 119.5, 122.3, 123.6, 127.3, 129.0, 130.7 (CH), 117.8, 121.3, 138.6, 150.2 (C_{Ar}), 166.5 (C), 183.7 (CO),

$C_{16}H_{14}O_2$ (238,30) ber.: C 80,64, H 5,93, gef.: C 80,65, H 6,28,

Kristalldaten für **84d** bei 180 K: $C_{16}H_{14}O_2$, $M = 238,27$, STOE IPDS Diffraktometer, MoK_α radiation ($\lambda = 0,71073 \text{ \AA}$), P 21/n (monoklin), $a = 9,6300(18) \text{ \AA}$, $b = 5,1984(9) \text{ \AA}$, $c = 24,063(4) \text{ \AA}$, $\beta = 96,44(2)^\circ$, $V = 1197,0(4) \text{ \AA}^3$, $Z = 4$, $D_c = 1,322 \text{ g/cm}^3$, $F(000) = 504$, $\mu(MoK_\alpha) = 0,086 \text{ mm}^{-1}$, $3,14^\circ < \Theta < 25,25^\circ$. Die Struktur wurde auf F^2 verfeinert (Programm SHELX), $wR_2(\text{all}) = 0,0947$ für alle 2151 Reflexe, $R_1(\text{all}) = 0,0410$ and $R_1(\text{obs}) =$

0,0348, Restelektronendichten: 0,215 und $-0,163 \text{ e}/\text{\AA}^3$. CSD-Nummer: 410341.

(Z)-2-(1-Ethyliden)-coumaranon **84e**:

Ausbeute: 13 %, hellgelbes Öl, $R_f = 0,69$,

^1H NMR d: 1.94 (d, $J=7.5$, CH_3), 6.13 (q, $J=7.5$, CH), 7.05-7.68 (m, 4 CH_{Ar}),

^{13}C NMR d: 11.6 (CH_3), 112.7 (CH), 113.2, 123.3, 125.0, 137.3 (CH_{Ar}), 122.1, 166.5 (C_{Ar}), 150.3 (C), 184.0 (CO),

MS m/z(%): 160 (M^+ , 5), 121 (28), 92 (100), 65 (10).

(Z)-2-(1-Ethyliden)-5-methyl-coumaranon **84f**:

Ausbeute: 10 %, hellgelbes Öl, $R_f = 0,78$,

^1H NMR d: 1.96 (d, $J=7.5$, CH_3), 2.32 (s, CH_3), 6.15 (q, $J=7.5$, CH), 7.07-7.48 (m, 3 CH_{Ar}),

^{13}C NMR d: 11.7, 20.7 (CH_3), 112.6 (CH), 112.8, 123.1, 136.1 (CH_{Ar}), 118.2, 130.9, 156.8 (C_{Ar}), 150.1 (C), 184.0 (CO).

(Z)-2-(1-Ethyliden)-5-methoxy-coumaranon **84g**:

Ausbeute: 9 %, hellgelbes Öl, $R_f = 0,83$,

^1H NMR d: 2.04 (d, $J=7.5$, CH_3), 3.85 (s, CH_3), 6.23 (q, $J=7.5$, CH), 7.15-7.30 (m, 3 CH_{Ar}),

^{13}C NMR d: 11.7 (CH_3), 56.3 ($\text{CH}_3\text{-O}$), 105.5, 114.0, 126.3 (CH_{Ar}), 112.0 (CH), 122.8, 151.1, 156.0 (C_{Ar}), 161.6 (C), 184.1 (CO),

MS m/z(%): 190 (M^+ , 45), 151 (100), 150 (90), 107 (65).

(Z)-2-(1-Ethyliden)-benzo[g]coumaranon **84h**:

Ausbeute: 93 %, hellgelbe Kristalle, $\text{Fp} = 150\text{-}152 \text{ }^\circ\text{C}$ (Hexan), $R_f = 0,79$,

^1H NMR d: 2.05 (d, $J=7.5$, CH_3), 6.24 (q, $J=7.5$, CH), 7.18 - 8.21 (m, 6 CH_{Ar}),

^{13}C NMR d: 11.8 (CH_3), 113.4 (CH), 119.5, 122.3, 123.6, 127.3, 129.0, 130.7 (CH_{Ar}), 117.8, 121.3, 138.6, 151.0 (C_{Ar}), 166.4 (C), 183.4 (CO),

MS m/z(%): 210 (M^+ , 100), 170 (31), 126 (16), 114 (38),

IR (KBr): 808 cm^{-1} ($\text{C}=\underline{\text{C}}\text{-H}$), 1629 cm^{-1} ($\text{C}=\text{C}$), 1707 cm^{-1} ($\text{C}=\text{O}$),

$\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{O}_2$ (210,24) ber.: C 79,98, 4,80, gef.: C 80,05, H 4,83,

Kristalldaten für **84h** bei 180 K: $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{O}_2$, $M = 210,22$, STOE IPDS Diffraktometer,

MoK α radiation ($\lambda = 0,71073 \text{ \AA}$), P b c a (orthorhombisch), $a = 7,525(3) \text{ \AA}$, $b = 13,245(5) \text{ \AA}$, $c = 20,962(8) \text{ \AA}$, $V = 2089,3(13) \text{ \AA}^3$, $Z = 8$, $D_c = 1,337 \text{ g/cm}^3$, $F(000) = 880$, $\mu (\text{MoK}\alpha) = 0,089 \text{ mm}^{-1}$, $3,23^\circ < \Theta < 225,24^\circ$. Die Struktur wurde auf F^2 verfeinert (Programm SHELX), $wR_2(\text{all}) = 0,0964$ für alle 1871 Reflexe, $R_1(\text{all}) = 0,0452$ and $R_1(\text{obs}) = 0,0353$, Restelektronendichten: $0,186$ und $-0,141 \text{ e/\AA}^3$. CSD-Nummer: 410342.

(2-Aminobenzoyl)-oxiran 88 sowie das cyclische Urethan 89:

200 mg (0,98 mmol) des N-BOC-N-methyl-anilines **85** werden in 4 ml trockenem THF gelöst und unter Argon bei $-78 \text{ }^\circ\text{C}$ mit 0,64 ml t-BuLi (1,02 mmol, 1,6 M/Pentan) versetzt und anschließend 4 h bei $-70 \text{ }^\circ\text{C}$ gerührt. Nach dem Abkühlen auf $-78 \text{ }^\circ\text{C}$ werden 142 mg (0,98 mmol) des Weinrebamides **44** gelöst in 1 ml THF hinzugegeben.

- A) Wird die Mischung wird innerhalb 2 h auf $0 \text{ }^\circ\text{C}$ erwärmt und anschließend mit NH_4Cl -Lösung gequenchet, erhält man das cyclische Urethan **89**.
- B) Beim Auftauen der Mischung innerhalb 2 h auf -40 bis $-30 \text{ }^\circ\text{C}$ und quenchen mit NH_4Cl -Lösung bei dieser Temperatur bildet sich das (2-Aminobenzoyl)-oxiran **88**.

Die Mischung wird nach dem Quenchen zweimal mit Ether extrahiert, die organische Phase wird getrocknet, eingeeengt und an Kieselgel chromatographiert (Hexan/Ether 1:1).

88: Ausbeute: 42 %, farblose Kristalle, $R_f = 0,37$, $^1\text{H NMR}$ d : 1.14 und 1.16 (s, $(\text{CH}_3)_3\text{-C}$), 1.27 (d, $J=6.4$, CH_3), 3.10 (s, CH_3N), 3.30 (m, CH-O), 3.89 (b, CH-O), 7.08-7.45 (m, 4 CH_{Ar}).

89: Ausbeute: 44 %, farblose Kristalle (DV = 73:27), $R_f = 0,25$, $^1\text{H NMR}$ d : 1.49 (d, $J=5.7$, CH_3), 2.54 (s, CH_3N), 2.99 (m, CH-O), 3.03 (d, $J=3.4$, CH-O), 3.22 (s, CH_3N), 3.35 (s, CH_3O), 6.74-7.31 (m, 4 CH_{Ar}).

4.6 4*H*-[1,4]-Benzoxazin-3-one und 3-Hydroxy-2,3-dihydro-5*H*-[1,5]-benzoxazepin-4-one

(2*R*, 3*S*)-2-Hydroxy-3-(*o*-hydroxyanilino)-succinate **92**:

Eine Mischung aus dem (R,R)-Oxirane-2,3-dicarbonsäureethylester **50** (1 g, 5,3 mmol), *o*-Aminophenol **91** (0,64 g, 5,85 mmol) und einer katalytischen Menge *p*-TsOH (20 mg) in 10 ml EtOH wird 4 h unter Argon rückflußerhitzt. Nach dem Abkühlen auf RT wird das Lösungsmittel abgezogen und das Rohprodukt **92** durch Säulenchromatographie mit CHCl₃/MeOH (9/1) (R_f = 0,49) gereinigt.

Ausbeute: 78 %, hellbraunes Öl, ¹H NMR d : 1.13-1.28 (m, 2 CH₃), 4.06-4.52 (m, 2 CH₂), 4.33 (d, *J*=2.9, CH-N), 4.59 (d, *J*=2.8, CH-O), 6.64-6.75 (m, 4 CH_{Ar}).

5*H*-[1,5]-Benzoxazepin-2-on-4-carbonsäureethylester **93**:

Triphenylphosphin (524 mg, 2 mmol) wird zu einer Lösung von **92** (500 mg, 1,7 mmol) in 13 ml CH₂Cl₂ gegeben. Anschließend wird eine Lösung von Diethylazodicarboxylat (453 mg, 2,6 mmol) in 2 ml CH₂Cl₂ tropfenweise bei 0 °C zugegeben. Nach 1 h Rühren bei RT wird das Lösungsmittel abgezogen und das Rohprodukt mittels Säulenchromatographie (Hexan/Et₂O 1:1, R_f = 0,70) gereinigt.

