α-Aminosulfonsäuren – Synthese und Anwendung in der Organokatalyse

Dissertation zur Erlangung des Grades "Doktor der Naturwissenschaften" des Fachbereiches Biologie und Chemie der Justus Liebig Universität Gießen

> vorgelegt von Samuel Duncker aus Stuttgart

> > 2008

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit von Januar 2005 bis Mai 2005 am Organisch Chemischen Institut der Westfälischen Wilhelms-Universität in Münster und in der Zeit von Juni 2005 bis Oktober 2008 am Institut für Organische Chemie der Justus-Liebig-Universität in Gießen unter der Leitung von Prof. Dr. R. Göttlich angefertigt.

Ich erkläre: Ich habe die vorgelegte Dissertation selbständig und ohne unerlaubte fremde Hilfe und nur mit den Hilfen angefertigt, die ich in der Dissertation angegeben habe. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten Schriften entnommen sind, und alle Angaben, die auf mündlichen Auskünften beruhen, sind als solche kenntlich gemacht. Bei den von mir durchgeführten und in der Dissertation erwähnten Untersuchungen habe ich die Grundsätze guter wissenschaftlicher Praxis, wie sie in der "Satzung der Justus-Liebig-Universität Gießen zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis" niedergelegt sind, eingehalten.

> Erster Gutachter: Prof. Dr. R. Göttlich Zweiter Gutachter: Prof. Dr. P. Schreiner Tag der mündlichen Prüfung: 13. 02. 2009

La perfection est atteinte non pas lorsqu'il n'y a plus rien à ajouter, mais lorsqu'il n'y a plus à retirer.

Antoine de Saint-Exupery

Für Julia

Inhalt

	Abkürzungsverzeichnis	ix
1	Einleitung und Aufgabenstellung	1
-		-
1	Nicht-natürliche Aminosäuren in der Organischen Chemie	1
2	α-Aminosulfonsäuren	3
	2.1 Entdeckung und erste Beschreibungen	3
	2.2 Darstellungsverfahren	5
	2.3 Potentielle Anwendungen und Sulfon-analoge Pentide	5
	2.3.1 Pentide mit C-terminaler Sulfonsäuregruppe	6
	2.3.2 Rückaratmodifizierte Pentide	6
	2.4. Systematische Untersuchungen der Stabilität	a
		3
3	Organokatalyse	12
	3.1 Geschichte und Übersicht	12
	3.2 Enamin-Katalyse durch Prolin	16
	3.2.1 Hajos-Parrish-Eder-Sauer-Wiechert-Reaktion	16
	3.2.2 Direkte intermolekulare Aldolreaktion	17
	3.2.2.1 Anwendungsbreite	17
	3222 Wässrige Lösungsmittelsysteme	18
	3223 Verwandte Beaktionen	18
	3.2.3 Mechanismus	19
4	Aufgabenstellung	22
	4.1 Anwendung in der Organokatalyse	22
	4.2 Enantiomerentrennung und konformative Stabilität	22
	4.3 Sulfon-analoge Peptidstrukturen	24
	Theoretischer Teil	25
		20
1	Prolin-analoge Aminosulfonsäure	25
	1.1 Synthese und Eigenschaften	25
	1.1.1 Darstellung	25
	1.1.2 Eigenschaften	25
	1.1.2.2 Komplexbildung	26
	1.1.2.1 Titration	27
	1.2 Versuche zur katalvsierten Aldolreaktion	31
	1.2.1 Variation der Reaktionsbedingungen	31
	1.2.2 Beaktion in wässriger Lösung	33
	1 2 3 Untersuchung der nH-Abhängigkeit	37
	1 2 4 Katalyse mit chiralem Hilfsreagenz	39 29
	1.2.5 Untersuchung weiterer α_{-} Aminosulfonsäuron	40
	1.2 Aldolreaktion mit unterschiedlichen Deparan	11
	131 Cyclobevanon ale Donor	 ΛΛ
	1.2.2 Cyclonentanon als Donor	44
	1.2.2 Dyclopentation als Donor 1.2.2 Buton 2 on als Donor	40 46
	1.2.4 Hydroxycooton ole Donor	40 10
	1.0.4 Dyuroxyacetori als Donor.	40 40
	1.4 VEISUCHE ZUI 3-NOMPONENTEN-IVIANNICH-REAKTION	49

2	Versuche zur Enantiomerenanreicherung	51	
	2.1 Konzept der Racematspaltung durch diastereomere Salze	51	
	2.1.1 <i>N</i> -Geschützte Pyrrolidin-2-sulfonsäure	52	
	2.1.2 Darstellung der enantiomerenreinen Amine	54	
	2.1.3 Versuche zur Kristallisation	55	
	2.2 Synthese von Pyrrolidin-2-sulfonsäure mit chiralem Auxiliar	56	
	2.2.1 Syntheseplan	56	
	2.2.2 Synthese des Cyclisierungsvorläufers	58	
	2.2.2.1 Differenzierung durch FGU	59	
	2.2.2.2 Differenzierung durch Schützung	60	
	2.2.2.3 Oxidation und Reduktive Aminierung	60	
	2.2.2.4 Aminierung durch nukleophile Substitution	62	
	2.2.2.5 Schutzgruppentransformation	62	
	2.2.2.6 Oxidation zum Aldehyd	63	
	2.2.3 Versuche zur Cyclisierung	63	
	2.3 Versuche zur Funktionalisierung durch Sulfonsäureaktivierung	65	
	2.3.1 Herstellung der Edukte	66	
	2.3.2 Versuche zur Sulfonsäureaktivierung	66	
	2.4 Versuche zur Funktionalisierung durch Peptidsynthese	70	
3	Alternative Synthesewege	71	
	3.1 Synthese über Sulfurylchlorid	71	
	3.1.1 Optimierung der Testreaktion	72	
	3.1.1.1 Trocknung der Reagenzien	72	
	3.1.1.2 Variation der Metallorganyle	73	
	3.1.2 Versuche mit cyclischen Edukten	74	
	3.1.3 Versuche mit SO ₃ -Komplexen	75	
	3.2 Synthese-Route über Thioamide	76	
	3.2.1 Synthese der Thioamide	76	
	3.2.2 Oxidation zur Iminosulfonsäure	78	
	3.2.3 Versuche zur Reduktion	79	
4	Ausweichen auf alternative Strukturen	81	
	4.1 Piperidin-Aminosulfonsäuren	81	
	4.1.1 Unsubstituiertes Piperidin	81	
	4.1.2 Dimethylpiperidin	83	
	4.1.2.1 Darstellung der Aminosultonsäuren	83	
	4.1.2.2 Eigenschaften der Dimethylpiperidinsulfonsäuren	83	
	4.1.3 Katalyse mit Piperidin-2-sulfonsäuren	86	
	4.1.4 Versuche zur asymmetrischen Eliminierung	87	
	4.1.4.1 Synthese des Piperidin-Vorlaufers	88	
	4.1.4.2 Herstellung der Amine	89	
	4.1.4.3 Versuche zur enantioselektiven Eliminierung	90 91	
	4.2 Aminosulfonsauren aus offenkettigen chiralen Aldenyden		
	4.2.1 Synthese der Aldenyde	. 92	
	4.2.2 Synthese der Aminosulfonsauren	93	
	4.2.3 Versuche zur Katalyse	94	
	4.3 Aromatische Aminosulionsauren	95	
	4.3.1 Synthese der Edukte	90	
	4.3.2 Versuche zur Sulfonaminierung.	9/	
	4.3.3 Aromalische Aminosulionsaure durch reduktive Aminierung	99	

	4.3.4 Versuche zur Katalyse	99
5	Byrrolidin basiarta Aminagulfangöuran	101
5	Fyltolium-basierte Aminosullonsauren	101
	5.1 Grundgerust aus Aminosauren.	101
	5.1.1 Synthese von chiralem innin	101
	5.2 Unirale Imine aus Prolin-Derivaten	104
	5.2.1 Silyi-geschutzte Prolinole	104
	5.2.2 Diphenylprolinol	105
	5.3 Aminosultonsäuregerüst aus Weinsäure	107
	5.3.1 Synthese des C ₂ -symmetrischen Amins	108
	5.3.2 Synthese und Eigenschaften der Aminosulfonsäuren	111
	5.3.3 Weitere Schutzgruppen	114
	5.3.4 Versuche zur Katalyse	115
6	Aminosulfonsäuren mit rigidem Grundgerüst	117
•	6.1 Bicyclische Aminosulfonsäuren aus Campher	117
	6.1.1 Synthese eines Azabicylooctans aus Campher	118
	6.1.2 Versuche zur Elimierungsreaktion	120
	6.2 Amino mit Norbornon Grundgorüct	102
	6.2.1 Synthesenlen	100
	6.2.1 Synthese day Lesters Verstufer	123
	6.2.2 Synthese der Lactam-Vorsturen	125
	6.2.3 Versuche zur Sulfonierung	130
7	Aminosulfonsäuren aus Cyclohexylamin-Derivaten	133
	7.1 Synthese der Aminosulfonsäuren	134
	7.2 Versuche zur Katalyse	135
	, ,	
III	Zusammenfassung und Ausblick	138
1	Zusammenfassung und Ausblick	138
1	Zusammenfassung und Ausblick Zusammenfassung	<u>138</u> 138
 1 2	Zusammenfassung und Ausblick Zusammenfassung Ausblick	138 138 141
 1 2 V	Zusammenfassung und Ausblick Zusammenfassung Ausblick	138 138 141 139
 1 2 V	Zusammenfassung und Ausblick Zusammenfassung Ausblick	138 138 141 139
 1 2 V 1	Zusammenfassung und Ausblick Zusammenfassung Ausblick / Experimenteller Teil Allgemeines	138 138 141 <u>139</u> 143
 1 2 V 1	Zusammenfassung und Ausblick Zusammenfassung	<u>138</u> 138 141 <u>139</u> 143 143
 1 2 V 1	Zusammenfassung und Ausblick Zusammenfassung	138 138 141 <u>139</u> 143 143 143
 1 2 V 1	Zusammenfassung und Ausblick Zusammenfassung	138 138 141 <u>139</u> 143 143 143 143
 1 2 V 1	Zusammenfassung und Ausblick Zusammenfassung	138 138 141 <u>139</u> 143 143 143 143 144
 1 2 V 1	Zusammenfassung Zusammenfassung Ausblick / Experimenteller Teil Allgemeines 1.1 Arbeitstechnik 1.2 Lösungsmittel 1.3 Chromatographie 1.4 NMR-Spektroskopie 1.5 IR-Spektroskopie	138 138 141 <u>139</u> 143 143 143 143 143 144 145
 1 2 V 1	Zusammenfassung und Ausblick Zusammenfassung	138 138 141 <u>139</u> 143 143 143 143 145 145
 1 2 V 1	Zusammenfassung und Ausblick Zusammenfassung. Ausblick. Sugardiation of the state of the	138 138 141 <u>139</u> 143 143 143 143 144 145 145 145 146
 1 2 V 1	Zusammenfassung und Ausblick Zusammenfassung. Ausblick. Zesperimenteller Teil Allgemeines. 1.1 Arbeitstechnik. 1.2 Lösungsmittel. 1.3 Chromatographie. 1.4 NMR-Spektroskopie. 1.5 IR-Spektroskopie. 1.6 Massenspektrometrie. 1.7 Elementaranalyse. 1.8 Kristallstrukturanalyse.	138 138 141 <u>139</u> 143 143 143 143 143 145 145 145 146
 1 2 V 1	Zusammenfassung und Ausblick Zusammenfassung. Ausblick. Zesperimenteller Teil Allgemeines. 1.1 Arbeitstechnik. 1.2 Lösungsmittel. 1.3 Chromatographie. 1.4 NMR-Spektroskopie. 1.5 IR-Spektroskopie. 1.6 Massenspektrometrie. 1.7 Elementaranalyse. 1.8 Kristallstrukturanalyse. 1.9 pH-Wertmessung.	138 138 141 <u>139</u> 143 143 143 143 145 145 145 146 146 146 146
 1 2 V 1	Zusammenfassung und Ausblick Zusammenfassung. Ausblick. V Experimenteller Teil Allgemeines. 1.1 Arbeitstechnik. 1.2 Lösungsmittel. 1.3 Chromatographie. 1.4 NMR-Spektroskopie. 1.5 IR-Spektroskopie. 1.6 Massenspektrometrie. 1.7 Elementaranalyse. 1.8 Kristallstrukturanalyse. 1.9 pH-Wertmessung. 1.10 Analytische HPLC	138
III 1 2 IV 1	Zusammenfassung und Ausblick Zusammenfassung	138 138 141 <u>139</u> 143 143 143 143 145 145 145 146 146 146 146
III 1 2 IV 1	Zusammenfassung und Ausblick Zusammenfassung	138 138 141 <u>139</u> 143 143 143 143 145 145 145 146 146 146 146
III 1 2 IV 1 2	Zusammenfassung und Ausblick Zusammenfassung	138
III 1 2 IV 1	Zusammenfassung und Ausblick Zusammenfassung	138
III 1 1 1 1 2 2	Zusammenfassung und Ausblick Zusammenfassung	138

	2.1.3 Pyrrolidin-2-sulfonsäure (1)	149
	2.2 Darstellung der Palladiumkomplexe	150
	2.2.1 Diacetonnitrildichloridopalladium (II) (4)	150
	2.2.2 Palladiumkomplex der Pyrrolidin-2-sulfonsäure (5)	150
3	Darstellung der Aminosulfonsäure-Katalysatoren	.151
	3.1 1-Amino-2-methylpropansulfonsäure (9)	151
	3.2 <i>N</i> -Benzoyl-1-amino-2-methylpropansulfonsäure (10)	152
	3.3 Darstellung der acylierten Aminosulfonsäure 11	153
	3.3.1 1-Aminoethansulfonsäure (I-28)	153
	3.3.2 <i>N</i> -Acyl-1-aminoethansulfonsäure (11)	154
	3.4 Darstellung der <i>N</i> -Alkylaminosulfonsäuren allgemein	155
	3.4.1 <i>N</i> -Benzylaminomethansulfonsäure (13)	155
	3.4.2 N-Benzyl-2-methyl-1-aminopropan-1-sulfonsäure (14)	156
	3.4.3 <i>N</i> -(1-Phenylethyl)-aminomethansulfonsäure (15)	157
	3.4.4 <i>N</i> -Propyl-1-amino-2-methylpropan-1-sulfonsäure (16)	157
4	Katalyse-Reaktionen und Charakterisierung der Produkte	158
	4.1 Allgemeine Vorschrift für die katalysierte Aldolreaktion	158
	4.2 rac-4-Hydroxy-4-(4-nitrophenyl)butan-2-on (6)	159
	4.2.1 4-(4-Nitrophenyl)but-3-en-2-on (7)	160
	4.3 2-[Hydroxy(4-nitrophenyl)methyl]cyclohexanon (17)	161
	4.4 2-[Hydroxy(4-nitrophenyl)methyl]cyclopentanon (18)	162
	4.5 4-Hydroxy-3-methyl-4-(4-nitrophenyl)butan-2-on (19)	163
	4.6 rac-3,4-Dihydroxy-4-(4-nitrophenyl)butan-2-on (21)	164
	4.8.1 <i>N</i> -(4-Nitrobenzyliden)-p-anisidin (24)	165
_		
5	Versuche zur Racematspaltung durch diastereomere Salze	166
	5.1 <i>N</i> -Geschutzte Pyrrolidin-2-sulfonsaure	166
	5.1.1 <i>N</i> -(<i>tert</i> -Butyloxycarbonyl)pyrrolidin-2-sulfonsaure (25)	166
	5.1.2 <i>N</i> -Benzyloxycarbonylpyrrolidin-2-sulfonsaure (26)	167
	5.2 Synthese chiraler Amine	168
	5.2.1 (R)- <i>N</i> -benzyl-1-phenylethylamin (32)	168
	5.2.2 (R)- <i>N</i> -Benzyl-(1,2,2-trimethylpropyl)amin (33)	169
	5.2.3 (R,R)- <i>N</i> -Benzyl-2-benzyloxycyclohexylamin (34)	170
	5.2.4 (R,R)- <i>N</i> , <i>N</i> -bis-(1-Phenylethyl)amin (35)	1/1
	5.3 Versuche zur fraktionierten Kristallisation	1/2
	5.3.1 Darstellung der freien Sauren 25a und 26a	1/2
	5.3.2 Kristallisationsversuche	172
6	Varsucha zu Dyrralidin-2-sulfansäura mit chiralam Auviliar	172
U	$6.1 \qquad A_{\rm c}[/{\rm Tetrahydronyran}_2-y]]$	173
	6.1.1 1.4-bis[/Tetrahydropyran-2-yl/oxy]butan-1-01(+0)	17/
	6.2 Daretellung von Aminoalkohol 46	175
	$6.2 \pm \Lambda_{\rm e}[({\rm Tetrahydronyran}_{2,v}])$	175
	6.2.2. 4-[(Tetrahydropyran-2-y)/0xy]butanar (+3)	175
	(47)	176
	6.2.3 Darstellung von 46 durch reduktive Eliminierung	177
	6.2.4 Darstellung von 46 durch S_{N2} -Reaktion	178
	6.3 (S)-4-(1-Phenylethylamino)-1-butanol (48)	179
	6.4 (S)-4-[<i>N</i> -(<i>tert</i> -Butyloxycarbonyl)-1-phenylethylaminol-1-butanol (49)	180
	(, L (, , , , , , , , , , , , , , , ,	

	6.5 (S)-4-[<i>N</i> -(<i>tert</i> -Butyloxycarbonyl)-1-phenylethylamino]-1-butanal (50)	181
7	 Versuche zur Funktionalisierung durch Sulfonsäureaktivierung. 7.1 Natriumsalz von <i>N</i>-Benzoylaminosulfonsäure 10. 7.2 Umsetzung von 10 mit Cyanurchlorid. 7.2.1 Reaktion mit Amin. 7.2.2 Isolierung ohne Amin-Zugabe. 7.3 <i>N</i>-(2-Methylpropenyl)benzamid (54). 	182 182 183 183 184 184
8	Versuche zur Funktionalisierung durch Peptidsynthese.8.1N-Benzyloxycarbonyl-L-alanin.8.2Versuche zur Peptidkupplung von Pyrrolidin-2-sulfonsäure (1).	185 185 186
9	 Versuche zur Synthese über Sulfurylchlorid. 9.1 Allgemeine Vorschrift. 9.1.1 <i>N</i>-(Propyl)benzolsulfonamid (59). 9.1.2 (R)-<i>N</i>-(1-Phenylethyl)benzolsulfonamid (60) 9.1.3 Darstellung von Sulfonamid (61). 9.1.3.1 L-Valinmethylester-hydrochlorid. 9.1.3.2 <i>N</i>-(Benzensulfonyl)-L-valinmethylester (61). 9.2 Bestimmung der Ausbeute durch HPLC. 9.2.1 <i>N</i>-(Propyl)-methansulfonsäureamid. 9.2.2 HPLC-Messgerade. 9.3 Versuche mit cylischen Edukten. 9.3.1 <i>N</i>-(tert-Butyloxycarbonyl)pyrrolidin (63). 9.3.2 <i>N</i>-Acylpyrrolidin (64). 	187 188 189 190 191 192 192 193 194 195 195
10	Versuche zur Synthese über Thioketone. 10.1 Synthese der Edukte. 10.1.1 Benzolcarbothioamid (68). 10.1.2 Darstellung von Thiobenzamid (69). 10.1.2.1 (R)-N-(1-Phenylethyl)-benzamid (75) 10.1.2.2 (R)-N-(1-Phenylethyl)-thiobenzamid (69). 10.1.3 Pyrrolidin-2-thion (70). 10.1.4 Darstellung von Thiolactam 71. 10.1.4.1 1,8,8-Trimethyl-3-azabicyclo[3.2.1]-octan-2-on (76). 10.1.4.2 1,8,8-Trimethyl-3-azabicyclo[3.2.1]-octane-2-thion (71). 10.2.1 4,5-Dihydro-3H-pyrrol-2-sulfonsäure (77).	196 196 197 197 198 199 200 200 201 202
11	Untersuchung von Piperidinsulfonsäuren. 11.1 Darstellung der Aminosulfonsäure 86 . 11.1.1 <i>N</i> -Chlor-cis-3,5-dimethylpiperidin (84). 11.1.2 2,3,4,5-Tetrahydro-cis-3,5-dimethylpyridin (85). 11.1.3 (rac)-3,5-Dimethylpiperidin-2-sulfonsäure (86). 11.2 Darstellung der Aminosulfonsäure (89). 11.2.1 <i>N</i> -Chlor-cis-2,6-Dimethylpiperidin (87). 11.2.2 2,3,4,5-Tetrahydro-2,6-dimethylpyridin (88). 11.2.3 (rac)-2,6-Dimethylpiperidin-2-Sulfonsäure (89). 11.3 Darstellung des Piperidins 92 . 11.3.1 4-(Diphenylmethylen)piperidin (95). 11.3.2 4-Benzhydrylpiperidin (92).	203 203 204 204 205 205 205 206 207 208 209 209

	11.4 Darstellung des Amins 96	.210
	11.4.1 1,7,7-Trimethylbicyclo[2.2.1]heptan-2-on-oxim (97)	. 211
	11.4.2 1,7,7-Trimethylbicyclo[2.2.1]heptan-2-amin (98)	. 212
	11.4.3 N-Benzyl-1,7,7-trimethylbicyclo[2.2.1]heptan-2-amin (96)	. 212
	11.5 Versuche zur enantioselektiven Deprotonierung	. 213
	11.5.1 <i>N</i> -Chlor-4-Benzhydrylpiperidin (99)	. 213
	11.5.2 Allgemeine Vorschrift	. 214
	11.5.2.1 4-Benzhydryl-2,3,4,5-tetrahydropyridin (100)	.214
12	Aminosulfonsäuren offenkettiger chiraler Aldehvde	. 215
	12.1 Darstellung des Aldehyds 101	. 215
	12.1.1 1,2;5,6-di-O-Isopropyliden-D-mannitol (104)	.216
	12.1.2 2,3-O-Isopropyliden-D-glycerinaldehyd (101)	.216
	12.2 Darstellung des Aldehyds 102	. 217
	12.2.1 L-O-Benzylethyllactat (105)	.217
	12.2.2 (S)-2-Benzyloxypropanol (106)	. 218
	12.2.3 (S)-2-Benzyloxypropanal (102)	.219
	12.3 Darstellung der Aminosulfonsäuren	.220
	12.3.1 1-Amino- <i>N</i> -benzyl-2,3- <i>O</i> -isopropyliden-2,3-dihydroxypropan-1-	
	sulfonsäure (107)	.220
	12.3.1 <i>N</i> -Benzyl-2-Benzyloxy-1-aminopropan-1-sulfonsäure (108)	.221
13	Versuche zur Darstellung aromatischer Aminosulfonsäuren	. 222
	13.1 Darstellung der Edukte	. 222
	13.1.1 Benzylamine durch reduktive Aminierung	.222
	13.1.1.1 <i>N</i> -Benzylpropylamin (115)	.222
	13.1.1.2 (R)- <i>N</i> -(1-Phenylethyl)propylamin (116)	. 223
	13.1.2 2-Brom-N-((S)-1-phenylethyl)benzylamin (117)	.224
	13.1.3 <i>N</i> -(<i>tert</i> -Butyloxycarbonyl)- <i>N</i> -((S)-1-phenylethyl)-o-brombenzyl-	
	amin (118)	.225
	13.1.4 2-Brom- <i>N</i> -((S)-1-phenylethyl)anilin (119)	.226
	13.2 <i>N</i> -Proypylanilin- <i>o</i> -sulfonsäure (121)	. 227
14	Aminosulfonsäuregerüst aus Valin	.228
	14.1 Darstellung des lodids (126)	. 228
	14.1.1 L-Valinol (124)	. 228
	14.1.2 <i>N</i> -(<i>tert</i> -Butyloxycarbonyl)-L-valinol (125)	.229
	14.1.3 <i>N</i> -(<i>tert</i> -Butyloxycarbonyl)-1-iod-3-methylbutan-2-amin (126)	.230
	14.2 2-(<i>tert</i> -Butyloxycarbamoyl)-3-methylbutyl-1-(4-Methylbenzolsulfonat)	
	(128)	.231
	14.3 <i>N</i> -(2-Methylprop-1-enyl)morpholin (123)	.232
15	Aminosulfonsäuregerüst aus Prolin	. 233
	15.1 Synthese des Prolinol-silylethers 131	. 233
	15.1.1 L-Prolinol (130)	.233
	15.1.2 <i>O</i> -(<i>tert</i> -Butyldiphenylsilyl)-L-prolinol (131)	.234
	15.2 Synthese des Diphenylprolinols 133	.235
	15.2.1 L-Prolinethylester (134)	. 235
	15.2.2 1,1-Diphenyl-L-prolinol (133)	.236
	15.3 Synthese und Charakterisierung der Aminosulfonsäure 137	.237
	15.3.1 N-Chlor-1,1-diphenyl-L-prolinol (135)	.237

	15.3.2	(S)-4	4-(Hydroxydiphenyl)-3,4-Dihydro-2 <i>H</i> -pyrrol (136)	237
	15.3.2	5-(H	ydroxydiphenylmethyl)pyrrolidin-2-sulfonsäure (137)	238
	15.3.2.1		(2S,5S)-5-(Hydroxydiphenylmethyl)-pyrrolidin-2-sulfon-	
			säure (137a)	239
	15.3	.2.2	(2R,5S)-5-(Hydroxydiphenylmethyl)-pyrrolidin-2-sulfon-	
			säure (137b)	240
16	Aminosi	Ilfons	äuregerüst aus Weinsäure	241
	16.1 Dar	stellu	ng des Co-symmetrischen Amins 145	241
	16.1.1	(S.S)-N-Benzyl-3,4-dihydroxypyrrolidin-2,5-dion (141)	211
	16.1.2	(S.S)- <i>N</i> -Benzyl-3.4-bis-(<i>tert</i> -butyl)dimethylsilanyloxy)-	
		pvrro	blidin-2.5-dion (142)	242
	16.1.3	(S.S)-N-Benzyl-3.4-dihydroxypyrrolidin (144)	243
	16.1.4	(S.S)-N-Benzyl-3,4-bis(<i>tert</i> -butyldimethylsiloxy)pyrrolidin (143)	244
	16.1.5	(S,S)-3,4-bis(<i>tert</i> -Butyldimethylsilyloxy)pyrrolidin (145)	245
	16.2 Syr	nthese	und Charakterisierung der Aminosulfonsäure 148	246
	16.2.1	(S,S)	-3,4-bis(tert-Butyldimethylsilyloxy)-N-chlorpyrrolidin (146).	246
	16.2.2	3,4-	ois-(<i>tert</i> -Butyldimethylsilyloxy)-3,4-dihydro-2 <i>H</i> -pyrrol (147)	247
	16.2.3	3,4-	bis(tert-Butyldimethylsilyloxy)pyrolidin-2-sulfonsäure (148)	248
	16.2	.3.1	(2S,3R,4S)-3,4-bis(<i>tert</i> -Butyldimethylsilanyl-	
			oxy)pyrolidin-2-sulfonsäure (148a)	248
	16.2	.3.2	(2R,3R,4S)-3,4-bis(<i>tert</i> -Butyldimethylsilanyl-	
	_		oxy)pyrolidin-2-sulfonsäure (148b)	249
	16.3 C ₂ -	symm	etrisches Amin mit Pivaloyl-Schutzgruppe 150	250
	16.3.1	(S,S)-N-Benzyl-3,4-bis(pivaloyloxy)pyrrolidin (149)	250
	16.3.2	(S,S)-3,4-bis(Pivaloyloxy)pyrrolidin (150)	251
17	Azabicyl	oocta	n-Grundgerüst aus Campher	252
	17.1 Dar	stellu	ng des bicyclischen Amins 152	252
	17.1.1	Can	nphersäureanhydrid (154)	252
	17.1.2	Carr	nphersäuremonobenzylamid (Isomerengemisch)	253
	17.1	.2.1	(1R,3S)-3-(Benzylcarbamoyl)-1,2,2-trimethyl-	
			cyclopentancarbonsäure (155a)	253
	17.1	.2.2	(1S,3R)-3-(Benzylcarbamoyl)-2,2,3-trimethyl-	
		<i></i>	cyclopentancarbonsäure (155b)	254
	17.1.3	(1R,	5S)-N-Benzyl-1,8,8-trimethyl-3-azabicyclo[3.2.1]-	
			n-2,4-alon (153)	255
	17.1.4	(IR,	55)-3-Benzyi-1,8,8-trimetryi-3-azabicycio[3.2.1]-	057
	1715		[] (130) ES) 1.9.9 Trimethyl 2. szebiovala[2.9.1]astan (159)	207
	17.1.3 17.2 (1P	(IN,	55)-1,0,0-111116(1191-5-azabicyclo[5.2,1]00(all (152)	200
	17.2 (111,	JJ)-N		209
18	Aza-Norl	boran	-Grundgerüst aus Camphersäure	260
	18.1 Syr	nthese	der Lactame 169 und 170	260
	18.1.1	Offn	ung des Camphersäureanhydrids mit Methanolat	260
	18.1	.1.1	(1R,3S)-3-(Methoxycarbonyl)-1,2,2-trimethyl-	
			cyclopentancarbonsäure (163)	261
	18.1	.1.2	(15,3K)-3-(Methoxycarbonyl)-2,2,3-trimethyl-	050
	10.1.0	Davis	cyclopentancarbonsaure (164)	258
	18.1.2	Dars	stellung der primaren Saureamide 165 und 166	262

	18.1.2.1	(1S,3R)-3-Carbamoyl-2,2,3-trimethylcyclo-	
		pentancarbosäuremethylester (165)	262
	18.1.2.1	(1R,3S)-3-Carbamoyl-1,2,2-trimethylcyclo-	
		pentancarbosäuremethylester (166)	263
	18.1.3 Uml	agerung zu den Acylaminen 167 und 168	
	18.1.3.1	(1S,3R)- 3-Acetamido-2,2,3-trimethylcyclo-	
		pentancarbonsäuremethylester (167)	264
	18.1.3.2	(1R,3S)- 3-Acetamido-1,2,2-trimethylcyclo-	
		pentancarbonsäuremethylester (168)	264
	18.1.4 (1R,	4S)-1,7,7-Trimethyl-3-azabicyclo[2.2.1]heptan-2-on (16	3)265
	18.1.5 (1S,	4R)-4,7,7-1 rimethyl-3-azabicyclo[2.2.1]heptan-2-on (170	J)266
	18.1.5.1	((1S,3R)-N-Acetyl-3-amino-2,2,3-trimethylcyclopentyl)-	007
		metnanol (1/1)	
	18.2 Synthese	weg uber die Aminosaure 172	
	18.2.1 (15,	3R)-3-[(1-Methoxyethyliden)amino]-2,2,3-trimethyl-	067
	1000 (10	2P) 2 Amino 2.2.2 trimothyleyelepontonoorhonoöuro (1	
	10.2.2 (13,	5n)-5-Amino-2,2,3-immethylcyclopenialicarbonsaure (1,	200 260
	10.5 (11,40)-		203
19	Aminosulfons	äuren mit Cyclohexyl-Grundgerüst	270
	19.1 Darstellu	ng der Aminosulfonsäure 176	270
	19.1.1 (1R,2	2R)- <i>N</i> -Benzyliden-2-(benzyloxy)cyclohexylamin (177)	270
	19.1.2 <i>N</i> -[(R,R)-2-Benzyloxycyclohexyl]phenylmethanamino-	
	sulfo	onsäure (176)	271
	19.2 Darstellu	ng der Aminosulfonsäure 179	272
	19.2.1 (1R,	2R)- <i>N,N'</i> -Dibenzylidencyclohexan-1,2-diamin (178)	272
	19.2.2 (R,F	R)-N,N'-bis(Phenylmethansulfonsäure)cyclohexan-	
	1,2-0	diamin (179)	273
V	Anhang		274
-	2g		
	1 Auswertung	der Titration von Pyrrolidin-2-sulfonsäure 1	274
	2 Kristallograp	hische Daten von Verbindung 1	275
	3 Kristallograp	hische Daten von Verbindung 11	279
VI	Literatur		287
			207

.

Abkürzungsverzeichnis

Ac	Acyl
BINAP	2,2'-Bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphtyl
Bn	Benzyl
Boc	tert-Butyloxycarbonyl
Bz	Benzoyl
Cbz	Carbonyloxybenzyl
Су	Cyclohexyl
dba	Dibenzoylaceton
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en
DC	Dünnschichtchromatographie
DCM	Dichlormethan
DIBAIH	Diisobutylaluminiumhydrid
DMF	Dimethylformamid
DMPI	DESS-MARTIN-Periodinan
DMSO	Dimethylsulfoxid
IBX	o-lodoxybenzoesäure
LAH	Lithiumaluminiumhydrid
LDA	Lithiumdiisopropylamid
LiTMP	Lithium-2,2,6,6-tetramethylpiperidin
NCS	N-Chlorsuccinimid
PBS	phosphate buffered saline; Phosphatpufferlösung
PMP	para-Methoxyphenyl
Pv	Pivaloyl
SDS	sodium dodecylsulfate; Natriumdodecansulfat
TBACI	Tetrabutylammoniumchlorid
TBDMS	tert-Butyldimethylsilyl
TBDPS	tert-Butyldiphenylsilyl
TEA	Triethylamin
TEMPO	Tetramethylpiperidinium-N-oxid
THF	Tetrahydrofuran
THP	Tetrahydropyranyl
	Tetramethylethylendiamin
Tos, Ts	para-Toluoisulfonyl, Tosyl

1 Nicht-natürliche Aminosäuren in der Organischen Chemie

Aminosäurederivate bilden eine bedeutsame Verbindungsklasse mit zahllosen Anwendungen in vielen Bereichen der Organischen Chemie. Aminosäuren selbst sind leicht aus dem *chiral pool* zugängliche Ausgangsverbindungen für die Synthese asymmetrischer Verbindungen, und Oligopeptide spielen eine wichtige Rolle im Design von Wirkstoffen^[1].

Einige wichtige Beispiele für den Einsatz von Aminosäurederivaten als Hilfsreagenzien in der organischen Synthese sind die von EVANS^[2] und ENDERS^[3] entwickelten chiralen Auxiliare zur Syntese enantionmerenreiner α-alkylierter Carbonylverbindungen **I-1** und **I-2**, die von JØRGENSEN^{[4], [5]} und anderen Arbeitsgruppen^{[6], [7], [8], [9]} als Katalysatoren eingesetzten Arylprolinolether **I-3** oder der von COREY, BAKSHI und SHIBATA^{[10], [11], [12], [13]} entwickelte Katalysator für die asymmetrische BH₃-Reduktion **I-4**, der aus L-Prolin hergestellt wird.



Abb. I.1-1: Beispiele für Aminosäurederivate in der organischen Synthese.

Für einige Anwendungen erwiesen sich Derivate von nicht-natürlichen Aminosäuren als vorteilhafter. Nicht-natürliche Aminosäuren können sich durch die folgenden Arten von Modifikationen von den natürlichen Aminosäuren unterscheiden:

Die Inversion des Stereozentrums der natürlich vorkommenden L-Aminosäuren führt zur Reihe der D-Aminosäuren **I-5**.

Die formale H₂-Eliminierung in α - β -Position führt zu den Dehydro-Aminosäuren **I-6**, die eine weitgehend planare Struktur aufweisen.

Die Variation des Aminosäurerestes kann beispielsweise den sterischen Anspruch vergrößern. So ist das von *tert*-Leucin (**I-7**) abgeleitete Bis-oxazolin **I-8** ein überlegener Ligand in einer Reihe von Reaktionen^{[14], [15], [16]}. Eine andere Modifikation der Restgruppe führt zu der wichtigen Klasse der quartären Aminosäuren **I-9**, **I-10**^{[17], [18]}. Sie sind in erster Linie wegen ihrer Auswirkungen auf die Peptidstruktur von Interesse.

Die Veränderung des Säure-Amin-Abstandes führt zu den Klassen der β -, γ - oder ω -Aminosäuren. Auch diese können beim Einbau in Peptide interessante Auswirkungen auf die Struktur haben wie beispielsweise die von SEEBACH ^{[19], [20]} und anderen Gruppen ^{[21], [22]} untersuchten β -Aminosäuren **I-11**.

Die Modifikation der Säure, also das Ersetzen der Carbonsäuregruppe durch eine Heterosäure führt zu weiteren nicht-natürlichen Aminosäuren. Neben den hier behandelten Aminosulfonsäuren sind dies im Wesentlichen die Aminophosphinsäuren **I-12**^{[23], [24], [25]} und die Aminophosphonsäuren **I-13** ^{[26], [27], [28], [29], [30], [31], [32]}.

Auch die Kombination mehrerer dieser Modifikationen ist möglich, wie beispielsweise bei der β -Aminosulfonsäure Taurin (**I-14**)^[33], oder der aromatischen Aminosulfonsäure **I-15**, einem einfachen Säure-Base-Katalysator ^{[34], [35], [36]}.



Abb. I.1-2: Beispiele für nicht-natürliche Aminosäuren.

2 α-Aminosulfonsäuren

2.1 Entdeckung und erste Beschreibungen

Freie α -Aminosulfonsäuren **I-16** liegen als Zwitterionen **I-16a** vor^a und sind daher oft wasserlösliche, kristalline Feststoffe. Strukturell sind sie eng verwandt mit den Aldehyd-Bisulfitaddukten **I-17**.



Abb. I.2-1: Aminosulfonsäure und Aldehyd-Bisulfitaddukt.

Beide Verbindungsklassen sind präparativ leicht zugänglich und wurden daher bereits in den frühesten Anfangszeiten der Organischen Chemie synthetisiert. Bisulfitaddukte **I-17** sind bereits seit der Mitte des 19. Jahrhunderts bekannt^[37]. Sie werden bisweilen noch heute verwendet, um Aldehyde als Feststoff zu isolieren oder in wasserlösliche Verbindungen umzuwandeln.

Sie bilden sich bei der Einwirkung wässriger HSO₃⁻-Lösungen auf Aldehyde, wobei das HSO₃⁻-Anion nukleophil an die Carbonylbindung addiert wird. Das Sulfit wirkt dabei als Schwefel-Nukleophil^[38] (**Abb. I.2-2, li**).



Abb I.2-2: Bildung von Bisulfit-Addukt und α -Aminosulfonsäure.

^a Zur besseren Übersichtlichkeit der Darstellung soll in dieser Arbeit der nicht-dissoziierten Schreibweise (**I-16**) der Vorzug vor der zwitterionischen Schreibweise (**I-16a**) gegeben werden.

In Anwesenheit von Aminen bildet sich jedoch zunächst ein Imin, welches durch die analoge Reaktion zur Aminosulfonsäure reagiert (**Abb. I.2-2, re**).

Entsprechend führte der Versuch, analog zu den Alkalisulfonaten der Bisulfitaddukte mit $(NH_4)_2SO_3$ -Lösung das Ammoniumsalz zu fällen, nicht zu den erwarteten Sulfonaten, sondern zu den α -Aminosulfonsäuren (**Abb. I.2-3**). Gleiches geschieht bei der Einwirkung von wässriger Ammoniaklösung auf die Bisulfitaddukte **I-17**.



Abb. I.2-3: Zufällige Entdeckung von α-Aminosulfonsäuren.

Wie zuvor bei den Bisulfitaddukten^[39] blieb die tatsächliche Struktur der Aminosulfonsäuren über Jahre umstritten: beispielsweise wurden sie irrtümlich als Aminosulfonester RCH(NH₂)OSO₂H aufgefasst^[40]. Unter anderem durch die Arbeit von BACKER und MULDER^{[41], [42]} galt der Aminosäure-Charakter spätestens seit den 1930ern als gesichert. Eines der ersten Beispiele war die Aminomethansulfonsäure, die eine Zeitlang nach ihrem Entdecker als REINKINGs Säure bekannt war^[43].

Erst zu Beginn des 20. Jahrhunderts begannen Experimentatoren gezielt, α -Aminosulfonsäuren herzustellen und zu beschreiben^[44]. Frühe Beispiele und Derivate waren die α -Aminosulfonsäuren primärer Amine **I-18**, sekundärer Amine^[45] sowie *N*-acylierte Verbindungen **I-19**^[41]. Diese lassen sich in Anwesenheit von Base aus den Aminosulfonsäuren mit verschiedenen Acylierungsmitteln **I-20** herstellen.





2.2 Darstellungsverfahren

Die Darstellungsverfahren für Aminosulfonsäuren beruhen im Wesentlichen auf diesen frühen Synthesemethoden: Zumeist werden in wässriger Lösung Aldehyd, Amin und Hydrogensulfit in einer 3-Komponenten-Reaktion vereinigt^[46]. Natriumbisulfit oder Ammoniumsulfit dienen dabei als mögliche Quellen von Hydrogensulfit, ebenso wie Aldehyd-Bisulfitaddukte. Auch vorher isolierte Imine können dabei als Edukte verwendet werden. Die Aminosulfonsäuren lassen sich oftmals im Sauren fällen. Modernere Verfahren nutzen die Erzeugung von HSO₃⁻ *in situ* durch das Einleiten von SO₂ in die Reaktionslösung. Dies ermöglicht eine Synthese in alkoholischen Lösungen, was wiederum die Isolierung der wasserlöslichen Produkte vereinfacht.

2.3 Potentielle Anwendungen und Sulfon-analoge Peptide

Bereits ab den 1940er Jahren gab es einzelne Versuche, die α -Aminosulfonsäuren als pharmakologische Wirkstoffe einzusetzen. Es wurde versucht, das Wachstum von Mikroorganismen zu inhibieren, deren limitierender Faktor eine analoge natürliche Aminosäure ist^[47]. Erste Erfolge wurden auf die Inhibierung von Enzymen zurückgeführt^[48]. In ähnlichen Untersuchungen wurden α -Aminosulfonsäuren auf antivirale Wirkung getestet^[49].

Ein erneutes Interesse an Aminosulfonsäuren erwachte mit einem größeren Verständnis von den biologischen Wirkungsweisen von Peptiden. Erfolgsversprechend erschien der Einbau von nicht-natürlichen Aminosäuren in Peptidstrukturen zum einen durch die veränderte Acidität und elektrostatischen Eigenschaften der Heterosäuregruppe, zum anderen durch die strukturellen Eigenschaften von Heteroatomen in der Peptidbindung.

Abgesehen davon werden Aminosulfonsäuren dazu verwendet, pharmazeutische Wirkstoffe in wasserlösliche Verbindungen zu überführen: eine primäre Aminfunktion des Wirkstoffes wird dazu mit einer Aminomethansulfonsäuregruppe versehen. Das Lepratherapeutikum Dapsone[®] ist ein Beispiel dafür^[38].

2.3.1 Peptide mit C-terminaler Sulfonsäuregruppe

Die Methoden der Peptidsynthese erlauben den Einbau von α-Aminosulfonsäuren am C-Terminus. So konnte SHIBA 1977 die Synthese von Alanyl-1-aminoethansulfonsäure (**I-21**) vermelden^[50]. Seitdem wurden ähnliche Aminosulfonsäurederivate immer wieder in der Wirkstoffforschung eingesetzt.

Ein Beispiel ist die Inhibierung der Enkephalinasen, beschrieben von MIMURA^[51]. Enkephaline sind kurze Peptidsequenzen, die im Rückenmark als Transmittoren für schmerzinhibierende Neuronen auftreten. Therapeutisch vielversprechend erscheint daher die Inhibierung der Enkephalinasen, der Enzyme, die spezifisch die Enkephaline abbauen.

Von der Enkephalinase EC 3.4.24.11 ist bekannt, dass sie ihre Substrate an deren C-Terminus erkennt. Von dem Einbau einer Sulfonsäuregruppe in dieser Position versprach mach man sich eine Inhibierung durch höhere Acidität. Zu den erfolgreich getesteten Substanzen gehörten auch die Aminosulfonsäurederivate **I-22**.



Abb I.2-5: C-terminale α-Aminosulfonsäuren

2.3.2 Rückgratmodifizierte Peptide

Ein weiterer Ansatz zur Inhibierung von Enzymen besteht darin, durch ein Wirkstoffmolekül den Übergangszustand der Peptidhydrolyse strukturell nachzubilden. Diese katalytischen Antikörper (*abzymes*) oder Übergangszustandsanaloga (korrekt müsste es heißen: Zwischenproduktssanaloga) können dort den Organismus beeinflussen, wo die enzymatische Peptidhydrolyse als wichtiger Schritt von Stoffwechselprozessen auftritt^[52].

Auch die Verbreitung von Viren und Bakterien kann auf diese Weise beeinflusst werden. Die Wirkungsweise des Penicillins (I-23) beruht auf der Inhibierung des

I - Einleitung und Aufgabenstellung

bakteriellen Enzyms D-Alanin-Transpeptidase, welches beim Aufbau von Zellwänden für die Quervernetzung verantwortlich ist^{[53], [54], [55], [56], [57]}. Die Inhibierung wird zurückgeführt auf die strukturelle Ähnlichkeit des Wirkstoffes mit der tetraedrischen Zwischenstufe der Sequenz Acyl-D-alanyl-D-alanin nach Addition einer Serin-OH-Gruppe der Transpeptidase (**I-24**).



Abb I.2-6: Penicillin und katalytische Antikörper.

Ein möglicher Ansatz besteht also darin, eine Peptidbindung mit einem tetraedrischen umgebenen Atom zu konstruieren. Hierfür bieten sich neben den Aminophosphin- und Aminophosphonsäuren die Peptide der Aminosulfonsäuren **I-25** an. Aus diesem Grund sind diese Strukturen schon lange ein Ziel vieler Bemühungen^{[46, 58], [59]}. Insbesondere die Forschungsgruppe um MULLIEZ^{[60], [61], [62], [63]} tat sich hierbei hervor. Alle Versuche, mit herkömmlichen Peptidsynthesemethoden die Sulfonanalogen Peptide darzustellen, schlugen jedoch fehl. Auch indirekte Versuche, wie die Umsetzung von Stickstoff-Nukleophilen mit α -Chlorsulfonamiden führten nicht zum Erfolg^{[64], [65], [66]}, weswegen oftmals auf verwandte Strukturen mit einem Sulfonsäureamid ausgewichen wird^{[52], [67]}.

Erst durch eine Synthesesequenz mit einer Curtius-Umlagerung als zentralem Schritt (**Abb I.2-7**) gelang PAIK und WHITE^[68] 1996 die erste Synthese eines Sulfono-Peptides **I-26**. Neben der prinzipiellen Zugänglichkeit dieser Verbindungsklasse

7

I - Einleitung und Aufgabenstellung

demonstrierte dies jedoch auch ihre hohe Instabilität. **I-26** hat eine Halbwertszeit von wenigen Minuten.



Abb I.2-7: Erste Synthese eines Sulfonopeptides durch PAIK und WHITE^[68].

2.4 Systematische Untersuchungen zur Stabilität

Die potentiellen Anwendungen von α -Aminosulfonsäuren - sowohl in der Wirkstoffforschung beim Einbau in Peptidstrukturen als auch auf dem Gebiet der Organokatalyse - erfordern Kenntnisse über die Stabilität dieser Verbindungsklasse. Lange Zeit fehlten systematische Studien, daher wurde der Einfluss verschiedener Faktoren auf die Stabilität von einer Reihe von α -Aminosulfonsäuren (**Abb. I.2-8**) untersucht^[69].



Abb. I.2-8: Auf Stabilität untersuchte α -Aminosulfonsäuren

Mit Aminoethan-1-sulfonsäure (**I-28**) fand sich eine geeignete Substanz, deren Zerfall sich im Laufe von wenigen Stunden im NMR-Spektrum beobachten lässt (**Abb. I.2-9**). Bei den neu entstehenden Signalen handelt es sich um die des Bisulfit-Addukts des Acetaldehyds.



Abb. I.2-9: Zerfall von Aminoethan-1-sulfonsäure im NMR-Spektrum.

Die Zerfallsgeschwindigkeit in Abhängigkeit von äußeren Bedingungen ist im Folgenden dargestellt:

Zunächst konnte festgestellt werden, dass das Lösungsmittel einen großen Einfluss ausübt, so dass der Zerfall in dem aprotischen Lösungsmittel DMSO wesentlich langsamer abläuft als in Wasser (**Abb. I.2-10**).

I - Einleitung und Aufgabenstellung

Überraschend deutlich wirkt sich der Einfluss der Temperatur aus: bereits eine Erwärmung um 13 Kelvin verkürzt die Halbwertszeit auf weniger als die Hälfte (**Abb. I.2-11**).



Abb. I.2-10.: Zerfall von Aminosulfonsäure I-28 in Wasser (□) und in DMSO (■).





Einen stabilisierenden Effekt dagegen übt die Anwesenheit von Säure aus. So ist der Zerfall in wässriger Lösung in Anwesenheit eines großen Überschusses an Essigsäure deutlich verlangsamt (**Abb. I.2-12**).







Abb. I.2-13: Zerfall von *N*-Propylaminoethansulfonsäure I-30 (∎) und von I-28 (□) in DMSO bei 300 K.

Keinen merklichen Effekt auf die Zerfallsgeschwindigkeit übt hingegen eine Substitution am Stickstoff aus. Die sekundäre Aminosäure **I-30** zerfällt in DMSO in nahezu der gleichen Geschwindigkeit wie die primäre Aminosäure (**Abb. I.2-13**). Die *N*-acylierten Aminoethansulfonsäuren zeigen hingegen keinen merklichen Zerfall in Lösung. Insgesamt entsprechen diese Befunde der Erwartungen, wenn eine Zerfallsreaktion wie in **Abb I-14** zugrunde gelegt wird. Die Acylierung verhindert die Eliminierung der Sulfonsäuregruppe durch Bindung des Elektronenpaars des Stickstoffes, wie dies auch in geringerem Maße durch Protonierung der Fall ist. Dass die Abgangsgruppe HSO₃⁻ in Lösung im Gleichgewicht mit gasförmigem SO₂ vorliegt, welches bei höherer Temperatur aus der Lösung entfernt wird, könnte den starken Einfluss der Erwärmung in **Abb. I-11** erklären.



Abb. I.2-14: Zerfall und Stabilisierung von α-Aminosulfonsäuren.

Nicht geklärt werden konnte dagegen die Frage, warum der Einfluss des Aminosulfonsäure-Restes einen so wesentlichen Einfluss ausübt, dass die Verbindungen **I-27** und **I-29** auch im Verlauf mehrerer Tage nicht merklich zerfallen. Daher ist es erforderlich, einzelne α -Aminosulfonsäuren beispielsweise vor der Anwendung als Katalysatoren auf ihre Stabilität im jeweiligen Reaktionsmedium zu untersuchen.



Abb. I.2-15: Auf Stabilität untersuchte α -Aminosulfonsäuren.

3 Organokatalyse

3.1 Geschichte und Beispiele

Die Beschleunigung von Reaktionen durch organische Moleküle - ohne die Beteiligung von Metallen - hat eine lange Geschichte, möglicherweise älter als das Leben auf der Erde. So wurde in den letzten Jahren zunehmend darüber spekuliert, ob der Weg von dem leichten Enantiomerenüberschuss der bei Aminosäuren in Meteoriten gefunden wurde^[70] hin zu der Homochiralität in der biologischen Welt über asymmetrische Organokatalyse verläuft^[71]. Jüngste experimentelle Studien scheinen dies zu bestätigen^{[72], [73], [74], [75]}.

In der Geschichte der Chemie gilt LIEBIGS Synthese von Oxalyldiamid aus Dicyan, katalysiert durch Acetaldehyd^[76] als der Ausgangspunkt der Organokatalyse.

Zu Beginn des 20. Jahrhunderts wurde bereits versucht, durch kleine Moleküle, meist Amine, Aminosäuren oder Oligopeptide, Reaktionen zu katalysieren^{[77], [78], [79]}. Die Wirkung dieser Moleküle wurde mit denen der Enzyme in Verbindung gebracht^[80]. BREDIG und FISKE konnten 1913 mit der durch Chinin katalysierten Cyanhydrinreaktionen die erste asymmetrische Katalyse berichten^[81].

Mit dem Aufkommen wirksamer chiraler Liganden^[82] wie DIOP^a und der Entwicklung industriell anwendbarer Methoden wie der enantioselektiven Hydrierung^[83] verschob sich die Aufmerksamkeit fast vollständig auf die metallorganische asymmetrische Katalyse^{[84], [85], [86]}. Die Nachteile vieler dieser Metall-Katalysatoren liegen in hohen Kosten, der Erfordernis Wasser- oder Sauerstoff-freier Reaktionsbedingungen, sowie in ihrer Giftwirkung und der daraus resultierenden Verunreinigung von Abwässern oder Produkten. Obwohl die Verwendung organischer Katalysatoren in den meisten Fällen alle dieser Nachteile aufhebt, wurde deren Potential noch bis in die 1990er Jahre nicht wahrgenommen^{[87], [88]}.

Dies änderte sich mit einer Reihe von Veröffentlichungen zwischen 1996 und 1999, über die enantioselektive Epoxidierung einfacher Alkene, katalyisert durch enantiomerenreine Ketone^{[89], [90], [91]}, über die asymmetrische STRECKER-Reaktionen von JACOBSEN^[92] und COREY^[93], sowie über den Einsatz von Tripeptiden in der *kinetic resolution* von Alkoholen durch MILLER^[94]. Doch erst mit zwei Veröffentlichungen im Jahr 2000, von LIST, LERNER und BARBAS III über die Enamin-Katalyse in der Aldol-

^a 4,5-bis[(Diphenylphosphanyl)methyl]-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4,5-diol

I - Einleitung und Aufgabenstellung

reaktion^[95] und von MACMILLAN über die Iminium-Katalyse in der DIELS-ALDER-Reaktion^[96] begann das Interesse an der Organokatalyse zu explodieren (**Abb. I.3-1**). Gerade die Einfachheit der Reaktionen hat dazu beigetragen, dass innerhalb kürzester Zeit eine Vielzahl von Arbeitsgruppen weltweit Organokatalysatoren für hunderte von verschiedenen Reaktionen entwickelt haben, in mittlerweile weit über 2000 Publikationen.



Abb. I.3-1: Die "Explosion" des Interesses an Organokatalyse anhand der Anzahl von Publikationen in einem von McMILLAN veröffentlichten Review^[87].

Bemerkenswert ist dabei, dass einige wenige Moleküle und davon abgeleitete Strukturen sich als besonders geeignet erweisen, und dabei jeweils eine Vielzahl von Reaktionen mit den unterschiedlichsten Mechanismen katalysieren.

Neben dem Prolin^[97] sind solche Beispiele für besonders geeignete Organokatalysatoren die Cinchona-Alkaloide, die als Pseudoenantiomere Chinin (**I-31**) und Chinidin (**I-32**) zugänglich sind, sowie ihre Derivate wie beispielsweise **I-33** oder **I-34**. Sie sind schon lange dafür bekannt, die asymmetrische konjugierte Addition an α - β ungesättigte Carbonylverbindungen zu katalysieren^{[98], [99]}, ebenso wie [2+2]-Cycloadditionen^{[100], [101]}. Weitere Beispiele sind die asymmetrische α -Halogenierung von Carbonylen^[102] oder die enantioselektive BAYLIS-HILLMAN-Reaktion^[103]. Auch die DIELS-ALDER-Reaktion lässt sich durch Chinin-Derivate katalysieren^{[104], [105], [106]}. I - Einleitung und Aufgabenstellung



Abb. I.3-2: Cinchona-Alkaloide und abgeleitete Organokatalysatoren.

Eine weiteres Beispiel für solch herausragende Organokatalysatoren sind die von MACMILLAN eingesetzten Imidazolinidinone **I-35** und **I-36** (zweite Generation). Mit **I-36** können asymmetrische Cycloadditionen wie die DIELS-ALDER-Reaktion^{[96], [107]}, [3+2]-^[108], [2+1]-^[109] sowie [4+3]-Addition^[110] katalysiert werden, ebenso wie FRIEDEL-CRAFTS-Alkylierungen^{[111], [112]} und MICHAEL-Additionen^{[113], [114]}. Auch enantioselektive Hydrierungen mit HANTZSCH-Estern als Hydrid-Donoren^[115] oder Kaskadenreak-tionen^[116] wurden berichtet.



Abb. I.3-3: Organokatalysatoren von MACMILLAN.

Auch wenn die hier betrachtete Enamin- oder Imin-Katalyse durch sekundäre Amine einen großen Teil der Organokatalyse bildet, ist das Gebiet längst nicht auf diese Katalysatoren beschränkt. Als Beispiel für eine weitere wichtige Klasse von Organokatalysatoren seien hier die Thioharnstoff-Katalysatoren^{[92], [117]} genannt. Sie gehören zu den nicht-kovalenten Katalysatoren, die ihre Substrate durch gerichtete schwache Wechselwirkungen aktivieren, wie H-Brückenbindung (**Abb. I.3-4, li**).



Abb. I.3-4: Thioharnstoff-Katalysatoren.

Eine katalytisch besonders aktive Struktur ist der von SCHREINER und WITTKOPP^[118] eingesetzte Thioharnstoff **I-37**, der beispielsweise DIELS ALDER-Reaktionen^[119] katalysiert, ebenso wie Acetalbildung^[120], Epoxid-Öffnungen^[121], die Bildung von THP-Ether-Schutzgruppen^[122], oder die Hydrid-Transfer-Hydrogenierungen von Iminen^[123].



Abb. I.3-5: Asymmetrische Thioharnstoff-Katalysatoren.

Aufbauend auf der Leitstruktur **I-37** wurde eine Vielzahl chiraler, meist bifunktionaler Katalysatoren entwickelt. Sie finden beispielsweise Anwendung in asymmetrischen MICHAEL- und Aza-HENRY-Reaktionen wie **I-38**^[124] oder **I-39**^[125], in FRIEDEL-CRAFTS-Alkylierungen von Indolen mit Nitroalkenen wie der Katalysator **I-40**^[126] oder von MORITA-BAYLIS-HILLMAN Reaktionen wie **I-41**^[127].

3.2 Enamin-Katalyse mit Prolin

3.2.1 Die Hajos-Parrish-Eder-Sauer-Wiechert-Reaktion

Die Grundlagen für die asymmetrische Enamin-Katalyse wurden bereits in den 1960er Jahren gelegt durch intramolekulare Aldolreaktionen die mit Pyrrolidin katalysiert wurden^{[128], [129]}. Auch der Verlauf über ein Enamin wurde erkannt^[130]. Mit vorge-fertigten Enaminen von Prolinolethern **I-42** gelang YAMADA 1969 eine asymmetrische ROBINSON-Annelierung^[131].



Abb. I.3-6: Synthese mit Prolin-abgeleiteten Enaminen: YAMADA 1969.

Diese Prinzipien wurden zusammengeführt von zwei Gruppen, die nach ökonomischen Herstellungsmethoden für das Diketon **I-43** suchten, einen *Precursor* für die Totalsynthese therapeutisch interessanter Steroide^[97].

HAJOS und PARRISH von HOFFMANN LA ROCHE konnten das Aldol **I-44** in sehr guter Ausbeute und Enantioselektivität herstellen, welches anschließend durch saure Eliminierung in **I-43** überführt wurde^{[132], [133]}.



Abb. I.3-7: Reaktion von HAJOS und PARRISH, 1971.

Unabhängig davon führten EDER, SAUER und WIECHERT von der SCHERING AG dieselbe Reaktion unter sauren Bedingungen durch, so dass direkt das Eliminierungsprodukt **I-43** erhalten wurde (**Abb. I.3-8**)^{[134], [135]}.



Abb. I.3-8: Reaktion von EDER, SAUER und WIECHERT, 1971.

Obwohl diese Reaktion^a für zahlreiche Produkte^[136] und in Naturstoffsynthesen^[137], erfolgreich eingesetzt und auch mechanistisch betrachtet wurde^[138], sollte es noch 30 Jahre dauern bis das Potential und die allgemeine Anwendbarkeit der Prolin-Katalyse erkannt wurden.

3.2.2 Direkte intermolekulare Aldolreaktion

3.2.2.1 Anwendungsbreite

Die Aldolreaktion erfordert eine weitaus größere Menge an Katalysator als in der Variante von HAJOS und PARRISH (**Abb. I.3-7**) benötigt wird. Auch die Verwendung eines großen Überschusses an Keton ist kennzeichnend.







Höchste Enantiselektivität wird erreicht mit α -verzweigten Aldehyden, im Falle tertiärer Aldehyde sogar von bis zu 99 %^[97], während bei aromatischen Aldehyden Enantiomerenüberschüsse um 70 % typisch sind. Die Verwendung von Hydroxy-aceton und Dihydroxyaceton^[139] liefert 1,2-Diole als Produkte, dies eröffnete die Möglichkeit, komplexe Zucker-Derivate enantioselektiv zu synthetisieren^[140]. Die Verwendung chlorierte Lösungsmitteln erlauben die Aldolreaktion mit α -unverzweigten Aldehyden^[141], die ansonsten zur homo-Aldolkondensation neigen.

^a Der Name "HAJOS-PARRISH-EDER-SAUER-WIECHERT-Reaktion" erschien 2002 in einem Review von LIST^[97], zuvor war die Reaktion als HAJOS-PARRISH-Reaktion bekannt^[138].

Aldehyde als Donoren verwendet auch JØRGENSEN in der Aldolreaktion mit β -Ketoestern^[142].

Die erste enantioselektive Aldolreaktion mit Aldehyden als Donor und als Akzeptor wurde von MACMILLAN beschrieben^[143]. Auch die Aldolreaktion von Ketonen mit β -Ketoestern wird von Prolin mit sehr hohen Enantiomerenüberschüssen katalysiert. Bis heute wird die Methode weiter verfeinert und auf neue Substrate erweitert.

3.2.2.2 Wässrige Lösungsmittelsysteme

BARBAS III^[144] und andere^{[145], [146]} berichteten über Aldolkondensationen in wässrigen Reaktionsmedien, allerdings nur mit geringer oder überhaupt keiner Enantioselektivität. Tatsächlich toleriert die asymmetrische Aldolreaktion in DMSO einen Wasser-Anteil von bis zu 4 %, erst darüber hinaus nimmt die Enantioselektivität dramatisch ab^[147]. Moderate Enantiomerenüberschüsse in wässrigen Lösungsmitteln werden dagegen mit Zink-Prolin-Komplexen^[148] - wenngleich zu vermuten ist, dass hier kein Enamin-Mechanismus vorliegt. Auch mit Di- Tri- und Tetrapeptiden wurden zumindest in Wasser/THF-Gemischen sehr gute Enantiomerenüberschüsse^[149] erzielt.

Ebenfalls sehr gute Enantioslektivität in Wasser konnte mit dem ungewöhnlichen Prolin-Derivat **I-45**^[150] in Wasser erzielt werden, hier ersetzt die Ammoniumfunktion die Carbonsäure, da **I-45** zusammen mit Triflouressigsäure eingesetzt wird.



Abb. I.3-10: Katalysator von BARBAS III^[150].

3.2.2.3 Verwandte Reaktionen

Als erstes wurde die Methode der Enamin-Katalyse erweitert auf die 3-Komponenten-MANNICH-Reaktion, bei dieser Variante wird *in situ* aus einem Aldehyd und einem Amin ein Imin gebildet, welches als Akzeptor fungiert^{[151], [152]}. Auch diese Reaktion kann zwischen zwei Aldehyden durchgeführt werden^[153].



Abb. I.3-11: 3-Komponenten-Mannich-Reaktion von LIST et al. 2000.

Neben der C=N-Doppelbindung können aber auch Reaktionen mit N=N, N=O oder C=C-Doppelbindungen als Akzeptor katalysiert werden. Beispiele für diese drei Klassen sind die Additionen an Azo-dicarboxylate^[154], die Aldolreaktionen mit Nitrosobenzol^{[155], [156]}, und die MICHAEL-Addition^[157].

