

Synthese von α -Aminosulfonsäuren sowie von α -heteroatomsubstituierten Sulfonamiden

Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades "Doktor der Naturwissenschaften" des Fachbereichs Biologie und Chemie der Justus-Liebig-Universität Gießen

> vorgelegt von Diplom-Chemikerin

> > **Ute Mettal**

aus Braunfels

Die vorliegende Arbeit wurde im Zeitraum von Februar 2010 bis Dezember 2014 am Institut für Organische Chemie der Justus-Liebig-Universität Gießen unter der Leitung von Herrn Professor Dr. Richard Göttlich angefertigt.

> Erster Gutachter: Prof. Dr. R. Göttlich Zweiter Gutachter: Prof. Dr. S. Schindler

Tag der mündlichen Prüfung: 27.03.2015

Eidesstattliche Erklärung nach §17 der Promotionsordnung

"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."

Ort, Datum

Unterschrift

"When you think you've tried every road Every avenue Take one more look At what you found old And in it you'll find something new"

Depeche Mode

Für meine Familie

Inhaltsverzeichnis

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	
EINLEITUNG	1
SULFONAMIDE IN DER MEDIZINISCHEN CHEMIE	1
Antibiotika	2
Diuretika	3
HIV-Protease-Inhibitoren	4
SULFONAMIDE IN DER ORGANISCHEN SYNTHESE	6
Sulfonamide als Schutzgruppen	7
Safety-catch Linker	11
KENNTNISSTAND	14
α -Heteroatomsubstituierte Sulfonamide	14
lpha-Halogensulfonamide	14
Sulfonamide mit Stickstoffsubstituenten in α -Position	18
α -Nitrosulfonamide und α -Oximinosulfonamide	18
α -Aminosulfonamide	20
α -Aminosulfonsäuren	23
ZIELSETZUNG	25
RESULTATE UND DISKUSSION	27
Versuche zur Synthese von α -Aminosulfonsäuren aus 2 <i>H</i> -Azirinen	27
VERSUCHE ZUR SYNTHESE VON α -AMINOSULFONSÄUREN AUS 2 <i>H</i> -AZIRINEN Organokatalyse mit β -Aminosulfonsäuren	27 41
VERSUCHE ZUR SYNTHESE VON α -AMINOSULFONSÄUREN AUS 2 <i>H</i> -AZIRINEN Organokatalyse mit β -Aminosulfonsäuren SYNTHESE VON α -AMINOSULFONSÄUREN AUS CHLORAL	27 41 44
VERSUCHE ZUR SYNTHESE VON α -AMINOSULFONSÄUREN AUS 2 <i>H</i> -AZIRINEN Organokatalyse mit β -Aminosulfonsäuren SYNTHESE VON α -AMINOSULFONSÄUREN AUS CHLORAL α -HALOGENSULFONAMIDE	27 41 44 53
VERSUCHE ZUR SYNTHESE VON α -AMINOSULFONSÄUREN AUS 2 <i>H</i> -AZIRINEN Organokatalyse mit β -Aminosulfonsäuren SYNTHESE VON α -AMINOSULFONSÄUREN AUS CHLORAL α -HALOGENSULFONAMIDE α -AMINOSULFONAMIDE	27 41 44 53 56
VERSUCHE ZUR SYNTHESE VON α -AMINOSULFONSÄUREN AUS 2 <i>H</i> -AZIRINEN Organokatalyse mit β -Aminosulfonsäuren SYNTHESE VON α -AMINOSULFONSÄUREN AUS CHLORAL α -HALOGENSULFONAMIDE α -AMINOSULFONAMIDE Gabriel-Synthese	27 41 44 53 56 56
VERSUCHE ZUR SYNTHESE VON α -AMINOSULFONSÄUREN AUS 2 <i>H</i> -AZIRINEN Organokatalyse mit β -Aminosulfonsäuren SYNTHESE VON α -AMINOSULFONSÄUREN AUS CHLORAL α -HALOGENSULFONAMIDE α -AMINOSULFONAMIDE Gabriel-Synthese Delépine-Reaktion	27 41 44 53 56 56 58
VERSUCHE ZUR SYNTHESE VON α-AMINOSULFONSÄUREN AUS 2 <i>H</i> -AZIRINEN <i>Organokatalyse mit β-Aminosulfonsäuren</i> SYNTHESE VON α-AMINOSULFONSÄUREN AUS CHLORAL α-HALOGENSULFONAMIDE α-AMINOSULFONAMIDE <i>Gabriel-Synthese</i> <i>Delépine-Reaktion</i> <i>LiHMDS</i>	27 41 44 53 56 56 58 58
VERSUCHE ZUR SYNTHESE VON α-AMINOSULFONSÄUREN AUS 2 <i>H</i> -AZIRINEN <i>Organokatalyse mit β-Aminosulfonsäuren</i> SYNTHESE VON α-AMINOSULFONSÄUREN AUS CHLORAL α-HALOGENSULFONAMIDE α-AMINOSULFONAMIDE <i>Gabriel-Synthese</i> <i>Delépine-Reaktion</i> <i>LiHMDS</i> α-AZIDOSULFONAMIDE	27 41 44 53 56 56 58 58 60
VERSUCHE ZUR SYNTHESE VON α-AMINOSULFONSÄUREN AUS 2 <i>H</i> -AZIRINEN <i>Organokatalyse mit β-Aminosulfonsäuren</i> SYNTHESE VON α-AMINOSULFONSÄUREN AUS CHLORAL α-HALOGENSULFONAMIDE α-AMINOSULFONAMIDE <i>Gabriel-Synthese</i> <i>Delépine-Reaktion</i> <i>LiHMDS</i> α-AZIDOSULFONAMIDE AZIDREDUKTION	27 41 44 53 56 56 58 58 58 60 63
VERSUCHE ZUR SYNTHESE VON α-AMINOSULFONSÄUREN AUS 2 <i>H</i> -AZIRINEN <i>Organokatalyse mit β-Aminosulfonsäuren</i> SYNTHESE VON α-AMINOSULFONSÄUREN AUS CHLORAL α-HALOGENSULFONAMIDE α-AMINOSULFONAMIDE <i>Gabriel-Synthese</i> <i>Delépine-Reaktion</i> <i>LiHMDS</i> α-AZIDOSULFONAMIDE <i>AZIDOSULFONAMIDE</i> <i>Staudinger-Reduktion</i>	27 41 44 53 56 56 58 58 60 63 63
VERSUCHE ZUR SYNTHESE VON α-AMINOSULFONSÄUREN AUS 2 <i>H</i> -AZIRINEN <i>Organokatalyse mit β-Aminosulfonsäuren</i> SYNTHESE VON α-AMINOSULFONSÄUREN AUS CHLORAL α-HALOGENSULFONAMIDE α-AMINOSULFONAMIDE <i>Gabriel-Synthese</i> <i>Delépine-Reaktion</i> <i>LiHMDS</i> α-AZIDOSULFONAMIDE <i>Staudinger-Reduktion</i> <i>Staudinger-Vilarrasa-Reaktion</i>	

Elektrophile Aminierung mit Hydroxylamin-O-sulfonsäure	69
N-Funktionalisierung des primären Sulfonamids	75
ALKYLIERUNGSVERSUCHE	75
Versuche zur Elektrophilen Aminierung mit N-Chloraminen und	
N-Chloramiden	95
SUBSTITUIERTE DERIVATE VON HYDROXYLAMIN-O-SULFONSÄURE	104
Versuche zur N-Alkylierung von Amiden und Sulfonamiden mit dem	
lpha-Iodsulfonamid (112)	122
Curtius-Umlagerung	127
Kupplungsversuche von α -Aminosulfonsäuren	136
ZUSAMMENFASSUNG UND AUSBLICK	140
α -Aminosulfonsäuren aus 2 <i>H</i> -Azirinen	140
lpha-Aminosulfonsäuren aus Chloral	142
lpha-Halogensulfonamide und $lpha$ -Azidosulfonamide	144
lpha-Amidosulfonamide	146
Elektrophile Aminierung von Sulfinaten	146
Curtius-Umlagerung	150
ÜBERSICHT DER ZIELVERBINDUNGEN UND AUSBLICK	151
EXPERIMENTELLER TEIL	153
ARBEITSTECHNIK	153
LÖSUNGSMITTEL	153
CHROMATOGRAPHIE	154
HPLC	154
NMR-Spektroskopie	155
IR-Spektroskopie	156
MASSENSPEKTROMETRIE	156
ELEMENTARANALYSE	157
RÖNTGENSTRUKTURANALYSE	157
Synthesen	158
ANHANG: KRISTALLSTRUKTUREN	250
LITERATURVERZEICHNIS	275
DANKSAGUNG	

Abkürzungsverzeichnis

Å	Ångström
AS	Aminosäure
Aib	2-Aminoisobutyrsäure
AIBN	Azo-bis-(isobutyronitril)
Alloc	Allyloxycarbonyl
APT	Attached Proton Test
aq	wässrig
Asp	Asparaginsäure
Boc	<i>tert</i> -Butyloxycarbonyl
Boc ₂ O	Di- <i>tert</i> -butyldicarbonat
br	broad (breit)
Bts	Benzothiazol-2-sulfonyl
Bus	<i>tert</i> -Butylsulfonyl
CA	Carboanhydrase
Cbz	Benzyloxycarbonyl
COSY	Correlated Spectroscopy
δ	chemische Verschiebung
d	Dublett / Tag(e)
dd	Dublett von Dublett
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en
DC	Dünnschichtchromatographie
DCC	N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid
DIPEA	<i>N,N</i> -Diisopropylethylamin
DMAP	4-(Dimethylamino)pyridin
DMF	<i>N</i> , <i>N</i> -Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
El	Electron Impact (Elektronenstoß-Ionisation)
eq	Äquivalente
ESI	Elektrospray-Ionisation
Et	Ethyl
Et ₂ O	Diethylether
EtOAc	Ethylacetat
EtOH	Ethanol
eV	Elektronenvolt
FCIL	Functionalized Chiral Ionic Liquid
Fmoc	9-Fluorenylmethoxycarbonyl

g	gasförmig
GC	Gaschromatographie
Gly	Glycin
h	Stunde(n)
HBTU	2-(1H-Benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium
	hexafluorophosphat
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HMBC	Heteronuclear Multiple Bond Coherence
HMDS	1,1,1,3,3,3-Hexamethyldisilazan
HNE	Humane Neutrophile Elastase
HOAc	Essigsäure
HOSA	Hydroxylamin-O-sulfonsäure
HOSu	<i>N</i> -Hydroxysuccinimid
HPLC	High Performance Liquid Chromatography
HRMS	High Resolution Mass Spectrometry (hochaufgelöste
	Massenspektrometrie)
HSQC	Heteronuclear Single Quantum Coherence
Hz	Hertz
lle	Isoleucin
ⁱ PrOH	2-Propanol
IR	Infrarot
J	Kopplungskonstante
KHMDS	Kaliumhexamethyldisilazid
konz.	konzentriert
LG	Leaving Group (Abgangsgruppe)
LiHMDS	Lithiumhexamethyldisilazid
LM	Lösungsmittel
LRMS	Low Resolution Mass Spectrometry (niedrigaufgelöste
	Massenspektrometrie)
Μ	Molarität
m	Multiplett
<i>m</i> CPBA	meta-Chlorperbenzoesäure
Me	Methyl
MeCN	Acetonitril
Mel	Iodmethan
MeOH	Methanol
MHz	Megahertz
min	Minute
MS	Massenspektrometrie
MS/MS	Tandem-Massenspektrometrie
Ms	Methansulfonyl
MsCl	Methansulfonylchlorid
MTBD	7-Methyl-1,5,7-triazabicyclo[4.4.0]dec-5-en

MW	Mikrowelle
m/z	Masse-zu-Ladung-Verhältnis
ν	Wellenzahl
Ν	Normalität
<i>n</i> -BuLi	<i>n</i> -Butyllithium
NCS	N-Chlorsuccinimid
NFSi	N-Fluorbenzolsulfonimid
nm	Nanometer
NMM	N-Methylmorpholin
NMR	Nuclear Magnetic Resonance (Kernmagnetresonanz-
	spektroskopie)
Ns	2-Nitrobenzolsulfonvl
Nu	Nucleophil
D	para
ρABA	para-Aminobenzoesäure
Pbf	2.2.4.6.7-Pentamethyl-2.3-dihydrobenzofuran-5-sulfonyl
PBS	Phosphate Buffered Saline
PG	Protective Group (Schutzgruppe)
Ph	Phenyl
Pmc	2,2,5,7,8-Pentamethylchroman-6-sulfonyl
ppm	parts per million
PTFE	Polytetrafluorethylen
p-Ts-Cl	para-Toluolsulfonylchlorid
p-Ts-OH	para-Toluolsulfonsäure
Py	Pyridin
q	Quartett
quin	Quintett
R _f	Retentionsfaktor
ROESY	Rotating Frame Nuclear Overhauser Effect Spectroscopy
rt	Raumtemperatur
S	Singulett
Ser	Serin
S _N 2	Nucleophile Substitution zweiter Ordnung
SPOS	Solid Phase Organic Synthesis (organische Festphasen-
	synthese)
SPPS	Solid Phase Peptide Synthesis (Festphasenpeptidsynthese)
Su	Succinimidyl
t	Triplett
TBAHSO₄	Tetrabutylammoniumhydrogensulfat
TBAI	Tetrabutylammoniumiodid
ТВНР	<i>tert</i> -Butylhydroperoxid
TBME	<i>tert</i> -Butylmethylether
^t Bu	<i>tert</i> -Butyl

TCCA	Trichlorisocyanursäure
td	Triplett von Dublett
Tf	Trifluormethansulfonyl
Tf ₂ O	Trifluormethansulfonsäureanhydrid
TFA	Trifluoressigsäure
THF	Tetrahydrofuran
TMS	Tetramethylsilan
Ts	Toluolsulfonyl
TSP	Natriumtrimethylsilylpropionat
UV	Ultraviolett
VNS	Vicarious Nucleophilic Substitution (Stellvertretende
	Nucleophile Substitution)
v/v	Volumenanteil

Einleitung

Sulfonamide stellen ein weit verbreitetes Strukturmotiv dar, das vor allem in der Medizinischen Chemie, aber auch in der organischen Synthese eine bedeutende Rolle spielt. Auch im Alltag sind sie, wie das Beispiel des synthetischen Süßstoffs Saccharin^[1] zeigt, anzutreffen.

Sulfonamide in der Medizinischen Chemie

Es sind zahlreiche Wirkstoffe bekannt, die über eine Sulfonamideinheit verfügen. Eines der wohl bekanntesten Bespiele ist das von PFIZER unter dem Namen Viagra[®] vermarktete Sildenafil^[2]. Weitere Beispiele für therapeutisch eingesetzte Sulfonamide sind unter anderem das neuroleptisch wirkende Sulpirid^[3–5], das zur Behandlung von Migräne eingesetzte Sumatriptan^[6,7] sowie die nichtsteroidalen Antiphlogistika Piroxicam^[8–10] und Celecoxib^[11].



Abb. 1: Wirkstoffe mit Sulfonamidmotiv.^[10]

Die Hauptanwendungsgebiete der therapeutisch genutzten Sulfonamide sind allerdings im Bereich der Antibiotika, der Diuretika und, im Falle der strukturverwandten Sulfonylharnstoff-Derivate, im Bereich der Antidiabetika zu finden.^[10,12] Zudem sind sie als Protease-Inhibitoren von Bedeutung und kommen in diesem Zusammenhang bei der Behandlung von HIV^[10] und Hepatitis C^[13–15] zum Einsatz.

Antibiotika

Einen entscheidenden Schritt in der Entwicklung der Antibiotika stellte die Synthese von Prontosil durch MIETZSCH und KLARER dar.^[16,17] Im Folgenden konnte DOMAGK bei Untersuchungen zu den antimikrobiellen Eigenschaften von Azofarbstoffen die antibakterielle Wirksamkeit von Prontosil rubrum nachweisen, wofür er schließlich 1939 mit dem Nobelpreis für Medizin ausgezeichnet wurde.^[12,17] Erst später stellten TRÉFOUËL *et al.*^[18] fest, dass nicht Prontosil selbst, sondern das im Organismus daraus freigesetzte Sulfanilamid den Wirkstoff darstellt^[12]. Mit dem Wissen um die antibiotischen Eigenschaften des Sulfanilamids kam es in den Folgejahren zur Synthese einer Vielzahl von Sulfanilamid-Derivaten.^[12,19]



Abb. 2: Abbau von Prontosil rubrum zum Wirkstoff Sulfanilamid.^[17]

Die bakteriostatische Wirkung des Sulfanilamids beziehungsweise seiner Derivate beruht darauf, dass sie kompetitive Antagonisten der strukturell ähnlichen *p*-Aminobenzoesäure (*p*ABA) darstellen.^[10,12,17] Sie sind dadurch in der Lage in den bakteriellen Folsäure-Stoffwechsel einzugreifen, da sie das für die Synthese der Folsäure benötigte Enzym 7,8-Dihydropteroat-Synthase inhibieren.^[10,12,17] Da der menschliche Organismus Folsäure nicht selbst synthetisiert, sondern sie direkt aus der Nahrung aufnimmt, sind die Sulfonamid-Antibiotika für den Menschen in der Regel nicht toxisch.^[10,12]

Mögliche Nebenwirkungen der Sulfonamide sind aber unter anderem das Auftreten von Allergien, Nierenschädigungen durch das Auskristallisieren der acylierten Sulfonamid-Metabolite sowie Blutbildveränderungen.^[12] Weiterhin problematisch ist das Auftreten von Resistenzen gegenüber dieser Wirkstoffklasse.^[10,12] Aufgrund dieser Nachteile und der Vielzahl therapeutisch eingesetzter Antibiotika-Klassen, wie beispielsweise Tetracycline^[20,21] oder die zur Gruppe der β-Lactam-Antibiotika gehörenden Penicilline, Cephalosporine und Carbapeneme^[22], werden Sulfonamide nur noch bei spezieller Indikation und meist in Form von Kombinationspräparaten verordnet^[10,12]. Anwendung findet die Kombination des Sulfonamids Sulfamethoxazol mit dem Diaminopyrimidin Trimethoprim (Cotrimoxazol) bei Harnwegsinfekten und der Pneumocystis-Pneumonie.^[10]

Diuretika

Als Diuretika werden Substanzen bezeichnet, die in der Niere auf verschiedene Weise die Ausscheidung von Flüssigkeit und Elektrolyten aus dem Körper begünstigen.^[10,23] Die Diuretika stellen eine bedeutende Medikamentengruppe dar, die unter anderem zur Behandlung von Ödemen, Bluthochdruck und Glaukom eingesetzt wird.^[10] In Abhängigkeit von Wirkungsmechanismus und Wirkort unterteilt man die Diuretika in verschiedene Gruppen.^[10] Die als Diuretika eingesetzten Sulfonamide fallen dabei in die Klassen der Schleifendiuretika, der Thiaziddiuretika und ihrer Analoga sowie der Carboanhydrase-Inhibitoren (CA-Inhibitoren).^[10] Unter Carboanhydrasen versteht man eine Reihe von zinkhaltigen Enzymen, die die Reaktion $H_2O + CO_2 \rightleftharpoons H^+ + HCO_3^-$ katalysieren.^[10,24,25] Sie sind daher zum einen wichtig für die Atmung und den Säure-Base-Haushalt des Körpers, andererseits sind sie auch für den Flüssigkeits- und Elektrolythaushalt von entscheidender Bedeutung.^[25]

Primäre Sulfonamide wie das Acetazolamid^[26,27] zählen zu den bekanntesten und am besten untersuchten CA-Inhibitoren. Wie aus Kristallstrukturanalysen hervorgeht, spielt die Sulfonamidfunktion eine wichtige Rolle bei der Bindung an das Enzym, da das deprotonierte Sulfonamid an das Zink(II)-Ion des aktiven Zentrums koordiniert.^[10,28,29]

Hauptanwendungsgebiet der Carboanhydrase-Inhibitoren ist die Glaukom-Therapie, da Carboanhydrasen an der Bildung des Kammerwassers beteiligt sind und somit Einfluss auf den Augeninnendruck haben.^[10,24] Als Beispiele für Sulfonamide, die in der Glaukom-Therapie eingesetzt werden, sind das Acetazolamid, das heute aufgrund seiner Nebenwirkungen allerdings nur noch in Ausnahmefällen eingesetzt wird^[10,12], und das zur lokalen Anwendung geeignete Dorzolamid^[10,30] zu nennen.



Abb. 3: In der Glaukom-Therapie eingesetzte CA-Inhibitoren.^[10]

Neuere Veröffentlichungen diskutieren aber auch die Anwendbarkeit von CA-Inhibitoren in der Tumortherapie, da die beiden Carboanhydrase-Isoformen CA IX und CA XII in Tumorzellen überexprimiert werden und somit potentielle Drug Targets darstellen.^[25]

HIV-Protease-Inhibitoren

Die derzeitige Behandlung von HIV-Infektionen besteht aus einer Kombinationstherapie aus reverse Transkriptase- und Protease-Inhibitoren.^[10,31]



Abb. 4: Sulfonamidbasierte HIV-Protease-Inhibitoren (Amprenavir^[32], Darunavir^[33], Tipranavir^[34]).

Bei dem Target der Protease-Inhibitoren, der HIV-Protease, handelt es sich um eine Aspartatprotease, d.h. ein Homodimer mit zwei Aspartatresten (Asp 25 und Asp 25') im aktiven Zentrum.^[35] Die HIV-Protease spielt eine entscheidende Rolle für die Ausreifung der infektiösen viralen Partikel, da sie aus den viralen Precursorproteinen die aktiven Strukturproteine und Enzyme freisetzt.^[35,36] Aufgrund des Mechanismus, der der Spaltung der Peptidbindung durch Aspartatproteasen zugrunde liegt, eignen sich solche Substanzen als Aspartatprotease-Inhibitoren, die die tetraedrische Zwischenstufe der Peptidhydrolyse nachahmen.^[35,37] Da Proteasen ubiquitäre Enzyme^[38] darstellen, ist es weiterhin notwendig, dass die potentiellen Inhibitoren eine hohe Selektivität für die HIV-Proteasen im Vergleich zu anderen Proteasen wie beispielsweise Pepsin und Cathepsin D aufweisen^[34].

Aufgrund der hohen Replikationsrate der HI-Viren stellt die Ausbildung von Resistenzen gegenüber den existierenden Medikamenten ein ernst zu nehmendes Problem dar.^[39] Um diesem Problem entgegen zu wirken, war es das Ziel der weitergehenden Wirkstoffentwicklung die Wechselwirkungen mit dem Peptidrückgrat zu maximieren.^[10,33] Aus diesen Überlegungen gingen die beiden Wirkstoffe Darunavir^[33] und Tipranavir^[10,34] hervor, deren Einsatz auch bei multidrug-resistenten HIV-Stämmen möglich ist^[10,33,34].

Bei den Wirkstoffen Amprenavir^[32,40] (welches heute in der Form des Phosphatesters Fosamprenavir^[41,42] verabreicht wird) und Darunavir^[33] handelt es sich um Peptidomimetika,

in denen eine Hydroxyethyleneinheit als nicht hydrolysierbarer Ersatz der Peptidbindung dient^[10]. Diese funktionelle Gruppe geht im Enzym-Inhibitor-Komplex Wasserstoffbrückenbindungen mit den beiden katalytisch aktiven Aspartatresten Asp 25 und Asp 25' ein.^[32,33] TUNG et al. stellten allerdings fest, dass die Sulfonamidfunktion eine entscheidende Bedeutung für die Bindung des Inhibitors an das Enzym besitzt.^[40] Laut TUNG et al. sind solche HIV-Protease-Inhibitoren, die zwei Wasserstoffbrückenbindungen mit dem H₂O-Molekül der Flap-Region (Ile 50 und Ile 50⁽³⁹⁾ bilden können und bei denen mindestens einer der H-Brücken-Akzeptoren eine leichter polarisierbare Gruppe als die Carbonylgruppe darstellt. solchen HIV-Protease-Inhibitoren, bei denen ledialich Carbonylgruppen als H-Brücken-Akzeptoren dienen, überlegen^[40]. Dies wurde darauf Polarisierbarkeit Ausbildung zurückgeführt, dass die stärkere die stärkerer Wasserstoffbrückenbindungen bewirkt, was wiederum eine niedrige Bindungsenergie für die Bindung des Inhibitors an das Enzym zur Folge hat.^[40] Als besonders geeigneter H-Brücken-Akzeptor stellte sich in diesem Zusammenhang die Sulfonamidgruppe heraus.^[40] Die Kristallstrukturen der HIV-1-Protease mit Amprenavir^[32] beziehungsweise dem strukturell ähnlichen Darunavir^[33] (vgl. Abb. 5) bestätigen, dass die beiden Wirkstoffe aufgrund des Carbonyl-O-Atoms und eines Sauerstoffatoms der Sulfonamidgruppe Wasserstoffbrückenbindungen mit dem Wassermolekül der Flap-Region (Abb. 5, rote Markierung) ausbilden^[32,33].



Abb. 5: Röntgenkristallstruktur des HIV-1-Protease-Darunavir-Komplexes^[33]; der rote Kreis markiert das H_2O -Molekül der Flap-Region.

Einen weiteren Beitrag zur Stabilität des Enzym-Inhibitor-Komplexes leistet TUNG *et al.* zufolge die Konformation der S-N-Bindung.^[40,43]

Auch bei dem Wirkstoff Tipranavir liefert die Sulfonamidfunktion einen wichtigen Beitrag zur Bindung an das Enzym, da die Sauerstoffatome der Sulfonamidgruppe Wasserstoffbrückenbindungen mit Asp 30 des aktiven Zentrums und einem benachbarten Wassermolekül ausbilden.^[34]

Sulfonamide in der organischen Synthese

Neben dem bereits besprochenen Einsatz in der Medizinischen Chemie bietet das Sulfonamidmotiv auch in der organischen Synthese vielfältige Anwendungsmöglichkeiten. Bekannt ist unter anderem der Einsatz des vom Campher abgeleiteten Oppolzer Sultams^[44] als chirales Auxiliar z.B. in asymmetrischen Diels-Alder-Reaktionen^[44,45] oder bei 1,3-dipolaren Cycloadditionen^[46]. Daneben wurden von Prolin abgeleitete Sulfonamide als Organokatalysatoren in verschiedenen Reaktionen verwendet.^[47] So ist der von YANG und CARTER entwickelte^[48,49] und mittlerweile in beiden enantiomeren Formen kommerziell erhältliche^[50] Hua Cat ein effektiver Katalysator für intramolekulare Michael-Additionen^[47,49]. Dieser Katalysator führte ebenfalls zu guten Ergebnissen bei Aldol-Reaktionen, wobei in diesem Fall Berechnungen nahe legten, dass die nicht-klassische Wasserstoffbrückenbindung zwischen der C-H-Funktion des Aldehyds und einem Sauerstoffatom des Sulfonamids eine entscheidende Bedeutung für die Diastereoselektivität der Reaktion besitzt.^[47,51]



Abb. 6: Organokatalytische Reaktionen mit Hua Cat.^[47,49,51]

Am weitesten verbreitet ist aber die Anwendung von Sulfonamiden in der Schutzgruppenstrategie, worauf im Folgenden näher eingegangen werden soll. Zudem wird die interessante Anwendung von Sulfonamiden als sogenannte Safety-catch Linker bei Festphasenreaktionen näher beleuchtet.

Sulfonamide als Schutzgruppen

Als Aminschutzgruppen sind Sulfonamide gegenüber diversen Reaktionsbedingungen stabil.^[52,53] Die Stabilität der Sulfonamide stellt dabei gleichzeitig einen Vorteil und einen Nachteil dieser Art von Schutzgruppen dar. So erschwert ihre hohe Stabilität vor allem im Falle empfindlicher Substrate ihre Abspaltung.^[52] Die Stabilität der Sulfonamide hängt aber auch von der Art des zu schützenden Amins ab. So sind die Sulfonamide der aromatischen heterocyclischen Amine Pyrrol, Imidazol und Indol aufgrund der geringeren Basizität dieser Amine weniger stabil (beispielsweise gegenüber der alkalischen Hydrolyse) als die Sulfonamide der basischeren Alkylamine.^[53]

Die Einführung der Sulfonamidschutzgruppen erfolgt dabei in den meisten Fällen durch die Umsetzung des Amins mit dem entsprechenden Sulfonylchlorid in Gegenwart einer Base.^[53,54] Eine Ausnahme bildet hierbei die *tert*-Butylsulfonylschutzgruppe (Bus)^[52], da das theoretisch benötigte *tert*-Butylsulfonylchlorid relativ instabil ist und nicht in der gewünschten Weise mit Aminen reagiert^[52]. Zur Anbringung dieser Schutzgruppe ist es daher zunächst nötig das Amin mit *tert*-Butylsulfinylchlorid zum Sulfinamid umzusetzen und dieses im Anschluss beispielsweise mit *m*CPBA zum Sulfonamid zu oxidieren.^[52]



Abb. 7: Sulfonamide, die als Aminschutzgruppen verwendet werden.^[53]

Die obige Abbildung 7 zeigt einige Beispiele für Sulfonamidschutzgruppen. Die Abspaltung der dargestellten Schutzgruppen erfolgt auf unterschiedliche Weise.

ABSPALTUNG:

Die Abspaltung der Ns-Schutzgruppe erfolgt gängigerweise durch Thiole (wie beispielsweise Thiophenol oder β -Mercaptoethanol) in Gegenwart einer Base.^[55,56] Für den Mechanismus der Entschützung (siehe Abb. 8) wird dabei eine nucleophile aromatische Substitution angenommen, wobei der Angriff des deprotonierten Thiols in *ipso*-Position erfolgt, was die Bildung einer dem Meisenheimer-Komplex vergleichbaren Zwischenstufe (**3**) zur Folge hat.^[55,57] Durch die Abspaltung von SO₂ aus dem Nucleofug wird schließlich das Amin freigesetzt.^[57]



Abb. 8: Abspaltung der Ns-Schutzgruppe.^[55]

Die Bts-Schutzgruppe kann durch Reduktionsmittel wie Zn / HOAc in EtOH^[58], H₃PO₂^[58] oder NaBH₄^[59] entfernt werden. Aber auch die Abspaltung mit Thiophenol und Kaliumcarbonat ist möglich.^[59]

Säurelabil sind die Pmc-, die Pbf- sowie die Bus-Schutzgruppe. Bei diesen drei Schutzgruppen erfolgt die Freisetzung des Amins aus dem Sulfonamid durch Zugabe von TFA in Gegenwart eines geeigneten Kationen-Scavengers.^[52,56] Im Falle der Bus-Schutzgruppe kann, vor allem bei der Entschützung primärer Amine, aber auch der Einsatz von Trifluormethansulfonsäure und Anisol erforderlich sein.^[52] Es ist anzumerken, dass die Abspaltung der Schutzgruppe von Bus-geschützten primären Aminen langsamer erfolgt als bei den entsprechenden Bus-geschützten sekundären Aminen.^[52] Dadurch ist bei Verwendung der Bus-Schutzgruppe eine selektive Freisetzung der sekundären Aminofunktion in Gegenwart von Bus-geschützten primären Aminen möglich.^[52]

NUTZEN:

Das 2-Nitrobenzolsulfonamidmotiv (Ns) wurde ursprünglich von FUKUYAMA als Schutzgruppe für die Synthese von sekundären Aminen mittels Alkylierung primärer Amine eingesetzt.^[55] Die Schutzgruppe beugt in diesem Falle einer mehrfachen Alkylierung des Stickstoffatoms vor. Durch den Einsatz der Ns-Schutzgruppe war es in diesem Zusammenhang möglich verschiedene auf Naturstoffen basierende Polyamine zu synthetisieren.^[60,61]

Auch in der Peptidchemie finden Sulfonamide als Aminschutzgruppen Anwendung. So bietet der Einsatz von Arylsulfonylschutzgruppen beispielsweise einen einfachen Zugang zu *N*-Alkylpeptiden, da die Sulfonamid-NH-Gruppe von Arylsulfonamiden eine höhere Acidität im Vergleich zur Amid-NH-Funktion aufweist, was eine selektive Alkylierung der Sulfonamidstickstoffatome ermöglicht.^[56,57] MILLER *et al.* gelang es auf diese Weise eine Reihe N^{α} -methylierter Peptide, in denen jeweils eine *N*-Methylaminosäure enthalten war, mittels Festphasenpeptidsynthese herzustellen.^[62]



Abb. 9: Einsatz der Ns-Schutzgruppe in der Festphasensynthese von *N*-Methylpeptiden unter Verwendung des Rink Amid MBHA Harzes als fester Phase.^[62]

Neben der Synthese von N^{α} -alkylierten Peptiden ist auch eine selektive Alkylierung an der Seitenkette möglich. So waren KAMALOV *et al.* in der Lage auf verschiedene Weise unter Verwendung von N^{ϵ} -Ns-geschütztem Lysin Peptide zu erzeugen, die N^{ϵ} -Carboxymethyllysin enthalten.^[63] Ein anderer Vorteil der N-terminalen Schützung von Aminosäuren als aromatische Sulfonamide liegt darin begründet, dass diese Sulfonamide, zusätzlich zu ihrer Funktion als Schutzgruppe, durch den induktiven Effekt der N-terminalen Arylsulfonylschutzgruppe eine Aktivierung des C-Terminus der geschützten Aminosäure bewirken können, was die Kupplung sterisch anspruchsvoller Aminosäuren ermöglicht.^[57,64] Als Beispiele sind hier die Kupplung von Pbf-MeAib-CI mit dem Hydrochlorid von MeAib-OMe unter basischen Bedingungen^[64] sowie die Synthese des Cyclosporin 8-11 Tetrapeptidfragments unter Zuhilfenahme der Bts-Schutzgruppe^[59] zu nennen.

Auch als Seitenkettenschutzgruppen für basische Aminosäuren, wie Arginin, Histidin, Lysin oder Ornithin, kommen Sulfonamide zum Einsatz.^[56] Vor allem die ω-Aminofunktion von Arginin wird in der Festphasenpeptidsynthese oft in Form der entsprechenden Sulfonamide geschützt um einen Abbau der Guanidingruppe zum Amin zu vermeiden.^[56] Dabei ist die Anwendung der Pmc-Schutzgruppe und der säurelabileren Pbf-Schutzgruppe in der Fmoc / ^tBu-Festphasenpeptidsynthese am weitesten verbreitet.^[56]

Safety-catch Linker

Eine weitere Anwendung von Sulfonamiden in der organischen Synthese ist ihr Einsatz als sogenannte Safety-catch Linker bei Festphasenreaktionen.

Diese auf KENNER et al. zurückgehende^[65] Entwicklung erlaubt es die zum Teil konträren Anforderungen, die an einen Linker in der Festphasenpeptidsynthese (SPPS) beziehungsweise in der organischen Festphasensynthese (SPOS) gestellt werden, zu erfüllen. Das bedeutet sie sind gegenüber einer Vielzahl von Reaktionsbedingungen während der Synthese stabil und ermöglichen dennoch die vollständige Abspaltung des Produkts vom Linker unter milden Bedingungen am Ende der Synthese.^[65,66] Das der Safety-catch Strategie zugrunde liegende Prinzip beruht dabei auf der gezielten Labilisierung einer stabilen Bindung.^[65]



Abb. 10: Prinzip der Safety-catch Linker Strategie.^[66]

Ausgangspunkt der Synthese ist der mit dem Linker versehene feste Träger. Bei dem Linker handelt es sich um ein primäres Sulfonamid, an das das Edukt in Form eines aktivierten Säurederivats gekuppelt werden kann.^[66] Das so gebildete N-Acylsulfonamid ist unter den Bedingungen der Festphasensynthese stabil.^[66] Beispielsweise führt der Zusatz von Basen nicht zur Hydrolyse und auch saure Bedingungen werden toleriert.^[65] Die Stabilität der *N*-Acylsulfonamide beruht laut KENNER *et al.* auf der Deprotonierung der Sulfonamid-NH-Funktion^[65], welche bewirkt, dass das Carbonylkohlenstoffatom weniger empfänglich für den Angriff von Nucleophilen wird^[66].

Am Ende der Synthesesequenz erfolgt die Aktivierung des Linkers durch N-Alkylierung des *N*-Acylsulfonamids mit Diazomethan^[65] oder Iodacetonitril^[67,68]. Das Produkt kann dann im Nucleophilen Folgenden durch den Angriff von Carbonyl-C-Atom des am N-Acyl-N-Alkylsulfonamids vom Linker abgespalten werden.^[66] Die Aktivierung mit Haloacetonitrilen erlaubt dabei auch den Einsatz von weniger starken, beziehungsweise Nucleophilen wie tert-Butylamin^[67], da sterisch gehinderten Anilin oder der elektronenziehende Effekt der Cyanomethyleinheit eine höhere Reaktivität des N-Acyl-N-Alkylsulfonamids gegenüber Nucleophilen bewirkt^[66,67]. Durch den Einsatz verschiedener Nucleophile ist es so möglich während der Abspaltung von der festen Phase eine zusätzliche Funktionalisierung zu erreichen.^[67,68]



Abb. 11: Safety-catch Linker.^[66,67,69]

Obwohl KENNER et al. den von ihnen entwickelten Safety-catch Linker 6 ursprünglich in der Festphasenpeptidsynthese einsetzten^[65], fand dieser Linker keine breite Anwendung in der SPPS, was unter anderem auf die geringe Beladungseffizienz und die geringe Reaktivität Linkers^[66] des zurückzuführen ist. Im Gegensatz dazu sind zahlreiche Anwendungsmöglichkeiten der modifizierten Safety-catch Linker 7^[69] und 8^[67,68] bekannt, wobei auch hier der Einsatz in der Peptidsynthese eine untergeordnete Rolle spielt^[66]. Eine Ausnahme stellt hierbei die Synthese von Cyclopeptiden dar, da der aliphatische Sulfonamidlinker 8 einen interessanten Zugang zu cyclischen Peptiden mit head-to-tail-Verknüpfung bietet.^[70] Durch den Safety-catch Linker ist es dabei möglich nach dem Aufbau der linearen Peptidsequenz am Harz mittels Fmoc-Strategie und der Aktivierung des Linkers die Cyclisierung simultan mit der Abspaltung vom Harz zu bewerkstelligen.^[70] Anders als bei der on-resin Cyclisierung von Peptiden üblich, ist es bei dieser Methode nicht erforderlich, dass die Verknüpfung zwischen der festen Phase und der Aminosäure über ihre Seitenkette erfolgt.^[70] Daher ist diese Strategie auch für solche Peptidsequenzen geeignet, die ausschließlich Aminosäuren enthalten, die nicht über die Seitenkette mit der festen Phase verknüpft werden können.^[70]

Nichtsdestoweniger ist aber das Hauptanwendungsgebiet der modifizierten Safety-catch Linker **7** und **8** die organische Festphasensynthese (SPOS).^[66] So nutzten BACKES und ELLMAN den Linker **7** um Cyclooxygenase-Inhibitoren wie z.B. Ibuprofen und Felbinac herzustellen.^[69] Die Synthese beruhte dabei auf der C-C-Bindungsknüpfung am festphasengebundenen Edukt mittels Enolatalkylierung und Suzuki-Kupplung.^[69] Bemerkenswerterweise wurde der Linker unter den Bedingungen der Enolatalkylierung nicht alkyliert und war somit während der Synthese stabil.^[69] Weiterhin waren LEW und CHAMBERLIN in der Lage Wittig-Reaktionen mit einem Substrat durchzuführen, das mit Hilfe des Safety-catch Linkers **8** immobilisiert worden war.^[71]. Auch in der Festphasensynthese von Oligosacchariden wurden Safety-catch Linker eingesetzt.^[72]

Kenntnisstand

α-Heteroatomsubstituierte Sulfonamide

Wie im vorherigen Kapitel gezeigt wurde, gibt es zahlreiche Anwendungen für das Sulfonamidmotiv. Eine Möglichkeit um die strukturelle Vielfalt dieser Substanzklasse noch zu vergrößern, ist die Funktionalisierung der Sulfonamide in α -Position. Beispiele aus den vorangegangenen Abschnitten, in denen die Sulfonamide über ein α -ständiges Heteroatom verfügen, sind die Carboanhydrase-Inhibitoren Acetazolamid und Dorzolamid^[10] sowie der HIV-Protease-Inhibitor Tipranavir^[34].

α-Halogensulfonamide

Bedeutung besitzen in diesem Zusammenhang unter anderem Sulfonamide, die ein α -ständiges Halogenatom besitzen.

Die Herstellung der α -Chlorsulfonamide und α -Bromsulfonamide gelingt dabei leicht durch die Umsetzung von Aminen mit Chlormethansulfonylchlorid^[73,74] beziehungsweise Brommethansulfonylbromid^[75] oder Brommethansulfonylchlorid^[76] in Gegenwart einer nicht nucleophilen Base, wobei in einigen Fällen der Reaktionsmischung noch DMAP zugesetzt wird^[75]. Auch die Synthese von α -Iodsulfonamiden wurde in der Literatur beschrieben.^[77] α -Fluorsulfonamide auf der anderen Seite lassen sich durch die elektrophile Fluorierung von α -Carbanionen geschützter Sulfonamide herstellen.^[78] HILL *et al.* setzten als Reagenz zur elektrophilen Fluorierung *N*-Fluorbenzolsulfonimid (NFSi) ein und stellten bei der Reaktion zusätzlich fest, dass die Bildung von mono- bzw. difluorierten Produkten von der verwendeten Base abhängt.^[78]

Eine bemerkenswerte Eigenschaft der α -Halogensulfonamide ist, dass sie verhältnismäßig inert gegenüber intermolekularen S_N2-Reaktionen sind.^[79–81] BARTON und PAQUETTE^[81] erklären dieses Verhalten auf Basis der Ergebnisse von BORDWELL *et al.*^[82] dadurch, dass der Rückseitenangriff des Nucleophils durch die hohe Elektronendichte der Sauerstoffatome der Sulfonylgruppe verlangsamt wird. Im Gegensatz dazu kann das Halogenid relativ leicht abgespalten werden, wenn die nucleophile Substitution intramolekular erfolgt.^[81] Daher konnte die Umsetzung von α -Bromsulfonamiden **9** mit zwei Äquivalenten K₂CO₃ und α -halogensubstituierten Ketonen, Estern oder Nitrilen erfolgreich zur Synthese der β-Sultame **12** genutzt werden.^[81] Bei der Reaktion bildet sich dabei zunächst das *N*-alkylierte α -Bromsulfonamid **10**.^[81] Durch Deprotonierung der CH₂-Gruppe in Nachbarschaft zum Stickstoffatom erfolgt anschließend die Cyclisierung zum β -Sultam **12**, wobei Bromid abgespalten wird (Abb. 12, A).^[81] Aus diesen β -Sultamen konnten die Autoren bei geeigneter Wahl der Substituenten anschließend bicyclische Systeme (**13**) z.B. unter Verwendung der Ringschlussmetathese aufbauen.^[81]

Eine vergleichbare Ringschlussreaktion beobachteten zuvor schon LAWSON und TINKLER bei der Umsetzung von N^1 -(α -Halogenalkylsulfonyl)-amidinen in alkalischer Lösung.^[80] Die durch den intramolekularen nucleophilen Angriff der terminalen Aminfunktion entstehenden Produkte bezeichnen die Autoren dabei als cyclische Analoga der α -Aminosulfonimide.^[80]

Eine andere Art der nucleophilen Cyclisierung eröffnet sich für aromatische α -Chlorsulfonamide. Wenn das aromatische System ausreichend elektrophil ist, können diese Substanzen in alkalischer Lösung nach dem Mechanismus der stellvertretenden nucleophilen Substitution (vicarious nucleophilic substitution, VNS)^[83–85] cyclisieren (Abb. 12, B).

Weiterhin eignen sich einfach ungesättigte cyclische α -Chlorsulfonamide und α -Bromsulfonamide (**20**) als Ausgangsmaterialien für die Synthese von bicyclischen Sulfonamiden (**22**), bei denen sich das Sulfonamidstickstoffatom in Brückenkopfposition befindet.^[86] Diese Reaktion beruht auf der intramolekularen radikalischen Cyclisierung der, durch Zusatz von Bu₃SnH und AIBN gebildeten, α -Sulfonamidylradikale **21**.^[86] Als Konkurrenzreaktion ist dabei allerdings die Reduktion zum dehalogenierten Sulfonamid **23**^[86] möglich (Abb. 12, C).



Abb. 12: Ringschlussreaktionen von α-Halogensulfonamiden; A) nach BARTON und PAQUETTE^[81]; B) nach WOJCIECHOWSKI und KOSIŃSKI^[83–85]; C) nach PAQUETTE *et al.*^[86].

Trotz der genannten Schwierigkeiten bei intermolekularen nucleophilen Substitutionsreaktionen an α -Halogensulfonamiden waren ZHANG *et al.* in der Lage das α -Chlorosulfonamid **24** erfolgreich für die *N*-Alkylierung von 1-Methylimidazol einzusetzen.^[74] Nach dem Austausch des durch die Substitution entstandenen Chlorids durch das Bis-(trifluormethylsulfonyl)-imidanion erhielten die Autoren eine funktionalisierte, chirale ionische Flüssigkeit (functionalized chiral ionic liquid, FCIL; **26**), die sie als Katalysator für die asymmetrische Michael-Addition von Nitrostyrolen mit Aldehyden bzw. Ketonen testeten (Abb. 13).^[74] Verbindung **26** erwies sich hierbei als vielversprechender Katalysator, wenn α, α -disubstituierte Aldehyde als Michael-Donatoren dienten.^[74]



Abb. 13: Synthese funktionalisierter, chiraler ionischer Flüssigkeiten mit Sulfonamideinheit.^[74]

Sulfonamide mit Stickstoffsubstituenten in α -Position

$\underline{\alpha}\text{-Nitrosulfonamide und } \underline{\alpha}\text{-}Oximinosulfonamide}$

Die Bestrebungen von LOEV *et al.* einen Zugang zu α -Aminosulfonamiden zu entwickeln, führten zur Synthese von α -Nitrosulfonamiden^[87] und α -Oximinosulfonamiden^[88].

Für die Herstellung der α-Nitrosulfonamide wurde zunächst α-Chlornitroethan mit Na₂SO₃ in einer Mischung aus Methanol und Wasser erhitzt, um das entsprechende α-Nitrosulfonat zu erhalten.^[87] Die anschließende Umsetzung zum korrespondierenden Sulfonylchlorid erwies sich den Autoren zufolge als schwierig, da gängige Chlorierungsmittel wie Thionylchlorid, Oxalylchlorid oder Phosphorylchlorid das gewünschte Produkt nur in sehr schlechten Ausbeuten lieferten.^[87] Das α -Nitrosulfonylchlorid konnte aber in moderater Ausbeute durch mit PCl₅ erhalten werden.^[87] Sulfonats Die Umsetzung Erhitzen des des α -Nitrosulfonylchlorids zum α -Nitrosulfonamid war aber ebenfalls problematisch, da Reaktionspartner wie Ammoniak, Dimethylamin oder Piperidin nicht nucleophil am Schwefelatom angriffen, sondern vermutlich durch Deprotonierung in α -Position zur Bildung eines Sulfens führten, welches seinerseits weitere Folgereaktionen einging.^[87] Durch die Reaktion des a-Nitrosulfonylchlorids mit Aminen unter schwach basischen Bedingungen konnten aber schließlich die gewünschten α -Nitrosulfonamide erhalten werden.^[87] Einen alternativen Zugang zu den α -Nitrosulfonamiden wie z.B. **28** stellte die Deprotonierung von Sulfonamiden in α -Position mit Kaliumhydrid und die anschließende Reaktion mit Nitratestern dar (siehe Abb. 14).^[87]



Abb. 14: Synthese von α -Nitrosulfonamiden und α -Oximinosulfonamiden nach LOEV *et al.*^[87,88].

Die Reduktion der so gewonnenen α -Nitrosulfonamide führte aber zu komplexen Substanzgemischen, statt wie erwartet zu α -Aminosulfonamiden.^[88] Bei der elektrolytischen Reduktion der α -Nitrosulfonamide konnten LOEV und DOWALO aber geringe Mengen eines α -Oximinosulfonamids isolieren.^[88] Wie sich zeigte, konnte diese Substanzklasse, in Analogie zur Synthese der α -Nitrosulfonamide, ebenfalls durch die Deprotonierung von Sulfonamiden in α -Position und die anschließende Reaktion mit Nitritestern hergestellt werden (siehe Abb. 14).^[88] Bezüglich der Stabilität der α -Oximinosulfonamide wurde festgestellt, dass diese empfindlich gegenüber Säuren, aber stabil gegenüber verdünnten wässrigen Basen waren.^[88]

α -Aminosulfonamide

Wie bereits erwähnt, erwies sich die Herstellung von α -Aminosulfonamiden beispielsweise durch die Reduktion von α -Nitrosulfonamiden^[88], die Aminierung von in α -Position deprotonierten Sulfonamiden^[89] oder die Anwendung von Kupplungsstrategien aus der Peptidchemie^[90] bislang als erfolglos. Zu den wenigen bisher bekannten Syntheseprotokollen für die Herstellung von Substanzen, die das α -Aminosulfonamidmotiv beinhalten, gehören die Arbeiten von GILMORE und LIN^[89] sowie von PAIK und WHITE^[91].



Abb. 15: Synthese von α -Aminosulfonopeptiden nach PAIK und WHITE.^[91]

In beiden Fällen wurde die Curtius-Umlagerung ausgenutzt um Carbamate der α -Aminosulfonamide zu erzeugen^[89,91], wobei es PAIK und WHITE auf diese Weise gelang ein geschütztes Sulfonamidanalagon des Alanylalanins herzustellen^[91] (siehe Abb. 15). Daneben war es DUJOLS und MULLIEZ möglich durch die elektrophile Aminierung *N*-geschützter α -Aminosulfinatsalze die entsprechenden primären Sulfonamide zu synthetisieren (siehe Abb. 16).^[92,93]



Abb. 16: Elektrophile Aminierung mit HOSA.^[92]

Weiterhin postulierten YANG *et al.* die Synthese eines α-Aminosulfonamids durch die Aktivierung *N*-Cbz-geschützter Aminoethan-1-sulfonsäure mit Thionylchlorid und die anschließende Kupplung mit *D*-Alaninmethylester.^[94] In Bezug auf diese Veröffentlichung ist aber anzumerken, dass die Autoren bei der Beschreibung der experimentellen Vorgehensweise verhältnismäßig vage bleiben. Zudem stellte DUNCKER in seiner Arbeit fest, dass Aminoethan-1-sulfonsäure vor allem in wässriger Lösung (wie sie bei der Einführung der Cbz-Schutzgruppe zum Einsatz kommt) zum Zerfall neigt^[95], wobei das Bisulfit-Addukt des Acetaldehyds entsteht.

Als Hauptproblem bei der Herstellung von α -Aminosulfonamiden wird in der Literatur die Instabilität dieser Verbindungsklasse selbst^[37,89,91,96] beziehungsweise die Instabilität der für die Synthese benötigten aktivierten Sulfonylkomponente^[91,92,97,98] diskutiert. In beiden Fällen wird argumentiert, dass das freie Elektronenpaar der Aminogruppe die Zersetzung begünstigt.^[89,91,92] Den experimentellen Befunden von PAIK und WHITE zufolge waren die von ihnen erhaltenen Carbamate der α -Aminosulfonamide in unpolaren organischen Lösemitteln stabil, aber in protischen Lösemitteln kam es zur Zersetzung.^[91]

Diese Zersetzung ist nicht mehr möglich, wenn sich die Aminogruppe statt in α -Postition in β -Position befindet^[37], weshalb die entsprechenden β -Aminosulfonamide bzw. β -Aminosulfonopeptide (siehe Abb. 17) stabil und gut untersucht sind^[37,90,99–103]. Auch vinyloge Sulfonopeptide^[104,105], bei denen sich die Aminofunktion in γ -Position befindet sowie die *N*-Aminosulfamidopeptide^[106] sind im Vergleich zu α -Aminosulfonamiden stabil (siehe Abb. 17).



Abb. 17: Gegenüberstellung der Strukturen von α-Aminosulfonopeptiden^[37], β-Aminosulfonopeptiden^[99,100], vinylogen Sulfonopeptiden^[104] und *N*-Aminosulfamidopeptiden^[106].

Die geringe Stabilität des α-Aminosulfonamidmotivs konnte von GROUTAS *et al.* allerdings ausgenutzt werden, um Serinproteasen, wie beispielsweise die humane neutrophile Elastase (HNE), die bei der Pathogenese der chronischen Lungenerkrankung COPD eine Rolle spielt, zu inaktivieren.^[107] Der von den Autoren für die Inaktivierung von Serinproteasen vorgeschlagene Mechanismus ist in Abb. 18 dargestellt.

Hierbei erfolgt nach der Bildung des Enzym-Inhibitor-Komplexes ein nucleophiler Angriff durch das Serin¹⁹⁵ des aktiven Zentrums am Carbonylkohlenstoffatom des Inhibitors.^[108,109] Es wird angenommen, dass das so gebildete tetraedrische Addukt **36** anschließend zur Zersetzung des α -Aminosulfonamidderivats unter Bildung eines *N*-Sulfonylimins **37** führt.^[108,109] Dieses wiederum könnte beispielsweise mit Wasser Folgereaktionen eingehen.^[108,109] Das Enzym selbst verliert durch die Acylierung des katalytisch wirksamen Serins seine Aktivität.



Abb. 18: Postulierter Mechanismus für die Inaktivierung von Serinproteasen durch Sulfonamide auf Basis von 1,2,5-Thiadiazolidin-3-on-1,1-dioxiden nach GROUTAS *et al.*^[107–109].

α -Aminosulfonsäuren

Im Gegensatz zu den α -Aminosulfonamiden sind viele α -Aminosulfonsäuren, die formal Vorläufer der α -Aminosulfonamide darstellen, relativ stabil. Sie konnten daher z.B. als Organokatalysatoren in Aldolreaktionen^[95,110] oder zur C-terminalen Modifizierung von Peptiden^[111] eingesetzt werden.

Da α -Aminosulfonsäuren, wie die entsprechenden α -Aminocarbonsäuren, als Zwitterionen vorliegen, sind sie bei Raumtemperatur kristalline Feststoffe.^[95,110] Ihre Herstellung erfolgt in vielen Fällen durch die Reaktion von Aldehyden mit wässriger Hydrogensulfitlösung und anschließender Zugabe des entsprechenden Amins, wobei das Produkt durch den Zusatz einer Säure gefällt werden kann.^[90,95,112–114] Alternativ sind die α -Aminosulfonsäuren auch durch das Einleiten von gasförmigem SO₂ in eine alkoholische Lösung des entsprechenden Imins zugänglich.^[95,114,115]

Ältere Arbeiten über α -Aminosulfonsäuren berichten, dass diese Substanzklasse in wässrigen Lösungen, vor allem in Anwesenheit von Säuren oder Basen, instabil sind, wobei als Intermediat der Zersetzung ein Imin bzw. Iminiumion angenommen wird.^[90,98,110] Systematische Untersuchungen DUNCKERS in Bezug auf die Stabilität der α -Aminosulfonsäuren zeigten, dass bei den primären α -Aminosulfonsäuren **39** und **41** auch nach mehreren Tagen kein Zerfall festgestellt werden konnte.^[95,114]



Abb. 19: Beispiele bekannter primärer (39 – 41), sekundärer (42 und 43) und *N*-acylierter (44) α -Aminosulfonsäuren.^[95,114]

Auch die Prolin-analoge α -Aminosulfonsäure **42** erwies sich in wässriger Lösung als verhältnismäßig stabil und zeigte erst nach 10 Tagen Anzeichen für eine Zersetzung.^[95] Demgegenüber zerfällt die Alanin-analoge α -Aminosulfonsäure **40** in wässriger Lösung innerhalb weniger Stunden vollständig.^[95,110,114] Für die entsprechende *N*-alkylierte α -Aminosulfonsäure **43** wurde eine vergleichbare Zerfallsgeschwindigkeit wie für **40** festgestellt.^[95,114] Die Verfolgung des Zerfalls von **40** unter verschiedenen Bedingungen mittels NMR-Spektroskopie ergab, dass die Zersetzung von **40** unter gleichzeitiger Bildung

des Acetaldehyd-Bisulfit-Addukts in dem aprotischen Lösemittel DMSO wesentlich langsamer abläuft als in Wasser.^[95,114] Darüber hinaus beeinflussen auch die Temperatur und der pH-Wert der Lösung den Zerfall von **40** in wässriger Lösung.^[95,114] So führt eine Erhöhung der Temperatur zu einer Beschleunigung des Zerfallsprozesses, wohingegen die Anwesenheit einer Säure einen stabilisierenden Einfluss hat.^[95,114] Des Weiteren konnte DUNCKER den in der Literatur bekannten stabilisierenden Einfluss, den *N*-Acylsubstituenten aufgrund ihres elektronenziehenden Effekts ausüben^[90], bestätigen^[95,114].
Zielsetzung

Wie die in den vorangegangenen Abschnitten getroffenen Ausführungen zu den α -heteroatomsubstituierten Sulfonamiden und α -Aminosulfonsäuren zeigen, ist die Beurteilung der Stabilität von Verbindungen, die zwei Heterosubstituenten am selben Kohlenstoffatom tragen, kein triviales Problem. Eine grobe Abschätzung der Stabilität kann beispielsweise mit Hilfe der Erlenmeyer-Regel getroffen werden. Die Erlenmeyer-Regel besagt, dass Substanzen, die mehr als eine Hydroxygruppe am selben Kohlenstoffatom tragen, wie z.B. geminale Diole, instabil sind und unter Wasserabspaltung zu den entsprechenden Carbonylverbindungen reagieren.^[116,117] In Verallgemeinerung der Erlenmeyer-Regel gelten Verbindungen als instabil, die am selben Kohlenstoffatom zwei Substituenten besitzen, aus denen Alkohole, Amine, Halogenwasserstoffe oder vergleichbare Austrittsgruppen eliminiert werden können.^[118] Aus diesem Grund gelten Aminale^[122,123], α -Halogenalkohole^[116] sowie acyclische Thiohalbacetale^[124] als instabil.



Abb. 20: Verbindungen, die zwei Heterosubstituenten am selben Kohlenstoffatom tragen.

Es gibt allerdings auch Ausnahmen von dieser Regel. So liegt Formaldehyd in wässriger Lösung fast vollständig als Hydrat vor.^[125] Zudem führt die Anwesenheit elektronenziehender Gruppen zu einer Stabilisierung, was die Stabilität des Chloralhydrats oder des Ninhydrins erklärt.^[117,118,125] Bei den α -Aminosulfonsäuren, die auch über eine abspaltbare Gruppe verfügen, lässt sich die Stabilität nicht ohne weiteres vorraussagen, wie der Vergleich von Aminomethansulfonsäure **39** und 1-Aminoethansulfonsäure **40** im vorangegangenen Kapitel bereits zeigte.^[95,114]

Vor diesem Hintergrund ist es das Ziel der vorliegenden Arbeit zum einen die von 2*H*-Azirinen bzw. Chloral abgeleiteten α -Aminosulfonsäuren **45** und **46** (siehe Abb. 21) herzustellen. Für Verbindung **45** wäre wie bei der von DUNCKER hergestellten Prolin-analogen α -Aminosulfonsäure **42**^[95,114] ein stabilisierender Einfluss der cyclischen Struktur denkbar. Für Verbindung **46** auf der anderen Seite würde man erwarten, dass die elektronenziehende CCl₃-Gruppe, ähnlich wie beim Chloralhydrat bzw. vergleichbar mit den Ergebnissen von MULLIEZ in Bezug auf Sulfonamide mit α -ständiger CF₃-Gruppe^[93], ihre Stabilität erhöht.



Abb. 21: Zielstrukturen.

Daneben sollen andererseits auch verschiedene α -heteroatomsubstituierte Sulfonamide des Typs **47** (siehe Abb. 21) synthetisiert werden. Die genannten Verbindungen (**45**, **46** und **47**) sollen in Bezug auf ihre Stabilität beurteilt sowie ihre Eignung als potentielle Ausgangsverbindungen für die Synthese von α -Aminosulfonamiden bzw. ihrer Derivate untersucht werden.

Resultate und Diskussion

Versuche zur Synthese von α -Aminosulfonsäuren aus 2*H*-Azirinen

Da aktivierte α -Aminosulfonsäuren (**48**) die Tendenz haben zu zerfallen, wie es unter anderem die Arbeit von DUNCKER^[95] nahelegt, schien es sinnvoll α -Aminosulfonsäuren zu erzeugen, bei denen der Zerfall ungünstig wird. Dies sollte bei α -Aminosulfonsäuren des Typs **49**, die keine α -ständigen H-Atome besitzen, der Fall sein.



Abb. 22: Gegenüberstellung von aktivierten α -Aminosulfonsäuren mit (**48**) und ohne α -ständigem H-Atom (**49**) sowie α -Aminosulfonsäure mit Aziridinstrukturmotiv (**50**).

Die von Aziridinen abgeleiteten α -Aminosulfonsäuren **50** und **45** stellen in diesem Zusammenhang interessante Verbindungen dar. Da α -Aminosulfonsäuren in guten Ausbeuten durch die Umsetzung von Iminen mit SO₂ in einem Lösemittelgemisch aus EtOH und H₂O hergestellt werden können^[95], sollten die 2*H*-Azirine **51** und **52** geeignete Vorläufer für die α -Aminosulfonsäuren **50** und **45** sein.



Abb. 23: Retrosynthese der α -Aminosulfonsäuren 50 und 45.

Das 3-substituierte 2*H*-Azirin **52** wurde jedoch gegenüber dem 3-unsubstituierten Analogon **51** bevorzugt, da die 3-unsubstituierten 2*H*-Azirine im Vergleich zu den 3-substituierten 2*H*-Azirinen weniger intensiv untersucht^[126,127] und aufwändiger herzustellen sind^[128–130]. Ein entscheidendes Argument für die Wahl der 3-substituierten 2*H*-Azirine war darüber hinaus ihre Stabilität. So polymerisiert das unsubstituierte 2*H*-Azirin oberhalb von +10 °C.^[130,131] Zudem zeigen Berechnungen von GÓMEZ-ZAVAGLIA *et al.*, dass die Anwesenheit einer Methylgruppe an C-3 eine Reduzierung der Ringspannung und somit eine Stabilisierung bewirkt.^[132]

Das als Vorläufer ausgewählte 2*H*-Azirin **52** sollte weiterhin über einen Phenylsubstituenten an C-2 verfügen, weil anzunehmen ist, dass 2*H*-Azirine mit einem geringen Molekulargewicht flüchtig sein könnten. Somit ergab sich für die zu synthetisierende α -Aminosulfonsäure die Zielstruktur **53**, welche über die Vorläuferverbindung **54** zugänglich sein sollte.



Abb. 24: Zielstruktur 53 und ihre Vorläuferverbindung 54.

Für die Synthese des benötigten 2*H*-Azirins **54** wurde die Neber-Umlagerung^[133] von ungesättigten Verbindungen **55**, die über eine Abgangsgruppe am Stickstoffatom verfügen, gewählt (siehe Abb. 25). Die Umlagerung erfordert dabei den Zusatz einer Base und verläuft entweder in konzertierter Weise oder über ein Vinylnitren.^[127]



Abb. 25: Neber-Umlagerung.^[127]

Zur Synthese der Verbindungen vom Typ **55** war es zunächst erforderlich das entsprechende Keton **59** herzustellen. Dafür wurde Phenylaceton auf zwei verschiedene Weisen in α -Position methyliert.



Abb. 26: Methylierung von Phenylaceton.

Für Methode A) wurden dabei 1.5 eq NaH als Base verwendet. Bei dieser Route wurde auf die von MCINTOSH beschriebene Synthesevorschrift^[134] zurückgegriffen, wobei die Aufarbeitung leicht modifiziert wurde. Auf diese Weise wurde das methylierte Keton **59** nach säulenchromatograpischer Reinigung in einer Ausbeute von 80% erhalten. Dies ist vergleichbar mit der Literaturausbeute von 83%.^[134] Da der Gebrauch von NaH für Reaktionen in größerem Maßstab wenig vorteilhaft erschien, wurde als Methode B) die Phasentransfer-Alkylierung^[135,136] unter Verwendung von NaOH als Base und TBAI als Lösungsvermittler getestet. Allerdings betrug die Ausbeute des Ketons **59** nach säulenchromatographischer Reinigung, trotz längerer Reaktionsdauer als bei Methode A), lediglich 41%. Für eine bessere Ausbeute bei Verwendung von Methode B) wäre wahrscheinlich eine noch längere Reaktionsdauer von Nöten, da die Analyse des Rohprodukts mittels GC-MS noch deutliche Anteile des Edukts zeigte. Weiterhin

problematisch bei Methode B) ist der Einsatz stöchiometrischer Mengen TBAI (1 eq), was bei größeren Reaktionsansätzen ebenfalls einen Nachteil darstellt.

Ausgehend von Keton **59** wurde angestrebt, das 2*H*-Azirin **54** über das entsprechende sulfonierte Oxim zu erzeugen. Dazu wurde im nächsten Schritt das Keton **59** nach einer bekannten Vorgehensweise^[137,138] zum Oxim **60** umgesetzt.



Abb. 27: Synthese des benötigten Oxims 60.

Nach der wässrigen Aufarbeitung wurde **60** in hoher Reinheit und mit einer Ausbeute von 96% als farbloser, kristalliner Feststoff erhalten. Laut GC-MS-Analyse lag das Oxim als *E*/*Z*-Gemisch vor, wobei sich anhand der Integrale ein Verhältnis von Hauptisomer zu Nebenisomer von 9:1 ergab. Im NMR-Spektrum war fast ausschließlich das Hauptisomer zu erkennen. Jedoch konnte auch anhand des ROESY-Spektrums nicht geklärt werden, ob es sich bei dem Hauptisomer um das *E*- oder das *Z*-Oxim handelt. Ein Vergleich der NMR-spektroskopischen Daten mit der Literatur^[139] legte allerdings den Schluss nahe, dass das *Z*-Isomer das bevorzugte Isomer darstellte.

Das Oxim **60** wurde anschließend in einer Eintopfsynthese^[137,138] zunächst mit Et_3N und MsCl versetzt, um das Oxim zu mesylieren. Daraufhin wurde DBU zugefügt, um die Neber-Umlagerung zu initiieren.



Abb. 28: Versuchte Umsetzung des Oxims 60 zum 2*H*-Azirin 54 unter Verwendung von MsCl / Et₃N und DBU.

Die Reaktion führte allerdings nicht zum 2*H*-Azirin **54**. Unter den zahlreichen Nebenprodukten konnten nach der säulenchromatographischen Reinigung das Amid **61** sowie Verbindung **62** (siehe Abb. 29) identifiziert werden. Während auf die Anwesenheit des als Zwischenprotdukt entstehenden mesylierten Oxims **62** aber lediglich aufgrund des HR-ESI-Massenspektrums geschlossen wurde, konnte das Amid **61** anhand der NMR-, HR-ESI-MS- und IR-Spektren charakterisiert werden. Die Bildung von **61** ist hierbei auf die als Konkurrenzreaktion ablaufende Beckmann-Umlagerung zurückzuführen, wie bereits von

TABER *et al.* beobachtet wurde.^[137] Die Ausbeute des isolierten Beckmann-Produkts lag bei 10%, was vermutlich der Bildung weiterer Nebenprodukte geschuldet war.