Ausbeute: 31 %, gelbe Nadeln, Fp = 94-95 °C (Hexan),

¹H NMR d : 1.23 (t, *J*=7.10, CH₃), 4.13 (q, *J*=7.10, CH₂), 5.81 (s, CH), 6.85-7.19 (m, 4 CH_{Ar}), 10.57 (s, NH),

¹³C NMR d : 14.6 (CH₃), 60.7 (CH₂), 91.5 (CH), 115.2, 117.3, 123.1, 126.0 (CH_{Ar}), 124.6, 138.4, 140.4 (C_{Ar}), 156.3, 170.2 (COO),

C₁₂H₁₁NO₄ (233,24) ber.: C 61,79, H 4,76, N 6,06, gef.: C 61,73, H 4,79, N 6,00.

Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Synthese der 4*H*-[1,4]-benzoxazin-2-one **94** und des 4*H*-Pyrido-[3,2-*b*]-[1,4]-oxazin-3-ones **95**:

Eine Mischung des (R,R)-Oxiran-2,3-dicarbonsäureesters **50** (188 mg, 1 mmol) und des entsprechenden *o*-Aminophenols oder 2-Amino-3-hydroxypyridines **91** (1,05 mmol) wird ohne Lösungsmittel unter Rühren in einer Argon-Atmosphäre für 4-5 h auf 155 °C (für X=CH) oder für 1 h auf 110 °C (für X=N) erhitzt. Nach dem Abkühlen auf RT wird das Rohprodukt in einer kleinen Menge des Lösungsmittelgemisches aufgenommen, mit dem es dann säulenchromatographisch gereinigt wird (CH₂Cl₂/Aceton (95:5) für X=CH oder CHCl₃/MeOH (9:1) für X=N).

(1*R*, 3*S*)-Hydroxy-(2-oxo-3,4-dihydro-2*H*-[1,4]-benzoxazin-3-yl)-essigsäureethylester **94a**:

Ausbeute: 60 %, farblose Kristalle, Fp = 125-127 °C (H/EE 1:1), R_f = 0,43, [α]₂₀^D = -66,8 °,

^1H NMR d : 1,07(t, $J=7.15$, CH_3), 3.43(d, $J=3.37$, OH), 3.92-4.08 (m, CH_2), 4.31 (s, NH), 4.48 (m, CH-N), 4.71 (m, CH-O), 6.63-6.92 (m, 4 CH_{Ar}),

^{13}C NMR d : 14.1 (CH_3), 63.3 (CH_2), 58.1 (CH-N), 72.3 (CH-O), 115.3, 117.0, 120.2, 125.6 (CH_{Ar}), 131.0, 140.4 (C_{Ar}), 164.2, 172.0 (COO),

$\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{NO}_5$ (251,26) ber.: C 57,36, H 5,23, N 5,58, gef.: C 57,28, H 5,15, N 5,74.

(1 R, 3S)-Hydroxy-(6-methyl-2-oxo-3,4-dihydro-2H-[1,4]-benzoxazin-3-yl)-essigsäure-ethylester 94b:

Ausbeute: 50 %, farblose Kristalle, Fp = 143-144 °C (H/EE 1:1), $R_f = 0,45$, $[\alpha]_{20}^D = -43,6^\circ$

^1H NMR d : 1.08 (t, $J=7.2$, CH_3), 2.16 (s, CH_3), 3.92-4.08 (m, CH_2), 4.31 (s, NH), 4.45 (m, CH-N), 4.70 (d, $J=2.9$, CH-O), 6.45 und 6.79 (m, 3 CH_{Ar}),

^{13}C NMR d : 14.1, 21.3 (CH_3), 58.0 (CH-N), 72.2 (CH-O), 115.7, 116.7, 120.8 (CH_{Ar}), 130.6, 135.6, 138.4 (C_{Ar}), 164.3, 172.1 (COO),

$\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{NO}_5$ (265,29) ber.: C 58,85, H 5,71, N 5,28, gef.: C 58,81, H 5,83, N 5,22.

(1 R, 2S)-Hydroxy-(3-oxo-3,4-dihydro-2H-pyrido-[3,2-b][1,4]-oxazin-2-yl)-essigsäure-ethylester 95:

Ausbeute: 33 %, hellbraune Kristalle, Fp = 147-148 °C (H/EE 1:9), $R_f = 0,33$, $[\alpha]_{20}^D = +20,5^\circ$ (MeOH),

^1H NMR d : 1.10 (t, $J=7.1$, CH_3), 4.30 (q, $J=7.1$, CH_2), 4.61 (m, $\underline{\text{CH}}\text{-OH}$), 5.11 (d, $J=2.3$, $\underline{\text{CH}}\text{-OPh}$), 6.04 (s, OH), 6.91-7.84 (m, 3 CH_{Ar}), 11.26 (s, NH),

^{13}C NMR d : 14.2 (CH_3), 60.9 (CH_2), 72.2 ($\underline{\text{CH}}\text{-OH}$), 79.2 ($\underline{\text{CH}}\text{-OPh}$), 119.3, 122.5, 140.4 (CH_{Ar}), 139.0, 141.0 (C_{Ar}), 164.7 (CON), 171.1 (COO),

$\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_5$ (216,23) ber.: C 52,37, H 4,80, N 11,11, gef.: C 52,30, H 4,96, N 10,88.

Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Synthese der Oxirane-2-carboxyanilide 97,

Methode A:

DCC (4,07 g, 20 mmol) wird zu einer Lösung der Oxiran-2-carbonsäure **37** (20 mmol) und des entsprechenden *o*-Aminophenols **96** (20 mmol) in 150 ml trockenem THF gegeben. Die Mischung wird 24 h bei RT gerührt. Nach dem Verdünnen mit Et_2O werden die Kristalle abfiltriert und das Filtrat eingeeengt. Das Rohmaterial wird mittels Säulenchromatographie ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Aceton}$ 95:5) gereinigt. Ausbeuten: 78-98 %; farblose Kristalle.

Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Synthese der Oxirane-2-carboxyanilide 97,

Methode B:

i-Butylchloroformiat (2,59 ml, 21 mmol) wird bei 0 °C und unter Argon zu einer Suspension des K-Salzes der entsprechenden Oxirane-2-carbonsäure **42** oder **46** (20 mmol) in 150 ml trockenem THF zugetropft. Nach der Zugabe einer katalytischen Menge NMM (0,5 ml) wird die Mischung ca. 1 h gerührt. Anschließend wird bei 0 °C eine Lösung des entsprechenden o-Aminophenols **96** (20 mmol) in 20 ml trockenem THF zugegeben und die Mischung für 20 h bei RT gerührt. Nach dem Verdünnen mit Et₂O werden die Kristalle abfiltriert und das Filtrat eingeeengt. Das Rohmaterial wird mittels Säulenchromatographie (CH₂Cl₂/Aceton 95:5) gereinigt. Ausbeuten: 48-73 %; farblose Kristalle. Die Oxiran-2-carboxyanilide **97** wurden ohne weitere Charakterisierung zu den [1,4]-Benzoxazin-3-onen **100** umgesetzt.

97a: (Methode B) Ausbeute: 48 %, R_f = 0,53, ¹H NMR d : 1.45 (d, J=5.5, CH₃), 3.45 (m, CH), 3.71 (d, J=4.7, CH), 6.92-7.44 (m, 4 CH_{Ar}), 8.30 (s, NH), 8.55 (s, OH).

97b: (Methode B) Ausbeute: 48 %, R_f = 0,63, ¹H NMR d : 1.35 (d, J=5.5, CH₃), 2.19 (s, CH₃), 3.35 (m, CH), 3.60 (d, J=4.7, CH), 6.81-6.88 (m, 3 CH_{Ar}), 8.01 (s, NH), 8.13 (s, OH).

97c: (Methode B) Ausbeute: 45 %, R_f = 0,58, ¹H NMR d : 1.45 (d, J=5.5, CH₃), 3.45 (m, CH), 3.76 (d, J=4.8, CH), 7.18-7.77 (m, 6 CH_{Ar}), 8.47 (s, NH), 8.50 (s, OH).

97d: (Methode B) Ausbeute: 58 %, R_f = 0,35 (CHCl₃/MeOH 9:1), ¹H NMR d (DMSO-d₆): 1.31 (d, J=4.5, CH₃), 3.39 (m, CH), 3.81 (d, J=4.1, CH), 7.04 (m, CH_{Ar}), 7.95 (m, 2 CH_{Ar}), 8.94 (s, NH), 9.13 (s, OH).

97e: (Methode A) Ausbeute: 98 %, R_f = 0,70, ¹H NMR d : 0.94 (t, J=7.1, CH₃), 1.44-1.70 (m, 2 CH₂), 3.08 (m, CH), 3.53 (d, J=2.1, CH), 6.77-7.19 (m, 4 CH_{Ar}), 7.99 (s, NH), 9.13 (s, OH).

97f: (Methode A) Ausbeute: 97 %, R_f = 0,73, ¹H NMR d : 0.93 (t, J=7.2, CH₃), 1.40-1.68 (m, 2 CH₂), 2.17 (s, CH₃), 3.06 (m, CH), 3.33 (d, J=2.1, CH), 6.82-7.19 (m, 3 CH_{Ar}), 8.00 (s, NH), 8.27 (s, OH).

97g: (Methode B) Ausbeute: 73 %, R_f = 0,67, ¹H NMR d : 0.95 (t, J=7.2, CH₃), 1.46-1.73 (m, 2 CH₂), 3.20 (m, CH), 3.46 (d, J=2.0, CH), 7.15-7.73 (m, 6 CH_{Ar}), 8.44 (s, NH), 8.55 (s, OH).

97h: (Methode A) Ausbeute: 78 %, $R_f = 0,59$, $^1\text{H NMR d}$: 1.02 (t, $J=7.2$, CH_3), 1.51-1.78 (m, 2 CH_2), 3.16 (m, CH), 3.42 (d, $J=2.1$, CH), 6.91-7.28 (m, 3 CH_{Ar}), 8.15 (s, NH), 8.35 (s, OH).

97i: (Methode B) Ausbeute: 78 %, $R_f = 0,59$ ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ 9:1), $^1\text{H NMR d}$: (DMSO-d_6) 0.99 (t, $J=7.2$, CH_3), 1.46-1.70 (m, 2 CH_2), 3.27 (m, CH), 3.70 (d, $J=2.8$, CH), 7.10 (d, $J=9.0$, CH_{Ar}), 7.98 (m, CH_{Ar}), 9.01 (d, $J=2.8$, CH_{Ar}), 9.30 (s, OH), 11.9 (s, NH).

