

137. Nucleophile Ringöffnung von α -Nitrocyclopropancarbonsäure-arylestern mit sterisch geschützter, aber elektronisch wirksamer Carbonyl- und Nitro-Gruppe. Ein neues Prinzip der α -Aminosäure-Synthese (2-Aminobutansäure- α^4 -Synthon)

von Dieter Seebach*, Robert Häner¹⁾ und Thomas Vettiger²⁾

Laboratorium für Organische Chemie der Eidgenössischen Technischen Hochschule, ETH-Zentrum, Universitätstr. 16, CH-8092 Zürich

(19.VI.87)

Nucleophilic Ring Opening of Aryl α -Nitrocyclopropanecarboxylates with Sterically Protected but Electronically Effective Carbonyl and Nitro Group. A New Principle of α -Amino Acid Synthesis (2-Aminobutanoic Acid α^4 -Synthon)

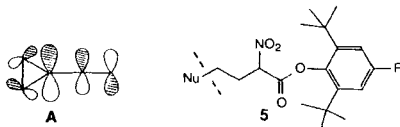
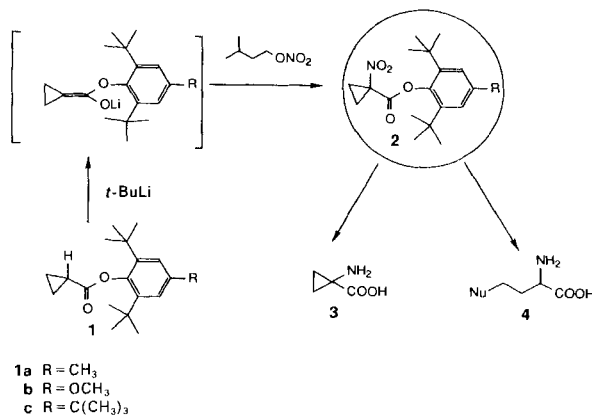
The readily available 2,4,6-tri(*tert*-butyl)- and 2,6-di(*tert*-butyl)-4-methoxyphenol esters **2** of α -nitrocyclopropanecarboxylic acid undergo ring opening with C-, N-, O-, and S-nucleophiles (cyanide, malonate, azide, anilines, alkoxides, phenoxides, thiolates) in DMF or alcohol solvents (80–95% yield). The products **6–14** are 2-nitrobutanoates with the newly introduced substituent in the 4-position. Reduction of the NO₂ group with Zn/AcOH/Ac₂O gives *N*-acetyl- α -amino acid esters **16–22** (40–90% yield). Subsequent oxidative cleavage (H₂O₂/HCOOH) of the *p*-methoxy-phenyl esters **18** and **20** produces free amino acids (65% **23** and 67% **24**, respectively). Thus, the nitro ester **2** corresponds to a 2-aminobutanoic-acid α^4 -synthon, it is a 'homo-Michael acceptor' producing γ -substituted α -amino acids.

Im Verlauf unserer Arbeiten über die Metallierung von Cyclopropancarbonsäure-Derivaten [1] [2] stellten wir fest, dass Enolate von Estern des Typs **1** problemlos sowohl mit C- als auch mit Heteroatom-Elektrophilen umgesetzt werden können. Durch Verwendung von Isopentyl-nitrat werden so die α -Nitro-ester **2** erhalten, die nicht nur einen neuen Zugang zur biologisch wichtigen 1-Aminocyclopropancarbonsäure (**3**) bieten [3], sondern auch potentielle Vorläufer von γ -substituierten α -Aminobuttersäuren **4** darstellen (s. *Schema 1*). Die geminale Anordnung von Nitro- und Ester-Gruppe in **2** hat eine Schwächung der benachbarten Bindungen des Dreirings zur Folge. Die Aktivierung dieser Bindung kommt durch die Wechselwirkung des besetzten antisymmetrischen *Walsh*-Orbitals [4] [5] mit Acceptor-Orbitalen zustande [6] [7] (s. *A*). Es sollte daher möglich sein, die ohnehin schon gespannte Dreiring-Bindung mit Nucleophilen zu öffnen. Eine solche 'Homo-Michael-Reaktion' würde zu den entsprechenden γ -substituierten α -Nitrobuttersäure-estern **5** führen. Zahlreiche analoge Reaktionen von Cyclopropanen, die mit anderen elektronenziehenden Gruppen substituiert sind, wurden in der Literatur beschrieben (Übersichten [8], ältere und neuere Anwendungen [9–12]).

¹⁾ Teil der Dissertation (ETH Nr. 8265) von R. H., Zürich 1987.

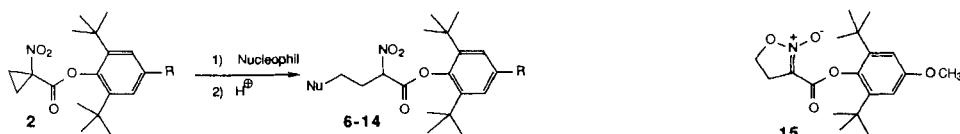
²⁾ Teil der Diplomarbeit (1986) und der geplanten Dissertation von Th. V., ETH Zürich.

Schema 1



Es zeigte sich rasch, dass, gleich wie in den früher untersuchten Systemen [8–10], vor allem weiche Nucleophile für die Ringöffnungsreaktion geeignet sind³⁾. Je nach Reaktionsbedingungen können aber auch Alkoholate und Amine in hoher Ausbeute umgesetzt werden. *Schema 2* liefert einen Überblick über die verwendeten Nucleophile und die Reaktionsbedingungen, die für eine quantitative Öffnung der 1-Nitrocyclo-

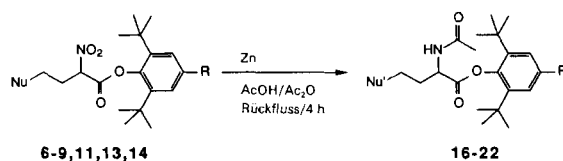
Schema 2



Edukt	Nucleophil	Reaktionsbedingungen	Produkt (Ausbeute [%])
2b (R = OCH ₃)	Na CN	DMF/4 h	6 (81)
	Na CH(CO ₂ CH ₃) ₂	MeOH/16 h	7 (83)
	Na N ₃	DMF/5,5 h	8 (89)
	H ₂ NPh	MeOH/21 h	9 (95)
	H ₂ N (<i>p</i> -F-Ph)	MeOH/66 h	10 (75)
	Na OCH ₃	MeOH/96 h	11 (96)
	Na OPh	MeOH/44 h	12 (71)
	Na SPh	MeOH/35 h	13 (96)
2c (R = <i>tert</i> -But)	Na SPh	EtOH/3 h	14 (94)

³⁾ So reagiert Thiophenolat unter vergleichbaren Reaktionsbedingungen etwa viermal schneller als Anilin und über zehnmal schneller als Phenolat.

Schema 3



Edukt		R	Produkt		
Nr.	Nu		Nr.	Nu'	Ausbeute [%]
6	CN	CH ₃ O	16	CN	84
7	(CH ₃ COO) ₂ CH	CH ₃ O	17	(CH ₃ COO) ₂ CH	70
8	N ₃	CH ₃ O	18	CH ₃ CONH	88
9	PhNH	CH ₃ O	19	Ph(CH ₃ CO)N	40 ^{a)}
11	CH ₃ O	CH ₃ O	20	CH ₃ O	38
13	PhS	CH ₃ O	21	PhS	75
14	PhS	<i>t</i> -Bu	22	PhS	81

^{a)} Verlängerung der Reaktionszeit auf 11 h ergab keine Verbesserung der Ausbeute.

propancarbonsäure-ester **2b** und **2c** erforderlich sind. Die Resultate zeigen, dass sich die Reaktion auf C-, N-, O- und S-Nucleophile anwenden lässt. Die erhaltenen α -Nitro-ester sind meistens kristallin und lassen sich im allgemeinen problemlos handhaben. Der Versuch, **2b** mit Seleniden umzusetzen, hat bislang zu uneinheitlichen Reaktionsgemischen geführt [12]. Die Behandlung von **2b** mit Halogeniden (LiF, NaBr, NaI) oder mit HCl lieferte unter verschiedenen Reaktionsbedingungen ausschliesslich das kristalline Isoxazolin-Derivat **15** [13].