Abb. 29: Nebenprodukte bei der Umsetzung des Oxims 60 mit MsCl / Et_3N und DBU.

Wurde hingegen das Oxim nach der Vorschrift von CARDOSO *et al.*^[140] mit 1.2 eq *p*-TsCl und 1.25 eq Et₃N versetzt, um das Oxim mit einer Abgangsgruppe zu versehen und gleichzeitig die Neber-Umlagerung zu bewerkstelligen, entstand ebenfalls kein 2*H*-Azirin (siehe Abb. 30).



Abb. 30: Versuchte Umsetzung des Oxims 60 zum 2*H*-Azirin 54 unter Verwendung von *p*-TsCl und Et₃N.

Die GC-MS-Analyse nach wässriger Aufarbeitung zeigte einen Peak für m/z = 104 sowie einen Peak für m/z = 190 und einen Peak für m/z = 163. Der Peak mit der Masse m/z = 190 spricht für nicht umgesetztes *p*-TsCl, was durch einen Vergleich der Fragmentierung mit dem in der SciFinder-Datenbank^[141] hinterlegten Spektrum (CAS-Nr. 98-59-9) verifiziert wurde. Demgegenüber kann der Peak mit der Masse m/z = 163 einerseits auf nicht umgesetztes Oxim **60** oder andererseits auf bereits gebildetes Amid **61** hinweisen. Ein Vergleich der Retentionszeiten machte allerdings deutlich, dass es sich in der Tat um das Amid **61** handelte. Auch in diesem Fall wurde die Anwesenheit des Amids **61** zusätzlich durch einen Vergleich der Fragmentierung mit dem in der SciFinder-Datenbank^[141] hinterlegten Spektrum (CAS-Nr. 36065-27-7) bestätigt.

Darüber hinaus konnte bei dieser Reaktion das tosylierte Oxim isoliert werden, jedoch nicht in reiner Form.

Da eine direkte Umsetzung des Ketons zum 2*H*-Azirin unter den verwendeten Bedingungen nicht möglich war, wurde im Folgenden versucht das mesylierte Oxim zu isolieren (siehe Abb. 31).



Abb. 31: Versuchte Mesylierung des Oxims 60.

Die Reaktionskontrolle mittels GC-MS zeigte hierbei nach 2 h kein Edukt mehr. Allerdings wurden statt dem für das Produkt erwarteten Masse-zu-Ladung-Verhältnis von m/z = 241 zwei verschiedene Substanzen detektiert, die ein Masse-zu-Ladungs-Verhältnis von 104 und 208 aufwiesen. Es ist dabei anzumerken, dass auch bei den beiden vorangegangenen Reaktionen im GC-Massenspektrum ein deutlicher Peak bei m/z = 104 zu erkennen war. Es wurde vermutet, dass der Peak bei m/z = 104 auf Styrol zurückzuführen ist, welches möglicherweise aus **62** durch eine der Beckmann-Fragmentierung^[142–144] ähnlichen Reaktion entstanden sein könnte (siehe Abb. 32). Diese Vermutung wurde durch einen Vergleich des gemessenen GC-Massenspektrums mit dem in der SDBS-Datenbank^[145] hinterlegten Spektrum (CAS-Nr. 100-42-5) bestätigt. Der Peak bei m/z = 208 könnte wiederum aus der Dimerisierung des Styrols resultieren. Als mögliche Dimere sind dabei in der Literatur unter anderem die Strukturen **66** und **67** zu finden.^[146,147] Es kann jedoch nicht mit Sicherheit gesagt werden, ob die vermutete Fragmentierung in der Reaktionsmischung selbst oder unter den bei der Messung des GC-Massenspektrums herrschenden Bedingungen gebildet wird.



Abb. 32: Fragmentierung von Verbindung 62.^[144,146,147]

Wurde das Rohprodukt der Reaktion über Nacht bei Raumtemperatur gelagert, so verfärbte sich das zuvor gelbe Öl dunkelbraun bis schwarz. Eine erneute GC-MS-Analyse zeigte neben den Peaks für m/z = 104 und m/z = 208 einen zusätzlichen Peak bei m/z = 163. Dieser zusätzliche Peak lässt auf die Bildung des Amids **61** schließen, da die Substanz eine vergleichbare Retentionszeit und ein identisches Fragmentierungsmuster wie das reine **61** aufweist. Es fand somit auch hier eine Beckmann-Umlagerung statt.

Da der Literatur^[126,148] zufolge für die Synthese der trisubstituierten 2*H*-Azirine die N,N,N-Trimethylhydrazoniumiodide besser geeignete Substrate für die Neber-Umlagerung darstellen als die sulfonierten Oxim-Derivate, wurde im Folgenden versucht das benötigte 2*H*-Azirin **54** ausgehend von dem entsprechenden N,N,N-Trimethylhydrazoniumiodid **69** herzustellen.

Der Methode von PADWA *et al.*^[149] folgend, wurde das Keton **59** zunächst durch die Reaktion mit 3 eq 1,1-Dimethylhydrazin, 1 eq NaOAc und einigen Tropfen HOAc in refluxierendem EtOH zum Hydrazon **68** umgesetzt. Das Hydrazon lag laut GC-MS-Analyse als *E/Z*-Gemisch vor, wobei sich für das Rohprodukt aus den Integralen des Gaschromatogramms das Verhältnis von Haupt- zu Nebenisomer von 13:1 ergab. Nach säulenchromatographischer Reinigung wurde das Hydrazon in 73%iger Ausbeute als gelbes Öl isoliert. Jedoch enthielten die Produktfraktionen laut GC-MS noch geringe Mengen des Ketons **59**. Wie im Falle des Oxims **60** konnte auch hier anhand des ROESY-Spektrums nicht geklärt werden, ob es sich bei dem Hauptisomer des Produkts um das *E*-oder das *Z*-Hydrazon handelt.

Die anschließende Methylierung des Hydrazons wurde ohne Lösemittel und durch Zusatz von 6 eq Mel in 92%iger Ausbeute erreicht. Für die Cyclisierung zum 2*H*-Azirin wurde das Hydrazoniumsalz **69** in trockenem DMSO aufgenommen, unter Eiskühlung mit 1.1 eq NaH^[138] versetzt und anschließend 4 h bei Raumtemperatur gerührt. Durch säulenchromatographische Reinigung konnte das 2*H*-Azirin **54** mit einer Ausbeute von 63% als gelbes Öl isoliert werden. Die Ausbeute des 2*H*-Azirins ist somit vergleichbar mit den von PADWA *et al.*^[149] und JANA *et al.*^[138] mit dieser Methode erzielten Ergebnissen.



Abb. 33: Synthese des 2*H*-Azirins **54** über das *N*,*N*-Dimethylhydrazon **68** und das *N*,*N*,*N*-Trimethylhydrazoniumiodid **69**.

Mit dem isolierten 2*H*-Azirin **54** sollte nun im weiteren Verlauf untersucht werden, ob sich hieraus nach dem Verfahren von DUNCKER^[95] die α -Aminosulfonsäure **53** erzeugen lässt. Es wurde daher in eine Lösung aus **54** in EtOH und H₂O im Verhältnis 3:1 (v/v) unter Eiskühlung für 30 min ein schwacher Strom aus SO₂ eingeleitet. Anstelle der α -Aminosulfonsäure **53** bildeten sich allerdings zahlreiche Nebenprodukte.



Abb. 34: Versuchte Umsetzung des 2H-Azirins 54 mit SO2.

MS/MS- und HR-ESI-MS Analysen des Rohprodukts, welche sowohl im positiven als auch im negativen Modus gemessen wurden, legten die Bildung der in den folgenden Tabellen (Tabelle 1 bei Messung im positiven Modus und Tabelle 2 bei Messung im negativen Modus) zusammengefassten Nebenprodukte nahe.



 Tabelle 1: Mögliche Nebenprodukte für die Reaktion des 2H-Azirins 54 mit SO2

 laut HRMS und MS/MS bei Messung im positiven Modus.

Das α -Aminoketon **70** entspricht dabei dem Hydrolyseprodukt des 2*H*-Azirins **54**, welches typischerweise bei der Neber-Umlagerung entsteht.^[148] Das Aziridin **71** deutet zusätzlich auf eine Reaktion des 2*H*-Azirins mit dem als Lösemittel eingesetzten EtOH hin. Dieses Aziridin **71** kann nun seinerseits von in der Reaktionsmischung vorliegendem Sulfit angegriffen werden. Dies führt mittels Ringöffnung zur Struktur **72**. Wie es zur Bildung der ungesättigten Spezies **73** und **74** kam, konnte allerdings nicht nachvollzogen werden. Formal wäre aber die Bildung von **73** aus **70** durch Eliminierung von NH₃ denkbar.



Tabelle 2: Mögliche Nebenprodukte für die Reaktion des 2H-Azirins 54 mit SO2

 laut HRMS und MS/MS bei Messung im negativen Modus.

Die Zuordnung der Signale, die bei Messung im negativen Modus auftraten, gestaltete sich demgegenüber schwieriger, da für die einzelnen Peaks zahlreiche isomere Strukturen denkbar sind (Vgl. Abb. 35). Ausgangspunkt dieser Strukturen scheint aber das α , β -ungesättigte Keton **73** zu sein. Durch die säurekatalysierte Addition von H₂O an die C=C-Doppelbindung von **73** kommt es zur Bildung der Verbindungen **75-a** bzw. **75-b**, die über Keto-Enol-Tautomerie miteinander im Gleichgewicht stehen (Route A). Diese Hydratisierungsprodukte erklären den wenig intensiven Peak bei m/z = 163.0782. Die sukzessive Reaktion der Hydroxyguppen von **75-a** bzw. **75-b** mit SO₂ würde dann zu den Sulfiten **76-d** bis **76-f** und **77-d** führen, wobei eine Isomerisierung der Sulfite zu den entsprechenden Sulfonsäuren nicht auszuschließen ist. Der intensive Peak bei

m/z = 227.0406 kann somit möglicherweise auf die Struktur **76** (bzw. ihre Isomere) zurückgeführt werden, wohingegen der Peak bei m/z = 291.0025 für die Anwesenheit von Strukturen des Typs **77** spricht.

(Alternativ wäre auch die säurekatalysierte Addition von H₂O an die Carbonylgruppe von **73** sowie die entsprechenden Folgeprodukte denkbar. Dies wurde in Abb. 35 aber aus Gründen der Übersichtlichkeit nicht dargestellt.)

Die Entstehung von Strukturen des Typs **76** könnte allerdings auch auf der Reaktion von **73** mit Sulfit unter sauren Bedingungen beruhen. Die Reaktion könnte dabei einerseits an der C=C-Doppelbindung (Route B) oder andererseits an der Carbonylgruppe, vergleichbar der Bildung von Bisulfit-Addukten^[95,125] (Route C), erfolgen. Auch bei diesen beiden Routen wurde angenommen, dass Folgereaktionen mit SO₂ zu Strukturen des Typs **77** führen.



Abb. 35: Mögliche Erklärung für die Entstehung der Nebenprodukte der Reaktion des 2*H*-Azirins **54** mit SO₂, welche laut HRMS und MS/MS bei Messung im negativen Modus detektiert wurden.

Da vermutet wurde, dass die sauren Reaktionsbedingungen infolge der Entstehung schwefliger Säure (pK_s von H₂SO₃ = 1.9 in H₂O^[150]) die Reaktion des 2*H*-Azirins **54** mit H₂O bzw. EtOH katalysierten, schien es notwendig die Reaktion des 2H-Azirins zur α-Aminosulfonsäure unter annähernd neutralen Bedingungen durchzuführen. Bei Verwendung wässriger NaHSO₃-Lösung sollte es möglich sein, das Ausmaß der Nebenreaktionen zu vermindern, da HSO_3^- (pK_s = 7.21 in H₂O^[150]) eine schwächere Säure als H₂SO₃ darstellt. Da weiterhin normale Imine bei Behandlung mit wässriger NaHSO₃-Lösung die entspechenden Bisulfit-Addukte ergeben^[151], sollte dies prinzipiell auch mit 2H-Azirinen möglich sein. Dabei ist zu beachten, dass der elektrophile Charakter von 2H-Azirinen aufgrund der Ringspannung größer ist als der gewöhnlicher Imine.^[127] Um zu überprüfen, ob eine Umsetzung von 2H-Azirinen mit wässriger NaHSO₃-Lösung tatsächlich zur Bildung der gewünschten α -Aminosulfonsäuren führt, wurde das 2*H*-Azirin **54** mit 0.5 eg Na₂S₂O₅ in einer Mischung aus H₂O und EtOH im Verhältnis 1:1 (v/v) innerhalb von 24 h langsam auf 100 °C erwärmt.



Abb. 36: Reaktion des 2*H*-Azirins 54 mit Na₂S₂O₅.

Nach der wässrigen Aufarbeitung konnte im Rückstand der organischen Phase kein Produkt nachgewiesen werden. Aus dem ¹³C-NMR-Spektrum der erhaltenen Rohsubstanz wurde geschlossen, dass eine Mischung verschiedener Ketone vorlag. Das im positiven Modus gemessene HR-ESI-Massenspektrum (Spektrum 1) legte dabei die Anwesenheit der in Abb. 37 dargestellten Nebenprodukte nahe.



Spektrum 1: HR-ESI-Massenspektrum der organischen Phase der Reaktion des 2*H*-Azirins **54** mit $Na_2S_2O_5$ (positiver Modus).

Die Verbindungen **70** und **73** wurden zuvor schon für die Reaktion des 2*H*-Azirins mit SO₂ in H₂O und EtOH nachgewiesen. Im Gegensatz zur vorherigen Reaktion konnte diesmal auch im positiven Modus ein deutlicher Peak detektiert werden, der einer Struktur mit der Summenformel C₁₀H₁₂O₂ entspricht. Wobei diese Summenformel für eine Hydratisierung von **73** und somit unter Umständen für Verbindung **75-a** spricht. Zusätzlich war ein Peak zu erkennen, der eine Struktur mit der Summenformel C₁₂H₁₆O₂ nahelegt. Dies könnte auf die Reaktion von **73** mit dem als Lösungsmittel eingesetzten EtOH hindeuten. Eine mögliche Struktur für dieses Reaktionsprodukt wäre **78**.



Abb. 37: Nebenprodukte der Reaktion des 2H-Azirins **54** mit Na₂S₂O₅, die laut ESI-MS in der organischen Phase vorliegen.

Die Analyse des aus der wässrigen Phase erhaltenen Rückstands mittels HR-ESI-MS zeigte auf der anderen Seite, sowohl bei Messung im positiven als auch im negativen Modus (siehe Spektren 2 und 3), je einen Peak, der für die Bildung der gewünschten α -Aminosulfonsäure **53-Na** spricht. Es war zugleich aber auch jeweils ein Signal zu sehen, das auf eine Substanz mit der Formel [C₁₀H₁₁O₄S]⁻ bzw. C₁₀H₁₁NaO₄S, wie beispielsweise **76** bzw. **76-Na**, schließen ließ.

	Produkt	Nebenprodukt (für isomere Strukturen vgl. Abb. 35)
	H N SO ₃ -Na ⁺	SO ₃ ⁻ Na ⁺ OH
positiver Modus	53-Na m/z (berechnet für	76-Na m/z (berechnet für
	[C ₁₀ H ₁₂ NNaO ₃ S + H] ⁺) = 250.0508 m/z (gefunden) = 250.0494	[C ₁₀ H ₁₁ NaO ₄ S + Na] ⁺) = 273.0168 m/z (gefunden) = 273.0156
	H N SO3 ⁻	SO3 ⁻ OH
negativer Modus	Anion von 53 m/z (berechnet für	76 m/z (berechnet für
	$[C_{10}H_{12}NO_3S]^-$ = 226.0543 m/z (gefunden) = 226.0557	$[C_{10}H_{11}O_4S]^-) = 227.0384$ m/z (gefunden) = 227.0400

Abb. 38: Ergebnisse der ESI-MS-Analyse der wässrigen Phase für die Reaktion des 2*H*-Azirins **54** mit Na₂S₂O₅.



Spektrum 2: HR-ESI-Massenspektrum der wässrigen Phase der Reaktion des 2*H*-Azirins **54** mit $Na_2S_2O_5$ (positiver Modus).



Spektrum 3: HR-ESI-Massenspektrum der wässrigen Phase der Reaktion des 2*H*-Azirins **54** mit $Na_2S_2O_5$ (negativer Modus).

Es scheint also prinzipiell möglich zu sein aus 2*H*-Azirinen und wässriger NaHSO₃-Lösung α -Aminosulfonsäuren zu erzeugen. Unter den gewählten Bedingungen kommt es aber zur Bildung von Nebenprodukten, die ihren Ursprung anscheinend in einer säurekatalysierten Hydrolyse haben. Somit ist eine weitere Optimierung der Reaktionsbedingungen, vor allem in Hinblick auf Temperatur, Lösemittel und pH-Wert der Lösung, nötig.

Eine Umkristallisation des Rohprodukts, welches aufgrund des Herstellungsverfahrens wahrscheinlich als Natriumsalz vorlag, war wegen der geringen Substanzmenge nicht durchführbar. Die Zugabe einer Säure und die anschließende Extraktion der α -Aminosulfonsäure in ein organisches Lösungsmittel war ebenfalls nicht praktikabel, da der Zusatz einer Säure das Produkt unter Umständen zerstören könnte. Es wurde daher versucht **53-Na** durch Zugabe einer wässrigen Lösung von Tetrabutylammoniumchlorid Hydrat und darauffolgende Extraktion mit CH₂Cl₂ in die organische Phase zu überführen. Wie die massenspektometrische Analyse des organischen Extrakts zeigte, gelang dies auch, jedoch wurde zugleich auch das Nebenprodukt in die organische Phase überführt. Es konnte somit kein reines Produkt gewonnen werden. Dadurch war es nicht möglich die anhand der massenspektrometrischen Daten vermutete Struktur **53-Na** durch NMR-spektroskopische Untersuchungen zu verifizieren.

Organokatalyse mit β -Aminosulfonsäuren

Die Entstehung von Verbindung **72** (vgl. Tabelle 1) bei der Umsetzung des 2*H*-Azirins **54** mit SO_2 in EtOH und H_2O lenkte die Aufmerksamkeit auf die Substanzklasse der β -Aminosulfonsäuren, welche neben den α -Aminosulfonsäuren eine interessante Stoffklasse darstellen. Da β -Aminosulfonsäuren im Gegensatz zu α -Aminosulfonsäuren bislang nicht bezüglich ihrer Anwendbarkeit als Organokatalysatoren untersucht wurden, wurden im Folgenden einige erste Experimente diesbezüglich durchgeführt. Die für die Versuche ausgewählte β -Aminosulfonsäure **84** (siehe Abb. 40) ist dabei aus dem kommerziell erhältlichen Hydrochlorid des β -Aminoalkohols **81** herstellbar. Der benötigte β -Aminoalkohol **80** kann darüber hinaus auch nach GUANGYOU *et al.*^[152] aus Cyclohexenoxid und wässriger NH₃-Lösung in MeOH in einer Ausbeute von 68% hergestellt werden.



Abb. 39: Synthese des β -Aminoalkohols **80** aus Cyclohexenoxid.

Für die Umsetzung von **81** zur β-Aminosulfonsäure **84** wurde das von ZHANG *et al.*^[153] beschriebene Verfahren angewendet. Dazu wurde zunächst **81** unter Eiskühlung mit konzentrierter H₂SO₄ versetzt und anschließend im Vakuum unter Entfernung des H₂O auf 130 °C erhitzt. Das so gebildete Sulfat **82**, dessen Anwesenheit mittels ESI-MS nachgewiesen werden konnte, wurde ohne weitere Aufreinigung für den nächsten Schritt verwendet. Dazu wurde das erhaltene feste Sulfat **82** unter Zuhilfenahme eines Ultraschallbads in H₂O gelöst, mit Na₂SO₃ versetzt und 2.5 d auf 110 °C erhitzt. Auf diese Weise wurde die β-Aminosulfonsäure **84** nach fraktionierender Kristallisation in einer Ausbeute von 71% isoliert. Die Bildung von **84** aus **82** verläuft dabei laut ZHANG *et al.*^[153] über das intermediär gebildete Aziridin **83**, welches durch das entstehende Hydrogensulfit zur β-Aminosulfonsäure **84** geöffnet wird.



Abb. 40: Synthese der β -Aminosulfonsäure **84**.

Um die Anwendbarkeit von **84** als Organokatalysator zu testen, wurde wie in den Arbeiten von DUNCKER^[95] und LAPING^[110] die Aldol-Reaktion von *p*-Nitrobenzaldehyd und Aceton als Testreaktion gewählt. Diese Reaktion wurde in verschiedenen Lösungsmitteln durchgeführt, wobei jeweils 1.0 mmol des Aldehyds, 27.3 eq Aceton sowie 0.35 eq der β -Aminosulfonsäure **84** verwendet wurden^[95,110] (Tabelle 3, Eintrag 1, 3 und 4). Die Umsetzung wurde dabei anhand des ¹H-NMR-Spektrums des Rohprodukts aus dem Integralverhältnis von Produkt und Edukt abgeschätzt. Die angegebenen Ausbeuten beziehen sich auf das nach der säulenchromatographischen Reinigung isolierte Produkt **87**.



Eintrag	Lösemittel	Katalysator	Umsatz ^{a)}	Ausbeute ^{b)}
1	PBS (pH = 7.4, c = 0.033 mol/L)	0.35 eq	83%	51%
2	PBS (pH = 7.4, c = 0.033 mol/L)	/	29%	/
3	DMSO	0.35 eq	0%	0%
4	DMSO / PBS (v/v = 1:1)	0.35 eq	91%	46%
5	DMSO / PBS (v/v = 1:1)	/	83%	/

Tabelle 3: Untersuchung des Einflusses von Verbindung 84 auf die Aldol-Reaktion;

a) Umsatz laut Integralverhältnis (Produkt / Edukt) des ¹H-NMR,

b) Ausbeute nach säulenchromatographischer Reinigung.

Wie auch in der Arbeit von DUNCKER^[95] konnte bei Verwendung von DMSO als Lösemittel kein Umsatz des Edukts beobachtet werden (Tabelle 3, Eintrag 3). Wurde hingegen ein wässriger Phosphatpuffer (PBS, phosphate buffered saline) mit einem pH-Wert von 7.4 und einer Konzentration von 0.033 mol/L eingesetzt, lag der Umsatz bei 83% (Tabelle 3, Eintrag 1). Die isolierte Ausbeute betrug in diesem Fall 51%. Dies stellt im Vergleich zur Blindprobe im selben Reaktionsmedium eine deutliche Steigerung des Umsatzes dar (Tabelle 3, Eintrag 2). Jedoch scheint der verwendete Katalysator **84** weniger aktiv zu sein als die von DUNCKER verwendete Prolin-analoge Aminosulfonsäure **88**, die unter vergleichbaren Bedingungen zu einem Umsatz von über 99% führte.^[95]



Abb. 41: Prolin-analoge Aminosulfonsäure.^[95]

Kam anstelle von reiner PBS-Lösung eine Mischung aus PBS-Lösung und DMSO im Verhältnis 1:1 (v/v) (Tabelle 3, Eintrag 4) zum Einsatz, so konnte der Umsatz im Vergleich zur Reaktion in reiner PBS-Lösung nur moderat gesteigert werden. Zusätzlich ist bei Verwendung dieses Lösemittelgemisches festzustellen, dass die Steigerung des Umsatzes der katalysierten Reaktion gegenüber dem der entsprechenden Blindprobe (Tabelle 3, Eintrag 5) weniger deutlich ausfällt bei den analogen Reaktionen in reiner PBS-Lösung. Insgesamt zeigt sich also, dass auch β -Aminosulfonsäuren wie **84** prinzipiell als Organokatalysatoren für die Aldolreaktion eingesetzt werden können. Ein deutlicher Einfluss der β -Aminosulfonsäure auf die Reaktion kann allerdings nur in wässriger Lösung beobachtet werden. Für zukünftige Arbeiten wäre es interessant zu prüfen, ob enantiomerenreine β -Aminosulfonsäuren hergestellt und diese als enantioselektive Organokatalysatoren angewendet werden können.

Synthese von α -Aminosulfonsäuren aus Chloral

In Analogie zum Chloralhydrat besteht eine weitere mögliche Modifikation von α -Aminosulfonsäuren, Zerfall bei die ihre Neigung zum der Aktivierung der Sulfonsäuregruppe verringern sollte, in der Einführung elektronenziehender Substituenten in α -Position.^[93,154] Durch ihren negativen induktiven Effekt sollten elektronenziehende a-Substituenten die Reaktivität des Imins 90 erhöhen und auf diese Weise eine Verschiebung des Gleichgewichts zwischen 89 und 90 auf die Seite der a-Aminosulfonsäure 89 bewirken.



Abb. 42: Gleichgewicht für den Zerfall von α -Aminosulfonsäuren mit elektronenziehenden Substituenten in α -Position.

Für die Synthese von α -Aminosulfonsäuren, die über eine elektronenziehende Gruppe in α -Position verfügen, wurde das kostengünstige Chloralhydrat als Ausgangsmaterial gewählt. Dieses wurde zunächst nach einer Standardvorschrift^[155] vom Wasser befreit.



Abb. 43: Retrosynthese der α-Aminosulfonsäure 90.

Anschließend sollte der Aldehyd zum korrespondierenden Imin umgesetzt werden (vgl. Abb. 43). Dafür wurde eine Lösung aus wasserfreiem Chloral in CH_2Cl_2 in Gegenwart von Molsieb 3 Å mit *n*-Butylamin versetzt und 2.5 d bei rt gerührt^[156,157] (siehe Abb. 45). Die GC-MS-Analyse einer filtrierten Probe der Reaktionslösung zeigte nach dieser Zeit zwei Peaks. Der Peak bei der Retentionszeit 7:51 min wurde dabei dem Imin **96** (siehe Abb. 45) zugeordnet, da die im Massenspektrum detektierten Peaks bei m/z = 166 und m/z = 158 für die Produktfragmente **93** und **94** sprechen.



Abb. 44: Fragmente des Imins 96, die mittels GC-MS detektiert wurden.

Der Peak bei der Retentionszeit 6:34 min rührte von einem Nebenprodukt her, das laut dem MS-Peak bei m/z = 101 auf die Abspaltung von Chloroform anstelle von H₂O bei der Reaktion zurückzuführen war. Das Verhältnis von Produkt zu Nebenprodukt betrug laut der Integralverhältnisse des Gaschromatogramms 2:5.



Abb. 45: Reaktion von Chloral mit *n*-Butylamin in Gegenwart von Molsieb 3 Å.

Nachdem die Reaktionsmischung über Celite filtriert und vom Lösemittel befreit wurde, konnte sowohl im NMR-Spektrum als auch im HR-ESI-Massenspektrum anstelle des Imins **96** lediglich das Nebenprodukt nachgewiesen werden. Die Ausbeute des Nebenprodukts betrug nach säulenchromatographischer Reinigung 80%. Anhand der spektoskopischen Daten und durch Vergleich mit der Literatur^[158,159] wurde dem Nebenprodukt die Struktur **99** zugeordnet. Erwartungsgemäß lag das Formamid **99**, wie das NMR-Spektrum zeigte, als Rotamerengemisch (vgl. Literatur^[145]) vor. Die hier beobachtete Reaktion von Chloral mit einem Amin zum entsprechenden Formamid wurde schon früh in der Literatur^[160] beschrieben und gezielt zur Formamidsynthese^[161] eingesetzt.

In einem weiteren Versuch das Imin **96** zu erzeugen, wurde nach der Methode von GIESEMANN und UGI^[162] verfahren (siehe Abb. 46). Eine Lösung aus Chloral in CH_2Cl_2 wurde dazu mit *n*-Butylamin versetzt und zunächst 17 h bei rt gerührt. Anschließend wurden unter Eiskühlung 2 eq *N*-Methylmorpholin und 1.5 eq frisch destilliertes Thionylchlorid als Kondensationsmittel zugesetzt und 4 h bei rt gerührt.



Abb. 46: Versuch der Synthese von 96 aus Chloral, *n*-Butylamin, SOCI₂ und NMM.

Hierbei schien sich laut GC-MS das Produkt gebildet zu haben, da im Chromatogramm ein Peak mit der Retentionszeit 7:55 min beobachtet wurde, der im Massenspektrum die Fragmente **93** und **94** zeigte. Die Reinigung des Rohprodukts erwies sich allerdings als problematisch, so dass kein sauberes Imin **96** erhalten werden konnte und die Anwesenheit von Verbindung **96** nicht durch andere spektroskopische Methoden bestätigt werden konnte.

Auch wenn anstelle von *n*-Butylamin Benzylamin verwendet wurde und die Reaktionsmischung 3.5 d am Wasserabscheider erhitzt wurde, konnte nicht das gewünschte Imin **101** erhalten werden (siehe Abb. 47). Stattdessen legt das HR-ESI-Massenspektrum (Spektrum 4) hier ebenfalls die Bildung des Formamids **104** nahe. Ein weiterer Peak lässt zudem die Anwesenheit des Amidins **105** vermuten. Dieses ist möglicherweise aus der Reaktion von **103** bzw. **104** mit einem weiteren Molekül Benzylamin hervorgegangen.







Abb. 47: Reaktion von Chloral mit Benzylamin.

Aufgrund der Schwierigkeiten bei der Synthese der Imine **96** und **101** wurde in einem weiteren Experiment auf die Isolierung des Imins verzichtet. Stattdessen wurde in die Reaktionsmischung aus Chloral und *n*-Butylamin in CH₂Cl₂, nachdem diese 16 h bei rt gerührt wurde, unter Eiskühlung für 35 min ein schwacher Strom von SO₂ eingeleitet. Hierbei bildete sich ein farbloser Feststoff. Nach Beendung der SO₂-Einleitung, wurde die Mischung weitere 15 min bei rt gerührt. Anschließend wurde der erhaltene Feststoff abgesaugt.



Abb. 48: Reaktion von Chloral mit n-Butylamin und SO₂.

Das ¹H- und das ¹³C-NMR-Spektrum (siehe Spektren 5 und 6) des so erhaltenen Rohprodukts legten die Anwesenheit von **106** nahe. Dies konnte aber nicht durch zweidimensionale NMR-Spektren bzw. ¹³C-APT-Messungen bestätigt werden, da sich die Substanz im für die NMR-Messung verwendeten Lösungsmittel nach einiger Zeit zu verändern schien.



Spektrum 5: ¹H-NMR des Rohprodukts aus 106 und 107 (400 MHz, DMSO-d₆).



Weiterhin ließ das Signal bei 7.51 ppm im ¹H-NMR-Spektrum (siehe Spektrum 5) darauf schließen, dass die Verbindung **106** in protonierter Form vorlag. Es war somit anzunehmen, dass infolge der Reaktion mit schwefliger Säure das entsprechende Salz gebildet wurde. Das zusätzliche Proton könnte eine mögliche Ursache der beobachteten Zersetzung sein.

Die Annahme, dass **106** gebildet wurde, wird aber durch das HR-ESI-Massenspektrum (siehe Spektrum 7) gestützt. Das Spektrum zeigt darüber hinaus die Anwesenheit zweier weiterer Substanzen. Neben einer nicht identifizierten Verbindung enthält das Rohprodukt eine Substanz, die vermutlich durch die Abspaltung von HCI aus **106** entsteht und somit möglicherweise die Struktur **107** besitzt.





Spektrum 7: HR-ESI-Massenspektrum des Rohprodukts aus **106** und **107** (negativer Modus).

Die Versuche das Rohprodukt aus verschiedenen Lösemitteln (z.B. ⁱPrOH oder MeOH / CH₂Cl₂) zu kristallisieren und **106** somit anhand der Kristallstruktur zu identifizieren führten nicht zum Erfolg, da es entweder nicht zur Kristallisation kam oder die erhaltenen Kristalle nicht messbar waren. Anzumerken ist, dass wenn Aceton als Lösemittel für die 50

Kristallisation verwendet wurde, das Aceton-Bisulfit-Addukt gebildet wurde, welches in Form des Ammoniumsalzes auskristallisierte (siehe Abb. 49 und 50).



Abb. 49: Vermutete Reaktion für die Bildung des Aceton-Bisulfit-Addukts.



Abb. 50: Kristallstruktur von 108.

Die daraus folgende Vermutung, dass das erhaltene Rohprodukt als Bisulfitüberträger fungiert, konnte durch die Umsetzung des Rohprodukts mit *p*-Nitrobenzaldehyd in methanolischer Lösung bestätigt werden. Auch hier zeigte die Kristallstrukturanalyse die Bildung des entsprechenden Aldehyd-Bisulfit-Addukts (vgl. Abb. 51 und 52).



Abb. 51: Vermutete Reaktion für die Bildung des Aldehyd-Bisulfit-Addukts 109.



Abb. 52: Kristallstruktur des Reaktionsprodukts 109 aus *p*-Nitrobenzaldehyd und dem Rohprodukt aus 106 und 107.

Aus diesem Verhalten lässt sich schließen, dass die Anwesenheit der elektronenziehenden CCI_3 -Gruppe nicht zu einer Stabilisierung der α -Aminosulfonsäure führt. Ein vergleichbares Ergebnis zeigen die Arbeiten von WEYGAND *et al.*, in denen festgestellt wurde, dass 2,2,2-Trifluor-1-ethansulfonyl-*N*-acyl-ethylamine mit Nucleophilen unter Austausch des Sulfonylrestes reagieren.^[163,164] Es ist zudem anzunehmen, dass die Gegenwart von Wasser die Reaktion von **106** mit Aceton oder *p*-Nitrobenzaldehyd begünstigt.

α -Halogensulfonamide

Aufgrund der weiteren Möglichkeiten zur Funktionalisierung, die Halogenverbindungen bieten, wurde für die Erzeugung der α -heteroatomsubstituierten Sulfonamide des Typs **47** (vgl. Abb. 21) zunächst mit der Synthese von α -Halogensulfonamiden begonnen. Die am einfachsten zugängliche Verbindung stellte hierbei das α -Chlorsulfonamid **111** dar, welches in Anlehnung an eine Vorschrift von PAQUETTE *et al.*^[75] aus kommerziell erhältlichem Chlormethansulfonylchlorid und Glycinmethylester Hydrochlorid mit DIPEA und DMAP in Dichlormethan in moderater Ausbeute hergestellt werden konnte (Abb. 53).



Abb. 53: Synthese des α -Chlorsulfonamids **111**.

Versuche das α -Chlorsulfonamid **111** nach einer Vorschrift von HEADLEY *et al.*^[74] mittels Finkelstein-Reaktion in das entsprechende α -lodsulfonamid **112** zu überführen schlugen leider fehl (Abb. 54) und es wurde jeweils das α -Chlorsulfonamid **111** reisoliert.



Abb. 54: Versuchte Herstellung des α -Iodsulfonamids **112** mittels Finkelstein-Reaktion.

Das α -lodsulfonamid **112** konnte jedoch ausgehend von Diiodmethan erhalten werden (siehe Abb. 55). Hierfür wurde das Diiodmethan in einer zweistufigen literaturbekannten Synthese^[76,165,166] zunächst mit Natriumsulfit und Tetrabutylammoniumhydrogensulfat als Phasentransferkatalysator in einer Mischung aus EtOH und H₂O im Verhältnis 1:2 (v/v) zum Natriumiodmethansulfonat **114** umgesetzt. Dieses wurde anschließend mit PCl₅ chloriert. Die Reaktion der beiden Feststoffe lieferte dabei das lodmethansulfonylchlorid **115** als rotes Öl in einer Ausbeute von 82%. Das lodmethansulfonylchlorid **115** wurde ohne weitere Aufreinigung mit Glycinmethylester Hydrochlorid, analog der Synthese von Verbindung **111**, zum α -lodsulfonamid **112** umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung wurde **112** als hellgelber Feststoff in einer Ausbeute von 45% isoliert.

Das Signal des α -C-Atoms im ¹³C-NMR weist dabei für Verbindung **112** eine deutliche Verschiebung im Vergleich zu **111** auf. So liegt bei Messung in CDCl₃ die Verschiebung des α -C-Atoms von **111** bei 56.9 ppm, während sie für **112** bei 13.8 ppm liegt.



Abb. 55: Synthese des α -lodsulfonamids 112.

Um zu testen, ob auch die Herstellung von α -Alkyl- α -iodsulfonamiden möglich ist, was den Zugang zu komplexeren Strukturen ermöglichen würde, war es zunächst nötig die entsprechende geminale Diiodverbindung herzustellen. Hierfür wurde auf ein Verfahren von FRIEDRICH *et al.*^[167] zurückgegriffen, bei dem zunächst der entsprechende Aldehyd mit Hydraziniumhydrat zum Hydrazon reagiert, welches wiederum in Gegenwart von Triethylamin mit lod zur geminalen Diiodverbindung reagiert. Im vorliegenden Fall wurde *n*-Butyraldehyd als Edukt eingesetzt. Nach Reinigung mittels Kugelrohrdestillation konnte so 1,1-Diiodbutan **117** in einer Ausbeute von 37% als braune Flüssigkeit erhalten werden (siehe Abb. 56).



Abb. 56: Synthese von 1,1-Diiodbutan.

Die Umsetzung von 1,1-Diiodbutan erfolgte analog zur Synthese von **114** mit Na₂SO₃ und Tetrabutylammoniumhydrogensulfat. Jedoch erwies sich die Aufreinigung mittels Umkristallisation aufgrund des unpolaren Alkylrests in α -Position als problematisch und das Produkt **118** konnte nicht vollständig von Tetrabutylammoniumhydrogensulfat befreit werden.



Abb. 57: Umsetzung von 1,1-Diiodbutan mit Na₂SO₃ und TBAHSO₄.

α -Aminosulfonamide

Da die α -Halogensulfonamide **111** und **112** einen potentiellen Zugang zu dem interessanten und bislang unbekannten α -Aminosulfonamid **119** bieten, wurden im Folgenden Synteserouten für die Herstellung von **119** untersucht.



Abb. 58: Struktur des α -Aminosulfonamids 119.

Gabriel-Synthese

Als erste Methode zur Synthese von **119** wurde die Gabriel-Synthese^[168] gewählt, welche eine klassische Methode zur Herstellung primärer Amine aus primären Halogenverbindungen darstellt. Hierfür wird im ersten Schritt Kaliumphthalimid mit der primären Halogenverbindung alkyliert. Das so gebildete *N*-substituierte Phthalimid kann dann im nächsten Schritt entweder durch alkalische Hydrolyse oder durch Hydrazinolyse zum gewünschten primären Amin gespalten werden.^[169]

Für eine erste Versuchsreihe wurde das α -Chlorsulfonamid 111 verwendet. Dieses wurde zunächst nach einer literaturbekannten Vorschrift^[170] mit 1 eg Kaliumphthalimid in trockenem DMF auf 50 °C erwärmt. Da die Reaktionskontrolle mittels Dünnschichtchromatographie (TBME / n-Pentan = 1:1 (v/v)) jedoch nach 43 h immer noch hauptsächlich die Edukte zeigte, wurde ein weiteres Äquivalent Kaliumphthalimid zugefügt und weitere 23 h auf 50 °C erwärmt. Aber auch nach dieser Zeit konnte kein Produkt nachgewiesen werden (Tabelle 4, Eintrag 1). Da in der Literatur über gute Ausbeuten und kurze Reaktionszeiten für die Bildung von N-substituierten Phthalimiden aus primären Halogenverbindungen unter dem Einfluss von Mikrowellenstrahlung^[171,172] berichtet wurde, wurde für die folgenden Versuche (Tabelle 4, Eintrag 2 - 6) das jeweilige α-Halogensulfonamid mit Kaliumphthalimid und DMF für 2 h in der Mikrowelle (Leistung: maximal 300 W, Methode: Dynamic) auf 60 °C erwärmt. Jedoch konnte auch unter diesen Bedingungen bei Verwendung des α-Chlorsulfonamids 111 kein Produkt erhalten werden (Tabelle 4, Eintrag 2). Weil vermutet wurde, dass die Reaktion des α -Chlorsulfonamids **111** mit Kaliumphthalimid durch die Bildung von schwer löslichem Silberchlorid beschleunigt werden könnte, wurde bei einem weiteren Ansatz eine stöchiometrische Menge (1.2 eq) an AgNO₃ zugesetzt (Tabelle 4, Eintrag 3). Aber auch bei dieser Vorgehensweise konnte kein Produkt erhalten werden. Die bisherigen Versuchsergebnisse führten zu der Annahme, dass das Chloratom die Ursache für das Fehlschlagen der Reaktionen sein könnte, da das Chloridion bei der nucleophilen Substitution, verglichen beispielsweise mit dem Iodidion, eine schlechtere Abgangsgruppe darstellt und so zu einer langsameren Reaktionsgeschwindigkeit führt. Es wurde deshalb versucht die Reaktion in Anlehnung an bekannte Verfahren^[171,173] durch den Zusatz von Iodid in Form von TBAI zu beschleunigen (Tabelle 4, Eintrag 4). Diese Methode führte allerdings auch nicht zum Erfolg. Eine ähnliche Beobachtung machten zuvor bereits BRADSHAW und GIBSON^[169], die bei der Reaktion von 1-Chlorpropan mit Kaliumphthalimid in DMF keine Erhöhung der Reaktionsgeschwindigkeit durch den Zusatz von Iodidionen erreichen konnten.

Für die weiteren Versuche wurde daher das α -lodsulfonamid **112** als Edukt eingesetzt. Bei Verwendung von **112** konnten, sowohl ohne als auch mit Zusatz von AgNO₃, Spuren des gewünschten Produkts mittels ESI-MS nachgewiesen werden. Da das Edukt **112** aber ebenfalls noch vorhanden war, wurde nach alternativen Methoden zur Herstellung von **119** gesucht.



Eintrag	α -Halogensulfonamid	Zusatz	Bedingungen	Ausbeute
1	X = CI	/	DMF, 50 °C, 65.5 h	0%
2	X = CI	/	DMF, MW, 60 °C, 2 h	0%
3	X = Cl	AgNO₃	DMF, MW, 60 °C, 2 h	0%
4	X = CI	TBAI	DMF, MW, 60 °C, 2 h	0%
5	X = I	/	DMF, MW, 60 °C, 2 h, danach 2.5 d bei rt	Spuren laut ESI-MS
6	X = I	AgNO₃	DMF, MW, 60 °C, 2 h, danach 16 h bei rt	Spuren laut ESI-MS

 Tabelle 4: Versuche zur Umsetzung der α-Halogensulfonamide 111 bzw. 112 mit Kaliumphthalimid

 unter verschiedenen Bedingungen.

Delépine-Reaktion

Als weiterer möglicher Zugang zu Verbindung **119** wurde untersucht, ob sich die ebenfalls bekannte Delépine-Reaktion^[174–176] für die Bildung primärer Amine ausgehend von α -Halogensulfonamiden eignet. Daher wurde in einer Testreaktion Verbindung **112** zunächst mit 1 eq Hexamethylentetramin in EtOH für 5 h auf 95 °C erhitzt und anschließend für 16 h bei rt gerührt. Nachdem die Reaktionsmischung eingeengt wurde, wurde sie mit 5 eq konzentrierter wässriger HCI-Lösung versetzt und 7 h bei rt gerührt. Nach der Aufarbeitung zeigten aber sowohl das NMR-Spektrum als auch die Analyse mittels GC-MS lediglich das Edukt **112**. Daher wurde auch diese Methode verworfen.



Abb. 59: Testreaktion zur Délepine-Reaktion.

LiHMDS

RÜHLMANN^[177] berichtete. Da dass die aus Kaliumbeziehungsweise Natriumhexamethyldisilazan und Alkylhalogeniden hergestellten N,N-Bis-trialkylsilyl-alkylamine durch Hydrolyse mit verdünnten Säuren einen einfachen Zugang zu primären Aminen bieten, wurde im Folgenden versucht ausgehend von diesem Ansatz zum gewünschten Produkt 119 zu gelangen. Statt Kalium- oder Natriumhexamethyldisilazan wurde jedoch das einfacher handhabbare Lithiumhexamethyldisilazan verwendet. Das LiHMDS wurde entweder aus *n*-BuLi und HMDS selbst hergestellt^[178] (Tabelle 5, Eintrag 1) oder es wurde eine kommerziell erhältliche Lösung aus LiHMDS in THF verwendet (Tabelle 5, Eintrag 2 und 3). Es wurde auch hier zunächst versucht das primäre Amin 119 ausgehend von dem leichter zugänglichen α -Chlorsulfonamid **111** herzustellen. Dies führte jedoch, wie bereits bei der Reaktion mit Kaliumphthalimid, nicht zum Erfolg. Auch ein Zusatz von TBAI führte nicht zu einem nennenswerten Umsatz (Tabelle 5, Eintrag 2). In beiden Fällen wurde lediglich das Edukt 111 reisoliert. Durch den Einsatz der lodverbindung 112 stellte sich auch keine Verbesserung ein (Tabelle 5, Eintrag 3). Auch hier wurde das Edukt 112 reisoliert. Ein Grund für das Scheitern dieser Reaktionen könnte in der geringen Nucleophilie des LiHMDS liegen.^[179] Zudem berichteten ITSUNO et al.^[179], dass es ihnen nicht möglich war die entsprechenden Amine aus "aktiven Methylenverbindungen"^[179] wie beispielsweise Bromoder Chloracetaten mit Hilfe von Kalium-1,1,3,3-tetramethyldisilazid herzustellen. Dies wurde damit begründet, dass Kalium-1,1,3,3-tetramethyldisilazid in der Reaktion mit diesen Substraten als Base reagiert und so zu unerwünschten Nebenreaktionen führt.^[179]



Eintrag	α -Halogensulfonamid	Zusatz
1	X = CI	/
2	X = CI	TBAI
3	X = I	/

Tabelle 5: Versuche zur Herstellung des α -Aminosulfonamids **119** aus den
 α -Halogensulfonamiden **111** bzw. **112** unter Verwendung von LiHMDS.

α -Azidosulfonamide

Da sich die Verbindungen vom Typ **119** nicht wie zuvor beschrieben auf direktem Wege herstellen ließen, war die nächste Überlegung^[180], zunächst das entsprechende Azid **122** herzustellen, welches in einem weiteren Schritt zu **119** reduziert werden könnte. Auch hier wurde zunächst versucht, das Azid aus dem einfacher zugänglichen α -Chlorsulfonamid **111** zu erzeugen. In einem ersten Ansatz wurde daher Verbindung **111** nach einer Vorschrift von SZOSTAK *et al.*^[181] mit 5 eq NaN₃ für 3 h auf 93 °C erwärmt. Es wurde anschließend noch 19 h bei rt gerührt. Bei dieser Vorgehensweise wurde nach der wässrigen Aufarbeitung eine Mischung aus Edukt und Produkt erhalten, wobei der Anteil des Edukts überwog. (Laut dem Integralverhältnis im ¹H-NMR betrug das Verhältnis von Edukt / Produkt = 2:1, wobei zu berücksichtigen ist, dass das NMR auch noch Reste des DMF zeigte.) Um den Umsatz zu steigern, wurde in einem weiteren Experiment die Reaktionsmischung aus **111** und 5 eq NaN₃ in DMF für 2.5 d auf 95 °C erwärmt. Hierbei konnte das gewünschte Produkt **122** nach wässriger Aufarbeitung in einer Ausbeute von 19% isoliert werden. Durch Zusatz von 1 eq KI konnte die Ausbeute nur minimal auf 22% gesteigert werden (Abb. 60).



Abb. 60: Synthese des α -Azidosulfonamids 122 ausgehend vom α -Chlorsulfonamid 111.

Wurde statt **111** als Edukt **112** eingesetzt, so konnte bei Verwendung von 5 eq NaN₃ und nach Erwärmung für 3 h auf 95 °C und anschließendem Rühren bei rt für 18 h bereits 20% des Produkts **122** erhalten werden. Die Ausbeute an **122** konnte im Weiteren auf 53% gesteigert werden, indem 21.5 h auf 95 °C erhitzt wurde (siehe Abb. 61).



Abb. 61: Synthese des α -Azidosulfonamids 122 ausgehend vom α -lodsulfonamid 112.
Die Bildung des Azids lässt sich sehr gut mittels IR-Spektroskopie (Spektrum 8) anhand der charakteristischen Banden bei 2121 cm⁻¹ und 2099 cm⁻¹ erkennen (laut der Literatur^[182] liegt die Azidbande typischerweise zwischen 2160 cm⁻¹ und 2120 cm⁻¹, aber es existieren auch Quellen^[183], denen zufolge die Azidbande bei 2100 cm⁻¹ liegt). Zudem tritt im ¹³C-NMR-Spektrum (Spektrum 9; gemessen in $CDCl_3$) eine deutliche Verschiebung des α -C-Atoms von 13.8 ppm für die lodverdindung zu 67.3 ppm für die Azidverbindung auf.



Spektrum 8: IR-Spektrum von Verbindung 122 (KBr-Pressling).





Verbindung **112** liefert somit bei einer kürzeren Reaktionsdauer deutlich bessere Ausbeuten an **122** als **111**. Dies sowie die Ergebnisse unter anderem der Gabriel-Synthese zeigt, dass das einfach herstellbare α -Chlorsulfonamid **111** nicht den gleichen synthetischen Nutzen wie das α -lodsulfonamid **112** besitzt, da das Chloratom wesentlich schwerer zu substituieren ist als das lodatom.

Azidreduktion

Zwei der gängigsten Methoden zur Reduktion von Aziden zu Aminen sind die katalytische Hydrierung^[184] und die Staudinger-Reduktion^[185,186]. Als Hydrierungskatalysator wird häufig Palladium auf Aktivkohle eingesetzt.^[187–189] Da jedoch Schwefel ein bekanntes Katalysatorgift für Übergangsmetallkatalysatoren^[190] darstellt, wurde für die Reduktion des α -Azidosulfonamids **122** die Staudinger-Reduktion mit Triphenylphosphin bevorzugt.



Abb. 62: Mechanismus der Azidreduktion mit PPh₃.^[191]

Staudinger-Reduktion

Die Staudinger-Reduktion des Azids **122** wurde in Anlehnung an eine Vorschrift von SRIDHAR *et al.*^[183], bei der eine Azidgruppe in α -Stellung zu einem Ester reduziert wurde, durchgeführt. Verbindung **122** wurde dafür zunächst in trockenem THF gelöst und unter N₂-Atmosphäre mit 1 eq Triphenylphosphin versetzt, wobei eine Gasentwicklung beobachtet wurde. Nachdem die Mischung über Nacht bei Raumtemperatur gerührt wurde, wurde ein Überschuss an H₂O zugesetzt und die Mischung für 6 h auf 91 °C erwärmt (Abb. 63). Nach der Aufarbeitung und säulenchromatographischen Reinigung konnten jedoch nur Triphenylphosphin und Triphenylphosphinoxid erhalten werden.



Abb. 63: Versuch der Staudinger-Reduktion des Azids 122.

Um die Aufreinigung zu erleichtern und besser zu erkennen, ob das gewünschte Amin gebildet wurde, kam bei einem weiteren Ansatz polymergebundenes Triphenylphosphin, welches auch schon von HOLLETZ *et al.* zur Reduktion von Azidonucleosiden^[192] eingesetzt wurde, zum Einsatz. Eine Lösung des Azids in trockenem THF wurde dafür zu dem in trockenem THF gequollenen Polymer zugefügt. Es wurde dabei eine Menge des Polymers verwendet, welche 3 eq PPh₃ entsprach. Für die Reaktion war es weiterhin wichtig eine ausreichende Durchmischung zwischen der Lösung und dem festphasengebundenen Reagenz sicherzustellen. Ultraschall erwies sich in dieser Hinsicht als unzureichend, weshalb ein Probenschüttler zum Einsatz kam. Für die anschließende Hydrolyse wurde für 12 h mit einem Überschuss an H₂O geschüttelt. Nach der Filtration des Polymers konnte im Rückstand des Filtrats jedoch kein Produkt nachgewiesen werden (Abb. 64).



Abb. 64: Versuch der Staudinger-Reduktion des Azids 122 unter Verwendung von polymergebundenem PPh₃.

Da es bei der Zugabe der Azidlösung zum festphasengebundenen PPh₃ jedoch zu einer sichtbaren Gasentwicklung kam, was für das Entweichen von N₂ und somit für die Reduktion des Azids sprechen würde, wurde angenommen, dass das gebildete Amin möglicherweise zu instabil ist, um isoliert zu werden (vgl. Abb. 65).



Abb. 65: Vermutliche Zersetzung des Produkts.^[37,96]

Es erschien daher aussichtsreich, das bei der Reduktion gebildete Amin direkt abzufangen.

Staudinger-Vilarrasa-Reaktion

Um das bei der Reduktion gebildete Amin direkt abzufangen, erschien die von VILARRASA modifizierte Staudinger-Reaktion besonders attraktiv.^[193–195]

Als Ausgangspunkt für die durchgeführten Reaktionen dienten die Veröffentlichungen von CHAPUIS *et al.*^[196] sowie BOULLANGER *et al.*^[197]. Für die ersten Versuche wurde das kostengünstigere nicht festphasengebundene PPh₃ verwendet.

In einem ersten Experiment wurde eine Lösung von Azid **122** in trockenem THF unter Eiskühlung zunächst mit 1.5 eq Acetylchlorid und anschließend mit 2 eq PPh₃ versetzt. Daraufhin wurde 2 h bei rt gerührt. Nach der wässrigen Aufarbeitung konnte jedoch kein Produkt identifiziert werden (Abb. 66).



Abb. 66: Versuch zur Staudinger-Vilarrasa-Reaktion.

In einem weiteren Ansatz wurde daher **122** zunächst mit $3 \text{ eq} PPh_3$ für 6 h bei Raumtemperatur zur Reaktion gebracht, bevor in einem zweiten Schritt ein Überschuss an Acetylchlorid zugefügt wurde. Es konnte aber auch bei dieser Reaktion kein **134** nachgewiesen werden (Abb. 67).



Abb. 67: Schrittweise Umsetzung des Azids 122 mit PPh₃ und AcCl.

Aufgrund des Scheiterns der bisherigen Experimente erschien es sinnvoll, zunächst die Reaktionsbedingungen an einer Testsubstanz zu optimieren. Hierfür wurde der α -Azidoester **136** gewählt. Wurde die Synthese des Ethyl-2-azidoacetats **136** ausgehend von Ethyl-2-bromacetat **135** mit 2 eq NaN₃ in einer Mischung aus H₂O und Aceton im Verhältnis 1:3 (v/v) bei rt durchgeführt^[198], so wurden lediglich 21% des Produkts erhalten (siehe Abb. 68).



Abb. 68: Synthese der Testsubstanz 136 bei rt.

Eine deutlich bessere Ausbeute des Azids **136** von 86% konnte erzielt werden, indem eine Lösung aus Ethyl-2-bromacetat in Aceton zunächst unter Kühlung mit 2.5 eq NaN₃ in H₂O versetzt wurde und die Reaktionsmischung anschließend für 4 h auf 69 °C erwärmt wurde^[199] (siehe Abb. 69).



Abb. 69: Synthese der Testsubstanz 136 bei erhöhter Temperatur.

Testverbindung **136** wurde im Folgenden in Anlehnung an eine Vorschrift von MESCH *et al.*^[200] in trockenem CH_2Cl_2 vorgelegt und mit 4 eq Acetylchlorid versetzt. Nach 5 min wurde eine Lösung aus 2 eq PPh₃ in trockenem CH_2Cl_2 zugefügt, wobei eine Gasentwicklung sichtbar war. Die Mischung wurde 25.5 h bei rt gerührt (Abb. 70). Nach der wässrigen Aufarbeitung ließ das NMR-Spektrum das Vorhandensein von Spuren des Produkts vermuten. Hauptsächlich waren jedoch Triphenylphosphin und Triphenylphosphinoxid vorhanden. Aufgrund der geringen Substanzmenge erschien eine Aufreinigung wenig vielversprechend.



Abb. 70: Versuchte Umsetzung der Testsubstanz 136 unter den Bedingungen der Staudinger-Vilarrasa-Reaktion.

Um Verunreinigungen des Produkts durch Triphenylphosphin und Triphenylphosphinoxid zu vermeiden, wurde die Reaktion mit den genannten Mengen an Acetylchlorid und PPh₃, unter Verwendung von polymergebundenem PPh₃, wiederholt (siehe Abb. 71). Die Reaktionsdauer wurde dabei allerdings auf 43 h verlängert. Nach der Filtration des Polymers und der wässrigen Aufarbeitung des Filtrats wurden 34% des Rohprodukts **137** erhalten. Dieses war zwar frei von Triphenylphosphin und Triphenylphosphinoxid, enthielt jedoch geringe Mengen

anderer Verunreinigungen. Da die Reaktion jedoch nur als Test für die eigentliche Umsetzung dienen sollte, wurde keine weitere Aufreinigung durchgeführt.



Abb. 71: Umsetzung der Testsubstanz **136** unter den Bedingungen der Staudinger-Vilarrasa-Reaktion bei Verwendung von polymergebundenem PPh₃.

Wurde Verbindung **122** den oben genannten Reaktionsbedingungen unterworfen (Abb. 72), so konnte im NMR-Spektrum allerdings nur das Edukt **122** identifiziert werden. Dieses scheint somit, obwohl es bei der Reaktion zu einer Gasentwicklung kam, reaktionsträger zu sein als anfänglich vermutet wurde.



Abb. 72: Übertragung der Reaktionsbedingungen, die für die Staudinger-Vilarrasa-Reaktion der Testsubstanz 136 ermittelt wurden, auf das Azid 122.

Die Gasentwicklung könnte aber darauf hindeuten, dass zumindest teilweise tatsächlich eine Reaktion des Edukts **122** zum entsprechenden Iminophosphoran **138** stattgefunden hat. Dieses Iminophosphoran **138** könnte sich, ähnlich wie das α -Aminosulfonamid **119**, unter Freisetzung von SO₂ zersetzen (siehe Abb. 73), so dass das gewünschte Produkt **134** nicht isoliert werden kann. Die Zersetzung wird dabei möglicherweise durch die Anwesenheit von Elektrophilen, wie z.B. unter den gegebenen Reaktionsbedingungen H⁺, begünstigt.



Abb. 73: Mögliche Zersetzung des Iminophosphorans 138.

α -Amidosulfonamide



Abb. 74: Retrosynthetische Analyse von Verbindung **140** basierend auf einer Strategie aus elektrophiler Aminierung und Alkylierung.^[92,93,201]

Da sich der direkte Zugang zu Verbindung **119** sowie der Zugang zu Verbindung **134** mittels Staudinger-Vilarrasa-Reaktion als schwierig erwiesen, wurde nach Alternativen zur Herstellung von Verbindungen vom strukturell ähnlichen Typ **140** gesucht. In dieser Hinsicht erschien es vielversprechend, primäre Sulfonamide des Typs **34** zu alkylieren, da das α -ständige Amid durch den elektronenziehenden Effekt der Carbonylgruppe nicht dieselbe Neigung zur Zersetzung aufweisen sollte wie das α -Aminosulfonamid **119** (siehe Abb. 65). Die für diese Herangehensweise benötigten Sulfonamide **34** lassen sich dabei nach einer von MULLIEZ *et al.*^[92,93,201] entwickelten Syntheseroute, deren Schlüsselschritt die elektrophile Aminierung von Sulfinaten des Typs **33** mit Hydroxylamin-*O*-sulfonsäure^[93] ist, herstellen.



Abb. 75: Elektrophile Aminierung mit HOSA.^[92]

Die Bildung des Sulfonamids beruht dabei darauf, dass das Sulfinat als S-Nucleophil^[202], dem HSAB-Prinzip^[203] folgend, am Stickstoffatom der Hydroxylamin-*O*-sulfonsäure angreift und Hydrogensulfat als Abgangsgruppe abgespalten wird^[92].

Elektrophile Aminierung mit Hydroxylamin-O-sulfonsäure

Das Ausgangsmaterial für die Synthese der Verbindungen vom Typ **34** war in allen Fällen das kommerziell erhältliche Rongalit (Dihydrat). Aufgrund der Instabilität der Sulfinsäuren war es erforderlich, die Reaktionen in alkalischem Millieu durchzuführen.^[201] Zudem wurde in entgasten Lösemitteln und unter Schutzgasatmosphäre gearbeitet, da die Sulfinate als oxidationsempfindlich gelten.^[201] Als Schutzgas wurde Stickstoff verwendet. Den ersten Syntheseschritt stellte die Umsetzung des α -Hydroxysulfinats **142** zum entsprechenden α -Aminosulfinat **141** dar (Abb. 76), welcher laut Literatur^[201] nach dem Mechanismus der Mannichreaktion abläuft.



Abb. 76: Reaktion des α -Hydroxysulfinats 142 zum α -Aminosulfinat 141.^[201]

Für die Reaktion selbst wurde Rongalit **142** unter N₂-Atmosphäre mit 14 eq einer zuvor kurz inertisierten wässrigen Ammoniaklösung versetzt. Das Reaktionsgefäß wurde daraufhin hermetisch verschlossen, um das Entweichen der Edukte zu verhindern. Es wurde anschließend für 2.5 d auf 60 °C erwärmt. Unter diesen Bedingungen sollte das in der Lösung vorliegende Gleichgewicht (vgl. Abb. 77) auf die Seite von **141** verschoben sein.^[201]



Abb. 77: Gleichgewichte für die Reaktion des Sulfinats 142 mit NH₃.^[201]

Da Verbindung **141** nur in wässriger Lösung vorliegt^[92], wurde die Reaktionsmischung nach Ablauf der angegebenen Reaktionszeit bei rt im Vakuum von überschüssigem NH₃ befreit, was laut LEURQUIN und MULLIEZ ohne eine ungünstige Verschiebung des Gleichgewichts möglich ist^[201], und nach dem Einengen der Lösung direkt für den nächsten Reaktionsschritt verwendet.



Abb. 78: Synthese des primären Sulfonamids 147 ausgehend vom α -Hydroxysulfinat 142.

Die Lösung, welche das α -Aminosulfinat **141** enthielt, wurde dafür unter N₂-Atmosphäre mit einer Lösung aus 3 eq Boc₂O in entgastem 1,4-Dioxan sowie mit einer Lösung aus 1.6 eq Na₂CO₃ in entgastem H₂O versetzt und 44 h bei rt gerührt.^[92] Nach dem Entfernen des 1,4-Dioxans im Vakuum wurde die wässrige Lösung mit Chloroform gewaschen, um organische Verunreinigungen abzutrennen. Die wässrige Phase lieferte nach Entfernung des Lösemittels das *N*-Boc-geschützte Derivat, welches mittels NMR-Spektroskopie nachgewiesen werden konnte. Dieses war jedoch noch mit Na₂CO₃ bzw. NaHCO₃ verunreinigt, so dass keine Ausbeute bestimmt werden konnte. Daher erschien es generell praktischer die wässrige Phase lediglich einzuengen und direkt für die elektrophile Aminierung einzusetzen. Hierzu wurde die eingeengte wässrige Phase unter Eiskühlung und N₂-Atmosphäre mit Hydroxylamin-O-sulfonsäure versetzt und 2.5 h unter diesen

Bedingungen gerührt.^[93] Das Produkt **147** fiel dabei als farbloser Feststoff aus. Zur Entfernung anorganischer Verunreinigungen wurde das Rohprodukt in EtOAc aufgenommen, filtriert und das Filtrat anschließend vom LM befreit. Verbindung **147** konnte so in einer moderaten Ausbeute von 27% ausgehend von Verbindung **142** erhalten werden (siehe Abb. 78).

Verbindung **147** bietet theoretisch, nach der Alkylierung der Sulfonamid-NH₂-Gruppe und der sauren Entschützung der Boc-Gruppe, die Möglichkeit zur Kupplung an N-terminal geschützte Aminosäuren bzw. Peptide. Allerdings würde die saure Abspaltung der Boc-Schutzgruppe zu einem α -Aminosulfonamid führen, welches sich wie Verbindung **119** zersetzen könnte (siehe Abb. 79 a)).



Abb. 79: a) Mögliche Zersetzung des α-Aminosulfonamids **148** nach Entschützung von **147** unter sauren Bedungungen. b) Vermeidung der Zersetzung durch das Einfügen einer Glycineinheit.

Aus diesem Grund wurde versucht, bereits Verbindung **141** mit einer N-terminal geschützten Aminosäure zu kuppeln (vgl. Abb. 79 b) und 80).



Abb. 80: Retrosynthese des Sulfonamids 149.

Als Aminosäure wurde das sterisch wenig anspruchsvolle und achirale Glycin gewählt. Als Schutzgruppen sollten zum einen die säurelabile Boc-Gruppe und zum anderen die hydrogenolytisch abspaltbare Cbz-Gruppe zum Einsatz kommen. Da Verbindung **141** nur in wässriger Lösung vorliegt, war es nötig die geschützte Aminosäure so zu aktivieren, dass es möglich war die Kupplungsreaktion in Gegenwart von H₂O durchzuführen. Hierfür bot sich die Aktivierung als *N*-Hydroxysuccinimidester an, da diese wasserlöslich sind^[204] und auch bei der Kupplung H₂O zu tolerieren^[205–207] scheinen.

Der *N*-Hydroxysuccinimidester **155** wurde nach einer bekannten Synthesevorschrift^[208] aus *N*-Boc-Glycin mit 1.2 eq *N*-Hydroxysuccinimid und 1.1 eq DCC in einer Ausbeute von 67% hergestellt.



Abb. 81: Synthese des N-Boc-geschützten Aktivesters 155.

Der erhaltene Aktivester wurde dann in einer Synthesesequenz, analog der zur Bildung von **147** angewendeten Strategie, anstelle des dort verwendeten Boc₂O eingesetzt (Abb. 82). Auf diese Weise konnte Verbindung **156** nach säulenchromatographischer Reinigung in einer Ausbeute von 27% ausgehend von Verbindung **142** erhalten werden.



Abb. 82: Synthese des primären Sulfonamids 156 ausgehend vom α -Hydroxysulfinat 142.

Zur Herstellung der Cbz-geschützten Variante von **149** wurde zunächst Glycin nach einer literaturbekannten Methode^[209,210] mit Chlorameisensäurebenzylester und wässriger NaOH-Lösung zu *N*-Cbz-Glycin umgesetzt (Abb. 83). Die Ausbeute betrug dabei 84%.



Abb. 83: Synthese von *N*-Cbz-Glycin.

Anschließend wurde **158** nach ANDERSON *et al.*^[205] in den N-terminal geschützten Aktivester **159** überführt (siehe Abb. 84). Dieser wurde in einer Ausbeute von 74% erhalten. Im Gegensatz zur Synthese des *N*-Boc-geschützten Aktivesters **155**, welche ohne Probleme nach der Vorschrift von LAURENT *et al.*^[208] in THF und bei rt durchgeführt wurde, erwies sich

im Falle des *N*-Cbz-geschützten Aktivesters **159** die Methode von ANDERSON *et al.*^[205] als überlegen. Hierbei wurde als Lösemittel 1,4-Dioxan eingesetzt und die Reaktionsmischung wurde über Nacht in den Kühlschrank gestellt statt bei rt zu rühren.



Abb. 84: Synthese des N-Cbz-geschützten Aktivesters 159.

Beim anschließenden Einsatz des Aktivesters **159** in der in Abb. 85 dargestellten Synthesesequenz konnte das Sulfonamid **160** in einer Ausbeute von 53% ausgehend vom Sulfinat **142** hergestellt werden.



Abb. 85: Synthese des primären Sulfonamids **160** ausgehend vom α -Hydroxysulfinat **142**.

