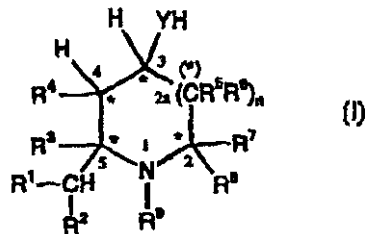


PCT

WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales BüroINTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation 6 : C07D 207/12, 209/52, 291/04, C07C 381/10, C07F 7/10		A1	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 99/58500 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 18. November 1999 (18.11.99)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/DE99/01417 (22) Internationales Anmeldedatum: 10. Mai 1999 (10.05.99) (30) Prioritätsdaten: 198 21 418.9 13. Mai 1998 (13.05.98) DE (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): SOLVAY PHARMACEUTICALS GMBH (DE/DE); Hans-Böckler-Allee 20, D-30173 Hannover (DE). (72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): REGGELIN, Michael (DE/DE); Steinbacherweg 7, D-65589 Hadamar (DE). HEINRICH, Tim (DE/DE); Albert-Schweitzer-Strasse 4, D-63517 Rodenbach (DE); JUNKER, Bernd (DE/DE); Joseph-Haydn-Strasse 32, D-65812 Bad Soden (DE). ANTEL, Jochen (DE/DE); Lauenauerstrasse 63, D-31848 Bad Münden (DE); PREUSCHOFF, Ulf (DE/DE); Meyer- holzweg 5, D-29125 Uelzen (DE). (74) Anwalt: LAUER, Dieter, Solvay Pharmaceuticals GmbH, Hans-Böckler-Allee 20, D-30173 Hannover (DE).		(81) Bestimmungsstaaten: AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DK, 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, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, ARIPO Patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, 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), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG). Veröffentlicht Mit internationalem Recherchenbericht. Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist; Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.	
(54) Title: METHOD FOR STEREOCHEMICALLY CONTROLLED PRODUCTION OF ISOMERICALLY PURE HIGHLY SUBSTITUTED AZACYCLIC COMPOUNDS (54) Bezeichnung: VERFAHREN ZUR STEREOCHEMISCH KONTROLLIERTEN HERSTELLUNG ISOMERENREINER HOCHSUBSTITUIERTER AZACYCLISCHER VERBINDUNGEN (57) Abstract The invention relates to a method for stereochemically controlled production of azacyclic compounds of general formula (I), whereby the substituents have the meaning cited in the description. The invention also relates to intermediate products of this method and to novel azacyclenes. (57) Zusammenfassung Es werden ein Verfahren zur stereochemisch kontrollierten Herstellung von azacyclischen Verbindungen der allgemeinen Formel (I), worin die Substituenten die in der Beschreibung angegebene Bedeutung besitzen sowie Zwischenprodukte dieses Verfahrens und neue Azacyclen beschrieben.			



2-1-12

VERFAHREN ZUR STEREOCHEMISCH KONTROLLIERTEN HERSTELLUNG ISOMERENREINER HOCHSUBSTITUIERTER AZACYCLISCHER VERBINDUNGEN

Beschreibung

Die vorliegende Erfindung betrifft ein neues Verfahren zur stereochemisch kontrollierten Herstellung neuer und bekannter hochsubstituierter azacyclischer Verbindungen sowie neue Zwischenprodukte dieses Verfahrens. Weiterhin betrifft die Erfindung neue hochsubstituierte azacyclische Verbindungen, welche isomerenrein aufgebaut werden können und welche für zahlreiche Anwendungsgebiete nützliche Eigenschaften aufweisen.

Hochsubstituierte Stereoisomere von azacyclischen Verbindungen, insbesondere hochsubstituierte Derivate von Pyrrolidinen oder Piperidinen, stellen für zahlreiche Anwendungen nützliche Ausgangsstoffe dar und finden beispielsweise Verwendung als Bestandteile von chiralen Katalysatoren in der asymmetrischen Synthese (siehe z. B. Kobayashi et al., Chemistry Letters (= Chem. Lett.) (1991) 1341-1344), als Bestandteile biologisch aktiver Alkaloide (siehe z. B. Williams et al., Journal of Organic Chemistry (= JOC) 57 (1992) 6527-6532 und darin zitierte Referenzen; Jäger et al., Angewandte Chemie 102 (1990) 1180-1182) sowie als Bestandteile pharmakologisch interessanter Verbindungen (siehe z. B. Laschat et al., Synthesis 4 (1997) 475-479). Weiterhin weisen beispielsweise nach dem erfindungsgemäßen Verfahren herstellbare oder strukturell eng verwandte Decahydrochinoline und Pyrrolidine interessante physiologische Wirkungen auf (siehe z. B. Kuzmitskii et al., Vestsi Akad. Navuk BSSR, Ser. Khim. Navuk 3 (1979) 82-85/Chemical Abstracts Nr. 91:117158c; Lash et

al., Journal of Heterocyclic Chemistry 28 (1991) 1671-1676). Auch die Verwendung einiger vorstehend angegebener Pyrrolidine zur Herstellung von Porphyrin-Ringsystemen wird dort diskutiert. Aus den angegebenen Literaturstellen sind z. T. auch Verfahren zur Herstellung derartiger azacyclischer Verbindungen bekannt. Bestimmte Enantiomere dieser Verbindungen können nach den dort angegebenen Methoden üblicherweise mittels konventioneller Racemattrennung erhalten werden. Es sind aber auch nicht-erfindungsgemäße Herstellungsverfahren angegeben, nach denen ausgewählte Einzelverbindungen substituierter Azacyclen isomerenrein hergestellt werden können. Ein allgemeines Verfahren zur stereokontrollierten Synthese isomerenreiner hochsubstituierter Azacyclen ist aus den vorstehend angegebenen Literaturstellen nicht bekannt.

Weiterhin ist bereits die stereokontrollierte Synthese einiger Tetrahydrofuran-Derivate durch Umsetzung von 2-Alkenyl-Sulfoximiden mit 2-tert.-Butyldimethylsilyloxy-propanal (= TBS-Lactaldehyd) und nachfolgende Fluorid-induzierte Cyclisierung bekannt (siehe Reggelin et al., JACS 118 (1996) 4765-4777; Reggelin et al., Liebigs Annalen der Chemie/RECEIL (1997) 1881-1886). Hochsubstituierte azacyclische Verbindungen können nach dem dort beschriebenen Verfahren jedoch nicht hergestellt werden.

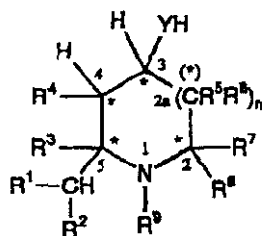
Aus der Veröffentlichung im Internet unter der Adresse "www.iucr.ac.uk" von M. Bolte, Acta Crystallographica Section C, electronically published paper QA0017 [(IUCr) Acta C Paper QA 0017] ist bereits die Verbindung (2S,3S,4S,5S)-(N-tert.-Butyloxycarbonyl)-2-benzyl-4,5-dimethyl-3-hydroxypyrrolidin bekannt. Die Herstellung dieser Verbindung wird in der angegebenen Veröffentlichung nicht beschrieben.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung war es, ein Verfahren zur stereochemisch kontrollierten Herstellung neuer und bekannter hochsubstituierter azacyclischer Verbindungen zur

Verfügung zu stellen, womit auch die Art und Anzahl der Substituenten in diesen Verbindungen breit variiert werden kann und welche isomerenrein aufgebaut werden können. Weiterhin war es Aufgabe der Erfindung, neue, insbesondere isomerenreine hochsubstituierte azacyclische Verbindungen für zahlreiche Anwendungsbereiche zur Verfügung zu stellen.

Es wurde nun überraschend gefunden, daß hochsubstituierte azacyclische Verbindungen, worin Art und Anzahl der Substituenten breit variierbar sind, in guter Ausbeute insbesondere isomerenrein aufgebaut werden können, wenn man nach einem erfindungsgemäßen Verfahren metallierte 2-Alkenylsulfoximid-Verbindungen mit N-geschützten α - oder β -Aminoaldehyden umsetzt, welche in α - und/oder in β -Stellung das in der Beschreibung angegebene Substitutionsmuster aufweisen können.

Gegenstand der Erfindung ist somit ein Verfahren zur stereochemisch kontrollierten Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I,



worin

n 0 oder 1 bedeutet,

R¹ Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl oder gegebenenfalls im Phenylring ein- oder mehrfach durch niederes Alkyl, niederes Haloalkyl, niederes Alkoxy oder niederes Haloalkoxy substituiertes Phenyl-C₁-C₆-alkyl bedeutet und

R² Wasserstoff bedeutet, oder

R¹ und R² gemeinsam eine doppelt gebundene Methylengruppe bedeuten, welche durch C₁-C₅-Alkyl oder gegebenenfalls im

Phenylring ein- oder mehrfach durch niederes Alkyl, niederes Haloalkyl, niederes Alkoxy oder niederes Haloalkoxy substituiertes Phenyl-C₁-C₅-alkyl substituiert sein kann,

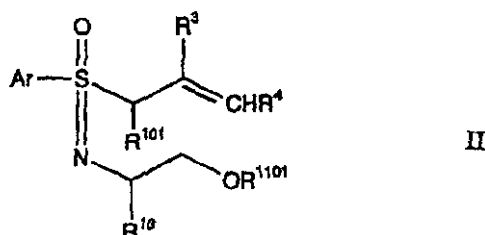
- R³ Wasserstoff bedeutet und
- R⁴ Wasserstoff, niederes Alkyl oder gegebenenfalls im Phenylring ein- oder mehrfach durch niederes Alkyl, niederes Haloalkyl, niederes Alkoxy oder niederes Haloalkoxy substituiertes Phenylniederalkyl bedeutet, oder
- R³ und R⁴ auch gemeinsam eine C₂-Alkylenkette oder eine gegebenenfalls 1 bis 3 Doppelbindungen enthaltende C₃-C₆-Alkylenkette bedeutet, welche durch gegebenenfalls ein- oder zweifach durch niederes Alkyl substituiertes C₁-C₂-Alkylen überbrückt sein kann,
- R⁵ Wasserstoff, niederes Alkyl, Hydroxy, niederes Alkoxy oder jeweils im Phenylring gegebenenfalls ein- oder mehrfach durch niederes Alkyl, niederes Haloalkyl, niederes Alkoxy oder niederes Haloalkoxy substituiertes Phenylniederalkyl oder Phenylniederalkoxy bedeutet und
- R⁶ Wasserstoff bedeutet und
- R⁷ Wasserstoff bedeutet und
- R⁸ Wasserstoff, Cyano, gegebenenfalls verestertes Carboxy, gegebenenfalls am Stickstoff ein- oder zweifach substituiertes Carbonylamino, ein gegebenenfalls ein- oder mehrfach ungesättigtes mono- oder bicyclisches Ringsystem mit 3 bis 10 Ringkohlenstoffatomen, dessen Ringkohlenstoffatome ein- oder mehrfach durch Stickstoff, Sauerstoff und/oder Schwefel ersetzt sein können und welches Ringsystem ein- oder mehrfach durch niederes Alkyl, niederes Haloalkyl, niederes Alkoxy, Hydroxy, Halogen oder durch eine niedere Alkylenkette, welche an zwei an benachbarte Kohlenstoffatome des Ringsystems gebundene Sauerstoffatome gebunden ist, substituiert sein kann, bedeutet, oder
- auch für gegebenenfalls ein- oder mehrere Doppelbindungen enthaltendes geradkettiges oder verzweigtes C₁-C₁₂-

Alkyl stehen kann, welches ein- oder mehrfach durch Halogen, Hydroxy, niederes Alkoxy, gegebenenfalls verestertes Carboxy, Cyano, Mercapto, niederes Alkylthio, Amino, niederes Alkylamino, gegebenenfalls am Stickstoff ein- oder zweifach substituiertes Carbonylamino, ein gegebenenfalls ein- oder mehrfach ungesättigtes mono- oder bicyclisches Ringsystem mit 3 bis 10 Ringkohlenstoffatomen, dessen Ringkohlenstoffatome ein- oder mehrfach durch Stickstoff, Sauerstoff und/oder Schwefel ersetzt sein können und welches Ringsystem ein- oder mehrfach durch niederes Alkyl, niederes Haloalkyl, niederes Alkoxy, Hydroxy, Halogen oder durch eine niedere Alkylenkette, welche an zwei an benachbarte Kohlenstoffatome des Ringsystems gebundene Sauerstoffatome gebunden ist, substituiert sein kann, oder R^5 und R^8 auch gemeinsam mit den Kohlenstoffatomen, an welche sie gebunden sind, ein gegebenenfalls 1 bis 3 Doppelbindungen enthaltendes mono- oder bicyclisches Ringsystem mit 5 bis 10 Ringkohlenstoffatomen bilden können, dessen nicht die Substituenten R^5 oder R^8 tragende Kohlenstoffatome ein- oder mehrfach durch Schwefel, Sauerstoff und/oder Stickstoff ersetzt sein können, und welches gegebenenfalls ein- oder mehrfach durch niederes Alkyl, niederes Haloalkyl, niederes Alkoxy, niederes Haloalkoxy, Hydroxy, Halogen oder durch eine niedere Alkylenkette, welche an zwei an benachbarte Kohlenstoffatome des Ringsystems gebundene Sauerstoffatome gebunden ist, substituiert sein kann, oder R^6 und R^7 auch gemeinsam eine Bindung bilden können und R^5 und R^8 gemeinsam mit den Kohlenstoffatomen, an welche sie gebunden sind, ein aromatisches C_6 -Ringsystem bilden können, welches mit 2 bis 4 weiteren Kohlenstoffatomen zu einem insgesamt 8 bis 10 Ringkohlenstoffatome enthaltenden bicyclischen Ringsystem mit insgesamt 3 bis 5 Doppelbindungen anelliert sein kann, wobei die nicht die Substituenten R^5 und R^8 tragenden Kohlenstoffatome

R⁹ Wasserstoff, niederes Alkyl, gegebenenfalls im Phenylring ein- oder mehrfach durch niederes Alkyl, niederes Haloalkyl, niederes Alkoxy oder niederes Haloalkoxy substituiertes Phenylniederalkyl oder eine Aminoschutzgruppe bedeutet, oder

Y Sauerstoff oder NH bedeutet.

a) eine Verbindung der allgemeinen Formel II,



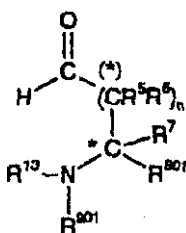
Printed from Mimosa

kyl substituiertes Phenyl steht, R^{10} niederes Alkyl oder gegebenenfalls im Phenylring einfach durch niederes Alkyl oder durch mit einer geeigneten Schutzgruppe geschütztes Hydroxy substituiertes Phenyl oder gegebenenfalls im Phenylring einfach durch niederes Alkyl substituiertes Phenylniederalkyl bedeutet und R^{101} für eine Silyl-Schutzgruppe steht, nacheinander mit einer zu deren Deprotonierung geeigneten Base, einem metallorganischen Reagenz der allgemeinen Formel VII,



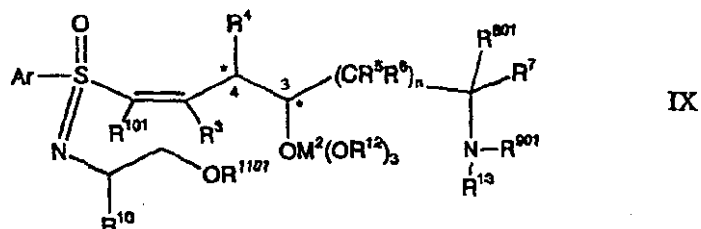
VII

worin X für Halogen steht, M^2 ein vierwertiges Übergangsmetall bedeutet und R^{12} für niederes Alkyl, Phenyl oder Phenylniederalkyl steht, und einem Stereoisomer einer Verbindung der allgemeinen Formel VIII,



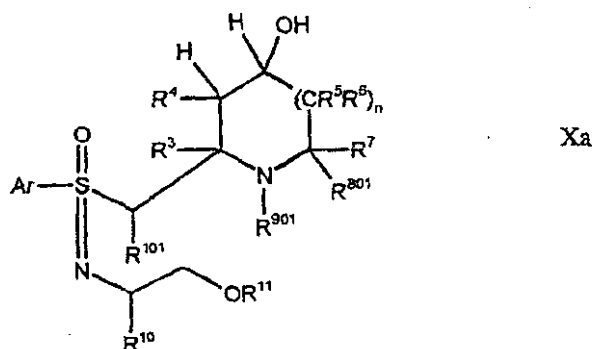
VIII

worin R^5 , R^6 , R^7 und n die obigen Bedeutungen besitzen, R^{801} die Bedeutung von R^8 besitzt, wobei allfällige reaktive Gruppen nötigenfalls durch basenstabile Schutzgruppen blockiert sind, R^{901} für Wasserstoff oder gemeinsam mit R^{801} für eine C_3 - C_4 -Äthylenkette steht und R^{13} eine Amino-Schutzgruppe bedeutet, welche bei ihrer Abspaltung ein Stickstoff-Nucleophil hinterläßt, umsetzt zu einem Stereoisomer einer Verbindung der allgemeinen Formel IX,



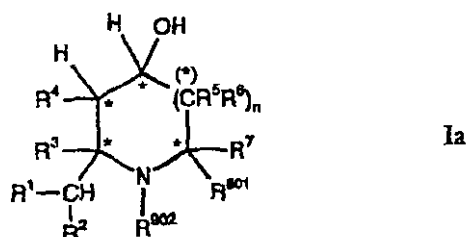
worin R^{101} , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^{801} , R^{901} , R^{10} , R^{1101} , R^{12} , R^{13} , n , Ar und M^2 obige Bedeutungen besitzen,

- b) die erhaltene Verbindung der Formel IX durch Behandlung mit einem zur Entfernung der Gruppe R^{13} geeigneten Reagenz überführt in eine Verbindung der allgemeinen Formel Xa,



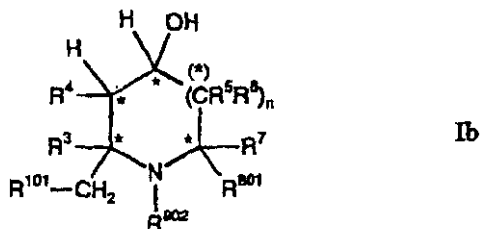
worin R^{101} , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^{801} , R^{901} , R^{10} , n und Ar obige Bedeutungen besitzen und R^{11} für Wasserstoff oder eine Silylschutzgruppe steht und, sofern R^{901} für Wasserstoff steht, das Stickstoffatom im cyclischen Grundgerüst der entstandenen Verbindung der Formel Xa mit einer basenstabilen Schutzgruppe blockiert und eine gegebenenfalls noch vorhandene Silylschutzgruppe R^{11} abspaltet, und

- c) zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel Ia



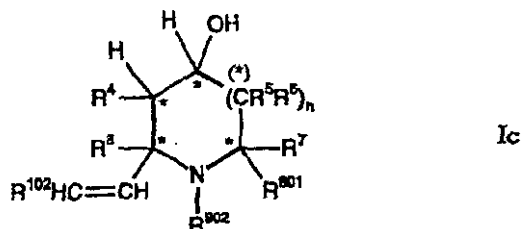
worin R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^{801} und n obige Bedeutungen besitzen und R^{902} für eine basenstabile Schutzgruppe oder gemeinsam mit R^{801} für eine C_3 - C_4 -Alkylenkette steht,

ca) eine erhaltene Verbindung der Formel Xa oder eine durch Abspaltung der Silylschutzgruppe R^{11} entstandene Verbindung mit einem zur reduktiven Spaltung der Sulfonimidoyl-Alkyl-Bindung geeigneten Reagenz umsetzt, um eine Verbindung der allgemeinen Formel Ib,



worin R^{101} , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^{801} , R^{902} und n obige Bedeutungen besitzen, zu erhalten, oder

cb) in einer erhaltenen Verbindung der Formel Xa, worin R^{101} nicht für Wasserstoff steht, die Sulfonimidoyl-Alkyl-Bindung nach elektrophiler Aktivierung der Sulfonimidoyl-Einheit unter den Bedingungen einer baseninduzierten Eliminierung spaltet, um eine Verbindung der allgemeinen Formel Ic,



worin R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^{801} , R^{902} und n obige Bedeutungen besitzen und R^{102} für C_1 - C_5 -Alkyl steht oder für gegebenenfalls im Phenylring ein- oder mehrfach durch niederes Alkyl, niederes Haloalkyl, niederes Alkoxy oder niederes Haloalkoxy substituiertes Phenylniederalkyl steht, dessen niedere Alkylenkette 1 bis 5 Kohlenstoffatome enthalten kann, zu erhalten.

und eine erhaltene Verbindung der Formel Ia gewünschtenfalls einmal oder mehrmals durch Umsetzung, jeweils unter Inversion der Konfiguration am Ringkohlenstoffatom in 3-Position der Verbindungen der Formel Ia, mit einem zur Wiedererzeugung einer OH-Gruppe oder zu Erzeugung einer NH_2 -Gruppe in der 3-Position geeigneten nucleophilen Reagenz umgesetzt und/oder gewünschtenfalls allfällige Schutzgruppen in Verbindungen der Formel Ia wieder abspaltet und gewünschtenfalls die gegebenenfalls freigesetzte NH -Gruppe in 1-Position des cyclischen Grundgerüsts mit einem zur N-Alkylierung oder einem zur Amidbildung befähigten Reagenz umgesetzt oder mit einer Aminoschutzgruppe blockiert, um Verbindungen der Formel I zu erhalten und freie Verbindungen der Formel I gewünschtenfalls zu Säureadditionssalzen umgesetzt, oder Säureadditionssalze von Verbindungen der Formel I zu freien Verbindungen umgesetzt. Weiterhin sind Gegenstand der Erfindung neue azacyclische Verbindungen.

Sofern in Verbindungen der Formel I oder in anderen im Rahmen der vorliegenden Erfindung beschriebenen Verbindungen

Substituenten niederes Alkyl bedeuten oder enthalten, kann dieses verzweigt oder unverzweigt sein und üblicherweise 1 bis 4 Kohlenstoffatome enthalten.

Sofern in den Definitionen der Substituenten von Verbindungen der Formel I oder der Formel X Substituentenbestandteile, beispielsweise an Phenylringe gebundene Reste, ein- oder mehrfach enthalten sein können, können diese üblicherweise ein- bis dreifach enthalten sein. Sofern in Verbindungen der vorliegenden Erfindung ein oder mehrere Kohlenstoffatome durch Heteroatome wie Sauerstoff, Schwefel oder Stickstoff ersetzt sein können, können üblicherweise ein bis drei Kohlenstoffatome durch Heteroatome ersetzt sein. Vorzugsweise kann ein Kohlenstoffatom durch ein Heteroatom ersetzt sein. Sofern Substituenten eine oder mehrere Doppelbindungen enthalten können, können cyclische Substituenten, je nach Ringgröße, üblicherweise 1 - 4 Doppelbindungen enthalten und können bevorzugt aromatische Systeme bilden. Aliphatische Substituenten können je nach Kettenlänge beispielsweise 1 bis 3 Doppelbindungen enthalten.)

Vorzugsweise können Verbindungen der Formel Ia hergestellt werden, worin die Substituenten R^1 und R^2 jeweils für Wasserstoff stehen. Besonders bevorzugt können Verbindungen der allgemeinen Formel Ib hergestellt werden, insbesondere dann, wenn der Substituent R^{101} Wasserstoff bedeutet.

Der Substituent R^3 kann vorzugsweise für Wasserstoff stehen oder kann gemeinsam mit R^4 eine gegebenenfalls überbrückte C_3 - C_6 -Alkylenkette bilden. Bevorzugt können solche Verbindungen der Formel I isomerenrein hergestellt werden, worin R^4 nicht Wasserstoff, sondern beispielsweise niederes Alkyl, bedeutet. Sofern R^4 eine andere Bedeutung als Wasserstoff besitzt, verläuft die Ringschlußreaktion zu Verbindungen der Formel Xa in Verfahrensschritt b) mit einer besonders hohen Selektivität und die aus den Verbindungen der Formel Xa

erhaltenen Verbindungen der Formel Ia und der Formel I können mit einem besonders geringen Anteil an Nebenprodukten erhalten werden. Sofern R^3 und R^4 gemeinsam für eine gegebenenfalls überbrückte C_3 - C_6 -Alkylenkette stehen, kann die Alkylenkette vorzugsweise 3 bis 4 Kohlenstoffatome enthalten. Sofern die Alkylenkette überbrückt ist, kann die überbrückende Kette vorzugsweise 1 Kohlenstoffatom besitzen, welches vorzugsweise durch Diniederalkyl substituiert sein kann. Insbesondere können R^3 und R^4 gemeinsam mit den Kohlenstoffatomen, woran sie gebunden sind, das 7,7-Dimethylbicyclo[3.1.1]heptan-System bilden.

Sofern der Substituent R^8 gegebenenfalls verestertes Carboxy bedeutet oder enthält, kann die Carboxylgruppe mit üblichen, nicht sterisch gehinderten Alkoholen verestert sein, beispielsweise mit gegebenenfalls ein- oder mehrere Doppelbindungen enthaltenden cycloaliphatischen oder geradkettigen oder verzweigten aliphatischen C_1 - C_6 -Alkoholen, welche gegebenenfalls ein- oder mehrfach durch Halogen oder niederes Alkoxy substituiert sein können, oder auch mit gegebenenfalls im Phenylring ein- oder mehrfach durch niederes Alkyl, niederes Haloalkyl, niederes Alkoxy oder niederes Haloalkoxy substituierten Phenylniederalkylalkoholen. Sofern R^8 gegebenenfalls am Stickstoff ein- oder zweifach substituiertes Carbonylamino bedeutet oder enthält, kann die darin enthaltene Aminogruppe beispielsweise einfach substituiert sein durch C_3 - C_8 -Cyloalkylniederalkanoyl oder geradkettiges oder verzweigtes aliphatisches C_1 - C_6 -Alkanoyl, welche gegebenenfalls jeweils ein- oder mehrfach durch Halogen oder niederes Alkoxy substituiert sein können, oder die Aminogruppe kann einfach substituiert sein durch gegebenenfalls im Phenylring ein- oder mehrfach durch niederes Alkyl, niederes Haloalkyl, niederes Alkoxy oder niederes Haloalkoxy substituiertes Phenylniederalkanoyl oder die Aminogruppe kann beispielsweise auch ein- oder zweifach substituiert sein durch C_3 - C_8 -Cycloalkylniederalkyl oder geradkettiges oder verzweigtes alipha-

tisches C_1 - C_6 -Alkyl, welche gegebenenfalls jeweils ein- oder mehrfach durch Halogen oder niederes Alkoxy substituiert sein können, gegebenenfalls im Phenylring ein- oder mehrfach durch niederes Alkyl, niederes Haloalkyl, niederes Alkoxy oder niederes Haloalkoxy substituiertes Phenylniederalkyl oder die Aminogruppe kann beispielsweise mit einer geeigneten Aminoschutzgruppe geschützt sein. Sofern R^8 ein gegebenenfalls substituiertes mono- oder bicyclisches Ringsystem mit 3 bis 10 Ringkohlenstoffatomen bedeutet oder enthält, kann dieses beispielsweise für Cyclopropyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Phenyl, p-Bromphenyl oder 3-Indolyl stehen.

Beispiele für erfindungsgemäße Verbindungen der Formel I, Ia, Ib und/oder Ic, welche sich nach dem erfindungsgemäßen Verfahren problemlos herstellen lassen, weisen als Substituenten R^8 bzw. R^{801} Wasserstoff, Niederalkyl, Phenyl, Niederalkylphenyl oder Niederalkyloxyniederalkyl auf oder enthalten beispielsweise auch einen aus R^8 , bzw. R^{801} , R^5 , R^6 und R^7 gebildeten anellierten aromatischen 6-Ring. Ebenso lassen sich Verbindungen der Formeln I, Ia, Ib, und/oder Ic problemlos herstellen, worin R^{801} gemeinsam mit R^{901} eine C_3 - C_4 -Alkylenkette bildet.

