

Ein einfacher Zugang zu Aminosäuren mit einer Diazofunktion in der Seitenkette ausgehend von Asparaginsäure¹⁻⁴

Klaus Burger,* Martin Rudolph, Horst Neuhauser, Manuel Gold

Institut für Organische Chemie der Technischen Universität München, Lichtenbergstr. 4, D-8046 Garching, Germany

Received 19 October 1991; revised 6 March 1992

A Simple Approach to Amino Acids with a Diazo Function in the Side Chain Starting from Aspartic Acid

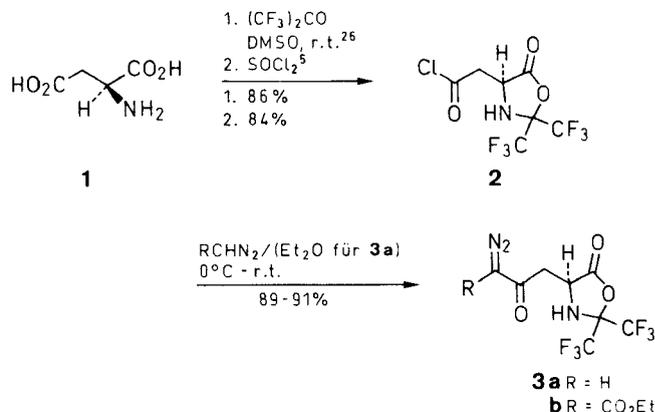
[2,2-Bis(trifluoromethyl)-5-oxo-1,3-oxazolidin-4-yl]acetic acid chloride (**2**) and diazoalkanes react to give the amino acid derivatives 2,2-bis(trifluoromethyl)-4-(3-diazo-2-oxopropyl)-1,3-oxazolidin-5-ones **3**. Compounds **3** are useful intermediates for the synthesis of various natural and nonnatural α -amino acids and their derivatives. The synthetic potential is demonstrated i.a. by syntheses of 2-amino-5-hydroxy-4-oxopentanoic acid and 2-amino-4-oxohexanoic acid derivatives.

Eine kürzlich von uns beschriebene Schutzgruppen/Aktivierungs-Strategie für Aminosäuren⁵ erlaubt einen eleganten Zugang zu Aminosäuren mit einer Diazofunktion in der Seitenkette und vielen ihrer Derivate über die Stufe des Säurechlorids **2**. L- bzw. D-Asparaginsäure **1** ist die Ausgangsverbindung der stereo konservativ verlaufenden Reaktionssequenz.

Die Acylierung von Diazoverbindungen ist ein vielbeschrittener Weg zu Diazoketonen.^{6,7} Die Reaktion von **2** mit Diazomethan liefert in sehr guter Ausbeute das Diazoketon **3a**. Dessen thermische Stabilität ist ausreichend, um eine Reinigung durch Destillation im Hochvakuum durchführen zu können; der Anteil der dabei beobachteten Zersetzungsprodukte ist gering. Die Verbindungen **3** fallen bei der Herstellung bereits in so hoher Reinheit an, daß sie direkt in Folgereaktionen eingesetzt werden können. **3a** ist ein Aminogruppen-geschütztes, Carboxylgruppen-aktiviertes Derivat von 5-Diazo-4-oxo-L-norvalin.⁸⁻¹⁰

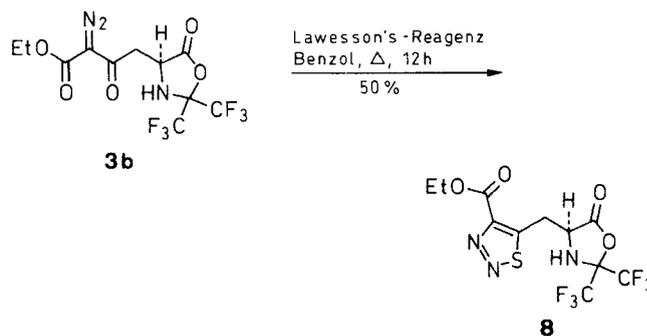
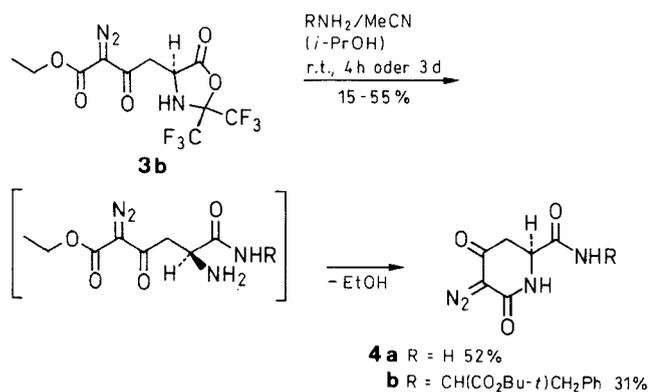
Das aus **2** und Diazoessigsäureethylester erhaltliche Derivat der 2-Amino-5-diazo-4-oxoadipinsäure **3b**, ist kristallin und wie erwartet thermisch stabiler als **3a**.

Die Lactonfunktion der Verbindungen **3** ist anhand einer intensiven IR-Absorption im Bereich von $\nu = 1820-$

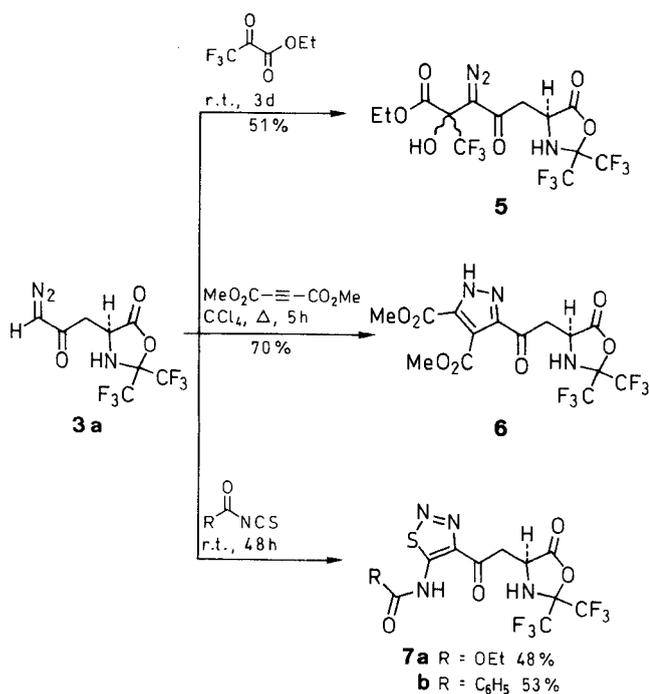


1830 cm^{-1} , die Diazofunktion anhand einer intensiven Bande bei $\nu = 2090-2155 \text{ cm}^{-1}$ sicher zu identifizieren. Die Struktur der Diazoketone **3** wird darüberhinaus durch die NMR-spektroskopischen Daten zweifelsfrei bestätigt. Speziell die ¹³C NMR-Daten besitzen große Aussagekraft.^{3,4} Als effektivste Methode zur schnellen analytischen Verfolgung der Ringöffnung durch Nucleophile erwies sich die ¹⁹F NMR-Spektroskopie. Die Lactonfunktion der Verbindung **3b** kann aminolytisch, alkohololytisch und hydrolytisch geöffnet werden, ohne daß ein nennenswerter Anteil der Diazofunktion zerstört wird³. Bei der Aminolyse von **3b** entstehen durch erneuten Ringschluß Derivate der 3-Diazo-2,4-dioxopiperidin-6-carbonsäure **4**, die in Oligopeptiden als Substitut für Pyroglutaminsäure von Interesse sein könnte.