Die α -Nitroester **6-14** können leicht mit Zn in AcOH/Ac₂O zu den entsprechenden *N*-acetylierten Amino-Verbindungen reduziert werden⁴⁾ [14]. Die Reduktionen verlaufen mit Ausbeuten zwischen 40 und 90% (Schema 3).

Bis hierher haben die *o,o'*-Di(*tert*-Butyl)-Gruppen einen guten Dienst geleistet: sie haben die Ester-, Ester-enolat- und/oder NO₂-Gruppe sterisch geschützt, aber elektronisch wirksam belassen [1] [2] [15] [16]. Jetzt stehen sie für die Hydrolyse der Ester zu den freien Säuren im Wege, sie verhindern die Verseifung der erhaltenen Aminosäure-ester unter herkömmlichen Reaktionsbedingungen. Die verwendeten *o,o'*-Di(*tert*-butyl)-*p*-methoxyphenyl-ester erlauben jedoch die Abspaltung der Schutzgruppe unter oxidativen Bedingungen [1] [2] [15]. So führte die Behandlung der Ester **18** und **20** mit 30% H₂O₂ in HCOOH und anschliessender Desacetylierung in 15–20% HCl-Lösung in guter Ausbeute zu den entsprechenden α -Aminosäuren **23** und **24** (s. Schema 4)⁵⁾).

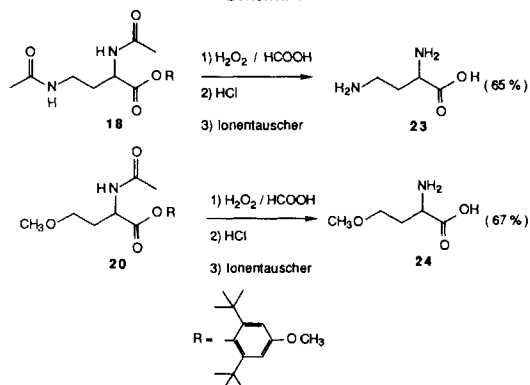
Da sich die beschriebene Methode nicht für oxidationsempfindliche Nucleophile wie zum Beispiel S-Derivate (Zugang zu Methionin-Analogen) eignet, sind wir zur Zeit mit

⁴⁾ Versuche, die Nitro-ester mit H₂, Pd/C[1] oder Raney-Nickel zu den entsprechenden Amino-Verbindungen zu reduzieren, schlugen fehl (es wurde Edukt isoliert). Wahrscheinlich wirkt die sterische Behinderung durch die *o,o'*-Di(*tert*-butyl)phenyl-Gruppe bis zur NO₂-Gruppe.

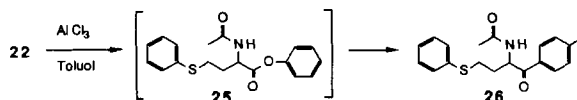
⁵⁾ Über die Bedeutung von *O*-Alkylhomoserinen wie **24** ist berichtet worden [20].

⁶⁾ Inzwischen wurde auch die α -Aminoadipinsäure aus **17** hergestellt.

Schema 4



Schema 5



der Suche nach Schutzgruppen beschäftigt, die eine Abspaltung unter nicht-oxidativen Bedingungen ermöglichen. So ist versucht worden, die *t*-Bu-Gruppen des Esters **22** unter *Friedel-Crafts*-Bedingungen auf das Lösungsmittel Toluol zu übertragen [16a–c]. Leider ist der dabei entstandene Phenyl-ester **25** unter den gewählten Reaktionsbedingungen nicht stabil und reagiert mit dem Lösungsmittel zum Keton **26**.

Über Synthesen von Naturstoffen unter Verwendung der hier beschriebenen Methode und über die Ergebnisse mit anderen Schutzgruppen werden wir getrennt berichten.

Experimenteller Teil

Allgemeines. Abkürzungen: *AAV* (Allgemeine Arbeitsvorschrift); *t*-BuLi (1,45M Lsg. von *tert*-Butyllithium in Hexan); HV. ca. 10^{-3} Torr; Lsgm. und Reagenzien: *Fluka (puriss.)* oder über geeigneten Trocknungsmitteln destillierte Solventien. THF wurde über **K** unter Ar in eine Vorlage destilliert, woraus es mittels einer Spritze entnommen wurde. NaHCO_3 , Na_2CO_3 , NH_4Cl , NH_3 - und HCl-Lsg. sind wässr. Lsg. Metallierungen wurden unter Ar durchgeführt. Synthese von **1a**, **b** und **2a**, **b**, s. [1]. 'Flash'-Säulenchromatographie [18]: Kiesegel 60 (*Merck*, Korngrösse 0,040–0,063 mm) durchgeführt; für die Interpretation der ^1H - und ^{13}C -NMR analoger Verbindungen wird auf die jeweils erste der entsprechenden Reihe verwiesen. Schmp. in offener Glaskapillare; *Büchi-510*-Schmelzpunktbestimmungsapparat; nicht korrigiert. IR-Spektrum (in cm^{-1}): *Perkin-Elmer 283* (KBr) oder *297* (film, CHCl_3). NMR Spektren: *Varian EM-390* (^1H , 90 MHz), *Bruker* (^1H , 300 MHz) und *Varian CFT 20* (^{13}C); in CDCl_3 ; δ -Werte [ppm] relativ zu TMS (= 0 ppm), *J* in Hz; MS (*m/z* (rel. %)): *Hitachi-Perkin-Elmer-RMU-6M*.

1. Allgemeine Arbeitsvorschriften (AAV). – *AAV1: Nucleophile Cyclopropan-Ringöffnung.* In einem Kolben mit aufgesetztem Rückflusskühler und Trocknungsrohr wurde eine Lsg. aus 1,00 g (2,83 mmol) [2,6-Bis(1,1-dimethylethyl)-4-methoxyphenyl]-1-nitro-1-cyclopropancarboxylat (**2b**) in 10 ml MeOH mit dem entsprechenden Nucleophil während der angegebenen Zeit unter Rückfluss bzw. bei der angegebenen Temp. gekocht. Nachdem man

das Gemisch auf RT. abkühlen liess, wurde auf 10 ml ges. NH_4Cl -Lsg. gegossen, mit konz. AcOH auf pH 4 angesäuert, 3 × mit je 20 ml Et_2O ausgeschüttelt, die vereinigten org. Phasen wurden 2 × mit ges. NaCl-Lsg. gewaschen, getrocknet (Na_2SO_4), eingedampft und i. HV. bei ca. 50° von Lsgm.-Resten befreit.

AAV2: Nucleophile Cyclopropan-Ringöffnung durch Amine. In einem Kolben mit aufgesetztem Rückflusskühler und Trocknungsrohr wurde eine Lsg. aus 1,00 g (2,83 mmol) **2b** in 10 ml MeOH mit dem entsprechenden Nucleophil während der angegebenen Zeit unter Rückfluss gekocht. Nach Abkühlen des Gemisches auf RT. wurde eingedampft und i. HV. weiter getrocknet.

AAV3: Reduktion von α -Nitro-ester. In einem Kolben mit aufgesetztem Rückflusskühler und Trocknungsrohr wurde eine Lsg. aus 35 ml AcOH und 50 ml Ac_2O mit 9,0 mmol des α -Nitro-esters und 10 g Zn-Staub (in kleinen Portionen) versetzt und 4 h unter Rückfluss erhitzt. Es wurde durch eine heisse Glasfritte heiss filtriert, mit einigen ml AcOH und AcOEt gespült, das Filtrat eingedampft, i. HV. weiter getrocknet, in AcOEt aufgenommen und durch eine mit 2 cm Silicagel belegte Glasfritte filtriert, mit AcOEt gespült, das Filtrat erneut eingedampft und i. HV. getrocknet.