Geeignete Schutzgruppen, welche in den im Rahmen der vorliegenden Erfindung angegebenen Verbindungen verwendet werden können, sind beispielsweise bekannt aus McOmie, "Protective Groups in Organic Chemistry", Plenum Press oder aus Green, Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", Wiley Interscience Publication.

Die Deprotonierung von Verbindungen der Formel II mit geeigneten Basen und die Umsetzung der deprotonierten Verbindungen der Formel II mit metallorganischen Reagenzien der Formel VII und anschließend mit den Aminoaldehyden der Formel VIII zu den Verbindungen der Formel IX in Verfahrensschritt a) kann in einem unter den Reaktionsbedingungen inerten pola-

ren oder schwach polaren aprotischen Lösungsmittel, beispielsweise in cyclischen oder offenkettigen Niederalkylethern wie Diethylether (= Ether) oder Tetrahydrofuran (= THF), in niedermolekularen Polyethylenglykolethern wie Diethylendimethylether (= Diglyme) oder in substituierten Benzolen wie Toluol oder Xylol durchgeführt werden. Vorzugsweise können schwach polare Lösungsmittel wie substituierte Benzole, insbesondere Toluol, verwendet werden. Sofern Toluol als Lösungsmittel verwendet wird, werden besonders gute Ausbeuten der Produkte der Formel IX bzw. der daraus erhaltenen Produkte der Formel Xa erhalten. Vorteilhaft kann die Reaktion als Eintopf-Reaktion ausgeführt werden, indem man ein vorzugsweise isomerenreines 2-Alkenylsulfoximid der Formel II in einem vorstehend genannten geeigneten Lösungsmittel bei tiefer Temperatur, beispielsweise zwischen $-100\text{ }^{\circ}\text{C}$ und $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$, vorzugsweise bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, etwa 5 bis 30 Minuten lang mit einer geeigneten Base deprotoniert, die deprotonierte Form der Verbindung der Formel II bei leicht erhöhter Temperatur, beispielsweise zwischen $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ und $10\text{ }^{\circ}\text{C}$, vorzugsweise bei $0\text{ }^{\circ}\text{C}$, mit einem metallorganischen Reagenz der Formel VII transmetalliert und anschließend wieder bei tiefer Temperatur, beispielsweise zwischen $-100\text{ }^{\circ}\text{C}$ und $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$, vorzugsweise bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, das erhaltene Zwischenprodukt mit einem N-geschützten Aminoaldehyd der Formel VIII umsetzt. Als Basen zur Deprotonierung von Verbindungen der Formel II eignen sich vorzugsweise lithiierte Niederalkylverbindungen wie n-Butyllithium. Üblicherweise kann die Base in einem geringen Überschuß, beispielsweise im Molverhältnis von etwa 1:1,05 bis etwa 1:1,20, bezogen auf die Menge der eingesetzten Verbindung der Formel II, verwendet werden. In metallorganischen Reagenzien der Formel VII kann X für Halogen, vorzugsweise für Chlor stehen. Als vierwertiges Übergangsmetall M^2 kann beispielsweise Zirkon, vorzugsweise aber Titan verwendet werden. Als Substituenten R^{12} eignen sich beispielsweise verzweigte und unverzweigte Niederalkylgruppen, vorzugsweise Isopropyl. Besonders bevorzugt kann als Verbindung der For-

mel VII Chlortris(isopropoxy)titan verwendet werden. Das metallorganische Reagenz wird vorteilhaft in einem geringen Überschuß, beispielsweise im Molverhältnis von etwa 1,1:1 bis 1,3:1, bezogen auf die eingesetzte Menge der Verbindung der Formel II, verwendet.

Die Verbindungen der Formel VIII stellen geschützte chirale α - oder β - Aminoaldehyde dar und können vorzugsweise isomerenrein eingesetzt werden. Als bei Ihrer Abspaltung ein nucleophiles Stickstoffatom in Verbindungen der Formel VIII erzeugende Schutzgruppen R^{13} eignen sich vorzugsweise basenlabile Schutzgruppen. Besonders bevorzugt kann die Fluoren-9-yl-methyloxycarbonyl-Schutzgruppe (= Fmoc) als Gruppe R^{13} verwendet werden. Die Abspaltung der Schutzgruppe R^{13} und die Ringschlußreaktion können vorzugsweise in einem einzigen Reaktionsschritt erfolgen, sofern Fmoc als Schutzgruppe eingesetzt wird.

In den Ausgangsverbindungen der Formel VIII besitzt der Substituent R^{801} die für R^8 angegebene Bedeutung, wobei jedoch allenfalls im Substituenten R^8 enthaltene reaktive Gruppen, beispielsweise Hydroxy, Amino, Mercapto oder Carboxy, jeweils durch an sich bekannte basenstabile Schutzgruppen, beispielsweise gegen nicht-nucleophile oder schwach-nucleophile Basen wie Pyridin stabile Schutzgruppen, blockiert sind, um unerwünschte Nebenreaktionen zu vermeiden. Isomerenreine Aminoaldehyde der Formel VIII sind bekannt oder können auf an sich bekannte Weise aus bekannten Verbindungen hergestellt werden. So können beispielsweise die Aldehyde der Formel VIII durch an sich bekannte schonende Oxidationsverfahren aus den zu den Aldehyden korrespondierenden primären Alkoholen erhalten werden. Als schonende Oxidationsverfahren eignen sich solche Verfahren, welche keine Racemisierung der Chiralitätszentren in Verbindungen der Formel VIII verursachen, beispielsweise die Oxidation mit aktiviertem Oxalylchlorid (= Swern-Oxidation) oder auch die Oxidation mit 1,1,1-Tri-

acetox-1,1-dihydro-1,2-benziodoxol-3(1H)-on (= Periodinan; Dess-Martin-Oxidation, siehe z. B. J. C. Martin et al. JACS 113 (1991) 7277-7287; D. B. Dess, J. C. Martin, Journal of Organic Chemistry 48 (1983) 4155 - 4156). Sofern die Oxidation nach der vorstehend angegebenen Dess-Martin Methode erfolgt, kann ein Aminoaldehyd der Formel VIII nach einem in der vorstehenden Literatur angegebenen Verfahren oder einem hierzu analogen Verfahren hergestellt werden. Beispielsweise kann ein als Vorläufer für einen Aldehyd der Formel VIII in Frage kommender primärer Alkohol in einem dipolar-aprotischen Lösungsmittel, beispielsweise in einem halogenierten niederen Alkan wie Dichlormethan, mit einem geringen Überschuß des Triacetox-Periodinans, beispielsweise im Molverhältnis von etwa 1,2:1 bis etwa 1,4:1, bezogen auf die eingesetzte Verbindung der Formel VIII, umgesetzt werden. Die Reaktion kann bei Temperaturen zwischen -20 °C und Raumtemperatur, vorzugsweise bei 0 °C, durchgeführt werden. ✓

Die zu den Aldehyden der Formel VIII korrespondierenden primären Alkohole sind bekannt oder können durch an sich bekannte Verfahren aus bekannten Vorläuferverbindungen hergestellt werden. Beispielsweise können die primären Alkohole durch an sich bekannte Reduktionsverfahren, beispielsweise durch Reduktion mit komplexen Alkalimetallhydriden wie Lithiumaluminiumhydrid, aus den entsprechenden freien Aminocarbonsäure-Vorläuferverbindungen hergestellt werden. Vorzugsweise sind Aminocarbonsäuren geeignet, welche bereits in isomerenreiner, beispielsweise enantiomerenreiner Form vorliegen, wie die an sich bekannten natürlich vorkommenden 20 proteinogenen α -Aminosäuren. Ebenso können kommerziell erhältliche, beispielsweise von der Firma ChiroTech, Cambridge, (Katalog "The ChiroChem™ Collection, Series 1, Fmoc unnatural amino acids for medicinal and combinatorial chemists", SCRIP Nr. 2311/20.02.1998, Seite 15) erhältliche nicht-natürliche isomerenreine α -Aminosäuren verwendet werden. Zur Herstellung von Verbindungen der Formel I, worin $n = 1$ ist, kann zweckmäßi-

gerweise von an sich, beispielsweise aus Nohira et al., Bulletin of the Chemical Society of Japan 43 (1970) 2230 ff., bekannten isomerenreinen β -Aminosäuren ausgegangen werden. Weiterhin können für die Erfindung geeignete isomerenreine β -Aminosäuren auch aus isomerenreinen α -Aminosäuren durch Homologisierung, beispielsweise durch Homologisierung nach Arndt-Eistert gemäß den Methoden von D. Seebach et al., Helvetica Chimica Acta (= HCA) 79 (1996) 913-941; 2043 ff. und Synlett (1997) 437 ff., hergestellt werden. α -chirale β -Aminosäuren, worin R^5 eine andere Bedeutung als Wasserstoff besitzt, können auf an sich bekannte Weise, beispielsweise durch asymmetrische Alkylierung von chiralen Oxazolidinonen mit Chlormethylamiden nach der Methode von D. Seebach et al., Synlett (1997) 437 ff., oder auch nach anderen, an sich bekannten Methoden erhalten werden.

Die gewünschten Schutzgruppen R^{13} können nach an sich bekannten Methoden in Verbindungen der Formel VIII oder deren vorstehend genannten Vorläuferverbindungen eingeführt werden.

Im Verfahrensschritt a) entstehen (durch die Reaktion zwischen einem chiralen Aminoaldehyd der Formel VIII) und (dem aus einem 2-Alkenylsulfoximid der Formel II durch Deprotonierung und Transmetallierung entstandenen chiralen Zwischenprodukt) in den Vinylsulfoximiden der Formel IX zwei neue stereogene Kohlenstoffatome. Diese neuen stereogenen Kohlenstoffatome sind die Atome C-3 und C-4 in Verbindungen der Formel IX. Die Substituenten R^4 an C-4 und $OM^2(OR^{12})_3$ an C-3 nehmen bei der Bildung der Vinylsulfoximide der Formel IX nach dem erfindungsgemäßen Verfahren in der Regel mit hoher Selektivität von mindestens 95 % eine "anti"-Orientierung zueinander ein. Die Absolutkonfigurationen an den neu entstehenden Chiralitätszentren C-3 und C-4 werden hierbei während der Reaktion jeweils durch die Absolutkonfiguration am Schwefelatom in Verbindungen der Formel II im Sinne einer regio- und diastereokontrollierten Reaktion gesteuert. Sofern das Schwefel-

atom in Verbindungen der Formel II R-Konfiguration besitzt, wird die prochirale Carbonylgruppe in den Aldehyden der Formel VIII von der *Si*-Seite angegriffen. Sofern dagegen das Schwefelatom in Verbindungen der Formel II S-Konfiguration besitzt, wird die prochirale Carbonylgruppe in den Aldehyden der Formel VIII von der *Re*-Seite angegriffen. Durch die auf diese Weise festgelegte absolute Konfiguration der Verbindungen der Formel IX ist auch die Stereochemie der Verbindungen der Formeln Ia, Ib und Ic an den entsprechenden Chiralitätszentren als eine "cis"-Orientierung festgelegt. Die Absolutkonfiguration am chiralen Kohlenstoffatom eines Aminoaldehyds der Formel VIII hat kaum Einfluß auf die Stereochemie an den Kohlenstoffatomen C-3 und C-4 der Verbindungen der Formel IX.

Die Behandlung von Verbindungen der Formel IX mit einem zur Abspaltung der Schutzgruppe R¹³ geeigneten Reagenz im Verfahrensschritt b) um Verbindungen der Formel Xa zu erhalten, kann direkt im Anschluß an Verfahrensschritt a) in situ auf an sich bekannte Weise erfolgen, ohne daß eine Isolierung der Verbindungen der Formel IX notwendig ist. Die Reaktion kann demgemäß in vorstehend angegebenen Lösungsmitteln und bei vorstehend angegebenen Temperaturen zwischen -100 °C und -50 °C, vorzugsweise bei -78 °C, durchgeführt werden. Basenlabile Schutzgruppen können beispielsweise mit an sich bekannten, in dem Reaktionsgemisch löslichen nicht-nucleophilen oder schwach nucleophilen organischen Basen abgespalten werden. Sofern die FMOC-Gruppe als Aminoschutzgruppe R¹³ verwendet wird, ist Piperidin als Base zu deren Abspaltung bevorzugt. Üblicherweise wird die Base in einer überstöchiometrischen Menge eingesetzt, beispielsweise im Molverhältnis von etwa 5:1 bis etwa 15:1, vorzugsweise von etwa 10:1, bezogen auf die eingesetzte Menge an aus Verbindungen der Formel II entstandenen Verbindungen der Formel IX. Nach erfolgter Zugabe der Base kann zuerst auf 0 °C, später auf Raumtemperatur, aufgetaut werden und das Reaktionsgemisch kann in üblicher Weise aufgearbeitet werden, wobei gegebenenfalls ent-

standene Nebenprodukte auf an sich bekannte Weise, beispielsweise durch Kristallisieren und/oder Chromatographie abgetrennt werden können.

Durch die Abspaltung der Aminoschutzgruppe R^{13} aus Verbindungen der Formel IX, vorzugsweise durch deren baseninduzierte Abspaltung, wird eine Ringschlußreaktion zu Verbindungen der Formel Xa eingeleitet. Insbesondere für Verbindungen der Formel IX, worin R^4 nicht für Wasserstoff steht, verläuft die Cyclisierungsreaktion in der Weise, daß der Sulfonyldoylrest in 5-Position der entstehenden Verbindung der Formel Xa vorzugsweise die "trans"-Stellung zur Hydroxylgruppe in 3-Position des entstehenden Ringgerüsts einnimmt.

In entstandenen Azacyclen, welche ein sekundäres Ringstickstoffatom enthalten, kann anschließend dieses Stickstoffatom auf an sich bekannte Weise mit einer Verbindung, welche eine zur Reaktion mit einem sekundären Amin geeignete Gruppe enthält, weiter umgesetzt werden. Beispielsweise kann eine Umsetzung des Stickstoffatoms mit an sich bekannten Carbonsäuren zur Ausbildung von Peptidbindungen erfolgen. Ebenso kann das vorgenannte Stickstoffatom auch auf an sich bekannte Weise, beispielsweise durch Umsetzung mit einem Alkylhalogenid wie einem Phenylniederalkylhalogenid, beispielsweise Benzylchlorid, alkyliert werden. Nach diesen vorstehend beschriebenen Methoden oder auf andere an sich bekannte Weise, kann das Stickstoffatom auch mit einer üblichen Aminoschutzgruppe, vorzugsweise einer basenstabilen Schutzgruppe, blockiert werden. Insbesondere ist es vorteilhaft, das Ringstickstoffatom in Verbindungen der Formel Xa mit einer basenstabilen Schutzgruppe zu blockieren, wenn Verbindungen der Formel Ib hergestellt werden sollen. Als basenstabile Schutzgruppe eignen sich vorzugsweise ein Carbamat bildende Schutzgruppen, insbesondere die tert-Butyloxycarbonyl-Schutzgruppe (= BOC).

Aus Verbindungen der Formel Xa können allfällige Schutzgruppen gewünschtenfalls auch auf an sich bekannte Weise, gegebenenfalls selektiv, wieder abgespalten werden. So kann es insbesondere vorteilhaft sein, aus Verbindungen der Formel Xa eine gegebenenfalls nach dem Verfahrensschritt b) noch vorhandene Silylschutzgruppe R¹¹ vor der Umsetzung mit einem zur reduktiven Spaltung der Sulfonimidoyl-Alkyl-Bindung geeigneten Reagenz im Verfahrensschritt ca) auf an sich bekannte Weise abzuspalten, sofern diese Abspaltung der Silylschutzgruppe im Verfahrensschritt b) nicht spontan geschehen ist. Als Beispiel für eine Silylschutzgruppe, welche im Verfahrensschritt b) üblicherweise spontan abgespalten wird, ohne daß es einer zusätzlichen Behandlung bedarf, sei Trimethylsilyl (= TMS) genannt.

Verbindungen der Formel Xa oder aus Verbindungen der Formel Xa durch Abspaltung von Schutzgruppen erhältliche Verbindungen sind neue Verbindungen mit nützlichen Eigenschaften und können beispielsweise als Zwischenprodukte zur Herstellung von Verbindungen der Formel I dienen. Das (2S,3R,4R,5R,S₅)-2-Benzyl-3-hydroxy-5-(N-[(S)-1-hydroxy-3-methylbut-2-yl]-4-methylphenylsulfonimidoylmethyl)-4-methyl-1-(4-methylphenylsulfonyl)pyrrolidin ist bereits bekannt aus der Veröffentlichung im Internet unter der Adresse "www.iucr.ac.uk" von M. Bolte, Acta Crystallographica Section C, electronically published paper QA0019 [(IUCr) Acta C Paper QA0019]. In der angegebenen Veröffentlichung ist jedoch kein Verfahren zur Herstellung dieser Verbindung angegeben.

Die reduktive Spaltung der Sulfonimidoyl-Alkyl-Bindung in einer erhaltenen Verbindung der Formel Xa oder in einer aus einer Verbindung der Formel Xa durch die vorstehend beschriebenen Umsetzungen am Ring-Stickstoffatom erhaltenen Verbindung im Verfahrensschritt ca) zur Herstellung von Verbindungen der Formel Ib, kann in einem vorstehend für die Umsetzung von Verbindungen der Formel II mit Verbindungen der

Formel VII angegebenen polaren oder schwach polaren Lösungsmittel oder in Gemischen dieser Lösungsmittel durchgeführt werden. Vorzugsweise kann THF verwendet werden. Die Reaktion kann bei Temperaturen zwischen $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ und Raumtemperatur, vorzugsweise bei $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ ausgeführt werden. Als Reagenzien zur Spaltung der Sulfonimidoyl-Alkyl-Bindung eignen sich beispielsweise Reduktionsmittel wie Raney-Nickel, Lithiumnaphthalenid oder Samarium-(II)-iodid. Vorzugsweise kann Samarium-(II)-iodid eingesetzt werden.

Sofern die Desulfurierung mit Samarium-(II)-iodid durchgeführt wird, kann dieses auf an sich bekannte Weise in situ aus Samarium und Diiodmethan erzeugt werden. Üblicherweise wird hierbei das Samarium-(II)-iodid in einer überstöchiometrischen Menge, beispielsweise in einem Molverhältnis von etwa 3:1 bis etwa 7:1, bezogen auf die eingesetzte Verbindung der Formel Xa, verwendet. Zur Durchführung der Reaktion gibt man dem Reaktionsgemisch aus Verbindung der Formel Xa und Samariumdiiodid eine Protonenquelle, wie eine in dem verwendeten Lösungsmittel lösliche protische Verbindung, in einer geeigneten Menge zu. Als Protonenquelle kann beispielsweise ein niederer Alkohol wie Methanol verwendet werden. Vorzugsweise wird wasserfreies Methanol verwendet. Eine geeignete Menge der Protonenquelle kann beispielsweise zwischen 2 und 5 Äquivalente, bezogen auf ein Äquivalent der in einer Verbindung der Formel Xa enthaltenen Menge an Schwefel, betragen. Besonders vorteilhaft können hierbei Verbindungen der Formel Xa eingesetzt werden, worin ein sekundäres Ringstickstoffatom durch eine Carbamat-Schutzgruppe, vorzugsweise die BOC-Schutzgruppe, blockiert ist.

Die Spaltung der Sulfonimidoyl-Alkyl-Bindung unter den Bedingungen einer baseninduzierten reduktiven Eliminierung in einer erhaltenen Verbindung der Formel Xa, worin R^{101} nicht Wasserstoff bedeutet, oder in einer aus einer Verbindung der Formel Xa durch die vorstehend beschriebenen Umsetzungen am

Ring-Stickstoffatom erhaltenen Verbindung im Verfahrensschritt ca) zur Herstellung von Verbindungen der Formel Ic, kann in einem vorstehend für die Umsetzung von Verbindungen der Formel II mit Verbindungen der Formel VII angegebenen polaren oder schwach polaren Lösungsmittel oder auch in einem teilhalogenierten Niederalkyl-Lösungsmittel wie Dichlormethan durchgeführt werden. Vorzugsweise kann Dichlormethan verwendet werden. Als Basen zur Spaltung der Sulfonimidoyl-Alkyl-Bindung durch β -Eliminierung eignen sich nicht-nucleophile organische Basen wie bicyclische Amidine, beispielsweise 1,5-Diazabicyclo[4.3.0]-5-nonen (= DBN) oder 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]-7-undecen (= DBU). Vorzugsweise kann DBU verwendet werden. Zweckmäßigerweise wird die Reaktion so ausgeführt, daß die Sulfonimidoyl-Gruppe einer oben angegebenen Verbindung der Formel Xa auf an sich bekannte Weise elektrophil aktiviert wird. Hierzu kann die Verbindung der Formel Xa bei Temperaturen zwischen $-25\text{ }^{\circ}\text{C}$ und $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$ mit einer zur Bildung einer guten Abgangsgruppe aus der Sulfonylgruppe geeigneten Verbindung oder mit einem Niederalkyloxonium-Tetrafluoroborat wie dem als "Meerwein-Salz" bekannten Trimethyloxonium-tetrafluoroborat, umgesetzt werden. Reagenzien, welche durch Angriff an der Sulfonylgruppe eine gute Abgangsgruppe bilden können, sind beispielsweise Ester oder Halogenide von Sulfonsäuren wie Methansulfonsäurechlorid, Trifluormethansulfonsäurechlorid, Trifluormethansulfonsäure-Methylester (= Methyl-Triflat) oder Trifluormethansulfonsäure-Trimethylsilylester (= TMS-Triflat). Vorzugsweise kann Methyl-Triflat eingesetzt werden. Üblicherweise läßt man das entstandene Reaktionsgemisch nach erfolgter Umsetzung auf Raumtemperatur auftauen und gibt anschließend die vorgenannte Base zu.

In den erhaltenen Verbindungen der Formel Ia ist die im Verfahrensschritt b) durch Ringschluß zu Verbindungen der Formel Xa entstandene relative Orientierung des Sulfonimidoyl-Substituenten in 5-Position und der Hydroxylgruppe in

3-Position als eine "trans"-Orientierung zueinander festgelegt. Verbindungen der Formel I, worin der Substituent YH in 3-Position Hydroxy oder Amino bedeuten kann und/oder worin die Substituenten YH in 3-Position und $R^1\text{-CHR}^2\text{-}$ in 5-Position auch in "cis"-Orientierung zueinander stehen können, können gewünschtenfalls aus Verbindungen der Formel Ia durch eine ein- oder mehrmals durchgeführte, unter Inversion verlaufende, nucleophile Substitutionsreaktion am Ringkohlenstoffatom in 3-Position erhalten werden. Derartige nucleophile Substitutionsreaktionen sind an sich bekannt und können beispielsweise unter den Bedingungen einer Mitsunobu-Reaktion durchgeführt werden (siehe z. B. Mitsunobu, Synthesis 1 (1981) 1 - 28).

Sofern beispielsweise Verbindungen der Formel I gewünscht sind, worin YH für Hydroxy steht und worin die Substituenten OH in 3-Position und $R^1\text{-CHR}^2\text{-}$ in 5-Position in "cis"-Orientierung zueinander stehen, kann zweckmäßig eine Mitsunobu-Reaktion in der Weise ausgeführt werden, daß man eine Lösung von einer Verbindung der Formel Ia, worin allenfalls weitere vorhandene Hydroxylgruppen durch Schutzgruppen blockiert sind, und von Triphenylphosphin, in einem unter den Reaktionsbedingungen inerten organischen Lösungsmittel wie einem cyclischen oder offenkettigen Niederalkylether, beispielsweise Diethylether oder THF, zu einer Vorlage einer Lösung von Diethylazodicarboxylat (= DEAD) und einer Säure, beispielsweise Phosphorsäure oder eine Carbonsäure wie Benzoesäure, hinzugegeben werden. Die Reaktion kann vorzugsweise bei Raumtemperatur ausgeführt werden. Der auf diese Weise erhaltene Ester einer gewünschten Verbindung der Formel I kann gewünschtenfalls anschließend noch auf an sich bekannte Weise gespalten werden, um die freie Hydroxylgruppe in der 3-Position zu erhalten.

Sofern beispielsweise Verbindungen der Formel I gewünscht sind, worin Y für NH steht und worin die Substituen-

ten Amino in 3-Position und $R^1\text{-CHR}^2\text{-}$ in 5-Position in "cis"-Orientierung zueinander stehen, kann zweckmäßig eine Mitsunobu-Reaktion in der Weise ausgeführt werden, daß man eine Lösung von DEAD in einem vorstehend genannten inerten Lösungsmittel zu einer Vorlage einer Lösung von Triphenylphosphin, einer Verbindung der Formel Ia, worin allenfalls weitere vorhandene Hydroxylgruppen durch Schutzgruppen blockiert sind, und einem zur nucleophilen Substitution einer Hydroxylgruppe durch eine Aminogruppe in aliphatischen Resten geeigneten Reagenz wie Phthalimid, zugibt. Das entstandene Zwischenprodukt, beispielsweise ein N-substituiertes Phthalimid, kann dann in einem protischen Lösungsmittel wie einem niederen Alkanol, beispielsweise Ethanol, mit einem zur Freisetzung des entstandenen Amins der Formel I geeigneten Reagenz wie Hydrazin behandelt werden.

Sofern beispielsweise Verbindungen der Formel I gewünscht sind, worin Y für NH steht und worin die Substituenten YH in 3-Position und $R^1\text{-CHR}^2\text{-}$ in 5-Position in "trans"-Orientierung zueinander stehen, kann in einer vorstehend angegebenen Verbindung der Formel Ia zuerst eine oben beschriebene Inversion des Ringkohlenstoffatoms in 3-Position unter Erhalt des Hydroxy-Substituenten durchgeführt werden und an diesem Zwischenprodukt der Formel I kann dann noch eine oben beschriebene Substitution der Hydroxylgruppe durch eine Aminogruppe unter erneuter Inversion des Ringkohlenstoffatoms in 3-Position durchgeführt werden.

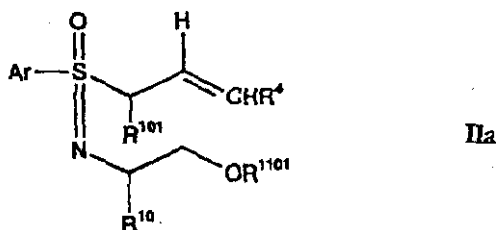
Die erhaltenen Verbindungen der Formel I können auf an sich bekannte Weise aus dem Reaktionsgemisch isoliert werden. Allfällige Schutzgruppen können gewünschtenfalls auf an sich bekannte Weise, gegebenenfalls selektiv, wieder abgespalten werden und die Gruppe YH kann gewünschtenfalls mit an sich bekannten Schutzgruppen blockiert werden. Die gegebenenfalls freigesetzte NH-Gruppe in 1-Position des cyclischen Grundgerüsts kann gewünschtenfalls mit vorstehend genannten, zur

N-Alkylierung oder zur Amidbildung befähigten Reagenzien umgesetzt oder mit einer Aminoschutzgruppe blockiert werden. Gewünschtenfalls können Verbindungen der Formel I, welche basische Aminogruppen enthalten, auf an sich bekannte Weise in Säureadditionssalze überführt werden. Als Säuren eignen sich hierfür beispielsweise Mineralsäuren wie Salzsäure oder Schwefelsäure, oder organische Säuren wie Sulfonsäuren, beispielsweise Methylsulfonsäure oder p-Toluolsulfonsäure, oder Carboxylsäuren wie Essigsäure, Trifluoressigsäure, Weinsäure oder Citronensäure.