3.2.3 Mechanismus

Die Aldolreaktion wird in biologischen Systemen unter anderem von den Klasse-II-Aldolasen katalysiert, Enzymen mit Zink-Kofaktor, und von den Klasse-I-Aldolasen ohne metallischen Kofaktor. Es erscheint paradox, dass die Reaktionsweise dieser ausgesprochen komplexen Biomoleküle in den 1960ern bereits sehr gut verstanden war^{[158], [159]}, insbesondere durch die Arbeit von WESTHEIMER^{[160], [161], [162], [163]}, viele Jahrzehnte bevor die Katalyse mit dem einfachen Prolin verstanden und zu einem allgemeinen Synthesewerkzeug wurde.

Der Enamin-Mechanismus wurde bereits 1964 von RUTTER^[164] postuliert. Das entscheidende Merkmal ist die Aktivierung des α -Protons des Ketons durch die Bildung eines Imminiums und anschließend eines Enamins, welches als Kohlenstoff-Nukleophil fungiert (**Abb. I.3-12**).

Dies entspricht auch dem heute allgemein akzeptierten Katalysecyclus für die Prolinkatalysierte Aldolreaktion (**Abb. I.3-13**). Dieser Verlauf wird mittlerweile auch durch Theoretisch-chemische Berechnungen gestützt^[165].

Dagegen hat sich die Vorstellung vom Übergangszustand der Reaktion im Laufe der Zeit gewandelt. Insbesondere die Berechnungen von HOUK^{[166], [167]} et al. trugen hier zu dem heuten Bild bei.
I - Einleitung und Aufgabenstellung



Abb. I.3-12: Kohlenhydrat-Anabolismus durch Klasse-I-Aldolasen.



Abb. I.3-13: Katalysecyclus der Prolin-katalysierten Aldolreaktion^[148].

I - Einleitung und Aufgabenstellung

Ursprünglich wurde die Selektivität durch einen Übergangszustand **A** (**Abb. 1.3-14**) erklärt, in Analogie zum ZIMMERMAN-TRAXLER-Übergangszustand^[168] **B**; diese Analogie gilt inzwischen als falsch^{[169], [170]}, da im Falle von **B** ein freies Elektronenpaar des Enol-Sauerstoffs an der weiteren Reaktion beteiligt ist, welches beim Stickstoff des Prolins nicht vorhanden ist. Schon bald wurde **A** zugunsten von **C** verworfen^[171], dieses Modell wird durch theoretische Berechnungen gestützt^{[172], [173]}.



Abb. I.3-14: vermutete Übergangszustände bei der Prolinkatalyse.

Nicht unerwähnt bleiben sollte dass SEEBACH, ESCHENMOSER und Mitarbeiter unlängst einen vollkommen neuen Reaktionsweg vorgeschlagen haben^[174], unter entscheidender Beteiligung von Oxazolidinonen **I-46**, einer Spezies die zwar in der Aldolreaktion nachzuweisen ist, jedoch für unbeteiligt, beziehungsweise parasitär gehalten wird.



Abb. I.3-15: Oxazolidinon und potentielle Beteiligung an der Prolin-katalysierten Aldolreaktion.

Diastereoselektivität und Enantioselektivität wird dabei durch die Konfiguration der im Gleichgewicht mit Imminiumionen stehenden Oxazolidinone erklärt wie in Modell **D**. Die Reaktion anderer Forschungsgruppen ist bislang bis auf Ausnahmen^[175] eher zurückhaltend^[176].

4 Aufgabenstellung

4.1 Anwendung von Aminosulfonsäuren in der Organokatalyse

Mit der dem Prolin analogen Aminosulfonsäure **1**^[69] steht ein potentieller Katalysator zur Verfügung. Die Eigenschaften dieser neuen Verbindung sollen weiter untersucht werden, um schließlich in einer Reihe von Versuchen die katalytische Aktivität zu erproben.



Abb. I.4-1: Prolin-analoge Aminosulfonsäure.

Hierfür bieten sich zunächst die Aldol-Reaktion und verwandte Reaktionen an, da diese auch durch natürliche Aminosäuren katalysiert werden.

In diesem Zusammenhang ist zu untersuchen, wie sich die höhere Acidität der Sulfonsäuregruppe gegenüber der Carbonsäure auswirkt, ebenso sind aufgrund der veränderten elektrostatischen Eigenschaften Auswirkungen auf die Reaktivität zu erwarten. Die höhere Wasserlöslichkeit zahlreicher Aminosulfonsäuren im Vergleich zu natürlichen Aminosäuren legt nahe, Katalysereaktionen auch in wässrigen Reaktionsmedien durchzuführen.

4.2 Enantiomerentrennung und konfigurative Stabilität

Von besonderem Interesse für die organische Synthese ist die asymmetrische Katalyse. Deswegen besteht ein wichtiges Ziel darin, in einer Reihe von Experimenten enantiomeren-angereicherte Aminosulfonsäuren zu isolieren um Erkenntnisse über die konfigurative Stabilität zu gewinnen. Darauf aufbauend sollen schließlich gezielt enantiomerenreine Aminosulfonsäuren erzeugt werden, um die Möglichkeit enantioselektiver Katalysereaktionen zu erproben.

Die allgemeine Struktur der α -Aminosulfonsäuren bietet eine Reihe von Ansatzpunkten, Diastereomere zu erzeugen. Die Trennung dieser Diastereomere führt zur Anreicherung eines Enantiomers in α -Position. Eine Schematische Darstellung dieser Möglichkeiten findet sich in **Abb. I.4-2**.

22

Eine einfache Methode besteht in der Verwendung einer chiralen Restgruppe (**I-47a**). Die Vorteile dieser Strategie liegen in der leichten Synthetisierbarkeit aus einer fast beliebigen Menge chiraler Aldehydvorläufer, sowie in der möglichen Nähe der Stereozentren zueinander. Eine weitere Strategie besteht in der Einführung eines chiralen Auxiliars in der *N*-Alkyl-Position, auch hier steht eine Vielzahl chiraler Amine zur Verfügung (**I-47b**), einschließlich Aminosäuren (**I-47c**) die sich synthetisch sehr leicht in die Aminosulfonsäure einführen lassen.

Chirale Amine lassen sich theoretisch auch am Säure-Terminus einführen, zur Erzeugung diastereomerer Sulfonamide **I-47d**. Auch die diastereomeren Sulfonsäureester **I-47e** wären denkbar, beide Stoffklassen erfordern jedoch die schwierige Aktivierung der Aminosulfonsäure, und auch ihre Stabilität könnte gering sein.

Die saure Funktionalität *N*-geschützter Aminosulfonsäuren schließlich legt die klassische Methode der Racematspaltung durch fraktionierte Kristallisation diastereomerer Salze **I-48a** nahe. Angesichts der hohen Acidität der Sulfonsäuregruppe verhalten sich Aminosulfonsäuren in neutraler Lösung überwiegend anionisch, wodurch auch die Erzeugung diastereomerer Salze **I-48b** denkbar wäre.



Abb. I.4-2: Strategien zur Erzeugung von Diastereomeren^a.

^a Restgruppen in denen mindestens ein chirales Kohlenstoffatom enantiomerenrein vorliegt, werden hier und im Folgenden dargestellt als R*, bzw. Alkyl*.

4.3 Sulfon-analoge Peptidstruktur

Die Bedeutung rückgratmodifizierter Peptidstrukturen für die Wirkstoffforschung machen Sulfon-analoge Peptide zu einem attraktiven Ziel. Die Ergebnisse von PAIK und WHITE (**Abb. I.4-2**, Verbindung **I-26**) zeigen zum einen, dass *N*-geschützte Aminosulfonsäure-Aminosäure-Peptide prinzipiell synthetisierbar sind, und zum anderen dass der Weg zu dieser Verbindungsklasse Alternativen zu den Methoden der Peptidsynthese erfordert.

Die Untersuchungen zur Stabilität (Abschnitt I.2.4) legen nahe, dass die Alaninanaloge Aminosulfonsäure in ihrer Instabilität eine Sonderstellung einnimmt. Insofern erscheint es vielversprechend, bei der Synthese sulfon-analoger Peptide Aminosulfonsäuren mit anderen Resten zu verwenden.

Als neuer Syntheseweg soll versucht werden, das Peptid um die zentrale Sulfonamid-Bindung herum aufzubauen. Zentrales Motiv hierfür ist die Addition von Stickstoff-Nukleophilen sowie metallorganischer Verbindungen an Sulfurylchlorid.



Abb. I.4-3: Mögliche Synthesewege zu Aminosulfonsäureamiden und -peptiden.

Die Addition metallorganischer Verbindungen an Sulfurylchlorid ist generell möglich^[177], jedoch nur wenig erforscht. Aufbauend auf die Arbeit von HEUGER^[178] soll anhand einer Reihe von Substraten die generelle Anwendbarkeit der Methode überprüft werden, um sie schließlich auf die Synthese nicht-natürlicher Peptide anzuwenden.

1 Prolin-analoge Aminsulfonsäure

Die natürliche Aminosäure Prolin hat sich als ein überlegener Katalysator in einer Reihe von Reaktionen erwiesen, sowohl im Vergleich zu den anderen natürlichen Aminosäuren, als auch im Vergleich zu vielen sekundäreren Aminen^[147].

Um die Eignung der α -Aminosulfonsäuren als Organokatalysatoren zu testen erschien es daher nahe liegend, die dem Prolin entsprechende Aminosulfonsäure **1** zunächst racemisch darzustellen. Dies ist in einer dreistufigen Reaktionssequenz, ausgehend von Pyrrolidin gelungen^[69].

1.1 Synthese und Eigenschaften

1.1.1 Darstellung

Hier kommt ein optimiertes Verfahren zum Einsatz: Das *N*-Chloramin des Pyrrolidins (2) wird durch Reaktion mit Natriumhypochlorid hergestellt. Die folgende Eliminierung liefert das cyclische Imin 3 in guter Ausbeute.



Die Sulfonierung von **3** im abschließenden Schritt erfolgt durch die Einleitung von gasförmigem SO₂ in ein Wasser-Ethanol-Gemisch. Durch sorgfältige Wahl der Reaktionsbedingungen kann hierbei die kristalline Abscheidung des Produkts in großer Reinheit und Ausbeute erreicht werden.

1.1.2 Eigenschaften

Racemische Pyrrolidin-2-sulfonsäure ist ein kristalliner weißer und luftstabiler Feststoff, der bei Raumtemperatur unbegrenzt lagerungsfähig erscheint. Lediglich verunreinigte Proben neigen im Laufe mehrerer Monate zu Zerfallsreaktionen unter

Freisetzung von SO₂. In wässriger Lösung bleibt die Verbindung auch im Laufe mehrerer Tage stabil, erst nach 10 Tagen macht sich eine Zersetzung bemerkbar^a. Die röntgenkristallographische Untersuchung bestätigt das Vorhandensein einer Bindung zwischen der Sulfonsäuregruppe und dem α -C-Atom und damit den Aminosäurecharakter im festen Zustand.



Abb. II.1-2: Röntgenstrukturanalyse von Pyrrolidin-2-sulfonsäure (1).

1.1.2.1 Titration

Zur Bestätigung des Aminosäurecharakters in Lösung wurde eine Titration durchgeführt. Eine 0.05 M Lösung der Aminosulfonsäure in 0.1 M HCI wurde durch schrittweise Zugabe von 0.1 M NaOH-Lösung titriert. Mit einer pH-Elektrode wurde nach der Zugabe von jeweils 25 µL Base der pH-Wert gemessen^b.

Aus der Titrationskurve (**Abb. II.1-3**) wurden die pK_s -Werte und der isoelektrische Punkt abgelesen (**Tab II.1-1**). Der Zusammenhang $P_{isoel} = \frac{1}{2} (pK_s 1 + pK_s 2)$ ist für die gemessenen Werte erfüllt.

Das Auftreten eines weiteren Sprunges oberhalb des pK_s2-Wertes kann zurückgeführt werden auf den Zerfall der Aminosulfonsäure in ihre Edukte in zunehmend basischem Milieu.

^a Untersucht wurde das ¹H-NMR-Spektrum einer 0.1 M Lösung in D₂O und die Abnahme der Integrale im Vergleich zu denen von DMSO als interne Standard-Substanz. Hier trat nach einiger Zeit eine Überlagerung der Produktsignale durch Zerfallsprodukte auf.

^b Details siehe Teil III - allgemeine Methoden, und Anhang.



Abb. II.1-3: Titrationskurve von Pyrrolidin-2-sulfonsäure.

Die Gegenüberstellung der Werte mit denen des Prolins (**Tab. II.1-1**) zeigt eine deutliche Verschiebung in den sauren Bereich, was angesichts der höheren Acidität der Sulfonsäuregruppe im Vergleich zur Carbonsäuregruppe den Erwartungen entspricht. Hiermit zeigt die Pyrrolidin-2-sulfonsäure auch in wässriger Lösung für Aminosäuren typisches Verhalten.



Abb. II.1-4: Titration von Pyrrolidin-2-sulfonsäure (1).

	pK _s 1	pK₅2	Isoel. Punkt
Prolin ^[179]	1.94	10.64	6.29
Pyrrolidin-2-sulfonsäure (1)	1.60	7.04	4.32

1.1.2.2 Komplexbildung

Eine wichtige Eigenschaft der natürlichen Aminosäuren ist die Neigung, mit Übergangsmetallen Komplexe zu bilden. Somit sind sie potentiell einsetzbar als chirale Liganden für Übergangsmetall-katalysierte Reaktionen. In anderen Fällen wirken die Aminosäure-Komplexe selbst als Katalysatoren, wie der Diprolin-Zink-Komplex^{[180],} ^{[181], [182]}. Und schließlich eignen sich Aminosäure-Komplexe mit weiteren chiralen Liganden dazu, die Enantiomere racemischer Aminosäuren zu trennen^[183], oder zumindest spektroskopisch einen Enantiomerenüberschuss zu bestimmen^[184].

Aus diesen Gründen wurde am Beispiel der Pyrrolidin-2-Sulfonsäure untersucht, ob sich auch Übergangsmetallkomplexe der Aminosulfonsäuren herstellen lassen. Als Übergangsmetall wurde Palladium gewählt, da die Palladiumkomplexe der natürlichen Aminosäuren leicht zugänglich sind^[185], und da diese Komplexe auch vielfach Anwendung finden in der Racematspaltung.

Als Ausgangsverbindung wurde Diacetonitrildichloropalladium (II) (4) eingesetzt, da dieser Komplex in guter Ausbeute leicht herstellbar ist und da sich die Acetonitril-Liganden leicht verdrängen lassen.

Die Komplexbildungsreaktion wurde schließlich in trockenem DMSO durchgeführt und NMR-spektroskopisch verfolgt.



Abb. II.1-5: Bildung des Pd-Komplexes

Bei Raumtemperatur lässt sich keine Veränderung der Edukte in Lösung feststellen. Erst wenn die Probe etwas erwärmt wird, ist die Bildung eines neuen Signalsatzes im NMR-Spektrum zu beobachten.

Die spektroskopischen Daten dieser Spezies sind in **Tab II.1-2** den Daten der Ausgangsverbindung gegenübergestellt.

28

3 4	-NH	о — о Он	² ³ ⁴ ⁴ ⁴ ⁴ ¹ ¹ ¹ ¹ ¹ ¹ ¹ ¹ ¹ ¹
		1	5
¹ H	C^1H	4.12	3.88
	C ² H	2.08	1.79-2.18
	C³ <i>H</i>	1.84, 1.97	1.79-2.18
	C^4H	3.08, 3.18	2.78, 3.82
¹³ C	C ¹	70.5	61.5
	C ²	27.0	22.4
	C ³	23.5	19.3
	C^4	46.1	36.1

Tabelle II.1-2: NMR-spektroskopische Daten von Edukt und vermutetem Aminosulfonsäurekomplex 5.

Verglichen wurden diese Daten mit einer Auswahl von NMR-Daten von Palladiumkomplexen des natürlichen Prolins, die der Literatur entnommen wurden. In Abhängigkeit von anderen Liganden zeigen die Signale eine teilweise deutliche unterschiedliche Verschiebung gegenüber denen des freien Prolins (**Tab II.1-2, re**). Diese Unterschiede in der Verschiebung bewegen sich in einem ähnlichen Bereich wie die bei der Pyrrolidin-2-sulfonsäure beobachteten.

Bei der Vereinigung equimolarer Mengen von Palladiumkomplex **4** und Pyrrolidin-2sulfonsäure lies sich jedoch auch bei längerer Erwärmung kein vollkommenes Verschwinden der freien Aminosulfonsäure feststellen. Dies deutet darauf hin, dass die Aminosulfonsäure mit Acetonitril als Ligand konkurriert. Möglicherweise könnte die Anwesenheit von Carbonat oder einer anderen geeigneten Base das Gleichgewicht weiter in Richtung der komplexierten Aminosulfonsäure verschieben.





6c $R^1 = Me, R^2 = CF_3$

		Prolin ^[186]	6a ^[183]	6b ^[187]	6c ^[184]
¹ H	C^1H	4.12	3.97	4.06	4.07
	C^2H	2.08, 2.35	1.85, 1.93	2.23, 2.32	2.08-2.23
	C ³ H	2.03, 2.10	1.25, 1.36	1.66, 2.06	1.70, 1.91
	C^4H	3.35, 3.39	2.95, 3.26	3.16, 3.26	3.24, 3.37

Tabelle II.1-3: NMR-spektroskopische Daten verschiedener Pd-Aminosäurekomplexe.

Es wurde versucht, die Komplexe durch Zugabe verschiedener Lösungsmittel zur Kristallisation zu bringen. Bedingt durch die starke Polarität des DMSO und die begrenzte Mischbarkeit mit anderen organischen Lösungsmitteln gelang es jedoch nicht, auf diese Weise Einkristalle oder kristalline Feststoffe zu erhalten. Die langsame Entfernung des Lösungsmittels im Vakuum resultierte in einer Zersetzung und unlöslichem Rückstand.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass die Pyrrolidin-2-sulfonsäure (1) sowohl im festen Zustand als auch in Lösung als Aminosäure vorliegt und für Aminosäuren typisches Verhalten zeigt.

1.2 Versuche zur katalysierten Aldolreaktion

Mit der Aldolreaktion zwischen *p*-Nitrobenzaldehyd und Aceton wurde eine Testreaktion gewählt, die auch durch natürliches Prolin sehr effizient katalysiert wird. Ein weiter Vorteil liegt in der Bildung UV-detektierbarer Produkte.

In allen Versuchen wurde ein großer Überschuss von 20 Vol-% Aceton eingesetzt, dies entspricht etwa 27 Equivalenten gegenüber dem Akzeptor. Dieses Verhältnis ist für Prolin-katalysierte Aldolreaktionen üblich und wurde nicht variiert. Auch eine Konzentration von 20-35 mol-% an Katalysator ist typisch für Katalysereaktionen mit natürlichen Aminosäuren.

Sämtliche Ansätze, durchgeführt in einer Größe zwischen 0.25 und 1.0 mmol, wurden nach Ablauf der Reaktionszeit wässrig aufgearbeitet und die prozentuale Umsetzung wurde geschätzt aus dem Integralverhältnis von Edukt und Produkt im ¹H-NMR-Spektrum des Rohprodukts. Es wurden keine Nebenprodukte in nennenswerter Menge detektiert.

1.2.1 Variation der Reaktionsbedingungen

In einer ersten Versuchsreihe (**Tab. II.1-3**) wurde kommerziell erhältliches DMSO in Lösungsmittelqualität ohne vorherige Trocknung eingesetzt.

Weder bei der Reaktion in DMSO, noch bei der Umsetzung in reinem Aceton wurden nennenswerte Mengen von Produkt gebildet (**Tab. II.1-3, 1 - 4**). Um die höhere Acidität des Katalysators gegenüber natürlichem Prolin auszugleichen, wurde in weiteren Reaktionen jeweils ein Equivalent an organischen Basen zugesetzt (**Tab. II.1-3, 5 - 8**). Die beobachtete Umsetzung bleibt jedoch gering und kann allein auf die Anwesenheit der Base zurückgeführt werden.



	Lösungsmittel	sonstiges	Kat. mol-%	Reaktionszeit	Umsetzung
1	DMSO	-	20	48 h	Spur
2	DMSO	-	35	48 h	0 %
3	Aceton	-	35	24 h	0 %
4	Aceton	-	35	48 h	0 %
5	DMSO	NEt ₃ (1 eq.)	35	24 h	6 %
6	DMSO	NEt ₃ (1 eq.)	35	48 h	8 %
7	DMSO	Pyridin (1 eq.)	35	24 h	Spur
8	DMSO	Pyridin (1 eq.)	35	48 h	9 %
9	DMSO	1 als K-Salz	35	24 h	Spur
10	DMSO	1 als K-Salz	35	48 h	Spur
11	DMSO	1 als Li-Salz	35	48 h	0 %

Tab. II.1-3: Aldolreaktion in DMSO.

Um diese Vermutung zu bestätigen wurden in einer Reihe von Versuchen die Sulfonate der Aminosulfonsäure eingesetzt. Diese wurden erhalten durch die Behandlung der freien Aminosulfonsäure mit saurem Ionentauscher, der zuvor mit dem vorgesehenen Kation beladen wurde (**Abb. II.1-6**). Die zwitterionische Aminosulfonsäure kann angesichts der hohen Acidität der Sulfonsäuregruppe nur als neutrales Salz eluiert werden wenn kein Proton zur Verfügung steht.



Abb. II.1-6: Erzeugung des Kalium-Salzes von 1.

Die Versuche zeigen, dass in Abwesenheit organischer Basen ebenso wenig Katalyse stattfindet wie mit dem Kalium- oder dem Lithiumsalz der Aminosulfonsäure als Katalysator (**Tab. II.1-3, 9 - 11**).

Da der Einfluss des in der Reaktionslösung vorhandenen Wassers nicht vorherzusehen ist, wurde eine weitere Reihe von Reaktionen in trockenen Lösungsmitteln in ausgeheizten Glasgeräten und unter Schutzgas durchgeführt (**Tab. II.1-4**).



	Lösungsmittel	sonstiges	Kat. mol-%	Reaktionszeit	Umsetzung
1	DMSO (abs.)	-	35	24 h	Spur
2	DMSO (abs.)	-	35	48 h	Spur
3	Aceton (abs.)	-	35	24 h	3 %
4	Aceton (abs.)	-	35	48 h	3 %
5	DMF (abs.)	-	35	24 h	Spur
6	DMF (abs.)	-	35	48 h	Spur
7	DMSO (abs.)	1 als K-Salz	35	48 h	0 %
8	DMSO (abs.)	1 als Li-Salz	35	48 h	0 %

Tab. II.1-4: Aldolreaktion in absoluten Lösungsmitteln.

Auch unter wasserfreien Bedingungen wird die Aldolreaktion weder von Pyrrolidin-2sulfonsäure (1) noch von deren Lithium- oder Kaliumsalz in den hier ausgewählten organischen Lösungsmitteln katalysiert.

1.2.2 Reaktion in wässriger Lösung

Als alternatives Reaktionsmedium wurde daher wässrige Phosphatpufferlösung (PBS, *phosphate buffered saline*) mit einem pH-Wert von 7.4 eingesetzt (**Tab. II.1-5**). Dies ist ein Lösungsmittelsystem, in dem BARBAS III erfolgreich eine Reihe von Amino-

säure-katalysierten Reaktionen, einschließlich der hier gewählten Aldolreaktion durchführte^[144].

Die 0.033 M Pufferlösung die hier zum Einsatz kam ist mit 20 %vol Aceton mischbar ohne dass anorganische Salze ausfallen; *p*-Nitrobenzaldehyd bleibt jedoch in dem Gemisch unlöslich. Im Laufe mehrerer Stunden sind ein Verschwinden des ungelösten Edukts sowie die Bildung kleiner Tröpfchen eines Öls zu beobachten.



Tab. II.1-5: Aldolreaktion in Phosphat-Pufferlösung.

Die Reaktionskontrolle im ¹H-NMR-Spektrum zeigt eine gute Umsetzung der Ausgangsprodukte, nach 48 Stunden sind nur noch Spuren von nicht umgesetztem *p*-Nitrobenzaldehyd vorzufinden.



Abb. II.1-7: Eliminierungsprodukt der Aldolverbindung 6.

Nachdem mit der wässrigen Pufferlösung ein geeignetes Reaktionsmedium gefunden war, wurde in einer weiteren Reihe von Versuchen die benötigte Reaktionszeit ermittelt sowie der Einfluss von Katalysator-Konzentration und anderen Faktoren untersucht.



	Lösungsmittel	Kat. mol-%	Reaktionszeit	Umsetzung
1	PBS	20	24 h	97 %
2	PBS	20	48 h	> 99 %
3	PBS	10	24 h	81 %
4	PBS	10	48 h	> 99 %
5	PBS	2	24 h	16 %
6	PBS	2	48 h	28 %

Tabelle II.1-6: Aldolreaktion Phosphat-Pufferlösung.

Die in **Tab. II.1-6** zusammengefassten Ergebnisse zeigen, dass bereits nach 24 Stunden die Umsetzung des Eduktes nahezu vollständig ist. Ferner ist zu erkennen, dass auch von Pyrrolidin-2-sulfonsäure eine für Organokatalysatoren typische substöchiometrische Menge erforderlich ist, dass also eine Konzentration von wenigen Prozent nicht ausreichend ist für ein effektives Ablaufen der Reaktion. Eine Katalysatorkonzentration von 20 mol-% erscheint in Hinblick auf Effektivität und Effizienz ideal.

Da in der wässrigen Reaktionslösung das Edukt keine sichtbare Löslichkeit zeigt wurde weiterhin versucht, durch Zugabe eines Phasenvermittlers die Reaktivität zu erhöhen. Das Tensid Dodecylnatriumsulfat (SDS - *sodium dodecyl sulfate*) findet hierfür häufig Verwendung, es verbessert die Umsetzung in einer Reihe von katalysierten Reaktionen in wässriger Lösung^{[144], [145]}.

Da diese Reaktion sehr schnell abläuft, wurde eine geringe Katalysatorkonzentration gewählt und die Umsetzung bereits nach 12 Stunden untersucht, um aussagekräftige Ergebnisse zu erhalten (**Tab. II.1-7**).



Tab. II.1-7: Aldolreaktion Phosphat-Pufferlösung.

Entgegen der Beobachtung von BARBAS III^[144] konnte nicht festgestellt werden, dass die Anwesenheit von SDS die unkatalysierte Aldolreaktion in wässriger Pufferlösung unterdrückt (**Tab. II.1-7, 1 u. 2**).

Ebenfalls unerwartet ist, dass die Zugabe des Phasenvermittlers auch die katalysierte Aldolreaktion nicht beschleunigt. Die beobachteten Umsetzungen ohne Zugabe von SDS und die Ergebnisse in Anwesenheit von 10 % beziehungsweise 30 % SDS (**Tab. II.1-7, 3 - 4**) sind nahezu gleich. Recht eindeutig dagegen ist der negative Effekt durch Zugabe eines halben Equivalents SDS (**Tab. II.1-7, 5**).

Dieser Befund lässt sich auf unterschiedliche Weise erklären. Zum einen besteht die Möglichkeit einer systematischen Störung: die Anwesenheit einer großen Menge eines Phasenvermittlers könnte bei der wässrigen Aufarbeitung die Löslichkeit des Aldolproduktes in der wässrigen Phase verbessern, in größerem Maße als die des vergleichsweise unpolaren Aldehyds. Dadurch würde sich das Edukt/Produkt-Verhältnis in der Probe ändern und eine geringere Umsetzung vortäuschen.

Wahrscheinlicher dagegen ist, dass Micellen, wie sie durch Tenside gebildet werden, kein geeignetes Reaktionsmedium sind für die Katalyse durch Aminosulfonsäuren. Denn anders als die durch natürliche Aminosäuren katalysierten Reaktionen läuft die hier betrachtete Reaktion nicht in organischen Lösungsmitteln ab. Eine weitere Ursache für diesen Befund ist die mögliche Störung der Katalyse durch die Koordination von Sulfatgruppen, die ganz ähnliche elektrostatische Eigenschaften haben sollten wie die Sulfonsäuregruppe des Katalysators.

Für die Bestimmung der Ausbeute wurde daher auf die Zugabe von SDS verzichtet. Nach Isolierung und Reinigung durch Säulenchromatographie wurde eine Ausbeute von 61 % erreicht.



Abb. II.1-8: Isolierte Ausbeute des Aldolprodukts 6.

1.2.3 Untersuchung der pH-Abhängigkeit

Ein gewichtiger Einflussfaktor wurde in dem pH-Wert der Reaktionslösung vermutet. Es existieren entsprechende Beobachtungen für die Prolin-katalysierte Aldolreaktion in wässrigen Medien^[146]. Da der Enamin-Mechanismus der Aldolreaktion Protonierungs- und Deprotonierungsschritte enthält, ist eine hohe Sensibilität der Reaktion gegenüber dem pH-Wert zu erwarten.

Die relativ geringe Konzentration des Puffers und die starke Acidität der Sulfonsäuregruppe des Katalysators legen nahe, eine Messung des pH-Wertes von Pufferlösung und Katalysator zusammen vorzunehmen. Für die in **Tab. II.1-7** festgehaltene Messreihe wurde eine Reihe von PBS-Pufferlösungen verschiedener Zusammensetzung aber gleicher Konzentration hergestellt. Gemessen wurde der resultierende pH-Wert nach Zugabe des Katalysators und vor der Zugabe des Acetons.



	Lösungsmittel	pH-Wert	Kat. mol-%	Reaktionszeit	Umsetzung
1	PBS	6.29	10	18 h	19 %
2	PBS	6.60	10	18 h	32 %
3	PBS	6.71	10	18 h	38 %
4	PBS	6.81	10	18 h	47 %
5	PBS	7.03	10	18 h	66 %
6	PBS	7.22	10	18 h	91 %
7	Carbonat- Puffer	7.53	10	18 h	99 %

Tab. II.1-7: Aldolreaktion bei unterschiedlichen pH-Werten.

Beobachtet wurde eine erhebliche Beschleunigung der Reaktion schon bei moderater Erhöhung des pH-Werts (**Tab. II.1-7, 1 - 6**).

Zum Vergleich wurden einige der Versuche mit natürlichem Prolin als Katalysator unter ansonsten identischen Bedingungen wiederholt. Die gemessenen pH-Werte und Umsetzungen sind in **Tab. II.1-8** festgehalten.



Tab. II.1-8: Aldolreaktion durch L-Prolin katalysiert.

Die jeweilige pH-Abhängigkeit der Reaktivität wurde in **Abb. II.1-9** aufgetragen. Besonders deutlich tritt der ähnliche Verlauf beider Kurven hervor, wobei der Verlauf für die Pyrrolidin-2-Sulfonsäure in Richtung niedrigerer pH-Werte verschoben ist.



Abb. II.1-9: Umsetzung der Aldolreaktion nach jeweils 18 h, katalysiert durch Prolin (□) und durch die Aminosulfonsäure 1 (■).

Unter der Annahme dass der Katalysecyklus eine unprotonierte Aminogruppe erfordert lässt sich dieser Befund leicht dadurch erklären, dass auch der isoelektrische Punkt der Aminosulfonsäure gegenüber dem Prolin zum Sauren verschoben ist. Somit ist **Abb. II.1-9** auch ein starkes Indiz für das Vorliegen eines vergleichbaren Mechanismus beider Katalysatoren.

1.2.4 Katalyse mit chiralem Hilfsreagenz

Natürliches Prolin katalysiert die Aldolreaktion in wässriger Lösung ohne oder nur mit sehr geringen Enantiomerenüberschüssen. Ein Verfahren das auch in wässriger Lösung gute Enantioselektivität erzielt ist die Verwendung eines 1:1-Gemisches von Prolin und Camphersulfonsäure **8** als Katalysator^[188].

Es wurde überprüft, ob die Kombination der chiralen Hilfsreagenz mit einem racemischen Katalysator ebenfalls geeignet ist, Enantiomerenüberschüsse zu erzeugen. Zunächst wurden geeignete Lösungsmittelkombinationen gesucht, die eine gute Umsetzung ermöglichen.



8 Abb. II.1-9: Camphersulfonsäure.

Ausgewählt wurden schließlich 1:1-Gemische aus Phosphatpuffer und DMSO, beziehungsweise THF als organische Komponente. Wie aus **Tab. II.1-9** ersichtlich ist, konnte jedoch keine Enantioselektivität in der katalysierten Reaktion festgestellt werden.



Tab. II.1-9: Katalyse mit Camphersulfonsäure aus Hilfsreagenz.

1.2.5 Untersuchung weiterer α-Aminosulfonsäuren

Um die Vermutung zu bestätigen, dass in Anwesenheit von Pyrrolidin-2-sulfonsäure tatsächlich eine Prolin-artige Katalyse stattfindet und um mögliche Einflüsse der Katalysator-Struktur auf die Katalyse-Aktivität der Aminosulfonsäuren festzustellen,

wurde die gleiche Reaktion mit einer Reihe weiterer möglicher Katalysatoren auf Aminosulfonsäure-Basis untersucht.



Abb. II.1-10: Weitere untersuchte potentielle Katalysatoren.

Neben der offenkettigen primären α-Aminosulfonsäure 9 kamen auch die benzoylierte und die acylierte Aminosulfonsäuren 10 und 11 zum Einsatz. Auch die kommerziell erhältliche aromatische Verbindung 12 wurde auf ihre Aktivität untersucht.



	Lösungsmittel	Katalysator	Reaktionszeit	Umsetzung
1	PBS	-	48 h	24 %
2	PBS	1	48 h	> 99 %
3	PBS	9	48 h	36 %
4	PBS	10	48 h	16 %
5	PBS	11	48 h	15 %
6	PBS	12	48 h	0 %
7	PBS ^a	12	48 h	0 %

Tab. II.1-10: Untersuchung weiterer potentieller Katalysatoren.

Die in **Tab. II.1-10** zusammengestellten Ergebnisse zeigen, dass auch die dem Valin entsprechende Aminosulfonsäure **9** katalytische Aktivität zeigt (**Tab. II.1-10, 3**),

^a Die Konzentration an PBS wurde verdoppelt, um den stark sauren Charakter der Aminosulfonsäure **12** auszugleichen.

wenngleich eine weitaus geringere als 1 (Tab. II.1-10, 2). Keine katalytische Aktivität zeigen hingegen die *N*-geschützten Aminosulfonsäuren (Tab. II.1-10, 4 und 5), die beobachtete Umsetzung bleibt noch hinter der der unkatalysierten Reaktion zurück. (Tab. II.1-10, 1). Ebenfalls inaktiv ist die aromatische Verbindung 12 (Tab. II.1-10, 6 und 7).

Diese Ergebnisse stützen die Annahme, dass wie bei der Katalyse mit natürlichen Aminosäuren ein Enamin-Mechanismus vorliegt, da ohne eine freie Aminfunktion keine Umsetzung stattfindet. Auch das Pyrridin-Derivat **12** erfüllt diese Funktion nicht, da hier weder Imin noch Enamin gebildet werden können.

Um genauere Erkenntnisse über die katalytischen Eigenschaften der α -Aminosulfonsäuren zu erhalten wurde eine Reihe *N*-alkylierter Aminosulfonsäuren synthetisiert.



Abb. II.1-11: Synthese *N*-alkylierter Aminosulfonsäuren.

Mit den Aminosulfonsäuren **13**, **14**, **15** und **16** lassen sich sowohl die Effekte unterschiedlicher Restgruppen an der Aminfunktion als auch am α -C-Atom untersuchen.



Abb. II.1-12: N-alkylierte Aminosulfonsäuren als potentielle Katalysatoren.

Die Katalysereaktionen wurden unter den gleichen Bedingungen durchgeführt wie zuvor mit der Aminosulfonsäure **1**. Die Ergebnisse sind in **Tabelle II.1-10** zusammengefasst.

O ₂ N´	Р	+ 0 Katalys (20 mc 20 %vol	h O ₂ N	OH O
	Lösungsmittel	Katalysator	Reaktionszeit	Umsetzung
1	PBS	13	24 h	28 %
2	PBS	13	48 h	53 %
3	PBS	14	24 h	47 %
4	PBS	14	48 h	85 %
5	PBS	16	24 h	72 %
6	PBS	16	48 h	95 %
7	PBS	15	24 h	14 %
8	PBS	15	48 h	28 %
9	PBS	9	48 h	36 %

Tab. II.1-11: Aldolreaktion katalysiert durch *N*-Alkyl-Aminosulfonsäuren.

Ein Vergleich der unterschiedlichen *N*-Alkylreste zeigt dass eine sekundäre Aminfunktion der primären Aminfunktion überlegen ist (**Tab. II.1-11, 1** - **6** vs. **9**). Allerdings ist die sterische Hinderung am Phenylethylrest (**Tab. II.1-11, 7** und **8**) vermutlich so groß, dass eine katalytische Wirkung fast vollständig unterbunden wird. Eine Überlegenheit des Propylrestes gegenüber dem Benzylrest kann ebenfalls festgestellt werden (**Tab. II.1-11, 3** und **4** vs. **5** und **6**).

Interessant ist der erhebliche Einfluss der Restgruppe am α -C-Atom auf die Umsetzung, der in den Einträgen (**Tab. II.1-11, 1** und **2** vs. **3** und **4**) deutlich wird.

1.3 Aldolreaktion mit unterschiedlichen Donoren

Um die Anwendungsbreite der katalysierten Aldoreaktion zu untersuchen wurde eine Reihe unterschiedlicher Substrate eingesetzt.

Die Reaktionen wurden unter gleichen Bedingungen durchgeführt wie in Abschnitt II.1.2 beschrieben. Anschließend folgte eine wässrige Aufarbeitung, und sowohl die Umsetzung als auch das Diastereomerenverhältnis wurden aus dem ¹H-NMR-Spektrum des Rohprodukts abgeschätzt. Insbesondere das H-Atom an dem der OH-Gruppe benachbarten Kohlenstoff zeigt für syn- und anti-Isomere deutliche Unterschiede in der chemischen Verschiebung. Es wurden ausschließlich Aldolprodukte betrachtet, deren analytische Daten aus der Literatur wohlbekannt sind, so dass eine sichere Zuordnung aus dem Spektrum erfolgen kann.

1.3.1 Cyclohexanon als Donor

Die Aldolreaktion eines Aldehyds mit Cyclohexanon kann die beiden Diastereomere **17a** und **17b** liefern, jedoch nur einen Regioisomer. Durch sterische Hinderung des Cyclohexanringes verläuft die Reaktion erwartungsgemäß langsamer als die entsprechende Reaktion mit Aceton.





Vermutlich ist auch die schlechte Mischbarkeit von Cyclohexanon und dem wässrigen Lösungsmittel verantwortlich für die verringerte Reaktivität in PBS (**Tab. II.1-12, 1**). Die Zugabe von SDS scheint die Reaktivität geringfügig zu erhöhen, und auch die Diastereoselektivität zu Gunsten von **17b** wird etwas verbessert (**Tab. II.1-12, 3**) Hierbei ist zu beachten, dass der *p*-Nitrobenzaldehyd in Cyclohexanon vollständig gelöst ist. Die Anwesenheit eines Phasenvermittlers könnte in diesem Fall bewirken, dass der wässrig gelöste Katalysator stärker in diese organische Edukt-Phase getragen wird.

Die beste Umsetzung wurde erzielt in einem Gemisch aus DMSO und PBS. Die geringe Pufferkonzentration von 0.033 mol/L verhindert dabei ein Ausfallen der gelösten Phosphate. Die bessere Mischbarkeit von Edukten und Lösungsmittel beide zusammen bilden eine Suspension, die sich nur langsam entmischt - scheint sich jedoch auch positiv auf die Diastereoselektivität auszuwirken.



Abb. II.1-14: Isolierte Ausbeute des Aldolprodukts mit Cyclohexanon 16.

Nach wässriger Aufarbeitung und säulenchromatographischer Reinigung konnte das Aldolprodukt **17** mit einer Gesamtausbeute von 39 % isoliert werden.

1.3.2 Cyclopentanon als Donor

Bereits in den Vorversuchen zeigte Cyclopentanon eine hohe Reaktivität, wobei die Reaktion weniger sauber verläuft als die zuvor untersuchten. So ist eine rasche Verfärbung der Reaktionslösung zu beobachten, und im NMR-Spektrum des Rohprodukts ist die Bildung zahlreicher Nebenprodukte festzustellen. Die Ergebnisse sind in **Tab. II.1-13** zusammengefasst.

А		$\frac{1}{20 \text{ mol-}\%}$	Ar Ar Ar	+ Ar	OH O
A	$r = (p-NO_2)Ph $ 20) %vol	18a		18b
	Lösungsmittel	Additiv	Zeit	Umsetzung	18a/18b
1	PBS	-	24 h	91 %	1.1 : 1
2	PBS	SDS	24 h	92 %	1.3 : 1
3	PBS/DMSO	-	24 h	94 %	1.5 : 1

Tab. II.1-13: Aldolreaktion mit Cyclohexanon

Da die Umsetzung in allen Fällen sehr schnell verläuft, ist der Einfluss des Lösungsmittels auf die Reaktivität aus den hier vorliegenden Ergebnissen nicht abzulesen. Auffällig ist die umgekehrte Diastereoselektivität, im Gegensatz zu Cyclohexanon wird hier bevorzugt das *syn*-Produkt gebildet. Auch in diesem Beispiel ist die Zugabe von SDS förderlich für die Diastereoselektivität, und auch hier wird das beste Ergebnis erzielt in einem Lösungsmittelgemisch aus DMSO und Pufferlösung.

Nach wässriger Aufarbeitung und säulenchromatographischer Reinigung konnte das Aldolprodukt **18** mit einer Gesamtausbeute von 75 % isoliert werden.



Abb. II.1-15: Isolierte Ausbeute des Aldolprodukts mit Cyclopentanon 18.

1.3.3 Butan-2-on als Donor

Die Aldolreaktion mit 2-Butanon kann neben den beiden Diastereomeren **19a** und **19b** auch in der Bildung des Konstitutionsisomers **20** resultieren, bei der Katalyse mit natürlichen Aminosäuren lässt sich dieses nachweisen.



Tab. II.1-14: Aldolreaktion mit Butan-2-on.

Bemerkenswert ist die hohe Regioselektivität, in keinem Fall konnten im Spektrum des Rohprodukts die charakteristischen Signale des Isomers **20** gefunden werden. Schließlich ist auch hier bei der Zugabe von SDS beziehungsweise bei der Durchführung der Reaktion in Wasser/DMSO-Gemischen eine Tendenz zu höherer Umsetzung und höherer Diastereoselektivität zu beobachten.

Nach wässriger Aufarbeitung und säulenchromatographischer Reinigung konnte das Aldolprodukt **19** mit einer Gesamtausbeute von 66 % isoliert werden.





1.3.4 Hydroxyaceton als Donor

Die enantioselektive Aldolreaktion mit Hydroxyaceton und Dihydroxyaceton ist von großem Interesse, da sie den Aufbau von Kohlenhydrat-Strukturen ermöglicht. Auch bei Hydroxyaceton kann neben den syn- und anti-Diastereomeren der Regioisomer **22** gebildet werden.



Tab. II.1-15: Aldolreaktion mit Hydroxyaceton.

Auffällig ist die ausgesprochen schlechte Reaktivität in PBS. Die Zugabe von Phasenvermittler beziehungsweise die Verwendung von DMSO können die Reaktivität wesentlich erhöhen, dennoch ist Hydroxyaceton das Edukt mit der geringsten beobachteten Umsetzung. Der Einfluss der Reaktionsbedingungen auf die Diastereoselektivität scheint sehr gering.

Das Aldolprodukt **21** konnte nach wässriger Aufarbeitung und säulenchromatographischer Reinigung dennoch mit einer moderaten Gesamtausbeute von 42 % isoliert werden.



Abb. II.1-16: Isolierte Ausbeute des Aldolprodukts mit Hydroxyaceton 21.

1.4 Versuche zur 3-Komponenten-MANNICH-Reaktion

Es wurde versucht, eine weitere Reaktione durch die Aminosulfonsäure **1** zu katalysieren. Die 3-Komponenten-Mannich-Reaktion zum praktischen Aufbau von β -Aminoketonen **23** wird ebenfalls durch natürliche Aminosäuren katalysiert unter ähnlichen Reaktionsbedingungen.



Abb. II.1-17: Versuche zur 3-Komponenten-MANNICH-Reaktion.

Insgesamt ist festzustellen, dass die Reaktion auch mit natürlichem Prolin weitaus weniger sauber verläuft als die Aldol-Reaktion. Um die Bildung von Nebenprodukten zu unterbinden wurde mit geringeren Katalysator-Konzentrationen und geringerer Temperatur experimentiert.

Durch Variation der Reaktionsbedingungen konnte jedoch kein geeignetes Protokoll für eine effiziente Umsetzung entwickelt werden.

Damit konnte gezeigt werden, dass die racemische Aldolreaktion sehr effektiv durch Aminosulfonsäuren katalysiert werden kann. Damit stellte sich die Frage nach der Verfügbarkeit enantioselektiver Katalyse. Dies erforderte die Herstellung enantiomerenreiner oder zumindest Enantiomeren-angereicherter Katalysatoren.

2 Versuche zur Enantiomerenanreicherung

2.1 Konzept der Racematspaltung durch diastereomere Salze

Die fraktionierte Fällung diastereromerer Salze ist eine klassische Methode, racemische Säuren oder Basen in ihre Enantiomere aufzutrennen^[189].

Die Überführung der Aminosulfonsäure in ihre *N*-geschützten Derivate **25** und **26** sowie die anschließende Protonierung durch sauren Ionentauscher liefert die Säuren **25a** und **26a**, die nach Neutralisation mit enantiomerenreinen Aminen diastereomere Salze **27** bilden.

Da trotz einiger theoretischer Studien^{[190], [191], [192]} die Voraussage des geeigneten Gegenions^{[193], [194]} ebenso schwierig ist wie die der idealen Bedingungen für eine frak-tionierte Kristallisation, wurde eine ganze Reihe von Aminen ausgesucht.



Abb. II.2-1: Plan für die Enantiomerentrennung durch Diastereomere Salze.

Um hierbei eine Trennwirkung zunächst qualitativ nachweisen zu können, muss das chirale Kation abgetrennt werden, bevor eine Lösung der geschützten Aminosulfonsäure **26*** bzw. **27*** polarimetrisch untersucht werden kann.

Aufgrund der Tatsache, dass der isoelektrische Punkt der Aminosulfonsäuren durch die hohe Acidität der Sulfonsäuregruppe im Sauren liegt, ist anzunehmen dass sich auch ungeschützte Aminosulfonsäuren in neutraler und basischer Lösung überwiegend anionisch verhalten.



Abb. II.2-2: Möglicher Erzeugung diastereomerer Salze ungeschützter Aminosulfonsäuren.

In Gegenwart freier Basen stellt sich ein Protonierungsgleichgewicht ein zwischen den Aminfunktionen der Aminosulfonsäure und der chiralen Base. Aufgrund der elektronenziehenden Wirkung der Sulfonsäuregruppe sollte die Basiszität der benachbarten Amingruppe reduziert sein, so dass sich überwiegend Salze der Form **28** bilden.

Daher wurde vorab untersucht, ob durch die in **Abb. II.2-2** gezeigte Sequenz von Fällung und Ionenaustausch enantiomeren-angereicherte Aminosulfonsäure **1*** erhalten wird. Es konnte jedoch keine optische Aktivität der Proben festgestellt werden.

2.1.1 N-Geschützte Pyrrolidin-2-sulfonsäure

Es existieren zahlreiche Beispiele für die Acylierung der Aminosulfonsäuren. Da *N*acyl geschützte Aminosulfonsäuren keine katalytische Aktivität zeigen ist jedoch in erster Linie ein Zugang zu *N*-ungeschützten enantiomerenreinen Aminosulfonsäuren von Interesse. Aus diesem Grund sollten Schutzgruppen zum Einsatz kommen, die sich relativ mühelos entfernen lassen. Ausgewählt wurden die Boc-Schutzgruppe, die bereits in leicht saurer Lösung entfernt werden kann, sowie die Cbz-Schutzgruppe mit etwas höherer Säurestabilität, die jedoch mittels Hydrogenolyse mild zu entfernen ist. Beide Schutzgruppen ließen sich nach Deprotonierung der Aminosulfonsäure mit Carbonat in wässriger Lösung in guter Ausbeute einführen.



Abb. II.2-3: Synthese von N-Boc-pyrrolidin-2-sulfonsäure als Imidazoliumsalz.

Die Isolierung gelang im Falle der *N*-Boc-geschützten Aminosulfonsäure durch Kristallisation. Es wurden Einkristalle erhalten, anhand derer das Imidazoliumsalz von **25** röntgenkristallographisch untersucht werden konnte.



Abb. II.2-4: Kristallstruktur des Imidazoliumsalzes von 25.

Im Falle der *N*-Cbz geschützten Aminosulfonsäure **26** gelang es dagegen nicht, Einkristalle oder analysenreine Substanz zu isolieren. Dennoch ist die Identität der Verbindung in massenspektrometrischen und in 2D-NMR-Experimenten zweifelsfrei nachgewiesen.



Abb. II.2-5: Synthese von N-Cbz-pyrrolidin-2-sulfonsäure 26.

Die freien Säuren **25a** und **26a** wurden durch Behandlung mit saurem Ionentauscher erzeugt, jedoch nicht isoliert. Es stand zu befürchten, dass die Acidität der Sulfonsäuregruppe ausreichend ist, um im Falle zu hoher Konzentration beide Schutzgruppen zu entfernen.

2.1.2 Darstellung der enantiomerenreinen Amine

Ausgehend von den kommerziell erhältlichen enantiomerenreinen Aminen **29**, **30** und **31** wurden durch Benzylierung zusätzlich die Amine **32**, **33** und **34** hergestellt.



Abb. II.2-6: Auswahl chiraler Amine für die Racematspaltung.

Die Benzylierung wurde im Falle von **32** und **33** durch indirekte reduktive Aminierung erreicht, indem zuerst das Imin gebildet wurde, welches sich durch Natriumborhydrid leicht zum gewünschten Benzylamin reduzieren lässt (**Abb. II.2-7 o.**).



Abb. II.2-7: Benzylierung durch reduktive Aminierung.

Das Amin **34** wurde dagegen durch direkte reduktive Aminierung mit Natriumtriacetoxyborhydrid hergestellt.

Das Amin **35** wurde ebenfalls durch indirekte reduktive Aminierung von **29** gewonnen. Diese Reaktion liefert ein Diastereomerengemisch, die anschließende Überführung in das Hydrochlorid führt zur bevorzugten Fällung des Diastereomers **35**.



2.1.3 Versuche zur Kristallisation

Die Säuren **25a** und **26a** wurden in unterschiedlichen Lösungsmitteln mit equimolaren Mengen der Amine vereinigt. Die Behandlung der Lösungen bei tiefer Temperatur führte nicht zur Bildung von Kristallen. Die langsame Verdampfung des Lösungsmittels bei Raumtemperatur lieferte dagegen feinkristalline und nadelförmige Niederschläge. Nach Entfernung des Gegenions durch Ionentauscher wurde jedoch in keinem der untersuchten Fälle eine optische Aktivität der Lösungen festgestellt.
2.2 Synthese von Pyrrolidin-2-sulfonsäure mit chiralem Auxiliar

Es wurde der Versuch unternommen, durch die Einführung eines chiralen Auxiliars an der Aminfunktion, die Diastereomere **36a** und **36b** zu erzeugen. Als chirales Auxiliar wurde der Phenylethylrest ausgewählt. Diese Vorgehensweise bietet mehrere Vorteile: die relative Nähe des Stereozentrums zum α -C-Atom der Aminosulfonsäure könnte zum einen bereits im Sulfonierungsschritt zu Diastereomerenüberschüssen führen und verspricht zum anderen eine gute Trennbarkeit der Diastereomere. Darüber hinaus besteht mit der Position am Stickstoff und dem benzylischen Charakter des Phenylethylamins die Möglichkeit, das chirale Auxiliar unter milden Bedingungen zu entfernen, um nach einer Trennung zu enantiomerenreinem **1** zu gelangen (**Abb. II.2-9**). Zudem ist Phenylethylamin, das als Startmaterial dienen könnte ein in beiden Enantiomeren erhältliches kostengünstiges chirales Amin.



Abb. II.2-9: Pyrrolidin-2-sulfonsäure mit chiralem Auxiliar.

2.2.1 Syntheseplan

Die Sulfonierung verlangt nach einem cyclischen Iminium-Ion **37**, welches sich am einfachsten aus einem offenkettigen Vorläufer **38** aufbauen lässt. Dieses Fragment ist theoretisch in wenigen Stufen aus einer 1,4-funktionalisierten Kohlenstoffkette zu gewinnen.

Die Sulfonierung selbst könnte direkt durch das Nuklephil HSO₃⁻ erfolgen. Mit der Oxidation eines Thiols **39** steht noch ein alternativer Syntheseweg zu Verfügung. Dieses könnte aus einer Thiocyanat-Gruppe **40** freigesetzt werden, welche ebenfalls als leicht verfügbares Nukleophil an das Iminium-Ion angefügt werden könnte.

Einer ähnlichen Strategie - der intramolekularen Cyclisierung eines Aldehyds und eines sekundären Phenylethylamins mit anschließender Addition eines Nukleophils, bedienen sich auch ERKER^[195] et al. für den Aufbau einer Prolin-Struktur^a.



Abb. II.2-10: Retrosynthese für Pyrrolidin-2-sulfonsäure mit chiralem Auxiliar.

Als geeignete kostengünstige Ausgangsverbindung bietet sich das 1,4-Butandiol an. In einem Differenzierungsschritt i) (**Abb. II.2-11**) könnte eine Alkoholgruppe selektiv in eine Abgangsgruppe überführt werden, um durch nukleophile Substitution ii) mit Phenylethylamin zu dem offenkettigen Aminvorläufer zu gelangen. Einfacher und im großen Maßstab durchzuführen ist in der Regel jedoch die Differenzierung durch eine einfache Schützung iii). Die Überführung des einfach geschützte Diols in das Amin

^a Aufbau einer Prolinstruktur aus acyclischem Vorläufer durch nukleophilen Angriff:



könnte beispielsweise durch Oxidation iv) und eine anschließende reduktive Aminierung v) erfolgen. Die Entschützung des Aminoalkohols vi) wäre als zusätzlicher Schritt erforderlich. Die Cyclisierung erfordert die Oxidation zum Aldehyd viii), eine Reaktion die vermutlich durch die Anwesenheit ungeschützten Amins gestört würde, weswegen die vorherige Schützung vii) zweckmäßig erscheint.



Abb. II.2-11: Syntheseplan für den acyclischen Vorläufer.

Eine Alternative Route ausgehend von einer Lactonöffnung ix) erspart die Schwierigkeiten einer Differenzierung, beinhaltet jedoch die potentiell problematische Amidreduktion x).

2.2.2 Synthese des Cyclisierungsvorläufers

Um ausgehend von dem kostengünstigen 1,4-Butandiol zu dem Cyclisierungsvorläufer **38** zu gelangen ist es zunächst erforderlich, durch die selektive Umwandlung einer Alkoholfunktion eine Differenzierung zu erreichen.

Zunächst wurde versucht, eine Alkoholfunktion in eine Abgangsgruppe umzuwandeln, da dies einen kürzeren Syntheseweg versprach.





Abb. II.2-12: Umwandlung einer Hydroxygruppe.

Reaktionen zur Überführung eines symmetrischen Diols in einen Halogenalkohol sind bekannt. In einem einfachen Verfahren wird das Diol zusammen mit konzentrierter Bromwasserstoffsäure in Toluol für längere Zeit unter Rückfluss erhitzt. Es wurde historisch vorgeschlagen, einen Wasserabscheider zu verwenden^[196], wogegen argumentiert wurde, dass unter diesen Bedingungen der Reaktionsmischung HBr entzogen wird^[197]. Doch auch nach längeren Reaktionszeiten wurden hier weder durch DC- noch durch NMR-Kontrolle nennenswerte Mengen des Produkts **41** gefunden. Nicht auszuschließen ist, dass unter den drastischen Bedingungen eine intramolekulare nukleophile Substitution von **41** zu Tetrahydrofuran oder die Eliminierung des Alkohols stattfinden.



Abb. II.2-13: Versuche zur Differenzierung des Diols.

Auch eine ungewöhnliche Methode der nukleophilen Substitution, katalysiert durch das Tonmineral Montmorillonit mit *p*-Toluolsulfonsäure als Reagenz^[198] führte nicht zu dem Tosylat **42**. Möglicherweise scheiterte diese Umsetzung bereits an der schlecht reproduzierbaren und aufwendigen Vorbereitung des Katalysators.

Aus diesem Grund wurde schließlich der Weg der Differenzierung durch selektive Schützung beschritten.

2.2.2.2 Differenzierung durch Schützung

Die selektive Schützung nur einer Alkoholfunktion eines Diols ist eine einfache, für zahlreiche Schutzgruppen und Edukte beschriebene Operation. Als leicht entfernbare kostengünstige Schutzgruppe wurde hier die Tetrahydropyran-Gruppe gewählt.



Abb. II.2-14: Versuche zur Differenzierung durch Schützung.

Das Verfahren von VARMA^[199] benötigt nur einen leichten Überschuss an Dihydropyran und funktioniert lösungsmittelfrei. Neben dem Produkt **43** wurde jedoch auch eine größere Menge des zweifach geschützten Diols **44** gefunden, welches sich durch Destillation und anschließende Säulenchromatographie leicht vom Produkt trennen lies.

2.2.2.3 Oxidation und Reduktive Aminierung

Die Oxidation mit Pyrridiniumchlorochromat ist ein übliches Verfahren für die Oxidation zum Aldehyd, die auch für den Alkohol **43** beschrieben ist^[200]. Da die Aufarbeitung jedoch aufwendig ist und nur eine geringe Ausbeute liefert, wurde zusätzlich versucht, eine geeignetere Oxidationsmethode zu finden. Beschrieben ist die Oxidation von **43** mit IBX^[201], diese Methode ist jedoch vergleichsweise kostenintensiv. Daher wurden katalytische Oxidationen mit TEMPO^[202] ausprobiert. Diese Reaktion lässt sich mit einer großen Auswahl von Co-Oxidanzien durchführen, einschließlich Luftsauerstoff^[203].

Die Reaktion mit NaOCI als Oxidationsmittel^{[204], [205], [206]} (**Abb. II-2.15**) führte vermutlich zu Überoxidation zur Carbonsäure, da auch kein Edukt mehr gefunden wurde. Die zweiphasige Reaktion mit Natriumbromat^[207] dagegen führte zu einer

vollständigen Rückgewinnung der Edukte. Da auch die Reaktion mit NCS^[208] den Alkohol **43** nicht oxidierte, wurde diese Methode aufgegeben.

60



Abb. II.2-15: Versuche zur katalytischen Oxidation.

Daher wurde schließlich die Oxidation auf die bewährte Methode mit Pyrridinium-Chlorochromat durchgeführt.



Abb. II.2-16: Oxidation von 43.

Der in der Chromoxidation erhaltene Aldehyd wurde in einer direkten reduktiven Aminierung nach einer allgemeinen Vorschrift von ABDEL-MAGID^[209] et al. in sehr guter Ausbeute in den Aminoalkohol **46** umgewandelt.



Abb. II.2-17: Direkte reduktive Aminierung von 45.

2.2.2.4 Aminierung durch nukleophile Substitution

Um zu größeren Mengen des Aminoalkohls **46** zu gelangen und die Schwierigkeiten der Oxidationsreaktion zu umgehen, wurde eine weitere Reaktionssequenz, ausgehend von dem einfach geschützten Diol **43** gesucht.



Abb. II.2-18: Aminierung durch nukleophile Substitution.

Die Route über die Tosylierung und anschließende nukleophile Substituion erwies sich sowohl an Wirtschaftlichkeit als auch an Ausbeute überlegen.

2.2.2.5 Schutzgruppentransformation

Vor der Oxidation zum Cyclisierungsvorläufer **38** wurde zunächst die Alkoholgruppe sauer entschützt, um anschließend die Aminogruppe des Aminoalkohohls **48** mit der säurelabilen *tert*-Butylcarbamat-Gruppe zu schützen (**Abb. II.2-19**).

Beide Reaktionen sind Standardoperationen, unter unterschiedlichen Reaktionsbedingungen in guter Ausbeute durchführbar sind. Hier wurden jeweils Reaktionen in wässrigem Medium gewählt.



Abb. II.2-19: Schutzgruppentransformationen.

2.2.2.5 Oxidation zum Aldehyd

Für die Oxidation des Alkohols **49** wurde DMPI verwendet, das sich durch seine breite Anwendbarkeit unter milden Reaktionsbedingungen auszeichnet. Der Vorläufer, IBX, wurde nach der Methode von DESS und MARTIN^[210] hergestellt, die Acylierung zum DMPI erfolgte nach einer verbesserten Methode^[211]. Der Aldehyd **50** wurde schließlich in guter Ausbeute erhalten.



Abb. II.2-20: Oxidation von 49.

2.2.3 Versuche zur Cyclisierung

Das Amin wurde anschließend in Anwesenheit einer starken Säure entschützt. Die Entfernung der Schutzgruppe konnte durch die Beobachtung der Reaktion im ¹H-NMR bestätigt werden. Bei der anschließenden Umsetzung mit SO₂ in Methanol konnte jedoch keine Aminosulfonsäure **36** isoliert werden. Auch der Versuch, durch die Umsetzung mit etherischer Salzsäure das Iminiumchlorid **37** zu isolieren schlug fehl. Nach Entfernung des Lösungsmittels blieb ein komplexes Produktgemisch zurück.

Als alternativer Reaktionsweg wurde versucht, in der Anwesenheit von Säure mit Natriumrhodanit als Nukleophil die Verbindung **40** zu isolieren. Verschiedene Reaktionsbedingungen führten jedoch nicht zum Erfolg.



Abb. II.2-21: Versuche zur Entschützung und Cyclisierung.

Der Reaktionsweg über die Cyclisierung eines sekundären Amins birgt offensichtlich die Gefahr von Nebenreaktionen wie die Enamin-Bildung oder Aldol-artige Reaktionen. Daher wurde der Fokus auf andere chirale Auxiliare verlagert.

2.3 Versuche zur Funktionalisierung durch Sulfonsäureaktivierung

Eine weitere Möglichkeit, Diastereomere zu erzeugen liegt in der Einfügung eines chiralen Auxiliars an der Sulfonsäuregruppe. Denkbar wären das Sulfonamid eines chiralen Amins **52** als oder der Sulfonsäureester eines chiralen Alkohols **53**. Dies erfordert die Herstellung eines Sulfonsäurechlorids **51**.

Die Erzeugung von Sulfonylchloriden als Vorstufe von Sulfonamiden und Sulfonsäureestern ist eine wichtige Methode in der organischen Synthese. Üblicherweise DMF^{[212],} [213] Sulfonsäuren mit Thionylchlorid in mit werden dazu Phosphorvlchlorid^[214] oder mit Phosphorpentachlorid^[215] umgesetzt. Auch mit einem Überschuss an Chlorierungsmittel sind hohe Temperaturen und lange Reaktionszeiten erforderlich, was diese Methoden für die Aktivierung von Aminosulfonsäuren ausschließt. Ein erstes Reagenz das kompatibel ist mit solchen empfindlichen Strukturen ist Phosgen^{[216], [217]}.

Ein ähnlich mildes Verfahren steht zur Verfügung durch die Umsetzung von Cyanurchlorid in Aceton, eine neuere Methode von BLOTNY^[218].



Abb. II.2-22: Erzeugung von Diastereomeren nach Sulfonsäureaktivierung.

Für die Testreaktion wurde nicht ein Derivat der Pyrrolidin-2-sulfonsäure **25** oder **26** gewählt, sondern die Benzoyl-geschützte 1-Amino-2-methylpropansulfonsäure **10**, da dieses Edukt in nur zwei Stufen aus kostengünstigen Ausgangsmaterialien in großen Mengen erhältlich ist.

2.3.1 Herstellung der Edukte



Abb. II.2-23: Darstellung der 1-Amino-2-methylpropansulfonsäure 9.

Zunächst wurde die ungeschützte Aminosulfonsäure nach einer klassischen Methode von FRANKEL und MOSES^[46] hergestellt. Die Einführung der Schutzgruppe erfolgte nach einer eigenen Methode^[69] in organischen Lösungsmitteln.



Abb. II.2-24: Einführen der Bz-Schutzgruppe und Herstellung des Natriumsalzes.