2. 1-Nitro-1-cyclopropancarbonsäureester. – [2,4,6-Tris(1,1-dimethylethyl)phenyl]-1-cyclopropancarboxylat (**1c**). Eine Lsg. aus 13,5 g (51,5 mmol) 2,4,6-Tri(*tert*-butyl)phenol in 100 ml THF wurde nach [1] mit 5,03 ml (55 mmol) Cyclopropancarbonylchlorid umgesetzt: 13,8 g (41,8 mmol, 81%) Schmp. (Et_2O /Pentan): 108–111°. IR (KBr): 3080w, 3020–2875s, 1740s, 1594m, 1480m, 1450m, 1430m, 1395s, 1464s, 1220s, 1160s, 1135s, 1100s. $^1\text{H-NMR}$: 1,00–1,16 (m, 2 CH_2); 1,31 (s, *t*-Bu); 1,36 (s, 2 *t*-Bu); 1,90–2,00 (m, CH); 7,30 (s, 2 arom. H). $^{13}\text{C-NMR}$: 10,21 (*t*); 15,57 (*d*); 33,09 (*q*); 36,27 (*s*); 37,15 (*s*); 124,66 (*d*); 142,93 (*s*); 148,50 (*s*); 176,35 (*s*). MS: 331 (1,2), 330 (5,2), 262 (37), 247 (17), 231 (2), 70 (6), 69 (100), 57 (11), 41 (6). Anal. ber. für $\text{C}_{22}\text{H}_{34}\text{O}_2$ (330,51): C 79,95, H 10,37; gef.: C 79,62, H 10,38.

[2,4,6-Tris(1,1-dimethylethyl)phenyl]-1-nitro-1-cyclopropancarboxylat (**2c**). Eine Lsg. von 11,3 g (34,2 mmol) **1c** in 70 ml THF wurde mit 23 ml (38 mmol) *t*-BuLi und 5,00 ml (38 mmol) Isopentyl-nitrat gemäss [1] umgesetzt. Chromatographie (Pentan/ Et_2O 90:1; 70:3, dann Et_2O) ergab 7,64 g (20,4 mmol, 60%) **2c**. Schmp. 98,0–104°. IR (KBr): 3112w, 3000–2870s, 1760s, 1585m, 1550s, 1362s, 1340s, 1320s, 1240s, 1160s, 1145s, 1100s. $^1\text{H-NMR}$: 1,31 (s, 9H); 1,35 (s, 18H); 1,88–2,04 (m, 4H); 7,32 (s, 2H). $^{13}\text{C-NMR}$: 18,23 (*t*); 31,41 (*q*); 34,77 (*s*); 35,53 (*s*); 67,21 (*s*); 123,35 (*d*); 141,28 (*s*); 148,01 (*s*); 166,15 (*s*). MS: 377 (1,2), 376 (7), 375 (28), 360 (37), 205 (12), 114 (11), 57 (100). Anal. ber. für $\text{C}_{22}\text{H}_{33}\text{NO}_4$ (375,51): C 70,37, H 8,86, N 3,73; gef.: C 70,42, H 8,88, N 3,24.

3. 2-Nitrobutanoate 6–14. – [2,6-Bis(1,1-dimethylethyl)-4-methoxyphenyl]-4-cyano-2-nitrobutanoat (**6**). Zu einer Lsg. von 4,58 g (13,1 mmol) **2b** in 120 ml DMF wurden 4,90 g (100 mmol) NaCN gegeben. Nach 2,5 h Rühren bei 60° wurde auf RT. gekühlt und gemäss *AAV1* aufgearbeitet. Kristallisation aus AcOEt/Pentan ergab 4,00 g (81%) **6**. Schmp. 103,0–104,0° (Et_2O), farblose Kristalle. IR (CHCl_3): 2860m, 2820m, 2840w, 2260w (CN), 1765w, 1590s, 1570s, 1415m, 1365m, 1300m, 1170s, 1100m, 1060m. $^1\text{H-NMR}$: 1,27 (s, *t*-Bu); 1,32 (s, *t*-Bu); 2,47–2,86 (m, 4H); 3,80 (s, CH_3O); 5,52 (*dd*, $J = 9,5, 4,2$, H-C(2)); 6,65–6,87 (m, 2 arom. H). $^{13}\text{C-NMR}$: 14,30 (*t*, C(4)); 26,32 (*t*, C(3)); 31,19 (*q*, *t*-Bu); 31,39 (*q*, *t*-Bu); 35,50 (s, *t*-Bu); 35,58 (s, *t*-Bu); 55,26 (*q*, CH_3O); 87,10 (*d*, C(2)); 111,91 (*d*, C(3') oder C(5')); 112,00 (*d*, C(3') oder C(5')); 116,99 (s, CN); 141,1 (C(4')); 143,23 (s, C(2') oder C(6')); 143,40 (s, C(6') oder C(2')); 157,12 (s, C(1')). MS: 378 (1,1), 377 (6,3), 376 (27), 236 (100), 235 (38), 221 (28), 179 (28), 83 (13), 73 (44), 71 (19), 69 (36), 59 (14), 57 (98), 56 (11), 55 (41), 45 (15), 43 (41), 41 (50), 29 (19), 18 (25). Anal. ber. für $\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_5$ (376,5): C 63,81, H 7,50, N 7,44; gef.: C 64,01, H 7,64, N 7,50.

{4-[2,6-Bis(1,1-dimethylethyl)-4-methoxyphenyl]-1,1-dimethyl}-4-nitrobutan-1,1,4-tricarboxylat (**7**). In 20 ml MeOH wurden 3,09 g (8,84 mmol) **2b**, 3,0 ml (26,2 mmol) Malonsäure-dimethylester und 0,91 g (16,8 mmol) NaOMe gelöst, während 16 h gemäss *AAV1* umgesetzt und ergab 4,28 g gelbes Öl, von welchem 2,30 g über Silicagel (Pentan/ Et_2O 70:3, dann Et_2O) chromatographiert wurden und 1,91 g (3,96 mmol, 83,5%) **7** ergaben. IR (CHCl_3): 3100–2840s, 1760s, 1745s, 1590s, 1570s, 1440m, 1420m, 1170s, 1100m, 1060m. $^1\text{H-NMR}$: 1,23 (s, 9H); 1,30 (s, 9H); 1,94–2,18 (m, 2H); 2,34–2,62 (m, 2H); 3,46 (*t*, $J = 10$, 1H); 3,76 (s, 2 COOCH_3); 3,79 (s, CH_3O); 5,41 (*dd*, $J = 11, 4$, 1H); 6,86 (s, 2H). $^{13}\text{C-NMR}$: 24,54 (*t*); 27,39 (*t*); 30,68 (*q*); 30,79 (*q*); 34,96 (*s*); 50,06 (*d*); 51,98 (*q*); 54,60 (*q*); 88,63 (*d*); 111,37 (*d*); 111,42 (*d*); 140,76 (*s*); 142,80 (*s*); 143,01 (*s*); 156,56 (*s*); 163,99 (*s*); 168,22 (*s*); 168,28 (*s*). MS: 482 (1,3), 481 (4,6), 245 (17), 236 (17), 213 (18), 173 (24), 159 (35), 145 (100), 113 (96), 101 (30), 59 (30), 55 (32), 15 (21). Anal. ber. für $\text{C}_{24}\text{H}_{33}\text{NO}_9$ (481,55): C 59,86, H 7,33, N 2,91; gef.: C 60,12, H 7,28, N 2,91.