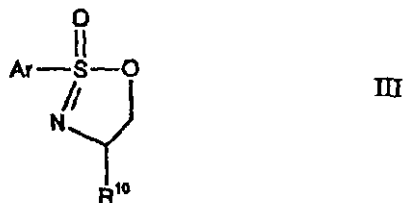
Die Verbindungen der allgemeinen Formeln Ia, Ib und Ic sind neue Verbindungen und stellen wertvolle Ausgangsstoffe, beispielsweise zur Herstellung chiraler Katalysatoren für die asymmetrische Synthese, für die Herstellung biologisch aktiver Alkaloide oder Porphyrine sowie für die Herstellung pharmakologisch interessanter Verbindungen dar.

Die Ausgangsverbindungen der Formel II können auf an sich bekannte Weise hergestellt werden.

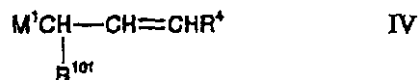
Beispielsweise können Verbindungen der allgemeinen Formel IIa



worin R^{101} , R^4 , R^{10} , R^{1101} und Ar obige Bedeutungen besitzen, hergestellt werden, indem man ein Stereoisomer einer Verbindung der allgemeinen Formel III,



worin Ar und R¹⁰ obige Bedeutungen besitzen, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel IV,



worin R¹⁰¹ und R⁴ obige Bedeutungen besitzen und M¹ für eine einwertige, ein Alkalimetall oder ein Erdalkalimetall und ein Halogenatom enthaltende Gruppe steht, umgesetzt und eine bei dieser Umsetzung allenfalls freiwerdende Hydroxylgruppe mit einer Silyl-Schutzgruppe R¹¹⁰¹ blockiert.

Die Umsetzung eines Stereoisomers von cyclischen Sulfoximidaten der Formel III mit einem metallierten Alken der Formel IV zu einem isomerenreinen 2-Alkenylsulfoximid der Formel II kann in einem vorstehend für die Umsetzung von Verbindungen der Formel II mit Verbindungen der Formel VII angegebenen polaren oder schwach polaren aprotischen Lösungsmittel durchgeführt werden. Vorzugsweise kann THF verwendet werden. Die Reaktion kann ausgeführt werden, indem man die Reaktanden bei einer Temperatur von -100 °C bis -50 °C, vorzugsweise bei -78 °C, in einem vorstehend angegebenen Lösungsmittel vermischt und die entstandene Reaktionsmischung kurze Zeit, z. B. 2 bis 10 Minuten, bei der angegebenen Temperatur reagieren läßt und anschließend auf eine höhere Temperatur unterhalb der Raumtemperatur, beispielsweise auf -20 °C bis 0 °C, erwärmen läßt. Nötigenfalls kann zur Vervollständigung der Reaktion noch einige Zeit bei -20 °C bis 0 °C weitergerührt werden. Vorteilhaft ist es, die Verbindung der Formel

IV in überstöchiometrischen Mengen einzusetzen. Beispielsweise können 1,5 bis 2,5 Mol einer Verbindung der Formel IV mit einem Mol einer Verbindung der Formel III umgesetzt werden.

In den cyclischen Sulfonimidaten der Formel III kann Ar vorzugsweise für 4-Methylphenyl (= p-Tolyl) stehen. R¹⁰ kann insbesondere Methyl, Isopropyl, Isobutyl oder Phenyl bedeuten und steht vorzugsweise für Isopropyl.

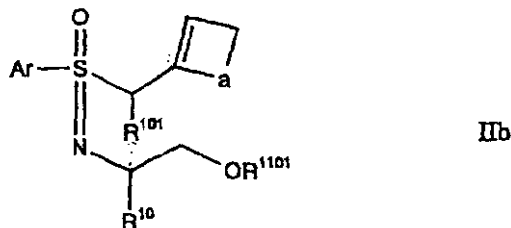
Um eine gewünschte stereochemisch kontrollierte Herstellung der Verbindungen der Formel I zu erzielen, sollten die Sulfonimide der Formel III in isomerenreiner Form verwendet werden. Als isomerenrein soll im Rahmen der vorliegenden Erfindung grundsätzlich ein Isomerenüberschuß (= Enantiomerenüberschuß, ee oder Diastereoisomerenüberschuß, de) eines reinen Isomers von mindestens 95 % verstanden werden. In den im Rahmen der vorliegenden Erfindung angegebenen Formeln bezeichnet das "*"-(Sternchen) Zeichen jeweils ein Chiralitätszentrum, welches üblicherweise isomerenrein entsteht oder aus üblicherweise isomerenrein eingesetzten Edukten stammt. Sofern nicht-isomerenreine, beispielsweise racemische, Ausgangsverbindungen zur Herstellung von Verbindungen der Formel I verwendet werden, können nach dem erfindungsgemäßen Herstellungsverfahren natürlich auch Isomerengemische von Verbindungen der Formel I erhalten werden. Sofern Sulfonimide der Formel III eingesetzt werden, worin das chirale Schwefelatom und das den Substituenten R¹⁰ tragende chirale Kohlenstoffatom unterschiedliche Absolutkonfigurationen aufweisen (d. h. wenn z. B. das Schwefelatom R-Konfiguration besitzt und das den Substituenten R¹⁰ tragende Kohlenstoffatom S-Konfiguration aufweist), werden besonders gute Ergebnisse bezüglich der stereochemischen Reinheit der Produkte der Formel I erzielt. Besonders bevorzugt können als Verbindungen der Formel III das (R_S)-4(R)-Isopropyl-2-p-tolyl-4,5-dihydro-[1,2λ⁶, 3]oxathiazol-2-oxid und das (S_S)-(4R)-Isopropyl-2-p-tolyl-4,5-dihydro-[1,2λ⁶, 3]-oxathiazol-2-oxid verwendet wer-

den. Die Ausdrücke R_S und S_S bezeichnen jeweils die Absolutkonfiguration am chiralen Schwefelatom. Sulfonimide der Formel III sind beispielsweise bekannt aus Reggeline et al., Tetrahedron Letters (= TL) 33 (1992) 6959-6962 oder aus Reggeline et al., TL 36 (1995) 5885-5886 und können nach den dort jeweils angegebenen oder dazu analogen Verfahren isomerenrein hergestellt werden.

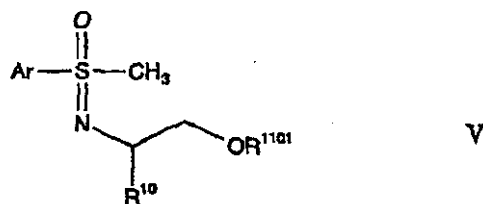
In den metallierten Verbindungen der Formel IV kann die einwertige Gruppe M^1 ein Alkalimetall, vorzugsweise Lithium, oder eine ein Erdalkalimetall und zusätzlich ein Halogenatom enthaltende Gruppe bedeuten. Als Erdalkalimetall ist Magnesium bevorzugt. Als Halogen kann Chlor, Brom oder Iod eingesetzt werden. Insbesondere können als metallierte Verbindungen der Formel IV an sich bekannte lithiierte Alkenylverbindungen oder an sich bekannte magnesiumorganische Alkenylverbindungen wie Alkenyl-Grignard-Reagenzien verwendet werden.

Üblicherweise wird eine bei der Umsetzung von Verbindungen der Formel III mit Verbindungen der Formel IV zu Verbindungen der Formel IIa freiwerdende Hydroxylgruppe mit einer geeigneten Silyl-Schutzgruppe R^{101} blockiert, um unerwünschte Folgereaktionen zu verhindern. Als Silyl-Schutzgruppe R^{101} in Verbindungen der Formel IIa kann vorzugsweise Trimethylsilyl (= TMS) verwendet werden.

Verbindungen der allgemeinen Formel IIb,



worin R^{101} , R^{10} , R^{1101} und Ar obige Bedeutungen besitzen und a Methylen bedeutet oder eine C_2-C_5 -Alkylenkette bedeutet, welche durch gegebenenfalls ein- oder zweifach durch niederes Alkyl substituiertes C_1-C_2 -Alkylen überbrückt sein kann, können beispielsweise hergestellt werden, indem man ein Stereoisomer einer Verbindung der allgemeinen Formel V,



worin R^{10} , R^{1101} und Ar obige Bedeutungen besitzen, mit einer zu deren Deprotonierung geeigneten Base deprotoniert, die deprotonierte Verbindung der Formel V mit einer Verbindung der allgemeinen Formel VI,



worin a obige Bedeutung besitzt, umsetzt, und das erhaltene Zwischenprodukt nacheinander mit einem Reagenz, welches die Abspaltung des aus der Carbonylgruppe der Verbindung der Formel VI stammenden Sauerstoffatoms ermöglicht und mit einer vorstehend angegebenen, zur Deprotonierung einer Verbindung der Formel V geeigneten Base behandelt.

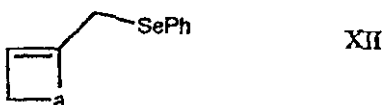
Die Reaktionsfolge zur Herstellung von Cycloalkenylmethyl-Sulfoximid-Verbindungen der Formel IIb durch Umsetzung von Verbindungen der Formel V mit Verbindungen der Formel VI kann zweckmäßig als Eintopf-Reaktionssequenz durchgeführt werden. Die Umsetzung eines Stereoisomers eines Methylsulfoximids der Formel V mit einer zu dessen Deprotonierung ge-

eigneten Base sowie die nachfolgenden Reaktionsschritte: Umsetzung der deprotonierten Verbindung der Formel V mit einer Verbindung der Formel VI, Behandlung des erhaltenen Zwischenproduktes mit einem Reagenz, welches die Abspaltung des aus der Carbonylgruppe der Verbindung der Formel VI stammenden Sauerstoffatoms ermöglicht und erneute Behandlung mit einer vorstehend angegebenen Base, sind an sich bekannt und können nach einem in Reggelin et al., JACS 118 (1996) 4765-4777, angegebenen oder hierzu analogen Verfahren durchgeführt werden. Die Gruppe Ar sowie der Substituent R^{10} in Verbindungen der Formel V können die vorstehend für Verbindungen der Formel III angegebenen bevorzugten Bedeutungen besitzen. Als Silyl-Schutzgruppe R^{101} in Verbindungen der Formel V kann vorzugsweise tert.-Butyldimethylsilyl (= TBS) verwendet werden. Analog zu den vorstehend für Verbindungen der Formel III angegebenen bevorzugten stereochemischen Gegebenheiten können als Verbindungen der Formel V vorzugsweise das $[S_S, N(1S)]$ -N-[1-[[tert.-Butyldimethylsilyl]oxy]methyl]-2-methylpropyl]-S-methyl-S-(4-methylphenyl)sulfoximid und das $[R_S, N(1R)]$ -N-[1-[[tert.-Butyldimethylsilyl]oxy]methyl]-2-methylpropyl]-S-methyl-S-(4-methylphenyl)sulfoximid eingesetzt werden. Als Basen zur Deprotonierung von Verbindungen der Formel V eignen sich beispielsweise lithiierte Niederalkylverbindungen wie n-Butyllithium. Als Reagenzien, welche die Abspaltung von aus der Carbonylgruppe von Verbindungen der Formel VI stammenden Sauerstoffatomen ermöglichen, sind die vorstehend zur Bildung einer guten Abgangsgruppe durch Angriff am Sauerstoffatom der Sulfonylgruppe in Verbindungen der Formel Xa genannten Verbindungen geeignet. Bevorzugt kann TMS-Triflat eingesetzt werden.

Die alicyclischen Ketone der Formel VI sind bekannt. Beispielsweise können Cyclopentanon, Cyclohexanon oder Nopinon als Verbindungen der Formel VI eingesetzt werden. Sofern überbrückte cyclische Ketone als Verbindungen der Formel VI eingesetzt werden, ist es vorteilhaft, wenn die überbrückende

Alkylenkette wenigstens an eines der beiden in α -Stellung zur Carbonylgruppe stehenden Kohlenstoffatome gebunden ist. Auf diese Weise werden die Reaktionsprodukte stets unter kontrollierter Regioselektivität gebildet.

Eine andere Möglichkeit, Verbindungen der Formel IIb zu erhalten, ist die Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel XII,

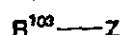


worin a und Ph obige Bedeutungen besitzen, jeweils mit einem zu deren lithiierender Deselenierung geeigneten Reagenz und die nachfolgende Umsetzung des jeweils entstandenen deselenierten lithiierten Zwischenproduktes mit einem Stereoisomer einer Verbindung der Formel III.

Die selenierten Verbindungen der Formel XII können auf an sich bekannte Weise aus den korrespondierenden Allylalkoholen durch Halogenierung und nachfolgende reduzierende Selenierung erhalten werden. Beispielsweise können die Verbindungen der Formeln XII nach dem von Reggelin et al. in JACS 118 (1996) 4765 - 4777 angegebenen oder hierzu analogen Verfahren erhalten werden. Als Beispiel für einen Allylalkohol, welcher sich zur Herstellung von selenierten Verbindungen der Formel XII eignet, sei Myrtenol genannt.

Die Herstellung von Verbindungen der Formel IIb durch Umsetzung von Verbindungen der Formel XII mit Verbindungen der Formel III kann auf an sich bekannte Weise durchgeführt werden, beispielsweise nach der in der Veröffentlichung von Reggelin et al., JACS 118 (1996) 4765-4777 angegebenen Methode zur Herstellung von Cycloalkenylsulfoximid-Verbindungen, auf die hiermit ausdrücklich Bezug genommen wird.

In einer Variante der Erfindung können Verbindungen der Formel II, worin R^{101} eine andere Bedeutung als Wasserstoff besitzt, hergestellt werden, indem man Verbindungen der Formel II, worin R^{101} für Wasserstoff steht, mit einer hierfür geeigneten Base einfach deprotoniert und anschließend durch Umsetzung mit einer Verbindung der allgemeinen Formel XI,



XI

worin R^{103} die für R^{101} angegebene Bedeutung mit Ausnahme von Wasserstoff besitzt und Z für eine abspaltbare Fluchtgruppe steht, alkyliert. Als Basen für eine vorstehend angegebene Deprotonierung eignen sich beispielsweise lithiierte Niederalkylverbindungen wie n-Butyllithium. Als abspaltbare Fluchtgruppe Z in Verbindungen der Formel XI kann beispielsweise Halogen, vorzugsweise Brom oder Chlor, eingesetzt werden. Die Reaktion kann unter für diesen Reaktionstyp üblichen Reaktionsbedingungen durchgeführt werden.

Die nachfolgenden Beispiele sollen die Erfindung näher erläutern, ohne ihren Umfang zu beschränken.

Die Numerierung der Ringatome in den Beispielsverbindungen, insbesondere der chiralen Kohlenstoffatome, bezieht sich auf die in der allgemeinen Formel I angegebene Numerierung der Ringatome.

Beispiel 1

(+)-(2S,3S,4S,5S)-2-Isobutyl-3-hydroxy-4,5-dimethyl-N-tert.-butoxycarbonyl-pyrrolidin

- A) 6,0 g Fmoc-Amino-geschütztes S-2-Amino-4-methylpentanol (erhalten durch Lithiumaluminiumhydrid-Reduktion von Leucin) wurden unter Stickstoffatmosphäre und Wasseraus-

schluß in 100 ml Dichlormethan suspendiert und auf 0 °C gekühlt. Zu dieser Vorlage gab man in einer Portion 10,0 g 1,1,1-Triacetoxy-1,1-dihydro-1,2-benziodoxol-3(1H)-on (= Periodinan) als Feststoff hinzu und rührte die entstandene Reaktionsmischung zwei Stunden lang bei Raumtemperatur. Anschließend wurde die Reaktionsmischung auf eine mit 100 ml Ether überschichtete Lösung aus 130 ml einer 10%igen wäßrigen Natriumthiosulfatlösung und 360 ml einer gesättigten wäßrigen Natriumhydrogencarbonatlösung gegossen. Man extrahierte die wäßrige Phase einmal mit 100 ml Ether, wusch die vereinigten organischen Phasen mit einer gesättigten wäßrigen Kochsalzlösung und trocknete über Natriumsulfat. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck eingedampft und der auf diese Weise erhaltene rohe Fmoc-geschützte S-2-Amino-4-methylvaleraldehyd wurde ohne weitere Reinigung für die folgende Reaktion eingesetzt.

Zur Bestimmung der optischen Reinheit wurde ein Teil des erhaltenen Aldehyds durch Kristallisation aus Ether/-Hexan isoliert. Der Enantiomerenüberschuß wurde durch NMR-Spektroskopie unter Zugabe des chiralen Shift-Reagenzes Tris-[3-(heptafluoropropyl-hydroxymethylen)- δ -camphorato]-praseodym (III) [= Pr(hfc)₃] bestimmt. Durch Integration der basisliniengetrennten Signale der Aldehydprotonen konnte der Enantiomerenüberschuß (ee) zu 95 % ermittelt werden.

- B) 1,82 g Magnesiumspäne wurden mit etwa 10 ml Diethylether überschichtet und durch Zugabe von 500 mg frisch destilliertem Crotylbromid aktiviert. Zu dieser Vorlage tropfte man eine Lösung von 10,0 g Crotylbromid (= cis/trans-1-Brom-2-Buten) in 100 ml Diethylether bei 0 °C unter Argonschutz und Feuchtigkeitsausschluß langsam zu. Das entstandene Gemisch wurde nach erfolgter Zugabe noch 30 Minuten lang zum Sieden erhitzt. Die entstandene

etherische Lösung von Crotylmagnesiumbromid wurde von nicht umgesetztem Magnesium abgetrennt und ohne weitere Aufarbeitung in Lösung direkt weiter umgesetzt.

Zur Gehaltsbestimmung der vorstehend hergestellten Grignard-Lösung wurde eine Lösung von 180 mg (-)-Menthol und einer Spatelspitze Phenanthrolin in 3,0 ml THF auf 0 °C abgekühlt. Durch Zugabe der Grignard-Lösung zu dieser Vorlage titrierte man bis zum Farbumschlag nach Rot und ermittelte durch Differenzwägung die benötigte Menge an Grignard-Lösung für die folgende Umsetzung. Aus dem Quotienten der eingewogenen Menthol-Menge in mmol und der Masse der zur Titration bis zum Farbumschlag benötigten Grignard-Lösung in g ergibt sich der Gehalt der Grignard-Lösung in mmol/g.

- C) Zu einer auf -40 °C gekühlten Lösung von 2,3g (+)-(R_S)-4(R)-Isopropyl-2-p-tolyl-4,5-dihydro[1,2λ⁶,3]oxathiazol-2-oxid in 40 ml THF wurden unter Argonschutz und Feuchtigkeitsausschluß 46 g der vorstehend erhaltenen Lösung von Crotylmagnesiumbromid, gelöst in 100 ml Diethylether, zugetropft. Nach vollendeter Zugabe wurde noch fünf Minuten lang bei der angegebenen Temperatur gerührt, bevor man die Reaktionsmischung auf 0 °C erwärmen ließ. Man rührte weitere 45 Minuten bei dieser Temperatur und gab dann 50 ml einer gesättigten wäßrigen Ammoniumchloridlösung hinzu. Die organische Phase wurde abgetrennt, die wäßrige Phase zweimal mit Ether extrahiert und die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet. Anschließend wurde das Lösungsmittel bei vermindertem Druck eingedampft und der Rückstand über Kieselgel chromatographiert (Laufmittel: anfangs Essigsäureethylester/n-Hexan 1:3 v/v, dessen Zusammensetzung kontinuierlich bis auf 3:1 verändert wurde). Man erhielt 1,4 g (R_S,1R)-N-[1-(Hydroxymethyl)-2-methylpropyl]-S-(2-butenyl)-p-toluolsulfoximid als farb-

loses Öl, IR (Film) = 3440, 1220, 1115 cm^{-1} , optischer Drehwert $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = + 3,3^{\circ}$ ($c = 0,5$ in Dichlormethan).

- D) Zu einer auf 0 °C gekühlten Lösung von 1,4 g des vorstehend erhaltenen Sulfoximids und 0,7 ml Ethyldimethylamin in 13 ml Dichlormethan wurden unter Argonschutz und Feuchtigkeitsausschluß 0,6 ml Chlortrimethylsilan zuge-
tropft. Nach vollendeter Zugabe wurde noch 15 Minuten lang bei 0 °C weitergerührt. Anschließend ließ man auf Raumtemperatur auftauen und goß das Reaktionsgemisch nach vollständiger Umsetzung auf eine Mischung aus 25 ml Ether und 25 g Eis. Man extrahierte die wäßrige Phase 3 mal mit je 10 ml Ether, vereinigte die organische Phasen und trocknete sie über Magnesiumsulfat. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck eingedampft und der verbleibende Rückstand wurde durch Chromatographie an Kieselgel (Laufmittel: Ether/n-Hexan 1:1 v/v) gereinigt. Man erhielt 1,75 g (+)-(R_S,1R)-N-[1-(Trimethylsilyloxymethylpropyl)-2-methyl]-S-(2-butenyl)-p-toluolsulfoximid als farbloses Öl, IR (Film) = 1240, 1080, 840 cm^{-1} , optischer Drehwert $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = + 15,5^{\circ}$ ($c = 1,0$ in Dichlormethan).
- E) Eine Lösung von 1,47 g des vorstehend erhaltenen TMS-geschützten 2-Alkenylsulfoximids in 8 ml Toluol wurde auf -78 °C gekühlt und unter Argonschutz und Wasserausschluß mit 2,75 ml einer 1,6-molaren Lösung von n-Butyllithium in n-Hexan versetzt. Man ließ die Reaktionsmischung 15 Minuten lang bei der angegebenen Temperatur rühren und gab anschließend 4,8 ml einer 1-molaren Lösung von Chlortris(isopropoxy)titan in n-Hexan hinzu. Es wurde weitere 5 Minuten lang bei -78 °C gerührt, auf 0 °C aufgetaut und noch 30 Minuten lang bei 0 °C gerührt. Anschließend kühlte man das Reaktionsgemisch wieder auf -78 °C. Zu dieser Vorlage gab man eine Lösung von 2,8 g des vorstehend unter A) erhaltenen Aminoaldehyds in 8 ml

THF zu. Man ließ 60 Minuten lang bei -78°C weiterrühren, gab 4 ml Piperidin hinzu und ließ auf 0°C erwärmen. Nach 10 Stunden wurde das Reaktionsgemisch auf 120 ml einer mit 12 ml Essigsäureethylester (= EE) überschichteten, intensiv gerührten gesättigten Ammoniumcarbonatlösung gegossen. Man ließ dieses Gemisch 30 Minuten lang rühren und trennte anschließend die Phasen. Die organische Phase wurde mit 40 ml einer gesättigten Ammoniumchloridlösung gewaschen und die vereinigten wässrigen Phasen wurden dreimal mit EE extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck eingedampft. Den verbleibenden Rückstand nahm man mit einer Suspension von 0,6 g Kaliumcarbonat in 10 ml Methanol auf und ließ 60 Minuten lang rühren. Dann wurde von nicht gelöstem Kaliumcarbonat abfiltriert und das Filtrat wurde auf 4°C abgekühlt. Man filtrierte von ausgefallenem Feststoff ab, wusch mit wenig 4°C kaltem Methanol nach und dampfte das Filtrat bei vermindertem Druck ein. Der erhaltene Rückstand wurde in 5 ml Toluol aufgenommen und über Kieselgel filtriert (Laufmittel: anfangs Ether/Hexan 1:3 v/v dann EE). Die polare, pyrrolidinhaltige Fraktion wurde eingeengt und in 4 ml Dioxan aufgenommen. Zu dieser Vorlage gab man 1,0 g Di-tert.-butyl-dicarbonat [= (BOC)₂O] und eine Lösung von 0,7 g Natriumhydrogencarbonat in 8 ml Wasser zu. Man ließ 10 Stunden lang rühren, dampfte das Lösungsmittel unter vermindertem Druck ein und verteilte den verbleibenden Rückstand zwischen 5 ml Wasser und 10 ml Ether. Die wässrige Phase wurde dreimal mit Ether extrahiert und die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet. Nach erneutem Eindampfen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck wurde der erhaltene Rückstand durch Chromatographie an Kieselgel (Laufmittel: Ether/Hexan 3:1 v/v) gereinigt. Man erhielt 1,0 g (R_S, 1'R, 2S, 3S, 4S, 5R)-N'-[(1-Hydroxymethyl)-2-(methyl-

propyl)]-S-4-hydroxy-3-methyl-2-(4-methylphenylsulfonimidoylmethyl)-5-isobutyl-N-tert.-butoxycarbonyl-pyrrolidin als farblosen Schaum, optischer Drehwert $[\alpha]_D^{20} = -4^\circ$ ($c = 0,1$ in Dichlormethan), IR (Film) = 3419, 1674, 1256, 1097 cm^{-1} .

- F) Zu einer auf 0 °C gekühlten Suspension von 1,67 g Samarium in 40 ml THF wurden tropfenweise insgesamt 2,4 g Diiodmethan zugegeben. Nach erfolgter Zugabe wurde 15 Minuten lang bei 0 °C gerührt, bevor die Reaktionsmischung auf Raumtemperatur aufgetaut wurde. Man ließ weitere 60 Minuten lang bei Raumtemperatur rühren und gab dann eine Lösung von 1,0 g der vorstehend erhaltenen 2-Sulfonimidoylmethyl-Verbindung in einer Mischung aus 1,2 ml Methanol und 2,5 ml THF zu. Das Reaktionsgemisch wurde 4 Stunden lang gerührt und anschließend mit 110 ml gesättigter wässriger Ammoniumchloridlösung versetzt. Nach der ersten Phasentrennung versetzte man die wässrige Phase tropfenweise solange mit 0,5 N wässriger Salzsäurelösung, bis die Phase aufklarte. Die wässrige Phase wurde dreimal mit Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck eingedampft. Chromatographie des verbleibenden Rückstandes an Kieselgel (Laufmittel: Ether/n-Hexan 3:1 v/v) lieferte 0,5 g der Titelverbindung als farblosen Feststoff, Fp. = 97 °C, optischer Drehwert $[\alpha]_D^{20} = + 66^\circ$ ($c = 1,0$ in Dichlormethan).

Beispiel 2

(+)-(2S,3S,4S,5R)-3-Hydroxy-5-methyl-2-phenyl-(1-aza-N-tert.-butoxycarbonyl)-bicyclo[3.3.0]octan

- A) Zu einer auf -78 °C gekühlten Lösung von 3,98 g (+)-R₅-4R-Isopropyl-2-p-tolyl-4,5-dihydro[1,2λ⁶,3]oxathiazol-2-

oxid in 40 ml THF wurden unter Argonschutz und Feuchtigkeitsausschluß 16,6 ml einer 1,6 molaren Lösung von Methylolithium in Hexan zugetropft. Nach vollendeter Zugabe wurde noch fünf Minuten lang bei der angegebenen Temperatur gerührt, bevor man die Reaktionsmischung auf 0 °C erwärmen ließ. Man rührte weitere 45 Minuten bei dieser Temperatur und gab dann 160 ml Ammoniumchlorid hinzu. Nach dem Abtrennen der organischen Phase extrahierte man die wäßrige Phase noch zweimal mit 20 ml Ether und trocknete die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat. Das Lösungsmittel wurde anschließend unter vermindertem Druck eingedampft. Der verbleibende Rückstand wurde bei Raumtemperatur in 80 ml Dichlormethan gelöst und hierzu wurden 3,8 g tert.-Butyldimethylsilylchlorid, 0,6 g *N,N*-Dimethylaminopyridin und 2,4 g Ethyldimethylamin zugegeben und es wurde 18 Stunden lang gerührt. Dann goß man die Mischung auf 40 ml Eiswasser, trennte die organische Phase ab und extrahierte die wäßrige Phase dreimal mit je 20 ml Dichlormethan. Nach dem Trocknen der vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck eingedampft. Reinigung des Rückstandes über Kieselgel (Laufmittel: Ether/*n*-Hexan = 1:1 v/v) lieferte 6,0 g (-)-R_S-N(1R)-N-[1-((tert.-Butyldimethylsilyl)oxy)-methyl-2-methylpropyl]-S-methyl-S-(4-methylphenyl)sulfoximid als farbloses Öl, optischer Drehwert $[\alpha]_D^{20} = -43,2^\circ$ (c = 0,8 in Dichlormethan); IR (Film) = 1230, 1130 cm⁻¹.

