Untersuchungen zur Aldehyd-Hydrat-Stabilisierung durch *N*-Oxide

Sowie

Synthese und Untersuchung von Morpholinderivaten als Glycosidase-Inhibitoren

Fakultät für Mathematik, Informatik und Naturwissenschaften
Fachbereich Chemie, Institut für Organische Chemie
der Universität Hamburg

Dissertation

Zur Erlangung des Doktorgrades

Vorgelegt von

M. Sc. Alexander J. K. Roth

Geboren am 03.08.1985 in Annweiler am Trifels

Hamburg, den 12.05.2014

Die vorliegende Arbeit wurde im Zeitraum von April 2011 bis Mai 2014 im Arbeitskreis von Prof. Dr. Christian B. W. Stark am Institut für organische Chemie der Universität Hamburg angefertigt.

1. Gutachter: Prof. Dr. Christian B. W. Stark
2. Gutachter: Prof. Dr. Joachim Thiem

Danksagung

Mein Dank gilt zunächst Prof. Dr. Christian Stark für die interessante und herausfordernde Aufgabenstellung sowie für die Ermöglichung der Promotion in seinem Arbeitskreis.

Ebenso danke ich Herrn Prof. Dr. Joachim Thiem für die Übernahme des Zweitgutachtens.

Besonders danke ich auch Dr. Maik Tretbar für Tipps zur RKSA und das Lösen zahlreicher in dieser Arbeit enthaltener Kristallstrukturen.

Dr. Julia Rehbein danke ich für die Durchführung von DFT-Rechnungen.

Weiterhin danke ich meinen Kollegen Dr. Gunnar Ehrlich, Dr. Andrea Schmidt, Jens Schmidt, Johannes Arp, Juliane Adrian, Karin Chin, Lena Carstensen, Leona Gross, Sophie Zimmermann und Tobias Herrmann für das Korrekturlesen meiner Arbeit sowie dem gesamten Arbeitskreis für die angenehme Zeit.

Ein besonderer Dank gilt auch allen, die mich mit Zuarbeiten im chemischen Bereich unterstützt haben, allen voran Donata Mehrkens, den Bachelorandinnen Hannah Biehler und Caroline Kähler, den IFP-Praktikantinnen und -Praktikanten Rohin Turjalei, Stephanie Tewes und Henrik Collmann, den Praktikantinnen und Praktikanten Sebastian Herrmann, Michael Dreifke, Fabian Rusch, Lena Carstensen und Timo Stein sowie zahlreichen ISP-Praktikantinnen und -Praktikanten.

Ferner gilt mein Dank den Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern der analytischen Abteilungen für das Aufnehmen zahlreicher NMR- und Massenspektren und Elementaranalysen sowie den Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern der Lager und der Entsorgung.

Nicht zuletzt möchte ich auch meinen Eltern für ihre Unterstützung danken.

Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung 1

1.1 Synthese und Anwendung von *N*-Oxiden als Aldehyd-Hydrat-Stabilisatoren 1

1.1.1 Die Stoffklasse der *N*-Oxide 1

1.1.2 Bedeutung der *N*-Oxide 2

1.1.3 Darstellung von *N*-Oxiden 10

1.1.4 Direkte Oxidation von primären Alkoholen zu Carbonsäuren 12

1.1.5 Wasserstoffbrückenwechselwirkungen 16

1.2 Synthese und Untersuchungen zur Eignung von Morpholinderivaten als Glycosidaseinhibitoren 21

1.2.1 Glycosidasen 21

1.2.2 Glycosidaseinhibitoren 26

1.2.3 Enzym-Inhibitions-Assays 36

2 Aufgabenstellung 42

3 Ergebnisse und Diskussion 42

3.1 Aldehyd-Hydrat-Stabilisierung durch *N*-Oxide 42

3.1.1 Hintergrund 42

3.1.2 Synthese von *N*-Oxiden 44

3.1.3 Untersuchungen zur Hydratstabilisierung 63

3.2 Morpholinderivate als Glycosidase-Inhibitoren 86

3.2.1 Hintergrund 86

3.2.2 Literaturbekannte Synthesen 2,6-disubstituierter Morpholine 87

3.2.3 Oxidative Cyclisierung von Dienen mit RuO_4 89

3.2.4 Synthese der Cyclisierungsvorläufer 91

3.2.5 Oxidative Cyclisierung der Diallylamine 94

3.2.6 Untersuchungen zur Diastereoselektivität der Oxidativen Cyclisierung 96

3.2.7 Entschützung der Morpholine 98

3.2.8 Alternative Synthesen des Morpholin-Diols 254 und des Morpholin-Lactols 255. 99

3.2.9 Ergebnisse der Enzym-Inhibitions-Assays 102

4 Zusammenfassung und Ausblick 109

4.1 Zusammenfassung 109

4.1.1 Aldehyd-Hydrat-Stabilisierung durch *N*-Oxide 109

4.1.2 Morpholinderivate als Glucosidase-Inhibitoren 112

4.2 Ausblick 116

4.2.1 Aldehydhydrat-Stabilisierung durch *N*-Oxide 116

4.2.2 Mögliche Anwendungen der *N*-Oxide 117
4.2.3 Morpholinderivate als Glycosidase-Inhibitoren 121
5 Experimentalteil 122
5.1 Allgemeine Angaben 122
5.2 Versuchsvorschriften und analytische Daten 124
5.2.1 Liste der allgemeinen Synthesevorschriften (ASV) 124
5.2.2 Vorschriften und analytische Daten zur Synthese von aromatischen monodentaten *N*-Oxiden (Kap. 3.1.2.2) 125
5.2.3 Vorschriften und analytische Daten zur Synthese von aliphatischen monodentaten *N*-Oxiden (Kap. 3.1.2.3) 138
5.2.4 Vorschriften und analytische Daten zur Synthese von aliphatischen bidentaten *N*-Oxiden mit starrem Rückgrat (Kap. 3.1.2.4.1) 147
5.2.5 Vorschriften und analytische Daten zur Synthese von aliphatischen bidentaten *N*-Oxiden mit flexiblem Rückgrat (Kap. 3.1.2.4.2) 170
5.2.6 Vorschriften und analytische Daten zur Untersuchung der Hydratstabilisierung durch *N*-Oxide (Kap. 3.1.3) 194
5.2.7 Vorschriften und analytische Daten zur Anwendung von *N*-Oxiden 199
5.2.8 Vorschriften und analytische Daten zur Synthese von Diallylaminen (Kap. 3.2.4) 205
5.2.9 Vorschriften und analytische Daten zur Synthese von Morpholinderivaten durch oxidative Cyclisierung von Diallylaminen (Kap. 3.2.5) 215
5.2.10 Vorschriften und analytische Daten zu den Untersuchungen zur Diastereoselektivität der Oxidativen Cyclisierung (Kap. 3.2.6) 223
5.2.11 Vorschriften und analytische Daten zur Synthese von Morpholinderivaten durch alternative Strategien (Kap. 3.2.8) 227
5.2.12 Vorschriften und analytische Daten zur Entschützung der Morpholinderivate (Kap. 3.2.7 und 3.2.8) 240
5.2.13 Durchführung der Enzym-Inhibitions-Assays (Kap. 3.2.9) 247
6 Kurzzusammenfassung 250
7 Summary 251
8 Anhang 252
8.1 Abkürzungsverzeichnis 252
8.2 Gefahrstoffverzeichnis 254

1 Einleitung

1.1 Synthese und Anwendung von *N*-Oxiden als Aldehyd-Hydrat-Stabilisatoren

1.1.1 Die Stoffklasse der *N*-Oxide

N-Oxide, manchmal auch als Amin-*N*-oxide oder Aminoxide bezeichnet, sind Verbindungen der allgemeinen Summenformel $R_3N^+O^-$. Sie lassen sich von den entsprechenden Aminen ableiten, indem das freie Elektronenpaar des Stickstoffs oxidiert und somit als vierter Substituent am Stickstoff ein Sauerstoffatom eingeführt wird. In der Regel wird die Bezeichnung „*N*-Oxid“ für derartige Derivate von tertiären Aminen verwendet, laut IUPAC-Definition lässt sie sich aber auch auf entsprechende Derivate von sekundären und primären Aminen erweitern.[1] Die Substituenten R können verschiedene Alkyl- oder Arylreste sein. Sind alle drei Substituenten unterschiedlich, so ist das *N*-Oxid chiral, da es nicht wie ein Amin einer Inversion am Stickstoff unterliegt. Neben diesen aliphatischen *N*-Oxiden existieren auch entsprechende von Pyridin und anderen Heteroaromaten abgeleitete aromatische Vertreter (s. **Abb. 1**).

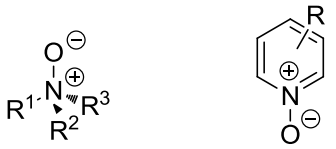


Abb. 1: Aliphatische und aromatische *N*-Oxide.

N-Oxide sind sehr polare Substanzen, da der Stickstoff formal eine positive und der Sauerstoff eine negative Ladung trägt. Sie sind schwach basisch und lösen sich in verdünnter Salzsäure unter Salzbildung.[2] Die Stoffklasse der *N*-Oxide ist bereits seit Anfang des 20. Jahrhunderts bekannt. Eine der frühesten Erwähnungen geht auf R. Wolffenstein im Jahr 1898 zurück, der die Struktur des *N*-Methylpiperidin-*N*-Oxids richtig erkannte.[3]

[1] G. P. Moss, P. A. S. Smith, D. Tavernier, *Pure Appl. Chem.* **1995**, *67*, 1307–1375.
[2] H. Beyer, W. Walter, W. Francke, *Lehrbuch der organischen Chemie,* 24. Aufl., Hirzel, Stuttgart, **2004**.
[3] W. Wernick, R. Wolffenstein, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1898**, *31*, 1553–1561.

1.1.2 Bedeutung der *N*-Oxide

1.1.2.1 Industrielle Bedeutung

Die jährliche Produktion von *N*-Oxiden beträgt in den USA ca. 26000 t, in Europa ca. 16000 t und in Japan ca. 6800 t.[4] Die *N*-Oxide werden dabei einerseits für weitere Industrieprozesse verwendet und sind andererseits Bestandteile von Endprodukten.

1.1.2.1.1 Verwendung als Tensid

Am häufigsten werden *N*-Oxide von langkettigen Aminen (z. B. *N,N*-Dimethyldodecylamin-*N*-Oxid, DDAO) aufgrund ihrer amphiphilen Eigenschaften als Tenside in Konzentrationen zwischen 0.1 und 10 % in Reinigungsmitteln wie Spülmitteln, Waschmitteln und Putzmitteln verwendet. Dort dienen sie als Schaumstabilisatoren, Verdickungsmittel und Emulgatoren. In geringerem Umfang finden sie auch Anwendung in Körperpflegeprodukten wie Shampoos, Haarspülungen, Cremes und Seifen.[4]

1.1.2.1.2 Verwendung in der Celluloseverarbeitung

Cellulose ist in Wasser und den meisten organischen Lösungsmitteln unlöslich, wodurch eine Weiterverarbeitung, insbesondere zu Cellulose-Fasern, erschwert wird. Untersuchungen in den 1980er Jahren hatten ergeben, dass sich wässrige Lösungen von *N*-Methylmorpholin-*N*-Oxid (NMO) besonders gut zum Lösen von Cellulose eignen. Als Grund für die guten Löse-Eigenschaften wurde die Fähigkeit des *N*-Oxides, Wasserstoffbrücken mit der Cellulose auszubilden, genannt.[5,6] Ausgehend von dieser Entdeckung wurde der sogenannte Lyocell®-Prozess entwickelt, der von der Lenzing AG zur Herstellung von Cellulose-Fasern eingesetzt wird.[7,8] Dazu wird aus Holz gewonnener Zellstoff zerkleinert und mit einer wässrigen NMO-Lösung vermischt. Anschließend wird im Vakuum so viel Wasser entzogen, bis sich die Cellulose löst. Diese Lösung kann nun durch Spinndüsen erneut in eine verdünnte NMO-Lösung gepresst werden, wo die Cellulose wieder in die ungelöste Form übergeht, wodurch sich Fäden bilden. Dieser Fasern sind für die Herstellung von Geweben geeignet und werden vor allem für Textilien verwendet. Neuere Untersuchungen haben außerdem gezeigt, dass eine Behandlung der Cellulose mit NMO auch die enzymatische Hydrolyse erleichtert.[9]

[4] OECD Existing Chemicals Database, "SIDS Initial Assessment Report For SIAM 22", zu finden unter http://webnet.oecd.org/hpv/ui/SIDS_Details.aspx?id=b927b43d-8e91-4ada-80e3-720d634e01c0, **2006**, letzter Aufruf: 20.02.2014.
[5] W. Berger, V. Kabrelian, M. Keck, J. Kressler, K. Herzog, D. Scheller, M. Sang U, B. Philipp, *Acta Polym.* **1990**, *41*, 25–31.
[6] V. Kabrelian, W. Berger, M. Keck, B. Philipp, *Acta Polym.* **1988**, *39*, 710–714.
[7] D. Klemm, B. Heublein, H.-P. Fink, A. Bohn, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 3422–3458.
[8] S. Zikeli, F. Ecker, F. Schwenninger, R. Jurkovic, H. Ruef, WO 95/01470, **1994**.
[9] M. Khodaverdi, A. Jeihanipour, K. Karimi, M. J. Taherzadeh, *J. Ind. Microbiol. Biotechnol.* **2012**, *39*, 429–438.

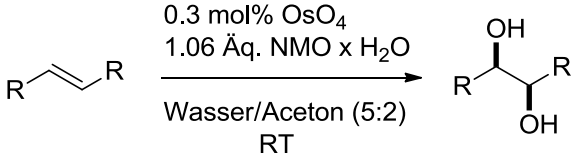
1.1.2.2 Bedeutung in der organischen Chemie

Während die *N*-Oxide im Industriemaßstab meist als Hilfsstoffe eingesetzt werden, existieren im Labormaßstab auch zahlreiche Anwendungen von *N*-Oxiden als Reagenzien. Darüber hinaus kann die *N*-Oxid-Funktion auch gezielt eingeführt und in Folgereaktionen in der Synthese genutzt werden.[10,11]

1.1.2.2.1 Verwendung als (Co-)Oxidationsmittel

a) Upjohn-Dihydroxylierung

Die Dihydroxylierung von Alkenen mit OsO_4 ist seit langem bekannt[12] und bietet einen einfachen Zugang zu vicinalen *syn*-Diolen. Jedoch schränkten lange Zeit die hohen Kosten und die Toxizität des OsO_4 die präparative Nutzung stark ein, da es anfangs stöchiometrisch eingesetzt wurde. In den 1970er Jahren wurde von Mitarbeitern der US-amerikanischen Firma Upjohn daher eine Methode entwickelt, bei der das Metalloxid nur noch in katalytischen Mengen eingesetzt werden musste.[13] Als Cooxidans wurde dabei NMO verwendet, was gegenüber anderen Cooxidantien wie H_2O_2 oder $NaClO_3$ den Vorteil hatte, dass es hohe Ausbeuten (bei wenig Nebenprodukten durch Überoxidation) lieferte. Diese Methode ist auch heute noch eine Alternative zur asymmetrischen Sharpless-Dihydroxylierung, wenn keine enantiomerenreinen Diole benötigt werden.



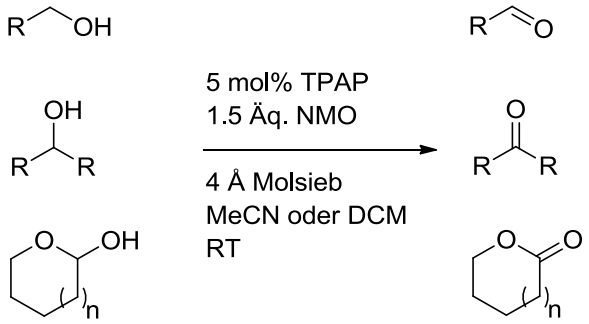
Schema 1: Upjohn-Dihydroxylierung.

b) TPAP-Oxidation

In den 1980er Jahren wurde in der Arbeitsgruppe um S. V. Ley eine selektive Methode zur Oxidation von Alkoholen zu den entsprechenden Carbonylverbindungen entwickelt. Dabei fanden Perruthenat-Salze (RuO_4^-) mit unterschiedlichen Kationen Anwendung.[14] Weitere Untersuchungen mündeten schließlich in die Entwicklung des Reagenzes TPAP (Tetrapropylammoniumperruthenat).[15] Das Anwendungsspektrum der Methode reicht von der Oxidation primärer Alkohole zu Aldehyden, sekundärer Alkohole zu Ketonen, von Lactolen zu Lactonen bis hin zur Oxidation von Heteroatomen

[10] D. Bernier, U. K. Wefelscheid, S. Woodward, *Org. Prep. Proced. Int.* **2009**, *41*, 173–210.
[11] A. Albini, *Synthesis* **1993**, *1993*, 263–277.
[12] K. A. Hofmann, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1912**, *45*, 3329–3336.
[13] V. VanRheenen, R. C. Kelly, D. Y. Cha, *Tetrahedron Lett.* **1976**, *17*, 1973–1976.
[14] G. Green, W. P. Griffith, D. M. Hollinshead, S. V. Ley, M. Schröder, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1984**, 681–686.
[15] W. P. Griffith, S. V. Ley, G. P. Whitcombe, A. D. White, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1987**, 1625–1627.

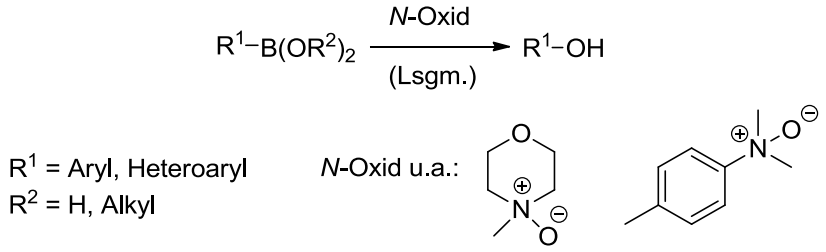
wie Schwefel (**Schema 2**).[16] Im Arbeitskreis Stark wurde die Methode weiterentwickelt, um eine direkte Oxidation primärer Alkohole zu Carbonsäuren zu ermöglichen (s. Abschnitt 1.1.4 und 3.1.1). Außerdem wurde ein Protokoll zur TPAP-katalysierten Glycolspaltung entwickelt (s. Abschnitt 3.1.1).



Schema 2: TPAP-Oxidation.

c) Oxidation von Arylboronsäuren/-säureestern zu Phenolen

Arylboronsäuren und deren Ester lassen sich unter Einwirkung von *N*-Oxiden zu den entsprechenden Phenolen oxidieren (**Schema 3**).[17,18] Diese Methode ist deutlich milder als klassische Methoden (z.B. $NaOH/H_2O_2$), sodass sich auch hydrolyselabile oder oxidationsempfindliche Boronsäurederivate mit z.B. Ester- oder Thioether-Funktionalität selektiv oxidieren lassen.



Schema 3: Oxidation von Bonronsäurederivaten zu Phenolen mit *N*-Oxiden.

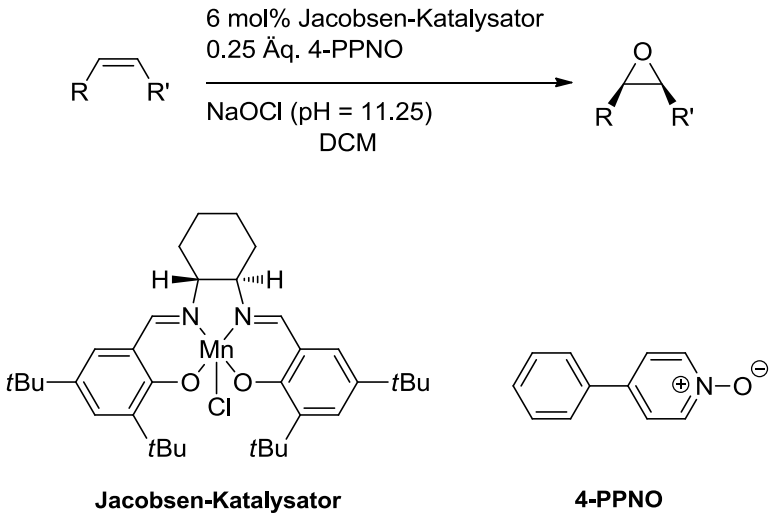
1.1.2.2.2 Verwendung als Lewis-Base

a) Jacobsen-Epoxidierung

Bei der Entwicklung eines Protokolls zur Epoxidierung von Alkenen mit Mangan-Salen-Komplexen in der Arbeitsgruppe um E. N. Jacobsen hatte sich gezeigt, dass der Zusatz eines aromatischen *N*-Oxides zu einer deutlichen Verbesserung der Reaktionsgeschwindigkeit, der Ausbeute und der

[16] S. V. Ley, J. Norman, W. P. Griffith, S. P. Marsden, *Synthesis* **1994**, 639–666.
[17] T. Herrmann, C. B. W. Stark, *Unveröffentlichte Ergebnisse.*
[18] C. Zhu, R. Wang, J. R. Falck, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 3494–3497.

Enantioselektivität führt.[19,20] Dieser Effekt wurde auf die Koordination des *N*-Oxides an das Manganzentrum zurückgeführt, was eine Stabilisierung von Lewis-aciden Mn(III)- oder Mn(IV)-Oxo-Intermediaten zur Folge habe und somit die Zersetzung des Katalysators verhindern würde.



Schema 4: Jacobsen Epoxidierung.

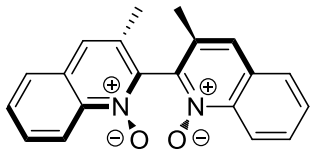
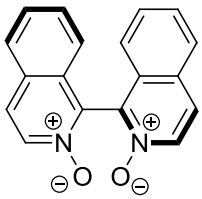
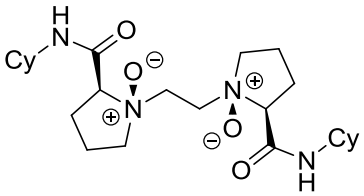
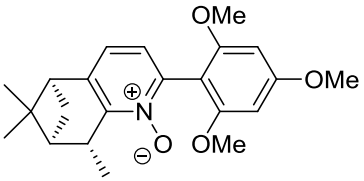
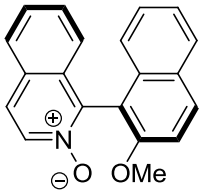
In der Folge wurden zahlreiche weitere Untersuchungen durchgeführt, um den Einfluss von Sauerstoff-Donor-Liganden zu ermitteln.[21] Ebenfalls spielt bei der Verwendung von *m*CPBA als Cooxidationsmittel die Anwesenheit eines *N*-Oxids eine wichtige Rolle: So bildet zugesetztes NMO mit *m*CPBA ein Salz und unterdrückt so die unselektive Hintergrund-Epoxidierung.[22]

b) Aktivierung von Organosilicium-Reagenzien

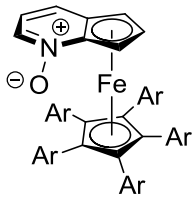
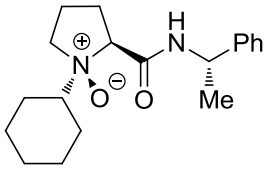
Chirale *N*-Oxide finden ein recht breites Anwendungsspektrum bei der Lewis-basischen Aktivierung von Silicium-Verbindungen.[23] Einige der verwendeten *N*-Oxide sind in **Tab. 1** zusammengestellt. Darunter finden sich sowohl mono- als auch bidentate aromatische wie auch aliphatische *N*-Oxide. Die verbreitetste Anwendung ist dabei sicherlich die asymmetrische Allylierung von Aldehyden mit Allyltrichlorsilanen. Möglich sind jedoch auch asymmetrische Aldoladditionen von Trichlorsilylenolethern sowie asymmetrische Strecker-Synthesen mit TMSCN. Allerdings ist das Substratspektrum bei all diesen Reaktionen weitestgehend auf aromatische Aldehyde beschränkt. Interessant ist auch eine Anwendung bei der asymmetrischen Öffnung von *meso*-Epoxiden zu Halohydrinen.

[19] N. S. Finney, P. J. Pospisil, S. Chang, M. Palucki, R. G. Konsler, K. B. Hansen, E. N. Jacobsen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1997**, *36*, 1720–1723.
[20] L. Deng, E. N. Jacobsen, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 4320–4323.
[21] E. M. McGarrigle, D. G. Gilheany, *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 1563–1602.
[22] M. Palucki, P. J. Pospisil, W. Zhang, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 9333–9334.
[23] A. V. Malkov, P. Kočovský, *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 29–36.

Tab. 1: Verwendung von chiralen *N*-Oxiden zur Lewis-Basen-Aktivierung von (Organo-)Siliciumverbindungen.

Nr.	*N*-Oxid	(Organo-)Silicium-Reagenz	Katalysierte Reaktion	Lit.
1		Allyltrichlorsilane	Allylierung von Aldehyden	[24]
		TMSCN	Cyanosilylierung von Aldehyden und Aldiminen	[25,26]
		Allenyltrichlorsilane	Homopropargylierung von Aldehyden	[27]
		Trichlorsilylenolether	Aldol-Addition	[28]
2		Allyltrichlorsilane	Allylierung von Aldehyden	[24]
		TMSCN	Cyanosilylierung von Aldehyden und Aldiminen	[25,26]
		Trichlorsilylenolether	Aldol-Addition	[28]
		$SiCl_4$	Asymmetrische Öffnung von *meso*-Epoxiden	[29]
3		TMSCN	Cyanosilylierung von Aldehyden und Aldiminen	[30]
4		Allyltrichlorsilane	Allylierung von Aldehyden	[31]
5		Allyltrichlorsilane	Allylierung von Aldehyden	[32]

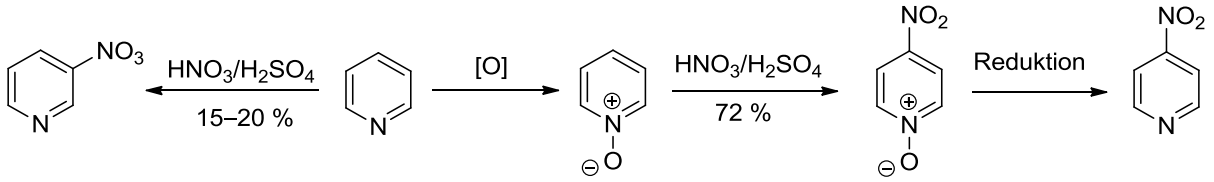
[24] M. Nakajima, M. Saito, M. Shiro, S. Hashimoto, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 6419–6420.
[25] Z. Jiao, X. Feng, B. Liu, F. Chen, G. Zhang, Y. Jiang, *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, *2003*, 3818–3826.
[26] B. Liu, X. Feng, F. Chen, G. Zhang, X. Cui, Y. Jiang, *Synlett* **2001**, *2001*, 1551–1554.
[27] M. Nakajima, M. Saito, S. Hashimoto, *Tetrahedron Asym.* **2002**, *13*, 2449–2452.
[28] M. Nakajima, T. Yokota, M. Saito, S. Hashimoto, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 61–64.
[29] M. Nakajima, M. Saito, M. Uemura, S. Hashimoto, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 8827–8829.
[30] Y. Wen, X. Huang, J. Huang, Y. Xiong, B. Qin, X. Feng, *Synlett* **2005**, 2445–2448.
[31] A. V. Malkov, M. Bell, F. Castelluzzo, P. Kočovský, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3219–3222.
[32] A. V. Malkov, L. Dufková, L. Farrugia, P. Kočovský, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 3674–3677.

Nr.	*N*-Oxid	(Organo-)Silicium-Reagenz	Katalysierte Reaktion	Lit.
6	 Ar = 3,5-$Me_2C_6H_3$	$SiCl_4$	Asymmetrische Öffnung von *meso*-Epoxiden	[33]
7		Allyltrichlorsilane	Allylierung von Aldehyden	[34]

1.1.2.2.3 Folgereaktionen unter Verwendung der *N*-Oxid-Funktion

a) Aromatische Substitution bzw. Addition an Pyridin-N-Oxiden

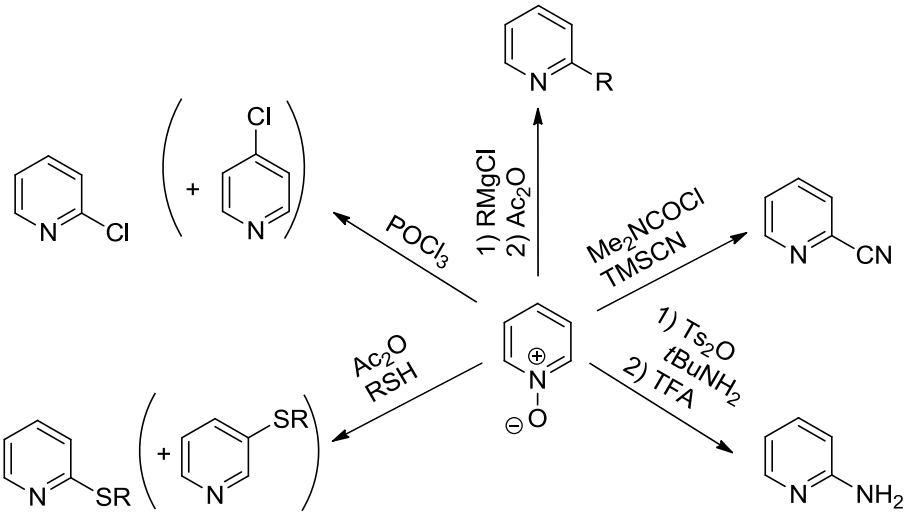
Die direkte Nitrierung von Pyridin liefert in schlechten Ausbeuten einzig 3-Nitropyridin. Eine Nitrierung in 4-Position ist jedoch über einen Umweg möglich (**Schema 5**): Wird Pyridin zunächst in das entsprechende *N*-Oxid überführt, wird die Selektivität umgekehrt und es entsteht bei einer nachfolgenden Nitrierung das 4-Nitropyridin-*N*-Oxid in guter Ausbeute.[35] Das *N*-Oxid kann anschließend leicht durch Reduktion z.B. mit PPh_3 wieder in 4-Nitropyridin überführt werden.[36]



Schema 5: Elektrophile aromatische Substitution an Pyridin vs. Pyridin-*N*-Oxid.

Ebenfalls ist es möglich, eine Reihe von Nukleophilen an Pyridin-*N*-Oxide zu addieren.[37] Diese addieren dabei bevorzugt in 2-Position. Wird der *N*-Oxid-Sauerstoff z.B. durch Acylierung zugleich in eine gute Abgangsgruppe umgewandelt, führt die Rearomatisierung nach Addition des Nucleophils direkt zu den entsprechenden Pyridinen (s. **Schema 6**).

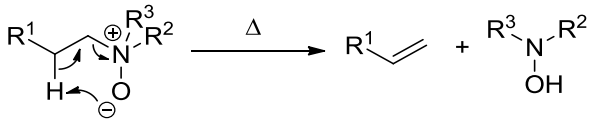
[33] B. Tao, M. M.-C. Lo, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 353–354.
[34] J. F. Traverse, Y. Zhao, A. H. Hoveyda, M. L. Snapper, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3151–3154.
[35] E. Ochiai, *J. Org. Chem.* **1953**, *18*, 534–551.
[36] Y. Wang, J. H. Espenson, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 3525–3526.
[37] J. A. Bull, J. J. Mousseau, G. Pelletier, A. B. Charette, *Chem. Rev.* **2012**, *112*, 2642–2713.



Schema 6: Addition verschiedener Nucleophile an Pyridin-*N*-Oxid.

a) Cope-Eliminierung

Die Cope-Eliminierung ist eine thermische Umwandlungsreaktion von *N*-Oxiden und verwandt mit der Hofmann-Eliminierung von quartären Ammoniumsalzen.[38,39] Bei erhöhten Temperaturen bilden sich dabei durch eine 1,2-Eliminierung unter Abstraktion eines β-Wasserstoffs durch den *N*-Oxid-Sauerstoff ein Alken und ein Hydroxylamin (s. **Schema 7**).



Schema 7: Mechanismus der Cope-Eliminierung.

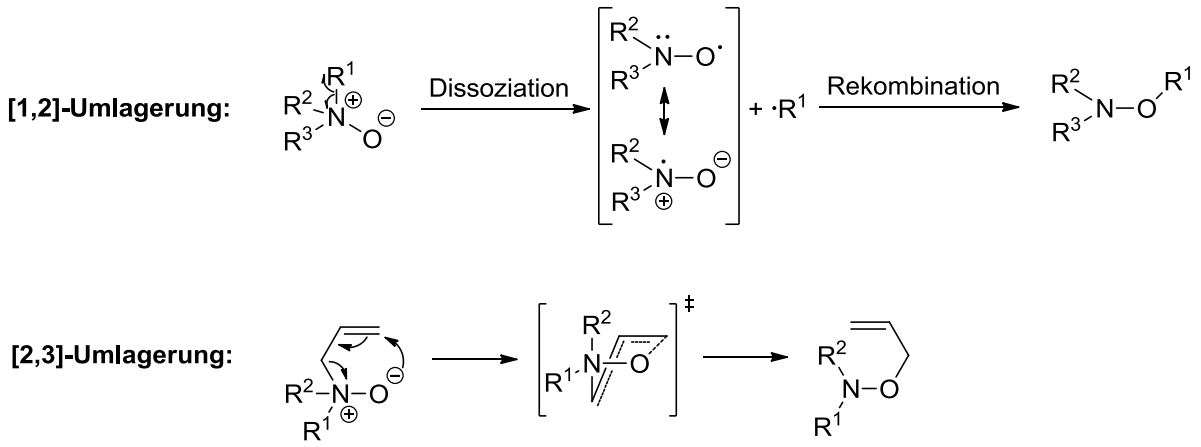
Die Geschwindigkeit der Cope-Eliminierung ist dabei stark vom Lösungsmittel abhängig und wird von unpolaren Medien begünstigt.[40] Umgekehrt sind in polaren Lösungsmitteln sogar (intramolekulare) *retro*-Cope-Eliminierungen bekannt, bei denen ein Hydroxylamin an ein Alken addiert und ein *N*-Oxid gebildet wird.[41–43] Derselbe Effekt ist dafür verantwortlich, dass *N*-Oxide mit Kristallwasser generell stabiler sind als in der wasserfreien Form.

b) Meisenheimer-Umlagerung

Bei der Meisenheimer-Umlagerung handelt es sich um eine weitere thermische Umwandlungsreaktion von *N*-Oxiden.[44,45] Dabei werden *N,N,O*-trisubstituierte Hydroxylamine gebildet. Ist einer der Substituenten am Stickstoff in der Lage, Radikale zu stabilisieren (z.B. ein Benzyl-Substituent), so

[38] C. H. DePuy, R. W. King, *Chem. Rev.* **1960**, *60*, 431–457.
[39] A. C. Cope, T. T. Foster, P. H. Towle, *J. Am. Chem. Soc.* **1949**, *71*, 3929–3934.
[40] O. Acevedo, W. L. Jorgensen, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 6141–6146.
[41] M. C. Bagley, J. Tovey, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 351–353.
[42] E. Ciganek, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 3007–3009.
[43] I. Komaromi, J. M. J. Tronchet, *J. Phys. Chem. A* **1997**, *101*, 3554–3560.
[44] H. Bao, X. Qi, U. Tambar, *Synlett* **2011**, *2011*, 1789–1792.
[45] J. Meisenheimer, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1919**, *52*, 1667–1677.

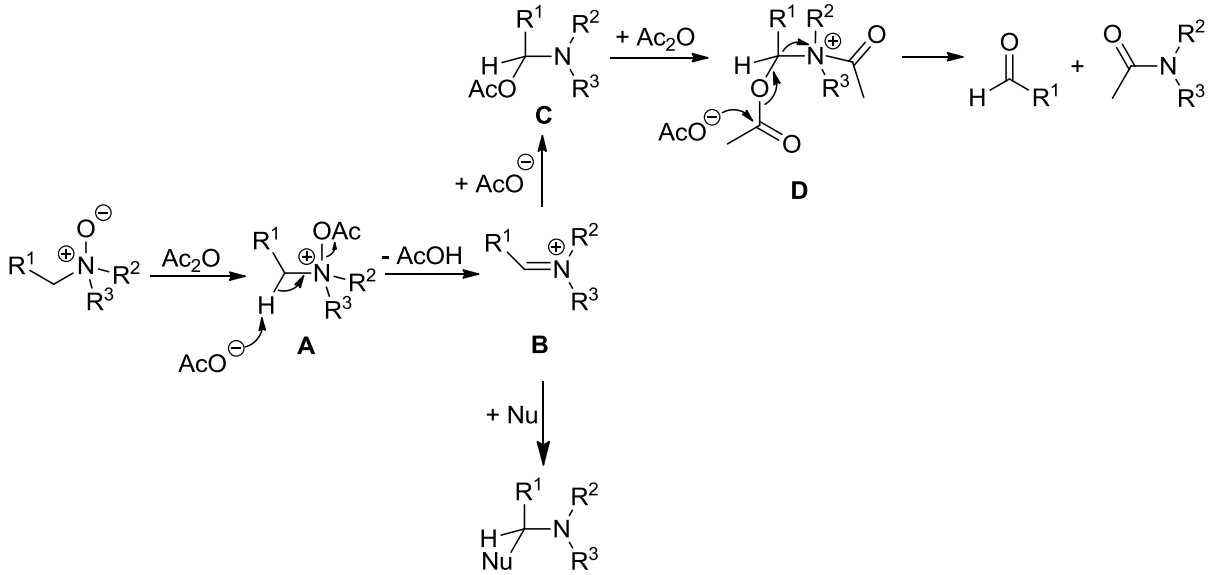
findet eine [1,2]-Umlagerung statt, bei der es vermutlich zu einer homolytischen Spaltung der Bindung zum Substituenten kommt, gefolgt von einer Rekombination der entstehenden Radikale. Ist jedoch einer der Substituenten ein Allylsubstituent, überwiegt eine konzertierte sigmatrope [2,3]-Umlagerung (s. **Schema 8**).[46]



Schema 8: Mechanismus der Meisenheimer-Umlagerung.

d) Polonovski-Reaktion

Mit Hilfe der Polonovski-Reaktion[47] sind ausgehend von *N*-Oxiden Aldehyde, tertiäre Amide sowie α-substituierte tertiäre Amine zugänglich. Der Mechanismus[46,48] ist in **Schema 9** gezeigt: Der *N*-Oxid-Sauerstoff lässt sich leicht acetylieren. Allerdings ist das acetylierte Intermetdiat **A** nicht stabil, sondern es erfolgt durch Abstraktion eines α-Protons eine 1,2-Eliminerung, wobei ein Iminium-Ion **B** gebildet wird.



Schema 9: Mechanismus der Polonovski-Reaktion.

[46] L. Kürti, B. Czakó, *Strategic applications of named reactions in organic synthesis*, Elsevier Acad. Press, Amsterdam, **2009**.
[47] M. Polonovski, *Bull. Soc. Chim. France* **1927**, 1190–1208.
[48] R. Huisgen, F. Bayerlein, W. Heydkamp, *Chem. Ber.* **1959**, *92*, 3223–3241.

Dieses kann nun entweder durch nucleophilen Angriff eines Acetations zu einem α-Acetyloxyamin **C** weiterreagieren, welches – nach Acetylierung des Stickstoffs zum *O*-Acetyl-imoniumsalz **D** – zu einem Aldehyd und einem tertiären Amid zerfällt, oder das Iminiumion **B** reagiert in Anwesenheit eines alternativen Nucleophils zu einem α-substituierten tertiären Amin.

1.1.3 Darstellung von *N*-Oxiden

Es existiert eine Vielzahl von Methoden zur Darstellung von *N*-Oxiden aus den entsprechenden tertiären Aminen.[10,11] Die Methoden unterscheiden sich einerseits in der Wahl des (Co-)Oxidationsmittels, andererseits hinsichtlich der Selektivität für die Darstellung von aliphatischen bzw. aromatischen *N*-Oxiden. Als Oxidationsmittel kommen u.a. anorganische und organische Persäuren (**Tab. 2**), Wasserstoffperoxid (**Tab. 3**) oder Sauerstoff (**Tab. 4**) in Frage.

Tab. 2: Darstellung von *N*-Oxiden mit Persäuren. 1 = aliphatische Amine, 2 = Pyridine, 3 = Aniline.

Nr.	Reagenz	Umgesetzte Amine	Lit.
1	H_2SO_5	3	[49]
2	K_2SO_5	2	[50]
3	$NaBO_3 \times H_2O$	2	[50]
4	*m*CPBA	1–3	[50–52]
5	Magnesium-monoperoxyphtalat	2	[50]
6	F_3CO_3H	2	[53]

Unter den Persäuren ist zu diesem Zweck sicherlich *m*CPBA am weitesten verbreitet. Jedoch ist diese aus Kosten- als auch aus atomökonomischen Gründen für die Herstellung größerer Mengen *N*-Oxid weniger geeignet. Deutlich vorteilhafter ist der Einsatz von Wasserstoffperoxid als Oxidationsmittel. Allerdings verläuft die direkte Oxidation bei Raumtemperatur sehr langsam. Die Reaktion lässt sich allerdings durch den Einsatz verschiedener Aktivatoren bzw. Katalysatoren deutlich beschleunigen (s. **Tab. 3**). Als Aktivatoren sind dabei u.a. Carbonsäuren (bzw. Carbonsäureanhydride), Nitrile und CO_2 geeignet. Erstere bilden *in situ* mit Wasserstoffperoxid Persäuren. Mit den Nitrilen bildet sich eine Peroxycarboimidsäure und mit CO_2 Peroxohydrogencarbonat (HCO_4^-). Weiterhin kann eine

[49] L. W. Jones, E. B. Hartshorn, *J. Am. Chem. Soc.* **1924**, *46*, 1840–1855.
[50] D. H. Bremner, K. R. Sturrock, G. Wishart, S. R. Mitchell, S. M. Nicoll, G. Jones, *Synth. Comm.* **1997**, *27*, 1535–1542.
[51] J. C. Craig, K. K. Purushothaman, *J. Org. Chem.* **1970**, *35*, 1721–1722.
[52] D. Wenkert, E. C. Angell, T.-F. Chen, K. Ramachandran, *Synth. Comm.* **1990**, *20*, 447–457.
[53] R. J. Rousseau, R. K. Robins, *J. Heterocyclic Chem.* **1965**, *2*, 196–201.

Reihe von Übergangsmetallkatalysatoren, oder auch Organokatalysatoren wie Flavin oder Trifluoracetophenon eingesetzt werden.

Tab. 3: Darstellung von *N*-Oxiden mit H_2O_2. 1 = aliphatische Amine, 2 = Pyridine, 3 = Aniline.

Nr.	Aktivator/ Katalysator	Umgesetzte Amine	Lit.	Nr.	Aktivator/ Katalysator	Umgesetzte Amine	Lit.
1	-	3	[48]	8	CO_2	1	[59]
2	HCOOH	3	[54]	9	$V_xSi_{4x}O_{6.4x}$	1–3	[60]
3	AcOH	2	[50]	10	LDH-WO_4^{2-}	1	[61]
4	Harnstoff, TFAA	2	[55]	11	Mn(III)-Porphyrin	2	[62]
5	MeCN	1–3	[56]	12	$MeReO_3$	2	[63]
6	PhCN	2	[57]	13	Flavin-Derivat	1,3	[64]
7	Harnstoff	2	[58]	14	Trifluoraceto-phenon/MeCN	1,2	[65]

Ebenfalls sehr ökonomisch ist der Einsatz von Sauerstoff als Oxidationsmittel. Bei hohen Drücken ist dieser in der Lage, Amine ohne Katalysator zu oxidieren (**Tab. 4**, Eintrag 1), durch Einsatz von Katalysatoren ist jedoch auch eine Oxidation bei Normaldruck möglich.

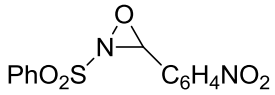
Tab. 4: Darstellung von *N*-Oxiden mit Sauerstoff. 1 = aliphatische Amine, 2 = Pyridine, 3 = Aniline.

Nr.	Katalysator	Umgesetzte Amine	Lit.
1	-	1	[66]
2	$RuCl_3$	1–3	[67]
3	Fe_2O_3, Isovaleraldehyd	1–3	[68]
4	Flavin-Derivat	1,3	[69]

[54] A.-H. Khuthier, A.-K. S. Al-Kazzaz, J. M. A. Al-Rawi, M. A. Al-Iraqi, *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 3634–3638.
[55] S. Caron, N. M. Do, J. E. Sieser, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 2299–2302.
[56] G. Laus, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **2001**, 864–868.
[57] A. R. Katritzky, B. L. Duell, D. Rasala, B. Knier, H. D. Durst, *Langmuir* **1988**, *4*, 1118–1122.
[58] R. S. Varma, K. P. Naicker, *Org. Lett.* **1999**, *1*, 189–192.
[59] B. Balagam, D. E. Richardson, *Inorg. Chem.* **2008**, *47*, 1173–1178.
[60] L. Rout, T. Punniyamurthy, *Adv. Synth. Catal.* **2005**, *347*, 1958–1960.
[61] B. M. Choudary, B. Bharathi, C. V. Reddy, M. L. Kantam, K. V. Raghavan, *Chem. Commun.* **2001**, 1736–1737.
[62] A. Thellend, P. Battioni, W. Sanderson, D. Mansuy, *Synthesis* **1997**, 1387–1388.
[63] C. Copéret, H. Adolfsson, T.-A. V. Khuong, A. K. Yudin, K. B. Sharpless, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 1740–1741.
[64] K. Bergstad, J.-E. Bäckvall, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 6650–6655.
[65] D. Limnios, C. G. Kokotos, *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 559–563.
[66] D. P. Riley, P. E. Correa, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 1563–1564.
[67] S. L. Jain, B. Sain, *Chem. Commun.* **2002**, 1040–1041.
[68] F. Wang, H. Zhang, G. S. And, X. Lu, *Synth. Comm.* **1999**, *29*, 11–14.
[69] Y. Imada, H. Iida, S. Ono, S.-I. Murahashi, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 2868–2869.

Mit einer von der Sharpless-Epoxidierung abgeleiteten Methode ist es möglich, *N*-Oxide enantioselektiv herzustellen, sofern es sich bei den Vorläufern um β-Hydroxyamine handelt (**Tab. 5**, Eintrag 4).

Tab. 5: Darstellung von *N*-Oxiden mit diversen Oxidationsmitteln. 1 = aliphatische Amine, 2 = Pyridine, 3 = Aniline.

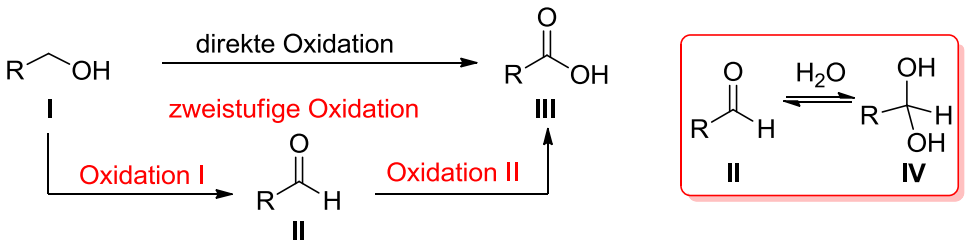
Nr.	(Co-)Oxidationsmittel	Katalysator	Umgesetzte Amine	Lit.
1	Dimethyldioxiran	-	1–3	[70,71]
2		-	1	[72]
3	HOF x MeCN	-	1–3	[73]
4	*t*BuOOH	L-(+)-DIPT, $Ti(O\textit{i}Pr)_4$	1 (β-Hydroxyamine)	[74,75]
5	*t*BuOOH	$Ti(O\textit{i}Pr)_4$	1	[76]
6	*t*BuOOH	$MoO_2(acac)$	1	[76]
7	*t*BuOOH	V_2O_5	1	[76]
8	Bis(trimethylsilyl)peroxid	$HReO_4$	2	[77]
9	Na_2CO_4	$MeReO_3$	1,3	[78]
10	Bromamin-T	$RuCl_3$	1–3	[79]

1.1.4 Direkte Oxidation von primären Alkoholen zu Carbonsäuren

Die Oxidation von primären Alkoholen zu Carbonsäuren ist eine wichtige Transformation in der organischen Chemie.[80,81] Häufig wird zu diesem Zweck eine zweistufige Synthese-Sequenz angewendet, bei der der Alkohol **I** zunächst zum Aldehyd **II** oxidiert wird und dieser nach Isolierung unter anderen Reaktionsbedingungen dann zur Carbonsäure **III** oxidiert wird (**Schema 10**). Jedoch ist es sowohl unter ökonomischen wie ökologischen Aspekten sinnvoll, die Reaktion in einer Stufe

[70] M. Ferrer, F. Sánchez-Baeza, A. Messeguer, *Tetrahedron* **1997**, *53*, 15877–15888.
[71] P. C. Buxton, J. N. Ennis, B. A. Marples, V. L. Waddington, T. R. Boehlow, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1998**, 265–268.
[72] F. A. Davis, J. K. Ray, S. Kasperowicz, R. M. Przeslawski, H. D. Durst, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 2594–2599.
[73] S. Dayan, M. Kol, S. Rozen, *Synthesis* **1999**, 1427–1430.
[74] S. Miyano, Lu, Linda D. L., S. M. Viti, K. B. Sharpless, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 4350–4360.
[75] M. Hayashi, F. Okamura, T. Toba, N. Oguni, K. B. Sharpless, *Chem. Lett.* **1990**, 547–548.
[76] L. Kuhnen, *Chem. Ber.* **1966**, *99*, 3384–3386.
[77] C. Copéret, H. Adolfsson, J. P. Chiang, A. K. Yudin, K. B. Sharpless, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 761–764.
[78] S. Jain, J. Joseph, B. Sain, *Synlett* **2006**, 2661–2663.
[79] V. B. Sharma, S. L. Jain, B. Sain, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 4281–4283.
[80] M. Hudlicky, *Oxidations in organic chemistry*, American Chemical Society, Washington, DC, **1990**.
[81] G. Tojo, M. Fernández, *Oxidation of primary alcohols to carboxylic acids*, Springer, New York, **2007**.

durchzuführen. In der Tat existiert eine Reihe von Verfahren, die diese direkte Oxidation ermöglichen. (**Tab. 6** und **Tab. 7**)



Schema 10: Direkte vs. zweistufige Oxidation vom Alkohol zur Carbonsäure sowie Aldehyd-Aldehydhydrat-Gleichgewicht.

Bereits lange bekannt ist die Verwendung von $KMnO_4$ zu diesem Zweck.[82] Allerdings ist dieses starke Oxidationsmittel wenig selektiv und greift insbesondere auch Doppelbindungen an. Dieses Problem kann zwar durch Oxidation an der Oberfläche von in Hexan suspendiertem $NaMnO_4$ umgangen werden,[83] jedoch konnten sich solche Verfahren nicht durchsetzen. Weit breitere Anwendung fanden und finden Chrom-basierte Reagenzien, allen voran die Jones-Oxidation mit CrO_3/H_2SO_4.[84] Trotz der Existenz katalytischer Varianten dieser Methoden[85,86] hat die hohe Toxizität und Kanzerogenität der verwendeten Chrom-Verbindungen verstärkt zur Entwicklung von Methoden unter Einsatz anderer Metalle oder sogar gänzlich metallfreier Alternativen geführt.

Tab. 6: Stöchiometrische Methoden zur direkten Oxidation von primären Alkoholen zu Carbonsäuren.

Nr.	Oxidationsmittel	Lit.
1	$KMnO_4$	[82]
2	$NaMnO_4$ x H_2O	[83]
3	CrO_3/H_2SO_4	[84]
4	PDC/DMF	[87]
5	4-Acetamido-2,2,6,6-tetramethylpiperidin-1-oxoammonium tetrafluoroborat	[88]
6	IBX/NHS	[89]
7	PhIO	[90]

[82] M. H. Fournier, *Compt. Rend. Chim.* **1907**, 331–333.
[83] F. M. Menger, C. Lee, *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 1655–1656.
[84] K. Bowden, I. M. Heilbron, E. R. H. Jones, B. C. L. Weedon, *J. Chem. Soc.* **1946**, *68*, 39–45.
[85] M. Zhao, J. Li, Z. Song, R. Desmond, D. M. Tschaen, E. J. Grabowski, P. J. Reider, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 5323–5326.
[86] M. Hunsen, *Synthesis* **2005**, 2487–2490.
[87] E. J. Corey, G. Schmidt, *Tetrahedron Lett.* **1979**, *20*, 399–402.
[88] J. C. Qiu, P. P. Pradhan, N. B. Blanck, J. M. Bobbitt, W. F. Bailey, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 350–353.
[89] R. Mazitschek, Mülbaier, M., A. Giannis, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 4216–4218.
[90] H. Tohma, S. Takizawa, T. Maegawa, Y. Kita, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 1306–1308.

Interessante Beispiele sind die Oxidation mit Na_2WO_4/H_2O_2[91,92] oder die im Arbeitskreis Stark entwickelte Oxidation mit TPAP/NMO,[93] welche sich durch hohe Selektivität und milde Reaktionsbedingungen auszeichnet. Ebenfalls zu nennen sind die Pt-katalysierte Heyns-Oxidation[94–96] unter Verwendung von Luft-Sauerstoff als Oxidationsmittel und die kürzlich publizierte Oxidation mit Hilfe eines Ruthenium-Komplexes mit Bipyridinyl-Phosphin-Ligand, bei der Wasser als Oxidationsmittel dient und Wasserstoff freigesetzt wird.[97] Unter den Metall freien Methoden sind insbesondere die Anelli-Oxidation[98] mit TEMPO/NaOCl und ihre Varianten (**Tab. 7**, Eintrag 11–13) von Bedeutung.

Der entscheidende Schritt bei der Oxidation von Aldehyden zu Carbonsäuren ist die Bildung eines intermediären Aldehydhydrates **IV** (**Schema 10**) Die Hydratbildung ist jedoch in der Regel sowohl entropisch als auch enthalpisch ungünstig,[99] sodass das Gleichgewicht zwischen Aldehyd und Hydrat meist auf Seiten des Aldehyds liegt.[100–103]

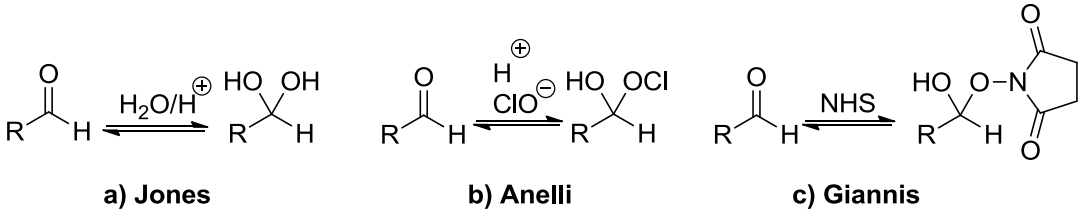
Tab. 7: Katalytische Methoden zur direkten Oxidation von primären Alkoholen zu Carbonsäuren.

Nr.	Cooxidationsmittel	Katalysator	Lit.
1	H_5IO_5	CrO_3	[85]
2	H_5IO_5	PCC	[86]
3	H_2O_2	Na_2WO_4	[91][92]
4	$K_2S_2O_8$	K_2RuO_4	[104]
5	$NaIO_4$	RuO_4	[105]
6	NMO x H_2O	TPAP	[93]
7	O_2	Pt/C	[94–96]
8	O_2	PhenS*Pd$(OAc)_2$	[106]

[91] K. Sato, M. Aoki, J. Takagi, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 12386–12387.
[92] B. S. Chhikara, R. Chandra, V. Tandon, *Synlett* **2005**, 872–874.
[93] A.-K. C. Schmidt, C. B. W. Stark, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 4164–4167.
[94] K. Heyns, *Starch/Stärke* **1961**, *13*, 207–214.
[95] K. Heyns, H. Paulsen, *Angew. Chem.* **1957**, *69*, 600–608.
[96] K. Heyns, L. Blazejewicz, *Tetrahedron* **1960**, *9*, 67–75.
[97] E. Balaraman, E. Khaskin, G. Leitus, D. Milstein, *Nature Chem.* **2013**, *5*, 122–125.
[98] P. Lucio Anelli, C. Biffi, F. Montanari, S. Quici, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 2559–2562.
[99] I. H. Williams, D. Spangler, D. A. Femec, G. M. Maggiora, R. L. Schowen, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 31–40.
[100] R. Gómez-Bombarelli, M. González-Pérez, M. T. Pérez-Prior, E. Calle, J. Casado, *J. Phys. Chem. A* **2009**, *113*, 11423–11428.
[101] R. P. Bell, A. O. McDougall, *Trans. Faraday Soc.* **1960**, *56*, 1281–1285.
[102] G. Socrates, *J. Org. Chem.* **1969**, *34*, 2958–2961.
[103] S. H. Hilal, L. L. Bornander, L. A. Carreira, *QSAR Comb. Sci.* **2005**, *24*, 631–638.
[104] M. Schröder, W. P. Griffith, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1979**, 58.
[105] P. H. J. Carlsen, T. Katsuki, V. S. Martin, K. B. Sharpless, *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 3936–3938.
[106] R. A. Sheldon, I. W. C. E. Arends, G.-J. ten Brink, A. Dijksman, *Acc. Chem. Res.* **2002**, *35*, 774–781.

Nr.	Cooxidationsmittel	Katalysator	Lit.
9	*t*BuOOH	CuCl	[107]
10	H_2O	(BIPY-PNN)Ru(H)(Cl)(CO)	[97]
11	NaOCl	4-MeO-TEMPO/TEMPO	[98,108]
12	$PhI(OAc)_2$	TEMPO	[109]
13	$NaClO_2$	TEMPO	[110]

Daher ist es nicht verwunderlich, dass bei den Methoden zur direkten Oxidation von Alkoholen zu Carbonsäuren dieses Gleichgewicht zugunsten des Hydrates beeinflusst werden muss, um eine ausreichend schnelle Umsetzung des Aldehydes zu gewährleisten. Dies ist beispielhaft für drei Methoden in **Schema 11** dargestellt: Bei der Jones-Oxidation hilft das stark saure Reaktionsmilieu, die Aldehyd-Hydrate zu stabilisieren[111], bei der Anelli-Oxidation addiert hingegen vermutlich ein Hypochlorit-Anion unter Bildung einer Hydrat ähnlichen Zwischenstufe an die Carbonylgruppe des Aldehyds.[98] Ähnliches gilt für die Oxidation mit IBX nach Giannis *et al.*,[89] wo *N*-Hydroxy-succinimid (NHS) als Nucleophil dient.

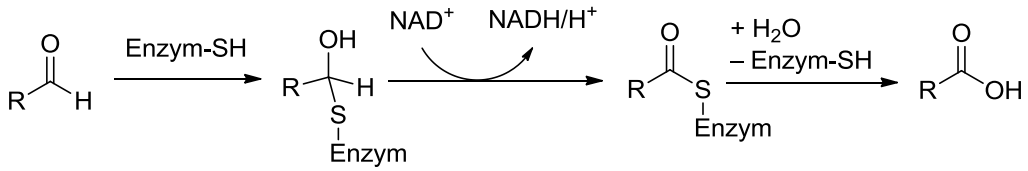


Schema 11: Begünstigte Bildung des Aldehydhydrates im Sauren (a)) bzw. Bildung Hydrat ähnlicher Intermediate (b), c)).

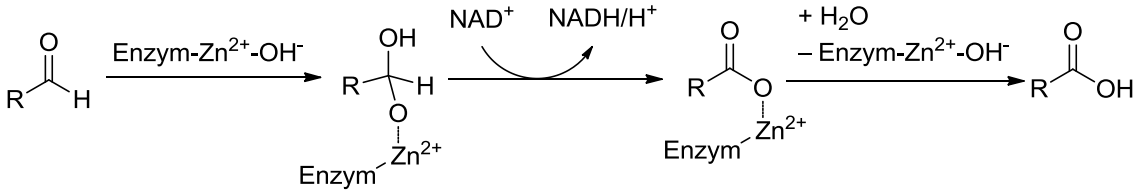
Abschließend sei noch bemerkt, dass die Aldehyd-Oxidation in der Natur auch über Aldehyd-Hydrate oder Hydrat ähnliche Intermediate verläuft (**Schema 12**). So wird bei der humanen Aldehyd-dehydrogenase zunächst mit einem Cysteinrest im aktiven Zentrum des Enzyms ein Thiohalbacetal gebildet, welches anschließend zum Thioester oxidiert wird.[112] Im Fall der Pferdeleber-Alkoholdehydrogenase wird hingegen ein Aldehyd-Hydrat gebildet, welches durch ein Lewis-saures, enzymgebundenes Zink-Ion stabilisiert wird.[113]

[107] S. Mannam, G. Sekar, *Synth. Comm.* **2010**, *40*, 2822–2829.
[108] M. Zhao, J. Li, E. Mano, Z. Song, D. M. Tschaen, E. J. J. Grabowski,, P. J. Reider, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 2564–2566.
[109] J. B. Epp, T. S. Widlanski, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 293–295.
[110] M. Shibuya, T. Sato, M. Tomizawa, Y. Iwabuchi, *Chem. Commun.* **2009**, 1739.
[111] J. Rocek, C.-S. Ng, *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 3348–3350.
[112] T. Wymore, D. W. Deerfield, J. Hempel, *Biochemistry* **2007**, *46*, 9495–9506.
[113] L. P. Olson, J. Luo, Ö. Almarsson, T. C. Bruice, *Biochemistry* **1996**, *35*, 9782–9791.

Humane mitochondriale Aldehyddehydrogenase (ALDH2):



Pferdeleber-Alkoholdehydrogenase (HLADH):



Schema 12: Mechanismen der enzymatischen Aldehydoxidation.

1.1.5 Wasserstoffbrückenwechselwirkungen

1.1.5.1 Allgemeines

Die aktuelle Definition der IUPAC für eine Wasserstoffbrücke lautet wie folgt:[114–116] „Die Wasserstoffbrücke ist eine anziehende Wechselwirkung zwischen einem Wasserstoffatom eines Moleküls oder Molekülfragments X–H, wobei X elektronegativer ist als H, und einem Atom oder einer Atomgruppe in dem gleichen oder in einem anderen Molekül, wobei es Belege für die Bildung einer Bindung geben muss.“ Die Allgemeinheit dieser Definition macht deutlich, wie weit verbreitet das Phänomen der Wasserstoffbrücken ist. Die X–H-Gruppe wird im Allgemeinen als Donor bezeichnet. Bei dem Atom X handelt es sich gewöhnlich um einen Vertreter der 5.–7. Hauptgruppe der 1. und 2. Periode des Periodensystems. Jedoch sind auch Wasserstoffbrücken mit C-H-Gruppen bekannt, wenn auch diese wesentlich schwächer ausgeprägt sind.[117] Auf Seiten des Akzeptors kommen prinzipiell alle Atome bzw. Moleküle in Frage, die über ein freies Elektronenpaar verfügen. Dies schließt selbst Übergangsmetalle mit besetzten d-Orbitalen[118] sowie Aromaten[119] ein. Neben den „normalen“ Wasserstoffbrücken, bei denen ein Donor mit einem Akzeptor interagiert, sind auch

[114] E. Arunan, G. R. Desiraju, R. A. Klein, J. Sadlej, S. Scheiner, I. Alkorta, D. C. Clary, R. H. Crabtree, J. J. Dannenberg, P. Hobza *et al.*, *Pure Appl. Chem.* **2011**, *83*, 1619–1636.
[115] G. R. Desiraju, *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 52–60.
[116] E. Arunan, G. R. Desiraju, R. A. Klein, J. Sadlej, S. Scheiner, I. Alkorta, D. C. Clary, R. H. Crabtree, J. J. Dannenberg, P. Hobza *et al.*, *Pure Appl. Chem.* **2011**, *83*, 1637–1641.
[117] T. Steiner, *Chem. Commun.* **1997**, 727–734.
[118] L. Brammer, D. Zhao, F. T. Ladipo, J. Braddock-Wilking, *Acta Cryst. B* **1995**, *51*, 632–640.
[119] J. F. Malone, C. M. Murray, M. H. Charlton, R. Docherty, A. J. Lavery, *J. Chem. Soc., Faraday Trans. 1* **1997**, *93*, 3429–3436.

gegabelte Wasserstoffbrücken bekannt, bei denen ein Donor mit mehreren Akzeptoren wechselwirkt (**Abb. 2**).[120]

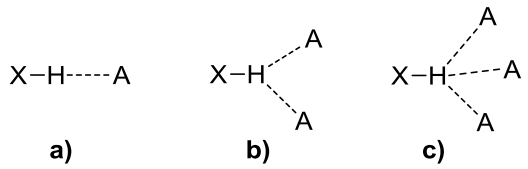


Abb. 2: Mögliche Arten von Wasserstoffbrücken. a) linear; b), c) gegabelt.

Zur Wasserstoffwechselwirkung tragen mehrere Faktoren bei, die theoretisch separiert werden können:[121] Elektrostatik, Polarisation, Ladungstransfer, Dispersion und Austauschabstoßung. Die einzelnen Beiträge unterscheiden sich stark in ihrer Richtungs- und Abstandsabhängigkeit. Die Summe dieser Beiträge ergibt die Dissoziationsenergie der Wasserstoffbrücke. Diese Energie kann theoretisch berechnet, aber auch experimentell bestimmt werden.[122] Zu letzterem kann man sich verschiedener Methoden bedienen, von denen sicherlich die Infrarotspektroskopie am frühesten herangezogen wurde.[123] Allerdings müssen hierzu die Absorptionsbanden der freien Bindungspartner und der Bindungspartner im Komplex im Spektrum getrennt erfasst werden können, um Gleichgewichtskonstanten berechnen zu können, aus denen sich Dissoziationsenergien ableiten lassen.

Tab. 8: NMR-Techniken zur Bestimmung von Dissoziationsenergien von Wasserstoffbrücken.

Untersuchte Größe	Anwendung	Lit.
^{1}H-chemische Verschiebung in Abh. v. Konzentration	Schwache H-Brücken	[124,125]
	H-Brücken in Homodimeren	[126–129]
	Intramolekulare H-Brücken	[126,130]
^{1}H-chemische Verschiebung in Abh. v. Temperatur	Schwache H-Brücken in Heterodimeren	[131]
Deuterium-Isotopen-Effekte auf die ^{13}C-chemische Verschiebung	Intramolekulare H-Brücken	[132]

[120] T. Steiner, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 50–80.
[121] K. Morokuma, *Acc. Chem. Res.* **1977**, *10*, 294–300.
[122] H. Szatyłowicz, *J. Phys. Org. Chem.* **2008**, *21*, 897–914.
[123] H. Susi, *Method. Enzymol.* **1972**, *26*, 381–391.
[124] T. Gramstad, Ø. Mundheim, *Spectrochim. Acta, Part A* **1972**, *28*, 1405–1413.
[125] A. J. Dale, T. Gramstad, *Spectrochim. Acta, Part A* **1972**, *28*, 639–650.
[126] N. S. Nudelman, C. E. S. Alvaro, *J. Phys. Org. Chem.* **2011**, *24*, 1067–1071.
[127] E. D. Becker, U. Liddel, J. N. Shoolery, *J. Mol. Spectrosc.* **1958**, *2*, 1–8.
[128] W.-C. Luo, J.-L. Lay, J.-S. Chen, *Z. Phys. Chem.* **2001**, 1–12.
[129] W.-C. Luo, J.-L. Lay, J.-S. Chen, *Z. Phys. Chem.* **2002**, 829–843.
[130] B. U. Emenike, W. R. Carroll, J. D. Roberts, *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 2005–2011.
[131] S. Ng, *Spectrochim. Acta, Part A* **1980**, *36*, 927–928.
[132] J. Reuben, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 1735–1738.

Zwar gibt es auch Ansätze, die Energien aus der durch Bildung von Wasserstoffbrücken induzierten Verschiebung der IR-Banden zu berechnen, allerdings beschränken sich diese auf intramolekulare Wasserstoffbrücken.[133,134] Eine noch größere Vielfalt an Methoden findet sich im Bereich der NMR-Spektroskopie. Aber auch hier sind diese auf bestimmte Spezialfälle beschränkt (**Tab. 8**). Ganz generell lässt sich jedoch sagen, dass die Streckschwingung der X–H-Gruppe mit zunehmender Stärke der Wasserstoffbrücke eine Verschiebung zu kleineren Wellenzahlen erfährt. Im selben Zug kommt es zu einer Entschirmung des X–H-Protons im NMR.[116,120] Eine interessante alternative Bestimmung der Dissoziationsenergien stellt die kürzlich publizierte Methode von Xie *et al.* dar, welche auf einer massenspektrometrischen Quantifizierung der Energie per collision-induced dissociation (CID) basiert.[135] Zusammenfassend lässt sich allerdings festhalten, dass eine allgemeingültige Standardmethode zur Bestimmung von Dissoziationsenergien nicht existiert.

Tab. 9: Einteilung von Wasserstoffbrücken nach Stärke.[136] Tabelle nach Steiner.[120]

Parameter	Starke H-Brücke	Mäßig starke H-Brücke	Schwache H-Brücke
Wechselwirkungstyp	stark kovalent	hauptsächlich elektrostatisch	elektrostatisch/ dispersiv
Bindungslänge H···A [Å]	1.2–1.5	1.5–2.2	>2.2
Bindungslänge X···A [Å]	2.2–2.5	2.5–3.2	>3.2
X–H gegenüber H···A	X–H ≈ H···A	X–H < H···A	X–H << H···A
Bindungswinkel [°]	170–180	>130	>90
Dissoziationsenergie [kJ/mol]	63–170	17–63	<17
rel. IR-Verschiebung [cm^{-1}]	25 %	10–25 %	<10 %
^{1}H-NMR-Verschiebung [ppm]	14–22	<14	
Beispiel	F–H···F^-	$H_2O···H_2O$	C–H···O

Nichtsdestotrotz ist die Dissoziationsenergie neben Bindungslänge und -winkel ein wichtiges Kriterium zur Charakterisierung einer Wasserstoffbücke. Anhand dessen lassen sich Wasserstoffbrücken nach Jeffrey[136] in starke, mäßig starke und schwache Wasserstoffbrücken einteilen (**Tab. 9**). Die Wasserstoffbrückenwechselwirkung lässt sich auf beiden Seiten der Energieskala von anderen Wechselwirkungen abgrenzen. So grenzt sie auf Seiten der schwachen Wasserstoffbrücken an die reine Van-der-Vaals-Wechselwirkung, auf Seiten der starken Wasserstoffbrücken an kovalente oder rein ionische Wechselwirkungen. Ebenfalls lässt sich die

[133] Q. Gu, C. Trindle, J. L. Knee, *J. Chem. Phys.* **2012**, *137*, 91101–91104.
[134] G. S. Denisov, M. I. Sheikh-Zade, M. V. Éskina, *J. Appl. Spectrosc.* **1977**, *27*, 1574–1578.
[135] H.-F. Su, L. Xue, Y.-H. Li, S.-C. Lin, Y.-M. Wen, R.-B. Huang, S.-Y. Xie, L.-S. Zheng, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 6122–6129.
[136] G. A. Jeffrey, *An introduction to hydrogen bonding*, Oxford University Press, New York, **1997**.

Wasserstoffwechselwirkung als beginnende Protonentransferreaktion auffassen.[120] Im Mittel gehört die Wasserstoffbrücke jedoch eher zu den schwachen Wechselwirkungen, was ihr jedoch keineswegs eine geringere Bedeutung zumisst. Man denke nur an die Doppelhelix der DNA, die allein durch Wasserstoffbrücken zusammengehalten wird.

1.1.5.2 *N*-Oxide als H-Brückenakzeptoren

Die polare Natur der *N*-Oxide macht diese zu sehr guten Wasserstoffbrückenakzeptoren. Diese Eigenschaft erklärt die starke Hygroskopie der meisten *N*-Oxide und deren Tendenz, Hydrate zu bilden. In der Kristallstruktur solcher Hydrate sind häufig ausgedehnte Netzwerke von Wasser- und *N*-Oxid-Molekülen zu erkennen. Ein Beispiel ist die Kristallstruktur von Trimethylamin-*N*-Oxid Dihydrat (TMAO x 2 H_2O) in **Abb. 3**.[137]

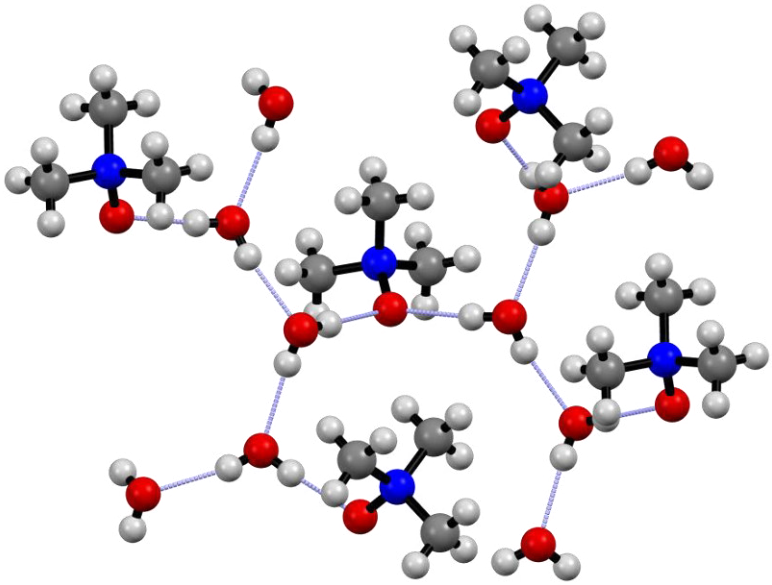


Abb. 3: Röntgenstruktur von TMAO Dihydrat.[137]

Jedoch ist die Ausbildung von Wasserstoffbrücken mit *N*-Oxiden natürlich nicht nur auf Wassermoleküle beschränkt. IR-spektroskopische Untersuchungen zur Thermodynamik von Wasserstoffbrückenbindungen zwischen 4-Fluorphenol und verschiedenen Akzeptoren haben gezeigt, dass die Akzeptorqualität in der Reihe *N*-Oxid, Phosphin-Oxid, Selenoxid, Sulfoxid abnimmt. TMAO zeigte dabei sogar die stärkste Akzeptorqualität aller untersuchten Verbindungen.[138] Aromatische *N*-Oxide wie Pyridin-*N*-Oxid sind zwar im Vergleich zu den aliphatischen *N*-Oxiden deutlich schwächere Akzeptoren, jedoch sind sie immer noch deutlich stärkere als die korrespondierenden Pyridine.[139] So verwundert es nicht, dass in der Literatur eine Reihe von Beispielen für Wasserstoffbrückenwechselwirkungen unter Mitwirkung von *N*-Oxiden existiert, die anhand von

[137] T. C. Mak, *J. Mol. Struct.* **1988**, *178*, 169–175.
[138] C. Laurence, J. Graton, M. Berthelot, F. Besseau, J.-Y. Le Questel, M. Luçon, C. Ouvrard, A. Planchat, E. Renault, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 4105–4123.
[139] M. H. Abraham, L. Honcharova, S. A. Rocco, W. E. Acree, Jr., K. M. De Fina, *New J. Chem.* **2011**, *35*, 930–936.

Röntgenkristallstrukturen charakterisiert wurden. Dies hat insbesondere auch Aufmerksamkeit im Bereich der supramolekularen Chemie geweckt, wo die Möglichkeit untersucht wird, *N*-Oxide als Bausteine solcher supramolekularen Netzwerke zu verwenden. Beispielsweise konnten Mischkristalle aus Chinolin-*N*-Oxid und Bisphenolen oder aus 4,4‘-Bipyridin-*N,N*‘-Dioxid und Sulfonamiden hergestellt werden (**Abb. 4**).[140,141]

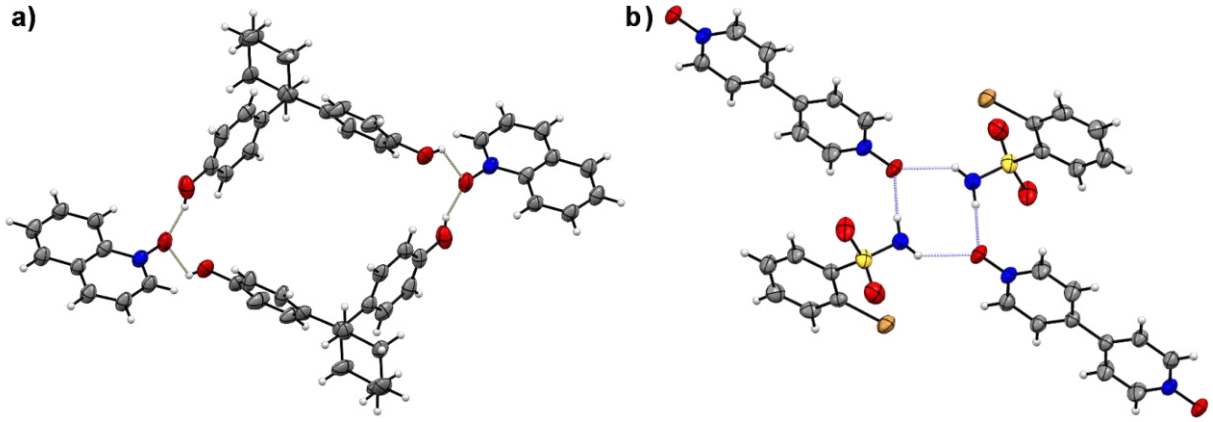


Abb. 4: Röntgenstrukturen von Mischkristallen aus a) einem Bisphenol und Chinolin-*N*-Oxid[141] und b) einem Sulfonamid und 4,4‘-Bipyridin-*N,N*‘-Dioxid.[140]

Die Wechselwirkung von *N*-Oxiden mit Phenolen ist derart stark, dass untersucht wurde, ob erstere als Bestandteil von Harzen (solvent impregnated resins), die zur Abwasserreinigung verwendet werden, eingesetzt werden können. Dabei zeigte sich eine sehr gute Eignung zur Phenolextraktion aus dem wässrigen Medium.[142] Bei quantenchemischen Berechnungen zu Komplexen zwischen aromatischen *N*-Oxiden und Boronsäuren wurde neben der Wasserstoffbrückenwechselwirkung zusätzlich eine π-Wechselwirkung mit dem Boratom festgestellt.[143]

In Kristallstrukturen von Pyridin-*N*-Oxid und 2,2‘-Bipyridin-1,1‘-Dioxid konnten CH–O-Wasserstoffbrücken nachgewiesen werden.[144] Eine besonders kurze OH–O-Wasserstoffbrücke (O···O = 2.43 Å) wurde beim Komplex von Trifluoressigsäure mit Pyridin-*N*-Oxid festgestellt.[145,146] Nicht zuletzt ist es auch die Tendenz der *N*-Oxide, Wasserstoffbrücken auszubilden, die NMO zu einem wichtigen Hilfsstoff in der Cellulose-Verarbeitung macht (s. Abschnitt 1.1.2.1.2).

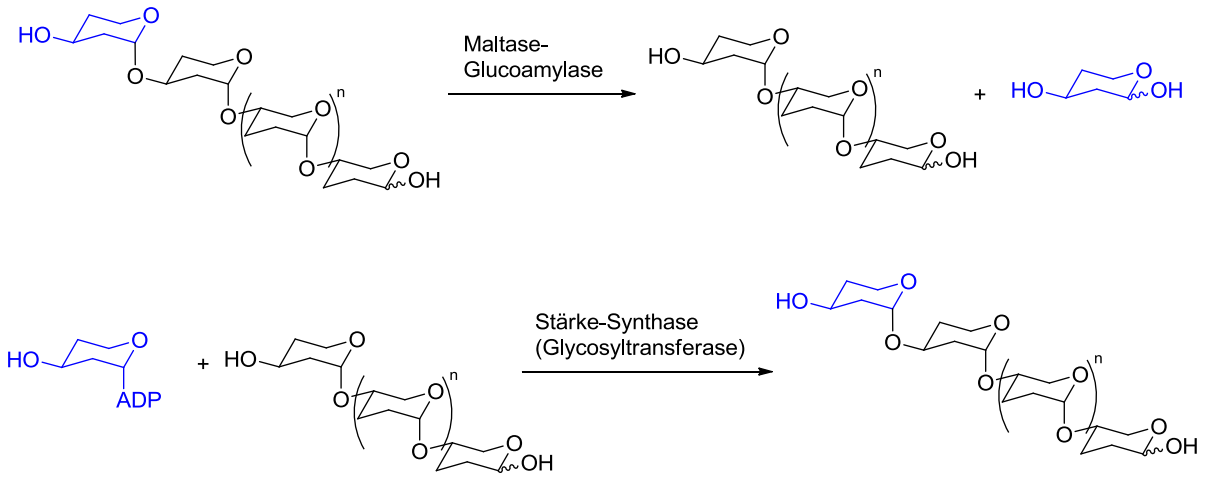
[140] N. R. Goud, N. J. Babu, A. Nangia, *Cryst. Growth Des.* **2011**, *11*, 1930–1939.
[141] B. Hatano, A. Aikawa, H. Katagiri, H. Tagaya, H. Takahashi, *Chem. Lett.* **2007**, *36*, 1272–1273.
[142] R. Cuypers, S. Murali, A. T. M. Marcelis, E. J. R. Sudhölter, H. Zuilhof, *Chem. Eur. J. Chem. Phys.* **2010**, *11*, 3465–3473.
[143] R. Sarma, P. K. Bhattacharyya, J. B. Baruah, *Comp. Theor. Chim.* **2011**, *963*, 141–147.
[144] S. Bodige, M. Zottola, S. McKay, S. Blackstock, *Cryst. Eng.* **1998**, *1*, 243–253.
[145] K. D. Eichhorn, *Z. Kristallogr.* **1991**, 205–220.
[146] L. Goli, D. Hadzi, F. Lazarini, *J. Chem. Soc. D* **1971**, 860.