[2,6-Bis(1,1-dimethylethyl)-4-methoxyphenyl]-4-azido-2-nitrobutanoat (**8**). In 100 ml DMF wurden 10,1 g (28,9 mmol) **2b** gelöst. Nach Zugabe von 4,32 g (66,4 mmol) NaN_3 wurde das Gemisch 5,5 h bei 60° gerührt. Es wurde gemäss *AAV1* aufgearbeitet: 12,03 g braunes, festes Rohprodukt, wovon 1,75 g chromatographiert wurden (Pentan/AcOEt 8:2). Man erhielt 1,46 g (89%) **8** als farblose Kristalle. Schmp. 66,4–67,2° (Et_2O). IR (CHCl_3): 3010w, 2975m, 2880w, 2850w, 2120s (N_3), 1770s, 1590m, 1570s, 1420m, 1380m, 1175s, 1105w, 1070m. $^1\text{H-NMR}$: 1,28 (s, 9H); 1,32 (s, 9H); 2,57–2,76 (m, 2H); 3,38–3,47 (m, 1H); 3,64–3,71 (m, 1H); 3,79 (*dd*, $J = 5,5, 13, 3$ H); 5,57

(*dd*, $J = 10,5, 4,0$, 1H); 6,85 (*m*, 2H). $^{13}\text{C-NMR}$: 29,98 (*t*); 31,25 (*q*); 31,41 (*q*); 35,58 (*s*); 47,41 (*t*); 55,27 (*q*); 86,33 (*d*); 111,91 (*d*); 112,00 (*d*); 141,25 (*s*); 143,35 (*s*); 143,54 (*s*); 157,08 (*s*); 164,62 (*s*). MS: 394 (0,6), 393 (2,4), 392 (10,7), 236 (73), 235 (55), 221 (41), 207 (10), 179 (46), 175 (14), 135 (13), 91 (12), 73 (47), 70 (14), 69 (46), 57 (93), 55 (31), 45 (16), 43 (100), 41 (39). Anal. ber. für $\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_5$ (392,5): C 58,15, H 7,19, N 14,28; gef.: C 58,09, H 7,33, N 14,12.

[2,6-Bis(1,1-dimethylethyl)-4-methoxyphenyl]-2-nitro-4-(phenylamino)butanoat (**9**). Eine Lsg. aus 7,81 g (22,3 mmol) **2b** und 10 ml (110 mmol) Anilin in 60 ml MeOH wurde 21 h gemäss AAV2 umgesetzt. Durch 2malige Kristallisation aus Et_2O /Pentan wurden 9,38 g (21,2 mmol, 95%) **9** als gelbe Kristalle erhalten. Schmp. 108,2–112,4° (Et_2O /Pentan). IR (KBr): 3410*m*, 3000–2840*m*, 1762*s*, 1604*s*, 1555*m*, 1560*s*, 1570*m*, 1415*m*, 1365*m*, 1280*m*, 1170*s*, 1120*m*, 1060*s*, 750*m*, 690*m*. $^1\text{H-NMR}$: 1,27 (*s*, 9H); 1,30 (*s*, 9H); 2,66–2,78 (*m*, 2H); 3,27–3,32 (*m*, 1H); 3,39–3,45 (*m*, 1H); 3,72 (br. *s*, NH); 3,78 (*s*, 3H); 5,62 (*dd*, $J = 10, 4$, 1H); 6,61–7,24 (*m*, 5H); 6,84 (*s*, 2H). $^{13}\text{C-NMR}$: 30,46 (*t*); 31,21 (*q*); 31,37 (*q*); 35,55 (*s*); 40,47 (*t*); 55,22 (*q*); 87,10 (*d*); 111,89 (*d*); 113,17 (*d*); 118,45 (*d*); 129,43 (*d*); 141,25 (*s*); 143,35 (*s*); 143,50 (*s*); 147,26 (*s*); 156,98 (*s*); 165,17 (*s*). MS: 445 (0,2), 444 (0,5), 443 (2,5), 442 (6,3), 237 (17), 236 (100), 221 (27), 161 (20), 106 (99), 77 (20), 57 (23). Anal. ber. für $\text{C}_{25}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_5$ (442,56): C 67,85, H 7,74, N 6,33; gef.: C 67,78, H 7,85, N 6,18.

[2,6-Bis(1,1-dimethylethyl)-4-methoxyphenyl]-4-[4-fluorophenyl]amino]-2-nitrobutanoat (**10**). Eine Lsg. aus 1,47 g (4,29 mmol) **2b**, 1 ml (10,6 mmol) *p*-Fluoranilin und 15 ml MeOH wurde 66 h nach AAV2 umgesetzt. Nach Chromatographie (Pentan/ Et_2O 8:2, dann Et_2O) wurden 1,48 g (3,22 mmol, 75%) gelbe Kristalle von **10** erhalten. Schmp. 102,0–102,9° (MeOH). IR (KBr): 3420*m*, 3020–2840*m*, 1850*w*, 1760*s*, 1590*s*, 1560*s*, 1515*s*, 1415*s*, 1370*s*, 1300*m*, 1280*s*, 1220*s*, 1180*s*, 1170*s*, 1060*m*, 820*m*. $^1\text{H-NMR}$: 1,28 (*s*, 9H); 1,30 (*s*, 9H); 2,64–2,78 (*m*, 2H); 3,24–3,39 (*m*, 2H); 3,61 (br. *s*, NH); 3,79 (*s*, 3H); 5,62 (*dd*, $J = 10, 4$, 1H); 6,54–6,59 (*m*, 2H); 6,85 (*s*, 2H); 6,86–6,93 (*m*, 2H). $^{13}\text{C-NMR}$: 30,28 (*t*); 31,14 (*q*); 31,28 (*q*); 35,47 (*s*); 41,04 (*t*); 55,16 (*q*); 87,01 (*d*); 111,84 (*d*); 113,73 ($J_{\text{F}} = 7,3$); 115,78 ($J_{\text{F}} = 22,5$); 141,15 (*s*); 143,25 (*s*); 143,44 (*s*); 156,37 ($J_{\text{F}} = 236$); 156,91 (*s*); 165,12 (*s*). MS: 463 (0,4), 462 (0,4), 461 (2,2), 460 (7,4), 445 (0,3), 236 (100), 221 (19), 179 (15), 124 (45), 57 (13). Anal. ber. für $\text{C}_{25}\text{H}_{33}\text{FN}_2\text{O}_5$ (460,54): C 65,20, H 7,22, N 6,08; gef.: C 64,97, H 7,19, N 6,07.

[2,6-Bis(1,1-dimethylethyl)-4-methoxyphenyl]-4-methoxy-2-nitrobutanoat (**11**). In 50 ml MeOH wurden 5,00 g (14,3 mmol) **2b** und 5,00 g (92,6 mmol) NaOMe 16 h gemäss AAV1 umgesetzt. Umkristallisation aus MeOH ergab 5,23 g (13,7 mmol, 95,8%) **11**. Schmp. 66,2–67,8° (MeOH). IR (film): 3000–2840*s*, 1760*s*, 1585*s*, 1560*s*, 1480*m*, 1450*m*, 1410*m*, 1360*m*, 1300*m*, 1165*s*, 1120*s*, 1060*s*. $^1\text{H-NMR}$: 1,29 (*s*, 9H); 1,30 (*s*, 9H); 2,55–2,83 (*m*, 2H); 3,34 (*s*, CH_3O); 3,35–3,74 (*m*, 2H); 3,80 (*s*, 3H); 5,68 (*dd*, $J = 10, 12$, 1H); 6,82 (*s*, 2H). $^{13}\text{C-NMR}$: 30,66 (*t*); 31,15 (*q*); 31,29 (*q*); 35,50 (*s*); 55,17 (*q*); 58,88 (*q*); 67,61 (*d*); 86,34 (*d*); 111,77 (*d*); 111,84 (*d*); 141,25 (*s*); 143,30 (*s*); 143,50 (*s*); 156,87 (*s*); 165,17 (*s*). MS: 382 (1), 381 (9), 236 (100), 146 (45), 100 (16), 57 (33), 45 (40), 41 (17). Anal. ber. für $\text{C}_{20}\text{H}_{31}\text{NO}_6$ (381,47): C 62,97, H 8,19, N 3,67; gef.: C 63,33, H 8,05, N 3,69.