- B) Zu einer auf -78 °C gekühlten Lösung von 6,5 g des vorstehend erhaltenen Methylsulfoximids in 45 ml Toluol wurden unter Argonschutz und Feuchtigkeitsausschluß 12,45 ml einer 1,6-molaren Lösung von *n*-Butyllithium in *n*-Hexan zugetropft. Man rührte 15 Minuten bei der angegebenen Temperatur und tropfte anschließend unverdünnt 2,2 g Cyclopentanon hinzu. Nach 10 Minuten ließ man die

Reaktionsmischung auf Raumtemperatur erwärmen. Es wurden weitere 30 Minuten bei dieser Temperatur gerührt, bevor man den Ansatz auf -78°C kühlte und 9,2 g Trimethylsilyltrifluormethylsulfonat hinzutropfte. Nach fünf Minuten wurde auf Raumtemperatur erwärmt und weitere drei Stunden gerührt. Nachdem erneut auf -78°C gekühlt worden war, wurden 24,9 ml einer 1,6-molaren Lösung von n-Butyllithium in n-Hexan zugetropft. Nach drei Minuten Rühren bei der angegebenen Temperatur ließ man auf Raumtemperatur auftauen und rührte noch 18 Stunden lang. Man goß die Reaktionsmischung auf 160 ml einer gesättigten wäßrigen Ammoniumchloridlösung, extrahierte zweimal mit Essigester und trocknete die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck eingedampft und der verbleibende Rückstand wurde über Kieselgel (Laufmittel: Ether/n-Hexan 1:6 v/v) gereinigt. Man erhielt 5,5 g (-)- R_S -N(1R)-N-[1-((tert.-Butyldimethylsilyl)oxy)methyl-2-methylpropyl]-S-cyclopent-1-en-1-ylmethyl)-S-(4-methylphenyl)sulfoximid als farbloses Öl, optischer Drehwert $[\alpha]_D^{20} = -2,5^{\circ}$ ($c = 1,6$ in Dichlormethan), IR (Film) = 1240, 1120 cm^{-1} .

- C) Auf die in vorstehend unter 1E) beschriebene Weise wurde eine Lösung von 2,95 g des vorstehend erhaltenen Cyclopentenylsulfoximids in 21 ml Toluol mit 4,8 ml einer 1,6-molaren Lösung von n-Butyllithium in n-Hexan, 8,3 ml einer 1-molaren Lösung von Chlortris(isopropoxy)titan in n-Hexan, einer Lösung von 5,0 g FMOC-geschütztem S- α -Aminophenylethanal in 40 ml THF und 7 ml Piperidin umgesetzt. Chromatographie an Kieselgel (Laufmittel: Ether/n-Hexan = 1:3 v/v) lieferte 3,9 g (2S,3S,4S, 5R)- R_S -N(1R)-N-[1-((tert.-Butyldimethylsilyl)oxy)methyl-2-methylpropyl]-3-hydroxy-2-phenyl-5-(4-methylphenylsulfonimidoylmethyl-2-azabicyclo-[3.3.0]octan. Optischer Drehwert $[\alpha]_D^{20} = +2,8^{\circ}$,

(c = 0,6 in Dichlormethan); IR (Film) = 3443, 1251, 1103, 835 cm^{-1} .

- D) Zu einer Lösung von 3,9 g des vorstehend erhaltenen Bicyclus in 20 ml Dichlormethan und 40 ml Wasser wurden 0,45 g Natriumhydrogencarbonat und 3,0 g Di-tert.-butyl-dicarbonat zugegeben und 12 Stunden gerührt. Nach Eindampfen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck wurde der erhaltene Rückstand zwischen 5 ml Wasser und 10 ml Ether verteilt. Die organische Phase wurde abgetrennt und die wäßrige Phase zweimal mit Ether extrahiert. Trocknung der vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat, Eindampfen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck und Chromatographie des verbleibenden Rückstandes an Kieselgel (Laufmittel: Ether/n-Hexan = 1:1 v/v) lieferte 4,39 g (-)-(2S,3S,4S,5S)-(-R_S-N(1R)-N-[1-((tert.butyldimethylsilyl)oxy)methyl-2-methylpropyl]-3-hydroxy-2-phenyl-5-(4-methylphenylsulfonimidoylmethyl-2-aza-(N-tert.-butoxycarbonyl)-bicyclo[3.3.0]octan, optischer Drehwert $[\alpha]_D^{20} = -6,2^\circ$ (c = 0,9 in Dichlormethan); IR (Film) = 3473, 1682, 1253, 837 cm^{-1} .
- E) Eine auf 0 °C gekühlte Lösung von 0,42 g des vorstehend erhaltenen, am Stickstoff geschützten Bicyclus in 6 ml THF wurde mit 0,25 g Tetrabutylammoniumfluorid versetzt, nach 15 Minuten auf Raumtemperatur erwärmt und dann für weitere 12 Stunden gerührt. Die Reaktionsmischung wurde auf 10 ml Wasser, welches mit 5 ml Ether überschichtet war, gegossen. Nach dem Abtrennen der organischen Phase extrahierte man die wäßrige Phase dreimal mit Ether, trocknete die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat und dampfte das Lösungsmittel unter vermindertem Druck ein. Chromatographie an Kieselgel (Laufmittel: Essigester/n-Hexan = 1:1 v/v) lieferte 0,35 g (-)-(2S,3S,4S,5S)-R_S-N(1R)-N-[1-(hydroxymethyl)-2-methylpropyl]-3-hydroxy-2-phenyl-5-(4-methylphenylsulfon-

imidoylmethyl-2-aza-(N-tert.-butoxycarbonyl)-bicyclo[3.3.0]octan. $[\alpha]_D^{20} = -14,1^\circ$ ($c = 2,7$ in Dichlormethan); IR (Film) = 3473, 1681, 1252 cm^{-1} .

- F) Zu einer auf 0 °C gekühlten Suspension von 0,56 g Samarium in 13 ml THF wurden tropfenweise insgesamt 0,84 g Diiodmethan zugegeben. Nach erfolgter Zugabe rührte man 15 Minuten lang bei der angegebenen Temperatur, bevor die Reaktionsmischung auf Raumtemperatur aufgetaut wurde. Man ließ weitere 60 Minuten lang rühren und gab dann eine Lösung von 0,28 g der vorstehend erhaltenen N-BOC-5-Sulfonimidoyl-Verbindung in einer Mischung aus 1 ml Methanol und 2 ml THF zu. Die Reaktionsmischung wurde vier Stunden lang gerührt und anschließend auf 110 ml einer gesättigten Ammoniumchloridlösung gegeben. Nach dem Abtrennen der organischen Phase gab man zu der wässrigen Phase so lange 0,5 N Salzsäurelösung hinzu, bis die Suspension aufgeklärt war. Die klare wässrige Phase wurde zweimal mit Ether extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck eingedampft. Chromatographie des verbliebenen Rückstandes an Kieselgel (Laufmittel: Ether/n-Hexan = 1:4 v/v) lieferte 0,11 g der Titelverbindung als farblosen Festkörper, $\text{Fp.} = 176,8^\circ\text{C}$, $[\alpha]_D^{20} = +50,7^\circ$ ($c = 0,56$ in Dichlormethan); IR (Film) = 3439, 1661 cm^{-1} .

Beispiel 3

(+)-(2S,3R,4R,5S)-3-Hydroxy-5-methyl-2-phenyl-1-aza-(N-tert.-butoxycarbonyl)-bicyclo[3.3.0]octan

- A) 6,3 g (-)-S₅-4R-Isopropyl-2-p-tolyl-4,5-dihydro-[1,2λ⁶,3]oxathiazol-2-oxid wurden mit 6,03 g tert.-Butyldimethylsilylchlorid entsprechend der in Beispiel 2A) beschriebenen Weise umgesetzt. Man erhielt 8,7 g

(+)-S₈-N(1R)-N-[1-((tert.-Butyldimethylsilyl)oxy)methyl-2-methylpropyl]-S-methyl-S-(4-methylphenyl)sulfoximid als farblores Öl, optischer Drehwert $[\alpha]_D^{20} = +89,9^\circ$ (c = 1,0 in Dichlormethan), IR (Film): 1251, 1134 cm⁻¹.

- B) Auf die in vorstehend unter 2B) beschriebene Weise wurde eine Lösung von 8,04 g des vorstehend erhaltenen Methylsulfoximids in 65 ml THF mit 16,3 ml einer 1,6 molaren Lösung von n-Butyllithium in n-Hexan, 3,1 ml Cyclopentanon, 9,83 ml Trimethylsilyltrifluormethansulfonat und weiteren 27,19 ml einer 1,6 molaren Lösung von n-Butyllithium in n-Hexan umgesetzt. Chromatographie an Kieselgel (Laufmittel: Ether/n-Hexan = 1:6 v/v) lieferte 7,057 g (+)S₈-N(1R)-N-[1-((tert.-Butyldimethylsilyl)oxy)methyl-2-methylpropyl]-S-cyclopent-1-en-1-ylmethyl-S-(4-methylphenyl)sulfoximid als farblores Öl, optischer Drehwert $[\alpha]_D^{20} = +54,7^\circ$ (c = 1,35 in Dichlormethan), IR = 1251, 1131-1.
- C) Auf die in vorstehend unter 1E) beschriebene Weise wurde eine Lösung von 3,17 g des vorstehend erhaltenen Cyclopentenylsulfoximids in 22 ml Toluol mit 5,6 ml einer 1,6-molaren Lösung von n-Butyllithium in n-Hexan, 11,2 ml einer 1-molaren Lösung von Chlortris(isopropoxy)titan in n-Hexan, einer Lösung von 4,0 g FMOC-geschütztem S-α-Aminophenylethanol in 20 ml THF und 7,4 ml Piperidin umgesetzt. Chromatographie an Kieselgel (Laufmittel: Ether/n-Hexan = 1:1 v/v) lieferte 2,4 g (2S, 3R, 4R, 5S)-S₈-N(1R)-N-[1-((tert.-Butyldimethylsilyl)oxy)methyl-2-methylpropyl]-3-hydroxy-2-phenyl-5(4-methylphenyl)sulfonimidoylmethyl-2-azabicyclo[3.3.0]octan.
- D) Zu einer Lösung von 1,58 g des vorstehend erhaltenen Bicyclus in 17 ml Dioxan und 4 ml Wasser wurden 0,35 g Natriumhydrogencarbonat und 1,21 g Di-tert.-butyldicarbonat zugegeben und 12 Stunden gerührt. Nach Eindampfen

des Lösungsmittels unter vermindertem Druck wurde der erhaltene Rückstand zwischen 5 ml Wasser und 10 ml Ether verteilt. Die organische Phase wurde abgetrennt und die wäßrige Phase zweimal mit Ether extrahiert. Trocknung der vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat, Eindampfen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck und Chromatographie des verbleibenden Rückstandes an Kieselgel (Laufmittel: Ether/n-Hexan 1:1 v/v) lieferte 1,52 g (+)-(2S,3R,4R,5S)-S₅-N(1R)-N-[1-((tert.-Butyldimethylsilyl)oxy)methyl-2-methylpropyl]-3-hydroxy-2-phenyl-5-(4-methylphenylsulfonimidoylmethyl-(2-aza-N-tert.-butoxycarbonyl)-bicyclo[3.3.0]octan, optischer Drehwert $[\alpha]_D^{20} = +63,2^\circ$ (c = 1,0 in Dichlormethan); IR (Film) = 3473, 1694, 1254, 836 cm⁻¹.

- E) Eine auf 0 °C gekühlte Lösung von 1,52 g des vorstehend erhaltenen, am Stickstoff geschützten Bicyclus in 14 ml THF wurde mit 1,43 g Tetrabutylammoniumfluorid versetzt, nach 15 Minuten auf Raumtemperatur erwärmt und dann für weitere 12 Stunden gerührt. Die Reaktionsmischung wurde auf 30 ml Wasser, welches mit 20 ml Ether überschichtet war, gegossen. Nach Abtrennung der organischen Phase extrahierte man die wäßrige Phase dreimal mit Ether, trocknete die organische Phase über Natriumsulfat und dampfte das Lösungsmittel unter vermindertem Druck ein. Chromatographie an Kieselgel (Laufmittel: Essigester/n-Hexan = 1:3 v/v) lieferte 0,96 g (+)-(2S,3R,4R,5S)-S₅-N(1R)-N-[1-hydroxymethyl-2-methylpropyl]-3-hydroxy-2-phenyl-5-(4-methylphenylsulfonimidoylmethyl-(2-aza-N-tert.-butoxycarbonyl)-bicyclo[3.3.0]octan, optischer Drehwert $[\alpha]_D^{20} = +54,3^\circ$ (c = 1,03 in Dichlormethan; IR (Film) = 3446, 1690, 1239 cm⁻¹.
- F) Zu einer Suspension von 2,04 g Samarium in 95 ml THF gab man bei Raumtemperatur 3,4 g Diiodmethan und ließ 60 Minuten rühren. Dann gab man eine Lösung von 0,955 g der

vorstehend erhaltenen 5-Sulfonimidoyl-Verbindung in einer Mischung aus 1,7 ml Methanol und 3,4 ml THF zu. Die Reaktionsmischung wurde 16 Stunden lang gerührt und anschließend auf 100 ml Wasser gegeben. Zu dem Gemisch gab man so lange 0,5 N Salzsäurelösung hinzu, bis die Suspension aufgeklärt war. Die Phasen wurden getrennt und die wäßrige Phase wurde zweimal mit Ether extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck eingedampft. Chromatographie des verbleibenden Rückstandes an Kieselgel (Laufmittel: Ether/n-Hexan = 1:3 v/v) lieferte 0,43 g der Titelverbindung als farbloses, erstarrendes Öl (Schaum), optischer Drehwert $[\alpha]_D^{20} = +34,5^\circ$ ($c = 1,01$ in Dichlormethan; IR (Film) = 3447, 1669 cm^{-1}).

Beispiel 4

(-)-(2S,3R,4R,5S)-3-Hydroxy-5-methyl-2-phenyl-1-azabicyclo[3.3.0]octan

205 mg (+)-(2S,3R,4R,5S)-3-Hydroxy-5-methyl-2-phenyl-1-aza-(N-tert.-butoxycarbonyl)-bicyclo[3.3.0]octan (Herstellung siehe Beispiel 3) wurden unter Argonatmosphäre und Feuchtigkeitsausschluß in einem Gemisch, bestehend aus 1,61 ml einer 4,0 M Chlortrimethylsilan-Lösung in Dichlormethan und 4,84 ml einer 4,0 M Phenol-Lösung in Dichlormethan, gelöst und 20 Minuten lang bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde auf 10 ml einer 10%igen wäßrigen Natronlauge gegossen, die organische Phase abgetrennt, die wäßrige Phase noch 2 mal mit jeweils 5 ml Dichlormethan und einmal mit 5 ml Ether extrahiert und die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck eingedampft und der Rückstand wurde über Kieselgel gereinigt (Laufmittel: Essigester/n-Hexan 10:1 v/v). Man er-

hielt 113 mg kristalline Titelverbindung, Fp. = 84,5 °C, optischer Drehwert $[\alpha]_D^{20} = -46,4^\circ$ ($c = 1,04$ in Dichlormethan).

Beispiel 5

(+)-(2S,3S,4R,5S)-3-Amino-5-methyl-2-phenyl-1-aza-(N-tert.-butoxycarbonyl)-bicyclo[3.3.0]octan

- A) Zu einer Lösung von 200 mg (-)-(2S,3R,4R,5S)-3-Hydroxy-5-methyl-2-phenyl-1-azabicyclo[3.3.0]octan in 1,5 ml THF wurden bei Raumtemperatur unter Argonatmosphäre und Feuchtigkeitsausschluß 241 mg Triphenylphosphin und 135 mg Phthalimid gegeben. Anschließend gab man innerhalb von 2 min. 0,14 ml DEAD zu. Nach 10 Stunden Reaktionszeit dampfte man das Lösungsmittel unter vermindertem Druck ein und nahm den Rückstand in 5 ml Ether auf. Nach Abfiltrieren von ungelöstem Rückstand und Eindampfen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck erhielt man das (2S,3S,4R,5S)-5-Methyl-2-phenyl-3-phthalimido-1-azabicyclo[3.3.0]octan als Rohprodukt, welches ohne weitere Reinigung für die nachfolgende Reaktion verwendet wurde.
- B) 174 mg des vorstehend erhaltenen Rohproduktes wurden in 3 ml Dioxan gelöst. Zu dieser Vorlage gab man 220 mg Di-tert.-butyldicarbonat und 63 mg Natriumhydrogencarbonat sowie 0,5 ml Wasser zu und rührte das entstandene Gemisch 16 Stunden lang bei Raumtemperatur. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck eingedampft und der verbliebene Rückstand wurde in Wasser und Ether aufgenommen. Man trennte die Phasen und extrahierte die wäßrige Phase 2 mal mit jeweils 5 ml Ether. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, bevor das Lösungsmittel unter vermindertem Druck eingedampft wurde. Chromatographie des verbliebenen Rückstandes an Kieselgel (Laufmittel: Ether/n-Hexan

1:3 v/v) lieferte 115 mg öliges (2S,3S,4R,5S)-5-Methyl-2-phenyl-3-phthalimido-1-aza-(N-tert.-butoxycarbonyl)-bicyclo[3.3.0]octan.

- C) Eine Lösung von 115 mg des vorstehend erhaltenen Phthalimido-bicyclo[3.3.0]octans in 2 ml Ethanol wurde mit 400 mg Hydrazinhydrat (24%ig) versetzt und das entstandene Gemisch wurde 8 Stunden lang zum Rückfluß erhitzt. Man dampfte das Lösungsmittel unter vermindertem Druck ein, nahm den verbliebenen Rückstand in 10 ml Ether auf und extrahierte die organische Phase mit 10 ml einer 10%igen wäßrigen Natronlauge. Die wäßrige Phase wurde 2 mal mit jeweils 10 ml Ether extrahiert und die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet. Man dampfte das Lösungsmittel unter vermindertem Druck ab und erhielt 74 mg kristalline Titelverbindung, Fp. = 92,1 °C, $[\alpha]_D^{20} = +24,1^\circ$ (c = 1,0 in Dichlormethan).

Nach den vorstehend angegebenen Methoden können auch die in der nachfolgenden Tabelle angegebenen Verbindungen der Formel I hergestellt werden.

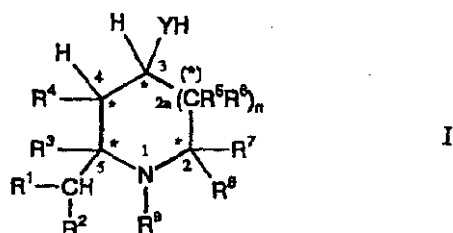
In der Tabelle werden folgende Abkürzungen verwendet:

i-Bu = Isobutyl
Bn = Benzyl
BOC = tert.-Butyloxycarbonyl
TBOM = tert.-Butyloxymethyl
Ph = Phenyl
Z. = Zersetzung beim Erhitzen
N.N. = Eintrag nicht besetzt

R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸	R ⁹	Absolute Konfig. C-Atom Nr.					Y	n	D ₅₀ [α] _D	[α] _D 20
									1	2a	3	4	5				
6	N.N.																
7	H	H	H	-	-	H	Bn	BOC	S	-	R	-	R	O	0	108,5	-37,7
8	H	H	H	-	-	H	i-Bu	BOC	S	-	R	-	R	O	0	108,5	+28,2
9	H	H	H	-	-	H	TBOM	BOC	S	-	R	-	R	O	0	115,7	+24,5
10	H	H	H	-	-	H	Bn	BOC	S	-	R	R	R	O	0	127,8	-37,3
11	H	H	H	-	-	H	TBOM	BOC	S	-	R	R	R	O	0	107,7	+14,8
12	H	H	H	-	-	H	Bn	BOC	S	-	S	-	S	O	0	107,7	+6,5
13	H	H	H	-	-	H	i-Bu	BOC	S	-	S	-	S	O	0	107,7	-37,3
14	H	H	H	-	-	H	TBOM	BOC	S	-	S	-	S	O	0	93,1	+1,8
15	H	H	H	-	-	H	Bn	BOC	S	-	S	S	S	O	0	91,0	+26,7
16	H	H	H	-	-	H	i-Bu	BOC	S	-	R	R	R	O	0	97,0	-20,0
17	H	H	H	-	-	H	TBOM	BOC	S	-	S	R	S	O	0	187,2	-20,8
18	H	H	-(CH ₂) ₃ -	-	-	H	Bn	BOC	S	-	R	R	S	O	0	136,7	+8,2
19	H	H	-(CH ₂) ₃ -	-	-	H	Bn	H	S	-	R	R	S	O	0	117,2	-60,7
20	H	H	-(CH ₂) ₃ -	H	H	H	H	H	-	-	S	R	S	O	1		
21	H	H	-(CH ₂) ₄ -	H	H	H	H	H	-	-	S	R	S	O	1		
22	H	H	-(CH ₂) ₃ -	=CH-CH=CH-CH=				H	-	-	R	R	S	O	1		
23	H	H	-(CH ₂) ₃ -	-	-	H	Bn	BOC	S	-	S	S	S	NH	0	94,6	+48,9
24	H	H	-(CH ₂) ₃ -	-	-	H	Bn	H	S	-	S	S	S	NH	0	HCl-Salz (Z.)	
25	H	H	-(CH ₂) ₃ -	H	H	H	H	BOC	-	-	S	R	S	O	1	94	-17,7
26	H	H	-(CH ₂) ₄ -	H	H	H	H	BOC	-	-	S	R	S	O	1	94	-19,8

Patentansprüche

1. Verfahren zur stereochemisch kontrollierten Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I,



worin

n 0 oder 1 bedeutet,

R¹ Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl oder gegebenenfalls im Phenylring ein- oder mehrfach durch niederes Alkyl, niederes Haloalkyl, niederes Alkoxy oder niederes Haloalkoxy substituiertes Phenyl-C₁-C₆-alkyl bedeutet und

R² Wasserstoff bedeutet, oder

R¹ und R² gemeinsam eine doppelt gebundene Methylengruppe bedeuten, welche durch C₁-C₅-Alkyl oder gegebenenfalls im Phenylring ein- oder mehrfach durch niederes Alkyl, niederes Haloalkyl, niederes Alkoxy oder niederes Haloalkoxy substituiertes Phenyl-C₁-C₅-alkyl substituiert sein kann,

R³ Wasserstoff bedeutet und

R⁴ Wasserstoff, niederes Alkyl oder gegebenenfalls im Phenylring ein- oder mehrfach durch niederes Alkyl, niederes Haloalkyl, niederes Alkoxy oder niederes Haloalkoxy substituiertes Phenylniederalkyl bedeutet, oder

R³ und R⁴ auch gemeinsam eine C₂-Alkylenkette oder eine gegebenenfalls 1 bis 3 Doppelbindungen enthaltende C₃-C₆-Alkylenkette bedeutet, welche durch gegebenenfalls ein- oder zweifach durch niederes Alkyl substituiertes C₁-C₂-Alkylen überbrückt sein kann,

R⁵ Wasserstoff, niederes Alkyl, Hydroxy, niederes Alkoxy oder jeweils, im Phenylring gegebenenfalls ein- oder mehrfach

durch niederes Alkyl, niederes Haloalkyl, niederes Alkoxy oder niederes Haloalkoxy substituiertes Phenylniederalkyl oder Phenylniederalkoxy bedeutet und

R⁶ Wasserstoff bedeutet und

R⁷ Wasserstoff bedeutet und

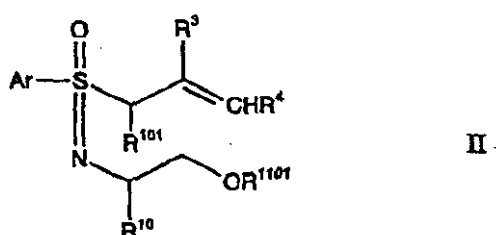
R⁸ Wasserstoff, Cyano, gegebenenfalls verestertes Carboxy, gegebenenfalls am Stickstoff ein- oder zweifach substituiertes Carbonylamino, ein gegebenenfalls ein- oder mehrfach ungesättigtes mono- oder bicyclisches Ringsystem mit 3 bis 10 Ringkohlenstoffatomen, dessen Ringkohlenstoffatome ein- oder mehrfach durch Stickstoff, Sauerstoff und/oder Schwefel ersetzt sein können und welches Ringsystem ein- oder mehrfach durch niederes Alkyl, niederes Haloalkyl, niederes Alkoxy, Hydroxy, Halogen oder durch eine niedere Alkylenkette, welche an zwei an benachbarte Kohlenstoffatome des Ringsystems gebundene Sauerstoffatome gebunden ist, substituiert sein kann, bedeutet, oder auch für gegebenenfalls ein- oder mehrere Doppelbindungen enthaltendes geradkettiges oder verzweigtes C₁-C₁₂-Alkyl stehen kann, welches ein- oder mehrfach durch Halogen, Hydroxy, niederes Alkoxy, gegebenenfalls verestertes Carboxy, Cyano, Mercapto, niederes Alkylthio, Amino, niederes Alkylamino, gegebenenfalls am Stickstoff ein- oder zweifach substituiertes Carbonylamino, ein gegebenenfalls ein- oder mehrfach ungesättigtes mono- oder bicyclisches Ringsystem mit 3 bis 10 Ringkohlenstoffatomen, dessen Ringkohlenstoffatome ein- oder mehrfach durch Stickstoff, Sauerstoff und/oder Schwefel ersetzt sein können und welches Ringsystem ein- oder mehrfach durch niederes Alkyl, niederes Haloalkyl, niederes Alkoxy, Hydroxy, Halogen oder durch eine niedere Alkylenkette, welche an zwei an benachbarte Kohlenstoffatome des Ringsystems gebundene Sauerstoffatome gebunden ist, substituiert sein kann, oder

R⁵ und R⁸ auch gemeinsam mit den Kohlenstoffatomen, an welche sie gebunden sind, ein gegebenenfalls 1 bis 3 Doppelbindungen