Die Verbindungen **3** sind interessante Zwischenprodukte für die Synthese von artifiziellen Aminosäuren und deren Derivaten. Die Umsetzung von **3a** mit Trifluorbrenztraubensäureethylester liefert stabile Aldoladdukte des Typs

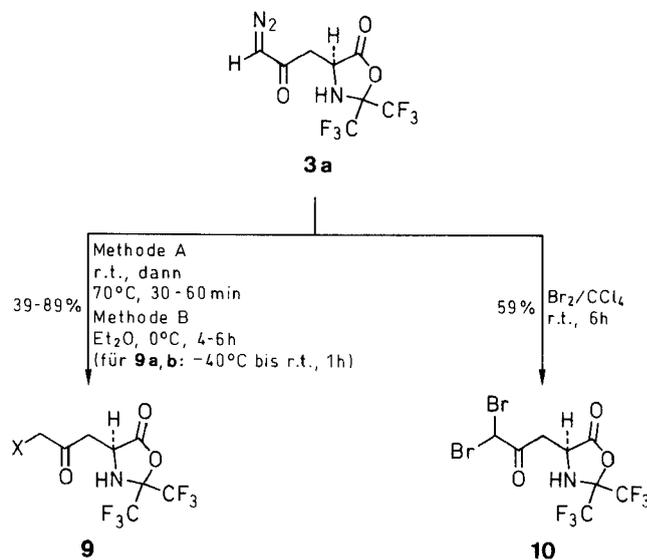


5.¹¹ Sie stellen Trifluormethyl-substituierte Derivate der α -Amino- ϵ -hydroxy-pimelinsäure dar. Als 1,3-dipolare Spezies reagiert die Diazo-Substruktur von **3** mit Mehrfachbindungssystemen unter [3 + 2]-Cycloaddition.^{12,13} Elektronenarme Dipolarophile, z. B. Acetylendicarbonsäureester^{14,15} und Acylisothiocyanate,¹⁶ reagieren besonders glatt. Die Umsetzung von **3a** mit Acetylendicarbonsäuredimethylester führt in guter Ausbeute zum β -(Pyrazol-3-yl)carbonylalanin-Derivat **6**. γ -Substituierte Pyrazolylaminosäuren vom Typ **6** wurden unseres Wissens noch nicht beschrieben.



2-Diazo-1,3-diketone sind leicht in 1,2,3-Thiadiazole überführbar.^{18,19} Überträgt man die Reaktion auf **3b**, so erhält man in guten Ausbeuten direkt Derivate des β -(1,2,3-Thiadiazol-5-yl)alanins **8**. Für die Schwefelung der Carbonylfunktion bewährt sich besonders das Lawesson-Reagenz.²⁰ Verbindung **8** ist der erste Vertreter aus der Klasse der β -(1,2,3-Thiadiazol-5-yl)alanine.

Darüberhinaus stellten wir fest, daß viele der unter Stickstoffabspaltung verlaufenden Umwandlungen der Diazofunktion unter Erhalt des 2,2-Bis(trifluormethyl)oxazolidin-5-on-Systems gelingen. Damit bieten sich die Verbindungen des Typs **3** als vielseitige Synthesebausteine für multifunktionelle Aminosäuren an. Die Verbindung **3a** liefert mit Halogenwasserstoffsäuren (HCl, HBr) die entsprechenden 5-Halogen-substituierten 4-Oxoaminosäure-Derivate **9a, b**. Die zugrundeliegenden Aminosäuren stellen irreversible Enzyminhibitoren dar.²¹



9	X	9	X	9	X
a	Cl	d	F ₃ CCO ₂	g	NO ₃
b	Br	e	Cl ₃ CCO ₂	h	4-MeC ₆ H ₄ SO ₃
c	AcO	f	Br ₃ CCO ₂	i	(PhO) ₂ P(O)O

Der 1,2,3-Thiadiazolring kann, bestückt mit einem sehr variablen Substituentenmuster, nach dem von uns entwickelten Synthesekonzept, in die Aminosäureseitenkette durch [3 + 2]-Cycloaddition eingeführt werden (**3a** → **7**). Die dabei mögliche regiochemische Alternative kann anhand eines INADEQUATE NMR-Spektrums ausgeschlossen werden. Die gefundene Kopplung von $^1\text{CCJ} = 69$ Hz ist nur mit der Präsenz eines 1,2,3-Thiadiazolring-Systems im Sinne von Formel **7** plausibel zu erklären. Ein 1,3,4-Thiadiazolring sollte für die entsprechende ^2CCJ -Kopplung einen um eine Zehnerpotenz kleineren Wert zeigen.¹⁷

Die Reaktion von **3a** mit Carbonsäuren führt in guten Ausbeuten zu Hexafluoraceton-geschützten, *O*-acylierten Derivaten des 5-Hydroxy-4-oxonorvalins (**3a** → **9c-f**). In gleicher Weise reagieren Sulfon-, Phosphorsäuren und Salpetersäure (**3a** → **9g-i**). Das den Verbindungen **9c-i**

Tabelle. Ausgewählte Daten der hergestellten Verbindungen 9c–i

Pro- dukt	Aus- beute (%)	Summen- formel ^a (Molmasse)	mp (°C)	IR (KBr), ν (cm ⁻¹), C=O _{Lacton} , C=O _{Keton} , C=O _{Ester}	$[\alpha]_D^{21}$ (c, Solvens)	Me- tho- de	¹ H NMR (CDCl ₃ /TMS) δ , J (Hz)	¹³ C NMR (CDCl ₃ /TMS) δ , J (Hz)
9c	71	C ₁₀ H ₉ F ₆ NO ₅ (337.2)	Öl	1830, 1730 br, 1770 ^b	-36.0 (2.0, CHCl ₃)	A	2.19 (s, 3H, CH ₃), 2.80 (dd, 1H, J=10, 18, CH ₂), 3.14 (dd, 1H, J=2, 18, CH ₂), 3.63 (d, 1H, J=6, NH), 4.42 (m, 1H, CH), 4.70 (s, 2H, CH ₂ O)	20.2 (CH ₃), 42.6 (CH ₂), 50.4 (CH), 68.1 (OCH ₂), 88.7 [sept, J=34, C(CF ₃) ₂], 120.3 (q, J=286, CF ₃), 121.4 (q, J=290, CF ₃), 170.6, 170.8 (C=O _{Ester}), 201.6 (C=O _{Keton})
9d	39	C ₁₀ H ₆ F ₉ NO ₅ (391.1)	Öl	1830, 1740, 1785 ^b	-34.3 (4.4, CHCl ₃)	A	2.83 (dd, 1H, J=10, 18, CH ₂), 3.18 (dd, 1H, J=3, 18, CH ₂), 3.63 (d, 1H, J=7, NH), 4.46 (m, 1H, CH), 4.98 (s, 2H, CH ₂ O)	42.6 (CH ₂), 50.4 (CH), 69.7 (OCH ₂), 88.8 [sept, J=35, C(CF ₃) ₂], 114.7 (q, J=285, CF ₃ CO), 120.3 (q, J=287, CF ₃), 121.4 (q, J=289, CF ₃), 157.2 (q, J=44, CF ₃ CO), 170.6 (C=O _{Lacton}), 198.3 (C=O _{Keton})
9e	44	C ₁₀ H ₆ Cl ₃ F ₆ NO ₅ (440.5)	67 ^c	1830, 1740, 1770	-40.0 (1.0, CHCl ₃)	A	2.86 (dd, 1H, J=10, 19, CH ₂), 3.22 (dd, 1H, J=2, 19, CH ₂), 3.70 (d, 1H, J=7, NH), 4.47 (m, 1H, CH), 4.98 (s, 2H, CH ₂ O)	42.7 (CH ₂), 50.2 (CH), 70.7 (OCH ₂), 88.6 [sept, J=34, C(CF ₃) ₂], 89.0 (CCl ₃), 120.1 (q, J=288, CF ₃), 121.2 (q, J=290, CF ₃), 161.7 (CCl ₃ CO), 170.3 (C=O _{Lacton}), 199.0 (C=O _{Keton})
9f	68	C ₁₀ H ₆ Br ₃ F ₆ NO ₅ (573.9)	81 ^c	1835, 1740, 1760	-23.4 (1.1, CHCl ₃)	A	2.89 (dd, 1H, J=10, 19, CH ₂), 3.25 (dd, 1H, J=3, 19, CH ₂), 3.69 (d, 1H, J=7, NH), 4.48 (m, 1H, CH), 4.98 (s, 2H, CH ₂ O)	26.0 (CBr ₃), 42.9 (CH ₂), 50.0 (CH), 70.8 (OCH ₂), 88.4 [sept, J=35, C(CF ₃) ₂], 120.0 (q, J=285, CF ₃), 121.1 (q, J=289, CF ₃), 161.6 (CBr ₃ CO), 169.9 (C=O _{Lacton}), 199.3 (C=O _{Keton})
9g	63	C ₈ H ₆ F ₆ N ₂ O ₆ (340.1)	61 ^e	1810, 1740	-41.7 (1.2, CHCl ₃)	B	3.12 (dd, 1H, J=8, 18, CH ₂), 3.37 (dd, 1H, J=4, 18, CH ₂), 4.60 (m, 1H, CH), 5.36 (d, 1H, J=7, NH), 5.42 (s, 2H, CH ₂ O) ^d	42.3 (CH ₂), 51.0 (CH), 75.3 (OCH ₂), 89.7 [sept, J=34, C(CF ₃) ₂], 121.5 (q, J=285, CF ₃), 122.5 (q, J=285, CF ₃), 171.9 (C=O _{Lacton}), 199.1 (C=O _{Keton}) ^d
9h	68	C ₁₅ H ₁₃ F ₆ NO ₆ S (449.4)	131 ^e	1835, 1750	-1.0 (1.0, Aceton)	B	2.46 (s, 3H, CH ₃), 3.02 (dd, 1H, J=8, 18, CH ₂), 3.28 (dd, 1H, J=3, 18, CH ₂), 4.50 (dd, 1H, J=3, 8, CH), 4.85 (s, 2H, CH ₂ O), 7.50 (m, 2H, H _{arom}), 7.85 (m, 2H, H _{arom}) ^{d, f}	21.5 (CH ₃), 42.1 (CH ₂), 50.9 (CH), 72.6 (OCH ₂), 89.5 [sept, J=34, C(CF ₃) ₂], 121.1 (q, J=276, CF ₃), 121.8 (q, J=265, CF ₃), 128.7, 130.9, 133.7, 146.3 (C _{arom}), 171.9 (C=O _{Lacton}), 199.0 (C=O _{Keton}) ^d
9i	75	C ₂₀ H ₁₆ F ₆ NO ₇ P (527.3)	99 ^e	1835, 1735	-2.8 (1.0, Aceton)	B	3.04 (dd, 1H, J=8, 18, CH ₂), 3.31 (dd, 1H, J=3, 18, CH ₂), 4.56 (m, 1H, CH), 5.05 (d, 2H, J=10, CH ₂ O), 5.31 (d, 1H, J=6, NH), 7.34 (m, 10H, H _{arom}) ^d	41.8 (CH ₂), 51.0 (CH), 72.0 (d, J=6, OCH ₂), 89.2 [sept, J=34, C(CF ₃) ₂], 120.9 (d, J=5, C _{arom}), 121.4 (q, J=287, CF ₃), 122.4 (q, J=289, CF ₃), 126.4, 130.7, 151.4 (d, J=7) (C _{arom}), 172.0 (C=O _{Lacton}), 200.2 (d, J=7, C=O _{Keton}) ^d