1.2 Synthese und Untersuchungen zur Eignung von Morpholinderivaten als Glycosidaseinhibitoren

1.2.1 Glycosidasen

1.2.1.1 Allgemeines

Kohlenhydrate sind mit einem Anteil von 75 % der größte Bestandteil Biomasse auf der Erde. Im Mittel werden weltweit jährlich 128 Mrd. Tonnen Kohlenhydrate durch pflanzliche Photosynthese erzeugt.[147,148] Dies allein macht deutlich, wie wichtig die Enzymklasse der Glycosidasen ist. In der Natur kommen Glycosidasen daher ubiquitär vor: Sie übernehmen den Abbau von Kohlenhydraten im Verdauungstrakt von Menschen und Tieren und in Pflanzenzellen. Darüber hinaus sind sie an zahlreichen spezifischen Stoffwechselprozessen beteiligt, wie z. B. an der Prozessierung von Glycoproteinen im Golgi-Apparat[149] oder an deren Abbau in den Lysosomen.[150] Als Beispiel einer Glycosidase sei die Maltase-Glucoamylase genannt, welche beim Menschen unter anderem im Dünndarm vorkommt (**Schema 13**). Glycosidasen gehören zur Enzymklasse der Hydrolasen (EC-Kategorie 3.2.1). Sie katalysieren die Hydrolyse der glycosidischen Bindung von Sacchariden bzw. ganz allgemein von Glycosiden.



Schema 13: Oben: Funktionsweise einer Glycosidase am Beispiel der Maltase-Glucoamylase.[151] Unten: Funktionsweise einer Glycosyl-Transferase am Beispiel der Stärke-Synthase.[152]

Im Gegensatz zu den Glycosyltransferasen (EC Kategorie 2.4), welche die Verknüpfung eines bestimmten Glycosyldonors mit einem bestimmten Glycosylakzeptor häufig mit hoher Selektivität

[147] B. Kamm, M. Kamm, *Chem. Ing. Tech.* **2007**, *79*, 592–603.
[148] D. Peters, *Chem. Ing. Tech.* **2006**, *78*, 229–238.
[149] A. E. Stütz (Hrsg.) *Iminosugars as glycosidase inhibitors. Nojirimycin and beyond*, Wiley-VCH, Weinheim, New York, **1999**.
[150] B. Winchester, *Glycobiology* **2005**, *15*, 1R–15R.
[151] J. McMurry, T. P. Begley, K. Beifuss, *Organische Chemie der biologischen Stoffwechselwege,* 1. Aufl., Elsevier Spektrum Akad. Verl, München, **2006**.
[152] C. Martin, A. M. Smith, *The Plant Cell* **1995**, *7*, 971–985.

katalysieren, weisen die Glycosidasen beim Abbau der Glycoside nur für das Glycon eine hohe Substratspezifität auf (**Schema 13**). Auf der Aglycon-Seite hingegen ist die Substratspezifität in der Regel geringer.[153] Dies macht man sich unter anderem bei Enzym-Aktivitäts-Essays zu Nutze, bei denen Nitrophenylglycoside als Substrat eingesetzt werden (s. Abschnitt 1.2.3). Entsprechend werden die Glycosidasen nach dem Glycon, das sie spezifisch abspalten, benannt. So heißen beispielsweise Enzyme, die Glucose abspalten, Glucosidasen, solche die Galactose abspalten, Galactosidasen. Außerdem unterscheiden sich die Glycosidasen darin, an welcher Stelle einer längeren Kohlenhydratkette sie die Glycosidbindung spalten (s. **Abb. 5**). Man spricht von *exo*-Spaltung, wenn eine glycosidische Bindung am Ende der Kette gespalten wird. Dies kann selektiv am nicht reduzierenden oder am reduzierenden Ende geschehen. Von *endo*-Spaltung spricht man bei einer Spaltung in der Mitte der Kette.

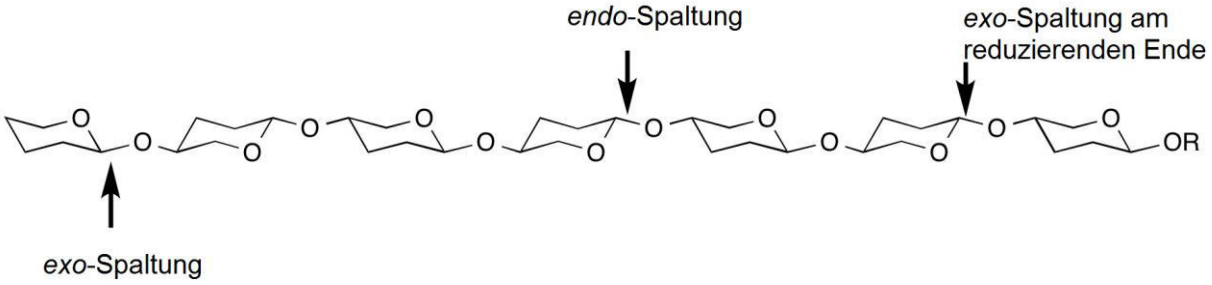


Abb. 5: Mögliche Stellen für Glycosidasen zur Spaltung einer Kohlenhydratkette.[154]

Die Substratspezifität beinhaltet auch die Art der Verknüpfung, man spricht also von α- oder β-Glycosidasen, im konkreten Beispiel der Maltase-Glucoamylase würde man also von einer *exo*-α-1,4-Glucosidase sprechen.

Auch aus strukturbiologischer Sicht lassen sich die Glycosidasen in verschiedene Familien einteilen. Dies geschieht anhand von Ähnlichkeiten in der Aminosäuresequenz und umfasst derzeit 132 Familien.[155–157] Die Glycosidasen, von denen eine Röntgenstruktur bekannt ist, lassen sich darüber hinaus basierend auf der Topologie des aktiven Zentrums in drei Klassen einordnen (**Abb. 6**):[158] Klasse a) besitzt ein aktives Zentrum in Form einer „Tasche“ oder eines „Kraters“. Diese Topologie ist ideal, um Substrate mit vielen nicht-reduzierenden Kettenenden abzubauen, wie z.B. Stärke-Körner in pflanzlichen Zellen. Hierzu zählt beispielsweise die *exo*-Glucosidase Glucoamylase. Klasse b) besitzt eine „Spalte“ oder „Furche“ als aktives Zentrum. Diese Topologie besitzen viele *endo*-Polysaccharidasen wie z. B. α-Amylase, welche zufällig an irgendeiner Stelle der Kohlenhydratkette

[153] S. Marana, *IUBMB Life* **2006**, *58*, 63–73.
[154] S. Withers, S. Williams, "Glycoside hydrolases", zu finden unter http://www.cazypedia.org/index.php/Glycoside_hydrolases, **2013**, letzter Aufruf: 20.02.2014.
[155] B. Henrissat, "Glycoside Hydrolase family classification", zu finden unter http://www.cazy.org/Glycoside-Hydrolases.html, **2014**, letzter Aufruf: 20.02.2014.
[156] B. Henrissat, *Biochem. J.* **1991**, *280*, 309–316.
[157] B. Henrissat, A. Bairoch, *Biochem. J.* **1993**, *293*, 781–788.
[158] G. Davies, B. Henrissat, *Structure* **1995**, *3*, 853–859.

binden. Bei Klasse c) ist die „Furche“ durch größere Ausprägung einiger Enzymbereiche zu einem „Tunnel“ geworden. Diese Topologie findet man bei Cellulasen, welche hocheffizient die Spaltung langer unverzweigter Kohlenhydratketten, wie es bei Cellulose der Fall ist, katalysieren.

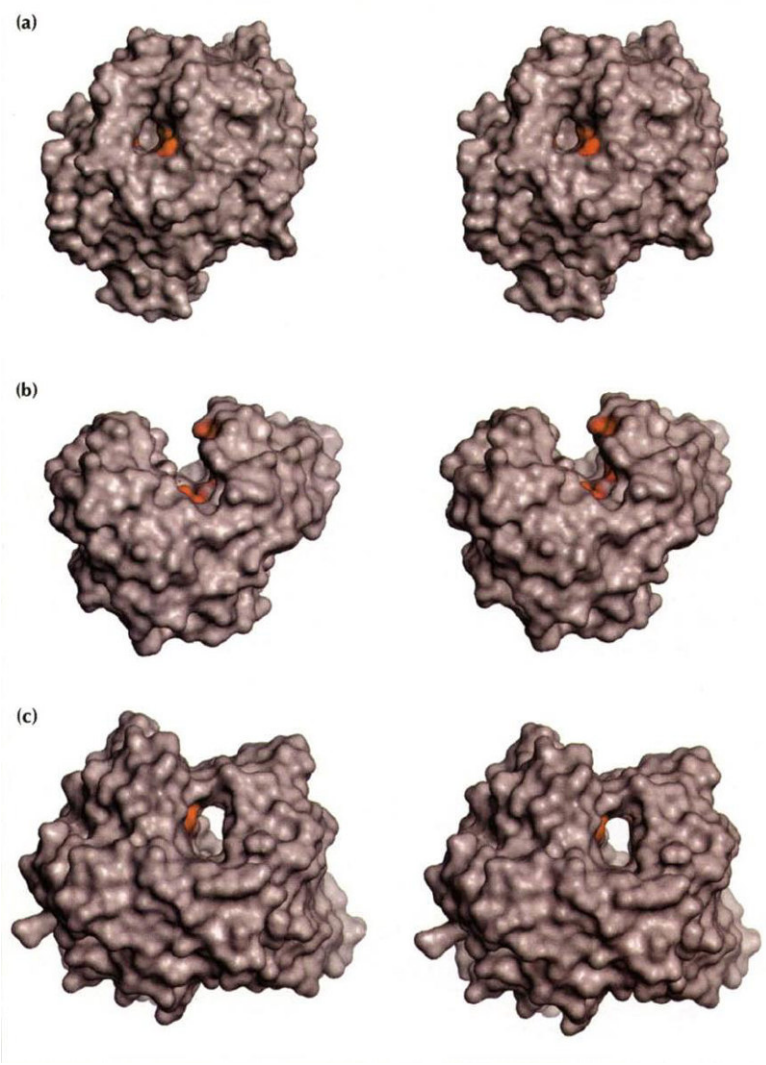


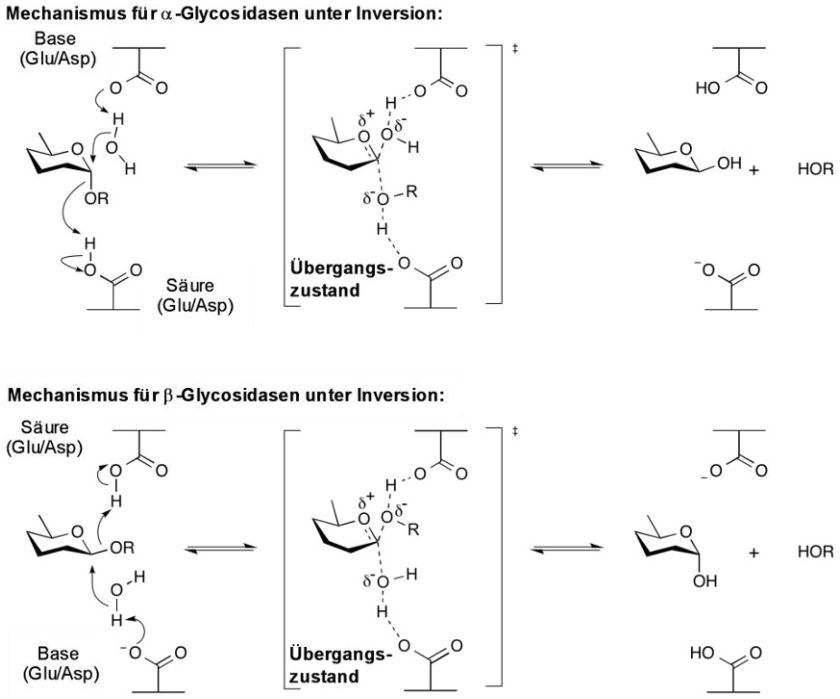
Abb. 6: Bekannte Topologien von Glycosidasen: a) krater-, b) spalten- und c) tunnelförmiges aktives Zentrum.[158]

1.2.1.2 Mechanismus der enzymatischen Glycosidspaltung

Glycoside sind Acetale, daher verwundert es nicht, dass die enzymatische Spaltung der glycosidischen Bindung unter Säure-Katalyse abläuft. In der Regel handelt es sich bei den katalytisch aktiven Aminosäuren im aktiven Zentrum um zwei Aspartat- oder Glutamat-Reste.[158] Manche Enzyme benötigen Mg^{2+}-Ionen, um ihre volle Aktivität zu erreichen. Vermutlich wirkt das Mg^{2+}-Ion dabei als Lewissäure zur Aktivierung des Substrates oder der katalytisch aktiven Aminosäuren.[159] Generell lassen sich zwei Mechanismen unterscheiden: Eine Hydrolyse unter Inversion sowie eine Hydrolyse

[159] M. L. Sinnott, *Chem. Rev.* **1990**, *90*, 1171–1202.

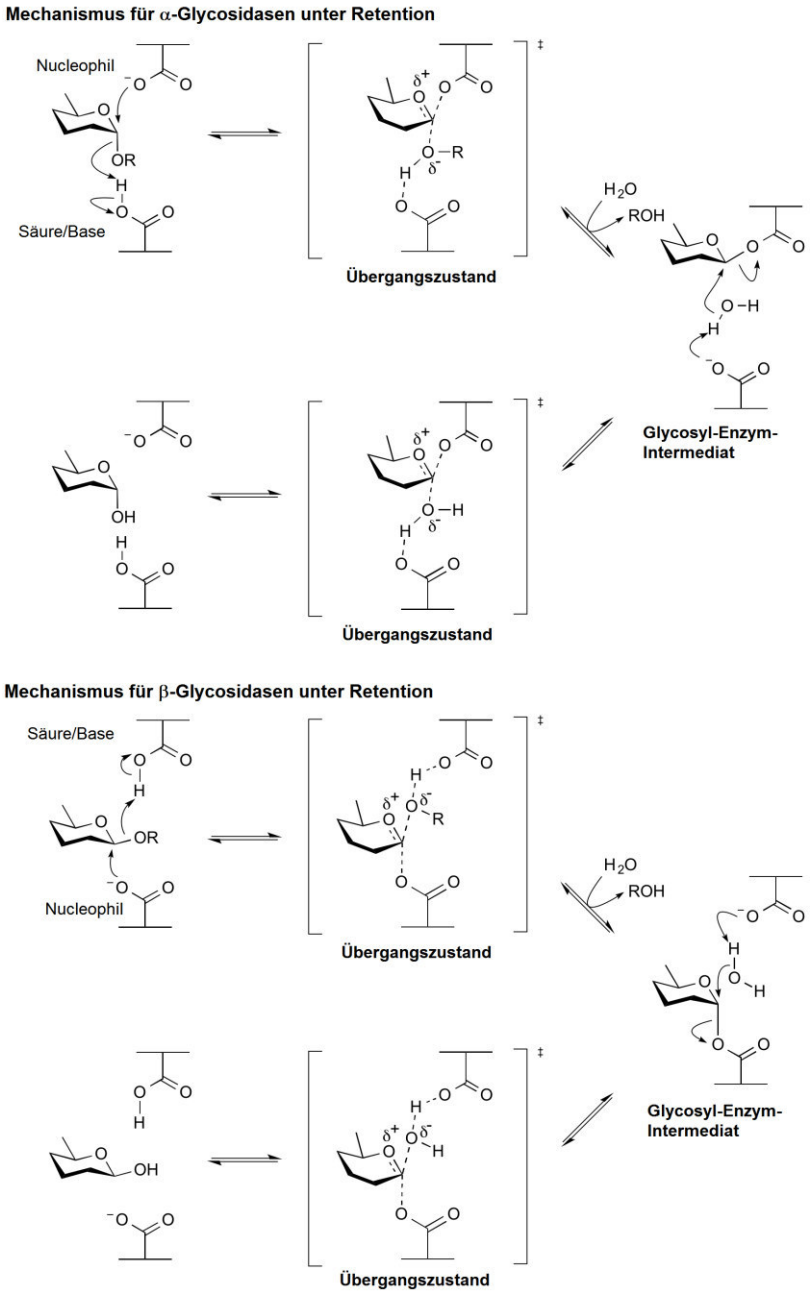
unter Retention am anomeren Zentrum.[160] Im ersten Fall protoniert eine saure Aminosäure die Abgangsgruppe, während die Carboxylgruppe einer weiteren Aminosäure ein Wassermolekül deprotoniert, welches dann am anomeren Zentrum angreift. Der Austritt der Abgangsgruppe wird zudem durch den mesomeren Effekt des benachbarten Ringsauerstoffs erleichtert. Der Übergangszustand der Substitution lässt sich daher als Oxoniumion beschreiben. Durch den S_N2-artigen Mechanismus kommt es zur Inversion am anomeren Zentrum (**Schema 14**). Der Mechanismus läuft für α- und β-Glycosidasen identisch ab, die Enzyme unterscheiden sich aber in der Orientierung der katalytisch aktiven Aminosäuren.



Schema 14: Mechanismus invertierender Glycosidasen. Übersetzt nach [154].

Im Fall der Hydrolyse unter Retention protoniert ebenfalls eine saure Aminosäure die Abgangsgruppe. Allerdings greift nun die Carboxylatgruppe einer zweiten Aminosäure nucleophil von der Rückseite an. Das Resultat ist im Gegensatz zum ersten Mechanismus ein Intermediat, welches kovalent an das Enzym gebunden ist. Im nächsten Schritt greift am anomeren Zentrum ein Wassermolekül an, welches von der Aminosäure, die zuvor als Säure fungiert hat, aktiviert wird. Diese Aminosäure wirkt hier also nacheinander sowohl als Säure als auch als Base. Durch die doppelte Substitution kommt es zur Retention der Konfiguration am anomeren Zentrum (**Schema 15**). Enzyme, welche unter Inversion bzw. Retention Glycoside spalten, unterscheiden sich im Abstand der beiden katalytisch aktiven Aminosäuren. Im Fall der Inversion ist der Abstand mit 9 Å etwa doppelt so groß wie bei der Retention, weil noch ein Wassermolekül zwischen Zucker und Base Platz haben muss.[160]

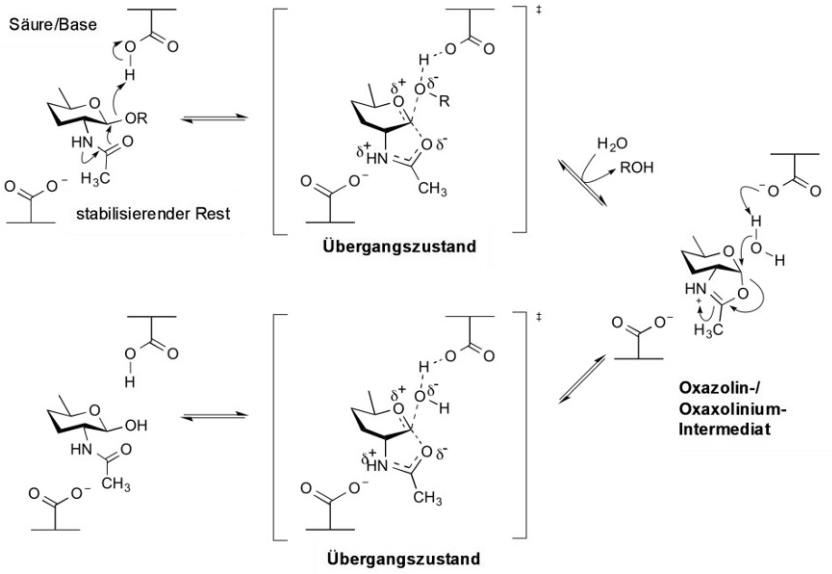
[160] J. D. McCarter, S. G. Withers, *Curr. Opin. Struct. Biol.* **1994**, *4*, 885–892.



Schema 15: Mechnismus retinierender Glycosidasen. Übersetzt nach [154].

Daneben gibt es einige Varianten der grundlegenden Mechanismen: Beispielsweise fehlt bei Enzymen, die Substrate mit einer *N*-Acetylgruppe in 2-Position spalten, die Aminosäure im aktiven Zentrum, die als Nucleophil in Frage käme. Dennoch verläuft die Spaltung unter Retention.[161,162] Grund dafür ist der Nachbargruppeneffekt der *N*-Acetylgruppe. Diese greift selbst nucleophil am anomeren Zentrum an, es entsteht ein Oxazolidinium-Intermediat (s. **Schema 16**). Dies ist beispielsweise bei dem Chitin spaltenden Enzym des Kautschukbaumes (*Hevea brasiliensis*) Hevamin der Fall.[161]

[161] A. C. Terwisscha van Scheltinga, S. Armand, K. H. Kalk, A. Isogai, B. Henrissat, B. W. Dijkstra, *Biochemistry* **1995**, *34*, 15619–15623.
[162] G. Lowe, G. Sheppard, *Chem. Commun.* **1968**, 529–530.



Schema 16: Mechanismus bestimmter Glucosaminidasen und ähnlicher Enzyme. Übersetzt nach [154].

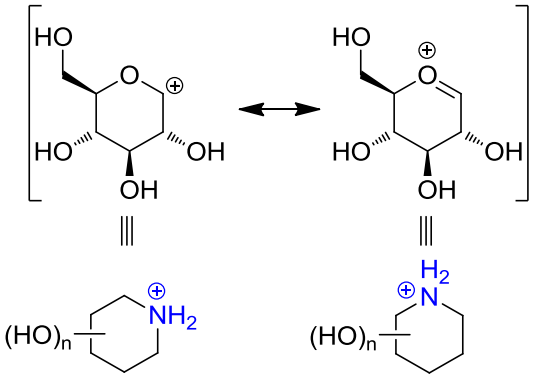
Hingegen fehlt Myrosinasen, welche die Hydrolyse der schwefelhaltigen Senfölglykoside in Pflanzen wie Weißkohl, Senf oder Raps katalysieren, die Aminosäure, die die Funktion der Base übernimmt. An deren Stelle tritt ein Ascorbatanion, welches das Enzym als Cofaktor benötigt.[163] Schließlich kommt bei einer Reihe von Neuraminidasen, welche die Hydrolyse von Sialinsäureglycosiden katalysieren, anstelle eines Carboxylatanions von Aspartat oder Glutamat ein Phenylatanion von Tyrosin als Nucleophil zum Einsatz.[164–166]

1.2.2 Glycosidaseinhibitoren

1.2.2.1 Allgemeines

Nach dem von Linus Pauling entwickelten und 1948 publizierten Konzept[167] bindet ein Substrat im Übergangszustand einer enzymatischen Reaktion besonders stark an das aktive Zentrum. Übertragen auf Enzyminhibitoren bedeutet dies, dass ein Inhibitor, der strukturell und elektronisch dem (hypothetischen) Übergangszustand der Reaktion nahe kommt, ein besonders guter Inhibitor ist. Im Fall der Glycosidasen ist der angenommene Übergangszustand ein Oxonium-Ion (s. **Schema 17** und vorheriger Abschnitt). Dieses Oxonium-Ion, wie auch das Carbokation, mit welchem es in Mesomerie steht, tragen eine positive Ladung. Diese positive Ladung kann beispielsweise durch eine protonierte Aminofunktion nachgeahmt werden. Tatsächlich zeigt eine Reihe von natürlich vorkommenden Iminozuckern eine Wirkung als Glycosidase-Inhibitoren.

[163] W. P. Burmeister, S. Cottaz, P. Rollin, A. Vasella, B. Henrissat, *J. Biol. Chem.* **2000**, *275*, 39385–39393.
[164] M. F. Amaya, A. G. Watts, I. Damager, A. Wehenkel, T. Nguyen, A. Buschiazzo, G. Paris, A. Frasch, S. G. Withers, P. M. Alzari, *Structure* **2004**, *12*, 775–784.
[165] J. N. Watson, V. Dookhun, T. J. Borgford, A. J. Bennet, *Biochemistry* **2003**, *42*, 12682–12690.
[166] A. G. Watts, I. Damager, M. L. Amaya, A. Buschiazzo, P. Alzari, A. C. Frasch, S. G. Withers, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 7532–7533.
[167] L. Pauling, *American Scientist* **1948**, *36*, 50–58.



Schema 17: Analogie zwischen dem Übergangszustand der enzymatischen Glycosidspaltung und protonierten Iminozuckern.

1.2.2.2 Iminozucker als Glucosidaseinhibitoren

Zwei Jahre, nachdem H. Paulsen die erste Synthese eines Zuckers veröffentlicht hatte, der statt Sauerstoff ein Stickstoffatom im Ring trug,[168] wurde eine ähnliche natürlich vorkommende Verbindung isoliert und charakterisiert.[169] Somit war eine neue Untergruppe von Naturstoffen – die Imino- oder Azazucker – entdeckt worden. Bei der zuerst isolierten Verbindung handelte es sich um Nojirimycin (NJ) **1**, einen aus *Streptomyces roseochromogenes* und *S. lavendulae* isolierten, der Glucose analogen Iminozucker (**s. Abb. 7**). Zunächst als Antibiotikum beschrieben, erwies es sich bald als ein guter Inhibitor für α-Glucosidasen.[170] Auch die von Paulsen 1966 synthetisierte Verbindung – es handelte sich um 1-Desoxynojirimycin (DNJ) **2** – wurde 10 Jahre später als Naturstoff aus der Rinde eines Maulbeerbaums isoliert.[171] In den folgenden Jahren wurden zahlreiche weitere natürlich vorkommende Iminozucker beschrieben. Anhand ihrer Struktur können sie in fünf Klassen eingeteilt werden:[149,172]

1. Piperidine:

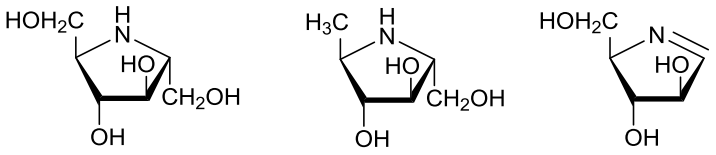
Abb. 7: Iminozucker aus der Klasse der Hydroxypiperidine.

Wichtige Vertreter sind neben Nojirimycin **1** und 1-Desoxyverbindung **2** auch Fagomin **3** (isoliert u.a. aus dem echten Buchweizen (*Fagopyrum esculentum*)[173]) und das synthetisch hergestellte Isofagomin (IFG) **4**. Alle diese Verbindungen weisen K_i-Werte für eine Reihe von Glucosidasen im niedrigen micromolaren Bereich auf,[149] wobei durch die Desoxygenierung in Position 1 und 2 die

[168] H. Paulsen, *Angew. Chem.* **1966**, *78*, 501–516.
[169] S. Inouye, T. Tsuruoka, T. Ito, T. Niida, *Tetrahedron* **1968**, *24*, 2125–2144.
[170] T. Niwa, S. Inouye, T. Tsuruoka, Y. Koaze, T. Niida, *Agricult. Biol. Chem.* **1970**, *34*, 966–968.
[171] M. Yagi, T. Kouno, Y. Aoyagi, H. Murai, *Nippon Nogei Kagaku Kaishi* **1976**, *50*, 571–572.
[172] N. Asano, R. J. Nash, R. J. Molyneux, G. W. Fleet, *Tetrahedron Asym.* **2000**, *11*, 1645–1680.
[173] M. Isobe, S. Sakamura, *Agricult. Biol. Chem.* **1974**, *38*, 1111–1112.

Aktivität und die chemische Stabilität deutlich zunehmen. Die Verschiebung der Aminogruppe um eine Position im Vergleich zum Fagomin führt hingegen beim Isofagomin zu einer deutlich besseren Selektivität für β-Glucosidasen.[174]

2. Pyrrolidine:

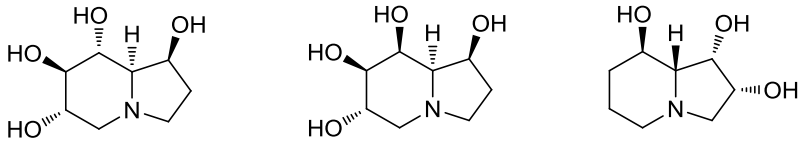


5 **6** **7**

Abb. 8: Iminozucker aus der Klasse der Hydroxypyrrolidine.

Hierzu gehören u.a. 2,5-Didesoxy-2,5-imino-D-mannitol (DMDP) **5**, welches aus Blättern der Tubawurzel (*Derris elliptica*) isoliert wurde[175] und ein wirkungsvoller Inhibitor für α- und β-Glucosidasen ist.[176] Ebenso gehören dazu die entsprechende 6-Deoxyverbindung **6**, isoliert aus Samen von *Angylocalix pynaertii* als ein schwacher β-Mannosidase-Inhbitor,[177] sowie das Imin Nectrisin **7**, welches aus dem Pilz *Nectria ludica* isoliert wurde[178] und sich als wirkungsvoller Inhibitor der Hefe-α-Glucosidase erwiesen hat.[179]

3. Indolizidine:



8 **9** **10**

Abb. 9: Iminozucker aus der Klasse der Hydroxyindolizidine.

Die wichtigsten Vertreter dieser Klasse sind die aus den australischen Hülsenfrüchten *Castanospermum australe* und *Swainsona canescens* isolierten Alkaloide Castanospermin **8**[180] und Swainsonin **10**.[181] Ersteres ist ein effektiver Inhibitor der lysosomalen α-Glucosidase[182] und stört

[174] W. Dong, T. Jespersen, M. Bols, T. Skrydstrup, M. R. Sierks, *Biochemistry* **1996**, *35*, 2788–2795.
[175] A. Welter, J. Jadot, G. Dardenne, M. Marlier, J. Casimir, *Phytochem.* **1976**, *15*, 747–749.
[176] P. J. Card, W. D. Hitz, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 891–893.
[177] R. J. Molyneux, Y. T. Pan, J. E. Tropea, A. D. Elbein, C. H. Lawyer, D. J. Hughes, G. W. J. Fleet, *J. Nat. Prod.* **1993**, *56*, 1356–1364.
[178] T. Shibata, O. Nakayama, Y. Tsurumi, M. Okuhara, H. Terano, M. Kohsaka, *J. Antibiot.* **1988**, *41*, 296–301.
[179] H. Kayakiri, S. Takase, H. Setoi, I. Uchida, H. Terano, M. Hashimoto, *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 1725–1728.
[180] L. D. Hohenschutz, E. Bell, P. J. Jewess, D. P. Leworthy, R. J. Pryce, E. Arnold, J. Clardy, *Phytochem.* **1981**, *20*, 811–814.
[181] S. M. Colgate, P. R. Dorling, C. R. Huxtable, *Aust. J. Chem.* **1979**, *32*, 2257–2264.
[182] R. J. Molyneux, J. N. Roitman, G. Dunnheim, T. Szumilo, A. D. Elbein, *Arch. Biochem. Biophys.* **1986**, *251*, 450–457.

den lysosomalen Abbau von Glycogen.[183] Letzteres hingegen inhibiert die lysosomale α-Mannosidase[184] und die Golgi α-Mannosidase II.[185]

4. Pyrrolizidine:

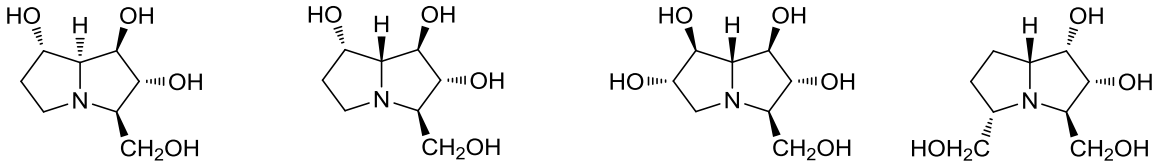


Abb. 10: Iminozucker aus der Klasse der Hydroxypyrrolizidine.

Hierzu gehören das aus *Alexa leiopetela* isolierte Alexin **11**[186] und das aus *Castanospermum australe* isolierte Australin **12**.[187] Letzteres ist ein α-Glucosidase-Inhibitor, jedoch weit weniger aktiv als das Castanospermin **8**.[188] Casuarin **13** wurde aus der Rinde des Kängurubaumes (*Casuarina equisetifolia*) isoliert[189] und erwies sich als potenter Inhibitor einer Maltase im Verdauungstrakt von Ratten sowie der Amyloglucosidase von *Aspergillus niger*.[188] Hyacinthacin B_2 **14** wurde aus dem atlantischen und dem spanischen Hasenglöckchen (*Hyacinthoides non-scripta* und *Scilla campanulata*) isoliert[190] und ist ein Inhibitor der Lactase im Verdauungstrakt von Ratten.[172]

5. Nortropane:

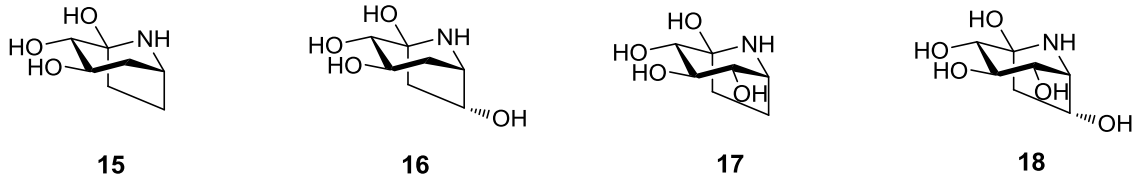


Abb. 11: Iminozucker aus der Klasse der Hydroxynortropanen.

Diese letzte Klasse von Iminozuckern wurde nach der Entdeckung der Calystegine eingeführt. Diese Verbindungen kommen reichlich in den unterirdischen Pflanzenteilen und Wurzelsekreten der echten Zaunwinde (*Calystegia sepium)*, der Ackerwinde (*Convolvulus arvensis*) und der Tollkirsche (*Atropa belladonna*) vor.[191,192] Außerdem wurden sie in essbaren Früchten wie Paprika, Kartoffeln und

[183] R. Saul, J. J. Ghidoni, R. J. Molyneux, A. D. Elbein, *Proc. Nat. Acad. Sc. USA* **1985**, *82*, 93–97.
[184] P. R. Dorling, C. R. Huxtable, S. M. Colegate, *Biochem. J.* **1980**, *191*, 649–651.
[185] U. Fuhrmann, E. Bause, G. Legler, H. Ploegh, *Nature* **1984**, *307*, 755–758.
[186] R. Nash, L. Fellows, J. Dring, G. Fleet, A. Derome, T. Hamor, A. Scofield, D. Watkin, *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 2487–2490.
[187] R. J. Molyneux, M. Benson, R. Y. Wong, J. E. Tropea, A. D. Elbein, *J. Nat. Prod.* **1988**, *51*, 1198–1206.
[188] A. Kato, E. Kano, I. Adachi, R. J. Molyneux, A. A. Watson, R. J. Nash, G. W. Fleet, M. R. Wormald, H. Kizu, K. Ikeda *et al.*, *Tetrahedron Asym.* **2003**, *14*, 325–331.
[189] R. J. Nash, P. I. Thomas, R. D. Waigh, G. W. Fleet, M. R. Wormald, de Q. Lilley, Paul M., D. J. Watkin, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 7849–7852.
[190] A. Kato, I. Adachi, M. Miyauchi, K. Ikeda, T. Komae, H. Kizu, Y. Kameda, A. A. Watson, R. J. Nash, M. R. Wormald *et al.*, *Carbohydr. Res.* **1999**, *316*, 95–103.
[191] A. Goldmann, M.-L. Milat, P.-H. Ducrot, J.-Y. Lallemand, M. Maille, A. Lepingle, I. Charpin, D. Tepfer, *Phytochem.* **1990**, *29*, 2125–2127.
[192] D. Tepfer, A. Goldmann, N. Pamboukdjian, M. Maille, A. Lepingle, D. Chevalier, J. Dénarié, C. Rosenberg, *J. Bacteriol.* **1988**, *170*, 1153–1161.

Tomaten gefunden.[193] Die Calystegine A_3 (**15**), B_1 (**16**), B_2 (**17**) and C_1 (**18**) inhibieren effektiv die Mandel-β-Glucosidase[194] und ebenso die lysosomale Glycosylceramidase.[195]

1.2.2.2.1 Struktur-Wirkungsbeziehungen der Piperidin-Derivate

Die natürlich vorkommenden Iminozucker Nojirimycin **1** und Desoxynojirimycin (DNJ) **2** gehören zu den stärksten bekannten Glycosidaseinhibitoren. Seit ihrer Entdeckung wurden zahlreiche Versuche unternommen, durch Synthese von Derivaten und Analoga die inhibitorischen Eigenschaften noch weiter zu verbessern. Zunächst einmal lag es nahe, Epimere des DNJ herzustellen, um somit einzelne Glycosidasen selektiv zu hemmen (**Abb. 12**). Tatsächlich wurde die Aktivität durch Galacto-DNJ **19**,[196] Galacto-IFG **20**[197,197] und Manno-DNJ **21**[198] gegenüber Galactosidasen bzw. Mannosidasen deutlich gesteigert.[149] Durch Verschiebung der Aminogruppe um eine Position im Ring von DNJ **2** zu IFG **4** wurde zudem ein um den Faktor 400 kleinerer K_i-Wert und somit eine stärkere Inhibition von Mandel-β-Glucosidase erzielt.[199]

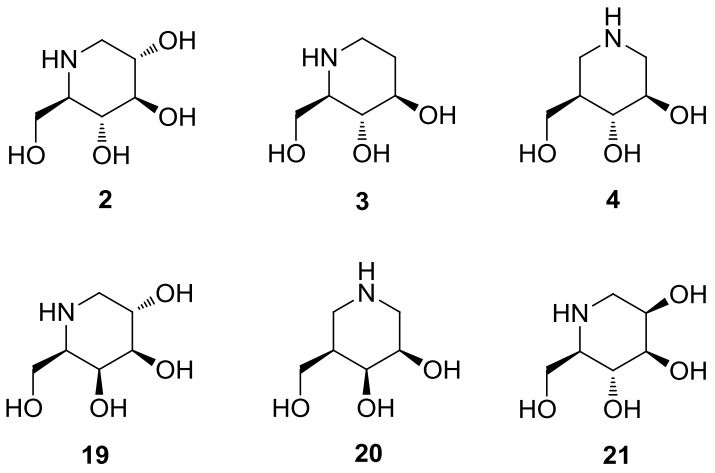


Abb. 12: Desoxynojirimycin (DNJ) **2**, Fagomin **3**, Isofagomin (IFG) **4** und einige von deren Epimeren.

Außerdem wurden verschiedene an C-3 bis C-6 modifizierte Derivate hergestellt, u.a. 1,3- und 1,6-Didesoxynojirimycin **22** und **23** (**Abb. 13**). Letzteres besitzt jedoch eine deutlich geringere Aktivität als DNJ gegenüber verschiedenen Glycosidasen.[200] 5-Hydoxy-IFG **26** zeigte sich ebenfalls deutlich weniger aktiv als IFG.[201] Ebenso hatten verschiedene in 3-Position COOH-, CH_2OH und NH_2-substituierte IFG-Derivate kaum eine Wirkung.[202] 6-Hydroxyethyl-DNJ **24** erwies sich

[193] N. Asano, A. Kato, K. Matsui, A. A. Watson, R. J. Nash, R. J. Molyneux, L. Hackett, J. Topping, B. Winchester, *Glycobiology* **1997**, *7*, 1085–1088.
[194] N. Asano, A. Kato, K. Oseki, H. Kizu, K. Matsui, *Eur. J. Biochem.* **1995**, *229*, 369–376.
[195] J. Q. Fan, H. H. Chang, N. Asano, S. Ishii, Y. Ichikawa, *FEBS J.* **2006**, *273*, 4082–4092.
[196] H. Paulsen, Y. Hayauchi, V. Sinnwell, *Chem. Ber.* **1980**, *113*, 2601–2608.
[197] Y. Ichikawa, Y. Igarashi, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 4585–4586.
[198] A. de Raadt, A. E. Stütz, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 189–192.
[199] T. M. Jespersen, W. Dong, M. R. Sierks, T. Skrydstrup, I. Lundt, M. Bols, *Angew. Chem.* **1994**, *106*, 1858–1860.
[200] T. Kajimoto, K. K. C. Liu, R. L. Pederson, Z. Zhong, Y. Ichikawa, J. A. Porco, C. H. Wong, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 6187–6196.
[201] M. M. Matin, T. Sharma, S. G. Sabharwal, D. D. Dhavale, *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 1702.
[202] A. Lohse, H. H. Jensen, P. Bach, M. Bols, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2000**, 659–665.

hingegen als deutlich aktiver gegenüber Hefe-α-Glucosidase als DNJ.[203] α-Homonojirimycin **25**[204] schließlich ist ein starker Inhibitor der Mäusedarm-α-Glucosidase.[149] Eine Ringerweiterung zum Azepan **27** bzw. Azepan-Lactam **28** führte dagegen größtenteils zum Aktivitätsverlust.[205] Erstaunlicherweise zeigten acyclische DNJ-Analoga wie **29** immer noch eine deutliche Aktivität gegenüber Hefe-α-Glucosidase.[206]

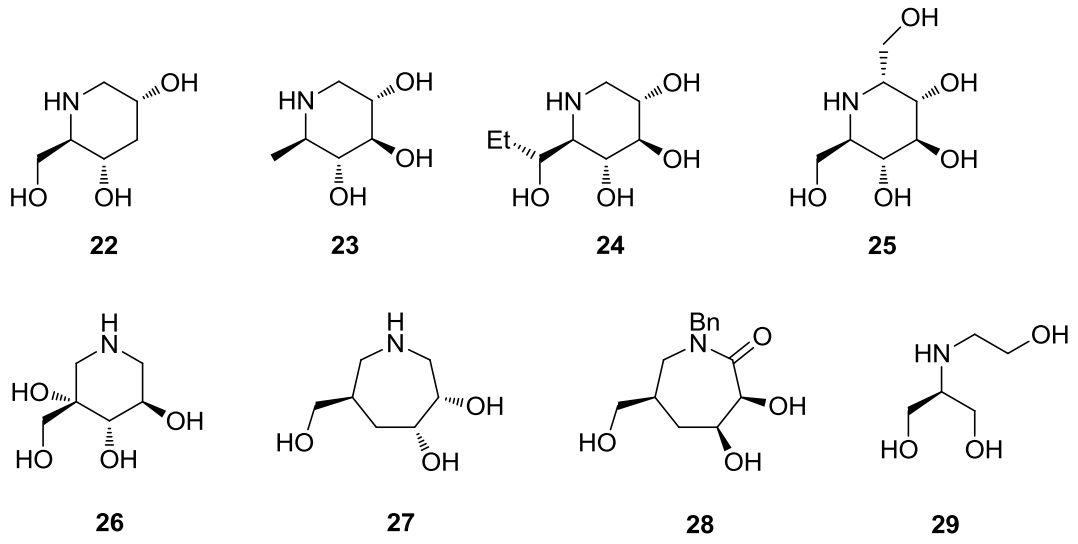


Abb. 13: C-3–C-6-modifizierte DNJ- und IFG-Derivate, ringerweiterte IFG-Derivate sowie ein *seco*-DNJ-Derivat.

Eine Reihe von Untersuchungen beschäftigte sich daneben mit der Einführung von Alkylsubstituenten in verschiedenen Positionen (**Abb. 14**). Das Pseudo-Disaccharid **30** zeigte eine deutlich höhere Aktivität gegenüber α-Mannosidase und Glucoamylase als DNJ oder IFG. Das *N*-Oxid-Derivat **31** zeigte ebenfalls verbesserte inhibitorische Eigenschaften, wohingegen das entsprechende quartäre Methylammoniumsalz deutlich schlechtere Aktivität zeigte.[174] Eine Alkylierung von IFG in 6-Position erhöhte dessen inhibitorische Potenz gegenüber β-Glucocerebrosidase deutlich, wobei der Effekt mit steigender Kettenlänge bis zum 6-Nonyl-IFG **32** zunahm. Eine *N*-Alkylierung hingegen hatte einen starken Aktivitätsverlust zur Folge.[207]

[203] A. Berger, K. Dax, G. Gradnig, V. Grassberger, A. E. Stütz, M. Ungerank, G. Legler, E. Bause, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1992**, *2*, 27–32.
[204] P. S. Liu, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 4717–4721.
[205] R. K. Basak, Y. D. Vankar, *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, *2014*, 844–859.
[206] P. A. Fowler, A. H. Haines, R. J. K. Taylor, E. J. T. Chrystal, M. B. Gravestock, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1994**, 2229.
[207] J. Q. Fan, X. Zhu, K. A. Sheth, S. Li, H. H. Chang, *Angew. Chem.* **2005**, *44*, 7450–7453.

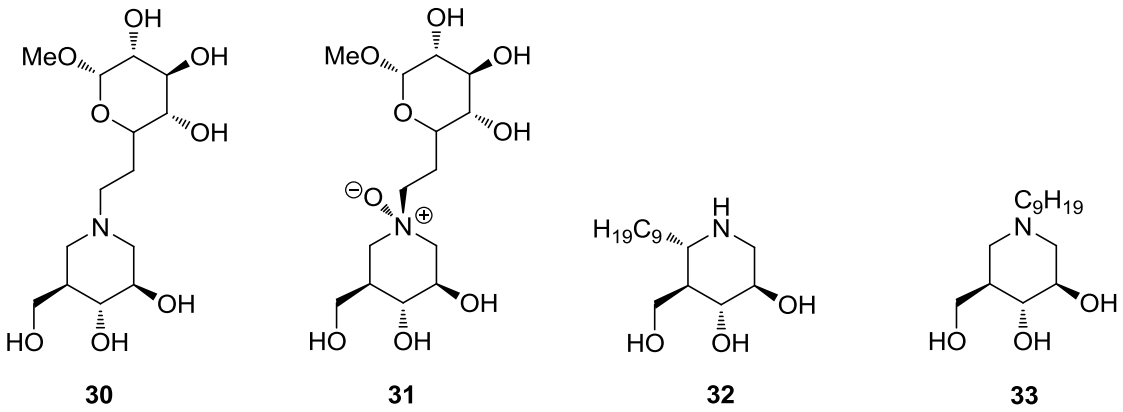


Abb. 14: *N*- und C-6-alkylierte IFG-Derivate.

Schließlich wurden auch noch die Auswirkungen einer Modifikationen bezüglich des basischen Stickstoffs untersucht (**Abb. 15**). Glucoimidazole wie **34** zeigten eine deutlich stärkere Inhibition der *Thermotoga maritima* family 1 β-Glucosidase (*Tm*GH1) als DNJ und IFG.[208] Ebenso hemmt das Manno-Amidin **35** die *Bacteroides thetaiotaomicron* β-Mannosidase (BtMan2A) um ein Vielfaches effektiver als die beiden Referenzsubstanzen.[209] Das Azafagomin **36** erhöht die Inhibition der Hefe-α-Glucosidase im Vergleich zu IFG deutlich, während die Inhibition der Mandel-β-Glucosidase etwas abnimmt. Durch Alkylierung des zusätzlichen Stickstoffatoms kehrt sich der Effekt um, die Mandel-β-Glucosidase wird noch stärker inhibiert, was bei **37** zu einer außerordentlich hohen α/β-Selektivität von 1:1054 führt.[210]

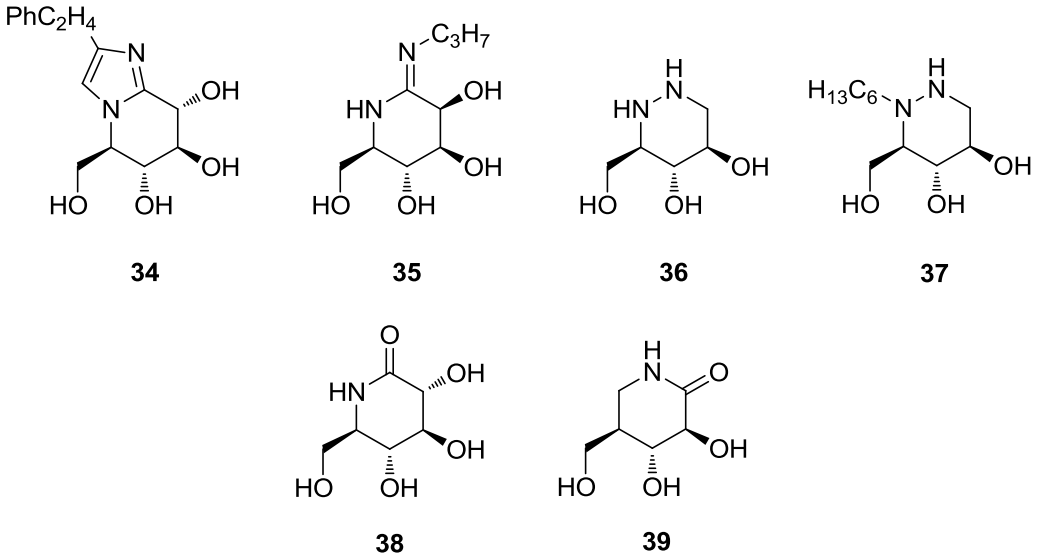


Abb. 15: Verschiedene in der Umgebung des Stickstoffes modifizierte Iminozucker.

[208] T. M. Gloster, P. Meloncelli, R. V. Stick, D. Zechel, A. Vasella, G. J. Davies, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 2345–2354.
[209] L. E. Tailford, W. A. Offen, N. L. Smith, C. Dumon, C. Morland, J. Gratien, M.-P. Heck, R. V. Stick, Y. Blériot, A. Vasella *et al.*, *Nat. Chem. Biol.* **2008**, *4*, 306–312.
[210] O. Lopez Lopez, M. Bols, *ChemBioChem* **2007**, *8*, 657–661.

Das DNJ-Lactam **38** und das IFG-Lactam **39** schließlich zeigen dagegen tendenziell schlechtere bis gleich gute Inhibition wie die Ursprungsverbindungen bei verschiedenen α- und β-Glycosidasen.[211]

1.2.2.3 Medizinische Anwendungen von Glycosidaseinhibitoren

Ihrer weiten Verbreitung entsprechend spielen Glycosidasen bei einer Vielzahl von Krankheitsprozessen eine wichtige Rolle. Daher gibt es eine Reihe von Ansätzen, Glycosidase-Inhibitoren als pharmazeutische Wirkstoffe zu nutzen:[172,212]

a) Diabetes mellitus:

Eine der weltweit verbreitetsten Volkskrankheiten ist die Diabetes mit 283 Mio. Betroffenen im Jahr 2013, was 8.3 % der Weltbevölkerung entspricht.[213] Im Zusammenhang mit Diabetes tritt nach kohlenhydrathaltigen Mahlzeiten das Problem eines sprunghaften Anstiegs des Blutzuckerspiegels auf. Um diesen Anstieg besser kontrollieren zu können, ist ein Therapieansatz der Einsatz von Inhibitoren der im Darm vorkommenden Glycosidasen.[214] Diese Enzyme bauen die mit der Nahrung aufgenommenen langkettigen Kohlenhydrate zu den Monomeren ab, die dann über die Darmwand ins Blut gelangen. Therapeutische Anwendung fanden und finden dabei insbesondere die Wirkstoffe Miglitol **40**[215,216] (Handelsname: Diastabol®) und Acarbose **41**[217] (Handelsname: Glucobay®), die von der Firma Bayer entwickelt wurden (**Abb. 16**).

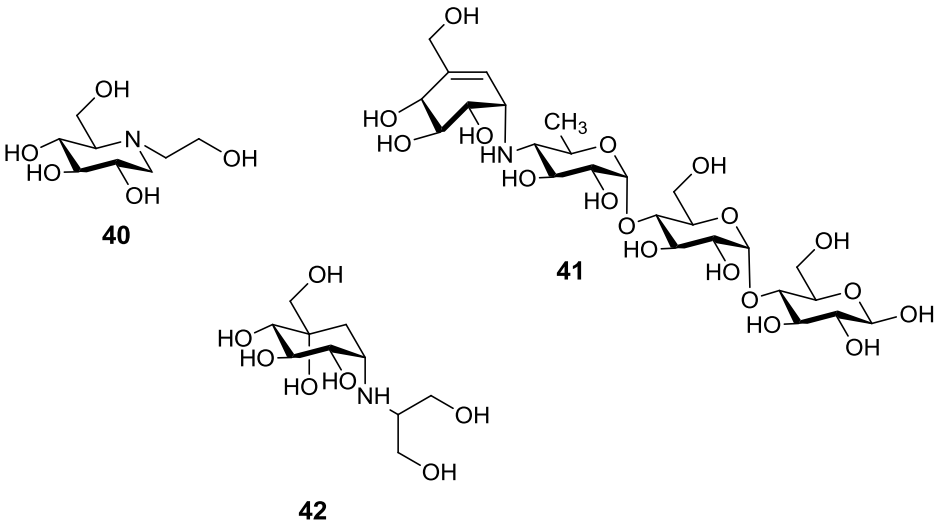


Abb. 16: Verschiedene zur Diabetes-Therapie verwendete Glucosidase-Inhibitoren.

[211] V. H. Lillelund, H. Liu, X. Liang, H. Søhoel, M. Bols, *Org. Biomol. Chem.* **2003**, *1*, 282–287.
[212] P. Compain, O. R. Martin (Hrsg.) *Iminosugars. From synthesis to therapeutic applications*, J. Wiley, Chichester, West Sussex, England, Hoboken, NJ, USA, **2007**.
[213] International Diabetes Federation, *IDF Diabetes Atlas,* 6. Aufl., Brüssel, **2013**.
[214] H. Neye, *Pharmazie in unserer Zeit* **2002**, *3*, 272–278.
[215] B. Lembcke, U. R. Fölsch, W. Creutzfeldt, *Digestion* **1985**, *31*, 120–127.
[216] P. H. Joubert, C. P. Venter, H. F. Joubert, I. Hillebrand, *Eur. J. Clin. Pharmacol.* **1985**, *28*, 705–708.
[217] D. D. Schmidt, W. Frommer, B. Junge, L. Müller, W. Wingender, E. Truscheit, D. Schäfer, *Naturwissenschaften* **1977**, *64*, 535–536.

Bei Miglitol handelt es sich um *N*-Hydroxyethyl-substituiertes 1-Desoxynojirimycin, bei Acarbose um ein Pseudotetrasaccharid, das von einem *Actinoplanes*-Stamm synthetisiert wird. Ein weiterer medizinisch eingesetzter Glucosidase-Inhibitor ist Voglibose **42** (Handelsname: Basen®), welcher von der japanischen Firma Takeda entwickelt wurde.[218]

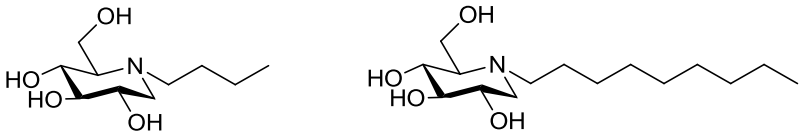
b) Lysosomale Speicherkrankheiten:

Weit weniger verbreitet als Diabetes sind lysosomale Speicherkrankheiten. Bei diesen Erbkrankheiten liegen Mutationen bei den Enzymen vor, die in den Lysosomen den Abbau von Glycosphingolipiden, zuckerhaltigen Bestandteilen der Zellmembranen, übernehmen. Aufgrund dieser Mutationen kommt es zu Fehlfaltungen der Enzyme, die daher nicht mehr in der Lage sind, die Glycosphingolipide abzubauen, wodurch sich diese in den Lysosomen ansammeln. Je nach Schwere der Krankheit führt dies zu Veränderungen von Organen bis hin zu schweren neurologischen Defekten. Es existiert eine Reihe von unterschiedlichen Varianten dieser Krankheiten, beispielsweise Morbus Fabry (Mutation der α-Galactosidase A) oder Morbus Gaucher (Mutation der Ceramid-β-Glucosidase).[219] Die Behandlung dieser Krankheiten erfolgt in der Regel durch Enzymersatztherapie per Infusion, was jedoch sehr kostenintensiv und zudem wegen der Blut-Hirn-Schranke auf die Bereiche außerhalb des zentralen Nervensystems beschränkt ist. Ein neuerer Therapieansatz ist die Verwendung von molekularen Chaperonen. Der Einsatz dieser Moleküle wirkt zunächst kontraproduktiv, da es sich um Inhibitoren der betreffenden Enzyme handelt. Jedoch führt dieselbe starke Wechselwirkung mit dem aktiven Zentrum des funktionierenden Enzyms, welche die Inhibition bewirkt, durch eine Art „Templateffekt“ auch zu einer Neufaltung des mutierten Enzyms, das dadurch erst seine Wirkung erhält.[220,221] Als mögliches molekulares Chaperon hatte sich *in vitro* Isofagomin **4** erwiesen.[222,223] Dieses wurde unter dem Namen Plicera® von der Firma Amicus Therapeutics als Wirkstoff zur Therapie von Morbus Gaucher getestet, brachte jedoch in der Phase-II-Studie nur bei einem von 18 Patienten eine messbare Verbesserung.[224] Im Gegensatz dazu erreichte der von der Firma Actelion entwickelte Wirkstoff Miglustat® **43** (*N*-Butyl-Desoxynojirimycin, **Abb. 17**) die Marktreife und ist in der Europäischen Union zur Therapie von Morbus Gaucher zugelassen.[212] Neuere Untersuchungen haben zudem gezeigt, dass der effektivste Inhibitor nicht zugleich das beste molekulare Chaperon ist.[225]

[218] S. Horii, H. Fukase, T. Matsuo, Y. Kameda, N. Asano, K. Matsui, *J. Med. Chem.* **1986**, *29*, 1038–1046.
[219] T. D. Butters, R. A. Dwek, F. M. Platt, *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 4683–4696.
[220] J. Q. Fan, S. Ishii, *FEBS J.* **2007**, *274*, 4962–4971.
[221] J.-Q. Fan, *Trends Pharmacol. Sci.* **2003**, *24*, 355–360.
[222] R. Khanna, E. R. Benjamin, L. Pellegrino, A. Schilling, B. A. Rigat, R. Soska, H. Nafar, B. E. Ranes, J. Feng, Y. Lun *et al.*, *FEBS J.* **2010**, *277*, 1618–1638.
[223] J.-S. Shen, N. J. Edwards, Y. B. Hong, G. J. Murray, *Biochem. Biophys. Res. Comm.* **2008**, *369*, 1071–1075.
[224] Amicus Therapeutics, "Amicus Therapeutics Announces Preliminary Results of Phase 2 Study with Plicera(TM) for Gaucher Disease", zu finden unter http://ir.amicustherapeutics.com/releasedetail.cfm?ReleaseID=413437, **2009**, letzter Aufruf: 21.02.2014.
[225] C. Bruckmann, H. Repo, E. Kuokkanen, H. Xhaard, P. Heikinheimo, *ChemMedChem* **2012**, *7*, 1943–1953.

c) Virale Infektionen:

Ein möglicher Ansatz zur Therapie viraler Infektionen zielt auf den Lebenszyklus der Viren hin. Da sie zu ihrer Vermehrung die Enzyme der Wirtszelle nutzen, sind diese ein interessantes Target für die Bekämpfung der Viren. Unter diesen Enzymen befinden sich auch Glycosidasen, die von den Viren für die Prozessierung von Glycoproteinen in ihrer Hülle verwendet werden.[212] Aus diesem Grund wurden Glycosidase-Inhibitoren auf ihre Eignung als antivirale Wirkstoffe getestet: Das Glycoprotein gp120 des HIV-Virus' ist ein besonders stark *N*-glycosyliertes Protein,[226] welches am Prozess der Bindung des Virus' an menschliche Zellen und den Eintritt in selbige beteiligt ist. Wie festgestellt wurde, blockiert *N*-Butyl-Desoxynojirimycin (*N*B-DNJ) **43** *in vitro* die Bindung des Virus' an die Zellen.[227] Grund hierfür ist eine Fehlfaltung des Proteins vermutlich wegen fehlerhafter Glycosylierung.[228] In einer klinischen Phase-II-Studie konnte zwar eine moderate Verringerung der Virenanzahl im Blut festgestellt werden, jedoch konnten keine ausreichend hohen Serumkonzentrationen des Wirkstoffes erreicht werden.[219,229] Das Hepatitis-B-Virus (HBV) verfügt ebenfalls über glycosylierte Hüllproteine. Beim eng verwandten Murmeltier-Hepatitis-Virus (WHV) konnte im Tiermodell eine Verringerung der Virusanzahl durch Behandlung mit *N*-Nonyl-Desoxynojirimycin (*N*N-DNJ) **44** festgestellt werden.[230]



43 **44**

Abb. 17: Antiviral wirksame Glycosidase-Inhibitoren.

d) Krebs:

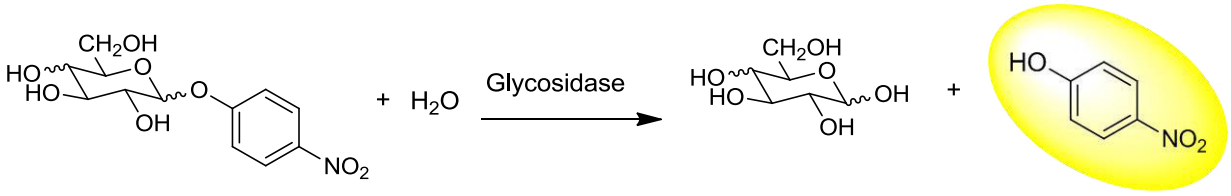
1989 wurde festgestellt, dass Swainsonin **10** in mit Krebs infizierten Mäusen die Bildung von Metastasen verhindert. Als Wirkmechanismus wird eine veränderte Glycoprotein-Expression angenommen, die den Zell-zu-Zell-Kontakt inhibiert, und somit das Wachstum von Metastasen stört.[231] Eine klinische Phase-I-Studie mit schwer krebskranken Patienten zeigte in einigen Fällen einen deutlichen Rückgang des Tumorwachstums. Jedoch waren die Nebenwirkungen (unter anderem schwere Leberschäden) so groß, dass die Studien eingestellt wurden.[232]

[226] T. Mizuochi, T. J. Matthews, M. Kato, J. Hamako, K. Titani, J. Solomon, T. Feizi, *J. Biol. Chem.* **1990**, *265*, 8519–8524.
[227] P. B. Fischer, M. Collin, G. B. Karlsson, W. James, T. D. Butters, S. J. Davis, S. Gordon, R. A. Dwek, F. M. Platt, *J. Virol.* **1995**, *69*, 5791–5797.
[228] P. B. Fischer, G. B. Karlsson, T. D. Butters, R. A. Dwek, F. M. Platt, *J. Virol.* **1996**, *70*, 7143–7152.
[229] T. D. Butters, *Glycobiology* **2005**, *15*, 43R–52R.
[230] T. M. Block, X. Lu, A. S. Mehta, B. S. Blumberg, B. Tennant, M. Ebling, B. Korba, D. M. Lansky, G. S. Jacob, R. A. Dwek, *Nat. Med.* **1998**, *4*, 610–614.
[231] S. A. Newton, S. L. White, M. J. Humphries, K. Olden, *J. Nat. Canc. Inst.* **1989**, *81*, 1024–1028.
[232] P. E. Goss, J. Baptiste, B. Fernandes, M. Baker, J. W. Dennis, *Cancer Res.* **1994**, *54*, 1450–1457.

1.2.3 Enzym-Inhibitions-Assays

1.2.3.1 Allgemeines

Um die Kinetik einer enzymatischen Reaktion – und damit die Wirkung eines Inhibitors – verfolgen zu können, muss man in der Lage sein, entweder die Veränderung der Substrat- oder der Produktkonzentration über die Zeit zu verfolgen. Im Prinzip eignen sich dafür alle gängigen spektroskopischen Methoden, bei denen sich eine der Komponenten quantifizieren lässt. Im Fall von Glycosidasen wird häufig die UV/VIS-Spektroskopie zu diesem Zweck herangezogen. Dazu wird ein künstliches Substrat, ein Nitrophenyl-Glycosid des entsprechenden Zuckers bzw. Saccharids zu dem Enzym gegeben und die Freisetzung des Nitrophenols spektrometrisch verfolgt (**Schema 18**).[233]



Schema 18: Prinzip des Glycosidase-Enzym-Assays.

1.2.3.2 Grundlagen der Enzymkinetik

Eine enzymatische Reaktion eines Substrates S zum Produkt P lässt sich wie folgt beschreiben:[234]

$$E + S \underset{k_{-1}}{\overset{k_1}{\rightleftharpoons}} ES \xrightarrow{k_2} E + P \qquad (1)$$

In einem vorgelagerten schnellen Gleichgewicht bildet sich aus Enzym E und dem Substrat S ein Komplex ES. Im geschwindigkeitsbestimmenden Schritt, der eigentlichen enzymatischen Reaktion, kommt es dann zur Freisetzung des Produktes und des Enzyms. Somit gilt für die Konzentration des freien Enzyms $[E]_f$:

$$[E]_f = [E] - [ES] \qquad (2)$$

Da bei enzymatischen Reaktionen das Substrat zu Beginn in großem Überschuss vorliegt, gilt weiterhin:

$$[S] \gg [E] \qquad (3)$$

Aus diesem Grund verringert sich anfangs bei der Bildung des Komplexes ES die Substratmenge relativ gesehen kaum, es gelten:

$$[S]_f \approx [S] \qquad (4)$$

[233] H. Halvorson, *Method. Enzymol.* **1966**, *8*, 559–562.
[234] R. A. Copeland, *Enzymes,* 2. Aufl., Wiley-Interscience, Hoboken, NJ, **2000**.

$$\frac{d[ES]}{dt} = 0 \tag{5}$$

Somit gilt für die Geschwindigkeit v der enzymatischen Reaktion:

$$v = k_2[ES] \tag{6}$$

Für die Bildung des Komplexes ES ergeben sich folgende Geschwindigkeitsgleichungen:

$$\frac{d[ES]}{dt} = k_1[E]_f[S]_f \quad (7) \qquad \frac{d[ES]}{dt} = (k_{-1}+k_2)[ES] \tag{8}$$

Aufgrund von Gl. (5) müssen beide Geschwindigkeitsgleichungen gleich 0 sein, daraus folgt:

$$k_1[E]_f[S]_f = (k_{-1}+k_2)[ES] \tag{9}$$

Durch Umformen ergibt sich:

$$[ES] = \frac{[E]_f[S]_f}{\frac{k_{-1}+k_2}{k_1}} \tag{10}$$

Der Nenner auf der rechten Seite von Gl. (10) wird definiert als k_M, die Michaelis-Konstante.

$$k_M = \frac{k_{-1}+k_2}{k_1} \tag{11}$$

Unter Berücksichtigung von Gl. (2) und (4) ergibt sich folgendes:

$$[ES] = [E]\frac{[S]}{[S]+k_M} \tag{12}$$

In Kombination mit dem Geschwindigkeitsausdruck (6) folgt:

$$v = k_2[E]\frac{[S]}{[S]+k_M} \tag{13}$$

Da es bei hohen Substratkonzentrationen ($[S] \rightarrow \infty$) zu einer Sättigung des Enzyms kommt, d.h., die Reaktionsgeschwindigkeit nicht mehr von der Substratkonzentration abhängt, wird der Bruch in Gl. (13) zu 1 und die maximale Reaktionsgeschwindigkeit V_{max} beträgt:

$$V_{max} = k_2[E] \tag{14}$$

In Kombination mit Gl. (13) ergibt sich die Michaelis-Menten-Gleichung (15):

$$v = \frac{V_{max}[S]}{k_M+[S]} \tag{15}$$

1.2.3.3 Kinetik der Enzyminhibition

Grundsätzlich werden zwei Haupttypen der Enzyminhibition unterschieden: Irreversible und reversible Inhibition. Bei der irreversiblen Inhibition bindet ein Inhibitor kovalent an das aktive Zentrum des Enzyms oder modifiziert dieses chemisch in einer Art, dass die vom Enzym katalysierte Reaktion nicht mehr ablaufen kann. Bei der reversiblen Inhibition stellt sich hingegen ein Bindungsgleichgewicht zwischen Enzym und Inhibitor ein:

$$E + I \rightleftharpoons EI \tag{16}$$

Dieses wird beschrieben durch die Gleichgewichtskonstante K_i. Bei der reversiblen Inhibition lassen sich drei Subtypen unterscheiden:[234]

a) Kompetitive Inhibition:

Hierbei bindet ein Inihibitor, der dem Substrat ähnelt, an das aktive Zentrum des Enzyms, ohne dass jedoch eine Enzymreaktion stattfindet. Der Inhibitor konkurriert also mit dem Substrat um die Bindungsstelle. Das bedeutet, dass bei unendlich hoher Substratkonzentration theoretisch V_{max} wieder erreicht wird. Im Gegenzug erhöht sich aber k_M um den Faktor α:

$$v = \frac{V_{max}[S]}{\alpha \cdot k_M + [S]} \quad \text{wobei } \alpha = 1 + \frac{[I]}{K_i} \tag{17}$$

b) Nicht kompetitive Inhibition:

Hier bindet der Inhibitor an einer Stelle abseits des aktiven Zentrums an das Enzym, er konkurriert also nicht mit dem Substrat um die Bindung am aktiven Zentrum. Daher verändert sich k_M nicht, jedoch wird V_{max} um den Faktor α verringert:

$$v = \frac{\frac{V_{max}}{\alpha}[S]}{k_M + [S]} \quad \text{wobei } \alpha = 1 + \frac{[I]}{K_i} \tag{18}$$

c) unkompetitive Inhibition:

Bei der unkompetitiven Inhibition bindet der Inhibitor nur an den Enzymsubstratkomplex. In diesem Fall verringern sich sowohl k_M als auch V_{max} um den Faktor α.

$$v = \frac{\frac{V_{max}}{\alpha}[S]}{\frac{k_M}{\alpha} + [S]} \quad \text{wobei } \alpha = 1 + \frac{[I]}{K_i} \tag{19}$$

1.2.3.4 Graphische Auswertungsverfahren

Es existiert eine Reihe von graphischen Auswertungsverfahren, um aus den kinetischen Daten die Enzym- bzw. Inhibitor-spezifischen Parameter wie k_M, V_{max} und K_i zu erhalten. Diese Verfahren basieren auf einer Linearisierung der hyperbolischen Michaelis-Menten-Funktion:[234]

a) Lineweaver-Burk:

Hierbei handelt es sich um eine doppelt reziproke Auftragung der erhaltenen Messdaten. Durch Umformen von Gl. (15) erhält man:

$$\frac{1}{v} = \frac{k_M}{V_{max}} \frac{1}{[S]} + \frac{1}{V_{max}} \tag{20}$$

Somit erhält man also eine lineare Geradengleichung der Form y = ax + b. Aus den Parametern a und b lassen sich durch lineare Regression die gesuchten Größen erhalten. Ein Vorteil dieser Auftragung ist, dass man daraus außerdem direkt den Inhibitionstyp ablesen kann.

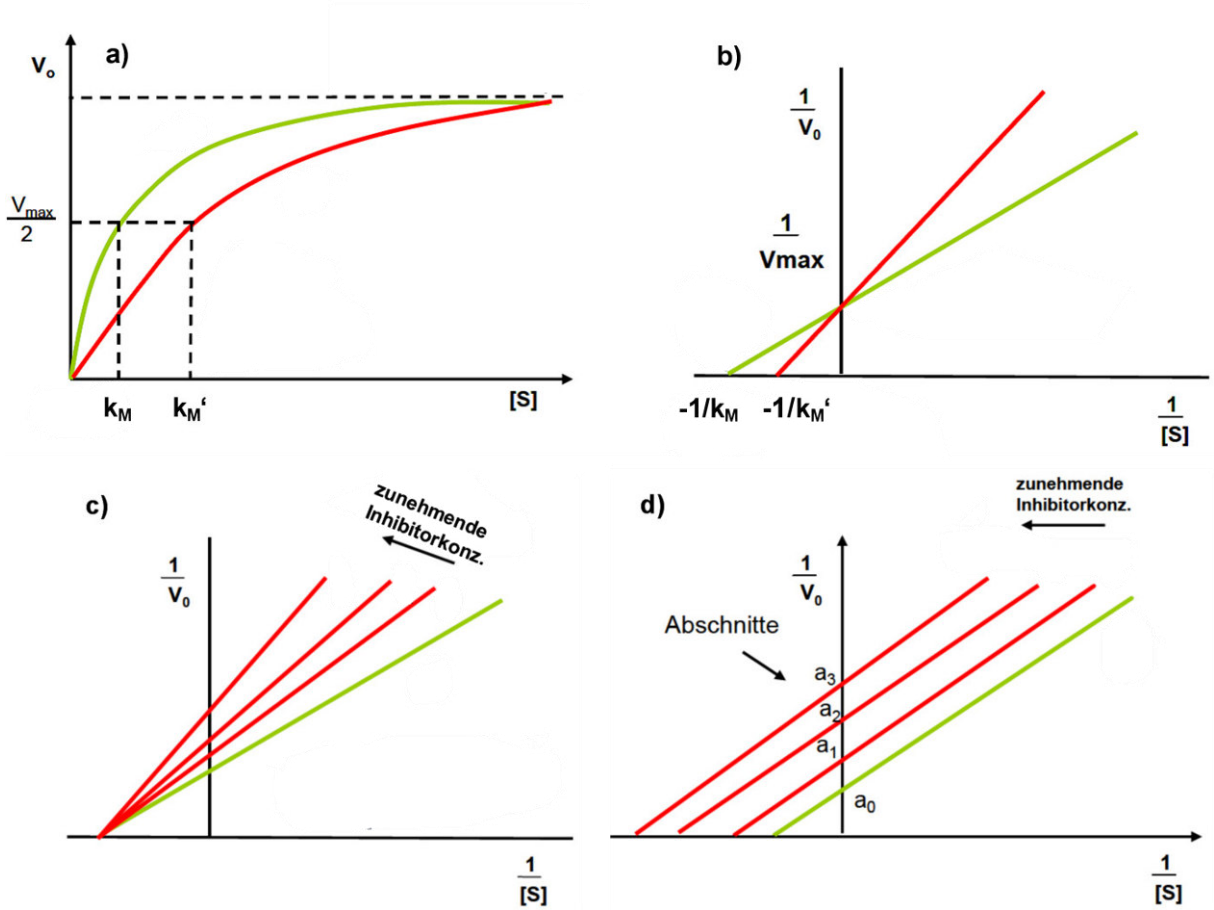


Abb. 18: a) Substrat-Reaktionsgeschwindigkeitsdiagramm für uninhibierte (grün) und inhibierte (rot) Enzymreaktion; Lineweaver-Burk-Plot für b) kompetitive, c) nicht-kompetitive und d) unkompetitive Inhibition.[235]

[235] T. Meergans, "Kinetische Parameter der Inhibition der beta-Glucosidase-Reaktion", zu finden unter http://home.arcor.de/thomas.meergans/pdf_Skript/Versuch%205.pdf, letzter Aufruf: 21.02.2014.

So erhält man im Falle einer kompetitiven Inhibition durch Variation der Inhibitorkonzentration eine Schar von Geraden, die sich auf der y-Achse schneiden (s. b), **Abb. 18**), bei einer nicht kompetitiven Inhibition hingegen eine Schar von Geraden, die sich auf der x-Achse schneiden (c) und bei einer unkompetitiven Inhibition eine Reihe von parallelen Geraden (d).

b) Eadie-Hofstee:

Hierbei wird v gegen v/[S] aufgetragen. Durch Umformen von Gl. (15) ergibt sich:

$$v = V_{max} - k_M \frac{v}{[S]} \tag{21}$$

c) Hanes-Woolf:

Hier wird [S]/v gegen [S] aufgetragen. Durch Umformen von Gl. (15) ergibt sich:

$$\frac{[S]}{v} = \frac{1}{V_{max}}[S] + \frac{k_M}{V_{max}} \tag{22}$$

In vielen Fällen wird statt der Inibitionskonstante K_i die mittlere inhibitorische Konzentration (IC_{50}) bestimmt, da diese mit geringerem Messaufwand erhalten werden kann (Variation der Inhibitor-konzentration bei nur einer Substratkonzentration).

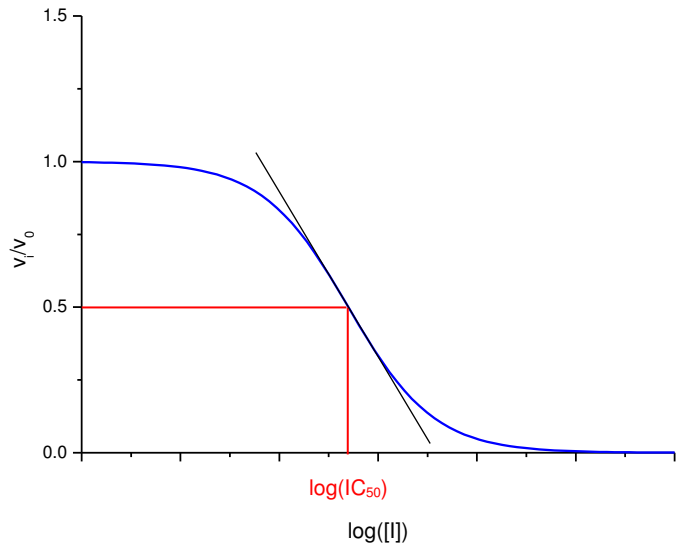


Abb. 19: Dosis-Wirkungskurve für einen Enzyminhibitor.

Als Ergebnis erhält man eine Dosis-Wirkungs-Kurve, die durch Gl. 23 beschrieben wird.

$$\frac{v_i}{v_0} = \frac{1}{1 + \frac{[I]}{IC_{50}}} \tag{23}$$

Trägt man das Verhältnis der jeweiligen Reaktionsgeschwindigkeit zur Geschwindigkeit der uninhibierten Reaktion (v_i/v_0) gegen den dekadischen Logarithmus der Inhibitorkonzentration auf, erhält man eine sigmoide Kurve. Der mittlere Bereich der Kurve um den Wendepunkt kann näherungsweise durch eine Gerade beschrieben werden (s. **Abb. 19**). Aus dem x-Wert dieser Gerade für y = 0.5 ergibt sich der entsprechende IC_{50}-Wert. Sind der Inhibitionsmodus und die Michaelis-Konstante bekannt, lässt sich aus dem IC_{50}-Wert auch die Inhibitionskonstante K_i berechnen.[236]

$$K_i = \frac{IC_{50}}{1+\frac{[S]}{k_M}} \quad \text{(für kompetitive Inhibitoren)} \tag{24}$$

$$K_i = \frac{(1+\alpha)(k_M+[S])}{\alpha \cdot IC_{50}} \quad \text{(für nicht kompetitive Inhibitoren)} \tag{25}$$

$$K_i = \frac{IC_{50}}{\alpha+\frac{\alpha \cdot [S]}{k_M}} \quad \text{(für unkompetitive Inhibitoren)} \tag{26}$$

Dem Vorteil eines geringeren Messaufwands zur Bestimmung der IC_{50}-Werte steht deren geringere Vergleichbarkeit entgegen. So können nur Werte verglichen werden, die bei derselben Substratkonzentration gemessen wurden. Aus diesem Grund ist es wichtig, dass diese immer mit angegeben wird. Ebenfalls ist der IC_{50}-Wert vom Inhibitionstyp abhängig, sodass Werte bei unterschiedlichen Inhibitionstypen nicht verglichen werden können.

1.2.3.5 Numerische Auswertungsverfahren

Der Anschaulichkeit der graphischen Auswertungsverfahren steht ein großer Nachteil gegenüber:[234] Durch die doppelt reziproke Auftragung werden nämlich die Fehler der kleinsten Messwerte besonders stark vergrößert. Hinzu kommt, dass die kleinsten Messwerte naturgemäß die prozentual größten Fehler aufweisen. Diese beiden Faktoren führen zu einer Ungenauigkeit bei der Bestimmung der enzymatischen Parameter, die sich durch numerische Auswertungsverfahren vermeiden lässt. Hierbei werden die kinetischen Daten direkt an die Michaelis-Menten-Funktion angepasst. Programme wie Origin (ab Verstion 8.2) oder GraphPad Prism bieten zudem die Möglichkeit, einen nicht linearen Kurven-Fit an mehrere Datensätze (z.B. für verschiedene Inhibitorkonzentrationen) gleichzeitig anzupassen

[236] Y.-C. Cheng, W. H. Prusoff, *Biochem. Pharmacol.* **1973**, *22*, 3099–3108.

2 Aufgabenstellung

Im Rahmen der vorgelegten Arbeit war es zunächst vorgesehen, verschiedene *N*-Oxide zu synthetisieren und auf ihre Eignung als Aldehyd-Hydrat-Stabilisatoren hin zu untersuchen. Darüber hinaus waren Untersuchungen zum Mechanismus der Hydratstabilisierung geplant. Anschließend sollten die besten Hydratstabilisatoren auf ihre Einsatzmöglichkeiten bei der Oxidation von primären Alkoholen zu Carbonsäuren getestet werden. Dabei waren neben der TPAP-katalysierten Oxidation auch andere Oxidationsmethoden von Interesse.

