

Q.P.



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PCT

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21 EXPEDIENTE N°

03-21834

54 TITULO PROCESO PARA PRODUCIR COMPUESTOS
QUIRALES

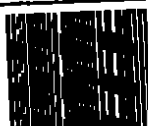
51 'CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL AGIK31/10 , AGIP25/04

71 SOLICITANTE GROUVENTHAL GMBH

DOMICILIO AACHEN, ALEMANIA

74 APODERADO HUMBERTO RUBIO CAMACHO

22 BOGOTA D C 14 DE MARZO DE 2003



33 021834 00

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

① SOLICITUD DE:
X Patente de Invención _____ Patente de Modelo de Utilidad
____ Capítulo I X Capítulo II

SOLICITANTE (71) Nombre: GRÜENTHAL GmbH IDENTIFICACIÓN
Dirección: Zieglerstrasse 8, 520178 C.C. _____ NIT _____
Teléfono: 3132408 Fax: 3131647 C.E. _____ OTRO _____
E-mail: _____ Número _____
Domicilio: AACHEN, ALEMANIA
Lugar de constitución: AACHEN, ALEMANIA

② Nombre: HUMBERTO RUBIO CAMACHO IDENTIFICACIÓN
REPRESENTANTE Dirección: Carrera 7 No. 74 - 84, Of. 508 C.C. X NIT _____
O APODERADO Teléfono: 3132408 Fax: 3131647 C.E. _____ OTRO _____
(74) E-mail: _____ No. 17192.062 T.P. 50.007 CSJ

INVENTOR(ES) (72) Nombre: Mathias GERLACH, Claudia PUTZ, IDENTIFICACIÓN
D. ENDERS, Gero GAUBE C.C. _____ NIT _____
Dirección: Alemania C.E. _____ OTRO _____
Teléfono: 3132408 Fax: 3131647 Número _____
Teléfono: 3132408 Fax: 3131647
E-mail: _____
Domicilio: ALEMANIA

PCT (86)

Solicitud Internacional No. WO 02/22569 A1 Fecha 21 de marzo de 2.002
Publicación Internacional No. _____ Fecha _____

TÍTULO (54) **PROCESO PARA PRODUCIR COMPUESTOS QUIRALES**

Clasificación Internacional (51) A61K31/10, A61P25/04, C07C 325/60

Prioridad	(33) País de origen	(32) Fecha	(81) Número de solicitud
SI <u>X</u> NO _____	<u>PCT</u>	<u>21 DE MARZO DE 2.002</u>	<u>PCT/EP01/10626</u>
	<u>ALEMANIA</u>	<u>14 DE SEPTIEMBRE DE 2.000</u>	<u>DE 100 45 832.7</u>

Comprobante de pago No.	Fecha:
<u>16,836</u>	<u>11 DE MARZO DE 2.002</u>
<u>1,089</u>	<u>08 DE ENERO DE 2.003</u>
<u>16,979</u>	<u>10 DE MARZO DE 2.002</u>
<u>16,980</u>	<u>10 DE MARZO DE 2.002</u>

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- ☐ Comprobante de pago de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación.
- ☒ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad.
- ☐ Certificado de existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica
- ☒ Poderes, si fuere el caso. *Reposa en el Exp. 02-094.199*
- ☐ Copia de la solicitud PCT
- ☒ Publicación de la solicitud ante OMPI
- ☒ Copia del reporte de la búsqueda internacional
- ☒ Copia certificada de la primera solicitud, si se reivindica prioridad.
- ☒ Traducción simple de la primera solicitud, si se reivindica prioridad.
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☒ Descripción de la invención.
- ☒ Una o más reivindicaciones.
- ☐ Dibujos y/o planos necesarios.
- ☐ Texto completo al castellano, con las reivindicaciones modificadas según el artículo 19
- ☐ Texto al castellano de la solicitud PCT, tal y como fue presentada
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser del caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- ☐ Arte final 12 x 12

(11) Figura característica:

(12)

HUMBERTO RUBIO CAMACHO

FIRMA *Rubio*
 C.C. 17'192.062 de Bogotá
 T.P. 50.007 Consejo Superior de La Judicatura

3

EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN
SOLICITUD DE PATENTE DE PATENTE DE INVENCION
DELEGATURA PROPIEDAD INDUSTRIAL

(21) No. SOLICITUD

(51) INT. CL.:

(22) FECHA DE PRESENTACIÓN:

(71) SOLICITANTE: **GRÜNENTHAL GmbH**

(30) PRIORIDAD: **PCT * ALEMANA**

(31) No. DE SOLICITUD: **PCT/EP 01/10020(72)INVENTORES: Mathias GERLACH^{*}**
DE 100 48 832.7 **Claudia PUTZ**

(32) FECHA DE PRESENTACIÓN: **21 DE MARZO DE 2.002** **D. ENDERS**
14 DE SEPTIEMBRE DE 2.000 **Gero GAUBE**

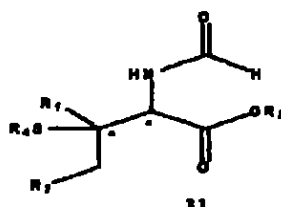
(33) PAÍS: **ALEMANIA**

(74) APODERADO: **Humberto RUBIO CAMACHO**

(54) TITULO: **"PROCESO PARA PRODUCIR COMPUESTOS QUIRALES"**

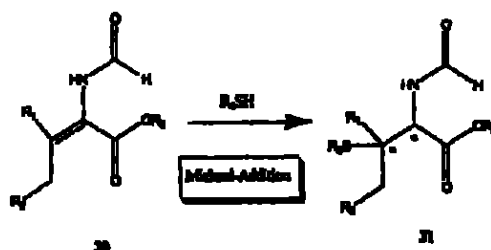
(57) RESUMEN:

Un proceso para producir un compuesto de la fórmula general 31



en donde R1, R2 y R3 son independientes entre sí y se seleccionan entre alquilo C₁₋₂₀, saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, mono o polisustituido o no sustituido; y * indica un centro estereoselectivo, R4 se selecciona entre: alquilo C₁₋₂₀, saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, mono o polisustituido o no sustituido; cicloalquilo C₃₋₂₀, saturado o no saturado, no sustituido o mono o polisustituido; arilo o heteroarilo, cada uno no sustituido o mono o polisustituido; o arilo, cicloalquilo C₃₋₂₀ o heteroarilo, cada uno no sustituido o mono o polisustituido, enlazado a través de un alquilo C₁₋₂₀, saturado o no saturado; en donde se hace reaccionar un compuesto de la fórmula general 30 bajo las condiciones de adición de Michael, con un compuesto de la fórmula general R₃SH, de acuerdo con la reacción 1 a continuación:

Adición de Michael



donde se usan los compuestos de la fórmula R₃SH como tiolatos de litio, o se convierten en tiolatos de litio durante o antes de la reacción 1, y/o catalizadores quirales, seleccionados entre: reactivos quirales auxiliares, en particular el éster S,S-1,2-dimetoxi-1,2-difeniletano; se usan ácidos de Lewis y/o bases de Brønsted, o combinaciones de los mismos, y opcionalmente después se hidrolizan con bases, en particular con NaOH, y se purifican opcionalmente, de preferencia por cromatografía de columna.

PARA USO EXCLUSIVO DE
HUMBERTO RUSIO & CIA. LTDA

4
SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 03021634 00000000 Folios: 295 :io
Fecha (AMB): 2003-03-14 16:04:07
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NNCI 411 PRESENTE:
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES 1 A

REGISTRO
PATENTE DE INVENCION:
"PROCESO PARA PRODUCIR
COMPUESTOS QUIMICALES"

NIT : 800176099-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 02 - 16.836
FECHA : MARZO 11 DE 2002

CONSIGNACION

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
HUMBERTO RUSIO CANACHO	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	2407614	11/03/2002	11.146.000.00

CONCEPTO

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	378.000.00
		TOTAL :	378.000.00

SON: TRESCIENTOS SETENTA Y OCHO MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No.

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5, 7 y 10
Conmutador 382 0840
Fax 350 5220
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia



NIT : 800176987-2

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicacion : 03021834 00000000

Folios: 295

io
1 A

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 03 - 1,089
FECHA : ENE 10 8 DE 2003

PARA USO EXCLUSIVO DE
HUMBERTO RUBIO & CIA. LTDA

Fecha (AMB): 2003-03-14 16:04:07

Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NNCI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

**** CONSIGNACION ****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	NO. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
REGISTRO						
PATENTE DE INVENCIÓN:						
PROCESO PARA PRODUCIR						
HUMBERTO RUBIO CANACHO	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	3121558	2003-03-14	22,000.00
HUMBERTO RUBIO CANACHO	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	8706458	2003-03-14	300.00
COMPUERTOS QUEBALES						

**** CONCEPTO ****

CART. RESUMEN	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-39 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	22,000.00
TOTAL :		22,000.00

SOM: VEINTIDOS MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CASH APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ESTA CERTIFICACION DE EXCEDENTE DE PAGO SOLO PODRA SER UTILIZADA
COMO PARTE DE LA CANCELACION DE UNA TARIFA VIGENTE Y NO PODRA SER
SUSTITUIDA POR NINGUN RECIBO.

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5 y 10
Conmutador: 334 12 21
Fax: 281 31 25
Santa Fe de Bogotá, D.C., Colombia

PARA USO EXCLUSIVO DE
HUMBERTO RUBIO & CIA. LTDA

Ministerio de Industria y Comercio
Radicación: 10021834 00000000 Folios: 233
Fecha (ANO): 2003-03-14 16:04:07
Trámite : 011 PLT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

6
tercio
NCIA

477 : 000174997-2

BO OFICIAL DE CAJA : 03 16,900
FECHA : MARZO 10 DE 2003

REGISTRO
PATENTE DE INVENCION:
"PROCESO PARA PRODUCIR
COMPUESTOS QUIRALES"

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	Nº. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
HUMBERTO RUBIO CANACHO	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	3121545	10/03/2003	10,047,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT. HISTORICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50000-01-01 SOLICITUDES	02 INVOCACION DE UNA PRIORIDAD EN NU	112,000.00
	TOTAL :	112,000.00

SUM: CIENTO DOCE MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No.

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5, 7 y 10
Conmutador 382 0840
Fax 350 5220
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

DES () A D O
D M A
del Expediente No. 03/21834
Auto No. 2148 Fecha 27feb/64

PARA USO EXCLUSIVO DE
HUMBERTO RUBIO & CIA. LTDA

Industria
SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicación : 03021834 00000000

Folios: 295

Fecha (GMB): 2003-03-14 16:04:07

Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NRC1 411 PRESENTAC

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

NIT : 900176099-2

REGISTRO
PATENTE DE INVENCION:
"PROCESO PARA PRODUCIR
COMPUESTOS QUIRALES"

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 03 - 16,979
FECHA : MARZO 10 DE 2003

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO.	Vr. PAGO
HUMBERTO RUBIO CANACHO	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	3121545	16/03/2003	10,047,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50003-01-01	SOLICITUDES	
		82 INVOCACION DE UNA PRIORIDAD EN MU	112,000.00
		TOTAL :	\$ 112,000.00

SON: CIENTO DOCE MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5, 7 y 10
Conmutador 382 0840
Fax 350 5220
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

DESCUENTADO
D M A

del Expediente No. 04/21834

Auto No. 2148 Fecha 27 feb 64

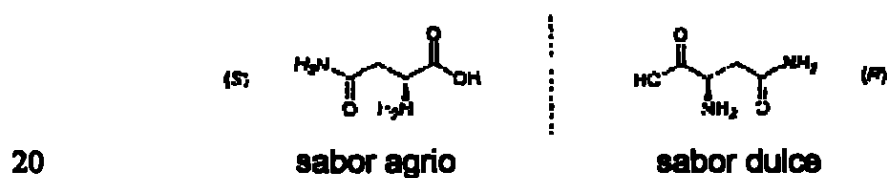
GR 3032

PROCESO PARA PRODUCIR COMPUESTOS QUIRALES

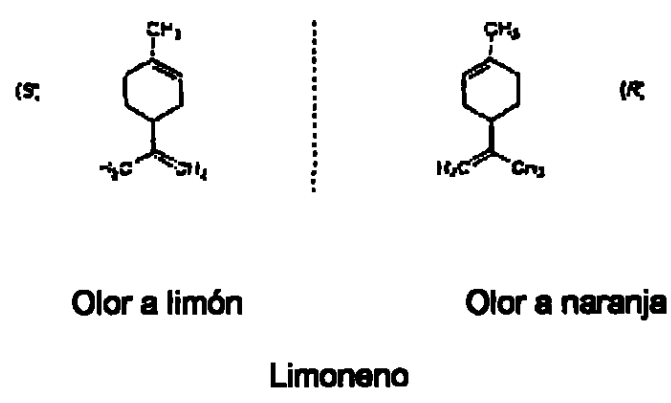
Esta invención es de un proceso para producir compuestos quirales bajo condiciones
5 de adición de Michael 1-4 y los compuestos correspondientes.

Síntesis asimétrica

La síntesis asimétrica es el tema central de esta solicitud. Un átomo de carbono puede
10 formar cuatro enlaces, que están orientados en el espacio en forma tetraédrica. Si un
átomo de carbono tiene cuatro sustituyentes distintos, hay dos arreglos posibles, que
se comportan entre sí como imagen e imagen especular. Estos arreglos se llaman
enantiómeros. Las moléculas quirales (derivado de la palabra griega *queir*, que significa
mano) no tienen eje de simetría de rotación. Tan sólo difieren en una de sus
15 propiedades físicas, que es la dirección en que hacen girar la luz plano (o linealmente)
polarizada en cantidades idénticas. En ambientes aquirales, los dos enantiómeros
tienen las mismas propiedades químicas, biológicas y físicas. En contraste, en
ambientes quirales, como por ejemplo en el organismo humano, sus propiedades
pueden ser muy distintas.



Asparagina



5

Figura 1: Ejemplos de enantiómeros con distintas propiedades biológicas.

10
15
20

En estos ambientes, cada uno de los enantiómeros interacciona en forma distinta con los receptores y las enzimas, de tal modo que en la naturaleza pueden presentarse distintos efectos fisiológicos (véase la Figura 1)[1]. Por ejemplo, la forma (S) (S del latín siniestro = izquierdo) de la asparagina tiene sabor agrio, mientras que la forma (R) (R del latín rectus = derecho) sabe dulce. El limoneno, contenido en el limón, es un ejemplo cotidiano. La forma (s) recuerda al olor de los limones, mientras que la forma (R) el olor de las naranjas. En general, en la descripción se indican las referencias de publicaciones mediante números arábigos entre corchetes o paréntesis rectangulares, e indican a la lista de referencias que está entre la lista de las abreviaturas y las reivindicaciones. Cuando aparece un número romano después de una referencia a publicación, que a su vez se suele citar por el nombre del primer autor, se cita el valor correspondiente (en números arábigos), y es donde el valor no está encerrado entre corchetes.

Se pueden producir las sustancias enantioméricamente puras mediante tres métodos diferentes:

- desdoblamiento convencional de racemato
- usando componentes quirales naturales ("aportaciones quirales")
- 5 • síntesis asimétrica.

En particular, la síntesis asimétrica ha cobrado importancia particular hoy. Abarca métodos estequiométricos y catalíticos. Con mucho, la catálisis asimétrica es el método más eficiente, porque es posible producir una cantidad máxima de sustancias ópticamente activas usando un mínimo de catalizador quiral.

Los descubrimientos de Pasteur[2], LeBel[3] y van't Hoff[4] despertaron el interés en las sustancias ópticamente activas, por haberse reconocido su importancia en la complicada química de la vida.

15 D. Enders y W. Hoffmann[1] definen la síntesis asimétrica como sigue:

"Una síntesis asimétrica es una reacción en la que un grupo quiral se produce a partir de un grupo proquiral, de tal modo que se obtienen los productos estereoisómeros (enantiómeros o diastereómeros) en cantidades desiguales."

20

Para que una síntesis asimétrica se lleve a cabo bien, durante la reacción se deben recorrer estados diastereomórficos de transición con distintas energías. Estos estados determinan cuál enantiómero se forma en exceso. Los estados diastereomórficos de transición con distintas energías pueden producirse mediante más información de quiralidad. A su vez, esta información la pueden dar solventes quirales, reactivos

25

modificados quiralmemente o catalizadores quirales, que forman los estados diastereomórficos de transición.

Un ejemplo de catálisis asimétrica[5] es la epoxidación de Sharpless. En esta reacción, el catalizador quiral de la Figura 2 se forma a partir del ácido de Lewis $Ti(O-i-Pr)_4$ y

5 (-)-tartrato de dietilo.

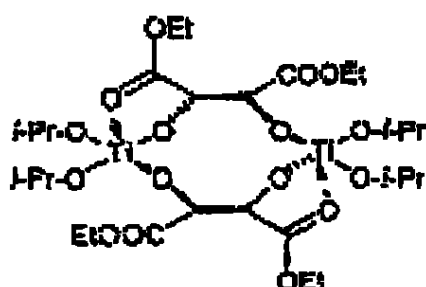


Figura 2: Catalizador quiral para oxidación de Sharpless[5].

Al emplear este catalizador, se pueden epoxidar muy enantioselectivamente alcoholes alílicos **1** para producir **2** (véase la Figura 3), cuando el hidroperóxido de *ter*-butilo se usa como oxidante.

En general, en la descripción de esos compuestos, en particular los que se ven en una figura o se describen con una fórmula general, se identifican principalmente, pero no siempre, y se marcan con números en **negrita y subrayados**.

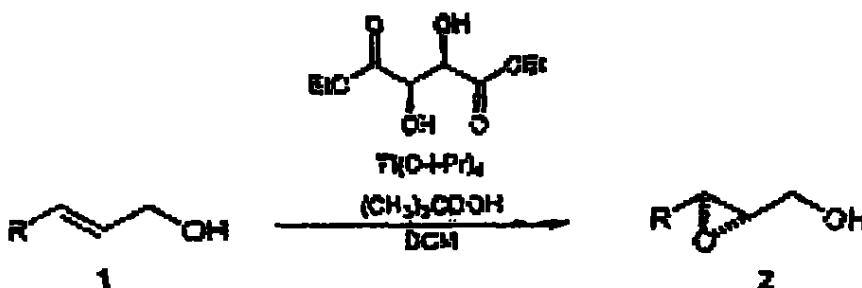


Figura 3: epoxidación de Sharpless.>

5 La reacción de Sharpless se usa mucho en la actualidad, en especial en la química de las sustancias naturales. Se pueden preparar compuestos como alcoholes, éteres o alcoholes vicinales con una pureza óptica de >90%, mediante abertura nucleofílica del anillo.

10 **La reacción de Michael**

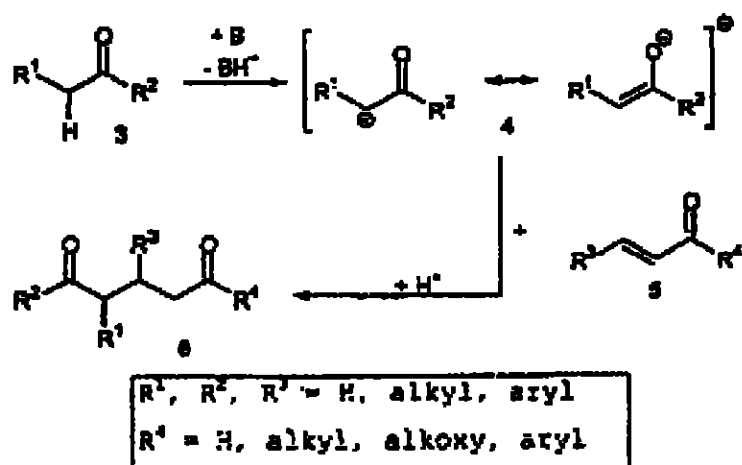
La reacción de *Michael* tiene una gigantesca importancia en síntesis inorgánicas, y es una de las reacciones más importantes del enlace C-C. Tiene un potencial enorme en la síntesis.

15 Como hay muchas clases distintas de adición de *Michael*, en las siguientes secciones se describirán algunos ejemplos. Se dará especial importancia a adiciones de *Michael* con tioles, mediante catálisis asimétrica.

20 **Adición de Michael convencional**

La reacción convencional[6] de *Michael*, como se muestra en la Figura 4, se efectúa en solventes próticos. En esta reacción se desprotona un compuesto carbonílico 3 en posición K con una base, para formar el enolato 4.

25



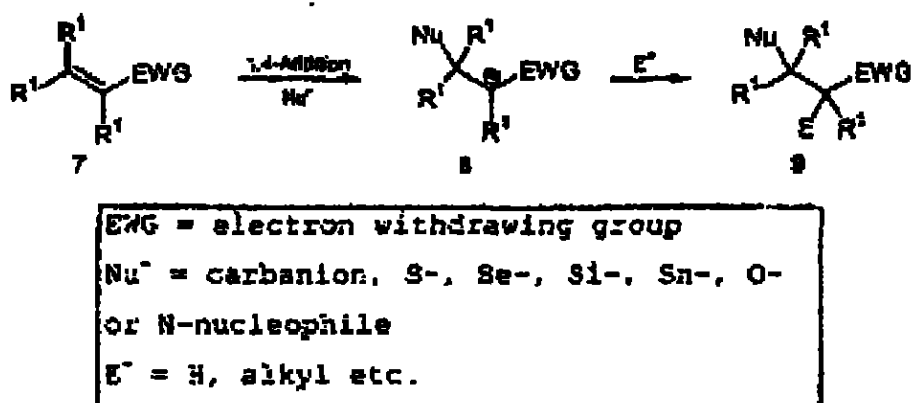
5 Figura 4: Adición de Michael convencional.>

Este anión enolato **4** (donador de *Michael*) ataca, en forma de adición 1,4, a un carbonilo no saturado K,2 **5** (aceptor de *Michael*). Después de reprotonar, se obtiene el aducto de *Michael* **6**, una dicetona 1,5.

10 La reacción secundaria más importante que puede suceder en este caso es la reacción aldólica [5]. El anión enolato formado ataca después no en la posición 2, sino directamente en el oxígeno del carbonilo del aceptor de *Michael*, en forma de una adición 1,2. En este caso, la reacción aldólica es el proceso favorecido cinéticamente, pero esta adición 1,2 es reversible. Como la adición de *Michael* es irreversible, se
15 obtiene el aducto 1,4, termodinámicamente más estable, a temperaturas elevadas.

Adición general de Michael

Hoy existen muchas adiciones 1,4 relacionadas, en las que el aceptor y/o donador de *Michael* difiere(n) de los que se usan en la adición convencional de *Michael*. Con frecuencia se les llama reacciones "tipo *Michael*" o se les da el término general de "adición de *Michael*". Hoy, todas las adiciones 1,4 de un nucleófilo (donador de *Michael*) a un enlace múltiple C-C (aceptor de *Michael*), activadas por grupos atractores de electrones, se llaman adición general de *Michael*. En esta reacción, se agrega el nucleófilo en 1,4 al enlace múltiple C-C activado **7** para formar el aducto **8** (véase la Figura 5) [7].



10

EWG = grupo extractor de electrones

Nu⁻ = carbanión, S⁻, Se⁻, Si⁻, Sn⁻, O⁻

o N-nucleófilo

E⁺ = H, alquilo, etc.

15

Figura 5: Reacciones generales de *Michael*.>

Al trabajar en solventes apróticos, el carbanión intermedio **8** puede reaccionar con

electrófilos para formar 9 (E=H). Si el electrófilo es un protón, la reacción se conoce como adición de *Michael* "normal". Por otro lado, si es un carbono electrófilo, se llama "reacción de *Michael* en tándem", porque a la adición 1,4 le sigue el segundo paso de la adición del electrófilo [8].

5

Además de los compuestos carbonílicos no saturados K,2, también es posible usar sulfonas vinílicas, sulfóxidos [10], fosfonatos [11] y nitroolefinas [12], análogos, como aceptores de *Michael*. Los nucleófilos que se pueden usar no sólo son enolatos, sino también otros carbaniones, junto con otros heteronucleófilos como el nitrógeno [13],

10 oxígeno [14], silicio [15], estaño [16], selenio [17] y azufre [18].

Control intramolecular de las reacciones de Michael

Una forma posible de introducción asimétrica en la adición de *Michael* de los tioles en aceptores de *Michael* es el control intramolecular. En este caso, el aceptor de *Michael* o el tiol ya contiene un centro estereogénico antes de la reacción; es el centro que controla la estereoquímica de la reacción de *Michael*.

15

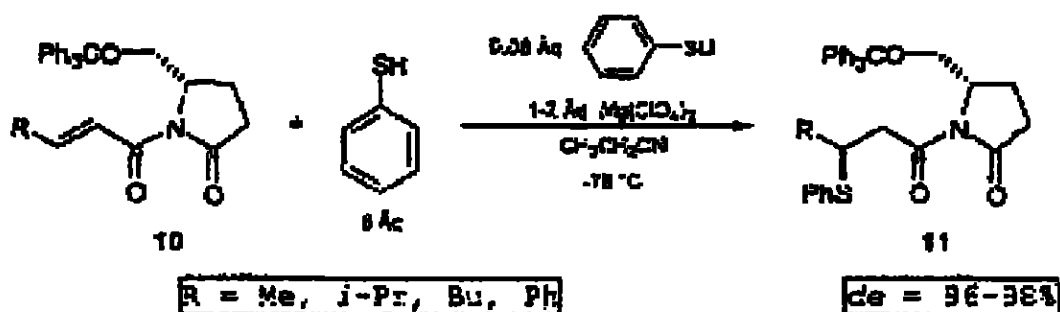
Como se puede ver en la Figura 6, K. Tomioka *et al.* [19] usaron, en forma parecida a la de Evans con las oxazolidinonas, pirrolidinonas de ácido N-acrílico enantiopuras para

20

efectuar una adición inducida de *Michael*, con los tioles, en los ácidos 2-alquil acrílicos:

Figura 6: Adición asimétrica de tiofenol a pirrolidinona de ácido N-acrílico 10.

Key:



Åq = Equiv.

La reacción fue predeterminada por la geometría (*E/Z*) de las pirrolidinonas acrílicas. La inducción asimétrica procede por el grupo (*R*)-trifenilmetoximetilo en la posición 5 de la pirrolidinona. Esta "asa" voluminosa cubre el lado *R* del doble enlace durante la reacción, por lo que sólo puede atacarse el lado opuesto *S*. Con la adición individual de 0.08 equivalentes de tiolato o de $\text{Mg}(\text{ClO}_4)_2$ se pudo alcanzar un valor *de* hasta de 70%. Con la adición combinada, se pudo elevar el valor *de* hasta el 98%. En este caso, el valor *de* representa la proporción del enantiómero puro en el producto, y el resto a 100% es la mezcla racémica. El valor *ee* tiene la misma definición.

Hay muchos otros ejemplos para sintetizar un centro estereogénico, pero son raras las adiciones *de Michael* de tiolatos con control intramolecular, en las que se forman dos centros estereogénicos en un solo paso.

T. Naito *et al.* [20] usaron las oxazolidinonas de Evans [21] para introducir la información de quiralidad al aceptor *de Michael*, en una adición *de Michael* en las que se formaron dos nuevos centros (Figura 7):

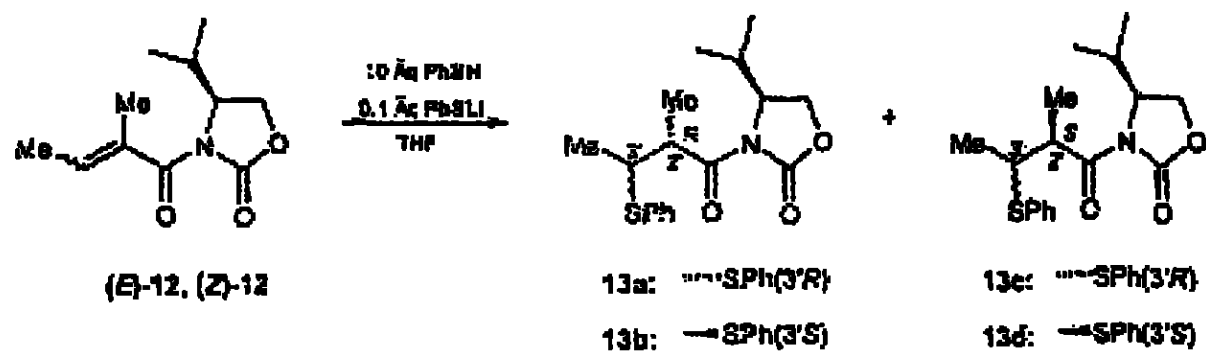


Figura 7: Adición de *Michael* con formación de dos centros estereogénicos. Key:
...etc = Clave: Åq. = Equiv.

5 Tabla 1: Condiciones de prueba y relación de los dos centros de nueva formación.

Educto	Rendimiento	Temp.	dr [%]			
	[%]		13a	13b	13c	13d
(E)-12	84	Ambiente	>55	<1	<1	>43
(E)-12	98	-50	>89	<1	4	6
(E)-12	96	-50	>87	<1	4	8
(Z)-12	95	-30 -10	3	4	<1	>92

Para alcanzar los elevados excesos diastereoméricos (80-86%) y enantioméricos (98%), se agregó una solución de 10 equivalentes de tiofenol y 0.1 equivalentes de

10 tiofenolato de litio en THF, a bajas temperaturas (-50 a -10 °C) a 1 equivalente de la imida quiral 12. Como el grupo metilo de 12 de la posición 3' se intercambió por un grupo fenilo, se siguieron obteniendo excesos diastereoméricos de >80% en la misma

reacción. Sin embargo, los excesos enantioméricos sólo fueron de 0 a 50%. El estereocentro de la posición 2' pudo controlarse en forma selectiva también en este caso, pero sólo se pudieron alcanzar bajos niveles de selectividad en el centro de la posición 3'.

5

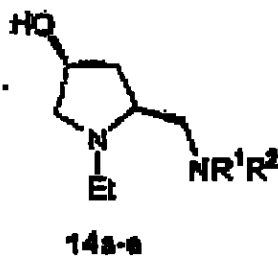
Adición de Michael catalizada por bases quirales

Desde hace mucho se conoce la adición de Michael de tioles a compuestos carbonílicos no saturados K,2, catalizada por bases como la trietilamina o la piperidina
10 [22]. Sin embargo, cuando se usan eductos aquirales, se requiere usar bases enantiopuras para obtener sustancias ópticamente activas.

T. Mukaiyama *et al.* [23] investigaron el uso de los derivados de hidroxiprolina 14 como catalizadores quirales:

15

Tabla 2: Bases quirales de hidroxiprolina.



No.	R1	R2
14a	H	Fenilo

14b	H	Ciclohexilo
14c	H	1,5-Dimetilfenil
14d	H	1-Naftil
14e	Me	Fenil

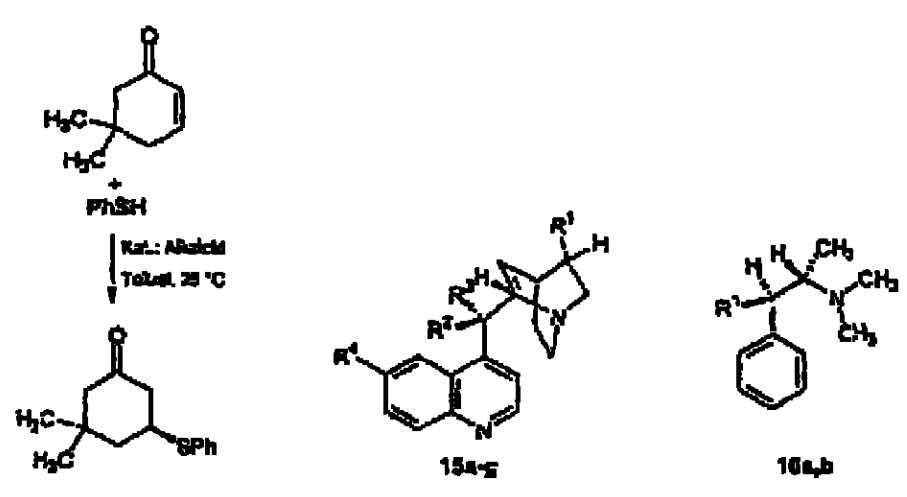
Se investigó la adición de tiofenol (0.8 equivalentes) y de ciclohexanona (1 equivalente) con los derivados de hidroxiprolina **14a-e** (0.008 equivalentes) en tolueno. Se encontró que cuando se usa el **14d**, se pudo alcanzar un valor de ee de 74%.

5

De igual manera se probaron muchos alcaloides con catálisis de base quiral. En forma especial se usaron con frecuencia y en forma extensiva los alcaloides de la cinconina [24],[25] y la efedrina.

10

A este respecto, H. Wynberg [26] llevó a cabo pruebas muy exhaustivas de la adición de *Michael* del tiofenol a ciclohexanonas no saturadas K₂ con alcaloides de cinconina y efedrina (véase la Figura 8), para investigar la catálisis y su control:



Alcaloides de cinconina Alcaloides de efedrina

Figura 8: Reacción de *Michael* controlada por alcaloides de cinconina y efecrina.

Key:, etc = Clave: Kat. = cat; Alkaloid = alcaloide; Toluol = tolueno.

5 Tabla 3: Exceso enantiomérico al usar diversos alcaloides en la adición de *Michael*.

No.	Nombre	R1	R2	R3	R4	ee [%]
15a	Quinina	C2H3	OH	H	OCH3	44
15b	Cinconidina	C2H3	OH	H	H	62
15c	Dihidroquinina	C2H5	OH	H	OCH3	35
15d	Epiquinina	C2H3	H	OH	OCH3	18
15e	Acetilquinina	C2H3	OAc	H	OCH3	7
15f	Desoxicinconidina	C2H3	H	H	H	4
15g	Epiclorocinconidina	C2H3	H	Cl	H	3
16a	(-)-N-Metilefedrina	OH	—	—	—	29
16b	N,N-Dimetilanfetamina	H	—	—	—	0

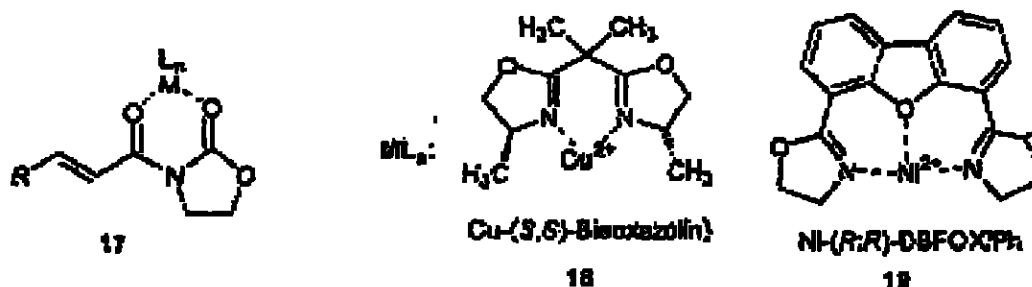
Como se ve con claridad en la tabla 3, hasta un cambio pequeño en los residuos R1-R4 del alcaloide **15**, **16**, produjo un cambio distinto en los excesos enantioméricos. Eso quiere decir que el catalizador se debe adaptar a los eductos. Por ejemplo, si se usa p-

10 metiltiofenol en lugar de tiofenol, se puede observar un empeoramiento neto del exceso enantiomérico, con el mismo catalizador.

Adición de *Michael* con catálisis de ácido de Lewis quiral

Desde hace bastante tiempo se conoce la catálisis simple de la adición de *Michael* de tioles a aceptores de *Michael*, mediante ácidos de Lewis simples, como por ejemplo de TiCl_4 , a veces con buenos rendimientos [27].

- 5 Hay varios ejemplos de catálisis mediante ácidos de Lewis quirales, en las que, como también es el caso del control intramolecular (sección 1.2.3), se usaron oxazolidinonas de ácido N-acrílico. Sin embargo, esta vez las últimas no contienen centro quiral. El otro grupo carbonilo del anillo introducido de oxazolidinona se necesita para quelar el átomo de metal del ácido de Lewis quiral $\rightarrow$ **17**. D.A. Evans usó el ácido de Lewis **18** en
- 10 la adición de éteres enólicos de sililo a oxazolidinona de ácido N-acrílico **17** + complejo de ácido de Lewis **18** con excesos diastereoméricos de 80 a 90%, y excesos enantioméricos de 75 a 99% (véase la Figura 9) [28].



- 15 **Figura 9:** Ácidos de Lewis quirales **18** + **19**, que se enlazan con la oxazolidinona del ácido N-acrílico **17**,

Clave: $\text{Cu-(S,S)-Bisoxazolin} = \text{Cu (S,S)-bisoxazolina}$

- S. Kanemasa usó el ácido de Lewis Ni-(R,R)-DBFOX/Ph ($\text{DBFOX/Ph} = 4,6$ -
- 20 $\text{dibenzofurandiilo-2,2'-bis-(4-feniloxazolina)}$) **19** para adición de tioles a **17** [29]. Logró excesos enantioméricos hasta de 97%, con buenos rendimientos.

En muchos casos también se enlazaron 1,1-binaftoles (binol) con iones metálicos para formar ácidos de Lewis quirales (véase la Figura 10). A este respecto, B.L. Feringa [30] sintetizó un complejo LiAlbinol **20**, que usó en una adición de *Michael* de K-nitroésteres a cetonas no saturadas K₂. Obtuvo aductos de *Michael* con ee hasta de 71%, a -20 °C, al usar 10 mol% de LiAl binol **20**.

Shibasaki [31] usa el complejo NaSm binol **21** en la adición de *Michael* de tioles a cetonas acídicas no saturadas K₂. Obtuvo aductos de *Michael* a -40 °C con excesos enantioméricos de 75 a 93%.

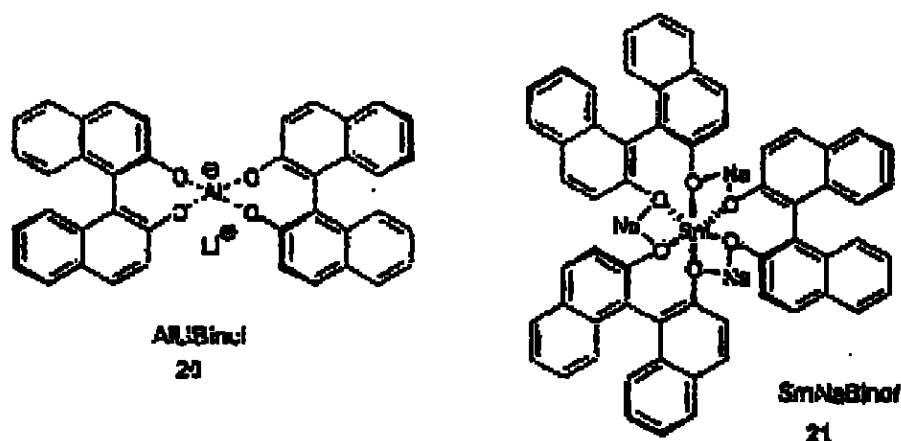


Figura 10: Complejos de (R,R)-binaftol, con aluminio y samario.>

Al agregar el donador y el aceptor de *Michael*, esos ácidos de Lewis quirales forman un estado diastereomórfico de transición, mediante el cual se controla entonces la reacción.

Control de la adición de *Michael* acomplejando el nucleófilo litiado

Otra forma de controlar el ataque de un nucleófilo (donador de *Michael*) en una reacción es acomplejar el nucleófilo litiado con un ligando quiral externo.

- 5 *Tomioka et al.* [32] probaron muchos ligandos quirales externos para obtener ataque controlado de compuestos organometálicos en diversas reacciones, como por ejemplo adiciones aldólicas, alquilaciones de enolatos, adiciones de *Michael*, etc. La Figura 11 muestra algunos ejemplos de compuestos enantioméricamente puros con los cuales acomplejó *Tomioka* compuestos organometálicos.

10

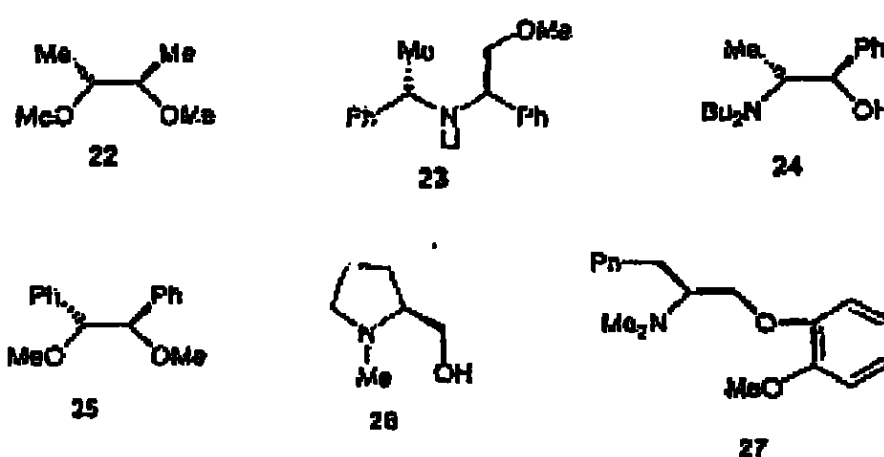


Figura 11: Ejemplos de ligandos enantiopuros para controlar el ataque de compuestos de organolitio.

- 15 Por ejemplo, usando éter dimetilico 22, controló la adición aldólica de dimetilmagnesio a benzaldehído, y obtuvo un exceso enantiomérico de 22%. En contraste, con amida de litio 23, logró un exceso enantiomérico de 90% en la adición de BuLi a benzaldehído. Con 24, logró excesos enantioméricos de 90% en la adición de dietilzinc a

benzaldehído. Al usar el derivado 26 de prolina, controló la adición de compuestos organometálicos a sistemas de *Michael* con excesos enantioméricos hasta de 90%. Al usar 27, sólo pudo lograr un ee de 50% en la alquilación de enaminas cíclicas.

- 5 A continuación, *Tomioka* amplió sus síntesis, usando no sólo compuestos de organolitio, sino también tiolatos de litio [33]. Usó éteres dimetilílicos quirales, como por ejemplo 25, esparteína, o diéteres quirales para este fin. Esto último se relaciona con 27 y, gracias a un sustituyente fenilo en la posición 2, tiene un centro quiral más. En una adición de *Michael* de tiolatos de litio a acrilatos de metilo se pudieron lograr
- 10 excesos enantioméricos de 90% para esos diéteres quirales, pero sólo 6% para 25.

Si se considera que en cualquier caso sólo se usan los compuestos quirales en cantidades catalíticas de 5 a 10 mol%, se juzgará que algunos de esos excesos enantioméricos son muy buenos.

15

Tomioka propuso el concepto del átomo asimétrico de oxígeno para los éteres dimetilílicos 28 en solventes no polares [34]:

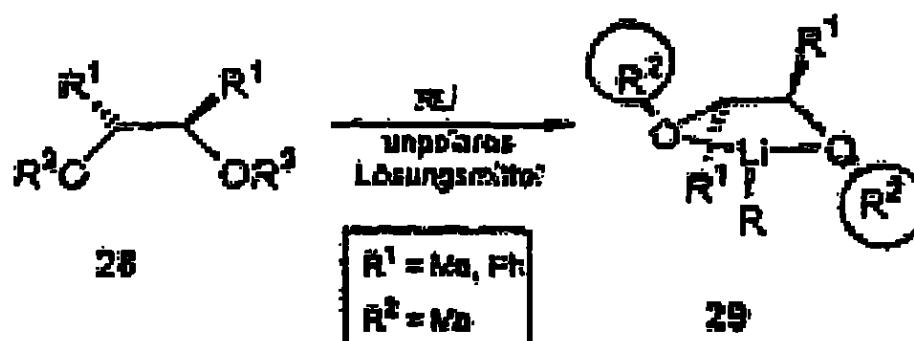


Figura 12: Modelo de un quelato quiral de compuestos de organolitio.

Clave: unpolares Lösungsmittel = solvente no polar>

Como se ve en la figura 12, los residuos de 28 en el complejo 29 están en la posición *totalmente trans*, debido a efectos estéricos. Gracias a los átomos de carbono asimétricos en el puente de etileno, los átomos adyacentes de oxígeno se transforman en centros asimétricos. De acuerdo con el análisis estructural con rayos X, esos átomos de oxígeno, que quelan al litio, están coordinados tetraédricamente en 29. Así, la información sobre la quiralidad se proporciona directamente adyacente al átomo quelante de litio, por el residuo voluminoso R2.

10

El objeto de la invención fue en general desarrollar una síntesis asimétrica bajo condiciones de adición de *Michael*, tal que evite ciertas desventajas de las formas anteriores y que produzca buenos rendimientos.

15 En forma específica, el objeto fue proporcionar una ruta sencilla de síntesis para producir ésteres del ácido 2-formilamino3-dialquil acrílico 30 y para separar las mezclas (*E,Z*) de los ácidos acrílicos 30 que se forman. Un objeto más fue, con base en el aceptor de *Michael* sintetizado 30, encontrar una ruta para la adición de *Michael* con tioles. Sería necesario primero encontrar un catalizador de ácido de Lewis para esta
20 adición, catalizador al que después se pueda proporcionar ligandos quirales para el control (véase la Figura 13), determinando así en forma directa los excesos diastereomérico y enantiomérico de los aductos de *Michael* 31.

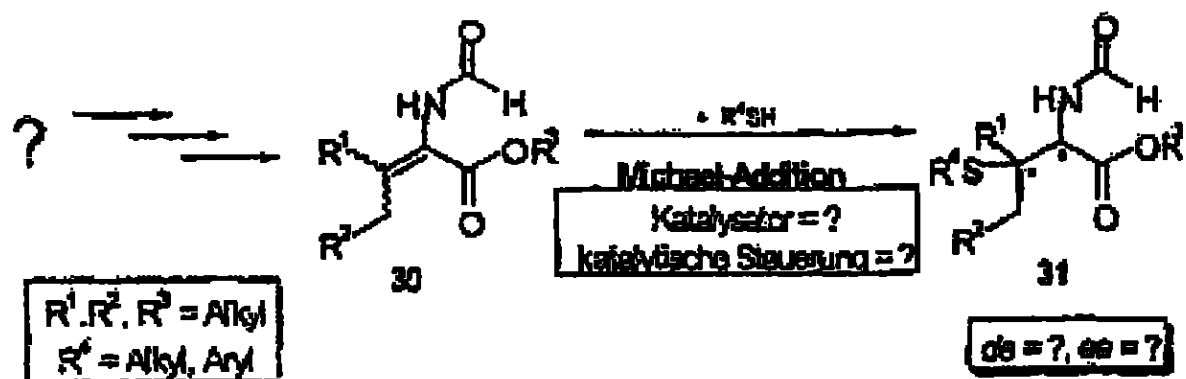
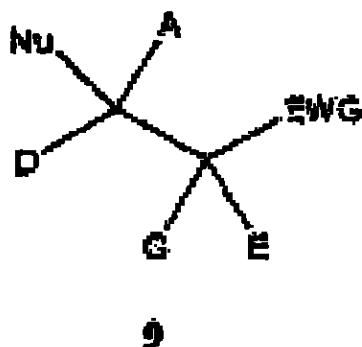


Figura 13: Objeto

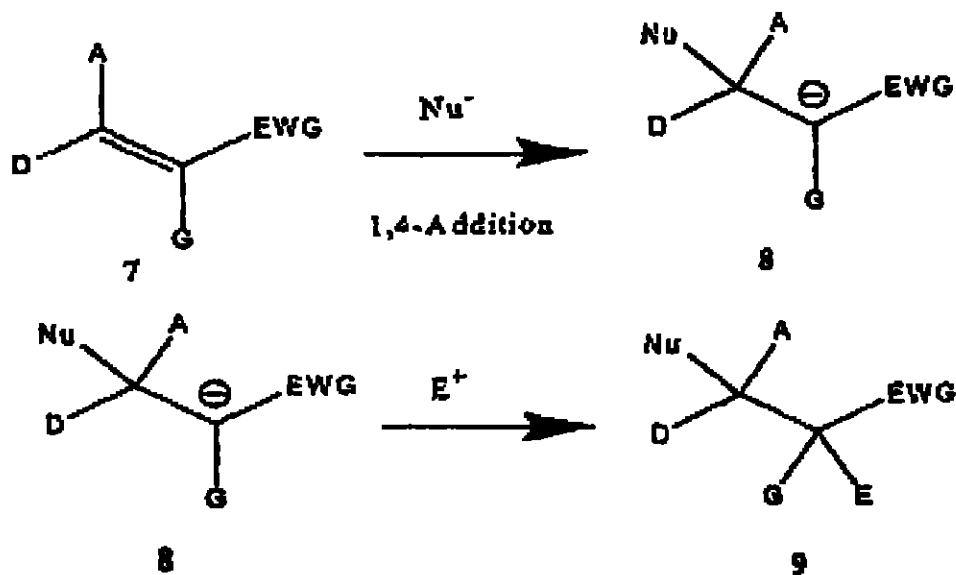
Clave: Katalysator = Catalizador, katalytische Steuerung = control catalítico Alkyl = Alquilo

5

En consecuencia, la invención proporciona en general un proceso para producir un compuesto de la fórmula general 9



10 en donde se hace reaccionar un compuesto de la fórmula general 7, bajo condiciones adecuadas de adición de Michael 1,4, con un nucleófilo Nu^- , según el siguiente esquema de reacción



en la que los residuos

5

A, D y G son mutuamente independientes, y son idénticos o distintos, y representan cualesquier sustituyentes deseados,

E se selecciona entre H o alquilo,

Nu se selecciona entre un nucleófilo C-, S-, Se-, Si-, O- o N-,

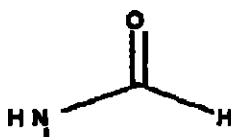
10

y EWG representa un grupo atractor de electrones,

caracterizado por que se seleccionan condiciones tales que se obtengan los productos estereoisómeros, en particular enantiómeros y/o diastereómeros en cantidades desiguales. Se prefiere en especial que el nucleófilo Nu^- sea un nucleófilo S-.

15

También, la invención proporciona en forma específica un proceso para producir un



compuesto de la fórmula general **31**

en el que

R1, R2 y R3 son mutuamente independientes y se seleccionan entre

5

alquilo C₁₋₁₀, saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, mono o polisustituido o no sustituido; y

indica un centro estereoselectivo

10

R4 se selecciona entre:

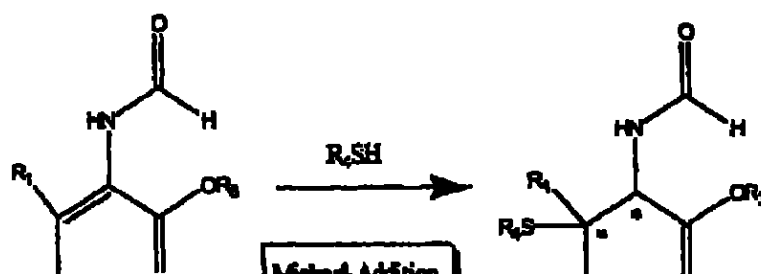
Alquilo C₁₋₁₀, saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, mono o polisustituido o no sustituido;

15

cicloalquilo C₃₋₈, saturado o no saturado, no sustituido o mono o polisustituido; arilo o heteroarilo, cada uno no sustituido o mono o polisustituido; o arilo, cicloalquilo C₃₋₈ o heteroarilo, cada uno no sustituido o mono o polisustituido, fijos a través de alquilo C₁₋₃, saturado o no saturado;

20

donde se hace reaccionar un compuesto de la fórmula general **30**, bajo condiciones de adición de *Michael*, con un compuesto de la fórmula general R₄SH, de acuerdo con la reacción I a continuación:



Adición de Michael

Reacción I

5 Donde se usan los compuestos de la fórmula R_4SH en forma de tiolatos de litio, o se convierten a tiolatos de litio durante o antes de la reacción I y/o catalizadores quirales, seleccionados entre: reactivos quirales auxiliares, en especial el diéter (S,S)-1,2-dimetoxi-1,2-difeniletano; ácidos de Lewis y/o bases de Brønsted, o combinaciones de ellos, y a continuación se hidrolizan
10 opcionalmente con bases, en particular NaOH, y se purifican opcionalmente, de preferencia por cromatografía en columna.

Para los objetivos de la presente invención, los residuos de alquilo o cicloalquilo representan hidrocarburos saturados y no saturados (pero no aromáticos), ramificados,
15 no ramificados y cíclicos, que pueden ser no sustituidos, o mono o polisustituidos. Aquí, alquilo C_{1-2} quiere decir alquilo C1 o C2, alquilo C_{1-3} representa alquilo C1, C2 o C3; alquilo C_{1-4} representa alquilo C1, C2, C3 o C4; alquilo C_{1-5} representa alquilo C1, C2, C3, C4 o C5; alquilo C_{1-6} representa alquilo C1, C2, C3, C4, C5 o C6; alquilo C_{1-7} representa alquilo C1, C2, C3, C4, C5, C6 o C7; alquilo C_{1-8} representa alquilo C1, C2, C3, C4, C5, C6 o C7; alquilo C_{1-10} representa alquilo C1, C2, C3, C4, C5, C6, C7, C8, C9 o C10, y alquilo C_{1-18} representa alquilo C1, C2, C3, C4, C5, C6, C7, C8, C9, C10, C11, C12, C13, C14, C15, C16, C17 o C18. Además, cicloalquilo C_{3-4} representa cicloalquilo C3, C4 o C5; cicloalquilo C_{3-6} representa cicloalquilo C3, C4, C5 o C6; cicloalquilo C_{3-7} representa cicloalquilo C3, C4, C5, C6 o C7; cicloalquilo C_{3-8} representa
20 cicloalquilo C3, C4, C5, C6, C7 o C8; cicloalquilo C_{4-5} representa cicloalquilo C4 o C5;
25 cicloalquilo C3, C4, C5, C6, C7 o C8; cicloalquilo C_{4-5} representa cicloalquilo C4 o C5;

cicloalquilo C₄₋₇ representa cicloalquilo C₄, C₅, C₆ o C₇; cicloalquilo C₅₋₆ representa cicloalquilo C₅ o C₆, y cicloalquilo C₅₋₇ representa cicloalquilo C₅, C₆ o C₇. Con respecto a cicloalquilo, el término también abarca a los cicloalquilos saturados en los que uno o 2 átomos de carbono están sustituidos por un heteroátomo, S, N u O. Sin embargo, el término cicloalquilo en particular incluye también a cicloalquilos mono o poliinsaturados, de preferencia monoinsaturados, cicloalquilos sin un heteroátomo en el anillo, siempre y cuando el cicloalquilo no forme un sistema aromático. Los residuos alquilo o cicloalquilo son, de preferencia, metilo, etilo, vinilo (etenilo), propilo, alilo (2-propenilo), 1-propinilo, metiletilo, butilo, 1-metilpropilo, 2-metilpropilo, 1,1-dimetiletilo pentilo, 1,1-dimetilpropilo, 1,2-dimetilpropilo, 2,2-dimetilpropilo, hexilo, 1-metilpentilo, ciclopropilo, 2-metilciclopropilo, ciclopropilmetilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclopentilmetilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, al igual que adamantilo, CHF₂, CF₃ o CH₂OH y pirazolinona, oxopirazolinona, [1,4]-dioxano o dioxolano.

En relación con el alquilo y cicloalquilo, aquí se entiende que, a menos que se diga otra cosa en forma explícita, para los objetivos de la presente invención, sustituido quiere decir la sustitución de al menos un residuo de hidrógeno por F, Cl, Br, I, NH₂, SH u OH. Residuos "polisustituidos" se deben tomar como que la sustitución se hace en forma repetida tanto en átomos iguales o distintos de C, con sustituyentes idénticos o distintos; por ejemplo, tres veces en el mismo átomo de C, como en el caso del CF₃, o en distintos sitios, como en el caso del -CH(OH)-CH=CH-CHCl₂. Aquí se prefieren en especial los sustituyentes F, Cl y OH. Con respecto al cicloalquilo, también el residuo de hidrógeno puede sustituirse con OalquiloC₁₋₃ o alquilo C₁₋₃ (en cada caso, mono o polisustituido o no sustituido), en particular metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, CF₃, metoxi o etoxi.

El término $(CH_2)_{3-6}$ se debe tomar como que significa $-CH_2-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-$ y $-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-$, mientras que $(CH_2)_{1-3}$ se debe tomar como que significa $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-$ o $-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-$, y $(CH_2)_{4-5}$ se debe tomar como que representa $-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-$ y $-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-$, etc.

Un residuo de arilo se toma como que representa sistemas de anillo formados al menos por un anillo aromático, pero sin algún heteroátomo en alguno de los anillos. Los ejemplos son fenilo, naftilo, fluorantenilo, fluorenilo, tetralinilo o indanilo, en particular los residuos fluorenilo 9H o antracenilo, que pueden ser no sustituidos o mono o polisustituidos.

Un residuo de heteroarilo se toma como que representa sistemas de anillo heterocíclico, que contienen un anillo no saturado, que contiene uno o más heteroátomos del grupo formado por nitrógeno, oxígeno y/o azufre, y que también pueden ser mono o polisustituidos. Como ejemplo del grupo de los heteroarilos que se mencionarán están furano, benzofurano, tiofeno, benzotiofeno, pirrol, piridina, pirimidina, pirazina, quinolina, isoquinolina, ftalazina, benzo-1,2,5-tiadiazol, benzotiazol, indol, benzotriazol, benzodioxolano, benzodioxano, carbazol, indol y quinazolina.

En relación con arilo o heteroarilo, sustituido significa la sustitución del arilo o heteroarilo con R^{23} , OR^{23} , un halógeno, de preferencia F y/o Cl, un CF_3 , un CN, un NO_2 , un $NR^{24}R^{25}$, un alquilo C_{1-6} (saturado), un alcoxi C_{1-6} , un cicloalcoxilo C_{3-6} , un cicloalquilo C_{3-6} o un alquilenos C_{2-6} .

Aquí, el residuo R^{23} representa H, un alquilo C_{1-10} , de preferencia un alquilo C_{1-6} , un arilo o heteroarilo o un residuo arilo o heteroarilo enlazados a través de un grupo alquilenos C_{1-3} , en donde esos residuos de arilo o heteroarilo pueden estar no sustituidos a su vez con residuos arilo o heteroarilo,

5 o los residuos R^{24} y R^{25} representan ambos $CH_2CH_2OCH_2CH_2$, $CH_2CH_2NR^{26}CH_2CH_2$ o bien $(CH_2)_{3-6}$, y

10 el residuo R^{26} representa H, un alquilo C_{1-10} , de preferencia un alquilo C_{1-6} , un residuo arilo o heteroarilo representa a un residuo arilo o heteroarilo enlazado a través de un grupo alquilenos C_{1-3} , donde estos residuos de arilo o heteroarilo no pueden estar sustituidos a su vez con residuos de arilo o heteroarilo.

15 En una inclusión preferida del proceso de acuerdo con esta invención, los compuestos de la fórmula R_4SH se usan en forma de tiolatos de litio, o se convierten en tiolatos de litio durante o antes de la reacción I.

20 En una inclusión preferida del proceso de acuerdo con esta invención, se usa butil litio (BuLi) antes de la reacción I para convertir los compuestos de la fórmula R_4SH en los tiolatos de litio, de preferencia en una relación de equivalentes de BuLi: R_4SH de entre 1:5 a 1:20, en particular 1:10, y se hace reaccionar con R_4SH y/o la reacción procede a temperaturas de $\leq 0^\circ C$ y/o en un solvente orgánico, en particular tolueno, éter, THF o DCM (diclorometano); especialmente THF (tetrahidrofurano).

25 En una inclusión preferida del proceso de acuerdo con esta invención, al principio de la

reacción I la temperatura de la reacción es ≤ 0 °C, de preferencia a entre -70 y -80 °C, en particular -78 °C y, durante el curso de la reacción I, la temperatura se pasa a la temperatura ambiente, o la temperatura de reacción al comienzo de la reacción I es de ≤ 0 °C, de preferencia a entre -30 y -20 °C, en particular -25 °C y, durante el curso de la reacción I, la temperatura se ajusta a entre -20 °C y -10 °C, en particular -15 °C.

10

En una inclusión preferida del proceso de acuerdo con esta invención, la reacción I se lleva a cabo en un solvente orgánico, de preferencia tolueno, éter, THF o DCM, en particular en THF o en un solvente no polar, en particular DCM o tolueno.

15

En una inclusión preferida del proceso de acuerdo con esta invención, los diastereómeros se separan después de la reacción I, de preferencia mediante HPLC (cromatografía líquida de alto rendimiento) o por cristalización, en particular usando el solvente pentano/etanol (10:1) y con enfriamiento.

20

En una inclusión preferida del proceso de acuerdo con esta invención, la separación de los enantiómeros se hace antes de la separación de los diastereómeros.

En una inclusión preferida del proceso de acuerdo con esta invención, R^1 representa alquilo C_{1-6} , saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, mono o polisustituido, o no sustituido, y R^2 representa alquilo C_{2-6} , saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, mono o polisustituido o no sustituido;

de preferencia

25

R¹ representa alquilo C₁₋₂, mono o polisustituido o no sustituido,

en particular, metilo o etilo; y R² representa alquilo C₂₋₆, de preferencia alquilo C₂₋₇, saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, mono o polisustituido o no
sustituido, en particular etilo, propilo, n-propilo, i-propilo, butilo, n-butilo, i-butilo,
***ter*-butilo, pentilo, hexilo o heptilo;**

en particular

el grupo R¹ representa metilo y R² representa n-butilo.

En una inclusión preferida del proceso de acuerdo con esta invención, R³ se selecciona entre alquilo C₁₋₃, saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, mono o polisustituido o no sustituido, de preferencia metilo o etilo.

En una inclusión preferida del proceso de acuerdo con esta invención, R⁴ se selecciona entre alquilo C₁₋₆, saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, mono o polisustituido o no sustituido; fenilo o tiofenilo, no sustituido o monosustituido (de preferencia con OCH₃, CH₃, OH, SH, CF₃, F, Cl, Br o I); o fenilo enlazado a través de
CH₃ saturado, no sustituido o monosustituido (de preferencia con OCH₃, CH₃, OH, SH, CF₃, F, Cl, Br o I);

R⁴ se selecciona de preferencia entre alquilo C₁₋₆, saturado, no ramificado y no sustituido, en particular metilo, etilo, propilo, n-propilo, i-propilo, butilo, n-butilo, i-butilo, *ter*-butilo, pentilo o hexilo; fenilo o tiofenilo, no sustituido o monosustituido

35²⁶

(de preferencia con OCH₃, CH₃, OH, SH, CF₃, F, Cl, Br o I); o fenilo enlazado a través de CH₃ saturado, no sustituido o monosustituido (de preferencia con OCH₃, CH₃, OH, SH, CF₃, F, Cl, Br o I),

5 en particular, R⁴ se selecciona entre metilo, etilo o bencilo, no sustituido o monosustituido (de preferencia con OCH₃, CH₃, OH, SH, CF₃, F, Cl, Br o I).

En una inclusión preferida del proceso de acuerdo con esta invención, el tiolato se usa en forma estequiométrica, se usa TMSCl y/o un donador quiral de protones R[□]-H se
10 usa después,

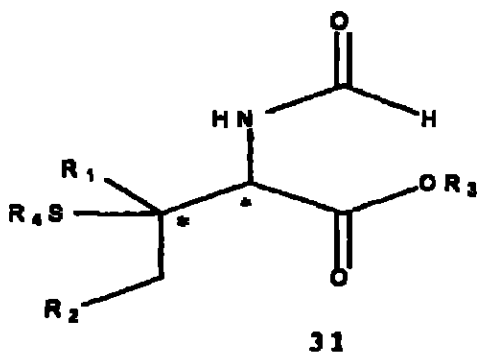
o bien

el compuesto 30 se modifica antes de la reacción I mediante un grupo muy
15 estérico (grande), de preferencia TBDMS.

En una inclusión preferida del proceso de acuerdo con esta invención, el compuesto con la fórmula general 31 es el éster etílico del ácido 3-etilsulfanil-2-formilamino-3-metiloctanoico, o el éster etílico del ácido 3-bencilsulfanil-2-formilamino-3-metiloctanoico; el compuesto con la fórmula general 30 es éster etílico del ácido 2-formilamino-3-metil-2-octenoico, y R⁴SH es etil mercaptano o bencil mercaptano.
20

Las demás condiciones e inclusiones de la adición de *Michael* se explican a continuación, y además también son inclusiones preferidas del proceso de acuerdo con
25 esta invención.

La invención también proporciona un compuesto con la fórmula general **31**



5 en donde

R1, R2 y R3 son independientes entre sí y se seleccionan entre alquilo C₁₋₁₀, saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, mono o polisustituido, o no sustituido;

10 □ indica un centro estereoselectivo, y

R⁴ se selecciona entre:

15 alquilo C₁₋₁₀, saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, mono o polisustituido o no sustituido; cicloalquilo C₃₋₆, saturado o no saturado, no sustituido o mono o polisustituido; arilo o heteroarilo, cada uno no sustituido o mono o polisustituido; o arilo, cicloalquilo C₃₋₆ o heteroarilo, cada uno no sustituido o mono o polisustituido, enlazado a través de alquilo C₁₋₃, saturado o

no saturado;

en forma de sus racematos, enantiómeros o diastereómeros, en particular
mezclas de sus enantiómeros o diastereómeros, o de un solo enantiómero o
5 diastereómero; en forma de sus sales ácidas y básicas fisiológicamente
aceptables, o de sales de cationes o bases con aniones o ácidos, o en forma de
los ácidos o bases libres.

El término sal se debe tomar para indicar cualquier forma de la sustancia activa de
10 acuerdo con esta invención, en la cual la sustancia activa asume forma iónica o porta
una carga y se acopla con un ion contrario (catión o anión) o está en solución. También
se debe tomar para indicar complejos de la sustancia activa con otras moléculas e
iones, en particular complejos formados mediante interacciones iónicas.

15 Para los objetivos de la presente invención, se entiende que una sal fisiológicamente
admisible con cationes o bases indica sales de al menos uno de los compuestos de
acuerdo con esta invención, por lo general un ácido (desprotonado), como anión, con al
menos un catión, de preferencia inorgánico, que sea fisiológicamente aceptable, en
particular para usarse en humanos y/o en mamíferos. Las sales especialmente
20 preferidas son las de los metales alcalinos y alcalinotérreos, como las de NH_4^+ , más
particularmente las de mono o disodio, mono o dipotasio, magnesio, magnesio o calcio.

Para los fines de la presente invención, se entiende que una sal fisiológicamente
aceptable con aniones o ácidos representa sales de al menos uno de los compuestos
25 de acuerdo con esta invención como catión, por lo general protonados, por ejemplo en

el nitrógeno, con al menos un anión que sea fisiológicamente aceptable, en particular para usarlo en humanos y/o mamíferos. En particular, para los fines de la presente invención, se define sal fisiológicamente aceptable como la sal formada con un ácido fisiológicamente aceptable, que son las sales de la sustancia activa en particular con

5 ácidos inorgánicos u orgánicos que sean fisiológicamente aceptables, en particular para usarlas en humanos y/o mamíferos. Como ejemplos de sales fisiológicamente aceptables de ciertos ácidos están las sales del ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido metanosulfónico, ácido fórmico, ácido acético, ácido oxálico, ácido succínico, ácido málico, ácido tartárico, ácido mandélico, ácido fumárico, ácido

10 láctico, ácido cítrico, ácido glutámico, 12-dioxo-1,2-dihidro-1,6-benzo[d]isotiazol-3-ona (ácido sacarínico), ácido monometilsebácico, 5-oxo-prolina, ácido hexano-1-sulfónico, ácido nicotínico, ácido 1-, 3 o 4-aminobenzoico, ácido 2,4,6-trimetilbenzoico, ácido K-lipoico, acetilglicina, ácido acetilsalicílico, ácido hipúrico y/o ácido aspártico. Se prefiere en especial la sal clorhidrato.

15 En una forma preferida de los compuestos de acuerdo con esta invención, R¹ representa alquilo C₁₆, saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, mono o polisustituido o no sustituido, y R² representa alquilo C₂₈, saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, mono o polisustituido o no sustituido,

20 de preferencia

R¹ representa alquilo C₁₋₂, mono o polisustituido o no sustituido, en particular metilo o etilo, y R² representa alquilo C₂₈, de preferencia alquilo C₂₋₇, saturado o

25 no saturado, ramificado o no ramificado, mono o polisustituido o no sustituido, en

particular etilo, propilo, n-propilo, i-propilo, butilo, n-butilo, i-butilo, *ter*-butilo, pentilo, hexilo o heptilo;

en particular

5

el residuo R¹ representa metilo y R² representa n-butilo.

En una forma preferida de los compuestos de acuerdo con esta invención, R⁴ se selecciona entre alquilo C₁₋₆, saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, mono
10 o polisustituido o no sustituido; fenilo o tiofenilo, no sustituido o monosustituido (de preferencia con OCH₃, CH₃, OH, SH, CF₃, F, Cl, Br o I); o fenilo enlazado a través de CH₃, no sustituido o monosustituido (de preferencia con OCH₃, CH₃, OH, SH, CF₃, F, Cl Br o I);

15 R⁴ se selecciona de preferencia entre alquilo C₁₋₆, saturado, no ramificado y no sustituido, en particular metilo, etilo, propilo, n-propilo, i-propilo, butilo, n-butilo, i-butilo, *ter*-butilo, pentilo o hexilo; fenilo o tiofenilo, no sustituido o monosustituido (de preferencia con OCH₃, CH₃, OH, SH, CF₃, F, Cl, Br o I); o fenilo enlazado a través de CH₃ saturado, no sustituido o monosustituido (de preferencia con
20 OCH₃, CH₃, OH, SH, CF₃, F, Cl, Br o I),

en particular R⁴ se selecciona entre metilo, etilo o bencilo, no sustituido o monosustituido (de preferencia con OCH₃, CH₃, OH, SH, CF₃, F, Cl, Br o I).

25 En una forma preferida de los compuestos de acuerdo con esta invención, el

compuesto se selecciona entre

- éster etílico del ácido 3-etilensulfanil-2-formilamino-3-metiloctanoico, o
- éster etílico del ácido 3-bencilsulfanil-2-formilamino-3-metiloctanoico.

5

Los compuestos de acuerdo con esta invención son farmacológicamente activos, en particular como analgésicos y son toxicológicamente seguros, de tal modo que la invención también proporciona preparaciones farmacéuticas que contienen los compuestos de acuerdo con esta invención, en forma opcional junto con aditivos y/o

10 sustancias auxiliares adecuados y/u opcionalmente otras sustancias activas. Además, la invención permite el uso de los compuestos de acuerdo con la presente invención para la producción de una preparación farmacéutica para el tratamiento del dolor, en particular del dolor neuropático, crónico o agudo, o de la epilepsia y/o la migraña, junto con los métodos de tratamiento correspondiente.

15

Los siguientes ejemplos pretenden ilustrar la invención, sin restringir su alcance.

Ejemplos:

20 **Ejemplo 1:**

Ruta sintética

Se prepara la molécula objetivo 32/33 mediante una adición de *Michael*. La Figura 14 muestra el análisis retrosintético del educto 34 necesario para este método.