^a Es wurden zufriedenstellende Mikroanalysen erhalten: C ± 0.28, H ± 0.20, N ± 0.41.

^b IR (Film).

^c Aus CHCl₃/Pentan.

^d (Aceton-d₆/TMS).

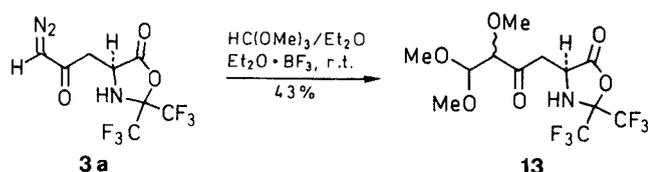
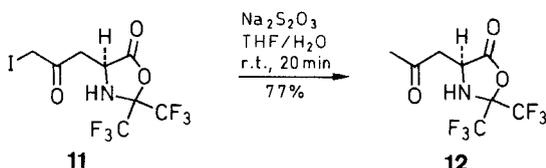
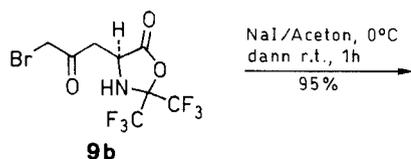
^e Aus CHCl₃/Hexan.

^f NH-Signal tauscht unter den Aufnahmebedingungen aus.

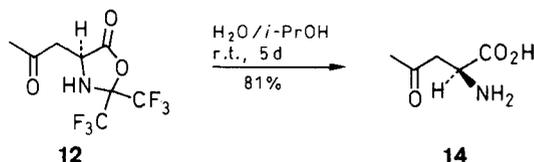
zugrundeliegende 5-Hydroxy-4-oxo-L-norvalin wurde aus *Streptomyces akiyoshiensis* isoliert und zeigt antituberkuläre Aktivität.²²

Mit elementarem Brom wird die Diazocarbonylverbindung **3a** in das Dibromketon **10** übergeführt.

Die Iodverbindung **11** ist über das Bromderivat **9b** durch Halogenaustausch im Rahmen einer Finkelstein-Reaktion zugänglich. Das zugrundeliegende halogenfreie 4-Oxonorvalin-Derivat **12** kann aus **11** durch reduktive Halogen-Eliminierung erhalten werden.



Die Reaktion von **3a** mit Orthoameisensäuretrimethylester unter Lewis-Säure-Katalyse²⁵ läßt sich als formale Insertion des nach Stickstoffabspaltung gebildeten Carbens in eine der CH-OMe-Bindungen erklären (**3a** → **13**). Jede der durch Umwandlung der Diazofunktion von **3** erzeugten Verbindungen stellt ein neues Aminosäure-Derivat dar, dessen α -Aminofunktion geschützt und dessen Carboxylfunktion bereits in Form eines aktivierten Esters vorliegt. Funktionalisierungen an der Carboxylgruppe können direkt mit diesen Produkten vorgenommen werden und sind mit der Freisetzung der Aminofunktion gekoppelt.



Die Hydrolyse des 2,2-Bis(trifluormethyl)-1,3-oxazolidin-5-on-Systems in 2-Propanol/Wasser führt zu den freien Aminosäuren (**12** → **14**).

Schmelzpunkte (unkorrigiert): Apparatur nach Tottoli (Fa. Büchi). – IR-Spektren: Perkin-Elmer Geräte 157 G bzw. 257. ¹H NMR: Bruker AM 360 (360.1 MHz), TMS oder TSP (Trimethylsilylpropansulfonsäure-Natriumsalz) als interner Standard. ¹³C NMR: Bruker AM 360 (90.6 MHz), TMS oder TSP als interner Standard. ¹⁹F NMR: Jeol C 60 HL (56.5 MHz) bzw. Bruker AM 360 (338.8 MHz), Trifluoressigsäure als externer Standard. Polarimeter: Roussel Juoan, Polarimetrie Digital, Type 71, bzw. Perkin Elmer 241 MC (Na_D-Linie). Elementaranalysen: C,H,N-Analysenautomat EA 415/0, Monar System (Fa. Heraeus); es wurden zufriedenstellende Mikroanalysen für die Verbindungen **3**–**14** erhalten: C ± 0.38, H ± 0.21, N ± 0.52, Ausnahmen: **5**: C – 0.72, **14**: C – 0.63. Chromatographie: Kieselgel 60 (0.063–0.2 mm, Fa. Merck).

(S)-2,2-Bis(trifluormethyl)-4-(3-diazo-2-oxopropyl)-1,3-oxazolidin-5-on (3a):

Verbindung **2**⁵ (9.0 g, 30.0 mmol) wurde in Et₂O (100 mL) gelöst und unter Eiskühlung zu einer Lösung von CH₂N₂ (4.2 g, 0.1 mol) in Et₂O (200 mL) getropft. Man ließ auf r. t. kommen und destillierte anschließend das Lösungsmittel sowie überschüssiges Diazomethan

i. Vakuum ab. Das so erhaltene Rohprodukt konnte ungereinigt für weitere Umsetzungen verwendet werden; Ausbeute: 8.32 g (91 %); bp 107°C/0.8 mbar; $[\alpha]_D^{21} - 61.0^\circ$ ($c = 1.0$, CHCl₃).