- enthaltendes mono- oder bicyclisches Ringsystem mit 5 bis 10 Ringkohlenstoffatomen bilden können, dessen nicht die Substituenten R⁵ oder R⁸ tragende Kohlenstoffatome ein- oder mehrfach durch Schwefel, Sauerstoff und/oder Stickstoff ersetzt sein können, und welches gegebenenfalls ein- oder mehrfach durch niederes Alkyl, niederes Haloalkyl, niederes Alkoxy, niederes Haloalkoxy, Hydroxy, Halogen oder durch eine niedere Alkylenkette, welche an zwei an benachbarte Kohlenstoffatome des Ringsystems gebundene Sauerstoffatome gebunden ist, substituiert sein kann, oder
- R⁶ und R⁷ auch gemeinsam eine Bindung bilden können und
- R⁵ und R⁸ gemeinsam mit den Kohlenstoffatomen, an welche sie gebunden sind, ein aromatisches C₆-Ringsystem bilden können, welches mit 2 bis 4 weiteren Kohlenstoffatomen zu einem insgesamt 8 bis 10 Ringkohlenstoffatome enthaltenden bicyclischen Ringsystem mit insgesamt 3 bis 5 Doppelbindungen anelliert sein kann, wobei die nicht die Substituenten R⁵ oder R⁸ tragenden Kohlenstoffatome dieses C₆- bis C₁₀-Ringsystems ein- oder mehrfach durch Schwefel, Sauerstoff und/oder Stickstoff ersetzt sein können und wobei dieses C₆- bis C₁₀-Ringsystem gegebenenfalls ein- oder mehrfach durch niederes Alkyl, niederes Haloalkyl, niederes Alkoxy, niederes Haloalkoxy, Hydroxy, Halogen oder durch eine niedere Alkylenkette, welche an zwei an benachbarte Kohlenstoffatome des Ringsystems gebundene Sauerstoffatome gebunden ist, substituiert sein kann,
- R⁹ Wasserstoff, niederes Alkyl, gegebenenfalls im Phenylring ein- oder mehrfach durch niederes Alkyl, niederes Haloalkyl, niederes Alkoxy oder niederes Haloalkoxy substituiertes Phenylniederalkyl oder eine Aminoschutzgruppe bedeutet, oder
- R⁸ und R⁹ auch gemeinsam eine C₃-C₄-Alkylenkette bilden können und
- Y Sauerstoff oder NH bedeutet,

und deren Säureadditionssalzen, wobei gegebenenfalls vorhandene reaktive Gruppen in Verbindungen der Formel I durch geeignete Schutzgruppen blockiert sein können, dadurch gekennzeichnet, daß man

a) eine Verbindung der allgemeinen Formel II,



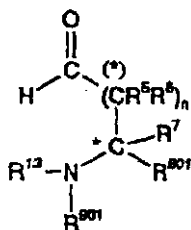
worin R^3 und R^4 obige Bedeutungen besitzen, R^{101} die vorstehend für R^1 angegebene Bedeutung mit Ausnahme einer gegebenenfalls substituierten Methylengruppe besitzt, Ar für gegebenenfalls ein- oder mehrfach durch niederes Alkyl substituiertes Phenyl steht, R^{10} niederes Alkyl oder gegebenenfalls im Phenylring einfach durch niederes Alkyl oder durch mit einer geeigneten Schutzgruppe geschütztes Hydroxy substituiertes Phenyl oder gegebenenfalls im Phenylring einfach durch niederes Alkyl substituiertes Phenylniederalkyl bedeutet und R^{1101} für eine Silyl-Schutzgruppe steht,

nacheinander mit einer zu deren Deprotonierung geeigneten Base, einem metallorganischen Reagenz der allgemeinen Formel VII,



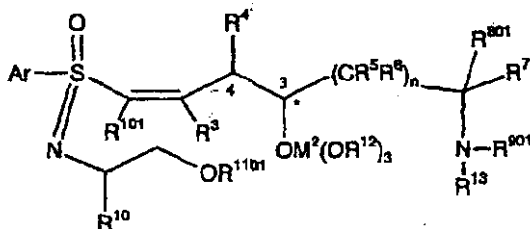
VII

worin X für Halogen steht, M^2 ein vierwertiges Übergangsmetall bedeutet und R^{12} für niederes Alkyl, Phenyl oder Phenylniederalkyl steht, und einem Stereoisomer einer Verbindung der allgemeinen Formel VIII,



VIII

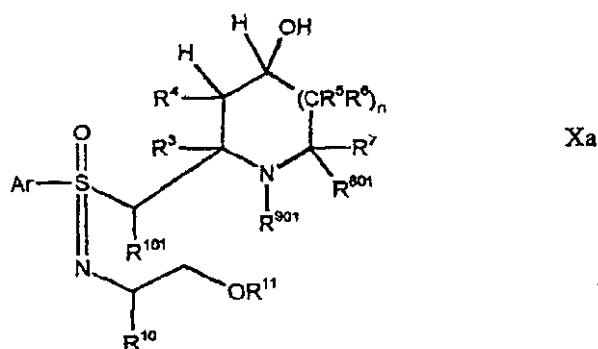
worin R^5 , R^6 , R^7 und n die obigen Bedeutungen besitzen, R^{801} die Bedeutung von R^8 besitzt, wobei allfällige reaktive Gruppen nötigenfalls durch basenstabile Schutzgruppen blockiert sind, R^{901} für Wasserstoff oder gemeinsam mit R^{801} für eine C_3 - C_4 -Alkylenkette steht und R^{13} eine Amino-Schutzgruppe bedeutet, welche bei ihrer Abspaltung ein Stickstoff-Nucleophil hinterläßt, umsetzt zu einem Stereoisomer einer Verbindung der allgemeinen Formel IX,



IX

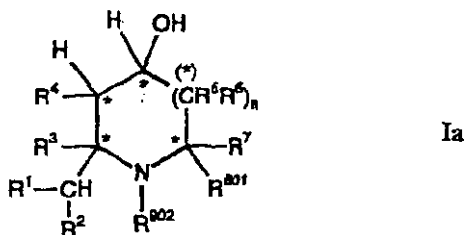
worin R^{101} , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^{801} , R^{901} , R^{10} , R^{1101} , R^{12} , R^{13} , n , Ar und M^2 obige Bedeutungen besitzen,

- b) die erhaltene Verbindung der Formel IX durch Behandlung mit einem zur Entfernung der Gruppe R^{13} geeigneten Reagenz überführt in eine Verbindung der allgemeinen Formel Xa,



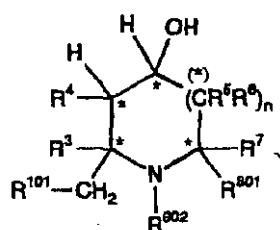
worin R^{101} , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^{801} , R^{901} , R^{10} n und Ar obige Bedeutungen besitzen und R^{11} für Wasserstoff oder eine Silylschutzgruppe steht und, sofern R^{901} für Wasserstoff steht, das Stickstoffatom im cyclischen Grundgerüst der entstandenen Verbindung der Formel Xa mit einer basenstabilen Schutzgruppe blockiert und eine gegebenenfalls noch vorhandene Silylschutzgruppe R^{11} abspaltet, und

- c) zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel Ia



worin R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^{801} und n obige Bedeutungen besitzen und R^{902} für eine basenstabile Schutzgruppe oder gemeinsam mit R^{801} für eine C_3 - C_4 -Alkylenkette steht,

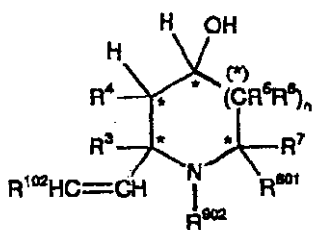
- ca) eine erhaltene Verbindung der Formel Xa oder eine durch Abspaltung der Silylschutzgruppe R¹¹ entstandene Verbindung mit einem zur reduktiven Spaltung der Sulfonimidoyl-Alkyl-Bindung geeigneten Reagenz umgesetzt, um eine Verbindung der allgemeinen Formel Ib,



Ib

worin R¹⁰¹, R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸⁰¹, R⁹⁰² und n obige Bedeutungen besitzen, zu erhalten, oder

- cb) in einer erhaltenen Verbindung der Formel Xa, worin R¹⁰¹ nicht für Wasserstoff steht, die Sulfonimidoyl-Alkyl-Bindung nach elektrophiler Aktivierung der Sulfonimidoyl-Einheit unter den Bedingungen einer baseninduzierten Eliminierung spaltet, um eine Verbindung der allgemeinen Formel Ic,



Ic

worin R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸⁰¹, R⁹⁰² und n obige Bedeutungen besitzen und R¹⁰² für C₁-C₅-Alkyl steht oder für gegebenenfalls im Phenylring ein- oder mehrfach durch niederes Alkyl, niederes Haloalkyl, niederes Alkoxy oder

niederes Haloalkoxy substituiertes Phenylniederalkyl steht, dessen niedere Alkylenkette 1 bis 5 Kohlenstoffatome enthalten kann, zu erhalten,

und eine erhaltene Verbindung der Formel Ia gewünschtenfalls einmal oder mehrmals durch Umsetzung, jeweils unter Inversion der Konfiguration am Ringkohlenstoffatom in 3-Position der Verbindungen der Formel Ia, mit einem zur Wiedererzeugung einer OH-Gruppe oder zu Erzeugung einer NH₂-Gruppe in der 3-Position geeigneten nucleophilen Reagenz umsetzt und/oder gewünschtenfalls allfällige Schutzgruppen in Verbindungen der Formel Ia wieder abspaltet und gewünschtenfalls die gegebenenfalls freigesetzte NH-Gruppe in 1-Position des cyclischen Grundgerüsts mit einem zur N-Alkylierung oder einem zur Amidbildung befähigten Reagenz umsetzt oder mit einer Aminoschutzgruppe blockiert, um Verbindungen der Formel I zu erhalten und freie Verbindungen der Formel I gewünschtenfalls zu Säureadditionssalzen umsetzt oder Säureadditionssalze von Verbindungen der Formel I zu freien Verbindungen umsetzt.

2. Verfahren nach Anspruch 1 zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel Ia gemäß Anspruch 1, worin die R¹R²CH-Gruppe in 5-Position des cyclischen Grundgerüsts und die Hydroxy-Gruppe in 3-Position des cyclischen Grundgerüsts jeweils in trans-Stellung zueinander stehen und worin der Substituent R⁴ in 4-Position und die Hydroxy-Gruppe in 3-Position des cyclischen Grundgerüsts jeweils in cis-Stellung zueinander stehen, gewünschtenfalls gefolgt von der Abspaltung gegebenenfalls vorhandener Schutzgruppen R⁸⁰¹ und/oder R⁹⁰² aus Verbindungen der allgemeinen Formel Ia.

3. Verfahren nach Anspruch 2 zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel Ib gemäß Anspruch 1.

4. Verfahren nach einem der vorstehenden Ansprüche, worin als Aminoschutzgruppe R^{13} in Verbindungen der Formel VIII eine basenlabile Schutzgruppe verwendet wird und worin im Verfahrensschritt b) als Reagenz zur Entfernung der Schutzgruppe R^{13} eine Base verwendet wird.

5. Verfahren nach Anspruch 4, worin die basenlabile Schutzgruppe der Fluoren-9-yl-methyloxycarbonyl-Rest ist.

6. Verfahren nach Anspruch 5, worin als Base Piperidin verwendet wird.

7. Verfahren nach Anspruch 1, worin wenigstens in Verfahrensschritt a) Toluol als Lösungsmittel verwendet wird.

8. Verfahren nach Anspruch 1, worin im Verfahrensschritt ca) als Reagenz für die reduktive Spaltung der Sulfonimidoyl-Alkyl Bindung in Verbindungen der allgemeinen Formel Xa Samarium-II-iodid verwendet wird.

9. Verfahren nach Anspruch 1, worin in den Verbindungen der allgemeinen Formeln I, Ia, Ib, Ic, II, IX und Xa jeweils R^4 nicht Wasserstoff bedeutet.

10. Verfahren nach Anspruch 1, worin als Silylschutzgruppe R^{1101} tert.-Butyldimethylsilyl oder Trimethylsilyl verwendet wird.

11. Verbindungen der allgemeinen Formel Ia gemäß Anspruch 1, worin die R^1R^2CH -Gruppe in 5-Position des cyclischen Grundgerüsts und die Hydroxy-Gruppe in 3-Position des cyclischen Grundgerüsts jeweils in trans-Stellung zueinander stehen und worin der Substituent R^4 in 4-Position und die Hydroxy-Gruppe in 3-Position des cyclischen Grundgerüsts jeweils in cis-Stellung zueinander stehen und durch Abspaltung von gegebenenfalls ent-

haltenen Schutzgruppen R^{801} oder Aminoschutzgruppen R^{902} aus den Verbindungen der Formel Ia erhältliche freie Verbindungen.

12. Verbindungen nach Anspruch 11 der allgemeinen Formel Ib, gemäß Anspruch 1.

13. Verbindungen nach Anspruch 11 oder 12, worin R^4 nicht Wasserstoff bedeutet.

14. Verbindungen nach Anspruch 13, welche einen Isomerenüberschuß von mindestens 95 % aufweisen.

15. Verbindungen nach einem der Ansprüche 11 bis 14, worin R^{801} Wasserstoff, Niederalkyl, Phenyl, Phenylniederalkyl oder Niederalkoxyniederalkyl bedeutet, oder R^6 und R^7 gemeinsam eine Bindung bilden und R^5 und R^{801} gemeinsam mit den Kohlenstoffatomen, an welche sie gebunden sind, ein aromatisches C_6 -Ring-system bilden oder worin R^{801} gemeinsam mit R^{901} eine C_3 - C_4 -Alkylenkette bildet.

16. Verbindungen nach Anspruch 11, worin R^1 und R^2 jeweils Wasserstoff bedeuten oder gemeinsam für die Methylengruppe stehen.

17. Verbindungen der allgemeinen Formel Ib nach Anspruch 12, worin R^{101} für Wasserstoff steht.

18. Verbindungen der allgemeinen Formel Xa nach Anspruch 1, sowie durch Entfernung von gegebenenfalls vorhandenen Schutzgruppen aus Verbindungen der Formel Xa erhältliche Verbindungen und Säureadditionssalze von freien Aminen der Formel Xa, worin jeweils der schwefelhaltige Substituent in 5-Position und die Hydroxy-Gruppe in 3-Position des cyclischen Grundgerüsts in trans-Stellung zueinander stehen und worin der Substituent R^4 in

4-Position und die Hydroxy-Gruppe in 3-Position des cyclischen Grundgerüsts jeweils in cis-Stellung zueinander stehen.

19. Verbindungen der allgemeinen Formel Xa nach Anspruch 18, welche ein sekundäres Stickstoffatom im cyclischen Grundgerüst enthalten, welches durch die tert.-Butoxycarbonyl-Schutzgruppe geschützt ist.

20. Verbindungen der allgemeinen Formel Xa nach Anspruch 18, worin R⁹⁰¹ Wasserstoff bedeutet oder gemeinsam mit R⁸⁰¹ eine C₃-C₄-Alkylenkette bildet.

21. Verwendung von Samarium-(II)-iodid zur reduktiven Desulfurierung von Alkyl-Sulfonimidoyl-Verbindungen der allgemeinen Formel Xa aus Anspruch 1.

22. Verwendung von (R_S)-4(S)-Isopropyl-2-p-toluoyl-4,5-dihydro[1,2λ⁶,3]oxathiazol-2-oxid (S_S)-4(S)-Isopropyl-2-p-toluoyl-4,5-dihydro[1,2λ⁶,3]oxathiazol-2-oxid, (R_S)-4(R)-Isopropyl-2-p-toluoyl-4,5-dihydro[1,2λ⁶,3]oxathiazol-2-oxid und von (S_S)-4(R)-Isopropyl-2-p-toluoyl-4,5-dihydro[1,2λ⁶,3]-oxathiazol-2-oxid in Verfahren zur stereochemisch kontrollierten Herstellung azacyclischer Verbindungen.

23. Verwendung von [S_S,N(1S)]-N-[1-[[tert.-Butyldimethylsilyl]oxy)methyl]-2-methylpropyl]-S-methyl-S-(4-methylphenyl)sulfoximid und von [R_S,N(1R)]-N-[1-[[tert.-Butyldimethylsilyl]oxy)methyl]-2-methylpropyl]-S-methyl-S-(4-methylphenyl)sulfoximid in Verfahren zur stereochemisch kontrollierten Herstellung azacyclischer Verbindungen.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.
PCT/DE 99/01417

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 6 C07D207/12 C07D209/52 C07D291/04 C07C381/10 C07F7/10		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 6 C07D C07C C07F		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	COMINS, DANIEL L. ET AL: "Regio- and stereoselective addition of nucleophiles to 1-phenoxy carbonyl-2,3-dihydropyridinium salts" HETEROCYCLES (1994), 37(2), 1121-40 , XP002119392 Combination 12	11,12, 15-17
X	BEAK, PETER ET AL: ".alpha.-Lithioamine synthetic equivalents: syntheses of diastereoisomers from Boc derivatives of cyclic amines" J. ORG. CHEM. (1993), 58(5), 1109-17 , XP002119393 Combination 63	11,12, 15-17
-/-		
☒ Further documents are listed in the continuation of box C. ☒ Patent family members are listed in annex.		
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. "A" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 21 October 1999		Date of mailing of the international search report 05/11/1999
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 851 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3018		Authorized officer De Jong, B

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1992)

page 1 of 3

Printed from Mimosa

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/DE 99/01417

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	TORII, SIGERU ET AL: "Facile access to 6-methoxy-1,2,3,6-tetrahydro- and 4-hydroxy-1,2,3,4- tetrahydropyridines by electrochemical haloalkoxylation-dehydrohalogenation sequence as a key operation" SYNTHESIS (1987), (3), 242-5 , XP002119394 Combination 7b; page 244, right-hand column	11,12, 15-17
X	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 81, no. 23, 9 December 1974 (1974-12-09) Columbus, Ohio, US; abstract no. 151295, MELESHINA, A. M. ET AL: "Calculation of the effect of substituents on the vibrational spectra of.alpha.- and.beta.-isomers of 2,6-dimethyl-4-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydroquinolines" XP002119399 abstract & ZH. PRIKL. SPEKTROSK. (1974), 21(2), 286-90 ,	11,15-17
X	SCHINDLER, OTHMAR ET AL: "Stereochemistry of the intermediates (aldol bases) of the Doebner-von Miller quinoline synthesis" HELV. CHIM. ACTA (1970), 53(4), 776-9 , XP002119395 the whole document	11,15-17
X	EP 0 558 443 A (CIBA GEIGY AG) 1 September 1993 (1993-09-01) example 2B	11,12, 15-17
X	EP 0 394 991 A (FUJISAWA PHARMACEUTICAL CO) 31 October 1990 (1990-10-31) page 44, line 6	11,12, 15-17
A	REGGELIN, MICHAEL ET AL: "Metalated 2-Alkenylsulfoximines: Efficient Solutions for Asymmetric d3-Synthons" J. AM. CHEM. SOC. (1996), 118(20), 4765-77 , XP002119396 cited in the application the whole document	1,21-23

-/--

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/DE 99/01417

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	REGGELIN, MICHAEL ET AL: "One-pot synthesis of (S)-4-isopropyl-2-p-toluene-4,5-dihydro-1,2,4-oxathiazole 2-oxides: efficient precursors of optically active sulfoximines" TETRAHEDRON LETT. (1992), 33(46), 6959-62, XP002119397 the whole document	22
P,X	REGGELIN, MICHAEL ET AL: "Metalated 2-Alkenylsulfoximides in asymmetric synthesis: diastereoselective preparation of highly substituted pyrrolidine derivatives" ANGEW. CHEM., INT. ED. (1998), 37(20), 2883-2886, XP002119398 the whole document	1-23

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

C07D207/12

[12] 发明专利申请公开说明书

C07D209/52 C07D291/04

C07C381/10 C07F 7/10

[21] 申请号 99805744.4

INC 001910

C 002842

[43] 公开日 2001 年 6 月 13 日

[11] 公开号 CN 1299345A

[22] 申请日 1999.5.10 [21] 申请号 99805744.4

[30] 优先权

[32] 1998.5.13 [33] DE [31] 19821418.9

[86] 国际申请 PCT/DE99/01417 1999.5.10

[87] 国际公布 WO99/58500 德 1999.11.18

[85] 进入国家阶段日期 2000.11.1

[71] 申请人 索尔瓦药物有限公司

地址 德国汉诺威

[72] 发明人 M·雷格林 T·海因里希 B·琼科

J·安特尔 U·普雷斯乔夫

[74] 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利商标事
务所

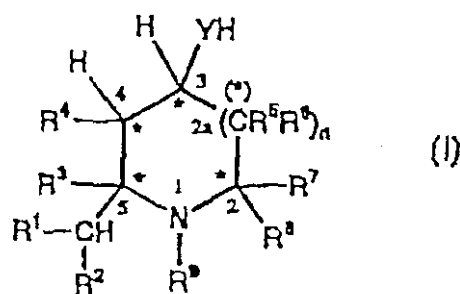
代理人 黄泽雄

权利要求书 8 页 说明书 31 页 附图页数 0 页

[54] 发明名称 用立体化学受控制造异构体纯的高度取代的氮杂环化合物的方法

[57] 摘要

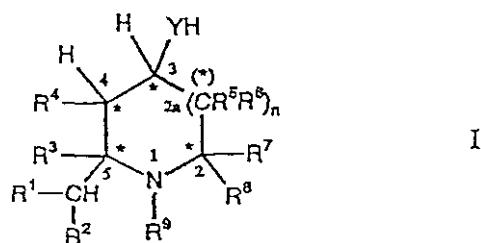
本发明叙述了立体化学法受控制备通式(I)化合物的方法,式中取代基具有说明书中指明的意义,以及叙述了此方法的中间产物和新的氮杂环化合物。



ISSN 1008-4274

权 利 要 求 书

1. 用立体化学法受控制备通式 I 的化合物及其酸加成盐的方法



其中

n 表示 0 或 1,

R^1 表示氢, $C_1 - C_6$ -烷基或必要时在苯环上一次或多次被低级烷基、低级卤代烷基, 低级烷氧基或低级卤代烷氧基取代的苯基 - C_{1-6} -烷基,

R^2 表示氢, 或

R^1 和 R^2 共同表示一个双键连接的亚甲基, 它可被 C_{1-5} -烷基或必要时在苯环上一次或多次被低级烷基, 低级卤代烷基, 低级烷氧基或低级卤代烷氧基取代的苯基 C_{1-5} -烷基取代,

R^3 表示氢,

R^4 表示氢, 低级烷基或必要时在苯环上一次或多次被低级烷基, 低级卤代烷基, 低级烷氧基或低级卤代烷氧基取代的苯基低级烷基, 或

R^3 和 R^4 共同表示一个 C_2 -烷撑链或必要时含 1 至 3 个双键的 $C_3 - C_6$ -烷撑链, 它必要时可一次或两次被低级烷基取代的 C_{1-2} -烷撑链桥接,

R^5 表示氢, 低级烷基, 羟基, 低级烷氧基或在苯环上必要时一次或多次被低级烷基, 低级卤代烷基, 低级烷氧基或低级卤代烷氧基取代的苯基低级烷基, 或表示苯基低级烷氧基, 和

R^6 表示氢, 和

R^7 表示氢, 和

R^8 表示氢, 氰基, 必要时酯化的羧基, 必要时在氮上一次或二次取代的羧基氨基, 必要时表示一个一重或多重不饱和的、带有 3-10 个环碳原子的单环或双环的环体系, 它的环碳原子能一次或多次被氮, 氧和/或硫置换, 且该环体系能一次或多次被低级烷基, 低级卤代烷基, 低级烷氧基, 羟基, 卤素或被低级烷撑链取代, 此烷撑链与在环体系中相邻碳原子相连的二个氧原子相连接, 或必要时表示含一个或多个双键的直链或支链 C_{1-12} -烷基, 该烷基一次或多次被卤原子, 羟基, 低级烷氧基, 必要时酯化的羧基, 氰基, 硫醇基, 低级烷硫基, 氨基, 低级烷基氨基取代, 必要时在氮上有一次或二次取代的羧基氨基, 必要时表示一个带有 3-10 个环碳原子的一重或多重不饱和的单环或双环的环体系, 它的环碳原子可一次或多次被氮, 氧和/或硫置换, 且该环体系可一次或多次被低级烷基, 低级卤代烷基, 低级烷氧基, 羟基, 卤素或低级烷撑链取代, 此烷撑链连接在两个与环体系的相邻碳原子相连接的氧原子上, 或

R^5 和 R^8 也可共同与它们所结合其上的碳原子相连, 形成一个必要时含有 1 至 3 个双键的、带有 5 至 10 个环碳原子的单环或双环的环体系, 该环体系未带有取代基 R^5 和 R^8 的碳原子可一次或多次被硫, 氧和/或氮置换, 该环体系必要时可一次或多次被低级烷基, 低级卤代烷基, 低级烷氧基, 低级卤代烷氧基, 羟基, 卤素取代, 或被低级烷撑链取代, 此烷撑链连接在两个与环体系相邻的碳原子相连的氧原子上, 或

R^6 和 R^7 也可共同形成一个键, 和

R^5 和 R^8 也可与它们结合其上的碳原子共同形成一个芳族的 C_6 -环体系, 该体系与 2-4 个另外的碳原子稠合(anellieren)成一个总共含 8-10 个环碳原子的、带有总共 3-5 个双键的双环体系, 其中未带有取代基 R^5 或 R^8 的此 C_{6-10} -环体系的碳原子可一次或多次被硫, 氧和/或氮置换, 且其中此 C_{6-10} -环体系必要时一次或多次被低级烷基, 低级卤代烷基, 低级烷氧基, 低级卤代烷氧基, 羟基, 卤素取代或被低级烷链取代, 此链连接在 2 个与环体系的相邻碳原子相连的氧原子

上,

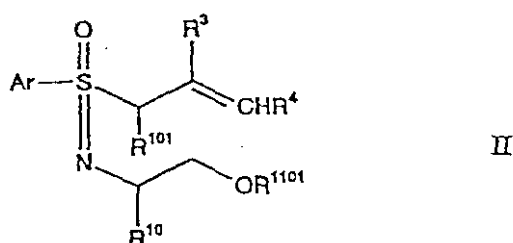
R^9 表示氢, 低级烷基, 必要时在苯环上一次或多次被低级烷基, 低级卤代烷基, 低级烷氧基或低级卤代烷氧基取代的苯基低级烷基或氨基保护基团, 或

R^8 和 R^9 也可共同形成一个 C_{3-4} -烷撑链, 和

Y 表示氧或 NH ,

其中必要时使在式 I 化合物中存在的活性基团用适当的保护基封闭, 其特征在于,

a) 使通式 II 的化合物



其中

R^3 和 R^4 有上述意义,

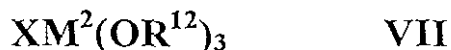
R^{101} 与上述 R^1 有相同意义, 但必要时取代的甲撑基为例外,

Ar 必要时表示一次或多次被低级烷基取代的苯基,

R^{10} 表示低级烷基或必要时在苯基环上一次被低级烷基或被带有适当的保护基保护的羟基取代的苯基, 或必要时在苯环上一次被低级烷基取代的苯基低级烷基,

R^{1101} 是甲硅烷基-保护基团,

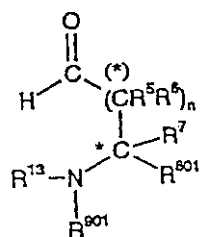
相继用适用于脱质子的碱, 一个通式为 VII 的金属有机试剂



其中 X 是卤素, M^2 是四价的过渡金属和 R^{12} 是低级烷基, 苯基或苯基低级烷基,

和一种通式 VIII 化合物的立体异构体进行反应, 生成通式 IX 化合物的立体异构体,

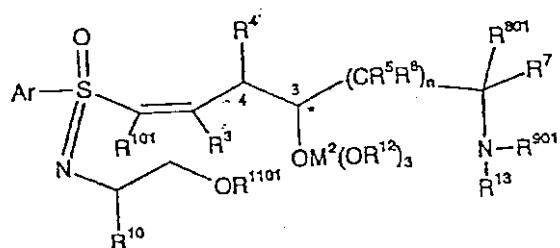
VIII 通式如下:



VIII

其中 R^5 , R^6 , R^7 和 n 与上述意义相同, R^{801} 与 R^8 意义相同, 其中可能存在的活性基团必要时用碱稳定的保护基封闭, R^{901} 是氢或与 R^{801} 共同成为 C_{3-4} -烷撑链和 R^{13} 是一个氨基保护基, 在其分解中留下一个亲核子氮,

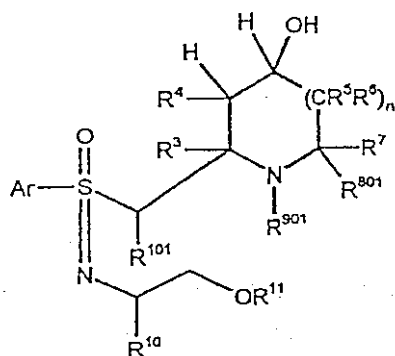
式 IX 如下:



