

## 68. Stereoselektive Synthese von (2*S*,6*S*)-2,6-Diaminoheptandisäure und von unsymmetrischen Derivaten der *meso*-2,6-Diaminoheptandisäure

von Guido Bold<sup>1)</sup>\*, Thomas Allmendinger<sup>1)</sup>, Peter Herold<sup>1)</sup>, Luzia Moesch<sup>2)</sup>, Hans-Peter Schär<sup>2)</sup> und Rudolf O. Duthaler

Zentrale Forschungslaboratorien, Ciba-Geigy AG, Postfach, CH-4002 Basel

(25. II. 92)

---

### Stereoselective Synthesis of (2*S*,6*S*)-2,6-Diaminoheptanedioic Acid and of Unsymmetrical Derivatives of *meso*-2,6-Diaminoheptanedioic Acid

Specific inhibition of enzymes of the diaminopimelate pathway (L-lysine biosynthesis) should, in principle, lead to selective antibacterial agents or herbicides. For this purpose, enantioselective syntheses were devised for (2*S*,6*S*)-2,6-diaminoheptanedioic acid (L,L-diaminopimelate, **1**), (2*R*,6*S*)-2,6-diamino-2-methylhept-3-enedioic acid (**10**), (2*R*,6*S*)-2,6-diaminohept-3-enedioic acid (**9**), (2*R*,6*S*)-2,6-diamino-4-fluorohept-3-enedioic acid (**42**), and (2*S*,6*S*)-2,6-diamino-3-chloroheptanedioic acid (**5**). The *Schöllkopf* bislactim-ether methodology was applied to control the configuration of C(2) and C(6) of **1**, C(2) of **10**, as well as C(6) of **9** and **42**. Semialdehyde derivatives of L-glutamate afforded C(6) of **10** and **5**, while the (*R*)-configured C(2) of **9** and **42** were derived from L-serine. For this purpose, the synthesis of the *Garner* aldehyde **32** has been improved. As chromatographic purifications and the low temperatures for the reduction of the carboxylic acid are eliminated, this valuable intermediate can now be prepared in bulk quantities. An enantio- and diastereoselective aldol addition of a glycine titanium-enolate was applied for the construction of **5** (C(2) and C(3)). As all chiral building blocks and reagents used are available in both enantiomeric forms, these routes should also be suitable for the selective synthesis of the other stereoisomers of these bis( $\alpha$ -amino acids).

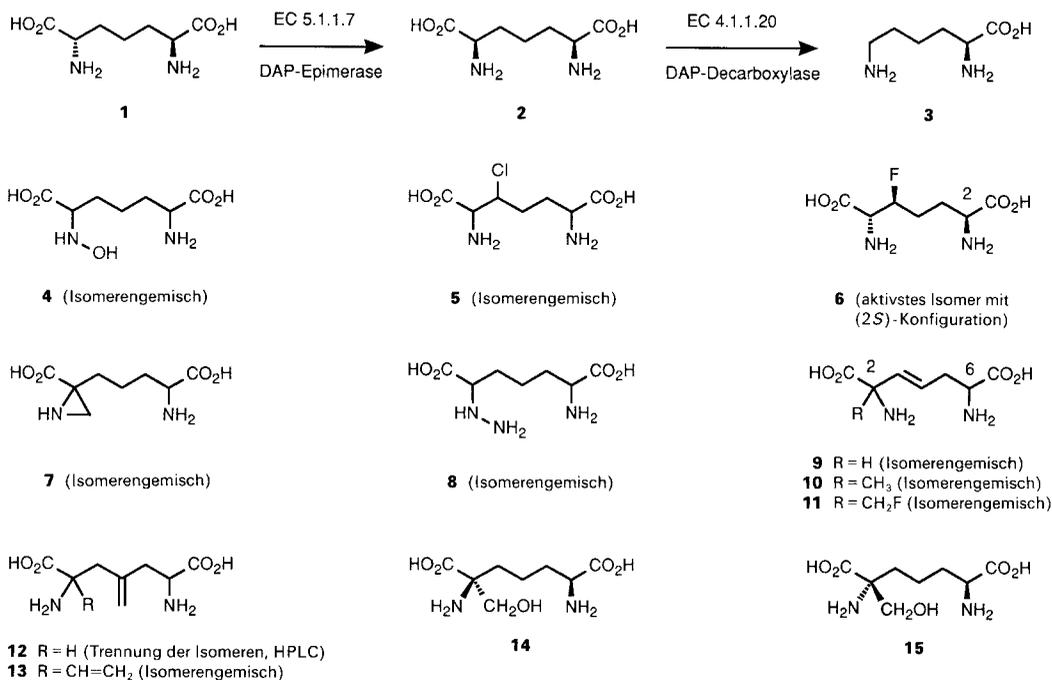
---

**Einleitung.** – (2*S*,6*S*)-2,6-Diaminoheptandisäure (Diaminopimelinsäure, **1**) und das *meso*-Isomere **2** sind natürliche Bis( $\alpha$ -aminosäuren), die in Bakterien und höheren Pflanzen ausgehend von Aspartat synthetisiert werden. Das (2*S*,6*S*)-Isomer **1** wird von der Diaminopimelinsäure-Epimerase (DAP-Epimerase, EC 5.1.1.7) zu **2** isomerisiert, welches seinerseits durch die Diaminopimelat-Decarboxylase (DAP-Decarboxylase, EC 4.1.1.20) zu der proteinogenen Aminosäure L-Lysin **3** abgebaut wird [1] (*Schema 1*). Die *meso*-Form **2** ist ausserdem ein wichtiger Bestandteil des Peptidoglycans, aus welchem die Zellwände der meisten *Gram*-negativen und vieler *Gram*-positiven Bakterien aufgebaut sind [2]. Diaminopimelinsäure kommt auch in kleineren Peptiden vor, wie *FK-156* und *FK-565*, Immunostimulantien, welche von *Streptomyces* ausgeschieden werden [3], sowie im trachealen Cytotoxin von *Bordetella Pertussis* [4]. Aus diesem Profil von biologischer Aktivität resultiert ein interessantes Anwendungspotential für Diaminopimelinsäure und analogen Verbindungen. So wurden bereits Di- und Tripeptide mit immunstimulierender Wirkung, Anregung der Produktion von Tumor-Nekrosis-Faktor (TNF) und Interleukin-2 (*IL-2*), hergestellt [5].

<sup>1)</sup> Derzeitige Adresse: Division Pharma, Ciba-Geigy AG, Postfach, CH-4002 Basel.

<sup>2)</sup> Derzeitige Adresse: Division Agro, Ciba-Geigy AG, Postfach, CH-4002 Basel.

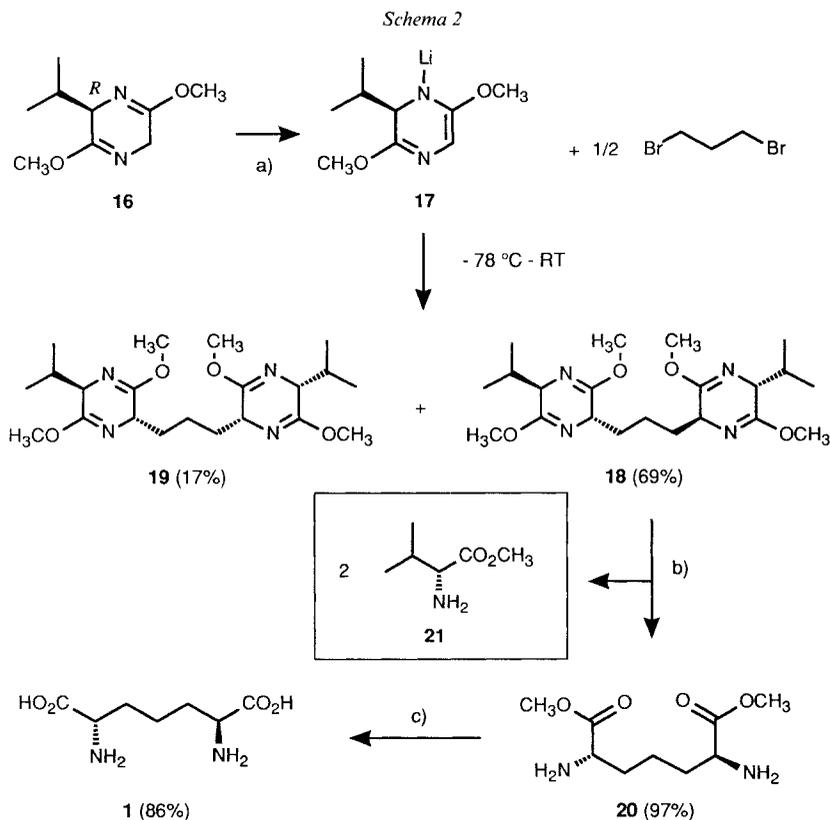
Schema 1



Da der Diaminopimelinsäure-Metabolismus in Säugern fehlt – L-Lysin ist eine essentielle Aminosäure, die mit der Nahrung aufgenommen werden muss [6] –, sollten Enzym-Inhibitoren der Lysin-Biosynthese spezifisch auf Bakterien und Pflanzen wirken. Es erstaunt deshalb nicht, dass bereits mehrere Arbeiten zur Inhibition von Succinyl-CoA: Tetrahydrodipicolinat-*N*-succinyl-Transferase [7], *N*-Succinyl-L-diaminopimelat-Desuccinylase (EC 3.5.1.18) [8], DAP-Epimerase (EC 5.1.1.7) [9] und DAP-Decarboxylase (EC 4.1.1.20) [10] erschienen sind. Bis anhin sind die besten Inhibitoren für DAP-Epimerase das *N*-Hydroxy-Derivat **4** ([9a],  $K_i$ : 5,6  $\mu\text{M}$ ), die  $\beta$ -Chloro-Verbindung **5** ([9b,c],  $K_i$ : 0,2  $\mu\text{M}$ ), das Fluoro-Analog **6** ([9b,f],  $IC_{50}$  = 4  $\mu\text{M}$ ) und das interessante Aziridin **7**, ein irreversibler ('mechanism-based') Inhibitor ([9d,e],  $K_i/k_i^{\text{calc}}$  = 5,5  $\mu\text{M}$ ). Wegen der hohen Spezifität der DAP-Decarboxylase ist es schwieriger, gute Inhibitoren zu finden. Inhibition wurde mit dem *N*-Amino-Derivat **8** ([10c],  $K_i$ : 0,1 mM) und dem  $\beta,\gamma$ -ungesättigten Analogon **9** ([10a,b],  $K_i$ : 0,18 mM) beobachtet, aber schon  $\alpha$ -Methylierung bzw. Fluoromethylierung von **9** ( $\rightarrow$  **10** [10b] bzw. **11** [11]) hebt die Inhibition auf (Schema 1). Trotz diesen Bemühungen wurde bis jetzt mit diesem Prinzip nur schwache antibiotische Wirkung erzielt, welche zum Teil nicht mit den *in vitro* gemessenen Inhibitionswerten korreliert. So ist zum Beispiel das 4-Methyliden-Derivat **12** [10a,b] sowie das  $\alpha$ -Vinyl-Analogon **13** [12] antibakteriell wirksam, obwohl es nur ein schwacher nicht-kompetitiver Inhibitor der DAP-Epimerase ist. Antibakterielle Wirkung zeigen auch Di- und Tripeptide von 2-Aminoheptandisäure [5b] [7] [13], während Phosphonsäure-Analoga von Diaminopimelinsäure keine biologische Wirkung zeigen [14].

Mit einigen Ausnahmen [10c] wurden die oben erwähnten Inhibitionsstudien ausschliesslich mit bakteriellen Enzymen durchgeführt. Es ist geplant, die weniger gut charakterisierten pflanzlichen Enzyme [1c,d,e] zu isolieren [15] und auf ihre Hemmbarkeit zu untersuchen. Die vorliegende Arbeit beschreibt stereoselektive Synthesen von isomerenreiner (2*S*,6*S*)-2,6-Diaminopimelinsäure **1** und von unsymmetrisch substituierten *meso*-Diaminopimelinsäure-Derivaten. Ein Teil dieser Untersuchungen wurde bereits in Kurzzusammenfassungen veröffentlicht [16] [17]. Die meisten in *Schema 1* gezeigten Verbindungen wurden bis jetzt nur als statistische Isomergemische hergestellt und getestet. Diaminopimelinsäure [5c] [18] und das 4-Methyliden-Analogon **12** [10a,b] wurden auf mühsame Weise chromatographisch in die Stereoisomeren aufgetrennt. Stereoselektive Synthesen wurden erst in jüngster Zeit für das  $\beta$ -Fluoro-Derivat **6** und drei Diastereoisomere [9f] sowie für die zwei  $\alpha$ -(Hydroxymethyl)-Derivate **14** und **15** [19], Vorläufer für isomerenreine Aziridine **7**, beschrieben (*Schema 1*).

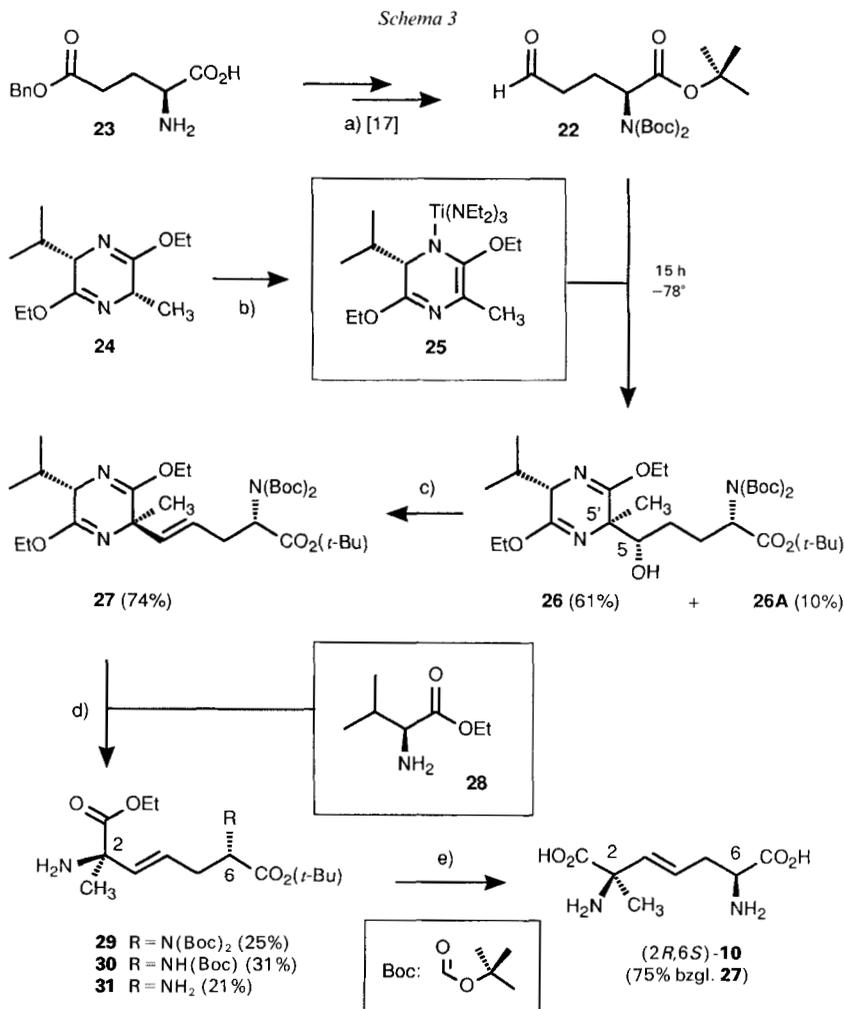
**Synthesen.** – Nach der Methode von Schöllkopf und Mitarbeitern [20] wurde der aus cyclo(D-Val-Gly) hergestellte Bislaktim-ether **16** [20d] mit BuLi deprotoniert und das Li-Derivat **17** mit  $\frac{1}{2}$  equiv. 1,3-Dibromopropan alkyliert. Dabei isolierte man die



a) 1 equiv. BuLi/THF, -78°. b) 4 equiv. HCl/0,1N in H<sub>2</sub>O/MeCN 1:1, 38 h RT. c) 1. 5N HCl, ↑↓; 2. H<sub>2</sub>O, Dowex 50W.

beiden stereoisomeren Produkte **18** und **19** in 69% bzw. 17% Ausbeute<sup>3</sup>). Das gewünschte Isomer **18** wurde durch streng kontrollierte Hydrolyse zum Diester **20** und D-Valin-methyl-ester (**21**) gespalten. Saure Hydrolyse gab schliesslich **1** in 83% Ausbeute bez. **18**; 98,4% stereoisomerenrein gemäss Kapillar-GC (*Chirasil-Val*<sup>®</sup> [22], *Schema 2*).

