

Aus der Zentrumsabteilung für Lebensmitteltoxikologie
der Tierärztlichen Hochschule Hannover

**Synthese achiraler, racemischer und enantiomerenreiner
Valproinsäure-Analoga mit antikonvulsiver, neurotoxischer und
teratogener Aktivität**

Von dem Fachbereich Chemie
der Universität Hannover

zur Erlangung des Grades

Doktor der Naturwissenschaften

– Dr. rer. nat. –

genehmigte
Dissertation

von

Dipl.-Chem. Ute Gravemann

geboren am 28.04.1972, in Lingen

2003

Referent: Prof. Dr. H. C. Krebs

Koreferent: Prof. Dr. H. Duddeck

Tag der Promotion: 5. Februar 2002

Meinen Eltern

Die vorliegende Arbeit entstand in der Zeit von Oktober 1997 bis Dezember 2001 in der Zentrumsabteilung für Lebensmitteltoxikologie unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. Dr. h.c. H. Nau.

Herrn Prof. Dr. Dr. h.c. Nau danke ich für die interessante Themenstellung sowie für die stete Unterstützung meiner Arbeit.

Ein herzlicher Dank gilt Herrn Prof. Dr. H. C. Krebs, der das Dissertationsverfahren am Fachbereich Chemie der Universität Hannover betreute.

Des weiteren gilt mein Dank:

- Herrn H. Haarstrich für die schnelle und bereitwillige Aufnahme der NMR-Spektren und darüber hinaus für seine stete Unterstützung in allen Dingen des Laboralltags.
- den Mitarbeitern der Spektroskopischen Abteilung des Instituts für Organische Chemie für die Aufnahme der IR- und MS-Spektren sowie der Elementaranalysen.
- Herrn Prof. H. H. Meyer für die Bereitstellung des Polarimeters.
- Herrn Dr. R. Wartchow für die schnelle Anfertigung der Kristallstrukturanalyse.
- Herrn M. Radatz, Frau K. Hoffmann und besonders Frau J. Volland für die Durchführung der Tierversuche.

Bei Herrn Dr. J. Krüger bedanke ich mich für eine nette Zeit in der 'Synthesegruff', für viele Diskussionen und Anregungen, viele aufmunternde Worte und das Korrekturlesen dieser Arbeit.

Herr P. Bröker unterstütze mich im Rahmen eines Fortgeschrittenen-Praktikums und als studentische Hilfskraft bei der Synthese. Ein herzlicher Dank dafür!

Herrn Dr. J. Krüger, Frau A. Bohlmann, Frau J. Volland, Frau Dr. S. Sczesny, Frau U. Kehlenbach, Frau H. Pawelzick, Herr Dr. P. Wolbers und allen anderen derzeitigen und ehemaligen Mitarbeitern der Zentrumsabteilung für Lebensmitteltoxikologie danke ich für die stete Hilfsbereitschaft und das freundliche Arbeitsklima 'in der Chemie'. Frau U. Oberjatzas gilt mein Dank für die Unterstützung in allen verwaltungstechnischen und finanziellen Dingen.

Zusammenfassung

Synthese achiraler, racemischer und enantiomerenreiner Valproinsäure-Analoga mit antikonvulsiver, neurotoxischer und teratogener Aktivität

Ute Gravemann

Schlagwörter: Valproinsäure, Teratogenität, Elektrophile Fluorierung

Ziel dieser Arbeit war die Synthese verschiedener Valproinsäure-Analoga zur Ermittlung ihrer teratogenen, antikonvulsiven und neurotoxischen Aktivität sowie die Entwicklung neuer Synthesewege für enantiomerenreine Valproinsäure-Derivate.

Synthese

Die Synthese achiraler und racemischer Valproinsäure-Derivate umfaßte α - und β -verzweigte Carbonsäuren, Hydroxamsäuren und 2-Fluor-Carbonsäuren. Die Darstellung der α - und β -verzweigten Carbonsäuren erfolgte nach Standardmethoden in sehr guten Ausbeuten. Die Hydroxamsäuren wurden durch Umsetzung der entsprechenden Säurechloride mit Hydroxylamin dargestellt. Racemische und achirale α -fluorierte Säuren konnten durch elektrophile Fluorierung der entsprechenden Methylester bzw. Malonsäureester mit NFSi hergestellt werden.

Für die Synthese chiraler Valproinsäure-Derivate fanden verschiedene chirale Auxiliare Verwendung. (*R*)- und (*S*)-2-Propyl-5-hexinsäure sowie (*R*)- und (*S*)-2-(2-Propinyl)-heptansäure wurden ausgehend von Camphersultam als chiraalem Auxiliar in großem Maßstab, in hervorragender Ausbeute und mit gutem Enantiomerenüberschuß dargestellt.

Die Synthese von (*R*)- und (*S*)-2-Fluor-2-Propyl-5-hexinsäure sowie (*R*)- und (*S*)-2-Fluor-2-(2-Propinyl)-heptansäure gelang ebenfalls in sehr guter Enantiomerenreinheit durch diastereoselektive elektrophile Fluorierung mit NFSi unter Zuhilfenahme von Evans Auxiliar.

Ergebnisse der Untersuchungen zur teratogenen, antikonvulsiven und neurotoxischen Potenz

Die Hydroxamsäuren als amidähnliche Substanzklasse erwiesen sich als potente Antikonvulsiva ohne bzw. mit verringerter Teratogenität. Im Vergleich zur VPA zeigt das Hydroxamat der 2-Fluor-Valproinsäure das beste Ergebnis aller Hydroxamsäuren mit einer effektiven antikonvulsiven Dosis (ED_{50}) von 0,16 mol/kg und einem protektiven Index von 4,4.

Sowohl α - als auch β -verzweigte Säuren zeigten im Mausmodell teratogene Potenz. Das stärkste Teratogen beider Verbindungsklassen war (\pm)-3-Propyl-Oktansäure, die bei einer Dosis von 1,25 mmol/kg 28,8 % Exencephalie induziert.

Die Teratogenität von 2-(2-Propinyl)-heptansäure und seiner Enantiomere erwies sich als stereoselektiv. Während (S)-2-(2-Propinyl)-heptansäure (ED_{50} = 0,72 mmol/kg) das bisher stärkste Teratogen der Valproinsäure-Reihe ist, weist (R)-2-(2-Propinyl)-heptansäure (ED_{50} = 3,11 mmol/kg) eine mit VPA vergleichbare Potenz auf. Darüber hinaus konnte durch Fluorierung der hochteratogenen Verbindung Pentyl-4-yn-VPA in α -Position die wichtige Rolle des α -ständigen Protons im Mechanismus der Teratogenese aufgezeigt werden. 2-Fluor-Pentyl-4-yn-VPA sowie die zugehörigen Enantiomere waren im Maus-Modell bei einer Dosis von 1,0 mmol/kg nicht teratogen.

Summary

Synthesis of achiral, racemic and enantiomerically pure Valproic acid derivatives with anticonvulsant, neurotoxic and teratogenic potency

Ute Gravemann

Keywords: Valproic acid, Teratogenicity, Electrophilic Fluorination

Main aim of this thesis was the synthesis of different valproic acid (VPA) analogues for the assessment of their teratogenic, anticonvulsant and neurotoxic activity just like the development of new routes for the preparation of enantiomerically pure valproic acid derivatives.

Synthesis

The synthesis of achiral and racemic valproic acid derivatives enclosed α - and β -branched carboxylic acids, hydroxamic acids and 2-fluoro-carboxylic acids. α - and β -branched carboxylic acids were prepared in high yields using standard methods. Hydroxamic acids were received by the reaction of the corresponding acylchlorides with hydroxylamine. Racemic and achiral α -fluoro-acids were prepared via electrophilic fluorination of the corresponding methyl- or malonic esters using NFSi.

For the preparation of chiral VPA-derivatives different chiral auxiliaries were used. (*R*)- and (*S*)-2-Propyl-5-hexynoic acid just like (*R*)- and (*S*)-2-(2-Propynyl)-heptanoic acid have been synthesized on a large scale, in excellent yield and with high enantiomerically excess by the help of camphersultam as chiral auxiliary.

The preparation of α -fluorinated compounds (*R*)- and (*S*)-2-Fluoro-2-propyl-5-hexynoic acid and (*R*)- and (*S*)-2-Fluoro-2-(2-Propynyl)-heptanoic acid succeeded with excellent enantiomerically excess by diastereoselective electrophilic fluorination with NFSi and the use of Evans Auxiliary.

Results of the assessment of teratogenic, anticonvulsant and neurotoxic potency

Hydroxamic acids proved to be a class of amide-like compounds that combine anticonvulsant activity and non- or reduced teratogenicity. Compared to VPA the most promising derivative is the hydroxamate of 2-Fluoro-valproic acid with an effective anticonvulsant dose (ED_{50}) of 0.16 mmol/kg and a protective index of 4.4.

Both, α - and β -branched carbon acids showed teratogenic potency in the neural tube defect model. The most potent teratogen of these two different compound classes is (\pm)-3-Propyl-octanoic acid which induces 28.8 % exencephaly at a dose level of 1.25 mmol/kg .

Teratogenicity of (\pm)-2-(-2-Propynyl)-heptanoic acid and its corresponding enantiomers proved to be stereoselective. Whereas (*S*)-2-(-2-Propynyl)-heptanoic acid (ED_{50} = 0.72 mmol/kg) is the most potent teratogen derived from valproic acid (*R*)-2-(-2-Propynyl)-heptanoic acid (ED_{50} = 3.1 mol/kg) shows a potency similar to VPA.

Furthermore fluorination of the highly teratogenic compound Pentyl-4-yn-VPA pointed out the important role of the α -proton in the mechanism of teratogenicity. Racemic 2-Fluoro-Pentyl-4-yn-VPA just like the corresponding enantiomers did not show teratogenic effects in the neural tube defect model at a dose level of 1.0 mmol/kg.

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	1
1.1 Teratogenität der Valproinsäure	1
1.2 Die antikonvulsive und sedierende Wirkung der Valproinsäure	5
1.3 Synthese	6
2 Aufgabenstellung	10
3 Hauptteil	11
3.1 Darstellung achiraler und racemischer Verbindungen	11
3.1.1 Darstellung α -verzweigter Carbonsäuren	12
3.1.2 Darstellung β -verzweigter Carbonsäuren	13
3.1.3 Darstellung racemischer 2-Fluor-Carbonsäuren	15
3.1.4 Darstellung von Hydroxamsäuren	19
3.2 Synthese der enantiomerenreinen Säuren	
(S)-2, (R)-14, (S)-14 und (R)-2	21
3.2.1 Synthese des Auxiliars	21
3.2.2 Synthese von (R)- und (S)-2-Propyl-4-hexinsäure ((R)-14, (S)-14)	22
3.2.3 Synthese von (R)- und (S)-2-(2-Propinyl)-heptansäure ((R)-2 und (S)-2))	25
3.2.4 Vergleich mit der herkömmlichen Synthese	25
3.2.5 Konfigurationsbeweise	27
3.3 Synthese der enantiomerenreinen Fluor-Verbindungen	
(R)-70, (S)-70, (R)-71 und (S)-71	29
3.3.1 Synthese von (R)- und (S)-2-Fluor-2-propyl-4-hexinsäure ((R)-71, (S)-71)	31
3.3.2 Synthese von (R)- und (S)-2-Fluor-2-(2-propinyl)-heptansäure ((R)-70, (S)-70)	34
3.3.3 Absolute Konfiguration der fluorierten Säuren	37

3.4	Bestimmung der Diastereomerenreinheit	40
3.5	Bestimmung der Enantiomerenreinheit	42
4	Teratogene, antikonvulsive und neurotoxische Aktivität der dargestellten Verbindungen	46
4.1	Teratologie der α- und β-verzweigte Säuren	46
4.2	Teratologie von Pentyl-4-yn-VPA (2)	52
4.3	Teratologie der fluorierten Analoga	56
4.4	Hydroxamsäuren	59
4.4.1	Teratologische Studien	59
4.4.2	Antikonvulsive und neurotoxische Eigenschaften	63
4.5	Quantitative Struktur-Aktivitäts-Beziehungen	67
5	Zusammenfassung und Ausblick	71
6	Experimenteller Teil	75
6.1	Allgemeines	75
6.1.1	NMR-Spektren	75
6.1.2	Chromatographische Methoden	75
6.1.3	Massenspektren	76
6.1.4	Infrarotspektren	76
6.1.5	Hochaufgelöste Massenspektren	76
6.1.6	Elementaranalysen	77
6.1.7	Optische Rotation	77
6.1.8	Schmelzpunkte	77
6.1.9	Gaschromatographie	77
6.1.10	Bestimmung der Diastereomerenreinheit	78
6.1.11	Bestimmung der Enantiomerenreinheit	78
6.1.12	Lösemittel und Chemikalien	79
6.2	Versuchsvorschriften	80
6.2.1	Allgemeine Arbeitsvorschriften	80

6.3	Darstellung α-verzweigter Säuren	85
6.3.1	Darstellung von (\pm)-2-Propylhexansäure (32)	85
6.3.2	Darstellung von (\pm)-2-Propylheptansäure (33)	86
6.3.3	Darstellung von (\pm)-2-Propyloktansäure (34)	88
6.3.4	Darstellung von (\pm)-2-Ethyl-4-methyl-pentansäure (6)	89
6.3.5	Darstellung von (\pm)-2-Propyl-4-hexinsäure (14)	90
6.3.6	Darstellung von (\pm)-2-(2-Propinyl)-heptansäure (2)	92
6.4	Synthese β-verzweigter Säuren	93
6.4.1	Darstellung von (\pm)-3-Methyl-hexansäure (35)	93
6.4.2	Darstellung von (\pm)-3-Propyl-hexansäure (37)	95
6.4.3	Darstellung von (\pm)-3-Ethyl-hexansäure (36)	97
6.4.4	Darstellung von (\pm)-3-Propyl-heptansäure (38)	100
6.4.5	Darstellung von (\pm)-3-Propyl-oktansäure (39)	103
6.4.6	Darstellung von (\pm)-3-Propyl-5-hexinsäure (40)	107
6.5	Darstellung racemischer 2-Fluor-Carbonsäuren	111
6.5.1	Darstellung von 2-Fluor-2-propyl-pentansäure (8)	111
6.5.2	Darstellung von (\pm)-2-Fluor-2-propyl-4-hexinsäure (71)	112
6.5.3	Darstellung von (\pm)-2-Ethyl-2-fluor-4-methyl-pentansäure (68)	114
6.5.4	Darstellung von (\pm)-2-Fluor-2-propyl-4-pentinsäure (69)	116
6.5.5	Darstellung von (\pm)-2-Fluor-2-(2-propinyl)-heptansäure (70)	120
6.6	Darstellung der Hydroxamsäuren	124
6.7	Darstellung der enantiomerenreinen Säuren	
	(<i>R</i>)-14, (<i>S</i>)-14, (<i>R</i>)-2 und (<i>S</i>)-2	130
6.7.1	Darstellung von (<i>R</i>)- und (<i>S</i>)-Camphersultam	130
6.7.2	Allgemeine Arbeitsvorschriften	134
6.7.3	Darstellung von (<i>R</i>)- und (<i>S</i>)-2-Propyl-4-hexinsäure ((<i>R</i>)-14, (<i>S</i>)-14))	136
6.7.4	Darstellung von (<i>R</i>)- und (<i>S</i>)-2-(2-Propinyl)-heptansäure ((<i>R</i>)-2 und (<i>S</i>)-2)	144
6.8	Darstellung der enantiomerenreinen α-Fluor-Säuren	
	(<i>R</i>)-71, (<i>S</i>)-71, (<i>R</i>)-70 und (<i>S</i>)-70	150
6.8.1	Allgemeine Arbeitsvorschriften	150

6.8.2	Darstellung von (<i>R</i>)- und (<i>S</i>)-2-Fluor-2-propyl-4-hexinsäure ((<i>R</i>)-71 und (<i>S</i>)-71)	155
6.8.3	Darstellung von (<i>R</i>)- und (<i>S</i>)-2-Fluor-2-(2-propinyl)-heptansäure ((<i>R</i>)-70 und (<i>S</i>)-70)	161
6.9	Konfigurationsbeweise	167
6.9.1	Darstellung von (<i>R</i>)-2-Propyl-heptanol ((<i>R</i>)-6)	167
6.9.2	Darstellung von (<i>R</i>)-2-Fluor-Hexansäure (135)	168
7	Abkürzungsverzeichnis	172
8	Literatur	175

1. Einleitung

Valproinsäure (VPA, **1**) ist ein schon seit mehreren Jahrzehnten erfolgreich eingesetztes Antiepileptikum (Convulex[®], Ergenyl[®], Orfiril[®]) mit einem sehr breiten Wirkspektrum¹. Seit einiger Zeit wird Valproinsäure außerdem zur Migräneprophylaxe^{2, 3} sowie zur Behandlung bipolarer Erkrankungen^{4, 5} eingesetzt. Darüber hinaus haben sich in den letzten Jahren weitere potentielle Anwendungsgebiete der Valproinsäure und ihrer Analoga eröffnet. So wird VPA in der Literatur als Zytostatikum^{6,7} und als Wirkstoff zur Behandlung von Alzheimer Patienten diskutiert. Pentyl-4-yn-VPA **2**, ein Derivat der VPA, zeigte positive Effekte auf das Lernverhalten und Gedächtnis von Ratten⁸. Ein potentielles Einsatzgebiet dieser Substanz könnte ebenfalls die Behandlung degenerativer Erkrankungen wie z.B. der Alzheimer Erkrankung sein.

Unter Valproinsäure-Therapie treten eine Reihe unterschiedlicher Nebenwirkungen auf. Als schwerste Nebenwirkungen der Valproinsäure gelten die in sehr seltenen Fällen auftretenden Leberschädigungen⁹, auf die hier nicht näher eingegangen werden soll und das erhöhte Missbildungsrisiko durch Verabreichung während der Schwangerschaft.

1.1 Teratogenität der Valproinsäure

Anfang der achtziger Jahre des letzten Jahrhunderts wurde sowohl in retrospektiven^{10;11;12} als auch in prospektiven Studien¹³⁻¹⁶ die teratogene Potenz der Valproinsäure nachgewiesen. Schwangere unter Valproinsäure-Therapie haben ein um zehn- bis zwanzigfach erhöhtes Risiko für Neuralrohrdefekte¹⁷. Die am häufigsten auftretende Mißbildung (1-2 % der Schwangerschaften) ist die zur Gruppe der Neuralrohrdefekte gehörende Spina bifida aperta¹⁸. Sie zeichnet sich durch einen offenen Rücken mit freiliegendem Rückenmark aus, der eventuell noch von einer weichen Haut überzogen oder zystisch vorgewölbt sein kann¹⁹. Neben den Neuralrohrdefekten können noch eine Vielzahl anderer Defekte auftreten, dazu gehören Missbildungen des Skeletts, des kardiovaskulären Systems oder kraniofaciale Missbildungen²⁰⁻²³.

Die teratogenen Effekte der Valproinsäure konnten in einer Reihe von Tiermodellen nachvollzogen werden¹⁷. Es zeigten sich jedoch große Spezies-Unterschiede. So treten die für Valproinsäure typischen Neuralrohrdefekte nur beim Menschen und im Mausmodell auf. In der Maus können Neuralrohrdefekte durch VPA-Applikation während der frühen Organogenese in Form von Exencephalien (offenliegendes Hirn) induziert werden²⁴⁻²⁶. Exencephalien sind im Mausmodell leichter induzierbar als Spina bifida. Sie sind als teratogener Endpunkt leicht durch äußere Untersuchungen zu erkennen und die Ergebnisse sind reproduzierbar. Aus diesem Grund wird das Exencephalie-Modell für die teratologischen Studien der VPA und ihrer Analoga herangezogen. Eine Vielzahl verschiedener Valproinsäure-Derivate wurde auf ihre teratogene Wirkung getestet²⁷⁻³⁰. Dabei erkannte man, daß die teratogene Wirkung strengen Struktur-Wirkungs-Beziehungen unterliegt. Es kristallisierten sich bestimmte Strukturmerkmale heraus, die für eine teratogene Wirkung der Analoga vorhanden sein müssen (Abbildung 1). Dazu gehören:

- (a) **eine freie Säurefunktion** –Valpromid **3**, Valnoctamid **4** und verschiedene andere Amide sind nicht teratogen³¹.
- (b) **eine Verzweigung an C-2** – die nicht verzweigte, zur Valproinsäure isomere Oktansäure **5** ist nicht teratogen. Zusätzliche Verzweigungen im Molekül führen ebenfalls zum Verlust der Teratogenität²⁹ (→ **6**). Verbindungen mit einer Verzweigung an C-3 (β -verzweigte Verbindungen) wurden bisher nicht untersucht.
- (c) **ein Wasserstoff-Atom an C-2** – ein Austausch des α -ständigen Wasserstoffatoms gegen eine Methylgruppe (→ **7**)^{29;32} oder gegen Fluor (→ 2-Fluor-VPA **8**)³³ führt ebenso zum Verlust der Teratogenität wie die Einführung einer Doppelbindung (E-2-En-VPA **9**)²⁷

Darüber hinaus konnte gezeigt werden, daß die Einführung ungesättigter Alkylketten zu einem Erhalt (→ **10**) bzw. sogar zu einer Zunahme der Teratogenität (→ **11**) führt. 4-Yn-VPA **11** war das erste VPA-Derivat, das eine im Vergleich zur Muttersubstanz deutlich erhöhte Teratogenität zeigte²⁸.

Zu den stärksten Teratogenen der VPA-Serie führte schließlich die Kettenverlängerung von **11**. Die teratogene Potenz dieser Homologe steigt mit zunehmender Kettenlänge stark an³⁰.

Valproinsäure selbst ist achiral. Fast alle Derivate jedoch besitzen ein chirales Zentrum. Eine Reihe chiraler Valproinsäure-Derivate wurde synthetisiert und auf ihre teratogene Potenz untersucht. Es konnte gezeigt werden, daß die teratogene Wirkung enantioselektiv ist³⁴⁻³⁸. So ist z.B. (S)-4Yn-VPA (**S**)-11 achtfach potenter als das entsprechende (R)-Enantiomer in Bezug auf die Induktion von Exencephalien.



Anhand kinetischer Studien konnte gezeigt werden, daß dies weder auf Unterschiede im pharmakokinetischen Profil noch auf eine unterschiedliche Exposition des Embryos zurückzuführen ist. Man kann deshalb davon ausgehen, daß die Enantioselektivität eine Folge unterschiedlicher Wirkstärke an einem hypothetischen Rezeptor ist³⁹. Die Annahme einer Wechselwirkung mit einem Rezeptor wird darüber hinaus auch von den strikten Struktur-Aktivitäts-Beziehungen gestützt. Bis jetzt ist es jedoch nicht gelungen, einen entsprechenden Rezeptor nachzuweisen und zu isolieren. Starke Teratogene der Valproinsäure-Reihe können aufgrund ihrer zu erwartenden hohen Affinität zu diesem Rezeptor bei der Suche eine wertvolle Hilfe sein.

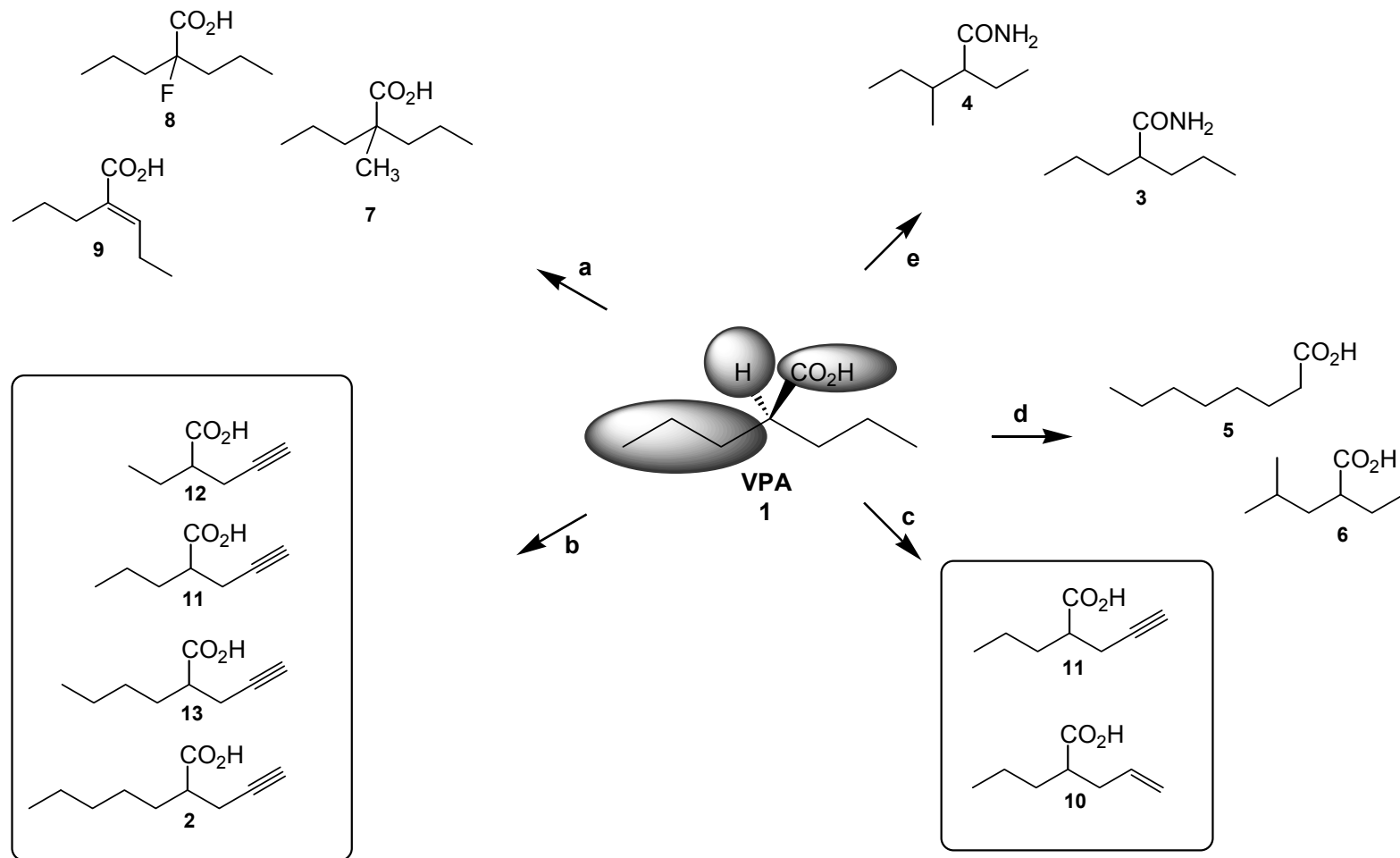
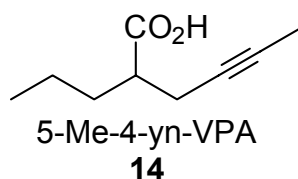


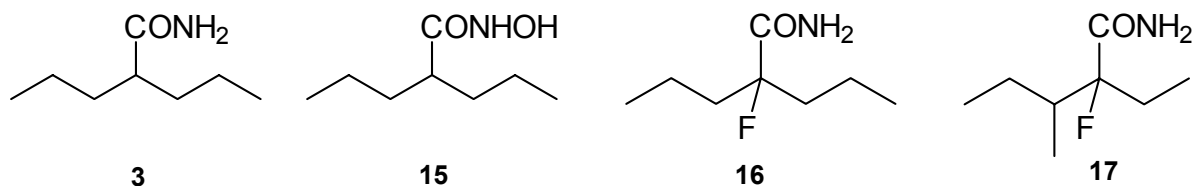
Abbildung 1: Struktur-Teratogenitäts-Beziehungen einiger bekannter Valproinsäure-Derivate. (a) Variationen an C-2; (b) Variation der Kettenlänge (c) Einführung ungesättigter Alkylketten; (d) nicht oder mehrfach verzweigte Derivate; (e) Amide. Eingerahmte Derivate sind teratogen im Mausmodell.

1.2 Die antikonvulsive und sedierende Wirkung der Valproinsäure

Eine Vielzahl VPA-analoger Substanzen wurde seit Einführung der Valproinsäure **1** als Antiepileptikum auf ihre antikonvulsive (krampfverhindernde) Wirkung getestet^{29;40-44}. Wie schon für die Teratogenitätsuntersuchungen steht auch hier ein Mausmodell zur Verfügung. Im subkutanen Pentylentetrazol-Krampf-Test (PTZ-Test) wird das antikonvulsive Potential einer Substanz gegenüber PTZ-induzierten Krämpfen untersucht. Er gilt als aussagefähiges Modell für die Vorhersage antiepileptischer Wirkung gegenüber primär generalisierten Anfällen (Petit Mal)^{40;45}. Unterschiedliche Veröffentlichungen beschreiben eine Abhängigkeit der antikonvulsiven Wirkung von der Lipophilie der Substanzen^{29;42;43}. Da die Sedation als unmittelbarste Nebenwirkung ebenfalls von der Lipophilie der Substanzen abhängt erhält man häufig durch die Erhöhung der Lipophilie zwar Substanzen mit besserer antikonvulsiver Wirksamkeit aber auch erhöhter Sedation. Ermittelt wird die sedative Wirkung durch den sog. Rotorod-Toxizitäts-Test⁴⁶. Sie ist ein Maß für die Neurotoxizität einer Substanz. Erst eine Substanz mit einer großen therapeutischen Breite, d.h. mit einem vorteilhaften Verhältniss von sedierender zu antikonvulsiver Wirkung kommt als potentielles Antiepileptikum in Frage. Zahlreiche Untersuchungen zur antikonvulsiven und neurotoxischen Potenz verschiedener VPA-Derivate beschreiben unterschiedliche vielversprechende Analoga^{32;40;41;47-50}. Unter den einfachen Säuren zeigte 5-Me-4-yn-VPA (**14**) die bisher besten Ergebnisse hinsichtlich der antikonvulsiven Wirkung und therapeutische Breite.



Es fällt darüber hinaus auf, daß viele Derivate mit verbesserter antikonvulsiver Wirkung Amide der Valproinsäure oder ihrer Analoga sind. Dies gilt z.B. für Valpromid **3**⁴⁰, VPA-Hydroxamsäure **15**⁵⁰ und verschiedene α -fluorierte Amide (**16**, **17**)³³.



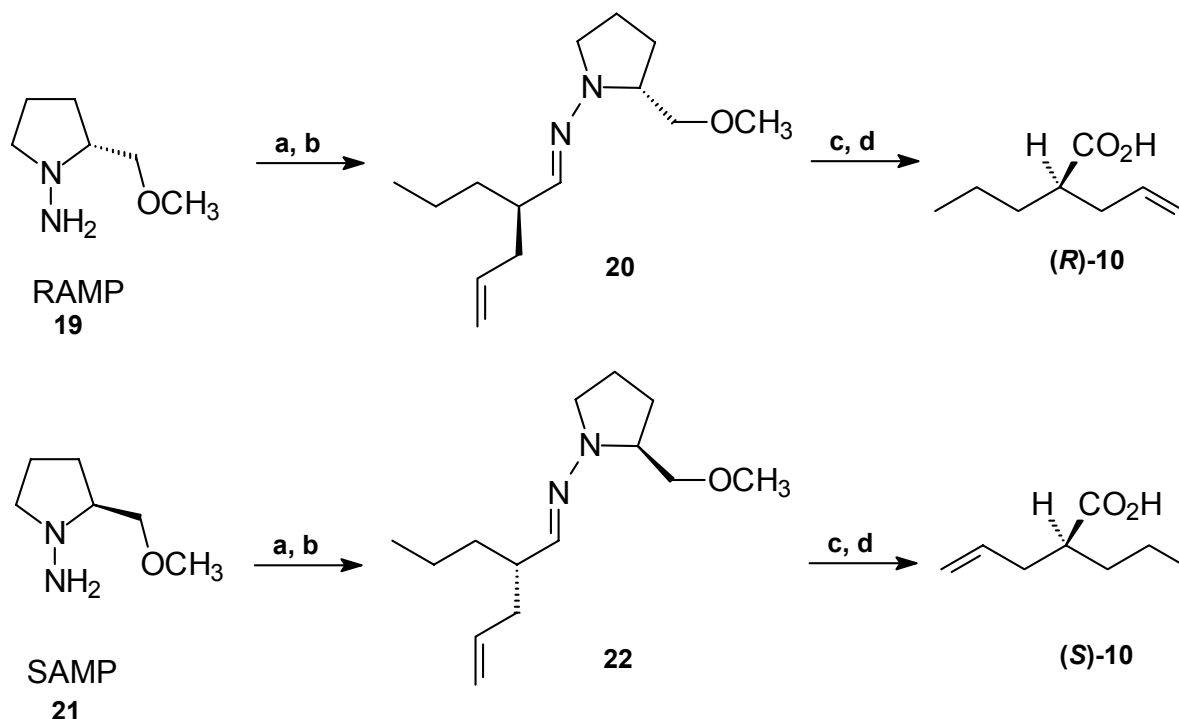
Während für alle bis jetzt untersuchten chiralen VPA-Analoga eine Stereoselektivität der teratogenen Wirkung festgestellt werden konnte, gibt es für die antikonvulsive Wirkung unterschiedliche Ergebnisse. Für die beiden Säuren 4-En-VPA **10** und 4-Yn-VPA **11** (Abbildung 1) konnte keine Stereoselektivität nachgewiesen werden⁵¹. Im Gegensatz dazu wurden für verschiedene Amide Unterschiede in der Pharmakokinetik der unterschiedlichen Enantiomere ermittelt⁵²⁻⁵⁴. Unabhängig davon liegt der Trend in der Entwicklung und Zulassung pharmakologischer Wirkstoffe in den letzten Jahren deutlich auf der Seite enantiomerenreiner Substanzen^{55;56}. Die Synthese enantiomerenreiner Valproinsäure-Analoga ist deshalb auch für die Entwicklung potentieller Antiepileptika von grossem Interesse.

1.3 Synthese

Die Synthese einfacher Valproinsäure-Derivate erfolgt im allgemeinen nach Standardmethoden wie der Malonestersynthese^{29;32;57;58} oder Esteralkylierung^{30;58}. Chirale Moleküle erhält man nach diesen Methoden jedoch nur in Form ihrer Racemate.

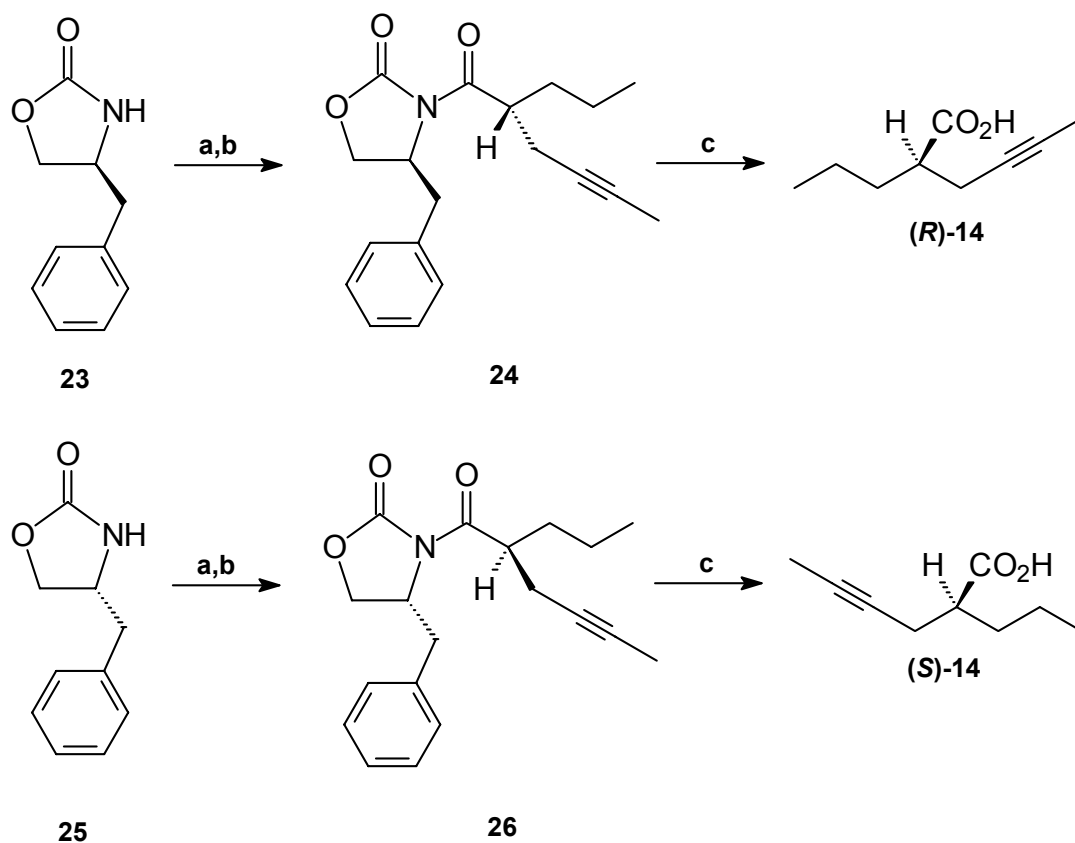
Die bisher synthetisierten enantiomerenreinen VPA-Derivate wurden durch diastereoselektive Alkylierung chiraler Zwischenstufen dargestellt. Unterschiedliche chirale Auxiliare fanden hierfür Verwendung.

Für die Enantiomere von 2-Ethylhexansäure (EHXA, **18**)³⁵ und 4-En-VPA **10**⁵⁹ dienten die chiralen Hydrazine RAMP und SAMP als Auxiliar⁶⁰ (Schema 1). Die mit dieser Methode erreichten Enantiomerenüberschüsse liegen zwischen 80% und 86%.



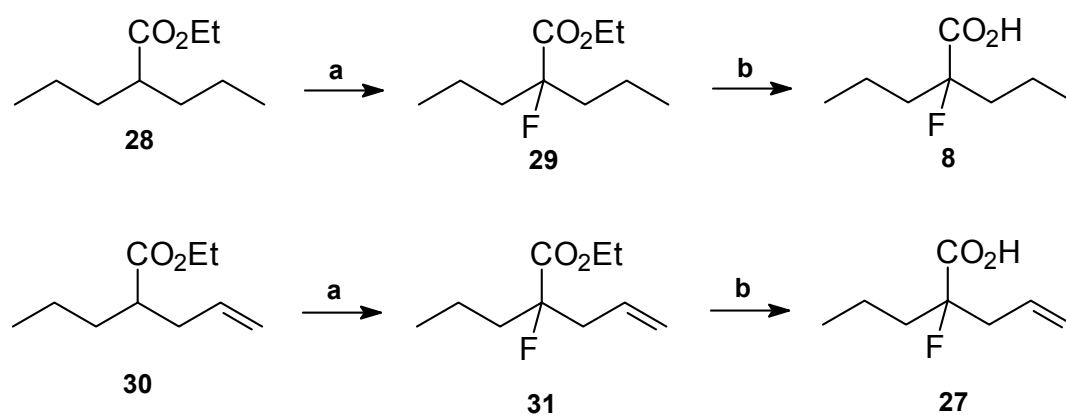
Schema 1: Darstellung der Enantiomeren von 10 ausgehend von RAMP 19 bzw. SAMP 21 (a) Valerylaldehyd, RT; (b) LDA, Allyliodid, Et₂O, -100 °C; (c) 1. MeI 2. HCl, 3M; (d) Ag₂O, Dioxan.

Besser Ergebnisse erzielt die Synthese nach Evans⁶¹. In diesem Falle dienen verschiedene chirale Oxazolidinone als Auxiliar. Die mit dieser Methode dargestellten Säuren **11** und **14** (Schema 2) weisen Enantiomerenüberschüsse zwischen 84% und 96 % auf, die Ausbeuten liegen zwischen 62% und 85 %. Die ee-Werte können durch die Trennung der als Zwischenstufe entstehenden Diastereomere an der präoperativen HPLC noch deutlich verbessert werden. Da die anschließende Abspaltung des Auxiliars racemisationsfrei erfolgt werden Enantiomerenüberschüsse von >98 % erreicht. Ein großer Nachteil dieser Methode ist jedoch die Trennung der Diastereomere an der HPLC. Die Darstellung einer größeren Menge der enantiomerenreinen Substanzen für weitergehende Tests ist auf diese Weise sehr mühsam, zeitaufwendig und teuer. Für die Darstellung großer Mengen wäre deshalb eine weniger aufwendige Methode von großem Wert.



Schema 2: Darstellung der Enantiomeren von 14 mittels Evans Auxiliär (a) *n*-BuLi, Valeroychlorid, THF; (b) LDA, 1-Brom-2-butin, THF; (c) LiOH, THF, H₂O.

Die Synthese fluorierter VPA-Derivate wurde in zwei Veröffentlichungen von Tang *et al.* beschrieben^{62,63}. 2-Fluor-VPA **8** und 2-Fluor-4-En-VPA **27** (Schema 3) wurden durch elektrophile Fluorierung ihrer Ethylester erhalten. Als Fluorierungsmittel diente *N*-Fluor-Benzolsulfonimid (NFSI).



Schema 3: Darstellung von 2-Fluor-VPA **8** und 2-Fluor-4-En-VPA **27** nach Tang *et al.* (a) LDA, HMPA, NFSI, -78°C (b) Alkalische Hydrolyse.

Enantiomerenreine, fluorierte VPA-Analoga sind bisher nicht bekannt. Lediglich für die Darstellung einfacher aliphatischer, α -fluorierter Säuren gibt es in der Literatur Beispiele^{64;65}. Die Synthese der Säuren erfolgt mittels diastereoselektiver Fluorierung unter Zuhilfenahme unterschiedlicher Auxiliare (Pseudoephedrin, Evans Auxiliar).

2 Aufgabenstellung

Ausgehend von Valproinsäure als Leitstruktur ermöglicht die Darstellung unterschiedlichster Derivate die Entwicklung pharmakologisch wirksamer Analoga ohne die für VPA beschriebenen schweren Nebenwirkungen. Aufgabe dieser Arbeit ist deshalb die Synthese VPA-analoger Substanzen unter zwei verschiedenen Gesichtspunkten.

Auf der einen Seite sollen verschiedene Derivate der VPA dargestellt werden, die aufgrund ihrer Struktur weitergehende Schlüsse auf Struktur-Aktivitäts-Beziehungen sowohl der teratogenen als auch der antikonvulsiven Aktivität zulassen. Ziel ist es, sowohl stark teratogene als auch antikonvulsiv wirksame Verbindungen für die unterschiedlichen Anwendungsgebiete der VPA zu finden.

Auf der anderen Seite sollen für bereits bekannte Verbindungen neue Synthesewege ausgearbeitet werden, die die Darstellung der enantiomerenreinen Substanzen ermöglichen.

Die Verbindungen **2** und **14** zeigen interessante antikonvulsive bzw. neuroprotektive Eigenschaften. Für weitergehende Test sollen daher die Enantiomere dieser beiden Substanzen dargestellt werden. Ziel dieser Arbeit ist die Ausarbeitung eines Syntheseweges der die Darstellung großer Substanz-Mengen dieser Enantiomere ermöglicht.

Fluorierte Amide zeigen vielversprechende antikonvulsive Aktivität. Für die Klasse der fluorierten VPA-Derivate soll deshalb eine Möglichkeit zur Darstellung der enantiomerenreinen Säuren ausgearbeitet werden.

3 Hauptteil

3.1 Darstellung achiraler und racemischer Verbindungen

Unterschiedliche achirale und racemische Säuren wurden im Rahmen dieser Arbeit dargestellt (Abbildung 2). Die α -verzweigten Säuren **32** - **34** wurden im Anschluß auf Teratogenität getestet und mit den isomeren β -verzweigten Verbindungen **35** - **40** verglichen. **2**, **6** und **14** dienten als Ausgangsverbindungen für die korrespondierenden Hydroxamsäuren. **2** und **14** wurden darüber hinaus als racemische Vergleichssubstanzen für die Bestimmung der Enantiomeren-Reinheit benötigt (s. Kapitel 3.5).

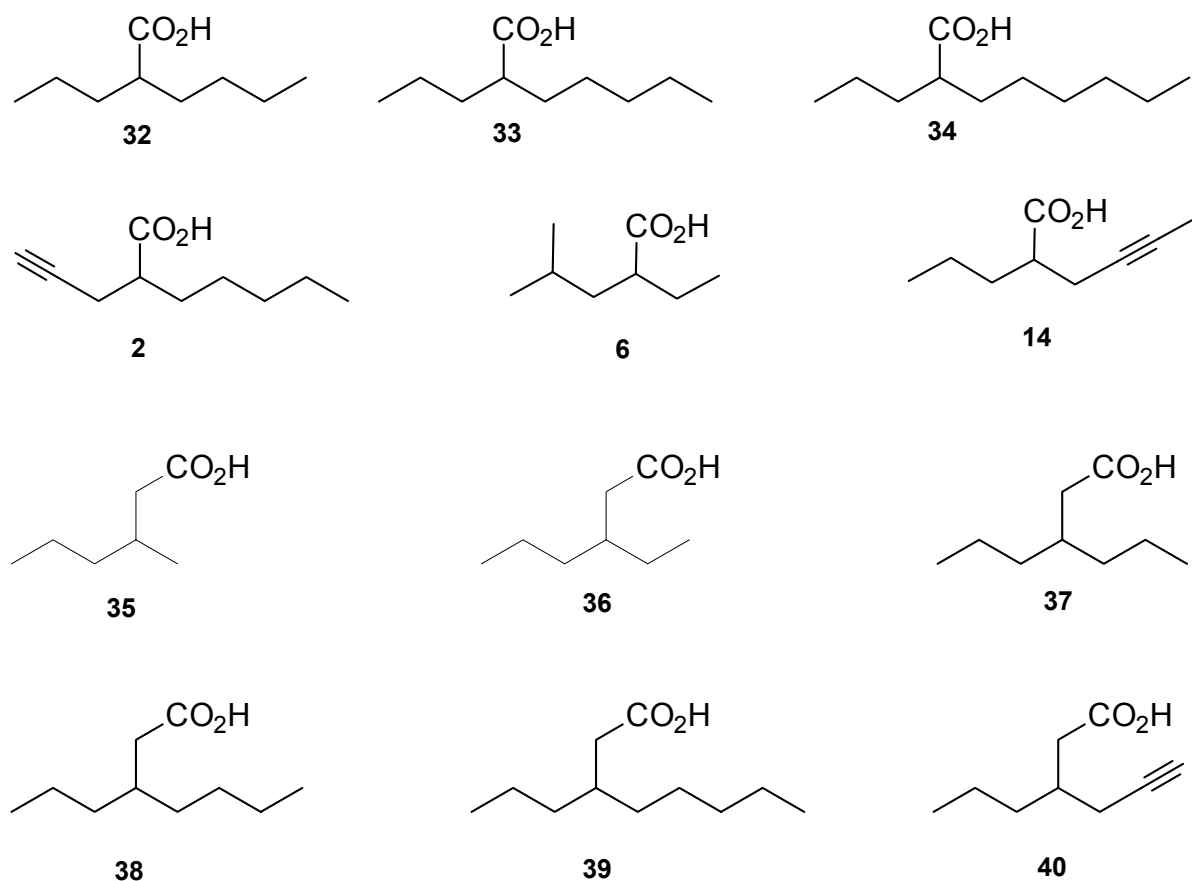


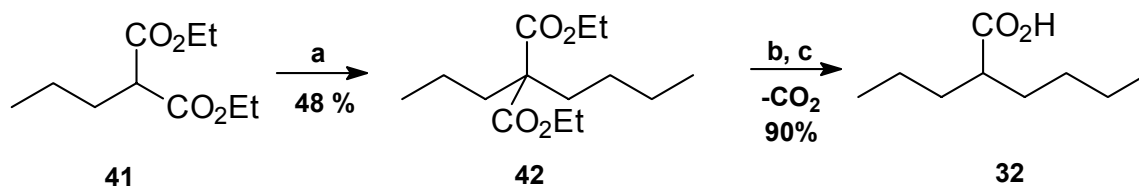
Abbildung 2: Im Rahmen dieser Arbeit synthetisierte α - und β -verzweigte Säuren

Die Synthese erfolgte nach unterschiedlichen Methoden die im folgenden beschrieben sind.

3.1.1 Darstellung α -verzweigter Carbonsäuren

3.1.1.1 Malonestersynthese⁵⁷

Die Malonestersynthese (Schema 4) gehört zu den Standardmethoden der organischen Synthese. Die Säuren **6**, **32**, **33** und **34** (Abbildung 2) wurden nach dieser Methode synthetisiert. Ausgehend von kommerziell erhältlichen monoalkylierten Malonsäurediethylestern wurde mit Natriumhydrid oder Natriumethanolat deprotoniert und anschließend alkyliert. Die Verwendung von polar aprotischem DMF als Lösemittel verbessert die Ausbeuten der Alkylierung insbesondere bei nicht aktivierten, langkettigen Alkylhalogeniden.



Schema 4: Malonestersynthese von **32** (a) NaH, DMF, Butyliodid (b) KOH, EtOH, H₂O (c) Δ

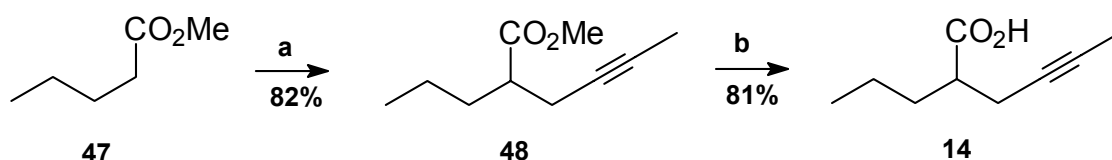
Esterhydrolyse mit Kaliumhydroxid in einem Gemisch aus Ethanol und Wasser und Decarboxylierung der resultierenden Malonsäure bei 120 - 180 °C liefern schließlich die gewünschten Säuren (Tabelle 1).

Tabelle 1: Ausbeuten für die Darstellung der Verbindungen **6**, **32**, **33** und **34**

Edukt	Alkylierungsmittel	Ausbeute Alkylierung	Produkt	Ausbeute Decarboxylierung und Esterhydrolyse	Produkt
Propylmalonsäurediethylester (41)	Butyliodid	48%	42	90%	32
41	Pentyliodid	39%	44	76%	33
41	Hexyliodid	46%	45	54%	34
Ethylmalonsäurediethylester (43)	Isobutylbromid	75%	46	71%	6

3.1.1.2 Alkylierung von Carbonsäureestern mit anschließender Hydrolyse

Die Säuren Pentyl-4-yn-VPA **2** und 5-Me-4-yn-VPA **14** (Schema 5) wurden durch die direkte Alkylierung der entsprechenden Methylester mit Propargylbromid bzw. 1-Brom-2-butin dargestellt.



Schema 5: Darstellung von **14** durch Alkylierung von **47** und anschließende Hydrolyse (a) LDA, -78 °C, THF, 1-Brom-2-butin; (b) LiOH, H₂O, MeOH, RT

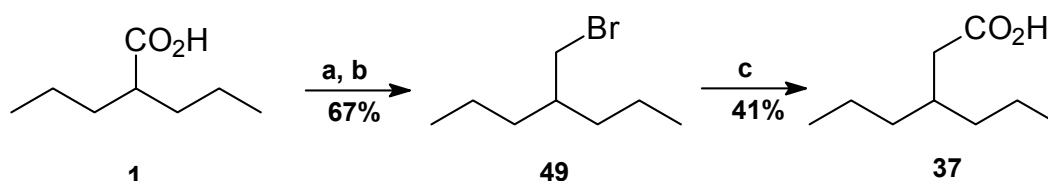
Die Deprotonierung und anschließende Alkylierung einfacher Ester erfordert aufgrund der zu den Malonsäureestern verringerten Acidität des α -Protons die Verwendung stärkerer Basen bei sehr tiefen Temperaturen. Die Ester wurden mit LDA bei -78 °C in absolutem THF deprotoniert und anschließend alkyliert. Im Anschluß erfolgte die Esterhydrolyse nach einer Vorschrift von Dayal *et al.* mit Lithiumhydroxid in einem Gemisch aus Methanol und Wasser bei Raumtemperatur⁶⁶. Die Gesamtausbeute für beide Stufen beträgt 66% für 5-Me-4-yn-VPA **14** bzw. 55% für Pentyl-4-yn-VPA **2**. Im Vergleich zur Malonestersynthese ist diese Methode um eine Stufe kürzer. Der Einsatz nicht aktivierter oder verzweigter Alkylierungsmittel liefert jedoch nur sehr schlechte Ausbeuten.

3.1.2 Darstellung β -verzweigter Carbonsäuren

Die im Rahmen dieser Arbeit untersuchten β -verzweigten Säuren wurden auf zwei unterschiedlichen Synthesewegen aus bereits bekannten VPA-Derivaten durch C1-Kettenverlängerung dargestellt.

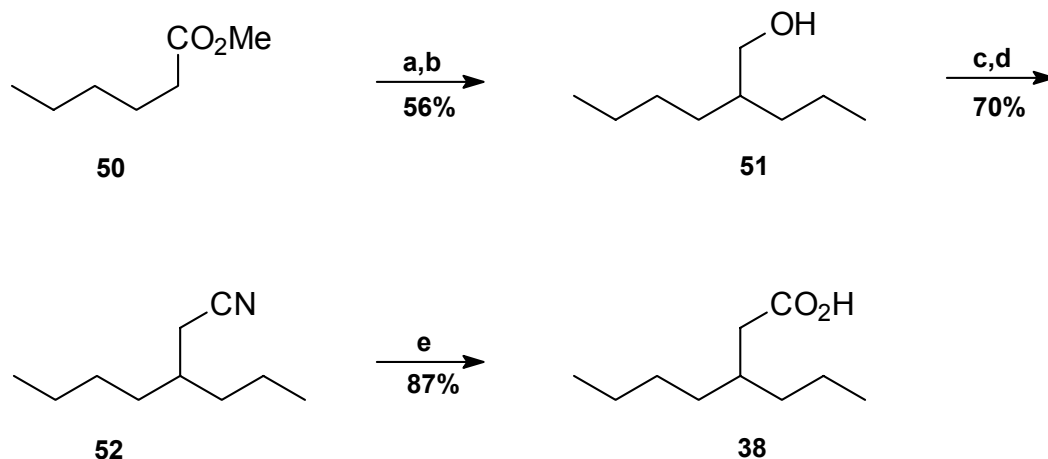
Für die Verbindungen **35** und **37** wurde die Kettenverlängerung durch die Addition der entsprechenden Grignard-Reagenzien an Kohlendioxid erreicht. **37** wurde in drei Schritten aus Valproinsäure dargestellt (Schema 6). Reduktion der Säure mit Lithiumaluminiumhydrid und Bromierung des Alkohols mit PBr₃ liefern das Bromid, das anschließend zum entsprechenden Grignard-Reagenz umgesetzt wird. Die Reaktion der Grignard-Verbindung mit CO₂ führt schließlich zu der gewünschten β -

verzweigten Säure (Gesamtausbeute 23%). Die Synthese von **35** erfolgte analog ausgehend von 2-Methylpentansäure (Gesamtausbeute 32%). Bei der Grignard-Reaktion entstehen neben dem gewünschten Produkt noch eine Vielzahl anderer Verbindungen. Die Reinigung des Produkts bis zum gewünschten Reinheitsgrad von mehr als 99% erwies sich deshalb als schwierig.



Schema 6: Darstellung von 3-Propyl-hexansäure (**37**) (a) LiAlH_4 , THF, (b) PBr_3 (c) Mg, Et_2O , CO_2

Ein weiterer Nachteil dieser Strategie ist die Beschränkung durch die Grignard Reaktion. So können z.B. endständige Alkine aufgrund ihrer Acidität nicht in dieser Reaktionssequenz umgesetzt werden. Eine vielseitigere Synthesemöglichkeit für β -verzweigte Säuren ist die in Schema 7 beschriebene Sequenz⁶⁷.