MS (EI): $m/z = 236$ (M – COCHN₂), 222 (M – CH₂COCHN₂), 69 (CF₃).

IR (KBr): $\nu = 3330$ (N–H), 2112 (C=N=N), 1825 (C=O_{Lacton}), 1630 cm⁻¹ (C=O_{Keton}).

¹H NMR (CDCl₃): $\delta = 2.67$ (dd, 1 H, $J = 8, 16$ Hz, CH₂), 3.00 (dd, 1 H, $J = 2, 16$ Hz, CH₂), 3.88 (d, 1 H, $J = 7$ Hz, NH), 4.47 (m, 1 H, CH), 5.37 (s, 1 H, CHN₂).

¹³C NMR (CDCl₃): $\delta = 43.1$ (CH₂), 51.4 (CH), 56.0 (C=N₂), 88.8 [sept, $J = 34$ Hz, C(CF₃)₂], 120.3 (q, $J = 286$ Hz, CF₃), 121.4 (q, $J = 289$ Hz, CF₃), 171.0 (C=O_{Lacton}), 190.4 (C=O_{Keton}).

¹⁹F NMR (CDCl₃): $\delta = -2.5$ (q, 3 F, $J = 8$ Hz, CF₃), -1.4 (q, 3 F, $J = 8$ Hz, CF₃).

(S)-2,2-Bis(trifluormethyl)-4-(3-diazo-3-ethoxycarbonyl-2-oxopropyl)-1,3-oxazolidin-5-on (3b):

Eine Mischung aus Diazoessigsäureethylester (3.77 g, 33.0 mmol) und **2**⁵ (4.50 g, 15.0 mmol) wurde 12 h bei r. t. gerührt. Man erhitzte anschließend 1 h auf 60–80°C (Badtemperatur). Das Reaktionsgemisch wurde im Hochvakuum bei 80°C von überschüssigem Diazoessigsäureester und dem entstandenen Chloressigsäureester befreit. Nach dem Abkühlen kristallisierte das Produkt. Die Kristallmasse wurde mit Hexan gewaschen und abgesaugt. Die Umkristallisation erfolgte aus CHCl₃/Hexan; Ausbeute: 5.03 g (89 %); mp 54°C; $[\alpha]_D^{21} - 50.6^\circ$ ($c = 1.0$, CHCl₃).

MS (EI): $m/z = 349$ (M – N₂), 332 (M – OCH₂CH₃), 303 (M – HCO₂CH₂CH₃), 275 (M – N₂, HCO₂CH₂CH₃), 222 [M – CH₂COC(N₂)CO₂CH₂CH₃].

IR (KBr): $\nu = 3338$ (N–H), 2155 (C=N=N), 1823 (C=O_{Lacton}), 1707 (C=O_{Ester}), 1655 (C=O_{Keton}) cm⁻¹.

¹H NMR (CDCl₃): $\delta = 1.35$ (t, 3 H, $J = 7$ Hz, CH₃), 3.22 (dd, 1 H, $J = 10, 19$ Hz, 1 H, CH₂CH), 3.52 (dd, 1 H, $J = 3, 19$ Hz, CH₂CH), 3.63 (d, 1 H, $J = 7$ Hz, NH), 4.33 (q, 2 H, $J = 7$ Hz, OCH₂), 4.44 (m, 1 H, CH).

¹³C NMR (CDCl₃): $\delta = 14.3$ (CH₃), 44.0 (CH₂CH), 50.9 (CH), 62.1 (OCH₂), 76.9 (CN₂), 88.5 [sept, $J = 34$ Hz, C(CF₃)₂], 120.3 (q, $J = 286$ Hz, CF₃), 121.4 (q, $J = 290$ Hz, CF₃), 160.9 (C=O_{Ester}), 170.6 (C=O_{Lacton}), 189.1 (C=O_{Keton}).

¹⁹F NMR (CDCl₃): $\delta = -2.4$ (q, 3 F, $J = 8$ Hz, CF₃), -1.5 (q, 3 F, $J = 8$ Hz, CF₃).

(S)-3-Diazo-2,4-dioxopiperidin-6-carboxamid (4a):

3b (1.89 g, 5.0 mmol) wurde in *i*-PrOH (20 mL) gelöst und unter Rühren mit konz. aq NH₃ (5 mL) versetzt. Nach 4 h (¹⁹F NMR-Kontrolle) wurde i. Vakuum eingedampft, der Rückstand mit Et₂O digeriert, abgesaugt und aus EtOH umkristallisiert; Ausbeute 1.00 g (52 %); mp 206°C (dec); $[\alpha]_D^{21} + 75.0^\circ$ ($c = 1.0$, DMSO).

IR (KBr): $\nu = 3480, 3330, 3220$ (N–H), 2160 (C=N=N), 1700, 1680, 1650 cm⁻¹ (C=O).

¹H NMR (DMSO-*d*₆): $\delta = 2.58$ (dd, 1 H, $J = 4, 17$ Hz, CH₂), 2.92 (dd, 1 H, $J = 7, 17$ Hz, CH₂), 4.08 (ddd, 1 H, $J = 4, 4, 7$ Hz, 1 H, CH), 7.25, 7.51 (2 s, je 1 H, NH₂), 8.04 (d, 1 H, $J = 4$ Hz, NH).

¹³C NMR (DMSO-*d*₆): $\delta = 39.0$ (CH₂), 50.3 (CH), 73.4 (C=N₂), 161.5 (C=O_{Lactam}), 172.1 (C=O_{Amid}), 187.6 (C=O_{Keton}).

Umsetzung von 3b mit L-Phenylalanin-*tert*-butylester; N-[(S)-3-Diazo-2,4-dioxo-piperidin-6-carbonyl]-(*S*)-phenylalanin-*tert*-butylester 4b:

Verbindung **3b** (1.89 g, 5.0 mmol) wurde in MeCN (20 mL) gelöst und mit L-Phenylalanin-*tert*-butylester (1.55 g, 7.0 mmol) versetzt. Nach 3 d Rühren bei r. t. (¹⁹F NMR-Kontrolle) wurde das Lösungsmittel i. Vakuum abgezogen, der Rückstand in CH₂Cl₂ (200 mL) aufgenommen und mit H₂O (2 × 50 mL) gewaschen. Das Produkt wurde durch Chromatographie über eine kurze Kieselgelsäule (Länge 20 cm, Eluens EtOAc) vom überschüssigen Aminosäureester abgetrennt und anschließend aus EtOAc/Hexan umkristallisiert; Ausbeute 0.60 g (31 %); mp 152°C; $[\alpha]_D^{21} + 38.0^\circ$ ($c = 1.0$, CHCl₃).

MS (EI): $m/z = 358$ ($M-N_2$), 257 [$M-N_2$, $COC(CH_3)_3$], 57 [$(CH_3)_3C$].

IR (KBr): $\nu = 3330$ (N–H), 2130 (C=N=N), 1730 (C=O_{Ester}), 1650 cm^{-1} (C=O_{Amid}).

¹H NMR (CDCl₃): $\delta = 1.45$ [s, 9 H, C(CH₃)₃], 2.76 (dd, 1 H, $J = 7$, 17 Hz, CH₂CO), 2.92 (dd, 1 H, $J = 5$, 17 Hz, CH₂CO), 3.04 (dd, 1 H, $J = 7$, 14 Hz, CH₂Ph_e), 3.18 (dd, 1 H, $J = 6$, 14 Hz, CH₂Ph_e), 4.14 (m, 1 H, CHCH₂CO), 4.75 (m, 1 H, CH_{Ph}e), 6.58 (br s, 1 H, NH_{Lactam}), 6.68 (d, 1 H, $J = 7.5$ Hz, NH_{Amid}), 7.11–7.30 (m, 5 H, H_{arom}).