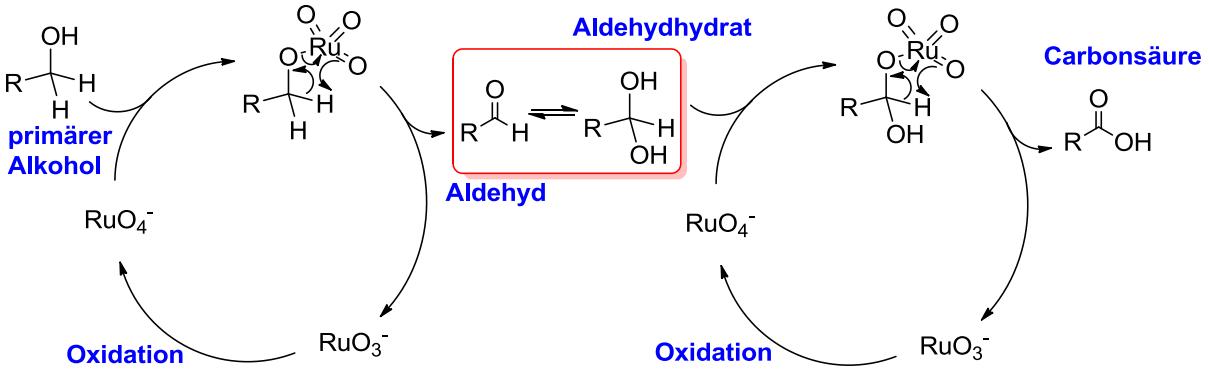
Im zweiten Teilprojekt sollte eine Reihe von Morpholinderivaten durch RuO_4-katalysierte oxidative Cyclisierung von Diallylaminen hergestellt und im Anschluss durch Enzym-Inhibitions-Assays auf ihre Wirksamkeit als Glucosidaseinhibitoren getestet werden.

3 Ergebnisse und Diskussion

3.1 Aldehyd-Hydrat-Stabilisierung durch *N*-Oxide

3.1.1 Hintergrund

Das von Andrea Schmidt im Arbeitskreis entwickelte Protokoll zur TPAP-katalysierten, direkten Oxidation von primären Alkoholen zu Carbonsäuren[93] beinhaltet als entscheidende Verbesserung bzw. Erweiterung die Verschiebung des Gleichgewichtes zwischen intermediär entstehendem Aldehyd und dessen Hydrat zugunsten des letzteren (s. **Schema 19**).



Schema 19: Mechanismus der TPAP-katalysierten, direkten Oxidation von primären Alkoholen zu Carbonsäuren.

Dieses Gleichgewicht, welches für die meisten Aldehyde selbst in wässriger Lösung weit auf Seiten des Aldehyds liegt[103] (vgl. Abschnitt 1.1.4), konnte hierbei durch Zugabe eines großen Überschusses des *N*-Oxides NMO, welches in der Reaktion als Cooxidationsmittel dient, in ausreichender Weise in

[93] A.-K. C. Schmidt, C. B. W. Stark, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 4164–4167.
[103] S. H. Hilal, L. L. Bornander, L. A. Carreira, *QSAR Comb. Sci.* **2005**, *24*, 631–638.

Richtung des Hydrates verschoben werden, sodass der nachfolgende zweite Oxidationsschritt ablaufen konnte. Der vermutete Grund für diese Wirkung des *N*-Oxides besteht dabei in der Ausbildung von Wasserstoffbrücken zwischen *N*-Oxid und Aldehydhydrat, wodurch dieses stabilisiert wird (**Abb. 20**).

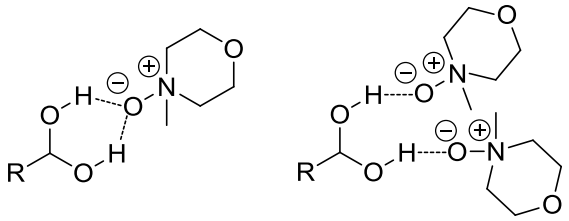
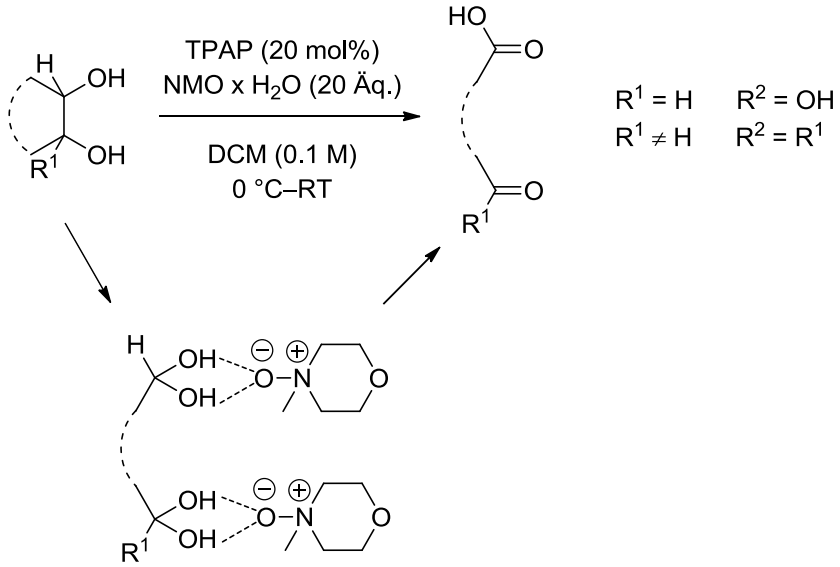


Abb. 20: Mögliche Formen der Hydratstabilisierung über Wasserstoffbrücken.

Ebenfalls wurde von Andrea Schmidt ein Protokoll zur TPAP-katalysierten Glycolspaltung von vicinalen Diolen zu (Di-)Carbonsäuren entwickelt (**Schema 20**).[237] Auch hier wird das (Di-)Hydrat des intermediär auftretenden (Di-)Aldehyds vermutlich durch den Wasserstoffbrückenakzeptor NMO stabilisiert und somit die Weiteroxidation zur Säure ermöglicht.



Schema 20: TPAP-katalysierte Glycolspaltung zu (Di-)Carbonsäuren sowie Hydratstabilisierung des intermediären (Di-)Aldehyds durch NMO.

Vor dem Hintergrund dieser Fähigkeit von NMO schien ein breiteres Screening der *N*-Oxide von Interesse. Ein solches systematisches Screening wurde bisher aufgrund der geringen Vielfalt kommerziell erhältlicher *N*-Oxide sowie deren geringen Löslichkeit (z.B. TMAO, 2,2'-Dipyridyl-*N,N'*-dioxid) in für die TPAP-Oxidation geeigneten Lösungsmitteln (DCM, MeCN) nicht durchgeführt. Ziel dieses Screenings soll es sein, ein oder mehrere *N*-Oxide zu identifizieren, die sich durch besonders gute Eigenschaften hinsichtlich Löslichkeit und Hydratstabilisierung auszeichnen. Damit soll nach Möglichkeit ebenfalls eine Verringerung der bisher nötigen 10–20 fachen Menge an ***N***-Oxid erreicht werden.

[237] A.-K. C. Schmidt, C. B. W. Stark, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 5788–5791.

3.1.2 Synthese von *N*-Oxiden

3.1.2.1 Allgemeines

Um eine möglichst große Vielfalt an unterschiedlichen *N*-Oxiden untersuchen zu können, war es vorgesehen, sowohl aliphatische als auch aromatische *N*-Oxide herzustellen (s. **A** und **B**, **Abb. 21**). Es sollten cyclische, von Pyrrolidin bzw. Piperidin abgeleitete, sowie acyclische *N*-Oxide hergestellt werden. Durch Variation des Restes R wurde angestrebt, die Löslichkeit in organischen Lösungsmitteln zu optimieren. Bei den aromatischen *N*-Oxiden wurde die Synthese von 4-alkoxysubstituierten Pyridin- und Chinolin-*N*-Oxiden ins Auge gefasst. Neben der Verbesserung der Löslichkeit durch Einführung des unpolaren Restes R sollte die Alkoxyfunktion über ihren +M-Effekt die Elektronendichte im Pyridin-Ring erhöhen und somit die Nucleophilie bzw. H-Brückenakzeptor-qualität des *N*-Oxidsauerstoffes erhöhen.

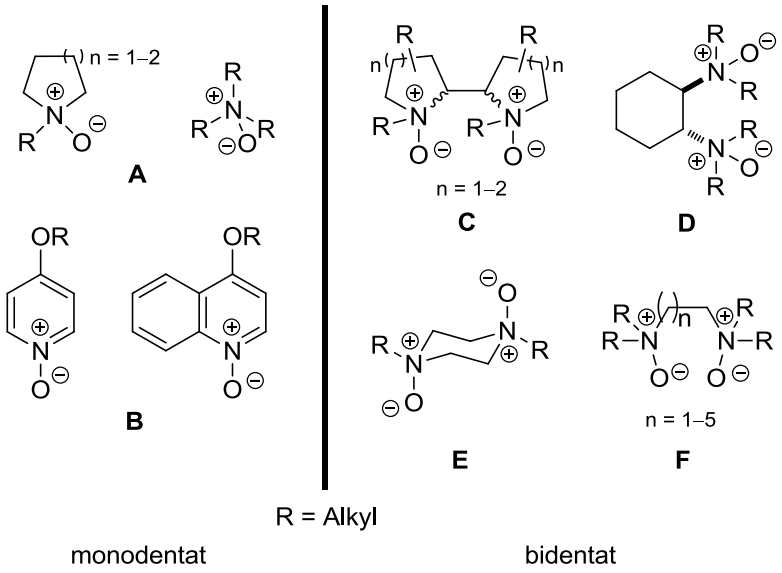


Abb. 21: Klassen von *N*-Oxiden, die hergestellt werden sollten.

Außerdem war geplant, außer diesen monodentaten, also mit einer *N*-Oxidfunktion ausgestatteten Verbindungen, eine Reihe von bidentaten *N*-Oxiden herzustellen. Mithilfe dieser Verbindungen sollte untersucht werden, ob sich möglicherweise eine Art „Chelateffekt“ ergibt, wenn ein Aldehydhydrat durch zwei über mehrere Bindungen in räumlicher Nähe fixierte *N*-Oxid-Funktionen stabilisiert wird (s. **Abb. 22**). Dabei war vorgesehen, einerseits am Beispiel von Bispyrrolidin- bzw. Bispiperidin-Dioxiden **C** sowie *trans*-1,2-Diaminocyclohexan-Dioxiden **D** bezüglich des Rückgrats relativ starre, konformativ eingeschränkte bidentate *N*-Oxide herzustellen. Bei den Piperazin-Dioxiden **E**, die ebenfalls hergestellt werden sollten, handelt es sich genau genommen nicht um bidentate *N*-Oxide, da die beiden Sauerstoffatome sich aufgrund der Abstoßung der negativen Partialladungen bei der *N*-Oxidation so ausbilden, dass sie in entgegengesetzte Richtungen zeigen. Aufgrund der Geometrie des Sessels ist diese einmal ausgebildete Anordnung nicht mehr veränderbar. Andererseits war

geplant, unter Variation der Spacer-Länge zwischen den *N*-Oxid-Funktionen eine Reihe von konformationell flexibleren Derivaten **F** herzustellen und zu untersuchen.

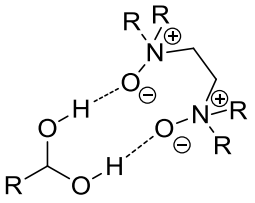


Abb. 22: Möglicher Komplex aus Aldehydhydrat und bidentatem *N*-Oxid.

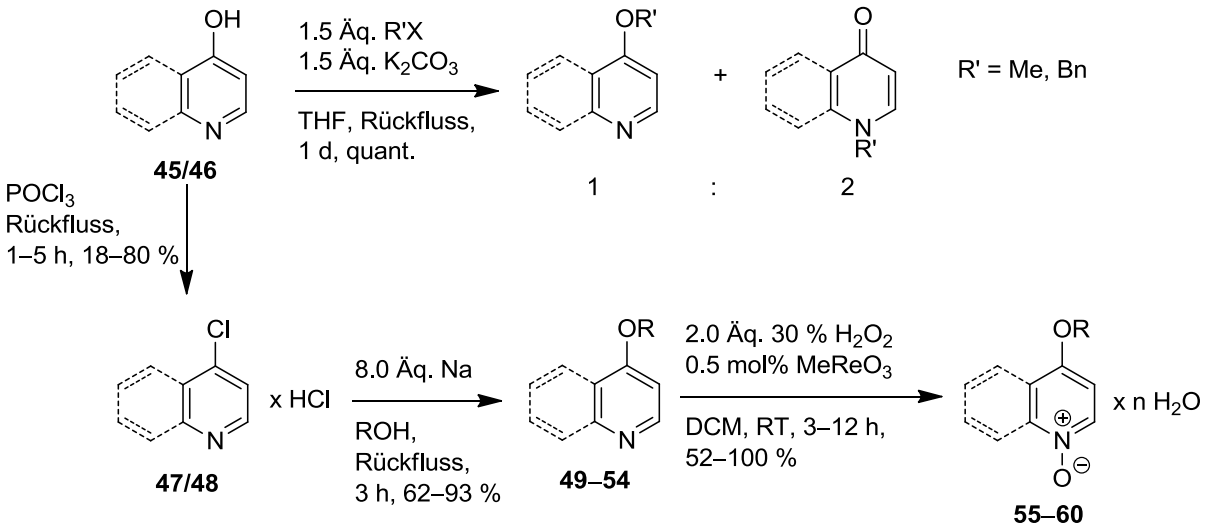
Eine besondere Herausforderung bei der Synthese von *N*-Oxiden stellte deren hohe Polarität dar. Diese Eigenschaft macht eine Reinigung mittels Säulenchromatographie über Normalphasen-Kieselgel nahezu unmöglich. Eine Reinigung über Umkehrphasen-Kieselgel (C-18) ist bei einigen *N*-Oxiden prinzipiell möglich, jedoch bei größeren Mengen aus praktischen sowie Kostengründen wenig sinnvoll. Zudem sind viele *N*-Oxide thermisch instabil, sodass eine Reinigung per Umkristallisation durch die zugeführte Wärme teilweise zur Zersetzung der Produkte führt. Somit musste auf Methoden zurückgegriffen werden, welche sich durch einen quantitativen Umsatz der Amine ohne störende Nebenprodukte auszeichnen. Eine hervorragende Möglichkeit bieten in dieser Hinsicht Methoden, die auf der Oxidation der Amine mittels Wasserstoffperoxid basieren, da bei diesen idealerweise nur Wasser als Nebenprodukt entsteht. Als entscheidend erwies sich dabei der Einsatz sehr reiner Amine, die nach Möglichkeit direkt vor dem Einsatz destilliert wurden.

Eine weitere problematische Eigenschaft der *N*-Oxide ist deren teils starke Hygroskopie. Dies macht ein Abwiegen und somit eine Ausbeutebestimmung unter Luftfeuchtigkeit mitunter schwierig. In der Literatur (s. Abschnitt 1.1.3) wird kaum auf diese Problematik eingegangen und die Tatsache, dass selbst mehrtägiges Trocknen im Vakuum kein Garant für vollständig wasserfreie *N*-Oxide ist, stellt die dort angegebenen Ausbeuten zum Teil in Frage. Aus diesem Grund erfolgte bei den meisten der hier dargestellten *N*-Oxiden eine Charakterisierung per Elementaranalyse, um den exakten Wassergehalt festzustellen. Da die *N*-Oxide jedoch oft mehrere Hydrate mit verschiedener Anzahl von Wassermolekülen bilden können[238,239] und sich die Zusammensetzung daher bei längerer Lagerung ändern kann bzw. stark von der Trocknungsdauer abhängt, war es erforderlich, ein schnelleres und weniger aufwendiges Verfahren zu finden, um den Wassergehalt zu bestimmen. Dies war möglich mithilfe quantitativer NMR-Spektroskopie unter Verwendung von 1,4-Dimethoxybenzol als internem Standard.

[238] E. Maia, S. Pérez, *Acta Cryst. B* **1982**, *38*, 849–852.
[239] E. Maia, A. Peguy, S. Pérez, *Acta Cryst. B* **1981**, *37*, 1858–1862.

3.1.2.2 Synthese aromatischer monodentater *N*-Oxide

Die Synthese der aromatischen *N*-Oxide ging von 4-Hydroxypyridin **45** bzw. -chinolin **46** aus. Um die Alkoxysubstituenten in 4-Position einzuführen, wurde zunächst versucht, die Hydroxy-verbindungen direkt in einer nucleophilen Substitution mit Methyliodid bzw. Benzylbromid umzusetzen (s. **Schema 21**). Dabei wurden jedoch 1:2-Gemische mit den ungewünschten *N*-alkylierten Produkten erhalten. Aus diesem Grund wurde die Hydroxyfunktion durch Refluxieren in $POCl_3$ zunächst in einen Chlorsubstituenten überführt, welcher anschließend in einer nucleophilen aromatischen Substitution mit verschiedenen Alkoholaten substituiert wurde. Die resultierenden 4-Alkoxypyridine bzw. -chinoline wurden dann nach einer von Sharpless *et al.*[63] entwickelten Methode mit H_2O_2 und Methyltrioxorhenium(VII) als Katalysator zu den *N*-Oxiden umgesetzt.

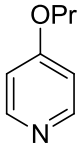
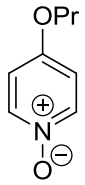
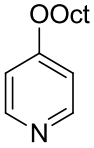
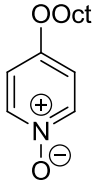
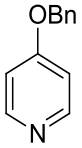
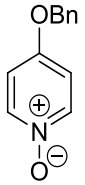
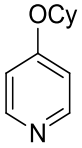
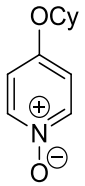
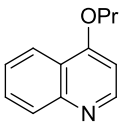
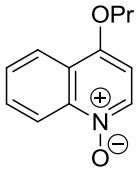
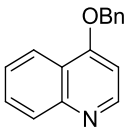
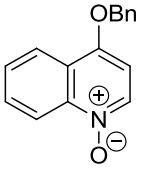


Schema 21: Syntheseroute der aromatischen *N*-Oxide ausgehend von 4-Hydroxypyridin bzw. -chinolin. R = Alkyl.

Sowohl die Substitution als auch die *N*-Oxidation lieferten fast durchgehend gute bis sehr gute Ausbeuten (**Tab. 10**). Bei der Reinigung der Substitutionsprodukte erwies sich die Kugelrohr-destillation gegenüber der Säulenchromatographie als das geeignetere Verfahren, da sie nicht nur Zeit und Kieselgel sparte, sondern auch reinere Produkte lieferte. Bei den *N*-Oxiden war in diesem Fall eine weitere Reinigung nötig, um Reste des Katalysators zu entfernen. Diese erfolgte durch Säulenchromatographie über Umkehrphasen-Kieselgel.

[63] C. Copéret, H. Adolfsson, T.-A. V. Khuong, A. K. Yudin, K. B. Sharpless, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 1740–1741.

Tab. 10: Synthese der aromatischen *N*-Oxide.

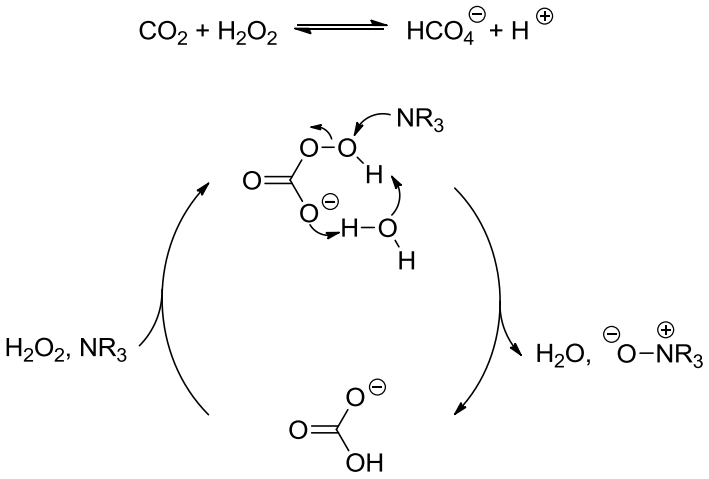
Nr.	Chlor-	ROH	Produkt Substitution		Ausbeute [%][a)]	Produkt *N*-Oxidation		Ausbeute [%][a)]	n H_2O[b)]
1	Pyridin	1-PrOH		**49**	71		**55**	74	0.2
2	Pyridin	1-OctOH		**50**	62		**56**	52	1.0
3	Pyridin	BnOH		**51**	75		**57**	73	0.2
4	Pyridin	CyOH		**52**	76		**58**	82	0.25
5	Chinolin	1-PrOH		**53**	93		**59**	quant.	0.7
6	Chinolin	BnOH		**54**	68		**60**	61	0.2

Die Synthesen der Einträge 1–4 und 6 wurden im Rahmen von Praktika durch Studenten durchgeführt.[240,241] a) Isolierte Ausbeute. b) Kristallwassergehalt laut Elementaranalyse.

3.1.2.3 Synthese aliphatischer monodentater *N*-Oxide

Zur Darstellung der aliphatischen *N*-Oxide wurde eine von Richardson und Balagam[59] entwickelte Methode eingesetzt, bei der lediglich durch CO_2 aktiviertes H_2O_2 als Oxidationsmittel verwendet wird. Dabei bildet sich im Gleichgewicht aus CO_2 und H_2O_2 ein Peroxohydrogencarbonat-Anion (HCO_4^-), welches – analog zu anderen anorganischen und organischen Persäuren – Amine zu oxidieren vermag (**Schema 22**).

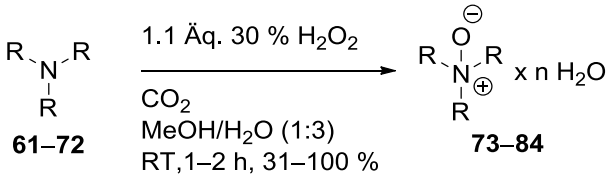
[241] M. Dreifke, Praktikumsprotokoll, Universität Hamburg, **2011**.
[240] L. Carstensen, Praktikumsprotokoll, Universität Hamburg, **2013**.
[59] B. Balagam, D. E. Richardson, *Inorg. Chem.* **2008**, *47*, 1173–1178.

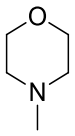
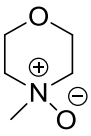
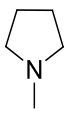
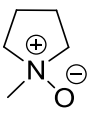
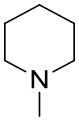
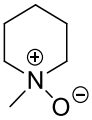
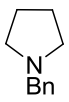
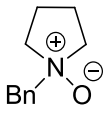


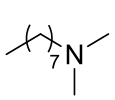
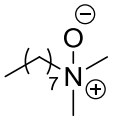
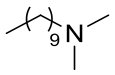
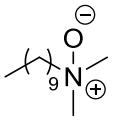
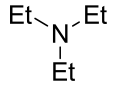
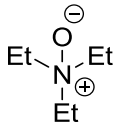
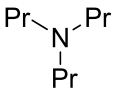
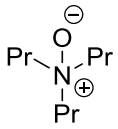
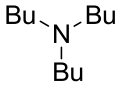
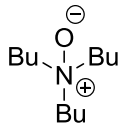
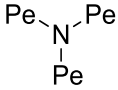
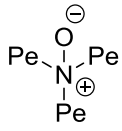
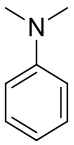
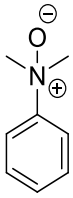
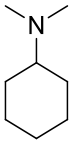
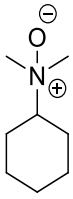
Schema 22: Mechanismus der CO_2-katalysierten *N*-Oxidation nach Richardson *et al*.

Diese hervorragende, umweltfreundliche Methode konnte soweit optimiert werden (Verwendung von MeOH anstelle von Aceton als Cosolvens, Verringerung der H_2O_2-Menge von 5.0 auf 1.1 Äq.), dass die *N*-Oxide in vielen Fällen nach Lyophilisation der Reaktionslösung bereits in ausreichender Reinheit erhalten werden konnten. Alle eingesetzten Amine wurden kommerziell erworben, mit Ausnahme des Benzylpyrrolidins, welches durch Umsetzung von Pyrrolidin mit Benzylbromid erhalten wurde. Bei der *N*-Oxidation wurden in der Regel sehr gute Ausbeuten erzielt (**Tab. 11**).

Tab. 11: Synthese der aliphatischen monodentaten *N*-Oxide.



Nr.	Substrat		Produkt		Ausbeute [%][a)]	n H_2O[b)]
1		**61**		**73**	86	1.0 [b)]
2		**62**		**74**	31	1.0 [b)]
3		**63**		**75**	58	1.0 [b)]
4		**64**		**76**	quant.	1.0 [b)]

Nr.	Substrat		Produkt		Ausbeute [%][a)]	n H_2O[b)]
5		**65**		**77**	82	1.0 [b)]
6		**66**		**78**	quant.	1.0 [b)]
7		**67**		**79**	89	1.0 [b)]
8		**68**		**80**	70	0.1 [c)]
9		**69**		**81**	98	1.0 [b)]
10		**70**		**82**	85	1.3 [c)]
11		**71**		**83**	17[d)]	0.33 [b)]
12		**72**		**84**	40	0.5 [c)]

a) isolierte Ausbeuten. Kristallwassergehalt laut b) Elementaranalyse, c) quantitativer NMR-Spektroskopie. d) 1-PrOH/H_2O (2:1) als Lösungsmittel, 2.0 Äq. H_2O_2, 4 d.

Eine Ausnahme bilden dabei lediglich Methylpyrrolidin- und -piperidin-*N*-Oxid (**74** und **75**) sowie Dimethylanilin-*N*-Oxid **83**, welche nur geringe bis mäßige Ausbeuten lieferten. Bei ersteren beiden liegt dies vermutlich an der Flüchtigkeit der Edukte, welche sich beim Einleiten des CO_2-Gases auswirkt, bei letzterem an der deutlich geringeren Reaktivität und der Tendenz zur Bildung von Nebenprodukten.

Besonders hervorzuheben ist die einfache Möglichkeit des Upscalings. So konnten NMM und Tributylamin in Ansätzen zwischen 0.3 und 0.75 mol mit Ausbeuten bis zu 86 % umgesetzt werden. Das Problem der Zersetzung von überschüssigem H_2O_2 könnte zwar durch Verringerung der eingesetzten Menge auf 1.1 Äq. weitestgehend umgangen werden, blieb aber in einigen Fällen

dennoch problematisch. So ließ sich zur H_2O_2-Zersetzung eingesetzter Braunstein teilweise nicht mehr vollständig abtrennen und führte insbesondere bei den benzylsubstituierten Derivaten vermutlich durch Oxidation zu einer Zersetzung der Produkte. Ersteres Problem konnte durch die Immobilisierung von Braunstein auf Silica gelöst werden, letzteres weitgehend durch eine Verdünnung der Reaktionslösung vor Zugabe des Braunsteins. Die Eignung eines Platindrahtes zur Zersetzung des Oxidationsmittels wurde ebenfalls getestet. Jedoch war die Zersetzung selbst nach 12 h nicht vollständig, sodass die erste Methode trotz der gelegentlich auftretenden Verunreinigung des Produktes mit Braunstein bevorzugt wurde.

3.1.2.4 Synthese aliphatischer bidentater *N*-Oxide

3.1.2.4.1 Synthese von bidentaten *N*-Oxiden mit starrem Rückgrat

Eine erste Gruppe von bidentaten *N*-Oxiden beinhaltet solche mit starrem Rückgrat, wie die in **Abb. 23** gezeigten. Im Detail handelt es sich dabei um *N*-Oxide, die von Bispyrrolidinen bzw. Bispiperidinen (**C**), Cyclohexan-1,2-diamin-Derivaten (**D**) und Piperazin-Derivaten (**E**) abgeleitet sind.

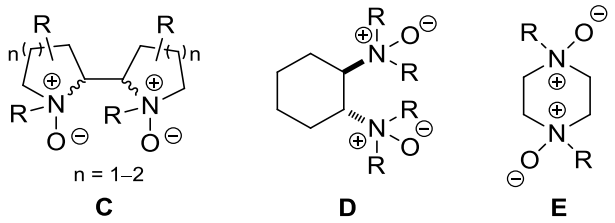
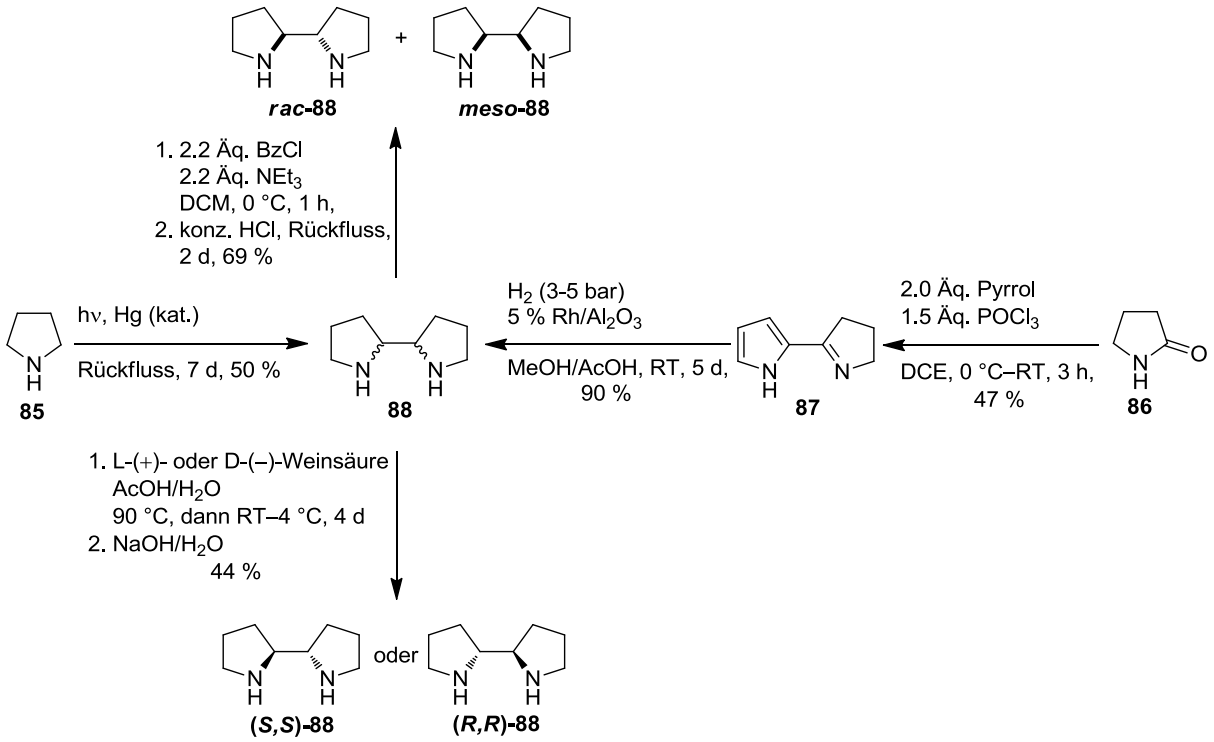


Abb. 23: Aliphatische bidentate *N*-Oxide mit starrem Rückgrat. R = Alkyl.

Bispyrrolidinderivate, insbesondere in enantiomerenreiner Form, kommen als Bestandteil einiger Katalysatoren in der organischen Chemie zum Einsatz, so z.B. in chiralen Phosphoramiden, die als Lewis-Basen die Addition von Allyltrichlorsilanen an Aldehyde katalysieren[242,243] oder als Ligand bei Eisen-katalysierten C-H-Oxidationen.[244,245] Dementsprechend sind zahlreiche Synthesen des Bispyrrolidin-Grundgerüstes publiziert, von denen einige hier kurz vorgestellt werden sollen: Eine nicht stereoselektive, einstufige Synthese von Denmark *et al.*[242] erscheint zunächst sehr einfach und praktisch, da es sich um eine Photodimerisierung von Pyrrolidin **85** handelt (s. **Schema 23**). Jedoch sind die dabei nötige Handhabung von Quecksilber und die Bestrahlung der Gasphase mit einer leistungsstarken UV-Lampe insbesondere bei der Herstellung größerer Mengen nicht praktikabel. Außerdem ist eine nachträgliche Einführung von Substituenten am Bispyrrolidin-Gerüst nicht ohne weiteres möglich, andererseits führt die Verwendung von substituierten Pyrrolidinen zu Regioisomeren bei der Dimerisierung. Eine weitere nicht stereoselektive Synthese wird von Oishi

[242] S. E. Denmark, J. Fu, M. J. Lawler, *Org. Synth.* **2006**, *83*, 121–130.
[243] S. E. Denmark, J. Fu, M. J. Lawler, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 1523–1536.
[244] P. E. Gormisky, M. C. White, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 14052–14055.
[245] M. S. Chen, M. C. White, *Science* **2007**, *318*, 783–787.

et al.[246] beschrieben: Dabei wird zunächst Pyrrol mit 2-Pyrrolidinon **86** in einer Vilsmeier-artigen Reaktion kondensiert. Hydrierung des Kondensationsproduktes **87** mit Rh/Al_2O_3 liefert das Bispyrrolidin **88** als Diastereomerengemisch. Eine chromatographische Trennung der Diastereomeren ist nach Überführung in das Dibenzamid möglich. Die Enantiomere lassen sich durch Racematspaltung mit Weinsäure trennen. Diese Methode ist für die Herstellung größerer Mengen geeignet, beschränkt sich aber auch nur auf das einfache unsubstituierte Bispyrrolidin **88**.

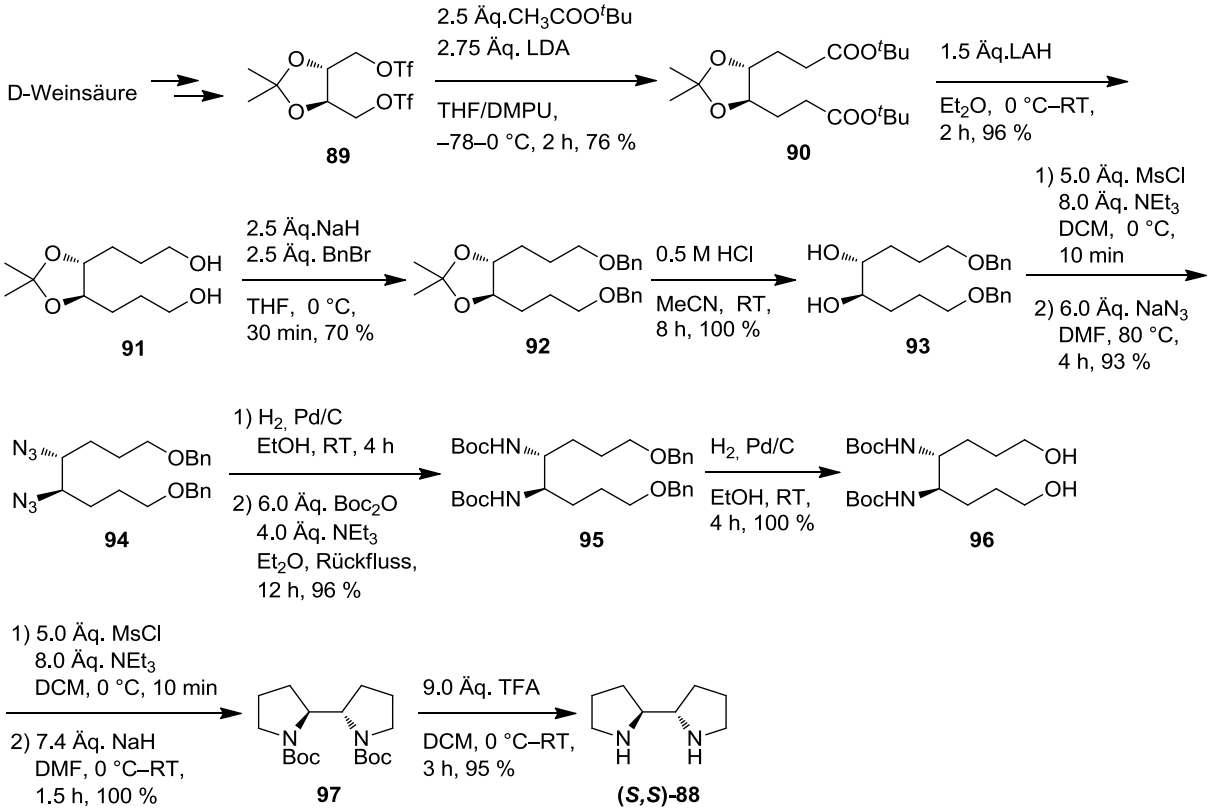


Schema 23: Literaturbekannte nicht stereoselektive Syntheserouten zur Darstellung von Bispyrrolidin **88**, sowie Trennung der Diastereomeren bzw. Enantiomeren.

Weiterhin sind einige enantioselektive Synthesen bekannt. Kotsuki *et al.*[247] nutzen dabei die in Weinsäure enthaltene Stereoinformation (**Schema 24**). Nach Acetonidschützung der vicinalen OH-Gruppen, Reduktion der Caboxylgruppen zum Alkohol und Überführung der terminalen OH-Gruppen in ein Triflat **89** erfolgt eine Substitution mit einen Lithium-Esterenolat. Der resultierende Ester **90** wird mit LAH erneut zu einem Alkohol **91** reduziert. Nach Benzylierung der terminalen OH-Gruppen wird das Acetonid abgespalten und die freien OH-Gruppen werden jeweils in ein Azid überführt. Nach Hydrierung des Azids **94** zum Amin und anschließender Boc-Schützung wird die Benzyl-Schutzgruppe hydrogenolytisch entfernt. Die nun freien OH-Gruppen werden je in ein Mesylat überführt, Deprotonierung des Boc-geschützten Amins mit NaH ermöglicht die Cyclisierung zum Bispyrrolidin **88**, welches nach Entfernen der Boc-Schutzgruppe mit TFA erhalten wird. Je nach eingesetztem Weinsäure-Enantiomer entsteht das jeweilige Bispyrrolidin-Enantiomer. Schwächen dieser Synthese sind neben der offensichtlich hohen Stufenzahl der massive Einsatz von

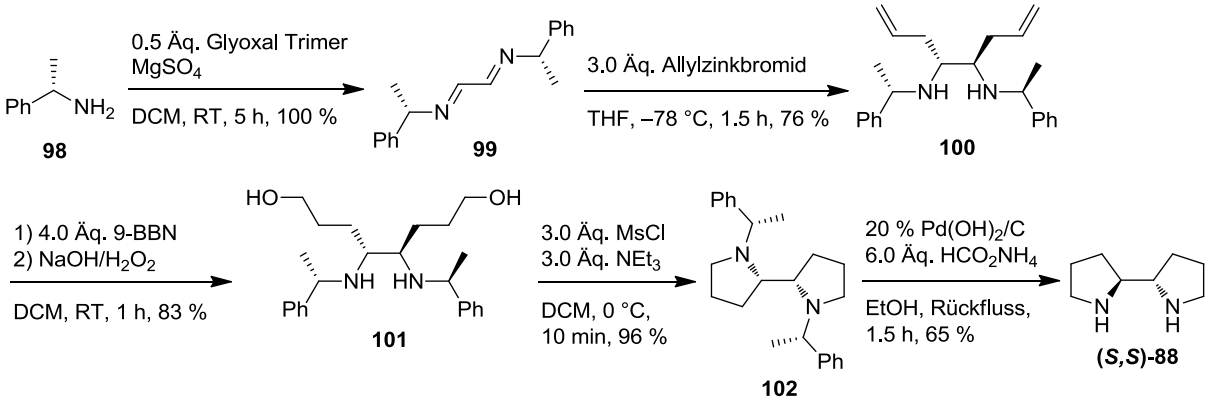
[246] T. Oishi, M. Hirama, L. R. Sita, S. Masamune, *Synthesis* **1991**, 789–792.
[247] H. Kotsuki, H. Kuzume, T. Gohda, M. Fukuhara, M. Ochi, T. Oishi, M. Hirama, M. Shiro, *Tetrahedron Asym.* **1995**, *6*, 2227–2236.

Schutzgruppen und die Tatsache, dass auch hier nicht viele Möglichkeiten für eine Modifizierung des Pyrrolidin-Rückgrats bestehen.



Schema 24: Enantioselektive Synthese des Bispyrrolidins ***(S,S)*-88** nach Kotsuki *et al*. ausgehend von D-Weinsäure.

Eine wesentlich elegantere Variante beschreiben Alexakis *et al.* (**Schema 25**):[248,249] Hierbei wird zunächst enantiomerenreines 1-Phenylethylamin **98** mit Glyoxal zu einem Bisimin **99** kondensiert. Addition eines Allyl-Zink-Grignards liefert diastereoselektiv ein Ethylendiamin-Derivat **100**. Nach Hydroborierung der Doppelbindung und Überführung des Alkohols in ein Mesylat erfolgt direkt die Cyclisierung zum Bispyrrolidin-Derivat **102**.

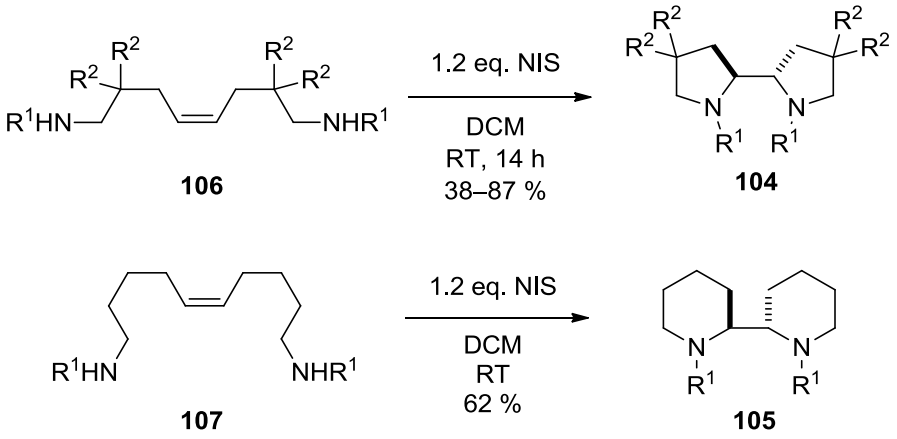


Schema 25: Enantioselektive Synthese des Bispyrrolidins ***(S,S)*-88** nach Alexakis *et al.* ausgehend von 1-Phenylethylamin.

[248] G. Alvaro, F. Grepioni, D. Savoia, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 4180–4182.
[249] A. Alexakis, A. Tomassini, C. Chouillet, S. Roland, P. Mangeney, G. Bernardinelli, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 4093–4095.

Pd-katalysierte Debenzylierung mit Ammoniumformiat als Hydridquelle liefert das freie Diamin **88**. Vorteil dieser Synthese ist die Möglichkeit, das Rückgrat durch Variation der Dicarbonyl-Komponente sowie des Grignards zu modifizieren.

Als die Arbeiten an den Bispyrrolidinen im Rahmen dieser Arbeit bereits nahezu abgeschlossen waren, wurde ein eleganter Zugang zu Bispyrrolidinen **104** bzw. Bispiperidinen **105** ausgehend von Oct-4-en-1,8-diaminen **106** bzw. Dec-5-en-1,10-diaminen **107** durch eine NIS-induzierte Diaminierung publiziert.[250] Diese Diaminierung liefert selektiv die *trans*-Diastereomere und erlaubt zudem eine Einführung von Substituenten im Rückgrat (**Schema 26**).



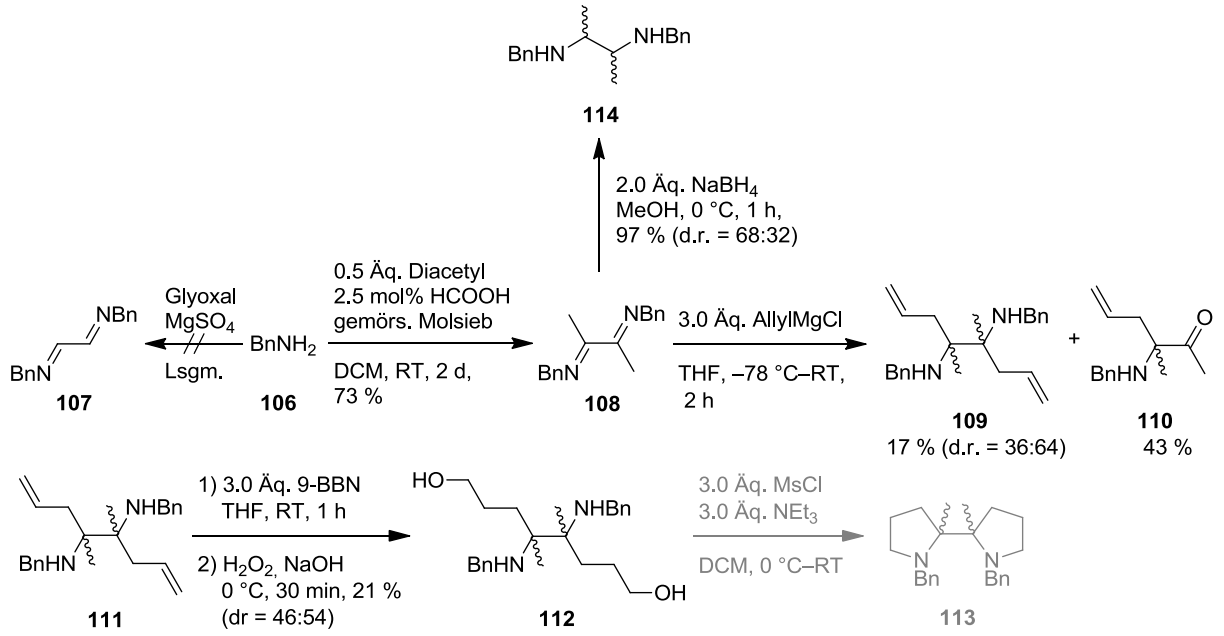
Schema 26: Synthese von *trans*-Bispyrrolidinen sowie *trans*-Bispiperidinen durch NIS-induzierte Diaminierung von Alkenen. R^1 = Aryl, Bn, *t*-Bu; R^2 = H, Me.

Da in dem hier beschriebenen Fall die Möglichkeit der Einführung von Substituenten am Bispiperidin-Rückgrat wünschenswert war, um die Löslichkeit der resultierenden *N*-Oxide zu optimieren, wurde zunächst versucht, eine Synthese analog der von Alexakis *et al.* entwickelten zu verfolgen. Da es jedoch hier nicht nötig war, ein enantiomerenreines Diamin zu erhalten, sollte anstelle des 1-Phenylethylamins **98** einfaches Benzylamin **106** verwendet werden. Dies geschah ebenfalls mit der Absicht, diesen Benzylsubstituenten später bei der *N*-Oxidation am Bispyrrolidin zu belassen, um zusätzliche Stufen zu sparen. Ein zusätzlicher α-verzweigter Substituent, wie er aus der Verwendung von 1-Phenylethylamin resultieren würde, wäre in diesem Fall sicher sowohl bei der *N*-Oxidation, als auch bei der Hydratstabilisierung aus sterischen Gründen von Nachteil gewesen.

Leider waren sämtliche Versuche, das gewünschte Diimin **107** in reiner Form zu erhalten, nicht erfolgreich (**Schema 27**). Auch der Einsatz des Rohproduktes in der nachfolgenden Grignardaddition führte zu keinem Erfolg. Vermutlich begünstigte der geringere sterische Anspruch der Benzylgruppe im Vergleich zur 1-Phenylethylgruppe die Bildung von Polymerisationsprodukten.[251] Aus diesem Grund wurde versucht, ein analoges Diimin **108** aus der Reaktion mit Diacetyl zu erhalten. Nach einiger Optimierung (Verwendung von Ameisensäure als Katalysator und gemörsertem Molsieb zum Abfangen des gebildeten Wassers), gelang es, das Diimin **108** in 73 % Ausbeute rein zu erhalten. Da

[250] C. H. Müller, R. Fröhlich, C. G. Daniliuc, U. Hennecke, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 5944–5947.
[251] H. T. Dieck, J. Dietrich, *Chem. Ber.* **1984**, *117*, 694–701.

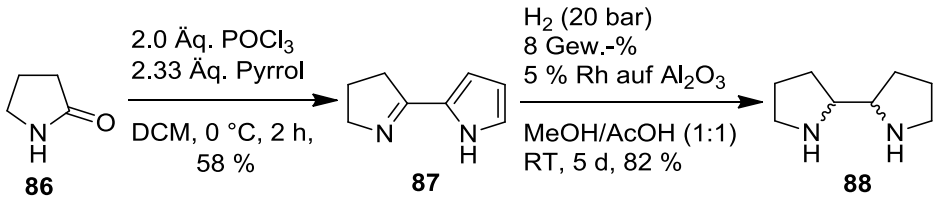
Allylzinkbromid gegenüber dem Diimin **108** unreaktiv war, wurde im nächsten Schritt Allylmagnesiumchlorid verwendet. Leider wurde das gewünschte Diamin **109** nur in 17 % Ausbeute erhalten. Hauptprodukt war mit 43 % die Ketoverbindung **110**. Zugabe von Lewissäuren, Variation der Reaktionsdauer, Menge des eingesetzten Grignards sowie der Temperatur führten nicht zu einem besseren Ergebnis. Gründe für die Bildung der Verbindung **110** sind vermutlich der hohe sterische Anspruch des quartären Zentrums in α-Position zum verbliebenen Imin nach Addition des ersten Äquivalents der Grignard-Verbindung und/oder Ausbildung eines cyclischen Aminals, sodass das zweite Äquivalent nicht addieren kann und nach wässriger Aufarbeitung die Ketoverbindung **110** erhalten wird. Eine Reduktion des Diimins mit $NaBH_4$ erfolgte hingegen problemlos. Da die nachfolgende Hydroborierung ebenfalls Probleme bereitete, wurde diese Syntheseroute nach zahlreichen Versuchen verworfen, obwohl das gewünschte Bispyrrolidin **113** bereits in einem Testansatz hergestellt und massenspektrometrisch nachgewiesen werden konnte.



Schema 27: Versuch einer Bispyrrolidin-Synthese ausgehend von Benzylamin **106**.

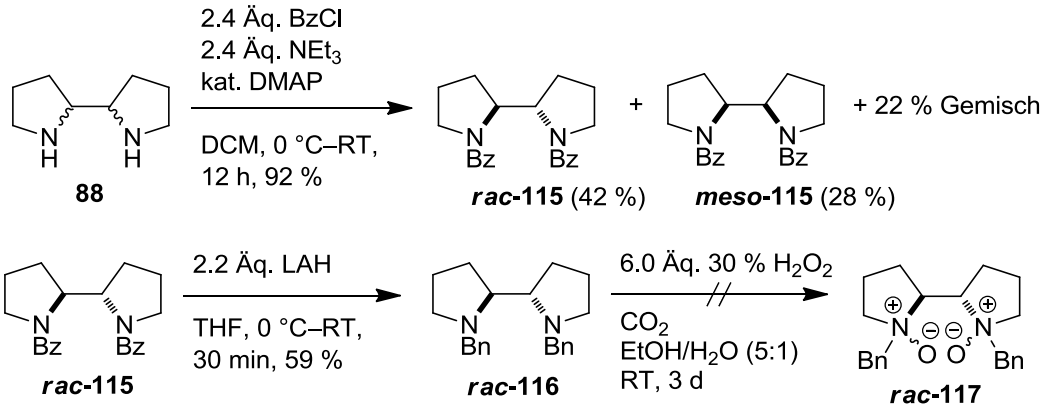
Als Alternative wurde nun die Syntheseroute nach Oishi *et al.*[246] herangezogen. Als Variationsmöglichkeit zur Optimierung der Löslichkeit der resultierenden *N*-Oxide blieb in diesem Fall nur der dritte Substituent am Stickstoff. Erfreulicherweise gelang es, die Synthese nachzuvollziehen (**Schema 28**). Bei der Kondensation im ersten Schritt konnte die Ausbeute im Vergleich zur Literatur sogar von 47 % auf 58 % gesteigert werden. Auch die nachfolgende Hydrierung verlief problemlos, allerdings bereitete die Isolierung des Produktes **88** zunächst einige Schwierigkeiten. Die in der Literatur[246] beschriebene Extraktion der Reaktionslösung mit Et_2O nach Neutralisation der Essigsäure mit KOH lieferte nur geringe Ausbeuten des Bispyrrolidins, da vermutlich aufgrund der hohen Polarität des Produktes eine vollständige Extraktion nicht möglich war. Erst nach Anwendung einer wasserfreien Aufarbeitung (Neutralisation mit methanolischer KOH-Lösung, Entfernen des

Methanols, Auswaschen des Rückstandes mit Et_2O) konnten Ausbeuten im Bereich der Literatur erreicht werden.



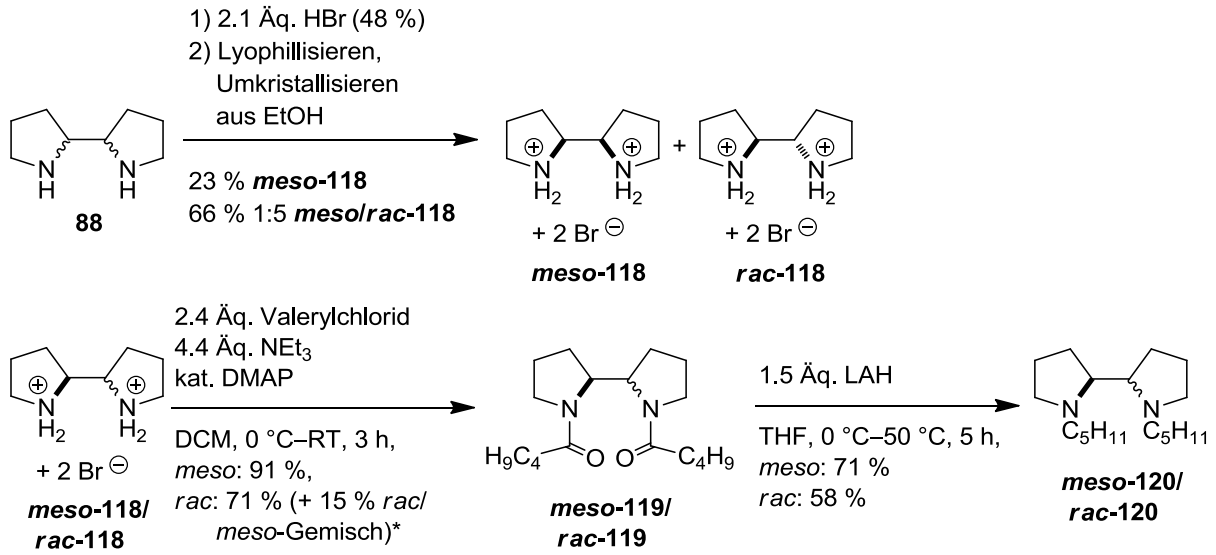
Schema 28: Nicht stereoselektive Synthese des Bispyrrolidins **88** nach Oishi *et al.* ausgehend von 2-Pyrrolidinon **86**.

Das nächste Problem bestand darin, die Diastereomere zu trennen. Dies war einerseits nötig, um mögliche Unterschiede der beiden Diastereomere bei der Hydratstabilisierung untersuchen zu können. Andererseits könnte so auch das Problem einer weiteren Komplizierung der NMR-Spektren zum Teil vermieden werden, welche sich durch das zusätzliche Stereozentrum am Stickstoff nach der *N*-Oxidation und der damit zu erwartenden Bildung weiterer Diastereomere ergibt. Daher wurde das Bispyrrolidin **88** in das Dibenzamid **115** überführt. Auf dieser Stufe ließen sich die Diastereomere chromatografisch teilweise trennen,[246] es wurden 42 % des *rac*-Diastereomers *rac*-**115**, 28 % des *meso*-Diastereomers *meso*-**115**, sowie 22 % eines Gemisches aus beiden Diastereomeren erhalten (**Schema 29**). Das *rac*-Diamid *rac*-**115** wurde danach mit LAH zum Diamin *rac*-**116** reduziert. Die *N*-Oxidation des Diamins bereitete wiederum einige Schwierigkeiten: So war das Diamin im Standard-Lösungsmittelgemisch ($MeOH/H_2O$ 3:1) nicht löslich, sodass auf $EtOH/H_2O$ (5:1) ausgewichen wurde. Allerdings verlief die Reaktion in diesem Gemisch deutlich langsamer. Erst nach drei Tagen wurde vollständiger Umsatz erreicht. Bei der Aufarbeitung ließ sich zudem der Braunstein nicht vollständig abtrennen und das erhaltene Rohprodukt zersetzte sich im Laufe eines Tages weitgehend. Hieraus ergab sich, dass die Benzylgruppe als Substituent am Stickstoff für die gewünschten *N*-Oxide ungeeignet ist, da sie vermutlich im Zusammenwirken mit Braunstein oxidiert wird und es daher zur Zersetzung des Produktes kommt. Außerdem lässt sich – wie sich später herausstellte – das *rac*-Diastereomer des Bispyrrolidins generell schwerer *N*-oxidieren als das *meso*-Diastereomer.



Schema 29: Trennung der Diastereomere von **88** durch Überführung in das Dibenzamid **115** sowie angestrebte Synthese eines benzylsubstituierten Bispyrrolidin-*N*-Oxides ***rac*-117**.

Aus diesem Grund wurde von einer weiteren Verwendung des Benzylsubstituenten abgesehen und stattdessen nach einer anderen Möglichkeit der Diastereomerentrennung gesucht. Diese fand sich in der Übertragung der Trennung von Bispiperidin-Diastereomeren nach Herrmann *et al.*[252] auf Bispyrrolidin. Das Bispyrrolidin **88** wurde zunächst in das Dihydrobromid **118** überführt, aus welchem sich durch Umkristallisation aus EtOH 23 % reines *meso*-Diastereomer ***meso*-118** erhalten ließ (**Schema 30**). Aus der Mutterlauge ließen sich weitere 66 % eines 1:5-Gemisches der beiden Diastereomere gewinnen, welches sich durch wiederholtes Umkristallisieren aber nicht mehr weiter auftrennen ließ.

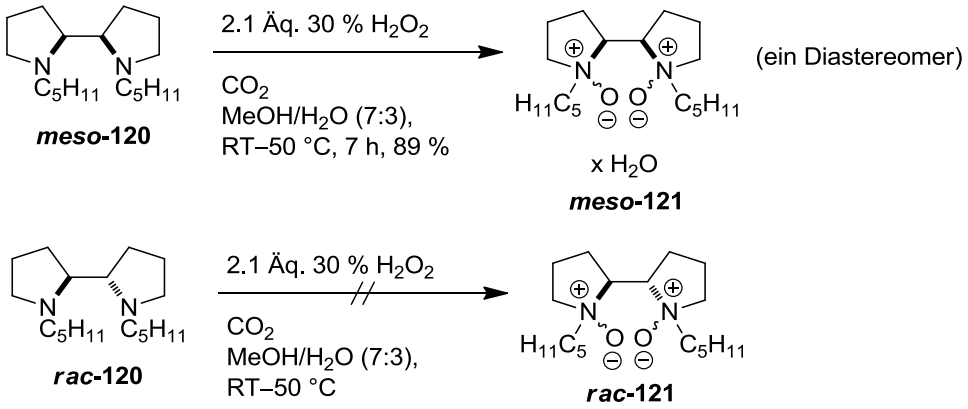


Schema 30: Trennung der Diastereomere von **88** durch Umkristallisation des Dihydrobromides **118** sowie Einführung eines *n*-Pentylsubstituenten. *) Es wurde ein 1:5 Gemisch aus beiden Diastereomeren eingesetzt.

Aus diesem Grund wurde sowohl das reine *meso*-Diastereomer ***meso*-118** als auch das Gemisch in das Divalerylamid **119** überführt. Im Fall des Gemisches ließ sich das verbliebene *meso*-Diastereomer nun erfreulicherweise chromatographisch abtrennen, woraufhin beide Diastereomere einzeln zum entsprechenden Diamin **120** reduziert werden konnten. Die *N*-Oxidation des *meso*-Diastereomers ***meso*-120** verlief ebenfalls erfolgreich, es konnten 89 % des bidentaten *N*-Oxides ***meso*-121** erhalten werden (**Schema 31**). In diesem Fall genügte eine Erhöhung des Methanolanteils im Lösungsmittel, um das Edukt vollständig zu lösen. Jedoch zeigte sich in Vorversuchen, dass sich das Edukt bei Raumtemperatur nicht wie sonst üblich in wenigen Stunden vollständig umsetzen ließ, sodass die Temperatur nach einiger Zeit auf 50 °C erhöht werden musste. Dass die *N*-Oxidation bei den Bispyrrolidinen schwerer erfolgt als bei anderen Diaminen, liegt sicherlich am erhöhten sterischen Anspruch in der Umgebung der Stickstoffatome. Interessant ist in dieser Beziehung auch, dass dabei von den vier möglichen laut NMR-Spektrum nur ein Diastereomer gebildet wurde. DFT-Berechnungen am dimethylsubstituierten Derivat **122** ergaben, dass zwei der Diastereomere

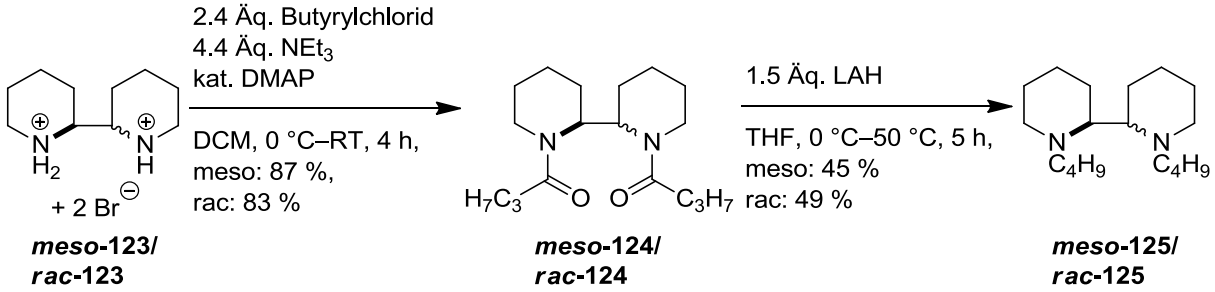
[252] W. A. Herrmann, D. Baskakov, E. Herdtweck, S. D. Hoffmann, T. Bunlaksananusorn, F. Rampf, L. Rodefeld, *Organometallics* **2006**, *25*, 2449–2456.

energetisch entartet sind (**Tab. 12**). Die beiden übrigen Diastereomere sind mit 8.2 bzw. 4.4 kJ/mol nur wenig ungünstiger als die ersteren beiden, woraus sich keine besondere Bevorzugung für die Bildung eines Diastereomers ableiten lässt. Leider war es nicht möglich, Kristalle des *N*-Oxids für eine röntgenkristallografische Untersuchung zu züchten, sodass die Identität des gebildeten Diastereomers nicht ermittelt werden konnte.



Schema 31: *N*-Oxidation der beiden Diastereomere des pentylsubstituierten Bispyrrolidins **120**.

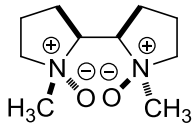
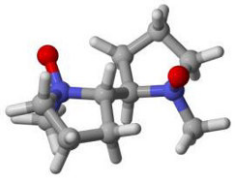
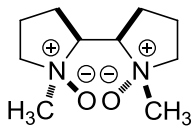
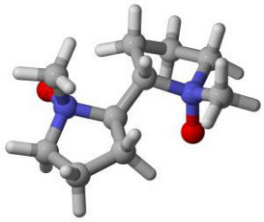
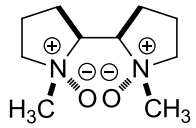
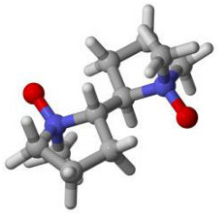
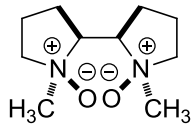
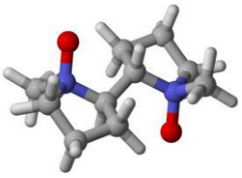
Hingegen konnte das *rac*-Bispyrrolidin ***rac*-120** – wie schon im Fall des benzylsubstituierten Derivates ***rac*-116** nicht erfolgreich *N*-oxidiert werden. Bei Erhöhung der Reaktionstemperatur auf 50 °C färbte sich die Reaktionslösung gelblich, bei der Aufarbeitung zersetzte sich das Produkt weitgehend.



Schema 32: Synthese von *N*,*N*-Dibutylbispiperidin **125**.

Eine analoge Synthese von Bispiperidin-*N*-Oxiden wurde ebenfalls begonnen (**Schema 32**), jedoch nach den unbefriedigenden Ergebnissen des Bispyrrolidin-*N*-oxides ***meso*-121** bei der Hydratstabilisierung (s. Abschnitt 3.1.3.1) sowie der Aussicht auf ähnliche Probleme bei der *N*-Oxidation nicht weiter verfolgt.

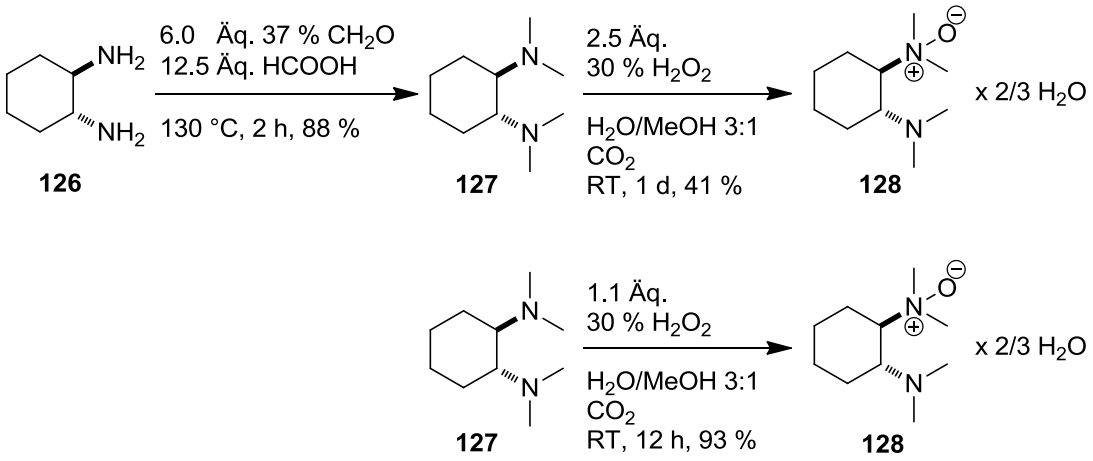
Tab. 12: Mögliche Diastereomere des *meso*-Bispyrrolidin-Dioxids **122.**

Nr.	Diastereomer	ΔΔG [kJ/mol][a)]
1	 	0.0
2	 	0.0
3	 	8.2
4	 	4.4

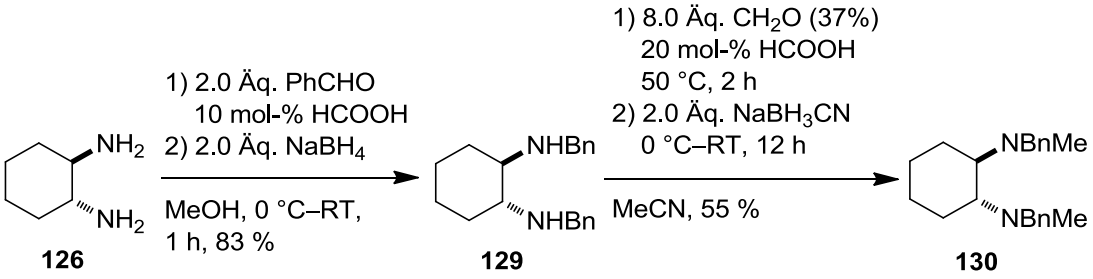
a) Laut DFT-Rechnung (M062X/6-31G*).

Als nächstes wurde die Synthese von *trans*-Cyclohexan-1,2-diamin **126** abgeleiteten *N*-Oxiden durchgeführt (**Schema 33**). Dazu wurde zunächst per Eschweiler-Clarke-Reaktion[253] ein tetramethyliertes Derivat **127** hergestellt. Als versucht wurde, dieses bei Standardbedingungen zu *N*-oxidieren, wurde trotz verlängerter Reaktionszeit nur die einfach oxidierte Verbindung **128** mit 41 % Ausbeute erhalten. Eine Erhöhung der H_2O_2-Menge sowie der Reaktionstemperatur auf 50 °C brachte keine Veränderung, sodass **127** schließlich mit 1.1 Äq. H_2O_2 umgesetzt wurde, wobei die einfach oxidierte Verbindung mit 93 % Ausbeute erhalten wurde. Offensichtlich ist bei den Diaminocyclohexan-Derivaten ein Punkt erreicht, wo eine zweifache *N*-Oxidation aus sterischen Gründen nicht mehr möglich ist. Dies ist nicht verwunderlich, wenn man bedenkt, wie schwierig diese bereits bei den Bispyrrolidin-Derivaten war, welche ein weniger starres Rückgrat besitzen. Eine zwischenzeitlich begonnene Synthese eines methylbenzyl-substituierten Derivates wurde aus diesem Grund nicht zu Ende geführt (**Schema 34**).

[253] M. M. Monchak, E. A. Goreshnik, M. G. Mys'kiv, *Russ. J. Coord. Chem.* **2011**, *37*, 143–148.



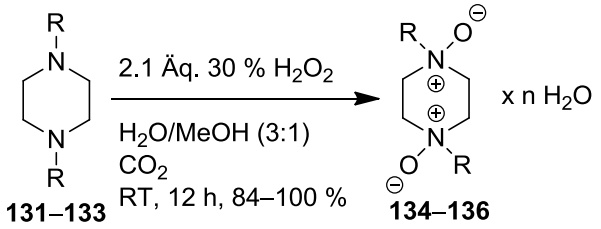
Schema 33: Synthese von *trans*-Tetramethylcyclohexan-1,2-diamin **127** und angestrebte *N*-Oxidation beider Aminofunktionen. Es konnte lediglich das einfach *N*-oxidierte Produkt **128** isoliert werden.



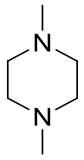
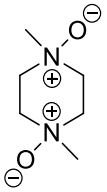
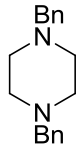
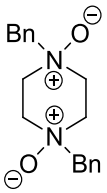
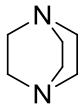
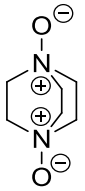
Schema 34: Synthese eines methylbenzyl-substituierten *trans*-Cyclohexan-1,2-diamin-Derivates **130**.

Für einen sterischen Grund für die nur einfache *N*-Oxidation der *trans*-Cyclohexan-1,2-Diamin-Derivate spricht auch die Tatsache, dass sich entsprechende, vom Piperazin abgeleitete Derivate problemlos zweifach *N*-oxidieren ließen (**Tab. 13**). Bei diesen befinden sich die beiden Stickstoffatome im selben Abstand wie beim Diaminocyclohexan, bei allen Atomen in α-Position zum Stickstoff handelt es sich hier jedoch um sekundäre Kohlenstoffatome im Gegensatz zu Diaminocyclohexan, wo je ein Nachbaratom ein tertiärer Kohlenstoff ist.

Tab. 13: Synthese von *N*-Oxiden abgeleitet von Piperazin-Derivaten.



131–133 **134–136**

Nr.	Substrat		Produkt		Ausbeute [%][a)]	n H_2O[b)]
1		**131**		**134**	quant.	0.1
2		**132**		**135**	84[c)]	2.2
3		**133**		**136**	92	0.4

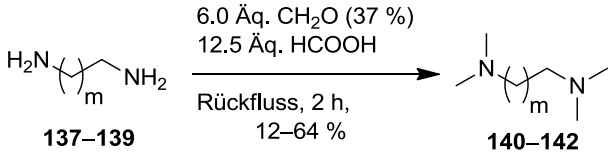
a) isolierte Ausbeuten. b) Kristallwassergehalt laut Elementaranalyse. c) EtOH/H_2O (2:1) als Lösungsmittel, 6 Äq. H_2O_2, 6 d.

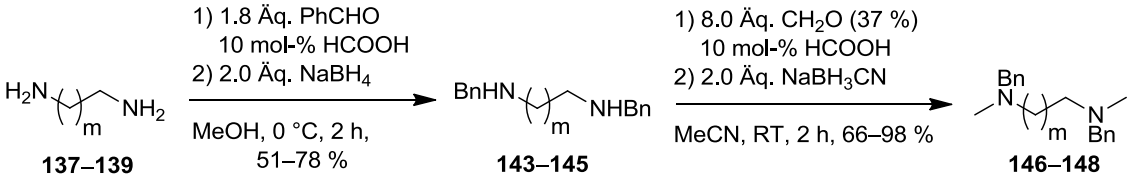
3.1.2.4.2 Synthese von bidentaten *N*-Oxiden mit flexiblem Rückgrat

Um den Einfluss des Abstandes der beiden *N*-Oxid-Funktionen auf die Hydratstabilisierung zu untersuchen, wurden schließlich noch einige *N*-Oxide hergestellt, die über einen Spacer mit einer Kettenlänge von zwei bis sechs C-Atomen verfügten. Die Variation der Substituenten sollte der Optimierung der Löslichkeit der bidentaten *N*-Oxide dienen, welche fortlaufend im Rahmen der NMR-Experimente zur Hydratstabilisierung (s. Abschnitt 3.1.3) untersucht wurde. Zur Synthese der entsprechenden Diamin-Vorläufer wurden drei verschiedene Ansätze verfolgt. Die tetramethylierten Diamine **140**–**142** wurden per Eschweiler-Clarke-Reaktion aus den kommerziell erhältlichen Diaminen **137**–**139** hergestellt (**Tab. 14**). Die Benzylmethyl-substituierten Diamine **146**–**148** wurden durch eine Sequenz aus zwei reduktiven Aminierungen[254] hergestellt.

[254] M. Tretbar, Dissertation, Universität Hamburg, **2012**.

Tab. 14: Synthese verschiedener substituierter Diamine durch Eschweiler-Clarke-Reaktion oder reduktive Aminierung.

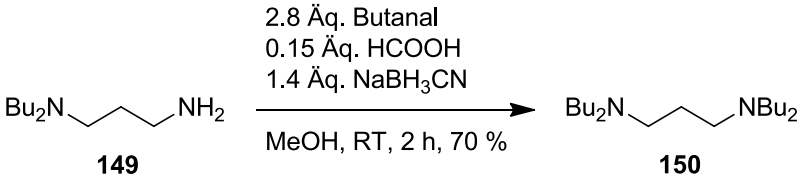




Nr.	m =	Produkt Benzylierung		Ausbeute [%][a)]	Produkt Methylierung		Ausbeute [%][a)]
1	2	-		-		**140**	48
2	3	-		-		**141**	12
3	5	-		-		**142**	64
4	1		**143**	78		**146**	66
5	2		**144**	56		**147**	75
6	3		**145**	51		**148**	98

Die Synthesen wurden im Rahmen einer Bachelorarbeit durchgeführt.[255] a) Isolierte Ausbeute.

Weitere Diamine mit jeweils vier identischen Alkylsubstituenten wurden durch Umsetzung entsprechender sekundärer Amine mit den Dichloriden von Oxalsäure, Malonsäure und Bernsteinsäure (**151–153**) hergestellt (**Tab. 15**). Die sehr niedrigen Ausbeuten der Malonsäurediamide sind der unzureichenden Reinheit des kommerziell erworbenen Dichlorides geschuldet. Die Diamide wurden anschließend mit LAH zu den entsprechenden Diaminen reduziert. Hierbei fiel auf, dass sich die Malonsäurediamide selbst nach mehrstündigem Erhitzen zum Rückfluss nicht reduzieren ließen. Es wurde lediglich Startmaterial reisoliert. Aus diesem Grund wurde das Tetrabutylpropan-1,3-diamin **150** durch reduktive Aminierung aus dem kommerziell erhältlichen Amin **149** hergestellt (**Schema 35**).

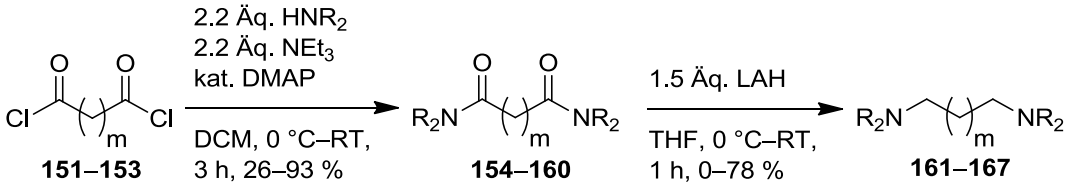


Schema 35: Darstellung von Tetrabutylpropan-1,3-diamin **150** durch reduktive Aminierung.

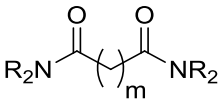
Alle so erhaltenen Diamine wurden problemlos unter Standardbedingungen zu den bidentaten *N*-Oxiden umgesetzt (**Tab. 16**).

[255] H. Biehler, Bachelorarbeit, Universität Hamburg, **2012**.

Tab. 15: Synthese verschiedener substituierter Diamine durch Reduktion von Diamiden.

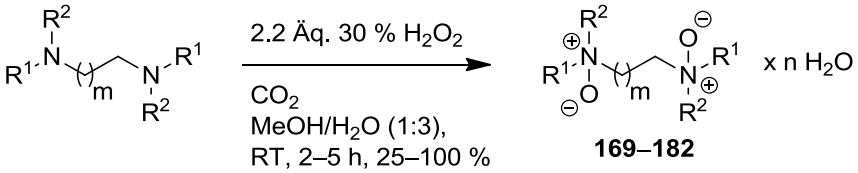


151–153 **154–160** **161–167**

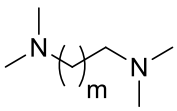
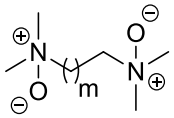
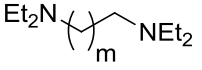
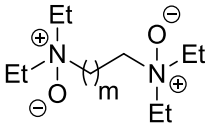
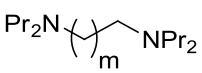
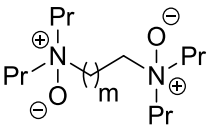
Nr.	m =	R =	Diamid		Ausbeute [%][a)]	Diamin		Ausbeute [%][a)]
1	0	Et		**154**	72		**161**	34
2	0	*n*-Pr		**155**	82		**162**	68
3	0	*n*-Bu		**156**	83		**163**	40
4	0	*n*-Pe		**157**	92		**164**	56
5	1	*n*-Pr		**158**	30		**165**	0[b)]
6	1	*n*-Bu		**159**	26		**166**	0[b)]
7	2	*n*-Bu		**160**	93		**167**	78

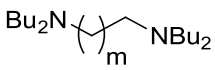
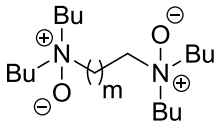
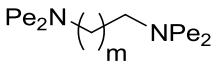
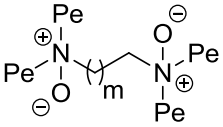
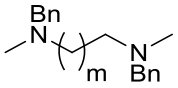
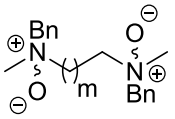
a) Isolierte Ausbeute. b) Kein Umsatz nach mehrstündigem Refluxieren.

Tab. 16: Synthese verschiedener aliphatischer bidentater *N*-Oxide mit variabler Spacerlänge und Substitution.



169–182

Nr.	m =	Substrat		Produkt *N*-Oxidation		Ausbeute [%][a)]	n H_2O
1	1		**168**[d)]		**169**	59	0[b)]
2	2		**140**		**170**	77	0[b)]
3	3		**141**		**171**	86	0[b)]
4	5		**142**		**172**	25	1.0[b)]
5	1		**161**		**173**	91	n.d.
6	1		**162**		**174**	68	1.6[b)]

Nr.	m =	Substrat		Produkt *N*-Oxidation		Ausbeute [%][a)]	n H_2O
7	1		**163**		**175**	94	0.9 [c)]
8	2		**167**		**176**	quant.	2.1 [c)]
9	3		**150**		**177**	69	0.5 [b)]
10	1		**164**		**178**	93	0.6 [b)]
11	1		**146**		**179**	quant.	1.0 [b)]
12	2		**147**		**180**	69	1.0 [b)]
13	3		**148**		**182**	71	1.0 [b)]

Die Synthesen der Einträge 1–4 und 11–13 wurden im Rahmen einer Bachelorarbeit durchgeführt.[255] a) Isolierte Ausbeute. Kristallwassergehalt laut b) Elementaranalyse, c) quantitativer NMR-Spektroskopie. d) Das Substrat wurde kommerziell erworben.