Schema 7: Bildung der β -verzweigten Säure **38** aus Hexansäuremethylester (**50**) (a) LDA, THF, Propyliodid, $-78\text{ }^\circ\text{C}$ (b) LiAlH_4 , THF (c) TosCl, Py, CH_2Cl_2 (d) KCN, DMSO (e) KOH, Ethylenglykol.

Verbindung **50** wird unter Standard-Bedingungen alkyliert und der resultierende Ester mit Lithiumaluminiumhydrid zu Alkohol **51** reduziert. Tosylierung und nukleophile Substitution durch CN^- liefern das Nitril **52**. Bei der sich daran anschließende Hydrolyse des Nitrils im wässrigen Medium entsteht neben der Säure **38** durch

unvollständige Hydrolyse auch das entsprechende Carbonsäureamid. Es wurde deshalb nicht im wässrigen Medium sondern in Ethylenglykol gearbeitet um höhere Temperaturen zu ermöglichen.

Auf die gleiche Weise wurden auch die β -verzweigten Säuren **36**, **39** und **40** (Abbildung 2) ausgehend von Heptan- (**53**) bzw. Valeriansäuremethylester (**47**) synthetisiert (Tabelle 2).

Tabelle 2: Zwischenstufen bei der Synthese der β -verzweigten Säuren 36, 38, 39 und 40. Die Ausbeuten in % sind in Klammern angegeben.

Edukt	RX	Ester	Alkohol	Tosylat	Nitril	Säure
47	Ethyl-iodid	54 (37)	58 (85)	61 (87)	65 (45)	36 (53)
47	Propargyl-bromid	55 (69)	59 (88)	62 (85)	66 (83)	40 (47)
50	Propyl-iodid	56 (69)	51 (88)	63 (90)	52 (78)	38 (87)
53	Propyl-iodid	57 (59)	60 (86)	64 (78)	67 (81)	39 (88)

3.1.3 Darstellung racemischer 2-Fluor-Carbonsäuren

Im Rahmen dieser Arbeit wurden eine Reihe verschiedener α -fluorierter Valproinsäureanaloge synthetisiert (Abbildung 3). α -Fluor-VPA **8** und das Derivat **68** dienten als Ausgangsverbindung für die entsprechenden Hydroxamsäuren.

Um die Rolle des α -ständigen Fluor-Atoms auf die Teratogenität näher zu untersuchen wurden die beiden α -fluorierten, ungesättigten Analoga **69** und **70** synthetisiert. **70** diente darüber hinaus zusammen mit **71** als racemische Vergleichssubstanz für die Bestimmung der Enantiomeren-Reinheit der Fluorverbindungen (s. Kapitel 3.5).

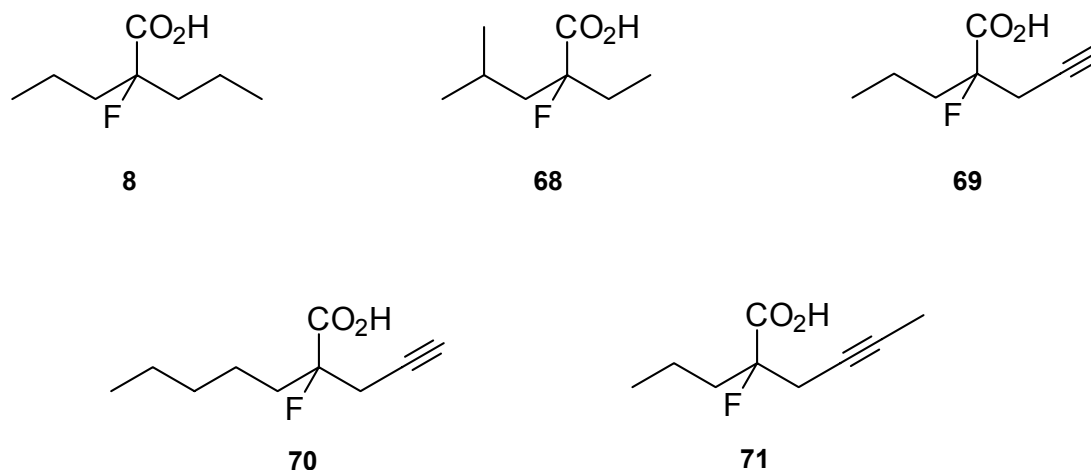
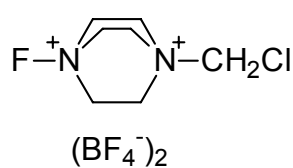
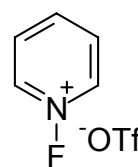


Abbildung 3: Im Rahmen dieser Arbeit dargestellte α -fluorierte VPA-Derivate

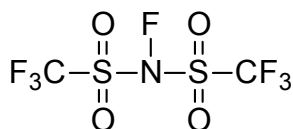
Die Einführung von Fluor in organische Moleküle hat in den letzten Jahren erhebliches Interesse erfahren. Eine sehr wichtige Methode zur gezielten Einführung von Fluor in das Molekül ist die elektrophile Fluorierung von Enolaten. Neben den klassischen Fluorierungsreagenzien wie Perchlorylfluorid (FCIO_3), Xenondifluorid (XeF_2) oder auch elementarem Fluor, die sich schlecht handhaben lassen, haben sich in den letzten zehn Jahren eine Reihe stabiler elektrophiler Fluorierungsmittel (Abbildung 4) etabliert⁶⁸. Diese zum Teil kommerziell erhältlichen Reagenzien sind in der Lage sowohl Mono- als auch β -Dicarbonylverbindungen über deren Metall-Enolate elektrophil zu fluorieren⁶⁹⁻⁷².



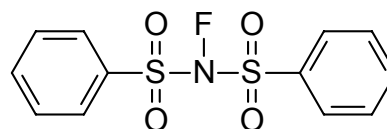
Selectfluor



N-Fluor-Pyridinium Triflat



N-Fluorbis[(trifluormethyl)-sulfonyl]imid
(Desmarteau's Reagenz)

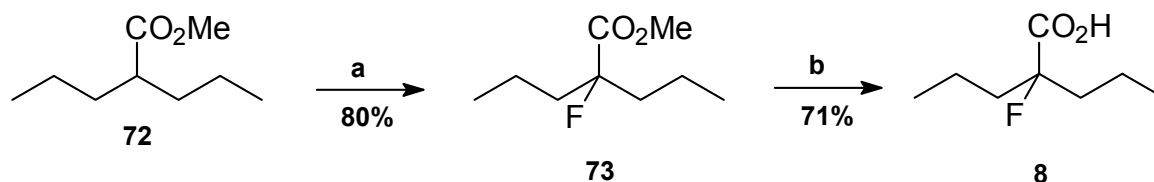


N-Fluorbenzolsulfonyl
(NFSI)

Abbildung 4: Beispiele für Fluorierungsmittel zur elektrophilen Fluorierung.

Die Synthese von α -Fluor-Valproinsäure **8** gelang Tang *et al.* durch die Fluorierung des Valproinsäureethylesters mit *N*-Fluorbenzolsulfonimid (NFSi)^{62;63}.

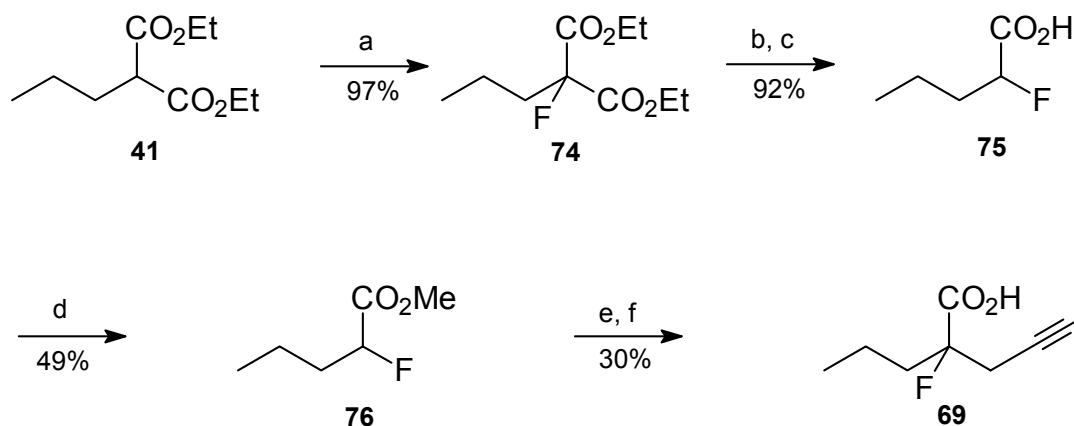
In Anlehnung an diese Synthese wurden α -Fluor-VPA **8** (Schema 8) sowie die Fluor-Verbindungen **68** und **71** durch elektrophile Fluorierung der entsprechenden Methyl-Ester mit sich anschließender Esterhydrolyse in Gesamtausbeuten von 57%, 46% und 68% synthetisiert.



Schema 8: Darstellung von 2-Fluor-Valproinsäure **8** (a) LDA, THF, NFSi, -78 °C (b) LiOH, MeOH, H₂O.

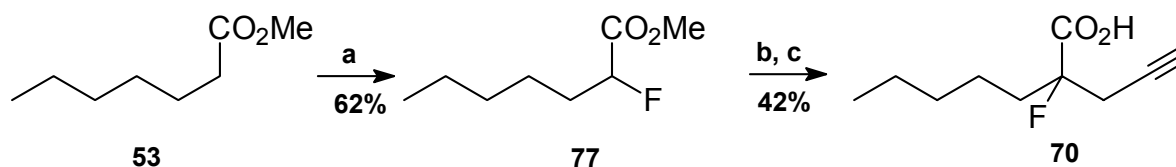
Verbindungen mit endständiger Alkin-Funktion können in dieser Sequenz nicht umgesetzt werden. Für die Synthese von **69** und **70** erschien deshalb die Einführung des Fluor-Atoms zu einem früheren Zeitpunkt sinnvoll. Die beiden Verbindungen wurden auf unterschiedlichem Weg dargestellt. Verbindung **69** wurde nach der in Schema 9 gezeigten Sequenz synthetisiert. Die Darstellung des fluorierten Pentansäuremethylesters **76** erfolgte über eine modifizierte Malonester-Synthese. Verschiedene Veröffentlichungen behandeln die Darstellung und Umsetzung fluorierter Malonsäureester. Differding und Offner z.B. beschreiben die Fluorierung des Kalium-Enolats von Phenyldiethylmalonat mit NFSi⁷¹. Auch die Alkylierung von 2-Fluor-Malonsäurediethylester mit Propyliodid und die anschließende Hydrolyse und Decarboxylierung ist literaturbekannt⁷³. Aufgrund der erhöhten Acidität von 2-Fluor-Malonsäurediethylester verläuft die Alkylierung jedoch mit geringeren Ausbeuten als die Alkylierung des einfachen Malonesters. Die Reihenfolge von Alkylierung und Fluorierung wurde deshalb umgekehrt. Ausgehend von kommerziell erhältlichem monoalkyliertem Malonsäureester **41** (Schema 9) wurde mit Natriumhydrid deprotoniert und das resultierende Natrium-Enolat mit NFSi bei Raumtemperatur fluoriert. Die Fluorierung verlief in einer hervorragenden Ausbeute von 97 %. Die nachfolgende Esterhydrolyse und die sich anschließende Decarboxylierung verliefen in einer Gesamtausbeute von 92%. Veresterung mit MeOH, Alkylierung des Esters

mit Propargylbromid und anschließende Hydrolyse liefern schließlich die gewünschte α -fluorierte Verbindung in einer Gesamtausbeute von 11%.



Schema 9: Synthese der α -fluorierten Verbindung 69 (a) NaH, THF, NFSi, RT, 97% (b) KOH, EtOH, H₂O (c) Δ , -CO₂ (d) MeOH, H₂SO₄ (e) LDA, THF, Propargylbromid, -78 °C (f) LiOH, MeOH, H₂O.

Trotz der sehr guten Ausbeuten für die Fluorierung war die an die Malonestersynthese angelehnte Sequenz mit sechs Stufen sehr lang und die Gesamtausbeute mit 11% nicht befriedigend. Für die Darstellung von **70** wurde deshalb ein anderer Ansatz gewählt (Schema 10).



Schema 10: Synthese der α -fluorierten Verbindung 70 (a) LDA, NFSi, THF, -78 °C (b) (e) LDA, THF, Propargylbromid, -78 °C (f) LiOH, MeOH, H₂O.

Heptansäuremethylester (**53**) sollte mit LDA deprotoniert und anschließend mit NFSi fluoriert werden. Die Ausbeute dieser Reaktion beträgt jedoch nur 7%. Eine Erklärung für die geringe Ausbeute liefert die im Vergleich zum Edukt erhöhte Acidität des α -ständigen Protons in **77**. Dieses protoniert noch nicht umgesetztes Enolat und entzieht es somit der Reaktion. Die Ausbeute konnte deshalb auf 62% gesteigert werden, indem das Enolat nicht wie sonst üblich mit NFSi versetzt wurde, sondern unter Argon umgefüllt und zum Fluorierungsmittel getropft wurde. Die sich an die Fluorierung anschließende Alkylierung mit Propargylbromid führt zu einer im

Vergleich zur nicht fluorierten Verbindung verminderten Ausbeute von 46%. Dies ist auf die geringere Nucleophilie des Fluor-Enolats zurückzuführen. Der resultierende Ester wird mit LiOH in Methanol und Wasser hydrolysiert und durch Sublimation im Vakuum bis zum gewünschten Reinheitsgrad gereinigt. Die Ausbeute der gesamten Sequenz beträgt 26%.

3.1.4 Darstellung von Hydroxamsäuren

Verschiedene einfache und α -fluorierte Amide erwiesen sich als Substanzen mit guten antikonvulsiven Eigenschaften. VPA-Hydroxamsäure **15**, die in ihrem Aufbau dem Valpromid **3** ähnelt, zeigt im Vergleich zur Valproinsäure verbesserte antikonvulsive Eigenschaften⁵⁰. Hydroxamsäuren könnten deshalb neben den Amiden eine interessante Klasse antikonvulsiv wirksamer VPA-Analoga sein. Unterschiedliche einfache und α -fluorierte Hydroxamsäuren (Abbildung 5) wurden synthetisiert um das antikonvulsive und teratogene Potential dieser Substanzen zu untersuchen.

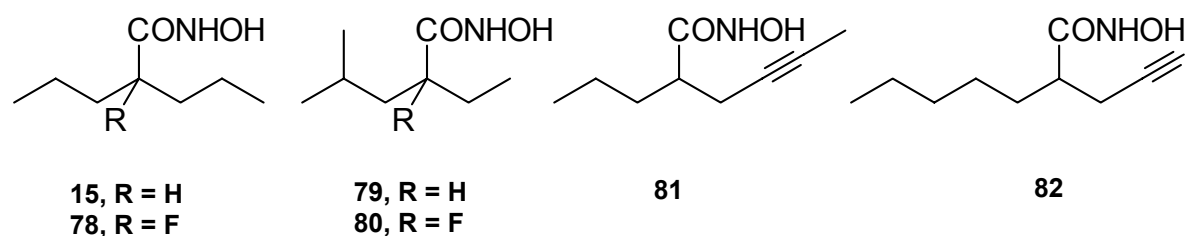
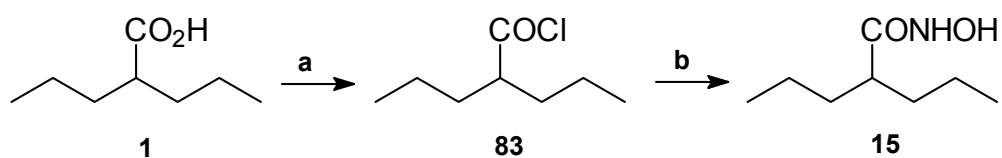


Abbildung 5: Im Rahmen dieser Arbeit synthetisierte Hydroxamsäuren

Hydroxamsäuren können durch Umsetzung von Säurechloriden mit Hydroxylamin dargestellt werden. Auch eine direkte Kupplung der Säure unter Verwendung von Dicyclohexylcarbodiimid als Kupplungsreagenz ist möglich⁷⁴. Diese Methode bietet jedoch für die hier verwendeten einfachen Säuren keine wesentlichen Vorteile gegenüber der herkömmlichen Methode. Die Synthese der Hydroxamsäuren **15** und **78** – **82** erfolgte deshalb nach einer Vorschrift von Levi *et al.*⁵⁰ (vergl. Schema 11) durch die Umsetzung des entsprechenden Säurechlorids mit Hydroxylamin in einer Mischung aus Wasser und THF. Triethylamin diente zum Abfangen der bei der Reaktion entstehenden Salzsäure. Die Synthese der Ausgangssäuren wurde bereits

früher beschrieben (s. Kapitel 3.1.1 und 3.1.3). Man erhält die Hydroxamsäuren in guten Ausbeuten zwischen 82% und 97%.

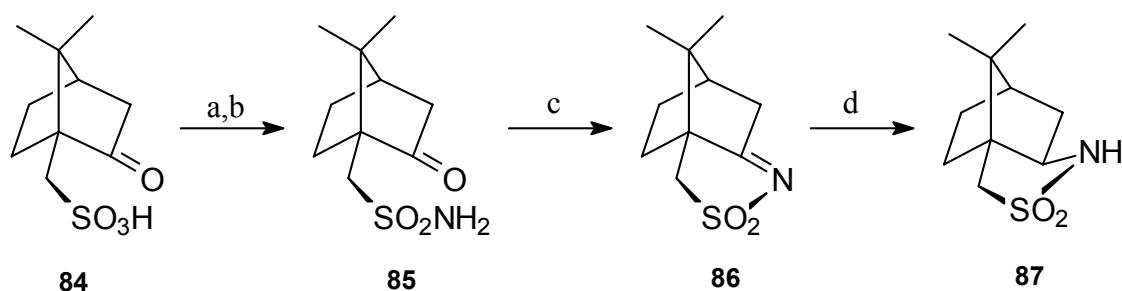


Schema 11: Darstellung von VPA-Hydroxamsäure 15 aus Valproinsäure (1) (a) SOCl_2 (b) Et_3N , $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$, THF, H_2O

3.2 Synthese der enantiomerenreinen Säuren (*S*)-2, (*R*)-14, (*S*)-14 und (*R*)-2

5-Me-4-yn-VPA **14** hat sich in der Vergangenheit als als antikonvulsiv wirksame Substanz³² mit geringer Teratogenität^{39;75} erwiesen. Für umfangreichere Tests wurden deshalb große Mengen der zugehörigen Enantiomeren benötigt. Die bereits bekannte Darstellung von (*S*)- und (*R*)-5-Me-4-yn-VPA ((*S*)-**14**, (*R*)-**14**) mit Hilfe von Evans Auxiliar³⁹ ist für die Synthese kleinerer Mengen dieser Substanzen gut geeignet. Allerdings müssen die als Zwischenstufe auftretenden Diastereomere aufwendig mittels präparativer HPLC getrennt werden, um die gewünschte Enantiomerenreinheit zu erreichen. Aus diesem Grund ist für die Darstellung größerer Substanzmengen eine andere Synthesemethode erforderlich. Die Synthese chiraler, α -verzweigter Carbonsäuren unter Zuhilfenahme von Camphersultam als chiraalem Auxiliar wurde erstmals 1989 von Opolzer *et al.* beschrieben⁷⁶. Camphersultam bietet gegenüber dem für die Synthese von **14** bisher verwendetem Evans Auxiliar verschiedene Vorteile. Beide Antipoden des Camphersultams sind im Handel erhältlich. Große Mengen können aber auch aus den, ebenfalls im Handel erhältlichen, Camphersulfonsäuren dargestellt werden (Schema 12). Darüber hinaus weisen die meisten Campherderivate eine große Kristallisationstendenz auf und ermöglichen damit die Aufreinigung großer Substanzmengen mittels Umkristallisation. Die Synthese der beiden in großen Mengen benötigten enantiomerenreinen Substanzen sollte daher mit Hilfe von Camphersultam als chiraalem Auxiliar erfolgen.

3.2.1 Synthese des Auxiliars



Schema 12: Darstellung von (-)-Camphersultam (**87**) ausgehend von (+)-Camphersulfonsäure (**84**) (a) PCl_5 (b) NH_4OH , CH_2Cl_2 , 81% (c) H^+ , Toluol, 97% (d) LiAlH_4 , THF, 98%

Die Synthese von (-)-Camphersultam (**87**) geht von (+)-Camphersulfonsäure (**84**) aus. Erster Schritt ist die Darstellung des Säurechlorids aus der Sulfonsäure **84**⁷⁷. Ansatzgrößen bis zu 1 mol Camphersulfonsäure lassen sich handhaben. Allerdings hat es sich im Laufe der Experimente als günstig erwiesen, daß rohe Sulfochlorid direkt weiter zum Sulfonamid umzusetzen, um das Produkt vor Hydrolyse zu schützen. Das rohe Sulfochlorid wird in einem Zwei-Phasen-System (CH₂Cl₂/Wasser) mit konzentrierter Ammoniaklösung umgesetzt⁷⁸ und man erhält das Sulfonamid **85** in einer Ausbeute von 81%.

Die Umsetzung des Sulfonamids **85** zum Imin **86** und die anschließende Reduktion zu (-)-Camphersultam (**87**) erfolgt nach einer Vorschrift von Davis *et al.*⁷⁸ in einer sehr guten Ausbeute von 96% für beide Stufen. Insgesamt ergibt sich für alle vier Stufen eine Gesamtausbeute von 77%.

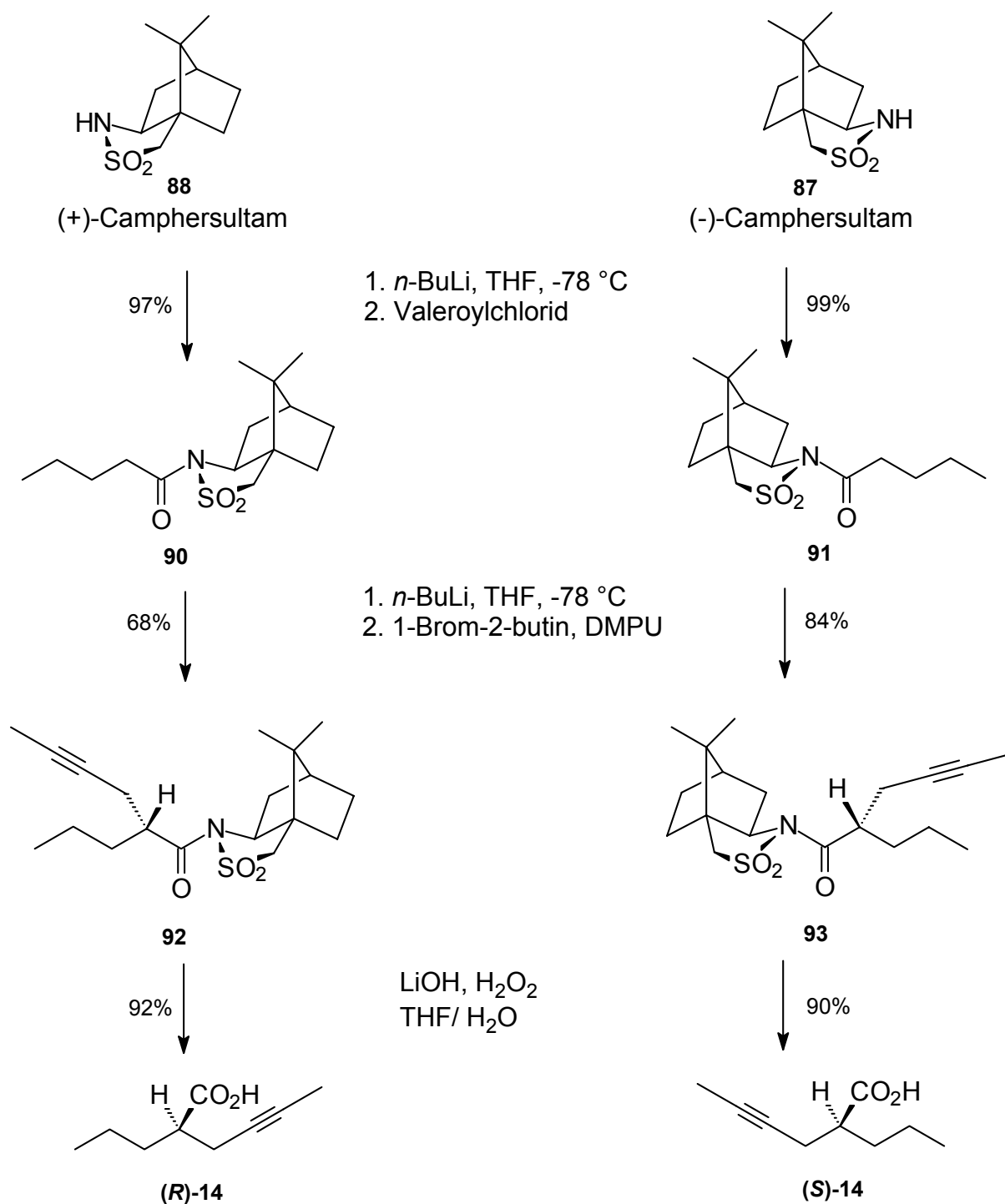
Die Synthese des enantiomeren (+)-Camphersultam (**88**) erfolgt ausgehend von (-)-Camphersulfonsäure **89** analog zu der gerade beschriebenen Synthese in einer Gesamtausbeute von 78%.

3.2.2 Synthese von (*R*)- und (*S*)-2-Propyl-4-hexinsäure ((*R*)-**14**, (*S*)-**14**)

Die Synthese von (*R*)- und (*S*)-2-Propyl-4-hexinsäure (*R*)-**14**, (*S*)-**14** erfolgt in drei Schritten (Schema 13). Erste Stufe ist die Acylierung von (+)- bzw. (-)-Camphersultam (**87**) bzw. (**88**) mit Valeroylchlorid bei -78 °C. Die Umsetzung zu den Acylsultamen **90** und **91** erfolgt annähernd quantitativ und ein Scale-Up bis zu einer Ansatzgröße von 0.25 mol ist ohne Ausbeuteverluste möglich.

Im Anschluß an die Acylierung erfolgt die diastereoselektive Alkylierung der Acylsultame **90** und **91**. Das in THF gelöste Acylsultam wird bei -78 °C mit *n*-BuLi deprotoniert und anschließend mit einer Lösung von 1-Brom-2-butin in DMPU alkyliert. Im Gegensatz zur Originalvorschrift⁷⁶ wurde das hochgradig krebserregende HMPA gegen DMPU ausgetauscht. Der Wechsel des Reagenzes hatte weder Einfluß auf die Ausbeute noch auf die Diastereoselektivität der Reaktion. Auch hier konnte die Ansatzgröße ohne Ausbeuteverluste bis auf 0.17 mol vergrößert werden. Die Ausbeuten betragen 68% und 84% für die Verbindungen **92** und **93**. Der Diastereomerenüberschuss der alkylierten Verbindungen wurde gaschromatographisch ermittelt (s. Kapitel 3.4) und beträgt nach Umkristallisation aus Methanol 98%.

Die racemisationsfreie Abspaltung des chiralen Auxiliars ist auf unterschiedliche Weise möglich. Standardmäßig wird Camphersultam mit in situ aus H_2O_2 und Lithiumhydroxid erzeugtem Lithiumhydroperoxid abgespalten⁷⁶. Auch eine Abspaltung mit Tetrabutylammoniumhydroxid und Wasserstoffperoxid ist in der Literatur beschrieben⁷⁹. Die Ausbeuten beider Reaktionen sind vergleichbar (s. Kapitel 6.7.4), aus Kostengründen wurde deshalb auf die konventionelle Abspaltung mit Lithiumhydroperoxid zurückgegriffen. Man erhält die Säuren in einer Ausbeute von 92% ((**R**)-**14**) bzw. 90% ((**S**)-**14**). Die Regeneration des Auxiliars erfolgt durch Umkristallisation aus Ethanol und man erhält das Camphersultam in einer Ausbeute von 70%. Die Gesamtausbeuten für die enantiomerenreinen Säuren liegen bei 61% ((**R**)-**14**) bzw. 75% ((**S**)-**14**) für alle drei Stufen. Die Enantiomerenreinheit der Säuren wurde nach Derivatisierung mit (S)-1-(1-Naphthyl)-ethylamin **94** gaschromatographisch bestimmt (s. Kapitel 3.5). Wie in der Literatur beschrieben tritt unter den Bedingungen der Abspaltung keine Racemisierung auf. Die Enantiomerenüberschüsse für beide Verbindungen liegen bei über 98%.



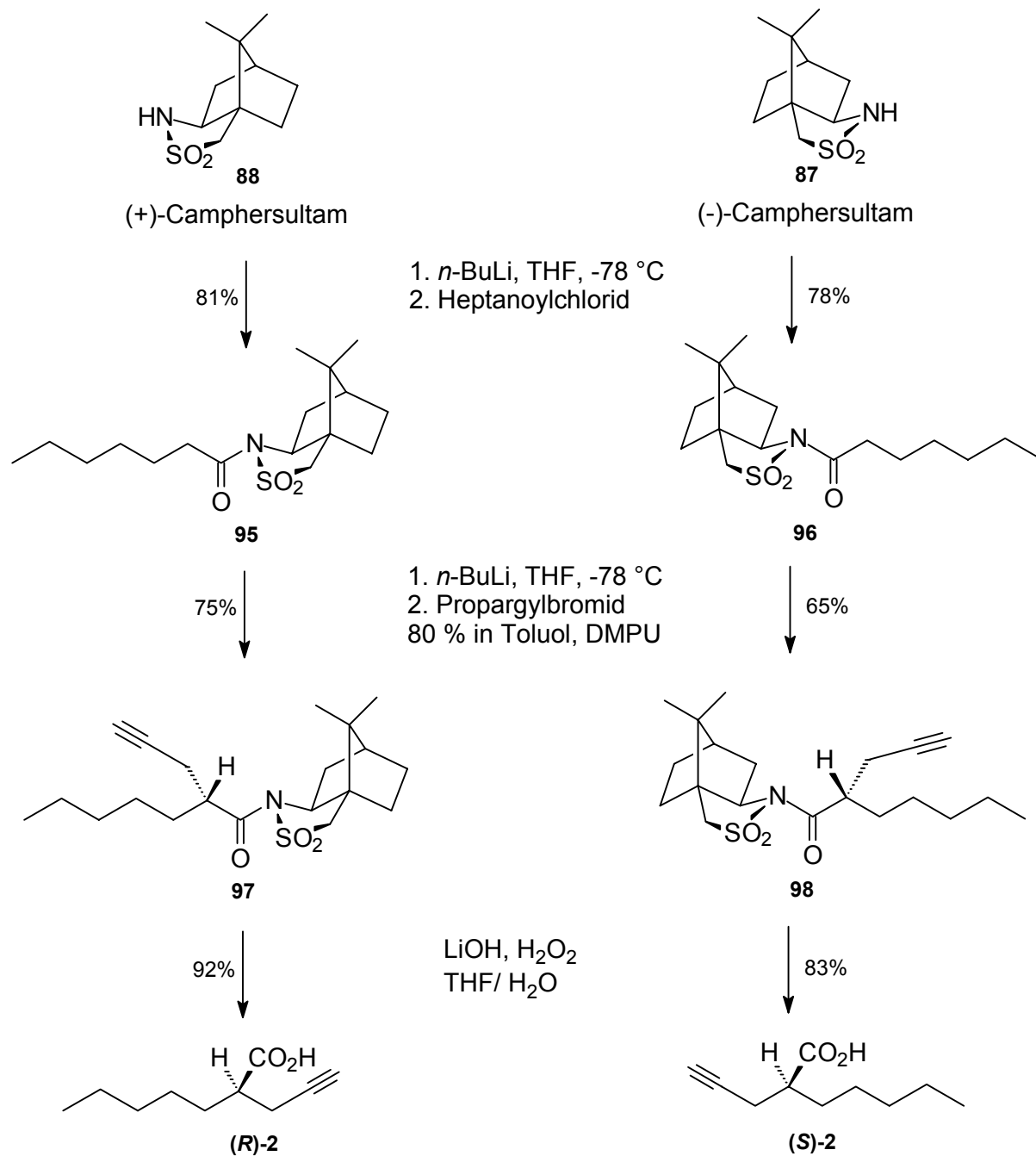
Schema 13: Stereoselektive Synthese von (*R*)- und (*S*)-2-Propyl-4-hexinsäure ((*R*)-2) und (*S*)-2).

3.2.3 Synthese von (*R*)- und (*S*)-2-(2-Propinyl)-heptansäure ((*R*)-2 und (*S*)-2))

Pentyl-4-yn-VPA **2** ist eine hochteratogene Substanz³⁰, die aber positive Effekte auf das Lernverhalten und Gedächtnis von Ratten zeigt⁸. Bisherige Tests wurden mit dem Racemat durchgeführt. Eine Synthese für die Enantiomeren dieser Substanz ist bisher nicht bekannt. Aufgrund der sehr guten Erfahrungen mit Camphersultam als chiralem Auxiliar wurde die gleiche Synthesestrategie deshalb auf die Darstellung der Enantiomere (*R*)- und (*S*)-Pentyl-4-yn-VPA ((*R*)-2 und (*S*)-2) angewandt (Schema 14). Als Acylierungsmittel diente Heptanoylchlorid. Die Acylsultame **95** und **96** wurden in einer Ausbeute von 78% bzw. 81% erhalten. Als Alkylierungsmittel Propargylbromid. Die alkylierten Verbindungen **97** und **98** wurden aus Methanol umkristallisiert und weisen Diastereomerenüberschüsse von 98% und mehr auf. Die Gesamtausbeute für alle drei Stufen liegt bei 56% bzw. 42%. Die Enantiomerenreinheit der Säuren wurde nach Derivatisierung mit (*S*)-Methyl-Benzylamin (**99**) gaschromatographisch bestimmt (s. Kapitel 3.5). Die Säuren zeigen Enantiomerenüberschüsse von 94% ((*R*)-2) bzw. 96% ((*S*)-2).

3.2.4 Vergleich mit der herkömmlichen Synthese

Die hier beschriebene Synthese der enantiomerenreinen Säuren (*R*)-2, (*S*)-2, (*R*)-14 und (*S*)-14 auf der Grundlage von Camphersultam als chiralem Auxiliar stellt einen neuen, vereinfachten Weg zu enantiomerenreinen VPA-Analoga dar. Die Gesamtausbeuten für die Verbindungen (*R*)-14 und (*S*)-14 sind vergleichbar mit den Ausbeuten aus bereits bekannten Synthesen mittels Evans Auxiliar. Die als Zwischenstufe auftretenden Diastereomere können jedoch durch einfache Umkristallisation bis zum gewünschten Diastereomeren-Überschuss gereinigt werden. Dies erspart die bis jetzt notwendige, aufwendige chromatographische Trennung. Während die bekannte Synthese auf einige Gramm Substanz beschränkt war, können mit der hier neu beschriebenen Synthese auch größere Mengen enantiomerenreiner Substanz in hervorragender Enantiomerenreinheit hergestellt werden.



Schema 14: Stereoselektive Synthese von (R)- und (S)-2-(2-Propinyl)-heptansäure ((R)-2 und (S)-2).

3.2.5 Konfigurationsbeweise

3.2.5.1 (*R*)-2-Propyl-4-hexinsäure ((*R*)-14)

Die absolute Konfiguration der Säure (***R***-14) wurde durch eine Röntgenstrukturanalyse des vorletzten Reaktionsprodukts **92** sichergestellt. Dem durch diastereoselektive Alkylierung neu gebildeten Stereozentrum (C2) konnte die *R*-Konfiguration zugewiesen werden. Die anschließende Abspaltung des Auxiliars erfolgt racemisationsfrei, deshalb wird der resultierenden Säure ebenfalls die *R*-Konfiguration zugewiesen.

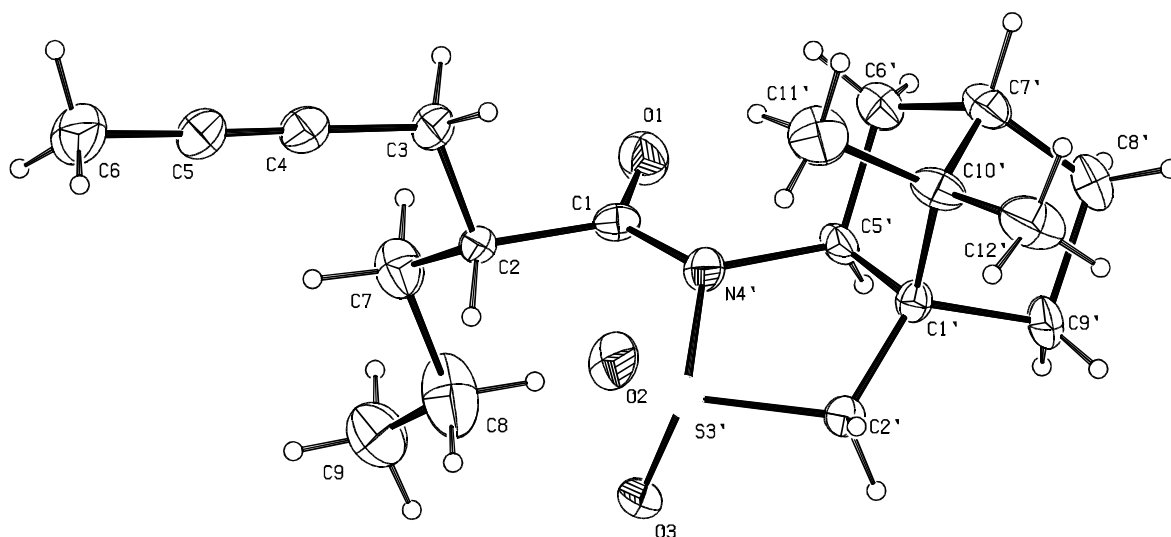
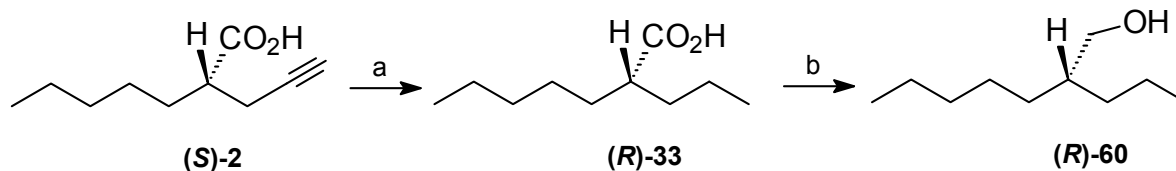


Abbildung 6: Röntgen-Kristallstruktur von **92**

3.2.5.2 (*S*)-2-(2-Propinyl)-heptansäure ((*S*)-2)

Für (***S***-2) wurde die absolute Konfiguration durch die Überführung in (*S*)-2-Propylheptanol (***R***-60) (Schema 15) nachgewiesen, dessen absolute Konfiguration durch Okuda *et al.* beschrieben wurde⁸⁰. (***S***-2) wurde katalytisch unter leichtem Wasserstoffüberdruck unter Zusatz von Palladium-Aktivkohle Katalysator in Methanol vollständig hydriert. Die Umsetzung erfolgt unter Erhalt der Stereochemie und die resultierende Säure (***R***-33) weist einen Enantiomerenüberschuß von 89.9% auf (s. Kapitel 3.5). Anschließende Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid in THF erfolgt

ebenfalls stereospezifisch und liefert den Alkohol **(R)-60**. Der positive Drehwert dieser Verbindung stimmt mit der von Okuda *et al.* für *(R)*-2-Propyl-heptanol angegebenen Drehrichtung überein. Verbindung **(S)-2** wird deshalb die *(S)*-Konfiguration zugewiesen.



Schema 15: Konfigurationsbeweis für (S)-2 (a) H₂, Pd/C, MeOH (b) LiAlH₄, THF

Die gefundene absolute Konfiguration steht im Einklang mit der erwarteten Konfiguration, die aus dem diastereofacialen Angriff des Alkylierungsmittels von der Re-Seite des Enolats hervorgeht (Abbildung 7).

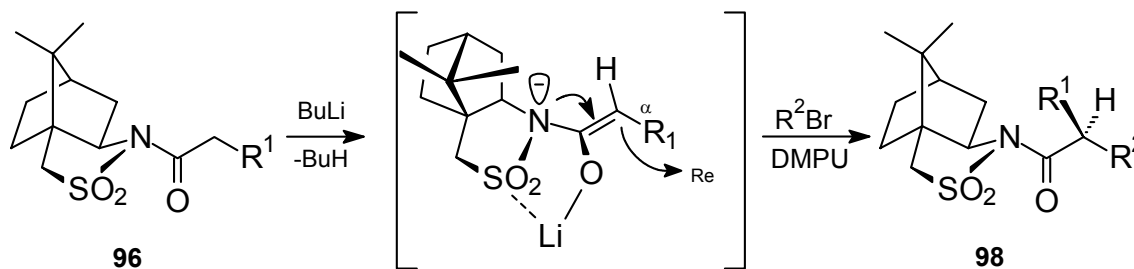


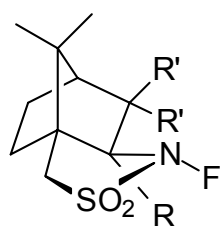
Abbildung 7: Diastereofaciale Alkylierung des Acylsultams 96, R¹ = C₅H₁₁; R² = -CH₂C≡CH

3.3 Synthese der enantiomerenreinen Fluor-Verbindungen (*R*)-70, (*S*)-70, (*R*)-71 und (*S*)-71

In der Literatur gibt es eine ganze Reihe unterschiedlicher Beispiele für die Darstellung enantiomerenreiner α -Fluor-Carbonylverbindungen. Im Wesentlichen wurden jedoch nur zwei unterschiedliche Strategien verfolgt. Je nach Fragestellung wurden entweder chirale Fluorierungsmittel verwendet oder die Darstellung erfolgte mittels diastereoselektiver elektrophiler Fluorierung.

Unterschiedliche Substanzklassen fanden als chirale Fluorierungsmittel Verwendung (Abbildung 8). 1988 veröffentlichten Differding und Lang die enantioselective Fluorierung unterschiedlicher Metallenolate mit den chiralen (-)-*N*-Fluor-Campher-sultamen **100** und **101**⁸¹. Davis *et al.* wählten einen ähnlichen Ansatz. Sie verwendeten die Sultame **102** und **103** zur Fluorierung tertiärer Enolate⁸².

Andere Arbeitsgruppen verwendeten die chiralen *N*-Fluortosyl- und -mesylderivate **104** - **106**⁸³ oder das chirale Sultam **107**⁸⁴. Die Ausbeuten und Enantiomerenüberschüsse, die mit diesen Methoden erreicht wurden, sind aber nur schlecht bis mittelmäßig.

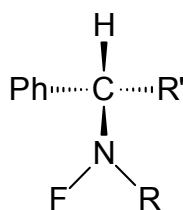


100, R = R' = H

101, R = CH₃, R' = H

102, R = H, R' = Cl

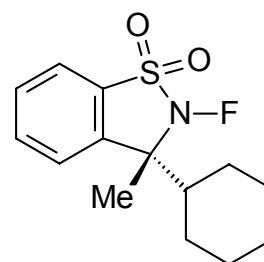
103, R = H, R' = OMe



104, R = Ts, R' = CH₂OAc

105, R = Ts, R' = CH₃

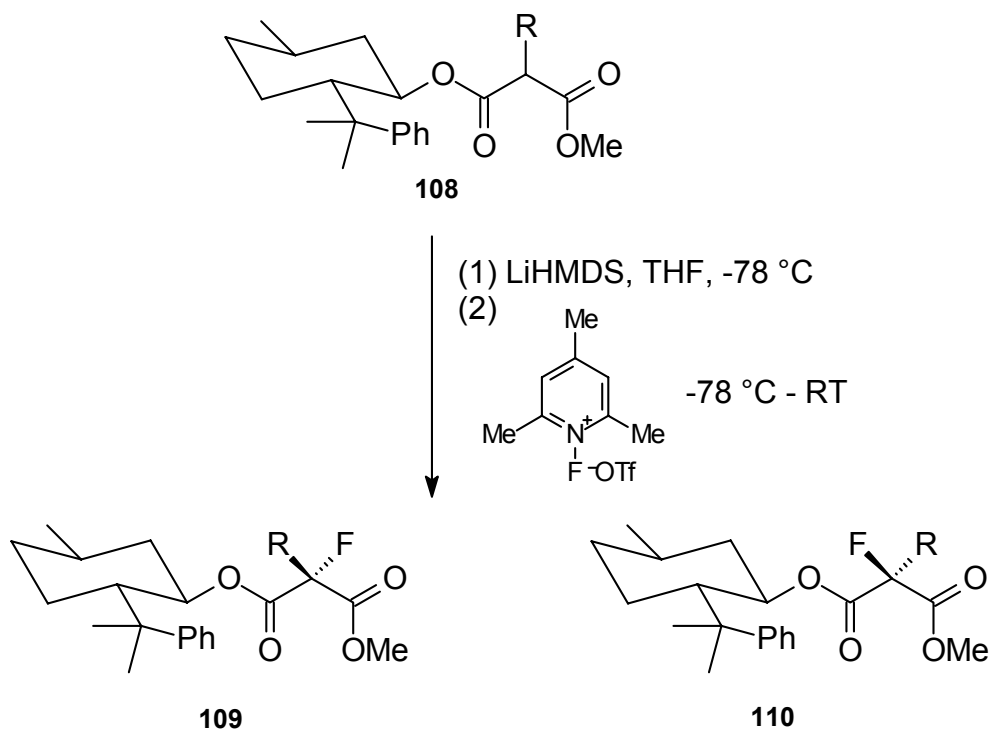
106, R = Ms, R' = CH₃



107

Abbildung 8: Chirale Fluorierungsmittel

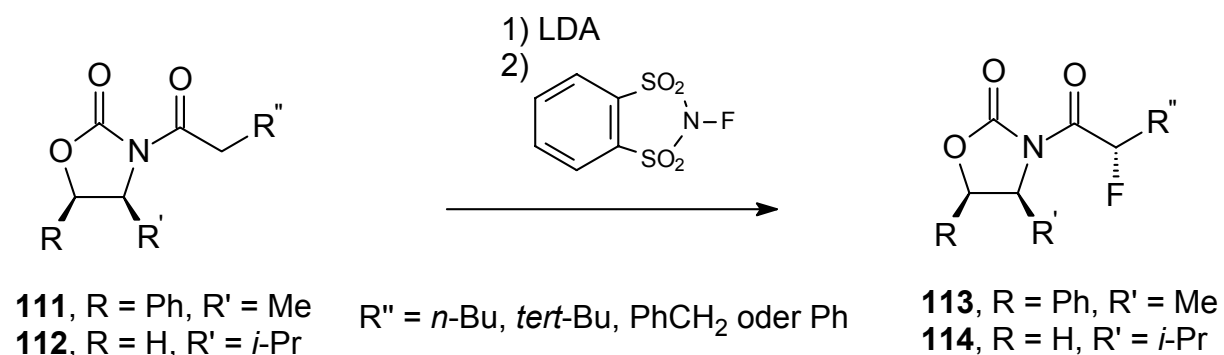
Als besserer Ansatz erwies sich die diastereoselektive elektrophile Fluorierung chiraler Enolate. Ihara *et al.* veröffentlichten 1990 als erste die Fluorierung chiraler Lithiumenolate der Methyl-Phenylmenthyl-Malonester **108** mit *N*-Fluor-2,4,6-trimethylpyridinium triflat (Schema 16)⁸⁵.



Schema 16: Diastereoselektive Fluorierung, R = Me, Et, Pr, CH₂Ph

Die Ausbeuten für diese Reaktion sind sehr gut (88 – 96 %), die Diastereomerenüberschüsse liegen jedoch nur zwischen 24 % und 58 % .

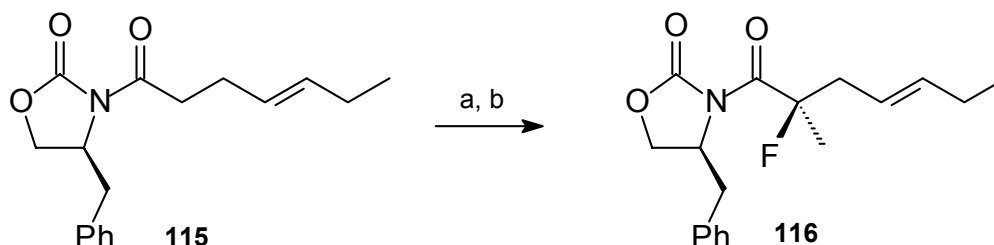
Die bisher besten Ergebnisse erzielten Davis *et al.* durch den Einsatz von Evans Oxazolidinonen als chiraalem Auxiliär und *N*-Fluor-*o*-Benzoldisulfonimid als Fluorierungsmittel⁶⁴ (Schema 17).



Schema 17: Diastereoselektive Fluorierung von Oxazolidinon-Derivaten

Auch *N*-Fluor-Benzolsulfonimid (NFSi) wurde in Kombination mit Evans Auxiliär erfolgreich für die diastereoselektive Fluorierung eingesetzt⁸⁶⁻⁸⁸ und zeigte eine im Vergleich mit anderen Fluorierungsmitteln sehr gute Diastereoselektivität^{89;90}.

Für den Aufbau eines fluorierten quartären C-Atoms analog zu den fluorierten VPA-Derivaten gibt es in der Literatur bisher nur ein Beispiel. Less *et al.* verwendeten (S)-4-Benzyl-Oxazolidinon (**23**) als chirales Auxiliar für die Synthese unterschiedlicher Triketid-Vorstufen⁹¹.

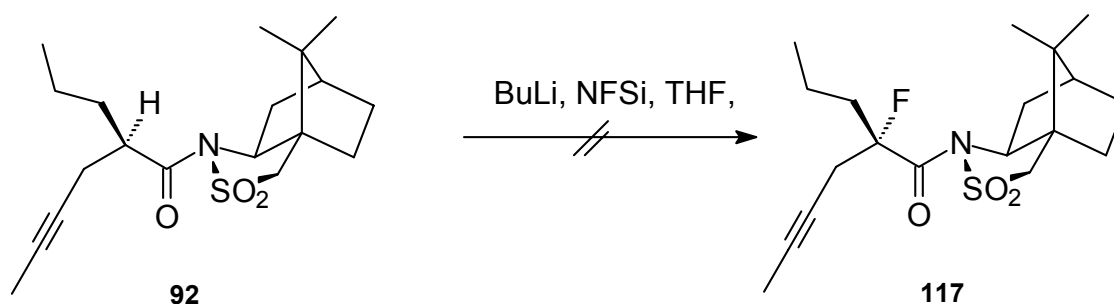


Schema 18: Ausschnitt aus der Synthese unterschiedlicher Triketid-Vorstufen⁹¹ (a) $\text{LiN}(\text{SiMe}_3)_2$, THF, NFSi; (b) $\text{LiN}(\text{SiMe}_3)_2$, THF, Mel.

3.3.1 Synthese von (R)- und (S)-2-Fluor-2-propyl-4-hexinsäure ((R)-71, (S)-71)

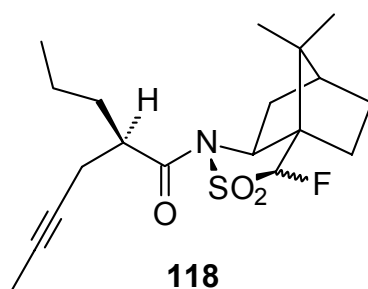
Im Hinblick auf die deutlich höheren Enantiomerenüberschüsse, die durch die diastereoselektive Fluorierung erreicht werden, schien es sinnvoll, die Synthese α -fluorierter Valproinsäure-Analoga durch elektrophile Fluorierung mittels eines chiralen Auxiliars durchzuführen. Der Einsatz von Camphersultam als chiraalem Auxiliar in der diastereoselektiven Fluorierung wurde bisher nicht beschrieben. Es sollte daher versucht werden, dieses Auxiliar auch für die Fluorierung zu verwenden.

Die direkte Fluorierung des tertiären Derivates **92** (Schema 19) mit NFSi nach Deprotonierung mit Butyllithium führte nicht zum Erfolg. Dies ist auf die sterische Hinderung durch das Camphergerüst zurückzuführen, daß einen Angriff des voluminösen Fluorierungsmittels nicht zuläßt

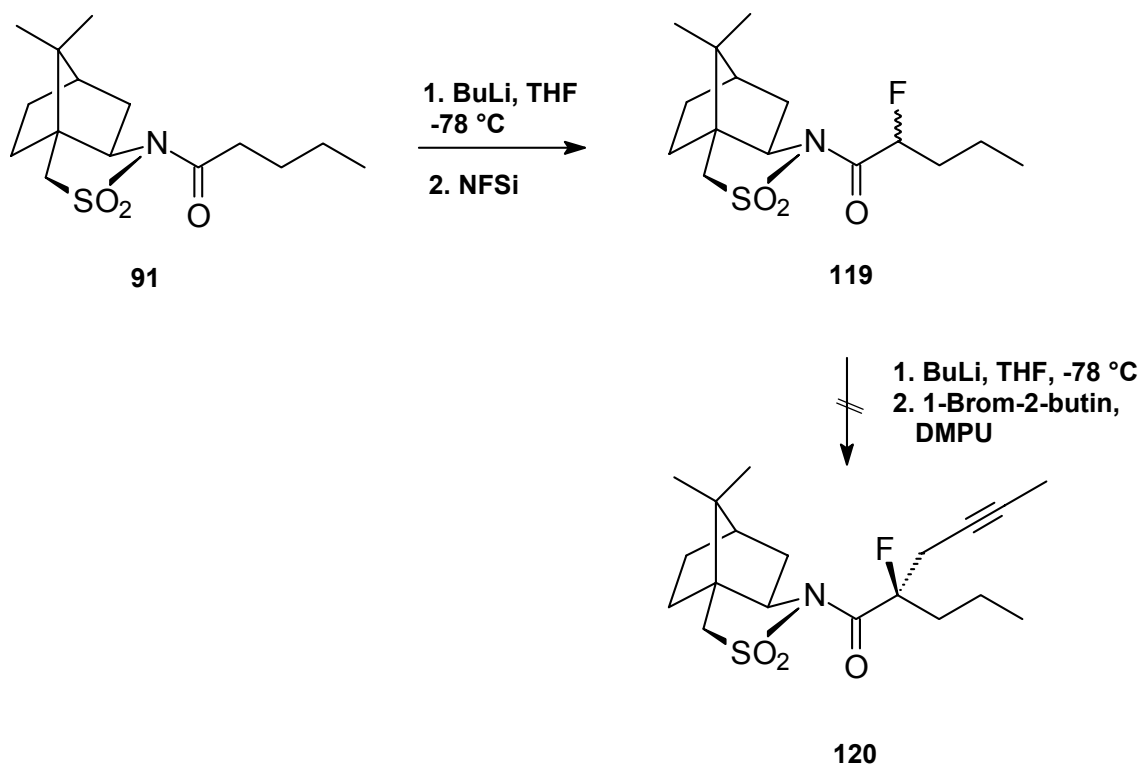


Schema 19: Versuch der elektrophilen Fluorierung von Camphersultam-Derivat **92**

Es ist bekannt, daß bei der Alkylierung von Camphersultam-Derivaten als Nebenreaktion die Deprotonierung und Alkylierung des Camphersultamgerüsts auftritt. Als einziges Produkt der Fluorierungsreaktion konnte das aus der Deprotonierung des Camphersultamgerüsts resultierende, in 2-Position fluorierte Camphersultam-Derivat **118** in einer Ausbeute von 14 % isoliert werden.