25

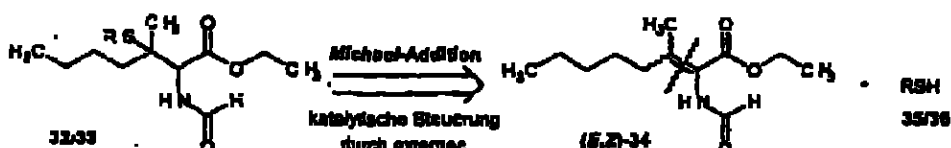


Figura 14: Representación retrosintética del educto 34 para la adición de *Michael* S-análoga, donde R representa bencilo en los compuestos 32 y 35 y etilo en los compuestos 33 y 36.

Clave: katalytische Steuerung durch externen chiralen Ligand = Control catalítico por ligando quiral externo

Se va a producir el éster del ácido 2-formilaminoacrílico 34 en una reacción de olefinación a partir de la cetona 37 y a partir del éster etílico del ácido isocianoacético (38).

La Figura 15 muestra la ruta sintética para la preparación de 38:

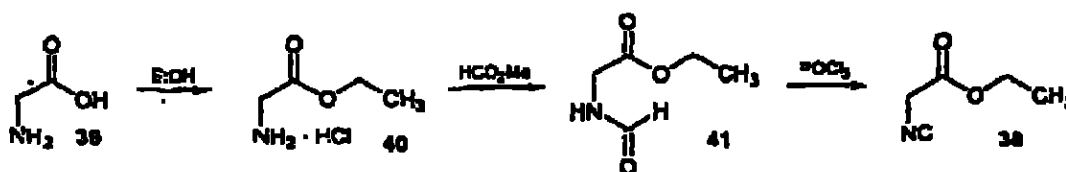


Figura 15: Síntesis planeada para la preparación del éster isocianico 38.

En la síntesis planeada de 38, se va a esterificar glicina (39) en un primer paso con etanol, para producir el éster etílico de la glicina (40). Este último compuesto se va a formular en la función amino, con formiato de metilo para formar el éster formilamino 41. La función formilamino del éster etílico del ácido 2-formilaminoacético resultante (41) se debe convertir en la función isociano con cloruro de fosforilo, para formar el éster etílico

del ácido isocianoacético (**38**).

Ejemplo 2:

5 Preparación del reactivo quiral auxiliar: (S,S)-1,2-dimetoxi-1,2-difeniletano

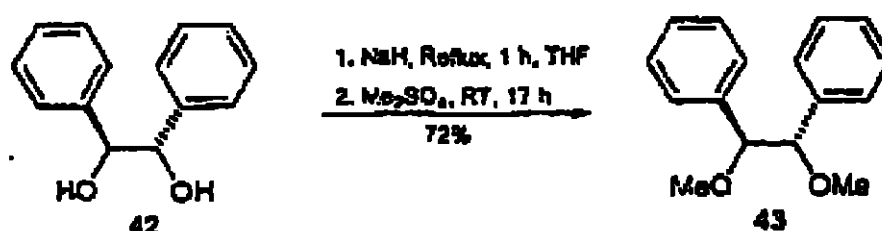


Figura 16: Producción del éter dimetílico quiral **43**.

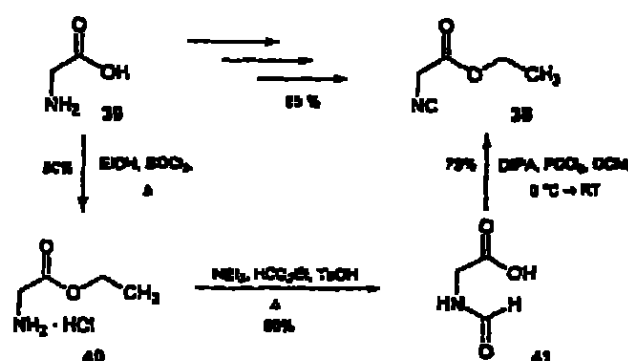
Reflux = reflujo

- 10 El éter dimetílico quiral **43** se preparó de acuerdo con un método de *K. Tomioka et al*, (véase la Figura 16) [34]. En este proceso primero se introdujo NaH en THF en exceso, se agregó (S,S)-hidrobenzoína **42** en THF a temperatura ambiente y se hirvió a reflujo brevemente. La solución se enfrió a 0 °C y se agregó sulfato de dimetilo gota a gota. Después de agitar 30 minutos, se agitó la masa blanca y viscosa durante otras 16
- 15 horas a temperatura ambiente. Después de procesar y recrystalizar en pentano, se obtuvo (S,S)-1,2-dimetoxi-1,2-difeniletano (**43**) en forma de agujas incoloras, con rendimientos de 72%.

Ejemplo 3:

20 Preparación del éster etílico del ácido isocianoacético

El compuesto de partida para la síntesis del éster etílico del ácido isocianoacético (**38**) se preparó de acuerdo con la ruta sintética de la Figura 17:



5

Figura 17: Ruta sintética para el éster etílico del ácido isocianoacético (**38**).>

En este caso se reflujo glicina (**39**) con cloruro de tionilo y etanol durante 2 horas; este último actúa simultáneamente como solvente. Después de eliminar el exceso de etanol y de cloruro de tionilo, quedó el éster crudo en forma de sólido. Después de
10 recristalización en etanol, se obtuvo el éster etílico de la glicina en forma de clorhidrato (**40**), con rendimientos de 90 a 97%, como un sólido incoloro y acicular.

El clorhidrato del éster etílico de la glicina (**40**) se formiló en la función amino siguiendo
15 una síntesis de *C.-H. Wong et al.* [35] ligeramente modificada. El clorhidrato del éster de glicina **40** se suspendió en este caso en formiato de metilo y se agregó ácido toluensulfónico en cantidades catalíticas. La mezcla se hirvió a reflujo. A continuación se agregó trietilamina gota a gota, y se continuó el reflujo de la mezcla de reacción. Una vez enfriada la mezcla de reacción se separó el cloruro de amonio precipitado por

filtración. Todo el formiato de etilo y la trietilamina remanentes se separaron del filtrado, y el éster crudo se obtuvo en forma de aceite color anaranjado. Después de destilarlo, el éster etílico del ácido 2-formilaminoacético (41) se obtuvo en forma de líquido incoloro, con rendimientos de 73 a 90%.

- 5 El grupo formilamino fue convertido en grupo isociano siguiendo un método de *I. Ugi et al.* [36]. El éster etílico del ácido formilaminoacético (41) se introdujo en diisopropilamina y diclorometano, y se combinó, bajo enfriamiento, con cloruro de fosforilo. Una vez terminada la adición, la temperatura se elevó a la ambiente y a continuación se hidrolizó la mezcla, con solución de carbonato ácido de sodio al 20%.
- 10 Después de procesarlo y purificarlo por destilación, se obtuvo el éster etílico del ácido isocianoacético (38) con rendimientos de 73 a 79%, en forma de aceite amarillo claro, fotosensible.

El uso de cloruro de fosforilo hizo posible evitar las dificultades de manejo asociadas con el fosgeno. Al hacerlo en esta etapa se aceptó una reducción aproximada de 10%

15 en el rendimiento, comparado con lo que se ha publicado [37],[38]. Se obtuvo un rendimiento general de 65% en tres etapas, y es posible hacer directamente las dos primeras etapas en lotes grandes, hasta de dos moles. En contraste, por la gran cantidad del solvente y la gran reactividad del cloruro de fosforilo, sólo se puso hacer la etapa final en lotes menores hasta de 0.5 mol.

20

Ejemplo 4:

Preparación de los ésteres etílicos de los ácidos (*E*)- y (*Z*)-2-formilamino-3-metil-2-octenoico

- 25 Los ésteres etílicos de los ácidos (*E*)- y (*Z*)-2-formilamino-3-metil-2-octenoico (34) se

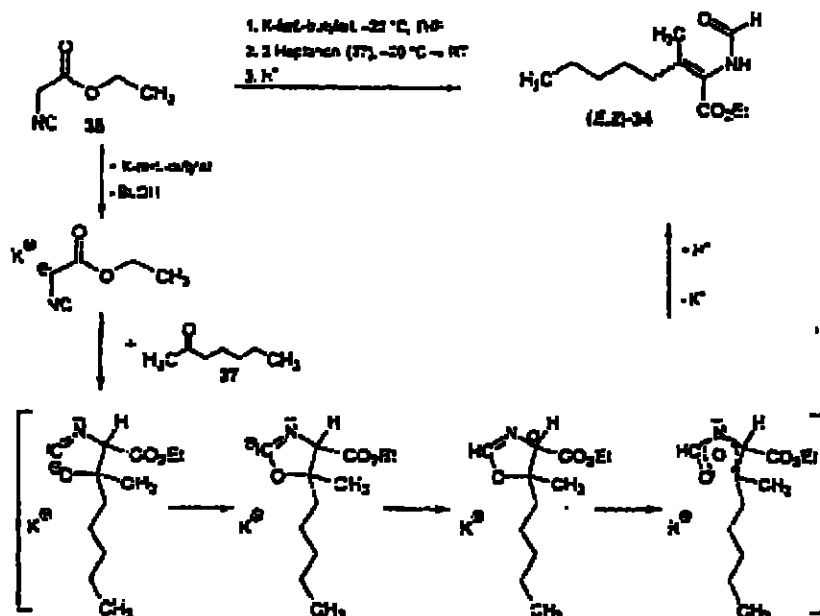
45⁴⁶

prepararon siguiendo un método de U. Schöllkopf et al.[39],[40]. Se desprotonó el éster etílico del ácido isocianoacético (38) en posición K, *in situ*, a bajas temperaturas, con *ter*-butanolato de potasio. A continuación se agregó goteando una solución de 2-heptanona (37) en THF. Después de agitar 30 minutos, la temperatura se elevó a la temperatura ambiente. Se terminó la reacción agregando cantidades equivalentes de ácido acético glacial.

El éster etílico del ácido 2-formilamino-3-metil-2-octenoico (34) estaba todavía en forma de mezclas (*E/Z*), que se pudieron separar con facilidad por cromatografía. Los rendimientos generales de los isómeros (*E*) y (*Z*) separados fue de 73%, y los sólidos resultantes fueron incoloros.

En esta reacción, a la que Schöllkopf[41] llamó "formilaminometilación de compuestos carbonílicos", el oxígeno de la cetona se sustituye por el grupo (formilamino-alcoxicarbonil-metileno) y se forma directamente el éster del ácido K-formilaminoacrílico 2-sustituido 34 en forma directa y en una sola operación. De acuerdo con Schöllkopf, la reacción se basa en el mecanismo que muestra la Figura 18 [42].

Figura 18: Mecanismo de la "formilaminometilación de compuestos de carbonilo" según Schöllkopf[42].



5 Clave: K-*tert*-butylat = K-*ter*-butilato; 2-Heptanon = 2-heptanona>

En esta reacción, el éster etílico del ácido isocianoacético **38** se desprotona primero en posición K con *ter*-butilato de potasio. A continuación el carbanión somete al átomo de C del carbonilo en la cetona **37** a un ataque nucleofílico. Después de varias transposiciones intramoleculares de la carga negativa y la protonación subsiguiente, se obtienen los ésteres del ácido K-formilaminoacrílico 2-sustituidos **34**. Como los ésteres etílicos del ácido 2-formilamino-3-metil-2-octenoico siempre se obtienen como mezclas (E/Z), surge la duda de la posible influencia de la temperatura sobre la relación (E/Z).

15 **Tabla 4:** Influencia de la temperatura de reacción sobre la relación (E/Z).

48
47

Temperatura de reacción	Relación (E/Z) ^[a]
0 °C a temperatura ambiente	57:43
-40 °C a temperatura ambiente	63:37
-78 °C a temperatura ambiente	62:38

^[a] Determinada con ¹³C-NMR

La tabla 4 muestra la influencia de la temperatura sobre las relaciones (E/Z). Las reacciones se hicieron bajo las condiciones arriba mencionadas. Sólo se variaron las temperaturas iniciales. Se puede ver que la temperatura sólo tuvo una influencia pequeña sobre las relaciones (E/Z). Sin embargo, como en la síntesis se requieren ambos isómeros, es adecuado la relación balanceada obtenida a más o menos 0 °C, porque por cromatografía se pudieron obtener ambos isómeros en cantidades aproximadamente iguales. La asignación de (E,Z) se efectuó de acuerdo con U. Schöllkopf[39], de acuerdo con la cual, los protones del grupo metilo en la posición 2 del isómero (Z) absorben a un campo mayor que los del isómero (E) [43].

Ejemplo 5:

Adición de Michael con tioles como donadores

15

A) Pruebas con tiolatos como catalizadores

Como la adición de Michael de tioles al éster etílico del ácido 2-formilamino-metil-2-octenoico (34) no se efectúa sin un catalizador, se usó al principio un método de T. Naito et al.[44]. En ese método, se produce primero una mezcla de tiol con tiolato de litio, en relación 10:1, antes de agregar el éster etílico del ácido 2-formilaminoacrílico.

20

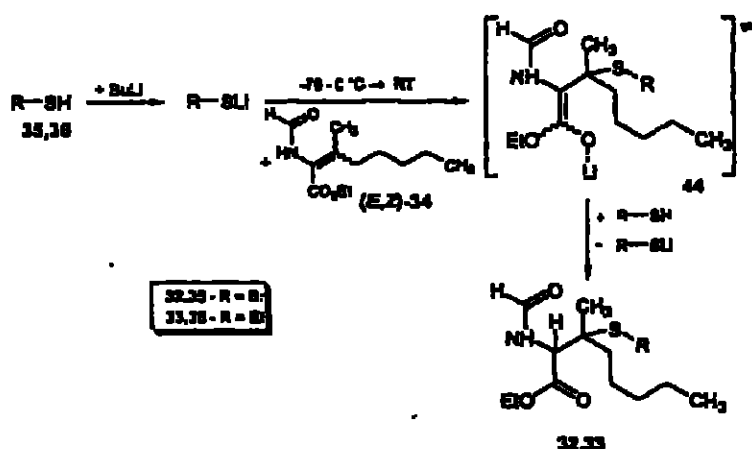


Figura 19: Mecanismo de la adición de *Michael* catalizada por tiolato[44].>

- 5 Se supuso que la reacción se basa en el mecanismo de la Figura 19 [44]. Después de agregar los tiolatos 35 o 36 al éster etílico del ácido 2-formilamino-3-metil2-octenoico [(*E,Z*)-34] en posición 2, el tiol protona directamente a este aducto 44; el tiol está presente en exceso, por lo que forma el aducto de *Michael* 32, 33.

Los aductos de *Michael* 32, 33 se prepararon introduciendo inicialmente 0.1 equivalente
10 de BuLi en THF y agregando 10 equivalentes del tiol a 0 °C. A continuación se agregó el (*E*)- o (*Z*)-34 disuelto en THF, gota a gota y a baja temperatura, y la mezcla se elevó gradualmente hasta la temperatura ambiente.

Después de la hidrólisis con NaOH al 5% y de la cromatografía en columna, se
obtuvieron 32 y 33 en forma de aceites incoloros y viscosos, como mezclas
15 diastereoméricas.

La tabla 5 es una lista de los aductos de *Michael* preparados de acuerdo con la síntesis que se acaba de describir.

49

Tabla 5: Aductos de Michael preparados

Educto	Tiol	T [°C]	Producto	dr ^[a]	de [%] ^[a]	Rendimiento
<u>(Z)-34</u>	<u>35</u>	-78 → T.A.	<u>32</u>	58:42	16	83%
<u>(Z)-34</u>	<u>35</u>	-25 °C → -15 °C	<u>32</u>	59:41	18	98%
<u>(E)-34</u>	<u>35</u>	-78 °C → T.A.	<u>32</u>	41:59	18	79%
<u>(Z)-34</u>	<u>36</u>	-78 °C → T.A.	<u>33</u>	57:43	14	82%

^[a] determinado con ¹³C-NMR después de la cromatografía.

5 T.A. = temperatura ambiente

Como se puede ver en la tabla 5, si bien la selección del éster etílico del ácido formilamino-3-metil-2-octenoico sí predetermina a (Z)-34 o a (E)-34, sólo se determinó el diastereoisómero preferencial en consecuencia. En THF no fue posible lograr mejor predeterminación con valores de > 18%, porque la reacción sólo se inicia en este medio

10 a ≥ -20 °C, y no se prevé mejor control a temperaturas mayores.

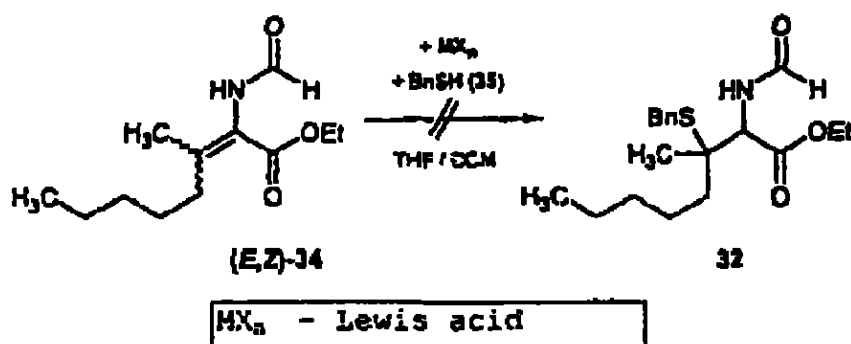
Los diastereómeros *treo/eritro* 32 se pudieron separar inicialmente entre sí mediante HPLC preparativa. En consecuencia, se encontró que el diastereómero *tero* (treo)-32 era un sólido, mientras que el diastereómero (eritro)-32 era un líquido viscoso.

15 Por lo anterior, se trató de separar entre sí los diastereómeros *treo/eritro* 32 por cristalización. Se disolvieron las mezclas de diastereómeros 32 en las menores cantidades posibles de pentano/etanol (~10:1) y se enfriaron a -22 °C durante un mínimo de 5 días, durante los cuales se cristalizó el diastereómero (treo)-32 en forma de sólido. De esta manera, los diastereómeros enriquecidos (treo)-32 y (eritro)-32 se

50

obtuvieron con excesos diastereoméricos de 85 a 96% para el (*trans*)-32 y de 62 a 83% para el (*ent**ro*)-32.

B) Pruebas con ácidos de Lewis como catalizadores



5

MX_n = ácido de Lewis

Figura 20: Adición de *Michael* catalizada por ácidos de Lewis

Como se ve en la Figura 20, se trató de catalizar la adición de *Michael* del bencil mercaptano al éster etílico del ácido 2-formilaminoacrílico 34, agregando un ácido de Lewis MX_n . Hay muchos ejemplos de la activación de ésteres α,β -no saturados por varios ácidos de Lewis, para la adición de tioles[27]. En este caso, se formaría uno de los complejos A o B postulados, en el que el metal se coordina en el oxígeno del carbonilo (véase la Figura 21).

10

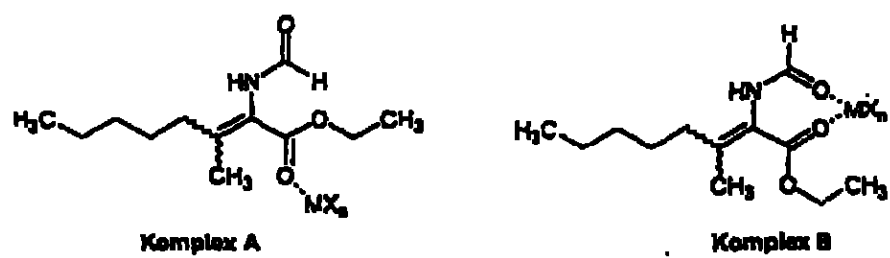


Figura 21: Complejos postulados con ácido de Lewis.

Clave: Komplex = Complejo

5 El doble enlace se debe activar tan fuertemente con este complejo que la reacción procede en forma directa. Se probaron los ácidos de Lewis MX_n de la lista de la tabla 6 en diversos solventes, para determinar su acción catalítica en esta reacción de *Michael*. En esas pruebas se introdujeron inicialmente un equivalente del éster etílico del ácido 2-formilamino-3-metil-2-octenoico en THF o DCM, y un equivalente del ácido de Lewis

10 disuelto o suspendido, a 0 °C. A continuación se agregaron 1.2 equivalentes de bencil mercaptano, gota a gota, y la mezcla se elevó a la temperatura ambiente después de 2 horas. También, algunos de los lotes se hirvieron a reflujo cuando no había reacción discernible después de un día.

15 **Tabla 6:** Pruebas con ácidos de Lewis para la catálisis de la adición de *Michael*.

Ácido de Lewis MX_n	Solvente	Temperatura T	Conversión ^[a]
$TiCl_4$	DCM	Ambiente	sin conversión después de 18 h
$Ti(O-iPr)_3Cl$	THF	Ambiente	sin conversión después de 18 h

52

YbTf ₃	DCM	Ambiente	sin conversión después de 3 d
YbTf ₃	THF	1 d ambiente + 1 d reflujo	sin conversión después de 2 d
YCl ₃	DCM	Ambiente	sin conversión después de 3 d
SnTf ₂	DCM	Ambiente	sin conversión después de 3 d
ZnTf ₂	DCM	Ambiente	sin conversión después de 3 d
ZnCl ₂	THF	Ambiente	sin conversión después de 4 d
SnCl ₄	DCM	1 d ambiente + 1 d reflujo	sin conversión después de 2 d
SnCl ₄	THF	1 d ambiente + 1 d reflujo	sin conversión después de 2 d
BF ₃ ·EtO ₂	DCM	Ambiente	sin conversión después de 2 d
AlCl ₃	THF	Ambiente	sin conversión después de 2 d

^[a] determinado con muestras TLC o con NMR.

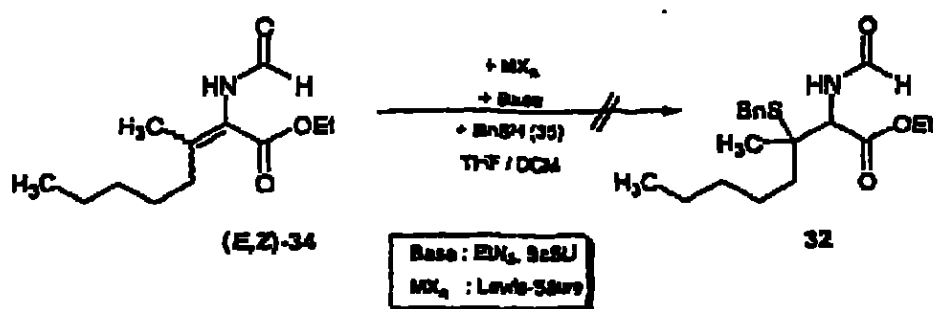
Sólo hubo cambio de color con el TiCl₄, lo que indicaría la formación de un complejo. En contraste, no hubo cambio de color que indicara la formación de un complejo con cualquiera de los demás ácidos de Lewis. Ninguno de los ácidos de Lewis investigados 5 mostró acción catalítica alguna, porque no hubo conversión identificable en todos los casos después de un tiempo de reacción hasta de 3 días, y se pudieron recuperar totalmente los eductos.

10 C) Prueba de la catálisis con ácidos de Lewis y adición de bases

La adición de *Michael* de tioles a cetonas α,β -no saturadas se puede catalizar como se describe en la sección 1.2.4 por adición de bases (por ejemplo, trietilamina)[45]. En este caso, la base de Brønsted aumenta las propiedades nucleofílicas del tiol hasta tal 15 nivel que es capaz de iniciar la reacción.

Cuando reaccionaron cantidades equimolares de éster etílico del ácido 2-formilamino-3-metil-2-octenoico (**34**), bencil mercaptano (**35**) y trietilamina en THF, no se pudo observar reacción catalítica a temperaturas de reacción hasta de 60 °C. Se pudieron recuperar las sustancias de partida.

5



10 **Figura 22: Catálisis con base y ácido de Lewis.**

Clave: Lewis-Säure = Ácido de Lewis

Surgió entonces la idea de combinar la catálisis con ácido de Lewis (presentada en la sección 2.6.2) con catálisis con base (véase la Figura 22), ya que no funcionó la

15 catálisis sólo con ácidos de Lewis o con bases de Brønsted.

En las combinaciones de bases y ácidos de Lewis mostradas en la tabla 7, se introdujo inicialmente un equivalente del éster etílico del ácido 2-formilamino-3-metil-2-octenoico en el solvente mencionado, y se agregó, goteando, una solución preparada con 1.2

equivalentes de bencil mercaptano (35) y 1 equivalente de la base mencionada, a 0 °C. Después de 2 horas se elevó la mezcla a la temperatura ambiente, y se agitó durante 3 días más. No hubo conversión discernible con cualquiera de las combinaciones de bases y ácidos de Lewis. Aun en el lote donde se usó tiolato de bencil litio como base en combinación con TiCl₄, no hubo conversión observable, aunque se pudo alcanzar la conversión completa sin la adición de TiCl₄, aun a 0 °C.

Tabla 7: Combinaciones investigadas de bases y ácidos de Lewis para la catálisis de la adición de Michael.

Ácido de Lewis	Base	Solvente	Conversión ^[a]
—	NEt ₃	THF	-
TiCl ₄	NEt ₃	THF	-
TiCl ₄	BnSLi	THF	-
TiCl ₄	BnSLi	THF	+
TiCl ₄	NEt ₃	DCM	-
AlCl ₃	NEt ₃	THF	-

^[a] Determinada con TLC en muestras

D) Influencia del solvente

A continuación surgió la duda de identificar el solvente adecuado, posiblemente para alcanzar mayores valores de de bajo las condiciones de reacción descritas en la sección 2.6.1, pero variando el solvente.

Tabla 8: Influencia del solvente sobre la adición de bencil mercaptano (35) a (E, Z)-34.

56
SS

Educto	Solvente	Temperatura	Tiempo de reacción	dr ^[a]	de [%] ^[a]
<u>(Z)-34</u>	THF	-20 °C → -15 °C	2h	59:41	18
<u>(E)-34</u>	THF	-78 °C → T.Amb	2h	41:59	18
<u>(Z)-34</u>	Éter	-25 °C → -5 °C	2h	63:27	26
<u>(Z)-34</u>	Tolueno	0 °C → ambiente	18h	72:28	44
<u>(E)-34</u>	Tolueno	0 °C → ambiente	18h	32:68	36
<u>(Z)-34</u>	DCM	0 °C → ambiente	7d-17d ^[b]	75:25	50
<u>(E)-34</u>	DCM	0 °C → ambiente	7d-17d ^[b]	25:75	50

^[a] Determinado con ¹³C-NMR después de la cromatografía

^[b] Sólo una conversión aproximada de 50%.

Como se puede ver en la tabla 8, el valor de se pudo aumentar al seleccionar otros
5 solventes. Fue evidente un aumento con los solventes no polares, como el tolueno y el
DCM (diclorometano). En este caso, se alcanzaron valores de de 50%, pero el tiempo
de reacción aumento de 2 h en THF hasta 17 d en DCM. Además, con DCM sólo se
observó conversión de 50% después de 7 a 17 días.

10 E) Pruebas de control por acomplejamiento del donador de *Michael*

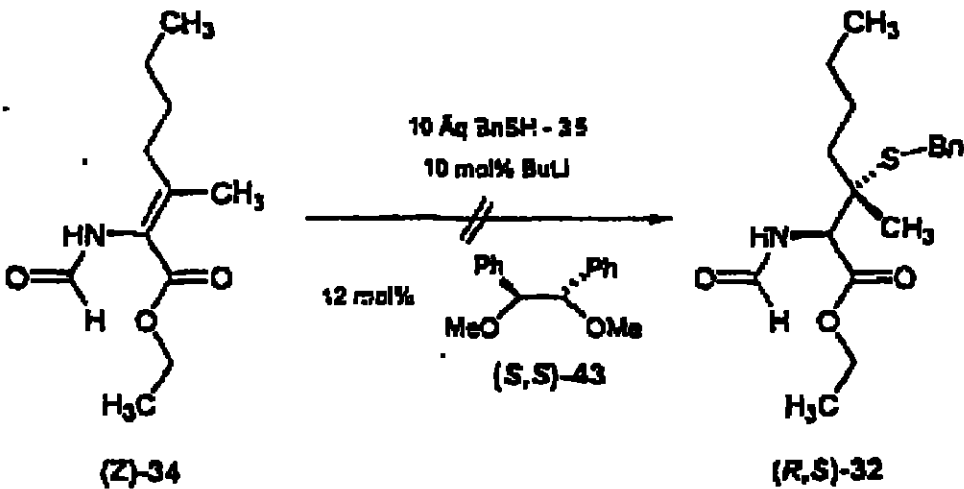


Figura 23: Adición de *Michael* con control mediante el diéter quiral (S,S)-43.

Clave: Åq = Equiv.

5

El objetivo fue controlar la reacción de *Michael* agregando un compuesto quiral a la reacción catalizada con tiolato (véase la sección 2.6.1) (véase la Figura 23).

Se logró el control de acuerdo con Tomioka et al [33] mediante bi o triéteres quirales. El tiolato de bencil litio sólo se usó en cantidades catalíticas en este caso. Se pretendió agregar el éter dimetílico quiral (S,S)-43 para acomplejar el tiolato de litio, y así controlar su ataque. En lugar de la mezcla diastereomérica producida según las secciones 2.5.1 y 2.5.4, se pretendió formar sólo un diastereómero en forma enantioselectiva.

15

Se supuso que se forma el quelato indicado en la Figura 24 [32]. En este quelato, se acompleja el tiolato de litio por los dos átomos de oxígeno del éter dimetílico. En el ataque, el oxígeno del carbonilo del aceptor de *Michael* 34 también coordina en el átomo central de litio, y así controla la reacción.

56
57

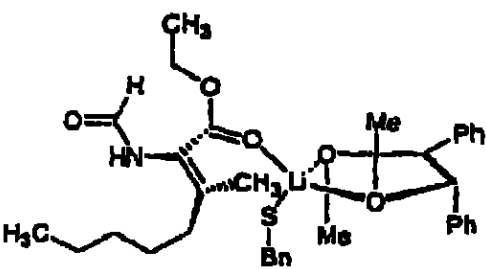


Figura 24: Complejo postulado para el control de la adición de *Michael*, por adición del éter dimetílico (S,S)-43.>

5

Tabla 9: Pruebas de control con el éter dimetílico quiral (S,S)-43.

Educto	Solvente	Diéter quiral <u>(S,S)-43</u>	Tiempo de reacción	<i>d_r</i> ^[a]	ee [%] ^[a] de los diastereómeros
<u>(Z)-34</u>	THF	--	2h	59:41	0
<u>(Z)-34</u>	Éter	0.12 eq	2h	63:37	5-7
<u>(Z)-34</u>	Tolueno	0.12 eq	18h	71:29	4
<u>(Z)-34</u>	Tolueno	--	18h	72:28	1-4
<u>(Z)-34</u>	DCM	0.12 eq	17d	75:25	1-9
<u>(Z)-34</u>	DCM	--	17d	79:21	4-6
<u>(E)-34</u>	Tolueno	0.12 eq	18h	30:70	1
<u>(E)-34</u>	Tolueno	--	18h	32:68	0
<u>(E)-34</u>	DCM	0.12 eq	7d	25:75	5-7
<u>(E)-34</u>	DCM	--	7d	32:68	1-6
<u>(E)-34</u>	THF	--	2h	41:59	0

^[a] Por espectroscopia ¹³C-NMR después de la cromatografía

^[b] Según HPLC_{analítico}

La prueba del control mediante el éter dimetílico (S,S)-43 se hizo en éter, DCM y tolueno. Inicialmente se introdujo 0.1 equivalente de BuLi a 0 °C, y se agregaron 10
5 equivalentes de bencil mercaptano 35. A ellos se agregó 0.12 equivalente del éter dimetílico (S,S)-43 disuelto. Sin embargo, no se vio cambio de color que indicara la formación de un complejo. 30 minutos después e agregó goteando un equivalente del éster etílico del ácido 2-formilamino-3-metilo-2-octenoico 34, a 0 °C. La reacción se terminó pasado el tiempo mencionado cada caso, agregando NaOH al 5%. Los
10 excesos diastereoméricos se determinaron después de cristalizar los diastereómeros (treo)-32 en (pentano/etanol), mediante HPLC analítica en una fase estacionaria quiral. Como se puede ver en la tabla 9, no fue discernible inducción quiral alguna de la adición de *Michael* debida a la adición del éter dimetílico quiral, porque los excesos enantioméricos medidos quedan dentro de la exactitud del método con HPLC. La razón
15 de ello es que los diastereómeros purificados se contaminan con el otro diastereómero, y no fue posible medir juntos los cuatro isómeros mediante separación de línea de base.

Ejemplo 6

20 Resumen

En el contexto de la presente invención, primero que nada se estableció una ruta de síntesis para la preparación de los ésteres del ácido (*E,Z*)-2-formilaminoacrílico (*E,Z*-**34**). Esto se logró con una síntesis en cuatro etapas a partir de la glicina (**39**). Después de esterificar, N-formilar, condensar la función N-formilamino y olefinar, se obtuvo el

5 *(E,Z)*-**34** con un rendimiento general de 47%, y con una relación (*E/Z*) de 1:1.3 (véase la Figura 25).

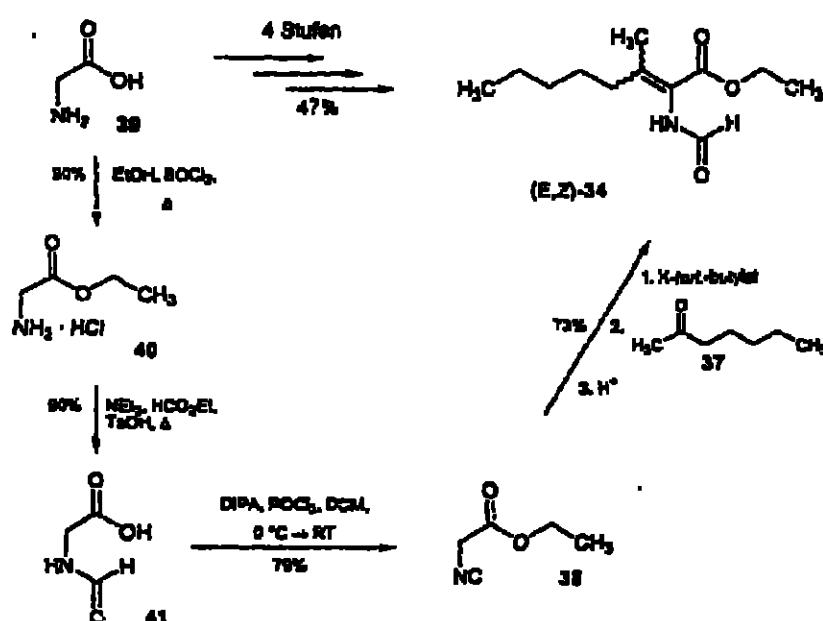


Figura 25: Síntesis de los ésteres del ácido (*E,Z*)-2-formilaminoacrílico (*E,Z*-**34**).

Clave: 4 Stufen = 4 etapas; K-*tert*-butoxide = *Ter*-butilato de K

- 10 Se pretendió agregar mercaptanos a los ésteres del ácido (*E,Z*)-formilaminoacrílico (*E,Z*-**34**) formados, con una adición de *Michael*. La reacción se pudo catalizar agregando 0.1 equivalente de tiolato de litio. Para permitir el control enantioselectivo mediante otros catalizadores quirales, se investigó el uso de diversos catalizadores, y el control se puede obtener en forma subsiguiente con ligandos quirales. Se probaron
- 15 ácidos de Lewis, bases de Brønsted y una combinación de ambos, en diversos solventes para investigar su acción catalítica (véase la Figura 26). Sin embargo,

todavía no se han encontrado sistemas catalíticos para la adición de *Michael* deseada.

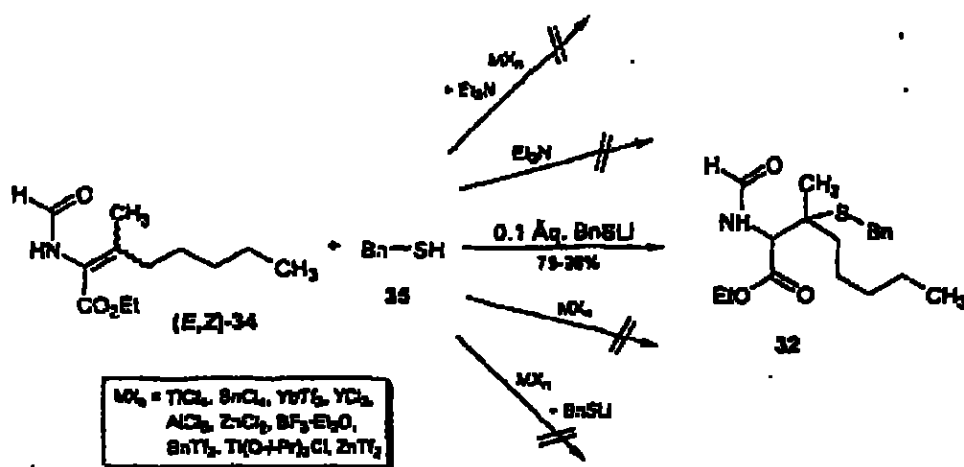


Figura 26: Pruebas de catalizadores para adición de *Michael* S-análoga.

Clave:

Äq = Equiv.

5

Se obtuvo una mezcla de ambos diastereómeros con la adición de *Michael* catalizada por tiolato. Al cambiar de solvente, se pudieron elevar los excesos diastereoméricos cuando se usó (Z)-34 desde 17% en THF hasta 43% en tolueno, y 50% con DCM. Partiendo del (E)-34, se lograron valores comparables con la relación diastereomérica inversa. Sin embargo, al aumentar el valor de *de*, también lo hace el tiempo de reacción, de 2 h (en THF) hasta 17 d (en DCM), para lograr una conversión satisfactoria.

10

15

Al cristalizar el diastereómero *treo* (treo)-32 de pentano/etanol (10:1), se pudieron purificar más los diastereómeros *treo* y *eritro* de 32, hasta llegar a un valor de *de* de 96% para el (treo)-32 y de 83% para el (eritro)-32.

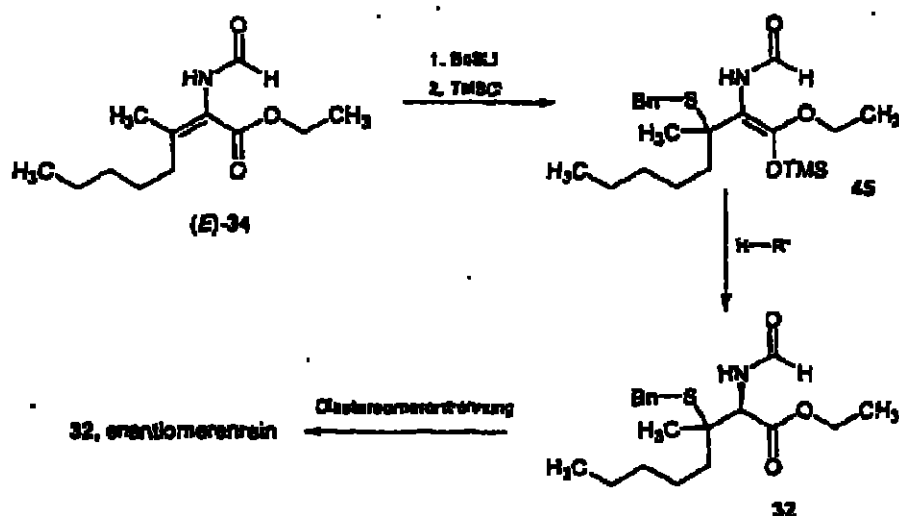
Con base en los buenos catalizadores con 0.1 equivalentes de tiolato, se trató de controlar el ataque de tiolato agregando el éter quiral (S,S)-1,2-dimetoxi-1,2-difeniletano [(S,S)-43]^[33]. A este fin se usaron solventes polares. Sin embargo, todavía no se ha podido observar alguna influencia del diéter (S,S)-43 sobre el control de la reacción.

5

Ejemplo 7:

Uso de TMSCl

Como la separación de diastereómeros que se desarrolla en la presente invención funciona bien, se puede usar el tiolato en forma estequiométrica, como se ve en el ejemplo 5A y el aducto, secuestrado de preferencia con TMSCl, como el enol éter 45. Al protonar este aducto 45 con un donador quiral de protones R'-H es posible controlar el segundo centro (véase la Figura 27).



15

Figura 27: Control de un centro con separación siguiente de los diastereómeros.

Clave: Diastereomerentrennung = separación de los diastereómeros; enantiomerenrein = enantioméricamente puro.>

5 Los dos diastereómeros enantioméricamente puros que se forman pueden, como se describe, separarse por cristalización. Con esta clase de control quedan individualmente accesibles los cuatro estereoisómeros.

Ejemplo 8:

Uso de grupos de influencia estérica:

10

Una segunda posibilidad de controlar la adición de *Michael* es el control intramolecular mediante grupos de influencia estérica, de preferencia el grupo TBDMS. Se pueden introducir en forma enantioselectiva con un método de *D. Enders y B. Lohray* [46],[47]. La K-silil cetona 47 producida a partir de acetona (46) reaccionó entonces con éster 15 etílico del ácido isocianoacético (38) para formar el éster etílico del ácido 2-formilamino-3-metil-4-(*t*-butildimetilsilil)-2-octenoico (E)-48 y (Z)-48 (véase la Figura 28).

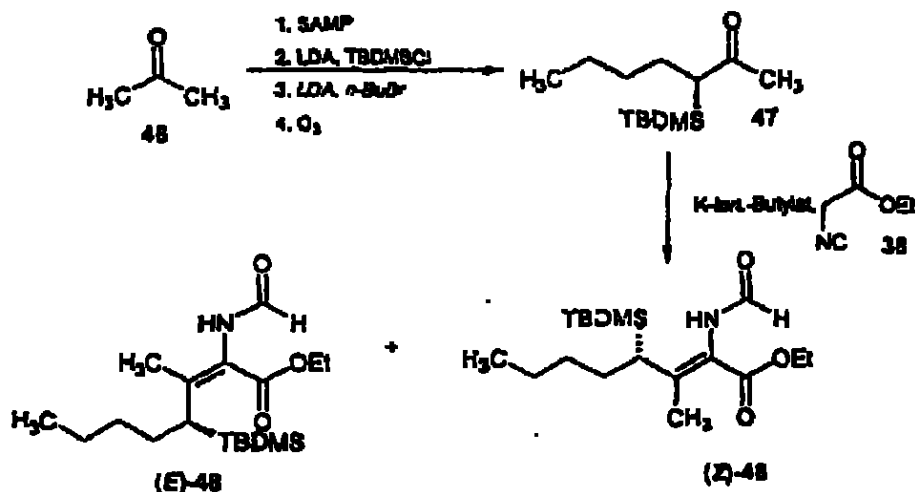


Figura 28: Introducción del grupo de control TBDMS.

Clave: K-*tert*-Butylat = *ter*-butilato de K>

- 5 A continuación, los compuestos **(E)-48** y **(Z)-48** se hacen reaccionar con un tiol en una adición de *Michael*, donde se controla la reacción con el grupo TBDMS y los isómeros (*E/Z*). El grupo de control TBDMS puede quitarse de nuevo con el método de T. Otten[12], con *n*-BuNF₄ /NH₄F /HF como reactivo de eliminación; la publicación de T. Otten[12] es parte de la declaración. Es otra posibilidad de sintetizar los cuatro
- 10 estereoisómeros en forma mutuamente independiente.

Ya que la síntesis alternativa presentada inicialmente también ofrece la posibilidad de catálisis asimétrica en la protonación del enol éter de sililo **45**, esta ruta es la mejor alternativa. La segunda ruta alternativa posiblemente también padezca el problema de

15 la eliminación del grupo sililo, ya que a veces también se puede eliminar el grupo N-formilo, bajo las condiciones de la eliminación, para formar el fluorhidrato.

Ejemplo 8:

Condiciones experimentales:

Comentarios sobre las operaciones de preparación

5 A) Método del gas protector

Todas las reacciones sensibles al aire y a la humedad se efectuaron en atmósfera de argón, en matraces evacuados con tratamiento térmico sellados con septos (diafragmas)

10

Los componentes líquidos o disueltos en un solvente se agregaron con jeringas de plástico equipadas con agujas huecas V2A. Los sólidos se introdujeron bajo una contracorriente de argón.

15 B) Solventes

La obtención de solventes absolutos se hizo con solventes presecados y prepurificados:

20 Tetrahidrofurano:

Cuatro horas de reflujo sobre hidruro de calcio, seguida por destilación.

Tetrahidrofurano absoluto:

Reflujo de THF pretratado durante 2 horas sobre aleación sodio-plomo bajo argón, seguida por destilación.

25 Diclorometano:

Cuatro horas de reflujo sobre hidruro de calcio,

seguidas por destilación a través de una columna empacada de 1 m.

Diclorometano absoluto:

5

Agitación del diclorometano pretratado con ácido sulfúrico concentrado, neutralización, secado, dos horas de reflujo sobre hidruro de calcio bajo argón, seguida por destilación.

Pentano:

Dos horas de reflujo sobre hidruro de calcio, seguidas por destilación a través de una columna empacada de 1 m.

10 *Éter dietílico:*

Dos horas de reflujo sobre KOH, seguidas por destilación a través de una columna empacada de 1 m.

Éter dietílico absoluto:

Dos horas de reflujo sobre aleación sodio-plomo bajo argón, seguidas por destilación.

15 *Tolueno:*

Dos horas de reflujo sobre alambre de sodio, seguidas por destilación a través de una columna empacada de 0.5 m.

Tolueno absoluto:

Dos horas de reflujo sobre aleación sodio-plomo, seguidas por destilación.

20 *Metanol:*

Dos horas de reflujo sobre magnesio/metanolato de magnesio, seguidas por destilación.

C) Reactivos empleados

25

Argón:	El argón se compró a Linde.
<i>n</i> -Butil litio:	el <i>n</i> -BuLi se obtuvo con Merck, en forma de solución 1.6 molar en hexano.
1,2-etanodiol	Se compró a Aldrich.
5 Bencil mercaptano:	Se compró a Aldrich.
Etil mercaptano:	Se compró a Fluka.
2-Heptanona:	Se compró a Fluka.

Todos los demás reactivos se compraron en las empresas Aldrich, Fluka, Merck y
10 Acros, o estaban a la disposición del grupo de trabajo.

D) Seguimiento de la reacción

Para vigilar la reacción se usó cromatografía de capa delgada, y para detección
15 después de la cromatografía en columna (véase la sección 3.1.5). Se hizo TLC en
hojas de vidrio recubiertas con gel de sílice con un indicador de fluorescencia (Merck,
silica gel 60, capa de 0.25 mm). Se logró la detección mediante apagado de
fluorescencia (absorción de luz U de 254 nm de longitud de onda, e inmersión en
reactivo Mostain [solución de $(\text{NH}_4)_6\text{Mo}_7\text{O}_{24}$ al 5% en ácido sulfúrico al 10% (v/v),
20 agregando 0.3% de $\text{Ce}(\text{SO}_4)_2$], seguida de calentamiento en corriente de aire caliente.

E) Purificación del producto

En general, las sustancias se purificaron mediante cromatografía en columnas de
25 vidrio, con una frita integral de vidrio y gel de sílice 60 (Merck, tamaño de grano de

0.040 a 0.063 mm). Se aplicó una sobrepresión de 0.1 a 0.3 bars. Los efluentes se seleccionaron en general de tal modo que el valor R_f de la sustancia a aislar fue 0.35. La composición de las mezclas de solvente se midió volumétricamente. El diámetro y la longitud de la columna se adaptaron al problema de separación y a la cantidad de la

5 sustancia.

También se purificaron algunas sustancias por recristalización en solventes o mezclas adecuados.

10 F) Análisis

HPLC_{preparativa}:

Gilson Abimed; columna: Hibar®, lista para usarse (25 cm × 25 mm) de Merck y detector UV.

HPLC_{analítica}:

Hewlett Packard, columna: Daicel, detector OD UV.

15 *Espectroscopia ^1H -NMR:*

Varian Gemini 300 (300 MHz) y Varian Inova 400 (400 MHz) con tetrametilsilano como patrón interno.

Espectroscopia ^{13}C -NMR:

Varian BEMINI 300 (75 MHz) e Inova 400 (100 MHz) con tetrametilsilano como patrón interno.

20 *Espectroscopia 2D-nmr:*

Varian Inova 400.

Cromatografía de gases:

Siemens Sichromat 2 y 3; detector FID, columnas: OV-17-CB (sílice fundida, 25 m × 0.25 mm DI); CP-Sil-8 (sílice fundida, 30 m × 0.25 mm ID).

Espectroscopia IR:

a) Mediciones de pastillas de KBr: Perkin Elmer FT/IR 1750.

b) Mediciones en solución: Perkin-Elmer FT/IR 1720 X.

Espectroscopia de masas:

Varian MAT 212 (EL 70 eV, CL 100 eV).

Análisis elemental:

Heraeus CHN-O-Rapid, Elementar Vario EL.

5 *Puntos de fusión:*

Aparato de punto de fusión de Tottoli, Büchi 535.

G) Comentarios sobre los datos analíticos

Rendimientos

10

Los rendimientos citados son de los productos aislados y purificados.

Punto/presión de ebullición:

Las temperaturas de ebullición se midieron dentro del aparato, con termómetros de mercurio y no están corregidas. Las presiones asociadas se midieron con sensores análogos.

15 *Espectroscopia ^1H -NMR:*

20

Los desplazamientos químicos δ se mencionan en ppm contra tetrametilsilano como patrón interno, y las constantes de acoplamiento J se mencionan en hertz (Hz). Para describir la multiplicidad de la señal se usan las siguientes abreviaturas: s = singulete, d = doblete, t = triplete, q = cuartete, quin = quintete, m = multiplete. cz representa una zona compleja de un espectro. Un prefijo br indica una señal ancha.

Espectroscopia ^{13}C -NMR:

25

Los desplazamientos químicos δ se indican en ppm, con tetrametilsilano como patrón interno.

Valores de exceso diastereomérico (de): Los excesos diastereoméricos (de) se determinan con ayuda de espectros ^{13}C -NMR de los compuestos. Este método aprovecha los distintos desplazamientos de los compuestos diastereoméricos en el espectro ^{13}C de protón desacoplado.

Espetroscopia IR: La posición de las bandas de absorción (ν) se indica en cm^{-1} . Se usan las siguientes abreviaturas para caracterizar las bandas: vs = muy fuerte, s = fuerte, m = moderado, w = débil, vw = muy débil, br = ancho.

Cromatografía de gases: El tiempo de retención de los compuestos no descompuestos se menciona en minutos. A continuación se detallan las condiciones de medición: columna usada, temperatura inicial, gradiente de temperatura, temperatura final (siempre en $^{\circ}\text{C}$) y la temperatura de inyección T_{e} , es distinta de la temperatura normal. (Sil 8: T_{e} = 270°C , OV-17: T_{e} = 280°C).

Espectroscopia de masas: Las masas de los iones fragmento (m/z) se mencionan como número adimensional, cuya intensidad es un porcentaje del pico base (intensidad relativa) Se mencionan señales de gran intensidad ($>5\%$) o características.

Análisis elemental: Los valores se indican como porcentajes en masa

[%] de los elementos citados. Se juzgaron auténticas las muestras en $\check{C}_{C,H,N} \leq 0.5\%$.

Ejemplo 10:

5 Procedimientos generales (GP)

Preparación de clorhidratos del éster alquilico de la glicina [GP 1]

Se introducen 1.2 equivalentes de cloruro de tionilo en 0.6 ml de alcohol por mmol de glicina, con enfriamiento en hielo a -10°C . Después de sacar del baño de hielo, se
10 agrega 1 equivalente de glicina en porciones. La mezcla se agita durante 2 horas, a reflujo. Después de enfriar a temperatura ambiente, se eliminan los excesos de alcohol y de cloruro de tionilo en un evaporador rotatorio. El sólido blanco que resulta se combina dos veces con el alcohol, y éste se elimina de nuevo en el evaporador rotatorio, para eliminar por completo todo el cloruro de tionilo adherido.

15

Preparación de los ésteres alquilicos del ácido formilaminoacético [GP 2]

1 equivalente del clorhidrato del éster alquilico de la glicina se suspende en 0.8 ml de formiato de etilo o de metilo por mmol de clorhidrato de éster alquilico de glicina. Se
20 agregan 130 mg de ácido toluensulfónico por mol de clorhidrato de éster alquilico de glicina, y la mezcla se hierve a reflujo. A continuación se agregan gota a gota 1.1 equivalentes de trietilamina a la solución hirviente, y la solución de reacción se agita durante la noche, a reflujo.

Después de enfriar a temperatura ambiente, el cloruro de amonio se separa por
25 filtración, el filtrado se evapora hasta un 20% de su volumen original y se enfría a -5

°C. Se separa por filtración el cloruro de amonio precipitado, se evapora el filtrado y se destila a 1 mbar.

Preparación del éster alquílico del ácido isocianoacético [GP 3]

5

Se introducen 1 equivalente de éster alquílico del ácido formilaminoacético y 2.7 equivalentes de diisopropilamina en DCM (10 ml por mmol de éster alquílico de ácido formilaminoacético) y se enfrían a -3°C en un baño de hielo. A continuación se agregan 1.2 equivalentes de cloruro de fosforilo, gota a gota, y la mezcla se agita durante una hora más a esta temperatura. Una vez quitado el baño de hielo y alcanzada la temperatura ambiente, la mezcla se hidroliza con cuidado con 1 ml de solución de carbonato de sodio al 20% por mmol de éster alquílico de ácido formilaminoacético. Después de unos 20 min se observa un vigoroso espumeo, y el matraz se debe enfriar con agua y hielo. Después de agitar a temperatura ambiente durante 60 minutos, se agregan más agua (1 mol por mmol de éster alquílico de ácido formilaminoacético) y DCM (0.5 ml por mmol de éster alquílico de ácido formilaminoacético). Se separan las fases, y la fase orgánica se lava dos veces con solución de Na_2CO_3 al 5%, y se seca sobre MgSO_4 . Se separa el solvente en un evaporador rotatorio, y el aceite café que queda se destila.

20

Preparación de los ésteres alquílicos del ácido (E)- y (Z)-2-formilamino-3-dialquil-2-propenolco [GP 4]

Se enfrían 1.05 equivalentes de *ter*-butanoato de potasio en 0.7 ml de THF por mmol de éster alquílico de ácido isocianoacético, hasta -78°C . Para ello, se agrega

25

lentamente una solución preparada con 1.0 equivalente de éster alquílico del ácido isocianoacético en 0.25 ml de THF por mmol, y la mezcla se agita durante 30 minutos a esta temperatura (hasta que la suspensión tenga color rosa). A continuación se agrega gota a gota una solución de 1.0 equivalente de cetona en 0.125 ml de THF por mmol.

- 5 Después de agitar 30 minutos a -78°C , la temperatura se eleva hasta la ambiente (1 h) y se agrega 1.05 equivalente de ácido acético glacial en una sola porción (solución amarilla), y la mezcla se agita durante 20 minutos más. El solvente se elimina en un evaporador rotatorio (temperatura de baño 40°C). El producto crudo se obtiene como un sólido. El sólido se suspende en 1.5 ml de éter dietílico por mmol, y se agrega 0.5 ml
- 10 de agua por equivalente. Se separan las fases claras, y la fase acuosa se extrae dos veces con éter dietílico. Las fases orgánicas combinadas se lavan con solución saturada de NaHCO_3 y se secan sobre MgSO_4 . Después de eliminar el solvente, se obtiene un sólido céreo. Los productos (E) y (Z) se pueden separar mediante cromatografía, con éter dietílico/pentano (4:1) como eluyente.

15

Preparación del éster alquílico del ácido 2-formilamino-3-dialquil-3-alquilsulfanilpropanoico [GP 5]

Se introduce 0.1 equivalente de butil litio en 50 ml de THF por mmol y se enfrían a 0°C .

- 20 A continuación se agregan 10 equivalentes del mercaptano, gota a gota. Después de 20 minutos de agitación, la solución se enfría hasta que la temperatura es de -40°C a 0°C , y se agregan lentamente 1 equivalente del éster alquílico del ácido 2-formilamino-3-dialquil-2-propenoico en 5 ml de THF por mmol. La mezcla se agita a la temperatura establecida durante 2 h, y a continuación se eleva la temperatura a 0°C , y la mezcla se
- 25 hidroliza con solución de hidróxido de sodio al 5%. Se separan las fases, y la fase

acuosa se extrae dos veces con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secan sobre MgSO_4 , y el solvente se elimina en un evaporador rotatorio. El mercaptano, que se introdujo en exceso, se puede separar por cromatografía con DCM/éter dietílico (6:1) como eluyente.

5

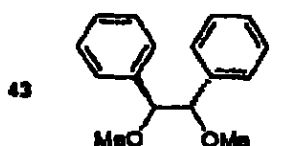
Ejemplo 11:

Procedimientos y datos analíticos especiales

A) (S,S)-(-)-1,2-dimetoxi-1,2-difeniletano ((S,S)-43)

10

A) (S,S)-(-)-1,2-dimethoxy-1,2-diphenylethane ((S,S)-43)



M = 242.32 g/mol

Se lavan 140 ml de NaH (al 60% en parafina) tres veces con pentano y se secan al alto vacío. El material resultante se suspende entonces en 5 ml de THF abs. Se agregan 250 mg (1.17 mmol) de (S,S)-(-)-2,2-difenil-2,2-etanodiol (42) disueltos en 3 ml de THF, gota a gota. Después de la adición, se agita la mezcla durante 30 minutos, a reflujo, y a continuación se enfría a 5 °C. 310 mg de sulfato de dimetilo se agregan lentamente, gota a gota, y la mezcla se agita durante 30 minutos más, en baño de hielo. Se quita el baño de hielo y la temperatura de la mezcla se eleva a la ambiente, con lo cual se

15

20

obtiene un sólido blanco viscoso, que se agita durante la noche a temperatura ambiente. La reacción se termina agregando 5 ml de solución saturada de NH_4 . Se separan las fases, y la fase acuosa se extrae dos veces con éter dietílico. Las fases orgánicas combinadas se lavan primero con solución saturada de NaHCO_3 y después con salmuera, y se secan sobre MgSO_4 . Después de eliminar el solvente en un evaporador rotatorio se obtiene un sólido incoloro, que se recristaliza en pentano (a -22°C). A continuación se obtiene el éter dimetilico en forma de agujas incoloras.

Rendimiento: 204 mg (0.84 mmol, 72% del teórico)

10 **pf:** 98.5 $^\circ\text{C}$ (Publicado: 99-100 $^\circ\text{C}$) [39]

GC: $R_t = 3.08$ min (OV-17, 160-10-260)

Espectro $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3):

$\delta = 7.15$ (m, 6H, H_{Ar}), 7.00 (m, 4 H, H_{Ar}), 4.31 (s, 2 H, CHOCH_3), 3.27 (s, 6 H, CH_3) ppm.

15

Espectro $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3):

$\delta = 138.40$ (C_{Ar} , cuart.), 128.06 ($4 \times \text{HC}_{\text{Ar}}$), 127.06 (HC_{Ar} , para), 87.98 (CH_3), 57.47 (HCOCH_3) ppm.

20 **Espectro IR (pastilla de KBr):**

$\nu = 3448$ (br m), 3082 (vw), 3062 (m), 3030 (s), 2972 (s), 2927 (vs), 2873 (s), 2822 (vs), 2583 (vw), 2370 (vw), 2179 (vw), 2073 (vw), 1969 (br m), 1883 (m), 1815 (m), 1760 (w), 1737 (vw), 1721 (vw), 1703 (w), 1686 (vw), 1675 (vw), 1656 (w), 1638 (vw), 1603 (m), 1585 (w), 1561 (w), 1545 (w), 1525 (vw), 1492 (s), 1452 (vs), 1349 (s), 1308 (m), 1275 (w), 1257 (vw), 1215 (vs), 1181 (m), 1154 (m), 1114 (vs), 1096 (vs), 1028 (m), 988 (s),

25

964 (s), 914 (m), 838 (s), 768 (vs), 701 (vs), 642 (m), 628 (s), 594 (vs), 515 (s) [cm⁻¹].

Espectro de masas (Cl, isobutano):

M/z [%] = 212 (M^+ 1- OMe, 16), 211, (M^+ - MeOH, 100), 165 (M^+ - Ph, 2), 121 (M^+ , 15), 91 (Bn^+ , 3), 85 (M^+ - 157, 8), 81 (M^+ - 161, 7), 79 (M^+ - 163, 6), 71 (M^+ - 171, 8).

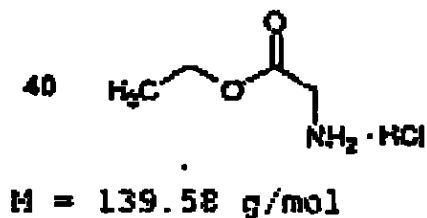
Análisis elemental:

calculado: C = 79.31, H = 7.49

10 encontrado: C = 79.12, H = 7.41

Los demás datos analíticos se apegan a los valores publicados [34].

B) Clorhidrato del éster etílico de la glicina (40)



15

De acuerdo con el GP 1, se hacen reaccionar 1000 ml de etanol con 130 g (1.732 mol) de glicina 39 y 247,3 g (2.08 mol) de cloruro de tionilo. Después de recrystalizar en etanol, se obtiene un sólido incoloro y acicular, que se seca bajo alto vacío.

20 **Rendimiento:** 218.6 g (1.565 mol, 90.4% del teórico)

GC: $R_t = 1.93 \text{ min}$ (OV-17, 60-10-260)

punto de fusión: 145 °C (Publicado: 144 °C) [48].

Espectro ^1H -NMR (300 MHz, CD_3OD)

L = 4.30 (q, $J = 7.14$, 2 H, OCH_2), 3.83 (s, 2 H, H_2CNH_2), 1.32 (tr, $J = 7.14$, 3 H, CH_3)

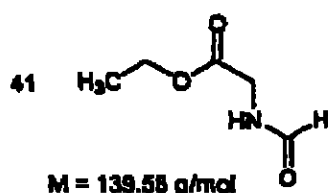
5 ppm.

Espectro ^{13}C -NMR (75 MHz, CD_3OD):

L = 167.53 ($\text{C}=\text{O}$), 63.46 (OCH_2), 41.09 (H_2CNH_2), 14.39 (CH_3) ppm.

10 Los demás datos analíticos concuerdan con los valores publicados [48].

C) Éster etílico de la *N*-formil glicina (41)



15 De acuerdo con el GP 2, se hacen reaccionar 218 g (1.553 mol) del clorhidrato del éster etílico de la glicina 40, con 223 mg de ácido toluensulfónico y 178 g de trietilamina, en 1.34 l de formiato de etilo. Después de destilar a 1 mbar, se obtiene un líquido incoloro.

20 **Rendimiento:** 184.0 g (1.403 mol, 90.3% del teórico)

GC: $R_t = 6.95$ min (CP-Sil 8, 60-10-300)

P. eb.: 117 °C/1 mbar (Publicado: 119-120 °C/1 mbar)[49]

Se obtiene una relación rotamétrica de 94:6 en torno al enlace N-CHO.

5 Espectro $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3):

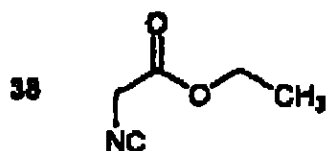
L = 8.25, 8.04 (s, d, $J = 11.81$, 0.94 H, 0.06 H, HC=O), 4.22 (dq, $J = 7.14$, 3.05, 2 H, OCH_2), 4.07 (d, $J = 5.50$, 2 H, $\text{H}_2\text{CC=O}$), 1.29 (tr, $J = 7.14$, 3 H, CH_3) ppm.

Espectro $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3):

10 L = 169.40 (OC=O); 161.43 (HC=O), 61.55 (OCH_2), 39.90 (H_2CNH_2), 14.10 (CH_3) ppm.

Los demás datos analíticos concuerdan con los valores publicados [49].

D) Éster etílico del ácido isocianoacético (38)



M = 113.12 g/mol

15

De acuerdo con el GP 3, se hicieron reaccionar 50 g (381 mmol) de éster etílico de formil glicina 41, 104 g (1.028 mol) de diisopropilamina y 70.1 g (457 mmol) de cloruro de fosforilo, en 400 ml de DCM. Después de destilar a 5 mbar, se obtiene un líquido ligeramente amarillento.

20

Rendimiento: 34.16 g (302 mmol, 79.3% de lo teórico)

GC: $R_t = 1.93$ min (OV-17, 50-10-260)

P. Eb.: 77 °C/5 mbar (Publicado: 89 a 91 °C/20 mbar)

[50]

5 **Espectro ^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3):**

δ = 4.29 (q, $J = 7.14$, 2 H, OCH_2), 4.24 (d, $J = 5.50$, 2 H, $\text{H}_2\text{CC}=\text{O}$), 1.33 (tr, $J = 7.14$, 3 H, CH_3) ppm.

Espectro ^{13}C -NMR (75 MHz, CDCl_3):

10 δ = 163.75 ($\text{OC}=\text{O}$), 160.87 (NC), 62.72 (OCH_2), 43.58 (H_2CNH_2), 14.04 (CH_3) ppm.

Espectro IR (capilar):

ν = 2986 (s), 2943 (w), 2426 (br vw), 2164 (vs, NC), 1759 (vs, C=O), 1469 (w), 1447 (w), 1424 (m), 1396 (vw), 1375 (s), 1350 (s), 1277 (br m), 1213 (vs), 1098 (m), 1032 (vs), 994 (m), 937 (vw), 855 (m), 789 (br m), 722 (vw), 580 (m), 559 (w) [cm^{-1}].

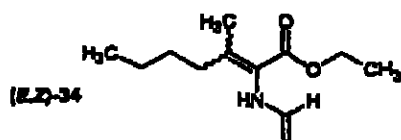
Espectro de masas (CI, isobutano):

m/z [%] = 171 (M^+ + isobutano, 6), 170 (M^+ + isobutano -1, 58), 114 (M^+ + 1, 100), 113 (M^+ , 1), 100 (M^+ - 13, 2), 98 (M^+ - CH_3 , 2), 87 (M^+ - $\text{C}_2\text{H}_5\text{I}$, 1), 86 (M^+ - C_2H_5 , 18), 84 (M^+ - 29, 2).

Los demás datos analíticos concuerdan con los valores publicados [50].

E) Éster etílico del ácido (E) y (Z)-2-formilamino-3-metil-2-octenolco ((E,Z)-34)

25



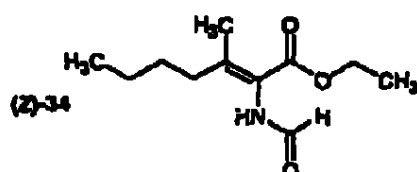
M = 227.31 g/mol

Según el método GP 4, se hicieron reaccionar 15 g (132 mmol) del éster etílico del ácido isocianoacético 38, 15.6 g (139 mmol) de *ter*-butanoato de potasio, 15.1 g (132 mmol) de 2-heptanona 37 y 8.35 g (139 mmol) de ácido acético glacial.

Los productos (*E*) y (*Z*) se separan entre sí por cromatografía con éter dietílico/pentano (4:1) como eluyente:

Rendimiento:	11.52 g	(50.7 mmol, 38.0% del teórico) (producto <i>Z</i>)
	9.07 g	(39.9 mmol, 30.2% del teórico) (producto <i>E</i>)
	1.32 g	(5.8 mmol, 4.4% del teórico) (fracción mezclada)

F) Éster etílico del ácido (*Z*)-2-formilamino-3-metil-2-octenoico ((*Z*)-34)



15	C:	$R_t = 12.96$ min	(CP-Sil 8, 80-10-300)
	P. fusión:	57 °C	(incoloro, amorfo)
	TLC:	$R_f = 0.32$	(éter:pentano – 4:1)
		$R_f = 0.34$	(DCM:éter – 4:1)

20 Se obtiene una relación rotamétrica de 65:35 en torno al enlace N-CHO.

Espectro $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3):

80

L = 8.21, 7.95 (d, d, $J = 1.38, 11.40, 0.65, 0.35$ H, $\underline{H}-C=O$), 6.80, 6.69 (br s, br d, $J = 11.40, 0.65, 0.35$ H, $\underline{HN}$), 4.22 (dq, $J = 1.10, 7.14$, 2H, ONH_2), 2.23 (dtr, $J = 7.97, 38.73$, 2 H, $C=CCH_2$), 2.20 (dde, $J = 1.10, 21.7$, 3 H, $C=CCH_3$), 1.45 (dquin, $J = 1.25, 7.97$, 2 H, CCH_2CH_2), 1.30 (dquin, $J = 4.12, 7.14$, 4 H, $CH_3CH_2CH_2$), 1.30 (m, 3 H, OCH_2CH_3), 0.89 (tr, $J = 7.00$, 3 H, CH_2CH_3) ppm.

Espectro ^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$):

L = 164.82, 164.36 ($OC=O$), 159.75 ($HC=O$), 152.72, 150.24 ($C=CNH$), 120.35, 119.49 ($C=CCH_3$), 61.11, 60.89 (OCH_2), 35.82, 35.78 (CH_2), 31.80, 31.72 (CH_2), 27.21, 26.67 (CH_2), 22.45, 22.42 (CH_2), 19.53, 19.17 ($C=CCH_3$), 14.18 (OCH_2CH_3), 13.94, 13.90 (CH_2CH_3) ppm.

Espectro IR (pastilla de KBr):

$\nu = 3256$ (vs), 2990 (w), 2953 (w), 2923 (m), 2872 (w), 28 (w), 2181 (br vw), 1711(vs, $C=O$), 1659 (vs, $OC=O$), 1516 (s), 1465 (s), 1381 (s), 1310 (vs), 1296 (vw), 1269 (m), 1241 (s), 1221 (s), 1135 (w), 1115 (vw), 1032 (vs), 1095 (s), 1039 (m), 884 (m), 804 (m), 727 (vw), 706 (vw), 590 (w), 568 (vw) [cm^{-1}].

Espectro de masas (E1, 70 eV):

M/z [%] = 227 (M^+ , 19), 182 ($M^+ - EtOH^+$, 24), 181 ($M^+ - EtOH$, 100), 170 ($M^+ - 57$, 9), 166 ($M^+ - 61$, 8), 156 ($M^+ - 71$, 5), 154 ($M^+ - HCO_2Et^+$, 6), 153 ($M^+ - HCO_2Et$, 13), 152 ($M^+ - HCO_2Et - 1$, 13), 142 ($M^+ - 85$, 15), 139 ($M^+ - HCO_2Et - CH_3 + 1$, 8), 138 ($M^+ - HCO_2EtCH_3$, 65), 126 ($M^+ - HCO_2Et - CHO + 2$, 16), 125 ($M^+ - HCO_2Et - CHO + 1$, 34), 124 ($M^+ - HCO_2Et - CHO$, 51), 114 ($M^+ - 113$, 36), 111 ($M^+ - HCO_2Et - HNCHO + 1$, 17), 110 ($M^+ - HCO_2Et - HNCHO$, 36), 109 ($M^+ - HCO_2Et - HNCHO - 1$, 20), 108 (M^+

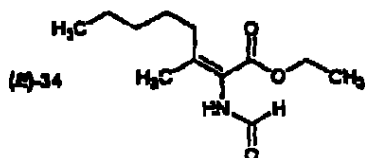
HCO₂Et-HNCHO - 2,10), 98 (M⁺ - 129, 6), 97 (M⁺ - 130,9), 96 (M⁺ - 131, 12), 82(M⁺ - 145, 10), 68 (M⁺ - 159, 48), 55 (M⁺ - 172, 12).