[2,6-Bis(1,1-dimethylethyl)-4-methoxyphenyl]-2-nitro-4-phenoxybutanoat (**12**). Eine Lsg. aus 3,00 g (8,58 mmol) **2b**, 5,00 g (53,1 mmol) Phenol und 2,70 g (50 mmol) NaOMe in 30 ml MeOH wurde 60 h gemäss AAV1 zu 4,17 g gelblichem Öl umgesetzt, von dem aus 3,83 g durch Kristallisation und Chromatographie der Mutterlauge (Pentan/ Et_2O 8:2) total 2,27 g (5,12 mmol, 72%) farblose Kristalle von **12** gewonnen wurden. Schmp. 87,4–87,7° (Pentan/ Et_2O). IR (CHCl_3): 3100–2800*s*, 1765*s*, 1590*s*, 1560*s*, 1500*s*, 1470*s*, 1415*s*, 1360*s*, 1300*s*, 1100*m*, 1060*s*, 750*m*, 690*m*. $^1\text{H-NMR}$: 1,29 (*s*, 9H); 1,30 (*s*, 9H); 2,88–2,96 (*m*, 2H); 3,80 (*s*, 3H); 4,00–4,06 (*m*, 1H); 4,18–4,23 (*m*, 1H); 5,77 (*dd*, $J = 10, 4$, 1H); 6,82 (*s*, 2H); 6,88–7,32 (*m*, 5H). $^{13}\text{C-NMR}$: 30,41 (*t*); 31,20 (*q*); 31,36 (*q*); 35,54 (*s*); 55,17 (*q*); 63,37 (*t*); 86,33 (*d*); 111,82 (*d*); 111,89 (*d*); 114,64 (*d*); 121,61 (*d*); 129,57 (*d*); 141,25 (*s*); 143,31 (*s*); 143,50 (*s*); 156,97 (*s*); 158,04 (*s*); 164,98 (*s*). MS: 443 (4,4), 442 (15), 237 (17), 236 (100), 162 (14), 133 (100), 107 (22), 94 (23), 77 (55), 69 (37), 65 (20), 57 (28), 55 (20), 41 (39), 39 (24). Anal. ber. für $\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{NO}_5$ (443,54): C 67,70, H 7,50, N 3,16; gef.: C 67,73, H 7,74, N 3,15.

[2,6-Bis(1,1-dimethylethyl)-4-methoxyphenyl]-2-nitro-4-(phenylthio)butanoat (**13**). In 80 ml MeOH wurden 8,04 g (23,0 mmol) **2b**, 2,6 ml (25,4 mmol) Thiophenol und 1,38 g NaOMe 3,5 h gemäss AAV1 umgesetzt; 10,2 g (22,0 mmol, 96%) **13**. Schmp. 61,8–63,3° (MeOH). IR (CHCl_3): 3100–2840*m*, 1760*s*, 1575*s*, 1560*s*, 1480*m*, 1410*m*, 1365*m*, 1300*m*, 1170*s*, 1095*m*, 1060*s*, 690*m*. $^1\text{H-NMR}$: 1,26 (*s*, 9H); 1,28 (*s*, 9H); 2,52–2,60 (*m*, 1H); 2,72–2,92 (*m*, 2H); 3,15–3,24 (*m*, 1H); 3,78 (*s*, CH_3O); 5,77 (*dd*, $J = 10,5, 3,7$, 1H); 6,83 (*s*, 2H); 7,21–7,48 (*m*, 5H). $^{13}\text{C-NMR}$: 29,60 (*t*); 30,42; 31,16 (*q*); 31,25 (*q*); 35,43 (*s*); 55,11 (*q*); 87,34 (*d*); 111,79 (*d*); 127,24 (*d*); 129,25 (*d*); 130,78 (*d*); 133,80 (*s*); 141,16 (*s*); 143,21 (*s*); 143,40 (*s*); 156,92 (*s*); 164,72 (*s*). MS: 461 (0,4), 460 (0,9), 236 (35), 109 (36), 69 (100), 65 (30), 57 (26), 41 (56), 39 (30), 28 (16), 18 (27). Anal. ber. für $\text{C}_{25}\text{H}_{33}\text{NO}_5\text{S}$ (459,61): C 65,33, H 7,24, N 3,05; gef.: C 65,03, H 7,19, N 3,16.

[2,4,6-Tris(1,1-dimethylethyl)phenyl]-2-nitro-4-(phenylthio)butanoat (**14**). In 60 ml EtOH wurden 7,34 g (19,5 mmol) **2c** mit 2,1 ml (20,5 mmol) Thiophenol und 1,11 g (20,5 mmol) NaOMe 3 h gemäss AAV1 zu 8,96 g (18,4 mmol, 95%) öligem **14** umgesetzt, das aus MeOH kristallisiert wurde. Schmp. 72,4–78,2° (MeOH). IR (KBr):

3000–2880s, 1770s, 1600m, 1570s, 1425m, 1310m, 1100s, 670s. ¹H-NMR: 1,30 (s, 27H); 2,50–2,63 (m, 1H); 2,70–2,93 (m, 2H); 3,25–3,46 (m, 1H); 5,80 (dd, *J* = 10,5, 3,8, 1H); 7,10–7,60 (m, 7H). ¹³C-NMR: 29,66 (t); 30,57 (t); 31,32 (q); 31,43 (q); 34,71 (s); 35,39 (s); 87,38 (d); 123,44 (d); 127,19 (d); 129,16 (d); 130,85 (d); 133,88 (s); 140,94 (s); 141,14 (s); 148,21 (s); 164,32 (s). MS: 489 (0,3), 488 (0,8), 487 (2,2), 486 (6,7), 247 (15), 224 (100), 178 (19), 57 (22). Anal. ber. für C₂₈H₃₉NO₄S (485,69): C 69,24, H 8,09, N 2,88; gef.: C 69,59, H 8,44, N 2,87.

4. 3-[2',6'-Bis(1,1-dimethylethyl)-4'-methoxyphenyl]oxycarbonyl]-4,5-dihydroisoxazol-N-oxid (15). – In 60 ml DMF wurden 6,19 g (17,7 mmol) **2b** mit 0,265 g (1,77 mmol) NaI 4 h bei 60° nach *AAV 1* umgesetzt; 6,02 g (17,2 mmol, 97%) **15**. Schmp. 153,5–154,5° (Et₂O). IR: 2990m, 2915m, 2880w, 2840w, 1750m, 1710m, 1620s (C=N), 1590m, 1400m, 1270m, 1250m, 1175s, 1145m, 1010m, 900w. ¹H-NMR: 1,32 (s, 2 *t*-Bu); 3,59 (t, *J* = 9, 2H-C(5)); 3,80 (s, CH₃O); 4,64 (t, *J* = 9, 2H-C(4)); 6,86 (s, 2 arom. H). ¹³C-NMR: 30,90 (C(4)); 31,54 (*t*-Bu); 35,58 (*t*-Bu); 55,23 (CH₃O); 64,4 (C(5)); 107,24 (C(3)); 111,75 (C(3'), C(5')); 140,52 (C(4')); 143,45 (C(2'), C(6')); 156,71 (C(1')); 159,86 (COOAr). MS: 351 (1), 350 (5), 349 (23,3), 236 (100), 235 (55), 221 (37), 179 (29), 149 (22), 97 (26), 95 (19), 85 (27), 83 (34), 81 (26), 71 (45), 69 (57), 57 (93), 43 (62), 41 (52), 29 (26), 18 (26). Anal. ber. für C₁₉H₂₇NO₅ (349,4): C 65,31, H 7,79, N 4,01; gef.: C 65,18, H 7,95, N 4,30.