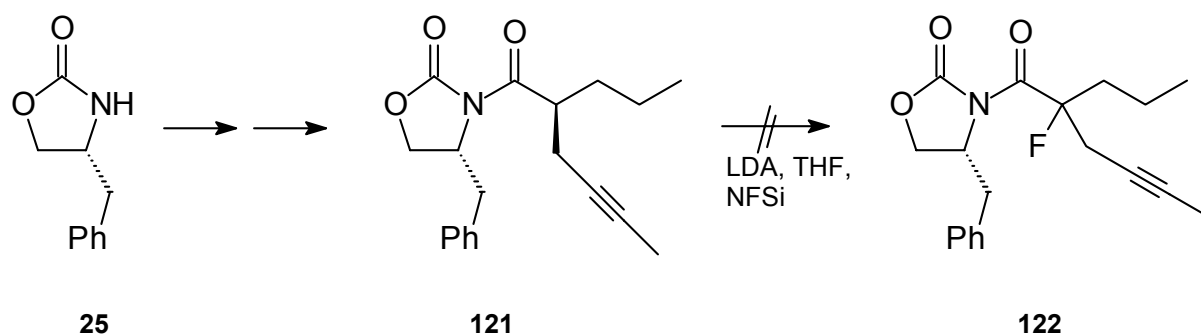
Auch der Versuch, *N*-Acyl-Sultam **91** zuerst zu fluorieren und anschließend zu alkylieren (Schema 20) führte nicht zum Erfolg.



Schema 20: Mögliche Reaktionssequenz zur diastereoselektiven Alkylierung fluorierter Camphersultamderivate

Das Lithium-Enolat von **91** kann zwar mit NFSi bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ fluoriert werden. Die Alkylierung von **119** mit 1-Brom-2-butan führte jedoch zu einem komplexen Produktgemisch, aus dem das gewünschte Produkt **120** nicht isoliert werden kann.

Für die weiteren Synthesen wurden deshalb die in der Literatur bereits mit Erfolg für die diastereoselektive Fluorierung eingesetzten chiralen Oxazolidinone verwendet. Wie schon bei Camphersultam ist auch hier eine direkte Fluorierung der Zwischenstufe **121** nicht möglich (Schema 21). **121** ist sterisch zu sehr gehindert, um einen Angriff des voluminösen Fluorierungsreagenzes zu ermöglichen.



Schema 21: Möglich Synthesesequenz zur diastereoselektiven Fluorierung alkylierter Oxazolidinon-Derivate.

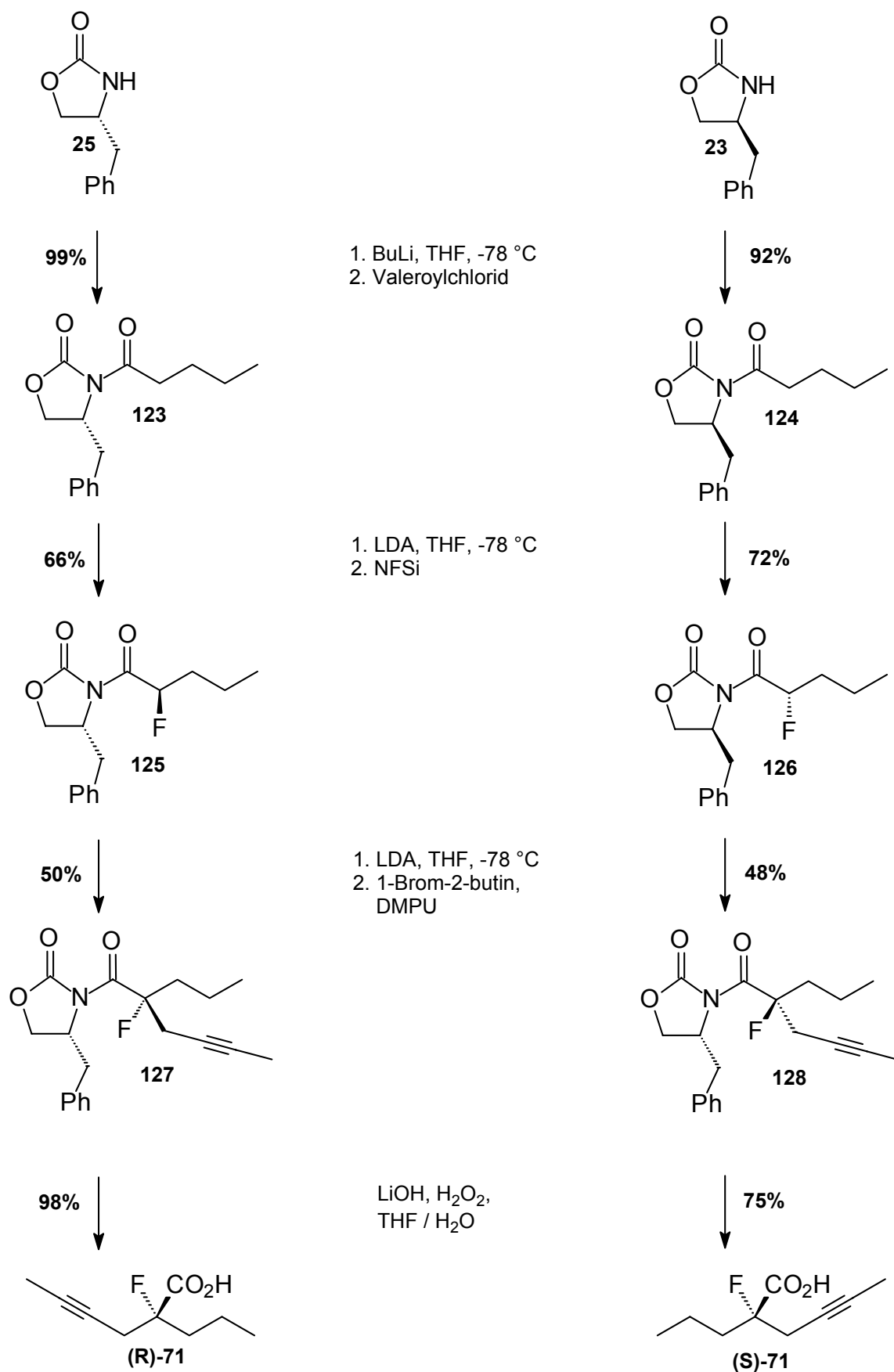
Eine Umkehr der Versuchsführung mit diastereoselektiver Fluorierung gefolgt von diastereoselektiver Alkylierung der diastereomeren Verbindung führte schließlich zum Erfolg (Schema 21). Acylierung von (*R*)- bzw. (*S*)-4-Benzyl-oxazolidinon (**25** und **23**) mit Valeroylchlorid führt in sehr guten Ausbeuten ($>90\%$) zu den N-Acyl-Oxazolidinonen **123** bzw. **124**. Bei der anschließenden elektrophilen Fluorierung ist zu beachten, daß das dabei entstehende 2-Fluor-Acyl-Oxazolidinon acider ist als die Ausgangssubstanz. Ein direktes Zutropfen des Fluorierungsmittels würde deshalb partiell zur Protonierung des noch nicht umgesetzten Enolats führen. Deshalb wurde das Fluorierungsmittel vorgelegt und das Enolat unter Argon umgefüllt und zur Lösung des Fluorierungsmittels getropft. Die Ausbeuten der fluorierten Verbindung liegen bei 66 % für **125** bzw. 72 % für **126**.

Im Anschluß wurden die fluorierten Verbindungen **125** und **126** durch Butyllithium in das Lithium-Enolat überführt und mit 1-Brom-2-butan alkyliert. Ein Zusatz von DMPU zum Alkylierungsmittel führt dabei zu einer Verdopplung der Ausbeute auf 50%. Abschließend wurde das Auxiliar mit Hilfe von Lithiumhydroperoxid abgespalten,

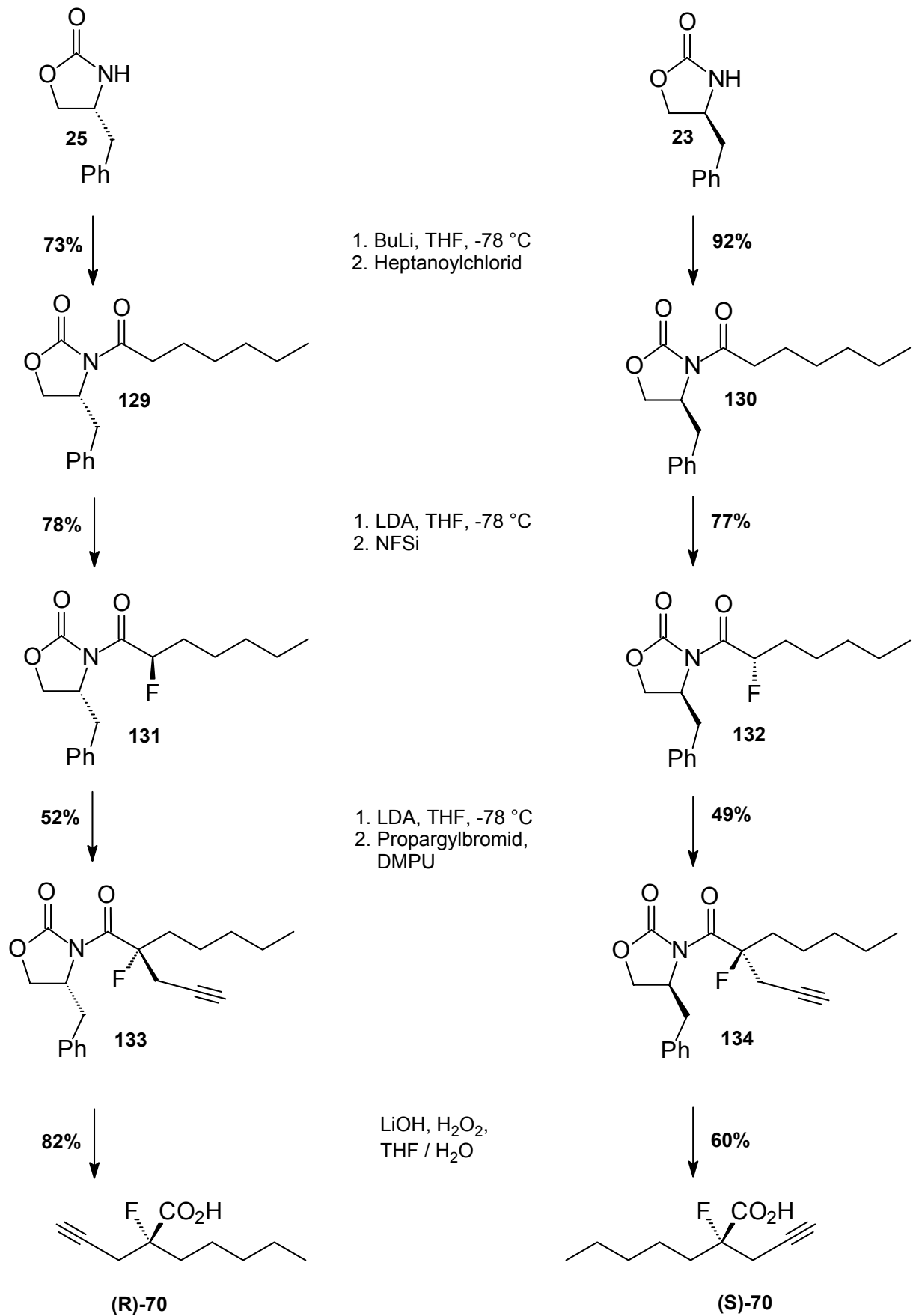
welches in situ aus Wasserstoffperoxid und Lithiumhydroxid gebildet wird und man erhält die Säuren in einer Ausbeute von 98 % ((**R**)-71) bzw. 75 % ((**S**)-71).

3.3.2 Synthese von (**R**)- und (**S**)-2-Fluor-2-(2-propinyl)-heptansäure ((**R**)-70, (**S**)-70)

Die Darstellung von (**R**)-70 und (**S**)-70 gelingt auf die gleiche Art und Weise (Schema 23) unter Verwendung von Heptanoylchlorid und Propargylbromid in Gesamtausbeuten von 24% bzw. 21%.



Schema 22: Synthese von (R) und (S)-2-Fluor-2-propyl-4-hexinsäure ((R)-71, (S)-71)



Schema 23: Synthese von (R)- und (S)-2-(2-Propinyl)-heptansäure ((R)-70, (S)-70)

Die hier beschriebene Synthese ermöglicht zum ersten Mal die Darstellung enantiomerenreiner, α -fluorierter VPA-Derivate. Aufgrund der unbestreitbaren Unterschiede in der biologischen Wirksamkeit zueinander enantiomerer Substanzen ist es von großem Interesse, pharmakologisch interessante Verbindungen enantiomerenrein darzustellen. Fluorierte VPA-Derivate stellen wichtige Ausgangssubstanzen für die Synthese antikonvulsiv wirksamer Amide und Hydroxamsäuren dar. Die hier entwickelte Methode erlaubt es nun, diese Substanzen in enantiomerenreiner Form darzustellen und auf ihre pharmakologische Wirksamkeit zu testen.

3.3.3 Absolute Konfiguration der fluorierten Säuren

Um die absolute Stereochemie der neu synthetisierten Fluorderivate sicherzustellen standen weder Vergleichssubstanzen noch Drehwerte zur Verfügung. In der Literatur gibt es jedoch unterschiedliche Beispiele für diastereoselektive Fluorierungen mit chiralen Oxazolidinonen als Auxiliar^{64;86-88;91}. Es ist bekannt, daß Elektrophile chirale Oxazolidinon-Enolate von der sterisch weniger gehinderten Seite angreifen^{64;92} (Abbildung 9).

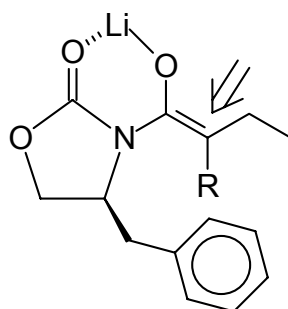
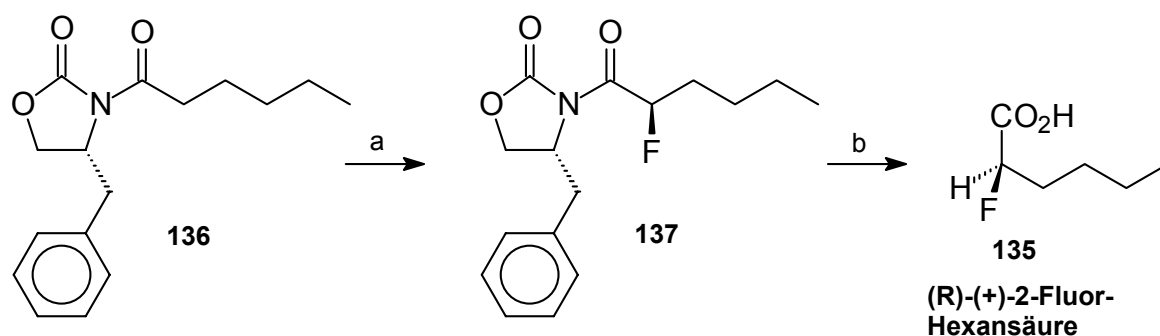


Abbildung 9: Der elektrophile Angriff auf chirale Oxazolidinon-Enolate erfolgt von der sterisch weniger gehinderten Seite.

Um zu zeigen, daß auch die hier verwendeten 4-Benzyl-Oxazolidinone durch NFSi von der sterisch weniger gehinderten Seite angegriffen werden, wurden (*R*)-4-Benzyl-Oxazolidinon (**25**) und NFSi für die Synthese der aus der Literatur bekannten (*R*)-2-Fluor-Hexansäure (**135**) herangezogen. Oxazolidinon **136** wurde mit NFSi fluoriert und anschließend das Auxiliar abgespalten. Die resultierende Säure mit

einem ee -Wert von 92.5 % zeigt einen positiven Drehwert. Ein Vergleich mit dem aus der Literatur bekannten Drehwert bestätigt die absolute Konfiguration als (*R*)-Konfiguration.



Schema 24: Konfigurationsbeweis

Es wurde also gezeigt, daß NFSi Imin-Enolate von der sterisch weniger gehinderten Seite angreift. Man kann davon ausgehen, daß die gleiche Diastereoselektivität auch für die im Rahmen dieser Arbeit hergestellten Verbindungen **125**, **126**, **131** und **132** gilt, denen somit die absoluten Konfigurationen (*4R*, *2'R*), (*4S*, *2'S*), (*4R*, *2'R*) und (*4S*, *2'S*) zugewiesen wurden (Abbildung 10).

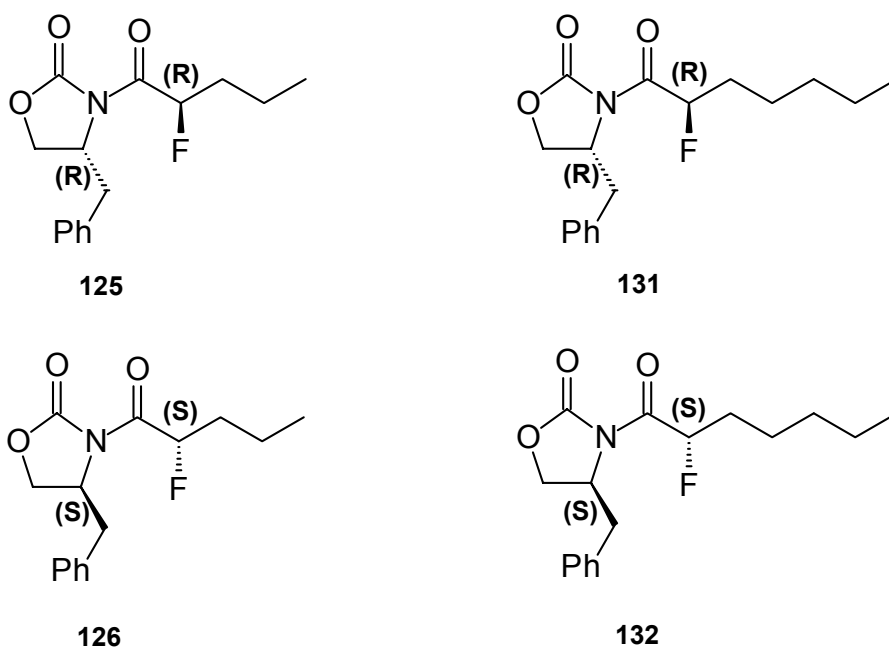


Abbildung 10: Absolute Konfiguration der fluorierten Imide

Aus der Literatur ist bekannt, daß auch die Alkylierung fluorierter Imide diastereoselektiv von der sterisch weniger stark abgeschirmten Seite erfolgt⁹¹. Ähnlich wie bei der Fluorierung begünstigt die Enolat-Geometrie einem Angriff des Alkylierungsmittels von der sterisch weniger gehinderten Seite. Die Alkylierung der Verbindungen **125**, **126**, **131** und **132** führt daher zu den Verbindungen **127**, **128**, **133** und **134**, denen die absolute Konfigurationen (4*R*, 2'*R*), (4*S*, 2'*S*), (4*R*, 2'*R*) und (4*S*, 2'*S*) zugeordnet wurden (Abbildung 11).

Da die Abspaltung des Auxiliars racemisierungsfrei erfolgt und die Konfiguration der Stereozentren erhalten bleibt werden den resultierenden Säuren die entsprechenden absoluten Konfigurationen zugewiesen.

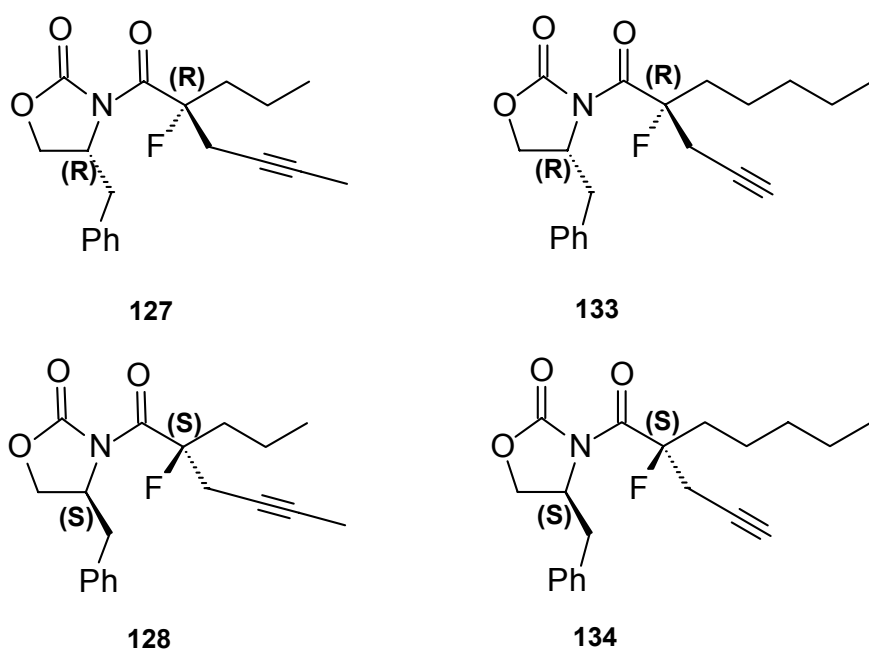


Abbildung 11: Absolute Konfiguration der alkylierten Imide **125**, **126**, **131** und **132**.

3.4 Bestimmung der Diastereomerenreinheit

Die Diastereomerenreinheit der im Rahmen dieser Arbeit dargestellten diastereomeren Verbindungen konnten gaschromatographisch bestimmt werden. Alle Camphersultam-Derivate erreichten nach Umkristallisation *de*-Werte von mehr als 98% (Abbildung 12). Die Diastereomerenüberschüsse, die bei der Fluorierung und Alkylierung der Oxazolidinon-Derivate erhalten wurden sind in Tabelle 3 dargestellt. Die für die Fluorierung erreichten Diastereomerenüberschüsse (*de*) weisen Werte $\geq 90\%$ auf. Die bei der Alkylierung erreichten *de*-Werte liegen zwischen 88 % und 98 % und entsprechen den für die Alkylierung von (*S*)- und (*R*)-4-Benzyl-Oxazolidinon-Derivaten erreichten Diastereomerenüberschüssen⁹³.

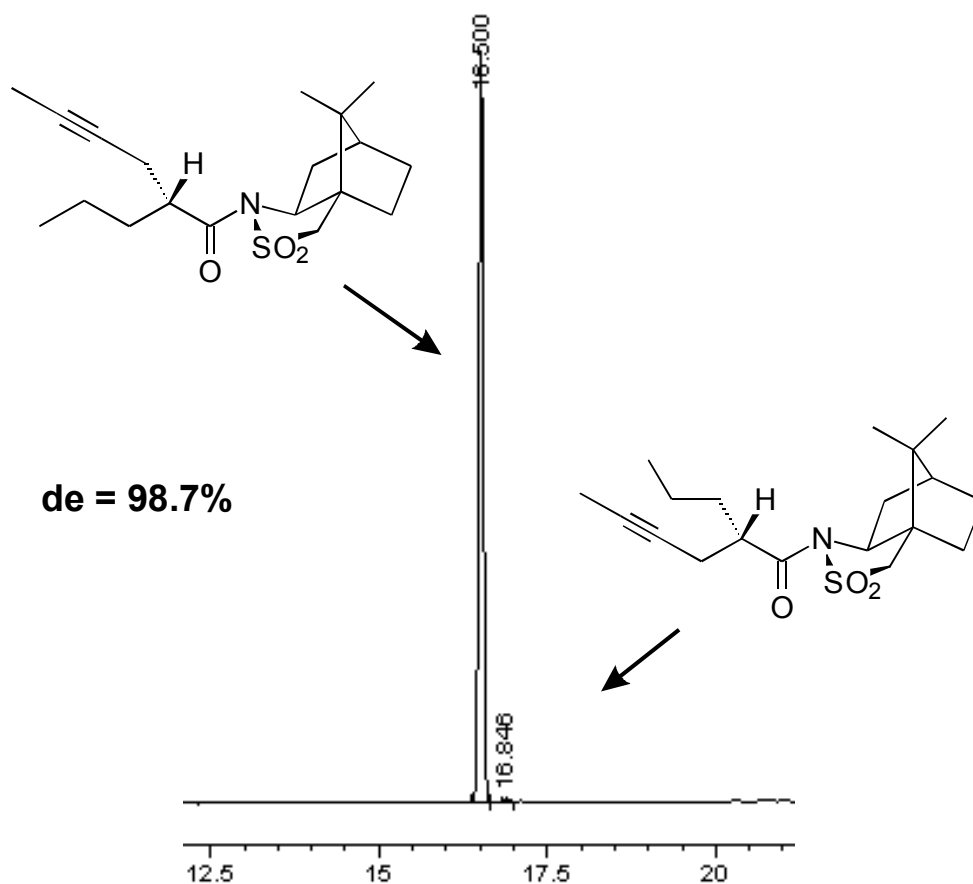
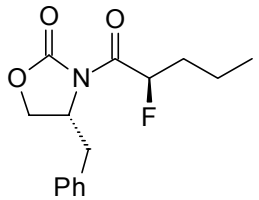
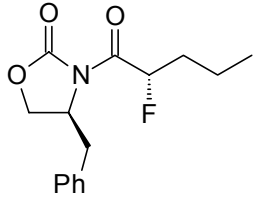
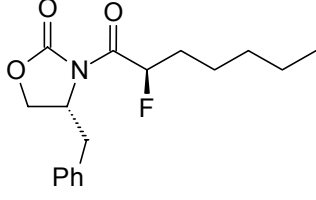
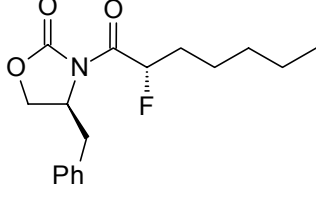
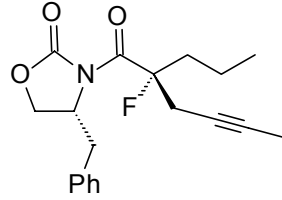
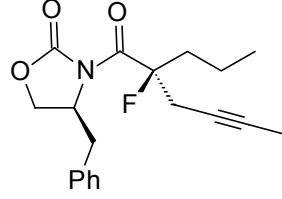
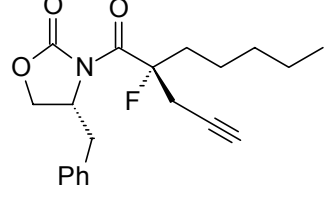
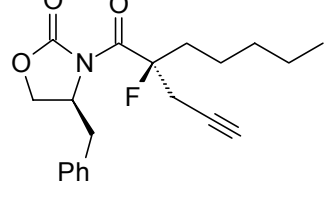


Abbildung 12: Ausschnitt aus dem Chromatogramm zur Bestimmung der Diastereomeren-Reinheit von Verbindung 92

Tabelle 3: Diastereomenüberschüsse für die Fluorierung und Alkylierung der Oxazolidinon-Derivate

Fluorierung		
Substanz	Struktur	de [%]
125		91.0
126		90.0
131		95.6
132		98.6

Alkylierung		
Substanz	Struktur	de [%]
127		90.1
128		87.9
133		97.9
134		94.3

3.5 Bestimmung der Enantiomerenreinheit

Der Enantiomerenüberschuß (*ee*) der im Rahmen dieser Arbeit synthetisierten Säuren wurde, wie bei Hauck *et al.*^{36;59} beschrieben, nach Derivatisierung mit einem chiralen Amin aus dem Verhältnis der diastereomeren Amide (Schema 25) gaschromatographisch ermittelt. Als Derivatisierungsreagenzien dienten hierbei (*S*)-Methyl-Benzylamin (MBA, **99**) bzw. (*S*)-1-(1-Naphthyl)-ethylamin (NEA, **94**). (*R*)- und (*S*)-2-Propyl-4-hexinsäure ((*R*)-**14**, (*S*)-**14**) sowie (*R*)- und (*S*)-2-Fluor-2-Propyl-4-hexinsäure ((*R*)-**71**, (*S*)-**71**) wurden mit (*S*)-1-(1-Naphthyl)-ethylamin (**94**) umgesetzt (Tabelle 4). Für alle anderen Substanzen erwiesen sich die (*S*)-Methyl-Benzylamide als geeignete Derivate für die gaschromatographische Bestimmung der Enantiomerenreinheit. Die ermittelten Enantiomerenüberschüsse sind in Tabelle 4 zusammengefasst.

Schema 25: Derivatisierung zur Bestimmung des Enantiomerenüberschusses

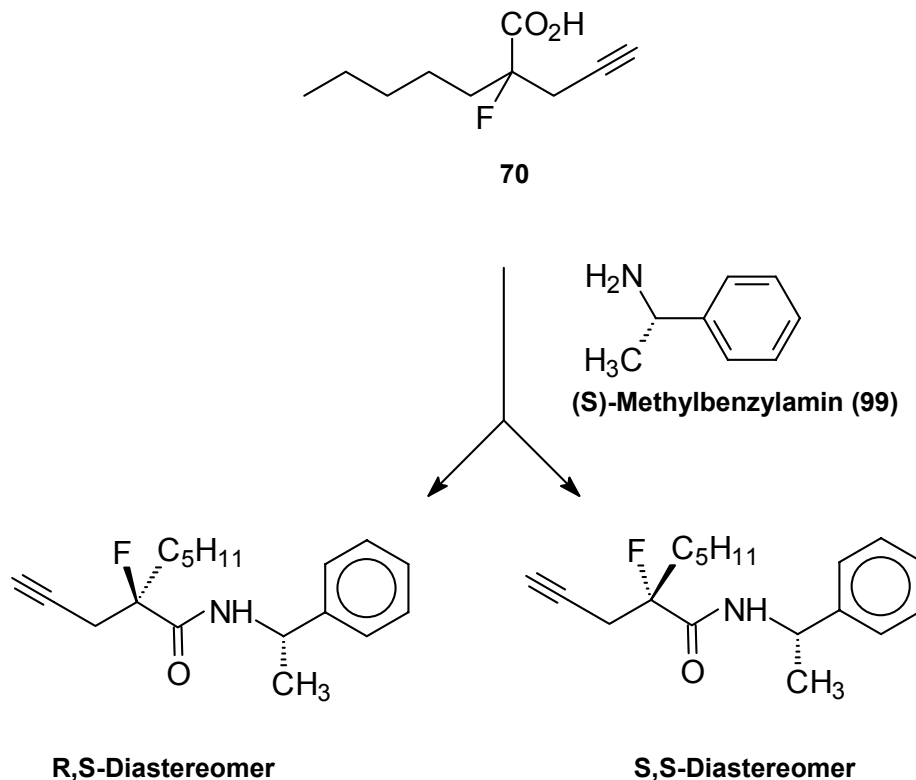
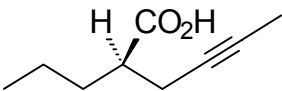
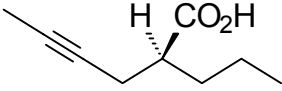
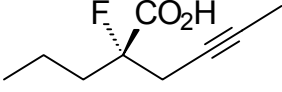
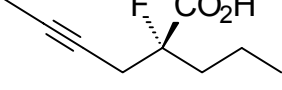
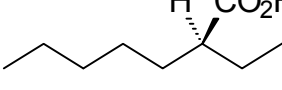
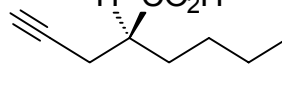
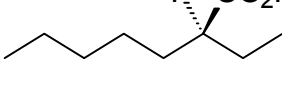
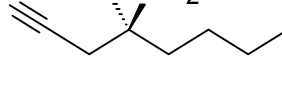
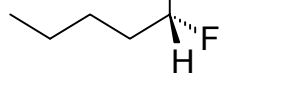
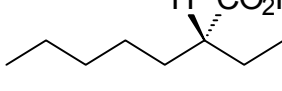


Tabelle 4: Bestimmung der Enantiomerenreinheit

Substanz	Derivatisierungsreagenz	Retentionszeit [min]	ee [%]	
	(R)-14	NEA	16.40	>98
	(S)-14	NEA	16.62	>98
	(S)-71	NEA	15.65	91
	(R)-71	NEA	15.51	91
	(R)-2	MBA	9.53	94
	(S)-2	MBA	9.68	96
	(S)-70	MBA	8.35	93
	(R)-70	MBA	8.72	96
	(R)-135	NEA	11.96	93
	(R)-33	MBA	9.29	90

Generell zeigte sich, daß die Säuren, die mit Hilfe von Camphersultam als chiraalem Auxiliar synthetisiert wurden, einen größeren Enantiomerenüberschuß aufweisen. Da die Oxazolidinonderivate im Gegensatz zu den Camphersultamderivaten auf der Stufe der Diastereomeren nicht durch Umkristallisation gereinigt wurden, sind die

schlechteren Enantiomerenüberschüsse nicht auf eine Racemisierung während der Abspaltung des Auxiliars zurückzuführen, sondern in der geringeren Diastereomeren-Reinheit der Ausgangsverbindungen zu suchen. Im Vergleich zur herkömmlichen Synthese ist die Enantiomerenreinheit der Verbindungen **(R)-14** und **(S)-14** nochmal auf Werte größer 98% verbessert worden. Die aus dieser Methode resultierenden Säuren enthalten folglich nur weniger als 1% des zweiten Enantiomers.

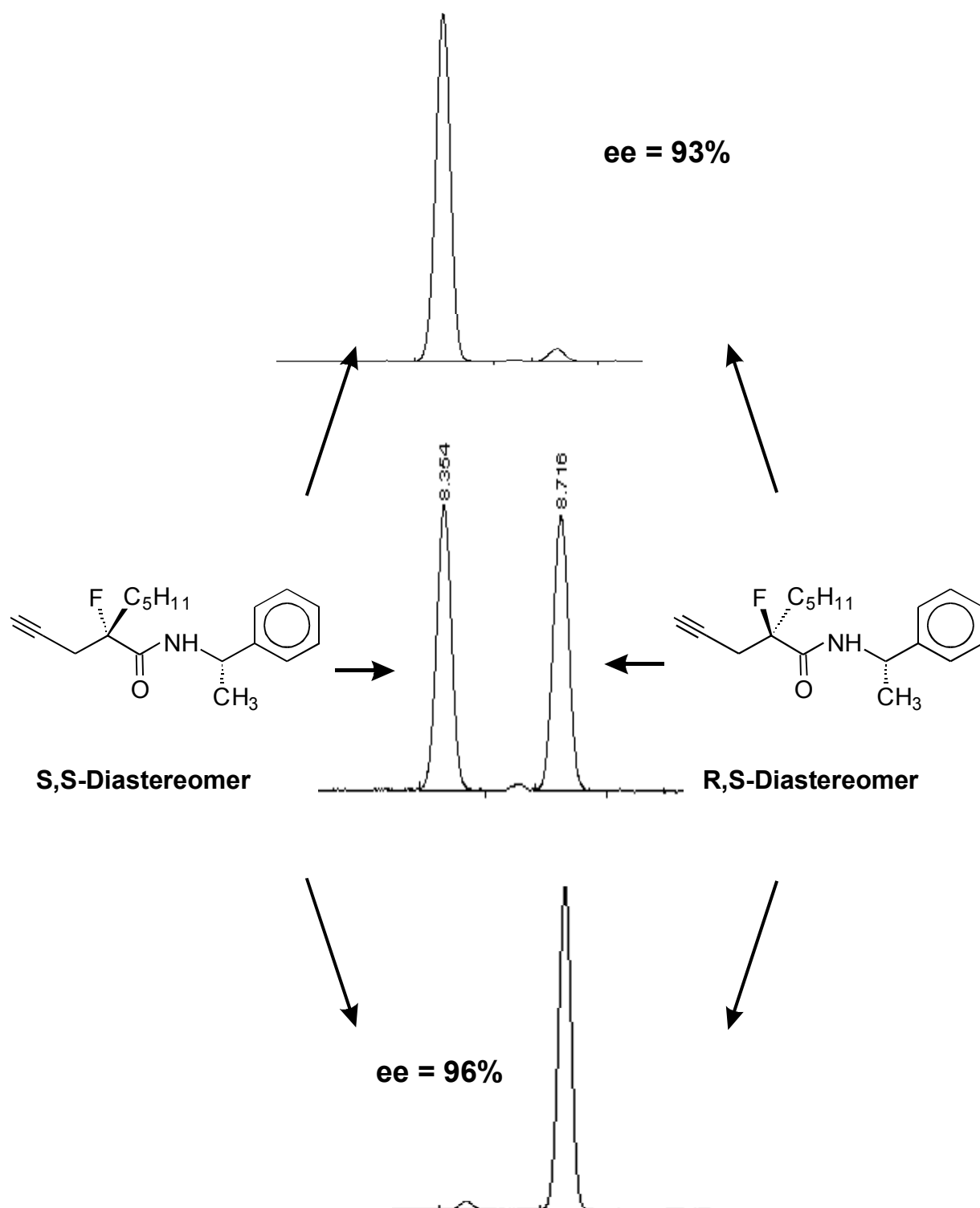


Abbildung 13: Gaschromatographische Bestimmung der Enantiomerenreinheit nach Derivatisierung mit MBA 99.

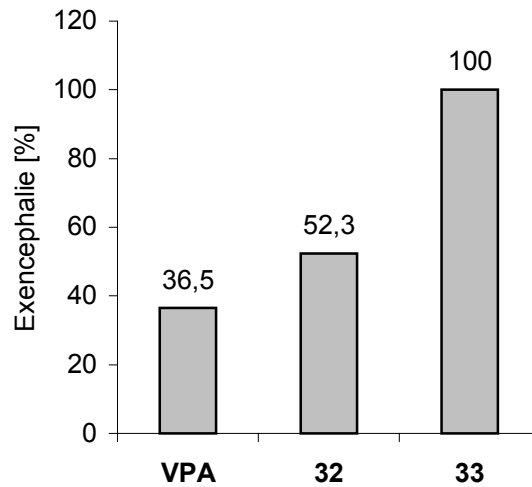
4 Teratogene, antikonvulsive und neurotoxische Aktivität der dargestellten Verbindungen

Ein Teil der in dieser Arbeit dargestellten Verbindungen wurden von J. Volland, K. Hoffman und M. Radatz im Rahmen ihrer Promotion in der Zentrumsabteilung für Lebensmitteltoxikologie der Tierärztlichen Hochschule Hannover auf teratogene, antikonvulsive und neurotoxische Aktivität getestet. Die Ergebnisse dieser Studien sollen im Folgenden diskutiert werden.

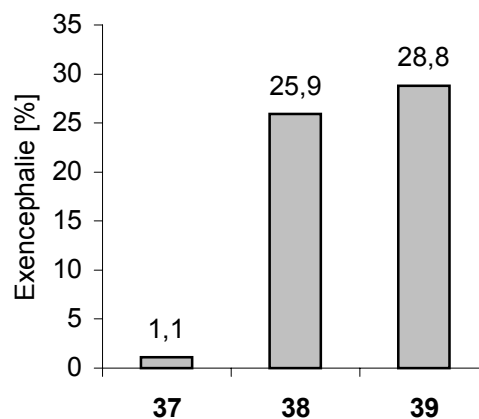
4.1 Teratologie der α - und β -verzweigte Säuren

Verschiedene β -verzweigte Valproinsäure-Derivate sind aus frühen Arbeiten zur antikonvulsiven Aktivität VPA-analoger Strukturen bekannt⁹⁴. Die bisher auf Teratogenität untersuchten, verzweigten Valproinsäure-Analoga waren jedoch ausnahmslos α -verzweigt. Daher wurden im Rahmen dieser Arbeit unterschiedliche β -verzweigte Säuren synthetisiert um auf Teratogenität getestet zu werden. Durch die zusätzliche Darstellung der konstitutionsisomeren α -verzweigten Verbindungen ist es möglich, den Einfluß der Verzweigung auf die Teratogenität der verschiedenen Verbindungen zu ermitteln. Die Darstellung der verschiedenen Homologe erlaubt darüber hinaus Untersuchungen zum Einfluß der Kettenlänge auf die Teratogenität dieser Valproinsäure-Derivate.

Die unterschiedlichen α - und β -verzweigten Säuren wurden in dem von Nau *et al.* beschriebenen Maus-Modell²⁷ auf ihre teratogene Potenz untersucht. Die Ergebnisse dieser Untersuchungen sind in Tabelle 5 und Tabelle 6 dargestellt. Es zeigte sich, daß neben den α - auch die β -verzweigten Säuren in Lage sind Exencephalien bei Mäusen zu induzieren.

Diagramm 1: Kettenverlängerung α -ver-zweigter Säuren (Dosis 3.0 mmol/kg)

Sowohl die Teratogenität der α - (Diagramm 1) als auch der β -verzweigten Säuren (Diagramm 2) steigt mit zunehmender Kettenlänge an. Dies stimmt mit vorhergehenden Untersuchungen zum Einfluß der Kettenlänge auf die Teratogenität ungesättigter VPA-analoger Verbindungen überein³⁰.

Diagramm 2: Kettenverlängerung β -ver-zweigter Säuren (Dosis 1.25 mmol/kg)

Ein Vergleich zwischen den zueinander konstitutionsisomeren Verbindungen **32** und **37** sowie den dazu analogen, ungesättigten Verbindungen **40** und **138**³⁰ zeigt, daß die β -verzweigten Säuren eine deutlich höhere Potenz besitzen als die entsprechenden α -verzweigten gesättigten Säuren.

Sowohl die gesättigten als auch die ungesättigten β -verzweigten Derivate sind jedoch deutlich weniger potent als die ungesättigten, kettenverlängerten 4-Yn-Derivate (Diagramm 3). Die β -verzweigten VPA-Analoga stellen somit eine neue Klasse teratogener Valproinsäure-Derivate dar, deren teratogene Potenz zwischen der der Muttersubstanz und der der bislang stärksten Teratogenen der VPA-Klasse liegt.

Diagramm 3: Vergleich der teratogenen Potenz unterschiedlicher C9-Säuren bei einer Dosis von 2.0 mmol/kg

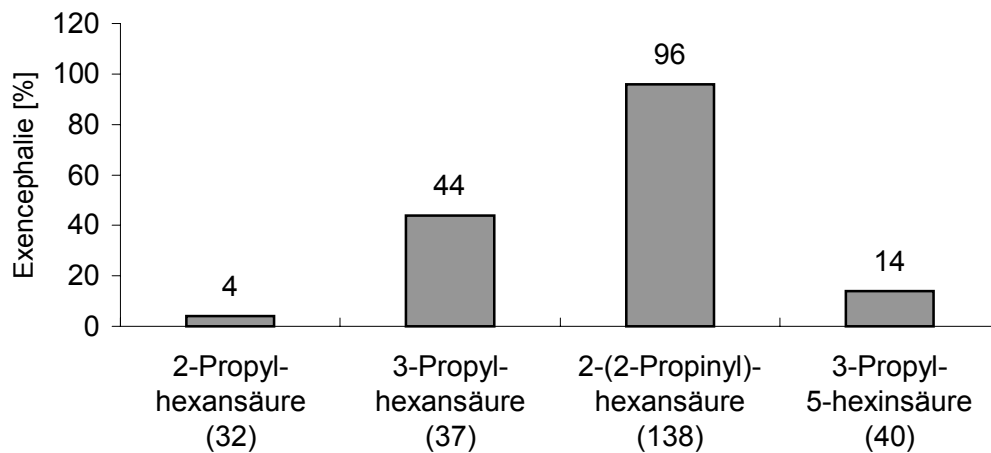
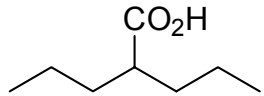
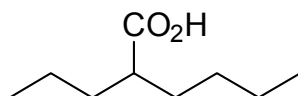
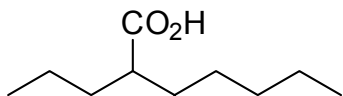
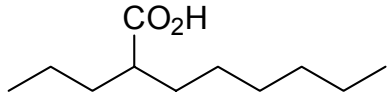


Tabelle 5: Exencephalieraten α -verzweigter VPA-Anloga

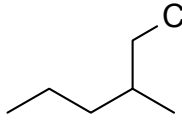
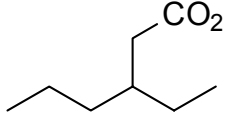
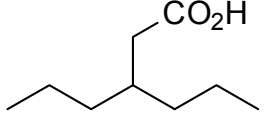
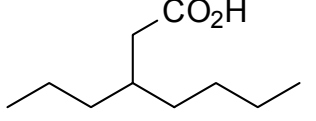
Name	Struktur	Dosis	Fetengewicht ^a	Zahl der Muttertiere	Zahl der lebenden Feten	Embryo-lethalitätsrate ^b	Exencephalierate ^c
		[mmol/kg]	[g]	[n]	[n]	[%]	[%]
1 (VPA)		3.0	1.09 ± 0.11	8	63	32°	36.5°
32		3.0	1.02 ± 0.17*	6	65	29°	52.3°
		2.0	1.13 ± 0.11	9	115	15	4.3
		1.25	1.18 ± 0.12*	8	109	8	1.0
33		3.0	0.98 ± 0.09*	3	12	54°	100°
		2.0	1.11 ± 0.13	6	71	24°	7.0
		1.25	1.22 ± 0.08*	6	74	5	1.4
34		2.0	1.08 ± 0.13	9	83	35°	54.2°
		1.25	1.21 ± 0.14*	5	49	25°	8.2

^a Mittelwert ± Standard-Abweichung ^b bezogen auf die Zahl aller Implantationsstellen^c bezogen auf die Zahl lebender Feten

* signifikant unterschiedliche zur Kontrolle (Tabelle 6) ($p < 0.05$, Tukey Test)

° signifikant unterschiedlich zur Kontrolle ($p < 0.05$, z-Test)

Tabelle 6: Exencephalieraten β -verzweigter VPA-Analoga

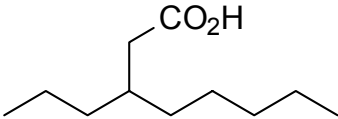
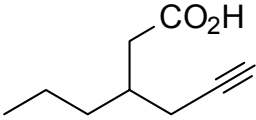
Name	Struktur	Dosis	Fetengewicht ^a	Zahl der Muttertiere	Zahl der lebenden Feten	Embryo-lethalitätsrate ^b	Exencephalie-rate ^c
		[mmol/kg]	[g]	[n]	[n]	[%]	[%]
35		3.0	1.14 ± 0.14	8	88	6	1.1
36		3.0	1.15 ± 0.14	7	81	12	4.9
37		1.25	1.11 ± 0.10	7	93	4	1.1
		2.0	0.97 ± 0.13*	6	52	20	44.2°
38		1.25	1.04 ± 0.14*	8	54	49°	25.9°
		1.5	0.73 ± 0.06*	6	6	95°	67°

^a Mittelwert ± Standard-Abweichung ^b bezogen auf die Zahl aller Implantationsstellen^c bezogen auf die Zahl lebender Feten

* signifikant unterschiedliche zur Kontrolle ($p < 0.05$, Tukey Test)

° signifikant unterschiedlich zur Kontrolle ($p < 0.05$, z-Test)

Tabelle 6 (Fortsetzung): Exencephalieraten β -verzweigter VPA-Analoga

Name	Struktur	Dosis	Fetengewicht ^a	Zahl der Muttertiere	Zahl der lebenden Feten	Embryo-lethalitätsrate ^b	Exencephalie-rate ^c
		[mmol/kg]	[g]	[n]	[n]	[%]	[%]
39		1.0	1.14 ± 0.12	7	99	3	0
		1.25	1.04 ± 0.15*	6	66	10	28.8°
40		1.0	1.06 ± 0.17	6	49	37	14.3
Kontrolle	NaCl	10 mg/kg	1.11 ± 0.11	6	71	8	0

^a Mittelwert ± Standard-Abweichung

^b bezogen auf die Zahl aller Implantationsstellen

^c bezogen auf die Zahl lebender Feten

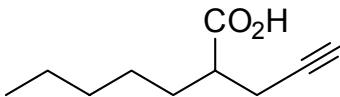
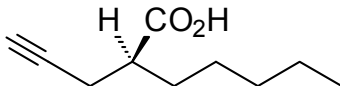
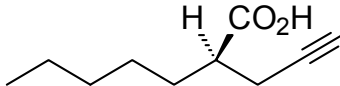
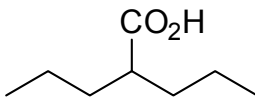
* signifikant unterschiedlich zur Kontrolle ($p < 0.05$, Tukey Test)

° signifikant unterschiedlich zur Kontrolle ($p < 0.05$, z-Test)

4.2 Teratologie von Pentyl-4-yn-VPA (2)

Aufgrund ihrer neuroprotektiven Eigenschaften stellt **2** eine sehr interessante Verbindung dar. Für **2** gibt es bisher nur Untersuchungen zur Teratogenität des Racemats³⁰. Die in dieser Arbeit erstmals synthetisierten Enantiomeren wurden umfangreichen teratologischen Studien unterworfen. In Tabelle 8 sind die Ergebnisse der teratologischen Untersuchungen bei einer Dosis von 1.0 und 0.625 mmol/kg wiedergegeben. Es wurde gezeigt, daß sich die teratogene Potenz der Enantiomeren deutlich unterscheidet. Eine Auswertung der Dosis-Wirkungs-Kurven nach dem Verfahren von Litchfield und Wilcoxon⁹⁵ ermöglicht die Berechnung der effektiven Dosis bei der 50% aller Feten eine Exencephalie aufweisen (ED_{50}). Ein Vergleich der ED_{50} -Werte für die Enantiomere und das Racemat (Tabelle 7) zeigt, daß die teratogene Wirkung stereoselektiv ist. (**S**)-**2** ist mehr als viermal so potent wie das entsprechende Enantiomer (**R**)-**2**. Das Racemat zeigt dementsprechend einen ED_{50} -Wert, der zwischen den Werten der Enantiomere liegt.

Tabelle 7: Aus teratologischen Studien ermittelte ED_{50} -Werte

Verbindung	Struktur	ED_{50}^a [mmol/kg]	Relative Wirkstärke
2		0.95	3.3
(S)- 2		0.72*	4.4
(R)- 2		3.11*	0.98
VPA (1)		3.19	1.0

^a Berechnung nach Litchfield und Wilcoxon⁹⁵

* signifikant unterschiedlich zu Racemat **2** ($P < 0.05$)

(*R*)-Pentyl-4-yn-VPA (**R**)-**2** zeigt ein überraschend hohes teratogenes Potential vergleichbar mit der Teratogenität von VPA. Nach Pfeifer ist der Unterschied in der Aktivität der zueinander enantiomerer Substanzen um so größer, je höher die spezifische Aktivität des Racemats ist⁹⁶. Obwohl Pentyl-4-yn-VPA eines der stärksten Teratogene der VPA-Reihe ist, unterscheidet sich die Teratogenität der Enantiomere jedoch nur um den Faktor 4.4 (Tabelle 7). Im Vergleich dazu unterscheiden sich z.B. die Enantiomere von 4-Yn-VPA um den Faktor 8³⁶.

(*R*)-Pentyl-4-yn-VPA hat einen *ee*-Wert von 94% d.h. es enthält 4% des (*S*)-Enantiomers. Bei einer Dosis von 3.11 mmol/kg (ED₅₀) sind das 0.12 mmol/kg (*S*)-Pentyl-4-yn-VPA. Diese Dosis ist nicht teratogen und kann daher nicht für die Teratogenität des (*R*)-Enantiomers verantwortlich sein.

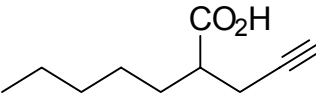
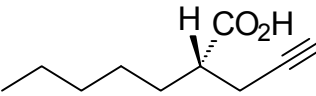
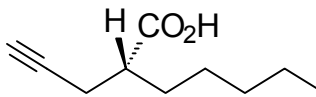
Der Grund für die Nichtanwendbarkeit der Pfeiferschen Regel ist daher eher in der chemischen Struktur des Moleküls zu suchen. Pentyl-4-yn-VPA **2** ist ein Molekül mit einer relativ langen, flexiblen Seitenkette. Flexible Verbindungen sind in der Lage, ihre Konformation wesentlich besser an den Rezeptor anzupassen als starre Moleküle. Man kann deshalb annehmen, daß die Unterschiede zwischen den Enantiomeren einer flexiblen Verbindung geringer sind als für die Antipoden einer starren Verbindung⁹⁷.

Die Teratogenität der Verbindung **2** ist stereoselektiv. Diese Stereoselektivität kann prinzipiell zwei verschiedene Ursachen haben. Zum einen könnte eine stereoselektive Pharmakokinetik dafür verantwortlich sein, daß die Enantiomere den Embryo in unterschiedlichen Konzentrationen erreichen. Zum anderen könnten aber auch Unterschiede in der intrinsischen Aktivität der Enantiomeren zur Stereoselektivität der Teratogenität geführt haben. Für die Enantiomere verschiedener VPA-Derivate wurde eine intrinsische stereoselektive Teratogenität nachgewiesen^{28;37;38}. Man würde daher erwarten, daß dies auch für die Enantiomere des Pentyl-4-yn-VPA gilt. Bei rein intrinsischer stereoselektiver Wirkung müßte jedoch das Racemat **2** einen ED₅₀-Wert um 2 mmol/kg aufweisen und damit genau zwischen den Werten für die beiden Enantiomere liegen. Da dies nicht der Fall, ist kann vermutet werden, daß auch pharmakokinetische Effekte die Teratogenität der Enantiomere beeinflussen. Unterschiede in der Pharmakokinetik der Enantiomere konnten z.B. für 5-Me-4-yn-VPA **14** nachgewiesen werden. (*S*)-5-Me-4-yn-VPA (**S**)-**14** wird deutlich langsamer abgebaut als das entsprechende *R*-Enantiomer³⁹. Während (*R*)-5-Me-4-yn-VPA (**R**)-**14** und das Racemat keine oder nur sehr geringe

Teratogenität im Exencephalie-Modell aufweisen, induzierte (S)-5-Me-4-yn-VPA (**S**)-**14** bei einer Dosis von 3.0 mmol/kg 35% Exencephalie³⁹.

Unterschiede sowohl in der Pharmakokinetik als auch in der intrinsischen Aktivität der Enantiomeren von **2** könnten daher eine Erklärung für die Unterschiede der verschiedenen ED₅₀-Dosen sein. Untersuchungen zur maternalen und diaplazentaren Pharmakokinetik könnten hierüber weitergehend Aufschluß geben.

Tabelle 8: Ergebnisse der Studien zur teratogenen Wirkung der Verbindungen 2, (S)-2, (R)-2

Verbindung	Struktur	Dosis	Fetengewicht ^a	Zahl der Muttertiere	Zahl der lebenden Feten	Embryo-lethalitätsrate ^b	Exencephalie-rate ^c
		[mmol/kg]	[g]	[n]	[n]	[%]	[%]
2		0.625	1.13 ± 0.12	8	101	4	7.9°
		1.0	1.04 ± 0.14*	6	64	21°	64°
(S)-2		0.625	1.02 ± 0.12*	8	85	22°	50.6°
		1.0	1.00 ± 0.13*	6	56	26°	69.6°
(R)-2		0.625	1.17 ± 0.12*	9	104	10	0
		1.0	1.15 ± 0.09	8	95	8	2
Kontrolle	NaCl	10 mg/kg	1.11 ± 0.11	6	71	8	0

^a Mittelwert ± Standard-Abweichung ^b bezogen auf die Zahl aller Implantationsstellen^c bezogen auf die Zahl lebender Feten

* signifikant unterschiedliche zur Kontrolle (p < 0.05, Tukey Test)

° signifikant unterschiedlich zur Kontrolle (p < 0.05, z-Test)

4.3 Teratologie der fluorierten Analoga

Der Austausch von Wasserstoff gegen Fluor innerhalb eines Moleküls führt in der Regel zu einer wesentlichen Modifizierung der physikalischen, chemischen und biologischen Eigenschaften einer Substanz⁹⁸. Fluor hat einen sehr kleinen van-der-Waals Radius (1.35 Å), der dem Radius von Wasserstoff sehr nahe kommt (1.20 Å). Die sterischen Verhältnissen innerhalb eines Moleküls ändern sich daher durch den Austausch von Wasserstoff gegen Fluor nur wenig. Aufgrund der hohen Elektronegativität (4.0) beeinflusst Fluor jedoch die Elektronenverteilung innerhalb einer Substanz zum Teil ganz erheblich. So führt der Austausch des α -Wasserstoffs von Valproinsäure gegen Fluor (\rightarrow 2-Fluor-VPA **8**) zu einer deutlichen Zunahme der Acidität des Moleküls. Der pK_a -Wert sinkt um mehr als eine pH-Einheit von 4.80 auf 3.55⁶³.