Das Triethylammoniumsalz von **10** wird durch einen Ionentauscher schließlich in das Natriumsalz überführt, welches in der Sulfonsäureaktivierung zum Einsatz kommt.

2.3.2 Versuche zur Sulfonsäureaktivierung

Das Natriumsalz wurde in Anwesenheit von Kronenether in Aceton mit dem Cyanurchlorid umgesetzt. Anschließend wurde das Rohprodukt in Dichlormethan aufgenommen und mit einer Auswahl von Aminen versetzt.





Nach einer wässrigen Aufarbeitung wurde jedoch ausschließlich die ungesättigte Verbindung **54** isoliert (**Abb. II.2-25**).



Abb. II.2-26: Mögliche Reaktionswege zu 54.

Dieser experimentelle Befund lässt sich auf unterschiedliche Weise interpretieren: Aus der Peptidsynthese ist bekannt, dass Acylschutzgruppen mit Säurechloriden unter Cyclisierung zum Oxazol reagieren. Prinzipiell sollte dies auch bei Sulfonsäurechloriden geschehen können (**Abb. II.2-26, Pfad A**), das resultierende Oxathiazol **55** könnte durch Eliminierung und anschließender Abspaltung von SO₂ zu dem gefundenen Enamid **54** reagieren. Auch die direkte Eliminierung eines Chlorids der schwefligen Säure ist denkbar (**Abb. II.2-26, Pfad B**). Doch auch nach einer Bildung des Sulfonsäureamids **56** könnte es zu einer Eliminierung kommen, entweder direkt durch Basen-induzierte H-Eliminierung, oder über das Imin mit anschließender Enamin-Bildung (**Abb. II.2-26, Pfad C und D**). Da die Anwesenheit des Amins in jedem Fall basische Reaktionsbedingungen verursacht, wäre es schwierig, diese Reaktion zu verhindern.

Um die Ursache für die Bildung von **54** zu finden wurde zunächst versucht, das Sulfonsäurechlorid **51** zu isolieren. Nach der wässrigen Aufarbeitung wird jedoch auch hier ausschließlich das Eliminierungsprodukt erhalten (**Abb. II.2-27**). Dies schließt natürlich Bildung und Zerfall eines Sulfonamids **56** in den obigen Versuchen nicht aus, es verlangt jedoch nach einer Eliminierungsreaktion wie in Pfad A oder B. Es wurde darauf verzichtet, das Sulfonsäurechlorid ohne eine wässrige Aufarbeitung zu isolieren, da die nachfolgenden Produkte auf seine Anwesenheit schließen lassen.



Abb. II.2-27: Sulfonaktivierung in Abwesenheit von Aminen.

Um die unerwünschten Neben- und Folgereaktionen auszuschließen, wurde versucht, auf das Sulfonsäurefluorid auszuweichen. Säureflouride kommen in der Peptidsynthese zum Einsatz. Von dieser weniger reaktiven Spezies wurde erwartet, die intramolekulare Cyclisierung verhindert wird. Unter identischen dass Reaktionsbedingungen führte der Einsatz von Cyanurfluorid jedoch nicht zu einer Aktivierung der Sulfonsäuregruppe.



Abb. II.2-28: Versuch der Aktivierung mit Cyanurfluorid.

Ebenfalls zur Verhinderung einer Cyclisierung nach Pfad A wurden die Versuche mit der *N*-Cbz-geschützten Pyrrolidin-2-sulfonsäure wiederholt. Allerdings konnten hier keine Sulfonsäureamide isoliert werden, und auch die Bildung eines eindeutigen Eliminierungsprodukts konnte nicht festgestellt werden (**Abb. II.2-29**). Die Reaktion konnte jedoch wegen der Verfügbarkeit von **26a** nur in kleinem Maßstab durchgeführt werden.



Abb. II.2-29: Umsetzung von Pyrrolidin-2-sulfonsäure 26a mit Cyanurfluorid.

Angesichts dieser Schwierigkeiten, und da die Stabilität der gewünschten Sulfonsäurederivate **52** und **53** zweifelhaft ist, wurde die Route der Sulfonsäureaktivierung zugunsten erfolgsversprechenderer Methoden aufgegeben.

2.4 Versuche zur Funktionalisierung durch Peptidsynthese

Als weitere Möglichkeit, ein chirales Auxiliar in *N*-Position einzufügen wurden einige Versuche unternommen, die Pyrrolidin-2-sulfonsäure **1** mit *N*-geschütztem Alanin zu kuppeln.

Hinweise auf das Produkt **57** wurden jedoch nur im Massenspektrum gefunden. Insbesondere die Wahl geeigneter Kupplungsreagenzien sowie die Isolierung des Produkts scheinen ein hohes Maß an Optimierung zu erfordern.



Abb. II.2-30: Versuch zur Aminosäurekupplung von 1 mit Cbz-Alanin.

3 Alternative Synthesewege

3.1 Synthese über Sulfurylchlorid

Als eine weitere Möglichkeit, zu den Sulfonsäureamiden und -estern der Aminosulfonsäuren zu gelangen wurde versucht, diese Verbindungen um die Sulfonsäuregruppe herum aufzubauen. Dazu sollte ein Überschuss an Sulfurylchlorid zuerst mit einem reaktiven Metallorganyl **57** substituiert werden, anschließend könnte das resultierende Sulfonsäurechlorid **58** mit einem Stickstoff-Nukleophil abgefangen werden. Ein Vorteil dieser Vorgehensweise besteht darin, dass durch die Methodik von HOPPE^[219] und BEAK^{[220], [221]} enantiomerenreine Organolithiumverbindungen **57** zur Verfügung stehen, etwa durch die Deprotonierung von Pyrrolidin mit Spartein als chiralem Auxiliar^a.



Abb. II.3-1: Geplanter Syntheseweg mit Sulfurylchlorid.

Die Reaktion von Metallorganylen mit Sulfurylchlorid ist grundsätzlich bekannt, aber wenig erforscht^[177]. Ein Problem bei der Verwendung von Sulfurylchlorid als Reagenz liegt in der hohen Reaktivität und der schwierigen Reinigung des Reagenz. Unter Spuren von Feuchtigkeit bilden sich H₂SO₄ und HSO₃Cl, welche durch Reaktion mit dem Metallorganyl die Ausbeute verringern.

Daher wurde als zunächst eine Testreaktion ausgewählt, um die Vorbereitung der Reagenzien und die Sulfurylierung zu optimieren.





3.1.1 Optimierung der Testreaktion

Ausgewählt um die Trocknung des Sulfurylchlorids zu optimieren wurde die Reaktion mit Phenyllithium mit anschließendem Abfangen des Sulfonsäurechlorids als Sulfonamid **59**.



Abb. II.3-2: Testreaktion für die Aminosulfurierung.

3.1.1.1 Trocknung der Reagenzien

Sulfurylchlorid wurde vor jeder Anwendung durch Destillation bei Normaldruck unter Argon gereinigt. Dies beseitigt Reste von Wasser und Säuren jedoch nur ungenügend. Eine Möglichkeit, beide Störungen zu beseitigen besteht in der Verwendung von Molsieb. Dieses bindet nicht nur Wasser, sondern kann auch protoniert werden und somit Säuren abfangen. Andererseits werden in Anwesenheit von Molsieb Zerfallsreaktionen gefördert.

	Vorbehandlung des SO ₂ Cl ₂	Ausbeute 59 ^a
1	frisch destilliert	56 %
2	destilliert, dann bei -30 °C unter Argon gelagert für 7 d	45 %
3	über MS 4Å gelagert, dann frisch destilliert	56 %
4	getrocknet über MS 4Å, 12 h, r.t.	54 %
5	in Et₂O, getrocknet über MS 4Å, 12 h, r.t.	63 %

Tab. II.3-1: Vorbehandlung von Sulfurylchlorid.

^a bestimmt durch HPLC, Durchführung s. Teil III.

Die in **Tab. II.3-1** angeführten Ergebnisse zeigen, dass nach der Destillation noch Säure- oder Wasserreste vorhanden sind, so dass sich auch eine unter Schutzgas gelagerte Probe sich im Laufe der Zeit weiter zersetzt (**Tab. II.3-1, 2**). Die vorherige Lagerung über Molsieb kann dies nicht verhindern. Bewährt hat sich hingegen, das frisch destillierte Sulfurylchlorid in etherischer Lösung mit Molsieb zu trockenen (**Tab. II.3-1, 5**). Eine längere Exposition gegenüber Molsieb erscheint jedoch nicht förderlich, da sich die Lösung im Laufe mehrerer Tage sichtbar verfärbt.

3.1.1.2 Variation der Metallorganyle

Da sich die Ausbeute durch Trocknung des Sulfurylchlorids nicht weiter erhöhen lies, wurde mit einer Reihe von weiteren metallorganischen Verbindungen versucht, besser geeignete Edukte zu identifizieren.

	R ¹ -M	$ \begin{array}{c c} & O & O \\ & CI & S & CI \\ \hline & Et_2O & DCM \\ & -20 & C & 0 & C \\ & 5 & min \\ \end{array} $	R^1 N R^2 R^2	
	R^1 -M =	$R^2 =$	Produkt	Ausbeute
1	PhLi	ⁿ Pr	59	63 %
2	PhLi	PhCH(CH ₃)	60	52 %
3	PhLi	Ala(OMe)	61	27 %
4	nBuLi	Bn	62	46 %
5	PhMgBr	ⁿ Pr	59	23 %
6	Ph ₂ CuLi	ⁿ Pr	59	11 %
7	Ph₂Zn	ⁿ Pr	59	-

Tab. II.:	3-2: Varia	tion der	Edukte.

Die in **Tabelle II.3-2** zusammengefassten Ergebnisse zeigen, dass auch andere Metallorganyle grundsätzlich geeignet sind. Allerdings konnte die Reaktivität der Lithiumorganyle nicht unter den hier untersuchten Bedingungen übertroffen werden.

3.1.2 Versuche mit cyclischen Edukten

Anschließend wurde versucht, die erfolgreiche Aminosulfonierungsreaktion auf das Pyrrolidin zu übertragen und zu den Amiden der Pyrrolidin-2-sulfonsäure zu gelangen.



Abb. II.3-3: Versuche zur Aminosulfurierung von geschützten Pyrrolidinen.

Wider Erwarten gelang es in keinem der untersuchten Fälle, das Sulfonamid der Pyrrolidin-2-Sulfonsäure zu isolieren.

Schließlich wurde noch eine weitere Variante erprobt, mit dem kommerziell erhältlichen Sulfamoylchlorid **65**. Da die Chlorid-Funktion erwartungsgemäß rascher mit einem Carbanion reagiert, wurde erwartet dass das Sulfonsäureamid **66** in einem Schritt gebildet würde.



Abb. II.3-4: Umsetzung von Lithiumorganylen mit 65.

Da jedoch auch diese Reaktionsfolge nicht zu der Isolierung von Produkt führte, stellte sich die Frage ob das erwartete Produkt **66** stabil ist. Aus diesem Grund wurde die Reaktion mit Phenyllithium durchgeführt, da hier ein stabiles Produkt erwartet würde. Doch auch diese Umsetzung gelang nicht unter den erprobten Bedingungen (**Abb. II.3-5**).



Abb. II.3-5: Umsetzung von 65 mit Phenyllithium.

3.1.3 Versuche mit SO₃-Komplexen

Als weitere Variante der Sulfonierung von Carbanionen gibt es die Reaktion mit dem SO₃-Trimethylamin-Komplex. Dieser Syntheseweg ist bekannt für einige aromatische sowie acyclische Lithiumorganyle^[222].

Doch auch auf diese Weise konnte keine Aminosulfonsäure isoliert werden.



Abb. II.3-6: Versuch der Sulfonierung nach SMITH^[222].

Da alle Versuche, durch lithiierte Pyrrolidine zu Aminosulfonsäuren zu gelangen gescheitert sind, ist zu vermuten, dass die resultierenden Sulfonamide selbst nicht stabil genug sind, um isoliert zu werden. Aus diesem Grund wurde die Syntheseroute über Sulfurylchlorid aufgegeben.

3.2 Synthese-Route über Thioamide

Schwefelorganische Verbindungen zeichnen sich durch gute Oxidierbarkeit und Reduzierbarkeit aus. Daher war zu untersuchen, ob die Reduktion eines Imins **67** geeignet ist, zu Aminosulfonsäuren zu gelangen. Dies eröffnete die Möglichkeit, durch asymmetrische Hydrierungsmethoden Aminosulfonsäuren enantiomerenrein herzustellen.



Abb. II.3-7: Mögliche Synthese von Aminosulfonsäuren durch Oxidation und Reduktion von Thioketonen.

Zuvor war zu klären, ob die Imine **67** aus Thioamiden zugänglich sind. Zwar sind zahlreiche Verbindungen der Form **67a** bekannt, allerdings immer nur in Nachbarschaft eines weiteren Heteroatoms und meist für cyclische aromatische Verbindungen.



Abb. II.3.8: Sulfonsäure-Derivate aus Thioketonen.

Um zu untersuchen ob diese Aminosäuren bei nicht-aromatischen Resten stabil und isolierbar sind, wurde eine Reihe von Thioamiden synthetisiert.

3.2.1 Synthese der Thioamide

Mit den Thioamiden **68**, **69**, **70** und **71** stehen sowohl aromatische als auch aliphatische Edukte zur Verfügung, ebenso wie cyclische und acyclische. Auch der Aufbau diastereomerer Aminosulfonsäuren wäre aus **69** und **71** denkbar.



Abb. II.3-9: Auswahl von Thioketonen als Edukte.

Thioamide sind direkt zugänglich aus Aldehyden mit Schwefel und Aminen über die WILLGERODT-KINDLER-Reaktion^{[223], [224]}, oder aus den entsprechenden Carbonsäureamiden durch Reaktion mit Phosphorpentachlorid und Base^{[225], [226]} oder durch Erhitzen mit LAWESSONS Reagenz **72**^[227]. Diese Methode wurde hier aufgrund ihrer einfachen Anwendbarkeit gewählt.



Abb. II.3-10: LAWESSONS Reagenz.

Die Umsetzung erfolgt mit nur einem halben Equivalent an **72**. Die Lösungsmittelfreie Umsetzung unter Mikrowelleneinstrahlung^[228] führte jedoch nicht zu Thioamiden. Die Verbindungen **68** und **70** konnten hingegen durch die Sulfurierung der kommerziell erhältlichen Vorläufer **73** und **74** in Lösung gewonnen werden.



Abb. II.3-11: Synthese von Thioamiden aus kommerziell erhältlichen Edukten

Die beiden enantiomerenreinen Thioamide **69** und **71** wurden in kurzen Sequenzen synthetisiert. Das Amid **75** wurde unter SCHOTTEN-BAUMANN-Bedingungen in guter Ausbeute erhalten.



Abb. II.3-12: Synthese von Thioketon 69 in zwei Stufen.

Der Vorläufer der Verbindung **71**, das bicylische Lactam **76** wurde durch eine BECKMANN-Umlagerung aus Campher gewonnen^a, die anschließende Sulfurierung gelang hierbei nur in moderater Ausbeute.



Abb. II.3-13: Synthese von Thioketon 71 in zwei Stufen.

3.2.2 Oxidation zur Iminosulfonsäure

Um von diesen Thioamiden zu den aromatischen Sulfonsäurederivaten **67** zu gelangen, können eine Vielzahl von Oxidationsmitteln eingesetzt werden, wie zum Beispiel N₂O₄^[229], Ozon^[230], H₂O₂^[231], Peressigsäure, KMnO₄^[232] oder NaOCl^[233]. Die Thioamide **68** bis **71** wurden mit verschiedenen Oxidationsmitteln versetzt. Kein identifizierbares Produkt wurde bei der Oxidation mit KMnO₄ erhalten. Auch das Einleiten von elementarem Chlor, sowie *in situ* aus Ca(OCl)₂ freigesetztes Chlor in saurer Lösung ergab nicht die gewünschten Verbindungen.

^a Für eine ausführlichere Darstellung der Möglichkeiten, Lactame und Amine aus Campher zu gewinnen, s. Abschnitt II.6.1

Schließlich konnte mit Wasserstoffperoxid in wässriger Kaliumcarbonat-Lösung das Thioamid **70** oxidiert werden. Die Oxidation der acylischen Verbindungen gelang dagegen nicht.



Abb. II.3-14: Oxidation von 70 mit Wasserstoffperoxid.

3.2.3 Versuche zur Reduktion

Anschließend wurde versucht, die Verbindung **77** wieder zu reduzieren. Bei der qualitativen Untersuchung in deuterierten Lösungsmitteln konnte weder bei der Zugabe von Natriumborhydrid, noch nach der Behandlung mit Wasserstoff in Anwesenheit von Palladium im ¹H-NMR Signale der Aminosulfonsäure **1** gefunden werden. Bei der ersten Umsetzung ist zu befürchten, dass Borhydrid-Anionen die Eliminierung von HSO₃ begünstigen, und dass anschließend die Reduktion zum Pyrrolidin erfolgt. Die Anwesenheit der Sulfonsäure könnte zudem eine Vergifung von Palladium-Katalysatoren verursachen.



Abb. II.3-15: Versuche zur Reduktion von 77.

Möglicherweise könnten andere Reduktionsmittel die Transformation in **Abb. II.3-16** bewirken, der Zugang zu chiralen Aminosulfonsäuren durch enantioselektive Hydrierungsmethoden scheint jedoch versperrt. Auch aufgrund der Tatsache, dass Reaktion auf das Pyrrolidin beschränkt ist, wurde dieser Weg nicht weiter verfolgt.

4 Ausweichen auf alternative Strukturen

4.1 Piperidin-Aminosulfonsäuren

Neben der Pyrrolidin-2-sulfonsäure **1** wurden auch Piperidin-analoge Verbindungen untersucht. Die unterschiedliche Stabilität equatorialer und axialer Sulfonsäuregruppen bietet einen potentiellen Zugang zur selektiven Bildung von Aminosulfonsäuren. Zunächst wurden anhand von Piperidin sowie der beiden Dimethyl-substituierten Derivate **78** und **79** die allgemeinen Eigenschaften 6-gliedriger cyclischer α -Aminosulfonsäuren untersucht.



Abb. II.4-1: Piperidine als Edukte.

Für die Synthese der Aminosulfonsäuren wurde eine analoge Sequenz wie zur Herstellung der Pyrrolidin-2-sulfonsäure **1** gewählt, bestehend aus *N*-Chlorierung, Eliminierung anschließender Sulfonierung.

4.1.1 Unsubstituiertes Piperidin

Im Falle des Piperidins konnte die entsprechende Aminosulfonsäure **82** nicht isoliert werden.



Abb. II.4-2: Versuch zur Herstellung der Piperidin-2-sulfonsäure.

Die Ursache ist möglicherweise in den besonderen Eigenschaften des cyclischen Imins **81** zu suchen. Wie sein 5-gliedriges Analogon **3** neigt auch **81** zur Trimerisierung^[234] (**Abb.4-3**).



Abb. II.4-3: Reversible Trimerisierung von 3^[234].

Während jedoch die Trimerisierung von **3** die Reaktivität nicht beeinflusst, resultiert die Trimerisierung von **81** in einer Umlagerung der Doppelbindung und schließlich in der Bildung des stabileren Trimers **83**, vermutlich durch den in **Abb II.4-4** dargestellten Mechanismus^{[235], [236]}.



Abb. II.4-4: Vermutete Bildung des stabilen Trimers 83 aus 81.

Es ist davon Auszugehen, dass die Substitution am Piperidin-Ring bei den beiden Dimethylpiperidinen **78** und **79** die Trimerisierung verhindert oder zumindest verlangsamt, da dadurch die Annäherung und Koordination der Monomere erschwert wird.

4.1.2 Dimethylpiperidin

4.1.2.1 Darstellung der Aminosulfonsäuren

Die symmetrischen *cis*-Dimethylpiperidine sind prochiral. Sowohl das 2,6-Dimethylpiperidin **78** als auch das 3,5-Dimethylpiperidin **79** sind kommerziell in gutem Isomerenüberschuss erhältlich.



Abb. II.4-5: Aminosulfonsäure 86 aus 3,5-Dimethylpiperidin.

Auch die Darstellung der Aminosulfonsäuren **86** und **89** erfolgte nach der bewährten Sequenz aus *N*-Chlorierung, Eliminierung und anschließender Sulfonierung durch gasförmiges SO₂ in Lösung. Die Ausbeuten sind deutlich schlechter als bei der Synthese von Pyrrolidin-2-Sulfonsäure **1**, allerdings wurden die Reaktionen nicht erneut optimiert.



Abb. II.4-6: Aminosulfonsäure aus 2,6-Dimethylpiperidin.

4.1.2.2 Eigenschaften der Dimethylpiperidinsulfonsäuren

Die beiden Aminosulfonsäuren **86** und **89** wurden als kristalline Feststoffe erhalten, wie die Pyrrolidin-2-sulfonsäure **1** sind sie sowohl in Wasser als auch in DMSO löslich. Die NMR-spektroskopische Untersuchung von **86** ermöglichte die Unter-

scheidung zweier Diastereomere. Die beiden Spinsysteme wurden den Isomeren **86a** und **86b** zugeordnet, wie in **Abb. II.4-7** gezeigt. Das energetisch günstigere Isomer liegt dabei etwa in 6-fachem Überschuss vor.



Abb. II.4-7: Diastereomerenverhältnis geschätzt aus dem NMR-Spektrum

Damit wurde zum ersten Mal ein bevorzugtes Isomer gefunden, dessen Konformation in diesem Fall durch den Aminosäurerest vorgegeben wird.

Im Falle der 2,6-Dimethylpiperidin-2-sulfonsäure (**89**) lassen sich, bedingt durch die Abwesenheit eines α-Protons, die Isomere auch im 600 MHz-NMR-Spektrum nur unvollkommen zuordnen. Somit konnte auch keine Aussage über eine Bevorzugung des Isomers **89a** oder **89b** gemacht werden.



Abb. II.4-8: Konformere der 2,6-Dimethylpiperidin-2-sulfonsäure.

4.1.3 Katalyse mit Piperidin-2-sulfonsäuren

Abschließend wurde geprüft, ob die Piperidin-2-sulfonsäuren **86** und **89** ebenfalls über katalytische Aktivität verfügen. Die in **Tab II.4-1** zusammengefassten Ergebnisse zeigen, dass die quartäre Aminosulfonsäure **89** die Aldolreaktion nicht zu katalysieren vermag. Dies liegt vermutlich an der relativ starken Abschirmung des reaktiven Zentrums durch die beiden Methylgruppen.

Eine geringe Aktivität in der Katalyse der Aldolreaktion zeigt dagegen die Aminosulfonsäure **86**.



Tab. II.4-1: Katalyse mit Piperidin-2-sulfonsäuren.

Auch für Aminocarbonsäuren ist bekannt, dass die katalytische Aktivität der Piperidin-2-carbonsäure hinter der des Prolins deutlich zurück steht. Dennoch rechtfertigen die oben genannten Ergebnisse die weitere Untersuchung von Piperidin-2sulfonsäuren, da hiermit erstmals eine Verbindungsklasse gefunden wurde, bei der aus einem gegebenen Grundgerüst eines von zwei möglichen Diastereomeren bevorzugt gebildet wird.

Ein enantiomerenreiner Vorläufer würde hier die Bildung enantiomeren-angereicherter Aminosulfonsäuren ermöglichen, anhand derer die Induktion von Enantioselektivität in der Katalysereaktion untersucht werden könnte.

Da das asymmetrische trans-3,5-Dimethylpiperidin oder vergleichbare Verbindungen kommerziell nicht enantiomerenrein erhältlich sind, wurden Synthesewege erprobt, um enantiomerenreine Piperidin-Vorläufer zu erhalten.

4.1.4 Versuch asymmetrischer Deprotonierung

Symmetrisch substituierte Piperidin-*N*-chloramine wie **90** sind prochiral. Für eine Differenzierung wie in **Abb. II.4-9** wäre eine enantioselektive Deprotonierung erforderlich.



Abb. II.4-9: Eliminierung von prochiralem Chloraminen.

Enantioselektive Deprotonierungen sind bereits für eine Reihe von Differenzierungen erfolgreich eingesetzt worden. Beispielsweise ist die enantioselektive Enolisierung von prochiralen Cycloketonen beschrieben^{[237], [238]}, ein anderes Beispiel ist die Depro-tonierung prochiraler Epoxide durch HODGSON^{[239], [240]} et al.^a.

^a Beispiele für die Differenzierung durch enantioselektive Deprotonierung



Lithiumorganyl-Spartein-Komplexe wurden für die HCI-Eliminierung nicht in Erwägung gezogen, da in Gegenwart von *N*-Chloraminen Nebenreaktionen, insbesondere durch Halogen-Metall-Austausch zu befürchten wären.

Die Basizität von Amiden erscheint dagegen gut geeignet für eine rasche Eliminierungsreaktion, wenngleich auch hier ein Halogen-Metall-Austausch nicht vollkommen ausgeschlossen ist.

Neben einem symmetrisch substituierten Piperidin **92** wurde auch eine Reihe von chiralen sekundären Aminen synthetisiert.

4.1.4.1 Synthese des Piperidins

Ausgewählt wurde das Piperidin **92**. Der Benzhydrylgruppe ist ausreichend groß, um als Konformationsanker zu fungieren, das heißt eine von zwei möglichen Konformationen des Piperidins zu erzwingen. Die aus dem Piperidin **92** abgeleitete Aminosulfonsäure **93** sollte also, bei Bevorzugung einer equatorialen Sulfonsäuregruppe, ausschließlich in der in **Abb. II.4-10** gezeigten Konformation vorliegen. Zudem ist das Piperidin **92** einfach und in guter Ausbeute aus dem kommerziell erhältlichen Aminoalkohol **94** herzustellen.



Abb. II.4-10: Erwartete Konformation der Piperidin-2-sulfonsäure 93.

Die saure Eliminierung mit Schwefelsäure liefert die ungesättigte Verbindung **95**, die durch Palladium-katalysierte Hydrierung in das gewünschte Benzhydrylpiperidin **92** überführt wird. Beide Umsetzungen lassen sich in sehr guter Ausbeute durchführen.



Abb. II.4-11: Synthese des Vorläufers 92.

4.1.4.2 Herstellung der Amine

Neben den beiden bereits in der Racematspaltung in Teil II.2 eingesetzten sekundären Aminen **34** und **35** wurde das aus Campher gewonnene Amin **96** hergestellt.



Abb. II.4-12: Chirale Amine.

Anstelle einer direkten reduktiven Aminierung von Campher mit Benzylamin^{[241], [242]} wurde die in **Abb. II.4-13** gezeigte Route verwendet. Die Reduktion des Campheroxims **97** mit Natriumborhydrid in Anwesenheit von Nickelchlorid erzeugt in hoher Selektivität das Amin **98**. Reste des Exo-Isomers wurden nach der reduktiven Aminierung zu **96** durch Säulenchromatographie abgetrennt.





4.1.4.3 Versuche zur enantioselektiven Eliminierung

Die chiralen Amine wurden durch Deprotonierung mit *n*-Butyllithium in ihre Amide überführt. Das *N*-Chloramin **99** wurde durch die Reaktion des Piperidins **92** mit Natriumhypochlorid gewonnen. Unter einer Reihe von unterschiedlichen Reaktionsbedingungen wurden die Lösungen der Lithiumamide mit der von **99** vereinigt. Nach erfolgter Eliminierungsreaktion wurden die Lösungen von **100** mit Salzsäure extrahiert und anschließend über Kieselgel filtiert, um sämtliche Rückstände der chiralen Amine zu entfernen. Die Abwesenheit der Amine wurde im NMR-Spektrum überprüft. Das Imin **100** wurde qualitativ auf optische Aktivität untersucht.



Abb. II.4-14: Qualitative Untersuchung der Eliminierungsreaktion

Unter den hierbei angewandten Reaktionsbedingungen konnte kein Enantiomerenüberschuss festgestellt werden. Im NMR-Spektrum ist zu erkennen, dass das Imin **100** in hohem Maße zu Polymerisations- oder Zerfallsreaktionen neigt. Allerdings ist dies nicht geeignet, den negativen Befund zu erklären, da auch die Polymere von enantiomerenangereichertem **100** optisch aktiv sein sollten.

Grundsätzlich sollte die enantioselektive Eliminierung möglich sein, auch wenn diese Methodik bislang noch nicht auf dieses Gebiet angewandt wurde. Die Reaktion erfordert jedoch noch eine aufwendige Suche nach den optimalen Bedingungen. Daher wurde der Fokus verlagert auf andere Möglichkeiten, chirale cyclische Imine zu erzeugen.

4.2 Aminosulfonsäuren auf offenkettigen chiralen Aldehyden

Die einfachste Weise, ein weiteres Stereozentrum in eine α -Aminosulfonsäure zu integrieren besteht in der Verwendung chiraler Aldehyde.

Die für diese Untersuchung ausgewählten Aldehyde verfügen beide über ein Stereozentrum in direkter Nachbarschaft zur Aldehydfunktion und damit in β -Position der Aminosulfonsäuren.



Abb. II.4-15: Chirale Aldehyde

In vorhergehenden Untersuchungen wurden bereits der chirale Aldehyde **101** mit Ammoniak in die primäre Aminosulfonsäure **103** überführt^[69].



Abb. II.4-16: Diasteromere Aminosulfonsäure.

Diese Strategie hatte gewichtige Nachteile: die spektroskopische Unterscheidung der Diastereomere ist relativ schwierig, zudem ist keine Präferenz der relativen Konformation zu erwarten, da sich der sterische Anspruch von primärem Amin und Sulfonsäuregruppe kaum merklich unterscheiden dürften.

In der vorliegenden Studie sollten daher die Aminosulfonsäuren des Benzylamins gebildet werden. Dies entspricht auch den Anforderungen an einen effektiven Organokatalysator, da in Abschnitt II.1.2.4 bereits gezeigt werden konnte dass Aminosulfonsäuren mit sekundärer Aminfunktion eine weitaus höhere Aktivität aufweisen solche mit primärer Aminfunktion.

4.2.1 Synthese der Aldehyde

Beide Aldehyde lassen sich aus kommerziellen Vorläufern aus dem *chiral pool* in wenigen Stufen problemlos herstellen. Der Aldehyd **101** wird durch Diolspaltung aus dem Diacetonid **104** des Mannitols gewonnen.



Das Stereozentrum von Aldehyd **102** stammt aus der Milchsäure. Der kommerziell erhältliche Milchsäureethylester wird in einem säurekatalysierten Verfahren benzyliert. Dies verhindert eine Racemisierung, wie sie beispielsweise bei der Veretherung durch Natriumhydrid und Benzylbromid auftreten kann. Die Reduktion des Esters **105** zum Alkohol **106** und die anschließende Oxidation zum Aldehyd ist eine weniger störungsanfällig Sequenz als die Reduktion von **105** zum Aldehyd mit DIBAL. Es stellte sich jedoch heraus, dass die DESS-MARTIN-Oxidation in der letzten Stufe ungeeignet ist. Bessere Resultate werden für die Oxidation mit IBX^[243] berichtet. Da jedoch genug Aldehyd für die folgenden Experimente zur Verfügung stand, wurden keine weiteren Oxidationsmittel untersucht.



Abb. II.4-18: Synthese des Aldehyds 102.
4.2.2 Synthese der Aminosulfonsäuren

Die chiralen Aldehyde **101** und **102** wurden in ethanolischer Lösung mit Benzylamin vereinigt und mit gasförmigem SO₂ behandelt, dieses Verfahren hatte sich zuvor schon bei der Herstellung der Aminosulfonsäure **103** bewährt.



Abb. II.4-19: Aminosulfonierung von 101.

Die beiden Aminosulfonsäuren **107** und **108** konnten als Feststoffe isoliert werden. Eine Optimierung dieser Reaktionen wurde nicht vorgenommen, da ausreichend Substanz für die folgenden Untersuchungen zur Verfügung stand.



Abb. II.4-20: Aminosulfonierung von 102.

Die spektroskopische Zuordnung der Diastereomere gestaltete sich ausgesprochen schwierig. Die Messdaten geben keinen Hinweis darauf, dass eine Konformation stark bevorzugt ist. Im Falle der Aminosulfonsäure **108** ist die vollständige Zuordnung aller Signale auch im 600 MHz NMR-Spektrum nicht eindeutig möglich.

Dennoch wurden beide Verbindungen auf ihre katalytische Aktivität untersucht, da auch das Vorhandensein katalytischer Wirkung als Hinweis auf den Aminosulfonsäurecharakter der Verbindungen **107** und **108** gewertet werden kann.

4.2.3 Versuche zur Katalyse

Die in **Tab. II.4-2** zusammengefassten Ergebnisse zeigen, dass die katalytische Aktivität der Aminosulfonsäure **107** recht hoch ist. Die isolierten Ausbeuten sind mit denen der Pyrrolidin-2-sulfonsäure **1** vergleichbar. Auch mit dieser Substanz steht jedoch kein Katalysator für nicht-wässrige Systeme zur Verfügung (**Tab. II.4-2, 1**), und eine Enantioselektivität in der Aldolreaktion ist in den hier untersuchten Reaktionen nicht zu beobachten.

Im Gegensatz dazu zeigte die Aminosulfonsäure **108** nahezu keine katalytische Aktivität.



	Lösungsmittel	Katalysator	Zeit	Umsatz	Ausbeute	ee
1	DMSO	107	72 h	0 %	-	-
2	PBS	107	72 h	95 %	-	-
3	PBS/DMSO 1 :1	107	72 h	99 %	-	-
4	PBS	107	72 h	-	57 %	0 %
5	PBS/DMSO 1 :1	107	72 h	-	80 %	1 %
6	DMSO	108	72 h	0 %	-	-
7	PBS	108	72 h	15 %	n. b.	n. b.
8	PBS/DMSO 1 :1	108	72 h	21 %	n. b.	n. b.

Tab. II.4-2: Katalyse mit aromatischen Aminosulfonsäuren.

4.3 Aromatische Aminosulfonsäuren

Als eine weitere Möglichkeit, chirale Reste in eine Aminosulfonsäure zu inkorporieren wurde erwägt, aromatische Aminosulfonsäuren der Form **109** oder **110** einzusetzen. An jede der Restgruppen der in **Abb. II.3-21** abgebildeten Aminosulfonsäuren könnte relativ einfach ein Stereozentrum eingebaut werden.



Abb. II.4-21: Aromatische Aminosulfonsäuren.

Diese Gruppe aromatischer Verbindungen fällt zwar in den Bereich der β - bzw. γ -Aminosulfonsäuren, sie sollten hier jedoch untersucht werden, da sie ebenfalls durch Reaktion mit Sulfurylchlorid hergestellt werden könnten, ein Syntheseweg der für die Synthese von Sulfonamiden (Abschnitt II.3.1) bereits erprobt wurde.

Ein Dianion **111** sollte mit Sulfurylchlorid zu dem cyclischen Sulfonamid **112** reagieren, welches sich durch die Behandlung mit Base zu der Aminosulfonsäure **109** hydrolysieren lassen sollte. Ein solches Dianion **111** könnte entweder durch *ortho*-Lithiierung eines Benzylamins gewonnen werden, oder durch einen Halogen-Metall-Austausch an einem Brombenzol.



Abb. II.4-22: Syntheseplanung für aromatische γ-Aminosulfonsäuren.

Ortholithiierungen sind gut erforscht. Die Ortholithiierung von Benzylaminen mit einem *N*-Alkylrest ist sollte erfahrungsgemäß^{[244], [245], [246]} mit zwei Equivalenten *n*-Butyl-lithium problemlos ablaufen. Auch ein Beispiel für die erforderliche Hydrolysereaktion konnte in der Literatur gefunden werden^[247].

Cyclische Sulfonamide der Form **114** sind ebenfalls bekannt^[248] und sollten prinzipiell auf gleichem Syntheseweg über ein Dianion **113** erhältlich sein. Auch die basische Hydrolyse zu den aromatischen β -Aminosulfonäuren **110** sollte möglich sein.



Abb. II.4-23: Syntheseplanung für aromatische β -Aminosulfonsäuren.

Die Ortholithiierung von Anilinen wird dagegen aufgrund mangelhafter Koordination als problematisch beschrieben. Daher sollte das Dianion **113** über einen Halogen-Metall-Austausch hergestellt werden.

4.3.1 Synthese der Edukte

Als Vorläufer wurde eine Reihe von Benzylaminen sowie das Anilin **119** hergestellt. Bei Edukten die als chiralen Rest eine Phenylethylamin-Einheit tragen verbietet sich der Syntheseweg über Ortholithiierung, da hier ein weiterer Aromat deprotoniert werden könnte. In diesen Fällen wurden die entsprechenden *ortho*-Brom-Verbindungen synthetisiert. Des Weiteren wurde das geschützte Benzylamin **118** hergestellt, mit dem möglicherweise ein direkter Weg zu der Aminosulfonsäure **109** eröffnet würde.

95



Abb. II.4-24: Edukte für β - und γ -Aminosulfonsäuren.

Die Benzylamine **115** und **116** wurden durch reduktive Aminierung in guter Ausbeute aus kommerziell erhältlichen Aminen hergestellt.



Abb. II.4-25: Darstellung von 115 und 116.

Das *o*-Brombenzylamin **117** wurde durch nukleophile Substitution aus dem kommerziell erhältlichen *o*-Brom-1-bromtolol in guter Ausbeute erhalten. Die anschließende Reaktion mit Boc-Anhydrid liefert das geschützte Benzylamin **118** ebenfalls in sehr guter Ausbeute.



Abb. II.4-26: Darstellung von 117 und 118.

Das Anilin **119** wurde nach einer bekannten Vorschrift^[249] in einer BUCHWALD-HARTWIG-Reaktion hergestellt, auf diese Weise lässt sich die Phenylethyl-Gruppe enantiomerenrein einführen.



Abb. II.4-27: Darstellung von 119.

4.3.2 Versuche zur Sulfonaminierung

Die Deprotonierungsreaktionen wurden nach bekannten Vorschriften durchgeführt^[246]. Bei der Vereinigung der resultierenden Lösungen mit Sulfurylchlorid konnte auch unter Kühlung eine rasche Reaktion festgestellt werden, allerdings resultierten sämtliche Versuche in einer vollständigen Zersetzung der Edukte.

Es ist insbesondere erstaunlich, dass nach der Reaktion der einfachen Benzylamine **115** und **116** im NMR-Spektrum der Produktfraktionen auch die Signale der charakteristischen Benzyl- beziehungsweise der Phenylethylprotonen nicht mehr detektiert werden konnten.



Abb. II.4-28: Umsetzung von Dianionen mit Sulfurylchlorid.

Offensichtlich verhindert hier die hohe Reaktivität des Sulfurylchlorids den erwarteten Ablauf der Reaktion, so dass nur eine vollständige Zersetzung der Edukte zu beobachten ist.

4.3.3 Aromatische Aminosulfonäure durch reduktive Aminierung

Grundsätzlich sind die cylischen Amine **112** und **114** auf anderem Wege erhältlich, dies würde jedoch über den Rahmen dieser Arbeit hinausgehen.

Um dennoch zu einer Probe einer aromatischen Aminosulfonsäure zu gelangen wurde daher schließlich die wenig störungsanfällige Methode der direkten reduktiven Aminierung gewählt. Aus der kommerziell erhältlichen Aminosulfonsäure **120** konnte so in guter Ausbeute die aromatische Aminosulfonsäure **121** hergestellt werden. Die entsprechende Sulfonsäure des Benzylamins ist nicht kommerziell erhältlich.



Abb. II.4-29: Darstellung von 121 durch reduktive Aminierung.

4.3.4 Katalyse-Versuche

Anhand der Verbindung **121** konnte zumindest die katalytische Aktivität der aromatischen β-Aminosulfonsäuren untersucht werden. Die in **Tab II.4-3** zusammengefassten Ergebnisse zeigen, dass die aromatische Aminosulfonsäure **121** über keine katalytische Aktivität verfügt. Dies ist vermutlich auf die geringe Basizität von Anilinen zurückzuführen.

Weitere Untersuchungen auf dem Gebiet der aromatischen Aminosulfonsäuren als Organokatalysatoren wären damit auf Verbindungen der Form **109** beschränkt.



Tab. II.4-3: Katalyse mit der aromatischen Aminosulfonsäure 121.

Angesichts der synthethischen Schwierigkeiten mit Piperidin-Derivaten, der geringen Enantioselektivität offenkettiger Katalysatoren sowie der mangelnden Aktivität der anilinischen β-Aminosulfonsäuren wurde der Fokus zurück auf das Feld der Pyrrolidin-Grundgerüste verlagert.

5 Pyrrolidin-basierte Aminosulfonsäuren

5.1 Grundgerüst aus Aminosäuren

Zunächst wurde versucht, das Stereozentrum einer natürlichen Aminosäure für den Aufbau eines enantiomerenreinen Imins **122** einzusetzen.



Abb. II.5-1: Verwendung eines Aminosäure-Stereozentrums.

Retrosynthetisch empfiehlt es sich, das Imin im letzten Schritt zu bilden, in einer intramolekularen Kondensationsreaktion.

Zum Erreichen eines 5-Ringes muss ein C₂-Fragment eingebaut werden, was eine vorherige Funktionsgruppenumwandlung an der Carbonsäure erforderlich macht (**Abb. II.5-2**). Die Aminfunktion muss bis zum Ende der Sequenz geschützt sein. Als Aminosäure mit sterisch anspruchsvollem Rest wurde Valin gewählt. Die Dimethylfunktion bei Verbindung **122a** ermöglicht die Einführung des C₂-Fragments über das einfacher handhabbare Enamin **123**.



Abb. II.5-2: Retrosynthese für das Imin 122.

5.1.1 Synthese von chiralem Imin

Als Schutzgruppe für die Aminfunktion wurde das *tert*-Butylcarbamat gewählt. Sie wurde eingefügt, nachdem in einem ersten Schritt das Valin zum Aminoalkohol **124**

reduziert wurde. Beide Umsetzungen sind Standardreaktionen, die in guter Ausbeute durchführbar sind.



Abb. II.5-3: Synthese von Alkohol 125 durch Reduktion und Schützung.

Als besonders geeignete Abgangsgruppe wurde das Iodid gewählt. Die Umwandlung eines Alkohols in sein entsprechendes Iodid ist zwar eine zuverlässige Reaktion, die Aufarbeitung wurde jedoch durch die Anwesenheit von Triphenylphosphinoxid beeinträchtigt und gelang nur in schlechter Ausbeute.



Abb. II.5-4: Funktionsgruppenumwandlung zum lodid 126.

Es gelang danach nicht, den Aldehyd **127** aus der Reaktion des Iodids **126** mit dem Enamin **123** zu erhalten.



Abb. II.5-4: Umsetzung mit Enamin.

Auch die Route über das Tosylat **128** als alternative Abgangsgruppe führte nicht zu der gewünschten Umsetzung zu dem Aldehyd **127** (**Abb. II.5-5** und **6**).



Abb. II.5-5: Tosylierung des Alkohols 125.



Abb. II.5-6: Umsetzung mit Enamin.

In Anbetracht der Tatsache, dass der in Abb. II.5-2 Syntheseweg nicht zu dem Intermediat 127 führte, würde die Möglichkeit bleiben, die Umsetzung durch eine umgekehrte Polarität des Aminosäurefragments zu erreichen. Die Umwandlung in ein Nukleophil würde durch die Öffnung eines Epoxids und anschließende Oxidation zum Aldehyd ermöglichen. Allerdings birgt dieser Reaktionsweg eigene Schwierigkeiten; die Reaktivität eines GRIGNARD-Reagenz 129 ist nicht mehr kompatibel mit der praktischen (da säurelabilen) Boc-Schutzgruppe. Zudem ist eine Reaktion über das toxische und gasförmige Oxiran wenig attraktiv.



 $R = H, CH_3$

Abb. II.5-7: Alternative Retrosynthese für Imin 122.

Aus diesen Gründen wurde der Reaktionsweg über eine Eliminierung von Prolin-Derivaten vorgezogen.

5.2 Chirale Imine aus Prolin-Derivaten

Der Grundgedanke dieses Reaktionsweges liegt darin, die Carbonsäuregruppe des Prolins in eine sterisch anspruchsvolle, jedoch unreaktive Restgruppe umzuwandeln. (**Abb. II.5-8**). Der sterische Anspruch dieser Gruppe würde zudem bewirken, dass das korrespondierende *N*-Chloramin mit Hilfe einer voluminösen Base bevorzugt das kinetische Eliminierungsprodukt **122** bildet, welches sich in eine diastereomer vorliegende Aminosulfonsäure umwandeln ließe.



Abb. II.5-8: Retrosynthese für chirales Imin 122 aus Prolin.

5.2.1 Silyl-geschützte Prolinole

Die einfachste Methode, die Carbonsäuregruppe in eine unreaktive und voluminöse Restgruppe umzuwandeln besteht in der Reduktion zu Prolinol **131** und der anschließenden Schützung mit einer Siliylschutzgruppe. Die *tert*-Butyldiphenylsilylschutzgruppe wurde gewählt, da sie neben ihrer großen sterischen Abschirmung auch über ein hohes Maß an Säurestabilität verfügt.

Die Reduktion und die Schützung sind wenig störungsanfällige Umsetzungen, die in guter Ausbeute durchgeführt werden konnten.



Allerdings gelang es anschließend nicht, das Amin **131** in das *N*-Chloramin **132** zu überführen, weder mit dem bewährten Chlorierungsmittel NCS, noch mit dem

reaktiveren Natriumhypochlorid. In allen Fällen wurde nur das unveränderte Amin gefunden.



Abb. II.5-10: Umsetzung von 131 mit Haloniumquellen.

Offensichtlich bewirkt die TBDPS-Schutzgruppe hier eine zu große Abschirmung der Aminfunktion.

5.2.2 Diphenylprolinol

Eine andere Möglichkeit, die Carbonsäuregruppe in eine Restgruppe umzuwandeln ist die Bildung des Diphenylprolinols (**133**). Die beiden Phenylreste bilden ebenfalls eine starke sterische Abschirmung, insgesamt sind sie jedoch sehr starr mit dem Pyrrolidin-Grundköper verbunden, so dass die Aminfunktion anders als bei Verbindung **131** von einer Seite zugänglich sein sollte.

Hierfür wird das Prolin verestert, anschließend wird der Ester **134** zweifach mit Phenylmagnesiumbromid substituiert. Die GRIGNARD-Reaktion gelang hier nur in moderater Ausbeute, sie wurde jedoch nicht optimiert, da ausreichend Substanz für die folgenden Stufen zur Verfügung stand.



Abb. II.5-11: Synthese von Diphenylprolinol (133) aus Prolin.

Die Umwandlung in ein chirales Imin durch *N*-Chlorierung und anschließende selektive Eliminierung des *N*-Chloramins **135** verlief problemlos (**Abb. II.5-12**).



Abb. II.5-12: Synthese von chiralem Imin aus 133.

Das chirale Imin **136** konnte mit gasförmigem SO₂ in ethanolischer Lösung sulfoniert werden; die Aminosulfonsäure **137** wurde hierbei als Diastereomerengemisch in guter Gesamtausbeute erhalten.



20 % gesamt über 3 Stufen

Abb. II.5-13: Darstellung der Aminosulfonsäure 137.



Abb. II.5-14 Doppelter Signalsatz im ¹³C-NMR-Spektrum der Aminosulfonsäure 137.

Die Zuordnung der Diastereomere ist im ¹H-NMR-Spektrum gut möglich: das energetisch günstigere Konformer **137a** ist gekennzeichnet durch eine Fernkopplung der prominenten Wasserstoffatome in α - und δ -Position (**Abb. II.5-15, Ii.**). Bei dem Minderisomer **137b** ist zu vermuten dass die *envelope*-Struktur durch die axiale Stellung der Sulfonsäuregruppe verzerrt wird.



Abb. II.5-15: Diastereomere der Aminosulfonsäure 137.

Die NMR-spektroskopische Untersuchung zeigt jedoch auch, dass die Aminosulfonsäure **137** relativ instabil ist: bereits nach 24 Stunden in DMSO gelöst, beginnt eine Überlagerung der Signale durch unterschiedliche Zerfallsprodukte.

Offensichtlich bewirken auch bei der Aminosulfonsäure **137**, wie zuvor bei der 3,5-Dimethylpiperidin-2-Sulfonsäure (**86**), die anderen Substituenten im Ring eine bevorzugte Konfiguration am α -Stereozentrum. Auch wenn die Verbindung **137** aufgrund ihrer Instabilität in Lösung nicht als Katalysator geeignet ist, scheint doch die Synthese über einen chiralen 5-Ring mit großen Substituenten ein vielversprechender Syntheseweg, der daher weiterverfolgt wurde.

5.3 Aminosulfonsäuregerüst aus Weinsäure

Als Alternative zur enantioselektiven Eliminierung an prochiralen cyclischen *N*-Chloraminen (Abschnitt II.4.1.4) oder zur regioselektiven Deprotonierung chiraler *N*-Chloramine (Abschnitt II.5.2) bietet sich die Möglichkeit der Eliminierung an C_2 -symmetrischen *N*-Chloraminen **138**, um zu enantiomerenreinen Iminen **139** zu gelangen.



Abb. II.5-16: Eliminierung an C₂-symmetrischen *N*-Chlor-Pyrrolidinen.

Ein solcher C₂-symmetrischer Aminvorläufer **140** ist in einer einfachen Synthesesequenz aus Weinsäure zugänglich. Als Schutzgruppe für das Diol wurde der voluminöse *tert*-Butyldimethylsilylether gewählt.



R = SiR₃, Alkyl, COR

Abb. II.5-17: Retrosynthese von 140 aus Weinsäure.

5.3.1 Synthese des C₂-symmetrischen Amins

Die Bildung des Weinsäure-Imids **141** erfolgte in einer direkten Kondensation. Die Verwendung von Benzylamin ermöglicht die Synthese bei hoher Temperatur ohne vorherige Aktivierung der Carbonsäure. Zugleich bildet das Benzyl eine leicht zu entfernende Schutzgruppe, so dass die anschließende Schützung der Alkohol-funktion nicht beeinträchtigt wird.



Abb. II.5-18: Cyclisierung zum Imid 141.

In einem ersten Versuch wurden auf der Stufe des Imids die Hydroxygruppen als TBDMS-Ether geschützt, um nach der anschließenden LAH-Reduktion zum Amin die Isolierung des Produkts zu erleichtern.



Abb. II.5-19: Schützung durch TBDMS.

Die Reduktion des silylgeschützten Imids **142** führt jedoch nicht zu dem erwarteten Amin **143**, sondern zu einer gleichzeitigen Entschützung zum Amin **144** (**Abb. II.5-20**). Die Entschützung tritt auf, obwohl die *tert*-Butyldimethylsilylschutzgruppe unter üblichen Bedingungen stabil ist gegenüber einer LAH-Reduktion^[250]. Offensichtlich trat dadurch ein nachteiliger Effekt auf, dass die Alkohlfunktionen als 1,2-Diol vorliegen. Vermutlich durch Koordination mit dem Aluminium-Reagenz kann es in so einem Fall zurr Abspaltung der TBDMS-Gruppe kommen^[251].



Abb. II.5-20: LAH-Reduktion unter gleichzeitiger Entschützung.

Daher wurde im Folgenden die Reihenfolge der Schützung und der Reduktion umgekehrt, zuerst wurde also das ungeschützte Imid **141** in guter Ausbeute zum *N*-Benzylpyrrolidin **144** reduziert.



Abb. II.5-21: LAH-Reduktion des Imids 141.

Anschließend wurden die Diolfunktion TBDMS-geschützt und die Benzylgruppe unter Wasserstoff in Anwesenheit von Palladium auf Kohle entfernt. Beide Umsetzungen gelangen in sehr guter Ausbeute (**Abb. II.5-22**).





5.3.2 Synthese und Eigenschaften der Aminosulfonsäure

Zunächst wurde das als Hydrochlorid erhaltene Amin 145 freigesetzt. Die N-Chlorierung und die anschließende Eliminierungsreaktion sind literaturbekannte^[252] Umsetzungen, die problemlos in guter Ausbeute durchführbar sind.





Das Imin 147 wurde in ethanolischer Lösung mit gasförmigem SO₂ behandelt. Bei der Zugabe von Wasser fällt sofort die wasserunlösliche Aminosulfonsäure 148 als Diastereomerengemisch aus.



Abb. II.5-24: Sulfonierung zur Aminosulfonsäure 148.

Die beiden Diastereomere 148a und 148b lassen sich im hochauflösenden NMR-Spektrum leicht unterscheiden. Das energetisch günstigere Isomer 148a zeichnet sich durch eine Fernkopplung des α -Protons zu dem gegenüberliegenden Proton aus. Die Abstoßung zwischen der großen Schutzgruppe und der Sulfonsäuregruppe in dem energetisch ungünstigeren Isomer 148b vermutlich für eine Verzerrung des 5-Ringes (Abb. II.5-25, re.).



Bei der Bestimmung der Diastereomere im NMR-Spektrum fiel schließlich auf, dass das Verhältnis 148a und 148b zueinander nicht konstant ist. Vielmehr war am Folgetag eine Abnahme der Signale von 148b zugunsten von 148a zu beobachten. Diese Umwandlung setzte sich im Verlauf mehrerer Tage fort (Abb. II.5-27). Unter einer nur moderaten Erwärmung auf 60 ℃ konnte die Transformation bereits nach 20 Minuten beobachtet werden.



R = TBDMS

Abb. II.5-26: Bildung von Isomer 148a im Gleichgewicht.

In Abb. II.5-28 wurden die normierten Konzentrationen der Isomere aufgetragen. Offensichtlich werden 148a und 148b nahezu in gleichem Verhältnis gebildet. Im Laufe von mehreren Tagen stellt sich ein Verhältnis von ungefähr 4:1 ein.



Abb. II.5-27: Wandlung des 1H-NMR-Spektrums über drei Tage.

Mit der Aminosulfonsäure **148** steht also ein System zur Verfügung, das klar beweist, dass die α -Aminosulfonsäuren in einem ständigen Gleichgewicht mit ihrem Edukten stehen.



Abb. II.5-28: Zeitabhängige Konzentration der Isomere bei 298 K.

Dieser Befund erklärt das Scheitern sämtlicher Versuche zur Racematspaltung; selbst wenn die Fällung eines diastereomeren Salzes gelänge, so würde die Aminosulfonsäure in Lösung rasch wieder racemisieren. Auch der Erfolg einer Racematspaltung durch Funktionalisierung der Sulfonsäuregruppe ist zumindest in Frage gestellt. Da die Katalyse von organischen Reaktionen unbedingt eine ungeschützte Aminfunktion erfordert, ist es zudem aussichtslos, geschützte Aminosulfonsäuren in ihre Enantiomere zu spalten und anschließend zu entschützen.

Dagegen zeigt die Aminosulfonsäure **148**, dass ein α -Stereozentrum dort aufgebaut werden kann, wo ein Diastereomer aus geometrischen Gründen gegenüber einem anderen energetisch stark bevorzugt ist.

5.3.3 Weitere Schutzgruppen

Um eine weitere Testsubstanz zur Verfügung zu haben, wurde das Diol **144** ebenfalls mit einer Pivaloyl-Schutzgruppe versehen. Die geschützte Verbindung **149** ist leicht zugänglich, auch die Debenzylierung zu **150** verläuft problemlos.



Abb. II.5-29: Darstellung von 150.

Dagegen gelang es nicht, das Amin **150** durch *N*-Chlorierung, gefolgt von Eliminierung und Sulfonierung in die entsprechende Aminosulfonsäure **151** zu überführen.



Abb. II.5-30: Versuche zur Eliminierung und Sulfoninierung von 150.

5.3.4 Versuche zur Katalyse

Unglücklicherweise zeigte die Aminosulfonsäure **148** nur eine sehr geringe katalytische Aktivität. Vermutlich verhindert die völlige Unlöslichkeit in Wasser, bedingt durch die großen unpolaren Schutzgruppen, eine Umsetzung in wässriger Pufferlösung. Doch auch in organischer Lösung bewirkt **148** keine Reaktion. Lediglich in einem Gemisch aus Pufferlösung und DMSO wurde eine Umsetzung beobachtet.



Tab. II.5-1: Versuche zur Katalyse mit Aminosulfonsäure 148.

In diesem Lösungsmittelsystem kann zudem kein nennenswerter Enantiomerenüberschuss erzielt werden. Zum Vergleich wurde die Reaktion unter gleichen Bedingungen mit dem Vorläufer der Aminosulfonsäure, dem chiralen Amin **145** wiederholt. Die verwandte Struktur ist der Aminosulfonsäure sowohl an Aktivität, als auch an Enantioselektivität überlegen.

6 Aminosulfonsäuren mit rigidem Grundgerüst

Mit den Weinsäure-Derivaten aus dem vorhergehenden Abschnitt wurden die Möglichkeiten eines substituierten chiralen 5-Rings weitgehend ausgeschöpft.

Aufgrund der Erkenntnis dass sich eine bestimmte Konformation einer Aminosulfonsäure durch die Geometrie des Gerüsts erzwingen lässt, wurde eine Reihe weiterer potentieller Edukte betrachtet. Das Ziel bestand daran, Imine zu finden, die bei der Sulfononierung zu deutlich unterschiedlichen Stellungen der Sulfonsäuregruppe führen.

6.1 Bicyclische Aminosulfonsäure aus Campher

Campher ist ein Bicyclus aus dem *chiral pool*. Vorteilhaft ist, dass die bicylische Struktur eine sehr starre Geometrie vorgibt. Es gibt verschiedene Möglichkeiten, Campher zu einem Amin zu funktionalisieren, einige davon sind in **Abb. II.6-1** dargestellt.



Abb. II.6-1: Chirale Amine aus Campher

Die einfache reduktive Aminierung, beispielsweise des Oxims **97** führt unter teilweise hoher Selektivität zu den exocyclischen Aminen **98** oder **98a**. Dies wurde bei der Synthese der chiralen Amidbasen in Abschnitt II.4.1 angewandt.

Als Grundgerüst für eine Aminosulfonsäure erscheint jedoch ein cyclisches Amin vorteilhafter, zum einen weil so eine stärkere Wirkung auf die Konformation erwartet werden kann, zum anderen weil cyclische Amine in der Organokatalyse oftmals überlegen sind.

6.1.1 Synthese eines Azabicylooctans aus Campher

Von Campheroxim **97** ist bekannt, dass eine BECKMANN-Umlagerung zu den Lactamen **76** oder **76a** nicht erfolgt. Ältere Literatur^[253] erwähnt die direkte Reduktion zu dem Amin **152** (**Abb. II.6-1**), dies ist jedoch stark von den Reaktionsbedingungen abhängig und **152** tritt dabei stets nur als Nebenprodukt auf. Tatsächlich ist die Umlagerung mit Hydroxylaminsulfonat die einzig bekannte Route zu dem Amid **76**. Diese Reaktion kam bereits zum Einsatz in Abschnitt II.3.2.



Abb. II.6-2: BECKMANN-artige Umlagerung zu Lactam 76.

Da dieser Reaktionsweg unpraktisch ist und nur wenig Ausbeute liefert, wurde eine andere Strategie über die Camphersäure gewählt.

Die Camphersäure ist eine Dicarbonsäure wie die Weinsäure, daher wurde zunächst versucht, das Imid **153** ebenfalls durch eine direkte Kondensation herzustellen wie das Imid der Weinsäure **141** (Abschnitt II.5.3).



Abb. II.6-3: Bildung des Imids 153.

Die direkte Kondensation wie in **Abb. II.6-3** gezeigt hatte jedoch nicht den gewünschten Erfolg, das Imid **153** konnte nur in sehr geringer Ausbeute isoliert werden. Offensichtlich ist die Cyclisierung schwieriger zu erreichen als die der Weinsäure.

Stattdessen wurde ein Weg über mehrere einfache Stufen gewählt: Zuerst wurde das Anydrid der Camphersäure **154** gebildet. Nach einer leichten Verbesserung bekannter Vorschriften^{[254], [255]} konnte **154** in sehr guter Ausbeute erhalten werden.



Abb. II.6-4: Synthese des Camphersäureanydrids.

Das Anhydrid wurde geöffnet zum einfachen Benzylamid der Camphersäure, welches als Isomerengemisch **155** in sehr guter Ausbeute erhalten wurde. Die schwieriger zu erreichende zweite Kondensation zum Imid **156** wurde nach einer Vorschrift von BELL^[256] über die intermediäre Bildung eines gemischen Anhydrids mit Essigsäurechlorid durchgeführt.



Abb. II.6-5: Kondensation zum Imid 156 in zwei Stufen.

Die anschließende Reduktion des Imids mit Lithiumaluminiumhydrid verläuft ohne Probleme, ebenso wie die Debenzylierung unter Wasserstoff in Anwesenheit eines Palladiumkatalysators (**Abb. II.6.6**).



Abb. II.6-6: Reduktion und Debenzylierung von 156.

6.1.2 Versuche zur Elimierungsreaktion

Das Amin **152** wurde aus seinem Hydrochlorid freigesetzt und *N*-chloriert. Aus dem *N*-Chloramin **157** können durch HCI-Eliminierung die Imine **158a** und **158b** gebildet werden. Es wurde untersucht, ob durch die Wahl einer geeigneten Base das kinetische Produkt **158b** bevorzugt gebildet wird.



Abb. II.6-7: N-Chlorierung und HCI-Eliminerung.

Dafür wurde **157** unter verschiedenen Bedingungen mit einer Auswahl an sterisch anspruchsvollen Basen umgesetzt. Die Untersuchung ergab jedoch, wie in Tab. II.6-1 ersichtlich, nur geringe oder keine Präferenz des gewünschten Isomers.

Base	Reaktionsbedingungen	Selektivität 158a: 158b ^a
DBU	DCM, 0 <i>°</i> C	1 :1
DBU	Et₂O, -20 ℃	1 :1
LiTMP	Et₂O, -78 ℃ - r.t.	1 :1.2
LiNCy ₂	Et₂O, -78 ℃ - r.t.	1 :1.2

Tab. II.6-1: HCI-Eliminierung mit unterschiedlichen Basen.

Möglicherweise erfordert die Eliminierungsreaktion in **Abb. II.6-7** eine aufwendige Optimierung der Reaktionsbedingungen. Falls der Einfluss der Methylgruppe nicht ausreichend ist, könnte auch die Verwendung chiraler Lithium-Basen eventuell die gewünschte Selektivität bewirken.

Dieser Weg wurde jedoch nicht weiter verfolgt, da sich herausstellte, dass sich das Isomerengemisch aus **158a** und **158b** nicht unter den bewährten Bedingungen der Sulfonierung in ihre Aminosulfonsäuren **159a** oder **159b** überführen lässt.



Abb. II.6-8: Versuche zur Sulfonierung von 158.

^a Geschätzt anhand der Integralverhältnisse der Imin-H-Signale aus dem ¹H-NMR-Spektrum.

Möglicherweise liegt das Gleichgewicht auf der Seite der Edukte, es ist nicht vorherzusagen, ob die Aminosulfonsäuren unter geeigneten Bedingungen gebildet würden. Da jedoch bereits bei der Bildung des Eduktes Schwierigkeiten auftreten, wurde die Synthese dieser Gruppe von Aminosulfonsäuren nicht weiter verfolgt.

6.2 Amine mit Norbornan-Grundgerüst

Das Problem der unselektiven Eliminierung besteht nicht für Amine der Form **160** oder **161**, da bei **161** nur an einer Position eliminiert werden kann, und da auch für **160** eine Doppelbindung unter Beteiligung des Brückenkopfatoms nicht zu erwarten ist. Zudem sollten die beiden Möglichkeiten, auf die ein Imin **162** sulfoniert werden kann zu stark unterschiedlichen Sulfonsäure-Positionen führen (**Abb. II.6-9, re.**). Beide Amine sind bekannt. Sie, beziehungsweise ihre korrespondierenden Lactame finden beispielsweise als chirale Auxiliare für asymmetrische DIELS-ALDER-Reaktionen^[257] oder WITTIG-Reaktionen^[258] Verwendung. Sie können in mehreren Stufen aus Camphersäure hergestellt werden. Die bekannten Synthesen gehen auf sehr alte Verfahren und Untersuchungen von NOYES zurück^{[259], [260]} und sind generell aufwendig^[261]. Daher wurde in der vorliegenden Arbeit versucht, einen praktischeren Syntheseweg zu finden.