Es war somit möglich die Sulfonamide **147**, **156** und **160** ausgehend vom α -Hydroxysulfinat **142** über drei Stufen in moderaten Ausbeuten zu erzeugen. Die beste Ausbeute konnte dabei bei Verbindung **160** erzielt werden. Die Verbindungen **156** und **160** besitzen gegenüber **147** den Vorteil, dass sie ohne die Gefahr der Zersetzung entschützt werden können. Daher ist bei diesen beiden Substanzen die Möglichkeit der weiteren N-terminalen Modifizierung gegeben.



Abb. 86: Übersicht der primären Sulfonamide, die mit Hilfe einer elektrophilen Aminierung im Schlüsselschritt der Synthesesequenz ausgehend vom α-Hydroxysulfinat 142 hergestellt werden konnten.

N-Funktionalisierung des primären Sulfonamids

ALKYLIERUNGSVERSUCHE

Da die primären Sulfonamide des Typs **34** grundsätzlich die Möglichkeit zur weiteren Funktionalisierung an der Sulfonamid-NH₂-Gruppe bieten, wurde im Folgenden versucht dieses Ziel mittels *N*-Alkylierung zu erreichen. Als Alkylantien wurden Verbindungen mit der allgemeinen Struktur **165** gewählt, da diese einen Zugang zu peptidomimetischen Strukturen des Typs **140** bieten sollten.



Abb. 87: Retrosynthese des Peptidomimetikums 140.

Um die Reaktivität primärer Sulfonamide gegenüber den Alkylantien 165 zu untersuchen, wurden verschiedene Testreaktionen durchgeführt. Hierbei wurde das kommerziell erhältliche p-Toluolsulfonamid unter verschiedenen Bedingungen mit Ethyl-2-bromacetat als Alkylierungsmittel umgesetzt. Der Einsatz von Ethyl-2-bromacetat als Alkylierungsmittel erschien sinnvoll, da es am α -C-Atom keinen weiteren Substituenten besitzt, so dass es bei der Alkylierung nicht zu einer sterischen Hinderung kommen sollte und zudem das entstehende Produkt achiral ist. Da die Literaturrecherche zur N-Alkylierung primärer Sulfonamide mit α -Halogenestern nur sehr wenige brauchbare Resultate lieferte^[211–214], wurde für die Durchführung der ersten Testreaktionen zur Orientierung auf eine Vorschrift^[215] zur Umsetzung sekundärer Sulfonamide mit α -Halogenestern zurückgegriffen. Bei keiner der durchgeführten Reaktionen konnte jedoch das gewünschte monoalkylierte Produkt 168 detektiert werden. Stattdessen wurde mit Ausnahme der Reaktionen 3, 4 und 8 (Tabelle 6, Einträge 3, 4 und 8) stets das dialkylierte Produkt 169 erhalten, wobei die Ausbeuten in Abhängigkeit der Reaktionsbedingungen variierten. Als Hauptgrund für die Bildung des dialkylierten Produkts 169 wurde der starke Überschuss der verwendeten Base angesehen. Im Gegensatz zum vorliegenden Fall stellt dies in der Originalquelle^[215] kein Problem dar bzw. ist sogar zwingend erforderlich, um das dort verwendete sekundäre Sulfonamid zu alkylieren.

Bei den Ansätzen $4^{[216]}$ und $8^{[217,218]}$ wurde in beiden Fällen keine Umsetzung festgestellt und lediglich eine Mischung der Edukte reisoliert. Was Ansatz 4 betrifft, so sind vermutlich die schlechte Löslichkeit des *p*-Toluolsulfonamids im gewählten Lösungsmittel sowie die geringe Basizität von DIPEA die Gründe dafür, dass keine Reaktion stattfand. Ansatz 8 macht deutlich, dass Ethyl-2-bromacetat nicht reaktiv genug ist, um in Abwesenheit einer Base mit *p*-Toluolsulfonamid zu reagieren.



Eintrag	135	167	Base	KI	KI Bedingungen	
1	2 eq	1 eq	10 eq K ₂ CO ₃	0.2 eq	DMF, rt, 4 d	48%
2	1 eq	1 eq	10 eq K ₂ CO ₃	0.2 eq	DMF, rt, 3.5 d	37%
3	1 eq	1 eq	10 eq K ₂ CO ₃	0.2 eq	Aceton / H_2O (v/v = 1:1), rt, 3 d	0%
4	1 eq	2 eq	2 eq DIPEA	/	CH ₂ Cl ₂ , rt, 20.5 h	0%
5	1 eq	2 eq	10 eq K_2CO_3	0.2 eq	DMF, rt, 3.5 d	44%
6	1 eq	2 eq	21 eq K ₂ CO ₃	0.2 eq	DMF, rt, 2 h	76%
7	1 eq	2 eq	2 eq K_2CO_3	/	DMF, 0 °C, 1.5 h	77%
8	1 eq	2 eq	/	/	DMF, 0 °C, 1 h	0%

Tabelle 6: Untersuchung der *N*-Alkylierung primärer Sulfonamide mit α-Halogenestern anhand der Testreaktion von Ethyl-2-bromacetat mit *p*-Toluolsulfonamid.

Um eine Dialkylierung des Sulfonamids **147** zu vermeiden, wurde auf einen starken Überschuss der verwendeten Base verzichtet. Zudem wurde als Alkylierungsmittel nicht nur Ethyl-2-bromacetat, sondern auch das weniger reaktive (racemische) Ethyl-2-brompropionat getestet.



Eintrag	R	170	147	Base	Zusatz	Bedingungen
1	CH ₃	1 eq	2 eq	1.1 eq K ₂ CO ₃	/	DMF, 0 °C, 1 h
2	CH ₃	1 eq	2.1 eq	2.2 eq K ₂ CO ₃	0.9 eq Kl	Aceton, rt, 2.5 d
3	CH ₃	1 eq	1 eq	1 eq K ₂ CO ₃	1 eq AgNO ₃	DMF, 0 °C \rightarrow rt, 2 h
4	CH ₃	1 eq	1 eq	1 eq Ag ₂ O	/	DMF, 40 °C, 2.5 d
5	CH₃	1 eq	1 eq	2 eq Et₃N	/	MeCN, 0 °C, 22 h
6	Н	0.5 eq	1 eq	0.5 eq K ₂ CO ₃	0.09 eq Kl	DMF, 0 °C, 1.5 h
7	Н	1 eq	2 eq	2.2 eq K ₂ CO ₃	0.3 eq KI	DMSO, 80 °C, 21.5 h
8	Н	1 eq	1 eq	1.1 eq K ₂ CO ₃	/	MeCN, MW, 100 °C, 1 h

 Tabelle 7: Versuche zur N-Alkylierung des primären Sulfonamids 147 unter verschiedenen Reaktionsbedingungen.

Unter den gewählten Bedingungen war bei den Experimenten 1 bis 8 (Tabelle 7) kein Produkt **171** nachweisbar. In den meisten Fällen (Tabelle 7, Einträge 3 bis 6) wurde das unveränderte Sulfonamid **147** reisoliert. Reaktion 1 dagegen (Tabelle 7, Eintrag 1) führte zur Reisolierung von Ethyl-2-brompropionat, während Ansatz 2 (Tabelle 7, Eintrag 2) eine Mischung beider Edukte lieferte. Bezüglich Reaktion 2 (Tabelle 7, Eintrag 2) ist zu erwähnen, dass laut NMR-Spektrum und GC-MS in der Mischung, neben Verbindung **147** und Ethyl-2-brompropionat, auch Ethyl-2-iodpropionat vorlag, welches durch das zugesetzte KI gebildet wurde. Es zeigt sich also, dass unter den gegebenen Reaktionsbedingungen Ethyl-2-iodpropionat nicht reaktiv genug ist, um das Sulfonamid **147** zu alkylieren. Auch der Zusatz von AgNO₃ (Tabelle 7, Eintrag 3), der die Reaktion durch die Ausfällung von AgBr beschleunigen sollte, führte nicht zum Erfolg. Ebenso führte der Einsatz von Ag₂O (Tabelle 7, Eintrag 4) als Base, wie er bei der *N*-Alkylierung von Diketopiperazinen^[219–221] und C-terminal

geschützten Aminosäuren^[222] mit α -Halogenestern Anwendung findet, nicht zu einer 147. Die Umsetzung des Sulfonamids Verwendung des im Vergleich zu Ethyl-2-brompropionat reaktiveren Ethyl-2-bromacetats blieb ebenfalls ohne Erfolg. Auch hier führte der Zusatz von KI nicht zu einer Verbesserung der Reaktion. Wurde die Reaktionsmischung konventionell (Tabelle 7, Eintrag 7) oder in der Mikrowelle (Tabelle 7, Eintrag 8) erwärmt, konnte am Ende der Reaktionszeit weder das gewünschte Produkt noch das Edukt identifiziert werden.

Das Sulfonamid **147** scheint also, trotz der geringeren Menge der verwendeten Base, insgesamt reaktionsträger zu sein als *p*-Toluolsulfonamid.



Eintrag	135	147	Base	Bedingungen
1	1 eq	1 eq	1 eq NaH	THF, 0 °C \rightarrow rt, 23 h
2	1 eq	1 eq	1 eq DIPEA, 1.6 eq DBU	THF, 0 °C \rightarrow rt, 38 h
3	1 eq	1 eq	1 eq LiHMDS	THF, -78 °C → rt, 17.5 h
4	1 eq	1 eq	1 eq <i>n</i> -BuLi	THF, -78 °C \rightarrow rt, 21 h

Tabelle 8: Variation der Basen bei der Reaktion desSulfonamids 147 mit Ethyl-2-bromacetat.

Die Deprotonierung der NH₂-Gruppe spielt jedoch eine zentrale Rolle bei der Alkylierungsreaktion. Da aber nach wie vor die Befürchtung bestand, dass ein großer Überschuss an Base zur Dialkylierung führen könnte, wurde im Folgenden statt einer Erhöhung der Menge der zugesetzten Base die Verwendung stärkerer Basen bevorzugt. Wurde NaH als Base verwendet^[223,224] (Tabelle 8, Eintrag 1), konnte jedoch, entgegen der Erwartungen, ebenfalls nur Edukt reisoliert werden. Dies könnte allerdings der geringen Ansatzgröße der Reaktion geschuldet sein, was eine genaue Einwaage des NaH schwierig gestaltete. In einem weiteren Experiment wurde die Reaktion zunächst in Gegenwart eines Äquivalents DIPEA durchgeführt (Tabelle 8, Eintrag 2). Die Reaktionskontrolle mittels DC zeigte in diesem Fall aber auch nach 18 h noch keine Umsetzung. Dies ließ darauf schließen, dass der pK_S von DIPEA (10.75 in H₂O^[225]) nicht ausreichend ist, um das Sulfonamid **147** zu deprotonieren. Es wurden daher noch zusätzlich 1.6 eq der stärkeren Base DBU ($pK_s = 12$ in $H_2O^{[226]}$) zugesetzt und für weitere 19 h bei rt gerührt. Hierbei wurde zwar auch ein Teil des Sulfonamids **147** reisoliert, aber im ESI-MS-Spektrum konnten Spuren einer Substanz nachgewiesen werden, deren Masse der Masse des Produkts **172** entsprach. Auch bei einem Testansatz bei dem die sterisch anspruchsvolle Base LiHMDS eingesetzt wurde (Tabelle 8, Eintrag 3)^[227], zeigte das Massenspektrum Spuren einer Verbindung, deren Masse der des Produkts entsprach. Allerdings konnte aufgrund der geringen Mengen zu diesem Zeitpunkt die Bildung einer dem Produkt isomeren Verbindung nicht ausgeschlossen werden.

Wurde dem Sulfonamid **147** zur Deprotonierung *n*-BuLi zugesetzt (Tabelle 8, Eintrag 4)^[228], so wurde laut DC ein recht kompliziertes Substanzgemisch erhalten. Dies ist möglicherweise darauf zurückzuführen, dass *n*-BuLi nicht nur als Base, sondern auch als Nucleophil reagieren kann.^[125] So sind verschiedene Nebenreaktionen wie beispielsweise die Abspaltung der Boc-Schutzgruppe denkbar. Es konnte aber auch hier mittels ESI-MS eine Substanz detektiert werden, deren Masse mit der des Produkts übereinstimmte (vgl. Spektrum 10). Die Ausbeute dieser Substanz lag nach säulenchromatographischer Reinigung bei lediglich 10%, was auf die große Anzahl an Verunreinigungen zurückgeführt werden kann. Zudem stellte sich anhand des HMBC-Spektrums (siehe Spektrum 11) heraus, dass es sich nicht um das gewünschte Produkt **172**, sondern um dessen Isomer **173** handelte. Dies war daran zu erkennen, dass die Methylengruppe a im HMBC-Spektrum eine Kopplung mit der Methylengruppe b zeigte und die CH₂-Gruppe b darüber hinaus eine Struktur **172** wäre hingegen keine Kopplung der Methylengruppen a' und b' möglich. Zudem würde b' lediglich eine Kopplung mit einer Carbonylgruppen liefern.



Abb. 88: Gegenüberstellung des erwarteten (172) und des tatsächlich erhaltenen (173) Produkts für die Reaktion des Sulfonamids 147 mit Ethyl-2-bromacetat und *n*-BuLi.



Spektrum 10: HR-ESI-Massenspektrum von Verbindung 173 (positiver Modus).



| 80

Aus der Bildung von **173** kann man schließen, dass die Sulfonamid-NH₂-Gruppe, obwohl sie aus sterischen Gründen leichter zu deprotonieren sein sollte, im Vergleich zum Carbamat-NH weniger acide ist. Die Alkylierung erfolgt daher unter diesen Reaktionsbedingungen bevorzugt am Carbamat-Stickstoff.

Um dennoch die *N*-Alkylierung am Sulfonamid-Stickstoff zu erreichen, wurde der Einsatz von Carbamatschutzgruppen erwogen, welche nach der *N*-Alkylierung wieder abgespalten werden können. Hintergrund dieser Überlegung war zum einen, dass die Reaktion des Schützungsreagenz am scheinbar reaktiveren Carbamat-NH von Verbindung **147** zur Bildung von Verbindungen wie **174** führen würde. Diese könnten in einer anschließenden Alkylierungsreaktion ausschließlich an der Sulfonamid-NH₂-Gruppe reagieren.



Abb. 89: Erwartete Produkte für die Umsetzung von 147 mit Boc₂O.

Würde die Reaktion mit dem Schützungsreagenz hingegen am sterisch weniger gehinderten Sulfonamid-NH erfolgen, käme es zur Bildung von Substanzen wie **175**. Bei diesen Substanzen besteht nach wie vor die Möglichkeit, dass eine anschließende Alkylierung am Carbamat-Stickstoff stattfindet. Es bestand jedoch die Hoffnung die Acidität des Sulfonamid-NH durch die Anbringung der elektronenziehenden Schutzgruppe zu erhöhen. Somit könnten sowohl **174** wie auch **175** hilfreich für die Alkylierung des Sulfonamid-Stickstoffs sein.

Um diese Hypothese zu testen wurde zunächst die Einführung der Boc-Schutzgruppe untersucht. Hierbei wurde eine bekannte Vorschrift zur Synthese von *N*-(Sulfonyl)carbamaten^[229] mit Boc₂O und Et₃N in Gegenwart einer katalytischen Menge DMAP angewendet.



Abb. 90: Reaktion von **147** mit Boc₂O in Gegenwart von Et₃N und DMAP bei rt (Reaktionsdauer: 2 h).

Wurde die Reaktionsmischung 2 h bei rt gerührt (Abb. 90, Ansatz A), wurde laut NMR-Spektroskopie ein Gemisch zweier Komponenten erhalten. Das Mischungsverhältnis betrug nach dem Integralverhältnis im ¹H-NMR etwa 1:1. Laut der mittels ESI gemessenen Massenspektren handelte es sich bei einer der Mischungskomponenten um Verbindung **175** bzw. um die isomere Verbindung **174**. Die andere Komponente besaß eine, im Vergleich zur Produktmasse, um 64 erniedrigte Masse, was auf eine Abspaltung von SO₂ hindeutet. Auch in diesem Fall sind zwei isomere Verbindungen denkbar, nämlich **176** und **177**. Nach der säulenchromatographischen Reinigung mit TBME / *n*-Pentan im Verhältnis 1:5 (v/v) mit Zusatz von 3% Et₃N konnte jedoch nur eine der beiden Komponenten des Gemisches isoliert werden. Bei dieser Verbindung wurde aufgrund der NMR-spektroskopischen Daten vermutet, dass es sich um **176** bzw. **177** handelt.



Abb. 91: Reaktion von **147** mit Boc₂O in Gegenwart von Et₃N und DMAP bei rt (Reaktionsdauer: 19.5 h).

Wenn die Reaktionsmischung statt 2 h für 19.5 h bei rt gerührt wurde (Abb. 91, Ansatz B), wurde nach der wässrigen Aufarbeitung lediglich ein Produkt erhalten. Bei diesem Produkt konnte aufgrund der 2D-NMR-Spektren sowie des ESI-Massenspektrums und des IR-Spektrums (vgl. Spektren 12 - 16) eindeutig ausgeschlossen werden, dass es sich um eines der Sulfonamide **175** oder **174** handelt. Stattdessen legten die Daten die Vermutung nahe, dass in diesem Fall das primäre Amin **176** vorlag. Allerdings war nach wie vor auch die isomere Struktur **177** denkbar.



Spektrum 12: ¹H-NMR von **176** bzw. <u>**177**</u> (400 MHz, CDCl₃).



Spektrum 14: HMBC-Spektrum von 176 bzw. 177 (400 MHz / 100 MHz, CDCl₃).



Spektrum 15: HR-ESI-Massenspektrum von 176 bzw. 177 (positiver Modus).



Spektrum 16: IR-Spektrum von 176 bzw. 177 (KBr-Pressling).

Mit Hilfe der Kristallstrukturanalyse (siehe Abb. 92) konnte schließlich eindeutig geklärt werden, dass es sich bei dem Reaktionsprodukt um **177** und nicht um das primäre Amin **176** handelt.



Abb. 92: Kristallstruktur von 177.

Ein Vergleich der NMR-Spektren von Substanz **177** (Ansatz B) mit den NMR-Spektren der zuvor aus der Mischung isolierten Verbindung (Ansatz A) bestätigt die vorher angestellte Vermutung, dass es sich hier ebenfalls um **177** handelt.





Weiterhin konnten durch den Vergleich der NMR-Spektren der reinen Substanz **177** mit den NMR-Spektren der aus Ansatz A erhaltenen Mischung (siehe Spektren 17 und 18) sowie durch 2D-NMR-Spektren des Gemisches Rückschlüsse auf die Struktur der zweiten Mischungskomponente gezogen werden. Den spektroskopischen Daten zufolge besitzt die zweite Mischungskomponente zwei chemisch unterschiedliche Boc-Gruppen. Das Signal der Methylengruppe spaltet darüber hinaus zu einem Dublett auf, was auf die Kopplung mit einer NH-Funktion zurückgeführt werden kann. Dies legt den Schluss nahe, dass es sich bei der zweiten Komponente um **175** handelt. Da die Komponente jedoch nicht rein isoliert werden konnte, lässt sich diese Schlussfolgerung nicht mit letzter Sicherheit bestätigen.

Die Reaktion von **147** mit Boc₂O bei rt führt also zunächst vermutlich durch die Deprotonierung an der sterisch weniger gehinderten NH₂-Gruppe zur Bildung von **175**, welches dann allmählich zu **177** zerfällt. Eine Verlängerung der Reaktionszeit führt somit lediglich zu einer Erhöhung der Ausbeute an **177**.



Abb. 93: Hypothetischer Mechanismus für die Bildung von 177 aus 175.

Die Bildung des Sulfonamids **177** aus **175** (siehe Abb. 93) kann möglicherweise dadurch erklärt werden, dass die Anbringung der elektronenziehenden Boc-Gruppe eine Verminderung der Elektronendichte am Stickstoffatom der R-SO₂-NH-COOR-Gruppierung bewirkt. Dies wiederum begünstigt die Spaltung von **175** zu **178** und **179**. Der Angriff des negativ geladenen Stickstoffatoms von **179** an der CH₂-Gruppe von **178** würde dann im Folgenden, unter Abspaltung von SO₂, zu **177** führen.

Der nach derselben Vorschrift^[229] durchgeführte Versuch zur Einführung der orthogonal zur Boc-Gruppe abspaltbaren Cbz-Schutzgruppe lieferte ein ähnliches Ergebnis (vgl. Abb. 94). So wurden nach säulenchromatographischer Reinigung mit EtOAc / *n*-Pentan (v/v = 1:5) \rightarrow EtOAc / *n*-Pentan (v/v = 1:1), neben einer Reihe weiterer Fraktionen, zwei Hauptfraktionen isoliert.



Abb. 94: Reaktion von **147** mit Cbz-Cl in Gegenwart von Et₃N und DMAP sowie Darstellung der Produkte (einschließlich ihrer Isomere).

Bei der ersten dieser Fraktionen, deren R_f-Wert bei 0.62 (EtOAc / n-Pentan = 1:1 (v/v)) lag, wurde aufgrund der in MeOH-d₄ gemessenen zweidimensionalen NMR-Spektren und des mittels ESI gemessenen Massenspektrums (vgl. Spektren 19 und 20) geschlossen, dass es sich um das primäre Amin **181** A handelt.





Spektrum 20: HR-ESI-Massenspektrum von 181 A (positiver Modus).

Das IR-Spektrum dieser Substanz (siehe Spektrum 21) zeigte jedoch eine deutliche Bande bei 2486 cm⁻¹. Dies würde darauf hindeuten, dass die Verbindung statt als freies Amin **181** A in der Form des entsprechenden Hydrochlorids vorliegt, was möglicherweise der Tatsache geschuldet ist, dass in diesem Fall bei der säulenchromatographischen Reinigung auf einen Zusatz von Et₃N verzichtet wurde.



Spektrum 21: IR-Spektrum von **181** A (KBr-Pressling). Die rot markierte Bande legt die Hydrochlorid-Form nahe.

Das NMR-Spektrum konnte nicht klären, ob **181** A tatsächlich als freies Amin oder als Ammoniumsalz vorliegt, da aufgrund des Austauschs im verwendeten Lösungsmittel MeOH-d₄ weder die NH₂-Gruppe des freien primären Amins noch die NH₃-Gruppe des entsprechenden Ammoniumsalzes sichtbar war.

Die Elementaranalyse der mittels HPLC (Diol-Phase, TBME / n-Hexan = 2:3 (v/v)) gereinigten Probe zeigte aber schließlich, dass es sich um das freie Amin **181** A handelte. Wobei es jedoch durchaus wahrscheinlich ist, dass bei der Reinigung mittels HPLC unter den verwendeten Bedingungen nur das freie Amin eluiert wurde.

Wurden zusätzliche NMR-Spektren der Substanz in CDCl₃ aufgenommen, so schien dies die Struktur **181** B anstelle von **181** A nahezulegen, da in diesem Fall im COSY-Spektrum (siehe Spektrum 22) zwei verschiedene NH-Signale eine Kopplung zu einer Methylengruppe zeigten. Dies wäre in Übereinstimmung mit der Kristallstruktur der analogen zweifach Boc-geschützten Verbindung **177**. Somit würde sowohl im Falle der Boc- wie auch der Cbz-Schützung das *N*,*N*'-geschützte Derivat gegenüber dem *N*,*N*-geschütztem Derivat bevorzugt gebildet.







Abb. 95: Struktur von Verbindung 181 B.

In der zweiten erhaltenen Fraktion lagen laut DC zwei Substanzen vor, die unter den gewählten Bedingungen nicht getrennt werden konnten. Die R_r-Werte lagen bei 0.35 und 0.46 (EtOAc / *n*-Pentan = 1:1 (v/v)). Laut ESI-MS handelte es sich bei dieser Fraktion um Verbindung **180**, die jedoch noch mit **181** verunreinigt war. Da bei dieser Substanz ebenfalls die NMR-Spektren in MeOH-d₄ aufgenommen wurden, konnte nicht geklärt werden, ob **180** A oder die isomere Struktur **180** B vorlag. Auch hier waren aufgrund des Austauschs keine NH-Signale sichtbar, die durch ihre Kopplungen mit der Methylengruppe Aufschluss über die Struktur hätten liefern können. Eine erneute säulenchromatographische Reinigung dieser Fraktion führte zu so geringen Ausbeuten, dass eine weitere zweidimensionale NMR-Analytik nicht möglich war.

Die sehr geringen Ausbeuten der beiden Hauptfraktionen können dadurch erklärt werden, dass zum einen laut dem NMR-Spektrum des Rohprodukts immer noch Edukt **147** vorhanden war. Zum Anderen kam es laut DC zur Bildung von verschiedenen Nebenprodukten. Im ESI-Massenspektrum des Rohprodukts war beispielsweise ein Peak bei m/z = 225.08 zu sehen, der auf eine teilweise Abspaltung der Boc-Gruppe von **181** hindeuten könnte. Dies könnte auf die Anwesenheit von **182** oder einer isomeren Verbindung hinweisen.



Abb. 96: Darstellung der isomeren Strukturen des Boc-entschützten Nebenprodukts 182.

VERSUCHE ZUR ELEKTROPHILEN AMINIERUNG MIT N-CHLORAMINEN UND N-CHLORAMIDEN

Da sich die Alkylierung des primären Sulfonamids **147**, wie beschrieben, als äußerst problematisch erwies, wurde die Überlegung angestellt, dass bei der elektrophilen Aminierung der Sulfinate **33** auch Reagenzien eingesetzt werden könnten, die bereits über eine *N*-Alkylfunktion verfügen, um Verbindungen des Typs **140** und **184** herzustellen.



Abb. 97: Darstellung des potentiellen Zugangs zu den Substanzen 140 und 184 ausgehend von Sulfinat 33 und den *N*-Chloraminen 183 und 185.

Bezüglich der Reagenzien zur elektrophilen Aminierung richtete sich die Aufmerksamkeit zunächst auf die in der Arbeitsgruppe GÖTTLICH intensiv untersuchten *N*-Chloramine^[230–233] bzw. *N*-Chloramide^[234,235]. Der Einsatz von *N*-Chloraminen zur elektrophilen Aminierung von carbanionischen Spezies wie Grignard-Verbindungen^[236,237] ist bekannt. Darüber hinaus berichteten NISHIKAWA *et al.*^[202] sowie FURUKAWA *et al.*^[238] über die Umsetzung von *p*-Toluolsulfinsäure mit *N*-Chloraminen zu den entsprechenden Sulfonamiden.

Synthese der N-Chloramine und N-Chloramide

Das sekundäre *N*-Chloramin **187** wurde, analog zu der von SMITH *et al.* beschriebenen Synthese von *N*-Chlormorpholin^[239], durch das Zutropfen von Diethylamin in eine 13%ige wässrige NaOCI-Lösung in einer moderaten Ausbeute von 64% erhalten (Abb. 98).



Abb. 98: Synthese des sekundären N-Chloramins 187.

Die Umsetzung zum *N*-Chloramin wurde durch das IR-Spektrum bestätigt, welches keine NH-Bande mehr zeigte. Auf eine Destillation des Produkts wurde verzichtet, da das NMR-Spektrum keine Verunreinigungen zeigte und befürchtet wurde, dass ein Erwärmen der Substanz zur Zersetzung und damit einhergehenden Verunreinigungen führen könnte.

Für die Synthese des primären *N*-Chloramins **188** wurde die von LAPING entwickelte Methode zur Darstellung primärer *N*-Chloramine mit NCS^[230] angewendet (Abb. 99). Die Anwesenheit des monochlorierten Produkts wurde dabei durch Vergleich des ¹³C-NMR-Spektrums mit den NMR-spektroskopischen Daten von LAPING^[230] nachgewiesen. Im vorliegenden Fall war das Produkt jedoch stark verunreinigt. Es wurde dabei aufgrund des ¹³C-NMR-Spektrums vermutet, dass es sich bei den Verunreinigungen um das *N*,*N*-Dichloramin (δ = 75.8 ppm; vgl. SciFinder-Datenbank^[141] (CAS-Nr. 14925-83-8; berechnetes Spektrum)) und um nicht umgesetztes *n*-Butylamin (δ = 40.1 ppm; vgl. SDBS-Datenbank^[145] (CAS-Nr. 109-73-9)) handelt.

Für die Tests zur elektrophilen Aminierung wurde **188** ohne weitere Aufreinigung als Rohsubstanz eingesetzt.



Abb. 99: Synthese des primären *N*-Chloramins 188.

Zur N-Chlorierung von Amiden existieren zahlreiche Methoden wie die Deprotonierung mit mit NCS^[234,240], die Umsetzung anschließende Chlorierung *n*-BuLi und mit *tert*-Butylhypochlorit^[241–243] oder Calciumhypochlorit^[244] sowie die Chlorierung mit Oxone[®] in Gegenwart von NaCl^[245]. Die genannten Methoden weisen jedoch einige Nachteile auf. So ist *tert*-Butylhypochlorit relativ instabil^[246,247] und dadurch schwierig zu handhaben. Die Chlorierung mit Oxone[®] und NaCl auf der anderen Seite erscheint für größere Reaktionsansätze ungeeignet, da ein fünffacher Überschuss an Oxone[®] und NaCl in Bezug auf das Substrat benötigt wird.^[244] Am attraktivsten erschien daher die Chlorierung mit Trichlorisocyanursäure.^[248] Für die Chlorierung *N*-substituierter Amide **189** wird bei dieser Methode eine Lösung des Amids in CH₂Cl₂ unter Eiskühlung mit 1.1 eg TCCA versetzt und daraufhin bei rt gerührt. Die als Nebenprodukt entstehende Cyanursäure (vgl. Abb. 100) kann dann mittels Filtration über Celite abgetrennt werden. Hinsichtlich der Durchführung ist diese Methode daher der Chlorierung mit *n*-BuLi und NCS vorzuziehen.


Abb. 100: N-Chlorierung von Amiden mit TCCA.^[248,249]

Um die Methode auch bezüglich der erhaltenen Ausbeute evaluieren zu können, wurde zunächst versucht **196** durch Chlorierung mit TCCA herzustellen. Diese Verbindung wurde zuvor bereits von LEFERINK^[234] zum einen mit *n*-BuLi und NCS und zum anderen mit Oxone[®] und NaCI hergestellt, so dass ein Vergleich mit seinen Ergebnissen eine Einordnung der Methode erlaubt.



Abb. 101: Herstellung des N-Chloramids 196.

Zur Synthese von **196** musste zunächst das Amid **195** hergestellt werden. Dies gelang mit einer Ausbeute von 70% durch Zutropfen von Acetylchlorid zu *tert*-Butylamin^[234] unter Eiskühlung. Das Amid wurde dann in der bereits beschriebenen Weise mit TCCA umgesetzt. Nach der säulenchromatographischen Reinigung wurden so 51% des *N*-Chloramids **196** erhalten. Vergleicht man dies mit den Ergebnissen LEFERINKS^[234], so erkennt man, dass die Chlorierung mit TCCA eine wesentlich bessere Ausbeute liefert als die Methode mit *n*-BuLi und NCS, mit welcher das *N*-Chloramid in lediglich 22% Ausbeute hergestellt werden kann. Die Chlorierung mit Oxone[®] und NaCl auf der anderen Seite führt zu einer besseren Ausbeute von 67%, verglichen mit der Chlorierung unter Verwendung von TCCA. Dennoch scheint die Chlorierung mit TCCA bei der gewählten Ansatzgröße von 10.2 mmol (1.17 g **195**) praktikabler, da hier nur 11.8 mmol (2.74 g) TCCA benötigt werden. Um dieselbe Menge des Amids mit Oxone[®] und NaCl umzusetzen, würden dagegen 50.75 mmol (31.20 g) Oxone[®] benötigt.^[245] Die in der Literatur beschriebene Chlorierung des, im Vergleich zu 196 sterisch weniger anspruchsvollen, N-Methylacetamids ergibt das entsprechende Produkt erwartungsgemäß in einer deutlich höheren Ausbeute von 96% bei einer Reaktionsdauer von lediglich 1 h.^[248] In einem weiteren Test wurde die Chlorierung des zu 196 analogen aromatischen Amids 198 untersucht. Das Amid 198 wurde dafür in derselben Weise wie für 196 beschrieben aus Benzoylchlorid und tert-Butylamin hergestellt, wobei die Ausbeute bei 97% lag. Die anschließende Chlorierung lieferte bei aleicher Reaktionsdauer nach säulenchromatographischer Reinigung jedoch nur 25% des gewünschten N-Chloramids (Abb. 102). Es wurden zudem 39% des Edukts reisoliert, so dass im Fall des aromatischen Amids 198 davon auszugehen ist, dass eine längere Reaktionsdauer erforderlich ist.



Abb. 102: Synthese des *N*-Chloramids 199.

Trotz der mäßigen Ausbeute bei dieser Synthese bietet die Methode einen einfachen Zugang zu **199**, von dessen Synthese bislang nur durch Einsatz des schwieriger zu handhabenden *tert*-Butylhypochlorits berichtet wurde.^[250]

Sulfonamide des Typs **140** sollten theoretisch durch die elektrophile Aminierung von Sulfinaten mit mono-*N*-Chlor-Glycinmethylester zu erzeugen sein. Da bei der Chlorierung primärer Amine jedoch prinzipiell die Möglichkeit besteht, dass *N*,*N*-Dichloramine gebildet werden^[230], wurden zunächst die *N*-Chloramide **201** und **204** hergestellt (siehe Abb. 103).

Diese *N*-Chloramide könnten durch eine Entschützung der Carbamatschutzgruppen im Anschluss an die elektrophile Aminierung die gewünschten Sulfonamide des Typs **140** liefern.

Für die Synthese von **201** war es zunächst nötig *N*-Cbz-Glycin an der Carboxylgruppe als Methylester zu schützen. Dafür wurde nach einer literaturbekannten Vorschrift^[251] eine Lösung aus *N*-Cbz-Glycin in MeOH unter Kühlung tropfenweise mit SOCl₂ versetzt. Verbindung **200** wurde so nach säulenchromatographischer Reinigung mit einer Ausbeute von 76% erhalten. Die Chlorierung des N-terminal geschützten Aminosäureesters **200** erfolgte dann nach der von DE LUCA *et al.* entwickelten Methode^[248] mit TCCA. Das entsprechende *N*-Chloramid **201** wurde dabei in einer moderaten Ausbeute von 47% erhalten. Verbindung **200** liefert damit bei der Chlorierung mit TCCA ein deutlich schlechteres Ergebnis als die von DE LUCA *et al.* getesteten N-terminal geschützten Aminosäureester, welche mit Ausbeuten von 90 - 99%^[248] chloriert werden konnten.

Die geringe Ausbeute von Verbindung **201** könnte möglicherweise darauf zurückzuführen sein, dass als Konkurrenzreaktionen auch die Chlorierung des Aromaten^[241,252] und des benzylischen C-Atoms vorstellbar sind. Derartige Nebenreaktionen wurden in der Veröffentlichung von DE LUCA *et al.*^[248] nicht beschrieben. Die Autoren konnten auch mit dem *N*-Cbz-geschützten Leucinmethylester das entsprechende Chlorierungsprodukt in einer guten Ausbeute von 90% erhalten.^[248] Allerdings räumen DE LUCA *et al.* ein, dass die Chlorierung mit Carbamaten generell langsamer verläuft als mit einfachen Amiden.^[248] Zudem beobachteten die Autoren, dass sterisch anspruchsvolle Gruppen, wie beispielsweise Cbz, ebenfalls zu einer langsamen Umsetzung führen.^[248] Somit könnte auch der sterische Anspruch der Cbz-Gruppe eine weitere Ursache für die geringe Ausbeute von **201** sein.



Abb. 103: Herstellung der N-terminal geschützten N-Chloraminosäureester 201 und 204.

Um die zu **201** analoge *N*-Boc-geschützte Verbindung **204** zu erhalten, musste auch hier zunächst der Vorläufer **203** hergestellt werden. Da **203**, aufgrund der Empfindlichkeit der Boc-Schutzgruppe gegenüber Säuren, nicht in analoger Weise zu **200** durch Veresterung der N-terminal geschützten Aminosäure hergestellt werden kann, wurde Glycinmethylester Hydrochlorid nach einer bekannten Vorschrift^[253] mit Boc₂O und Et₃N umgesetzt. Das gewünschte Produkt **203** wurde so in einer Ausbeute von 93% erhalten. Die anschließende Chlorierung mit TCCA^[248] lieferte das *N*-Chloramid **204** in einer nahezu quantitativen Ausbeute von 99%. Die Chlorierung von *N*-Boc-Glycinmethylester führt somit zu höheren Ausbeuten als die Chlorierung der entsprechenden *N*-Cbz-geschützten Verbindung und liegt im Bereich der in der Literatur^[248] erzielten Ausbeuten.





Eintrag	R^1	R ²	R ³	Bedingungen
1	OH	<i>n</i> -C₄H ₉	Т	EtOH, rt, 45 min
2	ОН	<i>n</i> -C₄H ₉	Н	H₂O, 0 °C, 1.5 h
3	Boc-NH	<i>n</i> -C₄H ₉	Н	H₂O, 0 °C, 1.5 h
4	ОН	C_2H_5	C_2H_5	NaHCO ₃ , EtOAc, 0 °C \rightarrow rt, 75 min
5	ОН	C_2H_5	C_2H_5	EtOH / Puffer ^{a)} = 1:1 (v/v), NaHCO ₃ , 0 °C \rightarrow rt, 65 min
6	ОН	Вос	CH ₂ COOCH ₃	EtOH / Puffer ^{a)} = 1:1 (v/v), NaHCO ₃ , 0 °C \rightarrow rt, 65 min
7	Boc-NH	Boc	CH ₂ COOCH ₃	THF, 0 °C \rightarrow rt, 70 min

Tabelle 9: Versuche zur elektrophilen Aminierung von Sulfinatsalzen mitN-Chloraminen und N-Chloramiden; a) NaH_2PO_4 / Na_2HPO_4 -Puffer (pH = 6.9, c = 0.1 mo/L).

Um die elektrophile Aminierung der Sulfinate mit *N*-Chloraminen zu untersuchen, wurde in einer Testreaktion das Rohprodukt **188** unter N₂-Atmosphäre und bei rt mit 1 eq des kommerziell erhältlichen Rongalits versetzt (Tabelle 9, Eintrag 1). Es kam hierbei zu einer heftigen Reaktion. Um eine Reaktion des *N*-Chloramins mit dem als Lösemittel verwendeten EtOH zu vermeiden, wurden erst im Anschluß 5 mL entgastes EtOH zugesetzt und die Mischung 45 min bei rt gerührt. Nach der Entfernung des Lösemittels konnte im Rückstand allerdings weder mittels NMR-Spektroskopie noch massenspektrometrisch das gewünschte Produkt **207** nachgewiesen werden. Es wurde vermutet, dass es eventuell zu einer teilweisen Zersetzung des Rongalits kam. Durch die unzureichende Durchmischung vor dem EtOH-Zusatz reagierte das Rongalit aber wahrscheinlich nicht vollständig ab. Eine genaue Aussage, was anstelle des Sulfonamids **207** entstanden war, konnte jedoch nicht getroffen werden.

Wurde in einem weiteren Experiment das Rongalit zunächst in 3 mL entgastem H₂O gelöst und dann unter Eiskühlung und N₂-Atmosphäre mit 1 eq des *N*-Chloramins versetzt (Tabelle 9, Eintrag 2), kam es auch hier zu einer heftigen Reaktion. Das ESI-Massenspektrum des so erhaltenen Rohprodukts zeigte bei Messung im negativen Modus einen Peak bei m/z = 166.06, was für die Anwesenheit des gewünschten Produkts (m/z = 166.05) ober einer isomeren Verbindung spricht. Anhand der 2D-NMR-Spektren stellte sich aber heraus, dass es sich nicht um das Sulfonamid **208** handelte. Das HMBC-Spektrum lies vielmehr vermuten, dass das Sulfonatsalz **209** vorlag (vgl. Abb. 104), da eine Kopplung zwischen den CH₂-Gruppen a und b zu erkennen war. Für die Struktur **208** sollte jedoch keine Kopplung zwischen a' und b' sichtbar sein.



Abb. 104: Darstellung des erwarteten (208) und des tatsächlich erhaltenen Produkts (209) bei der Reaktion des Rongalits mit dem *N*-Chloramin 188 (vgl. Tabelle 9, Eintrag 2).

Die Entstehung von **209** anstelle von **208** kann möglicherweise auf die intermediäre Bildung des Sulfonylchlorids **210** (siehe Abb. 105) zurückgeführt werden. Die Bildung von Sulfonylchloriden ist eine bekannte Konkurrenzreaktion zur Bildung von Sulfonamiden bei der Umsetzung von Sulfinsäuren bzw. Sulfinaten mit *N*-Chloraminen.^[202] Die Ursache für die Bildung des Sulfonylchlorids **210** ist dabei in der Polarität der N-Cl-Bindung des *N*-Chloramins zu suchen. Für die N-Cl-Bindung der *N*-Chloramine kann einerseits eine negative Polarisation des Chloratoms und eine positive Polarisation des Stickstoffatoms oder andererseits eine positive Polarisation des Chloratoms und eine negative Polarisation des Stickstoffatoms diskutiert werden.^[202,236] Im vorliegenden Fall scheint das Rongalit als S-Nucleophil^[202] am positiv polarisierten Chloratom statt am Stickstoffatom anzugreifen. Die anschließende Hydrolyse des Sulfonylchlorids **210** führt dann zur Bildung der Sulfonsäure **212**, welche in Gegenwart des ebenfalls gebildeten Amins **4** zum Ammoniumsulfonat **213** weiterreagiert. Zusätzlich wird die α -ständige Hydroxygruppe, in Analogie zur Bildung von Verbindung **141**, durch das entstandene Amin nucleophil substituiert, so dass **209** gebildet wird.



Abb. 105: Mögliche Erklärung für die Bildung des beobachteten Nebenprodukts (209) bei der Umsetzung von Sulfinaten mit *N*-Chlorverbindungen.

Um eine Reaktion des *N*-Chloramins mit der α -ständigen Hydroxygruppe des Rongalits zu vermeiden, wurde bei einem weiteren Test das *N*-Boc-geschützte Sulfinat **161** eingesetzt (Tabelle 9, Eintrag 3). Dieses enthielt, bedingt durch die Herstellung, noch NaHCO₃ bzw. Na₂CO₃. Es konnte allerdings auch in diesem Fall nicht das gewünschte Sulfonamid nachgewiesen werden. Stattdessen zeigte das ESI-Massenspektrum nach wie vor die Anwesenheit des Edukts **161**. Zudem war ein Peak bei m/z = 210.03 zu sehen, welcher auf die Anwesenheit des Oxidationsprodukts **214** (m/z = 210.04) schließen lässt. Die Bildung von **214** kann dabei auf einen eventuellen Kontakt mit Luftsauerstoff während der Synthese (von **161**) bzw. nicht ausreichend entgaste Lösemittel zurückgeführt werden, da auch MULLIEZ *et al.* von der Oxidationsempfindlichkeit der Sulfinate berichteten.^[254] Das *N*-Chloramin auf der anderen Seite reagierte in der alkalischen Lösung vermutlich lediglich zum Ammoniumsalz. Alternativ wäre auch hier denkbar, dasss **214** nach dem in Abb. 105 dargestellten Mechanismus gebildet wird.



Abb. 106: Darstellung der Substanzen, die nach der Umsetzung von 161 mit 188 (vgl. Tabelle 9, Eintrag 3) massenspektrometrisch detektiert wurden.

Auch bei der Verwendung des sekundären *N*-Chloramins **187** (Tabelle 9, Eintrag 4 und 5) lieferte die Reaktion mit Rongalit kein Sulfonamid. Mit der Absicht die Reaktion unter den Bedingungen zu testen, die auch bei der Verwendung des Sulfinats **161** vorliegen, welches bedingt durch die Herstellung NaHCO₃ enthält, wurde den Reaktionsmischungen hierbei jeweils 0.5 eq NaHCO₃ zugesetzt. Wurde einer Mischung aus Rongalit und NaHCO₃ zunächst ohne LM 1 eq des *N*-Chloramins **187** zugesetzt, kam es zu einer heftigen Reaktion, | 102

was die Kühlung im Eisbad erforderlich machte. Weiterhin wurde noch EtOAc als LM zugesetzt, woraufhin die Reaktionsmischung insgesamt 75 min gerührt wurde (Tabelle 9, Eintrag 4). Nach der wässrigen Aufarbeitung blieb die Analyse der organischen Phase ergebnislos. Im Rückstand der wässrigen Phase lag hingegen, wie aus dem Integralverhältnis des ¹H-NMR-Spektrums geschlossen werden konnte, eine Mischung aus Rongalit und Diethylammonium α -Hydroxymethansulfinat vor. Um den störenden Einfluss der Base zu minimieren, wurden in einem weiteren Experiment Rongalit und NaHCO₃ zunächst in einer Mischung aus einem wässrigen Dihydrogenphosphat-Hydrogenphosphat-Puffer (c = 0.1 mol/L, pH = 6.9) und EtOH im Verhältnis 1:1 (v/v) suspendiert (Tabelle 9, Eintrag 5). Die Zugabe des *N*-Chloramins erfolgte unter Eiskühlung, woraufhin die Reaktionsmischung noch 1 h bei rt gerührt wurde. Doch auch hier konnte nach der Aufarbeitung kein Produkt in der organischen Phase nachgewiesen werden.

Wurde anstelle der *N*-Chloramine **187** und **188** das *N*-Chloramid **204** (Tabelle 9, Eintrag 6 und 7) mit Rongalit beziehungsweise mit dem Sulfinat **161** zur Reaktion gebracht, so wurde in beiden Fällen lediglich das Amid **203** anstelle des gewünschten Sulfonamids erhalten. Die Bildung des Amids scheint hier ebenfalls darauf zurückzuführen zu sein, dass der Angriff des S-Nucleophils am Chloratom statt am Stickstoffatom des *N*-Chloramids erfolgt (vgl. Abb. 105).

Ein allgemeines Problem bei den Versuchen die Sulfinatsalze mit *N*-Chloraminen bzw. *N*-Chloramiden umzusetzen, war die Wahl eines geeigneten Lösungsmittels. Die Natriumsulfinate lösen sich in polaren Lösungsmitteln, bevorzugt in H₂O.^[92] *N*-Chloramine und *N*-Chloramide andererseits lösen sich gut in unpolaren Lösungsmitteln. Zudem besteht bei der Verwendung protischer Lösungsmittel wie H₂O oder EtOH die Gefahr, dass die *N*-Chlorverbindungen mit diesen Lösungsmitteln reagieren.

SUBSTITUIERTE DERIVATE VON HYDROXYLAMIN-O-SULFONSÄURE

Als Alternative zu den *N*-Chlorverbindungen, mit denen in den zuvor beschriebenen Versuchen keine Erzeugung von Sulfonamiden möglich war, sollten im Folgenden Derivate der Hydroxylamin-*O*-sulfonsäure bezüglich ihrer Fähigkeit Sulfinate elektrophil zu aminieren untersucht werden.



Abb. 107: Darstellung des potentiellen Zugangs zu Verbindungen des Typs 140 ausgehend von Sulfinaten (33) und *N*-substituierten Hydroxylamin-O-sulfonsäure-Derivaten (215).

Die N-Alkylderivate 216 - 218 der synthetisch vielseitigen Hydroxylamin-O-sulfonsäure^[255,256] wurden erstmals 1964 von SMITH et al.^[257] durch die Reaktion der entsprechenden N-Alkylhydroxylamine (in Form ihrer Hydrochloride, Sulfate oder Oxalate) mit Chlorsulfonsäure hergestellt. Ihr Verhalten bei der elektrophilen Aminierung von Organozirconiumverbindungen wurde von STROM und HARTWIG untersucht, wobei die Ausbeuten mit zunehmendem sterischen Anspruch des N-Alkylsubstituenten abnahmen.^[258] Auch die Einführung geschützter Aminofunktionen konnte mit *N*-geschützten Hydroxylaminderivaten für zahlreiche Verbindungsklassen wie Organolitiumverbindungen, α -Cuprophosphonate oder Alkylborane erreicht werden.^[259] Hierfür wurden die *N*-Boc- bzw. *N*-Alloc-geschützten Hydroxylaminderivate **219**^[260] und **220**^[261] allerdings nicht direkt eingesetzt. Stattdessen wurden 219 und 220 zunächst mit n-BuLi, Ethylmagnesiumbromid oder KHMDS umgesetzt und die so erhaltenen metallierten Verbindungen als eigentliche Reagenzien für die elektrophile Aminierung verwendet.^[259]



Abb. 108: Hydroxylamin-O-sulfonsäure (164) und ihre bekannten *N*-substituierten Derivate (216 - 220)^[257,259–261] sowie die Retrosynthese von 215.

Synthese der N-Hydroxyaminosäureester

Zur Herstellung von Sulfonamiden des Typs 140 sollte das N-substituierte Hydroxylamin-O-sulfonsäurederivat 215 einen geeigneten Vorläufer darstellen. Dieses sollte al.^[257] wiederum in Anlehnung an SMITH et durch die Reaktion des N-Hydroxyaminosäureesters 221 mit Chlorsulfonsäure erhältlich sein.

GRUNDKE *et al.* beschrieben bereits 1987 eine Methode zur Herstellung der benötigten *N*-Hydroxyaminosäureester **221**.^[262] Als Ausgangsmaterial der Synthese diente der jeweilige Aminosäuremethylester in Form seines Hydrochloridsalzes. Dieser wurde in Gegenwart von Na₂CO₃ mit *p*-Anisaldehyd zum Imin umgesetzt. Das Imin wiederum wurde laut Literatur^[262] mit *m*CPBA zum Oxaziridin oxidiert, welches seinerseits durch die Zugabe von Hydroxylaminhydrochlorid zum Salz des *N*-Hydroxyaminosäureesters und *p*-Anisaldoxim (vgl. Mechanismus der AICl₃-unterstützten Hydroxylaminolyse von Oxaziridinen nach DI GIOIA *et al.*^[263] bzw. Mechanismus der Hydroxylaminolyse von Nitronen nach POLOŃSKI und CHIMIAK^[264]) gespalten wurde. Durch den Zusatz von NaHCO₃ als Base wurde schließlich der freie *N*-Hydroxyaminosäureester erhalten.



Abb. 109: Herstellung von *N*-Hydroxylaminosäureestern nach GRUNDKE et al.^[262].

In dieser Arbeit wurde für die Synthese der α -Iminoester **223** auf die Vorschriften von LóPEZ-PÉREZ *et al.*^[265] (und WANG *et al.*^[266]) zurückgegriffen. Anders als von GRUNDKE *et al.*^[262] beschrieben, wurden die Imine der Aminosäureester hier unter Verwendung von Et₃N und MgSO₄ anstelle von trockenem Na₂CO₃ hergestellt. Auf diese Weise wurde aus Glycinmethylester Hydrochlorid und *p*-Anisaldehyd das entsprechende Imin nach Umkristallisation aus Et₂O / *n*-Hexan (v/v = 1:1) in einer Ausbeute von 63% isoliert (Abb. 110).



Abb. 110: Synthese des Imins 228.

Der Versuch, aus dem Imin **228** durch Oxidation mit *m*CPBA und anschließende Hydroxylaminolyse das Hydroxylammoniumsalz **229** zu erzeugen, scheiterte jedoch (Abb. 111).



Abb. 111: Versuchte Umsetzung des Imins 228 zum Hydroxylammoniumchlorid 229.

Wurde anstelle von Glycinmethylester Hydrochlorid das Hydrochlorid von Phenylglycinmethylester eingesetzt, konnte das Imin **231** in einer Ausbeute von 90% als kristalliner Feststoff erhalten werden (Abb. 112).



Abb. 112: Synthese des Imins 231.

Eine Lösung des Imins **231** in trockenem CH_2Cl_2 wurde daraufhin bei -15 °C mit einer Lösung aus *m*CPBA in CH_2Cl_2 versetzt. Das nach der Aufarbeitung erhaltene Rohprodukt wurde direkt im Anschluss in MeOH gelöst und unter Eiskühlung mit einer methanolischen Lösung von Hydroxylaminhydrochlorid versetzt. Die Mischung wurde danach 16 h bei rt gerührt. Nach der Aufarbeitung wurde aus der wässrigen Phase auf diese Weise eine Mischung des *N*-Hydroxyaminosäureesters (in Form seines Hydrochloridsalzes) und Phenylglycinmethylester Hydrochlorid erhalten. Laut dem Integralverhältnis des ¹H-NMR-Spektrums betrug das Verhältnis **232** / **233** = 3:1.



Abb. 113: Reaktion des Imins 231 mit *m*CPBA und anschließende Umsetzung mit Hydroxylaminhydrochlorid.

Aufgrund der geringen Ausbeute erschien die Trennung dieses Gemisches allerdings wenig vielversprechend.

Die gescheiterte Synthese von **229** aus **228** sowie die geringe Ausbeute von Verbindung **232** nach der Umsetzung von **231** sind wahrscheinlich auf die Aufarbeitung nach der Reaktion des Imins mit *m*CPBA zurückzuführen. Hierbei wurde die organische Phase, um eventuell nicht abreagiertes *m*CPBA unschädlich zu machen, mit Na₂SO₃-Lösung gewaschen. Dies führte vermutlich auch zu einer (teilweisen) Zerstörung des Oxaziridins.

Einen alternativen Zugang zu den *N*-Hydroxyaminosäureestern bietet die *N*-Alkylierung von Oximen mit α -Bromestern^[264,267] und die anschließende Hydroxylaminolyse der so gebildeten Nitrone^[264].



Abb. 114: Synthese des Hydroxylammoniumchlorids 236 über das Nitron 235. [264,268]

Entscheidend für die Bildung der Nitrone **235** ist laut Buehler die Geometrie der C=N-Doppelbindung.^[269] So liefert *anti*-Benzaldoximat durch *N*-Alkylierung fast ausschließlich das Nitron. Das *syn*-Isomer andererseits führt zu Gemischen aus *N*- und *O*-Alkylierungsprodukt, wobei der Anteil des *O*-Alkylierungsprodukts überwiegt (und das Verhältnis von *O*- zu *N*-Alkylierung zusätzlich vom verwendeten Alkylierungsreagenz abhängt).^[269]



Abb. 115: Gegenüberstellung der Produkte der *N*-Alkylierung (235) und der O-Alkylierung (237) für die Reaktion von Oximen mit Ethyl-2-bromacetat.

Da das von POLOŃSKI *et al.*^[264] sowie BUEHLER *et al.*^[267] verwendete *anti*-Benzaldoxim erst durch Isomerisierung des *syn*-Isomers hergestellt werden muss und darüber hinaus das *anti*-Benzaldoxim laut Literatur^[268] leicht wieder zu dem thermodynamisch stabileren *syn*-Benzaldoxim reagiert, wurde angestrebt, Verbindung **236** durch Alkylierung von *anti*-Furfuraldoxim^[268] herzustellen. Dieses ist laut GOTO *et al.* thermodynamisch stabiler als das korrespondierende *syn*-Isomer.^[268] Um das benötigte *anti*-Furfuraldoxim zu erzeugen, wurde destillierter Furfural in wässriger Lösung mit Hydroxylaminhydrochlorid und NaOH zur Reaktion gebracht.^[268] Anders als in der Literatur^[268] beschrieben, wurde jedoch nicht das reine *anti*-Oxim erhalten, sondern eine Mischung des *syn*- und des *anti*-Produkts (Abb. 116).

Das Verhältnis der Isomere betrug hierbei laut dem Integralverhältnis des ¹H-NMR-Spektrums 1:1. Eine mögliche Ursache hierfür könnte der pH-Wert der Reaktionslösung sein, da anders als in der Literatur^[268] die wässrige Lösung des Hydroxylammoniumchlorids zunächst mit Furfural versetzt wurde und erst danach eine Lösung aus wässriger NaOH zugetropft wurde. Es ist somit anzunehmen, dass erst in alkalischer Lösung die Bildung von *anti-***239** bevorzugt wird.



Abb. 116: Reaktion von Furfural mit Hydroxylaminhydrochlorid unter basischen Bedingungen.

Um zu testen, ob auch aus dem *syn / anti*-Gemisch von **239** das Hydroxylammoniumsalz **236** erzeugt werden kann, wurde das *syn / anti*-Gemisch von **239** im ersten Schritt zu einer Lösung aus Natrium in Ethanol gegeben und anschließend unter Eiskühlung mit 1 eq Ethyl-2-bromacetat versetzt.^[264] Das Alkylierungsprodukt wurde mittels GC-MS anhand des Peaks bei m/z = 197 nachgewiesen. Eine Aussage darüber, ob die Alkylierung am Sauerstoff- oder am Stickstoffatom erfolgte, war jedoch nicht möglich. Das Rohprodukt der Alkylierung wurde im nächsten Schritt in MeOH aufgenommen und mit einer wässrigen Lösung von Hydroxylaminhydrochlorid versetzt.^[268] Nach der extraktiven Aufarbeitung konnte das Produkt **236** durch Gefriertrocknung der wässrigen Phase als beiger Feststoff erhalten werden. Die Ausbeute lag bei 63% für das Rohprodukt (Abb. 117). Laut ESI-MS enthielt das Rohprodukt jedoch neben dem gewünschten *N*-Hydroxyaminosäureester auch noch das *O*-Alkylierungsprodukt sowie eine nicht identifizierte Verbindung (m/z = 190.10). Im NMR-Spektrum war das *O*-Alkylierungsprodukt jedoch nicht nachweisbar.



Abb. 117: Reaktion des Furfuraldoxims zum Hydroxylammoniumchlorid 236.

Da somit eine Mischung aus *syn*- und *anti*-Oxim das gewünschte Hydroxylammoniumchlorid **236** lieferte, wurde in einem weiteren Ansatz untersucht, ob auch, wie von HUBREGTSE *et al.*^[270] berichtet wurde, das kommerziell erhältliche *syn-/anti*-Acetaldoxim geeignet ist, um Verbindung **236** herzustellen. Bei analoger Vorgehensweise konnte **236** so mit einer Ausbeute von 56% für das Rohprodukt erhalten werden (siehe Abb. 118).



Abb. 118: Umsetzung von Acetaldoxim zum Hydroxylammoniumchlorid 236.

Da die Salze der Hydroxylamine besser zu lagern und zu handhaben sind^[271,272], wurde darauf verzichtet das freie Hydroxylamin durch Zugabe einer Base zu erzeugen. Stattdessen wurde bei den folgenden Umsetzungen das Hydroxylamin in Form seines Hydrochlorids eingesetzt.

Sulfatierung der N-Hydroxyaminosäureester

Wurde Verbindung **236**, in Analogie zum Herstellungsverfahren von Hydroxylamin-*O*-sulfonsäure^[273], mit Chlorsulfonsäure versetzt, war es nicht möglich das sulfatierte Produkt **241** zu erhalten (Abb. 119). Das ¹³C-NMR-Spektrum lässt vermuten, dass noch nicht umgesetztes Edukt **236** vorliegt. Allerdings lässt sich weder das Edukt **236** noch das Produkt **241** mittels ESI-MS nachweisen.



Abb. 119: Versuchte Umsetzung von 236 mit Chlorsulfonsäure.

Wurde für die Sulfatierung des Hydroxylammoniumsalzes statt Chlorsulfonsäure Chlormethansulfonylchlorid verwendet (in Anlehnung an die von HOFFMAN *et al.*^[274,275] beschriebene Mesylierung von Hydroxamsäuren), konnten nur Spuren des Produkts (bzw. einer isomeren Verbindung) mittels ESI-MS detektiert werden. Die Integralverhältnisse des ¹H-NMR-Spektrums sprachen hingegen nicht für Verbindung **242** (Abb. 120). Zudem legten die NMR-Spektren die Anwesenheit von Chlormethansulfonsäure nahe, welche wahrscheinlich durch die Hydrolyse von Chlormethansulfonylchlorid bei der wässrigen Aufarbeitung gebildet wurde. Weiterhin zeigte das ESI-MS einen zusätzlichen Peak bei m/z = 282.28, welcher jedoch nicht zugeordnet werden konnte.



Abb. 120: Versuchte Umsetzung von 236 mit Chlormethansulfonylchlorid.

In einem weiteren Experiment wurde versucht das Hydroxylammoniumsalz 236, in Anlehnung an die von JOHN et al. beschriebene Vorschrift zur Tosylierung von *N*-Boc-*N*-Methylhydroxylamin^[276], zum tosylierten Hydroxylamin **243** umzusetzen. Diese Verbindung sollte sich theoretisch ebenfalls als Reagenz zur elektrophilen Aminierung eignen, da die p-Toluolsulfonsäuregruppe eine gute Abgangsgruppe darstellt.^[237,259] Im Rohprodukt, das aus der Reaktion von 236 mit 1.1 eg p-Toluolsulfonsäurechlorid und 2.2 eg Et₃N erhalten wurde (Abb. 121), konnte mittels LR-ESI-MS das tosylierte Produkt bzw. eine isomere Verbindung anhand der Peaks bei m/z = 274.08 (vgl.: Berechnung für $[C_{11}H_{15}NO_5S + H]^+ = 274.07)$ und m/z = 296.06(vgl.: Berechnung für $[C_{11}H_{15}NO_5S + Na]^+ = 296.06)$ nachgewiesen werden. Zur Reinigung wurde versucht 243 durch Zusatz von 1 molarer etherischer HCI-Lösung als Hydrochlorid zu fällen.



Abb. 121: Reaktion von 236 mit *p*-TsCl.

Dabei entstand jedoch nur wenig Feststoff. Das LM wurde daher am Rotationsverdampfer vollständig entfernt und der Rückstand wurde in CH₂Cl₂ aufgenommen und mit H₂O und 2 M HCl gewaschen. Da vermutet wurde, dass das Produkt in Form seines Hydrochlorids vorliegt und folglich in die wässrige Phase übergeht, wurde die wässrige Phase daraufhin mittels Gefriertrocknung vom LM befreit. Laut dem ¹H-NMR-Spektrum des so erhaltenen Rückstands stimmten die Integralverhältnisse jedoch nicht mit dem erwarteten Produkt überein. Aus diesem Grund wurde der aus der organischen Phase nach Entfernung des LM säulenchromatographisch erhaltene Rückstand gereinigt (Laufmittel: EtOAc / n-Pentan = 1:3 (v/v)). Es wurde allerdings auch hierdurch nicht das Produkt 243 erhalten. Stattdessen lieferte die säulenchromatigraphische Trennung p-Toluolsulfonamid sowie das Nebenprodukt 244 (siehe Abb. 122), das anhand der 2D-NMR-Spektren und des HR-ESI-Massenspektrums identifiziert wurde.



Abb. 122: Nebenprodukt der Reaktion von 236 mit p-TsCl.

Es wurde zunächst vermutet, dass **244** entweder durch die Zugabe der HCl bei dem Versuch das Hydrochlorid zu fällen entsteht bzw. dass sich das Rohprodukt durch Lagerung bei Raumtemperatur allmählich zersetzt und dabei **244** bildet. Ein Vergleich der NMR-Spektren

des Rohprodukts mit den Spektren von **244** legt jedoch nahe, dass **244** bereits im Rohprodukt enthalten ist.

Die Bildung von **244** könnte zum einen dadurch erklärt werden, dass sich zwar intermediär Verbindung **243** bildet, diese jedoch mit zu diesem Zeitpunkt noch nicht umgesetzten *p*-Toluolsulfonsäurechlorid zum Sulfonamid **246** reagiert, welches daraufhin zu **244** zerfällt (siehe Abb. 123).



Abb. 123: Erkärungsansatz A zur Bildung von Verbindung 244.

Eine weitere mögliche Erklärung für die Bildung von **244** ist, dass das für die Reaktion eingesetzte Edukt **236** eventuell mit Hydroxyamin **247** (bzw. dessen Hydrochlorid) verunreinigt war. Die Entstehung von **244** könnte somit, wie in Abb. 124 dargestellt, auf die Reaktion von Hydroxylamin (bzw. seinem Hydrochlorid) mit 2 eq *p*-Toluolsulfonsäurechlorid zurückgeführt werden.



Abb. 124: Erkärungsansatz B zur Bildung von Verbindung 244.

Da der Versuch der direkten Tosylierung von **236** nicht zum gewünschten Ergebnis führte, wurde im Folgenden angestrebt, **243** über den Umweg des *N*-Boc-geschützten Hydroxylamins **250** herzustellen.^[276,277]



Abb. 125: Angestrebte Synthese von 243 über das N-Boc-geschützte Hydroxylamin 250.

Eine Lösung des Hydroxylammoniumsalzes 236 in H₂O und THF im Verhältnis 2:5 (v/v) wurde daher in Analogie zur Vorschrift von CLó et al.^[277] mit 1.1 eq Boc₂O und 0.6 eq K₂CO₃ säulenchromatographischer Reinigung wurden so 12% versetzt. Nach des N-Boc-geschützten Hydroxylamins **250** isoliert (Abb. 126). Das HMBC-Spektrum (Spektrum 24) sowie das IR-Spektrum (Spektrum 25) bestätigten dabei, dass es sich tatsächlich um das gewünschte N-Boc-geschützte Hydroxylamin 250 handelt.



Abb. 126: Herstellung des *N*-Boc-geschützten Hydroxylamins 250.



Spektrum 24: HMBC-Spektrum von Verbindung 250 (400 MHz / 100 MHz, CDCl₃).



Spektrum 25: IR-Spektrum von Verbindung 250 (Film).

In einer weiteren Fraktion lag laut ESI-MS das Nebenprodukt **252** bzw. dessen Isomer **253** vor. Die Bildung dieser Nebenprodukte wurde, wie im Fall von **244**, auf eine mögliche Verunreinigung des Edukts **236** mit Hydroxylamin (bzw. Hydroxylaminhydrochlorid) zurückgeführt.



Abb. 127: Nebenprodukte der Umsetzung von 236 mit Boc₂O und K₂CO₃.

Aufgrund der geringen Ausbeute von **250** wurde diese Syntheseroute für Verbindung **243** nicht weiter verfolgt.

Stattdessen wurde als alternative Strategie zur Synthese von N-substituierten Hydroxylamin-O-sulfonsäurederivaten die direkte N-Alkylierung von Hvdroxylamin-O-sulfonsäure in Erwägung gezogen, da das Stickstoffatom der Hydroxylamin-O-sulfonsäure in Abhängigkeit von den Reaktionsbedingungen sowohl die Fähigkeit besitzt als Elektrophil als auch als Nucleophil zu reagieren.^[255,278] Während der elektrophile Charakter von HOSA unter basischen Bedingungen überwiegt, sind im neutralen oder sauren Milieu die nucleophilen Eigenschaften ausgeprägter.^[255,278] Aus diesem Grund wurde in einem ersten Test auf den Zusatz einer Base verzichtet. Folglich wurden, in Anlehnung an die Vorschrift von SACZEWSKI et al. [278], 2 eq HOSA mit 1 eq Ethyl-2-bromacetat in DMF versetzt (Tabelle 10, Eintrag 1). Diese Reaktion führte jedoch nicht zur Bildung von 241, da im Gegensatz zu den in der Literatur beschriebenen Reaktionen, in denen HOSA als Nucleophil eingesetzt wird^[278,279], das im vorliegenden Fall als Reaktionspartner dienende Ethyl-2-bromacetat ein schlechteres Elektrophil darstellt. Auch wenn die Umsetzung von HOSA und Ethyl-2-bromacetat in Gegenwart von Et₃N durchgeführt wurde, um durch Deprotonierung der NH₂-Gruppe den Angriff am α -C-Atom zu erleichtern, wurde kein 241 erhalten (Tabelle 10, Eintrag 2). Dies ist vermutlich auf den unter basischen Bedingungen überwiegend elektrophilen Charakter von HOSA zurückzuführen.