Fluorierung führt darüber hinaus häufig zu einem veränderten Metabolismus einer Substanz. α -Fluor-VPA **8** ist der β -Oxidation nicht zugänglich da sie im Gegensatz zur VPA keine Acyl-CoA Thioester bildet, die das erste Zwischenprodukt im Mechanismus der β -Oxidation darstellen⁹⁹. Die durch β -Oxidation gebildeten Metabolite der Valproinsäure stehen im Verdacht für die in einigen Fällen auftretenden schweren Leberschädigungen verantwortlich zu sein^{100;101}. α -fluorierte VPA-Derivate gelten daher als nicht hepatotoxisch⁶².

Ein Austausch des zur Carboxyfunktion α -ständigen Wasserstoffs gegen Fluor führte bei den bisher bekannten Derivaten zum Verlust der Teratogenität³³. Es fehlen jedoch Untersuchungen zur Teratogenität fluorierter Analoga der hochpotenten ungesättigten VPA-Derivate. Um die Rolle des α -ständigen Fluor-Atoms auf die Teratogenität näher zu untersuchen wurden deshalb die beiden α -fluorierte, ungesättigten Analoga **69** und **70** sowie die Enantiomere (**R**)-**70** und (**S**)-**70** synthetisiert.

Erste Ergebnisse zur Teratogenität des Fluor-Derivats **70** und seiner Enantiomere sind in Tabelle 9 wiedergegeben. Bei einer Dosis von 1.0 mmol/kg zeigten die fluorierten Verbindungen keinerlei teratogene Effekte. Auch das Fetengewicht und die Embryoletalität werden durch diese Verbindungen nicht beeinträchtigt. Fluorierung in α -Position führt zu einem vollständigen Verlust der Teratogenität. Selbst (**R**)-**70**, dessen Muttersubstanz (S)-Pentyl-4-yn-VPA (**S**)-**2** bei einer Dosis von

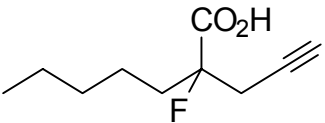
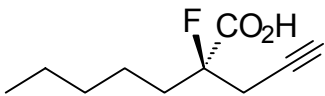
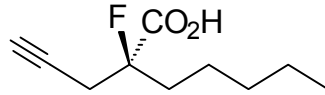
1 mmol/kg zu einer Exencephalie-Rate von 69.6% führt (Tabelle 8), wirkt in dieser Dosis nicht teratogen.

Die Ergebnisse der teratologischen Studien lassen eine wichtige Rolle des zur Carboxy-Funktion α -ständigen Wasserstoffatom im Mechanismus der Teratogenese vermuten. So ist bis heute kein teratogenes Valproinsäure-Derivat ohne α -Wasserstoff bekannt. Da der Austausch von Wasserstoff gegen das ähnlich kleine Fluor zu einem Verlust der Teratogenität führt, können sterische Effekte ausgeschlossen werden. Allerdings wird durch den Austausch des positiv polarisierten Wasserstoffs durch das stark elektronenziehende Fluor-Atom die Elektronenverteilung innerhalb des Moleküls verändert. Es kommt zu einer Umkehr des elektrostatischen Potentials in der Umgebung des Fluor-Atoms, die dafür verantwortlich sein könnte, daß fluorierte Analoga nicht mehr mit dem hypothetischen Rezeptor interagieren.

Ein andere Erklärung könnte eine Deprotonierung als Schlüsselschritt im teratogenen Mechanismus der Valproinsäure sein. Enzymatische Deprotonierungen sind von verschiedenen Klassen von Enzymen bekannt. Dazu gehören z.B. Enolasen¹⁰², Fumarasen¹⁰³ oder verschiedene an der mitochondrialen β -Oxidation beteiligte Enzyme¹⁰⁴.

Um diese Hypothesen zu erhärten müßte jedoch zuerst geklärt werden, ob und in welchen Dosen die α -fluorierten Valproinsäure-Derivate die Blut-Pazenta-Schranke überwinden. Da für 2-Fluor-VPA **8** ein verlangsamter Übergang ins Hirn nachgewiesen wurde⁶³ kann nicht ausgeschlossen werden, daß der Verlust der Teratogenität α -fluorierten Valproinsäure-Analoga auf eine im Vergleich zu den nicht fluorierten Substanzen verringerten Exposition des Embryos zurückzuführen ist.

Tabelle 9: Ergebnisse der Studien zur Teratologie der fluorinierten Verbindungen 70, (R)-70 und (S)-70

Substanz	Struktur	Dosis	Fetengewicht ^a	Zahl der Muttertiere	Zahl der lebenden Feten	Embryo-lethalitätsrate ^b	Exencephalie-rate ^c
		[mmol/kg]	[g]	[n]	[n]	[%]	[%]
70		1.0	1.26 ± 0.11	7	83	6	0
(R)-70		1.0	1.26 ± 0.10	9	99	9	0
(S)-70		1.0	1.20 ± 0.10	4	56	5	0
Kontrolle	NaCl	10 mg/kg	1.26 ± 0.12	8	96	13	0

^a Mittelwert ± Standard-Abweichung

^b bezogen auf die Zahl aller Implantationsstellen

^c bezogen auf die Zahl lebender Feten

* signifikant unterschiedliche zur Kontrolle ($p < 0.05$, Tukey Test)

4.4 Hydroxamsäuren

4.4.1 Teratologische Studien

VPA-Hydroxamsäure ist aus der Literatur bekannt⁵⁰, wurde aber noch nicht auf ihre teratogene Potenz untersucht. Alle anderen Hydroxamsäuren wurden hier zum ersten Mal synthetisiert und über das teratogene Potential dieser Substanzen ist nichts bekannt. Die Teratogenität der verschiedenen Hydroxamsäuren wurde deshalb im Exencephalie-Modell ermittelt. Da die Hydroxamsäuren in Wasser nicht löslich sind, wurden sie nicht in wäßriger Lösung sondern als Lösung in Cremophor EL (25% in Wasser) verabreicht.

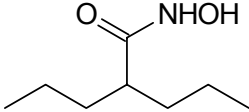
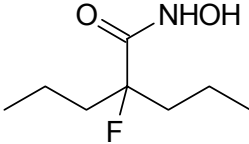
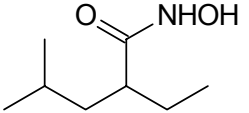
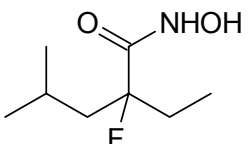
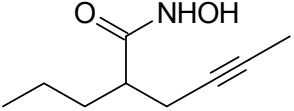
Es zeigte sich, daß die Hydroxamsäuren **15** und **78 - 81** bei einer Dosis von 3 mmol/kg keine Exencephalien induzieren (Tabelle 10). Im Vergleich dazu führt VPA bei dieser Dosis bereits zu einer Exencephalierate von 38.5 %. Verbindung **82** war zu toxisch, um bei 3 mmol/kg getestet zu werden. Bei einer Dosis von 1.5 mmol/kg erhält man eine Exencephalie-Rate von 13.9 %. Verglichen mit VPA, die bei einer Dosis von 2.0 mmol/kg 6% Exencephalie induziert, zeigt Verbindung **82** also eine erhöhte teratogene Potenz.

Für einige aliphatische Hydroxamsäuren gibt es aus der Literatur bekannte teratologische Untersuchungen. So wurden unterschiedliche kurzkettige Hydroxamsäuren schon früh auf mögliche reproduktionstoxikologische Effekte untersucht¹⁰⁵. Es stellte sich heraus, daß sowohl Formhydroxamsäure als auch Acetohydroxamsäure bei relativ hohen Dosen (400 bzw. 100 mg/kg) teratogene Effekte (Gesichts- und Extremitätenmissbildungen) zeigten. Höhere Homologe wie Propion- oder Valerylhydroxamsäure wirkten jedoch nicht teratogen.

Von den hier untersuchten VPA-Hydroxamsäurederivate war lediglich Verbindung **82** in der Lage Exencephalie im Mausmodell zu induzieren. Vergleicht man jedoch die Ergebnisse der Hydroxamsäure mit denen ihrer Muttersubstanz **2** (Tabelle 10), zeigt sich, daß auch in diesem Fall die Modifikation der Carboxyfunktion zwar nicht zu einem Verlust wohl aber zu einer deutlichen Reduktion des teratogenen Potentials führt. Darüber hinaus kann nicht ausgeschlossen werden, daß die bei Verbindung **82** auftretende Teratogenität nicht auf die Hydroxamsäure selbst zurückzuführen ist sondern durch Metabolisierung dieser Substanz zur hochteratogene Säure **2**

entsteht. Es ist aus der Literatur zwar bekannt, daß VPA-Hydroxamsäure bei Hunden nicht zu Valproinsäure metabolisiert wird⁵⁰. Für andere Wirkstoffe mit Hydroxamsäurefunktion und in anderen Tiermodellen gilt dies jedoch nicht. So wurde z.B. für verschiedene kurzkettige aliphatische Hydroxamsäuren im Mausmodell ein reduktiver Metabolismus zum Amid mit anschließender Hydrolyse zur Säure nachgewiesen¹⁰⁶. Durch die bis jetzt durchgeführten Untersuchungen kann deshalb nicht geklärt werden, ob Verbindung **82** intrinsische teratogene Potenz besitzt oder ob die teratogene Potenz auf die korrespondierende Säure zurückzuführen ist. Weitergehende Untersuchungen zum Metabolismus dieser Substanz wären dafür notwendig.

Tabelle 10: Teratogenitätsdaten der Hydroxamsäuren

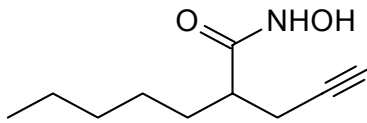
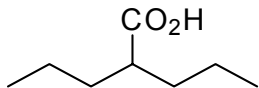
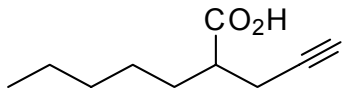
Verbindung	Struktur	Dosis [mmol/kg]	Feten- gewicht ^a [g]	Zahl der Muttertiere [n]	Zahl der lebenden Feten [n]	Embryo- lethalitätsrate ^b [%]	Exence- phalierate ^c [%]
15		3.0	1.11 ± 0.11	7	89	6	0
78		3.0	1.13 ± 0.15*	9	101	9	1
79		3.0	1.14 ± 0.11*	6	77	8	0
80		3.0	1.19 ± 0.09*	9	106	9	0
81		3.0	1.18 ± 0.11*	8	90	5	0

^a Mittelwert ± Standard-Abweichung ^b bezogen auf die Zahl aller Implantationsstellen^c bezogen auf die Zahl lebender Feten

* signifikant unterschiedliche zur Kontrolle (p < 0.05, Tukey Test)

° signifikant unterschiedlich zur Kontrolle (p < 0.05, z-Test)

Tabelle 10 (Fortsetzung): Teratogenitätsdaten der Hydroxamsäuren

Verbindung	Struktur	Dosis	Feten- gewicht ^a	Zahl der Muttertiere	Zahl der lebenden Feten	Embryo- lethalitätsrate ^b	Exence- phalierate ^c
		[mmol/kg]	[g]	[n]	[n]	[%]	[%]
82		1.25	1.10 ± 0.10	6	75	9	1.3
		1.5	1.09 ± 0.11	10	108	13	13.9°
VPA (1)		2.0	1.11 ± 0.10	7	67	18	6.0
		3.0	1.06 ± 0.11	8	91	20	38.5°
2		1.25	0.93 ± 0.13	8	67	36	80.6
Kontrolle	Cremophor	10 ml/kg	1.08 ± 0.10	15	185	11	0

^a Mittelwert ± Standard-Abweichung ^b bezogen auf die Zahl aller Implantationsstellen^c bezogen auf die Zahl lebender Feten

* signifikant unterschiedliche zur Kontrolle (p < 0.05, Tukey Test)

° signifikant unterschiedlich zur Kontrolle (p < 0.05, z-Test)

4.4.2 Antikonvulsive und neurotoxische Eigenschaften

Alle Hydroxamsäuren wurden auf ihre antikonvulsiven und neurotoxischen Eigenschaften untersucht (Tabelle 11). Das antikonvulsive Potential wurde durch den subkutanen Pentylentetrazol-Krampf-Test (PTZ-Test) ermittelt^{40;45}, die neurotoxische Wirkung im Rotorod-Toxizitätstest⁴⁶. Effektive Dosen der antikonvulsiven (ED_{50}) und neurotoxischen Aktivität (TD_{50}) wurden aus den Dosis-Wirkungskurven nach Litchfield und Wilcoxon ermittelt⁹⁵. Der protektive Index wird als Quotient aus TD_{50} und ED_{50} berechnet. Er ist ein Maß für die therapeutische Breite eines Pharmakons. Alle Verbindungen zeigen im PTZ-Test gute antikonvulsive Eigenschaften mit ED_{50} -Werten, die im Bereich der Valproinsäure oder deutlich niedriger liegen. Wie schon die Amide erwiesen sich aber auch die Hydroxamsäuren als relativ neurotoxisch. Die TD_{50} -Werte liegen deutlich über dem der VPA. Ermittelt man den protektiven Index (PI) als Maß für die therapeutische Sicherheit eines Pharmakons sticht 2-Fluor-VPA-Hydroxamsäure (2-Fluor-VPA-HS, **78**) aufgrund ihrer guten pharmakologischen Eigenschaften hervor. Mit einem protektiven Index von 4.3 zeigt diese Substanz ein noch deutlich besseres Ergebnis als das entsprechende 2-Fluor-Amid **16** (PI = 3.6). Ein Vergleich von 2-Fluor-VPA-HS **78** mit VPA (**1**), VPA-Hydroxamsäure (VPA-HS, **15**), Valpromid (VPD, **3**), und 2F-Valpromid (2F-VPD, **16**) zeigt, daß 2-Fluor-VPA-HS das beste Ergebnis von allen Amid-verwandeten Analoga zeigt.

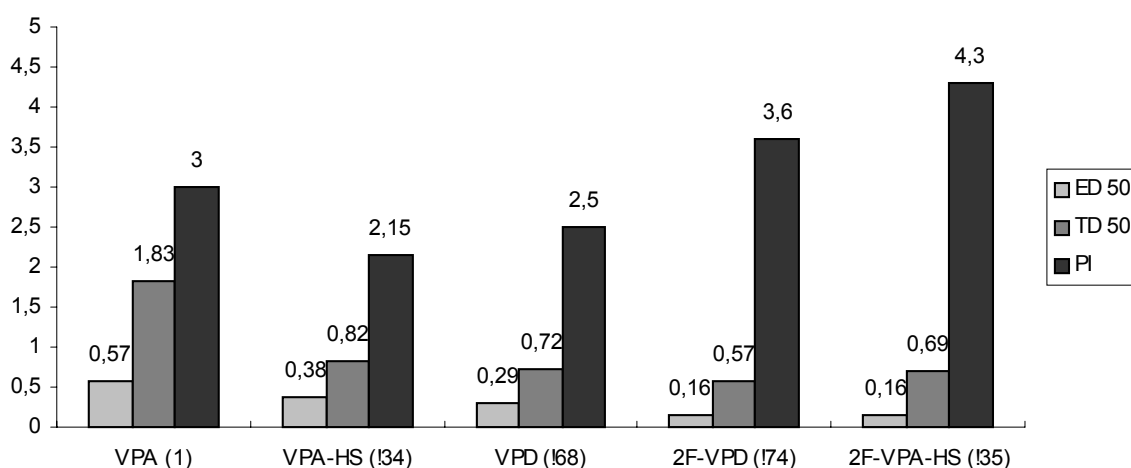


Diagramm 4: Vergleich unterschiedlicher Valproinsäure-Derivate

Eine Struktur-Aktivitäts-Beziehung läßt sich daraus allerdings nicht aufstellen. So führt die Einführung von Fluor in die α -Position bei VPA zu einer rapiden Abnahme der antikonvulsiven Potenz⁶³. Sowohl bei Valpromid als auch bei VPA-HS werden jedoch durch Fluorierung in Derivate mit deutlich erhöhter antikonvulsiver Wirkung überführt. Ein Grund hierfür könnte in den unterschiedlichen pharmakokinetischen Profilen der einzelnen Substanzen liegen. Für 2-Fluor-VPA **8** wurde eine im Vergleich mit VPA deutlich verlangsamte Aufnahme in das Gehirn beschrieben⁶³. Während VPA schon nach 15 min seine Maximalkonzentration im Hirn erreicht, benötigt 2-Fluor-VPA **8** hierfür 60 Minuten. Maximale antikonvulsive Aktivität ist deshalb erst 60 min nach Applikation der Substanz zu erwarten. Tang *et al.* modifizierten deshalb den PTZ-Test in der Weise, daß sie PTZ erst 45 min nach Applikation von 2-Fluor-VPA injizierten. Sie ermittelten auf diese Weise einen ED₅₀ - Wert von 1.70 mmol/kg für 2-Fluor-VPA **8**⁶³.

Ähnliche Untersuchungen gibt es für die anderen hier aufgeführten Verbindungen nicht. Sie unterscheiden sich jedoch teilweise wesentlich in ihrer Plasmakinetik. So wird VPA-HS ($t_{1/2} = 0.64$ h) bei Hunden deutlich schneller abgebaut als z.B. Valpromid ($t_{1/2} = 2.8$ h)⁵⁰. Es ist deshalb nicht auszuschließen, daß die einzelnen Substanzen aufgrund ihres pharmakokinetischen Profils das Hirn nicht in gleicher Wirkkonzentration erreichen. Das Vorhandensein sowohl einer neurotoxischen wie auch einer antikonvulsiven Wirkung weist jedoch darauf hin, daß alle hier aufgeführten Substanzen in der Lage sind die Blut-Hirn-Schranke zu überwinden. Die Lipophilie der unterschiedlichen Hydroxamsäuren variiert nur in einem relativ kleinen Bereich. (1.82 – 2.10) und eine Korrelation zwischen der Lipophilie der Substanzen und der antikonvulsiven Wirkung ist nicht zu erkennen (s. auch Kapitel 4.5). Wenn man davon ausgeht, daß die Substanzen aufgrund ihrer ähnlichen Lipophilie die Blut-Hirn-Schranke ähnlich gut passieren können¹, ergibt sich daraus, daß die unterschiedliche Aktivität der Hydroxamsäuren nicht auf Unterschiede in der Pharmakokinetik sondern auf intrinsische Unterschiede in der antikonvulsiven Wirkung zurückzuführen sind. Pharmakokinetische Untersuchungen zur Aufnahme der Hydroxamsäuren ins Gehirn könnten hierüber endgültig Aufschluß geben.

Tabelle 11: Antikonvulsive und neurotoxische Daten der Hydroxamsäuren

Verbindung	Struktur	ED ₅₀ ^a	TD ₅₀ ^a	PI ^b	cLogP ^c
		[mmol/kg]	[mmol/kg]		
15		0.38*	0.82*	2.15	2.10
78		0.16*	0.69*	4.3	1.91
79		0.59	1.29*	2.2	2.01
80		0.37*	1.0*	2.7	1.82
81		0.44*	1.41	3.2	1.95
82		0.54	0.87*	1.6	2.19
VPA (1)		0.57	1.83	3.2	2.58
16		0.16	0.57	3.6	1.79
3		0.29	0.72	2.5	1.93

^a Berechnung nach Litchfield und Wilcoxon⁹⁵

^b Protektiver Index (PI): TD₅₀ / ED₅₀

^c Berechneter Verteilungskoeffizient zwischen Oktanol und Wasser nach einer Methode von Crippen¹⁰⁷.

* signifikant unterschiedlich zu VPA (P < 0.05)

Mit den Hydroxamsäuren wurde eine vielversprechende Substanzklasse entdeckt, die durch weitere Untersuchungen zum antikonvulsiven Profil und zur Pharmakokinetik auf ihre Eignung als pharmakologischer Wirkstoffe getestet werden sollten. Insbesondere 2-F-VPA-HS **78** erwies sich als vielversprechende Substanz ohne teratogene Potenz mit einem vielversprechenden Verhältnis von erwünschter

(antikonvulsiver) und unerwünschter (neurotoxischer) Wirkung (PI = 4.4). 2-Fluor-VPA-HS hat darüber hinaus noch den Vorteil, daß selbst bei einem Metabolismus zur Säure kein teratogenes Risiko vorhanden ist, da 2-Fluor-VPA **8** ebenfalls nicht teratogen ist.

4.5 Quantitative Struktur-Aktivitäts-Beziehungen

Mit Hilfe mathematischer Modelle ist es möglich Struktur-Aktivitäts-Beziehungen quantitativ zu beschreiben und damit die Aktivität bisher noch nicht untersuchter Verbindungen vorherzusagen.

Grundlage für die Berechnung quantitativer Zusammenhänge zwischen chemischer Struktur und biologischer Wirkung ist die Annahme, daß die Unterschiede in den physikochemischen Eigenschaften der Substanzen für die relative Stärke ihrer Wechselwirkungen mit einem Makromolekül verantwortlich sind. Solche Wechselwirkungen tragen in erster Näherung additiv zur Affinität eines Wirkstoffs an seinem Rezeptor bei¹⁰⁸.

Die ersten Korrelationen für Struktur-Wirkungs-Beziehungen wurden von Hansch *et al.* beschrieben¹⁰⁹. Sie stellten eine Gleichung der Form

$$\log 1/C = -k_1 (\log P)^2 + k_2 \log P + k_3 x + k_4 y + \dots k$$

auf. In dieser Gleichung ist C eine molekulare Konzentration, die einen bestimmten biologischen Effekt hervorruft. Log P ist der Logarithmus des Oktanol/Wasser-Verteilungskoeffizienten P. x und y stehen für Terme, die die Abhängigkeit von weiteren physikochemischen Parametern wie Polarisierbarkeit, sterischen Parametern, Dipolmoment, Hammett-Konstante etc. beschreiben. Die Koeffizienten k_1 , k_2 , ..., und k werden mit der Methode der multiplen Regressionsanalyse ermittelt.

Für die Ermittlung quantitativer Beziehungen sind einfach aufgebaute Testsysteme von Vorteil, in denen die Wechselwirkung mit einem Rezeptor möglichst direkt gemessen wird. Geht man von komplexeren Systemen aus, sind neben der eigentlichen Wechselwirkung mit einem möglichen Rezeptor noch verschiedene andere Prozesse zu berücksichtigen. Für die im Tierversuch ermittelten Werte überlagern sich z.B. die Resorption, die Verteilung, das Überwinden der Blut-Hirn-Schranke bzw. der Placenta-Schranke und der weitere Transport zum Wirkort, der Metabolismus und die Ausscheidung mit der eigentlichen Wirkung am Rezeptor. Für jeden dieser Schritte gibt es im Prinzip eine eigene Struktur-Wirkungs-Beziehung. Eine sinnvolle quantitative Struktur-Aktivitäts-Beziehung erhält man deshalb aus diesen Daten nur dann, wenn einer dieser Prozesse z.B. der Durchtritt durch die Blut-Hirn-Schranke, die gesamte Struktur-Wirkungs-Beziehung dominiert¹⁰⁸.

Man findet verschiedene QSAR-Studien zur antikonvulsiven Wirkung Valproinsäure-analoger Substanzen in der Literatur^{42;43;110}. Beschrieben wird eine allgemeine Abhängigkeit der antikonvulsiven Wirkung von der Lipophilie^{43;110} bzw. von der Lipophilie und dem pK_a -Wert⁴². Da in die Beschreibung der antikonvulsiven Aktivität keine spezifischen Deskriptoren für die Molekülgröße mit eingehen, kann man davon ausgehen, daß diese quantitativen Beziehungen eher der Diffusion durch Membranen Rechnung tragen als der intrinsischen Aktivität an einem Rezeptor.

Um eine Korrelation der antikonvulsiven Wirkung mit der chemischen Struktur zu erhalten, dürfen die im Datensatz enthaltenen Moleküle keine zu großen strukturellen Unterschiede aufweisen. Andernfalls kann man von einer veränderten Pharmakokinetik der Substanzen ausgehen, die sich mit der veränderten intrinsischen Aktivität überlagert. Hinzu kommt, daß auch der PTZ-Test vergleichsweise unspezifisch ist. Verbindungen mit völlig verschiedenen Wirkmechanismen wie z.B. Ethosuximid und Clonazepam sind beide im PTZ-Test aktiv. Das Vorliegen eines einheitlichen Wirkmechanismus ist jedoch eine der Hauptvoraussetzungen für die Aufstellung sinnvoller Struktur-Aktivitäts-Beziehungen. Abbott *et al.* beispielsweise untersuchten die Aufstellung quantitativer Beziehungen für einen Satz antikonvulsiver Substanzen, verschiedene Säuren in Kombination mit 5-Heptyltetrazol. Eine gute Korrelation wurde erst erreicht, nachdem das Tetrazol aus dem Datensatz ausgeschlossen wurde und die Korrelation sich nur noch auf alkylsubstituierte Carbonsäuren bezog⁴².

Da man davon ausgehen kann, daß sich sowohl Pharmakokinetik als auch Metabolismus der im Rahmen dieser Arbeit synthetisierten Säuren und Hydroxamsäuren zum Teil erheblich unterscheiden^{50;99;101} (s. auch Kapitel 4.3 und 4.4) erscheint die Berechnung einer Korrelation der antikonvulsiven oder neurotoxischen Wirkung mit der chemischen Struktur für den kompletten Datensatz als nicht sinnvoll.

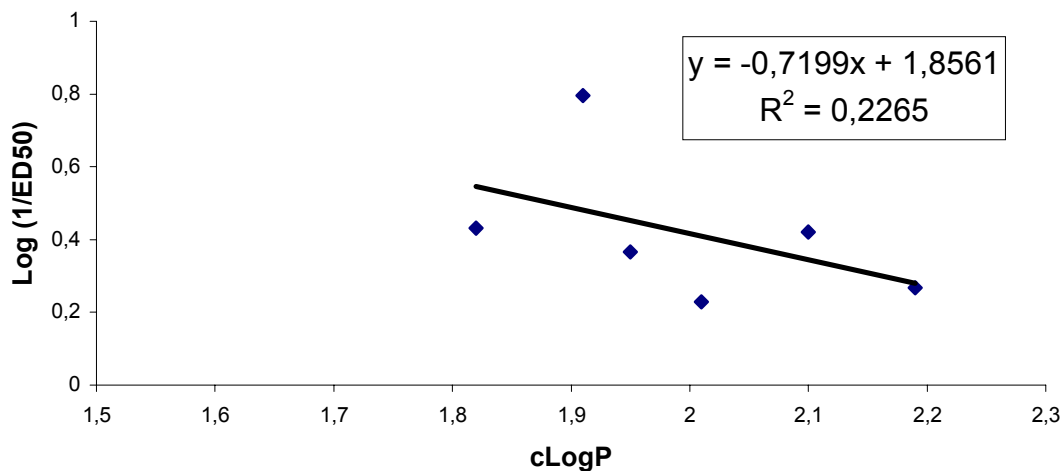


Diagramm 5: Lineare Korrelation der ED₅₀-Werte der Hydroxamsäuren mit der Lipophilie

Für die Klasse der Hydroxamsäuren wurden die ED₅₀- und TD₅₀-Werte mit der Lipophilie der Substanzen korreliert (Diagramm 5, Diagramm 6). Eine einfache linearer Abhängigkeit von der Lipophilie ist weder für die antikonvulsive noch für die neurotoxische Aktivität der Hydroxamsäuren gegeben.

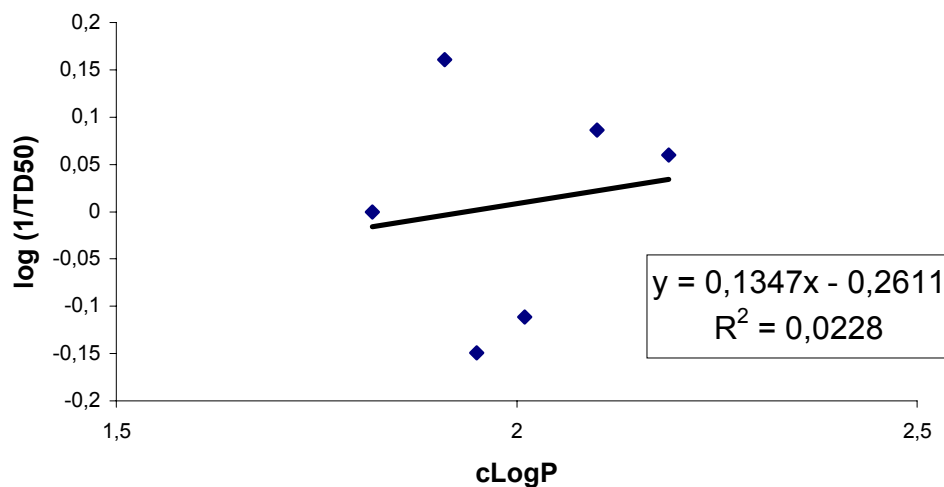


Diagramm 6: Lineare Korrelation der TD₅₀-Werte der Hydroxamsäuren mit der Lipophilie

Sowohl die antikonvulsive als auch neurotoxische Aktivität der Hydroxamsäuren hängen also von mehr Faktoren als nur der Lipophilie ab. Dies deutet speziell für die antikonvulsive Wirkung darauf hin, daß die Unterschiede in der Aktivität der Substanzen nicht auf Unterschiede in der Pharmakokinetik sondern auf unterschiedliche intrinsische Aktivitäten zurückzuführen sind. Pharmakokinetische Untersuchungen könnten diese Hypothese weiter erhärten.

Die teratogene Wirkung der Valproinsäure-Derivate ist stereoselektiv^{36;38;59}. Eine zweidimensionale Struktur-Aktivitäts-Beziehung wie sie z.B. von Dawson *et al.* für die Toxizität verschiedener Carbonsäuren auf die Entwicklung von Xenopusembryonen ermittelt wurde¹¹¹ kann die Unterschiede in der Teratogenität der Enantiomere nicht erklären. In eine Korrelation der teratogenen Aktivität mit der chemischen Struktur muß deshalb neben physikochemischen Parametern auch die dreidimensionale Struktur der Moleküle mit einfließen (3D-QSAR). 3D-QSAR-Verfahren beschreiben die Aktivität an einem Rezeptor infolge sterischer und elektrostatischer Wechselwirkungen zwischen Ligand und Rezeptor. Der Mechanismus der teratogenen Wirkung von VPA konnte trotz vieler Untersuchungen bisher nicht abschließend aufgeklärt werden. Man kann zwar davon ausgehen, daß die strikten Struktur-Aktivitäts-Beziehungen von der Wechselwirkung mit einem Rezeptor herrühren, um welchen Rezeptor es sich handelt konnte jedoch bis jetzt nicht ermittelt werden. Für eine dreidimensionale QSAR-Analyse können deshalb nur Verfahren angewandt werden, die die Bindetasche eines Rezeptors aus der Struktur der Liganden berechnen. Zu solchen Verfahren zählt zum Beispiel die CoMFA-Methode (Comparative Molecular Field Analysis)¹¹². Für eine CoMFA-Analyse benötigt man Daten, die die Bindungsaffinität der verschiedenen Substanzen mit einem Rezeptor beschreiben. Diese sollten sich über einige Zehnerpotenzen erstrecken. Solche Daten sind aus den bisher durchgeführten Tierversuchen nicht zu erhalten. Darüber hinaus gelten für die im Exencephalie-Modell ermittelten Daten dieselben Einschränkungen wie bei der antikonvulsiven Aktivität. Man kann davon ausgehen, daß die Daten für die intrinsische teratogene Aktivität der verschiedenen Substanzen durch Unterschiede in Pharmakokinetik und Metabolismus verfälscht werden. Es gibt jedoch eine ganze Reihe unterschiedliche Ansätze zur Entwicklung von In-Vitro-Methoden zur Abschätzung des teratogenen Potentials Valproinsäure-analoger Substanzen¹¹³⁻¹¹⁸. Mit Hilfe dieser In-Vitro-Systeme, die pharmakokinetische und metabolische Effekte weitgehend ausschließen, könnte es in Zukunft möglich sein, verlässlichere Daten für Berechnung dreidimensionaler Struktur-Teratogenitäts-Beziehungen zu erhalten.

5 Zusammenfassung und Ausblick

Ziel dieser Arbeit war die Synthese verschiedener Valproinsäure-Analoga unter zwei verschiedenen Gesichtspunkten. Zum einen sollten neue Derivate synthetisiert werden, um ihre teratogen, antikonvulsive und neurotoxische Aktivität zu testen. Zum anderen sollten für bereits bekannte Derivate neue Synthesewege zur Darstellung der enantiomerenreinen Substanzen entwickelt werden.

Synthese

In der vorliegenden Arbeit wird die Synthese vier verschiedener Klassen achiraler und racemischer Valproinsäure-Derivate beschrieben. Es wurden α - und β -verzweigte Carbonsäuren, Hydroxamsäuren und 2-Fluor-Carbonsäuren dargestellt. Die Darstellung der α -verzweigten Carbonsäuren erfolgte entweder in einer Malonestersequenz oder durch die direkte Alkylierung der entsprechenden Methylester.

β -verzweigte Carbonsäuren wurden in guten Ausbeuten aus den entsprechenden α -verzweigten Derivaten durch Kettenverlängerung erhalten.

Die Darstellung α -fluorierter, ungesättigter Valproinsäure-Derivate wird hier zum ersten Mal beschrieben. Racemische und achirale α -fluorierte Säuren konnten durch elektrophile Fluorierung der entsprechenden Methylester bzw. Malonsäureester mit NFSi hergestellt werden.

Die Hydroxamsäuren wurden in guten Ausbeuten durch Umsetzung der entsprechenden Säurechloride mit Hydroxylamin dargestellt.

Für die chiralen Valproinsäure-Derivate 2-Propyl-5-hexinsäure (**14**) und 2-(2-Propinyl)-heptansäure (Pentyl-4-yn-VPA, **2**) wurde eine neue Methode zur Darstellung der enantiomerenreinen Substanzen ausgehend von Camphersultam als chiraalem Auxiliar entwickelt. Die Säuren wurden in großem Maßstab, in guten Ausbeuten und in hervorragender Enantiomerenreinheit gewonnen.

Die Synthese enantiomerenreiner α -fluorierter Valproinsäure-Derivate war bisher nicht bekannt. Die Darstellung von (*R*)- und (*S*)-2-Fluor-2-Propyl-5-hexinsäure ((*R*)-**71**, (*S*)-**71**) sowie (*R*)- und (*S*)-2-Fluor-2-(2-Propinyl)-heptansäure ((*R*)- und (*S*)-2-Fluor-Pentyl-4-yn-VPA, (*R*)-**70**, (*S*)-**70**) gelang unter Zuhilfenahme von Evans

Auxiliar. Die Einführung des Fluors erfolgte über eine diastereoselektive elektrophile Fluorierung. Die Enantiomerenüberschüsse wurden gaschromatographisch bestimmt und liegen zwischen 91% und 96%.

Das chirale Auxiliar für die Darstellung der enantiomerenreinen Substanzen kann in beiden Fällen wieder zurückgewonnen werden.

Ergebnisse der Untersuchungen zur teratologischen, antikonvulsiven und neurotoxischen Wirkung

Aufgrund der schweren Nebenwirkungen (Teratogenität und Hepatotoxizität), die mit Valproinsäure-Therapie verbunden sind, besteht großes Interesse an der Entwicklung neuer Valproinsäure-Derivate. Eine genaue Kenntnis der Struktur-Teratogenitäts-Beziehungen sowie die Aufklärung des teratogenen Mechanismus ist wichtig für die Entwicklung neuer potentieller Antiepileptika ohne teratogenes Risiko. Die im Rahmen dieser Arbeit synthetisierten Verbindungen wurden im Mausmodell auf Teratogenität, antikonvulsive Aktivität und sedierende Wirkung getestet. Sie bieten einen erweiterten Einblick in die Struktur-Aktivitäts-Beziehungen der antikonvulsiven und teratogenen Aktivität VPA-analoger Substanzen.

Antikonvulsiva

Die Hydroxamsäuren als amidähnliche Substanzklasse erwiesen sich als potente Antikonvulsiva ohne bzw. mit verringerter Teratogenität. Einzig Verbindung **82** induzierte im Maus-Modell 13.9% Exencephalie bei einer Dosis von 1.5 mmol/kg.

Die von allen Hydroxamsäuren interessanteste Verbindung ist das Hydroxamat der 2-Fluor-Valproinsäure **78**. Im Vergleich zur VPA zeigt diese Substanz das beste Ergebnis aller Hydroxamsäuren mit einer effektiven antikonvulsiven Dosis (ED_{50}) von 0.16 mol/kg und einem protektiven Index von 4.4.

Teratogene

Sowohl α - als auch β -verzweigte Säuren erwiesen sich im Mausmodell als hochteratogene Verbindungen. Während die Teratogenität α -verzweigter Valproinsäure-Derivate bereits bekannt ist, konnte mit den β -verzweigten

Verbindungen ein neue Klasse hochteratogener Valproinsäure-Analoga gefunden werden. β -verzweigte Säuren sind stärker teratogen als die entsprechenden α -verzweigten Isomere. Bei beiden Verbindungsklassen führt eine Verlängerung der Seitenkette zu einer Zunahme der Teratogenität. Das stärkste Teratogen beider Verbindungsklassen ist (\pm)-3-Propyl-Oktansäure **39**. Diese Verbindung ist in der Lage bei einer Dosis von nur 1.25 mmol/kg 28.8 % Exencephalie zu induzieren.

2-(2-Propinyl)-heptansäure (**2**) und die zugehörigen Enantiomeren wurden ebenfalls auf Teratogenität getestet. Das Racemat **2** und das (S)-Enantiomer (**S**-**2**) sind hochteratogene Verbindungen mit einer gegenüber VPA deutlich erhöhten teratogenen Potenz. Im Gegensatz dazu weist (R)-2-(2-Propinyl)-heptansäure (**R**-**2**) eine ähnliche Potenz auf wie VPA. Die Teratogenität dieser Verbindungen ist daher stereoselektiv. Der geringe Unterschied der Teratogenität zwischen Racemat **2** und (S)-Enantiomer (**S**-**2**) läßt jedoch eine stereoselektive Pharmakokinetik dieser Verbindungen vermuten. (S)-2-(2-Propinyl)-heptansäure (**S**-**2**) ist das bisher stärkste Teratogen der Valproinsäure-Reihe mit einer effektiven Dosis (ED_{50}) von 0.72 mmol/kg für die teratogene Aktivität.

Die hier synthetisierten, stark teratogenen Verbindungen können aufgrund ihrer zu erwartenden hohen Affinität zu einem potentiellen Rezeptor die Mechanismusforschung erleichtern.

Fluorierung der hochteratogenen Verbindung Pentyl-4-yn-VPA **2** in α -Position konnte die wichtige Rolle des α -ständigen Protons im Mechanismus der Teratogenese bekräftigen. 2-Fluor-Pentyl-4-yn-VPA **70** sowie die zugehörigen Enantiomere waren im Maus-Modell bei einer Dosis von 1.0 mmol/kg nicht teratogen

Der Verlust der Teratogenität durch α -Fluorierung selbst bei einer so hochteratogenen Verbindung wie Pentyl-4-yn-VPA **2** läßt auf eine wichtige Rolle des α -Wasserstoff-Atom im Mechanismus der Teratogenität schließen.

Um den Mechanismus der Teratogenität weiter aufzuklären sollte ein vorrangiges Ziel weiterer Arbeiten die pharmakokinetische Untersuchung α -fluorierter Valproinsäure-Derivate sein. Untersuchungen der maternalen und diaplazentaren Pharmakokinetik könnten Aufschluß über den Übergang der Substanzen auf den Embryo und die intrinsische teratogene Aktivität dieser Verbindungen geben.

α -fluorierte VPA-Derivate sind darüber hinaus noch in anderer Hinsicht von Interesse. Sie gelten als nicht hepatotoxisch⁶² und alle bisher im Tierversuch getesteten α -fluorierten Valproinsäure-Analoga waren nicht teratogen. α -Fluor-Amide

und α -Fluor-Hydroxamsäuren zeigten vielversprechende antikonvulsive Eigenschaften. Verglichen mit VPA zeigen α -fluorierte VPA-Derivate demnach interessante positive Eigenschaften bei deutlich weniger toxischen Nebeneffekten. Auf Grundlage der vorliegenden Arbeit ist es möglich weitere α -fluorierte Analoga zu synthetisieren. Die neu entwickelte Methode zur Darstellung enantiomerenreiner α -Fluor-Carbonsäuren sollte zum Beispiel die Synthese enantiomerenreiner α -Fluor-Amide und α -Fluor-Hydroxamsäuren erlauben. Diese vereinen im Idealfall gute antikonvulsive Wirkung mit dem Vorteil, weder hepatotoxisch noch teratogen zu wirken.

6 Experimenteller Teil

6.1 Allgemeines

6.1.1 NMR-Spektren

Die NMR-Spektren wurden mit dem Gerät AM 300 der Firma Bruker bei 300 MHz (^1H -NMR) bzw. 75 MHz (^{13}C -NMR) aufgenommen. Alle Proben wurden in CDCl_3 gelöst, und Tetramethylsilan wurde als interner Standard zugefügt. Die chemischen Verschiebungen sind in δ -Werten, bezogen auf TMS oder das Lösemittel als internen Standard, angegeben. Zur Beschreibung der Spinmultiplizität werden folgende Abkürzungen verwendet:

^1H -NMR:

s: Singulett	d: Dublett	t: Triplett	q: Quartet
m: Multiplett	bs: verbreitertes Singulett	dd: Dublett vom Dublett	
ddd: Dublett vom Dublett vom Dublett		dt: Dublett vom Triplett	

^{13}C -NMR:

p: primäres C-Atom	s: sekundäres C-Atom
t: tertiäres C-Atom	q: quartäres C-Atom

Die Multiplizität der Kohlenstoffe wurde aus den dazugehörigen DEPT-Spektren bestimmt.

6.1.2 Chromatographische Methoden

6.1.2.1 Analytische Dünnschichtchromatographie

Analytische Dünnschichtchromatographie wurde mit Kieselgel-Fertigfolien (Kieselgel 60 F₂₅₄) der Firma Machery-Nagel, Düren durchgeführt. Die Detektion der Substanzen erfolgte durch UV-Licht ($\lambda = 254 \text{ nm}$) oder durch Eintauchen in *p*-

Anisaldehyd-Reagenz (2 ml *p*-Anisaldehyd, 4 ml konz. H₂SO₄, 200 ml Ethanol) und anschließendem Erhitzen. Carbonsäuren wurden mit einer Lösung von Bromkresol grün (40 mg) in Ethanol (100 ml), die mit 0.1N NaOH auf pH 7 eingestellt wurde, sichtbar gemacht.

6.1.2.2 Präparative Säulenchromatographie

Die präparative Säulenchromatographie wurde drucklos oder nach dem Prinzip der Flashchromatographie¹⁹ an Kieselgel 60 (0.04 – 0.063 mm) der Firma Machery-Nagel, Düren durchgeführt. Die verwendeten Lösemittelgemische sind den jeweiligen Versuchsvorschriften zu entnehmen.

6.1.3 Massenspektren

Die Massenspektren wurden an dem Gerät MAT 312 der Firma Finnigan bei einem Ionisierungspotential von 70 eV gemessen. Die Meßtemperaturen sind jeweils angegeben. Die relativen Intensitäten sind in Prozent bezogen auf den Basispeak angegeben.

6.1.4 Infrarotspektren

IR-Spektren wurden als ATR-Spektren mit dem Spektrometer ISS 25 der Firma Bruker aufgenommen. Die Wellenzahl charakteristischer Absorptionen ist in cm⁻¹ angeben. Für die Intensität und die Form der Banden werden folgende Abkürzungen verwendet:

vs: sehr stark s: stark m: mittel w: schwach
br: verbreiterte Bande

6.1.5 Hochaufgelöste Massenspektren

Hochaufgelöste Massenspektren wurden in einem Gerät VG Autospec der Firma VG nach einer sekundären Referenzmethode gemessen

6.1.6 Elementaranalysen

Elementaranalysen wurden mit einem CHN-Rapid der Firma Heraeus gemessen.

6.1.7 Optische Rotation

Die Messung der Drehwerte erfolgte an einem Perkin Elmer Polarimeter 341.

6.1.8 Schmelzpunkte

Die Schmelzpunkte wurden mit einem Schmelzpunktbestimmungsapparat B-450 der Firma Büchi aufgenommen und sind nicht korrigiert.

6.1.9 Gaschromatographie

Für die Reinheitskontrollen und die Bestimmung der *ee*- und *de*- Werte wurde ein Gaschromatograph der Firma Hewlett Packard (HP 6890) verwendet. Als Trägergas diente Stickstoff (2 ml/min) und die Trennung erfolgte an einer Kapillarsäule (HP 19091J-413, 30 m, 0,32 mm i.D.). Die Detektion erfolgte durch einen FID. Die verwendeten Temperaturprogramme sind den jeweiligen Versuchsvorschriften zu entnehmen.

6.1.9.1 Reinheitskontrolle

Zur Kontrolle der chemischen Reinheit wurden alle Substanzen, die in Tierversuchen eingesetzt wurden, gaschromatographisch untersucht. Die Carbonsäuren wurden hierfür in die TMS-Derivate überführt. Man versetzt die Carbonsäure (10 mg) mit Hexamethyldisilazan (200 µl), Trimethylsilylchlorid (400 µl) und Pyridin (800 µl) und rührt 60 min bei 60 °C. Anschließend verdünnt man 1:100 mit Acetonitril und untersucht 1 µl dieser Lösung gaschromatographisch.

Temperaturprogramm:	70 °C	1min
	70 °C – 220 °C	8 °C/min
	220 °C	5 min

6.1.10 Bestimmung der Diastereomerenreinheit

6.1.10.1 Camphersultamderivate

Die diastereomeren Camphersultamderivate (10 mg) werden in Acetonitril (10 ml) gelöst, 1:10 mit Acetonitril verdünnt und 1 µl dieser Lösung wird gaschromatographisch untersucht.

Temperaturprogramm:	150 °C	1min
	150 °C – 190 °C	10 °C/min
	190 °C	1 min
	190 °C – 240 °C	5 °C/min
	240 °C	10 min

6.1.10.2 Oxazolidinonderivate

Die diastereomeren Oxazolidinonderivate (10 mg) werden in Acetonitril (10 ml) gelöst, 1:10 mit Acetonitril verdünnt und 1 µl dieser Lösung wird gaschromatographisch untersucht.

Temperaturprogramm:	150 °C	10 min
	150 °C – 270 °C	5 °C/min

6.1.11 Bestimmung der Enantiomerenreinheit

Die Carbonsäure (10 mg) wird in Dichlormethan (10 ml) gelöst. 100 µl dieser Lösung wird mit 200 µl 1-Hydroxybenzotriazol (20 mg in 10 ml Dichlormethan, 1% Pyridin), 200 µl *N*-Ethyl-*N'*-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimid Hydrochlorid (20 mg in 10 ml Dichlormethan) und 200 µl (*S*)-Methyl-Benzylamin (MBA, **99**) bzw. (*S*)-1-(1-Naphthyl)-ethylamin (NEA, **94**) (20 mg in 10 ml Dichlormethan) zur Reaktion

gebracht und 90 min bei 20°C gerührt. Jeweils 1 µl dieser Lösung wird gaschromatographisch untersucht.

Temperaturprogram:	150 °C	1min
	150 °C – 190 °C	10 °C/min
	190 °C	1 min
	190 °C – 240 °C	5 °C/min
	240 °C	10 min

6.1.12 Lösemittel und Chemikalien

Alle Feinchemikalien wurden von Sigma-Aldrich (Deisenhofen), Fluka/Riedel-de Haën (Seelze), ABCR (Karlsruhe) oder Merck (Darmstadt) bezogen und ohne weitere Reinigung verwendet.

Die Reinigung der Lösemittel erfolgte nach Standardmethoden^{120;121}. THF wurde grundsätzlich vor der Verwendung in feuchtigkeitsempfindlichen Reaktionen frisch über Natrium abdestilliert.

6.2 Versuchsvorschriften

6.2.1 Allgemeine Arbeitsvorschriften

6.2.1.1 Malonestersynthese

AAV 1: Alkylierung von Malonsäureestern

In einem 500 ml Dreihalskolben mit Tropftrichter, Rückflußkühler und Trockenrohr wird eine Suspension von NaH (5 g, 125 mmol, 60 % in Weißöl) in trockenem DMF (100 ml) bei Raumtemperatur vorsichtig mit einer Lösung von Propylmalonsäurediethylester **41** oder Ethylmalonsäurediethylester **43** (125 mmol) und dem Alkylhalogenid (150 mmol, 1.2 eq) in trockenem DMF (20 ml) versetzt. Nach beendeter Wasserstoffentwicklung wird die erhaltene Reaktionslösung unter Rückfluß 15 – 20h erhitzt. Die noch warme Mischung wird auf Eiswasser (400 ml) gegeben und mit Diethylether (3 x 150 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser (3 x 100 ml) und gesättigter Natriumchloridlösung (1 x 100 ml) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeengt. Das Rohprodukt wird durch fraktionierte Destillation im Vakuum gereinigt, und man erhält die dialkylierten Malonester in Form klarer Flüssigkeiten.

AAV 2: Esterhydrolyse und Decarboxylierung der dialkylierten Malonester

Eine Lösung des dialkylierten Malonesters (50 mmol) und Kaliumhydroxid (16.2 g, 2.25 eq.) in Ethanol (80 ml) und Wasser (40 ml) wird bis zur vollständigen Verseifung unter Rückfluß erhitzt (10 – 15h). Anschließend wird das Ethanol am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand mit Wasser (200 ml) versetzt. Nach Extraktion mit Diethylether (2 x 50 ml) wird die organische Phase verworfen und die wäßrige Phase mit HCl, 25% angesäuert. Anschließend wird ein zweites Mal mit Diethylether (3 x 30 ml) extrahiert. Die vereinigten Extrakte werden mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeengt. Zur Decarboxylierung wird das Rohprodukt ohne weitere Aufreinigung bis zum Ende der Gasentwicklung bei 150 °C erhitzt (ca. 1.5 h) und anschließend durch fraktionierte Destillation im Hochvakuum gereinigt. Man erhält die Säuren in Form klarer Flüssigkeiten.

6.2.1.2 Esteralkylierung

AAV 3: Alkylierung von Methylestern

In einem ausgeheizten und unter Argon abgekühlten Kolben wird eine Lösung von Diisopropylamin (23.1 ml, 165 mmol, 1.1 eq) in absolutem THF (300 ml) bei 0 °C tropfenweise mit *n*-Buthyllithium (103 ml einer 1.6 M Lösung in Hexan, 165 mmol) versetzt. Die resultierende LDA-Lösung wird auf –78 °C abgekühlt und mit einer Lösung des Esters (150 mmol) in absolutem THF (50 ml) versetzt. Zur Vervollständigung der Deprotonierung wird die Reaktionslösung 2h gerührt und dabei auf –20 °C erwärmt. Nach erneuter Abkühlung auf –78 °C tropft man das Alkylhalogenid (225 mmol, 1.5 eq) zu und läßt innerhalb von 16h auf Raumtemperatur erwärmen. Die Reaktion wird durch die Zugabe von verdünnter HCl (200 ml) beendet. Die Extraktion erfolgt mit Diethylether (3 x 20 ml). Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeeengt. Der Rückstand wird, wenn nicht anders angegeben, durch fraktionierte Destillation im Vakuum gereinigt.

AAV 4: Esterhydrolyse der alkylierten Methylester

Eine Lösung des Esters (100 mmol) und Lithiumhydroxid Monohydrat (4.2 g, 100 mmol) in Methanol (100 ml) und Wasser (30 ml) wird 12h bei 20 °C gerührt. Anschließend entfernt man den Großteil des Methanols am Rotationsverdampfer, verdünnt den Rückstand mit Wasser, extrahiert mit Diethylether (2 x 50 ml) und verwirft die organische Phase. Man säuert die wäßrige Phase mit HCl, 10% an und extrahiert mit Diethylether (3x100 ml). Die vereinigten sauren Extrakte werden mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeeengt. Das Rohprodukt wird, wenn nicht anders angegeben, durch Destillation im Vakuum gereinigt.

6.2.1.3 Synthese β -verzweigter Carbonsäuren

AAV 5: Reduktion der Methylester mit Lithiumaluminiumhydrid

Zu einer Suspension von Lithiumaluminiumhydrid (2.13 g, 55 mmol) in trockenem THF (50 ml) wird unter Feuchtigkeitsausschluß langsam eine Lösung des Esters (100 mmol) in trockenem THF (50 ml) getropft, so daß das THF leicht siedet. Nach

beendeter Zugabe wird eine kleine Spatelspitze LiAlH_4 (0.2 g) zusätzlich zugegeben und anschließend 1h unter Rückfluß erhitzt. Nach Abkühlung auf Raumtemperatur wird überschüssiges LiAlH_4 durch langsames Zutropfen von Eiswasser hydrolysiert. Anschließend wird mit verdünnter H_2SO_4 angesäuert und mit Diethylether (3x50 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeengt. Destillation des Rückstandes im Hochvakuum liefert den Alkohol.

AAV 6: Tosylierung der Alkohole

Eine Lösung des Alkohols (50 mmol) und *p*-Toluolsulfonylchlorid (50 mmol) in absolutem Dichlormethan (50 ml) wird bei 0 °C tropfenweise mit trockenem Pyridin (6.7 ml) versetzt und anschließend bei 20 °C gerührt, bis kein Edukt mehr vorhanden ist. Das Reaktionsgemisch wird in 2N HCl gegeben und mit CH_2Cl_2 (3 x 50 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden anschließend mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeengt. Man erhält das Tosylat nach säulenchromatographischer Reinigung des Rohprodukts an Kieselgel.

AAV 7: Nukleophile Substitution der Tosylate durch Cyanid

Zu einer Lösung des Tosylats (60 mmol) in trockenem DMSO (200 ml) gibt man Kaliumcyanid (5.85 g, 90 mmol, 1.5 eq) und rührt die Suspension bei 90 – 100 °C bis kein Edukt mehr vorhanden ist (DC-Kontrolle). Anschließend filtriert man von überschüssigem KCN ab und gießt das Filtrat auf eine Mischung von ges. Ammoniumchlorid-Lösung (200 ml) und Wasser (200 ml). Die Extraktion erfolgt mit CH_2Cl_2 (3 x 200 ml). Die vereinigten organischen Phasen werden anschließend mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeengt. Chromatographie des Rohprodukts an Kieselgel liefert das gewünschte Nitril.

AAV 8: Hydrolyse der Nitrile

Eine Lösung des Nitrils (40 mmol) und KOH (4.46 g, 80 mmol, 2 eq) in Ethylenglykol (50 ml) wird unter Rückfluß erhitzt, bis keine Ammoniak-Entwicklung mehr nachweisbar ist. Nach Abkühlen der Reaktionslösung auf Raumtemperatur wird mit

Wasser (150 ml) versetzt und mit Diethylether (2 x 75 ml) extrahiert. Man verwirft die organische Phase und säuert die wäßrige Phase mit 25 % HCl an. Die Extraktion erfolgt mit Diethylether (3 x 75 ml). Die vereinigten organischen Phasen werden anschließend mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeengt. Säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel oder fraktionierte Destillation im Hochvakuum liefert die Säure in der gewünschten Reinheit.

6.2.1.4 Synthese fluorierter Carbonsäureester

AAV 9: Elektrophile Fluorierung

Analog zu AAV 3 wird eine Lösung des Ester-Enolats in absolutem THF hergestellt. Die Reaktionslösung wird 2h gerührt und dabei auf $-20\text{ }^\circ\text{C}$ erwärmt. Anschließend wird auf $-78\text{ }^\circ\text{C}$ abgekühlt. Danach tropft man eine Lösung von NFSi (17.3 g, 55 mmol, 1.1 eq) in absolutem THF (50 ml) zu und läßt innerhalb von 16h auf Raumtemperatur erwärmen. Die Reaktion wird durch die Zugabe von Wasser (200 ml) beendet. Die Extraktion erfolgt mit Diethylether (3x100 ml). Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeengt. Das Rohprodukt wird, wenn nicht anders angegeben, durch Destillation im Vakuum gereinigt.