Abb. II.6-9: Amine mit Norbornan-Grundgerüst.

6.2.1 Syntheseplan

Der Schlüssel zu einer Synthese von **160** oder **161** aus Camphersäure besteht in der Differenzierung der beiden sterisch unterschiedlich zugänglichen Säuregruppen. Dies geschieht üblicherweise durch selektive Veresterung. Hier soll dieser Schritt durch die Ringöffnung des Camphersäureanhydrids **154** erfolgen (**Abb. II.9-10**). Dabei ist eine Bevorzugung des Esters **163** zu erwarten. Im Prinzip ist eine chromatographische Trennung der Isomere bereits hier möglich, ebenso wie auf jeder anderen Stufe der Synthese. Soll dieses Verfahren jedoch genutzt werden, um **160** und **161** parallel herzustellen, empfiehlt sich eine Trennung erst zu Ende der Sequenz vorzunehmen.

Es folgt die Umwandlung der Säuregruppe in ihr Amid. Dieses ist der Ausgangspunkt für eine HOFFMANN-artige Umlagerung, die auch in diesem Syntheseplan erforderlich ist, um ein Stickstoff-Atom in der gewünschten Position zu installieren.



Abb. II.6-10: Syntheseplan für die Amine 160 und 161.

Ausgehend von den Acylaminen **167** und **168** bestehen verschiedene Möglichkeiten, um zu den zugehörigen Lactamen **169** beziehungsweise **170** zu gelangen, welche sich schließlich durch Reduktion in die Amine **160** und **161** überführen lassen.

6.2.2 Synthese der Lactam-Vorstufen

Schon früh wurde festgestellt, dass Camphersäureanhydrid **154** von Nukleophilen nur sehr langsam angegriffen wird^{[262], [263]}. Dies wurde hier ausgenutzt; indem die Ringöffnung zu den Estern **163** und **164** unter milderen Bedingungen durchgeführt wurde als sonst üblich^[264] konnte eine hohe Selektivität erreicht werden.



Abb. II.6-11: Öffnung des Camphersäureanhydrids.

Eine noch höhere Selektivität könnte unter Umständen erreicht werden durch ein Absenken der Reaktionstemperatur, wobei wesentlich längere Reaktionszeiten in Kauf genommen werden müssten. Auch die Verwendung von Alkoholaten mit größerer Restgruppe sollte geeignet sein, die selektive Bildung von **163** zu begünstigen. Wird dagegen mit dem Ziel einer parallelen Synthese ein höherer Anteil an **164** gewünscht, sollte es möglich sein, durch höhere Temperatur und großen Basenüberschuss zu nahezu equimolaren Mischungen beider Isomere zu gelangen. Auch die Isomerisierung durch Umesterung bei hoher Temperatur sollte die Produktverteilung verändern. Die anschließende Umwandlung der Säuren in ihre jeweiligen Amide erfolgte in sehr guter Ausbeute über die Bildung des Säurechlorides, welches gleich anschließend mit Ammoniak versetzt wurde.



Abb. II.6-12: Bildung der primären Amide 165 und 166.

Die HOFFMANN-artige Umlagerung der primären Amide in die Acylamine **167** und **168** durch Bleitetraacetat ist eine bekannte Umsetzung^{[265], [266]}. Auch diese Reaktion

verlief in guter Ausbeute. Die Verwendung anderer Lösungsmittel als Essigsäure sollte als Umlagerungsprodukt die Formylamine bilden.



Abb. II.6-13: Umlagerung mit Bleitetraacetat.

Es stellte sich heraus, dass das Produktgemisch aus **167** und **168** durch einfache Säulenchromatographie über Kieselgel mit Ethylacetat problemlos trennbar ist. Das Hauptisomer **167** wird deutlich schneller eluiert.

Die Cyclisierung des Minderisomers **168** zu dem Lactam **169** ist eine bewährte Reaktion^[261], die in guter Ausbeute verlief.



Abb. II.6-14: Cyclisierung von 168 mit LiBH₄.

Bei der analogen Reaktion des Isomers **167** mit Lithiumborhydrid konnte dagegen nur wenig Lactam **170** isoliert werden. Hauptsächlich wurde eine Reduktion zum Alkohol **171** festgestellt.



Abb. II.6-15: Cylisierung von 167 mit LiBH₄.

Dieser Befund kann durch die Rolle des Lithiumborhydrids im vermuteten Reaktionsmechanismus der Cyclisierung von **168** erklärt werden (**Abb. II.6-16**)^[261]; der Cyclisierung muss eine Deprotonierung des *N*-Acyls vorausgehen. Erst in einem zweiten Schritt erfolgt dann die Reduktion der Acylgruppe, welche unter wässriger Aufarbeitung vollständig entfernt wird.



Abb. II.6-16: Vermuteter Mechanismus der Cyclisierung.

Es ist zu vermuten, dass dagegen bei dem Isomer **167** der Angriff der Base auf das *N*-Acyl durch die Methylgruppe behindert wird (**Abb. II.6.17, re.**). Dadurch würde die Reduktion der Estergruppe bevorzugt ablaufen.



Abb. II.6-17: Unterschiedliche Reaktion von 167 und 168 mit LiBH₄.

Um diese Schwierigkeit zu umgehen wurde versucht, das Isomer **167** zu der Aminosäure **172** zu entschützen. Die Entfernung einer Acyl-Gruppe erfordert stets
drastische Bedingungen. Im Falle des sterisch stark abgeschirmten Amids gelang die Hydrolyse mit Hydroxid jedoch nicht, weder in organischen, noch in wässriger Lösung (**Abb. II.6-18**).



Abb. II.6-18: Versuche zur Hydrolyse von 167.

Erfolgreich war dagegen die Entschützung Mit MEERWEIN-Salz über eine Methylierung des Acyl-Kohlenstoffs. Diese Methode wurde für die Synthese von Zuckern entwickelt und spaltet selektiv Carbonsäureamide^[267]. Das Intermediat **173** wird dabei als Tetraflouroborat isoliert. Die Reaktionsbedingungen für die anschließende Hydrolyse wurden so gewählt, dass dabei der Ester ebenfalls gespalten wird.



Abb. II.6-19: Entschützung und Esterhydrolyse von 167.

In einer Testreaktion konnte keine Cyclisierung zum Lactam **170** durch DCC erreicht werden, allerdings stand nicht ausreichend Aminosäure **172** zu Verfügung, um diesen Reaktionsweg hinreichend zu untersuchen. Doch bereits der vorhergehende

Entschützungsschritt macht diese Synthese des Lactams **170** kostenintensiv und wenig attraktiv.

Das Vorhaben, eine bequeme Synthese für die beiden Lactame **169** und **170** zu finden, muss als gescheitert angesehen werden. In Anbetracht der Resultate ergibt sich jedoch ein optimierter Reaktionsweg für das Lactam **169**, ausgehend von dem Camphersäureanhydrid **154**.



Abb. II.6-20: Verbesserter Syntheseweg für Lactam 169.

Öffnungen von Camphersäureanhydrid mit Aminen sind bekannt^[255]. Die Öffnung des Anhydrids würde hier unter milden Bedingungen mit Ammoniak erfolgen, um die gute Selektivität des ersten Schrittes auszunutzen, so dass nach anschließender Veresterung das primäre Amid **166** in großem Überschuss erhalten würde. Die folgenden beiden Umsetzungen würden durchgeführt wie oben bereits beschrieben. Auf diesem Wege könnte **169** mit einer Gesamtausbeute von 45 bis 48 % gewonnen werden, je nachdem ob für eine optimierte Anhydrid-Öffnung die gleiche Selektivität unterstellt würde wie in **Abb. II.6-11**, oder eine geringfügig höhere.

Berücksichtigte man für die Umlagerung und die LiBH₄-Reduktion die optimierten Ausbeuten die in der Literatur beschrieben sind^[261], wäre sogar eine Gesamtausbeute von 51 bis 54 % erreichbar, unter Verwendung kostengünstigerer Reagenzien.

6.2.3 Versuche zur Sulfonierung

Zunächst wurde versucht, das Lactam **169** zum bicylischen Amin **160** zu reduzieren. Die Reduktion durch Lithiumaluminiumhydrid führte jedoch nicht zum Erfolg. Auch die Reduktion mit Diboran im Reaktionsautoklaven, ein Verfahren das oft zur Reduktion von Amiden eingesetzt wird^{[268], [269], [270]}, führte nicht zur Reduktion von **169**. in beiden Fällen wurde das Edukt unverändert zurückgewonnen.



Abb. II.6-21: Versuche zur Reduktion von 169.

Schließlich wurde die Reduktion von **169** mit Lithiumaluminiumhydrid durch eine Erhöhung der Reaktionstemperatur erreicht, dafür wurde statt THF das wesentlich höher siedende Anisol als Lösungsmittel verwendet.



Abb. II.6-22: LAH-Reduktion in Anisol.

Anschließend wurde versucht, das so erhaltene bicyclische Amin **160** in ihre entsprechende Aminosulfonsäure **174** zu überführen. Es gelang jedoch nicht, durch die bewährte Reaktionsfolge von *N*-Chlorierung, Eliminierung und Sulfonierung auf diese Weise **174** auszufällen.

II - Theoretischer Teil



Abb. II.6-23: Versuche zur Sulfonierung von 160.

Möglicherweise liegt im Falle dieses System das Gleichgewicht auf der Seite der Edukte, auch die sterische Hinderung durch die Methylgruppen könnte hier die Reaktion verhindern.

Angesichts des Versagens Campher-basierter bicyclischer Grundgerüste wurde das Augenmerk auf chirale Cyclohexylreste verlagert.

II - Theoretischer Teil

7 Aminosulfonsäuren aus chiralen Cyclohexanen

Eine starke Auswirkung auf die Konfiguration einer Aminosulfonsäure wurde auch erwartet von Cyclohexylaminen. Geeignete Testsubstanzen sind die beiden Amine **31** und **175**, die jeweils enantiomerenrein kommerziell erhältlich sind.



Abb. II.7-1: Chirale Cyclohexylamine.

Bei beiden Verbindungen ist die Sesselkonformation des Cyclohexylrings durch zwei große Substitutenten in 1,2-trans-Position vollkommen festgelegt. Daraus resultieren starke räumliche Restriktionen, die auf das α-Stereozentrum einer Aminosulfonsäure **176** wirken: der Cyclohexylring selbst übt eine abstoßende Wirkung aus durch axiale Wasserstoffatome (**Abb. II.6-2, Ii.**), zum anderen bewirkt der große Substituent in direkter Nachbarschaft die starke Abschirmung eines Halbraumes.



Abb. II.7-2: Mögliche räumliche Anordnung der Aminosulfonsäure 176.

7.1 Synthese der Aminosulfonsäuren

Als Aminosäure-Restgruppe wurde Phenyl gewählt, es wurde also eine von Benzaldehyd abgeleitete Aminosulfonsäure gebildet. Benzaldehyd bildet mit beiden Aminen gut isolierbare Imine.



Abb. II.7-4: Synthese von Aminosulfonsäure 176.

Beide Imine wurden in guter Ausbeute erhalten. Im Falle des Diimins **178** wurden etwas drastischere Bedingungen gewählt, um das Gleichgewicht zum Kondensationsprodukt zu verschieben wurde das bei der Reaktion gebildete Wasser zusammen mit dem Lösungsmittel abdestilliert.



Abb. II.7-5: Synthese von Aminosulfonsäure 179.

In beiden Fällen gelang durch Einleiten von gasförmigem SO₂ die Isolierung der entsprechenden Aminosulfonsäuren in guter Ausbeute.

Die spektroskopische Untersuchung der resultierenden Verbindungen ist dagegen ausgesprochen schwierig. Auch in hoher Auflösung lässt sich aus dem NMR-Spektrum von **176** nicht erkennen, ob eine bevorzugte Konfiguration bezüglich des α -Stereozentrums vorliegt.

II - Theoretischer Teil

Im Falle der Aminosulfonsäure **179** konnte keine eindeutige Zuordnung aller NMR-Signale gemacht werden. Die Zuordnung wird dadurch erschwert, dass die Verbindung selbst als ein Diastereomerengemisch vorliegen muss, welches in Lösung nicht nur im Gleichgewicht steht mit den bekannten Edukten **175** und **178**, sondern auch mit den gemischt funktionalisierten Diaminen (**Abb. II.7-6 u.**)



Abb. II.7-6: Aminosulfonsäure 179 und mögliche Spezies im Bildungsgleichgewicht.

Daher wurde in den folgenden Experimenten auch versucht, über die katalytische Aktivität Indizien für die Bildung einer neuen Spezies **179** zu finden.

7.2 Katalyse-Versuche

Die beiden aus der Sulfonierung erhaltenen Substanzen **176** und **179** zeigten in der katalysierten Aldoreaktion unterschiedliche Aktivität (**Tab. II.7-1**): Die Umsetzung in Anwesenheit von **176** verläuft schleppend, dafür kann sogar in wässrigem Medium ein Enantiomerenüberschuss erzielt werden.

Im Fall von **179** ist dagegen eine höhere Reaktivität zu beobachten. Als erste der hier betrachteten Aminosulfonsäuren zeigt **179** auch in organischer Lösung katalytische Aktivität. Erwartungsgemäß ist die Enantioselektivität hier höher. In wässriger Lösung ist diese Selektivität kaum noch zu betrachten, sie liegt weit hinter der von **176** zurück.



Tab. II.7-1: Aminosulfonsäuren 176 und 179 als Katalysatoren.

Auf diesen Ergebnissen aufbauend wurde versucht, die Identität der Aminosulfonsäuren **167** und **179** weiter zu erhärten. Dafür wurden die katalysierten Reaktionen





II - Theoretischer Teil

unter identischen Bedingungen wiederholt mit Salzen **180** und **181** als Katalysator. Diese wurden erhalten aus der Vereinigung des Bisulfit-Addukts von Benzaldehyd mit den Aminen **31** und **175** (**Abb. II.7-6**).

O ₂ N ²	O H +	Kat (35 – 10 Lös 20 %vol	alysator mol-%) mol-% SDS sungsmittel	O ₂ N	OH O 6
	Lösungsmittel	Katalysator	Zeit	Ausbeute	ee
1	PBS/DMSO 1: 1	176	96 h	55 %	12 %
2	PBS/DMSO 1: 1	180	96 h	39 %	2 %
3	DMSO	179	96 h	31 %	31 %
4	DMSO	181	96 h	22 %	20 %
5	DMSO	175	96 h	22 %	9 %

Tab. II.7-2: Katalyse-Versuche mit den Salzen 180 und 181.

Die in **Tab. II.7-2** zusammengefassten Ergebnisse zeigen, dass die Gemische aus den mutmaßlichen Zerfallsprodukten von **176** und **179** eine deutlich geringere Aktivität zeigen. Auch die Enantioselektivität wird stark reduziert. Offensichtlich sind in den Einträgen **1** und **3** (**Tab. II.7-2**) neue Spezies katalytisch aktiv, dabei handelt es sich vermutlich um die postulierten Aminosulfonsäuren. Besonders deutlich wird die Wirkung der Aminosulfonsäure im Vergleich mit der Reaktion in Eintrag **5**: Auch das Cyclohexyldiamin zeigt katalytische Aktivität, in der Reaktionsmischung in der sich jedoch auch im Gleichgewicht keine Aminosulfonsäure **179** bilden kann fällt die Enantioselektivität noch weiter zurück hinter der in Eintrag **3**.

Offensichtlich erfordert der Nachweis der Aminosulfonsäuren **176** und **179** noch weitere Experimente, dennoch konnte hier gezeigt werden, dass beide Strukturen existent und katalytisch aktiv sind. Die Ergebnisse hinsichtlich der Enantioselektivität zeigen, dass **176** und **179** viel versprechende Leitstrukturen sind für zukünftige Aminosulfonsäure-Katalysatoren.

1 Zusammenfassung

Zunächst konnte gezeigt werden, dass die dem natürlichen Prolin analoge Aminosulfonsäure **1** in der geeignet ist, die Aldolreaktion zwischen p-Nitrobenzaldehyd und einer Reihe von Ketonen in wässrigen Lösungsmittelgemischen zu katalysieren.



Tab. III.1-1: Ausbeuten verschiedener katalysierter Aldolreaktionen.

Ferner erwies sich die Pyrrolidin-2-sulfonsäure als Katalysator den primären und sekundären offenkettigen Aminosulfonsäuren ebenso überlegen wie der Piperidin-2-sulfonsäure.



Abb. III.1-1: Auf katalytische Aktivität untersuchte Aminosulfonsäuren.

Anschließend wurde versucht, enantiomerenangereicherte Pyrrolidin-2-aminosulfonsäure zu erhalten. Da dieses Ziel jedoch weder durch fraktionierte Kristallisation diastereomerer Salze, noch durch die gezielte Synthese mit einem chiralem Auxiliar, noch durch alternative Synthesemethoden erreicht wurde, wurde stattdessen versucht, durch die Sulfonierung enantiomerenreiner Imine Diastereomere zu erhalten.

III - Zusammenfassung und Ausblick

Die dabei hergestellte Aminosulfonsäure **108** zeigte hohe katalytische Aktivität, jedoch keine Enantioselektivität. **107** erwies sich dagegen als katalytisch inaktiv. Beide Aminosulfonsäure-Gemische konnten analytisch nicht vollständig charakterisiert werden. Die Diastereomere von **137** konnten dagegen identifiziert werden, sie sind jedoch in Lösung nicht ausreichend stabil.



Abb. III.1-2: Aminosulfonsäuren enantiomerenreiner Imine.

Mit der Verbindung **148** konnte schließlich in Lösung die Umwandlung eines Diastereomers in das andere nachgewiesen werden (**Abb. III-3**). Damit steht fest, dass die α -Aminosulfonsäuren in Lösung im Gleichgewicht mit ihren Edukten stehen und folglich nur sehr begrenzte konfigurative Stabilität aufweisen können. Andererseits zeigt dieser Befund, dass durch die Wahl geeigneter Grundgerüste eine bevorzugte Konfiguration erzwungen werden kann.



Abb. III.1-3: Gleichgewicht der Isomere von 148 in Lösung.

Daher wurde im Folgenden versucht, die Aminosulfonsäuren mit möglichst rigidem Grundgerüst zu synthetisieren. Als ungeeignete Edukte erwiesen sich vom Campher abgeleitete bicylische Amine. Sehr gute Resultate wurden dagegen erzielt mit den Als geeignete Substanzen für die Katalyse erwiesen sich die von enantiomerenreinen Cylohexylaminen abgeleiteten Aminosulfonsäuren **176** und **179**.



Abb. III.1-4: Aus enantiomerenreinen Cyclohexylaminen gewonnene Aminosulfonsäuren.

Die Aminosulfonsäure **176** zeigte als einzige Testsubstanz eine nennenswerte Enantioslektivität in wässrigen Lösungsmittelsystemen. Mit der Aminosulfonsäure **179** wurde ein erster Vertreter dieser Klasse gefunden, der in organischem Lösungsmittel katalytisch aktiv ist, mit einem Enantiomerenüberschuss von 31 %.



Tab. III.1-2: Organokatalyse mit den diastereomeren Aminosulfonsäuren.

2 Ausblick

Die in **Tab. III.1-2** zusammengefassten Ergebnisse zeigen, dass von chiralen Cyclohexylaminen abgeleitete Aminosulfonsäuren Leitstrukturen für potentielle Organokatalysatoren sind.

Zunächst wäre aus mechanistischer Sicht zu klären, welche Rolle die zweite funktioelle Gruppe bei der asymmetrischen Katalyse spielt. Dafür könnte eine Reihe einseitig substituierter Cyclohexyldiamine in ihre entsprechende Aminosulfonsäure überführt werden, um den Einfluss tertiärer, acylierter oder sterisch sehr anspruchsvoll substituierter Aminfunktionen zu untersuchen (**Abb. III.2-1**).



Abb. III.2-1: Mögliche Aminosulfonsäuren unsymmetrisch substituierter Cyclohexyldiamine.

Eine weitere funktionalisierbare Aminfunktion erlaubt zudem den Einbau anderer chiraler koordinierender Gruppen, beispielsweise von kleinen Aminen oder kurzen Peptidsequenzen - dies wäre ein viel versprechendes Konzept auch für höhere Enantioselektivität in wässrigen Lösungsmittelsystemen.

Auch aromatische Aminosulfonsäuren mit nicht-anilinischer Aminfunktion könnten eine solche Aufgabe erfüllen.

Da festgestellt werden musste, dass Sulfurylchlorid in hohem Maße zu Nebenreaktionen neigt, wäre ein Reaktionsweg über Thionylchlorid mit anschließender Oxidation vorzuziehen.



Abb. III.2-2: Synthese aromatischer Aminosulfonsäuren mit Thionylchlorid.

Ein Vorteil solcher Aminosulfonsäuren liegt darin, dass durch die Wahl geeigneter Substituenten R¹ am aromatischen die Acidität der Sulfonsäure gesteuert werden könnte.

Um weitere enantiomerenreine Edukte für die Sulfonierung zu Aminosulfonsäuren zu erhalten, aber auch weil es sich dabei um ein potentiell nützliches synthetisches Werkzeug handelt, sollte weiter untersucht werden, ob die HCI-Eliminierung an *N*-Chloraminen unter geeigneten Reaktionsbedingungen enantioselektiv durchgeführt werden könnte (**Abb. III.2-3**).



Abb. III.2-3: Eliminierung an prochiralen cyclischen N-Chloraminen.

1 Allgemeines

1.1 Arbeitstechnik

In Versuchen bei denen unter trockenen Bedingungen und Schutzgas gearbeitet wurde kamen ausgeheizte Glasgeräte und getrocknete Lösungsmittel zum Einsatz. Die Apparaturen wurden gefüllt mit Argon. Dazu wurde Argon 4.8 der Firmen Air Liquide (JLU Gießen) und Messer-Griesheim (WWU Münster) verwendet.

1.2 Lösungsmittel

Pentan, Cyclohexan, Dichlormethan, Chloroform, tert-Butylmethylether, Diethylether und Tetrahydrofuran und wurden gereinigt durch einfache Destillation. Alle anderen Lösungsmittel wurden ohne vorherige Reinigung eingesetzt.

Als "trocken", "absolut" oder "wasserfrei" bezeichnete Lösungsmittel wurden über einem geeigneten Trockenmittel unter Rückfluss erhitzt und anschließend unter Schutzgas destilliert^[271]. Folgende Trockenmittel wurden verwendet:

Diethlether	Lithiumaluminiumhydrid
Tetrahydrofuran	Lithiumaluminiumhydrid, Kalium
Dichlormethan	Calciumhydrid
Toluol	Lithiumaluminiumhydrid
DMSO	Molsieb 4Å
DMF	Calciumhydrid
Cyclohexan	Calciumhydrid
Methanol	Magnesium, anschließend Molsieb 4Å

1.3 Chromatographie

Zur säulenchromatographischen Reinigung wurde Kieselgel 60, Korngröße 0.040-0.065 der Firma Merck verwendet. Die Kontrolle der Trennung erfolgte durch Dünnschichtchromatographie unter Verwendung von Kieselgelplatten mit UV-Indikator

IV - Praktischer Teil

(Kieselgel 60 F_{254}) der Firma Merck. Die Detektion erfolgte durch UV-Licht (λ = 254 bzw. 366 nm) oder durch die folgenden Anfärbereagenzien:

Kaliumpermanganat	Lösung in H ₂ O mit K ₂ CO ₃
Molybdatophosphorsäure	Lösung von $MoO_3 \cdot H_3PO_4$ in Ethanol
Vanilin	Lösung in Ethanol mit konz. H_2SO_4
Ninhydrin	Lösung in Ethanol
lod	

1.4 NMR-Spektroskopie

Die Kernresonanzspektren wurden aufgenommen mit den Geräten AV 200, AV 300, AV 400 der Firma Bruker und mit dem Gerät UNITY plus 600 der Firma Varian. Die Messungen wurden durchgeführt von Frau Dr. H. Hausmann, Frau A. Pospiech und Frau G. Stammler (JLU Gießen) beziehungsweise von Herrn Dr. K. Bergander, Herrn I. Gutowski und Frau K. Voß (WWU Münster)

Die Spektren wurden, sofern nicht anders angegeben, bei 298 K aufgenommen. Die Auswertung erfolgte mit Hilfe des Programms MestReC Nova.

Die Angaben der chemischen Verschiebung (δ -Skala) erfolgt in ppm. Als Referenz dienten, mit Ausnahme der Messungen in Wasser, die Signale der Restprotonen der deuterierten Lösungsmittel, beziehungsweise deren Kohlenstoffatome.

	¹ H	¹³ C
Chloroform-[D ₁]	δ = 7.23 ppm	δ = 77.0 ppm
Dimethylsulfoxid-[D ₆]	δ = 2.50 ppm	δ = 39.5 ppm
Methanol-[D ₄]	δ = 3.31 ppm	δ = 49.0 ppm
D ₂ O: CD ₃ CD(SiMe ₃)CO ₂ Na	$\delta = 0 \text{ ppm}$	$\delta = 0 \text{ ppm}$

Bei der Angabe der Signale wurde die folgende Notation verwendet:

S	Singulett
d	Duplett
t	Triplett

IV - Praktischer Teil

q Quartet m Multiplett br. breit

Chemisch equivalente Kohlenstoffatome wurden im Allgemeinen nur einmal nummeriert (C^n). Wasserstoffatome an spektroskopisch nicht-equivalenten Kohlenstoffatomen werden bezeichnet als C^nH und C^nH . Chemisch und/oder spektroskopisch nicht-equivalente Wasserstoffatome am selben Kohlenstoffatom werden bezeichnet als C^mH und C^mH .



Abb. III.1-1: Beispiele für die Notation von NMR-Messdaten.

1.5 IR-Spektroskopie

Die IR-Spektren wurden an der JLU Gießen von Frau G. Stammler und Frau B. Weinl-Boulakhrouf an Spektrophotometern IFS25 und IFS48 der Firma Bruker aufgenommen

1.6 Massenspektrometrie

Alle hochaufgelösten massenspektrometrischen Untersuchungen wurden an der JLU Gießen von Herrn Dr. E. Röcker und Dr. P. Reisenhauer mit einem Sektorfeld-Spektrometer MAT95 der Firma Finnigan durchgeführt. Alle Elektronen-spray-Ionisationsmessungen wurden an einem Spektrometer LCQDuo der Firma Finnigan durchgeführt.

Massenspektren mit GC-Einlass und Elektronenstoßionisation wurden an einem Gaschromatographen Hewlett Packard 6890, verbunden mit einem HP MSD5673, durchgeführt. Dabei wurde eine Säule Zebron ZB 5 mit den Maßen 30 m * 250 μ m * 0.25 μ m verwendet.

1.7 Elementaranalyse

Die Elementaranalysen wurden an der JLU Gießen mit einem Carlo-Erba 1106 CHN von Herrn R. Meurer vorgenommen.

1.8 Kristallstrukturanalyse

Die röntgenkristallographischen Untersuchungen wurden an der WWU Münster von Herrn Dr. R. Fröhlich, Herrn F. Däbritz und Frau B. Wippisch durchgeführt an einem Nonius Kappa CCD Diffraktometer. Folgende Programme wurden verwendet: COLLECT (Datenerfassung), Denzo-SMN (Datenreduktion), SORTAV (Absorptionskorrektur), SHELXS-97 (Strukturlösung) SHELXL (Strukturverfeinerung) und SCHAKAL (Graphik).

1.9 pH-Wertmessung

Die pH-Wertmessung erfolgte mit einer pH-Elektrode PH5 Meter der Firma LaMotte. Zur Kalibrierung wurden NIST-Pufferlösungen (pH = 4.01, 7.00 und 10.00) verwendet.

1.10 Analytische HPLC

Die Chromatographischen Untersuchungen wurden an der JLU Gießen durch Herrn R. Schmidt an einem vorgenommen mit einer Pumpe P680 und einem Refraktometer RI-101 der Firma Dionex. Die Enantiomerenüberschüsse wurden mit einer Säule Chiralpak IA bestimmt. Zur Auswertung wurde die Software Chromeleon der Firma Dionex verwendet.

- 2 Darstellung und Untersuchung von Prolin-analoger Aminosulfonsäure
- 2.1 Darstellung der Pyrrolidin-2-Sulfonsäure 1
- 2.1.1 *N*-Chlorpyrrolidin (2)



50 mL ca. 10% iger Natriumhypochloridlösung (ca. 1.3 eq.) werden vorgelegt. Unter Eiskühlung werden 4.2 mL (50 mmol) Pyrrolidin zugetropft und für eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Die inhomogene Mischung wird anschließend mit Diethylether versetzt. Die organische Phase wird abgetrennt, einmal mit 1 N Salzsäure und zweimal mit gesättigter NaCI-Lösung gewaschen und anschließend über Na₂SO₄ getrocknet. Die so erhaltene Verbindung liegt als gelbes Öl vor; sie wird ohne weitere Aufreinigung eingesetzt.

Ausbeute: 99 % (indirekte Bestimmung über das in der folgenden Stufe eliminierte NaCl).

(¹H-NMR, 200 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.87$ (m, 4H, C²*H*), 3.13 (m, 4H, C¹*H*). (¹³C-NMR, 50 MHz, CDCl₃): $\delta = 22.4$ (C²), 62.6 (C¹).

2.1.2 3,4-Dihydro-*2H*-pyrrol (3)



5.28 g (50 mmol) *N*-Chlorpyrrolidin (**2**) werden tropfenweise unter Eiskühlung zu einer Lösung von 3.0 g (1.1 eq.) Natriummethanolat in 10 mL Methanol gegeben, anschließend wird für eine halbe Stunde bei Raumtemperatur unter Rückfluss erhitzt. Der entstandene Niederschlag wird abfiltriert und mit Methanol nachgespült. Die Lösung wird mit 50 mL Wasser versetzt und dreimal mit insgesamt 75 mL Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na₂SO₄ getrocknet und das Dichlormethan am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wird bei Normaldruck fraktioniert. Das Produkt wird als farbloses Öl erhalten.

Ausbeute: 88 % (3.04 g, 43.9 mmol).

Siedepunkt: 97 - 100 °C.

(¹H-NMR, 200 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.68$ -1.93 (m, 3H, C³H, C²H, C³H), 2.32 (m, 1H, C⁴H), 2.53 (dt, 2H, C²H), 3.03 (m, 2H, C¹H, C⁴H), 3.85 (m, 2H, C⁴H), 7.61 (s, 1H, C¹H).

(¹³C-NMR, 50 MHz, CDCl₃) δ = 20.2 (C^{3'}), 20.4 (C³), 27.8 (C^{2'}), 36.5 (C²), 45.8 (C^{4'}), 61.1 (C⁴); 81.9 (C^{1'}), 166.8 (C¹).

2.1.3 Pyrrolidin-2-sulfonsäure (1)



2.14 g (31 mmol) 3,4-Dihydro-*2H*-pyrrol (**3**) werden mit 3 mL Wasser/Ethanol (1: 1) versetzt. Unter Eiskühlung und Rühren wird für 5 Minuten ein langsamer Strom von SO_2 eingeleitet. Anschließend wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand aus Methanol/Dichlormethan (1: 1) umkristallisiert. Ausbeute: 67 % (3.11 g, 21 mmol).

(¹H-NMR, cosy, hsqc, hmbc, 400 MHz, DMSO-d₆): δ = 1.84 (m, 1H, C³*H*) 1.97 (m, 1H, C³'H), 2.08 (m, 2H C²*H*), 3.14 (m, 2H, C⁴*H*), 4.12 (t, ³J = 7.50 Hz, 1H, C¹*H*), 9.24 (br. s, 2H, N*H*).

(¹³C-NMR, DEPT, 100 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 23.1 (C^3)$, 26.6 (C²), 45.5 (C⁴), 69.9 (C¹).

IR (KBr): v = 3036, 2764, 2550, 1959, 1404, 1232, 1194, 1161, 1049, 1021, 976, 803, 736, 609.

MS (ESI): $m/z = 150.0 [M-H^+]^-$ (150.02 berechnet für C₄H₈NSO₃⁻).

Elementaranalyse		С	Н	Ν
$C_4H_9NO_3S$	berechnet:	31.78	6.00	9.26
	gefunden:	31.94	5.93	9.38

2.2 Darstellung der Palladiumkomplexe

2.2.1 Diacetonnitrildichloridopalladium (II) (4)



1.0 g (5.6 mmol) PdCl₂ wird in 80 mL trockenem Acetonitril unter Erwärmen auf 70-80 ℃ gelöst. Wenn kein Feststoff mehr vorhanden ist, wird die Lösung auf -30 ℃ gekühlt, worauf sich ein gelber Niederschlag bildet, der unter Schutzgas abfiltriert und im Vakuum getrocknet wird. Die Mutterlauge wird im Vakuum auf rund 5 mL eingeengt und nochmals auf -30 ℃ gekühlt. Der so erhaltene Niederschlag wird ebenfalls abfiltriert und getrocknet.

Ausbeute: 90 % (1.32 g, 5.0 mmol) als gelber Feststoff.

2.2.2 Palladiumkomplex der Pyrrolidin-2-sulfonsäure (5)



50 mg (0.33 mmol) Pyrrolidin-2-sulfonsäure wird in 0.9 mL DMSO-d₆ gelöst und mit einem 86 mg (0.33 mmol) [Pd(CH₃CN)₂Cl₂] (**4**) versetzt. Anschließend wird so lange unter Rühren DMSO-d₆ zugetropft, bis eine vollständige Lösung erreicht ist. Die Umsetzung wird NMR-spektroskopisch untersucht.

Ein neuer Signalsatz wird beobachtet nachdem die Lösung für 2 Stunden auf 60 °C erhitzt wurde.

¹**H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆):** $\delta = 1.79-2.18$ (m, 4H, C²*H*, C³*H*, C²*H*,) 2.78 (m, 1H, C⁴*H*), 3.82 (m, 1H, C⁴*H*), 3.88 (m, 1H, C¹*H*).

¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-d₆): δ = 19.0 (C³), 22.4 (C²), 36.1 (C⁴), 61.5 (C¹).

3 Darstellung der Aminosulfonsäurekatalysatoren

3.1 1-Amino-2-methylpropansulfonsäure 9



9.4 mL (100 mmol) frisch destillierten Isobutyraldehyds werden vorgelegt und mit 22 mL einer 5 N Natriumbisulfitlösung versetzt. Unter Wärmeentwicklung und vollständiger Kristallisation der Reaktionsmischung bildet sich rasch das Bisulfitaddukt als weißer Feststoff. Dieser Niederschlag wird unter Kühlung durch Zugabe von 15 mL konzentrierter Ammoniaklösung gelöst. Nach einer Stunde Rühren bei Raumtemperatur wird die Reaktionsmischung unter Eiskühlung mit 10 N H₂SO₄ angesäuert auf pH = 3.5 und der entstehende Niederschlag wird abfiltiert. Dieser wird mit 20 mL einer eisgekühlten Wasser/Ethanol-Mischung (1:1) gewaschen und im Vakuum getrocknet. Der erhaltene kristalline Feststoff wird durch Umkristallisation aus Wasser gereinigt, wobei eine Temperatur von 60 °C nicht überschritten wird. Ausbeute: 61 % (9.42 g, 61.4 mmol).

(¹H-NMR, cosygs, hmqc, 400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 0.98$ (d, ³J = 7.0 Hz, 3H, C³H), 1.04 (d, ³J = 7.0 Hz, 3H, C³H), 2.20 (dsept, ³J = 5.1 Hz, 6.9 Hz, 1H, C²H), 3.40 (d, ³J = 5.1 Hz, 1H, C¹H).

(¹³C-NMR, 100 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 17.8$, 20.2 (C³, C^{3'}), 28.2 (C²), 69.4 (C¹).

IR (KBr) cm⁻¹: v = 3162, 3023, 2936, 1589, 1500, 1401, 1259, 1175, 1116, 1054, 1033, 752, 623.

MS (ESI): $m/z = 152.0 [M-H^+]^- (152.04 \text{ berechnet für } C_4H_{10}NO_3S^-).$

Die Darstellung von **9** erfolgte in einer leichten Abwandlung der Methode von FRANKEL und MOSES^[46].





15.32 g (100 mmol) 1-Amino-2-methylpropansulfonsäure (**9**) werden in 125 mL Dichlormethan suspendiert und mit 43 mL (3 eq.) Triethylamin versetzt. Unter Eiskühlung werden 11.6 mL (1 eq.) frisch destilliertes Benzoylchlorid zugetropft. Die Reaktionsmischung wird für zwei Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Hydrochlorid, des Triethylamins bildet einen Niederschlag der abfiltriert und mit Dichlormethan nachgespült wird. Die organische Phase wird nach zweimaliger Extraktion mit jeweils 10 mL Wasser über Na₂SO₄ getrocknet. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels am Vakuum bleibt das Produkt als weißer Feststoff zurück. Ausbeute: 64 % (22.8 g, 63.5 mmol).

(¹H-NMR, 300 MHz, D_2O): $\delta = 1.02$ (d, ³J = 6.6 Hz, 3H, C³H), 1.06 (d, ³J = 6.6 Hz, 3H, C³H), 1.21 (t, ³J = 7.3 Hz, 9H, C^{1'}H), 2.37 (o, ³J = 6.7 Hz, 1H, C²H), 3.11 (q, ³J = 7.3 Hz, 6H, C^{2'}H), 4.94 (d, ³J = 5.8 Hz, 1H, C¹H), 7.45-7.61 (m, 3H, C⁶H, C⁸H), 7.76 (m, 2H, C⁷H).

(¹³C-NMR, 75 MHz, D₂O): $\delta = 8.9 (C^{1'})$, 17.7, 20.7 (C³, C^{3'}), 29.9 (C²), 47.3 (C^{2'}), 71.4 (C¹), 128,0 (C⁶), 129.4 (C⁷), 133.0 (C⁸), 134.0 (C⁵), 171.7 (C⁴).

IR (KBr) cm⁻¹: v = 3324, 2937, 2677, 1633, 1527, 1318, 1229, 1188, 1043.

MS (ESI): $m/z = 256.06 [M-H^+]$, (256.065 berechnet für $C_{11}H_{14}NO_4S^-$).

3.3 Darstellung der acylierten Aminosulfonsäure 11

3.3.1 1-Aminoethansulfonsäure (I-28)



56.5 mL (1 mol) frisch destillierten Acetaldehyds werden unter Eiskühlung zu 100 mL einer 5 N Natriumbisulfit-Lösung getropft. Anschließend wird der entstandene Niederschlag mit 150 mL konzentrierter Ammoniak-Lösung in Lösung gebracht und die Reaktionsmischung für 30 Minuten bei 70 °C gerührt. Danach wird mit konzentrierter Salzsäure angesäuert auf einen pH-Wert von 1-2. Unter starker Kühlung (NaCl/Eis-Kältemischung) sowie Zugabe von 100 mL Ethanol wird das Produkt ausgefällt. Der weiße kristalline Niederschlag wird abfiltriert und mit Eiswasser gewaschen. Die Aminosulfonsäure wird ohne Aufreinigung in der folgenden Stufe eingesetzt. Ausbeute: 48 % (59.7 g, 477 mmol).

(¹H-NMR 400 MHz, DMSO-d₆): δ = 1.34 (d, ³J = 6.7 Hz, 3H, C²H), 3.74 (q, ³J = 6.7 Hz, 1H, C¹H), 8.20 (br. s, 3H, NH). (¹³C-NMR, 100 MHz, DMSO-d₆): δ = 14.9 (C²), 60.3 (C¹).

IR (KBr) cm⁻¹: v = 3134, 2991, 1604, 1561, 1516, 1385, 1192, 1096, 1044, 733.



3.3.2 *N*-Acyl-1-aminoethansulfonsäure (11) als Kaliumsalz

20.0 g (160 mmol) Aminoethansulfonsäure (**I-28**) werden in 100 mL Wasser aufgenommen und nacheinander mit 11.0 g (80 mmol, 0.5 eq.) K_2CO_3 und mit 28 mL (290 mol, 1.8 eq.) Essigsäureanhydrid versetzt. Die Reaktionslösung wird für 30 Minuten auf 70 °C erhitzt und anschließend mit Diethylether in einen kontinuierlichen Extraktor gegeben. Nach 6 Stunden wird die wässrige Phase abgetrennt und gekühlt. Über mehrere Stunden kristallisiert das Produkt aus. Die röntgenkristallographische Untersuchung zeigt das Vorhandensein von einem Equivalent Wasser im Kristall. Ausbeute (als Monohydrat): 26 % (15.3 g, 41.9 mmol).

(¹H-NMR, 400MHz, DMSO-d₆): $\delta = 1.22$ (d, ³J = 6.88 Hz, 3H, C²H), 1.81 (s, 3H, C⁴H), 4.52 (qd, ³J = 9.59 Hz, ³J = 6.90 Hz, 1H, C¹H), 7.93 (d, ³J = 9.54 Hz, 1H, NH). (¹³C-NMR, 100 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 17.2$ (C²), 22.7 (C⁴), 59.7 (C¹), 168.5 (C³).

IR (KBr) cm⁻¹: v = 3414, 3318, 1657, 1561, 1317, 1215, 1186, 1050, 1031, 750, 626.

MS (ESI): $m/z = 166.0 [M-H^+]^- (166.02 \text{ berechnet für } C_4H_8NO_4S^-).$

3.4 Darstellung der *N*-Alkylaminosulfonsäuren - Allgemeine Vorschrift

100 mmol des Amins werden in 20 mL Methanol aufgenommen und unter Eiskühlung langsam versetzt mit einem Equivalent des Aldehyds, gelöst in 10 mL Methanol. Anschließend wird für 20 Minuten unter Eiskühlung ein langsamer Strom von SO₂ eingeleitet. Der entstandene Niederschlag wird abfiltriert und mit Diethylether gewaschen.

Für die Katalysereaktionen werden die Aminosulfonsäuren ohne weitere Aufreinigung eingesetzt.

3.4.1 *N*-Benzylaminomethansulfonsäure (13)



Die Aminosulfonsäure wird durch Einleitung von SO₂ in eine Lösung von 0.30 g (10 mmol) *p*-Formaldehyd und 0.11 mL (10 mmol) Benzylamin in Methanol hergestellt.

Ausbeute: 54 % (1.09 g, 5.4 mmol).

(¹H-NMR, 400MHz, DMSO-d₆): δ = 4.02 (d, ⁿJ = 14.0 Hz, 2H, C²H), 4.60 (s, C¹H), 4.65 (s, C¹H), 7.31-7.54 (m, 5H, C³H, C⁴H, C⁵H), 7.87-8.30 (br. m, 2H, NH).

(¹³C-NMR, 100 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 51.4$ (C²), 68.5 (C¹), 128.0 (C⁴), 128.6 (C⁶), 129.9 (C⁵), 132.6 (C³).

3.4.2 *N*-Benzyl-2-methyl-1-aminopropan-1-sulfonsäure (14)



Eingesetzt werden 10.9 mL (100 mmol) Benzylamin und 9.3 mL (100 mmol) Isobutyraldehyd. Erhalten wird ein gallertartiger Niederschlag der durch die Behandlung mit Diethylether im Mörser in einen weißen, kristallinen Feststoff überführt werden kann. Ausbeute: 89 % (21.7 g, 89 mmol).

(¹H-NMR, 200MHz, DMSO-d₆): $\delta = 0.89$ (d, ³J = 7.0 Hz, 3H, C³H), 1.00 (d, ³J = 7.0 Hz, 3H, C³H), 2.25 (dqd, ³J = 3.6 Hz, ³J = 7.0 Hz, ⁿJ = 13.9 Hz, 1H, C²H), 3.26 (d, ³J = 3.5 Hz, 1H, C¹H), 4.33 (q, ⁿJ = 13.2 Hz, 2H, C⁴H), 7.38-7.54 (m, 5H, C⁶H, C⁷H, C⁸H), 7.90-8.83 (br. m, 2H, NH).

(¹³C-NMR, 100 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 15.2$, 17.3 (C³, C^{3'}), 27.9 (C²), 49.8 (C⁴), 87.3 (C¹), 128.5 (C⁶), 128.8 (C⁸), 130.1 (C⁷), 133.9 (C⁵).

3.4.3 *N*-(1-Phenylethyl)-aminomethansulfonsäure (15)



Eingesetzt werden 3.64 g racemischen Phenylethylamins und Formaldehyd in wässriger Lösung.

Ausbeute: 24 % (1.56 g, 7.2 mmol)

(¹H-NMR, 400MHz, DMSO-d₆): $\delta = 1.58$ (d, ³J = 6.8 Hz, 3H, C³H), 3.16 (d, ⁿJ = 12.4 Hz, 1H, C¹H), 3.55 (d, ⁿJ = 12.4 Hz, 1H, C¹H), 4.44 (q, ³J = 6.7 Hz, 1H, C²H), 7.36-7.47 (m, 3H, C⁵H, C⁷H), 7.48-7.54 (m, 2H, C⁶H), 8.26, 9.28 (br. m, 2H, NH). (¹³C-NMR, 100 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 19.0$ (C³), 58.9 (C²), 65.8 (C¹), 128.0, 128.9 (C⁵, C⁶), 129.0 (C⁷), 136.7 (C⁴).

3.4.4 *N*-Propyl-1-amino-2-methylpropan-1-sulfonsäure (16)



Eingesetzt werden 8.25 mL (100 mmol) *n*-Propylamin und 9.3 mL (1 eq.) Isobutyraldehyd.

Ausbeute: 45 % (8.78 g, 45 mmol) als weißer Feststoff.

(¹H-NMR, 200MHz, DMSO-d₆): $\delta = 0.87$ (t, ³J = 7.4 Hz, 3H, C⁷H), 1.04 (d, ³J = 7.0 Hz, 3H, C³H), 1.07 (d, 1H, ³J = 7.0 Hz, C⁴H), 1.61 (m, 2H, C⁶H), 2.27 (m, 1H, C²H), 3.07 (m, 2H, C⁵H), 3.57 (d, ³J = 4.1 Hz, 1H, C¹H), 8.14 (br. s, 2H, NH). (¹³C-NMR, 50 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 10.9$ (C⁷), 18.0, 18.5 (C³, C⁴), 18.6 (C⁶), 27.9 (C²), 48.1 (C⁵), 74.5 (C¹).

4 Katalyse-Reaktionen und Charakterisierung der Produkte

4.1 Allgemeine Vorschrift für die katalysierte Aldolreaktion

Typischerweise werden 151 mg (1 mmol) p-Nitrobenzaldehyd mit 2 mL des Ketons und 8 mL des Lösungsmittels oder des Lösungsmittelgemischs versetzt, in welchem 0.2 mmol des Katalysator und gegebenenfalls 0.1 mmol des Tensids vorgelöst wurden. Die Reaktionslösung wird für 12-72 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und anschließend mit 30 mL gesättigter NH₄Cl-Lösung versetzt. Die wässrige Phase wird dreimal mit Ethylacetat extrahiert und die organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wird der Rückstand komplett in CDCl₃ aufgenommen und NMR-spektroskopisch untersucht, beziehungsweise zur Bestimmung der Ausbeute säulenchromatographisch gereinigt.

4.2 rac-4-Hydroxy-4-(4-nitrophenyl)butan-2-on (6)



Darstellung nach der allgemeinen Vorschrift für katalysierte Aldolreaktionen. Reinigung: Säulenchromatographie (Ethylacetat, $R_f = 0.67$).

(¹H-NMR, 200 MHz, CDCl₃): $\delta = 2.33$ (s, 3H, C¹H), 2.88 (d, ³J = 6.15 Hz, 2H, C³H), 5.28 (dt, J = 6.13, 2.47 Hz, 1H, C⁴H), 7.55 (m, 2H, C⁶H), 8.18 (m, 2H, C⁷H). (¹³C-NMR, 50 MHz, CDCl₃) $\delta = 30.6$ (C¹), 51.4 (C³), 68.8 (C⁴), 123.6 (C⁶), 126.4 (C⁷), 147.1 (C⁵), 150.1 (C⁸), 208.4 (C²).

IR (KBr) cm⁻¹: v = 3459, 1714, 1599, 1521, 1342, 1079, 858, 747.

4.2.1 4-(4-Nitrophenyl)but-3-en-2-on (7)



Eine Vergleichsprobe des α - β -ungesättigten Ketons (**7**) wird hergestellt durch basische Eliminierung des Aldolprodukts **6**.

0.30 g (1.4 mmol) von **6** werden in 20 mL Methanol aufgenommen und mit 0.60 g (10 eq.) NaOH versetzt. Die inhomogene Reaktionsmischung wird für 2 Stunden gerührt und anschließend in 100 mL Wasser aufgenommen. Die Lösung wird dreimal mit Ethylacetat extrahiert und die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand durch Säulenchromatographie (Ethylacetat) gereinigt (R_f = 0.80). Ausbeute: 86 % (230 mg, 1.2 mmol).

(¹H-NMR, 200 MHz, CDCl₃): $\delta = 2.43$ (s, 3H, C¹*H*), 6.82 (d, ³J = 16.29 Hz, 1H, C³*H*), 7.55 (d, ³J = 16.31 Hz, 1H, C⁴*H*), 7.70 (m, 2H, C⁶*H*), 8.26 (m, 2H, C⁷*H*). (¹³C-NMR, 80 MHz, CDCl₃) $\delta = 28.0$ (C¹), 124.2 (C⁷), 128.8 (C⁶), 130.3 (C³), 140.0, 140.6 (C⁴, C⁵), 148.6 (C⁸), 197.5 (C²).

IR (KBr) cm⁻¹: v = 1711, 1669, 1596, 1517, 1346, 1265, 1109, 978, 859, 744.

IV - Praktischer Teil

4.3 2-[Hydroxy(4-nitrophenyl)methyl]cyclohexanon (17)



Darstellung nach der allgemeinen Vorschrift für katalysierte Aldolreaktionen. Reinigung durch Säulenchromatographie (Ethylacetat/Cyclohexan 1:2).

Minor-Isomer (syn) 17a:

(¹H-NMR, 400MHz, CDCl₃): $\delta = 1.49$ -1.75 (m, 4H, C³H, C⁴H, C⁵H), 1.84 (m, 1H, C⁴H), 2.10 (m, 1H, C⁵H), 2.32-2.51 (m, 2H, C²H), 3.20 (d, ⁿJ = 3.2 Hz, 1H, C⁶H), 4.12 (br. s, 1H, OH), 5.48 (s, 1H, C⁷H), 7.50 (m, 2H, C⁹H), 8.20 (m, 2H, C¹⁰H). (¹³C-NMR, 100 MHz, CDCl₃): $\delta = 24.7$ (C⁵), 25.9, 27.8 (C³, C⁴), 42.6 (C²), 56.7 (C⁶), 70.1 (C⁷), 123.4 (C⁹) 126.6 (C¹⁰), 148.3, 149.1 (C⁸, C¹¹), 214.0 (C¹).

Major-Isomer (anti) 17b:

(¹H-NMR, 400MHz, CDCl₃): $\delta = 1.49$ -1.75 (m, 4H, C³H, C⁴H, C⁵H), 1.84 (m, 1H, C⁴H), 2.10 (m, 1H, C⁵H), 2.32-2.51 (m, 2H, C²H), 3.31 (br. s, 1H, OH), 4.08 (d, ⁿJ = 3.1 Hz, 1H), 4.89 (dd, ⁿJ = 2.9 Hz, ³J = 8.4 Hz, 1H, C⁷H), 7.50 (m, 2H, C⁹H), 8.20 (m, 2H, C¹⁰H).

(¹³C-NMR, 100 MHz, CDCl₃): δ = 24.6 (C⁵), 27.6, 30.7 (C³, C⁴), 42.6 (C²), 57.1 (C⁶), 74.0 (C⁷), 123.5 (C⁹) 127.8 (C¹⁰), 147.0, 147.5 (C⁸, C¹¹), 214.7 (C¹).

IV - Praktischer Teil

4.4 2-[Hydroxy(4-nitrophenyl)methyl]cyclopentanon (18)



Darstellung nach der allgemeinen Vorschrift für katalysierte Aldolreaktionen. Reinigung durch Säulenchromatographie (Ethylacetat/Cyclohexan 1:1).

Major-Isomer (syn) 18a:

(¹H-NMR, 400MHz, CDCl₃): δ = 1.48- 2.49 (m, 7H, C²H, C³H, C⁴H, C⁵H), 2.92 (br. s, 1H, OH), 5.40 (s, 1H, C⁶H), 7.51 (m, 2H, C⁸H), 8.19 (m, 2H, C⁹H). (¹³C-NMR, 100 MHz, CDCl₃): δ = 20.4 (C³), 26.8 (C⁴), 39.0 (C²), 55.1 (C⁵), 70.5 (C⁶), 123, 7 (C⁹), 127.4 (C⁸), 147.2, 150.3 (C⁷, C¹⁰), (C¹ > 220 ppm).

Minor-Isomer (anti) 18b:

(¹H-NMR, 400MHz, CDCl₃): $\delta = 1.48$ - 2.49 (m, 7H, C²H, C³H, C⁴H, C⁵H), 2.92 (br. s, 1H, OH), 4.84 (d, ³J = 9.1 Hz, 1H, C⁶H), 7.51 (m, 2H, C⁸H), 8.19 (m, 2H, C⁹H). (¹³C-NMR, 100 MHz, CDCl₃): $\delta = 20.4$ (C³), 22.4 (C⁴), 38.6 (C²), 56.1 (C⁵), 74.4 (C⁶), 123, 7 (C⁹), 126.4 (C⁸), 147.6, 148.7 (C⁷, C¹⁰), (C¹ > 220 ppm).

```
4.5 4-Hydroxy-3-methyl-4-(4-nitrophenyl)butan-2-on (19)
```



Darstellung nach der allgemeinen Vorschrift für katalysierte Aldolreaktionen. Reinigung durch Säulenchromatographie (Ethylacetat/Cyclohexan 1:1).

Major-Isomer (syn) 19a:

(¹H-NMR, 400MHz, CDCl₃): $\delta = 1.00$ (d, J = 7.3 Hz, 3H, C⁵H), 2.78-2.80 (m, 1H, C³H), 2.17 (s, 3H, C¹H), 3.58 (br. s, 1H, OH), 5.21 (dd, ⁿJ = 2.6 Hz, ³J = 5.1 Hz, 1H, C⁴H), 7.48 (m, 2H, C⁷H), 8.13 (m, 2H, C⁸H).

(¹³C-NMR, 100 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.3 (C^5)$, 29.0 (C¹), 52.5 (C³), 71.7 (C⁴), 123.5 (C⁸), 126.3 (C⁷), 147.0, 149.4 (C⁶, C⁹), 210.9 (C²).

Minor-Isomer (anti) 19b:

(¹H-NMR, 400MHz, CDCl₃): $\delta = 0.91$ (d, ³J = 7.3 Hz, 3H, C⁵H), 2.78-2.80 (m, 1H, C³H), 2.54 (s, 3H, C¹H), 3.58 (br. s, 1H, OH), 4.81 (d, 1H, J = 8.2 Hz, C⁴H), 7.48 (m, 2H, C⁷H), 8.13 (m, 2H, C⁸H).

(¹³C-NMR, 100 MHz, CDCl₃): $\delta = 9.5 (C^5)$, 29.9 (C¹), 53.2 (C³), 75.2 (C⁴), 123.3 (C⁸), 126.7 (C⁷), 147.3, 149.5 (C⁶, C⁹), 212.6 (C²).





Darstellung nach der allgemeinen Vorschrift für katalysierte Aldolreaktionen. Reinigung durch Säulenchromatographie (Ethylacetat/Cyclohexan 1:1).

Major-Isomer (syn) 21a:

(¹H-NMR, 400MHz, CDCl₃): $\delta = 2.32$ (s, 3H, C¹H), 3.51 (br. s, 1H, OH), 3.88 (br. s, 1H, O'H), 4.38 (s, 1H, C³H), 5.20 (s, 1H, C⁴H), 7.56 (m, 2H, C⁶H), 8.15 (m, 2H, C⁷H). (¹³C-NMR, 100 MHz, CDCl₃): $\delta = 26.0$ (C¹), 72.8 (C⁴), 80.0 (C³), 123.5 (C⁷), 127.0 (C⁶), 147. 3, 147.6 (C⁵, C⁸), 207.4 (C²).

Minor-Isomer (anti) 21b:

(¹H-NMR, 400MHz, CDCl₃): δ = 1.98 (s, 3H, C¹*H*), 3.73 (br. s, 1H, O*H*), 3.92 (br. s, 1H, O'*H*), 4.43 (d, ³J = 4.3 Hz, 1H, C³*H*) 5.04 (d, ³J = 4.4 Hz, 1H, C⁴*H*), 7.56 (m, 2H, C⁶*H*), 8.15 (m, 2H, C⁷*H*).

(¹³C-NMR, 100 MHz, CDCl₃): $\delta = 27.7 (C^1)$, 74.2 (C⁴), 80.6 (C³), 123.5 (C⁷), 127.2 (C⁶), 146.7, 147.4 (C⁵, C⁸), 207.9 (C²).
4.7 Allgemeine Vorschrift für 3-Komponenten-Mannich-Reaktion

Typischerweise werden 151 mg (1 mmol) p-Nitrobenzaldehyd in 2 mL Aceton aufgenommen und mit 8 mL des Lösungsmittels oder Lösungsmittelgemischs versetzt. Anschließend werden 135 mg (1.1 eq.) p-Anisidin und 0.2 bis 0.3 mmol des Katalysators zugegeben. Die Lösung wird wässrig aufgearbeitet wie unter **III.4.1**.





Eine Vergleichsprobe wurde hergestellt nach einer Vorschrift von LIST^[152] et al.: Eine Mischung aus 8 ml DMSO und 2 mL Aceton wird versetzt mit 40 mg (S)-Prolin, 135 mg (1.1 mmol) p-Anisidin und 151 mg (1.0 mmol) *p*-Nitrobenzaldehyd. Das Gemisch wird über Nacht gerührt und anschließend mit Phosphatpufferlösung (pH = 7.4) versetzt. Die wässrige Phase wird mit Ethylacetat extrahiert und die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand durch Säulenchromatographie (TBME/Pentan 1: 1) gereinigt.

(¹H-NMR, 200 MHz, CDCl₃): $\delta = 2.14$ (s, 3H, C¹H), 2.95 (d, ³J = 6.31 Hz, 2H, C³H), 3.68 (s, 3H, C¹³H), 4.31 (br. s, 1H, NH), 4.87 (t, ³J = 6.32 Hz, C⁴H), 6.46 (m, 2H, C¹⁰H), 6.68 (m, 2H, C¹¹H), 7.55 (m, 2H, C⁶H), 8.16 (m, 2H, C⁷H).

(¹³C-NMR, 50 MHz, CDCl₃) δ = 30.7 (C¹), 50.7 (C³), 54.6 (C⁴), 55.6 (C¹³), 114.8 (C¹⁰), 115.4 (C¹¹), 124.0 (C⁷), 127.5 (C⁶), 140.2 (C⁹), 147.2 (C⁸), 150.8 (C¹²), 152.7 (C⁵), 206.1 (C²).

Die gemessenen Daten stimmen mit den Literaturdaten überein^[152].

4.8.1 *N*-(4-Nitrobenzyliden)-p-anisidin



Ein Vergleichsspektrum wurde erhalten durch die Vereinigung equimolarer Mengen von p-Nitrobenzaldehyd und p-Anisidin in CDCl₃ und anschließender Filtration der Lösung über eine kurze Schicht von NaSO₄.

(¹H-NMR, 200 MHz, CDCI₃): δ = 3.84 (s, 3H, C¹⁰*H*), 6.95 (m, 2H, C⁸*H*), 7.29 (m, 2H, C⁷*H*), 8.04 (d, ³J = 8.81 Hz, 2H, C³*H*), 8.30 (d, ³J = 8.79 Hz, 2H, C⁴*H*), 8.56 (s, 1H, C¹*H*).

(¹³C-NMR, 80 MHz, CDCl₃): $\delta = 55.5 (C^{10})$, 114.5 (C⁸), 122.6 (C⁴), 123.9 (C⁷), 129.0 (C³), 152.7 (C²), 143.5 (C⁶), 141.9 (C⁵), 149.0 (C⁹), 159.2 (C¹).

- 5 Versuche zur Racematspaltung
- 5.1 N-Geschützte Pyrrolidin-2-sulfonsäure

5.1.1 N-(tert-Butyloxycarbonyl)pyrrolidin-2-sulfonsäure (25) als Imidazoliumsalz



450 mg (2.96 mmol) Pyrrolidin-2-sulfonsäure (1) werden 5 mL Wasser mit 300 mg (1 eq.) KHCO₃ versetzt. Nach Beendung der Gasentwicklung werden 20 mL Ethanol hinzugefügt und die Reaktionslösung wird mit 0.95 mL (4.4 mmol, 1.5 eq.) Boc-Anhydrid und 250 mg (1 eq.) Imidazol versetzt. Die Reaktionsmischung wird für 12 Stunden gerührt, anschließend wird ein Großteil des Lösungsmittels im Vakuum entfernt und der Rückstand gekühlt gelagert. Das Produkt scheidet sich über mehrere Tage in Form von großen würfelförmigen Kristallen ab. Durch Spülen mit Diethylether werden die Reste der Mutterlauge entfernt und reines Produkt bleibt zurück.

Ausbeute: 72 % (682 mg, 2.1 mmol).

(¹H-NMR, 400MHz, D_2O): $\delta = 1.47$ (s, 9H, C^7H), 1.96 (m, 1H, C^3H), 2.12-2.31 (m, 3H, C^2H , $C^{3'}H$), 3.47 (m, 2H, C^4H), 4.97 (m, 1H, C^1H), 7.49 (s, 2H, C^8H , $C^{8'}H$), 8.69 (s, 1H, C^9H).

(¹³C-NMR, APT, 100 MHz, CDCl₃): $\delta = 22.0 (C^3)$, 27.5 (C⁷), 27.9 (C²), 46.4 (C⁴), 73.1 (C¹), 82.0 (C⁶), 119.0 (C⁸, C^{8'}), 133.4 (C⁹), 156.3 (C⁵).

IR (KBr) cm⁻¹: v = 3301, 3130, 3064, 2975, 2888, 2841, 2762, 2660, 1699, 1581, 1376, 1203, 1187, 1162, 1041, 1026.

5.1.2 N-Benzyloxycarbonylpyrrolidin-2-sulfonsäure (26) als Natriumsalz



1.21 g (8.0 mmol) der Aminopyrrolidin-2-sulfonsäure (1) werden in einem Gemisch aus je 12 mL THF und gesättigter NaHCO₃-Lösung aufgenommen und unter Eiskühlung mit 2 Equivalenten (16 mmol, 5.4 mL 50 %iger Lösung in Toluol) Benzylchloroformiat versetzt. Die inhomogene Reaktionsmischung wird für 48 Stunden gerührt; anschließend wird die wässrige Phase abgetrennt und dreimal mit je 10 mL Diethylether extrahierta. Die wässrige Phase wird am Rotationsverdampfer eingeengt. Der Rückstand wird in wenig Wasser aufgenommen und auf eine Ionenaustauschersäule, beladen mit Lewatit Monoplus in Na-Form gegeben, und mit Wasser/Ethanol (2:1) eluiert.

Nach Entfernen des Lösungsmittels bleibt ein farbloser Feststoff, aus dem das Produkt **26** mit Ethanol gelöst wird.

Ausbeute: 63 % (1.55 g, 5.0 mmol)

(¹H-NMR, 400MHz, DMSO-d₆): δ = 1.65-1.82 (m, 1H, C³*H*), 1.87-1.98 (m, 1H, C²*H*), 2.14-2.21 (m, 2H, C²*H*, C³*H*), 3.30-3.50 (m, 2H, C⁴*H*), 4.58 (d, ³J = 8.1 Hz, 1H, C¹*H*), 5.09 (m, 2H, C⁶*H*), 7.26-7.46 (m, 5H, C⁸*H*, C⁹*H*, C¹⁰*H*).