IX

其中 R^{101} , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^{801} , R^{901} , R^{10} , R^{1101} , R^{12} , R^{13} , n , Ar 和 M^2 意义如上述,

b) 将得到的通式为 IX 的化合物通过用适用于除去 R^{13} 基的试剂处理, 转化成通式为 Xa 的化合物,

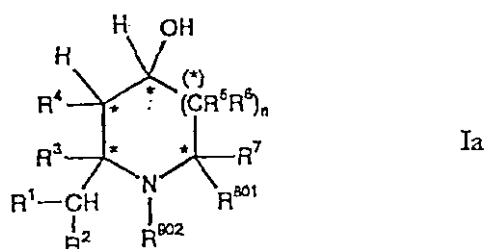


Xa

其中 R^{101} , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^{801} , R^{901} , R^{10} 和 Ar 与上述意义同样, R^{11} 是氢或甲硅烷基保护基团和, 若 R^{901} 是氢, 在形成通式 Xa 化合物的环骨架中的氮原子用对碱稳定的保护基团封闭, 必要时将仍

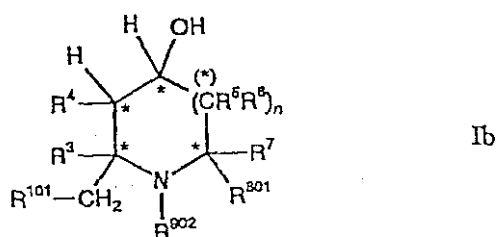
存在的甲硅烷基-保护基 R^{11} 裂解,

c) 为制备通式 Ia 化合物



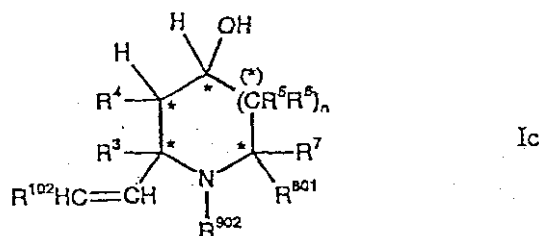
其中 R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^{801} 和 n 的意义同上, R^{902} 是碱稳定的保护基团或与 R^{801} 共同表示一个 C_{3-4} -烷撑链,

Ca) 使得到的通式 Xa 化合物或通过甲硅烷基 R^{11} 的裂解生成的化合物与一种适用于磺酰亚氨基-烷基键还原性裂解的试剂反应, 以获得通式 Ib 化合物,



其中 R^{101} , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^{801} , R^{902} 和 n 的意义与上述相同,

Cb) 在得到的式 Xa 的化合物-其中 R^{101} 不代表氢-中, 使磺酰亚氨基-烷基键在进行碱诱导的消去的条件下、在磺酰亚氨基-单元的亲电子活化后裂解, 以得到通式 Ic 化合物,



其中 R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^{801} , R^{902} 和 n 意义同上, R^{102} 代表 C_{1-5} -烷基或代表必要时在苯环上一次或多次被低级烷基, 低级卤代烷基,

低级烷氧基和低级卤代烷氧基取代的苯基低级烷基，它的低级烷撑链可含 1 至 5 个碳原子，

和使得到的 Ia 式化合物必要时一次或多次通过反应——每次在 Ia 式化合物的第 - 3 位发生环碳原子的构形反转，与一种适用于在第 - 3 位重新产生 OH 基或产生 NH_2 -基的亲核试剂进行反应，和/或需要时使可能存在于式 Ia 化合物的保护基重新裂解，和必要时使在环骨架的第 - 1 位游离出来的氨基与能进行 N-烷基化或能形成酰胺键的试剂反应，或用一种氨基保护基团进行封闭，以得到式 I 化合物，和必要时使游离的式 I 化合物转化成酸加成盐，或使式 I 化合物的酸加成盐转化成游离的式 I 化合物。

2.按权利要求 1 的制备根据权利要求 1 的通式 Ia 化合物的方法，其中在环状骨架第 5-位的 $\text{R}^1\text{R}^2\text{CH}$ -基和在环状骨架第 - 5 位的羟基各相互处于反位，且其中在环骨架第 - 4 位的取代基 R^4 和在环骨架第 - 3 位的羟基各互相处于顺位，需要时随后使通式 Ia 化合物中存在的保护基 R^{801} 和/或 R^{902} 发生裂解。

3.按权利要求 2 的制备按权利要求 1 的通式 Ib 化合物的方法。

4.按上述权利要求之一的方法，其中作为在式 VIII 化合物中的氨基保护基 R^{13} ，采用碱稳定的保护基，且其中作为在方法步骤 b)中去除保护基 R^{13} 的试剂，采用一种碱。

5.按权利要求 4 的方法，其中碱稳定的保护基是苄 - 9 - 基 - 甲氧基羰基。

6.权利要求 5 的方法，其中用吡啶作为碱。

7.按权利要求 1 的方法，其中至少在方法步骤 a)中用甲苯作溶剂。

8.按权利要求 1 的方法，其中在方法步骤 Ca)中用碘化钐(II)作为使通式 Xa 化合物中的磺酰亚氨基 - 烷基键作还原性裂解的试剂。

9.按权利要求 1 的方法，其中通式 I, Ia, Ib, Ic, II, IX 和 Xa 化合物中的 R^4 不是氢。

10.按权利要求 1 的方法，其中用叔丁基二甲基甲硅烷基或三甲基甲硅烷基作为甲硅烷基保护基 R^{1101} 。

11.按权利要求1中定义的通式 Ia 化合物, 其中在环骨架第-5 位的 R^1R^2CH- 基和在环骨架第-3 位的羟基各相互处于反位, 且其中在环骨架第-4 位的取代基 R^4 和在环骨架第-3 位的羟基各互相处于顺位, 以及通过使式 Ia 化合物中必要时含有的保护基 R^{801} 或氨基保护基 R^{902} 的裂解得到的游离化合物。

12.按权利要求11的通式 Ib 化合物, 式 Ib 化合物是按权利要求1定义的。

13.按权利要求11或12的化合物, 其中 R^4 不表示氢。

14.按权利要求13的化合物, 它们具有至少95%的异构体过量。

15.按权利要求11至14之一的化合物, 其中 R^{801} 表示氢, 低级烷基, 苯基, 苯基低级烷基或低级烷氧基低级烷基, 或 R^6 和 R^7 共同形成一个键, R^5 和 R^{801} 与它们在其上连接的碳原子共同形成一个芳族 C_6- 环体系, 或其中 R^{801} 与 R^{901} 共同形成一个 $C_{3-4}-$ 烷撑链。

16.按权利要求11的化合物, 其中 R^1 和 R^2 各表示氢或共同表示甲撑基。

17.按权利要求12的通式 Ib 化合物, 其中 R^{101} 代表氢。

18.按权利要求1的通式 Xa 化合物, 以及通过除去式 Xa 化合物中必要时存在的保护基而得到的式 Xa 游离胺化合物和其酸加成盐, 其中环骨架第-5 位的含硫取代基和在环骨架第-3 位的羟基互相处于反位, 且其中在环骨架第-4 位的取代基 R^4 和在环骨架第-3 位的羟基各相互处于顺位。

19.按权利要求18的通式 Xa 化合物, 它在环骨架上含有一个仲氮原子, 此仲氮原子是用叔丁氧基羰基-保护基保护的。

20.按权利要求18的通式 Xa 化合物, 其中 R^{901} 表示氢或与 R^{801} 共同形成一个 $C_{3-4}-$ 烷撑链。

21.碘化钐(II)在使按权利要求1的通式 Xa 烷基-磺酰亚氨基-化合物的还原性脱硫中的应用。

22.(Rs)-4(S)-异丙基-2-对-甲苯基-4,5-二氢[1,2λ⁶,3]钒噻唑-2-氧化物、(Ss)-4(S)-异丙基-2-对-甲苯基-4,5-二氢[1,2λ⁶,3]钒噻唑-2-氧化

用立体化学受控制造异构体纯的高度取代的氮杂环化合物的方法

本发明涉及用立体化学受控制的制造新的和已知的、高度取代的氮杂环化合物的新方法以及此方法的新中间产物。此外本发明涉及新的高度取代的氮杂环化合物，此化合物可形成异构体纯的和具有对许多领域可利用的性能。

氮杂环化合物的高度取代的立体异构体、特别是高度取代的吡咯烷或哌啶衍生物对许多应用提供有用的原料和例如在不对称合成中作为手性的催化剂的成分得到应用（见 Kobayashi 等人，化学通讯 (1991)1341-1344），用作生物活性的生物碱的成分（见 William 等人，有机化学期刊 (=JOC) 57(1992)6527-6532 和其中引用的参考文献；Jäger 等人，应用化学 102(1990)1180-1182）以及作为药理学上令人感兴趣的化合物的成分（见 Laschat 等人，合成 4(1997)475-497）。此外，按本发明方法可制造的和结构上紧密相关的十氢喹啉和吡咯烷具有引人注目的生理作用（例如见 kuzmitskii 等人，Vestsi Akad. Navuk BSSR. Ser. Khim. Navuk 3(1979)82-85/化学文摘号 91:117158c；Lash 等人，杂环化学期刊 28(1991)1671-1676）。在此文献里，对上述一些吡咯烷用于制造紫菜碱-环体系的用途进行了讨论。从其中所给出的文献中也部分地已知了制造这种氮杂环化合物的方法。这些化合物某些对映异构体可按文献上给定的方法、通常借助常规的外消旋分离法得到。但也陈述了非按本发明方法的制造方法，用此方法可制造所挑选出的异构体纯的取代氮杂环单个化合物。异构体纯的高度取代的氮杂环化合物立体受控合成的一般方法在上面提到的文献中未见有报道。

此外已知一些四氢呋喃衍生物按下述步骤进行立体控制的合成：通过 2-烯基-硫酰亚胺(2-Alkenyl-Sulfox-imiden)与 2-叔丁基二甲基-甲硅烷氧基-丙醛(=TBS-Lactal-dehyd)反应，且随后进行氟化物诱导环化(见 Regclin 等人，JACS 118(1996)4765-4777；Regelin 等人，

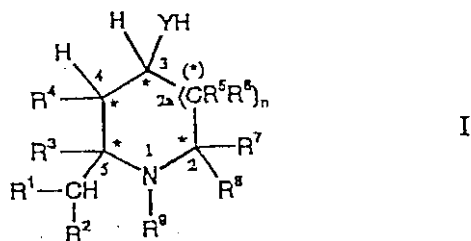
Lieligs 化学年刊 RECUEIL(1997)1881-1886)。但按上述文献描述的方法不能制造高度取代的氮杂环化合物。

从网址为“WWW.iucr.ac.uk”互连网公开发表的文献, M.Bolte, Acta 结晶学部分 C, 电子化公开的文献 QA0017[(IUCr)Acta c 文献 QA 0017]已知化合物(2S,3S,4S,5S)-(N-叔丁基氧基羰基)-2-苄基-4,5-二甲基-3-羟基-吡咯烷。此化合物的制造在上述公开发表的文献中未描述。

本发明的任务是, 提供新的和已知为高度取代的氮杂环化合物的立体化学受控的制造方法, 用该方法可广泛地变换在此化合物上取代基的种类和数目, 这些化合物可形成异构体纯的。此外本发明的任务是, 将新的、特别是异构体纯的高度取代的氮杂环化合物提供给许多应用领域。

令人惊异地发现, 如果按本发明的一种方法将敷金属的 2-烯基-硫酰亚胺化合物与 N-保护的 α -或 β -氨基醛进行反应, 该化合物在 α -和/或 β -位置具有在说明中所指出的取代类型, 则可以良好的收率、尤其以异构体纯的形式制得高度取代的氮杂环化合物-其中取代基的种类和数目是可广泛变化的。

本发明的对象因此是通式 I 的化合物和其酸加成盐-必要时式 I 化合中存在的反应性基团可通过适宜的保护基封堵-的立体化学受控制造的方法,



其中

n 表示 0 或 1

R¹ 表示氢, C₁₋₆-烷基或必要时在苯环中一次或多次被低级烷基,

低级卤代烷基，低级烷氧基或低级卤代烷氧基取代的苯基 - C_{1-6} - 烷基，和

R^2 表示氢，或

R^1 和 R^2 表示共同一个双键连接的甲撑基，它可被 C_{1-5} - 烷基或必要时在苯环上一次或多次被低级烷基，低级卤代烷基，低级烷氧基或低级卤代烷氧基取代的苯基 - C_{1-5} - 烷基所取代，

R^3 表示氢，和

R^4 表示氢，低级烷基或必要时在苯环上一次或多次被低级烷基，低级卤代烷基，低级烷氧基或低级卤代烷氧基取代的苯基低级烷基，或

R^3 和 R^4 共同表示一个 C_2 - 烷撑基链或必要时含 1 至 3 个双键的 C_{3-6} - 烷撑基链，它可通过必要时一次或两次被低级烷基取代的 C_{1-2} - 烷撑基桥接。

R^5 表示氢，低级烷基、羟基，低级烷氧基或在苯环上必要时一次或多次被低级烷基，低级卤代烷基，低级烷氧基或低级卤代烷氧基取代的苯基 - 低级烷基或苯基 - 低级烷氧基，和

R^6 表示氢，和

R^7 表示氢，和

R^8 表示氢、氰基、必要时酯化了的羧基、必要时在氮上一次或二次取代的羧基氨基、一个必要时一重或多重不饱和的、带有 3 - 10 个环碳原子的单环或双环的环体系，它的环碳原子能一次或多次被氮、氧和/或硫置换，且该环体系能一次或多次被低级烷基，低级卤代烷基，低级烷氧基，羟基，卤素或被一个低级烷撑链取代，此烷撑链与在环体系的相邻碳原子上结合的二个氧原子相连接，或

表示必要时含一个或多个双键的直链或支链 C_{1-12} - 烷基，该烷基一次或多次被卤原子，羟基，低级烷氧基，必要时酯化了的羧基、氰基，硫醇基，低级烷硫基，氨基，低级烷基氨基，必要时在氮上有一次或二次取代的羧基氨基，必要时一个带有 3 - 10 个环碳原子的带一重或多重不饱和的单环或双环环体系，它的环碳原子可一次或多次被

氮、氧和/或硫置换，且该环体系可一次或多次被低级烷基、低级卤代烷基、低级烷氧基、羟基、卤素或一个低级烷撑链取代，此烷撑链连接在两个与环体系的相邻碳原子结合的氧原子上，或

R^5 和 R^8 也可共同与它们所连接的结合，形成一个碳原子必要时含有 1 至 3 个双键的带有 5 至 10 个环碳原子的单环或双环的环体系，该环体系上不带有取代基 R^5 和 R^8 的碳原子可一次或多次被硫、氧和/或氮置换，且它必要时可一次或多次被低级烷基，低级卤代烷基，低级烷氧基，低级卤代烷氧基，羟基，卤素或被低级烷撑链取代，此烷撑链连接在 2 个与环体系的相邻碳原子相连的氧原子上，或

R^6 和 R^7 也是共同形成一个键，和

R^5 和 R^8 也可共同与它们所结合的碳原子相连，形成一个芳族的 C_6 -环体系，该体系与 2-4 个另外的碳原子稠合，形成一个总共含 8-10 个环碳原子的、带有总共 3-5 个双键的双环体系，其中不带有取代基 R^5 和 R^8 的此 C_6 - C_{10} -环体系的碳原子可一次或多次被硫、氧和/或氮置换，且其中此 C_6 - C_{10} -环体系必要时可一次或多次被低级烷基，低级卤代烷基，低级烷氧基，低级卤代烷氧基，羟基，卤素取代，或可被低级烷撑链取代，此烷撑链连接在 2 个与环体系的相邻碳原子相连的氧原子上，

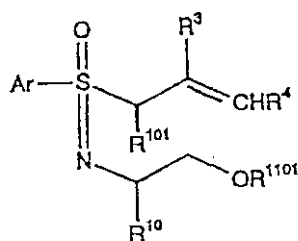
R^9 表示氢、低级烷基，必要时在苯环上一次或多次被低级烷基，低级卤代烷基，低级烷氧基或低级卤代烷氧基取代的苯基低级烷基或一个氨基保护基团，或

R^8 和 R^9 也可共同形成一个 C_3 - C_4 -烷撑链，和

Y 表示氧或 NH，

其特征在于，

a)使通式 II 的化合物



II

其中 R^3 和 R^4 与上述相同意义, R^{101} 与上述 R^1 有相同意义, 但一个必要时取代的甲撑基除外,

Ar 为一个必要时一次或多次被低级烷基取代的苯基, R^{10} 表示低级烷基或必要时在苯基环上一次被低级烷基或被一个用适当的保护基团保护的羟基取代的苯基或必要时在苯环上一次被低级烷基取代的苯基低级烷基,

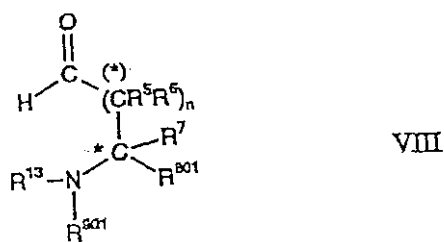
R^{1101} 是甲硅烷基-保护基团,

相继地与一个适用于脱质子的碱, 一个通式为 VII 的金属有机试剂

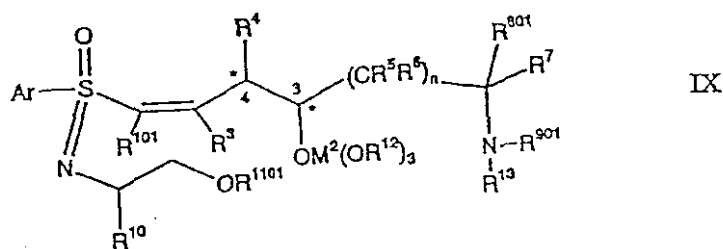


其中 X 是卤素, M^2 是四价的过渡金属, R^{12} 是低级烷基, 苯基或苯基低级烷基

和一个通式为 VIII 的化合物的立体异构体反应, 生成通式为 IX 的化合物的立体异构体:

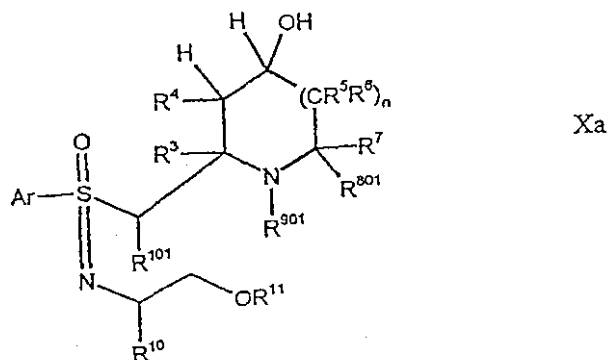


其中 R^5 , R^6 , R^7 和 n 与上述意义相同, R^{801} 与 R^8 意义相同, 其中可能存在的活性基团必要时用碱稳定的保护基团封闭, R^{901} 是氢或与 R^{801} 共同成为一个 C_{3-4} -烷撑链, R^{13} 是一个氨基保护基, 它在其分解中留下一个亲质子氮, IX 通式如下



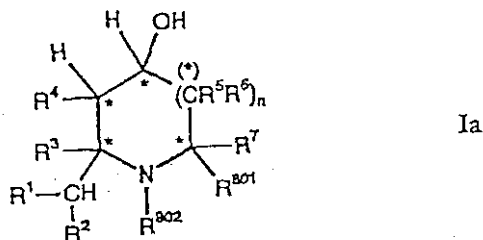
其中 R^{101} , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^{801} , R^{901} , R^{10} , R^{1101} , R^{12} , R^{13} , n , Ar 和 M^2 有上述意义,

b) 将得到的通式为 IX 的化合物通过用适用于除去 R^{13} 基的试剂处理, 转化成通式为 Xa 的化合物,



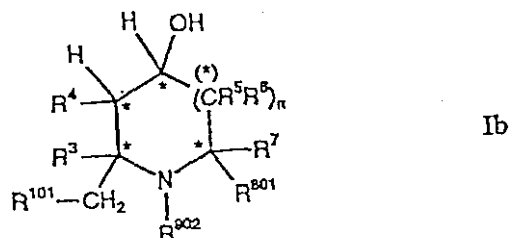
其中 R^{101} , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^{801} , R^{901} , R^{10} 和 Ar 有上述意义, R^{11} 是氢或一个甲硅烷基保护基团和, 若 R^{901} 是氢, 则在形成的通式为 Xa 的化合物的环骨架中的氮原子用碱稳定的保护基团封闭, 且必要时将还存在的甲硅烷基保护基 R^{11} 裂解, 和

c) 为了制造通式为 Ia 化合物,



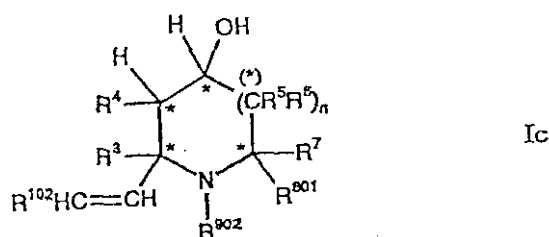
其中 R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^{801} 和 n 的意义同上述, R^{902} 是碱稳定的保护基团或与 R^{801} 共同表示 C_3-C_4 -烷撑链,

Ca)使得到的一个通式为 Xa 的化合物或通过甲硅烷基 R^{11} 的裂解生成的化合物与一种适用于磺酰亚氨基-烷基键 (Sulfonimidoge-Alkyl-Bindung) 作还原性裂解的试剂反应, 以获得通式为 Ib 的化合物,



其中 R^{101} , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^{801} , R^{902} 和 n 有上述意义,

Cb)在得到的通式为 Xa 的化合物, 其中 R^{101} 不表示氢, 磺酰亚氨基-烷基键在碱诱导消去的条件下、在磺酰亚氨基-单元的亲电子活化后裂解, 以得到通式为 Ic 的化合物,



其中 R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^{801} , R^{902} 和 n 的意义同上, R^{102} 代表 C_1 - C_5 -烷基或为一个必要时在苯环上一次或多次被低级烷基, 低级卤代烷基, 低级烷氧基或低级卤代烷氧基取代的苯基低级烷基, 它的低级烷撑链可含 1 至 5 个碳原子,

和一种得到的 Ia 式化合物需要时一次或多次通过转化 - 它每次在 Ia 式化合物的 3-位的环碳原子构形发生转换的情况下, 与一种适用于在第 3-位重新产生 OH-基或产生 NH_2 -基的亲核试剂反应, 和/或需要时将可能存在于 Ia 式化合物上的保护基重新裂解, 和需要时将必要时在环基架的第 1-位游离出来的亚氨基 (NH-基) 与能使 N-烷基化或能使酰胺形成的试剂反应或用一种氨基保护基团进行封闭, 以得到 I 式化合物, 和必要时使游离的 I 式化合物转化成酸加成的盐, 或将 I 式化合物的酸加成盐转化成 I 式的游离化合物。此外本发明的对象是新的氮杂环化合物。

若在 I 式化合物中或在本发明范围描述的其它化合物中取代基是表示低级烷基或包含低级烷基, 此烷基可以是分支的或不分支的, 通

常包含 1 至 4 个碳原子。

若在 I 式或 X 式化合物的取代基的定义中可包含一种或多种取代基成分，例如在苯环上结合的基团，则可包括一个至 3 个这种取代基成分。若在本发明化合物中一个或多个碳原子能被杂原子如氧、硫或氮置换，则通常可被杂原子置换 1-3 个碳原子。优选一个碳原子可被一个杂原子置换。若取代基可含有一个或多个双键，则环状取代基，按环的大小，一般可含 1-4 个双键和可优选形成芳族体系。脂肪族取代基按键的长短例如可含 1 至 3 个双键。

优选可制造 Ia 式化合物，其中取代基 R^1 和 R^2 各代表氢。特别优选可制造通式为 Ib 化合物，特别是当取代基 R^{101} 表示氢的那些。

取代基 R^3 可优选代表氢或可与 R^4 共同形成一个桥接的 C_{3-6} -烷撑链。这样的 I 式化合物优选制成异构体纯的，其中 R^4 不是氢，而是低级烷基。若 R^4 具有与 H 不同的其它意义，在方法步骤 b) 中生成式 Xa 化合物的闭环反应以特别高的选择性进行，且由 Xa 式化合物得到的 Ia 式和 I 式化合物可只带有特别少份额的副产物。若 R^3 和 R^4 共同代表桥接的 C_{3-6} -烷撑链，此烷撑链优选可含 3 至 4 个碳原子。若该烷撑链是桥接的，则桥接的链优选具有 1 个碳原子，此碳原子优选可被双低级烷基(Diniederalkyl)取代。特别是 R^3 和 R^4 可与它们相连的碳原子共同形成 7, 7-二甲基二环 (3.1.1) 庚烷体系。

若取代基 R^8 必要时表示或含有酯化的羧基，则羧基可与普通的、无立体位阻的醇酯化，例如与 1 个或多个含双键的脂环族的或直链或支链脂肪族 C_1-C_6 -醇酯化，这种醇必要时可 1 次或多次被卤素或低级烷氧基取代，或必要时也可用在苯环上一次或多次被低级烷基，低级卤代烷基，低级烷氧基或低级卤代烷基取代的苯基低级烷基醇酯化。若 R^8 必要时表示或包含在氮上一次或二次取代的羰基氨基，则其中含的氨基例如可一次被 C_3-C_8 -环烷基低级烷酰基或被直链的或支链的脂肪族 C_1-C_6 -烷酰基取代，这样的烷酰基必要时可各一次或多次被卤素或低级烷氧基取代，或氨基可一次被必要时在苯环上一次或多次被低级烷基，低级卤代烷基，低级烷氧基或低级卤代烷氧基取代的

苯基低级烷基取代, 或氨基例如也可一次或二次被 $C_3 - C_8$ - 环烷基低级烷基或直链的或支链的脂肪族 $C_1 - C_6$ - 烷基取代, 此烷基必要时可各一次或多次被卤素或低级烷氧基取代, 必要时在苯环上一次或多次被低级烷基, 低级卤代烷基, 低级卤代烷氧基取代的苯基低级烷基取代, 或氨基例如可用适当的氨基保护基保护。若 R^8 表示或含有一个带 3 至 10 个环碳原子的必要时取代的单环或双环的环体系, 则该环体系代表环丙基, 环戊基, 环己基, 苯基, 对 - 溴代苯基或 3 - 吡啶基。

按本发明方法可无问题地制备的例如按本发明式 I, Ia, Ib 和/或 Ic 化合物, 取代基 R^8 或 R^{801} 为氢, 低级烷基, 苯基, 低级烷基苯基或低级烷氧基低级烷基或也含有例如由 R^8 或 R^{801} , R^5 , R^6 和 R^7 形成的稠合的芳族 6 - 环。同样式 I, Ia, Ib 或 Ic 化合物可无问题地制备, 其中 R^{801} 和 R^{901} 共同形成 $C_3 - C_4$ - 烷撑链。

适当的保护基, 该保护基可应用于本发明的范围里指明的化合物, 例如在 McOmie, “有机化学中的保护基团”, Plenum 出版社或在 Green, Wuts, “有机合成中的保护基团”, Wiley Interscience 出版公司中有报道。

II 式化合物用适当的碱脱质子化和脱质子的 II 式化合物与式 VII 的金属有机试剂反应和紧接着与式 VIII 的氨基醛在方法步骤 a) 中的反应可在一种在反应条件下呈惰性的极性或非极性的、对质子有惰性的溶剂中、例如在环状或开链的低级烷基醚如二乙基醚 (二乙醚) 或四氢呋喃 (=THF) 中、在低分子聚乙二醇醚如二乙撑二甲醚 (=Diglyme) 中或在取代的苯如甲苯或二甲苯中进行。可优选采用弱极性溶剂如取代的苯, 特别是甲苯。若采用甲苯作溶剂, 可得到特别好收率的 IX 式产品, 或由该产品得到的 Xa 式产品。此反应以单釜反应实施为好, 在其中优选异构体纯的 II 式 2 - 烯基硫酰亚胺在所述适当的溶剂中、在低温例如在 -100°C 和 -50°C 之间、优选在 -78°C 、用一种适当的碱脱质子约 5 - 30 分钟, 脱质子型的 II 式化合物在稍微升高的温度例如在 -20°C 和 10°C 之间、优选在 0°C 用式 VII 的有机金属试剂进行转金属化, 接着又在低温例如 -100°C 和 -50°C 之间、优选在 -78°C , 使得到