3.1.3 Untersuchungen zur Hydratstabilisierung

3.1.3.1 Quantifizierung mittels NMR

Um die hydratstabilisierenden Eigenschaften der hergestellten *N*-Oxide zu untersuchen, ist es nötig, das Gleichgewicht Aldehyd/Aldehydhydrat quantitativ zu erfassen. Dies geschieht am einfachsten per NMR-Spektroskopie,[256] da sich die Signale des Formylprotons (Singulett bei ca. 10–11 ppm) und des α-Protons des Hydrates (Singulett bei ca. 5–6 ppm) deutlich unterscheiden lassen. Sofern diese Signale sich nicht mit anderen überlagern, ist also eine Quantifizierung einfach durch Integration möglich. Ein für diese Experimente geeigneter Aldehyd muss also sowohl relativ leicht hydratisierbar sein, damit im NMR signifikante Veränderungen sichtbar werden, als auch einen möglichst überschaubaren Signalsatz besitzen, damit es nicht zu Überlagerungen der Signale kommt. Ein Beispiel für einen solchen Aldehyd ist 4-Pyridincarboxaldehyd (4-PCA) **183**, welcher auch schon in vorangehenden Arbeiten von Andrea Schmidt hierzu verwendet worden ist.[257] Als Lösungsmittel sollten hierbei, je nach Löslichkeit der *N*-Oxide, Acetonitril-d_3 oder Dichlormethan-d_2 verwendet werden. In diesen Lösungsmitteln waren in den Vorarbeiten mit NMO die besten Ergebnisse hinsichtlich der Hydratstabilisierung erzielt worden (jeweils 33 % Hydrat, s. **Tab. 18**, Eintrag 1). Ebenfalls in Anlehnung an die Vorarbeiten wurde der Aldehyd in einer Konzentration von 0.25 M zusammen mit 10 Äq. des jeweiligen *N*-Oxids (5 Äq. bei bidentaten *N*-Oxiden) untersucht. In **Abb. 24** ist der Effekt des *N*-Oxides auf den Hydratgehalt am Beispiel von NMO gezeigt.

[256] K. Abe, H. Endo, M. Hirota, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1981**, *54*, 466–469.
[257] A.-K. Schmidt, Dissertation, Universität Leipzig, **2011**.

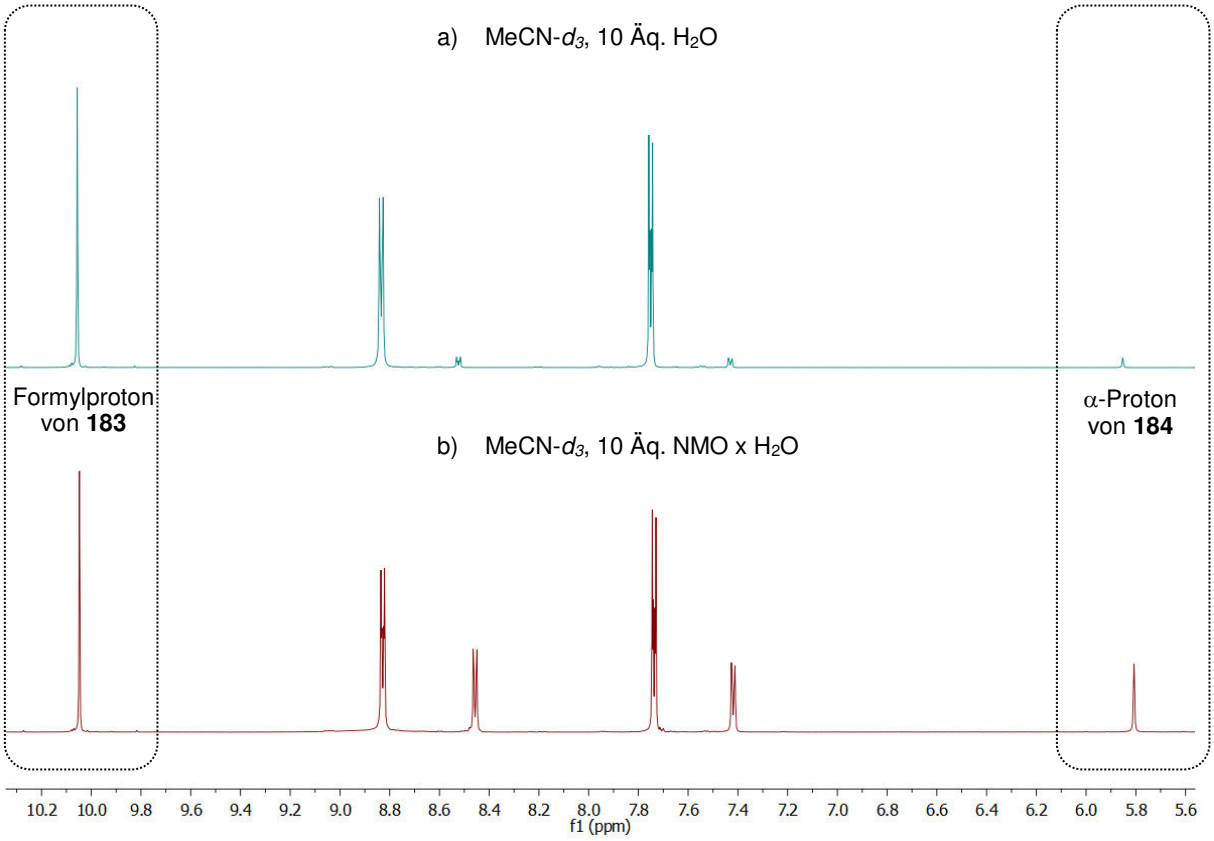


Abb. 24: NMR-Spektren zur Untersuchung des Gleichgewichtes Aldehyd **183**/Aldehydhydrat **184**.

Mit 10 Äq. H_2O (ohne *N*-Oxid) liegen so nur 1 % des Aldehydes als Hydrat vor. Damit ergibt sich nach Gl. 27 eine Hydratisierungskonstante von $K = 4.0 \cdot 10^{-3}$ l/mol.

$$K = \frac{[\text{Hyd.}]}{[\text{Ald.}]\cdot[H_2O]} = \frac{[\text{Ald.}]_0 \cdot x_{\text{Hyd.}}}{[\text{Ald.}]_0 \cdot x_{\text{Ald.}} \cdot ([H_2O]_0 - [\text{Ald.}]_0 \cdot x_{\text{Hyd.}})} \quad \text{mit } []_0 = \text{Anfangskonz.; x = prozentualer Anteil} \quad (27)$$

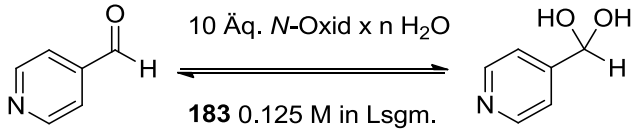
Daraus folgt nach Gl. 28 für 21 °C eine freie Gibbs-Energie ΔG von 13.5 kJ/mol; die Hydratbildung ist also wie erwartet endergonisch (vgl. Abschnitt 1.1.4).

$$\Delta G = R \cdot T \cdot \ln K \quad (28)$$

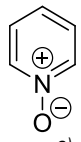
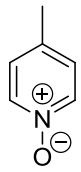
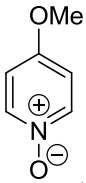
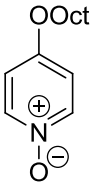
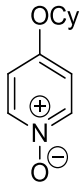
Vergleicht man diese Energie nun mit einer auf analoge Weise berechneten Energie für das Hydratisierungsgleichgewicht in Anwesenheit eines *N*-Oxids, ergibt sich als Differenz eine Stabilisierungsenergie ΔΔG, die dem hydratstabilisierenden Effekt des *N*-Oxides zuzuschreiben ist. In **Tab. 17** sind die Ergebnisse der aromatischen *N*-Oxide zusammengefasst. Obwohl diese *N*-Oxide aus Löslichkeitsgründen bei halber Konzentration (1.25 M statt 2.5 M) untersucht wurden, lässt sich leicht erkennen, dass deren Fähigkeit, Hydrate zu stabilisieren, weit hinter der von NMO zurückliegt: Das einfache Pyridin-*N*-Oxid **185** zeigt keinerlei hydratstabilisierende Wirkung. Im besten Fall werden durch 4-Methoxypyridin-*N*-Oxid **187** 4 % Hydrat erreicht. Wie erwartet sind also die aromatischen *N*-Oxide in Übereinstimmung mit ihrer geringeren Nucleophilie schlechtere Wasserstoffbrücken-Akzeptoren und damit schlechtere Hydratstabilisatoren als das aliphatische *N*-Oxid NMO. Ebenfalls wird wie erwartet die Akzeptorqualität durch die Einführung elektronenschiebender Substituenten

verbessert, allerdings ist der Effekt minimal. Die *n*-propoxy- und benzyloxysubstituierten *N*-Oxide von Pyridin und Chinolin waren nicht in ausreichender Menge löslich, sodass sie nicht untersucht werden konnten.

Tab. 17: Hydratisierungsgleichgewicht von 4-PCA **183** mit aromatischen *N*-Oxiden.



183 **184**

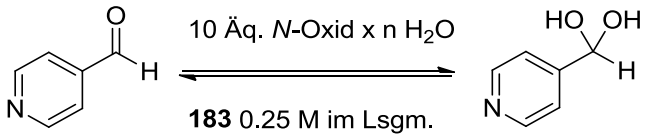
Nr.	*N*-Oxid		Lsgm.	Aldehyd 183/ Hydrat 184	ΔΔG [kJ/mol]
1	 **185**[a)]		$MeCN\text{-}d_3$	100:0[b)]	-
2	 **186**[a)]	x H_2O	$MeCN\text{-}d_3$	98:2	-3.4
3	 **187**[a)]	x H_2O	$MeCN\text{-}d_3$	96:4	-5.2
4	 **56**	x H_2O	$DCM\text{-}d_2$	99:1	-1.7
5	 **58**	x 0.25 H_2O	$MeCN\text{-}d_3$	98:2[b)]	-3.4

a) Kommerziell erworben. b) Die Differenz zu 10 Äq. H_2O wurde hinzugefügt.

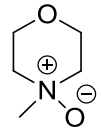
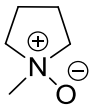
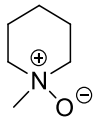
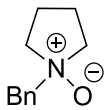
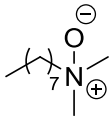
In **Tab. 18** sind die Ergebnisse der aliphatischen monodentaten *N*-Oxide gezeigt. Wie zu erkennen ist, gibt es zwischen den verschiedenen Verbindungen hinsichtlich der Hydratstabilisierung durchaus deutliche Unterschiede: Neben einigen Vertretern im mittleren Bereich, zu denen – neben NMO **73** selbst – auch Dimethyldecylamin-, Dimethylanilin- und Triethylamin-*N*-Oxid (**78**, **83** und **79**) gehören, gibt es *N*-Oxide, die deutlich schlechtere hydratstabilisierende Eigenschaften besitzen, wie z.B. Benzylpyrrolidin-*N*-Oxid **76**. Ebenso gibt es *N*-Oxide, die einen deutlich höheren Hydratgehalt

liefern. Zu diesen gehören neben Methylpyrrolidin- und Methylpiperidin-*N*-Oxid (**74** und **75**) auch Tributylamin-*N*-Oxid **81** (TBAO), sowie Tetramethylcyclohexan-1,2-diamin-Monoxid **128** (TMCDAMO), welches mit 50 % Hydrat das beste Ergebnis liefert. Dies stellt relativ gesehen im Vergleich zu NMO **73** eine Steigerung um 52 % dar. Der Vergleich von **128** mit Dimethylcyclohexylamin-*N*-Oxid **84** zeigt deutlich, dass jenes dabei sehr von der benachbarten Aminogruppe profitiert, welche die Möglichkeit besitzt, das Hydrat über eine zusätzliche Wasserstoffbrücke zu stabilisieren. In der Reihe von Triethylamin-*N*-Oxid **79** bis Tripentylamin-*N*-Oxid **82** nimmt die Hydratstabilisierung von **79** zum Tripropylamin-*N*-Oxid **80** zunächst von 27 % auf 46 % deutlich zu, bleibt dann aber nahezu konstant. Betrachtet man zudem z.B. die Reihe Dimethylanilin-*N*-Oxid **83**, NMO **73**, Methylpyrrolidin-*N*-Oxid **74**, Tributylamin-*N*-Oxid **81** fällt auf, dass die hydratstabilisierende Wirkung tendenziell mit steigendem pK_S-Wert der korrespondierenden Amine zunimmt (5.07, 7.41, 10.46, 10.89).[258]

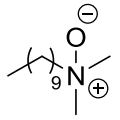
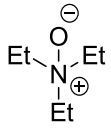
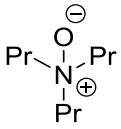
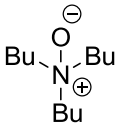
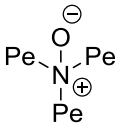
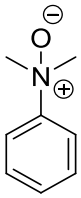
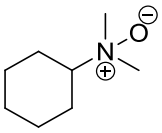
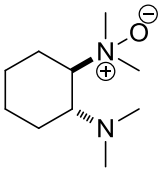
Tab. 18: Hydratisierungsgleichgewicht von 4-PCA **183** mit monodentaten aliphatischen *N*-Oxiden.



183 **184**

Nr.	*N*-Oxid		Lsgm.	Aldehyd 183/ Hydrat 184	ΔΔG [kJ/mol]
1	 **73**	x H_2O	MeCN-d_3 DCM-d_2	67:33[257] 67:33[257]	-9.6
2	 **74**	x H_2O	MeCN-d_3	55:45	-10.9
3	 **75**	x H_2O	MeCN-d_3	56:44	-10.8
4	 **76**	x H_2O	MeCN-d_3	88:12	-6.4
5	 **77**	x H_2O	MeCN-d_3	77:23	-8.4

[258] W. Jencks, J. Regenstein in *Handbook of Biochemistry and Molecular Biology, Fourth Edition* (Hrsg.: R. Lundblad, F. MacDonald), CRC Press, **2010**.

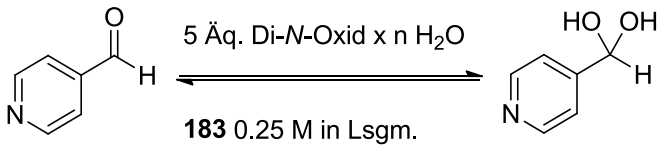
Nr.	*N*-Oxid		Lsgm.	Aldehyd 183/ Hydrat 184	ΔΔG [kJ/mol]
6	 **78**	x H_2O	DCM-d_2	66:34	-9.7
7	 **79**	x H_2O	MeCN-d_3	73:27	-8.9
8	 **80**	x 0.1 H_2O	MeCN-d_3	54:46[a)]	-11.0
9	 **81**	x H_2O	MeCN-d_3	53:47	-11.1
10	 **82**	x 0.3 H_2O	MeCN-d_3	52:48[a)]	-11.2
11	 **83**	x 0.33 H_2O	MeCN-d_3	74:26[a)]	-8.8
12	 **84**	x 0.5 H_2O	MeCN-d_3	69:31[a)]	-9.4
13	 **128**	x 0.67 H_2O	MeCN-d_3	50:50[a)]	-11.4

a) Die Differenz zu 10 Äq. H_2O wurde hinzugefügt.

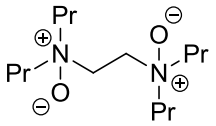
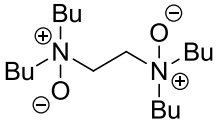
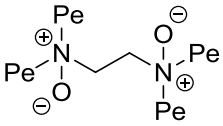
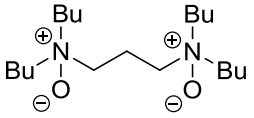
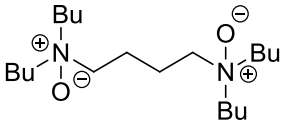
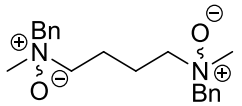
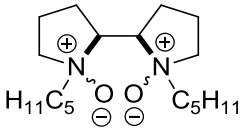
Ein großes Problem bei der Untersuchung der bidentaten *N*-Oxide war deren häufig zu geringe Löslichkeit in den verwendeten organischen Lösungsmitteln, sodass die gewünschte Konzentration von 1.25 M (5.0 Äq. *N*-Oxid) nicht erreicht werden konnte und somit eine Untersuchung ihrer hydratstabilisierenden Wirkung nicht unter vergleichbaren Bedingungen durchgeführt werden konnte. Es wurde festgestellt, dass bidentate *N*-Oxide erst ab einer Summe von >10 Kohlenstoffatomen verteilt auf die Substituenten in ausreichendem Maße löslich sind. Dies gilt jedoch nur für Alkylsubstituenten;

Benzylsubstituenten erhöhen die Löslichkeit nur etwa halb so stark im Bezug auf ihre Kohlenstoffanzahl.

Tab. 19: Hydratisierungsgleichgewicht von 4-PCA **183** mit bidentaten aliphatischen *N*-Oxiden.



183 **184**

Nr.	*N*-Oxid		Lsgm.	Aldehyd 183/ Hydrat 184	ΔΔG [kJ/mol]
1	 **174**	x 1.6 H_2O	MeCN-d_3	85:15[b)]	-7.1
2	 **175**	x 1.9 H_2O	DCM-d_2	76:24[b)]	-8.5
3	 **178**	x 0.6 H_2O	MeCN-d_3	61:39[b)]	-10.3
4	 **176**	x 2.0 H_2O	DCM-d_2	62:37	-10.1
5	 **177**	x H_2O	DCM-d_2	50:50[b)]	-11.4
6	 **182**	x H_2O	DCM-d_2	68:32[b)]	-9.5
7	 ***meso*-121**[a)]	x H_2O	MeCN-d_3	92:8[c)]	-8.3

a) Aus Löslichkeitsgründen wurden nur 1.5 Äq. *N*-Oxid verwendet. Die Differenz zu b) 10 Äq. H_2O, c) 3 Äq. H_2O wurde hinzugefügt.

Ein weiteres Problem bei manchen *N*-Oxiden war eine geringfügige Verunreinigung mit paramagnetischem Material, dessen Ursprung vermutlich der Braunstein ist, der zum Zersetzen des überschüssigen H_2O_2 verwendet wurde. Dies machte eine Aufnahme aussagekräftiger NMR-Spektren unmöglich.

Die Verunreinigung ließ sich auch durch Umkristallisation nicht entfernen, sodass vermutet wird, dass die *N*-Oxide einen Komplex mit dem Metall gebildet haben.[259]

Die verbleibenden *N*-Oxide, die erfolgreich untersucht werden konnten, sind in **Tab. 19** aufgeführt. Dabei lassen sich zwei Trends feststellen:

1) Die hydratstabilisierende Wirkung nimmt bei gleichbleibendem Abstand der *N*-Oxidfunktionen mit der Länge der Alkylsubstituenten von Propyl zu Pentyl zu (Einträge 1–3).
2) Sie nimmt ebenfalls mit Vergrößerung der Spacerlänge von zwei auf vier Kohlenstoffatome bei gleichbleibender Länge der Alkylsubstituenten zu (Einträge 2, 4, 5).

Das beste Ergebnis erzielte mit 50 % Hydrat Tetrabutylbutandiamindioxid **177** (TBBDADO). Bei diesem handelt es sich quasi um ein „Dimer“ von Tributylamin-*N*-Oxid, welches mit 47 % Hydrat-Anteil auch bei den monodentaten *N*-Oxiden in der Gruppe der besten Hydratstabilisatoren war. Dieses Ergebnis zeigt jedoch ebenfalls, dass in diesem Fall kein zusätzlicher stabilisierender Effekt durch die zweite in räumlicher Nähe vorhandene *N*-Oxid-Funktion gegeben ist, da das Ergebnis mit 5 Äq. des bidentanten *N*-Oxids in etwa dem von 10 Äq. des entsprechenden monodentaten entspricht. Grund hierfür ist möglicherweise die große Flexibilität des Rückgrates, welches aufgrund der C_4-Kette eine große Anzahl an Freiheitsgraden besitzt. Zudem richten sich die beiden *N*-Oxid-Funktionen aufgrund der Abstoßung der Dipole so aus, dass sie in entgegengesetzte Richtungen zeigen. Damit beide *N*-Oxidfunktionen bei der Stabilisierung eines Hydratmoleküles mitwirken können, müsste diese Ausrichtung erst unter Aufbringung von Energie aufgehoben werden. Bei einer Energiebilanz müsste somit diese Energie von der Energie, die bei der Stabilisierung frei wird, abgezogen werden.

Bei der Untersuchung des *meso*-Bispyrrolidin-Dioxids ***meso*-121** konnten aus Löslichkeitsgründen nur 1.5 statt 5 Äq. eingesetzt werden. Das Ergebnis liegt mit 8 % Hydrat etwas unter dem Ergebnis von 3 Äq. NMO (12 % Hydrat[257]). Als Gründe für dieses Ergebnis lassen sich neben dem offenbar ungünstigen 1,4-Abstand der *N*-Oxid-Sauerstoffe der erhöhte sterische Anspruch in deren Nachbarschaft durch das Bispyrrolidinrückgrat anführen.

Anschließend wurden mit den besten *N*-Oxiden weitere Untersuchungen durchgeführt, um die idealen Bedingungen für einen späteren Einsatz bei Oxidationsreaktionen zu bestimmen. Dazu wurde zunächst bei konstanter 4-Pyridincarboxaldehyd-Konzentration die Menge des *N*-Oxids von 0–13 Äq. (monodentate *N*-Oxide) bzw. von 0–7.5 Äq. (TBBDADO) variiert. Die Wassermenge wurde jeweils entsprechend der *N*-Oxidmenge durch Zugabe von Wasser auf 1 Äq. pro *N*-Oxid(funktion) angeglichen. Als Vergleich dienten Messwerte aus Vorarbeiten mit NMO.[257] Die Ergebnisse sind in **Abb. 25** aufgetragen. Wie zu erkennen ist, erreichen die *N*-Oxide **81** (TBAO) und **128** (TMCDAMO) bereits bei ca. 5 Äq. den Hydratanteil, den 10 Äq. NMO erreichen. Das bidentate *N*-Oxid **177** (TBBDADO) ist nochmals etwa doppelt so wirksam. Mit 7.5 Äq. *N*-Oxid, können so 64 % Hydrat erreicht werden. Bezogen auf die zwei *N*-Oxid-Funktionen pro Molekül lässt sich jedoch, wie bereits festgestellt, keine zusätzliche Wirkung aufgrund eines „Chelateffektes“ erkennen.

[259] K. Issleib, A. Kreibich, *Z. Anorg. Allg. Chem.* **1962**, *313*, 338–348.

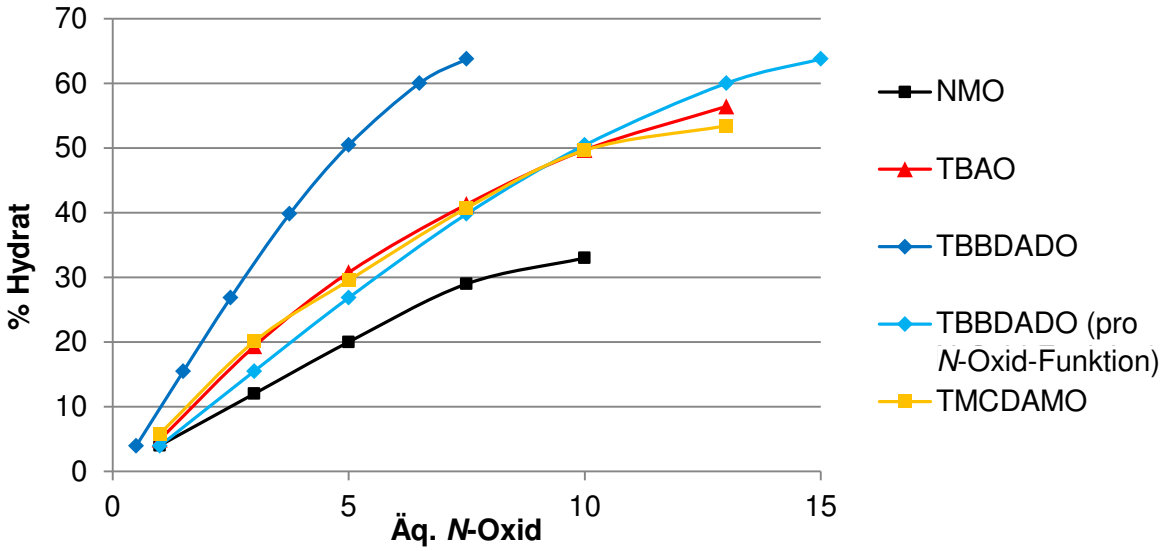


Abb. 25: Hydratanteil in Abhängigkeit von der *N*-Oxidmenge. $c_{4\text{-PCA}}$ = 0.25 M in MeCN-d_3; sofern erforderlich wurde die Differenz zu 1 Äq. H_2O/Äq. *N*-Oxid bzw. 2 Äq. H_2O/Äq. bidentates *N*-Oxid hinzugefügt.

Danach wurde bei konstanter *N*-Oxidmenge (5 Äq. monodentates, 2.5 Äq. bidentates *N*-Oxid) der Einfluss der vorhandenen Wassermenge untersucht (**Abb. 26**). Dabei zeigte sich, dass der Hydratanteil nicht etwa mit zunehmender Wassermenge kontinuierlich steigt, sondern dass für die beiden monodentaten *N*-Oxide das Optimum bei ca. 0.5 Äq. Wasser/*N*-Oxid, bei dem bidentaten *N*-Oxid bei ca. 1.5 Äq. Wasser/*N*-Oxidfunktion liegt.

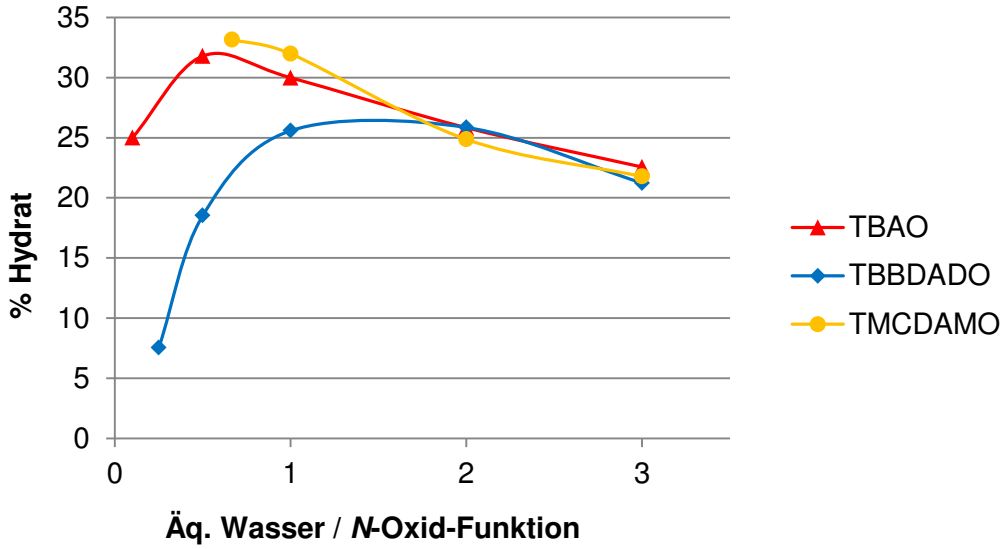


Abb. 26: Hydratanteil in Abhängigkeit von der Wassermenge bei konstanter *N*-Oxidmenge (5 Äq. monodentates bzw. 2.5 Äq. bidentates *N*-Oxid). $c_{4\text{-PCA}}$ = 0.25 M in MeCN-d_3.

Dieser Effekt, der bereits aus den Vorarbeiten bekannt war, lässt sich einerseits dadurch erklären, dass geringere Wassermengen möglicherweise stärker durch das *N*-Oxid über Wasserstoffbrücken für den nucleophilen Angriff am Carbonylkohlenstoff aktiviert werden. Andererseits konkurriert überschüssiges Wasser, d. h. Wasser, welches nicht mit der Carbonylverbindung abreagiert, auch mit dem gebildeten Aldehyd-Hydrat um die Ausbildung von Wasserstoffbrücken mit dem *N*-Oxid.

3.1.3.2 Untersuchungen zum Mechanismus der Hydrat-Stabilisierung

3.1.3.2.1 Kristallstrukturen

Um den Mechanismus der Hydratstabilisierung näher zu beleuchten, wurden Versuche unternommen, Mischkristalle aus *N*-Oxid und Aldehydhydrat zu erhalten, um diese per Röntgenkristall-strukturanalyse zu untersuchen. Kristallisationsversuche mit zahlreichen Aldehyden waren allerdings nicht erfolgreich, weil vermutlich im Gleichgewicht nicht genug Aldehyd-Hydrat vorliegt, um zusammen mit dem *N*-Oxid zu kristallisieren. Als Modell-Hydrat wurde daher Chloralhydrat **188** verwendet, welches bereits ohne Stabilisierung zu 100 % als Hydrat vorliegt. Als *N*-Oxid wurde einerseits mit NMO **73** ein guter, anderseits mit Pyridin-*N*-Oxid **85** (PO) ein schlechter Hydratstabilisator ausgewählt. Die Kristallzüchtung erfolgte durch gemeinsames Umkristallisieren der beiden Komponenten im Stoffmengen-Verhältnis 1:1 aus DCM. Auf diese Weise konnten in beiden Fällen erfolgreich Cokristalle erhalten werden.

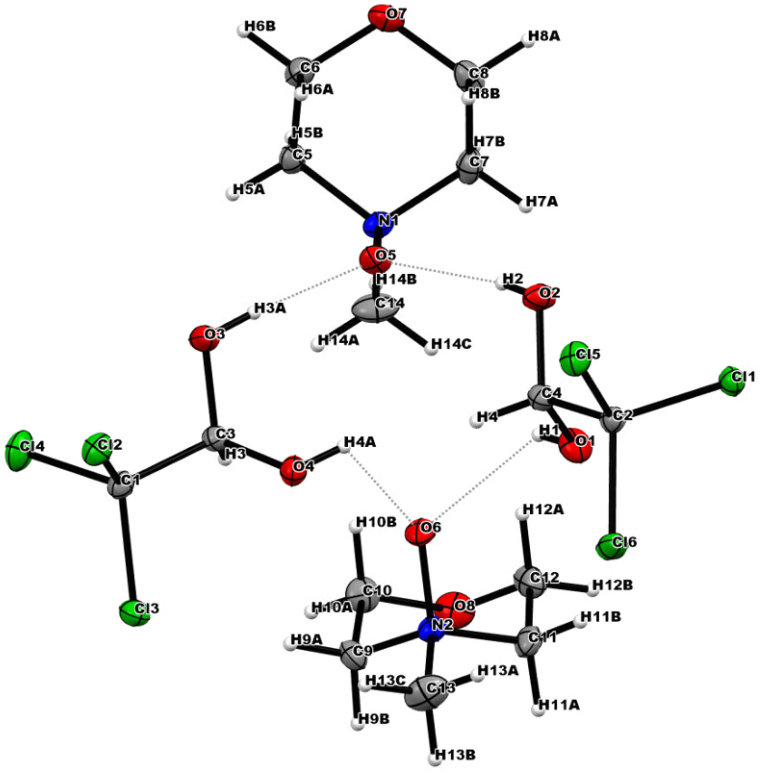


Abb. 27: Kristallstruktur des Chloralhydrat-NMO-Komplexes.

Tab. 20: Bindungslängen und -winkel der Wasserstoffbrücken im Chloralhydrat-NMO-Mischkristall.

Nr.	Wasserstoffbrücke	d(H..A) [Å]	<DHA [°]
1	O3-H3-O5	1.83	163
2	O2-H2-O5	1.91	152
3	O1-H1-O6	2.14	118
4	O4-H4-O6	2.18	115

Wie die Röntgenkristallstrukturanalyse ergab, handelt es sich in beiden Fällen um 1:1-Komplexe aus beiden Komponenten. Im Detail unterscheiden sich die Strukturen der beiden Cokristalle jedoch deutlich. Während NMO mit Chloralhydrat ein in sich geschlossenes Addukt aus je zwei abwechselnd über Wasserstoffbrücken verbundenen Einheiten ausbildet (s. **Abb. 27**), formieren sich mit PO lineare Ketten zwischen den beiden Einheiten (s. **Abb. 28**). In beiden Fällen ist das *N*-Oxid der einzige Wasserstoffbrückenakzeptor, es bestehen keine Wasserstoffbrücken zwischen den Chloralhydratmolekülen mehr, wie es in den Kristallen der Reinsubstanz der Fall ist.[260] Im Kristall bildet NMO mit Chloralhydrat vier unterschiedliche Wasserstoffbrücken aus (**Tab. 20**). Diese lassen sich anhand der Klassifizierung nach Jeffrey (s. Abschnitt 1.1.5.1) über ihre Bindungslängen und -winkel den „mäßig starken Wasserstoffbrücken“ zuordnen, wobei die beiden ersteren am oberen Ende der Skala in Richtung „starke Wasserstoffbrücken“ liegen. Solche Wechselwirkungen kommen etwa zwischen Wassermolekülen oder Kohlenhydraten vor und besitzen gewöhnlich Dissoziationsenergien im Bereich zwischen 17–63 kJ/mol.[120] Bei den Wasserstoffbrücken mit PO handelt es sich ebenfalls um mäßig starke Wasserstoffbrücken, wobei sich anhand der Bindungslängen bzw. -winkel in diesem Fall zwei Exemplare unterscheiden lassen (**Tab. 21**). Dabei fällt auf, dass eine Wasserstoffbrücke mit 177 ° beinahe den idealen Bindungswinkel von 180 ° erreicht. Die kettenförmige Struktur dieses Komplexes erinnert an eine von Pérez *et al.* publizierte Struktur des Komplexes aus NMO und *trans*-1,2-Cyclohexandiol.[261] Eine schematische Darstellung der beiden Komplexe findet sich in **Abb. 29**.

[260] G. M. Brown, H. A. Levy, *Cryst. Struct. Commun.* **1973**, *2*, 107–110.
[120] T. Steiner, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 50–80.
[261] H. Chanzy, E. Maia, S. Pérez, *Acta Cryst. B* **1982**, *38*, 852–855.

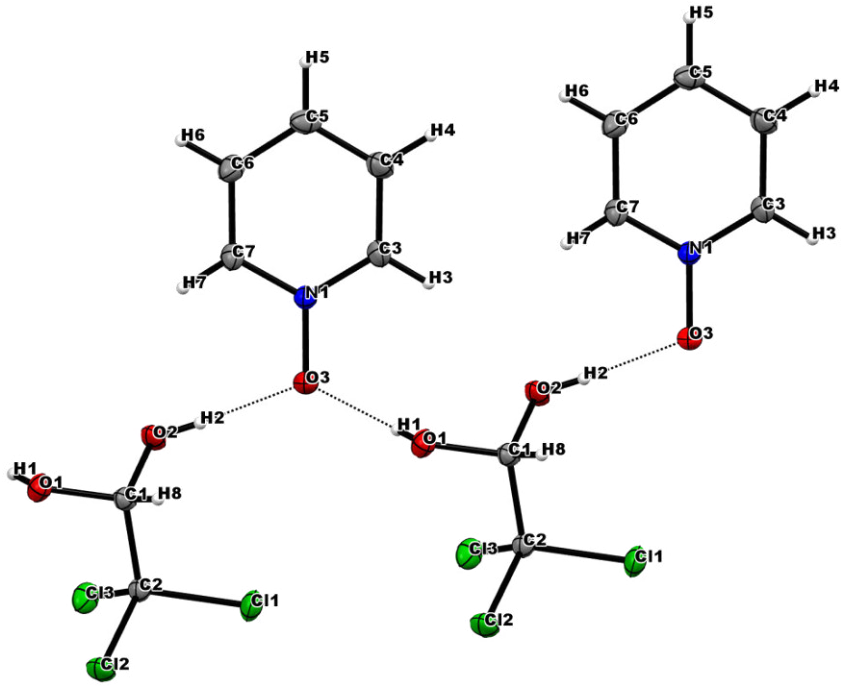


Abb. 28: Kristallstruktur des Chloralhydrat-PO-Komplexes.

Tab. 21: Bindungslängen und -winkel der Wasserstoffbrücken im Chloralhydrat-PO-Mischkristall.

Nr.	Wasserstoffbrücke	d(H..A) [Å]	<DHA [°]
1	O2-H2-O3	1.85	177
2	O1-H1-O3	1.93	159

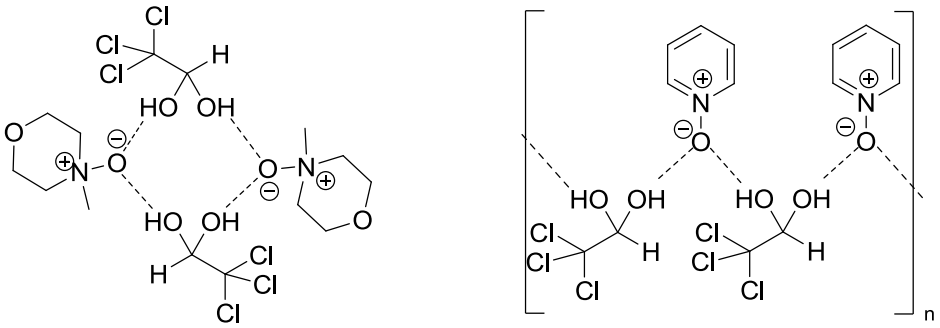


Abb. 29: Schematische Darstellung der der Wasserstoffbrücken-Komplexe von Chloralhydrat mit NMO (**A**) und PO (**B**).

Das Vorhandensein solch starker Wechselwirkungen zwischen *N*-Oxiden und Chloralhydrat, wie sie in den Mischkristallen vorliegen, belegt noch einmal die hydratstabilisierende Wirkung der *N*-Oxide. Die Wasserstoffbrücken sind von ähnlicher Stärke, wie sie auch im NMO Hydrat zwischen *N*-Oxid- und Kristallwassermolekülen vorliegen (s. **Abb. 30**, **Tab. 22**). Dort bilden die Wassermoleküle eine über Wasserstoffbrücken verbundene Kette. Das jeweils nicht an der Brücke beteiligte Wasserstoffatom ist

über eine weitere Wasserstoffbrücke mit einem *N*-Oxid-Sauerstoff verbunden. Ein weiterer Hinweis auf die Stärke der Wechselwirkung mit dem Hydrat ist die Tatsache, dass bei den Kristallisationsexperimenten NMO Hydrat eingesetzt wurde. Dies bedeutet also, dass Chloralhydrat in der Lage war, das Wasser aus dem Komplex mit NMO zu verdrängen.

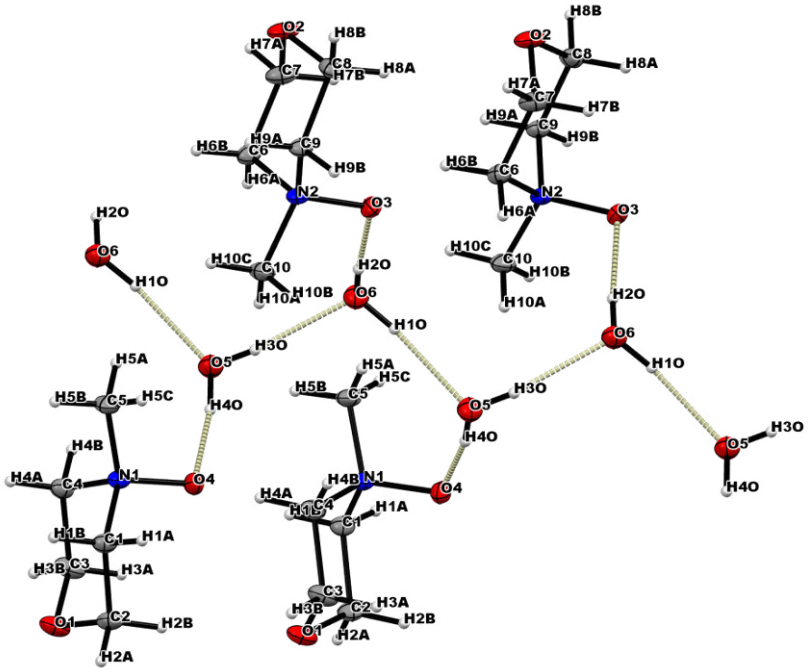


Abb. 30: Kristallstruktur von NMO Monohydrat.

Tab. 22: Bindungslängen und -winkel der Wasserstoffbrücken im NMO-Monohydrat-Kristall.

Nr.	Wasserstoffbrücke	d(H..A) [Å]	<DHA [°]
1	O6-H1O-O5	1.94	171
2	O6-H2O-O3	1.85	175
3	O5-H3O-O6	2.00	171
4	O5-H4O-O4	1.78	170

Eine von Planas *et al.* publizierte Struktur von 2,6-Lutidin-*N*-Oxid Monohydrat[262] zeigt ebenfalls große strukturelle Ähnlichkeit zu dem Chloralhydrat-PO-Komplex: Zwischen *N*-Oxid und Wasser bildet sich eine unverzweigte Kette aus Wasserstoffbrücken aus, die zudem ähnliche Bindungslängen und -winkel wie im hier beschriebenen Beispiel aufweisen (**Abb. 31**, **Tab. 23**).

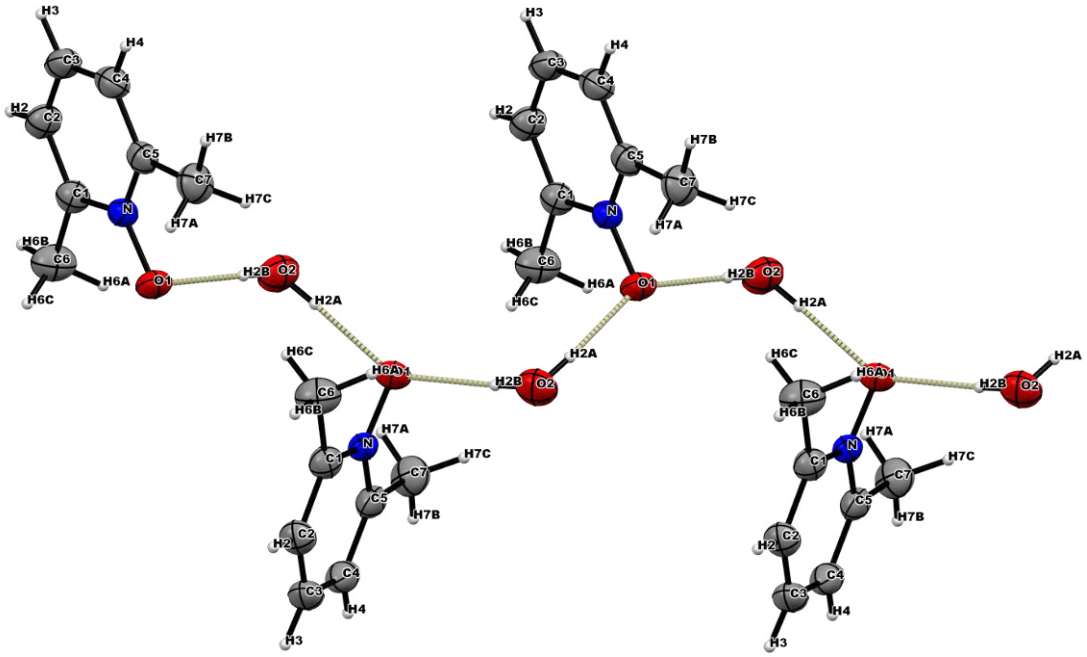


Abb. 31: Kristallstruktur von 2,6-Lutidin-*N*-Oxid Monohydrat.[262]

Tab. 23: Bindungslängen und -winkel der Wasserstoffbrücken im 2,6-Lutidin-Monohydrat-Kristall.[262]

Nr.	Wasserstoffbrücke	d(H..A) [Å]	<DHA [°]
1	O1-H2A-O2	1.95	174
2	O2-H2B-O1	1.98	173

Während sich aus den Kristallstrukturen einiges über die Art der Hydratstabilisierung – nämlich die Ausbildung von Wasserstoffbrücken – entnehmen lässt, so stößt diese Methode bei der Aussage über die unterschiedliche Qualität der *N*-Oxide als Hydratstabilisatoren, wie sie im vorhergehenden Kapitel beschrieben wurde, an ihre Grenzen: Sowohl NMO als auch Pyridin-*N*-Oxid bilden mit Chloralhydrat laut den aus den Strukturen entnommenen Bindungslängen und -winkeln Wasserstoffbrücken vergleichbarer Stärke aus. Dies ist insofern überraschend, als dass sich die aromatischen *N*-Oxide zuvor als deutlich schwächere Hydratstabilisatoren erwiesen hatten (vgl. Abschnitt 3.1.3.1) Es ist jedoch zum einen möglich, dass die Modellverbindung Chloralhydrat, die mit der CCl_3-Gruppe in unmittelbarer Nachbarschaft des geminalen Diols eine sterisch relativ anspruchsvolle Umgebung besitzt, möglicherweise nicht in dem Maße Wechselwirkungen ausbilden kann, wie es bei sterisch weniger anspruchsvollen Hydraten der Fall wäre. Andererseits ist zu berücksichtigen, dass die Verhältnisse im Kristall nicht denen in Lösung entsprechen müssen. So kann es durch Wechselwirkungen zwischen den einzelnen Kristallebenen zu einer Veränderung der Struktur im Vergleich zu der in Lösung vorliegenden kommen. Beispielsweise ordnen sich die Ketten aus Chloralhydrat und dem planaren aromatischen *N*-Oxid sicherlich leichter in einer dichtgepackten

[262] J. G. Planas, G. G. Mohamed, R. Sillanpää, R. Kivekäs, F. Teixidor, C. Viñas, *J. Mol. Struct.* **2006**, *787*, 121–126.

Struktur, wie sie im Kristall gegeben ist, an als die eher „sperrigen“ Tetramere aus Chloralhydrat und NMO. Daher ist es möglich, dass die aus den Kristalldaten entnommenen Bindungslängen- und -winkel keine absolut zuverlässigen Rückschlüsse auf die tatsächliche Stärke der Wasserstoffbrücken erlauben. Aus diesem Grund wurden weitere Experimente durchgeführt, um die Verhältnisse in Lösung genauer zu erfassen.

3.1.3.2.2 NMR-Experimente

Die beiden Systeme NMO-Chloralhydrat und Pyridin-*N*-Oxid-Chloralhydrat wurden anschließend in zahlreichen NMR-Experimenten näher untersucht. Anstelle des Pyridin-*N*-Oxids wurde in den meisten Fällen 4-Methoxypyridin-*N*-Oxid **187** (4-MPO) verwendet, weil dessen Signalsatz einfacher zu interpretieren ist und zudem keine Überlappungen mit den Chloralsignalen bestehen. Eine Reihe von Experimenten konzentrierte sich dabei auf die Veränderung der chemischen Verschiebungen bei beiden Komponenten in Abhängigkeit von deren Verhältnis. Hieraus sollten insbesondere Erkenntnisse über die Zusammensetzung der Komplexe in Lösung erhalten werden. In **Abb. 32** ist die Veränderung der chemischen Verschiebung aller Signale von NMO in Abhängigkeit von der Chloralmenge in DMSO-d_6 gezeigt. Zunächst einmal fällt auf, dass alle Kurven ein Maximum bei einem Äquivalent Chloralhydrat haben. Dies spricht dafür, dass sich auch in Lösung 1:1-Komplexe aus NMO und Chloralhydrat bilden.

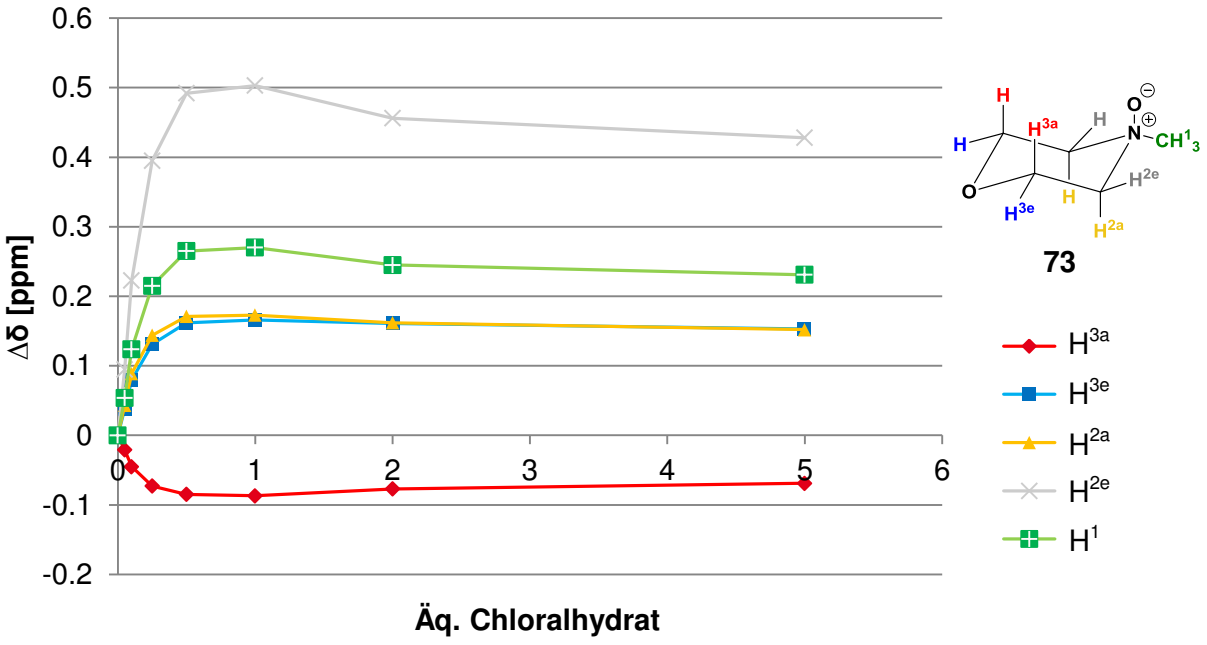


Abb. 32: Relative chemische Verschiebung der NMO-Protonen in Abhängigkeit von der Chloralhydratmenge. Lösungsmittel: DMSO-d_6, c_{NMO} = 0.15 M.

Bei höheren Chloralhydrat-Konzentrationen fällt der Wert wieder etwas ab, was sich dadurch erklären lässt, dass überschüssiges Chloralhydrat die Komplexe wieder teilweise aufbricht bzw. freie Wasserstoffbrückenbindungsstellen am komplexierten Choralhydrat besetzt und damit die Bindung

zum NMO schwächt. Weiterhin fällt auf, dass sich die einzelnen Wasserstoffatome recht unterschiedlich verhalten: Das Wasserstoffatom H-2e in äquatorialer Position wird im Mittel etwa doppelt so stark entschirmt wie die anderen Wasserstoffatome. Hingegen wird das Wasserstoffatom H-2a in axialer Position sogar abgeschirmt. Beim aromatischen *N*-Oxid 4-MPO lassen sich aus dem Verlauf der Kurven keine Schlüsse über die Komplex-Zusammensetzung in Lösung ziehen: Sie haben einen hyperbelartigen Verlauf, ohne dabei ein Maximum zu zeigen (s. **Abb. 33**). In diesem Fall werden alle Wasserstoffatome entschirmt und der Effekt nimmt mit dem Abstand zur *N*-Oxid-Funktion ab. Jedoch ist der Effekt insgesamt deutlich schwächer als beim NMO, was wiederum ein Beleg für die deutlich schwächere Wasserstoffbrücken-akzeptor-Qualität der aromatischen *N*-Oxide ist. Vermutlich ist dies auch der Grund dafür, warum sich kein Maximum bei den Kurven zeigt: Das Lösungsmittel DMSO ist selbst ein vergleichsweise guter Wasserstoffbrückenakzeptor und so muss das aromatische *N*-Oxid mit dem Lösungsmittel um die Bindungsstellen zum Chloralhydrat konkurrieren, während NMO als deutlich stärkerer Akzeptor das Lösungsmittel leicht verdrängt. Bei der Kristallzüchtung konnten sich die Wechselwirkungen dagegen ausbilden, da sie im unpolareren Lösungsmittel DCM durchgeführt wurde.

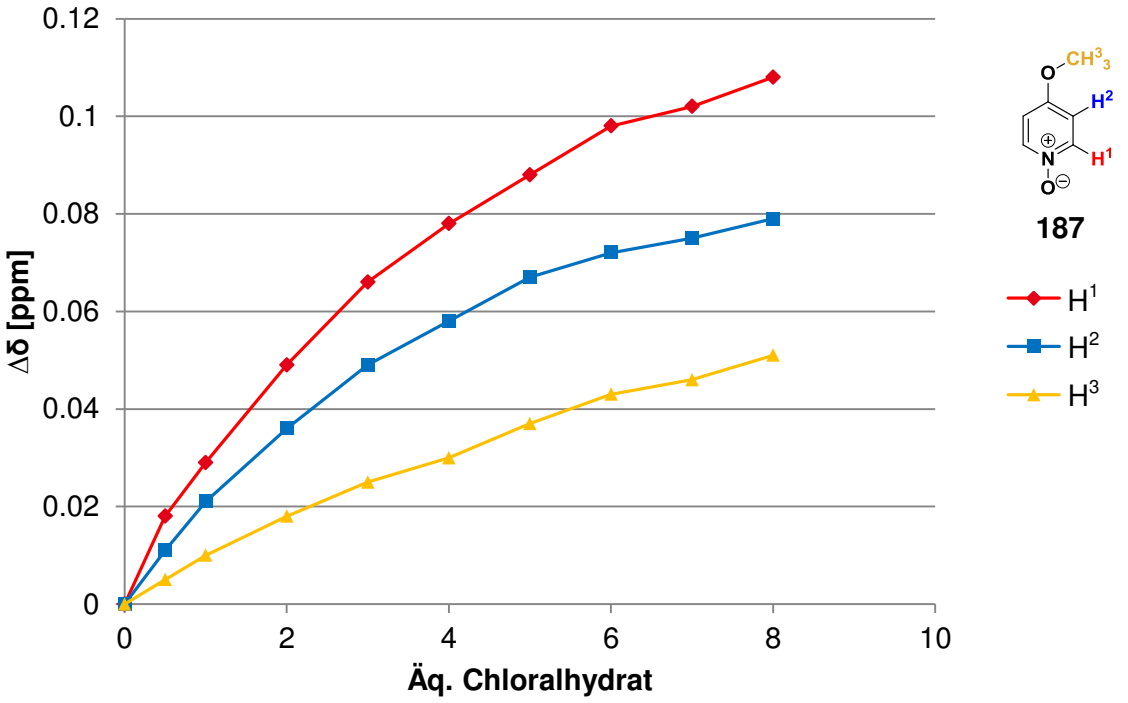


Abb. 33: Relative chemische Verschiebung der 4-MPO-Protonen in Abhängigkeit von der Chloralhydratmenge. Lösungsmittel: DMSO-d_6, $c_{4\text{-MPO}}$ = 0.15 M.

Die unterschiedliche Stärke der beiden Wasserstoffbrückenakzeptoren macht sich auch bei dem Signal der OH-Gruppen von Chloralhydrat bemerkbar: Aus dem Dublett bei 7.35 ppm wird bereits bei Zugabe von 0.05 Äq NMO ein stark verbreitertes Signal, was auf einen Austausch der Protonen im

Bereich der NMR-Zeitskala hindeutet (s. **Abb. 34**). Bei 4-MPO ist dies dagegen kaum der Fall. Selbst bei Zugabe von 1 Äq. 4-MPO lässt sich das Signal noch als Dublett erkennen (s. **Abb. 35**).

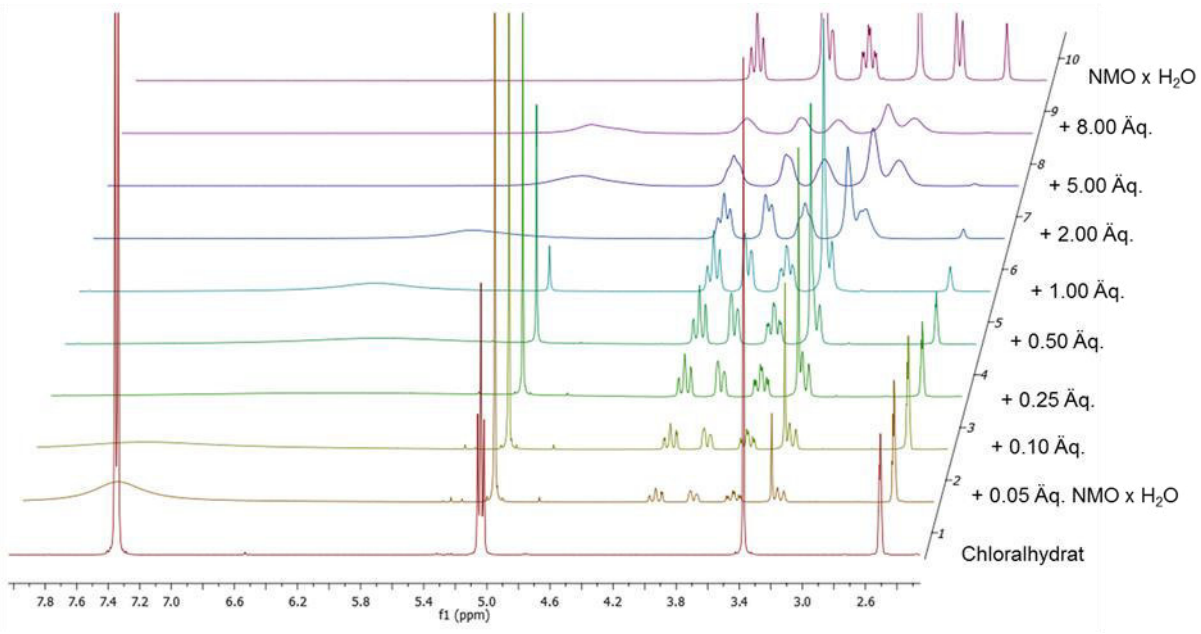


Abb. 34: ^{1}H-NMR-Spektren von Chloralhydrat (c = 0.15 M) mit 0.05-8.0 Äq. NMO Hydrat sowie von reinem NMO Hydrat in DMSO-d_6.

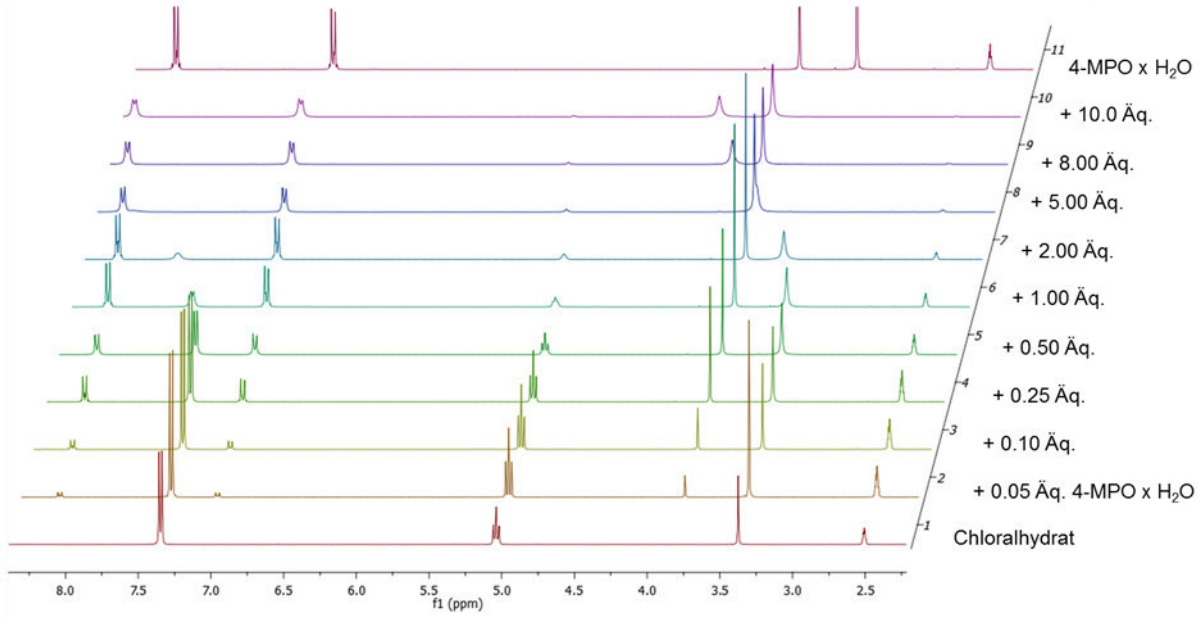


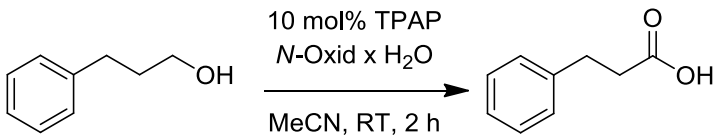
Abb. 35: ^{1}H-NMR-Spektren von Chloralhydrat (c = 0.15 M) mit 0.05-8.0 Äq. 4-MPO Hydrat sowie von reinem 4-MPO Hydrat in DMSO-d_6.

3.1.3.3 Untersuchungen zu möglichen Anwendungen der *N*-Oxide

3.1.3.3.1 Direkte Oxidation von Alkoholen zu Carbonsäuren

Mit den in den vorigen Abschnitten als beste Hydratstabilisatoren identifizierten *N*-Oxiden TBAO **81**, TMCDAMO **128** und TBBDADO **177** wurden nun Experimente zur deren Anwendung bei der Alkoholoxidation durchgeführt. Zunächst wurde die Möglichkeit untersucht, die *N*-Oxide als Ersatz für NMO bei der von Andrea Schmidt entwickelten TPAP-katalysierten direkten Oxidation von Alkoholen zu Carbonsäuren (s. Abschnitt 3.1.1) einzusetzen. Dabei sollte insbesondere untersucht werden, ob sich die Menge des für einen vollständigen Umsatz nötigen *N*-Oxides verringern lassen würde. Dazu wurde 3-Phenylpropanol **189** als Testsubstrat den Bedingungen der TPAP-Oxidation ausgesetzt und der Umsatz per GC verfolgt. Leider zeigte sich, dass diese *N*-Oxide nicht für die Verwendung mit dem Katalysator TPAP geeignet sind (**Tab. 24**). Bei Verwendung aller drei *N*-Oxide **81, 128** und **177** verlor die Reaktionslösung nach kurzer Zeit die charakteristische dunkelgrüne Färbung und verfärbte sich in Richtung braun, sodass davon auszugehen ist, dass der Katalysator zu diesem Zeitpunkt nicht mehr aktiv war. Am deutlichsten war dies beim *N*-Oxid **128**, wo nach 2 h fast kein Umsatz des Startmaterials zum Aldehyd geschweige denn zur Säure **190** stattgefunden hatte (Eintrag 4).

Tab. 24: Untersuchungen zur Eignung der *N*-Oxide **81**, **128** und **177** als Cooxidationsmittel bei der TPAP-Oxidation von Alkoholen zu Carbonsäuren.



189 **190**

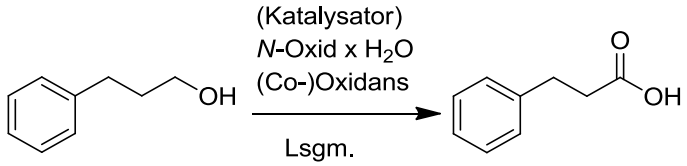
Nr.	*N*-Oxid	Äq. *N*-Oxid	Additiv	Kommentar
1	NMO x H_2O **73**	10	-	Vollst. Umsatz zur Säure
2	TBAO x 0.1 H_2O **81**	6[a)]	-	Vollst. Umsatz zum Aldehyd, teilweise Umsatz zu Säure
3	TBBDADO x 0.5 H_2O **177**	3.5[b)]	-	Vollst. Umsatz zum Aldehyd, teilweise Umsatz zu Säure
4	TMCDAMO x 2/3 H_2O **128**	6[a)]	-	Fast kein Umsatz
5	NMO x H_2O **73**	10	1.0 Äq. NBu_3	Vollst. Umsatz zum Aldehyd, teilweise Umsatz zu Säure

Die Differenz zu a) 6 Äq., b) 7 Äq. H_2O wurde hinzugefügt.

Bei den beiden anderen *N*-Oxiden **81** und **177** wurde zwar vollständiger Umsatz zum Aldehyd, jedoch nur ein unvollständiger Umsatz zur Säure beobachtet (**Tab. 24**, Eintrag 2 und 3). Ein zur Kontrolle durchgeführtes Experiment mit NMO zeigte hingegen vollständigen Umsatz zur Säure (**Tab. 24**,

Eintrag 1). Als möglicher Grund hierfür wird angenommen, dass die bei der Reoxidation des Katalysators durch die *N*-Oxide freigesetzten Amine deutlich basischer sind als NMM und so durch einen veränderten pH-Wert und/oder ein verändertes Koordinationsverhalten gegenüber einer der Rutheniumspezies die Rückbildung des aktiven Katalysators verhindern. Diese Annahme wird durch die Tatsache unterstützt, dass die Oxidation zur Säure mit NMO unter Zugabe von 1.0 Äq. NBu_3 ebenfalls unvollständig bleibt (**Tab. 24**, Eintrag 5). Aus diesem Grund wurden als nächstes verschiedene andere Katalysatorsysteme einem Screening unterzogen, um sie für eine mögliche Anwendung zusammen mit den *N*-Oxiden zu testen (**Tab. 25**). Zunächst wurden zwei Katalysatoren untersucht, die in der aeroben Oxidation von Alkoholen zu Aldehyden Anwendung finden. Mit Cu(II)/TEMPO[263,263] und NMO konnte kein Umsatz festgestellt werden (Eintrag 1). Mit Pt/C (Heyns-Oxidation)[94–96] und TBAO konnte zwar in Ethylacetat ebenfalls kein Umsatz festgestellt werden (Eintrag 2), jedoch war der Umsatz zur Säure in Wasser nach 12 h vollständig (Eintrag 3).

Tab. 25: Untersuchungen zur Eignung verschiedener Katalysatoren zur Oxidation von primären Alkoholen zu Carbonsäuren unter Einsatz von *N*-Oxiden als Hydratstabilisatoren.



189 **190**

Nr.	Katalysator	(Co-)Oxidans	Andere Reagenzien	*N*-Oxid	Bedingungen	Kommentar
1	$CuBr_2$ (5 mol%)	O_2 (Luft)	bpy, TEMPO, NMI	NMO (10 Äq.)	MeCN, RT	Kein Umsatz nach 12 h
2	Pt/C (20 mol%)	O_2 (Luft)	$NaHCO_3$	TBAO (10 Äq.)	EE, 50 °C	Kein Umsatz nach 4 h
3	Pt/C (20 mol%)	O_2 (Luft)	$NaHCO_3$	TBAO (10 Äq.)	H_2O, 50 °C	Vollst. Umsatz zur Säure nach 12 h
4	$(NPr_4)_2WO_4$ (5 mol%)	H_2O_2 (2.5 Äq.)	-	TBAO (6.0 Äq.)	50 °C	Kein Umsatz nach 4 h
5	-	IBX (3.6 Äq.)	-	TBAO (6.0 Äq.)	DMSO, RT	Kein Umsatz zur Säure

Hierbei muss allerdings bemerkt werden, dass die Heyns-Oxidation von primären Alkoholen auch ohne Zusatz eines *N*-Oxides die entsprechenden Carbonsäuren liefert. Jedoch bestehen insbesondere mit unpolaren Alkoholen aufgrund deren unvollständiger Mischbarkeit mit dem Lösungsmittel Wasser Probleme bei der Umsetzung, da es in diesem Fall zu einer Verklumpung des Katalysators kommt.[96] Durch Zusatz des *N*-Oxides bildete sich eine homogene Lösung, sodass dieses Problem vermieden wurde. Ob das *N*-Oxid neben dem Effekt als Tensid auch noch andere positive Einflüsse auf die

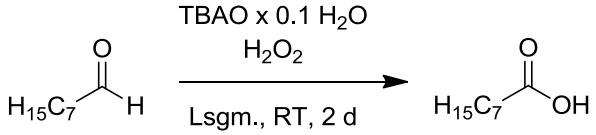
[263] J. M. Hoover, B. L. Ryland, S. S. Stahl, *ACS Catal.* **2013**, *3*, 2599–2605.
[95] K. Heyns, H. Paulsen, *Angew. Chem.* **1957**, *69*, 600–608.
[96] K. Heyns, L. Blazejewicz, *Tetrahedron* **1960**, *9*, 67–75.
[94] K. Heyns, *Starch/Stärke* **1961**, *13*, 207–214.

Reaktion (z.B. Senkung der nötigen Temperatur, geringere Reaktionsdauer) besitzt, muss in weiteren Untersuchungen geklärt werden. Beim Einsatz von Wolframat[91] mit H_2O_2 als Cooxidationsmittel und NMO konnte hingegen kein Umsatz beobachtet werden (Eintrag 4). Auch eine Kombination von IBX und *N*-Oxid lieferte nicht die gewünschte Carbonsäure (Eintrag 5). Die Zugabe des *N*-Oxides erfolgte hierbei analog zu der von Giannis *et al.*[89,89] publizierten Oxidation mit IBX und NHS erst nach der Oxidation des Alkoholes zum Aldehyd mit einem Äquivalent IBX. Statt der Weiteroxidation zur Carbonsäure wurde ein nahezu vollständiger Umsatz zu Zimtaldehyd beobachtet, was vermutlich auf Bildung und Oxidation eines Enamins mit durch Zersetzung des *N*-Oxides entstandenem Dibutylamin zurückzuführen ist.

3.1.3.3.2 Oxidation von Aldehyden zu Carbonsäuren

Bei den Experimenten zur Hydratstabilisierung mit 4-Pyridincarboxaldehyd war aufgefallen, dass der Aldehyd bei Verwendung eines, wie sich später herausstellte, mit H_2O_2 verunreinigten *N*-Oxides innerhalb weniger Minuten im NMR-Röhrchen vollständig zur Säure oxidiert wurde. Aus diesem Grund wurde untersucht, ob das *N*-Oxid einen Einfluss auf die Oxidation eines Aldehyds mit H_2O_2 besitzt (**Tab. 26**). Dazu wurde zunächst überprüft, ob Octanal **191** in Abwesenheit eines *N*-Oxids von H_2O_2 oxidiert wird. Dies ist nicht der Fall; es wurde selbst nach zwei Tagen kein Umsatz per GC detektiert (Eintrag 1). In Anwesenheit von 10 Äq. TBAO **81** fand dagegen eine Oxidation zur Säure **193** statt, wenn auch die Umsetzung sehr langsam verlief und nach zwei Tagen nicht vollständig war (Eintrag 2).

Tab. 26: Einfluss von TBAO **81** auf die Oxidation von Octanal **191** mit H_2O_2.



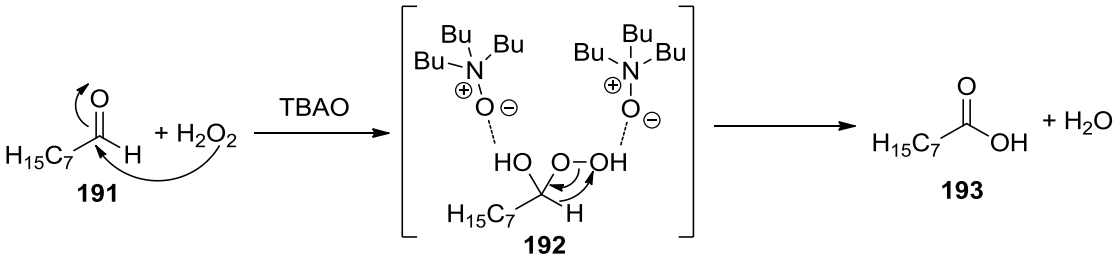
191 **193**

Nr.	Äq. TBAO	Äq. H_2O_2	Lsgm.	Kommentar
1	0	1.1	MeCN	Kein Umsatz
2	10	1.1	MeCN	Unvollständiger Umsatz
3	10	2.0	DCM	Minimaler Umsatz
4	1.0	2.0	-	Unvollständiger Umsatz

Das *N*-Oxid ermöglicht also die direkte Oxidation des Aldehyds mit H_2O_2. Vermutlich wird dabei analog zur Hydratbildung mit Wasser durch Addition von H_2O_2 an die Carbonylgruppe intermediär ein

[91] K. Sato, M. Aoki, J. Takagi, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 12386–12387.
[89] R. Mazitschek, Mülbaier, M., A. Giannis, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 4216–4218.

Peroxohydrat **192** gebildet, das durch das *N*-Oxid über Wasserstoffbrücken stabilisiert wird (**Schema 36**). Bei der Verwendung von DCM an Stelle von MeCN wurde nur ein minimaler Umsatz zur Säure beobachtet (Eintrag 3). Ohne Lösungsmittel fand ebenfalls eine Reaktion statt, die aber nach zwei Tagen nicht vollständig war. Dabei ist jedoch zu beachten, dass aus Löslichkeitsgründen nur 1.0 Äq. TBAO verwendet wurde (Eintrag 4).



Schema 36: Möglicher Mechanismus der *N*-Oxid-vermittelten Oxidation von Octanal **190** mit H_2O_2 über ein intermediäres Peroxohydrat **192**.

3.1.3.3.3 *N*-Oxid vermittelte Hydrolyse und Alkoholyse von Trichlormethylketonen

Während der NMR-Untersuchungen zum Mechanismus der Hydratstabilisierung mit Chloralhydrat **188** und NMO **73** wurde beobachtet, dass es in den Lösungsmitteln MeCN und DMSO im Lauf von zwei Tagen unter Einwirkung von NMO zu einer fast vollständigen Zersetzung des Chloralhydrates kommt.

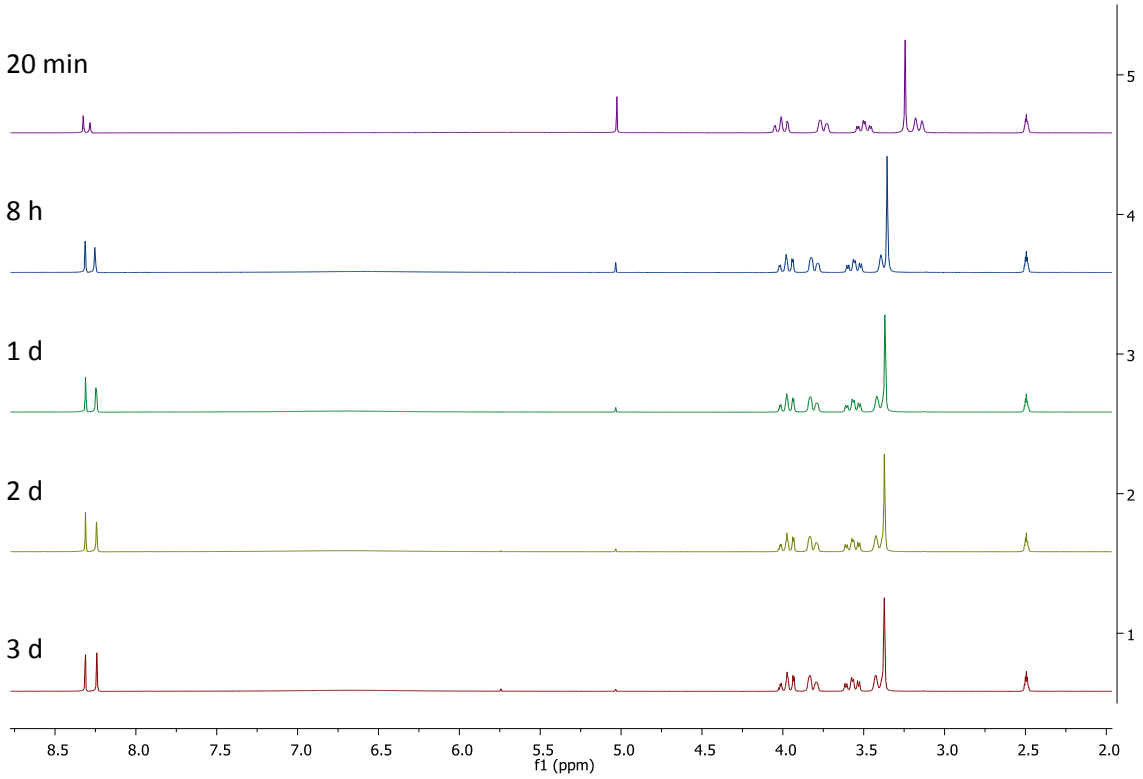
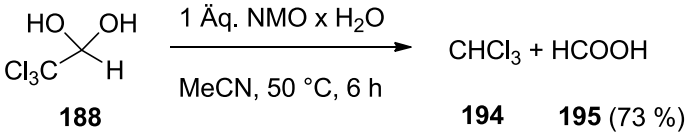


Abb. 36: ^{1}H-NMR-Spektren eines 1:1-Gemisches aus Chloralhydrat und NMO x H_2O (c = 0.15 M in DMSO-d_6).

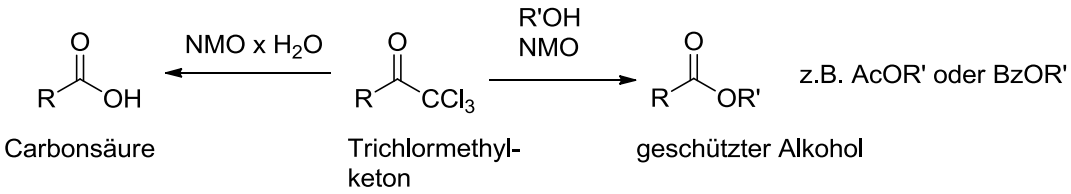
Im ^{1}H-NMR-Spektrum in DMSO-d_6 (**Abb. 36**) sind dabei zwei neue Singuletts bei 8.3 und 8.2 ppm zu erkennen, deren Größe mit der Zeit zunimmt, während das Chloralhydratsignal bei 5.0 ppm kleiner

wird. Wie durch Isolation eines der beiden Produkte belegt werden konnte, handelt es sich bei der Reaktion um die Hydrolyse von Chloralhydrat **188** zu Chloroform **194** und Ameisensäure **195** (s. **Schema 37**). In Abwesenheit von NMO findet die Reaktion hingegen nicht statt.



Schema 37: NMO-katalysierte Hydrolyse von Chloralhydrat zu Chloroform und Ameisensäure.

Eine Umsetzung von Bromal mit NMO Hydrat verläuft entsprechend, jedoch ist die Umsetzung bei Raumtemperatur bereits nach wenigen Minuten vollständig. Eine Reaktion von Chloral mit Aminen, welche in der Bildung der Formamide resultiert, wurde bereits 1872 von Hofmann beschrieben.[264] Interessant ist diese Reaktion jedoch insbesondere in Zusammenhang mit Trichlormethylketonen (s. **Schema 38**): Einerseits könnten auf diese Weise durch Hydrolyse aus den entsprechenden Vorläufern die Säuren erhalten werden. Auf der anderen Seite könnte durch Umsetzung von z.B. Trichloraceton oder Trichloracetophenon mit verschiedenen Nucleophilen die Acetyl- bzw. Benzoyl-geschützten Derivate erhalten werden.

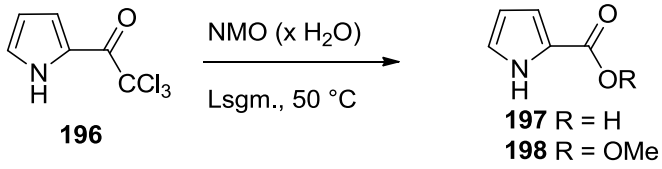


Schema 38: Mögliche *N*-Oxid-katalysierte Reaktionen von Trichlormethylketonen.

Während Stickstoffnucleophile[265] ohne Weiteres mit Trichlormethylketonen reagieren, ist bei Sauerstoffnucleophilen eine Aktivierung nötig. Diese erfolgt in der Regel unter stark basischen Bedingungen.[266–269] Um auch basenlabile Substrate umsetzen zu können, wäre es wünschenswert, diese Reaktionen ebenfalls unter neutralen Bedingungen durchführen zu können. Aus diesem Grund wurde die Eignung von NMO zu diesem Zweck untersucht. Als Testsubstrat diente dabei 2,2,2-Trichlor-1-(1*H*-pyrrol-2-yl)ethanon **196** (**Tab. 27**). Tatsächlich konnte durch Umsetzung von **196** mit 2.0 Äq. NMO x H_2O 1*H*-Pyrrol-2-carbonsäure **197** in quantitativer Ausbeute erhalten werden (Eintrag 2). Hingegen konnte in Abwesenheit von NMO (Eintrag 3 und 4) kein Umsatz des Startmaterials detektiert werden. Beim Einsatz katalytischer Mengen NMO-Hydrat blieb der Umsatz unvollständig (Eintrag 1), was auf den Unterschuss am für die Reaktion benötigtem Wasser zurückzuführen ist.

[264] A. W. Hofmann, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1872**, *5*, 240–248.
[265] F. F. Blicke, C.-J. Lu, *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, *74*, 3933–3934.
[268] J. Houben, W. Fischer, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1931**, *64*, 240–247.
[269] D. M. Bailey, R. E. Johnson, N. F. Albertson, *Org. Synth.* **1971**, *51*, 100.
[266] l. R. Salim, C. Zucco, F. Nome, *Quim. Nova* **1991**, *14*, 244–245.
[267] J. Schmidt, C. B. W. Stark, *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 1920–1928.