Eintrag	164	135	Base	Bedingungen
1	2 eq	1 eq	/	DMF, rt, 4 d
2	1 eq	1 eq	1 eq Et₃N	EtOH, rt, 19.5 h

Tabelle 10: Versuche zur N-Alkylierung von Hydroxylamin-O-sulfonsäure.

Aufgrund der Probleme bei der Synthese von **241** richtete sich das Augenmerk stattdessen auf die ungesättigte Verbindung **254** (Abb. 128). Diese Verbindung könnte theoretisch ebenfalls in der Lage sein Sulfinatsalze elektrophil zu aminieren. Eine anschließende Reduktion, z.B. mit NaBH₄, könnte dann zum angestrebten Sulfonamid **172** führen.



Abb. 128: Syntheserouten für die Herstellung von Verbindung 172 ausgehend vom gesättigten Hydroxylamin-O-sulfonsäurederivat 241 bzw. vom ungesättigten Hydroxylamin-O-sulfonsäurederivat 254.

Für die Synthese von Verbindung **254** wurde zunächst das entsprechende Oxim **257** hergestellt (siehe Abb. 129). Dafür wurde eine kommerziell erhältliche 50%ige Lösung von Ethylglyoxylat in Toluol nach einer bekannten Vorschrift^[280] mit einer Lösung aus Hydroxylaminhydrochlorid in MeCN / H_2O im Verhältnis 19:2 (v/v) versetzt. Daraufhin wurde unter Eiskühlung Et₃N innerhalb von 30 min zugetropft. Nach der Entfernung des Eisbads wurde die Reaktionsmischung noch 75 min bei rt gerührt. Nach der wässrigen Aufarbeitung wurde das Oxim **257** mit einer Ausbeute von 63% erhalten.



Abb. 129: Synthese des Oxims 257.

Die Sulfatierung mit Hilfe des SO₃-Pyridin-Komplexes wurde vor der eigentlichen Umsetzung mit **257** zunächst mit dem strukturell einfacheren und kommerziell erhältlichen Acetaldoxim getestet. Die in Anlehnung an literaturbekannte Vorschriften^[281,282] durchgeführte Reaktion führte jedoch nicht zum Erfolg (Abb. 130).



Abb. 130: Testreaktion zur Sulfatierung unter Verwendung des SO₃-Pyridin-Komplexes.

Daher wurde der Fokus auf eine andere Möglichkeit zur Herstellung von **254** gerichtet. In den Übersichtsartikeln von WALLACE wird berichtet, dass sich verschiedene Ketone und Aldehyde mit HOSA direkt zu den korrespondierenden Oxim-*O*-sulfonsäuren umsetzen lassen.^[255,256] In einer aktuelleren Veröffentlichung von EVANS *et al.* stellt die Umsetzung von 4-Chlor-6-(arylamino)pyrimidin-5-carbaldehyden mit HOSA einen entscheidenden Schritt bei der Synthese von *N*-Aryl[3,4-*d*]pyrazolopyrimidinen dar (vgl. Abb. 131).^[156] Das sulfatierte Oxim ist dabei ausreichend stabil für die Charakterisierung, wenn die Umsetzung des Aldehyds mit HOSA in MeCN erfolgt. Wird die Reaktion stattdessen in EtOH durchgeführt, wird das entsprechende Oxim erhalten, was die Autoren auf die Alkoholyse des sulfatierten Oxims zurückführen.^[156]



Abb. 131: Reaktion von 4-Chlor-6-(arylamino)pyrimidin-5-carbaldehyden mit HOSA zu *N*-Aryl[3,4-*d*]pyrazolopyrimidinen.^[156]

Im Folgenden wurde daher untersucht, ob auch Ethylglyoxylat in der Lage ist mit HOSA direkt zum korrespondierenden Imin **254** zu reagieren (siehe Abb. 132). Dazu wurde nach EVANS *et al.*^[156] eine 50%ige Lösung von Ethylglyoxylat in Toluol zu einer Suspension aus Molsieb 3 Å in trockenem MeCN zugefügt und anschließend mit HOSA versetzt. Die Reaktionsmischung wurde daraufhin 21.5 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach der Filtration des Molsiebs und der Aufarbeitung des Filtrats lieferte die Gefriertrocknung der wässrigen Phase 49% des Produkts **254**. Bei Substanz **254** handelte es sich um einen farblosen hygroskopischen Feststoff. (Die Hygroskopie der Substanz war dabei möglicherweise auf die Anwesenheit von H₂SO₄ zurückzuführen.^[283])



Abb. 132: Reaktion von Ethylglyoxylat 256 mit HOSA.

Entscheidend für den Erfolg der Synthese von **254** ist die Verwendung von trockenem MeCN. Ist dies nicht der Fall so erhält man stattdessen das Oxim **257** in einer Ausbeute von 30%.

Um ein weniger hydrophiles Produkt als **257** zu erhalten, wurde anstelle des Aldehyds das Keton **263** mit HOSA umgesetzt. Bei dieser Reaktion konnte allerdings auch bei Verwendung von trockenem MeCN ausschließlich das Oxim **264** erhalten werden (Abb. 133). Die Ausbeute des Oxims lag dabei bei 80%. Es ist anzumerken, dass auch Wallace berichtete, dass die Umsetzung von Ketonen mit HOSA unter bestimmten Bedingungen Oxime liefert.^[255]



Abb. 133: Reaktion von Ethylpyruvat 263 mit HOSA.

Mit dem sulfatierten Oxim **254** in Händen wurde im Weiteren untersucht, ob dieses zur elektrophilen Aminierung von Sulfinatsalzen geeignet ist (Abb. 134). Hierfür wurde Verbindung **254** anstelle von HOSA in der in Abb. 78 dargestellten Synthesesequenz eingesetzt. Ein Vergleich der NMR-Spektren der so erhaltenen Substanz mit dem NMR-Spektrum des Zwischenprodukts **161** (vgl. Abb. 86 (a)) zeigte, dass keine elektrophile Aminierung stattgefunden hatte und daher statt **265** lediglich **161** (bzw. sein Oxidationsprodukt) vorlag. Als mögliche Ursache dafür, dass **254** nicht zur elektrophilen Aminierung führt, ist es vorstellbar, dass eine direkte S_N-Reaktion zwischen **161** und **254** generell nicht möglich ist, da hierfür das S-Nucleophil am sp²-hybridisierten Stickstoffatom angreifen müsste. Ein solcher direkter nucleophiler Angriff an einem sp²-Zentrum gilt allgemein als ungünstig.^[284–286]



Abb. 134: Versuchte Umsetzung von Verbindung 142 zu Verbindung 265.

In einer weiteren Anstrengung Verbindung **265** herzustellen, wurde versucht, analog zur Synthese von Verbindung **254**, das Imin **265** mittels Kondensation direkt aus dem Aldehyd **256** und dem Sulfonamid **147** zu erzeugen (siehe Abb. 135). Die Reaktion lieferte aber weder das Produkt **265**, noch konnten die Edukte reisoliert werden. Die Identifizierung der Nebenprodukte war nicht möglich. Es war allerdings nicht verwunderlich, dass diese Reaktion nicht zum Produkt **265** führte, da die NH₂-Gruppe des Sulfonamids nur ein mäßiges Nucleophil darstellt.



Abb. 135: Reaktion von Ethylglyoxylat 256 mit dem primären Sulfonamid 147.

In der Literatur berichten CHEN *et al.* über eine direkte Synthese der *N*-Sulfonylformamidine (**267**) aus Sulfonamiden (**268**) und Formamiden (**269**), wobei zur Aktivierung der Sulfonamide Natriumiodid und TBHP zugesetzt wurden (siehe Abb. 136).^[287]



Abb. 136: Synthese von *N*-Sulfonylformamidinen **267** aus primären Sulfonamiden und Formamiden.^[287]

Da die *N*-Sulfonylformamidine **267** den Verbindung **265** und **266** strukturell ähnlichen sind, wurde überlegt, ob eine analoge Vorgehensweise auch die Herstellung von Verbindungen mit dem Strukturmotiv **266** ermöglicht. Anstelle des Formamids sollte dabei das Keton **263** als Edukt dienen, was zur Verbindung **270** führen würde (Abb. 137). Das Keton wurde trotz seines im Vergleich zum Aldehyd **256** höheren sterischen Anspruchs gewählt, weil der Einsatz des Aldehyds aufgrund seiner Oxidierbarkeit ungeeignet erschien. Zudem wurde die Reaktion aus Sicherheitserwägungen bei 80 °C statt 90 °C durchgeführt und stattdessen die Reaktionsdauer verlängert. Die Umsetzung des Ketons **263** mit dem Sulfonamid **147** in Gegenwart von 0.2 eq Nal und 3 eq TBHP lieferte jedoch kein Produkt.



Abb. 137: Reaktion von Ethylpyruvat 263 mit dem primären Sulfonamid 147 unter Zusatz von Nal und TBHP.

Die Reaktion scheint folglich aufgrund der unterschiedlichen elektronischen und sterischen Eigenschaften von Formamiden und Ketonen nicht auf Ketone übertragbar zu sein.





Abb. 138: Retrosynthese von Verbindung 140 basierend auf der *N*-Alkylierung von Amiden mit α-Iodsulfonamiden.

Bei der Suche nach einem alternativer Zugang zu α-Amidosulfonamiden mit der allgemeinen Struktur 140 wurde die Überlegung angestellt, ob das zuvor hergestellte α -lodsulfonamid 112 möglicherweise in der Lage ist primäre Amide zu alkylieren und so als Ausgangsmaterial für die Synthese von 140 genutzt werden könnte. Mit der Absicht Verbindungen des Typs 140 zu erzeugen, aus denen sich durch weitere Modifikation komplexere (peptidomimetische) Strukturen aufbauen lassen, wurden als Substrate für die Alkylierung, neben dem einfach gebauten Acetamid, auch N-Boc-Glycinamid 273 und N-Cbz-Glycinamid 274 eingesetzt. N-Boc-Glycinamid 273 und N-Cbz-Glycinamid 274 wurden nach einer bekannten Vorschrift^[288,289] durch Aktivierung des entsprechend N-geschützten Glycins mit Ethylchloroformiat in Gegenwart von Et₃N und anschließende Umsetzung mit konzentrierter betrugen NH₃-Lösung hergestellt (Abb. 139). Die Ausbeuten wässriger nach säulenchromatographischer Reinigung 34% für die Boc-geschützte Verbindung 273, was mit der Literatur^[289] übereinstimmt, und 70% für die analoge Cbz-geschützte Substanz 274.



Abb. 139: Herstellung von N-Boc-Glycinamid 273 und N-Cbz-Glycinamid 274.

Darüber hinaus wurde untersucht, ob auch Sulfonamide als Substrate für die Alkylierung mit **112** geeignet sind.



Eintrag	Amid bzw. Sulfonamid	Base	Bedingungen	
1	Acetamid	DIPEA	DMF, 95 °C, 22 h	
2	Acetamid	LiHMDS	THF, DMSO, -80 °C \rightarrow rt, 42 h	
3	N-Boc-Glycinamid	LiHMDS	THF, -78 °C → rt, 22.5 h, dann 73 °C / 2.5 h	
4	N-Cbz-Glycinamid	LiHMDS	THF, DMSO, -79 °C \rightarrow rt, 19 h	
5	<i>p</i> -Toluolsulfonamid	DIPEA	DMF, 95 °C, 70 h	
6	<i>p</i> -Toluolsulfonamid	K ₂ CO ₃	DMF, rt, 17 h	
7	Saccharin (Na-Salz)	/	DMF, rt → 95 °C, 92 h	

 Tabelle 11: Untersuchungen zur N-Alkylierung von Amiden und Sulfonamiden unter Verwendung von Verbindung 112.

Wenn Acetamid, in Anlehnung an die Synthese des Azids **122**, zusammen mit dem α -lodsulfonamid **112** und DIPEA in trockenem DMF erhitzt wurde (Tabelle 11, Eintrag 1), wurde anstelle des α -Amidosulfonamids **275** die dehalogenierte Verbindung **278** gebildet. Das Sulfonamid **278** wurde dabei anhand des NMR-Spektrums sowie der ESI- und GC-Massenspekten identifiziert. Das GC-MS zeigte zusätzlich einen weiteren Peak vergleichbarer Intensität bei einer höheren Retentionszeit, der aber nicht identifiziert werden konnte.



Abb. 140: Mögliche Erklärung für die Bildung des dehalogenierten Nebenprodukts 278.

Die Bildung von **278** ist dabei wahrscheinlich auf eine Redoxreaktion zurückzuführen (Abb. 140). Das lod wurde nicht nachgewiesen, doch legt die rote Farbe der Substanz **278** seine Entstehung nahe. Die für die Reaktion benötigten Protonen werden vermutlich bei der Oxidation der C-N- zur C=N-Bindung freigesetzt. Daher sollte als weiteres Produkt der Redoxreaktion das Imin **279** gebildet werden. Dieses Imin **279** hydrolysiert dann bei der wässrigen Aufarbeitung vermutlich zu Methansulfonamid **280** und Methylglyoxylat **281**. Allerdings ließen sich weder das Methansulfonamid **280** noch das Methylglyoxylat **281** nachweisen. Die Ursache der stattfindenden Redoxreaktion liegt vermutlich in der hohen Reaktionstemperatur begründet.

Bei der analog durchgeführten Umsetzung von *p*-Toluolsulfonamid mit **112** in DMF (Tabelle 11, Eintrag 5) zeigte das GC-Massenspektrum ebenfalls Spuren von **278**. Allerdings waren bei dieser Reaktion, im Unterschied zur Reaktion mit Acetamid und trotz der längeren Reaktionsdauer, noch deutliche Anteile der beiden Edukte mittels GC-MS nachweisbar.

Darüber hinaus waren bei dieser Reaktion auch Spuren einer Verbindung feststellbar, der anhand des GC-MS-Spektrums die Struktur **282** zugeordnet wurde. Die Entstehung von **282** wurde dabei auf die Reaktion von *p*-Toluolsulfonamid mit dem als Lösemittel verwendeten DMF zurückgeführt (siehe Abb. 141).



Abb. 141: Mögliche Entstehung des Nebenprodukts 282 bei der Reaktion von *p*-Toluolsulfonamid und Verbindung 112 in DMF.

CHEN *et al.* berichteten, dass beim Erwärmen von *p*-Toluolsulfonamid in DMF auf 90 °C für eine Dauer von 3 h und in Abwesenheit jeglicher Zusätze kein Formamidin **282** nachgewiesen werden kann.^[287] Es wurde daher vermutet, dass entweder die im Vergleich zur Literatur deutlich längere Reaktionsdauer oder die Anwesenheit des lods, welches bei der Bildung von **278** entsteht, für die Entstehung von **282** verantwortlich sind.

Erfolgte die Reaktion von *p*-Toluolsulfonamid mit **112** unter Verwendung von K₂CO₃ als Base und wurde die Reaktionsmischung lediglich 17 h bei rt gerührt (Tabelle 11, Eintrag 6), so zeigte auch hier das GC-Massenspektrum nach der Aufarbeitung hauptsächlich die beiden Edukte. Es wurden jedoch auch in diesem Fall Spuren der Verbindungen **278** und **282** nachgewiesen, was vermuten lässt, dass nicht die längere Reaktionsdauer bei erhöhter Temperatur ausschlaggebend für die Bildung des Formamidins **282** ist.

Für die Umsetzung von Saccharin mit **112** in DMF (Tabelle 11, Eintrag 7) wurde auf einen Zusatz von Base verzichtet, da das Saccharin in Form seines Natriumsalzes eingesetzt wurde.^[290,291] Nach der wässrigen Aufarbeitung wurde aus der wässrigen Phase Saccharin reisoliert. In der organischen Phase wurden mittels GC-MS neben dem Edukt **112** geringe Mengen einer weiteren Substanz detektiert. Aufgrund des GC-Massenspektrums wurde vermutet, dass es sich bei dieser zusätzlichen Verbindung um das *N*-methylierte Saccharin **284** handelt (Abb. 142).



Abb. 142: Nebenprodukt der Umsetzung von Saccharin mit Verbindung 112.

Die Methylierung des Saccharins setzt vorraus, dass auch unter den hier gewählten Reaktionsbedingungen ein geringer Anteil des α -lodsulfonamids **112**, wie in Abb. 140 dargestellt, zu Sulfonamid **278** reduziert wurde. Das Stickstoffatom des Saccharins kann in diesem Fall nucleophil an der Methylgruppe von **278** angreifen (Abb. 143). Die Abspaltung von SO₂ und Glycinmethylester (Natriumform) führt dann zur Bildung des methylierten Produktes **284**.



Abb. 143: Potentieller Mechanismus für die Bildung des N-methylierten Saccharins 284.

Da vermutet wurde, dass DIPEA mit seinem pK_s von 10.75 (bestimmt in H_2O)^[225] nicht ausreichend basisch war, um die Deprotonierung von Acetamid bzw. *p*-Toluolsulfonamid zu bewirken, wurde in einer weiteren Versuchsreihe die stärkere Base LiHMDS (pK_s der konjugierten Säure = 26 in THF^[150]) eingesetzt (Tabelle 11, Eintrag 2 - 4). Die Reaktionen wurden dabei in Anlehnung an die von LOWE III. *et al.*^[292] beschriebene Vorschrift zur *N*-Alkylierung von 5-Phenylbenzazepin-2-onen durchgeführt. Bei der Umsetzung von Acetamid mit **112** und LiHMDS wurde als Lösemittel THF verwendet. Die Reaktionskontrolle mittels DC (EtOAc / *n*-Pentan = 1:1 (v/v)) zeigte hierbei allerdings auch nach 12 h Rühren bei rt immer noch Verbindung **112**. Der Reaktionsmischung wurde daher trockenes DMSO zugefügt. Am Ende der Reaktionszeit von insgesamt 42 h zeigte das DC nunmehr kein **112**. Nach der wässrigen Aufarbeitung zeigte das NMR jedoch anstelle des gewünschten Produkts ein komplexes Substanzgemisch (Tabelle 11, Eintrag 2).

Wenn anstelle des Acetamids *N*-Cbz-Glycinamid als Edukt eingesetzt wurde und die Reaktion von Anfang an in einer Mischung aus THF und DMSO durchgeführt wurde, so wurden laut NMR-Spektrum nach der Aufarbeitung hauptsächlich die beiden Ausgansstoffe **112** und *N*-Cbz-Glycinamid reisoliert (Tabelle 11, Eintrag 4).

Auch die Reaktion von *N*-Boc-Glycinamid mit **112** lieferte nicht das gewünschte *N*-alkylierte Produkt (Tabelle 11, Eintrag 3). Stattdessen wurden hier ebenfalls die Edukte zum Teil reisoliert. Es lag jedoch zusätzlich ein nicht näher identifiziertes Nebenprodukt vor, das möglicherweise aus dem *N*-Boc-Glycinamid entstanden war. Eine mögliche Ursache dafür, dass es bei dieser Reaktion nicht zur *N*-Alkylierung kam, könnte eine unzureichende Deprotonierung des Amids sein, da die Mischung aus Amid und Base vor der Zugabe von **112** nur 5 min bei -78 °C gerührt wurde.

Curtius-Umlagerung

Die Literaturrecherche zeigt, dass es PAIK und WHITE möglich war unter Verwendung einer Synthesesequenz, deren Schlüsselschritt eine Curtius-Umlagerung war, α -Amidosulfonamide zu erzeugen (Abb. 144).^[91]



Abb. 144: Synthese von α -Amidosulfonamiden nach PAIK und WHITE.^[91]

Die Autoren berichteten, dass das erhaltene C- und N-terminal geschützte Produkt **32** in unpolaren organischen Lösemitteln stabil war.^[91] Protische Lösungsmittel oder längerer Kontakt mit Kieselgel führten hingegen zur Zersetzung.^[91] Die C-terminal entschützte Variante von **32** erwies sich sogar in aprotischen Lösemitteln als instabil.^[91] Es wurde daher angestrebt, die Verbindung **292** nach der von PAIK und WHITE beschriebenen Syntheseroute^[91] herzustellen. Diese sollte, da sie keine α -ständigen H-Atome besitzt, eine geringere Tendenz zum Zerfall als **32** aufweisen.



Abb. 145: Erwartete Neigung zum Zerfall von α -Amidosulfonamiden mit (32) und ohne (292) α -ständigem H-Atom.

Um das als Startmaterial benötigte Sulfonsäurechlorid **295** herzustellen, wurde zunächst Ethyl-2-bromisobutyrat in Anlehnung an bekannte Synthesevorschriften^[293,294] mit 1 eq Na₂SO₃ für 20 h in einer Mischung aus EtOH und H₂O (v/v = 1:2) unter Rückfluss erhitzt. Nachdem die Reaktionsmischung vom Lösemittel befreit wurde, wurde der erhaltene Feststoff in EtOH aufgenommen und über Celite filtriert, um das entstandene NaBr zu entfernen. Das Produkt **294** konnte aus dem Filtrat durch Entfernen des Lösungsmittels als farbloser Feststoff mit einer Ausbeute von 93% erhalten werden (Abb. 146). Allerdings konnte nicht mit Sicherheit gesagt werden, ob alle anorganischen Verunreinigungen vollständig entfernt wurden.



Abb. 146: Synthese des Sulfonats 294.

Für die anschließende Umsetzung des Sulfonats **294** zum Sulfonsäurechlorid **295** wurden verschiedene Methoden zur Chlorierung getestet.



Eintrag	Chlorierungsreagenz	Bedingungen	Ausbeute
1	PCl₅ (1.1 eq)	116 °C, 2.5 h	/
2	Cyanurchlorid (1 eq)	0.05 eq 18-Krone-6, Aceton, 82 °C, 20.5 h	0%
3	SOCl ₂ (2 eq), DMF (0.9 eq)	Toluol, 0 °C \rightarrow rt, 2.5 h	0%
4	SOCl ₂ (7.8 eq), DMF (0.7 eq)	0 °C → 60 °C, 5 h	90% (Rohprodukt)

 Tabelle 12: Umsetzung des Sulfonats 294 zum Sulfonylchlorid 295.

Wenn für die Chlorierung von **294** in Anlehnung an bekannte Vorschriften^[165,166,293,294], 1.1 eq PCl₅ (Tabelle 12, Eintrag 1) verwendet wurde, konnte zwar ein Rohprodukt erhalten werden, in dem laut dem ¹³C-NMR das Sulfonsäurechlorid **295** enthalten war, jedoch war das Rohprodukt so stark verunreinigt, dass diese Methode für die Synthese von **295** ungeeignet

erschien. Wurde die von BLOTNY entwickelte Methode zur Chlorierung von Sulfonaten mittels Cyanurchlorid und 18-Krone-6 als Phasentranferkatalysator^[295] angewendet (Tabelle 12. Eintrag 2), so wurde ein Substanzgemisch erhalten, in dem kein Produkt **295** nachzuweisen war. Eine weitere gängige Methode zur Chlorierung von Sulfonaten stellt die Umsetzung mit Thionylchlorid und DMF dar.^[296,297] Daher wurde das Sulfonat **294** in trockenem Toluol suspendiert und unter Eiskühlung mit 0.9 eg trockenem DMF und 2 eg SOCI₂ versetzt und anschließend 2.5 h bei rt gerührt (Tabelle 12, Eintrag 3). Bei dieser Reaktion wurde allerdings nur das Edukt reisoliert, was vermutlich in der unzureichenden Löslichkeit des Sulfonats im verwendeten Lösemittel begründet lag. In einem weiteren Experiment wurde nicht wie von IKEMOTO et al.^[296] beschrieben das polarere Lösemittel Acetonitril verwendet. Vielmehr wurde nach der Vorschrift von HUMLJAN und GOBEC^[298] ganz auf den Einsatz eines Lösungsmittels verzichtet und stattdessen mit einem Überschuss an Thionylchlorid gearbeitet (Tabelle 12, Eintrag 4). Nach der Aufarbeitung^[299] wurden 90% eines Rohprodukts Sulfonylchlorid erhalten, das neben dem gewünschten 295 jedoch auch Dimethylcarbamoylchlorid enthielt. Das Verhältnis des Sulfonylchlorids 295 zu Dimethylcarbamoylchlorid betrug dabei laut den Integralverhältnissen des ¹H-NMR-Spektrums 9:5. Diese Methode schien aber generell für die Synthese von 295 geeignet zu sein. Die Synthese wurde deshalb in größerem Maßstab wiederholt, wobei es zweckmäßig erschien das Sulfonat 294 direkt weiter umzusetzen. Auf diese Weise wurde 295 nach säulenchromatographischer Reinigung als hellgelbes Öl mit einer Ausbeute von 18%, bezogen auf Ethyl-2-bromisobutyrat, isoliert (Abb. 147).



Abb. 147: Synthese des Sulfonylchlorids 295 ausgehend von Ethyl-2-bromisobutyrat.

Ein Grund für die geringe Ausbeute des Sulfonylchlorids **295** ist die Bildung des Sulfonylanhydrids **296** als Nebenprodukt (siehe Abb. 148), wie es die NMR- und ESI-MS-Spektren nahe legten. Ursache für die Bildung von **296** war vermutlich das zu schnelle Zutropfen des Thionylchlorids, was einen Temperaturanstieg im Reaktionsgefäß bewirkte, bevor das Sulfonat **294** vollständig gelöst war und somit die Bildung des Anhydrids begünstigte.^[299] Es ist zudem anzumerken, dass für die Reinigung von **295** die Säulenchromatographie der Destillation im Vakuum vorzuziehen ist, da hierbei nur Fraktionen erhalten wurden, die mit Ethylmethacrylat **297** (siehe Abb. 148) verunreinigt waren. Die Entstehung von **297** ist dabei auf eine Eliminierung zurückzuführen.



Abb. 148: Struktur des bei der Synthese von 295 entstandenen Nebenprodukts 296 sowie Struktur des bei der Destillation von 295 gebildeten Nebenprodukts 297.

Wie auch bei PAIK und WHITE beschrieben, sollte im nächsten Schritt das Sulfonylchlorid mit dem *p*-Toluolsulfonatsalz der benötigten Aminosäure gekuppelt werden.^[91] Dafür wurde zunächst 2-Aminoisobutyrsäure **298** nach einer Literaturvorschrift^[300] in das entsprechende Tosylat überführt (Abb. 149).



Abb. 149: Überführung von 2-Aminoisobutyrsäure in das entsprechende p-Toluolsulfonatsalz.

Das Salz **299** sollte anschließend durch Zugabe von HMDS *in situ* zur entsprechenden *N*,*O*-Bis-(trimethylsilyI)-aminosäure umgesetzt werden, welche dann mit dem Sulfonylchlorid **295** zum Sulfonamid **300** reagieren sollte.^[91] Diese Vorgehensweise ist der Literatur zufolge der Kupplung von Aminosäure und Sulfonylchlorid in Gegenwart einer Base vorzuziehen, da so Nebenreaktionen vermieden und folglich die Ausbeute des Sulfonamids gesteigert werden kann.^[91] Im vorliegenden Fall wurde also eine Suspension aus **299** in trockenem CH₂Cl₂ unter N₂-Atmosphäre mit 2.8 eq HMDS versetzt. Nachdem die Mischung 40 min bei rt gerührt wurde, erfolgte die Zugabe von 1.0 eq **295**. Die Reaktionskontrolle mittels DC zeigte jedoch auch 18 h nach Zugabe von **295** immer noch die Anwesenheit des Sulfonylchlorids. Es wurde daher, wie in einer ähnlichen Synthesevorschrift beschrieben, noch 1 eq Et₃N zugefügt.^[301] Zusätzlich wurde der Reaktionsmischung THF zugesetzt.^[302] Trotz alledem konnte nach der wässrigen Aufarbeitung der Reaktionsmischung nur das Edukt **295** reisoliert werden (Abb. 150, Reaktion A). Dies ist insofern ungewöhnlich, da man erwarten würde, dass es beim Kontakt des Sulfonylchlorids mit H₂O zur Hydrolyse kommt.



Abb. 150: Versuche zur Kupplung von Verbindung 299 mit dem Sulfonylchlorid 295 unter Verwendung von HMDS.

Da zum einen vermutet wurde, dass die unzureichende Löslichkeit von 299 in CH₂Cl₂ dazu führte, dass kein Produkt erhalten wurde und zum anderen die Bildung des benötigten silvlierten Derivats von 299 in einem polaren Lösemittel, wie beispielsweise DMF, begünstigt sein sollte^[302], wurde in einem weiteren Experiment (Abb. 150, Reaktion B) eine Lösung aus 299 in trockenem DMF mit 6.8 eq HMDS versetzt. Hierbei bildete sich sofort ein farbloser Niederschlag. Nachdem die Mischung 30 min bei rt gerührt wurde, erfolgte die Zugabe einer Lösung des Sulfonylchlorids 295 in trockenem Et₂O. Die Reaktionskontrolle mittels DC zeigte nach 22 h die vollständige Umsetzung von 295. Die spektroskopischen Daten des nach der wässrigen Aufarbeitung erhaltenen Rohprodukts zeigten allerdings, dass nicht das Sulfonamid 300 gebildet wurde. Stattdessen legten die 2D-NMR-Spektren sowie das HR-ESI-Massenspektrum die Bildung von Verbindung 308 nahe (siehe Abb. 151 sowie Spektren 26 – 28)). Die Ausbeute von **308** betrug dabei 19% bezogen auf das Sulfonylchlorid. Die Entstehung von 308 beruht auf der Reaktion von 295 mit dem als Lösungsmittel verwendeten DMF in Gegenwart von NH₃. Die Anwesenheit von NH₃ in der Reaktionsmischung ist auf die Reaktion von **299** mit HMDS zurückzuführen^[302] (Abb. 151, Route I). Der Ammoniak könnte einerseits mit DMF unter Wasserabspaltung zum Amidin 307 reagieren, welches seinerseits mit dem Sulfonylchlorid 295 zu Verbindung 308 reagieren könnte (Abb. 151, Route II). Andererseits wäre ebenfalls denkbar, dass der Ammoniak mit dem Sulfonylchlorid 295 zunächst das Sulfonamid 309 bildet, welches dann mit DMF zu 308 reagieren könnte (Abb. 151, Route III).



Abb. 151: Mögliche Mechanismen zur Bildung von Verbindung 308.

Die Bildung des gewünschten Sulfonamids **300** durch die Reaktion von **295** mit **306** war vermutlich aufgrund des sterischen Anspruchs dieser beiden Verbindungen nicht möglich.




Spektrum 28: HR-ESI-Massenspektrum von Verbindung 308 (positiver Modus).

Da die Kupplung von **295** mit **299** unter Zuhilfenahme von HMDS nicht das gewünschte Ergebnis lieferte, wurde im Folgenden versucht das benötigte Sulfonamid in klassischer Weise durch die Reaktion der C-terminal geschützten Aminosäure **311** mit dem Sulfonylchlorid **295** unter basischen Bedingungen zu erzeugen. Die Anbringung der Benzylschutzgruppe an 2-Aminoisobutyrsäure erfolgte nach bekannter Vorschrift^[303,304] durch Erhitzen einer Mischung aus **298**, Benzylalkohol und *p*-TsOH in Toluol am Wasserabscheider (Abb. 152). Dabei wurde **311** nach Umkristallisation in einer Ausbeute von 68% (ohne Berücksichtigung von Kristallwasser) erhalten.



Abb. 152: Veresterung von 2-Aminoisobutyrsäure mit Benzylalkohol.

Das *p*-Toluolsulfonatsalz der C-terminal geschützten Aminosäure wurde dann in Analogie zur Synthese von Verbindung **112** in trockenem CH₂Cl₂ suspendiert und mit DMAP, DIPEA und **295** versetzt, wobei die Zugabe des Sulfonylchlorids unter Kühlung erfolgte (Abb. 153 A). Da das nach der Aufarbeitung erhaltene Rohprodukt laut NMR stark verunreinigt war und mittels ESI-MS anstelle des Produkts **312** nur das Edukt **311** nachgewiesen werden konnte, wurde dieser Ansatz nicht weiter verfolgt.

Wurde stattdessen versucht die Umsetzung von **311** und **295** unter Verwendung von 2 eq LiHMDS als Base zu bewerkstelligen (Abb. 153 B), wurde nach der Aufarbeitung laut NMR-Spektrum und ESI-Massenspektrum lediglich das durch **311** verunreinigte Sulfonylchlorid **295** erhalten.



Abb. 153: Versuche zur Kupplung von Verbindung 311 mit dem Sulfonylchlorid 295 unter basischen Bedingungen.

Aus den oben genannten Beobachtungen ergibt sich, dass das Sulfonylchlorid **295** generell reaktionsträger zu sein scheint als erwartet (keine Reaktion mit H₂O oder MeOH). Für die nicht erfolgte Kupplung von **295** mit **311** sind zudem vermutlich sterische Gründe verantwortlich, zumal auch die verwendeten Basen sterisch relativ anspruchsvoll waren.



Kupplungsversuche von α -Aminosulfonsäuren

Abb. 154: Potentieller Zugang zu Verbindung 140 durch die Kupplung der N-terminal geschützten α-Aminosulfonsäure 313 mit der C-terminal geschützten Aminosäure 314.

Als weitere Alternative zur Herstellung von Verbindungen mit dem Strukturmotiv **140** ist die Kupplung der N-terminal geschützten α-Aminosulfonsäure **313** mit der C-terminal geschützten Aminosäure **314** denkbar. Üblicherweise wird für die Synthese von Sulfonamiden die Sulfonsäure durch Bildung des entsprechenden Sulfonsäurechlorids aktiviert.^[95,295] Als Aktivierungsreagenzien kommen dabei häufig Thionylchlorid in Kombination mit DMF^[305], Phosphorylchlorid^[306,307] oder Phosphorpentachlorid^[306,308] zum Einsatz. Da die Reaktionen zur Erzeugung der Sulfonsäurechloride allerdings oft erhöhte Temperaturen und lange Reaktionszeiten erfordern, ist diese Art der Aktivierung für Aminosulfonsäuren wenig geeignet^[95], da sie sich unter diesen Bedingungen zersetzen können. Jedoch ließ sich, wie die Arbeit von DUNCKER zeigte, auch das von BLOTNY entwickelte milde Verfahren zur Chlorierung von Sulfonsäuren und Sulfonaten mit Cyanurchlorid^[295] nicht auf die Chlorierung von Aminosulfonsäuren ausdehnen^[95]. Es wurde in diesem Fall stattdessen das Eliminierungsprodukt erhalten.^[95]

Es wurde daher im Folgenden untersucht, ob andere der gängigen und milden Kupplungsreagenzien aus der Peptidchemie in der Lage sind α -Aminosulfonsäuren zu aktivieren und so die Synthese von Sulfonamiden zu ermöglichen.

Als Ausgangsverbindung für die Kupplungsversuche wurde die Valin-analoge Aminosulfonsäure **316** gewählt. Diese ist leicht aus Isobutyraldehyd, Natriummetabisulfit und wässriger Ammoniaklösung zugänglich.^[90,95] Die α -Aminosulfonsäure **316** konnte so in einer Ausbeute von 49% hergestellt werden (Abb. 155).



Abb. 155: Herstellung der Valin-analogen α -Aminosulfonsäure 316.

Da die Versuche Verbindung **316** durch Einführung von Carbamat-Schutzgruppen wie Boc und Cbz zu schützen nicht bzw. nur mäßig erfolgreich waren, wurde für die Kupplungsexperimente das von DUNCKER hergestellte Sulfonat **317**^[95] eingesetzt. In einem ersten Test wurde versucht das Sulfonat durch Zusatz von 1 eq Ethylchloroformiat und 1 eq Et_3N durch Bildung des gemischten Anhydrids zu aktivieren. Dieses Anhydrid sollte dann durch Zugabe von 2 eq Glycinmethylester Hydrochlorid und 2 eq Et_3N in das Sulfonamid **318** überführt werden (Tabelle 13, Eintrag 1).



Eintrag	Kupplungsreagenz	Base	Bedingungen
1	Ethylchloroformiat	Et₃N	THF, -10 °C \rightarrow rt, 68 h
2	HBTU	DIPEA	THF / DMF (v/v = 5:1), 0 °C \rightarrow rt, 68 h
3	PH ₃ P=O, Tf ₂ O	Et₃N	CH_2CI_2 , 0 °C \rightarrow rt, 4 h

 Tabelle 13: Kupplungsexperimente unter Verwendung der Verbindungen 317 und 202.

Anstelle des Sulfonamids **318** wurde, wie das NMR-Spektrum und die im positiven und negativen Modus gemessenen ESI-Massenspektren zeigten, allerdings lediglich das Urethan **319** (Abb. 156) sowie nicht umgesetztes Sulfonat erhalten.



Abb. 156: Nebenprodukt bei der Reaktion von 317 und 202 unter Verwendung von Ethylchloroformiat.

Auch der Versuch das Sulfonat **317** durch Zusatz von HBTU in Anlehnung an bekannte Synthesevorschriften^[309,310] in den entsprechenden Aktivester zu überführen und so das Sulfonamid **318** herzustellen, führte nicht zum Ziel (Tabelle 13, Eintrag 2). Es wurden stattdessen die Nebenprodukte **320** und **321** (Abb. 157) sowie nicht umgesetztes Sulfonat nachgewiesen. Das Amid **320** wurde dabei sowohl anhand des NMR-Spektrums als auch durch das ESI-Massenspektrum identifiziert. Verbindung **321** wurde hingegen lediglich anhand des HR-ESI-MS-Spektrums nachgewiesen.



Abb. 157: Nebenprodukte bei Verwendung von HBTU als Aktivierungsreagenz.

Sowohl die Reaktion mit Ethylchloroformiat als auch die Reaktion mit HBTU führte folglich nicht zu einer Aktivierung des Sulfonats **317**. Die Bildung von **319** und **321** ist durch die Reaktion von Glycinmethylester mit den jeweils verwendeten Kupplungsreagenzien zu erklären. Die Entstehung von **320** lässt sich möglicherweise auf eine Verunreinigung des Edukts mit Benzoesäure und die Kupplung von Benzoesäure mit Glycinmethylester zurückzuführen.

Auch CADDICK *et al.* berichteten, dass es ihnen nicht möglich war die aus der Peptidchemie bekannten Kupplungsprotokolle auf Sulfonsäuren zu übertragen.^[311] Den Autoren gelang es jedoch Sulfonate mit Hilfe von Triphenylphosphinoxid und Tf₂O zu aktivieren und so Sulfonamide herzustellen (vgl. Abb. 158).^[311]



Abb. 158: Aktivierung von Sulfonaten mit Triphenylphosphinoxid und Tf₂O nach CADDICK et al.^[311].

Es wurde daher in einem weiteren Experiment versucht diese Aktivierungsmethode auf die Kupplung des Sulfonats 317 mit der geschützten Aminosäure 202 anzuwenden (Tabelle 13, Eintrag 3). Anders als in der Originalvorschrift wurden dabei jedoch nur 1.2 eg statt 3.7 eg des Kupplungspartners zugesetzt. Da der als Kupplungspartner eingesetzte Glycinmethylester in Form seines Hydrochlorids vorlag, wurden zudem 3.3 eq Et₃N anstelle von 2 eg verwendet. Allerdings konnte auch bei dieser Reaktion das Sulfonamid 318 nicht nachgewiesen werden. Eine mögliche Ursache hierfür könnte sein, dass das Sulfonat 317 hygroskopisch zu sein scheint und so möglicherweise die Reaktion beeinträchtigt. | 138

Eine Zersetzung des Substrats, welche nach DUJOLS *et al.* dadurch zustande kommt, dass das als Kupplungspartner zugesetzte Amin lediglich als Base statt als Nucleophil reagiert (Abb. 159)^[92], konnte in der vorliegenden Arbeit nicht festgestellt werden, da im Unterschied zur Arbeit von DUNCKER keine entsprechenden Eliminierungsprodukte^[95] nachgewiesen wurden.



Abb. 159: Aktivierung von α -Aminosulfonsäuren nach DUJOLS *et al.*^[92].

Die Ergebnisse der Kupplungsversuche lassen vielmehr darauf schließen, dass das verwendete α -Aminosulfonat **317** von den eingesetzten Kupplungsreagenzien nicht aktiviert wird, was die Rückgewinnung des nicht umgesetzten Sulfonats erklärt. Dieses Verhalten lässt sich möglicherweise durch den sterischen Anspruch von **317** und der Aktivierungsreagenzien begründen.

Zusammenfassung und Ausblick

Ziel der voliegenden Arbeit war die Synthese von α -Aminosulfonsäuren, deren Strukturen sich von 2*H*-Azirinen bzw. Chloral ableiten sowie die Herstellung verschiedener α -heteroatomsubstituierter Sulfonamide. Neben der Beurteilung der Stabilität dieser Substanzen sollte weiterhin untersucht werden, ob diese Verbindungen für die Synthese von α -Aminosulfonamiden bzw. ihrer Derivate genutzt werden können.

α -Aminosulfonsäuren aus 2*H*-Azirinen

Die Synthese des benötigten 2*H*-Azirins **54** konnte nach einer bekannten Vorschrift^[138,149] ausgehend von Phenylaceton mit einer Gesamtausbeute von 34% über vier Stufen erreicht werden. Der Schlüsselschritt dieser Syntheseroute war dabei die Neber-Umlagerung des N, N, N-Trialkylhydrazoniumsalzes **69**.



Abb. 160: Synthese des 2*H*-Azirins 54 ausgehend von Phenylaceton und Umsetzung des 2H-Azirins 54 mit Na₂S₂O₅.

Bei der Herstellung des 2*H*-Azirins **54** zeigte sich zudem, dass die Synthesesequenz über das *N*,*N*,*N*-Trialkylhydrazoniumsalz einer alternativen Syntheseroute über O-substituierte Oximderivate vorzuziehen war, da im letzteren Fall die als Konkurrenzreaktion ablaufende Beckmann-Umlagerung ein Problem darstellte (vgl. Literatur^[137]).

Das Einleiten von SO₂ in eine Lösung des 2*H*-Azirins **54** in EtOH und H₂O führte entgegen der Erwartung nicht zur gewünschten α -Aminosulfonsäure **53** (vgl. Abb. 34). Stattdessen wurden zahlreiche Nebenprodukte, darunter beispielsweise die β -Aminosulfonsäure **72** (siehe Tabelle 1), massenspektrometrisch detektiert. Als Ursache für die Bildung dieser Nebenprodukte wurde vermutet, dass die sauren Reaktionsbedingungen, die aufgrund der Entstehung schwefliger Säure vorliegen, Nebenreaktionen begünstigen. Wurde das 2*H*-Azirin **54** hingegen mit einer Lösung aus Na₂S₂O₅ in H₂O und EtOH erhitzt, so konnte nach der extraktiven Aufarbeitung im Rückstand der wässrigen Phase das Aziridinsulfonat **53-Na** im HR-ESI-Massenspektrum nachgewiesen werden. Aus dem Spektrum war aber auch ersichtlich, dass die gewünschte Verbindung **53-Na** mit einer Substanz mit der Formel C₁₀H₁₁NaO₄S, wie beispielsweise **76-Na** (siehe Abb. 38), verunreinigt war.

Die Reinigung des Rohprodukts gestaltete sich aufgrund der geringen Substanzmenge und des Vorliegens der Verbindung als Natriumsalz allerdings problematisch. Es war daher nicht möglich **53-Na** in reiner Form zu erhalten.

Aus den Ergebnissen ist allerdings ersichtlich, dass es grundsätzlich möglich ist α -Aminosulfonsäuren aus 2*H*-Azirinen und wässriger NaHSO₃-Lösung zu erzeugen. Es ist allerdings erforderlich die Reaktionsbedingungen vor allem in Hinblick auf Temperatur, Lösungsmittel und pH-Wert der Lösung zu optimieren, da es unter den gewählten Bedingungen zur Bildung von Nebenprodukten kommt.

Da die Bildung der Nebenprodukte ihren Ursprung in einer säurekatalysierten Hydrolyse zu haben scheint, wäre für weitere Untersuchungen der Einsatz einer Pufferlösung in Erwägung zu ziehen. Allerdings könnte dies vermutlich die Aufreinigung des Produktes, welches als Natriumsalz in der wässrigen Phase vorliegt, zusätzlich erschweren. Zudem wäre es denkbar, dass das 2*H*-Azirin Nebenreaktionen mit der Base des Puffersystems eingeht. Alternativ wäre zu prüfen, ob die Bildung der α -Aminosulfonsäure auch durch die Umsetzung des 2*H*-Azirins mit Na₂S₂O₅ in DMSO erreicht werden kann, wobei aber auch hier ein geringer Anteil an Wasser zur Bildung von NaHSO₃ nötig wäre.

α -Aminosulfonsäuren aus Chloral

Bei der Herstellung von α -Aminosulfonsäuren auf der Basis von Chloral (**92**) stellte sich die Synthese der dafür benötigten Imine (**96** bzw. **101**) als problematisch dar. So kam es bei der Umsetzung von Chloral mit *n*-Butylamin durch die Abspaltung von Chloroform zur Bildung von *n*-Butylformamid (**99**, vgl. Abb. 45). Wurde anstelle von *n*-Butylamin Benzylamin verwendet, so zeigte das HR-ESI-Massenspektrum neben dem entsprechenden Formamid **104** darüber hinaus das Amidin **105** (vgl. Abb. 47), dessen Entstehung auf die Reaktion des Formamids mit einem weiteren Molekül Benzylamin zurückgeführt wurde. Die Erzeugung der gewünschten α -Aminosulfonsäure **106** konnte aber, ohne die Isolierung des Imins, durch die direkte Einleitung von SO₂ in das Reaktionsgemisch aus Chloral und *n*-Butylamin erreicht werden.



Abb. 161: Reaktion von Chloral mit *n*-Butylamin und SO₂ sowie Umsetzung des Reaktionsprodukts mit Aceton bzw. *p*-Nitrobenzaldehyd.

Die massenspektrometrische Analyse des so gewonnenen Rohprodukts zeigte allerdings neben der Zielverbindung **106** auch die Anwesenheit eines Nebenproduktes **107**, welches durch die Eliminierung von HCI entstanden war. Die Versuche das Rohprodukt aus verschiedenen Lösemitteln zu kristallisieren scheiterten. Bei diesen Versuchen konnte aber beobachtet werden, dass es bei der Verwendung von Aceton als Lösungsmittel zur Kristallisation des Aceton-Bisulfit-Addukts **108** kam. Die daraus folgende Vermutung, dass das erhaltene Rohprodukt als Bisulfitüberträger fungiert, konnte durch die Umsetzung des Rohprodukts mit *p*-Nitrobenzaldehyd in methanolischer Lösung bestätigt werden. Auch hier zeigte die Kristallstrukturanalyse die Bildung des entsprechenden Aldehyd-Bisulfit-Addukts **109**. Es ist dabei anzunehmen, dass die Gegenwart von Wasser die Zersetzung von Verbindung **106** und somit die Bildung der Bisulfit-Addukte begünstigt. Aus diesem Verhalten ließ sich schließen, dass die Anwesenheit der elektronenziehenden CCl₃-Gruppe nicht zu einer Stabilisierung der α -Aminosulfonsäure führte.

$\alpha\text{-Halogensulfonamide}$ und $\alpha\text{-Azidosulfonamide}$

Der am einfachsten herzustellende Vertreter der α -Halogensulfonamide war das α -Chlorsulfonamid **111**. Dieses konnte mit einer Ausbeute von 40% aus Chlormethansulfonylchlorid (**110**) und dem Hydrochloridsalz des Glycinmethylesters in Gegenwart von DIPEA und DMAP hergestellt werden (Abb. 162). Die weitere Funktionalisierung des α -Chlorsulfonamids **111** gestaltete sich jedoch schwierig.



Abb. 162: Synthese der α -heteroatomsubstituierte Sulfonamide 111, 112 und 122 sowie Versuche zur Synthese von 119.

So war eine Überführung der Substanz **111** in das entsprechende α -lodsulfonamid **112** mittels Finkelsteinreaktion nicht möglich. Das α -lodsulfonamid **112** war aber ausgehend von Diiodmethan über eine dreistufige Synthese in einer Gesamtausbeute von 21% zugänglich. Die Umsetzung der α -Halogensulfonamide beispielsweise mittels Gabriel- oder Delépine-Reaktion zum α -Aminosulfonamid **119** war weder für das α -Chlorsulfonamid **111** noch für das α -lodsulfonamid **112** möglich. Darüber hinaus konnte festgestellt werden, dass das α -lodsulfonamid **112** nicht zur *N*-Alkylierung von Amiden und Sulfonamiden geeignet ist, da bei diesen Versuchen häufig das Edukt reisoliert bzw. das dehalogenierte Sulfonamid erhalten wurde. Dieses Verhalten ist in Übereinstimmung mit der in der Literatur berichteten Reaktionsträgheit anderer α -Halogensulfonamide in Bezug auf S_N2-Reaktionen.^[79–81]

Andererseits waren die α -Halogensulfonamide **111** und **112** durchaus geeignete Ausgangsverbindungen für die Synthese des α -Azidosulfonamids **122**. Erwartungsgemäß führte der Einsatz des α -lodsulfonamids **112** bei kürzerer Reaktionsdauer zu einer besseren Ausbeute des α -Azidosulfonamids **122** als bei Verwendung des α -Chlorsulfonamids **111**. Die Versuche das Azid **122** mittels Staudinger-Reduktion zum α -Aminosulfonamid **119** umzusetzen blieben allerdings ohne Erfolg. Dies wurde auf eine mögliche Zersetzung des α -Aminosulfonamids **119** zurückgeführt (vgl. Abb. 65).^[37,96] Es war darüber hinaus nicht möglich das eventuell gebildete α -Aminosulfonamid mit Acetylchlorid abzufangen. Stattdessen wurde bei einem Experiment zur Staudinger-Vilarrasa-Reaktion das Edukt reisoliert, was vermuten lässt, dass das Azid **122** reaktionsträger ist als erwartet. Da es bei der Reaktion aber zu einer Gasentwicklung kam, wäre es auch denkbar, dass zumindest ein Teil des Edukts **122** zum entsprechenden Iminophosphoran **138** umgesetzt wurde. Dieses Iminophosphoran **138** könnte sich dann, ähnlich wie das α -Aminosulfonamid **119**, unter Freisetzung von SO₂ zersetzen (vgl. Abb. 73), so dass das gewünschte Produkt **134** nicht isoliert werden konnte.



Abb. 163: Versuche zur Reduktion des Azids 122 unter Staudinger- bzw. Staudinger-Vilarrasa-Bedingungen.

α-Amidosulfonamide

ELEKTROPHILE AMINIERUNG VON SULFINATEN

Die α -Amidosulfonamide **147**, **156** und **160** konnten erfolgreich durch die von MULLIEZ *et al.* entwickelte elektrophile Aminierung von Sulfinatsalzen mit HOSA^[92,93,201] hergestellt werden. Als Ausgangsmaterial diente in allen Fällen das α -Hydroxysulfinat **142**. Ausgehend von **142** gelang die Synthese der Zielmoleküle **147**, **156** und **160** über drei Stufen in moderaten Ausbeuten. Die beste Ausbeute konnte dabei mit 53% für die Cbz-geschützte Verbindung **160** erzielt werden.

Als besonders vielversprechend sind die Verbindungen **156** und **160** anzusehen, denn diese Substanzen bieten die Möglichkeit einer weiteren N-terminalen Modifizierung, da sie, im Gegensatz zu Verbindung **147**, ohne die Gefahr der Zersetzung entschützt werden können (vgl. Abb. 79).



Abb. 164: Übersicht der primären Sulfonamide 147, 156 und 160, die mit Hilfe einer elektrophilen Aminierung im Schlüsselschritt der Synthesesequenz ausgehend vom α-Hydroxysulfinat 142 hergestellt werden konnten. Die mit Verbindung **147** durchgeführten Experimente zur *N*-Alkylierung der NH₂-Gruppe des primären Sulfonamids führten nicht zum erwarteten Ergebnis.

Bei der Verwendung von *n*-BuLi als Base und Ethyl-2-bromacetat als Alkylierungsreagenz wurde anstelle der Sulfonamid-NH₂-Gruppe das Stickstoffatom der Carbamatfunktion alkyliert, was den Schluss nahe legte, dass die Carbamat-NH-Funktion scheinbar acider als die Sulfonamid-NH₂-Gruppe ist.



Abb. 165: N-Alkylierung des primären Sulfonamids 147 mit Ethyl-2-bromacetat.

Um die *N*-Alkylierung des Stickstoffatoms der Carbamatfunktion zu verhindern oder alternativ das Sulfonamid durch die Anbringung einer elektronenziehenden Gruppe zu aktivieren, wurde die Umsetzung des primären Sulfonamids **147** mit Boc₂O erwogen. Dabei wurde unter den gewählten Reaktionsbedingungen (siehe Abb. 166, Methode A) ein Substanzgemisch aus dem geschützten Sulfonamid **175** und dem geschützten Aminal **177** erhalten. Aus dieser Mischung konnte allerdings lediglich die Komponente **177** in einer Ausbeute von 23% isoliert werden.



Abb. 166: Reaktion des primären Sulfonamids 147 mit Boc₂O in Gegenwart von Et₃N und DMAP unter verschiedenen Reaktionsbedingungen.

Eine Verlängerung der Reaktionszeit von 2 h auf 19.5 h (siehe Abb. 166, Methode B) lieferte ausschließlich das geschützte Aminal **177**. Dieses Aminal scheint dabei aus dem geschützten Sulfonamid hervorzugehen (vgl. Abb. 93).

Um nicht nur primäre, sondern auch sekundäre Sulfonamide zu erzeugen, wurde weiterhin elektrophile untersucht. ob Sulfinate durch die Aminierung mit verschiedenen N-funktionalisierten Reagenzien zu den gewünschten Sulfonamiden umgesetzt werden können. Es zeigte sich hierbei, dass N-Chloramine und N-Chloramide nicht für die elektrophile Aminierung von Sulfinatsalzen geeignet sind. Ein Hauptproblem stellt hierbei die Wahl eines geeigneten Lösemittels dar, da polare (protische) Lösungsmittel, die zur Lösung des Sulfinatsalzes nötig sind, zur Zersetzung der N-Chloramine und N-Chloramide führen. Weiterhin wurden Nebenreaktionen beobachtet, die auf die intermediäre Bildung des entsprechenden Sulfonylchlorids schließen lassen. Die Reaktion des Sulfinats zum Sulfonylchlorid lässt wiederum vermuten, dass das Sulfinat als S-Nucleophil am positiv polarisierten Chloratom statt am Stickstoffatom der N-Chlorverbindung angreift.

Als Alternative zu den *N*-Chloraminen und *N*-Chloramiden wurde weiterhin angestrebt *N*-funktionalisierte Derivate der Hydroxylamin-*O*-sulfonsäure als Reagenzien für die elektrophile Aminierung der Sulfinate einzusetzen.

Da sich aber die Synthese gesättigter *N*-funktionalisierter HOSA-Derivate auf Basis der Hydrochloride von *N*-Hydroxyaminosäureestern als problematisch erwies, wurde stattdessen die Synthese der entsprechenden sulfatierten Oxime **254** bzw. **335** ins Auge gefasst. Die Herstellung von **254** war durch die Reaktion von Ethylglyoxylat (**256**) und HOSA in Gegenwart von Molsieb 3 Å in trockenem Acetonitril in einer Ausbeute von 49% möglich

(Abb 167). Aufgrund der Polarität von Verbindung **254** erwies sich die Reinigung als problematisch. Im Gegensatz zur Reaktion von HOSA mit dem Aldehyd Ethylglyoxylat lieferte die Reaktion des Ketons Ethylpyruvat (**263**) mit HOSA ausschließlich das entsprechende Oxim **264** anstelle von Verbindung **335**.



Abb. 167: Reaktion von Ethylglyoxylat (256) bzw. Ethylpyruvat (263) mit HOSA.

Eine Testreaktion, um zu überprüfen, ob sich Verbindung **254** zur elektrophilen Aminierung von Sulfinaten eignet, verlief negativ (vgl. Abb. 134). Eine mögliche Begründung für dieses Ergebnis ist, dass im vorliegenden Fall das Sulfinat als S-Nucleophil an einem sp²-hybridisierten Stickstoffatom angreifen müsste, was allgemein als ungünstig gilt.^[284–286]

CURTIUS-UMLAGERUNG

Die Synthese *N*-funktionalisierter α -Amidosulfonamide, wie beispielsweise **292**, mittels Curtius-Umlagerung war unter Verwendung der in α -Position dimethylierten Edukte **299** und **295** nicht möglich. Hierbei erwies sich bereits die Kupplung von **299** und **295** als schwierig. Im Gegensatz zum in der Literatur beschriebenen Verfahren für die Herstellung des Alanylalaninanalogons **32**^[91] (siehe Abb. 144) konnte bei der Umsetzung von **299** mit **295** unter Verwendung von CH₂Cl₂ als Lösemittel kein Kupplungsprodukt **300** erhalten werden. Dies wurde auf eine mangelnde Löslichkeit des Edukts **299** in diesem Lösemittel zurückgeführt. Auch der Einsatz des polaren Lösemittels DMF führte nicht zur Bildung des gewünschten Produkts **300**. Stattdessen wurde in diesem Fall Verbindung **308** erhalten (Abb. 168), was auf eine Reaktion des Sulfonylchlorids **295** mit dem als Lösemittel eingesetzten DMF und dem bei der Silylierung von **299** frei werdenden NH₃ schließen ließ.



Abb. 168: Reaktion von Verbindung 299 mit HMDS und dem Sulfonylchlorid 295 in DMF.



Übersicht der Zielverbindungen und Ausblick

Abb. 169: Zusammenstellung der synthetisierten Zielverbindungen.

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit konnten die in der Abb. 169 dargestellten Zielverbindungen erfolgreich hergestellt werden. Verbindung **53-Na** lag jedoch als Gemisch mit Substanz **76-Na** vor. Ebenso war es bislang nicht möglich das Gemisch aus den α -Aminosulfonsäuren **106** und **107** zu trennen. Für die Zukunft wäre es folglich in beiden Fällen erforderlich, eine geeignete Methode zur Reinigung dieser Substanzen zu entwickeln, beziehungsweise die Synthesen der Verbindungen dahingehend zu optimieren, dass es nicht zur Bildung der beobachteten Nebenprodukte kommt.

Die Stabilität der α-Aminosulfonsäuren **106** und **107** ist nur mäßig. So kann beispielsweise im NMR-Spektrum für eine Lösung der Substanz in DMSO nach mehreren Stunden bereits eine Veränderung festgestellt werden. Zudem konnte gezeigt werden, dass das Gemisch aus **106** und **107** mit Carbonylverbindungen zu den entsprechenden Bisulfit-Addukten reagiert und somit als Bisulfitüberträger fungiert. Da bei dieser Reaktion, beziehungsweise bei der Zersetzung von Verbindung **106** im Allgemeinen, die Anwesenheit von Wasser wahrscheinlich eine entscheidende Rolle spielt, ist ein strikter Feuchtigkeitsausschluss für die Reinigung und Handhabung von Verbindung **106** erforderlich.

Demgegenüber stellen die synthetisierten α -heteroatomsubstituierten Sulfonamide (111, 112, 122, 147, 156, 160 und 173) stabile Verbindungen dar, die unter Kühlung über einen langen Zeitraum gelagert werden können.

Experimenteller Teil

Arbeitstechnik

In Versuchen, bei denen unter trockenen Bedingungen und Schutzgas gearbeitet wurde, kamen ausgeheizte Glasgeräte und trockene Lösemittel zum Einsatz. Als Schutzgas wurde Stickstoff oder Argon der Firma PRAXAIR verwendet.

Reaktionen, bei denen der Energieeintrag durch Mikrowellenstrahlung erfolgte, wurden in einem Discover Mikrowellenreaktor der Firma CEM GMBH durchgeführt.

Die Gefriertrocknung erfolgte an der Lyophylle Alpha 2-4 LD plus der MARTIN CHRIST GEFRIERTROCKNUNGSANLAGEN GMBH.

Lösungsmittel

Pentan, Hexan, TBME, Diethylether, Dichlormethan, Chloroform, Ethylacetat, Ethanol, Methanol, Isopropanol, Aceton und Toluol wurden vor Gebrauch durch einfache Destillation gereinigt. Alle weiteren Lösungsmittel wurden ohne weitere Aufreinigung verwendet. Für die Synthese des N,N-Dimethylhydrazons 68 kam wasserfreies Ethanol der Firma ALFA AESAR, welches mit 5% Methanol und 5% Isopropanol vergällt war, zum Einsatz. Die für Reaktionen Schutzgasatmosphäre benötigten trockenen unter Lösemittel wurden der Lösungsmitteltrocknungsanlage SPS-800 der Firma MBRAUN entnommen (Diethylether, Tetrahydrofuran, Dichlormethan, N,N-Dimethylformamid, Toluol), durch Erhitzen unter Rückfluss in Gegenwart eines geeigneten Trocknungsmittels und anschließender Destillation unter Schutzgas erhalten (Tetrahydrofuran: Trocknung mittels Lithiumaluminiumhydrid / Kalium) oder käuflich erworben (Acetonitril: SIGMA-ALDRICH, DMSO: ALFA AESAR, Aceton: MERCK, Methanol: SIGMA-ALDRICH).

Chromatographie

Die Dünnschichtchromatographie erfolgte unter Verwendung von DC-Glasplatten bzw. DC-Aluminiumfolien der Firma MERCK, die mit Kieselgel und UV-Indikator beschichtet waren (Kieselgel 60 F₂₅₄). Die Visualisierung der Spots erfolgte mittels UV-Licht (λ = 254 nm) oder mit Hilfe folgender Anfärbereagenzien:

•	Kaliumpermanganat-Lösung	3 g KMnO ₄ , 20 g K ₂ CO ₃ und 250 mg NaOH in
		300 mL H ₂ O ^[312]
•	Ninhydrin-Lösung	0.2% Ninhydrin in Ethanol ^[310]

Für die säulenchromatographische Reinigung wurde Kieselgel 60 M, Korngröße 0.04-0.063 mm der Firmen MERCK beziehungsweise MACHEREY-NAGEL verwendet.

Bei der Filtration über Celite[®] wurde Celite[®] 545 mit einer Partikelgröße von 0.02-0.1 mm der Firma MERCK verwendet.

HPLC

Die chromatographische Reinigung mittels HPLC wurde an der JLU Gießen von Frau A. Bernhardt vorgenommen. Die Trennungen erfolgten an einer Diol-Phase unter Verwendung von Lösemittelgemischen aus TBME und *n*-Hexan. Für die analytische HPLC kam das HPLC-System Ultimate 3000 der Firma DIONEX zum Einsatz. Die semipräparative Trennung wurde mit Hilfe der HPLC-Pumpe Gynkotek M480 (GYNKOTEK) durchgeführt.

NMR-Spektroskopie

Die Kernresonanzspektren wurden an der JLU Gießen von Frau Dr. H. Hausmann, Frau G. Stammler und Frau A. Pospiech an den Geräten Avance II 200 MHz "Microbay" (¹H bei 200 MHz, ¹³C bei 50 MHz), Avance II 400 MHz WB (¹H bei 400 MHz, ¹³C bei 100 MHz) und Avance III 600 MHz (¹H bei 600 MHz, ¹³C bei 150 MHz) der Firma BRUKER BIOSPIN GMBH gemessen. Die Aufnahme der Spektren erfolgte bei einer Temperatur von 298 K. Für die Auswertung der Spektren wurde das Programm TopSpin 1.3 (BRUKER) verwendet. Die Angabe der chemischen Verschiebung (δ -Skala) erfolgt in ppm. Als Referenz dienten die Signale der Restprotonen der deuterierten Lösemittel bzw. deren Kohlenstoffatome gemäß Literaturwerten^[313]. Bei Proben, deren Spektren in Chloroform-d₁ aufgenommen wurden, diente Tetramethylsilan (TMS)^[182,314] als Referenz, wenn das Signal des deuterierten Lösemittels von den Substanzsignalen überlagert wurde. Bei der Verwendung von D₂O wurde den Proben Natriumtrimethylsilylpropionat-d₄ (TSP)^[314,315] als Referenz zugesetzt, um auch die Kalibrierung der ¹³C-Spektren zu ermöglichen.

Lösungsmittel	δ (¹ H) ppm	δ (¹³ C) ppm
Chloroform-d₁ (+TMS)	7.26 (0.00)	77.16 (0.00)
Dimethylsulfoxid-d ₆	2.50	39.52
Methanol-d ₄	3.31	49.00
Wasser-d ₂ (+TSP)	4.79 (0.00)	/ (1.7)

Die Signale der ¹H-NMR-Spektren sind wie folgt angegeben: chemische Verschiebung in ppm, (Multiplizität, gegebenenfalls Kopplungskonstante in Hertz, Integral, Zuordnung). Für die Angabe der Signalmultiplizitäten wurden folgende Abkürzungen verwendet: s: Singulett, br s: breites Singulett, d: Dublett, dd: Dublett von Dublett, dt: Dublett von Triplett, t: Triplett, td: Triplett von Dublett, q: Quartett, quin: Quintett, m: Multiplett. Für die Signale der ¹³C-NMR-Spektren wurde die chemische Verschiebung in ppm und die Zuordnung angegeben. Die Zuordnung der Signale erfolgte auf Grundlage von APT-, HSQC-, HMBC- und ¹H-¹H-COSY-Spektren.

Die für die Auswertung der NMR-Spektren angegebene Nummerierung entspricht teilweise nicht den Empfehlungen der IUPAC und stimmt daher nicht mit der Namensgebung der Moleküle überein.

IR-Spektroskopie

Die Infrarotspektren wurden an der JLU Gießen von Frau G. Stammler an einem IFS25 Spektrometer der Firma BRUKER OPTICS aufgenommen. Die Messung der Substanzen erfolgte entweder als Kaliumbromidpressling oder als Film. Die Intensitäten der IR-Banden wird wie folgt gekennzeichnet:

s = stark, m = mittel, w = schwach

Für die Darstellung der Spektren in dieser Arbeit wurde das Programm OPUS Viewer (BRUKER) verwendet.

Massenspektrometrie

Die Messung von Massenspektren mittels Elektrospray-Ionisation (ESI) wurde an den Geräten Finnigan LCQ-Duo (THERMO FINNIGAN) und MicroTOF (BRUKER DALTONICS) durchgeführt. Als Lösemittel für die Proben wurden Methanol oder Acetonitril / Wasser (v/v = 1:1) beziehungsweise Methanol / Wasser (v/v = 1:1) verwendet. Die Aufnahme hochaufgelöster ESI-Massenspektren erfolgte ausschließlich am MicroTOF-Massenspektrometer der Firma BRUKER DALTONICS. Für die hierfür erforderliche Kalibrierung wurde ein Natriumformiat-Cluster-Standard verwendet.

Die Aufnahme von Massenspektren mit Direkteinlass und Elektronenstoßionisation (EI) wurde an der JLU Gießen von Herrn Dr. E. Röcker an einem Finnigan MAT 95 Sektorfeldmassenspektrometer (THERMO FINNIGAN MAT) vorgenommen.