的中间产物与 N-保护的 VIII 式氨基醛反应。用作式 II 化合物的脱质子化适用的碱优选是敷金属锂的低级烷基化合物如正丁基锂。通常碱可采用少许过量,例如摩尔比约为 1:1.05 至约 1:1.20,基于加入的式 II 化合物的量计。在 VII 式的有机金属试剂中 X 可代表卤素,优选代表氯。作为四价过渡金属 M^2 例如可用铈,但优选用钛。作为取代基 R^{12} ,适用的例如有分支的和无分支的低级烷基,优选异丙基。特别优选的作为 VII 式的化合物可采用氯化三(异丙氧基)钛。金属有机试剂采用稍微过量为好,例如摩尔比在约 1.1:1 至 1.3:1 之间,基于 II 式化合物的加入量计。

VIII 式化合物表示被保护的手性(chirale) α -或 β -氨基醛,它们可优选采用异构体纯的。作为在其裂解中能产生一个在式 VIII 化合物中的亲核的氮原子的保护基团 R^{13} ,它优选碱稳定的保护基。可特别优选芴-9-基甲氧基羰基保护基(=FMOC)作为基团 R^{13} 。保护基 R^{13} 的裂解和闭环反应可优选在单一的步骤中进行,若 FMOC 用作保护基的话。

在式 VIII 的原料化合物中,取代基 R^{801} 的意义与 R^8 相同,其中至多在取代基 R^8 中含有的活性基团例如羟基,氨基,硫醇基或羧基各用原本已知的碱稳定的保护基例如对于非亲核或弱亲核的碱如吡啶稳定的保护基封闭,以避免不希望有的副反应。异构体纯的式 VIII 氨基醛是已知的,或可用原本已知的方法由已知的化合物制备。例如式 VIII 的醛可通过原本已知的温和的氧化方法由与醛相应的伯醇得到。这样的方法适用于温和的氧化方法,即该方法在式 VIII 化合物中不会造成手性中心的外消旋化,例如用活性的草酰氯(=Swern 氧化)进行氧化,或也用 1,1,1-三醋酸基-1,1-二氢-1,2-苯并碘酰醇(benziodoxol)-3(1H)-酮(=periodinan; Dess-Martin-氧化,例如见 J.C. Martin 等人. JACS 113(1991)7277-7287; D. B. Dess, J. C. Martin, 有机化学期刊 48(1983)4155-4156)。若氧化反应按上述的 Dess-Martin 方法实行,则式 VIII 氨基醛可按上述文献中说明的方法或按与此类似的方法制备。例如作为式 VIII 醛的前体,伯醇可在偶极的一种对质子有惰性的溶剂

中、例如在卤代的低级烷烃如二氯甲烷中，用稍微过量的三乙酰氧基-*periodinans*，例如在摩尔比为 1.2:1 至约 1.4:1 基于加入的 VIII 式化合物的量计下进行反应。反应可在 -20℃ 至室温，优选在 0℃ 进行。

与 VIII 式的醛相对应的伯醇是已知的或可通过原本已知的方法从已知的前体化合物制备。例如伯醇可用原本已知的还原方法、例如通过用络合的碱金属氢化物如氢化锂铝从相应的游离氨基羧酸前体化合物的还原来制备。氨基羧酸是特别适用的，它已经以异构体纯的形式例如以对映异构体纯的形式存在，如原本已知的自然界存在的 20 个蛋白类 α -氨基酸。同样可以用在商业上可得到的，例如从剑桥 ChiroTech 公司(目录 “The chirochemTM collection, Series I, Fmoc unnatural amino acid for medicinal and combinatorial chemists”, SCRIIP 号 2311/20.02, 1998, 15 页)可得到的非天然异构体纯的 α -氨基酸。为制备其中 $n=1$ 的式 I 化合物，可以适当的原本已知的异构体纯的 β -氨基酸作原料，(例如从 Nohira 等人，日本化学协会公报 43(1970)2230 页往后获知的)。此外本发明适用的异构体纯的 β -氨基酸也可从异构体纯的 α -氨基酸通过同系化例如根据 Arndt-Eistert 按照 D. Seebach 等人的方法、通过同系化制备(D. Seebach 等人 *Helvetica Chimica Acta* (=HCA) 79(1996)913-941; 2043 页往后，和合成通讯 (1997)437 页往后)。 α -手性的 β -氨基酸 - 其中 R^5 具有与氢不同的其它意义，可用原本已知的方法例如按 D. Seebach 的方法(见 Seebach 等人合成通讯(1997)437 页往后)用氯代甲基酰胺通过手性的锡唑烷酮的不对称烷基化得到，或也可用其它已知方法得到。

可按原本已知的方法将所需的保护基 R^{13} 引入 VIII 式的化合物或其上述的前体化合物。

在方法步骤 a) 中，式 VIII 的手性氨基醛与由式 II 的 2-烯基硫酰亚胺 (2-Abkenylsulfoximid) 通过脱质子化和转金属化形成的在 IX 式的乙烯基硫酰亚胺的手性的立体中间产物之间的反应，生成二个新的立体碳原子。这新的立体碳原子是 IX 式化合物中的 C-3 和 C-4 原子。在 C-4 上的取代基 R^4 和在 C-3 上的取代基 $OM^2(OR^{12})_3$ 在式

IX 的乙烯基磺酰亚胺的形成中按本发明的方法一般具有至少 95% 的高选择性相互采取“反取向”。在新生成的手性中心 C-3 和 C-4 的绝对空间构型当反应时各通过在式 II 化合物的硫原子上的绝对空间构型按照区域-和非立体受控的反应进行控制。若硫原子在 II 式化合物中具有 R-空间构型,则在式 VIII 的醛的前手性羰基从 Si 一侧被攻击。若与此相反,在式 II 化合物中的硫原子具有 S-空间构型,则在式 VIII 醛中的前手性羰基从 Re 一侧被攻击。通过这种方法确定的式 IX 化合物的绝对空间构型也确定了式 Ia, Ib 和 Ic 化合物在相应的手性中心作为“顺式”-取向的立体化学特性。在式 VIII 氨基醛中的手性碳原子的绝对空间构型对在式 IX 化合物的碳原子 C-3 和 C-4 的立体化学几乎没有影响。

将式 IX 化合物用一种对于保护基 R^{13} 的裂解适用的试剂在方法步骤 b) 进行处理,以获得 Xa 式化合物,这可直接在方法步骤 a) 结束后、在原位用原本已知的方法实行,而不必要将式 IX 化合物分离。反应可在上面指明的溶剂中和上面指明的温度即在 -100°C 和 -50°C 之间、优选在 -78°C 进行。碱稳定的保护基例如可用原本已知的、在反应混合物中可溶解的非亲核或弱亲核的有机碱裂解。若 FMOC-基团用作氨基保护基 R^{13} ,则哌啶优选作为碱用于它的裂解。通常碱是以超化学计量的量加入,例如摩尔比约为 5:1 至约 15:1,优选约 10:1,基于从式 II 化合物生成的式 IX 化合物的加入量计。在完成碱的加料后,开始在 0°C 、以后在室温下融化,反应混合物可用一般方法处理,其中必要时将生成的副产物用原本已知的方法例如可通过结晶和/或色谱法予以分离。

通过 IX 式化合物的氨基保护基 R^{13} 的裂解、优选通过它的碱诱导裂解,可在式 Xa 化合物中引入闭环反应。特别是对其中 R^4 不代表氢的式 IX 化合物,成环反应是以这种方式进行,即在生成的式 Xa 化合物第 5-位的磺酰亚氨基在生成的环骨架的第 3-位上对于羟基是占据“反式”位置。

在生成的含一个仲环氮原子的氮杂环中,接着此氮原子可用原本

已知的方法与一化合物 - 该化合物含有与仲胺反应适当的基团 - 继续反应。例如氮原子与一原本已知的羧酸进行反应，形成肽键。同样，上述氮原子也可用原本已知的方法例如通过与烷基卤化物如苯基低级烷基卤化物例如苄基氯进行烷基化。按此上述的方法或用其它原本已知的方法，氮原子也可用一普通的氨基保护基、优选用一个碱稳定的保护基进行封闭。具有优点的是，在式 Xa 化合物中的环氮原子用一碱稳定的保护基封闭，如要制备 Ib 式化合物的话。能形成氨基甲酸酯的保护基优选用作碱稳定的保护基，特别是叔丁基氧代羰基 - 保护基 (=BOC)。

从式 Xa 的化合物中，必要时也可用原本已知的方法有选择地再裂解掉存在的保护基。特别有利的是，由式 Xa 化合物必要时按方法步骤 b)使还存在的甲硅烷基保护基 R^{11} 在与一个适用于磺酰亚氨基烷基键的还原性裂解的试剂反应之前，在方法步骤 Ca)用原本已知的方法裂解，若在方法步骤 b)甲硅烷基保护基的裂解不是自发发生的。作为甲硅烷基保护基的例子，该保护基在方法步骤 b)中通常是自发地裂解，它无需作附加处理，它称为三甲基甲硅烷基(=TMS)。

式 Xa 化合物或由 Xa 式化合物通过保护基的裂解得到的化合物是具有有用性能的新化合物和例如可作为制备式 I 化合物的中间产物用。
(2S, 3R, 4R, 5R, 5S) - 2 - 苄基 - 3 - 羟基 - 5 - (N-[(S)-1-羟基-3-甲基丁-2-基]-4-甲基苯基磺酰亚氨基甲基) - 4 - 甲基 - 1 - (4 - 甲基苯基磺基)吡咯烷在互联网公开发表中已获知，网址为“www iucr, ac, uk”，见由 M. Bolte, Acta 结晶学部分 C，电子化公开的文献 QA0019[=(IUCr) Acta C 文献 QA0019]。但在上面指明的公开发表中没有陈述此化合物的制备方法。

在得到的式 Xa 化合物中磺酰亚氨基 - 烷基键的还原性裂解、或在一种由式 Xa 化合物通过上述在环氮原子上、在制备式 Ib 化合物的方法步骤 Ca)中反应得到的化合物中的磺酰亚氨基 - 烷基键的还原性裂解，可在前面对式 II 化合物与式 VII 化合物的反应给定的极性或非极性溶剂中、或在这种溶剂的混合物中进行。优选采用四氢呋喃。该反

应可在 -20°C 至室温之间, 优选在 0°C 进行。例如还原剂阮内镍, 萘化锂(Lithiumnaphthalenid)或碘化钐(II)适用作磺酰亚氨基-烷基键裂解的试剂。优选可采用碘化钐(II)。

若用碘化钐(II)进行脱硫, 可用原本已知的方法就地由钐和二碘甲烷产生碘化钐(II)。通常碘化钐(II)采用超化学计量的量, 例如摩尔比约为 3:1 至约 7:1, 基于加入的式 Xa 化合物的量计。为反应的进行, 在由式 Xa 化合物和碘化钐(II)组成的混合物中加入适量的质子源, 如在采用的溶剂中适量的、可溶的质子性化合物。作为质子源例如可采用低级醇如甲醇。优选采用无水甲醇。适量的质子源例如总计在 2 和 5 当量之间, 基于在式 Xa 化合物中含的硫当量计。具有优点的是, 在此可采用式 Xa 化合物, 其中仲环碳原子被氨基甲酸酯-保护基、优选 BOC-保护基封闭。

在碱性诱导的还原性消除的条件下, 在得到的式 Xa 化合物中(其中 R^{101} 不是氢), 磺酰亚氨基-烷基键的裂解、或在为制备 Ic 式化合物的方法步骤 Ca)中、在一种由式 Xa 化合物通过上述的在环-氮原子上的反应得到的化合物中的磺酰亚氨基-烷基键的裂解, 可在上面为式 II 化合物与式 VII 化合物的反应指定的极性或非极性溶剂中进行, 或也可在一种部分卤代的低级烷基-溶剂如二氯甲烷中进行。优选采用二氯甲烷。非亲核有机碱如双环咪, 例如 1,5-二氮杂环[4.3.0]-5-酮(=DBN)或 1,8-二氮杂二环[5.4.0]-7-十一碳烯(DBU)适用作为通过 β -消除来使磺酰亚氨基-烷基键裂解的碱。优选可用 DBU。反应可这样进行, 以上指定的式 Xa 化合物的磺酰亚氨基-基团用原本已知的方法进行亲电子活化。在此式 Xa 化合物可在温度 -25°C 至 -15°C 之间与一适用于由磺酰基形成好的离去基的化合物或与一种低级烷基氧砷盐-四氟硼酸盐如以“Meerwein-盐”名称为大家所知的三甲基氧砷-四氟硼酸盐反应。通过攻击磺酰基可形成含好的离去基的试剂, 例如是酯或磺酸的卤化物如甲烷磺酰氯, 三氟甲烷磺酰氯, 三氟甲烷磺酸甲酯(=Methyl-Triflat)或三氟甲烷磺酸-三甲基甲硅烷基酯(=TMS-Triflat)。优选可采用甲基-Triflat。通常将生成的反应混合物在

反应以后、在室温熔化，并随后得到上面提到的碱。

在得到的 Ia 式化合物中，将在处理步骤 b) 中通过闭环生成式 Xa 化合物时出现的、在第 5-位的磺酰亚氨基取代基的和在第 3-位的羟基的定位相对确定为相互“反式”-定位。式 I 化合物 - 其中在第 3-位的取代基 YH 可以表示羟基或氨基和/或其中在第 3-位的取代基 YH 和第 5-位的取代基 R^1-CHR^2- 也可相互处于“顺式”-定位 - 需要时可从式 Ia 化合物通过一次或多次进行的、在第 3-位环碳原子上进行反转性的亲核取代反应而得到。这种亲核取代反应原本是已知的和例如可在 Mitsunobu - 反应的条件下进行 (例如见 Mitsunobu, 合成 1(1981)1-28)。

若例如这样的式 I 化合物是所需的，其中 YH 代表羟基和其中在第 3-位的取代基 OH 和第 5-位的取代基 R^1-CHR^2- 是相互处于“顺式”-定位，可以这样的方式适当地进行 Mitsunobu - 反应，即将式 Ia 化合物 - 其中将也许还存在的羟基用保护基进行封闭 - 和三苯磷的溶液在一种于反应条件下呈惰性的有机溶剂如环状的或开链的低级烷基醚例如二乙醚或四氢呋喃；加入到二乙基偶氮二羧酸酯 (=DEAD) 和一种酸例如磷酸或羧酸如苯甲酸的溶液的受器中。反应可优选在室温下进行。用此方法得到的所需的式 I 化合物的酯必要时随后还用原本已知的方法进行裂解，以得到在第 3-位游离的羟基。

若需要这样的式 I 化合物 - 其中 Y 代表 NH 和其中在第 3-位的取代基氨基和第 5-位的 R^1-CHR^2- 基是相互处于“顺式”-定位，可适当地用以下方法进行 Mitsunobu-反应，即将在上述惰性溶剂中的 DEAD 溶液加入一种由三苯磷、式 Ia 化合物中 - 其中也许还存在的羟基用保护基封闭 - 和一种通过在脂肪基上的氨基来进行羟基的亲核取代时适用的试剂如邻苯二甲酰亚胺中组成的溶液的受器中。生成的中间产物，例如 N-取代的邻苯二甲酰亚胺，然后可在亲质子溶剂如低级醇例如乙醇中、用一种使形成的式 I 胺游离出来所适用的试剂如胍进行处理。

例如若这样的式 I 化合物是所需的 - 其中 Y 代表 NH 和其中在第

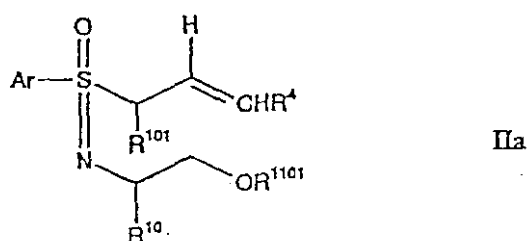
3-位的 YH 和在第 5-位的 R^1-CHR^2- 相互处于“反式”-定位，可在前面指明的式 Ia 化合物中、在得到羟基取代基的情况下首先进行上述的在第 3-位的环碳原子的反转，且在此式 I 的中间产物上还可存在在第 3-位的环碳原子的重新反转的情况下，使上述的羟基通过一个氨基进行取代。

得到的式 I 化合物可用原本已知的方法从反应混合物中分离出来。也许保护基必要时可用原本已知的方法，必要时选择性地再进行裂解，且 YH 基需要时可用原本已知的保护基封闭。在环骨架的第 1-位游离出的 NH-基需要时可用上述的、能用于 N-烷基化和能形成酰胺键的试剂反应，或用氨基保护基封闭。需要时含碱性氨基的式 I 化合物也可用已知方法转化成酸加成的盐。作为酸适用的有例如无机酸如盐酸或硫酸，或有机酸如磺酸例如甲基磺酸或对-甲苯磺酸，或羧酸如醋酸，三氟醋酸，酒石酸或柠檬酸。

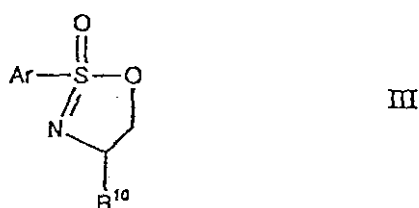
式 Ia, Ib 和 Ic 的化合物是新的化合物，此化合物为制造手性催化剂以用于不对称合成、为制备生成活性的生物碱或紫菜碱以及为制备药理学上重要的化合物提供了有价值的原料。

式 II 的原料化合物可用原本已知的方法制备。

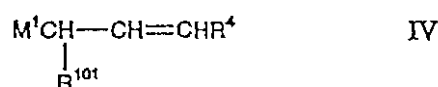
例如通式 IIa 的化合物 - 其中 R^{101} , R^4 , R^{10} , R^{1101} , 和 Ar 意义同上，



可被制造，其中将通式 III 化合物的立体异构体



其中 Ar 和 R¹⁰ 意义同上 - 与通式 IV 的化合物进行反应,



其中 R¹⁰¹ 和 R⁴ 意义同上, M¹ 代表一价的含一个碱金属或碱土金属和一个卤原子的基团, 且将在此反应中可能会游离出的羟基用甲硅烷基保护基 R¹¹⁰¹ 封闭。

式 III 的环状磺酰亚胺盐(Sulfonimidat)的立体异构体与数金属的式 IV 烯烃生成异构体纯的式 II2 - 烯基磺酰亚胺的反应可在上面为式 II 化合物与式 VII 化合物反应指定的极性或非极性对质子呈惰性的溶剂中进行。可优选应用四氢呋喃。反应可如下实施, 即反应物在温度为 -100℃ 至 -50℃、优选在 -78℃、在上面指定的溶剂中混合, 使生成的反应混合物在短时间、例如 2 至 10 分钟内在指定的温度下反应, 接着使其在低于室温的升高的温度、例如在 -20℃ 至 0℃ 加热。必要时为使反应完全, 在 -20℃ - 0℃ 再继续搅拌一些时间。有利的是, 式 IV 化合物可采用超化学计算量。例如 1.5 至 2.5 摩尔的式 IV 化合物可与 1 摩尔的式 III 化合物反应。

在式 III 的磺酰亚胺盐中, Ar 优选表示 4-甲基苯基 (= 对-甲基苯基)。R¹⁰ 特别表示甲基, 异丙基, 异丁基或苯基, 优选代表异丙基。

为达到所需 I 式化合物的立体化学上受控制备, 应采用异构体纯形式的式 III 磺酰亚胺盐。在本发明范围内, 异构体纯应理解为基本上是至少为 95% 纯的异构体过量 (ee 对映异构体过量, 或 de 非立体异构体过量)。在本发明范围内指明的化学式 “*” (小星) 符号表明一个手性中心, 它一般形成异构体纯的, 或一般来源于以异构体纯采用的离析物。若非异构体纯例如采用外消旋的、制备式 I 化合物的原料化合物, 可根据按本发明的制备方法当然也可得到式 I 化合物的异构体混合物。若采用式 III 的磺酰亚胺盐, 其中手性的硫原子和带有取代基 R¹⁰ 的手性碳原子具有不同的绝对构型 (即如果硫原子具有 R-构型, 则带有取代基 R¹⁰ 的碳原子具有 S-构型), 则能达到特别好立

体化学纯度的式 I 产品。特别优选应用(Rs)-4(R)-异丙基-2-对-甲苯基-4,5-二氢-[1,2λ^b,3]-氧杂噻唑-2-氧化物和(Ss)-(4R)-异丙基-2-对-甲苯基-4,5-二氢-[1,2λ^b,3]-氧杂噻唑-2-氧化物作为式 III 化合物。标志 Rs 和 Ss 各表示在手性的硫原子上的绝对构型。式 III 的磺酰亚胺盐例如从 Regglin 等人, 四面体通讯, (=TL)33(1992)6959-6962 或从 Regglin 等人, TL36(1995)5885-5886 中已知, 且可按该文献中指明的或与此类似的方法制造异构体纯的这种磺酰亚胺盐。

在式 IV 敷金属化合物中, 一价基团 M^1 表示含一个碱金属优选锂, 或一个碱土金属和附加一个卤原子的基团。镁优选作为碱土金属。作为卤素可采用氯, 溴或碘。作为式 IV 的敷金属化合物, 可用原本已知的敷锂的烯烷基-化合物或原本已知的有机镁的烯烷基化合物如烯烷基-格林那达试剂。

通式 IIb 的化合物,

其中 R^{101} , R^{10} , R^{1101} 和 Ar 与上述意义相同, a 表示一个亚甲基或表示一个 C_2-C_5 -烷撑链, 它必要时可一次或二次被低级烷基取代的 C_1-C_2 -烷撑链桥接, 可以以下制造, 其中将通式 V 化合物的一种立体异构体,

其中 R^{10} , R^{1101} 和 Ar 意义同上, 与一种对它的脱质子适用的碱进行脱质子化, 脱质子化的式 V 化合物与式 VI 化合物反应, 其中 a 的意义同上,



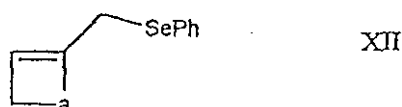
将得到的中间产物依次用有可能裂解源于式 VI 化合物的羰基中氧原子的试剂和用上述对式 V 化合物脱质子化适用的碱进行处理。

通过式 V 化合物与式 VI 化合物反应制备式 IIb 环烯基甲基-硫酰亚胺化合物的反应次序可以单釜反应顺序进行。V 式甲基硫酰亚胺的立体异构体与一种为其脱质子适用的碱的反应以及后续的反应步骤是已知的: 式 V 脱质子的化合物与式 VI 化合物的反应; 得到的中间产物用一试剂处理, 该试剂可能裂解来源于式 VI 化合物的羰基上氧原子; 用前面指定的碱再进行处理 (可按在 Reggelin 等人., JACS 118(1996)4765-4777 中给定的或与此类似的方法进行)。Ar 基以及在式 V 化合物的取代基可具有前面为式 III 化合物优选指定的意义。在式 V 化合物中的甲硅烷基保护基 R^{1101} 可优选采用叔丁基二甲基甲硅烷基 (=TBS)。与前面对式 III 化合物指定的优选的主体化学条件相似, 作为式 V 化合物可优选采用 [Ss,N(1s)] -N-[1-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧代]甲基]-2-甲基丙基]-s-甲基-s(4-甲基-苯基)硫酰亚胺和 [Rs, N(1R)]-N-[1-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧代]甲基]-2-甲基丙基]-s-甲基-s-(4-甲基苯基)硫酰亚胺。例如敷锂的低级烷基化合物如正-丁基锂适用作为式 V 化合物脱质子的碱。作为可能裂解来源于式 VI 化合物中羰基上的氧原子的试剂, 前述通过攻击在式 Xa 化合物上的磺酰基中氧原子以形成好的离去基时所提到的化合物是适用的, 可优选采用 TMS - Triflat。

式 VI 环状酮是已知的, 例如可采用环戊酮; 环己酮或诺蒎酮作

为式 VI 化合物。若采用桥接的环状酮作为式 VI 化合物，其优点是则当桥接的烷撑链是连在两个中之一对羰基是处于 α -位的碳原子上时，是有利的。用此方法，反应产物总是在受控制的区域选择性下生成。

另一个获得式 IIb 化合物的可能性是，使通式为 XII 的化合物，



其中 a 和 Ph 意见同上，与一种适用于使其敷锂而脱硒的试剂反应，且使生成的脱硒且敷锂了的中间产物与式 III 化合物的主体导构体进行后续反应。

式 XII 的敷硒的化合物可用原本已知的方法由相应的烯丙基醇通过卤代和后续的还原性硒化得到。例如式 XII 化合物可按 Reggelin 等人在 JACS 118 (1996) 4765 - 4777 中指定的或与此类似的方法得到。例如用于制备敷硒了的式 XII 化合物的烯丙基醇称为桃金娘烯醇 (Myrtenol)。

可用原本已知的方法，通过式 XII 化合物与式 III 化合物反应，制备式 IIb 化合物，例如按 Reggelin 等人公开发表在，JACS 118 (1996) 4765 - 4777 中的制备环烯基 - 硫酰亚胺化合物的方法，此处提及并入本文作为参考。

用本发明的变通方法可制备式 II 化合物，其中 R^{101} 不表示氢。在该方法中，其中 R^{101} 代表氢的式 II 化合物用适当的碱进行一次脱质子，接着通过与通式 XI 的化合物反应，进行烷基化，其中 R^{103} 与 R^{101}



有给定的意义，但氢为例外，z 代表可裂解的逸去基团 (Fluch + gruppe)。例如敷锂的低级烷基化合物如正丁基锂可适用作上面指定的脱质子所需的碱。卤素、优选溴或氯可用作在式 XI 化合物中的可裂解的逸去基团 z。反应可在对此反应类型常规的反应条件下进行。

下列实施例进一步解释本发明，但不用于限制其范围。

在实施例化合物中的环原子、特别是手性的碳原子的编号与在通

式 I 指定的环原子的编号是相关的。

实施例 1

(+)-(2S,3S,4S,5S)-2-异丙基-3-羟基-4,5-二甲基-N-叔丁氧基羰基-吡咯烷

A) 将 6.0g 的 Fmoc-氨基-保护的 s-2-氨基-4-甲基戊醇 (通过氢化锂铝-还原亮氨酸得到) 在氮气氛围中和隔绝水的条件下分散在 100ml 二氯甲烷中并在 0℃ 冷却。向此容器中加入一份 10g 固体的 1,1,1-三乙酰氧基-1,1-二氢-1,2-苯并碘酰醇-3(1H)-酮 (= Periodinan) 和在室温下将形成的反应混合物搅拌 2 小时。随后将此反应混合物倒入一种用 100ml 乙醚覆盖的由 130ml 10% 的硫代硫酸钠水溶液和 360ml 饱和的碳酸氢钠水溶液组成的溶液中。将水相用 100ml 乙醚萃取一次, 将所有的有机相用饱和食盐水洗涤, 用硫酸钠干燥。在减压下蒸发去溶剂, 用此方法得到的粗 Fmoc-保护的 s-2-氨基-4-甲基戊醛无需进一步提纯, 即可用于以下的反应。

为测定旋光纯度, 将一部分得到的醛在乙醚/己烷中结晶以分离。加入手性的席夫试剂三-[3-(七氟代丙基-羟基甲撑)-d-樟脑酸根合(camphorato)]-镱(III) [$\text{Pr}(\text{hfc})_3$] 测定对映异构体的过量量。通过对醛质子的偏离基线的信号进行积分, 可测定对映异构体过量 (ee) 至多 95%。