Tab. 27: NMO-katalysierte Hydrolyse bzw. Alkoholyse von 2,2,2-Trichlor-1-(1*H*-pyrrol-2-yl)ethanon **196**.



196

197 R = H
198 R = OMe

Nr.	Äq. NMO	Lsgm.	Raktionsdauer	R =	Ausbeute[a)] [%] (Umsatz)
1	0.25 (Hydrat)	MeCN	12 h	OH	(Unvollständiger Umsatz)
2	2 (Hydrat)	MeCN	2 h	OH	quant.
3	-	MeCN + 2 Äq. H_2O	5 h	OH	(Kein Umsatz)
4	-	MeCN/H_2O (1:2)	5 h	OH	(Kein Umsatz)
5	4 (wasserfrei)	abs. MeOH	5 h	OMe	83
6	-	abs. MeOH	5 h	OMe	(Unvollständiger Umsatz)

a) isolierte Ausbeute.

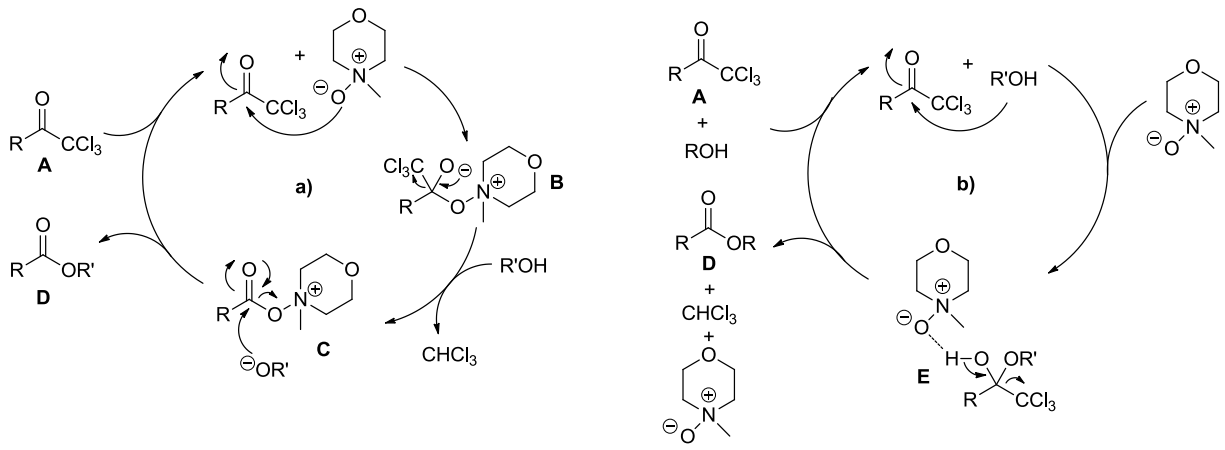
Die Umsetzung von **196** mit wasserfreiem NMO in abs. MeOH lieferte nach vollständigem Umsatz des Startmaterials den Methylester **198** in 83 % Ausbeute (Eintrag 5). In Abwesenheit von NMO fand zwar auch ein Umsatz zum Produkt statt, der jedoch unvollständig blieb (Eintrag 6).

Für den Mechanismus der Reaktion gibt es prinzipiell zwei Möglichkeiten (**Schema 39**):

a) Zunächst erfolgt eine nucleophile Addition von NMO an die Carbonylgruppe des Trichlormethylketons **A**. Aus der Eliminierung eines CCl_3-Anions aus der entstehenden tetraedrischen Zwischenstufe **B** resultiert ein *O*-Acyl-NMO-Derivat **C**. Das durch CCl_3^- unter Bildung von Chloroform deprotonierte Nucleophil R'O^- greift dieses erneut an, wodurch die entsprechende Carbonsäure bzw. der entsprechende Carbonsäureester **D** und NMO freigesetzt werden.
b) Zunächst addiert das Nucleophil R'OH an das Trichlormethylketon **A** unter Bildung einer tetraedrischen Zwischenstufe **E**, die durch NMO – analog zu der in dieser Arbeit beschriebenen Hydratstabilisierung – über eine Wasserstoffbrücke stabilisiert wird. Anschließende Eliminierung von Chloroform liefert die entsprechende Carbonsäure bzw. den entsprechende Carbonsäureester **D**.

Gegen die Variante a) spricht allerdings der hohe sterische Anpruch der tetraetrischen Zwischenstufe **B**. Ebenso konnte der Aktivester **C** nicht im NMR-Spektrum (4:1 Gemisch aus wasserfreiem NMO und **196** in MeCN-d_3, 1 h auf 50 °C erhitzt) nachgewiesen werden, sodass der Mechanismus b) für

wahrscheinlicher gehalten wird. Für eine vollständige Aufklärung des Mechanismus' sind aber noch weitere Untersuchungen notwendig.

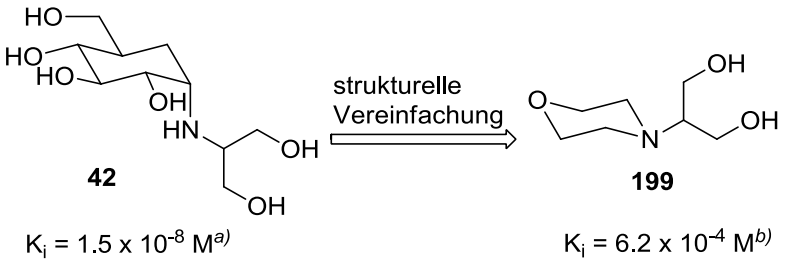


Schema 39: Mögliche Mechanismen der NMO-vermittelten Hydrolyse bzw. Alkoholyse von Trichlormethylketonen. R = Alkyl, R' = Alkyl, H.

3.2 Morpholinderivate als Glycosidase-Inhibitoren

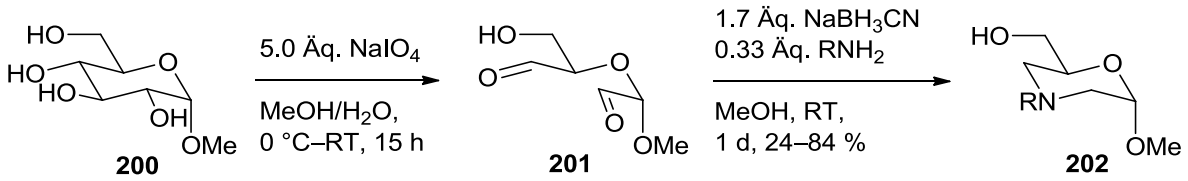
3.2.1 Hintergrund

Zahlreiche Aminozucker sind als Glycosidaseinhibitoren bekannt (s. Abschnitt 1.2.2.2). Die Idee, das strukturelle Gerüst eines Aminozuckers zu vereinfachen und in ein Morpholinderivat zu überführen, wurde bereits 1999 von El Ashry *et al.*[270] formuliert. Als Teil einer Studie, die sich unter anderem mit der potentiellen Eignung von *seco*-Analoga des Wirkstoffs *N*-1,3-Dihydroxyprop-2-ylvaliolamins **42** (Voglibose) befasste, wurden auch einige Morpholinderivate synthetisiert, die ebenfalls eine gewisse Glycosidase inhibierende Wirkung zeigten (s. **Schema 40**).



Schema 40: Gedankliche Überführung von Voglibose **42** in ein Morpholin-Derivat **199**. a) Maltase aus Schweinedünndarm, b) Mandel-β-D-Glucosidase.

Dieses Konzept wurde von Burland *et al.*[271] aufgegriffen, die sich mit der Synthese von funktionalisierten Morpholinen und Oxazepanen beschäftigten. Ausgehend von β-D-Methylglucopyranosid **200** erfolgt eine Glycolspaltung mit $NaIO_4$ zum Dialdehyd **201**, gefolgt von einer reduktiven Aminierung mit diversen Aminen (s. **Schema 41**).

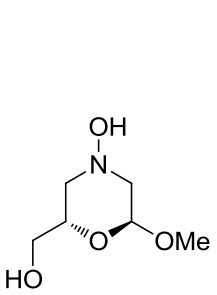


Schema 41: Synthese von 2-Morpholinol-Acetalderivaten ausgehend von β-D-Methylglucopyranosid **200** und verschiedenen Aminen.

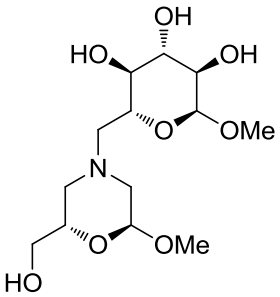
Die besten Ergebnisse hinsichtlich Glycosidase-Inhibition zeigten das Hydroxylamin-Derivat **202a**, sowie das Glucose-verknüpfte Derivat **202b** (s. **Tab. 28**).

[270] El Ashry, El Sayed H., A. A.-H. Abdel-Rahman, Y. El Kilany, R. R. Schmidt, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 2381–2388.
[271] P. A. Burland, H. M. Osborn, A. Turkson, *Bioorg. Med. Chem.* **2011**, *19*, 5679–5692.

Tab. 28: Inhibition verschiedener Enzyme durch die beiden Morpholinderivate **202a** und **202b**.



202a

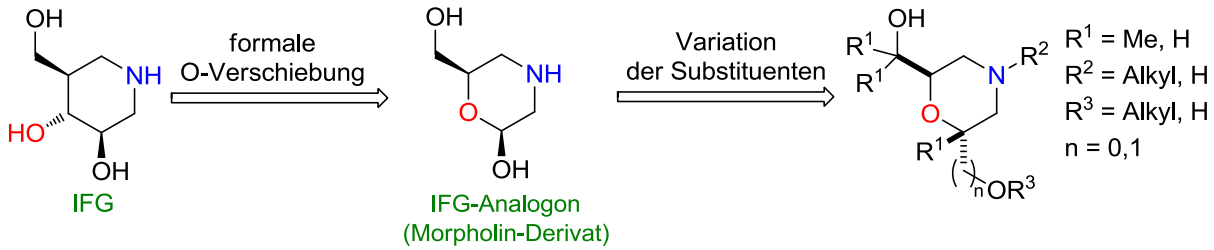


202b

Nr.	Enzym	% Inhibition 202a	% Inhibition 202b
1	α-D-Glucosidase (*S. cerevisiae*)	58	77
2	α-D-Glucosidase (*B. Stearothermophilus*)	N.I.	66
3	β-D-Glucosidase (Mandel, *Prunus sp.*)	N.I.	28
4	*N*-Acetyl-β-D-Glucosaminidase (Rinderniere)	72	11
5	β-D-Galactosidase (Rinderniere)	82	50

Assay-Bedingungen: 1 mg/mL Inhibitor, 28 °C, pH-Optimum des jeweiligen Enzyms. N.I. = keine signifikante Inhibition.

Betrachtet man die Struktur des synthetischen Glycosidase-Inhibitors Isofagomin (IFP), fällt ebenfalls die Ähnlichkeit zu einem entsprechenden Morpholin-Derivat auf (**Schema 42**). Aus diesem Grund sollte in dieser Arbeit eine Reihe von Morpholin-Derivaten synthetisiert werden, um die Struktur-Wirkungsbeziehungen dieser Substanzklasse bezüglich Glycosidase-Inhibition näher zu beleuchten.



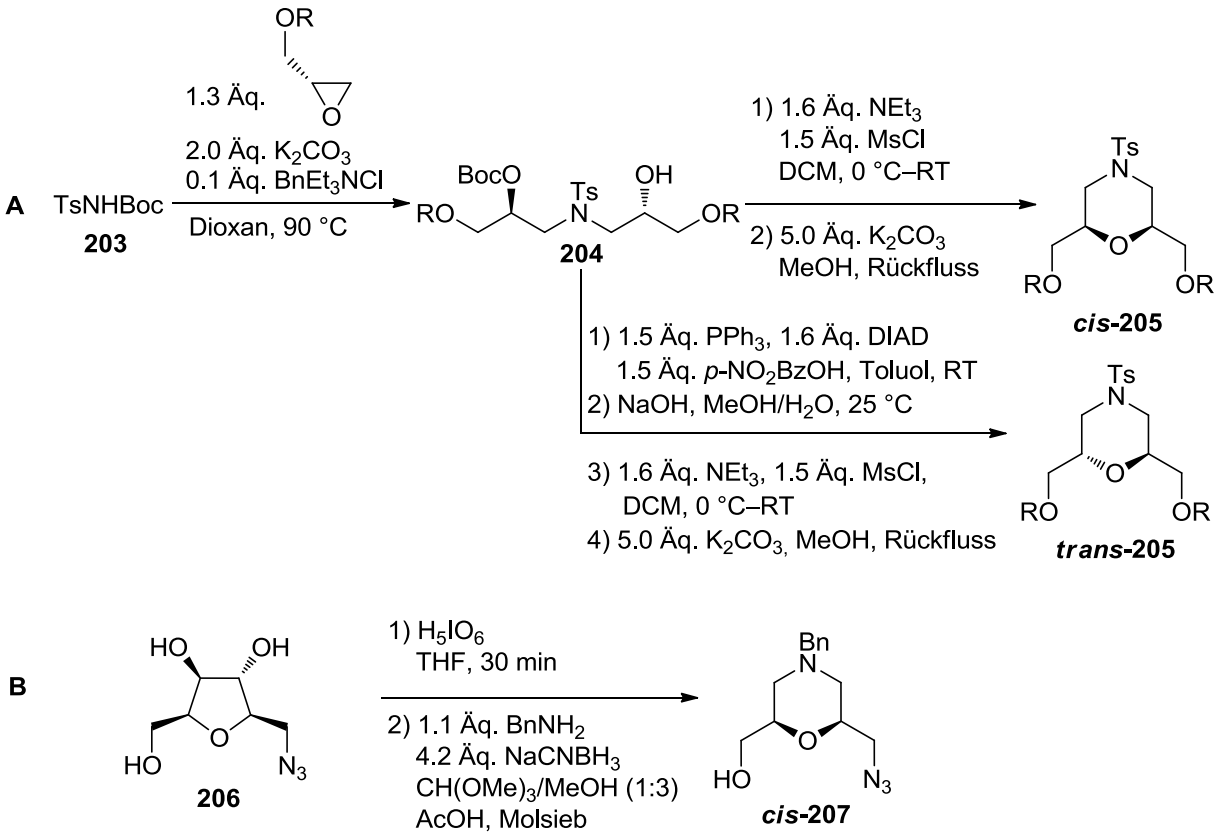
Schema 42: Gedankliche Überführung von IFG in ein Morpholin-Derivat und weitere Modifizierung.

3.2.2 Literaturbekannte Synthesen 2,6-disubstituierter Morpholine

Es existiert nur eine relativ überschaubare Anzahl an publizierten Synthesen von 2,6-disubstituierten Morpholinen. Zu nennen sind insbesondere die Synthese nach Albanese *et al.*, die u.a. auf der Umsetzung von Boc-Tosylamid **203** mit Epoxiden und anschließender Cyclisierung der resultierenden *O*-Boc-Tosylamidodiole **204** basiert (**Schema 43, A**)[272–274] sowie die Synthese nach Overhand *et al.*,

[274] V. Lupi, D. Albanese, D. Landini, D. Scaletti, M. Penso, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 11709–11718.
[273] D. Albanese, M. Salsa, D. Landini, V. Lupi, M. Penso, *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, *2007*, 2107–2113.
[272] D. Albanese, D. Landini, M. Penso, A. Tagliabue, E. Carlini, *Org. Process Res. Dev.* **2010**, *14*, 705–711.

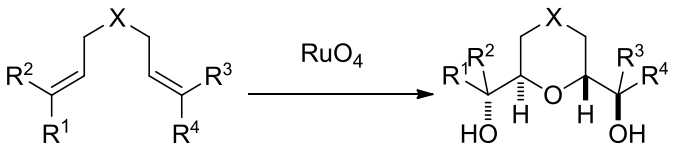
die ausgehend von einem Ribose-Derivat **206** durch Glycolspaltung und anschließender reduktiver Aminierung die Morpholin-Derivate generiert (**Schema 43, B**).[275]



Schema 43: Literaturbekannte Synthesen von 2,6-disubstituierten Morpholindiolen.

Bei der ersteren entstehen durch den Einsatz enantiomerenreiner Epoxide *cis*-2,6-disubstituierte Morpholine ***cis*-205**. Durch eine Inversion der Konfiguration der freien OH-Gruppe des *O*-Boc-Tosylamidodiols **204** mittels Mitsunobu-Reaktion können ebenfalls *trans*-2,6-disubstituierte Morpholine ***trans*-205** erhalten werden. Bei der letzteren Methode hingegen wird nur ein *cis*-2,6-disubstituiertes Morpholin ***cis*-207** gebildet.

Eine im Arbeitskreis Stark entwickelte oxidative Cyclisierung von 1,6-Dienen stellt eine elegante Methode zur Synthese von *trans*-2,6-substituierten Tetrahydropyran-Derivaten dar, bei der sich im Prinzip in einer Stufe vier Stereozentren diastereoselektiv aufbauen lassen (s. folgender Abschnitt).



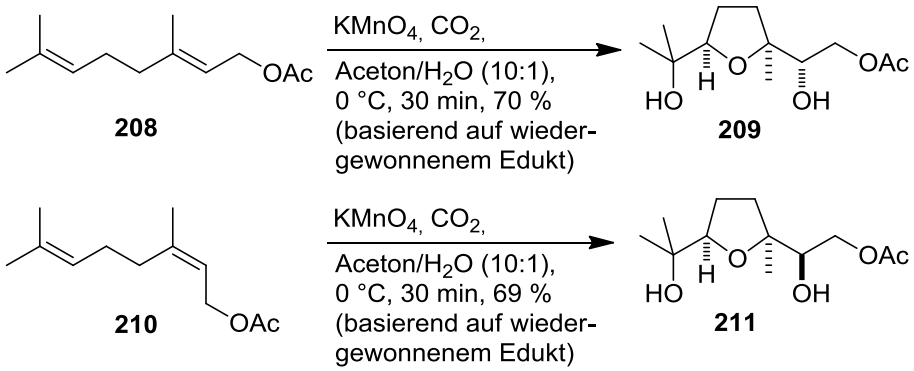
Schema 44: Synthese von THP-Derivaten durch RuO_4-katalysierte oxidative Cyclisierung von 1,6-Dienen. X = CH_2, N-PG; R = Alkyl, Ph.

[275] G. M. Grotenbreg, A. E. Christina, A. E. M. Buizert, G. A. van der Marel, H. S. Overkleeft, M. Overhand, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 8331–8339.

Durch den Einsatz von Diallylaminen lassen sich ebenso *trans*-2,6-disubstituierte Morpholinderivate erhalten (s. **Schema 44**).[276] Eine Ausweitung dieser Methode auf unterschiedliche Diallylamine fand bereits während der Masterarbeit statt;[277] auch im Rahmen dieser Arbeit wurde sie zur Synthese der Morpholin-Derivate herangezogen.

3.2.3 Oxidative Cyclisierung von Dienen mit RuO_4

Im Jahr 1965 entdeckten E. Klein und W. Rojahn, dass bei der Umsetzung der 1,5-Diene Geranyl- und Nerylacetat (**208** und **210**) mit $KMnO_4$ nicht wie vermutet die entsprechenden Tetrolprodukte aus einer zweifachen Dihydroxylierung entstehen, sondern dass durch oxidative Cyclisierung diastereoselektiv die 2,5-disubstituierten *cis*-Tetrahydrofurane **209** und **211** gebildet werden (**Schema 45**).[278]



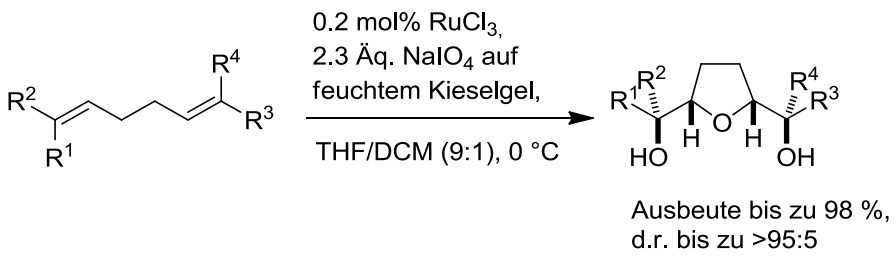
Schema 45: $KMnO_4$-vermittelte oxidative Cyclisierung von Geranylacetat **208** und Nerylacetat **210** zu den entsprechenden *cis*-Tetrahydrofuranen **209** und **211**.

K. B. Sharpless *et al.* stellten 1981 fest, dass mit RuO_4, analog zu $KMnO_4$, ebenfalls die 2,5-disubstituierten Tetrahydrofurane aus Geranyl- und Nerylacetat entstehen. Diese Reaktionen verliefen jedoch nicht selektiv; es entstanden u.a. die diastereomeren *trans*-Tetrahydrofurane.[105]

Eine Verbesserung der Diastereoselektivität erreichte 2001 V. Piccialli, der das von Sharpless verwendete Lösungsmittelsystem $CCl_4/CH_3CN/H_2O$ modifizierte, indem er CCl_4 durch Ethylacetat ersetzte.[279]

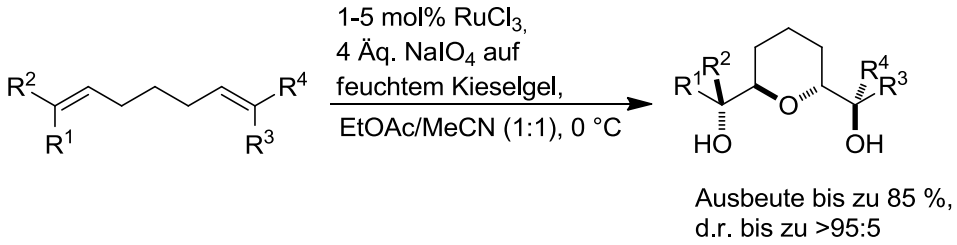
In der Arbeitsgruppe von C. B. W. Stark gelang es 2005 schließlich, unter den in **Schema 46** angegebenen Bedingungen gute bis sehr gute Ausbeuten und meist sehr gute Diastereoselektivität bei der oxidativen Cyclisierung von 1,5-Dienen zu erzielen. Die entscheidende Verbesserung bestand dabei im Einsatz von $NaIO_4$ auf feuchtem Kieselgel als Cooxidans.[280]

[276] S. Roth, C. B. W. Stark, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 6364–6367.
[277] A. J. K. Roth, Masterarbeit, Universität Leipzig, **2010**.
[278] E. Klein, W. Rojahn, *Tetrahedron* **1965**, *21*, 2353–2358.
[279] V. Piccialli, N. Cavallo, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 4695–4699.
[280] S. Roth, S. Göhler, H. Cheng, C. B. W. Stark, *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, *2005*, 4109–4118.

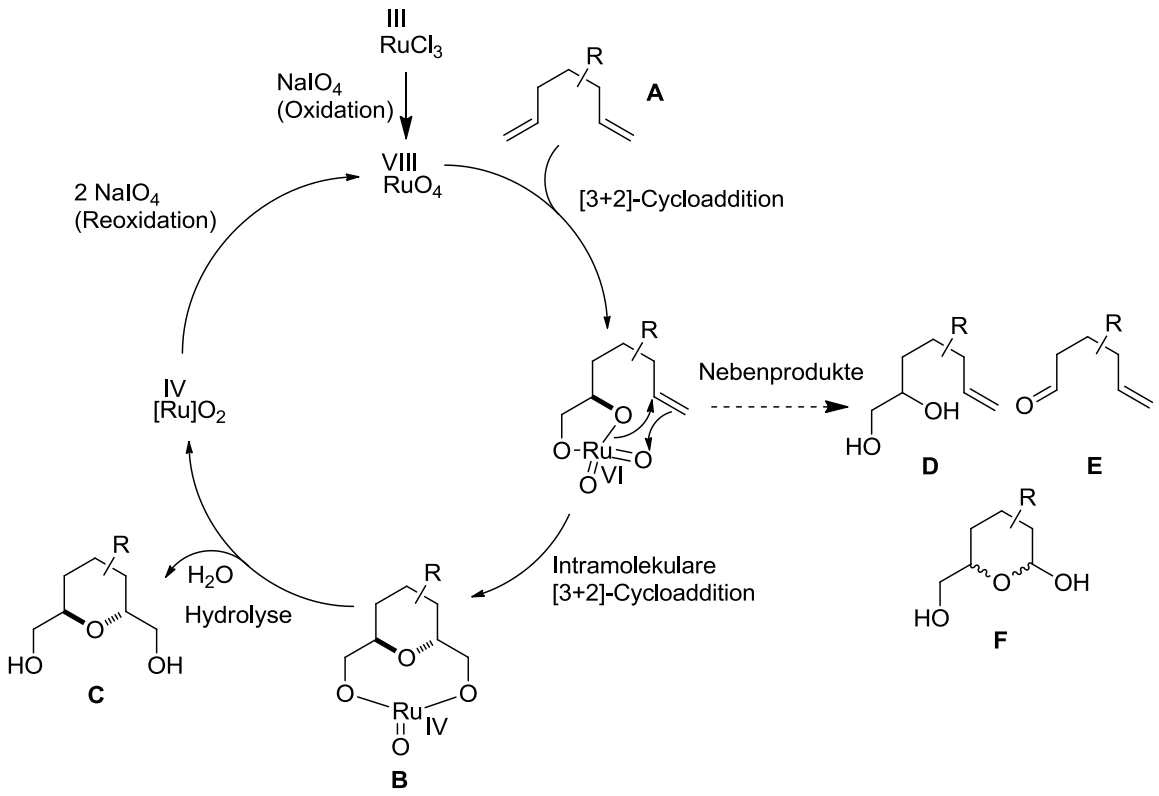


Schema 46: Oxidative Cyclisierung von 1,5-Dienen nach Stark *et al.*

Durch Variation der Reaktionsbedingungen (größere Katalysatorbeladung, Erhöhung der eingesetzten $NaIO_4$-Menge sowie Änderung des Lösungsmittelsystems, s. **Schema 47**) konnten in Folge auch 2,6-disubstituierte Tetrahydropyrane aus den entsprechenden 1,6-Dienen erhalten werden.[276] Nach bisherigem Wissen werden in allen Fällen die *trans*-THPs gebildet.



Schema 47: Oxidative Cyclisierung von 1,6-Dienen nach Stark *et al.*



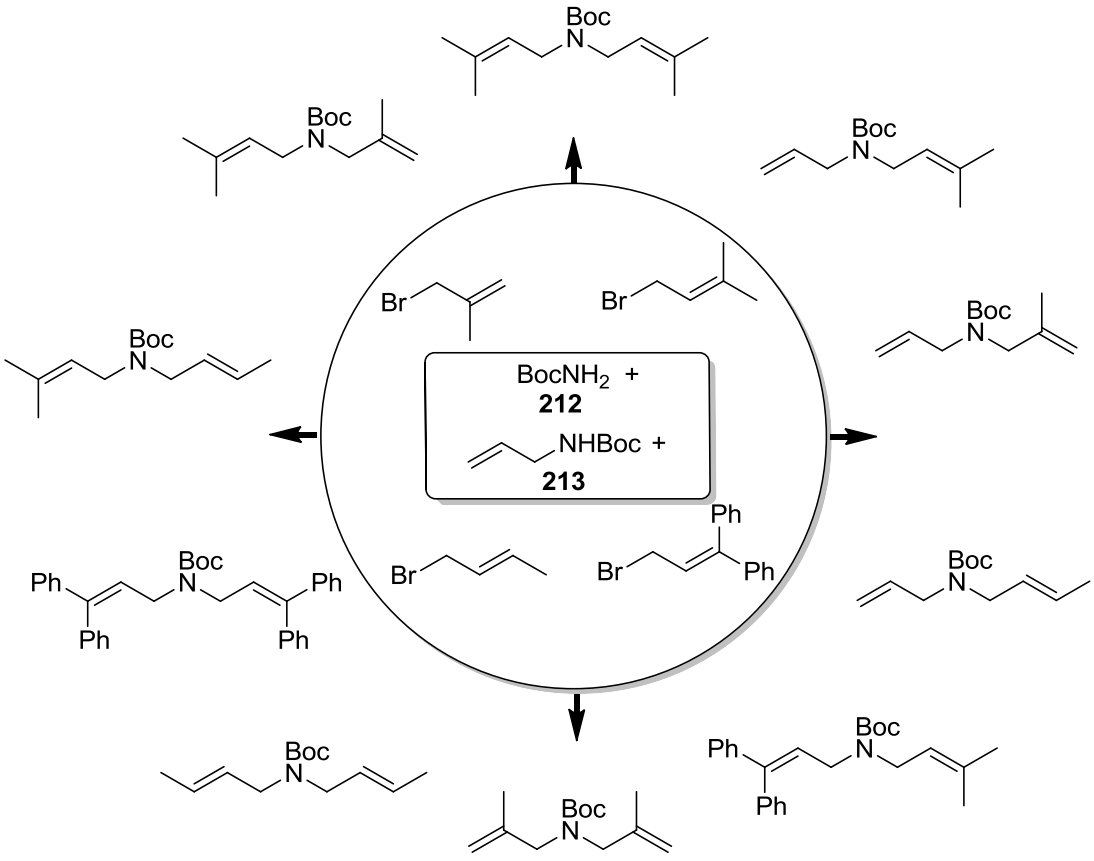
Schema 48: Vorgeschlagener Mechanismus der oxidativen Cyclisierung von 1,6-Dienen.

[276] S. Roth, C. B. W. Stark, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 6364–6367.

Der vorgeschlagene Mechanismus[276] ist in **Schema 48** gezeigt: Der eingesetzte Präkatalysator $RuCl_3$ wird *in situ* zum katalytisch aktiven RuO_4 oxidiert. Es folgt eine [3+2]-Cycloaddition des Katalysators an eine Doppelbindung des Substrats **A**. Eine zweite, intramolekulare [3+2]-Cycloaddition an die zweite Doppelbindung schließt sich an. Hier wird die relative Konfiguration des THP-Rings festgelegt. Die Hydrolyse des intermediären Ruthenatesters **B** liefert das Cyclisierungsprodukt **C**. Die gleichzeitig entstehende niedervalente Ruthenium-Spezies wird durch Oxidation wieder zum aktiven Katalysator RuO_4 regeneriert. Damit schließt sich der katalytische Zyklus. Mögliche Nebenreaktionen sind die Bildung eines Diols **D** durch Hydrolyse des Ruthenium-Komplexes bereits nach der ersten [3+2]-Cycloaddition sowie die Bildung eines Aldehyds **E** durch Diolspaltung. Die Kombination der beiden Nebenreaktionen ergibt das Lactol **F**.

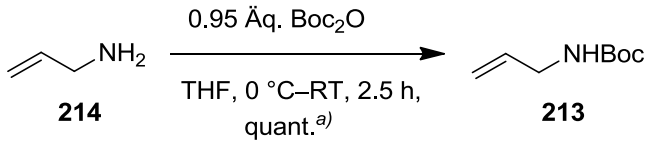
3.2.4 Synthese der Cyclisierungsvorläufer

Da substituierte Diallylamine nicht kommerziell erhältlich sind, mussten diese zunächst hergestellt werden. Hierzu wurde eine ebenfalls bereits während der Masterarbeit entwickelte Synthesestrategie ausgehend von *t*-Butylcarbamat **212** bzw. Boc-Allylamin **213** angewendet. Durch schrittweise Alkylierung können so eine Reihe von Diallylaminen erhalten werden (**Schema 49**).



Schema 49: Synthesestrategie für die Darstellung symmetrisch und unsymmetrisch substituierter Diallylamine ausgehend von *t*-Butylcarbamat **212** und Boc-Allylamin **213**.

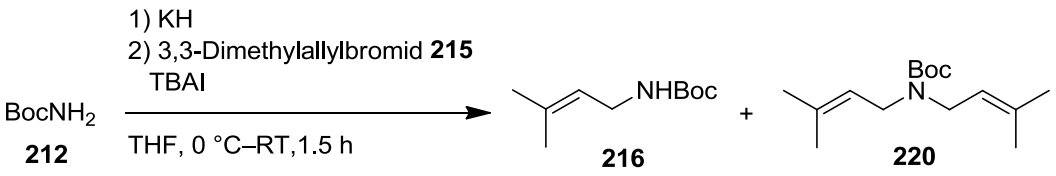
Die Wahl der Schutzgruppe am Stickstoff fiel dabei auf die Boc-Gruppe, weil eine Schutzgruppe verwendet werden musste, die sich nach der Cyclisierung möglichst sauber wieder abspalten lassen würde. Bei dieser Überlegung kam erschwerend hinzu, dass die resultierenden Morpholin-Diole sehr polar sein würden, und somit eine wässrige Aufarbeitung oder säulenchromatographische Reinigung vermieden werden musste. Da sich die Boc-Gruppe leicht durch Säuren abspalten lässt und dabei nur gasförmige Nebenprodukte entstehen, wäre damit die Möglichkeit gegeben, die resultierenden Morpholin-Derivate beispielsweise direkt als Hydrochlorid zu erhalten. Die Synthese der Diallylamine wurde ausgehend von zwei Monoallylamin-Bausteinen durchgeführt: Boc-Allylamin **213**, das durch Boc-Schützung aus kommerziell erhältlichem Allylamin hergestellt wurde, sowie Boc-3,3-Dimethylallylamin **216**. Letzteres wurde durch Alkylierung von *t*-Butylcarbamat **212** mit 3,3-Dimethylallylbromid **215** erhalten. Dabei bereitete die selektive Monoalkylierung einige Schwierigkeiten, weil das resultierende Boc-Monoallylamin sowohl leichter deprotonierbar, als auch ein besseres Nucleophil als das deprotonierte *t*-Butylcarbamat ist. Das beste Ergebnis wurde mit einem leichten Unterschuss an Base erhalten (s. **Tab. 29)**.



Schema 50: Boc-Schützung von Allylamin **214**. a) Ausbeute bzgl. Boc_2O

Die Zweifachalkylierung von *t*-Butylcarbamat **212** verlief hingegen problemlos mit moderaten bis sehr guten Ausbeuten (**Tab. 30**), ebenso die Zweitalkylierung der Monoallylamine (s. **Tab. 31**).

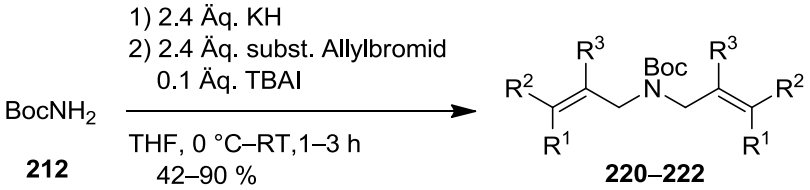
Tab. 29: Synthese von Boc-3,3-Dimethylallylamin **216** durch Monoalkylierung von *t*-Butylcarbamat **212**.

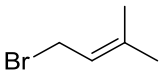
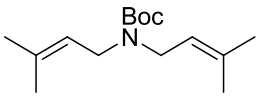
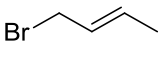
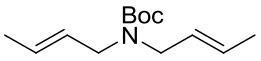
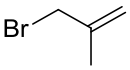
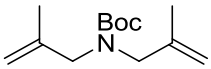


Nr.	Äq. KH	Äq. 215	Äq. TBAI	Ausbeute[a)] [%] 216	220
1	1.1	1.0	0.1	27	20
2	1.1	1.1	0.1	28	14
3	0.92	1.05	0.05	49[b)]	9[b)]
4	0.9	1.05	0.05	63[b)]	10[b)]

a) Isolierte Ausbeuten, b) Ausbeuten bzgl. KH

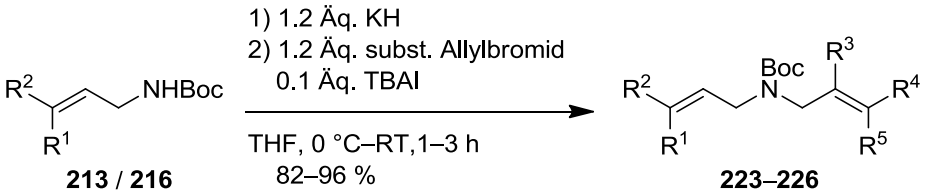
Tab. 30: Synthese symmetrisch substituierter Diallylamine.

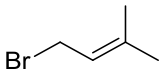
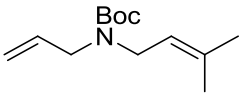
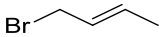
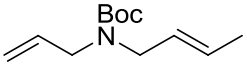
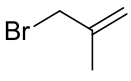
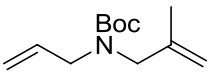
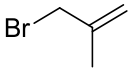
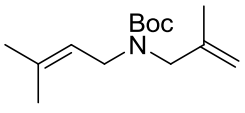


Nr.	Allylbromid		Produkt		Ausbeute [%][a)]
1		**215**		**220**	88
2		**218**		**221**	42
3		**219**		**222**	90

a) Isolierte Ausbeuten

Tab. 31: Synthese unsymmetrisch substituierter Diallylamine.



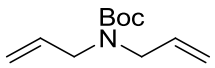
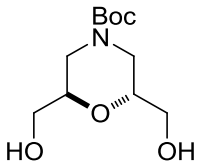
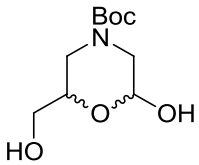
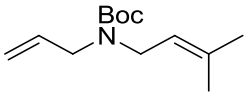
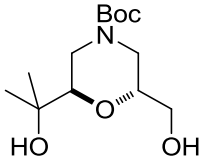
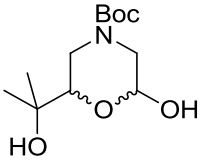
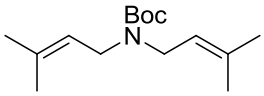
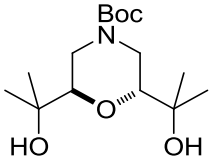
Nr.	R_1 =	R_2 =	Allylbromid		Produkt		Ausbeute [%][a)]
1	H	H		**215**		**223**	96
2	H	H		**218**		**224**	79
3	H	H		**219**		**225**	82
4	Me	Me		**219**		**226**	84

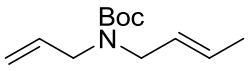
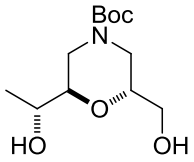
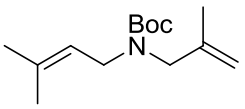
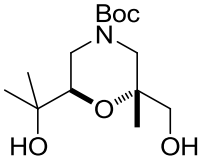
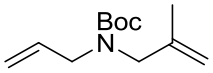
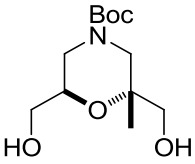
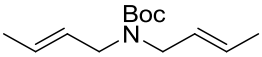
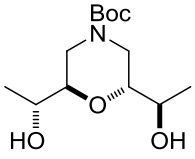
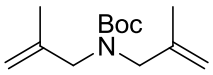
a) Isolierte Ausbeuten.

3.2.5 Oxidative Cyclisierung der Diallylamine

Wie bereits aus Untersuchungen während der Masterarbeit bekannt war, wird neben dem eigentlich als Produkt erwünschten Morpholin-Diol bei der oxidativen Cyclisierung von Diallylamin unter bestimmten Bedingungen ebenfalls ein Morpholin-Lactol erhalten. Dieses bildet sich vermutlich durch Hydrolyse des Ruthenatesters nach der ersten [3+2]-Cycloaddition und anschließender Glycolspaltung (s. Mechanismus, Abschnitt 3.2.3). Für genauere Ausführungen sei auf die Masterarbeit verwiesen[277]). Zahlreiche Variationen der Reaktionsbedingungen (darunter Lösungsmittel, Temperatur, Konzentration)[277] erbrachten kaum eine Erhöhung der Selektivität für das Diol. Jedoch konnte festgestellt werden, dass sich bei der Cyclisierung der substituierten Diallylamine eine geringe Menge (10 %) DCM im Lösungsmittel positiv auf die Reaktion auswirkt, indem es sie beschleunigt und die Bildung weiterer Nebenprodukte verringert.

Tab. 32: Oxidative Cyclisierung von Diallylaminen zu Morpholin-Diolen und -Lactolen.

Nr.	Substrat	Produkt(e)/Ausbeute(n)[a)]	
1	 **227**[b)]	 **228** (24 %, d.r. > 95:5)	 **235** (30 %)
2	 **223**	 **229** (56 %, d.r. > 95:5)	 **236** (12 %)
3	 **220**	 **230** (75 %, d.r. > 95:5)	

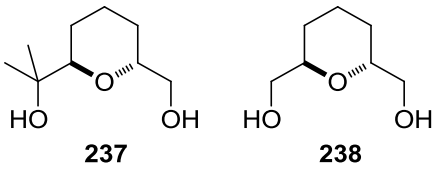
Nr.	Substrat	Produkt(e)/Ausbeute(n)[a)]
4	 **224**	 **231** (17 %, d.r. > 95:5)
5	 **226**	 **232** (52 %, d.r. = 87:13)
6	 **225**	 **233** (16 %, d.r. = 74:26)
7	 **221**	 **234** (16 %, d.r. > 95:5)
8	 **222**[b)]	-

a) Isolierte Ausbeuten. Die Diastereomerenverhältnisse wurden per NMR-Spektroskopie bestimmt. b) 1:1 EtOAc/MeCN als Lsgm., 20 min Reaktionsdauer.

Die beste Ausbeute eines Diols wurde mit 75 % bei der Cyclisierung des tetramethylsubstituierten Diallylamins **220** erhalten (**Tab. 32**). Hier wurde keinerlei Lactol-Bildung beobachtet. Die geringsten Ausbeuten wurden bei den 2-methyl-, 3-methyl- und 2,2'-dimethylsubstituierten Diallylaminen **225**, **224** und **221** mit jeweils unter 20 % erreicht. Die Umsetzung des 2,2'-dimethylsubstituierten Diallylamins **222** schließlich resultierte in einer großen Anzahl von Produkten, aus denen sich das gewünschte Cyclisierungsprodukt nicht isolieren ließ. Bei der Cyclisierung des 2,3',3'-trimethylsubstituierten Diallylamins **226** wurde ein 87:13-Gemisch aus *trans*- und *cis*-Diastereomer erhalten, welches säulenchromatographisch getrennt werden konnte. Die Zuordnung der Stereochemie erfolgte per NOE-Spektroskopie. Im Fall des 2-methylsubstituierten Diallylamins **225** ergab sich ein Diastereomerengemisch im Verhältnis 74:26, das jedoch nicht chromatographisch getrennt werden konnte.

3.2.6 Untersuchungen zur Diastereoselektivität der Oxidativen Cyclisierung

Bereits während der Masterarbeit hatte sich die Frage ergeben, ob die für die RuO_4-katalysierte oxidative Cyclisierung von 1,6-Dienen postulierte Diastereoselektivität unter alleiniger Bildung von *trans*-THPs allgemeine Gültigkeit hat.[277] Die relative Stereochemie wurde in Vorarbeiten im Arbeitskreis für das THP-Diol **237** (**Abb. 37**) anhand einer Röntgenstruktur bestimmt.[281]



237 **238**

Abb. 37: THP-Derivate, die möglicherweise mit unterschiedlicher Diastereoselektivität gebildet werden.

Für das symmetrische THP-Diol **238** hingegen erfolgte nur ein Vergleich mit Spektren authentischer Vergleichsproben in der Literatur.[276] Das Fehlen der Methylsubstituenten im Fall von **238** könnte jedoch die Diastereoselektivität durchaus beeinflussen. Zudem hatten DFT-Rechnungen zur Cyclisierung von 1,6-Heptadien ergeben, dass die Übergangszustände bei der Bildung des *cis*- und *trans*-Diastereomers nur einen geringfügigen Energieunterschied aufweisen, und daher keines der Isomere stark bevorzugt gebildet werden sollte (s. **Abb. 38**).[282]

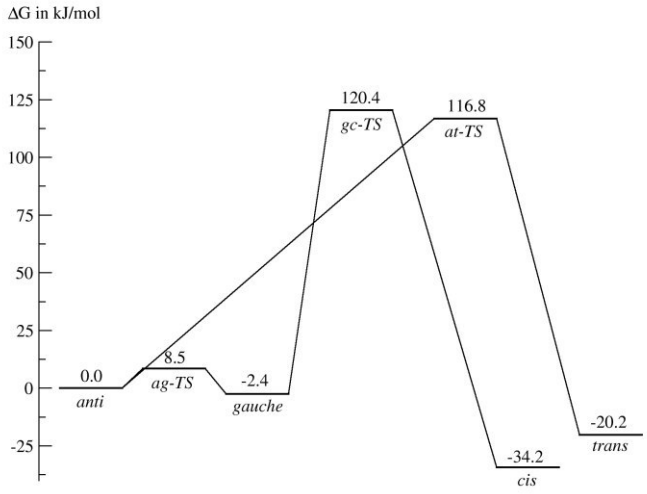
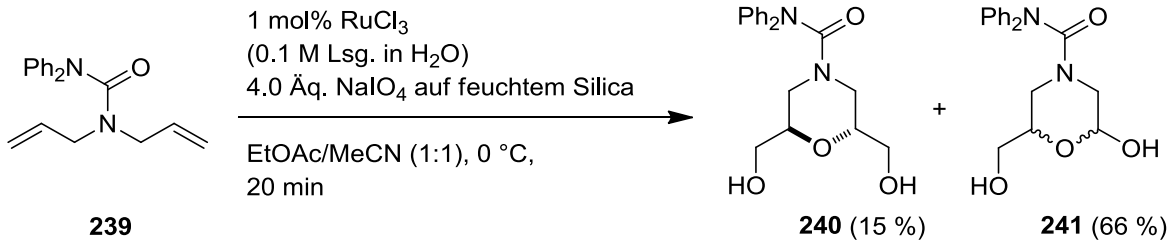


Abb. 38: Energiediagramm für die oxidative Cyclisierung eines 1,6-Diens zum *cis*- bzw. *trans*-THP-Diol. Die Berechnung erfolgte basiert auf der Dichtefunktionstheorie anhand der Cyclisierung von 1,6-Heptadien.[282]

Aus diesem Grund sollte die relative Stereochemie bei dem symmetrischen Morpholindiol **240** bestimmt werden. Dazu wurde eine Derivatisierung des Diols mit dem Ziel vorgenommen, eine kristalline Verbindung zu erhalten, die per Röntgenstrukturanalyse untersucht werden kann. Es wurde zunächst ein Diphenylharnstoff geschütztes Diallylamin **239** cyclisiert (**Schema 51**). Die Harnstoff-

[281] S. Roth, Diplomarbeit, Freie Universität Berlin, **2004**.
[282] P. J. di Dio, S. Zahn, C. B. W. Stark, B. Kirchner, *Z. Naturforsch., B* **2010**, *65b*, 367–375.

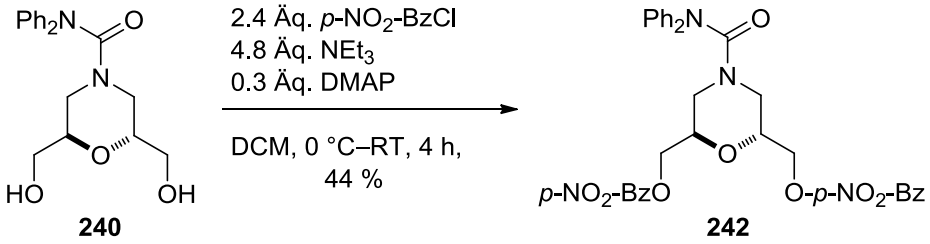
Schutzgruppe hat den Vorteil, dass die Spektren der resultierenden Produkte einfacher zu interpretieren sind, da es nicht wie im Falle der Boc-geschützten Verbindungen zu einer starken Amidresonanz kommt, welche zu Signalverbreiterungen führt.



239 **240** (15 %) **241** (66 %)

Schema 51: Oxidative Cyclisierung eines Diphenylharnstoff-geschützten Diallylamins **239**.

Das Diol **240** wurde anschließend in das Di-*p*-nitrobenzoat **242** überführt (**Schema 52**). Bei diesem handelt es sich um einen Feststoff, von dem erfolgreich Kristalle gezüchtet und röntgenkristallographisch untersucht werden konnten. Wie in **Abb. 39** zu erkennen, handelt es sich bei dem gefundenen Diastereomer tatsächlich um das *trans*-Isomer, womit die ursprüngliche Annahme bestätigt wird.



240 **242**

Schema 52: Überführung des Morpholin-Diols **240** in ein Di-*p*-nitrobenzoat **242** zur besseren Kristallisierbarkeit.

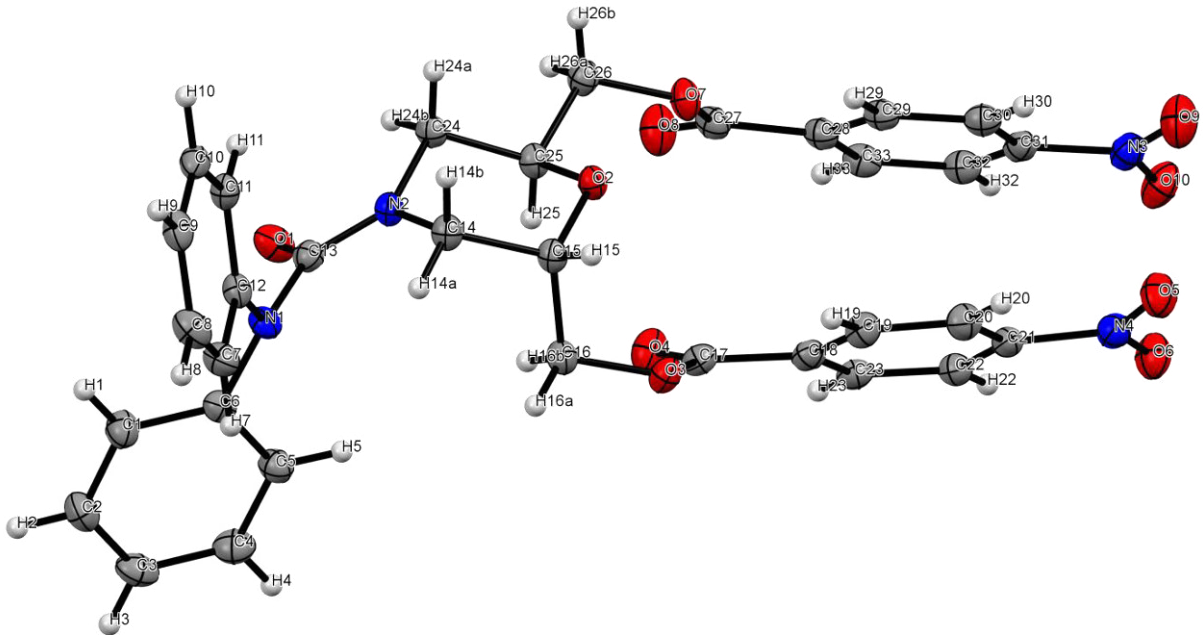
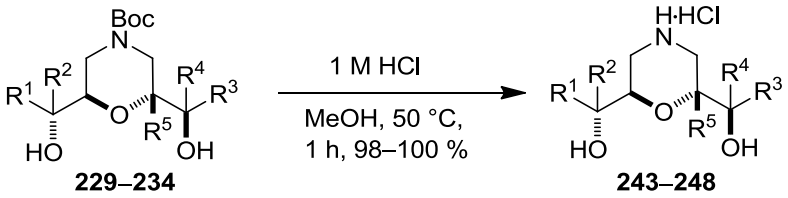


Abb. 39: Kristallstruktur des *trans*-Morpholindiols **242**.

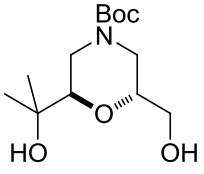
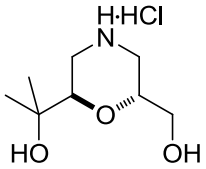
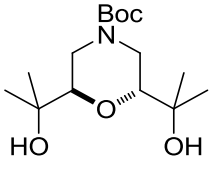
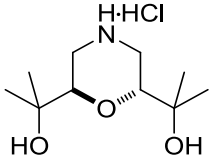
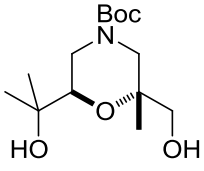
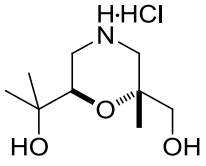
3.2.7 Entschützung der Morpholine

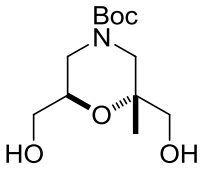
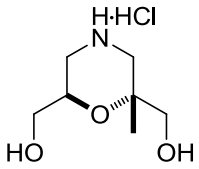
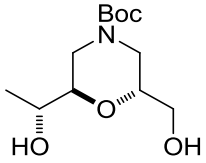
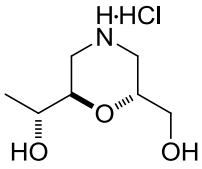
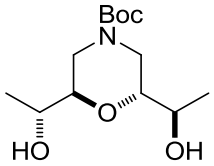
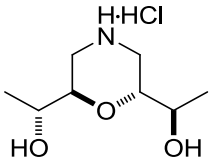
Wie eingangs bereits erwähnt, kommt der Entschützung der Morpholine eine entscheidende Bedeutung bei der Synthese zu. Auf der einen Seite müssen die entschützten Produkte eine möglichst hohe Reinheit aufweisen, da sie im Anschluss in Assays als Enzym-Inhibitoren verwendet werden sollen. Auf der anderen Seite ist eine Reinigung der sehr polaren Verbindungen schwierig. Hinzu kommt die Oxidationsempfindlichkeit freier Amine, welche sich oft bereits nach wenigen Tagen auch bei Lagerung im Kühlschrank durch eine Gelbfärbung bemerkbar macht. Aus diesem Grund war die Boc-Schutzgruppe gewählt worden, bei deren Abspaltung mit Säure nur gasförmige Produkte entstehen. Die klassische Methode zur Boc-Entschützung – TFA in einem organischen Lösungsmittel – stellte sich als ungeeignet heraus, da das TFA-Salz zunächst in ein Hydrochlorid umgewandelt werden musste, wobei sich das Produkt teilweise zersetzte. Auch eine direkte Umsetzung mit verdünnter Salzsäure lieferte die Produkte zunächst nicht in ausreichender Reinheit. Erst die Verwendung von Salzsäure höherer Reinheit (Fluka *Trace*SELECT®) war sehr erfolgreich, sie lieferte die entschützten Mopholin-Diole in meist quantitativen Ausbeuten (**Tab. 33**). Eine Eliminierung der tertiären Alkohole wurde dabei nicht beobachtet. Lediglich das Diol **228** und die Lactole **235** und **236** ließen sich auf diesem Weg nicht entschützen, es kam zur Bildung von komplexen Produktgemischen.

Tab. 33: Entschützung der Boc-Morpholin-Diole mit HCl.



229–234 **243–248**

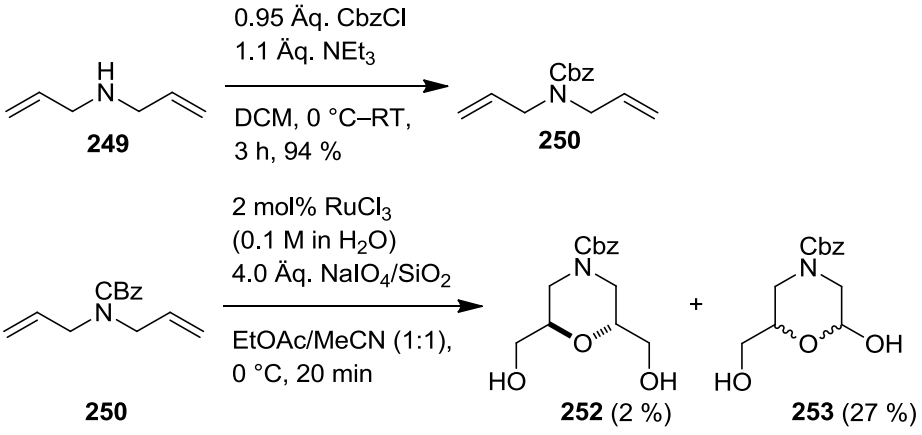
Nr.	Substrat		Produkt		Ausbeute [%][a)]
1		**229**		**243**	quant.
2		**230**		**244**	quant.
3		**232**		**245**	quant.

Nr.	Substrat		Produkt		Ausbeute [%][a)]
4		**233**[b)]		**246**[b)]	98
5		**231**		**247**	quant.
6		**234**		**248**	quant.

a) Isolierte Ausbeuten. b) d.r. = 74:26.

3.2.8 Alternative Synthesen des Morpholin-Diols 254 und des Morpholin-Lactols 255.

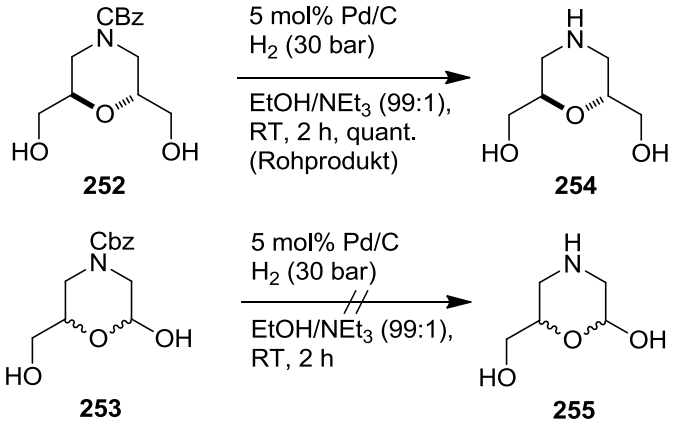
Zunächst wurde als Alternative zur Boc-Schutzgruppe eine Cbz-Schutzgruppe gewählt, in der Hoffnung, dass sich diese nach Cyclisierung des Cbz-Diallylamins **250** durch Hydrogenolyse sauber abspalten lassen würde. Allerdings lieferte die Cyclisierung nur sehr geringe Ausbeuten des Diols (**Schema 53**).



Schema 53: Synthese eines Cbz-geschützten Morpholin-Diols **252** bzw. Lactols **253**.

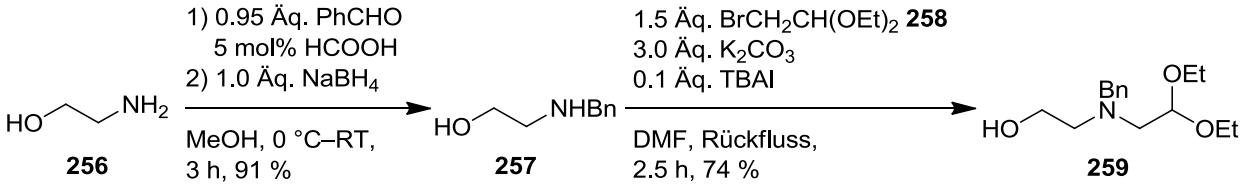
Die Entschützung des Morpholindiols **252** in MeOH/AcOH (95:5) mit bis zu 5 mol% Pd/C und 30 bar H_2 war selbst nach zwei Tagen nicht vollständig, was auf eine Vergiftung des Katalysators hindeutet. Erst eine Änderung des Lösungsmittelgemisches zu EtOH/NEt_3 (99:1) resultierte in einem vollständigen Umsatz bereits nach 2 h. Leider war das Rohprodukt jedoch verunreinigt. Aufgrund der

geringen Menge erschien der Versuch einer Reinigung des zudem sehr polaren Produktes nicht sinnvoll. Darüber hinaus war eine Entschützung des Morpholin-Lactols **253** per Hydrogenolyse in verschiedenen Lösungsmitteln (EtOH/AcOH, EtOH, EtOH/NEt_3) nicht möglich, da sich das Produkt bei der Aufarbeitung zersetzte (**Schema 54**). Offenbar ist das Halbacetal nicht mit den Bedingungen der Hydrierung kompatibel.



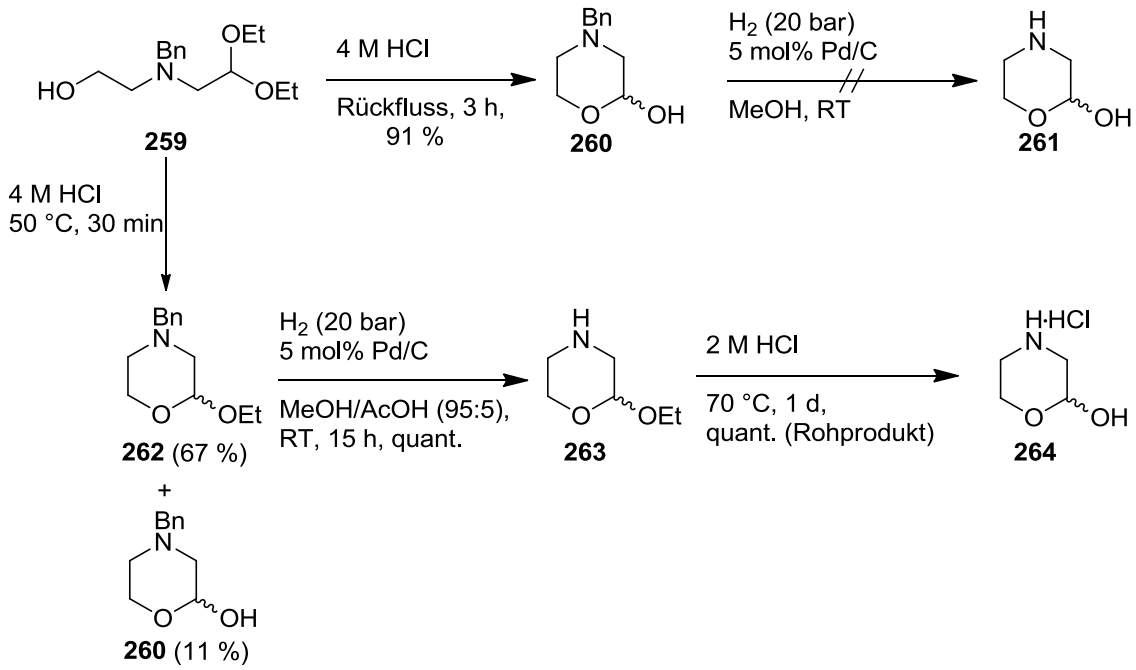
Schema 54: Entschützung des Morpholin-Diols bzw. –Lactols per Hydrogenolyse.

Daher wurde parallel mit einer zweiten Syntheseroute zu Morpholin-Lactolen begonnen. Zunächst sollte Morpholin-2-ol **261** hergestellt werden. Die Synthese ging von Ethanolamin **256** aus, welches zunächst durch reduktive Aminierung in das Benzylamin **257** überführt wurde. Dieses wurde anschließend mit Bromacetaldehyddiethylacetal **258** alkyliert (**Schema 55**).



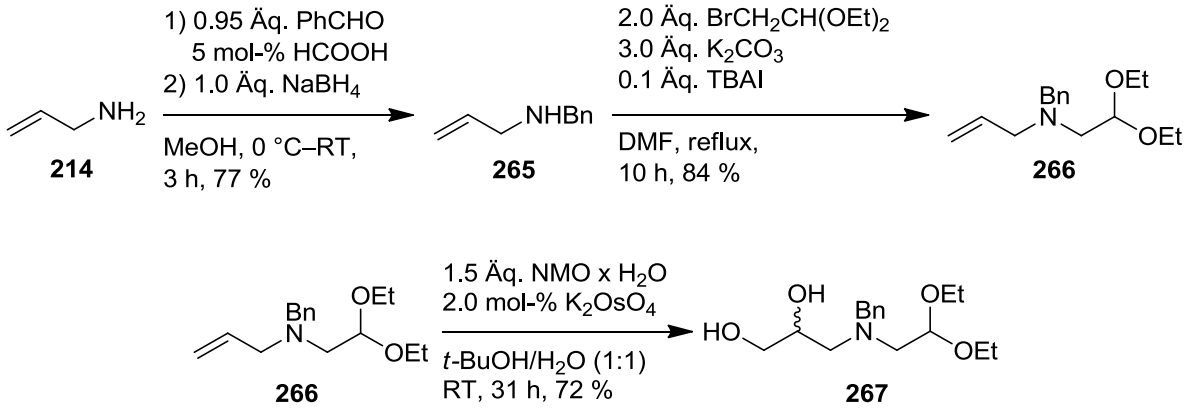
Schema 55: Synthese des Morpholin-2-ol-Vorläufers **259**.

Refluxieren des resultierenden Acetals **259** in 4 M Salzsäure ergab das *N*-Benzylmorpholin-2-ol **260** in 91 % Ausbeute (**Schema 56**). Ein zuvor analog hergestelltes 1,3-Dioxolan konnte auf diese Weise nicht umgesetzt werden, da das cyclische Acetal unter den Bedingungen stabil war. Die Hydrogenolyse der Benzylgruppe auf der Stufe der Verbindung **260** war hier ebenfalls nicht möglich, sie führte zur Zersetzung der Verbindung. Erfreulicherweise konnte durch Verkürzung der Reaktionszeit und Verringerung der Temperatur bei der Cyclisierung der Verbindung **259** die Reaktion auf der Stufe des Ethylacetals **262** gestoppt werden. Bei diesem ließ sich nun die Benzylgruppe durch Hydrieren abspalten. Erneutes Erhitzen mit Salzsäure ergab das Morpholin-2-ol-Hydrochlorid **264** in quantitativer Ausbeute.

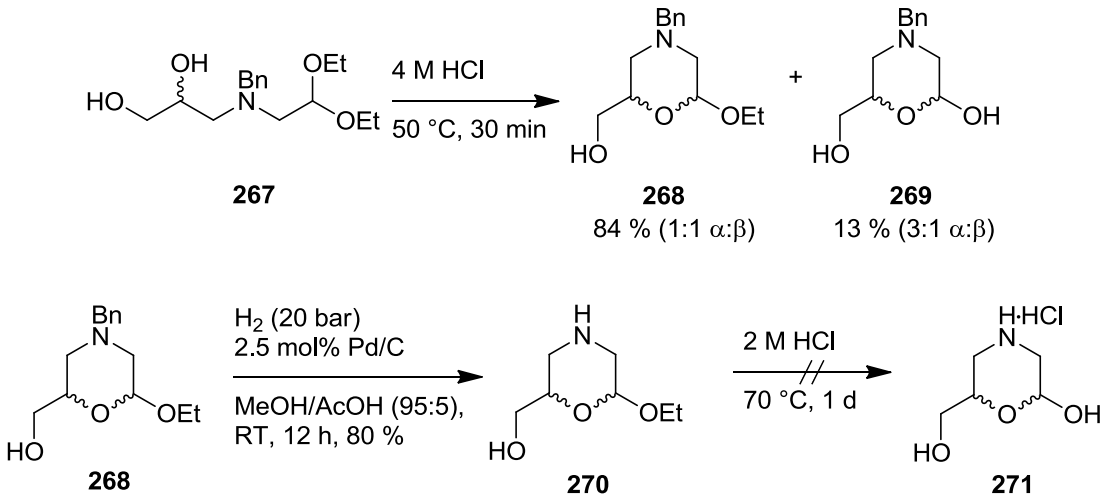


Schema 56: Synthese des 2-Morpholinol Hydrochlorides **264**.

Dabei war es nötig, mit einer stark verdünnten Lösung des Eduktes (0.07 M) und Temperaturen ≤ 70 °C zu arbeiten, da es sonst zur Bildung von Nebenprodukten kam. Vor dem Einsatz im Enzym-Assay wurde das Produkt durch Umkristallisieren aus Ethanol gereinigt, um Spuren von Verunreinigungen zu entfernen. Diese Syntheseroute konnte ebenfalls auf das Morpholin-Acetal **268** übertragen werden. Hier wurde zunächst Allylamin **214** durch reduktive Aminierung benzyliert und mit Bromacetaldehyddiethylacetal **258** alkyliert (**Schema 57**). Upjohn-Dihydroxylierung der Doppelbindung lieferte das Diol **267**, welches ebenfalls in guten Ausbeuten in das Ethylacetal **268** überführt werden konnte. Hydrogenolyse lieferte das Morpholin-Acetal **270**. Dessen saure Hydrolyse war leider trotz Verwendung unterschiedlicher Bedingungen (Temperatur, Konzentration) nicht erfolgreich, da das Morpholin-Lactol **271** nicht rein erhalten werden konnte. (**Schema 58**).



Schema 57: Synthese des Morpholin-Lactol-Vorläufers **267**.



Schema 58: Cyclisierung des Morpholin-Acetals **268** und dessen Entschützung.

3.2.9 Ergebnisse der Enzym-Inhibitions-Assays

Zur Untersuchung der inhibitorischen Aktivität der Morpholinderivate wurden drei Enzyme ausgewählt: α-Glucosidase aus Hefe (*Saccharomyces cerevisiae*), β-Glucosidase aus Mandeln (*Prunus dulcis*) und β-Galactosidase aus *Aspergillus oryzae*. Die Auswahl dieser Enzyme erfolgte einerseits nach dem Gesichtspunkt der kommerziellen Verfügbarkeit, andererseits nach der Verfügbarkeit geeigneter Vergleichsdaten in der Literatur. Zunächst wurden die kinetischen Parameter k_M und V_{max} der drei Enzyme bestimmt. Bei der α-Glucosidase zeigte sich bei Substratkonzentrationen > 2 mM eine deutliche Substratinhibition (s. **Abb. 40**). Aus diesem Grund erfolgten die Anpassung an die Michaelis-Menten-Funktion (s. Abschnitt 1.2.3.4) sowie alle weitere Messungen mit diesem Enzym im Konzentrationsbereich ≤ 2 mM.

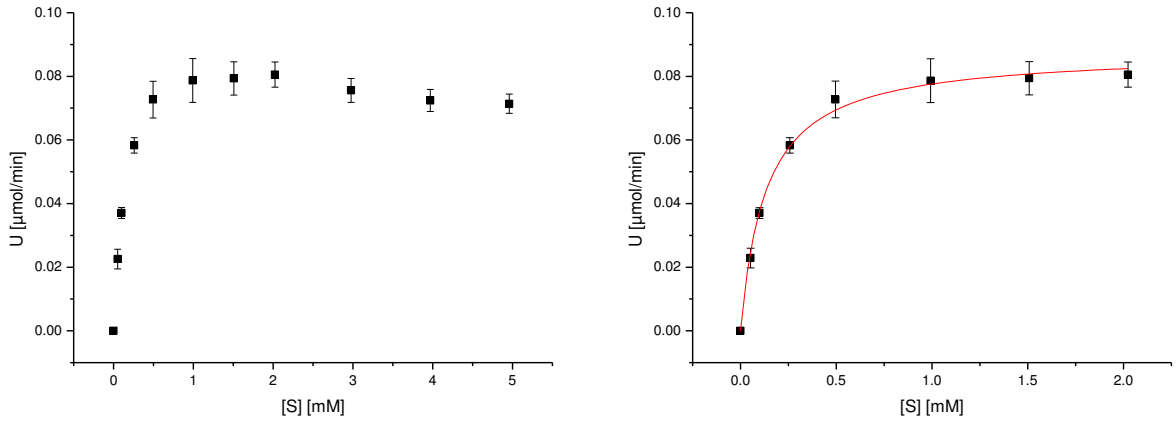


Abb. 40: Links: Sättgungskurve der α-Glucosidase (Hefe) mit Substratinhibition im Bereich zwischen 2 und 5 mM Substratkonzentration (pH 6.8, 21 °C). Rechts: Anpassung der Michaelis-Menten-Funktion an die Kurve im Bereich zwischen 0 und 2 mM Substratkonzentration.

Während die α-Glucosidase einen relativ steilen Anstieg der Umsatzgeschwindigkeit und eine zügige Sättigung mit steigender Substratkonzentration zeigt, ist im Fall der β-Glucosidase ein eher flacher Verlauf der Sättigungskurve mit allmählichem Übergang in die Sättigung bei Substratkonzentrationen > 10 mM zu erkennen (s. **Abb. 41**).

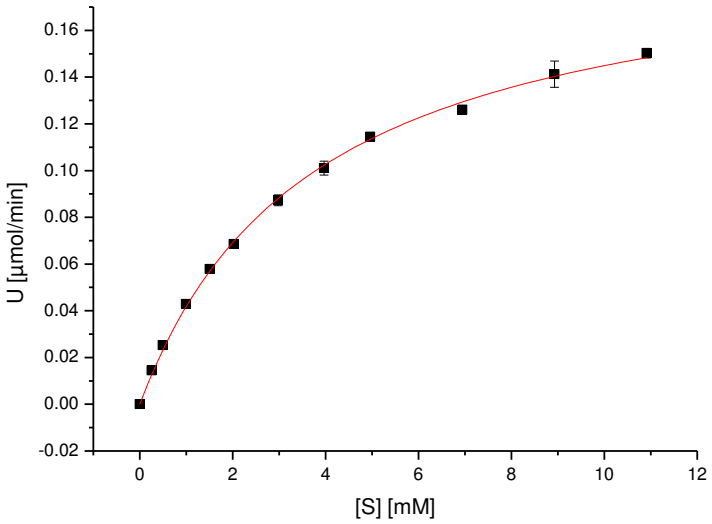


Abb. 41: Sättigungskurve der β-Glucosidase (Mandel), pH 6.8, 21 °C.

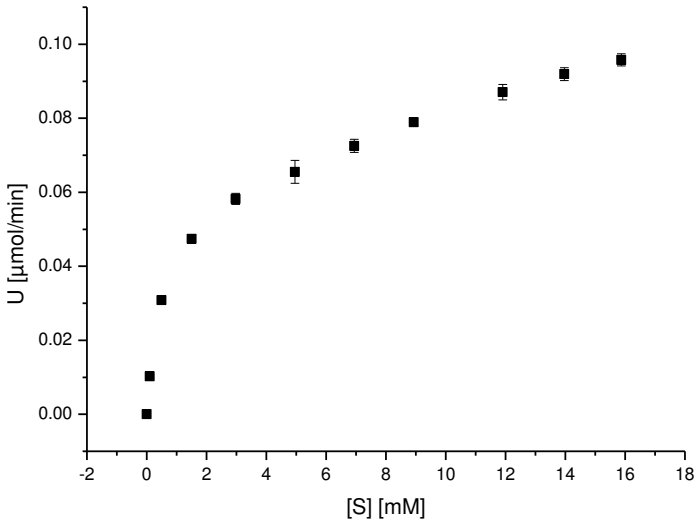


Abb. 42: Sättigungskurve der β-Galactosidase (*Aspergillus oryzae*), pH 6.8, 21 °C.

Bei der β-Galactosidase hingegen ließ sich selbst bei hohen Substratkonzentrationen keine Sättigung erreichen, sondern der Verlauf der Kurve ging in eine lineare Form über (s. **Abb. 42**). Grund hierfür ist möglicherweise die Verunreinigung des Enzyms mit einem zweiten, ebenfalls als Galactosidase aktiven Enzym, wodurch sich eine komplexe Kinetik ergibt.[234] Aus diesem Grund konnten die kinetischen Parameter für die β-Galactosidase nicht bestimmt werden. Auf eine Untersuchung der

[234] R. A. Copeland, *Enzymes,* 2. Aufl., Wiley-Interscience, Hoboken, NJ, **2000**.

Inhibition dieses Enzyms wurde daher verzichtet. Für die beiden übrigen Enzyme wurden Werte für k_M gefunden, die im Bereich einer Größenordnung mit Literaturwerten übereinstimmen (**Tab. 34**). Dabei ist zu beachten ist, dass die Literaturwerte nicht bei exakt gleichen Bedingungen hinsichtlich pH-Wert und Temperatur ermittelt wurden.

Tab. 34: Kinetische Parameter der untersuchten Enzyme.

Enzym	k_M [mM] (pH 6.8, 21 °C)	V_{max} [µmol/min] (pH 6.8, 21 °C)	Literaturdaten
α-Glucosidase (Hefe)	0.132±0.010	$87.8 \cdot 10^{-3} \pm 1.5 \cdot 10^{-3}$	k_M = 0.31 (pH 7.0, 30 °C)[283]
β-Glucosidase (Mandel)	3.77±0.14	$199 \cdot 10^{-3} \pm 3.2 \cdot 10^{-3}$	k_M = 2.5 (pH 5.6, 27 °C)[284]

Anschließend erfolgte die Bestimmung der Inhibitionskonstanten (K_i) bzw. der mittleren inhibitorischen Konzentrationen (IC_{50}) der synthetisierten Morpholin-Derivate. Um die Ergebnisse auf Konsistenz zu prüfen und eine bessere Vergleichsmöglichkeit zu haben, wurden ebenfalls die literaturbekannten Inhibitoren Miglitol **40** und Castanospermin **8** in die Untersuchung mit einbezogen. Von diesen Inhibitoren sowie von einigen der synthetisierten Inhibitoren wurden K_i-Werte bestimmt. Aufgrund des hohen Aufwandes wurden für die übrigen Inhibitoren stattdessen IC_{50}-Werte bestimmt, die nach der Beziehung von Cheng und Prusoff[236] in K_i-Werte umgerechnet wurden. Außerdem wurde kommerziell erworbenes Morpholin **272**, Triethanolamin **273** sowie *N*-Benzylmorpholin-2-ylmethanol **274** untersucht. Die Lineweaver-Burk-Plots für 2-Morpholinol Hydrochlorid **264** (**Abb. 43** und **Abb. 44**) zeigen bei beiden Enzymen eine kompetitive Inhibition, sodass auch bei den übrigen Inhibitoren von diesem Inhibitionsmodus ausgegangen werden kann.[234]

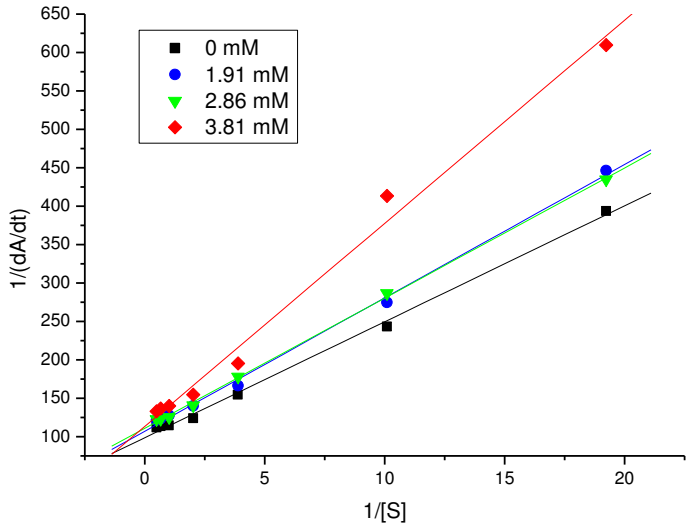


Abb. 43: Lineweaver-Burk-Plot für die Inhibition der α-Glucosidase mit 2-Morpholinol Hydrochlorid **264**.

[283] K. Yamamoto, A. Nakayama, Y. Yamamoto, S. Tabata, *Eur. J. Biochem.* **2004**, *271*, 3414–3420.
[284] M. P. Dale, H. E. Ensley, K. Kern, K. A. R. Sastry, L. D. Byers, *Biochemistry* **1985**, *24*, 3530–3539.
[236] Y.-C. Cheng, W. H. Prusoff, *Biochem. Pharmacol.* **1973**, *22*, 3099–3108.

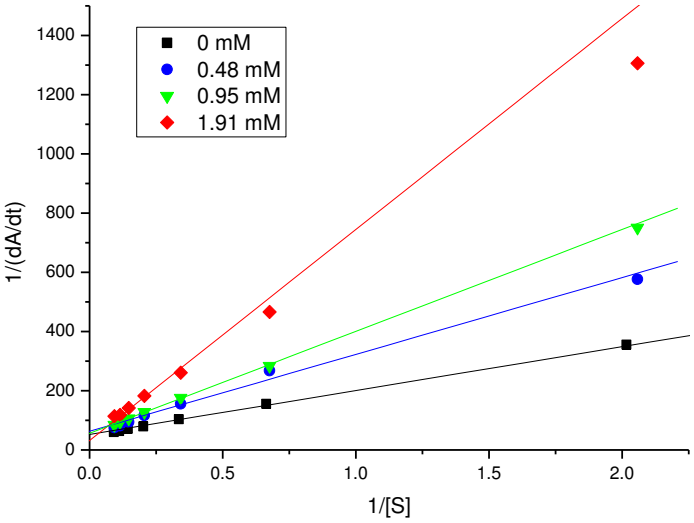
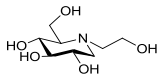
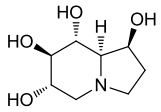
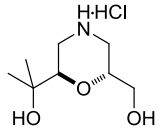
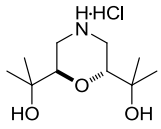
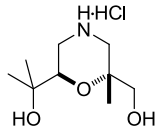


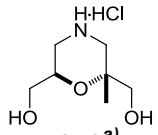
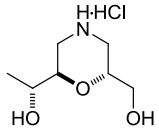
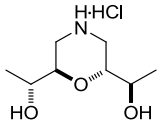
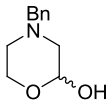
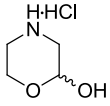
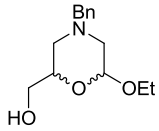
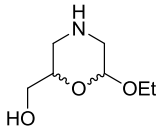
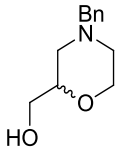
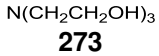
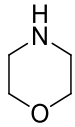
Abb. 44: Lineweaver-Burk-Plot für die Inhibition der β-Glucosidase mit 2-Morpholinol Hydrochlorid **264**.