Massenspektren mit GC-Einlass und Elektronenstoßionisation wurden mit Hilfe eines Automass 615GC Gaschromatographen und dem Detektor Automass System II (ATI UNICAM) gemessen. Alternativ erfolgte die Messung an einem GC-MS-System der Firma HEWLETT PACKARD (Gaschromatograph: Agilent GC 6890, Detektor: MSD 5973). Für die Gaschromatographie wurden Kapillarsäulen des Typs OV-5 (5% Diphenyl-, 95% Dimethylpolysiloxan) eingesetzt.

Elementaranalyse

Die Elementaranalysen wurden an der JLU Gießen von Herrn R. Meurer und Frau A. Bernhardt an einem CARLO ERBA 1106 CHN-Analysator durchgeführt.

Röntgenstrukturanalyse

Die röntgenkristallographischen Untersuchungen wurden von Frau Dr. S. Becker und Herrn J. Becker durchgeführt.

Die für die Röntgendiffraktion geeigneten Einkristalle wurden mit Hilfe von inertem Perfluorpolyether-Öl auf die Spitze eines Glasstabes aufgebracht. Die Aufnahme der kristallographischen Daten erfolgte an einem BRUKER Nonius Kappa CCD Diffraktometer, welches über ein Tieftemperatursystem verfügt. Für die Messung wurde Mo-K_{α}-Strahlung der Wellenlänge $\lambda = 0.71073$ Å verwendet. Die Lösung der Kristallstrukturen erfolgte unter Verwendung direkter Methoden mit SHELXS97 und SHELXL 2013. Die Strukturverfeinerung wurde unter Verwendung der full-matrix least squares Methode mit dem Programm SHELXL97 vorgenommen. Zur Darstellung der Strukturen diente das Programm ORTEP III (V 2.0).

Synthesen



3-Phenylbutan-2-on (59) Summenformel: C₁₀H₁₂O Molare Masse: 148.20 g/mol

Methode A:

In einem ausgeheizten 250 mL-Dreihalskolben mit Metallkühler und Gasableitung wurde unter N₂-Atmosphäre NaH (trocken (95%), 1.63 g, 64.5 mmol, 1.5 eq) vorgelegt. Unter N₂-Atmosphäre wurde nun zunächst trockenes THF (40 mL) zugefügt. Daraufhin wurde Phenylaceton (5.8 mL, 43.4 mmol) mittels Spritze zugetropft. Hierbei kam es zu einer exothermen Reaktion mit Gasentwicklung. Unter N₂-Atmosphäre wurde weiteres trockenes THF (50 mL) zugefügt. Anschließend wurde unter N₂-Atmosphäre und Eiskühlung lodmethan (stabilisiert mit Silber, 5.4 mL, 86.4 mmol, 2.0 eq) zugefügt. Die Reaktionsmischung wurde daraufhin für 20.5 h auf 80 °C erhitzt. Nachdem die Reaktionsmischung abgekühlt war, wurde 1 M HCI (60 mL) zugesetzt und die Phasen wurden getrennt. Die organische Phase wurde danach einmal mit gesättigter NaHCO3-Lösung gewaschen. Die organische Phase wurde nun am Rotationsverdampfer vom THF befreit, während die wässrige Phase dreimal mit EtOAc extrahiert wurde. Alle vereinigten organischen Phasen wurden daraufhin dreimal mit gesättigter Na₂S₂O₃-Lösung sowie einmal mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet, filtriert und im Vakuum vom befreit. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt LM $(SiO_2,$ Et_2O / n -Pentan = 1:9 (v/v), $R_f = 0.33$; DC-Entwicklung: UV (254 nm)).

Ausbeute für Methode A: 5.14 g (34.7 mmol, 80%).

Die Synthese erfolgte nach einer Literaturvorschrift.^[134]

Methode B:

Zu einer Mischung aus TBAI (13.81 g, 37.39 mmol, 1.0 eq) und NaOH (3.00 g, 74.9 mmol, 2.0 eq) in H₂O (47 mL) und CH₂Cl₂ (7 mL) wurde eine Lösung aus Phenylaceton (5.0 mL, 37.4 mmol) und lodmethan (stabilisiert mit Silber, 4.7 mL, 75.0 mmol, 2.0 eq) in CH₂Cl₂ (40 mL) zunächst unter Eiskühlung und dann bei rt zugetropft. Es wurde 30 min bei rt gerührt. Die Reaktionsmischung wurde daraufhin zunächst 20 h auf 60 °C und anschließend für weitere 20 h auf 78 °C erhitzt. Nach der Trennung der Phasen wurde die organische Phase mit 5%iger HCI (1 x 50 mL), 2 M HCI (1 x 25 mL) und gesättigter NaHCO₃-Lösung (1 x 30 mL) gewaschen. Die wässrige Phase wurde nun mit CH₂Cl₂ (2 x 50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter Na₂S₂O₃-Lösung (1 x 50 mL) und gesättigter NaCl-Lösung (1 x 50 mL) gewaschen. Danach wurden die vereinigten organischen Phasen über MgSO₄ getrocknet, filtriert und im Vakuum vom LM befreit. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (SiO₂, Et₂O / *n*-Pentan = 1:9 (v/v), R_f = 0.24; DC-Entwicklung: UV (254 nm)).

Ausbeute für Methode B: 2.26 g (15.3 mmol, 41%).

Die Synthese erfolgte nach einer Literaturvorschrift.^[135,136]

Aussehen: gelbes Öl.

¹**H-NMR (400 MHz, CDCI₃):** δ [ppm] = 7.36 - 7.30 (m, 2H, H-7), 7.29 - 7.23 (m, 1H, H-8), 7.23 - 7.19 (m, 2H, H-6), 3.74 (q, *J* = 7.0 Hz, 1H, H-3), 2.04 (s, 3H, H-1), 1.39 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H, H-4).

¹³**C-NMR (100 MHz, CDCI₃):** δ [ppm] = 208.9 (C-2), 140.7 (C-5), 129.0 (C-7), 127.9 (C-6), 127.3 (C-8), 53.8 (C-3), 28.5 (C-1), 17.3 (C-4).

IR (Film): v [cm⁻¹] = 3062 (w), 3028 (w), 2978 (m), 2933 (w), 1715 (s), 1600 (w), 1494 (m), 1453 (m), 1355 (m), 1166 (m), 1069 (m), 767 (m), 701 (s), 543 (m).

HRMS (ESI, positiver Modus, MeOH): m/z = 171.0784 [M+Na]⁺ (berechnet für $[C_{10}H_{12}O + Na]^+ = 171.0780$).

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[134,316]



3-Phenylbutan-2-onoxim (60) *E*/*Z*-Gemisch Summenformel: C₁₀H₁₃NO Molare Masse: 163.22 g/mol

Verbindung **59** (0.90 g, 6.10 mmol) wurde in MeOH (60 mL) und H₂O (3 mL) gelöst. Unter Eiskühlung wurde zunächst Hydroxylaminhydrochlorid (0.64 g, 9.22 mmol, 1.5 eq) und anschließend NaOAc (0.76 g, 9.22 mmol, 1.5 eq) zugefügt. Es wurde zunächst 15 min im Eisbad und anschließend 19 h bei rt gerührt. Die Reaktionskontrolle erfolgte mittels DC (Et₂O / *n*-Pentan = 1:9 (v/v), R_f = 0.13; DC-Entwicklung: UV (254 nm)). Nun wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand in TBME (20 mL) und H₂O (10 mL) aufgenommen. Nachdem die Phasen getrennt wurden, wurde die wässrige Phase mit TBME (2 x 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden daraufhin mit gesättigter NaHCO₃-Lösung (1 x 10 mL) und gesättigter NaCl-Lösung (1 x 10 mL) gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen wurden anschließend über MgSO₄ getrocknet. Nach der Filtration des Trockenmittels wurde das Lösemittel im Vakuum entfernt.

Ausbeute: 0.96 g (5.87 mmol, 96%).

Aussehen: farbloser Feststoff.

GC/MS: Hauptisomer / Nebenisomer = 9:1.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) des Hauptisomers: δ [ppm] = 9.53 (br s, 1H, H-9), 7.34 – 7.29 (m, 2H, H-7), 7.27 – 7.21 (m, 3H, H-6 und H-8), 3.66 (q, *J* = 7.1 Hz, 1H, H-3), 1.75 (s, 3H, H-1), 1.46 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H, H-4).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) des Hauptisomers: δ [ppm] = 160.6 (C-2), 142.3 (C-5), 128.7 (C-7), 127.7 (C-6), 126.9 (C-8), 45.9 (C-3), 18.2 (C-4), 12.7 (C-1).

IR (Film): $v [cm^{-1}] = 3265$ (s), 3028 (m), 2973 (s), 2933 (m), 1951 (w), 1878 (w), 1810 (w), 1658 (w), 1601 (w), 1494 (m), 1452 (s), 1369 (m), 1221 (w), 1095 (w), 1069 (m), 1034 (m), 978 (m), 933 (s), 780 (m), 767 (m), 701 (s), 640 (m), 548 (w).

HRMS (ESI, positiver Modus, MeOH): $m/z = 164.1060 [M+H]^+$ (berechnet für $[C_{10}H_{13}NO + H]^+ = 164.1070)$, $m/z = 186.0886 [M+Na]^+$ (berechnet für $[C_{10}H_{13}NO + Na]^+ = 186.0889$).

Die Synthese erfolgte in Anlehnung an Literaturvorschriften.^[137,138]

Die NMR-spektroskopischen Daten des Hauptisomers stimmen mit den in der Literatur angegebenen Daten für das *Z*-Isomer überein.^[139]



N-(1-Phenylethyl)acetamid (61) Summenformel: C₁₀H₁₃NO Molare Masse: 163.22 g/mol

Zu einer Lösung aus Substanz **60** (0.35 g, 2.12 mmol) in trockenem THF (11 mL) wurde unter N₂-Atmosphäre trockenes Et₃N (0.4 mL, 2.87 mmol, 1.4 eq) zugefügt. Daraufhin wurde die Lösung im Eisbad abgekühlt und unter Eiskühlung und N₂-Atmosphäre mit MsCl (0.3 mL, 3.85 mmol, 1.8 eq) versetzt, wobei sich ein farbloser Feststoff bildete. Es wurde 30 min bei rt gerührt. Die Reaktionsmischung wurde nun erneut im Eisbad abgekühlt und unter N₂-Atmosphäre mit DBU (0.95 mL, 6.30 mmol, 3.0 eq) versetzt. Anschließend wurde die Reaktionsmischung 17.5 h auf 45 °C erwärmt. Danach wurde weitere 3 h bei rt gerührt. Daraufhin wurde die Reaktionsmischung über Kieselgel filtriert und zunächst mit TBME und anschließend mit EtOAc eluiert. Das LM wurde im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (SiO₂, TBME / *n*-Pentan = 1:4 (v/v) \rightarrow EtOAc, R_f = 0.313 (EtOAc); DC-Entwicklung: UV (254 nm)).

Ausbeute: 0.03 g (0.21 mmol, 10%).

Aussehen: gelber Feststoff.

¹**H-NMR (400 MHz, CDCl₃):** δ [ppm] = 7.35 – 7.29 (m, 4H, H-7 und H-8), 7.28 – 7.23 (m, 1H, H-9), 6.02 (br s, 1H, H-3), 5.11 (quin, J = 7.2 Hz, 1H, H-4), 1.96 (s, 3H, H-1), 1.47 (d, J = 6.9 Hz, 3H, H-5).

¹³**C-NMR (100 MHz, CDCI₃):** δ [ppm] = 169.3 (C-2), 143.3 (C-6), 128.7 (C-8), 127.4 (C-9), 126.3 (C-7), 48.9 (C-4), 23.5 (C-1), 21.8 (C-5).

IR (KBr-Pressling): v [cm⁻¹] = 3284 (s), 3065 (m), 2977 (m), 1647 (s), 1552 (s), 1448 (m), 1373 (m), 1299 (m), 1211 (m), 1139 (m), 1029 (m), 752 (m), 700 (s), 640 (m), 622 (m), 584 (m), 522 (m), 500 (m).

HRMS (ESI, positiver Modus, MeOH): m/z = 186.0891 [M+Na]⁺ (berechnet für [C₁₀H₁₃NO + Na]⁺ = 186.0889).

Der Synthese liegt ein in der Literatur beschriebenes Verfahren zur Herstellung von 2*H*-Azirinen zugrunde.^[138]

Die NMR-spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[317]



1,1-Dimethyl-2-(3-phenylbutan-2-yliden)hydrazin (68) *E/Z*-Gemisch

Summenformel: C₁₂H₁₈N₂ Molare Masse: 190.28 g/mol

Zu einer Lösung aus Verbindung **59** (1.96 g, 13.2 mmol) in EtOH (mit Isopropanol und MeOH vergällt, 14 mL) wurden unter N₂-Atmosphäre NaOAc (1.11 g, 13.5 mmol, 1.0 eq) und konz. Essigsäure (4 Tropfen) zugefügt. Nun wurde unter N₂-Atmosphäre 1,1-Dimethylhydrazin (3.0 mL, 39.4 mmol, 3.0 eq) mittels einer Spritze zugefügt. Anschließend wurde für 24 h unter Rückfluss (90 °C) erhitzt. Nachdem die Reaktionsmischung abgekühlt war, wurde sie mit H₂O (15 mL) versetzt. Nach der Trennung der Phasen, wurde die wässrige Phase mit Et₂O (3 x 20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit H₂O (3 x 10 mL) gewaschen. Die organische Phase wurde daraufhin über MgSO₄ getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer¹ vom LM befreit. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (SiO₂, EtOAc / *n*-Pentan = 3:17 (v/v), R_f = 0.33; DC-Entwicklung: UV (254 nm)).

Entsorgungshinweis:

Überschüssiges 1,1-Dimethylhydrazin in der wässrigen Phase und im Waschwasser wurde durch *in situ* erzeugtes Raney-Nickel nach einer Literaturvorschrift^[318] unschädlich gemacht. Nicht reagiertes Raney-Nickel wurde mit HCl gequencht.

Ausbeute: 1.84 g (9.68 mmol, 73%).

Aussehen: gelbes Öl.

GC/MS: Hauptisomer / Nebenisomer = 13:1 (Rohprodukt).

¹ Der Rotationsverdampfer sollte sich in einem Abzug befinden. Um eine Zersetzung des Produkts beim Entfernen des LM zu vermeiden, sollte das Wasserbad nur schwach erwärmt werden.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) des Hauptisomers: δ [ppm] = 7.34 – 7.19 (m, 5H, H-6 bis H-8), 3.68 (q, *J* = 7.1 Hz, 1H, H-3), 2.48 (s, 6H, H-9), 1.73 (s, 3H, H-1), 1.44 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H, H-4).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) des Hauptisomers: δ [ppm] = 169.3 (C-2), 142.7 (C-5), 128.6, 127.6, 126.6 (C-6 bis C-8), 47.8 (C-3), 47.1 (C-9), 17.8 (C-4), 14.6 (C-1).

IR (Film): v [cm⁻¹] = 3084 (w), 3062 (w), 3027 (m), 2980 (s), 2952 (s), 2855 (s), 2816 (m), 2772 (m), 1638 (m), 1602 (m), 1493 (m), 1467 (m), 1451 (s), 1372 (m), 1359 (m), 1190 (w), 1154 (w), 1070 (m), 1022 (m), 984 (m), 951 (m), 760 (m), 701 (s).

HRMS (ESI, positiver Modus, MeOH): m/z = 191.1543 [M+H]⁺ (berechnet für $[C_{12}H_{18}N_2 + H]^+ = 191.1543$).

Das Hydrazon wurde in Anlehnung an eine Literaturvorschrift hergestellt.^[149] Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[319]



1,1,1-Trimethyl-2-(3-phenylbutan-2-yliden)hydrazin-1-iumiodid (69) *E/Z*-Gemisch

Summenformel: C₁₃H₂₁IN₂ Molare Masse: 332.22 g/mol

Verbindung **68** (0.94 g, 4.94 mmol) wurde unter N₂-Atmosphäre mit Iodmethan (stabilisiert mit Silber, 1.75 mL, 28.0 mmol, 5.7 eq) versetzt und 22 h lichtgeschützt bei rt gerührt, wobei die Reaktionsmischung nahezu vollständig fest wurde. Der Feststoff wurde in EtOH aufgenommen und am Rotationsverdampfer² vom LM und vom überschüssigen Iodmethan befreit. Der Feststoff wurde anschließend dreimal mit Et₂O gewaschen und schließlich im Vakuum getrocknet.

Die Substanz wurde lichtgeschützt und unter N2-Atmosphäre im Eisfach aufbewahrt.

Ausbeute: 1.52 g (4.59 mmol, 92%).

Aussehen: gelber Feststoff.

¹**H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆):** δ [ppm] = 7.40 - 7.27 (m), 5H, H-6 bis H-8), 3.83 (q, J = 6.9 Hz, 1H, H-3), 3.48 (s, 9H, H-9), 2.17 (s, 3H, H-1), 1.33 (d, J = 6.9 Hz, 3H, H-4).

¹³**C-NMR (100 MHz, DMSO-d₆):** δ [ppm] = 178.1 (C-2), 140.6 (C-5), 129.0, 127.7, 127.5 (C-6 bis C-8), 56.0 (C-9), 49.8 (C-3), 19.5 (C-1), 18.4 (C-4).

IR (KBr-Pressling): $v [cm^{-1}] = 3014$ (s), 2992 (m), 2970 (m), 2930 (m), 1643 (s), 1599 (w), 1469 (m), 1449 (s), 1398 (m), 1370 (m), 1199 (m), 1179 (m), 1072 (m), 959 (m), 947 (m), 860 (m), 772 (s), 752 (m), 710 (s).

HRMS (ESI, positiver Modus, MeOH): $m/z = 205.1699 [C_{13}H_{21}N_2]^+$ (berechnet für $[C_{13}H_{21}N_2]^+ = 205.1699$).

Die Synthese erfolgte in Anlehnung an eine Literaturvorschrift.^[149]

² Der Rotationsverdampfer sollte sich in einem Abzug befinden. Um eine Zersetzung des Produkts beim Entfernen des LM zu vermeiden, sollte das Wasserbad nur schwach erwärmt werden.



2,3-Dimethyl-2-phenyl-2*H***-azirin (54)** Summenformel: C₁₀H₁₁N Molare Masse: 145.20 g/mol

In einem Schlenk-Kolben wurde NaH (trocken (95%), 0.16 g, 6.45 mmol, 1.2 eq) vorgelegt. Hierzu wurde unter N₂-Atmosphäre und Eiskühlung eine Lösung aus Substanz **69** (1.79 g, 5.39 mmol) in trockenem DMSO (11 mL) zugefügt. Danach wurde 4 h bei rt gerührt. Die Reaktionskontrolle erfolgte mittels DC (TBME / *n*-Pentan = 1:7 (v/v); UV (254 nm)). Anschließend wurde die Reaktionsmischung auf Eis gegeben. Es wurde daraufhin mit *n*-Pentan (3 x 60 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit H₂O (2 x 30 mL) und gesättigter NaCl-Lösung (1 x 30 mL) gewaschen. Die organische Phase wurde danach über MgSO₄ getrocknet, filtriert und im Vakuum bei einer Badtemperatur von etwa 20 °C vom LM befreit. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (SiO₂, TBME / *n*-Pentan = 1:7 (v/v), R_f = 0.22; DC-Entwicklung: UV (254 nm)).

Ausbeute: 0.49 g (3.38 mmol, 63%).

Aussehen: gelbes Öl.

¹**H-NMR (400 MHz, CDCI₃):** δ [ppm] = 7.34 – 7.27 (m, 2H, H-7), 7.24 – 7.18 (m, 1H, H-8), 7.15 – 7.10 (m, 2H, H-6), 2.44 (s, 3H, H-1), 1.67 (s, 3H, H-4).

¹³**C-NMR (100 MHz, CDCI₃):** δ [ppm] = 170.0 (C-2), 144.3 (C-5), 128.2 (C-7), 126.3 (C-8), 125.7 (C-6), 35.9 (C-3), 21.2 (C-4), 12.5 (C-1).

IR (Film): v [cm⁻¹] = 3085 (w), 3060 (w), 3027 (w), 2976 (m), 2922 (m), 2866 (w), 1764 (m), 1602 (m), 1496 (m), 1447 (m), 1430 (m), 1378 (m), 1366 (m), 1304 (w), 1284 (m), 1268 (m), 1069 (m), 769 (s), 698 (s), 558 (m), 545 (m).

HRMS (ESI, positiver Modus, MeOH): m/z = 168.0789 [M+Na]⁺ (berechnet für $[C_{10}H_{11}N + Na]^{+} = 168.0784$).

Die Synthese erfolgte in Anlehnung an Literaturvorschriften.^[138,149] Die Daten des ¹³C-NMR-Spektrums stimmen mit der Literatur überein.^[320]



Natrium-2,3-dimethyl-3-phenylaziridin-2-sulfonat (53-Na) Summenformel: C₁₀H₁₂NNaO₃S Molare Masse: 249.26 g/mol

Verbindung **54** (0.12 g, 0.79 mmol) wurde bei rt mit einer Lösung aus $Na_2S_2O_5$ (0.08 g, 0.40 mmol, 0.5 eq) in H_2O (0.8 mL) versetzt. Es wurde zusätzlich EtOH (vergällt mit MeOH und Isopropanol, 0.8 mL) zugefügt. Die Mischung wurde zunächst 2.5 h bei rt und anschließend 4 h bei 50 °C gerührt. Da das DC (TBME / *n*-Pentan = 1:7 (v/v); UV (254 nm)) hiernach immer noch Edukt zeigte, wurde zunächst für 13 h auf 80 °C und anschließend für 4 h auf 100 °C erwärmt. Die Reaktionsmischung, aus der sich ein braunes Öl abgeschieden hatte, wurde anschließend dreimal mit CH_2CI_2 gewaschen. Die wässrige Phase wurde an der Lyophylle vom LM befreit.

Ausbeute: 0.12 g.

Auf die Angabe der prozentualen Ausbeute wurde verzichtet, da Verbindung **53-Na** laut dem ESI-Massenspektrum mit Verbindung **76** bzw. **76-Na** verunreinigt war.

Aussehen: farbloser Feststoff.

HRMS (ESI, positiver Modus, MeOH / H_2O): m/z = 250.0494 [M+H]⁺ (berechnet für [C₁₀H₁₂NNaO₃S + H]⁺ = 250.0508).

HRMS (ESI, negativer Modus, MeOH / H₂O): $m/z = 226.0557 [C_{10}H_{12}NO_3S]^{-}$ (berechnet für $[C_{10}H_{12}NO_3S]^{-} = 226.0543$).

Die Synthese erfolgte in Anlehnung an Literaturvorschriften.^[127,151]


2-Aminocyclohexanol (80) Summenformel: C₆H₁₃NO Molare Masse: 115.17 g/mol

Cyclohexenoxid (1.60 g, 16.3 mmol) wurde mit wässriger konz. NH_3 -Lösung (30%, 20.23 g, 173.2 mmol, 10.6 eq) versetzt. Anschließend wurde die Mischung mit MeOH (20 mL) versetzt, so dass sich unter Rühren eine klare homogene Lösung bildete. Es wurde 18 h bei rt gerührt. Anschließend wurde das LM und überschüssiges NH_3 am Rotationsverdampfer entfernt.

Ausbeute: 1.28 g (11.1 mmol, 68%).

Aussehen: farbloser, kristalliner Feststoff.

¹**H-NMR (400 MHz, CDCl₃):** δ [ppm] = 3.13 – 3.04 (m, 1H, H-2), 2.71 (br s, 3H, H-1 und H-8), 2.44 – 2.36 (m, 1H, H-7), 1.95 – 1,85 (m, 1H, H-3_{eq}), 1.84 – 1.75 (m, 1H, H-6_{eq}), 1.72 – 1.55 (m, 2H, H-4_{eq} und H-5_{eq}), 1.29 – 1.13 (m, 3H, H-3_{ax}, H-4_{ax} und H-5_{ax}), 1.13 – 0.99 (m, 1H, H-6_{ax}).

¹³**C-NMR (100 MHz, CDCl₃):** δ [ppm] = 75.8 (C-2), 57.0 (C-7), 34.5 (C-6), 33.9 (C-3), 25.1 (C-5), 24.8 (C-4).

Die Zuordnung der Signale im ¹H- und ¹³C-NMR erfolgte nach der SDBS-Datenbank ^[145] (CAS-Nr. 6850-38-0) und anhand der 2D-NMR-Spektren.

IR (KBr-Pressling): $v [cm^{-1}] = 3351$ (s), 3331 (s), 3284 (s), 2929 (s), 2857 (s), 1622 (m), 1588 (s), 1452 (s), 1385 (m), 1353 (m), 1070 (s), 1046 (m), 965 (m), 937 (m), 922 (m), 851 (m), 571 (w), 537 (w).

HRMS (ESI, positiver Modus, MeOH): m/z = 116.1072 [M+H]⁺ (berechnet für $[C_6H_{13}NO + H]^+ = 116.1070$, m/z = 138.0891 [M+Na]⁺ (berechnet für $[C_6H_{13}NO + Na]^+ = 138.0889$).

Der β-Aminoalkohol **80** wurde nach einer Literaturvorschrift hergestellt.^[152] Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur^[321] und den in der SDBS-Datenbank^[145] (CAS-Nr. 6850-38-0) hinterlegten Daten überein.



2-Aminocyclohexan-1-sulfonsäure (84) Summenformel: C₆H₁₃NO₃S Molare Masse: 179.24 g/mol

Eine Lösung aus *trans*-2-Aminocyclohexanol Hydrochlorid (1.51 g, 9.94 mmol) in H₂O (1 mL) wurde unter Eiskühlung mit einer Lösung aus konz. H₂SO₄ (96%, 1.04 g, 10.2 mmol, 1.0 eq) und H₂O (1 mL) versetzt. Daraufhin wurde die Reaktionsmischung bei vermindertem Druck (160 mbar) auf 130 °C erhitzt, wobei das H₂O destillativ entfernt wurde. Der so erhaltene feste Rückstand wurde unter Zuhilfenahme eines Ultraschallbads in H₂O (20 mL) aufgenommen und mit Na₂SO₃ (2.52 g, 20.0 mmol, 2.0 eq) versetzt. Die Reaktionsmischung wurde nun für 2.5 d bei 110 °C unter Rückfluss erhitzt. Daraufhin wurde das LM am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wurde mittels fraktionierender Kristallisation aus H₂O bzw. H₂O / MeOH = 3:1 (v/v) gereinigt.

Ausbeute: 1.27 g (7.09 mmol, 71%).

Aussehen: hellgelber, kristalliner Feststoff.

¹**H-NMR (200 MHz, D₂O):** δ [ppm] = 3.41 (dt, *J* = 11.2 Hz, *J* = 4.4 Hz, 1H, H-7), 2.97 (td, *J* = 3.9 Hz, *J* = 11.4 Hz, 1H, H-2), 2.35 – 2.10 (m, 2H, H-3_{eq} und H-6_{eq}), 1.92 – 1.76 (m, 2H, H-4_{eq} und H-5_{eq}), 1.65 – 1.24 (m, 4H, H-3_{ax}, H-4_{ax}, H-5_{ax} und H-6_{ax}).

Die Zuordnung erfolgte anhand der 2D-NMR-Spektren sowie durch Vergleich mit der Literatur^[322] und dem Spektrum von Verbindung **80**.

¹³C-NMR (50 MHz, D_2O): δ [ppm] = 64.5 (C-2), 54.9 (C-7), 34.8 (C-6), 31.0 (C-3), 28.14, 28.06 (C-4 und C-5).

IR (KBr-Pressling): $v \text{ [cm}^{-1}\text{]} = 3142 \text{ (m)}, 3072 \text{ (m)}, 2944 \text{ (m)}, 2866 \text{ (m)}, 1613 \text{ (m)}, 1515 \text{ (m)}, 1451 \text{ (m)}, 1232 \text{ (s)}, 1185 \text{ (s)}, 1163 \text{ (s)}, 1110 \text{ (m)}, 1059 \text{ (m)}, 1037 \text{ (s)}, 1013 \text{ (s)}, 977 \text{ (s)}, 806 \text{ (m)}, 769 \text{ (m)}, 633 \text{ (s)}, 564 \text{ (m)}, 529 \text{ (m)}, 496 \text{ (m)}.$

HRMS (ESI, negativer Modus, MeOH / H_2O): m/z = 178.0565 [M-H]⁻ (berechnet für [C₆H₁₃NO₃S - H]⁻ = 178.0543).

Die Synthese von Verbindung **84** erfolgte nach einer literaturbekannten Vorschrift.^[153] Die NMR-spektroskopischen Daten stimmen weitgehend mit der Literatur^[322,323] überein. Unterschiede bei der Verschiebung im ¹³C-NMR sind auf die Verwendung eines anderen Standards zurückzuführen.



4-Hydroxy-4-(4-nitrophenyl)butan-2-on (87) Summenformel: C₁₀H₁₁NO₄ Molare Masse: 209.20 g/mol

Allgemeine Vorschrift für die katalysierte Aldolreaktion:

Zunächst wurde *p*-Nitrobenzaldehyd (151 mg, 1.00 mmol) mit einer Lösung der Aminosulfonsäure (0.35 mmol, 0.35 eq) in 8 mL eines geeigneten Lösemittels (wässriger PBS-Puffer (pH = 7.4; 0.033 mol/L) oder DMSO / PBS-Puffer = 1:1 (v/v)) versetzt. Dann wurde Aceton (2 mL, 27.2 mmol, 27.3 eq) zugefügt und die Mischung wurde unter sealed tube Bedingungen 72 h bei rt gerührt. Anschließend wurde gesättigte NH₄Cl-Lösung (30 mL) zugefügt und die Mischung mit EtOAc (3 x 50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer vom LM befreit. Das Rohprodukt wurde im Ölpumpenvakuum getrocknet. Zur Ermittlung des Umsatzes wurde der erhaltene Rückstand vollständig in CDCl₃ (0.7 mL) aufgenommen und NMR-spektroskopisch untersucht. Zur Bestimmung der Ausbeute wurde das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (SiO₂, EtOAc / *n*-Pentan = 3:1 (v/v), R_f = 0.42; DC-Entwicklung: UV (254 nm)).

Aussehen: hellgelbes Öl.

¹**H-NMR (200 MHz, CDCI₃):** δ [ppm] = 8.24 - 8.15 (m, 2H, H-7), 7.57 - 7.49 (m, 2H, H-6), 5.31 - 5.20 (m, 1H, H-4), 3.62 (dd, J = 1.3 Hz, J = 3.2 Hz, 1H, H-9), 2.87 (s, 1H, H-3), 2.84 (d, J = 1.8 Hz, 1H, H-3[']), 2.22 (s, 3H, H-1).

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 208.7 (C-2), 150.1 (C-5), 147.4 (C-8), 126.5 (C-6), 123.9 (C-7), 69.0 (C-4), 51.6 (C-3), 30.8 (C-1).

IR (Film): v [cm⁻¹] = 3432 (m), 3112 (w), 3079 (w), 2909 (w), 1710 (s), 1604 (m), 1519 (s), 1348 (s), 1164 (m), 1109 (m), 1076 (m), 1014 (m), 857 (m), 749 (m), 699 (m), 538 (w).

HRMS (ESI, positiver Modus, MeOH): m/z = 232.0581 [M+Na]⁺ (berechnet für $[C_{10}H_{11}NO_4 + Na]^+ = 232.0580$).

Die Synthese wurde nach literaturbekannten Vorschriften durchgeführt.^[95,110] Die NMR-spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[110]



N-Butylformamid (99) Summenformel: C₅H₁₁NO Molare Masse: 101.15 g/mol

Zu einer Suspension aus ausgeheiztem Molsieb (3 Å, Pulver, 3 – 5 μ , 3.66 g) in trockenem CH₂Cl₂ (30 mL) wurde unter N₂-Atmosphäre und bei rt wasserfreies Chloral ^[155] (1.25 g, 8.51 mmol) zugefügt. Danach wurde unter N₂-Atmosphäre und bei rt destilliertes *n*-Butylamin (0.62 g, 8.52 mmol, 1.0 eq) zugegeben. Es wurde 2.5 d bei rt gerührt. Anschließend wurde die Reaktionsmischung über Celite filtriert. Das Filtrat wurde am Rotationsverdampfer vom LM befreit. Anschließend wurde das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (SiO₂, TBME / *n*-Pentan = 6:1 (v/v), R_f = 0.06; DC-Entwicklung: KMnO₄).

Ausbeute: 0.69 g (6.79 mmol, 80%).

Aussehen: farbloses Öl.

¹**H-NMR (200 MHz, CDCl₃):** δ [ppm] = 8.12 (s, 1H), 5.93 (br s, 1H) (H-6 und H-5), 3.33 – 3.12 (m, 2H, H-4), 1.58 – 1.27 (m, 4H, H-2 und H-3), 0.90 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, H-1).

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 164.9, 161.4 (C-6), 41.6, 38.0 (C-4), 33.3, 31.6, 20.1, 19.6 (C-2 und C-3), 13.8, 13.6 (C-1). Verbindung **99** liegt als Mischung der Rotamere vor.

IR (Film): v [cm⁻¹] = 3288 (s), 3059 (m), 2961 (s), 2934 (s), 2873 (s), 1667 (s), 1538 (s), 1466 (m), 1384 (s), 1241 (m), 1084 (m), 739 (m).

HRMS (ESI, positiver Modus, MeOH): m/z = 124.0738 [M+Na]⁺ (berechnet für $[C_5H_{11}NO + Na]^+ = 124.0733$).

Die Synthese wurde in Anlehnung an eine Literaturvorschrift durchgeführt.^[157] Das ¹H-NMR-Spektrum stimmt mit der Literatur^[158] überein und das ¹³C-NMR-Spektrum entspricht dem in der SDBS-Datenbank^[145] (CAS-Nr. 871-71-6) hinterlegten Spektrum.



1-(Butylamino)-2,2,2-trichlorethansulfonsäure (106) Summenformel: C₆H₁₂Cl₃NO₃S Molare Masse: 284.59 g/mol

1)

Zu einer Lösung aus wasserfreiem Chloral^[155] (1.66 g, 11.2 mmol) in trockenem CH_2CI_2 (12 mL) wurde unter Eiskühlung und N₂-Atmosphäre eine Lösung aus destilliertem *n*-Butylamin (0.82 g, 11.2 mmol, 1.0 eq) in CH_2CI_2 (5 mL) mittels Spritze zugetropft. Die Reaktionsmischung wurde über Nacht (16 h) bei rt gerührt.

2)

In die Lösung wurde anschließend unter Eiskühlung für 35 min ein schwacher Strom von SO₂ eingeleitet, wobei an dieser Stelle keine trockenen Reaktionsbedingungen mehr erforderlich waren. Nachdem der SO₂-Strom gestoppt wurde, wurde noch 15 min bei rt gerührt. Anschließend wurde der ausgefallene farblose Feststoff abgesaugt. Der Feststoff wurde im Ölpumpenvakuum getrocknet.

Ausbeute: 1.30 g.

Da die Substanz laut ESI-MS mit Verbindung **107** verunreinigt war, wurde auf die Angabe der prozentualen Ausbeute verzichtet.

Aussehen: farbloser Feststoff.

¹**H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆):** δ [ppm] = 7.51 (br s, 3H, H-3, H-8 und H⁺),4.45 (s, 1H, H-2), 2.80 - 2.74 (m, 2H), 1.55 - 1.46 (m, 2H), 1.36 - 1.26 (m, 2H) (H-4, H-5 und H-6), 0.88 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H, H-7).

Das Signal bei 7.51 ppm lässt darauf schließen, dass die Verbindung in protonierter Form vorliegt. Es ist also anzunehmen, dass infolge der Reaktion mit schwefliger Säure das entsprechende Salz vorliegt.

¹³**C-NMR (100 MHz, DMSO-d₆):** δ [ppm] = 100.0 (C-2), 90.5 (C-1), 38.7, 29.1, 19.1, 13.5 (C-4 bis C-7).

Die Zuordnung der Signale im ¹H- und ¹³C-NMR-Spektrum bezieht sich auf Verbindung **106**. In den angegebenen, direkt gemessenen Spektren waren keine Signale von Verbindung **107** zu erkennen. Allerdings veränderte sich die Probe bereits nach kurzer Zeit.

HRMS (ESI, negativer Modus, MeOH): m/z = 281.9536 [M-H]⁻ (berechnet für $[C_6H_{12}Cl_3NO_3S - H]^- = 281.9531$).

Die Synthese wurde in Anlehnung an literaturbekannte Vorschriften durchgeführt.^[95,110,162]



Methyl-2-(chlormethylsulfonamido)acetat (111) Summenformel: C₄H₈CINO₄S

Molare Masse: 201.63 g/mol

In einem 250 mL-Zweihalskolben mit Thermometer wurde H₂N-Gly-OMe Hydrochlorid (4.23 g, 33.7 mmol) mit DMAP (0.83 g, 6.76 mmol, 0.2 eq) in CH₂Cl₂ (100 mL) suspendiert. Es wurde nun soviel DIPEA zugegeben bis eine annähernd klare Lösung entstand (13 mL). Die Lösung wurde im Eis / NaCl-Bad auf -9 °C abgekühlt. Unter Eiskühlung wurde dann Chlormethansulfonylchlorid (3.1 mL, 34.12 mmol, 1.0 eq) gelöst in CH₂Cl₂ (20 mL) zugetropft, wobei die Temperatur zwischen -10 °C und -7 °C gehalten wurde. Die Reaktionsmischung wurde 1.5 h im Kältebad (-10 °C) gerührt, dann langsam auf rt erwärmt und anschließend 2.5 d bei rt gerührt. Die Lösung färbte sich dabei orangerot. Danach wurde die Reaktionsmischung mit 80 mL gesättigter KHSO₄-Lösung versetzt und mit CH₂Cl₂ (3 x 100 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden anschließend mit 1 M HCI (2 x 100 mL), H₂O (1 x) und NaCI-Lösung (2 x) gewaschen. Danach wurde die organische Phase über Na₂SO₄ getrocknet. Nachdem das Trockenmittel abfiltriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt wurde, wurde die Substanz im Ölpumpenvakuum getrocknet. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (SiO₂, TBME / *n*-Pentan = 1:1 (v/v) → TBME / *n*-Pentan = 2:1 (v/v), $R_f = 0.24$ (TBME / *n*-Pentan = 1:1 (v/v)); DC-Entwicklung: UV (254 nm) und $KMnO_4$).

Ausbeute: 2.74 g (13.6 mmol, 40%).

Aussehen: farbloser bis gelblicher Feststoff.

¹**H-NMR (400 MHz, CDCl₃):** δ [ppm] = 5.49 (t, *J* = 5.5 Hz, 1H, H-4), 4.62 (s, 2H, H-5), 4.04 (d, *J* = 5.8 Hz, 2H, H-3), 3.79 (s, 3H, H-1). Die Triplettstruktur des Peaks bei 5.49 ppm ist deutlich verbreitert.

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 170.1 (C-2), 56.9 (C-5), 53.0 (C-1), 45.0 (C-3).

IR (KBr-Pressling): v [cm⁻¹] = 3206 (m), 3029 (w), 2963 (w), 1735 (s), 1338 (s), 1243 (m), 1157 (s), 733 (m).

HRMS (EI, 70 eV): $m/z = 200.9863 C_4 H_8 CINO_4 S$ (berechnet für $C_4 H_8 CINO_4 S = 200.9863$).

CHN-Analyse:

	berechnet für C₄H ₈ CINO₄S	gefunden
C (%)	23.83	23.72
H (%)	4.00	3.88
N (%)	6.95	6.85

Die Synthese erfolgte in Anlehnung an literaturbekannte Vorschriften.^[74,86]

O⁻ Na

Natriumiodmethansulfonat (114) Summenformel: CH₂INaO₃S Molare Masse: 243.98 g/mol

Zu einer Lösung Na_2SO_3 (6.52 g, 51.7 mmol, 1.0 eq) aus und Tetrabutylammoniumhydrogensulfat (0.30 g, 0.88 mmol, 0.02 eq) in H₂O (20 mL) wurden EtOH (10 mL) und Diiodmethan (4 mL, 49.7 mmol) zugefügt. Die Reaktionsmischung wurde lichtgeschützt für 19 h unter Rückfluss (170 °C) erhitzt. Anschließend wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der erhaltene Feststoff wurde durch Umkristallisation aus EtOH / H_2O (v/v = 5:1, 23 mL) gereinigt, wobei es nötig war den unlöslichen Rückstand noch warm abzuflitrieren. Nachdem das Filtrat über Nacht ins Eisfach gestellt wurde, wurden die erhaltenen nadelförmigen Kristalle abgesaugt und mit kalter EtOH / H_2O -Mischung (v/v = 5:1) sowie kaltem EtOH gewaschen. Das Produkt wurde im Exsikkator über P₄O₁₀ und KOH im Ölpumpenvakuum getrocknet. Die Substanz wurde lichtgeschützt aufbewahrt.

Ausbeute: 6.73 g (27.6 mmol, 56%).

Aussehen: farbloser bis gelblicher Feststoff.

¹**H-NMR (400 MHz, D₂O):** δ [ppm] = 4.41 (s, 2H, H-1).

¹³C-NMR (100 MHz, D₂O): δ [ppm] = 16.2 (C-1).

IR (KBr-Pressling): $v [cm^{-1}] = 3551$ (w), 3451 (m), 3419 (m), 3023 (w), 3014 (m), 2947 (w), 1618 (w), 1384 (w), 1374 (w), 1207 (s), 1154 (m), 1054 (s), 780 (m), 582 (s), 528 (m), 512 (m).

HRMS (ESI, negativer Modus, MeCN / H_2O): m/z = 220.8770 [CH₂IO₃S]⁻ (berechnet für [CH₂IO₃S]⁻ = 220.8775).

Verbindung **114** wurde nach einer Literaturvorschrift hergestellt.^{[165], ([76,166])} Die ¹H-NMR-spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[165] Die chemische Verschiebung im ¹³C-NMR ist jedoch im Vergleich zur Literatur^[165] tieffeldverschoben.



Iodmethansulfonylchlorid (115) Summenformel: CH₂CIIO₂S Molare Masse: 240.45 g/mol

In einem ausgeheizten 100 ml-Dreihalskolben mit Metallkühler wurde unter N₂-Atmosphäre PCl₅ (15.75 g, 75.63 mmol, 1.1 eq) vorgelegt. Dann wurde Verbindung **114** (17.00 g, 69.68 mmol) unter N₂-Atmosphäre zugefügt und es wurde solange bei rt gerührt bis sich das Feststoffgemisch verflüssigte (5 – 10 min). Anschließend wurde für 35 min unter Lichtausschluss auf 145 °C (Badtemperatur) erwärmt. Danach wurde weitere 30 min unter Lichtausschluss bei 85 °C (Badtempertur) gerührt. Das entstandene orange Öl wurde nun unter Rühren und Kühlung mit Eis versetzt. Anschließend wurde die Mischung mit H₂O auf insgesamt 150 mL Lösung aufgefüllt. Diese Lösung wurde mit CH₂Cl₂ (3 x 90 mL, 1 x 30 mL) extrahiert. Die organische Phase wurde daraufhin mit H₂O (1 x 90 mL), kalter 5%iger NaHCO₃-Lösung (1 x 100 mL), H₂O (1 x 90 mL), kalter 5%iger Na₂S₂O₃-Lösung (2 x 90 mL), H₂O (2 x 90 mL) und gesättigter NaCl-Lösung (1 x 90 mL) gewaschen. Die organische Phase wurde über MgSO₄ getrocknet. Nach der Filtration des Trockenmittels wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Die Substanz wurde lichtgeschützt ausbewahrt.

Ausbeute: 13.78 g (57.31 mmol, 82%).

Aussehen: rotes Öl.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 5.11 (s, 2H, H-1).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 20.5 (C-1).

IR (Film): $v [cm^{-1}] = 3037$ (m), 2963 (m), 2946 (m), 1379 (s), 1182 (s), 1141 (s), 776 (s), 739 (s), 610 (s), 538 (s), 497 (s), 483 (s).

HRMS (EI, 70 eV): $m/z = 239.8523 \text{ CH}_2\text{CIIO}_2\text{S}$ (berechnet für $\text{CH}_2\text{CIIO}_2\text{S} = 239.8509$).

Die Synthese von Verbindung **115** erfolgte nach einer leicht abgewandelten Literaturvorschrift.^{[165], ([76,166])}

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[165]



Methyl-2-(iodmethylsulfonamido)acetat (112) Summenformel: C₄H₈INO₄S Molare Masse: 293.08 g/mol

In einem ausgeheizten 500 mL-Dreihalskolben mit Thermometer, Gasableitung und Tropftrichter wurden H₂N-Gly-OMe Hydrochlorid (5.75 g, 45.8 mmol) und DMAP (1.12 g, 9.18 mmol, 0.2 eq) unter N₂-Atmosphäre in trockenem CH₂Cl₂ (150 mL) suspendiert. Es wurde nun soviel DIPEA zugegeben bis eine klare Lösung entstand (25 mL, 143.1 mmol, 3.1 eq). Die Lösung wurde im Eis/Salz-Bad auf -21 °C abgekühlt. Unter Kühlung und N₂-Atmosphäre wurde daraufhin eine Lösung aus Iodmethansulfonylchlorid **115** (11.16 g, 46.41 mmol, 1.0 eq) gelöst in trockenem CH₂Cl₂ (100 mL) innerhalb von 40 min zugetropft, wobei die Temperatur bei -21 °C bis -13 °C gehalten wurde. Die Reaktionsmischung wurde danach lichtgeschützt zunächst 1 h im Eis / Salz-Bad (-12 °C) und anschließend 19 h bei rt gerührt. Hiernach wurde die Reaktionsmischung unter Eiskühlung mit 100 mL gesättigter KHSO₄-Lösung versetzt. Nachdem die Phasen getrennt wurden, wurde die wässrige Phase mit CH₂Cl₂ (3 x 300 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden auf 300 mL eingeengt und danach mit 1 M HCI (2 x 100 mL) gewaschen. Die wässrige Phase wurde erneut mit CH₂Cl₂ (1 x 100 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden nochmals auf 300 mL eingeengt und anschließend mit H₂O (1 x 100 mL) und gesättigter NaCI-Lösung (1 x 100 mL) gewaschen. Danach wurde die organische Phase über MgSO₄ getrocknet. Nach der Filtration des Trockenmittels wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt $(SiO_2, TBME / n-Pentan = 1:1 (v/v) \rightarrow TBME; R_f = 0.19 (TBME / n-Pentan = 1:1 (v/v));$ DC-Entwicklung: UV (254 nm) und KMnO₄).

Ausbeute: 5.99 g (20.4 mmol, 45%).

Aussehen: hellgelber Feststoff.

¹**H-NMR (400 MHz, CDCl₃):** δ [ppm] = 5.35 (t, *J* = 5.1 Hz, 1H, H-4), 4.56 (s, 2H, H-5), 4.04 (d, *J* = 5.8 Hz, 2H, H-3), 3.79 (s, 3H, H-1).

Die Triplettstruktur des Peaks bei 5.35 ppm ist deutlich verbreitert.

¹³**C-NMR (100 MHz, CDCl₃):** δ [ppm] = 170.1 (C-2), 53.0 (C-1), 45.2 (C-3), 13.8 (C-5).

IR (KBr-Pressling): v [cm⁻¹] = 3222 (s), 3029 (w), 2961 (m), 1733 (s), 1435 (m), 1411 (m), 1337 (s), 1229 (s), 1173 (m), 1144 (s), 1116 (m), 839 (m), 755 (m), 534 (s), 481 (m).

HRMS (EI, 70 eV): $m/z = 292.9231 C_4H_8INO_4S$ (berechnet für $C_4H_8INO_4S = 292.9219$).

HRMS (ESI, positiver Modus, MeOH): m/z = 315.9114 [M+Na]⁺ (berechnet für $[C_4H_8|NO_4S + Na]^+ = 315.9111$).

CHN-Analyse:

	berechnet für C ₄ H ₈ INO ₄ S	gefunden
C (%)	16.39	16.67
H (%)	2.75	2.72
N (%)	4.78	4.72

Die Synthese erfolgte in Anlehnung an literaturbekannte Vorschriften.^[74,86]

1,1-Diiodbutan (117) Summenformel: C₄H₈I₂ Molare Masse: 309.92 g/mol

Hydrazin Monohydrat (2.55 mL, 52.5 mmol, 2.0 eq) wurde in einem 50 mL-Zweihalskolben mit Thermometer und Septum vorgelegt und im Eis / Salz-Bad auf -12 °C abgekühlt. Danach wurde über einen Zeitraum von 30 min destillierter n-Butyraldehyd (2.4 mL, 26.6 mmol) mit Hilfe einer Spritze zugetropft. Die Temperatur wurde dabei bei -10 °C gehalten. Nun wurde 45 min bei -14 °C gerührt. Anschließend wurde mit kaltem CH₂Cl₂ (6 x 20 mL) extrahiert und die organische Phase über MgSO₄ getrocknet. Das Trockenmittel wurde abfiltriert. Das erhaltene Filtrat wurde im Eis / Salz-Bad gekühlt. Daraufhin wurde bei 0 °C bis 1 °C Et₃N (6.24 mL, 44.8 mmol, 1.7 eq) zugefügt. Anschließend wurde langsam festes lod (10.03 g, 39.52 mmol, 1.5 eq) bei -5 °C bis 1 °C zugegeben. Hierbei kam es zur N₂-Entwicklung. Das Ende der Reaktion war durch das Ende der Gasentwicklung und die rotbraune Färbung der Lösung erkennbar. Nun wurde die Lösung lichtgeschützt auf rt erwärmt. Anschließend wurde die Lösung mit H₂O (5 x 20 mL), 5% iger Na₂S₂O₃-Lösung (5 x 20 mL), 3 M HCl (2 x 20 mL) und gesättigter NaCl-Lösung (2 x 20 mL) gewaschen. Danach wurde die organische Phase lichtgeschützt über MgSO₄ getrocknet. Nach der Filtration des Trockenmittels wurde das LM im Vakuum entfernt. Die Reinigung des Produkts erfolgte mittels Kugelrohrdestillation bei 9 Torr und 125 °C.

Ausbeute: 3.02 g (9.75 mmol, 37%).

Aussehen: braune Flüssigkeit.

¹**H-NMR (400 MHz, CDCl₃):** δ [ppm] = 5.13 (t, *J* = 6.6 Hz, 1H, H-1), 2.38 − 2.31 (m, 2H, H-2), 1.50 − 1.39 (m, 2H, H-3), 0.96 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H, H-4).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 50.4 (C-2), 25.3 (C-3), 12.2 (C-4).

Das Signal des Kohlenstoffatoms C-1 ist im ¹³C-NMR nicht zu sehen. Dies ist in Übereinstimmung mit dem simulierten ¹³C-NMR-Spektrum, welches unter Verwendung des Programms ChemBioDraw 12.0 (CAMBRIDGESOFT) erhalten wurde. Der Simulation zufolge wäre für C-1 eine Verschiebung im negativen Bereich zu erwarten. **IR (Film):** v [cm⁻¹] = 2958 (s), 2930 (s), 2871 (m), 1461 (m), 1249 (m), 1103 (s), 1072 (m), 745 (m), 617 (m), 546 (w).

HRMS (EI, 70 eV): $m/z = 309.8704 [C_4H_8I_2]$ (berechnet für $[C_4H_8I_2] = 309.8715$).

Die Synthese erfolgte in Anlehnung an literaturbekannte Vorschriften.^[167,324]



Methyl-2-(azidomethylsulfonamido)acetat (122) Summenformel: C₄H₈N₄O₄S Molare Masse: 208.20 g/mol

Methode A:

Verbindung **112** (0.89 g, 3.02 mmol) und NaN₃ (0.99 g, 15.2 mmol, 5.0 eq) wurden in einem 100 mL-Zweihalskolben in trockenem DMF (67 mL) suspendiert. Die Reaktionsmischung wurde unter N₂-Atmosphäre lichtgeschützt für 21.5 h auf 95 °C (Badtemperatur) erhitzt. Daraufhin wurde H₂O (50 mL) zur erkalteten Reaktionsmischung zugefügt. Es wurde mit CH₂Cl₂ (3 x 60 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden daraufhin mit H₂O (3 x 50 mL) und mit gesättigter NaCl-Lösung (3 x 50 mL) gewaschen. Anschließend wurde über Na₂SO₄ getrocknet. Nach der Filtration des Trockenmittels wurde das CH₂Cl₂ am Rotationsverdampfer entfernt. Anschließend wurde evtl. vorhandenes DMF durch Trocknung im Ölpumpenvakuum entfernt. Das entstandene braune Öl wurde mit Et₂O versetzt, wobei ein hellgelber Feststoff entstand. Dieser wurde in CH₂Cl₂ gelöst und erneut vom Lösemittel befreit.

Ausbeute für Methode A: 0.34 g (1.61 mmol, 53%).

Aussehen: gelber Feststoff.

¹**H-NMR (400 MHz, CDCI₃):** δ [ppm] = 5.14 (t, *J* = 5.1 Hz, 1H, H-4), 4.39 (s, 2H, H-5), 4.03 (d, *J* = 5.8 Hz, 2H, H-3), 3.80 (s, 3H, H-1).

Die Triplettstruktur des Peaks bei 5.14 ppm ist deutlich verbreitert.

¹³**C-NMR (100 MHz, CDCI₃):** δ [ppm] = 170.1 (C-2), 67.3 (C-5), 53.0 (C-1), 44.7 (C-3).

IR (KBr-Pressling): v [cm⁻¹] = 3279 (s), 3009 (w), 2962 (w), 2121 (s), 1732 (s), 1442 (m), 1335 (s), 1251 (m), 1231 (m), 1150 (s), 1140 (s), 914 (m), 527 (m).

HRMS (ESI, positiver Modus, MeOH): m/z = 231.0156 [M+Na]⁺ (berechnet für $[C_4H_8N_4O_4S + Na]^+ = 231.0158$).

Methode B:

Verbindung **111** (0.54 g, 2.68 mmol), NaN₃ (0.88 g, 13.5 mmol, 5.0 eq) und KI (0.45 g, 2.70 mmol, 1.0 eq) wurden in einem 100 mL-Zweihalskolben unter N₂-Atmosphäre in trockenem DMF (60 mL) suspendiert. Nun wurde die Reaktionsmischung unter N₂-Atmosphäre für 2.5 d auf 95 °C (Badtemperatur) erhitzt. Danach wurde die erkaltete Lösung mit H₂O (60 mL) in einen Scheidetrichter überführt. Es wurde mit Et₂O extrahiert (1 x 50 mL, 1 x 100 mL, 1 x 50 mL). Die vereinigten organischen Phasen wurden daraufhin mit H₂O (1 x 50 mL, 1 x 100 mL, 1 x 50 mL) und gesättigter NaCl-Lösung (2 x 50 mL) gewaschen. Anschließend wurden die vereinigten organischen Phasen über Na₂SO₄ getrocknet. Nach der Filtration des Trockenmittels wurde das Lösungsmittel zunächst am Rotationsverdampfer und dann im Ölpumpenvakuum entfernt.

Ausbeute für Methode B: 0.13 g (0.60 mmol; 22%) Rohprodukt.

Die Durchführung der Methoden A und B erfolgte in Anlehnung an eine Literaturvorschrift.^[181]

Ethyl-2-azidoacetat (136) Summenformel: C₄H₇N₃O₂ Molare Masse: 129.12 g/mol

Zu einer auf 0 °C gekühlten Lösung aus Ethyl-2-bromacetat (6.7 mL, 60.4 mmol) in Aceton (63 mL) wurde eine Lösung aus NaN₃ (9.93 g, 153 mmol, 2.5 eq) in H₂O (50 mL) zugetropft, wobei die Temperatur bei 5 °C gehalten wurde. Anschließend wurde auf 69 °C (Badtemperatur) erwärmt und die Lösung 4 h bei dieser Temperatur gerührt. Hiernach wurde das Aceton am Rotationsverdampfer entfernt. Der wässrige Rückstand wurde anschließend mit CH_2Cl_2 (3 x 50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden daraufhin eingeengt, mit gesättigter NaCl-Lösung (1 x 30 mL) sowie mit zweimal mit H₂O gewaschen und anschließend über Na₂SO₄ getrocknet. Nach der Filtration des Trockenmittels wurde das Lösemittel im Vakuum entfernt.

Ausbeute: 6.69 g (51.8 mmol, 86%).

Aussehen: farbloses Öl.

¹**H-NMR (400 MHz, CDCl₃):** δ [ppm] = 4.23 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H, H-2), 3.84 (s, 2H, H-4), 1.28 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, H-1).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCI₃): δ [ppm] = 168.4 (C-3), 61.9 (C-2), 50.4 (C-4), 14.1 (C-1).

IR (Film): v [cm⁻¹] = 2987 (m), 2109 (s), 1747 (s), 1373 (m), 1349 (m), 1292 (m), 1201 (s), 1028 (m), 950 (w), 555 (w).

HRMS (EI, 70 eV): $m/z = 129.0540 C_4H_7N_3O_2$ (berechnet für $C_4H_7N_3O_2 = 129.0538$).

Die Synthese erfolgte nach einer Literaturvorschrift.^[199] Die NMR-spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[325]



Ethyl-2-acetamidoacetat (137) Summenformel: C₆H₁₁NO₃ Molare Masse: 145.16 g/mol

Substanz **136** (0.14 g, 1.08 mmol) wurde in trockenem CH_2Cl_2 (15 mL) gelöst. Es wurde destilliertes Acetylchlorid (0.31 mL, 4.36 mmol, 4.1 eq) zugefügt. Nach 5 min wurde polymergebundenes PPh₃ (0.72 g, 2.17 mmol, 2.0 eq, Polystyrolbasis vernetzt mit 2% DVB, 200-400 mesh, enthält ~ 3 mmol P/ g Harz) zugegeben. Anschließend wurde 43 h bei rt geschüttelt. Das Polymer wurde abfiltriert und mit CH_2Cl_2 gewaschen. Das Filtrat wurde daraufhin mit gesättigter NaHCO₃-Lösung (3 x 30 mL), H₂O (1 x 50 mL) und gesättigter NaCl-Lösung (1 x 50 mL) gewaschen. Die vereinigten wässrigen Phasen wurden nun sechsmal mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden nochmals mit H₂O gewaschen und anschließend über MgSO₄ getrocknet. Nach Filtration des Trockenmittels wurde das Lösemittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde in wenig CH_2Cl_2 aufgenommen und durch einen Spritzenvorsatzfilter (0.2 µm, PTFE) filtriert. Anschließend wurde das Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt.

Ausbeute: 0.05 g (0.37 mmol, 34%) Rohprodukt.

Aussehen: hellbraunes Öl.

¹**H-NMR (400 MHz, CDCI₃):** δ [ppm] = 6.15 (s, 1H, H-5), 4.20 (q, J = 7.1 Hz, 2H, H-2), 4.01 (d, J = 5.2 Hz, 2H, H-4), 2.03 (s, 3H, H-7), 1.27 (t, J = 7.1 Hz, 3H, H-1).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 170.4, 170.2 (C-3 und C-6), 61.6 (C-2), 41.6 (C-4), 23.1 (C-7), 14.2 (C-1).

Die Synthese wurde in Anlehnung an eine leicht abgewandelte Literaturvorschrift durchgeführt.^[200]

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Daten der in der SciFinder-Datenbank^[141] (CAS-Nr. 1906-82-7) hinterlegten Spektren überein.



tert-Butyl-(sulfamoylmethyl)carbamat (147) Summenformel: C₆H₁₄N₂O₄S Molare Masse: 210.25 g/mol

1)

In einem Schlenk-Kolben mit Schraubdeckel und Young-Hahn wurde Rongalit (Dihydrat, 2.07 g, 13.4 mmol) unter N₂-Atmosphäre mit inertisierter wässriger konz. NH₃-Lösung (30%, 18.76 g, 160.6 mmol, 12.0 eq) versetzt. Der Kolben wurde hermetisch verschlossen und die Lösung wurde für 2.5 d auf 60 °C (Badtemperatur) erwärmt. Anschließend wurde das überschüssige NH₃ im Ölpumpenvakuum entfernt und die Lösung dabei auf insgesamt etwa 5 g eingeengt.

2)

Die so erhaltene Lösung wurde unter N₂-Atmosphäre zu einer Mischung aus entgastem H₂O (80 mL) und entgastem 1,4-Dioxan (80 mL) zugefügt. Unter N₂-Atmosphäre wurden nun Na₂CO₃ (2.13 g, 20.1 mmol, 1.5 eq) und Boc₂O (8.79 g, 40.3 mmol, 3.0 eq) zugegeben. Die Mischung wurde 45.5 h bei rt gerührt. Hierbei kam es zur Bildung eines farblosen Niederschlags. Die Lösung wurde im Ölpumpenvakuum vom 1,4-Dioxan befreit. Daraufhin wurde die Lösung mit CHCl₃ (3 x 60 mL) gewaschen. Die wässrige Phase wurde danach im Ölpumpenvakuum auf etwa 30 mL eingeengt.

3)

Die eingeengte wässrige Phase wurde erneut entgast und im Eisbad abgekühlt. Nun wurde unter Eiskühlung und N₂-Atmosphäre Hydroxylamin-*O*-sulfonsäure (1.86 g, 16.5 mmol, 1.2 eq) zugegeben. Die Lösung schäumte hierbei. Die Lösung wurde 170 min im Eisbad gerührt. Der Feststoff wurde abgesaugt, mit wenig kaltem H₂O gewaschen und im Exsikkator über P₄O₁₀ und KOH im Ölpumpenvakuum getrocknet. Um anorganische Verunreinigungen zu entfernen wurde das Rohprodukt in EtOAc aufgenommen, filtriert und mit reichlich EtOAc gewaschen. Das Filtrat wurde am Rotationsverdampfer vom Lösungsmittel befreit und der erhaltene Feststoff im Ölpumpenvakuum getrocknet.

Ausbeute: 0.76 g (3.63 mmol, 27%).

Aussehen: farbloser Feststoff.

¹**H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆):** δ [ppm] = 7.75 (t, *J* = 6.6 Hz, 1H, H-3), 6.82 (s, 2H, H-1), 4.20 (d, *J* = 6.7 Hz, 2H, H-2), 1.40 (s, 9H, H-6).

¹³**C-NMR (100 MHz, DMSO-d₆):** δ [ppm] = 155.1 (C-4), 78.9 (C-5), 60.5 (C-2), 28.2 (C-6).

IR (KBr-Pressling): v [cm⁻¹] = 3389 (s), 3364 (s), 3264 (m), 2983 (w), 1706 (s), 1515 (s), 1321 (s), 1152 (s), 942 (w), 749 (w), 601 (w), 489 (w).

HRMS (ESI, positiver Modus, MeOH): m/z = 233.0570 [M+Na]⁺ (berechnet für $[C_6H_{14}N_2O_4S + Na]^+ = 233.0566$).

CHN-Analyse:

	berechnet für C ₆ H₁₄N₂O₄S	gefunden
C (%)	34.28	34.19
H (%)	6.71	6.70
N (%)	13.32	13.22

Die Synthese wurde in Anlehnung an literaturbekannte Vorschriften durchgeführt; Schritt 1^[201]; Schritt 2^[92]; Schritt 3^[93].



2,5-Dioxopyrrolidin-1-yl-2-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)acetat (155) Summenformel: C₁₁H₁₆N₂O₆ Molare Masse: 272.25 g/mol

In einem 50 mL-Schlenk-Kolben wurden unter N₂-Atmosphäre Boc-Gly-OH (2.01 g, 11.5 mmol) und HOSu (1.59 g, 13.8 mmol, 1.2 eq) in trockenem THF (18 mL) gelöst. Hierzu wurde bei rt eine Lösung aus DCC (2.70 g, 13.1 mmol, 1.1 eq) in trockenem THF (8 mL) zugetropft. Die Reaktionsmischung wurde 18.5 h bei rt gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von Eisessig (20 μ L) abgebrochen. Es wurde nochmals 1 h bei rt gerührt. Nachdem der Feststoff abfiltriert wurde, wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wurde in Isopropanol (20 mL) aufgenommen und 1 h bei rt gerührt. Anschließend wurde der Feststoff abgesaugt, mit wenig Isopropanol gewaschen und im Vakuum getrocknet.

Ausbeute: 2.10 g (7.70 mmol, 67%).

Aussehen: farbloser Feststoff

¹**H-NMR (400 MHz, CDCI₃):** δ [ppm] = 5.06 (s, 1H, H-4), 4.27 (d, *J* = 5.7 Hz, 2H, H-5), 2.84 (s, 4H, H-8), 1.45 (s, 9H, H-1).

¹³**C-NMR (100 MHz, CDCl₃):** δ [ppm] = 168.82 (C-7), 166.4, 155.4 (C-3 und C-6), 80.8 (C-2), 40.4 (C-5), 28.4 (C-1), 25.7 (C-8).

HRMS (ESI, positiver Modus, MeOH): m/z = 295.0911 [M+Na]⁺ (berechnet für $[C_{11}H_{16}N_2O_6 + Na]^+ = 295.0901$).

Verbindung 155 wurde nach einer Literaturvorschrift hergestellt.^[208]

Die NMR-spektroskopischen Daten stimmen weitgehend mit der Literatur^[208] überein, allerdings sind das ¹³C-Signal für C-5 (40.4 ppm) sowie das ¹³C-Signal für C-3 bzw. C-6 (155.4 ppm) im Vergleich zur Literatur^[208] tieffeldverschoben.



tert-Butyl-(2-oxo-2-((sulfamoylmethyl)amino)ethyl)carbamat (156) Summenformel: C₈H₁₇N₃O₅S Molare Masse: 267.30 g/mol

1)

In einem Schlenk-Kolben mit Schraubdeckel und Young-Hahn wurde Rongalit (Dihydrat, 0.58 g, 3.76 mmol) unter N₂-Atmosphäre mit inertisierter wässriger konz. NH₃-Lsg. (30%, 6.11 g, 52.3 mmol, 13.9 eq) versetzt. Der Kolben wurde hermetisch verschlossen und die Lösung wurde 3 d auf 60 °C (Badtemperatur) erwärmt. Anschließend wurde das NH₃ im Ölpumpenvakuum entfernt und die Lösung dabei auf insgesamt etwa 2 g eingeengt.

2)

Die so erhaltene Lösung wurde unter N₂-Atmosphäre zu einer Lösung aus entgastem H₂O (20 mL) und entgastem 1,4-Dioxan (20 mL) gegeben. Daraufhin wurden unter N₂-Atmosphäre NaHCO₃ (0.49 g, 5.80 mmol, 1.5 eq) und Boc-Gly-OSu **155** (1.03 g, 3.78 mmol, 1.0 eq) zugefügt. Die Mischung wurde 18 h bei rt gerührt. Nachdem die Lösung im Ölpumpenvakuum vom 1,4-Dioxan befreit wurde, wurde sie mit CHCl₃ (3 x 15 mL) gewaschen. Die wässrige Phase wurde danach im Ölpumpenvakuum auf etwa 6 mL eingeengt.

3)

Die wässrige Phase wurde danach erneut entgast und im Eisbad abgekühlt. Nun wurde unter Eiskühlung und N₂-Atmosphäre Hydroxylamin-*O*-sulfonsäure (0.78 g, 6.88 mmol, 1.8 eq) zugegeben. Hierbei schäumte die Lösung. Die Lösung wurde 2.5 h im Eisbad gerührt. Anschließend wurde die wässrige Lösung mit EtOAc (3 x 20 mL) extrahiert. Die organische Phase wurde über MgSO₄ getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer vom Lösungsmittel befreit. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (SiO₂, MeOH / CH₂Cl₂ = 3:17 (v/v), R_f = 0.39; DC-Entwicklung: UV (254 nm) und Ninhydrin).