Análisis elemental:

5 Calculado: C = 63.41, H = 9.31, N = 6.16

Encontrado: C = 63.51, H = 9.02, N = 6.15

G) Éster etílico del ácido (E)-2-formilamino-3-metil-2-octanolco ((E)-34)



GC:	R _t = 13.71 min	(CP-Sil 8, 80-10-300)
mp.:	53 °C	(colourless, amorphous)
TLC:	R _f = 0.20	(ether:pentane - 4:1)
	R _f = 0.26	(DCM:ether - 4:1)

10

GC: R_t = 13.71 min (CP-Sil 8, 80-10-300)

P. fusión: 53 °C (incoloro, amorfo)

TLC: R_f = 0.20 (éter:pentano - 4:1)

R_f = 0.26 (DCM:éter - 4:1)

15

Se obtuvo una relación rotamétrica de 65:35 en torno al enlace N-CHO.

Espectro ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):

L = 8.16, 7.96 (dd, J = 1.64, 11.68, 0.65, 0.35 h, HC=O), 6.92, 6.83 (br s, br d, J =

20 11.68, 0.65, 0.35 H, HN), 4.23 (dq, J = 0.82, 7.14, 2 H, OCH₂), 2.56 (dtr, J = 7.96,

18.13, 2 H, C=CCH₂), 1.90 (dd, $J = 0.55$, 39.55, 3 H, C=CCH₃), 1.51 (m, 2 H, CCH₂CH₂), 1.32 (dquin, $J = 2.48$, 7.14, 4 H, CH₃CH₂CH₂), 1.32 (m, 3H, OCH₂CH₃), 0.90 (dtr, $J = 3.57$, 1.14, 3 H, CH₂CH₃) ppm.

5 **Espectro ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃):**

δ = 164.75, 164.14 (OC=O), 158.96 (HC=O), 151.38, 150.12 (C=CNH), 120.74, 119.48 (C=CH₃), 61.10, 60.90 (OCH₂), 35.59 (CH₂), 31.90 (CH₂), 28.09, 28.04 (CH₂), 22.48 (CH₂), 20.89 (C=CCH₃), 14.17 (OCH₂CH₃), 13.99 (CH₂CH₃) ppm.

10 **Espectro IR (pastilla de KBr):**

ν = 3276 (vs), 2985 (w), 2962 (w), 2928 (m), 2859 (m), 2852 (w), 1717 (vs, C=O), 1681 (s, OC=O), 1658 (vs, OC=O), 1508 (s), 1461 (s), 1395 (s), 1368 (vw), 1301 (vs), 1270 (w), 1238 (m), 1214 (s), 1185 (m), 1127 (m), 1095 (s), 1046 (m), 1027 (w), 932 (m), 886 (s), 793 (m), 725 (br s), 645 (m), 607 (m), 463 (w) [cm⁻¹].

15

Espectro de masas (E1, 70 eV):

M/z [%] = 227 (M⁺, 19), 182 (M⁺ - EtOH + 1, 20), 181 (M⁺ - EtOH, 100), 170 (M⁺ - 57, 8), 166 (M⁺ - 61, 8), 156 (M⁺ - 71, 7), 154 (M⁺ - HCO₂Et + 1, 6), 153 (M⁺ - HCO₂Et, 14), 152 (M⁺ - HCO₂Et + 1, 6), 153 (M⁺ - HCO₂Et, 14), 152 (M⁺ - HCO₂Et - 1, 12), 142 (M⁺ - 85, 151), 139 (M⁺ - HCO₂Et - CH₃ + 1, 8), 138 (M⁺ - HCO₂Et - CH₃, 58), 126 (M⁺ - HCO₂Et - CHO + 2, 13), 125 (M⁺ - HCO₂Et - CHO + 1, 32), 124 (M⁺ - HCO₂Et - CHO, 46), 114 (M⁺ - 113, 31), 111 (M⁺ - HCO₂Et - HNCHO m1, 18), 108 (M⁺ - HCO₂Et - HNCHO - 2, 9), 98 (M⁺ - 129, 5), 97 (M⁺ - 130, 7), 96 (M⁺ - 131, 11), 93 (M⁺ - 134, 7), 82 (M⁺ - 145, 9), 69 (M⁺ - 158, 6), 68 (M⁺ - 159, 43), 55 (M⁺ - 145, 9), 69 (M⁺ - 158, 6), 68 (M⁺ - 159), 43, 55 (M⁺ - 172, 10).

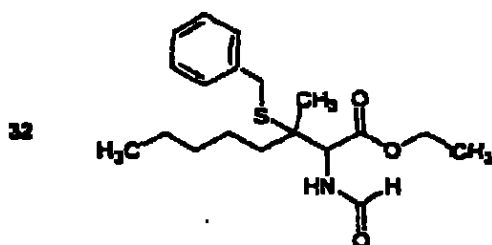
Análisis elemental:

Calculado: C = 63.41, H = 9.31, N = 6.16

Encontrado: C = 63.23, H = 9.38, N = 6.10

5

H) Éster etílico del ácido 3-bencilulfanil-2-formilamino-3-metiloctanoico (32)



M = 351.51 g/mol

De acuerdo con el GP 5, se hacen reaccionar 0.28 ml (0.44 mmol) de n-butil litio, 5.5 g (44 mmol) de bencil mercaptano 35 y 1 g (4.4 mmol) del éster etílico del ácido 2-formilamino-3-metil-2-octenoico (34) en 40 ml de THF abs (-78 °C → Temp. ambiente). El aceite incoloro que resulta se purifica con cromatografía en columna con DCM/éter (6:1), con lo cual se obtiene un aceite incoloro, de gran viscosidad.

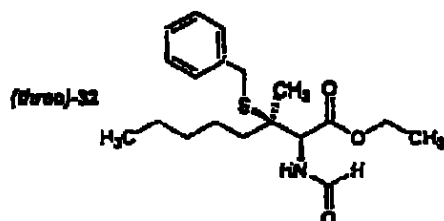
15 **Rendimiento:** 1.51 g (43 mmol, 98% del teórico)

TLC: R_f = 0.51 (DCM:éter – 6:1)

Los diastereómeros resultantes se pueden separar entre sí mediante HPLC preparativa, o por cristalización en pentano/etanol (10:1).

20 **J) Diastereómero *treo* ((*treo*)-32):**

J) three Diastereomer ((three)-32):



mp.: 75 °C (colourless, acicular, crystalline)
 de: > 96% (according to ^{13}C -NMR)
 HPLC_{prep}: 19.38 min (ether:pentane - 85:15)

P. fusión: 75 °C (incolore, acicular, cristalino)

de: > 96% (según ^{13}C -NMR)

HPLC_{prep}: 19.38 min (éter:pentano - 85:15)

5 Se obtiene una relació rotamétrica de 91.9 en torno al enlace N-CHO

Espectro ^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3):

10 L = 8.22, 7.98 (s, d, $J = 11.54$, 0.91, 0.09 H, $\text{HC}=\text{O}$), 7.21 – 7.32 (cz, 5 H, CH_ar), 6.52, 6.38 (dm, $J = 8.66$, 0.91, 0.09 H, HN), 4.74 (d, $J = 8.66$, 1 H, CHNH), 4.24 (ddq, $J = 17.85$, 10.71, 7.14, 2 H, OCH_2), 3.71 (s, 2 H, SCH_2), 1.56 (m, 3H, SCCH_3), 1.45 (dquin, 1.25, 7.97, 2 H, CCH_2CH_2), 1.20 – 1.45 (cz, 11 H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2+\text{OCH}_2\text{CH}_3$), 0.89 (dtr, $J = 3.3$, 7.00, 3 H, CH_2CH_3) ppm.

Espectro ^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3):

15 L = 170.37 ($\text{OC}=\text{O}$), 160.90 ($\text{HC}=\text{O}$), 137.31 ($\text{C}_\text{Ar, quat}$), 129.31 (HC_Ar), 128.81 (HC_Ar), 127.41 ($\text{HC}_\text{Ar, para}$), 61.94 (OCH_2), 57.00 (CHNH), 52.30 (CS), 38.59 (CH_2), 33.31 (CH_2), 32.42 (CH_2), 24.00 (CH_2), 22.92 (CH_2), 22.51 (SCCH_3), 14.54 (OCH_2CH_3), 14.42 (CH_2CH_3) ppm.

Espectro infrarrojo (pastilla de KBr):

$\nu = 3448$ (m), 3184 (br vs), 3031 (m), 2975 (m), 2929 (s), 2899 (w), 2862 (m), 1954 (w), 1734 (vs, C=O), 1684 (vs, OC=O), 1601 (w), 1561 (s), 1495 (m), 1468 (s), 1455 (m),
5 1296 (vw), 1441 (w), 1381 (vs), 1330 (s), 1294 (m), 1248 (s), 1195 (vs), 1158 (w), 1126 (s), 1096 (s), 1070 (w), 1043 (vw), 1028 (w), 1008 (s), 958 (m), 919 (w), 854 (s), 833 (m), 783 (s), 715 (vs), 626 (vw), 626 (m), 567 (vw), 483 (s) [cm^{-1}].

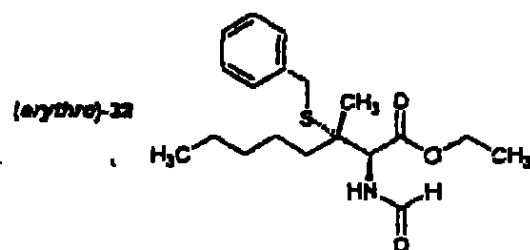
Espectro de masas (E1, 70 eV):

10 M/z [%] = 351 (M^+ , 1), 324 ($M^+ - C_2H_5$, 1), 306 ($M^+ - C_2H_5OH - 1$, 1), 278 ($M^+ - 73$, 1), 250 ($M^+ - HCO_2Et - HCO$, 1), 223 ($M^+ - 128$, 5), 222 ($M^+ - 129$, 16), 221 ($M^+ - EtO_2CCHNHCHO$, 100), 184 ($M^+ - 167$, 6), 91 ($M^+ - 260$, 71).

Análisis elemental:

15 **Calculado:** C = 64.92, H = 8.32, N = 3.98
Encontrado: C = 64.88, H = 8.40, N = 3.92.

K) Diastereómero *eritro* (*eritro*)-32:



20 (*erythro*) = (*eritro*)>

Líquido transparente y aceitoso

de: 82% (de acuerdo con ^{13}C -NMR)

HPLC_{prep}: 20.61 min (éter:pentano – 85:15)

5

Se obtiene una relación rotamétrica de 91:9 en torno al enlace N-CHO.

Espectro ^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3):

L = 8.22, 7.97 (s, d, $J = 11.54$, 0.91, 0.09 H, $\text{HC}=\text{O}$), 7.20 – 7.34 (cz, 5 h, CH_{ar}), 6.61,
 10 6.43 (br, dm, $J = 9.34$, 0.91, 0.09 H, HN), 4.74 (d, $J = 9.34$, 1H, CHNH), 4.24 (ddq, $J =$
 17.85, 10.71, 7.14, 2 H, OCH_2), 3.77 /d, $J = 11.54$, 1 H, SCHH), 3.69 (d, $J = 11.53$, 1 H,
 SCHH), 1.70 (m, 2 H, CH_2), 1.52 (m, 2 H, CH_2), 1.17-1.40 (cz, 10 H, $\text{CH}_3\text{C} + 2 \times \text{CH}_2 +$
 OCH_2CH_3), 0.90 (tr, $J = 7.14$, 3 H, CH_2CH_3) ppm.

15 **Espectro ^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3):**

● L = 169.87 ($\text{OC}=\text{O}$), 160.49 ($\text{HC}=\text{O}$), 137.05 ($\text{C}_{\text{Ar, quart}}$), 128.91 (HC_{Ar}), 128.40 (HC_{Ar}),
 16.99 ($\text{HC}_{\text{Ar, para}}$), 61.52 (OCH_2), 56.81 (CHNH), 51.91 (CS), 37.51 (CH_2), 32.83 (CH_2),
 32.13 (CH_2), 23.65 (CH_2), 23.19 (CH_2), 22.55 (SCCH_3), 14.11 (OCH_2CH_3), 14.03
 (CH₂CH₃) ppm. <Note: at the middle of this paragraph, maybe the correct
 20 underlining is "..... 61.52 OCH₂, 56.81....">

Espectro IR (capilar)

v = 3303 (br vs), 3085 (vw), 3062 (w), 3029 (m), 2956 (vw), 2935 (vw), 2870 (w), 2748
 (w), 1949 (br w), 1880 (br w), 1739 (vs, C=O), 1681 (vs, OC=O), 1603 (m), 1585 (vw),
 25 1496 (br, vs), 1455 (vs), 1381 (br vs), 1333 (s), 1197 (br, vs), 1128 (w), 1095 (m), 1070

(s), 1030 (vs), 971 (br w), 918 (m), 859 (s), 805 (vw), 778 (m), 714 (vs), 699 (vw), 621 (w), 569 (w), 484 (s) [cm^{-1}]

Espectro de masas (E1, 70 eV):

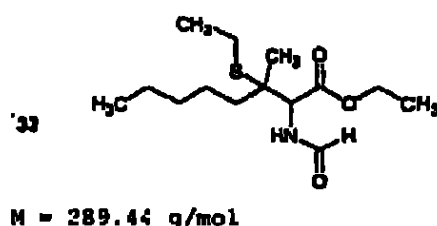
5 $M/z = 351 (M^+, 1), 324 (M^+, - C_2H_6), 1), 306 (M^+ - C_2H_5OH-1, 1), 278 M^+ - 73, 1), 250 (M^+ - HCO_2Et - HCO, 1), 223 (M^+ - 128, 6), 222 (M^+ - 129, 17), 221 (M^+ - EtO_2CCHNHCHO, 100), 184 (M^+ - 167, 6), 91 (M^+ - 260, 70).$

Análisis elemental:

10 **Calculado:** C = 64.92, H = 8.32, N = 3.98

Encontrado: C = 64.50, H = 8.12, N = 4.24

L) Éster etílico del ácido 3-etilsulfanil-2-formilamino-3-metiloctanoico (33)



15 $M = 289.44 \text{ g/mol}$

Siguiendo el método GP 5 se hicieron reaccionar 0.28 ml (0.44 mmol) de *n*-butil litio, 2.73 g (44 mmol) de etil mercaptano 36 y 1 g (4.4 mmol) del éster etílico del ácido (*E*)-2-formilamino-3-metil-2-octenoico (E-34) en 40 ml de THF abs. ($-78^\circ\text{C} \rightarrow$ temperatura ambiente). Se obtiene un aceite incoloro, que se purifica por cromatografía en columna con DCM/éter (6:1). El producto que se obtiene es un aceite incoloro y viscoso.

20

88

Rendimiento: 1.05 g (36.3 mmol, 82% del teórico)

de: 14% (de acuerdo con ^1H y con ^{13}C -NMR)

TLC: $R_f = 0.49$ (DCM:éter – 4:1)

5

Se obtiene una relación rotamétrica de 91:9 en torno al enlace N-CHO.

Espectro ^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3 , mezcla de diastereómeros):

10 L = 8.26 (s, 0.91 H, $\text{HC}=\text{O}$), 8.02 (d, $J = 11.82 + d$, $J = 11.81$, 0.09 H, $\text{HC}=\text{O}$), 6.79 (d, $J = 9.34 + d$, $J = 8.71$, 0.91 H, HN), 6.55 (m, 0.09 H, HN), 4.77 (d, $J = 9.34$, 0.57 H, CHNH), 4.64 (d, $J = 8.71$, 0.43 H, CHNH), 4.22 (m, 2 H, OCH_2), 2.50 (m, 2 H, SCH_2), 1.43-1.73 (cz, 4H, 2 x CH_2), 1.20 – 1.37 (cz, 10 H), 1.18 (tr, $J = 7.42 + \text{tr}$, $J = 7.00$, 3H, SCH_2CH_3), 0.90 (dtr, $J = 4.71$, 7.14, 3H, CH_2CH_3) ppm.

15 **Espectro ^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3 , mezcla de diastereómeros):**

L = 170.36, 170.25 ($\text{OC}=\text{O}$), 160.98, 160.93 ($\text{HC}=\text{O}$), 61.74, 61.70 (OCH_2), 57.15, 57.02 (CHNH), 51.19 (SC_{quant}), 38.66, 37.86 (CH_2 , 32.51, 32.42 (CH_2), 23.94 (CH_2), 23.45, 22.50 (SCCH_3), 22.90, 22.85 (CH_2), 22.17, 22.11 (CH_2), 14.44, 14.41 (OCH_2CH_3), 14.38, 14.36 (SCH_2CH_3), 14.27, 14.25 (CH_2CH_3) ppm.

20

Espectro IR (capilar):

25 L = 3310 (br s), 2959 (s), 2933 (vs), 2871 (s), 2929 (s), 2746 (br w), 1739 (vs, $\text{C}=\text{O}$), 1670 (vs, $\text{OC}=\text{O}$), 1513 (br s), 1460 (m), 1468 (m), 1381 (s), 1333 (m), 1298 (vw), 1262 (w), 1196 (vs), 1164 (vw), 1127 (m), 1096 (m), 1070 (w), 1030 (s), 978 (w), 860 (m), 833 (m), 727 (br m) [cm^{-1}].

Espectro de masas (EI, 70 eV):

M/z [%] = 289 (M^+ , 1), 260 ($M^+ - C_2H_5$, 1), 244 ($M^+ - C_2H_5OH-I$, 1), 228 ($M^+ - SC_2H_5$, 1), 188 ($M^+ - HCO_2Et-HCO$, 1), 161 ($M^+ - 128$, 5), 160 ($M^+ - 129$, 11), 159 ($M^+ - EtO_2CCHNHCHO$, 100), 97 ($M^+ - 192$, 11), 89 ($M^+ - 200$, 11), 75 ($M^+ - 214$, 5), 55 ($M^+ - 214$, 14) .

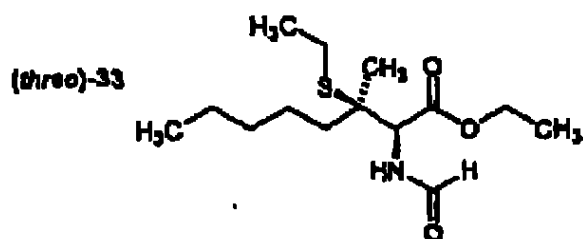
Análisis elemental:

Calculado: C = 58.10, H = 9.40, N = 4.84

10 Encontrado: C = 57.97, H = 9.74, N = 5.13

El diastereómero *threo* (*threo*)-33 se pudo obtener con pureza elevada, por cristalización en pentano/etanol durante 30 días.

15 **M) Diastereómero ((*threo*)-33):**



de: 86% (según ^{13}C -NMR)

P. fusión: 45.5 °C (incoloro, cristalino)

20 Se obtuvo una relación rotamétrica de 91:9 en torno al enlace N-CHO.

90 ~~91~~

Espectro ^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3):

L = 8.26, 8.01 (br, s, dd, $J = 11.81$ H, 0.91, 0.09 H, $\text{HC}=\text{O}$), 6.61, 6.40 (dm, $J = 9.06$, 0.91, 0.09 H, HN), 4.77 (d, $J = 9.34$), 0.57 H, CHNH), 4.22 (ddq, $J = 7.14$, 10.72, 17.79, 2 H, OCH_2), 2.50 (ddq, $J = 7.42$), 10.72, 27.36, 2 H, SCH_2), 1.42 – 1.76 (cz, 4 H, 2 x CH_2), 1.24-1.38 (cz, 10 H), 1.18 (dtr, $J = 3.3$, 7.42, 3 H, SCH_2CH_3), 0.90 (tr, $J = 7.14$, 3 H, CH_2CH_3) ppm.

Espectro ^{13}C -NMR (75 MHz, CDCl_3):

L = 170.13 ($\text{OC}=\text{O}$), 160.71 ($\text{HC}=\text{O}$), 61.50 (OCH_2), 56.85 (CHNH), 50.97 (SC_{quart}), 37.64 (CH_2), 32.22 (CH_2), 23.66 (CH_2), 23.47 (SCCH_3), 22.60 (CH_2), 21.81 (CH_2), 14.09 (OCH_2CH_3), 14.07 (SCH_2CH_3), 13.93 (CH_2CH_3) ppm.

Espectro IR (pastilla de KBr):

$\nu = 3455$ (m), 3289 (br s), 3036 (w), 2981 (s), 2933 (vs), 2860 (vs), 2829 (s), 2755 (br m), 2398 (vw), 2344 (vw), 2236 (vw), 2062 (w), 1737 (vs, $\text{C}=\text{O}$), 1662 (vs, $\text{OC}=\text{O}$), 1535 (s), 1450 (m), 1385 (s), 1373 (s), 1334 (vs), 1267 (m), 1201 (vs), 1154 (m), 1132 (s), 1118 (w), 1065 (m), 1050 (w), 1028 (s), 1016 (m), 978 (m), 959 (vw), 929 (w), 896 (m), 881 (m), 839 (w), 806 (m), 791 (m), 724 (s), 660 (m), 565 (m) [cm^{-1}].

Espectro de masas (CI, isobutano):

M/z [%] = 346 ($M^+ + \text{isobutano} - 1$, 2), 292 ($M^+ + 3$, 6), 291 ($M^+ + 2$, 17), 290 ($M^+ + 1$, 100), 245 ($M^+ - \text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$, 1), 228 ($M^+ - \text{SC}_2\text{H}_5$), 6, 159 ($M^+ - \text{EtO}_2\text{CCHNHCHO}$, 8).

25 Análisis elemental:

Calculado: C = 58.10, H = 9.40, N = 4.84

Encontrado: C = 58.05, H = 9.73, N = 4.76

En este caso fue posible obtener el diastereoisómero (*eritro*)-33 sólo con *de* de 50%,
5 por cristalización del (*treo*)-33; no se hizo análisis aparte para éste.

Lista de abreviaturas

	GP	procedimiento general
10	abs.	absoluto
	eq.	equivalente
	AcCl	cloruro de acetilo
	Ar	aromático
	calc.	calculado
15	Bn	bencilo
	Brine	solución saturada de NaCl
	BuLi	butil litio
	TLC	cromatografía en capa delgada
	DIPA	diisopropilamina
20	DCM	diclorometano
	<i>de</i>	exceso diastereomérico
	DMSO	sulfóxido de dimetilo
	<i>dr</i>	relación diastereomérica
	<i>ee</i>	exceso enantiomérico
25	Et	etilo

	<i>et al.</i>	et altera
	GC	cromatografía de gases
	fd.	encontrado
	sat.	saturado
5	HPLC	cromatografía líquida de alta presión <here It should be: "high performance liquid chromatography" and not "high-pressure....". If that is the case, please put the translation as "cromatografía líquida de alto rendimiento"
	IR	infrarrojo
	conc.	concentrado, concentrada
10	Lit.	referencia bibliográfica
	Me	metilo
	min	minuto
	MS	espectroscopia de masas
	NMR	resonancia magnética nuclear
15	Me	metilo
	quart.	cuaternario <here It should say "quartet" according to page 78; If this is the case, please put the translation as "cuartete">
	Pr	propilo
	R	grupo o residuo orgánico
20	RT	temperatura ambiente
	P.eb.	punto de ebullición
	P.F.	punto de fusión
	TBS	ter-bitildimetilsilil
	THF	tetrahidrofurano
25	TMS	trimetilsilil

TsOH ácido toluensulfónico
v volumen

Lista de referencias bibliográficas

- 1.^[1] D. Enders, R. W. Hoffmann, *Ch. i. u. Z.* **1985**, *19*, 177.
- 2.^[1] L. Pasteur, *Ann. Chim.* **1848**, *24*, 442.
- 5 3.^[1] J. A. Le Bel, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1874**, *22*, 337.
- 4.^[1] J. H. van't Hoff, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1875**, *23*, 295.
- 5.^[1] T. Laue, A. Plagens, *Namen- und Schlagwort-Reaktionen der Organischen Chemie*,
B. G. Teubner Verlag Stuttgart **1998**.
- 6.^[1] R. Brückner, *Reaktionsmechanismen*, Spektrum Akademischer Verlag Heidelberg
10 **1996**.
- 7.^[1] E. E. Bergmann, D. Ginsburg, R. Rappo, *Org. React.* **1959**, *10*, 179.
- 8.^[1] T. Hudlicky, J. D. Price, *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 1467.
- 9.^[1] H. Scherer, *Dissertation*, RWTH Aachen, **1991**.
- 10.^[1] S. G. Pyne, P. Bloem, S. L. Chapman, C. E. Dixon, R. Griffith, *J. Org. Chem* **1990**,
15 *55*, 1086.
- 11.^[1] E. S. Gubnitskaya, L. P. Peresypkina, L. I. Samarai, *Russ. Chem. Rev.* **1990**, *59*,
807.
- 12.^[1] T. Otten, *Dissertation*, RWTH Aachen, **2000**.
- 13.^[1] D. Enders, H. Wahl, W. Bettray, *Angev. Chem.* **1995**, *107*, 527.
- 20 14.^[1] V. S. Martin, M. T. Ramirez, M. S. Soler, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 763.
- 15.^[1] W. Amberg, D. Seebach, *Chem. Ber.* **1990**, *123*, 2250.
- 16.^[1] D. Enders, K. Heider, G. Raabe, *Angew. Chem.* **1993**, *105*, 592.
- 17.^[1] A. Kamimura, H. Sasatani, T. Hashimoto, T. Kawai, K. Hori, N. Ono, *J. Org. Chem.*
1990, *55*, 3437.
- 25 18.^[1] W. D. Rudolf, R. Schwarz, *Wiss. Z.-Martin-Luther Univ. Halle-Wittenberg, Math.*

Naturwiss. Reihe 1989, 38, 25.

19.^[1] K. Tomioka, A. Muraoka, M. Kanai, *J. Org. Chem.* 1995, 60, 6188.

20.^[1] T. Naito, O. Miyata, T. Shinada, I. Ninomiya, *Tetrahedron* 1997, 53, 2421.

21.^[1] a) D. A. Evans, D. M. Ennis, D. J. Mathre, *J. Am. Chem. Soc.* 1982, 104, 1737

5 b) D. A. Evans, K. T. Chapman, J. Bisaha, *J. Am. Chem. Soc.* 1988, 110, 1238.

22.^[1] A. A. Schelppnik, F. B. Zienty, *J. Org. Chem.* 1984, 39, 1910.

23.^[1] T. Mukaiyama, K. Suzuki, I. Ikegawa, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 1982, 55, 3277.

24.^[1] *CD Römpp Chemie Lexikon – Version 1.0*, Stuttgart/New York: Georg Thieme Verlag 1995.

10 25.^[1] A. Kumar, R. W. Salunkhe, R. A. Rane, S. Y. Dike, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* 1991,, 485.

26.^[1] H. Wynberg, H. Hiemstra, *J. Am. Chem. Soc.* 1981, 103, 417.

27.^[1] T. Mukaiyama, T. Izawa, K. Saigo, H. Takei, *Chem. Lett.* 1973, 355.

28.^[1] D. A. Evans, M. C. Willis, J. N. Johnston, *Org. Lett.* 1999, 1, 865.

15 29.^[1] S. Kanemasa, Y. Oderaotoshi, E. Wada, *J. Am. Chem. Soc.* 1999, 121, 8675.

30.^[1] B. L. Feringa, E. Keller, N. Veldman, A. L. Speck, *Tetrahedron Asymmetry* 1997, 8, 3403.

31.^[1] M. Shibasaki, T. Arai, H. Sasai, *J. Am. Chem. Soc.* 1998, 120, 4043.

32.^[1] K. Tomioka, *Synthesis* 1990, 541.

20 33.^[1] K. Tomioka, N. Nishimura, M. Ono, Y. Nagaoka, *J. Am. Chem. Soc.* 1997, 119, 12974.

34.^[1] K. Tomioka, M. Shindo, K. Koga, *J. Org. Chem.* 1998, 63, 9351.

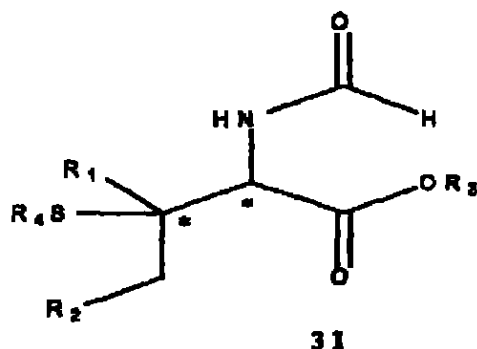
35.^[1] C. H. Wong, W. K. C. Park, M. Auer, H. Jasche, *J. Am. Chem. Soc.* 1998, 118, 10150.

25 36.^[1] I. Ugi, R. Obrecht, R. Hermann, *Synthesis* 1985, 400.

- 37.^[1] I. Ugi, U. Fetzer, U. Eholzer, H. Knupper, K. Offermann, *Angew. Chem.* **1985**, *11*, 492.
- 38.^[1] I. Maeda, K. Togo, R. Yoshida, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1971**, *44*, 1407.
- 39.^[1] U. Schöllkopf, R. Meyer, *Liebigs Ann. Chem.* **1981**, 1469.
- 5 40.^[1] U. Schöllkopf, R. Meyer, *Liebigs Ann. Chem.* **1977**, 1174.
- 41.^[1] U. Schöllkopf, F. Gerhart, R. Schöder, *Angew. Chem.* **1989**, *87*, 701.
- 42.^[1] U. Schöllkopf, F. Gerhart, R. Schöder, D. Hoppe, *Liebigs Ann. Chem.* **1972**, 766, 1174.
- 43.^[1] R. K. Olsen, A. Srinivasan, K. D. Richards, *Tetrahedron Lett.* **1976**, *12*, 891.
- 10 44.^[1] T. Naito, O. Miyata, T. Shinada, I. Ninomiya, T. Date, K. Okamura, S. Inagaki, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 6556.
- 45.^[1] D. N. Reinhoudt, V. Van Axel Castelli, A. Dalla Cort, L. Mandolini, L. Schaffino, *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 1193.
- 46.^[1] D. Enders, B. B. Lohray, *Angew. Chem.* **1987**, *99*, 360.
- 15 47.^[1] D. Enders, B. B. Lohray, *Angew. Chem.* **1998**, *100*, 594.
- 48.^[1] *Beilstein* **4**, *1*, 342.
- 49.^[1] R. G. Jones, *J. Am. Chem. Soc.* **1949**, *71*, 644.
- 50.^[1] I. Maeda, K. Togo, R. Yoshida, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1971**, *44*, 1407.

Reivindicaciones

1. Un proceso para producir un compuesto de la fórmula general 31



5 en donde

R1, R2 y R3 son independientes entre sí y se seleccionan entre

alquilo C₁₋₁₀, saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, mono o
10 polisustituido o no sustituido; y

* indica un centro estereoselectivo,

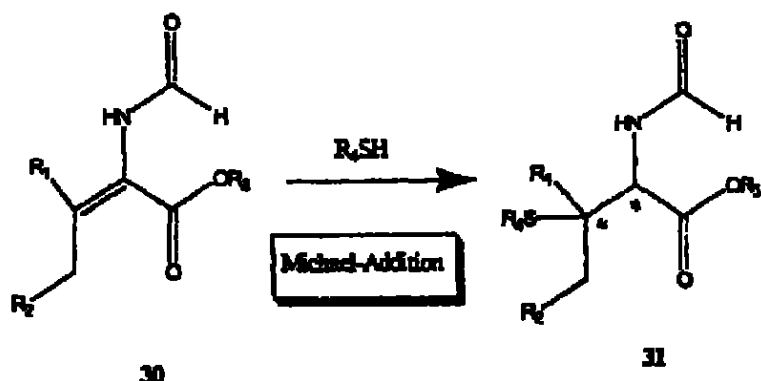
R4 se selecciona entre:

15

alquilo C₁₋₁₀, saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, mono o
polisustituido o no sustituido; cicloalquilo C₃₋₆, saturado o no saturado, no
sustituido o mono o polisustituido; arilo o heteroarilo, cada uno no sustituido o

mono o polisustituido; o arilo, cicloalquilo C₃₋₈ o heteroarilo, cada uno no sustituido o mono o polisustituido, enlazado a través de un alquilo C₁₋₃ saturado o no saturado;

- 5 en donde se hace reaccionar un compuesto de la fórmula general 30 bajo las condiciones de adición de *Michael*, con un compuesto de la fórmula general R₄SH, de acuerdo con la reacción I a continuación:



Adición de *Michael*

Reacción I

donde se usan los compuestos de la fórmula R₄SH como tiolatos de litio, o se convierten en tiolatos de litio durante o antes de la reacción I, y/o catalizadores quirales, seleccionados entre: reactivos quirales auxiliares, en particular el diéter S,S)-1,2-dimetoxi-1,2-difeniletano; se usan ácidos de Lewis y/o bases de Brønsted, o combinaciones de los mismos, y opcionalmente después se hidrolizan con bases, en particular con NaOH, y se purifican opcionalmente, de preferencia por cromatografía de columna.

2. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque se usan los compuestos de la fórmula R_4S como tiolatos de litio, o se convierten en tiolatos de litio durante o antes de la reacción I.
5
3. Un proceso de acuerdo con alguna de las reivindicaciones 1 o 2, caracterizado porque se usa el butil litio ($BuLi$) antes de la reacción I, para convertir los compuestos de la fórmula R_4SH en tiolatos de litio, de preferencia en una relación equivalente de $BuLi:R_4SH$ entre 1:5 y 1:20, en particular 1:10, y se hace reaccionar con R_4SH y/o la reacción procede a temperaturas de $\leq 0^\circ C$ y/o en un solvente orgánico, en particular tolueno, éter, THF o DCM, en especial THF.
10
4. Un proceso de acuerdo con alguna de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque al inicio de la reacción I, la temperatura de reacción es $\leq 0^\circ C$, de preferencia entre -70 y $-80^\circ C$, en particular $-78^\circ C$, y, durante el curso de la reacción I, se ajusta la temperatura a la temperatura ambiente, o la temperatura de reacción al inicio de la reacción I es de $\leq 0^\circ C$, de preferencia entre -30 y $-20^\circ C$ y, durante el curso de la reacción I, la temperatura se ajusta a entre $-20^\circ C$ y $-10^\circ C$, en particular $-15^\circ C$.
15
20
5. Un proceso de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado porque la reacción I se lleva a cabo en un solvente orgánico, de preferencia en tolueno, éter, THF o DCM, en particular THF, o en un solvente no polar, en

particular DCM o tolueno.

6. Un proceso de acuerdo con alguna de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado porque se separan los diastereómeros después de la reacción I, de preferencia mediante HPLC preparativa o cristalización, en particular usando el solvente pentano/etanol (10:1) y enfriando.

7. Un proceso de acuerdo con alguna de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizado porque la separación de los enantiómeros se lleva a cabo antes que la separación de los diastereómeros.

8. Un proceso de acuerdo con alguna de las reivindicaciones 1 a 7, caracterizado porque R^1 representa alquilo C_{1-6} , saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, mono o polisustituido o no sustituido; y R^2 representa alquilo C_{2-8} , saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, mono o polisustituido, o no sustituido,

de preferencia

R^1 representa alquilo C_{1-2} , mono o polisustituido o no sustituido, en particular metilo o etilo, y R^2 representa alquilo C_{2-8} , de preferencia alquilo C_{2-7} , saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, mono o polisustituido o no sustituido, en particular etilo, propilo, n-propilo, i-propilo, butilo, n-butilo, i-butilo, *ter*-butilo, pentilo, hexilo o heptilo;

en particular

el grupo R^1 representa metilo y R^2 representa n-butilo.

5 9. Un proceso de acuerdo con alguna de las reivindicaciones 1 a 8, caracterizado porque R^3 se selecciona entre alquilo C_{1-3} , saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, mono o polisustituido o no sustituido, de preferencia metilo o etilo.

10 10. Un proceso de acuerdo con alguna de las reivindicaciones 1 a 9, caracterizado porque R^4 se selecciona entre alquilo C_{1-6} , saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, mono o polisustituido o no sustituido; fenilo o tiofenilo, no sustituido o monosustituido (de preferencia con OCH_3 , CH_3 , OH, SH, CF_3 , F, Cl, Br o I); o fenilo enlazado a través de CH_2 saturado, no sustituido o monosustituido (de preferencia con OCH_3 , OH, SH, CF_3 , F, Cl, Br o I);

15

R^4 se selecciona de preferencia entre alquilo C_{1-6} , saturado, no ramificado y no sustituido, en particular metilo, etilo, propilo, n-propilo, i-propilo, butilo, n-butilo, i-butilo, ter-butilo, pentilo o hexilo; fenilo o tiofenilo, no sustituido o monosustituido (de preferencia con OCH_3 , CH_3 , OH, SH, CF_3 , F, Cl, Br o I); o fenilo enlazado a través de CH_2 saturado, no sustituido o monosustituido (de preferencia con OCH_3 , CH_3 , OH, SH, CF_3 , F, Cl, Br o I),

20

en particular R^4 se selecciona entre metilo, etilo o bencilo, no sustituido o monosustituido (de preferencia con OCH_3 , CH_3 , OH, SH, CF_3 , F, Cl, Br o I).

25

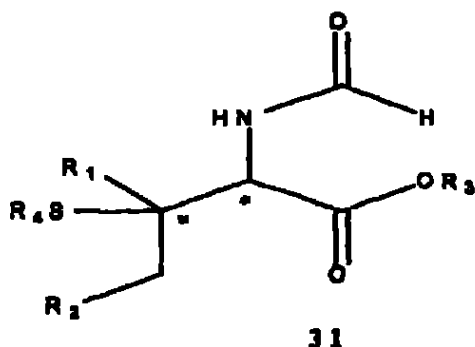
11. Un proceso de acuerdo con alguna de las reivindicaciones 1 a 10, caracterizado porque se usa el tiolato en forma estequiométrica, se usa TMSCl y/o se usa a continuación un donador quiral de protones R^*-H ,

5 o bien

porque el compuesto 30 se modifica antes de la reacción I con un grupo estérico grande, de preferencia TBDMS.

- 10 12. Un proceso de acuerdo con alguna de las reivindicaciones 1 a 11, caracterizado porque el compuesto de la fórmula general 31 es éster etílico del ácido 3-etilsulfanil-2-formilamino-3-metiloctanoico, o éster etílico del ácido 3-bencilsulfanil-2-formilamino-3-metiloctanoico, el compuesto de la fórmula general 30 es éster etílico del ácido 2-formilamino-3-metil-2-octenoico, y R_4SH es etil mercaptano o bencil mercaptano.
- 15

13. Un compuesto de la fórmula general 31



en el cual

R1, R2 y R3 son mutuamente independientes y se seleccionan entre alquilo C₁₋₁₀, saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, mono o polisustituido o no sustituido;

* indica un centro estereoselectivo, y

R⁴ se selecciona entre:

alquilo C₁₋₁₀, saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, mono o polisustituido o no sustituido; cicloalquilo C₃₋₈, saturado o no saturado, no sustituido o mono o polisustituido; arilo o heteroarilo, cada uno no sustituido o mono o polisustituido; o arilo, cicloalquilo C₃₋₈ o heteroarilo, cada uno no sustituido o mono o polisustituido, enlazado a través de alquilo C₁₋₃, saturado o no saturado;

en forma de sus racematos, enantiómeros o diastereómeros, en particular mezclas de los enantiómeros o diastereómeros, o de un solo enantiómero o diastereómeros; en forma de sus sales ácidas y básicas o sus sales con cationes o bases, o con aniones o ácidos o en forma de ácidos o bases libres, todos ellos fisiológicamente aceptables.

14. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 13, caracterizado porque R¹ representa alquilo C₁₋₈, saturado o no saturado, ramificado o no ramificado,

mono o polisustituido o no sustituido; y R^2 representa alquilo C_{2-9} , saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, mono o polisustituido o no sustituido,

de preferencia

5

R^1 representa alquilo C_{1-2} , mono o polisustituido o no sustituido, en particular metilo o etilo, y R^2 representa alquilo C_{2-9} , de preferencia alquilo C_{2-7} , saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, mono o polisustituido o no sustituido, en particular etilo, propilo, *n*-propilo, *i*-propilo, butilo, *n*-butilo, *i*-butilo, *ter*-butilo, pentilo, hexilo o heptilo;

10

en particular

el grupo R^1 representa metilo y R^2 representa *n*-butilo.

15

15. Un compuesto de acuerdo con alguna de las reivindicaciones 13 o 14, caracterizado porque R^3 se selecciona entre alquilo C_{1-3} , saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, mono o polisustituido o no sustituido; de preferencia metilo o etilo.

20

16. Un compuesto de acuerdo con alguna de las reivindicaciones 13 a 15, caracterizado porque R^4 se selecciona entre alquilo C_{1-6} , saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, mono o polisustituido o no sustituido; fenilo o tiofenilo, no sustituido o monosustituido (de preferencia con OCH_3 , CH_3 , OH , SH , CF_3 , F , Cl , Br o I); o fenilo enlazado a través de CH_2 saturado, no sustituido o

25

105 456

monosustituido (de preferencia con OCH₃, CH₃, OH, SH, CF₃, F, Cl, Br o I);

R⁴ se selecciona de preferencia entre alquilo C₁₋₆, saturado, no ramificado y no sustituido, en particular metilo, etilo, propilo, n-propilo, i-propilo, butilo, n-butilo, i-butilo, *ter*-butilo, pentilo o hexilo; fenilo o tiofenilo, no sustituido o monosustituido (de preferencia con OCH₃, CH₃, OH, SH, CF₃, F, Cl, Br o I); o fenilo enlazado a través de CH₂ saturado, no sustituido o monosustituido (de preferencia con OCH₃, CH₃, OH, SH, CF₃, F, Cl, Br o I),

en particular R⁴ se selecciona entre metilo, etilo o bencilo, no sustituido o monosustituido (de preferencia con OCH₃, CH₃, OH, SH, CF₃, F, Cl, Br o I).

17. Un compuesto de acuerdo con alguna de las reivindicaciones 13 a 16, caracterizado porque el compuesto se selecciona entre

- éster etílico del ácido 3-etilsulfanil-2-formilamino-3-metiloctanoico, o
- éster etílico del ácido 3-bencilsulfanil-2-formilamino-3-metiloctanoico.



**Prioritätsbescheinigung über die Einreichung
einer Patentanmeldung**

Aktenzeichen: 100 45 832.7

Anmeldetag: 14. September 2000

Anmelder/Inhaber: Grünenthal GmbH, Aachen/DE

Bezeichnung: Verfahren zur Herstellung chiraler Verbindungen

IPC: C 07 C, C 07 B

**Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der
ursprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.**

München, den 10. Juli 2001
Deutsches Patent- und Markenamt
Der Präsident
Im Auftrag

Eber:

**Patentanmeldung der Grünenthal GmbH, D-52078 Aachen
(G 3032)**

Verfahren zur Herstellung chiraler Verbindungen

- 5 Die Erfindung betrifft Verfahren zur Herstellung chiraler Verbindungen unter den Bedingungen einer 1,4-Michael-Addition sowie entsprechende Verbindungen.

1. Einleitung

1.1 Asymmetrische Synthese

Ein Kohlenstoffatom kann vier Bindungen ausbilden, die räumlich tetraedrisch ausgerichtet sind. Wenn ein Kohlenstoffatom vier unterschiedliche Substituenten trägt, sind zwei Anordnungen möglich, die sich zueinander wie Bild und Spiegelbild verhalten. Diese werden Enantiomere genannt. Die chiralen (von gr. *cheir* = Hand abgeleitet) Moleküle besitzen keine Drehspiegelachse. Sie unterscheiden sich lediglich durch eine ihrer physikalischen Eigenschaften, nämlich die Richtung in der sie linear polarisiertes Licht um den gleichen Betrag drehen. In achiralen Umgebungen besitzen die beiden Enantiomere die gleichen chemischen, biologischen und physikalischen Eigenschaften. Dagegen können in chiralen Umgebungen, wie z.B. im menschlichen Körper, ihre Eigenschaften sehr unterschiedlich sein.

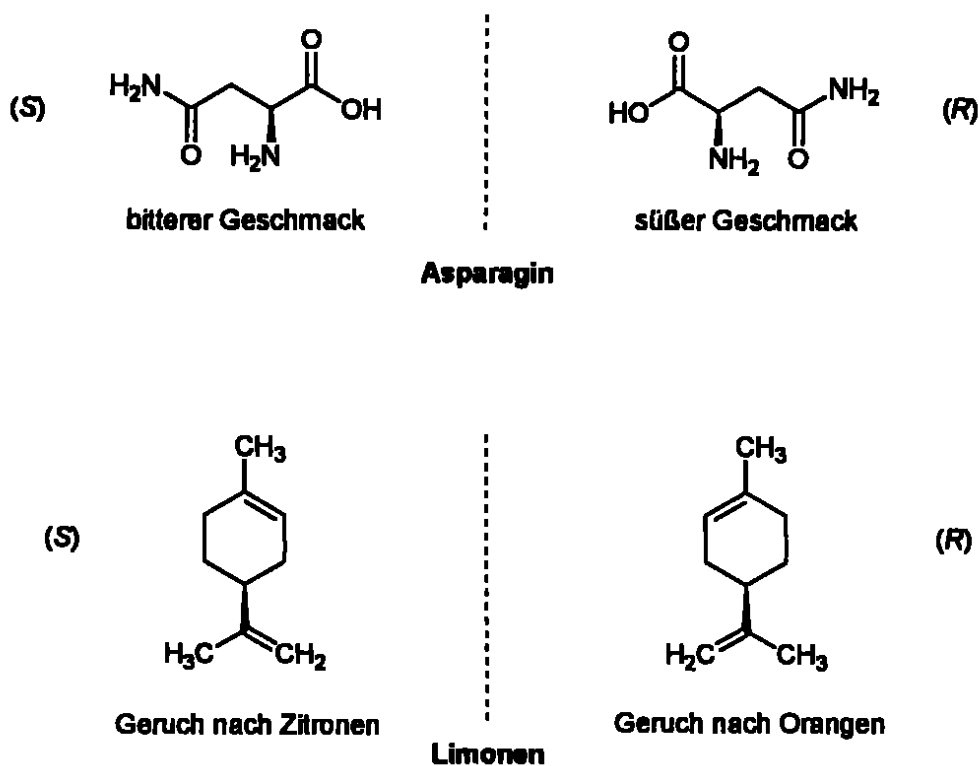


Abbildung 1: Beispiele für Enantiomere mit unterschiedlichen biologischen Eigenschaften.

Dort wechselwirken die Enantiomere jeweils unterschiedlich mit Rezeptoren und Enzymen, so daß es in der Natur zu unterschiedlichen physiologischen Auswirkungen kommen kann (siehe Abbildung 1).^[1] Beispielsweise besitzt die (S)-Form (S von lat. *sinister* = links) von Asparagin einen bitteren Geschmack, während die (R)-Form (R von lat. *rectus* = rechts) süß schmeckt. Ein alltägliches Beispiel stellt Limonen dar, welches in Zitrusfrüchten vorkommt. Die (S)-Form erinnert im Geruch an Zitronen, die (R)-Form dagegen riecht nach Orangen.

Die Herstellung enantiomerenreiner Substanzen kann nach drei verschiedenen Methoden erfolgen:

- Klassische Racematspaltung
- Verwendung chiraler Bausteine der Natur („chiral pool“)
- Asymmetrische Synthese

Vor allem die asymmetrische Synthese ist inzwischen von großer Bedeutung. Zu ihr zählen enzymatische, stöchiometrische und auch katalytische Methoden. Die asymmetrische Katalyse ist die weitaus effektivste Methode, da mit einem Minimum an chiralem Katalysator ein Maximum an optisch aktiven Substanzen hergestellt werden kann.

Durch die Entdeckungen von *Pasteur*², *LeBel*^[3] und *van't Hoff*^[4] stieg das Interesse an optisch aktiven Substanzen, weil man deren Bedeutung für die komplexe Chemie des Lebens erkannt hatte.

D. Enders und *W. Hoffmann*^[1] definieren die asymmetrische Synthese wie folgt:

„Eine asymmetrische Synthese ist eine Reaktion, bei der aus einer prochiralen eine chirale Gruppierung so erzeugt wird, daß die stereoisomeren Produkte (Enantiomere oder Diastereomere) in ungleichen Mengen entstehen.“

Um ein Gelingen einer asymmetrischen Synthese zu erreichen, müssen diastereomorphe Übergangszustände mit unterschiedlichen Energien während der Reaktion durchlaufen werden. Diese bestimmen, welches Enantiomer im Überschuß gebildet wird. Diastereomorphe Übergangszustände mit unterschiedlichen Energien können durch zusätzliche Chiralitätsinformationen erzeugt werden. Diese können wiederum durch chirale Solventien, chiral modifizierte Reagenzien oder chirale

Katalysatoren zur Bildung der diastereomorphen Übergangszustände eingebracht werden.

Ein Beispiel für eine asymmetrische Katalyse stellt die *Sharpless*-Epoxidierung dar.^[5] Hierbei wird aus der Lewis-Säure $\text{Ti}(\text{O-}i\text{-Pr})_4$ und (-)-Diethyltartrat der in Abbildung 2 aufgezeigte chirale Katalysator gebildet.

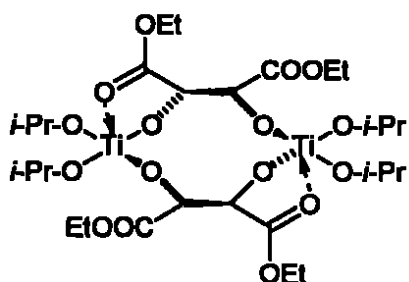


Abbildung 2: Chiraler Katalysator der *Sharpless*-Epoxidierung.^[5]

Mit Hilfe dieses Katalysators können Allylalkohole **1** mit hoher Enantioselektivität zu **2** epoxidiert werden (siehe Abbildung 3), wobei *tert.*-Butylhydroperoxid als Oxidationsmittel eingesetzt wird.

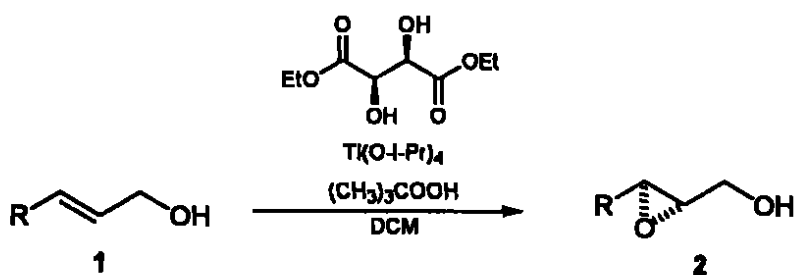


Abbildung 3: *Sharpless* Epoxidierung.

Die *Sharpless*-Reaktion ist inzwischen eine weit verbreitete Reaktion, besonders in der Naturstoffchemie. Durch nucleophile Ringöffnung lassen sich leicht Verbindungen wie Alkohole, Ether oder vicinale Alkohole mit einer optischen Reinheit von > 90% darstellen.

1.2 Die Michael-Reaktion

Die *Michael*-Reaktion hat eine sehr große Bedeutung in der organischen Synthese und ist eine der wichtigsten C-C-Verknüpfungsreaktionen. Sie besitzt ein enormes Synthesepotential.

Da eine Vielzahl verschiedener *Michael*-Additionen existieren, werden in den nächsten Kapiteln einige Beispiele aufgeführt. Dabei wird ein Schwerpunkt auf die *Michael*-Additionen mit Thiolen durch asymmetrische Katalyse gelegt.

1.2.1 Die klassische *Michael*-Addition

Die klassische *Michael*-Reaktion^[6], wie in Abbildung 4 dargestellt, wird in protischen Lösungsmitteln durchgeführt. Dabei wird zuerst eine Carbonylverbindung **3** in α -Stellung mit einer Base unter Bildung des Enolates **4** deprotoniert.

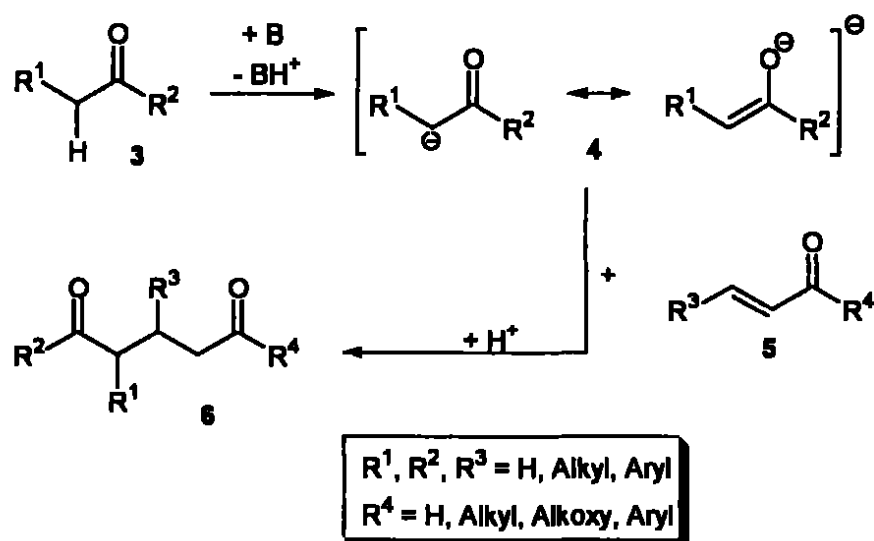


Abbildung 4: Klassische *Michael*-Addition.

Dieses Enolat-Anion **4** (*Michael*-Donator) greift in Form einer 1,4-Addition an eine α,β -ungesättigte Carbonylverbindung **5** (*Michael*-Akzeptor) an. Nach Reprotonierung entsteht dann das *Michael*-Addukt **6**, ein 1,5-Diketon.

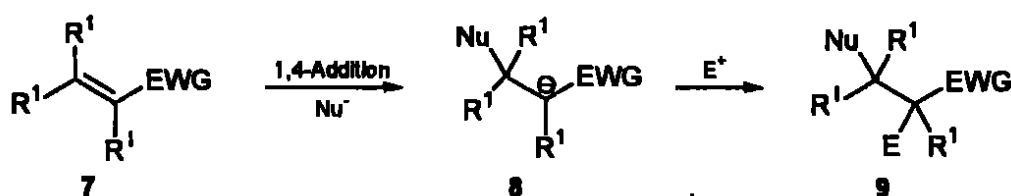
112

Die wichtigste Nebenreaktion, die hierbei auftreten kann, ist die Aldol-Reaktion.^[5] Das gebildete Enolat-Anion greift dann nicht in β -Stellung sondern direkt am Carbonylsauerstoff des *Michael*-Akzeptors in Form einer 1,2-Addition an. Die Aldol-Reaktion ist dabei der kinetisch favorisierte Prozeß, aber diese 1,2-Addition ist reversibel. Da die *Michael*-Addition irreversibel ist, erhält man bei höheren Temperaturen das thermodynamisch stabilere 1,4-Addukt.

1.2.2 Allgemeine *Michael*-Addition

Inzwischen gibt es viele verwandte 1,4-Additionen, in denen der *Michael*-Akzeptor und/oder -Donator von denen der klassischen *Michael*-Addition abweichen. Sie werden häufig '*Michael*-artig' genannt oder unter dem Oberbegriff '*Michael*-Addition' gefaßt.

Als allgemeine *Michael*-Addition werden heute alle 1,4-Additionen eines Nucleophils (*Michael*-Donator) an eine durch elektronenziehende Gruppen aktivierte C-C-Mehrfachbindung (*Michael*-Akzeptor) bezeichnet. Hierbei wird das Nucleophil an die aktivierte C-C-Mehrfachbindung 7 unter Bildung des Adduktes 8 1,4-addiert (siehe Abbildung 5).^[7]



EWG = Electron Withdrawing Group
 Nu^- = Carbanion, S-, Se-, Si-, Sn-, O- oder N-Nucleophil
 E^+ = H, Alkyl etc.

Abbildung 5: Allgemeine *Michael* Reaktionen.

Beim Arbeiten in aprotischen Lösungsmitteln kann das intermediär entstehende Carbanion 8 mit Elektrophilen unter Bildung von 9 ($E=H$) umgesetzt werden. Wenn es sich beim Elektrophil um ein Proton handelt, spricht man von einer „normalen“ *Michael*-Addition. Handelt es sich hingegen um Kohlenstoff-Elektrophile, spricht

man von einer „*Michael*-Tandem-Reaktion“, da nach der 1,4-Addition als zweiter Schritt die Addition des Elektrophils erfolgt.^[8]

Es können neben den α,β -ungesättigten Carbonylverbindungen auch vinyloge Sulfone^[9], Sulfoxide^[10], Phosphonate^[11] und Nitroolefine^[12] als *Michael*-Akzeptor eingesetzt werden. Als Nucleophile dienen nicht nur Enolate sondern auch andere Carbanionen sowie andere Hetero-Nucleophile wie Stickstoff^[13], Sauerstoff^[14], Silicium^[15], Zinn^[16], Selen^[17] und Schwefel^[18].

1.2.3 Intramolekulare Steuerung der *Michael*-Additionen

Eine Möglichkeit, eine asymmetrische Induktion in die *Michael*-Addition von Thiolen an *Michael*-Akzeptoren einzuführen, ist die intramolekulare Steuerung. Hierbei befindet sich schon vor der Reaktion entweder im *Michael*-Akzeptor oder im Thiol ein stereogenes Zentrum, welches die Stereochemie der *Michael*-Reaktion steuert. Mit der Hilfe von enantiopuren *N*-Acrylsäure-Pyrrolidinonen haben ähnlich wie Evans mit Oxazolidinonen K. Tomioka et al.^[19] wie aus Abbildung 6 ersichtlich eine induzierte *Michael*-Addition mit Thiolen an 2-Alkylacrylsäuren durchgeführt:

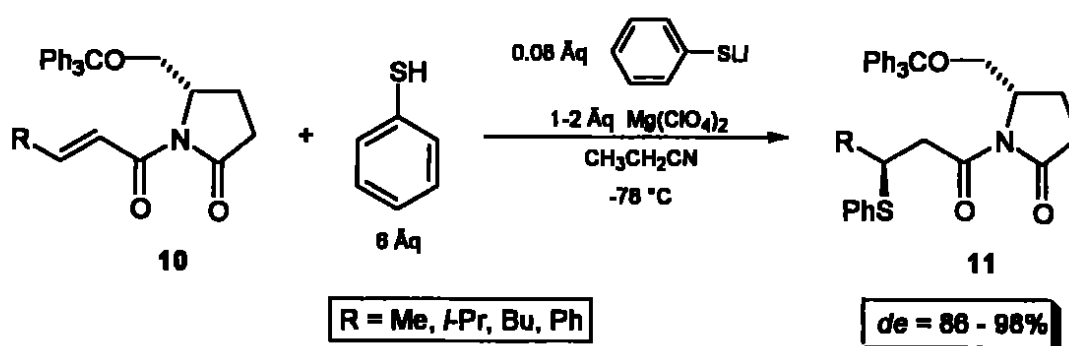


Abbildung 6: Asymmetrische Addition von Thiophenol an *N*-Acrylsäure-Pyrrolidinon 10.

Die Reaktion wurde durch die (*E/Z*)-Geometrie der Acryl-Pyrrolidinone vorgesteuert. Die asymmetrische Induktion erfolgt durch die (*R*)-Triphenylmethoxymethyl-Gruppe in 5-Position des Pyrrolidinons. Dieser raumfüllende „Henkel“ deckt während der Reaktion die *Re*-Halbseite der Doppelbindung ab, so daß nur ein Angriff von der

entgegengesetzten *Si*-Seite möglich ist. Bei einzelner Zugabe von 0.08 Äquivalenten Thiolat oder $\text{Mg}(\text{ClO}_4)_2$ konnte ein *de*-Wert von bis zu 70% erreicht werden. Durch die kombinierte Zugabe stieg der *de*-Wert sogar bis 98%.

Für den Aufbau eines neuen stereogenen Zentrums gibt es viele weitere Beispiele, jedoch *Michael*-Additionen von Thiolen mit intramolekularer Steuerung, bei denen zwei stereogene Zentren in einem Schritt gebildet werden, sind selten.

*T. Naito et al.*²⁰ haben für eine *Michael*-Addition, bei der zwei neue Zentren gebildet wurden, die Oxazolidinone von *Evans*^[21] zur Einführung der Chiralitätsinformation in den *Michael*-Akzeptor benutzt (Abbildung 7):

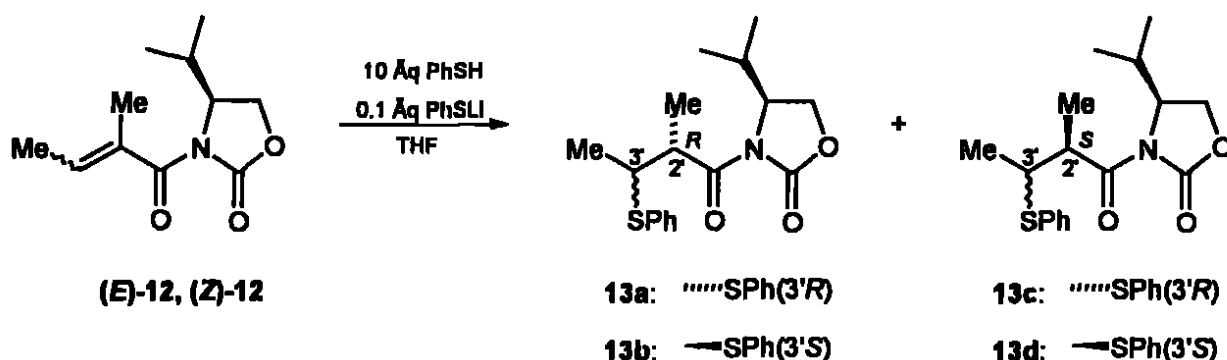


Abbildung 7: *Michael*-Addition unter Aufbau von zwei stereogenen Zentren.

Tabelle 1: Versuchbedingungen und Verhältnis der beiden neu gebildeten Zentren.

Edukt	Ausbeute [%]	Temp. [°C]	d.r. [%]			
			13a	13b	13c	13d
(<i>E</i>)-12	84	RT	>55	<1	<1	>43
(<i>E</i>)-12	98	-50	>89	<1	4	6
(<i>E</i>)-12	96	-50	>87	<1	4	8
(<i>Z</i>)-12	95	-30 - -10	3	4	<1	>92

Um hohe Diastereomeren- (80 - 86%) und Enantionmeren-Überschüsse (98%) zu erzielen, wurde eine Lösung von 10 Äquivalenten Thiophenol und 0.1 Äquivalenten Lithiumthiophenolat in THF bei niedrigen Temperaturen (-50 - -10 °C) zu 1 Äquivalent des chiralen Imids 12 hinzugegeben. Als die Methylgruppe von 12 in 3'-Position gegen eine Phenylgruppe ausgetauscht wurde, wurden in der gleichen

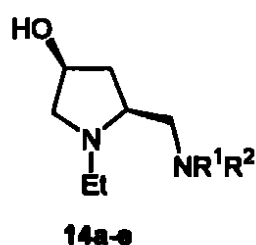
Reaktion immer noch Diastereomerenüberschüsse von >80% erreicht. Die Enantiomerenüberschüsse lagen jedoch nur noch zwischen 0 und 50%. Das Stereozentrum in 2'-Position konnte auch in diesem Fall selektiv gesteuert werden, dagegen beim Zentrum in 3'-Position waren nur noch geringe Selektivitäten zu erzielen.

1.2.4 Michael-Addition katalysiert durch chirale Basen

Die Michael-Addition von Thiolen an α,β -ungesättigte Carbonylverbindungen unter Basenkatalyse wie Triethylamin oder Piperidin ist schon länger bekannt.^[22] Beim Einsatz achiraler Edukte werden jedoch enantiopure Basen benötigt, um optisch aktive Substanzen zu gewinnen.

T. Mukaiyama et al.^[23] untersuchte den Einsatz von Hydroxyprolin-Derivaten 14 als chiralen Katalysator:

Tabelle 2: Chirale Hydroxyprolin-Basen.



NR	R ¹	R ²
14a	H	Phenyl
14b	H	Cyclohexyl
14c	H	1,5-Dimethylphenyl
14d	H	1-Naphthyl
14e	Me	Phenyl

Es wurde die Addition von Thiophenol (0.8 Äquivalente) und Cyclohexanon (1 Äquivalent) mit den Hydroxyprolin-Derivaten 14a-e (0.008 Äquivalente) in Toluol untersucht. Dabei stellte sich heraus, daß unter Verwendung von 14d ein ee-Wert von 72% erreicht werden konnte.

Zur chiralen Basenkatalyse wurden ebenfalls viele Alkaloide getestet. Besonders oft und ausführlich wurden Cinchona-Alkaloide^{[24],[25]} und Ephedrin-Alkaloide verwendet.

So hat *H. Wynberg*^[28] sehr ausführlich die *Michael*-Addition von Thiophenolen an α,β -ungesättigte Cylohexanone mit Cinchona- und Ephedrin-Alkaloiden (siehe Abbildung 8) zur Katalyse und Steuerung getestet:

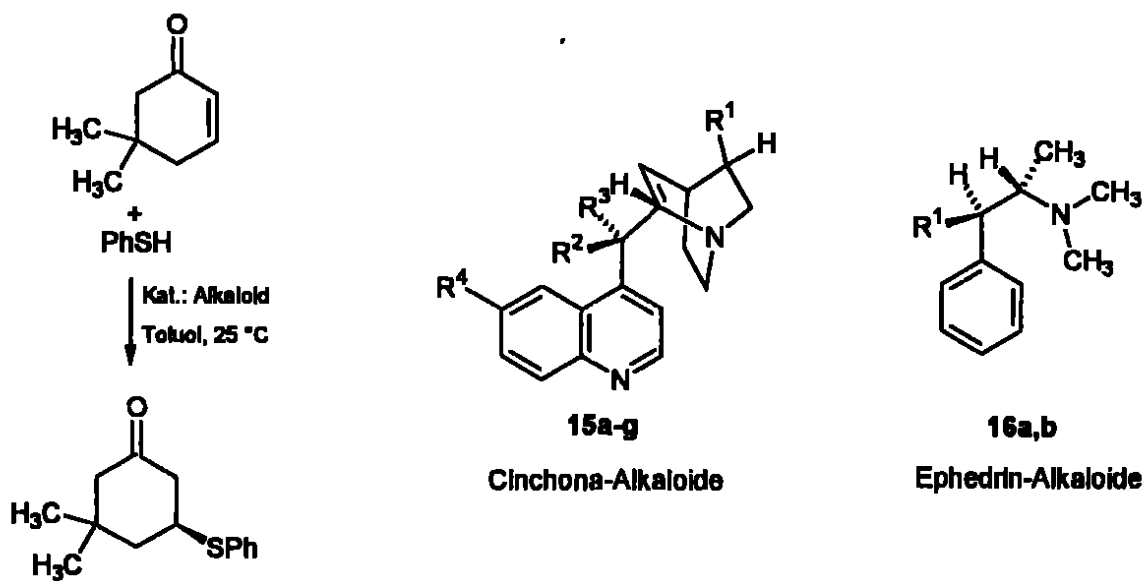


Abbildung 8: *Michael*-Reaktion gesteuert durch Cinchona- bzw. Ephedrin-Alkaloide.

Tabelle 3: Enantiomerenüberschuß bei der Verwendung verschiedener Alkaloide in der *Michael*-Addition.

Nr.	Nat.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	ee (%)
15a	Chinin	C ₂ H ₃	OH	H	OCH ₃	44
15b	Cinchonidin	C ₂ H ₃	OH	H	H	62
15c	Dihydrochinin	C ₂ H ₅	OH	H	OCH ₃	35
15d	Epichinin	C ₂ H ₃	H	OH	OCH ₃	18
15e	Acetylchinin	C ₂ H ₃	OAc	H	OCH ₃	7
15f	Deoxycinchonidin	C ₂ H ₃	H	H	H	4
15g	Epichlorcinchonidin	C ₂ H ₃	H	Cl	H	3
16a	(-)-N-Methylephedrin	OH	-	-	-	29
16b	N,N-Dimethylamphetamin	H	-	-	-	0

Wie aus Tabelle 3 ersichtlich bewirkte schon eine geringe Änderung der Reste $R^1 - R^4$ im Alkaloid **15,16** eine deutliche Änderung des Enantiomerenüberschusses. Das heißt, daß der Katalysator den Edukten angepaßt werden muß. Wenn z.B. anstatt Thiophenol *p*-Methylthiophenol verwendet wurde, war eine deutliche Verschlechterung des Enantiomerenüberschusses bei gleichem Katalysator zu erkennen.

1.2.5 Michael-Addition unter chiraler Lewis-Säure-Katalyse

Einfache Katalysen der *Michael*-Addition von Thiolen an *Michael*-Akzeptoren durch einfache Lewis-Säuren wie z.B. $TiCl_4$ sind mit z.T. guten Ausbeuten schon länger bekannt.^[27]

Für die Katalyse durch chirale Lewis-Säuren gibt es einige Beispiele, bei denen, wie auch bei der intramolekularen Steuerung (Kapitel 1.2.3), *N*-Acrylsäure-Oxazolidinone verwendet worden sind. Diese enthalten diesmal jedoch kein chirales Zentrum. Die weitere Carbonylgruppe des eingeführten Oxazolidinon-Rings wird zur Chelatisierung des Metallatoms der chiralen Lewis-Säure benötigt → **17**. Die Lewis-Säure **18** wurde von D.A. Evans zur Addition von Silylenolethern an den *N*-Acrylsäure-Oxazolidinon **17** + Lewis-Säure-Komplex **18** mit Diastereomerenüberschüssen von 80 - 98% und Enantiomerenüberschüssen von 75 - 99% verwendet (siehe Abbildung 9).^[28]

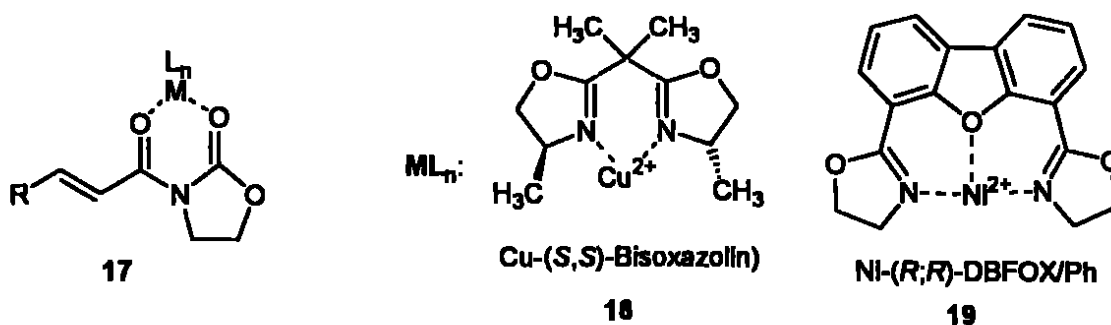


Abbildung 9: Chirale Lewis-Säuren **18** + **19**, die an *N*-Acrylsäure-Oxazolidinon **17** binden.