Die β-Glucosidase zeigte bei den Messungen mit Inhibitor eine slow-onset-Inhibition.[285] Die Ergebnisse der Assays sind in **Tab. 35** zusammengefasst.

Tab. 35: Ergebnisse der Enzym-Inhibitions-Assays.

Nr.	Verbindung	α-Glucosidase (Hefe)		β-Glucosidase (Mandel)		Selektivität (α:β)
		K_i [mM]	IC_{50} [mM] ([S]=k_M)	K_i [mM]	IC_{50} [mM] ([S]=k_M)	
1	 **40**	1.1±0.1	*2.2±0.3*	$0.84\cdot10^{-3}$±$0.05\cdot10^{-3}$	*$1.7\cdot10^{-3}$±$0.1\cdot10^{-3}$*	1:1310
2	 **8**	4.1±1.4	*8.1±2.8*	$2.7\cdot10^{-3}$ ±$0.3\cdot10^{-3}$	*$5.4\cdot10^{-3}$ ±$0.5\cdot10^{-3}$*	1:7593
3	 **243**	*8.1.2±0.6*	16.2±1.2	*2.5±0.6*	5.0±1.1	1:3.2
4	 **244**	*4.8±0.6*	9.7±1.1	*18.6±0.5*	37.2±1.1	7.8:1
5	 **245**	1.2±0.3	*2.3±0.6*	16.0±7.5	*32.0±15.1*	27:1

[285] A. Baici, "Slow-onset Enzyme Inhibition and Inactivation", zu finden unter http://www.beilstein-institut.de/escec2011/Proceedings/Baici/Baici.pdf, **2011**, letzter Aufruf: 06.04.2014.

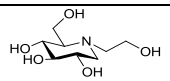
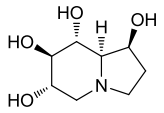
Nr.	Verbindung	α-Glucosidase (Hefe)		β-Glucosidase (Mandel)		Selektivität (α:β)
		K_i [mM]	IC_{50} [mM] ([S]=k_M)	K_i [mM]	IC_{50} [mM] ([S]=k_M)	
6	 **246**[a)]	*20.0±0.6*	40.0±1.2	*0.7±0.5*	1.4±1.0	1:29
7	 **247**	*17.3±0.6*	34.6±1.1	*8.1±0.6*	16.3±1.1	1:2.1
8	 **248**	*20.9±0.6*	41.9±1.1	*1.4±0.6*	2.9±1.1	1:14
9	 **260**	*39.4±0.7*	78.7±1.5	*7.0±0.5*	14.0±1.1	1:2.8
10	 **264**	1.1±0.6	*2.3±1.2*	0.7±0.1	*1.5±0.2*	1:1.6
11	 **268**	N.I.	N.I.	*5.8±0.5*	11.6±1.0	nur β
12	 **270**	*6.5±1.4*	12.9±2.8	*2.8±0.2*	5.6±0.4	1:1.2
13	 **274**	N.I.	N.I.	*5.8±0.5*	11.5±1.1	nur β
14	 **273**	N.I.	N.I.	*2.9±0.4*	5.8±0.7	nur β
15	 **272**	N.I.	N.I.	*2.4±0.3*	4.7±0.6	nur β

Assaybedingungen: pH 6.8, 21 °C. Jede Messreihe wurde 3-fach durchgeführt. Die experimentellen Werte sind normal formatiert, kursive Werte wurden aus diesen nach der Beziehung von Cheng und Prusoff[236] berechnet. N.I. = Keine Inhibition bei bis zu 20 mM Konzentration der Verbindung. a) Als Diastereomerengemisch im Verhältnis 74:26 eingesetzt.

Der Vergleich mit Literaturdaten für die Inhibitoren **8** und **40** (**Tab. 36**) zeigt für Castanospermin eine gute Übereinstimmung. Bei Miglitol weicht der Literaturwert für die β-Glucosidase um Faktor 10^3 von

dem ermittelten IC_{50}-Wert ab, jedoch werden in der Literatur leider keine Angaben zu verwendeter Substratkonzentration und pH-Wert gemacht. Beide Inhibitoren zeigen eine deutliche Selektivität für die Inhibition der β-Glucosidase.

Tab. 36: Literaturdaten für K_i- bzw IC_{50}-Werte von Miglitol **40** und Castanospermin **8**.

Verbindung	Literaturdaten	
	α-Glucosidase (Hefe)	β-Glucosidase (Mandel)
 **40**	IC_{50} = 9.88 mM[286] *a)*	IC_{50} = 0.17 mM[286] *a)*
 **8**	K_i > 1.5 mM[203] *b)*	$K_i = 1.5 \cdot 10^{-3}$ mM[203] *b)*

a) Ohne Angabe von [S] und pH. b) pH 5.

Unter den Morpholindiolen (**Tab. 35**, Eintrag 3–8) zeigt die trimethylsubstituierte Verbindung **245** (Eintrag 5) mit einem K_i-Wert von 1.2 mM die höchste Aktivität gegenüber der α-Glucosidase. Damit ist die Verbindung etwa genauso aktiv wie der kommerzielle Wirkstoff Miglitol (K_i = 1.1 mM). Zudem zeigt die Verbindung **245** im Gegensatz zu diesem eine deutliche Selektivität für die α-Glucosidase. Interessanterweise kehrt sich diese Selektivität bei der Verbindung **246** (Eintrag 6) um, bei der die beiden Methylgruppen des Hydroxyisopropylsubstituenten durch Wasserstoffe ersetzt sind. Diese Verbindung ist mit einem K_i-Wert von 0.7 mM unter den Morpholindiolen zugleich am aktivsten gegenüber der β-Glucosidase. 2-Morpholinol **264** (Eintrag 10) zeigt ebenfalls eine hohe Aktivität (α-Glucosidase: K_i = 1.1 mM, β-Glucosidase: K_i = 0.7 mM), jedoch keine signifikante Selektivität gegenüber einem der Enzyme. Das 2-Ethoxy-6-(hydroxymethyl)morpholin **270** (Eintrag 12) hat eine im Vergleich dazu geringere Aktivität und zeigt ebenfalls keine Selektivität. Die entsprechenden *N*-benzylierten Verbindungen **260** und **268** (Eintrag 9 und 11) besitzen wie erwartet (vgl. Abschnitt 1.2.2.2.1) eine deutlich verringerte Aktivität, das Ethylacetal **268** ist gegenüber der α-Glucosidase sogar völlig inaktiv. Die Verbindung **274** (Eintrag 13), bei der im Vergleich zu Verbindung **268** der Ethoxysubstituent durch ein Wasserstoffatom ersetzt ist, zeigt nahezu die gleiche Aktivität wie letztere. Morpholin **272**, welches eine radikale Reduzierung der Inhibitorstruktur auf das Grundgerüst darstellt, sowie Triethanolamin **273**, bei dem es sich quasi um ein *seco*-Derivat des Miglitols handelt, sind beide gegenüber der α-Glucosidase inaktiv. Sie besitzen jedoch erstaunlicherweise gegenüber der β-Glucosidase K_i-Werte im einstelligen mmolaren Bereich.

Zusammenfassend lassen sich folgende Trends zur Struktur-Wirkungsbeziehung bei den Morpholinderivaten festhalten (**Abb. 45**):

[286] E. Prell, C. Korb, R. Kluge, D. Ströhl, R. Csuk, *Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem.* **2010**, *343*, 583–589.
[203] A. Berger, K. Dax, G. Gradnig, V. Grassberger, A. E. Stütz, M. Ungerank, G. Legler, E. Bause, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1992**, *2*, 27–32.

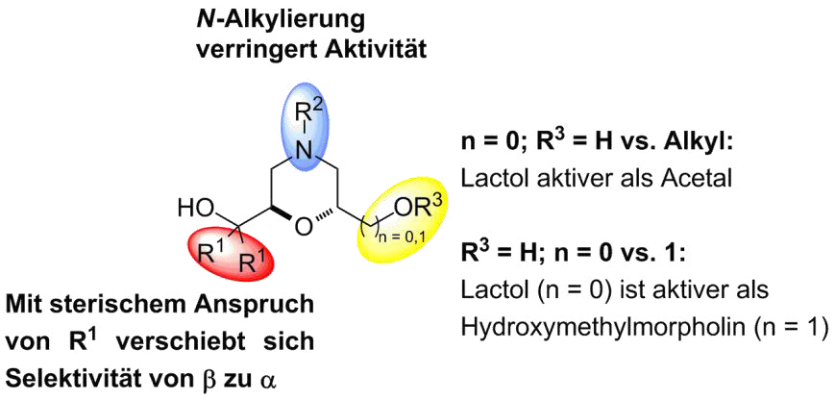


Abb. 45: Struktur-Wirkungs-Beziehungen der untersuchten Morpholinderivate bzgl. Glucosidase-Inhibition.

1) Benzylsubstituenten am Stickstoff setzen die Aktivität der Morpholinderivate gegenüber beiden Enzymen, jedoch insbesondere gegenüber der α-Glucosidase deutlich herab.
2) Mit zunehmendem sterischen Anspruch im Bereich der Hydroxymethylsubstituenten in 2- und 6-Position der Morpholindiole ändert sich die Selektivität von der β- zugunsten der α-Glucosidase.
3) Eine Ethoxyfunktion in 2-Position verbessert die Aktivität nicht im Vergleich zu einem in 2-Position unsubstituierten Morpholin (vgl. Eintrag 11 und 13).
4) Eine Hydroxyfunktion in 2-Position des Morpholins erhöht die Aktivität im Vergleich zu einer Hydroxymethylfunktion in derselben Position (vgl. Eintrag 10 und 12).

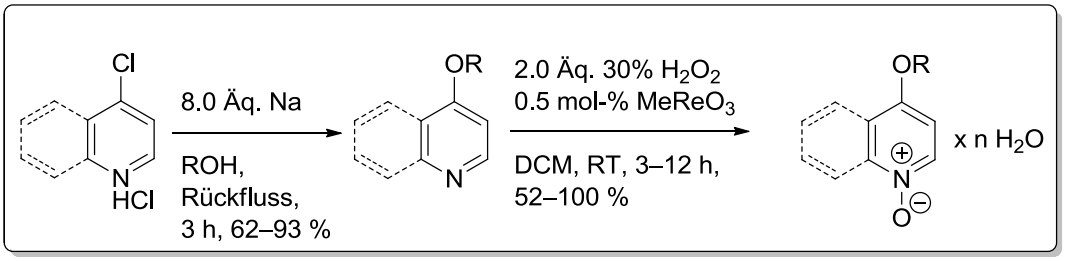
4 Zusammenfassung und Ausblick

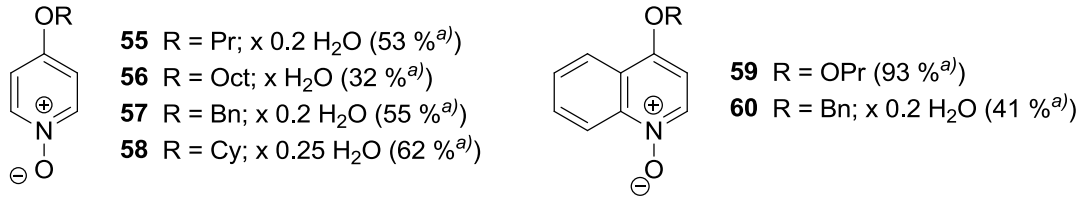
4.1 Zusammenfassung

Im Rahmen dieser Arbeit wurden zwei Teilprojekte bearbeitet. Das erste Teilprojekt hatte die Untersuchung der Aldehyd-Hydrat-Stabilisierung durch *N*-Oxide zum Gegenstand. Das zweite Teilprojekt beinhaltete die Synthese von Morpholin-Derivaten und die Untersuchung deren Glucosidase inhibierender Eigenschaften.

4.1.1 Aldehyd-Hydrat-Stabilisierung durch *N*-Oxide

Die Oxidation von primären Alkoholen zu Carbonsäuren ist eine wichtige Transformation in der organischen Chemie. Der Schlüsselschritt dieser Reaktion ist die Bildung eines Hydrates des intermediär entstehenden Aldehyds. Dieses Hydrat kann durch Wasserstoffbrückenakzeptoren wie z.B. durch *N*-Oxide stabilisiert werden. Ziel des Projektes war es daher zunächst, eine Reihe von *N*-Oxiden herzustellen, um diese anschließend auf ihre hydratstabilisierenden Eigenschaften zu testen. Sowohl aromatische (**Schema 59**), aliphatische monodentate (**Schema 60**) und aliphatische bidentate *N*-Oxide (**Tab. 37**) konnten in guten bis sehr guten Ausbeuten erhalten werden. Das Oxidationsmittel bei der *N*-Oxidation war in allen Fällen H_2O_2. Im Fall der aromatischen *N*-Oxide diente Methyltrioxorhenium(VII) als Katalysator, bei den aliphatischen *N*-Oxiden wurde lediglich CO_2 zur Aktivierung des Oxidationsmittels verwendet.

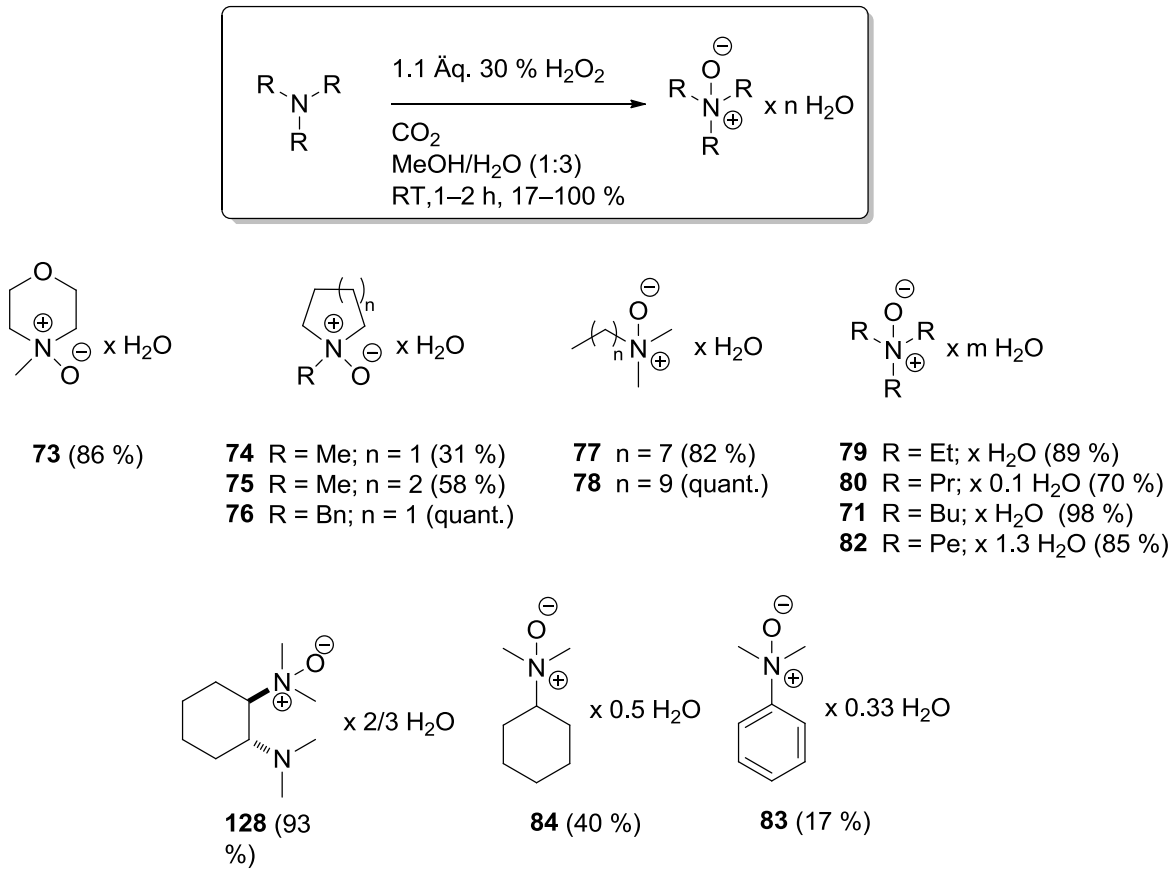




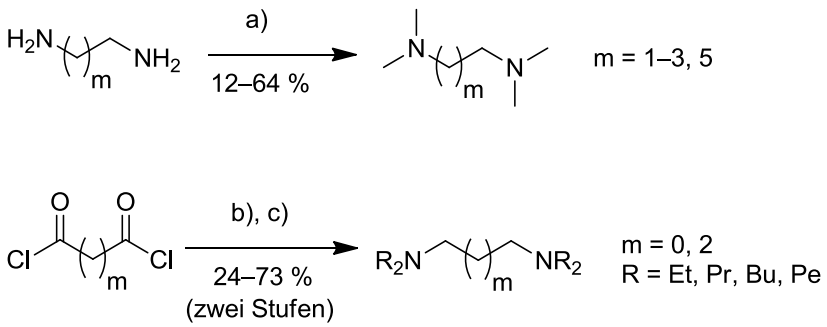
Schema 59: Synthese von aromatischen *N*-Oxiden. a) isolierte Ausbeuten über zwei Stufen.

Die tertiären Diamine, die als Vorläufer der bidentaten *N*-Oxide fungierten, wurden durch Methylierung von primären Diaminen per Eschweiler-Clarke-Reaktion oder durch Umsetzung von Dicarbonsäurechloriden mit sekundären Aminen und anschließender Reduktion der resultierenden Diamide hergestellt (**Schema 61**). Auf diese Weise war sowohl eine Variation der Länge der Alkylsubstituenten am Stickstoff, als auch der Länge des Spacers zwischen den *N*-Oxid-Funktionen

möglich. Die hydratstabilisierende Wirkung der *N*-Oxide wurde NMR-spektroskopisch mit 4-Pyridincarboxaldehyd **183** (4-PCA) als Modellaldehyd untersucht. Die Ergebnisse der besten Hydratstabilisatoren sind in **Tab. 38** zusammengestellt. Der Hydrat-Anteil konnte im Vergleich zur Referenzverbindung NMO **73** von 33 % auf 50 % gesteigert werden. Sowohl bei den monodentaten als auch bei den bidentaten *N*-Oxiden konnte eine Zunahme des Hydratanteils mit zunehmender Länge der Alkylsubstituenten am Stickstoff in der Reihe Ethyl–Pentyl beobachtet werden. Ebenfalls nahm bei letzteren *N*-Oxiden der Hydratanteil mit Länge des Spacers von 2–4 Kohlenstoffatomen zu. Die Hydratstabilisierung durch die aromatischen *N*-Oxide war hingegen vernachlässigbar gering.

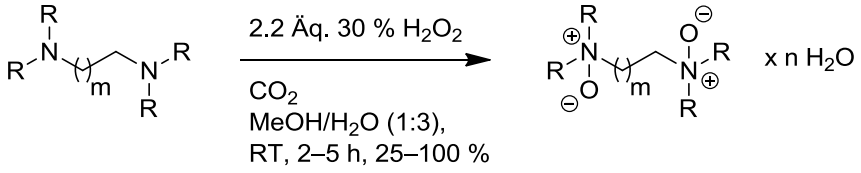


Schema 60: Synthese von aliphatischen monodentaten *N*-Oxiden.



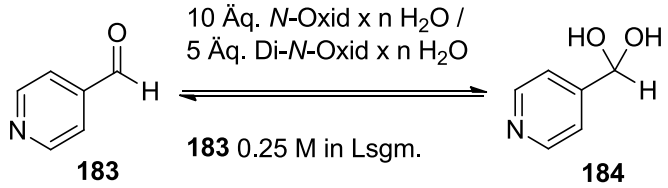
Schema 61: Synthese von substituierten Diaminen. a) 6.0 Äq. CH_2O (37 %), 12.5 Äq. HCOOH, Rückfluss, 2 h. b) 2.2 Äq. HNR_2, 2.2 Äq. NEt_3, kat. DMAP, DCM, 0 °C–RT, 3 h, c) 1.5 Äq. LAH, THF, 0 °C–RT, 1 h.

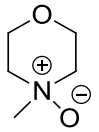
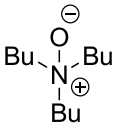
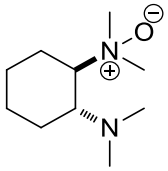
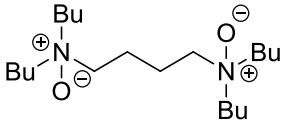
Tab. 37: Synthese verschiedener aliphatischer bidentater *N*-Oxide mit variabler Spacerlänge und Substitution (Auswahl).



Nr.	Vbdg.	m =	R =	Ausbeute [%]	n H_2O	Nr.	Vbdg.	m =	R =	Ausbeute [%]	n H_2O
1	**169**	1	Me	59	0	6	**174**	1	Pr	68	1.6
2	**170**	2	Me	77	0	7	**175**	1	Bu	94	0.9
3	**171**	3	Me	86	0	8	**176**	2	Bu	quant.	2.1
4	**172**	5	Me	25	1.0	9	**177**	3	Bu	69	0.5
5	**173**	1	Et	91	n.d.	10	**178**	1	Pe	93	0.6

Tab. 38: Hydratisierungsgleichgewicht von 4-PCA **183** mit verschiedenen *N*-Oxiden (Auswahl).



Nr.	*N*-Oxid		Lsgm.	Aldehyd 183/ Hydrat 184	ΔΔG [kJ/mol][b)]
1	 **73**	x H_2O	MeCN-d_3 DCM-d_2	67:33[257] 67:33[257]	-9.6
2	 **81**	x H_2O	MeCN-d_3	53:47	-11.1
3	 **128**	x 0.67 H_2O	MeCN-d_3	50:50[a)]	-11.4
4	 **177**	x H_2O	DCM-d_2	50:50[a)]	-11.4

a) Die Differenz zu 10 Äq. H_2O wurde hinzugefügt. b) Berechnet aus den Gleichgewichtskonstanten der Hydratbildung mit und ohne *N*-Oxid.

[257] A.-K. Schmidt, Dissertation, Universität Leipzig, **2011**.

Der vermutete Mechanismus der Hydratstabilisierung durch Ausbildung von Wasserstoffbrücken zwischen *N*-Oxid und Hydrat konnte anhand von Kristallstrukturen von Mischkristallen aus Chloralhydrat **188** und NMO **73** bzw. Pyridin-*N*-Oxid **85** (PO) belegt werden (**Abb. 46**).

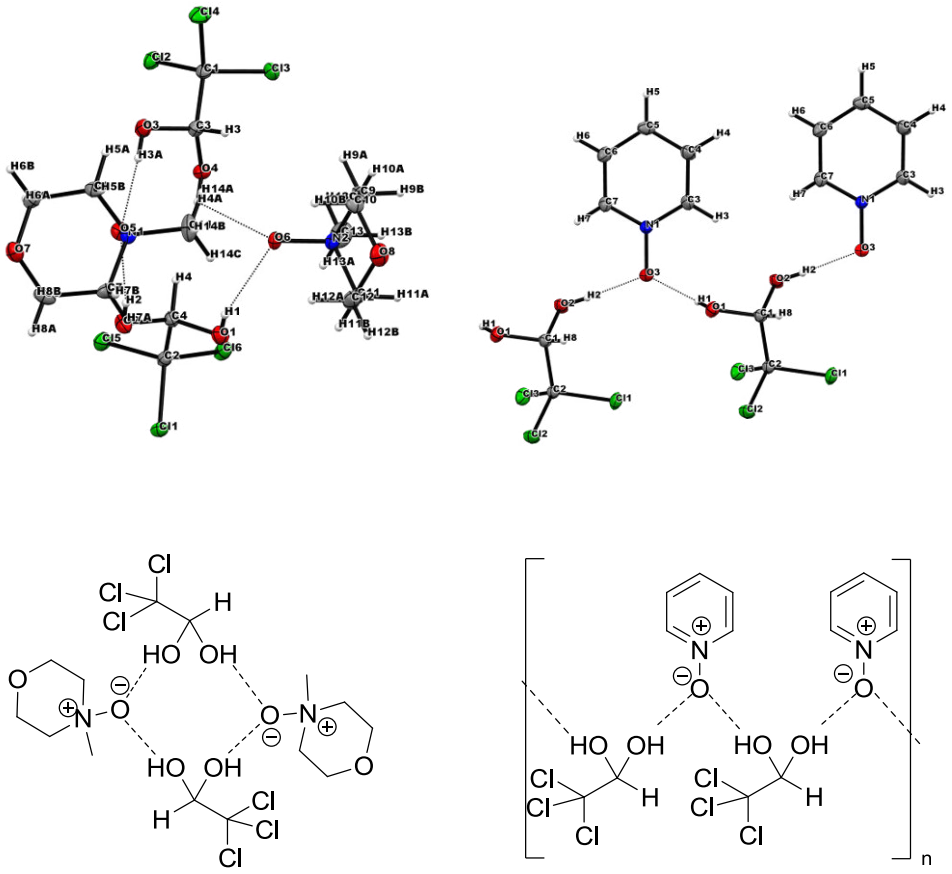
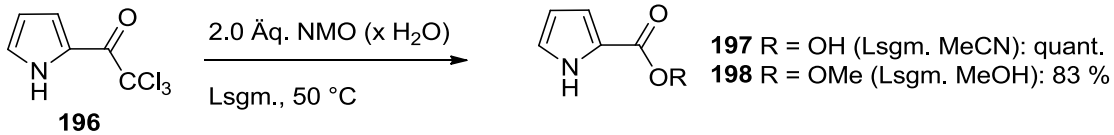


Abb. 46: Oben links: Kristallstruktur des Chloralhydrat-NMO-Mischkristalls. Oben rechts: Kristallstruktur des Chloralhydrat-PO-Mischkristalls. Unten: Schematische Darstellung der Strukturen.

Erste Untersuchungen zu Anwendungsmöglichkeiten der *N*-Oxide **81**, **128** und **177** haben ergeben, dass diese im Gegensatz zu NMO nicht mit dem Katalysator TPAP kompatibel sind. Jedoch konnte gezeigt werden, dass eine Verwendung von TBAO **81** bei der aeroben Pt-katalysierten Oxidation (Heyns-Oxidation) von 3-Phenylpropanol **189** zu 3-Phenylpropionsäure **190** möglich ist. Eine weitere neue Anwendungsmöglichkeit für *N*-Oxide ist die Hydrolyse bzw. Alkoholyse von Trichlormethylketonen, die in dieser Arbeit am Beispiel des 2,2,2-Trichlor-1-(1*H*-pyrrol-2-yl)ethanon **196** beschrieben wurde (**Schema 62**).

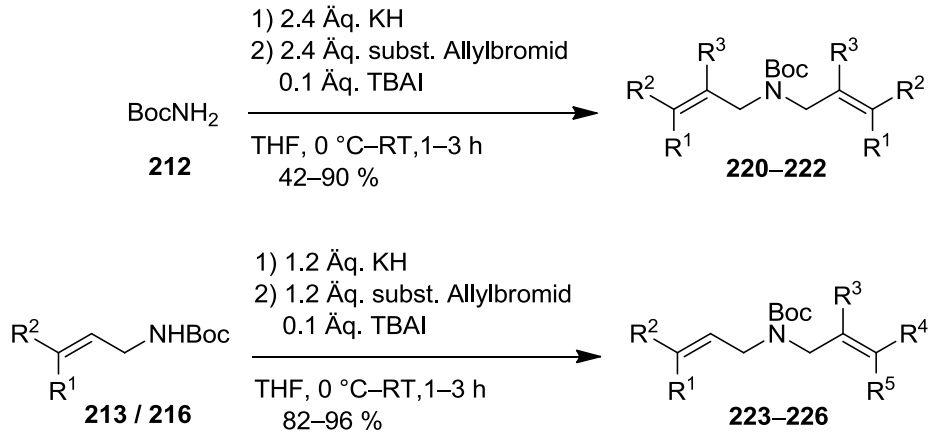


Schema 62: NMO-vermittelte Hydrolyse bzw. Alkoholyse von 2,2,2-Trichlor-1-(1*H*-pyrrol-2-yl)ethanon **196.**

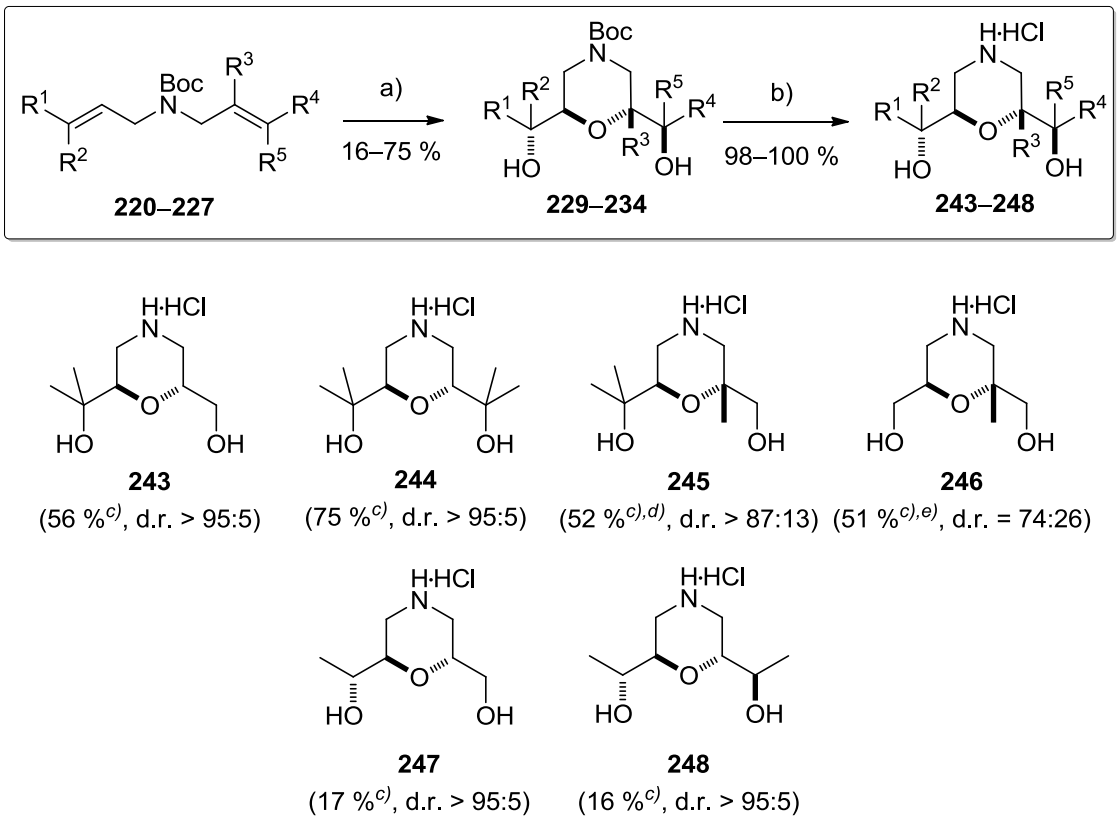
4.1.2 Morpholinderivate als Glucosidase-Inhibitoren

Glycosidasen, also Enzyme, die die Bindung zwischen Kohlenhydrat-Monomeren spalten, sind an vielen biologischen Prozessen beteiligt und daher Gegenstand medizinischer Forschung. Ihre

Inhibition ist beispielsweise bei der Behandlung von Krankheiten wie Diabetes oder Morbus Gaucher von Interesse. Ziel dieses Projektes war zunächst die Synthese von Morpholin-Diolen durch RuO_4-katalysierte oxidative Cyclisierung von Diallylaminen. Die Diallylamine wurden in guten bis sehr guten Ausbeuten durch Alkylierung von *t*-Butylcarbamat **212** und Boc-Allylaminen **213** und **216** hergestellt (**Schema 63**). Während die Cyclisierung in den meisten Fällen nur moderate Ausbeuten lieferte, konnten die resultierenden Boc-Morpholin-Diole anschließend mit verdünnter HCl in quantitativer Ausbeute entschützt werden (**Schema 64**).



Schema 63: Synthese symmetrisch und unsymmetrisch substituierter Diallylamine. R^1–R^5 = H, Me.



Schema 64: Oxidative Cyclisierung der Diallylamine und Entschützung der Morpholindiole. a) 2 mol% $RuCl_3$ (0.1 M in H_2O) 4 Äq. $NaIO_4$ auf feuchtem Silica, EE/MeCN/DCM (4:4:1), 0 °C, 10 min, b) 1 M HCl, 50 °C, 1 h. c) Isolierte Ausbeuten über zwei Stufen. d) Diastereomere ließen sich nach der ersten Stufe chromatografisch trennen. e) Diastereomere ließen sich nach der ersten Stufe nicht chromatografisch trennen.

Anhand der Kristallstruktur des Di-4-nitrobenzoates eines Morpholindiols **242** konnte die *trans*-Diastereoselektivität der oxidativen Cyclisierung der Diallylamine belegt werden (**Abb. 47**).

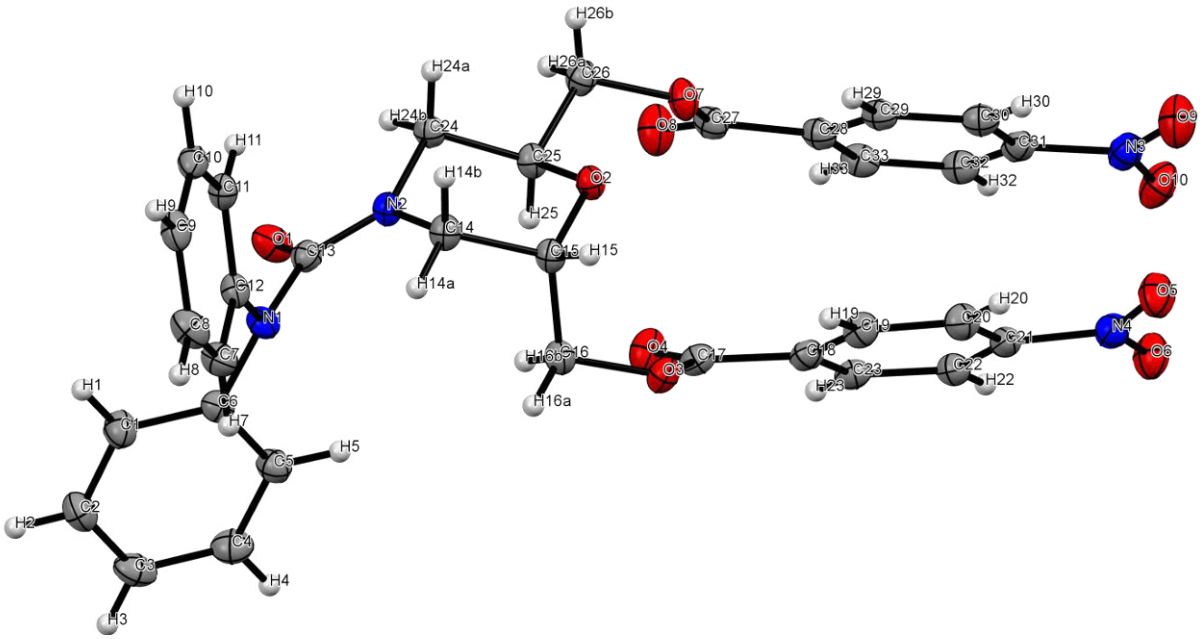
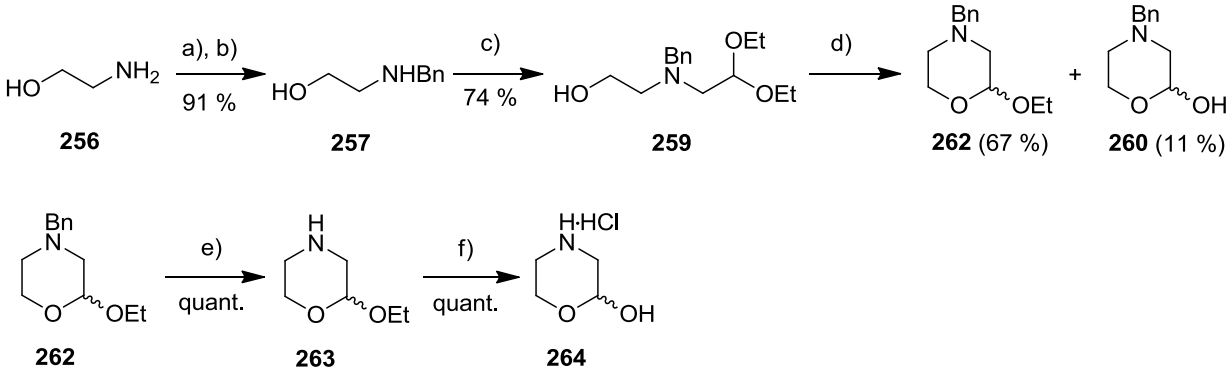


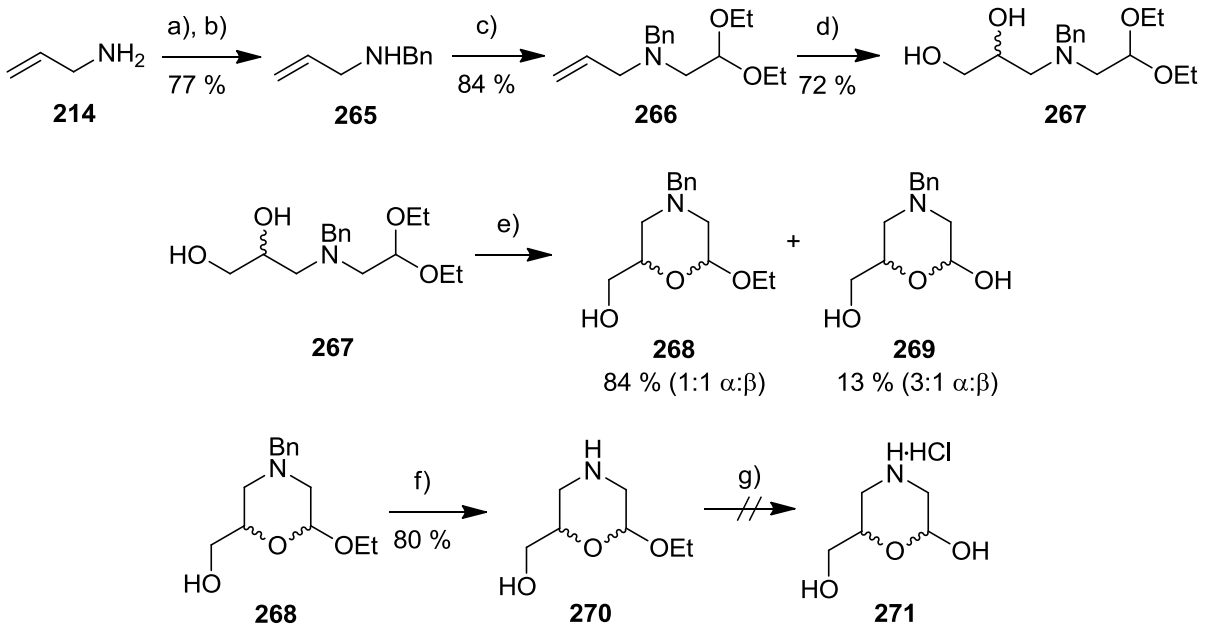
Abb. 47: Kristallstruktur des *trans*-Morpholindiols **242**.

Ebenfalls sollten die Morpholin-Lactole **264** und **271** hergestellt werden. 2-Morpholinol Hydrochlorid **264** wurde ausgehend von Ethanolamin **256** durch *N*-Benzylierung, *N*-Alkylierung mit Bromacetaldehyddiethylacetal, anschließender saurer Cyclisierung und Hydrogenolyse der Benzylschutzgruppe hergestellt (**Schema 65**). Eine analoge Synthese des Lactols **271** ausgehend von Allylamin **214** konnte nur bis zum Ethylacetal **270** verfolgt werden, da die saure Spaltung des Acetals die Zersetzung der Verbindung zur Folge hatte (**Schema 66**).



Schema 65: Synthese von 2-Morpholinol Hydrochlorid **264**. a) 0.95 Äq. PhCHO, 5 mol% HCOOH, MeOH, 0 °C–RT, 3 h, b) 1.0 Äq. $NaBH_4$, c) 1.5 Äq. $BrCH_2CH(OEt)_2$, 3.0 Äq. K_2CO_3, 0.1 Äq. TBAI, DMF, Rückfluss, 2.5 h, d) 4 M HCl, 50 °C, 30 min, e) H_2 (20 bar), 5 mol% Pd/C, MeOH/AcOH (95:5), RT, 15 h, f) 2 M HCl, 70 °C, 1 d.

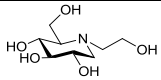
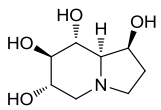
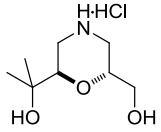
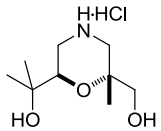
Die dargestellten Morpholinderivate wurden nun durch Enzym-Inhibitions-Assays mit den beiden Enzymen α-Glucosidase aus Hefe und β-Glucosidase aus Mandeln auf ihre inhibitorischen Eigenschaften untersucht. Als Substrat diente dabei das jeweilige *p*-Nitrophenylglycosid.

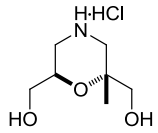
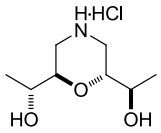
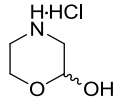
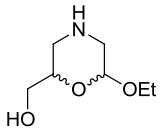


Schema 66: Synthese des Morpholin-Acetals **270**. a) 0.95 Äq. PhCHO, 5 mol% HCOOH, MeOH, 0 °C–RT, 3 h, b) 1.0 Äq. $NaBH_4$, c) 2.0 Äq. $BrCH_2CH(OEt)_2$, 3.0 Äq. K_2CO_3, 0.1 Äq. TBAI, DMF, Rückfluss, 10 h, d) 1.5 Äq. NMO x H_2O, 2.0 mol% K_2OsO_4, *t*-BuOH/H_2O (1:1), RT, 31 h, e) 4 M HCl, 50 °C, 30 min, f) H_2 (20 bar), 2.5 mol% Pd/C, MeOH/AcOH (95:5), RT, 12 h, g) 2 M HCl, 70 °C, 1 d.

Zu Vergleichszwecken wurden ebenfalls die literaturbekannten Inhibitoren Miglitol **40** und Castanospermin **8** untersucht. Ausgewählte Ergebnisse sind in **Tab. 39** zusammengefasst. Die besten Ergebnisse hinsichtlich der α-Glucosidase lieferten das Morpholin-Diol **245** und 2-Morpholinol **264**, die beide als kompetitive Inhibitoren in etwa so aktiv sind wie Miglitol. **245** besitzt darüber hinaus im Gegensatz zu diesem eine Selektivität für die α-Glucosidase. Gewonnene Ergebnisse über Struktur-Wirkungs-Beziehungen der Morpholinderivate sind in **Abb. 45** zusammengefasst.

Tab. 39: Ergebnisse der Enzym-Inhibitions-Assays (Auswahl).

Nr.	Verbindung	α-Glucosidase (Hefe)		β-Glucosidase (Mandel)		Selektivität (α:β)
		K_i [mM]	IC_{50} [mM] ([S]=k_M)	K_i [mM]	IC_{50} [mM] ([S]=k_M)	
1	 **40**	1.1±0.1	*2.2±0.3*	$0.84\cdot10^{-3}\pm0.05\cdot10^{-3}$	$1.7\cdot10^{-3}\pm0.1\cdot10^{-3}$	1:1310
2	 **8**	4.1±1.4	*8.1±2.8*	$2.7\cdot10^{-3}\pm0.3\cdot10^{-3}$	$5.4\cdot10^{-3}\pm0.5\cdot10^{-3}$	1:7593
3	 **243**	*8.1.2±0.6*	16.2±1.2	*2.5±0.6*	5.0±1.1	1:3.2
4	 **245**	1.2±0.3	*2.3±0.6*	16.0±7.5	*32.0±15.1*	27:1

Nr.	Verbindung	α-Glucosidase (Hefe) K_i [mM]	α-Glucosidase (Hefe) IC_{50} [mM] ([S]=k_M)	β-Glucosidase (Mandel) K_i [mM]	β-Glucosidase (Mandel) IC_{50} [mM] ([S]=k_M)	Selektivität (α:β)
5	 **246**[a)]	*20.0±0.6*	40.0±1.2	*0.7±0.5*	1.4±1.0	1:29
6	 **247**	*20.9±0.6*	41.9±1.1	*1.4±0.6*	2.9±1.1	1:14
7	 **264**	1.1±0.6	*2.3±1.2*	0.7±0.1	*1.5±0.2*	1:1.6
8	 **270**	*6.5±1.4*	12.9±2.8	*2.8±0.2*	5.6±0.4	1:1.2

Assaybedingungen: pH 6.8, 21 °C. Jede Messreihe wurde 3-fach durchgeführt. Die experimentellen Werte sind normal formatiert, kursive Werte wurden aus diesen nach der Beziehung von Cheng und Prusoff[236] berechnet. a) Als Diastereomerengemisch im Verhältnis 74:26 eingesetzt.

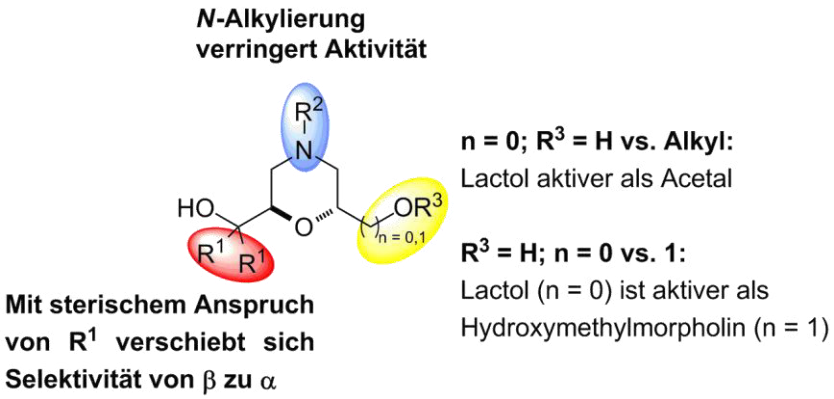


Abb. 48: Struktur-Wirkungs-Beziehungen der untersuchten Morpholinderivate bzgl. Glucosidase-Inhibition.

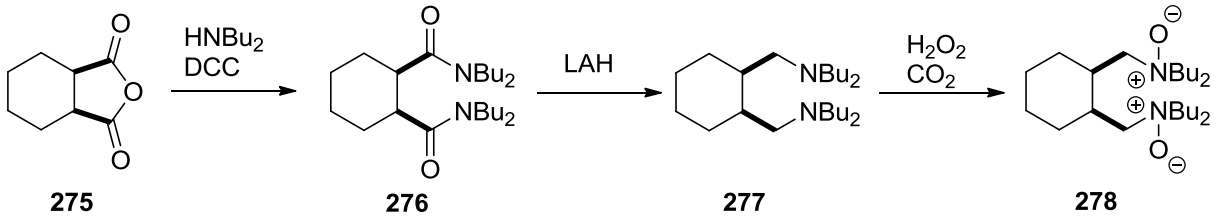
4.2 Ausblick

4.2.1 Aldehydhydrat-Stabilisierung durch *N*-Oxide

Die Untersuchungen in Abschnitt 3.1.3.1 haben ergeben, dass die hydratstabilisierende Wirkung der bidentaten *N*-Oxide sowohl mit dem Abstand der beiden *N*-Oxid-Funktionen als auch mit der Länge der Alkylsubstituenten am Stickstoff zunimmt. Das beste Ergebnis hat dabei Tetrabutylbutan-1,4-diamindioxid **177** erzielt. Jedoch konnte im Vergleich zum monodentaten Tributylamin-*N*-Oxid **81**

[236] Y.-C. Cheng, W. H. Prusoff, *Biochem. Pharmacol.* **1973**, *22*, 3099–3108.

keine zusätzliche Stabilisierung durch eine Art „Chelateffekt“ beobachtet werden. Grund hierfür ist vermutlich die hohe Flexibilität des Alkylspacers zwischen den *N*-Oxidfunktionen. Im Gegensatz dazu war bei den von Cyclohexan-1,2-diamin abgeleiteten Aminen aufgrund des starren Rückgrates und des geringen Abstands der beiden Aminofunktionen eine zweifache *N*-Oxidation gar nicht möglich. Für eine Optimierung der hydratstabilisierenden Wirkung erscheint aber eine Variation der Flexibilität des Rückgrates interessant.



Schema 67: Synthese des bidentaten *N*-Oxids **278** ausgehend von *cis*-Hexahydrophtalsäureanhydrid **275**.

In **Schema 67** ist die Synthese eines *N*-Oxides **278** gezeigt, bei dem der 1,4-Abstand der *N*-Oxidfunktionen beibehalten werden würde, während die Flexibilität des Rückgrates durch den Cyclohexanring deutlich eingeschränkt werden könnte.

Eine weitere interessante Möglichkeit wäre die Übertragung der gewonnenen Erkenntnisse auf Polymer-gebundene *N*-Oxide. Polymer-gebundenes NMO[287] wird bereits als recyclebares Cooxidationsmittel bei der TPAP-Oxidation eingesetzt und ist kommerziell erhältlich. Daher sollte untersucht werden, ob z.B. Polymer-gebundenes Tributylamin-*N*-oxid (**Abb. 49**) ebenfalls bessere hydratstabilisierende Eigenschaften besitzt als NMO. Wegen seiner einfachen Abtrennbarkeit und Wiederverwendbarkeit wäre ein solches *N*-Oxid insbesondere bei Oxidationsverfahren, bei denen es nur als Hydratstabilisator, nicht aber als Cooxidationsmittel dient, interessant (vgl. Abschnitt 3.1.3.3.1).

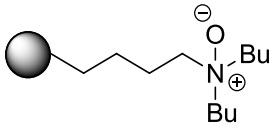


Abb. 49: Polymer-gebundenes Tributylamin-*N*-oxid.

4.2.2 Mögliche Anwendungen der *N*-Oxide

4.2.2.1 Oxidation von Alkoholen und Aldehyden

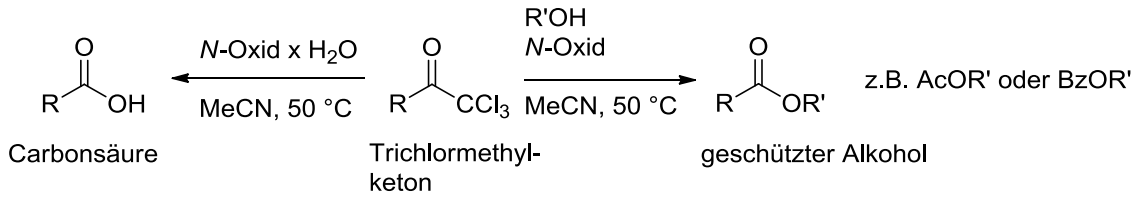
Da die Untersuchungen in Abschnitt 3.1.3.3.1 gezeigt haben, dass die in dieser Arbeit entwickelten, im Vergleich zu NMO wirkungsvolleren Hydratstabilisatoren nicht mit den Bedingungen der TPAP-Oxidation kompatibel sind, sollte der Fokus zukünftiger Untersuchungen auf der Entwicklung alternativer Oxidationsmethoden liegen. Erste Experimente konnten bereits eine Verwendbarkeit von

[287] D. S. Brown, W. J. Kerr, D. M. Lindsay, K. G. Pike, P. D. Ratcliffe, *Synlett* **2001**, 1257–1259.

TBAO **81** bei der Pt-katalysierten, aeroben Heyns-Oxidation von 3-Phenylpropanol **189** belegen. Eine generelle Anwendbarkeit sollte an einem größeren Substratspektrum untersucht werden. Außerdem sollte geprüft werden, ob das *N*-Oxid neben dem Effekt als Löslichkeitsvermittler für unpolare Alkohole im Lösungsmittel Wasser einen zusätzlichen positiven Einfluss auf die Reaktionsgeschwindigkeit besitzt. Daneben sollten der Effekt von *N*-Oxiden auf weitere Katalysatoren und Reagenzien, wie z. B. IBX oder DMP, die üblicherweise für die Oxidation von Alkoholen zu Aldehyden verwendet werden, genauer untersucht werden. Schließlich ist es von Interesse zu untersuchen, ob sich die *N*-Oxid-vermittelte Oxidation von Octanal mit H_2O_2 durch Optimierung der Reaktionsbedingungen und eventuell Einsatz eines Katalysators zu einer allgemeinen Methode zur Oxidation von Aldehyden zu Carbonsäuren weiterentwickeln lässt.

4.2.2.2 Hydrolyse und Alkoholyse von Trichlormethylketonen

Die in dieser Arbeit beschriebene *N*-Oxid-vermittelte Hydrolyse und Alkoholyse von 2,2,2-Trichlor-1-(1*H*-pyrrol-2-yl)ethanon **196** sollte auf ihre allgemeine Anwendbarkeit hin untersucht werden. Dabei sollten einerseits verschiedene Trichlormethylketone (aromatisch, aliphatisch) sowie andererseits unterschiedliche Alkohole (primär, sekundär, tertiär) eingesetzt werden. Zudem sollte überprüft werden, ob durch Variation des *N*-Oxides und des Lösungsmittels eventuell ein substöchiometrischer Einsatz des *N*-Oxides sowie eine Reaktionsführung bei Raumtemperatur möglich ist.



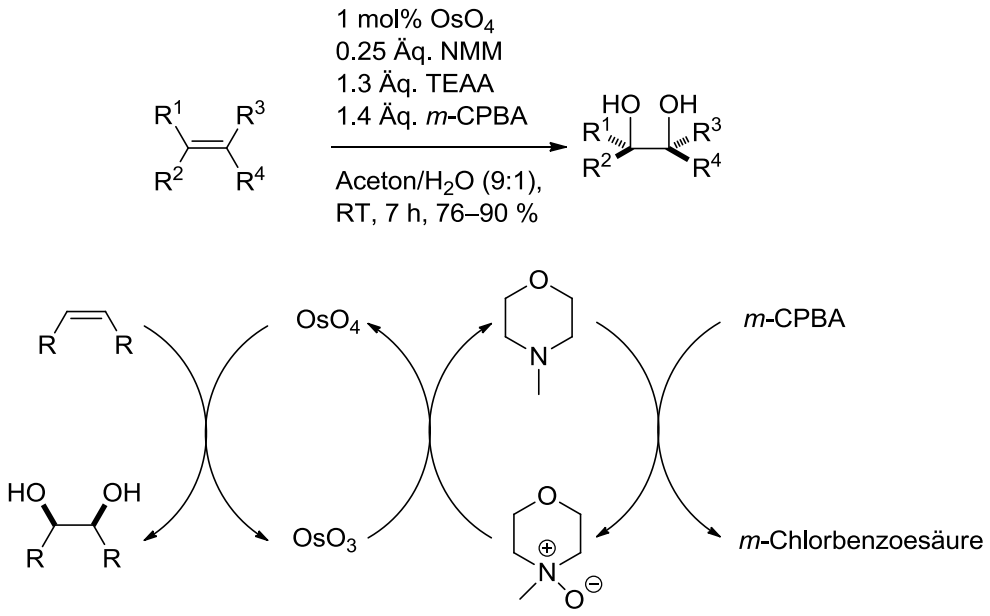
Schema 68: Mögliche *N*-Oxid-katalysierte Reaktionen von Trichlormethylketonen. R = Alkyl, Aryl; R'OH = prim., sek., tert. Alkohol

4.2.2.3 Dihydroxylierung von Alkenen mit OsO_4 und H_2O_2

Die Upjohn-Dihydroxylierung von Alkenen (vgl. Abschnitt 1.1.2.2.1) ist eine Alternative zur asymmetrischen Sharpless-Dihydroxylierung in Fällen, wo keine enantiomerenreinen Diole benötigt werden oder eine Trennung der Enantiomere durch Racematspaltung oder chromatographische Methoden angestrebt wird. Bei dieser Reaktion wird in der Regel ein leichter Überschuss des vergleichsweise teuren Cooxidationsmittels NMO eingesetzt. Aus diesem Grund existieren mehrere Ansätze, NMO nur katalytisch und dafür ein anderes Oxidationsmittel stöchiometrisch einzusetzen, welches NMO regeneriert. So wurde von Bäckvall *et al.* eine Variante der Upjohn-Dihydroxylierung publiziert, bei der *m*-CPBA als terminales Oxidationsmittel dient (**Schema 69**).[288] Zudem wird eine stöchiometrische Menge des Phasentransfer-Katalysators Tetraethylammoniumacetat (TEAA)

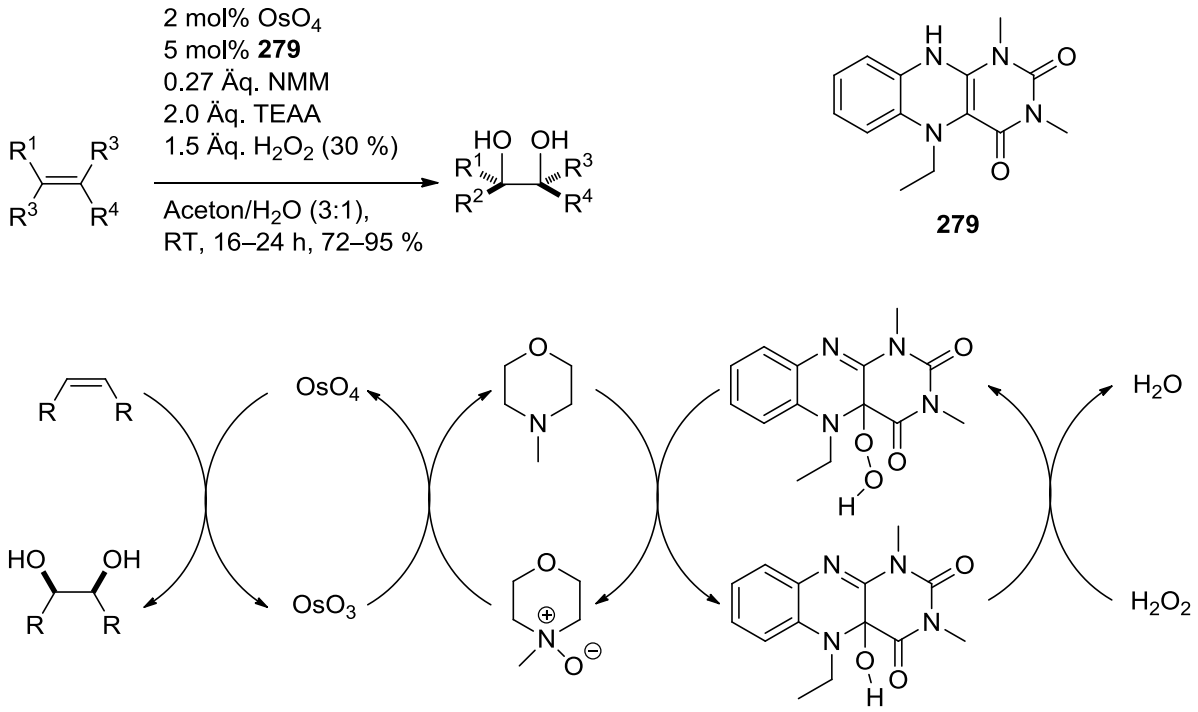
[288] K. Bergstad, J. J. N. Piet, J.-E. Bäckvall, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 2545–2548.

benötigt. Auf diese Weise können verschiedene Diole in guten bis sehr guten Ausbeuten dargestellt werden.



Schema 69: OsO_4-katalysierte Dihydroxylierung von Alkenen mit *m*-CPBA als terminales Oxidationsmittel zur *in-situ*-Generierung von NMO nach Bäckvall *et al.*[288] R^1–R^4 = H, *n*-Bu, Ph.

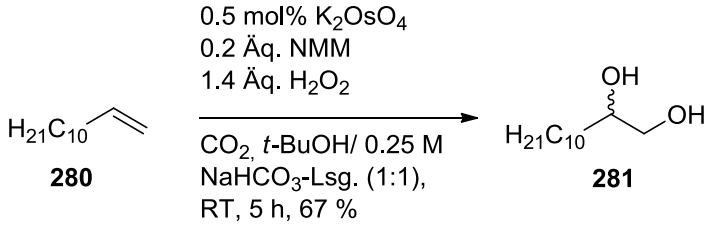
Allerdings ist der Vorteil dieser Variante begrenzt, da *m*-CPBA ebenfalls kein günstiges Oxidationsmittel ist. Deutlich preisgünstiger und zudem sehr viel atomökonomischer ist dagegen der Einsatz von H_2O_2 als terminales Oxidationsmittel bei der Dihydroxylierung. Ein Problem entsteht dabei jedoch durch die vergleichsweise langsame Reaktion von H_2O_2 mit NMM, sodass die Regenerierung von NMO nicht effizient verläuft.

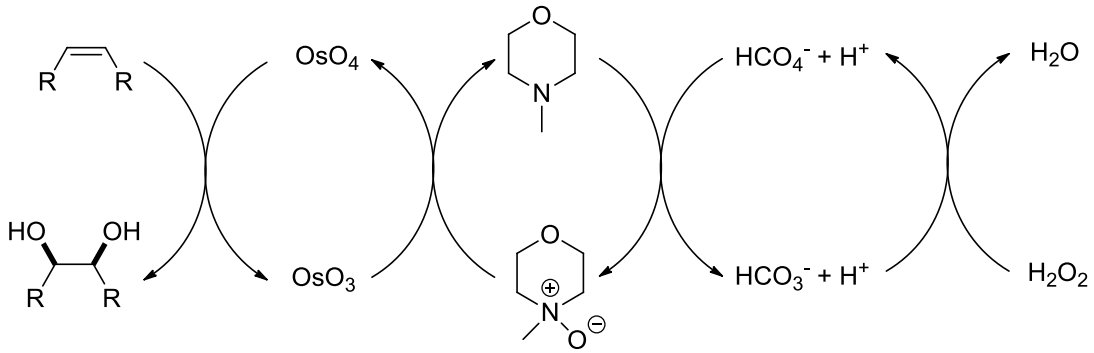


Schema 70: OsO_4-katalysierte Dihydroxylierung von Alkenen mit H_2O_2 als terminales Oxidationsmittel und dem Flavin **279** als Cokatalysator zur *in-situ*-Generierung von NMO nach Bäckvall *et al.*[289] R^1–R^4 = H, Alkyl, Ph.

In diesem Fall dominiert die direkte Reaktion von H_2O_2 mit der reduzierten Osmiumspezies, woraus geringere Ausbeuten der Diole infolge von Überoxidation resultieren.[290] Um dies zu verhindern, nutzen Bäckvall *et al.* das Flavinderivat **279** als Cokatalysator, wodurch die Reoxidation des NMMs deutlich beschleunigt wird (**Schema 70**).[289] Auf diese Weise ist ebenfalls die Dihydroxylierung zahlreicher Alkene in guten bis sehr guten Ausbeuten möglich.

Eine mögliche Alternative zur Verwendung des Flavinderivates als Cokatalysator ergibt sich durch die Kombination der in dieser Arbeit verwendeten Methode zur Darstellung der *N*-Oxide mit der OsO_4-katalysierten Dihydroxylierung. Hierbei würde CO_2 als Cokatalysator verwendet, welches zusammen mit H_2O_2 Peroxymonocarbonat (HCO_4^-) bildet (**Schema 71**). Dass diese Kombination prinzipiell tatsächlich möglich ist, konnte bereits anhand der Dihydroxylierung von 1-Dodecen **280** gezeigt werden. Die Vorteile gegenüber der Flavin-basierten Methode bestehen in einer deutlich kürzeren Reaktionszeit bei zugleich geringerer Katalysatorbeladung, der Verzichtbarkeit des Phasentransfer-Katalysators TEAA sowie der Verwendung des sehr preisgünstigen und Abfall minimierenden Cokatalysators CO_2. Aus diesem Grund sollte die Methode anhand eines breiteren Substratspektrums auf ihre allgemeine Anwendbarkeit hin untersucht werden. Außerdem sollte die Möglichkeit einer asymmetrischen Variante der Dihydroxylierung durch Einsatz gängiger Liganden ($(DHQD)_2PHAL$, $(DHQ)_2PHAL$, etc.) überprüft werden.



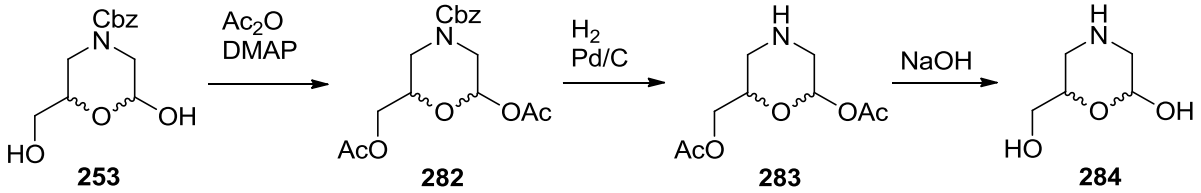


Schema 71: OsO_4-katalysierte Dihydroxylierung von 1-Dodecen **280** mit H_2O_2 als terminales Oxidationsmittel und CO_2 als Cokatalysator zur *in-situ*-Generierung von NMO.

[290] N. A. Milas, S. Sussman, *J. Am. Chem. Soc.* **1937**, *59*, 2345–2347.
[289] S. Y. Jonsson, K. Färnegårdh, J.-E. Bäckvall, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 1365–1371.

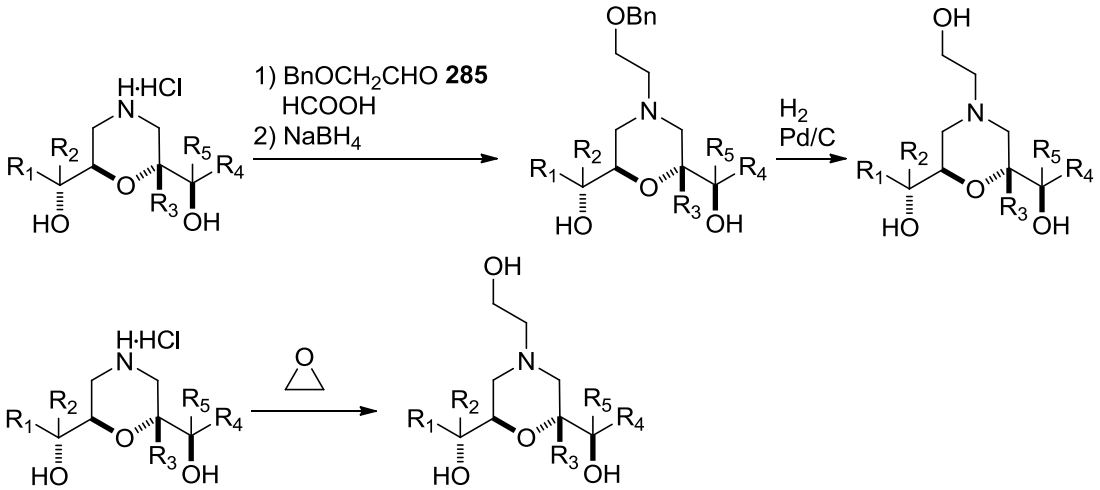
4.2.3 Morpholinderivate als Glycosidase-Inhibitoren

Trotz verschiedener Synthesestrategien ist es im Rahmen dieser Arbeit nicht gelungen, das Morpholin-Lactol **271** darzustellen. Problematisch war hierbei einerseits die Hydrogenolyse einer Benzyl- oder Cbz-Schutzgruppe in Gegenwart der freien Lactolfunktion sowie andererseits die saure Entschützung einer Boc-Schutzgruppe oder die saure Hydrolyse eines Ethylacetals (s. Abschnitt 3.2.7 und 3.2.8). Allerdings erscheint das Morpholin-Lactol in Anbetracht der Ergebnisse der Enzym-Inhibitions-Assays (s. Abschnitt 3.2.9) ein vielversprechender Glycosidase-Inhibitor. Daher sollte untersucht werden, ob es möglich ist, die genannten Probleme zu umgehen, indem man das Cbz-geschützte Morpholin-Lactol **253** zunächst in das Diacetat **282** überführt. Nach Hydrogenolyse der Cbz-Schutzgruppe könnte so möglicherweise das Lactol **284** durch Verseifung der Acetylschutzgruppen erhalten werden (**Schema 72**).



Schema 72: Mögliche Entschützung des Cbz-Morpholin-Lactols **253**.

Um die Aktivität der in dieser Arbeit hergestellten Glucosidaseinhibitoren weiter zu steigern, scheint die Einführung eines Hydroxyethylsubstituenten am Stickstoff vielversprechend, wie ihn u.a. auch der kommerzielle Inhibitor Miglitol **40** besitzt. Eine solche Derivatisierung könnte direkt ausgehend von den Hydrochloriden der Morpholin-Diole entweder durch eine zweistufige Sequenz aus reduktiver Aminierung mit Benzyloxyacetaldehyd **285** und anschließender Hydrogenolyse der Benzyl-schutzgruppe, oder einfach durch Reaktion mit Ethylenoxid ohne Schutzgruppentransformationen vorgenommen werden (**Schema 73**). Schließlich sollte auch untersucht werden, welchen Einfluss eine weitere Erhöhung des sterischen Anspruchs der Reste R^1–R^5 auf die Aktivität und Selektivität der Morpholin-Diole hat.



Schema 73: Mögliche Synthesen zur Einführung eines Hydroxyethylsubstituenten am Stickstoff der Morpholin-Diole. R^1–R^5 = Me, H.

5 Experimentalteil

5.1 Allgemeine Angaben

Chemikalien

Die Chemikalien wurden von den Firmen ABCR, Acros, Alpha Aesar, TCI und Sigma-Aldrich bezogen und, falls nicht anders angegeben, ohne weitere Reinigung verwendet.

Lösungsmittel

Die Lösungsmittel wurden vor der Verwendung am Rotationsverdampfer destillativ gereinigt (Aceton, Dichlormethan, Diethylether, Ethanol, Ethylacetat, Methanol, Petrolether, Toluol), oder wie vom Hersteller erhalten verwendet (Acetonitril, *t*-Butanol, *n*-Hexan, *i*-Propanol)

Trockene Reagenzien und Lösungsmittel

Trockene Lösungsmittel wurden entweder kommerziell erworben (DMF, Methanol, THF) oder aus einem Solvent System „MB SPS-800“ der Firma MBraun entnommen (DCM, Diethylether, THF). Triethylamin wurde per Destillation über CaH_2 getrocknet.

Dünnschichtchromatographie

Die Reaktionen wurden dünnschichtchromatographisch auf Kieselgel-beschichteten Aluminiumfolien verfolgt (Normalphase: Merck Kieselgel 60, F_{254}; Umkehrphase: Macherey-Nagel Alugram RP-18W/UV_{254}). Die Auswertung erfolgte, sofern möglich, unter UV-Licht oder unter Zuhilfenahme folgender Färbereagentien:

Kaliumpermanganat-Reagenz (3.0 g $KMnO_4$, 20 g K_2CO_3, 300 mL H_2O), Vanillin-Reagenz (1.7 g Vanillin, 33 mL AcOH, 17 mL, konz. H_2SO_4, 300 mL MeOH), Cer-Reagenz (2.0 g $Ce(SO_4)_4$, 5.0 g 12-Molybdänphosphorsäure, 16 mL konz. H_2SO_4, 200 mL H_2O) für oxidierbare Verbindungen. Amine wurden mittels Bromkresolgrün-Reagenz (80 mg Bromkresolgrün, 200 mL EtOH, 0.1 N NaOH bis Farbumschlag grün/blau) oder Ninhydridin-Reagenz (0.8 g Ninhydrin, 200 mL EtOH) angefärbt.

Säulenchromatographie:

Säulenchromatographie erfolgte nach dem Flash-Verfahren über Kieselgel (Normalphase: Fluka Kieselgel 60, 230–400 mesh particle size; Umkehrphase: Fluka Kieselgel 100 C_{18}-Reversed phase, 230–400 mesh particle size).

Analytische Gaschromatographie:

Gaschromatographie erfolgte an einem Agilent 6890N Chromatographen mit zugehörigem Massedetektorsystem Agilent 5975B VL MSD. Dabei diente Helium als Trägergas mit einer Flussgeschwindigkeit von 0.9 mL min^{-1}. Als Säule wurde eine „HP-5 ms“ der Firma Agilent, Nr. 19091S-433, mit einer Länge von 30 m, einem Innendurchmesser von 0.25 mm und einer Schichtdicke von 0.25 µm verwendet.

NMR-Spektroskopie:

Die ^{1}H-, ^{13}C- sowie 2D-NMR-Spektren wurden mit den BRUKER Spektrometern Fourier 300 (300 MHz ^{1}H-, 75 MHz ^{13}C-Spektren), AVANCEI-400, AVANCEII-400 (400 MHz ^{1}H-, 101 MHz ^{13}C-Spektren), DRX-500 (500 MHz ^{1}H-, 125 MHz ^{13}C-Spektren) und AVANCEIII-600 (600 MHz ^{1}H-, 150 MHz ^{13}C-Spektren) aufgenommen (Institut für organische bzw. anorganische Chemie, Universität Hamburg). Die genaue Zuordnung der Signale erfolgte, falls erforderlich, mit Hilfe von H,H-COSY-, HSQC-, HMBC- und NOESY-Spektren. Die chemische Verschiebung δ ist in parts per million (ppm) angegeben, als interner Standard diente bei allen Messungen TMS (Singulett bei δ = 0 ppm im ^{1}H- und ^{13}C-NMR-Spektrum). Die Kopplungskonstanten *J* sind in Hertz (Hz) angegeben. Die Multiplizitäten der Signale werden durch folgende Abkürzungen angegeben: s = Singulett, d = Dublett, t = Triplett, q = Quadruplett, m = Multiplett, br = verbreitertes Signal. Zur Auswertung der Spektren diente das Programm „MestReNova“ von Mestrelab Research in den Versionen 6 und 7. 1D-Spektren wurden in der Regel mit den Standardeinstellungen prozessiert, bei 2D-Spektren wurde mit einem Zero-Filling von 4K gearbeitet. Die Zuordnung der Signale erfolgt anhand der in der jeweiligen Abbildung angegeben Nummerierung der Atome. Bei doppelten Signalsätzen aufgrund von Diastereomeren oder Amidresonanz (Amide, Carbamate) sind die beiden Signale, wo sie nicht genauer zugeordnet werden können, durch ein Komma getrennt einem Atom zugeordnet.

Infrarotspektroskopie:

IR-Spektren wurden mit einem ATR-FT-IR-Spektrometer „ALPHA-P“ der Firma BRUKER aufgenommen.

UV-Vis-Spektroskopie:

UV-Vis-Spektren und enzymkinetische Messungen wurden an einem Varian UV-Vis-Spektrometer „Cary 50 Bio“ aufgenommen bzw. durchgeführt.

Massenspektrometrie:

ESI-MS Spektren wurden an einem Massenspektrometer „6224 ESI-TOF“ der Firma Agilent (Massenbereich: 110-3200 m/z), EI-Spektren an einem „VG 70S EI“ der Firma VG-Analytical aufgenommen (Institut für organische Chemie, Universität Hamburg).

Schmelzpunkte:

Die angegebenen Schmelzpunkte wurden mit einem automatischen Schmelzpunktmessgerät „BÜCHI M-565“ der Firma Büchi bestimmt.

Einkristallstrukturanalyse:

Die Röntgenbeugungsexperimente wurden an einem 3-Kreis-Einkristalldiffraktometer „BRUKER AXS SMART APEX“ mit CCD-Detektor, Molybdan-Quelle oder an einem 4-Kreis-Einkristall-diffraktometer „SuperNova“ von Oxford Diffraction mit 135 mm CCD-Atlas-Detektor und Molybdän-quelle durchgeführt (Institut für anorganische Chemie, Universität Hamburg).

Elementaranalyse:

Elementaranalysen wurden an den Geräten „Vario ELIII“ der Firma Elementar sowie „EuroEA Elemental Analyzer“ der Firma EuroVektor mit HEKAtech HAT Sauerstoff-Analysator durchgeführt.

5.2 Versuchsvorschriften und analytische Daten

5.2.1 Liste der allgemeinen Synthesevorschriften (ASV)

- **ASV 0:** Darstellung von Braunstein auf Silica (S. 125)
- **ASV 1:** Darstellung von 4-Alkoxypyridinen bzw. 4-Alkoxychinolinen aus den entsprechenden 4-Chlor-Derivaten (S. 125)
- **ASV 2:** Darstellung von 4-Alkoxypyridin-*N*-Oxiden bzw. 4-Alkoxychinolin-*N*-Oxiden (S. 126)
- **ASV 3:** Benzylierung von sekundären Aminen mit Benzylbromid (S. 138)
- **ASV 4:** CO_2-katalysierte *N*-Oxidierung tertiärer aliphatischer Amine (S. 138)
- **ASV 5:** Benzylierung von primären Diaminen mittels reduktiver Aminierung (S. 147)
- **ASV 6:** Dimethylierung von sekundären Diaminen mittels reduktiver Aminierung (S. 148)
- **ASV 7:** Tetramethylierung von primären Diaminen durch Eschweiler-Clarke-Reaktion (S. 148)
- **ASV 8:** Darstellung von Diamiden aus Diamindihydrobromiden (S. 149)
- **ASV 9:** Reduktion von Diamiden zu Diaminen mittels LAH (S. 149)
- **ASV 10:** Darstellung von Diamiden aus Dicarbonsäuredichloriden (S. 170)
- **ASV 11:** Boc-Schützung aliphatischer Amine (S. 205)
- **ASV 12:** Alkylierung von Boc-geschützten Allylaminen (S. 205)

- **ASV 13:** Oxidative Cyclisierung von Diallylaminen (S. 215)
- **ASV 14:** Alkylierung von sekundären Aminen (S. 227)
- **ASV 15:** Upjohn-Dihydroxylierung von Allylaminen (S. 227)
- **ASV 16:** Cyclisierung von 4-Hydroxyacetalen zu Lactolen (S. 228)
- **ASV 17:** Cyclisierung von 4-Hydroxyacetalen zu cyclischen Acetalen (S. 228)
- **ASV 18:** Entschützung von Boc-geschützten Morpholin-Diolen (S. 240)
- **ASV 19:** Entschützung von Benzylaminen durch Hydrogenolyse (S. 240)

5.2.2 Vorschriften und analytische Daten zur Synthese von aromatischen monodentaten *N*-Oxiden (Kap. 3.1.2.2)

ASV 0: Darstellung von Braunstein auf Silica

In einem 250 mL Rundkolben werden 3.2 g (20.2 mmol) $KMnO_4$ in 50 mL dest. H_2O gelöst. Dazu wird die Lösung auf 50 °C erwärmt, bis sich der Feststoff komplett gelöst hat. Anschließend werden auf einmal 85 g Kieselgel hinzugegeben und das Gemisch solange am Rotationsverdampfer durchmischt, bis es homogen ist. Danach wird das Wasser im Hochvakuum entfernt, was durch ein Wasser- oder Ölbad (Temperatur nach und nach bis 100 °C erhöhen) unterstützt wird (Fritte zwischenschalten!). Wenn kein Entweichen von Wasser mehr zu beobachten ist, lässt man das $KMnO_4/SiO_2$ abkühlen. Anschließend füllt man damit ca. bis zur halben Höhe eine Fritte und saugt mehrfach langsam Ethanol durch die Fritte, bis keine Wärmeentwicklung mehr zu beobachten ist. Anschließend wird die Fritte mit dest. H_2O gespült, um Reste von $KMnO_4$ zu entfernen. Wenn das Waschwasser nicht mehr violett ist, wird das MnO_2/SiO_2 in einen Erlenmeyerkolben überführt und mit Wasser geschwenkt. Wenn sich der Feststoff weitestgehend abgesetzt hat, wird das braune Waschwasser vorsichtig abdekantiert und verworfen. Der Vorgang wird so oft wiederholt, bis das Waschwasser klar und farblos ist (ca. 10-mal). Anschließend wird das restliche Wasser über eine Fritte abgesaugt und der Rückstand wie zuvor im Hochvakuum getrocknet.

ASV 1: Darstellung von 4-Alkoxypyridinen bzw. 4-Alkoxychinolinen aus den entsprechenden 4-Chlor-Derivaten

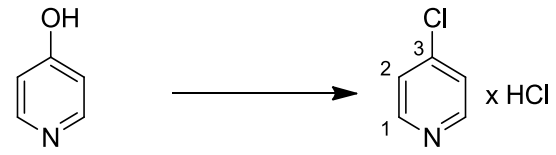
8.0 Äq. Natrium werden in einem Überschuss des jeweiligen primären Alkohols, der ebenfalls als Lösungsmittel dient, zur Reaktion gebracht. Dauert die Reaktion länger als 10 min, wird das Gemisch vorsichtig auf 60–80 °C erhitzt. Nach dem vollständigen Abreagieren des Natriums werden 1.0 Äq. 4-Chlorpyridinhydrochlorid bzw. 4-Chlorchinolin hinzugefügt und unter Rückfluss (bzw. auf maximal

180 °C) erhitzt. Der Reaktionsverlauf wird per DC verfolgt. Nach beendeter Reaktion wird mit 2 N HCl angesäuert und ein dem Alkoholvolumen äquivalentes Volumen an Diethylether hinzugefügt. Nach Trennung der Phasen wird die organische Phase mehrfach mit dest. Wasser extrahiert. Die vereinten wässrigen Phase wird mit festem Natriumhydrogencarbonat neutralisiert und anschließend mehrfach mit Ethylacetat extrahiert. Nach Trocknung der vereinten Ethylacetat-Phasen über Natriumsulfat wird das Llösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand per Säulenchromatographie über Kieselgel oder per Kugelrohrdestillation bei vermindertem Druck gereinigt.