Wie in *Schema 3* gezeigt, wurde für die Synthese der  $\beta,\gamma$ -ungesättigten Aminosäure (2*R,6S*)-**10** wiederum die Bislaktim-ether-Methode von *Schöllkopf* [20a-c] angewandt.



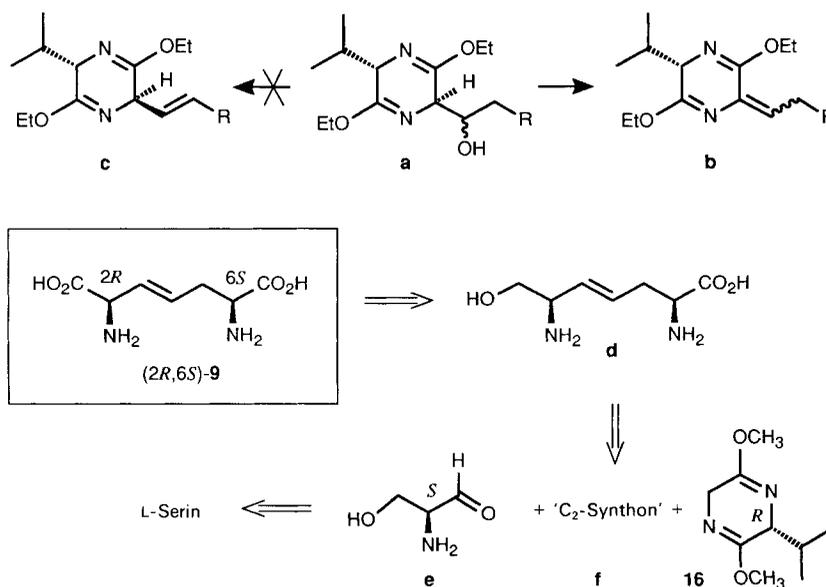
a) 1. Isobutylen, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>/Dioxan; 2. Boc<sub>2</sub>O/Et<sub>3</sub>N/H<sub>2</sub>O; 3. Boc<sub>2</sub>O/Et<sub>3</sub>N/*p*-(*N,N*-Dimethylamino)pyridin/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; 4. H<sub>2</sub>, Pd/C/EtOH; 5. 1-Chloro-*N,N,2*-trimethylprop-1-enylamin/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; 6. H<sub>2</sub>, Pd/C, 2,6-Lutidin/THF [17].  
 b) 1. BuLi/Hexan; 2. (Et<sub>2</sub>N)<sub>3</sub>TiCl [37]/Hexan/THF, -78°. c) Et<sub>2</sub>N-SF<sub>3</sub> (DAST)/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Pyridin, -78° → RT.  
 d) 3 equiv. HCl/0.1N in H<sub>2</sub>O/MeCN 1:1, 10 Tage RT. e) 1. 5N HCl, 1 h, ↑↓; 2. H<sub>2</sub>O, *Dowex 50W*.

<sup>3</sup>) Erstaunlicherweise ist die analoge Reaktion mit 1,2-Dibromoethan nicht erfolgreich, da Redoxprozesse (Kopplung zweier lithierter Bislaktim-ether) die Alkylierung konkurrenzieren [21].

Das (6*S*)-konfigurierte  $\alpha$ -Aminosäure-Zentrum wurde mit dem geschützten Glutamat- $\delta$ -semialdehyd **22**, der wie früher beschrieben aus L-Glutaminsäure- $\delta$ -monobenzyl-ester **23** hergestellt wurde [17], eingeführt. Addition des deprotonierten cyclo(Val-Ala-bislaktim-ethers) **24** [23] an **22** induzierte das (2*R*)-Zentrum, wobei zur Verbesserung der Diastereoselektivität das Li-Salz von **24** mit (Et<sub>2</sub>N)<sub>3</sub>TiCl zu **25** transmetalliert wurde [24]. Dabei wurden neben 10% eines stereoisomeren Produktes 61% **26** isoliert, dem aus Analogie zu ähnlichen Umsetzungen die (5*S*,5'*R*)-Konfiguration zugeordnet wurde. Wie schon in anderen Fällen beobachtet [25], gab Behandlung des Alkohols **26** mit Et<sub>2</sub>N-SF<sub>3</sub> nicht F-Substitution, sondern glatte Eliminierung zum gewünschten (*E*)-Olefin **27**. Hydrolyse des Bislaktim-ethers gab neben L-Valin-methyl-ester **28** infolge partieller Abspaltung der *tert*-Butyl-carbam- Schutzgruppen ein *ca.* (1:1:1)-Gemisch **29/30/31**, welches nach chromatographischer Auftrennung durch saure Ester-Hydrolyse in (2*R*,6*S*)-**10** übergeführt wurde. Gemäss <sup>13</sup>C-NMR enthält (2*R*,6*S*)-**10** ein Nebenprodukt, am ehesten das C(6)-Epimere. Da der Vorläufer **27** isomerenrein war, muss angenommen werden, dass die saure Hydrolyse oder die Chromatographie von **29**, **30** und **31** für die Epimerisierung verantwortlich ist.

Die stereoselektive Synthese der  $\beta,\gamma$ -ungesättigten Bis( $\alpha$ -aminosäure) (2*R*,6*S*)-**9** stellt eine besondere Herausforderung dar. Im Gegensatz zu (2*R*,6*S*)-**10** (Schema 3) mit einem Alkyl-Substituenten an C( $\alpha$ ) kann C(2) in diesem Fall nicht nach der Bislaktim-ether-Methode [20a-c] aufgebaut werden, da bei der Dehydratisierung eines Zwischenproduktes **a** der Vorläufer **b** einer  $\alpha,\beta$ -ungesättigten  $\alpha$ -Aminosäure zu erwarten ist (vgl. auch [25]) und das gewünschte  $\beta,\gamma$ -ungesättigte Regioisomer **c** nur in speziellen Fällen zugänglich ist [26] (Schema 4). Von den verschiedenen Methoden, welche zur Synthese der besonders racemisierungs- und isomerisierungsfreudigen  $\beta,\gamma$ -ungesättigten Aminosäuren entwickelt wurden [27], ist die Olefinierung eines geschützten Serin-aldehydes gefolgt von

Schema 4

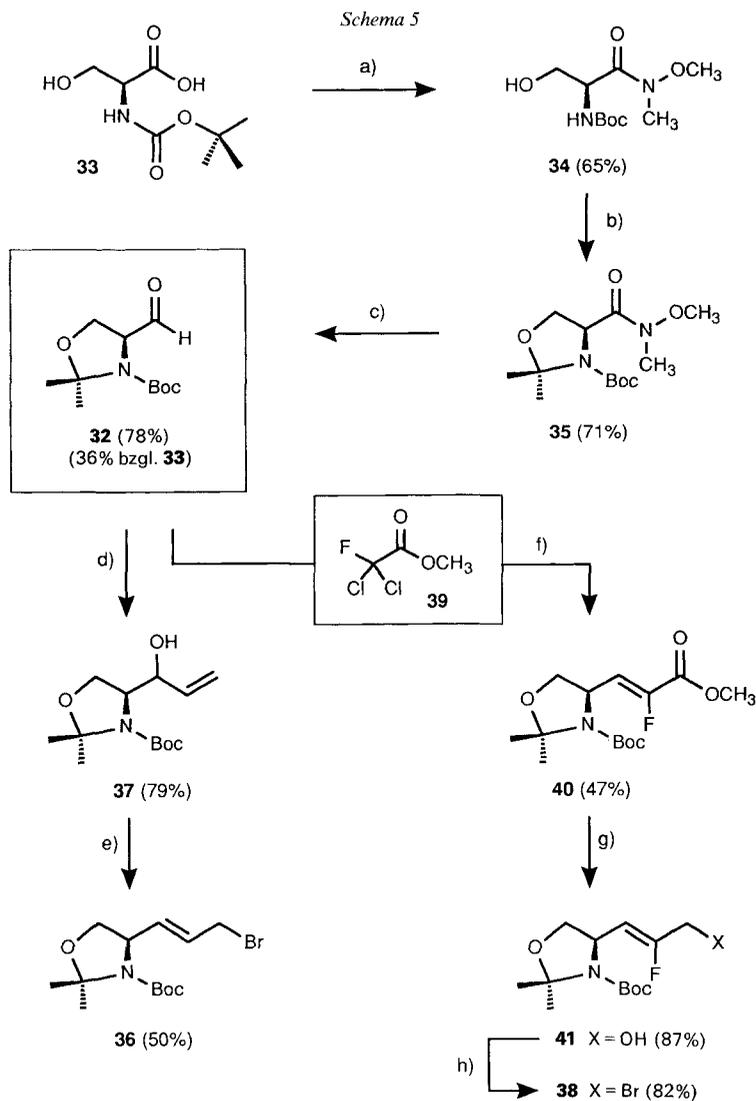


Chromsäure-Oxidation der Serin-Seitenkette [28] neben der enzymatischen Racemat-Spaltung [29] die versatilste. Komplizierteste Seitenketten können so ohne Racemisierungsgefahr eingeführt werden. Der Schwachpunkt ist hier die Oxidation des primären Alkohols zur Carbonsäure am Ende der Sequenz, die neben ökologischen Bedenken (Chromsäure) oft Anlass zu geringen Ausbeuten gibt. Zur Lösung dieses Problemes haben wir kürzlich eine Alternativmethode entwickelt. Ausgehend von Cystein statt Serin kann hier die analoge Oxidation der Methylthiol-Seitenkette auf sehr milde und effiziente Weise mit Singulett-O<sub>2</sub> bewerkstelligt werden [30]. Die auf diesem Prinzip basierende retrosynthetische Analyse für (2*R*,6*S*)-**9** ist in *Schema 4* dargestellt. Zum Aufbau des direkten Vorläufers **d** wird neben dem Serin-aldehyd **e** und einem C<sub>2</sub>-Synthon **f** zur Stereokontrolle des zweiten (*S*)-konfigurierten Aminosäure-Zentrums C(6) der cyclo(D-Val-Gly-bislaktim-ether) **16** gebraucht.

Als geeignetes Serin-aldehyd-Derivat hat sich das von *Garner* und Mitarbeitern eingeführte *tert*-Butyl-carbammat-geschützte 4-Formyl-oxazolidin **32** bewährt [31]. Wie in *Schema 5* gezeigt, haben wir die Synthese von **32** leicht modifiziert. Derivatisierung von Boc-Serin **33** als *N,O*-Dimethylhydroxamsäure **34** gemäss [32] gibt kristalline Zwischenprodukte, und die Reduktion von **35** zum Aldehyd **32** kann mit LiAlH<sub>4</sub> oder DIBAH bei 0° statt –78° durchgeführt werden. Ausgehend von **33** kann **32** so ohne chromatographische Reinigung in grösseren Mengen hergestellt werden (36% Totalausbeute, 95–98% ee). Das für die anschliessende Alkylierung von **16** benötigte Allyl-bromid **36** wurde durch Br-Substitution unter 1,3-Umlagerung des bekannten Allyl-alkohols **37** [33] erhalten (*Schema 5*). Ebenfalls aus **32** wurde auch das analoge, an C(2') F-substituierte Allyl-bromid **38** hergestellt, welches schon in anderem Zusammenhang gebraucht wurde [28b]. Olefinierung mit Dichlorofluoroessigsäure-methylester **39** unter *Reformatsky*-Bedingungen [34] lieferte den Ester **40**, welcher sich in guter Ausbeute mit DIBAH zum Allyl-alkohol **41** reduzieren liess. Trotz dem induktiven Effekt des elektronegativen F-Substituenten verlief die Bromierung von **41** mit CBr<sub>4</sub>/Ph<sub>3</sub>P zu **38** und auch die nachfolgende Alkylierung von **16** (vgl. *Schema 6*) ohne Probleme.

Die weiteren Umsetzungen von **36** und **38** zu den  $\beta,\gamma$ -ungesättigten (2*R*,6*S*)-konfigurierten 2,6-Diaminopimelinsäuren **9** und **42** sind in *Schema 6* gezeigt. Lithiierung von **16** [20d] und Umsetzung mit **36** bzw. **38** gab die Alkylierungsprodukte **43** bzw. **44** mit guter Stereoselektivität und Ausbeute. Bei der Hydrolyse der Bislaktim-ether wurden auch die Oxazolidin-Ringe gespalten, so dass nach der Carbamoylierung der freien Amino-Gruppen die Boc-geschützten Hydroxymethyl-Derivate **45** bzw. **46** isoliert wurden. Die basische Verseifung der Methyl-ester ( $\rightarrow$ **47** bzw. **48**) wurde vor der Oxidation zur  $\beta,\gamma$ -ungesättigten Disäure durchgeführt. Die mässige Ausbeute der letzten zwei Schritte ist durch die Chromsäure-Oxidation zu den Disäuren **49** bzw. **50** bedingt. Zur Spaltung der *N*-Schutzgruppen wurden die freien Carboxylate zunächst mit Bis(*N,O*-trimethylsilyl)-acetamid silyliert und anschliessend *in situ* mit einem grossen Überschuss Me<sub>3</sub>SiBr behandelt<sup>4)</sup>. Laut <sup>1</sup>H- und <sup>13</sup>C-NMR enthalten die Bis(aminosäuren) (2*R*,6*S*)-**9** bzw. (2*R*,6*S*)-**42** 5–10% eines Stereoisomeren, was die Empfindlichkeit solcher  $\beta,\gamma$ -ungesättig-

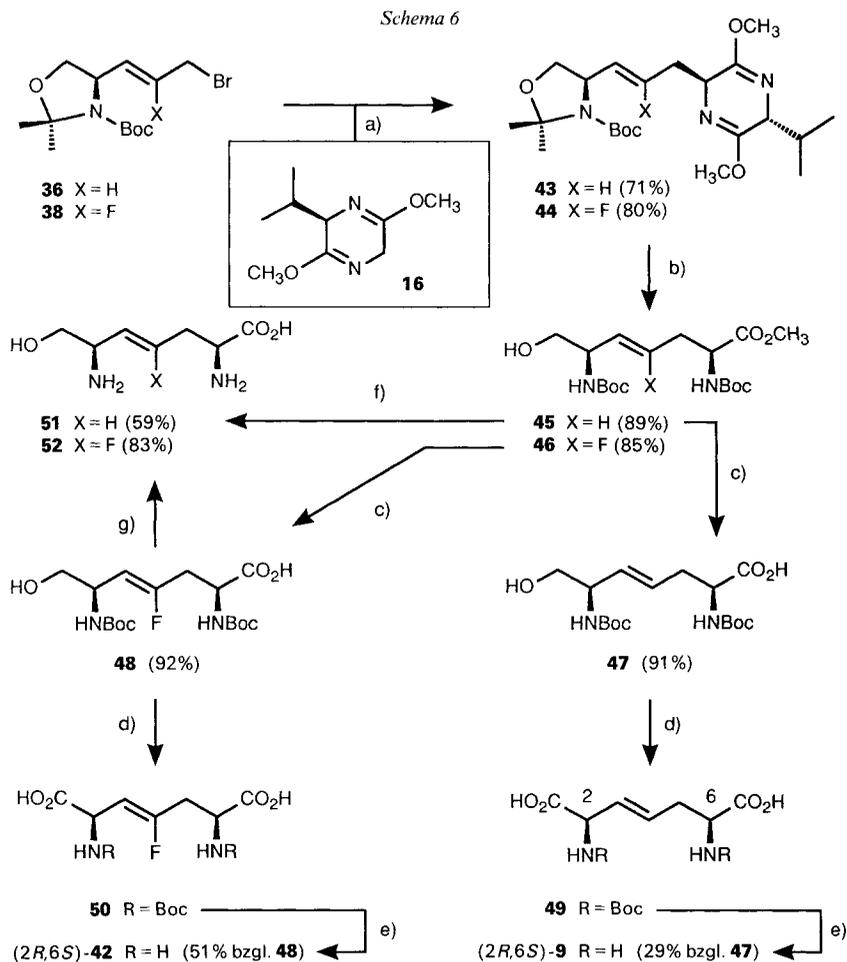
<sup>4)</sup> Wie wir später durch NMR-Experimente zeigen konnten, ist diese *tert*-Butyl-carbammat-Spaltung nicht, wie ursprünglich angenommen (vgl. auch [28b]), eine Desalkylierung durch Me<sub>3</sub>SiBr, sondern durch Feuchtigkeit bedingt. Vermutlich würden diese Umsetzungen mit Me<sub>3</sub>SiCl/PhOH [35] oder Me<sub>3</sub>SiBr/PhOH [30] effizienter durchgeführt. Eine Silylierung der Carbonsäuren ist aber in jedem Fall zu empfehlen.