¹³C NMR (CDCl₃): $\delta = 27.8$ [C(CH₃)₃], 37.4, 38.3 (CH₂), 51.1, 53.8 (CH), 82.7 (C=N₂), 126.8, 128.2, 129.2, 135.8 (C_{arom}), 162.2 (C=O_{Lactam}), 169.0, 170.6 (C=O_{Amid,Ester}), 185.9 (C=O_{Keton}).

(S)-2,2-Bis(trifluormethyl)-4-[(4*R,S*)-3-diazo-4-ethoxycarbonyl-4-hydroxy-2-oxo-5,5,5-trifluoropentyl]-1,3-oxazolidin-5-on (5):

Verbindung **3a** (1.53 g, 5.0 mmol) und Trifluorbrenztraubensäureethylester^{24,25} (1.70 g, 10.0 mmol) wurden 3 d bei r. t. gerührt. Nach Beendigung der Reaktion (¹⁹F NMR-Kontrolle) wurde der Überschub an Trifluorbrenztraubensäureethylester i. Vakuum entfernt und der Rückstand durch Säulenchromatographie (Säulenlänge 20 cm, Eluens CHCl₃) gereinigt. Man erhielt ein farbloses Öl; Ausbeute 1.21 g (51 %); Diastereomerenmisch, de = 20 %.

IR (Film): $\nu = 3600$ –3300 (N–H, O–H), 2105 (C=N=N), 1830 (C=O_{Lacton}), 1750 cm^{-1} (C=O_{Ester}).

¹H NMR (CDCl₃): $\delta = 1.31$ (m, 3 H, $J = 7$ Hz, CH₃), 2.86/2.87 (dd, 1 H, $J = 10$, 17 Hz, CH₂), 3.22/3.23 (dd, 1 H, $J = 2.5$, 17 Hz, CH₂), 3.85/4.02 (d, 1 H, $J = 7$ Hz, NH), 4.28–4.54 (m, 3 H, OCH₂ + CH), 5.36/5.42 (br s, 1 H, OH).

¹³C NMR (CDCl₃): $\delta = 13.4$ (CH₃), 41.4/41.6 (CH₂), 50.6/50.7 (CH), 64.7/64.8 (OCH₂), 69.9/70.1 (CN₂), 75.7/75.8 [q, $J = 31$ Hz, C(CF₃)OH], 88.5 [sept, $J = 34$ Hz, C(CF₃)₂], 120.1 (q, $J = 285$ Hz, CF₃), 121.2 (q, $J = 288$ Hz, CF₃), 122.4/122.3 (q, $J = 287$ Hz, CF₃), 166.0 (C=O_{Ester}), 170.4 (C=O_{Lacton}), 188.9/189.2 (C=O_{Keton}).

¹⁹F NMR (CDCl₃): $\delta = -2.7$ (q, 3 F, $J = 9$ Hz, CF₃), -1.6 (q, 3 F, $J = 9$ Hz, CF₃), 1.5/1.7 [s, 3 F, C(CF₃)OH].

(S)-4-{2-[4,5-Bis(methoxycarbonyl)-1*H*-pyrazol-3-yl]-2-oxoethyl}-2,2-bis(trifluormethyl)-1,3-oxazolidin-5-on (6):

Frisch bereitetes **3a** (1.53 g, 5.0 mmol) und Acetylendicarbonsäuredimethylester (0.71 g, 5.0 mmol) wurden in wasserfreiem CCl₄ (30 mL) 5 h unter Rückfluß erhitzt. Beim Abkühlen schieden sich hellgelbe Kristalle ab, die aus CHCl₃/Hexan umkristallisiert wurden; Ausbeute 1.55 g (69 %); mp 140–141 °C; $[\alpha]_D^{21} = 36.5^\circ$ ($c = 0.9$, CHCl₃).

MS (EI): $m/z = 447$ (M), 415 (M–CH₃OH), 194 [M–CH₃OH, (CF₃)₂CO, NCCHO].

IR (KBr): $\nu = 3382$, 3270 (N–H), 1825 (C=O_{Lacton}), 1728 (C=O_{Ester}), 1698 cm^{-1} (C=O_{Keton}).

¹H NMR (Aceton-*d*₆): $\delta = 3.49$ (dd, 1 H, $J = 8$, 18 Hz, CH₂), 3.77 (dd, 1 H, $J = 3$, 18 Hz, CH₂), 3.89 (s, 3 H, OCH₃), 3.92 (s, 3 H, OCH₃), 4.67 (m, 1 H, CH), 5.38 (d, 1 H, $J = 7$ Hz, NHCH), 13.9 (s, 1 H, NH_{Pyrazol}).

¹³C NMR (Aceton-*d*₆): $\delta = 42.9$ (CH₂), 50.3 (CH), 53.3 (2 × OCH₃), 88.3 [sept, $J = 34$ Hz, C(CF₃)₂], 117.7, 133.8, 147.3 (C_{Pyrazol}), 120.0 (q, $J = 286$ Hz, CF₃), 121.2 (q, $J = 290$ Hz, CF₃), 158.3, 163.3 (2 × C=O_{Ester}), 170.4 (C=O_{Lacton}), 190.7 (C=O_{Keton}).

¹⁹F NMR (Aceton-*d*₆): $\delta = -2.2$ (q, 3 F, $J = 8$ Hz, CF₃), -1.2 (q, 3 F, $J = 8$ Hz, CF₃).

4-[2-(5-Acylamino-1,2,3-thiadiazol-4-yl)-2-oxoethyl]-2,2-bis(trifluormethyl)-1,3-oxazolidin-5-one 7; Allgemeine Arbeitsvorschrift:

Frisch bereitetes **3a** (1.53 g, 5.0 mmol) und das entsprechende Acylisothiocyanat (5.0 mmol) wurden 48 h bei r. t. gerührt; dabei erstarrte das Gemisch zu einer kristallinen Masse, die aus CHCl₃/Hexan umkristallisiert wurde.

(*S*)-2,2-Bis(trifluormethyl)-4-{2-[5-(ethoxycarbonylamino)-1,2,3-thiadiazol-4-yl]-2-oxoethyl}-1,3-oxazolidin-5-on (**7a**):

Aus **3a** (1.53 g, 5.0 mmol) und Ethoxycarbonylisothiocyanat (0.66 g, 5.0 mmol); Ausbeute: 1.05 g (48 %); mp 95 °C; $[\alpha]_D^{21} = 3.2^\circ$ ($c = 1.3$, Aceton).

MS (EI): $m/z = 436$ (M), 367 (M–CF₃), 364 (M–CO₂, C₂H₄), 29 (C₂H₅).

IR (KBr): $\nu = 3400$, 3310 (N–H), 1835 (C=O_{Lacton}), 1740 (C=O_{Carbamat}), 1660 cm^{-1} (C=O_{Keton}).

¹H NMR (CDCl₃): $\delta = 1.40$ (t, 3 H, $J = 7$ Hz, CH₃), 3.69 (m, 1 H, NHCH), 3.71 (dd, 1 H, $J = 9$, 19 Hz, CH₂), 4.05 (dd, 1 H, $J = 3$, 19 Hz, CH₂), 4.42 (q, 2 H, $J = 7$ Hz, OCH₂), 4.61 (m, 1 H, CH), 10.35 (s, 1 H, NH_{Amid}).

¹³C NMR (CDCl₃): $\delta = 14.2$ (CH₃), 43.7 (CH₂), 50.6 (CH), 64.7 (OCH₂), 88.4 [sept, $J = 34$ Hz, C(CF₃)₂], 120.1 (q, $J = 285$ Hz, CF₃), 121.3 (q, $J = 287$ Hz, CF₃), 143.4, 153.4 (C_{Thiadiazol}), 159.2 (C=O_{Carbamat}), 170.1 (C=O_{Lacton}), 193.3 (C=O_{Keton}).

¹⁹F NMR (CDCl₃): $\delta = -2.0$ (q, 3 F, $J = 8$ Hz, CF₃), -1.3 (q, 3 F, $J = 8$ Hz, CF₃).