(¹³C-NMR, 100 MHz, DMSO-d₆): δ = 22.9 (C²), 27.5 (C³), 46.4, (C⁴), 66.1 (C⁶), 71.8 (C¹), 127.5 (C¹⁰), 128.1, 128.4 (C⁸, C⁹), 136.9 (C⁷), 154.6 (C⁵).

MS (ESI): $m/z = 250.1 [M-H^+]$, 150.0 [M-H⁺-Cbz], 80.8 [HSO₃⁻].







10 mmol des primären Amins werden in 20 mL Dichlormethan aufgenommen und unter Eiskühlung portionsweise mit 1.06 g (1 eq.) Benzaldehyd versetzt. Die Reaktionslösung wird mit MgSO₄ versetzt und über eine Stunde gelegentlich gerührt. Das Trockenmittel wird abfiltriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wird in 10 mL Methanol aufgenommen und unter Eiskühlung portionsweise mit 380 mg (10 mmol) NaBH₄ versetzt und für 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird die Lösung mit 10 mL 25 %iger NaOH-Lösung versetzt und für weitere zwei Stunden gerührt. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird dreimal mit jeweils 10 mL Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt.

Ausbeute: 92 % (1.95 g, 9.2 mmol) als farbloses Öl.

(¹H-NMR, 400 MHz, CDCl₃): δ = 1.28 (d, ³J = 6.60 Hz, 3H, C²*H*), 1.46 (br. s, 1H, N*H*), 3.54 (q, ⁿJ = 13.15 Hz, 2H, C⁷*H*), 3.72 (q, ³J = 6.60 Hz, 1H, C¹*H*), 7.12-7.27 (m, 10H, C⁴*H*, C⁵*H*, C⁶*H*, C⁹*H*, C¹⁰*H*, C¹¹*H*).

(¹³C-NMR, 100 MHz, CDCl₃) δ = 24.49 (C²), 51.62 (C⁷), 57.45 (C¹), 126.65 (C⁹), 126.78, 126.87 (C⁶, C¹¹), 128.07 (C⁴), 128.30, 128.41 (C⁵, C¹⁰), 140.62 (C⁸), 145.55 (C³).

IR (Film) cm⁻¹: v = 3083, 3061, 3026, 2963, 2934, 2831, 1602, 1493, 1452, 1127, 762, 736, 700.

Die gemessenen Daten stimmen mit den Literaturdaten überein^[275].

```
5.2.2 (R)-N-Benzyl-(1,2,2-trimethylpropyl)amin (33)
```



Das Amin **33** wird nach der allgemeinen Vorschrift für indirekte reduktive Aminierung wie das Amin **32** hergestellt.

Ausbeute: 89 % (1.71 g, 8.94 mmol).

(¹H-NMR, 400 MHz, CDCI₃): $\delta = 0.88$ (s, 9H, C⁴H), 1.00 (d, ³J = 6.44 Hz, 3H, C²H), 2.28 (q, ³J = 6.43 Hz, 1H, C¹H), 3.64 (d, ⁿJ = 13.23 Hz, 1H, C⁵H), 3.92 (d, ⁿJ = 13.22 Hz, 1H, C⁵H), 7.19-7.34 (m, 5H, C⁷H, C⁸H, C⁹H).

(¹³C-NMR, 50 MHz, CDCl₃) δ = 14.63 (C²), 26.44 (C⁴), 34.39 (C³), 52.59 (C⁵), 61.15 (C¹), 126.63 (C⁹), 128.08 (C⁷), 128.16 (C⁸), 141.27 (C⁶).

IR (Film) cm⁻¹: v = 3063, 3027, 2958, 2868, 1478, 1453, 1372, 1129, 735, 698.

HRMS (EI): $m/z = 191.1675 [M+H^+]$ (berechnet für C₁₃H₂₁N⁺: 191.1674).

Die gemessenen Daten stimmen mit den Literaturdaten überein^[276].





Die reduktive Aminierung wurde nach einer allgemeinen Vorschrift von ABDEL-MAGID durchgeführt^[209].

4.11 g (20 mmol) des primären Amins **31** werden in 70 mL Dichlormethan gelöst und mit 2.12 g (20 mmol) Benzaldehyd und 6.0 g (28 mmol, 1.4 eq.) Triacetoxyborhydrid versetzt. Nach 1.5 Stunden wird die Reaktion durch Zugabe von gesättigter NaHCO₃-Lösung gestoppt und die Reaktionsmischung dreimal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wird durch Säulenchromatographie (Ethylacetat) gereinigt.

Ausbeute: 97 % (5.73 g, 19.3 mmol).

(¹H-NMR, 400 MHz, CDCl₃): δ = 1.11-1.27 (m, 4H, C³H, C⁴H), 1.66 (m, 1H, C²H), 1.74 (m, 1H, C⁵H), 2.06 (m, 1H, C²H), 2.15 (m, 1H, C⁵H), 2.51 (br. s, 1H, NH), 2.57 (m, 1H, C¹H), 3.26 (m, 1H, C⁶H), 3.68 (d,1H, ⁿJ = 13.1 Hz, C⁷H), 3.86 (d,1H, ⁿJ = 13.1 Hz, C⁷H), 4.43 (d, 1H, ⁿJ = 13.3 Hz, C¹²H), 4.64 (d, 1H, ⁿJ = 13.3 Hz, C¹²H), 7.21-7.31 (m, 10H, C⁹H, C¹⁰H, C¹¹H, C¹⁴H, C¹⁵H, C¹⁶H).

(¹³C-NMR, 100 MHz, CDCl₃) δ = 24.1 (C⁴), 24.3 (C³), 29.8 (C²), 30.3 (C⁵), 51.0 (C⁷), 61.0 (C¹), 70.6 (C¹²), 82.0 (C⁶), 126.6 (C¹¹), 127.4 (C¹⁶), 127.6, 127.9 (C⁹, C¹⁴), 128.4 (d, C¹⁰, C¹⁵), 138.7 (C⁸), 140.7 (C¹³).

IR: (Film) cm⁻¹: 3063, 3028, 2931, 2860, 1496, 1453, 1357, 1206, 1095, 1075, 1028, 734, 697.





24.2 mL (200 mmol) des (R)-1-Phenylethylamins werden in 300 mL Benzol gelöst und mit 23.4 mL (1 eq.) Acetophenon und einer Spatelspitze p-Toluolsulfonsäure versetzt. Die Reaktionsmischung wird für 12 Stunden im Wasserabscheider erhitzt. Anschließend wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und das erhaltene Imin in 300 mL Methanol aufgenommen und unter Eiskühlung mit 3.8 g (100 mmol) NaBH₄ versetzt. Die Reaktionsmischung wird für 12 Stunden gerührt. Anschließend wird die Lösung mit 90 mL 25 %iger NaOH-Lösung versetzt und für weitere zwei Stunden gerührt. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird dreimal mit jeweils 100 mL Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na₂SO₄ getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeengt.

Das so erhaltene Diastereomerengemisch wird in 300 mL Diethylether aufgenommen und mit 15 mL konzentrierter HCl geschüttelt. Das Gemisch verbleibt über Nacht im Kühlschrank (5 - 8 °C). Der Niederschlag wird abfiltriert, in 200 mL Diethylether gelöst und mit 30 mL 25 %iger NaOH-Lösung gewaschen. Die organische Phase wird über Na₂SO₄ getrocknet, das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt. Das Produkt wird säulenchromatographisch mit TBME/Pentan (3:1) gereinigt. Ausbeute (bezogen auf das gewünschte Diastereomer): 15 % (3.4 g, 15 mmol) als farbloses Öl.

(¹H-NMR, 400 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.29$ (d, ³J = 5.9 Hz, 6H, C²H, C²H), 1.59 (br. s, 1H NH), 3.50 (q, ³J = 6.2 Hz, 2H, C¹H, C¹H), 7.21-7.34 (m, 10H, C⁴H, C⁴H, C⁵H, C⁵H, C⁶H, C⁶H).

(¹³C-NMR, 100 MHz, CDCl₃) δ = 24.9 (C², C^{2'}), 55.2 (C¹, C^{1'}), 126.7, 126.8, 128.4 (C⁴, C^{4'}, C⁵, C^{5'}, C⁶, C^{6'}), 145.8 (C³, C^{3'}).

IR (KBr) cm⁻¹: v = 3061, 2960, 2924, 2863, 1602, 1492, 1451, 1368, 1202, 1125, 1023, 762, 700.

Die gemessenen Daten stimmen mit den Literaturdaten überein^[277].

5.3 Versuche zur fraktionierten Kristallisation

5.3.1 Darstellung der freien Säuren 25a und 26a

2 mmol des Natrium- bzw. Imidazoliumsalzes werden in ca. 10 mL Wasser/Ethanol (1:1) gelöst auf eine Säule (d = 1.8 cm, I = 30 cm), beladen mit Kationentauscher Lewatit Monoplus in H-Form gegeben. Die Säule wird mit 750 mL Wasser eluiert. Das erhaltene Eluat wird am Rotationsverdampfer auf ca. ein Viertel des Volumens eingeengt. Die wässrige Phase wird anschließend mit Dichlormethan extrahiert, bis mit Indikatorpapier keine Säurereaktion der wässrigen Phase mehr festzustellen ist. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet, vorsichtig eingeengt und in Messkolben mit Dichlormethan auf 10 mL aufgefüllt.

5.3.2 Kristallisationsversuche

Jeweils 0.2 mmol der chiralen Amine wurden in verschließbaren Gläschen eingewogen und mit 1 mL der Maßlösungen aus **5.3.1** versetzt. Gegebenenfalls wurde ein weiterer Milliliter eines weiteren Lösungsmittels (THF, Ethanol) hinzu gegeben.

Die langsame Verdunstung des Lösungsmittels über mehrere Tage lieferte nadelförmige Niederschläge an den Wänden der Gefäße. Diese wurden gesammelt und in 2-3 mL Wasser gelöst. Diese Lösungen wurden für 10 Minuten über Kationentauscher in H-Form gerührt. Nach dem Abfiltrieren des Ionentauscherharzes wurden die Lösungen am Polarimeter untersucht.

- 6 Versuche zu Pyrrolidin-2-sulfonsäure mit chiralem Auxiliar
- 6.1 4-[(Tetrahydropyran-2-yl)oxy]butan-1-ol (43)



Verwendet wurde das allgemeine Verfahren von VARMA^[199] et al.:

9.40 g (100 mmol) 1,4-Butandiol werden mit 10.2 mL (1.1 eq.) Dihydropyran und 0.24 g (0.01 eq.) AlCl₃-Hexahydrat versetzt. Nach 30 Minuten wird das Reaktionsgemisch über Kieselgel filtriert und mit Ethylacetat nachgespült. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt und das einfach geschützte Diol durch Destillation und anschließend durch Säulenchromatographie (Et₂O) gereinigt (R_f = 0.55).

Ausbeute: 60 % (10.45 g, 60 mmol) als farbloses Öl.

Siedepunkt: 82 °C / 0.5 mbar

(¹H-NMR, 200MHz, CDCI₃): $\delta = 1.51-1.62$ (m, 4H, C²H, C³H), 1.65-1.75 (m, 5H, C⁶H, C⁷H, C⁸H), 1.79-1.85 (m, 1H, C⁶H), 2.65 (s, 1H, OH), 3.41-3.55 (m, 2H, C⁴H), 3.65-3.69 (m, 2H, C¹H), 3.75-3.90 (m, 2H, C⁹H), 4.60 (m, 1H, C⁵H).

(¹³C-NMR, 50 MHz, CDCl₃): δ = 19.5 (d, C⁷), 25.3, 25.4 (C⁸), 26.5 (d, C³), 29.8, 30.0 (C²), 30.6, 30.7 (C⁶), 62.2, 62.3 (C¹), 62.6 (C⁹), 67.3, 67.5 (C⁴), 98.7, 98.9 (C⁵)

IR (Film) cm⁻¹: v = 3404, 2941, 2870, 1442, 1353, 1323, 1260, 1201,1222, 1078, 1035.

Die gemessenen Daten stimmen mit den Literaturdaten überein^{[278], [279]}.

6.1.1 1,4-bis[(Tetrahydropyran-2-yl)oxy]butan (44)



Die zweite Fraktion wurde identifiziert als das zweifach geschützte Diol **44**. Siedepunkt 85-90 °C/ 0.5 mbar. Die vollständige Abtrennung erfolgte durch Säulenchromatographie (Et₂O) ($R_f = 0.95$).

(¹H-NMR, 200MHz, CDCl₃): $\delta = 1.47$ -1.89 (m, 16H, C²H C²H, C⁴H, C⁵H, C⁶H), 3.37-3.55 (m, 4H, C⁷H), 3.72-3.92 (m, 4H, C¹H, C¹H), 4.59 (t, ³J = 3.34 Hz, 2H, C³H). (¹³C-NMR, 50 MHz, CDCl₃): $\delta = 19.6$ (C⁵), 25.4 (C⁶), 26.5 (C²), 30.7 (C⁴), 62.2 (C⁷), 67.3 (C¹), 98.7 (C³).

IR (Film) cm⁻¹: v = 2941, 2870, 1441, 1353, 1323, 1260, 1200, 1122, 1078, 1035.

Die gemessenen Daten stimmen mit den Literaturdaten überein^[280].

6.2 Darstellung von Aminoalkohol 46





Die Oxidation erfolgte nach einer Vorschrift von HOFFMANN^[281].

37.5 g (170 mmol, 1.7 eq.) Pyridiniumchlorochromat und 2.7 g (0.33 eq.) Natriumacetat werden in 225 mL absolutem Dichlormethan suspendiert. 17.3 g (100 mmol, 1.0 eq.) des Alkohols **43**, gelöst in 40 mL Dichlormethan werden unter starkem Rühren zugegeben. Die Reaktionsmischung färbt sich sofort schwarz. Nach 1.5 Stunden werden 250 mL Diethylether zugegeben, worauf sich ein amorpher Niederschlag bildet. Die Reaktionsmischung wird erst über Filterpapier, dann über Kieselgel filtriert. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt und das zurückbleibende gelbe Öl säulenchromatographisch (Et₂O) gereinigt (R_f = 0.90). Ausbeute: 41 % (7.10 g, 41.2 mmol) als farbloses Öl.

(¹H-NMR, 200MHz, CDCl₃): $\delta = 1.45$ -2.00 (m, 8H, C³H, C⁶H, C⁷H, C⁸H), 2.49-2.57 (m, 2H, C²H), 3.35-3.53 (m, 2H, C⁴H), 3.70-3.93 (m, 2H, C⁹H), 4.56 (m, 1H, C⁵H), 9.77 (t, ³J = 1.7 Hz, 1H, C¹H).

(¹³C-NMR, 50 MHz, CDCI₃): δ =19.4, 19.6 (C⁷), 25.4 (d, C⁸), 26.5 (C³), 30.5, 30.7 (C⁶), 41.1 (C²), 62.2 (d, C⁹), 66.4, 67.3 (C⁴), 98.7, 98.8 (C⁵), 202.4 (C¹).

Die gemessenen Daten stimmen mit den Literaturdaten überein^[200].

6.2.2 4-[(Tetrahydropyran-2-yl)oxy]butyl-(4-methyl-benzol)sulfonat (47)



20.0 g (115 mmol) des einfach geschützten Diols **43** werden zusammen mit 18.5 mL (230 mmol, 2 eq.) Pyridin in 100 mL absolutem Chloroform aufgenommen und unter Eiskühlung portionsweise mit 32.8 g (172 mmol, 1.5 eq.) Tosylchlorid versetzt. Die Reaktionsmischung wird für 6 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird nacheinander mit jeweils 30 mL 0.5 N HCl, gesättigter NaHCO₃-Lösung und mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen. Die organische Phase wird über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch (TBME/Pentan 1:2) gereinigt. Ausbeute: 71.8 % (27.1 g, 82.5 mmol).

(¹H-NMR, 400MHz, CDCl₃): $\delta = 1.46$ -1.81 (m, 10H, C²H, C³H, C⁶H, C⁷H, C⁸H), 2.43 (s, 3H, C¹⁴H), 3.32 (m, 1H, C⁹H), 3.46 (m, 1H, C⁹H'), 3.68 (m, 1H, C⁴H), 3.78 (m, 1H, C⁴H'), 4.06 (t, ³J = 6.5 Hz, 2H, C¹H), 4.50 (t, ³J = 3.7 Hz, 1H, C⁵H), 7.33 (d, ³J = 8.0 Hz, 2H, C¹²H), 7.78 (d, ³J = 8.3 Hz, 2H, C¹¹H).

(¹³C-NMR, 50 MHz, CDCI₃): $\delta = 19.5$, 21.6 (C⁷, C⁸), 25.4 (C¹⁴), 25.6, 26.0 (C², C³), 30.6 (C⁶), 62.3 (C⁹), 66.5 (C⁴), 70.5 (C¹), 98.8 (C⁵), 127.8 (C¹¹), 129.8 (C¹²), 133.1 (C¹⁰), 144.6 (C¹³).

IR (KBr): v = 2944, 2871, 1599, 1455, 1442, 1360, 1176, 1034, 950, 815, 664, 556.

Die gemessenen Daten stimmen mit den Literaturdaten überein^[282].

6.2.3 Darstellung von (S)-4-[(Tetrahydropyran-2-yl)oxy]-4-(1-phenylethyl)butanamin 46 durch reduktive Eliminierung



Die reduktive Aminierung wurde nach einer allgemeinen Vorschrift von ABDEL-MAGID durchgeführt^[209].

861 mg (5 mmol) Aldehyd **45** und 606 mg (1.0 eq.) Phenylethylamin werden in 18 mL absolutem THF gelöst und mit 1.50 g (7.1 mmol, 1.4 eq.) Natriumtriacetoxyborhydrid versetzt. Die Suspension wird bei Raumtemperatur gerührt und der Reaktionsverlauf durch Dünnschichtchromatographie kontrolliert. Nach 6 Stunden werden 25 mL gesättigte NaHCO₃-Lösung zugeben; die wässrige Phase wird abgetrennt und dreimal mit je 30 mL Etylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer wird das Rohprodukt säulenchromatographisch (Ethylacetat) gereinigt. Ausbeute: 97 % (1.35 g, 4.85 mmol) als farbloses Öl.

(¹H-NMR, 400MHz, CDCl₃): $\delta = 1.34$ (d, ³J = 6.6 Hz, 3H, C⁶H), 1.45-1.83 (m, 10H, C²H, C³H, C¹²H, C¹³H, C¹⁴H), 2.41-2.55 (m, 2H, C⁴H), 3.32-3.38 (m, 1H, C¹H), 3.44-3.49 (m, 1H, C¹H), 3.67-3.73 (m, 1H, C¹⁵H), 3.74 (q, ³J = 6.6 Hz, 1H, C⁵H), 3.79-3.85 (m, 1H, C¹⁵H), 4.54 (t, ³J = 3.3 Hz, 1H, C¹¹H), 7.19-7.33 (m, 5H, C⁷H, C⁸H, C⁹H).

(¹³C-NMR, 100 MHz, CDCl₃): $\delta = 19.5 (C^{13})$, 24.3 (C⁶), 25.4 (C¹⁴), 27.0 (d), 27.5 (C², C³), 30.6 (C¹²), 47.6 (C⁴), 58.3 (C⁵), 62.1 (C¹⁵), 67.3 (d, C¹), 98.7 (C¹¹), 126.5 (C⁸), 126.7 (C¹⁰), 128.3 (C⁹), 145.8 (C⁷).

IR (Film): v = 2940, 2868, 1452, 1352, 1121, 1077, 1034, 762, 701.

HRMS (EI): 227.2020 [M⁺] (berechnet für C₁₇H₂₇NO₂: 227.2042).

6.2.4 Darstellung von 46 durch S_N2-Reaktion

8.23 g (25 mmol) des Tosylats **47** werden zusammen mit 3.64 g (30 mmol, 1.2 eq.) Phenylethylamin und 3.5 mL (25 mmol) Triethylamin in 30 mL absolutem DMF gelöst und für 18 Stunden auf 60 °C erwärmt. Anschließend wird der Feststoff abfiltriert und das Filtrat in 200 mL Wasser aufgenommen. Anschließend wird dreimal mit jeweils 30 mL Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels wird das Rohprodukt säulenchromatographisch (Ethylacetat) gereinigt.

Ausbeute: 99 % (6.84 g, 24.7 mmol).

6.3 (S)-4-(1-Phenylethylamino)-1-butanol (48)



3.25 g (20 mmol) konz. HBr-Lösung (50 %ig) wird in 10 mL Methanol aufgenommen. 4.16 g (15 mmol) des THP-Ethers **46** werden zugegeben und die Reaktionslösung für 8 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Durch Zugabe von 10%iger NaOH-Lösung wird das Gemisch alkalisch gemacht, und mit 50 mL Wasser verdünnt. Anschließend wird mit 3 x 20 mL Dichlormethan extrahiert; die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der Aminoalkohol **48** bleibt als farbloses Öl zurück, das ohne Aufreinigung in der folgenden Stufe eingesetzt wird. Die Abwesenheit des THP-Ethers wird im NMR-Spektrum überprüft.

(¹H-NMR, 400MHz, CDCl₃): $\delta = 1.42$ (d, ³J = 6.67 Hz, 3H, C⁶H), 1.52-1.59 (m, 1H, C³H), 1.62–1.69 (m, 3H, C³H, C²H), 2.51–2.54 (m, 2H, C⁴H), 3.37 (br. s, 1H, NH), 3.58–3.61 (m, 2H, C¹H), 3.77 (q, ³J = 6.66 Hz, 1H, C⁵H), 7.25–7.36 (m, 5H, C⁸H, C⁹H, C¹⁰H).

(¹³C-NMR APT, 100 MHz, CDCl₃): $\delta = 23.3 \ (C^6)$, 28.6 (C³), 32.2 (C²), 47.4 (C⁴), 58.4 (C⁵), 62.6 (C¹), 126.5 (C⁹), 127.3 (C¹⁰), 128.6 (C⁸), 144.1 (C⁷).

IR (KBr) cm⁻¹: v = 3291, 2970, 2929, 1773, 1648, 11541, 1452, 1376, 1169, 1037, 992, 765, 702.

HRMS (EI): $m/z = 193.14648 [M^+]$ (berechnet für C₁₂H₁₉NO: 193,14666).

6.4 (S)-4-[*N*-(*tert*-Butyloxycarbonyl)-1-phenylethylamino]-1-butanol (49)



Der Aminoalkohol **48** aus der vorherigen Stufe wird in 20 mL absolutem Diethylether gelöst. Unter Eiskühlung werden 3.93 g (18 mmol, 1.2 eq. bezogen auf 15 mmol) di-*tert*-Butyldicarbonat zugetropft. Die Reaktionsmischung wird für 40 Stunden bei Raumtemperatur unter Argon gerührt. Anschließend wird die Mischung mit 90 mL Diethylether verdünnt und nacheinander mit 0.5 N Salzsäure, gesättigter Na₂CO₃-Lösung und gesättigter NaCl-Lösung extrahiert. Die organische Phase wird über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wird durch Säulenchromatographie (Ethylacetat) gereinigt (R_f = 0.75). Ausbeute (über zwei Stufen): 85 % (3.75 g, 12.8 mmol) als farbloses Öl.

(¹H-NMR, 400MHz, CDCI₃): $\delta = 1.34-1.50$ (m, 4H, C²H, C³H) 1.46 (s, 9H, C¹³H), 1.53 (d, ³J = 7.1 Hz, 3H, C⁶H), 1.86 (m, 2H, C⁴H), 2.99 (m, 2H, C¹H), 3.56 (br. m, 1H, C⁵H), 5.34 (br. s, 1H, OH), 7.23-7.35 (m, 5H, C⁸H, C⁹H, C¹⁰H) (starke Signalverbreiterung).

(¹³C-NMR APT, 100 MHz, CDCl₃): $\delta = 17.6 (C^6)$, 26.1 (C³), 28.5 (C¹³), 29.9 (C²), 43.4 (C⁴), 53.4 (C¹), 62.3 (C⁵), 79.6 (C¹²), 127.0 (C⁹), 128.2 (C⁸), 142.0 (C⁷), 155.8 (C¹¹) (1 Signal überlagert durch Linienverbreiterung).

IR (Film): v = 3449, 2975, 2937, 1808, 1687, 1668, 1453, 1409, 1366, 1307, 1161, 1121, 1069.

6.5 (S)-4-[*N*-(*tert*-Butyloxycarbonyl)-1-phenylethylamino]-1-butanal (50)



Die Oxidation wurde nach einer allgemeinen Methode von DESS und MARTIN^[210] durchgeführt.

293 mg (1.0 mmol) des geschützten Aminoalkohols **49** werden in 4 mL absolutem Dichlormethan gelöst und unter Eiskühlung mit 550 mg (1.3 eq.) DMPI in 5 mL DCM. Die Suspension wird für eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt und anschließend mit 30 mL Diethylether verdünnt. Durch Zugabe einer Lösung von 2.2 g (9.0 mmol) Natriumthiosulfat-Pentahydrat in 20 mL gesättigter NaHCO₃-Lösung wird der entstandene Niederschlag aufgelöst und die Phasen getrennt. Die organische Phase wird mit gesättigter NaHCO₃-Lösung, dann mit gesättigter NaCl-Lösung extrahiert und anschließend über MgSO₄ getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer wird das Rohprodukt durch Säulenchromatographie (Ethylacetat) gereinigt ($R_f = 0.95$).

Ausbeute: 92 % (268 mg, 0.92 mmol) als gelbliches Öl.

(¹H-NMR, 400MHz, CDCl₃): $\delta = 1.47$ (s, 9H, C¹³*H*), 1.54 (d, ³J = 7.3 Hz, 3H, C⁶*H*), 1.64-1.73 (br. m, 2H, C³*H*), 2.27 (br. m, 2H, C²*H*), 2.80-3.15 (br. m, 2H, C⁴*H*), 5.05-5.66 (br. m, 1H, C⁵*H*), 7.30 (m, 5H, C⁸*H*, C⁹*H*, C¹⁰*H*), 9.62 (s, 1H, C1H). Starke Signalverbreiterung.

(¹³C-NMR, 100 MHz, CDCl₃): $\delta = 20.9 (C^6)$, 26.2 (C³), 28.5 (C¹³), 31.7 (C²), 60.3 (C⁴), 66.5 (C⁵), 79.7 (C¹²), 127.0 (C¹⁰), 128.2, 128.3 (C⁸, C⁹), 140.9 (C⁷), 155.8 (C¹¹), 205.2 (C¹).

- 7 Versuche zur Funktionalisierung durch Sulfonsäureaktivierung
- 7.1 Natriumsalz der *N*-Benzoyl-1-amino-2-methylpropansulfonsäure 10



2.0 g (5.6 mmol) des Triethylammoniumsalzes der geschützten Aminosulfonsäure **10** werden in ca. 15 mL Wasser/Ethanol (1: 1) gelöst auf eine Säule (d = 1.8 cm, l = 30 cm) beladen mit Kationentauscher Lewatit Monoplus in Na-Form gegeben. Die Säule wird mit 750 mL Wasser eluiert. Das so erhaltene Eluat wird am Rotationsverdampfer einreduziert und der Rückstand im Ölpumpenvakuum getrocknet.

1.55 g (5.6 mmol, quantitative Umsetzung) eines klaren Harzes bleiben zurück. Im ¹H-Spektrum wird auf das vollständige Verschwinden der Ethylsignale überprüft. Gegebenenfalls wird die Behandlung mit Ionentauscher wiederholt.

Der Versuch der Umkristallisation aus Wasser/Ethanol lieferte keinen Feststoff, daher wird das Rohprodukt ohne weitere Aufreinigung in der folgenden Stufe eingesetzt. Ausbeute: 71 % (1.26 g, 3.99 mmol).

¹**H-NMR (400 MHz, CDCI₃):** $\delta = 0.96$ (d, ³J = 6.7 Hz, 3H, C³*H*), 1.00 d, (d, ³J = 6.6 Hz, 3H, C³*H*), 2.37 (m, 1H, C²*H*), 4.94 (d, ³J = 5.8 Hz, 1H, C¹*H*), 7.30-7.49 (m, 3H, C⁶*H*, C⁸*H*), 7.76 (m, 2H, C⁷*H*).

IR: (KBr) cm⁻¹: v = 3453, 2939, 2737, 2428, 1599, 1456, 768, 743, 697.





Der Versuch wurde durchgeführt nach einer allgemeinen Vorschrift für die Sulfonsäureaktivierung^[218]:

5.59 g (20 mmol) des Natriumsalzes werden unter Argon in 40 mL absolutem Aceton gelöst. Nach der Zugabe von 264 mg (1.0 mmol, 0.05 eq.) 18-Krone-6 wird die Reaktionslösung mit 3.69 g (20 mmol) Cyanurchlorid versetzt und für 20 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen wird die Reaktionslösung mit 20 mL Dichlormethan versetzt. Die entstehende Suspension wird über eine dünne Schicht Celite filtiert. Das Filtrat wird unter Eiskühlung mit einem Überschuss an Amin in Dichlormethan versetzt.

7.2.1 Reaktion mit Amin

a) $R-NH_2 = n-Propylamin$

Das Filtrat wird mit 2.96 g (50 mmol, 2.5 eq.) n-Propylamin in 20 mL Dichlormethan versetzt und für 2 Stunden gerührt. Anschließend wird das enstandene Salz abfiltriert und die Lösung dreimal mit 0.5 M Phosphatpuffer (pH = 7.4) extrahiert und über NaSO₄ getrocknet. Nach dem Einengen der Lösung am Rotationsverdampfer bildet sich ein kristalliner Feststoff. Durch Waschen mit kaltem Diethylether/Pentan (1:1) lassen sich farbige Rückstände entfernen.

b) R-NH₂ = AlaOMe

Das Filtrat wird mit 3.49 g (25 mmol, 1.25 eq.) L-Alaninmethylesterhydrochlorid und 8.3 mL (60 mmol, 3 eq.) Triethylamin in 40 mL Dichlormethan versetzt und aufgearbeitet wie unter a) beschrieben. Auch hier bildet sich weißer Feststoff.

7.2.2 Isolierung ohne Amin-Zugabe

Das Lösungsmittel wurde vollständig im Vakuum entfernt und der ölige Rückstand wurde mit Dichlormethan über eine Schicht Kieselgel filtriert. Nach dem langsamen Verdampfen des Rückstandes bildete sich auch hier ein weißer Feststoff.

7.3 N-(2-Methylpropenyl)benzamid (54)



Im NMR-Spektrum erweist sich der Feststoff aus Versuch 7.2.1 und 7.2.2 ausschließlich als Verbindung 54.

(¹H-NMR, 200 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.70$ (d, ⁴J = 0.95 Hz, 3H, C³*H*), 1.75 (d, ⁴J = 0.89 Hz, 3H, C⁴*H*), 6.72 (tdd, ⁿJ = 10.21 Hz, ⁿJ = 2.87 Hz, ⁿJ = 1.42 Hz, 1H, C¹*H*), 7.42-7.51 (m, 3H, C⁷*H*, C⁹*H*), 7,60 (br. s, 1H, N*H*), 7,76-7,81 (m, 2H, C⁸*H*). (¹³C-NMR, 100 MHz, CDCl₃): $\delta = 16.6$, 22.5 (C³, C⁴), 116.5 (C²), 117.2 (C¹), 126.9 (C⁸), 128.5 (C⁷), 131.6 (C⁹), 134.1 (C⁶), 164.1 (C⁵).

IR (KBr) cm⁻¹: v = 3242, 2980, 1645, 1561, 1516, 1485, 1360, 1283, 1141, 1049, 807, 718.

Die gemessenen Daten stimmen mit den Literaturdaten überein^[283].

8 Versuche zur Funktionalisierung durch Peptidsynthese

8.1 *N*-Benzyloxycarbonyl-L-alanin



3.56 g (40 mmol) L-Alanin wurden gelöst in einem Gemisch aus 30 mL 2 N NaOH-Lösung und 15 mL Dioxan. Anschließend wurden 14.35 g Benzylchloroformiat (50 %ige Lösung in Toluol) zugegeben. Durch Zugabe von weiterer NaOH-Lösung wurde ein pH-Wert von 10 eingehalten; die Reaktionsmischung wurde für 10 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde die Lösung mit 100 mL gesättigter NH₄Cl-Lösung versetzt und mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Produkt bleibt als weißer Feststoff zurück. Ausbeute: 94 % (37.6 mmol, 8.40 g).

(¹H-NMR, 400MHz, CDCI₃): δ = 1.45 (d, ³J = 7.2 Hz, 3H, C³H), 4.43 (qd, ³J = 7.1 Hz, ⁿJ = 14.4 Hz, 1H, C²H), 5.14 (m, 2H, C⁵H), 7.34 (m, 5H, C⁷H, C⁸H, C⁹H), 9.41 (br. s, 1H, CO₂H).

(¹³C-NMR, 100 MHz, CDCl₃): δ = 18.3 (C3), 49.4 (C2), 67.1 (C5), 128.1, 128.2, 128.5 (C⁷, C⁸, C⁹), 136.0 (C⁶), 155.8 (C⁴), 177.2 (C¹).

IR: (KBr) cm⁻¹: 3336, 3032, 1700, 1534, 1455, 1258, 1073, 1028, 746, 696.





In einem typischen Experiment wurden 530 mg (2.4 mmol) *N*-Benzyloxycarbonyl-Lalanin in 5 mL trockenem THF gelöst und bei -15 °C versetzt mit 0.29 mL (2.6 mmol) *N*-Methylmorpholin und 0.24 mL (2.5 mmol) Ethylchloroformiat. Anschließend wurden 543 mg (3.6 mmol) Pyrrolidin-2-sulfonsäure **1** gelöst in 1.8 mL 2 M NaOH-Lösung und über 5 Minuten zu der Reaktionsmischung zugegeben. Die Temperatur wurde für weitere 3 Stunden auf -15 °C gehalten und dann auf Raumtemperatur gebracht. Anschließend wurden 20 mL Wasser hinzu gegeben. Die wässrige Lösung wurde mit 2 M NaOH-Lösung auf einen pH von ca. 10 gebracht und mehrmals mit Diethylether extrahiert. Anschließend wurde die wässsrige Phase mit 1 M HCI-Lösung neutralisiert und das Wasser im Vakuum entfernt. Vom Rückstand wurde ein ¹H-NMR-Spektrum aufgenommen, darin wurden jedoch keine Hinweise auf das Produkt gefunden.

MS (ESI): $m/z = 355.1 [M-H^+]^- (355.09 \text{ berechnet für } C_{15}H_{19}N_2O_6S^-), 247.0 [M-OBn]^-.$

9 Versuche zur Synthese über Sulfurylchlorid

9.1 Allgemeine Vorschrift

Die metallorganische Verbindung wird unter Schutzgas in absolutem Ether (1.0 mmol in 2.5 mL) vorgelegt und auf gekühlt auf -30 °C oder auf -78 °C. Anschließend wird über eine Spritze eine vorgekühlte Lösung von Sulfurylchlorid (5 eq. in 5 mL Lösungsmittel) zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird für 20 Minuten bei tiefer Temperatur gerührt, anschließend wird die Kühlung entfernt. Bei Raumtemperatur werden das Lösungsmittel und das überschüssige Sulfurylchlorid im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird in trockenem Dichlormethan aufgenommen und unter Eiskühlung mit einem zweifachen Überschuss an Amin (5 N in Dichlormethan) versetzt. Das Gemisch wird für 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird das Gemisch mit Wasser versetzt und zweimal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit 1 N Salzsäure und gesättigter NaCl-Lösung gewaschen und über MgSO₄ getrocknet.

Nach dem Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wird das Produkt säulenchromatographisch gereinigt.

9.1.1 *N*-(Propyl)benzolsulfonamid (59)



Darstellung nach der allgemeinen Sulfonierungsvorschrift. Reinigung: Säulenchromatographie (Pentan/TBME 1:1, $R_f = 0.55$), HPLC (Diol-Phase, Hexan/TBME 68:32, Flussrate: 8.2 mL/min) $t_r = 8.06$ min.

(¹H-NMR, 400MHz, CDCl₃): $\delta = 0.83$ (t, ³J = 7.40 Hz, 3H, C⁷H), 1.45 (m, 2H, C⁶H), 2.89 (dd, ³J = 13.42 Hz, ⁿJ = 6.99 Hz, 2H, C⁵H), 4.63 (br. t, ³J = 5.58 Hz, 1H, NH). (¹³C-NMR, 100 MHz, CDCl₃): $\delta = 11.1$ (C⁷), 22.9 (C⁶), 45.0 (C⁵), 127.0 (C²), 129.1 (C³), 132.5 (C⁴), 140.0 (C¹).

IR (KBr): v = 3286, 3066, 2968, 2937, 2878, 1448, 1425, 1325, 1162, 1094, 1073, 756, 720, 690, 587, 567.

Die gemessenen Daten stimmen mit den Literaturdaten überein^[284].

Elementaranalyse		С	Н	Ν
$C_9H_{13}NO_2S$	berechnet:	54.25	6.58	7.03
	gefunden:	54.18	6.57	7.00

9.1.2 (R)-N-(1-Phenylethyl)benzolsulfonamid



Darstellung nach der allgemeinen Sulfonierungsvorschrift. Reinigung: Säulenchromatographie Pentan/TBME 1:1.

(¹H-NMR, 400MHz, DMSO-d₆): $\delta = 1.20$ (d, ³J = 6.95 Hz, 3H, C⁶H), 4.35 (qd, ³J = 13.99 Hz, ⁿJ = 6.96 Hz, 1H, C⁵H), 7.12-7.20 (m, 5H, C⁸H, C⁹H, C¹⁰H), 7.41-7.50 (m, 3H, C³H, C⁴H), 7.66-7.70 (m, 2H, C²H), 8.22 (d, ⁿJ = 8.24 Hz, 1H, NH). (¹³C-NMR, 100 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 23.4$ (C⁶), 52.7 (C⁵), 125.9 (C⁸), 126.2 (C²), 126.6 (C¹⁰), 128.0 (C²), 128.8 (C³), 131.9 (C⁴), 141.4 (C¹), 143.2 (C⁷).

IR (KBr) cm⁻¹: v = 3238, 2978, 1451, 1325, 1164, 1086, 1023, 961, 871, 753, 721, 701, 686.

Die gemessenen Daten stimmen mit den Literaturdaten überein^[285].

9.1.3 *N*-(Benzensulfonyl)-L-valinmethylester (61)

9.1.3.1 L-Valinmethylester-hydrochlorid



200 mmol der Aminosäure wurden in 140 mL trockenem Methanol gelöst. Unter Eiskühlung wurden 26 mL (220 mmol, 1.1 eq.) Thionylchlorid über 30 Minuten zugetropft. Die Reaktionslösung wurde für zwei Stunden bei Raumtemperatur gerührt und anschließend für 90 Minuten unter Rückfluss erhitzt. Der Rückflusskühler wurde durch eine Destillationsbrücke ersetzt und ca. ¾ des Lösungsmittels wurden abdestilliert. Nach dem Entfernen des restlichen Lösungsmittels im Vakuum wurde der Rückstand mit 400 mL Ethylacetat versetzt und für eine Stunde unter Rückfluss erhitzt. Die so erhaltene Lösung wurde über Nacht bei - 30 ℃ gelagert. Es bildete sich ein weißer Niederschlag, der durch Filtration isoliert und mit wenig kaltem Diethylether nachgespült wurde.

Ausbeute: 98 % (32.97 g, 196,6 mmol).

(¹H-NMR, 400MHz, CDCI₃): $\delta = 0.88$ (d, ³J = 6.85 Hz, 3H, C⁴*H*), 0.87 (d, ³J = 6.85 Hz, 3H, C^{4'}*H*), 1.37 (s, 3H, N*H*₃), 1.80-2.03 (m, 1H, C³*H*), 3.20 (d, ³J = 5.02 Hz, 1H, C²*H*), 3.62 (s, 3H, C⁵*H*).

(¹³C-NMR, 100 MHz, CDCl₃): $\delta = 17.1$, 19.1 (C⁴, C^{4'}), 32.0 (C³), 51.6 (C⁵), 59.8 (C²), 175.9 (C¹).

IR (KBr) cm⁻¹: v = 2975, 1739, 1594, 1504, 1436, 1295, 1243, 1107, 1039, 879, 771.

9.1.3.2 *N*-(Benzolsulfonyl)-L-valinmethylester (61)



Darstellung nach der allgemeinen Sulfonierungsvorschrift. Reinigung: Säulenchromatographie (Pentan/TBME 1:1).

(¹H-NMR, 400MHz, CDCl₃): $\delta = 0.88$ (d, ³J = 6.85 Hz, 3H, C⁸H), 0.95 (d, ³J = 6.80 Hz, 3H, C⁸H'), 2.03 (m, 1H, C⁷H), 3.42 (s, 3H, C⁹H), 3.75 (dd, ³J = 10.16 Hz, ⁿJ = 5.19 Hz, 1H, C⁵H), 5.22 (br. t, ⁿJ = 9.89 Hz, 1H, NH), 7.50 (m, 2H, C²H), 7.57 (m, 1H, C⁴H), 7.84 (m, 2H, C³H).

(¹³C-NMR, 100 MHz, CDCl₃): $\delta = 17.4$, 18.9 (C⁸), 31.6 (C⁷), 52.1 (C⁹), 61.0 (C⁵), 127.2 (C²), 128.9 (C³), 132.7 (C⁴), 139.5 (C¹), 171.6 (C⁶).

Die gemessenen Daten stimmen mit den Literaturdaten überein^[286].

9.2 Bestimmung der Ausbeute durch HPLC

9.2.1 *N*-Propylmethansulfonsäureamid



Zu 2.3 g (20 mmol) Methansulfonsäurechlorid in 20 mL absolutem Dichlormethan werden unter Eiskühlung 2 eq. *n*-Propylamin zugetropft. Anschließend wird das Reaktionsgemisch für 2 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Der entstandene Niederschlag des Aminhydrochlorids wird abfiltriert und die organische Phase mit 2 N Salzsäure, anschließend mit gesättigter Kochsalzlösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt. Reinigung durch Säulenchromatographie (Pentan/Ethylacetat 2: 1, $R_f = 0.61$), liefert einen weißen Feststoff.

Ausbeute: 92 % (2.53 g, 18.4 mmol).

Reinigung durch Kugelrohrdestillation (200 ℃, 0.12 mbar) liefert analysenreines Sulfonamid.

Schmelzpunkt: 30-31 ℃ (Lit: 29-30).

(¹H-NMR, 400 MHz, CDCI₃): $\delta = 0.97$ (t, ³J = 7.40 Hz, 3H, C⁴H), 1.61, (m, 2H, C³H), 2.96 (s, 3H, C¹H), 3.10 (t, ³J = 7.02 Hz, 2H, C²H), 4.58 (br. s, 1H, NH). (¹³C-NMR, 100 MHz, CDCI₃): $\delta = 11.1$ (C⁴), 23.4 (C³), 40.3 (C¹), 45.0 (C²).

IR (Film) cm⁻¹: v = 3294, 3021, 2963, 2875, 1470, 1435, 1414, 1391, 1371, 1318, 1147, 1071, 920.

Elementaranalyse		С	Н	Ν
$C_4H_{11}NO_2S$	berechnet:	35.02	8.08	10.21
	gefunden:	35.05	8.09	9.96

Die gemessenen Daten stimmen mit den Literaturdaten überein^[287].

9.2.2 Ausbeutenbestimmung durch HPLC-Messgerade

Eine Reihe von einfachen Sulfonamiden wurde hergestellt und zusammen mit dem Produkt **59** chromatographisch (Diol-Phase, Hexan/TBME, Detektion: RI) untersucht. Als geeignete interne Standard-Substanz mit längerer Retentionszeit als **59** erwies sich *N*-Propylmethansulfonsäureamid.

Gemische mit unterschiedlichem Verhältnis von **59** und Standardsubstanz wurden Untersucht. Die Graphik zeigt, dass das Integralverhältnis von Analyt und Standard vollkommen linear verläuft in den getesteten Mischungsverhältnissen, die einer Ausbeute zwischen 10 % und 100 % entsprechen.



Zur Bestimmung der Ausbeute wurde in einem typischen Verfahren die Reaktionsmischung nach der wässrigen Aufarbeitung mit einer exakt definierten Menge des internen Standards *N*-Propylmethansulfonsäureamid versetzt. Üblicherweise entsprach diese Menge der maximalen theoretischen Ausbeute. Nach obiger Messgerade konnte so die Ausbeute bestimmt werden.

9.3 Versuche mit cylischen Edukten

9.3.1 *N*-(tert-Butyloxycarbonyl)pyrrolidin (63)



In einem ausgeheizten Kolben werden unter Schutzgas 4.2 mL (50 mmol) Pyrrolidin, 11.9 mL (1.1 eq.) di-tert-Butyldicarbonat, 6.60 g (1 eq.) p-(Dimethylamino)pyridin und 7.5 mL (1 eq.) Triethylamin in 75 mL Dichlormethan gelöst und für 24 Stunden gerührt. Anschließend wird die Reaktionsmischung mit 120 mL Diethylether verdünnt und mit 10 %iger Salzsäure, dann mit gesättigter K₂CO₃-Lösung und abschließend mit gesättigter NaCI-Lösung gewaschen. Die etherische Phase wird über K₂CO₃/ Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Produkt bleibt als farbloses Öl zurück.

Ausbeute: 88 % (7.5 g, 44 mmol)

(¹H-NMR, 400 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.46$ (s, 9H, C⁵H), 1.84 (m, 4H, C²H), 3.31 (m, 4H, C¹H).

(¹³C-NMR, 100 MHz, CDCl₃): $\delta = 25.3 \ (C^2), 28.5 \ (C^5), 45.7 \ (C^1), 78.7 \ (C^4), 154.6 \ (C^3).$

Die gemessenen Daten stimmen mit den Literaturdaten überein^[288].

9.3.2 N-Acylpyrrolidin (64)



8.2 mL (100 mmol) Pyrrolidin werden in 20 mL (3 eq.) Triethylamin aufgenommen und unter Eiskühlung mit 3.92 g (1 eq.) Essigsäurechlorid versetzt. Die Reaktionslösung wird über Nacht gerührt. Anschließend wird der Niederschlag abfiltriert und das Filtrat in Diethylether aufgenommen und jeweils einmal mit 1 N HCI-Lösung, mit gesättigter NaHCO₃-Lösung und mit gesättigter NaCI-Lösung extrahiert. Die organische Phase wird über MgSO₄ getrocknet, das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand durch Destillation gereinigt. (Siedepunkt: 110 °C, 25 mmbar)

Ausbeute: 84 % (9.58 g, 84 mmol)

(¹H-NMR, 400 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.67$ (m, 2H, C²H), 1.77 (m, 2H, C²H), 1.85 (s, 3H, C⁴H), 3.24 (m, 4H, C¹H).

(¹³C-NMR, 100 MHz, CDCl₃): $\delta = 20.5$ (C⁴), 24.0, 25.5 (C²), 45.1, 46.1 (C¹), 170.0 (C³).

IR (Film) cm^{-1} : v = 2973, 2875, 1646, 1440, 1424, 1355, 1228, 1195, 1019, 986.

- 10 Versuche zur Synthese über Thioketone
- 10.1 Synthese der Edukte
- 10.1.1 Benzolcarbothioamid (68)



Zunächst wird das Benzamid 73 hergestellt:

7.0 g (50 mmol) Benzoylchlorid werden unter Eiskühlung zu 40 mL halbkonzentrierter Ammoniaklösung getropft. Es bildet sich sofort weißer Niederschlag, der abfiltiert, mit viel Wasser und anschließend mit Ethanol nachgespült wird. Der Rückstand wird im Vakuum getrocknet und ohne weitere Prüfung in der nächsten Stufe eingesetzt.

4.91 g (40.5 mmol) von Benzamid **73** werden in 35 mL Toluol suspendiert und mit 8.07 g (20 mmol) von Lawessons Reagenz versetzt. Die Reaktionslösung wird für 90 Minuten unter Rückfluss erhitzt. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels bleibt ein gelber Feststoff zurück, der durch Säulenchromatographie (Pentan/Ethylacetat 9:1) gereinigt wird.

Ausbeute: 46 % (2.58 g, 18.8 mmol) als blass-gelber Feststoff.

(¹H-NMR, 400MHz, CDCl₃): $\delta = 7.34$ (br. s, 1H, N*H*), 7.39 (dd, 1H, ⁿJ = 4.8 Hz, ³J = 10.5 Hz, 2H, C⁴*H*) 7.50 (m, 1H, C⁵*H*) 7.85 (m, 2H, C³*H*), 7.99 (br. s, 1H, N*H*). (¹³C-NMR, 100 MHz, CDCl₃): $\delta = 126.8$ (C³), 128.4 (C⁴), 132.0 (C⁵), 139.0 (C²), 202.7 (C¹). IR (KBr) cm⁻¹: v = 3362, 3284, 3159, 1622, 1450, 1326, 1280, 886, 773, 708, 688.

Die gemessenen Daten stimmen mit den Literaturdaten überein^[289].







1.21 g (10 mmol) des Phenylethylamins werden in 15 mL trockenem Dichlormethan gelöst und mit 1.6 mL (11 mmol, 1.1 eq.) Triethylamin versetzt. Unter Eiskühlung werden 1.41 g (10 mmol) Benzoylchlorid zugetropft. Nach 45 Minuten Rühren bei Raumtemperatur wird die Reaktionslösung mit jeweils 10 mL 1 N Salzsäure, gesättigter NaHCO₃-Lösung und mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen. Die organische Phase wird über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel am Rotations-verdampfer entfernt. Das Amid bleibt als weißer Feststoff zurück und wird durch Säulenchromatographie (Ethylacetat/Cyclohexan 1:1) gereinigt. Ausbeute: 95 % (2.13 g, 9.47 mmol).

(¹H-NMR, 200MHz, CDCI₃): δ = 1.59 (d, ³J = 6.9 Hz, 3H, C⁷H), 5.33 (p, ³J = 7.0 Hz, 1H, C⁶H), 6.44 (br. d, ³J = 6.5 Hz, 1H, NH), 7.22-7.48 (m, 8H, C⁴H, C⁵H, C⁹H, C¹⁰H, C¹¹H), 7.77 (m, 2H, C³H).

(¹³C-NMR, 50 MHz, CDCl₃): $\delta = 21.7 (C^7)$, 49.2 (C⁶), 126.2, 126.9 (C³, C⁹), 127.4 (C¹¹),128.5, 128.7 (C⁴, C¹⁰), 131.4 (C⁵), 134.5 (C²), 143.1 (C⁸), 166.5 (C¹).

IR (KBr) cm⁻¹: v = 3332, 2969, 1635, 1602, 1579, 1524, 1490, 1451, 1319, 1277, 758, 702, 664.

Die gemessenen Daten stimmen mit den Literaturdaten überein^[290].

10.1.2.2 (R)-*N*-(1-Phenylethyl)-thiobenzamid (69)



1.80 g (8 mmol) des Amids **75** werden in 8 mL Toluol gelöst und mit 1.62 g (4 mmol) von Lawessons Reagenz versetzt. Das inhomogene Gemisch wird für 90 Minuten unter Rückfluss erhitzt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und der feste Rückstand wird durch Säulenchromatographie (Pentan/Ethylacetat 9:1) gereinigt ($R_f = 0.40$).

Ausbeute: 39 % (762 mg, 3.16 mmol) als gelber Feststoff.

(¹H-NMR, 400MHz, CDCl₃): $\delta = 1.71$ (d, ³J = 6.9 Hz, 1H, C⁷H) 5.89 (q, ⁿJ = 7.0 Hz, 1H, C⁶H), 7.29-7.42 (m, 8H, C⁴H, C⁵H, C⁹H, C¹⁰H, C¹¹H), 7.69 (m, 2H, C³H), 7.76 (br. s, 1H, N*H*).

(¹³C-NMR, 100 MHz, CDCl₃): $\delta = 20.1 (C^7)$, 55.0 (C⁶), 126.6, 126.4 (C⁴, C⁹), 128.8, 128.4 (C³, C¹⁰), 127.8 (C¹¹), 130.9 (C⁵), 141.3, 141.9 (C², C⁸), 197.9 (C¹).

IR (Film) cm⁻¹: v = 3241, 2972, 1514, 1486, 1448, 1368, 1280, 1227, 1124, 965, 794, 745, 695.

Die gemessenen Daten stimmen mit den Literaturdaten überein^[291].

10.1.3 Pyrrolidin-2-thion (70)



5.10 g (60 mmol) Pyrrolidinon **74** werden in 50 mL Toluol aufgenommen und mit 12.10 g (30 mmol) von Lawessons Reagenz versetzt. Die Reaktionsmischung wird für 90 Minuten unter Rückfluss erhitzt, anschließend wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch (Ethylacetat/Pentan 1:1) gereinigt ($R_f = 0.35$).

Ausbeute: 86 % (5.19 g, 51 mmol).

(¹H-NMR, 400MHz, CDCl₃): δ = 2.18 (m, 2H, C³H), 2.89 (t, ³J = 7.82, Hz, 2H, C⁴H), 3.64 (m, 2H, C²H), 8.81 (br. s, 1H, NH). (¹³C-NMR, 100 MHz, CDCl₃): δ = 22.8 (C³), 43.2 (C⁴), 49.7 (C²), 205.6 (C¹).

IR (KBr) cm⁻¹: v = 3151, 2884, 1599, 1540, 1504, 1301, 1264, 1118, 1025, 922.

Die gemessenen Daten stimmen mit den Literaturdaten überein^[292].
10.1.4 Darstellung von Thiolactam 71

10.1.4.1 (1R,5S)-1,8,8-Trimethyl-3-azabicyclo[3.2.1]-octan-2-on (76)



Nach einer Vorschrift von KROW^[293]:

7.61 g (50 mmol) Campher werden in 400 mL Essigsäure aufgenommen und mit 7.80 g (69 mmol, 1.4 eq.) Sulfonsäurehydroxylamin versetzt. Die Lösung wird für 8 Stunden unter Rückfluss erhitzt, anschließend wird der Rückflusskühler durch eine Destillationsbrücke ersetzt und ca. 300 mL des Lösungsmittels durch Destillation entfernt. Der Rückstand wird mit 0.5 L Wasser verdünnt und durch Zugabe von festem NaOH auf einen pH-Wert von 7-8 eingestellt. Anschließend wird 5mal mit Diethylether extrahiert. Die vereiningten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wird ohne weitere Aufreinigung in der folgenden Stufe eingesetzt.

Ausbeute (Rohprodukt): 48 % (4.03 g, 24.0 mmol).

(¹H-NMR, 200MHz, CDCl₃): $\delta = 0.93$, 1.02, 1.07 (s, 3H, C⁷*H*), (s, 3H, C⁹*H*), (s, 3H, C¹⁰*H*), 1.50-2.10 (m, 5H, C³*H*, C⁴*H*, C⁵*H*), 2.99 (d, ⁿJ = 11.1 Hz, 1H, C²*H*), 3.45 (m, 1H, C²*H*), 5.79 (br. m, 1H, N*H*).

(¹³C-NMR, 50 MHz, CDCl₃): δ = 13.3 (C¹⁰), 19.3, 23.0 (C⁷, C⁹), 27.7 (C⁴), 37.9 (C⁵), 42.2 (C²), 43.6 (C⁸), 47.1 (C³), 52.2 (C⁶), 178.9 (C¹).

IR (KBr) cm⁻¹: v = 3220, 2964, 2921, 2872, 1663, 1504, 1476, 1405, 1347, 1290, 1100, 820, 515.

Die gemessenen Daten stimmen mit den Literaturdaten überein^[293].

10.1.4.2 (1R,5S)-1,8,8-Trimethyl-3-azabicyclo[3.2.1]-octane-2-thion (71)



418 mg (2.5 mmol) des Lactams werden vorgelegt in 5 mL Toluol und mit 605 mg (1.5 mmol, 0.6 eq.) von Lawessons Reagenz versetzt. Das Gemisch wird für 30 Minuten unter Rückfluss erhitzt. Anschließend wird über eine Schicht Kieselgel filtriert und das Eluat im Vakuum eingeengt. Es bildeten sich Kristalle, die abfiltriert und mit wenig Pentan nachgewaschen werden.

Ausbeute: 69 % (320 mg, 1.74 mmol).

(¹H-NMR, 400MHz, CDCl₃): $\delta = 1.00$, 1.03, 1.35, (s, 3H, C⁷H, s, 3H, C⁹H, s, 3H, C¹⁰H), 1.63 (m, 1H, C⁴H), 1.83 (m, 1H, C⁵H), 1.95 (m, 1H, C⁴H), 2.03-2.18 (m, 2H, C³H, C⁵H), 3.11 (d, ⁿJ = 12.9 Hz, 1H, C²H), 3.57 (dd, ⁿJ = 2.1 Hz, ⁿJ = 12.9 Hz, 1H, C²H), 8.32 (br. s, 1H, NH).

(¹³C-NMR, 100 MHz, CDCI₃): δ = 18.4, 18.9, 24.3 (C⁷, C⁹, C¹⁰), 28.1 (C⁴), 40.3 (C⁵), 42.2 (C²), 43.5 (C⁸), 51.9 (C³), 56.0 (C⁶), 213.6 (C¹).

IR (KBr) cm⁻¹: v = 1595, 1503, 1230, 1264, 1121, 1224, 921, 807, 762, 610.

Die gemessenen Daten stimmen mit den Literaturdaten überein^[294].

10.2 Wasserstoffperoxidoxidation von Thioamiden

Zuerst wird eine Gehaltsbestimmung der Wasserstoffperoxid-Lösung durchgeführt durch Titration mit KMnO₄-Lösung in Anwesenheit von Schwefelsäure.

10.2.1 4,5-Dihydro-3H-pyrrol-2-sulfonsäure (77)



3.40 g (30 mmol an H₂O₂) Wasserstoffperoxidlösung wird mit Wasser verdünnt auf 35 mL und mit 20 mmol Na₂CO₃ versetzt. Anschließend werden portionsweise 10 mmol des Thiolactams zugegeben. Das Reaktionsgemisch zeigt starke Erwärmung. Nach einer Stunde Rühren wird die Lösung mit Diethylether extrahiert und das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt.

(¹H-NMR, 400MHz, CDCl₃): δ = 2.07 (m, 2H, C³H), 2.43 (t, ³J = 8.10 Hz, 2H, C²H), 3.44 (t, ³J = 6.62 Hz, 2H, C⁴H), 10,75 (br. s, 1H, SO₃H). (¹³C-NMR, 100 MHz, CDCl₃): δ = 20.0 (C³), 30.3 (C²), 43.6 (C⁴), 181.2 (C¹).

- 11 Untersuchung von Piperidinsulfonsäuren
- 11.1 Darstellung der 3,5-Dimethylpiperidin-2-sulfonsäure (86)
- 11.1.1 *N*-Chlor-cis-3,5-dimethylpiperidin (84)



5.66 g (50 mmol) des Dimethylpiperidins **78** werden in 50 mL einer ca. 10 %igen Hypochloridlösung für eine Stunde gerührt. Anschließend wird die wässrige Lösung dreimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit 1 N HCl und mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen und anschließend über MgSO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und das Rohprodukt bleibt als farbloses Öl zurück. Es wird über eine Schicht Kieselgel filtriert (Pentan/TBME 1:1) und ohne weitere Aufreinigung in der Eliminierung eingesetzt.

(¹H-NMR, 400MHz, CDCl₃): $\delta = 0.58$ (dd, 1H, ³J = 12.1 Hz, ³J = 24.8 Hz, C³H), 0.85 (d, ³J = 6.7 Hz, 6H, C⁴H), 1.65 (m, 1H, C³H), 1.82 (d, ⁿJ = 5.7 Hz, 2H, C²H), 2.33 (t, ⁿJ = 10.8 Hz, 2H, C¹H), 3.36 (m, 2H, C¹H).

(¹³C-NMR, 100 MHz, CDCl₃): $\delta = 19.2 (C^4)$, 37.4 (C²), 40.6 (C³), 70.1 (C¹).

11.1.2 2,3,4,5-Tetrahydro-cis-3,5-dimethylpyridin (85)



Das *N*-Chloramin **84** aus der vorherigen Stufe wird in einer Lösung von 2.70 g (50 mmol) Natriummethanolat in 20 mL Methanol aufgenommen. Das Gemisch wird für 6 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend werden 100 mL Phosphatpuffer (pH = 7.4) zugegeben und die wässrige Lösung dreimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten Etherphasen werden über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der ölige Rückstand wird ohne weitere Aufreinigung in der folgenden Stufe eingesetzt.

11.1.3 (rac)-3,5-Dimethylpiperidin-2-sulfonsäure (86)



Das Imin aus der vorherigen Stufe wird vollständig in einem Gemisch aus 7.5 mL Ethanol und 2.5 mL Wasser aufgenommen. Unter Eiskühlung wird für 25 Minuten ein langsamer Strom von SO₂ eingeleitet. Es bildet sich ein weißer Niederschlag der abfiltriert wird. Die Mutterlauge wird über Nacht bei -30 °C gelagert, worauf sich weiterer Niederschlag bildet. Der Niederschlag wird mit 3 mL eisgekühltem Ethanol und anschließend mit Diethylether gewaschen und im Vakuum getrocknet. Ausbeute (über 3 Stufen): 10 % (960 mg 4.97 mmol).

¹**H-NMR (cosygs, hmqc, 600 MHz, DMSO-d₆):** $\delta = 0.82$ (d, ³J = 6.6 Hz, 1H, C⁷*H*), 0.96 (m, 1H, C³*H*), 1.10 (d, ³J = 6.5 Hz, 1H, C⁶*H*), 1.69 (m, 1H, C³*H*), 1.74-1.91 (m, 2H, C²*H*, C⁴*H*), 2.46-2.55 (m, 1H, C⁵*H*), 2.99 (d, ³J = 10.9 Hz, 1H, C⁵*H*), 3.35 (d, ³J = 9.6 Hz, 1H, C¹*H*), 8.78 (br. d, 2H, N*H*).

¹³C-NMR (150 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 18.0 (C^7)$, 18.8 (C⁶), 27.6 (C⁴), 31.4 (C²), 39.8 (C³), 50.4 (C⁵), 72.6 (C¹).

IR (KBr) cm⁻¹: v = 2958, 2848, 1603, 1467, 1258, 1180, 1054, 640.

- 11.2 Darstellung der 2,6-Dimethylpiperidin-2-sulfonsäure (89)
- 11.2.1 N-Chlor-cis-2,6-Dimethylpiperidin (87)



5.66 g (50 mmol) des Dimethylpiperidins **79** werden in 50 mL einer ca. 10 %igen Hypochloridlösung für eine Stunde gerührt. Anschließend wird die wässrige Lösung dreimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten Etherphasen werden mit 1 N HCI-Lösung und mit gesättigter NaCI-Lösung gewaschen und anschließend über MgSO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und das Rohprodukt bleibt als farbloses Öl zurück. Es wird über eine Schicht Kieselgel filtriert (Pentan/TBME 1: 1) und ohne weitere Aufreinigung in der Eliminierung eingesetzt.

(¹H-NMR, 400MHz, CDCl₃): $\delta = 1.24$ (d, ³J = 5.1 Hz, 6H, C⁴*H*), 1.30-1.47 (m, 3H, C²*H*, C³*H*), 1.55-1.79 (m, 3H, C²*H*, C³*H*), 2.70-2.87 (m, 2H, C¹*H*). (¹³C-NMR, 100 MHz, CDCl₃): $\delta = 22.4$ (C⁴), 23.8 (C³), 35.8 (C²), 67.0 (C¹).

11.2.2 2,3,4,5-Tetrahydro-2,6-dimethylpyridin (88)



Das *N*-Chloramin **87** aus der vorherigen Stufe wird in einer Lösung von 2.70 g (50 mmol) Natriummethanolat in 20 mL Methanol aufgenommen. Das Gemisch wird für 6 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend werden 100 mL Phosphatpuffer (pH = 7.4) zugegeben und die wässrige Lösung dreimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten Etherphasen werden über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der ölige Rückstand wird über einer Schicht Kieselgel filtriert und anschließend ohne weitere Aufreinigung in der folgenden Stufe eingesetzt.