a) 1.  $\text{ClCO}_2(\text{i-Bu})/N\text{-Methylmorpholin}$ ; 2.  $\text{HNCH}_3(\text{OCH}_3)/\text{THF}$ ,  $-25^\circ \rightarrow \text{RT}$ . b) 2,2-Dimethoxypropan/ $\text{Pyridinium-}p\text{-toluolsulfonat}$  (PPTS),  $\uparrow \downarrow$ . c)  $\text{LiAlH}_4/\text{Et}_2\text{O}$ ,  $0^\circ$ . d) Vinylmagnesium-bromid/ $\text{THF}$ ,  $0^\circ \rightarrow \text{RT}$ . [33b, c]. e)  $\text{CBr}_4$ ,  $\text{Ph}_3\text{P}/\text{DMF}$ ,  $0^\circ \rightarrow \text{RT}$ . f)  $\text{FCl}_2\text{CCO}_2\text{CH}_3$ ,  $\text{Zn-CuCl}$ ,  $\text{Ac}_2\text{O}$ , Molekularsieb/ $\text{THF}$ ,  $\uparrow \downarrow$  [34]. g)  $\text{DIBAH}/\text{Et}_2\text{O}$ , 2 h,  $0^\circ$ . h)  $\text{CBr}_4$ ,  $\text{Ph}_3\text{P}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 2 h,  $0^\circ$ .

ten Aminosäuren belegt. Vor der Oxidation waren die Zwischenprodukte isomerenrein, was durch NMR der freien  $\omega$ -Hydroxy-diaminosäuren **51** bzw. **52** belegt wurde. Diese Derivate wurden ausgehend von **45** bzw. **48** durch saure Hydrolyse erhalten.

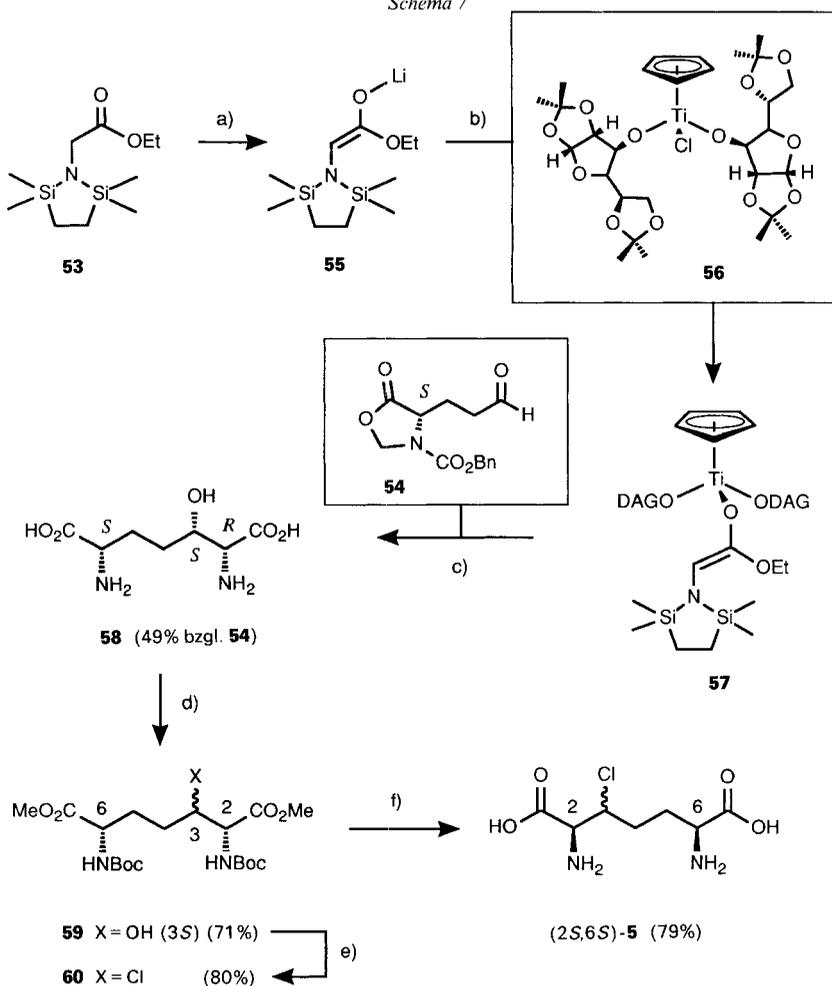
Das  $\beta$ -Cl-Derivat (2*S*,6*S*)-**5** wurde ausgehend vom Glycin-ethyl-ester **53** und dem Glutamat- $\delta$ -semialdehyd **54** [17] [36] synthetisiert (Schema 7). Wie bereits früher be-



a) 1. BuLi/THF,  $-60^{\circ}$   $\rightarrow$   $-70^{\circ}$ ; 2. **36** bzw. **38**/ $-78^{\circ}$   $\rightarrow$  RT. b) 1. 3–4 equiv. HCl/0.1N in H<sub>2</sub>O/MeCN 1:1, 2–4 Tage RT.; 2. Boc<sub>2</sub>O, NaHCO<sub>3</sub>/H<sub>2</sub>O/MeCN, RT. c) NaOH/H<sub>2</sub>O/MeOH 1:1, 18–23 h, 0°. d) CrO<sub>3</sub>–H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>/Aceton/H<sub>2</sub>O, 0°  $\rightarrow$  RT. e) 1. Bis(*N*,*O*-trimethylsilyl)acetamid (BSA)/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 1 h, RT.; 2. 6–10 equiv. Me<sub>3</sub>SiBr/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 2–3 Tage RT.; 3. H<sub>2</sub>O, Dowex 50W. f) 1. 5N HCl/2.5 h, 65°; 2. H<sub>2</sub>O, Dowex 50W. g) 1. CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H/0°  $\rightarrow$  RT.; 2. H<sub>2</sub>O, Dowex 50W.

schrieben [16] [17] lieferte Lithiierung von **53** zum Li-Enolat **55** gefolgt von Transmetallierung mit dem chiralen Ti-Komplex **56** das Ti-Enolat **57**, welches nach Aldol-Reaktion mit **54** und Hydrolyse stereoselektiv zur (*2R,3S,6S*)-konfigurierten  $\beta$ -Hydroxy-diaminopimelinsäure **58** führte. Die Verbindung **58** und einige Stereoisomere wurden kürzlich auf anderem Weg erhalten [9f]. Durch säure-katalysierte Veresterung und Carbamoylierung erhielt man das geschützte Derivat **59**. Das Chlorid **60** mit einheitlicher, aber nicht ermittelter C(3)-Konfiguration resultierte bei der Behandlung des Alkohols **59** mit *N*-Chlorosuccinimid/Ph<sub>3</sub>P. Saure Hydrolyse führte schliesslich zur freien Bis(aminosäure) (*2S,6S*)-**5**.

Schema 7



a) Li-cyclohexyl-isopropylamid/THF, 1 h,  $-78^\circ$ . b) 1,1 equiv. **56**, 17 h,  $-78^\circ$ . c) 1. 17 h,  $-78^\circ \rightarrow \text{RT}$ .; 2. wässrige Aufarbeitung; 3. 5N HCl, 2 h,  $100^\circ$ . d) 1.  $\text{CH}_3\text{OH}$ ,  $\text{SOCl}_2/\uparrow$ ; 2.  $\text{Boc}_2\text{O}$ ,  $\text{NaHCO}_3/\text{H}_2\text{O}/\text{Dioxan}$  1:1, RT. e) *N*-Chlorosuccinimid,  $\text{Ph}_3\text{P}/\text{THF}$ , RT. f) 5N HCl,  $70^\circ$ .

(2S,6S)-2,6-Diaminoheptandisäure (**1**) und eine Reihe von substituierten Analoga mit (2D,6L)-Konfiguration (**10**, **9**, **42** und **5**, wobei **42** eine neue Verbindung ist) wurden erstmals stereoselektiv synthetisiert. Die konfigurative Kontrolle wurde einerseits mit chiralen Reagentien, den von Schöllkopf und Mitarbeitern eingeführten Bislactim-ethern **16** und **24** [20] [24] [26] sowie dem Ti-Enolat **57** [16], andererseits mit chiralen Bausteinen aus L-Glutaminsäure (**22** und **54**) oder aus L-Serin (**32**) erzielt. Da von allen diesen Reagentien und Ausgangsmaterialien die Enantiomeren bekannt sind oder mit analogen Reagentien die entgegengesetzte Enantioselektivität induziert werden kann, lassen sich mit dieser Synthese-Strategie auch alle andern Stereoisomeren herstellen. In einigen

Fällen wurde in den letzten Synthese-Schritten 5–10% Epimerisierung der  $\alpha$ -Aminosäure-Zentren beobachtet. Zur Verbesserung der Herstellung vor allem der heiklen  $\beta,\gamma$ -ungesättigten Aminosäuren sind demzufolge noch schonendere Methoden nötig (vgl. [30]). Bei der Bislaktim-ether-Methode ist es vor allem die Spaltung der Heterocyclen sowie die Auftrennung von Produkt und Valin-methyl-ester durch Chromatographie (basisches Laufmittel) oder Vakuum-Destillation (hohe Temperatur), welche zu partieller Racemisierung Anlass geben könnten.

Die Isolierung und Reinigung der pflanzlichen Enzyme sowie Inhibitionsstudien, welche eine weitgehende Analogie zu den Studien mit bakteriellen Enzymen aufweisen, werden später publiziert.

### Experimenteller Teil

1. *Synthese von (2S,6S)-2,6-Diaminoheptandisäure (1). Alkylierung von (2R)-2,5-Dihydro-3,6-dimethoxy-2-isopropylpyrazin (16) mit 1,3-Dibromopropan.* Bei  $-78^\circ$  wurden 9,88 g (53,6 mmol) **16** in 170 ml wasserfreiem THF mit 35,1 ml (56,2 mmol) einer 1,6M Lsg. von BuLi in Hexan versetzt ( $\rightarrow$  **17**, Ar). Nach 20 min tropfte man 2,61 ml (25,5 mmol) 1,3-Dibromopropan gelöst in 12 ml THF zu, rührte 4 h bei  $-78^\circ$  und liess dann im (Trockeneis/Aceton)-Bad langsam auf RT. aufwärmen. Nach Zugabe von 50 ml Puffer-Lsg. (0,41M  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$ , 0,28M  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  in  $\text{H}_2\text{O}$ ) wurde mit 3 Portionen  $\text{Et}_2\text{O}$  extrahiert, die org. Phasen  $2\times$  mit  $\text{H}_2\text{O}$  und ges. NaCl-Lsg. gewaschen, getrocknet ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) und eingedampft: 11,3 g Öl. Chromatographie (Kieselgel, 'flash'-Technik: Höhe 40 cm, Durchmesser 5 cm, Petrolether/AcOEt 9:1) und Rechromatographie der Mischfraktionen lieferte 5,77 g **18**, das 7% **16** enthielt, 1,39 g reines **18** ( $\rightarrow$  anal. Daten, total 69%) und 1.73 g (17%) des Isomeren **19**.

1,3-Bis[(2'R,5'S)-2',5'-dihydro-3',6'-dimethoxy-2'-isopropylpyrazin-5'-yl]propan (**18**):  $[\alpha]_{\text{D}} = +1$  ( $c = 0,5$ , Hexan). IR ( $\text{CHCl}_3$ ): u.a. 2958s, 2940m, 2865m, 1691s, 1460m, 1433m, 1381w, 1366w, 1141m, 1128m, 1009m.  $^1\text{H-NMR}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 0,69, 1,05 (2d,  $J = 6,4$ , 2 ( $\text{CH}_3$ ) $_2\text{CH}$ ); 1,17–1,36 (m, 2 H–C(2)); 1,63–1,89 (m, 2 H–C(1), 2 H–C(3)); 2,26 (m, 2 ( $\text{CH}_3$ ) $_2\text{CH}$ ); 3,67, 3,68 (2s, 4  $\text{CH}_3\text{O}$ ); 3,92 (t,  $J = 3,2$ , 2 H), 3,96–4,06 (m, 2 H), (2 H–C(2'), 2 H–C(5')).  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 16,6, 19,1 (2 ( $\text{CH}_3$ ) $_2\text{CH}$ ); 19,7 (C(2)); 31,7 (2 ( $\text{CH}_3$ ) $_2\text{CH}$ ); 34,1 (C(1), C(3)); 52,3, 55,4, 60,7 (4  $\text{CH}_3\text{O}$ , 2 C(2'), 2 C(5')); 163,5, 164,0 (2 C(3'), 2 C(6')). MS: u.a. 408 (8,  $M^+$ ), 366 (20), 365 (100,  $[M - \text{Me}_2\text{CH}]^+$ ), 333 (18), 183 (20), 167 (23), 141 (68), 56 (28), 55 (65), 43 (35), 42 (58), 41 (65). Anal. ber. für  $\text{C}_{21}\text{H}_{36}\text{N}_4\text{O}_4$  (408,54): C 61,74, H 8,88, N 13,71; gef.: C 61,78, H 8,58, N 14,00.

1-[(2'R,5'S)-2',5'-Dihydro-3',6'-dimethoxy-2'-isopropylpyrazin-5'-yl]-3-[(2'R,5'R)-2'',5''-dihydro-3'',6''-dimethoxy-2''-isopropylpyrazin-5''-yl]propan (**19**):  $[\alpha]_{\text{D}} = -45$  ( $c = 0,9$ , Hexan). IR ( $\text{CHCl}_3$ ): u.a. 2959s, 2940s, 2863m, 1692s, 1461m, 1435m, 1383w, 1367w, 1143m, 1129m, 1010m.  $^1\text{H-NMR}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 0,70, 0,72, 1,05, 1,06 (4d,  $J = 6$ , 2 ( $\text{CH}_3$ ) $_2\text{CH}$ ); 1,24–1,96 (m, 3  $\text{CH}_2$ ); 2,12–2,34 (m, 2 ( $\text{CH}_3$ ) $_2\text{CH}$ ); 3,65, 3,66, 3,67, 3,68 (4s, 4  $\text{CH}_3\text{O}$ ); 3,88–4,09 (m, H–C(2'), H–C(5'), H–C(2''), H–C(5'')).  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 16,6, 17,6, 19,1, 19,6 (2 ( $\text{CH}_3$ ) $_2\text{CH}$ ); 21,1 ( $\text{CH}_2$ ); 31,4, 31,8 (2 ( $\text{CH}_3$ ) $_2\text{CH}$ ); 34,0, 35,3 (2  $\text{CH}_2$ ); 52,2, 52,3, 55,4, 55,7, 60,8, 60,9 (4  $\text{CH}_3\text{O}$ , C(2'), C(5'), C(2''), C(5'')); 163,0, 163,5, 163,8, 163,9 (C(3'), C(6'), C(3''), C(6'')). MS: u.a. 408 (4,  $M^+$ ), 366 (20), 365 (100,  $[M - \text{Me}_2\text{CH}]^+$ ), 333 (20), 167 (17), 141 (42), 56 (17), 55 (43), 43 (32), 42 (33), 41 (37). Anal. ber. für  $\text{C}_{21}\text{H}_{36}\text{N}_4\text{O}_4$  (408,54): C 61,74, H 8,88, N 13,71; gef.: C 62,00, H 8,60, N 13,76.