(S)-4-[2-(5-Benzoylamino-1,2,3-thiadiazol-4-yl)-2-oxoethyl]-2,2-bis(trifluormethyl)-1,3-oxazolidin-5-on (7b):

Aus **3a** (1.53 g, 5.0 mmol) und Benzoylisothiocyanat (0.82 g, 5.0 mmol); Ausbeute: 1.24 g (53 %); mp 197 °C (dec.); $[\alpha]_D^{21} = -3.0^\circ$ ($c = 1.0$, Aceton), $[\alpha]_D^{21}$ [für (*R*)-Form] + 5.5° ($c = 1.0$, Aceton).

MS (EI): $m/z = 468$ (M), 399 (M–CF₃), 105 (C₆H₅CO).

IR (KBr): $\nu = 3650$ –3100 (N–H), 1830 (C=O_{Lacton}), 1680, 1650 cm^{-1} (C=O_{Amid}, Keton).

¹H NMR (Aceton-*d*₆): $\delta = 3.83$ (dd, 1 H, $J = 7$, 18 Hz, CH₂), 4.18 (dd, 1 H, $J = 4$, 18 Hz, CH₂), 4.83 (m, 1 H, CH), 5.47 (d, 1 H, $J = 7$ Hz, NH), 7.90 (m, 5 H, H_{arom}), 12.07 (s, 1 H, NH_{Amid}).

¹³C NMR (Aceton-*d*₆): $\delta = 43.6$ (CH₂), 51.7 (CH), 89.7 [sept, $J = 34$ Hz, C(CF₃)₂], 121.5 (q, $J = 287$ Hz, CF₃), 122.6 (q, $J = 289$ Hz, CF₃), 128.9, 130.4, 131.0, 135.1 (C_{arom}), 146.0 (C(4)_{Thiadiazol}), 156.9 (C(5)_{Thiadiazol}), 165.6 (C=O_{Amid}), 172.1 (C=O_{Lacton}), 194.1 (C=O_{Keton}).

¹⁹F NMR (Aceton-*d*₆): $\delta = -2.5$ [m, 6 F, C(CF₃)₂].

(S)-2,2-Bis(trifluormethyl)-4-[(4-ethoxycarbonyl)-1,2,3-thiadiazol-5-yl]methyl-1,3-oxazolidin-5-on (8):

Verbindung **3b** (1.00 g, 2.65 mmol) wurde mit Lawesson's-Reagenz (0.96 g, 2.6 mmol) 12 h in Benzol (10 mL) unter Rückfluß erhitzt. Der Reaktionsverlauf wurde ¹⁹F NMR-spektroskopisch verfolgt. Das Lösungsmittel wurde abdestilliert und der Rückstand über eine Kieselgelsäule (Eluens: CHCl₃) gereinigt und aus CHCl₃/Ligroin umkristallisiert; Ausbeute: 0.53 g (50 %); mp 120–121 °C; $[\alpha]_D^{21} = 48.3^\circ$ ($c = 1.0$, CHCl₃).

MS (EI): $m/z = 393$ (M), 365 (M–C₂H₄/N₂), 286 (M–OCH₂CH₃, N₂, H₂S).

IR (KBr): $\nu = 3280$ (N–H), 1837 (C=O_{Lacton}), 1735 cm^{-1} (C=O_{Ester}).

¹H NMR (CDCl₃): $\delta = 1.48$ (t, 3 H, $J = 7$ Hz, CH₃), 3.43 (dd, 1 H, $J = 9$, 14 Hz, CH₂), 4.08 (dd, 1 H, $J = 4$, 14 Hz, CH₂), 4.39–4.60 (m, 4 H, OCH₂, NH, CH).

¹³C NMR (CDCl₃): $\delta = 14.1$ (CH₃), 28.8 (CH₂), 54.7 (CH), 62.8 (OCH₂), 88.7 [sept, $J = 35$ Hz, C(CF₃)₂], 120.1 (q, $J = 285$ Hz, CF₃), 121.0 (q, $J = 288$ Hz, CF₃), 150.5, 157.1 (C_{Thiadiazol}), 160.9 (C=O_{Ester}), 169.5 (C=O_{Lacton}).

¹⁹F NMR (CDCl₃): $\delta = -2.4$ (q, 3 F, $J = 9$ Hz, CF₃), -1.5 (q, 3 F, $J = 9$ Hz, CF₃).

2,2-Bis(trifluormethyl)-4-(3-halogen-2-oxopropyl)-1,3-oxazolidin-5-one 9a, b; Allgemeine Arbeitsvorschrift:

Zu einer Lösung des Diazoketons **3a** (3.05 g, 10.0 mmol) in THF (25 mL) wurde bei $-40^\circ C$ langsam die konz. HX (7 mL) getropft. Nach Beendigung der Gasentwicklung wurde auf r. t. erwärmt und noch 30 min gerührt. Danach wurde das Lösungsmittel i. Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde in CHCl₃ (100 mL) aufgenommen, die organische Phase wurde mit halbkonz. NaHCO₃-Lösung (2 × 100 mL) und H₂O gewaschen, getrocknet (NaSO₄) und i. Vakuum eingengt. Die Reinigung der Produkte **9** erfolgte durch Säulenchromatographie (Eluens: CHCl₃) oder Umkristallisation aus CHCl₃/Pentan.

(*S*)-2,2-Bis(trifluormethyl)-4-(3-chlor-2-oxopropyl)-1,3-oxazolidin-5-on (**9a**):

Ausbeute: 2.45 g (78 %); mp 66 °C; $[\alpha]_D^{21} - 6.3$ ($c = 2.0$, CHCl₃).
IR (KBr): $\nu = 3350$ (N–H), 1825 (C=O_{Lacton}), 1745 cm⁻¹ (C=O_{Keton}).

¹H NMR (CDCl₃): $\delta = 2.99$ (dd, 1 H, $J = 10, 19$ Hz, CH₂), 3.34 (dd, 1 H, $J = 2, 19$ Hz, CH₂), 3.72 (d, 1 H, $J = 7$ Hz, NH), 4.17 (s, 2 H, CH₂Cl), 4.44 (m, 1 H, CH).

¹³C NMR (CDCl₃): $\delta = 43.6$ (CH₂CH), 47.8 (CH₂Cl), 50.6 (CH), 88.6 [sept, $J = 35$ Hz, C(CF₃)₂], 120.2 (q, $J = 285$ Hz, CF₃), 121.3 (q, $J = 289$ Hz, CF₃), 170.4 (C=O_{Lacton}), 200.3 (C=O_{Keton}).

¹⁹F NMR (CDCl₃): $\delta = -2.5$ (q, 3 F, $J = 8$ Hz, CF₃), -1.4 (q, 3 F, $J = 8$ Hz, CF₃).

(*S*)-2,2-Bis(trifluormethyl)-4-(3-brom-2-oxopropyl)-1,3-oxazolidin-5-on (**9b**):

Ausbeute: 3.18 g (89 %); mp 65 °C; $[\alpha]_D^{21} - 3.0$ ($c = 2.0$, CHCl₃).
IR (KBr): $\nu = 3355$ (N–H), 1820 (C=O_{Lacton}), 1740 cm⁻¹ (C=O_{Keton}).

¹H NMR (CDCl₃): $\delta = 3.03$ (dd, 1 H, $J = 10, 19$ Hz, CH₂), 3.41 (dd, 1 H, $J = 2, 19$ Hz, CH₂), 3.61 (d, 1 H, $J = 7$ Hz, NH), 3.95 (s, 2 H, CH₂Br), 4.42 (m, 1 H, CH).

¹³C NMR (CDCl₃): $\delta = 33.2$ (CH₂Br), 43.5 (CH₂CH), 50.8 (CH), 88.5 [sept, $J = 34$ Hz, C(CF₃)₂], 120.1 (q, $J = 286$ Hz, CF₃), 121.2 (q, $J = 289$ Hz, CF₃), 170.4 (C=O_{Lacton}), 199.4 (C=O_{Keton}).

¹⁹F NMR (CDCl₃): $\delta = -2.5$ (q, 3 F, $J = 9$ Hz, CF₃), -1.4 (q, 3 F, $J = 9$ Hz, CF₃).