11.2.3 (rac)-2,6-Dimethylpiperidin-2-Sulfonsäure (89)



Das Imin **88** aus der vorherigen Stufe wird vollständig in einem Gemisch aus 7.5 mL Ethanol und 2.5 mL Wasser aufgenommen. Unter Eiskühlung wird für 25 Minuten ein langsamer Strom von SO₂ eingeleitet. Es bildet sich ein weißer Niederschlag der abfiltriert wird. Die Mutterlauge wird über Nacht bei -30 °C gelagert, worauf sich weiterer Niederschlag bildet. Der Niederschlag wird mit 3 mL eisgekühltem Ethanol und anschließend mit Diethylether gewaschen und im Vakuum getrocknet. Ausbeute (über 3 Stufen): 4 % (410 mg, 2.12 mmol).

Isomerenverhältnis (geschätzt aus dem ¹H-NMR-Spektrum): 6: 1

Majorisomer:

(¹H-NMR, cosygs, hmqc, 600 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 1.26$ (d, ³J = 6.4 Hz, 3H, C⁷H), 1.37 (ddd, ³J = 4.3 Hz, ³J = 13.4 Hz, ³J = 17.2 Hz, 1H, C⁴H), 1.46 (s, 3H, C⁶H), 1.57 (m, 1H, C³H), 1.64 -1.67 (m, 2H, C³H', C⁴H'), 1.73 (m, 1H, C²H), 1.89 (dt, ³J = 4.1 Hz, ³J = 13.8 Hz, 1H, C²H'), 3.20 (dqd, ⁿJ = 2.7 Hz, ³J = 6.3 Hz, ³J = 12.7 Hz, 1H, C⁵H), 8.38 (br. s, 2H, NH).

(¹³C-NMR, 150 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 15.6 (C^6)$, 18.0 (C⁷), 18.3 (C³), 28.3 (C²), 29.4 (C⁴), 49.4 (C⁵), 71.1 (C¹).

Minorisomer:

(¹H-NMR, cosygs, hmqc, 600 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 1.18$ (d, ³J = 6.6 Hz, 3H, C⁷H), 1.44 (s, 3H, C⁶H), 1.64 -1.67 (m, 1H, C⁴H), 2.16 (m, 2H, C²H), 3.88 (m, 1H, C⁵H), sonstige Signale überlagert.

(¹³C-NMR, 150 MHz, DMSO-d₆): δ = 18.6 (C³), 19.2 (C⁷), 29.6 (C²), 30.2 (C⁴), 48.7 (C⁵), 69.9 (C¹), 1 Signal überlagert.

IR (KBr) cm⁻¹: v = 3004, 2814, 2555, 1601, 1462, 1430, 1391, 1255, 1176, 1041, 716, 627.

- 11.3 Darstellung von 4-Benzhydrylpiperidin (92)
- 11.3.1 4-(Diphenylmethylen)piperidin (95)



11.76 g (44 mmol) des 4-Diphenylhydroxymethylpiperidins **94** werden gelöst in 200 mL H₂SO₄/Essigsäure (1: 4) und für zwei Stunden gerührt. Die Lösung wird anschließend mit 400 mL Wasser verdünnt und unter Eiskühlung durch langsame Zugabe von festem NaOH neutralisiert. Anschließend wird die wässrige Lösung mit insgesamt 300 mL Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeengt. Das Rohprodukt wird durch Säulenchromatographie (Ethylacetat/MeOH/NHEt₂ 85: 10: 5) gereinigt.

Ausbeute: 89 % (9.78 g, 39.2 mmol).

(¹H-NMR, 400MHz, CDCl₃): δ = 1.88 (s, 1H, N*H*), 2.32 (m, 4H, C²*H*), 2.91 (m, 4H, C¹*H*), 7.10-7.32 (m, 10H, C⁶*H*, C⁷*H*, C⁸*H*).

(¹³C-NMR, 100 MHz, CDCl₃): δ = 33.4 (C²), 48.5 (C¹), 126.2 (C⁸), 127.9 (C⁶), 129.7 (C⁷), 135.7, 135.9 (C³, C⁴), 142.4 (C⁵).

IR (KBr) cm⁻¹: v = 3273, 2934, 2847, 1490, 1442, 1362, 1243, 1142, 1105, 1074, 766, 700.

Die gemessenen Daten stimmen mit den Literaturdaten überein^[295].

11.3.2 4-Benzhydrylpiperidin (92)



748 mg (3.0 mmol) von 4-(Diphenylmethylen)piperidin werden in 50 mL Methanol gelöst und mit 300 mg 10 %igem Palladium auf Kohle versetzt. Anschließend wird das Gemisch für 30 Stunden unter 55-60 bar Wasserstoff gerührt. Anschließend wird der Katalysator wird über einer Schicht Celite abfiltriert und das Filtrat am Rotations-verdampfer eingeengt. Das Produkt wird im Vakuum getrocknet und ohne weitere Aufreinigung weiterverwendet.

Ausbeute: 96 % (722 mg, 2.87 mmol).

(¹H-NMR, 400MHz, CDCl₃): $\delta = 1.03$ (m, 2H, C²H), 1.48 (m, 2H, C²H), 2.14 (m, 1H, C³H), 2.31 (br. s, 1H, NH), 2.51 (dt, ⁿJ = 1.6 Hz, ⁿJ = 12.1 Hz, 2H, C¹H), 2.97 (d, ⁿJ = 12.3 Hz, 2H, C¹H), 3.43 (d, 1H, ³J = 11.0 Hz, C⁴H), 7.04-7.09 (m, 2H, C⁸H), 7.16-7.22 (m, 8H, C⁶H, C⁷H).

(¹³C-NMR, 100 MHz, CDCl₃): δ = 32.3 (C²), 39.9 (C³), 46.6 (C¹), 59.3 (C⁴), 126.1 (C⁸), 128.0, 128.5 (C⁶, C⁷), 143.6 (C⁵).

IR (KBr) cm⁻¹: v = 3334, 3024, 2946, 2906, 2802, 2729, 1597, 1493, 1441, 1319, 1265, 1140, 782, 751, 704.

Die gemessenen Daten stimmen mit den Literaturdaten überein^[295].

- 11.4 Darstellung von *N*-Benzyl-1,7,7-trimethylbicyclo[2.2.1]heptan-2-amin (96)
- 11.4.1 (1R,4S)-1,7,7-Trimethylbicyclo[2.2.1]heptan-2-on-oxim (97)



7.59 g (50 mmol) R-(+)-Campher und 7.50 g (108 mmol, 2.16 eq.) Hydroxylaminhydrochlorid werden in 75 mL Ethanol gelöst und mit 6 mL (ca 1.5 eq.) Pyridin versetzt; die Reaktionslösung wird für 6 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Anschließend wird ein Großteil des Ethanols am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand in 200 mL Wasser aufgenommen. Es bildet sich ein weißer Niederschlag der durch Filtration isoliert wird. Das Hydroxylamin wird ohne weitere Aufreinigung in der nächsten Stufe eingesetzt.

Ausbeute: 94 % (7.87 g, 47 mmol).

(¹H-NMR, 400MHz, DMSO-d₆): $\delta = 0.70$ (s, 3H, C¹⁰*H*), 0.87 (s, 3H, C⁹*H*), 0.91 (s, 3H, C⁷*H*), 1.17 (m, 1H, C⁴*H*), 1.29 (m, 1H, C⁵*H*), 1.65 (dt, ⁿJ = 11.65 Hz, ⁿJ = 3.83 Hz, 1H, C⁴*H*), 1.76 (m, 1H, C⁵*H*), 1.83-1.89 (m, 2H, C²*H*), 2.35 (m, 1H, C³*H*), 10.02 (br. s, 1H, O*H*).

(¹³C-NMR, 100 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 11.3 (C^7)$, 18.3, 19.1 (C⁹, C¹⁰), 26.9 (C⁴), 32.6, 32.8 (C², C⁵), 43.0 (C³), 47.5 (C⁶), 50.7 (C⁶), 166.2 (C¹).

IR (KBr) cm⁻¹: v = 3311, 2959, 1440, 1389, 924, 724.

Die gemessenen Daten stimmen mit den Literaturdaten überein^[296].

11.4.2 (1R,2R,4S)-1,7,7-Trimethylbicyclo[2.2.1]heptan-2-amin (98)



Darstellung nach einer Vorschrift von IPAKTSCHI^[297]:

1.67 g (10 mmol) Campherhydroxylamin gelöst in 100 mL Methanol werden mit 5.7 g (20 mmol) NiCl₂ Hexahydrat versetzt. Die Suspension wird auf -30 °C gekühlt und über 30 Minuten portionsweise mit 3.8 g (10 mmol) NaBH₄ versetzt, worauf sich sofort ein Niederschlag von elementarem Ni bildet. Die Suspension wird für weitere 30 Minuten bei -30 °C gerührt, anschließend wird die Kühlung entfernt. Der Niederschlag wird erst über Filterpapier, dann über eine dünne Schicht Celite abfiltriert. Das Filtrat wird am Rotationsverdampfer auf wenige Milliliter eingeengt, in Wasser aufgenommen und dreimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt.

Das Produkt bleibt als weißer Feststoff zurück und wird durch Sublimation gereinigt. Ausbeute: 38 % (582 mg, 3.80 mmol), Verhältnis endo/exo (geschätzt aus dem ¹H-NMR-Spektrum): 1: 9.

(¹H-NMR, 400MHz, CDCl₃): $\delta = 0.74$, (s, 3H, C¹⁰*H*), 0.80 (s, 3H, C⁷*H*), 0.90 (s, 3H, C⁹*H*), 0.92-1.01 (m, 2H, C⁴*H*, C⁵*H*), 1.18 (br. s, 2H, N*H*),1.40-1.52 (m, 2H, C²*H*, C⁵*H*), 1.56-1.70 (m, 3H, C²*H*, C³*H*, C⁴*H*), 2.63 (m, 1H, C¹*H*).

(¹³C-NMR, 100 MHz, CDCl₃): δ = 11.7 (C7), 20.2, 20.8 (C9, C10), 27.1 (C4), 36.2 (C5), 40.5 (C2), 44.8 (C3), 60.3 (C1).

Als Nebenprodukt wurde der Diastereomer identifiziert:

Nebenprodukt

(1R,2S,4S)-1,7,7-Trimethylbicyclo[2.2.1]heptan-2-amin (98a)



(¹H-NMR, 400MHz, CDCI₃): $\delta = 0.63$ (dd, ²J = 4.6 Hz, ³J = 13.0 Hz, 1H, C²H (axial)), 0.71 (s, 3H, C¹⁰H), 0.81 (d, 6H, C⁷H, C⁹H), 0.92-1.10 (m, 2H, C⁴H, C⁵H), 1.18 (br. s, 2H, NH), 1.40-1.52 (m, 1H, C⁵H), 1.56-1.70 (m, 2H, C³H, C⁴H), 2.18 (m, 1H, C²H (equatorial)), 2.97 (ddd, ⁿJ = 2.0 Hz, ⁿJ = 4.5 Hz, ⁿJ = 10.7 Hz, 1H, C¹H).

(¹³C-NMR, 100 MHz, CDCl₃): δ = 13.2 (C10), 18.3, 20.3 (C7, C9), 26.2 (C4), 28.3 (C5), 39.7 (C2), 44.8 (C3), 56.5 (C1).

11.4.3 (1R,2R,4S)-*N*-Benzyl-1,7,7-trimethylbicyclo[2.2.1]heptan-2-amin (96)



Die reduktive Aminierung von **98** mit Natriumtriacetoxyborhydrid erfolgte nach der allgemeinen Vorschrift wie bei Verbindung **34**.

Eingesetzt wurden 580 mg (3.80 mmol) **98**, die Reinigung erfolgte durch Säulenchromatographie (Ethylacetat).

Ausbeute: 79 % (730 mg, 3.0 mmol).

(¹H-NMR, 400MHz, CDCl₃): δ = 0.81 (s, 3H, C¹⁰*H*), 1.11, 1.21 (s, 3H, s, 3H, C⁷*H*, C⁹*H*), 1.43-1.76 (m, 6H, C²*H*, C⁴*H*, C⁵*H*), 2.45 (m, 1H, C³*H*), 2.78 (m, 1H, C¹*H*),

Die gemessenen Daten stimmen mit den Literaturdaten überein.

- **11.5** Versuche zur enantioselektiven Deprotonierung
- 11.5.1 *N*-Chlor-4-Benzhydrylpiperidin (99)



502 mg (2.0 mmol) des Piperidins **92** werden in 10 ml Diethylether gelöst und mit 2 mL einer ca. 10 %igen NaOCI-Lösung stark gerührt. Nach 30 Minuten wird die wässrige Phase entfernt und die Etherphase nacheinander mit 1 N HCI und mit gesättigter NaCI-Lösung gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt; das Produkt bleibt als gelbliches Öl zurück. Da in der Dünnschichtchromatographie Zersetzung zu beobachten ist, wird das Produkt ohne weitere Aufreinigung in der folgenden Stufe eingesetzt.

(¹H-NMR, 400MHz, CDCl₃): $\delta = 1.51$ (d, ⁿJ = 13.9 Hz, 2H, C²H), 2.10 (m, 1H, C³H), 2.28 (m, 2H, C²H), 2.55 (m, 2H, C³H), 3.32 (d, ⁿJ = 11.0 Hz, 2H, C³H), 3.39 (m, 1H, C⁴H), 7.00-7.23 (m, 10H, C⁶H, C⁷H, C⁸H).

(¹³C-NMR, 100 MHz, CDCl₃): $\delta = 26.9 (C^2)$, 32.3 (C³), 52.8 (C¹), 63.9 (C⁴), 126.6 (C⁸), 127.8, 129.5 (C⁶, C⁷), 141.8 (C⁵).

IR (Film) cm⁻¹: v = 2962, 1707, 1264, 1075, 1005, 909, 802, 735, 704.

11.5.1 Allgemeine Vorschrift zur Eliminierung mit chiralen Aminen

Unter Argon wird eine Lösung von 2.0 mmol des chiralen Amins **34**, **35** bzw. **96** in 2 mL Diethylether bei 0 °C mit 2.1 mmol *n*-Buthyllithium versetzt (1.27 mL einer 1.65 M Lösung in Hexan) und für 30 Minuten gerührt. Anschließend wird die Lösung auf - 78 °C gekühlt. Das Chloramin aus der vorherigen Stufe wird in 2 mL absolutem Diethylether aufgenommen, unter Argon auf -78 °C gekühlt und mit einer Spritze rasch zu der Base gegeben. Die Reaktionslösung wird noch für eine Stunde bei tiefer Temperatur gerührt und dann im Laufe von 10-12 Stunden auf Raumtemperatur gebracht. Anschließend wird der entstandene Niederschlag abfiltriert und die organische Phase mit 0.5 N HCI gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und über eine Schicht Kieselgel filtriert. Anschließend wird die Lösung aufgeteilt. Eine Hälfte wird im Vakuum eingeengt, in Methanol aufgenommen und in eine Küvette überführt, um den Drehwert zu bestimmen. Die andere Hälfte wird vollständig im Vakuum getrocknet und NMR-spektroskopisch auf die Abwesenheit des chiralen Amins untersucht. Das Imin **100** neigt zu Polymerisation oder anderen Zerfallsreaktionen.

11.5.1.1 4-Benzhydryl-2,3,4,5-tetrahydropyridin 100



(¹H-NMR, 400MHz, CDCl₃): δ = 7.19-7.22 (m, 10H, C⁸H, C⁹H, C¹⁰H), 7.92 (s, 1H, C¹H) Die Signale für C²H-C⁶H sind überdeckt durch Polymerisations- und Nebenprodukte.

(¹³C-NMR, 100 MHz, CDCl₃): $\delta = 30.4 (C^2)$, 31.9 (C⁴), 40.2 (C³), 46.1 (C⁵), 58.6 (C⁶), 126.4, 126.5 (C¹⁰, C^{10'}), 128.7 (d), 127.9 (d)(C⁸, C^{8'}, C⁹, C^{9'}), 143.1, 143.2 (C⁷, C^{7'}), 160.8 (C¹).

- 12.1 Darstellung von 2,3-O-lsopropyliden-d-glycerinaldehyd (101)
- 12.1.1 1,2;5,6-di-O-lsopropyliden-D-mannitol (104)



18.2 g (100 mmol) D-Mannitol und 25 g (180 mmol) wasserfreies Zink(II)chlorid werden in 150 mL Aceton suspendiert und für 12 Stunden gerührt. Anschließend wird die Reaktionslösung mit 70 mL Dichlormethan und 90 mL gesättigter NaCI-Lösung versetzt. Die organische Phase wird abgetrennt und die wässrige Phase dreimal mit jeweils 50 mL Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit 100 mL 5%iger Ammoniaklösung gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt und das Rohprodukt im Vakuum getrocknet. Umkristallisation aus einem Gemisch von Ethanol und Pentan (1: 2) liefert einen weißen kristallinen Feststoff.

Ausbeute: 57 % (15.0 g, 57.2 mmol).

(¹H-NMR, 400 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.36$ (s, 6H, C⁴H, C⁴H), 1.42 (s, 6H, C⁵H, C⁵H), 2.60 (d, ³J = 6.8 Hz, 2H, C¹H, C¹H), 3.75 (m, 2H, C²H, C²H), 4.17-4.21 (m, 4H, C³H, C³H).

(¹³C-NMR, 400 MHz, CDCl₃): δ = 25.2, 26.5 (C⁴, C^{4'}, C⁵, C^{5'}), 66.5 (C³, C^{3'}), 71.1 (C¹, C^{1'}), 76.2 (C², C^{2'}), 109.4 (C⁴, C^{4'}).

IR (KBr) cm⁻¹: v = 2991, 2938, 1372, 1217, 1158, 1067, 846.

Die gemessenen Daten stimmen mit den Literaturdaten überein^[298].

12.1.2 2,3-*O*-Isopropyliden-D-glycerinaldehyd (101)



11.3 g (42 mmol) 1,2;5,6-di-*O*-Isopropyliden-D-mannitol **104** werden in 120 mL Dichlormethan gelöst und mit 18.3 g (84 mmol) Natriumperiodat versetzt. Unter starkem Rühren werden tropfenweise 5 mL Wasser zugegeben. Nach einer Stunde Rühren bei Raumtemperatur wird die Reaktion durch Zugabe von MgSO₄ gestoppt. Der Feststoff wird abfiltriert und mit Dichlormethan gewaschen. Das Filtrat wird eingeengt und durch Destillation gereinigt (Siedepunkt: 28-30 °C/0.35 mbar). Ausbeute: 29 % (3.2 g, 24.7 mmol) als farbloses Öl.

(¹H-NMR, 400MHz, CDCl₃): δ = 1.40 (s, 3H, C⁵*H*), 1.46, (s, 3H, C⁶*H*), 4.08 (dd, 3J = 7.34 Hz, ²J = 8.71 Hz, 1H, C³*H*), 4.16 (dd, ³J = 4.99 Hz, ²J = 8.70 Hz, 1H, C³*H*), 4.39 (m, 1H, C²*H*), 9.70 (d, ³J = 2.89 Hz, 1H, C¹*H*).

(¹³C-NMR, 100 MHz, CDCl₃): δ = 25.1, 26.2 (C⁵, C⁶), 65.6 (C³), 79.3 (C²), 111.2 (C⁴), 201.5 (C¹).

Die gemessenen Daten stimmen mit den Literaturdaten überein^[299].

12.2 Darstellung des Aldehyds 102

12.2.1 L-O-Benzylethyllactat (105)



Benzylierung nach Vorschrift von WIDMER^[300]:

1.89 g (16 mmol) L-Ethyllactat werden unter Schutzgas in einem Gemisch aus 23 mL trockenem Dichlormethan und 46 mL trockenem Cyclohexan gelöst und mit 4.0 g (16 mmol) Benzyltrichloracetimidat versetzt. Anschließend werden 0.35 mL Trifluourmethansulfonsäure zugegeben und die Reaktionslösung für 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird mehr als die Hälfte des Lösungsmittels im Vakuum entfernt. Der sich bildende Feststoff wird abfiltriert und das Filtrat wird mit gesättigter NaHCO₃-Lösung und anschließend mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen. Die organische Phase wird über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch (TBME/Pentan 1:10) gereinigt ($R_f = 0.57$).

Ausbeute: 69 % (2.31 g, 11.1 mmol) als farbloses Öl.

(¹H-NMR, 400MHz, CDCI₃): $\delta = 1.29$ (t, ³J = 7.1 Hz, 3H, C¹⁰H), 1.43 (d, ³J = 6.9 Hz, 3H, C³H), 4.05 (q, ³J = 6.9 Hz, 1H, C²H), 4.21 (dq, ⁿJ = 2.6 Hz, ³J = 7.1 Hz, 2H, C⁹H), 4.45 (d, ⁿJ = 11.6 Hz, 1H, C⁴H), 4.69 (d, ⁿJ = 11.6 Hz, 1H, C⁴H), 7,23-7,38 (m, 5H, C⁶H, C⁷H, C⁸H).

(¹³C-NMR, 100 MHz, CDCl₃): $\delta = 14.2 (C^{10})$, 18.6 (C³), 60.8 (C⁹), 71.9 (C⁴), 74.0 (C²), 127.7 (C⁸), 127.9, 128.3 (C⁶, C⁷), 137.5 (C⁵), 173.2 (C¹).

IR (Film) cm⁻¹: v = 2984, 2938, 2873, 1747, 1455, 1270, 1199, 1143, 1065, 1026, 738, 698.

Die gemessenen Daten stimmen mit den Literaturdaten überein^[301].

12.2.2 (S)-2-Benzyloxypropanol (106)



265 mg (6.97 mmol) LAH wird in 10 mL absolutem Diethylether suspendiert. 1.45 g (6.97 mmol) des *O*-Benzylethyllactats **105** werden gelöst in 5 mL absolutem Diethylether zugetropft. Nach einer Stunde Rühren bei Raumtemperatur wird die Reaktionsmischung unter Eiskühlung nacheinander tropfenweise mit 0.25 mL Wasser, 0.25 mL 15 %iger NaOH-Lösung und nochmals mit 0.75 mL Wasser versetzt. Der weiße Niederschlag wird abfiltriert, mit Diethylether nachgespült und anschließend für eine Stunde in THF unter Rückfluss ausgekocht. Die vereinigten Etherphasen werden über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Ausbeute: 71 % (827 mg, 4.98 mmol) als farbloses Öl.

(¹H-NMR, 400MHz, CDCl₃): $\delta = 1.09-1.25$ (m, 3H, C³*H*), 2.00 (br. s, 1H, O*H*), 3.43-3.76 (m, 3H, C¹*H*, C²*H*), 4.48-4.66 (dd, ²J = 11,6 Hz, 2H, C⁴*H*), 7.07-7.34 (m, 5H, C⁶*H*, C⁷*H*, C⁸*H*).

(¹³C-NMR, 100 MHz, CDCl₃): $\delta = 15.7 (C^3)$, 66.4 (C¹), 70.8 (C⁴), 75.5 (C²), 126.6 (C⁸), 126.9, 128.7 (C⁶, C⁷), 138.4 (C⁵).

IR (Film) cm⁻¹: v = 3439, 3088, 3064, 3031, 2971, 2931, 2872, 1496, 1454, 1374, 1343, 1206, 1089, 1063, 1145, 987, 736, 698.

Die gemessenen Daten stimmen mit den Literaturdaten überein^[302].

12.2.3 (S)-2-Benzyloxypropanal (102)



1.02 g (6.14 mmol) 2-Benzyloxypropanol wird in 20 mL trockenem Dichlormethan aufgenommen und anschließend mit einer Suspension von 3.38 g (7.98 mmol) Dess-Martin-Periodinan, gelöst in 25 mL trockenem Dichlormethan versetzt. Das Reaktionsgemisch wird bei Raumtemperatur für 2 Stunden gerührt. Anschließend wird die Lösung mit 100 mL Diethylether verdünnt und mit einer Lösung von 5.50 g Natriumthiosulfat in 50 mL gesättigter NaHCO₃-Lösung versetzt. Nach 30 Minuten unter starkem Rühren wird die wässrige Phase abgetrennt. Die organische Phase wird nacheinander mit gesättigter NaHCO₃-Lösung und mit Wasser gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand durch Säulenchromatographie (Pentan/TBME 5:1) gereinigt. Ausbeute: 15 % (150 mg, 0.91 mmol).

(¹H-NMR, 400MHz, CDCl₃): $\delta = 1.33$ (d, ³J = 7.0 Hz, 3H, C³H), 3.89 (dq, ³J = 1.8 Hz, ³J = 7.0 Hz, 1H, C²H), 4.62-4.63 (m, 2H, C⁴H), 7.21-7.44 (m, 5H, C⁶H, C⁷H, C⁸H), 9.66 (d, ³J = 1.8 Hz, 1H, C¹H). (¹³C-NMR, 100 MHz, CDCl₃): $\delta = 15.3$ (C³) 72.0 (C⁴), 79.4 (C²), 127.9 (C⁸) 128.0

128.6 (C⁶, C⁷), 137.3 (C⁵), 200.4 (C¹).

Die gemessenen Daten stimmen mit den Literaturdaten überein^[301].

- 12.3 Darstellung der Aminosulfonsäuren
- 12.3.1 1-Amino-*N*-benzyl-2,3-*O*-isopropyliden-2,3-dihydroxypropan-1sulfonsäure (107)



500 mg (3.84 mmol) des geschützten Glyceraldehyds **101** werden in einem Gemisch aus 3 mL und 1 mL H₂O aufgenommen und mit 412 mg (1 eq.) Butylamin versetzt. Das Gemisch wird auf 0 °C abgekühlt, anschließend wird über 20 Minuten ein langsamer Strom von SO₂ eingeleitet. Nachdem ein Teil des Lösungsmittels am Wasserstrahlpumpenvakuum entfernt wurde, bildet sich ein weißer Niederschlag der abfiltriert und erst mit wenig Ethanol, dann mit Diethylether nachgespült und im Vakuum getrocknet wird.

Ausbeute: 70 % (809 mg, 2.68 mmol).

(¹H-NMR cosygs, hmqc, 600 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 1.32$ (s, 3H, C⁵*H*), 1.33 (s, 3H, C⁶*H*), 3.83 (dd, 1H, ⁿJ = 5.7 Hz, ⁿJ = 8.4 Hz, C³*H*), 3.87 (dd, 1H, ⁿJ = 1.5 Hz, ⁿJ = 4.2 Hz, C¹*H*), 4.03 (d, 1H, ⁿJ = 1.8 Hz, C³*H*), 4.04 (m, 2H, C⁷*H*), 4.15 (dt, 1H, ⁿJ = 1.3 Hz, ⁿJ = 5.6 Hz, C²*H*), 7.28-7.47 (m, 5H, C⁹*H*, C¹⁰*H*, C¹¹*H*), 8.13 (br. s, 2H, N*H*). (¹³C-NMR (150 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 26.1$, 26.3 (C⁵, C⁶), 42.3 (C⁷), 65.3 (C³), 75.6 (C²), 78.5 (C¹), 108.6 (C⁴), 128.4 (C¹¹), 128.5, 128.8 (C⁹, C¹⁰), 133.9 (C⁶).

IR (KBr) cm⁻¹: v = 2991, 2362, 1598, 1457, 1371, 1259, 1215, 1178, 1149, 1067, 1029, 846.

12.3.1 *N*-Benzyl-2-Benzyloxy-1-aminopropan-1-sulfonsäure (108)



150 mg (0.91 mmol) des benzylierten Lactaldehyds **102** werden in einem Gemisch aus 3 mL und 1 mL H₂O aufgenommen und mit 100 mg (1 eq.) Benzylamin versetzt. Das Gemisch wird auf 0 °C abgekühlt, anschließend wird über 20 Minuten ein langsamer Strom von SO₂ eingeleitet. Das Lösungsmittel wird zunächst im Wasserstrahlpumpenvakuum, dann im Ölpumpenvakuum vollständig entfernt. Es bleibt ein weißer Feststoff zurück, der mehrfach mit Diethylether gewaschen wird.

Ausbeute: 87 % (266 mg, 0.80 mmol)

¹**H-NMR (cosygs, hmqc, 600 MHz, DMSO-d₆):** δ = 1.26-1.30 (m, 3H, C3H), 3.93 (dq, 1H, ⁿJ = 1.3 Hz, ³J = 6.4 Hz, C²H), 4.04 (m, 2H, C⁹H), 4.22 (td, 1H, ⁿJ = 8.1 Hz, ⁿJ = 13.0 Hz, C¹H), 4.36-4.62 (m, 2H, C⁴H), 7.25-7.56 (m, 10H, C⁶H, C⁷H, C⁸H, C¹¹H, C¹²H, C¹³H), 8.85 (br. s, 2H, NH).

¹³C-NMR (150 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 13.9 (C^3)$, 42.3 (C⁹), 69.2 (C⁴), 74.8 (C²), 83.7 (C¹), 133.9 (C¹⁰), 139.2 (C⁵).

IR (KBr) cm⁻¹: v = 2981, 1586, 1456, 1229, 1194, 1040, 746, 697, 628.

13 Versuche zur Darstellung aromatischer Aminosulfonsäuren

13.1 Darstellung der Edukte

13.1.1 Benzylamine durch reduktive Aminierung

10 mmol des Amins werden in 20 mL Dichlormethan aufgenommen und unter Eiskühlung tropfenweise mit 1.6 mL (ca. 20 mmol) Propionaldehyd versetzt. Die Reaktionslösung wird für eine Stunde über MgSO₄ gerührt. Das Trockenmittel wird abfiltriert, und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wird in 10 mL Methanol aufgenommen und unter Eiskühlung mit 380 mg (10 mmol) NaBH₄ versetzt und für 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird die Lösung mit 10 mL 25 %iger NaOH-Lösung versetzt und für weitere zwei Stunden gerührt. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird dreimal mit jeweils 10 mL Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden getrocknet über MgSO₄ und am Rotationsverdampfer eingeengt. Das Produkt wird durch Destillation im Vakuum gereinigt.

13.1.1.1 *N*-Benzylpropylamin (115)



Darstellung nach der allgemeinen Vorschrift. Ausbeute: 91 % (1.36 g, 9.14 mmol)

(¹H-NMR, 200MHz, CDCl₃): $\delta = 1.07$ (t, ³J = 7.1 Hz, 3H, C⁸H), 1.38 (m, 2H, C⁷H), 2.51 (m, 2H, C⁶H), 3.70 (q, ³J = 6.6 Hz, 2H, C¹H), 7.30 (m, 5H, C³H, C⁴H, C⁵H). (¹³C-NMR, 50 MHz, CDCl₃): $\delta = 15.3$ (C⁸), 24.2 (C⁷), 41.9 (C⁶), 58.2 (C¹), 126.4 (C³), 126.7 (C⁵), 128.3 (C⁴), 145.8 (C²).

Die gemessenen Daten stimmen mit den Literaturdaten überein^[303].

13.1.1.2 (R)-*N*-(1-Phenylethyl)propylamin (116)



Darstellung nach der allgemeinen Vorschrift. Ausbeute: 86 % (1.41 g, 8.63 mmol).

(¹H-NMR, 200MHz, CDCl₃): $\delta = 0.87$ (t, ³J = 7.4 Hz, 3H, C⁹H), 1.35 (d, ³J = 6.7 Hz, 3H, C²H), 1.42 (br. s, 2H, NH), 1.50 (m, 2H, C⁸H), 2.42 (m, 2H, C⁷H), 3.75 (q, ³J = 6.6 Hz, 1H, C¹H), 7.32 (m, 5H, C⁴H, C⁵H, C⁶H).

(¹³C-NMR, 50 MHz, CDCI₃): $\delta = 145.9 (C^3)$, 128.3 (C⁵) 126.7 (C⁶), 126.5 (C⁴), 58.3 (C¹) 49.7 (C⁷), 24.3 (C⁸), 23.3 (C²), 11.7 (C⁹).

Die gemessenen Daten stimmen mit den Literaturdaten überein^[304].





2.42 g (20 mmol) (S)-1-Phenylethylamin werden in 30 mL Chloroform mit 5.0 g (1 eq) *o*-Brom-1-bromtolol und 3.0 g (1.5 eq) Triethylamin versetzt und das Reaktionsgemisch für 3 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Die Reaktion wird durch Zugabe von 20 mL gesättigter NaHCO₃-Lösung beendet. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit Chloroform extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wird in 30 mL Diethylether aufgenommen. Unter Eiskühlung wird gasförmiges HCI eingeleitet. Das Hydrochlorid des Produkts bildet einen weißen Niederschlag, der durch Filtration isoliert wird.

Ausbeute: 94 % (6.20 g, 18.8 mmol).

(¹H-NMR, 400 MHz, CDCI₃): $\delta = 1.37$ (d, ³J = 6.59 Hz, 3H, C⁹H), 2.31 (br. s, 1H, NH), 3.70 (q, ³J = 13.73 Hz, 2H, C⁷H), 3.78 (q, ³J = 6.58 Hz, 1H, C⁸H), 7.08 (dt, ³J = 7.71 Hz, ⁿJ = 1.76 Hz, 1H, C⁵H), 7.22-7.26 (m, 2H, C⁴H, C⁶H), 7.30-7.37 (m, 5H, C¹¹H, C¹²H, C¹³H), 7.50 (dd, ³J = 7.94 Hz, ⁿJ = 1.12 Hz, H, C³H).

(¹³C-NMR APT, 100 MHz, CDCl₃): $\delta = 24.3 (C^9)$, 51.5 (C⁷), 57.4 (C⁸), 124.1 (C²), 126.9 (C¹¹), 127.1, 127.4 (C⁵, C¹³), 128.5 (C¹²), 128.6, 130.7, 132.8 (C³, C⁴, C⁶), 139.0 (C¹⁰), 144.8 (C¹).

13.1.3 *N*-(*tert*-Butyloxycarbonyl)-*N*-((S)-1-phenylethyl)-o-brombenzylamin (118)



2.50 g (8.6 mmol) des Amins **117** werden in 15 mL absolutem Diethylether vorgelegt und unter Eiskühlung mit 2.3 mL (10 mmol, 1.2 eq.) Boc-Anhydrid versetzt. Das Reaktionsgefäß wird mit einem CaCl₂-Rohr verschlossen und für 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird das Gemisch mit 50 mL Diethylether verdünnt und je einmal mit 10 mL 0.5 N Salzsäure, gesättigter K₂CO₃-Lösung und gesättigter NaCl-Lösung gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels bleibt das Produkt als farbloses Öl zurück, das durch Säulenchromatographie (DCM) gereinigt wird (R_f = 0.71). Ausbeute: 91 % (3.05 g, 7.81 mmol).

(¹H-NMR, 400MHz, CDCl₃): $\delta = 1.37$ (s, 9H, C¹⁶*H*), 1.45 (d, ³J = 7.2 Hz, 1H, C⁹*H*), 4.27 (br. m, 2H, C⁷*H*), 5.69 (br. m, 1H, C⁸*H*), 7.05 (dt, ³J = 8.0 Hz, ⁿJ = 1.8 Hz, 1H, C⁶H), 7.23 (m, 3H, C⁴*H*, C⁵*H*, C¹³*H*), 7.32 (m, 4H, C¹¹*H*, C¹²*H*), 7.46 (dd, ⁿJ = 7.7 Hz, ⁿJ = 0.9 Hz, 1H, C³*H*) Linienverbreiterung bei allen nicht-aromatischen Signalen. (¹³C-NMR APT, 100 MHz, CDCl₃): $\delta = 27.4$ (C⁹), 28.3 (C¹⁶), 77.2 (C⁸), 80.1 (C¹⁵), 126.9, 127.1, 127.2, 127.9 (C⁵, C¹¹, C¹², C¹³), 130.5 (d, C⁴, C⁶), 132.3 (C³), 138.6, 142.4 (C¹, C¹⁰), 156.0 (C¹⁴), 2 Signale nicht aufgelöst.

13.1.4 2-Brom-*N*-((S)-1-phenylethyl)anilin (119)



nach einer Vorschrift von CHRISTIE^[249] et al.:

324 mg (0.35 mmol) Pd₂(dba)₂ und 440 mg (0.72 mmol) rac-BINAP werden in einem ausgeheizten Schlenckkolben vorgelegt und mit 24 mL absolutem Toluol versetzt. Die Lösung wird entgast durch dreimaliges Einfrieren in flüssigem Stickstoff und Auftauen im Vakuum. Die Lösung wird für 15 Minuten unter Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen werden 1.72 g (18.0 mmol) Natrium-*tert*-butanolat, 1.76 mL (22 mmol) (S)-1-Phenylethylamin und 1.08 mL (8.8 mmol) 1,2-Dibrombenzol zugegeben und die Lösung wird für 1.5 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen wird das Reaktionsgemisch über Celite filtriert und am Vakuum eingeengt. Das Produkt wird durch Säulenchromatographie (Pentan/Ethylacetat 99:1) gereinigt.

Ausbeute: 63 % (1.53 g, 5.7 mmol) als farbloses Öl.

(¹H-NMR, 400MHz, CDCl₃): $\delta = 1.60$ (d, ³J = 6.75 Hz, 3H, C⁸H), 4.54 (q, ³J = 6.75 Hz, 1H, C⁷H), 6.42 (dd, ³J = 8.17 Hz, ⁿJ = 1.18 Hz, 1H, C⁶H), 6.53 (dt, ³J =, 7.80 Hz, ⁿJ = 1.46 Hz 1H, C⁴H), 6.99 (ddd, ⁿJ = 1.49 Hz, ⁿJ = 7.36 Hz, ⁿJ = 8.20 Hz, 1H, C⁵H), 7.21-7.25 (m, 1H, C¹²H), 7.30-7.36 (m, 4H, C¹⁰H, C¹¹H), 7.41 (dd, ⁿJ = 1.49 Hz, ⁿJ = 7.90 Hz, 1H, C³H).

(¹³C-NMR, 100 MHz, CDCl₃): $\delta = 24.9 (C^8)$, 53.8 (C⁷), 109.9 (C²), 113.1 (C⁶), 118.1 (C⁴), 125.8 (C¹⁰), 127.1 (C¹²), 127.8 (C⁵) 128.7 (C¹¹)132.3 (C³), 143.5 (C⁹), 144.1 (C¹).

Die gemessenen Daten stimmen mit den Literaturdaten überein^[249].

13.2 *N*-Proypylanilin-o-sulfonsäure (121)



1.73 g (10 mmol) der Anilin-o-sulfonsäure **121** werdern zusammen mit 0.58 g (1 eq.) Propanal in 35 mL Dichlormethan aufgenommen. Die Mischung wird mit 2.1 mL (1.5 eq.) Triethylamin und 3.00 g (1.4 eq.) Natriumtriacetoxyborhydrid versetzt und für 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend werden 40 mL 1 N NaOH-Lösung zugegeben und für weitere 20 Minuten gerührt. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird einmal mit Dichlormethan gewaschen. Die wässrige Phase wird mit Salzsäure neutralisiert und anschließend im Vakuum eingeengt. Der Rückstand wird mit 150 mL Ethanol aufgenommen und die unlöslichen Bestandteile werden abfiltriert. Nach Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer bleibt das Produkt als weißer Feststoff zurück. Das Produkt wird durch Umkristallisation aus Ethanol gereinigt.

Ausbeute: 78 % (1.68 g, 7.81 mmol).

(¹H-NMR, 400MHz, DMSO-d₆): $\delta = 0.94$ (t, 3H, ³J = 7.4 Hz, C⁹H), 1.56 (m, 2H, C⁸H), 3.01 (dd, ³J = 6.8 Hz, ⁿJ = 12.3 Hz, 2H, C⁷H), 6.45 (dt, ³J = 7.5 Hz, ⁿJ = 1.0 Hz, 1H, C⁵H), 6.52 (t, ⁿJ = 8.2 Hz, 1H, C³H), 7.09 (dt, ³J = 8.2 Hz, ⁿJ = 1.6 Hz, 1H, C⁴H), 7.46 (dd, 1H, ³J = 7.6 Hz, ⁿJ = 1.7 Hz, C²H).

(¹³C-NMR, 100 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 11.6 (C^9)$, 22.0 (C⁸), 44.5 (C⁷), 110.0 (C⁵), 113.7 (C³), 127.2 (C⁵), 130.0, 130.4 (C², C¹), 145.1 (C⁴).

IR (KBr) cm⁻¹: v = 3443, 1637, 1559, 1463, 1413, 1188, 1022, 806.

14 Aminosulfonsäuregerüst aus Valin

14.1 Darstellung des lodids 126

14.1.1 L-Valinol (124)



In 50 mL absolutem THF werden unter Eiskühlung 1.7 g (45 mmol, 1.5 eq.) LAH suspendiert. Im Argon-Gegenstrom werden portionsweise 3.52 g (30 mmol) L-Valin zugegeben. Anschließend wird für zwei Stunden unter Rückfluss erhitzt. Die Reaktion wird durch Zugabe von 0.4 mL Wasser und 4 mL 20 %iger KOH-Lösung gestoppt. Nach 40 Minuten Rühren bei Raumtemperatur bildet sich ein feiner weißer Niederschlag. Der Niederschlag wird abfiltriert, sorgfältig nachgewaschen und anschließend in weiteren 50 mL THF unter Rückfluss erhitzt. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt.

Ausbeute: 69 % (2.14 g, 20.7 mmol) als gelbliches Öl.

(¹H-NMR, 200MHz, CDCl₃): $\delta = 0.84$ (d, ³J = 6.8 Hz, 3H, C⁴*H*), 0.86 (d, ³J = 6.8 Hz, 3H, C^{4'}*H*), 1.53 (qd, ³J = 6.7 Hz, ³J = 13.4 Hz, 1H, C³*H*), 2.51 (ddd, 1H, ³J = 3.8 Hz, ³J = 6.3 Hz, ³J = 8.5Hz, 1H, C²*H*), 2.63 (br. s, 3H, N*H*, O*H*), 3.25 (dd, ³J = 8.5 Hz, ²J = 10.7 Hz, 1H, C¹*H*), 3.57 (dd, ³J = 3.8 Hz, ²J = 10.7 Hz, 1H, C¹*H*), 3.57 (dd, ³J = 3.8 Hz, ²J = 10.7 Hz, 1H, C¹*H*). (¹³C-NMR, 50 MHz, CDCl₃): $\delta = 18.3$, 19.2 (C⁴, C^{4'}), 31.0 (C³), 58.3 (C²), 64.4 (C¹).

IR (Film) cm^{-1} : v = 3356, 2960, 2874, 2362, 1594, 1468, 1388, 1369, 1054.

Die gemessenen Daten stimmen mit den Literaturdaten überein^[305].

14.1.2 *N*-(*tert*-Butyloxycarbonyl)-L-valinol (125)



5.21 g (40 mmol) Valinol werden in 120 mL THF aufgenommen und im Eisbad gekühlt. Die Reaktionslösung wird mit 8.73 g (40 mmol) di-*tert*-Butyldicarbonat und mit 8.4 mL (60 mmol, 1.5 eq.) Triethylamin versetzt. Nach 4 Stunden Rühren bei Raumtemperatur wird die Reaktionslösung nacheinander mit Wasser und gesättigter NaCl-Lösung gewaschen. Das Filtrat wird über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wird durch Säulenchromatographie (Ethylacetat/Cyclohexan 1:1) gereinigt. Ausbeute: 100 % (8.13 g, 40 mmol).

(¹H-NMR, 400MHz, CDCI₃): $\delta = 0.91$ (d, ³J = 6.8 Hz, 3H, C⁴*H*), 0.93 (d, ³J = 6.8 Hz, 3H, C⁴*H*), 1.43 (s, 9H, C⁷*H*), 1.80 (m, 1H, C³*H*), 2.76 (s, 1H, O*H*), 3.40 (s, 1H, N*H*), 3.62 (m, 2H, C¹*H*), 4.75 (d, 1H, J = 8.6 Hz, C²*H*). (¹³C-NMR, 100 MHz, CDCI₃): $\delta = 18.5$, 19.5 (C⁴, C4'), 28.3 (C⁷), 29.3 (C³), 58.0 (C²), 64.0 (C¹), 79.5 (C⁶), 156.8 (C⁵).

Die gemessenen Daten stimmen mit den Literaturdaten überein^[305].

14.1.3 (S)-*N*-(*tert*-Butyloxycarbonyl)-1-iod-3-methylbutan-2-amin (126)



8.13 g (40 mmol) des Boc-geschützten Valinols werden in 10 mL trockenem Dichlormethan gelöst und zu einer Suspension von 11.54 g (44 mmol, 1.1 eq.) Triphenylphosphin, 3.00 g (44 mmol, 1.1 eq.) Imidazol und 11.17 g (44 mmol, 1.1 eq.) lod in 100 mL trockenem Dichlormethan gegeben. Das Gemisch wird für 90 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend werden die unlöslichen Bestandteile abfiltriert und das Filtrat wird am Rotationsverdampfer eingeengt. Der Rückstand wird in Diethylether aufgenommen, worauf wieder ein unlöslicher Rückstand bildet. Nach einer erneuten Filtration wird das Filtrat auf Kieselgel einkonzentriert. Die säulenchromatographische Reinigung (Pentan/TBME 1: 1) liefert das Produkt als weißen Feststoff.

Ausbeute: 34 % (4.30 g, 13.7 mmol).

(¹H-NMR, 400MHz, CDCl₃): $\delta = 0.91$ (d, ³J = 6.7 Hz, 3H, C⁴*H*), 0.94 (d, ³J = 6.6 Hz, 3H, C^{4'}*H*), 1.43 (s, 9H, C⁷*H*), 1.75 (m, 1H, C³*H*), 3.10 (ddd, ³J = 4.4 Hz, ³J = 8.8 Hz, ⁿJ = 13.0 Hz, 1H, C²*H*), 3.31 (dd, ³J = 4.4 Hz, ⁿJ = 10.3 Hz, 1H, C¹*H*) 3.34 (dd, ³J = 4.4 Hz, ⁿJ = 10.3 Hz, 1H, C¹*H*), 4.58 (br. d, 1H, ⁿJ = 8.5 Hz, N*H*). (¹³C-NMR, 100 MHz, CDCl₃): $\delta = 13.4$ (C¹), 18.2, 19.3 (C⁴, C^{4'}), 28.3 (C⁷), 32.3 (C³), 55.5 (C²), 79.5 (C⁶), 155.3 (C⁵).

Die gemessenen Daten stimmen mit den Literaturdaten überein^[306].





nach einer allgemeinen Vorschrift von Achiwa^[307] et al.:

11.65 g (57.3 mmol) des Boc-geschützten Valinols werden in 50 mL Pyridin aufgenommen und unter Eiskühlung portionsweise mit 12.0 g (63 mmol, 1.1 eq.) Tosylchlorid versetzt. Die Lösung wird für 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Ein Großteil des Lösungsmittels wird im Vakuum entfernt, der Rückstand wird in 100 mL Wasser aufgenommen und mit 1 N Salzsäure auf einen pH-Wert von 3-4 eingestellt. Die Lösung wird dreimal mit Ethylacetat extrahiert und die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer wird der Rückstand säulenchromatographisch (Pentan/ TBME 1:1) gereinigt.

Ausbeute: 40 % (5.84 g, 22.7 mmol).

(¹H-NMR, 400MHz, CDCl₃): $\delta = 0.86$ (d, ³J = 6.7 Hz, 3H, C⁴H), 0.89 (d, ³J = 6.8 Hz, 3H, C⁴H), 1.40 (s, 9H, C⁷H), 1.80 (qt, ³J = 6.8 Hz, ³J = 13.4 Hz, 1H, C³H), 2.44 (s, 3H, C¹²H), 3.49 (m, 1H, C²H), 4.05 (m, 2H, C¹H), 4.58 (br. d, ³J = 8.2 Hz, 1H, NH), 7.34 (d, ³J = 8.0 Hz, 2H, C¹⁰H), 7.78 (d, ³J = 8.3 Hz, 2H, C⁹H).

(¹³C-NMR, 100 MHz, CDCl₃): $\delta = 18.6 (C^{12})$, 19.3, 21.6 (C⁴, C^{4'}), 28.3 (C⁷), 28.9 (C³), 54.8 (C²), 70.1 (C¹), 79.6 (C⁶), 127.9 (C⁹), 129.9 (C¹⁰), 132.6 (C⁸), 144.9 (C¹¹), 155.4 (C⁵).

Die gemessenen Daten stimmen mit den Literaturdaten überein^[308].

14.4 *N*-(2-Methylprop-1-enyl)morpholin (123)



nach einer Vorschrift von GÖTTLICH^[309] et. al.:

7.21 g (100 mmol) Isobutyraldehyd werden in 50 mL Dichlormethan aufgenommen und mit 8.71 g (110 mmol) Morpholin sowie mit 80 mg *p*-Toluolsulfonsäure versetzt. Die Reaktionsmischung wird für 6 Stunden am inversen Wasserabscheider behandelt. Anschließend wird die Dichlormethanphase mit gesättigter NaCI-Lösung gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand durch Destillation gereinigt. (Siedepunkt: 78-82 ℃/50 mbar).

Ausbeute: 80 % (11.28 g, 79.9 mmol).

(¹H-NMR, 200MHz, CDCl₃): δ = 1.62 (s, 3H, C³H), 1.68 (s, 3H, C³H), 2.54 (m, 4H, C⁴H), 3.71 (m, 4H, C⁵H), 5.31 (m, 1H, C¹H).

(¹³C-NMR, 50 MHz, CDCl₃): $\delta = 17.2 (C^3)$, 22.0 (C^{3'}), 52.8 (C⁴), 66.7 (C⁵), 123.2 (C²), 135.2 (C¹).

Die gemessenen Daten stimmen mit den Literaturdaten überein^[309].

15 Aminosulfonsäuregerüst aus Prolin

15.1 Synthese des Prolinol-silylethers 131

15.1.1 L-Prolinol (130)



In 250 mL absolutem THF werden unter Eiskühlung 8.5 g (225 mmol, 1.5 eq.) LAH suspendiert. Im Argon-Gegenstrom werden portionsweise 17.3 g (150 mmol) L-Prolin zugegeben. Anschließend wird für zwei Stunden unter Rückfluss erhitzt. Die Reaktion wird durch Zugabe von 2 mL Wasser und 20 mL 20 %iger KOH-Lösung gestoppt. Nach 40 Minuten Rühren bei Raumtemperatur bildet sich ein feiner weißer Niederschlag. Der Niederschlag wird abfiltriert, sorgfältig nachgewaschen und anschließend in weiteren 100 mL THF unter Rückfluss erhitzt. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt.

Ausbeute: 73 % (11.15 g, 110 mmol).

(¹H-NMR, 200MHz, CDCl₃): $\delta = 1.32$ -1.50 (m, 1H, C³*H*), 1.62-1.90 (m, 3H, C³*H*', C⁴*H*), 2.91 (t, ³J = 6.67 Hz, 2H, C⁵*H*), 3.18-3.29 (m, 1H, C²*H*), 3.31-3.37 (m, 1H, C¹*H*), 3.53-3.58 (m, 1H, C¹*H*), 3.61 (br. s, 1H, O*H*).

(¹³C-NMR, 50 MHz, CDCl₃): $\delta = 64.6 (C^1)$, 59.8 (C²), 46.2 (C⁵), 27.4 (C³), 25.7 (C⁴).

IR (Film) cm⁻¹: v = 3297, 2960, 2870, 1653, 1458, 1424, 1051.

Die gemessenen Daten stimmen mit den Literaturdaten überein^[310].

15.1.2 *O*-(*tert*-Butyldiphenylsilyl)-L-prolinol (131)



553 mg (5.47 mmol) Prolinol werden in 18 mL trockenem Dichlormethan aufgenommen und mit 445 mg (6.54 mmol, 1.2 eq.) Imidazol und 20 mg DMAP versetzt. Unter Eiskühlung werden 1.70 mL (6.02 mmol, 1.1 eq.) *tert*-Butyldiphenylsilylchlorid zugetropft. Die Lösung wird bei Raumtemperatur über Nacht gerührt. Anschließend werden weitere 20 mL Dichlormethan und 20 mL Wasser zugegeben und die Phasen getrennt. Die organische Phase wird mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer wird der Rückstand durch Säulenchromatographie (Dichlormethan) gereinigt. Ausbeute: 46 % (856 mg, 2.52 mmol).

(¹H-NMR, 400MHz, CDCl₃): $\delta = 1.08$ (s, 9H, C⁷*H*), 1.81 (m, 1H, C³*H*), 1.91-2.07 (m, 3H, C²*H*, C³*H*), 3.35 (m, 2H, C⁵*H*), 3.76 (m, 1H, C²*H*) 3.82 (dd, ⁿJ = 5.3 Hz, ⁿJ = 11.1 Hz, 1H, C¹*H*), 3.94 (dd, ⁿJ = 4.7 Hz, ⁿJ = 11.1 Hz, 1H, C¹*H*), 7.37-7.44 (m, 6H, C⁹*H*, C¹¹*H*), 7.67-7.72 (m, 4H, C¹⁰*H*).

(¹³C-NMR, 100 MHz, CDCl₃): $\delta = 19.2 (C^6)$, 23.7 (C⁴), 26.8 (C³), 26.9 (C⁷), 45.7 (C⁵), 60.0 (C²), 62.8 (C¹), 127.9 (C¹⁰), 130.0 (d, C¹¹), 132.3, 132.5 (C⁸, C^{8'}), 135.6, 135.7 (C⁹, C^{9'}).

Die gemessenen Daten stimmen mit den Literaturdaten überein^[311].

15.2.1 L-Prolinethylester (134)



Nach einer allgemeinen Vorschrift von JEW^[312] et al.:

15 g (130 mmol) (*L*)-Prolin werden in 150 mL absolutem Ethanol suspendiert und unter Eiskühlung portionsweise mit 16.9 mL (233 mmol, 1.8 eq.) Thionylchlorid versetzt. Die Reaktionslösung wird für vier Stunden auf 60 °C erhitzt. Anschließend wird der Rückflusskühler gegen einen Destillationsaufsatz ausgetauscht und ein Großteil des Lösungsmittels wird unter leichtem Vakuum entfernt. Der Rückstand wird in 75 mL Dichlormethan aufgenommen und mit 40 mL halbkonzentrierter NH₃-Lösung versetzt. Die Phasen werden getrennt und die organische Phase wird über MgSO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand durch Destillation gereinigt (Siedepunkt: 82 °C, 20 mbar).

(¹H-NMR, 200MHz, CDCl₃): $\delta = 1.26$ (t, ³J = 7.1 Hz, 1H, C⁷H), 1.67-1.92 (m, 3H, C²H, C³H), 2.12 (m, 1H, C²H), 2.92 (m, 1H, C⁵H), 3.07 (m, 1H, C⁵H'), 3.75 (m, 1H, C²H), 4.17 (q, ³J = 7.1 Hz, 1H, C⁶H).

(¹³C-NMR, 50 MHz, CDCl₃): $\delta = 14.2 (C^7)$, 25.4 (C³), 30.2 (C⁴), 47.0 (C⁵), 59.7 (C²), 60.9 (C⁶), 175.2 (C¹).

IR (KBr) cm⁻¹: v = 2977, 2874, 1733, 1447, 1369, 1336, 1208, 1112, 1030.

Die gemessenen Daten stimmen mit den Literaturdaten überein^[313].
15.2.2 1,1-Diphenyl-L-prolinol (133)



Nach der allgemeinen Vorschrift für GRIGNARD-Reaktionen^[314]:

10.89 g (448 mmol) Magnsiumspäne werden unter Schutzgas mit 50 mL absolutem THF überdeckt. Von 70.34 g (448 mmol, 45.1 mL) Brombenzen werden bis zum Einsetzen einer Trübung 2-3 mL direkt zugegeben, der Rest wird in 175 mL absolutem THF gelöst und über eine Stunde zugetropft. Anschließend wird die Lösung noch für 30 Minuten erwärmt, bis kaum noch Reste von Magnesium zu erkennen sind. Über einen Teflonschlauch wird die überstehende Lösung in einen Tropftrichter überführt.

Unter Kühlung auf -30 °C wird die Phenylmagnesiumbromid-Lösung über eine Stunde zu einer Lösung von 18.9 g (130 mmol) **134** in 300 mL THF getropft. Die Kühlung wird entfernt und die Reaktionslösung wird für weitere 4 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird die Reaktion durch Zutropfen von gesättigter NH₄Cl-Lösung gestoppt. Die unlöslichen Salze werden abfiltriert und das Filtrat wird nacheinander mit Wasser und gesättigter NaCl-Lösung gewaschen. Die organische Phase wird über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der ölige Rückstand wird durch Behandlung mit Pentan in einen Feststoff überführt, der anschließend durch Umkristallisation aus Ethylacetat/Cyclohexan (1:2) gereinigt wird.

Ausbeute: 24 % (7.92 g, 31.2 mmol).

(¹H-NMR, 400MHz, CDCl₃): $\delta = 1.51-1.78$ (m, 4H, C³H, C⁴H), 2.89-2.95 (m, 1H, C⁵H), 2.98-3.03 (m, 1H, C⁵H), 4.25 (t, ³J = 7.6 Hz, 1H, C²H), 7.13-7.18 (m, 2H, C⁹H), 7.24-7.30 (m, 4H, C⁷H), 7.48-7.58 (m, 4H, C⁸H).

(¹³C-NMR, 100 MHz, CDCl₃): $\delta = 25.4 (C^3)$, 26.3 (C⁴), 46.7 (C⁵), 64.4 (C²), 77.1 (C¹), 125.5 (C⁷), 125.8 (C^{7'}), 126.3 (C⁹), 126.4 (C^{9'}), 128.2 (C⁸), 145.3 (C⁶), 127.9 (C^{6'}), 148.0 (C^{6'}).

IR (KBr) cm⁻¹: v = 3327, 3062, 2958, 2887, 2834, 1590, 1450, 1396, 1380, 1176, 987, 753, 708, 636.

Die gemessenen Daten stimmen mit den Literaturdaten überein^[315].

15.3 Synthese und Charakterisierung der Aminosulfonsäure 137

15.3.1 *N*-Chlor-1,1-diphenyl-L-prolinol (135)



500 mg (1.97 mmol) des Diphenylprolinols **133** werden in 40 mL trockenem Diethylether gelöst und mit 280 mg (2.17 mmol, 1.1 eq.) *N*-Chlorsuccinimid versetzt. Nach 2.5 Stunden Rühren bei Raumtemperatur wird die inhomogene Mischung mit 100 mL Diethylether verdünnt und zweimal mit je 50 mL Wasser extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Chloramin bleibt als farbloses Öl zurück, es wird ohne weitere Aufreinigung in der nächsten Stufe eingesetzt.

(¹H-NMR, 400MHz, CDCl₃): $\delta = 1.84$ -1.92 (m, 3H, C³H, C⁴H), 1.98-2.05 (m, 1H, C³H), 3.20 (m, 1H, C⁵H), 3.45 (m, 1H, C⁵H), 3.62 (s, 1H, OH), 4.44 (m, 1H, C²H), 7.15-7.20 (m, 2H, C⁹H), 7.27-7.33 (m, 4H, C⁸H), 7.43-7.81 (m, 2H, C⁷H), 7.64-7.66 (m, 2H, C⁷H).

(¹³C-NMR, 100 MHz, CDCl₃): $\delta = 23.7 (C^3)$, 27.7 (C⁴), 64.7 (C⁵), 77.6 (C²), 78.5 (C¹), 125.3 (C⁷), 126.0 (C^{7'}), 126.5 (C⁹), 126.6 (C^{9'}), 127.9 (C⁸), 128.1 (C^{8'}), 145.4 (C⁶), 146.1 (C^{6'}).

IV - Praktischer Teil

15.3.2 (S)-4-(Hydroxydiphenyl)-3,4-Dihydro-2*H*-pyrrol (136)



Das *N*-Chloramin **135** wird in 40 mL trockenem Diethylether aufgenommen und unter Eiskühlung tropfenweise mit 0.30 mL (1.97 mmol, ca. 1 eq.) DBU versetzt. Nach zwei Stunden Rühren wird der entstandene Niederschlag abfiltriert, die organische Phase einmal mit Wasser extrahiert und über MgSO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt. Das Imin wird ohne weitere Aufreinigung in der folgenden Stufe eingesetzt.

(¹H-NMR, 400MHz, CDCl₃): $\delta = 2.04$ (m, 2H, C³*H*), 2.50 (m, 2H, C²*H*), 3.93 (m, 1H, C⁴*H*), 7.25-7.67 (m, 10H, C⁷*H*, C⁸*H*, C⁹*H*), 7.80 (m, 1H, C¹*H*). (¹³C-NMR, 100 MHz, CDCl₃): $\delta = 24.3$ (C³), 34.9 (C²), 59.4 (C⁴), 80.0 (C⁵), 127.6 (C⁹), 127.7 (C⁷), 128.1 (C⁸), 143.6 (C⁶), 181.2 (C¹).

IV - Praktischer Teil

15.3.2 5-(Hydroxydiphenylmethyl)pyrrolidin-2-sulfonsäure (137)



Das Imin **136** aus der vorherigen Stufe wird vollständig in 5 mL Ethanol aufgenommen. Unter Eiskühlung wird für 20 Minuten ein langsamer Strom von SO₂ eingeleitet. Nach Zugabe von 5 mL Wasser bildet sich ein Niederschlag der abfiltriert, mit Ether gewaschen und im Vakuum getrocknet wird.

Ausbeute (über 3 Stufen): 20 % (132 mg, 0.40 mmol).

15.3.2.1 (2S,5S)-5-(Hydroxydiphenylmethyl)-pyrrolidin-2-sulfonsäure (137a) (Major-Isomer)



(¹H-NMR, 600MHz, DMSO-d₆): $\delta = 1.77$ -2.22 (m, 4H, C²H, C³H), 4.09 (t, J = 7.6 Hz, 1H, C⁴H), 4.99 (t, J = 8.3 Hz, 1H, C¹H), 7.17-7.36 (m, 6H, C⁷H, C⁹H), 7.42-7.64 (m, 4H, C⁸H), 8.13-11.24 (br. m, 1H, SO₃H).

(¹³C-NMR, 150 MHz, DMSO-d₆): δ = 26.0, 27.5 (C², C³), 65.7 (C¹), 73.1 (C⁴), 77.4 (C⁵), 126.1, 126.8, 127.0, 128.3 (C⁷, C⁸, C⁹), 144.0, 144.4 (C⁶, C^{6'}).





(¹H-NMR, 600MHz, DMSO-d₆): $\delta = 1.77$ -2.22 (m, 4H, C²H, C³H), 4.18 (t, ³J = 7.8 Hz, 1H, C⁴H), 5.01 (t, ³J = 8.0 Hz, 1H, C¹H), 7.17-7.36 (m, 6H, C⁷H, C⁹H), 7.42-7.64 (m, 4H, C⁸H), 8.13-11.24 (br. m, 1H, SO₃H).

(¹³C-NMR, 150 MHz, DMSO-d₆): δ = 25.3, 27.0 (C², C³), 67.0 (C¹), 71.7 (C⁴), 76.4 (C⁵), 125.2 (C⁹), 125.4, 125.5 (C⁷, C^{7'}), 128.2 (d, C⁸), 144.5, 144.6 (C⁶, C^{6'}).

(Isomerengemisch)

IR (KBr) cm⁻¹: v = 3268, 3084, 2963, 1598, 1448, 1394, 1282, 1264, 1172, 1149, 1052, 1033, 754, 700, 651, 628.

- 16 Aminosulfonsäuregerüst aus Weinsäure
- 16.1 Darstellung des C2-symmetrischen Amins 145
- 16.1.1 (S,S)-N-Benzyl-3,4-dihydroxypyrrolidin-2,5-dion (141)



12.0 g (80 mmol) L(+)-Weinsäure werden zusammen mit 11.4 mL (104 mmol, 1.3 eq.) Benzylamin in 200 mL Xylol aufgenommen und für 14 Stunden in einem Wasserabscheider behandelt. Beim Erhitzen bildet sich rasch eine orangefarbene Lösung, nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur bildet sich ein kristalliner Niederschlag. Das Gemisch wird für 30 Minuten im Eisbad gekühlt, anschließend wird der Niederschlag abfiltriert und nacheinander mit Mutterlauge und mit kaltem Aceton gewaschen, bis Reste von Färbung entfernt sind. Das Rohprodukt wird im Vakuum getrocknet und ohne weitere Aufreinigung in der folgenden Stufe eingesetzt. Ausbeute: 90 % (15.90 g, 71.9 mmol) als weißer Feststoff.