97j: (Methode B) Ausbeute: 49 %, $R_f = 0,49$ ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ 9:1), $^1\text{H NMR d}$: 2.91 und 3.09 (m, CH_2), 3.58 (m, CH), 6.78-7.10 (m, 4 CH_{Ar}), 8.00 (s, NH), 8.26 (s, OH).

97k: (Methode B) Ausbeute: 60 %, $R_f = 0,56$ ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ 9:1), $^1\text{H NMR d}$: 2.21 (s, CH_3), 2.93 und 3.03 (m, CH_2), 3.73 (m, CH), 6.78 (m, 2 CH_{Ar}), 7.77 (s, CH_{Ar}), 9.08 (s, NH), 9.77 (s, OH).

(2S, 1'S)-2-(1-Ethoxy-ethyl)-4H-[1,4]-benzoxazin-3-on 99:

Das Oxiran-2-carboxyanilid **97a** (150 mg 0,77 mmol) wird in 2 ml trockenem EtOH gelöst und mit HClO_4 (70 %, 33 μl , 0,30 mmol) versetzt. Die Lösung wird 1 h unter Rückfluß erhitzt und nach dem Abkühlen auf RT mit 15 ml CH_2Cl_2 verdünnt und mit Wasser gewaschen. Die organische Phase wird mit MgSO_4 getrocknet, eingeengt und durch Säulenchromatographie ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Aceton}$ 95:5, $R_f = 0,41$) gereinigt, um 145 mg **98** (83 %, farblose Kristalle) zu erhalten. 140 mg (0,59 mmol) **98** werden analog der AAV für **93** mittels 162 mg (0,62 mmol) Ph_3P und 98 μl (0,62 mmol) DEAD mit 31 % Ausbeute zum 4H-[1,4]-Benzoxazin-3-on **99** umgesetzt.

98: Ausbeute: 83 %, $^1\text{H NMR d}$: 1.02 (t, $J=7.0$, CH_3); 1.10 (d, $J=6.4$, CH_3), 3.32 (m, CH), 3.48 (m, CH_2), 3.81 (m, CH), 3.97 (m, OH), 6.67-7.08 (m, 4 CH_{Ar}), 8.57 (s, NH), 8.77 (s, OH).

99: Ausbeute: 31 %, farblose Kristalle, $\text{Fp} = 113\text{ }^\circ\text{C}$ (H/EE 8:2), $R_f = 0,50$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Aceton}$ 95:5), $[\alpha]_{20}^{\text{D}} = -12,5\text{ }^\circ$,

$^1\text{H NMR d}$: 0.99 (t, $J=7.0$, $\underline{\text{CH}_3\text{-CH}_2}$), 1.24 (d, $J=6.5$, $\underline{\text{CH}_3\text{-CH}}$), 3.34-3.56 (m, CH_2), 3.98 (m, $\underline{\text{CH-OEt}}$), 4.67 (d, $J=3.0$, $\underline{\text{CH-OAr}}$), 6.72-6.95 (m, 4 CH_{Ar}), 9.25 (s, NH),

$^{13}\text{C NMR d}$: 15.6, 15.8 (CH_3), 65.5 (CH_2), 76.5, 79.2 (CH), 115.9, 116.8, 122.4, 124.5 (CH_{Ar}), 126.1, 144.0 (C_{Ar}), 166.4 (CO),

$\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{NO}_3$ (197,26) ber.: C 65,13, H 6,85, N 6,33, gef.: C 65,13, H 6,86, N 6,34.

Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Synthese der 4H-[1,4]-Benzoxazin-3-one 100 und der 3-Hydroxy-2,3-dihydro-5H-[1,5]-benzoxazepin-4-one 101:

Das Oxiran-2-carboxyanilid **97** (1 mmol) wird in 2 ml trockenem Ethanol gelöst und mit einer katalytischen Menge DBU (20 µl) für 1,2 h (bei cis-Epoxiden) oder für 1,5 h (bei *trans*-Epoxiden) in einer Argon-Atmosphäre unter RF erhitzt. (Für Verbindung **97d**: 40 µl DBU, 6 h RF; für Verbindung **97i**: 8 h RF.) Nach dem Abkühlen auf RT wird das Lösungsmittel abgezogen und das Rohprodukt mittels Säulenchromatographie mit CH₂Cl₂/Aceton (95:5) (für R¹ = H, R² = n-Pr) oder CHCl₃/MeOH (9:1) (für R¹ = Me, R² = H oder R¹ = R² = H) gereinigt.

(2S, 1 R)-2-(1-Hydroxy-ethyl)-4H-[1,4]-benzoxazin-3-on 100a:

Ausbeute: 86 %, farblose Kristalle, Fp = 103 °C (H/EE 1:1), R_f = 0,29, [α]^D₂₀ = +18,4 °,

¹H NMR d: 1.43 (d, J=6.5, CH₃), 3.14 (d, J=7.2, OH), 4.43 (m, CH-OH), 4.51 (d, J=3.6, CH-OAr), 6.82-6.99 (m, 4 CH_{Ar}), 9.59 (s, NH),

¹³C NMR d: 18.4 (CH₃), 67.1, 79.2 (CH), 115.9, 116.4, 122.4, 124.3 (CH_{Ar}), 125.6, 143.2 (C_{Ar}), 166.9 (CO),

C₁₀H₁₁NO₃ (193,22) ber.: C 62,16, H 5,75, N 7,25, gef.: C 62,11, H 5,83, N 7,19.

(2S, 1 R)-2-(1-Hydroxy-ethyl)-6-methyl-4H-[1,4]-benzoxazin-3-on 100b:

Ausbeute: 88 %, farblose Kristalle, Fp = 143 °C (H/EE 1:1), R_f = 0,27, [α]^D₂₀ = +14,5 °,

¹H NMR d: 1.34 (d, J=6.5, CH₃), 2.18 (s, CH₃), 2.93 (d, J=7.2, OH), 4.33 (m, CH-OH), 4.38 (d, J=3.8, CH-OAr), 6.54-6.80 (m, 3 CH_{Ar}), 9.37 (NH),

¹³C NMR d: 18.8, 21.0 (CH₃), 67.5, 79.7 (CH), 116.6, 116.8, 125.2 (CH_{Ar}), 125.6, 132.7, 141.5 (C_{Ar}), 167.6 (CO),

C₁₁H₁₃NO₃ (207,25) ber.: C 63,74, H 6,34, N 6,76, gef.: C 63,58, H 6,32, N 6,78.

(3S, 1 R)-3-(1-hydroxy-ethyl)-1H-naphtho-[2,1-b]-oxazin-2-on 100c:

Ausbeute: 80 %, farblose Kristalle, Fp = 144,5-145 °C (H/EE 3:7), R_f = 0,23, [α]^D₂₀ = 57,7 ° (MeOH),

¹H NMR d (DMSO- d₆): 1.25 (d, J=6.5, CH₃), 4.17 (m, CH-OH), 4.54 (d, J=3.3, CH-OAr), 4.92 (d, J=5.5, OH), 7.23-8.25 (m, 6 CH_{Ar}), 10.90 (s, NH),

¹³C NMR d: 19.7 (CH₃), 66.2, 85.6 (CH), 118.0, 120.5, 123.3, 124.3, 126.3, 128.5 (CH_{Ar}), 119.5, 123.0, 129.4, 140.1 (C_{Ar}), 166.2 (CO),

C₁₄H₁₃NO₃ (243,28) ber.: C 69,11, H 5,40, N 5,76, gef.: C 69,12, H 5,42, N 5,72.

(2*S*, 1*R*)-2-(1-Hydroxy-ethyl)-6-nitro-4*H*-[1,4]-benzoxazin-3-on 100d:

Ausbeute: 93 %, hellgelbe Kristalle, Fp = 218-220 °C (H/EE1:1), R_f = 0,21, [α]₂₀^D = +11,2 ° (MeOH),

¹H NMR d (DMSO-d₆): 1.22 (d, *J*=6.5, CH₃), 4.16 (m, CH-OH), 4.70 (d, *J*=1.9 CH-OPh), 5.08 (d, *J*=5.1, OH), 7.08-7.82 (m, 3 CH_{Ar}), 11.0 (s, NH),

¹³C NMR d : 19.5 (CH₃), 67.7, 81.2 (CH), 110.4, 116.2, 119.4 (CH_{Ar}), 127.4, 141.4, 149.9 (C_{Ar}), 165.0 (CO),

C₁₀H₁₀N₂O₅ (238,22) ber.: C 50,42, H 4,24, N 11,76, gef.: C 50,14, H 4,27, N 11,56.

(2*S*, 1*S*)-2-(1-Hydroxy-butyl)-4*H*-[1,4]-benzoxazin-3-on 100e:

Ausbeute: 98 %, farblose Kristalle, Fp = 87 °C (H/EE 9:1), R_f = 0,27, [α]₂₀^D = +43,5 °,

¹H NMR d : 0.90 (t, *J*=7.2, CH₃), 1.35-1.82 (m, 2 CH₂), 3.45 (d, *J*=4.3, OH), 4.11 (m, CH-OH), 4.30 (d, *J*=6.8, CH-OAr), 6.75-6.95 (4 CH_{Ar}), 9.17 (s, NH),

¹³C NMR d : 14.4 (CH₃), 18.7, 35.0 (CH₂), 71.6, 78.4 (CH), 116.3, 117.1, 123.2, 124.9 (CH_{Ar}), 126.1, 144.0 (C_{Ar}), 168.4 (CO),

C₁₂H₁₅NO₃ (221,28) ber.: C 65,13, H 6,85, N 6,33, gef.: C 65,15, H 6,79, N 6,31.

(2*S*, 1*S*)-2-(1-Hydroxy-ethyl)-6-methyl-4*H*-[1,4]-benzoxazin-3-on 100f:

Ausbeute: 93 %, farblose Kristalle, Fp = 127-128 °C (H/EE 8:2), R_f = 0,26, [α]₂₀^D = +62,9 °,

¹H NMR d : 0.90 (t, *J*=7.2, CH₃), 1.40-1.77 (m, 2 CH₂), 2.20 (s, CH₃), 3.50 (d, *J*=4.2, OH), 4.09 (m, CH-OH), 4.25 (d, *J*=7.0, CH-OAr), 6.56-6.81 (m, 3 CH_{Ar}), 9.21 (s, NH),

¹³C NMR d : 12.8, 19.5 (CH₃), 17.1, 33.4 (CH₂), 69.9, 76.8 (CH), 115.1, 115.2, 123.8 (CH_{Ar}), 124.2, 131.4, 140.2 (C_{Ar}), 167.2 (CO),

C₁₃H₁₇NO₃ (235,31) ber.: C 66,35, H 7,30, N 5,95, gef.: C 66,27, H 7,13, N 5,89.