Die Lewis-Säure Ni-(*R,R*)-DBFOX/Ph (DBFOX/Ph = 4,6-Dibenzofurandiyl-2,2'-bis-(4-phenyloxazolin)) **19** wurde von S. Kanemasa zur Addition von Thiolen an **17** verwendet.^[29] Er erreichte Enantiomerenüberschüsse von bis zu 97% mit guten Ausbeuten.

Des öfteren wurden auch 1,1-Binaphthole (Binol) an Metall-Ionen gebunden, um chirale Lewis-Säuren zu bilden (siehe Abbildung 10). So hat B. L. Feringa^[30] einen LiAlBinol-Komplex **20** synthetisiert, welchen er in einer *Michael*-Addition von α -Nitroestern an α,β -ungesättigte Ketone einsetzte. Bei $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ in THF erhielt er bei Einsatz von 10 mol-% LiAlBinol **20** *Michael*-Addukte mit bis zu 71% ee.

Shibasaki^[31] benutzt den NaSmBinol-Komplex **21** bei der *Michael*-Addition von Thiolen an α,β -ungesättigte acyclische Ketone. Bei $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ erhielt er die *Michael*-Addukte mit Enantiomerenüberschüssen von 75 - 93%.

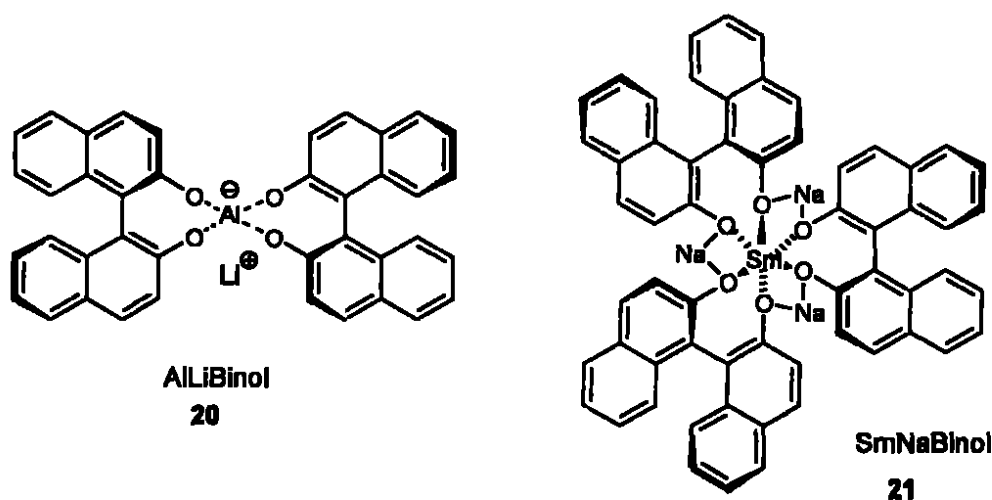


Abbildung 10: (*R,R*)-Binaphthol-Komplexe von Aluminium und Samarium.

Diese chiralen Lewis-Säuren bilden bei Zugabe des *Michael*-Donators und -Akzeptors einen diastereomorphen Übergangszustand, wodurch dann die Steuerung der Reaktion erfolgt.

1.2.6 Steuerung der *Michael*-Addition durch Komplexierung des lithiierten Nucleophils

Eine weitere Art den Angriff eines Nucleophils (*Michael*-Donators) in einer Reaktion zu steuern, ist die Komplexierung des lithiierten Nucleophils durch einen externen chiralen Liganden.

*Tomioka et al.*³² haben hierzu viele externe chirale Liganden für den gesteuerten Angriff von Metallorganylanen in verschiedenen Reaktionen getestet, wie z.B. Aldol-Additionen, Alkylierungen von Enolaten, *Michael*-Additionen, etc.. In Abbildung 11 sind einige Beispiele von enantiomerenreinen Verbindungen aufgelistet, mit denen *Tomioka* Metallorganyle komplexierte.

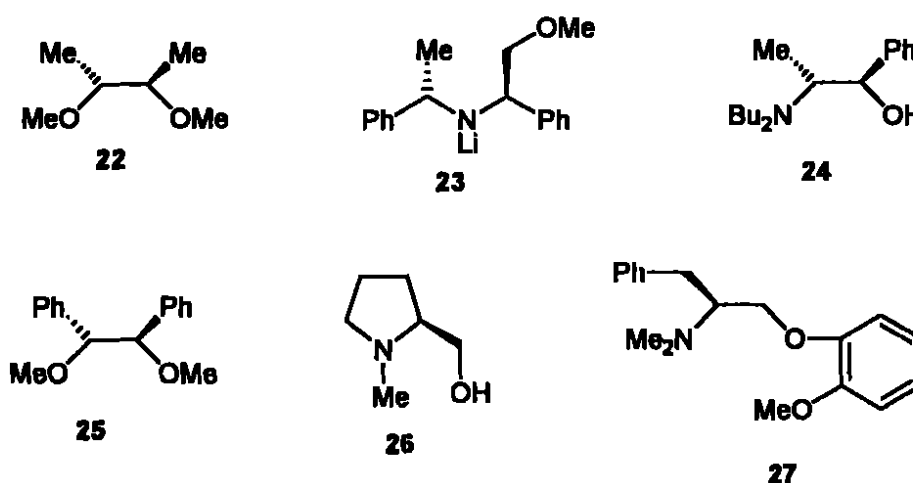


Abbildung 11: Beispiele enantiopurer Liganden zur Steuerung des Angriffs von Lithiumorganylanen.

So steuerte er z.B. mit Dimethylether **22** die Aldol-Addition von Dimethylmagnesium an Benzaldehyd und erhielt einen Enantiomerenüberschuß von 22%. Dagegen erreichte er mit Lithiumamid **23** bei der Addition von BuLi an Benzaldehyd einen Enantiomerenüberschuß von 90%. Bei der Addition von Diethylzink an Benzaldehyd erreichte er mit **24** Enantiomerenüberschüsse von 90%. Mit dem Prolinderivat **26** steuerte er die Addition von Metallorganylanen an *Michael*-Systeme mit Enantiomerenüberschüssen von bis zu 90%. Mit **27** konnte er bei der Alkylierung von cyclischen Enaminen nur 50% ee erreichen.

Später erweiterte *Tomioka* seine Synthese, indem er nicht nur Lithiumorganyle, sondern auch Lithiumthiolate verwendete.^[33] Dabei setzte er chirale Dimethylether wie z.B. **25**, Spartein oder chirale Diether ein. Dieser ist mit **27** verwandt und besitzt durch einen Phenylsubstituenten in 2-Position ein weiteres Chiralitätszentrum. In einer Michael-Addition von Lithiumthiolaten an Methylacrylate konnten Enantiomerenüberschüsse von 90% für diesen chiralen Diether, für **25** jedoch nur 6% erreicht werden.

Wenn man bedenkt, daß in allen Fällen die chiralen Verbindungen nur in katalytischen Mengen von 5 - 10 mol-% eingesetzt wurden, sind die Enantiomerenüberschüsse als z.T. sehr gut anzusehen.

Tomioka postulierte für die Dimethylether **28** in unpolaren Lösungsmitteln das Konzept des asymmetrischen Sauerstoffatoms^[34]:

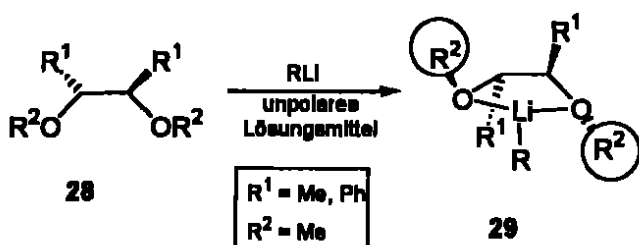


Abbildung 12: Modell eines chiralen Chelates von Organolithium-Verbindungen.

Wie in Abbildung 12 gezeigt, stehen die Reste von **28** im Komplex **29** durch sterische Effekte in *all-trans*-Stellung. Durch die asymmetrischen Kohlenstoffatome in der Ethylenbrücke werden die benachbarten Sauerstoffatome zu asymmetrischen Zentren. Laut Röntgenstrukturanalyse sind diese Sauerstoffatome, die das Lithium chelatisieren, in **29** tetraedrisch koordiniert. Daher ist die Chiralitätsinformation in direkter Nachbarschaft zum chelatisierten Lithium-Atom durch die raumfüllenden Reste R^2 gegeben.

121

1.3 Aufgabenstellung

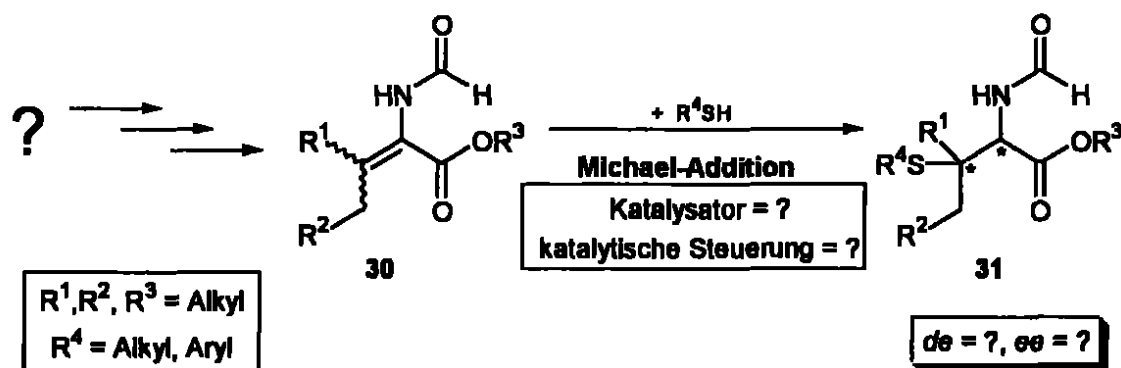


Abbildung 13: Aufgabenstellung



Es soll ein einfacher Syntheseweg zur Herstellung von 2-Formylamino-3-dialkylacrylsäureester **30** gefunden und die (*E,Z*)-Gemische der gebildeten Acrylsäureester **30** voneinander getrennt werden.

Anschließend ist die Aufgabe, von dem synthetisierten Michael-Akzeptor **30** ausgehend eine Michael-Addition mit Thiolen durchzuführen. Für diese Addition soll zuerst ein Lewis-Säure-Katalysator gefunden werden, der später mit chiralen Liganden zur Steuerung versehen werden kann (siehe Abbildung 13). Es sollen ebenfalls weitere Wege zur Katalyse und Steuerung in Betracht gezogen werden.

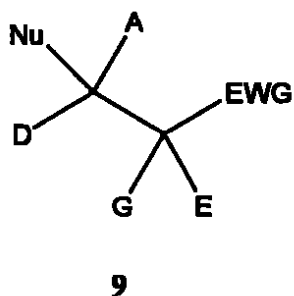
Direkt von den Michael-Addukten **31** sollen die Diastereomeren- und Enantiomerenüberschüsse bestimmt werden.



Aufgabe der Erfindung war allgemein, eine asymmetrische Synthese unter den Bedingungen einer Michaeladdition zu entwickeln.

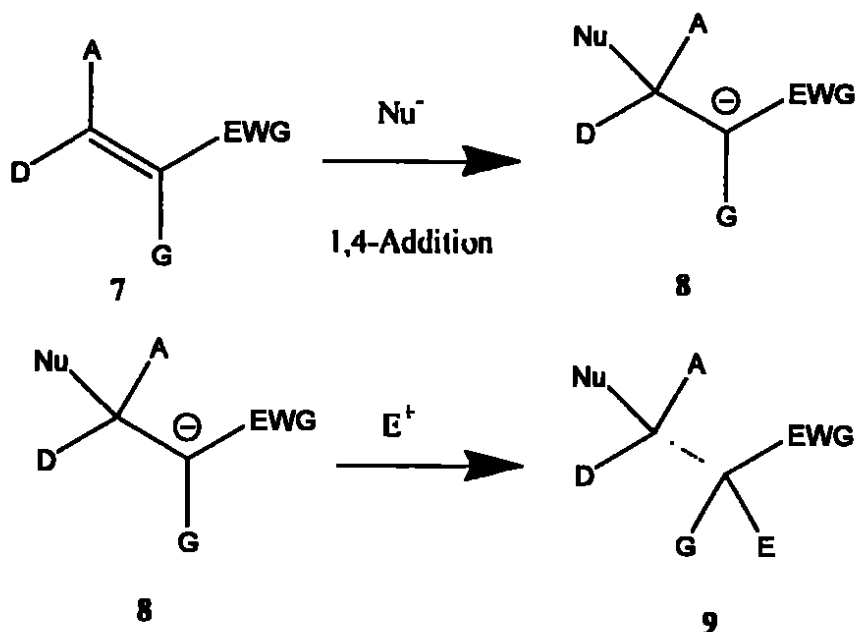
Daher ist Gegenstand der Erfindung ein Verfahren zur Herstellung einer

5 Verbindung der allgemeinen Formel 9



wobei eine Verbindung der allgemeinen Formel 7 unter den geeigneten Bedingungen einer 1,4-Michael-Addition mit einem Nucleophil Nu^- nach nachfolgendem Schema umgesetzt wird

10



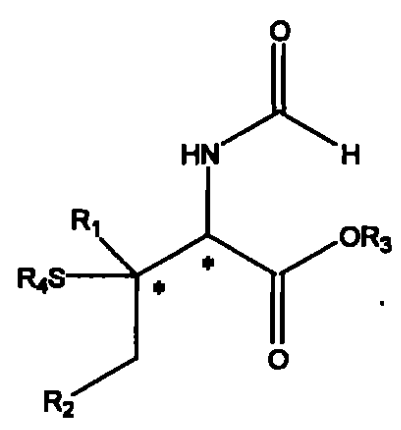
A, D, G = gleich oder verschieden; beliebiger Substituent
 E = H, Alkyl usw.
 Nu = C-, S-, Se-, Si-, O- oder N-Nucleophil
 EWG = elektronenziehende Gruppe

Schema

123

5 , dadurch gekennzeichnet, daß die Bedingungen so gewählt sind, daß die stereoisomeren, insbesondere enantiomeren und/oder diastereomeren, Produkte in ungleichen Mengen entstehen. Dabei ist es besonders bevorzugt, wenn das Nucleophil Nu⁻ ein S-Nucleophil ist.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel 31

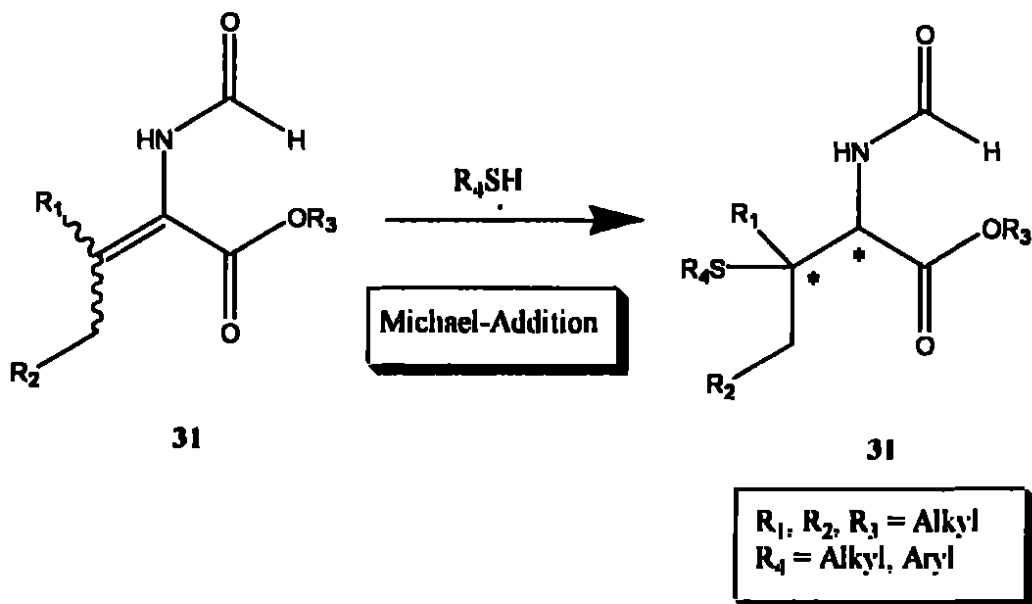


31

R₁, R₂, R₃ = Alkyl
R₄ = Alkyl, Aryl

10

wobei eine Verbindung der allgemeinen Formel 30 unter den geeigneten Bedingungen einer Michael-Addition mit einer Verbindung der allgemeinen Formel R₄SH nach nachfolgendem Schema umgesetzt wird



dadurch gekennzeichnet, daß die Bedingungen so gewählt sind, daß die stereoisomeren, insbesondere enantiomeren und/oder diastereomeren, Produkte in ungleichen Mengen entstehen.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung von 3-Benzylsulfanyl-2-formylamino-3-methyloctansäure-ethylester, wobei 2-Formylamino-3-methyloct-2-ensäureethylester unter den geeigneten Bedingungen einer Michael-Addition mit Benzylmercaptan umgesetzt wird.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung von 3-Ethylsulfanyl-2-formylamino-3-methyloctansäureethylester, wobei 2-Formylamino-3-methyloct-2-ensäureethylester unter den geeigneten Bedingungen einer Michael-Addition mit Ethylmercaptan umgesetzt wird.

Besonders bevorzugt ist es, wenn die Bedingungen einer Michaeladdition so gewählt werden, daß eine enantiomere Steuerung über chirale Katalysatoren und/oder durch Zugabe von Lithium-Thiolaten,

gegebenenfalls unter Zugabe eines oder mehrerer chiraler Hilfsreagenzien, insbesondere des Diethers (S,S)-1,2-Dimethoxy-1,2-diphenylethan, erfolgt.

- 5 Weiter bevorzugt ist es, wenn die chiralen Katalysatoren aus Lewis-Säuren, Brønsted-Basen und/oder einer Kombination aus beiden, gegebenenfalls in unterschiedlichen Lösungsmitteln ausgewählt sind.

10 Es ist auch eine bevorzugte Form des erfindungsgemäßen Verfahrens, wenn die Enantiomerentrennung vor der Diastereomerentrennung erfolgt.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist 3-Ethylsulfanyl-2-formylamino-3-methyloctansäureethylester in Form seiner Enantiomere,
15 Diastereomere, insbesondere Mischungen seiner Enantiomere oder Diastereomere oder eines einzelnen Enantiomers oder Diastereomers; seiner Basen oder Salze physiologisch verträglicher Säuren.

20 Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist 3-Benzylsulfanyl-2-formylamino-3-methyloctansäure-ethylester in Form seiner Enantiomere, Diastereomere, insbesondere Mischungen seiner Enantiomere oder Diastereomere oder eines einzelnen Enantiomers oder Diastereomers; seiner Basen oder Salze physiologisch verträglicher
25 Säuren.

Weiter sind auch die anderen Bedingungen und Ausführungsformen der Michael-Addition, wie Sie hier im folgenden dargestellt werden ebenfalls bevorzugte Ausführungsformen der erfindungsgemäßen
30 Verfahren.

2. Hauptteil

2.1 Syntheseroute

Das Zielmolekül **32/33** soll durch eine *Michael*-Addition dargestellt werden. Abbildung 14 zeigt die retrosynthetische Analyse des für diesen Ansatz benötigten Eduktes **34**:

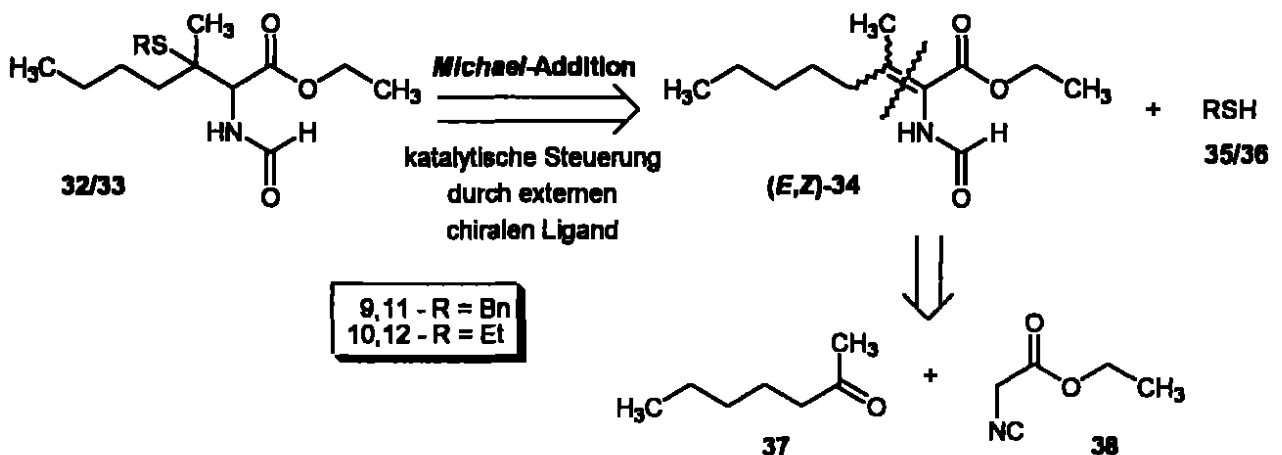


Abbildung 14: Retrosynthetische Betrachtung des Eduktes **34** für die S-analoge *Michael*-Addition.

Der 2-Formylaminoacrylsäureester **34** soll in einer *Olifinierungsreaktion* aus dem Keton **37** und aus Isocyanessigsäureethylester (**38**) hergestellt werden.

In Abbildung 15 ist der Syntheseweg zur Darstellung von **38** aufgezeigt:

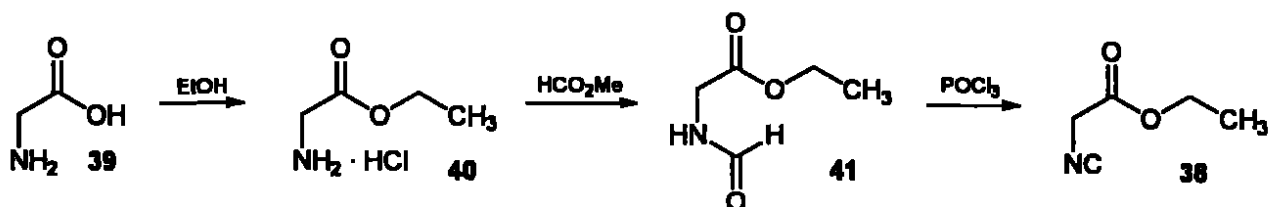


Abbildung 15: Geplante Synthese zur Darstellung des Isocyanesters **38**.

In der geplanten Synthese von **38** soll im ersten Schritt Glycin (**39**) mit Ethanol zum Glycinethylester (**40**) verestert werden. Dieser soll mit Methylformiat an der

Aminofunktion unter Bildung des Formylaminoesters **41** formyliert werden. Unter Bildung des Isocyanessigsäureethylesters (**38**) soll die Formylamino-Funktion des entstandenen 2-Formylaminoessigsäureethylesters (**41**) mit Phosphorylchlorid in die Isocyan-Funktion überführt werden.

2.2 Darstellung des chiralen Hilfsreagenzes: (S,S)-1,2-Dimethoxy-1,2-diphenylethan

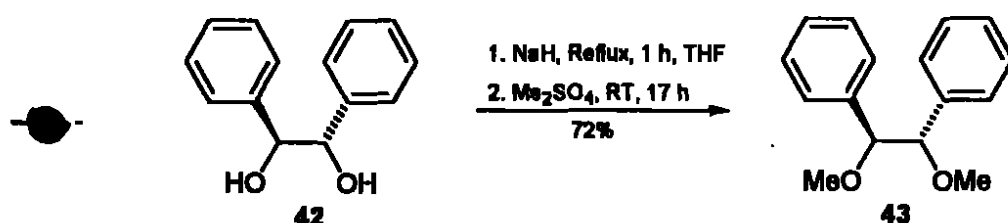


Abbildung 16: Herstellung des chiralen Dimethylethers **43**.

Die Darstellung des chiralen Dimethylethers **43** erfolgte nach einer Vorschrift von K. Tomioka et al. (siehe Abbildung 16).^[34] Dabei wurde gereinigtes NaH im Überschuß in THF vorgelegt, (S,S)-Hydrobenzoin **42** in THF bei RT zugegeben und kurz zum Rückfluß erhitzt. Die Lösung kühlte man auf 0 °C ab und tropfte Dimethylsulfat hinzu. Nach 30 min Rühren wurde die weiße, zähe Masse weitere 16 h bei RT gerührt. Nach Aufarbeitung und Umkristallisation aus Pentan erhielt man (S,S)-1,2-Dimethoxy-1,2-diphenylethan (**43**) in Form farbloser Nadeln und in Ausbeuten von 72%.

2.3 Darstellung von Isocyanessigsäureethylester

Die Ausgangsverbindung der Synthese des Isocyanessigsäureethylesters (38) wurde nach dem in Abbildung 17 dargestellten Syntheseweg hergestellt:

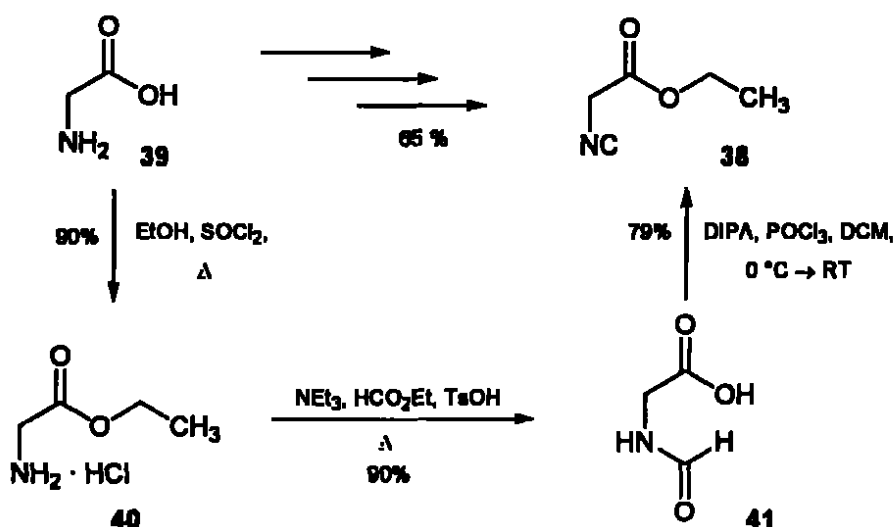


Abbildung 17: Syntheseroute von Isocyanessigsäureethylester (38).

Dabei erhitzte man Glycin (39) mit Thionylchlorid und Ethanol, welches gleichzeitig als Lösungsmittel fungierte, 2 Stunden unter Rückfluß. Nach dem Entfernen von überschüssigem Ethanol und Thionylchlorid blieb der rohe Ester als Feststoff zurück. Nach Umkristallisation aus Ethanol erhielt man den Glycinethylester als Hydrochlorid (40) in Ausbeuten von 90 – 97% in Form eines farblosen nadelförmigen Feststoffes.

Das Glycinethylester-Hydrochlorid (40) wurde nach einer leicht modifizierten Synthese von C.-H. Wong *et al.*^[35] an der Aminofunktion formyliert. Dabei wurde das Glycinester-Hydrochlorid 40 in Ameisensäuremethylester suspendiert und man gab Toluolsulfonsäure in katalytischen Mengen hinzu. Es wurde zum Rückfluß erhitzt. Anschließend wurde Triethylamin zugetropft und die Reaktionsmischung weiter refluxiert. Nach Kühlung der Reaktionsmischung wurde das ausgefallene Ammoniumchlorid-Salze abfiltriert. Vom Filtrat wurden restlicher Ameisensäureethylester und Triethylamin abgezogen und es wurde der roher Ester als oranges Öl erhalten. Nach Destillation lag der 2-Formylaminoessigsäureethylester (41) in Ausbeuten von 73 – 90% als farblose Flüssigkeit vor.

Die Umwandlung der Formylamino-Gruppe zur Isocyan-Gruppe erfolgte nach einer Vorschrift von *I. Ugi et al.*^[36] Dabei wurde der Formylaminoessigsäureethylester (41) in Diisopropylamin und Dichlormethan gegeben und unter Kühlung mit Phosphorylchlorid versetzt. Nach erfolgter Zugabe erwärmte man auf RT und hydrolysierte die Reaktionsmischung, anschließend mit 20%iger Natriumhydrogencarbonat-Lösung. Den Isocyanessigsäureethylester (38) erhielt man nach Aufarbeitung und destillativer Reinigung in Ausbeuten von 73 - 79% als leicht gelbes und lichtempfindliches Öl.

Durch die Verwendung von Phosphorylchlorid konnte eine Umsetzung mit schwerhandhabbaren Phosgen umgangen werden. Dabei wurde in dieser Stufe ein Ausbeuteverlust von ca. 10% laut Literatur^{[37],[38]} in Kauf genommen.

Über drei Stufen wurde eine Gesamtausbeute von 65 % erreicht, wobei die ersten beiden Stufen ohne Probleme in großen Ansätzen bis zwei Mol durchgeführt werden konnten. Dagegen konnte die letzte Stufe wegen der großen Lösungsmittelmenge und der großen Reaktivität des Phosphorylchlorides nur in kleineren Ansätzen bis 0.5 Mol durchgeführt werden.

2.4 Darstellung der (E)- und (Z)- 2-Formylamino-3-methyl-oct-2-ensäureethylester

Die Darstellung der (E)- und (Z)-2-Formylamino-3-methyl-oct-2-ensäureethylester (34) erfolgte nach einer Vorschrift von *U. Schöllkopf et al.*^{[39],[40]}. Dabei wurde der Isocyanessigsäureethylester (38) *in situ* bei niedrigen Temperaturen mit Kalium-*tert.*-butanolat in α -Position deprotoniert. Anschließend wurde dann eine Lösung aus 2-Heptanon (37) in THF hinzuge tropft. Nach 30 min Rühren erwärmte man auf Raumtemperatur. Durch Zugabe äquivalenter Mengen Eisessig wurde die Reaktion abgebrochen.

Der 2-Formylamino-3-methyl-oct-2-ensäureethylester (34) lag immer in (E/Z)-Gemischen vor, wobei diese leicht durch Chromatographie zu trennen waren. Die Gesamtausbeuten der gereinigten und getrennten (E)- und (Z)-Isomere beliefen sich auf 73% in Form farbloser Feststoffe.

Bei dieser Reaktion, die Schöllkopf^[41] „Formylaminomethylenierung von Carbonylverbindungen“ nannte, werden in einem Zug der Sauerstoff des Ketons durch die (Formylamino-alkoxycarbonyl-methylen)-Gruppe ausgetauscht und direkt die β -substituierten α -Formylaminoacrylsäureester **34** gebildet. Der Reaktion liegt laut Schöllkopf der in Abbildung 18 aufgezeigte Mechanismus zugrunde.^[42]

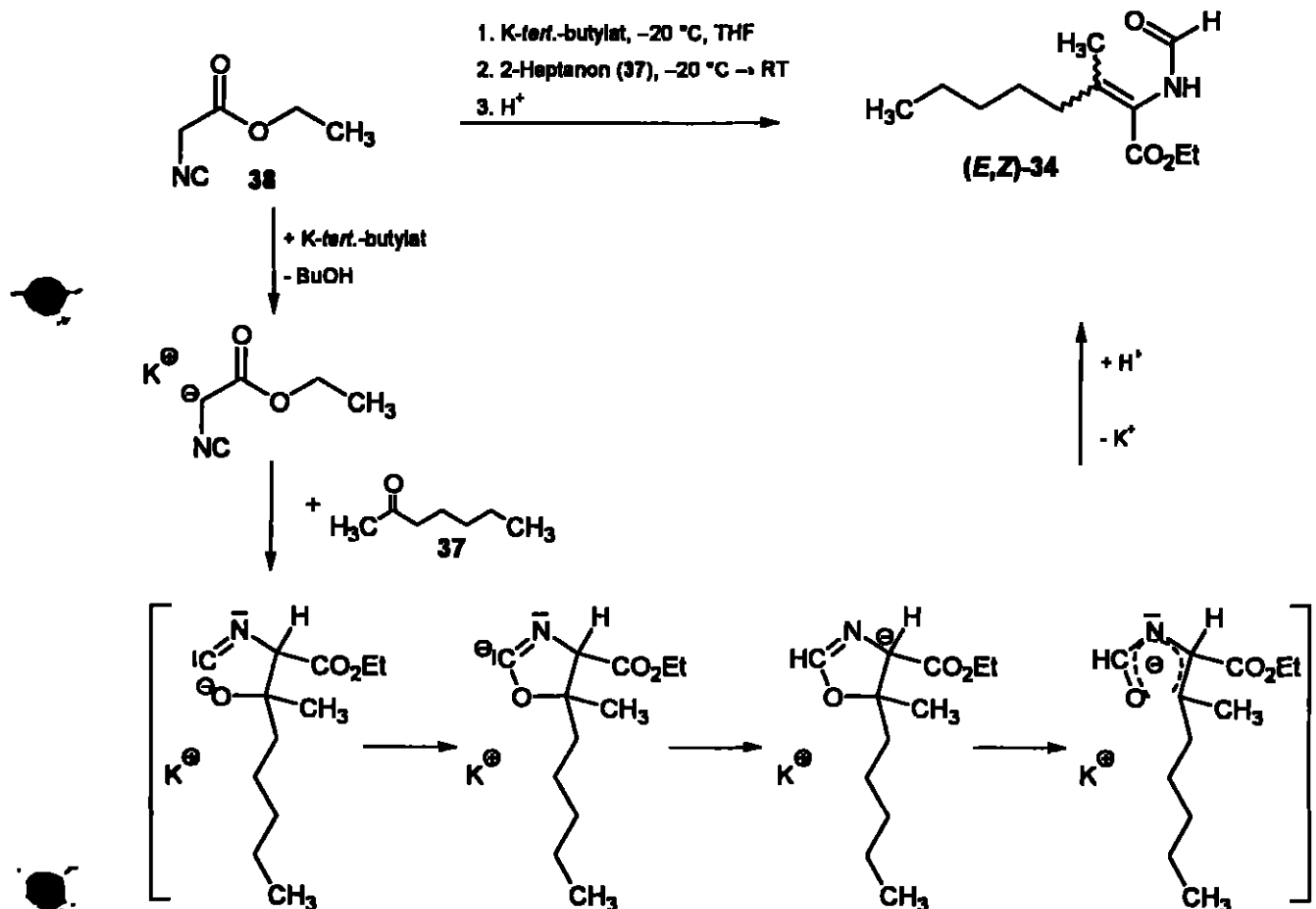


Abbildung 18: Mechanismus der „Formylaminomethylenierung von Carbonyl-Verbindungen“ nach Schöllkopf^[42].

Dabei wird zuerst der Isocyanessigsäureester **38** mit Kalium-*tert.*-butylat in α -Position deprotoniert. Das Carbanion greift dann nucleophil am Carbonyl-C-Atom vom Keton **37** an. Nach mehreren intramolekularen Umlagerungen der negativen Ladung und anschließender Protonierung liegen die β -substituierten α -Formylaminoacrylsäureester **34** vor.

Da die 2-Formylamino-3-methyl-oct-2-ensäureethylester (34) immer in (*E/Z*)-Gemischen entstanden, stellte sich die Frage des Temperatureinflusses auf das (*E/Z*)-Verhältnis.

Tabelle 4: Einfluß der Reaktionstemperatur auf das (*E/Z*)-Verhältnis.

Reaktionstemperatur	(<i>E/Z</i>)-Verhältnis ^[a]
0 °C → RT	57 : 43
- 40 °C → RT	63 : 37
- 78 °C → RT	62 : 38

^[a] Bestimmt durch ¹³C-NMR

In Tabelle 4 sieht man den Einfluß der Temperatur auf die (*E/Z*)-Verhältnisse. Die Reaktionen wurden unter den oben beschriebenen Bedingungen durchführt. Es wurden nur die Anfangstemperaturen variiert.

Man erkennt, daß die Temperatur nur einen geringen Einfluß auf die (*E/Z*)-Verhältnisse hatte. Da aber für die Synthese beide Isomere benötigt werden, ist das ausgeglichene Verhältnis bei ca. 0 °C von Vorteil, da beide Isomere in ungefähr gleichen Mengen durch Chromatographie gewonnen werden konnten.

Die (*E/Z*)-Zuordnung erfolgte nach U. Schöllkopf^[39], wonach die Protonen der β -ständigen Methylgruppe des (*Z*)-Isomeren bei höherem Feld absorbieren, als die des (*E*)-Isomeren^[43].

2.5 Michael-Addition mit Thiolen als Donator

2.5.1 Versuche mit Thiolaten als Katalysator

Da die *Michael*-Addition von Thiolen an 2-Formylamino-3-methyl-oct-2-ensäureethylester (**34**) nicht ohne Katalysator abläuft, wurde zunächst nach einer Vorschrift von T. Naito et al.^[44] vorgegangen. Dabei wurde zuerst ein Gemisch aus Thiol und

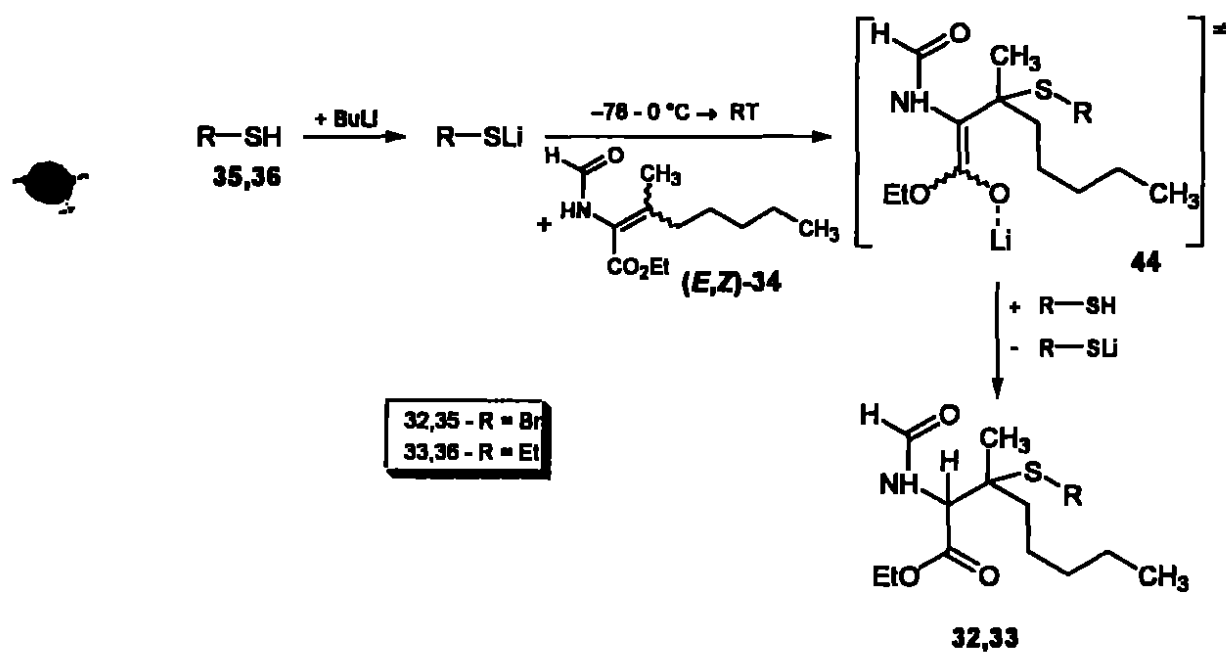


Abbildung 19: Mechanismus der Thiolat katalysierten *Michael*-Addition.^[44]

Lithiumthiolat im Verhältnis 10:1 hergestellt, bevor die Zugabe des 2-Formylaminoacrylsäureethylesters **34** erfolgte. Dabei legt man der Reaktion den in Abbildung 19 aufgezeigten Mechanismus zugrunde.^[44] Nach der Addition der Thiolate **35** bzw. **36** an die 2-Formylamino-3-methyl-oct-2-ensäure-ethylester [(*E,Z*)-**34**] in β -Position, wird dieses Addukt **44** direkt durch das im Überschuß vorhandene Thiol protoniert, wobei das *Michael*-Addukt **32,33** entsteht.

Zur Darstellung der *Michael*-Addukte **32,33** wurden 0.1 Äquivalente BuLi in THF vorgelegt und bei 0 °C 10 Äquivalente Thiol zugegeben. Dann tropfte man bei niedrigen Temperatur die in THF gelösten (*E*)- oder (*Z*)-**34** zu und erwärmte langsam auf RT. Nach Hydrolyse mit 5%iger NaOH und Säulenchromatographie erhielt man **32,33** als farblose, viskose Öle, welche als Diastereomeren-Gemische vorlagen.

Tabelle 5 listet die nach der beschriebenen Synthese hergestellten *Michael*-Addukte auf:

Tabelle 5: Dargestellte *Michael*-Addukte.

Reaktant	Reagenzien	Temperatur	Produkt	rt ^a	de ^a (%)	Yield (%)
(Z)-34	35	-78 °C → RT	32	58:42	16	83%
(Z)-34	35	-25 °C → -15 °C	32	59:41	18	98%
(E)-34	35	-78 °C → RT	32	41:59	18	79%
(Z)-34	36	-78 °C → RT	33	57:43	14	82%

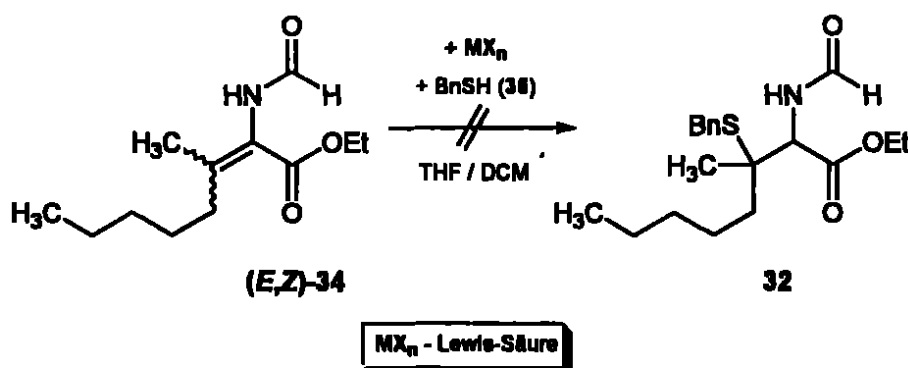
^a Bestimmt durch ¹³C-NMR nach Chromatographie

Wie aus Tabelle 5 ersichtlich gab es zwar eine Vorsteuerung durch die Wahl der Formylamino-3-methyl-oct-2-ensäureethylester (Z)-34 oder (E)-34, jedoch wurde dadurch lediglich das Vorzugsdiastereoisomer bestimmt. Es war in THF nicht möglich, eine bessere Vorsteuerung mit *de*-Werten >18% zu erzielen, da die Reaktion in diesem Medium erst bei ≥ -20 °C startet und eine bessere Steuerung bei höheren Temperaturen nicht zu erwarten ist.

Die *threo*-/*erythro*-Diastereomeren 32 konnten zunächst durch präparative HPLC voneinander getrennt werden. Dadurch stellte man fest, daß das *threo*-Diastereomer (*threo*)-32 ein Feststoff, das *erythro*-Diastereomer (*erythro*)-32 eine viskose Flüssigkeit war.

So wurde versucht, die *threo*-/*erythro*-Diastereomeren 32 durch Kristallisation voneinander zu trennen. Die Diastereomergemische 32 wurden in möglichst geringen Mengen Pentan/Ethanol (~10:1) gelöst und über mindestens 5 d auf -22 °C gekühlt, währenddessen das Diastereomer (*threo*)-32 als Feststoff auskristallisierte. So erhielt man die angereicherten Diastereomeren (*threo*)-32 bzw. (*erythro*)-32 mit Diastereomenüberschüssen von 85 - 96 % für (*threo*)-32 bzw. 62 - 83 % für (*erythro*)-32.

2.5.2 Versuche mit Lewis-Säuren als Katalysator

Abbildung 20: Lewis-Säuren katalysierte *Michael*-Addition.

Wie aus Abbildung 20 ersichtlich, wurde versucht die *Michael*-Addition von Benzylmercaptan an 2-Formylaminoacrylsäureethylester **34**, durch die Zugabe einer Lewis-Säure MX_n zu katalysieren. Es gibt viele Beispiele für die Aktivierung von α,β -ungesättigten Estern durch verschiedene Lewis-Säuren für die Addition von Thiolen.^[27] In diesem Falle würde einer der postulierten Komplexe **A** oder **B** bilden, in dem das Metall am Carbonyl-Sauerstoff koordiniert (siehe Abbildung 21).

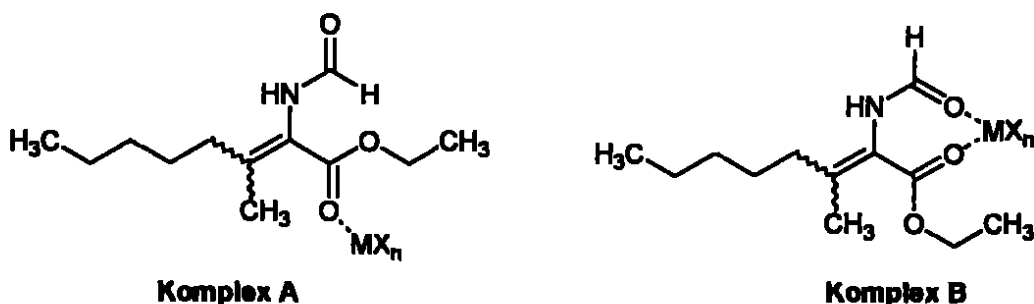


Abbildung 21: Postulierte Lewis-Säuren-Komplexe.

Durch diesen Komplex sollte die Doppelbindung so stark aktiviert werden, so daß die Reaktion direkt abläuft.

Es wurden die Tabelle 6 aufgelisteten Lewis-Säuren MX_n in unterschiedlichen Lösungsmitteln auf ihre katalytische Wirkung auf diese *Michael*-Reaktion getestet.

Dabei wurden jeweils ein Äquivalent der 2-Formylamino-3-methyl-oct-2-ensäureethylester (**34**) in THF oder DCM vorgelegt und ein Äquivalent der gelösten oder suspendierten Lewis-Säure bei 0 °C hinzugegeben. Danach wurden 1.2

Äquivalente Benzylmercaptan hinzuge tropft und nach 2 h auf Raumtemperatur erwärmt. Zum Teil wurden die Ansätze auch zum Rückfluß erhitzt, wenn nach einem Tag keine Reaktion zu erkennen war.

Tabelle 6: Getestete Lewis-Säuren zur Katalyse der *Michael*-Addition.

Lewis-Säure	Lösungsmittel	Temperatur	Umsatz ^[a]
TiCl ₄	DCM	RT	nach 18 h kein Umsatz
Ti(O- <i>i</i> -Pr) ₃ Cl	THF	RT	nach 18 h kein Umsatz
YbTf ₃	DCM	RT	nach 3 d kein Umsatz
YbTf ₃	THF	1d RT + 1d Rückfluß	nach 2 d kein Umsatz
YCl ₃	DCM	RT	nach 3 d kein Umsatz
SnTf ₂	DCM	RT	nach 3 d kein Umsatz
ZnTf ₂	DCM	RT	nach 3 d kein Umsatz
ZnCl ₂	THF	RT	nach 4 d kein Umsatz
SnCl ₄	DCM	1d RT + 1d Rückfluß	nach 2 d kein Umsatz
SnCl ₄	THF	1d RT + 1d Rückfluß	nach 2 d kein Umsatz
BF ₃ ·EtO ₂	DCM	RT	Nach 2 d kein Umsatz
AlCl ₃	THF	RT	Nach 2 d kein Umsatz

^[a] Bestimmt durch DC-Proben bzw. durch NMR

Nur bei TiCl₄ war eine Farbveränderung zu erkennen, was auf eine Komplexbildung schließen ließ. Bei allen anderen Lewis-Säuren war dagegen keine Komplexbildung durch Farbveränderung ersichtlich. Keine der ausprobierten Lewis-Säuren zeigte eine katalytische Wirkung, da in allen Fällen nach bis zu 3 Tagen Reaktionsdauer kein Umsatz zu erkennen war und die Edukte wieder vollständig zurückgewonnen werden konnten.

2.5.3 Versuche zur Katalyse mit Lewis-Säuren unter Zusatz von Basen

Die *Michael*-Addition von Thiolen an α,β -ungesättigte Ketone kann wie in Kapitel 1.2.4 beschrieben durch Zugabe von Basen (z.B. Triethylamin) katalysiert werden.^[45] Dabei erhöht die Brønsted-Base die Nucleophilie des Thiols, welche nun ausreichend groß ist, um die Reaktion zu starten.

Bei der Reaktion von äquimolaren Mengen 2-Formylamino-3-methyl-oct-2-ensäureethylester (34), Benzylmercaptan (35) und Triethylamin in THF, konnte bei Reaktionstemperaturen bis 60 °C keine katalytische Wirkung beobachtet werden. Die Ausgangsstoffe konnten wieder zurückgewonnen werden.

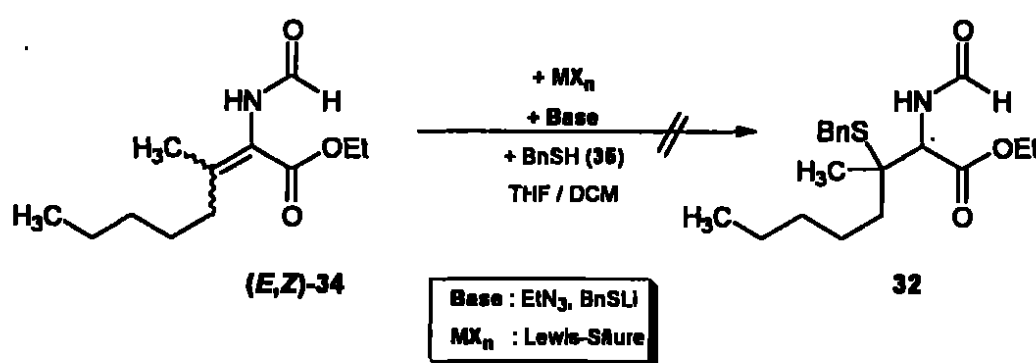


Abbildung 22: Katalyse durch Base und Lewis-Säure.

Daher kam die Idee die Lewis-Säuren-Katalyse (vorgestellt in Kapitel 2.6.2) mit der Basen-Katalyse zu verbinden (siehe Abbildung 22), weil die Katalyse mit Lewis-Säuren bzw. Brønsted-Basen je für sich alleine nicht funktioniert.

Bei den in Tabelle 7 aufgezeigten Kombinationen von Basen und Lewis-Säuren wurde jeweils ein Äquivalent 2-Formylamino-3-methyl-oct-2-ensäureethylester (34) im angegebenen Lösungsmittel vorgelegt und eine Lösung aus 1.2 Äquivalenten Benzylmercaptan (35) und 1 Äquivalent der angegebenen Base bei 0 °C zugetropft. Nach 2 h wurde auf Raumtemperatur erwärmt und weitere 3 Tage gerührt. Bei allen Kombinationen von Basen und Lewis-Säuren war kein Umsatz zu erkennen. Selbst bei dem Ansatz, bei dem Benzyllithiumthiolat als Base in der Kombination mit TiCl_4 verwendet wurde, war kein Umsatz zu beobachten, obwohl ohne den Zusatz von TiCl_4 ein vollständiger Umsatz schon bei 0 °C erreicht werden konnte.

132₁₄₀

Tabelle 7: Getestete Kombinationen von Basen und Lewis-Säuren zur Katalyse der Michael-Addition.

Lewis-Säure	Base	Lösungsmittel	Umsatz ^[a]
-	NEt ₃	THF	-
TiCl ₄	NEt ₃	THF	-
TiCl ₄	BnSLi	THF	-
TiCl ₄	BnSLi	THF	+
TiCl ₄	NEt ₃	DCM	-
AlCl ₃	NEt ₃	THF	-

^[a] Bestimmt durch DC-Proben

2.5.4 Einfluß des Lösungsmittels

Die Frage nach dem geeigneten Lösungsmittel stellte sich nun, um bei Reaktionsbedingungen wie unter Kapitel 2.6.1 beschrieben evtl. höhere *de*-Werte durch Variation des Lösungsmittels zu erzielen.

Tabelle 8: Lösungsmiteleinfluß bei der Addition von Benzylmercaptan an (E,Z)-8.

Isomer	Lösungsmittel	Temperatur	Reaktionszeit	Z/E ^[a]	de (%) ^[a]
(Z)-8	THF	-20 °C → -15 °C	2 h	59:41	18
(E)-8	THF	-78 °C → RT	2 h	41:59	18
(Z)-8	Ether	-25 °C → -5 °C	2 h	63:27	26
(Z)-8	Toluol	0 °C → RT	18 h	72:28	44
(E)-8	Toluol	0 °C → RT	18 h	32:68	36
(Z)-8	DCM	0 °C → RT	7 d – 17 d ^[b]	75:25	50
(E)-8	DCM	0 °C → RT	7 d – 17 d ^[b]	25:75	50

^[a] Bestimmt durch ¹³C-NMR nach Chromatographie

^[b] Nur ca. 50 % Umsatz

Wie aus Tabelle 8 ersichtlich war eine *de*-Wert-Steigerung durch die Wahl anderer Lösungsmittel möglich. Eine deutliche Steigerung war in den unpolaren Lösungsmitteln wie Toluol und DCM zu erkennen. Dort wurden *de*-Werte 50 % erreicht, jedoch stieg hierbei die Reaktionsdauer von 2 h in THF auf 17 d in DCM. Ebenfalls konnte mit DCM nach 7 - 17 d nur ein 50%iger Umsatz verzeichnet werden.

2.5.5 Versuche zur Steuerung durch Komplexierung des *Michael*-Donators

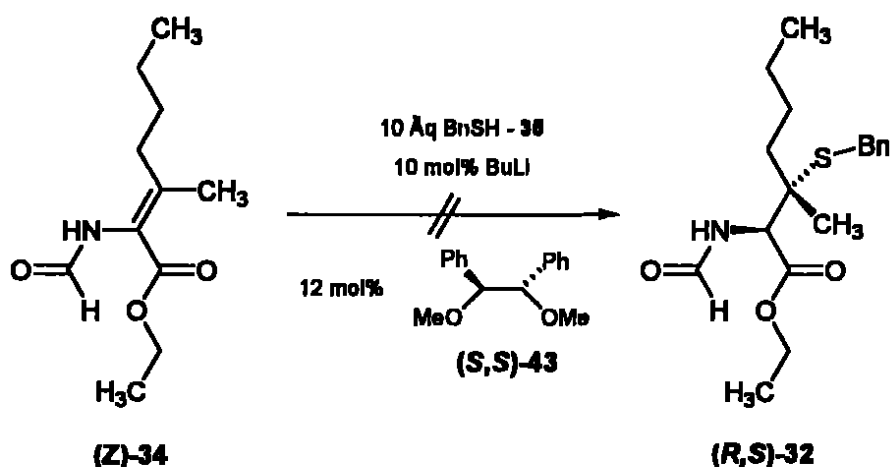


Abbildung 23: *Michael*-Addition mit Steuerung durch chiralen Diether (S,S)-43.

Ziel war es, die *Michael*-Reaktion durch die Zugabe einer chiralen Verbindung zu der mit Thiolat katalysierten Reaktion (siehe Kapitel 2.6.1) zu steuern (siehe Abbildung 23).

Die Steuerung erfolgte nach Tomioka *et al.*^[33] durch chirale Bi- oder Triether vorgegangen. Dabei wurde das Benzylthiolat nur in katalytischen Mengen eingesetzt. Durch die Zugabe des chiralen Dimethylethers (S,S)-43 sollte das Lithiumthiolat komplexiert werden, um dessen Angriff zu steuern. So sollte anstatt des nach Kapitel 2.5.1 und 2.5.4 hergestellten Diastereomergemisches, enantioselektiv nur ein Diastereomer gebildet werden.

Es wird angenommen, daß sich der in Abbildung 24 aufgezeigte Chelat bildet.^[32] Darin wird das Lithiumthiolat von den beiden Sauerstoffatomen des Dimethylethers

komplexiert. Beim Angriff koordiniert auch der Carbonylsauerstoff des *Michael*-Akzeptors **34** an das zentrale Lithiumatom, wodurch die Reaktion gesteuert wird.

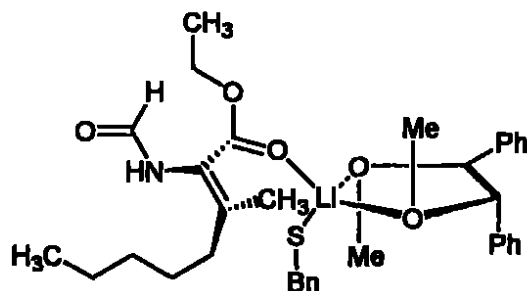


Abbildung 24: Postulierter Komplex zur Steuerung der *Michael*-Addition, durch Zugabe des Dimethylethers (*S,S*)-**43**.

Tabelle 9: Versuche zur Steuerung mit dem chiralen Dimethylether (*S,S*)-**43**.

Substrat	Lösungsmittel	Chiraler Ether (<i>S,S</i>)- 43	Reaktionsdauer	d.r.	ee [%] [d.r.] Diastereomere
(<i>Z</i>)- 34	THF	-	2 h	59:41	0
(<i>Z</i>)- 34	Ether	0.12 Äq	2 h	63:37	5 - 7
(<i>Z</i>)- 34	Toluol	0.12 Äq	18 h	71:29	4
(<i>Z</i>)- 34	Toluol	-	18 h	72:28	1 - 4
(<i>Z</i>)- 34	DCM	0.12 Äq	17 d	75:25	1 - 9
(<i>Z</i>)- 34	DCM	-	17 d	79:21	4 - 6
(<i>E</i>)- 34	Toluol	0.12 Äq	18 h	30:70	1
(<i>E</i>)- 34	Toluol	-	18 h	32:68	0
(<i>E</i>)- 34	DCM	0.12 Äq	7 d	25:75	5 - 7
(<i>E</i>)- 34	DCM	-	7 d	32:68	1 - 6
(<i>E</i>)- 34	THF	-	2 h	41:59	0

^[a] Durch ¹³C-NMR-Spektroskopie nach Chromatographie

^[b] Nach HPLC_{anal}

Die Versuche zur Steuerung durch den Dimethylether (*S,S*)-**43** wurden in Ether, DCM und Toluol durchgeführt. 0.1 Äquivalente BuLi wurden bei 0°C vorgelegt und 10 Äquivalente Benzylmercaptan **35** hinzugegeben. Dazu gab man 0.12 Äquivalente des gelösten Dimethylethers (*S,S*)-**43** zu. Es war jedoch keine Komplexbildung

durch Farbveränderung zu erkennen. 30 min später wurde ein Äquivalent 2-Formylamino-3-methyl-oct-2-ensäureethylester **34** bei 0 °C zugetropft. Die Reaktion ist nach der jeweils angegebene Zeit durch die Zugabe von 5%iger NaOH beendet worden.

Die Diastereomerenüberschüsse wurden nach Chromatographie aus den ^{13}C -NMR-Spektren nach säulenchromatographischer Aufreinigung bestimmt. Die Enantiomerenüberschüsse wurden nach Auskristallisation des Diastereomeren (*threo*)-**32** (Pentan/Ethanol) durch analytische HPLC an chiraler stationärer Phase ermittelt.

Wie aus Tabelle 9 zu erkennen ist, war durch die Zugabe des chiralen Dimethylethers keine chirale Induktion der Michael-Addition zu erkennen, da die gemessenen Enantiomerenüberschüsse innerhalb der Genauigkeit der HPLC liegen. Dies liegt daran, daß die aufgereinigten Diastereomere mit dem anderen Diastereomer verunreinigt sind und alle vier Isomere zusammen nicht Basisliniengetrennt vermessen werden konnten.

2.6 Zusammenfassung

Im Rahmen dieser Arbeit wurde zunächst eine Syntheseroute zur Darstellung von (*E,Z*)-2-Formylaminoacrylsäureestern (*E,Z*)-34 erarbeitet werden. Dies gelang in einer vierstufigen Synthese, ausgehend von Glycin (39). Nach Veresterung, *N*-Formylierung, Kondensation der *N*-Formylaminofunktion und Olifinierung wurde (*E,Z*)-34 in einer Gesamtausbeute von 47% und mit einem (*E/Z*)-Verhältnis von 1 : 1.3 erhalten. (siehe Abbildung 25)

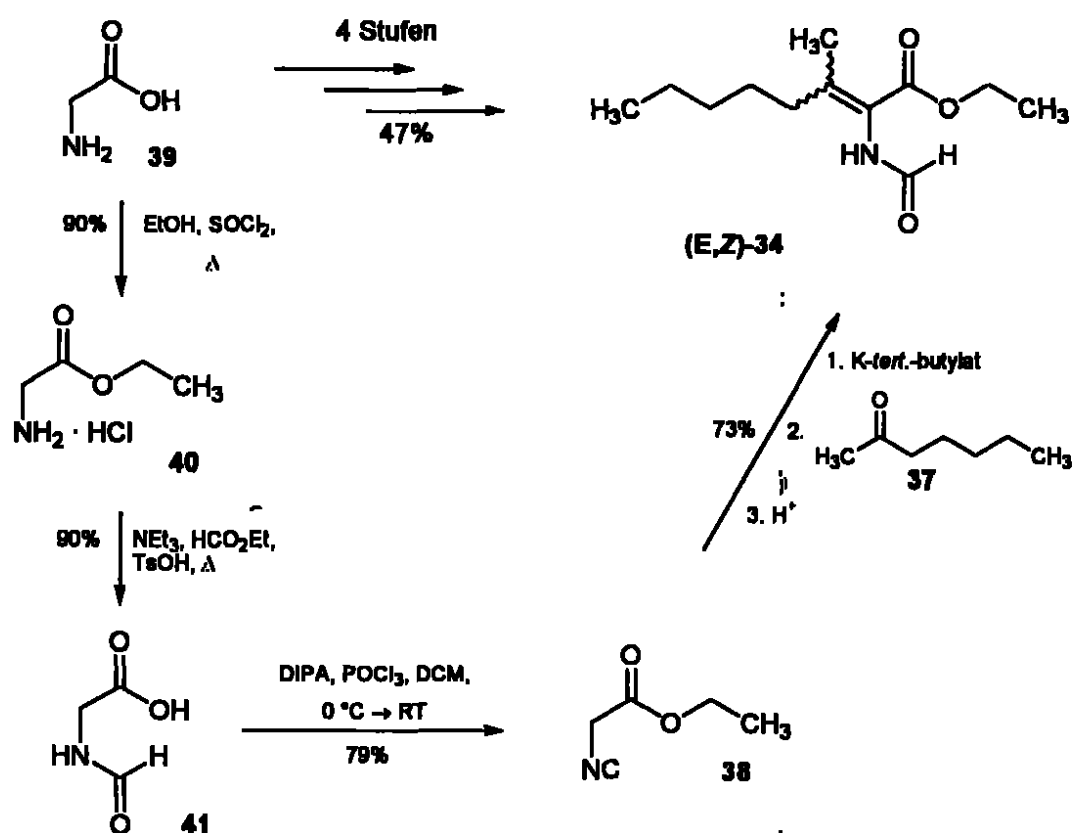


Abbildung 25: Synthese von (*E,Z*)-2-Formylaminoacrylsäureestern (*E,Z*)-34.

An die synthetisierten (*E,Z*)-2-Formylaminoacrylsäureester (*E,Z*)-34 sollten in einer *Michael*-Addition Mercaptane addiert werden. Durch Zugabe von 0.1 Äquivalenten Lithiumthiolat konnte die Reaktion katalysiert werden.

Um eine enantioselektive Steuerung über chirale Katalysatoren zu ermöglichen, wurde der Einsatz verschiedener Katalysatoren untersucht, die später mit chiralen Liganden versehen werden können. Es wurden Lewis-Säuren, Brønsted-Basen und eine Kombination aus beiden in unterschiedlichen Lösungsmitteln auf ihre

katalytische Wirkung getestet (siehe Abbildung 26). Es wurden jedoch bisher keine katalytischen Systeme für die angestrebte *Michael*-Addition gefunden.

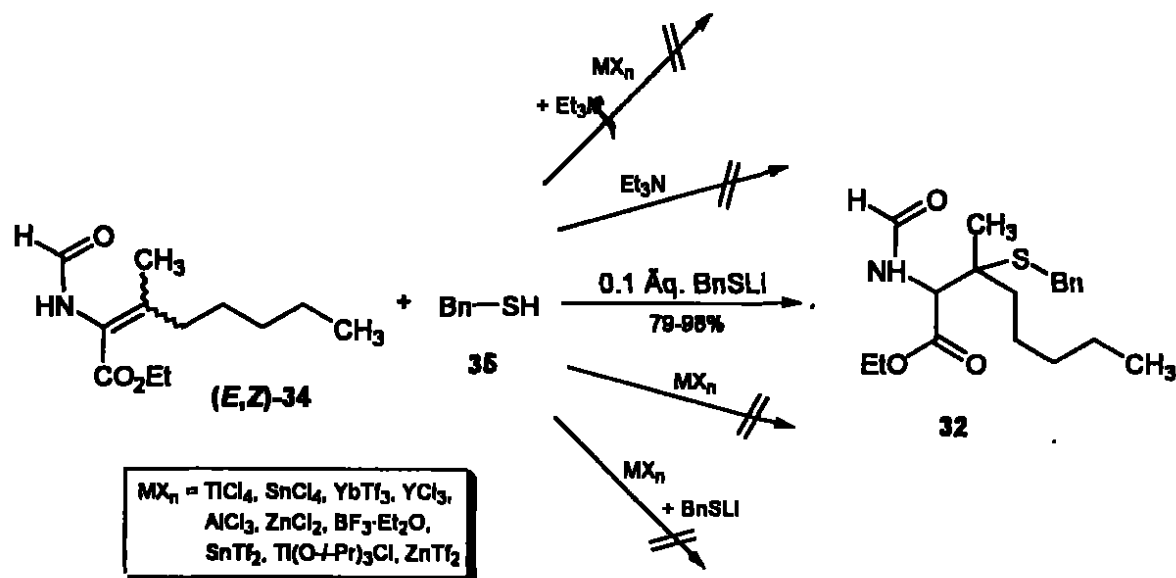


Abbildung 26: Versuche zur Katalyse der S-analogen *Michael*-Addition.

Bei der Thiolat-katalysierten *Michael*-Addition entstand eine Mischung beider Diastereomere. Durch den Wechsel des Lösungsmittels konnte der Diastereomerenüberschuß bei Einsatz von (*Z*)-34 von 17% (THF) über 43% (Toluol) auf 50% (DCM) gesteigert werden. Ausgehend von (*E*)-34 wurde vergleichbare *de*-Werte mit umgekehrtem Diastereomerenverhältnis erzielt. Allerdings stieg mit dem *de*-Wert auch die Reaktionsdauer von 2 h (THF) bis auf 17 d (DCM), um befriedende Umsätze zu erreichen.

Durch Kristallisation des *threo*-Diastereomeren (*threo*)-32 aus Pentan/Ethanol (10:1) konnte man die *threo*- und *erythro*-Diastereomere 32 weiter bis zu einem *de*-Wert von 96% für (*threo*)-32 und 83% für (*erythro*)-32 aufreinigen.

Aufgrund der erfolgreichen Katalyse mit 0.1 Äquivalenten Thiolat, wurde versucht den Angriff des Thiolats durch Zugabe des chiralen Diethers (*S,S*)-1,2-Dimethoxy-1,2-diphenylethan [(*S,S*)-43] zu steuern.^[33] Dabei wurde in den unpolaren Lösungsmitteln gearbeitet. Jedoch war bislang kein Einfluß des Diethers (*S,S*)-43 auf die Steuerung der Reaktion zu beobachten.

2.7 Ausblick

Da bislang kein katalytischer Einfluß von Lewis-Säuren auf die *Michael*-Addition beobachtet wurde, scheint es weniger vielversprechend weitere Lewis-Säuren zu testen.

Da die in dieser Arbeit entwickelte Trennung der Diastereomeren gut funktioniert, wäre es möglich das Thiolat stöchiometrisch einzusetzen und das Addukt z.B. mit TMSCl als Enoether **45** abzufangen. Durch Protonierung dieses Adduktes **45** mit einem chiralen Protonendonator R^*-H wäre die Steuerung des zweiten Zentrums möglich (siehe Abbildung 27).

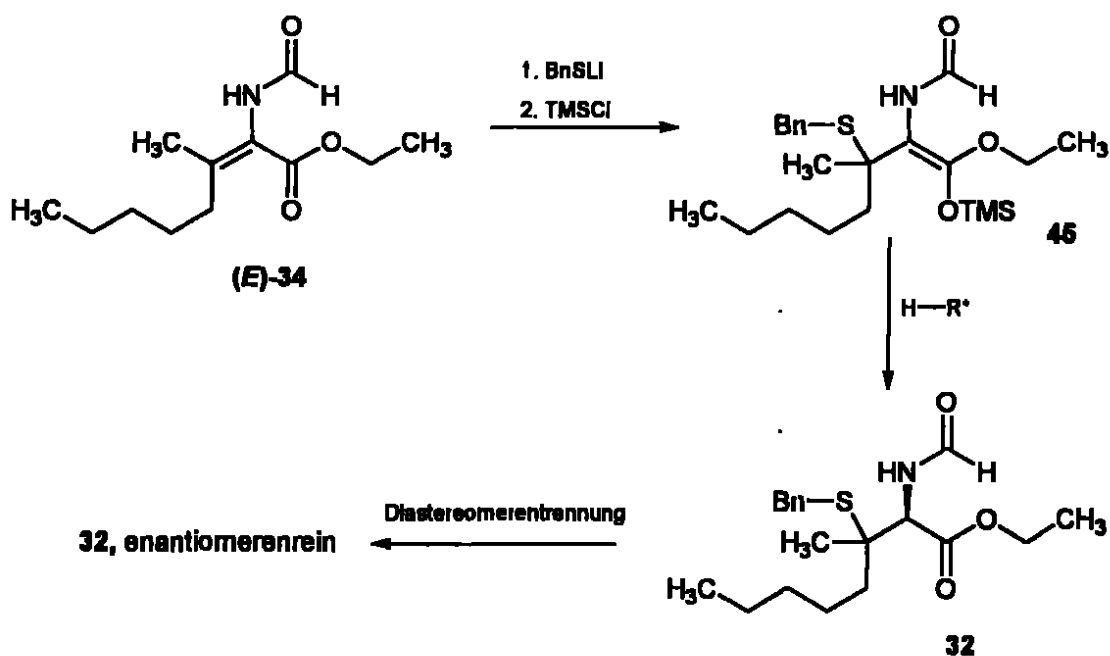


Abbildung 27: Vorschlag zur Steuerung eines Zentrums mit anschließender Diastereomerentrennung.

Die beiden gebildeten, hypothetisch enantiomerenreinen Diastereomere könnten, wie beschrieben, durch Kristallisation getrennt werden. Durch diese Art der Steuerung wären alle vier Stereoisomere einzeln zugänglich.