(2S,6S)-2,6-Diaminoheptandisäure-dimethylester (**20**). Unter  $\text{N}_2$ -Atmosphäre wurde eine Lsg. von 3,16 g (7,7 mmol) **18** in 155 ml MeCN mit 155 ml 0,2N wässr. HCl versetzt und während 38 h bei RT. gerührt (DC:  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOH}/\text{NH}_3(\text{aq})$  90:10:1; Ninhydrin: 2 Flecke  $\rightarrow$  **20** und D-Valin-methylester **21**). Eindampfen des Gemisches i. HV. bei RT. lieferte 5,4 g eines glasigen Festkörpers, der an Kieselgel chromatographiert wurde. Eluierung mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOH}/\text{NH}_3(\text{aq})$  90:10:1 gab 1,52 g (75%) **21** und 1,63 g (97%) **20**:  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 1,42–1,66 (m, 2  $\text{H}_2\text{N}$ , 2 H–C(4), H–C(3), H–C(5)); 1,69–1,83 (m, H–C(3), H–C(5)); 3,45 (dd,  $J = 7,3$ , 5,3, H–C(2), H–C(6)); 3,73 (s, 2  $\text{CH}_3\text{O}$ ).  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 21,9 (C(4)); 34,5 (C(3), C(5)); 52,0, 54,3 (C(2), C(6), 2  $\text{CH}_3\text{O}$ ); 176,4 (C(1), C(7)). Bestimmung der optischen Reinheit: Eine Probe von ca. 5 mg **20** wurde in 0,3 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  und 0,2 ml  $(\text{CF}_3\text{CO}_2)_2\text{O}$  2 h bei RT. stehengelassen, durch Durchblasen von  $\text{N}_2$  eingedampft, in 0,5 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  gelöst und durch GC analysiert (*Chirasil-L-Val*<sup>®</sup> [22];  $170^\circ$ ):  $> 98\%$  **20**.

(2S,6S)-2,6-Diaminoheptandisäure (1). Unter  $\text{N}_2$ -Atmosphäre wurden 1,58 g (7,2 mmol) **20** in 80 ml 5N wässr. HCl während 1 h unter Rückfluss gekocht. Das Gemisch wurde eingedampft. Ionenausch-Chromatographie (*Dowex 50W*;  $\text{H}_2\text{O}$  und 1%  $\text{NH}_3(\text{aq})$ ) des Eindampfrückstandes (2,7 g) und 3maliges Lösen des Rohproduktes

(1,36 g) in 8 ml H<sub>2</sub>O und Ausfällen mit 50 ml EtOH lieferte 1,23 g (86%) kristallines **1**:  $[\alpha]_D = +44$  ( $c = 0,96$ , 1N HCl; [18a]:  $[\alpha]_D = +45$ ). <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, D<sub>2</sub>O): 1,19–1,34 (*m*, 2 H–C(4)); 1,64–1,80 (*m*, 2 H–C(3), 2 H–C(5)); 3,58 (*t*,  $J = 6$ , H–C(2), H–C(6)). Eine Probe von ca. 5 mg wurde mit 0,3 ml 1,26M HCl in *i*-PrOH (aus Me<sub>2</sub>SiCl<sub>2</sub> und *i*-PrOH) während 2 h auf 100° erhitzt, im N<sub>2</sub>-Strom eingedampft, wie für **20** beschrieben mit (CF<sub>3</sub>CO)<sub>2</sub>O ins Trifluoro-acetat übergeführt und durch GC analysiert: 1,64% *meso*-2,6-Diaminoheptandisäure ( $t_R$  47,8 min) und 98,4% **1** ( $t_R$  49,5 min).

2. *Synthese von (2R,6S)-2,6-Diamino-2-methylhept-3-endisäure (10)*. (2*S*,5*S*)-2-{*Bis*-[*(tert*-butoxy)-carbonyl]amino}-5-[*(2'**S*,5'*R*)-3'-6'-diethoxy-2',5'-dihydro-2'-isopropylpyrazin-5'-yl]-5-hydroxypentansäure-(*tert*-butyl)ester (**26**). Eine Lsg. von 0,83 g (3,65 mmol) **24** [23] in 18 ml wasserfreiem THF wurde bei –78° mit 2,67 ml (5,48 mmol) 2,05M BuLi in Hexan versetzt (Ar-Atmosphäre). Nach 15 min gab man 5,05 g (6,02 mmol) einer 31% Lsg. von (Et<sub>2</sub>N)<sub>3</sub>TiCl [37] in Hexan zu und rührte 45 min bei –78° (→ **25**). Anschliessend wurde 1,00 g (2,58 mmol) Glutaminsäure- $\delta$ -semialdehyd **22** [17] in 9 ml wasserfreiem THF zugesetzt, 15 h bei –78° gerührt und schliesslich mit 30 ml Puffer-Lsg. (0,41M Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>, 0,28M KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> in H<sub>2</sub>O) hydrolysiert. Extraktion mit 3 Portionen Et<sub>2</sub>O, Waschen der org. Phasen mit 2× H<sub>2</sub>O und ges. NaCl-Lsg., Trocknen der vereinigten org. Phasen (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) und Eindampfen lieferte 1,93 g eines farblosen Öls. Chromatographie (Kieselgel; Hexan/AcOEt 85:15) gab 0,17 g (10%) eines Epimeren **26A**, gefolgt von 0,17 g eines Gemischs von weiteren Stereoisomeren und 1,00 g (61%) **26**: <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 0,72, 1,04 (*dd*,  $J = 7$ , (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH); 1,26, 1,30 (*dt*,  $J = 8$ , 2 CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>); 1,33 (*s*, CH<sub>3</sub>–C(5')); 1,45 (*s*, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C); 1,50 (*s*, 2 (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C); 1,4–1,7 (*m*, 2 H–C(4)); 2,03 (*d*,  $J = 11$ , HO–C(5)); 2,13 (*q*,  $J = 8$ , 2 H–C(3)); 2,2–2,4 (*m*, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH); 3,62 (*ddd*,  $J = 11$ , 11, 2, H–C(5)); 3,90 (*d*,  $J = 4$ , H–C(2')); 4,00–4,25 (*m*, 2 CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>); 4,76 (*t*,  $J = 7$ , H–C(2)). <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 14,38, 14,46 (2 CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>); 17,1, 19,5 ((CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH); 24,8 (CH<sub>3</sub>–C(5')); 26,3, 28,2 (C(3), C(4)); 28,1 (3 (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C); 31,1 ((CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH); 58,6 (C(2)); 60,5 (2 CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>); 60,9 (C(2')); 61,2 (C(5')); 76,6 (C(5)); 81,0 ((CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C); 82,5 (2 (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C); 152,2 (NCO<sub>2</sub>); 162,5, 163,4 (C(3'), C(6')); 169,7 (C(1)). MS: u.a. 613 (0,5, M<sup>+</sup>), 542 (0,6), 540 (0,6), 512 (0,4), 484 (3), 440 (1), 385 (1), 384 (4), 276 (12), 226 (67), 183 (100), 114 (65), 57 (83), 41 (36).

*Daten von 26A*: <sup>1</sup>H-NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 0,67, 1,06 (*dd*,  $J = 7$ , (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH); 1,20–1,31 (*m*, 2 CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>); 1,29 (*s*, CH<sub>3</sub>–C(5')); 1,42 (*s*, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C); 1,45 (*s*, 2 (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C); 1,6–1,87 (*m*, 2 H–C(3), 2 H–C(4), HO–C(5)); 2,29 (*m*, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH); 3,90 (*d*,  $J = 3,2$ , H–C(2')); 3,85–4,28 (*m*, 2 CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>, H–C(5)); 4,94–5,10 (*m*, H–C(2)). <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 14,21, 14,24 (2 CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>); 16,8, 19,4 ((CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH); 24,0, 29,5 (C(3), C(4)); 24,7 (CH<sub>3</sub>–C(5')); 27,7, 27,9, 28,3 (3 (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C); 30,7 ((CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH); 53,7 (C(2)); 60,46, 60,56 (2 CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>, C(2'), C(5')); 79,4 (C(5)); 80,6 ((CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C); 81,5, 81,7 (2 (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C); 153,2 (NCO<sub>2</sub>); 155,3, 162,6 (C(3'), C(6')); 171,9 (C(1)). MS: u.a. 613 (11, M<sup>+</sup>), 540 (1), 512 (4), 484 (2), 440 (1), 384 (3), 226 (22), 225 (68), 183 (60), 114 (38), 57 (100), 41 (28).

(2*S*)-2-{*Bis*-[*(tert*-butoxy)carbonyl]amino}-5-[*(2'**S*,5'*R*)-3'-6'-diethoxy-2',5'-dihydro-2'-isopropylpyrazin-5'-yl]pent-4-ensäure-(*tert*-butyl)ester (**27**). Unter N<sub>2</sub>-Atmosphäre wurde eine Lsg. von 4,14 g (25,5 mmol) Et<sub>2</sub>N–SF<sub>3</sub> in 33 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> auf –78° abgekühlt und tropfenweise mit einer Lsg. von 3,89 g (6,33 mmol) **26** und 10 ml Pyridin in 33 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> versetzt. Man liess auf RT. aufwärmen, rührte noch 3 h und dampfte schonend ein. Chromatographie des Rückstandes (Kieselgel; 8% AcOEt in Hexan) gab 2,77 g (74%) kristallines **27**. Kristallisation einer Probe (205 mg) aus 4 ml heissem MeCN/H<sub>2</sub>O 4:1 gab 120 mg **27**: IR (CHCl<sub>3</sub>): u.a. 2975*s*, 2927*m*, 2865*m*, 1785*m*, 1730*s*, 1690*s*, 1478*m*, 1453*m*, 1391*s*, 1381*s*, 1368*s*, 1047*m*, 1033*m*. <sup>1</sup>H-NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 0,70, 1,05 (*dd*,  $J = 7$ , (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH); 1,25, 1,28 (*dt*,  $J = 6$ , 2 CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>), 1,38 (*s*, CH<sub>3</sub>–C(5')); 1,44 (*s*, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C); 1,49 (*s*, 2 (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C); 2,29 (*m*, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH); 2,52–2,68, 2,71–2,85 (2*m*, 2 H–C(3)); 3,80 (*d*,  $J = 3,2$ , H–C(2')); 3,92–4,27 (*m*, 2 CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>); 4,81 (*dd*,  $J = 10$ , 5,4, H–C(2)); 5,40–5,61 (*m*, H–C(4)); 5,72 (*d*,  $J = 15$ , H–C(5)). <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 14,3 (2 CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>); 16,8, 19,4 ((CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH); 27,9 ((CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C); 28,0 (2 (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C); 28,4 (CH<sub>3</sub>–C(5')); 30,7 ((CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH); 32,3 (C(3)); 58,3, 58,4 (C(2'), C(5')); 60,3 (2 CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>); 81,0 ((CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C); 82,3 (2 (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C); 124,6, 136,8 (C(4), C(5)); 152,0 (NCO<sub>2</sub>); 161,2, 163,6 (C(3'), C(6')); 169,3 (C(1)). MS: u.a. 595 (5, M<sup>+</sup>), 495 (2), 466 (3), 366 (4), 354 (4), 338 (5), 265 (24), 225 (56), 57 (100), 41 (36). Anal. ber. für C<sub>31</sub>H<sub>53</sub>N<sub>3</sub>O<sub>8</sub> (595,78): C 62,50, H 8,97, N 7,05; gef.: C 62,4, H 9,0, N 7,1.

*Hydrolyse von 27*. Eine Emulsion von 595 mg (1,00 mmol) **27** in 15 ml MeCN und 15 ml 0,2N (3,0 mmol) wässr. HCl wurde unter N<sub>2</sub>-Atmosphäre 10 Tage bei RT. gerührt. Eindampfen i.HV. gab 0,62 g eines teilweise kristallinen Rückstandes. Nachdem der L-Valin-ethyl-ester **28** durch Kugelrohr-Destillation abgetrennt worden war, lieferte Chromatographie des Rückstandes (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOH/NH<sub>3</sub>(aq.) 90:10:1, bzw. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOH 4:1, gesättigt mit NH<sub>3</sub>(g) für die polareren Produkte) und Rechromatographie der Mischfraktionen 0,12 g (25%) **29**, 0,12 g (31%) **30** und 60 mg (21%) **31**.

(2*R*,6*S*)-2-Amino-6-{*bis*[(*tert*-butoxy)carbonyl]amino}-2-methylhept-3-endisäure-1-ethyl-7-(*tert*-butyl)ester (**29**): <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1,27 (*t*,  $J = 7$ , CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>); 1,42 (*s*, CH<sub>3</sub>–C(2)); 1,45 (*s*, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C); 1,50 (*s*, 2 (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C); 1,68–2,00 (*s*, NH<sub>2</sub>); 2,55–2,70, 2,74–2,86 (2*m*, 2 H–C(5)); 4,10–4,27 (*m*, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>); 4,76–4,85 (*m*, H–C(6)); 5,61–5,80 (*m*, H–C(3), H–C(4)).

(2R,6S)-2-Amino-6- $\{[(\text{tert-butoxy})\text{carbonyl}]\text{amino}\}$ -2-methylhept-3-endisäure-1-ethyl-7-(tert-butyl)ester (30):  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 1,27 (*t*,  $J = 7$ ,  $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ); 1,44 (*s*,  $\text{CH}_3\text{-C}(2)$ ), 2 ( $\text{CH}_3$ ) $_3\text{C}$ ); 1,79–2,13 (*s*,  $\text{NH}_2$ ); 2,37–2,62, (*m*, 2 H-C(5)); 4,09–4,30 (*m*,  $\text{CH}_3\text{CH}_2$ , H-C(6)); 5,07 (*d*,  $J = 7$ , HN); 5,58–5,73 (*m*, H-C(4)); 5,77 (*d*,  $J = 15$ , H-C(3)).

(2R,6S)-2,6-Diamino-2-methylhept-3-endisäure-1-ethyl-7-(tert-butyl)ester (31):  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 1,28 (*t*,  $J = 7$ ,  $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ); 1,43 (*s*,  $\text{CH}_3\text{-C}(2)$ ); 1,47 (*s*,  $(\text{CH}_3)_3\text{C}$ ); 1,83 (*s*, 2  $\text{NH}_2$ ); 2,30–2,55 (*m*, 2 H-C(5)); 3,42 (*dd*,  $J = 6, 5$ , H-C(6)); 4,10–4,24 (*m*,  $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ); 5,62–5,75 (*m*, H-C(4)); 5,80 (*d*,  $J = 16$ , H-C(3)).

Verbindung 10. Unter  $\text{N}_2$ -Atmosphäre wurden in je 10 ml 5N wässr. HCl 0,11 g 29, 0,11 g 30 und 60 mg 31 (total 0,72 mmol) während 1 h auf  $100^\circ$  erhitzt. Da alle drei Ansätze gemäss DC (Kieselgel; i-PrOH/ $\text{H}_2\text{O}$ /Pyridin/AcOH 60:20:15:5; Ninhydrin) zum gleichen Produkt führten, wurden sie zusammen eingedampft. Ionenauschromatographie (Dowex 50W;  $\text{H}_2\text{O}$  und 1%  $\text{NH}_3(\text{aq})$ ) gab 0,15 g (quant.) 10, welches gemäss  $^{13}\text{C-NMR}$  ein Stereoisomer enthält:  $[\alpha]_D = -26$  ( $c = 0,9$ , 1N HCl).  $^1\text{H-NMR}$  (250 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ): 1,52 (*s*,  $\text{CH}_3\text{-C}(2)$ ); 2,52–2,73 (*m*, 2 H-C(5)); 3,78 (*t*,  $J = 5,8$ , H-C(6)); 5,66–5,92 (*m*, H-C(3), H-C(4)).  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ ): 24,3 ( $\text{CH}_3\text{-C}(2)$ ); 36,4 (C(5)); 56,9 (C(6)); 64,3 (C(2)); 130,0, 135,8 (C(3), C(4)); 176,7, 178,3 (C(1), C(7)); zusätzliche Signale, ca. 10%: 36,6 (C(5)); 130,2, 135,7 (C(3), C(4)). MS (FAB): 203 ( $[M + 1]^+$ ). Anal. (krist.  $\text{H}_2\text{O}$ ) ber. für  $\text{C}_8\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_4$  (202,21): C 47,52, H 6,98, N 13,86; gef.: C 47,35, H 7,26, N 13,81.