Umsetzung von **3a** mit Carbonsäuren, Salpetersäure, Sulfonsäuren und Phosphorsäuren; allgemeine Arbeitsvorschriften:

Methode A (für Carbonsäuren): **3a** (3.05 g, 10.0 mmol) wurde bei r. t. mit der entsprechenden wasserfreien Carbonsäure (12 mmol) versetzt und anschließend je nach Acidität 30–60 min auf 70 °C (Badtemperatur) erhitzt. War kein Edukt mehr nachweisbar (3–6 h, ¹⁹F NMR-Analyse), wurde im Hochvakuum zur Trockene eingedampft, der Rückstand in CHCl₃ (25 mL) aufgenommen und die organische Phase mit verdünnter, eiskalter NaHCO₃-Lösung säurefrei und anschließend mit Eiswasser gewaschen. Nach Trocknen (Na₂SO₄) wurden die Verbindungen **9** durch Chromatographie (Eluens: CHCl₃) oder durch Umkristallisation aus CHCl₃/Pentan gereinigt. (Daten der Verbindungen **9c–f** siehe Tabelle).

Methode B (für andere Säurederivate): Eine Lösung von **3a** (3.05 g, 10.0 mmol) in wasserfreiem Et₂O oder CHCl₃ (20 mL) wurde bei 0 °C mit der entsprechenden Säure (10.0 mmol) unter intensivem Rühren versetzt. Nach Beendigung der Gasentwicklung (4–6 h) wurde das Reaktionsgemisch langsam auf r. t. erwärmt und noch solange gerührt bis ¹⁹F NMR-spektroskopisch kein Edukt mehr nachgewiesen werden konnte. Nach Entfernung des Lösungsmittels i. Vakuum wurden die Rohprodukte aus CHCl₃/Hexan umkristallisiert. (Daten der Verbindungen **9g–i** siehe Tabelle).

(*S*)-2,2-Bis(trifluormethyl)-4-(3,3-dibrom-2-oxopropyl)-1,3-oxazolidin-5-on (**10**):

Zu einer Lösung von **3a** (1.52 g, 5.0 mmol) in wasserfreiem CCl₄ (15 mL) wurde bei r. t. unter Rühren langsam frisch destilliertes Br₂ (0.80 g, 5 mmol) in CCl₄ (10 mL) getropft. Die Reaktion verlief exotherm. Nach ca. 6 h zeigte die ¹⁹F NMR-Analyse den völligen Verbrauch des Edukts an. Das Lösungsmittel wurde i. Vakuum entfernt und der Rückstand durch Chromatographie (Eluens: CHCl₃) gereinigt. Das anfallende viskose gelbe Öl kristallisierte alsbald. Ausbeute 1.29 g (59 %); mp 46 °C; $[\alpha]_D^{21} - 19.8^\circ$ ($c = 1.2$, CHCl₃).

IR (KBr): $\nu = 3385$ (N–H), 1820 (C=O_{Lacton}), 1725 cm⁻¹ (C=O_{Keton}).

¹H NMR (CDCl₃): $\delta = 3.38$ (dd, 1 H, $J = 10, 19$ Hz, CH₂), 3.64 (d, 1 H, $J = 8$ Hz, NH), 3.67 (dd, 1 H, $J = 3, 19$ Hz, CH₂), 4.48 (m, 1 H, CH), 5.87 (s, 1 H, CHBr₂).

¹³C NMR (CDCl₃): $\delta = 38.9$ (CHBr₂), 40.8 (CH₂), 50.8 (CH), 88.4 [sept, $J = 35$ Hz, C(CF₃)₂], 120.0 (q, $J = 285$ Hz, CF₃), 121.2 (q, $J = 289$ Hz, CF₃), 169.8 (C=O_{Lacton}), 194.1 (C=O_{Keton}).

¹⁹F NMR (CDCl₃): $\delta = -2.5$ (q, 3 F, $J = 8$ Hz, CF₃), -1.35 (q, 3 F, $J = 8$ Hz, CF₃).

(*S*)-2,2-Bis(trifluormethyl)-4-(3-iod-2-oxopropyl)-1,3-oxazolidin-5-on (**11**):

Zu einer Lösung von **9b** (4.00 g, 11.2 mmol) in wasserfreiem Aceton (30 mL) wurde unter Rühren und Eiskühlung eine Lösung von NaI (2.00 g, 13.3 mmol) in Aceton (10 mL) getropft. Die Reaktionslösung, aus der spontan NaBr kristallisierte, wurde noch 1 h bei r. t. gerührt. Anschließend wurde der ausgefallene Feststoff abgetrennt, das Lösungsmittel i. Vakuum entfernt und der gelbliche, kristalline Rückstand säulenchromatographisch (Eluens: CHCl₃) oder durch Umkristallisation aus CHCl₃/Pentan gereinigt; Ausbeute: 4.31 g (95 %); mp 63 °C; $[\alpha]_D^{21} - 18.1^\circ$ ($c = 0.9$, CHCl₃).

IR (KBr): $\nu = 3700$ –3100 (N–H), 1830 (C=O_{Lacton}), 1720 cm⁻¹ (C=O_{Keton}).

¹H NMR (CDCl₃): $\delta = 3.08$ (dd, 1 H, $J = 10, 19$ Hz, CH₂), 3.46 (dd, 1 H, $J = 2, 19$ Hz, CH₂), 3.62 (d, 1 H, $J = 7$ Hz, NH), 3.89 (m, 2 H, CH₂I), 4.43 (m, 1 H, CH).

¹³C NMR (CDCl₃): $\delta = 4.3$ (CH₂I), 42.5 (CH₂CH), 50.7 (CH), 88.3 [sept, $J = 35$ Hz, C(CF₃)₂], 119.9 (q, $J = 285$ Hz, CF₃), 121.0 (q, $J = 287$ Hz, CF₃), 170.2 (C=O_{Lacton}), 199.9 (C=O_{Keton}).

¹⁹F NMR (CDCl₃): $\delta = -2.4$ (q, 3 F, $J = 9$ Hz, CF₃), -1.2 (q, 3 F, $J = 9$ Hz, CF₃).

(*S*)-2,2-Bis(trifluormethyl)-4-(2-oxopropyl)-1,3-oxazolidin-5-on (**12**):

Eine Lösung von **11** (2.02 g, 5.0 mmol) in THF (20 mL) wurde mit einer ges. Lösung von Na₂S₂O₃ in H₂O (5 mL) versetzt und 20 min bei r. t. gerührt. Nach Entfernung des Lösungsmittels i. Vakuum wurde der Rückstand in CHCl₃ aufgenommen und die organische Phase mit H₂O (2 ×) gewaschen. Nach dem Trocknen (MgSO₄) wurde das Lösungsmittel i. Vakuum entfernt, der Rückstand chromatographiert (Eluens: CHCl₃) und anschließend aus CHCl₃/Pentan umkristallisiert; Ausbeute 2.15 g (77 %); mp 81–82 °C; $[\alpha]_D^{21} - 35.0^\circ$ ($c = 1.0$, CHCl₃).

IR (KBr): $\nu = 3340$ (N–H), 1820 (C=O_{Lacton}), 1720 cm⁻¹ (C=O_{Keton}).

¹H NMR (CDCl₃): $\delta = 2.25$ (s, 3 H, CH₃), 2.82 (dd, 1 H, $J = 10, 19$ Hz, CH₂), 3.14 (dd, 1 H, $J = 2, 19$ Hz, CH₂), 3.85 (d, 1 H, $J = 7$ Hz, NH), 4.39 (m, 1 H, CH).

¹³C NMR (CDCl₃): $\delta = 29.7$ (CH₃), 46.9 (CH₂CH), 50.6 (CH), 88.6 [sept, $J = 34$ Hz, C(CF₃)₂], 120.2 (q, $J = 286$ Hz, CF₃), 121.4 (q, $J = 289$ Hz, CF₃), 170.9 (C=O_{Lacton}), 205.1 (C=O_{Keton}).

¹⁹F NMR (CDCl₃): $\delta = -2.6$ (q, 3 F, $J = 9$ Hz, CF₃), -1.4 (q, 3 F, $J = 9$ Hz, CF₃).