Eine zweite Möglichkeit zur Steuerung der *Michael*-Addition stellt die intramolekulare Steuerung durch sterisch anspruchsvolle Gruppen (z.B. TBDMS-Gruppe) dar. Diese könnte nach einer Methode von D. Enders und B. Lohray^{[46],[47]} enantioselektiv eingeführt werden. Das von Aceton (**46**) ausgehend hergestellte α -Silylketon **47**

würde dann mit Isocyanessigsäureethylester (**38**) zum 2-Formylamino-3-methyl-4-(*t*-butyldimethylsilyl)-2-octensäureethylester (**E**)-**48** und (**Z**)-**48** umgesetzt (siehe Abbildung 28).

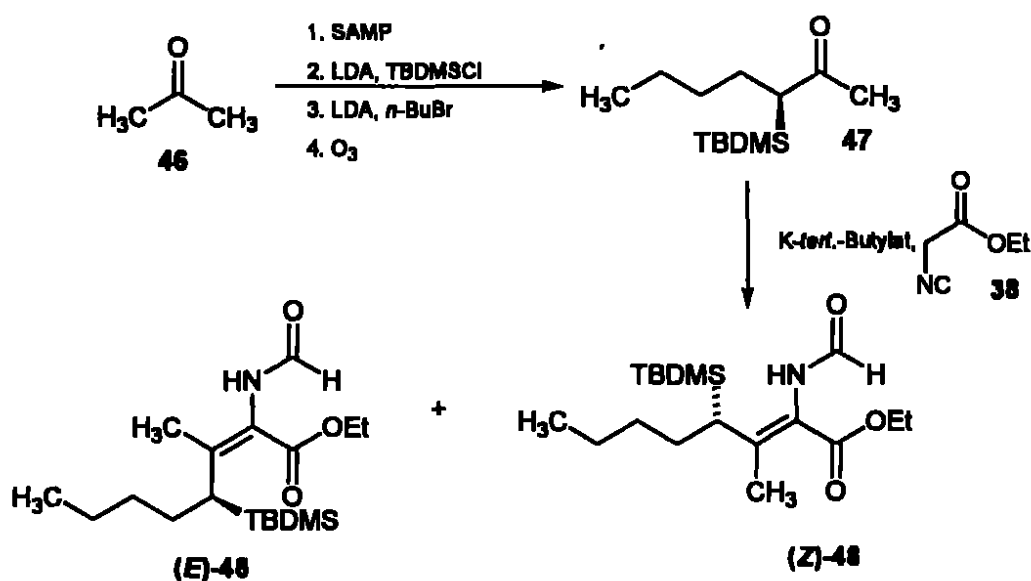


Abbildung 28: Einführung der steuernden TBDMS-Gruppe.

(**E**)-**48** bzw. (**Z**)-**48** könnten dann mit einem Thiol in einer *Michael*-Addition umgesetzt werden, wobei durch die TBDMS-Gruppe und die (*E/Z*)-Isomere die Reaktion gesteuert werden sollte. Die steuernde TBDMS-Gruppe könnte nach der Methode von T. Otten^[12] mit *n*-BuNF₄ / NH₄F / HF als Spaltreagenz wieder entfernt werden. Auch so bestünde eine Möglichkeit, alle vier Stereoisomere unabhängig voneinander zu synthetisieren.

Da die zuerst vorgestellte, alternative Synthese immer noch die Möglichkeit der asymmetrischen Katalyse bei der Protonierung des Silylenolethers **45** bietet, ist dieser Weg die bessere Alternative. Bei der zweiten Alternativroute kommt evtl. auch noch das Problem der Silylgruppenabspaltung hinzu, da unter den Bedingungen der Abspaltung sicherlich auch die *N*-Formylgruppe unter Bildung des Hydrofluorides abgespalten würde.

148

145

Experimenteller Teil:

Die folgenden Beispiele sollen die Erfindung erläutern ohne sie zu beschränken.

5

Beispiele:

10



3.1 Anmerkungen zum präparativen Arbeiten

3.1.1 Schutzgastechnik

Alle luft- und feuchtigkeitsempfindlichen Reaktionen wurden in evakuierten, ausgeheizten und mit Septen verschlossenen Kolben unter Argonatmosphäre durchgeführt. Flüssige Komponenten oder in Lösungsmittel gelöste Komponenten wurden mit Hilfe von Kunststoffspritzen mit V2A-Kanülen zugegeben. Feststoffe wurden im Argongegenstrom abgefüllt.

3.1.2 Lösungsmittel

Zum Absolutieren wurden vorgetrocknete bzw. vorgereinigte Lösungsmittel verwendet:

Tetrahydrofuran: Vierstündiges Refluxieren über Calciumhydrid und anschließende Destillation.

abs. Tetrahydrofuran: Zweistündiges Refluxieren von vorbehandeltem THF über Natrium-Blei-Legierung unter Argon und anschließende Destillation.

Dichlormethan: Vierstündiges Refluxieren über Calciumhydrid und anschließende Destillation über eine 1 m Füllkörperkolonne.

abs. Dichlormethan: Ausschütteln des vorbehandelten Dichlormethan mit konz. Schwefelsäure, Neutralisation, Trocknung, zweistündiges Refluxieren über Calciumhydrid unter Argon und anschließende Destillation.

Pentan: Zweistündiges Refluxieren über Calciumhydrid und anschließende Destillation; über eine 1 m Füllkörperkolonne.

Diethylether. Zweistündiges Refluxieren über KOH und anschließende Destillation über eine 1 m Füllkörperkolonne.

<i>abs. Diethylether:</i>	Zweistündiges Refluxieren über Natrium-Blei-Legierung unter Argon und anschließende Destillation.
<i>Toluol:</i>	Zweistündiges Refluxieren über Natriumdraht und Destillation über eine 0.5 m Füllkörperkolonne.
<i>abs. Toluol:</i>	Zweistündiges Refluxieren über Natrium-Bleilegierung und anschließende Destillation.
<i>Methanol:</i>	Zweistündiges Refluxieren über Magnesium/Magnesium-methanolat und anschließende Destillation.

3.1.3 Verwendete Reagenzien

Argon:	Argon wurde von der Firma Linde bezogen.
<i>n</i> -Butyllithium:	<i>n</i> -BuLi wurde als 1.6 molare Lösung in Hexan von Firma Merck erworben.
(S,S)-(-)-1,2-Diphenyl-1,2-ethandiol:	wurde von der Firma Aldrich bezogen.
Benzylmercaptan:	wurde von der Firma Aldrich bezogen.
Ethylmercaptan:	wurde von der Firma Fluka bezogen.
2-Heptanon:	wurde von der Firma Fluka bezogen.

Alle übrigen Reagenzien wurden von den Firmen Aldrich, Fluka, Merck und Acros bezogen oder standen dem Arbeitskreis zur Verfügung.

3.1.4 Reaktionskontrolle

Die Dünnschichtchromatographie wurde zur Reaktionskontrolle sowie zur Detektion nach der Säulenchromatographie (siehe Kapitel 3.1.5) verwendet. Sie wurde auf kieselgelbeschichteten Glasplatten mit Fluoreszenzindikator (Merck, Kieselgel 60, Schicht 0.25 mm) durchgeführt. Die Detektion erfolgte durch Fluoreszenzlöschung (Absorption von UV-Licht der Wellenlänge 254 nm) sowie durch Eintauchen in Mostainlösung [5%ige Lösung von $(\text{NH}_4)_6\text{Mo}_7\text{O}_{24}$ in 10%iger

Schwefelsäure (v/v) mit einem Zusatz von 0.3 % $\text{Ce}(\text{SO}_4)_2$ und anschließendem Erhitzen im Heißluftstrom.

3.1.5 Produktreinigung

Die Reinigung der Substanzen erfolgte meistens durch Säulenchromatographie in Glassäulen mit eingebauter Glasfritte mit Kieselgel 60, (Firma Merck, Korngröße 0.040 - 0.063 mm). Dabei wurde mit einem Überdruck von 0.1 - 0.3 bar gearbeitet. Das Elutionsmittel wurden zumeist so gewählt, daß der R_f -Wert der zu isolierenden Substanz bei 0.35 lag. Die Zusammensetzung der Lösungsmittelgemische wurde volumetrisch abgemessen. Der Durchmesser und die Länge der Säule wurde dem Trennproblem und der Substanzmenge angepaßt.

Einige kristalline Substanzen wurden auch durch Umkristallisation in geeigneten Lösungsmitteln oder Gemischen gereinigt.

3.1.6 Analytik

HPLC_{präparativ}: Gilson Abimed; Säule: Hibar® Fertigsäule (25 cm x 25 mm) von Merck und UV-Detektor.

HPLC_{analytisch}: Hewlett Packard, Säule: Daicel OD, UV-Detektor

^1H -NMR-Spektroskopie: Varian GEMINI 300 (300 MHz) und Varian Inova 400 (400 MHz) mit Tetramethylsilan als internen Standard.

^{13}C -NMR-Spektroskopie: Varian GEMINI 300 (75 MHz) und Inova 400 (100 MHz) mit Tetramethylsilan als internen Standard.

2D-NMR-Spektroskopie: Varian Inova 400.

Gaschromatographie: Siemens Sichromat 2 und 3; Detektor FID, Säulen: OV-17-CB (fused Silica, 25 m x 0,25 mm, ID); CP-Sil-8 (fused Silica, 30 m x 0,25 mm, ID).

IR-Spektroskopie:	a) Messungen von KBr-Preßlingen: Perkin-Elmer FT/IR 1750. b) Messungen in Lösung: Perkin-Elmer FT/IR 1720 X.
Massenspektroskopie:	Varian MAT 212 (EI 70 eV, CI 100 eV).
Elementaranalyse:	Heraeus CHN-O-Rapid, Elementar Vario El.
Schmelzpunkte:	Tottoli-Schmelzpunktapparat Büchi 535.

3.1.7 Anmerkungen zu den analytischen Daten

Ausbeuten:	Die angegebenen Ausbeuten beziehen sich auf die isolierten gereinigten Produkte
Siedepunkte/Drücke:	Die angegebenen Siedetemperaturen wurden innerhalb der Apparatur mit Quecksilberthermometern gemessen und sind unkorrigiert. Die dazugehörigen Drücke wurden mit analogen Meßfühlern gemessen.
¹H-NMR-Spektroskopie:	Die chemischen Verschiebungen δ sind in ppm gegen Tetramethylsilan als internen Standard, und die Kopplungskonstanten J in Hertz (Hz) angegeben. Zur Beschreibung der Signalmultiplizitäten werden folgende Abkürzungen verwendet: s = Singulett, d = Dublett, t = Triplett, q = Quartett, quin = Quintett, m = Multipllett. Mit kb wird ein komplexer Bereich eines Spektrums bezeichnet. Ein vorangestelltes br bezeichnet ein breites Signal.
¹³C-NMR-Spektroskopie:	Die chemischen Verschiebungen δ sind in ppm mit Tetramethylsilan als internen Standard angegeben.
de-Werte:	Die Ermittlung der Diastereomerenüberschüsse (de) erfolgte mit Hilfe der ¹³ C-NMR-Spektren der Verbindungen. Diese Methode nutzt die unterschiedlichen Verschiebungen diastereomerer Verbindungen im protonenentkoppelten ¹³ C-Spektrum.

- IR-Spektroskopie:** Die Lage der Absorptionsbanden ($\tilde{\nu}$) ist in cm^{-1} angegeben. Zur Charakterisierung der Banden werden folgende Abkürzungen verwendet: vs = sehr stark, s = stark, m = mittel, w = schwach, vw = sehr schwach, br = breit.
- Gaschromatographie:** Es wird die Retentionszeit in Minuten der unzersetzten Verbindungen wiedergegeben. Danach werden die Angaben über die Meßbedingungen aufgelistet: verwendete Säule, Starttemperatur-Temperaturgradient-Endtemperatur (jeweils in $^{\circ}\text{C}$) und die Injektionstemperatur T_{s} , falls diese von der Standardtemperatur abweicht. (Sil 8: $T_{\text{s}} = 270^{\circ}\text{C}$, OV-17: $T_{\text{s}} = 280^{\circ}\text{C}$)
- Massenspektroskopie:** Die Angabe der Massen der Fragmentionen (m/z) erfolgt als dimensionslose Zahl, deren Intensität prozentual zum Basispeak ist (rel. Int.). Es werden Signale mit hoher Intensität ($> 5\%$) oder charakteristische Signale angegeben.
- Elementaranalyse:** Die Angaben erfolgen in Massenprozenten [%] der angegebenen Elemente. Die Substanzproben wurde für $\Delta_{\text{C,H,N}} \leq 0.5\%$ als authentisch betrachtet.

151

3.2 Allgemeine Arbeitsvorschriften

3.2.1 Darstellung von Glycinalkylester-Hydrochloriden [AAV 1]

1.2 Äquivalente Thionylchlorid werden zu 0.6 ml Alkohol pro mmol Glycin unter Eiskühlung bei $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ gegeben. Nach Entfernen des Eisbades wird 1 Äquivalent Glycin portionsweise hinzugegeben. Die Mischung wird 2 h unter Rückfluß gerührt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wird am Rotationsverdampfer der überschüssige Alkohol und das Thionylchlorid entfernt. Der erhaltene weiße Feststoff wird zweimal mit dem Alkohol versetzt und dieser wiederum am Rotationsverdampfer entfernt, um anhaftendes Thionylchlorid vollständig zu entfernen.

3.2.2 Darstellung von Formylaminoessigsäurealkylestern [AAV 2]

1 Äquivalent Glycinalkylester-Hydrochlorid wird in 0.8 ml Ethyl- oder Methylformiat pro mmol Glycinalkylester-Hydrochlorid suspendiert. 130 mg Toluolsulfonsäure pro mol Glycinalkylester-Hydrochlorid zugeben und zum Rückfluß erhitzt. Nun werden 1.1 Äquivalente Triethylamin zu der siedenden Lösung zugetropft und die Reaktionslösung über Nacht unter Rückfluß gerührt.

Nach Abkühlen auf RT wird das ausgefallene Ammoniumchlorid-Salz abfiltriert, das Filtrat auf ein ca. 20% des Ursprungvolumens eingeeengt und auf $-5\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlt. Das erneut ausgefallene Ammoniumchlorid-Salz wird abfiltriert, das Filtrat eingeeengt und bei 1 mbar destilliert.

3.2.3 Darstellung von Isocyanessigsäurealkylester [AAV 3]

1 Äquivalent Formylaminoessigsäurealkylester und 2.7 Äquivalente Diisopropylamin werden in DCM (10 ml pro mmol Formylaminoessigsäurealkylester) gegeben und mit einem Eisbad auf $-3\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlt. Dann werden 1.2 Äquivalente Phosphorylchlorid hinzugetropft und anschließend eine weitere Stunde bei dieser

Temperatur gerührt. Nachdem das Eisbad entfernt und Raumtemperatur erreicht wurde, wird vorsichtig mit 1 ml 20%iger Natriumcarbonat-Lösung pro mmol Formylaminoessigsäurealkylester hydrolysiert. Nach ca. 20 min ist eine starke Schaumbildung zu beobachten und der Kolben muß mit Eiswasser gekühlt werden. Nach 60 minütigem Rühren bei RT werden weiteres Wasser (1 ml pro mmol Formylaminoessigsäurealkylester) und DCM (0.5 ml pro mmol Formylaminoessigsäurealkylester) hinzugegeben. Die Phasen werden getrennt und die organische Phase zweimal mit 5%iger Na_2CO_3 -Lösung gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt und das zurückbleibende braune Öl destilliert.

3.2.4 Darstellung von (E)- und (Z)-2-Formylamino-3-dialkylprop-2-ensäure-alkylestern [AAV 4]

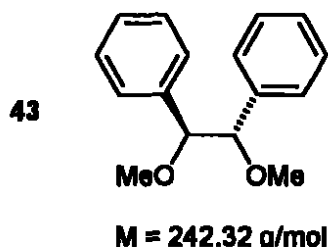
1.05 Äquivalente Kalium-*tert.*-butanolat werden in 0.7 ml THF pro mmol Isocyanessigsäurealkylester werden auf -78°C gekühlt. Hierzu wird eine Lösung aus 1.0 Äquivalenten Isocyanessigsäurealkylester in 0.25 ml THF pro mmol langsam hinzugegeben und 30 min bei dieser Temperatur gerührt ($\rightarrow$ rosafarbene Suspension). Nun wird eine Lösung aus 1.0 Äquivalenten Keton in 0.125 ml THF pro mmol hinzugegeben. Nach 30 min Rühren bei -78°C wird auf RT erwärmt (1 h) und es werden 1.05 Äquivalente Eisessig in einer Portion zugegeben (gelbe Lösung) und weitere 20 Minuten gerührt. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer (40°C Badtemperatur) entfernt. Das Rohprodukt wird als Feststoff erhalten. Der Feststoff wird in 1.5 ml Diethylether pro mmol suspendiert und es werden 0.5 ml Wasser pro Äquivalent hinzugegeben. Die klaren Phasen werden getrennt und die wäßrige Phase zweimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter NaHCO_3 -Lösung gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels erhält man einen wachsartigen Feststoff. Durch Chromatographie mit Diethylether/Pentan (4:1) als Eluent können die (E)- und (Z)-Produkte getrennt werden.

3.2.5 Darstellung von 2-Formylamino-3-dialkyl-3-alkylsulfanylpropansäure-alkylester [AAV 5]

0.1 Äquivalente Butyllithium werden in 50 ml THF pro mmol gegeben und auf 0 °C gekühlt. Nun werden 10 Äquivalente des Mercaptans hinzuge tropft. Nach 20 minütigem Rühren wird die Lösung auf eine Temperatur zwischen -40 und 0 °C gekühlt und 1 Äquivalent des 2-Formylamino-3-dialkylprop-2-ensäurealkylesters in 5 ml THF pro mmol langsam hinzugegeben. Es wird 2 h bei der eingestellten Temperatur gerührt und danach auf 0 °C erwärmt und mit 5%iger Natriumhydroxid-Lösung hydrolysiert. Die Phasen werden getrennt und die wäßrige Phase zweimal mit DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das im Überschuß eingesetzte Mercaptan kann mittels Chromatographie mit DCM/Diethylether (6:1) als Eluent abgetrennt werden.

3.3 Spezielle Arbeitsvorschriften und analytische Daten

3.3.1 (S,S)-(-)-1,2-Dimethoxy-1,2-diphenylethan [(S,S)-43]



140 mg NaH (60%ig in Paraffin) wird dreimal mit Pentan gewaschen und im HV getrocknet. Dieses wird dann in 5 ml abs. THF suspendiert. Nun werden 250 mg (1.17 mmol) (S,S)-(-)-2,2-Diphenyl-2,2-ethandiol (42) gelöst in 3 ml THF zugetropft. Nach der Zugabe wird 30 min unter Rückfluß gerührt und anschließend auf 5 °C gekühlt. Unter langsamen Zutropfen werden 310 mg Dimethylsulfat zugegeben und weitere 30 min unter Eiskühlung gerührt. Das Eisbad wird entfernt und die Reaktionsmischung auf RT erwärmt, wobei eine viskose weiße Masse entsteht, welche über Nacht bei RT gerührt wird. Die Reaktion wird durch Zugabe von 5 ml gesättigter NH₄Cl-Lösung beendet. Die Phasen werden getrennt und die wäßrige Phase zweimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden erst mit gesättigter NaHCO₃-Lösung und danach mit Brine gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer erhält man einen farblosen Feststoff, welcher in Pentan (bei -22 °C) umkristallisiert wird. Der Dimethylether wird nun in Form von farblosen Nadeln erhalten.

Ausbeute:	204 mg	(0.84 mmol, 72% der Theorie)
Smp:	98.5 °C	(Lit: 99-100 °C) ^[34]
GC:	R _t = 3.08 min	(OV-17, 160-10-260)

¹H-NMR-Spektrum (400 MHz, CDCl₃):

δ = 7.15 (m, 6 H, H_{Ar}), 7.00 (m, 4 H, H_{Ar}), 4.31 (s, 2 H, CHCHOCH₃), 3.27 (s, 6 H, CH₃) ppm.

^{13}C -NMR-Spektrum (100 MHz, CDCl_3):

$\delta = 138.40$ ($\text{C}_{\text{Ar, quart.}}$), 128.06 ($4 \times \text{HC}_{\text{Ar}}$), 127.06 ($\text{HC}_{\text{Ar, para}}$), 87.98 (CH_3), 57.47 (HCOCH_3) ppm.

IR-Spektrum (KBr-Preßling):

$\tilde{\nu} = 3448$ (br m), 3082 (vw), 3062 (m), 3030 (s), 2972 (s), 2927 (vs), 2873 (s), 2822 (vs), 2583 (vw), 2370 (vw), 2179 (vw), 2073 (vw), 1969 (br m), 1883 (m), 1815 (m), 1760 (w), 1737 (vw), 1721 (vw), 1703 (w), 1686 (vw), 1675 (vw), 1656 (w), 1638 (vw), 1603 (m), 1585 (w), 1561 (w), 1545 (w), 1525 (vw), 1492 (s), 1452 (vs), 1349 (s), 1308 (m), 1275 (w), 1257 (vw), 1215 (vs), 1181 (m), 1154 (m), 1114 (vs), 1096 (vs), 1028 (m), 988 (s), 964 (s), 914 (m), 838 (s), 768 (vs), 701 (vs), 642 (m), 628 (s), 594 (vs), 515 (s) [cm^{-1}].

Massenspektrum (CI, Isobutan):

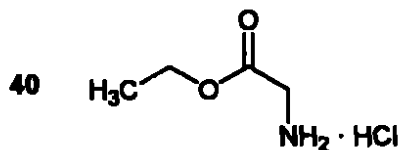
M/z [%] = 212 ($M^+ + 1 - \text{OMe}$, 16), 211 , ($M^+ - \text{MeOH}$, 100), 165 ($M^+ - \text{Ph}$, 2), 121 ($\frac{1}{2} M^+$, 15), 91 (Bn^+ , 3), 85 ($M^+ - 157$, 8), 81 ($M^+ - 161$, 7), 79 ($M^+ - 163$, 6), 71 ($M^+ - 171$, 8).

Elementaranalyse:

ber.: C = 79.31 H = 7.49

gef.: C = 79.12 H = 7.41

Alle übrigen analytischen Daten stimmen mit denen der Literatur überein.^[34]

3.3.2 Glycinethylester-Hydrochlorid [40]

M = 139.58 g/mol

Nach **AAV 1** werden 1000 ml Ethanol mit 130 g (1.732 mol) Glycin **39** und 247.3 g (2.08 mol) Thionylchlorid umgesetzt. Nach Umkristallisation aus Ethanol erhält man einen farblosen nadelförmigen Feststoff, der im HV getrocknet wird.

Ausbeute: 218.6 g (1,565 mol, 90.4% der Theorie)
GC: $R_t = 1,93$ min (OV-17, 60-10-260)
Smp.: 145 °C (Lit.: 144 °C)^[48]

¹H-NMR-Spektrum (300 MHz, CD₃OD):

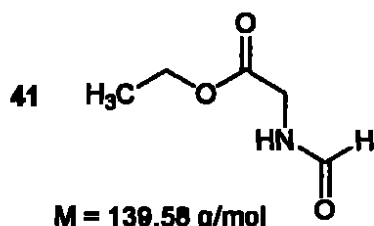
$\delta = 4.30$ (q, $J = 7.14$, 2 H, OCH₂), 3.83 (s, 2 H, H₂CNH₂), 1.32 (tr, $J = 7.14$, 3 H, CH₃) ppm.

¹³C-NMR-Spektrum (75 MHz, CD₃OD):

$\delta = 167.53$ (C=O), 63.46 (OCH₂), 41.09 (H₂CNH₂), 14.39 (CH₃) ppm.

Alle übrige analytischen Daten stimmen mit denen der Literatur überein.^[48]

3.3.3 N-Formyl-Glycinethylester [41]



Nach AAV 2 werden 218 g (1.553 mol) Glycinethylester-Hydrochlorid 40, 223 mg Toluolsulfonsäure und 178 g Triethylamin in 1.34 l Ethylformiat umgesetzt. Nach Destillation bei 1 mbar erhält man eine farblose Flüssigkeit.

Ausbeute: 184.0 g (1.403 mol, 90.3% der Theorie)

GC: $R_t = 6.95 \text{ min}$ (CP-Sil 8, 60-10-300)

Sdp.: 117 °C / 1 mbar (Lit.: 119 – 120 °C / 1 mbar)^[49]

Es liegt ein Rotamerenverhältnis um die N-CHO-Bindung von 94:6 vor.

¹H-NMR-Spektrum (400 MHz, CDCl₃):

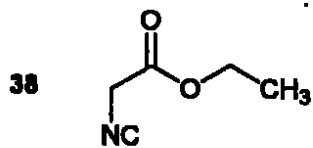
$\delta = 8.25, 8.04 \text{ (s, d, } J = 11.81, 0.94 \text{ H, } \underline{\text{H}}\text{C=O)}, 4.22 \text{ (dq, } J = 7.14, 3.05, 2 \text{ H, OCH}_2\text{)}, 4.07 \text{ (d, } J = 5.50, 2 \text{ H, } \underline{\text{H}}_2\text{CC=O)}, 1.29 \text{ (tr, } J = 7.14, 3 \text{ H, CH}_3\text{) ppm.}$

¹³C-NMR-Spektrum (100 MHz, CDCl₃):

$\delta = 169.40 \text{ (OC=O)}, 161.43 \text{ (HC=O)}, 61.55 \text{ (OCH}_2\text{)}, 39.90 \text{ (H}_2\text{CNH}_2\text{)}, 14.10 \text{ (CH}_3\text{) ppm.}$

Alle übrige analytischen Daten stimmen mit denen der Literatur überein.^[49]

3.3.4 Isocyanessigsäureethylester [38]



$M = 113,12 \text{ g/mol}$

Nach AAV 3 werden 50 g (381 mmol) Formylglycinethylester 41, 104 g (1.028 mol) Diisopropylamin und 70.1 g (457 mmol) Phosphorylchlorid in 400 ml DCM umgesetzt. Nach Destillation bei 5 mbar erhält man eine leicht gelbe Flüssigkeit.

Ausbeute: 34.16 g (302 mmol, 79.3% der Theorie)
GC: $R_t = 1.93 \text{ min}$ (OV-17, 50-10-260)
Sdp.: 77 °C / 5 mbar (Lit.: 89 - 91 °C / 20 mbar)^[50]

¹H-NMR-Spektrum (300 MHz, CDCl₃):

$\delta = 4.29 \text{ (q, } J = 7.14, 2 \text{ H, OCH}_2\text{)}, 4.24 \text{ (d, } J = 5.50, 2 \text{ H, H}_2\text{CC=O)}, 1.33 \text{ (tr, } J = 7.14, 3 \text{ H, CH}_3\text{) ppm.}$

¹³C-NMR-Spektrum (75 MHz, CDCl₃):

$\delta = 163.75 \text{ (OC=O)}, 160.87 \text{ (NC)}, 62.72 \text{ (OCH}_2\text{)}, 43.58 \text{ (H}_2\text{CNH}_2\text{)}, 14.04 \text{ (CH}_3\text{) ppm.}$

IR-Spektrum (kapillar):

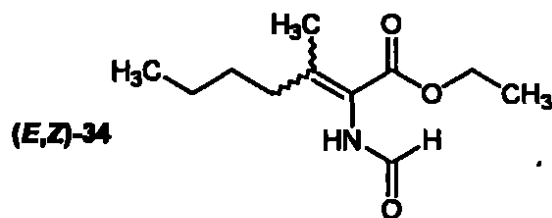
$\tilde{\nu} = 2986 \text{ (s)}, 2943 \text{ (w)}, 2426 \text{ (br vw)}, 2164 \text{ (vs, NC)}, 1759 \text{ (vs, C=O)}, 1469 \text{ (w)}, 1447 \text{ (w)}, 1424 \text{ (m)}, 1396 \text{ (vw)}, 1375 \text{ (s)}, 1350 \text{ (s)}, 1277 \text{ (br m)}, 1213 \text{ (vs)}, 1098 \text{ (m)}, 1032 \text{ (vs)}, 994 \text{ (m)}, 937 \text{ (vw)}, 855 \text{ (m)}, 789 \text{ (br m)}, 722 \text{ (vw)}, 580 \text{ (m)}, 559 \text{ (w) [cm}^{-1}\text{].}$

Massenspektrum (CI, Isobutan):

$M/z \text{ [\%]} = 171 \text{ (M}^+ + \text{Isobutan, 6)}, 170 \text{ (M}^+ + \text{Isobutan} - 1, 58), 114 \text{ (M}^+ + 1, 100), 113 \text{ (M}^+, 1), 100 \text{ (M}^+ - 13, 2), 98 \text{ (M}^+ - \text{CH}_3, 2), 87 \text{ (M}^+ - \text{C}_2\text{H}_5 + 1, 1), 86 \text{ (M}^+ - \text{C}_2\text{H}_5, 18), 84 \text{ (M}^+ - 29, 2).$

Alle übrige analytischen Daten stimmen mit denen der Literatur überein.^[50]

3.3.5 (E)- und (Z)-2-Formylamino-3-methyloct-2-ensäureethylester [(E,Z)-34]



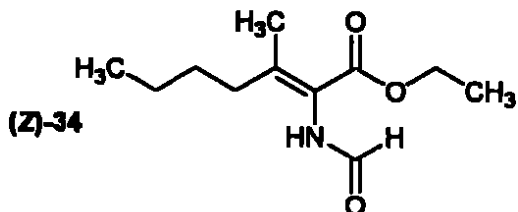
M = 227,31 g/mol

Nach AAV 4 werden 15 g (132 mmol) Isocyanessigsäureethylester 38, 15.6 g (139 mmol) Kalium-*tert.*-Butanolat, 15.1 g (132 mmol) Heptan-2-on 37 und 8.35 g (139 mmol) Eisessig umgesetzt.

Durch Chromatographie mit Diethylether/Pentan (4:1) als Eluent werden die (E)- und (Z)-Produkte voneinander getrennt:

Ausbeute:	11.52 g	(50.7 mmol, 38.0 % der Theorie) (Z)-Produkt
	9.07 g	(39.9 mmol, 30.2 % der Theorie) (E)-Produkt
	1.32 g	(5.8 mmol, 4.4 % der Theorie) Mischfraktion

(Z)-2-Formylamino-3-methyloct-2-ensäureethylester [(Z)-34]



GC:	R _t = 12.96 min	(CP-Sil 8, 80-10-300)
Smp.:	57 °C	(farblos, amorph)
DC:	R _f = 0.32	(Ether: Pentan - 4:1)
	R _f = 0.34	(DCM: Ether - 4:1)

Es liegt ein Rotamerenverhältnis um die N-CHO-Bindung von 65:35 vor.

¹H-NMR-Spektrum (400 MHz, CDCl₃):

δ = 8.21, 7.95 (d, d, J = 1.38, 11.40, 0.65, 0.35 H, $\underline{\text{H}}\text{C}=\text{O}$), 6.80, 6.69 (br s, br d, J = 11.40, 0.65, 0.35 H, $\underline{\text{H}}\text{N}$), 4.22 (dq, J = 1.10, 7.14, 2 H, OCH_2), 2.23 (dtr, J = 7.97, 38.73, 2 H, $\text{C}=\text{CCH}_2$), 2.20 (dd, J = 1.10, 21.7, 3 H, $\text{C}=\text{CCH}_3$), 1.45 (dquin, J = 1.25, 7.97, 2 H, CCH_2CH_2), 1.30 (dquin, J = 4.12, 7.14, 4 H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$), 1.30 (m, 3 H, OCH_2CH_3), 0.89 (tr, J = 7.00, 3 H, CH_2CH_3) ppm.

¹³C-NMR-Spektrum (100 MHz, CDCl₃):

δ = 164.82, 164.36 ($\text{OC}=\text{O}$), 159.75 ($\text{HC}=\text{O}$), 152.72, 150.24 ($\text{C}=\text{CNH}$), 120.35, 119.49 ($\text{C}=\text{CCH}_3$), 61.11, 60.89 (OCH_2), 35.82, 35.78 (CH_2), 31.80, 31.72 (CH_2), 27.21, 26.67 (CH_2), 22.45, 22.42 (CH_2), 19.53, 19.17 ($\text{C}=\text{CCH}_3$), 14.18 (OCH_2CH_3), 13.94, 13.90 (CH_2CH_3) ppm.

IR-Spektrum (KBr-Preßling):

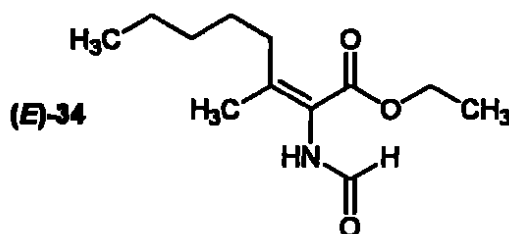
$\tilde{\nu}$ = 3256 (vs), 2990 (w), 2953 (w), 2923 (m), 2872 (w), 2852 (w), 2181 (br vw), 1711 (vs, $\text{C}=\text{O}$), 1659 (vs, $\text{OC}=\text{O}$), 1516 (s), 1465 (s), 1381 (s), 1310 (vs), 1296 (vw), 1269 (m), 1241 (s), 1221 (s), 1135 (w), 1115 (vw), 1032 (vs), 1095 (s), 1039 (m), 884 (m), 804 (m), 727 (vw), 706 (vw), 590 (w), 568 (vw) [cm^{-1}].

Massenspektrum (EI, 70 eV):

M/z [%] = 227 (M^+ , 19), 182 (M^+ - EtOH+1, 24), 181 (M^+ - EtOH, 100), 170 (M^+ - 57, 9), 166 (M^+ - 61, 8), 156 (M^+ - 71, 5), 154 (M^+ - HCO₂Et+1, 6), 153 (M^+ - HCO₂Et, 13), 152 (M^+ - HCO₂Et-1, 13), 142 (M^+ - 85, 15), 139 (M^+ - HCO₂Et - CH₃ + 1, 8), 138 (M^+ - HCO₂Et - CH₃, 65), 126 (M^+ - HCO₂Et - CHO + 2, 16), 125 (M^+ - HCO₂Et - CHO + 1, 34), 124 (M^+ - HCO₂Et - CHO, 51), 114 (M^+ - 113, 36), 111 (M^+ - HCO₂Et - HNCHO + 1, 17), 110 (M^+ - HCO₂Et - HNCHO, 36), 109 (M^+ - HCO₂Et - HNCHO - 1, 20), 108 (M^+ - HCO₂Et - HNCHO - 2, 10), 98 (M^+ - 129, 6), 97 (M^+ - 130, 9), 96 (M^+ - 131, 12), 82 (M^+ - 145, 10), 68 (M^+ - 159, 48), 55 (M^+ - 172, 12).

Elementaranalyse:

ber.: C = 63.41 H = 9.31 N = 6.16
 gef.: C = 63.51 H = 9.02 N = 6.15

(E)-2-Formylamino-3-methyloct-2-ensäureethylester [(E)-34]

GC: $R_t = 13.71$ min (CP-Sil 8, 80-10-300)
 Smp.: 53°C (farblos, amorph)
 DC: $R_f = 0.20$ (Ether:Pentan – 4:1)
 $R_f = 0.26$ (DCM:Ether – 4:1)

Es liegt ein Rotamerenverhältnis um die N-CHO-Bindung von 65:35 vor.

 ^1H -NMR-Spektrum (400 MHz, CDCl_3):

$\delta = 8.16, 7.96$ (dd, $J = 1.64, 11.68, 0.65, 0.35$ H, $\text{HC}=\text{O}$), $6.92, 6.83$ (br s, br d, $J = 11.68, 0.65, 0.35$ H, HN), 4.23 (dq, $J = 0.82, 7.14, 2$ H, OCH_2), 2.56 (dtr, $J = 7.96, 18.13, 2$ H, $\text{C}=\text{CCH}_2$), 1.90 (dd, $J = 0.55, 39.55, 3$ H, $\text{C}=\text{CCH}_3$), 1.51 (m, 2 H, CCH_2CH_2), 1.32 (dquin, $J = 2.48, 7.14, 4$ H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$), 1.32 (m, 3 H, OCH_2CH_3), 0.90 (dtr, $J = 3.57, 7.14, 3$ H, CH_2CH_3) ppm.

 ^{13}C -NMR-Spektrum (100 MHz, CDCl_3):

$\delta = 164.75, 164.14$ ($\text{OC}=\text{O}$), 158.96 ($\text{HC}=\text{O}$), $151.38, 150.12$ ($\text{C}=\text{CNH}$), $120.74, 119.48$ ($\text{C}=\text{CCH}_3$), $61.10, 60.90$ (OCH_2), 35.59 (CH_2), 31.90 (CH_2), $28.09, 28.04$ (CH_2), 22.48 (CH_2), 20.89 ($\text{C}=\text{CCH}_3$), 14.17 (OCH_2CH_3), 13.99 (CH_2CH_3) ppm.

IR-Spektrum (KBr-Preßling):

$\tilde{\nu}$ = 3276 (vs), 2985 (w), 2962 (w), 2928 (m), 2859 (m), 2852 (w), 1717 (vs, C=O), 1681 (s, OC=O), 1658 (vs, OC=O), 1508 (s), 1461 (s), 1395 (s), 1368 (vw), 1301 (vs), 1270 (w), 1238 (m), 1214 (s), 1185 (m), 1127 (m), 1095 (s), 1046 (m), 1027 (w), 932 (m), 886 (s), 793 (m), 725 (br s), 645 (m), 607 (m), 463 (w) [cm^{-1}].

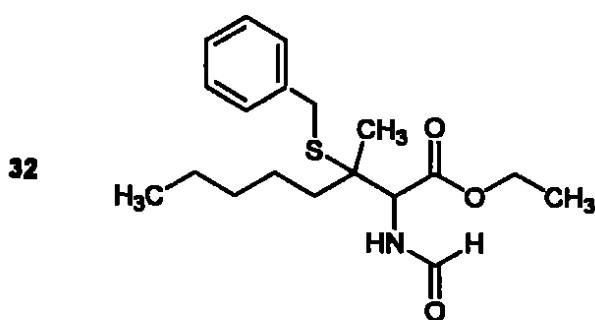
Massenspektrum (EI, 70 eV):

M/z [%] = 227 (M^+ , 19), 182 ($M^+ - \text{EtOH} + 1$, 20), 181 ($M^+ - \text{EtOH}$, 100), 170 ($M^+ - 57$, 8), 166 ($M^+ - 61$, 8), 156 ($M^+ - 71$, 7), 154 ($M^+ - \text{HCO}_2\text{Et} + 1$, 6), 153 ($M^+ - \text{HCO}_2\text{Et}$, 14), 152 ($M^+ - \text{HCO}_2\text{Et} - 1$, 12), 142 ($M^+ - 85$, 151), 139 ($M^+ - \text{HCO}_2\text{Et} - \text{CH}_3 + 1$, 8), 138 ($M^+ - \text{HCO}_2\text{Et} - \text{CH}_3$, 58), 126 ($M^+ - \text{HCO}_2\text{Et} - \text{CHO} + 2$, 13), 125 ($M^+ - \text{HCO}_2\text{Et} - \text{CHO} + 1$, 32), 124 ($M^+ - \text{HCO}_2\text{Et} - \text{CHO}$, 46), 114 ($M^+ - 113$, 31), 111 ($M^+ - \text{HCO}_2\text{Et} - \text{HNCHO} + 1$, 16), 110 ($M^+ - \text{HCO}_2\text{Et} - \text{HNCHO}$, 34), 109 ($M^+ - \text{HCO}_2\text{Et} - \text{HNCHO} - 1$, 18), 108 ($M^+ - \text{HCO}_2\text{Et} - \text{HNCHO} - 2$, 9), 98 ($M^+ - 129$, 5), 97 ($M^+ - 130$, 7), 96 ($M^+ - 131$, 11), 93 ($M^+ - 134$, 7), 82 ($M^+ - 145$, 9), 69 ($M^+ - 158$, 6), 68 ($M^+ - 159$, 43), 55 ($M^+ - 172$, 10).

Elementaranalyse:

ber.: C = 63.41 H = 9.31 N = 6.16

gef.: C = 63.23 H = 9.38 N = 6.10

3.3.6 3-Benzylsulfanyl-2-formylamino-3-methyloctansäure-ethylester [32]

$M = 351.51 \text{ g/mol}$

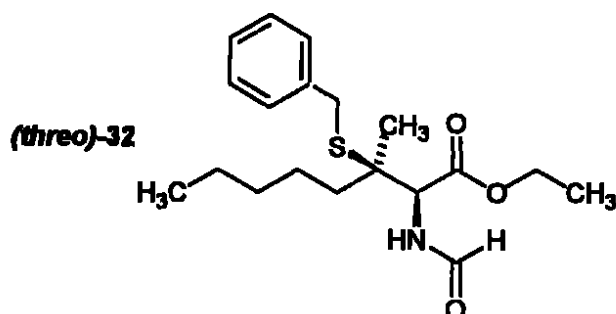
Nach AAV 5 werden 0.28 ml (0.44 mmol) *n*-Butyllithium, 5.5 g (44 mmol) Benzylmercaptan **35** und 1 g (4.4 mmol) 2-Formylamino-3-methyloct-2-ensäureethylester (**34**) in 40 ml abs. THF umgesetzt (-78 °C → RT). Das erhaltene farblose Öl wird mit DCM/Ether (6:1) säulenchromatographisch gereinigt, wobei man ein farbloses, zähflüssiges Öl erhält.

Ausbeute: 1.51 g (43 mmol, 98% der Theorie)

DC: $R_f = 0.51$ (DCM:Ether – 6:1)

Die entstandenen Diastereomeren können durch präparative HPLC oder durch Kristallisation in Pentan/Ethanol (10:1) voneinander getrennt werden.

threo-Diastereomer [(threo)-32]:



Smp.: 75 °C (farblos, nadelförmig, kristallin)

de: > 96% (nach ^{13}C -NMR)

HPLC_{präp.}: 19.38 min (Ether:Pentan – 85:15)

Es liegt ein Rotamerenverhältnis um die N-CHO-Bindung von 91:9 vor.

^1H -NMR-Spektrum (400 MHz, CDCl_3):

$\delta = 8.22, 7.98$ (s, d, $J = 11.54, 0.91, 0.09$ H, HC=O), $7.21 - 7.32$ (kB, 5 H, CH_ar), $6.52, 6.38$ (dm, $J = 8.66, 0.91, 0.09$ H, HN), 4.74 (d, $J = 8.66, 1$ H, CHNH), 4.24 (ddq, $J = 17.85, 10.71, 7.14, 2$ H, OCH_2), 3.71 (s, 2 H, SCH_2), 1.56 (m, 3H, SCCH_3), 1.45 (dquin, 1.25, 7.97, 2 H, CCH_2CH_2), $1.20 - 1.45$ (kB, 11 H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2 + \text{OCH}_2\text{CH}_3$), 0.89 (dtr, $J = 3.3, 7.00, 3$ H, CH_2CH_3) ppm.

¹³C-NMR-Spektrum (100 MHz, CDCl₃):

δ = 170.37 (OC=O), 160.90 (HC=O), 137.31 (C_{Ar, quant.}), 129.31 (HC_{Ar}), 128.81 (HC_{Ar}), 127.41 (HC_{Ar, para}), 61.94 (OCH₂), 57.00 (CHNH), 52.30 (CS), 38.59 (CH₂), 33.31 (CH₂), 32.42 (CH₂), 24.00 (CH₂), 22.92 (CH₂), 22.51 (SCCH₃), 14.54 (OCH₂CH₃), 14.42 (CH₂CH₃) ppm.

IR-Spektrum (KBr-Preßling):

$\tilde{\nu}$ = 3448 (m), 3184 (br vs), 3031 (m), 2975 (m), 2929 (s), 2899 (w), 2862 (m), 1954 (w), 1734 (vs, C=O), 1684 (vs, OC=O), 1601 (w), 1561 (s), 1495 (m), 1468 (s), 1455 (m), 1296 (vw), 1441 (w), 1381 (vs), 1330 (s), 1294 (m), 1248 (s), 1195 (vs), 1158 (w), 1126 (s), 1096 (s), 1070 (w), 1043 (vw), 1028 (w), 1008 (s), 958 (m), 919 (w), 854 (s), 833 (m), 783 (s), 715 (vs), 626 (vw), 626 (m), 567 (vw) 483 (s) [cm⁻¹].

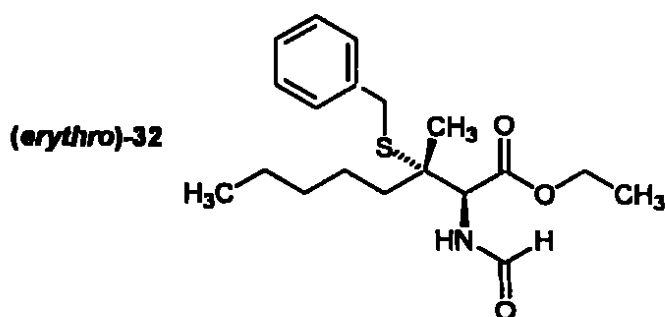
Massenspektrum (EI, 70 eV):

M/z [%] = 351 (M^+ , 1), 324 ($M^+ - C_2H_5$, 1), 306 ($M^+ - C_2H_5OH - 1$, 1), 278 ($M^+ - 73$, 1), 250 ($M^+ - HCO_2Et - HCO$, 1), 223 ($M^+ - 128$, 5), 222 ($M^+ - 129$, 16), 221 ($M^+ - EtO_2CCHNHCHO$, 100), 184 ($M^+ - 167$, 6), 91 ($M^+ - 260$, 71).

Elementaranalyse:

ber.: C = 64.92 H = 8.32 N = 3.98

gef.: C = 64.88 H = 8.40 N = 3.92

erythro-Diastereomer [(erythro)-32]:

Klare ölige Flüssigkeit

de: 82% (nach ^{13}C -NMR)
HPLC_{präp.}: 20.61 min (Ether:Pentan – 85:15)

Es liegt ein Rotamerenverhältnis um die N-CHO-Bindung von 91:9 vor.

^1H -NMR-Spektrum (400 MHz, CDCl_3):

δ = 8.22, 7.97 (s, d, J = 11.54, 0.91, 0.09 H, $\text{HC}=\text{O}$), 7.20 - 7.34 (kB, 5 H, CH_ar), 6.61, 6.43 (br dm, J = 9.34, 0.91, 0.09 H, HN), 4.74 (d, J = 9.34, 1 H, CHNH), 4.24 (ddq, J = 17.85, 10.71, 7.14, 2 H, OCH_2), 3.77 (d, J = 11.53, 1 H, SCHH), 3.69 (d, J = 11.53, 1 H, SCHH), 1.70 (m, 2 H, CH_2), 1.52 (m, 2 H, CH_2), 1.17 – 1.40 (kB, 10 H, $\text{CH}_3\text{C} + 2 \times \text{CH}_2 + \text{OCH}_2\text{CH}_3$), 0.90 (tr, J = 7.14, 3 H, CH_2CH_3) ppm.

^{13}C -NMR-Spektrum (100 MHz, CDCl_3):

δ = 169.87 ($\text{OC}=\text{O}$), 160.49 ($\text{HC}=\text{O}$), 137.05 ($\text{C}_\text{Ar, quant.}$), 128.91 (HC_Ar), 128.40 (HC_Ar), 126.99 ($\text{HC}_\text{Ar, para}$), 61.52 (OCH_2), 56.81 (CHNH), 51.91 (CS), 37.51 (CH_2), 32.83 (CH_2), 32.13 (CH_2), 23.65 (CH_2), 23.19 (CH_2), 22.55 (SCCH_3), 14.11 (OCH_2CH_3), 14.03 (CH_2CH_3) ppm.

IR-Spektrum (kapillar):

$\tilde{\nu}$ = 3303 (br vs), 3085 (vw), 3062 (w), 3029 (m), 2956 (vw), 2935 (vw), 2870 (w), 2748 (w), 1949 (br w), 1880 (br w), 1739 (vs, $\text{C}=\text{O}$), 1681 (vs, $\text{OC}=\text{O}$), 1603 (m), 1585 (vw), 1496 (br vs), 1455 (vs), 1381 (br vs), 1333 (s), 1197 (br vs), 1128 (w), 1095 (m), 1070 (s), 1030 (vs), 971 (br w), 918 (m), 859 (s), 805 (vw), 778 (m), 714 (vs), 699 (vw), 621 (w), 569 (w), 484 (s) [cm^{-1}].

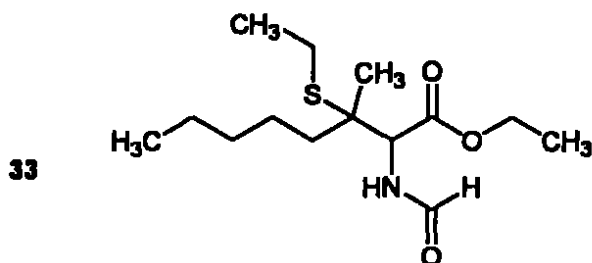
Massenspektrum (EI, 70 eV):

M/z [%] = 351 (M^+ , 1), 324 ($M^+ - \text{C}_2\text{H}_5$, 1), 306 ($M^+ - \text{C}_2\text{H}_5\text{OH}-1$, 1), 278 ($M^+ - 73$, 1), 250 ($M^+ - \text{HCO}_2\text{Et} - \text{HCO}$, 1), 223 ($M^+ - 128$, 6), 222 ($M^+ - 129$, 17), 221 ($M^+ - \text{EtO}_2\text{CCHNHCHO}$, 100), 184 ($M^+ - 167$, 6), 91 ($M^+ - 260$, 70).

Elementaranalyse:

ber.: C = 64.92 H = 8.32 N = 3.98

gef.: C = 64.50 H = 8.12 N = 4.24

3.3.7 3-Ethylsulfanyl-2-formylamino-3-methyloctansäureethylester [33]

M = 289.44 g/mol

Nach AAV 5 werden 0.28 ml (0.44 mmol) *n*-Butyllithium, 2.73 g (44 mmol) Ethylmercaptan **36** und 1 g (4.4 mmol) (*E*)-2-Formylamino-3-methyloct-2-ensäureethylester (**E**)-**34** in 40 ml abs. THF umgesetzt (-78 °C → RT). Es wird ein farbloses Öl erhalten, welches mit DCM/Ether (6:1) säulenchromatographisch gereinigt wird. Das Produkt wird als eine farbloses, viskoses Öl erhalten.

Ausbeute: 1.05 g (36.3 mmol, 82 % der Theorie)

de: 14% (nach ¹H- und ¹³C-NMR)

DC: R_f = 0.49 (DCM:Ether – 4:1)

Es liegt ein Rotamerenverhältnis um die N-CHO-Bindung von 91:9 vor.

¹H-NMR-Spektrum (400 MHz, CDCl₃, Diastereomerengemisch):

δ = 8.26 (s, 0.91 H, HC=O), 8.02 (d, J = 11.82 + d, J = 11.81, 0.09 H, HC=O), 6.79 (d, J = 9.34 + d, J = 8.71, 0.91 H, HN), 6.55 (m, 0.09 H, HN), 4.77 (d, J = 9.34, 0.57 H, CHNH), 4.64 (d, J = 8.71, 0.43 H, CHNH), 4.22 (m, 2 H, OCH₂), 2.50 (m, 2 H, SCH₂), 1.43 – 1.73 (kB, 4 H, 2 x CH₂), 1.20 – 1.37 (kB, 10 H), 1.18 (tr, J = 7.42 + tr, J = 7.00, 3H, SCH₂CH₃), 0.90 (dtr, J = 4.71, 7.14, 3H, CH₂CH₃) ppm.

¹³C-NMR-Spektrum (100 MHz, CDCl₃, Diastereomergemisch):

δ = 170.36, 170.25 (OC=O), 160.98, 160.93 (HC=O), 61.74, 61.70 (OCH₂), 57.15, 57.02 (CHNH), 51.19 (SC_{quart.}), 38.66, 37.86 (CH₂), 32.51, 32.42 (CH₂), 23.94 (CH₂), 23.45, 22.50 (SCCH₃), 22.90, 22.85 (CH₂), 22.17, 22.11 (CH₂), 14.44, 14.41 (OCH₂CH₃), 14.38, 14.36 (SCH₂CH₃), 14.27, 14.25 (CH₂CH₃) ppm.

IR-Spektrum (kapillar):

$\tilde{\nu}$ = 3310 (br s), 2959 (s), 2933 (vs), 2871 (s), 2929 (s), 2746 (br w), 1739 (vs, C=O), 1670 (vs, OC=O), 1513 (br s), 1460 (m), 1468 (m), 1381 (s), 1333 (m), 1298 (vw), 1262 (w), 1196 (vs), 1164 (vw), 1127 (m), 1096 (m), 1070 (w), 1030 (s), 978 (w), 860 (m), 833 (m), 727 (br m) [cm⁻¹].

Massenspektrum (EI, 70 eV):

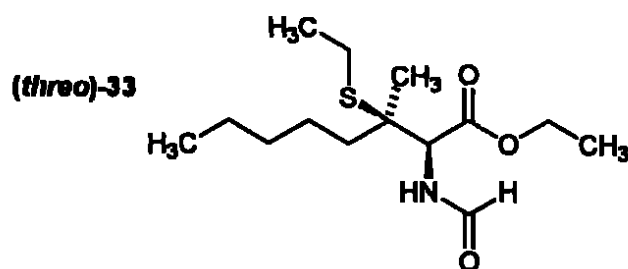
M/z [%] = 289 (M^+ , 1), 260 (M^+ - C₂H₅, 1), 244 (M^+ - C₂H₅OH-1, 1), 228 (M^+ - SC₂H₅, 1), 188 (M^+ - HCO₂Et-HCO, 1), 161 (M^+ - 128, 5), 160 (M^+ - 129, 11), 159 (M^+ - EtO₂CCHNHCHO, 100), 97 (M^+ - 192, 11), 89 (M^+ - 200, 11), 75 (M^+ - 214, 5), 55 (M^+ - 214, 14).

Elementaranalyse:

ber.: C = 58.10 H = 9.40 N = 4.84

gef.: C = 57.97 H = 9.74 N = 5.13

Durch Kristallisation in Pentan/Ethanol konnten nach 30 Tagen Kristalle des *threo*-Diastereoisomers (*threo*)-33 in hoher Reinheit erhalten werden:

threo-Diastereomer [(threo)-33]:

168

de: 86 % (nach ^{13}C -NMR)
Smp: 45.5 °C (farblos, kristallin)

Es liegt ein Rotamerenverhältnis um die N-CHO-Bindung von 91:9 vor.

^1H -NMR-Spektrum (300 MHz, CDCl_3):

δ = 8.26, 8.01 (br s, dd, J = 11.81 H, 0.91, 0.09 H, HC=O), 6.61, 6.40 (dm, J = 9.06, 0.91, 0.09 H, HN), 4.77 (d, J = 9.34, 0.57 H, CHNH), 4.22 (ddq, J = 7.14, 10.72, 17.79, 2 H, OCH_2), 2.50 (ddq, J = 7.42, 10.72, 27.36, 2 H, SCH_2), 1.42 – 1.76 (kB, 4 H, 2 x CH_2), 1.24 – 1.38 (kB, 10 H), 1.18 (dtr, J = 3.3, 7.42, 3 H, SCH_2CH_3), 0.90 (tr, J = 7.14, 3 H, CH_2CH_3) ppm.

^{13}C -NMR-Spektrum (75 MHz, CDCl_3):

δ = 170.13 (OC=O), 160.71 (HC=O), 61.50 (OCH_2), 56.85 (CHNH), 50.97 (SC_{quart}), 37.64 (CH_2), 32.22 (CH_2), 23.66 (CH_2), 23.47 (SCCH_3), 22.60 (CH_2), 21.81 (CH_2), 14.09 (OCH_2CH_3), 14.07 (SCH_2CH_3), 13.93 (CH_2CH_3) ppm.

IR-Spektrum (KBr-Preßling):

$\tilde{\nu}$ = 3455 (m), 3289 (br s), 3036 (w), 2981 (s), 2933 (vs), 2860 (vs), 2829 (s), 2755 (br m), 2398 (vw), 2344 (vw), 2236 (vw), 2062 (w), 1737 (vs, C=O), 1662 (vs, OC=O), 1535 (s), 1450 (m), 1385 (s), 1373 (s), 1334 (vs), 1267 (m), 1201 (vs), 1154 (m), 1132 (s), 1118 (w), 1065 (m), 1050 (w), 1028 (s), 1016 (m), 978 (m), 959 (vw), 929 (w), 896 (m), 881 (m), 839 (w), 806 (m), 791 (m), 724 (s), 660 (m), 565 (m) [cm^{-1}].

Massenspektrum (CI, Isobutan):

M/z [%] = 346 (M^+ + Isobutan – 1, 2), 292 (M^+ + 3, 6), 291 (M^+ + 2, 17), 290 (M^+ + 1, 100), 245 (M^+ – $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$, 1), 228 (M^+ – SC_2H_5 , 6), 159 (M^+ – $\text{EtO}_2\text{CCHNHCHO}$, 8).

Elementaranalyse:

ber.:	C = 58.10	H = 9.40	N = 4.84
gef.:	C = 58.05	H = 9.73	N = 4.76

~~172~~
169

Diastereoisomer (**erythro**)-33 konnte durch Kristallisation von (**threo**)-33 bisher nur mit einem de von 50% erhalten werden, wovon keine getrennte Analytik angefertigt wurde.

195
170

4. Abkürzungsverzeichnis

AAV	Allgemeine Arbeitsvorschrift
abs.	absolut
Äq.	Äquivalente
AcCl	Essigsäurechlorid
Ar	Aromat
ber.	berechnet
Bn	Benzyl
Brine	gesättigte NaCl-Lösung
BuLi	Butyllithium
DC	Dünnschichtchromatographie
DIPA	Diisopropylamin
DCM	Dichlormethan
de	diastereomeric excess
DMSO	Dimethylsulfoxid
dr	diastereomeric ratio
ee	enantiomeric excess
Et	Ethyl
et al.	et altera
GC	Gaschromatographie
gef.	gefunden
ges.	gesättigt
HPLC	High Pressure Liquid Chromatography
IR	Infrarot
konz.	konzentriert
Lit.	Literatur
Me	Methyl
min	Minute
MS	Massenspektroskopie
NMR	Nuclear magnetic resonance
quart.	Quartär
Pr	Propyl

171

R	organischer Rest
RT	Raumtemperatur
Sdp.	Siedepunkt
Smp.	Schmelzpunkt
TBS	<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl
Tf	Triflat
THF	Tetrahydrofuran
TMS	Trimethylsilyl
TsOH	Toluolsulfonsäure
v	Volumen

5. Literaturverzeichnis

- [1] D. Enders, R. W. Hoffmann, *Ch. i. u. Z.* **1985**, 19, 177.
- [2] L. Pasteur, *Ann. Chim.* **1848**, 24, 442.
- [3] J. A. Le Bel, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1874**, 22, 337.
- [4] J. H. van't Hoff, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1875**, 23, 295.
- [5] T. Laue, A. Plagens, *Namen- und Schlagwort-Reaktionen der Organischen Chemie*, B. G. Teubner Verlag Stuttgart **1998**.
- [6] R. Brückner, *Reaktionsmechanismen*, Spektrum Akademischer Verlag Heidelberg **1996**.
- [7] E. E. Bergmann, D. Ginsburg, R. Rappo, *Org. React.* **1959**, 10, 179.
- [8] T. Hudlicky, J. D. Price, *Chem. Rev.* **1989**, 89, 1467.
- [9] H. Scherer, *Dissertation*, RWTH Aachen, **1991**.
- [10] S. G. Pyne, P. Bloem, S. L. Chapman, C. E. Dixon, R. Griffith, *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 1086.
- [11] E. S. Gubnitskaya, L. P. Peresypkina, L. I. Samarai, *Russ. Chem. Rev.* **1990**, 59, 807.
- [12] T. Otten, *Dissertation*, RWTH Aachen, **2000**.
- [13] D. Enders, H. Wahl, W. Betray, *Angew. Chem.* **1995**, 107, 527.
- [14] V. S. Martin, M. T. Ramirez, M. S. Soler, *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 763.
- [15] W. Amberg, D. Seebach, *Chem. Ber.* **1990**, 123, 2250.
- [16] D. Enders, K. Heider, G. Raabe, *Angew. Chem.* **1993**, 105, 592.
- [17] A. Kamimura, H. Sasatani, T. Hashimoto, T. Kawai, K. Hori, N. Ono, *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 3437.
- [18] W. D. Rudolf, R. Schwarz, *Wiss. Z.-Martin-Luther Univ. Halle-Wittenberg, Math. Naturwiss. Reihe* **1989**, 38, 25.
- [19] K. Tomioka, A. Muraoka, M. Kanai, *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 6188.
- [20] T. Naito, O. Miyata, T. Shinada, I. Ninomiya, *Tetrahedron* **1997**, 53, 2421.
- [21] a) D. A. Evans, D. M. Ennis, D. J. Mathre, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, 104, 1737.
b) D. A. Evans, K. T. Chapman, J. Bisaha, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 1238.
- [22] A. A. Schlepnyk, F. B. Zienty, *J. Org. Chem.* **1964**, 39, 1910.
- [23] T. Mukaiyama, K. Suzuki, I. Ikegawa, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1982**, 55, 3277.

- [24] *CD Römpf Chemie Lexikon – Version 1.0*, Stuttgart/New York: Georg Thieme Verlag 1995.
- [25] A. Kumar, R. V. Salunkhe, R. A. Rane, S. Y. Dike, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* 1991, 485.
- [26] H. Wynberg, H. Hiemstra, *J. Am. Chem. Soc.* 1981, 103, 417.
- [27] T. Mukaiyama, T. Izawa, K. Saigo, H. Takei, *Chem. Lett.* 1973, 355.
- [28] D. A. Evans, M. C. Willis, J. N. Johnston, *Org. Lett.* 1999, 1, 865.
- [29] S. Kanemasa, Y. Oderaotoshi, E. Wada, *J. Am. Chem. Soc.* 1999, 121, 8675.
- [30] B. L. Feringa, E. Keller, N. Veldman, A. L. Speck, *Tetrahedron Asymmetry* 1997, 8, 3403.
- [31] M. Shibasaki, T. Arai, H. Sasai, *J. Am. Chem. Soc.* 1998, 120, 4043.
- [32] K. Tomioka, *Synthesis* 1990, 541.
- [33] K. Tomioka, K. Nishimura, M. Ono, Y. Nagaoka, *J. Am. Chem. Soc.* 1997, 119, 12974.
- [34] K. Tomioka, M. Shindo, K. Koga, *J. Org. Chem.* 1998, 63, 9351.
- [35] C. H. Wong, W. K. C. Park, M. Auer, H. Jasche, *J. Am. Chem. Soc.* 1996, 118, 10150.
- [36] I. Ugi, R. Obrecht, R. Herrmann, *Synthesis* 1985, 400.
- [37] I. Ugi, U. Fetzer, U. Eholzer, H. Knupper, K. Offermann, *Angew. Chem.* 1965, 11, 492.
- [38] I. Maeda, K. Togo, R. Yoshida, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 1971, 44, 1407.
- [39] U. Schöllkopf, R. Meyer, *Liebigs Ann. Chem.* 1981, 1469.
- [40] U. Schöllkopf, R. Meyer, *Liebigs Ann. Chem.* 1977, 1174.
- [41] U. Schöllkopf, F. Gerhart, R. Schröder, *Angew. Chem.* 1969, 81, 701.
- [42] U. Schöllkopf, F. Gerhart, R. Schröder, D. Hoppe, *Liebigs Ann. Chem.* 1972, 766, 1174.
- [43] R. K. Olsen, A. Srinivasan, K. D. Richards, *Tetrahedron Lett.* 1976, 12, 891.
- [44] T. Naito, O. Miyata, T. Shinada, I. Ninomiya, T. Date, K. Okamura, S. Inagaki, *J. Org. Chem.* 1991, 56, 6556.
- [45] D. N. Reinhoudt, V. van Axel Castelli, A. Dalla Cort, L. Mandolini, L. Schiaffino, *Chem. Eur. J.* 2000, 6, 1193.
- [46] D. Enders, B. B. Lohray, *Angew. Chem.* 1987, 99, 360.
- [47] D. Enders, B. B. Lohray, *Angew. Chem.* 1988, 100, 594.

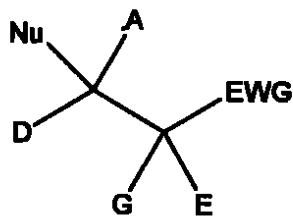
[48] *Beilstein* 4, I, 342.

[49] R. G. Jones, *J. Am. Chem. Soc.* 1949, 71, 644.

[50] I. Maeda, K. Togo, R. Yoshida, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 1971, 44, 1407.

Ansprüche

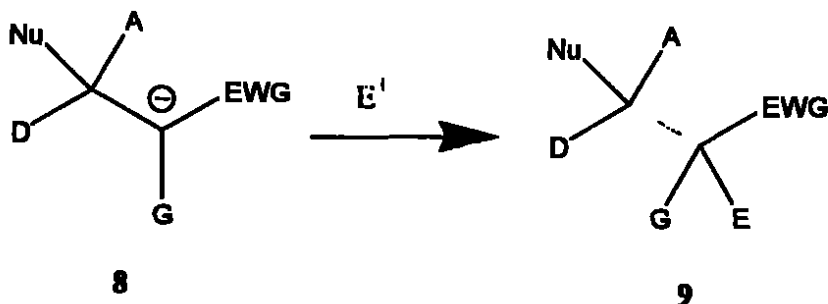
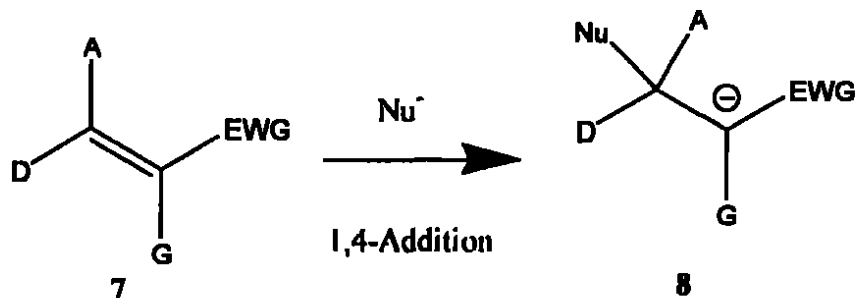
- Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel 9



9

5

wobei eine Verbindung der allgemeinen Formel 7 unter den geeigneten Bedingungen einer 1,4-Michael-Addition mit einem Nucleophil Nu^- nach nachfolgendem Schema umgesetzt wird



A, D, G = gleich oder verschieden; beliebiger Substituent
 $\text{E} = \text{H}$, Alkyl usw.
 $\text{Nu} = \text{C-}$, S- , Se- , Si- , O- oder N-Nucleophil
 $\text{EWG} = \text{elektronenziehende Gruppe}$

10

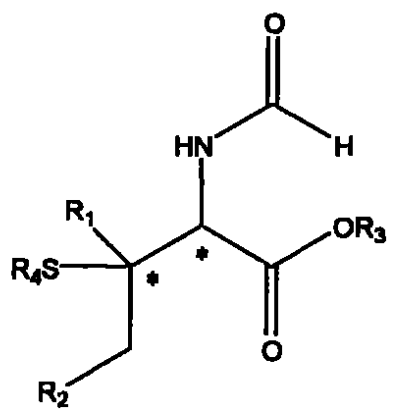
Schema

:

, dadurch gekennzeichnet, daß die Bedingungen so gewählt sind, daß die stereoisomeren, insbesondere enantiomeren und/oder diastereomeren, Produkte in ungleichen Mengen entstehen.

- 5 2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß das Nucleophil Nu⁻ ein S-Nucleophil ist.

- 3. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel 31



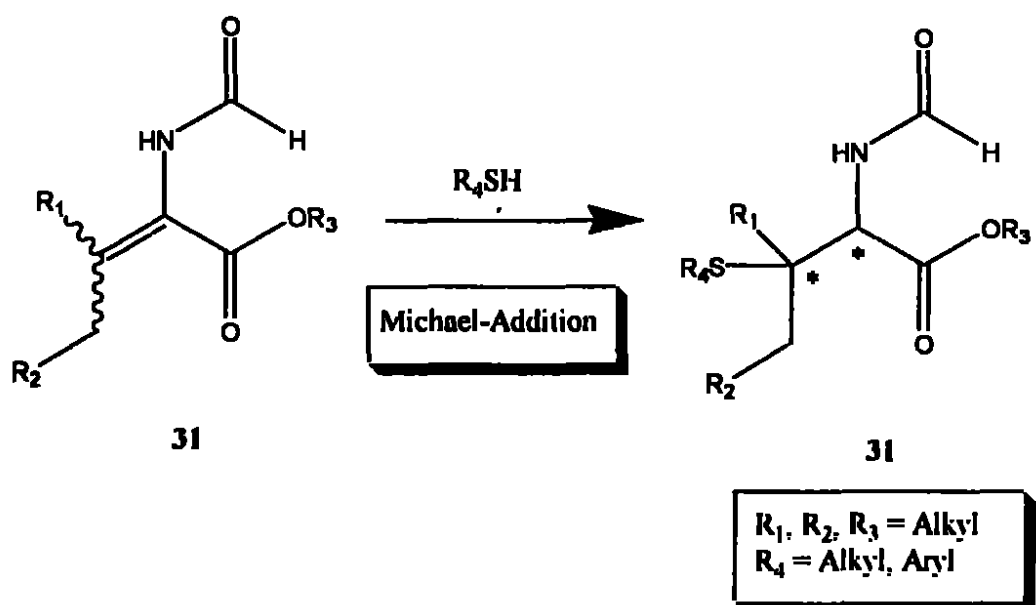
31

$R_1, R_2, R_3 = \text{Alkyl}$
 $R_4 = \text{Alkyl, Aryl}$

10

wobei eine Verbindung der allgemeinen Formel 30 unter den geeigneten Bedingungen einer Michael-Addition mit einer Verbindung der allgemeinen Formel R₄SH nach nachfolgendem Schema umgesetzt wird

15



dadurch gekennzeichnet, daß die Bedingungen so gewählt sind, daß die stereoisomeren, insbesondere enantiomeren und/oder diastereomeren, Produkte in ungleichen Mengen entstehen.

4. Verfahren zur Herstellung von 3-Benzylsulfanyl-2-formylamino-3-methyloctansäure-ethylester, wobei 2-Formylamino-3-methyloct-2-ensäureethylester unter den geeigneten Bedingungen einer Michael-Addition mit Benzylmercaptan umgesetzt wird.
5. Verfahren zur Herstellung von 3-Ethylsulfanyl-2-formylamino-3-methyloctansäureethylester, wobei 2-Formylamino-3-methyloct-2-ensäureethylester unter den geeigneten Bedingungen einer Michael-Addition mit Ethylmercaptan umgesetzt wird.
6. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 1-5, dadurch gekennzeichnet, daß die Bedingungen einer Michaeladdition so gewählt werden, daß eine enantiomere Steuerung über chirale Katalysatoren und/oder durch Zugabe von Lithium-Thiolaten, gegebenenfalls unter Zugabe

eines oder mehrerer chiraler Hilfsreagenzien, insbesondere des Diethers (S,S)-1,2-Dimethoxy-1,2-diphenylethan, erfolgt.