3. Synthese von (4S)-4-Formyl-2,2-dimethyloxazolidin-N-carbonsäure-(tert-butyl)ester (32). L-N- $\{[(\text{tert-butoxy})\text{carbonyl}]\text{serin-N-methoxy-N-methylamid}$  (34). Zu 1,00 kg (4,87 mol) L-N- $\{[(\text{tert-butoxy})\text{carbonyl}]\text{serin}$  (33) in 1,0 l wasserfreiem THF wurden bei  $-20$  bis  $-25^\circ$  492,3 g (4,87 mol) N-Methylmorpholin innert 27 min zugegeben. Nach 15 min Rühren wurden 731,1 g (5,35 mol) Chloroameisensäure-(i-butyl)ester innert 42 min und 445,8 g (7,3 mol) (Methoxy)(methyl)amin innert 40 min zugegeben. Man liess auf RT. aufwärmen und dampfte anschliessend i.R.V. ein. Der Rückstand wurde in 3 l AcOEt gelöst, die Lsg. mit 3,5 l 2N HCl und 3 l ges.  $\text{NaHCO}_3$ -Lsg. extrahiert. Die wässr. Phasen extrahierte man 3mal mit je 1 l AcOEt, die org. Phasen wurden mit 2 l ges. NaCl-Lsg. gewaschen, getrocknet ( $\text{MgSO}_4$ ) und bei  $50^\circ$  i.V. eingedampft. Der Rückstand wurde 2 h unter Eiskühlung mit 3,5 l Hexan verrührt. Eine Filtration der weissen Suspension, Waschen mit 1 l Hexan und Trocknen bei  $40^\circ$  i.V. lieferte 781 g (65%) 34. Schmp.  $116\text{--}117^\circ$ .  $[\alpha]_D = +1,1$  ( $c = 1$ ,  $\text{CHCl}_3$ ). IR ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ): u.a. 3580w, 3420m, 3050w, 2970m, 2940w, 1710s, 1660s, 1495s, 1390m, 1370m, 1315w, 1230w, 1165s, 1055m, 1030w, 990m, 855w.  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz, DMSO): 1,38 (*s*,  $(\text{CH}_3)_3\text{C}$ ); 3,11 (*s*,  $\text{CH}_3\text{N}$ ); 3,48 (*ddd*,  $J = 11, 7, 6, 1\text{H}$ ), 3,56 (*ddd*,  $J = 11, 6, 6, 1\text{H}$ ) (2 H-C(3)); 3,74 (*s*,  $\text{CH}_3\text{O}$ ); 4,4–4,6 (*m*, H-C(2)); 4,83 (*t*,  $J = 6$ , OH); 6,78 (*d*,  $J = 9$ , NH). Anal. ber. für  $\text{C}_{10}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_5$  (248,28): C 48,38, H 8,12, N 11,28; gef.: C 48,28, H 8,02, N 11,32.

(4S)-2,2-Dimethyl-4-(N-methoxy-N-methylcarbamoyl)oxazolidin-3-carbonsäure-(tert-butyl)ester (35). Eine Mischung von 781 g (3,15 mol) 34, 3,3 l (27 mol) 2,2-Dimethoxypropan und 42 g (0,167 mol) Pyridinium-(toluol-4-sulfonat) wurde 17 h unter Rückfluss gekocht. Nach Zugabe von 20 g (0,08 mol) Pyridinium-(toluol-4-sulfonat) wurde weitere 9 h gekocht, wobei ca. 750 ml Lsgm. abdestilliert und durch 700 ml 2,2-Dimethoxypropan ersetzt wurden. Der Eindampfrückstand wurde in 2 l  $\text{Et}_2\text{O}$  gelöst, und die Lsg. 2mal mit 1N HCl (1 l, 0,5 l) und je einmal mit ges.  $\text{NaHCO}_3$ - bzw. NaCl-Lsg. (je 0,3 l) gewaschen. Alle  $\text{H}_2\text{O}$ -Phasen wurden 2mal mit je 0,5 l  $\text{Et}_2\text{O}$  extrahiert. Der Rückstand der getrockneten ( $\text{MgSO}_4$ ) org. Phase wurde in 850 ml heissem Hexan/ $\text{Et}_2\text{O}$  9:1 gelöst, mit 600 ml Hexan und 50 ml  $\text{Et}_2\text{O}$  versetzt und abgekühlt. Während der Kristallisation verdünnte man mit 1,1 l Hexan. Filtration, Waschen des Filtergutes mit Hexan und Trocknen bei  $40^\circ$  i.V. lieferte 640 g (71%) 35: Schmp.  $70\text{--}71^\circ$ .  $[\alpha]_D = -41,7$  ( $c = 0,5$ ,  $\text{CHCl}_3$ ). IR ( $\text{CHCl}_3$ ): u.a. 2980m, 2940w, 2880w, 1700s, 1680s, 1480m, 1465m, 1455m, 1395s, 1380s, 1370s, 1320w, 1275m, 1175s, 1115m, 1105s, 1070m, 1055m, 1005m, 955w, 870w, 850m.  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ); zwei Rotamere im Verhältnis 1:1): 1,43, 1,50 (2s,  $(\text{CH}_3)_3\text{C}$ ); 1,53, 1,58, 1,69, 1,72 (4s, 2  $\text{CH}_3\text{-C}(2)$ ); 3,23 (*s*,  $\text{CH}_3\text{N}$ ); 3,71, 3,76 (2s,  $\text{CH}_3\text{O}$ ); 3,9–4,05, 4,1–4,25 (2m, 2 H-C(5)); 4,73 (*dd*,  $J = 7, 4$ ), 4,80 (*dd*,  $J = 7, 5, 3, 5$ ) (H-C(4)). Anal. ber. für  $\text{C}_{13}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_5$  (288,34): C 54,15, H 8,39, N 9,72; gef.: C 53,96, H 8,37, N 9,91.

Verbindung 32. Unter  $\text{N}_2$ -Atmosphäre wurde eine Lsg. von 28,8 g (100 mmol) 35 in 350 ml  $\text{Et}_2\text{O}$  unter Eiskühlung mit 2,53 g (67 mmol)  $\text{LiAlH}_4$  versetzt (Innentemp.  $5\text{--}15^\circ$ ). Nach 1,5 h Rühren bei  $5^\circ$  tropfte man 5,77 g (42 mmol)  $\text{KHSO}_4$  in 60 ml  $\text{H}_2\text{O}$  so schnell zu, dass die Innentemp.  $15^\circ$  nicht überschritt (40 min), filtrierte die Suspension und wusch das Filtergut mit  $\text{Et}_2\text{O}$ . Unter Zugabe von Eis wurde das Filtrat 2mal mit je 200 ml 1N HCl, 2mal mit je 150 ml 5%  $\text{NaHCO}_3$ -Lsg. und mit ges. NaCl-Lsg. gewaschen. Die  $\text{H}_2\text{O}$ -Phasen wurden 2mal mit  $\text{Et}_2\text{O}$  extrahiert, die org. Phasen getrocknet ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) und eingeengt. Destillation des Rückstandes lieferte 17,78 g (78%) 32. Sdp.  $85\text{--}90^\circ\text{C}$  (0,4 mbar).  $[\alpha]_D = -93$  ( $c = 1,1$ ,  $\text{CHCl}_3$ ); [31]:  $[\alpha]_D = -91,7$ ). IR ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ): u.a. 3040w, 2980m, 2930m, 2890w, 2820w, 1740m, 1710s, 1690s, 1480w, 1460w, 1395s, 1380s, 1370s, 1245w, 1210w, 1170m, 1100m, 1065m, 855m.  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ); zwei Rotamere A/B 3:2): 1,44 (*s*, A), 1,53 (*s*, B) ( $(\text{CH}_3)_3\text{C}$ ); 1,57, 1,67 (2s, A), 1,51, 1,61 (2s, B) (2  $\text{CH}_3\text{-C}(2)$ ); 3,95–4,2 (*m*, 2 H-C(5)); 4,15–4,25 (*m*, A), 4,3–4,4 (*m*, B) (H-C(4)); 9,55 (*d*,  $J \approx 2$ , A), 9,60 (*m*,  $w_{1/2} \approx 5$ , B) (HCO). Anal. ber. für  $\text{C}_{11}\text{H}_{19}\text{NO}_4$  (229,28): C 57,63, H 8,35, N 6,11, O 27,91; gef.: C 57,59, H 8,54, N 6,17, O 27,74.

4. *Synthese von Disäure 9*. (4*R*)-(3'-Bromoprop-1'-enyl)-2,2-dimethylloxazolidin-3-carbonsäure-(tert-butyl)-ester (**36**). Bei 0° wurden 12,42 g (48,3 mmol) Allyl-alkohol **37** [33] und 17,18 g (51,8 mmol) Br<sub>2</sub>C in 620 ml DMF portionenweise mit 25,32 g (96,6 mmol) Ph<sub>3</sub>P versetzt und anschliessend 20 h bei RT. gerührt (Ar). Das dunkelrote Gemisch wurde zwischen 3 Portionen Et<sub>2</sub>O und 3 Portionen ges. NaCl-Lsg. verteilt. Trocknen der org. Phasen (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) und Chromatographie (Kieselgel; Petrolether/AcOEt 5:1) des Eindampfrückstandes (29,7 g) lieferte 7,66 g (50%) kristallines **36**. <sup>1</sup>H-NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1,47, 1,51, 1,62 (3 br. s (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C, 2 CH<sub>3</sub>-C(2)); 3,74 (br. d, J = 8,6, H-C(5)); 3,96 (d, J = 7,0, 2 H-C(3')); 4,04 (dd, J = 8,6, 6,1, H-C(5)); 4,22–4,49 (m, H-C(4)); 5,65–5,98 (m, H-C(1'), H-C(2')). <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 23,6, 26,7 (2 CH<sub>3</sub>-C(2)); 28,4 ((CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C); 31,9 (C(3')); 58,3 (C(4)); 67,9 (C(5)); 80,0 (Me<sub>3</sub>C); 94,1 (C(2)); 128,0, 134,0 (C(1'), C(2')); zusätzliche Signale (Rotamer): 24,7 und 27,4 (2 CH<sub>3</sub>-C(2)). MS: u.a. m/e 306/304 (1, [M - CH<sub>3</sub>]<sup>+</sup>), 250 (7), 248 (7), 206 (7), 204 (7), 184 (19), 57 (100), 41 (22).

(4*R*)-4-{2'-[(2''*R*,5''*S*)-2'',5''-Dihydro-3'',6''-dimethoxy-2''-isopropylpyrazin-5''-yl]prop-1'-enyl}-2,2-dimethylloxazolidin-3-carbonsäure-(tert-butyl)ester (**43**). Zu einer Lsg. von 9,95 g (54,0 mmol) **16** in 224 ml wasserfreiem THF wurden bei -60 bis -70° unter Ar 33,7 ml (54,0 mmol) BuLi-Lsg. (1,6*N* in Hexan) getropft (→ **17**, Schema 2). Nach 1 h bei -78° wurden 13,3 g (41,5 mmol) **36** in 200 ml wasserfreiem THF zugegeben. Die Mischung wurde über Nacht gerührt, wobei die Temp. langsam von -78° auf RT. anstieg. Hydrolyse bei 0° mit 310 ml Pufferlsg. (0,41*M* Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>, 0,28*M* KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> in H<sub>2</sub>O) und Verteilen zwischen 3 Portionen Et<sub>2</sub>O, 2 Portionen H<sub>2</sub>O und ges. NaCl-Lsg. lieferte nach Trocknen (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) und Chromatographie (Kieselgel; Hexan/AcOEt 5:1) gemäss <sup>1</sup>H-NMR ein Gemisch aus 12,55 g **43** (→71%) und 2,54 g **16**. Für die Bestimmung der anal. Daten wurden 490,5 mg Gemisch aus einem Vorversuch rechromatographiert (→421,6 mg): [α]<sub>D</sub> = +6.8 (c = 1,1, EtOH). IR (CHCl<sub>3</sub>): u.a. 2970*s*, 2940*m*, 2865*m*, 1687*s*, 1460*m*, 1438*m*, 1392*s*, 1379*s*, 1369*s*, 1312*m*, 1175*s*, 1104*s*, 1053*m*, 1017*m*, 972*m*, 853*m*. <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD): 0.62–0,76 (m, 3 H), 1.03 (d, J = 7, 3 H) ((CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH); 1.41, 1.53 (2*s*, 2 CH<sub>3</sub>-C(2)); 1.47 (s, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); 2.25 (m, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH); 2.41–2,61 (m), 2.59 (dt, J = 12, 5) (2 H-C(3')); 3.62 (dd, J = 9, 2, H-C(5)); 3.67, 3.69 (2*s*, CH<sub>3</sub>O); 3.92, 4.09 (2*m*, H-C(2''), H-C(5'')); 4.00 (dd, J = 9, 6, H-C(5)); 4.26 (m, H-C(4)); 5.35–5,59 (m, H-C(1'), H-C(2'')); zusätzliche Signale von Rotameren nicht aufgeführt. MS: u.a. 423 (9, M<sup>+</sup>), 380 (4), 308 (31), 280 (10), 223 (17), 185 (12), 184 (23), 183 (83), 141 (100), 57 (55). Anal. ber. für C<sub>22</sub>H<sub>37</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub> (423,55): C 62,39, H 8,81, N 9,92; gef.: C 62,27, H 8,84, N 10,00.

(2*S*,6*R*)-2,6-Bis[(tert-butoxy)carbonylamino]-7-hydroxyhept-4-ensäure-methylester (**45**). Das Gemisch **43** (12,55 g, 29,6 mmol) **16** (2,54 g, 13,8 mmol) wurde in 582 ml MeCN und 582 ml 0,2*N* HCl gelöst und 4 Tage bei RT. gerührt (N<sub>2</sub>-Atmosphäre). Man neutralisierte mit 12,5 g (0,15 mol) NaHCO<sub>3</sub>, fügte 32,3 g (0,15 mol) Di(tert-butyl)-dicarbonat zu und rührte 4 h bei RT. Verteilen zwischen 3 Portionen CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, ges. NaHCO<sub>3</sub>- und NaCl-Lsg. lieferte nach Chromatographie (Kieselgel; AcOEt/Hexan 1:1) des Eindampfrückstandes (27 g) 10,2 g (89%) **45**: [α]<sub>D</sub> = -4,9 (c = 0,8, EtOH). IR (CHCl<sub>3</sub>): u.a. 3422*m*, 2970*m*, 1735(sh), 1705*s*, 1494*s*, 1453*m*, 1437*m*, 1391*m*, 1369*s*, 1165*s*, 1055*m*. <sup>1</sup>H-NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1,46 (s, 2 (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C); 2,34–2,65 (m, 2 H-C(3)); 3,00 (m, OH); 3,62 (m, 2 H-C(7)); 3,76 (s, CH<sub>3</sub>O); 4,18, 4,38 (2*m*, H-C(2), H-C(6)); 5,15, 5,30 (2*m*, 2 HN); 5,46–5,70 (m, H-C(4), H-C(5)). <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 28,3, 28,4 (2 (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C); 35,9 (C(3)); 52,4 (CH<sub>3</sub>O); 53,4 (C(2), C(6)); 64,9 (C(7)); 79,8, 80,2 (2 Me<sub>3</sub>C); 126,5, 132,1 (C(4), C(5)); 155,5, 155,8 (2 NCO<sub>2</sub>); 172,6 (C(1)). MS: u.a. 358 (0,3, [M - H<sub>2</sub>CO]<sup>+</sup>), 332 (0,8, [M - C<sub>4</sub>H<sub>8</sub>]<sup>+</sup>), 302 (3), 259 (9), 246 (12), 240 (24), 215 (11), 184 (15), 145 (22), 141 (24), 140 (100), 57 (72).