(*S*)-2,2-Bis(trifluormethyl)-4-(3*RS*)-3,4,4-trimethoxy-2-oxobutyl]-1,3-oxazolidin-5-on (**13**):

Zu einer Lösung von Orthoameisensäuretrimethylester (1.06 g, 10.0 mmol) und Et₂O · BF₃ (0.16 mL) in Et₂O (20 mL) wurde langsam unter Rühren bei r. t. **3a** (3.05 g, 10.0 mmol), gelöst in Et₂O (10 mL) getropft. Nach Beendigung der Gasentwicklung wurde das Lösungsmittel i. Vakuum entfernt und der Rückstand durch Chromatographie (Eluens: CHCl₃) gereinigt; Ausbeute: 1.65 g (43 %); mp 37 °C; Diastereomerenmischung, $de = 0\%$.

MS (EI): $m/z = 383$ (M), 352 (M – OCH₃), 236 [M – CH(OCH₃)₂], 222 [M – CH(OCH₃)₂CH(OCH₃)COCH₂], 75 [CH(OCH₃)₂].

IR (KBr): $\nu = 3380$ (N–H), 1820 (C=O_{Lacton}), 1715 cm⁻¹ (C=O_{Keton}).

¹H NMR (CDCl₃): $\delta = 2.90$ –3.13 (m, 1 H, CH₂), 3.17–3.28 (m, 1 H, CH₂), 3.34–3.48 (m, 9 H, 3 × OCH₃), 3.57 (m, 1 H, NH), 3.81 (m, 1 H, COCH₂OCH₃), 4.38 (m, 1 H, CHNH), 4.46 [m, 1 H, CH(OCH₃)₂].

¹³C NMR (CDCl₃): $\delta = 43.1/43.4$ (CH₂), 50.5/50.6 (CHNH), 55.6/55.7, 56.1/56.3, 59.2/59.4 (3 × OCH₃), 86.8/86.9 (COCH₂OCH₃), 88.5 [sept, $J = 34$ Hz, C(CF₃)₂], 104.7/105.0 [CH(OCH₃)₂], 120.2 (q, $J = 285$ Hz, CF₃), 121.2 (q, $J = 288$ Hz, CF₃), 171.0 (C=O_{Lacton}), 206.3 (C=O_{Keton}).

^{19}F NMR (CDCl_3): $\delta = -2.3$ (q, 3 F, $J = 8$ Hz, CF_3), -1.7 (q, 3 F, $J = 8$ Hz, CF_3).

L-4-Oxonorvalin (L-2-Amino-4-oxopentansäure; 14):

Verbindung 12 (420 mg, 1.5 mmol) wurde in einem 1 : 1 Gemisch aus $\text{H}_2\text{O}/i\text{-PrOH}$ (60 mL) gelöst und bei r. t. gerührt (ca. 5 d) bis die ^{19}F NMR-Analyse kein Edukt mehr anzeigte. Das Lösungsmittel wurde im Hochvakuum entfernt und 14 aus $i\text{-PrOH}$ umkristallisiert; Ausbeute 160 mg (81%); mp 127–129°C; $[\alpha]_{\text{D}}^{21} -8.0$ ($c = 1.0$, H_2O).

IR (KBr): $\nu = 3670\text{--}3280$, $3400\text{--}2800$ (O–H, N–H, C–H), 1713 ($\text{C}=\text{O}_{\text{Keton}}$), 1660 cm^{-1} ($\text{C}=\text{O}_{\text{Carboxyl}}$).

^1H NMR ($\text{D}_2\text{O}/\text{TSP}$): $\delta = 2.25$ (s, 3 H, CH_3), $3.14\text{--}3.29$ (m, 2 H, CH_2), 3.99 (dd, 1 H, $J = 4, 7$ Hz, CH).

^{13}C NMR ($\text{D}_2\text{O}/\text{TSP}$): $\delta = 31.9$ (CH_3), 45.5 (CH_2), 52.8 (CH), 176.2 ($\text{C}=\text{O}_{\text{Carboxyl}}$), 213.4 ($\text{C}=\text{O}_{\text{Keton}}$).

Wir danken der Deutschen Forschungsgemeinschaft für finanzielle Förderung dieser Untersuchungen. H.N. ist dem Fonds der Chemischen Industrie für ein Doktoranden-Stipendium zu Dank verpflichtet. Die Firma Hoechst AG, Frankfurt/Main, förderte dieses Projekt dankenswerterweise durch großzügige Chemikalien-Spenden.

- (1) Hexafluoraceton als Schutzgruppen- und Aktivierungsreagenz in der Aminosäure- und Peptidchemie, 9. Mitteilung; 8. Mitteilung: Burger, K.; Heistracher, E.; Simmerl, R.; Eggersdorfer, M. *Z. Naturforsch.* **1992**, 47b, 424.
- (2) Gold, M.; Burger, K. *J. Fluorine Chem.* **1987**, 35, 87.
- (3) Gold, M. Dissertation, Technische Universität München, 1987.
- (4) Neuhauser, H. Dissertation, Technische Universität München, 1989.

- (5) Burger, K.; Gold, M.; Neuhauser, H.; Rudolph, M. *Chem. Ztg.* **1991**, 115, 77.
- (6) Staudinger, H.; Mächling, C. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1916**, 49, 1973.
- (7) Regitz, M. *Diazoalkane*; Georg Thieme Verlag: Stuttgart, 1977; p. 237–245, Lit.-Zusammenfassung siehe dort.
- (8) Liwschitz, Y.; Irsay, R. D.; Vincze, A. I. *J. Chem. Soc.* **1959**, 1308.
- (9) Handschumacher, R. E.; Bates, C. J.; Chang, P. K.; Andrews, A. T.; Fischer, G. A. *Science* **1968**, 161, 62.
- (10) Mayer, F. Dissertation, Technische Universität München, 1970.
- (11) Burger, K.; Schierlinger, C.; Neuhauser, H. *Chem.-Ztg.* **1989**, 113, 247.
- (12) Huisgen, R.; Stangl, H.; Sturm, H. J.; Wagenhofer, H. *Angew. Chem.* **1961**, 73, 170.
- (13) Regitz, M.; Heydt, H. In *1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry*; Padwa, A., Ed.; (ed.), J. Wiley & Sons: New York, 1984, Vol. 1, p. 393–558, und dort zitierte Lit.
- (14) Buchner, E. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1889**, 22, 842.
- (15) Huisgen, R. *Angew. Chem.* **1963**, 75, 604; *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1963**, 2, 8.
- (16) Goerdeler, J.; Gnad, G. *Tetrahedron Lett.* **1964**, 795.
- (17) Kalinowski, H.-O.; Berger, S.; Braun, S. ^{13}C NMR-Spektroskopie; Georg Thieme Verlag: Stuttgart, 1984; pp. 496–505.
- (18) Wieland, H.; Bloch, S. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1906**, 39, 1488.
- (19) Staudinger, H.; Becker, J.; Hirzel, H. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1916**, 49, 1978.
- (20) Pedersen, B. S.; Scheibye, S.; Nilsson, N. H.; Lawesson, S.-O. *Bull. Soc. Chim. Belg.* **1978**, 87, 223.
- (21) Shapiro, R. A.; Clark, V. M.; Curthoys, N. P. *J. Biol. Chem.* **1978**, 253, 7086.
- (22) Miyake, A. *Chem. Pharm. Bull.* **1960**, 8, 1071; *Chem. Abstr.* **1961**, 55, 24579.
- (23) Schönberg, A.; Praefcke, K.; Kohtz, J. *Chem. Ber.* **1966**, 99, 2433.
- (24) Knunyants, I. L.; Shokina, V. V.; Tyuleneva, V. V. *Dokl. Akad. Nauk. SSSR* **1960**, 169, 594.
- (25) Pasetti, A.; Tarli, F.; Sianesi, D. *Gazz. Chim. Ital.* **1968**, 98, 277.
- (26) Burger, K.; Rudolph, M. *Chem. Ztg.* **1990**, 114, 249.