- 5
7. Verfahren gemäß Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, daß die chiralen Katalysatoren ausgewählt sind aus Lewis-Säuren, Brønsted-Basen und/oder einer Kombination aus beiden, gegebenenfalls in unterschiedlichen Lösungsmitteln.
- 10
8. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 1-7, dadurch gekennzeichnet, daß die Enantiomerentrennung vor der Diastereomerentrennung erfolgt.
- 15
9. 3-Ethylsulfanyl-2-formylamino-3-methyloctansäureethylester in Form seiner Enantiomere, Diastereomere, insbesondere Mischungen seiner Enantiomere oder Diastereomere oder eines einzelnen Enantiomers oder Diastereomers; seiner Basen oder Salze physiologisch verträglicher Säuren.
- 20
10. 3-Benzylsulfanyl-2-formylamino-3-methyloctansäure-ethylester in Form seiner Enantiomere, Diastereomere, insbesondere Mischungen seiner Enantiomere oder Diastereomere oder eines einzelnen Enantiomers oder Diastereomers; seiner Basen oder Salze physiologisch verträglicher Säuren.

25

182

179

Zusammenfassung

Die Erfindung betrifft Verfahren zur Herstellung chiraler Verbindungen unter den Bedingungen einer 1,4-Michael-Addition.

5

180-83

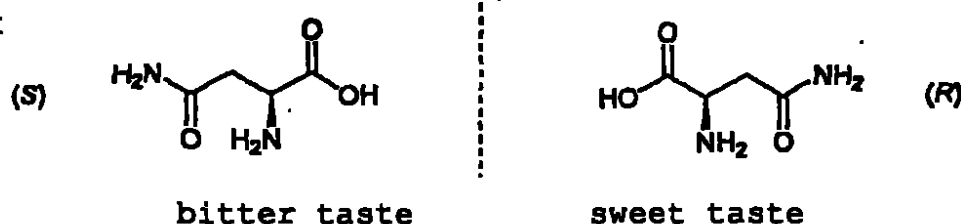
Process for the production of chiral compounds

The invention relates to a process for the production of
5 chiral compounds under 1,4-Michael addition conditions and
to corresponding compounds.

Asymmetric synthesis

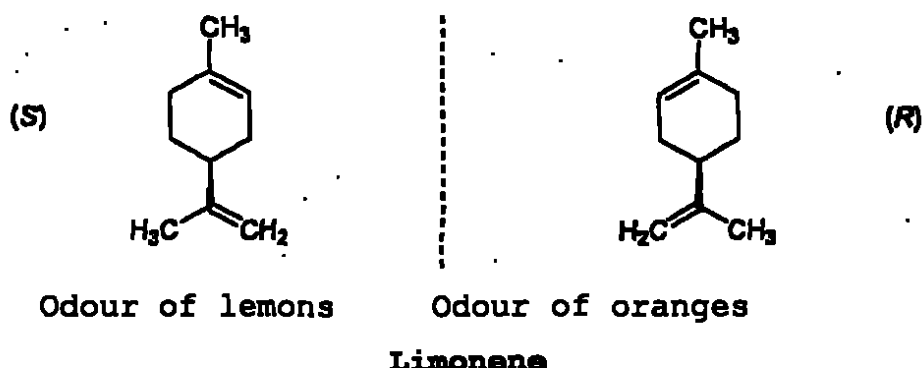
10 Asymmetric synthesis is the central theme of the present
application. A carbon atom may form four bonds which are
spatially oriented in a tetrahedral shape. If a carbon atom
bears four different substituents, there are two possible
arrangements which behave to one another as image and
15 mirror image. These are known as enantiomers. Chiral
molecules (derived from the Greek word cheir meaning hand)
have no axis of rotational symmetry. They merely differ in
one of their physical properties, namely the direction in
which they rotate linearly polarised light by an identical
20 amount. In achiral environments, the two enantiomers
exhibit the same chemical, biological and physical
properties. In contrast, in chiral environments, such as
for example the human body, their properties may be very
different.

25



Asparagine

30



5 **Figure 1:** Examples of enantiomers with different biological properties.

In such environments, the enantiomers each interact differently with receptors and enzymes, such that different physiological effects may occur in nature (see Figure 1)[1]. For example, the (S) form (S from Latin sinister = left) of asparagine has a bitter flavour, while the (R) form (R from Latin rectus = right) tastes sweet. Limonene, which occurs in citrus fruit, is one everyday example. The (S) form is reminiscent of lemons in odour, while the (R) form smells of oranges. In general, literature references are denoted in the description by Arabic numerals in square brackets which refer to the list of references located between the list of abbreviations and the claims. Where a Roman numeral appears after a literature reference, which is usually cited by the first author's name, the corresponding value (in Arabic numerals) is intended, as it is where the value is not enclosed between square brackets.

25 Enantiomerically pure substances may be produced by three different methods:

- conventional racemate resolution
- using natural chiral building blocks ("chiral pool")
- 30 • asymmetric synthesis.

Asymmetric synthesis in particular has now come to be of particular significance. It encompasses enzymatic, stoichiometric and also catalytic methods. Asymmetric catalysis is by far the most efficient method as it is possible to produce a maximum quantity of optically active substances using a minimum of chiral catalyst. The discoveries made by Pasteur[2], LeBel[3] and van't Hoff[4] aroused interest in optically active substances, because their significance in the complex chemistry of life had been recognised.

D. Enders and W. Hoffmann[1] define asymmetric synthesis as follows:

"An asymmetric synthesis is a reaction in which a chiral grouping is produced from a prochiral grouping in such a manner that the stereoisomeric products (enantiomers or diastereomers) are obtained in unequal quantities."

If an asymmetric synthesis is to proceed successfully, diastereomorphic transition states with differing energies must be passed through during the reaction. These determine which enantiomer is formed in excess. Diastereomorphic transition states with different energies may be produced by additional chirality information. This may in turn be provided by chiral solvents, chirally modified reagents or chiral catalysts to form the diastereomorphic transition states.

Sharpless epoxidation is one example of asymmetric catalysis[5]. In this reaction, the chiral catalyst shown in Figure 2 is formed from the Lewis acid $\text{Ti}(\text{O}-i\text{-Pr})_4$ and (-)-diethyl tartrate.

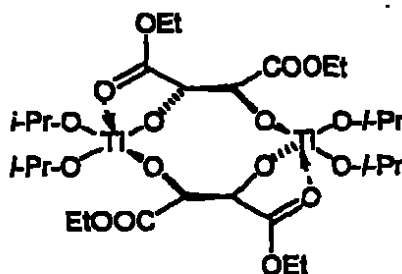


Figure 2: Chiral catalyst of Sharpless epoxidation[5].

Using this catalyst, allyl alcohols 1 may be epoxidised
 5 highly enantioselectively to yield 2 (see Figure 3),
 wherein *tert.*-butyl hydroperoxide is used as the oxidising
 agent.

In general, in the description those compounds, in
 10 particular those shown in a Figure or described as a
 general formula, are mainly, but not always, designated and
 marked with corresponding bold and underlined numerals..

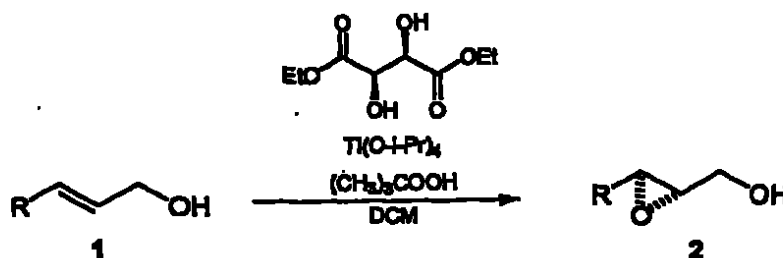


Figure 3: Sharpless epoxidation.

15

The Sharpless reaction is now a widely used reaction,
 especially in the chemistry of natural substances.
 Compounds such as alcohols, ethers or vicinal alcohols may
 readily be prepared at an optical purity of >90% by
 20 nucleophilic ring-opening.

The Michael reaction

The *Michael* reaction is of huge significance in organic
 25 synthesis and is one of the most important C-C linkage

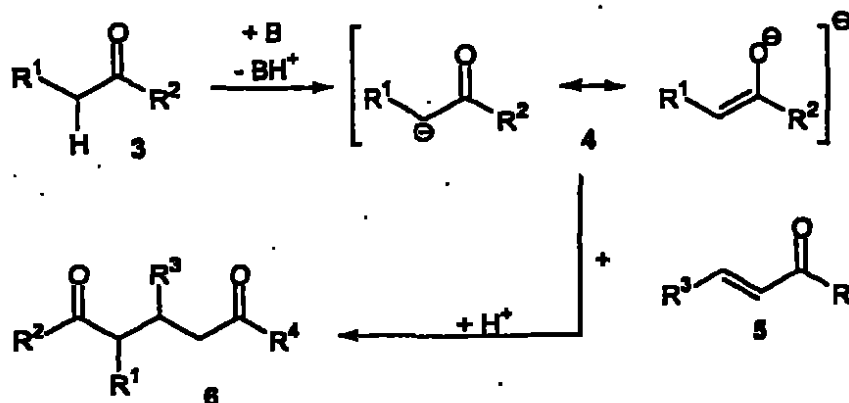
reactions. The reaction has enormous potential for synthesis.

Since there are many different kinds of *Michael* addition, some examples will be given in the following sections. Particular emphasis is placed here on *Michael* additions with thiols by asymmetric catalysis.

Conventional Michael addition

10

The conventional *Michael* reaction[6], as shown in Figure 4, is performed in protic solvents. In this reaction, a carbonyl compound 3 is deprotonated in α position with a base to form the enolate 4.



15

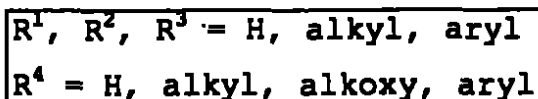


Figure 4: Conventional *Michael* addition.

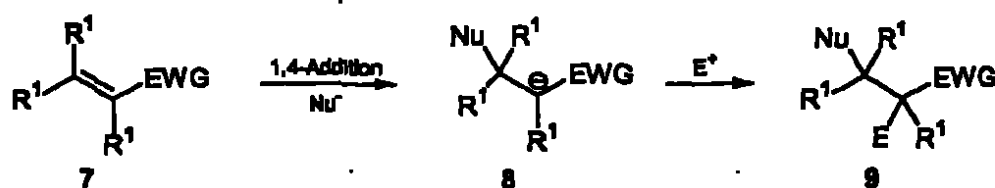
This enolate anion 4 (*Michael* donor) attacks in the form of a 1,4-addition onto an α,β -unsaturated carbonyl compound 5 (*Michael* acceptor). After reprotonation, the *Michael* adduct 6, a 1,5-diketone, is obtained.

The most important secondary reaction which may occur here is the aldol reaction [5]. The enolate anion formed then attacks, not in the β position, but instead directly on the

carbonyl oxygen of the *Michael* acceptor in the form of a 1,2-addition. The aldol reaction is here the kinetically favoured process, but this 1,2-addition is reversible. Since the *Michael* addition is irreversible, the more thermodynamically stable 1,4-adduct is obtained at elevated temperatures.

General *Michael* addition

There are now many related 1,4-additions in which the *Michael* acceptor and/or donor differ(s) from those used in the conventional *Michael* addition. They are frequently known as "*Michael* type" reactions or included in the superordinate term "*Michael* addition". Today, all 1,4-additions of a nucleophile (*Michael* donor) onto a C-C multiple bond (*Michael* acceptor) activated by electron-attracting groups are known as general *Michael* addition. In this reaction, the nucleophile is 1,4-added onto the activated C-C multiple bond 7 to form the adduct 8 (see Figure 5) [7].



EWG = electron withdrawing group Nu⁻ = carbanion, S⁻, Se⁻, Si⁻, Sn⁻, O⁻ or N-nucleophile E⁺ = H, alkyl etc.
--

Figure 5: General *Michael* reactions.

25

When working in aprotic solvents, the intermediate carbanion 8 may be reacted with electrophiles to form 9

(E=H). If the electrophile is a proton, the reaction is known as a "normal" *Michael* addition. If, on the other hand, it is a carbon electrophile, it is known as a "Michael tandem reaction" as the 1,4-addition is followed
5 by the second step of the addition of the electrophile [8].

In addition to the α,β -unsaturated carbonyl compounds, it is also possible to use vinylogous sulfones [9], sulfoxides [10], phosphonates [11] and nitroolefins [12] as a *Michael*.
10 acceptor. Nucleophiles which may be used are not only enolates, but also other carbanions together with other heteronucleophiles such as nitrogen [13], oxygen [14], silicon [15], tin [16], selenium [17] and sulfur [18].

15 Intramolecular control of *Michael* additions

Intramolecular control is one possible way of introducing asymmetric induction into the *Michael* addition of thiols on *Michael* acceptors. In this case, either the *Michael*
20 acceptor or the thiol already contains a stereogenic centre before reaction, the centre controlling the stereochemistry of the *Michael* reaction.

As can be seen in Figure 6, K. Tomioka et al. [19] have, in
25 a similar manner to Evans with oxazolidinones, used enantiopure N-acrylic acid pyrrolidinones to perform an induced *Michael* addition with thiols onto 2-alkyl acrylic acids:

187 +10

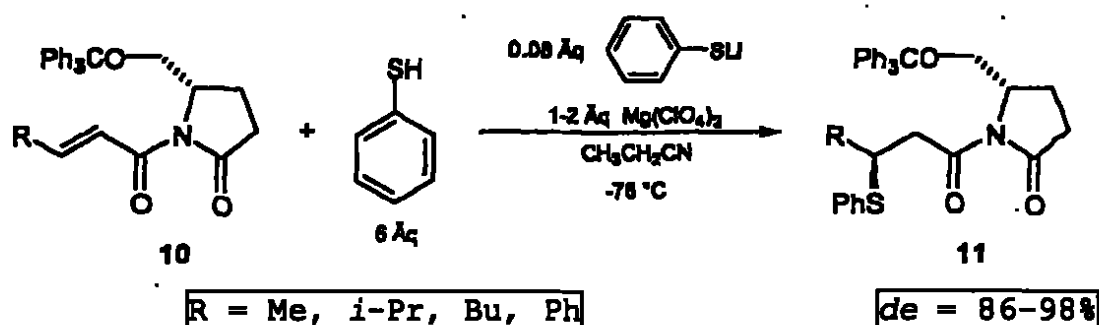


Figure 6: Asymmetric addition of thiophenol onto N-acrylic acid pyrrolidinone 10.

Key: Åq = eq.

The reaction was predetermined by the (*E/Z*) geometry of the acrylic pyrrolidinones. Asymmetric induction proceeds by the (*R*)-triphenylmethoxymethyl group in position 5 of the pyrrolidinone. This bulky "handle" covers the *Re* side of the double bond during the reaction, so that only the opposite *Si* side can be attacked. With individual addition of 0.08 equivalents of thiolate or $\text{Mg}(\text{ClO}_4)_2$, a *de* value of up to 70% could be achieved. With combined addition, the *de* value could even be raised to 98%. The *de* value is here taken to mean the proportion of pure enantiomer in the product, with the remainder to make up to 100% being the racemic mixture. The *ee* value has the same definition.

There are many further examples for synthesising a new stereogenic centre, but *Michael* additions of thiolates with intramolecular control in which two stereogenic centres are formed in a single step are rare.

T. Naito et al. [20] used the oxazolidinones from Evans [21] to introduce the chirality information into the *Michael* acceptor in a *Michael* addition in which two new centres were formed (Figure 7):

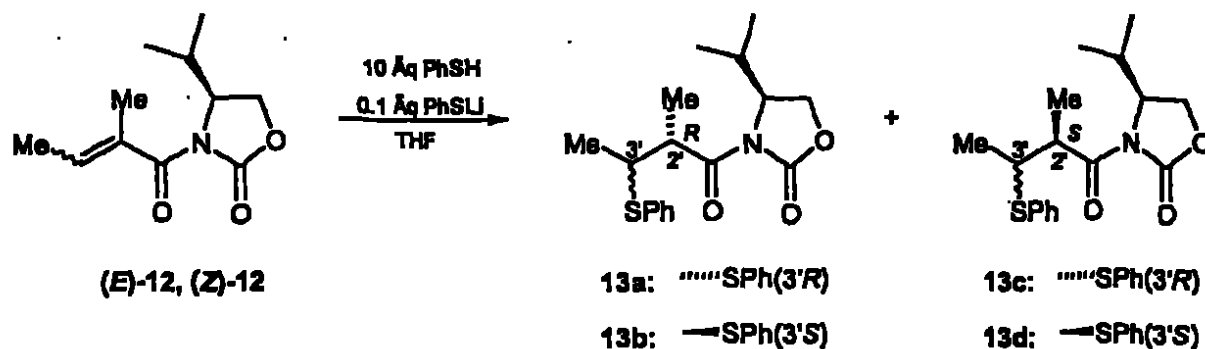


Figure 7: Michael addition with the formation of two stereogenic centres.

Key: Aq = eq.

5

Table 1: Test conditions and ratio of the two newly formed centres.

Educt	Yield [%]	Temp. [°C]	dr [%]			
			13a	13b	13c	13d
<u>(E)</u> -12	84	RT	>55	<1	<1	>43
<u>(E)</u> -12	98	-50	>89	<1	4	6
<u>(E)</u> -12	96	-50	>87	<1	4	8
<u>(Z)</u> -12	95	-30 - -10	3	4	<1	>92

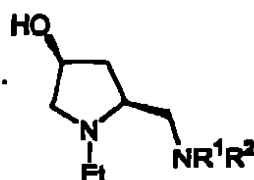
- 10 In order to achieve elevated diastereomeric (80-86%) and enantiomeric (98%) excesses, a solution of 10 equivalents of thiophenol and 0.1 equivalents of lithium thiophenolate in THF was added at low temperatures (-50 - -10°C) to 1 equivalent of the chiral imide 12. Since the methyl group
- 15 of 12 in 3' position was exchanged for a phenyl group, diastereomeric excesses of >80% were still obtained in the same reaction. The enantiomeric excesses, however, were still only between 0 and 50%. The stereocentre in 2' position could be selectively controlled in this case too,
- 20 but only low levels of selectivity could be achieved on the centre in 3' position.

Michael addition catalysed by chiral bases

Michael addition of thiols onto α,β -unsaturated carbonyl compounds catalysed by bases such as triethylamine or piperidine has long been known [22]. When achiral educts are used, however, enantiopure bases are required in order to obtain optically active substances.

T. Mukaiyama et al. [23] investigated the use of hydroxyproline derivatives 14 as a chiral catalyst:

Table 2: Chiral hydroxyproline bases.



14a-e

No.	R1	R2
<u>14a</u>	H	Phenyl
<u>14b</u>	H	Cyclohexyl
<u>14c</u>	H	1,5-Dimethylphenyl
<u>14d</u>	H	1-Naphthyl
<u>14e</u>	Me	Phenyl

The addition of thiophenol (0.8 equivalents) and cyclohexanone (1 equivalent) was investigated with the hydroxyproline derivatives 14a-e (0.008 equivalents) in toluene. It was found that, when using 14d, an ee value of 72% could be achieved.

Many alkaloids were likewise tested for chiral base catalysis. Particularly frequent and extensive use was made of cinchona alkaloids [24],[25] and ephedrine alkaloids.

- 5 H. Wynberg [26] accordingly carried out very exhaustive testing of the *Michael* addition of thiophenol onto α,β -unsaturated cyclohexanones with cinchona and ephedrine alkaloids (see Figure 8) for catalysis and control:

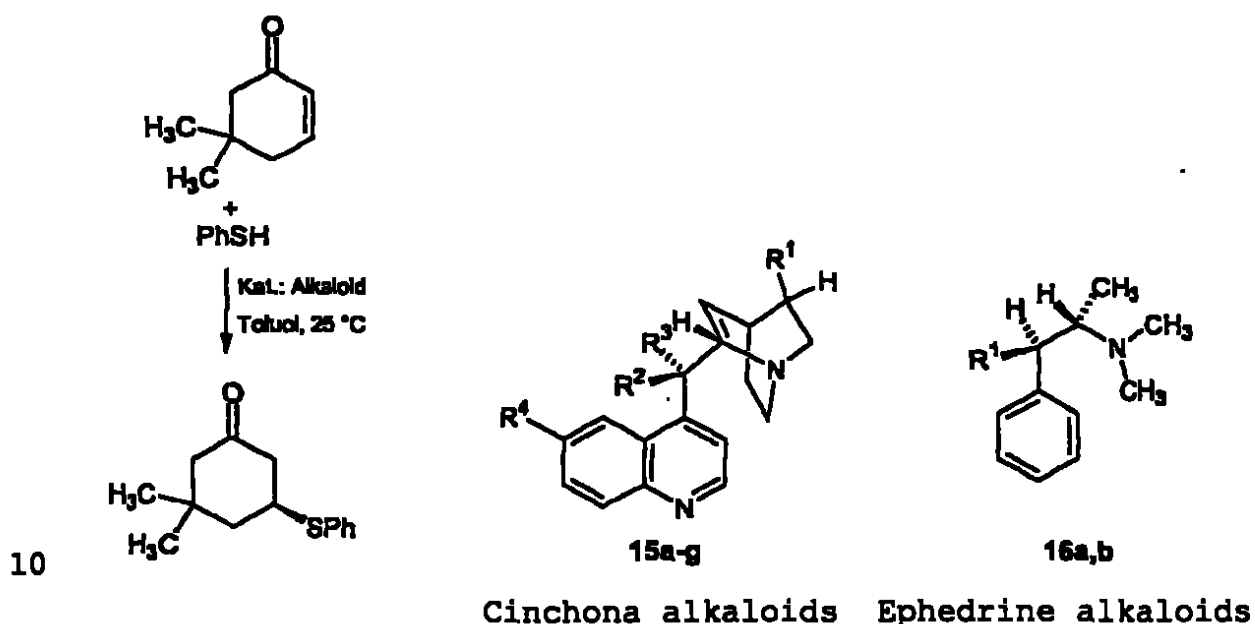


Figure 8: *Michael* reaction controlled by cinchona and ephedrine alkaloids.

- 15 Key: Kat. = cat; Alkaloid = alkaloid; Toluol = toluene.

191 494

Table 3: Enantiomeric excess when using various alkaloids in Michael addition.

No.	Name	R1	R2	R3	R4	ee [%]
<u>15a</u>	Quinine	C2H3	OH	H	OCH3	44
<u>15b</u>	Cinchonidine	C2H3	OH	H	H	62
<u>15c</u>	Dihydroquinine	C2H5	OH	H	OCH3	35
<u>15d</u>	Epiquinine	C2H3	H	OH	OCH3	18
<u>15e</u>	Acetylquinine	C2H3	OAc	H	OCH3	7
<u>15f</u>	Deoxycinchonidine	C2H3	H	H	H	4
<u>15g</u>	Epichlorocinchonidine	C2H3	H	Cl	H	3
<u>16a</u>	(-)-N-Methylephedrine	OH	-	-	-	29
<u>16b</u>	N,N-Dimethylamphetamine	H	-	-	-	0

- 5 As is clear from Table 3 even a slight change in the residues R1 - R4 in the alkaloid 15, 16 brought about a distinct change in the enantiomeric excess. This means that the catalyst must be tailored to the educts. If, for example, p-methylthiophenol was used instead of thiophenol,
- 10 a distinct worsening of the enantiomeric excess could be observed with the same catalyst.

Michael addition with chiral Lewis acid catalysis

- 15 Simple catalysis of the Michael addition of thiols onto Michael acceptors by simple Lewis acids, such as for example TiCl₄, sometimes with good yield, has long been known [27].
- 20 There are several examples of catalysis by chiral Lewis acids, in which, as also in the case of intramolecular control (section 1.2.3), N-acrylic acid oxazolidinones were used. However, this time, these do not contain a chiral

centre. The further carbonyl group of the introduced oxazolidinone ring is required to chelate the metal atom of the chiral Lewis acid $\rightarrow$ 17. The Lewis acid 18 was used by D.A. Evans for the addition of silyl enol ethers onto the N-acrylic acid oxazolidinone 17 + Lewis acid complex 18 with diastereomeric excesses of 80-98% and enantiomeric excesses of 75-99% (see Figure 9) [28].

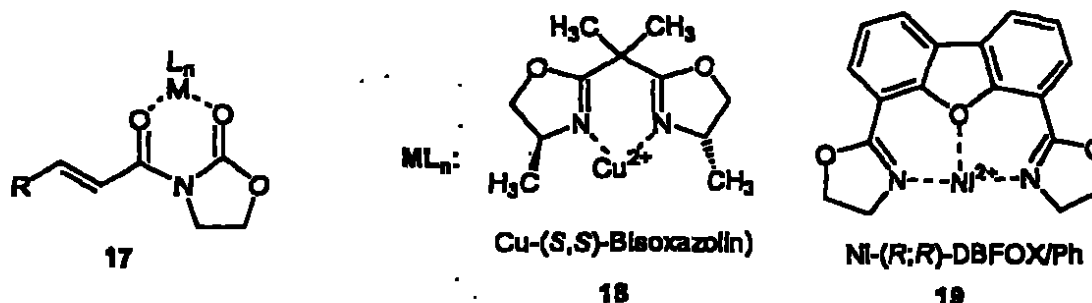


Figure 9: Chiral Lewis acids 18 + 19, which bind to the N-acrylic acid oxazolidinone 17.

Key: Cu-(S,S)-Bisoxazolin = Cu (S,S)-bisoxazoline

The Lewis acid Ni-(R,R)-DBFOX/Ph (DBFOX/Ph = 4,6-dibenzofurandiyl-2,2'-bis-(4-phenyloxazoline)) 19 was used by S. Kanemasa for the addition of thiols onto 17 [29]. He achieved enantiomeric excesses of up to 97% with good yields.

In many instances, 1,1-binaphthols (binol) were also bound to metal ions in order to form chiral Lewis acids (see Figure 10). B. L. Feringa [30] accordingly synthesised an LiAl binol complex 20, which he used in a Michael addition of α -nitro esters onto α,β -unsaturated ketones. At -20°C in THF, when using 10 mol% of LiAl binol 20, he obtained Michael adducts with an ee of up to 71%.

Shibasaki [31] uses the NaSm binol complex 21 in the Michael addition of thiols onto α,β -unsaturated acyclic

ketones. At -40°C , he obtained *Michael* adducts with enantiomeric excesses of 75-93%.

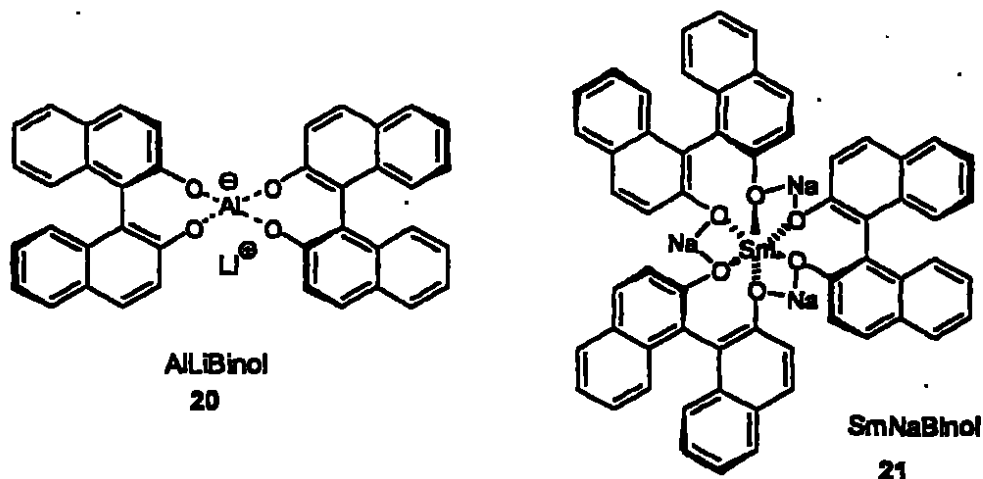


Figure 10: (R,R)-binaphthol complexes of aluminium and samarium.

On addition of the *Michael* donor and acceptor, these chiral Lewis acids form a diastereomorphous transition state, by means of which the reaction is then controlled.

Control of *Michael* addition by complexation of the lithiated nucleophile

Another way of controlling the attack of a nucleophile (*Michael* donor) in a reaction is to complex the lithiated nucleophile by an external chiral ligand.

Tomioka et al.^[32] have tested many external chiral ligands for controlled attack of organometallic compounds in various reactions, such as for example, aldol additions, alkylations of enolates, *Michael* additions, etc.. Figure 11 shows several examples of enantiomerically pure compounds with which *Tomioka* complexed organometallic compounds.

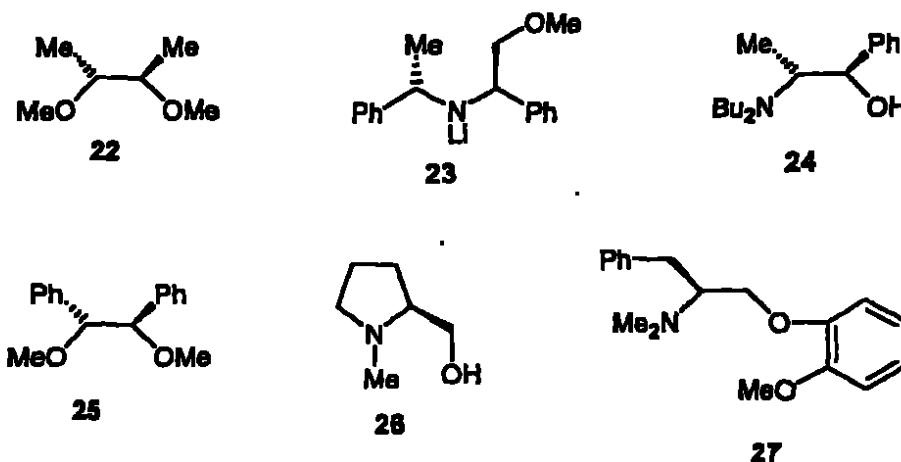


Figure 11: Examples of enantiopure ligands for controlling the attack of organolithium compounds.

- 5 For example, using dimethyl ether 22, he controlled the aldol addition of dimethylmagnesium onto benzaldehyde and obtained an enantiomeric excess of 22%. In contrast, with lithium amide 23, he achieved an enantiomeric excess of 90% in the addition of BuLi onto benzaldehyde. With 24, he
- 10 achieved enantiomeric excesses of 90% in the addition of diethylzinc onto benzaldehyde. Using the proline derivative 26, he controlled the addition of organometallic compounds onto Michael systems with enantiomeric excesses of up to 90%. Using 27, he was only able to achieve an ee of 50% in
- 15 the alkylation of cyclic enamines.

Tomiooka subsequently extended his synthesis, by using not only organolithium compounds, but also lithium thiolates^[33]. He used chiral dimethyl ethers such as for example 25,

20 sparteine or chiral diethers for this purpose. This latter is related to 27 and, thanks to a phenyl substituent in 2 position, has a further chiral centre. In a Michael addition of lithium thiolates onto methyl acrylates enantiomeric excesses of 90% could be achieved for these

25 chiral diethers, but only of 6% for 25.

195 108

If it is considered that in every case the chiral compounds are used in only catalytic quantities of 5-10 mol%, some of these enantiomeric excesses should be deemed very good.

5

Tomioka proposed the concept of the asymmetric oxygen atom for the dimethyl ethers 28 in nonpolar solvents ^[34]:

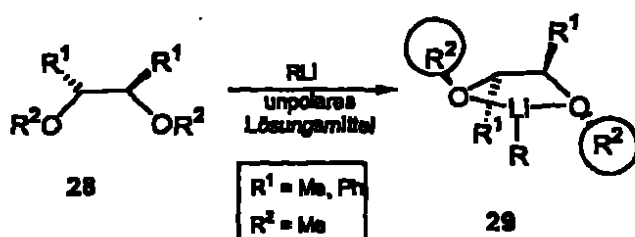


Figure 12: Model of a chiral chelate of organolithium compounds.

10

Key: unpolareres Lösungsmittel = nonpolar solvent

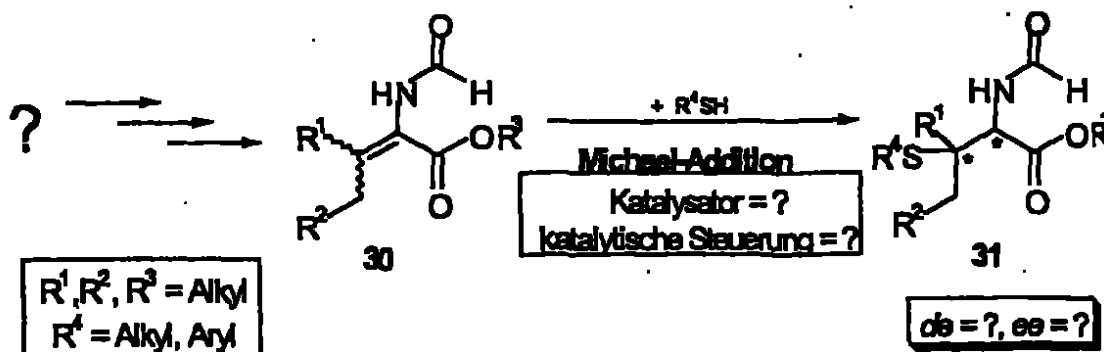
As shown in Figure 12, due to steric effects, the residues of 28 in the complex 29 are in *all-trans* position. Thanks to the asymmetric carbon atoms in the ethylene bridge, the adjacent oxygen atoms become asymmetric centres. According to X-ray structural analysis, these oxygen atoms, which chelate the lithium, in 29 are tetrahedrally coordinated. The chirality information is thus provided directly adjacent to the chelating lithium atom by the bulky residue R2.

The object of the invention was in general to develop an asymmetric synthesis under Michael addition conditions, which synthesis avoids certain disadvantages of the prior art and provides good yields.

Specifically, the object was to provide a simple synthetic pathway for producing 2-formylamino-3-dialkyl acrylic acid esters 30 and for separating from one another the (*E,Z*)

196 ~~197~~

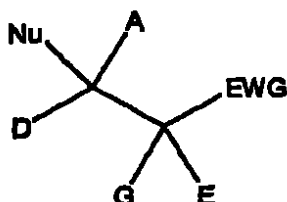
mixtures of the acrylic acid esters 30 which are formed. A further object was, on the basis of the synthesised Michael acceptor 30, to find a pathway for Michael addition with thiols. It would first be necessary to find a Lewis acid catalyst for this addition, which catalyst can subsequently be provided with chiral ligands for control (see Figure 13), so directly determining the diastereomeric and enantiomeric excesses of the Michael adducts 31.



10 **Figure 13: Object**

Key: Katalysator = catalyst; katalytische Steuerung = catalytic control

The invention accordingly generally provides a process for the production of a compound of the general formula 9

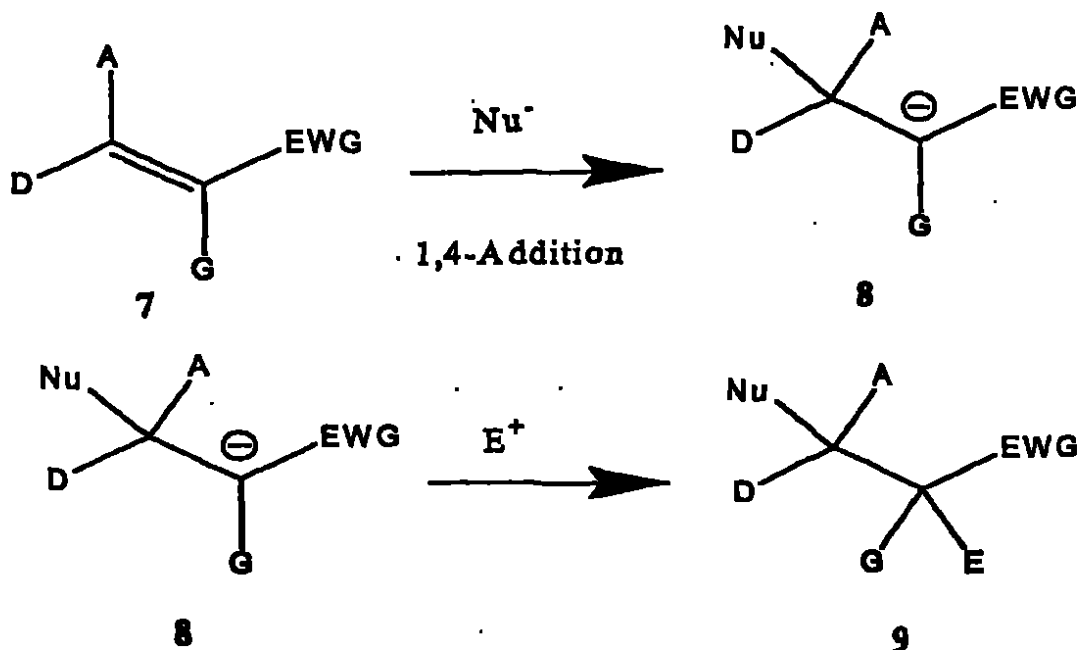


9

15

wherein a compound of the general formula 7 is reacted under suitable 1,4-Michael addition conditions with a nucleophile Nu⁻ according to the following reaction scheme

197



in which the residues

A, D and G are mutually independently identical or different and represent any desired substituents,

5 E is selected from among H or alkyl,

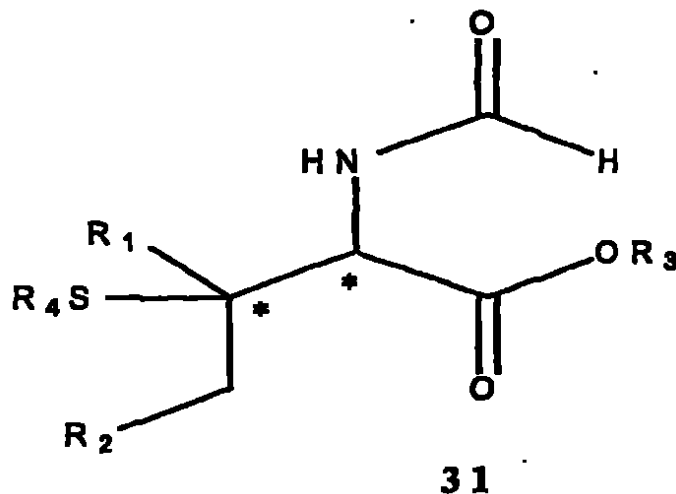
Nu is selected from among a C-, S-, Se-, Si-, Si-, O- or N-nucleophile,

and EWG denotes an electron-attracting group,

10 characterised in that the conditions are selected such that the stereoisomeric, in particular enantiomeric and/or diastereomeric, products are obtained in unequal quantities. It is particularly preferred if the nucleophile Nu^- is an S-nucleophile.

15

The invention specifically also provides a process for the production of a compound of the general formula 31



in which

R1, R2 and R3 are mutually independently selected from
among

C₁₋₁₀ alkyl, saturated or unsaturated, branched or
unbranched, mono- or polysubstituted or unsubstituted;
and

* indicates a stereoselective centre

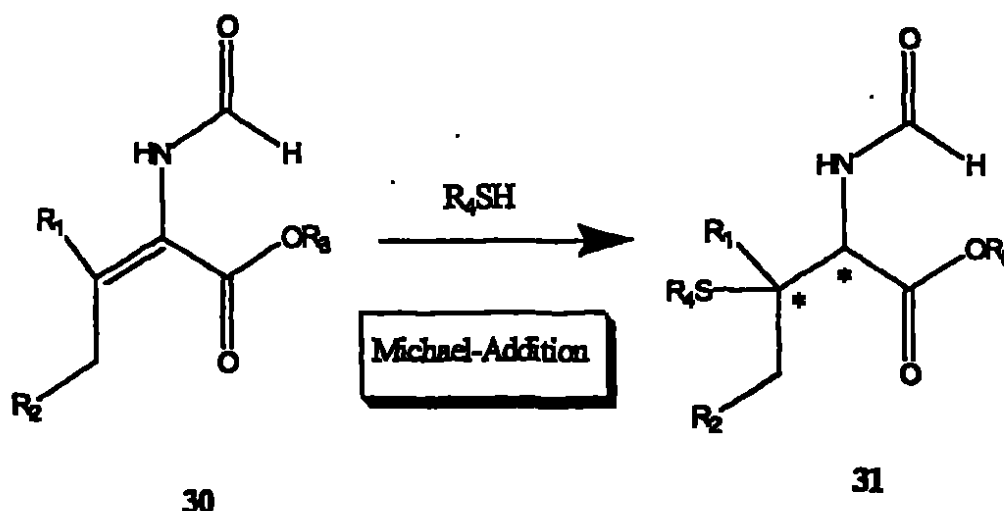
R4 is selected from among:

C₁₋₁₀ alkyl, saturated or unsaturated, branched or
unbranched, mono- or polysubstituted or unsubstituted;
C₃₋₈ cycloalkyl, saturated or unsaturated,
unsubstituted or mono- or polysubstituted; aryl or
heteroaryl, in each case unsubstituted or mono- or
polysubstituted; or aryl, C₃₋₈ cycloalkyl or
heteroaryl, in each case unsubstituted or mono- or
polysubstituted, attached via saturated or unsaturated
C₁₋₃ alkyl;

in which a compound of the general formula 30, is reacted
under *Michael* addition conditions with a compound of

199 ~~200~~

the general formula R_4SH , in accordance with reaction I below:



Reaction I

5 wherein the compounds of the formula R_4SH are used as lithium thiolates or are converted into lithium thiolates during or before reaction I and/or chiral catalysts, selected from among: chiral auxiliary reagents, in particular the diether (*S,S*)-1,2-

10 dimethoxy-1,2-diphenylethane; Lewis acids and/or Brønsted bases or combinations thereof are used, and are optionally then hydrolysed with bases, in particular NaOH, and optionally purified, preferably by column chromatography.

15

For the purposes of the present invention alkyl or cycloalkyl residues are taken to mean saturated and unsaturated (but not aromatic), branched, unbranched and cyclic hydrocarbons, which may be unsubstituted or mono- or

20 polysubstituted. C_{1-2} alkyl here denotes C1 or C2 alkyl, C_{1-3} alkyl denotes C1, C2 or C3 alkyl, C_{1-4} alkyl denotes C1, C2, C3 or C4 alkyl, C_{1-5} alkyl denotes C1, C2, C3, C4 or C5 alkyl, C_{1-6} alkyl denotes C1, C2, C3, C4, C5 or C6 alkyl, C_{1-7} alkyl denotes C1, C2, C3, C4, C5, C6 or C7 alkyl, C_{1-8}

25 alkyl denotes C1, C2, C3, C4, C5, C6, C7 or C8 alkyl, C_{1-10}

200 205

- alkyl denotes C1, C2, C3, C4, C5, C6, C7, C8, C9 or C10
alkyl and C₁₋₁₈ alkyl denotes C1, C2, C3, C4, C5, C6, C7, C8, C9, C10, C11, C12, C13, C14, C15, C16, C17 or C18 alkyl.
C₃₋₄ cycloalkyl furthermore denotes C3 or C4 cycloalkyl, C₃₋₅
5 cycloalkyl denotes C3, C4 or C5 cycloalkyl, C₃₋₆ cycloalkyl denotes C3, C4, C5 or C6 cycloalkyl, C₃₋₇ cycloalkyl denotes C3, C4, C5, C6 or C7 cycloalkyl, C₃₋₈ cycloalkyl denotes C3, C4, C5, C6, C7 or C8 cycloalkyl, C₄₋₅ cycloalkyl denotes C4 or C5 cycloalkyl, C₄₋₆ cycloalkyl denotes C4, C5 or C6
10 cycloalkyl, C₄₋₇ cycloalkyl denotes C4, C5, C6 or C7 cycloalkyl, C₅₋₆ cycloalkyl denotes C5 or C6 cycloalkyl and C₅₋₇ cycloalkyl denotes C5, C6 or C7 cycloalkyl. With regard to cycloalkyl, the term also includes saturated cycloalkyls in which one or 2 carbon atoms are replaced by a heteroatom
15 S, N or O. The term cycloalkyl in particular, however, also includes mono- or polyunsaturated, preferably monounsaturated, cycloalkyls without a heteroatom in the ring, provided that the cycloalkyl does not constitute an aromatic system. The alkyl or cycloalkyl residues are
20 preferably methyl, ethyl, vinyl (ethenyl), propyl, allyl (2-propenyl), 1-propynyl, methylethyl, butyl, 1-methylpropyl, 2-methylpropyl, 1,1-dimethylethyl, pentyl, 1,1-dimethylpropyl, 1,2-dimethylpropyl, 2,2-dimethylpropyl, hexyl, 1-methylpentyl, cyclopropyl, 2-methylcyclopropyl,
25 cyclopropylmethyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclopentylmethyl, cyclohexyl, cycloheptyl, cyclooctyl, as well as adamantyl, CHF₂, CF₃ or CH₂OH and pyrazolinone, oxopyrazolinone, [1,4]-dioxane or dioxolane.
- 30 In relation to alkyl and cycloalkyl, it is here understood that, unless explicitly stated otherwise, for the purposes of the present invention, substituted means the substitution at least one hydrogen residue by F, Cl, Br, I, NH₂, SH or OH, wherein "polysubstituted" residues should be

201
204

taken to mean that substitution is performed repeatedly both on different and the same C atoms with identical or different substituents, for example three times on the same C atom as in case of CF_3 or on different sites as in the case of $-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}=\text{CH}-\text{CHCl}_2$. Particularly preferred substituents are here F, Cl and OH. With regard to cycloalkyl, the hydrogen residue may also be replaced by OC_{1-3} alkyl or C_{1-3} alkyl (in each case mono- or polysubstituted or unsubstituted), in particular methyl, ethyl, n-propyl, i-propyl, CF_3 , methoxy or ethoxy.

The term $(\text{CH}_2)_{3-6}$ should be taken to mean $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ and $\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, while $(\text{CH}_2)_{1-4}$ should be taken to mean $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ and $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ and $(\text{CH}_2)_{4-5}$ should be taken to mean $\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ and $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, etc..

An aryl residue is taken to mean ring systems comprising at least one aromatic ring, but without a heteroatom in even one of the rings. Examples are phenyl, naphthyl, fluoranthenyl, fluorenyl, tetralinyl or indanyl, in particular 9H fluorenyl or anthacenyl residues, which may be unsubstituted or mono- or polysubstituted.

A heteroaryl residue is taken to mean heterocyclic ring systems comprising at least one unsaturated ring, which contain one or more heteroatoms from the group comprising nitrogen, oxygen and/or sulfur and may also be mono- or polysubstituted. Examples from the group of heteroaryls which may be mentioned are furan, benzofuran, thiophene, benzothiophene, pyrrole, pyridine, pyrimidine, pyrazine, quinoline, isoquinoline, phthalazine, benzo-1,2,5-thiadiazole, benzothiazole, indole, benzotriazole,

202-203

benzodioxolane, benzodioxane, carbazole, indole and quinazoline.

In relation to aryl and heteroaryl, substituted is taken to mean the substitution of the aryl or heteroaryl with R^{23} , OR^{23} , a halogen, preferably F and/or Cl, a CF_3 , a CN, an NO_2 , an $NR^{24}R^{25}$, a C_{1-6} alkyl (saturated), a C_{1-6} alkoxy, a C_{3-8} cycloalkoxy, a C_{3-8} cycloalkyl or a C_{2-6} alkylene.

10 The residue R^{23} here denotes H, a C_{1-10} alkyl, preferably a C_{1-6} alkyl, an aryl or heteroaryl or an aryl or heteroaryl residue attached via a C_{1-3} alkylene group, wherein these aryl or heteroaryl residues may not themselves be substituted with aryl or heteroaryl residues,

15 the residues R^{24} and R^{25} , identical or different, denote H, a C_{1-10} alkyl, preferably a C_{1-6} alkyl, an aryl, a heteroaryl or an aryl or heteroaryl attached via a C_{1-3} alkylene group, wherein these aryl and heteroaryl residues may not themselves be substituted with aryl or heteroaryl residues,

20 or the residues R^{24} and R^{25} together mean $CH_2CH_2OCH_2CH_2$, $CH_2CH_2NR^{26}CH_2CH_2$ or $(CH_2)_{3-6}$, and

25 the residue R^{26} denotes H, a C_{1-10} alkyl, preferably a C_{1-6} alkyl, an aryl or heteroaryl residue or denotes an aryl or heteroaryl residue attached via a C_{1-3} alkylene group, wherein these aryl or heteroaryl residues may not themselves be substituted with aryl or heteroaryl residues.

30

In a preferred embodiment of the process according to the invention, the compounds of the formula R_4SH are used as lithium thiolates or are converted into lithium thiolates during or before reaction I.

203-206

In a preferred embodiment of the process according to the invention, butyllithium (BuLi) is used before reaction I to convert the compounds of the formula R_4SH into lithium

5 thiolates, preferably in an equivalent ratio of BuLi: R_4SH of between 1:5 and 1:20, in particular 1:10, and is reacted with R_4SH and/or the reaction proceeds at temperatures of $\leq 0^\circ C$ and/or in an organic solvent, in particular toluene, ether, THF or DCM, especially THF.

10

In a preferred embodiment of the process according to the invention, at the beginning of reaction I, the reaction temperature is at temperatures of $\leq 0^\circ C$, preferably at between -70 and $-80^\circ C$, in particular $-78^\circ C$, and, over the

15 course of reaction I, the temperature is adjusted to room temperature or the reaction temperature at the beginning of reaction I is at temperatures of $\leq 0^\circ C$, preferably at between -30 and $-20^\circ C$, in particular $-25^\circ C$, and, over the course of reaction I, the temperature is adjusted to

20 between $-20^\circ C$ and $-10^\circ C$, in particular $-15^\circ C$.

In a preferred embodiment of the process according to the invention, reaction I proceeds in an organic solvent, preferably toluene, ether, THF or DCM, in particular in

25 THF, or a nonpolar solvent, in particular in DCM or toluene.

In a preferred embodiment of the process according to the invention, the diastereomers are separated after reaction

30 I, preferably by preparative HPLC or crystallisation, in particular using the solvent pentane/ethanol (10:1) and cooling.

In a preferred embodiment of the process according to the invention, separation of the enantiomers proceeds before separation of the diastereomers.

- 5 In a preferred embodiment of the process according to the invention, R^1 means C_{1-6} alkyl, saturated or unsaturated, branched or unbranched, mono- or polysubstituted or unsubstituted, and R^2 means C_{2-9} alkyl, saturated or unsaturated, branched or unbranched, mono- or
10 polysubstituted or unsubstituted;

preferably

- 15 R^1 means C_{1-2} alkyl, mono- or polysubstituted or unsubstituted,

- in particular methyl or ethyl, and R^2 means C_{2-9} alkyl, preferably C_{2-7} alkyl, saturated or unsaturated, branched or unbranched, mono- or polysubstituted or
20 unsubstituted, in particular ethyl, propyl, n-propyl, i-propyl, butyl, n-butyl, i-butyl, tert.-butyl, pentyl, hexyl or heptyl;

- in particular
25

residue R^1 means methyl and R^2 means n-butyl.

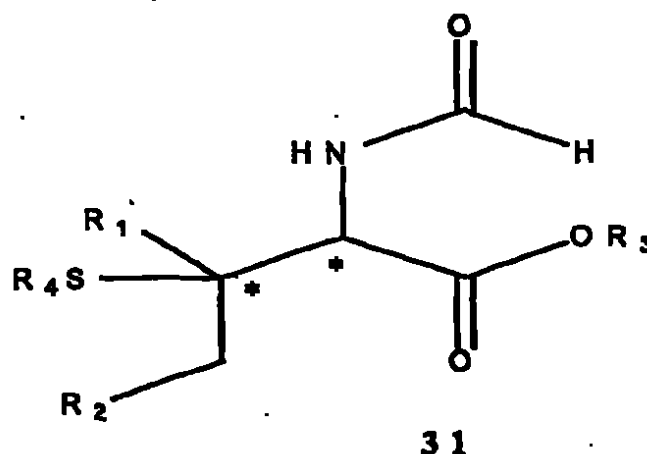
- In a preferred embodiment of the process according to the invention, R^3 is selected from among C_{1-3} alkyl, saturated or
30 unsaturated, branched or unbranched, mono- or polysubstituted or unsubstituted, preferably methyl or ethyl.

- In a preferred embodiment of the process according to the invention, R^4 is selected from among C_{1-6} alkyl; saturated or unsaturated, branched or unbranched, mono- or polysubstituted or unsubstituted; phenyl or thiophenyl, unsubstituted or monosubstituted (preferably with OCH_3 , CH_3 , OH , SH , CF_3 , F , Cl , Br or I); or phenyl attached via saturated CH_3 , unsubstituted or monosubstituted (preferably with OCH_3 , CH_3 , OH , SH , CF_3 , F , Cl , Br or I);
- 10 R^4 is preferably selected from among C_{1-6} alkyl, saturated, unbranched and unsubstituted, in particular methyl, ethyl, propyl, n-propyl, i-propyl, butyl, n-butyl, i-butyl, tert.-butyl, pentyl or hexyl; phenyl or thiophenyl, unsubstituted or monosubstituted
- 15 (preferably with OCH_3 , CH_3 , OH , SH , CF_3 , F , Cl , Br or I); or phenyl attached via saturated CH_3 , unsubstituted or monosubstituted (preferably with OCH_3 , CH_3 , OH , SH , CF_3 , F , Cl , Br or I),
- 20 in particular R^4 is selected from among methyl, ethyl or benzyl, unsubstituted or monosubstituted (preferably with OCH_3 , CH_3 , OH , SH , CF_3 , F , Cl , Br or I).
- 25 In a preferred embodiment of the process according to the invention, the thiolate is used stoichiometrically, $TMSCl$ is used and/or a chiral proton donor R^*-H is then used,
- or
- 30 compound 30 is modified before reaction I with a sterically demanding (large) group, preferably TBDMS.

In a preferred embodiment of the process according to the invention, the compound of the general formula 31 is 3-ethylsulfanyl-2-formylamino-3-methyloctanoic acid ethyl ester or 3-benzylsulfanyl-2-formylamino-3-methyloctanoic acid ethyl ester, the compound of the general formula 30 is 2-formylamino-3-methyl-2-octenoic acid ethyl ester and R_4SH is ethyl mercaptan or benzyl mercaptan.

The other conditions and embodiments of *Michael* addition, as explained below, are furthermore also preferred embodiments of the process according to the invention.

The invention also provides a compound of the general formula 31



15

in which

R_1 , R_2 and R_3 are mutually independently selected from among C_{1-10} alkyl, saturated or unsaturated, branched or unbranched, mono- or polysubstituted or unsubstituted;

20

* indicates a stereoselective centre, and

R^4 is selected from among:

25

C₁₋₁₀ alkyl, saturated or unsaturated, branched or unbranched, mono- or polysubstituted or unsubstituted; C₃₋₈ cycloalkyl, saturated or unsaturated, unsubstituted or mono- or polysubstituted; aryl or heteroaryl, in each case unsubstituted or mono- or polysubstituted; or aryl, C₃₋₈ cycloalkyl or heteroaryl, in each case unsubstituted or mono- or polysubstituted, attached via saturated or unsaturated C₁₋₃ alkyl;

10

in the form of the racemates, enantiomers, diastereomers thereof, in particular mixtures of the enantiomers or diastereomers thereof or of a single enantiomer or diastereomer; in the form of their physiologically acceptable acidic and basic salts or salts with cations or bases or with anions or acids or in the form of the free acids or bases.

15

The term salt should be taken to mean any form of the active substance according to the invention, in which the latter assumes ionic form or bears a charge and is coupled with a counterion (a cation or anion) or is in solution. These should also be taken to mean complexes of the active substance with other molecules and ions, in particular complexes which are complexed by means of ionic interactions.

20

25

For the purposes of the present invention, a physiologically acceptable salt with cations or bases is taken to mean salts of at least one of the compounds according to the invention, usually a (deprotonated) acid, as the anion with at least one, preferably inorganic, cation, which is physiologically acceptable, in particular for use in humans and/or mammals. Particularly preferred

30

salts are those of the alkali and alkaline earth metals, as are those with NH_4^+ , most particularly (mono-) or (di-) sodium, (mono-) or (di-)potassium, magnesium or calcium salts.

5

For the purposes of the present invention, a physiologically acceptable salt with anions or acids is taken to mean salts of at least one of the compounds according to the invention, usually protonated, for example
10 on the nitrogen, as the cation with at least one anion, which is physiologically acceptable, in particular for use in humans and/or mammals. In particular, for the purposes of the present invention, the physiologically acceptable salt is taken to be the salt formed with a physiologically
15 acceptable acid, namely salts of the particular active substance with inorganic or organic acids which are physiologically acceptable, in particular for use in humans and/or mammals. Examples of physiologically acceptable salts of certain acids are salts of: hydrochloric acid,
20 hydrobromic acid, sulfuric acid, methanesulfonic acid, formic acid, acetic acid, oxalic acid, succinic acid, malic acid, tartaric acid, mandelic acid, fumaric acid, lactic acid, citric acid, glutamic acid, 1,1-dioxo-1,2-dihydro-1,6-benzo[d]isothiazol-3-one (saccharinic acid),
25 monomethylsebacic acid, 5-oxo-proline, hexane-1-sulfonic acid, nicotinic acid, 2-, 3- or 4-aminobenzoic acid, 2,4,6-trimethylbenzoic acid, α -lipoic acid, acetylglycine, acetylsalicylic acid, hippuric acid and/or aspartic acid. The hydrochloride salt is particularly preferred.

30

In a preferred form of the compounds according to the invention, R^1 means C_{1-6} alkyl, saturated or unsaturated, branched or unbranched, mono- or polysubstituted or unsubstituted, and R^2 means C_{2-9} alkyl, saturated or

unsaturated, branched or unbranched, mono- or polysubstituted or unsubstituted,

preferably

5

R^1 means C_{1-2} alkyl, mono- or polysubstituted or unsubstituted, in particular methyl or ethyl and R^2 means C_{2-9} alkyl, preferably C_{2-7} alkyl, saturated or unsaturated, branched or unbranched, mono- or polysubstituted or unsubstituted, in particular ethyl, 10 propyl, n-propyl, i-propyl, butyl, n-butyl, i-butyl, tert.-butyl, pentyl, hexyl or heptyl;

in particular

15

residue R^1 means methyl and R^2 means n-butyl.

In a preferred form of the compounds according to the invention, R^3 is selected from among C_{1-3} alkyl, saturated or 20 unsaturated, branched or unbranched, mono- or polysubstituted or unsubstituted, preferably methyl or ethyl.

In a preferred form of the compounds according to the invention, R^4 is selected from among C_{1-6} alkyl, saturated or 25 unsaturated, branched or unbranched, mono- or polysubstituted or unsubstituted; phenyl or thiophenyl, unsubstituted or monosubstituted (preferably with OCH_3 , CH_3 , OH , SH , CF_3 , F , Cl , Br or I); or phenyl attached via 30 saturated CH_2 , unsubstituted or monosubstituted (preferably with OCH_3 , CH_3 , OH , SH , CF_3 , F , Cl , Br or I);

R^4 is preferably selected from among C_{1-6} alkyl, saturated, unbranched and unsubstituted, in particular

210 242

5 methyl, ethyl, propyl, n-propyl, i-propyl, butyl, n-butyl, i-butyl, tert.-butyl, pentyl or hexyl; phenyl or thiophenyl, unsubstituted or monosubstituted (preferably with OCH₃, CH₃, OH, SH, CF₃, F, Cl, Br or I); or phenyl attached via saturated CH₂, unsubstituted or monosubstituted (preferably with OCH₃, CH₃, OH, SH, CF₃, F, Cl, Br or I),

10 in particular R⁴ is selected from among methyl, ethyl or benzyl, unsubstituted or monosubstituted (preferably with OCH₃, CH₃, OH, SH, CF₃, F, Cl, Br or I).

15 In a preferred form of the compounds according to the invention, the compound is selected from among

- 3-ethylsulfanyl-2-formylamino-3-methyloctanoic acid ethyl ester or
 - 3-benzylsulfanyl-2-formylamino-3-methyloctanoic acid ethyl ester.
- 20

The compounds according to the invention are pharmacologically active, in particular as analgesics, and toxicologically safe, such that the invention also provides
25 pharmaceutical preparations containing the compounds according to the invention optionally together with suitable additives and/or auxiliary substances and/or optionally further active substances. The invention furthermore provides the use of the compounds according to
30 the invention for the production of a pharmaceutical preparation for the treatment of pain, in particular of neuropathic, chronic or acute pain, of epilepsy and/or migraine, together with corresponding treatment methods.

211²⁴³

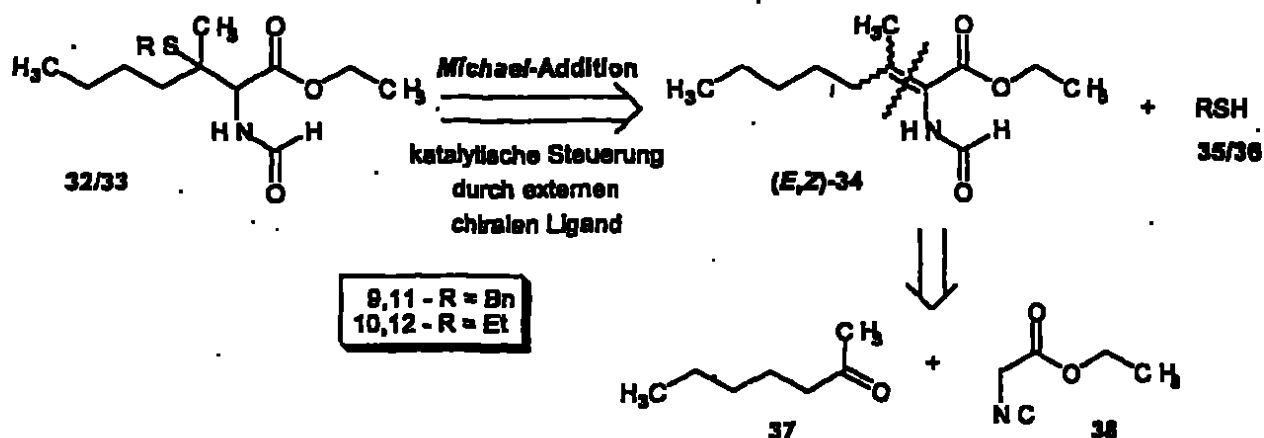
The following Examples are intended to illustrate the invention, but without restricting its scope.

212

Examples:**Example 1:****Synthetic pathway**

5

The target molecule 32/33 is to be prepared by a *Michael* addition. Figure 14 shows the retrosynthetic analysis of the educt 34 required for this approach:



- 10 **Figure 14: Retrosynthetic representation of the educt 34 for S-analogous *Michael* addition, wherein R denotes benzyl in the compounds 32 and 35 and ethyl in the compounds 33 and 36.**

Key: katalytische Steuerung durch externen chiralen Ligand = catalytic

- 15 control by external chiral ligand

The 2-formylaminoacrylic acid ester 34 is to be produced in an olefination reaction from the ketone 37 and from isocynoacetic acid ethyl ester (38).

20

Figure 15 shows the synthetic pathway for the preparation of 38:

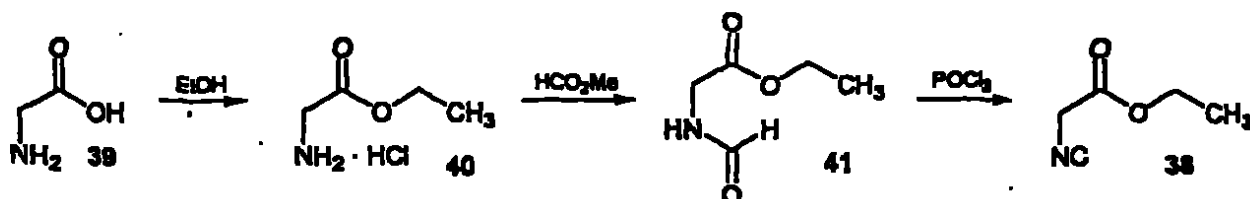


Figure 15: Planned synthesis for the preparation of the isocyanic ester 38.

- 5 In the planned synthesis of 38, glycine (39) is to be esterified in the first step with ethanol to yield the glycine ethyl ester (40). This latter compound is to be formylated on the amino function with methyl formate to form the formylamino ester 41. The formylamino function of
- 10 the resultant 2-formylaminoacetic acid ethyl ester (41) is to be converted into the isocyano function with phosphoryl chloride to form the isocyanoacetic acid ethyl ester (38).

Example 2:

- 15 **Preparation of the chiral auxiliary reagent: (*S,S*)-1,2-dimethoxy-1,2-diphenylethane**

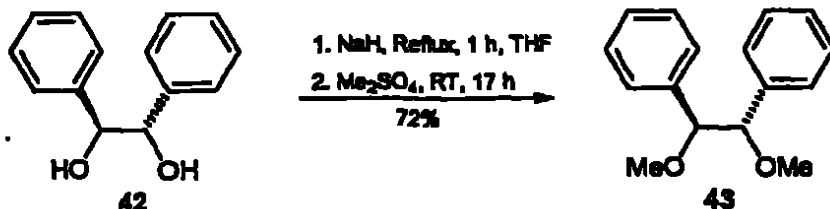


Figure 16: Production of the chiral dimethyl ether 43.

- 20 The chiral dimethyl ether 43 was prepared in accordance with a method of K. Tomioka et al, (see Figure 16) [34]. In this process, purified NaH was initially introduced in excess in THF, (*S,S*)-hydrobenzoin 42 in THF was added at RT and briefly refluxed. The solution was cooled to 0°C and
- 25 dimethyl sulfate was added dropwise. After 30 minutes' stirring, the white, viscous mass was stirred for a further 16 h at RT. After working up and recrystallisation from

206
C/4

pentane, (*S,S*)-1,2-dimethoxy-1,2-diphenylethane (43) was obtained in the form of colourless needles and at yields of 72%.

5 Example 3:

Preparation of isocyanoacetic acid ethyl ester

The starting compound for synthesis of the isocyanoacetic acid ethyl ester (38) was prepared in accordance with the
10 synthetic pathway shown in Figure 17:

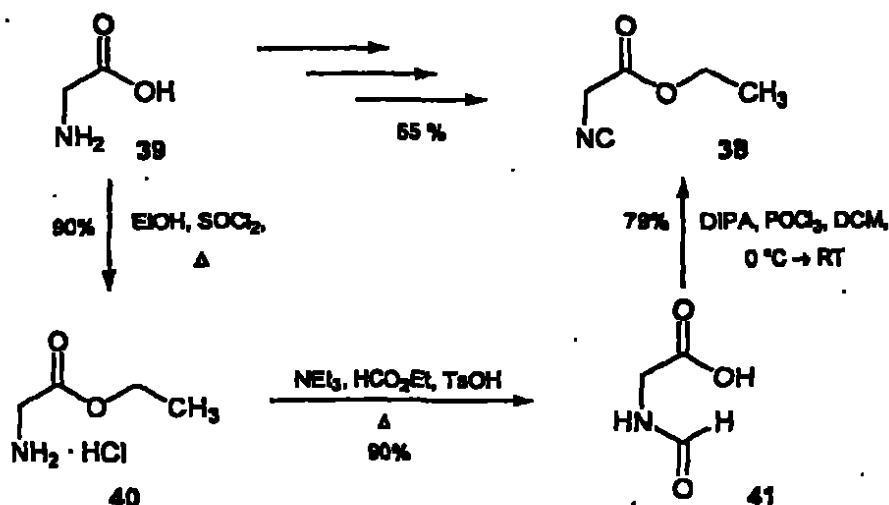


Figure 17: Synthetic route for isocyanoacetic acid ethyl ester (38).

15 Glycine (39) was here refluxed with thionyl chloride and ethanol, the latter simultaneously acting as solvent, for 2 hours. After removal of excess ethanol and thionyl chloride, the crude ester was left behind as a solid. After recrystallisation from ethanol, the glycine ethyl ester was
20 obtained as the hydrochloride (40) in yields of 90-97% in the form of a colourless, acicular solid.

The glycine ethyl ester hydrochloride (40) was formylated on the amino function in accordance with a slightly
25 modified synthesis after C.-H. Wong et al.^[35]. The glycine

217-
2/5

ester hydrochloride 40 was here suspended in methyl formate and toluenesulfonic acid was added thereto in catalytic quantities. The mixture was refluxed. Triethylamine was then added dropwise and refluxing of the reaction mixture was continued. Once the reaction mixture had cooled, the precipitated ammonium chloride salt was filtered out. Any remaining ethyl formate and triethylamine were stripped out from the filtrate and the crude ester was obtained as an orange oil. After distillation, the 2-formylaminoacetic acid ethyl ester (41) was obtained as a colourless liquid in yields of 73-90%.

The formylamino group was converted into the isocyano group in accordance with a method of I. Ugi et al.^[36]. The formylaminoacetic acid ethyl ester (41) was introduced into diisopropylamine and dichloromethane and combined with phosphoryl chloride with cooling. Once addition was complete, the temperature was raised to RT and the reaction mixture was then hydrolysed with 20% sodium hydrogen carbonate solution. After working up and distillative purification, the isocyanoacetic acid ethyl ester (38) was obtained in yields of 73-79% as a light yellow, photosensitive oil.

Using phosphoryl chloride made it possible to avoid the handling difficulties associated with phosgene. In so doing in this stage, a reduction in yield of approx. 10% according to the literature^{[37], [38]} was accepted.

An overall yield of 65% was achieved over three stages, it being straightforwardly possible to perform the first two stages in large batches of up to two moles. In contrast, due to the large quantity of solvent and the elevated reactivity of phosphoryl chloride, the final stage could only be performed in smaller batches of up to 0.5 mol.