(2*S*,6*R*)-2,6-Bis[(tert-butoxy)carbonylamino]-7-hydroxyhept-4-ensäure (**47**). Unter Eiskühlung wurden 4,71 g (12,1 mmol) **45** in 46 ml MeOH mit einer Lsg. von 0,73 g (18,2 mmol) NaOH in 46 ml H<sub>2</sub>O versetzt und 23 h gerührt (N<sub>2</sub>-Atmosphäre). Das Gemisch wurde mit 90 ml 1*N* KHSO<sub>4</sub> versetzt und mit 3 Portionen AcOEt extrahiert. Die org. Phasen wurden 2 × mit H<sub>2</sub>O und mit ges. NaCl gewaschen, getrocknet (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) und eingedampft. Chromatographie (Kieselgel; AcOEt/Hexan/AcOH 65:32:3) lieferte 4,70 g **47**, das gemäss <sup>1</sup>H-NMR 10% AcOH enthielt (→91%): IR (CHCl<sub>3</sub>): u.a. 3420*m*, 2970*m*, 2922*m*, 1705*s*, 1495*m*, 1367*s*, 1165*s*. <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO): 1,37 (s, 2 (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C); 2,20–2,42 (m, 2 H-C(3)); 3,29 (d, J = 6, 2 H-C(7)); 3,2–3,5 (m, OH); 3,80–4,00 (m, H-C(2), H-C(6)); 5,37–5,56 (m, H-C(4), H-C(5)); 6,63 (d, J = 8, NH); 6,92 (d, J = 8, NH); 12,3 (br., COOH). <sup>13</sup>C-NMR (DMSO): 28,3 (2 (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C); 33,9 (C(3)); 53,6, 54,1 (C(2), C(6)); 63,7 (C(7)); 77,6, 78,0 (2 Me<sub>3</sub>C); 126,0, 131,6 (C(4), C(5)); 154,9, 155,3 (2 NCO<sub>2</sub>); 173,4 (C(1)). MS: u.a. 344 (0,2, [M - H<sub>2</sub>CO]<sup>+</sup>), 318 (0,5, [M - C<sub>4</sub>H<sub>8</sub>]<sup>+</sup>), 288 (2,6), 232 (13), 226 (15), 201 (14), 187 (11), 170 (21), 145 (16), 127 (25), 126 (100), 57 (69). Anal. ber. für C<sub>17</sub>H<sub>30</sub>N<sub>2</sub>O<sub>7</sub> (374,43, 88%), C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>O<sub>2</sub> (60,09, 10%) und H<sub>2</sub>O (18,02, 2%): C 51,99, H 8,01, N 6,58; gef.: C 51,96, H 7,95, N 6,72.

(2*R*,6*S*)-2,6-Bis[(tert-butoxy)carbonylamino]hept-3-endisäure (**49**). Zu einer Lsg. von 1,85 g **47** (88%, vgl. oben, 4,35 mmol) in 48 ml Aceton wurde bei 0° 3,4 ml Chromschwefelsäure (3,25*M* CrO<sub>3</sub>, 5,29*M* H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> in H<sub>2</sub>O) getropft. Nach 2 h gab man 4,8 ml *i*-PrOH zu und verteilte zwischen 60 ml AcOEt und 48 ml 20% NaCl-Lsg. Die H<sub>2</sub>O-Phasen wurden 2 × mit AcOEt extrahiert, die org. Phasen mit 20% NaCl-Lsg. gewaschen, getrocknet (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) und eingedampft. Chromatographie (Kieselgel; CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH/AcOH 81:16:3) gab 1,31 g **49**, das

gemäss  $^1\text{H-NMR}$  noch viel AcOH enthält.  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz, DMSO): 1,37 (s, 2 (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C); 2,07–2,39 (m, 2 H–C(5)); 3,84 (m, H–C(6)); 4,22 (m, H–C(2)); 5,23–5,41, 5,43–5,60 (2m, H–C(3), H–C(4)); 6,22 (m, NH); 6,36 (m, NH).

(2R,6S)-2,6-Diaminohept-3-endisäure (**9**). Bei RT. wurden zu einer Lsg. von 941 mg **49** (vgl. oben) in 93 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 1,9 ml (7,7 mmol) *N,O*-Bis(trimethylsilyl)acetamid gegeben (Ar). Nach 30 min setzte man 0,78 ml (6,0 mmol) frisch destilliertes Me<sub>3</sub>SiBr zu, rührte 24 h, gab nochmals 0,78 ml (6,0 mmol) Me<sub>3</sub>SiBr zu und rührte weitere 24 h bei RT. (DC: *i*-PrOH/H<sub>2</sub>O/Pyridin/AcOH 60:20:15:5; Nihydrin). Das Gemisch wurde unter Feuchtigkeitsausschluss i.HV. eingedampft, der Rückstand in 50 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> aufgenommen und mit 150 ml H<sub>2</sub>O hydrolysiert. Die org. Phasen wurden 2× mit je 100 ml H<sub>2</sub>O gewaschen, die H<sub>2</sub>O-Phasen mit 50 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> extrahiert. Ionenausch-Chromatographie (Dowex 50W; H<sub>2</sub>O und 1% NH<sub>3</sub> (aq)) des Eindampfrückstandes der H<sub>2</sub>O-Phasen gab 307 mg **9**, welches gemäss DC einheitlich war. Lösen in 2 ml H<sub>2</sub>O und Fällen mit 20 ml EtOH lieferte 177 mg **9** (4% H<sub>2</sub>O, →29% bzgl. **47**). Gemäss  $^1\text{H-}$  und  $^{13}\text{C-NMR}$  enthielt **9** 5–10% eines Epimeren:  $[\alpha]_{\text{D}} = -80$  ( $c = 1, 1\text{N HCl}$ ). IR (KBr): u. a. 3640w, 3700–2000s (br.), 1625s, 1515m, 1440m, 1403m, 1420m, 1362m, 1342m, 1153w, 1108w, 988w, 978w, 937w, 901w, 852w, 817w, 780w.  $^1\text{H-NMR}$  (250 MHz, D<sub>2</sub>O): 2,69 (t,  $J = 6$ , 2 H–C(5)); 3,85 (t,  $J = 5,5$ , H–C(6)); 4,26 (d,  $J = 7$ , H–C(2)); 5,71–5,98 (m, H–C(3), H–C(4)); 3,81 (H–C(6) des Epimeren).  $^{13}\text{C-NMR}$  (D<sub>2</sub>O): 34,1 (C(5)); 54,7, 57,1 (C(2), C(6)); 128,4, 132,2 (C(3), C(4)); 173,6, 174,5 (C(1), C(7)); Signale des Epimeren: 34,5 (C(5)); 128,1, 132,7 (C(3), C(4)); 174,6 (COOH). MS (FAB): 187 ( $[M - \text{H}]^+$ ). Anal. ber. für C<sub>7</sub>H<sub>13</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> (188,18, 96%), H<sub>2</sub>O (18,02, 4%): C 42,89, H 6,62, N 14,29; gef.: C 42,8, H 6,4, N 14,2.

5. Synthese von (2S,6R)-2,6-Diamino-7-hydroxyhept-4-ensäure (**51**). Unter N<sub>2</sub>-Atmosphäre wurden 1,37 g (35,3 mmol) **45** in 50 ml 5N HCl während 2 h auf 65° erwärmt (DC: *i*-PrOH/H<sub>2</sub>O/Pyridin/AcOH 60:20:15:5; Nihydrin). Ionenausch-Chromatographie (Dowex 50W; H<sub>2</sub>O und 1% NH<sub>3</sub> (aq)) des Eindampfrückstandes lieferte 596 mg rohes **51**, welches aus H<sub>2</sub>O mit EtOH ausgefällt wurde (→360 mg, 59%):  $[\alpha]_{\text{D}} = -8,9$  ( $c = 1,1, 1\text{N HCl}$ ).  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz, D<sub>2</sub>O): 2,35 (t,  $J = 6,5$ , 2 H–C(3)); 3,32–3,52 (m, H–C(2), H–C(6), 2 H–C(7)); 5,46 (dd,  $J = 16, 6$ , H–C(5)); 5,58 (dt,  $J = 16, 6,5$ , H–C(4)).  $^{13}\text{C-NMR}$  (D<sub>2</sub>O): 36,9 (C(3)); 56,0, 56,5 (C(2), C(6)); 65,3 (C(7)); 131,0, 132,5 (C(4), C(5)); 179,0 (C(1)). MS (FAB): 175 ( $[M + 1]^+$ ).

6. Synthese von (2R,6S)-2,6-Diamino-4-fluorohept-3-endisäure (**42**). (4R)-4-[2'-Fluoro-2-(methoxycarbonyl)ethenyl]-2,2-dimethyloxazolidin-3-carbonsäure-(tert-butyl)ester (**40**) [28b]. Zu einer Suspension von 13 g (0,2 mol) Zn-Pulver (aktiviert mit HCl (aq.), getrocknet), 2 g (0,02 mol) CuCl und 17 g Molekularsieb (3 Å) in einer Lsg. von 8,2 g (35,8 mmol) **32** und 4,1 g (40 mmol) Ac<sub>2</sub>O in 200 ml wasserfreiem THF wurde unter Rühren bei 62° 8,1 g (50 mmol) Dichlorofluoroessigsäure-methylester (**39**) [34] getropft (Ar). Man kochte 2 h unter Rückfluss, liess abkühlen, verdünnte mit ca. 0,5 l Et<sub>2</sub>O, filtrierte durch Celite® und dampfte das Filtrat ein. Chromatographie (Kieselgel; Hexan/AcOEt 19:1) gab 5,07 g (47%) **40**: IR (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>): u. a. 3050w, 2975m, 2950m, 2930m, 2880w, 1760 (sh), 1738s, 1693s, 1478w, 1452w, 1439m, 1389s, 1378s, 1368s, 1323s, 1098s, 1081m, 1053m.  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1,37–1,69 (m, 2 CH<sub>3</sub>–C(2), (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C); 3,72–4,00 (m, CH<sub>2</sub>O, H–C(5)); 4,13 (dd,  $J = 9, 6$ , H–C(5)); 4,83 (m, H–C(4)); 6,00–6,23 (m, H–C(1')).

(4R)-4-(2'-Fluoro-3'-hydroxyprop-1'-enyl)-2,2-dimethyloxazolidin-3-carbonsäure-(tert-butyl)ester (**41**). Unter N<sub>2</sub>-Atmosphäre tropfte man zu einer Lsg. von 15,49 g (51,1 mmol) **40** in 500 ml wasserfreiem Et<sub>2</sub>O bei –3° 128 ml (128 mmol) einer 1M Lsg. von DIBAL in Hexan. Nach 1,5 h Rühren bei –3° wurden 240 ml AcOEt zugesetzt, gefolgt von 70 ml 2N NaOH. Nach 30 min bei RT. fügte man 150 g Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> zu, filtrierte, trocknete das Filtrat (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) und dampfte ein. Chromatographie (Kieselgel; Hexan/AcOEt 3:1) lieferte 12,2 g (87%) **41** als farbloses Öl:  $[\alpha]_{\text{D}} = +5,7$  ( $c = 1,1, \text{EtOH}$ ). IR (CHCl<sub>3</sub>): u. a. 3590w, 3430w (br.), 2980m, 2930m, 2875w, 1688s, 1477m, 1453m, 1392s, 1380s, 1369s, 1116s, 1090s, 1057s, 877w, 859m.  $^1\text{H-NMR}$  (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1,39–1,66 (m, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C, 2 CH<sub>3</sub>–C(2)); 1,7–2,0 (m, OH); 3,74 (dd,  $J = 9, 2$ , H–C(5)); 4,02–4,20 (m, H–C(5), 2 H–C(3')); 4,79 (br. m, H–C(4)); 4,98 (dd,  $J = 35, 9$ , H–C(1')).  $^{13}\text{C-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>): 23,8, 26,7 (2 CH<sub>3</sub>–C(2)); 28,4 ((CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C); 51,7 (C(4)); 60,7 (d,  $J = 33$ , C(3')); 68,4 (d,  $J = 1,6$ , C(5)); 80,2 (Me<sub>3</sub>C); 93,8 (C(2)); 107,8 (d,  $J = 11$ , C(1')); 151,9 (NCO<sub>2</sub>); 158,3 (d,  $J = 258$ , C(2')); zusätzliche Signale von Rotameren sind nicht aufgeführt. MS: u. a. 275 (0,5, M<sup>+</sup>), 260 (4), 204 (18), 160 (26), 118 (10), 57 (100), 41 (25).

(4R)-4-(3'-Bromo-3'-fluoroprop-1'-enyl)-2,2-dimethyloxazolidin-3-carbonsäure-(tert-butyl)ester (**38**) [28b]. Bei 0° wurde eine Lsg. von 11,06 g (40,2 mmol) **41** in 600 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> nacheinander mit 20,0 g (60,3 mmol) CBr<sub>4</sub> und 15,8 g (60,3 mmol) Ph<sub>3</sub>P versetzt und 1 h gerührt (Ar). Das Gemisch wurde eingedampft, der Rückstand in 240 ml AcOEt aufgeschlämmt und filtrierte. Chromatographie (Kieselgel; Hexan/AcOEt 4:1) des Eindampfrückstandes lieferte 11,14 g (82%) kristallines **38**.  $[\alpha]_{\text{D}} = +32$  ( $c = 1,1, \text{EtOH}$ ). IR (CHCl<sub>3</sub>): u. a. 2980m, 2933w, 2880w, 1690s, 1478m, 1455w, 1427m, 1393s, 1380(sh), 1370s, 1350m, 1302m, 1175s, 1153m, 1134m, 1110s, 1090s, 1058m, 855m.  $^1\text{H-NMR}$  (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1,46 (s, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C); 1,50, 1,61 (2s, 2 CH<sub>3</sub>–C(2)); 3,68–3,80 (m, H–C(5)); 3,83–4,00 (m, 2 H–C(3')); 4,07 (dd,  $J = 9,6$ , H–C(5)); 4,75 (m, H–C(4)); 5,08 (dd,  $J = 32, 9,5$ , H–C(1')).  $^{13}\text{C-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>):

23,7, 26,8 (2 CH<sub>3</sub>-C(2)); 27,6 (*d*, *J* = 32, C(3')); 28,4 ((CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C); 52,0 (C(4)); 68,1 (*d*, *J* = 1,4, C(5)); 80,2 (Me<sub>3</sub>C); 94,0 (C(2)); 111,1 (*d*, *J* = 13, C(1')); 151,7 (NCO<sub>2</sub>); 154,6 (*d*, *J* = 256, C(2')). MS: u. a. 324/322 (1, [*M* - 15]<sup>+</sup>), 268 (7), 266 (8), 224 (9), 222 (9), 202 (19), 59 (13), 57 (100), 41 (20). Anal. ber. für C<sub>13</sub>H<sub>21</sub>BrFNO<sub>3</sub> (338,22): C 46,17, H 6,26, N 4,14; gef.: C 46,1, H 6,1, N 4,4.

(4*R*)-4-{2'-Fluoro-3'-[(2''*R*,5''*S*)-2'',5''-dihydro-3'',6''-dimethoxy-2''-isopropylpyrazin-5''-yl]prop-1'-enyl}-2,2-dimethylloxazolidin-3-carbonsäure-(*tert*-butyl)ester (**44**). Unter N<sub>2</sub>-Atmosphäre wurde eine Lsg. von 11,27 g (61,2 mmol) **16** in 200 ml wasserfreiem THF auf -78° abgekühlt und mit 38,3 ml (61,2 mmol) BuLi (1,6*N* in Hexan) versetzt (→ **17**, *Schema 2*). Nach 30 min tropfte man 10,35 g (30,6 mmol) **38** gelöst in 90 ml wasserfreiem THF zu, liess langsam aufwärmen und rührte anschliessend 1 h bei RT. Nach Hydrolyse mit 250 ml Puffer-Lsg. (0,41*M* Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>, 0,28*M* KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> in H<sub>2</sub>O) wurde mit 3× je 200 ml Et<sub>2</sub>O extrahiert, die org. Phasen wurden 2× mit H<sub>2</sub>O und mit ges. NaCl-Lsg. gewaschen, getrocknet (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) und eingedampft. Chromatographie (Kieselgel; Hexan/AcOEt 4:1) lieferte 10,8 g (80%) **44** als Öl: [α]<sub>D</sub> = -31 (*c* = 1, EtOH). IR (CHCl<sub>3</sub>): u. a. 2975*m*, 2940*m*, 2870*m*, 1692*s*, 1460*m*, 1438*m*, 1392*s*, 1380*s*, 1369*s*, 1314*w*, 1175*m*, 1148*m*, 1112*m*, 1090*m*, 1055*m*, 1017*m*. <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 0,69, 1,04 (2*d*, *J* = 7, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH); 1,45 (*s*, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C); 1,50, 1,58 (2*s*, 2 CH<sub>3</sub>-C(2)); 2,26 (*m*, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH); 2,53-2,75 (*m*, *ca.* 2 H, 2 H-C(3')); 3,57-3,75 (*m*, H-C(5), 2 CH<sub>3</sub>O); 3,95 (*t*, *J* = 3, H-C(2'')); 4,02 (*dd*, *J* = 10, 5, H-C(5)); 4,17 (*m*, H-C(5'')); 4,60-4,84 (*m*, H-C(4), H-C(1')); zusätzliche Signale von Rotameren sind nicht aufgeführt. MS: u. a. 441 (4, *M*<sup>+</sup>), 398 (4), 368 (3), 327 (9), 326 (47), 184 (32), 183 (67), 141 (100), 57 (63), 41 (17).