Ausbeute: 0.27 g (1.00 mmol, 27%).

Aussehen: farbloser Feststoff.

¹**H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆):** δ [ppm] = 8.71 (t, *J* = 6.4 Hz, 1H, H-3), 6.97 (t, *J* = 5.9 Hz, 1H, H-6), 6.83 (s, 2H, H-1), 4.40 (d, 6.5 Hz, 2H, H-2), 3.63 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H, H-5), 1.38 (s, 9H, H-9).

¹³**C-NMR (100 MHz, DMSO-d₆):** δ [ppm] = 169.8 (C-4), 155.9 (C-7), 78.2 (C-8), 58.4 (C-2), 43.2 (C-5), 28.2 (C-9).

IR (KBr-Pressling): v [cm⁻¹] = 3358 (s), 3087 (m), 3000 (m), 2976 (m), 2946 (m), 1657 (s), 1534 (s), 1338 (s), 1284 (s), 1145 (s), 1003 (s), 864 (m), 854 (m), 614 (m), 592 (m), 496 (m), 464 (m).

HRMS (ESI, positiver Modus, MeOH): m/z = 290.0772 [M+Na]⁺ (berechnet für $[C_8H_{17}N_3O_5S + Na]^+ = 290.0781$).

CHN-Analyse:

	berechnet für C ₈ H ₁₇ N ₃ O ₅ S	gefunden
C (%)	35.95	35.60
H (%)	6.41	6.47
N (%)	15.72	15.63

Die Synthese wurde in Anlehnung an literaturbekannte Vorschriften durchgeführt; Schritt 1^[201]; Schritt 2^[92,206,207]; Schritt 3^[93].



2-(((Benzyloxy)carbonyl)amino)essigsäure (Cbz-Gly-OH; 158) Summenformel: C₁₀H₁₁NO₄ Molare Masse: 209.20 g/mol

In einem 250 mL-Dreihalskolben mit zwei Tropftrichtern und Thermometer wurde H_2N -Gly-OH (5.27 g, 70.2 mmol) vorgelegt und in einer wässrigen NaOH-Lösung (2 M, 35 mL, 70.0 mmol, 1.0 eq) gelöst. Die Lösung wurde im Eis / Salz-Bad abgekühlt. Nun wurden gleichzeitig Cbz-Cl (12 mL, 84.0 mmol, 1.2 eq) und wässrige NaOH-Lösung (4 M, 18 mL, 72.0 mmol, 1.0 eq) bei -5 °C bis 0 °C in 5 – 10 min zugetropft. Anschließend wurde 40 min unter Eiskühlung gerührt. Daraufhin wurde die Reaktionsmischung mit Et₂O (3 x 50 mL) extrahiert. Die wässrige Phase wurde nun unter Eiskühlung langsam mit wässriger HCI-Lösung (6 M, 5 mL) versetzt bis ein farbloser Feststoff entstand (pH 1 - 3). Nachdem noch 10 min im Eisbad gerührt wurde, wurde der Feststoff abgesaugt und mit insgesamt 100 mL kaltem H_2O in kleinen Portionen gewaschen. Schließlich wurde der Feststoff im Exsikkator über P_4O_{10} und KOH im Ölpumpenvakuum getrocknet.

Ausbeute: 12.37 g (59.11 mmol, 84%).

Aussehen: farbloser Feststoff.

¹**H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆):** δ [ppm] = 7.49 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H, H-4), 7.41 − 7.26 (m, 5H, H-8 bis H-10), 5.03 (s, 2H, H-6), 3.65 (d, *J* = 6.1 Hz, 2H, H-3).

¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 171.7 (C-2), 156.5 (C-5), 137.1 (C-7), 128.4, 127.8, 127.7 (C-8 bis C-10), 65.5 (C-6), 42.4 (C-3).

IR (KBr-Pressling): $v \text{ [cm}^{-1}\text{]} = 3328 \text{ (s)}, 3037 \text{ (m)}, 2964 \text{ (m)}, 2938 \text{ (m)}, 2764 \text{ (m)}, 2646 \text{ (m)}, 2572 \text{ (m)}, 1729 \text{ (s)}, 1711 \text{ (s)}, 1679 \text{ (s)}, 1537 \text{ (s)}, 1253 \text{ (s)}, 1055 \text{ (m)}, 979 \text{ (s)}, 791 \text{ (m)}, 763 \text{ (m)}, 731 \text{ (m)}, 702 \text{ (m)}, 600 \text{ (m)}, 578 \text{ (m)}.$

HRMS (ESI, positiver Modus, MeOH): m/z = 232.0575 [M+Na]⁺ (berechnet für $[C_{10}H_{11}NO_4 + Na]^+ = 232.0580$).

Die Herstellung von Verbindung 158 erfolgte nach Literaturvorschrift.^[209,326]

Die NMR-spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur^[326] überein und die IRspektroskopischen Daten entsprechen den Daten des in der SDBS-Datenbank^[145] (CAS-Nr. 1138-80-3) hinterlegten Spektrums.



2,5-Dioxopyrrolidin-1-yl-2-(((benzyloxy)carbonyl)amino)acetat (159) Summenformel: C₁₄H₁₄N₂O₆ Molare Masse: 306.27 g/mol

Zu einer Lösung aus Cbz-Gly-OH (2.03 g, 9.70 mmol) und HOSu (1.13 g, 9.81 mmol, 1.0 eq) in 1,4-Dioxan wurde DCC (2.03 g, 9.81 mmol, 1.0 eq) zugefügt. Die Reaktionsmischung wurde 5 min bei rt gerührt und anschließend über Nacht in den Kühlschrank gestellt. Daraufhin wurde die Reaktionsmischung filtriert und das Filtrat am Rotationsverdampfer vom Lösungsmittel befreit. Das erhaltene gelbe Öl wurde mit Diethylether versetzt und gerührt. Nachdem der Ether vorsichtig abdekantiert wurde, wurde der so erhaltene Feststoff aus CH_2Cl_2 / n -Pentan (v/v = 1:1) umkristallisiert.

Ausbeute: 1.93 g (6.30 mmol, 65%).

Aussehen: farbloser Feststoff.

¹**H-NMR (600 MHz, CDCI₃):** δ [ppm] = 7.38 – 7.29 (m, 5H, H-1 bis H-3), 5.38 (t, *J* = 5.0 Hz, 1H, H-7), 5.14 (s, 2H, H-5), 4.33 (d, *J* = 5.9 Hz, 2H, H-8), 2.81 (s, 4H, H-11). Die Triplettstruktur des Peaks bei 5.38 ppm ist deutlich verbreitert.

¹³**C-NMR (150 MHz, CDCI₃):** δ [ppm] = 168.8 (C-10), 166.1 (C-9), 156.1 (C-6), 136.1 (C-4), 128.7, 128.5, 128.4 (C-1 bis C-3), 67.6 (C-5), 40.7 (C-8), 25.7 (C-11).

IR (KBr-Pressling): v [cm⁻¹] = 3309 (m), 3064 (w), 2985 (w), 2948 (w), 1823 (m), 1785 (m), 1734 (s), 1696 (s), 1533 (s), 1453 (m), 1416 (m), 1377 (m), 1297 (s), 1264 (m), 1203 (s), 1090 (s), 1069 (s), 1049 (m), 1008 (m), 913 (w), 902 (w), 816 (w), 788 (w), 740 (m), 646 (m).

Die Synthese erfolgte nach einer Literaturvorschrift.^[327]

Die analytischen Daten entsprechen der Literatur^[328,329], wobei Abweichungen bei den IRspektroskopischen Daten auf die unterschiedlichen Messmethoden zurückzuführen sind.



Benzyl-(2-oxo-2-((sulfamoylmethyl)amino)ethyl)carbamat (160) Summenformel: C₁₁H₁₅N₃O₅S Molare Masse: 301.32 g/mol

1)

In einem Schlenk-Kolben mit Schraubdeckel und Young-Hahn wurde Rongalit (Dihydrat, 0.51 g, 3.34 mmol) unter N₂-Atmosphäre mit inertisierter wässriger konz. NH₃-Lsg. (30%, 5.80 g, 50.1 mmol, 15 eq) versetzt. Der Kolben wurde hermetisch verschlossen und die Lösung wurde 2.5 d auf 60 °C (Badtemperatur) erwärmt. Anschließend wurde das NH₃ im Ölpumpenvakuum entfernt und die Lösung dabei auf insgesamt etwa 1 g eingeengt.

2)

Die so erhaltene Lösung wurde unter N₂-Atmosphäre zu einer Lösung aus entgastem H₂O (35 mL) und entgastem 1,4-Dioxan (35 mL) gegeben. Daraufhin wurden unter N₂-Atmosphäre NaHCO₃ (0.42 g, 5.01 mmol, 1.5 eq) und Cbz-Gly-OSu **159** (1.02 g, 3.34 mmol, 1.0 eq) zugefügt. Die Mischung wurde 1.5 d bei rt gerührt. Die Lösung wurde danach im Ölpumpenvakuum auf etwa 5 mL eingeengt.

3)

Die entgaste wässrige Lösung wurde im Eisbad abgekühlt und unter Eiskühlung und N₂-Atmosphäre mit Hydroxylamin-*O*-sulfonsäure (0.69 g, 6.06 mmol, 1.8 eq) versetzt. Hierbei schäumte die Lösung. Die Lösung wurde 2 h im Eisbad gerührt. Anschließend wurde die erhaltene Suspension mit EtOAc (20 mL) in einen Scheidetrichter überführt und mit EtOAc (3 x 20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer vom Lösungsmittel befreit. Das Rohprodukt wurde für 1.5 h mit CH_2CI_2 (50 mL) gerührt, zentrifugiert und die überstehende Flüssigkeit abdekantiert. Das Produkt wurde im Vakuum getrocknet.

Ausbeute: 0.53 g (1.76 mmol, 53%).

Aussehen: farbloser Feststoff.

¹**H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆):** δ [ppm] = 8.81 (t, *J* = 6.5 Hz, 1H, H-3), 7.49 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H, H-6), 7.40 - 7.28 (m, 5H, H-10 bis H-12), 6.88 (s, 2H, H-1), 5.03 (s, 2H, H-8), 4.41 (d, *J* = 6.5 Hz, 2H, H-2), 3.73 (d, *J* = 6.1 Hz, 2H, H-5).

¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 169.5 (C-4), 156.5 (C-7), 137.0 (C-9), 128.4, 127.9, 127.8 (C-10 bis C-12), 65.5 (C-8), 58.4 (C-2), 43.4 (C-5).

IR (KBr-Pressling): v [cm⁻¹] = 3427 (s), 3346 (s), 3252 (s), 3065 (m), 2999 (w), 2962 (w), 1734 (s), 1715 (s), 1685 (s), 1544 (s), 1521 (s), 1291 (s), 1223 (s), 1137 (s), 759 (m), 700 (m).

HRMS (ESI, positiver Modus, MeOH): m/z = 324.0625 [M+Na]⁺ (berechnet für $[C_{11}H_{15}N_3O_5S + Na]^+ = 324.0625$).

CHN-Analyse:

	berechnet für C ₁₁ H ₁₅ N ₃ O ₅ S	gefunden
C (%)	43.85	43.70
H (%)	5.02	4.98
N (%)	13.95	13.20

Leider ist die Abweichung für den Stickstoffgehalt ist zu hoch.

Die Synthese wurde in Anlehnung an literaturbekannte Vorschriften durchgeführt; Schritt 1^[201]; Schritt 2^[92,206,207]; Schritt 3^[93].



Diethyl-2,2'-(tosylazanediyl)diacetat (169) Summenformel: C₁₅H₂₁NO₆S Molare Masse: 343.40 g/mol

Zunächst wurde *p*-Toluolsulfonamid (1.57 g, 9.15 mmol; 2.0 eq) zusammen mit K₂CO₃ (1.28 g, 9.24 mmol, 2.0 eq) in trockenem DMF (74 mL) suspendiert und 15 min bei rt gerührt. Anschließend wurde die Suspension im Eisbad abgekühlt. Nun wurde eine Lösung aus Ethyl-2-bromacetat (0.5 mL, 4.51 mmol) in trockenem DMF (6 mL) mittels Spritze unter Eiskühlung langsam zugetropft. Danach wurde die Reaktionsmischung 1.5 h im Eisbad gerührt. Die Reaktionskontrolle erfolgte mittels DC (TBME / *n*-Pentan = 1:1, $R_f = 0.35$; DC-Entwicklung: UV (254 nm) und KMnO₄). Es wurde nun unter Eiskühlung soviel H₂O zugesetzt bis sich das K₂CO₃ auflöste. Die erhaltene Lösung wurde daraufhin mit Et₂O (3 x 90 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden eingeengt und hiernach mit H₂O (2 x 70 mL), 5%iger NaOH-Lösung (1 x 70 mL), H₂O (1 x 70 mL) und gesättigter NaCl-Lösung (1 x 70 mL) gewaschen. Anschließend wurden die vereinigten organischen Phasen über MgSO₄ getrocknet. Nach der Filtration des Trockenmittels wurde das Lösemittel am Rotationsverdampfer destillativ entfernt.

Ausbeute: 0.59 g (1.73 mmol, 77%) Rohprodukt.

Aussehen: farbloses Öl.

¹**H-NMR (400 MHz, CDCl₃):** δ [ppm] = 7.71 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, H-4), 7.28 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, H-3), 4.18 (s, 4H, H-6), 4.09 (q, *J* = 7.1 Hz, 4H, H-8), 2.40 (s, 3H, H-1), 1.197 (t, *J* = 7.2 Hz, 6H, H-9).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCI₃): δ [ppm] = 168.8 (C-7), 143.8 (C-2), 136.7 (C-5), 129.7 (C-3), 127.5 (C-4), 61.5 (C-8), 48.4 (C-6), 21.6 (C-1), 14.1 (C-9).

IR (Film): v [cm⁻¹] = 2984 (m), 1752 (s), 1341 (s), 1214 (s), 1183 (s), 1161 (s), 1097 (s), 1026 (m), 959 (m), 815 (m), 775 (m), 655 (m), 549 (m).

HRMS (ESI, positiver Modus, MeOH): $m/z = 366.0987 [M+Na]^+$ (berechnet für $[C_{15}H_{21}NO_6S + Na]^+ = 366.0982$).

Die Alkylierung wurde in Anlehnung an Literaturvorschriften durchgeführt.^{[215], ([216])}



Ethyl-2-((*tert*-butoxycarbonyl)(sulfamoylmethyl)amino)acetat (173) Summenformel: C₁₀H₂₀N₂O₆S Molare Masse: 296.34 g/mol

Eine Lösung aus Verbindung 147 (0.11 g, 0.51 mmol) in trockenem THF (5 mL) wurde im Aceton / N₂-Bad auf -78 °C abgekühlt. Nun wurde unter N₂-Atmosphäre n-BuLi-Lösung in Hexan (2.5 M in Hexan, 200 µL, 0.50 mmol, 1.0 eq) zugefügt. Die Reaktionsmischung wurde zunächst 10 min bei -78 °C gerührt und daraufhin 5 min bei rt. Die Reaktionsmischung wurde nun wieder auf -78 °C abgekühlt. Bei dieser Temperatur wurde unter N2-Atmosphäre Ethyl-2-bromacetat (56 µL, 0.51 mmol, 1.0 eq) zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde 30 min bei -78 °C gerührt. Anschließend wurde die Reaktionsmischung langsam auf rt erwärmt und weitere 16.5 h bei rt gerührt. Die Reaktion wurde durch Zusatz von H₂O (0.9 mL) abgebrochen. Nachdem die Phasen getrennt wurden, wurde die wässrige Phase auf insgesamt 4 mL mit H₂O verdünnt. Die wässrige Phase wurde nun zunächst mit EtOAc (3 x 6 mL) und daraufhin mit Et₂O (2 x 6 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter NaCI-Lösung (1 x 6 mL) gewaschen und schließlich über MgSO₄ getrocknet. Nach der Filtration des Trockenmittels wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt $(SiO_2,$ TBME / *n*-Pentan = 3:1 (v/v) + 3% Et₃N, $R_f = 0.34$; DC-Entwicklung: UV (254 nm) und Ninhydrin).

Ausbeute: 15.3 mg (0.05 mmol, 10%).

Aussehen: farbloses Öl.

¹**H-NMR (400 MHz, CDCI₃):** δ [ppm] = 5.28 (br s, 2H, H-9), 4.64 (s, 2H, H-8), 4.24 (q, J = 7.1 Hz, 2H, H-2), 4.11 (s, 2H, H-4), 1.44 (s, 9H, H-7), 1.30 (t, J = 7.1 Hz, 4H, H-1). Das Integral des Peaks bei 1.30 ppm stimmt nicht mit der Erwartung überein, was möglicherweise auf eine Verunreinigung zurückzuführen ist. ¹³**C-NMR (100 MHz, CDCl₃):** δ [ppm] = 170.8 (C-3), 154.8 (C-5), 82.9 (C-6), 66.7 (C-8), 62.1 (C-2), 50.3 (C-4), 28.1 (C-7), 14.3 (C-1).

HRMS (ESI, positiver Modus, MeOH): m/z = 319.0936 [M+Na]⁺ (berechnet für $[C_{10}H_{20}N_2O_6S + Na]^+ = 319.0934$).

Die Synthese erfolgte in Anlehnung an eine Literaturvorschrift.^[228]



Di-*tert*-butyl-methylendicarbamat (177) Summenformel: C₁₁H₂₂N₂O₄ Molare Masse: 246.30 g/mol

Verbindung 147 (0.16 g, 0.77 mmol) wurde zusammen mit DMAP (10.0 mg, 0.08 mmol, 0.1 eq) und Et₃N (0.10 g, 0.95 mmol, 1.2 eq) in CH₂Cl₂ (2.1 mL) suspendiert. Nun wurde bei rt langsam eine Lösung aus Boc₂O (0.21 g, 0.96 mmol, 1.3 eq) in CH₂Cl₂ (2.1 mL) zugetropft. Die entstandene klare farblose Lösung wurde daraufhin 19.5 h bei rt gerührt, wobei sich die Die Reaktionskontrolle erfolgte mittels Reaktionsmischung orange färbte. DC (TBME / *n*-Pentan = 2:1 (v/v), $R_f = 0.66$; DC-Entwicklung: UV (254 nm) und Ninhydrin). Anschließend wurde das LM am Rotationsverdampfer entfernt. Der erhaltene Rückstand wurde in 8 mL EtOAc aufgenommen und mit 1 M HCI (1 x 3 mL), H₂O (2 x 3 mL) und gesättigter NaCl-Lösung (1 x 3 mL) gewaschen. Schließlich wurde die organische Phase über MgSO₄ getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer vom LM befreit. Eine analysenreine Probe wurde durch säulenchromatographische Reinigung $(SiO_2,$ TBME / *n*-Pentan = 1:5 (v/v) mit 3% Et₃N, $R_f = 0.37$ (TBME / *n*-Pentan = 1:2 (v/v)); DC-Entwicklung: Ninhydrin) erhalten.

Ausbeute:78.8 mg (0.32 mmol, 42%).

Aussehen: hellgelber, kristalliner Feststoff.

¹**H-NMR (400 MHz, CDCl₃):** δ [ppm] = 5.52 (br s, 2H, H-4), 4.40 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H, H-5), 1.43 (s, 18H, H-1).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 156.2 (C-3), 80.0 (C-2), 47.6 (C-5), 28.5 (C-1).

IR (KBr-Pressling): v [cm⁻¹] = 3364 (s), 2978 (m), 2932 (w), 1691 (s), 1515 (s), 1368 (m), 1272 (m), 1252 (m), 1172 (m), 1152 (m), 1121 (m), 938 (m), 622 (m).

HRMS (ESI, positiver Modus, MeOH): $m/z = 269.1481 [M+Na]^+$ (berechnet für $[C_{11}H_{22}N_2O_4 + Na]^+ = 269.1472$).

CHN-Analyse:

	berechnet für C ₁₁ H ₂₂ N ₂ O ₄	gefunden
C (%)	53.64	53.56
H (%)	9.00	9.03
N (%)	11.37	11.14

Der Synthese lag eine Literaturvorschrift zugrunde.^[229]

Verbindung **177** wurde bereits in einem Patent^[330] veröffentlicht, allerdings ist ein Vergleich mit den dort angegebenen analytischen Daten nicht möglich, da das Patent in Koreanisch verfasst ist.



(180 A und 180 B) Summenformel: C₁₄H₂₀N₂O₆S Molare Masse: 344.38 g/mol

Zu einer Suspension aus Verbindung **147** (0.30 g, 1.44 mmol), DMAP (20.6 mg, 0.17 mmol, 0.2 eq) und Et₃N (270 μ L, 1.94 mmol, 1.3 eq) in trockenem CH₂Cl₂ (2.4 mL) wurde unter Eiskühlung und N₂-Atmosphäre langsam eine Lösung aus Cbz-Cl (240 μ L, 1.68 mmol, 1.2 eq) in trockenem CH₂Cl₂ (2.4 mL) zugetropft. Die entstandene klare farblose Lösung wurde zunächst 80 min im Eisbad und anschließend 2.5 h bei rt gerührt Die Reaktionskontrolle erfolgte mittels DC (TBME / *n*-Pentan = 2:1 (v/v)). Anschließend wurde das LM am Rotationsverdampfer entfernt und der erhaltene Rückstand in EtOAc (9 mL) aufgenommen. Die so erhaltene Lösung wurde mit 1 M HCl (1 x 6 mL), H₂O (2 x 6 mL) und gesättigter NaCl-Lösung (1 x 6 mL) gewaschen. Schließlich wurde die organische Phase über MgSO₄ getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer vom LM befreit.

Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (SiO₂, EtOAc / *n*-Pentan = 1:5 (v/v) \rightarrow EtOAc / *n*-Pentan = 1:1 (v/v); DC-Entwicklung: UV (254 nm) und KMnO₄).

Ausbeute: 0.08 g (0.24 mmol, 17%).

Aussehen: farbloser Feststoff.

R_f: 0.35 und 0.46 (EtOAc / *n*-Pentan = 1:1 (v/v)).

¹**H-NMR (200 MHz, MeOH-d₄):** δ [ppm] = 7.37 – 7.29 (m, 5H, H-10 bis H-12), 5.05 (s, 2H, H-8), 4.46 (s, 2H, H-5), 1.46 (s, 9H, H-1).
¹³**C-NMR (50 MHz, MeOH-d₄):** δ [ppm] = 159.6 (C-7), 158.2 (C-3), 138.4 (C-9), 129.4, 128.9, 128.8 (C-10 bis C-12), 80.6 (C-2), 74.0 (C-5), 67.3 (C-8), 28.6 (C-1).

Die Zuordnung der Signale des ¹H- und ¹³C-NMR-Spektrums bezieht sich auf Struktur **180 B**, aber auch die isomere Struktur **180 A** ist möglich.

Die Verschiebung von C-7 und C-3 im ¹³C-NMR kann nur aus dem HMBC-Spektrum geschlossen werden.

HRMS (ESI, positiver Modus, MeOH): m/z = 367.0956 [M+Na]⁺ (berechnet für $[C_{14}H_{20}N_2O_6S + Na]^+ = 367.0934$).

Nebenprodukt:



Benzyl-*tert***-butyl-methylendicarbamat (181 B)** Summenformel: C₁₄H₂₀N₂O₄ bzw. C₁₄H₂₁ClN₂O₄ Molare Masse: 280.32 g/mol bzw. 316.78 g/mol

Die Substanz liegt evtl. als Hydrochloridsalz vor.

Ausbeute: 23.0 mg (0.08 mmol, 6% (ohne HCl) bzw. 0.07 mmol, 5% (mit HCl)).

Aussehen: farbloser Feststoff.

R_f: 0.62 (EtOAc / *n*-Pentan = 1:1 (v/v)).

¹**H-NMR (200 MHz, MeOH-d₄):** δ [ppm] = 7.40 – 7.23 (m, 5H, H-10 bis H-12), 5.08 (s, 2H, H-8), 4.40 (s, 2H, H-5), 1.44 (s, 9H, H-1).

¹**H-NMR (200 MHz, CDCl₃):** δ [ppm] = 7.38 – 7.31 (m, 5H, H-10 bis H-12), 5.84 (br s, 1H), 5.57 (br s, 1H) (H-4 und H-6), 5.10 (s, 2H, H-8), 4.52 – 4.41 (m, 2H, H-5), 1.43 (s, 9H, H-1).

¹³C-NMR (50 MHz, MeOH-d₄): δ [ppm] = 158.6, 158.0 (C-3 und C-7), 138.2 (C-9), 129.5, 129.0, 128.8 (C-10 bis C-12), 80.6 (C-2), 67.5 (C-8), 48.2 (C-5), 28.7 (C-1). Die Verschiebung von C-10 im ¹³C-NMR kann nur aus dem HSQC- bzw. HMBC-Spektrum geschlossen werden, da dieses Signal vom MeOH-d₄-Peak überlagert wird.

¹³**C-NMR (50 MHz, CDCl₃):** δ [ppm] = 156.7, 156.1 (C-3 und C-7), 136.3 (C-9), 128.7, 128.4, 128.2 (C-10 bis C-12), 80.3 (C-2), 67.0 (C-8), 48.0 (C-5), 28.4 (C-1).

IR (KBr-Pressling): $v \text{ [cm}^{-1}\text{]} = 3355 \text{ (s)}, 3035 \text{ (w)}, 3013 \text{ (w)}, 2984 \text{ (m)}, 2968 \text{ (m)}, 2486 \text{ (s)}, 1682 \text{ (s)}, 1525 \text{ (s)}, 1429 \text{ (s)}, 1380 \text{ (s)}, 1351 \text{ (s)}, 1249 \text{ (s)}, 1173 \text{ (s)}, 1121 \text{ (s)}, 968 \text{ (m)}, 916 \text{ (m)}, 899 \text{ (m)}, 858 \text{ (m)}, 753 \text{ (m)}, 701 \text{ (s)}, 466 \text{ (m)}.$

Die Bande bei 2486 cm⁻¹ spricht dafür, dass die Substanz als Ammoniumion (und somit in Form des Hydrochloridsalzes) vorliegt.

HRMS (ESI, positiver Modus, MeOH): m/z = 303.1324 [M+Na]⁺ (berechnet für $[C_{14}H_{20}N_2O_4 + Na]^+ = 303.1315$).

CHN-Analyse:

	berechnet für C ₁₄ H ₂₀ N ₂ O ₄	gefunden	
C (%)	59.99	60.03	
H (%)	7.19	7.12	
N (%)	9.99	10.12	

Die CHN-Analyse spricht dafür, dass Verbindung 181 B nicht als Hydrochloridsalz vorliegt.

Vor der Durchführung der Elementaranalyse, wurde die Substanz mittels HPLC (Diol-Phase, TBME / n-Hexan = 2:3 (v/v)) gereinigt.

Retentionszeit (analytische HPLC): 6.30 min (Diol-Phase, TBME / n-Hexan = 2:3 (v/v)).

Der Synthese (von **180 A**, **180 B** sowie **181 B**) lag eine Literaturvorschrift zugrunde.^[229] Zu den Sulfonamiden **180 A** und **180 B** existieren keine Vergleichsdaten.

Die NMR-spektroskopischen Daten des Nebenprodukts **181 B** stimmen mit der Literatur überein.^[331] Abweichungen sind lediglich den unterschiedlichen Lösemitteln geschuldet, die für die Messungen verwendet wurden.

N-Chlor-*N*-ethylethanamin (187) Summenformel: C₄H₁₀CIN Molare Masse: 107.58 g/mol

In einem 250 mL-Zweihalskolben mit Tropftrichter und Thermometer wurde eine 13% ige wässrige NaOCI-Lösung (110.10 g, 192.28 mmol, 1.1 eq) vorgelegt. Unter Eiskühlung wurde nun Diethylamin (18.0 mL, 174.0 mmol) über einen Zeitraum von 15 min zugetropft, hierbei wurde darauf geachtet, dass die Innentemperatur 10 °C nicht überstieg. Nach beendeter Zugabe wurde die Reaktionsmischung noch 5 min im Eisbad gerührt. Anschließend wurde die Reaktionsmischung mit Et₂O (4 x 25 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer bei einer Badtemperatur von maximal 30 °C im Vakuum vom LM befreit.

Ausbeute: 12.00 g (111.54 mmol, 64%) Rohprodukt.

Aussehen: gelbe Flüssigkeit.

¹**H-NMR (200 MHz, CDCI₃):** δ [ppm] = 2.98 (q, *J* = 7.0 Hz, 4H, H-2), 1.23 (t, *J* = 6.9 Hz, 6H, H-1).

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 58.3 (C-2), 13.3 (C-1). Die Zuordnung der Signale im ¹³C-NMR erfolgte anhand der Literatur.^[234]

IR (Film): $v [cm^{-1}] = 2978$ (s), 2937 (s), 2873 (m), 2843 (m), 1463 (m), 1448 (m), 1378 (s), 1334 (m), 1170 (m), 1150 (m), 1115 (m), 1045 (m), 858 (w), 822 (w), 620 (w), 567 (m).

Die Synthese erfolgte in Anlehnung an eine Literaturvorschrift.^[239] Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[332]



N-(*tert*-Butyl)acetamid (195) Summenformel: C₆H₁₃NO Molare Masse: 115.17 g/mol

Destilliertes Acetylchlorid (12.89 g, 164.2 mmol) wurde unter Eiskühlung mittels Pipette vorsichtig zu destilliertem *tert*-Butylamin (80 mL, 761 mmol, 4.6 eq) zugetropft. Es bildete sich sofort ein farbloser Feststoff. Die Reaktionsmischung wurde 1 h im Eisbad gerührt. Anschließend wurde die nahezu vollständig erstarrte Reaktionsmischung zerkleinert und auf Eiswasser (100-150 mL) gegeben. Es wurde nun zunächst 10%ige NaOH-Lösung und schließlich etwas festes NaOH zugefügt. Danach wurde die Lösung mit CH₂Cl₂ (3 x 60 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet. Nachdem das Trockenmittel abgesaugt wurde, wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der entstandene farblose Feststoff im Ölpumpenvakuum getrocknet.

Ausbeute: 13.15 g (114.2 mmol, 70%).

Aussehen: farbloser Feststoff.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 5.46 (br s, 1H, H-3), 1.88 (s, 3H, H-5), 1.31 (s, 9H, H-1).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 169.6 (C-4), 51.2 (C-2), 28.9 (C-1), 24.6 (C-5).

IR (KBr-Pressling): v [cm⁻¹] = 3289 (s), 3083 (m), 2976 (s), 2966 (s), 1642 (s), 1561 (s), 1454 (m), 1364 (s), 1304 (s), 1225 (s), 1035 (w), 965 (m), 725 (m), 610 (m), 477 (m).

HRMS (ESI, positiver Modus, MeOH): m/z = 138.0907 [M+Na]⁺ (berechnet für $[C_6H_{13}NO + Na]^+ = 138.0889$).

Die Herstellung erfolgte nach einer bekannten Vorschrift.^[234] Die analytischen Daten entsprechen den in der Literatur angegebenen Werten.^[234]



N-(tert-Butyl)-N-chloracetamid (196) Summenformel: C₆H₁₂CINO Molare Masse: 149.62 g/mol

Eine Lösung aus Verbindung **195** (1.17 g, 10.2 mmol) in CH_2CI_2 (60 mL) wurde unter Eiskühlung mit Trichlorisocyanursäure (2.74 g, 11.8 mmol, 1.2 eq) versetzt. Es wurde 30 min im Eisbad gerührt. Anschließend wurde die Reaktionsmischung 20 h bei rt gerührt. Anschließend wurde über Celite filtriert und das Lösemittel bei leicht vermindertem Druck³ und rt entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (SiO₂, TBME / *n*-Pentan = 1:10 (v/v); R_f = 0.35; DC-Entwicklung: UV (254 nm) und KMnO₄).

Ausbeute: 0.77 g (5.16 mmol, 51%).

Aussehen: hellgelbes Öl.

¹**H-NMR (400 MHz, CDCl₃):** δ [ppm] = 2.23 (s, 3H, H-4), 1.48 (s, 9H, H-1).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 174.5 (C-3), 64.5 (C-2), 28.8 (C-1), 25.7 (C-4).

IR (Film): v [cm⁻¹] = 2981 (s), 2935 (m), 1680 (s), 1458 (m), 1429 (m), 1395 (m), 1365 (s), 1288 (s), 1188 (s), 1025 (s), 625 (m), 510 (m).

HRMS (ESI, positiver Modus, MeOH): m/z = 172.0508 [M+Na]⁺ (berechnet für [C₆H₁₂CINO + Na]⁺ = 172.0500).

Die Synthese wurde in Anlehnung an eine Literaturvorschrift durchgeführt.^[248] Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[234]

³ Um Ausbeuteverluste zu vermeiden, sollte der Druck nicht zu stark verringert werden.



N-(*tert*-Butyl)benzamid (198) Summenformel: C₁₁H₁₅NO Molare Masse: 177.24 g/mol

Benzoylchlorid (13.16 g, 93.62 mmol) wurde unter Eiskühlung mittels Pipette vorsichtig zu *tert*-Butylamin (47 mL, 447 mmol, 4.8 eq) zugetropft. Es bildete sich sofort ein farbloser Feststoff. Die Reaktionsmischung wurde 1 h im Eisbad gerührt. Anschließend wurde die nahezu vollständig erstarrte Reaktionsmischung zerkleinert und auf Eiswasser (50-150 mL) gegeben. Anschließend wurde 10%ige NaOH-Lösung zugefügt. Nach Zugabe von CH_2CI_2 (100 mL) wurden die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde mit CH_2CI_2 (4 x 60 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet. Nachdem das Trockenmittel abgesaugt wurde, wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der entstandene farblose Feststoff im Ölpumpenvakuum getrocknet.

Ausbeute: 16.20 g (91.42 mmol, 97%).

Aussehen: farbloser Feststoff.

¹**H-NMR (400 MHz, CDCI₃):** δ [ppm] = 7.73 − 7.69 (m, 2H, H-6), 7.48 − 7.431 (m, 1H, H-8), 7.427 − 7.37 (m, 2H, H-7), 5.97 (br s, 1H, H-3), 1.47 (s, 9H, H-1).

¹³**C-NMR (100 MHz, CDCI₃):** δ [ppm] = 167.0 (C-4), 136.0 (C-5), 131.2 (C-8), 128.6 (C-7), 126.8 (C-6), 51.7 (C-2), 29.0 (C-1).

IR (KBr-Pressling): v [cm⁻¹] = 3327 (s), 3065 (m), 2978 (s), 2966 (s), 1969 (w), 1913 (w), 1825 (w), 1784 (w), 1645 (s), 1580 (s), 1545 (s), 1492 (s), 1451 (s), 1393 (s), 1365 (s), 1313 (s), 1218 (s), 1079 (m), 1028 (m), 937 (m), 877 (s), 805 (m), 719 (s), 695 (s), 669 (s), 645 (s), 615 (m).

HRMS (ESI, positiver Modus, MeOH): m/z = 200.1050 [M+Na]⁺ (berechnet für [C₁₁H₁₅NO + Na]⁺ = 200.1046).

Die Synthese wurde in Anlehnung an eine Literaturvorschrift durchgeführt.^[234] Die analytischen Daten sind in Übereinstimmung mit der Literatur.^[333]



N-(*tert*-Butyl)-*N*-chlorbenzamid (199) Summenformel: C₁₁H₁₄CINO Molare Masse: 211.69 g/mol

Zu einer Lösung aus Substanz 198 (1.50 g, 8.46 mmol) in CH₂Cl₂ (60 mL) wurde unter Eiskühluna Trichlorisocyanursäure (2.30 g, 9.91 mmol, 1.2 eq) gegeben. Die Reaktionsmischung wurde zunächst 30 min im Eisbad und anschließend 19.5 h bei rt gerührt. Die Reaktionskontrolle erfolgte mittels DC (TBME / n-Pentan = 1:10 (v/v)). Das Lösungsmittel wurde anschließend am Rotationsverdampfer bei leicht vermindertem Druck und rt entfernt. Zur Entfernung der Cyanursäure wurde der erhaltene Rückstand in TBME / n-Pentan = 1:10 (v/v) aufgenommen und über Celite filtriert. Das Filtrat wurde am Rotationsverdampfer bei rt vom Lösungsmittel befreit. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (SiO₂, TBME / *n*-Pentan = 1:10 (v/v); $R_f = 0.52$; DC-Entwicklung: UV (254 nm)).

Ausbeute: 0.44 g (2.08 mmol, 25%).

Aussehen: farbloser, kristalliner Feststoff.

¹**H-NMR (400 MHz, CDCI₃):** δ [ppm] = 7.66 – 7.61 (m, 2H, H-5), 7.48 – 7.421 (m, 1H, H-7), 7.417 – 7.36 (m, 2H, H-6), 1.57 (s, 9H, H-1).

¹³**C-NMR (100 MHz, CDCI₃):** δ [ppm] = 175.7 (C-3), 136.4 (C-4), 131.0 (C-7), 128.5 (C-6), 128.1 (C-5), 63.9 (C-2), 28.1 (C-1).

IR (KBr-Pressling): v [cm⁻¹] = 3058 (w), 3023 (w), 2978 (m), 1667 (s), 1367 (m), 1292 (m), 1190 (m), 1121 (m), 1023 (m), 795 (m), 724 (m), 699 (m).

HRMS (ESI, positiver Modus, MeOH): m/z = 234.0661 [M+Na]⁺ (berechnet für [C₁₁H₁₄CINO + Na]⁺ = 234.0656).

Die Synthese wurde in Anlehnung an eine Literaturvorschrift durchgeführt.^[248] Obwohl Verbindung **199** literaturbekannt^[250] ist, existieren keine Vergleichsdaten.



Methyl-2-(((benzyloxy)carbonyl)amino)acetat (200) Summenformel: C₁₁H₁₃NO₄ Molare Masse: 223.23 g/mol

Cbz-Gly-OH (4.18 g, 20.0 mmol) wurde in Methanol (100 mL) gelöst. Die Lösung wurde im Eis / Salz-Bad auf 0 °C abgekühlt. Nun wurde bei 0 °C bis 5 °C SOCl₂ (2.5 mL, 34.3 mmol, 1.7 eq) vorsichtig mittels Glaskolbenpipette zugetropft. Die Lösung wurde 2 h im Eisbad gerührt. Daraufhin wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde in wenig EtOAc aufgenommen und mittels Filtration vom unlöslichen, farblosen Feststoff getrennt. Das Filtrat wurde am Rotationsverdampfer vom Lösungsmittel befreit. Schließlich wurde das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (SiO₂, EtOAc / *n*-Pentan = 1:1 (v/v), $R_f = 0.56$; DC-Entwicklung: UV (254 nm) und Ninhydrin).

Ausbeute: 3.39 g (15.2 mmol, 76%).

Aussehen: hellgelbes Öl.

¹**H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆):** δ [ppm] = 7.70 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H, H-4), 7.41 − 7.26 (m, 5H, H-8 bis H-10), 5.05 (s, 2H, H-6), 3.78 (d, *J* = 6.2 Hz, 2H, H-3), 3.64 (s, 3H, H-1).

¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 170.7 (C-2), 156.6 (C-5), 137.0 (C-7), 128.4, 127.9, 127.8 (C-8 bis C-10), 65.6 (C-6), 51.8 (C-1), 42.1 (C-3).

IR (Film): v [cm⁻¹] = 3348 (m), 3031 (w), 2952 (m), 1723 (s), 1528 (s), 1454 (m), 1438 (m), 1211 (s), 1055 (m), 1006 (m), 740 (m), 699 (m).

HRMS (ESI, positiver Modus, MeOH): m/z = 246.0738 [M+Na]⁺ (berechnet für $[C_{11}H_{13}NO_4 + Na]^+ = 246.0737$).

Die Verbindung wurde nach einer Literaturvorschrift hergestellt.^[251]

Die NMR-spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur^[251,326] überein. Eventuelle Abweichungen sind auf die unterschiedlichen Lösungsmittel, die für die Messungen verwendet wurden, zurückzuführen.



Methyl-2-(((benzyloxy)carbonyl)chloramino)acetat (201) Summenformel: C₁₁H₁₂CINO₄ Molare Masse: 257.67 g/mol

Zu einer Lösung aus Cbz-Gly-OMe (0.51 g, 2.29 mmol) in CH₂Cl₂ (13 mL) wurde unter (0.59 g, Trichlorisocyanursäure 2.54 mmol, 1.1 eq) Eiskühlung gegeben. Die Reaktionsmischung wurde zunächst 30 min im Eisbad und anschließend 22 h bei rt gerührt. Die Reaktionskontrolle erfolgte mittels DC (TBME / n-Pentan = 1:3 (v/v); R_f = 0.36; DC-Entwicklung: UV (254 nm) und KMnO₄). Die Mischung wurde daraufhin über Celite filtriert und mit CH_2CI_2 sowie TBME / *n*-Pentan = 1:3 (v/v) eluiert. Das Filtrat wurde am Rotationsverdampfer vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wurde in wenig TBME / n-Pentan = 1:10 (v/v) aufgenommen und über Kieselgel filtriert (Laufmittel zunächst TBME / *n*-Pentan = 1:10 (v/v), dann TBME / *n*-Pentan = 1:3 (v/v)). Anschließend wurde das Filtrat noch 2 x mit Hilfe eines Spritzenvorsatzfilters (PTFE, 0.20 µm) filtriert. Das Filtrat wurde schließlich am Rotationsverdampfer vom Lösungsmittel befreit.

Ausbeute: 0.28 g (1.08 mmol, 47%).

Aussehen: hellgelbes Öl.

¹**H-NMR (400 MHz, CDCI₃):** δ [ppm] = 7.41 – 7.31 (m, 5H, H-7 bis H-9), 5.23 (s, 2H, H-5), 4.34 (s, 2H, H-3), 3.76 (s, 3H, H-1).

¹³**C-NMR (100 MHz, CDCI₃):** δ [ppm] = 168.1 (C-2), 156.0 (C-4), 135.3 (C-6), 128.7, 128.6, 128.2 (C-7 bis C-9), 69.7 (C-5), 55.5 (C-3), 52.6 (C-1).

IR (Film): $v [cm^{-1}] = 3033$ (w), 2954 (w), 1756 (s), 1713 (s), 1438 (m), 1409 (m), 1338 (m), 1214 (s), 1064 (m), 1003 (w), 751 (m), 698 (m).

HRMS (ESI, positiver Modus, MeOH): m/z = 280.0348 [M+Na]⁺ (berechnet für $[C_{11}H_{12}CINO_4 + Na]^+ = 280.0347$).

Die Synthese erfolgte in Anlehnung an eine Literaturvorschrift.^[248] Die Substanz ist literaturbekannt^[334,335], jedoch besteht zu den analytischen Daten kein Zugriff.



Methyl-2-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)acetat (203) Summenformel: C₈H₁₅NO₄ Molare Masse: 189.21 g/mol

Zu einer Suspension aus H₂N-Gly-OMe Hydrochlorid (5.09 g, 40.5 mmol) in CH₂Cl₂ (100 mL) wurde unter Eiskühlung Et₃N (11.3 mL, 81.1 mmol, 2.0 eq) zugefügt. Ebenfalls unter Eiskühlung wurde nun eine Lösung aus Boc₂O (8.97 g, 41.1 mmol, 1.0 eq) in CH₂Cl₂ (20 mL) zugetropft. Nachdem 15 min im Eisbad gerührt wurde, wurde weitere 22 h bei rt gerührt. Nachdem das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt wurde, wurde der entstandene farblose Feststoff in EtOAc (180 mL) aufgenommen und zunächst mit 5%iger Zitronensäurelösung (1 x mit 180 mL), dann mit 5%iger NaHCO₃-Lösung (1 x mit 180 mL) und schließlich mit gesättigter NaCl-Lösung (1 x mit 100 mL) gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet. Daraufhin wurde das Trockenmittel mittels Filtration entfernt und das Filtrat wurde am Rotationsverdampfer vom Lösungsmittel befreit.

Ausbeute: 7.11 g (37.6 mmol, 93%).

Aussehen: hellgelbes Öl.

¹**H-NMR (400 MHz, CDCl₃):** δ [ppm] = 5.08 (br s, 1H, H-4), 3.89 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H, H-3), 3.72 (s, 3H, H-1), 1.42 (s, 9H, H-7).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 171.0 (C-2), 155.8 (C-5), 80.1 (C-6), 52.3 (C-1), 42.4 (C-3), 28.4 (C-7).

IR (Film): v [cm⁻¹] = 3371 (m), 2977 (m), 1756 (s), 1718 (s), 1521 (s), 1367 (s), 1285 (m), 1250 (m), 1210 (s), 1168 (s), 1056 (m), 995 (w), 945 (w), 864 (w).

HRMS (ESI, positiver Modus, MeOH): m/z = 212.0901 [M+Na]⁺ (berechnet für [C₈H₁₅NO₄ + Na]⁺ = 212.0893).

Verbindung **203** wurde nach einer Literaturvorschrift hergestellt.^[253] Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[253]



Methyl-2-((*tert*-butoxycarbonyl)chloramino)acetat (204) Summenformel: C₈H₁₄CINO₄ Molare Masse: 223.65 g/mol

Eine Lösung aus Substanz 203 (1.01 g, 5.31 mmol) in CH₂Cl₂ (30 mL) wurde unter Eiskühlung mit Trichlorisocyanursäure (1.36 g, 5.85 mmol, 1.1 eq) versetzt. Es wurde 30 min im Eisbad gerührt. Anschließend wurde die Reaktionsmischung 21 h bei rt gerührt. Die (TBME / n-Pentan = 1:3)Reaktionskontrolle erfolate mittels DC (v/v); $R_f = 0.55$; DC-Entwicklung: UV (254 nm) und KMnO₄). Es wurde daraufhin über Celite filtriert und mit CH_2CI_2 und TBME / *n*-Pentan = 1:3 (v/v) eluiert. Das Filtrat wurde am Rotationsverdampfer vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wurde in wenig TBME / n-Pentan = 1:10 (v/v) aufgenommen und über Kieselgel filtriert (Laufmittel: TBME / n-Pentan = 1:10 (v/v)). Anschließend wurde das Filtrat noch 2 x mit Hilfe eines Spritzenvorsatzfilters (PTFE, 0.20 µm) filtriert. Das erhaltene Filtrat wurde am Rotationsverdampfer vom Lösungsmittel befreit.

Ausbeute: 1.18 g (5.26 mmol, 99%).

Aussehen: hellgelbes Öl.

¹**H-NMR (400 MHz, CDCl₃):** δ [ppm] = 4.26 (s, 2H, H-3), 3.78 (s, 3H, H-1), 1.49 (s, 9H, H-6).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 168.5 (C-2), 155.0 (C-4), 83.9 (C-5), 55.5 (C-3), 52.5 (C-1), 28.0 (C-6).

IR (Film): v [cm⁻¹] = 2979 (m), 2955 (w), 1758 (s), 1711 (s), 1406 (m), 1370 (s), 1340 (m), 1254 (m), 1212 (s), 1155 (s), 1061 (w), 854 (w).

HRMS (ESI, positiver Modus, MeOH): $m/z = 246.0506 [M+Na]^+$ (berechnet für $[C_8H_{14}CINO_4 + Na]^+ = 246.0504$).

Die Synthese erfolgte in Anlehnung an eine Literaturvorschrift.^[248]



Methyl-2-((4-methoxybenzyliden)amino)acetat (228)⁴ Summenformel: C₁₁H₁₃NO₃ Molare Masse: 207.23 g/mol

Eine Lösung aus H₂N-Gly-OMe Hydrochlorid (1.80 g, 14.4 mmol, 1.2 eq) und Et₃N (1.49 g, 14.7 mmol, 1.3 eq) in trockenem CH₂Cl₂ (36 mL) wurde unter N₂-Atmosphäre mit MgSO₄ (1.75 g, 14.5 mmol, 1.3 eq) versetzt und für 1 h bei rt und gerührt. Anschließend wurde bei rt und unter N₂-Atmosphäre destillierter *p*-Anisaldehyd (1.57 g, 11.5 mmol) zugefügt. Die Reaktionsmischung wurde nun 15 h bei rt gerührt. Nachdem das MgSO₄ abfiltriert wurde, wurde die Lösung mit H₂O (1 x 15 mL) gewaschen. Die wässrige Phase wurde nun mit CH₂Cl₂ (1 x 20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden daraufhin erneut über MgSO₄ getrocknet und filtriert. Schließlich wurde das LM am Rotationsverdampfer entfernt.

Das Rohprodukt wurde aus Et_2O / n -Hexan = 1:1 (v/v) umkristallisiert.

Ausbeute: 1.49 g (7.21 mmol, 63%).

Aussehen: farbloser, kristalliner Feststoff.

¹**H-NMR (600 MHz, MeOH-d₄):** δ [ppm] = 8.25 (s, 1H, H-4), 7.74 – 7.71 (m, 2H, H-6), 7.00 – 6.97 (m, 2H, H-7), 4.367 und 4.365 (2 x s, 2H, H-3 und H⁻-3), 3.84 (s, 3H, H-9), 3.75 (s, 3H, H-1).

¹³**C-NMR (150 MHz, MeOH-d₄):** δ [ppm] = 172.5 (C-2), 167.7 (C-4), 164.0 (C-8), 131.4 (C-6), 129.5 (C-5), 115.2 (C-7), 61.9 (C-3), 55.9 (C-9), 52.5 (C-1).

IR (KBr-Pressling): v [cm⁻¹] = 3014 (w), 2959 (w), 2876 (w), 1747 (s), 1648 (m), 1603 (m), 1509 (m), 1307 (m), 1256 (m), 1161 (s), 1074 (m), 1025 (m), 835 (s), 531 (m).

⁴ Das NMR-Spektrum zeigte nur eines der beiden möglichen Isomere. Eine Aussage darüber, ob es sich um das *E*- oder *Z*-Isomer handelt, war allein anhand der spektroskopischen Daten nicht möglich. Der Vergleich mit der Literatur^[336] legt aber das *E*-Isomer nahe.

HRMS (ESI, positiver Modus, MeOH): m/z = 208.0973 [M+H]⁺ (berechnet für $[C_{11}H_{13}NO_3 + H]^+ = 208.0968$), m/z = 230.0790 [M+Na]⁺ (berechnet für $[C_{11}H_{13}NO_3 + Na]^+ = 230.0788$).

Die Verbindung 228 wurde nach einer Literaturvorschrift hergestellt.^[265]

Die NMR-spektroskopischen Daten stimmen weitgehend mit den in der Literatur^[336] für das *E*-Isomer angegebenen Daten überein. Abweichungen sind auf die unterschiedlichen Lösemittel, die für die Messungen verwendet wurden, zurückzuführen.



Methyl-2-((4-methoxybenzyliden)amino)-2-phenylacetat (231)⁵ Summenformel: C₁₇H₁₇NO₃ Molare Masse: 283.32 g/mol

Eine Lösung aus Phenylglycinmethylester Hydrochlorid (1.81 g, 8.97 mmol, 1.3 eq) und Et₃N (0.87 g, 8.55 mmol, 1.3 eq) in trockenem CH_2CI_2 (21 mL) wurde mit MgSO₄ (1.01 g, 8.39 mmol, 1.2 eq) für 1 h bei rt und unter N₂-Atmosphäre gerührt. Anschließend wurde bei rt und unter N₂-Atmosphäre destillierter *p*-Anisaldehyd (0.92 g, 6.74 mmol) zugefügt. Die Reaktionsmischung wurde nun 21.5 h bei rt gerührt. Nachdem das MgSO₄ abfiltriert wurde, wurde die Lösung mit H₂O (1 x 10 mL) gewaschen. Die wässrige Phase wurde mit CH₂Cl₂ (1 x 15 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden daraufhin mit gesättigter NaCl-Lösung (1 x 15 mL) gewaschen, erneut über MgSO₄ getrocknet und filtriert. Schließlich wurde das LM am Rotationsverdampfer entfernt.

Ausbeute: 1.72 g (6.08 mmol, 90%).

Aussehen: hellgelber Feststoff.

¹H-NMR (600 MHz, MeOH-d₄): δ [ppm] = 8.32 (s, 1H, H-8), 7.78 – 7.75 (m, 2H, H-10), 7.47 – 7.44 (m, 2H), 7.39 – 7.32 (m, 3H) (H-5 bis H-7), 6.99 – 6.95 (m, 2H, H-11), 5.22 (s, 1H, H-3), 3.82 (s, 3H, H-13), 3.72 (s, 3H, H-1).

¹³C-NMR (150 MHz, MeOH-d₄): δ [ppm] = 173.6 (C-2), 165.8 (C-8), 163.9 (C-12), 139.8 (C-4), 131.6 (C-10), 129.8 (C-9), 129.7, 129.1, 128.9 (C-5 bis C-7), 115.1 (C-11), 77.3 (C-3), 55.9 (C-13), 52.8 (C-1).

⁵ Das NMR-Spektrum zeigte nur eines der beiden möglichen Isomere. Eine Aussage darüber, ob es sich um das *E*- oder *Z*-Isomer handelt, war anhand der spektroskopischen Daten nicht möglich.

IR (KBr-Pressling): v [cm⁻¹] = 3065 (w), 3031 (w), 2954 (w), 2839 (w), 1744 (s), 1636 (s), 1609 (s), 1577 (m), 1514 (m), 1453 (m), 1436 (m), 1260 (s), 1165 (s), 1025 (m), 831 (m), 700 (m), 526 (m).

HRMS (ESI, positiver Modus, MeOH): m/z = 284.1283 [M+H]⁺ (berechnet für $[C_{17}H_{17}NO_3 + H]^+ = 284.1281$), m/z = 306.1101 [M+Na]⁺ (berechnet für $[C_{17}H_{17}NO_3 + Na]^+ = 306.1101$).

Die Synthese wurde in Anlehnung an eine Literaturvorschrift durchgeführt.^[265]

Die ¹H-NMR-spektroskopischen Daten stimmen weitgehend mit der Literatur^[337] überein. Abweichungen sind auf die unterschiedlichen Lösemittel, die für die Messungen verwendet wurden, zurückzuführen.



N-(2-Methoxy-2-oxo-1-phenylethyl)hydroxylammoniumchlorid (232) Summenformel: C₉H₁₂CINO₃ Molare Masse: 217.65 g/mol

1)

Zu einer Lösung aus Verbindung **231** (0.70 g, 2.47 mmol) in trockenem CH_2Cl_2 (4 mL) wurde bei -15 °C (Badtemperatur) und unter N₂-Atmosphäre langsam eine Lösung aus *m*CPBA (75%, 0.55 g, 2.39 mmol, 1.0 eq) in trockenem CH_2Cl_2 (15 mL) zugetropft, wobei ein farbloser Feststoff ausfiel. Anschließend wurde die Reaktionsmischung 15 h bei rt gerührt, wobei sich der Feststoff teilweise löste und eine gelbe Lösung entstand. Die Reaktionsmischung wurde nun filtriert und das Filtrat wurde mit gesättigter NaHCO₃-Lösung (1 x 30 mL) und H₂O (1 x 30 mL) gewaschen. Die wässrige Phase wurde daraufhin mit CH_2Cl_2 (1 x 30 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden anschließend mit gesättigter NaCl-Lösung (1 x 20 mL), gesättigter Na₂SO₃-Lösung (3 x 20 mL) und nochmals mit gesättigter NaCl-Lösung (1 x 20 mL) gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet, filtriert und im Vakuum vom LM befreit.

2)

Das Rohprodukt aus Schritt 1) wurde in MeOH (10 mL) gelöst und unter Eiskühlung mit einer Lösung aus Hydroxylaminhydrochlorid (179 mg, 2.58 mmol, 1.0 eq) in MeOH (10 mL) versetzt. Es wurde zunächst 1 h im Eisbad und anschließen 16 h bei rt gerührt. Das LM wurde daraufhin am Rotationsverdampfer (bei rt) entfernt. Der Rückstand wurde in H₂O (10 mL) aufgenommen. Nach Zusatz von Et₂O (5 mL) wurden die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde mit Et₂O (5 x 5 mL) gewaschen. Anschließend wurde die wässrige Phase mittels Gefriertrocknung vom LM befreit.

Rohausbeute: 0.26 g

Die wässrige Phase enthielt das gewünschte Hydroxylammoniumchlorid sowie Phenylglycin Hydrochlorid. Das Verhältnis Hydroxylammoniumchlorid / Phenylglycin Hydrochlorid betrugt laut Integralverhältnis des ¹H-NMR-Spektrums 3:1. Die Reinheit des Hydroxylammoniumchlorids ergab sich somit zu 75%. Korrigierte Ausbeute: 0.19 g (0.88 mmol, 36%) laut Integralverhältnis des ¹H-NMRs.

Aussehen: farbloser Feststoff.

¹**H-NMR (400 MHz, D₂O):** δ [ppm] = 7.60 – 7.44 (m, 8H, H-5 bis H-7), 5.41 (s, 1H, H-3), 3.84 (s, 3H, H-1).

Das Integral des Peaks bei 7.60 – 7.44 ppm stimmt nicht mit der Erwartung überein, da die Substanz mit Phenylglycin Hydrochlorid verunreinigt ist.

LRMS (ESI, positiver Modus): $m/z = 182.08 [C_9H_{12}NO_3]^+$ (berechnet für $[C_9H_{12}NO_3]^+ = 182.08$).

Die Synthese erfolgte in Anlehnung an literaturbekannte Vorschriften.^[262,338] Die ¹H-NMR-Signale sind im Vergleich zur Literatur^[270] tieffeldverschoben.



(*Z*)-Furan-2-carbaldehydoxim und (*E*)-Furan-2-carbaldehydoxim (239) Summenformel: C₅H₅NO₂ Molare Masse: 111.10 g/mol

Eine Lösung aus Hydroxylaminhydrochlorid (4.20 g, 60.4 mmol, 1.0 eq) in H₂O (15 mL) wurde unter Eiskühlung mit destilliertem Furfural (5 mL, 60.4 mmol) versetzt. Nun wurde unter Eiskühlung innerhalb von 10 min eine Lösung aus NaOH (2.44 g, 61.0 mmol, 1.0 eq) in H₂O (9 mL) zugetropft, wobei ein farbloser Feststoff ausfiel. Die Reaktionsmischung wurde noch 3 h im Eisbad gerührt. Daraufhin wurde der Feststoff abgesaugt und mit kaltem H₂O (30 mL) gewaschen. Der Feststoff wurde im Exsikkator im Ölpumpenvakuum über P₄O₁₀ und KOH getrocknet.

Das Rohprodukt wurde aus Et_2O / n -Hexan (1:1) umkristallisiert, wobei es nötig war heiß zu filtrieren. (Eine Umkristallisation ist aber nicht zwingend erforderlich.)

Das Produkt liegt als *E*/*Z*-Gemisch vor.

Ausbeute: 2.72 g (24.5 mmol, 41%) Rohprodukt; 1.83 g (16.4 mmol, 27%) umkristallisiert.

Aussehen: hellgelber Feststoff.

¹**H-NMR (400 MHz, CDCl₃):** δ [ppm] = 8.97 (br s, 2H, H-6 und H-f), 8.02 (s, 1H), 7.54 (s, 1H) (H-5 und H-e), 7.493 und 7.491 (2 x s, 2H, H-1 und H-a), 7.36 (d, *J* = 3.4 Hz, 1H), 6.64 (d, *J* = 3.4 Hz, 1H) (H-3 und H-c), 6.55 (dd, *J* = 1.7 Hz, *J* = 3.4 Hz, 1H), 6.47 (dd, *J* = 1.8 Hz, *J* = 3.4 Hz, 1H) (H-2 und H-b).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 147.2, 145.1 (C-4 und C-d), 144.5, 143.8 (C-1 und C-a), 140.3, 137.2 (C-5 und C-e), 118.6, 112.9 (C-3 und C-c), 112.5, 111.7 (C-2 und C-b).

IR (KBr-Pressling): v [cm⁻¹] = 3165 (m), 3078 (m), 3041 (m), 2862 (m), 1646 (m), 1568 (w), 1478 (s), 1450 (m), 1377 (m), 1321 (m), 1238 (m), 1186 (m), 1145 (m), 1085 (m), 1017 (s), 969 (m), 922 (m), 894 (m), 822 (s), 750 (s), 595 (m), 587 (m), 520 (m).

HRMS (ESI, positiver Modus, MeOH): m/z = 134.0222 [M+Na]⁺ (berechnet für $[C_5H_5NO_2 + Na]^+ = 134.0212$).

Die Herstellung von Verbindung 239 erfolgte nach einer Literaturvorschrift.^[268]

Das ¹³C-NMR-Spektrum sowie das IR-Spektrum stimmen mit den in der SciFinder-Datenbank^[141] (CAS-Nr. 1121-47-7) hinterlegten Spektren überein.

$$\begin{bmatrix}
5 & 5 \\
H & H & 0 \\
0 & 1 & 2 \\
H & 1 & 2 \\
- & 4 & - 4 \\
CI
\end{bmatrix}$$

N-(2-Ethoxy-2-oxoethyl)hydroxylammoniumchlorid (236) Summenformel: C₄H₁₀CINO₃ Molare Masse: 155.58 g/mol

Methode A:

1)

In einer ausgeheizten Apparatur, bestehend aus einem 100 mL-Dreihalskolben mit Metallkühler, Tropftrichter und Gasableitung, wurde unter N₂-Atmosphäre Natrium (0.49 g, 21.2 mmol, 1.1 eq) vorgelegt. Hierzu wurde nun bei rt und unter N₂-Atmosphäre EtOH (18 mL) so zugetropft, dass die Lösung leicht siedete. Anschließend wurde zu der auf rt abgekühlten Lösung unter N₂-Atmosphäre Acetaldoxim (syn / anti-Mischung, 1.15 g, 19.4 mmol, 1.0 eq) mittels Spritze zugefügt. Es wurde 10 min bei rt gerührt. Danach wurde schließlich langsam Ethyl-2-bromacetat (2.15 mL, 19.4 mmol) in 2 mL EtOH (2 mL) unter Kühlung (Eis / Salz-Bad) und N₂-Atmosphäre zugetropft. Hierbei färbte sich die Lösung gelb. Es wurde zunächst 1.5 h unter Kühlung gerührt. Danach wurde 3.5 h bei rt gerührt bis der pH-Wert der Reaktionsmischung 7-8 betrug. Dabei fiel ein farbloser Feststoff aus. Die Reaktionskontrolle erfolgte mittels DC (EtOAc / *n*-Pentan = 1:1 (v/v); $R_f = 0.85$; DC-Entwicklung: UV (254 nm) und KMnO₄). Die Reaktionsmischung wurde daraufhin filtriert und das Filtrat wurde im Vakuum vom LM befreit. Der Rückstand wurde mit H₂O (10 mL) und CH₂Cl₂ (20 mL) in einen Scheidetrichter überführt. Nachdem die Phasen getrennt wurden, wurde die wässrige Phase mit CH₂Cl₂ (3 x 20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden am Rotationsverdampfer vom LM befreit.

2)

Der so erhaltene Rückstand wurde in MeOH (10 mL) und H₂O (10 mL) aufgenommen und unter Eiskühlung mit Hydroxylaminhydrochlorid (1.39 g, 20.0 mmol, 1.0 eq) versetzt. Es wurde zunächst 30 min im Eisbad und daraufhin 2.5 d bei rt gerührt. Nachdem das MeOH am Rotationsverdampfer bei einer Badtemperatur von 20 °C entfernt wurde, wurde die wässrige Lösung mit CH₂Cl₂ (4 x 10 mL) gewaschen. Die wässrige Phase wurde schließlich an der Lyophylle mittels Gefriertrocknung vom LM befreit.

Ausbeute für Methode A: 1.69 g (10.9 mmol, 56%).

Methode B:

1)

In einer ausgehetzten Apparatur, bestehend aus einem 100 mL-Dreihalskolben mit Metallkühler, Tropftrichter und Gasableitung, wurde unter N₂-Atmosphäre Natrium (0.22 g, 9.66 mmol, 1.1 eq) vorgelegt. Hierzu wurde nun bei rt und unter N₂-Atmosphäre EtOH (7 mL) zugetropft. Anschließend wurde Verbindung **239** (0.95 g, 8.59 mmol, 1.0 eq) zu der auf rt abgekühlten Lösung zugefügt. Es wurde 5 min bei rt gerührt, wobei die Lösung gelb wurde und ein Feststoff ausfiel. Danach wurde Ethyl-2-bromacetat (0.95 mL, 8.57 mmol) in EtOH (1 mL) langsam unter Eiskühlung und N₂-Atmosphäre zugetropft. Hierbei löste sich der Feststoff auf und die Lösung färbte sich orange. Es wurde zunächst 1 h im Eisbad gerührt, wobei erneut ein Feststoff ausfiel. Danach wurde 2.5 h bei rt gerührt bis der pH-Wert der Reaktionsmischung etwa 7 betrug. Das LM wurde daraufhin am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand in H₂O (10 mL) und Et₂O (15 mL) aufgenommen. Nachdem die Phasen getrennt wurden, wurde die wässrige Phase mit Et₂O (5 x 20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer vom LM befreit.

2)

Der so erhaltene Rückstand wurde in MeOH (10 mL) aufgenommen und unter Eiskühlung mit einer Lösung aus Hydroxylaminhydrochlorid (0.60 g, 8.63 mmol, 1.0 eq) in H₂O (10 mL) versetzt. Es wurde zunächst 30 min im Eisbad und daraufhin 61 h bei rt gerührt. Das MeOH wurde anschließend am Rotationsverdampfer bei rt entfernt. Die verbliebene wässrige Lösung wurde mit CH_2CI_2 (4 x 10 mL) gewaschen. Die organische Phase wurde einmal mit H₂O extrahiert. Die vereinigten wässrigen Phasen wurde schließlich an der Lyophylle mittels Gefriertrocknung vom LM befreit.

Ausbeute für Methode B: 0.84 g (5.40 mmol, 63%)

Aussehen: hellgelber Feststoff.

¹**H-NMR (400 MHz, D₂O):** δ [ppm] = 4.32 (q, J = 7.2 Hz, 2H, H-2), 4.25 (s, 2H, H-4), 1.30 (t, J = 7.2 Hz, 3H, H-1).

¹³C-NMR (100 MHz, D_2O): δ [ppm] = 170.8 (C-3), 68.1 (C-2), 56.4 (C-4), 17.8 (C-1).

IR (KBr-Pressling): v [cm⁻¹] = 2991 (s), 1892 (w), 1744 (m), 1576 (m), 1478 (s), 1404 (m), 1231 (m), 1191 (s), 1159 (s), 997 (s), 582 (m).

HRMS (ESI, positiver Modus, MeCN / H_2O): m/z = 120.0667 [C₄H₁₀NO₃]⁺ (berechnet für [C₄H₁₀NO₃]⁺ = 120.0655).

Die Durchführung der Methoden A und B erfolgte in Anlehnung an literaturbekannte Vorschriften.^[264,268,270]

Vergleichsdaten existieren nur für das freie Hydroxylamin^[339], nicht aber für das Hydroxylammoniumchlorid.