Example 4:**Preparation of (E)- and (Z)-2-formylamino-3-methyl-2-octenoic acid ethyl ester**

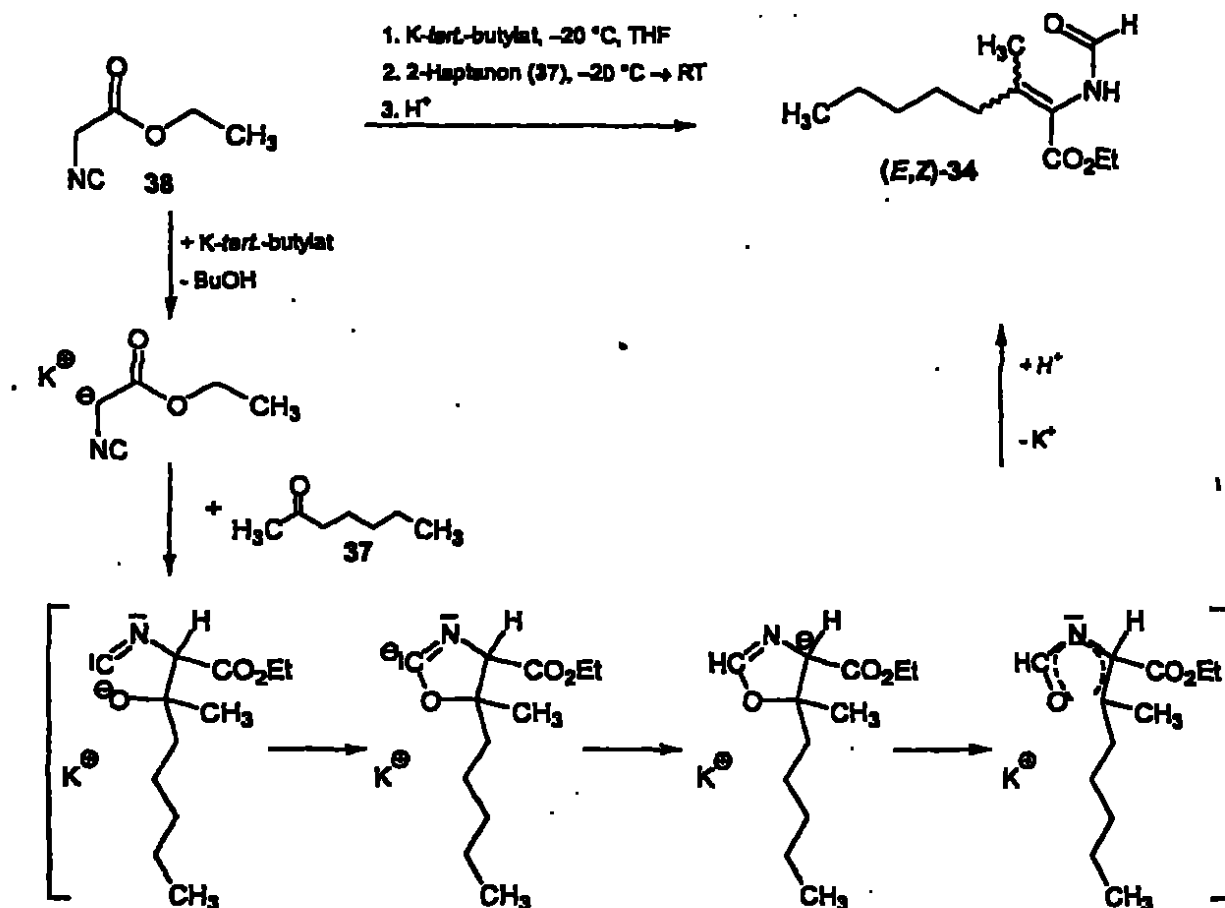
- 5 The (E)- and (Z)-2-formylamino-3-methyl-2-octenoic acid ethyl esters (34) were prepared in accordance with a method after U. Schöllkopf et al.^{[39], [40]}. The isocyanoacetic acid ethyl ester (38) was deprotonated in α position *in situ* at low temperatures with potassium *tert.*-butanolate. A
- 10 solution of 2-heptanone (37) in THF was then added dropwise. After 30 minutes' stirring, the temperature was raised to room temperature. The reaction was terminated by the addition of equivalent quantities of glacial acetic acid.
- 15 The 2-formylamino-3-methyl-2-octenoic acid ethyl ester (34) was still in the form of (E/Z) mixtures, wherein these could readily be separated by chromatography. The overall yields of the purified and separated (E) and (Z) isomers amounted to 73% in the form of colourless solids.

20

- In this reaction, which Schöllkopf^[41] termed "formylaminomethylenation of carbonyl compounds", the oxygen of the ketone is replaced by the (formylamino-alkoxycarbonyl-methylene) group and the β -substituted α -
- 25 formylaminoacrylic acid ester 34 is directly formed in a single operation. According to Schöllkopf, the reaction is based on the mechanism shown in Figure 18^[42].

217²⁴⁹

Figure 18: Mechanism of "formylaminomethylenation of carbonyl compounds" after Schöllkopf^[42].



Key: K-*tert*-butylat = K *tert*-butylate ; 2-Heptanon = 2-heptanone

5

In this reaction, the isocyanoacetic acid ethyl ester **38** is first deprotonated in α position with potassium *tert*-butylate. The carbanion then subjects the carbonyl C atom on the ketone **37** to nucleophilic attack. After several
 10 intramolecular rearrangements of the negative charge and subsequent protonation, the β -substituted α -formylaminoacrylic acid esters **34** are obtained.

Since the 2-formylamino-3-methyl-2-octenoic acid ethyl esters (**34**) are always obtained in (E/Z) mixtures, the
 15 question arose of the possible influence of temperature on the (E/Z) ratio.

218²²⁸

Table 4: Influence of reaction temperature on the (E/Z) ratio.

Reaction temperature	(E/Z) ratio ^[a]
0°C → RT	57:43
-40°C → RT	63:37
-78°C → RT	62:38

^[a] determined by ¹³C-NMR

5

Table 4 shows the influence of temperature on (E/Z) ratios. The reactions were performed under the above-described conditions. Only the initial temperatures were varied. It can be seen that temperature had only a slight influence on the (E/Z) ratios. However, since both isomers are required for the synthesis, the balanced ratio at approx. 0°C is advantageous since both isomers could be obtained in approximately equal quantities by chromatography. (E/Z) assignment was carried out after U. Schöllkopf^[39], in accordance with which the protons of the methyl group in β position of the (Z) isomer absorb at a higher field than do those of the (E) isomer^[43].

20 Example 5:

Michael addition with thiols as donor

A) Tests with thiolates as catalyst

Since the Michael addition of thiols onto 2-formylamino-3-methyl-2-octenoic acid ethyl ester (34) does not proceed without a catalyst, a method after T. Naito et al.^[44] was initially used. In this method, a mixture of thiol and lithium thiolate was first produced in a 10:1 ratio, before the 2-formylaminoacrylic acid ethyl ester 34 was added.

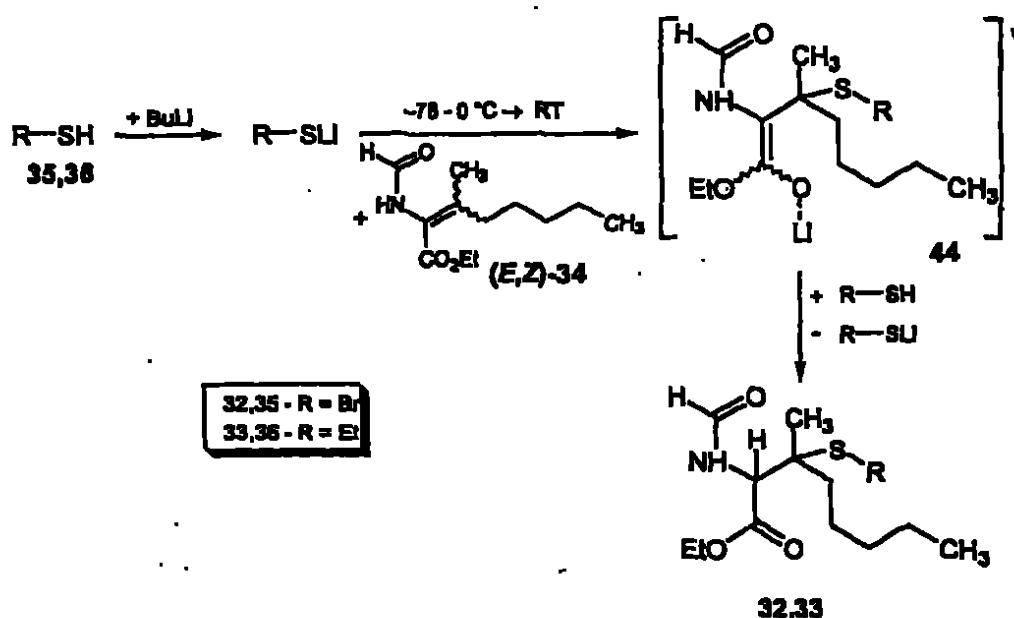


Figure 19: Mechanism of thiolate-catalysed Michael addition^[44].

- 5 The reaction is assumed to be based on the mechanism shown in Figure 19^[44]. After addition of the thiolates 35 or 36 onto the 2-formylamino-3-methyl-2-octenoic acid ethyl ester [(E,Z)-34] in β position, this adduct 44 is directly protonated by the thiol, which is present in excess, so
- 10 forming the Michael adduct 32, 33.

The Michael adducts 32, 33 were prepared by initially introducing 0.1 equivalents of BuLi in THF and adding 10 equivalents of thiol at 0°C. The (E)- or (Z)-34 dissolved in THF was then added dropwise at low temperature and the

15 mixture was slowly raised to RT.

After hydrolysis with 5% NaOH and column chromatography, 32, 33 were obtained as colourless, viscous oils, in the form of diastereomer mixtures.

Table 5 lists the Michael adducts prepared in accordance

20 with the described synthesis:

Table 5: Prepared Michael adducts.

Educt	Thiol	T [°C]	Product	dr ^[a]	de [%] ^[a]	Yield
<u>(Z)</u> -34	<u>35</u>	-78°C → RT	<u>32</u>	58:42	16	83%
<u>(Z)</u> -34	<u>35</u>	-25°C → -15°C	<u>32</u>	59:41	18	98%
<u>(E)</u> -34	<u>35</u>	-78°C → RT	<u>32</u>	41:59	18	79%
<u>(Z)</u> -34	<u>36</u>	-78°C → RT	<u>33</u>	57:43	14	82%

^[a] determined by ¹³C-NMR after chromatography

5 As can be seen from Table 5, while selection of the formylamino-3-methyl-2-octenoic acid ethyl ester does predetermine (Z)-34 or (E)-34, only the preferential diastereoisomer was determined as a consequence. It was not possible in THF to achieve better predetermination with de values of >18%, as the reaction only starts in this medium at ≥ -20°C and better control is not to be anticipated at higher temperatures.

The *threo*/*erythro* diastereomers 32 could initially be separated from one another by preparative HPLC. As a result, it was found that the *threo* diastereomer (threo)-32 was a solid, while the *erythro* diastereomer (erythro)-32 was a viscous liquid.

The attempt was thus made to separate the *threo*/*erythro* diastereomers 32 from one another by crystallisation. The diastereomer mixtures 32 were dissolved in the smallest possible quantities of pentane/ethanol (~10:1) and cooled to -22°C for a period of at least 5 d, during which the diastereomer (threo)-32 crystallised out as a solid. In this manner the enriched diastereomers (threo)-32 and (erythro)-32 were obtained with diastereomeric excesses of 85-96% for (threo)-32 and of 62-83% for (erythro)-32.

B) Tests with Lewis acids as catalyst

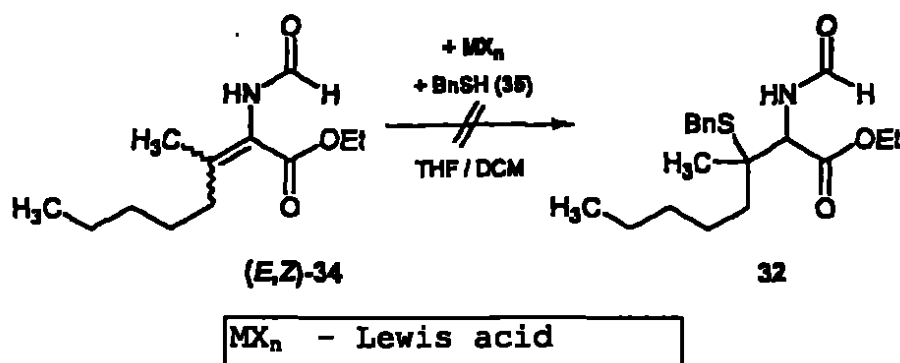


Figure 20: Lewis acid-catalysed Michael addition.

5

As can be seen in Figure 20, the attempt was made to catalyse the Michael addition of benzyl mercaptan onto 2-formylaminoacrylic acid ethyl ester 34 by adding a Lewis acid MX_n . There are many examples of the activation of α,β -unsaturated esters by various Lewis acids for the addition of thiols ^[27]. In this case, one of the postulated complexes A or B would be formed in which the metal is coordinated on the carbonyl oxygen (see Figure 21).

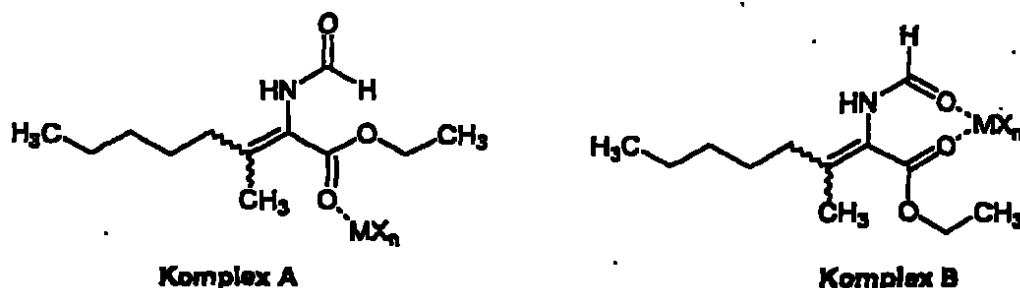


Figure 21: Postulated Lewis acid complexes.

Key: Komplex = complex

The double bond should be so strongly activated by this complex that the reaction proceeds directly.

The Lewis acids MX_n listed in Table 6 were tested in various solvents for their catalytic action on this Michael reaction. In these tests, one equivalent of the 2-formylamino-3-methyl-2-octenoic acid ethyl ester (34) were initially introduced in THF or DCM and one equivalent of

the dissolved or suspended Lewis acid was added at 0°C. 1.2 equivalents of benzyl mercaptan were then added dropwise and the mixture raised to room temperature after 2 h. Some of the batches were also refluxed, if there was no discernible reaction after one day.

Table 6: Tested Lewis acids for catalysis of Michael addition.

Lewis acid MX _n	Solvent	Temperature T	Conversion ^[a]
TiCl ₄	DCM	RT	no conversion after 18 h
Ti(O- <i>i</i> -Pr) ₃ Cl	THF	RT	no conversion after 18 h
YbTf ₃	DCM	RT	no conversion after 3 d
YbTf ₃	THF	1 d RT + 1 d reflux	no conversion after 2 d
YCl ₃	DCM	RT	no conversion after 3 d
SnTf ₂	DCM	RT	no conversion after 3 d
ZnTf ₂	DCM	RT	no conversion after 3 d
ZnCl ₂	THF	RT	no conversion after 4 d
SnCl ₄	DCM	1 d RT + 1 d reflux	no conversion after 2 d
SnCl ₄	THF	1 d RT + 1 d reflux	no conversion after 2 d
BF ₃ ·EtO ₂	DCM	RT	no conversion after 2 d
AlCl ₃	THF	RT	no conversion after 2 d

^[a] determined by TLC samples or by NMR

Only with TiCl₄ was there a colour change, which would indicate formation of a complex. In contrast, there was no colour change indicating the formation of a complex with any of the other Lewis acids. None of the tested Lewis acids exhibited any catalytic action, as there was no identifiable conversion in any of the cases after a

reaction time of up to 3 days and the educts could be recovered in their entirety.

C) Testing of catalysis with Lewis acids with the addition 5 of bases

The Michael addition of thiols onto α,β -unsaturated ketones may be catalysed as described in section 1.2.4 by the addition of bases (for example triethylamine) ^[45]. The
10 Brønsted base here increases the nucleophilic properties of the thiol to such a level that it is capable of initiating the reaction.

When reacting equimolar quantities of 2-formylamino-3-methyl-2-octenoic acid ethyl ester (34), benzyl mercaptan
15 (35) and triethylamine in THF, no catalytic action could be observed at reaction temperatures of up to 60°C. The starting materials could be recovered.

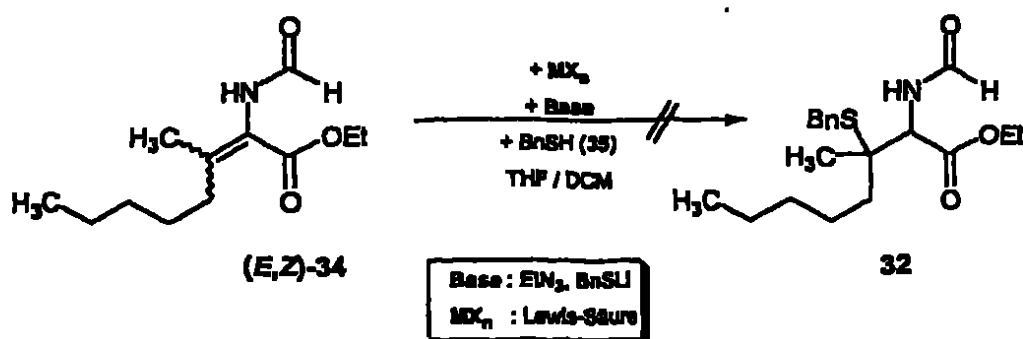


Figure 22: Catalysis by base and Lewis acid.

20 Key: Lewis-Säure = Lewis acid

The idea of combining Lewis acid catalysis (presented in section 2.6.2) with base catalysis (see Figure 22), thus arose because catalysis did not work with Lewis acids or
25 Brønsted bases alone.

In the combinations of bases and Lewis acids shown in Table 7, one equivalent of 2-formylamino-3-methyl-2-octenoic acid ethyl ester (34) was initially introduced in

224

the stated solvent and a solution prepared from 1.2 equivalents of benzyl mercaptan (35) and 1 equivalent of the stated base was added dropwise at 0°C. After 2 h the mixture was raised to room temperature and stirred for a further 3 days. There was no discernible conversion with any of the combinations of bases and Lewis acids. Even in the batch in which benzyllithium thiolate was used as the base in combination with TiCl₄, there was no observable conversion, although without the addition of TiCl₄, complete conversion could be achieved even at 0°C.

Table 7: Tested combinations of bases and Lewis acids for catalysis of *Michael* addition.

Lewis acid	Base	Solvent	Conversion ^[a]
-	NEt ₃	THF	-
TiCl ₄	NEt ₃	THF	-
TiCl ₄	BnSLi	THF	-
TiCl ₄	BnSLi	THF	+
TiCl ₄	NEt ₃	DCM	-
AlCl ₃	NEt ₃	THF	-

^[a] determined by TLC samples

D) Influence of the solvent

The question then arose of identifying the suitable solvent in order possibly to achieve higher *de* values under reaction conditions as described in section 2.6.1 by varying the solvent.

Table 8: Influence of solvent on the addition of benzyl mercaptan (35) onto (E,Z)-34.

Educt	Solvent	Temperature	Reaction time	dr ^[a]	de [%] ^[a]
<u>(Z)</u> -34	THF	-20°C → -15°C	2h	59:41	18
<u>(E)</u> -34	THF	-78°C → RT	2h	41:59	18
<u>(Z)</u> -34	Ether	-25°C → -5°C	2h	63:27	26
<u>(Z)</u> -34	Toluene	0°C → RT	18h	72:28	44
<u>(E)</u> -34	Toluene	0°C → RT	18h	32:68	36
<u>(Z)</u> -34	DCM	0°C → RT	7d-17d ^[b]	75:25	50
<u>(E)</u> -34	DCM	0°C → RT	7d-17d ^[b]	25:75	50

^[a] determined by ¹³C-NMR after chromatography

5 ^[b] only approx. 50% conversion

As can be seen from Table 8, the de value could be raised by selecting other solvents. A distinct rise was evident with the nonpolar solvents such as toluene and DCM. In this case, de values of 50% were achieved, but the reaction time increased from 2 h in THF to 17 d in DCM. Moreover, with DCM, conversion of only 50% was observable after 7-17 d.

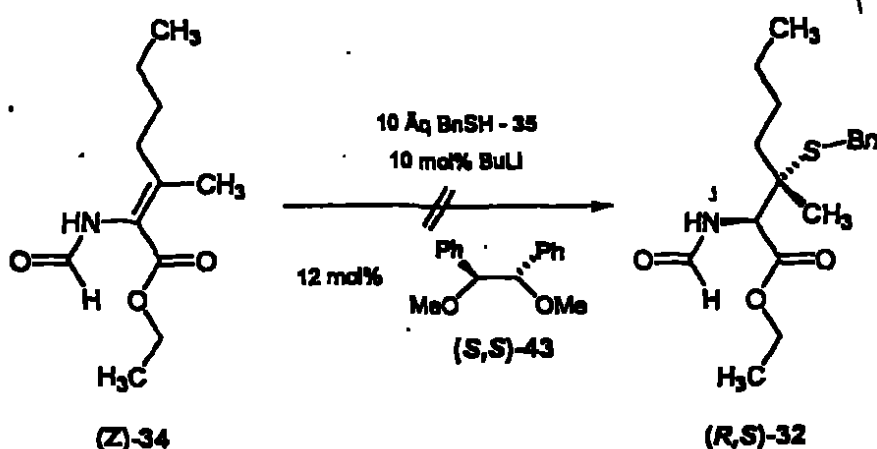
E) Tests of control by complexation of the Michael donor

Figure 23: Michael addition with control by chiral diether (S,S)-43.

5 Key: Aq = eq.

The aim was to control the Michael reaction by the addition of a chiral compound to the thiolate-catalysed reaction (see section 2.6.1) (see Figure 23).

- 10 Control was achieved according to Tomioka et al. [33] by chiral bi- or triethers. The benzyllithium thiolate was used in this case in only catalytic quantities. Addition of the chiral dimethyl ether (S,S)-43 was intended to complex the lithium thiolate, in order to control the attack
- 15 thereof. Instead of the diastereomer mixture produced according to sections 2.5.1 and 2.5.4, the intention was to form only one diastereomer enantioselectively.

It is assumed that the chelate shown in Figure 24 is formed [32]. In this chelate, the lithium thiolate is

- 20 complexed by both the oxygen atoms of the dimethyl ether. On attack, the carbonyl oxygen of the Michael acceptor 34 also coordinates on the central lithium atom, so controlling the reaction.

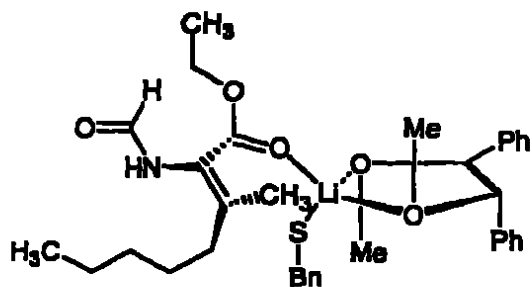


Figure 24: Postulated complex for controlling *Michael* addition, by addition of the dimethyl ether (S,S)-43.

5 **Table 9:** Tests of control with the chiral dimethyl ether (S,S)-43.

Educt	Solvent	Chiral diether <u>(S,S)-43</u>	Reaction time	dr ^[a]	ee [%] ^[b] of the diastereomers
<u>(Z)-34</u>	THF	—	2h	59:41	0
<u>(Z)-34</u>	Ether	0.12 eq	2h	63:37	5-7
<u>(Z)-34</u>	Toluene	0.12 eq	18h	71:29	4
<u>(Z)-34</u>	Toluene	—	18h	72:28	1-4
<u>(Z)-34</u>	DCM	0.12 eq	17d	75:25	1-9
<u>(Z)-34</u>	DCM	—	17d	79:21	4-6
<u>(E)-34</u>	Toluene	0.12 eq	18h	30:70	1
<u>(E)-34</u>	Toluene	—	18h	32:68	0
<u>(E)-34</u>	DCM	0.12 eq	7d	25:75	5-7
<u>(E)-34</u>	DCM	—	7d	32:68	1-6
<u>(E)-34</u>	THF	—	2h	41:59	0

^[a] by ¹³C-NMR spectroscopy after chromatography

^[b] according to HPLC_{anal}.

10

Testing of control by the dimethyl ether (S,S)-43 was performed in ether, DCM and toluene. 0.1 equivalents of BuLi were initially introduced at 0°C and 10 equivalents of benzyl mercaptan 35 were added. 0.12 equivalents of the dissolved dimethyl ether (S,S)-43 were added thereto.

15

228²⁵⁰

However, no colour change indicating the formation of a complex was to be seen. 30 min later, one equivalent of 2-formylamino-3-methyl-2-octenoic acid ethyl ester 34 was added dropwise at 0°C. The reaction was terminated after 5 the time stated in each case by the addition of 5% NaOH. The diastereomeric excesses were determined by chromatography from the ¹³C-NMR spectra after purification by column spectroscopy. The enantiomeric excesses were determined after crystallisation of the diastereomers 10 (threo)-32 (pentane/ethanol) by analytical HPLC on a chiral stationary phase. |

As can be seen from Table 9, no chiral induction of the Michael addition was discernible from the addition of the chiral dimethyl ether, as the measured enantiomeric 15 excesses are within the accuracy of the HPLC method. The reason for this is that the purified diastereomers are contaminated with the other diastereomer and it was not possible to measure all four isomers together with baseline separation.

20

Example 6

Summary

In the context of the present invention, a synthetic route 25 was first of all devised for the preparation of (E,Z)-2-formylaminoacrylic acid esters (E,Z)-34. This was achieved with a four stage synthesis starting from glycine (39). After esterification, N-formylation, condensation of the N-formylamino function and olefination (E,Z)-34 was obtained 30 in an overall yield of 47% and with an (E/Z)-ratio of 1:1.3 (see Figure 25).

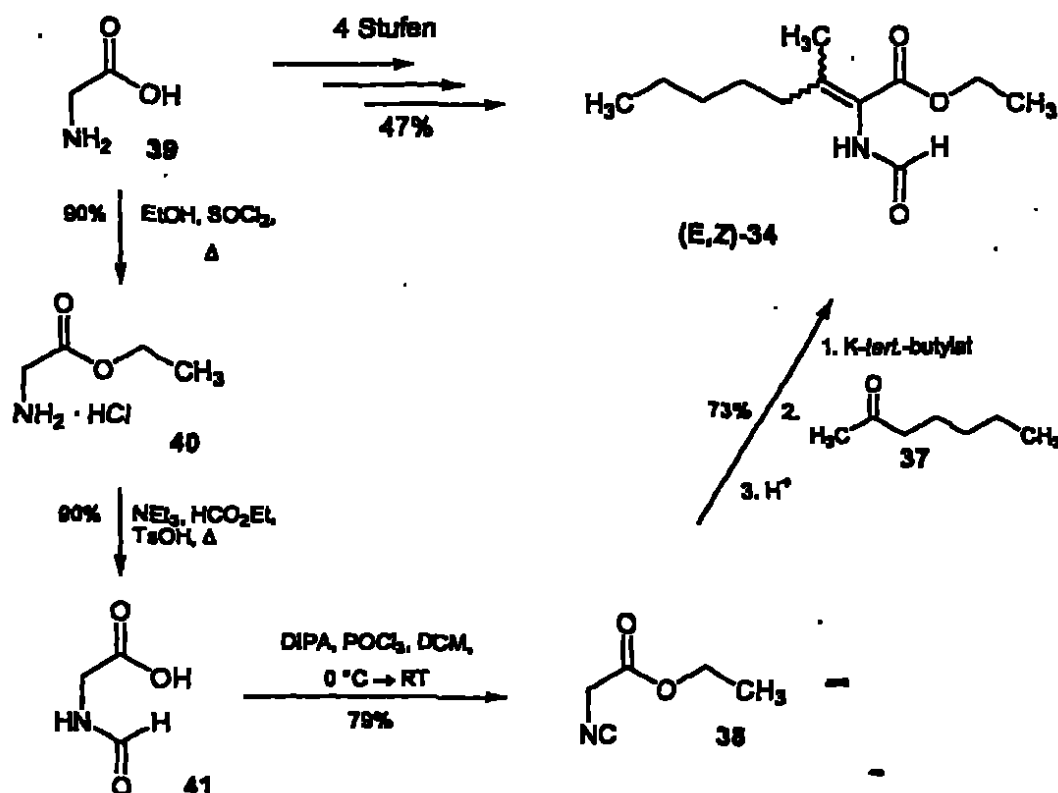


Figure 25: Synthesis of (E,Z)-2-formylaminoacrylic acid esters (E,Z)-34.

Key: 4 Stufen = 4 stages; K-tert.-butylat = K tert.-butylate

5

It was intended to add mercaptans onto the synthesised (E,Z)-2-formylaminoacrylic acid esters (E,Z)-34 in a *Michael* addition. The reaction could be catalysed by addition of 0.1 equivalents of lithium thiolate.

- 10 In order to enable enantioselective control by means of chiral catalysts, the use of various catalysts was investigated, which may subsequently be provided with chiral ligands. Lewis acids, Brønsted bases and a combination of the two were tested in various solvents for
- 15 their catalytic action (see Figure 26). However, no catalytic systems have yet been found for the desired *Michael* addition.

230.232

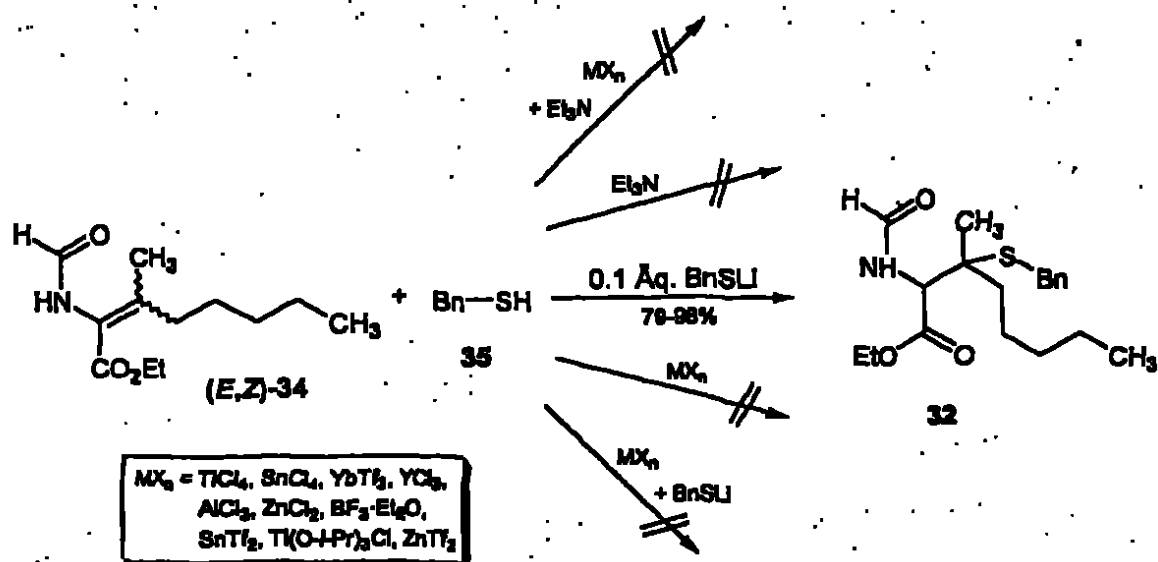


Figure 26: Tests for catalysis of S-analogous Michael addition.

Key: Aq = eq.

5

A mixture of both diastereomers was obtained from thiolate-catalysed Michael addition. By changing solvent, the diastereomeric excess when using (Z)-34 could be raised from 17% (THF) to 43% (toluene) and 50% (DCM). Starting from (E)-34, comparable de values were achieved with the inverse diastereomeric ratio. However, as the de value increases, so too does the reaction time from 2 h (THF) to up to 17 d (DCM), in order to achieve satisfactory conversion.

15 By crystallising the threo diastereomer (threo)-32 from pentane/ethanol (10:1), the threo and erythro diastereomers 32 could be further purified to a de value of 96% for (threo)-32 and 83% for (erythro)-32.

On the basis of the successful catalysis with 0.1 equivalents of thiolate, the attempt was made to control the attack of thiolate by addition of the chiral diether (S,S)-1,2-dimethoxy-1,2-diphenylethane [(S,S)-43] ⁽³³⁾. Nonpolar solvents were used for this purpose. However no

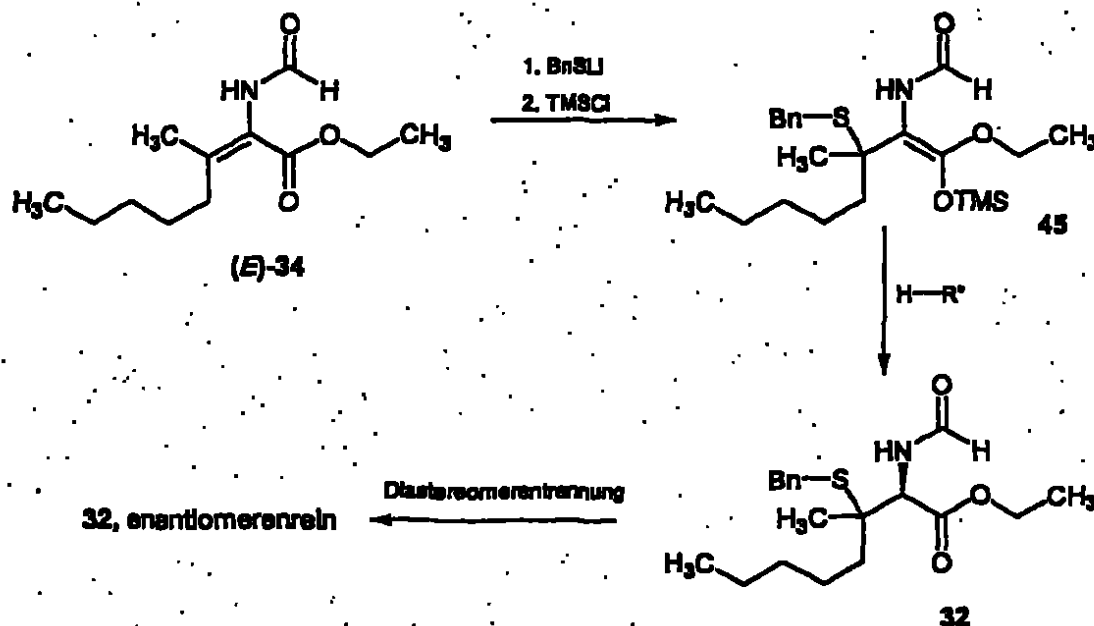
20

influence of the diether (S,S)-43 on the control of the reaction has yet been observable.

Example 7:

5 Use of TMSCl

Since the diastereomer separation developed in the present invention works well, the thiolate may be used stoichiometrically as shown in Example 5A and the adduct preferably scavenged with TMSCl as the enol ether 45.
Protonating this adduct 45 with a chiral proton donor R^*-H makes it possible to control the second centre (see Figure 27).



15 **Figure 27:** Control of a centre with subsequent separation of the diastereomers.

Key: Diastereomerentrennung = separation of the diastereomers;
enantiomerenrein = enantiomerically pure.

20 The two enantiomerically pure diastereomers formed may, as described, be separated by crystallisation. This type of control makes all four stereoisomers individually accessible.

232

Example 8:**Use of sterically demanding groups:**

A second possibility for controlling Michael addition is intramolecular control by sterically demanding groups, preferably the TBDMS group. These may be introduced enantioselectively using a method of D. Enders and B. Lohray^{[46], [47]}. The α -silyl ketone 47 produced starting from acetone (46) was then reacted with isocyanoacetic acid ethyl ester (38) to yield the 2-formylamino-3-methyl-4-(*t*-butyldimethylsilyl)-2-octenoic acid ethyl ester (**E**)-48 and (**Z**)-48 (see Figure 28).

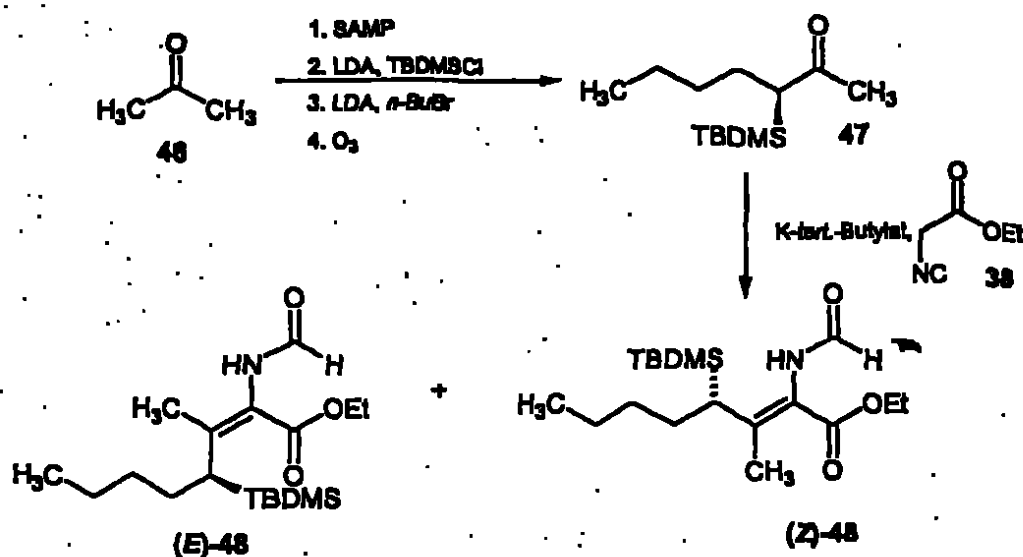


Figure 28: Introduction of the controlling TBDMS group.

15 Key: K-*tert*-Butylat = K *tert*-butylate

(**E**)-48 and (**Z**)-48 are then reacted with a thiol in a Michael addition, wherein the reaction is controlled by the TBDMS group and the (E/Z) isomers. The controlling TBDMS group may be removed again by the method of T. Otten^[12] with *n*-BuNF₄ / NH₄F / HF as the elimination reagent, the publication of T. Otten^[12] being part of the disclosure. This is another possibility for synthesising all four stereoisomers mutually independently.

Since the initially presented, alternative synthesis still also offers the possibility of asymmetric catalysis on protonation of the silyl enol ether 45, this route is the better alternative. The second alternative route may

5 possibly also suffer the problem of silyl group elimination, as the N-formyl group may sometimes also be eliminated under the elimination conditions to form the hydrofluoride.

10 **Example 8:**

Experimental conditions:

Comments on preparative operations

A) Protective gas method

15

All air- and moisture-sensitive reactions were performed under an argon atmosphere in evacuated, heat treated flasks sealed with septa.

20 Liquid components or components dissolved in solvent were added using plastic syringes fitted with V2A hollow needles. Solids were introduced through a countercurrent stream of argon.

25 **B) Solvents**

Solvent absolution was carried out on predried and prepurified solvents:

30	Tetrahydrofuran:	Four hours' refluxing over calcium hydride followed by distillation.
	Abs. tetrahydrofuran:	Two hours' refluxing of pretreated THF over sodium-lead alloy under argon followed by distillation.

- Dichloromethane:** Four hours' refluxing over calcium hydride followed by distillation through a 1 m packed column.
- Abs. dichloromethane:** Shaking of the pretreated dichloromethane with conc. sulfuric acid, neutralisation, drying, two hours' refluxing over calcium hydride under argon followed by distillation.
- 10 **Pentane:** Two hours' refluxing over calcium hydride followed by distillation through a 1 m packed column.
- Diethyl ether:** Two hours' refluxing over KOH followed by distillation through a 1 m packed column.
- 15 **Abs. diethyl ether:** Two hours' refluxing over sodium-lead alloy under argon followed by distillation.
- Toluene:** Two hours' refluxing over sodium wire followed by distillation through a 0.5 m packed column.
- 20 **Abs. toluene:** Two hours' refluxing over sodium-lead alloy followed by distillation.
- 25 **Methanol:** Two hours' refluxing over magnesium/magnesium methanolate followed by distillation.

C) Reagents used

- 30 **Argon:** Argon was purchased from Linde.
- n-Butyllithium:** n-BuLi was obtained as a 1.6 molar solution in hexane from Merck.
- (S,S)-(-)-1,2-diphenyl-**

235

1,2-ethanediol: was purchased from Aldrich.
Benzyl mercaptan: was purchased from Aldrich
Ethyl mercaptan: was purchased from Fluka.
2-Heptanone: was purchased from Fluka.

5

All remaining reagents were purchased from the companies Aldrich, Fluka, Merck and Acros or were available to the working group.

10 D) Reaction monitoring

Thin-layer chromatography was used for reaction monitoring and for detection after column chromatography (see section 3.1.5). TLC was performed on silica gel coated glass sheets
15 with a fluorescence indicator (Merck, silica gel 60, 0.25 mm layer). Detection was achieved by fluorescence quenching (absorption of UV light of a wavelength of 254 nm) and by dipping in Mostain reagent [5% solution of
(NH₄)₆Mo₇O₂₄ in 10% sulfuric acid (v/v) with addition of 0.3%
20 Ce(SO₄)₂] followed by heating in a stream of hot air.

E) Product purification

The substances were mainly purified by column
25 chromatography in glass columns with an integral glass frit and silica gel 60 (Merck, grain size 0.040-0.063 mm). An overpressure of 0.1-0.3 bar was applied. The eluents were generally selected such that the R_f value of the substance to be isolated was 0.35. The composition of the solvent
30 mixtures was measured volumetrically. The diameter and length of the column was tailored to the separation problem and the quantity of substance.

Some crystalline substances were also purified by recrystallisation in suitable solvents or mixtures.

F) Analysis

- 5 *HPLC_{preparative}* Gilson Abimed; column: Hibar® ready-to-use column (25 cm x 25 mm) from Merck and UV detector.
- HPLC_{analytical}*: Hewlett Packard, column: Daicel OD, UV detector
- 10 *¹H-NMR spectroscopy*: Varian GEMINI 300 (300 MHz) and Varian Inova 400 (400 MHz) with tetramethylsilane as internal standard.
- ¹³C-NMR spectroscopy*: Varian GEMINI 300 (75 MHz) and
- 15 Inova 400 (100 MHz) with tetramethylsilane as internal standard.
- 2D-NMR spectroscopy*: Varian Inova 400.
- Gas chromatography*: Siemens Sichromat 2 and 3; FID
- 20 detector, columns: OV-17-CB (fused silica, 25 m x 0.25 mm ID); CP-Sil-8 (fused silica, 30 m x 0.25 mm ID).
- IR spectroscopy*: a) Measurements of KBr pellets:
- 25 Perkin-Elmer FT/IR 1750.
- b) Measurements in solution: Perkin-Elmer FT/IR 1720 X.
- Mass spectroscopy*: Varian MAT 212 (EL 70 eV, CL 100 eV).
- 30 *Elemental analysis*: Heraeus CHN-O-Rapid, Elementar Vario EL.
- Melting points*: Tottoli melting point apparatus, Büchi 535.

237
239**G) Comments on analytical data**

Yields: The stated yields relate to the isolated, purified products

Boiling point/pressure: The stated boiling temperatures were measured inside the apparatus with mercury thermometers and are uncorrected. The associated pressures were measured with analogous sensors.

¹H-NMR spectroscopy: The chemical shifts δ are stated in ppm against tetramethylsilane as internal standard, and the coupling constants J are stated in hertz (Hz). The following abbreviations are used to describe signal multiplicity: s = singlet, d = doublet, t = triplet, q = quartet, quin = quintet, m = multiplet. cz denotes a complex zone of a spectrum. A prefixed br indicates a broad signal.

¹³C-NMR spectroscopy: The chemical shifts δ are stated in ppm with tetramethylsilane as internal standard.

de values: Diastereomeric excesses (de) are determined with the assistance of the ¹³C-NMR-spectra of the compounds. This method exploits the different shifts of diastereomeric compounds in the proton-decoupled ¹³C spectrum.

IR spectroscopy: The position of the absorption bands ($\tilde{\nu}$) is stated in cm⁻¹. The following abbreviations are used

to characterise the bands: vs = very strong, s = strong, m = moderate, w = weak, vw = very weak, br = broad.

5 **Gas chromatography:**

The retention time of the undecomposed compounds is stated in minutes. Details of measurement conditions are then listed: column used, starting temperature, temperature gradient, final temperature (in each case in °C) and the injection temperature T_i , if different from the standard temperature. (Sil 8: $T_i = 270^\circ\text{C}$, OV-17: $T_i = 280^\circ\text{C}$)

10

15

Mass spectroscopy:

The masses of the fragment ions (m/z) are stated as a dimensionless number, the intensity of which is a percentage of the base peak (rel. intensity). High intensity signals (> 5%) or characteristic signals are stated.

20

Elemental analysis:

Values are stated as mass percentages [%] of the stated elements. The samples were deemed authentic at $\Delta_{C,H,N} \leq 0.5\%$.

25

Example 10:

General procedures (GP)

30 **Preparation of glycine alkyl ester hydrochlorides [GP 1]**

1.2 equivalents of thionyl chloride are introduced into 0.6 ml of alcohol per mmol of glycine with ice cooling to -10°C . After removal of the ice bath, 1 equivalent of

glycine is added in portions. The mixture is stirred for 2 hours while being refluxed. After cooling to room temperature, the excess alcohol and the thionyl chloride are removed in a rotary evaporator. The resultant white solid is combined twice with the alcohol and the latter is again removed in the rotary evaporator in order to remove any adhering thionyl chloride completely.

Preparation of formylaminoacetic acid alkyl esters [GP 2]

10

1 equivalent of glycine alkyl ester hydrochloride is suspended in 0.8 ml of ethyl or methyl formate per mmol of glycine alkyl ester hydrochloride. 130 mg of toluenesulfonic acid are added per mol of glycine alkyl ester hydrochloride and the mixture is refluxed. 1.1 equivalents of triethylamine are now added dropwise to the boiling solution and the reaction solution is stirred overnight while being refluxed.

After cooling to RT, the precipitated ammonium chloride salt is filtered out, the filtrate is evaporated to approx. 20% of its original volume and cooled to -5°C. The reprecipitated ammonium chloride salt is filtered out, the filtrate evaporated and distilled at 1 mbar.

25 Preparation of isocyanoacetic acid alkyl ester [GP 3]

1 equivalent of formylaminoacetic acid alkyl ester and 2.7 equivalents of diisopropylamine are introduced into DCM (10 ml per mmol formylaminoacetic acid alkyl ester) and cooled to -3°C with an ice bath. 1.2 equivalents of phosphoryl chloride are then added dropwise and the mixture is then stirred for a further hour at this temperature. Once the ice bath has been removed and room temperature reached, the mixture is cautiously hydrolysed with 1 ml of

240²⁴²

20% sodium carbonate solution per mmol of formylaminoacetic acid alkyl ester. After approx. 20 min, vigorous foaming is observed and the flask has to be cooled with ice water. After 60 minutes' stirring at RT, further water (1 ml per 5 mmol of formylaminoacetic acid alkyl ester) and DCM (0.5 ml per mmol formylaminoacetic acid alkyl ester) are added. The phases are separated and the organic phase is washed twice with 5% Na₂CO₃ solution and dried over MgSO₄. The solvent is removed in a rotary evaporator and the remaining brown oil 10 is distilled.

Preparation of (E)- and (Z)-2-formylamino-3-dialkyl-2-propenoic acid alkyl esters [GP4]

15 1.05 equivalents of potassium tert.-butanol in 0.7 ml of THF per mmol of isocyanoacetic acid alkyl ester are cooled to -78°C. To this end, a solution prepared from 1.0 equivalent of isocyanoacetic acid alkyl ester in 0.25 ml of THF per mmol is slowly added and the mixture is stirred at 20 this temperature for 30 min (→ pink-coloured suspension). A solution of 1.0 equivalent of ketone in 0.125 ml of THF per mmol is now added dropwise. After 30 minutes' stirring at -78°C, the temperature is raised to RT (1 h) and 1.05 equivalents of glacial acetic acid are added in a single 25 portion (yellow solution) and the mixture is stirred for a further 20 minutes. The solvent is removed in a rotary evaporator (40°C bath temperature). The crude product is obtained as a solid. The solid is suspended in 1.5 ml of diethyl ether per mmol and 0.5 ml water is added per 30 equivalent. The clear phases are separated and the aqueous phase extracted twice with diethyl ether. The combined organic phases are washed with saturated NaHCO₃ solution and dried over MgSO₄. After removal of the solvent, a waxy solid

is obtained. The (E) and (Z) products can be separated by chromatography with diethyl ether/pentane (4:1) as eluent.

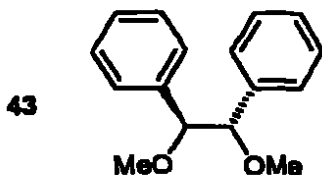
5 **Preparation of 2-formylamino-3-dialkyl-3-alkylsulfanylpropanoic acid alkyl ester [GP5]**

0.1 equivalents of butyllithium are introduced into 50 ml of THF per mmol and are cooled to 0°C. 10 equivalents of the mercaptan are now added dropwise. After 20 minutes' stirring, the solution is cooled to a temperature between -40 and 0°C and 1 equivalent of the 2-formylamino-3-dialkyl-2-propenoic acid alkyl ester in 5 ml of THF per mmol is slowly added. The mixture is stirred at the established temperature for 2 h and the temperature is then raised to 0°C and the mixture hydrolysed with 5% sodium hydroxide solution. The phases are separated and the aqueous phase is extracted twice with DCM. The combined organic phases are dried over MgSO₄ and the solvent is removed in a rotary evaporator. The mercaptan, which was introduced in excess, may be separated by means of chromatography with DCM/diethyl ether (6:1) as eluent.

Example 11:

25 **Special procedures and analytical data**

A) (S,S)-(-)-1,2-dimethoxy-1,2-diphenylethane ((S,S)-43)



M = 242.32 g/mol

30

242

140 mg of NaH (60% in paraffin) are washed three times with pentane and dried under a high vacuum. The resultant material is then suspended in 5 ml of abs. THF. 250 mg (1.17 mmol) of (S,S)-(-)-2,2-diphenyl-2,2-ethanediol (42) dissolved in 3 ml of THF are now added dropwise. After the addition, the mixture is stirred for 30 minutes while being refluxed and is then cooled to 5°C. 310 mg of dimethyl sulfate are slowly added dropwise and the mixture is stirred for a further 30 min with ice cooling. The ice bath is removed and the reaction mixture raised to RT, wherein a viscous white solid is obtained which is stirred overnight at RT. The reaction is terminated by the addition of 5 ml of saturated NH₄Cl solution. The phases are separated and the aqueous phase is extracted twice with diethyl ether. The combined organic phases are washed first with saturated NaHCO₃ solution and then with brine and dried over MgSO₄. After removal of the solvent in a rotary evaporator, a colourless solid is obtained which is recrystallised in pentane (at -22°C). The dimethyl ether is now obtained in the form of colourless needles.

Yield: 204 mg (0.84 mmol, 72% of theory)
mp: 98.5°C (Lit.: 99-100°C) ^[39]
GC: R_t = 3.08 min (OV-17, 160-10-260)

25

¹H-NMR spectrum (400 MHz, CDCl₃):

δ = 7.15 (m, 6 H, H_{Ar}), 7.00 (m, 4 H, H_{Ar}), 4.31 (s, 2 H, CHOCH₃), 3.27 (s, 6 H, CH₃) ppm.

30 **¹³C-NMR spectrum** (100 MHz, CDCl₃):

δ = 138.40 (C_{Ar}, quart.), 128.06 (4xHC_{Ar}), 127.06 (HC_{Ar}, para), 87.98 (CH₃), 57.47 (HCOCH₃) ppm.

IR spectrum (KBr pellet):

243

$\tilde{\nu}$ = 3448 (br m), 3082 (vw), 3062 (m), 3030 (s), 2972 (s),
 2927 (vs), 2873 (s), 2822 (vs), 2583 (vw), 2370 (vw), 2179
 (vw), 2073 (vw), 1969 (br m), 1883 (m), 1815 (m), 1760 (w),
 1737 (vw), 1721 (vw), 1703 (w), 1686 (vw), 1675 (vw), 1656
 5 (w), 1638 (vw), 1603 (m), 1585 (w), 1561 (w), 1545 (w),
 1525 (vw), 1492 (s), 1452 (vs), 1349 (s), 1308 (m), 1275
 (w), 1257 (vw), 1215 (vs), 1181 (m), 1154 (m), 1114 (vs),
 1096 (vs), 1028 (m), 988 (s), 964 (s), 914 (m), 838 (s),
 768 (vs), 701 (vs), 642 (m), 628 (s), 594 (vs), 515 (s)
 10 [cm⁻¹].

Mass spectrum (Cl, isobutane):

M/z [%] = 212 (M⁺ + 1 - OMe, 16), 211, (M⁺ - MeOH, 100), 165
 (M⁺ - Ph, 2), 121 ($\frac{1}{2}$ M⁺, 15), 91 (Bn⁺, 3), 85 (M⁺ - 157, 8),
 15 81 (M⁺ - 161, 7), 79 (M⁺ - 163, 6), 71 (M⁺ - 171, 8).

Elemental analysis:

calc.: C = 79.31 H = 7.49

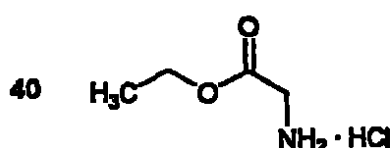
fd.: C = 79.12 H = 7.41

20

All other analytical data are in line with literature
 values [34].

B) Glycine ethyl ester hydrochloride (40)

25



M = 139.58 g/mol

In accordance with GP 1, 1000 ml of ethanol are reacted
 30 with 130 g (1.732 mol) of glycine 39 and 247.3 g (2.08 mol)
 of thionyl chloride. After recrystallisation from ethanol,

a colourless, acicular solid is obtained, which is dried under a high vacuum.

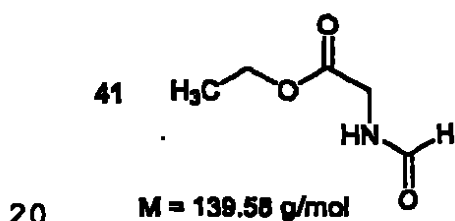
Yield: 218.6g (1.565 mol, 90.4% of theory)
5 **GC:** $R_t = 1.93$ min (OV-17, 60-10-260)
mp.: 145°C (Lit.: 144°C) [48]

^1H -NMR spectrum (300 MHz, CD_3OD):
 $\delta = 4.30$ (q, $J = 7.14$, 2 H, OCH_2), 3.83 (s, 2 H, H_2CNH_2),
10 1.32 (tr, $J = 7.14$, 3 H, CH_3) ppm.

^{13}C -NMR spectrum (75 MHz, CD_3OD):
 $\delta = 167.53$ ($\text{C}=\text{O}$), 63.46 (OCH_2), 41.09 (H_2CNH_2), 14.39 (CH_3)
ppm.

15 All other analytical data are in line with literature values [48].

C) *N*-formyl glycine ethyl ester (41)



In accordance with GP 2, 218 g (1.553 mol) of glycine ethyl ester hydrochloride 40, 223 mg of toluenesulfonic acid and 178 g of triethylamine are reacted in 1.34 l of ethyl
25 formate. After distillation at 1 mbar, a colourless liquid is obtained.

Yield: 184.0 g (1.403 mol, 90.3% of theory)
GC: $R_t = 6.95$ min (CP-Sil 8, 60-10-300)
30 **bp.:** 117°C/1 mbar (Lit.: 119 - 120°C/1 mbar) [49]

245

A rotameric ratio of 94:6 around the N-CHO bond is obtained.

5 ¹H-NMR spectrum (400 MHz, CDCl₃):

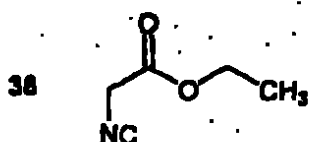
δ = 8.25, 8.04 (s, d, J = 11.81, 0.94 H, 0.06 H, HC=O), 4.22 (dq, J = 7.14, 3.05, 2 H, OCH₂), 4.07 (d, J = 5.50, 2 H, H₂CC=O), 1.29 (tr, J = 7.14, 3 H, CH₃) ppm.

10 ¹³C-NMR spectrum (100 MHz, CDCl₃):

δ = 169.40 (OC=O); 161.43 (HC=O), 61.55 (OCH₂), 39.90 (H₂CNH₂), 14.10 (CH₃) ppm.

All other analytical data are in line with literature values [49].

D) Isocyanoacetic acid ethyl ester (38)



M = 113.12 g/mol

20

In accordance with GP 3, 50 g (381 mmol) of formyl glycine ethyl ester 41, 104 g (1.028 mol) of diisopropylamine and 70.1 g (457 mmol) of phosphoryl chloride are reacted in 400 ml of DCM. After distillation at 5 mbar a slightly yellow liquid is obtained.

25

Yield: 34.16g (302 mmol, 79.3% of theory)

GC: R_t = 1.93 min (OV-17, 50-10-260)

bp.: 77°C/5 mbar (Lit.: 89-91°C/20 mbar) [50]

30

¹H-NMR spectrum. (300 MHz, CDCl₃):

$\delta = 4.29$ (q, $J = 7.14$, 2 H, OCH_2), 4.24 (d, $J = 5.50$, 2 H, $\text{H}_2\text{CC=O}$), 1.33 (tr, $J = 7.14$, 3 H, CH_3) ppm.

^{13}C -NMR spectrum (75 MHz, CDCl_3):

5 $\delta = 163.75$ (OC=O), 160.87 (NC), 62.72 (OCH_2), 43.58 (H_2CNH_2), 14.04 (CH_3) ppm.

IR-spectrum (capillary):

10 $\tilde{\nu} = 2986$ (s), 2943 (w), 2426 (br vw), 2164 (vs, NC), 1759 (vs, C=O), 1469 (w), 1447 (w), 1424 (m), 1396 (vw), 1375 (s), 1350 (s), 1277 (br m), 1213 (vs), 1098 (m), 1032 (vs), 994 (m), 937 (vw), 855 (m), 789 (br m), 722 (vw), 580 (m), 559 (w) [cm^{-1}].

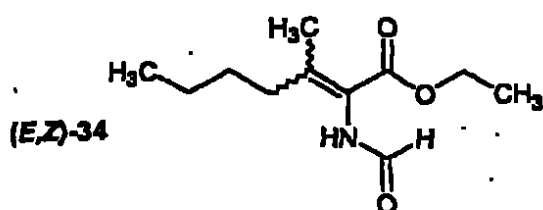
15 Mass spectrum (Cl, isobutane):

M/z [%] = 171 (M^+ + isobutane, 6), 170 (M^+ + isobutane -1, 58), 114 (M^+ + 1, 100), 113 (M^+ , 1), 100 (M^+ - 13, 2), 98 (M^+ - CH_3 , 2), 87 (M^+ - C_2H_5+1 , 1), 86 (M^+ - C_2H_5 , 18), 84 (M^+ - 29, 2).

20

All other analytical data are in line with literature values [50].

25 **E) (E)- and (Z)-2-formylamino-3-methyl-2-octenoic acid ethyl ester ((E,Z)-34)**



$M = 227.31$ g/mol

30 According to GP 4, 15 g (132 mmol) of isocyanoacetic acid ethyl ester 38, 15.6 g (139 mmol) of potassium tert.-

butanolate, 15.1 g (132 mmol) of 2-heptanone 37 and 8.35 g (139 mmol) of glacial acetic acid are reacted.

The (E) and (Z) products are separated from one another by chromatography with diethyl ether/pentane (4:1) as eluent:

5

Yield: 11.52 g (50.7 mmol, 38.0% of theory)
(Z) product

9.07 g (39.9 mmol, 30.2% of theory)

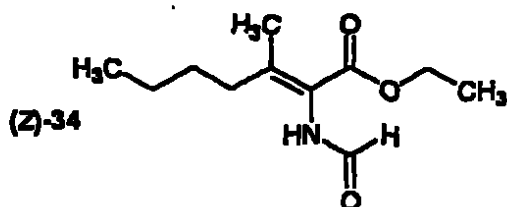
(E) product

10

1.32 g (5.8 mmol, 4.4% of theory)

mixed fraction

**F) (Z)-2-formylamino-3-methyl-2-octenoic acid ethyl ester
(Z)-34**



15

GC: $R_t = 12.96$ min (CP-Sil 8, 80-10-300)

mp.: 57°C (colourless, amorphous)

TLC: $R_f = 0.32$ (ether:pentane - 4:1)

$R_f = 0.34$ (DCM:ether - 4:1)

20

A rotameric ratio of 65:35 around the N-CHO bond is obtained.

$^1\text{H-NMR}$ spectrum (400 MHz, CDCl_3):

25 $\delta = 8.21, 7.95$ (d, d, $J = 1.38, 11.40, 0.65, 0.35$ H, HC=O),
6.80, 6.69 (br s, br d, $J = 11.40, 0.65, 0.35$ H, HN), 4.22
(dq, $J = 1.10, 7.14, 2$ H, OCH_2), 2.23 (dtr, $J = 7.97$,
38.73, 2 H, C=CCH_2), 2.20 (dd, $J = 1.10, 21.7, 3$ H, C=CCH_3),
1.45 (dquin, $J = 1.25, 7.97, 2$ H, CCH_2CH_2), 1.30 (dquin, $J =$
30 4.12, 7.14, 4 H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$), 1.30 (m, 3 H, OCH_2CH_3), 0.89
(tr, $J = 7.00, 3$ H, CH_2CH_3) ppm.

248-250

 ^{13}C -NMR spectrum (100 MHz, CDCl_3):

δ = 164.82, 164.36 ($\text{OC}=\text{O}$), 159.75 ($\text{HC}=\text{O}$), 152.72, 150.24 ($\text{C}=\text{CNH}$), 120.35, 119.49 ($\text{C}=\text{CCH}_3$), 61.11, 60.89 (OCH_2),
 5 35.82, 35.78 (CH_2), 31.80, 31.72 (CH_2), 27.21, 26.67 (CH_2),
 22.45, 22.42 (CH_2), 19.53, 19.17 ($\text{C}=\text{CCH}_3$), 14.18 (OCH_2CH_3),
 13.94, 13.90 (CH_2CH_3) ppm.

IR spectrum (KBr pellet):

10 $\tilde{\nu}$ = 3256 (vs), 2990 (w), 2953 (w), 2923 (m), 2872 (w), 2852
 (w), 2181 (br vw), 1711 (vs, $\text{C}=\text{O}$), 1659 (vs, $\text{OC}=\text{O}$), 1516
 (s), 1465 (s), 1381 (s), 1310 (vs), 1296 (vw), 1269 (m),
 1241 (s), 1221 (s), 1135 (w), 1115 (vw), 1032 (vs), 1095
 (s), 1039 (m), 884 (m), 804 (m), 727 (vw), 706 (vw), 590
 15 (w), 568 (vw) [cm^{-1}].

Mass spectrum (EI, 70 eV):

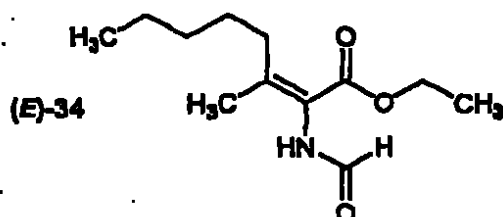
M/z [%] = 227 (M^+ , 19), 182 ($\text{M}^+ - \text{EtOH} + 1$, 24), 181 ($\text{M}^+ -$
 EtOH , 100) 170 ($\text{M}^+ - 57$, 9), 166 ($\text{M}^+ - 61$, 8), 156 ($\text{M}^+ - 71$,
 20 5), 154 ($\text{M}^+ - \text{HCO}_2\text{Et} + 1$, 6), 153 ($\text{M}^+ - \text{HCO}_2\text{Et}$, 13), 152 ($\text{M}^+ -$
 $\text{HCO}_2\text{Et} - 1$, 13), 142 ($\text{M}^+ - 85$, 15), 139 ($\text{M}^+ - \text{HCO}_2\text{Et} - \text{CH}_3 + 1$,
 8), 138 ($\text{M}^+ - \text{HCO}_2\text{Et} - \text{CH}_3$, 65), 126 ($\text{M}^+ - \text{HCO}_2\text{Et} - \text{CHO} + 2$,
 16), 125 ($\text{M}^+ - \text{HCO}_2\text{Et} - \text{CHO} + 1$, 34), 124 ($\text{M}^+ - \text{HCO}_2\text{Et} - \text{CHO}$,
 51), 114 ($\text{M}^+ - 113$, 36), 111 ($\text{M}^+ - \text{HCO}_2\text{Et} - \text{HNCHO} + 1$, 17),
 25 110 ($\text{M}^+ - \text{HCO}_2\text{Et} - \text{HNCHO}$, 36), 109 ($\text{M}^+ - \text{HCO}_2\text{Et} - \text{HNCHO} - 1$,
 20), 108 ($\text{M}^+ - \text{HCO}_2\text{Et} - \text{HNCHO} - 2$, 10), 98 ($\text{M}^+ - 129$, 6), 97
 ($\text{M}^+ - 130$, 9), 96 ($\text{M}^+ - 131$, 12), 82 ($\text{M}^+ - 145$, 10), 68 ($\text{M}^+ -$
 159, 48), 55 ($\text{M}^+ - 172$, 12).

30 Elemental analysis:

calc.: C = 63.41 H = 9.31 N = 6.16
 fd.: C = 63.51 H = 9.02 N = 6.15

249⁴⁵

G) (E)-2-formylamino-3-methyl-2-octenoic acid ethyl ester
 ((E)-34)



GC:	R _t = 13.71 min	(CP-Sil 8, 80-10-300)
5 mp.:	53°C	(colourless, amorphous)
TLC:	R _f = 0.20	(ether:pentane - 4:1)
	R _f = 0.26	(DCM:ether - 4:1)

A rotameric ratio of 65:35 around the N-CHO bond is
 10 obtained.

¹H-NMR spectrum (400 MHz, CDCl₃):

δ = 8.16, 7.96 (dd, J = 1.64, 11.68, 0.65, 0.35 H, HC=O),
 6.92, 6.83 (br s, br d, J = 11.68, 0.65, 0.35 H, HN), 4.23
 15 (dq, J = 0.82, 7.14, 2 H, OCH₂), 2.56 (dtr, J = 7.96, 18.13,
 2 H, C=CCH₂), 1.90 (dd, J = 0.55, 39.55, 3 H, C=CCH₃), 1.51
 (m, 2 H, CCH₂CH₂), 1.32 (dquin, J = 2.48, 7.14, 4 H,
CH₃CH₂CH₂), 1.32 (m, 3 H, OCH₂CH₃), 0.90 (dtr, J = 3.57,
 7.14, 3 H, CH₂CH₃) ppm.

20

¹³C-NMR spectrum (100 MHz, CDCl₃):

δ = 164.75, 164.14 (OC=O), 158.96 (HC=O), 151.38, 150.12
 (C=CNH), 120.74, 119.48 (C=CCH₃), 61.10, 60.90 (OCH₂), 35.59
 (CH₂), 31.90 (CH₂), 28.09, 28.04 (CH₂), 22.48 (CH₂), 20.89
 25 (C=CCH₃), 14.17 (OCH₂CH₃), 13.99 (CH₂CH₃) ppm.

IR spectrum (KBr pellet):

$\tilde{\nu}$ = 3276 (vs), 2985 (w), 2962 (w), 2928 (m), 2859 (m), 2852
 (w), 1717 (vs, C=O), 1681 (s, OC=O), 1658 (vs, OC=O), 1508
 30 (s), 1461 (s), 1395 (s), 1368 (vw), 1301 (vs), 1270 (w),

1238 (m), 1214 (s), 1185 (m), 1127 (m), 1095 (s), 1046 (m),
1027 (w), 932 (m), 886 (s), 793 (m), 725 (br s), 645 (m),
607 (m), 463 (w) [cm⁻¹].

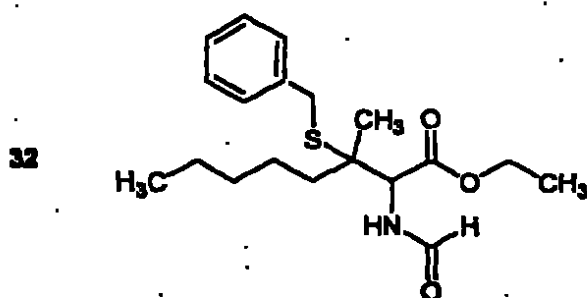
5 **Mass spectrum** (EI, 70 eV):

M/z [%] = 227 (M⁺, 19), 182 (M⁺ - EtOH + 1, 20), 181 (M⁺ -
EtOH, 100), 170 (M⁺ - 57, 8), 166 (M⁺ - 61, 8), 156 (M⁺ -
71, 7), 154 (M⁺ - HCO₂Et + 1, 6), 153 (M⁺ - HCO₂Et, 14), 152
(M⁺ - HCO₂Et - 1, 12), 142 (M⁺ - 85, 151), 139 (M⁺ - HCO₂Et -
10 CH₃ + 1, 8), 138 (M⁺ - HCO₂Et - CH₃, 58), 126 (M⁺ - HCO₂Et -
CHO + 2, 13), 125 (M⁺ - HCO₂Et - CHO + 1, 32), 124 (M⁺ - HCO₂Et
- CHO, 46), 114 (M⁺ - 113, 31), 111 (M⁺ - HCO₂Et - HNCHO + 1,
16), 110 (M⁺ - HCO₂Et - HNCHO, 34), 109 (M⁺ - HCO₂Et - HNCHO
- 1, 18), 108 (M⁺ - HCO₂Et - HNCHO - 2, 9), 98 (M⁺ - 129, 5),
15 97 (M⁺ - 130, 7), 96 (M⁺ - 131, 11), 93 (M⁺ - 134, 7), 82 (M⁺
- 145, 9), 69 (M⁺ - 158, 6), 68 (M⁺ - 159, 43), 55 (M⁺ -
172, 10).

Elemental analysis:

20 calc.: C = 63.41 H = 9.31 N = 6.16
fd.: C = 63.23 H = 9.38 N = 6.10

**H) 3-Benzylsulfanyl-2-formylamino-3-methyloctanoic acid
ethyl ester (32)**



M = 351.51 g/mol

According to GP 5, 0.28 ml (0.44 mmol) of n-butyllithium,
5.5 g (44 mmol) of benzyl mercaptan 35 and 1 g (4.4 mmol)
of 2-formylamino-3-methyl-2-octenoic acid ethyl ester (34)

are reacted in 40 ml of abs. THF ($-78^{\circ}\text{C} \rightarrow \text{RT}$). The resultant colourless oil is purified by column chromatography with DCM/ether (6:1), wherein a colourless, high viscosity oil is obtained.

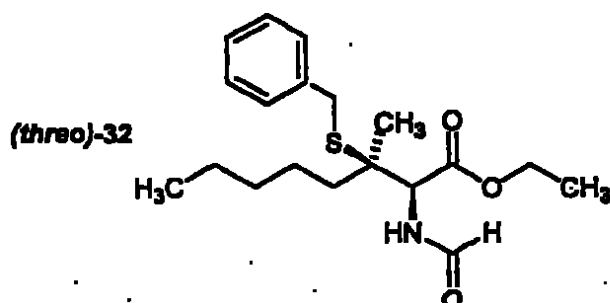
5

Yield: 1.51 g (43 mmol, 98% of theory)
TLC: $R_f = 0.51$ (DCM:ether - 6:1)

The resultant diastereomers may be separated from one another by preparative HPLC or by crystallisation in pentane/ethanol (10:1).

10

J) threo Diastereomer ((threo)-32):



mp.: 75°C (colourless, acicular, crystalline)
de: $> 96\%$ (according to ^{13}C -NMR)
HPLC_{prep.}: 19.38 min (ether:pentane - 85:15)

A rotameric ratio of 91:9 around the N-CHO bond is obtained.

20

^1H -NMR spectrum (400 MHz, CDCl_3):

$\delta = 8.22, 7.98$ (s, d, $J = 11.54$, 0.91, 0.09 H, HC=O), 7.21 - 7.32 (cz, 5 H, CH_{ar}), 6.52, 6.38 (dm, $J = 8.66$, 0.91, 0.09 H, HN), 4.74 (d, $J = 8.66$, 1 H, CHNH), 4.24 (ddq, $J = 17.85, 10.71, 7.14$, 2 H, OCH_2), 3.71 (s, 2 H, SCH_2), 1.56 (m, 3H, SCCH_3), 1.45 (dquin, 1.25, 7.97, 2 H, CCH_2CH_2), 1.20 - 1.45 (cz, 11 H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2 + \text{OCH}_2\text{CH}_3$), 0.89 (dtr, $J = 3.3, 7.00$, 3 H, CH_2CH_3) ppm.