(¹H-NMR, 400MHz, DMSO-d₆): $\delta = 4.40$ (d, ³J = 4.6 Hz, 2H, C³H), 4.57 (q, ⁿJ = 15.0 Hz, 2H, C²H, C²H), 7.21-7.36 (m, 5H, C⁵H, C⁶H, C⁷H). (¹³C-NMR, 100 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 74.4$ (C², C²), 127.0 (C⁷), 127.4 (C⁵), 128.4 (C⁶), 135.9 (C⁴), 174.5 (C¹, C¹).

IR (Film) cm⁻¹: v = 3313, 2925, 1711, 1628, 1545, 1395, 1353, 1160, 1097, 1077, 1011, 693.





10.0 g (45.2 mmol) des Diols **141** werden zusammen mit 15.3 g (225 mmol, 5 eq.) Imidazol in 60 mL trockenem DMF gelöst. Anschließend werden 20.3 g (135 mmol, 3 eq.) *tert*-Butyldimethylsilylchlorid, gelöst in 60 mL trockenem DMF zugegeben. Nach 24 Stunden wird die Reaktionslösung mit 500 mL Wasser verdünnt und anschließend 5mal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit 1 N HCl und mit Wasser gewaschen und anschließend über MgSO₄ getrocknet. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer bleibt ein Feststoff zurück, der säulenchromatographisch (Ethylacetat/Pentan 1:10) gereinigt wird.

Ausbeute: 61 % (12.4 g, 27.6 mmol).

(¹H-NMR, 400MHz, CDCl₃): $\delta = 0.16$ (s, 6H, C³*H*), 0.22 (s, 6H, C^{3'}*H*), 0.93 (s, 18H, C⁵*H*), 4.47 (s, 2H, C⁶*H*), 4.62 (s, 2H, C²*H*, C^{2'}*H*), 7.26-7.42 (m, 5H, C⁸*H*, C⁹*H*, C¹⁰*H*). (¹³C-NMR, 100 MHz, CDCl₃): $\delta = -5.0$ (C³), -4.4 (C^{3'}), 18.2 (C⁴), 25.6 (C⁵), 42.3 (C⁶), 76.9 (C², C^{2'}), 128.0 (C¹⁰), 129.0, 128.7 (C⁸, C⁹), 135.3 (C⁷), 173.0 (C¹, C^{1'}).

Die gemessenen Daten stimmen mit den Literaturdaten überein^[316].

16.1.3 (S,S)-*N*-Benzyl-3,4-dihydroxypyrrolidin (144)



15.9 g (71.8 mmol) des *N*-Benzylimids **141** wird gelöst in 180 mL trockenem THF und über 30 Minuten zugetropft zu einer Suspension von 10.9 g (290 mmol, 4 eq.) LAH in 50 mL THF. Die Reaktionsmischung wird für 14 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Anschließend wird die Reaktion durch vorsichtige Zugabe von 11 mL Wasser, 11 mL 15 %iger NaOH-Lösung und weiteren 33mL Wasser gestoppt. Es bildet sich ein weißer Niederschlag, dieser wird abfiltriert und über Nacht in einem Soxhlett-Extraktor behandelt. Die vereinigten Ether-Phasen werden über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt bleibt als weißer Feststoff zurück, der ohne weitere Aufreinigung in der folgenden Stufe eingesetzt wird.

Ausbeute: 82 % (11.37 g, 58.8 mmol).

(¹H-NMR, 200MHz, CDCl₃): $\delta = 2.40$ (dd, ⁿJ = 4.0 Hz, ⁿJ = 10.4 Hz, 2H, C¹H, C¹H), 2.88 (dd, ⁿJ = 5.9 Hz, ⁿJ = 10.1 Hz, 2H, C¹H, C¹H, C¹H), 3.56 (d, ⁿJ = 5.5 Hz, 2H, C³H), 4.02 (t, ³J = 4.6 Hz, 2H, C²H, C²H), 7.12-7.34 (m, 5H, C⁵H, C⁶H, C⁷H).

IR (Film) cm⁻¹: v = 3438, 3167, 2809, 1496, 1450, 1378, 1295, 1143, 1052, 982, 909, 741, 698.

Die gemessenen Daten stimmen mit den Literaturdaten überein^[317].

16.1.4 (S,S)-*N*-Benzyl-3,4-bis(*tert*-butyldimethylsiloxy)pyrrolidin (143)



5.0 g (25.9 mmol) des Diols werden zusammen mit 3.54 g (52 mmol) Imidazol in 60 mL trockenem DMF gelöst und mit 7.81 g (52 mmol) *tert*-Butyldimethylsilylchlorid versetzt. Die Reaktionslösung wird für 2 Stunden auf 60 °C erhitzt, anschließend wird das Gemisch in 300 mL Wasser aufgenommen. Es wird 4mal mit Pentan extrahiert, die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand wird über eine Schicht Kieselgel filtriert. Das Produkt wird als farbloses Öl erhalten, das durch Säulenchromatographie (Ethylacetat/Pentan 1:10) gereinigt wird.

Ausbeute: 88 % (9.64 g, 22.9 mmol).

(¹H-NMR, 400MHz, CDCI₃): $\delta = 0.03$ (s, 6H, C³*H*), 0.05 (s, 6H, C^{3'}*H*), 2.45 (dd, ⁿJ = 4.8 Hz, ⁿJ = 9.6 Hz, 2H, C¹*H*, C^{1'}*H*), 2.86 (dd, ⁿJ = 6.0 Hz, ⁿJ = 9.6 Hz, 2H, C¹*H*, C^{1'}*H*), 3.50 (d, ⁿJ = 13.2 Hz, 1H, C⁶*H*), 3.72 (d, ⁿJ = 13.2 Hz, 1H, C⁶*H*), 4.11 (m, 2H, C²*H*, C^{2'}*H*) 7.24-7.33 (m, 5H, C⁸*H*, C⁹*H*, C¹⁰*H*).

(¹³C-NMR, 100 MHz, CDCI₃): $\delta = -4.6 (C^3)$, $-4.7 (C^3)$, 18.0 (C⁴), 25.8 (C⁵), 60.8 (C¹, C^{1'}), 79.8 (C², C^{2'}), 126.8 (C¹⁰), 128.2 (C⁸), 128.7 (C⁹), 138.7 (C⁷) (1 Signal überlagert).

IR (KBr) cm⁻¹: v = 2956, 2929, 2858, 2793, 1472, 1389, 1361, 1257, 1099, 908, 836.

Die gemessenen Daten stimmen mit den Literaturdaten überein^[318].

16.1.5 (S,S)-3,4-bis(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)pyrrolidin (145)



Nach einer Vorschrift von ROSENBERG^[318] et al.:

9.64 g (22.9 mmol) des Benzylamins werden in 120 mL Methanol gelöst und mit 3.36 g wasserhaltigem Palladium auf Kohle versetzt. Die Reaktionsmischung wird für 20 Stunden bei Normaldruck unter Wasserstoffatmosphäre gerührt. Anschließend wird der Katalysator über eine Schicht Celite abfiltriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Es bleibt ein farbloses Öl zurück, das durch Säulenhromatographie (Ethylacetat/Cyclohexan 1:1) gereinigt wird.

Ausbeute: 98 % (7.18 g, 21.6 mmol).

(¹H-NMR, 400MHz, CDCI₃): $\delta = 0.05$ (s, 6H, C³H³), 0,06 (s, 6H, C³H³), 0.86 (s, 18H, C⁵H), 2.68 (dd, ²J = 1.3 Hz, ³J = 12.8 Hz, 2H, C¹H, C¹H), 2.78 (br. s, 1H, NH), 3.10 (dd, ²J = 4.1 Hz, ³J = 11.8 Hz, 2H, C¹H³, C¹H³), 3.95 (dd, ⁿJ = 1.5 Hz, ⁿJ = 3.1 Hz, 2H, C²H, C²H).

(¹³C-NMR, 100 MHz, CDCl₃): $\delta = -4.7 (C^3)$, 17.9 (C⁴), 25.8 (C⁵), 53.9 (C¹), 79.2 (C²).

16.2.1 (S,S)-3,4-bis(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-*N*-chlorpyrrolidin (146)



nach einer Vorschrift von ARAKAWA^[252] et al.:

1.67 g (5.0 mmol) des Amins werden in 20 mL trockenem Diethylether gelöst und mit 720 mg (5.4 mmol) *N*-Chlorsuccinimid versetzt. Nach zwei Stunden Rühren bei Raumtemperatur wird die Reaktionslösung in 40 mL Wasser gegeben und dreimal mit je 40 mL Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit 1 M Natriumthiosulfatlösung gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Die Lösung wird im Vakuum eingeengt und über Kieselgel filtriert. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels bleibt ein farbloses Öl zurück, das sofort in der nächsten Stufe eingesetzt wird.

Ausbeute: 82 % (1.50 g, 4.1 mmol).

(¹H-NMR, 400MHz, CDCl₃): $\delta = 0.05$ (s, 6H, C³H), 0.07 (s, 6H, C³H), 0.88 (s, 18H, C⁵H), 3.06 (dd, ²J = 4.7 Hz, ³J = 10.2 Hz, 2H, C¹H, C¹H), 3.48 (dd, ²J = 5.9 Hz, ³J = 10.1 Hz, 2H, C¹H, C¹H), 4.11 (m, 2H, C²H, C²H).

(¹³C-NMR, 100 MHz, CDCl₃): $\delta = -4.7 (C^3)$, -4.8 (C^{3'}), 17.9 (C⁴), 25.7 (C⁵), 69.1 (C¹, C^{1'}), 79.0 (C², C^{2'}).

IR (Film) cm^{-1} : v = 2957, 2931, 2858, 1472, 1260, 1113, 908, 838, 735.

16.2.2 (S,S)-3,4-bis-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-3,4-dihydro-2*H*-pyrrol (147)



1.50 g (4.1 mmol) des *N*-Chloramins **146** werden in 50 mL trockenem Cyclohexan aufgenommen und mit 625 mg (4.1 mmol) DBU versetzt. Es bildet sich sofort ein weißer Niederschlag. Das Gemisch wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Der Niederschlag wird abfiltriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Es bleibt ein amorpher transparenter Feststoff zurück.

Die NMR-spektroskopische Analyse zeigt die Bildung des cyclischen Imins.

Das Imin wird ohne weitere Aufreinigung in der folgenden Stufe eingesetzt.

(¹H-NMR, 400MHz, CDCI₃): $\delta = 0.05$ (s, 6H, C⁵H, C⁸H), 0.06 (s, 6H, C⁵H, C⁸H), 0.85 (s, 9H, C⁷H, C¹⁰H), 0.88 (s, 9H, C⁷H, C¹⁰H), 3.52 (m, 1H, C⁴H), 4.02 (dd, ⁿJ = 6.7 Hz, ⁿJ = 15.4 Hz, 1H, C⁴H), 4.55 (m, 1H, C²H), 4.16 (td, ⁿJ = 4.4 Hz, ⁿJ = 6.2 Hz, 1H, C³H), 7.47 (t, ⁿJ = 2.0 Hz, 1H, C¹H).

(¹³C-NMR, 100 MHz, CDCl₃): δ = -4.9, -4.8, -4.7 (d, C⁵, C⁸), 17. 9, 18.0 (C⁶, C⁹), 25.7 (d, C⁷, C¹⁰), 66.9 (C⁴), 79.1 (C³), 85.5 (C²), 168.4 (C¹).

16.2.3 3,4-bis(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)pyrolidin-2-sulfonsäure (148)



Das Imin **147** aus der vorherigen Stufe (ca. 4 mmol roh) wird in 20 mL Ethanol aufgenommen und im Eisbad gekühlt. Ein langsamer Strom von SO₂ wird für 15 Minuten unter starkem Rühren in die Lösung eingeleitet. Anschließend werden 10 mL Wasser zugegeben, worauf sich sofort ein weißer Niederschlag bildet. Der Niederschlag wird abfiltriert und mit kaltem Wasser/Ethanol (1:1) gewaschen. Ausbeute (über zwei Stufen): 70 % (1.18 g, 2.78 mmol).

16.2.3.1 (2S,3R,4S)-3,4-bis(*tert*-Butyldimethylsilanyloxy)pyrolidin-2sulfonsäure (148a) (Major-Isomer)



(¹H-NMR, 600MHz, DMSO-d₆): $\delta = 0.06-0.12$ (m, 12H, C⁵H, C⁸H), 0.86 (m, 18H, C⁷H, C¹⁰H), 3.07 (dd, ⁿJ = 5.7 Hz, ⁿJ = 11.1 Hz, 1H, C⁴H), 3.26 (dd, ⁿJ = 5.4 Hz, ⁿJ = 11.2 Hz, 1H, C⁴H), 3.74 (d, ⁿJ = 4.0 Hz, 1H, C³H), 4.11 (m, 1H, C²H), 4.30 (t, ⁿJ = 3.7 Hz, 1H, C¹H), 9.42 (br. s, 1H, acidisches Proton).

(¹³C-NMR, 150 MHz, DMSO-d₆): δ = -5.2, -5.1, -4.4 (C⁵, C⁸), 17.5 (d, C⁶, C⁹), 25.6 (C⁷, C¹⁰), 50.1 (C⁴), 76.1 (C³), 77.5 (C²), 79.7 (C¹).

16.2.3.2 (2R,3R,4S)-3,4-bis(*tert*-Butyldimethylsilanyloxy)pyrolidin-2sulfonsäure (148b) (Minor-Isomer)



(¹H-NMR, 600MHz, DMSO-d₆): $\delta = 0.06 \cdot 0.12$ (m, 12H, C⁵H, C⁸H), 0.86 (m, 18H, C⁷H, C¹⁰H), 2.93 (d, ⁿJ = 12.2 Hz, 1H, C⁴H), 3.57 (dd, ⁿJ = 3.6 Hz, ⁿJ = 12.3 Hz, 1H, C⁴H), 4.04 (d, ⁿJ = 2.6 Hz, 1H, C³H), 4.11-4.14 (m, 2H, C¹H, C²H), 9.42 (br. s, 1H, acidisches Proton).

(¹³C-NMR, 150 MHz, DMSO-d₆): $\delta = -5.1, -5.2, -4.8 (C^5, C^{5'}, C^8), 17.4, 17.8 (C^6, C^9), 25.4, 25.5 (C^7, C^{10}), 52.6 (C^4), 72.1 (C^3), 75.4 (C^2), 76.7 (C^1).$

(Isomerengemisch)

IR (KBr) cm⁻¹: v = 2955, 2930, 2858, 1473, 1256, 1195, 1128, 839, 779.

```
16.3.1 (S,S)-N-Benzyl-3,4-bis(pivaloyloxy)pyrrolidin (149)
```



2.20 g (11 mmol) des Diols werden in 50 mL Pyridin gelöst und mit 560 mg (4.4 mmol, 0.4 eq.) DMAP versetzt. Es werden langsam 9.8 mL (77 mmol) Pivaloylchlorid zugetropft und die Reaktionsmischung wird für 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird der der entstandene Niederschlag abfiltriert. Ein Großteil des Lösungsmittels wird im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird über eine Schicht Kieselgel filtriert und mit Ethylacetat nachgespült. Das Filtrat wird im Vakuum getrocknet, in 20 mL trockenem Diethylether aufgenommen und mit 5.5 mL 2 N etherischer HCI-Lösung versetzt. Das Gemisch wird für 30 Minuten unter Eiskühlung gerührt und anschließend über Nacht bei -30 ℃ gelagert. Der entstandene Niederschlag wird abfiltriert und mit kaltem Diethylether gewaschen. Nach dem Trocknen im Vakuum bleibt das Produkt als weißer kristalliner Feststoff zurück. Ausbeute: 71 % (3.09 g, 7.77 mmol).

(¹H-NMR, 400MHz, CDCl₃): $\delta = 1.19$ (s, 18H, C⁵H), 2.49 (dd, ¹J = 4.3 Hz, ²J = 10.4 Hz, 2H, C¹H, C^{1'}H), 3.06 (dd, ¹J = 6.1 Hz, ²J = 10.3 Hz, 2H, C¹H, C^{1'}H), 3.57 (d, ⁿJ = 13.1 Hz, 1H, C⁶H), 3.69 (d, ⁿJ = 13.1 Hz, 1H, C⁶H), 5.09 (m, 2H, C²H, C^{2'}H), 7.54 (m, 5H, C⁸H, C⁹H, C¹⁰H).

(¹³C-NMR, 100 MHz, CDCl₃): $\delta = 27.0 (C^5)$, 38.6 (C⁴), 58.1 (C¹, C^{1'}), 59.6 (C⁶), 77.5 (C², C^{2'}), 127.2 (C¹⁰), 128.3, 128.5 (C⁸, C⁹), 138.0 (C⁷), 177.9 (C³).

IR (Film) cm^{-1} : v = 2973, 2530, 2369, 1734, 1480, 1459, 1286, 1140, 670.

16.3.2 (S,S)-3,4-bis(Pivaloyloxy)pyrrolidin (150)



3.09 g (7.77 mmol) des Benzylaminhydrochlorids werden in 50 mL halbkonzentrierter NH₃-Lösung aufgenommen und dreimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt. Das freie Amin bleibt als weißer Feststoff zurück, der in einem Gemisch aus 80 mL Methanol und 40 mL Dichlormethan aufgenommen wird. Zu der Lösung werden 830 mg (0.78 mmol) von Palladium (10 %ig auf Kohle) gegeben. Das Gemisch wird für 24 Stunden bei Normaldruck unter Wasserstoff-atmosphäre gerührt. Der Katalysator wird über einer Schicht Celite abfiltriert und das Filtrat am Rotationsverdampfer eingeengt. Das Hydrochlorid des sekundären Amins bleibt als weißer, in Wasser schwer löslicher Feststoff zurück. Das Amin wird wie das Edukt freigesetzt durch Extraktion mit Diethylether aus wässriger NH₃-Lösung. Ausbeute: 92 % (1.88 g 6.93 mmol) als weißer Feststoff.

(¹H-NMR, 400MHz, CDCl₃): $\delta = 1.18$ (s, 18H, C⁵H), 1.88 (br. s, 1H, NH), 2.85 (dd, ¹J = 2.3 Hz, ²J = 13.6 Hz, 2H, C¹H, C^{1'}H), 3.30 (dd, ¹J = 5.0 Hz, ²J = 13.0 Hz, 2H, C¹H, C^{1'}H), 5.04 (m, 2H, C²H, C^{2'}H).

(¹³C-NMR, 100 MHz, CDCl₃): $\delta = 27.0 (C^5)$, 38.6 (C⁴), 52.4 (C¹, C^{1'}), 78.4 (C², C^{2'}), 177.5 (C³).

IR (KBr) cm⁻¹: v = 3351, 2979, 2936, 1727, 1480, 1282, 1156, 1082, 897.

- 17 Azabicylooctan-Grundgerüst aus Campher
- 17.1 Darstellung des bicyclischen Amins 152
- 17.1.1 Camphersäureanhydrid (154)



Nach einer Vorschrift von HOERLEIN^[254] und GLUSHKOV^[319] mit leicht verbesserter Aufarbeitung:

20.0 g (100 mmol) Camphersäure wird mit 20 g (18.5 mL, 2.0 eq.) Essigsäureanhydrid sowie einer Spatelspitze wasserfreiem ZnCl₂ versetzt und für 20 Minuten unter Rückfluss erhitzt, worauf sich der Feststoff rasch löst. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wird das Reaktionsgemisch in 60 mL DCM aufgenommen und zweimal mit gesättigter, eisgekühlter NaHCO₃-Lösung extrahiert. Die organische Phase wird über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Ausbeute: 98 % (17.9 g, 98 mmol) als weißer Feststoff.

(¹H-NMR, 400MHz, CDCl₃): $\delta = 1.01$ (s, 3H, C⁹H), 1.10 (s, 3H, C⁸H), 1.27 (s, 3H, C¹⁰H), 1.92-2.04 (m, 2H, C²H, C³H), 2.09-2.17 (m, 1H, C²H), 2.22-2.31 (m, 1H, C³H), 2.84 (d, ³J = 6.97 Hz, 1H, C⁴H).

(¹³C-NMR, 100 MHz, CDCl₃): $\delta = 14.1 (C^{10})$, 20.1, 20.7 (C⁸, C⁹), 24.4 (C³), 33.5 (C²), 43.7 (C⁷), 53.8 (C¹), 170.0 (C⁵), 172.6 (C⁶).

IR (KBr) cm⁻¹: v = 2968, 2945, 2890, 1806, 1761, 1456, 1397, 1322, 1312, 1249, 1248, 1221, 1180, 1128, 1043, 982, 943, 857, 738, 567.

Die gemessenen Daten stimmen mit den Literaturdaten überein^[319].

17.1.2 Camphersäuremonobenzylamid (Isomerengemisch)

18.2 g (100 mmol) Camphersäureanhydrid **154** wird unter Eiskühlung mit einer Lösung von 11 mL (100 mmol) Benzylamin in Toluol versetzt. Das Gemisch wird für 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt. Der trockene Rückstand wird ohne weitere Reinigung in der nächsten Stufe eingesetzt.

Ausbeute: 94 % (25.8 g, 93.5 mmol)

17.1.2.1 (1R,3S)-3-(Benzylcarbamoyl)-1,2,2-trimethylcyclopentancarbonsäure (155a) (Major-Isomer)



(¹H-NMR, 400MHz, CDCl₃): $\delta = 0.91$ (s, 3H, C⁹H), 1.23 (s, 3H, C¹⁰H), 1.35 (s, 3H, C⁸H), 1.51-1.57 (m, 1H, C²H), 1.78-1.92 (m, 1H, C²H), 2.13-2.28 (m, 1H, C³H), 2.51-2.62 (m, 1H, C³H), 2.83 (d, ³J = 10.1 Hz, 1H, C⁴H), 4.39-4.52 (m, 2H, C¹¹H), 5.93 (br. t, ³J = 5.5 Hz, 1H, NH), 7.25-7.35 (m, 5H, C¹³H, C¹⁴H, C¹⁵H), 10.75 (br. s, CO₂H). (¹³C-NMR, 100 MHz, CDCl₃): $\delta = 21.0$ (d), 21.7 (C⁸, C⁹, C¹⁰), 22.3 (C²), 23.3 (C³), 43.6 (C¹¹), 47.2 (C⁵), 52.8 (C⁴), 55.8 (C¹), 127.7 (C¹⁵), 127.9 (C¹³), 128.7 (C¹⁴), 138.2 (C¹²), 175.4 (C⁷), 179.9 (C⁶).





(¹H-NMR, 400MHz, CDCl₃): $\delta = 0.93$ (s, 3H, C⁹H), 1.26 (s, 3H, C¹⁰H), 1.32 (s, 3H, C⁸H), 1.48-1.52 (m, 1H, C²H), 1.78-1.92 (m, 1H, C³H), 2.13-2.28 (m, 1H, C²H), 2.34-2.42 (m, 1H, C³H), 2.83 (d, ³J = 10.4 Hz, 1H, C⁴H), 4.39-4.52 (m, 2H, C¹¹H), 5.80 (br. t, ³J = 5.6 Hz, 1H, NH), 7.25-7.35 (m, 5H, C¹³H, C¹⁴H, C¹⁵H), 10.75 (br. s, CO₂H). (¹³C-NMR, 100 MHz, CDCl₃): $\delta = 21.6, 21.7, 22.3$ (C⁸, C⁹, C¹⁰), 23.2 (C³), 32.2 (C²), 46.8 (C⁵), 52.7 (C¹), 54.5 (C⁴), 56.1 (C¹¹), 127.5 (C¹⁵), 127.7 (C¹³), 128.7 (C¹⁴), 138.2 (C¹²), 172.5 (C⁶), 179.8 (C⁷).

(Isomerengemisch)

IR (KBr) cm⁻¹: v = 3391, 2972, 1701, 1638, 1530, 1456, 1280, 1240, 1206, 1177.

Die gemessenen Daten stimmen mit den Literaturdaten überein^[256].

17.1.3 (1R,5S)-*N*-Benzyl-1,8,8-trimethyl-3-azabicyclo[3.2.1]octan-2,4-dion (153)



Route 1: aus Camphersäure und Benzylamin

10.0 g (25 mmol) Camphersäure werden in 80 mL Xylol gelöst und mit 3.6 mL (32 mmol, 1.3 eq.) Benzylamin versetzt. Die Lösung wird für 14 Stunden im Wasserabscheider erhitzt. Anschließend wird die DEAN-STARK-Apparatur gegen eine Destillationsbrücke vertauscht, um einen Großteil des Lösungsmittels im leichten Vakuum zu entfernen. Der Rückstand wird in Diethylether aufgenommen und nacheinander mit 1 N HCI und mit gesättigter NaHCO₃-Lösung gewaschen. Die Ether-Phase wird über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel am Rotations-verdampfer entfernt.

Ausbeute: 11 % (770 mg, 2.86 mmol).

Route 2: aus Camphersäure-mono-benzylamid (Ringschluss)

Das Isomorengemisch von Camphersäuremonobenzylamid **155** aus der vorherigen Stufe (25.8 g, 93.5 mmol) wird in 60 mL Essigsäureanhydrid und 25 mL Essigsäurechlorid gelöst. Die Reaktionsmischung wird für 8 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Ansschließend wird ein Großteil des Lösungsmittels durch Destillation im Wasserstrahlpumpenvakuum entfernt. Der Rückstand wird in 100 mL Wasser aufgenommen und durch Zugabe von festem NaOH auf einen pH-Wert von 8-9 eingestellt. Die Lösung wird dreimal mit Ethylacetat extrahiert und die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand portionsweise durch Kugelrohrdestillation (180 °C/1.5 mbar) gereinigt.

Ausbeute (über zwei Stufen): 80 % (21.75 g, 80.2 mmol).

(¹H-NMR, 400MHz, CDCI₃): $\delta = 0.88$ (s, 3H, C⁹H), 0.94 (s, 3H, C⁸H), 1.18 (s, 3H, C¹⁰H), 1.64-1.79 (m, 1H, C²H), 1.82-1.92 (m, 2H, C²H, C³H), 2.10-2.27 (m, 1H, C³H), 2.72 (d, ³J = 6.8 Hz, 1H, C⁴H), 4.85 (s, 2H, C¹¹H), 7.20-7.36 (m, 5H, C¹³H, C¹⁴H, C¹⁵H).

(¹³C-NMR, 100 MHz, CDCl₃): $\delta = 14.0 (C^{10})$, 19.0, 21.9 (C⁸, C⁹), 25.2 (C³), 34.1 (C²), 42.4 (C¹¹), 44.2 (C⁷), 54.4 (C⁴), 56.5 (C¹), 127.2 (C¹⁵), 128.2 (C¹³), 128.6 (C¹⁴), 137.2 (C¹²), 176.1 (C⁵), 178.1 (C⁶).

IR (KBr) cm⁻¹: v = 2959, 1701, 1527, 1399, 1253, 1206, 1123, 701.

Die gemessenen Daten stimmen mit den Literaturdaten überein^[256].

17.1.4 (1R,5S)-3-Benzyl-1,8,8-trimethyl-3-azabicyclo[3.2.1]-octan (156)



19.0 g (70 mmol) des Benzylcamphersäureimids **153** wird in 50 mL absolutem THF gelöst und unter Eiskühlung zu einer Suspension von 5.25 g (140 mmol) LAH in 200 mL absolutem THF zugetropft. Die Reaktionsmischung wird für 18 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Anschließend wird die Reaktion gestoppt durch vorsichtige Zugabe von 3 mL Wasser, 3 mL 15 %iger NaOH-Lösung und von weiteren 9 mL Wasser. Nach 30 Minuten Rühren bildet sich ein gleichförmiger weißer Niederschlag, der abfiltiert und mit THF nachgespült wird. Der Niederschlag wird in 80 mL THF aufgenommen und für 1 Stunde unter Rückfluss ausgekocht. Die vereinigten Etherphasen werden über MgSO₄ getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeengt. Der Rückstand wird durch Kugelrohrdestillation (180 °C/1 mbar) gereinigt.

Ausbeute: 76 % (12.98 g, 53.4 mmol) als wachsartiger transparenter Feststoff.

(¹H-NMR, 200MHz, CDCI₃): $\delta = 0.74$ (s, 3H, C⁹*H*), 0.84 (s, 3H, C⁸*H*), 0.90 (s, 3H, C¹⁰*H*), 1.01 (m, 1H, C²*H*), 1.30-1.45 (m, 1H, C³*H*), 1.50-1.60 (m, 2H, C²*H*, C³*H*) 1.65-1.85 (m, 1H, C⁴*H*), 2.16 (d, ²J = 10.55 Hz, 1H, C⁵*H*), 2.34 (d, ²J = 10.99 Hz, 1H, C⁶*H*), 2.43 (dd, ²J = 10.55 Hz, ³J = 3.58 Hz, 1H, C⁵*H*), 2.58 (dd, ²J = 10.54, ⁿJ = 1.10 Hz, 1H, C⁶*H*), 3.53 (m, 2H, C¹¹*H*), 7.16-7.36 (m, 5H, C¹³*H*, C¹⁴*H*, C¹⁵*H*).

(¹³C-NMR, 50 MHz, CDCl₃): $\delta = 17.8$, 18.3, 24.4 (C⁸, C⁹, C¹⁰), 26.8 (C³), 35.6 (C²), 42.7 (C⁴), 46.1 (C¹), 41.6 (C⁷), 54.6 (C⁵), 61.2, 61.9 (C⁶, C¹¹), 126.5 (C¹⁵), 128.0, 128.6 (C¹³, C¹⁴), 139.9 (C¹²).

IR (Film) cm^{-1} : v = 3345, 2953, 2806, 1453, 1383, 1366, 1097, 1028, 745, 727, 698.

Die gemessenen Daten stimmen mit den Literaturdaten überein^[320].

17.1.5 (1R,5S)-1,8,8-Trimethyl-3-azabicyclo[3.2.1]octan (152)



nach einer allgemeinen Vorschrift von $HU^{[321]}$ et al.:

730 mg (3.0 mmol) des Benzylamins **156** werden in 40 mL Methanol und 20 mL Dichlormethan aufgenommen. Die Lösung wird mit 320 mg (0.3 mmol) von Palladium (10 %ig auf Kohle) versetzt und für 18 Stunden bei Normaldruck unter einer Wasserstoffatmosphäre gerührt. Anschließend wird der Katalysator durch Filtration über einer Schicht Celite abgetrennt und das Lösungsmittel vollständig am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand aus Hydrochlorid wird in 50 mL Wasser gelöst und mit 20 mL konzentrierter NH₃-Lösung versetzt. Die wässrige Phase wird dreimal mit Ethylacetat extrahiert, die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. Das Produkt bleibt als weißer Feststoff zurück.

Ausbeute: 98 % (453 mg, 2.95 mmol).

(¹H-NMR, 400MHz, DMSO-d₆): $\delta = 0.81$ (s, 3H, C¹⁰*H*), 0.86 (s, 3H, C⁹*H*), 0.99 (s, 3H, C⁸*H*), 1.56-1.80 (m, 4H, C²*H*, C³*H*), 1.86-1.95 (m, 1H, C⁴*H*), 2.65 (dd, ⁿJ = 4.8 Hz, ⁿJ = 12.7 Hz, 1H, C⁶*H*), 2.87-3.00 (m, 2H, C⁶*H*, C⁵*H*) 3.20 (m, 1H, C⁵*H*), 8.30 (br. s, 1H, N*H*), 8.73 (br. s, 1H, N*H*).

(¹³C-NMR, 100 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 16.8 (C^{10}), 17.7 (C^8), 23.3 (C^9), 23.8 (C^3), 32.5 (C^2), 41.0 (C^1), 41.3 (C^7), 42.4 (C^4), 45.1 (C^5), 49.9 (C^6).$

17.2 (1R,5S)-N-Chlor-1,8,8-trimethyl-3-azabicyclo[3.2.1]octan (157)



100 mg (0.65 mmol) des Amins **152** werden in 2.5 mL trockenem Diethylether gelöst und mit 87 mg (0.65 mmol) *N*-Chlorsuccinimid versetzt. Nach 2 Stunden wird die Reaktionslösung mit 4 mL Wasser versetzt und dreimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten Etherphasen werden über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt. Das Produkt bleibt als farbloses Öl zurück. Das Chloramin wird ohne weitere Aufreinigung in der Eliminierungsreaktion eingesetzt.

(¹H-NMR, 400MHz, CDCl₃): $\delta = 0.78$ (s, 3H, C⁹H), 0.83 (s, 3H, C⁸H), 1.03 (s, 3H, C¹⁰H), 1.48-1.55 (m, 1H, C²H), 1.63-1.81 (m, 4H, C²H, C³H, C⁴H), 2.82 (d, ⁿJ = 9.9 Hz, 1H, C⁶H), 3.11 (m, 2H, C⁶H, C⁵H), 3.33 (d, ⁿJ = 10.0 Hz, 1H, C⁵H). (¹³C-NMR, 100 MHz, CDCl₃): $\delta = 17.8$, 18.6, 23.4 (C⁸, C⁹, C¹⁰), 25.7 (C³), 34.6 (C²), 41.4 (C⁴), 45.9 (C⁷), 48.0 (C¹), 63.8 (C⁶), 69.7 (C⁵).

IR (Film) cm⁻¹: v = 3155, 2956, 2871, 1772, 1712, 1469, 1391, 1373, 1293, 1189, 909, 820, 735, 649.

18 Aza-Norboran-Grundgerüst aus Camphersäure

18.1 Synthese der Lactame 169 und 170

18.1.1 Öffnung des Camphersäureanhydrids mit Methanolat

40.0 g (220 mol) Camphersäureanhydrid **154** werden in 150 mL absolutem Methanol suspendiert und mit 14.3 g (264 mmol, 1.2 eq) Natriummethanolat versetzt. Die Suspension wird bei Raumtemperatur für 72 Stunden gerührt. Anschließend wird mit 1 N HCI-Lösung ein pH von 5-7 eingestellt und der größte Teil des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wird in 100 mL Dichlormethan aufgenommen und 3mal mit insgesamt 200 mL 1 N KOH-Lösung extrahiert. Die vereinigten wässrigen Phasen werden einmal mit 20 mL DCM extrahiert und anschließend mit konzentrierter Salzsäure angesäuert bis pH = 1. Danach wird 4mal mit insgesamt 120 mL Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet und am Rotationsverdampfer konzentriert. Ausbeute (gesamt): 98 % (46.2 g, 216 mmol) als farbloses Öl.

(75.3 % Hauptisomer 163, 22.6 % Minderisomer 164), Isomerenverhältnis: 3.3: 1

18.1.1.1 (1R,3S)-3-(Methoxycarbonyl)-1,2,2-trimethylcyclopentancarbonsäure (163) (Major-Isomer)



(¹H-NMR, 400MHz, CDCl₃): $\delta = 0.86$ (s, 3H, C⁶*H*), 1.26, 1.27 (s, 3H, s, 3H, C⁷*H*, C⁹*H*), 1.46-1.59 (m, 1H, C²*H*), 1.73-1.93 (m, 1H, C³*H*), 2.11-2.30 (m, 1H, C²*H*) 2.47-2.67 (m, 1H, C³*H*) 2.82 (t, ³J = 9.34 Hz, 1H, C⁴*H*), 3.70 (s, 3H, C¹¹H), 11.10 (br. s, 1H, CO₂*H*).

(¹³C-NMR, 100 MHz, CDCl₃): $\delta = 21.2 (C^9)$, 22.5, 22.7 (C⁶, C⁷), 23.8 (C³), 32.2 (C²), 46.7 (C⁵), 51.5 (C¹¹), 52.8 (C¹), 56.1 (C⁴), 174.4 (C¹⁰), 182.1 (C⁸).





(¹H-NMR, 400MHz, CDCl₃): $\delta = 0.85$ (s, 3H, C⁶H), 1.22, 1.29 (s, 3H, s, 3H, C⁷H, C⁹H), 1.46-1.59 (m, 1H, C³H), 1.73-1.93 (m, 1H, C²H), 2.11-2.30 (m, 1H, C³H), 2.47-2.67 (m, 1H, C²H), 2.83 (t, ³J = 9.34 Hz, 1H, C⁴H), 3.69 (s, 3H, C¹¹H), 11.10 (br. s, 1H, CO₂H).

(¹³C-NMR, 100 MHz, CDCl₃): $\delta = 21.1 (C^9)$, 22.4 (C⁶, C⁷), 30.9 (C³), 32.4 (C²), 46.9 (C⁵), 51.6, 52.7 (C¹, C¹¹), 56.3 (C⁴), 176.1 (C⁸), 180.1 (C¹⁰), (1 Signal überlagert).

(Isomerengemisch)

IR (Film) cm⁻¹: v = 2974, 2670, 1734, 1696, 1460, 1410, 1379, 1285, 1233, 1198, 1173, 1121, 1006, 923, 791, 737.

Die gemessenen Daten stimmen mit den Literaturdaten überein. (Die Zuordnung der Isomere wurde übernommen von HRONOWSKI und SZAREK^[263])

18.1.2 Darstellung der primären Säureamide 165 und 166

20.0 g (93.4 mmol) Camphersäuremonomethylesters als Isomerengemisch aus **163** und **164** werden in 100 mL Pentan aufgenommen und bei -5 °C mit 20.0 g (96 mmol) Phosphorpentoxid versetzt. Das Gemisch wird für zwei Stunden bei Raumtemperatur gerührt, anschließend wird das Pentan über eine Destillationsbrücke entfernt. Der Rückstand, ein klares Öl, wird portionsweise zu 100 mL einer eisgekühlten NH₃-Lösung gegeben, worauf sich unter heftiger Reaktion ein weißer Niederschlag bildet. Der Niederschlag wird abfiltriert, mit Wasser nachgespült und im Vakuum getrocknet. Ausbeute: 97 % (18.1 g, 90.7 mmol).

18.1.2.1 (1S,3R)-3-Carbamoyl-2,2,3-trimethylcyclopentancarbosäuremethylester (165) (Major-Isomer)



(¹H-NMR, 400MHz, CDCl₃): $\delta = 0.84$ (s, 3H, C⁶H), 1.21, 1.29 (s, 3H, s, 3H, C⁷H, C⁹H), 1.41-1.57 (m, 1H, C²H) 1.74-1.94 (m, 3H, C²H', C³H), 2.78 (m, 1H, C⁴H), 3.68 (s, 3H, C¹¹H), 6.06 (br. s, 2H, NH₂).

(¹³C-NMR, 100 MHz, CDCl₃): $\delta = 21.2, 21.7, (C^6, C^9), 22.4 (C^3), 23.1 (C^7), 32.7 (C^2), 46.7 (C^5), 51.5 (C^{11}), 53.9 (C^1), 54.0 (C^4), 55.7 (C^5), 174.5 (C^8), 178.2 (C^{10}).$

18.1.2.1 (1R,3S)-3-Carbamoyl-1,2,2-trimethylcyclopentancarbosäuremethylester (166) (Minor-Isomer)



(¹H-NMR, 400MHz, CDCl₃): $\delta = 0.82$ (s, 3H, C⁶*H*), 1.20, 1.26 (s, 3H, s, 3H, C⁷*H*, C⁹*H*), 1.41-1.57 (m, 1H, C³*H*), 1.74-1.94 (m, 3H, C²*H*, C³*H*), 2. 60 (m, 1H, C⁴*H*), 3.67 (s, 3H, C¹¹*H*), 5.52 (br. s, 2H, N*H*₂).

(¹³C-NMR, 100 MHz, CDCl₃): $\delta = 20.9, 21.7 (C^6, C^9), 22.4 (C^3), 23.1 (C^7), 32.4 (C^2), 46.3 (C^5), 51.5 (C^{11}), 52.6 (C^1), 56.3 (C^4), 175.3 (C^8), 176.2 (C^{10}).$

(Isomerengemisch)

IR (KBr) cm⁻¹: v = 3447, 3358, 3201, 2970, 2884, 1725, 1663, 1609, 1458, 1264, 1202, 1174, 1117, 733.

Die gemessenen Daten stimmen mit den Literaturdaten überein^[261].

18.1.3 Umlagerung zu den Acylaminen 167 und 168

5.0 g (23.4 mmol) der primären Amide **165** und **166** werden als Isomerengemisch in 100 mL Essigsäure aufgenommen und mit 15.65 g (35.3 mmol, 1.5 eq.) Bleitetraacetat versetzt. Die Reaktionsmischung wird für 90 Minuten unter Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen wird der Großteil des Lösungsmittels im leichten Vakuum entfernt. Der Rückstand wird mit 50 mL Wasser versetzt und dreimal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter NaHCO₃-Lösung gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand durch Säulenchromatographie (Ethylacetat) gereinigt und in seine Konstitutionsisomere **167** und **168** aufgespaltet. Ausbeute (gesamt): 70 % (3.73 g, 16.4 mmol).

Die Trennung der Isomere wird durch GC-MS überprüft.





(¹H-NMR, 400MHz, CDCl₃): $\delta = 0.74$ (s, 3H, C⁶H), 1.01 (s, 3H, C⁷H), 1.19 (s, 3H, C⁹H), 1.41-1.51 (m, 2H, C²H, C³H), 1.96 (s, 3H, C¹²H), 2.13 (m, 1H, C²H), 2.43 (m, 1H, C³H) 3.65 (s, 3H, C¹³H), 4.31 (td, 1H, J = 7.6 Hz, J = 9.4 Hz, C⁴H), 5.81 (br. d, ⁿJ = 9.06 Hz, 1H, NH).

(¹³C-NMR, 100 MHz, CDCl₃): δ = 19.0, 21.3 (C⁶, C⁷), 22.7 (C³), 23.5 (C⁹), 28.2 (C¹²), 32.4 (C²), 46.5 (C⁵), 51.6 (C¹⁰), 54.3 (C⁴), 57.2 (C¹).

Die gemessenen Daten stimmen mit den Literaturdaten überein^[261].

18.1.3.2 (1R,3S)- 3-Acetamido-1,2,2-trimethylcyclo-pentancarbonsäuremethylester (168)



(¹H-NMR, 400MHz, CDCl₃): $\delta = 0.88$ (s, 3H, C⁶H), 1.06 (s, 3H, C⁷H), 1.38 (s, 3H, C⁹H), 1.82-1.93 (m, 2H, C²H, C³H), 1.92 (s, 3H, C¹²H), 1.96-2.03 (m, 1H, C³H), 2.21 (m, 1H, C²H), 2.68 (m, 1H, C⁴H), 3.66 (s, 3H, C¹⁰H), 6.11 (br. s, 1H, NH).

(¹³C-NMR, 100 MHz, CDCl₃): δ = 19.2 (C⁶), 19.2 (C¹²), 24.0, 24.5 (C⁷, C⁹), 25.8 (C³), 35.8 (C²), 47.8 (C⁵), 51.7, 52.9 (C¹, C¹⁰), 65.7 (C⁴).

HRMS (EI): $m/z = 227.15168 [M^+]$ (berechnet für $C_{12}H_{21}NO_3^+ = 227.1521$).

18.1.4 (1R,4S)-1,7,7-Trimethyl-3-azabicyclo[2.2.1]heptan-2-on (169)



720 mg (33 mmol, 3.3 eq.) LiBH₄ werden in 120 mL absolutem THF aufgenommen und für eine Stunde unter Rückfluss erhitzt. 2.20 g (9.5 mmol) des primären Amids **167** werden in 90 mL absolutem THF gelöst und über 20 Minuten zu der etwas abgekühlten LiBH₄-Lösung getropft. Die Reaktionslösung wird für 6 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen wird die Lösung auf 80 mL nassen Diethylether gegeben. Der sich bildende Niederschlag wird abfiltriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wird in Wasser aufgenommen und dreimal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet.

Der Rückstand wird durch Säulenchromatographie (Ethylacetat/DCM 1:1) gereinigt. Ausbeute: 78 % (1.22 g, 7.97 mmol).

(¹H-NMR, 400MHz, CDCl₃): $\delta = 0.84$ (s, 3H, C⁹*H*), 0.94 (s, 3H, C⁸*H*), 0.99 (s, 3H, C⁷*H*), 1.39-1.53 (m, 2H, C²*H*, C³*H*), 1.66 (m, 1H, C²*H*), 1.91 (m, 1H, C³*H*), 3.28 (m, 1H, C⁴*H*), 6.73 (br. s, 1H, N*H*).

(¹³C-NMR, 100 MHz, CDCl₃): $\delta = 9.0 (C^7)$, 18.3, 18.6 (C⁸, C⁹), 28.8 (C³), 29.8 (C²), 50.9 (C⁶), 53.8 (C⁴), 61.9 (C¹), 182.4 (C⁵).

IR (KBr) cm⁻¹: v = 3249, 2963, 2930, 2873, 1701, 1476, 1457, 1411, 1376, 1273, 736.

18.1.5 (1S,4R)-4,7,7-Trimethyl-3-aza-bicyclo[2.2.1]heptan-2-on (170)



720 mg (33 mmol, 3.5 eq.) LiBH₄ werden in 100 mL absolutem THF aufgenommen und für eine Stunde unter Rückfluss erhitzt. 2.16 g (10.3 mmol) des primären Amids **168** werden in 80 mL absolutem THF gelöst und über 30 Minuten zu der etwas abgekühlten LiBH₄-Lösung getropft. Die Reaktionslösung wird für 6 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen wird die Lösung auf 80 mL nassen Diethylether gegeben. Es wird weiter Wasser zugetropft bis keine Reaktion mehr erfolgt. Anschließend wird das inhomogene Gemisch mit MgSO₄ versetzt und der Feststoff abfiltriert. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand durch Säulenchromatographie (Ethylacetat) gereinigt.

Ausbeute: 19 % (276 mg, 1.81 mmol).

Als Hauptprodukt wird der Alkohol **171** gefunden.

¹**H-NMR (400 MHz, CDCl₃):** $\delta = 0.82$ (s, 3H, C⁹*H*), 0.99 (s, 3H, C⁸*H*), 1,13 (s, 3H, C⁷*H*), 1.45-1.58 (m, 2H, C²*H*, C³*H*), 1.84 (m, 1H, C²*H*), 1.89-1.97 (m, 1H, C³*H*), 2.18 (d, ³J = 4.2Hz, 1H, C⁴H), 6.53 (br. s, 1H, N*H*).

¹³C-NMR (100 MHz, dept90, CDCl₃): $\delta = 13.1 (C^9)$, 18.1, 18.5 (C⁷, C⁸), 22.8 (C²), 35.5 (C³), 50.9 (C⁶), 55.5 (C⁴), 66.9 (C¹), 180.6 (C⁵).

IR (KBr) cm⁻¹: v = 3226, 2964, 2875, 1700, 1474, 1391, 1337, 1290, 1185, 1144, 1109, 950, 923, 796, 731.

18.1.5.1 ((1S,3R)-*N*-Acetyl-3-amino-2,2,3-trimethylcyclopentyl)methanol (171)



(¹H-NMR, 400MHz, CDCl₃): $\delta = 0.84$ (s, 3H, C⁷*H*), 0.95 (s, 3H, C⁸*H*), 1.33 (s, 3H, C⁹*H*), 1.43-1.54 (m, 1H, C³*H*), 1.73-2.05 (m, 4H, C²*H*, C³*H*, C⁴*H*), 1.87 (s, 3H, C¹¹H), 3.23 (br. s, 1H, O*H*), 3.58 (dq, 1H, ⁿJ = 5.2 Hz, ³J = 10.6 Hz, C⁶*H*), 6.34 (br. s, 1H, N*H*).

(¹³C-NMR, 100 MHz, CDCl₃): δ = 18.4, 19.6 (C⁷, C⁸), 23.9, 24.3, 25.5 (C³, C⁹, C¹¹), 35.4 (C²), 45.9 (C⁴), 50.8 (C⁵), 63.4 (C¹), 65.0 (C⁶), 170.1 (C¹⁰).

Die gemessenen Daten stimmen mit den Literaturdaten überein^[322].

18.2.1 (1S,3R)-3-[(1-Methoxyethyliden)amino]-2,2,3-trimethylcyclopentancarbonsäuremethylester Imminiumsalz als Tetraflouroborat



266 mg (1.56 mmol) des *N*-Acylaminosäureesters werden in 10 mL trockenem Dichlormethan gelöst und mit 230 mg (1.56 mmol) Trimethyloxoniumtetrafluoroborat versetzt. Nach 4.5 Stunden Rühren bei Raumtemperatur wird die Lösung im Vakuum eingeengt und mit Diethylether versetzt. Der sich bildende Niederschlag wird abfiltriert und mit Diethylether nachgespült.

Ausbeute: 70 % (353 mg, 1.07mmol).

(¹H-NMR, 400MHz, CDCl₃): $\delta = 0.97$ (s, 3H, C⁶H), 1.21 (s, 3H, C⁷H), 1.40 (s, 3H, C⁹H), 1.93 (m, 1H, C³H), 2.57 (m, 1H, C²H), 2.15-2.31 (m 2H, C²H, C³H), 2.64 (s, 3H, C¹²H), 2.73 (m, 1H, C⁴H), 3.71 (s, 3H, C¹³H), 4.29 (s, 3H, C¹⁰H), 9.57 (br. s, 1H, NH).

(¹³C-NMR, 100 MHz, CDCl₃): $\delta = 18.0 (C^{12})$, 19.1 (C⁶), 19.9 (C⁷), 22.8 (C²), 23.0 (C⁹), 35.2 (C⁵), 48.0 (C²), 51.8 (C⁴), 52.2 (C¹³), 60.7 (C¹⁰), 71.3 (C¹), 175.0 (C¹¹), 178.6 (C⁸).

18.2.2 (1S,3R)-3-Amino-2,2,3-trimethylcyclopentancarbonsäure (172)



1.00 g (3.17 mmol) des Tetrafluoroborats wird in 20 mL 4 N NaOH-Lösung aufgenommen. Die Lösung wird für 10 Stunden bei 50 °C gerührt. Anschließend wird die Lösung mit Salzsäure neutralisiert und am Rotationsverdampfer eingeengt. Der Rückstand wird in Ethanol aufgenommen und filtriert. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum bleibt das Produkt als weißer Feststoff zurück. Die Aminosäure wird ohne weitere Aufreinigung in der Kupplungsreaktion eingesetzt. Ausbeute: 59 % (322 mg, 1.88 mmol).

(¹H-NMR, 400MHz, CDCl₃): $\delta = 0.84$ (s, 3H, C⁷H), 1.10, 1.24 (s, 3H, s, 3H, C⁸H, C⁹H), 1.65-1.80 (m, 2H, C²H, C³H), 1.92-2.01 (m, 2H, C²H, C³H), 2.73 (dd, 1H, ⁿJ = 8.88 Hz, ⁿJ = 7.84 Hz, 1H, C⁴H), 6.10 (br. s, 3H, NH). (¹³C-NMR, 100 MHz, CDCl₃): $\delta = 19.5$, 21.7 (C⁷, C⁸), 22.3 (C³), 23.2 (C⁹), 34.4 (C²), 45.9 (C⁵), 51.9 (C⁴), 64.8 (C¹), 176.1 (C⁶).

Die gemessenen Daten stimmen mit den Literaturdaten überein^[322].

18.3 (1R,4S)-1,7,7-Trimethyl-3-azabicyclo[2.2.1]heptan (160)



1.25 g (33 mmol, 10 eq.) LAH werden in 15 mL Anisol suspendiert. Anschließend werden 500 mg (3.26 mmol) des Lactams zugegeben und die Reaktionslösung wird für 24 Stunden auf 120 ℃ erhitzt. Nach dem Abkühlen wird das Gemisch mit 1 mL Wasser und mit 3 mL einer 25 %igen NaOH-Lösung versetzt und gerührt, bis sich ein weißer Niederschlag bildet. Der Feststoff wird abfiltriert und mit Diethylether nachgespült. Die vereinigten organischen Phasen werden mit dreimal mit 2 N Salzsäure extrahiert. Die vereinigten wässrigen Phasen werden mit NaOH auf einen pH-Wert von 10-12 gebracht und mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten Etherphasen werden über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt. Das Produkt bleibt als weißer Feststoff zurück.

(¹H-NMR, 400MHz, CDCl₃): $\delta = 0.86$ (s, 3H, C⁹H), 0.88 (s, 3H, C⁸H), 0.97 (s, 3H, C⁷H), 1.33-1.44 (m, 2H, C³H, C⁴H) 1.59 (m, 1H, C³H), 1.85 (m, 1H, C⁴H), 1.99 (br, s, 1H, NH), 2.59 (d, ³J = 9.6 Hz, 1H, (C⁵H), 2.78-2.82 (m, 2H, C¹H). (¹³C-NMR, 100 MHz, CDCl₃): $\delta = 13.3$ (C⁷), 18.2, (C⁸), 18.2 (C⁹), 30.6 (C⁴), 35.2 (C³), 45.5 (C²), 46.5 (C⁶), 57.1 (C¹), 64.3 (C⁵).

Die gemessenen Daten stimmen mit den Literaturdaten überein^[261].

- 19 Aminosulfonsäuren mit Cyclohexyl-Grundgerüst
- 19.1 Darstellung der Aminosulfonsäure 176
- 19.1.1 (1R,2R)-N-Benzyliden-2-(benzyloxy)cyclohexylamin (177)



2.05 g (10 mmol) des Benzyloxycyclohexylamins **31** werden in 15 mL Dichlormethan aufgenommen und mit 1.17 g (11 mmol) Benzaldehyd versetzt. Die Lösung wird mit MgSO₄ versetzt und über Nacht langsam gerührt. Nach dem Abfiltrieren des Trockenmittels wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand im Vakuum getrocknet. Die Umsetzung wird NMR-spektroskopisch überprüft und das Imin ohne weitere Reinigung in der nächsten Stufe eingesetzt. Ausbeute: 99 % (2.92 g, 9.9 mmol).

(¹H-NMR, 400MHz, CDCl₃): $\delta = 1.22$ -1.24 (m, 3H, C³H, C⁴H, C⁵H,), 1.63-1.81 (m, 4H, C³H, C⁴H, C⁵H, C6H), 2.14-2.24 (m 1H, C⁶H), 3.16-3.28 (m, 1H, C²H), 3.48-3.60 (m, 1H, C¹H), 4.54 (m, 2H, C¹²H), 7.17-7.25 (m, 5H, C¹⁴H, C¹⁵H, C¹⁶H), 7.40-7.47 (m, 3H, C¹⁰H, C¹¹H), 7.73-7.82 (m, 2H, C⁹H), 8.37 (s, 1H, C⁷H).

(¹³C-NMR, 100 MHz, CDCl₃): $\delta = 24.1$, 24.5 (C⁴, C⁵), 30.9 (C⁶), 33.0 (C³), 71.6 (C¹²), 75.5 (C¹), 80.8 (C²), 127.2 (C¹⁶), 127.6, 128.1 (d), 128.5 (C⁹, C¹⁰, C¹⁴, C¹⁵), 130.4 (C¹¹), 136.5 (C¹³), 139.0 (C⁸), 160.7 (C⁷).

HRMS (EI): m/z = 293.17362 [M⁺] (berechnet für C₂₀H₂₃NO⁺ = 293.17796)

19.1.2 *N*-[(R,R)-2-Benzyloxycyclohexyl]phenylmethanaminosulfonsäure (176)



Das Imin **177** (2.92 g, 9.9 mmol) wird in 5 mL Ethanol und 2.5 mL Wasser aufgenommen und im Eisbad gekühlt. In das inhomogene Gemisch wird ein langsamer Strom von SO₂ eingeleitet, worauf sich eine Lösung bildet. Nach 30 Minuten bildet sich ein weißer Feststoff. Das Reaktionsgefäß wird luftdicht verschlossen und für eine Stunde auf -30 ℃ gekühlt. Anschließend wird der Niederschlag abfiltriert und mit kaltem Methanol nachgespült.

Ausbeute: 30 % (1.10 g, 2.93 mmol).

(¹H-NMR, 600MHz, DMSO-d₆): $\delta = 1.30$ (m, 2H, C⁸H, C¹⁰H), 1.67 (m, 4H, C⁷H, C⁸H', C⁹H), 1.73 (m, 1H, C⁹H'), 2.14 (C¹⁰H'), 3.19 (m, 1H, C⁶H), 3.42 (dt, ⁿJ = 9.8 Hz, ⁿJ = 4.2 Hz, C¹¹H), 4.41 (d, ⁿJ = 12.4 Hz, C¹²H), 4.52 (d, ⁿJ = 12.4 Hz, C¹²H'), 4.64 (m, 1H, C¹H), 7.12 (m, 5H, C¹⁴H, C¹⁵H, C¹⁶H), 7.32-7.41 (m, 3H, C³H, C⁵H), 7.46 (m, 2H, C⁴H).

(¹³C-NMR, 150 MHz, DMSO-d₆): δ = 23.5, 23.9 (C⁸, C⁹), 30.1 (C¹⁰), 32.6 (C⁷), 69.9 (C¹²), 74.2 (C⁶), 78.2 (C¹), 80.0 (C¹¹), 126.9 (C¹⁶), 127.0 (d, C³, C¹⁴), 127.8 (C⁵), 127.9, 128.5 (C⁴, C¹⁵), 130.4 (C²), 139.1 (C¹³).
19.2.1 (1R,2R)-*N*,*N*²-Dibenzylidencyclohexan-1,2-diamin (178)



1.14 g (10 mmol) (R,R)-*trans*-1,2-Cyclohexandiamin **175** werden in 40 mL Methanol aufgenommen und mit 2.12 g (20 mmol) Benzaldehyd versetzt und für 30 Minuten unter Rückfluss zum Sieden erhitzt. Anschließend wird der Rückflusskühler gegen eine Destillationsbrücke vertauscht und das Lösungsmittel in leichtem Vakuum entfernt. Der feste Rückstand wird in Pentan aufgenommen und durch langsames Verdunsten des Lösungsmittels umkristallisiert.

Ausbeute: 93 % (2.71 g, 9.32 mmol)

(¹H-NMR, 400MHz, CDCl₃): $\delta = 1.45$ -1.59 (m, 2H, C³H, C³H), 1.78-1.89 (m, 6H, C²H, C²H, C³H, C³H), 3.42 (m, 2H, C¹H, C¹H), 7.28-7.33 (m, 6H, C⁷H, C⁷H, C⁸H, C⁸H), 7.58-7.61 (m, 4 H, C⁶H, C⁶H), 8.21 (s, 2 H, C⁴H, C⁴H).

(¹³C-NMR, 100 MHz, CDCl₃): $\delta = 24.5 (C^3, C^3')$, 32.9 (C², C^{2'}), 73.8(C¹, C^{1'}), 127.9, 128.3 (C⁶, C^{6'}, C⁷, C^{7'}), 130.2 (C⁸, C^{8'}), 136.3 (C⁵, C^{5'}), 161.0 (C⁴, C^{4'}).

IR (KBr) cm⁻¹: v = 2926, 2856, 1644, 1578, 1450, 1376, 1287, 1064, 939, 865, 754.

19.2.2 (R,R)-*N*,*N*-*bis*(Phenylmethansulfonsäure)cyclohexan-1,2-diamin (179)



250 mg (0.68 mmol) des Diimins werden in 3 mL Ethanol und 1 mL Wasser aufgenommen. Unter Eiskühlung wird ein langsamer Strom von SO₂ eingeleitet, worauf sich nach 5 Minuten eine vollständige Lösung bildet. Die Gaseinleitung wird für weitere 20 Minuten fortgesetzt, anschließend wird das Lösungsmittel im Wasserstrahlvakuum entfernt. Es bildet sich ein öliger Rückstand, der durch Behandlung mit Diethylether in einen Feststoff überführt werden kann. Der Feststoff wird mit Diethylether gewaschen und im Vakuum getrocknet.

Ausbeute: 87 % (340 mg, 0.75 mmol).

Eine Unterscheidung der zahlreichen Diastereomere von **179** von den im Gleichgewicht befindlichen Edukt-Kombinationen konnte nicht durchgeführt werden.

1 Auswertung der Titration von Pyrrolidin-2-sulfonsäure (1)

Die Analysis wurde durchgeführt mit der Software Origin 6.1 der Firma OriginLab Corporation.



Erste Ableitung der Titrationskurve und Fit zur Bestimmung des isoelektrischen Punkts

Zweite Ableitung der Titrationskurve und Fit zur Bestimmung von pK_s1

Zweite Ableitung der Titrationskurve und Fit zur Bestimmung von pK_s2

Die ermittelten Minima entsprechen Punkten auf der X-Achse (Zugabe von NaOH-Lösung in mL*0.1), die dazugehörigen pH-Werte wurden in dem ursprünglichen Plot der Titrationskurve (**Abb. II-XX**) ermittelt als pH = $pK_s = 1.60$, 7.04 und 4.32.

2 Kristallographische Daten von Pyrrolidin-2-Sulfonsäure (1)

Table 1. Crystal Data and Details of Data Collection

Name of the Compound			Struct	ure solved by
3456.ERK			Rolan	d Fröhlich
Structural Formula		(Chemical Forr	nula
		C ₄ H ₉ N	O ₃ S	
		cell Const	ants with Star	dard Deviations
	51	a $[A] =$ b $[Å] =$ c $[Å] =$ α $[°] =$ β $[°] =$ γ $[°] =$	10.478(1) 9.538(1) 12.184(1) 90.00 90.00 90.00	
SCHAKAL		V [A3] = T [°C] =	1217.7(2) -50	
Molecular Weight Crystal	l <u>Colou</u> r Crystal Si	ze		
$M_r = 151.18 \text{ gmol}^{-1}$	colourless			0.40 x 0.35 x 0.30 mm
Molecules per Unit Cell Calcula	ated Density			
Z = 8	$D_{calcd} = 1.649 \text{ gc}$	cm ⁻³		F(000) = 640 e
Crystal System Space Group	Reflections Used f	or Cell Pa	aram.	
orthorhombic	Pbca	(No. 61)		CCD data collection
Wavelength Monochromato	r/Filter			
$\lambda = 1.54178 \text{ Å}$	graphite			$[(\sin\Theta)/\lambda]_{max} = 0.60 \text{ Å}^{-1}$
Absorption Coefficient Method	d of Absorption Co	rrection	Absorpt	ion Correction
$\mu = 42.18 \text{ cm}^{-1}$	HKL2000			min: 28.3 % max: 36.4 %
Total No. of Reflections Collecte	ed Data Mea	sured No	o. of Independ	ent Reflections
10507	$\pm h \pm k \pm$	±1		1082
Internal Consistency No. of	Observed Reflection	ns No). of Refined P	arameters
$R_{av} = 0.038$	1079			91
Error of Fit				J
R = 0.030	$R_{W}^{2} = 0.084$			1.068
Final Maximum Shift/Error	Final Difference F	'ourier Er	antiopol Para	meter

0.000

 $\rho = 0.34 (-0.32) \text{ e}\text{\AA}^{-3}$

Isotropic Extinction Coefficient Remarks

0.0157(12)

Table 1. Crystal data and structure refinement for ERK3456.