(2*S*,6*R*)-2,6-Bis[(*tert*-butoxy)carbonylamino]-4-fluoro-7-hydroxyhept-4-ensäure-methylester (**46**). Unter O<sub>2</sub>-Ausschluss wurde eine Lsg. von 8,45 g (19,1 mmol) **44** in 392 ml MeCN und 392 ml (78,4 mmol) 0,2*N* wässriger HCl 60 h bei RT. gerührt (DC: EtOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/NH<sub>3</sub> (aq) 90:10:1). Man neutralisierte mit 8,04 g (96 mmol) NaHCO<sub>3</sub>, fügte 20,9 g (96 mmol) Di(*tert*-butyl)-dicarbonat zu und rührte 22 h bei RT. Das Gemisch wurde zwischen 3 × 250 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> und je 200 ml ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lsg., H<sub>2</sub>O und ges. NaCl-Lsg. verteilt. Die org. Phasen wurden getrocknet (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) und eingedampft. Chromatographie (Kieselgel; Hexan/AcOEt 1:1) lieferte 6,63 g (85%) **46**: [α]<sub>D</sub> = -10,7 (*c* = 1, EtOH). IR (CHCl<sub>3</sub>): u. a. 3435*m*, 3000*w*, 2978*m*, 2930*w*, 1743*m*, 1710*s*, 1500*s*, 1455*w*, 1440*m*, 1395*m*, 1370*s*, 1170*s*, 1062*m*. <sup>1</sup>H-NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1,44 (*s*, 2 (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C); 2,47-2,83 (*m*, 2 H-C(3)); 2,93 (br. *s*, OH); 3,64 (*t*, *J* = 4, 2 H-C(7)); 3,77 (*s*, CH<sub>2</sub>O); 4,38-4,58 (*m*, H-C(2), H-C(6)); 4,78 (*dd*, *J* = 37, 8,2, H-C(5)); 5,08 (*d*, *J* = 6,5, NH); 5,35 (*d*, *J* = 7,5, NH). <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 28,3 ((CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C); 35,8 (*d*, *J* = 28, C(3)); 48,7, 51,5 (C(2), C(6)); 52,7 (CH<sub>2</sub>O); 65,4 (C(7)); 79,8, 80,4 (2 Me<sub>3</sub>C); 107,3-107,4 (C(5)); 155,4, 155,9 (2 NCO<sub>2</sub>); 157,1 (*d*, *J* ≈ 255, C(4)); 171,7 (C(1)). MS: u. a. 376 (3, [*M* - H<sub>2</sub>CO]<sup>+</sup>), 320 (15), 319 (23), 300 (7), 263 (9), 182 (15), 158 (70), 88 (18), 59 (11), 57 (100), 41 (23). Anal. ber. für C<sub>18</sub>H<sub>31</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>7</sub>: C 53,19, H 7,69, N 6,89, F 4,67; gef.: C 53,19, H 7,59, N 6,97, F 4,76.

(2*S*,6*R*)-2,6-Bis[(*tert*-butoxy)carbonylamino]-4-fluoro-7-hydroxyhept-4-ensäure (**48**). Unter Eiskühlung wurden 5,68 g (13,97 mmol) **46**, in 58 ml MeOH gelöst, mit einer Lsg. von 0,84 g (21 mmol) NaOH in 58 ml H<sub>2</sub>O versetzt und 18 h gerührt (N<sub>2</sub>-Atmosphäre). Das Gemisch wurde mit 116 ml 1*N* KHSO<sub>4</sub>-Lsg. angesäuert und 3× mit je 100 ml AcOEt extrahiert. Die org. Phasen wusch man mit 2× je 100 ml H<sub>2</sub>O und ges. NaCl-Lsg., trocknete (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) und dampfte ein: 5,07 g (92%) **48**: [α]<sub>D</sub> = -3,2 (*c* = 1, EtOH). IR (KBr): u. a. 3365*m*, 3340*m*, 2975*m*, 2930*m*, 1733*s*, 1708*s*, 1691*s*, 1657*s*, 1528*s*, 1460*w*, 1410*m*, 1393*m*, 1370*m*, 1343*m*, 1309*m*, 1277*m*, 1253*s*, 1220*m*, 1169*s*, 1060*s*, 1046*m*, 962*w*, 889*w*, 870*m*, 781*m*. <sup>1</sup>H-NMR (250 MHz, DMSO): 1,37 (*s*, 2 (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C); 2,32-2,68 (*m*, 2 H-C(3)); 3,17-3,36 (*m*, 2 H-C(7)); 3,96-4,15, 4,18-4,41 (2*m*, H-C(2), H-C(6)); 4,67 (*dd*, *J* = 38, 9,0, H-C(5)); 4,5-4,9 (*m*, OH); 6,70 (*d*, *J* = 7,5, NH); 7,06 (*d*, *J* = 8,5, NH); 12,8 (br. *s*, COOH). <sup>13</sup>C-NMR (DMSO): 27,8 (2 (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C); 33,1 (*d*, *J* = 28, C(3)); 47,5, 50,4 (C(2), C(6)); 63,2 (C(7)); 77,2, 77,9 (2 Me<sub>3</sub>C); 107,4 (*d*, *J* ≈ 11, C(5)); 154,5, 155,0 (2 NCO<sub>2</sub>); 155,5 (*d*, *J* = 255, C(4)); 172,6 (C(1)). MS: u. a. 362 (0,3, [*M* - H<sub>2</sub>CO]<sup>+</sup>), 305 (3), 249 (10), 230 (11), 229 (28), 168 (10), 144 (31), 70 (15), 59 (12), 57 (100), 44 (21), 41 (36). Anal. ber. für C<sub>18</sub>H<sub>31</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>7</sub> (406,45): C 52,03, H 7,45, N 7,14, F 4,84; gef.: C 51,92, H 7,55, N 6,91, F 4,94.

(2*R*,6*S*)-2,6-Bis[(*tert*-butoxy)carbonylamino]-4-fluorohept-3-endisäure (**50**). Eine Lsg. von 3,09 g (7,87 mmol) **48** in 88 ml Aceton wurde bei 0° mit 6,2 ml Chromschwefelsäure-Lsg. (3,25*M* CrO<sub>3</sub>, 5,29*M* H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> in H<sub>2</sub>O) versetzt und 4 h bei 0°, anschliessend 2 h bei RT. gerührt. Zum Gemisch gab man 110 ml AcOEt und 88 ml H<sub>2</sub>O, trennte die org. Phase ab, schüttelte sie kräftig mit 150 ml H<sub>2</sub>O und 8,8 ml *i*-PrOH und wusch mit H<sub>2</sub>O und ges. NaCl-Lsg. Die H<sub>2</sub>O-Phasen wurden mit 2 Portionen AcOEt extrahiert, die vereinigten org. Phasen getrocknet (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) und eingedampft. Chromatographie (Kieselgel; CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH/AcOH 81:16:3) lieferte 3,17 g **50**, das gemäss <sup>1</sup>H-NMR noch viel AcOH enthielt: <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO): 1,36, 1,38 (2*s*, 2 (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C); 2,15-2,54 (*m*, 2 H-C(5)); 3,87-3,99 (*m*, H-C(6)); 4,38-4,65 (*m*, H-C(2), H-C(3)); 6,25-6,45 (*m*, 2 NH).

(2*R*,6*S*)-2,6-Diamino-4-fluorohept-3-endisäure (**42**). Unter N<sub>2</sub>-Atmosphäre wurde zu einer Lsg. von 2,66 g **50** in 260 ml wasserfreiem CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 4,2 g (21 mmol) *N,O*-Bis(trimethylsilyl)acetamid gegeben und 40 min bei RT. gerührt. Danach fügte man 2,5 g (16 mmol) frisch destilliertes Me<sub>3</sub>SiBr zu, rührte bei RT. und verfolgte den Verlauf

der Reaktion mittels DC (i-PrOH/H<sub>2</sub>O/Pyridin/AcOH 60:20:15:5; Nihydrin). Nach 24 bzw. 49 h wurde nochmals je 2,5 g Me<sub>3</sub>SiBr zugesetzt. Das Gemisch wurde nach 74 h i. HV. eingedampft (Luftausschluss), der Rückstand in 100 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> aufgenommen und mit 400 ml H<sub>2</sub>O hydrolysiert. Die org. Phase wurde abgetrennt und 2× mit je 250 ml H<sub>2</sub>O gewaschen, die H<sub>2</sub>O-Phasen wurden mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> extrahiert und schonend eingedampft. Ionenausch-Chromatographie (Dowex 50W; H<sub>2</sub>O und 1% NH<sub>3</sub> (aq)) des Rückstandes gab 931 mg **42**, welches in 1,5 ml H<sub>2</sub>O gelöst wurde. Fälln mit 15 ml EtOH lieferte 690 mg **42** (51 % bzgl. **48**), das gemäss <sup>1</sup>H- und <sup>13</sup>C-NMR 5–10% eines Epimeren enthielt:  $[\alpha]_D = -89$  ( $c = 1$ , 1N HCl). IR (KBr): u. a. 3700–2000s (br.), 1713m, 1643s, 1601s, 1493s, 1435m, 1420m, 1397s, 1331m, 1322m, 1277m, 1207m, 1165m, 1067m, 980w, 918w, 879m, 870m, 770w, 735w, 675w. <sup>1</sup>H-NMR (250 MHz, D<sub>2</sub>O): 2,85–3,20 (*m*, 2 H–C(5)); 4,11 (*dd*, *J* = 6,8, 5,2, H–C(6)); 4,75 (*d*, *J* = 10, H–C(2)); 5,29 (*dd*, *J* = 34, 10, H–C(3)); Signale des Epimeren: 4,15 (H–C(6)); 4,78 (*d*, *J* = 10, H–C(2)); 5,27 (*dd*, *J* = 33,5, 10, H–C(3)). <sup>13</sup>C-NMR (D<sub>2</sub>O): 35,9 (*d*, *J* = 26, C(5)); 52,0 (*d*, *J* = 5, C(6)); 55,1 (C(2)); 106,6 (*d*, *J* = 12, C(3)); 163,4 (*d*, *J* = 264, C(4)); 175,50 (*d*, *J* = 1,5), 176,0 (C(1), C(7)); Signale des Epimeren: 36,4 (*d*, *J* = 26, C(5)); 106,4 (*d*, *J* = 11, C(3)); 163,0 (*d*, *J* = 264, C(4)); 175,55, 176,1 (C(1), C(7)). MS (FAB): 207 ([*M* + 1]<sup>+</sup>).

7. Synthese von (2*S*,6*R*)-2,6-Diamino-4-fluoro-7-hydroxyhept-4-ensäure (**52**). Unter Luftausschluss wurden 963 mg (2,45 mmol) **48** bei 0° in 20 ml CF<sub>3</sub>COOH gelöst und 5 h bei 0° und 2 h bei RT. gerührt (DC: i-PrOH/H<sub>2</sub>O/Pyridin/AcOH 60:20:15:5; Nihydrin). Ionenaustausch-Chromatographie (Dowex 50W; H<sub>2</sub>O und 1% NH<sub>3</sub> (aq)) des Eindampfückstandes (HV.) gab 397 mg **52**, welches gemäss Elementaranalyse 1% H<sub>2</sub>O (→83%) enthielt:  $[\alpha]_D = -6,3$  ( $c = 1$ , 1N HCl). IR (KBr): u. a. 3325m, 3700–2000m (br.), 1718m, 1582s, 1529s, 1470m, 1430m, 1417s, 1361m, 1343m, 1328s, 1248w, 1212m, 1167m, 1150m, 1089m, 1060m, 1019m, 988m, 963m, 863s, 767w, 748w, 703w, 658w. <sup>1</sup>H-NMR (250 MHz, D<sub>2</sub>O): 2,51–2,82 (*m*, 2 H–C(3)); 3,52–3,71 (*m*, H–C(6), 2 H–C(7)); 4,03–4,16 (*m*, H–C(2)); 4,87 (*dd*, *J* = 36, 9,3, H–C(5)). <sup>13</sup>C-NMR (D<sub>2</sub>O): 37,9 (*d*, *J* = 26, C(3)); 49,9 (*d*, *J* = 5), 55,4 (C(2), C(6)); 65,4 (C(7)); 107,3 (*d*, *J* = 12, C(5)); 162,1 (*d*, *J* = 260, C(4)); 180,4 (C(1)). MS (FAB): 193 ([*M* + 1]<sup>+</sup>). Anal. ber. für C<sub>7</sub>H<sub>13</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (192,19, 99%); H<sub>2</sub>O (18,02, 1%): C 43,31, H 6,86, N 14,43; gef.: C 43,46, H 6,84, N 14,23.

8. Synthese von (2*S*,6*S*)-2,6-Diamino-3-chloroheptandisäure (**5**). (2*R*,3*S*,6*S*)-2,6-Bis[(*tert*-butoxy)carbonylamino]-3-hydroxyheptandisäure-dimethylester (**59**). Zu einer Suspension von 1,00 g (4,85 mmol) (2*R*,3*S*,6*S*)-2,6-Diamino-3-hydroxyheptandisäure (**58**) [16] [17] [9f] in 20 ml wasserfreiem MeOH tropfte man 2,5 ml (34 mmol) SOCl<sub>2</sub>, rührte 20 h und dampfte die Lsg. i. HV. ein (Feuchtigkeitsausschluss). Der Rückstand wurde nochmals in 20 ml MeOH aufgenommen, mit 2,5 ml SOCl<sub>2</sub> versetzt, 15 h gerührt und wie oben eingedampft. Anschliessend wurde in 5 ml H<sub>2</sub>O aufgenommen, mit 2,0 g (24 mmol) NaHCO<sub>3</sub> neutralisiert, mit 5 ml Dioxan verdünnt, mit 2,65 g (12 mmol) Di(*tert*-butyl)-dicarbonat versetzt und 6 h bei RT. gerührt. Verteilen des Gemisches zwischen 3 × 100 ml Et<sub>2</sub>O, 2 × 100 ml H<sub>2</sub>O und 100 ml ges. NaCl-Lsg. lieferte, nach Eindampfen der getrockneten (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) org. Phasen, 3,7 g eines farblosen Öls. Chromatographie (Kieselgel; CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/AcOEt 3:1→2:1) gab 1,50 g (71%) **59**. <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1,44, 1,46 (2*s*, 2 (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C); 1,50–1,69, 1,73–2,03 (2*m*, 2 H–C(4), 2 H–C(5)); 2,45 (*d*, *J* = 6, HO); 3,75, 3,78 (2*s*, 2 CH<sub>3</sub>O); 4,04–4,16 (*m*, H–C(3)); 4,27–4,40 (*m*, H–C(2), H–C(6)); 5,15–5,25 (*m*, NH); 5,30–5,40 (*m*, NH). <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 28,4 (2 (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C); 28,9, 29,5 (C(4), C(5)); 52,4, 52,6 (2 CH<sub>3</sub>O); 53,1, 57,7 (C(2), C(6)); 71,4 (C(3)); 80,0, 80,2 (2 Me<sub>3</sub>C); 155,4, 156,0 (2 NCO<sub>2</sub>); 171,7, 172,9 (C(1), C(7)). MS: u. a. 378 (0,1, [*M* – C<sub>4</sub>H<sub>8</sub>]<sup>+</sup>), 361 (0,3), 322 (0,3), 305 (1), 291 (1), 273 (2), 261 (6), 190 (14), 158 (32), 133 (39), 128 (90), 57 (100).