ASV 2: Darstellung von 4-Alkoxypyridin-*N*-Oxiden bzw. 4-Alkoxychinolin-*N*-Oxiden

1 Äq. 4-Alkoxypyridin bzw. 4-Alkoxychinolin wird bei RT in Dichlormethan (0.2 mL/mmol Edukt) gelöst. Nach Zugabe von 0.5 mol-% Methyltrioxorhenium(VII) färbt sich der Reaktionslösung rot. Bei 0 °C werden 2 Äq. 30 %iger Wasserstoffperoxidlösung hinzugetropft, was zu einer Gelbfärbung des Ansatzes führt. Nach beendeter Zugabe von Wasserstoffperoxid wird bei RT gerührt. Der Reaktionsverlauf wird per DC verfolgt (EE/MeOH 99/1). Entfärbt sich die Reaktionslösung, bevor die Reaktion vollständig ist, werden erneut 0.5 mol-% Methyltrioxorhenium(VII) zugegeben. Nach beendeter Reaktion wird eine Spatelspitze Mangan(IV)oxid hinzugegeben, um überschüssiges H_2O_2 zu zersetzen, und es wird eine weitere Stunde bei RT gerührt. Je nach Polarität des Produktes befindet sich dieses bevorzugt in der wässrigen oder der organischen Phase. Nach Trennung der Phasen wird daher die wässrige Phase mit Dichlormethan extrahiert und diese entweder lyophilisiert oder die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. In beiden Fällen wird der Rückstand per Säulenchromatographie über RP-18-Kieselgel gereinigt.

Synthese von 4-Chloropyridin Hydrochlorid (47)



45
C_5H_5NO
MW: 95.10

47
$C_5H_5Cl_2N$
MW: 150.01

10 g 4-Hydroxypyridin **45** (0.11 mol, 1.0 Äq.) werden in 65 mL Phosphorylchlorid gelöst und 5 h unter Rückfluss erhitzt. Das Lösungsmittel wird destillativ zu 2/3 entfernt und der Rückstand 15 h bei RT gelagert, wobei ein gelber Feststoff ausfällt. Der Niederschlag wird abfiltriert und aus Ethanol umkristallisiert. Ausbeute: 2.891 g (19.27 mmol), 18 %, weißer Feststoff.

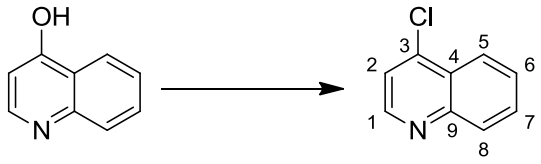
^{1}H-NMR (D_2O, 400 MHz): δ = 8.80 (d, $^3J_{HH}$ = 6.5 Hz, 2H, H-1), 8.19 (d, $^3J_{HH}$ = 6.5 Hz, 2H, H-2).

^{13}C-NMR (D_2O, 101 MHz): δ = 142.2 (C-1), 128.2 (C-2), C-3 nicht detektiert.

IR: $\tilde{\nu}$ = 3102, 3075, 3039, 3013, 2966, 2927, 2869, 2655, 2382, 2245, 2101, 1998, 1877, 1769, 1818, 1804, 1661, 1618, 1481, 1457, 1376, 1007, 987, 963, 814, 724, 710, 489 cm^{-1}.

MS (HR-ESI+): Für $C_5H_5ClN^+$ ($[M+H]^+$) berechnet: m/z = 114.0105, gefunden: 114.0106.

Synthese von 4-Chlorchinolin (48)



46
C_9H_7NO
MW: 145.16

48
C_9H_6ClN
MW: 163.60

5.21 g (35.9 mmol, 1.0 Äq.) 4-Hydroxychinolin **46** werden in 22.0 mL (241 mmol, 6.7 Äq.) Phosphorylchlorid gelöst und 1 h unter Rückfluss erhitzt. Nach destillativer Entfernung eines Großteils des überschüssigen $POCl_3$ wird der Rückstand in gesättigter Natriumhydrogen-carbonatlösung aufgenommen und solange mit 2 M Natronlauge versetzt, bis ein pH-Wert von 10 erreicht ist. Diese wässrige Phase wird mit Ethylacetat extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet. Die Reinigung des Rohproduktes erfolgt per Kugelrohrdestillation (0.3–0.4 mbar, 160 °C). Ausbeute: 4.68 g (28.6 mmol), 80 %, farbloser Feststoff.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ = 8.78 (d, $^3J_{HH}$ = 4.7 Hz, 1H, H-1); 8.23 (dd, $^3J_{HH}$ = 8.4 Hz, $^4J_{HH}$ = 0.6 Hz, 1H, H-5); 8.13 (d, $^3J_{HH}$ = 8.5 Hz, 1H, H-8); 7.79–7.76 (m, 1H, H-7); 7.66–7.63 (m, 1H, H-6); 7.49 ppm (d, $^3J_{HH}$ = 4.7 Hz, 1H, H-2).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 101 MHz): δ = 149.7 (C-1); 148.8 (C-9); 143.3 (C-3); 130.8 (C-7); 129.7 (C-8); 127.9 (C-6); 126.7 (C-4); 124.3 (C-5), 121.4 ppm (C-2).

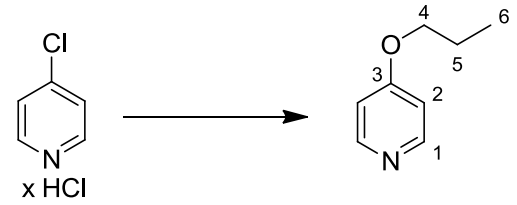
IR: $\tilde{\nu}$ = 3402, 3069, 2927, 1638, 1583, 1561, 1450, 1347, 1293, 1200, 1149, 1068, 1038, 976, 830, 812, 755, 742, 668, 626, 607, 561, 543, 525, 446, 412 cm^{-1}.

MS (HR-ESI+): Für $C_9H_7ClN^+$ ($[M+H]^+$) berechnet: m/z = 164.0262, gefunden: m/z = 164.0258.

EA: Für C_9H_6ClN berechnet: C: 66.07 %, H: 3.70 %, N: 8.56 %, gefunden: C: 65.60 %, H: 3.64 %, N: 8.62 %.

Smp.: 30 °C.

Synthese von 4-Propyloxypyridin (49)



47
$C_5H_5Cl_2N$
MW: 150.01

49
$C_8H_{11}NO$
MW: 137.18

Die Synthese erfolgte nach **ASV 1**.

Ansatzgröße: 3.00 mmol 4-Chlorpyridin Hydrochlorid **47** (450 mg) in 10 mL 1-Propanol. Reaktionsdauer: 3 h. Reinigung: Säulenchromatographie über Kieselgel (99:1–98:2 EE/MeOH), Ausbeute: 293 mg (2.14 mmol), 71 %, farbloses Öl.

^{1}H-NMR (MeOH-d_4, 500 MHz): δ = 8.32 (d, $^3J_{HH}$ = 6.3 Hz, 2H, H-1); 6.98 (d, $^3J_{HH}$ = 6.3 Hz, 2H, H-2); 4.04 (t, $^3J_{HH}$ = 6.5 Hz, 2H, H-4); 1.82 (m, 2H, H-5); 1.03 ppm (t , $^3J_{HH}$ = 7.4 Hz, 3H, H-6).

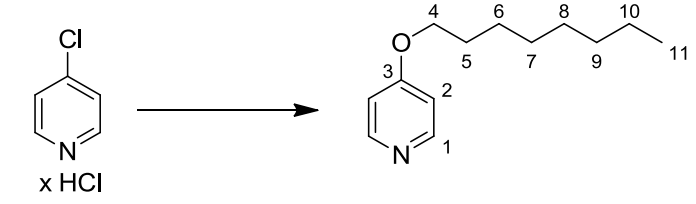
^{13}C-NMR (MeOH-d_4, 101 MHz): δ = 167.5 (C-3); 151.1 (C-1); 111.9 (C-2); 70.9 (C-4); 23.2 (C-5); 10.6 ppm (C-6).

IR: $\tilde{\nu}$ = 3464; 2968; 2941; 2880; 1640; 1602; 1568; 1508; 1426; 1290; 1211; 1042; 1008; 970; 820; 537 cm^{-1}.

MS (HR-ESI+): Für $C_8H_{12}NO^+$ ($[M+H]^+$) berechnet.: m/z = 138.0913, gefunden.: m/z = 138.0915.

EA: Für $C_8H_{11}NO$ berechnet: C: 70.04 %, H: 8.08 %, N: 10.21 %, gefunden: C: 69,88 %, H: 8.14 %, N: 10.16 %.

Synthese von 4-(Octyloxy)pyridin (50)



47
$C_5H_5Cl_2N$
MW:150.01

50
$C_{13}H_{21}NO$
MW: 207.31

Die Synthese erfolgte nach **ASV 1**.

Ansatzgröße: 4.0 mmol 4-Chlorpyridin Hydrochlorid **47** (600 mg) in 16 mL 1-Octanol. Reaktionsdauer: 1 h. Reinigung: Säulenchromatographie über Kieselgel (99:1–98:2 EE/MeOH), Ausbeute: 517 mg (2.49 mmol), 62 %, gelbes Öl.

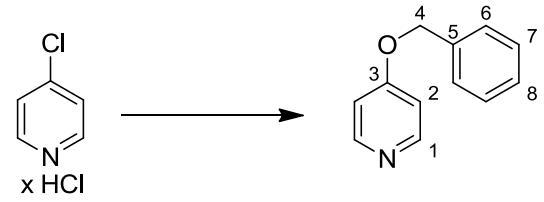
^{1}H-NMR (MeOH-d_4, 400 MHz): δ = 8.31 (dd, $^{3}J_{HH}$ = 5.1 Hz, $^{4}J_{HH}$ = 1.5 Hz, 2H, H-1); 6.96 (dd, $^{3}J_{HH}$ = 5.1 Hz, $^{4}J_{HH}$ = 1.4 Hz, 2H, H-2); 4.08 (t, $^{3}J_{HH}$ = 6.5 Hz, 2H, H-4); 1.83–1.76 (m, 2H, H-5); 1.49–1.31 (m, 10H, H-6, H-7, H-8, H-9, H-10); 0.99 ppm (t, $^{3}J_{HH}$ = 6.8 Hz, 3H, H-11).

^{13}C-NMR (MeOH-d_4, 101 MHz): δ = 167.5 (C-3); 151.2 (C-1); 111.9 (C-2); 69.4 (C-4); 33.0 (C-5); 30.4 (C-6); 30.3 (C-7); 30.0 (C-8); 27.0 (C-9); 23.7 (C-10); 14.4 ppm (C-10).

IR: $\tilde{\nu}$ = 3484, 2924, 2855, 1640, 1603, 1568, 1509, 1430, 1349, 1289, 1211, 1008, 963, 911, 819, 756, 742, 723, 665, 537, 434, 384 cm^{-1}.

MS (HR-ESI+): Für $C_{13}H_{22}NO^{+}$ ($[M+H]^{+}$) berechnet: m/z = 208.1696, gefunden: m/z = 208.1701.

Synthese von 4-(Benzyloxy)pyridin (51)



47
$C_5H_5Cl_2N$
150.01

51
$C_{12}H_{11}NO$
MW:185.22

Die Synthese erfolgte nach **ASV 1**.
Ansatzgröße: 1.00 mmol 4-Chlorpyridin Hydrochlorid **47** (150 mg) in 6 mL Benzylalkohol. Reaktionsdauer: 1.5 h. Reinigung: Säulenchromatographie über Kieselgel (100 % EE–98:2 EE/MeOH), Ausbeute: 140 mg (0.756 mmol), 75 %, farbloses Öl.

^{1}H-NMR (MeOH-d_4, 400 MHz): δ = 8.35 (dd, $^{3}J_{HH}$ = 5.1 Hz, $^{4}J_{HH}$ = 1.4 Hz, 2H, H-1); 7.45–7.33 (m, 5H, H-6, H-7, H-8); 7.07 (dd, $^{3}J_{HH}$ = 5.1 Hz, $^{4}J_{HH}$ = 1.4 Hz, 2H, H-2); 5.20 ppm (s, 2H, H-4).

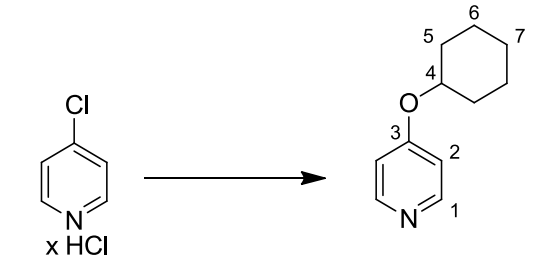
^{13}C-NMR (MeOH-d_4, 101 MHz): δ = 167.3 (C-3), 151.0 (C-1), 137.2 (C-5), 129.7 (C-7), 129.3 (C-6), 128.8 (C-8), 112.4 (C-2), 71.2 ppm (C-4).

IR: $\tilde{\nu}$ = 3459, 3034, 2944, 1640, 1600, 1569, 1507, 1428, 1312, 1284, 1209, 1102, 1080, 1010, 987, 919, 863, 817, 736, 695, 625, 535, 511, 456 cm^{-1}.

MS (HR-ESI+): Für $C_{12}H_{12}NO^{+}$ ($[M+H]^{+}$) berechnet.: m/z = 186.0913, gefunden.: m/z = 186.0915.

EA: Für $C_8H_{11}NO$ berechnet: C: 77.81 %, H: 5.99 %, N: 7.56 %, gefunden: C: 77.20 %, H: 6.03 %, N: 7.57 %.

Synthese von 4-(Cyclohexyloxy)pyridin (52)



47
$C_5H_5Cl_2N$
MW: 150.01

52
$C_{11}H_{15}NO$
MW:177.24

Die Synthese erfolgte nach **ASV 1**.

Ansatzgröße: 4.00 mmol 4-Chlorpyridin Hydrochlorid **47** (600 mg) in 39 mL Cyclohexanol. Reaktionsdauer: 0.5 h. Reinigung: Säulenchromatographie über Kieselgel (99:1 EE/MeOH), Ausbeute: 541 mg (3.05 mmol), 76 %, gelblicher Feststoff.

^{1}H-NMR (MeOH-d_4, 400 MHz): δ = 8.30 (d, $^3J_{HH}$ = 5.7 Hz, 2H, H-1), 6.96 (d, $^3J_{HH}$ = 5.7 Hz, 2H, H-2), 4.52–4.47 (m, 1H, H-4), 2.01–1.98 (m, 2H, H-5a), 1.82–1.79 (m, 2H, H-5b), 1.62–1.34 ppm (m, 6H, H-6, H-7).

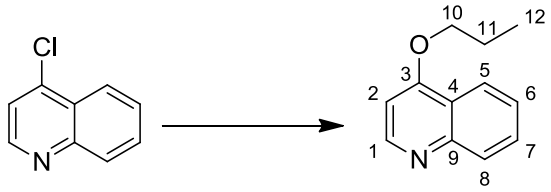
^{13}C-NMR (MeOH-d_4, 101 MHz): δ = 166.2 (C-3), 151.2 (C-1), 112.7 (C-2), 76.6 (C-4), 32.4 (C-5), 26.5 (C-7), 24.4 ppm (C-6).

IR: $\tilde{\nu}$ = 3445, 2933, 2858, 2550, 2263, 1594, 1566, 1503, 1436, 1379, 1359, 1311, 1283, 1245, 1212, 1039, 1018, 1004, 967, 898, 891, 855, 821, 799, 765, 736, 695, 576, 532, 481, 460 cm^{-1}.

MS (HR-ESI+): Für $C_{11}H_{16}NO^+$ ($[M+H]^+$) berechnet.: m/z = 178.1226, gefunden: m/z = 178.1224.

EA: Für $C_{11}H_{15}NO$ berechnet: C: 74.54 %, H: 8.53 %, N: 7.90 %, gefunden: C: 74.54 %, H: 8.56 %, N: 7.94 %.

Synthese von 4-Propoxychinolin (53)



48
C_9H_6ClN
MW: 163.60

53
$C_{12}H_{13}NO$
MW: 187.24

Die Synthese erfolgte nach **ASV 1**.

Ansatzgröße: 13.9 mmol 4-Chlorchinolin **48** (2.28 g) in 60 mL 1-Propanol. Reaktionsdauer: 1 h. Reinigung: Kugelrohrdestillation (0.1 mbar, 160 °C), Ausbeute: 2.31 g (12.3 mmol), 89 %, farbloses Öl.

^{1}H-NMR (MeOH-d_4, 400 MHz): δ = 8.65 (d, $^3J_{HH}$ = 5.4 Hz, 1H, H-1); 8.25 (dd, $^3J_{HH}$ = 8.4 Hz, $^4J_{HH}$ = 0.8 Hz, 1H, H-5); 7.94 (d, $^3J_{HH}$ = 8.4 Hz, 1H, H-8); 7.76–7.72 (m, 1H, H-7); 7.56 (t, $^3J_{HH}$ = 7.6 Hz, 1H, H-6); 6.97 (d, $^3J_{HH}$ = 5.4 Hz, 1H, H-2); 4.25 (t, $^3J_{HH}$ = 6.4 Hz, 2H, H-10); 2.01–1.96 (m, 2H, H-11); 1.16 ppm (t, $^3J_{HH}$ = 7.4 Hz, 3H, H-12).

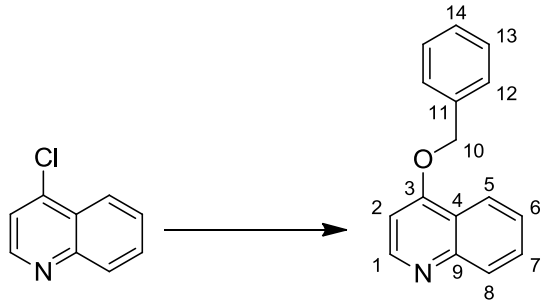
^{13}C-NMR (MeOH-d_4, 101 MHz): δ = 163.3 (C-3); 152.2 (C-1); 149.4 (C-9); 131.4 (C-7); 128.3 (C-8); 127.0 (C-6); 123.0 (C-5); 122.7 (C-4); 102.2 (C-2); 71.6 (C-10); 23.3 (C-11); 10.8 ppm (C-12).

IR: $\tilde{\nu}$ = 3062, 2966, 2938, 2878, 1620, 1590, 1578, 1508, 1428, 1402, 1346, 1310, 1277, 1220, 1159, 1112, 1074, 1037, 1019, 984, 956, 872, 813, 763, 697, 650, 616, 593, 538, 487, 470, 426 cm^{-1}.

MS (HR-ESI+): Für $C_{12}H_{14}NO^+$ ($[M+H]^+$) berechnet: m/z = 188.1070, gefunden: m/z = 188.1072.

EA: Für $C_{12}H_{13}NO$ berechnet: C: 76.98 %, H: 7.00 %, N: 7.48 %, gefunden: C: 77.12 %, H: 7.02 %, N: 7.49 %.

Synthese von 4-(Benzyloxy)chinolin (54)



48
C_9H_6ClN
MW: 163.60

54
$C_{16}H_{13}NO$
MW: 235.28

Die Synthese erfolgte nach **ASV 1**.

Ansatzgröße: 1.00 mmol 4-Chlorchinolin **48** (164 mg) in 4 mL Benzylalkohol. Reaktionsdauer: 0.5 h. Reinigung: Säulenchromatographie über Kieselgel (99:1 EE/MeOH), Ausbeute: 159 mg (0.680 mmol), 68 %, farbloses Öl.

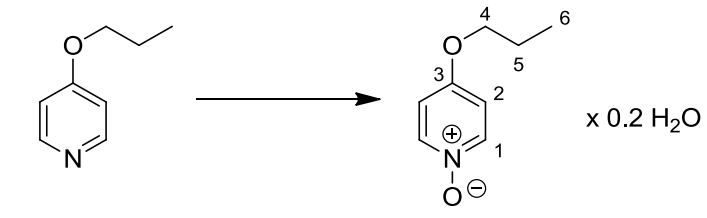
^{1}H-NMR (MeOH-d_4, 400 MHz): δ = 8.65 (d, $^3J_{HH}$ = 5.4 Hz, 1H, H-1); 8.25 (dd, $^3J_{HH}$ = 8.4 Hz, $^4J_{HH}$ = 0.8 Hz, 1H, H-5); 7.94 (d, $^3J_{HH}$ = 8.4 Hz, 1H, H-8); 7.77–7.71 (m, 1H, H-7); 7.59–7.51 (m, 3H, H-6, H-12); 7.46–7.39 (m, 2H, H-13); 7.39–7.33 (m, 1H, H–14); 7.06 (d, $^3J_{HH}$ = 5.4 Hz, 1H, H-2), 5.38 ppm (s, 2H, H-10).

^{13}C-NMR (MeOH-d_4, 101 MHz): δ = 163.6 (C-3); 152.1 (C-1); 149.3 (C-9); 137.2 (C-11), 131.5 (C-7), 129.7 (C-13), 129.4 (C-14), 128.8 (C-12), 128.2 (C-8) 127.2 (C-6), 123.1 (C-5); 122.7 (C-4); 102.8 (C-2), 71.8 ppm (C-10).

IR: $\tilde{\nu}$ = 3470, 3064, 1620, 1591, 1577, 1507, 1427, 1341, 1310, 1277, 1222, 1159, 1112, 1070, 1039, 976, 887, 816, 763, 733, 694, 649, 631, 590, 547, 497, 461, 426 cm^{-1}.

MS (HR-ESI+): Für $C_{16}H_{14}NO^+$ ($[M+H]^+$) berechnet: m/z = 236.1070, gefunden: m/z = 236.1073.

Synthese von 4-Propoxypyridin-*N*-Oxid (55)



49
$C_8H_{11}NO$
MW: 137.18

55
$C_8H_{11.4}NO_{2.2}$
MW: 156.78

Die Synthese erfolgte nach **ASV 2**.

Ansatzgröße: 4.9 mmol 4-Propyloxypyridin **49** (0.67 g). Reaktionsdauer: 3 h. Reinigung: Säulenchromatographie über RP-18-Kieselgel (3:2 H_2O/MeOH), Ausbeute: 0.57 g (3.6 mmol), 74 %, farbloser Feststoff.

^{1}H-NMR (MeOH-d_4, 400 MHz): δ = 8.22 (d, $^3J_{HH}$ = 7.7 Hz, 2H, H-1); 7.13 (d, $^3J_{HH}$ = 7.7 Hz, 2H, H-2); 4.09 (t, $^3J_{HH}$ = 6.5 Hz, 2H, H-4); 1.91–1.78 (m, 2H, H-5); 1.05 ppm (t, $^3J_{HH}$ = 7.4 Hz, 3H, H-6).

^{13}C-NMR (MeOH-d_4, 101 MHz): δ = 162.2 (C-3); 141.5 (C-1); 114.1 (C-2); 72.3 (C-4); 25.2 (C-5); 10.5 ppm (C-6).

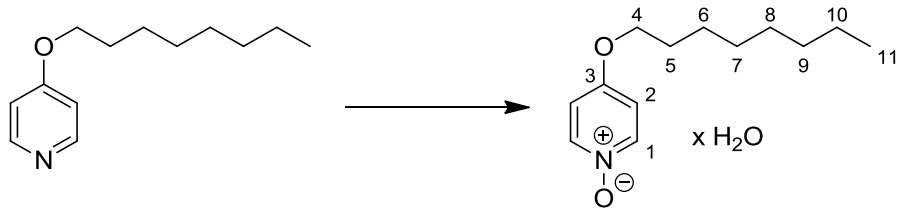
IR: $\tilde{\nu}$ = 3273, 2969, 2940, 2880, 1628, 1562, 1463, 1395, 1292, 1204, 1061, 1028, 1003, 967, 842, 801, 784, 744, 524 cm^{-1}.

MS (HR-ESI+): Für $C_8H_{12}NO_2^+$ ($[M+H]^+$) berechnet: m/z = 154.0863, gefunden: m/z = 154.0860.

EA: Für $C_8H_{11}NO_2$ (wasserfrei) berechnet: C: 62.73 %, H: 7.24 %, N: 9.14 %, O: 20.89 %, für $C_8H_{11.4}NO_{2.2}$ (0.2 Kristallwasser) berechnet: C: 61.29 %, H: 7.33 %, N: 8.93 %, O: 22.45 %, gefunden: C: 61.45 %, H: 7.06 %, N: 8.21 %, O: 22.52 %.

Smp.: 49.8 °C.

Synthese von 4-(Octyloxy)pyridin-*N*-Oxid Monohydrat (56)



50
$C_{13}H_{21}NO$
MW: 207.31

56
$C_{13}H_{23}NO_3$
MW: 241.33

Die Synthese erfolgte nach **ASV 2**.

Ansatzgröße: 1.50 mmol 4-(Octyloxy)pyridin **50** (311 mg). Reaktionsdauer: 3 h. Reinigung: Säulenchromatographie über RP-18-Kieselgel (1:2 H_2O/MeOH), Ausbeute: 159 mg (0.659 mmol), 44 %, gelber Feststoff.

^{1}H-NMR (MeOH-d_4, 400 MHz): δ = 8.20 (d, $^{3}J_{HH}$ = 6.6 Hz, 2H, H-1); 7.13 (d, $^{3}J_{HH}$ = 6.6 Hz, 2H, H-2); 4.12 (t, $^{3}J_{HH}$ = 6.3 Hz, 2H, H-4); 1.91–1.75 (m, 2H, H-5); 1.55–1.42 (m, 2H, H-6); 1.42–1.19 (m, 8H, H-7, H-8, H-9, H-10); 0.90 ppm (t, $^{3}J_{HH}$ = 6.5 Hz, 3H, H-11).

^{13}C-NMR (MeOH-d_4, 101 MHz): δ = 162.2 (C-3); 141.5 (C-1); 114.1 (C-2); 70.9 (C-4); 33.0 (C-5); 30.4 (C-6); 30.3 (C-7); 29.8 (C-8); 26.9 (C-9); 23.7 (C-10); 14.4 ppm (C-11).

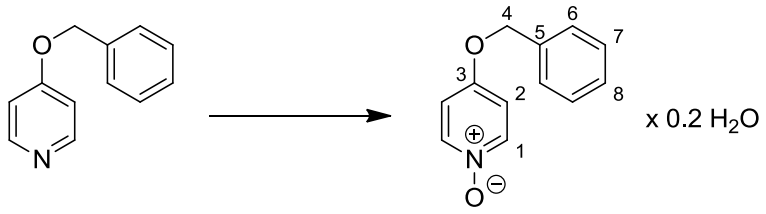
IR: $\tilde{\nu}$ = 3542, 3340, 3242, 3110, 3082, 3042, 2969, 2945, 2914, 2868, 2847, 1638, 1615, 1559, 1495, 1462, 1392, 1285, 1213, 1181, 1153, 1126, 1113, 1066, 1017, 1007, 995, 960, 906, 854, 836, 819, 784, 763, 747, 721, 648, 536, 515, 494, 464, 412, 392, 379 cm^{-1}.

MS (HR-ESI+): Für $C_{13}H_{22}NO_2^+$ ($[M+H]^+$) berechnet: m/z = 224.1645, gefunden: m/z = 224.1648.

EA: Für $C_{12}H_{23}NO_3$ (Monohydrat) berechnet: C: 64.70 %, H: 9.61 %, N: 5.80 %, O: 19.89 %, gefunden: C: 63.06 %, H: 9.24 %, N: 5.78 %, O: 19.79 %.

Smp.: 65.3 °C.

Synthese von 4-(Benzyloxy)pyridin-*N*-Oxid (57)



51
$C_{12}H_{11}NO$
MW: 185.22

57
$C_{12}H_{11.4}NO_{2.2}$
MW: 204.83

Die Synthese erfolgte nach **ASV 2**.
Ansatzgröße: 5.4 mmol 4-(Benzyloxy)pyridin **51** (1.0 g). Reaktionsdauer: 18 h. Reinigung: Säulenchromatographie über RP-18-Kieselgel (4:1–1:1 H_2O/MeOH), Ausbeute: 0.81 g (4.0 mmol), 73 %, farbloser Feststoff.

^{1}H-NMR (MeOH-d_4, 400 MHz): δ = 8.21 (d, $^{3}J_{HH}$ = 7.0 Hz, 2H, H-1); 7.52–7.31 (m, 5H, H-6, H-7, H-8); 7.18 (d, $^{3}J_{HH}$ = 7.0 Hz, 2H, H-2); 5.21 ppm (s, 2H, H-4).

^{13}C-NMR (MeOH-d_4, 101 MHz): δ = 161.5 (C-3); 141.5 (C-1); 136.6 (C-5); 129.8 (C-7); 129.6 (C-6); 128.9 (C-8); 114.5 (C-2); 72.3 ppm (C-4).

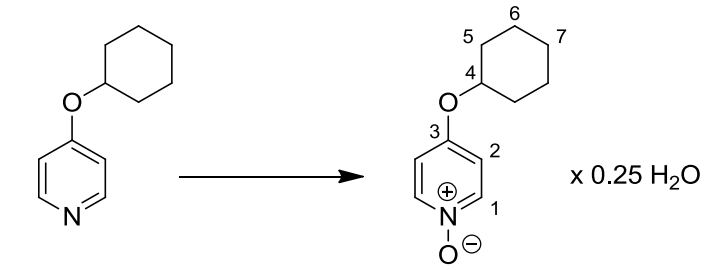
IR: $\tilde{\nu}$ = 3108, 3081, 3022, 2936, 2876, 2762, 1622, 1557, 1508, 1486, 1467, 1452, 1391, 1272, 1244, 1223, 1187, 1170, 1157, 1132, 1113, 1080, 1026, 991, 934, 877, 864, 848, 935, 818, 808, 787, 752, 704, 660, 611, 536, 519, 504, 463, 433, 420, 384 cm^{-1}.

MS (HR-ESI+): Für $C_{12}H_{12}NO_2^+$ ($[M+H]^+$) berechnet: m/z = 202.0863, gefunden: m/z = 202.0862.

EA: Für $C_{12}H_{11}NO_2$ (wasserfrei) berechnet: C: 71.63 %, H: 5.51 %, N: 6.96 %, O: 15.90 %, für $C_{12}H_{11.4}NO_{2.2}$ (0.2 Kristallwasser) berechnet: C: 70.37 %, H: 5.61 %, N: 6.84 %, O: 17.18 %, gefunden: C: 70.32 %, H: 5.48 %, N: 6.68 %, O: 17.40 %.

Smp.: 170 °C (Zers.).

Synthese von 4-(Cyclohexyloxy)pyridin-*N*-Oxid (58)



52
$C_{11}H_{15}NO$
MW: 177.24

58
$C_{11}H_{15.5}NO_{2.25}$
MW:197.75

Die Synthese erfolgte nach **ASV 2**.
Ansatzgröße: 6.8 mmol 4-(Cyclohexyloxy)pyridin **52** (1.2 g). Reaktionsdauer: 1.5 h. Reinigung: Säulenchromatographie über RP-18-Kieselgel (2:1 H_2O/MeOH), Ausbeute: 1.1 g (5.6 mmol), 82 %, farbloser Feststoff.

^{1}H-NMR (MeOH-d_4, 400 MHz): δ = 8.19 (d, $^3J_{HH}$ = 7.7 Hz, 2H, H-1); 7.11 (d, $^3J_{HH}$ = 7.7 Hz, 2H, H-2); 4.56–4.45 (m, 1H, H-4); 2.07–1.94 (m, 2H, H-5a); 1.87–1.73 (m, 2H, H-5b); 1.67–1.29 ppm (m, 6H, H-6, H-7).

^{13}C-NMR (MeOH-d_4, 101 MHz): δ = 161.0 (C-3); 141.5 (C-1); 114.8 (C-2); 78.2 (C-4); 32.2 (C-5); 26.4 (C-7); 24.5 ppm (C-6).

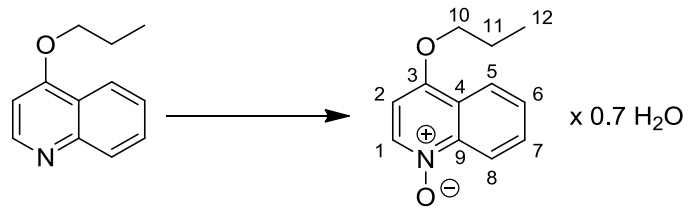
IR: $\tilde{\nu}$ = 3494, 3423, 3108, 3054, 3034, 2930, 2862, 1624, 1487, 1455, 1364, 1283, 1258, 1213, 1184, 1147, 1113, 1033, 1011, 957, 898, 867, 850, 799, 779, 555, 523, 486, 461, 444, 414 cm^{-1}.

MS (HR-ESI+): Für $C_{11}H_{16}NO_2^+$ ($[M+H]^+$) berechnet: m/z = 194.1176, gefunden: m/z = 194.1175.

EA: Für $C_{11}H_{15}NO_2$ (wasserfrei) berechnet: C: 68.37 %, H: 7.82 %, N: 7.25 %, O: 16.56 %, für $C_{11}H_{15.5}NO_{2.25}$ (0.25 Kristallwasser) berechnet: C: 66.81, H: 7.90 %, N: 7.08 %, O: 18.20 %, gefunden: C: 68.04 %, H: 7.87 %, N: 6.97 %, O: 18.09 %.

Smp.: 90.6 °C.

Synthese von 4-(Propyloxy)chinolin-*N*-Oxid Hydrat (59)



53
$C_{12}H_{13}NO$
MW: 187.24

59
$C_{12}H_{14.4}NO_{2.7}$
MW: 215.85

Die Synthese erfolgte nach **ASV 2**.
Ansatzgröße: 0.29 mmol 4-(Propyloxy)chinolin **53** (55 mg) in 0.15 mL DCM. Reaktionsdauer: 7 h. Reinigung: Säulenchromatographie über Kieselgel (4:1 EE/MeOH). Ausbeute: 62 mg (0.29 mmol), quant., bräunlicher Feststoff.

^{1}H-NMR (MeOH-d_4, 400 MHz): δ = 8.63–8.56 (m, 2H, H-1, H-5); 8.34 (dd, $^3J_{HH}$ = 8.5 Hz, $^4J_{HH}$ = 0.9 Hz, 1H, H-8); 7.95 (ddd, $^3J_{HH}$ = 8.5, 7.0 Hz, 1H, $^4J_{HH}$ = 1.3 Hz, H-7); 7.77 (ddd, $^3J_{HH}$ = 8.2, 7.0 Hz, $^4J_{HH}$ = 8.5, 0.9 Hz, 1H, H-6); 7.04 (d, $^3J_{HH}$ = 7.0 Hz, 1H, H-2), 4.30 (t, $^3J_{HH}$ = 6.4 Hz, 2H, H-10); 2.06–1.94 (m, 2H, H-11); 1.16 ppm (t, $^3J_{HH}$ = 7.4 Hz, 3H, H-12).

^{13}C-NMR (MeOH-d_4, 101 MHz): δ = 158.7 (C-9); 141.4 (C-3); 139.9 (C-1); 133.2 (C-7); 129.5 (C-6); 123.9 (C-8); 123.8 (C-4); 119.8 (C-5); 102.0 (C-2); 72.6 (C-10); 28.6 (C-11); 23.2 ppm (C-10).

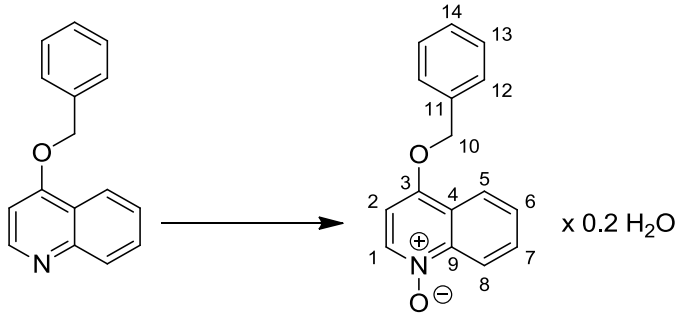
IR: $\tilde{\nu}$ = 3054, 2998, 2966, 2946, 2880, 1640, 1597, 1568, 1519, 1472, 1453, 1433, 1412, 1384, 1323, 1283, 1228, 1205, 1156, 1137, 1091, 1059, 1035, 1018, 969, 949, 914, 897, 871, 834, 814, 782, 766, 680, 611, 575, 531, 510, 426, 388 cm^{-1}.

MS (HR-ESI+): Für $C_{12}H_{14}NO_2^+$ ($[M+H]^+$) berechnet: m/z = 204.1019, gefunden: m/z = 204.1018.

EA: Für $C_{12}H_{13}NO_2$ (wasserfrei) berechnet: C: 70.92 %, H: 6.45 %, N: 6.89 %, O: 15.74 %, für $C_{11}H_{14.4}NO_{2.7}$ (0.7 Kristallwasser) berechnet: C: 66.77, H %: 6.72 %, N: 6.49 %, O: 20.01 %, gefunden: C: 62.95 %, H: 6.54 %, N: 6.41 %.

Smp.: 49 °C.

Synthese von 4-(Benzyloxy)chinolin-*N*-Oxid (60)



54
$C_{16}H_{13}NO$
MW: 235.28

60
$C_{16}H_{13.4}NO_{2.2}$
MW: 254.88

Die Synthese erfolgte nach **ASV 2**.

Ansatzgröße: 3.1 mmol 4-(Benzyloxy)chinolin **54** (0.72 g) in 0.6 mL DCM. Reaktionsdauer: 10 h. Das Produkt fällt als farbloser kristalliner Niederschlag aus der Reaktionslösung aus. Ausbeute: 0.48 g (1.9 mmol), 61 %, farbloser kristalliner Feststoff.

^{1}H-NMR (MeOH-d_4, 400 MHz): δ = 8.56–8.62 (m, 2H, H-1, H-5); 8.33 (d, $^3J_{HH}$ = 8.3 Hz, 1H, H-8); 7.95 (t, $^3J_{HH}$ = 7.8 Hz, 1H, H-7); 7.76 (t, $^3J_{HH}$ = 7.6 Hz, 1H, H-6); 7.34–7.58 (m, 5H, H-12, H-13, H-14); 7.13 (d, $^3J_{HH}$ = 6.9 Hz, 1H, H-2), 5.43 ppm (s, 2H, H-10).

^{13}C-NMR (MeOH-d_4, 101 MHz): δ = 158.1 (C-9); 141.5 (C-3); 139.6 (C-1); 136.7 (C-11); 133.3 (C-7); 129.9 (C-13); 129.7 (C-6); 129.7 (C-14); 129.0 (C-12); 124.1 (C-8); 124.0 (C-4); 119.9 (C-5); 102.7 (C-2); 72.7 ppm (C-10).

IR: $\tilde{\nu}$ = 3266, 3096, 3059, 2831, 1686, 1619, 1597, 1573, 1521, 1498, 1460, 1435, 1410, 1380, 1324, 1286, 1246, 1211, 1145, 1088, 1057, 1020, 965, 911, 840, 811, 774, 737, 691, 640, 626, 598, 554, 501, 491, 462, 424, 406, 392 cm^{-1}.

MS (HR-ESI+): Für $C_{16}H_{14}NO_2^+$ ($[M+H]^+$) berechnet: m/z = 252.1019, gefunden: m/z = 252.1075.

EA: Für $C_{16}H_{13}NO_2$ (wasserfrei) berechnet: C: 76.48 %, H: 5.21 %, N: 5.57 %, O: 12.73 %, für $C_{16}H_{13.4}NO_{2.2}$ (0.2 Kristallwasser) berechnet: C: 75.40 %, H: 5.30 %, N: 5.50 %, O: 13.81 %, gefunden: C: 75.62, H: 5.51 %, N: 4.88 %, O: 13.74 %.

Smp.: 100.5 °C.

5.2.3 Vorschriften und analytische Daten zur Synthese von aliphatischen monodentaten *N*-Oxiden (Kap. 3.1.2.3)

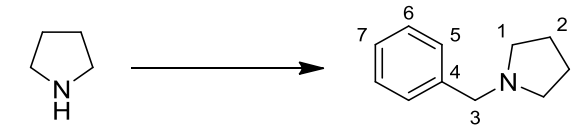
ASV 3: Benzylierung von sekundären Aminen mit Benzylbromid

In einem 100 mL Rundkolben werden 20.2 mmol (1.13 g, 1.01 Äq.) Kaliumhydroxid in 50.0 mL Ethanol gelöst, danach werden 20.0 mmol des Amins zugegeben. Unter Eisbadkühlung erfolgt tropfenweise die Zugabe von 20.2 mmol (3.46 g, 2.40 mL, 1.01 Äq.) Benzylbromid. Anschließend lässt man das Gemisch bei RT weiter rühren, wobei nach einiger Zeit KBr ausfällt. Nach Vollständigkeit der Reaktion (Kontrolle per DC) wird das Lösungsmittel weitestgehend am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wird in 2 M Natronlauge aufgenommen und mehrfach mit Et_2O extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Danach wird das Amin nach Möglichkeit an der Kugelrohrdestille unter Vakuum destilliert.

ASV 4: CO_2-katalysierte *N*-Oxidation tertiärer aliphatischer Amine

Das Amin wird vor Beginn der Synthese nach Möglichkeit an der Kugelrohrdestille destilliert. In einem 100 mL Rundkolben werden 4.0 mmol (1.0 Äq.) des Amins in 4 mL MeOH/H_2O (1:3) gelöst (bei unpolareren Aminen kann es aus Löslichkeitsgründen nötig sein, auf den Wasseranteil im Lösungsmittel zu verzichten). Die Zugabe von 4.2 mmol (0.48 g, 0.43 mL, 1.05 Äq.) H_2O_2 (30 %) erfolgt tropfenweise und unter Eisbadkühlung. Nach einigen Minuten wird CO_2 für etwa 5 min in die Lösung eingeleitet. Nach Beenden der Zugabe wird die Reaktionslösung weiter unter CO_2-Atmosphäre gerührt. Nach Vollständigkeit der Reaktion (Kontrolle per DC) wird das Methanol am Rotationsverdampfer entfernt. Danach wird überschüssiges H_2O_2 durch Zugabe von MnO_2 auf Silica zersetzt. Anschließend wird die Suspension über Watte und Seesand filtriert und das Filtrat lyophilisiert. Bei unvollständiger Trocknung erfolgt eine weitere Trocknung im Hochvakuum. Sofern nötig, erfolgt eine zusätzliche Reinigung per Umkristallisation.

Synthese von *N*-Benzylpyrrolidin (64)



64

C_4H_9N
MW:71.12

$C_{11}H_{15}N$
MW: 161.24

Die Synthese erfolgte nach **ASV 3**.

Ansatzgröße: 60.0 mmol Pyrrolidin (4.27 g), Reaktionsdauer: 1 d. Reinigung: Kugelrohrdestillation (220 °C, 40 mbar). Ausbeute: 7.36 g (45.7 mmol), 76 %, farblose Flüssigkeit.

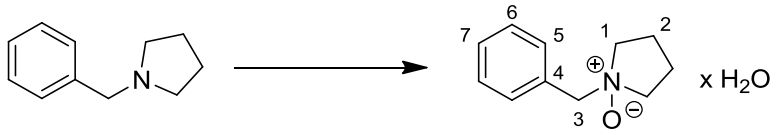
^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ = 7.39–7.32 (m, 4H, H-5, H-6); 7.30–7.24 (m, 1H, H-7); 3.65 (s, 2H, H-3); 2.60–2.49 (m, 4H; H-1); 1.89–1.75 ppm (m, 4H, H-2).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 100 MHz): δ = 139.1 (C-4); 129.0 (C-6); 128.3 (C-5); 127.0 (C-7); 60.8 (C-3); 54.3 (C-1); 23.6 ppm (C-2).

IR: $\tilde{\nu}$ = 2964, 2780, 1498, 1348, 1124, 735, 696, 464 cm^{-1}.

MS (HR-ESI+)**:** Für $C_{11}H_{16}N^+$ ($[M+H]^+$) berechnet: m/z = 162.1277, gefunden: m/z = 162.1277.

Synthese von *N*-Benzylpyrrolidin-*N*-oxid Monohydrat (76)



64
$C_{11}H_{15}N$
MW: 161.24

76
$C_{11}H_{17}NO_2$
MW: 195.26

Die Synthese erfolgte nach **ASV 4**.

Ansatzgröße: 4.00 mmol Benzylpyrrolidin **64** (645 mg), Reaktionsdauer: 2 d, Ausbeute: 690 mg (3.53 mmol), 88 %, farbloser Feststoff.

^{1}H-NMR (MeOH-d_4, 400 MHz): δ = 7.65–7.54 (m, 2H, H-5); 7.47–7.36 (m, 3H, H-6, H-7); 4.48 (s, 2H, H-3); 3.65–3.41 (m, 2H, H-1a); 3.26–3.12 (m, 2H, H-1b); 2.36–2.19 (m, 2H, H-2a); 2.10–1.90 ppm (m, 2H, H-2b).

^{13}C-NMR (MeOH-d_4, 101 MHz): δ = 133.5 (C-5); 132.2 (C-7); 130.5 (C-6); 129.4 (C-4); 71.3 (C-3); 67.6 (C-1); 22.2 ppm (C-2).

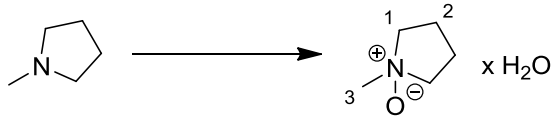
IR: $\tilde{\nu}$ = 3034, 2773, 1497, 1455, 916, 768, 700, 651, 486, 440 cm^{-1}.

MS (HR-ESI+): Für $C_{11}H_{16}NO^+$ ($[M+H]^+$) berechnet: m/z = 178.1277, gefunden: m/z = 178.1227.

EA: Für $C_{11}H_{17}NO_2$ (Monohydrat), berechnet: C: 67.66 %, H: 8.78 %, N: 7.17 %, O: 16.39 %, gefunden: C: 66.15 %, H: 8.18 %, N: 6.94 %, O: 16.88 %.

Smp.: 117–125 °C.

Synthese von *N*-Methylpyrrolidin-*N*-oxid Monohydrat (74)



62
$C_5H_{11}N$
MW: 85.15

74
$C_5H_{13}NO_2$
MW: 119.16

Die Synthese erfolgte nach **ASV 4**.

Ansatzgröße: 20.0 mmol Methylpyrrolidin **62** (1.76 g), Reaktionsdauer: 1 d, Ausbeute: 747 mg (6.27 mmol), 31 %, farbloser Feststoff.

^{1}H-NMR (MeOH-d_4, 400 MHz): δ = 3.56–3.45 (m, 2H, H-1a); 3.45–3.35 (m, 2H, H-1b); 2.88 (s, 3H, H-3); 2.40–2.28 (m, 2H, H-2a); 2.13–2.03 ppm (m, 2H, H-2b).

^{13}C-NMR (MeOH-d_4, 101 MHz): δ = 70.3 (C-1); 56.1 (C-3); 23.0 ppm (C-2).

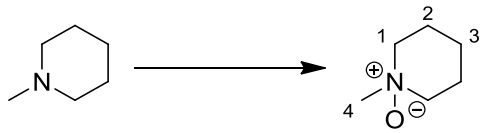
IR: $\tilde{\nu}$ = 3201, 2957, 1676, 1448, 1337, 1303, 1251, 1069, 1001, 970, 930, 899, 824, 600, 479, 451, 398 cm^{-1}.

MS (EI): m/z = 42 (100 %), 57 (46 %), 84 (66 %, $[M–OH]^+$), 101 (31 %, $[M]^{+\cdot}$).

EA: Für $C_5H_{13}NO_2$ (Monohydrat), berechnet: C: 50.40 %, H: 11.00 %, N: 11.75 %, O: 28.85 %, gefunden: C: 53.12 %, H: 10.87 %, N: 12.53 %, O: 23.17 %.

(Ein Schmelzpunkt konnte aufgrund der starken Hygroskopie nicht ermittelt werden.)

Synthese von *N*-Methylpiperidin-*N*-oxid (75)



63
$C_6H_{13}N$
MW: 99.17

75
$C_6H_{13}NO$
MW: 115.17

Die Synthese erfolgte nach **ASV 4**.

Ansatzgröße: 6.00 mmol Methylpiperidin **63** (595 mg), Reaktionsdauer: 1 d, Ausbeute: 465 mg (4.04 mmol), 67 %, farbloser Feststoff.

^{1}H-NMR (MeOH-d_4, 400 MHz): δ = 3.34–3.24 (m, 2H, H-1a); 3.22–3.14 (m, 2H, H-1b); 3.13 (s, 3H, H-4); 2.20–2.04 (m, 2H, H-2a); 1.73–1.59 (m, 3H, H-2b, H-3a); 1.50–1.36 ppm (m, 1H, H-3b).

^{13}C-NMR (MeOH-d_4, 101 MHz): δ = 67.7 (C-1); 59.5 (C-4); 22.5 (C-3); 22.2 ppm (C-2).

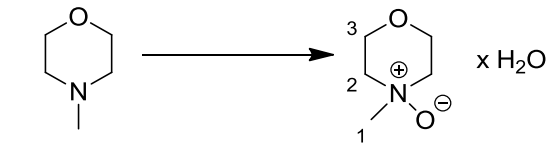
IR: $\tilde{\nu}$ = 3218, 2938, 2918, 2851, 1445, 1313, 967, 928, 875, 847, 714, 579, 502, 495, 479, 455 cm^{-1}.

MS (EI): m/z = 98 (100 %, $[M–OH]^+$), 99 (33 %, $[M–O]^+$), 115 (2 %, $[M]^{+\cdot}$).

EA: Für $C_6H_{13}NO$ (wasserfrei), berechnet: C: 62.57 %, H: 11.38 %, N: 12.16 %, O: 13.89 %, gefunden: C: 62.17 %, H: 11.55 %, N: 12.07 %, O: 14.28 %.

Smp.: 198 °C (Zers.).

Synthese von *N*-Methylmorpholin-*N*-oxid Monohydrat (73)



61
$C_5H_{11}NO$
MW: 101.15

73
$C_5H_{13}NO_3$
MW: 135.16

Die Synthese erfolgte nach **ASV 4**.
Ansatzgröße: 750 mmol, *N*-Methylmorpholin **61** (75.8 g), Reaktionsdauer: 1 d. Reinigung: Umkristallisation aus DCM. Ausbeute: 87.5 g (647 mmol), 86 %, farbloser Feststoff.

^{1}H-NMR (MeOH-d_4, 400 MHz): δ = 4.17 (dd, $^2J_{HH}$ = 11.9 Hz, $^3J_{HH}$ = 2.1 Hz, 2H, H-3a); 3.79 (d, $^2J_{HH}$ = 12.4 Hz, 2H, H-3b); 3.51 (dt, $^2J_{HH}$ = 11.9 Hz, $^3J_{HH}$ = 3.7 Hz, 2H, H-2a); 3.21 (s, 3H, H-1); 3.08 ppm (d, $^2J_{HH}$ = 12.5 Hz, 2H, H-2b).

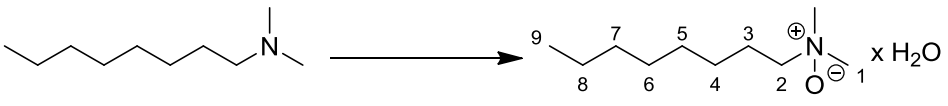
^{13}C-NMR (MeOH-d_4, 101 MHz): δ = 66.5 (C-2); 62.7 (C-3); 60.4 ppm (C-1).

IR: $\tilde{\nu}$ = 3299, 2930, 2875, 2320, 1657, 1448, 1426, 1369, 1294, 1234, 1178, 1111, 1086, 1060, 1021, 1008, 984, 932, 904, 856, 724, 664, 631, 522, 500, 469, 389 cm^{-1}.

MS (HR-ESI+): Für $C_5H_{12}NO_2^+$ ($[M+H]^+$) berechnet: m/z = 118.0863, gefunden: m/z = 118.0861.

Smp.: 74 °C.

Synthese von *N,N*-Dimethyloctan-1-amin-*N*-oxid Monohydrat (77)



65
$C_{10}H_{23}N$
MW: 157.30

77
$C_{10}H_{25}NO_2$
MW:191.31

Die Synthese erfolgte nach **ASV 4**.

Ansatzgröße: 4.00 mmol *N,N*-Dimethyloctan-1-amin **65** (629 mg), Reaktionsdauer: 2 d, Ausbeute: 793 mg (4.14 mmol), quant., farbloser Feststoff. .

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ = 3.33–3.22 (m, 2H, H-2); 3.20 (s, 6H, H-1); 1.94–1.77 (m, 2H, H-3); 1.41–1.19 (m, 10H; H-4, H-5, H-6, H-7, H-8); 0.87 ppm (t, ^3J = 6.9 Hz, 3H, H-9).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 101 MHz): δ = 71.1 (C-2); 57.9 (C-1); 31.8 (C-3); 29.4 (C-4); 29.2 (C-5); 26.6 (C-6); 23.7 (C-7); 22.7 (C-8); 14.2 ppm (C-9).

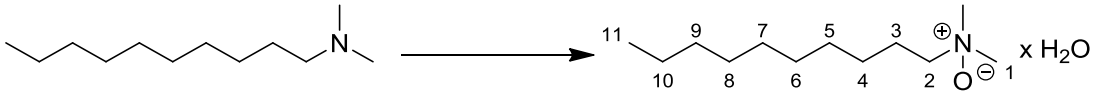
IR: $\tilde{\nu}$ = 2915, 2849, 1457, 964, 933, 725, 516, 473, 437 cm^{-1}.

MS (HR-ESI+): Für $C_{10}H_{24}NO^+$ ($[M+H]^+$) berechnet: m/z = 174.1852, gefunden: m/z = 174.1858.

EA: Für $C_{10}H_{25}NO_2$ (Monohydrat), berechnet: C: 62.78 %, H: 13.17 %, N: 7.32 %, O: 16.73 %, gefunden: C: 68.36 %, H: 13.34 %, N: 7.75 %, O: 14.54 %.

Smp.: 111 °C.

Synthese von *N,N*-Dimethyldecan-1-amin-*N*-oxid Monohydrat (78)



66
$C_{12}H_{27}N$
MW: 185.35

78
$C_{12}H_{29}NO_2$
MW: 219.36

Die Synthese erfolgte nach **ASV 4**.

Ansatzgröße: 4.00 mmol *N,N*-Dimethyldecan-1-amin **66** (741 mg) , Reaktionsdauer: 2 d, Ausbeute: 717 mg (3.27 mmol), 82 %, farbloser Feststoff. .

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ = 3.24–3.16 (m , 2H, H-2); 3.14 (s, 6H, H-1); 1.32–1.22 (m, 14H, H-4, H-5, H-6, H-7, H-8, H-9, H10); 0.83 ppm (t, $^3J_{HH}$ = 6.6 Hz, 3H, H-11).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 101 MHz): δ = 71.7 (C-2); 58.3 (C-1); 31.9 (C-3); 29.5 (C-4); 29.5 (C-5); 29.4 (C-6); 29.3 (C-7); 26.7 (C-8); 24.0 (C-9); 22.7 (C-10); 14.2 ppm (C-11).

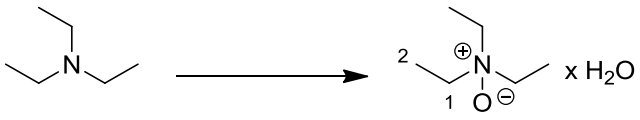
IR: $\tilde{\nu}$ = 3390, 2918, 2849, 1467, 955, 778, 723, 563, 490 cm^{-1}.

MS (HR-ESI+): Für $C_{12}H_{28}NO^+$ ($[M+H]^+$) berechnet: m/z = 202.2165, gefunden: m/z = 202.2169.

EA: Für $C_{12}H_{29}NO_2$ (Monohydrat), berechnet: C: 65.70 %, H: 13.32 %, N: 6.39 %, O: 14.59 %, gefunden: C: 68.56 %, H: 13.27 %, N: 6.18 %, O: 12.57 %.

Smp.: 75–80 °C.

Synthese von Triethylamin-*N*-Oxid Monohydrat (79)



67
$C_6H_{15}N$
MW:101.19

79
$C_6H_{17}NO_2$
MW:135.20

Die Synthese erfolgte nach **ASV 4**.
Ansatzgröße: 4.00 mmol (405 mg) Triethylamin **67**, Reaktionsdauer: 5 d, Ausbeute: 485 mg (3.59 mmol), 89 %, farbloser Feststoff.

^{1}H-NMR (MeOH-d_4, 400 MHz): δ = 3.22 (q, $^3J_{HH}$ = 7.2 Hz, 6H, H-1); 1.28 ppm (t, $^3J_{HH}$ = 7.3 Hz, 9H, H-2).

^{13}C-NMR (MeOH-d_4, 101 MHz): δ = 60.2 (C-1); 8.5 ppm (C-2).

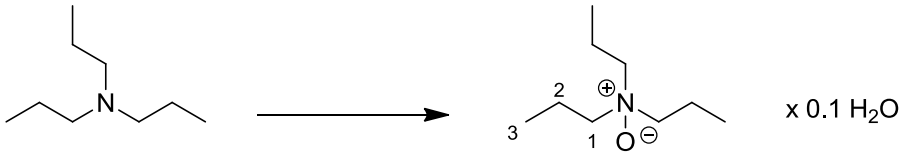
IR: $\tilde{\nu}$ = 3207, 3007, 2973, 2947, 1446, 1360, 1011, 941, 690, 538, 450, 387 cm^{-1}.

MS (EI): m/z = 56 (100 %), 86 (100 %), 88 (42 %, $[M–C_2H_5]^+$), 99 (59 %, $[M–H_2O]^+$), 101 (17 %, $[M–O]^+$), 117 (2 %, $[M]^{+\cdot}$).

EA: Für $C_6H_{17}NO_2$ (Monohydrat) berechnet: C: 53.30 %, H: 12.67 %, N: 10.36 %, O: 23.67, gefunden: C: 53.72 %, H: 11.40 %, N: 10.42 %, O: 17.37 %.

Smp.: 75–80 °C.

Synthese von Tripropylamin-*N*-Oxid (80)



68
$C_9H_{21}N$
MW: 143.27

80
$C_9H_{21.2}NO_{1.1}$
MW:161.07

Die Synthese erfolgte nach **ASV 4**.

Ansatzgröße: 30.0 mmol (4.29 g), Tripropylamin **68**, Reaktionsdauer: 5 h, Ausbeute: 3.39 g (21.0 mmol), 70 %, farbloser Feststoff.

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ = 2.96–2.86 (m, 6H, H-1); 1.74–1.56 (m, 6H, H-2); 0.86 ppm (t, $^3J_{HH}$ = 7.3 Hz, 9H, H-3).

^{13}C-NMR (MeOH-d_4, 125 MHz): δ = 66.8 (C-1); 15.9 (C-2); 11.1 ppm (C-3).

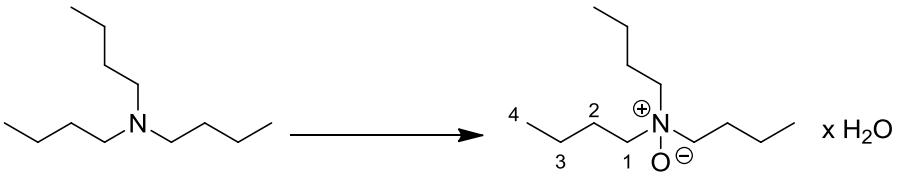
IR: $\tilde{\nu}$ = 3220, 2965, 2937, 2876, 1710, 1468, 1379, 1313, 1222, 1052, 968, 919, 882, 763, 753, 616, 595, 549, 534, 476, 380 cm^{-1}.

MS (ESI+): Für $C_9H_{22}NO^+$ ($[M+H]^+$) berechnet: m/z = 160.1696, gefunden: m/z = 160.1695.

Smp.: 68 °C.

Der Wassergehalt wurde per quantitativer NMR-Spektroskopie bestimmt.

Synthese von Tributylamin-*N*-Oxid Monohydrat (81)



69
$C_{12}H_{27}N$
MW:185.35

81
$C_{12}H_{29}NO_2$
MW:219.36

Die Synthese erfolgte nach **ASV 4**.

Ansatzgröße: 4.00 mmol (741 mg), Tributylamin **69**, Reaktionsdauer: 2 d, Ausbeute: 856 mg (3.90 mmol), 98 %, farbloser Feststoff.

^{1}H-NMR (MeOH-d_4, 400 MHz): δ = 3.25–3.10 (m, 6H, H-1); 1.79–1.66 (m, 6H, H-2); 1.48–1.32 (m, 6H, H-3); 1.00 ppm (t, $^3J_{HH}$ = 7.4 Hz, 9H, H-4).

^{13}C-NMR (MeOH-d_4, 101 MHz): δ = 66.4 (C-1); 25.9 (C-2); 21.0 (C-3); 14.1 ppm (C-4).

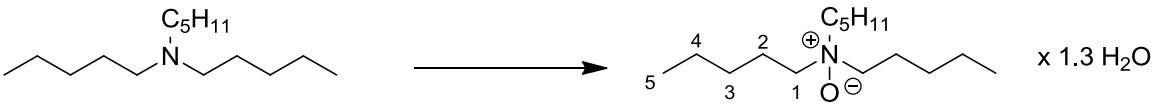
IR: $\tilde{\nu}$ = 3068, 2959, 2871, 1466, 1378, 1338, 919, 794, 762, 737, 546, 508 cm^{-1}.

MS (HR-ESI+): Für $C_{12}H_{28}NO^+$ ($[M+H]^+$) berechnet: m/z = 202.2165, gefunden: m/z = 202.2169.

EA: Für $C_{12}H_{29}NO_2$ (Monohydrat) berechnet: C: 65.70 %, H: 13.32 %, N: 6.39 %, O: 14.59 %, gefunden: C: 61.05 %, H: 13.00 %, N: 5.70 %, O: 18.10 %.

Smp.: 56 °C.

Synthese von Tripentylamin-*N*-Oxid Hydrat (82)



70
$C_{15}H_{33}N$
MW: 227.43

82
$C_{15}H_{35.6}NO_{2.3}$
MW: 266.86

Die Synthese erfolgte nach **ASV 4**.
Ansatzgröße: 30.0 mmol (6.82 g), Tripentylamin **70**, Reaktionsdauer: 1 d, Ausbeute: 6.81 g (25.5 mmol), 85 %, farbloser Feststoff.

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ = 2.99–2.84 (m, 6H, H-1); 1.72–1.56 (m, 6H, H-2); 1.41–1.15 (m, 12H, H-3, H-4); 0.88. ppm (t, $^3J_{HH}$ = 7.2 Hz, 9H, H-5).

^{13}C-NMR (DMSO-d_6, 101 MHz): δ = 65.2 (C-1); 28.6 (C-2); 22.1, 21.9 (C-3, C-4); 13.8 ppm (C-5).

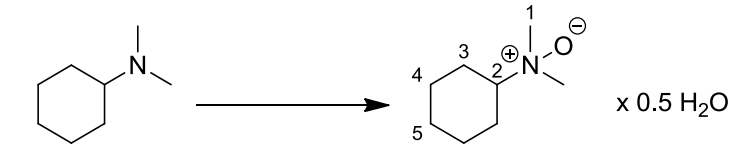
IR: $\tilde{\nu}$ = 3366, 2955, 2928, 2869, 1675, 1467, 1378, 1316, 1053, 937, 856, 834, 771, 729, 6223, 597, 542, 523, 471, 434, 389 cm^{-1}.

MS (HR-ESI+): Für $C_{15}H_{34}NO^+$ ($[M+H]^+$) berechnet: m/z = 244.2635, gefunden: m/z = 244.2637.

Smp.: 82.9 °C.

Der Wassergehalt wurde per quantitativer NMR-Spektroskopie bestimmt.

Synthese von *N,N*-Dimethylcyclohexanamin-*N*-Oxid Hydrat (84)



72
$C_8H_{17}N$
MW: 127.23

84
$C_8H_{18}NO_{1.5}$
MW: 152.24

Die Synthese erfolgte nach **ASV 4**.

Ansatzgröße: 30.0 mmol (3.82 g), *N,N*-Dimethylcyclohexanamin **72**, Reaktionsdauer: 12 h, Ausbeute: 1.85 g (12.1 mmol), 40 %, farbloser Feststoff.

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ = 2.87 (s, 6H, H-1); 2.81 (dt, $^3J_{HH}$ = 11.4, 3.3 Hz, 1H, H-2); 2.28–2.19 (m, 2H, H-3a); 1.84–1.75 (m, 2H, H-4a); 1.63–1.54 (m, 1H, H-5a); 1.37–1.15 (m, 4H, H-3b, H-4b); 1.13–0.99 ppm (m, 1H, H-5b).

^{13}C-NMR (MeOH-d_4, 101 MHz): δ = 79.5 (C-2); 55.5 (C-1); 28.2 (C-3); 26.5 (C-4); 26.3 ppm (C-6).

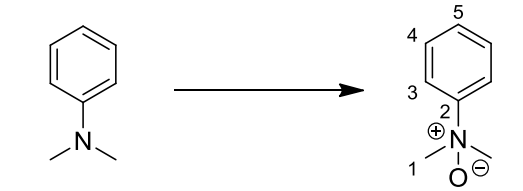
IR: $\tilde{\nu}$ = 3358, 3049, 2918, 2853, 1701, 1456, 1394, 1377, 1347, 1269, 1190, 1149, 1022, 963, 912, 900, 854, 820, 763, 649, 600, 518, 505, 484, 434, 381 cm^{-1}.

MS (HR-ESI+): Für $C_8H_{18}NO^+$ ($[M+H]^+$) berechnet: m/z = 144.1383, gefunden: m/z = 144.1685.

Smp.: 151.9 °C.

Der Wassergehalt wurde per quantitativer NMR-Spektroskopie bestimmt.

Synthese von *N,N*-Dimethylanilin-*N*-oxid (83)



71
$C_8H_{11}N$
MW: 121.18

83
$C_8H_{11}NO$
MW: 137.18

Die Synthese erfolgte nach **ASV 4**.

Ansatzgröße: 12.0 mmol (1.45 g) Dimethylanilin **71**, 36 mmol (3.67 mL, 3.0 Äq.) H_2O_2, Lösungsmittel: 2:1 *n*-PrOH/H_2O. Reaktionsdauer: 1 d, Ausbeute: 430 mg (3.13 mmol), 26 %, bräunlicher Feststoff.

^{1}H-NMR (MeOH-d_4, 400 MHz): δ = 8.04–7.92 (m, 2H, H-3); 7.59–7.40 (m, 3H, H-4, H-5); 3.58 ppm (s, 6H, H-1).

^{13}C-NMR (MeOH-d_4, 101 MHz): δ = 155.0 (C-2); 130.5 (C-4, C-5); 121.0 (C-3); 63.1 ppm (C-1).

IR: $\tilde{\nu}$ = 3017, 2999, 1593, 1491, 1453, 1392, 1319, 1204, 1177, 1124, 1019, 965, 934, 871, 765, 717, 696, 611, 578, 560, 498, 453, 384 cm^{-1}.

MS (HR-ESI+): Für $C_8H_{22}NO^+$ ($[M+H]^+$) berechnet: m/z = 138.0913, gefunden: m/z = 138.0918.

EA: Für $C_8H_{11}NO$ (wasserfrei) berechnet: C: 70.04 %, H: 8.08 %, N: 10.21 %, O: 11.66 %, gefunden: C: 67.14 %, H: 8.16 %, N: 9.71 %, O: 12.88 %.

Smp.: 141 °C (Zers.).

5.2.4 Vorschriften und analytische Daten zur Synthese von aliphatischen bidentaten *N*-Oxiden mit starrem Rückgrat (Kap. 3.1.2.4.1)

ASV 5: Benzylierung von primären Diaminen mittels reduktiver Aminierung

In einem Rundkolben werden 72.8 mmol (7.72 g, 1.00 Äq.) Benzaldehyd gelöst in 20.0 mL Methanol vorgelegt. Unter Eisbadkühlung werden 4.00 mmol (186 mg, 152 µL, 10 mol% bzgl. des Diamins) Ameisensäure zugegeben. Anschließend erfolgt die tropfenweise Zugabe von 40.0 mmol (0.55 Äq.) des Diamins. Nach 60 Minuten kann die vollständige Umsetzung zum Diimin mittels GC verfolgt werden. Im Anschluss werden über ein als Überschäumschutz aufgesetztes Glasrohr langsam 146 mmol (5.50 g, 2.00 Äq.) Natriumborhydrid zugegeben. Nach Vollständigkeit der Reaktion (Kontrolle per DC, Laufmittel: DCM / MeOH / methanol. NH_3 95:5:1) werden 10 mL 2 M NaOH zugegeben und die Reaktionslösung mit Diethylether extrahiert. Danach erfolgt eine Reinigung mittels Säure-Base-Waschen. Anschließend wird die organische Phase über Na_2SO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt und das Produkt am Hochvakuum getrocknet. In der Regel ist keine weitere Reinigung erforderlich.

ASV 6: Dimethylierung von sekundären Diaminen mittels reduktiver Aminierung

In einem 100 mL Rundkolben werden zunächst 96.0 mmol (7.79 g, 7.15 mL, 8.0 Äq.) 37 %ige Formaldehydlösung in 36 mL Acetonitril gelöst und mit 1.2 mmol (55 mg, 45 µL, 10 mol-%) Ameisensäure versetzt. Anschließend werden bei 0 °C 12.0 mmol des Diamins (1.0 Äq.) zugegeben. Man lässt die Lösung sich unter Rühren auf RT erwärmen. Nach 2–3 h (Überprüfung der Vollständigkeit der Bildung des Diiminiumions, mittels DC (DCM / MeOH / methanol. NH_3 95:5:1) wird die Lösung erneut auf 0 °C abgekühlt und es werden in kleinen Portionen 24.0 mmol (1.51 g, 2.0 Äq.) $NaBH_3CN$ zugegeben. Man lässt die Lösung sich erneut unter Rühren auf RT erwärmen. Nach vollständigem Umsatz (Kontrolle per DC und GC) wird das Lösungsmittel weitgehend am Rotationsverdampfer entfernt, der Rückstand in 2 M NaOH aufgenommen und mehrfach mit Et_2O extrahiert. Die vereinigten Etherphasen werden über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Danach wird das Amin nach Möglichkeit an der Kugelrohrdestille unter Vakuum destilliert. Ist die Destillation wegen eines zu hohen Siedepunktes nicht möglich, kann das Diamin je nach Polarität per Säure-Base-Extraktion (polarere Diamine) oder per Säulenchromatographie über Kieselgel (unpolarere Diamine) gereinigt werden. Für die Säure-Base-Extraktion wird das verunreinigte Diamin mit ca. dem 20fachen Volumen an Et_2O versetzt, mit 2 M Salzsäure angesäuert und die organische Phase mehrfach mit dest. H_2O gewaschen. Die vereinigten wässrigen Phasen werden unter Eiskühlung und Rühren so lange mit festem NaOH versetzt, bis die Lösung deutlich basisch reagiert. Anschließend wird mehrfach mit Et_2O extrahiert, die vereinigten Etherphasen werden über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt.

ASV 7: Tetramethylierung von primären Diaminen durch Eschweiler-Clarke-Reaktion

450 mmol Ameisensäure (20.7 g, 17.0 mL, 12.5 Äq.) werden in einem Kolben vorgelegt, 216 mmol Formaldehyd (17.8 g, 16.3 mL, 37 % in Wasser; 6.0 Äq.) werden zu der Säure gegeben und anschließend 36.0 mmol des Diamins langsam unter Eisbadkühlung zugetropft.
Die Reaktion wird in einem Ölbad auf 100 °C erhitzt und nach Beginn der CO_2-Bildung bei 120 °C zwei Stunden gerührt. Die Vollständigkeit der Reaktion wird mittels GC überprüft. (Die GC Probe wird mit NaOH (2 N) versetzt und mit Et_2O ausgeschüttelt, die organische Phase wird abgetrennt und mit Na_2SO_4 getrocknet.) Die Reaktionslösung wird bis zu einem pH-Wert von 14 unter Eisbadkühlung mit NaOH-Granulat und anschließend etwas Wasser versetzt und mit Et_2O gewaschen. Das Lösungsmittel der vereinigten organischen Phasen wird am Rotationsverdampfer entfernt und das Amin mit der Kugelrohrdestille gereinigt.

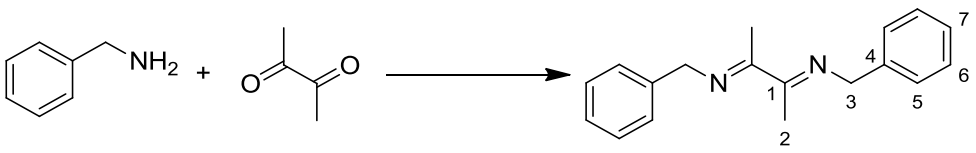
ASV 8: Darstellung von Diamiden aus Diamindihydrobromiden

In einem zuvor ausgeheizten Schlenkkolben werden unter Stickstoffatmosphäre 1.0 Äq. des Diamindihydrobromides in absolutem DCM (6 mL/mmol Diamindihydrobromid) gelöst. Die Lösung wird auf 0 °C gekühlt und es werden 4.4 Äq. Triethylamin zugetropft. Anschließend werden 2.2 Äq. des entsprechenden Carbonsäurechlorides langsam zugetropft. Danach wird eine katalytische Menge DMAP zugegeben. Man lässt die Lösung sich auf RT erwärmen. Nach Vollständigkeit der Reaktion (Kontrolle per DC) wird die Lösung mit 1 M Salzsäure versetzt und drei mal mit DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Die Reinigung des Rohproduktes erfolgt per Säulenchromatographie über Kieselgel oder alternativ per Kugelrohrdestillation.

ASV 9: Reduktion von Diamiden zu Diaminen mittels LAH

In einem zuvor ausgeheizten Schlenkkolben werden 1.5 Äq. LAH in absolutem THF (3 mL/mmol Diamid) suspendiert und auf 0 °C gekühlt. Anschließend werden 1.0 Äq. des Diamides, ebenfalls gelöst in absolutem THF (1 mL/mmol Diamin), zu der Suspension getropft. Man lässt das Gemisch sich auf RT erwärmen. Ist nach 1 h noch kein vollständiger Umsatz zu erkennen (Kontrolle per DC), wird die Lösung auf 50 °C erhitzt. Bei Vollständigkeit der Reaktion wird die Reaktionslösung auf 0 °C gekühlt und nacheinander vorsichtig mit 1 mL dest. Wasser pro g eingesetzem LAH, 1 mL 4 M NaOH pro g LAH und schließlich nochmals 3 mL dest. Wasser pro g LAH versetzt. Die entstandene Suspension wird 15 min gerührt, anschließend mit $MgSO_4$ versetzt und nochmals 15 min gerührt. Der Niederschlag wird abfiltriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wird per Säulenchromatographie über Kieselgel oder alternativ per Kugelrohdestillation gereinigt.

Synthese von *N,N'*-(Butan-2,3-diyliden)bis(1-phenylmethanamin) (108)



106
C_7H_9N
MW: 107.15

$C_4H_6O_2$
MW: 86.09

108
$C_{18}H_{20}N_2$
MW: 264.36

14.3 g Butan-2,3-dion (160 mmol, 1.0 Äq.) werden in 320 mL absolutem DCM gelöst. Es werden 32 g gemörsertes Molsieb sowie 368 mg Ameisensäure (302 µL, 8.00 mmol, 5.0 mol%) zugegeben. Danach wird das Gemisch auf 0 °C gekühlt und es werden 36.9 g frisch destilliertes Benzylamin

(344 mmol, 2.15 Äq.) zugetropft. Anschließend wird das Gemisch 2 d bei RT gerührt. Nach jeweils ca. 12 h werden nochmals 4 g gemörsertes Molsieb zugegeben. Wenn keine weitere Umsetzung mehr per GC feststellbar ist, wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand aus Ethanol umkristallisiert. Durch mehrmaliges Einengen der Mutter- und Waschlauge können weitere Fraktionen des Produktes gewonnen werden. Ausbeute: 31.0 g (11.7 mmol), 73 %, blassgelber Feststoff.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ = 7.43 (d, $^{3}J_{HH}$ = 7.4 Hz, 4H, H-5); 7.37 (t, $^{3}J_{HH}$ = 7.5 Hz, 4H, H-6);7.40–7.33 (m, 2H, H-7; 7.79–7.76 (m, 1H, H-7); 4.70 (s, 4H, H-3); 2.25 ppm (s, 6H, H-2).

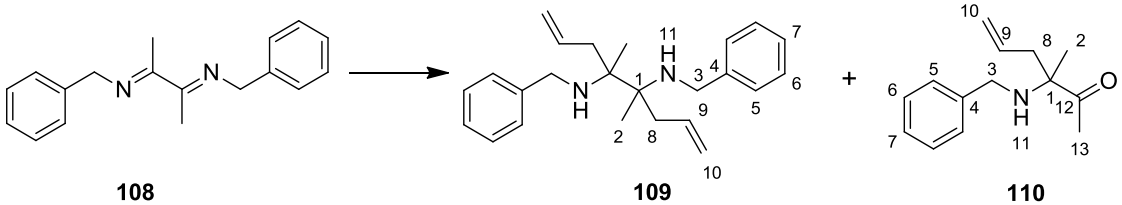
^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 101 MHz): δ = 169.1 (C-1); 140.5 (C-4); 128.5 (C-6); 127.8 (C-5); 126.8 (C-7); 56.2 (C-3); 13.4 ppm (C-5).

IR: $\tilde{\nu}$ = 3063, 3027, 2872, 1629, 1493, 1452, 1362, 1345, 1121, 1074, 1028, 725, 695, 455 cm^{-1}.

MS (HR-ESI+): Für $C_{18}H_{19}N_2^+$ ($[M-H]^+$) berechnet: m/z = 263.1699, gefunden: m/z = 263.1544.

Smp.: 70.8 °C.

Synthese von *N*^{4},*N*^{5}-Dibenzyl-4,5-dimethylocta-1,7-dien-4,5-diamin (109) und 3-(Benzylamino)-3-methylhex-5-en-2-on (110)



3.97 g *N,N'*-(Butan-2,3-diyliden)bis(1-phenylmethanamin) **108** (15.0 mmol, 1.0 Äq.) werden in 45 mL absolutem THF gelöst und auf –78 °C gekühlt. Anschließend werden 30 mL einer 1.5 M Allylmagnesiumbromid-Lösung (45 mmol, 3.0 Äq.) in Et_2O über 15 min zugetropft. Nach weiteren 15 min lässt man die Lösung sich auf RT erwärmen und quencht die Reaktion mit einem 1:1-Gemisch aus gesättigter NH_4Cl-Lösung und konz. Ammoniak-Lösung. Das Gemisch wird mehrfach mit Et_2O extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Die Reinigung erfolgt säulenchromatographisch über Kieselgel (90:10:1 PE/EE/NEt_3), Ausbeute: 293 mg (2.14 mmol) **109**, 71 % (Diastereomerengemisch im Verhältnis 63 : 37), gelbes Öl; 293 mg (2.14 mmol) **110**, 71 %, gelbe Flüssigkeit.

Analytische Daten für **109**:

Hauptdiastereomer:

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ = 7.43–7.30 (m, 8H, H-5, H-6); 7.30–7.23 (m, 2H, H-7); 6.22–5.04 (m, 2H, H-9); 5.20–5.04 (m, 4H, H-10); 3.86–3.77 (m, 4H, H-3); 2.51–2.39 (m, 4H, H-8); 1.58 (s, 2H, H-11); 1.23 ppm (s, 3H, H-2).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 101 MHz): δ = 142.3 (C-4); 137.0 (C-9); 128.4, 128.1 (C-5, C-6); 126.7 (C-7); 116.4 (C-10); 61.8 (C-1); 47.9 (C-3); 41.6 (C-8); 19.9 ppm (C-2).

Nebendiastereomer:

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ = 7.43–7.30 (m, 8H, H-5, H-6); 7.30–7.23 (m, 2H, H-7); 6.22–5.04 (m, 2H, H-9); 5.20–5.04 (m, 4H, H-10); 3.96–3.86 (m, 4H, H-3); 2.63–2.51 (m, 4H, H-8); 1.58 (s, 2H, H-11); 1.25 ppm (s, 3H, H-2).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 101 MHz): δ = 142.4 (C-1); 136.9 (C-4); 128.2, 128.1 (C-5, C-6); 126.7 (C-7); 116.7 (C-10); 126.8 (C-7); 62.0 (C-1); 48.0 (C-3); 41.3 (C-8); 20.0 ppm (C-2).

IR: $\tilde{\nu}$ = 3065, 3027, 2974, 2838, 1635, 1494, 1452, 1380, 1152, 1028, 997, 907, 731, 695 cm^{-1}.