(3*S*, 1*S*)-3-(1-Hydroxy-butyl)-1*H*-naphtho-[2,1-*b*][1,4]-oxazin-2-on 100g:

Ausbeute: 97 %, farblose Kristalle, Fp = 180-181 °C (H/EE 2:8), R_f = 0,35, [α]₂₀^D = 50,3 ° (MeOH),

¹H NMR d (DMSO-d₆): 0.93 (t, *J*=7.1, CH₃), 1.31-1.66 (m, 2 CH₂), 4.03 (m, CH-OH), 4.69 (d, *J*=4.0, CH-OAr), 5.11 (d, *J*=6.2, OH), 7.30-8.33 (m, 6 CH_{Ar}), 11.03 (s, NH),

¹³C NMR d : 14.2 (CH₃), 18.8, 34.8 (CH₂), 70.7, 80.2 (CH), 117.8, 120.6, 123.5, 124.4, 125.4, 128.5 (CH_{Ar}), 119.8, 123.0, 129.5, 140.1 (C_{Ar}), 165.6 (CO),

C₁₆H₁₇NO₃ (271,34) ber.: C 70,82, H 6,33, N 5,16, gef.: C 70,53, H 6,36, N 5,21.

(2S, 1S)-6-Chloro-2-(1-hydroxy-butyl)-4H-[1,4]-benzoxazin-3-on 100h:

Ausbeute: 95 %, farblose Kristalle, Fp = 138 °C (H/EE 8:2), R_f = 0,31, [α]^D₂₀ = +40,9 °,

¹H NMR d: 0.90 (t, J=7.7, CH₃), 1.36-1.82 (m, 2 CH₂), 3.31 (d, J=4.9, OH), 4.08 (m, CH-OH), 4.32 (d, J=6.3, CH-OAr), 6.76-6.89 (m, 3 CH_{Ar}), 9.36 (s, NH),

¹³C NMR d: 13.9 (CH₃), 18.3, 34.6 (CH₂), 71.4, 78.2 (CH), 115.8, 117.6, 124.1 (CH_{Ar}), 126.6, 127.5, 142.1 (C_{Ar}), 167.6 (CO),

C₁₂H₁₄NO₃Cl (255.72) ber.: C 56,36, H 5,53, N 5,48, gef.: C 56,22, H 5,53, N 5,36.

(2S, 1S)- 2-(1-Hydroxy-butyl)-6-nitro-4H-[1,4]-benzoxazin-3-on 100i:

Ausbeute: 90 %, hellgelbe Kristalle (DV = 85:15), R_f = 0,44 (CHCl₃/MeOH 9:1),

¹H NMR d (DMSO-d₆): 1.01 (t, J=7.1, CH₃), 1.39-1.78 (m, 2 CH₂), 4.05 (m, CH-OH), 4.96 (d, J=2.7, OH), 5.34 (d, J=6.0, CH-OAr), 7.25 (d, J=8.9, CH_{Ar}), 7.83 (d, J=2.7, CH_{Ar}), 7.89 (m, CH_{Ar}), 11.17 (s, NH),

¹³C NMR d: 13.8 (CH₃), 18.4, 34.6 (CH₂), 72.3, 80.5 (CH), 110.0, 115.8, 119.1 (CH_{Ar}), 127.3, 141.2, 149.3 (C_{Ar}), 163.3 (CO).

(2S)-2-Hydroxy-methyl-4H-[1,4]-benzoxazin-3-on 100j:

Ausbeute: 90 %, farblose Kristalle, Fp = 136-137 °C (H/EE 2:8), R_f = 0,16, [α]^D₂₀ = +15,6 ° (MeOH),

¹H NMR d (DMSO-d₆): 3.72-3.86 (m, CH₂), 4.63 (dd, J=2.9, 4.6, OH), 5.08 (t, J=5.7, CH), 6.82-6.94 (m, 4 CH_{Ar}), 10.67 (s, NH),

¹³C NMR d: 63.3 (CH₂), 80.3 (CH), 117.7, 118.3, 124.0, 125.2 (CH_{Ar}), 129.1, 145.3 (C_{Ar}), 167.3 (CO),

C₉H₉NO₃ (179,19) ber.: C 60,32, H 5,07, N 7,82, gef.: C 60,25, H 5,18, N 7,81.

(2S, 3R)-3-Hydroxy-2-methyl-2,3-dihydro-5H-[1,5]-benzoxazepin-4-on 101a:

Ausbeute: 10 %, farblose Kristalle, Fp = 139-140 °C (H/EE 7:3), R_f = 0,52, [α]^D₂₀ = +119,8 °,

¹H NMR d: 1.32 (d, J=6.4, CH₃), 3.65 (d, J=4.2, OH), 4.43 (m, CH-OAr), 4.74 (m, CH-OH), 6.92 - 7.08 (m, 4 CH_{Ar}), 8.65 (NH),

¹³C NMR d: 15.5 (CH₃), 70.1, 81.6 (CH), 122.6, 123.1, 124.5, 127.2 (CH_{Ar}), 128.7, 148.7 (C_{Ar}), 173.4 (CO),

C₁₀H₁₁NO₃ (193,22) ber.: C 62,16, H 5,75, N 7,25, gef.: C 62,22, H 5,59, N 7,16.

(2S, 3R)-3-Hydroxy-2,7-dimethyl-2,3-dihydro-5H-[1,5]-benzoxazepin-4-on 101b:

Ausbeute: 10 %, farblose Kristalle, Fp = 124-125 °C (H/EE 7:3), R_f = 0,49, [α]₂₀^D = +179,4 °,

¹H NMR d : 1.31 (d, J=6.4, CH₃), 2.23 (s, CH₃), 3.63 (d, J=4.8, OH), 4.42 (m, CH-OAr), 4.71 (m, CH-OH), 6.73-6.96 (m, 3 CH_{Ar}), 8,61 (s, NH),

¹³C NMR d : 15.6, 21.0 (CH₃), 70.0, 82.0 (CH), 122.8, 122.9, 127.8 (CH_{Ar}), 128.6, 134.5, 146.6, (C_{Ar}), 173.4 (CO),

C₁₁H₁₃NO₃ (207,25) ber.: C 63,74, H 6,34, N 6,76, gef.: C 63,50, H 6,32, N 6,75.

(8S, 9R)-9-Hydroxy-8-methyl-8,9-dihydro-11H-7-oxa-11-aza-cyclohepta[a]naphthalen-10-on 101c:

Ausbeute: 16 %, farblose Kristalle, Fp = 206-209 °C (H/EE 1:1), R_f = 0,39, [α]₂₀^D = +410,8 ° (MeOH),

¹H NMR d : 1.36 (d, J=6.3 CH₃), 4.33 (m, CH-OAr), (m, CH-OH), 5.21 (d, J=8.1, OH), 7.32-8.05 (m, 6CH_{Ar}), 10.24 (s, NH),

¹³C NMR d : 16.2 (CH₃), 69.2, 85.6 (CH), 122.5, 122.7, 125.6, 126.2, 126.6, 128.3, (CH_{Ar}), 126.4, 127.5, 131.1, 146.8 (C_{Ar}), 173.0 (CO),

C₁₄H₁₃NO₃ (243,28) ber.: C 69,11, H 5,40, N 5,76, gef.: C 68,90, H 5,43, N 5,76.

Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Synthese der 3-Hydroxy-2,3-dihydro-5H-[1,5]-benzoxazepin-4-one 101:

Das entsprechende Oxiran-2-carboxyanilid **97** (1 mmol) wird in 3 ml trockenem THF unter einer Argon-Atmosphäre gelöst.

A) Die trans-Oxiran-2-carboxyanilide **97e-i** (R¹ = H, R² = n-Pr) werden mit 205 mg (1,5 mmol) wasserfreiem ZnCl₂ versetzt und 8 h bei RT gerührt. Dann wird eine zweite Portion ZnCl₂ (136 mg, 1.0 mmol) zugegeben und die Mischung weitere 22 h gerührt.

B) Die Oxiran-2-carboxyanilide **97j-k** (R¹ = R² = H) werden mit drei Portionen wasserfreiem ZnCl₂ (3 x 48 mg, 3 x 0,35 mmol) innerhalb von 8 h versetzt und anschließend weitere 15 h bei RT gerührt.

Das Lösungsmittel wird weitgehend abgezogen und das Rohprodukt in 7 ml CH₂Cl₂ (für R¹ = R² = H und R⁴ = NO₂ in CHCl₃) gelöst und mit verdünnter NH₄Cl/HCl-Lösung gewaschen. Nach dem Trocknen der organischen Phase mit MgSO₄ wird das Lösungsmittel abgezogen und das Rohprodukt säulenchromatographisch mit CH₂Cl₂/Aceton (95:5) (für R¹ = R² = H und R⁴ = NO₂ mit CHCl₃/MeOH (9:1)) gereinigt.