Identification code	ERK3456
Empirical formula	C ₄ H ₉ N O ₃ S
Formula weight	151.18
Temperature	223(2) K
Wavelength	1.54178 Å
Crystal system, space group	orthorhombic, Pbca (No.61)
Unit cell dimensions	a = $10.478(1)$ Å b = $9.538(1)$ Å c = $12.184(1)$ Å
Volume	1217.7(2) Å ³
Z, Calculated density	8, 1.649 Mg/m ³
Absorption coefficient	4.218 mm^{-1}
F(000)	640
Crystal size	0.40 x 0.35 x 0.30 mm
Theta range for data collection	7.26 to 67.86°.
Limiting indices	-12<=h<=12, -11<=k<=11, -14<=1<=0
Reflections collected / unique	10507 / 1082 [R(int) = 0.038]
Completeness to theta = 67.86	97.7 %
Absorption correction	Empirical
Max. and min. transmission	0.3643 and 0.2832
Refinement method	Full-matrix least-squares on ${\rm F}^2$
Data / restraints / parameters	1082 / 0 / 91
Goodness-of-fit on ${\rm F}^2$	1.068
Final R indices [I>2 σ (I)]	$R1 = 0.0302$, $wR^2 = 0.0842$
R indices (all data)	$R1 = 0.0303$, $wR^2 = 0.0843$
Extinction coefficient	0.0157(12)
Largest diff. peak and hole	0.337 and -0.321 eÅ ⁻³

Table 2.	Atomic cod	ordinates (x 10 ⁴)	and equi	valent	isotropic
displaceme	ent paramet	ers (Å ² x	10 ³) for	ERK3456		
U(eq) is a	defined as	one third	of the t	race of	the ort	hogonalized
U _{ij} tensor	•					

				TT ()
	X	У	Z	U(eq)
S(1)	2853(1)	430(1)	5043(1)	21(1)
0(1)	3152(1)	1114(1)	6070(1)	32(1)
0(2)	1500(1)	139(1)	4889(1)	29(1)
0(3)	3654(1)	-778(1)	4800(1)	30(1)
N(1)	4424(1)	2462(1)	4280(1)	21(1)
C(1)	5083(2)	2704(2)	3208(1)	29(1)
C(2)	4791(2)	1369(2)	2596(1)	31(1)
C(3)	3388(2)	1126(2)	2846(1)	30(1)
C(4)	3196(1)	1714(2)	4005(1)	21(1)

Table 3. Bond lengths [Å] and angles [°] for ERK3456.

S(1) - O(1)	1.4454(12)
S(1) - O(3)	1.4561(13)
S(1) - O(2)	1.4561(13)
S(1) - C(4)	1.7963(16)
N(1) - C(1)	1.495(2)
N(1) - C(4)	1.5098(19)
C(1) - C(2)	1.508(2)
C(2) - C(3)	1.519(2)
C(3) - C(4)	1.533(2)
O(1) - S(1) - O(3)	114.08(8)
O(1) - S(1) - O(2)	114.11(8)
O(3) - S(1) - O(2)	112.61(8)
O(1) - S(1) - C(4)	104.95(7)
O(2) - S(1) - C(4)	106.32(7)
O(2) - S(1) - C(4)	103.52(7)
O(1) - N(1) - C(4)	105.88(12)
N(1) - C(1) - C(2)	101.99(13)
C(1) - C(2) - C(3)	103.07(14)
C(2) - C(3) - C(4)	104.88(13)
N(1) - C(4) - C(3)	105.34(12)
N(1) - C(4) - S(1)	109.70(10)
C(3) - C(4) - S(1)	115.17(11)

Table 4. Anisotropic displacement parameters (Å² x 10³) for ERK3456. The anisotropic displacement factor exponent takes the form: -2 π^2 [h² a^{*2} U₁₁ + ... + 2 h k a^{*} b^{*} U₁₂]

	U11	U22	U33	U23	U13	U12
S(1)	20(1)	17(1)	26(1)	1(1)	-2(1)	-2(1)
O(1)	37(1)	34(1)	24(1)	-1(1)	-1(1)	-8(1)
O(2)	21(1)	25(1)	42(1)	1(1)	-2(1)	-5(1)
O(3)	27(1)	18(1)	46(1)	3(1)	-7(1)	2(1)

N(1)	22(1)	16(1)	26(1)	-2(1)	-1(1)	-1(1)
C(1)	29(1)	28(1)	30(1)	5(1)	4(1)	-4(1)
C(2)	34(1)	35(1)	25(1)	-4(1)	2(1)	3(1)
C(3)	33(1)	32(1)	24(1)	-2(1)	-6(1)	-3(1)
C(3)	33(1)	32(1)	24(1)	-2(1)	-6(1)	-3(1)
C(4)	18(1)	18(1)	27(1)	1(1)	-3(1)	1(1)

Table 5. Hydrogen coordinates ($x~10^4)$ and isotropic displacement parameters (Å $^2~x~10^3)$ for ERK3456.

	x	У	Z	U(eq)
н(11д)	4240(19)	3230(20)	4636(18)	30(5)
H(12A)	4950(20)	1920(20)	4699(18)	31(5)
H(1A)	6004	2829	3309	35
H(1B)	4735	3525	2828	35
H(2A)	5316	590	2864	38
H(2B)	4932	1484	1806	38
H(3A)	3184	123	2823	36
Н(ЗВ)	2847	1619	2316	36
H(4)	2493	2408	3987	25

3. Kristallographische Daten von *N*-Acylethan-1-sulfonsäure, Kaliumsalz Dihydrat

Table 1. Crystal Data and Details of Data Collection

Name of the Compound			Structure solved by		
3468.ERK [SD 0142]		Roland	d Fröhlich		
Structural Formula		Chemical Form	nula		
05		$_{4}$ H $_{8}$ NOSO $_{3}$ K * 2H	I ₂ O		
		Constants with Stan $[\mathring{A}] = 10.403(1)$	dard Deviations		
C1 C1 C1 C1 C1 C1 C1 C1 C1 C1 C1 C1 C1 C	b c α β γ V T	$\begin{bmatrix} \hat{A} \\ \hat{A} \end{bmatrix} = 7.421(1) \\ \begin{bmatrix} \hat{A} \\ \hat{A} \end{bmatrix} = 13.196(1) \\ \begin{bmatrix} 0 \\ 2 \end{bmatrix} = 90.00 \\ \begin{bmatrix} 0 \\ 2 \end{bmatrix} = 103.92(1) \\ \begin{bmatrix} 0 \\ 2 \end{bmatrix} = 90.00 \\ \begin{bmatrix} \hat{A}^3 \\ 3 \end{bmatrix} = 988.82(18) \\ \begin{bmatrix} 0 \\ C \end{bmatrix} = -75$			
Molecular Weight Crystal	Colour Crystal Size				
$M_r = 241.31 \text{ gmol}^{-1}$	colourless		0.30 x 0.25 x 0.15 mm		
Molecules per Unit Cell Calcula	ted Density				
Z = 4	$D_{calcd} = 1.621 \text{ gcm}^{-1}$	3	F(000) = 504 e		
Crystal System Space Group	Reflections Used for	Cell Param.			
monoclinic	P21/c (No. 14)	CCD data collection		
Wavelength Monochromato	r/Filter				
$\lambda = 0.71073 \text{ Å}$	graphite		$[(\sin\Theta)/\lambda]_{max} = 0.67 \text{ Å}^{-1}$		
Absorption Coefficient Method	l of Absorption Corre	ction Absorpti	ion Correction		
$\mu = 7.48 \text{ cm}^{-1}$	HKL2000		min: 80.7 % max: 89.6 %		
Total No. of Reflections Collecte	d Data Measu	red No. of Independe	ent Reflections		
6587	$\pm h \pm k \pm l$		2409		
Internal Consistency No. of C	Dbserved Reflections	No. of Refined Pa	arameters		
$R_{av} = 0.026$	2184		140		
Error of Fit					
R = 0.029	$R_{W}^{2} = 0.077$		1.074		

Final Maximum Shift/Error	Final Differenc	e Fourier Enantiopol Parameter
0.001	$\rho = 0.26 (-0.4)$	1) eÅ ⁻³
Isotropic Extinction Coefficier	nt Remarks	
ERK3468.	Table 1.	Crystal data and structure refinement for
Identification cod	le	ERK3468
Empirical formula		C ₄ H ₁₂ K N O ₆ S
Formula weight		241.31
Temperature		198(2) K
Wavelength		0.71073 Å
Crystal system, sp	ace group	monoclinic, P2 ₁ /c (No.14)
Unit cell dimensic	ons	a = 10.403(1) Å b = 7.421(1) Å β = 103.92(1)°. c = 13.196(1) Å
Volume		988.82(18) Å ³
Z, Calculated dens	ity	4, 1.621 Mg/m ³
Absorption coeffic	ient	0.748 mm^{-1}
F(000)		504
Crystal size		0.30 x 0.25 x 0.15 mm
Theta range for da	ta collection	3.17 to 28.26°.
Limiting indices		-12<=h<=13, -8<=k<=9, -17<=1<=11
Reflections collec	ted / unique:	6587 / 2409 [R(int) = 0.026]
Completeness to th	eta = 28.26	98.6 %
Max. and min. tran	smission	0.8960 and 0.8066
Refinement method		Full-matrix least-squares on F^2
Data / restraints	/ parameters	2409 / 0 / 140
Goodness-of-fit on	F ²	1.074
Final R indices [I	<pre>>2σ(I)]</pre>	$R1 = 0.0289, wR^2 = 0.0766$
R indices (all dat	a)	$R1 = 0.0323$, $wR^2 = 0.0787$
Largest diff. peak	and hole	0.255 and $-0.411 \text{ e}\text{\AA}^{-3}$

Table 2.	Atomic co	ordinates	(x 10 ⁴) and equ	uivalen	t isotropic
displacem	ent parame	ters (Å ² x	: 10 ³) fo	or ERK346	8.	
U(eq) is	defined as	one third	d of the	trace of	f the c	rthogonalized
U _{ij} tensor	r.					

	Х	У	Z	U(eq)
K	10607(1)	5060(1)	6764(1)	19(1)
S(1)	8184(1)	2197(1)	5399(1)	13(1)
0(1)	8504(1)	2090(2)	6531(1)	22(1)
0(2)	6834(1)	2833(2)	4973(1)	22(1)
0(3)	9164(1)	3205(2)	5010(1)	22(1)
C(1)	8030(2)	-16(2)	3724(1)	25(1)
C(2)	8231(1)	-58(2)	4900(1)	14(1)
N(3)	7232(1)	-1145(2)	5197(1)	16(1)
C(4)	7500(1)	-2253(2)	6027(1)	15(1)
0(5)	8613(1)	-2371(2)	6619(1)	20(1)
C(6)	6345(2)	-3324(2)	6193(1)	23(1)
0(11)	4784(1)	-1954(2)	3557(1)	26(1)
0(21)	13504(1)	4874(2)	6791(1)	26(1)

$ \begin{array}{c} K-O(1) \#1 \\ K-O(3) \#2 \\ K-O(5) \#1 \\ K-O(5) \#3 \\ K-O(21) \\ K-O(1) \\ K-S(1) \\ K-K\#1 \\ K-K\#1 \\ K-K\#2 \\ S(1) -O(1) \\ S(1) -O(3) \\ S(1) -O(3) \\ S(1) -O(2) \\ S(1) -C(2) \\ O(1) -K\#4 \\ O(3) -K\#2 \\ C(1) -C(2) \\ O(1) -H(1A) \\ C(1) -H(1B) \\ C(1) -H(1B) \\ C(1) -H(1B) \\ C(1) -H(1B) \\ C(2) -N(3) \\ C(2) -N(3) \\ C(2) -H(2) \\ N(3) -C(4) \\ N(3) -H(3) \\ C(4) -O(5) \\ C(4) -C(6) \\ O(5) -K\#4 \\ O(5) -K\#4 \\ O(5) -K\#5 \\ C(6) -H(6B) \\ C(6) -H(6B) \\ C(6) -H(6C) \end{array} $	2.6811(11) 2.7311(11) 2.7628(12) 2.7903(11) 2.7985(12) 3.0085(15) 3.0691(12) 3.4538(6) 4.5081(6) 4.5081(6) 4.5210(7) 1.4522(11) 1.4542(11) 1.4599(11) 1.8031(14) 2.6811(11) 2.7311(11) 1.516(2) 0.9800 0.9800 1.4422(18) 1.0000 1.3433(19) 0.81(2) 1.2346(18) 1.500(2) 2.7628(12) 2.7903(11) 0.9800 0.9800 0.9800
C(6) - H(6A)	0.9800
C(6)-H(6B) C(6)-H(6C) O(11)-H(11A)	0.9800 0.9800 0.78(3)
O(11)-H(11B) O(21)-H(21A) O(21)-H(21B)	0.70(3) 0.76(3) 0.74(3)
O(1)#1-K-O(3)#2	111.79(4)

Table 3. Bond lengths [Å] and angles $[\circ]$ for ERK3468.

O(1)#1-K-O(5)#1	74.95(3)
O(3)#2-K-O(5)#1	154.13(4)
O(1)#1-K-O(5)#3	76.95(4)
O(3) #2 - K - O(5) #3	80 56(4)
$O(5) \#1 \times O(5) \#2$	125 042(10)
O(3) #1 - K - O(3) #3	123.043(19)
O(1) # 1 - K - O(3)	168.12(4)
O(3)#2-K-O(3)	70.32(4)
O(5)#1-K-O(3)	108.47(3)
O(5) # 3 - K - O(3)	92.15(4)
$O(1) \pm 1 - K - O(21)$	82 74(4)
O(1) = 1 O(21)	74 02(4)
O(3) # 2 - K - O(21)	/4.83(4)
O(5) # I - K - O(2I)	81.59(4)
O(5)#3-K-O(21)	139.32(4)
O(3)-K-O(21)	108.89(4)
O(1)#1-K-O(1)	125.53(2)
O(3) #2 - K - O(1)	117.36(3)
$O(5) \pm 1 - K - O(1)$	71 23 (3)
O(5) #2 K O(1)	00 0E(2)
O(5) # S - K - O(1)	09.05(3)
O(3) - K - O(1)	48.40(3)
O(21)-K-O(1)	131.02(4)
O(1)#1-K-S(1)	147.61(3)
O(3)#2-K-S(1)	92.64(3)
O(5) #1-K-S(1)	92 46 (3)
O(5) #3 - K - S(1)	86 97 (3)
O(3) # 3 - K - 3(1)	24.10(2)
O(3) - K - S(1)	24.10(2)
O(21) - K - S(1)	125.55(3)
O(1)-K-S(1)	24.84(2)
O(1)#1-K-K#1	41.55(3)
O(3)#2-K-K#1	94.17(3)
O(5) #1 - K - K #1	105 37(3)
$O(5) #3_K_K#1$	35 52(2)
O(3) # 3 - K - K # 1	107 (7(2)
O(3) - K - K + I	127.67(3)
O(21)-K-K#1	114.61(3)
O(1)-K-K#1	111.55(3)
S(1)-K-K#1	119.075(15)
O(1)#1-K-K#4	100.15(3)
O(3)#2-K-K#4	148.06(3)
O(5) #1 - K - K # 4	35,93(2)
O(5) #3 - K - K # A	108 12(3)
O(3) # 3 - K - K # 4	100.12(J) 70 E4(2)
O(3) - K - K + 4	/8.54(2)
O(21)-K-K#4	109.94(3)
O(1)-K-K#4	35.41(2)
S(1)-K-K#4	58.221(10)
K#1-K-K#4	110.786(16)
O(1)#1-K-K#2	146.10(3)
O(3) #2 - K - K # 2	35 65 (2)
$O(5) #1_K_K#2$	137 71(3)
O(5) # 1 - K - K # 2	137.71(3) OF (F(2)
0(5) # 5 - K - K # 2	00.00(3)
O(3)-K-K#2	34.6/(2)
O(21)-K-K#2	92.43(3)
O(1)-K-K#2	82.34(2)
S(1)-K-K#2	57.508(11)
K#1-K-K#2	114.975(12)
K#1-K-K#2	112 033(12)
$\Lambda_{\#}^{+}4-\Lambda_{\mp}^{-}\Lambda_{\#}^{+}Z$	112.955(12)
O(1) - S(1) - O(3)	112.61(7)
O(1) - S(1) - O(2)	112.03(7)
O(3)-S(1)-O(2)	112.91(7)
O(1)-S(1)-C(2)	107.72(7)
O(3) - S(1) - C(2)	105.41(7)
O(2) - S(1) - C(2)	105.52(7)
O(1) - S(1) - K	62 59(5)
O(2) O(1) V	51 00(5)
$\cup (\mathbf{S}) - \mathbf{S} (\mathbf{I}) - \mathbf{K}$	J1.8U(5)
\cup (Z) -S(I) -K	121.06(5)
C(2)-S(1)-K	132.90(5)
S(1)-O(1)-K#4	147.34(7)
S(1)-O(1)-K	92.57(5)
K#4-O(1)-K	103.05(4)
S(1) - O(3) - K#2	139.26(7)
S(1) = O(3) = K	10/ 10/6)
	100 60 (1)
	エレン・ひひて生丿

Symmetry transformations used to generate equivalent atoms: #1 -x+2,y+1/2,-z+3/2 #2 -x+2,-y+1,-z+1 #3 x,y+1,z #4 -x+2,y-1/2,-z+3/2 #5 x,y-1,z

Table 4. Anisotropic displacement parameters (Å² x 10³) for ERK3468. The anisotropic displacement factor exponent takes the form: -2 π^2 [$h^2 a^{*2} U_{11} + \ldots + 2 h k a^* b^* U_{12}$]

	U11	U22	U33	U23	U13	U12
K	22(1)	19(1)	14(1)	0(1)	1(1)	-1(1)
S(1)	14(1)	14(1)	11(1)	1(1)	2(1)	-2(1)
0(1)	32(1)	22(1)	11(1)	0(1)	3(1)	-1(1)
0(2)	17(1)	22(1)	24(1)	2(1)	2(1)	4(1)
0(3)	23(1)	22(1)	21(1)	1(1)	7(1)	-10(1)
C(1)	36(1)	26(1)	15(1)	-4(1)	9(1)	-3(1)
C(2)	15(1)	14(1)	14(1)	-1(1)	4(1)	-1(1)
N(3)	12(1)	17(1)	17(1)	2(1)	-1(1)	-3(1)
C(4)	17(1)	12(1)	15(1)	-3(1)	3(1)	0(1)
0(5)	17(1)	21(1)	18(1)	1(1)	-1(1)	1(1)
C(6)	23(1)	23(1)	23(1)	3(1)	5(1)	-6(1)
0(11)	18(1)	33(1)	27(1)	7(1)	6(1)	2(1)
0(21)	31(1)	26(1)	23(1)	4(1)	8(1)	4(1)

Table 5. Hydrogen coordinates (x $10^4)$ and isotropic displacement parameters (Å 2 x $10^3)$ for ERK3468.

	Х	У	Z	U(eq)
H(1A)	8074	-1246	3463	38
H(1B)	8724	720	3542	38
H(1C)	7161	505	3405	38
Н(2)	9120	-592	5215	17
Н(З)	6500(20)	-1190(30)	4820(15)	21(5)
H(6A)	6637	-4550	6412	34
Н(6В)	5656	-3374	5540	34
H(6C)	5989	-2749	6736	34
H(11A)	4420(20)	-1390(40)	3070(20)	41(7)
H(11B)	4290(30)	-2210(30)	3820(20)	43(8)
H(21A)	13420(20)	5470(40)	6310(20)	39(7)
H(21B)	13930(30)	4110(40)	6717(19)	42(7)

VI - Literatur

- H. J. Böhm, G. Klebe, H. Kubinyi, *Wirkstoffdesign*, Spektrum Akademischer Verlag Heidelberg, Berlin, Oxford, **1996**.
- [2] D. A. Evans, *Aldrichimica Acta* **1982**, *15*, 23.
- [3] A. Job, C. F. Janeck, W. Bettray, R. Peters, D. Enders, *Tetrahedron* 2002, *58*, 2253.
- [4] M. Marigo, C. Wabnitz Tobias, D. Fielenbach, A. Jorgensen Karl, *Angewandte Chemie International Edition* **2005**, *44*, 794.
- [5] C. Palomo, A. Mielgo, Angewandte Chemie, International Edition 2006, 45, 7876.
- [6] Y. Hayashi, H. Gotoh, T. Hayashi, M. Shoji, *Angewandte Chemie, International Edition* **2005**, *44*, 4212.
- [7] Y. Chi, S. H. Gellman, *Journal of the American Chemical Society* 2006, *128*, 6804.
- [8] Y. Chi, E. P. English, W. C. Pomerantz, W. S. Horne, L. A. Joyce, L. R. Alexander, W. S. Fleming, E. A. Hopkins, S. H. Gellman, *Journal of the American Chemical Society* **2007**, *129*, 6050.
- [9] Y. Chi, S. H. Gellman, *Organic Letters* **2005**, *7*, 4253.
- [10] E. J. Corey, R. K. Bakshi, S. Shibata, *Journal of the American Chemical Society* **1987**, *109*, 5551.
- [11] E. J. Corey, R. K. Bakshi, S. Shibata, C. P. Chen, V. K. Singh, *Journal of the American Chemical Society* **1987**, *109*, 7925.
- [12] E. J. Corey, S. Shibata, R. K. Bakshi, *Journal of Organic Chemistry* 1988, *53*, 2861.
- [13] E. J. Corey, J. O. Link, *Journal of the American Chemical Society* 1992, *114*, 1906.
- [14] K. B. Hansen, N. S. Finney, E. N. Jacobsen, *Angewandte Chemie, International Edition* **1995**, *34*, 676.
- [15] M. Abe, M. Nakada, *Tetrahedron Letters* **2006**, *47*, 6347.
- [16] M. Abe, M. Nakada, *Tetrahedron Letters* **2007**, *48*, 4873.
- [17] C. Cativiela, M. D. Diaz-De-Villegas, *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 645.
- [18] C. Toniolo, F. Formaggio, B. Kaptein, Q. B. Broxterman, *Synlett* **2006**, 1295.
- [19] M. Rueping, Y. R. Mahajan, B. Jaun, D. Seebach, *Chemistry--A European Journal* **2004**, *10*, 1607.

287

- [20] D. Seebach, J. L. Matthews, *Chemical Communications (Cambridge)* 1997, 2015.
- [21] K. Mohle, R. Gunther, M. Thormann, N. Sewald, H.-J. Hofmann, *Biopolymers* 1999, *50*, 167.
- [22] U. Koert, Angewandte Chemie, International Edition **1997**, *36*, 1836.
- [23] A. Mores, M. Matziari, F. Beau, P. Cuniasse, A. Yiotakis, V. Dive, Journal of Medicinal Chemistry 2008, 51, 2216.
- [24] X. Y. Jiao, M. Borloo, C. Verbruggen, A. Haemers, *Tetrahedron Letters* 1994, 35, 1103.
- [25] E. K. Baylis, C. D. Campbell, J. G. Dingwall, *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1* **1984**, 2845.
- [26] M. Kaname, Y. Arakawa, S. Yoshifuji, *Tetrahedron Letters* **2001**, *42*, 2713.
- [27] B. Lejczak, P. Kafarski, P. Mastalerz, *Journal of Chromatography* 1985, *324*, 455.
- S. De Lombaert, L. Blanchard, L. B. Stamford, J. Tan, E. M. Wallace, Y. Satoh,
 J. Fitt, D. Hoyer, D. Simonsbergen, J. Moliterni, N. Marcopoulos, P. Savage, M.
 Chou, A. J. Trapani, A. Y. Jeng, *Journal of Medicinal Chemistry* 2000, *43*, 488.
- [29] J. Bird, R. C. De Mello, G. P. Harper, D. J. Hunter, E. H. Karran, R. E. Markwell, A. J. Miles-Williams, S. S. Rahman, R. W. Ward, *Journal of Medicinal Chemistry* 1994, *37*, 158.
- [30] S. N. Osipov, O. I. Artyushin, A. F. Kolomiets, C. Bruneau, P. H. Dixneuf, Synlett 2000, 1031.
- [31] M. Kitamura, M. Yoshimura, M. Tsukamoto, R. Noyori, *Enantiomer* **1996**, *1*, 281.
- [32] M. Kitamura, M. Tokunaga, T. Pham, W. D. Lubell, R. Noyori, *Tetrahedron Letters* **1995**, *36*, 5769.
- [33] H. Römpp, J. Falbe, M. Regitz, *Römpp Lexikon Chemie*, 9 ed., Georg Thieme Verlag, Stuttgart, **1992**.
- [34] A. E. Arbuzov, Y. P. Kitaev, *Zhurnal Obshchei Khimii* **1957**, *27*, 2341.
- [35] H. J. Kallmayer, K. Seyfang, Archiv der Pharmazie (Weinheim, Germany) 1985, 318, 607.
- [36] S. Peddibhotla, Y. Dang, J. O. Liu, D. Romo, *Journal of the American Chemical Society* **2007**, *129*, 12222.
- [37] C. Bertagnini, *Justus Liebigs Annalen der Chemie* **1851**, 225.

- [38] J. Clayden, N. Greeves, S. Warren, P. Wothers, *Organic Chemistry*, Oxford University Press, Oxford, New York, **2001**.
- [39] A. Benrath, *Angewandte Chemie* **1922**, *35*, 33.
- [40] G. Schrceter, *Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft* 1933, 66B, 1038.
- [41] H. J. Backer, H. Mulder, *Recueil des Travaux Chimiques des Pays-Bas et de la Belgique* **1933**, *52*, 454.
- [42] H. J. Backer, H. Mulder, *Recueil des Travaux Chimiques des Pays-Bas et de la Belgique* **1934**, *53*, 1120.
- [43] K. Reinking, E. Dehnel, H. Labhardt, *Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft* **1905**, *38*, 1069.
- [44] R. L. Shriner, A. H. Land, *Journal of Organic Chemistry* **1941**, *6*, 888.
- [45] E. Knoevenagel, H. Lebach, *Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft* 1904, *37*, 4094.
- [46] M. Frankel, P. Moses, *Tetrahedron* **1960**, *9*, 289.
- [47] H. Mcllwain, *Journal of the Chemical Society* **1941**, 75.
- [48] H. McIlwain, *British Journal of Experimental Pathology* **1941**, *22*, 148.
- [49] R. L. Thompson, *Journal of Immunology* **1947**, *55*, 345.
- [50] T. Shiba, K. Miyoshi, S. Kusumoto, *Bulletin of the Chemical Society of Japan* **1977**, *50*, 254.
- [51] T. Mimura, Y. Nakamura, J. Nishino, T. Sawayama, T. Komiya, T. Deguchi, A. Kita, H. Nakamura, J. Matsumoto, *Journal of Medicinal Chemistry* 1992, *35*, 602.
- [52] W. J. Moree, G. A. Van der Marel, R. M. J. Liskamp, *Tetrahedron Letters* **1991**, *32*, 409.
- [53] H. Suginaka, P. M. Blumberg, J. L. Strominger, *Journal of Biological Chemistry* 1972, *247*, 5279.
- [54] D. B. Boyd, W. H. W. Lunn, *Journal of Medicinal Chemistry* **1979**, *22*, 778.
- [55] D. J. Waxman, R. R. Yocum, J. L. Strominger, *Philosophical Transactions of the Royal Society of London, Series B: Biological Sciences* **1980**, *289*, 257.
- [56] D. J. Tipper, J. L. Strominger, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* **1965**, *54*, 1133.
- [57] J. M. Frere, B. Joris, *Critical Reviews in Microbiology* **1985**, *11*, 299.
- [58] L. Neelakantan, W. H. Hartung, *Journal of Organic Chemistry* **1959**, *24*, 1943.

- [59] B. Loev, F. Dowalo, I. M. Fried, M. M. Goodman, *Tetrahedron Letters* 1968, 817.
- [60] M. Mulliez, *Tetrahedron* **1981**, *37*, 2027.
- [61] B. Garrigues, M. Mulliez, Synthesis 1988, 810.
- [62] B. Garrigues, L. Lopez, M. Mulliez, *Phosphorus, Sulfur and Silicon and the Related Elements* 1991, *57*, 195.
- [63] M. Mulliez, J. Royer, *Tetrahedron* **1984**, *40*, 5143.
- [64] G. R. Moe, L. M. Sayre, P. S. Portoghese, Tetrahedron Letters 1981, 22, 537.
- [65] C. H. Levenson, R. B. Meyer, Jr., *Journal of Medicinal Chemistry* 1984, *27*, 228.
- [66] D. Merricks, P. G. Sammes, E. R. H. Walker, K. Henrick, M. M. McPartlin, Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1 1991, 2169.
- [67] C. Gennari, B. Salom, D. Potenza, A. Williams, Angewandte Chemie 1994, 106, 2181.
- [68] S. Paik, E. H. White, *Tetrahedron* **1996**, *52*, 5303.
- [69] S. Duncker, Westfälische Wilhelms-Universität Münster (Münster), 2004.
- [70] S. Pizzarello, *Chemistry & Biodiversity* **2007**, *4*, 680.
- [71] C. F. Barbas, III, Angewandte Chemie, International Edition 2008, 47, 42.
- [72] M. Klussmann, H. Iwamura, S. P. Mathew, D. H. Wells, Jr., U. Pandya, A. Armstrong, D. G. Blackmond, *Nature* 2006, 441, 621.
- Y. Hayashi, M. Matsuzawa, J. Yamaguchi, S. Yonehara, Y. Matsumoto, M.
 Shoji, D. Hashizume, H. Koshino, *Angewandte Chemie, International Edition* 2006, 45, 4593.
- [74] R. Breslow, M. S. Levine, Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America 2006, 103, 12979.
- [75] D. G. Blackmond, *Chemistry--A European Journal* **2007**, *13*, 3290.
- [76] J. Liebig, Annalen der Chemie und Pharmacie **1860**, *113*, 246.
- [77] H. D. Dakin, *Journal of Biological Chemistry* **1910**, *7*, 49.
- [78] F. G. Fischer, A. Marschall, *Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft* 1931, 64B, 2825.
- [79] W. Langenbeck, G. Borth, *Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft* 1942, *75B*, 951.
- [80] W. Langenbeck, *Justus Liebigs Annalen der Chemie* **1929**, *469*, 16.
- [81] G. Bredig, P. S. Fiske, *Biochemische Zeitschrift* **1913**, *46*, 7.

- [82] H. B. Kagan, P. Dang Tuan, *Journal of the American Chemical Society* 1972, 94, 6429.
- [83] W. S. Knowles, M. J. Sabacky, B. D. Vineyard, *Journal of the Chemical Society, Chemical Communications* 1972, 10.
- [84] P. I. Dalko, L. Moisan, Angewandte Chemie, International Edition 2001, 40, 3726.
- [85] H. Groger, J. Wilken, Angewandte Chemie, International Edition 2001, 40, 529.
- [86] C. S. Foote, Accounts of Chemical Research 2000, 33, 323.
- [87] D. W. C. MacMillan, *Nature* **2008**, *455*, 304.
- [88] D. Seebach, Angewandte Chemie **1990**, *102*, 1363.
- [89] Y. Tu, Z.-X. Wang, Y. Shi, *Journal of the American Chemical Society* **1996**, *118*, 9806.
- [90] S. E. Denmark, Z. Wu, C. M. Crudden, H. Matsuhashi, *Journal of Organic Chemistry* **1997**, *62*, 8288.
- [91] D. Yang, Y.-C. Yip, M.-W. Tang, M.-K. Wong, J.-H. Zheng, K.-K. Cheung, Journal of the American Chemical Society **1996**, *118*, 491.
- [92] M. S. Sigman, E. N. Jacobsen, *Journal of the American Chemical Society* 1998, *120*, 4901.
- [93] E. J. Corey, M. J. Grogan, *Organic Letters* **1999**, *1*, 157.
- [94] S. J. Miller, G. T. Copeland, N. Papaioannou, T. E. Horstmann, E. M. Ruel, Journal of the American Chemical Society **1998**, *120*, 1629.
- [95] B. List, R. A. Lerner, C. F. Barbas, III, Journal of the American Chemical Society 2000, 122, 2395.
- [96] K. A. Ahrendt, C. J. Borths, D. W. C. MacMillan, *Journal of the American Chemical Society* **2000**, *122*, 4243.
- [97] B. List, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 5573.
- [98] S. Colonna, H. Hiemstra, H. Wynberg, *Journal of the Chemical Society, Chemical Communications* **1978**, 238.
- [99] K. Hermann, H. Wynberg, *Journal of Organic Chemistry* **1979**, *44*, 2238.
- [100] H. Wynberg, E. G. J. Staring, *Journal of the American Chemical Society* **1982**, *104*, 166.
- [101] H. Wynberg, E. G. J. Staring, *Journal of Organic Chemistry* **1985**, *50*, 1977.
- [102] H. Wack, A. E. Taggi, A. M. Hafez, W. J. Drury, III, T. Lectka, *Journal of the American Chemical Society* **2001**, *123*, 1531.

- [103] Y. Iwabuchi, M. Nakatani, N. Yokoyama, S. Hatakeyama, *Journal of the American Chemical Society* **1999**, *121*, 10219.
- [104] O. Riant, H. B. Kagan, *Tetrahedron Letters* **1989**, *30*, 7403.
- [105] O. Riant, H. B. Kagan, L. Ricard, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 4543.
- [106] M. Koerner, B. Rickborn, Journal of Organic Chemistry 1990, 55, 2662.
- [107] R. M. Wilson, W. S. Jen, D. W. C. MacMillan, *Journal of the American Chemical Society* 2005, *127*, 11616.
- [108] W. S. Jen, J. J. M. Wiener, D. W. C. MacMillan, *Journal of the American Chemical Society* 2000, *122*, 9874.
- [109] R. K. Kunz, D. W. C. MacMillan, *Journal of the American Chemical Society* 2005, *127*, 3240.
- [110] M. Harmata, S. K. Ghosh, X. Hong, S. Wacharasindhu, P. Kirchhoefer, *Journal of the American Chemical Society* 2003, 125, 2058.
- [111] N. A. Paras, D. W. C. MacMillan, *Journal of the American Chemical Society* 2002, *124*, 7894.
- [112] S. P. Brown, N. C. Goodwin, D. W. C. MacMillan, *Journal of the American Chemical Society* 2003, *125*, 1192.
- [113] N. Halland, R. G. Hazell, K. A. Jorgensen, *Journal of Organic Chemistry* 2002, 67, 8331.
- [114] N. Halland, P. S. Aburel, K. A. Jorgensen, *Angewandte Chemie, International Edition* **2003**, *42*, 661.
- [115] S. G. Ouellet, J. B. Tuttle, D. W. C. MacMillan, *Journal of the American Chemical Society* 2005, 127, 32.
- [116] Y. Huang, A. M. Walji, C. H. Larsen, D. W. C. MacMillan, *Journal of the American Chemical Society* **2005**, *127*, 15051.
- [117] M. S. Sigman, P. Vachal, E. N. Jacobsen, *Angewandte Chemie, International Edition* **2000**, *39*, 1279.
- [118] P. R. Schreiner, A. Wittkopp, Organic Letters 2002, 4, 217.
- [119] A. Wittkopp, P. R. Schreiner, *Chemistry--A European Journal* 2003, 9, 407.
- [120] M. Kotke, P. R. Schreiner, *Tetrahedron* **2005**, *62*, 434.
- [121] C. M. Kleiner, P. R. Schreiner, *Chemical Communications (Cambridge)* 2006, 4315.
- [122] M. Kotke, P. R. Schreiner, *Synthesis* **2007**, 779.
- [123] Z. Zhang, P. R. Schreiner, *Synlett* **2007**, 1455.

- [124] T. Okino, Y. Hoashi, Y. Takemoto, *Journal of the American Chemical Society* 2003, *125*, 12672.
- [125] C.-L. Cao, M.-C. Ye, X.-L. Sun, Y. Tang, Organic Letters 2006, 8, 2901.
- [126] R. P. Herrera, V. Sgarzani, L. Bernardi, A. Ricci, *Angewandte Chemie, International Edition* **2005**, *44*, 6576.
- [127] J. Wang, H. Li, X. Yu, L. Zu, W. Wang, *Organic Letters* **2005**, *7*, 4293.
- [128] S. Ramachandran, M. S. Newman, Organic Syntheses 1961, 41, 38.
- [129] S. Swaminathan, M. S. Newman, *Tetrahedron* **1958**, *2*, 88.
- [130] T. A. Spencer, H. S. Neel, T. W. Flechtner, R. A. Zayle, *Tetrahedron Letters* 1965, 43, 3889.
- [131] S. Yamada, G. Otani, *Tetrahedron Letters* **1969**, 4237.
- [132] Z. G. Hajos, D. R. Parrish, (Hoffmann-La Roche, F., und Co., A.-G.). DE 71-2102623, 1971.
- [133] Z. G. Hajos, D. R. Parrish, Journal of Organic Chemistry 1974, 39, 1615.
- [134] U. Eder, R. Wiechert, G. Sauer, (Schering A.-G.). DE 70-2014757, 1971.
- [135] U. Eder, G. Sauer, R. Wiechert, Angewandte Chemie, International Edition 1971, 10, 496.
- [136] N. Cohen, Accounts of Chemical Research **1976**, *9*, 412.
- [137] S. J. Danishefsky, J. J. Masters, W. B. Young, J. T. Link, L. B. Snyder, T. V. Magee, D. K. Jung, R. C. A. Isaacs, W. G. Bornmann, et al., *Journal of the American Chemical Society* **1996**, *118*, 2843.
- [138] C. Agami, J. Levisalles, C. Puchot, *Journal of the Chemical Society, Chemical Communications* **1985**, 441.
- [139] W. Notz, B. List, Journal of the American Chemical Society 2000, 122, 7386.
- [140] I. Izquierdo, M. T. Plaza, R. Robles, A. J. Mota, F. Franco, *Tetrahedron: Asymmetry* 2001, *12*, 2749.
- [141] B. List, P. Pojarliev, C. Castello, *Organic Letters* **2001**, *3*, 573.
- [142] A. Bogevig, N. Kumaragurubaran, A. Jorgensen Karl, *Chemical Communications (Cambridge)* **2002**, 620.
- [143] A. B. Northrup, D. W. C. MacMillan, *Journal of the American Chemical Society* 2002, *124*, 6798.
- [144] A. Cordova, W. Notz, C. F. Barbas, III, *Chemical Communications (Cambridge)* **2002**, 3024.

- [145] Y.-Y. Peng, Q.-P. Ding, Z. Li, P. G. Wang, J.-P. Cheng, *Tetrahedron Letters* 2003, 44, 3871.
- [146] Y.-S. Wu, W.-Y. Shao, C.-Q. Zheng, Z.-L. Huang, J. Cai, Q.-Y. Deng, *Helvetica Chimica Acta* 2004, 87, 1377.
- [147] K. Sakthivel, W. Notz, T. Bui, C. F. Barbas, III, *Journal of the American Chemical Society* 2001, *123*, 5260.
- [148] B. List, *Chemical Communications (Cambridge)* **2006**, 819.
- [149] Z. Tang, Z.-H. Yang, L.-F. Cun, L.-Z. Gong, A.-Q. Mi, Y.-Z. Jiang, Organic Letters 2004, 6, 2285.
- [150] N. Mase, Y. Nakai, N. Ohara, H. Yoda, K. Takabe, F. Tanaka, C. F. Barbas, III, Journal of the American Chemical Society 2006, 128, 734.
- [151] B. List, Journal of the American Chemical Society 2000, 122, 9336.
- [152] B. List, P. Pojarliev, W. T. Biller, H. J. Martin, *Journal of the American Chemical Society* 2002, 124, 827.
- [153] Y. Hayashi, W. Tsuboi, I. Ashimine, T. Urushima, M. Shoji, K. Sakai, Angewandte Chemie, International Edition **2003**, *42*, 3677.
- [154] A. Bogevig, K. Juhl, N. Kumaragurubaran, W. Zhuang, K. A. Jorgensen, Angewandte Chemie, International Edition **2002**, *41*, 1790.
- [155] S. P. Brown, M. P. Brochu, C. J. Sinz, D. W. C. MacMillan, *Journal of the American Chemical Society* 2003, *125*, 10808.
- [156] G. Zhong, Angewandte Chemie, International Edition 2003, 42, 4247.
- [157] B. List, P. Pojarliev, H. J. Martin, Organic Letters 2001, 3, 2423.
- [158] K. J. Pedersen, Journal of Physical Chemistry 1934, 38, 559.
- [159] C. Y. Lai, N. Nakai, D. Chang, Science (Washington, DC, United States) 1974, 183, 1204.
- [160] F. H. Westheimer, Annals of the New York Academy of Sciences 1940, 39, 401.
- [161] F. H. Westheimer, W. A. Jones, *Journal of the American Chemical Society* 1941, *63*, 3283.
- [162] G. A. Hamilton, F. H. Westheimer, *Journal of the American Chemical Society* 1959, *81*, 6332.
- [163] F. H. Westheimer, *Tetrahedron* **1995**, *51*, 3.
- [164] W. J. Rutter, Federation Proceedings 1964, 23, Pt 1.

- [165] K. N. Rankin, J. W. Gauld, R. J. Boyd, *Journal of Physical Chemistry A* 2002, 106, 5155.
- [166] S. Bahmanyar, K. N. Houk, Journal of the American Chemical Society 2001, 123, 11273.
- [167] S. Bahmanyar, K. N. Houk, Journal of the American Chemical Society 2001, 123, 12911.
- [168] H. E. Zimmerman, M. D. Traxler, *Journal of the American Chemical Society* 1957, *79*, 1920.
- [169] K. N. Houk, B. List, Accounts of Chemical Research 2004, 37, 487.
- [170] F. R. Clemente, K. N. Houk, Journal of the American Chemical Society 2005, 127, 11294.
- [171] B. List, *Synlett* **2001**, 1675.
- [172] L. Hoang, S. Bahmanyar, K. N. Houk, B. List, *Journal of the American Chemical Society* **2003**, *125*, 16.
- [173] S. Bahmanyar, K. N. Houk, H. J. Martin, B. List, *Journal of the American Chemical Society* 2003, *125*, 2475.
- [174] D. Seebach, A. K. Beck, D. M. Badine, M. Limbach, A. Eschenmoser, A. M. Treasurywala, R. Hobi, W. Prikoszovich, B. Linder, *Helvetica Chimica Acta* 2007, *90*, 425.
- [175] C. Isart, J. Bures, J. Vilarrasa, *Tetrahedron Letters* **2008**, *49*, 5414.
- [176] P. Melchiorre, M. Marigo, A. Carlone, G. Bartoli, *Angewandte Chemie, International Edition* **2008**, *47*, 6138.
- [177] H. Quast, F. Kees, *Synthesis* **1974**, 489.
- [178] G. Heuger, Westfälische Wilhelms-Universität (Münster), 2005.
- [179] D. R. Lide, CRC Handbook of Chemistry and Physics, Taylor & Francis, Boca Raton, London, New York, 2006-2007.
- [180] R. Fernandez-Lopez, J. Kofoed, M. Machuqueiro, T. Darbre, *European Journal of Organic Chemistry* **2005**, 5268.
- [181] T. Darbre, M. Machuqueiro, *Chemical Communications (Cambridge)* 2003, 1090.
- [182] J. Kofoed, T. Darbre, J.-L. Reymond, *Chemical Communications (Cambridge)* 2006, 1482.
- [183] V. V. Dunina, E. D. Razmyslova, O. g. N. Gorunova, M. V. Livantsov, Y. K. Grishin, *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 817.

- [184] F. Levrat, H. Stoeckli-Evans, N. Engel, *Tetrahedron: Asymmetry* 2002, 13, 2335.
- [185] R. Mital, T. S. Srivastava, H. K. Parekh, M. P. Chitnis, *Journal of Inorganic Biochemistry* 1991, 41, 93.
- [186] Hesse, Meier, Zeeh, Spectroscopic Methods in Organic Chemistry, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York, 2008.
- [187] Y. Li, S. Selvaratnam, J. J. Vittal, P.-H. Leung, *Inorganic Chemistry* 2003, 42, 3229.
- [188] Y.-S. Wu, Y. Chen, D.-S. Deng, J. Cai, *Synlett* **2005**, 1627.
- [189] M. L. Pasteur, Annales de chimie et de physique 1848, 25, 442.
- [190] E. Fogassy, F. Faigl, M. Acs, K. Simon, E. Kozsda, B. Podanyi, M. Czugler, G. Reck, *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 2* **1988**, 1385.
- [191] F. J. J. Leusen, H. J. Bruins Slot, J. H. Noordik, A. D. Van der Haest, H.
 Wynberg, A. Bruggink, *Recueil des Travaux Chimiques des Pays-Bas* 1992, *111*, 111.
- [192] S. P. Zingg, E. M. Arnett, A. T. McPhail, A. A. Bothner-By, W. R. Gilkerson, *Journal of the American Chemical Society* **1988**, *110*, 1565.
- [193] R. O. Gould, M. D. Walkinshaw, *Journal of the American Chemical Society* 1984, *106*, 7840.
- T. Vries, H. Wynberg, E. Van Echten, J. Koek, W. Ten Hoeve, R. M. Kellogg,
 Q. B. Broxterman, A. Minnaard, B. Kaptein, S. Van der Sluis, L. Hulshof, J.
 Kooistra, Angewandte Chemie, International Edition 1998, 37, 2349.
- [195] L. Tebben, G. Kehr, R. Froehlich, G. Erker, *European Journal of Inorganic Chemistry* **2008**, 2654.
- [196] S. K. Kang, W. S. Kim, B. H. Moon, *Synthesis* **1985**, 1161.
- [197] J. M. Chong, M. A. Heuft, P. Rabbat, *Journal of Organic Chemistry* 2000, 65, 5837.
- [198] B. M. Choudary, N. S. Chowdari, M. L. Kantam, *Tetrahedron* 2000, *56*, 7291.
- [199] V. V. Namboodiri, R. S. Varma, *Tetrahedron Letters* **2002**, *43*, 1143.
- [200] A. Johns, J. A. Murphy, M. S. Sherburn, *Tetrahedron* **1989**, *45*, 7835.
- [201] J. S. Yadav, S. Nanda, A. B. Rao, Tetrahedron: Asymmetry 2001, 12, 2129.
- [202] S. Barriga, *Synlett* **2001**, 563.
- [203] R. Liu, X. Liang, C. Dong, X. Hu, *Journal of the American Chemical Society* 2004, *126*, 4112.

296

- [204] M. R. Leanna, T. J. Sowin, H. E. Morton, *Tetrahedron Letters* **1992**, *33*, 5029.
- [205] P. Castejon, A. Moyano, M. A. Pericas, A. Riera, *Chemistry--A European Journal* **1996**, *2*, 1001.
- [206] P. Lucio Anelli, C. Biffi, F. Montanari, S. Quici, *Journal of Organic Chemistry* 1987, *52*, 2559.
- [207] T. Inokuchi, S. Matsumoto, T. Nishiyama, S. Torii, *Journal of Organic Chemistry* **1990**, *55*, 462.
- [208] J. Einhorn, C. Einhorn, F. Ratajczak, J.-L. Pierre, *Journal of Organic Chemistry* **1996**, *61*, 7452.
- [209] A. F. Abdel-Magid, K. G. Carson, B. D. Harris, C. A. Maryanoff, R. D. Shah, Journal of Organic Chemistry 1996, 61, 3849.
- [210] D. B. Dess, J. C. Martin, Journal of Organic Chemistry 1983, 48, 4155.
- [211] R. E. Ireland, L. Liu, Journal of Organic Chemistry 1993, 58, 2899.
- [212] H. H. Bosshard, R. Mory, M. Schmid, H. Zollinger, *Helvetica Chimica Acta* 1959, 42, 1653.
- [213] J. D. Albright, E. Benz, A. E. Lanziolotti, L. Goldman, *Chemical Communications (London)* **1965**, 413.
- [214] S. Fujita, *Synthesis* **1982**, 423.
- [215] A. Barco, S. Benetti, G. P. Pollini, R. Taddia, *Synthesis* **1974**, 877.
- [216] A. J. Brouwer, M. C. F. Monnee, R. M. J. Liskamp, *Synthesis* 2000, 1579.
- [217] J. S. Yadav, B. V. S. Reddy, A. K. Basak, G. Baishya, A. V. Narsaiah, Synthesis 2006, 451.
- [218] G. Blotny, *Tetrahedron Letters* **2003**, *44*, 1499.
- [219] D. Hoppe, F. Hintze, P. Tebben, Angewandte Chemie 1990, 102, 1457.
- [220] D. J. Gallagher, P. Beak, Journal of Organic Chemistry 1995, 60, 7092.
- [221] P. Beak, W. K. Lee, Tetrahedron Letters 1989, 30, 1197.
- [222] K. Smith, D. Hou, Journal of Organic Chemistry 1996, 61, 1530.
- [223] K. Kindler, Justus Liebigs Annalen der Chemie 1923, 431, 187.
- [224] I. Zbruyev Oleksandr, N. Stiasni, C. O. Kappe, *J Comb Chem FIELD Full Journal Title:Journal of combinatorial chemistry* **2003**, *5*, 145.
- [225] D. Brillon, Synthetic Communications **1990**, 20, 3085.
- [226] V. Polshettiwar, M. P. Kaushik, *Tetrahedron Letters* 2006, 47, 2315.
- [227] H. Z. Lecher, R. A. Greenwood, K. C. Whitehouse, T. H. Chao, Journal of the American Chemical Society 1956, 78, 5018.

- [228] J. A. Seijas, M. P. Vazquez-Tato, J. Crecente-Campo, *Tetrahedron* 2008, 64, 9280.
- [229] F. D. Stewart, R. A. Mathes, Journal of Organic Chemistry 1949, 14, 1111.
- [230] R. Saladino, C. Crestini, F. Occhionero, R. Nicoletti, *Synthetic Communications* **1996**, *26*, 3241.
- [231] W. Knobloch, K. Rintelen, Archiv der Pharmazie und Berichte der Deutschen Pharmazeutischen Gesellschaft **1958**, 291, 180.
- [232] G. Frachey, C. Crestini, R. Bernini, R. Saladino, E. Mincione, *Heterocycles* 1994, *38*, 2621.
- [233] H. Erlenmeyer, H. Ueberwasser, H. M. Weber, *Helvetica Chimica Acta* 1938, 21, 709.
- [234] C. Struve, C. Christophersen, Heterocycles 2003, 60, 1907.
- [235] K. Warning, M. Mitzlaff, *Tetrahedron Letters* **1979**, 1565.
- [236] C. Schopf, K. Otte, *Chemische Berichte* **1956**, *89*, 335.
- [237] I. Vaulont, H.-J. Gais, N. Reuter, E. Schmitz, R. K. L. Ossenkamp, *European Journal of Organic Chemistry* **1998**, 805.
- [238] P. J. Cox, N. S. Simpkins, *Tetrahedron: Asymmetry* **1991**, *2*, 1.
- [239] D. M. Hodgson, G. P. Lee, *Chemical Communications (Cambridge)* 1996, 1015.
- [240] D. M. Hodgson, C. D. Bray, P. G. Humphreys, Synlett 2006, 1.
- [241] Y. Jiang, J. Deng, W. Hu, G. Liu, A. Mi, *Synthetic Communications* **1990**, *20*, 3077.
- [242] G. Liu, W. Hu, Y. Ma, Y. Jiang, T.-K. Yang, Synthetic Communications 1994, 24, 3115.
- [243] E. A. Voight, P. A. Roethle, S. D. Burke, *Journal of Organic Chemistry* 2004, 69, 4534.
- [244] F. N. Jones, M. F. Zinn, C. R. Hauser, *Journal of Organic Chemistry* 1963, *28*, 663.
- [245] K. P. Klein, C. R. Hauser, Journal of Organic Chemistry 1967, 32, 1479.
- [246] R. E. Ludt, C. R. Hauser, Journal of Organic Chemistry 1971, 36, 1607.
- [247] J. Koetschet, P. Koetschet, Helvetica Chimica Acta 1929, 12, 669.
- [248] G. I. Nikishin, E. I. Troyanskii, M. I. Lazareva, Tetrahedron 1985, 41, 4279.
- [249] P. C. B. Page, B. R. Buckley, S. D. R. Christie, M. Edgar, A. M. Poulton, M. R. J. Elsegood, V. McKee, *Journal of Organometallic Chemistry* 2005, *690*, 6210.

- [250] T. W. W. Greene, P. G. M., Protective groups in organic synthesis, 3 ed., John Wiley & Sons, New York, 1999.
- [251] J. N. Glushka, A. S. Perlin, *Carbohydrate Research* **1990**, *205*, 305.
- [252] Y. Arakawa, S. Yoshifuji, *Chemical & Pharmaceutical Bulletin* **1991**, *39*, 2219.
- [253] Y. Girault, M. Decouzone, M. Azzaro, Bulletin de la Societe Chimique de France 1975, 385.
- [254] W. Koenigs, J. Hoerlin, *Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft* 1893, 24, 811.
- [255] S. I. Merzlikin, S. I. Sal'nikova, F. G. Yaremenko, *Pharmaceutical Chemistry Journal (Translation of Khimiko-Farmatsevticheskii Zhurnal)* **2001**, *35*, 139.
- [256] K. H. Bell, Australian Journal of Chemistry 1981, 34, 665.
- [257] R. K. Boeckman, Jr., S. G. Nelson, M. D. Gaul, *Journal of the American Chemical Society* 1992, 114, 2258.
- [258] R. K. Boeckman, Jr., X. Song, J. E. Pero, *Journal of Organic Chemistry* 2006, 71, 8969.
- [259] W. A. Noyes, L. R. Littleton, Journal of the American Chemical Society 1913, 35, 75.
- [260] W. A. Noyes, L. F. Nickell, *Journal of the American Chemical Society* **1914**, *36*, 118.
- [261] J. M. Blanco, O. Caamano, F. Fernandez, X. Garcia-Mera, J. E. Rodriguez, Organic Preparations and Procedures International **1998**, *30*, 71.
- [262] R. Wegscheider, Monatshefte fuer Chemie 1899, 20, 685.
- [263] L. J. J. Hronowski, W. A. Szarek, Canadian Journal of Chemistry 1988, 66, 61.
- [264] M. G. Moloney, D. R. Paul, R. M. Thompson, E. Wright, *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, *7*, 2551.
- [265] B. Acott, A. L. J. Beckwith, *Chemical Communications (London)* 1965, 161.
- [266] G. A. Dilbeck, L. Field, A. A. Gallo, R. J. Gargiulo, *Journal of Organic Chemistry* 1978, 43, 4593.
- [267] J. K. Whitesell, R. S. Matthews, P. A. Solomon, *Tetrahedron Letters* 1976, 1549.
- [268] U. Schmidt, R. Schoelm, *Synthesis* **1978**, 752.
- [269] H. C. Brown, S. Narasimhan, Y. M. Choi, *Synthesis* 1981, 996.
- [270] H. C. Brown, Y. M. Choi, S. Narasimhan, *Journal of Organic Chemistry* 1982, 47, 3153.

- [271] W. L. F. Armarego, D. D. Perrin, *Purification of laboratory chemicals*, Butterworth-Heinemann, OXFORD, **1996**.
- [272] J. C. Guillemin, J. M. Denis, *Synthesis* **1985**, 1131.
- [273] J. Dambacher, W. Zhao, A. El-Batta, R. Anness, C. Jiang, M. Bergdahl, *Tetrahedron Letters* 2005, 46, 4473.
- [274] D.-S. Deng, J. Cai, *Helvetica Chimica Acta* 2007, 90, 114.
- [275] R. N. Salvatore, A. S. Nagle, K. W. Jung, *Journal of Organic Chemistry* 2002, 67, 674.
- [276] B. W. Knettle, R. A. Flowers, II, Organic Letters 2001, 3, 2321.
- [277] G. Alvaro, D. Savoia, M. R. Valentinetti, Tetrahedron 1996, 52, 12571.
- [278] J. M. Betancort, V. S. Martin, J. M. Padron, J. M. Palazon, M. A. Ramirez, M.A. Soler, *Journal of Organic Chemistry* **1997**, *62*, 4570.
- [279] H. J. Bestmann, N. E. Gunawardena, Synthesis 1992, 1239.
- [280] M. Kato, M. Kageyama, R. Tanaka, K. Kuwahara, A. Yoshikoshi, *Journal of Organic Chemistry* **1975**, *40*, 1932.
- [281] H. M. R. Hoffmann, J. Rabe, Journal of Organic Chemistry 1985, 50, 3849.
- [282] L. Poppe, W. E. Hull, J. Retey, *Helvetica Chimica Acta* **1993**, *76*, 2367.
- [283] P.-Y. Lin, K. Bellos, J. Werry, P. Assithianakis, R. Weiss, T. Mall, G. Bentz, H. Stamm, *Journal fuer Praktische Chemie* **1996**, *338*, 270.
- [284] M. Goldstein, M. A. Russell, H. A. Willis, Spectrochimica Acta, Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy 1969, 25, 1275.
- [285] S. K.-Y. Leung, W.-M. Tsui, J.-S. Huang, C.-M. Che, J.-L. Liang, N. Zhu, Journal of the American Chemical Society 2005, 127, 16629.
- [286] W. I. I. Bakker, O. B. Familoni, J. Padfield, V. Snieckus, Synlett 1997, 1079.
- [287] Y. Ueda, H. Yano, T. Momose, *Chemical & Pharmaceutical Bulletin* 1964, *12*, 5.
- [288] R. K. Dieter, S. Li, Journal of Organic Chemistry 1997, 62, 7726.
- [289] Z. Kaleta, B. T. Makowski, T. Soos, R. Dembinski, Organic Letters 2006, 8, 1625.
- [290] K. Kondo, E. Sekimoto, J. Nakao, Y. Murakami, *Tetrahedron* 2000, *56*, 5843.
- [291] M. Sakamoto, M. Takahashi, N. Hokari, T. Fujita, S. Watanabe, *Journal of Organic Chemistry* **1994**, *59*, 3131.
- [292] A. Padwa, S. R. Harring, D. L. Hertzog, W. R. Nadler, *Synthesis* 1994, 993.
- [293] G. R. Krow, S. Szczepanski, *Tetrahedron Letters* **1980**, *21*, 4593.

- [294] T. Polonski, M. J. Milewska, A. Konitz, M. Gdaniec, *Tetrahedron: Asymmetry* 1999, *10*, 2591.
- [295] J. Lee, S.-U. Kang, J.-O. Lim, H.-K. Choi, M.-k. Jin, A. Toth, L. V. Pearce, R. Tran, Y. Wang, T. Szabo, P. M. Blumberg, *Bioorganic & Medicinal Chemistry* 2004, *12*, 371.
- [296] D. L. Gamble, W. P. Hems, B. Ridge, *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1* **2001**, 248.
- [297] J. Ipaktschi, Chemische Berichte 1984, 117, 856.
- [298] J.-M. Huang, K.-C. Xu, T.-P. Loh, *Synthesis* **2003**, 755.
- [299] P. Bianchi, G. Roda, S. Riva, B. Danieli, A. Zabelinskaja-Mackova, H. Griengl, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 2213.
- [300] P. Barbier, F. Schneider, U. Widmer, *Helvetica Chimica Acta* 1987, 70, 1412.
- [301] A. Stojanovic, P. Renaud, K. Schenk, *Helvetica Chimica Acta* 1998, *81*, 268.
- [302] K. Takai, C. H. Heathcock, Journal of Organic Chemistry 1985, 50, 3247.
- [303] D. O. Alonso Garrido, G. Buldain, B. Frydman, *Journal of Organic Chemistry* **1984**, *49*, 2021.
- [304] W. Meindl, Archiv der Pharmazie (Weinheim, Germany) 1993, 326, 277.
- [305] D. A. Quagliato, P. M. Andrae, E. M. Matelan, *Journal of Organic Chemistry* 2000, *65*, 5037.
- [306] D. B. G. Williams, K. Blann, C. W. Holzapfel, *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1* **2001**, 219.
- [307] S. Sakuraba, T. Odada, T. Morimoto, K. Achiwa, *Chemical & Pharmaceutical Bulletin* **1995**, *43*, 927.
- [308] H. Ohno, M. Anzai, A. Toda, S. Ohishi, N. Fujii, T. Tanaka, Y. Takemoto, T. Ibuka, *Journal of Organic Chemistry* 2001, *66*, 4904.
- [309] M. Noack, R. Gottlich, European Journal of Organic Chemistry 2002, 3171.
- [310] G. A. Boyle, T. Govender, H. G. Kruger, G. E. M. Maguire, *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 2661.
- [311] Z. Yuan, J. Kihlberg, *Tetrahedron* **2005**, *61*, 4901.
- [312] S.-S. Jew, H.-O. Kim, B.-S. Jeong, H.-G. Park, *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 1187.
- [313] A. Capperucci, A. Degl'Innocenti, M. Funicello, G. Mauriello, P. Scafato, P. Spagnolo, *Journal of Organic Chemistry* **1995**, *60*, 2254.
- [314] Organikum, 21 ed., Wiley VCH, Weinheim, New York, 2001.

- [315] M. K. S. Vink, C. A. Schortinghuis, J. Luten, J. H. van Maarseveen, H. E. Schoemaker, H. Hiemstra, F. P. J. T. Rutjes, *Journal of Organic Chemistry* 2002, *67*, 7869.
- [316] T. M. Chapman, S. Courtney, P. Hay, B. G. Davis, *Chemistry--A European Journal* **2003**, *9*, 3397.
- [317] D. Rejman, P. Kocalka, M. Budesinsky, R. Pohl, I. Rosenberg, *Tetrahedron* 2007, *63*, 1243.
- [318] A. Goti, F. Cardona, A. Brandi, S. Picasso, P. Vogel, *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, *7*, 1659.
- [319] V. A. Glushkov, L. N. Filitis, L. G. Mardanova, *Pharmaceutical Chemistry Journal (Translation of Khimiko-Farmatsevticheskii Zhurnal)* **2001**, *35*, 130.
- [320] R. B. English, P. T. Kaye, R. A. Learmonth, W. Molema, *South African Journal of Chemistry* **1997**, *50*, 22.
- [321] X. Wang, Y. Dong, J. Sun, X. Xu, R. Li, Y. Hu, *Journal of Organic Chemistry* **2005**, *70*, 1897.
- [322] M. I. Nieto, J. M. Blanco, O. Caamano, F. Fernandez, G. Gomez, *Tetrahedron* 1998, *54*, 7819.

යන Dank ශුභ

Meinem Betreuer, Prof. Dr. RICHARD GÖTTLICH, danke ich für die großartige Unterstützung, Anregungen und Begeisterung, sowie für die Freiräume bei der Ausgestaltung meiner Forschung.

Der INTERNATIONAL RESEARCH AND TRAINING GROUP MÜNSTER-NAGOYA (IRTG) danke ich für die Gewährung eines Doktorandenstipendiums und für die Organisation und Finanzierung meines halbjährigen Forschungsaufenthalts in Nagoya.

Prof. Dr. SUSUMU SAITO aus dem Arbeitskreis von Prof. Dr. RYOJI NOYORI danke ich für die zahlreichen Diskussionen und Anregungen während meines Aufenthalts in seiner Forschungsgruppe.

名古屋で滞在がよかったですよ、どもありがとうございす

Meinen Eltern, EBERHARD und MARIANNE DUNCKER, danke ich für die großzügige Unterstützung über die gesamte Dauer meines Studiums.

Ein ganz besonderer Dank gilt natürlich meinen großartigen Kollegen Dr. DNYANESHWAR GAWAS, Dr. KAI LEFERINK und Dr. ROLF ROESMANN aus dem Männerlabor, sowie meinen Nachbarinnen im Mädchenlabor, Dr. FRANKA GRASEMANN und Dr. MAGDA MARUSZCIK - die Zeit in Gießen war eine schöne Etappe mit euch! Danke auch an meinen langjährigen Kollegen MAX NÜLLEN, besonders für das Korrekturlesen dieser Arbeit.

Unserem Gießener Nachwuchs, NICO ERDMANN, TAMARA NEU und MANFRED STEINBACH ebenso wie unserem Azubi MEIKEL HECKER - es hätte Spaß gemacht, noch länger mit euch zusammenzuarbeiten!

Aus den vielen Studis die im Laufe der Zeit für mich gekocht haben sei besonders NASTARAN ARIAI hervorgehoben für ihre Beiträge zu dieser Arbeit.

Ich danke allen Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern der analytischen Service-Abteilungen in Münster und Gießen, ganz besonders Dr. ROLAND FRÖHLICH für die Kristallstrukturanalysen, Dr. HEIKE HAUSMANN für die NMR-Analytik und zahlreiche fachliche Tipps, RAINER SCHMIDT für die HPLC-Analytik, ROLAND MEURER für die CHN-Analytik und EDGAR REITZ für Rat und Tat in technischen Fragen.

Vielen Dank natürlich auch allen Freunden, die mich die mich außerhalb meines Labors die ganze Zeit begleitet haben: JOCHEN BECKER, STEPHAN KOENSLER, TAM PHAM und PATRICK SPIES aus dem Chemiestudium, DENIZ TEKMEN, SOPHIA PAPADAMAKI und FILIZ YILDIRIM aus Münster und ERIKA TOBIYA aus Nagoya.

Am wichtigsten natürlich: Danke an JULIA, die den Ortwechsel, meine Arbeitszeiten und alle Höhen und Tiefen mit mir gemeinsam durchgestanden hat!