6.2.1.5 Synthese der Hydroxamsäuren

AAV 10: Darstellung der Säurechloride und Umsetzung zur Hydroxamsäure

Ein Gemisch aus Säure (0.1 mol) und Thionylchlorid (0.15 mol, 1.5 eq) wird bis zum Ende der Gasentwicklung unter Rückfluß erhitzt. Anschließend wird überschüssiges Thionylchlorid im Wasserstrahlvakuum entfernt. Das rohe Säurechlorid wird ohne weitere Aufreinigung verwendet.

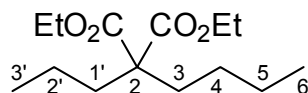
Eine Gemisch aus Hydroxylaminhydrochlorid (48.8 g, 0.72 mol), Triethylamin (100 ml, 0.72 mol) und Wasser (200 ml) wird 30 min bei $0\text{ }^\circ\text{C}$ gerührt. Anschließend tropft man eine Lösung des rohen Säurechlorids (0.035 mol) in trockenem THF (80 ml) zu und rührt eine Stunde bei $0\text{ }^\circ\text{C}$. Die Extraktion erfolgt mit Dichlormethan (3 x 150 ml).

Die vereinigten organischen Phasen werden über Na_2SO_4 getrocknet und am Rotationsverdampfer eingengt. Der Rückstand wird aus Petrolether/Dichlormethan umkristallisiert und man erhält die Hydroxamsäuren in Form farbloser Feststoffe.

6.3 Darstellung α -verzweigter Säuren

6.3.1 Darstellung von (\pm)-2-Propylhexansäure (32)

2-Propyl-2-butyl-malonsäurediethylester (42)



Die Darstellung erfolgte nach AAV 1 ausgehend von Propylmalonsäurediethylester (41). Als Alkylierungsmittel diente Butyliodid.

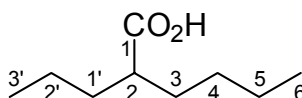
Ansatzgröße: 0.1 mol

Destillation des Rohprodukts liefert den Ester (11 g, 43 mmol, 43 %) in Form einer klaren, farblosen Flüssigkeit.

Sdp.: 70 - 75 °C / 0.25 mbar

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz): $\delta = 0.81 - 0.97$ (m, 6H, 6-H, 3'-H), $1.06 - 1.39$ (m, 12H, -OCH₂CH₃, 4-H, 5-H, 2'-H), $1.79 - 1.92$ (m, 4H, 1'-H, 3-H), 4.18 (q, 4H, -OCH₂CH₃, $J = 6.3$ Hz).

(\pm)-2-Propylhexansäure^{122;123}



Die Darstellung erfolgte nach AAV 2.

Ansatzgröße: 43 mmol

Destillation des Rohprodukts liefert die Säure (4.2 g, 27 mmol, 51 %) in Form einer klaren, farblosen Flüssigkeit.

Sdp.: 76 - 77 °C / 0.3 mbar (Lit.: 92 °C / 0.3 mm Hg¹²²)

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz): $\delta =$ 0.84 – 0.96 (m, 6H, 6-H, 3'-H), 1.24 – 1.51, 1.54 – 1.70 (2m, 8H, 3-H, 4-H, 5-H, 1'-H, 2'-H), 2.31 – 2.42 (m, 1H, 2-H).

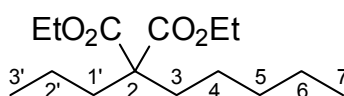
$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz): $\delta =$ 13.8, 14.0 (2p, C-6, C-3'), 20.5, 22.6 (2s, C-5, C-2'), 29.5, 31.9, 34.3 (3s, C-3, C-4, C-1'), 45.3 (t, C-2), 183.3 (q, C-1).

MS (RT, m/z): 158 (0.4) [M^+], 143 (1) [$\text{M}^+ - \text{CH}_3$], 129 (8) [$\text{M}^+ - \text{C}_2\text{H}_5$], 116 (29) [$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3\text{C}=(\text{OH})_2^+$], 115 (17), 102 (59) [$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_2\text{C}=(\text{OH})_2^+$], 87 (16), 73 (100).

Elementaranalyse $\text{C}_9\text{H}_{18}\text{O}_2$ (158.24 g/mol)
 Ber. C: 68.31% H: 11.47%
 Gef. C: 68.17% H: 11.41%

6.3.2 Darstellung von (\pm)-2-Propylheptansäure (33)

2-Propyl-2-pentyl-malonsäurediethylester (44)



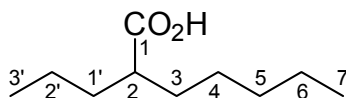
Die Darstellung erfolgte nach AAV 1 ausgehend von Propylmalonsäurediethylester (41). Als Alkylierungsmittel diente Pentyliodid.

Ansatzgröße: 0.125 mol

Destillation des Rohprodukts liefert den Ester (13.4 g, 49 mmol, 39 %) in Form einer klaren, farblosen Flüssigkeit.

Sdp.: 80 - 84 °C / 0.4 mbar

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz): $\delta =$ 0.79 – 1.01 (m, 6H, 7-H, 3'-H), 1.07 – 1.41 (m, 14H, - OCH_2CH_3 , 4-H, 5-H, 6-H, 2'-H), 1.76 – 1.94 (m, 4H, 1'-H, 3-H), 4.17 (q, 4H, - OCH_2CH_3 , $J = 7.1$ Hz).

(±)-2-Propylheptansäure (33)^{124;125}

Die Darstellung erfolgte ausgehend von Verbindung **44** nach AAV 2.

Ansatzgröße: 49 mmol

Destillation des Rohprodukts liefert die Säure (6 g, 35 mmol, 76 %) in Form einer klaren, farblosen Flüssigkeit.

Sdp.: 88 – 91 °C / 0.4 mbar

IR (ATR): $\nu =$ 3033 (br, OH), 2959 (s, CH), 2931 (s, CH), 2874 (s, CH), 2858 (s, CH), 1702 (vs, C=O), 1467 (m), 1455 (m), 1283 (m), 1248 (m), 1213 (m), 1108 (w), 942 (br, OH), 724 (w).

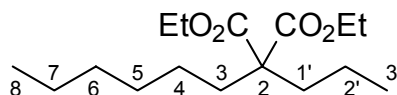
¹H-NMR (300 MHz): $\delta =$ 0.84 – 0.97 (m, 6H, 7-H, 3'-H), 1.20 – 1.53 , 1.54 – 1.70 (2m, 12H, 3-H, 4-H, 5-H, 6-H, 1'-H, 2'-H), 2.31 – 2.42 (m, 1H, 2-H).

¹³C-NMR (75 MHz): $\delta =$ 14.0 (p, C-7, C-3'), 20.6, 22.5 (2s, C-6, C-2'), 27.0, 31.7 (2s, C-3, C-4), 32.1, 34.3 (2s, C-5, C-1'), 45.4 (t, C-2), 183.3 (q, C-1).

MS (RT, m/z): 172 (3) [M⁺], 157 (1) [M⁺-CH₃], 143 (8) [M⁺-C₂H₅], 129 (13) [M⁺-C₃H₇], 115 (43) [M⁺-C₄H₉], 102 (78) [CH₃(CH₂)₂C=(OH)₂⁺], 101 (18), 98 (39), 87 (24), 73 (100), 71 (17), 70 (16), 69 (36).

6.3.3 Darstellung von (\pm)-2-Propyloktansäure (34)

2-Propyl-2-hexyl-malonsäurediethylester (45)



Die Darstellung erfolgte nach AAV 1 ausgehend von Propylmalonsäurediethylester (41). Als Alkylierungsmittel diente Hexyliodid.

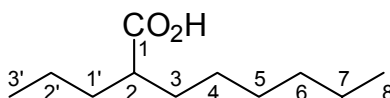
Ansatzgröße: 0.125 mol

Destillation des Rohprodukts liefert den Ester (16.5 g, 58 mmol, 46 %) in Form einer klaren, farblosen Flüssigkeit.

Sdp.: 92 - 97 °C / 0.5 mbar

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz): $\delta =$ 0.82 – 0.97 (m, 6H, 8-H, 3'-H), 1.07 – 1.37 (m, 16H, -OCH₂CH₃, 4-H, 5-H, 6-H, 7-H, 2'-H), 1.79 – 1.91 (m, 4H, 1'-H, 3-H), 4.18 (q, 4H, -OCH₂CH₃, $J = 6.9$ Hz).

(\pm)-2-Propyloktansäure^{124;126}



Die Darstellung erfolgte nach AAV 2 ausgehend von 45.

Ansatzgröße: 34 mmol

Destillation des Rohprodukts liefert die Säure (3.4 g, 18.3 mmol, 54 %) in Form einer klaren, farblosen Flüssigkeit.

Sdp.: 97 – 100 °C / 0.3 mbar

IR (ATR): $\nu =$ 3033 (br, OH), 2959 (s, CH), 2926 (s, CH), 2874 (s, CH), 2856 (s, CH), 1703 (vs, C=O), 1467(m), 1455 (m), 1415 (m), 1289 (m), 1213 (m), 1109 (w), 942 (br, OH), 723 (w).

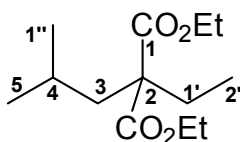
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz): $\delta =$ 0.82 - 0.98 (m, 6H, 8-H, 3'-H), 1.20 – 1.53 (m, 12 H, 3-H, 4-H, 5-H, 6-H, 7-H, 2'-H), 1.56 – 1.70 (m, 2H, 1'-H), 2.30 – 2.42 (m, 1H, 2-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz): $\delta =$ 13.97, 14.02 (2p, C-8, C-3'), 20.6, 22.6 (2s, C-7, C-2'), 27.3, 29.2 (2s, C-3, C-4), 31.7, 32.2, 34.3 (3s, C-5, C-6, C-1'), 45.3 (t, C-2), 182.7 (q, C-1).

MS (RT, m/z): 191 (1) [M^+], 186 (5), 172 (2), 157 (16) [$\text{M}^+ - \text{C}_2\text{H}_5$], 144 (26) [$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_5\text{C}=(\text{OH})_2^+$], 115 (32) [$\text{M}^+ - \text{C}_5\text{H}_{11}$], 102 (100) [$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_2\text{C}=(\text{OH})_2^+$], 101 (26), 87 (22), 73 (96), 71 (16), 70 (15), 69 (13).

6.3.4 Darstellung von (\pm)-2-Ethyl-4-methyl-pentansäure (6)

2-Ethyl-2-(2-methyl-propyl)-malonsäurediethylester (46)



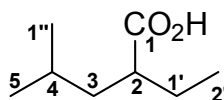
Die Darstellung erfolgte nach AAV 1 ausgehend von Ethylmalonsäurediethylester (**43**). Als Alkylierungsmittel diente Isobutylbromid.

Ansatzgröße: 0.125 mol

Destillation des Rohprodukts liefert den Ester (23.9 g, 98 mmol, 75 %) in Form einer klaren, farblosen Flüssigkeit.

Sdp.: 73- 75 °C / 0.2 mbar

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz): $\delta =$ 0.81 – 1.10 (m, 9H, 5-H, 2'-H, 1''-H), 1.25 – 1.39 (m, 6H, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$), 1.75 – 2.10 (m, 5H, 1'-H, 3-H, 4-H), 4.18 (q, 4H, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$, $J = 6.3$ Hz).

(±)-2-Ethyl-4-methyl-pentansäure (6)²⁹

Die Darstellung erfolgte nach AAV 2 ausgehend von **46**.

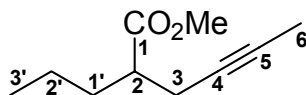
Ansatzgröße: 162 mmol

Destillation des Rohprodukts im Vakuum liefert die Säure (16.5 g, 115 mmol, 71 %) in Form einer klaren, farblosen Flüssigkeit.

Sdp.: 70 °C / 0.5 mbar (Lit. : 114 – 115 °C / 1 mbar²⁹)

¹H-NMR (300 MHz): δ = 0.88 – 1.04 (m, 9H, 5-H, 2'-H, 1''-H), 1.22 – 1.34 (m, 1H, 4-H), 1.46 – 1.73 (m, 4H, 3-H, 1'-H), 2.32 – 2.44 (m, 1H, 2-H).

¹³C-NMR (75 MHz): δ = 11.7 (p, C-2'), 22.1, 23.0 (2p, C-5, C-1''), 25.7 (s, C-1'), 26.1 (t, C-4), 41.1 (s, C-3), 45.2 (t, C-2), 183.2 (q, C-1).

6.3.5 Darstellung von (±)-2-Propyl-4-hexinsäure (14)**(±)-2-Propyl-4-hexinsäuremethylester (48)**

Die Darstellung erfolgte nach AAV 3 ausgehend von Valeriansäuremethylester **47**. Als Alkylierungsmittel diente 1-Brom-2-butin.

Ansatzgröße: 33 mmol

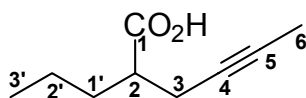
Man erhält den Ester nach Destillation im Vakuum in Form einer klaren, farblosen Flüssigkeit.

Sdp.: 42 – 43 °C, 0.4 mbar

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz): $\delta =$ 0.91 (t, 3H, $J = 7.3$ Hz), 1.22 – 1.44, 1.51 – 1.69 (2m, 4H, 1'-H, 2'-H), 1.77 (t, 3H, $J = 2.4$ Hz), 2.25 – 2.60 (m, 2H, 3-H), 3.70 (s, OCH_3).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz): $\delta =$ 3.37 (p, C-6), 13.8 (p, C-3'), 20.2, 21.6 (2s, C-1', C-2'), 33.5 (s, C-3), 44.8 (t, C-2), 51.5 (s, $-\text{OCH}_3$), 76.1 (q, C-5), 76.9 (q, C-4), 175.4 (q, C-1).

(±)-2-Propyl-4-hexinsäure (14)³²



Die Darstellung erfolgte nach AAV 4 ausgehend von Methylester **48**.

Ansatzgröße: 65 mmol

Das Rohprodukt der Esterhydrolyse wird durch Destillation gereinigt und liefert die Säure (8.1g, 53 mmol, 81 %) in Form eines farblosen Feststoffs.

Schmp.: 40 °C

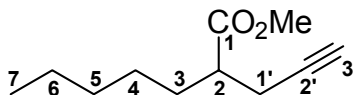
Sdp.: 120 °C / 0.05 mbar

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz): $\delta =$ 0.93 (t, 3H, 3'-H, $J = 7.3$ Hz), 1.23 – 1.44 (m, 2H), 1.53 – 1.90 (m, 5H), 2.30 – 2.64 (m, 3H, 2-H, 3-H), 11.44 (bs, 1H, $-\text{COOH}$).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz): $\delta =$ 3.4 (p, C-6), 13.9 (p, C-3'), 20.1 (s, C-3), 21.3 (s, C-2'), 33.3 (s, C-1'), 44.7 (t, C-2), 75.9 (q, C-5), 77.3 (q, C-4), 181.1 (q, C-1).

6.3.6 Darstellung von (\pm)-2-(2-Propinyl)-heptansäure (**2**)

(\pm)-2-(2-Propinyl)-heptansäuremethylester (**139**)³⁰



Die Darstellung erfolgte nach AAV 3 ausgehend von Heptansäuremethylester **53**. Als Alkylierungsmittel diente Propargylbromid (80% in Toluol).

Ansatzgröße: 150 mmol

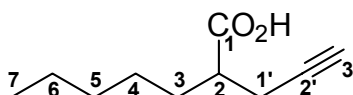
Man erhält den Ester (16.7 g, 92 mmol, 61%) nach Destillation im Vakuum in Form einer klaren, farblosen Flüssigkeit.

Sdp.: 48 °C / 0.4 mbar (Lit.: 80 °C / 12 mbar)³⁰

¹H-NMR (300 MHz): δ = 0.88 (t, 3H, 7-H, J = 6.5 Hz), 1.08 – 1.39 (m, 6H, 4-H, 5-H, 6-H), 1.55 – 1.74 (m, 2H, 3-H), 1.99 (t, 1H, 3'-H, J = 2.5 Hz), 2.33 – 2.64 (m, 3H, 2-H, 1'-H), 3.71 (s, 3H, -OCH₃)

¹³C-NMR (75 MHz): δ = 13.9 (p, C-7), 21.1, 22.4 (2s, C-6, C-1'), 26.6, 31.3, 31.6 (3s, C-3, C-4, C-5), 44.5 (t, C-2), 51.7 (p, -OCH₃), 69.7 (q, C-2'), 81.5 (t, C-3'), 175.0 (q, C-1).

(\pm)-2-(2-Propinyl)-heptansäure (**2**)³⁰



Die Darstellung erfolgte nach AAV 4 ausgehend von Methylester **139**.

Ansatzgröße: 0.92 mol

Man erhält die Säure **2** (14 g, 83 mmol, 91 %) nach Destillation im Vakuum in Form einer farblosen Flüssigkeit.

Sdp: 90 – 91 °C / 0.2 mbar (Lit: 82 – 84 °C / 0.2 mbar)³⁰

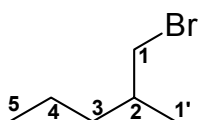
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz): δ = 0.89 (t, 3H, 7-H, J = 6.2 Hz), 1.18 – 1.45 (m, 6H), 1.59 – 1.80 (m, 2H), 2.01 (t, 1H, 3'-H, J = 2.2 Hz), 2.35 – 2.67 (m, 3H, 2-H, 3-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz): δ = 13.9 (p, C-7), 20.7, 22.4 (2s, C-6, C-1'), 26.4, 30.9, 31.6 (3s, C-3, C-4, C-5), 44.3 (t, C-2), 70.0 (q, C-2'), 81.2 (t, C-3'), 180.7 (q, C-1).

6.4 Synthese β -verzweigter Säuren

6.4.1 Darstellung von (\pm)-3-Methyl-hexansäure (35)

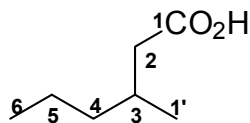
(\pm)-2-Methyl-pentylbromid (140)¹²³



(\pm)-2-Methylpentanol (10.2 g, 0.1 mol) wird auf 0 °C abgekühlt und langsam unter Feuchtigkeitsausschluß mit Phosphortribromid (5.9 ml) versetzt. Anschließend rührt man über Nacht bei RT und erhitzt anschließend für 1h auf 100 °C. Nach dem Abkühlen wird die Reaktionslösung auf Eiswasser gegeben, die Extraktion (3 x 50 ml) erfolgt mit Diethylether. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung und gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und am Rotationsverdampfer eingengt. Destillation im Wasserstrahlvakuum liefert das Bromid (6 g, 36 mmol, 36%) in Form einer farblosen Flüssigkeit.

Sdp.: 36 °C / 40 mbar (Lit.: 141-142 °C)¹²³

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz): δ = 0.86 – 1.16 (m, 6H, 5-H, 1'-H), 1.20 – 1.38 (m, 4H, 3-H, 4-H), 1.98 – 2.10 (m, 1H, 2-H), 3.26 (d, 2H, 2-H, J = 4.8 Hz).

(±)-3-Methyl-hexansäure (35)

Man stellt aus Magnesiumspänen (0.88 g, 36 mmol) und Bromid **140** (6 g, 36 mmol) in Ether (40 ml) das Grignard-Reagenz her und kocht 30 min unter Rückfluß. Anschließend kühlt man auf $-5\text{ }^{\circ}\text{C}$ ab und leitet 2h einen leichten CO_2 -Strom durch die Lösung. Man gibt die Reaktionslösung auf Wasser, säuert an (HCl, 25 %) und extrahiert mit Ether. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeeengt. Man erhält die Säure (4.1 g, 31 mmol, 88 %), die durch säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel (PE / EE, 5/1) weiter gereinigt wird.

IR (ATR): $\nu =$ 2959 (m, CH), 2930 (m, CH), 2874 (m, CH), 1705 (s, C=O), 1459 (w), 1411 (m), 1299 (br), 1236 (m), 1198 (m), 933 (br, OH).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz): $\delta =$ 0.88 (t, 3H, 6-H, $J = 7.0$ Hz), 0.97 (d, 3H, 1'-H, $J = 6.6$ Hz), 1.15 - 1.43 (m, 4H, 4-H, 5-H), 1.92 - 2.07 (m, 1H, 3-H), 2.14 (dd, 1H, 2-H_a, $J_1 = 8.1$ Hz, $J_2 = 14.9$ Hz), 2.35 (dd, 1H, 2-H_a, $J_1 = 5.9$ Hz, $J_2 = 14.9$ Hz).

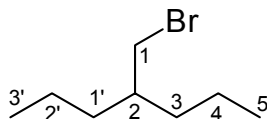
$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz): $\delta =$ 14.1 (p, C-6), 19.6 (p, C-1'), 20.0 (s, C-5), 29.9 (t, C-3), 38.9, 41.5 (s, C-2, C-4), 179.5 (q, C-1).

MS, RT (m/z): 130 (1) [M^+], 115 (3), 102 (3), 97 (3), 87 (100) [$\text{M}^+ - \text{C}_3\text{H}_7$], 73 (32), 71 (68), 70 (93) [$\text{M}^+ - \text{CH}_2=\text{C}(\text{OH})_2^+$], 69 (31).

Elementaranalyse: $\text{C}_7\text{H}_{14}\text{O}_2$ (130.18 g/mol)
 Ber. C: 64.58% H: 10.84%
 Gef. C: 64.56% H: 10.85%

6.4.2 Darstellung von (\pm)-3-Propyl-hexansäure (37)

2-Propyl-pentylbromid (49)

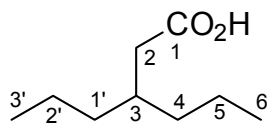


Zu einer Suspension von Lithiumaluminiumhydrid (3.2 g, 84 mmol) in trockenem Diethylether (150 ml) wird unter Feuchtigkeitsausschluß vorsichtig eine Lösung von Valproinsäure (15.6 ml, 0.1 mol) in trockenem Diethylether (50 ml) getropft, so daß der Ether leicht siedet. Nach beendeter Zugabe wird 2.5 h unter Rückfluß erhitzt. Nach Abkühlung auf Raumtemperatur wird überschüssiges LiAlH_4 vorsichtig durch langsames Zutropfen von Eiswasser hydrolysiert. Anschließend wird mit verdünnter H_2SO_4 angesäuert und mit Diethylether (3 x 50 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit NaOH , 5% (3x50 ml) und gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeengt.

Das Rohprodukt wird auf 0 °C abgekühlt und langsam unter Feuchtigkeitsausschluß mit Phosphortribromid (5.8 ml, 38 mmol) versetzt. Anschließend rührt man über Nacht bei RT. Zur Aufarbeitung wird die Reaktionslösung auf Eiswasser gegeben, die Extraktion (3x50 ml) erfolgt mit Diethylether. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung und gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeengt. Destillation im Vakuum liefert das Bromid (10.8 g, 56 mmol,) in Form einer farblosen Flüssigkeit.

Sdp.: 41 °C / 0.4 mbar

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz): δ = 0.86 – 0.98 (m, 6H, 5-H, 3'-H), 1.20 – 1.46 (m, 8H, 3-H, 4-H, 1'-H, 2'-H), 1.54 – 1.74 (m, 1H, 2-H), 3.45 (d, 2H, 1-H, J = 4.7 Hz).

3-Propyl-hexansäure (37)⁹⁴

Zu einer Suspension von Magnesiumspänen (4 g, 168 mmol, 3eq) in trockenem Diethylether (15 ml) werden einige Tropfen unverdünntes Bromid **49** getropft, bis die Reaktion anspringt. Anschließend tropft man das restliche Bromid (insgesamt 10.8 g, 56 mmol) gelöst in Diethylether (40 ml) so zu, daß die Reaktionslösung leicht siedet. Nach beendeter Zugabe wird 1h unter Rückfluß erhitzt. Das abgekühlte Grignard-Reagenz wird auf Trockeneis (100 g) gegeben. Nachdem überschüssiges Trockeneis verdampft ist, wird mit HCl, 1N angesäuert. Die Extraktion erfolgt mit Diethylether (3 x 50 ml). Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und am Rotationsverdampfer eingengt. Säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel (PE / EE, 5/1) liefert die Säure (3.6 g, 41 %) in Form einer klaren, farblosen Flüssigkeit.

IR (ATR): ν = 2957 (m, CH), 2928 (m, CH), 2872 (m, CH), 1703 (vs, C=O), 1410 (m), 1289 (br, OH), 1189 (m), 923 (br, OH).

¹H-NMR (300 MHz): δ = 0.80 – 1.00 (m, 6H, 6-H, 3'-H), 1.16 – 1.42 (m, 8H, 4-H, 5-H, 1'-H, 2'-H), 1.81 – 1.98 (m, 1H, 3-H), 2.28 (d, 2H, 2-H, J = 6.8 Hz).

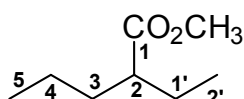
¹³C-NMR (75 MHz): δ = 14.2 (p, C-6, C-3'), 19.6 (s, C-5, C-2'), 34.4 (t, C-3), 36.1 (s, C-4, C-1'), 39.0 (s, C-2), 180.3 (q, C-1).

MS (RT, m/z): 158 (M⁺, 2), 144 (2), 129 (9) [M⁺-C₂H₅], 115 (70) [M⁺-C₃H₇], 99 (100) [C₇H₁₅], 97 (15), 87 (20), 83 (22), 73 (41), 71 (27), 69 (87).

Elementaranalyse: $C_9H_{18}O_2$ (158.24 g/mol)
 Ber. C: 68.31% H: 11.47%
 Gef. C: 68.25% H: 11.48%

6.4.3 Darstellung von (\pm)-3-Ethyl-hexansäure (36)

(\pm)-2-Ethyl-pentansäuremethylester (54)



Die Darstellung erfolgte nach AAV 3 ausgehend von Valeriansäuremethylester. Als Alkylierungsmittel diente Ethylbromid.

Ansatzgröße: 0.15 mol

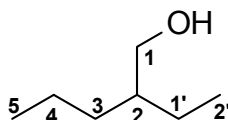
Destillation des Rohprodukts liefert den Ester (7.9 g, 55 mmol, 37 %) in Form einer klaren, farblosen Flüssigkeit.

Sdp.: 55 °C / 0.2 mbar

1H -NMR (300 MHz): δ = 0.78 – 0.99 (m, 6H, 5-H, 2'-H), 1.26 – 1.70 (m, 6H, 3-H, 4-H, 1'-H), 2.29 – 2.40 (m, 1H, 2-H), 3.67 (s, 3H, -OCH₃).

^{13}C -NMR (75 MHz): δ = 11.2 (p, C-2'), 13.9 (p, C-5), 20.9, 22.6 (2s, C-4, C-1'), 32.0 (s, C-3), 44.1 (t, C-2), 51.2 (p, -OCH₃), 176.0 (q, C-1).

(\pm)-2-Ethyl-pentanol (58)¹²³



Die Darstellung erfolgte nach AAV 5 ausgehend von Ester **54**.

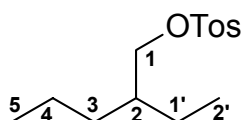
Ansatzgröße: 55 mmol

Das Rohprodukt (5.4 g, 47 mmol, 85 %) wurde ohne weitere Reinigung in die Synthese des Tosylats eingesetzt.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz): $\delta =$ 0.74 – 1.02 (m, 6H, 5-H, 2'-H), 1.07 – 1.69 (m, 7H, 2-H, 3-H, 4-H, 1'-H), 3.54 (d, 2H, $J = 4.9$ Hz).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz): $\delta =$ 12.6 (p, C-2'), 14.4 (p, C-5), 20.0, 23.3 (2s, C-4, C-1'), 32.8 (s, C-3), 41.8 (t, C-2), 65.3 (s, C-1).

(±)-2-Ethyl-pentanol-p-toluolsulfonsäureester (61)



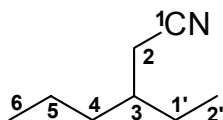
Die Darstellung erfolgte nach AAV 6 ausgehend von Alkohol **58**.

Ansatzgröße: 47 mmol

Säulenchromatographische Reinigung des Rohprodukts an Kieselgel (PE / EE, 5/1) liefert das Tosylat (11 g, 40.7 mmol, 87%) in Form eines klaren, farblosen Öls.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz): $\delta =$ 0.75 – 0.97 (m, 6H, 5-H, 2'-H), 1.06 – 1.40 (m, 6H, 3-H, 4-H, 1'-H), 1.48 – 1.64 (m, 1H, 2-H), 2.45 (s, 3H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{-CH}_3$), 7.35 (d, 2H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{-CH}_3$, $J = 8.1$ Hz), 7.79 (d, 2H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{-CH}_3$, $J = 8.2$ Hz).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz): $\delta =$ 10.7, 14.2 (p, C-5, C-2'), 19.6 (s, C-4), 21.6 (p, $\text{C}_6\text{H}_4\text{-CH}_3$), 23.2, 32.4 (s, C-3, C-1'), 38.8 (t, C-2), 72.5 (s, C-1), 127.4, 127.9, 129.8, 130.2 (4t, $\text{C}_{\text{arom.}}$), 133.2, 144.6 (2q, $\text{C}_{\text{arom.}}$).

(±)-3-Ethyl-hexannitril (65)

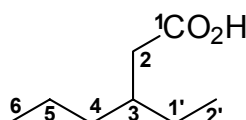
Die Darstellung erfolgte nach AAV 7 ausgehend von Tosylat **61**.

Ansatzgröße: 40.7 mmol

Säulenchromatographische Reinigung des Rohprodukts an Kieselgel (PE / EE, 5/1) liefert das Nitril (2.3 g, 18.4 mmol, 45 %) in Form eines klaren, farblosen Öls.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz): $\delta =$ 0.82 – 1.05 (m, 6H, 6-H, 2'-H), 1.20 – 1.74 (m, 7H, 4-H, 5-H, 1'-H), 2.33 (d, 2H, 2-H, $J = 5.8$ Hz).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz): $\delta =$ 10.8 (p, C-2'), 14.0 (p, C-6), 19.4, 21.2 (2s, C-5, C-1'), 26.1 (s, C-4), 35.3 (s, C-2), 36.3 (t, C-3), 118.9 (q, C-1).

(±)-3-Ethyl-hexansäure (36)^{127;128}

Die Darstellung erfolgte nach AAV 8 ausgehend von Nitril **65**.

Ansatzgröße: 18.4 mmol

Säulenchromatographische Reinigung des Rohprodukts an Kieselgel (PE / EE, 3/1) liefert die Säure (1.4 g, 9.7 mmol, 53 %) in Form einer klaren, farblosen Flüssigkeit.

IR (ATR): $\nu =$ 3031 (br, OH), 2960 (s, CH), 2929 (s, CH), 2874 (s, CH), 2672 (s, CH), 1704 (s, CH), 1411 (m), 1289 (m, OH), 937 (br, OH).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz): $\delta =$ 0.77 – 1.03 (m, 6H, 6-H, 2'-H), 1.16 – 1.49 (m, 6H, 4-H, 5-H, 1'-H), 1.74 – 1.91 (m, 1H, 3-H), 2.28 (d, 2H, 2-H, $J = 6.8$ Hz).

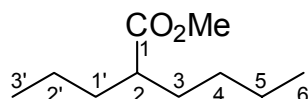
^{13}C -NMR (75 MHz): $\delta =$ 10.7 (p, C-2'), 14.2 (p, C-6), 19.7 (s, C-5), 26.2 (s, C-1'), 35.6 (s, C-4), 36.0 (t, C-3), 38.6 (s, C-2), 180.3 (q, C-1).

MS (RT, m/z): 144 (4) [M^+], 127 (8), 115 (47) [$\text{M}^+ - \text{C}_2\text{H}_5$], 109 (5), 101 (58) [$\text{M}^+ - \text{C}_3\text{H}_7$], 91 (5), 84 (100) [$\text{M}^+ - \text{CH}_2=\text{C}(\text{OH})_2$], 79 (4), 69 (78).

Elementaranalyse: $\text{C}_8\text{H}_{16}\text{O}_2$ (144.21 g/mol)
 Ber. C: 66.63% H: 11.18%
 Gef. C: 66.53% H: 11.15%

6.4.4 Darstellung von (\pm)-3-Propyl-heptansäure (38)

(\pm)-2-Propyl-hexansäuremethylester (56)



Die Darstellung erfolgte nach AAV 3 ausgehend von Hexansäuremethylester **50**. Als Alkylierungsmittel diente Propyliodid.

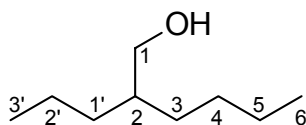
Ansatzgröße: 0.2 mol

Destillation des Rohprodukts liefert den Ester (21.9 g, 127 mmol, 64 %) in Form einer klaren, farblosen Flüssigkeit.

Sdp.: 85 – 86 °C / 40 mbar

^1H -NMR (300 MHz): $\delta =$ 0.78 – 0.99 (m, 6H, 6-H, 3'-H), 1.16 – 1.70 (m, 10H, 3-H, 4-H, 5-H, 1'-H, 2'-H), 2.29 – 2.44 (m, 1H, 2-H), 3.67 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$).

^{13}C -NMR (75 MHz): $\delta =$ 13.88, 13.92 (2p, C-6, C-3'), 20.6, 22.6 (2s, C-5, C-2'), 29.6, 32.2, 34.7 (3s, C-3, C-4, C-1'), 45.4 (t, C-2), 51.2 (p, $-\text{OCH}_3$), 177.0 (q, C-1).

(±)-2-Propyl-hexanol (51)¹²³

Die Darstellung erfolgte nach AAV 5 ausgehend von Ester **56**.

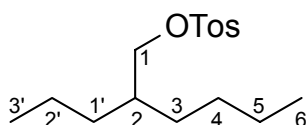
Ansatzgröße: 0.127 mol

Destillation des Rohprodukts liefert den Alkohol (16 g, 111 mmol, 88 %) in Form einer klaren, farblosen Flüssigkeit.

Sdp.: 96 °C / 40 mbar (Lit.: 103-104 °C / 22 mm Hg¹²³).

¹H-NMR (300 MHz): δ = 0.77 – 1.01 (m, 6H, 6-H, 3'-H), 1.14 – 1.54 (m, 11H, 2-H, 3-H, 4-H, 5-H, 1'-H, 2'-H), 5.54 (d, 2H, 1-H, J = 5.4 Hz).

¹³C-NMR (75 MHz): δ = 14.0, 14.4 (2p, C-6, C-3'), 20.0 (s, C-2'), 23.1 (s, C-5), 29.1, 30.6, 33.3 (3s, C-3, C-4, C-1'), 40.3 (t, C-2), 65.7 (s, C-1).

(±)-2-Propyl-hexanol-*p*-toluolsulfonsäureester (63)

Die Darstellung erfolgte nach AAV 6 ausgehend von Alkohol **51**.

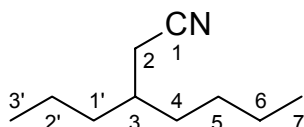
Ansatzgröße: 0.111 mol

Säulenchromatographische Reinigung des Rohprodukts an Kieselgel (PE / EE, 5/1) liefert das Tosylat (29.9 g, 100 mmol, 90 %) in Form eines klaren, farblosen Öls.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz): $\delta =$ 0.74 – 0.94 (m, 6H, 6-H, 3'-H), 1.04 – 1.34 (m, 10H, 3-H, 4-H, 5-H, 1'-H, 2'-H), 1.52 – 1.70 (m, 1H, 2-H), 2.45 (s, 3H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{-CH}_3$), 3.01 (d, 2H, 1-H), 7.35, 7.79 (2d, 4H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{-CH}_3$).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz): $\delta =$ 13.9, 14.1 (p, C-6, C-3'), 19.6 (s, C-2'), 21.6 (p, $\text{C}_6\text{H}_4\text{-CH}_3$), 22.8 (s, C-5), 28.6, 30.3, 32.9 (3s, C-3, C-4, C-1'), 37.4 (t, C-2), 72.9 (s, C-1), 127.9, 129.7 (2t, C_{arom}), 133.3 (q, C_{arom}), 144.6 (q, C_{arom}).

(±)-3-Propylheptannitril (52)



Die Darstellung erfolgte nach AAV 7 ausgehend von Tosylat **63**.

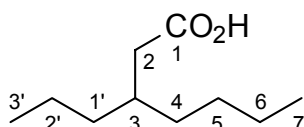
Ansatzgröße: 0.05 mol

Säulenchromatographische Reinigung des Rohprodukts an Kieselgel (PE / EE, 5/1) liefert das Nitril (6 g, 39 mmol, 78 %) in Form eines klaren, farblosen Öls.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz): $\delta =$ 0.76 – 1.03 (m, 6H, 7-H, 3'-H), 1.09 – 1.52 (m, 10H, 4-H, 5-H, 6-H, 1'-H, 2'-H), 1.59 – 1.78 (m, 1H, 3-H), 2.32 (d, 2H, 2-H, $J = 5.7$ Hz).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz): $\delta =$ 13.9, 14.0 (2p, C-7, C-3'), 19.7, 21.6, 22.6 (3s, C-2, C-6, C-2'), 28.7, 33.1 (2s, C-4, C-5), 34.8 (t, C-1'), 35.7 (s, C-2), 118.8 (q, C-1).

(±)-3-Propyl-heptansäure (38)



Die Darstellung erfolgte nach AAV 8 ausgehend von Nitril **52**.

Ansatzgröße: 39 mmol

Kugelrohr-Destillation des Rohprodukts liefert die Säure (5.8 g, 33.7 mmol, 87 %) in Form einer klaren, farblosen Flüssigkeit.

Sdp.: 115 °C / 0.08 mbar

IR (ATR): ν = 3030 (br, OH), 2957 (s, CH), 2927 (s, CH), 2872 (s, CH), 2860 (s, CH), 1704 (vs, C=O), 1411 (m), 1291 (br, OH), 935 (br, OH).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz): δ = 0.76 – 0.98 (m, 6H, 7-H, 3'-H), 1.14 – 1.41 (m, 10H, 4-H, 5-H, 6-H, 1'-H, 2'-H), 1.80 – 1.92 (m, 1H, 3-H), 2.28 (d, 2H, 2-H, J = 6.8 Hz).

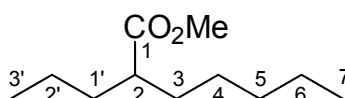
$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz): δ = 14.0, 14.3 (2p, C-7, C-3'), 19.7 (s, C-2'), 22.9 (s, C-6), 28.7, 33.5 (2s, C-4, C-5), 34.6 (t, C-3), 36.1 (s, C-1'), 39.0 (s, C-2), 179.9 (q, C-1).

MS (RT, m/z): 172 (M^+ , 5), 157 (4) [$\text{M}^+ - \text{CH}_3$], 144 (8) [$\text{M}^+ - \text{C}_2\text{H}_5$], 129 (39) [$\text{M}^+ - \text{C}_3\text{H}_7$], 115 (55), 112 (89) [$\text{M}^+ - \text{CH}_2 = \text{C}(\text{OH})_2$], 102 (27), 87 (17), 83 (42), 73 (51), 71 (100), 69 (55).

Elementaranalyse $\text{C}_{10}\text{H}_{20}\text{O}_2$ (172.26 g/mol)
 Ber. C: 69.72% H: 11.70%
 Gef. C: 69.54% H: 11.78%

6.4.5 Darstellung von (\pm)-3-Propyl-oktansäure (**39**)

(\pm)-2-Propyl-heptansäuremethylester (**57**)



Die Darstellung erfolgte nach AAV 3 ausgehend von Heptansäuremethylester. Als Alkylierungsmittel diente Propyliodid.

Ansatzgröße: 0.15 mol

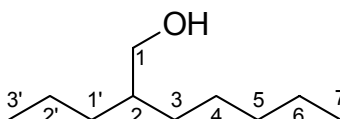
Destillation des Rohprodukts liefert den Ester (16.5 g, 88.7 mmol, 59 %) in Form einer klaren, farblosen Flüssigkeit.

Sdp.: 55 °C / 0.3 mbar

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz): $\delta =$ 0.78 – 1.0 (m, 6H, 7-H, 3'-H), 1.15 – 1.68 (m, 12H, 3-H, 4-H, 5-H, 6-H, 1'-H, 2'-H), 2.30 – 2.42 (m, 1H, 2-H), 3.67 (s, 3H, -OCH₃).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz): $\delta =$ 14.0 (p, C-7), 20.7, 22.5 (2s, C-6, C-2'), 27.1, 31.7 (2s, C-3, C-4), 32.5, 34.7 (2s, C-5, C-1'), 45.5 (t, C-2), 51.3 (p, -OCH₃), 177.1 (q, C-1).

(±)-2-Propyl-heptanol (60)^{129;130}



Die Darstellung erfolgte nach AAV 5 ausgehend von Ester **57**.

Ansatzgröße: 88.7 mmol

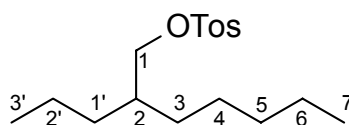
Destillation des Rohprodukts liefert den Alkohol (12.1 g, 77 mmol, 86 %) in Form einer klaren, farblosen Flüssigkeit.

Sdp.: 0.2 mbar, 65 –70 °C (Lit.: 83- 85 °C, 3 Torr¹²⁹)

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz): $\delta =$ 0.79 – 1.01 (m, 6H, 7-H, 3'-H), 1.14 – 1.70 (m, 13 H, 2-H, 3-H, 4-H, 5-H, 6-H, 1'-H, 2'-H), 3.46 – 3.64 (m, 2H, 1-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz): $\delta =$ 14.1, 14.5 (2p, C-7, C-3'), 20.0, 22.7 (2s, C-6, C-2'), 26.6, 30.9 (2s, C-3, C-4), 32.3, 33.3 (2s, C-5, C-1'), 40.3 (t, C-2), 65.8 (s, C-1).

(±)-2-Propyl-heptanol-*p*-toluolsulfonsäureester (64)



Die Darstellung erfolgte nach AAV 6 ausgehend von Alkohol **60**.

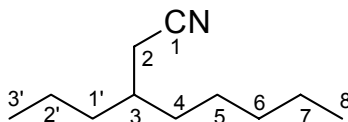
Ansatzgröße: 77 mmol

Säulenchromatographische Reinigung des Rohprodukts an Kieselgel (PE / EE, 5/1) liefert das Tosylat (18.8 g, 60 mmol, 78 %) in Form eines klaren, farblosen Öls.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz): $\delta =$ 0.74 – 0.96 (m, 6H, 7-H, 3'-H), 1.04 – 1.36 (m, 12 H, 3-H, 4-H, 5-H, 6-H, 1'-H, 2'-H), 1.52 – 1.67 (m, 1H, 2-H), 2.45 (s, 3H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{-CH}_3$), 3.91 (d, 1H, 1-H, $J = 5.4$ Hz), 7.34 (d, 2H, H_{arom} , $J = 8.0$ Hz), 7.79 (d, 2H, H_{arom} , $J = 8.3$ Hz).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz): $\delta =$ 14.0, 14.1 (2p, C-7, C-3'), 19.6 (s, C-2'), 21.6 (p, $\text{C}_6\text{H}_4\text{-CH}_3$), 22.5 (s, C-6), 26.1 (s, C-4), 30.5, 31.9, 32.8 (3s, C-3, C-5, C-1'), 37.4 (t, C-2), 72.8 (s, C-1), 127.9, 129.7 (2t, $\text{C}_6\text{H}_4\text{-CH}_3$), 133.2, 144.6 (2q, $\text{C}_6\text{H}_4\text{-CH}_3$).

(±)-3-Propyl-oktannitril (67)



Die Darstellung erfolgte nach AAV 7 ausgehend von Tosylat **64**.

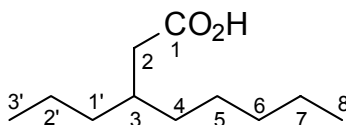
Ansatzgröße: 0.06 mol

Säulenchromatographische Reinigung des Rohprodukts an Kieselgel (PE / EE, 5/1) liefert das Nitril (8.1 g, 48.5 mmol, 81 %) in Form eines klaren, farblosen Öls.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz): $\delta =$ 0.75 – 1.0 (m, 6H, 8-H, 3'-H), 1.11 – 1.51 (m, 12 H ,4-H, 5-H, 6-H, 7-H, 1'-H, 2'-H), 1.63 – 1.77 (m, 1H, 3-H), 2.32 (d, 2H, 2-H, $J = 5.8$ Hz).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz): $\delta =$ 13.95, 14.02 (2p, C-8, C-3'), 19.7, 21.7, 22.5 (3s, C-2, C-7, C-2'), 26.2 (s, C-5), 31.8, 33.4 (2s, C-4, C-6), 34.8 (t, C-3), 35.7 (s, C-1'), 118.9 (q, C-1).

(±)-3-Propyl-oktansäure (**39**)



Die Darstellung erfolgte nach AAV 8 ausgehend von Nitril **67**.

Ansatzgröße: 27 mmol

Kugelrohr-Destillation des Rohprodukts (0.1 mbar, 110 °C) liefert die Säure (4.4 g, 23.7 mmol, 88 %) in Form einer klaren, farblosen Flüssigkeit.

IR (ATR): $\nu =$ 3033 (br), 2957 (s, CH), 2926 (s, CH), 2872 (s, CH), 2858 (s, CH), 1703 (vs, C=O), 1410 (m), 1291 (br, OH), 934 (br, OH).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz): $\delta =$ 0.75 – 1.00 (m, 6H, 8-H, 3'-H), 1.13 – 1.41 (m, 12H, 4-H, 5-H, 6-H, 7-H, 1'-H, 2'-H), 1.78 – 1.95 (m, 1H, 3-H), 2.27 (d, 2H, 2-H, $J = 6.8$ Hz).

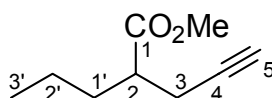
^{13}C -NMR (75 MHz): δ = 14.0, 14.2 (p, C-3', C-8), 19.7, 22.6 (2s, C-7, C-2'), 26.2 (s, C-5), 32.0, 33.8 (2s, C-4, C-6), 34.7 (t, C-3), 36.2, 39.0 (2s, C-2, C-1'), 180.1 (q, C-1).

MS (RT, m/z): 186 (M^+ , 12), 157 (4) [$\text{M}^+ - \text{C}_2\text{H}_5$], 143 (52) [$\text{M}^+ - \text{C}_3\text{H}_7$], 126 (100) [$\text{M}^+ - \text{CH}_2 = \text{C}(\text{OH})_2$], 115 (70) [$\text{M}^+ - \text{C}_5\text{H}_{11}$], 97 (43), 86 (51), 83 (35), 73 (45), 71 (79) [$\text{C}_5\text{H}_{11}^+$], 69 (31).

Elementaranalyse: $\text{C}_{11}\text{H}_{22}\text{O}_2$ (186.29 g/mol)
Ber. C: 70.92% H: 11.90%
Gef. C: 70.93% H: 11.87%

6.4.6 Darstellung von (\pm)-3-Propyl-5-hexinsäure (40)

(\pm)-2-Propyl-4-pentinsäuremethylester (55)



Die Darstellung erfolgte nach AAV 3 ausgehend von Valeriansäuremethylester **47**. Als Alkylierungsmittel diente Propargylbromid (80% in Toluol).

Ansatzgröße: 0.165 mol

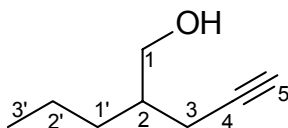
Destillation des Rohprodukts liefert den Ester (15.8 g, 103 mmol, 69 %) in Form einer klaren, farblosen Flüssigkeit.

Sdp.: 75 –78 °C, 40 mbar

^1H -NMR (300 MHz): δ = 0.92 (t, 3H, 3'-H, J = 7.3 Hz), 1.22 – 1.40 (m, 2H, 2'-H), 1.53 – 1.74 (m, 2H, 1'-H), 1.99 (t, 1H, 5-H, J = 2.6 Hz), 2.33 – 2.66 (m, 3H, 2-H, 3-H), 3.71 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz): $\delta =$ 13.8 (p, C-3'), 20.2, 21.1 (s, C-1', C-2'), 33.5 (s, C-3), 44.3 (t, C-2), 51.7 (p, -OCH₃), 69.7 (q, C-4), 81.5 (t, C-5), 175.0 (q, 1C, C-1).

(±)-2-Propyl-4-pentanol (59)



Die Darstellung erfolgte nach AAV 5 ausgehend von Ester **55**.

Ansatzgröße: 100 mmol

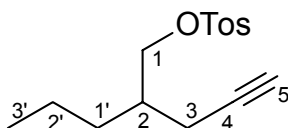
Destillation des Rohprodukts liefert den Alkohol (11.1 g, 88 mmol, 88 %) in Form einer klaren, farblosen Flüssigkeit.

Sdp.: 85 °C, 40 mbar

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz): $\delta =$ 0.92 (t, 3H, 3'-H), 1.20 – 1.46 (m, 4H, 1'-H, 2'-H), 1.55 – 1.87 (m, 1H, 2-H), 1.98 (t, 1H, 5-H, $J = 2.7$ Hz), 2.19 – 2.41 (m, 2H, 4-H), 3.53 – 2.73 (m, 2H, 1-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz): $\delta =$ 14.2 (p, C-3'), 20.0, 20.1 (2s, C-3, C-2'), 32.4 (s, C-1'), 39.3 (t, C-2), 65.0 (s, C-1), 69.5 (q, C-4), 82.6 (t, C-5).

(±)-2-Propyl-4-pentanol-*p*-toluolsulfonsäureester (62)



Die Darstellung erfolgte nach AAV 6 ausgehend von Alkohol **59**.

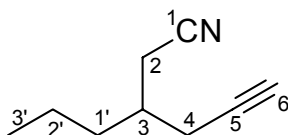
Ansatzgröße: 41 mmol

Säulenchromatographische Reinigung des Rohprodukts an Kieselgel (PE / EE, 5/1) liefert das Tosylat (9.7 g, 35 mmol, 85 %) in Form eines klaren, farblosen Öls.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz): $\delta =$ 0.86 (t, 3H, 3'-H, $J = 6.8$ Hz), 1.17 – 1.42 (m, H, 1'-H, 2'-H), 1.51 – 1.62 (m, 1H, 2-H), 1.81 – 1.95 (m, 1H, 5-H), 2.15 – 2.34 (m, 2H, 3-H), 2.46 (s, 3H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{-CH}_3$), 3.94 – 4.10 (m, 2H, 1-H), 7.35 (d, 2H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{-CH}_3$, $J = 8.0$ Hz), 7.80 (d, 2H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{-CH}_3$, $J = 8.2$ Hz).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz): $\delta =$ 14.0 (p, C-3'), 19.7, 19.9 (s, C-1', C-2'), 21.6 (p, $\text{C}_6\text{H}_4\text{-CH}_3$), 31.8 (s, C-3), 36.7 (t, C-2), 70.1 (q, C-4), 71.6 (t, C-5), 80.9 (s, C-1), 128.0, 129.8 (t, $\text{C}_6\text{H}_4\text{-CH}_3$), 133.0 (q, $\text{C}_6\text{H}_4\text{-CH}_3$), 144.7 (q, $\text{C}_6\text{H}_4\text{-CH}_3$).

(±)-3-Propyl-5-hexinnitril (**66**)



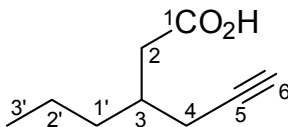
Die Darstellung erfolgte nach AAV 7 ausgehend von Tosylat **62**.

Ansatzgröße: 35 mmol

Säulenchromatographische Reinigung des Rohprodukts an Kieselgel (PE / EE, 5/1) liefert das Nitril (3.9 g, 29 mmol, 83 %) in Form eines klaren, farblosen Öls.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz): $\delta =$ 0.94 (t, 3H, 6-H, $J = 7.1$ Hz), 1.23 – 1.55 (m, 4H, 4-H, 5-H), 1.89 – 2.0 (m, 1H, H-3), 2.04 (m, 1H, 3'-H), 2.22 – 2.46 (m, 2H, 1'H), 2.49 (d, 2H, 2-H, $J = 6.2$ Hz).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz): $\delta =$ 13.8 (p, C-6), 19.8 (s, C-2'), 21.3, 22.6 (2s, C-2, C-4), 34.3 (s, C-1'), 35.0 (t, C-3), 70.9 (q, C-5), 80.5 (t, C-6), 118.3 (q, C-1).

(±)-3-Propyl-5-hexinsäure (40)

Die Darstellung erfolgte nach AAV 8 ausgehend von Nitril **66**.

Ansatzgröße: 29 mmol

Kugelrohr-Destillation des Rohprodukts (90 °C, 0.07 mbar) liefert die Säure (2.1 g, 13.7 mmol, 47 %) in Form einer klaren, farblosen Flüssigkeit.

IR (ATR): $\nu =$ 3300 (m, $\equiv\text{C-H}$), 2959 (m, CH), 2929 (m, CH), 2874 (m, CH), 1703 (vs, C=O), 2117 (w, $\text{C}\equiv\text{C}$), 1410 (m), 1292 (m), 1246 (m), 1211 (m), 1178 (m), 924 (br, OH), 741 (w).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz): $\delta =$ 0.92 (t, 3H, 3'-H, $J = 6.9$ Hz), 1.18 – 1.53 (m, 4H, 1'-H, 2'-H), 1.98 (t, 1H, 6-H, $J = 2.6$ Hz), 2.04 – 2.60 (m, 5H, 2-H, 3-H, 4-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz): $\delta =$ 14.0 (p, C-3'), 19.8, 22.6 (2s, C-4, C-2'), 33.5 (t, C-3), 35.4, 38.0 (2s, C-2, C-1'), 70.1 (q, C-5), 81.7 (t, C-6), 179.3 (q, C-1).

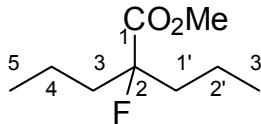
MS (RT, m/z): 139 (9) [$\text{M}^+ - \text{CH}_3$], 125 (8) [$\text{M}^+ - \text{C}_2\text{H}_5$], 112 (68), 97 (63), 95 (82), 94 (73) [$\text{M}^+ - \text{CH}_2 = \text{C}(\text{OH})_2$], 93 (33), 79 (68), 73 (34), 70 (54), 69 (100), 67 (61).

Elementaranalyse: $\text{C}_9\text{H}_{14}\text{O}_2$ (154.20 g/mol)
 Ber. C: 70.10% H: 9.15%
 Gef. C: 69.70% H: 9.07%

6.5 Darstellung racemischer 2-Fluor-Carbonsäuren

6.5.1 Darstellung von 2-Fluor-2-propyl-pentansäure (8)

2-Fluor-2-propyl-pentansäuremethylester (73)



Die Darstellung erfolgte nach AAV 9 ausgehend von Valproinsäuremethylester **72**.

Ansatzgröße: 60 mmol

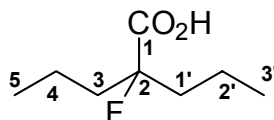
Destillation des Rohprodukts im Vakuum liefert den fluorierten Ester (8.5 g, 48 mmol, 80%) in Form einer farblosen Flüssigkeit.

Sdp.: 72 - 74 °C, 40 mbar

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz): δ = 0.92 (t, 6H, 5-H, 3'-H, J = 7.3 Hz), 1.14 – 1.34, 1.48 – 1.61 (2m, 4H, 4-H, 2'-H), 1.69 – 1.97 (m, 4H, 3-H, 1'-H), 3.78 (s, 3H, -OCH₃).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz): δ = 14.0 (p, C-5, C-3'), 16.6 (s, C-4, C-2', J_{CF} = 3 Hz), 39.6 (s, C-3, C-1', J_{CF} = 22 Hz), 52.1 (p, -OCH₃), 97.9 (q, C-2, J_{CF} = 187 Hz), 172.8 (q, C-1, J_{CF} = 26 Hz).