(2R,3R)-3-Hydroxy-2-propyl-2,3-dihydro-5H-[1,5]-benzoxazepin-4-on 101e:

Ausbeute: 85 %, farblose Kristalle, Fp = 137-138 °C (H/EE 7/3), $[\alpha]_{20}^D = +267,5^\circ$, $R_f = 0,36$,

$^1\text{H NMR}$ d: 0.95 (t, $J=7.1$, CH_3), 1.47-1.78 (m, 2 CH_2), 3.68 (d, $J=5.3$, OH), 3.91 (m, $\underline{\text{CH-OH}}$), 4.22 (m, $\underline{\text{CH-OAr}}$), 6.96-7.19 (m, 4 CH_{Ar}), 8.70 (s, NH),

$^{13}\text{C NMR}$ d: 14.3 (CH_3), 19.2, 34.4 (CH_2), 71.7 ($\underline{\text{CH-OH}}$), 88.3 ($\underline{\text{CH-OAr}}$), 122.8, 124.4, 125.1, 127.0 (CH_{Ar}), 130.1, 148.0 (C_{Ar}), 174.3 (CON),

$\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{NO}_3$ (221,28) ber.: C 65,13, H 6,85, N 6,33, gef.: C 65,21, H 6,78, N 6,28,

Kristalldaten für **101e** bei 200 K: $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{NO}_3$, $M = 221,28$, STOE IPDS Diffraktometer, MoK_α radiation ($\lambda = 0,71073 \text{ \AA}$), P 21 (monoklin), $a = 5,1056(11) \text{ \AA}$, $b = 15,759(4) \text{ \AA}$, $c = 13,849(3) \text{ \AA}$, $\beta = 90,25(3)^\circ$, $V = 1114,3(5) \text{ \AA}^3$, $Z = 4$, $D_c = 1,319 \text{ g/cm}^3$, $F(000) = 472$, $\mu(\text{MoK}_\alpha) = 0,095 \text{ mm}^{-1}$, $2,97^\circ < \Theta < 25,25^\circ$. Die Struktur wurde auf F^2 verfeinert (Programm SHELX), $wR_2(\text{all}) = 0,1073$ für alle 3939 Reflexe, $R_1(\text{all}) = 0,0476$ and $R_1(\text{obs}) = 0,0431$, Restelektronendichten: 0,223 und $-0,218 \text{ e/\AA}^3$.

*(2R,3R)-3-Hydroxy-7-methyl-2-propyl-2,3-dihydro-5H-[1,5]-benzoxazepin-4-on***101f**:

Ausbeute: 87 %, farblose Kristalle, Fp = 119-120 °C (H/EE 7/3), $[\alpha]_{20}^D = +365,4^\circ$, $R_f = 0,38$,

$^1\text{H NMR}$ d: 0.94 (t, $J=7.0$, CH_3), 1.50-1.74 (m, 2 CH_2), 2.24 (s, CH_3), 3.65 (d, $J=5.4$, OH), 3.88 (m, $\underline{\text{CH-OH}}$), 4.19 (m, $\underline{\text{CH-OAr}}$), 6.77 (s, CH_{Ar}), 6.87 (m, 2 CH_{Ar}), 8.53 (s, NH),

$^{13}\text{C NMR}$ d: 14.3, 21.1 (CH_3), 19.2, 34.4 (CH_2), 71.8 ($\underline{\text{CH-OH}}$), 88.6 ($\underline{\text{CH-OAr}}$), 123.2, 124.2, 127.6 (CH_{Ar}), 129.7, 135.1, 145.6 (C_{Ar}), 174.3 (CON),

$\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{NO}_3$ (235,31) ber.: C 66,35, H 7,30, N 5,95, gef.: C 66,43, H 7,27, N 5,94.

(8R, 9R)-9-Hydroxy-8-methyl-8,9-dihydro-11H-7-oxa-11-aza-cyclohepta[a]naphthalen-10-on **101g**:

Ausbeute: 93 %, hellbraune Kristalle, Fp = 125-127 °C (H/EE 7/3), $[\alpha]_{20}^D = +449,5^\circ$, $R_f = 0,40$,

$^1\text{H NMR}$ d: 0.96 (t, $J=7.1$, CH_3), 1.51-1.79 (m, 2 CH_2), 3.65 (d, $J=6.2$, OH), 3.93 (m, $\underline{\text{CH-OH}}$), 4.41 (m, $\underline{\text{CH-OAr}}$), 7.16-7.91 (m, 6 CH_{Ar}), 8.99 (s, NH),

$^{13}\text{C NMR}$ d: 13.9 (CH_3), 18.9, 34.4 (CH_2), 71.2 ($\underline{\text{CH-OH}}$), 91.3 ($\underline{\text{CH-OAr}}$), 121.0, 123.4, 125.7, 127.2, 127.3, 128.4 (CH_{Ar}), 123.8, 127.7, 131.2, 145.6 (C_{Ar}), 174.6 (CON),

$\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{NO}_3$ (271,34) ber.: C 70,82, H 6,33, N 5,16, gef.: C 70,79, H 6,32, N 5,05.

(2R,3R)-7-Chlor-3-hydroxy-2-propyl-2,3-dihydro-5H-[1,5]-benzoxazepin-4-on **101h**:

Ausbeute: 95 %, farblose Kristalle, Fp = 111 °C (H/EE 7/3), $[\alpha]_{20}^D = +289,5^\circ$, $R_f = 0,34$,

$^1\text{H NMR}$ d: 0.94 (t, $J=7.0$, CH_3), 1.45-1.79 (m, 2 CH_2), 3.64 (d, $J=5.3$, OH), 3.91 (m, $\underline{\text{CH-OH}}$),

OH), 4.22 (m, CH-OAr), 6.92-7.06 (m, 3 CH_{Ar}), 8.83 (s, NH),

¹³C NMR d : 13.3 (CH₃), 18.7, 33.9 (CH₂), 73.1 (CH-OH), 88.1 (CH-OAr), 122.3, 125.1, 126.5 (CH_{Ar}), 129.6, 130.7, 146.2 (C_{Ar}), 174.1 (CON),

C₁₂H₁₄NO₃Cl (255,72) ber.: C 56,36, H 5,53, N 5,42, gef.: C 56,59, H 5,51, N 5,40.

(2R,3R)-3-Hydroxy-7-nitro-2-propyl-2,3-dihydro-5H-[1,5]-benzoxazepin-4-on **101i**:

Ausbeute: 90 %, hellgelbe Kristalle, Fp = 151-153 °C (H/EE 7/3), [α]₂₀^D = +219,9 ° (MeOH), R_f = 0,33,

¹H NMR (DMSO-d₆) d : 0.94 (t, J=7.0, CH₃), 1.44-1.76 (m, 2 CH₂), 3.98 (m, CH-OH), 4.37 (m, CH-OAr), 5.56 (d, J=5.9, OH), 7.22 (d, J=9.1, CH_{Ar}), 7.89-7.93 (m, 2 CH_{Ar}), 10.32 (s, NH),

¹³C NMR d : 14.1 (CH₃), 18.5, 33.9 (CH₂), 72.4 (CH-OH), 87.3 (CH-OAr), 117.0, 120.3, 123.9 (CH_{Ar}), 132.2, 143.4, 153.2 (C_{Ar}), 172.8 (CON),

C₁₂H₁₄N₂O₅ (266,28) ber.: C 54,12, H 5,31, N 10,52, gef.: C 53,92, H 5,45, N 10,25.

(3R)-3-Hydroxy-2,3-dihydro-5H-[1,5]-benzoxazepin-4-on **101j**:

Ausbeute: 35 %, farblose Kristalle, Fp = 174-175 °C (H/EE 1:1), [α]₂₀^D = +279,8 ° (MeOH), R_f = 0,19,

¹H NMR (DMSO-d₆) d : 4.15-4.48 (m, 3 H; CH and CH₂), 5.42 (d, J=5.7, OH), 7.11 (m, 4 CH_{Ar}), 10.03 (s, NH),

¹³C NMR d : 68.5 (CH), 75.8 (CH₂), 121.9, 122.4, 124.3, 125.3 (CH_{Ar}), 130.5, 149.2 (C_{Ar}), 173.2 (CON),

C₉H₉NO₃ (179,19) ber.: C 60,32, H 5,07, N 7,82, gef.: C 60,42, H 5,11, N 7,68.

(3R)-3-Hydroxy-7-methyl-2,3-dihydro-5H-[1,5]-benzoxazepin-4-on **101k**:

Ausbeute: 38 %, farblose Kristalle, Fp = 147-148 °C (H/EE 1/1), [α]₂₀^D = +288,5 ° (MeOH), R_f = 0,37,

¹H NMR (DMSO-d₆) d : 2.23 (s, CH₃), 4.21 (m, CH), 4.08 and 4.36 (m, CH₂), 5.31 (d, J=5.9, OH), 6.84-6.96 (m, 3 CH_{Ar}), 9.89 (s, NH),

¹³C NMR d : 20.6 (CH₃), 68.4 (CH), 76.3 (CH₂), 121.6, 122.6, 125.9 (CH_{Ar}), 130.4, 133.5, 147.1 (C_{Ar}), 173.2 (CON),

C₁₀H₁₁NO₃ (193,22) ber.: C 62,16, H 5,75, N 7,25, gef.: C 62,01, H 5,80, N 7,17.

Die Darstellung der Oxiran-2-carbonsäure-(2-hydroxyphenyl)-ester **103** erfolgte analog der AAV für Verbindung **97** mittels i-BuOCOCl aus 10 mmol der entsprechenden Oxiran-

2-carbonsäure **37** bzw. **42** und 10 mmol (1,1 g) Brenzkatechin in THF.

103a: ($R^1 = \text{Me}$, $R^2 = \text{H}$) Ausbeute: 46 %, farbloses Öl, $R_f = 0,52$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Aceton } 95:5$),

$^1\text{H NMR d}$: 1.43 (d, $J=5.3$, CH_3), 3.37 (m, CH), 3.72 (d, $J=4.5$, CH), 5.67 (s, OH), 6.82-7.19 (m, 4 CH_{Ar}).

103b: ($R^1 = \text{H}$, $R^2 = \text{n-Pr}$) Ausbeute: 69 %, farblose Kristalle, $R_f = 0,58$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Aceton } 95:5$), $^1\text{H NMR d}$: 0.94 (t, $J=7.2$, CH_3), 1.44-1.79 (m, 2 CH_2), 3.31 (m, CH), 3.42 (d, $J=1.9$, CH), 5.68 (s, OH), 6.82-7.19 (m, 4 CH_{Ar}).

*Synthese der 2-Alkyliden-[1,4]-benzodioxan-2-one **106**:*

In einem enghalsigen Erlenmeyerkolben werden 200 mg (1,03 mmol) des Oxiran-2-carbonsäure-(2-hydroxyphenyl)-esters **103a** in 4 ml trockenem Acetonitril (oder alternativ in DMF) gelöst und für 3 min im Microwellenofen bei 800 W bestrahlt. Auf das Vorhandensein von Wärmefallen (Erlenmeyerkolben mit Wasser oder Sand) ist bei der Verwendung von Haushaltsmicrowellengeräten zu achten! Anschließend wird das Lösungsmittel abgezogen und das Rohprodukt **106** an Kieselgel säulenchromatographisch mit Hexan/Ether 1:1 gereinigt.