5. Acetamide 16 bis 22. – [2,6-Bis(1,1-dimethylethyl)-4-methoxyphenyl]-2-acetamido-4-cyanobutanoat (**16**). Eine Lsg. aus 35 ml AcOH, 50 ml Ac₂O und 3,39 g (9,0 mmol) **6** wurde mit 10 g Zn-Staub nach *AAV 3* umgesetzt. Durch 2malige Kristallisation und Chromatographie der Mutterlauge (Pentan/AcOEt 8:2) wurden total 2,95 g (7,58 mmol, 84%) **16** gewonnen. Schmp. 184,8–186,0° (Pentan/AcOEt). IR (CHCl₃): 3420w, 2970m, 2250w, 1750s, 1685s, 1590m, 1500m, 1445m, 1415m, 1365m, 1300m, 1250m, 1170s, 1060m. ¹H-NMR: 1,30 (s, 2 *t*-Bu); 2,10 (s, CH₃CON); 2,51–2,66 (m, CH₂CH₂); 3,79 (s, CH₃O); 5,05–5,12 (m, H-C(2)); 6,18 (d, *J* = 9, NH); 6,86 (s, arom. H). ¹³C-NMR: 15,94 (t, C(4)); 24,47 (q, CH₃CON); 30,02 (t, C(3)); 32,65 (q, *t*-Bu); 36,95 (q, *t*-Bu); 53,54 (d, C(2)); 56,64 (q, CH₃O); 113,23 (d, C(3') oder C(5')); 113,34 (d, C(3') oder C(5')); 120,33 (s, CN); 142,83 (s, C(4')); 144,68 (s, C(2') oder C(6')); 158,11 (s, C(1')); 171,78 (CON); 172,80 (COOAr). MS: 389 (< 0,2), 236 (100), 221 (52), 83 (42), 57 (15), 43 (17). Anal. ber. für C₂₂H₃₃N₂O₄ (389,52): C 67,84, H 8,54, N 7,19; gef.: C 67,64, H 8,31, N 7,11.

{4-[2,6-Bis(1,1-dimethylethyl)-4-methoxyphenyl]-1,1-dimethyl-4-(acetamido)butan-1,1,4-tricarboxylat (**17**). Eine Lsg. aus 10 ml AcOH, 15 ml Ac₂O und 1,90 g (3,95 mmol) **7** wurde mit 2,56 g Zn-Staub nach *AAV 3* umgesetzt. Durch einmalige Kristallisation und Chromatographie der Mutterlauge (Pentan/AcOEt 1:1) wurden 1,40 g (2,84 mmol, 72%) **17** gewonnen. Schmp. 121,8–126,0° (AcOEt/Pentan). IR (CHCl₃): 3440w, 3060–2880m, 1755s, 1740s, 1690s, 1590m, 1505m, 1450m, 1440m, 1420m, 1400w, 1370m, 1300m, 1170s, 1060s. ¹H-NMR: 1,29 (s, 9H); 1,30 (s, 9H); 1,71–1,77 (m, 1H); 2,03–2,28 (m, 2H); 2,07 (s, 3H); 3,53 (t, *J* = 7,1 H); 3,74 (s, 6H); 3,78 (s, 3H); 5,05 (dt, *J* = 10, 3, 1H); 5,97 (d, *J* = 10); 6,84 (s, 2H). ¹³C-NMR: 22,50 (q); 24,75 (t); 29,10 (t); 30,79 (q); 30,90 (q); 35,07 (s); 50,30 (d); 51,65 (q); 52,11 (q); 54,78 (d); 111,26 (d); 111,37 (d); 141,34 (s); 142,96 (s); 143,05 (s); 156,14 (s); 168,98 (s); 169,07 (s); 169,67 (s); 172,05 (s). MS: 494 (< 0,1), 478 (< 0,1), 462 (0,4), 257 (23), 236 (100), 230 (26), 221 (11), 188 (15), 56 (23), 43 (15). Anal. ber. für C₂₆H₃₉NO₈ (493,60): C 63,27, H 7,96, N 2,84; gef.: C 63,21, H 7,96, N 2,86.

[2,6-Bis(1,1-dimethylethyl)-4-methoxyphenyl]-2,4-bis(acetamido)butanoat (**18**). Eine Lsg. von 20 ml AcOH, 30 ml Ac₂O und 1,98 g (5,04 mmol) **8** wurde mit 5,00 g (79 mmol) Zn-Pulver gemäss *AAV 3* zu 2,05 g gelblichem Öl umgesetzt, woraus durch Kristallisation aus AcOEt/Pentan 1,86 g (4,42 mmol, 87,7%) **18** erhalten wurden. Schmp. 170,6–171,8° (AcOEt/Pentan). IR: 3430m (br.), 3005m, 2980s, 2925m, 2885m, 2850w, 1860w, 1750s, 1670s, 1595m, 1520s, 1435m, 1420m, 1370s, 1310m, 1175s, 1140m, 1070m. ¹H-NMR: 1,29 (s, 18H); 1,70–1,79 (m, 1H); 2,03 (s, 3H); 2,10 (s, 3H); 2,40 (m, 1H); 2,83 (m, 1H); 3,79 (s, 3H); 3,93 (m, 1H); 4,98 (ddd, *J* = 12, 8,5, 4, 1H); 6,37 (d, *J* = 8, 1H); 6,72 (m, 1H); 6,85 (s, 2H). ¹³C-NMR: 22,99 (q); 23,28 (q); 31,31 (q); 31,43; 32,45; 35,55 (s); 50,90 (d); 55,23 (q); 111,77 (d); 111,90 (d); 141,48 (s); 143,30 (s); 143,48 (s); 143,59 (s); 156,67 (s); 170,39 (s); 170,93 (s); 172,60 (s). MS: 422 (0,2), 421 (0,8), 236 (89), 221 (35), 185 (26), 143 (50), 98 (51), 56 (44), 43 (100). Anal. ber. für C₂₃H₃₆N₂O₈ (420,6): C 65,69, H 8,63, N 6,66; gef.: C 65,76, H 8,81, N 6,54.

[2,6-Bis(1,1-dimethylethyl)-4-methoxyphenyl]-2-acetamido-4-(*N*-phenylacetamido)butanoat (**19**). Eine Lsg. aus 10 ml AcOH, 15 ml Ac₂O und 1,00 g (2,34 mmol) **9** wurde mit 1,25 g Zn-Staub nach *AAV 3* umgesetzt. Durch Chromatographie (Pentan/AcOEt 1:1, dann AcOEt) wurden 0,465 g (0,936 mmol, 40%) **19** erhalten. Schmp. 160,5–162,6° (AcOEt/Pentan). IR (KBr): 3440w (br.), 3260m, 3080–2860m, 1760s, 1665s, 1655s, 1595s, 1500m, 1415s, 1300s, 1160s, 1120s, 1060m, 700m. ¹H-NMR: 1,26 (s, 9H); 1,29 (s, 9H); 1,84 (s, 3H); 2,02–2,10 (m, 1H); 2,07 (s, 3H); 2,29–2,36 (m, 1H); 3,71–3,76 (m, 1H); 3,78 (s, 3H); 3,97–4,04 (m, 1H); 5,03 (dt, *J* = 4, 10, 1H); 6,52 (d, *J* = 10, 1H); 6,83 (s, 2H); 7,18–7,46 (m, 5H). ¹³C-NMR: 22,52 (q); 22,90 (q); 29,63 (t); 31,02 (q); 31,19 (q); 35,31 (s); 45,96 (t); 50,53 (d); 55,03 (q); 111,54 (d); 127,82 (d); 128,02 (d); 129,75 (d); 141,5 (s); 142,58 (s); 143,21 (s); 143,31 (s); 156,30 (s); 169,83 (s); 170,41 (s); 172,07 (s). MS: 496 (< 0,1), 481 (0,5), 261 (100), 236 (73), 233 (25), 219 (40), 136 (43), 106 (31), 98 (42), 56 (14), 43 (20). Anal. ber. für C₂₉H₄₀N₂O₅ (496,65): C 70,13, H 8,12, N 5,64; gef.: C 70,17, H 8,17, N 5,69.