Ethyl-2-((*tert*-butoxycarbonyl)(hydroxy)amino)acetat (250) Summenformel: C₉H₁₇NO₅ Molare Masse: 219.23 g/mol

Zu einer Lösung aus Substanz **236** (1.02 g, 6.56 mmol) in H₂O (1.4 mL) und THF (1.4 mL) wurde unter Eiskühlung K₂CO₃ (0.50 g, 3.65 mmol, 0.6 eq) zugefügt, wobei es zu einer Gasentwicklung kam. Nun wurde unter Eiskühlung eine Lösung aus Boc₂O (1.58 g, 7.23 mmol, 1.1 eq) in THF (2 mL) mittels Spritze zugetropft. Es wurde zunächst 2 h im Eisbad und daraufhin 17 h bei rt gerührt. Anschließend wurde das LM am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wurde mit CH₂Cl₂ (10 mL) sowie H₂O (4 mL) in einen Scheidetrichter überführt. Nach der Trennung der Phasen wurde die organische Phase mit H₂O (2 x 4 mL) gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen mit gesättigter NaCl-Lösung (1 x 10 mL) gewaschen. Anschließend wurden die vereinigten organischen Phasen über MgSO₄ getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer vom LM befreit. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (SiO₂, MeOH / CH₂Cl₂ = 1:25 (v/v); R_f = 0.30; DC-Entwicklung: UV (254 nm) und KMnO₄).

Ausbeute: 0.18 g (0.81 mmol, 12%).

Aussehen: hellgelbes Öl.

¹**H-NMR (400 MHz, CDCI₃):** δ [ppm] = 4.25 – 4.19 (m, 4H, H-2 und H-4), 1.47 (s, 9H, H-7), 1.28 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, H-1).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 169.3, 157.4 (C-3 und C-5), 82.7 (C-6), 61.7 (C-2), 52.8 (C-4), 28.3 (C-7), 14.3 (C-1).

IR (Film): v [cm⁻¹] = 3338 (m), 2981 (s), 2936 (m), 1743 (s), 1707 (s), 1370 (s), 1249 (s), 1204 (s), 1164 (s), 1107 (s), 1027 (s), 852 (m), 774 (w).

HRMS (ESI, positiver Modus, MeOH): $m/z = 242.1006 [M+Na]^+$ (berechnet für $[C_9H_{17}NO_5 + Na]^+ = 242.0999$).

Die Synthese erfolgte in Anlehnung an eine Literaturvorschrift.^[277]

₅ HO

Ethyl-2-(hydroxyimino)acetat (257)⁶ Summenformel: C₄H₇NO₃ Molare Masse: 117.10 g/mol

Eine Lösung aus Ethylglyoxylat (50% in Toluol; 10.69 g, 52.36 mmol) in MeCN (38 mL) und H_2O (4 mL) wurde mit Hydroxylaminhydrochlorid (3.64 g, 52.4 mmol, 1.0 eq) versetzt und 10 min bei rt gerührt. Anschließend wurde unter Eiskühlung Et₃N (5.31 g, 52.5 mmol, 1.0 eq) vorsichtig innerhalb von 30 min zugetropft. Danach wurde das Eisbad entfernt und die Lösung 75 min bei rt gerührt. Anschließend wurde mit H₂O (10 mL) und Et₂O (50 mL) in einen Scheidetrichter überführt. Die wässrige Phase wurde mit Et₂O (2 x 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden daraufhin mit gesättigter NH₄Cl-Lösung (1 x 10 mL) gewaschen. Anschließend wurden die vereinigten organischen Phasen über MgSO₄ getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer vom LM befreit.

Ausbeute: 3.85 g (32.8 mmol, 63%).

Aussehen: hellgelbes Öl.

¹**H-NMR (400 MHz, CDCI₃):** δ [ppm] = 9.87 (br s, 1H, H-5), 7.56 (s, 1H, H-4), 4.31 (q, J = 7.1 Hz, 2H, H-2), 1.33 (t, J = 7.1 Hz, 3H, H-1).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 162.5 (C-3), 142.0 (C-4), 62.0 (C-2), 14.1 (C-1).

IR (Film): $v [cm^{-1}] = 3355$ (s), 2987 (s), 2942 (m), 2909 (m), 1725 (s), 1624 (m), 1447 (s), 1373 (m), 1311 (s), 1259 (s), 1211 (s), 1097 (m), 1034 (s), 921 (m), 857 (m), 780 (m), 744 (m).

HRMS (ESI, positiver Modus, MeOH): m/z = 140.0331 [M+Na]⁺ (berechnet für $[C_4H_7NO_3 + Na]^+ = 140.0318$).

Verbindung **257** wurde nach einer Literaturvorschrift hergestellt.^[280] Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[280,340]

⁶ Das NMR-Spektrum zeigte nur eines der beiden möglichen Isomere. Eine Aussage darüber, ob es sich um das *E*- oder *Z*-Isomer handelt, war anhand der spektroskopischen Daten nicht möglich.

5 HO

(((2-Ethoxy-2-oxoethyliden)amino)oxy)sulfonsäure (254)⁷ Summenformel: C₄H₇NO₆S Molare Masse: 197.17 g/mol

In einem Schlenk-Kolben wurde zuvor ausgeheiztes Molsieb (3 Å, Pulver, 3-5 μ , 2.93 g) unter N₂-Atmosphäre mit trockenem MeCN (15 mL) versetzt. Daraufhin wurden unter N₂-Atmosphäre und bei rt zunächst Ethylglyoxylat (50% in Toluol; 0.62 g, 3.04 mmol) und danach HOSA (0.61 g, 5.42 mmol, 1.8 eq) zugefügt. Die Reaktionsmischung wurde 21.5 h bei rt gerührt. Nachdem das Molsieb über eine Fritte (Por. 3) abgesaugt wurde, wurde das LM mittels Gefriertrocknung an der Lyophylle entfernt. Der Rückstand wurde in H₂O (10 mL) aufgenommen und filtriert um Reste an Molsieb zu entfernen. Das Filtrat wurde mit EtOAc (3 x 20 mL) gewaschen. Die wässrige Phase wurde schließlich an der Lyophylle mittels Gefriertrocknung vom LM befreit.

Ausbeute: 0.29 g (1.48 mmol, 49%).

Aussehen: farbloser Feststoff.

¹**H-NMR (400 MHz, D₂O):** δ [ppm] = 7.83 (s, 1H, H-4), 4.37 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, H-2), 1.34 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, H-1).

¹³**C-NMR (100 MHz, D_2O):** δ [ppm] = 166.9 (C-3), 151.9 (C-4), 68.0 (C-2), 17.8 (C-1).

IR (KBr-Pressling): v [cm⁻¹] = 3533 (w), 2986 (w), 1741 (s), 1718 (s), 1614 (w), 1470 (w), 1450 (w), 1376 (m), 1326 (s), 1254 (s), 1077 (m), 1066 (m), 1031 (m), 945 (m), 855 (w), 819 (m), 784 (m), 716 (w), 679.8 (m), 623 (m), 571 (m).

HRMS (ESI, negativer Modus, MeCN / H₂O): m/z = 195.9925 [M-H]⁻ (berechnet für $[C_4H_7NO_6S - H]^- = 195.9921$).

Da Verbindung 254 hygroskopisch war, war keine Elementaranalyse möglich.

Die Synthese wurde in Anlehnung an eine Literaturvorschrift durchgeführt.^[156]

⁷ Das NMR-Spektrum zeigte nur eines der beiden möglichen Isomere. Eine Aussage darüber, ob es sich um das *E*- oder *Z*-Isomer handelt, war anhand der spektroskopischen Daten nicht möglich.

₆ HO

Ethyl-2-(hydroxyimino)propanoat (264)⁸ Summenformel: C₅H₉NO₃ Molare Masse: 131.13 g/mol

In einem Schlenk-Kolben wurde zuvor ausgeheiztes Molsieb (3 Å, Pulver, 3-5 μ , 2.19 g) vorgelegt und unter N₂-Atmosphäre mit trockenem MeCN (20 mL) versetzt. Daraufhin wurden unter N₂-Atmosphäre und bei rt zunächst Ethylpyruvat (1.51 g, 13.0 mmol) und danach HOSA (1.89 g, 16.7 mmol, 1.3 eq) zugefügt. Die Reaktionsmischung wurde über Nacht (17 h) bei rt gerührt. Nachdem das Molsieb über eine Fritte (Por. 3) abgesaugt wurde, wurde das LM an der Lyophylle mittels Gefriertrocknung entfernt.

Ausbeute: 1.37 g (10.42 mmol, 80%).

Aussehen: hellgelber Feststoff.

¹**H-NMR (600 MHz, DMSO-d₆):** δ [ppm] = 12.21 (br s, 1H, H-6), 4.18 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, H-2), 1.91 (s, 3H, H-5), 1.23 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, H-1).

¹³C-NMR (150 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 164.1 (C-3), 147.8 (C-4), 60.8 (C-2), 14.1 (C-1), 10.5 (C-5).

IR (KBr-Pressling): $v \text{ [cm}^{-1}\text{]} = 3242 \text{ (s)}, 3003 \text{ (m)}, 2980 \text{ (m)}, 1726 \text{ (s)}, 1678 \text{ (w)}, 1470 \text{ (m)}, 1447 \text{ (m)}, 1390 \text{ (m)}, 1368 \text{ (m)}, 1313 \text{ (s)}, 1178 \text{ (s)}, 1117 \text{ (m)}, 1019 \text{ (s)}, 973 \text{ (m)}, 854 \text{ (m)}, 784 \text{ (m)}, 753 \text{ (s)}, 731 \text{ (m)}.$

HRMS (ESI, positiver Modus, MeOH): $m/z = 154.0489 [M+Na]^{+}$ (berechnet für $[C_5H_9NO_3 + Na]^{+} = 154.0475$).

Die Synthese wurde in Anlehnung an eine abgewandelte Literaturvorschrift durchgeführt.^[156] Die spektroskopischen Daten sind in Übereinstimmung mit den in der Literatur^[341] veröffentlichten Daten des *E*-Isomers.

⁸ Das NMR-Spektrum zeigte nur eines der beiden möglichen Isomere. Eine Aussage darüber, ob es sich um das *E*- oder *Z*-Isomer handelt, war allein anhand der spektroskopischen Daten nicht möglich. Der Vergleich mit der Literatur^[341] legt aber das *E*-Isomer nahe.



tert-Butyl-(2-amino-2-oxoethyl)carbamat (273) Summenformel: C₇H₁₄N₂O₃ Molare Masse: 174.20 g/mol

Eine Lösung aus Boc-Gly-OH (2.43 g, 13.8 mmol) in trockenem THF (18 mL) wurde unter N₂-Atmosphäre mit trockenem Et₃N (1.9 mL, 13.6 mmol, 1.0 eq) versetzt. Die Lösung wurde im Eis / Salz-Bad auf -10 °C abgekühlt. Unter N₂-Atmosphäre und Kühlung wurde daraufhin Ethylchloroformiat (1.5 mL, 15.6 mmol, 1.1 eq) zugetropft, wobei ein farbloser Feststoff ausfiel. Die Reaktionsmischung wurde 30 min unter diesen Bedingungen gerührt. Anschließend wurde wässrige konz. NH₃-Lsg (30%, 4.0 mL, 30.8 mmol, 2.2 eq) unter denselben Bedingungen zugetropft und nochmals 45 min gerührt. Nachdem das THF am Rotationsverdampfer entfernt wurde, wurde der Rückstand mit EtOAc (20 mL) und H₂O (20 mL) versetzt. Nach der Phasentrennung wurde die wässrige Phase mit EtOAc (2 x 20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden daraufhin mit H₂O (1 x 20 mL) und gesättigter NaCl-Lösung (1 x 20 mL) gewaschen. Hiernach wurden die vereinigten organischen Phasen über MgSO₄ getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer vom LM befreit. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (SiO₂, EtOAc / *n*-Pentan = 4:1 (v/v); R_f = 0.16 (EtOAc); DC-Entwicklung: KMnO₄).

Ausbeute: 0.81 g (4.64 mmol, 34%).

Aussehen: farbloser, kristalliner Feststoff.

¹**H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆):** δ [ppm] = 7.21 (br s, 1H), 6.96 (br s, 1H) (H-1 und H-1[']), 6.85 (t, *J* = 5.9 Hz, 1H, H-4), 3.46 (d, *J* = 6.1 Hz, 2H, H-3), 1.37 (s, 9H, H-7).

¹³**C-NMR (100 MHz, DMSO-d₆):** δ [ppm] = 171.4 (C-2), 155.8 (C-5), 78.0 (C-6), 43.0 (C-3), 28.2 (C-7).

IR (KBr-Pressling): $v [cm^{-1}] = 3444$ (s), 3349 (s), 3198 (m), 2990 (w), 1696 (s), 1670 (s), 1518 (s), 1401 (s), 1368 (m), 1269 (s), 1164 (s), 1057 (m), 855 (w), 782 (w), 610 (w), 580 (w), 513 (w), 461 (w).

HRMS (ESI, positiver Modus, MeOH): $m/z = 197.0909 [M+Na]^+$ (berechnet für $[C_7H_{14}N_2O_3 + Na]^+ = 197.0897$).

CHN-Analyse:

	berechnet für C ₇ H ₁₄ N ₂ O ₃	gefunden	
C (%)	48.26	48.43	
H (%)	8.10	8.17	
N (%)	16.08	15.93	

Die Synthese erfolgte nach einer Literaturvorschrift.^[342]

Die ¹³C-NMR-spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur^[343] überein.



Benzyl-(2-amino-2-oxoethyl)carbamat (274) Summenformel: C₁₀H₁₂N₂O₃ Molare Masse: 208.21 g/mol

Cbz-Gly-OH (3.00 g, 14.4 mmol) wurde unter N₂-Atmosphäre in trockenem THF (20 mL) suspendiert und mit trockenem Et₃N (2.0 mL, 14.4 mmol, 1.0 eq) versetzt. Daraufhin wurde zur Reaktionsmischung unter Kühlung (-10 °C) und N₂-Atmosphäre Ethylchloroformiat (1.7 mL, 17.7 mmol, 1.2 eq) mittels Spritze zugetropft. Die Reaktionsmischung wurde 35 min bei -10 °C gerührt. Nun wurde wässrige konz. NH₃-Lösung (30%, 4.6 mL, 35.4 mmol, 2.5 eg) unter denselben Bedingungen zugetropft und nochmals 55 min bei -10 °C gerührt. Nachdem das THF am Rotationsverdampfer entfernt wurde, wurde die Mischung mit EtOAc (20 mL) und H₂O (20 mL) in einen Scheidetrichter überführt und die Phasen wurden getrennt. Die wässrige Phase wurde mit EtOAc (2 x 20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit H₂O (1 x 20 mL) gewaschen. Die wässrige Phase wurde erneut mit EtOAc (2 x 20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden im Vakuum vom LM befreit. Rohprodukt wurde säulenchromatographisch Das gereinigt (SiO₂, EtOAc / *n*-Pentan = 4:1 (v/v); $R_f = 0.07$; DC-Entwicklung: UV (254 nm) u. KMnO₄).

Ausbeute: 2.08 g (10.0 mmol, 70%).

Aussehen: farbloser Feststoff.

¹**H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆):** δ [ppm] = 7.41 – 7.27 (m, 7H, H-1, H-4 sowie H-8 bis H-10), 7.02 (br s, 1H, H-1′), 5.03 (s, 2H, H-6), 3.56 (d, *J* = 6.2 Hz, 2H, H-3).

¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 171.2 (C-2), 156.5 (C-5), 137.1 (C-7), 128.4, 127.82, 127.76 (C-8 bis C-10), 65.5 (C-6), 43.3 (C-3).

IR (KBr-Pressling): $v \text{ [cm}^{-1}\text{]} = 3383 \text{ (s)}, 3326 \text{ (s)}, 3189 \text{ (m)}, 3037 \text{ (w)}, 2944 \text{ (w)}, 2774 \text{ (w)}, 1689 \text{ (s)}, 1651 \text{ (s)}, 1537 \text{ (s)}, 1454 \text{ (m)}, 1409 \text{ (m)}, 1344 \text{ (m)}, 1290 \text{ (m)}, 1265 \text{ (s)}, 1149 \text{ (m)}, 1116 \text{ (m)}, 1058 \text{ (m)}, 1004 \text{ (w)}, 783 \text{ (w)}, 733 \text{ (m)}, 696 \text{ (m)}, 676 \text{ (m)}, 606 \text{ (m)}.$

HRMS (ESI, positiver Modus, MeOH): m/z = 231.0739 [M+Na]⁺ (berechnet für [C₁₀H₁₂N₂O₃ + Na]⁺ = 231.0740).

CHN-Analyse:		berechnet für C ₁₀ H ₁₂ N ₂ O ₃	gefunden
	C (%)	57.68	57.90
	H (%)	5.81	5.76
	N (%)	13.45	13.42

Die Synthese erfolgte nach einer Literaturvorschrift.^[344]

Die spektroskopischen Daten entsprechen den Daten der Spektren, die in der SciFinder-Datenbank^[141] (CAS-Nr. 949-90-6) hinterlegt sind.



Methyl-2-(methylsulfonamido)acetat (278) Summenformel: C₄H₉NO₄S Molare Masse: 167.18 g/mol

Verbindung **112** (0.51 g, 1.73 mmol, 1.0 eq) und Acetamid (102 mg, 1.72 mmol) wurden in einem 25 mL-Zweihalskolben mit Rückflusskühler und Gasableitung unter N₂-Atmosphäre in trockenem DMF (9 mL) gelöst. Nachdem die Lösung unter N₂-Atmosphäre mit DIPEA (0.43 mL, 2.46 mmol, 1.4 eq) versetzt wurde, wurde sie lichtgeschützt für 22 h auf 95 °C (Badtemperatur) erhitzt. Am Ende dieser Zeit zeigte das DC (EtOAc / *n*-Pentan = 1:1 (v/v); UV (254 nm) und KMnO₄) kein Edukt (**112**) mehr. Die Reaktionsmischung wurde nun auf eine Mischung aus Eis, 1 M HCl (10 mL) und EtOAc (10 mL) gegeben und 5 min gerührt. Nachdem die Phasen getrennt wurden, wurde die wässrige Phase mit EtOAc (4 x 40 mL) extrahiert. Daraufhin wurden die vereinigten organischen Phasen auf etwa 40 mL eingeengt und mit H₂O (3 x 15 mL) und gesättigter NaCl-Lösung (1 x 15 mL) gewaschen. Anschließend wurden die vereinigten organischen Phasen über MgSO₄ getrocknet, filtriert, am Rotationsverdampfer vom LM befreit und an der Ölpumpe getrocknet.

Ausbeute: 83 mg (0.50 mmol, 29%) Rohprodukt.

Aussehen: rotbraunes Öl.

¹**H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆):** δ [ppm] = 7.59 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H, H-4), 3.83 (d, *J* = 6.2 Hz, 2H, H-3), 3.66 (s, 3H), 2.94 (s, 3H) (H-1 und H-5).

¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 170.4 (C-2), 51.9 (C-1), 43.7 (C-3), 40.8 (C-5). Die Zuordnung der Signale des ¹³C-NMR-Spektrums von Verbindung **278** erfolgte unter Zuhilfenahme des Programms ChemBioDraw 12.0 (CAMBRIDGESOFT).

IR (Film): v [cm⁻¹] = 3299 (m), 3021 (w), 2958 (m), 1748 (s), 1666 (m), 1439 (m), 1322 (s), 1221 (s), 1150 (s), 972 (m), 851 (m), 760 (m), 525 (m).

LRMS (ESI, positiver Modus, MeOH): m/z = 190.02 [M+Na]⁺ (berechnet für [C₄H₉NO₄S + Na]⁺ = 190.01).

Die Synthese wurde in Anlehnung an literaturbekannte Vorschriften^[181,292] sowie in Anlehnung an die Synthese von Verbindung **122** durchgeführt.

Die Verbindung **278** ist literaturbekannt^[345–347], allerdings wurden bislang keine spektroskopischen Daten veröffentlicht.



Natrium-1-ethoxy-2-methyl-1-oxopropan-2-sulfonat (294) Summenformel: C₆H₁₁NaO₅S Molare Masse: 218.20 g/mol

Zu einer Lösung aus Na₂SO₃ (2.67 g, 21.2 mmol, 1.0 eq) in H₂O (8 mL) wurden EtOH (4 mL) und Ethyl-2-bromisobutyrat (3 mL, 20.4 mmol) zugegeben. Die Suspension wurde lichtgeschützt für 20 h unter Rückfluss (110 °C) erhitzt. Am Ende dieser Zeit lag eine beinahe klare Lösung vor. Anschließend wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde in EtOH (30 mL) aufgenommen, kurz gerührt und über Celite filtriert. Dabei wurde mit EtOH (80 mL) eluiert. Das Filtrat wurde am Rotationsverdampfer vom LM befreit.

Ausbeute: 4.14 g (19.0 mmol, 93%).

Aussehen: farbloser Feststoff.

¹**H-NMR (400 MHz, D₂O):** δ [ppm] = 4.24 (q, J = 7.1 Hz, 2H, H-2), 1.56 (s, 6H, H-5), 1.28 (t, J = 7.1 Hz, 3H, H-1).

¹³C-NMR (100 MHz, D_2O): δ [ppm] = 177.4 (C-3), 69.0 (C-4), 67.4 (C-2), 25.6 (C-5), 17.7 (C-1).

IR (KBr-Pressling): v [cm⁻¹] = 2987 (w), 2942 (w), 1742 (m), 1710 (s), 1468 (m), 1389 (w), 1368 (w), 1290 (s), 1231 (s), 1194 (s), 1050 (s), 1039 (s), 1018 (m), 860 (w), 778 (w), 713 (m), 643 (m).

HRMS (ESI, negativer Modus, MeCN / H₂O): $m/z = 195.0349 [C_6H_{11}O_5S]^-$ (berechnet für $[C_6H_{11}O_5S]^- = 195.0333$).

Die Synthese von 294 erfolgte in Anlehnung an literaturbekannte Vorschriften.^[293,294]



Ethyl-2-(chlorosulfonyl)-2-methylpropanoat (295) Summenformel: C₆H₁₁ClO₄S Molare Masse: 214.67 g/mol

1)

Eine Lösung aus Na₂SO₃ (8.90 g, 70.6 mmol, 1.0 eq) in H₂O (27 mL) wurde mit EtOH (14 mL) und Ethyl-2-bromisobutyrat (10 mL, 68.1 mmol) versetzt. Die Suspension wurde für 22.5 h unter Rückfluss (110 °C) erhitzt. Am Ende dieser Zeit lag eine beinahe klare Lösung vor. Das EtOH wurde am Rotationsverdampfer entfernt. Anschließend wurde das H₂O an der Lyophylle mittels Gefriertrocknung entfernt.

2)

In einem ausgeheizten 100 mL-Dreihalskolben mit Rückflusskühler, Tropftrichter und Innenthermometer wurde das getrocknete Rohprodukt aus Stufe 1) unter N₂-Atmosphäre vorgelegt. Nun wurde unter N₂-Atmosphäre und Kühlung im Eis / Salz-Bad SOCl₂ (40 mL, 548.0 mmol, 8.0 eq) mittels Tropftrichter innerhalb von 30 min so zugetropft, dass die Temperatur zwischen 0 °C und 10 °C lag. Nachdem 5 min im Eis / Salz-Bad gerührt wurde, wurde der Tropftrichter entfernt und es wurde unter N₂-Atmosphäre und Kühlung vorsichtig trockenes DMF (0.4 mL, 5.17 mmol, 0.1 eq) mittels Spritze zugetropft. Es wurde weitere 10 min im Eis / Salz-Bad gerührt. Danach wurde die Reaktionsmischung 2 d auf 70 °C erwärmt. Die Reaktionsmischung wurde nun in einen 250 mL-Rundkolben überführt und das überschüssige SOCl₂ wurde durch Co-Evaporation mit *n*-Hexan (4 x 150 mL) entfernt. Die Substanz wurde in EtOAc / *n*-Pentan = 1:5 (v/v) aufgenommen und über eine Glasfritte (Por. 2) abgesaugt. Das Filtrat wurde am Rotationsverdampfer vom LM befreit. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (SiO₂, EtOAc / *n* Pentan = 1:5 (v/v); R_f = 0.49; DC-Entwicklung: UV (254 nm) und KMnO₄).

Ausbeute: 2.63 g (12.3 mmol, 18%).

Aussehen: hellgelbes Öl.
¹**H-NMR (400 MHz, CDCl₃):** δ [ppm] = 4.32 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, H-2), 1.85 (s, 6H, H-5), 1.33 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, H-1).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 166.4 (C-3), 79.8 (C-4), 63.6 (C-2), 21.8 (C-5), 13.9 (C-1).

IR (Film): v [cm⁻¹] = 2989 (m), 2945 (w), 1744 (s), 1467 (m), 1365 (s), 1267 (s), 1177 (s), 1123 (s), 1019 (m), 857 (w), 768 (w), 684 (w), 609 (m), 561 (m).

HRMS (ESI, positiver Modus, MeOH): m/z = 236.9965 [M+Na]⁺ (berechnet für [C₆H₁₁ClO₄S + Na]⁺ = 236.9959).

Die Herstellung von Verbindung **295** wurde in Anlehnung an Literaturvorschriften durchgeführt: Schritt 1^[293,294]; Schritt 2^[298,299].

Die Verbindung **295** ist literaturbekannt^[348], es besteht jedoch kein Zugriff auf diese Quelle.



2-Carboxypropan-2-aminium-4-methylbenzolsulfonat (299) Summenformel: C₁₁H₁₇NO₅S

Molare Masse: 275.32 g/mol

In einem 100 mL-Dreihalskolben mit Rückflusskühler und Thermometer wurde *p*-Toluolsulfonsäure Hydrat (11.60 g, 61.0 mmol, 1.5 eq) vorgelegt und mit CH₂Cl₂ (20 mL) und 1,4-Dioxan (20 mL) versetzt. Es wurde auf 55 °C erwärmt. Nun wurde portionsweise innerhalb von 15 min 2-Aminoisobutyrsäure (4.19 g, 40.7 mmol) zugefügt. Daraufhin wurde 30 min bei 55 °C gerührt. Nach dem Abkühlen wurde der Feststoff abgesaugt und mit CH₂Cl₂ / 1,4-Dioxan = 1:1 (v/v) (40 mL) und CH₂Cl₂ (20 mL) gewaschen. Der Feststoff wurde im Exsikkator über P₄O₁₀ und KOH im Ölpumpenvakuum getrocknet.

Ausbeute: 9.97 g (36.2 mmol, 89%).

Aussehen: beiger Feststoff.

¹**H-NMR (400 MHz, D₂O):** δ [ppm] = 7.69 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, H-9), 7.36 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, H-8), 2.39 (s, 3H, H-6), 1.58 (s, 6H, H-4).

¹³**C-NMR (100 MHz, D_2O):** δ [ppm] = 179.8 (C-2), 147.1 (C-7), 144.1 (C-10), 134.1 (C-8), 130.0 (C-9), 61.6 (C-3), 27.7 (C-4), 25.1 (C-6).

IR (KBr-Pressling): v [cm⁻¹] = 3045 (s), 2784 (m), 2579 (w), 1750 (s), 1609 (w), 1514 (m), 1280 (w), 1218 (s), 1156 (s), 1125 (s), 1036 (s), 1011 (s), 881 (w), 813 (m), 752 (w), 685 (s), 566 (s).

Die Synthese erfolgte in Anlehnung an eine Literaturvorschrift.^[300]



Ethyl-2-(*N*-((dimethylamino)methylen)sulfamoyl)-2-methylpropanoat (308)⁹ Summenformel: C₉H₁₈N₂O₄S Molare Masse: 250.32 g/mol

Zu einer Lösung aus Verbindung **299** (0.70 g, 2.55 mmol) in trockenem DMF (3 mL) wurde unter N₂-Atmosphäre bei rt HMDS (3.6 mL, 17.3 mmol, 6.8 eq) zugetropft. Dabei fiel sofort ein farbloser Feststoff aus. Es wurde 30 min bei rt gerührt. Anschließend wurde unter N₂-Atmosphäre und bei rt zunächst trockenes Et₂O (4 mL) und danach eine Lösung aus Substanz **295** (0.55 g, 2.58 mmol, 1.0 eq) in trockenem Et₂O (5 mL) zugegeben. Nach Zugabe von weiterem trockenem DMF (6 mL), wurde 22 h bei rt gerührt. Nach dieser Zeit zeigte das DC (EtOAc / *n*-Pentan = 1:5 (v/v); UV (254 nm) und KMnO₄) kein Edukt mehr. Der Feststoff wurde abdekantiert und das Filtrat wurde mit H₂O versetzt. Nach der Trennung der Phasen wurde die wässrige Phase viermal mit EtOAc extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden nun eingeengt und einmal mit H₂O gewaschen. Die organische Phase wurde über MgSO₄ getrocknet, filtriert, am Rotationsverdampfer vom LM befreit und an der Lyophylle mittels Gefriertrocknung getrocknet.

Ausbeute: 0.12 g (0.50 mmol, 19% bezogen auf das Sulfonylchlorid 295).

Aussehen: gelber Feststoff.

¹**H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆):** δ [ppm] = 7.94 (s, 1H, H-6), 4.08 (q, J = 7.1 Hz, 2H, H-2), 3.16 (s, 3H), 2.95 (s, 3H) (H-7 und H-7'), 1.46 (s, 6H, H-5), 1.16 (t, J = 7.1 Hz, 3H, H-1).

¹³**C-NMR (100 MHz, DMSO-d₆):** δ [ppm] = 169.2 (C-3), 160.9 (C-6), 65.7 (C-4), 61.3 (C-2), 40.7, 35.1 (C-7 und C-7'), 20.8 (C-5), 13.8 (C-1).

IR (KBr-Pressling): $v [cm^{-1}] = 3384$ (w), 3011 (w), 2984 (m), 2942 (m), 1728 (s), 1627 (s), 1437 (m), 1340 (s), 1283 (s), 1168 (m), 1108 (s), 1022 (m), 911 (m), 852 (m), 698 (w), 637 (m), 589 (m).

⁹ Das NMR-Spektrum zeigte nur eines der beiden möglichen Isomere. Eine Aussage darüber, ob es sich um das *E*- oder *Z*-Isomer handelt, war anhand der spektroskopischen Daten nicht möglich.

HRMS (ESI, positiver Modus, MeCN / H₂O): m/z = 273.0891 [M+Na]⁺ (berechnet für $[C_9H_{18}N_2O_4S + Na]^+ = 273.0879$).

Die Synthese wurde in Anlehnung an Literaturvorschriften durchgeführt.^[91,302]



1-(Benzyloxy)-2-methyl-1-oxopropan-2-aminium-4-methylbenzolsulfonat (311) Summenformel: C₁₈H₂₃NO₅S Molare Masse: 365.44 g/mol

In einem 250 mL-Rundkolben wurden 2-Aminoisobutyrsäure (12.46 g, 120.8 mmol) und *p*-Toluolsulfonsäure Hydrat (23.00 g, 120.9 mmol, 1.0 eq) vorgelegt und mit Benzylalkohol (50 mL, 483 mmol, 4.0 eq) und Toluol (30 mL) versetzt. Die Reaktionsmischung wurde 47 h unter Rückfluss erhitzt, wobei das gebildete H₂O (etwa 5 mL) mit Hilfe eines Wasserabscheiders abgetrennt wurde. Beim Abkühlen auf rt kristallisierte die Mischung vollständig aus. Der Feststoff wurde nun mit Toluol (< 50 mL) versetzt, abgesaugt und mit Et₂O (125 mL) gewaschen. Aus der Mutterlauge fiel nach kurzem Stehen erneut ein Feststoff aus der ebenfalls abgesaugt und mit Et₂O gewaschen wurde. Anschließend wurde die Mutterlauge eingeengt, mit Et₂O (200 mL) versetzt und im Eisbad abgekühlt bis sich erneut ein Feststoff bildete. Der Feststoff wurde ebenfalls abgesaugt und mit Et₂O gewaschen. Die vereinigten Feststoffe wurden im Exsikkator im Ölpumpenvakuum über P₄O₁₀ und KOH getrocknet. Das Rohprodukt wurde aus MeOH (35 mL) und Et₂O (17 mL) umkristallisiert, abgesaugt und mit kaltem Et₂O gewaschen. Das Produkt wurde im Exsikkator über P₄O₁₀ und KOH im Ölpumpenvakuum getrocknet.

Ausbeute: 30.25 g (82.8 mmol, 68% ohne Berücksichtigung von Kristallwasser^[304]).

Aussehen: farbloser Feststoff.

¹**H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆):** δ [ppm] = 8.46 (br s, 3H, H-1), 7.50 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, H-13), 7.45 - 7.32 (m, 5H, H-7 bis H-9), 7.13 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H, H-12), 5.24 (s, 2H, H-5), 2.29 (s, 3H, H-10), 1.48 (s, 6H, H-3).

¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 171.5 (C-4), 145.4 (C-14), 137.9 (C-11), 135.3 (C-6), 128.6, 128.4, 128.2 (C-7 bis C-9), 128.0 (C-12), 125.5 (C-13), 67.3 (C-5), 56.0 (C-2), 23.4 (C-3), 20.8 (C-10).

IR (KBr-Pressling): $v [cm^{-1}] = 2991$ (s), 2806 (m), 2621 (m), 2091 (w), 1750 (s), 1632 (m), 1613 (m), 1546 (m), 1398 (m), 1328 (m), 1219 (s), 1182 (s), 1127 (s), 1035 (s), 1011 (s), 812 (m), 734 (m), 684 (s), 567 (m).

HRMS (ESI, positiver Modus, MeOH): $m/z = 194.1183 [C_{11}H_{16}NO_2]^+$ (berechnet für $[C_{11}H_{16}NO_2]^+ = 194.1176$).

Die Herstellung von Verbindung **311** erfolgte nach Literaturvorschrift.^[303,304] Die spektroskopischen Daten sind in Übereinstimmung mit der Literatur; ¹H-NMR^[303]; ¹³C-NMR^[349].



1-Amino-2-methylpropan-1-sulfonsäure (316) Summenformel: C₄H₁₁NO₃S Molare Masse: 153.20 g/mol

Frisch destillierter Isobutyraldehyd (9.4 mL, 103.0 mmol) wurde in einem 250 mL-Kolben vorgelegt. Unter Eiskühlung wurde daraufhin eine wässrige Na₂S₂O₅-Lösung (2.5 M, 22 mL, 110 mmol NaHSO₃, 1.1 eq) langsam zugetropft. Hierbei kristallisierte die Reaktionsmischung vollständig aus. Anschließend wurde unter Eiskühlung wässrige konz. NH₃-Lösung (16 mL, 411 mmol, 4.0 eq) mit einer Pipette zugetropft. Die Reaktionsmischung wurde nun 1 h bei rt gerührt, wobei sich der Feststoff auflöste. Danach wurde H₂SO₄ (5 M, 18 mL) unter Eiskühlung zugetropft bis sich ein weißer Niederschlag bildete (pH ~ 5-3). Der Niederschlag wurde abgesaugt und mit 50 mL eiskaltem Ethanol / H₂O-Gemisch (v/v = 1:1) gewaschen. Der Feststoff wurde im Exsikkator über P₄O₁₀ und KOH im Ölpumpenvakuum getrocknet.

Ausbeute: 7.72 g (50.4 mmol, 49%).

Aussehen: farbloser Feststoff.

¹**H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆):** δ [ppm] = 8.04 (br s, 3H, H-1 und H-5), 3.43 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H, H-2), 2.27 – 2.14 (m, 1H, H-3), 1.04 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 0.99 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H) (H-4 und H-4').

¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 69.2 (C-2), 28.0 (C-3), 20.1, 17.7 (C-4 und C-4').

IR (KBr-Pressling): $v [cm^{-1}] = 3162$ (s), 3023 (s), 2967 (s), 2935 (s), 1589 (m), 1501 (s), 1261 (s), 1235(s), 1210 (s), 1176 (s), 1054 (s), 1033 (s), 751 (s), 622 (s).

Die Synthese von Verbindung **316** erfolgte nach einer Literaturvorschrift.^[95] Die analytischen Daten entsprechen der Literatur.^[95]



Methyl-2-((ethoxycarbonyl)amino)acetat (319) Summenformel: C₆H₁₁NO₄ Molare Masse: 161.16 g/mol

1)

Aminomethansulfonsäure (0.35 g, 3.12 mmol) wurde unter N₂-Atmosphäre in trockenem DMF (15 mL) suspendiert. Daraufhin wurde trockenes Et₃N (0.9 mL, 6.46 mmol, 2.1 eq) zugefügt. Anschließend wurde zur Suspension unter Kühlung (-18 °C) und N₂-Atmosphäre Ethylchloroformiat (0.64 mL, 6.66 mmol, 2.1 eq) zugetropft, wobei ein farbloser Feststoff ausfiel. Die Reaktionsmischung wurde 30 min unter diesen Bedingungen gerührt.

2)

Nun wurde eine Suspension aus H₂N-Gly-OMe Hydrochlorid (0.79 g, 6.28 mmol, 2.0 eq) und trockenem Et₃N (0.9 mL, 6.46 mmol, 2.1 eq) in trockenem DMF (20 mL) bei -15 °C und unter N₂-Atmosphäre zugefügt. Es wurde zunächst 50 min bei -15 °C bis -10 °C und anschließend 15 min bei rt gerührt. Die Reaktionskontrolle erfolgte mittels DC (EtOAc, R_f = 0.58; KMnO₄). Nachdem die Lösung an der Lyophylle eingeengt wurde, wurde die Mischung mit EtOAc und H₂O in einen Scheidetrichter überführt. Nach der Trennung der Phasen wurde die wässrige Phase dreimal mit EtOAc extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden dreimal mit H₂O und einmal mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen. Schließlich wurden die vereinigten organischen Phasen über MgSO₄ getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer vom LM befreit. Das Rohprodukt wurde im Ölpumpenvakuum getrocknet.

Ausbeute: 0.36 g (2.23 mmol, 36% bezogen auf H₂N-Gly-OMe Hydrochlorid) Rohprodukt.

Aussehen: hellgelbes Öl.

¹**H-NMR (400 MHz, CDCl₃):** δ [ppm] = 5.24 (br s, 1H, H-4), 4.12 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, H-2), 3.94 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H, H-5), 3.73 (s, 3H, H-7), 1.23 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, H-1).

¹³**C-NMR (100 MHz, CDCl₃):** δ [ppm] = 170.8 (C-6), 156.7 (C-3), 61.4 (C-2), 52.4 (C-7), 42.6 (C-5), 14.6 (C-1).

IR (Film): v [cm⁻¹] = 3353 (m), 2985 (m), 2957 (m), 1714 (s), 1532 (s), 1440 (s), 1412 (m), 1376 (s), 1210 (s), 1096 (m), 1055 (s), 1031 (m), 782 (m).

HRMS (ESI, positiver Modus, MeOH): m/z = 184.0581 [M+Na]⁺ (berechnet für $[C_6H_{11}NO_4 + Na]^+ = 184.0580$).

Die Synthese wurde in Anlehnung an literaturbekannte Vorschriften durchgeführt.^[342,344,350,351] Die ¹H-NMR-spektroskopischen Daten entsprechen der Literatur^[352], allerdings ist das Signal von H-1 im Vergleich zur Literatur^[352] hochfeldverschoben.

Anhang: Kristallstrukturen

Kristallstruktur von Verbindung 108

Table 1. Crystal data and structure refinement	for -		
goettlich14001.	6	P P	
Identification code	goettlich14001	So-Q	
Empirical formula	C7 H19 N O4 S	j Gr	
Formula weight	213.29	9	
Temperature	190(2) K	04590	
Wavelength	0.71073 Å		
Crystal system	Orthorhombic		
Space group	P c a 21		
Unit cell dimensions	a = 18.720(4) Å	$\alpha = 90^{\circ}$.	
	b = 5.2890(11) Å	$\beta = 90^{\circ}.$	
	c = 22.828(5) Å	$\gamma = 90^{\circ}.$	
Volume	2260.2(8) Å ³		
Z	8		
Density (calculated)	1.254 Mg/m ³		
Absorption coefficient	0.274 mm ⁻¹		
F(000)	928		
Crystal size	0.700 x 0.450 x 0.100 mm ²	3	
Theta range for data collection	2.352 to 27.489°.		
Index ranges	-23<=h<=24, -6<=k<=6, -2	29<=l<=29	
Reflections collected	16286		
Independent reflections	4655 [R(int) = 0.0598]		
Completeness to theta = 25.242°	99.5 %		
Absorption correction	Empirical		
Refinement method	Full-matrix least-squares or	n F ²	
Data / restraints / parameters	4655 / 1 / 249		
Goodness-of-fit on F ²	1.062		
Final R indices [I>2sigma(I)]	R1 = 0.0556, $wR2 = 0.1496$	5	
R indices (all data)	R1 = 0.0761, $wR2 = 0.1604$		
Absolute structure parameter	0.59(14)		
Extinction coefficient	n/a		
Largest diff. peak and hole	0.435 and -0.354 e.Å ⁻³		

	Х	у	Z	U(eq)	
S(1)	3884(1)	9279(2)	2130(1)	44(1)	
C(1)	4470(3)	10755(9)	2663(3)	45(1)	
O(1)	4306(3)	9048(7)	1605(2)	62(1)	
N(2)	4856(2)	14343(8)	1163(2)	43(1)	
S(2)	6378(1)	10155(2)	904(1)	42(1)	
C(2)	5149(3)	9183(10)	2720(4)	68(2)	
O(3)	3691(2)	6819(6)	2367(2)	58(1)	
N(3)	2324(2)	15068(8)	1887(2)	44(1)	
C(3)	4773(4)	14930(20)	-198(4)	93(3)	
O(4)	6728(3)	10315(8)	1462(2)	62(1)	
C(4)	6699(4)	8558(13)	-203(3)	66(2)	
O(5)	6204(2)	12638(7)	669(2)	59(1)	
C(5)	4079(5)	11070(14)	3235(3)	70(2)	
C(8)	7022(3)	8797(8)	404(2)	39(1)	
O(8)	7206(2)	6375(6)	629(2)	51(1)	
C(7)	4220(4)	15310(13)	257(3)	68(2)	
O(7)	4672(2)	13103(6)	2421(2)	50(1)	
O(6)	5772(2)	8481(7)	898(2)	58(1)	
C(6)	4246(4)	13769(13)	784(3)	64(2)	
C(10)	7701(3)	10328(9)	401(3)	55(2)	
C(9)	4769(8)	12500(30)	-482(7)	163(6)	
C(14)	1809(4)	14416(13)	2327(3)	74(2)	
C(15)	1900(20)	15740(30)	3327(9)	330(20)	
C(12)	2009(13)	17290(30)	3815(5)	222(10)	
C(11)	1822(10)	16160(20)	2817(5)	151(6)	
O(2)	3282(2)	10951(7)	2067(2)	58(1)	

Table 2. Atomic coordinates (x 10^4) and equivalent isotropic displacement parameters (Å²x 10^3) for goettlich14001. U(eq) is defined as one third of the trace of the orthogonalized U^{ij} tensor.

S(1)-O(2)	1.439(4)
S(1)-O(1)	1.442(5)
S(1)-O(3)	1.455(4)
S(1)-C(1)	1.814(5)
C(1)-O(7)	1.411(6)
C(1)-C(5)	1.506(9)
C(1)-C(2)	1.524(8)
N(2)-C(6)	1.464(8)
S(2)-O(4)	1.436(5)
S(2)-O(6)	1.440(4)
S(2)-O(5)	1.455(4)
S(2)-C(8)	1.809(5)
N(3)-C(14)	1.434(8)
C(3)-C(9)	1.441(14)
C(3)-C(7)	1.481(11)
C(4)-C(8)	1.517(9)
C(8)-O(8)	1.422(6)
C(8)-C(10)	1.506(7)
C(7)-C(6)	1.455(10)
C(14)-C(11)	1.450(13)
C(15)-C(11)	1.193(19)
C(15)-C(12)	1.40(2)
O(2)-S(1)-O(1)	113.4(3)
O(2)-S(1)-O(3)	113.1(2)
O(1)-S(1)-O(3)	111.7(2)
O(2)-S(1)-C(1)	106.0(2)
O(1)-S(1)-C(1)	105.2(3)
O(3)-S(1)-C(1)	106.7(3)
O(7)-C(1)-C(5)	111.9(5)
O(7)-C(1)-C(2)	106.8(4)
C(5)-C(1)-C(2)	113.0(6)
O(7)-C(1)-S(1)	106.2(4)
C(5)-C(1)-S(1)	109.6(4)
C(2)-C(1)-S(1)	109.1(4)
O(4)-S(2)-O(6)	113.8(3)

Table 3. Bond lengths [Å] and angles [°] for goettlich14001.

O(4)-S(2)-O(5)	112.1(3)
O(6)-S(2)-O(5)	112.0(2)
O(4)-S(2)-C(8)	106.3(3)
O(6)-S(2)-C(8)	106.0(2)
O(5)-S(2)-C(8)	106.0(2)
C(9)-C(3)-C(7)	115.6(10)
O(8)-C(8)-C(10)	106.4(4)
O(8)-C(8)-C(4)	110.6(4)
C(10)-C(8)-C(4)	112.2(5)
O(8)-C(8)-S(2)	106.9(3)
C(10)-C(8)-S(2)	110.6(4)
C(4)-C(8)-S(2)	110.1(4)
C(6)-C(7)-C(3)	118.7(7)
C(7)-C(6)-N(2)	113.5(6)
N(3)-C(14)-C(11)	112.1(9)
C(11)-C(15)-C(12)	133.4(19)
C(15)-C(11)-C(14)	129.6(14)

Symmetry transformations used to generate equivalent atoms:

	U11	U ²²	U ³³	U ²³	U ¹³	U ¹²
S (1)	38(1)	24(1)	68(1)	-2(1)	-5(1)	2(1)
C(1)	41(3)	22(2)	72(4)	3(2)	-6(3)	0(2)
O(1)	79(3)	42(2)	66(3)	-9(2)	9(2)	9(2)
N(2)	41(3)	34(2)	55(3)	1(2)	0(2)	-1(2)
S(2)	34(1)	25(1)	66(1)	-2(1)	2(1)	-4(1)
C(2)	50(4)	33(3)	122(6)	5(3)	-27(4)	1(2)
O(3)	41(2)	26(2)	106(3)	2(2)	1(2)	-2(2)
N(3)	35(3)	37(2)	59(3)	-1(2)	-7(2)	1(2)
C(3)	51(4)	145(8)	84(5)	9(5)	-10(4)	-9(5)
O(4)	63(3)	60(3)	63(3)	-5(2)	1(2)	-9(2)
C(4)	69(4)	62(4)	67(4)	2(3)	3(3)	2(3)
O(5)	42(2)	24(2)	110(3)	2(2)	12(2)	6(1)
C(5)	87(5)	65(4)	59(4)	-4(3)	0(3)	-10(4)
C(8)	35(2)	23(2)	60(3)	4(2)	1(2)	-1(2)
O(8)	44(2)	23(2)	86(3)	3(2)	4(2)	1(1)
C(7)	70(4)	61(4)	75(5)	0(3)	-13(4)	6(3)
O(7)	42(2)	23(2)	86(3)	2(2)	-3(2)	-4(1)
O(6)	36(2)	37(2)	99(3)	-5(2)	6(2)	-11(2)
C(6)	53(4)	57(3)	81(4)	-2(3)	-10(3)	-8(3)
C(10)	40(3)	30(2)	96(4)	4(3)	11(3)	-5(2)
C(9)	156(12)	161(11)	171(12)	-92(10)	-12(10)	35(10)
C(14)	79(5)	60(4)	84(5)	1(3)	28(4)	2(3)
C(15)	670(70)	173(17)	148(15)	-25(12)	-190(30)	-10(30)
C(12)	330(30)	234(18)	97(9)	-34(10)	-5(11)	-170(18)
C(11)	261(18)	107(8)	84(7)	16(6)	51(9)	71(10)
O(2)	44(2)	38(2)	93(3)	-4(2)	-20(2)	10(2)

Table 4. Anisotropic displacement parameters $(Å^2 x \ 10^3)$ for goettlich14001. The anisotropic displacement factor exponent takes the form: $-2\pi^2 [h^2 a^{*2} U^{11} + ... + 2h k a^{*} b^{*} U^{12}]$

	Х	у	Z	U(eq)	
H(2A)	5267	14209	952	65	
H(2B)	4867	13231	1467	65	
H(2C)	4813	15944	1304	65	
H(2D)	5443	9406	2369	103	
H(2E)	5022	7395	2763	103	
H(2F)	5417	9739	3065	103	
H(3A)	2279	13998	1577	66	
H(3B)	2772	14934	2039	66	
H(3C)	2247	16685	1766	66	
H(3D)	4714	16251	-501	112	
H(3E)	5248	15184	-16	112	
H(4A)	6502	10193	-324	99	
H(4B)	6318	7290	-197	99	
H(4C)	7070	8038	-482	99	
H(5A)	3624	11933	3165	106	
H(5B)	4371	12077	3504	106	
H(5C)	3988	9404	3407	106	
H(8)	6940(40)	5890(100)	740(40)	76	
H(7A)	4238	17105	379	82	
H(7B)	3748	15035	71	82	
H(7)	4290(30)	14170(90)	2420(20)	61	
H(6A)	4267	11965	670	76	
H(6B)	3799	14029	1010	76	
H(10A)	8044	9562	130	83	
H(10B)	7904	10360	796	83	
H(10C)	7595	12060	275	83	
H(9A)	4275	12003	-567	244	
H(9B)	4988	11238	-223	244	
H(9C)	5041	12595	-848	244	
H(14A)	1909	12686	2471	89	
H(14B)	1326	14417	2151	89	
H(15A)	2296	14525	3342	398	

Table 5. Hydrogen coordinates ($x \ 10^4$) and isotropic displacement parameters (Å²x 10³) for goettlich14001.

Anhang: Kristallstrukturen

H(15B)	1465	14757	3432	398
H(12A)	2495	17031	3964	266
H(12B)	1663	16867	4122	266
H(12C)	1949	19068	3702	266
H(11A)	2203	17389	2720	181
H(11B)	1367	17106	2789	181

Table 6. Torsion angles [°] for goettlich14001.

goettlich14002-AB

Kristallstruktur von Verbindung 109

Identification code

Ζ

Für die Kristallisation von Verbindung **109** wurde das Rohprodukts 106 (29 mg, 0.10 mmol bezogen auf reines 106) mit p-Nitrobenzaldehyd (17 mg, 0.11 mmol, 1.1 eq) in 1 – 2 mL MeOH gelöst. Das LM konnte über eine Kanüle langsam verdampfen.

Table 1. Crystal data and structure refinement for goettlich14002-AB.



Empirical formula C11 H18 N2 O6 S Formula weight 306.33 150(2) K Temperature Wavelength 0.71073 Å Monoclinic Crystal system P 21 Space group Unit cell dimensions a = 7.3450(15) Å b = 25.416(5) Åc = 7.4100(15) ÅVolume 1373.4(5) Å³ 4 1.482 Mg/m^3 Density (calculated) 0.263 mm⁻¹ Absorption coefficient 648 F(000) Crystal size 0.630 x 0.500 x 0.070 mm³ 0.801 to 28.069°. Theta range for data collection Index ranges -9<=h<=9, -33<=k<=33, -9<=l<=9 Reflections collected 14142 Independent reflections 5872 [R(int) = 0.0740]99.3 % Completeness to theta = 25.242° Absorption correction Empirical Full-matrix least-squares on F^2 Refinement method Data / restraints / parameters 5872 / 1 / 388 Goodness-of-fit on F² 1.088 Final R indices [I>2sigma(I)] R1 = 0.0593, wR2 = 0.1581R indices (all data) R1 = 0.0713, wR2 = 0.1767Absolute structure parameter -0.01(7)Extinction coefficient 0.031(5) 0.487 and -0.444 e.Å⁻³ Largest diff. peak and hole

 $\alpha = 90^{\circ}$. $\beta = 96.86(3)^{\circ}$. $\gamma = 90^{\circ}$.

	Х	У	Z	U(eq)	
S(1)	-3329(2)	3807(1)	4394(2)	24(1)	
O(1)	-7088(11)	1223(3)	2040(9)	53(2)	
O(2)	-911(7)	3083(2)	5555(8)	34(1)	
O(3)	-9322(10)	1654(2)	3003(9)	50(2)	
O(4)	-2080(7)	4207(2)	5275(7)	32(1)	
O(5)	-5222(7)	3919(2)	4594(8)	36(1)	
O(6)	-2983(7)	3704(2)	2545(7)	30(1)	
N(2)	-7684(11)	1602(3)	2823(10)	40(2)	
C(5)	-4010(10)	2768(2)	4983(10)	26(1)	
C(6)	-3366(11)	2355(3)	4012(11)	31(2)	
C(7)	-4582(12)	1965(3)	3291(11)	34(2)	
C(8)	-6397(11)	2003(3)	3579(11)	32(2)	
C(9)	-7042(11)	2407(3)	4585(11)	32(2)	
C(10)	-5838(11)	2785(3)	5297(11)	30(2)	
C(12)	-2734(9)	3207(2)	5702(10)	26(1)	
S(2)	2026(2)	3850(1)	-547(2)	25(1)	
O(7)	-1822(10)	1270(2)	-2835(10)	50(2)	
O(8)	-3972(9)	1689(2)	-1688(10)	54(2)	
O(9)	4526(7)	3118(2)	266(8)	32(1)	
O(10)	1575(7)	3735(2)	-2464(7)	31(1)	
O(11)	3561(7)	4209(2)	-182(8)	35(1)	
O(12)	449(7)	4026(2)	326(8)	34(1)	
N(3)	-2374(9)	1638(3)	-1986(10)	37(2)	
C(11)	1422(10)	2804(2)	9(10)	28(1)	
C(13)	2000(10)	2381(2)	-979(11)	28(2)	
C(14)	762(11)	1993(2)	-1633(11)	31(2)	
C(15)	-1041(11)	2039(3)	-1286(11)	30(2)	
C(16)	-1642(11)	2445(3)	-260(11)	30(2)	
C(17)	-395(11)	2829(3)	387(11)	33(2)	
C(18)	2753(9)	3238(3)	615(10)	26(1)	
N(1)	2997(8)	-597(2)	1156(9)	30(1)	
C(1)	2831(13)	-31(3)	667(12)	38(2)	
C(2)	3082(12)	59(3)	-1290(11)	32(2)	

Table 2. Atomic coordinates $(x \ 10^4)$ and equivalent isotropic displacement parameters $(\text{\AA}^2 x \ 10^3)$ for goettlich14002-AB. U(eq) is defined as one third of the trace of the orthogonalized U^{ij} tensor.

C(3)	2850(14)	630(3)	-1833(12)	41(2)
C(4)	3168(15)	732(4)	-3745(13)	49(2)
N(4)	-1331(9)	-624(2)	6017(9)	35(1)
C(19)	-1972(14)	-71(3)	5928(14)	50(2)
C(22)	-2070(17)	601(5)	1279(15)	67(3)
C(23)	-1240(20)	291(6)	3100(20)	47(4)
C(2)	-2740(20)	149(5)	4260(20)	40(4)
C(1)	-2400(30)	603(7)	3250(30)	37(6)
C(3)	-1850(40)	44(9)	3720(30)	34(5)

S(1)-O(5)	1.444(5)
S(1)-O(6)	1.447(5)
S(1)-O(4)	1.469(5)
S(1)-C(12)	1.830(7)
O(1)-N(2)	1.232(10)
O(2)-C(12)	1.393(8)
O(2)-H(2)	0.8400
O(3)-N(2)	1.233(10)
N(2)-C(8)	1.455(10)
C(5)-C(6)	1.386(9)
C(5)-C(10)	1.391(10)
C(5)-C(12)	1.514(9)
C(6)-C(7)	1.397(10)
C(6)-H(6)	0.9500
C(7)-C(8)	1.378(11)
C(7)-H(7)	0.9500
C(8)-C(9)	1.386(10)
C(9)-C(10)	1.368(11)
C(9)-H(9)	0.9500
C(10)-H(10)	0.9500
C(12)-H(12)	1.0000
S(2)-O(10)	1.450(5)
S(2)-O(11)	1.450(5)
S(2)-O(12)	1.463(5)
S(2)-C(18)	1.828(7)
O(7)-N(3)	1.224(9)
O(8)-N(3)	1.228(9)
O(9)-C(18)	1.391(8)
O(9)-H(9A)	0.8400
N(3)-C(15)	1.464(10)
C(11)-C(13)	1.396(9)
C(11)-C(17)	1.397(10)
C(11)-C(18)	1.505(9)
C(13)-C(14)	1.389(10)
C(13)-H(13)	0.9500
C(14)-C(15)	1.383(11)

Table 3. Bond lengths [Å] and angles [°] for goettlich14002-AB.

C(14)-H(14)	0.9500
C(15)-C(16)	1.385(10)
C(16)-C(17)	1.384(11)
C(16)-H(16)	0.9500
C(17)-H(17)	0.9500
C(18)-H(18)	1.0000
N(1)-C(1)	1.484(9)
N(1)-H(1A)	0.9100
N(1)-H(1B)	0.9100
N(1)-H(1C)	0.9100
C(1)-C(2)	1.501(11)
C(1)-H(1D)	0.9900
C(1)-H(1E)	0.9900
C(2)-C(3)	1.509(10)
C(2)-H(2A)	0.9900
C(2)-H(2B)	0.9900
C(3)-C(4)	1.486(12)
C(3)-H(3A)	0.9900
C(3)-H(3B)	0.9900
C(4)-H(4A)	0.9800
C(4)-H(4B)	0.9800
C(4)-H(4C)	0.9800
N(4)-C(19)	1.481(11)
N(4)-H(4D)	0.9100
N(4)-H(4E)	0.9100
N(4)-H(4F)	0.9100
C(19)-C(2)	1.413(18)
C(19)-C(3)	1.68(3)
C(19)-H(19A)	0.9900
C(19)-H(19B)	0.9900
C(19)-H(19C)	0.9900
C(19)-H(19D)	0.9900
C(22)-C(1)	1.51(2)
C(22)-C(23)	1.62(2)
C(22)-H(22A)	0.9800
C(22)-H(22B)	0.9800
C(22)-H(22C)	0.9800
C(22)-H(22D)	0.9800
C(22)-H(22E)	0.9800

C(22)-H(22F)	0.9800
C(23)-C(2)	1.51(2)
C(23)-H(23A)	0.9900
C(23)-H(23B)	0.9900
C(2)-H(2A)	0.9900
C(2)-H(2B)	0.9900
C(1)-C(3)	1.50(3)
C(1)-H(1A)	0.9900
C(1)-H(1B)	0.9900
C(3)-H(3A)	0.9900
C(3)-H(3B)	0.9900
O(5)-S(1)-O(6)	114 4(3)
O(5)-S(1)-O(4)	112.0(3)
O(6)-S(1)-O(4)	112.0(3)
O(5)-S(1)-C(12)	106.4(3)
O(6)-S(1)-C(12)	107.1(3)
O(4)-S(1)-C(12)	104.1(3)
C(12)-O(2)-H(2)	109.5
O(1)-N(2)-O(3)	122.7(8)
O(1)-N(2)-C(8)	118.5(8)
O(3)-N(2)-C(8)	118.8(7)
C(6)-C(5)-C(10)	120.5(7)
C(6)-C(5)-C(12)	120.4(6)
C(10)-C(5)-C(12)	119.1(6)
C(5)-C(6)-C(7)	119.5(7)
C(5)-C(6)-H(6)	120.2
C(7)-C(6)-H(6)	120.2
C(8)-C(7)-C(6)	118.5(7)
C(8)-C(7)-H(7)	120.7
C(6)-C(7)-H(7)	120.7
C(7)-C(8)-C(9)	122.2(7)
C(7)-C(8)-N(2)	119.2(7)
C(9)-C(8)-N(2)	118.5(7)
C(10)-C(9)-C(8)	118.8(7)
C(10)-C(9)-H(9)	120.6
C(8)-C(9)-H(9)	120.6
C(9)-C(10)-C(5)	120.4(6)
C(9)-C(10)-H(10)	119.8

C(5)-C(10)-H(10)	119.8
O(2)-C(12)-C(5)	111.5(5)
O(2)-C(12)-S(1)	108.5(5)
C(5)-C(12)-S(1)	109.2(5)
O(2)-C(12)-H(12)	109.2
C(5)-C(12)-H(12)	109.2
S(1)-C(12)-H(12)	109.2
O(10)-S(2)-O(11)	113.0(3)
O(10)-S(2)-O(12)	113.3(3)
O(11)-S(2)-O(12)	111.4(3)
O(10)-S(2)-C(18)	108.0(3)
O(11)-S(2)-C(18)	105.7(3)
O(12)-S(2)-C(18)	104.7(3)
C(18)-O(9)-H(9A)	109.5
O(7)-N(3)-O(8)	123.8(7)
O(7)-N(3)-C(15)	117.8(7)
O(8)-N(3)-C(15)	118.4(6)
C(13)-C(11)-C(17)	119.8(6)
C(13)-C(11)-C(18)	119.5(6)
C(17)-C(11)-C(18)	120.6(6)
C(14)-C(13)-C(11)	120.2(7)
C(14)-C(13)-H(13)	119.9
C(11)-C(13)-H(13)	119.9
C(15)-C(14)-C(13)	118.5(6)
C(15)-C(14)-H(14)	120.8
C(13)-C(14)-H(14)	120.8
C(14)-C(15)-C(16)	122.7(7)
C(14)-C(15)-N(3)	119.3(7)
C(16)-C(15)-N(3)	118.0(7)
C(17)-C(16)-C(15)	118.3(7)
C(17)-C(16)-H(16)	120.8
C(15)-C(16)-H(16)	120.8
C(16)-C(17)-C(11)	120.5(7)
C(16)-C(17)-H(17)	119.8
C(11)-C(17)-H(17)	119.8
O(9)-C(18)-C(11)	112.0(6)
O(9)-C(18)-S(2)	109.0(5)
C(11)-C(18)-S(2)	109.9(5)
O(9)-C(18)-H(18)	108.7

C(11)-C(18)-H(18)	108.7
S(2)-C(18)-H(18)	108.7
C(1)-N(1)-H(1A)	109.5
C(1)-N(1)-H(1B)	109.5
H(1A)-N(1)-H(1B)	109.5
C(1)-N(1)-H(1C)	109.5
H(1A)-N(1)-H(1C)	109.5
H(1B)-N(1)-H(1C)	109.5
N(1)-C(1)-C(2)	111.6(7)
N(1)-C(1)-H(1D)	109.3
C(2)-C(1)-H(1D)	109.3
N(1)-C(1)-H(1E)	109.3
C(2)-C(1)-H(1E)	109.3
H(1D)-C(1)-H(1E)	108.0
C(1)-C(2)-C(3)	112.4(7)
C(1)-C(2)-H(2A)	109.1
C(3)-C(2)-H(2A)	109.1
C(1)-C(2)-H(2B)	109.1
C(3)-C(2)-H(2B)	109.1
H(2A)-C(2)-H(2B)	107.9
C(4)-C(3)-C(2)	113.3(7)
C(4)-C(3)-H(3A)	108.9
C(2)-C(3)-H(3A)	108.9
C(4)-C(3)-H(3B)	108.9
C(2)-C(3)-H(3B)	108.9
H(3A)-C(3)-H(3B)	107.7
C(3)-C(4)-H(4A)	109.5
C(3)-C(4)-H(4B)	109.5
H(4A)-C(4)-H(4B)	109.5
C(3)-C(4)-H(4C)	109.5
H(4A)-C(4)-H(4C)	109.5
H(4B)-C(4)-H(4C)	109.5
C(19)-N(4)-H(4D)	109.5
C(19)-N(4)-H(4E)	109.5
H(4D)-N(4)-H(4E)	109.5
C(19)-N(4)-H(4F)	109.5
H(4D)-N(4)-H(4F)	109.5
H(4E)-N(4)-H(4F)	109.5
C(2)-C(19)-N(4)	120.4(10)

N(4)-C(19)-C(3)	99.0(11)
C(2)-C(19)-H(19A)	107.2
N(4)-C(19)-H(19A)	107.2
C(2)-C(19)-H(19B)	107.2
N(4)-C(19)-H(19B)	107.2
H(19A)-C(19)-H(19B)	106.9
N(4)-C(19)-H(19C)	112.0
C(3)-C(19)-H(19C)	112.0
N(4)-C(19)-H(19D)	112.0
C(3)-C(19)-H(19D)	112.0
H(19C)-C(19)-H(19D)	109.7
C(23)-C(22)-H(22A)	109.5
C(23)-C(22)-H(22B)	109.5
H(22A)-C(22)-H(22B)	109.5
C(23)-C(22)-H(22C)	109.5
H(22A)-C(22)-H(22C)	109.5
H(22B)-C(22)-H(22C)	109.5
C(1)-C(22)-H(22D)	109.5
C(1)-C(22)-H(22E)	109.5
H(22D)-C(22)-H(22E)	109.5
C(1)-C(22)-H(22F)	109.5
H(22D)-C(22)-H(22F)	109.5
H(22E)-C(22)-H(22F)	109.5
C(2)-C(23)-C(22)	111.3(12)
C(2)-C(23)-H(23A)	109.4
C(22)-C(23)-H(23A)	109.4
C(2)-C(23)-H(23B)	109.4
C(22)-C(23)-H(23B)	109.4
H(23A)-C(23)-H(23B)	108.0
C(19)-C(2)-C(23)	110.6(13)
C(19)-C(2)-H(2A)	109.5
C(23)-C(2)-H(2A)	109.5
C(19)-C(2)-H(2B)	109.5
C(23)-C(2)-H(2B)	109.5
H(2A)-C(2)-H(2B)	108.1
C(3)-C(1)-C(22)	98.7(17)
C(3)-C(1)-H(1A)	112.0
C(22)-C(1)-H(1A)	112.0
C(3)-C(1)-H(1B)	112.0

C(22)-C(1)-H(1B)	112.0
H(1A)-C(1)-H(1B)	109.7
C(1)-C(3)-C(19)	110.2(18)
C(1)-C(3)-H(3A)	109.6
C(19)-C(3)-H(3A)	109.6
C(1)-C(3)-H(3B)	109.6
C(19)-C(3)-H(3B)	109.6
H(3A)-C(3)-H(3B)	108.1

Symmetry transformations used to generate equivalent atoms:

	U ¹¹	U ²²	U ³³	U ²³	U ¹³	U ¹²	
S (1)	26(1)	21(1)	26(1)	0(1)	5(1)	1(1)	
O(1)	79(5)	36(3)	45(4)	-11(3)	10(3)	-15(3)	
O(2)	29(3)	28(2)	42(3)	-1(2)	-3(2)	3(2)	
O(3)	57(4)	40(3)	54(4)	-1(3)	3(3)	-15(3)	
O(4)	37(3)	27(2)	31(3)	-2(2)	6(2)	-3(2)	
O(5)	29(3)	29(2)	51(3)	6(2)	12(2)	8(2)	
O(6)	34(3)	31(2)	26(3)	-1(2)	9(2)	-1(2)	
N(2)	59(5)	30(3)	31(4)	3(3)	5(3)	-8(3)	
C(5)	35(4)	23(3)	22(3)	0(3)	6(3)	0(3)	
C(6)	35(4)	25(3)	32(4)	-3(3)	6(3)	2(3)	
C(7)	47(5)	24(3)	32(4)	0(3)	9(3)	3(3)	
C(8)	41(4)	23(3)	32(4)	5(3)	4(3)	-4(3)	
C(9)	34(4)	27(3)	37(4)	0(3)	12(3)	0(3)	
C(10)	38(4)	24(3)	30(4)	3(3)	14(3)	1(3)	
C(12)	29(4)	24(3)	25(4)	1(3)	1(3)	4(3)	
S(2)	27(1)	23(1)	25(1)	0(1)	3(1)	0(1)	
O(7)	57(4)	33(3)	61(5)	-16(3)	10(3)	-5(3)	
O(8)	41(4)	42(3)	81(5)	-12(3)	16(3)	-11(3)	
O(9)	24(2)	30(3)	39(3)	-3(2)	-2(2)	5(2)	
O(10)	41(3)	28(2)	25(3)	0(2)	4(2)	-4(2)	
O(11)	33(3)	30(3)	43(3)	1(2)	7(2)	-1(2)	
O(12)	36(3)	29(2)	38(3)	0(2)	12(2)	4(2)	

Table 4. Anisotropic displacement parameters (Å²x 10³) for goettlich14002-AB. The anisotropic displacement factor exponent takes the form: $-2\pi^2$ [h² a*²U¹¹ + ... + 2 h k a* b* U¹²]

N(3)	39(4)	27(3)	45(4)	-1(3)	8(3)	-4(3)	
C(11)	37(4)	18(3)	28(4)	2(3)	5(3)	1(2)	
C(13)	30(4)	24(3)	31(4)	0(3)	3(3)	5(2)	
C(14)	40(4)	21(3)	35(4)	1(3)	11(3)	4(3)	
C(15)	36(4)	24(3)	31(4)	3(3)	6(3)	-2(3)	
C(16)	31(4)	27(3)	36(4)	1(3)	12(3)	3(3)	
C(17)	39(4)	27(3)	34(4)	2(3)	13(3)	6(3)	
C(18)	24(3)	28(3)	25(4)	1(3)	2(3)	7(2)	
N(1)	28(3)	29(3)	34(3)	6(3)	6(2)	0(2)	
C(1)	54(5)	25(3)	37(5)	5(3)	8(4)	2(3)	
C(2)	39(4)	29(3)	28(4)	3(3)	2(3)	2(3)	
C(3)	63(6)	27(4)	35(5)	6(3)	9(4)	2(3)	
C(4)	69(6)	41(4)	37(5)	10(4)	11(4)	5(4)	
N(4)	37(4)	36(3)	32(4)	1(3)	8(3)	-7(3)	
C(19)	52(6)	39(4)	59(6)	0(4)	0(4)	4(4)	
C(22)	68(7)	98(9)	36(6)	9(6)	7(5)	-20(6)	
C(23)	47(9)	44(9)	50(10)	10(7)	8(7)	-1(7)	
C(2)	38(8)	33(7)	49(10)	1(6)	11(7)	11(6)	
C(1)	45(12)	28(9)	37(12)	4(8)	3(9)	2(8)	
C(3)	35(13)	36(11)	30(12)	4(9)	-1(9)	0(10)	

Table 5. Hydrogen coordinates ($x \ 10^4$) and isotropic displacement parameters (Å²x 10³) for goettlich14002-AB.