*2-(1-Ethyliden)-[1,4]-benzodioxan-2-on **106a**:* Ausbeute: 44 %, farbloses Öl, $R_f = 0,82$,

$^1\text{H NMR d}$: 1.84 (d, $J=7.4$, CH_3), 6.34 (q, $J=7.4$, CH), 6.91-7.07 (m, 4 CH_{Ar}).

4.7 3,4-Dihydro-2H-[1,4]-benzoxazin-2-carbonsäureester

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Synthese der 3,4-Dihydro-2H-[1,4]-benzoxazin-2-carbonsäureester 108:

1,5 mmol des entsprechenden Glycidates **38** oder **43** werden mit 163 mg (1,5 mmol) o-Aminophenol **96** versetzt und 3 h ohne Lösungsmittel unter Rühren und in einer Argon-Atmosphäre auf 145 °C erhitzt. Nach dem Abkühlen wird das Rohprodukt **107** in einer kleinen Menge CH₂Cl₂/Aceton (95:5) aufgenommen und mit dem gleichen Lösungsmittelsystem säulenchromatographisch gereinigt. 1 mmol des 3-(2-Hydroxy-anilino)-2-hydroxycarbonsäureesters **107** wird in 4 ml trockenem CH₂Cl₂ in einer Argon-Atmosphäre gelöst und mit 288 mg (1,1 mmol) Ph₃P versetzt. Anschließend werden bei 0 °C 188 µl (1,2 mmol) DEAD in 1 ml CH₂Cl₂ zugetropft und die Mischung 1 h gerührt. Nach dem Einengen wird das Rohprodukt **108** säulenchromatographisch gereinigt (CH₂Cl₂/Aceton 95:5).

107a: Ausbeute: 64 %, R_f = 0,71, ¹H NMR d : 1.21 (d, J=6.7, CH₃), 3.63 (s, CH₃O), 3.86 (m, CH-N), 4.14 (d, J=2.3, CH-O), 6.57-6.73 (m, 4 CH_{Ar})

107b: Ausbeute: 57 %, R_f = 0,48, ¹H NMR d : 0.79 (t, J=7.0, CH₃), 1.23-1.48 (m, 2 CH₂), 3.66 (m, CH-N) 3.72 (s, CH₃O), 4.36 (d, J=2.8, CH-O), 4.60 (b, NH/OH) 6.50-6.72 (m, 4 CH_{Ar}).

(2S, 3S)-3-Methyl-3,4-dihydro-2H-[1,4]-benzoxazin-2-carbonsäuremethylester 108a:

Ausbeute: 40 %, farblose Kristalle, Fp = 94-95 °C (H/EE 8:2), [α]^D₂₀ = -160,6 °, R_f = 0,62,

¹H NMR d : 1.36 (d, J=4.8, CH₃), 2.63-2.66 (m, 2 CH₂), 3.74 (s, CH₃-O), 6.47 (s, NH), 6.64-6.91 (m, 4 CH_{Ar}),

¹³C NMR d : 14.2 (CH₃), 40.7 (CH-N), 44.6 (CH-O), 52.9 (CH₃-O), 115.8, 118.2, 120.6, 125.4 (CH_{Ar}), 138.4, 151.2 (C_{Ar}), 170.0 (CO),

C₁₁H₁₃NO₃ (207,25) ber.: C 63,74, H 6.34, N 6.76, gef.: C 63,59, H 6,49, N 6.77.

(2R, 3S)-3-Propyl-3,4-dihydro-2H-[1,4]-benzoxazin-2-carbonsäuremethylester 108b:

Ausbeute: 45 %, farbloses Öl, [α]^D₂₀ = -125,6 °, R_f = 0,55,

¹H NMR d : 0.85 (t, J=7.2, CH₃), 1.18-1.55 (m, 2 CH₂), 2.79 (m, CH-N), 2.88 (d, J=2.8, CH-O), 3.61 (s, CH₃-O), 6.12 (s, NH), 6.74-6.88 (m, 4 CH_{Ar}),

¹³C NMR d : 14.2 (CH₃), 20.9, 32.1 (CH₂), 42.1 (CH-N), 46.1 (CH-O), 52.7 (CH₃-O), 115.9, 120.6, 120.7, 124.7 (CH_{Ar}), 134.9, 149.5 (CH_{Ar}), 170.0 (CO),

HR-MS: C₁₃H₁₇NO₃ ber.: 235,1208, gef.: 235,1206.

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Synthese der 3-Hydroxy-2-(2-hydroxyphenylsulfanyl)-carbonsäurederivate 112 und der Alkensäurederivate 114 und 115:

1,5 mmol des entsprechenden Oxiran-2-carbonsäurederivates **38**, **43**, **109** oder **110** werden unter Argon in 2 ml trockenem EtOH gelöst und mit 155 µl (1,7 mmol) 2-Mercaptophenol **111** versetzt und 1 h unter RF erhitzt. Bei Oxiran-2-carbonsäureamiden **109** und **110** wird vorher eine katalytische Menge (10 µl) Et₃N zugegeben. Nach dem Abkühlen wird das Lösungsmittel abgezogen, der Rückstand mit CH₂Cl₂ aufgenommen und mit verdünnter NaHCO₃-Lösung gewaschen. Die organische Phase wird mit MgSO₄ getrocknet, eingengt und das Rohprodukt **112** säulenchromatographisch mit CH₂Cl₂/Aceton (95:5) gereinigt. 3-Hydroxy-2-(2-hydroxyphenylsulfanyl)-carbonsäure-amide **112** (XR³ = NR₂) werden mit CHCl₃/MeOH (9:1) eluiert. 1 mmol des entsprechenden 3-Hydroxy-2-(2-hydroxyphenylsulfanyl)-carbonsäurederivates **112** wird analog der AAV für **108** mittels 288 mg (1,1 mmol) Ph₃P und 188 µl (1,2 mmol) DEAD zu den Alkensäurederivaten **114** und **115** umgesetzt.

112a (R¹ = H, R² = n-Pr, XR³ = OMe): Ausbeute: 98 %, R_f = 0,66, ¹H NMR d : 0.95 (t, J=7.1, CH₃), 1.37-1.75 (m, 2 CH₂), 2.86 (d, J=7.8, CH-S), 3.56 (d, J=5.7, OH), 3.68 (s, CH₃-O), 3.92 (m, CH-O), 6.85-7.48 (m, 4 CH_{Ar}).

112b (R¹ = Me, R² = H, XR³ = Morph): Ausbeute: 89 %, R_f = 0,48, ¹H NMR d : 1.38 (d, J=6.3, CH₃), 3.32-3.76 (m, 4 CH₂), 3.71 (d, J=3.6, CH-S), 4.25 (m, CH-O), 4.61 (s, OH), 6.82-7.43 (m, 4 CH_{Ar}), 7.96 (s, OH).

112c (R¹ = H, R² = n-Pr, XR³ = Morph): Ausbeute: 98 %, R_f = 0,41, ¹H NMR d : 0.97 (t, J=7.0, CH₃), 1.36-1.68 (m, 2 CH₂), 3.31-3.88 (m, 4 CH₂/CH-S), 4.45 (d, J=8.7, CH-O), 6.90-7.53 (m, 4 CH_{Ar}), 7.75 (s, OH).

2-(2-Hydroxyphenylsulfanyl)-hex-2-ensäuremethylester 114a:

Ausbeute: 81 %, farbloses Öl (E/Z = 58/42), R_f = 0,63 (Hexan/Ether 1:1),

¹H NMR d : 0.85 (t, J=7.4, CH₃), 1.08-1.42 (m, 2 CH₂), 3.59 (s, CH₃-O), 4.05 (t, J=7.0, CH), 6.63-7.30 (m, 4 CH_{Ar}),

¹³C NMR d : 14.3 (CH₃), 22.0, 33.0 (CH₂), 52.7 (CH₃-O), 53.4 (CH), 116.1, 121.3, 131.7, 154.8 (CH_{Ar}), 119.0, 128.4, 158.3 (C_q), 167.4 (CO).

2-(2-Hydroxyphenylsulfanyl)-1-morpholin-4-yl-but-2-en-1-on 114b:

Ausbeute: 70 %, farblose Kristalle, Fp = 85-86 °C (H/EE 7:3), R_f = 0,54 (CH₂Cl₂/Aceton

95:5),

^1H NMR d: 2.11 (d, $J=6.8$, CH_3), 3.41-3.79 (m, 4 CH_2), 6.19 (q, $J=6.8$, CH), 7.00-7.66 (m, 4 CH_{Ar}), 8.35 (s, OH),

^{13}C NMR d: 15.3 (CH_3), 42.6, 47.5 ($\text{CH}_2\text{-N}$), 66.6 (2 CH-O), 116.2, 120.3, 131.8, 136.8 (4 CH_{Ar}), 133.2 (CH), 116.2, 130.4, 158.3 (C_{Ar}), 168.8 (CON),

$\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{NO}_3\text{S}$ (279,39) ber.: C 60,18, H 6,16, N 5,01, S 11,48, gef.: C 60,13, H 6,09, N 4,92, S 11,23.

2,3-Di-(2-hydroxyphenylsulfanyl)-1-morpholin-4-yl-hexan-1-on 115:

Ausbeute: 70 %, farblose Kristalle, Fp = 97-98 °C (H/EE 7:3), $[\alpha]_{20}^{\text{D}} = +21,1^\circ$, $R_f = 0,66$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Aceton}$ 95:5),

^1H NMR d: 0.89 (t, $J=7.2$, CH_3), 1.50-2.05 (m, 2 CH_2), 2.65 (m, CH), 2.93 (m, CH_2), 3.29-3.51 (3 CH_2), 3.89 (d, $J=9.4$, CH), 6.75-7.45 (m 8 $\text{CH}_{\text{Ar}}/2$ OH),

^{13}C NMR d: 13.9 (CH_3), 19.0, 34.0 (CH_2), 43.0, 46.3 ($\text{CH}_2\text{-N}$), 50.4, 51.5 (CH-S), 65.9, 66.4 ($\text{CH}_2\text{-O}$), 116.0, 116.2, 120.3, 121.0, 131.6, 132.6, 136.5, 137.4 (CH_{Ar}), 115.6, 117.6, 158.3, 158.7 (C_{Ar}), 170.6 (CON),

$\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{NO}_4\text{S}_2$ (433,64) ber.: C 60,93, H 6,29, N 3,23, S 14,79, gef.: C 60,75, H 6,29, N 3,16, S 14,79.