2-Fluor-2-propyl-pentansäure (8)⁶³



Die Darstellung erfolgte AAV 4 ausgehend von Ester **73**.

Ansatzgröße: 48 mmol

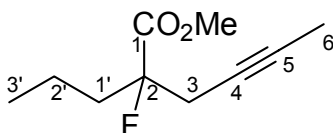
Das Rohprodukt der Esterhydrolyse wird säulenchromatographisch an Kieselgel (PE/EE 3/1) gereinigt und liefert die Säure (5.5 g, 34 mmol, 71 %) in Form einer klaren, farblosen Flüssigkeit.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz): $\delta =$ 0.94 (t, 6H, 5-H, 3'-H, $J = 7.3$ Hz), 1.24 – 1.44, 1.48 – 1.66 (2m, 4H, 4-H, 2'-H), 1.72 – 2.01 (m, 4H, 3-H, 1'-H), 7.84 (bs, 1H, -COOH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz): $\delta =$ 14.0 (p, C-5, C-3'), 16.6 (s, C-4, C-2', $J_{\text{CF}} = 2$ Hz), 39.3 (s, C-3, C-1', $J_{\text{CF}} = 22$ Hz), 97.9 (q, C-2, $J_{\text{CF}} = 187$ Hz), 176.8 (q, C-1, $J_{\text{CF}} = 28$ Hz).

6.5.2 Darstellung von (\pm)-2-Fluor-2-propyl-4-hexinsäure (**71**)

(\pm)-2-Fluor-2-propyl-4-hexinsäuremethylester (**141**)



Die Darstellung erfolgte durch Fluorierung von Ester **48** nach AAV 9

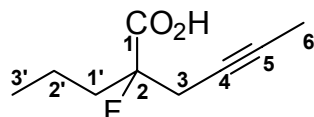
Ansatzgröße: 20.8 mmol

Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch an Kieselgel (PE/EE 5/1) gereinigt und liefert den fluorierten Ester (10.9 g, 10.2 mmol, 49 %) in Form einer klaren, farblosen Flüssigkeit.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz): $\delta =$ 0.9 (t, 3H, 3'-H, $J = 7.3$ Hz), 1.12 – 1.33, 1.34 – 1.62 (2m, 2H, 2-H), 1.74 (t, 3H, 6-H, $J = 2.2$ Hz), 1.76 – 1.98 (m, 2H, 1'-H), 2.76 – 2.56 (m, 2H, 3-H), 3.76 (s, 3H, -OCH₃).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz): $\delta =$ 3.5 (p, C-6), 14.0 (p, C-3'), 16.6 (s, C-2', $J_{\text{CF}} = 3$ Hz), 27.9 (s, C-1', $J_{\text{CF}} = 23$ Hz), 35.4 (s, C-3', $J_{\text{CF}} = 21$ Hz), 71.4 (q, C-4, $J_{\text{CF}} = 5$ Hz), 79.3 (q, C-5), 96.1 (q, C-2, $J_{\text{CF}} = 192$ Hz), 174.5 (q, C-1, $J_{\text{CF}} = 26$ Hz).

(±)-2-Fluor-2-propyl-4-hexinsäure (71)



Die Darstellung nach AAV 4 ausgehend von **141**.

Ansatzgröße: 10.8 mmol

Das Rohprodukt der Esterhydrolyse wird durch Kugelrohr-Destillation gereinigt und liefert die Säure (870 mg, 5 mmol, 46 % Gesamtausbeute) in Form eines farblosen Feststoffs.

Schmp.: 89 °C

IR (ATR): $\nu =$ 3013 (br, OH), 2969 (m, CH), 2924 (m, CH), 2879 (m, CH), 1700 (vs, C=O), 1455 (m), 1443 (m), 1236 (s), 1216 (s), 1142 (s), 1117 (s, C-F), 1014 (m), 951 (br, OH), 859 (m), 789 (s).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz): $\delta =$ 0.96 (t, 3H, 3'-H, $J = 7.3$ Hz), 1.26 – 1.67 (m, 2H, 2'-H), 1.80 (t, 3H, 6-H, $J = 2.3$ Hz), 1.86 – 2.07 (m, 2H, 1'-H), 2.64 – 2.91 (m, 2H, 3-H).

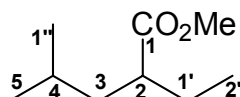
$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz): $\delta =$ 3.5 (p, C-6), 13.9 (p, C-3'), 16.5 (s, C-2', $J_{\text{CF}} = 3$ Hz), 27.9 (s, C-1', $J_{\text{CF}} = 25$ Hz), 38.1 (s, C-3, $J_{\text{CF}} = 22$ Hz), 71.5 (q, C-4, $J_{\text{CF}} = 4$ Hz), 79.5 (q, C-5), 96.1 (q, C-2, $J_{\text{CF}} = 192$ Hz), 175.5 (q, C-1, $J_{\text{CF}} = 27$ Hz).

MS (RT, m/z): 152 (100) [M⁺-HF], 137 (27) [M⁺-HF-CH₃], 129 (13), 23 (12) [M⁺-HF-C₂H₃], 109 (17), 107 (21), 91 (29), 79 (14), 77 (14), 67 (10).

Elementaranalyse: C₉H₁₃FO₂ (172.19 g/mol)
 Ber. C: 62.78% H: 7.61%
 Gef. C: 62.81% H: 7.61%

6.5.3 Darstellung von (±)-2-Ethyl-2-fluor-4-methyl-pentansäure (68)

(±)-2-Ethyl-4-methyl-pentansäuremethylester (142)



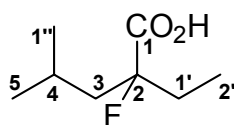
Eine Lösung von Säure **6** (10.1 g, 70 mmol) in trockenem Methanol (40 ml) wird mit konz. H₂SO₄ (0.6 ml) versetzt und bis zur vollständigen Umsetzung unter Rückfluß erhitzt (4h). Anschließend wird das Methanol destillativ entfernt und der Rückstand auf eine Mischung aus Eis und Wasser gegeben. Die Extraktion der wäßrigen Phase erfolgt mit Diethylether (3 x 50 ml). Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeeengt. Die Reinigung erfolgt durch Destillation im Wasserstrahlvakuum. Man erhält den Ester (9 g, 56.7 mmol, 81%) in Form einer klaren, farblosen Flüssigkeit.

Sdp.: 58 –60 °C / 40 mbar

¹H-NMR (300 MHz): δ = 0.88 – 1.04 (m, 9H, 5-H, 2'-H, 1''-H), 1.22 – 1.34 (m, 1H, 4-H), 1.56 – 1.71 (m, 4H, 3-H, 1'-H), 2.29 – 2.43 (m, 1H, 2-H), 3.67 (s, 3H, -OCH₃).

^{13}C -NMR (75 MHz): $\delta =$ 11.8 (p, C-2'), 22.1, 23.0 (p, C-5, C-1''), 26.0 (s, C-1'), 26.2 (t, C-4), 41.4 (s, C-3), 45.3 (t, C-2), 51.2 (p, -OCH₃), 177.1 (q, C-1).

(±)-2-Ethyl-2-fluor-4-methyl-pentansäure (68)



Die Darstellung erfolgte durch Fluorierung von Ester **142** nach AAV 9 und anschließende Esterhydrolyse nach AAV 4.

Ansatzgröße: 45.5 mmol

Man erhält die Säure (5 g, 31 mmol, 68 %) in Form einer klaren, farblosen Flüssigkeit.

Sdp.: 80 °C / 0.05 mbar

IR (ATR): $\nu =$ 3079 (br, OH), 2986 (m, CH), 2959 (m, CH), 2930 (m, CH), 2913 (m, CH), 2874 (m, CH), 1272 (vs, C=O), 1466 (m), 1441 (m), 1387 (w), 1369 (w), 1256 (m), 1234 (m), 1157 (s, C-F), 1075 (w), 1075 (w), 983 (m), 781 (br, OH).

^1H -NMR (300 MHz): $\delta =$ 0.81 – 1.10 (m, 9H, 5-H, 2'-H, 1''-H), 1.67 – 2.06 (m, 5H, 3-H, 4-H, 1'-H), 9.83 (bs, 1H, -COOH).

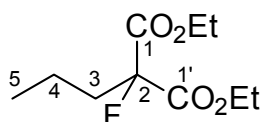
^{13}C -NMR (75 MHz): $\delta =$ 7.4 (p, C-2'), 23.4, 23.6 (2p, C-5, C-1''), 24.4 (t, C-4), 31.3 (s, C-1', $J_{\text{CF}} = 23$ Hz), 45.2 (s, C-3, $J_{\text{CF}} = 21$ Hz), 98.0 (q, C-2, $J_{\text{CF}} = 189$ Hz), 177.7 (q, C-1, $J_{\text{CF}} = 27$ Hz).

MS (RT, m/z): 142 (52) [$\text{M}^+ - \text{HF}$], 117 (21), 100 (100) [$\text{M}^+ - \text{C}_3\text{H}_6 - \text{HF}$], 97 (67), 81 (33), 73 (29).

HRMS	C ₈ H ₁₄ O ₂ [M ⁺ -HF]
	Ber. 142.0994
	Gef. 142.0994

6.5.4 Darstellung von (±)-2-Fluor-2-propyl-4-pentinsäure (69)

2-Fluor-2-propyl-malonsäurediethylester (74)⁷³

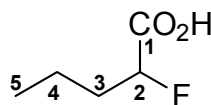


Eine Suspension von NaH (660 mg, 16.5 mmol) in trockenem THF (50 ml) wird bei Raumtemperatur vorsichtig mit einer Lösung von Propylmalonsäurediethylester **41** (3 g, 15 mmol) in trockenem THF (50 ml) versetzt. Nach beendeter Wasserstoffentwicklung wird die erhaltene Reaktionslösung noch 30 min bei 20 °C gerührt und anschließend tropfenweise mit einer Lösung von NFSi (5.2 g, 16.5 mmol) in THF (50 ml) versetzt. Das Reaktionsgemisch wird gerührt bis kein Edukt mehr nachweisbar ist (ca. 2h, DC-Kontrolle, Petrolether/EE 5/1) und anschließend vorsichtig mit Wasser versetzt (100 ml). Die Extraktion der wäßrigen Phase erfolgt mit Diethylether (3 x 50 ml). Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeeengt. Das Rohprodukt wird durch Kugelrohrdestillation im Hochvakuum gereinigt. Man erhält die Fluorverbindung in Form einer klaren, farblosen Flüssigkeit (3.2 g, 16 mmol, 97%).

Sdp.: 70 °C / 0.2 mbar (Lit.: 110 –112 °C, 10 mm Hg⁷³).

¹H-NMR (300 MHz): δ = 0.96 (t, 3H, 5-H, *J* = 7.4 Hz), 1.21 – 1.57 (m, 8H, 4-H, -OCH₂CH₃), 2.06 – 2.24 (m, 2H, 3-H), 4.29 (q, 4H, -OCH₂CH₃).

¹³C-NMR (75 MHz): δ = 13.8 (p, C-5), 13.9 (p, -OCH₂CH₃), 16.2 (s, C-4, *J*_{CF} = 2 Hz), 36.2 (s, C-3, *J*_{CF} = 22 Hz), 62.4 (s, -OCH₂CH₃), 94.9 (q, C-2, *J*_{CF} = 198 Hz), 166.3 (q, C-1, C-1', *J*_{CF} = 25 Hz).

(±)-2-Fluorpentansäure (75)⁷³**6.5.4.1**

Die Darstellung erfolgte nach AAV 2 ausgehend von 2-Fluor-2-propyl-malonsäure-diethylester (**74**).

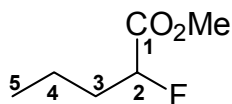
Ansatzgröße: 14.5 mmol

Nach Kugelrohrdestillation im Wasserstrahlvakuum erhält man die Säure (1.6 g, 13.3 mmol, 92 %) in Form einer klaren, farblosen Flüssigkeit.

Sdp.: 70 °C / 0.09 mbar (Lit.: 90 – 90.5 °C / 12 mm Hg⁷³).

¹H-NMR (300 MHz): δ = 0.99 (t, 3H, 5-H, J = 7.3 Hz), 1.43 – 1.67 (m, 2H, 4-H), 1.82 – 2.03 (m, 2H, 3-H), 4.98 (dt, 1H, 2-H, $J_{1(\text{HF})}$ = 49 Hz, J_2 = 6.0 Hz), 9.20 (bs, 1H, -COOH).

¹³C-NMR (75 MHz): δ = 13.5 (p, C-5), 17.7 (s, C-4, J_{CF} = 2 Hz), 34.1 (s, C-3, J_{CF} = 21 Hz), 88.2 (t, C-2, J_{CF} = 185 Hz), 175.7 (q, C-1, J_{CF} = 24 Hz).

6.5.4.2 (±)-2-Fluorpentansäure-methylester (76)

Eine Lösung von 2-Fluor-Pentansäure (**75**) (6 g, 13.3 mmol) in trockenem Methanol (20 ml) wird mit saurem Ionenaustauscherharz Amberlyst 15 (100 mg) und einigen Kügelchen Molekularsieb (4Å) versetzt und bis zur vollständigen Umsetzung unter Rückfluß erhitzt (ca. 6h). Anschließend filtriert man vom Ionenaustauscher und Molekularsieb ab und entfernt überschüssiges Methanol durch Destillation bei Normaldruck. Der Rückstand wird im Anschluß durch Kugelrohrdestillation im

Wasserstrahlvakuum gereinigt. Man erhält den Ester (340 mg, 5.2 mmol, 39 %) in Form einer klaren, farblosen Flüssigkeit.

Sdp.: 70 °C / 40 mbar

IR (ATR): ν = 2963 (m, CH), 2937 (m, CH), 2878 (m, CH), 2850 (w, CH), 1765 (vs, C=O), 1742 (vs, C=O), 1439 (m, -OCH₃), 1287 (m), 1269 (m), 1208 (s, C-O), 1134 (s), 1113 (m), 1075 (m), 1003 (s, C-F), 955 (m), 845 (m), 765 (m).

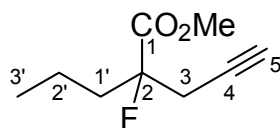
¹H-NMR (300 MHz): δ = 0.97 (t, 3H, 5-H, J = 7.4 Hz), 1.40 – 1.65 (m, 2H, 4-H), 1.73 – 2.01 (m, 2H, 3-H), 3.80 (s, 3H, -OCH₃), 4.93 (dt, 1H, 2-H, $J_{1(\text{HF})}$ = 49 Hz, J_2 = 5.9 Hz).

¹³C-NMR (75 MHz): δ = 3.5 (p, C-5), 17.7 (s, C-4, J_{CF} = 2 Hz), 34.4 (s, C-3, J_{CF} = 21 Hz), 52.2 (p, -OCH₃), 88.8 (t, C-2, J_{CF} = 184 Hz), 170.5 (q, C-1, J_{CF} = 24 Hz).

MS (110 °C, m/z): 268 (100) [2M⁺], 147 (23), 134 (4) [M⁺], 111 (4), 95 (12), 83 (6).

Elementaranalyse: C₆H₁₁FO₂ (134.15 g/mol)
 Ber. C: 53.72% H: 8.26%
 Gef. C: 53.75% H: 8.16%

(±)-2-Fluor-2-propyl-4-pentinsäure-methylester (143)



Die Darstellung erfolgte nach AAV 3 ausgehend von Ester **76**. Die Enolat-Lösung wurde jedoch nicht auf -20 °C erwärmt, sondern 2h bei -78 °C gerührt. Als Alkylierungsmittel diente Propargylbromid (80% in Toluol).

Ansatzgröße: 3.7 mmol

Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (Petrolether/EE 5/1) erhält man den Ester (230 mg, 1.34 mmol, 36 %) in Form einer klaren, farblosen Flüssigkeit.

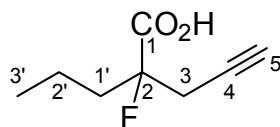
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz): $\delta =$ 0.94 (t, 3H, 3'-H, $J = 7.3$ Hz), 1.21 – 1.39 (m, 1H, 2'-H_a), 1.42 – 1.62 (m, 1H, 2'-H_b), 1.78 – 2.01 (m, 2H, 1'-H), 2.10 (t, 1H, 5-H, $J = 2.6$ Hz), 3.66 – 3.92 (m, 2H, 3-H), 3.83 (s, 3H, -OCH₃).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz): $\delta =$ 13.9 (p, C-3'), 16.6 (s, C-2', $J_{\text{CF}} = 3$ Hz), 27.7 (s, C-1', $J_{\text{CF}} = 25$ Hz), 38.3 (s, C-3, $J_{\text{CF}} = 22$ Hz), 52.6 (p, -OCH₃), 71.6 (t, C-5), 77.2 (q, C-4, $J_{\text{CF}} = 4$ Hz), 95.7 (q, C-2, $J_{\text{CF}} = 193$ Hz), 170.7 (q, C-1, $J_{\text{CF}} = 25$ Hz).

MS (RT, m/z): 157 (3) [M⁺], 134 (100), 113 (8) [M⁺ - O=C-OCH₃], 105 (56), 87 (4), 73 (9).

Elementaranalyse: C₉H₁₃FO₂ (172.19 g/mol)
Ber. C: 62.78% H: 7.61%
Gef. C: 62.65% H: 7.69%

(±)-2-Fluor-2-propyl-4-pentinsäure (69)



Die Esterhydrolyse erfolgt nach AAV 4 ausgehend von **143**.

Ansatzgröße: 1.34 mmol

Nach Sublimation im Hochvakuum erhält man die Säure (180 mg, 1.1 mmol, 85 %) in Form eines farblosen Feststoffs.

Schmp.: 72 °C

IR (ATR): $\nu =$ 3285 (s, $\equiv\text{C-H}$), 2965 (m, CH), 2934 (, CH), 2877 (m), 2358 (w, $\text{C}\equiv\text{C}$), 1706 (vs, $\text{C}=\text{O}$), 1447 (s.), 1417 (m), 1235 (s), 1217 (s), 1142 (s), 1116 (s, C-F), 1019 (m), 935 (br, OH), 856 (m), 788 (m), 659 (s), 648 (m), 608 (m).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz): $\delta =$ 0.97 (t, 3H, 3'-H, $J = 7.3$ Hz), 1.27 – 1.47 (m, 1H, 2'-H_a), 1.49 – 1.68 (m, 1H, 2'-H_b), 1.84 – 2.08 (m, 2H, 1'-H), 2.13 (t, 1H, 5-H, $J = 2.7$ Hz), 2.71 – 2.96 (m, 2H, 3-H), 9.58 (bs, 1H, -COOH).

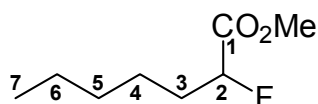
$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz): $\delta =$ 13.9 (p, C-3'), 16.5 (s, C-2', $J_{\text{CF}} = 4$ Hz), 27.6 (s, C-1', $J_{\text{CF}} = 25$ Hz), 38.1 (s, C-3, $J_{\text{CF}} = 22$ Hz), 72.1 (t, C-5), 76.7 (q, C-4, $J_{\text{CF}} = 4$ Hz), 95.5 (q, C-2, $J_{\text{CF}} = 192$ Hz), 175.2 (q, C-1, $J_{\text{CF}} = 29$ Hz).

MS (RT, m/z): 158 (2) [M^+], 138 (39) [$\text{M}^+ - \text{HF}$], 123 (31) [$\text{M}^+ - \text{HF} - \text{CH}_3$], 116 (100) [$\text{CH}\equiv\text{CH}_2\text{CF}=\text{C}(\text{OH})_2^+$], 113 (29), 99 (34), 97 (30), 93 (89), 91 (41), 79 (34), 77 (49), 73 (61), 67 (31).

Elementaranalyse: $\text{C}_8\text{H}_{11}\text{FO}_2$ (158.17 g/mol)
 Ber. C: 60.75% H: 7.01%
 Gef. C: 60.63% H: 6.98%

6.5.5 Darstellung von (\pm)-2-Fluor-2-(2-propinyl)-heptansäure (70)

(\pm)-2-Fluor-heptansäure-methylester (77)



In einem ausgeheizten und unter Argon abgekühlten Kolben wird eine Lösung von Diisopropylamin (3.0 ml, 23.1 mmol, 1.1 eq) in absolutem THF (50 ml) bei 0°C tropfenweise mit *n*-Buthyllithium (14.5 ml einer 1.6 M Lösung in Hexan, 23.1 mmol, 1.1 eq) versetzt. Die resultierende Reaktionslösung wird auf –78 °C abgekühlt und mit

einer Lösung von Heptansäuremethylester (3.0 g, 21 mmol) in absolutem THF (20 ml) versetzt. Zur Vervollständigung der Deprotonierung wird 2h bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt. In einem zweiten, ebenfalls ausgeheizten und unter Argon abgekühltem Kolben wird eine Lösung von NFSi (7.3 g, 23.1 mmol, 1.1 eq) in absolutem THF (50 ml) vorgelegt. In diese Lösung tropft man bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ die unter Argon umgefüllte Enolat-Lösung und erwärmt innerhalb von 4h auf RT. Die Reaktion wird durch Zugabe von Wasser (100 ml) beendet. Die Extraktion erfolgt mit Diethylether (3 x 50 ml). Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und vorsichtig am Rotationsverdampfer eingeengt. Die Reinigung erfolgt durch Kugelrohrdestillation, und man erhält den Ester (2.1 g, 13 mmol, 62 %) in Form einer klaren, farblosen Flüssigkeit.

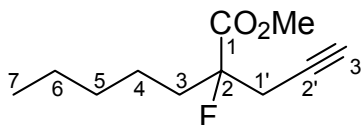
Sdp.: 120 $^{\circ}\text{C}$ / 40 mbar

IR (ATR): $\nu =$ 2956 (s, CH), 2930 (s, CH), 2861 (m, CH), 1766 (s, C=O), 1744 (vs, C=O), 1459 (br), 1438 (s), 1263 (m), 1204 (s, C-O), 1137 (s), 1023 (s, C-F), 728 (m).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz): $\delta =$ 0.80 – 1.03 (m, 3H, 7-H), 1.20 – 1.58 (m, 6H, 4-H, 5-H, 6-H), 1.75 – 2.04 (m, 2H, 3-H), 3.80 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$), 4.92 (dt, 1H, 2-H, $J_{1(\text{HF})} = 49\text{ Hz}$, $J_2 = 5.9\text{ Hz}$).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz): $\delta =$ 13.9 (p, C-7), 22.4 (s, C-6), 24.0 (s, C-4, $J_{\text{CF}} = 2\text{ Hz}$), 31.2 (s, C-5), 32.4 (s, C-3, $J_{\text{CF}} = 21\text{ Hz}$), 52.2 (p, $-\text{OCH}_3$), 89.1 (t, C-2, $J_{\text{CF}} = 89\text{ Hz}$), 170.5 (q, C-1, $J_{\text{CF}} = 24\text{ Hz}$).

MS (80 $^{\circ}\text{C}$, m/z): 162 (66) [M^+], 131 (13) [$\text{M}^+ - \text{OCH}_3$], 111 (28), 105 (63) [$\text{M}^+ - \text{C}_4\text{H}_9$], 101 (100), 83 (39), 69 (37), 59 (36) [$\text{O}=\text{C}-\text{OCH}_3$], 55 (60).

(±)-2-Fluor-2-(2-propinyl)-heptansäuremethylester (144)

Die Darstellung erfolgte nach AAV 3 ausgehend von **77**. Die Enolat-Lösung wurde jedoch nicht auf $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ erwärmt, sondern 2h bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt. Als Alkylierungsmittel diente Propargylbromid (80% in Toluol).

Ansatzgröße: 13 mmol

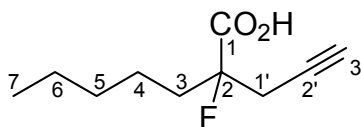
Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (Petrolether/EE 5/1) erhält man den Ester **144** (1.2 g, 6 mmol, 46 %) in Form einer klaren, farblosen Flüssigkeit.

IR (ATR): $\nu =$ 3284 (m, $\equiv\text{C-H}$), 2960 (m, CH), 2929 (s, CH), 2862 (m), 2325 (w, $\text{C}\equiv\text{C}$), 1713 (vs, C=O), 1667 (vs, C=O), 1436 (m), 1418 (s), 1225 (vs, C-O), 1142 (s), 1117 (s, C-F), 1030 (m), 898 (s), 875 (s), 771 (m), 660(s).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz): $\delta =$ 0.89 (t, 3H, 7-H, $J = 6.8$ Hz), 1.18 – 1.61, 1.79 – 2.04 (2m, 8H, 3-H, 4-H, 5-H, 6-H), 2.09 (t, 1H, 3'-H, $J = 2.6$ Hz), 2.68 – 2.91(m, 2H, 1'-H), 3.83 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz): $\delta =$ 13.9 (p, C-7), 22.3, 22.8 (2s, C-6, C-5), 27.7(s, C-3, $J_{\text{CF}} = 24$ Hz), 31.5 (s, C-4), 36.2 (s, C-1', $J_{\text{CF}} = 22$ Hz), 52.6 (p, $-\text{OCH}_3$), 71.6 (t, C-3') ,77.4 (q, C-2'), 95.8 (q, C-2, $J_{\text{CF}} = 193$ Hz), 170.9 (q, C-1, $J_{\text{CF}} = 25$ Hz).

MS (RT, m/z): 180 (9) [$\text{M}^+ - \text{HF}$], 169 (2) [$\text{M}^+ - \text{OCH}_3$], 144 (32), 130 (100) [$\text{M}^+ - \text{C}_5\text{H}_{10}$], 111 (38), 99 (54), 93 (41), 81 (46), 79 (58), 59 (63) [$\text{O}\equiv\text{C-OCH}_3$].

(±)-2-Fluor-2-(2-propinyl)-heptansäure (70)

Die Esterhydrolyse erfolgte nach AAV 4 ausgehend von **144**. Das Rohprodukt wird durch Sublimation im Hochvakuum gereingt.

Ansatzgröße: 6 mmol

Man erhält die Säure (850 mg, 91 %) in Form eines farblosen Feststoffs.

Schmp.: 73 °C

IR (ATR): $\nu =$ 3285 (m, \equiv C-H), 3031 (br, OH), 2960 (m, CH), 2929 (s, CH), 2861 (m, CH), 1713 (s, C=O), 1667 (s, C=O), 1436 (m), 1418 (s), 1317 (w), 1223 (s), 1143 (s), 1117 (m), 1030 (m), 899 (br, OH), 875 (s), 771 (m), 660 (s).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz): $\delta =$ 0.80 – 1.02 (m, 3H, 7-H), 1.21 – 1.65 (m, 6H, 4-H, 5-H, 6-H), 1.84 – 2.09 (m, 2H, 3-H), 2.13 (t, 1H, 3'-H, $J = 2.6$ Hz), 2.82 (m, 2H, 1'-H), 9.45 (bs, 1H, -COOH).

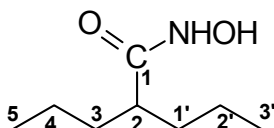
$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz): $\delta =$ 13.8 (p, C-7), 22.3 (s, C-6), 22.6 (s, C-4, $J_{\text{CF}} = 2$ Hz), 27.5 (s, C-3, $J_{\text{CF}} = 24$ Hz), 31.5 (s, C-5), 36.0 (s, C-1', $J_{\text{CF}} = 22$ Hz), 72.0 (t, C-3'), 76.7 (q, C-2', $J_{\text{CF}} = 3.6$ Hz), 95.4 (q, C-2, $J_{\text{CF}} = 193$ Hz), 175.4 (q, C-1, $J_{\text{CF}} = 26$ Hz).

MS (RT, m/z): 166 (8) [M^+ -HF], 151 (4) [M^+ -HF- CH_3], 137 (18) [M^+ -HF- C_2H_5], 124 (13), 123 (15), 116 (100) [$\text{CH}\equiv\text{CCH}_2\text{CF}=\text{C}(\text{OH})_2^+$], 115 (34), 110 (18), 99 (20), 97 (21), 93 (24), 81 (20), 79 (39), 77 (18), 73 (17), 69 (15).

Elementaranalyse:	$C_{10}H_{15}FO_2$ (186.22 g/mol)
Ber.	C: 64.50% H: 8.12%
Ber.	C: 64.62% H: 8.25%

6.6 Darstellung der Hydroxamsäuren

2-Propyl-pentanhydroxamsäure (15)^{50;131}



Die Darstellung erfolgte nach AAV 10 ausgehend von Valproinsäure **1**.

Ansatzgröße: 37 mmol

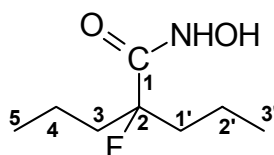
Man erhält die Hydroxamsäure (5.7 g, 35.8 mmol, 97%) in Form eines farblosen Feststoffs.

Schmp.: 126 °C (Lit.: 124 –125 °C⁵⁰)

IR (ATR): $\nu =$ 3173 (br), 3026 (br), 2958 (s, CH), 2929 (s, CH), 2874 (s, CH), 1626 (vs, C=O), 1539 (s, Amid II), 1463 (s), 1389 (m), 1127 (m), 1042 (s), 950 (s).

¹H-NMR (300 MHz): $\delta =$ 0.89 (t, 6H, 5-H, 3'-H, $J = 7.1$ Hz), 1.16 – 1.72 (m, 8H, 3-H, 4-H, 1'-H, 2'-H), 1.90 – 2.04 (m, 1H, 2-H), 8.18 (bs, 1H, -NHOH).

¹³C-NMR (75 MHz): $\delta =$ 14.0 (p, C-5, C-3'), 20.7 (s, C-4, C-2'), 34.7 (s, C-3, C-1'), 44.0 (t, C-2), 174.3(q, C-1).

2-Fluor-2-propyl-pentanhydroxamsäure (78)

Die Darstellung erfolgte nach AAV 10 ausgehend von Säure **8**.

Ansatzgröße: 23 mmol

Man erhält die Hydroxamsäure (3.5 g, 19.8 mmol, 86%) in Form eines farbloser Feststoffs.

Schmp.: 128 °C

IR (ATR): $\nu =$ 3292 (br), 3186 (br), 3060 (br), 2963 (m, CH), 2929 (m, CH), 2876 (m, CH), 1625 (vs, C=O), 1541 (s, Amid II), 1457 (m), 1159 (s, C-F), 1053 (m), 983 (s), 900 (m), 825 (m).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz): $\delta =$ 0.91 (t, 6H, 5-H, 3'-H, $J = 7.3$ Hz), 1.20 – 1.56, 1.65 – 1.99 (2m, 8H, 3-H, 4-H, 1'-H, 2'-H), 9.08 (bs, 1H, -NHOH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz): $\delta =$ 14.0 (p, C-5, C-3'), 16.3 (s, C-4, C-2', $J_{\text{CF}} = 2$ Hz) 39.1 (s, C-3, C-1', $J_{\text{CF}} = 21$ Hz), 100.9 (q, C-2, $J_{\text{CF}} = 183$ Hz), 169.5 (q, C-1, $J_{\text{CF}} = 22$ Hz).

MS (RT, m/z): 177 (46) [M^+], 157 (3) [$\text{M}^+ - \text{HF}$], 135 (37) [$\text{M}^+ - \text{C}_3\text{H}_6$], 125 (50), 117 (42) [$\text{M}^+ - \text{CONHOH}$], 97 (100) [$\text{M}^+ - \text{CONHOH-HF}$], 90 (21), 81 (23), 75 (31).

Elementaranalyse: $\text{C}_8\text{H}_{16}\text{FNO}_2$ (177.21 g/mol)

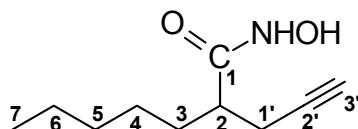
Ber. C: 54.22% H: 9.10% N: 7.90%

Gef. C: 53.79% H: 8.94% N: 7.80%

HRMS (C₈H₁₆FNO₂): Ber. 177.1154

Gef. 177.1150

(±)-2-(2-Propinyl)-heptanhydroxamsäure (82)



Die Darstellung erfolgte nach AAV 10 ausgehend von Säure **2**.

Ansatzgröße: 35 mmol

Man erhält die Hydroxamsäure (5.4 g, 29.5 mmol, 84%) in Form eines farblosen Feststoffs.

Schmp.: 66 °C

IR (ATR): $\nu =$ 3279 (m, \equiv C-H), 3185 (br), 3035 (br), 2919 (s, CH), 2858 (s, CH), 1626 (s, C=O), 1538 (m. Amid II), 1384 (m), 1275 (w), 1067 (m), 1012 (m), 1000 (m), 778 (w), 693 (w).

¹H-NMR (300 MHz): $\delta =$ 0.87 (t, 3H, 7-H, $J = 6.3$ Hz), 1.27 (m, 6H, 4-H, 5-H, 6-H), 1.48 – 1.75 (m, 2H, 3-H), 2.06 (t, 1H, 3'-H, $J = 2.1$ Hz), 2.18 – 2.53 (m, 3H, 2-H, 1'-H), 8.70 (bs, 1H, -NHOH).

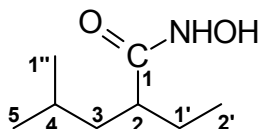
¹³C-NMR (75 MHz): $\delta =$ 14.0 (p, C-7), 21.6, 22.4 (2s, C-6, C-1'), 26.8, 31.5, 31.6 (3s, C-3, C-4, C-5), 43.5 (t, C-2), 70.6 (q, C-2'), 81.3 (t, C-3'), 172.6 (q, C-1).

MS (60 °C, m/z): 183 (5) [M⁺], 151 (100) [M⁺ - NHOH], 126 (7), 113 (8) [M⁺ - C₅H₁₀], 97 (13), 81 (94).

Elementaranalyse: C₁₀H₁₇NO₂ (183.25 g/mol)

Ber. C: 65.54% H: 9.35% N: 7.64%

Gef. C: 65.44% H: 9.33% N: 7.59%

(±)-2-Ethyl-4-methyl-pentanhydroxamsäure (79)

Die Darstellung erfolgte nach AAV 10 ausgehend von Säure **6**.

Ansatzgröße: 37 mmol

Man erhält die Hydroxamsäure (2.8 g, 17.6 mmol, 48%) in Form eines farblosen Feststoffs.

Schmp.: 112 °C

IR (ATR): $\nu =$ 3190 (br), 3032 (br), 2960 (m, CH), 2927 (m, CH), 2874 (m, CH), 1626 (vs, C=O), 1534 (m, Amid II), 1461 (m), 1386 (m), 1041 (m), 971 (m).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz): $\delta =$ 0.78 – 0.96 (m, 9H, 5-H, 1''-H, 2'-H), 1.18 – 1.31 (m, 1H, 4-H), 1.41 – 1.69 (m, 4H, 3-H, 1'-H), 1.92 – 2.06 (m, 1H, 2-H), 8.22 (bs, 1H, -NHOH).

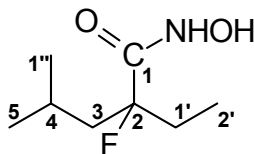
$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz): $\delta =$ 12.0 (p, C-2'), 22.2, 23.1 (2p, C-5, C-1''), 25.8 (t, C-4), 26.0 (s, C-1'), 41.3 (s, C-3), 43.9 (t, C-2), 174.2 (q, C-1).

MS (RT, m/z): 159 (18) [M^+], 144 (10) [$\text{M}^+ - \text{CH}_3$], 127 (100) [$\text{M}^+ - \text{NHOH}$], 99 (51) [$\text{M}^+ - \text{CONHOH}$], 88 (17), 69 (16).

Elementaranalyse: $\text{C}_8\text{H}_{17}\text{NO}_2$ (159.22 g/mol)

Ber. C: 60.35% H: 10.76% N: 8.80%

Gef. C: 60.39% H: 10.73% N: 8.75%

(±)-2-Ethyl-2-fluor-4-methyl-pentanhydroxamsäure (80)

Die Darstellung erfolgte nach AAV 10 ausgehend von Säure **68**.

Ansatzgröße: 27 mmol

Man erhält die Hydroxamsäure (3.9 g, 22 mmol, 82%) in Form eines farblosen Feststoffs.

Schmp.: 114 °C

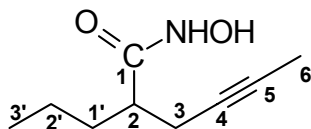
IR (ATR): $\nu =$ 3296 (br), 3155 (br), 3056 (br), 2975 (m, CH), 2946 (m, CH), 2885(m, CH), 1626 (vs, C=O), 1540 (s, Amid II), 1458 (s), 1153 (m, C-F), 1034 (m), 983 (s), 955 (m), 897 (s).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz): $\delta =$ 0.79 – 1.03 (m, 9H, 5-H, 2'-H, 1''-H), 1.58 – 2.04 (m, 5H, 3-H, 4-H, 1'-H), 8.88 (bs, 1H, -NHOH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz): $\delta =$ 7.2 (p, C-2'), 23.7, 23.8 (2p, C-5, C-1''), 24.1 (t, C-4), 30.9 (s, C-1', $J_{\text{CF}} = 22$ Hz), 45.0 (s, C-3, $J_{\text{CF}} = 21$ Hz), 101.5 (q, C-2, $J_{\text{CF}} = 185$ Hz), 169.5 (q, C-1, $J_{\text{CF}} = 22$ Hz).

MS (RT, m/z): 177 (14) [M^+], 162 (5) [$\text{M}^+ - \text{CH}_3$], 125 (23) [$\text{M}^+ - \text{NHOH}$], 121 (73), 106 (13), 97 (100) [$\text{M}^+ - \text{CONHOH} - \text{HF}$], 75 (45).

HRMS ($\text{C}_8\text{H}_{16}\text{FNO}_2$): Ber. 177.1154
Gef. 177.1146

(±)-2-Propyl-4-hexin-hydroxamsäure (81)

Die Darstellung erfolgte nach AAV 10 ausgehend von Säure **14**.

Ansatzgröße: 25 mmol

Man erhält die Hydroxamsäure (3.8 g, 22.5 mmol, 90%) in Form eines farblosen Feststoffs.

Schmp.: 89 °C

IR (ATR): $\nu =$ 3208 (br), 3144 (br), 3041 (br), 2958 (m, CH), 2922 (m, CH), 2903 (m, CH), 2873 (m, CH), 1626 (vs, C=O), 1536 (s), 1464 (s, Amid II), 1386 (m), 1044 (s), 965 (m).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz): $\delta =$ 0.91 (t, 3H, 3'-H, $J = 7.2$ Hz), 1.12 – 1.40 (m, 2H, 2'-H), 1.46 – 1.74 (m, 2H, 1'-H), 1.78 (t, 3H, 6-H, $J = 2.2$ Hz), 2.16 – 2.48 (m, 3H, 2-H, 3-H), 8.68 (bs, 1H, -NHOH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz): $\delta =$ 3.5 (p, C-3'), 13.9 (p, C-6), 20.4, 21.8 (2s, C-3, C-2'), 33.6 (s, C-1'), 43.7 (t, C-2), 76.0 (q, C-5), 78.2 (q, C-4), 173.1 (q, C-1).

MS (RT, m/z) 169 (17)) $[\text{M}^+]$, 153 (10), 141 (27), 137 (100) $[\text{M}^+-\text{NHOH}]$, 127 (23) $[\text{M}^+-\text{C}_3\text{H}_7]$, 124 (13), 115 (29), 109 (44) $[\text{M}^+-\text{CONHOH}]$, 100 (48), 91 (20), 84 (92), 81 (38), 77 (17), 67 (67).

Elementaranalyse: $\text{C}_9\text{H}_{15}\text{NO}_2$ (169.22 g/mol)

Ber. C: 63.88% H: 8.93% N: 8.28%

Gef. C: 63.81% H: 8.47% N: 8.18%

6.7 Darstellung der enantiomerenreinen Säuren (*R*)-14, (*S*)-14, (*R*)-2 und (*S*)-2

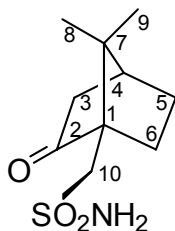
6.7.1 Darstellung von (*R*)- und (*S*)-Camphersultam

Darstellung von (*1R*)-(+)-2,10-Camphersultam (88)

(-)-10-Camphersulfochlorid⁷⁷

In einem 250 ml Dreihalskolben mit KPG-Rührer und Gasableitungsschlauch werden (-)-Camphersulfonsäure (58 g, 0.25 mol) und Phosphorpentachlorid (52 g, 0.5 mol, vorher im Mörser pulverisiert) unter Eiskühlung durch Drehen des KPG-Rührers per Hand vermennt und die Reaktion damit gestartet. Sobald das Reaktionsgemisch sich soweit verflüssigt hat, daß gerührt werden kann, wird der KPG-Rührer in Gang gesetzt. Nach Abklingen der heftigen Reaktion wird das Eisbad entfernt und weiter bis zur vollständigen Auflösung des Pentachlorids gerührt. Dann läßt man die Lösung für 3 bis 4 Stunden ohne Rühren stehen. Anschließend gibt man das Reaktionsgemisch in ein Becherglas mit Eis und schüttet sofort um in ein zweites Becherglas, das ebenfalls Eis enthält. Zwischen diesen zwei Bechergläsern schüttet man solange hin und her, bis sich das Reaktionsgemisch abgekühlt hat und kein überschüssiges PCl_5 mehr hydrolysiert wird. Man saugt ab, wäscht das Camphersulfochlorid mit wenig Eiswasser und setzt das rohe, feuchte Chlorid direkt für die Synthese des Sulfonamids ein.

(*1R*)-(-)-10-Camphersulfonamid (145)⁷⁸



In einem 2L-Dreihalskolben wird eine Lösung des Sulfochlorids in Dichlormethan (500 ml) langsam unter Eiskühlung in konz. Ammoniak (450 ml) getropft. Man rührt noch zwei Stunden weiter und trennt dann die Phasen, extrahiert mit CH_2Cl_2 (2x300 ml), trocknet über Natriumsulfat und engt am Rotationsverdampfer ein. Man erhält

das Sulfonamid in Form eines farblosen Feststoffs (93.2 g, 0.40 mol, 81 % bezogen auf (-)-Camphersulfonsäure), der ohne weitere Aufreinigung für die Synthese des Sulfonimids verwendet wird.

$$[\alpha]_D^{20} = -22.4^\circ \quad (c = 0.5, \text{MeOH})$$

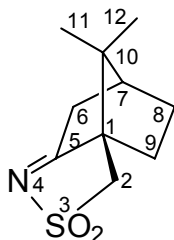
$$\text{Smp.:} \quad 125^\circ\text{C}$$

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz): $\delta =$ 0.94, 1.01 (2s, 6H, 8-H, 9-H), 1.41 – 2.5 (m, 7H), 3.13 (d, 1H, $-\text{CH}_a\text{SO}_2$, $J = 15.0$ Hz), 3.48 (d, 1H, $-\text{CH}_b\text{SO}_2$, $J = 15.0$ Hz), 5.39 (bs, 2H, $-\text{NH}_2$).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz): $\delta =$ 19.4, 20.0 (2p, C-8, C-9), 26.8, 27.1 (2s, C-5, C-6), 42.8 (t, C-4), 43.1 (s, C-3), 49.1 (q, C-7), 54.0 (s, C-10), 59.4 (q, C-1).

(1*R*)-(-)-Camphersulfonylimin **146**

((*7R*)-(-)-10,10-Dimethyl-3-thia-4-azatricyclo[5.2.1.0^{1,5}]dec-4-en-3,3-dioxid)⁷⁸



In einem 1L-Dreihalskolben werden Camphersulfonamid **145** (46.2 g, 0.2 mol) und Amberlyst 15 Ionentauscher-Harz (5.6 g) in Toluol (500 ml) am Wasserabscheider erhitzt, bis sich kein Wasser mehr abscheidet (~ 4h). Das noch warme Reaktionsgemisch wird mit CH_2Cl_2 (200 ml) versetzt, filtriert und am Rotationsverdampfer bis zur Trockne eingengt. Das rohe Sulfonimin **146** (41.7 g, 0.196 mol, 98 %) wird im Vakuum getrocknet und ohne weitere Reinigung für die Synthese des Sultams verwendet.

$$[\alpha]_D^{20} = +30.4^\circ \quad (c = 0.7, \text{CHCl}_3)$$

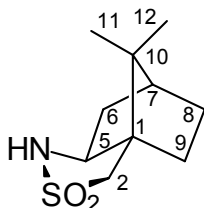
Schmp.: 222 °C

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz): δ = 0.88, 1.09 (2s, 6H, 11-H, 12-H), 1.48 (m, 1H), 1.79 (m, 1H), 2.01 – 2.51 (m, 4H), 2.72 – 2.84 (m, 1H), 2.98 (d, 1H, $-\text{CH}_a\text{SO}_2$, J = 13.3 Hz), 3.19 (d, 1H, $-\text{CH}_b\text{SO}_2$, J = 13.3 Hz).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz): δ = 19.0, 19.4 (2p, C-11, C-12), 26.6, 28.4 (2s, C-8, C-9), 35.9 (s, C-6), 44.6 (t, C-7), 47.9 (q, C-10), 49.4 (s, C-2), 64.4 (q, C-1).

(1*R*)-(+)-2,10-Camphersultam 88

((1*R*,5*S*)-10,10-Dimethyl-3-thia-4-azatricyclo[5.2.1.0^{1,5}]decan-3,3-dioxid)



In einem 2L-Dreihalskolben mit Soxlett-Aufsatz wird unter Argon LiAlH_4 (7.27 g, 0.191 mol) in trockenem THF (500 ml) suspendiert. In die Extraktionshülse wird das Sulfonimin **146** (40.7g, 0.191 mol) gegeben. Die Reaktionsmischung wird unter Rückfluß erhitzt, wobei das Sulfonimin nach und nach in Lösung geht. Nach ca. 4h läßt man die Reaktion auf Raumtemperatur abkühlen und hydrolysiert überschüssiges LiAlH_4 vorsichtig durch die Zugabe von kalter Salzsäure (1N, 450 ml).

Die Phasen werden getrennt, und die wäßrige Phase wird mit Diethylether (3 x 300 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und am Rotationsverdampfer eingengt. Nach Trocknung im Vakuum kann das Sultam (40.4 g, 0.188 mol, 98 %) ohne weitere Reinigung für die weiteren Synthesen verwendet werden.

$[\alpha]_D^{20} = +36.9^\circ$ (c = 0.65, CHCl_3)

Schmp.: 182 °C

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz): δ = 0.94, 1.13 (2s, 6H, 11-H, 12-H), 1.25 – 1.53 (m, 3H), 1.79 – 2.05 (m, 4H), 3.05 – 3.21 (m, 2H), 3.43 (dd, 1H, H-5, J_1 = 4.8 Hz, J_2 = 8.1 Hz).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz): δ = 20.4, 20.5 (2p, C-11, C-12), 26.8, 31.9 (2s, C-8, C-9), 36.0 (s, C-6), 44.7 (t, C-7), 47.5 (q, C-10), 50.4 (s, C-2), 55.1 (q, C-1), 62.9 (t, C-5).

MS (80 °C, m/z): 215 (5) [M^+], 167 (2), 152 (86), 136 (93), 119 (78), 108 (100), 93 (68), 83 (57), 67 (27).

Darstellung von (1S)-(-)-2,10-Camphersultam **87**

((1S,5R)-10,10-Dimethyl-3-thia-4-azatricyclo[5.2.1.0^{1,5}]decan-3,3-dioxid)

Die Synthese erfolgte analog zur Darstellung von (1R)-(+)-2,10-Camphersultam **88** ausgehend von (1S)-(+)-Camphersulfonsäure **84** in einer Gesamtausbeute von 78 %. Die spektroskopischen Daten entsprechen denen der entsprechenden enantiomeren Verbindungen.

$[\alpha]_D^{20} = -31.7^\circ$ (c = 0.25, CHCl_3)

6.7.2 Allgemeine Arbeitsvorschriften

AAV 11: Darstellung der Acylsultame

In einem ausgeheizten und unter Argon abgekühltem Kolben wird eine Lösung von (1*R*)- oder (1*S*)-Camphersultam (54 g, 0.25 mol) in absolutem THF (300 ml) bei -78 °C tropfenweise mit *n*-Buthyllithium (165 ml einer 1.6 M Lösung in Hexan, 0.26 mol, 1.05 eq) versetzt. Die resultierende Reaktionslösung wird 1h bei -78 °C gerührt. Anschließend tropft man das Säurechlorid (0.26 mol, 1.05 eq) zu und lässt innerhalb von 16h auf Raumtemperatur erwärmen. Die Reaktion wird durch die Zugabe von verdünnter Ammoniumchloridlösung (200 ml) abgebrochen, und die Extraktion erfolgt mit Diethylether (3 x 200 ml). Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und am Rotationsverdampfer eingengt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (Petrolether/EE 5/1). Nach Trocknung im Hochvakuum erhält man die Acylsultame in Form farbloser Kristalle.

AAV 12: Alkylierung von Acylsultamen

In einem ausgeheizten und unter Argon abgekühltem Kolben wird eine Lösung des Acylsultams (0.14 mol) in absolutem THF (400 ml) bei -78 °C tropfenweise mit *n*-Buthyllithium (96 ml einer 1.6 M Lösung in Hexan, 0.15 mol, 1.1 eq) versetzt. Die resultierende Reaktionslösung wird 2h bei -78 °C gerührt. Anschließend tropft man eine Lösung des Alkylierungsmittels (0.23 mol, 1.7 eq) in DMPU (18 ml) zu und lässt innerhalb von 16h auf Raumtemperatur erwärmen. Die Reaktion wird durch die Zugabe von Wasser (300 ml) beendet und die Extraktion erfolgt mit Diethylether (3 x 200 ml). Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und am Rotationsverdampfer fast bis zur Trockne eingengt. Die Kristalle werden abgesaugt, mehrfach mit Methanol gewaschen und im Hochvakuum getrocknet. Man erhält die dialkylierte Verbindung in Form farbloser Kristalle.

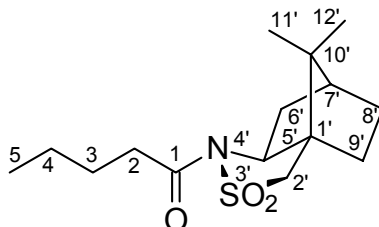
AAV 13: Abspaltung des Auxiliars

Eine Lösung der dialkylierten Verbindung (0.09 mol) in THF (500 ml) und Wasser (125 ml) wird bei 0 °C unter Argon mit Lithiumhydroxid Monohydrat (18 g, 0.43 mol) versetzt. Anschließend wird tropfenweise Wasserstoffperoxid (30% in Wasser, 97.6

g) zugesetzt und im Anschluß 16h bei RT gerührt. Man säuert mit HCl, 10% an, trennt die Phasen und extrahiert mit Diethylether (3x300 ml). Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeeengt. Der Rückstand wird mit Petrolether (100 ml) versetzt, wobei Camphersultam aus dem Gemisch auskristallisiert. Man dekantiert vom Petrolether, wäscht zweimal mit PE und kristallisiert das resultierende Camphersultam aus Ethanol um. Die vereinigten Petroletherphasen werden eingeeengt und der Rückstand durch Kugelrohrdestillation gereinigt. Man erhält die jeweiligen Säuren in Form von klaren, farblosen Flüssigkeiten.

6.7.3 Darstellung von (*R*)-und (*S*)-2-Propyl-4-hexinsäure ((*R*)-14, (*S*)-14))

1-((1*R*,5*S*,7*S*)-10,10-Dimethyl-3,3-dioxo-3⁶-thia-4-aza-tricyclo[5.2.1.0^{1,5}]dec-4-yl)-pentan-1-on (**90**)



Die Darstellung erfolgte nach AAV 11 ausgehend von (1*R*)-Camphersultam **88**. Als Acylierungsmittel diente Valeroylchlorid.

Ansatzgröße: 250 mmol

Man erhält das Acylsultam **90** (72.5 g, 243 mmol, 97 %) in Form farbloser Kristalle.

$[\alpha]_D^{20} = +95.4^\circ$ ($c = 1.51$, CHCl₃)

Schmp.: 43 °C

IR (ATR): $\nu = 3002$ (w, CH), 2959 (m, CH), 2940 (m, CH), 2875 (m, CH), 1689 (s, C=O), 1458 (m), 1416 (m), 1378 (m), 1327 (vs, SO₂), 1268 (s), 1130 (vs), 1057 (s), 755 (m).

¹H-NMR (300 MHz): $\delta = 0.92$ (t, 3H, 5-H, $J = 7.3$ Hz), 0.97, 1.15 (2s, 6H, 11'-H, 12'-H), 1.22 – 1.47 (m, 4H), 1.58 – 1.73 (m, 3H), 1.78 – 1.99 (m, 3H), 2.02 – 2.20 (m, 2H), 2.60 – 2.83 (m, 2H, 2-H), 3.43 (d, 1H, 2'-H_a, $J = 13.8$ Hz), 3.50 (d, 1H, 2'-H_b, $J = 13.8$ Hz), 3.86 (dd, 1H, 5'-H, $J_1 = 5.6$ Hz, $J_2 = 7.0$ Hz).

¹³C-NMR (75 MHz): $\delta = 13.7$ (p, C-5), 19.9, 20.8 (2p, C-11', C-12'), 22.1 (s, C-4), 26.4, 26.5, 32.8, 35.2 (4s, C-2, C-3, C-8', C-9'), 38.5 (s, C-6'), 44.7 (t, C-7'), 47.7 (q, C-10'), 48.4 (q, C-1'), 53.0 (s, C-2'), 65.2 (t, C-5'), 172.9 (q, C-1).

MS (70 °C, m/z): 300 (6) [M⁺+ 1], 257 (100) [M⁺-C₃H₆], 235 (2), 216 (6), 193 (13), 152 (7), 135 (46), 108 (15), 85 (78) [C₅H₉O], 67 (5).

HRMS (C₁₅ H₂₅ N₁ O₃ S): Ber. 299.1555
Gef. 299.1553

1-((1*S*,5*R*,7*R*)-10,10-Dimethyl-3,3-dioxo-3^λ6-thia-4-aza-tricyclo[5.2.1.0^{1,5}]dec-4-yl)-pentan-1-on **91**

Die Darstellung erfolgte nach AAV 11 ausgehend von (1*S*)-Camphersultam. Als Acylierungsmittel diente Valeroylchlorid.

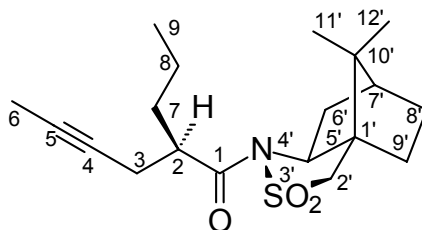
Ansatzgröße: 150 mmol

Man erhält das Acylsultam **91** (45 g, 149 mmol, 99 %) in Form farbloser Kristalle.

Die spektroskopischen Daten entsprechen denen von Verbindung **90**.

$[\alpha]_D^{20} = -99.1^\circ$ (c = 0.7, CHCl₃).

(*R*)-1-((1*R*,5*S*,7*S*)-10,10-Dimethyl-3,3-dioxo-3^λ6-thia-4-aza-tricyclo[5.2.1.0^{1,5}]dec-4-yl)-2-propyl-hex-4-in-1-on (92**)**



Die Darstellung erfolgte nach AAV 12 ausgehend von Verbindung **90**. Als Alkylierungsmittel diente 1-Brom-2-butan.

Ansatzgröße: 170 mmol

Man erhält die alkylierte Verbindung **92** (39.2 g, 115.6 mmol, 68 %) in Form farbloser Kristalle.

$[\alpha]_D^{20} = +75.0^\circ$ (c = 0.44, CHCl₃)

Schmp.: 179 °C

IR (ATR): ν = 2992 (m, CH), 2963 (m, CH), 2898 (m, CH), 2875 (m, CH), 1679 (vs, C=O), 1396 (m), 1326 (s, SO₂), 1309 (s), 1285 (s), 1273 (s), 1252 (m), 1244 (s), 1218 (vs), 1167 (m), 1135 (s), 1125 (s), 1062 (s), 773 (m).