[2,6-Bis(1,1-dimethylethyl)-4-methoxyphenyl]-2-acetamido-4-methoxybutanoat (20). Eine Lsg. aus 30 ml AcOEt, 45 ml Ac₂O und 4,65 g (12,2 mmol) **11** wurde mit 6,00 g Zn-Staub nach *AAV3* umgesetzt. Durch Chromatographie (Pentan/AcOEt 4:1, 1:1) wurden 1,82 g (4,63 mmol, 38%) **20** gewonnen. Schmp. 128,4–130,2° (Pentan/AcOEt). IR (KBr): 3320*m*, 3000–2820*m*, 1750*s*, 1660*s*, 1590*m*, 1555*m*, 1420*m*, 1305*m*, 1210*m*, 1170*s*, 1120*s*, 1060*m*, 860*m*. ¹H-NMR: 1,31 (*s*, 18H); 1,97–2,07 (*m*, 2H); 2,05 (*s*, 3H); 2,38–2,43 (*m*, 1H); 3,35 (*s*, 3H); 3,50–3,68 (*m*, 2H); 3,79 (*s*, 3H); 5,17 (*dt*, *J* = 4, 9, 1H); 6,27 (*d*, *J* = 9, 1H); 6,85 (*s*, 2H). ¹³C-NMR: 22,74 (*q*); 31,03 (*q*); 31,48 (*t*); 35,25 (*s*); 50,29 (*d*); 54,92 (*q*); 58,46 (*q*); 69,03 (*t*); 111,42 (*d*); 141,58 (*s*); 143,17 (*s*); 143,24 (*s*); 156,23 (*s*); 169,47 (*s*); 172,25 (*s*). MS: 394 (0,4), 346 (0,2), 236 (100), 221 (22), 158 (16), 130 (68), 88 (79), 57 (23), 56 (28), 45 (42), 43 (35). Anal. ber. für C₂₂H₃₃NO₅ (393,528): C 67,15, H 8,96, N 3,56; gef.: C 67,20, H 8,86, N 3,50.

[2,6-Bis(1,1-dimethylethyl)-4-methoxyphenyl]-2-acetamido-4-(phenylthio)butanoat (21). Eine Lsg. aus 10 ml AcOEt, 15 ml Ac₂O und 1,08 g (2,35 mmol) **13** wurde mit 2,50 g Zn-Staub nach *AAV3* umgesetzt. Durch Chromatographie (Pentan/AcOEt 1:1) wurden 0,825 g (1,75 mmol, 75%) **21** in feinen farblosen Nadeln erhalten. Schmp. 168,8–171,6° (Pentan/AcOEt). IR (CHCl₃): 3420*w*, 3100–2800*s*, 1750*s*, 1680*s*, 1585*m*, 1500*m*, 1415*m*, 1365*m*, 1300*m*, 1250*m*, 1170*s*, 1060*s*. ¹H-NMR: 1,23 (*s*, 9H); 1,29 (*s*, 9H); 1,91–2,03 (*m*, 1H); 2,06 (*s*, 3H); 2,51 (*ddt*, *J* = 14, 8, 7, 1H); 3,06 (*dd*, *J* = 6, 8, 2H); 3,78 (*s*, 3H); 5,23 (*dt*, *J* = 4, 9, 1H); 5,98 (*d*, *J* = 9, 1H); 6,82–6,85 (*m*, 2H); 7,16–7,41 (*m*, 5H). ¹³C-NMR: 22,95; 30,75; 31,04; 31,23; 32,45; 35,34; 35,41; 52,10; 55,09; 111,61; 111,76; 126,44; 128,85; 130,23; 142,00; 143,31; 156,51; 169,54; 172,12. MS: 472 (0,2), 237 (34), 236 (100), 221 (48), 149 (46), 126 (51), 123 (27), 110 (17), 98 (14), 57 (30), 56 (39), 45 (19), 43 (68), 28 (10). Anal. ber. für C₂₇H₃₇NO₄S (471,665): C 68,76, H 7,91, N 2,97; gef.: C 68,31, H 7,92, N 2,87.

[2,4,6-Tris(1,1-dimethylethyl)phenyl]-2-acetamido-4-(phenylthio)butanoat (22). Eine Lsg. aus 50 ml Ac₂O, 20 ml AcOH und 7,45 g (15,4 mmol) **14** wurde mit 10 g Zn-Staub 4 h nach *AAV3* umgesetzt und ergab 6,64 g (12,5 mmol, 81%) **22**. Schmp. 170,4–172,2° (AcOEt/Pentan). IR (KBr): 3270*m*, 2960–2870*s*, 1750*s*, 1720*m*, 1660*m*, 1655*s*, 1550*m*, 1440*m*, 1428*m*, 1360*m*, 1250*m*, 1200*s*, 1100*s*. ¹H-NMR: 1,25 (*s*, 9H); 1,30 (*s*, 18H); 1,70–2,03 (*m*, 1H); 2,06 (*s*, 3H); 2,49–2,55 (*m*, 1H); 3,07 (*dd*, *J* = 7, 9, 2H); 5,18 (*dt*, *J* = 4, 9, 1H); 6,0 (*d*, *J* = 9, 1H); 7,16–7,41 (*m*, 7H). ¹³C-NMR: 23,00 (*t*); 25,39 (*t*); 31,31 (*q*); 31,35 (*q*); 31,48 (*q*); 31,62; 32,52; 34,69 (*s*); 35,38 (*s*); 35,47 (*s*); 52,25 (*d*); 121,66 (*d*); 123,22 (*d*); 123,33 (*d*); 123,46 (*d*); 126,48 (*d*); 128,88 (*d*); 129,03 (*d*); 130,30 (*d*); 134,29 (*s*); 141,12 (*s*); 142,53 (*s*); 169,67 (*s*); 171,84 (*s*). MS: 499 (0,4), 498 (0,9), 497 (0,7), 264 (66), 263 (100), 248 (23), 247 (99), 237 (13), 236 (87), 166 (23), 150 (24), 149 (99), 123 (84), 60 (20), 56 (20). Anal. ber. für C₃₀H₄₃NO₃S (497,74): C 72,39, H 8,71, N 2,81; gef.: C 71,97, H 8,73, N 2,79.

6. α-Aminosäuren 23 und 24. – 2,4-Diaminobutansäure (= α, γ-Diaminobuttersäure; **23**). Eine Lsg. von 0,783 g (1,86 mmol) **18** in 5 ml konz. HCOOH wurde mit 2 ml H₂O₂ (30%) versetzt und 5 min bei RT. und 30 min bei 60° gerührt. Nach Abkühlung auf RT. wurde mit 5 ml Et₂O versetzt, die org. Phasen getrennt, 2 × mit je 10 ml H₂O ausgeschüttelt und die vereinigten wässr. Phasen eingedampft: 0,393 g Rohprodukt nach Trocknen i. HV. Der Rückstand wurde mit 10 ml 6N HCl 16 h unter Rückfluss gekocht, erneut bis auf etwa 1 ml eingengt und über einen Ionenaustauscher (Dowex 50S) gereinigt. Trocknen i. HV. ergab 0,141 g (1,19 mmol, 65%) **23**. **23** · 2HCl: Schmp. > 200° (Zers.). IR (KBr): 3400*m* (br.), 3000*s* (br.), 1740*s*, 1600*m*, 1490*s*, 1220*m*, 1145*m*. ¹H-NMR (D₂O): 2,1–2,5 (*m*, 2H); 3,1–3,4 (*m*, 2H); 4,2 (*t*, 1H) [19].

2-Amino-4-methoxybutansäure (= O-Methylhomoserin; **24**). Eine Lsg. von 1,51 g (3,83 mmol) **20** in 8 ml konz. HCOOH wurde mit 2,7 ml H₂O₂ (30%) versetzt und 5 min bei RT. und 30 min bei 60° gerührt. Nach Abkühlung auf RT. wurde mit 10 ml Et₂O versetzt, die org. Phasen getrennt, 2 × mit je 20 ml H₂O ausgeschüttelt und die vereinigten wässr. Phasen eingedampft. Trocknen i. HV. ergab 0,463 g Rohprodukt, von welchem 0,205 g mit 4 ml 4N HCl 4 h unter Rückfluss gekocht wurden. Es wurde bis auf etwa 1 ml eingengt; über einen Ionenaustauscher (Dowex 50S) gereinigt und i. HV. getrocknet: 152 mg (1,14 mmol, 67%) **24**. Schmp. 220–230° (Zers.) [19]. IR (KBr): 3420*w* (br.), 2940*s* (br.), 1650*s*, 1580*s*, 1420*m*, 1320*m*, 1120*s*. ¹H-NMR (D₂O): 2,02–2,26 (*m*, 2H); 3,36 (*s*, 3H); 3,57–3,79 (*m*, 2H); 3,85 (*dd*, *J* = 7, 4, 1H).