B) 将 1.82g 镁屑用约 10ml 二乙醚覆盖和通过加入 500mg 新蒸馏的巴豆基溴进行活化。在此反应器中滴入 10.0g 巴豆基溴(二顺式/反式-1-溴-2-丁烯)在 100ml 二乙醚中的溶液 (在 0℃ 在氮气保护和隔潮下滴加入)。在添加完后形成的混合物还要加热 30 分钟至沸。这样生成的溴化巴豆基镁的乙醚溶液从未反应的镁中分离出来, 不必进一步处理而在溶液中直接继续反应。

为测定上面制备的格氏-溶液的含里, 将 180mg(-)-薄荷醇与一刮勺尖的酚酞在 3.0ml 的四氢呋喃中冷却到 0℃。通过将格氏-溶液加

入此受器并将其滴定至颜色改变成红色和用称重差测定下面反应所需的格氏-溶液的量。由称量的、以 mmol 表示的薄荷醇的量和滴定至颜色改变所需的、以 g 表示的格氏-溶液的质量之商，得到格氏-溶液的含 量，以 mmol/g 表示。

C) 在氩气保护下和在隔潮下，将 46g 前面得到的溴化巴豆基镁溶解在 100ml 二乙醚中的溶液滴加入冷却至 -40°C 的 2.3g 的 (+)-(Rs)-4(R)-异丙基-2-对-甲苯基-4,5-二氢[1.2 λ^6 ,3]锡噻唑-2-氧化物在 40ml 四氢呋喃中的溶液中。在加完以后，在反应混合物在 0°C 加热之前，在给定的温度下再搅拌 5 分钟。在此温度继续搅拌 45 分钟，然后将 50ml 饱和氯化铵水溶液加入。将有机相分离，水相用乙醚萃取两次，合并的有机相用硫酸钠干燥。随后将溶剂在减压下蒸发，残渣用硅胶柱进行色谱分析（洗脱剂：开始是醋酸乙酯/正-己烷 1:3 v/v，其组成连续改变至 3:1）。得到 1.4g(Rs,1R)-N-[1-(羟基甲基)-2-甲基丙基]-s-(2-丁-烯基)-对-甲苯硫酰亚胺，呈无色油，IR（薄膜）= 3440, 1220, 1115 cm^{-1} ，旋光值 $[\alpha]_{\text{D}}^{20}=+3.3^{\circ}$ （ $C=0.5$ ，在二氯甲烷中）。

D) 向冷却至 0°C 的 1.4g 上面得到的硫酰亚胺和 0.7ml 乙基二甲基胺在 13ml 二氯甲烷中的溶液中，在氩气保护下和隔潮下，滴入 0.6ml 氯代三甲基硅烷。在加完后，在 0°C 再继续搅拌 15 分钟。随后在室温使其熔化，在反应完全后将其反应混合物倒入由 25ml 乙醚和 25g 冰组成的混合物中。各用 10ml 乙醚萃取水相三次，将水相收集起来和用硫酸镁进行干燥。在减压下将溶剂蒸发，留下的残渣用色谱法用硅胶柱（洗脱剂：乙醚/正己烷 1:1 v/v）提纯。可得到 1.75g(+)-(Rs,1R)-N-[1-(三甲基-甲硅烷氧基甲基丙基)-2-甲基]-s-(2-丁烯基)-对-甲苯-硫酰亚胺，呈无色油，IR（薄膜）= 1240, 1080, 840 cm^{-1} ，旋光值 $[\alpha]_{\text{D}}^{20}=+15.5^{\circ}$ （ $C=1.0$ 在二氯甲烷中）。

E) 将 1.47g 上面得到的 TMS-保护的 2-烯烷基硫酰亚胺在 8ml 甲苯中的溶液在 -78°C 冷却和在氩气保护和隔潮下，与 2.75ml 1.6 摩尔的

正丁基锂在正己烷的溶液混合。将反应混合物在指定的温度搅拌 15 分钟，随后在其中加入 4.8ml 1 摩尔的氯代三(异丙氧基)钛在正己烷中的溶液。在 -78°C 再继续搅拌 5 分钟，在 0°C 熔化和在 0°C 再搅拌 30 分钟。随后将反应混合物再冷却到 -78°C 。在此受器中加入 2.8g 在前面 A) 得到的氨基醛在 8ml 四氢呋喃中的溶液。在 -78°C 再继续搅拌 60 分钟，加入 4ml 哌啶和使其在 0°C 加热。10 小时后将此反应混合物倒入 120ml 的一种用 12ml 醋酸乙酯 (=EE) 覆盖的、强烈搅拌的饱和碳酸铵溶液中。将此混合物搅拌 30 分钟，随后进行相分离。有机相用 10ml 饱和氯化钠溶液洗涤，合并的水相用醋酸乙酯萃取三次。合并的有机相用硫酸钠干燥，并在减压下蒸发去溶剂。留下的残渣用 0.6g 碳酸钾在 10ml 甲醇中的悬浮液吸收和将其搅拌 60 分钟。然后将未溶解的碳酸钾从中过滤掉，并将滤液冷却到 4°C 。将沉淀出的固体物进行过滤，用低于 4°C 的冷甲醇洗涤和在减压下蒸发滤液。将得到的残渣吸受在 5ml 的甲苯中并经硅胶过滤(洗脱剂: 开始是乙醚/己烷 1:3 v/v, 然后是醋酸乙酯)。极性的含吡咯烷的部分进行浓缩并吸受在 4ml 二氧六环中。在此受器中加入 1.0g 二-叔丁基二碳酸钠 ($=(\text{BOC})_2\text{O}$) 和 0.7g 碳酸氢钠在 8ml 水中的溶液，将此混合物搅拌 10 小时，在减压下蒸发去溶剂，将此留下的残渣分配在 5ml 水和 10ml 乙醚之间。水相用乙醚萃取 3 次，合并的有机相用硫酸钠干燥。在减压下重新蒸发去溶剂后，将得到的残渣在硅胶上用色谱法提纯(洗脱剂: 乙醚/己烷 3:1 v/v)。得到 1.0g ($\text{Rs } 1'R, 2S, 3S, 4S, 5R$) - N' -[(1-羟基甲基)-2-(甲基-丙基)]-s-4-羟基-3-甲基-2-(4-甲基苯基磺酰亚氨基甲基)-5-异丁基-N-叔丁氧基羰基-吡咯烷，为无色泡沫，旋光值 $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -4^{\circ}$ ($\text{C} = 0.1$ 在二氯甲烷中)，IR (薄膜) = 3419, 1674, 1256, 1097 cm^{-1} 。

F) 向冷却到 0°C 的 1.67g 钐在 40ml 四氢呋喃中的悬浮液中滴入总共 2.4g 二碘代甲烷。反应混合物在室温下熔化之前，加完后在 0°C 搅拌 15 分钟。在室温再继续搅拌 60 分钟，然后将前面得到的 1.0g 2-磺酰亚氨基甲基化合物在 1.2ml 甲醇和 2.5ml 四氢呋喃中的混合物中加入

其中。将反应混合物搅拌 4 小时，随后掺入 110ml 饱和的氯化铵水溶液。在第一次相分离后，用 0.5N 的盐酸水溶液滴入水相，直至水相变清晰为止。将水相用乙醚萃取三次。合并的有机相用硫酸钠干燥，在减压下将溶剂蒸发出去。留下的残渣在硅胶上的色谱分析（洗脱剂：乙醚/正己烷 3:1 v/v）提供 0.5g 标题化合物，呈无色固体，熔点 = 97 °C，旋光值 $[\alpha]_D^{20} = +66^\circ$ (C = 1.0 在二氯甲烷中)。

实施例 2:

(+)-(2S,3S,4S,5R)-3-羟基-5-甲基-2-苯基-(1-氮杂-N-叔丁氧基羰基)-二环[3.3.0]-辛烷

A) 向冷却至 78 °C 的 3.98g(+)-Rs-4R-异丙基-2-对-甲苯基-4,5-二氢[1.2λ⁶,3]锡塞唑-2-氧化物在 40ml 四氢呋喃中的溶液中、在氩气保护和隔潮下滴入 16.6ml 1.6 摩尔甲基锂在己烷中的溶液。在反应混合物在 0 °C 加热之前，在加完以后在指定的温度再搅拌 5 分钟。在此温度下再继续搅拌 45 分钟，然后加入 160ml 氯化铵。在分离出有机相后，将水相用 20ml 乙醚萃取两次，合并的有机相用硫酸钠干燥。然后在减压下蒸发溶剂。留下的残渣在室温溶解于 80ml 二氯甲烷中，并加入 3.8g 叔丁基-二甲基甲硅烷基氯化物、0.6g N,N-二甲基氨基吡啶和 2.4g 乙基-二甲基胺，并搅拌 18 个小时。然后将此混合物加在 40ml 冰水中，将有机相分离出来，水相各用 20ml 二氯甲烷萃取三次。在合并的有机相用硫酸钠干燥后，在减压下蒸发出溶剂。用硅胶提纯残渣（洗脱剂：乙醚/正己烷 = 1:1 v/v），得到 6.0g (-)-Rs-N(1R)-N-[1-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧代)-甲基-2-甲基丙基]-s-甲基-s-(4-甲基-苯基)硫酰亚胺，呈无色油，旋光值 $[\alpha]_D^{20} = -43.2^\circ$ (C = 0.8，在二氯甲烷中)；IR (薄膜) = 1230, 1130 cm⁻¹。

B) 向冷却到 -78 °C 的 6.5g 前面得到的甲基硫酰亚胺在 45ml 甲苯中的溶液中、在氩气保护和隔潮下滴入 12.45ml 1.6 摩尔的正丁基锂在正己烷中的溶液中。在指定的温度下搅拌 15 分钟，随后滴加入未稀释的

2.2g 环戊酮。在 10 分钟后，将此反应混合物加热到室温。在此温度继续搅拌 30 分钟，然后再将此反应物冷却到 -78°C ，并滴入 9.2g 三-甲基甲硅烷基三氟代甲基磺酸酯。在 10 分钟后，加热到室温，继续搅拌 3 小时。在重新冷却到 -78°C 后，滴加入 24.9ml 1.6 摩尔的正丁基锂在正己烷中的溶液。在给定的温度下搅拌 3 分钟后，使其在室温熔化，并再搅拌 18 小时。将此反应混合物倒在 160ml 饱和的氯化铵水溶液中，用醋酸酯萃取两次，并将合并的有机相用硫酸钠干燥。在减压下蒸发出溶剂，遗留的残渣用硅胶柱提纯(洗脱剂: 醚/正己烷 1:6 v/v)。得到 5.5g (-)- $\text{R}_5\text{-N(1R)-N-[1-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧代)甲基-2-甲基丙基]-s-环戊-1-烯-1-基甲基)-s-(4-甲基-苯基)-硫酰亚胺}$ ，呈无色油，旋光值 $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -2.5^{\circ}$ ($C = 1.6$ 在二氯甲烷中)，IR (薄膜) = 1240, 1120 cm^{-1} 。

C) 用在前面 1E) 中描述的方法，将 2.95g 前面得到的环-戊烯基硫酰亚胺在 21ml 甲苯中的溶液与 4.8ml 1.6 摩尔正丁基锂在正己烷中的溶液、8.3ml 1 摩尔氯代三(异丙氧基)钛在正-己烷中的溶液、5.0g Fmoc-保护的 S- α -氨基苯基乙烷在 40ml 四氢呋喃中的溶液和 7ml 吡啶反应。在硅胶上作色谱分离(洗脱剂: 乙醚/正己烷 = 1.3 v/v)，得到 3.3g (2S,3S,4S,5R)- $\text{R}_5\text{-N(1R)-N-[1-((叔丁基二甲基-甲硅烷基)氧代)甲基-2-甲基丙基]-3-羟基-2-苯基-5-(4-甲基苯基磺酰亚氨基甲基-2-氮杂二环[3.3.0]辛烷}$ 。旋光值 $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +2.8^{\circ}$ ($C = 0.6$ ，在二氯甲烷中)；IR (薄膜) = 3443, 1251, 1103, 835 cm^{-1} 。

D) 向前面得到的 3.9g 双环物质 (Bicyclus) 在 20ml 二氯甲烷和 40ml 水中的溶液中加入 0.45g 碳酸氢钠和 3.0g 二-叔丁基-二碳酸钠，并搅拌 12 小时。在减压下蒸发去溶剂后，将得到的残渣分配在 5ml 水和 10ml 乙醚中。将有机相分离出来，水相用乙醚萃取两次。将合并的有机相用硫酸钠干燥，在减压下蒸发去溶剂，留下的残渣在硅胶上色谱法提纯(洗脱剂: 乙醚/正己烷 = 1:1 v/v)，得到 4.39g (-)-(2S,3S,4S,5S)-

(-Rs-N(1R)-N-[1-(叔丁基-二甲基甲硅烷基)氧代)甲基-2-甲基丙基]-3-羟基-2-苯基-5-(4-甲基苯基磺酰亚氨基甲基-2-氮杂-(N-叔丁氧基羰基)-二环[3.3.0]辛烷。旋光值 $[\alpha]^{20}_D = -6.2^\circ$ ($C = 0.9$, 在二氯甲烷中) IR (薄膜) = 3473, 1682, 1253, 837 cm^{-1} 。

E) 将 0.42g 前面得到的用氮气保护的双环物质在 6ml THF 中的溶液冷却到 0°C , 然后与 0.25g 四丁基氯化铵混合, 15 分钟后加热至室温, 然后再搅拌 15 个小时。此反应混合物倒在用 5ml 乙醚覆盖的 10ml 的水中。在分离出有机相后, 水相用乙醚萃取三次, 合并的有机相用硫酸钠干燥, 溶剂在减压下蒸发出去。在硅胶上进行色谱分析 (洗脱剂: 醋酸酯/正己烷 = 1:1 v/v), 得到 0.35g (-)-(2S,3S,4S,5S)-Rs-N(1R)-N-[1-(羟基甲基)2-甲基丙基]-3-羟基-2-苯基-5-(4-甲基苯基磺酰亚氨基甲基-2-氮杂-(N-叔丁氧基羰基)-二环[3.3.0]辛烷。 $[\alpha]^{20}_D = -14.1^\circ$ ($C = 2.7$, 在二氯甲烷中); IR (薄膜) = 3473, 1681, 1252 cm^{-1} 。

F) 向冷却到 0°C 的 0.56g 钐在 13ml 四氢呋喃中的悬浮液中一滴一滴地加入总共 0.84g 二碘甲烷。加完后, 在反应混合物在室温熔化之前, 在给定的温度搅拌 15 分钟。再继续搅拌 60 分钟, 然后将 0.28g 上面得到的 N-BOC-5-磺酰亚氨基-化合物加入由 1ml 甲醇和 2ml 四氢呋喃组成的混合物的溶液中。将此反应混合物搅拌 4 小时, 随后倒在 110ml 饱和氯化铵溶液中。在分离出有机相后, 在水相中加入 0.5N 盐酸溶液, 直至悬浮清晰。清晰的水相用乙醚萃取两次, 合并的有机相用硫酸钠干燥, 溶剂在减压下蒸发出去。留下的残渣在硅胶上作色谱分析 (洗脱剂: 乙醚/正己烷 = 1.4 v/v), 得到 0.11g 标题化合物, 呈无色固体, 熔点 = 176.8°C $[\alpha]^{20}_D = +50.7^\circ$ ($C = 0.56$, 在二氯甲烷中); IR (薄膜) = 3439, 1661 cm^{-1} 。

实施例 3

(+)-(2S,3R,4R,5S)-3-羟基-5-甲基-2-苯基-1-氮杂-(N-叔丁氧基羰基)-二环[3.3.0]辛烷

A) 6.3g (-)-Ss-4R-异丙基-2-对甲苯基-4,5-二氢[1.2λ⁶,3]锡噻唑-2-氧化物与 6.03g 叔丁基二甲基甲硅烷基氯化物用相当于在实施例 2A)中描述的方法进行反应。得到 8.7g(+)-Ss-N(1R)-N-[1-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧代)甲基-2-甲基丙基]-s-甲基-s-(4-甲基苯基)硫酰亚胺, 呈无色油, 旋光值 $[\alpha]^{20}_D = +89.9^\circ$ (C = 1.0, 在二氯甲烷中), IR(薄膜): 1251, 1134cm⁻¹。

B) 用在前面 2B)中描述的方法, 将 8.04g 前面得到的甲基硫酰亚胺在 65ml 四氢呋喃中的溶液与 16.3ml 1.6 摩尔的正丁基锂在正己烷中的溶液、3.1ml 环戊酮、9.83ml 三甲基甲硅烷基三氯甲烷磺酸酯和另外 27.19 ml 1.6 摩尔的正丁基锂在正己烷中的溶液中反应。在硅胶上作色谱分析(洗脱剂: 乙醚/正己烷 = 1: 6 v/v), 得到 7.057g (+) Ss-N(1R)-N-[1-((叔丁基二甲基-甲硅烷基)氧代)-甲基-2-甲基丙基]-s-环戊-1-烯基-1-基甲基)-s-(4-甲基苯基)硫酰亚胺, 呈无色油, 旋光值 $[\alpha]^{20}_D = +54.7^\circ$ (C = 1.35, 在二氯甲烷中), IR(薄膜) = 1251, 1131cm⁻¹。

C) 用前面 1E)中描述的方法, 将前面得到的 3.17g 环戊烯基硫酰亚胺在 22ml 甲苯中的溶液与 5.6ml 1.6 摩尔的正丁基锂在正己烷中的溶液、11.2ml 1 摩尔氯代三(异丙氧基)钛在正己烷中的溶液、4.0g Fmoc-保护的 s-α-氨基苯基乙醇在 20ml 四氢呋喃中的溶液和 7.4ml 吡啶反应。在硅胶上作色谱分析(洗脱液: 醚/正己烷 = 1: 1 v/v), 得到 2.4g (2S,3R,4R,5S)-Ss-N(1R)-N-[1-((叔丁基二甲基甲硅烷基)甲基-2-甲基丙基]-3-羟基-2-苯基-5(4-甲基-苯基磺酰氨基甲基-2-氮杂二环[3.3.0]辛烷。

D) 向前面得到的 1.58g 的双环物质在 17ml 二氧六环和 4ml 水中的溶液中加入 0.35g 碳酸氢钠和 1.21g 二-叔丁基二碳酸酯, 搅拌 12 小时。在减压下蒸发出溶剂后, 将得到的残渣分配在 5ml 水和 10ml 乙醚之

间。将有机相分离出来，水相用乙醚萃取两次。用硫酸钠干燥合并的有机相，在减压下蒸发出溶剂，将留下的残渣用硅胶进行色谱分析（洗脱剂：乙醚/正己烷 1:1 v/v）得到 1.52g (+)-(2S,3R,4R,5S)-Ss-N(1R)-N-(1-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧代)甲基-2-甲基丙基)-3-羟基-2-苯基-5-(4-甲基苯基磺酰亚氨基甲基-(2-氮杂-N-叔丁氧基羰基)-二环[3.3.0]辛烷，旋光值 $[\alpha]_D^{20} = +63.2^\circ$ (C = 1.0, 在二氯甲烷中)；IR (薄膜) = 3473, 1694, 1254, 836 cm^{-1} 。

E) 将冷却到 0℃ 的 1.52g 前面得到的、用氮气保护的双环物质在 14ml 四氢呋喃中的溶液与 1.43g 四丁基氯化铵混合，在 15 分钟后加热到室温，然后继续搅拌 12 小时。将反应混合物倒在用 20ml 乙醚覆盖的 30ml 水中。在分离出有机相后，水相用乙醚萃取三次，有机相用硫酸钠干燥，在减压下蒸发出溶剂。在硅胶上进行色谱分析（洗脱剂：醋酸酯/正己烷 = 1:3 v/v），得到 0.96g (+)-(2S,3R,4R,5S)-Ss-N(1R)-N-[1-羟基甲基-2-甲基丙基]-3-羟基-2-苯基-5-(4-甲基苯基磺酰亚氨基甲基-(2-氮杂-N-叔丁氧基羰基)-二环[3.3.0]辛烷，旋光值 $[\alpha]_D^{20} = +54.3^\circ$ (C = 1.03, 在二氯甲烷中)；IR (薄膜) = 3446, 1690, 1239 cm^{-1} 。

F) 在室温中将 3.4g 二碘甲烷加入 2.04g 钐在 95ml 四氢呋喃中的溶液中，使其搅拌 60 分钟。然后加入 0.955g 前面得到的 5-磺酰亚氨基-化合物在 1.7ml 甲醇和 3.4ml 四氢呋喃中的混合溶液中。将反应混合物搅拌 16 个小时，随后倒入 100ml 水中。在此混合物中加入 0.5N 盐酸溶液，直至悬浮变清晰为止。作相分离，水相用乙醚萃取两次，合并的有机相用硫酸钠干燥和在减压下将溶剂蒸发出。留下的残渣在硅胶上作色谱分析（洗脱剂：乙醚/正己烷 = 1:3 v/v），得到 0.43g 标题化合物，呈无色凝固油（泡沫），旋光值 $[\alpha]_D^{20} = +34.5^\circ$ (C = 1.01, 在二氯甲烷中)；IR (薄膜) = 3447, 1669 cm^{-1} 。

实施例 4

(-)-(2S,3R,4R,5S)-3-羟基-5-甲基-2-苯基-1-氮杂二环[3.3.0]辛烷

将 205mg(+)-(2S,3R,4R,5S)-3-羟基-5-甲基-2-苯基-1-氮杂-(N-叔丁氧基羰基)-二环[3.3.0]辛烷 (制备见实施例 3) 在氩气保护下和隔潮下溶解在如下组成的混合物中、1.61ml 的 4.0 摩尔氯代三甲基甲硅烷在二氯甲烷中的溶液和 4.84ml 的 4.0 摩尔苯酚在二氯甲烷中的溶液, 将该添加后的混合物在室温下搅拌 20 分钟, 随后倒在 10ml 10% 苛性钠水溶液中, 分离出有机相, 水相各用 5ml 二氯甲烷洗两次和用 5ml 乙醚萃取一次, 合并的有机相用硫酸镁干燥。在减压下蒸发去溶剂, 残渣用硅胶提纯 (洗脱剂: 醋酸酯/正己烷 10:1 v/v), 得到 113g 结晶的标题化合物, 熔点 = 84.5℃, 旋光值 $[\alpha]^{20}_D = -46.4^\circ$ (C = 1.04, 在二氯甲烷中)。

实施例 5

(+)-(2S,3S,4R,5S)-3-氨基-5-甲基-2-苯基-1-氮杂-[N-叔丁氧基羰基]-二环[3.3.0]辛烷

A) 向 200mg (-)-(2S,3R,4R,5S)-3-羟基-5-甲基-2-苯基-1-氮杂二环[3.3.0]在 1.5ml 四氢呋喃的溶液中、在室温、在氩气氛和隔潮下加入 241mg 三苯基膦和 135mg 邻苯二甲酰亚胺。随后在 2 分钟内加入 0.14ml DEAD。在 10 小时反应时间后、在减压下将溶剂蒸发出来, 并将残渣吸收在 5ml 的乙醚中。在过滤掉不溶解的残渣和将溶剂在减压下蒸发出后, 得到(2S,3S,4R,5S)-5-甲基-2-苯基-3-邻苯二甲酰亚氨基-1-氮杂二环[3.3.0]辛烷的粗产品, 它不必进一步提纯而用于以下反应。

B) 将 174mg 前面得到的粗产品溶解在 3ml 二氧六环中。在此受器中加入 220mg 二-叔丁基-碳酸氢钠和 63mg 碳酸氢钠和 0.5ml 水, 在室温将此形成的混合物搅拌 16 小时。在减压下蒸发出溶剂, 留下的残渣吸收在水和乙醚中。将两相分离, 水相各用 5ml 乙醚萃取两次。在减压下将溶剂蒸发出之前, 将合并的有机相用硫酸镁干燥。留下的残渣用硅胶进行色谱法提纯 (洗脱剂: 乙醚/正己烷 1:3 v/v) 得到 115mg 油状的(2S,3S,4R,5S)-5-甲基-2-苯基-3-邻苯二甲酰亚氨基-1-氮杂-(N-

叔丁氧基羰基)二环[3.3.0]辛烷。

C) 将上面得到的 115mg 邻苯二甲酰亚氨基-二环[3.3.0]-辛烷在 2ml 乙醇中的溶液与 400mg 水合肼 (24%) 混合, 这样形成的混合物加热回流 8 小时。在减压下蒸发去溶剂, 将留下的残渣吸收在 10ml 乙醚中, 有机相用 10ml 10% 的苛性碱水溶液萃取。水相各用 10ml 乙醚萃取两次, 合并的有机相用硫酸镁干燥。在减压下蒸发去溶剂, 得到 75mg 结晶的标题化合物, 熔点 = 92.1°C , $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +24.1^{\circ}$ ($C = 1.0$, 在二氯甲烷中)。

按上述方法也可制备下列表中指明的 I 式化合物。

在表中采用下列缩写为:

i-Bu = 异丁基

Bn = 苄基

BOC = 叔丁氧基羰基

TBOM = 叔丁氧基甲基

Ph = 苯基

z = 在加热中分解

N,N = 空白 (或无)

实施例号	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸	R ⁹	在C-原子上的绝对构型					Y	n	熔点 [°C]	[α] _D ²⁰
										2	2a	3	4	5				
6	N.N.																	
7	H	H	H	H	-	-	H	Bn	BOC	S	-	R	-	R	O	0	108.5	-37.7
8	H	H	H	H	-	-	H	i-Bu	BOC	S	-	R	-	R	O	0	油	+28.2
9	H	H	H	H	-	-	H	TBOM	BOC	S	-	R	-	R	O	0	115.7	+24.5
10	H	H	H	CH ₃	-	-	H	Bn	BOC	S	-	R	R	R	O	0	127.8	-37.3
11	H	H	H	CH ₃	-	-	H	TBOM	BOC	S	-	R	R	R	O	0	油	+14.8
12	H	H	H	H	-	-	H	Bn	BOC	S	-	S	-	S	O	0	107.7	+6.5
13	H	H	H	H	-	-	H	i-Bu	BOC	S	-	S	-	S	O	0	油	-37.3
14	H	H	H	H	-	-	H	TBOM	BOC	S	-	S	-	S	O	0	93.1	+1.8
15	H	H	H	CH ₃	-	-	H	Bn	BOC	S	-	S	S	S	O	0	91.0	+26.7
16	H	H	H	CH ₃	-	-	H	i-Bu	BOC	S	-	R	R	R	O	0	97.0	-20.0
17	H	H	H	CH ₃	-	-	H	TBOM	BOC	S	-	S	R	S	O	0	187.2	-20.8
18	H	H	-(CH ₂) ₃ -	-	-	-	H	Bn	BOC	S	-	R	R	S	O	0	136.7	+8.2
19	H	H	-(CH ₂) ₃ -	-	-	-	H	Bn	H	S	-	R	R	S	O	0	117.2	-60.7
20	H	H	-(CH ₂) ₃ -	H	H	H	H	H	H	-	-	S	R	S	O	1		
21	H	H	-(CH ₂) ₄ -	H	H	H	H	H	H	-	-	S	R	S	O	1		
22	H	H	-(CH ₂) ₃ -	=CH-CH=CH-CH=					H	-	-	R	R	S	O	1		
23	H	H	-(CH ₂) ₃ -	-	-	-	H	Bn	BOC	S	-	S	S	S	NH	0	94.6	+48.9
24	H	H	-(CH ₂) ₃ -	-	-	-	H	Bn	H	S	-	S	S	S	NH	0	HCl-盐(Z.)	
25	H	H	-(CH ₂) ₃ -	H	H	H	H	H	BOC	-	-	S	R	S	O	1	油	-17.7
26	H	H	-(CH ₂) ₄ -	H	H	H	H	H	BOC	-	-	S	R	S	O	1	油	-19.8