¹H-NMR (300 MHz): δ = 0.90 (t, 3H, 9-H, J = 7.3 Hz), 0.97, 1.20 (2s, 6H, 11'-H, 12'-H), 1.25 – 1.58 (m, 5H), 1.61 – 2.00 (m, 7H), 2.02 – 2.19 (m, 2H), 2.37 – 2.57 (m, 2H), 3.17 (m, 1H, 2-H), 3.43 (d, 1H, 2'-H_a, J = 13.8 Hz), 3.52 (d, 1H, 2'-H_b, J = 13.8 Hz), 3.91 (m, 1H, 5'-H).

¹³C-NMR (75 MHz): δ = 3.5 (p, C-6), 14.0 (p, C-9), 19.9 (p, C-11' o. C-12'), 20.2 (s, C-3), 20.6 (p, C-11' o. C-12'), 22.9 (s, C-8), 26.5, 32.8, 32.8, 38.4 (4s, C-7, C-8, C-8', C-9'), 44.7 (t, C-7'), 47.7 (q, C-10'), 48.2 (q, C-1'), 53.2 (s, C-2'), 65.5 (q, C-5), 77.5 (q, C-4).

MS (100 °C, m/z): 351 (58) [M⁺], 308 (100) [M⁺-C₃H₇], 272 (6), 244 (11), 214 (6) [M⁺-C₉H₁₃O], 191 (3), 154 (5), 137 (50) [C₉H₁₃O], 109 (62) [C₈H₁₃], 93 (18), 80 (4), 67 (39).

HRMS (C₁₉H₂₉NO₃S): Ber. 351.1868
Gef. 351.1868

Kristallstrukturanalyse: Mr = 351.51, Triklin, P 1 (No. 1),
a = 7.793(2) Å, b = 9.203(2) Å, c = 14.092(3) Å
 α = 97.74(2) Å, β = 105.01(2) Å, γ = 90.96(2) Å
V = 965.9(4) Å³, Z = 2, D(calc) = 1.209 g/cm³
F(000) = 380 e⁻, μ (MoK α) = 1.8 cm⁻¹

Die Intensitätsmessung erfolgte bei 300 K. 7063 Reflexe wurden beobachtet. Darunter waren 4241 Reflexe mit $I > 2.0 \sigma(I)$. Die Struktur-Bestimmung erfolgte nach einer direkten Methode mit dem Programm SHELXS-86.

Tabelle 12: Atomkoordinaten und isotrope thermische Parameter der Kohlenstoff- und der Heteroatome

Atom	x	y	z	U(eq) [Å ²]
S(3')	0.2316(2)	0.42770(13)	0.31901(11)	0.0510(6)
O(1)	0.6782(8)	0.5420(5)	0.2879(4)	0.077(2)
O(2)	0.1294(8)	0.3388(5)	0.2303(4)	0.0790(19)
O(3)	0.3055(8)	0.3563(5)	0.4025(3)	0.075(2)
N(4')	0.3965(8)	0.5222(5)	0.2918(3)	0.0511(19)
C(1)	0.5477(9)	0.4659(7)	0.2784(4)	0.0473(19)
C(1')	0.2018(8)	0.7150(6)	0.3233(4)	0.0425(19)
C(2)	0.5481(9)	0.3000(6)	0.2437(4)	0.050(2)
C(2')	0.1221(10)	0.5830(6)	0.3534(5)	0.055(2)
C(3)	0.5202(12)	0.2823(7)	0.1312(4)	0.067(2)
C(4)	0.5052(12)	0.1320(8)	0.0805(5)	0.071(3)
C(5)	0.4866(13)	0.0095(9)	0.0388(5)	0.080(3)
C(5')	0.3872(9)	0.6832(5)	0.3197(4)	0.050(2)
C(6)	0.4579(15)	-0.1359(9)	-0.0163(7)	0.106(4)
C(6')	0.4320(12)	0.7834(7)	0.2505(6)	0.078(3)
C(7)	0.7141(13)	0.2332(9)	0.2908(6)	0.079(3)
C(7')	0.2690(12)	0.8749(7)	0.2319(6)	0.075(3)
C(8)	0.7350(18)	0.2531(12)	0.4097(8)	0.132(5)
C(8')	0.2768(15)	0.9711(7)	0.3291(7)	0.091(4)
C(9)	0.8786(18)	0.1835(11)	0.4620(9)	0.127(6)
C(9')	0.2177(12)	0.8609(6)	0.3931(6)	0.075(3)
C(10')	0.1141(11)	0.7632(8)	0.2194(5)	0.067(3)
C(11')	0.0910(15)	0.6396(10)	0.1281(6)	0.102(4)
C(12')	-0.0660(13)	0.8259(11)	0.2149(8)	0.100(4)
S(3'')	0.4464(2)	0.57519(14)	0.67183(11)	0.0502(6)
O(1A)	0.9208(8)	0.4607(5)	0.7055(5)	0.078(2)
O(2A)	0.4331(7)	0.6704(5)	0.7574(3)	0.0699(18)
O(3A)	0.4371(7)	0.6437(5)	0.5851(3)	0.076(2)
N(4'')	0.6342(7)	0.4834(4)	0.7018(3)	0.0424(18)
C(1'')	0.4040(9)	0.2901(6)	0.6755(4)	0.044(2)
C(1A)	0.7986(9)	0.5405(7)	0.7133(4)	0.049(2)

C(2")	0.2981(10)	0.4196(6)	0.6422(5)	0.053(2)
C(2A)	0.8376(10)	0.7055(6)	0.7483(4)	0.056(2)
C(3A)	0.8836(12)	0.7186(7)	0.8617(4)	0.071(3)
C(4A)	0.9183(11)	0.8705(7)	0.9132(5)	0.064(3)
C(5")	0.5929(9)	0.3212(5)	0.6740(5)	0.049(2)
C(5A)	0.9446(11)	0.9906(8)	0.9562(5)	0.070(3)
C(6")	0.7039(11)	0.2269(7)	0.7477(6)	0.078(3)
C(6A)	0.9738(15)	1.1392(8)	1.0118(6)	0.102(4)
C(7")	0.5492(11)	0.1327(8)	0.7718(6)	0.081(3)
C(7A)	0.9828(11)	0.7689(7)	0.7089(6)	0.070(3)
C(8")	0.4641(12)	0.0338(7)	0.6755(8)	0.095(4)
C(8A)	0.961(2)	0.7543(19)	0.5996(11)	0.169(8)
C(9")	0.3444(11)	0.1414(6)	0.6097(5)	0.067(3)
C(9A)	0.826(3)	0.780(4)	0.5425(13)	0.38(3)
C(10")	0.4144(11)	0.2480(7)	0.7804(5)	0.064(3)
C(11")	0.4806(15)	0.3754(10)	0.8647(5)	0.093(4)
C(12")	0.2417(13)	0.1881(11)	0.7922(7)	0.098(4)

Tabelle 13: Atomkoordinaten und isotrope thermische Parameter der Wasserstoffatome

Atom	x	y	z	U(iso) [\AA^2]
H(1)	0.4476(9)	0.2502(6)	0.2582(4)	0.0598
H(2)	0.4130(12)	0.3302(7)	0.1027(4)	0.0808
H(3)	0.6190(12)	0.3337(7)	0.1176(4)	0.0808
H(4)	0.3398(15)	-0.1734(9)	-0.0209(7)	0.1585
H(5)	0.5431(15)	-0.1989(9)	0.0170(7)	0.1585
H(6)	0.4714(15)	-0.1327(9)	-0.0818(7)	0.1585
H(7)	0.8152(13)	0.2812(9)	0.2773(6)	0.0954
H(8)	0.7090(13)	0.1298(9)	0.2646(6)	0.0954
H(9)	0.7484(18)	0.3571(12)	0.4354(8)	0.1587
H(10)	0.6268(18)	0.2144(12)	0.4213(8)	0.1587
H(11)	0.8835(18)	0.1995(11)	0.5314(9)	0.1904
H(12)	0.9867(18)	0.2229(11)	0.4523(9)	0.1904
H(13)	0.8650(18)	0.0801(11)	0.4383(9)	0.1904

H(14)	-0.0040(10)	0.5699(6)	0.3206(5)	0.0655
H(15)	0.1369(10)	0.5974(6)	0.4246(5)	0.0655
H(16)	0.4666(9)	0.7124(5)	0.3862(4)	0.0597
H(17)	0.5399(12)	0.8441(7)	0.2823(6)	0.0936
H(18)	0.4447(12)	0.7277(7)	0.1894(6)	0.0936
H(19)	0.2570(12)	0.9296(7)	0.1757(6)	0.0899
H(20)	0.1957(15)	1.0499(7)	0.3192(7)	0.1085
H(21)	0.3963(15)	1.0130(7)	0.3606(7)	0.1085
H(22)	0.3069(12)	0.8590(6)	0.4553(6)	0.0898
H(23)	0.1048(12)	0.8850(6)	0.4065(6)	0.0898
H(24)	0.2035(15)	0.5980(10)	0.1293(6)	0.1536
H(25)	0.0485(15)	0.6808(10)	0.0678(6)	0.1536
H(26)	0.0069(15)	0.5643(10)	0.1315(6)	0.1536
H(27)	-0.1534(13)	0.7473(11)	0.2070(8)	0.1497
H(28)	-0.0989(13)	0.8796(11)	0.1596(8)	0.1497
H(29)	-0.0599(13)	0.8905(11)	0.2752(8)	0.1497
H(1A)	0.7283(10)	0.7563(6)	0.7253(4)	0.0674
H(2A)	0.7860(12)	0.6736(7)	0.8803(4)	0.0850
H(3A)	0.9880(12)	0.6637(7)	0.8842(4)	0.0850
H(4A)	0.8801(15)	1.1989(8)	0.9828(6)	0.1536
H(5A)	1.0860(15)	1.1811(8)	1.0095(6)	0.1536
H(6A)	0.9744(15)	1.1352(8)	1.0796(6)	0.1536
H(7A)	0.9997(11)	0.8728(7)	0.7346(6)	0.0837
H(8A)	1.0924(11)	0.7242(7)	0.7376(6)	0.0837
H(9A)	1.055(2)	0.8164(19)	0.5899(11)	0.2031
H(10A)	0.986(2)	0.6538(19)	0.5785(11)	0.2031
H(11A)	0.840(3)	0.764(4)	0.4762(13)	0.5719
H(12A)	0.800(3)	0.881(4)	0.5584(13)	0.5719
H(13A)	0.730(3)	0.717(4)	0.5470(13)	0.5719
H(14A)	0.2046(10)	0.4350(6)	0.6759(5)	0.0640
H(15A)	0.2437(10)	0.4012(6)	0.5712(5)	0.0640
H(16A)	0.6068(9)	0.2896(5)	0.6073(5)	0.0584
H(17A)	0.7760(11)	0.2872(7)	0.8068(6)	0.0940
H(18A)	0.7798(11)	0.1644(7)	0.7173(6)	0.0940
H(19A)	0.5879(11)	0.0817(8)	0.8299(6)	0.0975

H(20A)	0.3918(12)	-0.0460(7)	0.6864(8)	0.1133
H(21A)	0.5534(12)	-0.0069(7)	0.6443(8)	0.1133
H(22A)	0.3701(11)	0.1389(6)	0.5457(5)	0.0804
H(23A)	0.2185(11)	0.1182(6)	0.5996(5)	0.0804
H(24A)	0.5912(15)	0.4173(10)	0.8600(5)	0.1403
H(25A)	0.4979(15)	0.3399(10)	0.9273(5)	0.1403
H(26A)	0.3941(15)	0.4490(10)	0.8597(5)	0.1403
H(27A)	0.1637(13)	0.2667(11)	0.7971(7)	0.1466
H(28A)	0.2642(13)	0.1426(11)	0.8514(7)	0.1466
H(29A)	0.1871(13)	0.1166(11)	0.7357(7)	0.1466

(S)-1-((1S,5R,7R)-10,10-Dimethyl-3,3-dioxo-3 λ^6 -thia-4-aza-tricyclo[5.2.1.0^{1,5}]dec-4-yl)-2-propyl-hex-4-in-1-on **93**

Die Darstellung erfolgte nach AAV 12 ausgehend von Verbindung **91**. Als Alkylierungsmittel diente 1-Brom-2-butan.

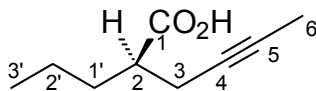
Ansatzgröße: 135 mmol

Man erhält die alkylierte Verbindung **93** (39.7 g, 113 mmol, 84 %) in Form farbloser Kristalle.

Die spektroskopischen Daten entsprechen denen von Verbindung **92**.

$$[\alpha]_D^{20} = -80.0^\circ \quad (c = 0.15, \text{CHCl}_3)$$

(R)-2-Propyl-4-hexinsäure ((R)-14)



Die Darstellung erfolgte nach AAV 13 ausgehend von Verbindung **92**.

Ansatzgröße: 117 mmol

Man erhält die Säure **(R)-14** (16.7 g, 108 mmol, 92 %) nach Kugelrohrdestillation in Form einer farblosen Flüssigkeit.

$$[\alpha]_D^{20} = -3.0^\circ \quad (c = 1.5, \text{CHCl}_3)$$

Sdp.:	120 °C / 0.05 mbar
IR (ATR): ν =	2959 (m, CH), 2922 (m, CH), 2874 (m, CH), 1703 (vs, C=O), 933 (br, OH).
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz): δ =	0.93 (t, 3H, $-\text{CH}_3$, $J = 7.3$ Hz), 1.23 – 1.44 (m, 2H), 1.53 – 1.90 (m, 5H), 2.30 – 2.64 (m, 3H), 11.44 (bs, 1H, $-\text{COOH}$).
$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz): δ =	3.4 (p, C-6), 13.9 (p, C-3'), 20.1, 21.3 (2s, C-3, C-2'), 33.3 (s, C-1'), 44.7 (t, C-2), 75.9 (q, C-5), 77.3 (q, C-4), 181.1 (q, C-1).
MS (RT, m/z):	154 (1) [M^+], 139 (8) [$\text{M}^+ - \text{CH}_3$], 125 (6) [$\text{M}^+ - \text{C}_2\text{H}_5$], 111 (100) [$\text{M}^+ - \text{C}_3\text{H}_7$], 97 (16), 91 (3), 83 (7), 73 (6), 67 (11).

(S)-2-Propyl-4-hexinsäure ((S)-14)

Die Darstellung erfolgte nach AAV 13 ausgehend von Verbindung **93**.

Ansatzgröße: 77 mmol

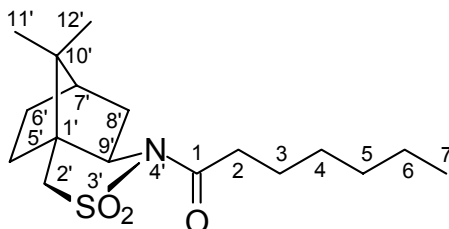
Man erhält die Säure **(S)-14** (10.7 g, 69.4 mmol, 90 %) nach Kugelrohrdestillation in Form einer farblosen Flüssigkeit.

Die spektroskopischen Daten entsprechen denen von Verbindung **(R)-14**.

$[\alpha]_D^{20} = +3.0^\circ$ (c = 0.81, CHCl_3)

6.7.4 Darstellung von (*R*)-und (*S*)-2-(2-Propinyl)-heptansäure ((*R*)-2 und (*S*)-2)

1-((1*S*,5*R*,7*R*)-10,10-Dimethyl-3,3-dioxo-3⁶-thia-4-aza-tricyclo[5.2.1.0^{1,5}]dec-4-yl)-heptan-1-on (**96**)⁷⁶



Die Darstellung erfolgte nach AAV 11 ausgehend von (1*S*)-Camphersultam. Als Acylierungsmittel diente Heptanoylchlorid.

Ansatzgröße: 100 mmol

Man erhält das Acylsultam **96** (26.4 g, 81 mmol, 81 %) in Form farbloser Kristalle.

$[\alpha]_D^{20} = -85.2^\circ$ (c = 0.8, CHCl₃)

Schmp.: 39 °C

IR (ATR): $\nu =$ 3010 (w, CH), 2987 (m, CH), 2955 (m, CH), 2921 (m, CH), 2874 (m, CH), 2859 (m, CH), 1684 (s, C=O), 1469 (m), 1387 (m), 1374 (m), 1320 (vs, SO₂), 1284 (s), 1233(s), 1208 (s), 1164 (m), 1130 (s), 1115 (s), 1065 (s), 990 (s), 874 (m), 777 (m), 731 (m).

¹H-NMR (300 MHz): $\delta =$ 0.87 (t, 3H, 7-H, *J* = 6.7 Hz), 0.97, 1.15 (2s, 6H, 11'-H, 12'-H), 1.21 – 1.46 (m, 8H), 1.58 – 1.74 (m, 2H), 1.83 – 1.98 (m, 3H), 2.03 – 2.14 (m, 2H), 2.62 – 2.80 (m, 2H, 2-H), 3.42 (d, 1H, 2'-H_a, *J* = 13.8 Hz), 3.50 (d, 1H, 2'-H_b, *J* = 13.8 Hz), 3.86 (m, 1H, 5'-H).

^{13}C -NMR (75 MHz): δ = 14.0 (p, C-7), 19.9, 20.8 (p, C-11', C-12'), 22.4, 24.40, 26.44, 28.6, 31.4, 32.8, 35.5, 38.5 (8s, C-2, C-3, C-4, C-5, C-6, C-6', C-8', C-9'), 44.7 (t, C-7'), 47.7 (q, C-10'), 48.4 (q, C-1'), 53.0 (s, C-2'), 65.2 (t, C-5'), 172.1 (q, C-1).

MS (90 °C, m/z): 327 (5) [M^+], 257 (100) [$\text{M}^+ - \text{C}_5\text{H}_{10}$], 220 (4), 193 (9), 152 (7), 135 (37), 113 (51) [$\text{C}_7\text{H}_{13}\text{O}$], 85 (15), 71 (13).

HRMS ($\text{C}_{17}\text{H}_{29}\text{NO}_3\text{S}$): Ber. 327.1868
Gef. 327.1867

1-((1*R*,5*S*,7*S*)-10,10-Dimethyl-3,3-dioxo-3 λ^6 -thia-4-aza-tricyclo[5.2.1.0 1,5]dec-4-yl)-heptan-1-on (95)

Die Darstellung erfolgte nach AAV 11 ausgehend von (1*R*)-Camphersultam. Als Acylierungsmittel diente Heptanoylchlorid.

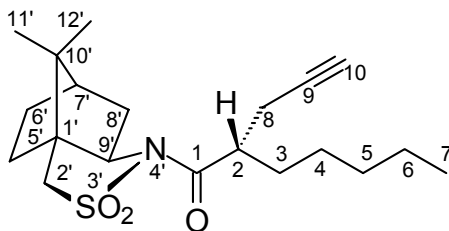
Ansatzgröße: 188 mmol

Man erhält das Acylsultam **95** (48.4 g, 148 mmol, 78 %) in Form farbloser Kristalle.

Die spektroskopischen Daten entsprechen denen von Verbindung **96**.

$[\alpha]_D^{20} = +89.5^\circ$ (c = 0.5, CHCl_3)

(*S*)-1-((1*S*,5*R*,7*R*)-10,10-Dimethyl-3,3-dioxo-3 λ^6 -thia-4-aza-tricyclo[5.2.1.0 1,5]dec-4-yl)-2-(2-propinyl)-heptan-1-on (98)



Die Darstellung erfolgte nach AAV 12 ausgehend von Verbindung **96**. Als Alkylierungsmittel diente Propargylbromid.

Ansatzgröße: 81 mmol

Man erhält die alkylierte Verbindung **98** (22.2 g, 60.7 mmol, 75 %) in Form farbloser Kristalle.

$[\alpha]_D^{20} = -78.5^\circ$ ($c = 0.82$, CHCl_3)

Schmp.: 100 °C

IR (ATR): $\nu = 3318$ (w, $\equiv\text{C-H}$), 2957 (m, CH), 2871 (m, CH), 2122 (w, $\text{C}\equiv\text{C}$), 1683 (s, C=O, Amid), 1456 (m), 1397 (m), 1322 (s, SO_2), 1311 (s), 1273 (s), 1214 (s), 1165 (m), 1134 (s), 1121 (s), 1068 (s), 767 (s).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz): $\delta = 0.87$ (t, 3H, 7-H), 0.97, 1.18 (2s, 6H, 11'-H, 12'-H), 1.24 – 1.62 (m, 8H), 1.77 – 1.95 (m, 4H), 1.97 – 2.01 (m, 1H, 10-H), 2.03 – 2.19 (m, 2H), 2.50 – 2.58 (m, 2H), 3.14 – 3.25 (m, 1H, 2-H), 3.44 (d, 1H, 2'-H_a, $J = 13.8$ Hz), 3.52 (d, 1H, 2'-H_b, $J = 13.8$ Hz), 3.91 (m, 1H, 5'-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz): $\delta = 14.0$ (p, C-7), 19.9, 20.8 (2p, C-11', C-12'), 22.4 (s, C-8), 26.5, 30.2, 31.7, 32.8 (4s, C-3, C-4, C-8', C-9'), 38.5 (s, C-6'), 44.2, 44.6 (2t, C-2, C-7'), 47.8 (q, C-10'), 48.3 (q, C-1'), 53.2 (s, C-2'), 65.3 (t, C-5'), 70.6 (q, C-9), 80.6 (t, C-10), 173.6 (q, C-1).

MS (90 °C, m/z): 365 (12) [M^+], 326 (15), 296 (63), 258 (4), 230 (7), 192 (3), 168 (5), 151 (68), 134 (18), 107 (12), 81 (100), 67 (25).

HRMS ($\text{C}_{20}\text{H}_{31}\text{NO}_3\text{S}$): Ber. 365.2025
Gef. 365.2025

(R)-1-((1R,5S,7S)-10,10-Dimethyl-3,3-dioxo-3 λ^6 -thia-4-aza-tricyclo[5.2.1.0^{1,5}]dec-4-yl)-2-(2-propinyl)-heptan-1-on (97)

Die Darstellung erfolgte nach AAV 12 ausgehend von Verbindung **95**. Als Alkylierungsmittel diente Propargylbromid.

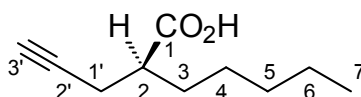
Ansatzgröße: 146 mmol

Man erhält die alkylierte Verbindung **97** (34.8 g, 95.4 mmol, 65 %) in Form farbloser Kristalle.

Die spektroskopischen Daten entsprechen denen von Verbindung **98**.

$$[\alpha]_D^{20} = +78.3^\circ \text{ (c = 0.6, CHCl}_3\text{)}$$

(S)-2-(2-Propinyl)-heptansäure ((S)-2)



Die Darstellung erfolgte nach AAV 13 ausgehend von Verbindung **98**.

Ansatzgröße: 102 mmol

Man erhält die Säure **(S)-2** (15.75 g, 94 mmol, 92 %) nach Kugelrohrdestillation in Form einer farblosen Flüssigkeit.

$$[\alpha]_D^{20} = +11.5^\circ \text{ (c = 0.72, CHCl}_3\text{)}$$

Sdp.: 125 – 130 °C / 0.05 mbar

IR (ATR): $\nu =$ 3307 (w, \equiv C-H), 2955 (m, CH), 2928 (m, CH), 2860 (m, CH), 2122 (w, C \equiv C), 1704 (vs, C=O), 933 (br, OH).

1 H-NMR (300 MHz): $\delta =$ 0.89 (t, 3H, 7-H, $J = 6.2$ Hz), 1.18 – 1.45 (m, 6H, 4-H, 5-H, 6-H), 1.59 – 1.80 (m, 2H, 3-H), 2.01 (t, 1H, 3'-H, $J = 2.2$ Hz), 2.35 – 2.67 (m, 3H, 2-H, 1'-H).

^{13}C -NMR (75 MHz): δ = 13.9 (p, C-7), 20.7 (s, C-1'), 22.4 (s, C-6), 26.4 (s, C-4), 30.9 (s, C-3), 31.6 (s, C-5), 44.3 (t, C-2), 70.0 (q, C-2'), 81.2 (t, C-3'), 180.7 (q, C-1).

MS (RT, m/z): 169 (2) [$\text{M}^+ + 1$], 153 (1) [$\text{M}^+ - \text{CH}_3$], 139 (4) [$\text{M}^+ - \text{C}_2\text{H}_5$], 129 (15), 111 (29), 97 (100) [$\text{M}^+ - \text{C}_5\text{H}_{11}$], 81 (33), 70 (29).

Elementaranalyse: $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{O}_2$ (168.23 g/mol)
Ber. C: 71.39% H: 9.59%
Gef. C: 70.40% H: 9.23%

(R)-2-(2-Propinyl)-heptansäure ((R)-2)

(R)-2 wurde sowohl auf herkömmlichem Weg (AAV 13) als auch durch Abspaltung des Auxiliars mit *n*-Bu₄NOH dargestellt.

Abspaltung mit Lithiumhydroperoxid:

Die Darstellung nach AAV 13 ausgehend von Verbindung **97**.

Ansatzgröße: 37.8 mmol

Man erhält die Säure **(R)-2** (5.3 g, 32 mmol, 83 %) nach Kugelrohrdestillation (125 – 130 °C, 0.05 mbar) in Form einer farblosen Flüssigkeit.

Abspaltung mit Tetrabutylhydroperoxid:

Eine Lösung von Verbindung **97** (2.56 g, 7 mmol) und 2-Methyl-2-buten (2.2 ml, 21 mmol, 3eq.) in DME (30 ml) wird bei 0 °C nacheinander mit Wasserstoffperoxid (30%, 1.45 ml, 14 mmol) und *n*Bu₄NOH (9.1 ml, 40 % in Wasser, 14 mmol) versetzt. Man rührt 1.5 h bei 0 °C und quencht anschließend mit Natriumsulfid – Lösung (20% in Wasser). Nachdem weitere 0.5 h bei RT gerührt wurde, zieht man das DME am Rotationsverdampfer ab und extrahiert den Rückstand mit Diethylether (3 x 20 ml). Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeeengt. Der Rückstand wird mit Petrolether (30 ml) versetzt, wobei Camphersultam aus dem Gemisch auskristallisiert. Man dekantiert vom Petrolether, wäscht zweimal mit Petrolether nach und kristallisiert das resultierende Camphersultam aus Ethanol um.

Die vereinigten Petroletherphasen werden eingeengt, und der Rückstand wird durch Kugelrohrdestillation gereinigt. Man erhält die Säure **(R)-2** (870 mg, 5.2 mmol, 74 %) nach Kugelrohrdestillation (125 – 130 °C, 0.05 mbar) in Form einer farblosen Flüssigkeit.

Die spektroskopischen Daten entsprechen denen von Verbindung **(S)-2**.

$$[\alpha]_D^{20} = -16.4^\circ \text{ (c = 1.0, CHCl}_3\text{)}$$

6.8 Darstellung der enantiomerenreinen α -Fluor-Säuren (*R*)-70, (*S*)-70, (*R*)-71 und (*S*)-71

6.8.1 Allgemeine Arbeitsvorschriften

AAV 14: Acylierung von 4-Benzyl-oxazolidinon

In einem ausgeheizten und unter Argon abgekühlten Kolben wird eine Lösung von (*R*)- bzw. (*S*)-4-Benzyl-Oxazolidinon **25** bzw. **23** (6.4 g, 36 mmol) in absolutem THF (50 ml) bei -78 °C mit *n*-BuLi (22.5 ml einer 1.6 M Lösung in Hexan, 36.7 mmol, 1.02 eq) versetzt. Man rührt eine Stunde bei dieser Temperatur. Anschließend tropft man das Säurechlorid (36.7 mmol, 1.02 eq) in die Reaktionslösung und läßt die Reaktion innerhalb von 16h auf 20 °C erwärmen. Nach Zugabe von verdünnter Ammoniumchlorid-Lösung (50 ml) erfolgt die Extraktion mit Diethylether (3 x 50 ml). Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeeengt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (PE / EE 5/1) und man erhält die Imide in Form klarer farbloser Öle.

AAV 15: Fluorierung der Imid-Enolate

In einem ausgeheizten und unter Argon abgekühlten Kolben wird eine Lösung von Diisopropylamin (3.8 ml, 28.9 mmol, 1.1 eq) in absolutem THF (50 ml) bei 0 °C mit *n*-BuLi (18.1 ml einer 1.6 M Lösung in Hexan, 1.1 eq) versetzt. Anschließend kühlt man auf -78 °C ab, und tropft in die LDA-Lösung eine Lösung des Imides (26.3 mmol) in absolutem THF (30 ml). Die Reaktionsmischung wird 30 min bei -78 °C gerührt. In einem zweiten, ebenfalls ausgeheizten und unter Argon abgekühlten, Kolben legt man eine Lösung von NFSi (10.8 g, 34.2 mmol, 1.3 eq) in absolutem THF (80 ml) vor. Man tropft die zuvor hergestellte Enolat-Lösung bei -78 °C zu der Lösung von NFSi in THF und läßt über Nacht auf Raumtemperatur erwärmen. Zur Aufarbeitung versetzt man die Reaktionslösung mit verdünnter Salzsäure (10%, 100 ml) und extrahiert mit Diethylether (3 x 75 ml). Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeeengt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch an

Kieselgel gereinigt (PE/EE 5/1), und man erhält die fluorierten Imide in Form farbloser, zäher Öle.

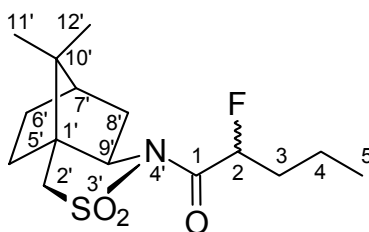
AAV 16: Alkylierung der fluorierten Imide

In einem ausgeheizten und unter Argon abgekühlten Kolben wird eine Lösung von Diisopropylamin (2.6 ml, 16.9 mmol, 1.1 eq) in absolutem THF (80 ml) bei 0°C tropfenweise mit *n*-Buthyllithium (12.4 ml einer 1.6 M Lösung in Hexan, 16.9 mmol, 1.1eq) versetzt. Die resultierende Reaktionslösung wird auf -78 °C abgekühlt und mit einer Lösung der Fluorverbindung (15.4 mmol) in absolutem THF (70 ml) versetzt. Zur Vervollständigung der Deprotonierung wird die Reaktionslösung 1h gerührt. Anschließend tropft man eine Lösung des Alkylhalogenids (23.1 mmol, 1.5 eq) in DMPU (2.6 ml, 21.5 mmol, 1.4 eq) zu und läßt innerhalb von 16h auf Raumtemperatur erwärmen. Die Reaktion wird durch die Zugabe von Wasser (100 ml) beendet und die Extraktion erfolgt mit Diethylether (3 x 50 ml). Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeeengt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (PE / EE 5/1). Man erhält die alkylierten Verbindungen in Form gelber, zäher Öle.

AAV 17: Abspaltung des Auxiliars

Eine Lösung des Alkylierungsprodukts (1.5 mmol) in THF/Wasser 3/1 (20 ml) wird bei 0 °C nacheinander mit Wasserstoffperoxid (30 % in Wasser, 1.16 ml, 12 mmol, 8 eq.) und einer Lösung von LiOH·H₂O (125 mg, 3 mmol, 2 eq.) in Wasser (3 ml) versetzt. Nach 12h wird die Reaktion durch die Zugabe einer Lösung von Natriumsulfid (20% in Wasser) beendet. Die wäßrige Phase wird mit 1N NaOH alkalisiert und mit Diethylether (3x10 ml) extrahiert. Anschließend wird mit HCl, 25 % angesäuert und wieder mit Diethylether (3x10 ml) extrahiert. Die sauren und basischen organischen Phasen werden getrennt voneinander mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeeengt. Aus der basischen Phase gewinnt man das Auxiliar zurück, das säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt wird (PE / EE 1/2). Aus der sauren Phase gewinnt man die Säure, die, wenn nicht anders angegeben, ebenfalls säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (Petrolether/Essigsäureethylester/Essigsäure 75/20/5) und anschließend durch Sublimation weiter gereinigt wird.

(S)-1-((1S,5R,7R)-10,10-Dimethyl-3,3-dioxo-3 λ^6 -thia-4-aza-tricyclo[5.2.1.0^{1,5}]dec-4-yl)-2-fluor-pentan-1-on 119



Eine Lösung von Acylsultam **91** (6.3 g, 21 mmol) in THF (100 ml) wird bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ mit Butyllithium (14.4 ml einer 1.6 M Lösung in Hexan, 23.1 mmol, 1.1 eq) versetzt und 45 min bei dieser Temperatur gerührt. Anschließend tropft man ebenfalls bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ ein Lösung von NFSi (7.3 g, 23.1 mmol, 1.1 eq) in THF (30 ml) zu. Innerhalb von 16h läßt man die Lösung auf $20\text{ }^{\circ}\text{C}$ erwärmen und bricht die Reaktion mit verdünnter Salzsäure ab. Die Extraktion erfolgt mit Diethylether (3 x 50 ml). Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeeengt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (PE/EE 5/1) und man erhält die fluoridierte Verbindung **119** (4.4 g, 13.9 mmol, 66%) in Form farbloser Kristalle.

Schmp.: $92\text{ }^{\circ}\text{C}$

IR (ATR): $\nu =$ 3003 (w, CH), 2965 (m, CH), 2935 (m, CH), 2875 (m, CH), 1710 (s, C=O), 1690 (s, C=O), 1461 (m), 1414 (m), 1392 (m), 1329 (s, SO_2), 1283 (s), 1245 (s), 1218 (s), 1167 (s), 1136 (s), 1060 (s, C-F), 992 (s), 910 (w), 877 (w), 821 (w), 761 (s), 619 (m), 533 (s).

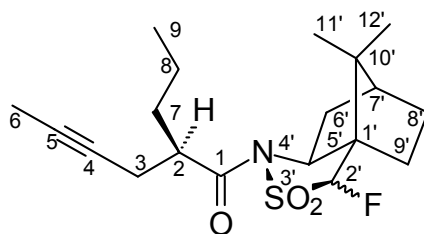
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz): $\delta =$ 0.98 (t, 3H, 5-H, $J = 4.3\text{ Hz}$), 1.16, 1.19 (2s, 6H, 11'-H, 12'-H), 1.29 – 1.64 (m, 4H), 1.77 – 2.24 (m, 6H), 3.40 – 3.60 (m, 2H, 2'-H), 3.83 – 3.98 (m, 1H, 5'-H), 5.35 (ddd, 2-H, $J_1 = 4.5\text{ Hz}$, $J_2 = 7.7\text{ Hz}$, $J_{\text{HF}} = 48.2\text{ Hz}$).

^{13}C -NMR (75 MHz): δ = 15.5 (s, C-5), 17.7 (s, C-4, $J_{\text{CF}} = 2.6$ Hz), 19.8, 20.9 (2p, C-11', C-12'), 26.3, 33.0 (2s, C-8', C-9'), 33.4 (s, C-3, $J_{\text{CF}} = 21.4$ Hz), 38.3 (s, C-6'), 44.7 (t, C-7'), 47.8, 48.9 (2q, C-1', C-10'), 53.0 (s, C-2'), 65.5 (t, C-5'), 87.9 (t, C-2, $J_{\text{CF}} = 178.2$ Hz), 168.4 (q, C-1, $J_{\text{CF}} = 22.3$ Hz).

MS (80°C, m/z): 318 [$\text{M}^+ + 1$] (9), 299 (4), 275 (52), 257 (43), 239 (7), 211 (24), 178 (7), 150 (13), 135 (100), 134 (68), 108 (33), 93 (25), 85 (41).

Elementaranalyse: $\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{FNO}_3\text{S}$ (317.41 g/mol)
 Ber. C: 56.76% H: 7.62% N: 4.41%
 Gef. C: 56.67% H: 7.44% N: 4.45%

(R)-1-((1R,5S,7S)-2-Fluor-10,10-dimethyl-3,3-dioxo-3 λ^6 -thia-4-azatricyclo[5.2.1.0 1,5]dec-4-yl)-2-propyl-hex-4-in-1-on (118)

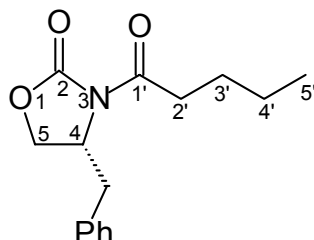


Ein Lösung von Verbindung **92** (19.5 g, 30 mmol) in THF (150 ml), wird bei -78 °C mit Butyllithium (20.6 ml einer 1.6 M Lösung in Hexan, 33 mmol, 1.1 eq) versetzt und zwei Stunden bei dieser Temperatur gerührt. Anschließend tropft man ebenfalls bei -78 °C eine Lösung von NFSi (10.4 g, 33 mmol, 1.1 eq) in THF (50 ml) zu und lässt innerhalb von 16h auftauen. Die Reaktion wird durch die Zugabe von verdünnter HCl (100 ml) unterbrochen und mit Diethylether extrahiert (3x75 ml). Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und am Rotationsverdampfer eingengt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (PE/EE 5/1) und man erhält die fluorierte Verbindung **118** (1.5 g, 4 mmol, 13%) in Form farbloser Kristalle.

Schmp.:	90 °C
IR (ATR): ν =	3368 (w, C \equiv C), 2959 (m, CH), 2879 (m, CH), 2359 (w, C \equiv C), 1669 (vs, C=O), 1520 (s), 1462 (m), 1359 (s, SO ₂), 1164 (s), 1112 (s, C-F), 1065 (m), 1020 (m), 945 (m), 843 (s), 744 (w), 507 (s).
¹ H-NMR (300 MHz): δ =	0.91 (t, 3H, J = 7.2 Hz), 1.11, 1.17 (2s, 6H, 11'-H, 12'-H), 1.28 – 2.20 (m, 14H), 2.34 – 2.58 (m, 2H), 3.16 (m, 1H, 2-H), 4.01 (m, 5'-H), 5.35 (d, 1H, J_{HF} = 53.4 Hz).
¹³ C-NMR (75 MHz): δ =	3.5 (p, C-6), 14.0 (p, C-9), 20.2 (s, C-3), 20.3, 21.2 (2p, C-11', C-12'), 22.9, 25.9 (2s, C-8, C-8'), 29.1 (s, C-9', J_{CF} = 6.0 Hz), 33.1, 38.3 (2s, C-6', C-7), 45.2, 46.2 (2t, C-2, C-7'), 51.6 (q, J_{CF} = 16.1 Hz), 75.3 (q, C-5), 77.8 (q, C-4), 100.6 (t, C-2', J_{CF} = 231.2 Hz), 173.8 (q, C-1).
MS (90°C, m/z):	369 (3) [M ⁺], 316 (2), 257 (3), 166 (28), 137 (49), 123 (43), 116 (100), 110 (62), 99 (55), 79 (62), 55 (62)
Elementaranalyse:	C ₁₉ H ₂₈ FNO ₃ S (369,49 g/mol) Ber. C: 61.76% H: 7.64% N: 3.79% Gef. C: 62.54% H: 7.55% N: 3.67%

6.8.2 Darstellung von (*R*)- und (*S*)-2-Fluor-2-propyl-4-hexinsäure (*R*)-71 und (*S*)-71)

(*R*)-4-Benzyl-3-pentanoyl-2-oxazolidinon 123¹³²



Die Darstellung erfolgte nach AAV 14 ausgehend von (*R*)-4-Benzyl-Oxazolidinon **25** und Valeroylchlorid.

Ansatzgröße: 26.6 mmol

Man erhält das Imid (7.2 g, 26.1 mmol, 99 %) in Form eines zähen, farblosen Öls.

$$[\alpha]_D^{20} = -55.1^\circ \text{ (c = 0.5, CHCl}_3\text{)} \text{ (Lit.: } -74.03 \text{ (c = 2.13, CH}_2\text{Cl}_2\text{))}^{132}$$

¹H-NMR (300 MHz): δ = 0.96 (t, 3H, 5'-H, J = 7.3 Hz), 1.31 – 1.54 (m, 2H, 4'-H), 1.56 – 1.79 (m, 3H, 3'-H), 2.76 (dd, 1H, -CH_a-C₆H₅, J_1 = 9.6 Hz, J_2 = 13.3 Hz), 2.83 – 3.07 (m, 2H, 2'-H), 3.30 (dd, 1H, -CH_b-C₆H₅, J_1 = 3.2 Hz, J_2 = 13.3 Hz), 4.06 – 4.31 (m, 2H, 5-H), 4.57 – 4.79 (m, 1H, 4-H), 7.12 – 7.46 (m, 5H, C₆H₅).

¹³C-NMR (75 MHz): δ = 13.8 (p, C-5'), 22.2 (s, C-4'), 26.3 (s, C-3'), 35.2 (s, C-2'), 37.9 (s, -CH₂-Ph), 55.1 (t, C-4), 66.1 (s, C-5), 127.3 (t, -C₆H₅), 128.9 (t, -C₆H₅), 129.4 (t, -C₆H₅), 135.3 (q, -C₆H₅), 153.4 (q, C-2), 173.4 (q, C-1').

(*S*)-4-Benzyl-3-pentanoyl-2-oxazolidinon 123^{36;132}

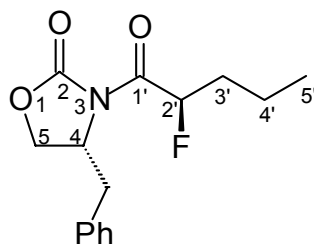
Die Darstellung erfolgte nach AAV 14 ausgehend von (*S*)-4-Benzyl-Oxazolidinon **23** und Valeroylchlorid.

Ansatzgröße: 29.3 mmol

Man erhält das Imid (7.0 g, 26.9 mmol, 92 %) in Form eines zähen, farblosen Öls.
Die spektroskopischen Daten entsprechen denen von Verbindung 91.

$$[\alpha]_D^{20} = + 57.1 \text{ }^\circ \text{ (c = 0.56, CHCl}_3\text{) (Lit.: +46.5 (c = 2.1, CHCl}_3\text{))}^{36}$$

(4*R*, 2'*R*)-4-Benzyl-3-(2-fluor-pentanoyl)-2-oxazolidinon (125)



Die Darstellung erfolgte nach AAV 15 ausgehend von **123**.

Ansatzgröße: 20.0 mmol

Man erhält das Fluor-Imid **125** (3.7 g, 13.3 mmol, 66 %) in Form eines zähen, farblosen Öls.

$$[\alpha]_D^{20} = - 50.0 \text{ }^\circ \text{ (c = 0.34, CHCl}_3\text{)}$$

IR (ATR): $\nu =$ 3064 (w, CH_{arom}), 2964 (w, CH), 2933 (w, CH), 2875 (w, CH), 1775 (vs, C=O), 1711 (vs, C=O), 1389 (s), 1211 (s), 1198 (s), 1109 (s, C_F), 952 (m), 700 (vs).

¹H-NMR (300 MHz): $\delta =$ 0.98 (t, 3H, 5'-H, $J = 7.3$ Hz), 1.34 – 2.0 (m, 4H, 3'-H, 4'-H), 2.83 (dd, 1H, -CH_a-C₆H₅, $J_1 = 9.6$ Hz, $J_2 = 13.3$ Hz), 3.37 (dd, 1H, -CH_b-C₆H₅, $J_1 = 2.9$ Hz, $J_2 = 13.4$ Hz), 4.16 – 4.37 (m, 2H, 5-H), 4.54 – 4.82 (m, 1H, 4-H), 5.90 (dt, 1H, 2'-H, $J_{1(HF)} = 50$ Hz, $J_2 = 4.4$ Hz), 7.14 – 7.46 (m, 5H, C₆H₅).

^{13}C -NMR (75 MHz): δ = 13.4 (p, C-5'), 18.2 (s, C-4'), 34.4 (s, C-3', $J_{\text{CF}} = 22$ Hz), 37.5 (s, $-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$), 55.3 (t, C-4), 67.0 (s, C-5), 89.0 (t, C-2', $J_{\text{CF}} = 179.2$ Hz), 127.5 (t, $-\text{C}_6\text{H}_5$), 129.1 (t, $-\text{C}_6\text{H}_5$), 129.4 (t, $-\text{C}_6\text{H}_5$), 134.8 (q, $-\text{C}_6\text{H}_5$), 152.9 (q, C-2), 170.1 (q, C-1', $J_{\text{CF}} = 23$ Hz).

MS (80 °C, m/z): 279 (55) [M^+], 250 (4) [$\text{M}^+-\text{C}_2\text{H}_5$], 188 (8) [$\text{M}^+-\text{C}_7\text{H}_7$], 160 (15), 134 (33), 116 (10), 91 (39) [C_7H_7^+], 86 (100).

HRMS ($\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{NO}_3\text{F}$): Ber. 279.1270
Gef. 279.1271

(4*S*, 2'*S*)-4-Benzyl-3-(2-fluor-pentanoyl)-2-oxazolidinon (126)

Die Darstellung erfolgte nach AAV 15 ausgehend von **124**.

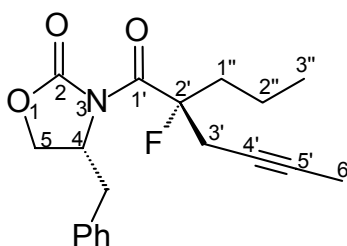
Ansatzgröße: 26.4 mmol

Man erhält das Fluor-Imid **126** (5.3 g, 19 mmol, 72 %) in Form eines zähen, farblosen Öls.

Die spektroskopischen Daten entsprechen denen von Verbindung **125**.

$[\alpha]_D^{20} = +53.4^\circ$ ($c = 0.38$, CHCl_3)

(4*R*, 2'*R*)-4-Benzyl-3-(2-fluor-2-propyl-4-hexinoyl)-2-oxazolidinon (127)



Die Darstellung erfolgte nach **AAV 16** ausgehend von **125**. Als Alkylierungsmittel diente 1-Brom-2-butan.

Ansatzgröße: 13 mmol

Man erhält das Produkt **127** (2.2 g, 6.5 mmol, 50 %) in Form eines zähen, gelben Öls.

$[\alpha]_D^{20} = -50.0^\circ$ (c = 0.03, CHCl₃)

IR (ATR): $\nu =$ 3063 (w, CH_{arom.}), 3029 (w, CH_{arom.}), 2963 (m, CH), 2923 (m, CH), 2875 (m, CH), 2340 (w, C≡C), 1782 (s, C=O), 1701 (s, C=O), 1454 (m), 1385 (m), 1351 (s), 1288 (m), 1209 (s), 1196 (s), 1107 (s, C-F), 1012 (m), 912 (m), 853 (w), 758 (m), 734 (m), 702 (s).

¹H-NMR (300 MHz): $\delta =$ 0.96 (t, 3H, 3''-H, $J = 7.3$ Hz), 1.13 – 1.62 (m, 2H, 2''-H), 1.73 (s, 3H, 6'-H), 1.92 – 2.14 (m, 1H, 1''-H_a), 2.83 (dd, 1H, -CH_a-C₆H₅, $J_1 = 9.6$ Hz, $J_2 = 13.3$ Hz), 2.88 – 3.23 (m, 2H, 3'-H), 3.30 (dd, 1H, -CH_b-C₆H₅, $J_1 = 2.9$ Hz, $J_2 = 13.4$ Hz), 4.04 – 4.30 (m, 2H, 5-H), 4.62 – 4.84 (m, 1H, 4-H), 7.10 – 7.45 (m, 5H, C₆H₅).

¹³C-NMR (75 MHz): $\delta =$ 3.0 (p, C-3''), 13.7 (p, C-6'), 16.2 (s, C-2'', $J_{CF} = 16$ Hz), 26.2 (s, C-1'', $J_{CF} = 25$ Hz), 36.9 (s, C-3', $J_{CF} = 22$ Hz), 37.5 (s, -CH₂-C₆H₅), 56.7 (t, C-4), 66.4 (s, C-5), 72.2 (q, C-4', $J_{CF} = 5$ Hz), 78.7 (q, C-5'), 98.6 (q, C-2', $J_{CF} = 192$ Hz), 127.0 (t, C₆H₅), 128.6 (t, C₆H₅), 129.1 (t, C₆H₅), 134.9 (q, C₆H₅), 151.5 (q, C-2), 168.9 (q, C-1', $J_{CF} = 27$ Hz).

MS (70°C, m/z): 331 (46) [M⁺], 311 (49) [M⁺-HF], 282 (8) [M⁺-HF-C₂H₅], 212 (20), 178 (9), 135 (34), 134 (38), 127 (90), 126 (84), 91 (71) [M⁺-C₇H₇], 85 (23), 84 (100).

HRMS (C₁₉H₂₂NO₃F): Ber. 331.1584
Gef. 331.1583

(4*S*, 2'*S*)-4-Benzyl-3-(2-fluor-2-propyl-4-hexinoyl)-2-oxazolidinon (128)

Die Darstellung erfolgte nach AAV 16 ausgehend von **126**. Als Alkylierungsmittel diente 1-Brom-2-butan.

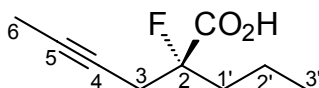
Ansatzgröße: 15.4 mmol

Man erhält das Produkt **128** (2.45 g, 7.4 mmol, 48 %) in Form eines zähen, gelben Öls.

Die spektroskopischen Daten entsprechen denen von Verbindung **127**.

$$[\alpha]_D^{20} = 58.6^\circ \quad (c = 0.36, \text{CHCl}_3)$$

(*R*)-2-Fluor-2-propyl-4-hexinsäure ((*R*)-71)



Die Darstellung erfolgte nach AAV 17 ausgehend von Alkylierungsprodukt **127**.

Ansatzgröße: 2.14 mmol

Man erhält das Produkts (***R***-71) (360 mg, 2.1 mmol, 98 %) in Form eines farblosen Feststoffs.

$$[\alpha]_D^{20} = +11.7^\circ \quad (c = 0.86, \text{CHCl}_3)$$

IR (ATR): $\nu =$ 3013 (br, OH), 2969 (m, CH), 2924 (m, CH), 2879 (m, CH), 1700 (vs, C=O), 1455 (m), 1443 (m), 1236 (s), 1216 (s), 1142 (s), 1117 (s, C-F), 1014 (m), 951 (br, OH), 859 (m), 789 (s).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz): $\delta =$ 0.96 (t, 3H, 3'-H, $J = 7.3$ Hz), 1.26 – 1.67 (m, 2H, 2'-H), 1.80 (t, 3H, 6-H, $J = 2.3$ Hz), 1.86 – 2.07 (m, 2H, 1'-H), 2.64 – 2.91 (m, 2H, 3-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz): $\delta =$ 3.5 (p, C-6), 13.9 (p, C-3'), 16.5 (s, C-2', $J_{\text{CF}} = 2.8$ Hz), 27.9 (s, C-1', $J_{\text{CF}} = 24.5$ Hz), 38.1 (s, C-3', $J_{\text{CF}} = 21.6$ Hz), 71.5 (q, C-4, $J_{\text{CF}} = 3.5$ Hz), 79.5 (q, C-5), 96.1 (q, C-2, $J_{\text{CF}} = 191.5$ Hz), 175.5 (q, C-1, $J_{\text{CF}} = 27.1$ Hz).

MS (RT, m/z): 172 (2) [M^+], 152 (36) [$\text{M}^+ - \text{HF}$], 137 (15), 123 (9), 107 (25), 91 (100), 83 (8), 73 (13).

HRMS (C₉H₁₃FO₂): Ber. 172.0900
 Gef. 172.0905

(S)-2-Fluor-2-propyl-4-hexinsäure ((S)-71)

Die Darstellung erfolgte nach AAV 17 ausgehend von Alkylierungsprodukt **128**.

Ansatzgröße: 4.6 mmol

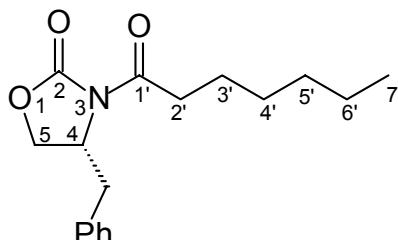
Man erhält das Produkts **(S)-71** (590 mg, 3.4 mmol, 75 %) in Form eines farblosen Feststoffs.

Die spektroskopischen Daten entsprechen denen von Verbindung **(R)-71**.

$[\alpha]_D^{20} = -7.5^\circ$ (c = 0.16, CHCl₃)

6.8.3 Darstellung von (*R*)- und (*S*)-2-Fluor-2-(2-propinyl)-heptansäure (*R*)-70 und (*S*)-70)

(*R*)-4-Benzyl-3-heptanoyl-2-oxazolidinon (129)



Die Darstellung erfolgte nach AAV 14 ausgehend von (*R*)-4-Benzyl-Oxazolidinon **25** und Heptanoylchlorid.

Ansatzgröße: 36 mmol

Man erhält das Imid (7.6 g, 26.3 mmol, 73 %) in Form eines zähen, farblosen Öls.

$$[\alpha]_D^{20} = +49.7^\circ \quad (c = 0.94, \text{CHCl}_3)$$

IR (ATR): $\nu =$ 3031(w. CH_{arom}), 2959(m, CH), 2923 (m, CH), 2859 (m, CH), 1785 (s, C=O), 1701 (s, C=O), 1603 (w), 1456 (m), 1384 (s), 1353 (s), 1299 (s), 1249 (m), 1198 (s), 1106 (m), 1048 (m), 1017 (m), 977 (m), 698 (s).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz): $\delta =$ 0.90 (t, 3H, 7'-H, $J = 6.6$ Hz), 1.11 – 1.82 (m, 8H, 3'-6'-H), 2.76 (dd, 1H, $-\text{CH}_a-\text{C}_6\text{H}_5$, $J_1 = 9.6$ Hz, $J_2 = 13.3$ Hz), 2.82 – 3.12 (m, 2H, 2'-H), 3.30 (dd, 1H, $-\text{CH}_b-\text{C}_6\text{H}_5$, $J_1 = 3.2$ Hz, $J_2 = 13.3$ Hz), 4.02 – 4.32 (m, 2H, 5-H), 4.56 – 4.81 (m, 1H, 4-H), 7.05 – 7.50 (m, 5H, C_6H_5).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz): $\delta =$ 14.0 (p, C-7'), 22.5, 24.2 (2s, C-3', C-6'), 28.8(s, C-4'), 31.5, 35.5 (2s, C-2', C-5'), 37.9 (s, $-\text{CH}_2-\text{Ph}$), 55.1 (t, C-4), 66.1 (s, C-5), 127.3 (t, $-\text{C}_6\text{H}_5$), 128.9 (t, $-\text{C}_6\text{H}_5$), 129.4 (t, $-\text{C}_6\text{H}_5$), 135.3 (q, $-\text{C}_6\text{H}_5$), 153.4 (q, C-1), 173.4 (q, C-1').

HRMS (C₁₇H₂₃NO₃): Ber. 289.1677

Gef. 289.1677

(S)-4-Benzyl-3-heptanoyl-2-oxazolidinon (130) ¹³³

Die Darstellung erfolgte nach AAV 14 ausgehend von (S)-4-Benzyl-Oxazolidinon **23** und Heptanoylchlorid.

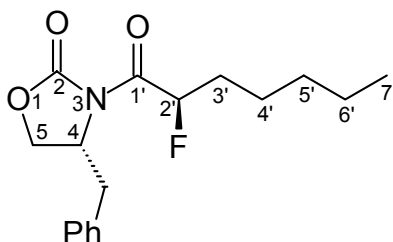
Ansatzgröße: 28.9 mmol

Man erhält das Imid **130** (7.7 g, 26.6 mmol, 92 %) in Form eines zähen, farblosen Öls.

Die spektroskopischen Daten entsprechen denen von Verbindung **129**.

$[\alpha]_D^{20} = + 52.1^\circ$ (c = 0.8, CHCl₃)

(4R, 2'R)-4-Benzyl-3-(2-fluor-heptanoyl)-2-oxazolidinon (131)



Die Darstellung erfolgte nach AAV 15 ausgehend von **129**.