6. N-[1-(4-Methylbenzyl)-3-(phenylthio)propyl]acetamid (26). – In 5 ml Toluol wurden 0,50 g (1 mmol) **22** und 0,40 g (3 mmol) AlCl₃ 2,5 h unter Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen auf RT. wurde mit 20 ml Et₂O verdünnt, mit 20 ml H₂O extrahiert, die wässr. Phase 2 × mit je 20 ml Et₂O extrahiert und die vereinigten org. Phasen getrocknet (MgSO₄) und eingedampft. Chromatographie (Pentan/AcOEt 1:1) des Öls ergab neben Edukt 84 mg (0,28 mmol, 28%) **26**. Schmp. 98–101° (Et₂O/Pentan). IR (KBr): 3260*m* (br.), 3060*w*, 2970–2820*w*, 1687*s*, 1630*s*, 1608*m*, 1570*m*, 1540*s*, 1480*m*, 1440*m*, 1070*m*, 740*s*. ¹H-NMR: 1,80–1,95 (*m*, 1H); 2,06 (*s*, 3H); 2,20–2,35 (*m*, 1H); 2,43 (*s*, 3H); 2,80–3,02 (*m*, 2H); 5,72 (*dt*, *J* = 3,1, 7,8, 1H); 6,52 (*d*, *J* = 7,6, 1H); 7,12–7,87 (*m*, 9 arom. H). ¹³C-NMR: 21,63 (*q*); 23,22 (*q*); 29,64 (*t*); 33,43 (*t*); 53,05 (*d*); 126,08 (*d*); 128,84 (*d*); 129,27 (*d*); 129,57 (*d*); 129,93 (*d*); 135,95 (*s*); 145,09 (*s*); 169,85 (*s*); 193,07 (*s*). MS: 329 (0,3), 328 (0,6), 263 (0,8), 236 (5,5), 191 (100), 166 (16), 149 (93), 123 (74), 119 (28), 91 (6), 56 (20). Anal. ber. für C₁₉H₂₁NO₂S (327,45): C 69,70, H 6,47, N 4,28; gef.: C 69,53, H 6,48, N 4,31.

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] R. Häner, D. Seebach, *Chimia* **1985**, *39*, 356.
- [2] R. Häner, Th. Maetzke, D. Seebach, *Helv. Chim. Acta* **1986**, *69*, 1655.
- [3] J. E. Baldwin, D. A. Jackson, R. M. Adlington, B. J. Rawlings, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1985**, 206; P. K. Subramanian, R. W. Woodard, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 15.
- [4] W. L. Jörgensen, L. Salem, in 'The Organic Chemist's Book of Orbitals', Academic Press, New York, 1973.
- [5] A. D. Walsh, *Nature (London)* **1947**, *159*, 165, 712; T. M. Sugden, *ibid.* **1947**, *160*, 367; A. D. Walsh, *Trans. Faraday Soc.* **1949**, *45*, 179; s. auch: C. A. Coulson, W. E. Moffitt, *J. Chem. Phys.* **1947**, *15*, 151.
- [6] R. Hoffmann, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 1475; R. Hoffmann, *Tetrahedron Lett.* **1970**, 2907; R. Hoffmann, R. B. Davidson, *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 5699; R. Hoffmann, W.-D. Stohrer, *ibid.* **1971**, *93*, 6941.
- [7] F. H. Allen, *Acta Crystallogr., Sect. B* **1980**, *36*, 81; *ibid.* **1981**, *37*, 89.
- [8] S. Danishefsky, *Acc. Chem. Res.* **1979**, *12*, 66; D. Seebach, *Angew. Chem.* **1979**, *91*, 259; *ibid. Int. Ed.* **1979**, *18*, 239.
- [9] R. W. Kierstad, R. P. Linstead, B. C. L. Weedon, *J. Chem. Soc.* **1952**, 3616; J. M. Stewart, H. H. Westberg, *J. Org. Chem.* **1965**, *30*, 1951; E. J. Corey, P. L. Fuchs, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 4014; K. Kondo, T. Umemoto, Y. Takahatake, D. Tunemoto, *Tetrahedron Lett.* **1977**, 113; D. F. Taber, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 3513; R. M. Freidinger, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 3631; L. A. Blanchard, J. A. Schneider, *ibid.* **1986**, *51*, 1372; G. Quinkert, H. G. Schmalz, E. Walzer, S. Gross, G. Dürner, J. W. Bats, *Angew. Chem.* **1986**, *98*, 732; *ibid. Int. Ed.* **1986**, *25*, 732; G. Quinkert, H. G. Schmalz, E. M. Dzierzynski, G. Dürner, J. W. Bats, *Angew. Chem.* **1986**, *98*, 1032; *ibid. Int. Ed.* **1986**, *25*, 992.
- [10] B. M. Trost, J. Cossy, J. Burks, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 1052.
- [11] E. E. Schweizer, C. J. Berninger, J. G. Thompson, *J. Org. Chem.* **1968**, *33*, 336; A. B. Smith, III., R. M. Scarborough, Jr., *Tetrahedron Lett.* **1978**, *19*, 1649; R. K. Dieter, S. Pounds, *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 3174; E. L. Grimm, R. Zschiesche, H.-U. Reissig, *ibid.* **1985**, *50*, 5543; Y. Yamamoto, K. Maruyama, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 6411.
- [12] A. B. Smith, III, R. M. Scarborough, Jr., *Tetrahedron Lett.* **1978**, *19*, 1649; S. Masamune, T. Kaiho, D. S. Gervey, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 5521.
- [13] I. E. Chlenov, *Izv. Akad. Nauk SSSR, Ser. Khim.* **1970**, 2641.
- [14] A. J. Zambito, E. E. Howe, *Org. Synth. Coll.* **1973**, *5*, 373.
- [15] O. C. Musgrave, *Chem. Rev.* **1969**, *69*, 499; W. Schmidt, E. Steckhan, *Angew. Chem.* **1978**, *90*, 717; *ibid. Int. Ed.* **1978**, *17*, 673; C. H. Heathcock, M. C. Pirrung, S. M. Montgomery, J. Lampe, *Tetrahedron* **1981**, *37*, 4087.
- [16] a) T. Matsuwa, Y. Kitawa, *Tetrahedron* **1969**, *25*, 4501; b) M. Tashiro, T. Yamamoto, *Synthesis* **1978**, 215; c) R. Schlecker, D. Seebach, *Helv. Chim. Acta* **1977**, *60*, 1459; R. Schlecker, D. Seebach, W. Lubosch, *ibid.* **1978**, *61*, 512; T. Hassel, D. Seebach, *ibid.* **1978**, *61*, 2237; D. Seebach, W. Wykypiel, W. Lubosch, H. O. Kalinowski, *ibid.* **1978**, *61*, 3100; D. Seebach, T. Hassel, *Angew. Chem.* **1978**, *90*, 296; *ibid. Int. Ed.* **1978**, *17*, 274; T. Hassel, D. Seebach, *Angew. Chem.* **1979**, *91*, 427; *ibid. Int. Ed.* **1979**, *18*, 399; D. Seebach, R. Locher, *Angew. Chem.* **1979**, *91*, 1024; *ibid. Int. Ed.* **1979**, *18*, 957; D. Seebach, R. Locher, *Angew. Chem.* **1981**, *93*, 614; *ibid. Int. Ed.* **1981**, *20*, 569; W. Wykypiel, J.-J. Lohmann, D. Seebach, *Helv. Chim. Acta* **1981**, *64*, 1337; D. Seebach, M. Ertas, R. Locher, W. B. Schweizer, *ibid.* **1985**, *68*, 264; d) R. Häner, Th. Laube, D. Seebach, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 5396.
- [17] J. Murooka, T. Harada, *Biochim. Biophys. Acta* **1970**, *215*, 333.
- [18] W. C. Still, M. Kahn, A. Mitra, *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2923.
- [19] *Beilstein* **4**, 414.
- [20] A. W. Coulter, J. B. Lombardini, P. Talalay, *Mol. Pharmacol.* **1986**, *27*, 4293. M. D. Armstrong, J. D. Lewis, *J. Org. Chem.* **1952**, *17*, 618.