(2*S*,6*S*)-2,6-Bis[(*tert*-butoxy)carbonylamino]-3-chloroheptandisäure-dimethylester (**60**). Unter N<sub>2</sub>-Atmosphäre versetzte man 750 mg (1,73 mmol) **59** und 0,68 g (2,59 mmol) Ph<sub>3</sub>P gelöst in 10 ml THF in einer Lsg. von 0,35 g (2,59 mmol) *N*-Chlorosuccinimid in 5 ml THF. Dabei fiel sofort ein weisser Festkörper aus. Nach 30 min wurden nochmals 0,45 g Ph<sub>3</sub>P und 0,23 g *N*-Chlorosuccinimid zugesetzt, nach weiteren 20 min mit 2 ml EtOH versetzt, 20 min gerührt und eingedampft. Chromatographie (Kieselgel; Hexan/AcOEt 2:1, aufgetragen in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) gab 0,63 g (80%) **60**: IR (CHCl<sub>3</sub>): u. a. 3437w, 3019m, 2980w, 1743s, 1711s, 1500s, 1452w, 1439m, 1394w, 1369s, 1161s. <sup>1</sup>H-NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1,46 (*s*, 2 (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C); 1,64–1,82 (*m*, 1 H), 1,85–2,05 (*m*, 2 H), 2,07–2,25 (*m*, 1 H) (2 H–C(4), 2 H–C(5)); 3,76, 3,80 (2*s*, 2 CH<sub>3</sub>O); 4,01–4,16 (*m*, H–C(3)); 4,25–4,39 (*m*, H–C(6)); 4,58 (*dd*, *J* = 8, 3,2, H–C(2)); 5,12 (*d*, *J* = 8, NH); 5,48 (*d*, *J* = 8, NH). <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 28,3 (2 (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C); 30,2, 31,1 (C(4), C(5)); 52,4, 52,6 (2 CH<sub>3</sub>O); 53,0, 58,1, 63,0 (C(2), C(3), C(6)); 80,1, 80,6 (2 Me<sub>3</sub>C); 154,9, 155,3 (2 NCO<sub>2</sub>); 169,1, 172,8 (C(1), C(7)). MS: u. a. 398 (0,2, [*M* – C<sub>4</sub>H<sub>8</sub>]<sup>+</sup>), 396 (0,5, [*M* – C<sub>4</sub>H<sub>8</sub>]<sup>+</sup>), 361 (1), 342 (1,5, [*M* – 2 C<sub>4</sub>H<sub>8</sub>]<sup>+</sup>), 340 (4, [*M* – 2 C<sub>4</sub>H<sub>8</sub>]<sup>+</sup>), 325 (2), 323 (5), 279 (13), 276 (14), 220 (15), 178 (29), 177 (12), 176 (89), 88 (12), 59 (12), 57 (100), 41 (20).

(2*S*,6*S*)-2,6-Diamino-3-chloroheptandisäure-hydrochlorid (**5**·HCl). Unter Luftausschluss wurden 450,9 mg (0,996 mmol) **60** in 9 ml 5N HCl während 70 h bei 70°C gerührt (DC: i-PrOH/H<sub>2</sub>O/Pyridin/AcOH 60:20:15:5; Nihydrin). Das Gemisch wurde eingedampft, der Rückstand in 2 ml EtOH gelöst und mit 1 ml Hexan überschich-

tet. Dabei kristallisierten 222,7 mg 5·HCl, welches gemäss Elementaranalyse und <sup>1</sup>H-NMR 1,3 equiv. HCl, 3% H<sub>2</sub>O und 1% EtOH enthielt (→79%). [ $\alpha$ ]<sub>D</sub> = +9,7 (c = 1, 1N HCl). <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, D<sub>2</sub>O): 1,96–2,38 (m, 2 H–C(4), 2 H–C(5)); 4,05 (m, H–C(3)); 4,28 (m, H–C(6)); 4,48 (m, H–C(2)). <sup>13</sup>C-NMR (D<sub>2</sub>O): 28,4, 30,5 (C(4), C(5)); 53,2, 59,1, 60,0 (C(2), C(3), C(6)); 169,6, 172,7 (C(1), C(7)). MS (FAB): 225 ([M + 1]<sup>+</sup>). Anal. ber. für C<sub>7</sub>H<sub>13</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>4</sub>·(HCl)<sub>1,3</sub> (224,64 + 47,40, 96%); C<sub>2</sub>H<sub>6</sub>O (46,07, 1%); H<sub>2</sub>O (18,02, 3%): C 30,20, H 5,56, N 9,89, Cl 28,77; gef.: C 30,29, H 5,51, N 9,96, Cl 28,88.

## REFERENZEN

- [1] a) D.S. Hoare, E. Work, *Biochem. J.* **1955**, *61*, 562; b) G.N. Cohen, I. Saint-Girons, 'Biosynthesis of Threonine, Lysine, and Methionine', in 'Escherichia Coli and Salmonella Typhimurium', Ed. F.C. Neidhardt, Am. Soc. Microbiol., Washington, D.C., 1987, Vol. 1, S. 429–444; c) B.J. Mifflin, P.J. Lea, *Ann. Rev. Plant Physiol.* **1977**, *28*, 299; d) G.A. Rosental, 'Plant Nonprotein Amino and Imino Acids: Biochemical and Toxicological Properties', Academic Press, Orlando (Florida), 1982, S. 168–171; e) T.W. Goodwin, E.I. Mercer, in 'Introduction to Plant Biochemistry', Pergamon Press, Oxford–New York–Toronto–Sydney–Paris–Frankfurt, 1983, S. 341–343; f) B. Laber, N. Amrhein, 'In vitro Reconstruction of the Diaminopimelate Pathway', BCPC Monogr. 1989, 42 ('Prospects Amino Acid Biosynth. Inhib. Crop. Prot. Pharm. Chem.'), 81–83; *Chem. Abstr.* **1989**, *111*, 228745t.
- [2] a) I. Kawamoto, T. Oka, T. Nara, *J. Bacteriol.* **1981**, *146*, 527–534; b) D. Mirelman, 'Biosynthesis and Assembly of Cell Wall Peptidoglycan', in 'Bacterial Outer Membranes', Ed. M. Inouye, John Wiley & Sons, Inc., New York–Chichester–Brisbane–Toronto, 1979, S. 115–166.
- [3] a) Y. Kawai, K. Nakahara, T. Gotoh, I. Uchida, H. Tanaka, H. Imanaka, *J. Antibiot.* **1982**, *35*, 1293; b) H. Takeno, S. Okada, S. Yonishi, K. Hemmi, O. Nakaguchi, Y. Kitaura, M. Hashimoto, *Chem. Pharm. Bull.* **1984**, *32*, 2932; c) R.M. Schultz, M.G. Altom, *J. Immunopharmacol.* **1986**, *8*, 515; d) J.E. Talmadge, B. Lenz, M. Schneider, H. Phillips, C. Long, *Cancer Immunol. Immunother.* **1989**, *28*, 93.
- [4] B.T. Cookson, A.N. Tyler, W.E. Goldman, *Biochemistry* **1989**, *28*, 1744.
- [5] a) C. Agouridas, P. Fauveau, Ch. Damais für Roussel-UCLAF, Eur. Pat. Appl. 0,284,461, 1988; b) für Roussel-UCLAF, Eur. Pat. Appl. 0,315,519, 1989 (CA: **1990**, *112*, 21289x); c) J. Bouchaudon, G. Dutruc-Rosset, D. Farge, C. James, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1989**, 695.
- [6] Vgl. J. Jouanneau, P. Stragier, J. Bouvier, J.-C. Patte, M. Yaniv, *Eur. J. Biochem.* **1985**, *146*, 173.
- [7] a) D.A. Berges, W.E. DeWolf, Jr., G.L. Dunn, S.F. Grappel, D.J. Newman, J.J. Taggart, Ch. Gilvarg, *J. Med. Chem.* **1986**, *29*, 89; b) D.A. Berges, W.E. DeWolf, Jr., G.L. Dunn, D.J. Newman, St. J. Schmidt, J.J. Taggart, Ch. Gilvarg, *J. Biol. Chem.* **1986**, *261*, 6110.
- [8] Y. Lin, R. Myhrman, M.L. Schrag, M.H. Gelb, *J. Biol. Chem.* **1988**, *263*, 1622.
- [9] a) L.K.P. Lam, L.D. Arnold, Th. H. Kalantar, J.G. Kelland, P.M. Lane-Bell, M.M. Palcic, M.A. Pickard, J.C. Vederas, *J. Biol. Chem.* **1988**, *263*, 11814; b) E.H. Bohme, F. Gerhart, W. Higgins, für Merrell Dow Pharmaceuticals Inc., US Pat. 4,730,006, 1988 (CA: **1988**, *109*, 6981m); c) R.J. Baumann, E.H. Bohme, J.S. Wiseman, M. Vaal, J.S. Nichols, *Antimicrob. Agents Chemother.* **1988**, *32*, 1119; d) W. Higgins, Ch. Tardif, C. Richaud, M.A. Krivanek, A. Cardin, *Eur. J. Biochem.* **1989**, *186*, 137; e) F. Gerhart, W. Higgins, Ch. Tardif, J.-B. Ducep, *J. Med. Chem.* **1990**, *33*, 2157; f) M.H. Gelb, Y. Lin, M.A. Pickard, Y. Song, J.C. Vederas, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 4932.
- [10] a) C. Agouridas, J.-M. Girodeau, R. Pineau, F. Le Goffic, für Delalande S.A., Fr. Demande FR 2,566,410, 1984 (CA: **1986**, *105*, 173044g); b) J.-M. Girodeau, C. Agouridas, M. Masson, R. Pineau, F. Le Goffic, *J. Med. Chem.* **1986**, *29*, 1023; c) J.G. Kelland, L.D. Arnold, M.M. Palcic, M.A. Pickard, J.C. Vederas, *J. Biol. Chem.* **1986**, *261*, 13216.
- [11] I. Van Asche, A. Haemers, M. Hooper, *Eur. J. Med. Chem.* **1991**, *26*, 363.
- [12] C. Agouridas, N. Tessot, A. Martel, für Roussel-UCLAF, Eur. Pat. Appl. 0,394,118, 1989 (CA: **1991**, *114*, 247780d).
- [13] P. LeRoux, D. Blanot, D. Mengin-Lecreulx, J. Van Heijenoort, in Pept. Proc. Eur. Pept. Symp., 20th 1988, Eds. G. Jung und E. Bayer, de Gruyter, Berlin, 1989, S. 348 (CA: **1991**, *115*, 203082u).
- [14] I. Van Asche, M. Soroka, A. Haemers, M. Hopper, D. Blanot, J. Van Heijenoort, *Eur. J. Med. Chem.* **1991**, *26*, 505.
- [15] Vgl. C. Dereppe, G. Bold, O. Ghisalba, E. Ebert, H.-P. Schär, *Plant Physiol.*, im Druck.

- [16] G. Bold, R. O. Duthaler, M. Riediker, *Angew. Chem.* **1989**, *101*, 491; *ibid. Int. Ed.* **1989**, *28*, 497.
- [17] G. Bold, H. Steiner, L. Moesch, B. Walliser, *Helv. Chim. Acta* **1990**, *73*, 405.
- [18] a) R. Wade, S. M. Birnbaum, M. Winitz, R. J. Koegel, J. P. Greenstein, *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, *79*, 648; b) J. Bouchaudon, D. Farge, C. James, für *Rhone-Poulenc Sante*, Eur. Pat. Appl. 0.302,799, 1989 (*CA*: **1989**, *111*, 23232b).
- [19] R. M. Williams, M.-N. Im, J. Cao, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 6976.
- [20] a) U. Schöllkopf, 'Enantioselective Synthesis of Nonproteinogenic Amino Acids', in 'Topics in Current Chemistry', Ed. F. C. Boschke, Springer Verlag, Berlin-Heidelberg-New York, 1983, Vol. 109, S. 65-84; b) *Tetrahedron* **1983**, *39*, 2085; c) *Pure Appl. Chem.* **1983**, *55*, 1799; d) U. Schöllkopf, R. Hinrichs, R. Lonsky, *Angew. Chem.* **1987**, *99*, 137; *ibid. Int. Ed.* **1987**, *26*, 143.
- [21] C. Schmit, R. O. Duthaler, unveröffentlichte Beobachtungen.
- [22] a) H. Frank, G. J. Nicholson, E. Bayer, *Angew. Chem.* **1978**, *90*, 396; *ibid. Int. Ed.* **1978**, *17*, 363; b) E. Bayer, *Z. Naturforsch., B* **1983**, *38*, 1281.
- [23] T. Weihrauch, D. Leibfritz, *Liebigs Ann. Chem.* **1985**, 1917.
- [24] a) U. Schöllkopf, J. Nozulak, M. Grauert, *Synthesis* **1985**, 55; b) T. Beulshausen, U. Groth, U. Schöllkopf, *Liebigs Ann. Chem.* **1991**, 1207.
- [25] L. Somekh, A. Shanzer, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 907.
- [26] a) U. Schöllkopf, U. Groth, *Angew. Chem.* **1981**, *93*, 1022; *ibid. Int. Ed.* **1981**, *20*, 977; b) U. Groth, U. Schöllkopf, Y.-Ch. Chiang, *Synthesis* **1982**, 864; c) U. Schöllkopf, J. Nozulak, U. Groth, *Tetrahedron* **1984**, *40*, 1409-1417; d) U. Schöllkopf, J. Schröder, *Liebigs Ann. Chem.* **1988**, 87; e) U. Schöllkopf, B. Hupfeld, St. Küper, E. Egert, M. Dyrbusch, *Angew. Chem.* **1988**, *100*, 438; *ibid. Int. Ed.* **1988**, *27*, 433.
- [27] a) L. Havlíček, J. Hanuš, *Collect. Czech. Chem. Commun.* **1991**, *56*, 1365; b) vgl. Ref. in [30].
- [28] a) P. L. Beaulieu, J.-S. Duceppe, C. Johnson, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 4196; b) H. Allgeier, C. Angst, G. Bold, R. Duthaler, R. Heckendorn, A. Togni, für *Ciba-Geigy AG*, Eur. Pat. Appl. 302,826, 1989 (*CA*: **1990**, *112*, 139560g); c) N. A. Sasaki, Ch. Hashimoto, R. Pauly, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 1943; d) M. P. Sibi, P. A. Renhowe, *ibid.* **1990**, *31*, 7407.
- [29] L. Havlíček, J. Hanuš, *Radioisotopy (Prag)* **1988**, *29*, 157.
- [30] R. Duthaler, *Angew. Chem.* **1991**, *103*, 729; *ibid. Int. Ed.* **1991**, *30*, 705.
- [31] a) P. Garner, *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 5855; b) P. Garner, J. M. Park, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 2361.
- [32] J.-A. Fehrentz, B. Castro, *Synthesis* **1983**, 676.
- [33] a) P. Herold, *Helv. Chim. Acta* **1988**, *71*, 354; b) P. Garner, J. M. Park, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 2979; c) T. Ibuka, H. Habashita, A. Otaka, N. Fujii, Y. Oguchi, T. Uyehara, Y. Yamamoto, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 4370.
- [34] a) T. Ishihara, M. Kuroboshi, *Chem. Lett.* **1987**, 1145; b) Th. Allmendinger, *Tetrahedron* **1991**, *47*, 4905, und darin zitierte Arbeiten.
- [35] E. Kaiser, Sr., J. P. Tam, T. M. Kubiak, R. B. Merrifield, *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 303.
- [36] a) B. H. Lee, M. J. Miller, *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 927; b) J. M. Scholz, P. A. Bartlett, *Synthesis* **1989**, 542; c) T. Kolasa, M. J. Miller, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 1711.
- [37] M. T. Reetz, R. Urz, T. Schuster, *Synthesis* **1983**, 540.