	Х	У	Z	U(eq)	
H(2)	-222	3293	6193	40	
H(6)	-2106	2338	3839	37	
H(7)	-4167	1681	2617	41	
H(9)	-8297	2422	4777	39	
H(10)	-6254	3061	6009	36	
H(12)	-2881	3272	7008	31	
H(9A)	5283	3280	1006	38	
H(13)	3244	2358	-1204	34	
H(14)	1144	1703	-2302	37	
H(16)	-2879	2460	-7	36	

H(17)	-777	3111	1094	39
H(18)	2759	3290	1953	31
H(1A)	2188	-787	391	45
H(1B)	2748	-642	2320	45
H(1C)	4158	-708	1058	45
H(1D)	3765	172	1452	46
H(1E)	1607	98	892	46
H(2A)	2178	-155	-2069	39
H(2B)	4324	-59	-1501	39
H(3A)	1592	743	-1665	49
H(3B)	3718	845	-1016	49
H(4A)	2379	500	-4558	73
H(4B)	4455	662	-3886	73
H(4C)	2878	1100	-4053	73
H(4D)	-2219	-835	5444	52
H(4E)	-1086	-724	7200	52
H(4F)	-295	-652	5462	52
H(19A)	-2899	-36	6788	60
H(19B)	-917	152	6402	60
H(19C)	-1147	163	6721	60
H(19D)	-3241	-38	6240	60
H(22A)	-2829	361	474	81
H(22B)	-1061	734	653	81
H(22C)	-2822	897	1607	81
H(22D)	-2748	310	647	81
H(22E)	-757	558	1196	81
H(22F)	-2493	935	714	81
H(23A)	-625	-34	2761	56
H(23B)	-318	515	3817	56
H(2A)	-3445	468	4490	47
H(2B)	-3588	-107	3597	47
H(1A)	-1606	860	3977	44
H(1B)	-3699	671	3400	44
H(3A)	-582	-18	3443	41
H(3B)	-2674	-200	2972	41

C(10)-C(5)-C(6)-C(7)	2.3(11)
C(12)-C(5)-C(6)-C(7)	-177.2(7)
C(5)-C(6)-C(7)-C(8)	-0.3(12)
C(6)-C(7)-C(8)-C(9)	-1.3(12)
C(6)-C(7)-C(8)-N(2)	179.5(7)
O(1)-N(2)-C(8)-C(7)	4.4(11)
O(3)-N(2)-C(8)-C(7)	-176.1(8)
O(1)-N(2)-C(8)-C(9)	-174.9(8)
O(3)-N(2)-C(8)-C(9)	4.6(11)
C(7)-C(8)-C(9)-C(10)	0.8(12)
N(2)-C(8)-C(9)-C(10)	-179.9(7)
C(8)-C(9)-C(10)-C(5)	1.2(11)
C(6)-C(5)-C(10)-C(9)	-2.8(11)
C(12)-C(5)-C(10)-C(9)	176.7(7)
C(6)-C(5)-C(12)-O(2)	-11.2(10)
C(10)-C(5)-C(12)-O(2)	169.4(6)
C(6)-C(5)-C(12)-S(1)	108.8(7)
C(10)-C(5)-C(12)-S(1)	-70.7(7)
O(5)-S(1)-C(12)-O(2)	-179.8(5)
O(6)-S(1)-C(12)-O(2)	57.5(5)
O(4)-S(1)-C(12)-O(2)	-61.3(5)
O(5)-S(1)-C(12)-C(5)	58.5(5)
O(6)-S(1)-C(12)-C(5)	-64.3(5)
O(4)-S(1)-C(12)-C(5)	177.0(5)
C(17)-C(11)-C(13)-C(14)	2.0(11)
C(18)-C(11)-C(13)-C(14)	-176.5(7)
C(11)-C(13)-C(14)-C(15)	0.2(11)
C(13)-C(14)-C(15)-C(16)	-2.4(12)
C(13)-C(14)-C(15)-N(3)	179.1(7)
O(7)-N(3)-C(15)-C(14)	1.2(11)
O(8)-N(3)-C(15)-C(14)	-179.0(8)
O(7)-N(3)-C(15)-C(16)	-177.3(8)
O(8)-N(3)-C(15)-C(16)	2.5(11)
C(14)-C(15)-C(16)-C(17)	2.3(12)
N(3)-C(15)-C(16)-C(17)	-179.2(7)
C(15)-C(16)-C(17)-C(11)	0.0(11)

Table 6. Torsion angles [°] for goettlich14002-AB.

C(13)-C(11)-C(17)-C(16)	-2.1(11)
C(18)-C(11)-C(17)-C(16)	176.4(7)
C(13)-C(11)-C(18)-O(9)	-7.3(9)
C(17)-C(11)-C(18)-O(9)	174.3(6)
C(13)-C(11)-C(18)-S(2)	114.0(6)
C(17)-C(11)-C(18)-S(2)	-64.5(8)
O(10)-S(2)-C(18)-O(9)	76.0(5)
O(11)-S(2)-C(18)-O(9)	-45.3(5)
O(12)-S(2)-C(18)-O(9)	-163.0(5)
O(10)-S(2)-C(18)-C(11)	-47.0(6)
O(11)-S(2)-C(18)-C(11)	-168.3(5)
O(12)-S(2)-C(18)-C(11)	74.0(5)
N(1)-C(1)-C(2)-C(3)	177.9(7)
C(1)-C(2)-C(3)-C(4)	177.7(8)
C(1)-C(22)-C(23)-C(2)	39.9(15)
N(4)-C(19)-C(2)-C(23)	-77.5(14)
C(3)-C(19)-C(2)-C(23)	-27.7(18)
C(22)-C(23)-C(2)-C(19)	-173.8(11)
C(23)-C(22)-C(1)-C(3)	-27.9(13)
C(22)-C(1)-C(3)-C(19)	177.2(14)
C(2)-C(19)-C(3)-C(1)	43(2)
N(4)-C(19)-C(3)-C(1)	-178.5(16)

Symmetry transformations used to generate equivalent atoms:

Table 7. Hydrogen bonds for goettlich14002-AB [Å and °].

·HA	d(D-H)	d(HA)	d(DA)	<(DHA)	
·HA	d(D-H)	d(HA)	d(DA)	<(DHA)	

Kristallstruktur von Verbindung 177



Table 1. Crystal data and structure refin	ement for goettlich14006.			
Identification code	goettlich14006			
Empirical formula	C11 H22 N2 O4	C11 H22 N2 O4		
Formula weight	ormula weight 246.30			
Temperature	150(2) K			
Wavelength	0.71073 Å			
Crystal system	Monoclinic			
Space group	C 2/c			
Unit cell dimensions	a = 14.343(3) Å	$\alpha = 90^{\circ}$.		
	b = 11.748(2) Å	$\beta = 121.09(3)^{\circ}.$		
	c = 10.012(2) Å	$\gamma = 90^{\circ}.$		
Volume	1444.7(6) Å ³			
Z	4			
Density (calculated)	vensity (calculated) 1.132 Mg/m ³			
Absorption coefficient	0.086 mm ⁻¹			
F(000)	536			
Crystal size	0.350 x 0.100 x 0.070	mm ³		
Theta range for data collection	2.399 to 27.523°.			
Index ranges	-18<=h<=18, -15<=k<	<=15, -12<=l<=13		
Reflections collected	16042			
Independent reflections	1652 [R(int) = 0.0604]		
Completeness to theta = 25.242°	99.9 %			
Absorption correction	Empirical			
Refinement method	Full-matrix least-squa	res on F ²		
Data / restraints / parameters	1652 / 0 / 82			
Goodness-of-fit on F ²	1.058			
Final R indices [I>2sigma(I)]	R1 = 0.0359, wR2 = 0	0.0957		
R indices (all data)	R1 = 0.0527, wR2 = 0.1024			
Extinction coefficient	0.013(2)			
Largest diff. peak and hole 0.139 and -0.174 e.Å ⁻³				

	х	У	Z	U(eq)
C(1)	1050(1)	2004(1)	3(2)	49(1)
N(1)	4024(1)	-160(1)	1567(1)	34(1)
O(1)	3692(1)	83(1)	3520(1)	39(1)
C(2)	1323(1)	584(1)	2030(2)	54(1)
O(2)	2598(1)	863(1)	1119(1)	35(1)
C(3)	2514(1)	2330(1)	2786(2)	58(1)
C(4)	1873(1)	1448(1)	1536(1)	38(1)
C(5)	3459(1)	255(1)	2187(1)	29(1)
C(6)	5000	-822(1)	2500	33(1)

Table 2. Atomic coordinates (x 10^4) and equivalent isotropic displacement parameters (Å²x 10^3) for goettlich14006. U(eq) is defined as one third of the trace of the orthogonalized U^{ij} tensor.

C(1)-C(4)	1.5180(17)
N(1)-C(5)	1.3416(14)
N(1)-C(6)	1.4446(13)
O(1)-C(5)	1.2135(13)
C(2)-C(4)	1.5164(18)
O(2)-C(5)	1.3473(14)
O(2)-C(4)	1.4754(13)
C(3)-C(4)	1.5157(19)
C(6)-N(1)#1	1.4445(13)
C(5)-N(1)-C(6)	120.79(8)
C(5)-O(2)-C(4)	120.90(8)
O(2)-C(4)-C(3)	109.67(10)
O(2)-C(4)-C(2)	109.91(10)
C(3)-C(4)-C(2)	112.62(12)
O(2)-C(4)-C(1)	101.98(9)
C(3)-C(4)-C(1)	111.37(11)
C(2)-C(4)-C(1)	110.77(10)
O(1)-C(5)-N(1)	123.99(10)
O(1)-C(5)-O(2)	125.48(10)
N(1)-C(5)-O(2)	110.52(9)
N(1)#1-C(6)-N(1)	114.86(13)

Table 3. Bond lengths [Å] and angles $[\circ]$ for goettlich14006.

Symmetry transformations used to generate equivalent atoms:

#1 -x+1,y,-z+1/2

	U ¹¹	U ²²	U ³³	U ²³	U ¹³	U ¹²
C(1)	43(1)	56(1)	52(1)	12(1)	27(1)	13(1)
N(1)	35(1)	46(1)	25(1)	2(1)	20(1)	4(1)
O(1)	41(1)	56(1)	27(1)	3(1)	22(1)	7(1)
C(2)	38(1)	74(1)	57(1)	16(1)	31(1)	7(1)
O(2)	35(1)	43(1)	31(1)	4(1)	21(1)	6(1)
C(3)	59(1)	52(1)	61(1)	-13(1)	29(1)	10(1)
C(4)	35(1)	43(1)	40(1)	2(1)	24(1)	6(1)
C(5)	29(1)	34(1)	26(1)	-1(1)	16(1)	-3(1)
C(6)	33(1)	36(1)	35(1)	0	22(1)	0

Table 4. Anisotropic displacement parameters (Å²x 10³) for goettlich14006. The anisotropic displacement factor exponent takes the form: $-2\pi^2$ [h² a*²U¹¹ + ... + 2 h k a* b* U¹²]

Table 5. Hydrogen coordinates ($x \ 10^4$) and isotropic displacement parameters (Å²x 10³) for goettlich14006.

	х	у	Z	U(eq)	
H(1A)	1423	2551	-303	74	
H(1B)	499	2402	127	74	
H(1C)	698	1419	-806	74	
H(1)	3797	-28	580	40	
H(2A)	1032	-40	1270	80	
H(2B)	728	951	2077	80	
H(2C)	1856	281	3060	80	
H(3A)	2853	2867	2413	88	
H(3B)	3081	1951	3731	88	
H(3C)	2024	2744	3023	88	
H(6A)	4887	-1320	3202	39	
H(6B)	5113	-1320	1798	39	

Table 6. Torsion angles [°] for goettlich14006.

Literaturverzeichnis

- [1] C. Fahlberg, I. Remsen, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 1879, 12, 469–473.
- [2] N. K. Terrett, A. S. Bell, D. Brown, P. Ellis, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* 1996, 6, 1819–1824.
- [3] C. S. Miller, E. L. Engelhardt, DE 1595915 A1, **1965**.
- [4] D. J. M. Espinos Taya, J. A. Bofill Auge, DE 2212340 A1, **1972**.
- [5] d. l. d. F. Société d'Etudes Scientifiques et Industrielles, FR 6834 M, 1967.
- [6] M. D. Dowle, I. H. Coates, DE 3320521 A1, **1983**.
- [7] A. W. Oxford, DE 3527648 A1, **1985**.
- [8] J. G. Lombardino, E. H. Wiseman, J. Med. Chem. 1972, 15, 848–849.
- [9] J. G. Lombardino, E. H. Wiseman, J. Chiaini, J. Med. Chem. **1973**, *16*, 493–496.
- [10] D. Steinhilber, M. Schubert-Zsilavecz, H. J. Roth, *Medizinische Chemie. Targets -Arzneistoffe - chemische Biologie*, Deutscher Apotheker Verlag, Stuttgart, **2010**.
- T. D. Penning, J. J. Talley, S. R. Bertenshaw, J. S. Carter, P. W. Collins, S. Docter, M. J. Graneto, L. F. Lee, J. W. Malecha, J. M. Miyashiro et al., *J. Med. Chem.* 1997, 40, 1347–1365.
- [12] E. Meyle, *Pharmazie in unserer Zeit* **1984**, *13*, 177–186.
- [13] Å. Rosenquist, B. Samuelsson, P.-O. Johansson, M. D. Cummings, O. Lenz,
 P. Raboisson, K. Simmen, S. Vendeville, H. de Kock, M. Nilsson et al., *J. Med. Chem.* **2014**, *57*, 1673–1693.
- [14] "FDA NEWS RELEASE. FDA approves new treatment for hepatitis C virus", zu finden unter http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm376449.htm,
 - 2013.
- [15] *Pharmazeutische Zeitung online* **2014**.
- [16] F. Mietzsch, J. Klarer, DE 607537 C1, **1935**.
- [17] M. Wainwright, J. E. Kristiansen, *Dyes and Pigments* **2011**, *88*, 231–234.
- [18] J. Tréfouël, T. Tréfouël, F. Nitti, D. Bovet, Comptes rendus des séances de la Société de biologie et de ses filiales 1935, 120, 756–758.
- [19] R. Bentley, J Ind Microbiol Biotechnol 2009, 36, 775–786.
- [20] J. H. Boothe, J. Morton, II., J. P. Petisi, R. G. Wilkinson, J. H. Williams, J. Am. Chem. Soc. 1953, 75, 4621.
- [21] L. H. Conover, W. T. Moreland, A. R. English, C. R. Stephens, F. J. Pilgrim, J. Am. Chem. Soc. 1953, 75, 4622–4623.
- [22] W. Dürckheimer, J. Blumbach, R. Lattrell, K. H. Scheunemann, *Angew. Chem.* **1985**, 97, 183–205.

- [23] G. Kuschinsky, H. Lüllmann, K. Mohr, T. Peters, *Kurzes Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie*, Georg Thieme Verlag, Stuttgart [u.a.], **1987**.
- [24] T. H. Scholz, J. M. Sondey, W. C. Randall, H. Schwam, W. J. Thompson,
 P. J. Mallorga, M. F. Sugrue, S. L. Graham, *J. Med. Chem.* **1993**, *36*, 2134–2141.
- [25] J.-Y. Winum, P. A. Colinas, C. T. Supuran, *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **2013**, *21*, 1419–1426.
- [26] R. O. Roblin, Jr., J. W. Clapp, J. Am. Chem. Soc. 1950, 72, 4890–4892.
- [27] W. H. Miller, A. M. Dessert, R. O. Roblin, Jr., J. Am. Chem. Soc. 1950, 72, 4893-4896.
- [28] A. E. Eriksson, P. M. Kylsten, T. A. Jones, A. Liljas, *Proteins* **1988**, *4*, 283–293.
- [29] T. Koike, E. Kimura, I. Nakamura, Y. Hashimoto, M. Shiro, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 7338–7345.
- [30] W. Vernier, W. Chong, D. Rewolinski, S. Greasley, T. Pauly, M. Shaw, D. Dinh,
 R. A. Ferre, S. Nukui, M. Ornelas et al., *Bioorganic & Medicinal Chemistry* 2010, *18*, 3307–3319.
- [31] A. Spaltenstein, M. R. Almond, W. J. Bock, D. G. Cleary, E. S. Furfine, R. J. Hazen,
 W. M. Kazmierski, F. G. Salituro, R. D. Tung, L. L. Wright, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* 2000, *10*, 1159–1162.
- [32] E. E. Kim, C. T. Baker, M. D. Dwyer, M. A. Murcko, B. G. Rao, R. D. Tung,
 M. A. Navia, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 1181–1182.
- [33] A. K. Ghosh, J. Med. Chem. 2009, 52, 2163–2176.
- [34] S. R. Turner, J. W. Strohbach, R. A. Tommasi, P. A. Aristoff, P. D. Johnson,
 H. I. Skulnick, L. A. Dolak, E. P. Seest, P. K. Tomich, M. J. Bohanon et al., *J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 3467–3476.
- [35] C. Debouck, B. W. Metcalf, Drug Dev. Res. 1990, 21, 1–17.
- [36] T. L. Blundell, R. Lapatto, A. F. Wilderspin, A. M. Hemmings, P. M. Hobart,D. E. Danley, P. J. Whittle, *Trends in Biochemical Sciences* **1990**, *15*, 425–430.
- [37] R. M. J. Liskamp, D. T. S. Rijkers, J. A. W. Kruijtzer, J. Kemmink, *ChemBioChem* 2011, *12*, 1626–1653.
- [38] P. Karlson, *Kurzes Lehrbuch der Biochemie für Mediziner und Naturwissenschaftler*, Georg Thieme Verlag, Stuttgart; New York, **1984**.
- [39] A. Brik, C.-H. Wong, Org. Biomol. Chem. 2003, 1, 5–14.
- [40] R. D. Tung, M. A. Murcko, G. R. Bhisetti, WO 94/05639, **1994**.
- [41] H.-R. Brodt, *Antibiotika-Therapie*. *Klinik und Praxis der antiinfektiösen Behandlung*, Schattauer, Stuttgart, **2013**.
- [42] R. D. Tung, M. R. Hale, C. T. Baker, E. S. Furfine, I. Kaldor, W. W. Kazmierski,A. Spaltenstein, WO 99/33815 A1, **1999**.
- [43] R. D. Bindal, J. T. Golab, J. A. Katzenellenbogen, J. Am. Chem. Soc. 1990, 112, 7861–7868.
- [44] W. Oppolzer, C. Chapuis, G. Bernardinelli, *Helv. Chim. Acta* **1984**, *67*, 1397–1401.
- [45] W. Oppolzer, *Tetrahedron* **1987**, *43*, 1969–2004.
- [46] B. Hyean Kim, D. P. Curran, *Tetrahedron* **1993**, *49*, 293–318.
- [47] H. Yang, R. G. Carter, *Synlett* **2010**, *2010*, 2827–2838.
- [48] H. Yang, R. G. Carter, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 4649–4652.
- [49] H. Yang, R. G. Carter, J. Org. Chem. 2010, 75, 4929–4938.
- [50] zu finden unter http://www.sigmaaldrich.com/catalog/search?interface=All&term=HuaCat&N=0&mode =match%20partialmax&focus=product&lang=de®ion=DE, 2014.
- [51] H. Yang, S. Mahapatra, P. H.-Y. Cheong, R. G. Carter, J. Org. Chem. 2010, 75, 7279–7290.
- [52] P. Sun, S. M. Weinreb, M. Shang, J. Org. Chem. 1997, 62, 8604–8608.
- [53] T. W. Greene, P. G. M. Wuts, *Protective groups in organic synthesis*, Wiley, New York, **1999**.
- [54] P. J. Kocieński, *Protecting groups*, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 2005.
- [55] T. Fukuyama, C.-K. Jow, M. Cheung, *Tetrahedron Letters* **1995**, *36*, 6373–6374.
- [56] A. Isidro-Llobet, M. Álvarez, F. Albericio, Chem. Rev. 2009, 109, 2455–2504.
- [57] F. Albericio, *Biopolymers (Peptide Science)* **2000**, *55*, 123–139.
- [58] E. Vedejs, S. Lin, A. Klapars, J. Wang, J. Am. Chem. Soc. 1996, 118, 9796–9797.
- [59] E. Vedejs, C. Kongkittingam, J. Org. Chem. 2000, 65, 2309–2318.
- [60] Y. Hidai, T. Kan, T. Fukuyama, *Tetrahedron Letters* **1999**, *40*, 4711–4714.
- [61] A. Fujiwara, T. Kan, T. Fukuyama, Synlett 2000, 2000, 1667–1669.
- [62] S. C. Miller, T. S. Scanlan, J. Am. Chem. Soc. **1997**, 119, 2301–2302.
- [63] M. Kamalov, S. Yang, P. W. R. Harris, G. J. S. Cooper, M. A. Brimble, Synlett 2014.
- [64] L. A. Carpino, D. Ionescu, A. El-Faham, P. Henklein, H. Wenschuh, M. Bienert, M. Beyermann, *Tetrahedron Letters* **1998**, *39*, 241–244.
- [65] G. W. Kenner, J. R. McDermott, R. C. Sheppard, J. Chem. Soc. D 1971, 636–637.
- [66] P. Heidler, A. Link, *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **2005**, *13*, 585–599.
- [67] B. J. Backes, A. A. Virgilio, J. A. Ellman, J. Am. Chem. Soc. 1996, 118, 3055–3056.
- [68] B. J. Backes, J. A. Ellman, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 2322–2330.
- [69] B. J. Backes, J. A. Ellman, J. Am. Chem. Soc. 1994, 116, 11171–11172.
- [70] L. Yang, G. Morriello, *Tetrahedron Letters* **1999**, *40*, 8197–8200.
- [71] A. Lew, A. R. Chamberlin, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **1999**, 9, 3267-3272.
- [72] T. Kanemitsu, C.-H. Wong, O. Kanie, J. Am. Chem. Soc. 2002, 124, 3591–3599.
- [73] T. Suzuki, A. Matsuura, A. Kouketsu, S. Hisakawa, H. Nakagawa, N. Miyata, *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **2005**, *13*, 4332–4342.
- [74] Q. Zhang, B. Ni, A. D. Headley, *Tetrahedron* 2008, 64, 5091–5097.
- [75] S. M. Leit, L. A. Paquette, J. Org. Chem. 1999, 64, 9225–9229.
- [76] M. J. Brienne, D. Varech, M. Leclercq, J. Jacques, N. Radembino, C. Dessalles,
 G. Mahuzier, C. Gueyouche, C. Bories, P. Loiseau et al., *J. Med. Chem.* 1987, *30*, 2232–2239.
- [77] H. Suter, H. Zutter, H. R. Müller, DE 2201578 A1, **1972**.
- [78] B. Hill, Y. Liu, S. D. Taylor, Org. Lett. 2004, 6, 4285–4288.
- [79] T. B. Johnson, I. B. Douglass, J. Am. Chem. Soc. 1941, 63, 1571–1572.

- [80] A. Lawson, R. B. Tinkler, J. Chem. Soc., C 1969, 652–655.
- [81] W. R. S. Barton, L. A. Paquette, Can. J. Chem. 2004, 82, 113–119.
- [82] F. G. Bordwell, W. T. Brannen, Jr., J. Am. Chem. Soc. 1964, 86, 4645–4650.
- [83] K. Wojciechowski, S. Kosiński, *Tetrahedron* 2001, 57, 5009–5014.
- [84] M. Mąkosza, J. Goliński, S. Ostrowski, A. Rykowski, A. B. Sahasrabudhe, *Chem. Ber.* 1991, 124, 577–585.
- [85] M. Mąkosza, K. Wojciechowski, Chem. Rev. 2004, 104, 2631–2666.
- [86] L. A. Paquette, C. S. Ra, J. D. Schloss, S. M. Leit, J. C. Gallucci, J. Org. Chem. 2001, 66, 3564–3573.
- [87] B. Loev, F. Dowalo, I. M. Fried, M. M. Goodman, *Tetrahedron Letters* **1968**, *9*, 817-819.
- [88] B. Loev, F. Dowalo, *Tetrahedron Letters* **1969**, *10*, 781–783.
- [89] W. F. Gilmore, H.-J. Lin, J. Org. Chem. 1978, 43, 4535–4537.
- [90] M. Frankel, P. Moses, *Tetrahedron* **1960**, *9*, 289–294.
- [91] S. Paik, E. H. White, *Tetrahedron* **1996**, *52*, 5303–5318.
- [92] F. J. M. Dujols, M. E. Mulliez, J. Org. Chem. 1996, 61, 5648–5649.
- [93] M. Mulliez, WO 98/04522 A1, **1998**.
- [94] K.-W. Yang, F. C. Golich, T. K. Sigdel, M. W. Crowder, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* 2005, 15, 5150–5153.
- [95] S. Duncker, *Dissertation*, Justus-Liebig-Universität Gießen, Gießen, **2008**.
- [96] D. Merricks, P. G. Sammes, E. R. H. Walker, K. Henrick, M. M. McPartlin, J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1 1991, 2169–2176.
- [97] B. Garrigues, M. Mulliez, *Synthesis* **1988**, *1988*, 810–813.
- [98] G. R. Moe, L. M. Sayre, P. S. Portoghese, *Tetrahedron Letters* **1981**, *22*, 537–540.
- [99] W. J. Moree, G. A. van der Marel, R. J. Liskamp, J. Org. Chem. 1995, 60, 5157-5169.
- [100] M. Gude, U. Piarulli, D. Potenza, B. Salom, C. Gennari, *Tetrahedron Letters* 1996, 37, 8589–8592.
- [101] D. W. P. M. Lowik, R. M. J. Liskamp, *Eur. J. Org. Chem.* 2000, 2000, 1219–1228.
- [102] R. de Jong, D. T. S. Rijkers, R. M. J. Liskamp, HCA 2002, 85, 4230–4243.
- [103] V. V. E. Ramesh, S. S. Kale, A. S. Kotmale, R. L. Gawade, V. G. Puranik,
 P. R. Rajamohanan, G. J. Sanjayan, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 1504–1507.
- [104] C. Gennari, B. Salom, D. Potenza, A. Williams, Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 1994, 33, 2067–2069.
- [105] C. Gennari, C. Longari, S. Ressel, B. Salom, A. Mielgo, *Eur. J. Org. Chem.* 1998, 1998, 945–959.
- [106] S. Turcotte, S. H. Bouayad-Gervais, W. D. Lubell, Org. Lett. 2012, 14, 1318–1321.
- [107] Y. Li, Q. Yang, D. Dou, K. R. Alliston, W. C. Groutas, *Bioorganic & Medicinal Chemistry* 2008, 16, 692–698.
- [108] L. Wei, Z. Lai, X. Gan, K. R. Alliston, J. Zhong, J. B. Epp, J. Tu, A. B. Perera,
 M. van Stipdonk, W. C. Groutas, *Archives of Biochemistry and Biophysics* 2004, 429, 60–70.

- [109] Z. Lai, X. Gan, L. Wei, K. R. Alliston, H. Yu, Y. H. Li, W. C. Groutas, Archives of Biochemistry and Biophysics 2004, 429, 191–197.
- [110] L. A. Laping, *Diplomarbeit*, Justus-Liebig-Universität Gießen, Gießen, 2009.
- [111] T. Shiba, K. Miyoshi, S. Kusumoto, Bull. Chem. Soc. Jpn 1977, 50, 254–257.
- [112] H. McIlwain, J. Chem. Soc 1941, 75–77.
- [113] R. L. Shriner, A. H. Land, J. Org. Chem. 1941, 06, 888–894.
- [114] S. Duncker, *Diplomarbeit*, Westfälische Wilhelms-Universität Münster, Münster, 2004.
- [115] H. D. Hartough, J. W. Schick, J. J. Dickert, Jr., J. Am. Chem. Soc. 1950, 72, 1572-1577.
- [116] L. F. Fieser, M. Fieser, H. R. Hensel, Organische Chemie, Verlag Chemie Weinheim / Bergstr., Weinheim, 1968.
- [117] M. Liersch, *Chemie 2. Kurz & klar*, Auer, Donauwörth, **1996**.
- [118] W. Schoefberger, "VO-4 Organische Chemie 2", zu finden unter http://www.jku.at/orc/content/e41325/employee_groups_wiss204404/employees2199 32/subdocs219965/content219972/OrganischeChemie2_VO-4_eng.pdf, 2013.
- [119] C. D. Hurd, J. Chem. Educ. 1966, 43, 527–531.
- [120] J. F. Miller, A. Spaltenstein, *Tetrahedron Letters* **1996**, 37, 2521–2524.
- [121] T. Iwasawa, R. J. Hooley, J. Rebek, Jr., Science 2007, 317, 493–496.
- [122] P. Kurzweil, P. Scheipers, *Chemie. Grundlagen, Aufbauwissen, Anwendungen und Experimente*, Vieweg + Teubner, Wiesbaden, **2010**.
- [123] P. Knudsen, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 1914, 47, 2698–2701.
- [124] M. B. Smith, J. March, *March's advanced organic chemistry. Reactions, mechanisms, and structure*, Wiley-Interscience, Hoboken, N.J, **2007**.
- [125] J. Clayden, N. Greeves, S. Warren, P. Wothers, *Organic Chemistry*, Oxford University Press, Oxford, New York, **2001**.
- [126] A. F. Khlebnikov, M. S. Novikov, Tetrahedron 2013, 69, 3363–3401.
- [127] F. Palacios, A. M. O. de Retana, E. M. de Marigorta, J. M. de los Santos, *Eur. J. Org. Chem.* 2001, 2001, 2401–2414.
- [128] A. Perosa, M. Selva, P. Tundo, J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2 2002, 1033–1037.
- [129] W. Bauer, K. Hafner, Angew. Chem. 1969, 81, 787–788.
- [130] J.-C. Guillemin, J.-M. Denis, M.-C. Lasne, J.-L. Ripoll, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1983**, 238–239.
- [131] J.-C. Guillemin, J.-M. Denis, M.-C. Lasne, J.-L. Ripoll, *Tetrahedron* **1988**, *44*, 4447-4455.
- [132] A. Gómez-Zavaglia, A. Kaczor, A. L. Cardoso, T. M. Pinho e Melo, R. Fausto, *Journal of Molecular Structure* 2007, 834-836, 262–269.
- [133] P. W. Neber, A. v. Friedolsheim, Justus Liebigs Ann. Chem. 1926, 449, 109–134.
- [134] M. L. McIntosh, C. M. Moore, T. B. Clark, Org. Lett. 2010, 12, 1996–1999.
- [135] A. Brändström, U. Junggren, *Tetrahedron Letters* **1972**, *13*, 473–474.
- [136] A. J. Fry, J. P. Bujanauskas, J. Org. Chem. **1978**, 43, 3157–3163.
- [137] D. F. Taber, W. Tian, J. Am. Chem. Soc. 2006, 128, 1058–1059.
- [138] S. Jana, M. D. Clements, B. K. Sharp, N. Zheng, Org. Lett. 2010, 12, 3736–3739.

- [139] B. Zupančič, B. Mohar, M. Stephan, Org. Lett. 2010, 12, 1296–1299.
- [140] A. L. Cardoso, L. Gimeno, A. Lemos, F. Palacios, T. M. V. D. Pinho e Melo, J. Org. Chem. 2013, 78, 6983–6991.
- [141] Chemical Abstracts Service (Columbus, Ohio; USA), "SciFinder", zu finden unter https://scifinder.cas.org/scifinder/login?TYPE=33554433&REALMOID=06-b7b15cf0-642b-1005-963a-830c809fff21&GUID=&SMAUTHREASON=0&METHOD=GET&SMA GENTNAME=CFLp4TxdVZttKuz6SC0brpM2Vr6X2MQXHS12HcHIFSN4t5j8VtT4zUD Gm6b4PvF6&TARGET=-SM-http%3a%2f%2fscifinder.cas.org%3a443%2fscifinder% 2f, 2014.
- [142] A. Werner, A. Piguet, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 1904, 37, 4295–4315.
- [143] H. P. Fischer, C. A. Grob, E. Renk, *Helv. Chim. Acta* **1962**, *45*, 2539–2553.
- [144] C. A. Grob, H. P. Fischer, W. Raudenbusch, J. Zergenyi, *Helv. Chim. Acta* **1964**, *47*, 1003–1021.
- [145] National Institute of Advanced Industrial Science and Technology (Japan), "Spectral Database for Organic Compounds, SDBS", zu finden unter http://sdbs.db.aist.go.jp/sdbs/cgi-bin/cre_index.cgi, 2014.
- [146] K. S. Khuong, W. H. Jones, W. A. Pryor, K. N. Houk, J. Am. Chem. Soc. 2005, 127, 1265–1277.
- [147] W. G. Brown, *Makromol. Chem.* **1969**, *128*, 130–136.
- [148] C. O'Brien, Chem. Rev. 1964, 64, 81–89.
- [149] A. Padwa, R. J. Rosenthal, W. Dent, P. Filho, N. J. Turro, D. A. Hrovat, I. R. Gould, J. Org. Chem. 1984, 49, 3174–3180.
- [150] D. A. Evans, D. H. Ripin, "Evans pKa Table", zu finden unter http://evans.harvard.edu/pdf/evans_pka_table.pdf, **2013**.
- [151] D. Antonow, M. Kaliszczak, G.-D. Kang, M. Coffils, A. C. Tiberghien, N. Cooper, T. Barata, S. Heidelberger, C. H. James, M. Zloh et al., *J. Med. Chem.* 2010, 53, 2927-2941.
- [152] Z. Guangyou, L. Yuquing, W. Zhaohui, H. Nohira, T. Hirose, *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 3297–3300.
- [153] W. Zhang, B. Wang, N. Chen, D.-M. Du, J. Xu, Synthesis 2008, 2008, 197–200.
- [154] L. Ingrassia, M. Mulliez, Synthesis 1999, 1999, 1731–1738.
- [155] K. Schwetlick, H. G. O. Becker, W. Berger, G. Domschke, E. Fanghänel, J. Faust,
 M. Fischer, F. Gentz, K. Gewald, R. Gluch et al., *Organikum*, VEB Deutscher Verlag der Wissenschaften, Berlin, **1976**.
- [156] L. E. Evans, M. D. Cheeseman, K. Jones, Org. Lett. 2012, 14, 3546–3549.
- [157] V. V. Govande, A. R. A. S. Deshmukh, *Tetrahedron Letters* 2004, 45, 6563–6566.
- [158] M. Hosseini-Sarvari, H. Sharghi, J. Org. Chem. 2006, 71, 6652–6654.
- [159] H. Tumma, N. Nagaraju, K. V. Reddy, Journal of Molecular Catalysis A: Chemical 2009, 310, 121–129.
- [160] A. W. Hofmann, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 1872, 5, 240–248.
- [161] F. F. Blicke, C.-J. Lu, J. Am. Chem. Soc. 1952, 74, 3933–3934.
- [162] G. Giesemann, I. Ugi, Synthesis 1983, 1983, 788–789.

- [163] F. Weygand, W. Steglich, *Chem. Ber.* **1965**, *98*, 487–503.
- [164] F. Weygand, W. Steglich, I. Lengyel, F. Fraunberger, Chem. Ber. 1966, 99, 1932-1943.
- [165] F. Gao, X. Yan, O. Zahr, A. Larsen, K. Vong, K. Auclair, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* 2008, 18, 5518–5522.
- [166] W. E. Truce, D. J. Abraham, P. N. Son, J. Org. Chem. 1967, 32, 990–997.
- [167] E. C. Friedrich, S. N. Falling, D. E. Lyons, Synthetic Communications 1975, 5, 33–36.
- [168] S. Gabriel, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 1887, 20, 2224–2236.
- [169] M. S. Gibson, R. W. Bradshaw, Angew. Chem. 1968, 80, 986–996.
- [170] V. Bertini, S. Alfei, M. Pocci, F. Lucchesini, N. Picci, F. Iemma, *Tetrahedron* 2004, 60, 11407–11414.
- [171] D. Bogdał, J. Pielichowski, A. Boroń, Synlett 1996, 1996, 873-874.
- [172] S. M. Al-Mousawi, M. A. El-Apasery, N. H. Al-Kanderi, Arkivoc 2008, 2008, 268–278.
- [173] H. F. Yuen, T. J. Marks, Organometallics 2009, 28, 2423–2440.
- [174] M. Delépine, M. H. Moissan, *Comptes rendus hebdomadaires des séances de l'Académie des sciences* **1895**, *120*, 501–502.
- [175] N. Blažević, D. Kolbah, B. Belin, V. Šunjić, F. Kajfež, Synthesis **1979**, 1979, 161–176.
- [176] A. Isleyen, C. Gonsky, R. C. Ronald, P. Garner, Synthesis 2009, 2009, 1261–1264.
- [177] K. Rühlmann, Chem. Ber. 1961, 94, 2311–2313.
- [178] M. W. Rathke, Y. Hoyano, S. Masamune, Org. Synth. (Organic Synthesis) 1973, 53, 66.
- [179] S. Itsuno, T. Koizumi, C. Okumura, K. Ito, Synthesis 1995, 1995, 150–152.
- [180] M. Harmata. Gespräch, 2010, Gießen.
- [181] M. Szostak, L. Yao, J. Aubé, J. Org. Chem. 2010, 75, 1235–1243.
- [182] M. Hesse, H. Meier, B. Zeeh, *Spektroskopische Methoden in der organischen Chemie*, Georg Thieme Verlag, Stuttgart [u.a.], **2002**.
- [183] P. R. Sridhar, P. V. Kumar, K. Seshadri, R. Satyavathi, Chem. Eur. J 2009, 15, 7526-7529.
- [184] A. Bertho, J. Maier, Justus Liebigs Ann. Chem. 1932, 498, 50-61.
- [185] H. Staudinger, J. Meyer, *Helv. Chim. Acta* **1919**, *2*, 635–646.
- [186] H. Staudinger, E. Hauser, Helv. Chim. Acta 1921, 4, 861–886.
- [187] F. Bracher, T. Papke, J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1 1995, 2323–2326.
- [188] K. K. Pasunooti, R. Yang, S. Vedachalam, B. K. Gorityala, C.-F. Liu, X.-W. Liu, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2009**, *19*, 6268–6271.
- [189] A. Gupta, P. Saha, C. Descôteaux, V. Leblanc, É. Asselin, G. Bérubé, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* 2010, 20, 1614–1618.
- [190] J. Oudar, *Catalysis Reviews* **1980**, *22*, 171–195.
- [191] S. Ayesa, B. Samuelsson, B. Classon, Synlett 2008, 2008, 97–99.
- [192] T. Holletz, D. Cech, Synthesis 1994, 1994, 789–791.
- [193] J. Garcia, F. Urpí, J. Vilarrasa, Tetrahedron Letters 1984, 25, 4841–4844.
- [194] F. Urpí, J. Vilarrasa, *Tetrahedron Letters* **1986**, 27, 4623–4624.
- [195] J. Burés, M. Martín, F. Urpí, J. Vilarrasa, J. Org. Chem. 2009, 74, 2203–2206.

- [196] H. Chapuis, L. Bui, I. Bestel, P. Barthélémy, *Tetrahedron Letters* 2008, 49, 6838-6840.
- [197] P. Boullanger, V. Maunier, D. Lafont, Carbohydrate Research 2000, 324, 97–106.
- [198] F. Shi, J. P. Waldo, Y. Chen, R. C. Larock, Org. Lett. 2008, 10, 2409–2412.
- [199] C. E. McKenna, B. A. Kashemirov, K. M. Błażewska, I. Mallard-Favier, C. A. Stewart, J. Rojas, M. W. Lundy, F. H. Ebetino, R. A. Baron, J. E. Dunford et al., *J. Med. Chem.* 2010, 53, 3454–3464.
- [200] S. Mesch, D. Moser, D. S. Strasser, A. Kelm, B. Cutting, G. Rossato, A. Vedani,
 H. Koliwer-Brandl, M. Wittwer, S. Rabbani et al., *J. Med. Chem.* 2010, *53*, 1597-1615.
- [201] F. Leurquin, M. Mulliez, *Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements* **1994**, *92*, 201–211.
- [202] M. Nishikawa, Y. Inaba, M. Furukawa, Chem. Pharm. Bull. 1983, 31, 1374-1377.
- [203] R. G. Pearson, J. Am. Chem. Soc. 1963, 85, 3533–3539.
- [204] C. A. G. N. Montalbetti, V. Falque, *Tetrahedron* **2005**, *61*, 10827–10852.
- [205] G. W. Anderson, J. E. Zimmerman, F. M. Callahan, J. Am. Chem. Soc. 1964, 86, 1839–1842.
- [206] A. K. Choudhury, S. Y. Golovine, L. M. Dedkova, S. M. Hecht, *Biochemistry* 2007, 46, 4066–4076.
- [207] M. Duca, D. J. Maloney, M. Lodder, B. Wang, S. M. Hecht, *Bioorganic & Medicinal Chemistry* 2007, 15, 4629–4642.
- [208] S. Laurent, F. Botteman, L. V. Elst, R. N. Muller, HCA 2004, 87, 1077–1089.
- [209] H. E. Carter, R. L. Frank, H. W. Johnston, N. L. Drake, C. M. Eaker, *Org. Synth.* (*Organic Synthesis*) **1943**, *23*, 13.
- [210] K. Okano, N. Mitsuhashi, H. Tokuyama, *Chem. Commun* **2010**, *46*, 2641–2643.
- [211] C. Steeneck, O. Kinzel, C. Gege, G. Kleymann, T. Hoffmann, WO 2012/139775 A1, 2012.
- [212] A. D. Hobson, S. Fix-Stenzel, K. P. Cusack, E. C. Breinlinger, G. K. Ansell, R. H. Stoffel, WO 2008/076356 A1, 2008.
- [213] K. P. Cusack, E. C. Breinlinger, S. R. Fix-Stenzel, R. H. Stoffel, K. R. Woller, WO 2011/071570 A1, 2011.
- [214] K. P. Cusack, E. C. Breinlinger, S. R. Fix-Stenzel, R. H. Stoffel, K. R. Woller, A. D. Hobson, P. Grongsaard, US 2011/0207704 A1, 2011.
- [215] S. M. Marques, E. Nuti, A. Rossello, C. T. Supuran, T. Tuccinardi, A. Martinelli,
 M. A. Santos, *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 7968–7979.
- [216] R. Zarra, D. Montesarchio, C. Coppola, G. Bifulco, S. Di Micco, I. Izzo,F. De Riccardis, *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 2009, 6113–6120.
- [217] N. Huang, R. Kolhatkar, Y. Eyobo, L. Sorci, I. Rodionova, A. L. Osterman,A. D. MacKerell, Jr., H. Zhang, *J. Med. Chem.* **2010**, *53*, 5229–5239.
- [218] V. Zuliani, C. Carmi, M. Rivara, M. Fantini, A. Lodola, F. Vacondio, F. Bordi,
 P. V. Plazzi, A. Cavazzoni, M. Galetti et al., *European Journal of Medicinal Chemistry* 2009, 44, 3471–3479.

- [219] M. Falorni, G. Giacomelli, F. Nieddu, M. Taddei, *Tetrahedron Letters* **1997**, *38*, 4663-4666.
- [220] M. Falorni, G. Giacomelli, A. Porcheddu, M. Taddei, *Eur. J. Org. Chem.* 2000, 2000, 1669–1675.
- [221] N. Schaschke, D. Gabrijelcic-Geiger, A. Dominik, C. P. Sommerhoff, *ChemBioChem* 2005, 6, 95–103.
- [222] B. Müller, D. Besser, P. Kleinwächter, O. Arad, S. Reissmann, *J. Peptide Res.* (Journal of Peptide Research) **1999**, *54*, 383–393.
- [223] A. E. Moormann, B. S. Pitzele, P. H. Jones, G. W. Gullikson, D. Albin, S. S. Yu,
 R. G. Bianchi, E. L. Sanguinetti, B. Rubin, M. Grebner et al., *J. Med. Chem.* 1990, 33, 614–626.
- [224] T. Itoh, M. Mishiro, K. Matsumoto, S. Hayase, M. Kawatsura, M. Morimoto, *Tetrahedron* 2008, 64, 1823–1828.
- [225] S. Boncel, K. Saletra, B. Hefczyc, K. Z. Walczak, *Beilstein J. Org. Chem.* 2011, 7, 173–178.
- [226] D. Granitza, M. Beyermann, H. Wenschuh, H. Haber, L. A. Carpino, G. A. Truran, M. Bienert, J. Chem. Soc., Chem. Commun. 1995, 2223–2224.
- [227] J. Ezquerra, C. Pedregal, A. Rubio, J. J. Vaquero, M. P. Matia, J. Martin, A. Diaz, J. L. G. Navio, J. B. Deeter, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 4327–4331.
- [228] Y. Zhang, B. M. Loertscher, S. L. Castle, *Tetrahedron* 2009, 65, 6584–6590.
- [229] B. R. Neustadt, Tetrahedron Letters 1994, 35, 379–380.
- [230] L. A. Laping, *Dissertation*, Justus-Liebig-Universität Gießen, Gießen, 2012.
- [231] R. Roesmann, *Dissertation*, Justus-Liebig-Universität Gießen, Gießen, 2008.
- [232] M. Noack, R. Göttlich, Eur. J. Org. Chem. 2002, 2002, 3171–3178.
- [233] R. Göttlich, Synthesis 2000, 2000, 1561–1564.
- [234] K. Leferink, *Diplomarbeit*, Westfälische Wilhelms-Universität Münster, Münster, 2004.
- [235] I. A. Schulte-Wülwer, J. Helaja, R. Göttlich, Synthesis 2003, 1886–1890.
- [236] P. Kovacic, M. K. Lowery, K. W. Field, Chem. Rev. 1970, 70, 639–665.
- [237] E. Erdik, M. Ay, Chem. Rev 1989, 89, 1947–1980.
- [238] M. Furukawa, M. Nishikawa, Y. Inaba, Y. Noguchi, T. Okawara, T. Hitoshi, *Chem. Pharm. Bull.* **1981**, *29*, 623–628.
- [239] J. R. L. Smith, L. C. McKeer, J. M. Taylor, Y. Morita, R. Noyori, Organic Syntheses 1989, 67, 222.
- [240] M. E. Kuehne, D. A. Horne, J. Org. Chem. 1975, 40, 1287–1292.
- [241] H. Zimmer, L. F. Audrieth, J. Am. Chem. Soc. 1954, 76, 3856–3857.
- [242] H. Poisel, U. Schmidt, Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 1976, 15, 294–295.
- [243] A. J. Kolar, R. K. Olsen, Synthesis **1977**, 1977, 457–459.
- [244] O. V. Larionov, S. I. Kozhushkov, A. de Meijere, Synthesis 2003, 1916–1919.
- [245] M. Curini, F. Epifano, M. C. Marcotullio, O. Rosati, A. Tsadjout, Synlett 2000, 2000, 813–814.
- [246] M. J. Mintz, C. Walling, L. A. Ablin, H. E. Baumgrten, Organic Syntheses 1969, 49, 9.
- [247] TCI AMERICA SAFETY DATA SHEET. tert-Butyl Hypochlorite, 2014.

- [248] L. de Luca, G. Giacomelli, G. Nieddu, Synlett 2005, 223–226.
- [249] S. Varaprath, D. H. Stutts, *Journal of Organometallic Chemistry* **2007**, *692*, 1892-1897.
- [250] N. J. Bowman, M. P. Hay, S. G. Love, C. J. Easton, J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1 1988, 259–264.
- [251] R. Toplak, J. Svete, B. Stanovnik, S. G. Grdadolnik, *Journal of Heterocyclic Chemistry* 1999, 36, 225–235.
- [252] S. Goldschmidt, L. Strohmenger, Ber. dtsch. Chem. Ges. A/B 1922, 55, 2450–2470.
- [253] F. Gaccioli, R. Franchi-Gazzola, M. Lanfranchi, L. Marchiò, G. Metta, M. A. Pellinghelli, S. Tardito, M. Tegoni, *Journal of Inorganic Biochemistry* 2005, 99, 1573-1584.
- [254] M. Mulliez, C. Naudy, *Tetrahedron* **1993**, *49*, 2469–2476.
- [255] R. G. Wallace, Organic Preparations and Procedures International 1982, 14, 265-307.
- [256] R. G. Wallace, Hydroxylamine-O-sulfonic acid a versatile synthetic reagent, **1980**.
- [257] P. A. S. Smith, H. R. Alul, R. L. Baumgarten, J. Am. Chem. Soc. 1964, 86, 1139-1145.
- [258] A. E. Strom, J. F. Hartwig, J. Org. Chem. 2013, 78, 8909–8914.
- [259] C. Greck, J. P. Genêt, Synlett 1997, 1997, 741–748.
- [260] L. A. Carpino, C. A. Giza, B. A. Carpino, J. Am. Chem. Soc. 1959, 81, 955–957.
- [261] C. Greck, L. Bischoff, F. Ferreira, J. P. Genêt, J. Org. Chem. 1995, 60, 7010–7012.
- [262] G. Grundke, W. Keese, M. Rimpler, Synthesis 1987, 1987, 1115–1116.
- [263] M. L. Di Gioia, A. Leggio, A. Le Pera, A. Liguori, C. Siciliano, J. Org. Chem. 2005, 70, 10494–10501.
- [264] T. Poloński, A. Chimiak, J. Org. Chem. 1976, 41, 2092–2095.
- [265] A. López-Pérez, M. Segler, J. Adrio, J. C. Carretero, J. Org. Chem. 2011, 76, 1945-1948.
- [266] C.-J. Wang, G. Liang, Z.-Y. Xue, F. Gao, J. Am. Chem. Soc. 2008, 130, 17250-17251.
- [267] E. Buehler, G. B. Brown, J. Org. Chem. 1967, 32, 265–267.
- [268] G. Goto, K. Kawakita, T. Okutani, T. Miki, Chem. Pharm. Bull. 1986, 34, 3202-3207.
- [269] E. Buehler, J. Org. Chem. 1967, 32, 261–265.
- [270] T. Hubregtse, U. Hanefeld, I. W. C. E. Arends, *Eur. J. Org. Chem.* 2007, 2007, 2413-2422.
- [271] E. Riedel, Anorganische Chemie, W. de Gruyter, Berlin, New York, 2004.
- [272] H. Tokuyama, T. Kuboyama, T. Fukuyama, S. E. Denmark, J. J. Cottell, *Organic Syntheses* **2003**, *80*, 207–218.
- [273] M. W. Rathke, A. A. Millard, A. Brossi, J.-i. Minamikawa, Organic Syntheses 1978, 58, 32.
- [274] R. V. Hoffman, S. Madan, J. Org. Chem. 2003, 68, 4876–4885.
- [275] R. V. Hoffman, N. K. Nayyar, W. Chen, J. Org. Chem. 1992, 57, 5700–5707.
- [276] O. R. S. John, N. M. Killeen, D. A. Knowles, S. C. Yau, M. C. Bagley,
 N. C. O. Tomkinson, *Org. Lett.* 2007, *9*, 4009–4012.

- [277] E. Cló, O. Blixt, K. J. Jensen, Eur. J. Org. Chem. 2010, 2010, 540–554.
- [278] J. Sączewski, M. Gdaniec, P. J. Bednarski, A. Makowska, *Tetrahedron* 2011, 67, 3612–3618.
- [279] F. Sączewski, J. Sączewski, M. Gdaniec, J. Org. Chem. 2003, 68, 4791–4796.
- [280] J. Kalisiak, E. C. Ralph, J. Zhang, J. R. Cashman, *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 3319-3330.
- [281] Q. Zhang, T. Lebl, A. Kulczynska, N. P. Botting, *Tetrahedron* 2009, 65, 4871–4876.
- [282] D. Cerniauskaite, J. Rousseau, A. Sackus, P. Rollin, A. Tatibouët, *Eur. J. Org. Chem.* 2011, 2011, 2293–2300.
- [283] E. Röcker. Gespräch, 2013, Gießen.
- [284] A. J. Roche, "Organic Mechanisms: Nucleophiles and Bases. Chapter 3: Reactions with Nucleophiles and Bases", zu finden unter http://crab.rutgers.edu/~alroche/Mech-Ch3.pdf, 2014.
- [285] H. Miyauchi, S. Chiba, K. Fukamizu, K. Ando, K. Narasaka, *Tetrahedron* 2007, 63, 5940–5953.
- [286] K. Ando, M. Kitamura, K. Miura, K. Narasaka, Org. Lett. 2004, 6, 2461–2463.
- [287] S. Chen, Y. Xu, X. Wan, Org. Lett. 2011, 13, 6152–6155.
- [288] T. L. Schneider, C. T. Walsh, S. E. O'Connor, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 11272-11273.
- [289] C. J. Moody, M. C. Bagley, J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1 1998, 601–608.
- [290] A. L. Vaccarino, D. Paul, P. K. Mukherjee, E. B. Rodríguez de Turco,
 V. L. Marcheselli, L. Xu, M. L. Trudell, J. M. Minguez, M. P. Matía, C. Sunkel et al.,
 Bioorganic & Medicinal Chemistry 2007, *15*, 2206–2215.
- [291] L. Miao, L. Xu, K. W. Narducy, M. L. Trudell, Org. Process Res. Dev. 2009, 13, 820-822.
- [292] J. A. Lowe, III., D. L. Hageman, S. E. Drozda, S. McLean, D. K. Bryce,
 R. T. Crawford, S. Zorn, J. Morrone, J. Bordner, *J. Med. Chem.* **1994**, *37*, 3789–3811.
- [293] L. A. Paquette, J. P. Freeman, R. W. Houser, J. Org. Chem. 1969, 34, 2901–2905.
- [294] J. E. Oliver, A. B. Demilo, *Synthesis* **1975**, *1975*, 321–322.
- [295] G. Blotny, Tetrahedron Letters 2003, 44, 1499–1501.
- [296] N. Ikemoto, J. Liu, K. M. Brands, J. M. McNamara, P. J. Reider, *Tetrahedron* 2003, 59, 1317–1325.
- [297] S. O. Alapafuja, S. P. Nikas, V. G. Shukla, I. Papanastasiou, A. Makriyannis, *Tetrahedron Letters* 2009, 50, 7028–7031.
- [298] J. Humljan, S. Gobec, *Tetrahedron Letters* **2005**, *46*, 4069–4072.
- [299] S. M. Weinreb, C. E. Chase, P. Wipf, S. Venkatraman, G. R. Heintzelman, R. K. Boeckman, Jr., Org. Synth. (Organic Synthesis) 1998, 75, 161.
- [300] A. Arrieta, C. Palomo, *Synthesis* **1982**, *1982*, 1050–1052.
- [301] A. O. Martirosyan, S. P. Gasparyan, M. V. Aleksanyan, V. E. Oganesyan,
 V. V. Martirosyan, A. A. Chachoyan, B. T. Garibdzhanyan, *Pharm Chem J* 2010, 44, 115–116.
- [302] SUPELCO, Sigma-Aldrich Co., HMDS. Product Specification, **1997**.

- [303] P. J. Barnard, A. Levina, P. A. Lay, Inorg. Chem. 2005, 44, 1044–1053.
- [304] L. Zervas, M. Winitz, J. P. Greenstein, J. Org. Chem. 1957, 22, 1515–1521.
- [305] H. H. Bosshard, R. Mory, M. Schmid, H. Zollinger, *Helv. Chim. Acta* **1959**, *42*, 1653-1658.
- [306] R. Adams, C. S. Marvel, H. T. Clarke, W. W. Hartman, Org. Synth. 1921, 1, 21.
- [307] S. Fujita, Synthesis **1982**, 1982, 423–424.
- [308] A. Barco, S. Benetti, G. P. Pollini, R. Taddia, Synthesis 1974, 1974, 877-878.
- [309] S. Arampatzi, *Diplomarbeit*, Justus-Liebig-Universität Gießen, Gießen, 2009.
- [310] N. Pannier, Dissertation, Justus-Liebig-Universität Gießen, Gießen, 2008.
- [311] S. Caddick, J. D. Wilden, D. B. Judd, J. Am. Chem. Soc. 2004, 126, 1024–1025.
- [312] F. Nissen, *Dissertation*, Johannes Gutenberg Universität Mainz, Mainz, 2008.
- [313] H. E. Gottlieb, V. Kotlyar, A. Nudelman, J. Org. Chem. 1997, 62, 7512–7515.
- [314] H.-O. Kalinowski, S. Berger, S. Braun, ¹³*C-NMR-Spektroskopie*, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, **1984**.
- [315] L. Pohl, M. Eckle, Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 1969, 8, 381.
- [316] C. Liu, C. He, W. Shi, M. Chen, A. Lei, Org. Lett. 2007, 9, 5601–5604.
- [317] M. Barbero, S. Bazzi, S. Cadamuro, S. Dughera, *Eur. J. Org. Chem.* 2009, 2009, 430–436.
- [318] B. Greene, M. B. McClure, H. T. Johnson, *Chemical Health and Safety* **2004**, *11*, 6-13.
- [319] E. J. Corey, D. Enders, *Chem. Ber.* **1978**, *111*, 1337–1361.
- [320] K. Isomura, H. Taniguchi, M. Mishima, M. Fujio, Y. Tsuno, *Org. Magn. Reson.* **1977**, *9*, 559–562.
- [321] F. Xue, C. T. Seto, Bioorganic & Medicinal Chemistry 2006, 14, 8467–8487.
- [322] N. Chen, W. Jia, J. Xu, Eur. J. Org. Chem. 2009, 2009, 5841–5846.
- [323] F. M. Cordero, M. Cacciarini, F. Machetti, F. De Sarlo, *Eur. J. Org. Chem.* 2002, 2002, 1407–1411.
- [324] S. J. Getty, J. A. Berson, J. Am. Chem. Soc. 1991, 113, 4607–4621.
- [325] F. Shi, J. P. Waldo, Y. Chen, R. C. Larock, Org. Lett. 2008, 10, 2409–2412.
- [326] K. Okano, N. Mitsuhashi, H. Tokuyama, Chem. Commun. 2010, 46, 2641–2643.
- [327] G. W. Anderson, J. E. Zimmerman, F. M. Callahan, J. Am. Chem. Soc. 1964, 86, 1839–1842.
- [328] I. Jonassen, T. Hoeg-Jensen, S. Havelund, U. Ribel-Madsen, T. M. Tagmose, P. Madsen, WO 2005/012347 A2, 2005.
- [329] H. T. Nagasawa, C.-H. Kwon, WO 87/04348 A1, 1987.
- [330] E.-J. Jang, J.-G. Lee, D.-W. Han, J.-S. Kim, J.-Y. Lee, J.-W. Lee, D.-B. Kim, J.-H. Kim, WO 2011/014011 A2, 2011.
- [331] F. E. DeBons, G. M. Loudon, J. Org. Chem. 1980, 45, 1703–1704.
- [332] J. C. Guillemin, J. M. Denis, *Synthesis* **1985**, *1985*, 1131–1133.
- [333] W.-J. Yoo, C.-J. Li, J. Am. Chem. Soc. 2006, 128, 13064–13065.
- [334] M. Kawai, K. Hosoda, Y. Omori, K. Yamada, S. Hayakawa, H. Yamamura,Y. Butsugan, *Synthetic Communications* **1996**, *26*, 1545–1554.

- [335] M. Kawai, P. Neogi, P. S. Khattri, Y. Butsugan, Chemistry Letters 1990, 19, 577–580.
- [336] C.-J. Wang, G. Liang, Z.-Y. Xue, F. Gao, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 17250-17251.
- [337] R. Grigg, H. Q. N. Gunaratne, J. Kemp, J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1 1984, 41–46.
- [338] B. B. Snider, H. Lin, Org. Lett. 2000, 2, 643–646.
- [339] S. Wolfe, C. Akuche, S. Ro, M.-C. Wilson, C.-K. Kim, Z. Shi, Can. J. Chem. 2003, 81, 915–936.
- [340] T. Jen, B. A. Mendelsohn, M. A. Ciufolini, J. Org. Chem. 2011, 76, 728–731.
- [341] A. S. Shashkov, S. A. Amelichev, I. V. Zavarzin, O. A. Rakitin, *Tetrahedron Letters* **2011**, *5*2, 5684–5687.
- [342] T. L. Schneider, C. T. Walsh, S. E. O'Connor, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 11272-11273.
- [343] W. Voelter, S. Fuchs, R. H. Seuffer, K. Zech, *Monatshefte für Chemie* **1974**, *105*, 1110–1135.
- [344] F. Meng, J. Xu, Amino Acids 2010, 39, 533–538.
- [345] J. P. Wolf, III., C. Niemann, *Biochemistry* **1963**, *2*, 82–90.
- [346] A. Williams, E. C. Lucas, A. R. Rimmer, H. C. Hawkins, J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2 1972, 627–633.
- [347] A. K. Croft, C. J. Easton, K. Kociuba, L. Radom, *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 2919–2926.
- [348] A. Le Berre, A. Etienne, B. Desmazieres, *Bulletin de la Societe Chimique de France* **1975**, *3-4*, 807–811.
- [349] J. K. Angelosante, L. M. Schopp, B. J. Lewis, A. D. Vitalo, D. T. Titus, R. A. Swanson,
 A. N. Stanley, B. P. Abolins, M. J. Frome, L. E. Cooper et al., *J Biol Inorg Chem* 2011, 16, 937–947.
- [350] S. Niedermeier, K. Singethan, S. G. Rohrer, M. Matz, M. Kossner, S. Diederich, A. Maisner, J. Schmitz, G. Hiltensperger, K. Baumann et al., *J. Med. Chem.* 2009, 52, 4257–4265.
- [351] C. Borrel, S. Thoret, X. Cachet, D. Guénard, F. Tillequin, M. Koch, S. Michel, *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **2005**, *13*, 3853–3864.
- [352] M. A. Cinelli, A. Morrell, T. S. Dexheimer, E. S. Scher, Y. Pommier, M. Cushman, J. Med. Chem. 2008, 51, 4609–4619.

Danksagung

Zu guter Letzt möchte ich mich bei allen bedanken, die zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

An erster Stelle bedanke ich mich bei meinem Betreuer Prof. Dr. Richard Göttlich für die Möglichkeit meine Dissertation in seiner Arbeitsgruppe anfertigen zu können, das interessante und fordernde Thema sowie seine Unterstützung und stete Diskussionsbereitschaft während der gesamten Promotion.

Darüber hinaus möchte ich mich herzlich bei allen aktuellen und ehemaligen Mitgliedern des AK Göttlich bedanken. Zu nennen sind hier meine Kollegen der ersten Stunde Alexandra Laping, Ivonne Zuravka, Tamara Neu, Max Nüllen, Manfred Steinbach, David Bassan und Maurice Rüsseler. "Next Generation" Tim-Daniel Stumpf, die Alexander Franke, Jean-Marie Pohl, Jasmin Gottwein, Dina Shaydulina, die Azubis / Laboranten Michael Neu, Isabelle Mohr, Lisa Berg sowie die "guten Geister" des Arbeitskreises Anja Beneckenstein und Udo Garrelts. Danke für das angenehme Arbeitsklima, die stete Hilfsbereitschaft und die schönen Unternehmungen außerhalb des Labors.

Weiterhin danke ich meinen Praktikantinnen Anne Schulze und Anna Karmanowicz für ihre tolle Mitarbeit.

Ein besonderer Dank gilt auch allen Mitarbeitern der Analytikabteilung: Dr. Heike Hausmann, Gertrud Stammler, Antonie Pospiech, Dr. Erwin Röcker, Anika Bernhardt, Roland Meurer und Brigitte Weinl-Boulakhrouf. Danke für die Messung der zahlreichen NMR- und IR-Spektren, die Durchführung von HPLC-Trennungen, die Messung der CHN-Analysen und die Unterstützung, wenn Probleme bei den Massenspektrometern auftraten. Daneben danke ich Edgar Reitz für die Hilfe bei technischen Problemen und Rainer Schmidt für die schnelle Lieferung der Chemikalien.

Bei Sabine und Jonathan Becker bedanke ich mich für die Messung und Lösung der Kristallstrukturen.

Allen Korrekturlesern danke ich für ihre konstruktiven Vorschläge und die Zeit die sie investiert haben.

Prof. Dr. Siegfried Schindler danke ich für die freundliche Übernahme der Begutachtung dieser Arbeit.

Meinen Weggefährten und Freunden, vor allem Melanie Jopp, Bernadette Landschreiber, Aljona Rickert und Benjamin Herd danke ich herzlich für die schöne Zeit während des Studiums und der Promotion.

Für ihre stete Unterstützung und Geduld gilt der größte Dank nicht zuletzt meiner Familie.