4.8 Versuche zur Friedel-Crafts-Alkylierung

Versuche zur Friedel-Crafts-Alkylierung mit Epoxiden, Allgemeine Versuchsbeschreibung:

Die Oxiran-2-carbonsäureamide oder -ester **117** wurden analog der AAV für **97** synthetisiert.

1 mmol des Oxiran-2-carbonsäureamides oder -esters **117** wird in 2 ml CH₂Cl₂ gelöst. Anschließend werden unter Argon und bei 0 °C 1-3 mmol der Lewis-Säure (AlCl₃, AlBr₃, SnCl₄, TiCl₄, ZnCl₂, BF₃, B(Et)₃, Ti(OiPr)₄, etc.) zugegeben und das Gemisch wird zwischen 0 und 50 °C 1-20 h unter Argon gerührt. Als weitere Lösungsmittel wurden auch CHCl₃, Ether und Benzol eingesetzt, in keinem Fall konnten Cyclisierungsprodukte gewonnen werden. Nach dem Quenchen mit verdünnter HCl wird die organische Phase mit MgSO₄ getrocknet, eingeengt und chromatographiert (CH₂Cl₂/Aceton 95:5 oder CHCl₃/MeOH 9:1)

(2S, 3R)-3-Chlor-2-hydroxy-hexansäure-(3-methoxy-phenylamid) 119a:

Ausbeute: 80-98 % (je nach verwendeter Lewis-Säure; beste Ausbeuten wurden mit ZnCl₂ in CH₂Cl₂ erzielt), farblose Kristalle, Fp = 122 °C (H/EE 7:3), [α]₂₀^D = +90,5 °, R_f = 0,79 (CH₂Cl₂/Aceton 95:5),

¹H NMR d : 0.93 (t, J=7.2, CH₃), 1.62-1.85 (m, 2 CH₂), 3.52 (d, J=3.7, OH), 3.82 (s, CH₃-O), 4.51-4.55 (m, 2 CH), 6.71-7.43 (m, 4 CH_{Ar}), 8.57 (s, NH),

¹³C NMR d : 13.8 (CH₃), 20.3, 33.7 (CH₂), 55.7 (CH₃-O), 65.4, 76.3 (CH), 106.2, 111.1, 112.6, 130.2 (CH_{Ar}), 138.3, 160.6 (C_{Ar}), 168.0 (CO),

C₁₃H₁₈NO₃Cl (271,77) ber.: C 57,45, H 6,69, N 5,16, Cl 13,04, gef.: C 57,10, H 6,76, N 5,12, Cl 13,01.

Synthese der Benzoyloxirane 121 und Versuche zur F.-C.-Alkylierung, Allgemeine Versuchsbeschreibung:

561 mg (3,0 mmol) 3-Bromanisol **120** werden unter Argon in 10 ml trockenem Ether gelöst. Bei -78 °C werden 2,0 ml (3,15 mmol) n-BuLi (1,6 M/Hexan) zugegeben und die Mischung wird innerhalb ½ h unter Rühren auf -40 °C erwärmt. Anschließend werden 3,0 mmol des Weinrebamides **39** oder **44** gelöst in 1 ml Ether hinzugegeben. Nach 2 h Rühren bei RT wird mit verdünnter NH₄Cl-Lösung gequencht und zweimal mit Ether extrahiert. Die organische Phase wird mit MgSO₄ getrocknet, eingeengt und säulenchromatographisch (Hexan/Ether 1:1) gereinigt. Ausbeuten: 56-78 %. Es wurde versucht, die Benzoyloxirane **121** analog der Beschreibung für **117** einer intramolekularen F.-C.-Alkylierung zu unterwerfen.

121a: (R¹ = H, R² = n-Pr) Ausbeute: 69 %, farbloses Öl, R_f = 0,49, ¹H NMR d : 1.02 (t, J=7.3, CH₃), 1.56-1.77 (m, 2 CH₂), 3.16 (m, CH), 3.88 (s, CH₃-O), 4.02 (d, J=2.0, CH),

7.16-7.64 (m, 4 CH_{Ar}).

2-Oxo-hexansäure-(3-methoxy-phenylamid) 124a: (R² = n-Pr)

Ausbeute: 71-85 % (je nach verwendeter Lewis-Säure), farblose Kristalle, R_f = 0,73 (CH₂Cl₂/Aceton 95:5),

¹H NMR d : 0.87 (t, *J*=7.2, CH₃), 1.33 (m, CH₂), 1.59 (m, CH₂), 2.79 (t, *J*=7.4, CH₂-CO), 3.79 (s, CH₃-O), 7.09-7.46 (m, 4 CH_{Ar}).

4.9 Versuche zur Addition von C-Nucleophilen

Synthese des 2-(1-Butyliden)-benzothiophenones 134:

200 mg (1,39 mmol) des Glycidesters **38** werden in 2 ml trockenem EtOH gelöst, unter Argon mit 184 μ l (1,53 mmol) 2-Bromthiophenol **131** versetzt und 5 h unter RF erhitzt. Nach dem Abkühlen auf RT wird das Lösungsmittel abgezogen und das Rohprodukt an Kieselgel (CH₂Cl₂/Aceton 95:5) säulenchromatographisch gereinigt. Der so erhaltene 2-(2-Bromphenylsulfanyl)-3-hydroxyester (310 mg, 0,93 mmol) wird in 1 ml trockenem DMF gelöst und bei 0 °C unter einer Argon-Atmosphäre mit 102 mg (1,5 mmol) Imidazol sowie mit 211 mg (1,4 mmol) TBDMS-Cl versetzt. Nach 1,5 d Rühren bei RT werden 10 ml H₂O zugegeben, und es wird zweimal mit Ether extrahiert. Die organische Phase wird mit MgSO₄ getrocknet, eingengt und das Rohprodukt säulenchromatographisch (Hexan/Ether 1:1, R_f = 0,31) gereinigt, um 404 mg (65 %) **132** zu erhalten.

200 mg (0,45 mmol) **132** werden unter Argon in 4 ml trockenem THF gelöst und bei -78 °C mit 0,6 ml t-BuLi (0,9 mmol, 1,5 M/Pentan) (oder alternativ dazu bei -100 °C mit 0,28 ml n-BuLi (0,45 mmol, 1,6 M/Hexan)) versetzt. Es wird 2 h bei diesen Temperaturen gerührt und anschließend zwischen -78 und 0 °C mit verdünnter NH₄Cl-Lösung gequenchet. Die Mischung wird zweimal mit Ether extrahiert, die organische Phase mit MgSO₄ getrocknet und säulenchromatographisch (Hexan/Ether 2:1, R_f = 0,63) gereinigt, um das 2-(1-Butyliden)-benzothiophenon **134** in Ausbeuten zwischen 44 und 60 % zu erhalten.

132: (PG = TBDMS) Ausbeute: 65 %, farbloses Öl, ¹H NMR d : -0.04 und 0.00 (s, (CH₃)₂Si), 0.77 (s, (CH₃)₃-C), 0.81 (t, J=7.3, CH₃), 1.20-1.85 (m, 2 CH₂), 3.83 (d, J=8.8, CH-S), 4.15 (m, CH-O), 6.95-7.52 (m, 4 CH_{Ar}).

2-(1-Butyliden)-benzothiophenon 134: Ausbeute: 44-60 %, hellgelbes Öl, ¹H NMR d : 0.93 (t, J=7.4, CH₃), 1.56 (m, CH₂), 2.28 (m, CH₂), 7.07-7.81 (m, 4 CH_{Ar}, CH).

Synthese des (2R,3S)-2-(1-Hydroxy-2-nitroethyl)-3-propyl-oxiranes 138:

Der Oxiran-2-carbaldehyd **40** (200 mg, 1,75 mmol) wird in 3 ml trockenem THF gelöst und mit 189 μ l (3,5 mmol) Nitromethan versetzt. Nach der Zugabe von 0,5 ml (0,5 mmol, 1 M/THF) TBAF wird die Mischung 2 h bei RT gerührt, anschließend eingengt und säulenchromatographisch (CH₂Cl₂/Aceton 95:5, R_f = 0,75) gereinigt.

Ausbeute: 60 %, hellgelbes Öl (DV = 69:31), ¹H NMR d : 0.89 (t, J=7.2, CH₃), 1.32-1.52 (m, 2 CH₂), 2.83 (m, CH-O), 2.96 (m, CH-O), 3.53 (s, OH), 4.26 (m, CH-OH), 4.48 (m, CH₂-NO₂).

Versuche, die Verbindung **138** mit H_2/Pd bei RT und einem Druck von 1 atm zu hydrieren, mißlingen.

Die Darstellung der Oxiran-2-carbonsäureamide **141** erfolgte analog der AAV für **97**.