25

252-854

¹³C-NMR spectrum (100 MHz, CDCl₃):

δ = 170.37 (OC=O), 160.90 (HC=O), 137.31 (C_{Ar}, quart.), 129.31 (HC_{Ar}), 128.81 (HC_{Ar}), 127.41 (HC_{Ar}, para), 61.94 (OCH₂), 57.00 (CHNH), 52.30 (CS), 38.59 (CH₂), 33.31 (CH₂), 32.42 (CH₂), 24.00 (CH₂), 22.92 (CH₂), 22.51 (SCCH₃), 14.54 (OCH₂CH₃), 14.42 (CH₂CH₃) ppm.

IR spectrum (KBr pellet):

10 $\tilde{\nu}$ = 3448 (m), 3184 (br vs), 3031 (m), 2975 (m), 2929 (s), 2899 (w), 2862 (m), 1954 (w), 1734 (vs, C=O), 1684 (vs, OC=O), 1601 (w), 1561 (s), 1495 (m), 1468 (s), 1455 (m), 1296 (vw), 1441 (w), 1381 (vs), 1330 (s), 1294 (m), 1248 (s), 1195 (vs), 1158 (w), 1126 (s), 1096 (s), 1070 (w), 15 1043 (vw), 1028 (w), 1008 (s), 958 (m), 919 (w), 854 (s), 833 (m), 783 (s), 715 (vs), 626 (vw), 626 (m), 567 (vw) 483 (s) [cm⁻¹].

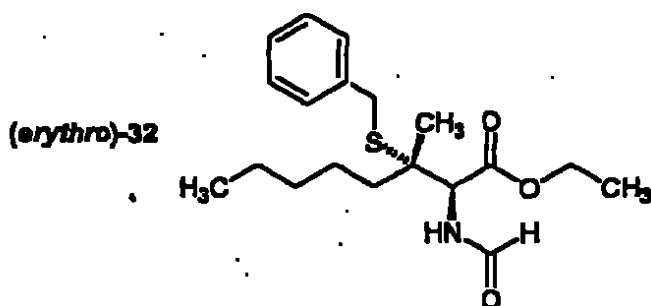
Mass spectrum (EI, 70 eV):

20 M/z [%] = 351 (M⁺, 1), 324 (M⁺ - C₂H₅, 1), 306 (M⁺ - C₂H₅OH - 1, 1), 278 (M⁺ - 73, 1), 250 (M⁺ - HCO₂Et - HCO, 1), 223 (M⁺ - 128, 5), 222 (M⁺ - 129, 16), 221 (M⁺ - EtO₂CCHNHCHO, 100), 184 (M⁺ - 167, 6), 91 (M⁺ - 260, 71).

25 Elemental analysis:

calc.: C = 64.92 H = 8.32 N = 3.98

fd.: C = 64.88 H = 8.40 N = 3.92

K) erythro Diastereomer ((erythro)-32):

Clear, oily liquid

de: 82% (according to ^{13}C -NMR)

5 HPLC_{prep.}: 20.61 min (ether: pentane - 85:15)

A rotameric ratio of 91:9 around the N-CHO bond is obtained.

10 ^1H -NMR spectrum (400 MHz, CDCl_3):

δ = 8.22, 7.97 (s, d, J = 11.54, 0.91, 0.09 H, $\text{HC}=\text{O}$), 7.20 - 7.34 (cz, 5 H, CH_{ar}), 6.61, 6.43 (br dm, J = 9.34, 0.91, 0.09 H, HN), 4.74 (d, J = 9.34, 1 H, CHNH), 4.24 (ddq, J = 17.85, 10.71, 7.14, 2 H, OCH_2), 3.77 (d, J = 11.53, 1 H, SCHH), 3.69 (d, J = 11.53, 1 H, SCHH), 1.70 (m, 2 H, CH_2), 1.52 (m, 2 H, CH_2), 1.17-1.40 (cz, 10 H, $\text{CH}_3\text{C} + 2 \times \text{CH}_2 + \text{OCH}_2\text{CH}_3$), 0.90 (tr, J = 7.14, 3 H, CH_2CH_3) ppm.

^{13}C -NMR spectrum (100 MHz, CDCl_3):

20 δ = 169.87 ($\text{OC}=\text{O}$), 160.49 ($\text{HC}=\text{O}$), 137.05 (C_{Ar} , quart.), 128.91 (HC_{Ar}), 128.40 (HC_{Ar}), 126.99 (HC_{Ar} , para), 61.52 (OCH_2), 56.81 (CHNH), 51.91 (CS), 37.51 (CH_2), 32.83 (CH_2), 32.13 (CH_2), 23.65 (CH_2), 23.19 (CH_2), 22.55 (SCCH_3), 14.11 (OCH_2CH_3), 14.03 (CH_2CH_3) ppm.

25

IR-spectrum (capillary):

$\tilde{\nu}$ = 3303 (br vs), 3085 (vw), 3062 (w), 3029 (m), 2956 (vw), 2935 (vw), 2870 (w), 2748 (w), 1949 (br w), 1880 (br w), 1739 (vs, C=O), 1681 (vs, OC=O), 1603 (m), 1585 (vw), 1496 (br vs), 1455 (vs), 1381 (br vs), 1333 (s), 1197 (br vs), 1128 (w), 1095 (m), 1070 (s), 1030 (vs), 971 (br w), 918 (m), 859 (s), 805 (vw), 778 (m), 714 (vs), 699 (vw), 621 (w), 569 (w) 484 (s) [cm^{-1}].

Mass spectrum (EI, 70 eV):

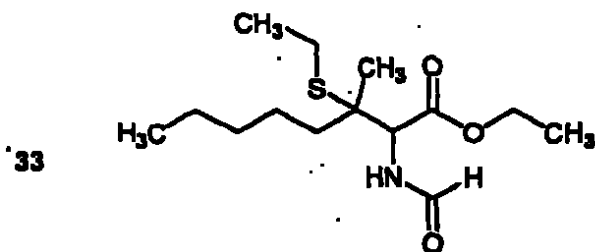
10 M/z [%] = 351 (M^+ , 1), 324 ($M^+ - \text{C}_2\text{H}_5$, 1), 306 ($M^+ - \text{C}_2\text{H}_5\text{OH}-1$, 1), 278 ($M^+ - 73$, 1), 250 ($M^+ - \text{HCO}_2\text{Et} - \text{HCO}$, 1), 223 ($M^+ - 128$, 6), 222 ($M^+ - 129$, 17), 221 ($M^+ - \text{EtO}_2\text{CCHNHCHO}$, 100), 184 ($M^+ - 167$, 6), 91 ($M^+ - 260$, 70).

15 **Elemental analysis:**

calc.: C = 64.92 H = 8.32 N = 3.98

fd.: C = 64.50 H = 8.12 N = 4.24

20 **1) 3-Ethylsulfanyl-2-formylamino-3-methyloctanoic acid ethyl ester (33)**



$M = 289.44 \text{ g/mol}$

According to GP 5, 0.28 ml (0.44 mmol) of n-butyllithium, 2.73 g (4.4 mmol) of ethyl mercaptan 36 and 1 g (4.4 mmol) of (E)-2-formylamino-3-methyl-2-octenoic acid ethyl ester (E)-34 are reacted in 40 ml of abs. THF ($-78^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$). A colourless oil is obtained, which is purified by column chromatography with DCM/ether (6:1). The product is obtained as a colourless, viscous oil.

Yield: .1.05 g (36.3 mmol, 82% of theory)
de: 14% (according to ^1H - and ^{13}C -NMR)
TLC: $R_f = 0.49$ (DCM:ether - 4:1)

5

A rotameric ratio of 91:9 around the N-CHO bond is obtained.

^1H -NMR spectrum (400 MHz, CDCl_3 , diastereomer mixture):

10 $\delta = 8.26$ (s, 0.91 H, HC=O), 8.02 (d, $J = 11.82 + d$, $J = 11.81$, 0.09 H, HC=O), 6.79 (d, $J = 9.34 + d$, $J = 8.71$, 0.91 H, HN), 6.55 (m, 0.09 H, HN), 4.77 (d, $J = 9.34$, 0.57 H, CHNH), 4.64 (d, $J = 8.71$, 0.43 H, CHNH), 4.22 (m, 2 H, OCH_2), 2.50 (m, 2 H, SCH_2), 1.43-1.73 (cz, 4H, 2 x CH_2),
15 1.20 - 1.37 (cz, 10 H), 1.18 (tr, $J = 7.42 + \text{tr}$, $J = 7.00$, 3H, SCH_2CH_3), 0.90 (dtr, $J = 4.71$, 7.14, 3H, CH_2CH_3) ppm.

^{13}C -NMR spectrum (100 MHz, CDCl_3 , diastereomer mixture):

$\delta = 170.36$, 170.25 (OC=O), 160.98, 160.93 (HC=O), 61.74,
20 61.70 (OCH_2), 57.15, 57.02 (CHNH), 51.19 (SC_{quart}), 38.66, 37.86 (CH_2), 32.51, 32.42 (CH_2), 23.94 (CH_2), 23.45, 22.50 (SCCH_3), 22.90, 22.85 (CH_2), 22.17, 22.11 (CH_2), 14.44, 14.41 (OCH_2CH_3), 14.38, 14.36 (SCH_2CH_3), 14.27, 14.25 (CH_2CH_3) ppm.

25

IR-spectrum(capillary):

$\tilde{\nu} = 3310$ (br s), 2959 (s), 2933 (vs), 2871 (s), 2929 (s), 2746 (br w), 1739 (vs, C=O), 1670 (vs, OC=O), 1513 (br s), 1460 (m), 1468 (m), 1381 (s), 1333 (m), 1298 (vw), 1262
30 (w), 1196 (vs), 1164 (vw), 1127 (m), 1096 (m), 1070 (w), 1030 (s), 978 (w), 860 (m), 833 (m), 727 (br m) [cm^{-1}].

Mass spectrum (EI, 70 eV):

256-258

M/z [%] = 289 (M^+ , 1), 260 ($M^+ - C_2H_5$, 1), 244 ($M^+ - C_2H_5OH - 1$, 1), 228 ($M^+ - SC_2H_5$, 1), 188 ($M^+ - HCO_2Et - HCO$, 1), 161 ($M^+ - 128$, 5), 160 ($M^+ - 129$, 11), 159 ($M^+ - EtO_2CCHNHCHO$, 100), 97 ($M^+ - 192$, 11), 89 ($M^+ - 200$, 11), 75 ($M^+ - 214$, 5), 55 ($M^+ - 214$, 14).

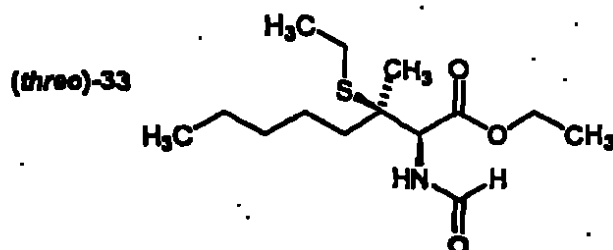
Elemental analysis:

calc.: C = 58.10 H = 9.40 N = 4.84

fd.: C = 57.97 H = 9.74 N = 5.13

10

The *threo* diastereoisomer (*threo*)-33 could be obtained in elevated purity by 30 days' crystallisation in pentane/ethanol:

15 **M) *threo* Diastereomer ((*threo*)-33):**

de: 86% (according to ^{13}C -NMR)

mp: 45.5°C (colourless, crystalline)

20

A rotameric ratio of 91:9 around the N-CHO bond is obtained.

 1H -NMR spectrum (300 MHz, $CDCl_3$):

25 δ = 8.26, 8.01 (br s, dd, J = 11.81 Hz, 0.91, 0.09 H, $\underline{HC=O}$), 6.61, 6.40 (dm, J = 9.06, 0.91, 0.09 H, $\underline{HN}$), 4.77 (d, J = 9.34, 0.57 Hz, $\underline{CHNH}$), 4.22 (ddq, J = 7.14, 10.72, 17.79, 2 H, $\underline{OCH_2}$), 2.50 (ddq, J = 7.42, 10.72, 27.36, 2 H, $\underline{SCH_2}$), 1.42 - 1.76 (cz, 4 H, 2 x $\underline{CH_2}$), 1.24-1.38 (cz, 10 H), 1.18

257

(dtr, $J = 3.3, 7.42, 3 \text{ H, SCH}_2\text{CH}_3$), 0.90 (tr, $J = 7.14, 3 \text{ H, CH}_2\text{CH}_3$) ppm.

^{13}C -NMR spectrum (75 MHz, CDCl_3):

5 $\delta = 170.13$ (OC=O), 160.71 (HC=O), 61.50 (OCH_2), 56.85 (CHNH), 50.97 ($\text{SC}_{\text{quart.}}$), 37.64 (CH_2), 32.22 (CH_2), 23.66 (CH_2), 23.47 (SCCH_3), 22.60 (CH_2), 21.81 (CH_2), 14.09 (OCH_2CH_3), 14.07 (SCH_2CH_3), 13.93 (CH_2CH_3) ppm.

10 **IR spectrum** (KBr pellet):

$\tilde{\nu} = 3455$ (m), 3289 (br s), 3036 (w), 2981 (s), 2933 (vs), 2860 (vs), 2829 (s), 2755 (br m), 2398 (vw), 2344 (vw), 2236 (vw), 2062 (w), 1737 (vs, C=O), 1662 (vs, OC=O), 1535 (s), 1450 (m), 1385 (s), 1373 (s), 1334 (vs), 1267 (m), 15 1201 (vs), 1154 (m), 1132 (s), 1118 (w), 1065 (m), 1050 (w), 1028 (s), 1016 (m), 978 (m), 959 (vw), 929 (w), 896 (m), 881 (m), 839 (w), 806 (m), 791 (m), 724 (s), 660 (m), 565 (m) [cm^{-1}].

20 **Mass spectrum** (Cl, isobutane):

$\text{M/z} [\%] = 346$ ($\text{M}^+ + \text{isobutane} - 1, 2$), 292 ($\text{M}^+ + 3, 6$), 291 ($\text{M}^+ + 2, 17$), 290 ($\text{M}^+ + 1, 100$), 245 ($\text{M}^+ - \text{C}_2\text{H}_5\text{OH}, 1$), 228 ($\text{M}^+ - \text{SC}_2\text{H}_5, 6$), 159 ($\text{M}^+ - \text{EtO}_2\text{CCHNHCHO}, 8$).

25 **Elemental analysis:**

calc.: C = 58.10 H = 9.40 N = 4.84

fd.: C = 58.05 H = 9.73 N = 4.76

It has hitherto been possible to obtain diastereoisomer
30 (erythro)-33 only with a de of 50% by crystallisation of
(threo)-33; no separate analysis was performed for this.

List of abbreviations

GP	general procedure
abs.	absolute
eq.	equivalent
AcCl	acetyl chloride
Ar	aromatic
calc.	calculated
Bn	benzyl
Brine	saturated NaCl solution
BuLi	butyllithium
TLC	thin-layer chromatography
DIPA	diisopropylamine
DCM	dichloromethane
de	diastereomeric excess
DMSO	dimethyl sulfoxide
dr	diastereomeric ratio
ee	enantiomeric excess
Et	ethyl
et al.	et altera
GC	gas chromatography
fd.	found
sat.	saturated
HPLC	high pressure liquid chromatography
IR	infrared
conc.	concentrated
Lit.	literature reference
Me	methyl
min	minute
MS	mass spectroscopy
NMR	nuclear magnetic resonance
quart.	quaternary
Pr	propyl
R	organic residue

RT room temperature
bp. boiling point
mp. melting point
TBS tert.-butyldimethylsilyl
Tf triflate
THF tetrahydrofuran
TMS trimethylsilyl
TsOH toluenesulfonic acid
v volume

260

List of literature references

- 1.^[1] D. Enders, R. W. Hoffmann, *Ch. i. u. Z.* **1985**, 19, 177.
- 2.^[1] L. Pasteur, *Ann. Chim.* **1848**, 24, 442.
- 5 3.^[1] J. A. Le Bel, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1874**, 22, 337.
- 4.^[1] J. H. van't Hoff, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1875**, 23, 295.
- 5.^[1] T. Laue, A. Plagens, *Namen- und Schlagwort-Reaktionen der Organischen Chemie*, B. G. Teubner Verlag Stuttgart **1998**.
- 10 6.^[1] R. Brückner, *Reaktionsmechanismen*, Spektrum Akademischer Verlag Heidelberg **1996**.
- 7.^[1] E. E. Bergmann, D. Ginsburg, R. Rappo, *Org. React.* **1959**, 10, 179.
- 8.^[1] T. Hudlicky, J. D. Price, *Chem. Rev.* **1989**, 89, 1467.
- 15 9.^[1] H. Scherer, *Dissertation*, RWTH Aachen, **1991**.
- 10.^[1] S. G. Pyne, P. Bloem, S. L. Chapman, C. E. Dixon, R. Griffith, *J. Org. Chem* **1990**, 55, 1086.
- 11.^[1] E. S. Gubnitskaya, L. P. Peresypkina, L. I. Samara, *Russ. Chem. Rev.* **1990**, 59, 807.
- 20 12.^[1] T. Otten, *Dissertation*, RWTH Aachen, **2000**.
- 13.^[1] D. Enders, H. Wahl, W. Bettray, *Angew. Chem.* **1995**, 107, 527.
- 14.^[1] V. S. Martin, M. T. Ramirez, M. S. Soler, *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 763.
- 25 15.^[1] W. Amberg, D. Seebach, *Chem. Ber.* **1990**, 123, 2250.
- 16.^[1] D. Enders, K. Heider, G. Raabe, *Angew. Chem.* **1993**, 105, 592.
- 17.^[1] A. Kamimura, H. Sasatani, T. Hashimoto, T. Kawai, K. Hori, N. Ono, *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 3437.
- 30 18.^[1] W. D. Rudolf, R. Schwarz, *Wiss. Z.-Martin-Luther Univ. Halle-Wittenberg, Math. Naturwiss. Reihe* **1989**, 38, 25.
- 19.^[1] K. Tomioka, A. Muraoka, M. Kanai, *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 6188.

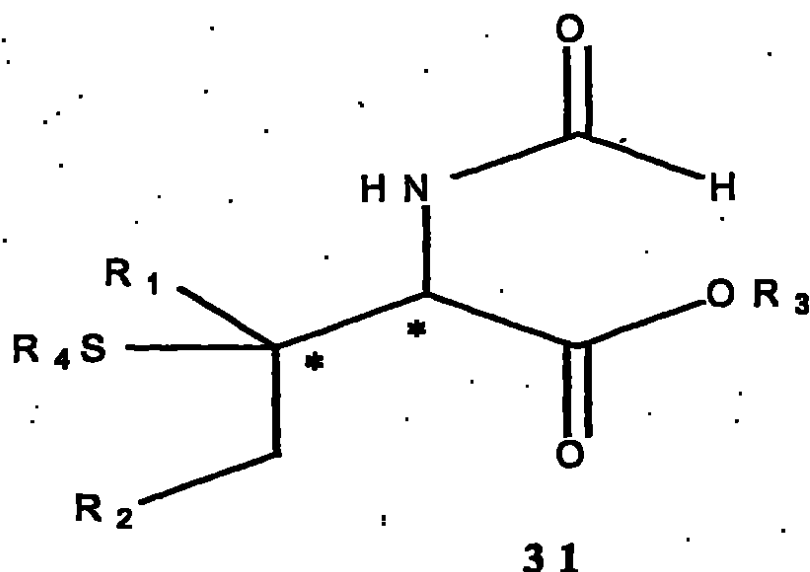
- 20.^[1] T. Naito, O. Miyata, T. Shinada, I. Ninomiya,
Tetrahedron 1997, 53, 2421.
- 21.^[1] a) D. A. Evans, D. M. Ennis, D. J. Mathre, *J. Am.*
Chem. Soc. 1982, 104, 1737.
- 5 b) D. A. Evans, K. T. Chapman, J. Bisaha, *J. Am. Chem.*
Soc. 1988, 110, 1238.
- 22.^[1] A. A. Schleppe, F. B. Zienty, *J. Org. Chem.* 1964,
39, 1910.
- 23.^[1] T. Mukaiyama, K. Suzuki, I. Ikegawa, *Bull. Chem. Soc.*
10 *Jpn.* 1982, 55, 3277.
- 24.^[1] *CD Römpp Chemie Lexikon - Version 1.0*, Stuttgart/New
York: Georg Thieme Verlag 1995.
- 25.^[1] A. Kumar, R. V. Salunkhe, R. A. Rane, S. Y. Dike, *J.*
Chem. Soc., Chem. Commun. 1991, 485.
- 15 26.^[1] H. Wynberg, H. Hiemstra, *J. Am. Chem. Soc.* 1981, 103,
417.
- 27.^[1] T. Mukaiyama, T. Izawa, K. Saigo, H. Takei, *Chem.*
Lett. 1973, 355.
- 28.^[1] D. A. Evans, M. C. Willis, J. N. Johnston, *Org. Lett.*
20 1999, 1, 865.
- 29.^[1] S. Kanemasa, Y. Oderaotoshi, E. Wada, *J. Am. Chem.*
Soc. 1999, 121, 8675.
- 30.^[1] B. L. Feringa, E. Keller, N. Veldman, A. L. Speck,
Tetrahedron Asymmetry 1997, 8, 3403.
- 25 31.^[1] M. Shibasaki, T. Arai, H. Sasai, *J. Am. Chem. Soc.*
1998, 120, 4043.
- 32.^[1] K. Tomioka, *Synthesis* 1990, 541.
- 33.^[1] K. Tomioka, K. Nishimura, M. Ono, Y. Nagaoka, *J. Am.*
Chem. Soc. 1997, 119, 12974.
- 30 34.^[1] K. Tomioka, M. Shindo, K. Koga, *J. Org. Chem.* 1998,
63, 9351.
- 35.^[1] C. H. Wong, W. K. C. Park, M. Auer, H. Jasche, *J. Am.*
Chem. Soc. 1996, 118, 10150.
- 36.^[1] I. Ugi, R. Obrecht, R. Herrmann, *Synthesis* 1985, 400.

- 264
262
- 37.^[1] I. Ugi, U. Fetzer, U. Eholzer, H. Knupper, K. Offermann, *Angew. Chem.* **1965**, *11*, 492.
- 38.^[1] I. Maeda, K. Togo, R. Yoshida, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1971**, *44*, 1407.
- 5 39.^[1] U. Schöllkopf, R. Meyer, *Liebigs Ann. Chem.* **1981**, 1469.
- 40.^[1] U. Schöllkopf, R. Meyer, *Liebigs Ann. Chem.* **1977**, 1174.
- 41.^[1] U. Schöllkopf, F. Gerhart, R. Schröder, *Angew. Chem.* **1969**, *87*, 701.
- 10 42.^[1] U. Schöllkopf, F. Gerhart, R. Schröder, D. Hoppe, *Liebigs Ann. Chem.* **1972**, 766, 1174.
- 43.^[1] R. K. Olsen, A. Srinivasan, K. D. Richards, *Tetrahedron Lett.* **1976**, *12*, 891.
- 15 44.^[1] T. Naito, O. Miyata, T. Shinada, I. Ninomiya, T. Date, K. Okamura, S. Inagaki, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 6556.
- 45.^[1] D. N. Reinhoudt, V. van Axel Castelli, A. Dalla Cort, L. Mandolini, L. Schiaffino, *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 1193.
- 20 46.^[1] D. Enders, B. B. Lohray, *Angew. Chem.* **1987**, *99*, 360.
- 47.^[1] D. Enders, B. B. Lohray, *Angew. Chem.* **1988**, *100*, 594.
- 48.^[1] *Beilstein 4, I*, 342..
- 49.^[1] R. G. Jones, *J. Am. Chem. Soc.* **1949**, *71*, 644.
- 25 50.^[1] I. Maeda, K. Togo, R. Yoshida, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1971**, *44*, 1407.

Claims

263

1. A process for the production of a compound of the general formula 31



in which

R1, R2 and R3 are mutually independently selected from among

C₁₋₁₀ alkyl, saturated or unsaturated, branched or unbranched, mono- or polysubstituted or unsubstituted; and

* indicates a stereoselective centre,

R4 is selected from among:

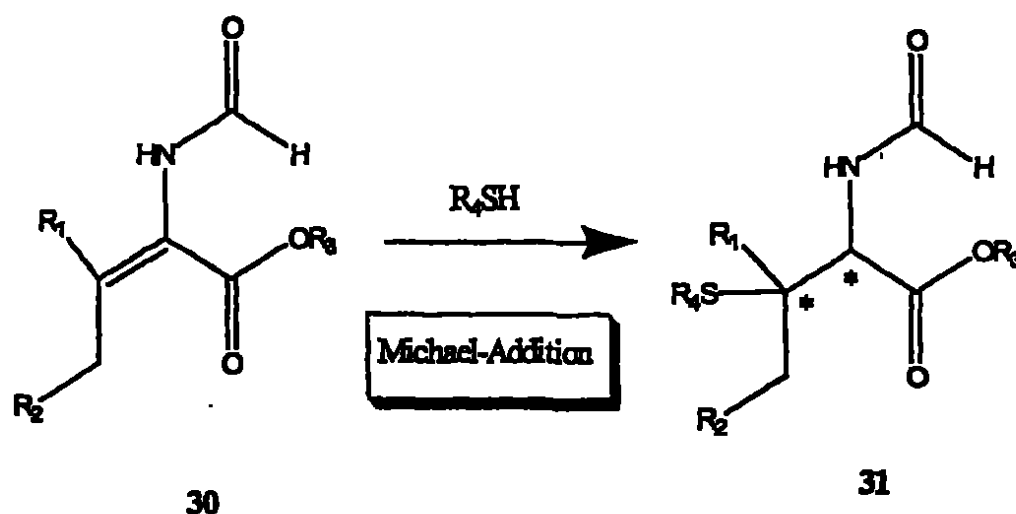
C₁₋₁₀ alkyl, saturated or unsaturated, branched or unbranched, mono- or polysubstituted or unsubstituted; C₃₋₈ cycloalkyl, saturated or unsaturated, unsubstituted or mono- or polysubstituted; aryl or heteroaryl, in each case unsubstituted or mono- or polysubstituted; or aryl, C₃₋₈ cycloalkyl or

265

264

heteroaryl, in each case unsubstituted or mono- or polysubstituted, attached via saturated or unsaturated C1-3 alkyl;

- 5 in which a compound of the general formula 30, is reacted under *Michael* addition conditions with a compound of the general formula R_4SH , in accordance with reaction I below:



10

Reaction I

15

20

wherein the compounds of the formula R_4SH are used as lithium thiolates or are converted into lithium thiolates during or before reaction I and/or chiral catalysts, selected from among: chiral auxiliary reagents, in particular the diether (*S,S*)-1,2-dimethoxy-1,2-diphenylethane; Lewis acids and/or Brønsted bases or combinations thereof are used, and are optionally then hydrolysed with bases, in particular NaOH, and optionally purified, preferably by column chromatography.

2. A process according to claim 1, characterised in that the compounds of the formula R_4SH are used as lithium

265

thiolates or are converted into lithium thiolates during or before reaction I.

3. A process according to one of claims 1 or 2,
5 characterised in that butyllithium (BuLi) is used before reaction I to convert the compounds of the formula R_4SH into lithium thiolates, preferably in an equivalent ratio of BuLi: R_4SH of between 1:5 and 1:20, in particular 1:10, and is reacted with R_4SH and/or the
10 reaction proceeds at temperatures of $\leq 0^\circ C$ and/or in an organic solvent, in particular toluene, ether, THF or DCM, especially THF.
4. A process according to one of claims 1 to 3,
15 characterised in that, at the beginning of reaction I, the reaction temperature is at temperatures of $\leq 0^\circ C$, preferably at between -70 and $-80^\circ C$, in particular $-78^\circ C$, and, over the course of reaction I, the temperature is adjusted to room temperature or the
20 reaction temperature at the beginning of reaction I is at temperatures of $\leq 0^\circ C$, preferably at between -30 and $-20^\circ C$, in particular $-25^\circ C$, and, over the course of reaction I, the temperature is adjusted to between $-20^\circ C$ and $-10^\circ C$, in particular $-15^\circ C$.
- 25 5. A process according to one of claims 1 to 4, characterised in that reaction I proceeds in an organic solvent, preferably toluene, ether, THF or DCM, in particular in THF, or a nonpolar solvent, in
30 particular in DCM or toluene.
6. A process according to one of claims 1 to 5, characterised in that the diastereomers are separated after reaction I, preferably by preparative HPLC or

crystallisation, in particular using the solvent pentane/ethanol (10:1) and cooling.

7. A process according to one of claims 1 to 6,
5 characterised in that the separation of the enantiomers proceeds before the separation of the diastereomers.
8. A process according to one of claims 1 to 7,
10 characterised in that R¹ means C₁₋₆ alkyl, saturated or unsaturated, branched or unbranched, mono- or polysubstituted or unsubstituted; and R² means C₂₋₉ alkyl, saturated or unsaturated, branched or , unbranched, mono- or polysubstituted or unsubstituted,
15 preferably
- R¹ means C₁₋₂ alkyl, mono- or polysubstituted or unsubstituted, in particular methyl or ethyl and R²
20 means C₂₋₉ alkyl, preferably C₂₋₇ alkyl, saturated or unsaturated, branched or unbranched, mono- or polysubstituted or unsubstituted, in particular ethyl, propyl, n-propyl, i-propyl, butyl, n-butyl, i-butyl, tert.-butyl, pentyl, hexyl or heptyl;
25 in particular
- residue R¹ means methyl and R² means n-butyl.
9. A process according to one of claims 1 to 8,
30 characterised in that R³ is selected from among C₁₋₃ alkyl, saturated or unsaturated, branched or unbranched, mono- or polysubstituted or unsubstituted, preferably methyl or ethyl.

10. A process according to one of claims 1 to 9,
characterised in that R⁴ is selected from among C₁₋₆
alkyl, saturated or unsaturated, branched or
5 unbranched, mono- or polysubstituted or unsubstituted;
phenyl or thiophenyl, unsubstituted or monosubstituted
(preferably with OCH₃, CH₃, OH, SH, CF₃, F, Cl, Br
or I); or phenyl attached via saturated CH₃,
unsubstituted or monosubstituted (preferably with OCH₃,
10 CH₃, OH, SH, CF₃, F, Cl, Br or I);

R⁴ is preferably selected from among C₁₋₆ alkyl,
saturated, unbranched and unsubstituted, in particular
methyl, ethyl, propyl, n-propyl, i-propyl, butyl, n-
15 butyl, i-butyl, tert.-butyl, pentyl or hexyl; phenyl
or thiophenyl, unsubstituted or monosubstituted
(preferably with OCH₃, CH₃, OH, SH, CF₃, F, Cl, Br
or I); or phenyl attached via saturated CH₃,
unsubstituted or monosubstituted (preferably with OCH₃,
20 CH₃, OH, SH, CF₃, F, Cl, Br or I),

in particular R⁴ is selected from among methyl, ethyl
or benzyl, unsubstituted or monosubstituted
(preferably with OCH₃, CH₃, OH, SH, CF₃, F, Cl, Br
25 or I).

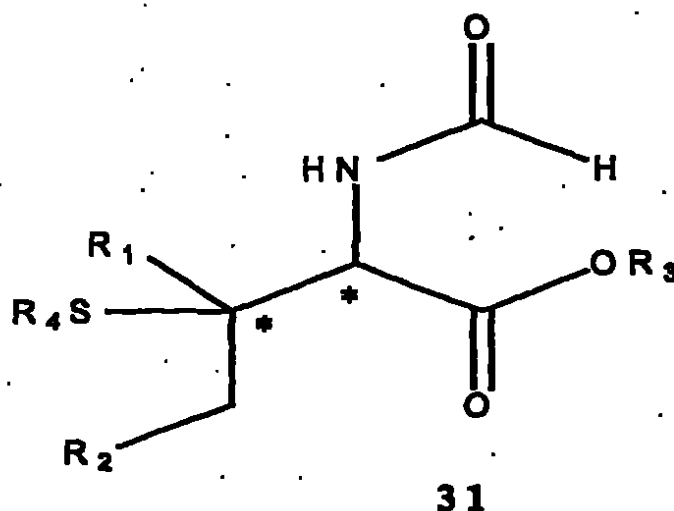
11. A process according to one of claims 1 to 10,
characterised in that the thiolate is used
stoichiometrically, TMSCl is used and/or a chiral
30 proton donor R*-H is then used,

or

that compound 30 is modified before reaction I with a sterically demanding (large) group, preferably TBDMS.

12. A process according to one of claims 1 to 11,
 5 characterised in that the compound of the general formula 31 is 3-ethylsulfanyl-2-formylamino-3-methyloctanoic acid ethyl ester or 3-benzylsulfanyl-2-formylamino-3-methyloctanoic acid ethyl ester, the compound of the general formula 30 is 2-formylamino-3-methyl-2-octenoic acid ethyl ester and R₄SH is ethyl mercaptan or benzyl mercaptan.

13. A compound of the general formula 31



- 15 in which

R₁, R₂ and R₃ are mutually independently selected from among C₁₋₁₀ alkyl, saturated or unsaturated, branched or unbranched, mono- or polysubstituted
 20 or unsubstituted;

* indicates a stereoselective centre, and

R₄ is selected from among:

25

C₁₋₁₀ alkyl, saturated or unsaturated, branched or unbranched, mono- or polysubstituted or unsubstituted; C₃₋₈ cycloalkyl, saturated or unsaturated, unsubstituted or mono- or polysubstituted; aryl or heteroaryl, in each case unsubstituted or mono- or polysubstituted; or aryl, C₃₋₈ cycloalkyl or heteroaryl, in each case unsubstituted or mono- or polysubstituted, attached via saturated or unsaturated C₁₋₃ alkyl;

in the form of the racemates, enantiomers, diastereomers thereof, in particular mixtures of the enantiomers or diastereomers thereof or of a single enantiomer or diastereomer; in the form of their physiologically acceptable acidic and basic salts or salts with cations or bases or with anions or acids or in the form of the free acids or bases.

14. A compound according to claim 13, characterised in that R¹ means C₁₋₆ alkyl, saturated or unsaturated, branched or unbranched, mono- or polysubstituted or unsubstituted; and R² means C₂₋₉ alkyl, saturated or unsaturated, branched or unbranched, mono- or polysubstituted or unsubstituted,

preferably

R¹ means C₁₋₂ alkyl, mono- or polysubstituted or unsubstituted, in particular methyl or ethyl and R² means C₂₋₉ alkyl, preferably C₂₋₇ alkyl, saturated or unsaturated, branched or unbranched, mono- or polysubstituted or unsubstituted, in particular ethyl, propyl, n-propyl, i-propyl, butyl, n-butyl, i-butyl, tert.-butyl, pentyl, hexyl or heptyl;

in particular

residue R^1 means methyl and R^2 means n-butyl.

5

15. A compound according to one of claims 13 or 14,
characterised in that R^3 is selected from among C_{1-3}
alkyl, saturated or unsaturated, branched or
unbranched, mono- or polysubstituted or unsubstituted;
preferably methyl or ethyl.

10

16. A compound according to one of claims 13 to 15,
characterised in that R^4 is selected from among C_{1-6}
alkyl, saturated or unsaturated, branched or
unbranched, mono- or polysubstituted or unsubstituted;
phenyl or thiophenyl, unsubstituted or monosubstituted
(preferably with OCH_3 , CH_3 , OH , SH , CF_3 , F , Cl , Br
or I); or phenyl attached via saturated CH_2 ,
unsubstituted or monosubstituted (preferably with OCH_3 ,
 CH_3 , OH , SH , CF_3 , F , Cl , Br or I);

15

20

- R^4 is preferably selected from among C_{1-6} alkyl,
saturated, unbranched and unsubstituted, in particular
methyl, ethyl, propyl, n-propyl, i-propyl, butyl, n-
butyl, i-butyl, tert.-butyl, pentyl or hexyl; phenyl
or thiophenyl, unsubstituted or monosubstituted
(preferably with OCH_3 , CH_3 , OH , SH , CF_3 , F , Cl , Br
or I); or phenyl attached via saturated CH_2 ,
unsubstituted or monosubstituted (preferably with OCH_3 ,
 CH_3 , OH , SH , CF_3 , F , Cl , Br or I),

25

30

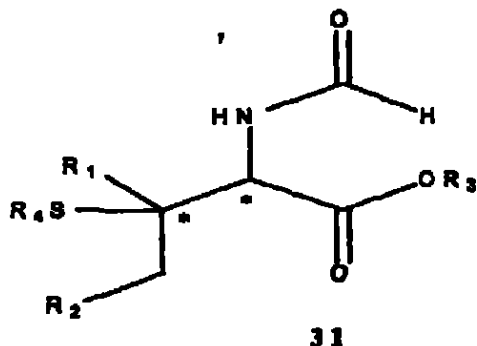
in particular R^4 is selected from among methyl, ethyl
or benzyl, unsubstituted or monosubstituted

(preferably with OCH₃, CH₃, OH, SH, CF₃, F, Cl, Br or I).

17. A compound according to one of claims 13 to 16,
5 characterised in that the compound is selected from among
- 3-ethylsulfanyl-2-formylamino-3-methyloctanoic acid ethyl ester or
 - 10 • 3-benzylsulfanyl-2-formylamino-3-methyloctanoic acid ethyl ester.

Reivindicaciones

1. Un proceso para producir un compuesto de la fórmula general **31**



5 en donde

R1, R2 y R3 son independientes entre sí y se seleccionan entre

alquilo C₁₋₁₀, saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, mono o polisustituido o no sustituido; y

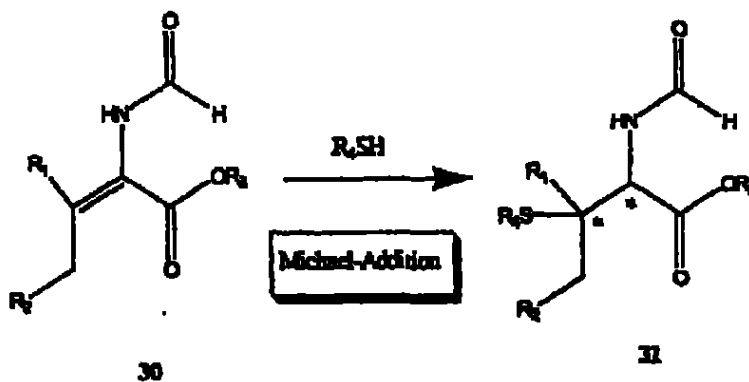
* indica un centro estereoselectivo,

R4 se selecciona entre:

alquilo C₁₋₁₀, saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, mono o polisustituido o no sustituido; cicloalquilo C₃₋₈, saturado o no saturado, no sustituido o mono o polisustituido; arilo o heteroarilo, cada uno no sustituido o

mono o polisustituido; o arilo, cicloalquilo C_{3-8} o heteroarilo, cada uno no sustituido o mono o polisustituido, enlazado a través de un alquilo C_{1-3} saturado o no saturado;

5 en donde se hace reaccionar un compuesto de la fórmula general 30 bajo las condiciones de adición de *Michael*, con un compuesto de la fórmula general R_4SH , de acuerdo con la reacción I a continuación:



Adición de *Michael*

Reacción I

10 donde se usan los compuestos de la fórmula R_4SH como tiolatos de litio, o se convierten en tiolatos de litio durante o antes de la reacción I, y/o catalizadores quirales, seleccionados entre: reactivos quirales auxiliares, en particular el diéter *S,S*-1,2-dimetoxi-1,2-difeniletano; se usan ácidos de Lewis y/o bases de Brønsted, o combinaciones de los mismos, y opcionalmente después se hidrolizan con bases, en particular con NaOH, y se purifican opcionalmente, de preferencia por cromatografía de columna.

2. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque se usan los compuestos de la fórmula R_4S como tiolatos de litio, o se convierten en tiolatos de litio durante o antes de la reacción I.
5
3. Un proceso de acuerdo con alguna de las reivindicaciones 1 o 2, caracterizado porque se usa el butil litio (BuLi) antes de la reacción I, para convertir los compuestos de la fórmula R_4SH en tiolatos de litio, de preferencia en una relación equivalente de BuLi: R_4SH entre 1:5 y 1:20, en particular 1:10, y se hace
10 reaccionar con R_4SH y/o la reacción procede a temperaturas de $\leq 0^\circ C$ y/o en un solvente orgánico, en particular tolueno, éter, THF o DCM, en especial THF.
4. Un proceso de acuerdo con alguna de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque al inicio de la reacción I, la temperatura de reacción es $\leq 0^\circ C$, de preferencia entre -70 y $-80^\circ C$, en particular $-78^\circ C$, y, durante el curso de la reacción I, se ajusta la temperatura a la temperatura ambiente, o la temperatura de reacción al inicio de la reacción I es de $\leq 0^\circ C$, de preferencia entre -30 y $-20^\circ C$ y, durante el curso de la reacción I, la temperatura se ajusta a entre $-20^\circ C$ y
15 $-10^\circ C$, en particular $-15^\circ C$.
20
5. Un proceso de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado porque la reacción I se lleva a cabo en un solvente orgánico, de preferencia en tolueno, éter, THF o DCM, en particular THF, o en un solvente no polar, en

275 ~~279~~

particular DCM o tolueno.

6. Un proceso de acuerdo con alguna de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado porque se separan los diastereómeros después de la reacción I, de preferencia^a mediante HPLC preparativa o cristalización, en particular usando el solvente pentano/etanol (10:1) y enfriando.

7. Un proceso de acuerdo con alguna de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizado porque la separación de los enantiómeros se lleva a cabo antes que la separación de los diastereómeros.

8. Un proceso de acuerdo con alguna de las reivindicaciones 1 a 7, caracterizado porque R^1 representa alquilo C_{1-8} , saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, mono o polisustituido o no sustituido; y R^2 representa alquilo C_{2-8} , saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, mono o polisustituido, o no sustituido,

de preferencia

R^1 representa alquilo C_{1-2} , mono o polisustituido o no sustituido, en particular metilo o etilo, y R^2 representa alquilo C_{2-8} , de preferencia alquilo C_{2-7} , saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, mono o polisustituido o no sustituido, en particular etilo, propilo, n-propilo, i-propilo, butilo, n-butilo, i-butilo, ter-butilo, pentilo, hexilo o heptilo;

en particular

el grupo R^1 representa metilo y R^2 representa n-butilo.

5 9. Un proceso de acuerdo con alguna de las reivindicaciones 1 a 8, caracterizado porque R^3 se selecciona entre alquilo C_{1-3} , saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, mono o polisustituido o no sustituido, de preferencia metilo o etilo:

10 10. Un proceso de acuerdo con alguna de las reivindicaciones 1 a 9, caracterizado porque R^4 se selecciona entre alquilo C_{1-6} , saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, mono o polisustituido o no sustituido; fenilo o tiofenilo, no sustituido o monosustituido (de preferencia con OCH_3 , CH_3 , OH, SH, CF_3 , F, Cl, Br o I); o fenilo enlazado a través de CH_2 saturado, no sustituido o monosustituido (de preferencia con OCH_3 , OH, SH, CF_3 , F, Cl, Br o I);

15

R^4 se selecciona de preferencia entre alquilo C_{1-6} , saturado, no ramificado y no sustituido, en particular metilo, etilo, propilo, n-propilo, i-propilo, butilo, n-butilo, i-butilo, *ter*-butilo, pentilo o hexilo; fenilo o tiofenilo, no sustituido o monosustituido (de preferencia con OCH_3 , CH_3 , OH, SH, CF_3 , F, Cl, Br o I); o fenilo enlazado a través de CH_2 saturado, no sustituido o monosustituido (de preferencia con OCH_3 , CH_3 , OH, SH, CF_3 , F, Cl, Br o I),

20

en particular R^4 se selecciona entre metilo, etilo o bencilo, no sustituido o monosustituido (de preferencia con OCH_3 , CH_3 , OH, SH, CF_3 , F, Cl, Br o I).

25

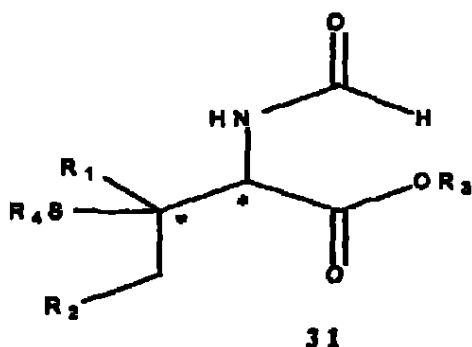
11. Un proceso de acuerdo con alguna de las reivindicaciones 1 a 10, caracterizado porque se usa el tiolato en forma estequiométrica, se usa TMSCl y/o se usa a continuación un donador quiral de protones R^+-H ,

5 o bien

porque el compuesto 30 se modifica antes de la reacción I con un grupo estérico grande, de preferencia TBDMS.

- 10 12. Un proceso de acuerdo con alguna de las reivindicaciones 1 a 11, caracterizado porque el compuesto de la fórmula general 31 es éster etílico del ácido 3-etilsulfanil-2-formilamino-3-metiloctanoico, o éster etílico del ácido 3-bencilsulfanil-2-formilamino-3-metiloctanoico, el compuesto de la fórmula general 30 es éster etílico del ácido 2-formilamino-3-metil-2-octenoico, y R_4SH es etil mercaptano o bencil mercaptano.
- 15

13. Un compuesto de la fórmula general 31



en el cual

R1, R2 y R3 son mutuamente independientes y se seleccionan entre alquilo C₁-

5 10, saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, mono o polisustituido o no sustituido;

* indica un centro estereoselectivo, y

10 R⁴ se selecciona entre:

alquilo C₁₋₁₀, saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, mono o polisustituido o no sustituido; cicloalquilo C₃₋₈, saturado o no saturado, no sustituido o mono o polisustituido; arilo o heteroarilo, cada uno no sustituido o
15 mono o polisustituido; o arilo, cicloalquilo C₃₋₈ o heteroarilo, cada uno no sustituido o mono o polisustituido, enlazado a través de alquilo C₁₋₃, saturado o no saturado;

en forma de sus racematos, enantiómeros o diastereómeros, en particular
20 mezclas de los enantiómeros o diastereómeros, o de un solo enantiómero o diastereómeros; en forma de sus sales ácidas y básicas o sus sales con cationes o bases, o con aniones o ácidos o en forma de ácidos o bases libres, todos ellos fisiológicamente aceptables.

14. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 13, caracterizado porque R¹
25 representa alquilo C₁₋₈, saturado o no saturado, ramificado o no ramificado,

mono o polisustituido o no sustituido; y R^2 representa alquilo C_{2-9} , saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, mono o polisustituido o no sustituido,

de preferencia

5

R^1 representa alquilo C_{1-2} , mono o polisustituido o no sustituido, en particular metilo o etilo, y R^2 representa alquilo C_{2-9} , de preferencia alquilo C_{2-7} , saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, mono o polisustituido o no sustituido, en particular etilo, propilo, n-propilo, i-propilo, butilo, n-butilo, i-butilo, ter-butilo, pentilo, hexilo o heptilo;

10

en particular

el grupo R^1 representa metilo y R^2 representa n-butilo.

15

15. Un compuesto de acuerdo con alguna de las reivindicaciones 13 o 14, caracterizado porque R^3 se selecciona entre alquilo C_{1-3} , saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, mono o polisustituido o no sustituido; de preferencia metilo o etilo.

20

16. Un compuesto de acuerdo con alguna de las reivindicaciones 13 a 15, caracterizado porque R^4 se selecciona entre alquilo C_{1-6} , saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, mono o polisustituido o no sustituido; fenilo o tiofenilo, no sustituido o monosustituido (de preferencia con OCH_3 , CH_3 , OH , SH , CF_3 , F , Cl , Br o I); o fenilo enlazado a través de CH_2 saturado, no sustituido o

25

280-282

monosustituido (de preferencia con OCH₃, CH₃, OH, SH, CF₃, F, Cl, Br o I);

R⁴ se selecciona de preferencia entre alquilo C₁₋₆, saturado, no ramificado y no sustituido, en particular metilo, etilo, propilo, n-propilo, i-propilo, butilo, n-butilo, i-butilo, *ter*-butilo, pentilo o hexilo; fenilo o tiofenilo, no sustituido o monosustituido (de preferencia con OCH₃, CH₃, OH, SH, CF₃, F, Cl, Br o I); o fenilo enlazado a través de CH₂ saturado, no sustituido o monosustituido (de preferencia con OCH₃, CH₃, OH, SH, CF₃, F, Cl, Br o I),

en particular R⁴ se selecciona entre metilo, etilo o bencilo, no sustituido o monosustituido (de preferencia con OCH₃, CH₃, OH, SH, CF₃, F, Cl, Br o I).

17. Un compuesto de acuerdo con alguna de las reivindicaciones 13 a 16, caracterizado porque el compuesto se selecciona entre

- éster etílico del ácido 3-etilsulfanil-2-formilamino-3-metiloctanoico, o
- éster etílico del ácido 3-bencilsulfanil-2-formilamino-3-metiloctanoico.

EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN
SOLICITUD DE PATENTE DE PATENTE DE INVENCION
DELEGATURA PROPIEDAD INDUSTRIAL

(21) No. SOLICITUD

(22) FECHA DE PRESENTACIÓN:

(30) PRIORIDAD: PCT * ALEMANA

(31) No. DE SOLICITUD: PCT/EP 01/10020(72)INVENTORES: Mathias GERLACH
DE 100 48 832.7 Claudia PUTZ

(32) FECHA DE PRESENTACIÓN: 21 DE MARZO DE 2.002 D. ENDERS
14 DE SEPTIEMBRE DE 2.000 Gero GAUBE

(33) PAÍS: ALEMANIA

(51) INT. CL.:

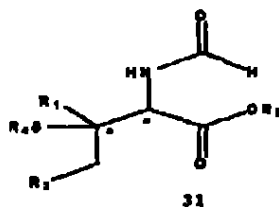
(71) SOLICITANTE: GRÜNENTHAL GmbH

(74) APODERADO: Humberto RUBIO CANACHO

(54) TITULO: "MÉTODOS PARA PRODUCIR COMPUESTOS DE QUIRAL"

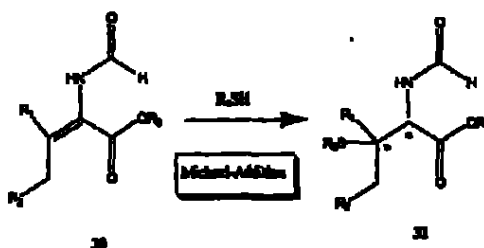
(57) RESUMEN:

Un proceso para producir un compuesto de la fórmula general 31



en donde R1, R2 y R3 son independientes entre sí y se seleccionan entre alquilo C₁₋₁₀, saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, mono o polisustituido o no sustituido; y * indica un centro estereoselectivo, R4 se selecciona entre: alquilo C₁₋₁₀, saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, mono o polisustituido o no sustituido; cicloalquilo C₃₋₆, saturado o no saturado, no sustituido o mono o polisustituido; arilo o heteroarilo, cada uno no sustituido o mono o polisustituido; o arilo, cicloalquilo C₃₋₆ o heteroarilo, cada uno no sustituido o mono o polisustituido, enlazado a través de un alquilo C₁₋₆, saturado o no saturado; en donde se hace reaccionar un compuesto de la fórmula general 30 bajo las condiciones de adición de Michael, con un compuesto de la fórmula general R₄SH, de acuerdo con la reacción I a continuación:

Adición de Michael



donde se usan los compuestos de la fórmula R₄SH como tiolatos de litio, o se convierten en tiolatos de litio durante o antes de la reacción I, y/o catalizadores quirales, seleccionados entre: reactivos quirales auxiliares, en particular el diéter S,S-1,2-dimetoxi-1,2-difeniletano; se usan ácidos de Lewis y/o bases de Brønsted, o combinaciones de los mismos, y opcionalmente después se hidrolizan con bases, en particular con NaOH, y se purifican opcionalmente, de preferencia por cromatografía de columna.

Folio 284 Extracode publicacion
Luzmila 202060.

**EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN
SOLICITUD DE PATENTE DE PATENTE DE INVENCION
DELEGATURA PROPIEDAD INDUSTRIAL**

(21) No. SOLICITUD 03-21834.

(51) INT. CL.: A61K 31/10

(22) FECHA DE PRESENTACIÓN: 14-03-2003

(71) SOLICITANTE: GRÜNENTHAL GmbH

(30) PRIORIDAD: ~~NO~~ ALEMANA

(31) No. DE SOLICITUD: ~~VG/ET 01/10020~~ (72) INVENTORES: Mathias GERLACH
DE-100-45-832-7 Claudia PUTZ

(32) FECHA DE PRESENTACIÓN: 21 DE MARZO DE 2.002 D. ENDERS
14 DE SEPTIEMBRE DE 2.000 Gero GAUBE

(33) PAÍS: ALEMANIA

(74) APODERADO: Humberto RUBIO CAMACHO

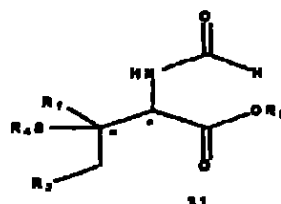
Fecha entrada Foe Nacional 14-04-2003

(54) TITULO: "MÉTODOS PARA PRODUCIR COMPUESTOS DE QUIRAL"

(57) RESUMEN:

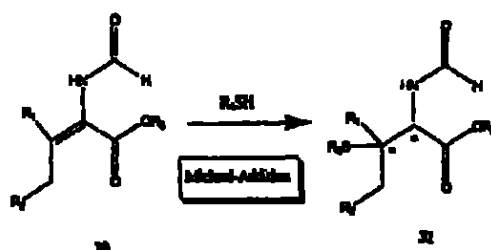
Un proceso para producir un compuesto de la fórmula general 31

Publication internationale
WO 02/22569.
Fecha 21-03-2002



en donde R1, R2 y R3 son independientes entre sí y se seleccionan entre alquilo C_{1-10} , saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, mono o polisustituido o no sustituido; y $\ast$ indica un centro estereoselectivo, R4 se selecciona entre: alquilo C_{1-10} , saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, mono o polisustituido o no sustituido; cicloalquilo C_{3-6} , saturado o no saturado, no sustituido o mono o polisustituido; arilo o heteroarilo, cada uno no sustituido o mono o polisustituido; o arilo, cicloalquilo C_{3-6} o heteroarilo, cada uno no sustituido o mono o polisustituido, enlazado a través de un alquilo C_{1-10} , saturado o no saturado; en donde se hace reaccionar un compuesto de la fórmula general 30 bajo las condiciones de adición de Michael, con un compuesto de la fórmula general R_4SH , de acuerdo con la reacción I a continuación:

Adición de Michael



donde se usan los compuestos de la fórmula R_4SH como tiolatos de litio, o se convierten en tiolatos de litio durante o antes de la reacción I, y/o catalizadores quirales, seleccionados entre: reactivos quirales auxiliares, en particular el éster S,S-1,2-dimetoxi-1,2-difeniletano; se usan ácidos de Lewis y/o bases de Brønsted, o combinaciones de los mismos, y opcionalmente después se hidrolizan con bases, en particular con NaOH, y se purifican opcionalmente, de preferencia por cromatografía de columna.

283, 250

**VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT
AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS**

PCT

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

(Artikel 18 sowie Regeln 43 und 44 PCT)

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts G 3032-PCT	WEITERES VORGEHEN siehe Mitteilung über die Übermittlung des internationalen Recherchenberichts (Formblatt PCT/ISA/220) sowie, soweit zutreffend, nachstehender Punkt 5	
Internationales Aktenzeichen PCT/EP 01/10626	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 14/09/2001	(Frühestes) Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) 14/09/2000
Anmelder GRÜNTAL GMBH		

Dieser internationale Recherchenbericht wurde von der internationalen Recherchenbehörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 18 übermittelt. Eine Kopie wird dem internationalen Büro übermittelt.

Dieser internationale Recherchenbericht umfaßt insgesamt 3 Blätter.

☒ Darüber hinaus liegt ihm jeweils eine Kopie der in diesem Bericht genannten Unterlagen zum Stand der Technik bei.

1. Grundlage des Berichts

- a. Hinsichtlich der Sprache ist die internationale Recherche auf der Grundlage der internationalen Anmeldung in der Sprache durchgeführt worden, in der sie eingereicht wurde, sofern unter diesem Punkt nichts anderes angegeben ist.

☐ Die internationale Recherche ist auf der Grundlage einer bei der Behörde eingereichten Übersetzung der internationalen Anmeldung (Regel 23.1 b)) durchgeführt worden.

- b. Hinsichtlich der in der internationalen Anmeldung offenbarten Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenz ist die internationale Recherche auf der Grundlage des Sequenzprotokolls durchgeführt worden, das

☐ in der internationalen Anmeldung in schriftlicher Form enthalten ist.

☐ zusammen mit der internationalen Anmeldung in computerisierter Form eingereicht worden ist.

☐ bei der Behörde nachträglich in schriftlicher Form eingereicht worden ist.

☐ bei der Behörde nachträglich in computerisierter Form eingereicht worden ist.

☐ Die Erklärung, daß das nachträglich eingereichte schriftliche Sequenzprotokoll nicht über den Offenbarungsgehalt der internationalen Anmeldung im Anmeldezitpunkt hinausgeht, wurde vorgelegt.

☐ Die Erklärung, daß die in computerisierter Form erfaßten Informationen dem schriftlichen Sequenzprotokoll entsprechen, wurde vorgelegt.

2. ☐ Bestimmte Ansprüche haben sich als nicht recherchierbar erwiesen (siehe Feld I).

3. ☐ Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung (siehe Feld II).

4. Hinsichtlich der Bezeichnung der Erfindung

☒ wird der vom Anmelder eingereichte Wortlaut genehmigt.

☐ wurde der Wortlaut von der Behörde wie folgt festgesetzt:

5. Hinsichtlich der Zusammenfassung

☐ wird der vom Anmelder eingereichte Wortlaut genehmigt.

☒ wurde der Wortlaut nach Regel 38.2b) in der in Feld III angegebenen Fassung von der Behörde festgesetzt. Der Anmelder kann der Behörde innerhalb eines Monats nach dem Datum der Absendung dieses internationalen Recherchenberichts eine Stellungnahme vorlegen.

6. Folgende Abbildung der Zeichnungen ist mit der Zusammenfassung zu veröffentlichen: Abb. Nr. _____

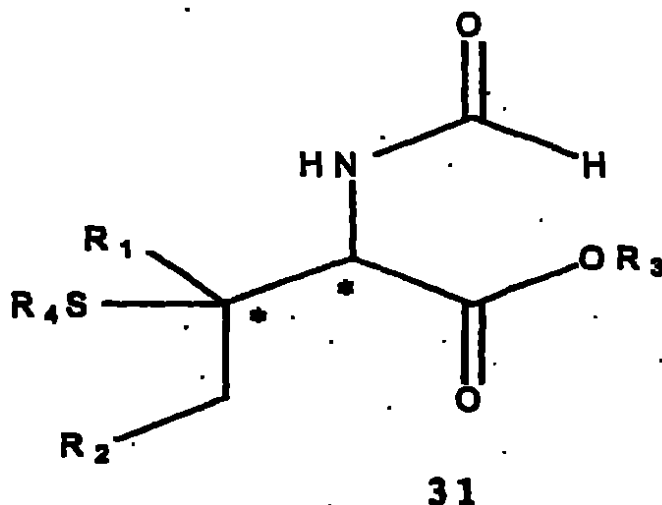
☐ wie vom Anmelder vorgeschlagen

☐ weil der Anmelder selbst keine Abbildung vorgeschlagen hat.

☐ weil diese Abbildung die Erfindung besser kennzeichnet.

☒ keine der Abb.

Die Erfindung betrifft Verfahren zur Herstellung chiraler Verbindungen unter den Bedingungen einer 1,4-Michael-Addition sowie Verbindung der allgemeinen Formel 31



und deren Verwendung als Analgetika.

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 C07C323/60 A61K31/10 A61P25/04

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 C07C

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

CHEM ABS Data, EPO-Internal, BEILSTEIN Data, WPI Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	GB 2 217 706 A (GIBBONS W A) 1. November 1989 (1989-11-01) das ganze Dokument	13
A	K. TOMIOKA ET AL.: "Diastereoselective Thiophenol Addition ..." J. ORG. CHEM., Bd. 60, 1995, Seiten 6188-6190, XP002190371 in der Anmeldung erwähnt das ganze Dokument	1



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung: die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung: die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"Z" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

15. Februar 2002

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

05/03/2002

Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5518 Patentaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Beauftragter

Goetz, G

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

286 284
Internationales Aktenzeichen
PCT/EP 01/10626

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
GB 2217706	A	01-11-1989	KEINE

287

INTERNATIONAL PRELIMINARY Intl. file ref.: PCT/EP01/10626
EXAMINATION REPORT

5

I. Basis of the report

This report is based on the application documents as originally filed.

10

V. Substantiated finding pursuant to Rule 66.2(a)(ii) with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

15

In the light of the documents listed in the international search report, it is hereby found that the invention, as characterised in the claims, fulfils the criteria stated in Article 33(1) PCT, i.e. is to be considered novel and based on an inventive step.

20

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

BERICHTIGTE FASSUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
21. März 2002 (21.03.2002)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 02/22569 A1

(51) Internationale Patentklassifikation: C07C 323/60,
A61K 31/10, A61P 25/04

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP01/10626 ✓

(22) Internationales Anmeldedatum:
14. September 2001 (14.09.2001)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
100-45 832.7 14. September 2000 (14.09.2000) DE

CU, CZ, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): GRÜNENTHAL GMBH [DE/DE]; Zieglerstr. 6, 52078 Aachen (DE).

Veröffentlicht:
— mit internationalem Recherchenbericht

(72) Erfinder; und

(48) Datum der Veröffentlichung dieser berichtigten Fassung: 13. Juni 2002

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): GERLACH, Matthias [DE/DE]; Pfarrgasse 1, 63636 Brachtal (DE). PÜTZ, Claudia [DE/DE]; Holzstr. 15, 52349 Düren (DE). ENDERS, D. [DE/DE]; Deiserhofstr. 27, 52074 Aachen (DE). GAUBE, Gero [DE/DE]; Rochusstr. 5, 52062 Aachen (DE).

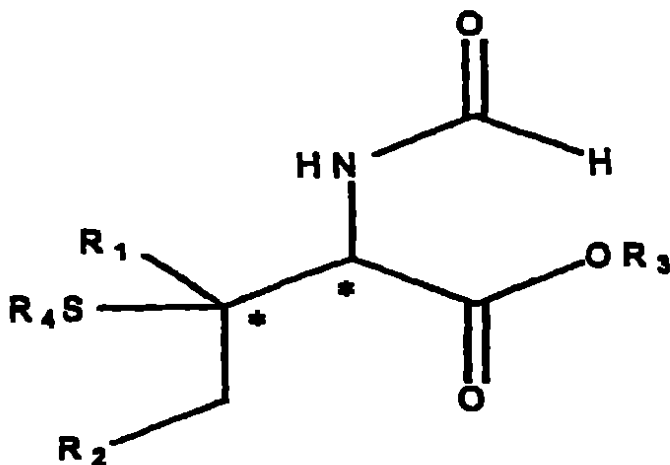
(15) Informationen zur Berichtigung:
siehe PCT Gazette Nr. 24/2002 vom 13. Juni 2002, Section II

(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: METHOD FOR PRODUCING CHIRAL COMPOUNDS

(54) Bezeichnung: VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG CHIRALER VERBINDUNGEN



(31)

(57) Abstract: The invention relates to a method for producing chiral compounds according to the condition of a 1.4 Michael reaction in addition to a compound of general formula (31) and the use thereof as an analgic.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft Verfahren zur Herstellung chiraler Verbindungen unter den Bedingungen einer 1.4-Michael-Addition sowie Verbindung der allgemeinen Formel (31) und deren Verwendung als Analgetika.

WO 02/22569 A1

6 3032-PC 289
(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
21. März 2002 (21.03.2002)

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 02/22569 A1

PCT

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: C07C 323/60, A61K 31/10, A61P 25/04

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP01/10626

(22) Internationales Anmeldedatum:
14. September 2001 (14.09.2001)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
100 45 832.7 14. September 2000 (14.09.2000) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von
US): GRÜNENTHAL GMBH [DE/DE]; Zieglerstr. 6,
52078 Aachen (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): GERLACH, Matthias
[DE/DE]; Pfarrgasse 1, 63636 Brachtal (DE). PÜTZ,
Claudia [DE/DE]; Holzstr. 15, 52349 Düren (DE).
ENDERS, D. [DE/DE]; Deiserhofstr. 27, 52074 Aachen
(DE). GAUBE, Gero [DE/DE]; Rochustr. 5, 52062
Aachen (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT,
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, ~~CO~~ CR,
CU, CZ, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH,
GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC,
LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW,
MX, MZ, NO, NZ, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI,
SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU,
ZA, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW),
eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK,
ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR),
OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW,
ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

- mit internationalem Recherchenbericht
- vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden
Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen
eintreffen.

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen
Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on
Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe
der PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: METHOD FOR PRODUCING CHIRAL COMPOUNDS

(54) Bezeichnung: VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG CHIRALER VERBINDUNGEN

(57) Abstract: The invention relates to a method for producing chiral compounds under the condition of a 1,4 Michael reaction.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft Verfahren zur Herstellung chiraler Verbindungen unter den Bedingungen einer 1,4-Michael-Addition.

WO 02/22569 A1

VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

293=

290

Absender: DIE MIT DER INTERNATIONALEN VORLÄUFIGEN
PRÜFUNG BEAUFTRAGTE BEHÖRDE

PCT

SB: Pscld,

An

GRÜENTHAL GMBH
Stabsstelle Patente
Zieglerstrasse 6
52078 Aachen
ALLEMAGNE

MITTEILUNG ÜBER DIE ÜBERSENDUNG
DES INTERNATIONALEN VORLÄUFIGEN
PRÜFUNGSBERICHTS

(Regel 71.1 PCT)

J. th. = P

Absenddatum (Tag/Monat/Jahr) 06/05/2002	
Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts GRA 3032-PCT	WICHTIGE MITTEILUNG
Internationales Aktenzeichen PCT/EP 01/ 10626	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 14/09/2001
Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) 14/09/2000	
Anmelder GRÜENTHAL GMBH et al.	

- Dem Anmelder wird mitgeteilt, daß ihm die mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragte Behörde hiermit den zu der internationalen Anmeldung erstellten internationalen vorläufigen Prüfungsbericht, gegebenenfalls mit den dazugehörigen Anlagen, übermittelt.
- Eine Kopie des Berichts wird - gegebenenfalls mit den dazugehörigen Anlagen - dem Internationalen Büro zur Weiterleitung an alle ausgewählten Ämter übermittelt.
- Auf Wunsch eines ausgewählten Amtes wird das Internationale Büro eine Übersetzung des Berichts (jedoch nicht der Anlagen) ins Englische anfertigen und diesem Amt übermitteln.

4. ERINNERUNG

Zum Eintritt in die nationale Phase hat der Anmelder vor jedem ausgewählten Amt innerhalb von 30 Monaten ab dem Prioritätsdatum (oder in manchen Ämtern noch später) bestimmte Handlungen (Einreichung von Übersetzungen und Entrichtung nationaler Gebühren) vorzunehmen (Artikel 39 (1)) (siehe auch die durch das Internationale Büro mit Formblatt PCT/IB/301 übermittelte Information).

Ist einem ausgewählten Amt eine Übersetzung der internationalen Anmeldung zu übermitteln, so muß diese Übersetzung auch Übersetzungen aller Anlagen zum internationalen vorläufigen Prüfungsbericht enthalten. Es ist Aufgabe des Anmelders, solche Übersetzungen anzufertigen und den betroffenen ausgewählten Ämtern direkt zuzuleiten.

Weitere Einzelheiten zu den maßgebenden Fristen und Erfordernissen der ausgewählten Ämter sind Band II des PCT-Leitfadens für Anmelder zu entnehmen.

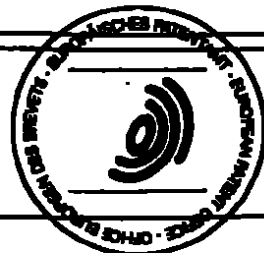
Name und Postanschrift der mit der internationalen vorläufigen
Prüfung beauftragten Behörde



Europäisches Patentamt
D-80298 München
Tel. (+49-89) 2399-0, Tx: 523656 epmu d
Fax: (+49-89) 2399-4465

Bevollmächtigter Bediensteter

KENNEDY M B
Tel. (+49-89) 2399 2828



B

VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT
AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

PCT

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

(Artikel 36 und Regel 70 PCT)

294
291

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts GRA 3032-PCT	WEITERES VORGEHEN siehe Mitteilung über die Übersendung des internationalen vorläufigen Prüfungsberichts (Formblatt PCT/IPEA/416)	
Internationales Aktenzeichen PCT/EP 01/ 10626	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 14/09/2001	Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) 14/09/2000
Internationale Patentklassifikation (IPK) oder nationale Klassifikation und IPK C07C323/60		
Anmelder GRÜNTAL GMBH et al.		

1. Der internationale vorläufige Prüfungsbericht wurde von der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 36 übermittelt.

2. Dieser BERICHT umfaßt insgesamt 2 Blätter einschließlich dieses Deckblatts.

☐ Außerdem liegen dem Bericht **ANLAGEN** bei; dabei handelt es sich um Blätter mit Beschreibungen, Ansprüchen und/oder Zeichnungen, die geändert wurden und diesem Bericht zugrunde liegen, und/oder Blätter mit vor dieser Behörde vorgenommenen Berichtigungen (siehe Regel 70.16 und Abschnitt 607 der Verwaltungsvorschriften zum PCT)

Diese Anlagen umfassen insgesamt _____ Blätter.

3. Dieser Bericht enthält Angaben und die entsprechenden Seiten zu folgenden Punkten:

I ☒ Grundlage des Berichts

II ☐ Priorität

III ☐ Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit

IV ☐ Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung

V ☒ Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung

VI ☐ Bestimmte angeführte Unterlagen

VII ☐ Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung

VIII ☐ Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung

Datum der Einreichung des Antrags 12/04/2002	Datum der Fertigstellung dieses Berichts 01/05/2002
Name und Postanschrift der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde  Europäisches Patentamt D-80298 München Tel. (+49-89) 2399-0, Tx: 523656 epmu d Fax: (+49-89) 2399-4465	Bevollmächtigter Bediensteter JONES M H Tel. (+49-89) 2399 2828

Formblatt PCT/IPEA/409 (Deckblatt)(Juli 1998)



I. Grundlage des Berichts

Grundlage dieses Berichtes sind die Anmeldungsunterlagen in der ursprünglich eingereichten Fassung.

V. Begründete Feststellung nach Regel 68.2(a)(II) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit

In Anbetracht der im internationalen Recherchenbericht angeführten Unterlagen wird festgestellt, daß die Erfindung, wie sie in den Ansprüchen gekennzeichnet ist, die in Artikel 33(1) PCT aufgeführten Kriterien erfüllt, d.h. als neu und auf erfinderischer Tätigkeit beruhend anzusehen ist.