Ansatzgröße: 26.3 mmol

Man erhält das Fluor-Imid **131** (6.3 g, 20.5 mmol, 78 %) in Form eines zähen, farblosen Öls.

$[\alpha]_D^{20} = - 49.4^\circ$ (c = 0.5, CHCl₃)

IR (ATR): $\nu =$ 3087 (w, CH_{arom}), 3064 (w, CH_{arom}), 3030 (w, CH_{arom}), 2956 (m, CH), 2929 (m, CH), 2861 (m, CH), 1777 (vs, C=O), 1712 (s, C=O), 1455 (m), 1389 (s), 1350 (m), 1254 (m), 1121 (s, C-F), 1198 (s, C-F), 1110 (s), 919 (br), 701 (s).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz): δ = 0.74 – 1.02 (m, 3H, 7'-H), 1.08 – 2.00 (m, 8H, 3'-H, 4'-H, 5'-H, 6'-H), 2.67 – 3.02, 3.12 – 3.44 (2m, 2H, -CH₂-Ph), 4.09 – 4.36 (m, 2H, 5-H), 4.56 – 4.73 (m, 1H, 4-H), 5.73 – 6.03 (m, 1H, 2'-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz): δ = 13.9 (p, C-7'), 22.4, 24.5(2s, C-4', C-6'), 31.1 (s, C-5'), 32.4 (s, C-3', $J_{\text{CF}} = 32.4$ Hz), 37.5 (s, -CH₂-Ph), 55.3 (t, C-4), 67.0 (s, C-5), 89.2 (t, C-2', $J_{\text{CF}} = 178.9$ Hz), 127.5, 129.1, 129.4 (3t, -C₆H₅), 134.8 (q, -C₆H₅), 152.9 (q, C-2), 170.1 (q, C-1).

MS (70°C, m/z): 307 (30) [M⁺], 290 (5) [M⁺-OH], 256 (15), 241 (19), 216 (4) [M⁺-C₇H₇], 199 (23), 198 (10), 134 (39), 133 (13), 117 (13), 116 (11), 113 (40), 93 (10), 92 (29), 91 (41) [C₇H₇⁺], 86 (100).

HRMS (C₁₇H₂₂FNO₃): Ber. 307.1584
Gef. 307.1587

(4S, 2'S)-4-Benzyl-3-(2-fluor-heptanoyl)-2-oxazolidinon (132)

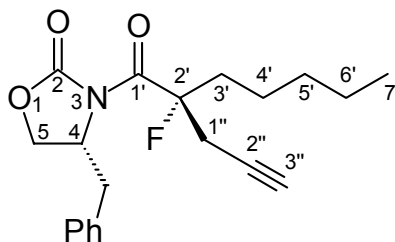
Die Darstellung erfolgte nach AAV 15 ausgehend von **130**.

Ansatzgröße: 26.3 mmol

Man erhält das Fluor-Imid **132** (6.2 g, 20.2 mmol, 77 %) in Form eines zähen, farblosen Öls.

Die spektroskopischen Daten entsprechen denen von Verbindung **131**.

$[\alpha]_D^{20} = +35.6^\circ$ (c = 1.1, CHCl₃)

(4*R*, 2'*R*)-4-Benzyl-3-(2-fluor-2-(2-propynyl)-4-heptanoyl)-2-oxazolidinon (133)

Die Darstellung erfolgte nach AAV 16 ausgehend von **131**. Als Alkylierungsmittel diente Propargylbromid.

Ansatzgröße: 13 mmol

Man erhält das Produkt **127** (2.32 g, 6.8 mmol, 52 %) in Form eines zähen, gelben Öls.

$$[\alpha]_D^{20} = -57.0^\circ \quad (c = 0.33, \text{CHCl}_3)$$

IR (ATR): $\nu =$ 3291 (w, $\equiv\text{C-H}$), 3064 (w, $\text{CH}_{\text{arom.}}$), 3030 (w, $\text{CH}_{\text{arom.}}$), 2958 (m, CH), 2930 (m, CH), 2872 (m, CH), 2856 (m, CH), 2359 (w, $\text{C}\equiv\text{C}$), 1780 (vs, C=O), 1699 (vs, C=O), 1454 (w), 1387 (m), 1351 (s), 1291 (m), 1210 (s), 1107 (m), 1013 (w), 835 (m), 702 (s), 647 (br).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz): $\delta =$ 0.89 (t, 3H, 7'-H), 1.18 – 1.76 (m, 7H, 3'-H_b, 4'-H, 5'-H, 6'-H), 2.08 (t, 1H, 3''-H), 2.28 – 2.50 (m, 1H, 3-H_a), 2.72 – 3.44 (m, 4H, 1''-H, -CH₂-C₆H₅), 4.12 – 4.32 (m, 2H, 5-H), 4.63 – 4.80 (m, 1H, 4-H), 7.14 (m, 5H, C₆H₅).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz): $\delta =$ 13.9 (p, C-7'), 22.5 (s, C-4', $J_{\text{CF}} = 22.5$ Hz), 26.2 (s, C-3', $J_{\text{CF}} = 26$ Hz), 31.6 (s, C-6'), 35.0 (s, C-5', $J_{\text{CF}} = 22$ Hz), 37.9 (s, -CH₂-C₆H₅), 57.2 (t, C-4), 66.8 (s, C-5), 71.7 (q, C-2''), 77.8 (t, C-3''), 98.5 (q, C-2', $J_{\text{CF}} = 193$ Hz), 127.5 (t, -C₆H₅), 129.0 (t, -C₆H₅), 129.4 (t, -C₆H₅), 135.0 (q, -C₆H₅), 151.9 (q, C-2), 169.7 (q, C-1', $J_{\text{CF}} = 27$ Hz).

MS (70°C, m/z): 345 (5) [M⁺], 327 (2) [M⁺-H₂O], 289 (3), 256 (57), 241 (77), 199 (100), 173 (2), 143 (13), 126 (35), 115 (21), 113 (12), 97 (13), 93 (42), 92 (38), 91(21) [C₇H₇⁺], 71 (32).

HRMS (C₂₀H₂₄NO₃F): Ber. 345.1740
Gef. 345.1740

(4S, 2'S)-4-Benzyl-3-(2-fluor-2-(2-propinyl)-4-heptanoyl)-2-oxazolidinon (134)

Die Darstellung erfolgte nach AAV 16 ausgehend von **132**. Als Alkylierungsmittel diente Propargylbromid.

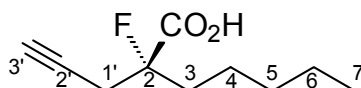
Ansatzgröße: 13 mmol

Man erhält das Produkts **134** (1.55 g, 6.4 mmol, 49%) in Form eines zähen, gelben Öls.

Die spektroskopischen Daten entsprechen denen von Verbindung **133**.

$[\alpha]_D^{20} = + 43.3^\circ$ (c = 0.3, CHCl₃)

(R)-2-Fluor-2-(2-propinyl)-heptansäure ((R)-70)



Die Darstellung erfolgte nach AAV 17 ausgehend von Alkylierungsprodukt **133**.

Ansatzgröße: 1.5 mmol

Man erhält das Produkts **(R)-70** (230 mg, 1.24 mmol, 82 %) in Form eines farblosen Feststoffs.

$[\alpha]_D^{20} = + 0.7^\circ$ (c = 0.57, CHCl₃)

IR (ATR): ν = 3285 (m, \equiv C-H), 3031 (br, OH), 2960 (m, CH), 2929 (s, CH), 2861 (m, CH), 1713 (s, C=O), 1667 (s, C=O), 1436 (m), 1418 (s), 1317 (w), 1223 (s), 1143 (s), 1117 (m), 1030 (m, C-F), 899 (br, OH), 875 (s), 771 (m), 660 (s).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz): δ = 0.78 – 1.0 (m, 3H, 7-H), 1.17 – 1.43, 1.47 - 1.64 (m, 6H, 4-H, 5-H, 6-H), 1.84 – 2.09 (m, 2H, 3-H), 2.12 (t, 1H, 3'-H, J = 2.7 Hz), 2.78 (dd, 1H, 1'-H_a, J_1 = 2.6 Hz, J_2 = 4 Hz), 2.85 (dd, 1H, 1'-H_b, J_1 = 2.6 Hz, J_2 = 8.7 Hz), 8.98 (bs, 1H, -COOH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz): δ = 13.8 (p, C-7), 22.5 (s, J_{CF} = 27 Hz), 27.6 (s, J_{CF} = 27 Hz), 31.5 (s,), 36.0 (s, J_{CF} = 22 Hz), 72.0 (q, C-2'), 76.8 (t, C-3', J_{CF} = 3 Hz), 95.5 (q, C-2, J_{CF} = 192 Hz), 175.2 (q, C-1, J_{CF} = 27 Hz).

MS (RT, m/z): 166 (8) [M^+ -HF], 151 (4) [M^+ -HF-CH₃], 137 (18) [M^+ -HF-C₂H₅], 124 (13), 123 (15), 116 (100) [$\text{CH}\equiv\text{CCH}_2\text{CF}=\text{C}(\text{OH})_2^+$], 115 (34), 110 (18), 99 (20), 97 (21), 93 (24), 81 (20), 79 (39), 77 (18), 73 (17), 69 (15).

HRMS (C₁₀H₁₅FO₂) Ber. 166.0994
Gef. 166.0993

(S)-2-Fluor-2-(2-propinyl)-heptansäure ((S)-70)

Die Darstellung erfolgte nach AAV 17 ausgehend von Alkylierungsprodukt **134**.

Ansatzgröße: 2.14 mmol

Man erhält das Produkts **(S)-70** (240 mg, 1.3 mmol, 60 %) in Form eines farblosen Feststoffs.

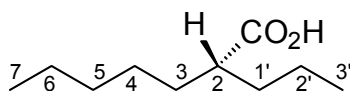
Die spektroskopischen Daten entsprechen denen von Verbindung **(R)-70**.

$[\alpha]_D^{20} = + 1.0^\circ$ (c = 0.48, CHCl₃)

6.9 Konfigurationsbeweise

6.9.1 Darstellung von (*R*)-2-Propyl-heptanol ((*R*)-6)

(*R*)-2-Propyl-heptansäure ((*R*)-33)



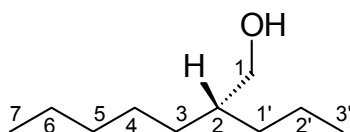
Pd / C (10 %, 0.55 g) wird in absolutem Methanol (25 ml) suspendiert und 10 Minuten unter Wasserstoffatmosphäre kräftig gerührt. Anschließend tropft man bei Raumtemperatur eine Lösung von (*S*)-**70** (2.5 g, 15 mmol) in MeOH, abs (25 ml) zu und rührt 2.5h unter leichtem Wasserstoffüberdruck. Man saugt über eine Fritte ab und engt am Rotationsverdampfer ein. Nach Kugelrohr-Destillation erhält man die Säure (1.8 g, 10.5 mmol, 70 %) in Form einer klaren, farblosen Flüssigkeit.

Sdp.: 145 °C / 2.0 mbar

$[\alpha]_D^{20} = -3.5^\circ$ (c = 0.43, CHCl₃)

Die spektroskopischen Daten entsprechen denen von Verbindung **33**.

(*R*)-2-Propyl-heptanol ((*R*)-60)



Eine Lösung von Säure (*R*)-**33** (1.8 g, 10.5 mmol) in absolutem THF (30 ml) wird bei RT in eine kräftig gerührte Suspension von Lithiumaluminiumhydrid (330 mg, 8.7 mmol) in THF, abs (30 ml) getropft, so daß die Lösung leicht siedet. Nach beendiger Wasserstoffentwicklung wird noch 1h unter Rückfluß erhitzt und nach dem Abkühlen vorsichtig mit Eiswasser hydrolysiert. Man säuert die wäßrige Phase mit HCl, 10% an und extrahiert mit Diethylether (3x30 ml). Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über

Na₂SO₄ getrocknet und am Rotationsverdampfer eingengt. Säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel (PE / EE, 5/1) liefert den Alkohol (1.1 g, 66 %) in Form einer klaren, farblosen Flüssigkeit.

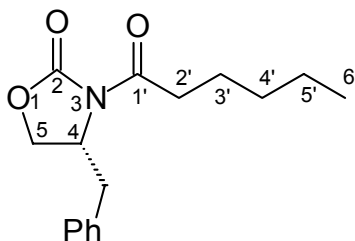
$$[\alpha]_D^{20} = +0.11^\circ \quad (c = 34, \text{CHCl}_3) \quad (\text{Lit.: } +0.6^\circ, \text{ pur})$$

¹H-NMR (300 MHz): $\delta = 0.78 - 1.02$ (m, 6H, 7-H, 3'-H), $1.12 - 1.54$ (m, 13 H, 2-H, 3-H, 4-H, 5-H, 6-H, 1'-H, 2'-H), 3.54 (d, 2H, 1-H, $J = 5.5$ Hz).

¹³C-NMR (75 MHz): $\delta = 14.0, 14.4$ (p, C-7, C-3'), 20.0 (s, C-2'), $22.6, 26.5$ (2s, C-4, C-6), $30.9, 32.3, 33.3$ (3s, C-3, C-5, C-1'), 40.3 (t, C-2), 65.7 (s, C-1).

6.9.2 Darstellung von (*R*)-2-Fluor-Hexansäure (135)

(*R*)-4-Benzyl-3-hexanoyl-2-oxazolidinon (136)



Die Darstellung erfolgte nach AAV 14 ausgehend von (*R*)-4-Benzyl-Oxazolidinon **25** und Caproylchlorid.

Ansatzgröße: 26.6 mmol

Man erhält das Imid **136** (7.2 g, 26.1 mmol, 98 %) in Form eines zähen, farblosen Öls.

$$[\alpha]_D^{20} = -54.9^\circ \quad (c = 0.41, \text{CHCl}_3)$$

IR (ATR): $\nu =$ 3540 (br), 3390 (br), 3088 (w, CH_{arom}), 3063 (w, CH_{arom}), 3029 (w, CH_{arom}), 2956 (m, CH), 2930 (m, CH), 2872, (m, CH), 2857 (m, CH), 1711 (s, C=O), 1696 (s, C=O), 1454 (w), 1384 (s), 1350 (s), 1211 (s), 1193 (s), 1096 (m), 701 (s).

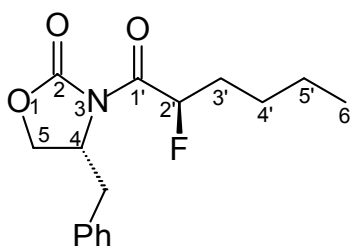
¹H-NMR (300 MHz): $\delta =$ 0.92 (t, 3H, 7'-H, $J = 6.9$ Hz), 1.25 – 1.50, 1.61 – 1.82 (2m, 6H, 3'-H, 4'-H, 5'-H), 2.76 (dd, 1H, -CH_a-C₆H₅, $J_1 = 9.6$ Hz, $J_2 = 13.3$ Hz), 2.84 – 3.07 (m, 2H, 2'-H), 3.29 (dd, 1H, -CH_b-C₆H₅, $J_1 = 3.2$ Hz, $J_2 = 13.3$ Hz), 4.07 – 4.30 (m, 2H, 5-H), 4.62 – 4.73 (m, 1H, 4-H), 7.12 – 7.43 (m, 5H, C₆H₅).

¹³C-NMR (75 MHz): $\delta =$ 13.9 (p, C-6'), 22.4 (s, C-5'), 23.9 (s, C-3'), 31.2, 35.4 (s, C-2', C-4'), 37.9 (s, -CH₂-Ph), 55.1 (t, C-4), 66.1 (s, C-5), 127.3, 128.9, 129.4 (3t, -C₆H₅), 135.3 (q, -C₆H₅), 153.4 (q, C-2), 173.4 (q, C-1').

MS (RT, m/z): 275 (2) [M⁺], 219 (3), 191 (10), 173 (4), 152 (4), 122 (8), 105 (13), 91 (16) [C₇H₇⁺], 78 (100) [C₆H₆⁺], 73 (50), 69 (34).

HRMS (C₁₆H₂₁NO₃): Ber. 275.1521
Gef. 275.1522

(4*R*, 2'*R*)-4-Benzyl-3-(2-fluor-hexanoyl)-2-oxazolidinon (137)



Die Darstellung erfolgte nach AAV 15 ausgehend von **136**.

Ansatzgröße: 12.7 mmol

Man erhält das Fluor-Imid **137** (2.1 g, 7.2 mmol, 56 %) in Form eines zähen, farblosen Öls.

$$[\alpha]_D^{20} = -49.3^\circ \text{ (c = 0.13, CHCl}_3\text{)}$$

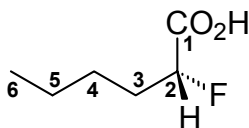
IR (ATR): ν = 3064 (w, CH_{arom}), 3029 (w, CH_{arom}), 2958 (w, CH), 2931 (w, CH), 2873 (w, CH), 2861 (w, CH), 1774 (vs, C=O), 1711 (vs, C=O), 1454 (m), 1391 (s), 1262 (m), 1211 (s), 1196 (s), 1110 (s, C-F), 1052 (m), 699 (vs).

¹H-NMR (300 MHz): δ = 0.92 (t, 3H, 6'-H, J = 7.2 Hz), 1.14 – 1.62, 1.74 – 2.02 (2m, 6H, 3'-H, 4'-H, 5'-H), 2.89 (dd, 1H, -CH_a-C₆H₅, J_1 = 9.6 Hz, J_2 = 13.4 Hz), 3.38 (dd, 1H, -CH_b-C₆H₅, J_1 = 3.1 Hz, J_2 = 13.4 Hz), 4.16 – 4.38 (m, 2H, 5-H), 4.60 – 4.73 (m, 1H, 4-H), 5.91 (ddd, 1H, 2'-H, $J_{1(\text{HF})}$ = 50 Hz, J_2 = 7.9 Hz, J_3 = 3.6 Hz), 7.12 – 7.44 (m, 5H, C₆H₅).

¹³C-NMR (75 MHz): δ = 13.8 (p, C-6'), 22.1, 26.9 (2s, C-4', C-5'), 32.2 (s, C-3', J_{CF} = 22.0 Hz), 37.5 (s, -CH₂-Ph), 55.3 (t, C-4), 67.0 (s, C-5), 89.2 (t, C-2', J_{CF} = 179.7 Hz), 127.5, 129.1, 129.4 (3t, -C₆H₅), 134.8 (q, -C₆H₅), 152.9 (q, C-2), 170.1 (q, C-1, J_{CF} = 23.3 Hz).

MS (RT, m/z): 293 (24) [M⁺], 222 (15), 206 (17), 191 (28), 135 (22), 116 (16), 105 (23), 99 (63), 78 (100) [C₆H₆⁺], 73 (55).

HRMS (C₁₆H₂₀NO₃F): Ber. 293.1427
Gef. 293.1426

(R)-2-Fluor-Hexansäure (135)

Die Darstellung erfolgte nach AAV 17 ausgehend von Verbindung **137**.

Ansatzgröße: 7.2 mmol

Das Rohprodukt wurde durch Kugelrohr-Destillation gereinigt und man erhält das Produkt **135** (840 mg, 6.3 mmol, 87 %) in Form einer klaren, farblosen Flüssigkeit.

Sdp.: 80 –90 °C / 0.09 mbar

$[\alpha]_D^{20} = + 11.9^\circ$ (c = 0.88, CHCl₃)

IR (ATR): $\nu =$ 2960 (m, CH), 2933 (m, CH), 2876 (m, cH), 2863 (m, CH) 1730 (s, C=O), 1253 (m), 1209 (m), 1083 (m), 901 (m).

¹H-NMR (300 MHz): $\delta =$ 0.94 (t, 3H, 6-H, $J = 7.2$ Hz), 1.28 – 1.59 (m, 4H, 4-H, 5-H), 1.80 – 2.09 (m, 2H, 3-H), 4.97 (ddd, 1H, 2-H, $J_{HF} = 49.2$ Hz, $J_1 = 7.0$ Hz, $J_2 = 4.8$ Hz), 10.70 (bs, 1H, -COOH).

¹³C-NMR (75 MHz): $\delta =$ 13.7 (p, C-6), 22.1, 26.4 (2s, C-4, C-5), 31.9 (s, C-3, $J_{CF} = 21$ Hz), 88.4 (t, C-2, $J_{CF} = 185$ Hz), 176.01 (q, C-1, $J_{CF} = 24$ Hz).

MS (RT, m/z): 114 (6) [M⁺-HF], 122 (6), 105 (17) [M⁺-C₂H₅], 91 (33) [M⁺-C₃H₇], 87 (57), 78 (100) [M⁺-C₄H₈], 69 (57).

7 Abkürzungsverzeichnis

δ	chemische Verschiebung
2-Fluor-Pentyl-4-yn-VPA	(\pm)-2-Fluor-2-(2-Propinyl)-heptansäure
2-Fluor-VPA	2-Fluor-2-propyl-pentansäure
2-Fluor-VPA-HS	2-Fluor-2-propyl-pentanhydroxamsäure
2F-VPD	2-Fluor-Valpromid
4-En-VPA	(\pm)-2-Propyl-4-pentensäure
4-Yn-VPA	(\pm)-2-Propyl-4-pentinsäure
5-Me-4-yn-VPA	(\pm)-2-Propyl-4-hexinsäure
AAV	Allgemeine Arbeitsvorschrift
arom.	aromatisch
ber.	berechnet
br	breit
Bu	Buthyl
BuLi	Buthyllithium
cLogP	Lipophilie
CoMFA	Comparative Molecular Field Analysis
<i>de</i>	Diastereomerenüberschuss
DEPT	Distorsionless Enhancement by Polarization Transfer
DME	Dimethoxyethan
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid
DMPU	1,3-Dimethyl-3,4,5,6-tetrahydro-2(1H)-pyrimidon

E-2-En-VPA	E-2-Propyl-2-pentensäure
ED ₅₀	Effektive Dosis
ee	Enantiomerenüberschuss
EHXA	(±)-2-Ethylhexansäure
eq	Äquivalente
Et	Ethyl
eV	Elektronenvolt
gef.	gefunden
ges.	gesättigt
h	Stunde
HMPA	Hexamethylphosphorsäuretriamid
HPLC	High Performance Liquid Chromatography
HRMS	High Resolution Mass Spectrometry
Hz	Hertz
IR	Infrarotspektrometrie
J	Kopplungskonstante
LDA	Lithiumdiisopropylamid
Lit	Literatur
MBA	(S)-Methyl-Benzylamin
MeOH	Methanol
Ms	Mesyl
MS	Massenspektrometrie
NEA	(S)-1-(1-Naphthyl)-ethylamin

NFSi	<i>N</i> -Fluor-Benzolsulfonimid
NMR	Nuclear Magnetic Resonance
Pd / C	Palladium auf Aktivkohle
PE	Petrolether
Pentyl-4-yn-VPA	(±)-2-(2-Propinyl)-pentansäure
PI	Protektiver Index
PTZ	Pentylentetrazol
py	Pyridin
QSAR	Quantitative Structure Activity Relationship
RAMP	<i>R</i> -(+)-1-Amino-2-(methoxymethyl)pyrolidin
RT	Raumtemperatur
s.	siehe
SAMP	<i>S</i> -(-)-1-Amino-2-(methoxymethyl)pyrolidin
Schmp.	Schmelzpunkt
Sdp.	Siedepunkt
TD ₅₀	Effektive neurotoxische Dosis
THF	Tetrahydrofuran
TMS	Tetramethylsilan
Tos	Tosyl
VPA	Valproinsäure
VPA-HS	2-Propyl-pentanhydroxamsäure
VPD	Valpromid

8 Literatur

1. Forth, W., Henschel, D., Rummel, W. & Starke, K. *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie*. 7 edition. Spektrum, Akad. Verl., Heidelberg; Berlin; Oxford, 1996,
2. Sorensen, K.V. Valproate: a new drug in migraine prophylaxis. *Acta Neurol Scand* 1988, **78**: 346-348.
3. Silberstein, S.D. Divalproex sodium in headache: literature review and clinical guidelines. *Headache* 1996, **36**: 547-555.
4. Tohen, M. & Grundy, S. Management of acute mania. *J Clin Psychiatry* 1999, **60 Suppl 5**: 31-34.
5. Lennkh, C. & Simhandl, C. Current aspects of valproate in bipolar disorder. *Int Clin Psychopharmacol* 2000, **15**: 1-11.
6. Cinatl, J.J., Cinatl, J., Scholz, M., et al. Antitumor activity of sodium valproate in cultures of human neuroblastoma cells. *Anticancer Drugs* 1996, **7**: 766-773.
7. Cinatl, J.J., Cinatl, J., Driever, P.H., et al. Sodium valproate inhibits in vivo growth of human neuroblastoma cells. *Anticancer Drugs* 1997, **8**: 958-963.
8. Murphy, K.J., Fox, G.B., Foley, A.G., et al. Pentyl-4-yn-valproic acid enhances both spatial and avoidance learning, and attenuates age-related NCAM-mediated neuroplastic decline within the rat medial temporal lobe. *J Neurochem* 2001, **78**: 704-714.
9. Binek, J., Hany, A., Egloff, B. & Heer, M. Akute tödliche Leberinsuffizienz unter Valproinsäuretherapie. *Schweiz.Med.Wochenschr.* 1991, **121**: 228-233.
10. Robert, E. & Rosa, F. Valproate and Birth Defects. *Lancet* 1983, **II**: 1142

11. Robert, E. Valproic acid as human teratogen. *Cong.Anom.* 1988, **28 (suppl.)**: 71-80.
12. Lindhout, D. & Meinardi, H. Spina bifida and in-utero exposure to valproate. *Lancet* 1984, **II**: 396
13. Nau, H., Rating, S., Koch, S., Haeuser, I. & Helge, H. Valproic acid and its metabolites: Placental transfer, neonatal pharmacokinetics, transfer via mother's milk and clinical status of neonates of epileptic mothers. *J Pharmacol Exp Ther* 1981, **219**: 768-777.
14. Koch, S., Jaeger-Roman , E., Rating, S. & Helge, H. Possible teratogenic effect of valproate during pregnancy. *J Pediatr* 1983, **103**: 1007
15. Jaeger-Roman , E., Deichel, A., Jakob, S., et al. Fetal growth, major malformations and minor anomalies in infants born to women receiving valproic acid. *J Pediatr* 1986, **108**: 997-1004.
16. Lindhout, D. & Schmidt, D. In utero exposure to valproate and neural tube defects. *Lancet* 1986, **I**: 1392-1393.
17. Nau, H. Experimentelle Studien zur Teratogenität von Valproinsäure. *ibid* 1992, 289-297.
18. Nau, H. & Hendrickx, A.G. Valproic Acid Teratogenesis. *ISI Atlas of Science: Pharmacology* 1987, 52-56.
19. Anonymous *Klinisches Wörterbuch* . 258 edition. de Gruyter, Berlin, 1998,
20. Martinez-Frias, M.L. Clinical manifestation of prenatal exposure to valproic acid using case reports and epidemiologic information. *Am J Med Genet* 1990, **37**: 277-282.
21. Ardinger, H.H., Atkin, J.F., Blackston, R.D., et al. Verification of the fetal valproate syndrome phenotype. *Am J Med Genet* 1988, **29**: 171-185.
22. DiLiberti, J.H., Farndon, P.A., Dennis, N.R. & Curry, C.J. The fetal valproate syndrome. *Am J Med Genet* 1984, **19**: 473-481.

-
23. Huot, C., Gauthier, M., Lebel, M. & Larbrisseau, A. Congenital malformations associated with maternal use of valproic acid. *Can J Neurol Sci* 1987, **14**: 290-293.
 24. Kao, J., Brown, N., Schmid, B., Goulding, E.H. & Fabro, S. Teratogenicity of valproic acid: In vivo and in vitro investigations. *Teratog Carcinog Mutagen* 1981, **1**: 367-382.
 25. Turner, S., Sucheston, M.E., De Philip, R.M. & Paulson, R.B. Teratogenic effects on the neuroepithelium of the CD-1 mouse embryo exposed in utero to sodium valproate. *Teratology* 1990, **41**: 421-442.
 26. Nau, H., Zierer, R., Spielmann, H., Neubert, D. & Gansau, C. A new model for embryotoxicity testing: teratogenicity and pharmacokinetics of valproic acid following constant-rate administration in the mouse using human therapeutic drug and metabolite concentrations. *Life Sci* 1981, **29**: 2803-2814.
 27. Nau, H. & Loscher, W. Pharmacologic evaluation of various metabolites and analogs of valproic acid: teratogenic potencies in mice. *Fundam Appl Toxicol* 1986, **6**: 669-676.
 28. Hauck, R.S. & Nau, H. Zu den strukturellen Grundlagen der teratogenen Wirkung des Antiepileptikums Valproinsäure (VPA). *Naturwissenschaften* 1989, **76**: 528-529.
 29. Bojic, U., Elmazar, M.M., Hauck, R.S. & Nau, H. Further branching of valproate-related carboxylic acids reduces the teratogenic activity, but not the anticonvulsant effect. *Chem Res Toxicol* 1996, **9**: 866-870.
 30. Bojic, U., Ehlers, K., Ellerbeck, U., et al. Studies on the teratogen pharmacophore of valproic acid analogues: evidence of interactions at a hydrophobic centre. *Eur J Pharmacol* 1998, **354**: 289-299.
 31. Radatz, M., Ehlers, K., Yagen, B., Bialer, M. & Nau, H. Valnoctamide, valpromide and valnoctic acid are much less teratogenic in mice than valproic acid. *Epilepsy Res* 1998, **30**: 41-48.

32. Elmazar, M.M., Hauck, R.S. & Nau, H. Anticonvulsant and neurotoxic activities of twelve analogues of valproic acid. *J Pharm Sci* 1993, **82**: 1255-1258.
33. Ellerbeck, U., Radatz, M. & Nau, H. Structure-teratogenicity-relationship of valproic acid analogues and development of new antiepileptic drugs. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch.Pharmacol.* 1998, **358**: R772 (30)
34. Collins, M.D., Scott, W.J., Miller, S.J., Evans, D.A. & Nau, H. Murine teratology and pharmacokinetics of the enantiomers of sodium 2-ethylhexanoate. *Toxicol Appl Pharmacol* 1992, **112**: 257-265.
35. Hauck, R.S., Wegner, C., Blumtritt, P., Fuhrhop, J.-H. & Nau, H. Asymmetric synthesis and teratogenic activity of (R)- and (S)-2-Ethylhexanoic acid, a metabolite of the plasticizer Di-(2-Ethylhexyl)phthalate. *Life Sci* 1990, **46**: 513-518.
36. Hauck, R.S. & Nau, H. The enantiomeres of the valproic acid analogue 2-n-propyl-4-pentynoic acid (4-yn-VPA): Asymmetric synthesis and highly stereoselective teratogenicity in mice. *Pharm Res* 1992, **9**: 850-855.
37. Nau, H., Hauck, R.S. & Ehlers, K. Valproic acid-induced neural tube defects in mouse and human: aspects of chirality, alternative drug development, pharmacokinetics and possible mechanisms. *Pharmacol Toxicol* 1991, **69**: 310-321.
38. Hauck, R.S., Elmazar, M.M., Plum, C. & Nau, H. The enantioselective teratogenicity of 2-n-propyl-4-pentynoic acid (4-yn-VPA) is due to stereoselective intrinsic activity and not differences in pharmacokinetics. *Toxicol Lett* 1992, **60**: 145-153.
39. Hauck, R. S. Das Antiepileptikum Valproinsäure und strukturverwandte Carbonsäuren: Stereoselektivität der teratogenen Wirkung im Gegensatz zur antikonvulsiven und sedierenden Wirkung - Asymmetrische Synthesen und Untersuchungen in der Maus. 1992. Dissertation, Fachbereich Pharmazie der Freien Universität Berlin. 10-7-1992.

-
40. Loscher, W. & Nau, H. Pharmacological evaluation of various metabolites and analogues of valproic acid. Anticonvulsant and toxic potencies in mice. *Neuropharmacology* 1985, **24**: 427-435.
 41. Bialer, M., Hadad, S., Kadry, B., et al. Pharmacokinetic analysis and antiepileptic activity of tetra-methylcyclopropane analogues of valpromide. *Pharm Res* 1996, **13**: 284-289.
 42. Abbott, F.S. & Acheampong, A.A. Quantitative structure-anticonvulsant activity relationships of valproic acid, related carboxylic acids and tetrazoles. *Neuropharmacology* 1988, **27**: 287-294.
 43. Palaty, J. & Abbott, F.S. Structure-activity relationships of unsaturated analogues of valproic acid. *J Med Chem* 1995, **38**: 3398-3406.
 44. Bialer, M., Haj-Yehia, A., Badir, K. & Hadad, S. Can we develop improved derivatives of valproic acid? *Pharm World Sci* 1994, **16**: 2-6.
 45. Swinyard, E.A. & Woodhead, F.H. General principles: Experimental detection, quantification, and evaluation of anticonvulsants. In: Woodbury, D.M., Penry, J.K. & Pippenger, C.E.(eds) *Antiepileptic drugs*. 2. edition. Raven Press, New York, 1982, pp 111-126.
 46. Dunham, N.W. & Miya, T.S. A note on a simple apparatus for detecting neurological deficits in rats and mice. *J.Am.Pharm.Assoc.* 1957, **46**: 208-209.
 47. Haj-Yehia, A. & Bialer, M. Structure-pharmacokinetic relationships in a series of valpromide derivatives with antiepileptic activity. *Pharm Res* 1989, **6**: 683-689.
 48. Tantisira, B., Tantisira, M.H., Patarapanich, C., Sooksawate, T. & Chunngam, T. Preliminary evaluation of the anticonvulsant activity of a valproic acid analog: N-(2-propylpentanoyl) urea. *Res Commun Mol Pathol Pharmacol* 1997, **97**: 151-164.

-
49. Bechar, E. & Astroug, H. Synthesis and pharmacological activity of two derivatives of the amide of valproic acid. *Arch Pharm (Weinheim)* 1997, **330**: 273-276.
 50. Levi, M., Yagen, B. & Bialer, M. Pharmacokinetics and antiepileptic activity of valproyl hydroxamic acid derivatives. *Pharm Res* 1997, **14**: 213-217.
 51. Hauck, R.S., Nau, H. & Elmazar, M.M. On the development of alternative antiepileptic drugs. Lack of enantioselectivity of the anticonvulsant activity, in contrast to teratogenicity, of 2-n-propyl-4-pentenoic acid and 2-n-propyl-4-pentynoic acid, analogues of the anticonvulsant drug valproic acid. *Naturwissenschaften* 1991, **78**: 272-274.
 52. Spiegelstein, O., Yagen, B., Levy, R.H., et al. Stereoselective pharmacokinetics and pharmacodynamics of propylisopropyl acetamide, a CNS-active chiral amide analog of valproic acid. *Pharm Res* 1999, **16**: 1582-1588.
 53. Spiegelstein, O., Yagen, B., Bennett, G.D., Finnell, R.H., Blotnik, S. & Bialer, M. Stereoselective pharmacokinetic analysis of valnoctamide, a CNS-active chiral amide analogue of valproic acid, in dogs, rats, and mice. *Ther Drug Monit* 2000, **22**: 574-581.
 54. Wasserman, M., Yagen, B., Blotnik, S., Papo, N. & Bialer, M. Stereoselective pharmacokinetic analysis and antiepileptic activity of n-2-hydroxypropyl valpromide, a central nervous system-active chiral valproylamide. *Ther Drug Monit* 2001, **23**: 414-420.
 55. Stinson, S.C. Chiral Drugs. *Chemical and Engineering News* 1995, **Oct. 9**: 44-74.
 56. Millership, J.S. & Fitzpatrick, A. Commonly used chiral drugs: A survey. *Chirality* 1993, **5**: 573-576.
 57. Cope, A. C., Holmes, H. L., and House, H. O. The Alkylation of Esters and Nitrils. Adams, R., Blatt, A. H., Cope, A. C., Curtin, D. Y., and McGrew, F. C. *Organic Reactions*. (IX), 107-331. 1957. New York.

-
58. Petranagi, N. & Yonashiro, M. The Reactions of Dianions of Carboxylic Acids and Ester Enolates. *Synthesis* 1982, 521-578.
59. Hauck, R.S. & Nau, H. Asymmetric synthesis and enantioselective teratogenicity of 2-*n*-propyl-4-pentenoic acid (4-en-VPA), an active metabolite of the anticonvulsant drug, valproic acid. *Toxicol Lett* 1989, **49**: 41-48.
60. Enders, D. & Eichenauer, H. Asymmetrische Synthesen via metallierte Hydrazone. Enantioselective Alkylierung von cyclischen Ketonen und Aldehyden. *Chem.Ber.* 1979, **112**: 2933-2960.
61. Evans, D.A., Ennis, M.D. & Mathre, D.J. Asymmetric Alkylation Reactions of Chiral Imide Enolates. A Practical Approach to the Enantioselective Synthesis of α -Substituted Carboxylic Acid Derivatives. *J.Am.Chem.Soc.* 1982, **104**: 1737-1739.
62. Tang, W., Borel, A.G., Fujimiya, T. & Abbott, F.S. Fluorinated Analogues as Mechanistical Probes in Valproic Acid Hepatotoxicity: Hepatic Microvesicular Steatosis and Gluthatione Status. *Chem Res Toxicol* 1995, **8**: 671-682.
63. Tang, W., Palaty, J. & Abbott, F.S. Time course of alpha-fluorinated valproic acid in mouse brain and serum and its effect on synaptosomal gamma-aminobutyric acid levels in comparison to valproic acid. *J Pharmacol Exp Ther* 1997, **282**: 1163-1172.
64. Davis, F.A. & Han, W. Diastereoselective Fluorination of Chiral Imide Enolates Using N-Fluoro-O-Benzenedisulfonimide (NFOBS). *Tetrahedron Lett.* 1992, **33**: 1153-1156.
65. Myers, A.G., McKinstry, L., Barbay, J.K. & Gleason, J.L. Practical Methodology for the Asymmetric Synthesis of Organofluorine Compounds. *Tetrahedron Lett.* 1998, **39**: 1335-1338.

-
66. Dayal, B., Salen, G., Toome, B., Tint, G.S., Shefer, S. & Padia, J. Lithium hydroxide / aqueous methanol: mild reagent for the hydrolysis of bile acid methyl esters. *Steroids* 1990, **55**: 233-237.
67. Dai, W. & Katzenellenbogen, A. New Approaches to the Synthesis of Alkyl-Substituted Enol Lactone Systems, Inhibitors of the Serine Protease Elastase. *J.Org.Chem.* 1993, **58**: 1900-1908.
68. Taylor, S.D., Kotoris, C.C. & Hum, G. Recent Advances in Electrophilic Fluorination. *Tetrahedron* 1999, **55**: 12431-12477.
69. Xu, Z.-Q., DesMarteau, D.D. & Gotoh, Y. N-Fluoro Peralkylsulphonimides: Efficient Reagents for the Fluorination of 1,3-Dicarbonyl Derivatives. *J.Chem.Soc., Chem.Commun.* 1991, 179-181.
70. Banks, R.E., Mohialdin-Khaffaf, S.N., Lal, G.S., Sharif, I. & Syvret, R.G. 1-Alkyl-4-fluoro-1,4-diazoniabicyclo[2.2.2]octane Salts: a Novel Family of Electrophilic Fluorinating Agents. *J.Chem.Soc., Chem.Commun.* 1992, 595-596.
71. Differding, E. & Ofner, H. N-Fluorobenzenesulfonimide: A Practical Reagent for Electrophilic Fluorinations. *Synlett* 1991, 187-189.
72. Resnati, G. & DesMarteau, D.D. N-Fluorobis[(trifluoromethyl)sulfonyl]imide: An efficient Reagent for the α -Fluorination of Functionalized Carbonyl Compounds. *J.Org.Chem.* 1991, **56**: 4925-4929.
73. Pattison, F.L.M., Buchanan, R.L. & Dean, F.H. The Synthesis of Monofluoroalkanoic acids. *Can.J.Chem.* 1965, **42**: 1700-1713.
74. Hoare, D.G., Olson, A. & Koshland Jr., D.E. The reaction of hydroxamic acids with a water-soluble carbodiimide. A lossen rearrangement. *J.Am.Chem.Soc.* 1968, **90**: 1638
75. Hauck, R.S. & Nau, H. Structure-Teratogenicity-Relationships of valproic acid and related-branched carboxylic acids. *Teratology* 1990, **41**: 563-???

-
76. Oppolzer, W., Moretti, R. & Thomi, S. Asymmetric Alkylation of N-Acylsultams: a General route to Enantiomerically Pure, Crystalline C (a,a)-Disubstituted Carboxylic Acid Derivatives. *Tetrahedron Lett.* 1989, 30: 5603-5606.
77. Bartlett, P.D. & Knox, L.H. D,L-10-Camphorsulfonyl Chloride. *Org.Synth.* 1973, **Collect. Vol. V**: 14-16.
78. Davis, F.A., Towson, J.C., Weismiller, M.C., Lal, S. & Carroll, P.J. Chemistry of Oxaziridines. 11. (Camphorylsulfonyl)oxaziridine, Synthesis and Properties. *J.Am.Chem.Soc.* 1988, **110**: 8477-8482.
79. Hasegawa, T. & Yamamoto, H. A Practical Removal Method of Camphorsultam. *Synlett* 1998, **8** : 882-884.
80. Okuda, S., Kataoka, H. & Tsuda, K. Studies on Lupin Alkaloids II. Absolute Konfiguration of Lupin Alkaloid. I. *Chem.Pharm.Bull.* 1965, **13**: 487-491.
81. Differding, E. & Lang, R.W. New Fluorinating Reagents. 1. The 1st enantioselective Fluorination. *Tetrahedron Lett.* 1988, **29**: 6087-6090.
82. Davis, F.A., Zhou, P., Murphy, K., et al. Asymmetric Fluorination of Enolates with Nonracemic N-Fluoro-2,10-Camphorsultams. *J.Org.Chem.* 1998, **63**: 2273-2280.
83. Takeuchi, Y., Satoh, A., Suzuki, T., et al. Enantioselective fluorination of organic molecules .1. Synthetic studies of the agents for electrophilic, enantioselective fluorination of carbanions. *Chem.Pharm.Bull.* 1997, **45**: 1085-1088.
84. Takeuchi, Y., Suzuki, T., Satoh, A., Shiragami, T. & Shibata, N. N-Fluoro-3-cyclohexyl-3-methyl-2,3-dihydrobenzo[1,2d]isothiazole 1,1 Dioxide: An Efficient Agent for Electrophilic Asymmetric Fluorination of Enolates. *J.Org.Chem.* 1999, **64**: 5708-5711.

-
85. Ihara, M., Kai, T., Taniguchi, N. & Fukumoto, K. Enantioselective Synthesis of Monofluorinated Chiral Building Blocks from Malonic acid. *J.Chem.Soc., Perkin Trans.1* 1990, 2357-2358.
 86. Davis, F.A. & Kasu, P.V.N. Asymmetric Synthesis of α -Fluoro Ketones using α -Fluoro Oxazolidinone. *Tetrahedron Lett.* 1998, 39: 6135-6138.
 87. Davis, F.A., Kasu, P.V.N., Sundarababu, G. & Qi, H. Nonracemic α -Fluoro Aldehydes: Asymmetric Synthesis of 4-Deoxy-4-fluoro - D- arabinopyranose. *J.Org.Chem.* 1997, 62: 7546-7547.
 88. Siddiqui, M.A., Marquez, V.E., Driscoll, J.S. & Barchi, J.J. A Diastereoselektive Synthesis of (S,S)- α -Fluoro-2,2-Dimethyl-1,3-Dioxolane-4-Propanoic Acid Methyl-Ester. *Tetrahedron Lett.* 1994, **35**: 3263-3266.
 89. Davis, F.A. & Qi, H. Asymmetric Synthesis of 2-Deoxy-2-fluoro- γ -aldonolactones and their Conversion to 2-Deoxy-2-fluoropentoses. *Tetrahedron Lett.* 1996, **37**: 4345-4348.
 90. Davis, F.A. & Reddy, R.E. Synthesis of (2R, 3S)-Methyl-2-fluoro-3-(N-benzoylamino)-3-phenylpropanoate: Modified Side chain of Taxol. *Tetrahedron: Asymmetry* 1994, **5**: 955-960.
 91. Less, S.L., Handa, S., Millburn, K., Leadlay, P.F., Dutton, C.J. & Staunton, J. Biosynthesis of Tetronasin: Part 6. Preparation of Structural Analogues of the Diketide and Triketide Biosynthetic Precursors to Tetronasin. *Tetrahedron Lett.* 1996, **37**: 3515-3518.
 92. Evans, D.A., Britton, T.C., Ellman, J.A. & Dorow, R.L. The Asymmetric Synthesis of α -Amino-Acids. Elektrophilic Azidation of Chiral Imide Enolates, a Practical Approach to the Synthesis of (R)- and (S)- α -Azido Carboxylic Acids. *J.Am.Chem.Soc.* 1990, **112**: 4011-4030.
 93. Evans, D.A. & Weber, A.E. Asymmetric Glycine Enolate Aldol Reactions: Synthesis of Cyclosporine's Unusual Amino Acid, MeBmt. *J.Am.Chem.Soc.* 1986, **108**: 6757-6761.

-
94. Taillandier, G., Benoit-Guyod, J.L., Boucherle, A., Broll, M. & Eymard, P. Recherches dans la serie dipropylacetique XII Acides et alcools aliphatiques ramifies anticonvulsants. *Eur.J.Med Chem.Chimica Therapeutica* 1975, **10**: 453-462.
 95. Litchfield, J.T. & Wilcoxon, F. A simplified method of evaluating dose-effect experiments. *J Pharmacol Exp Ther* 1949, **257**: 20-31.
 96. Pfeifer, C. Optical isomerism and pharmacological action, a generalization. *Science* 1956, **124**: 29-31.
 97. Barlow, R. Enantiomers: How valid is Pfeifer's Rule? *TiPS* 1990, **11**: 148-150.
 98. Welch, J.T. & Eswarakrishnan, S. *Fluorine in bioorganic chemistry*. John Wiley and Sons, New York, 1991,
 99. Grillo, M.P., Chiellini, G., Tonelli, M. & Benet, L.Z. Effect of alpha-Fluorination of Valproic Acid on Valproyl-S-Acyl-CoA Formation in Vivo in Rats. *Drug Metab Dispos* 2001, **29**: 1210-1215.
 100. Baillie, T.A. Metabolic activation of valproic acid and drug-mediated hepatotoxicity. Role of the terminal olefin, 2-n-propyl-4-pentenoic acid. *Chem Res Toxicol* 1988, **1**: 195-199.
 101. Tang, W. & Abbott, F.S. A comparative investigation of 2-propyl-4-pentenoic acid (4-ene VPA) and its alpha-fluorinated analogue: phase II metabolism and pharmacokinetics. *Drug Metab Dispos* 1997, **25**: 219-227.
 102. Babbitt, P.C., Hasson, M.S., Wedekind, J.E., et al. The enolase superfamily: a general strategy for enzyme-catalyzed abstraction of the alpha-protons of carboxylic acids. *Biochemistry* 1996, **35**: 16489-16501.
 103. Williams, S.E., Woolridge, E.M., Ransom, S.C., Landro, J.A., Babbitt, P.C. & Kozarich, J.W. 3-Carboxy-cis,cis-muconate lactonizing enzyme from *Pseudomonas putida* is homologous to the class II fumarase family: a new reaction in the evolution of a mechanistic motif. *Biochemistry JID - 0370623* 1992, **31**: 9768-9776.

-
104. Muller-Newen, G., Janssen, U. & Stoffel, W. Enoyl-CoA hydratase and isomerase form a superfamily with a common active-site glutamate residue. *Eur J Biochem* 1995, **228**: 68-73.
105. von Kreybig, T., Preussmann, R. & Schmidt, W. [Chemical constitution and teratogenic effect in rats. I. Carbonic acid amides, carbonic acid hydrazides and hydroxamic acids]. *Arzneimittelforschung* 1968, **18**: 645-657.
106. Fishbein, W. N. Hydroxamic Acids as Urease Inhibitors for Medical and Veterinary Use. Kehl, H. 1, 94-103. 1982. New York. Chemistry and biology of hydroxamic acids. Proceedings of the First International Symposium on Chemistry and Biology of Hydroxamic Acids. Kehl, H.
107. Ghose, A.K. & Crippen, G.M. Atomic Physicochemical Parameters for Three-Dimensional-Structure-Directed Quantitative Structure-Activity Relationships. 2. Modeling Dispersive and Hydrophobic Interactions. *J.Chem.Inf.Comput.Sci.* 1987, **27**: 21-35.
108. Böhm, H.-J., Klebe, G. & Kubinyi, H. *Wirkstoffdesign*. 1 edition. Spektrum, Akad. Verl., Heidelberg, Berlin, Oxford, 1996,
109. Hansch, C. & Fujita, T. A method for the correlation of biological activity and chemical structure. *J.Am.Chem.Soc.* 1964, **86**: 1616-1626.
110. Netzeva, T., Doytchinova, I. & Natcheva, R. 2D and 3D QSAR analysis of some valproic acid metabolites and analogues as anticonvulsant agents. *Pharm Res* 2000, **17**: 727-732.
111. Dawson, D.A., Schultz, T.W. & Hunter, R.S. Developmental toxicity of carboxylic acids to *Xenopus* embryos: a quantitative structure-activity relationship and computer-automated structure evaluation. *Teratog Carcinog Mutagen JID - 8100917* 1996, **16**: 109-124.
112. Cramer, R.D., Patterson, D.E. & Bunce, J.D. Comparative Molecular Field Analysis (CoMFA). 1. Effect of shape on Binding of Steroids to Carrier Proteins. *J.Am.Chem.Soc.* 1988, **115**: 5959-5967.

-
113. Berezin, V., Kawa, A., Bojic, U., et al. Teratogenic Potency of Valproate Analogues Evaluated by Quantitative Estimation of Cellular Morphology *In Vitro*. *Toxicology in vitro* 1996, **10**: 585-594.
114. Lampen, A., Siehler, S., Ellerbeck, U., Gottlicher, M. & Nau, H. New molecular bioassays for the estimation of the teratogenic potency of valproic acid derivatives in vitro: activation of the peroxisomal proliferator-activated receptor (PPARdelta). *Toxicol Appl Pharmacol* 1999, **160**: 238-249.
115. Skladchikova, G., Berezin, V. & Bock, E. Valproic acid, but not its non-teratogenic analogue 2-isopropylpentanoic acid, affects proliferation, viability and neuronal differentiation of the human teratocarcinoma cell line NTera-2. *Neurotoxicology* 1998, **19**: 357-370.
116. Courage-Maguire, C., Bacon, C.L., Nau, H. & Regan, C.M. Correlation of in vitro anti-proliferative potential with in vivo teratogenicity in a series of valproate analogues [published erratum appears in *Int J Dev Neurosci* 1997 Jul;15(4-5):693-4]. *Int J Dev Neurosci* 1997, **15**: 37-43.
117. Andrews, J.E., Ebron-McCoy, M., Bojic, U., Nau, H. & Kavlock, R.J. Validation of an in vitro teratology system using chiral substances: stereoselective teratogenicity of 4-yn-valproic acid in cultured mouse embryos. *Toxicol Appl Pharmacol* 1995, **132**: 310-316.
118. Maar, T.E., Ellerbeck, U., Bock, E., Nau, H., Schousboe, A. & Berezin, V. Prediction of teratogenic potency of valproate analogues using cerebellar aggregation cultures. *Toxicology* 1997, **116**: 159-168.
119. Still, W.C., Kahn, M. & Mitra, A. Rapid Chromatographic Technique for Preparative Separations with Moderate Resolution. *J.Org.Chem.* 1978, **43**: 2923
120. Autorenkollektiv. *Organikum*. 20. Auflage, Johann Ambrosius Barth Verlag Heidelberg, Leipzig, 1996,

-
121. Tietze, L.F. & Eicher, Th. *Reaktionen und Synthesen im organisch-chemischen Praktikum und Forschungslaboratorien*. Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York, 1991,
122. Pfeffer, P.E., Silbert, L.S. & Chirinko Jr., J.M. α -Anions of Carboxylic Acids. II. The Formation and Alkylation of α -metalated Aliphatic Acids. *J.Org.Chem.* 1972, **37**: 451-458.
123. Meakin, B.J., Mumford, F.R. & Ward, E.R. The Synthesis of Some Potential Antimetabolites of Phenylalanine. *J.Pharm.Pharmacol.* 1959, **11**: 540-547.
124. Mysak, A.E., Zakupra, V.A., Pivovarova, T.E., Lebedev, E.V., Pliev, T.N. & Zaika, T.D. Gas chromatographic analysis of branched carboxylic acids formed during the carboxylation of C₆₋₁₀ α -alkenes. *Zh Anal Khim* 1970, **25**: 2014-2017.
125. Möller, K.E. Art und Ausmaß der Isomerisierung unverzweigter Monoolefine bei der Kochschen Carbonsäure-Synthese [1]. *Angew.Chem.* 1963, **22**: 1098-1101.
126. Gavrilova, V.M., Gvozdovskii, G.N., Rybakov, V.A., et al. Side Reactions in Hydroxycarbonylation of Olefins. *J.Appl.Chem.USSR (Engl.Transl.)* 1990, **63**: 1311-1313.
127. Casey, C.P. & Cyr, C.R. Olefin Isomerizations Accompanying the Hydroformylation of 3-Methyl-1-hexene-3-d₁. *J.Am.Chem.Soc.* 1973, **95**: 2240-2247.
128. Levene, P.A. & Marker, R.E. On Walden Inversion. *J.Biol.Chem.* 1931, **91**:
129. Bestmann, H.J., Roesel, P. & Vostrowsky, O. Alkylverzweigte Analoge von Lepidoterenpheromonen. *Liebigs Ann.Chem.* 1979, 1189-1204.
130. Rossi, R., Carpita, A. & Bigelli, C. Palladium-promoted route to 3-Alkyl-4-(1-alkynyl)-hexa-1,5-diyne-3-enes and/or 1,3-diynes. *Tetrahedron Lett.* 1985, **26**: 523-526.

-
131. Libert, R., Van Hoof, F., Schanck, A. & Hoffman, E. The Hydroxamate of Valproic Acid, A Compound Produced by Oximation of Urine from Patients under Valproic Therapy. *Biomed Environ Mass Spectrom* 1986, **13**: 599-603.
 132. Spiegelstein, O., Bialer, M., Radatz, M., Nau, H. & Yagen, B. Enantioselective synthesis and teratogenicity of propylisopropyl acetamide, a CNS-active chiral amide analogue of valproic acid. *Chirality* 1999, **11**: 645-650.
 133. Simoneau, B., Lavallée, P., Anderson, P.C., et al. Discovery of Non-peptidic P₂-P₃ Butanediamine Renin Inhibitors with High Oral Efficacy. *Bioorg.Med.Chem.* 1999, **7**: 508

Lebenslauf

Persönliche Daten

Name	Ute Gravemann
Geburtsort	Lingen (Ems)
Geburtsdatum	28.04.1972
Familienstand	ledig
Staatsangehörigkeit	deutsch

Schulbildung

Grundschule Brögbern	1978 – 1981
Orientierungsstufe im Schulzentrum, Lingen	1981 – 1983
Gymnasium Johanneum, Lingen	1983 – 1991
Abitur	05. 1991

Studium

Studienbeginn	10. 1991
Diplomstudiengang Chemie, Universität-GH-Paderborn	
Diplom-Chemiker-Vorprüfung	02.1994
Diplom-Chemiker-Hauptprüfung	11.1996
Diplomarbeit unter Anleitung von Prof. Dr. K. Krohn	04. – 11. 1996

Wissenschaftliche Tätigkeit

Wissenschaftliche Mitarbeiterin, Institut für Biochemie Medizinische Hochschule Hannover	04. – 08. 1997
---	----------------

Wissenschaftlich Mitarbeiterin, Zentrumsabteilung für Lebensmitteltoxikologie, Tierärztliche Hochschule Hannover	
Anfertigung der vorliegenden Dissertation unter Anleitung von Prof. Dr. Dr. h.c. H. Nau	10. 1997 – 12. 2001