5 Literaturverzeichnis

- [1] H. Inoue, T. Nagao, *Chronicles of Drug Discovery*, American Chemical Society, **1993**, 207-239
- [2] H. Kugita, H. Inoue, M. Ikezaki, S. Takeo, *Chem. Pharm. Bull.*, **1971**, *19*, 595-602
- [3] B. A. Bohm, *The Flavonoids-Advances in Research since 1986*, J. B. Harborne, Ed., Chapman & Hall, London, **1994**, 419
- [4] K. Böhm, *Die Flavonoide: Eine Übersicht über ihre Physiologie, Pharmakodynamik und therapeutische Anwendung*, Cantor: Aulendorf, **1967**
- [5] F. R. Japp, W. Maitland, *J. Chem. Soc.*, **1904**, *85*, 1490-1496
- [6] C. Sabate-Alduy, J. Bastide, P. Bernicot, M. J. Lematre, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1974**, 1942-1948
- [7] C. Sabate-Alduy, M. J. Lematre, *C. R. Acad. Sc.*, **1970**, *270C*, 1611-1613
- [8] V. Martinov, J. B. Belov, *Zh. Obshch Khim.*, **1962**, *32*, 1734-1738
- [9] W. Sucrow, M. Slopianka, H.-J. Vetter, *Chem. Ber.*, **1978**, *111*, 791-796
- [10] L. Mangatal, M. T. Adeline, D. Guenard, F. Gueriette-Voegelein, *Tetrahedron*, **1989**, *45*, 4177-4189
- [11] C. Djerassi, Ed, *Dictionary of Natural Products*, Chapman & Hall, London **1992**, *Vol 1*, 643
- [12] K. Iizuka, T. Kamijo, H. Harada, K. Akahane, T. Kubota, H. Umeyama, Y. Kiso, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1989**, 1678-1680
- [13] M. Nagai, F. Kojima, H. Naganawa, M. Hamada, T. Aoyagi, T. Takeuchi, *J. Antibiot.*, **1997**, *50*, 82-84
- [14] J. Rudolph, P. C. Sennhenn, C. P. Vlaar, K. B. Sharpless, *Angew. Chem*, **1996**, *108*, 2991-2995
- [15] a) E. Juaristi, *Enantioselective Synthesis of α -Amino Acids*, Wiley-VCH, **1997**, 100;
b) S. Saito, N. Bunya, M. Inaba, T. Moriwake, S. Torii, *Tetrahedron Lett.*, **1985**, *26*, 5309-5312
- [16] A. Elker, J. Lehmann, F. Zymalkowski, *Arch. Pharm. (Weinheim)*, **1979**, *312*, 26-34
- [17] C. G. Caldwell, S. S. Bondy, *Synthesis*, **1990**, 34-36
- [18] P. S. Manchand, K. C. Luk, P. S. Belica, S. C. Choudhry, C. C. Wei, M. Soukup, *J. Org. Chem.*, **1988**, *53*, 5507-5512

- [19] H. Inoue, M. Konda, T. Hashiyama, H. Otsuka, A. Watanaba, T. Nagao, *Chem. Pharm. Bull.*, **1997**, *45*, 1008-1026
- [20] T. Hashiyama, H. Inoue, M. Takeda, K. Aoe, K. Kotera, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, **1985**, 421-427
- [21] H. Inoue, M. Konda, T. Hashiyama, H. Otsuka, K. Takahashi, T. Nagao, *J. Med. Chem.*, **1991**, *34*, 675-687
- [22] A. Schwartz, P. B. Madan, E. Mohacsi, J. P. O'Brian, L. J. Todaro, D. L. Coffen, *J. Org. Chem.*, **1992**, *57*, 851-856
- [23] B. M. Adger, J. V. Barkley, S. Bergeron, M. W. Cappi, B. E. Flowerdew, M. P. Jackson, R. Mccague, T. C. Nugent, S. M. Roberts, *J. Chem. Soc. Perkin Trans I*, **1997**, 3501-3507
- [24] J. A. Vega, S. Cuento, A. Ramos, J. J. Vaquero, J. L. Garcia-Navio, J. Alvarez-Builla, *Tetrahedron Lett.*, **1996**, *37*, 6413-6416
- [25] T. Hashiyama, H. Inoue, M. Konda, M. Takeda, *Chem. Pharm. Bull.*, **1985**, *33*, 1256-1259
- [26] C. C. Culvenor, W. Davis, N. S. Heath, *J. Chem. Soc.*, **1949**, 278-282
- [27] E. Mohacsi, J. P. O'Brian, L. Todaro, *J. Heterocycl. Chem.*, **1990**, *27*, 1085-1089
- [28] A. Nangia, P. Bheema Rao, N. N. L. Madhavi, *J. Chem. Research (S)*, **1996**, 312-313
- [29] R. K. Boeckman, E. W. Thomas, *Tetrahedron Lett.*, **1976**, *17*, 4045-4048
- [30] S. Murata, T. Sugimoto, S. Matsuura, *Hetreocycles*, **1987**, *26*, 883-###
- [31] V. F. Martynov, G. Olman, *Zh. Obshch. Khim.*, **1955**, *25*, 1561-1566
- [32] K. Kato, T. Saino, R. Nishizawa, T. Takita, H. Umezawa, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, **1980**, 1618-1621
- [33] T. Hashiyama, H. Inoue, M. Takeda, S. Murata, T. Nagao, *Chem. Pharm. Bull*, **1985**, *33*, 2348-2358
- [34] H. El Meslouhi, E. M. Essassi, A. Zerzouf, M. Salem, C. Petrus, P. Viallefont, *Bull. Soc. Chim. Belg.*, **1996**, *105*, 785-786
- [35] T. A. Geissman, *The Chemistry of Flavonoid Compounds*; Pergamon: Oxford, **1962**
- [36] B. A. Bohm, *The Flavonoids*, J. B. Harborne, T. J. Mabry, H. Mabry, Eds.; Chapman & Hall, London, **1975**, 560
- [37] a) T. Patonay, A. Levai, C. Nemes, T. Timar, G. Toth et al., *J. Org. Chem.*, **1996**, *61*, 5375-5383 und weitere dort zitierte Referate
b) T. Patonay, G. Toth, W. Adam, *Tetrahedron Lett.*, **1993**, *34*, 5055-5058

- [38] a) H. van Rensburg, P. S. van Heerden, B. C. B. Bezuidenhout, D. Ferreira, *Tetrahedron*, **1997**, *53*, 14141-14152
b) H. van Rensburg, P. S. van Heerden, B. C. B. Bezuidenhout, D. Ferreira, *J. Org. Chem., Chem. Commun.*, **1996**, 2747-2748
- [39] a) J. C. Adam, L. Main, *Tetrahedron*, **1992**, *48*, 9929-9938
b) J. C. Adam, L. Main, *Tetrahedron*, **1991**, *47*, 4979-4990
- [40] F. A. Davis, M. C. Weismiller, *J. Org. Chem.*, **1990**, *55*, 3715-3717
- [41] T. Hashiyama, A. Watanabe, H. Inoue, M. Konda, M. Tekada, S. Murata, T. Nagao, *Chem. Pharm. Bull.*, **1985**, *33*, 634-641
- [42] C. C. J. Culvenor, W. Davies, J. A. Maclaren, P. F. Nelson, W. E. Savige, *J. Chem. Soc.*, **1949**, 2573-2577
- [43] J. Roggero, M. Audibert, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1971**, *11*, 4021-4027
- [44] M. Shiozaki, T. Hiraoka, H. Yanagisawa, H. Maruyama, N. Kishi, O. Oda, *Heterocycles*, **1986**, *24*, 1007-1012
- [45] S. Chackalamannil, N. Fett, M. Kirkup, A. Afonso, A. K. Ganguly, *J. Org. Chem.*, **1988**, *53*, 450-452
- [46] D. Häbich, W. Hartwig, L. Born, *J. Heterocycl. Chem.*, **1988**, *25*, 487-494
- [47] J. Q. Wang, W. S. Tian, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, **1996**, 209-212
- [48] P. H. J. Carlsen, T. Katsuki, V. S. Martin, K. B. Sharpless, *J. Org. Chem.*, **1981**, *46*, 3936-3938
- [49] S. Nahm, S. M. Weinreb, *Tetrahedron Lett.*, **1981**, *22*, 3815-3818
- [50] A. J. Mancuso, D. Swern, *Synthesis*, **1981**, 165-185
- [51] Y. Petit, C. Sanner, M. Larcheveque, *Synthesis*, **1988**, 538-540
- [52] Y. Petit, M. Larcheveque, *Org. Synthesis*, **1997**, *75*, 37-44
- [53] K. Mori, H. Iwasawa, *Tetrahedron*, **1980**, *36*, 87-90
- [54] E. Gründemann, *Angew. Chem.*, **1969**, *81*, 467
- [55] B. T. Gillis, J. D. Hagarty, *J. Am. Chem. Soc.*, **1965**, *87*, 4576-4579
- [56] S. Sommer, *Chemistry Lett.*, **1977**, *6*, 583-586
- [57] Y. Petit, M. Bendrider, M. Blain, J.-M. Leclercq, *Theochem*, **1998**, *428*, 27-34
- [58] K. Woydowski, J. Fleischhauer, J. Schiffer, J. Liebscher, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, **1999** (im Druck)
- [59] V. Sniekus, *Chem. Rev.*, **1990**, *90*, 879-933
- [60] H. Takahashi, Y. Kubota, L. Fang, S. Li, M. Onda, *Chem. Pharm. Bull.*, **1986**, *34*,

4597-4604

- [61] D. L. Hughes, *Org. Reactions*, **1992**, *42*, 335-346
- [62] N. Clausson-Kaas, F. Ostermayer, E. Renk, R. Denss, *US-Patent 452528*, **1965** ;
Chem. Abstr., **1968**, *69*, 96746
- [63] J. M. Chong, K. B. Sharpless, *J. Org. Chem.*, **1985**, *50*, 1560-1563
- [64] S. K. Taylor, G. H. Hockerman, G. L. Karrick, S. B. Lyle, S. B. Schramm, *J. Org. Chem.*, **1983**, *48*, 2449-2452
- [65] K. Kato, M. Ono, H. Akida, *Tetrahedron: Asymmetry*, **1997**, *8*, 2295-2298
- [66] F. G. Weber, H. Giese, H. Köppel, M. Reinhold, R. Ströbel, *J. Prakt. Chem.*, **1985**, *327*, 133-143
- [67] H. Möhrle, R. Schaltenbrandt, *Pharmazie*, **1985**, *40*, 387-393
- [68] E. Winterfeldt, *Prinzipien und Methoden der Organischen Chemie*, Vieweg-Verlag, Braunschweig, **1988**, 14
- [69] B. Riemer, O. Hofer, H. Greger, *Phytochemistry*, **1997**, *45*, 337-341
- [70] J. Gorzynski Smith, *Synthesis*, **1984**, 629-656
- [71] D. D. Perrin, W. L. F. Armarego, *Purification of Laboratory Chemicals*, Pergamon Press, Oxford, **1988**
- [72] M. Fukuyama, M. Natatsuka, Y. Kishi, *Tetrahedron Lett.*, **1976**, *17*, 3393-3396

Hiermit versichere ich, Karsten Woydowski, daß die vorliegende Dissertation selbständig und ohne unerlaubte Hilfe angefertigt wurde.