MS (HR-ESI+): Für $C_{24}H_{33}N_2^+$([M+H]$^+$) berechnet: m/z = 349.2638, gefunden: m/z = 349.2644.

Analytische Daten für **110**:

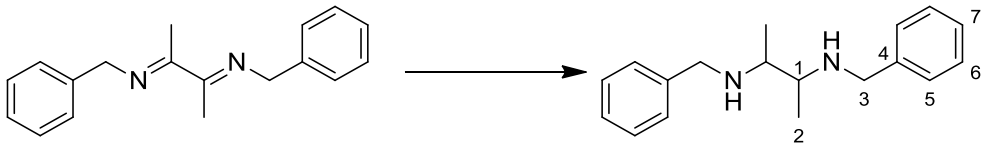
^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ = 7.40–7.31 (m, 4H, H-5, H-6); 7.31–7.24 (m, 1H, H-7); 5.84–5.71 (m, 1H, H-9); 5.18 (d,$^{3}J_{HH}$ = 5.3 Hz, 1H, trans-H-10); 5.15 (d, 1H, cis-H-10);3.61 (s, 2H, H-3); 2.54–2.39 (s, 2H, H-8);2.27 (s, 3H, H-13); 1.34 ppm (s, 3H, H-2).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 101 MHz): δ = 212.8 (C-12); 140.4 (C-4); 132.9 (C-9); 128.6 (C-6); 128.3 (C-5); 127.2 (C-7); 119.1 (C-10); 66.1 (C-1); 48.0 (C-3); 41.5 (C-8); 25.2 (C-13); 21.7 ppm (C-2).

IR: $\tilde{\nu}$ = 3065, 3028, 2978, 2935, 1704, 1453, 1351, 1173, 1097, 995, 915, 735, 697 cm^{-1}.

MS (HR-ESI+): Für $C_{14}H_{20}NO^+$([M+H]$^+$) berechnet: m/z = 218.1539, gefunden: m/z = 218.1546.

Synthese von N^2,N^3-dibenzylbutan-2,3-diamin (114)



108
$C_{18}H_{20}N_2$
MW:264.36

114
$C_{18}H_{24}N_2$
MW: 268.40

10.0 mmol des Diimins **108** (2.64 g, 1.0 Äq.) werden in 25 mL Methanol gelöst und auf 0 °C gekühlt. Danach werden vorsichtig (Schaumbildung!) 20.0 mmol $NaBH_4$ (757 mg, 2.0 Äq.) zugegeben. Nach vollendeter Zugabe lässt man die Lösung sich auf RT erwärmen. Bei vollständigem Umsatz (Kontrolle per DC, Laufmittel: 95:5 DCM/MeOH + 1 % methanolische NH_3-Lösung), spätestens nach 3 h, wird das Lösungsmittel weitgehend am Rotationsverdampfer entfernt, der Rückstand in 2 M NaOH aufgenommen und mehrfach mit Et_2O extrahiert. Die vereinigten Etherphasen werden mit 2 M Salzsäure angesäuert und nach Trennung der Phasen mehrfach mit dest. H_2O gewaschen. Die vereinigten wässrigen Phasen werden unter Eiskühlung und Rühren solange mit festem NaOH versetzt, bis die Lösung deutlich basisch reagiert. Anschließend wird mehrfach mit Et_2O extrahiert, die vereinigten Etherphasen werden über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Eine weitere Reinigung ist nicht erforderlich. Ausbeute: 2.44 g (9.09 mmol), 91 % (Diastereomerengemisch im Verhältnis 32 : 68), gelbliche Flüssigkeit.

Hauptdiastereomer :

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ = 7.41–7.21 (m, 10H, H-5, H-6, H-7); 3.81 (d, $^3J_{HH}$ = 13.3 Hz, 2H, H-3a); 3.65 (d, $^3J_{HH}$ = 13.3 Hz, 2H, H-3b); 2.82–2.72 (m, 2H, H-1); 1.94 (s, 2H, NH); 1.08 ppm (d, $^3J_{HH}$ = 6.2 Hz, 6H, H-2).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 101 MHz): δ = 141.0 (C-4); 128.5 (C-6); 128.2 (C-5); 126.9 (C-7); 54.8 (C-1); 51.5 (C-3); 15.9 ppm (C-5).

Nebendiastereomer :

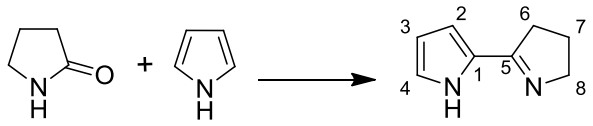
^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ = 7.41–7.21 (m, 10H, H-5, H-6, H-7); 3.91 (d, $^3J_{HH}$ = 13.2 Hz, 2H, H-3a); 3.71 (d, $^3J_{HH}$ = 13.2 Hz, 2H, H-3b); 2.59–2.47 (m, 2H, H-1); 1.94 (s, 2H, NH); 1.13 ppm (d, $^3J_{HH}$ = 5.7 Hz, 6H, H-2).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 101 MHz): δ = 141.0 (C-4); 128.5 (C-6); 128.2 (C-5); 126.9 (C-7); 57.5 (C-1); 51.5 (C-3); 16.7 ppm (C-5).

IR: $\tilde{\nu}$ = 3061, 3026, 2965, 1494, 1452, 1372, 1134, 1096, 1069, 1028, 730, 695 cm^{-1}.

MS (HR-ESI+): Für $C_{18}H_{25}N_2^+$ ($[M+H]^+$) berechnet: m/z = 269.2012, gefunden: m/z = 269.2012.

Synthese von 4',5'-Dihydro-1*H*,3'*H*-2,2'-bipyrrol (87)



86 C_4H_7NO MW: 85.10 + C_4H_5N MW: 67.09 → **87** $C_8H_{10}N_2$ MW: 134.18

Unter Stickstoffatmosphäre werden in einen zuvor ausgeheizten Zweihalskolben mit Tropftrichter 37.5 mmol Pyrrol (2.52 g, 1.5 Äq.) vorgelegt. Bei 0 °C werden über den Tropftrichter über einen Zeitraum von 5 min. 50.0 mmol Phosphorylchlorid (7.67 g, 2.0 Äq.) zugetropft. Es wird mit wenig absolutem DCM nachgespült. Anschließend werden bei 0 °C über den Tropftrichter 25.0 mmol (2.12 g, 1.0 Äq.) 2-Pyrrolidinon **86** (2.12 g, 1.0 Äq.) gelöst in 5 mL absolutem DCM über einen Zeitraum von 1 h zugetropft (Starke Wärmeentwicklung, auf gute Durchmischung und Kühlung der Reaktionslösung achten!). Es wird für weitere 2 h gerührt, wobei man die Lösung sich auf RT erwärmen lässt. Nach erneuter Kühlung auf 0 °C werden 4 mL 3 M Natriumacetat-Lösung zugegeben und die Lösung durch Zugabe von 50 mL DCM verdünnt. Mit 10 M KOH wird das Gemisch vorsichtig auf einen pH-Wert von ca. 10 gebracht (Starke Wärmeentwicklung, langsame Zugabe, gute Kühlung!). Die Phasen werden getrennt. Die wässrige Phase wird so oft mit DCM extrahiert, bis per DC kein Produkt mehr darin nachweisbar ist (95:5 DCM/MeOH). Die vereinigten DCM-Phasen werden anschließend 2 mal mit 1/3 ihres Volumens an dest. Wasser gewaschen. Das Waschwasser wird verworfen. Die DCM-Phase wird danach 4-mal mit 25 mL 0.5 M HCl extrahiert. Die vereinigten HCl-Phasen werden mit 10 M KOH auf einen pH-Wert von ca. 10 gebracht. Dabei fällt das Produkt als heller Niederschlag aus. Das Gemisch wird so lange mit DCM extrahiert, bis per DC kein Produkt mehr nachweisbar ist. Die vereinigten DCM-Phasen werden über Na_2SO_4 getrocknet, das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt. Reinigung des Rückstandes erfolgt per Sublimation (80 – 100 °C, 4 x 10^{-1} mbar). Ist das Produkt noch verunreinigt, wird es erneut sublimiert. Ausbeute: 2.01 g (15.0 mmol), 60 %, farbloser kristalliner Feststoff.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ = 10.99 (s, 1H, NH); 6.94 (dd, $^3J_{1\,HH}$ = 1.3 Hz, $^3J_{2\,HH}$ = 2.5 Hz, 1H, H-4); 6.5 (dd, $^3J_{1\,HH}$ = 1.3 Hz, $^3J_{2\,HH}$ = 3.4 Hz, 1H, H-2); 6.22 (dd, $^3J_{1\,HH}$ = 2.5 Hz, $^3J_{2\,HH}$ = 3.4 Hz, 1H, H-3); 4.02 (t, $^3J_{HH}$ = 7.2 Hz, 2H, H-8); 2.90 (t, $^3J_{HH}$ = 8.2 Hz, 2H, H-7); 2.01 ppm (quint., 2H, H-7).

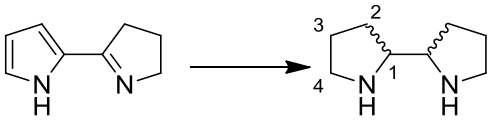
^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 101 MHz): δ = 166.4 (C-5); 127.8 (C-1); 122.2 (C-4); 113.1 (C-2); 109.1 (C-3); 60.4 (C-8); 34.9 (C-6); 22.7 ppm (C-7).

IR: $\tilde{\nu}$ = 3106, 2957, 2862, 1615, 1422, 1348, 1309, 1145, 1113, 1032, 973, 870, 837, 787, 723, 604, 513, 459 cm^{-1}.

MS (HR-ESI+): Für $C_8H_{11}N_2^+$ ($[M+H]^+$) berechnet: m/z = 135.0917, gefunden: m/z = 135.0917.

Smp.: 161.9 °C.

Synthese von 2,2'-Bipyrrolidin (88)



87
$C_8H_{10}N_2$
MW: 134.18

88
$C_8H_{16}N_2$
MW:140.23

46.2 mmol **87** werden in 62 mL eines 1:1 Gemisches aus MeOH und AcOH gelöst. Es werden 0.24 mmol 5 % Rh/Al_2O_3 (495 mg, 0.5 mol%) zugegeben und die Suspension wird bei 20 bar H_2 für 10 Tage im Hydrierreaktor bei RT gerührt. Nach vollständiger Umsetzung des Startmaterials (Kontrolle per DC) wir der Katalysator über Celite abfiltriert, gründlich mit Methanol nachgespült und das Lösungsmittel weitgehend am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wird solange mit 10 %iger methanolischer KOH-Lösung versetzt, bis er deutlisch basisch reagiert. Anschließend wird das Methanol am Rotationsverdampfer abdestilliert und der feste Rückstand mehrmals mit Et_2O extrahiert. Der Feststoff wird abfiltriert und der Ether wird am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wird per Kugelrohrdestillation gereinigt (1 mbar, 150 °C). Ausbeute: 5.30 g (37.8 mmol), 82 %, farblose Flüssigkeit.

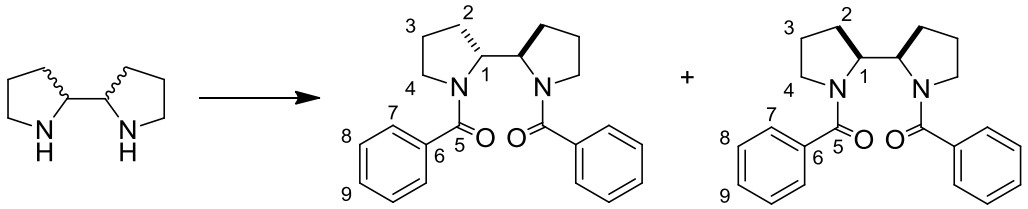
^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ = 3.03–2.80 (m, 4H, H-4); 2.13–1.60 (m, 8H, H-1; H-2a; H-3); 1.56–1.26 ppm (m, 2H, H-2b).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 75 MHz): δ = 63.9, 63.6 (C-1); 47.0, 46.6 (C-4); 29.5, 29.2 (C-2); 25.8, 25.6 ppm (C-3).

IR: $\tilde{\nu}$ = 3274, 2953, 2864, 1457, 1422, 1280, 1119, 1076, 809, 598, 570 cm^{-1}.

MS (HR-ESI+): Für $C_8H_{17}N_2^+$ ($[M+H]^+$) berechnet: m/z = 141.1386, gefunden: m/z = 141.1384.

Synthese von *rac*-[2,2'-Bipyrrolidin]-1,1'-diylbis(phenylmethanon) (*rac*-115) und *meso*-[2,2'-Bipyrrolidin]-1,1'-diylbis(phenylmethanon) (*meso*-115)



Die Synthese erfolgte nach **ASV 8**.

Ansatzgröße: 8.00 mmol 2,2'-Bipyrrolidin **88** (1.12 g, 1.0 Äq.), 19.2 mmol Benzoylchlorid (2.70 g, 2.4 Äq.), Reaktionsdauer: 20 h, Reinigung: Säulenchromatographie über Kieselgel (4:1 PE/EE – 95:5 EE/MeOH). Ausbeute: 2.57 g (7.38 mmol), 92 % (davon 42 % Diastereomer **A**, farbloser Feststoff, 28 % Diastereomer **B**, farbloser Feststoff und 22 % eines Gemisches aus **A** und **B**).

Analytische Daten für *rac*-Diastereomer **A:**

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 600 MHz): δ = 7.44–7.40 (m, 4H, H-7); 7.33–7.29 (m, 2H, H-9); 7.29–7.24 (m, 4H, H-8); 4.66–4.60 (m, 2H, H-1); 3.85–3.72 (m, 2H, H-4a); 3.26–3.16 (dt, $^{2}J_{HH}$ = 10.4 Hz, $^{3}J_{HH}$ = 7.6 Hz, 2H, H-4b); 2.29–2.18 (m, 2H, H-3a); 2.07–1.97 (m, 2H, H-2a); 1.96–1.86 (m, 2H, H-3b); 1.84–1.75 ppm (m, 2H, H-2b).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 151 MHz): δ = 171.0 (C-5); 137.2 (C-6); 129.6 (C-9); 128.2 (C-8); 127.2 (C-7); 58.9 (C-1); 49.2 (C-4); 28.2 (C-2); 24.2 ppm (C-3).

IR: $\tilde{\nu}$ = 3057, 2969, 2879, 2236, 1623, 1572, 1496, 1415, 1312, 1213, 1175, 1154, 1111, 1076, 1028, 1001, 924, 888, 789, 721, 698, 658; 537, 470, 413 cm^{-1}.

MS (HR-ESI+): Für $C_{22}H_{25}N_2O_2^+$ ($[M+H]^+$) berechnet: m/z = 349.1911, gefunden: m/z = 171.1923.

Smp.: 70.9 °C.

Analytische Daten für *meso*-Diastereomer **B:**

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 600 MHz): δ = 7.62–7.54 (m, 4H, H-7); 7.45–7.35 (m, 6H, H-8, H-9); 4.83–4.74 (m, 2H, H-1); 3.57–3.50 (m, 2H, H-4a); 3.44–3.37 (m, 2H, H-4b); 2.15–1.99 (m, 4H, H-2a, H-3a); 1.99–1.89 (m, 2H, H-2b); 1.83–1.73 (m, 2H, H-3b).

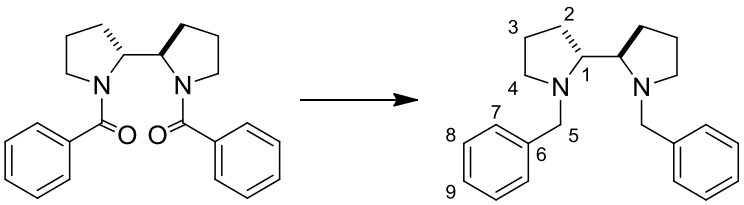
^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 151 MHz): δ = 171.0 (C-5); 137.5 (C-6); 129.9 (C-9); 128.3 (C-8); 127.4 (C-7); 59.1 (C-1); 50.7 (C-4); 27.5 (C-2); 24.9 ppm (C-3).

IR: $\tilde{\nu}$ = 3465, 2966, 1596, 1571, 1421, 1311, 1077, 1035, 911, 819, 791, 724, 699, 655, 477 cm^{-1}.

MS (HR-ESI+): Für $C_{22}H_{25}N_2O_2^+$ ($[M+H]^+$) berechnet: m/z = 349.1911, gefunden: m/z = 171.1919.

Smp.: 198 °C (Zers.).

Synthese von *rac*-1,1'-Dibenzyl-2,2'-bipyrrolidin (*rac*-116)



***rac*-115**
$C_{22}H_{24}N_2O_2$
MW: 348.44

***rac*-116**
$C_{22}H_{28}N_2$
MW: 320.47

Die Synthese erfolgte nach **ASV 9**.
Ansatzgröße: 2.9 mmol *rac*-[2,2'-Bipyrrolidin]-1,1'-diylbis(phenylmethanon) ***rac*-115** (1.0 g), Reaktionsdauer: 2 h, Reinigung: Säulenchromatographie über Kieselgel (40:10:1 PE/EE/NEt_3). Ausbeute: 0.55 g (1.7 mmol), 59 %, farbloser Feststoff.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ = 7.37–7.17 (m, 10H, H-7, H-8, H-9); 4.07 (d, $^2J_{HH}$ = 13.1 Hz, 2H, H-5a); 3.23 (d, $^2J_{HH}$ = 13.1 Hz, 2H, H-5b); 2.98–2.87 (m, 2H, H-4a); 2.83–2.70 (m, 2H, H-4b); 2.18–2.07 (m, 2H, H-1); 1.87–1.75 (m, 4H, H-2); 1.72–1.61 ppm (m, 4H, H-3).

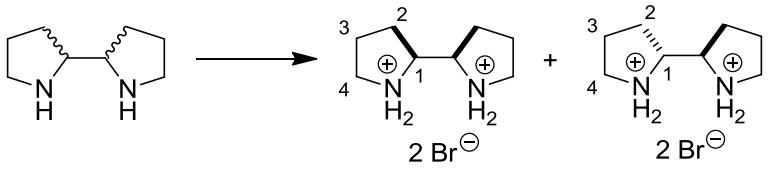
^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 101 MHz): δ = 140.2 (C-6); 128.7 (C-8); 128.1 (C-7); 126.7 (C-9); 64.8 (C-1); 59.2 (C-5); 55.0 (C-4); 25.7 (C-2); 23.3 ppm (C-3).

IR: $\tilde{\nu}$ = 3056, 3025, 2950, 2874, 2792, 1492, 1451, 1373, 1345, 1292, 1246, 1292, 1246, 1210, 1152, 1118, 1071, 1026, 988, 924, 904, 871, 823, 736, 693, 584, 463 cm^{-1}.

MS (HR-ESI+): Für $C_{22}H_{29}N_2^+$ ($[M+H]^+$) berechnet: m/z = 321.2325, gefunden: m/z = 321.2341.

Smp.: 68.7 °C.

Synthese von *meso*-[2,2'-Bipyrrolidin]-1,1'-diiumbromid (*meso*-118) und *rac*-[2,2'-Bipyrrolidin]-1,1'-diiumbromid (*rac*-118)



88
$C_8H_{16}N_2$
MW: 140.23

***meso*-118** ***rac*-118**
$C_8H_{16}Br_2N_2$
MW: 300.03

Zu 77.9 mmol Bispyrrolidin **88** (10.9 g, 1.0 Äq.) werden bei 0 °C langsam 163.6 mmol 48 %ige HBr-Lösung (18.6 mL, 2.1 Äq.) getropft, wobei es zu einer rosa Färbung der Lösung kommt. Nach Beenden des Zutropfens wird die Lösung lyophilisiert und der Rückstand anschließend aus Ethanol umkristallisiert. Bei dem beim Abkühlen ausfallenden Niederschlag handelt es sich um das reine *meso*-Diastereomer **A**. Aus dem Rückstand lässt sich auch nach mehrmaligem Umkristallieren bestenfalls ein 5:1 Gemisch aus dem *rac*- bzw. *meso*-Diastereomer erhalten. Ausbeute: 5.52 g *meso*-Diastereomer **A** (18.4 mmol), 23 % als blassrosa Kristalle; 15.4 g eines 5:1 Gemisches aus dem *rac*- bzw. *meso*-Diastereomer (51.3 mmol), 66 %, violette Kristalle.

Analytische Daten für das *meso*-Diastereomer **A:**

^{1}H-NMR (D_2O, 300 MHz): δ = 3.75–3.61 (m, 2H, H-1); 3.41–3.23 (m, 4H, H-4); 2.39–2.20 (m, 2H, H-2a); 2.17–1.90 (m, 4H, H-2b, H-3a); 1.87–1.66 ppm (m, 2H, H-3b).

^{13}C-NMR (D_2O, 75 MHz): δ = 60.2 (C-1); 46.0 (C-4); 28.6 (C-2); 23.2 ppm (C-3).

IR: $\tilde{\nu}$ = 2867, 1817, 2701, 2546, 2513, 2406, 2342, 1569, 1446, 1415, 1386, 1337, 1037, 1022, 931, 882, 847, 666, 589, 388 cm^{-1}.

MS (HR-ESI+): Für $C_8H_{15}N_2^+$ ($[M-H-2Br]^+$) berechnet: m/z = 141.1386, gefunden: m/z = 261.1388.

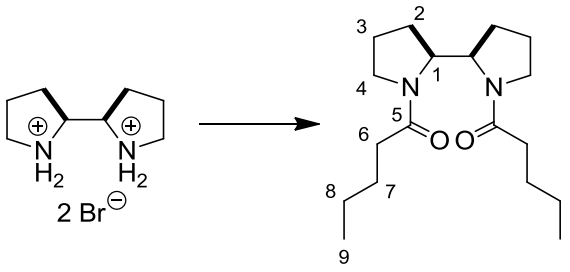
Smp.: 299 °C (Zers.).

Analytische Daten für das *rac*-Diastereomer **B:**

^{1}H-NMR (D_2O, 300 MHz): δ = 3.87–3.74 (m, 2H, H-1); 3.43–3.31 (m, 4H, H-4); 2.33–2.19 (m, 2H, H-2a); 2.14–1.89 (m, 4H, H-2b, H-3a); 1.85–1.68 ppm (m, 2H, H-3b).

^{13}C-NMR (D_2O, 75 MHz): δ = 60.4 (C-1); 46.4 (C-4); 28.1 (C-2); 22.6 ppm (C-3).

Synthese von *meso*-1,1'-([2,2'-Bipyrrolidin]-1,1'-diyl)bis(pentan-1-on) (*meso*-119)



***meso*-118**
$C_8H_{16}Br_2N_2$
MW: 300.03

***meso*-119**
$C_{18}H_{32}N_2O_2$
MW: 308.46

Die Synthese erfolgte nach **ASV 8**.

Ansatzgröße: 4.00 mmol *meso*-Bispyrrolidin Dihydrobromid ***meso*-118** (1.20 g, 1.0 Äq.), 8.8 mmol Valerylchlorid (1.06 g, 2.2 Äq.), 17.6 mmol Triethylamin (1.78 g, 4.4 Äq.) in 24 mL DCM, Reaktionsdauer: 3 h, Reinigung: Säulenchromatographie über Kieselgel (5:1 PE/EE–97:3 EE/MeOH). Ausbeute: 1.12 g (3.63 mmol), 91 %, farbloser Feststoff.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ = 4.31–4.24 (m, 2H, H-1); 3.54–3.46 (td, $^2J_{HH}$ = 9.2 Hz, $^3J_{HH}$ = 2.8 Hz, 2H, H-4a); 3.44–3.36 (m, 2H, H-4b); 2.35–2.19 (m, 6H, H-3a, H-6); 1.99–1.88 (m, 4H, H-2a, H-3b); 1.70–1.54 (m, 6H, H-2b, H-7); 1.43–1.31 (m, 4H, H-8); 0.93 ppm (t, $^3J_{HH}$ = 7.4 Hz, 6H, H-9).

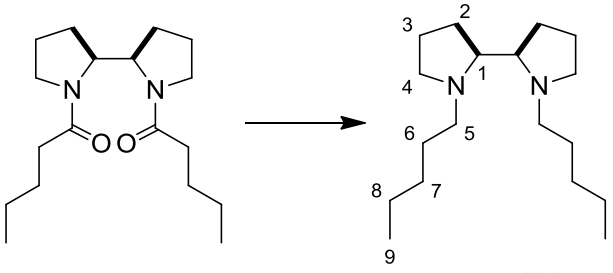
^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 101 MHz): δ = 173.3 (C-5); 58.6 (C-1); 47.0 (C-4); 34.7 (C-6); 27.9 (C-2); 27.2 (C-7); 23.7 (C-3); 22.7 (C-8); 14.1 ppm (C-9).

IR: $\tilde{\nu}$ = 2954, 2928, 2890, 2689, 1725, 1628, 1458, 1415, 1360, 1323, 1305, 1290, 1261, 1242, 1180, 1153, 1108, 1060, 1039, 984, 944, 918, 902, 891, 802, 731, 705, 611, 587, 542, 427 cm^{-1}.

MS (HR-ESI+): Für $C_{18}H_{33}N_2O_2^+$ ($[M+H]^+$) berechnet: m/z = 309.2537, gefunden: m/z = 309.2538.

Smp.: 82.6 °C.

Synthese von *meso*-1,1'-Dipentyl-2,2'-bipyrrolidin (*meso*-120)



***meso*-119**
$C_{18}H_{32}N_2O_2$
MW: 308.46

***meso*-120**
$C_{18}H_{36}N_2$
MW: 280.49

Die Synthese erfolgte nach **ASV 9**.

Ansatzgröße: 3.30 mmol *meso*-1,1'-([2,2'-Bipyrrolidin]-1,1'-diyl)bis(pentan-1-on) ***meso*-119** (1.02 g), Reaktionsdauer: 4 h, nach 90 min Erhitzen auf 50 °C, Reinigung: Säulenchromatographie über Kieselgel (90:10:1–40:10:1 PE/EE/NEt_3). Ausbeute: 660 mg (2.35 mmol), 71 %, farblose Flüssigkeit.

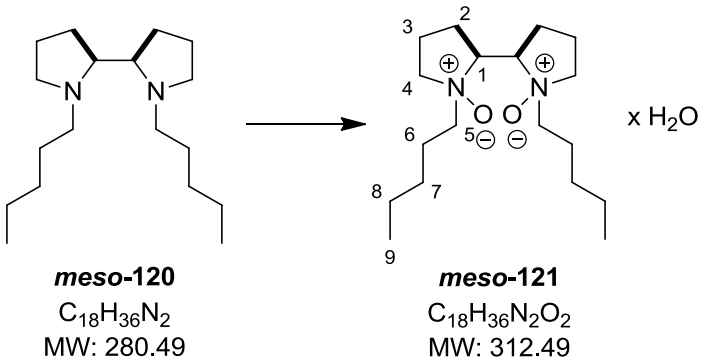
^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 600 MHz): δ = 3.20–3.03 (m, 4H, H-4a, H-5a); 2.50–2.38 (m, 2H, H-1); 2.06–1.94 (m, 4H, H-4b, H-5b); 1.76–1.56 (m, 8H, H-2, H-3); 1.50–1.38 (m, 4H, H-6); 1.38–1.19 (m, 8H, H-7, H-8); 0.89 ppm (t, $^3J_{HH}$ = 7.0 Hz, 6H, H-9).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 75 MHz): δ = 66.1 (C-1); 55.8 (C-5); 54.9 (C-4); 29.8 (C-7); 28.6 (C-6); 27.0 (C-2); 23.1 (C-3); 22.7 (C-8); 14.1 ppm (C-9).

IR: $\tilde{\nu}$ = 2955, 2926, 2871, 2859, 2784, 1457, 1368, 1340, 1309, 1241, 1206, 1146, 1110, 1084, 934, 886, 773, 729, 618. cm^{-1}.

MS (HR-ESI+): Für $C_{18}H_{37}N_2^+$ ($[M+H]^+$) berechnet: m/z = 281.2951, gefunden: m/z = 281.2954.

Synthese von *meso*-1,1'-Dipentyl-[2,2'-bipyrrolidin]-1,1'-dioxid Monohydrat (*meso*-121)



***meso*-120**
$C_{18}H_{36}N_2$
MW: 280.49

***meso*-121**
$C_{18}H_{36}N_2O_2$
MW: 312.49

Die Synthese erfolgte nach **ASV 4**.

Ansatzgröße: 0.50 mmol Dipentylbipyrrolidin ***meso*-120** (140 mg, 1.0 Äq.), 1.05 mmol H_2O_2 (107 µL, 2.1 Äq., 30 %ig), nach 90 min wurde die Lösung auf 50 °C erhitzt, Reaktionsdauer: 4 h, Reinigung: In siedendem Aceton aufnehmen und abfiltrieren. Ausbeute: 147 mg (0.44 mmol), 90 %, farbloser Feststoff.

^{1}H-NMR: (MeOH-d_4, 400 MHz): δ = 3.90–3.72 (m, 2H, H-1); 3.68–3.54 (m, 2H, H-4a); 3.48–3.33 (m, 6H, H-4b, H-5); 2.69–2.53 (m, 2H, H-2a); 2.46–2.31 (m, 2H, H-2b); 2.31–2.14 (m, 4H, H-3a); 2.07–1.92 (m, 4H, H-3b, H-6a); 1.88–1.72 (m, 2H, H-6b); 1.50–1.23 (m, 8H, H-7, H-8); 0.95 ppm (t, $^3J_{HH}$ = 7.0 Hz, 6H, H-9).

^{13}C-NMR(MeOH-d_4, 75 MHz): δ = 77.5 (C-1); 69.1 (C-4); 68.6 (C-5); 30.1 (C-7); 29.8 (C-2); 25.1 (C-6); 23.5 (C-8); 21.0 (C-3); 14.3 ppm (C-9).

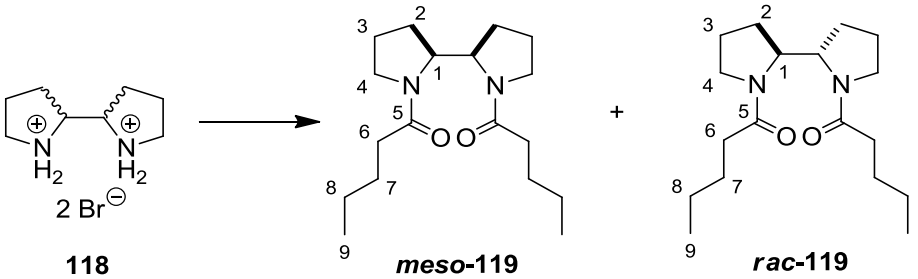
IR: $\tilde{\nu}$ = 3452, 3380, 3038, 2950, 2920, 2870, 1675, 1465, 1439, 1393, 1376, 1347, 1328, 1305, 1278, 1063, 997, 982, 874, 731, 672, 543, 525, 494, 466, 448, 382 cm^{-1}.

MS (HR-ESI+): Für $C_{18}H_{37}N_2O_2^+$ ($[M+H]^+$) berechnet: m/z = 313.2850, gefunden: m/z = 313.2856.

EA: Für $C_{18}H_{38}N_2O_3$ (Monohydrat) berechnet: C: 65.41 %, H: 11.59 %, N: 8.48 %, O: 14.52 %, gefunden: C: 65.38 %, H: 11.34 %, N: 8.45 %, O: 14.68 %.

Smp.: 117.5 °C.

Synthese von *meso*-1,1'-([2,2'-Bipyrrolidin]-1,1'-diyl)bis(pentan-1-on) (*meso*-119) und *rac*-1,1'-([2,2'-Bipyrrolidin]-1,1'-diyl)bis(pentan-1-on) (*rac*-119)



118
(1:5-Gemisch meso/rac)
$C_8H_{16}Br_2N_2$
MW: 300.03

$C_{18}H_{32}N_2O_2$
MW: 308.46

Die Synthese erfolgte nach **ASV 8**.

Ansatzgröße: 8.00 mmol Bispyrrolidin Dihydrobromid **118** (1:5-Gemisch aus *meso*- und *rac*-Diastereomer), 1.20 g, 1.0 Äq.), 17.6 mmol Valerylchlorid (2.11 g, 2.2 Äq.), 38.2 mmol Triethylamin (3.56 g, 4.4 Äq.) in 48 mL DCM, Reaktionsdauer: 4 h, Reinigung: Säulenchromatographie über Kieselgel (10:1 PE/EE–97:3 EE/MeOH). Ausbeute: 1.09 g (3.53 mmol), 44 % *rac*-Diastereomer **B**, farbloser Feststoff, 1.37 g (4.44 mmol), 55 % eines Gemisches aus beiden Diastereomeren.

Analytische Daten für ***meso*-119** s. weiter oben.

Analytische Daten für ***rac*-119:**

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 600 MHz): δ = 4.07 (dd, $^3J_{HH}$ = 4.5 Hz, 1.9 Hz, 2H, H-1); 3.59 (dt, $^3J_{HH}$ = 9.4 Hz, 1.5 Hz, 2H, H-4a); 3.26 (dd, $^3J_{HH}$ = 17.4 Hz, 9.4 Hz, 2H, H-4b); 2.40–2.29 (m, 2H, H-2a); 2.22–2.10

(m, 4H, H-6); 2.02–1.89 (m, 2H, H-2b); 1.84–1.75 (m, 2H, H-3a); 1.65 (dd, $^3J_{HH}$ = 12.4 Hz, 6.9 Hz, 2H, H-3b); 1.59–1.49 (m, 4H, H-7); 1.40–1.29 (m, 4H, H-8); 0.91 ppm (t, $^3J_{HH}$ = 7.3 Hz, 6H, H-9).

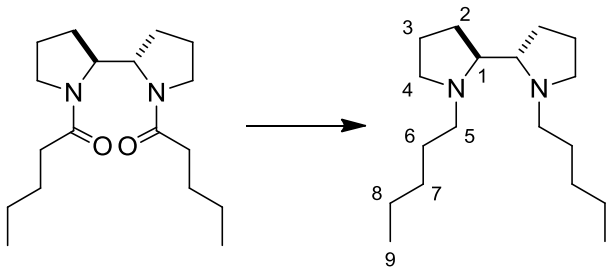
^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 150 MHz): δ = 172.2 (C-5); 58.8 (C-1); 46.8 (C-4); 34.3 (C-6); 29.1 (C-2); 26.9 (C-7); 23.4 (C-3); 22.7 (C-8); 13.9 ppm (C-9).

IR: $\tilde{\nu}$ = 2956, 2931, 2864, 1732, 1644, 1633, 1424, 1358, 1315, 1298, 1277, 1260, 1244, 1201, 1111, 1040, 996, 975, 911, 891, 866, 842, 823, 806, 755, 731, 712, 629, 595, 560, 538, 496, 417, 399 cm^{-1}.

MS (HR-ESI+): Für $C_{18}H_{33}N_2O_2^+$ ($[M+H]^+$) berechnet: m/z = 309.2537, gefunden: m/z = 309.2539.

Smp.: 87.7 °C.

Synthese von *rac*-1,1'-Dipentyl-2,2'-bipyrrolidin (*rac*-120)



***rac*-119**
$C_{18}H_{32}N_2O_2$
MW: 308.46

***rac*-120**
$C_{18}H_{36}N_2$
MW: 280.49

Die Synthese erfolgte nach **ASV 9**.

Ansatzgröße: 3.30 mmol *rac*-1,1'-([2,2'-Bipyrrolidin]-1,1'-diyl)bis(pentan-1-on) ***rac*-119** (1.02 g), Reaktionsdauer: 3 h, nach 90 min Erhitzen auf 50 °C, Reinigung: Säulenchromatographie (90:10:1–40:10:1 PE/EE/NEt_3). Ausbeute: 534 mg (1.90 mmol), 58 %, farblose Flüssigkeit.

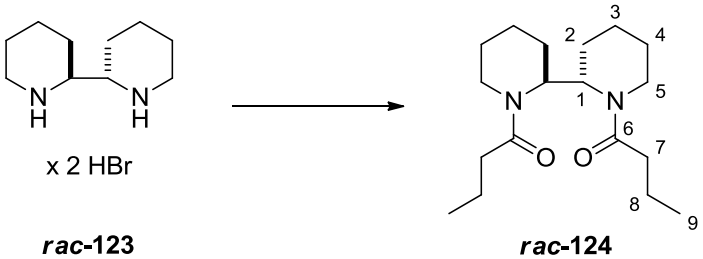
^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ = 3.20–3.10 (m, 2H, H-4a); 2.77 (dt, $^2J_{HH}$ = 11.7 Hz, $^3J_{HH}$ = 8.0 Hz, 2H, H-5a); 2.58–2.45 (m, 2H, H-1); 2.17–1.97 (m, 4H, H-4b, H-5b); 1.78–1.55 (m, 8H, H-2, H-3); 1.56–1.40 (m, 4H, H-6); 1.40–1.17 (m, 8H, H-7, H-8); 0.89 ppm (t, $^3J_{HH}$ = 7.0 Hz, 6H, H-9).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 125 MHz): δ = 66.0 (C-1); 55.6 (C-5); 54.9 (C-4); 29.9 (C-7); 28.5 (C-6); 25.4 (C-2); 23.3 (C-3); 22.7 (C-8); 14.1 ppm (C-9).

IR: $\tilde{\nu}$ = 2955, 2929, 2871, 2859, 2794, 1465, 1376, 1288, 1205, 1144, 1111, 1087, 103, 932, 894, 772, 728, 623 cm^{-1}.

MS (HR-ESI+): Für $C_{18}H_{37}N_2^+$ ($[M+H]^+$) berechnet: m/z = 281.2951, gefunden: m/z = 281.2956.

Synthese von *rac*-1,1'-([2,2'-Bipiperidin]-1,1'-diyl)bis(butan-1-on) (*rac*-124)



***rac*-123**
$C_{10}H_{22}Br_2N_2$
MW: 330.10

***rac*-124**
$C_{18}H_{32}N_2O_2$
MW: 308.46

Die Synthese erfolgte nach **ASV 8**.

Ansatzgröße: 4.00 mmol Bispiperidin Dihydrobromid ***rac*-123** (1.32 g, 1.0 Äq.), 8.8 mmol Butyrylchlorid (0.94 g, 2.2 Äq.), 17.6 mmol Triethylamin (1.78 g, 4.4 Äq.) in 32 mL DCM, Reaktionsdauer: 4 h, Reinigung: Säulenchromatographie über Kieselgel (EE). Ausbeute: 1.03 g (3.34 mmol), 83 % als farblose Flüssigkeit.

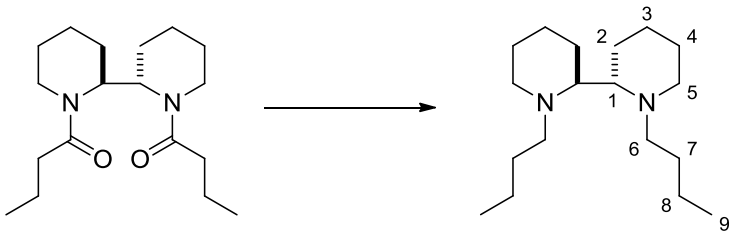
^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ = 5.25–5.19 (m, 2H, H-1); 3.63–3.46 (m, 4H, H-5); 2.31–2.13 (m, 4H, H-7); 1.84–1.27 (m, 16H, H-2, H-3, H-4, H-8); 0.93 ppm (t, $^3J_{HH}$ = 7.4 Hz, 6H, H-9).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 75 MHz): δ = 172.0 (C-6); 45.5 (C-1); 41.9 (C-5); 35.9 (C-7); 26.2, 26.0, 19.1, 18.9 (C-2, C-3, C-4, C-8); 14.1 ppm (C-9).

IR: $\tilde{\nu}$ = 2930, 2865, 1625, 1432, 1246, 1142, 1022, 1004, 948, 902, 866, 853, 804, 754, 723, 656, 574, 529, 499, 458, 391 cm^{-1}.

MS (HR-ESI+): Für $C_{18}H_{33}N_2O_2^+$ ($[M+H]^+$) berechnet: m/z = 309.2537, gefunden: m/z = 309.2538.

Synthese von *rac*-1,1'-Dibutyl-2,2'-bipiperidin (*rac*-125)



***rac*-124**
$C_{18}H_{32}N_2O_2$
MW: 308.46

***rac*-125**
$C_{18}H_{36}N_2$
MW: 280.49

Die Synthese erfolgte nach **ASV 9**.

Ansatzgröße: 3.00 mmol *rac*-1,1'-([2,2'-Bipiperidin]-1,1'-diyl)bis(butan-1-on) ***rac*-124** (1.32 g), Reaktionsdauer: 1.5 h, nach 30 min Erhitzen auf 50 °C, Säulenchromatographie über Kieselgel (EE/NEt_3 99.5:0.5). Ausbeute: 413 mg (1.47 mmol), 49 %, farblose Flüssigkeit.

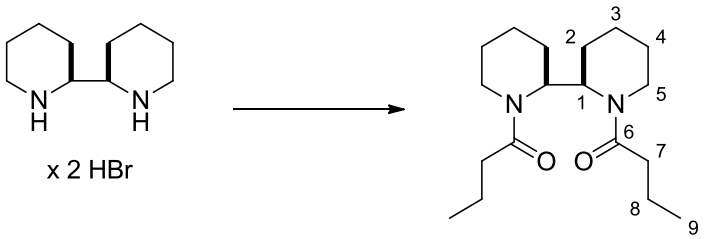
^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz): δ = 2.98 (d, 2H, $^3J_{HH}$ = 11.5 Hz, H-5a); 2.70–2.58 (m, 2H, H-6a); 2.36 (d, $^3J_{HH}$ = 10.0 Hz, 2H, H-1); 2.26–2.14 (m, 2H, H-6b); 2.09 (t, $^2J_{HH}$ = 11.5 Hz, 2H, H-5b); 1.76 (t, $^3J_{HH}$ = 12.6 Hz, 4H, H-4); 1.58 (d, $^3J_{HH}$ = 11.7 Hz, 2H, H-2a); 1.52–1.37 (m, 6H, H-2b, H-7; 1.37–1.22 (m, 6H, H-3a, H-8); 1.22–1.09 (m, 2H, H-3b); 0.92 ppm (t, $^3J_{HH}$ = 7.3 Hz, 6H, H-9).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 75 MHz): δ = 60.9 (C-1); 54.1 (C-5); 53.1 (C-6); 26.8 (C-7); 26.2 (C-2); 24.8 (C-4, C-3); 21.0 (C-8); 14.2 ppm (C-9).

IR: $\tilde{\nu}$ = 2955, 2929, 2857, 2788, 1716, 1448, 1387, 1377, 1319, 1307, 1277, 1253, 1209, 1183, 1139, 1105, 1086, 1051, 1038, 974, 932, 901, 867, 833, 769, 731, 679, 606, 486, 455, 439, 386 cm^{-1}.

MS (HR-ESI+): Für $C_{18}H_{37}N_2^+$ ($[M+H]^+$) berechnet: m/z = 281.2951, gefunden: m/z = 281.2963.

Synthese von *meso*-1,1'-([2,2'-Bipiperidin]-1,1'-diyl)bis(butan-1-on) (*rac*-124)



***rac*-123**
$C_{10}H_{22}Br_2N_2$
MW: 330.10

***rac*-124**
$C_{18}H_{32}N_2O_2$
MW: 308.46

Die Synthese erfolgte nach **ASV 4**.

Ansatzgröße: 6.00 mmol *meso*-Bispiperidin Dihydrobromid ***meso*-123** (1.98 g, 1.0 Äq.), 13.2 mmol Butyrylchlorid (1.41 g, 2.2 Äq.), 26.4 mmol Triethylamin (2.67 g, 4.4 Äq.) in 36 mL DCM, Reaktionsdauer: 4 h, Reinigung: Säulenchromatographie über Kieselgel (4:1 PE/EE – 100 % EE). Ausbeute: 1.61 g (5.22 mmol), 87 %, farblose Flüssigkeit.

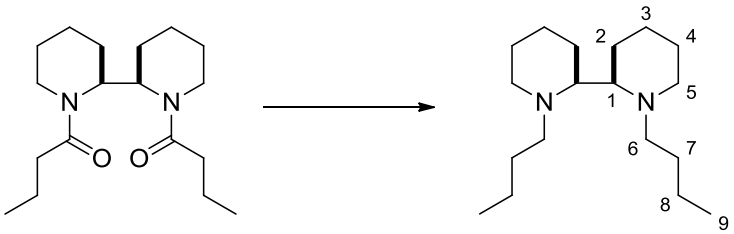
^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz): δ = 5.25–5.17 (m, 2H, H-1); 3.67 (d, $^2J_{HH}$ = 13.5 Hz, 2H, H-5a); 3.12 (dt, $^2J_{HH}$ = 13.5 Hz, $^3J_{HH}$ = 2.9 Hz, 2H, H-5b); 2.36–3.30 (m, 4H, H-7); 1.98–1.85 (m, 2H, H-3a); 1.76–1.59 (m, 6H, H-4a, H-8); 1.59–1.49 (m, 2H, H-3b); 1.49–1.29 (m, 6H, H-2, H-4b); 0.97 ppm (t, $^3J_{HH}$ = 7.4 Hz, 6H, H-9).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 125 MHz): δ = 171.9 (C-6); 45.0 (C-1); 41.8 (C-5); 35.9 (C-7); 26.3 (C-4); 24.7 (C-2); 19.6 (C-3); 19.0 (C-8); 14.1 ppm (C-9).

IR: $\tilde{\nu}$ = 2933, 2872, 2850, 1624, 1435, 1435, 1371, 1355, 1318, 1287, 1262, 1237, 1220, 1157, 1134, 1089, 1068, 1041, 1002, 951, 902, 888, 842, 817, 772, 752, 585, 563, 503, 481, 430, 399 cm^{-1}.

MS (ESI+): Für $C_{18}H_{33}N_2O_2^+$ ($[M+H]^+$) berechnet: m/z = 309.2537, gefunden: m/z = 309.2539.

Synthese von *meso*-1,1'-Dibutyl-2,2'-bipiperidin (*meso*-125)



***meso*-124**
$C_{18}H_{32}N_2O_2$
MW: 308.46

***meso*-125**
$C_{18}H_{36}N_2$
MW: 280.49

Die Synthese erfolgte nach **ASV 9**.

Ansatzgröße: 5.00 mmol *meso*-1,1'-([2,2'-Bipiperidin]-1,1'-diyl)bis(butan-1-on) ***meso*-124** (1.54 g), Reaktionsdauer: 2 h, nach 40 min Erhitzen auf 50 °C. Reinigung: Säulenchromatographie über Kieselgel (2:1 PE/EE + 0.5 % NEt_3 – 1:1 PE/EE + 0.5 % NEt_3). Ausbeute: 636 mg (2.27 mmol), 45 %, farblose Flüssigkeit.

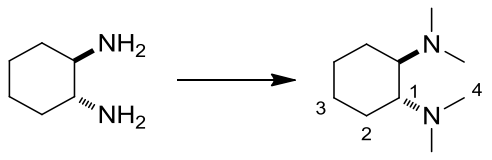
^{1}H-NMR: ($CDCl_3$, 300 MHz): δ = 3.32–3.15 (m, 2H, H-6a); 3.09–2.95 (m, 2H, H-5a); 2.35–2.23 (m, 2H, H-1); 2.16–2.01 (m, 2H, H-6b); 1.94 (dt, $^2J_{HH}$ = 11.6 Hz, $^3J_{HH}$ = 2.8 Hz, 2H, H-5b); 1.79–1.66 (m, 2H, H-4a); 1.61–1.13 (m, 18H, H-2, H-3, H-4b, H-7; H-8); 0.91 ppm (t, $^3J_{HH}$ = 7.2 Hz, 6H, H-9).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 75 MHz): δ = 63.5 (C-1); 53.6 (C-5); 53.1 (C-6); 28.8 (C-7); 27.4 (C-2); 24.9 (C-4); 24.6 (C-3); 20.8 (C-8); 14.2 ppm (C-9).

IR: $\tilde{\nu}$ = 2927, 2857, 2798, 1442, 1378, 1364, 1304, 1262, 1216, 1188, 1095, 1051, 977, 900, 879, 833, 767, 731, 672 cm^{-1}.

MS (HR-ESI+): Für $C_{18}H_{37}N_2^+$ ($[M+H]^+$) berechnet: m/z = 281.2951, gefunden: m/z = 281.2957.

Synthese von *trans*-N^1,N^1,N^2,N^2-Tetramethylcyclohexan-1,2-diamin (127)



126
$C_6H_{14}N_2$
MW: 114.19

127
$C_{10}H_{22}N_2$
MW: 170.30

Die Synthese erfolgte nach **ASV 7**.

Ansatzgröße: 12.0 mmol *trans*-Cyclohexan-1,2-diamin **126** (1.37 g), Reaktionsdauer: 2 h, Ausbeute: 1.67 g (9.81 mmol), 82 % als farblose Flüssigkeit.

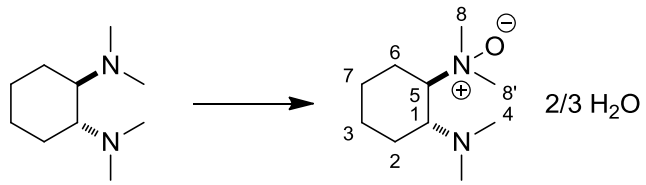
^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ = 2.47–2.35 (m, 2H, H-1); 2.29 (s, 12H, H-4); 1.90–1.81 (m, 2H, H-2a); 1.77–1.68 (m, 2H, H-2b); 1.22–1.04 ppm (m, 4H, H-3).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 101 MHz): δ = 63.9 (C-1); 40.2 (C-4); 25.6 (C-2); 23.0 ppm (C-3).

IR: $\tilde{\nu}$ = 2923, 2855, 2819, 2772, 1450, 1377, 1362, 1272, 1172, 1152, 1094, 1065, 1046, 1025, 951, 910, 877, 847, 806, 572, 544, 523, 480, 450, 418 cm^{-1}.

MS (HR-ESI+): Für $C_{10}H_{23}N_2^+$ ($[M+H]^+$) berechnet: m/z = 171.1856, gefunden: m/z = 171.1858.

Synthese von *trans*-2-(Dimethylamino)-*N,N*-dimethylcyclohexanamin-*N*-oxid (128)



$C_{10}H_{22}N_2$
MW: 170,30

$C_{10}H_{23.34}N_2O_{1.67}$
MW: 198.37

Die Synthese erfolgte nach **ASV 4**.
Ansatzgröße: 50.0 mmol *trans*-N^1,N^1,N^2,N^2-Tetramethylcyclohexan-1,2-diamin **127** (8.52 g, 1.0 Äq.), 55.0 mmol H_2O_2 (12.5 mL, 1.1 Äq., 30 %ig), Reaktionsdauer: 4 h. Ausbeute: 9.23 g (46.5 mmol), 93 %, farbloser kristalliner Feststoff.

^{1}H-NMR (MeOH-d_4, 400 MHz): δ = 3.50 (s, 3H, H-8); 3.19–3.06 (m, 1H, H-5); 3.00 (s, 3H, H-8'); 2.87–2.74 (m, 1H, H-6a); 2.75–2.62 (m, 1H, H-1); 2.27 (s, 6H, H-4); 2.04–1.94 (m, 1H, H-2a); 1.93–1.83 (m, 1H, H-7a); 1.83–1.73 (m, 1H, H-7b); 1.37–1.16 ppm (m, 4H, H-2b, H-3, H-6b).

^{13}C-NMR (MeOH-d_4, 101 MHz): δ = 78.7 (C-5); 66.4 (C-1); 62.2 (C-8); 51.3 (C-8'); 40.3 (C-4); 27.9 (C-6); 26.6 (C-3/7); 26.3 (C-3/7); 23.7 ppm (C-6).

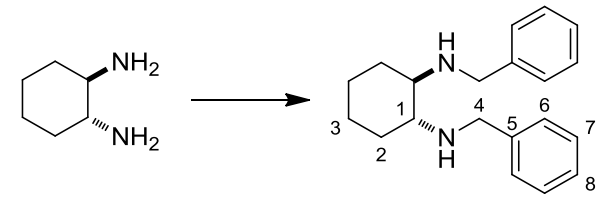
IR: $\tilde{\nu}$ = 3390, 3265, 2929, 2894, 2864, 2828, 2771, 1668, 1600, 1485, 1455, 1411, 1276, 1191, 1169, 1105, 1070, 1048, 1030, 1000, 960, 940, 890, 869, 857, 833, 762, 638, 592, 566, 535, 502, 482, 456, 437, 395, 378 cm^{-1}.

MS (HR-ESI+): Für $C_{10}H_{23}N_2O^+$ ($[M+H]^+$) berechnet: m/z = 187.1805, gefunden: m/z = 187.1807.

EA: Für $C_{10}H_{23.34}N_2O_{1.67}$ (2/3 Kristallwasser), berechnet: C: 60.55 %, H: 11.86 %, N: 14.12 %, O: 13.47 %, gefunden: C: 60.72 %, H: 11.80 %, N: 14.12 %, O: 13.50 %.

Smp.: 98.1 °C.

Synthese von *trans*-N^1,N^2-Dibenzylcyclohexan-1,2-diamin (129)



126
$C_6H_{14}N_2$
MW: 114.19

129
$C_{20}H_{26}N_2$
MW: 294.43

Die Synthese erfolgte nach **ASV 5**.

Ansatzgröße: 25.0 mmol *trans*-Cyclohexan-1,2-diamin **126** (2.85 g), Reaktionsdauer: 1.5 h. Ausbeute: 6.09 g (20.7 mmol), 83 %, farblose Flüssigkeit.

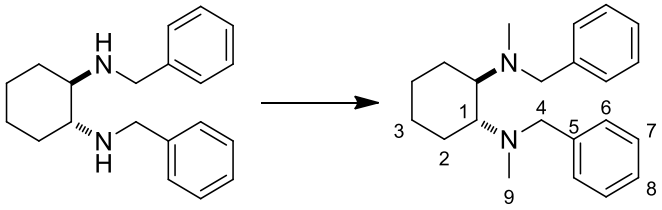
^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz): δ = 7.37–7.27 (m, 8H, H-6, H-7); 7.27–7.19 (m, 2H, H-8); 3.90 (d, $^2J_{HH}$ = 13.2 Hz, 2H, H-4a); 3.66 (d, $^2J_{HH}$ = 13.2 Hz, 2H, H-4b); 2.31–2.24 (m, 2H, H-1); 2.20–2.12 (m, 2H, H-2a); 2.05–1.93 (m, 2H, NH); 1.77–1.69 (m, 2H, H-2b); 1.28–1.18 (m, 2H, H-3a); 1.10–0.99 ppm (m, 2H, H-3b).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 125 MHz): δ = 141.0 (C-5); 128.3 (C-7); 128.1 (C-6); 126.8 (C-8); 60.9 (C-4); 50.9 (C-1); 31.5 (C-2); 25.0 ppm (C-3).

IR: $\tilde{\nu}$ = 3299, 3061, 3026, 2924, 2853, 1603, 1494, 1451, 1356, 1202, 1115, 1028, 970, 856, 730, 695, 612, 464 cm^{-1}.

MS (HR-ESI+): Für $C_{20}H_{27}N_2^+$ ($[M+H]^+$) berechnet: m/z = 295.2169, gefunden: m/z = 295.2172.

Synthese von *trans*-N^1,N^2-Dibenzyl-N^1,N^2-dimethylcyclohexan-1,2-diamin (130)



129
$C_{20}H_{26}N_2$
MW: 294.43

130
$C_{22}H_{30}N_2$
MW: 322.49

Die Synthese erfolgte nach **ASV 6**.

Ansatzgröße: 10.0 mmol *trans*-N^1,N^2-Dibenzylcyclohexan-1,2-diamin **129** (2.94 g), Reaktionsdauer: 2 h, Reinigung: Säulenchromatographie über Kieselgel (70:30:1 PE/EE/NEt3), Ausbeute: 1.77 g (5.49 mmol), 55 %, farbloses Öl.

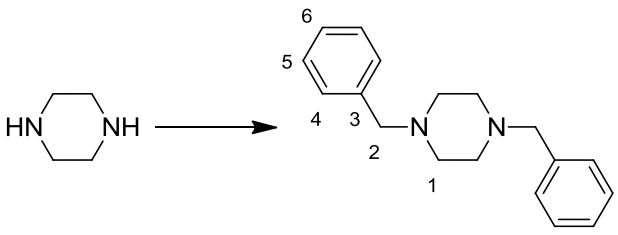
^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ = 7.46–7.32 (m, 4H, H-7); 7.33–7.25 (m, 4H, H-6); 7.25–7.18 (m, 2H, H-8); 3.76 (d, $^2J_{HH}$ = 12.9 Hz, 2H, H-4a); 3.66 (d, $^2J_{HH}$ = 12.9 Hz, 2H, H-4b); 2.71–2.58 (m, 2H, H-1); 2.23 (s, 6H, H-9); 2.00–1.88 (m, 2H, H-2a); 1.82–1.68 (m, 2H, H-2b); 1.35–1.04 ppm (m, 4H, H-3).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 126 MHz): δ = 140.9 (C-5); 128.8 (C-7); 128.0 (C-6); 126.6 (C-8); 63.8 (C-1); 58.6 (C-4); 36.3 (C-2); 25.8 ppm (C-3).

IR: $\tilde{\nu}$ = 3061, 3025, 2926, 2853, 2783, 1603, 1493, 1450, 1357, 1292, 1255, 1213, 1049, 1024, 974, 948, 912, 878, 858, 821, 734, 696, 640, 508, 467, 415 cm^{-1}.

MS (HR-ESI+): Für $C_{22}H_{31}N_2^+$ ($[M+H]^+$) berechnet: m/z = 323.2482, gefunden: m/z = 323.2485.

Synthese von 1,4-Dibenzylpiperazin (132)



$C_4H_{10}N_2$
MW: 86.14

132
$C_{18}H_{22}N_2$
MW: 266.38

Die Synthese erfolgte nach **ASV 3**.

Ansatzgröße: 15.0 mmol Piperazin (1.29 g 1.0 Äq.), 31.5 g KOH (1.77 g, 2.1 Äq.); 31.5 g Benzylbromid (5.39 g, 2.1 Äq.); Reaktionsdauer: 3 h. Ausbeute: 3.20 g (12.0 mmol), 80 %, farbloser kristalliner Feststoff.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ = 7.34–7.26 (m, 8H, H-4, H-5); 7.26–7.19 (m, 2H, H-6); 3.50 (s, 4H, H-2); 2.47 ppm (s, 8H, H-1).

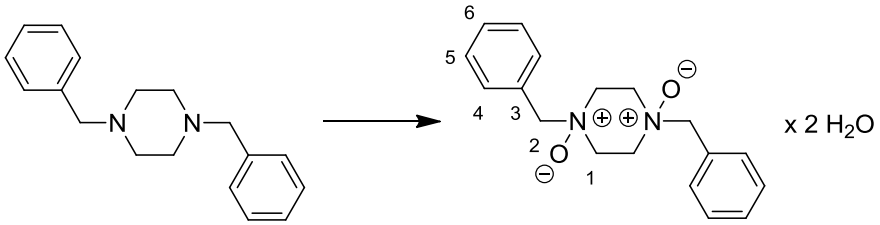
^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 101 MHz): δ = 138.1 (C-3); 129.2 (C-5); 128.2 (C-4); 127.0 (C-6); 63.1 (C-2); 53.1 ppm (C-1).

IR: $\tilde{\nu}$ = 3061 3021, 2949, 2909, 2872, 2796, 2753, 2692, 1602, 1492, 1448, 1369, 1345, 1310, 1296, 1199, 1162, 1130, 1066, 1029, 1010, 933, 900, 834, 802, 726, 696, 462 cm^{-1}.

MS (ESI+): Für $C_{18}H_{23}N_2^+$ ($[M+H]^+$) berechnet: m/z = 267.1856, gefunden: m/z = 267.1857.

Smp.: 90.5 °C.

Synthese von 1,4-Dibenzylpiperazin-1,4-dioxid Dihydrat (135)



132
$C_{18}H_{22}N_2$
MW: 266.38

135
$C_{18}H_{22}N_2O_2$
MW: 334.42

Die Synthese erfolgte nach **ASV 4**.
Ansatzgröße: 6.00 mmol 1,4-Dibenzylpiperazin **132** (1.60 g, 1.0 Äq.), 12.6 mmol H_2O_2 (1.29 mL, 2.1 Äq., 30 %ig), Reaktionsdauer: 5 h, Reinigung erfolgt per Umkristallisation aus EtOH. Ausbeute: 1.71 g (5.11 mmol), 85 %, farbloser kristalliner Feststoff.

^{1}H-NMR (MeOH-d_4, 400 MHz): δ = 7.61–7.56 (m, 4H, H-5); 7.50–7.39 (m, 6H, H-4, H-6); 4.07 (s, 4H, H-2); 3.99 (d, $^{3}J_{HH}$ = 8.8 Hz, 4H, H-1a); 3.08 ppm (d, $^{3}J_{HH}$ = 8.8 Hz, 4H, H-1b).

^{13}C-NMR (MeOH-d_4, 101 MHz): δ = 134.2 (C-5); 131.1 (C-3); 130.1 (C-6); 129.7 (C-4); 75.5 (C-2); 59.2 ppm (C-1).

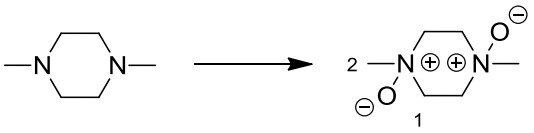
IR: $\tilde{\nu}$ = 2957, 2761, 1454, 1355, 998, 974, 931, 899, 780, 737, 703, 657, 476, 438, 429 cm^{-1}.

MS (ESI+): Für $C_{18}H_{23}N_2O_2^+$ ($[M+H]^+$) berechnet: m/z = 299.1754, gefunden: m/z = 299.1751.

EA: Für $C_{18}H_{26}N_2O_4$ (Dihydrat), berechnet: C: 64.65 %, H: 7.84 %, N: 8.38 %, O: 19.14 %, gefunden: C: 64.13 %, H: 7.48 %, N: 7.68 %, O: 19.79 %.

Smp.: 205 °C (Zers.).

Synthese von 1,4-Dimethylpiperazin-1,4-dioxid (134)



131
$C_6H_{14}N_2$
MW: 114.19

134
$C_6H_{14}N_2O_2$
MW: 146.19

Die Synthese erfolgte nach **ASV 4**.

Ansatzgröße: 6.00 mmol Dimethylpiperazin **131** (685 mg, 1.0 Äq.), 12.6 mmol H_2O_2 (1.29 mL, 2.1 Äq., 30 %ig), Reaktionsdauer: 1 d. Ausbeute: 1.10 g (6.00 mmol), quant., farbloser kristalliner Feststoff.

^{1}H-NMR (MeOH-d_4, 400 MHz): δ = 4.18 (d, $^3J_{HH}$ = 8.7 Hz, 4H, H-1a); 3.33 (s, 6H, H-2); 3.25 ppm (d, $^3J_{HH}$ = 8.7 Hz, 4H, H-1b).

^{13}C-NMR (MeOH-d_4, 101 MHz): δ = 61.6 (C-1); 60.1 ppm (C-2).

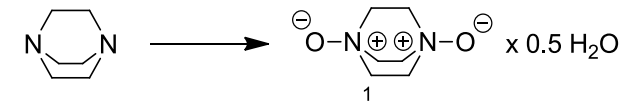
IR: $\tilde{\nu}$ = 2995, 2951, 1445, 1307, 1099, 1007, 973, 931, 744, 648, 482, 465, 432 cm^{-1}.

MS (HR-ESI+): Für $C_6H_{15}N_2O_2^+$ ($[M+H]^+$) berechnet: m/z = 147.1128, gefunden: m/z = 147.1127.

EA: Für $C_6H_{14}N_2O_2$ (wasserfrei), berechnet: C: 49.30 %, H: 9.65 %, N: 19.16 %, O: 21.89 %, gefunden: C: 48.76 %, H: 9.56 %, N: 19.39 %, O: 22.46 %.

Smp.: 256 °C (Zers.).

Synthese von 1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octan-1,4-dioxid Hydrat (136)



133
$C_6H_{12}N_2$
MW: 112.17

136
$C_6H_{13}N_2O_{2,5}$
MW: 153.18

Die Synthese erfolgte nach **ASV 4**.

Ansatzgröße: 6.00 mmol DABCO **133** (673 mg, 1.0 Äq.), 12.6 mmol H_2O_2 (1.29 mL, 2.1 Äq., 30 %ig), Reaktionsdauer: 17 h. Ausbeute: 835 mg (5.43 mmol), 91 %, farbloser kristalliner Feststoff.

^{1}H-NMR (MeOH-d_4, 400 MHz): δ = 3.85 ppm (s, 12H, H-1).

^{13}C-NMR (MeOH-d_4, 101 MHz): δ = 62.3 ppm (C-1).

IR: $\tilde{\nu}$ = 3237, 3011, 2312, 1696, 1465, 1334, 1093, 1050, 940, 886, 845, 764, 698, 670, 458, 384 cm^{-1}.

MS (ESI+): Für $C_6H_{13}N_2O_2^+$ ($[M+H]^+$) berechnet: m/z = 145.0972, gefunden: m/z = 145.0975.

EA: Für $C_6H_{13}N_2O_{2.5}$ (0.5 Kristallwasser), berechnet: C: 47.05 %, H: 8.55 %, N: 18.29 %, O: 26.11 %, gefunden: C: 47.05 %, H: 8.76 %, N: 18.85 %, O: 25.59 %.

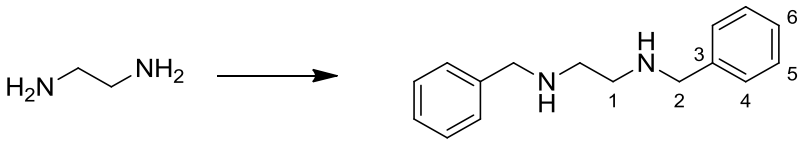
Smp.: 259 °C (Zers.).

5.2.5 Vorschriften und analytische Daten zur Synthese von aliphatischen bidentaten *N*-Oxiden mit flexiblem Rückgrat (Kap. 3.1.2.4.2)

ASV 10: Darstellung von Diamiden aus Dicarbonsäuredichloriden

In einem zuvor ausgeheizten Schlenkkolben werden unter Stickstoffatmosphäre 1.0 Äq. des Dicarbonsäuredichlorides in absolutem DCM (2 mL/mmol Dicarbonsäuredichlorid) gelöst. Die Lösung wird auf 0 °C gekühlt. In einem weiteren Kolben werden 2.2 Äq. des jeweiligen Amines sowie 2.2 Äq. Triethylamin in absolutem DCM (0.25 mL/mmol Amin) gelöst und langsam zu der ersten Lösung zugetropft. Anschließend wird eine katalytische Menge (5 mol %) DMAP zugegeben. Man lässt die Lösung sich auf RT erwärmen. Nach Vollständigkeit der Reaktion (Kontrolle per DC) wird die Lösung mit 1 M Salzsäure versetzt und drei Mal mit DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Die Reinigung des Rohproduktes erfolgt per Säulenchromatographie über Kieselgel oder alternativ per Kugelrohrdestillation.

Synthese von N^1,N^2-Dibenzylethan-1,2-diamin (143)



137
$C_2H_8N_2$
MW: 60.10

143
$C_{16}H_{20}N_2$
MW:240.34

Die Synthese erfolgte nach **ASV 5**.

Ansatzgröße: 40.0 mmol Ethylendiamin **137** (2.40 g, 0.55 Äq.), 72.8 mmol Benzaldehyd (7.72 g, 1.00 Äq.), Reaktionsdauer: 2 h. Keine weitere Reinigung erforderlich. Ausbeute: 6,78 g (28.3 mmol), 78 % als farblose Flüssigkeit.

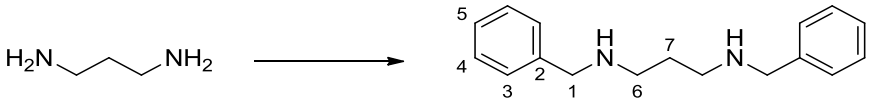
^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ = 7.34–7.14 (m, 10H, H-4, H-5, H-6); 3.73 (s, 4H, H-2); 2.72 (s, 4H, H-1), 1.74 ppm (s, 2H, NH).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 101 MHz): δ = 140.5 (C-3); 128.5 (C-5); 128.3 (C-4); 127.1 (C-6); 54.0 (C-2); 48.8 ppm (C-1).

IR: $\tilde{\nu}$ = 2818, 1494, 1452, 1113, 1027, 730, 695, 592, 464 cm^{-1}.

MS (ESI+): Für $C_{16}H_{21}N_2^+$ ($[M+H]^+$) berechnet: m/z = 241.1699, gefunden: m/z = 241.1699.

Synthese von N^1,N^3-Dibenzylpropan-1,3-diamin (144)



138
$C_3H_{10}N_2$
MW: 74.12

144
$C_{17}H_{22}N_2$
MW: 254.37

Die Synthese erfolgte nach **ASV 5**.

Ansatzgröße: 40.0 mmol Propan-1,3-diamin **138** (2.96 g, 0.55 Äq.), 72.8 mmol Benzaldehyd (7.72 g, 1.00 Äq.), Reaktionsdauer: 2 h. Keine weitere Reinigung erforderlich. Ausbeute: 5.14 g (20.2 mmol), 56 % als farbloses Öl.

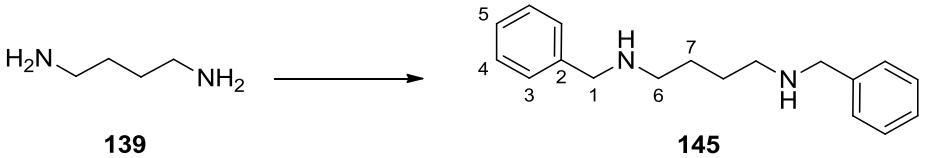
^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ = 7.35–7.19 (m, 10H, H-3, H-4, H-5); 3.78 (s, 4H, H-1); 2.72 (t, $^3J_{HH}$ = 6.7 Hz, 4H, H-6); 1.85 (s, 2H, NH); 1.74 (p, $^3J_{HH}$ = 6.7, 2H, H-7).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 101 MHz): δ = 140.2 (C-2); 128.4 (C-4); 128.1 (C-3); 126.9 (C-5); 54.0 (C-1); 48.1 (C-6); 30.0 ppm (C-7).

IR: $\tilde{\nu}$ = 3025, 2811, 1494, 1452, 1378, 1117, 1074, 1028, 729, 695, 593, 464 cm^{-1}.

MS (ESI+): Für $C_{17}H_{23}N_2^+$ ($[M+H]^+$) berechnet: m/z = 255.1856, gefunden: m/z = 255.1856.

Synthese von Darstellung von N^1,N^4-Dibenzylbutan-1,4-diamin (145)



139
$C_4H_{12}N_2$
MW: 88.15

145
$C_{18}H_{24}N_2$
MW: 268.40

Die Synthese erfolgte nach **ASV 5**.

Ansatzgröße: 40.0 mmol Butan-1,4-diamin **139** (3.54 g, 0.55 Äq.), 72.8 mmol Benzaldehyd (7.72 g, 1.00 Äq.), Reaktionsdauer: 3 h. Keine weitere Reinigung erforderlich. Ausbeute: 4.98 g (18.6 mmol), 51 % als farbloses Öl.

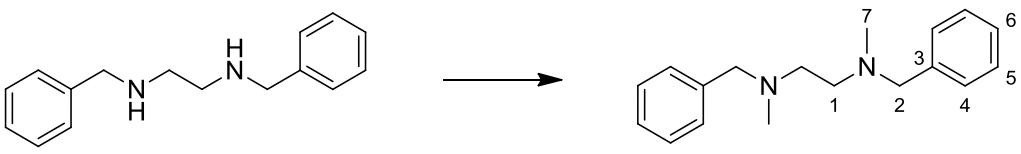
^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ = 7.36–7.27 (m, 8H, H-3, H-4); 7.27–7.20 (m, 2H, H-5) 3.77 (s, 4H, H-1); 2.67–2.60 (m, 4H, H-6) 1.61–1.50 ppm (m, 6H, H-7, NH).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 101 MHz): δ = 140.3 (C-2); 128.39 (C-4); 128.12 (C-3); 126.92 (C-5); 54.0 (C-1); 49.3 (C-6); 27.9 ppm (C-7).

IR: $\tilde{\nu}$ = 2926, 2810, 1494, 1452, 1116, 1027, 729, 695, 594, 463 cm^{-1}.

MS (ESI+): Für $C_{18}H_{25}N_2^+$ ($[M+H]^+$) berechnet: m/z = 269.2012, gefunden: m/z = 269.2022.

Synthese von N^1,N^2-Dibenzyl-N^1,N^2-dimethylethan-1,2-diamin (146)



143
$C_{16}H_{20}N_2$
MW: 240.34

146
$C_{18}H_{24}N_2$
MW: 268.40

Die Synthese erfolgte nach **ASV 6**.

Ansatzgröße: 10.0 mmol N^1,N^2-Dibenzylethan-1,2-diamin **143** (2.40g, 1.0 Äq.), Reaktionsdauer: 5 h. Reinigung: Säure-Base-Extraktion. Ausbeute: 1.76 g (6.56 mmol), 66 % als farblose Flüssigkeit.

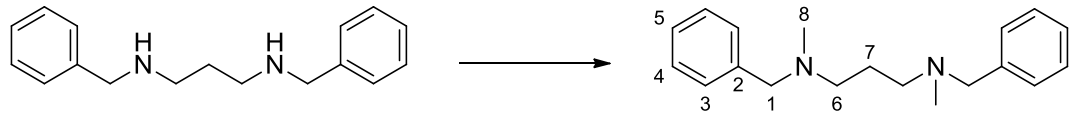
^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ = 7.38–7.28 (m, 10H, H-4, H-5, H-6); 3.54 (s, 4H, H-2); 2.60 (s, 4H, H-6); 2.24 ppm (s, 6H, H-7).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 101 MHz): δ = 139.1 (C-3); 129.2 (C-5); 128.3 (C-4); 127.1 (C-6); 62.8 (C-2); 55.3 (C-1); 42.8 ppm (C-7).

IR: $\tilde{\nu}$ = 2944, 2838, 2782, 1494, 1452, 1365, 1122, 1075, 1023, 733, 696, 470 cm^{-1}.

MS (ESI+): Für $C_{18}H_{25}N_2^+$ ($[M+H]^+$) berechnet: m/z = 269.2012, gefunden: m/z = 269.2010.

Synthese von *N*^{1},*N*^{3}-Dibenzyl-*N*^{1},*N*^{3}-dimethylpropan-1,3-diamin (147)



144
$C_{17}H_{22}N_2$
MW: 254.37

147
$C_{19}H_{26}N_2$
MW: 282.42

Die Synthese erfolgte nach **ASV 6**.
Ansatzgröße: 12.0 mmol *N*^{1},*N*^{3}-Dibenzylpropan-1,3-diamin **144** (3.05 g), Reaktionsdauer: 1 d. Das Amin wird säulenchromatographisch über Kieselgel gereinigt (10:90:1 PE/EE/NEt_3). Ausbeute: 2.54 g (8.99 mmol), 75 % als farbloses Öl.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ = 7.34–7.20 (m, 10H, H-3, H-4, H-5); 3.47 (s, 4H, H-1); 2.44–2.38 (m, 4H, H-6); 2.19 (s, 6H, H-8) 1.74 ppm (p, $^3J_{HH}$ = 7.3 Hz, 2H, H-7).

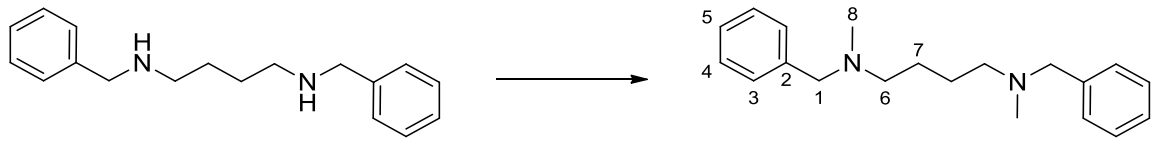
^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 101 MHz): δ = 139.2 (C-2); 129.0 (C-4); 128.2 (C-3); 126.9 (C-5); 62.3 (C-1); 55.6 (C-6); 42.3 (C-8); 25.3 ppm (C-7).

IR: $\tilde{\nu}$ = 2945, 2837, 2784, 1494, 1452, 1364, 1158, 1074, 1026, 965, 909, 844, 732, 696, 471 cm^{-1}.

MS (ESI+): Für $C_{19}H_{27}N_2^+$ ($[M+H]^+$) berechnet: m/z = 283.2169, gefunden: m/z = 283.2174.

EA: Für $C_{19}H_{26}N_2$ berechnet: C: 80.80 %, H: 9.28 %, N: 9.92 %, gefunden: C: 80.36 %, H: 9.28 %, N: 9.92 %.

Synthese von N^1,N^4-Dibenzyl-N^1,N^4-dimethylbutan-1,4-diamin (148)



145
$C_{18}H_{24}N_2$
MW: 268.40

148
$C_{20}H_{28}N_2$
MW: 296.45

Die Synthese erfolgte nach **ASV 6**.

Ansatzgröße: 13.3 mmol N^1,N^4-Dibenzyl-1,4-diamin **145** (3.56 g), Reaktionsdauer: 1 d. Das Amin wird säulenchromatographisch über Kieselgel gereinigt (20:80:1 PE/EE/NEt_3). Ausbeute: 3.88 g (13.1 mmol), 98 % als farbloses Öl.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz): δ = 7.34–7.27 (m, 8H, H-3, H-4); 7.27–7.20 (m, 2H, H-5); 3.47 (s, 4H, H-1); 2.41–2.32 (m, 4H, H-6); 2.18 (s, 6H, H-8), 1.60–1.50 ppm (m, 4H, H-7).

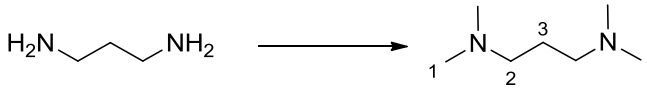
^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 126 MHz): δ = 139.1 (C-2); 129.1 (C-4); 128.2 (C-3); 126.9 (C-5); 62.3 (C-1); 57.3 (C-6); 42.2 (C-8); 25.1 ppm (C-7).

IR: $\tilde{\nu}$ = 2941, 2837, 2783, 1494, 1452, 1364, 1255, 1122, 1074, 1026, 908, 859, 732, 696, 465 cm^{-1}.

MS (ESI+): Für $C_{20}H_{29}N_2^+$ ($[M+H]^+$) berechnet: m/z = 297.2325, gefunden: m/z = 297.2332.

EA: Für $C_{20}H_{28}N_2$ berechnet: C: 81.03 %, H: 9.45 %, N: 9.52 %, gefunden: 80.21 %, H: 9.49 %, N: 9.67 %.

Synthese von N^1,N^1,N^3,N^3-Tetramethylpropan-1,3-diamin (140)



138
$C_3H_{10}N_2$
MW: 74.12

140
$C_7H_{18}N_2$
MW: 130.23

Die Synthese erfolgte nach **ASV 6**.

Ansatzgröße: 36.0 mmol Propan-1,3-diamin **138** (3.17 g), Reaktionsdauer: 2 h. Reinigung: Kugelrohrdestillation (20 mbar, 90–94 °C), Ausbeute: 2.26 g (17.4 mmol), 48 % als farbloses Öl.

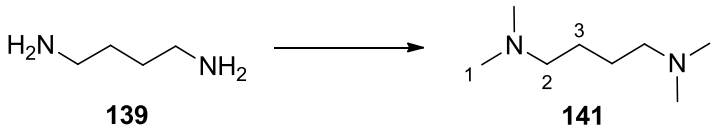
^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ = 2.33–2.26 (m, 4H, H-2); 2.23 (s, 12H, H-1); 1.65 ppm (p, $^3J_{HH}$ = 7.5 Hz, 2H, H-3).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 101 MHz): δ = 57.9 (C-2); 45.5 (C-1); 20.0 ppm (C-3).

IR: $\tilde{\nu}$ = 2942, 2814, 2763, 1677, 1459, 1266, 1098, 1041 cm^{-1}.

MS (ESI+): Für $C_7H_{19}N_2^+$ ($[M+H]^+$) berechnet: m/z = 131.1543, gefunden: m/z = 131.1542.

Synthese von N^1,N^1,N^4,N^4-Tetramethylbutan-1,4-diamin (141)



139
$C_4H_{12}N_2$
MW: 88.15

141
$C_8H_{20}N_2$
MW: 144.26

Die Synthese erfolgte nach **ASV 6**.

Ansatzgröße: 36.0 mmol Butan-1,4-diamin **139** (4.18 g), Reaktionsdauer: 2 h. Reinigung: Kugelrohrdestillation (10^{-1} mbar, 100 °C), Ausbeute: 617 mg (4.30 mmol), 12 % als farbloses Öl.

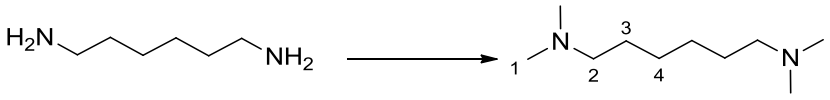
^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ = 2.32–2.25 (m, 4H, H-2); 2.23 (s, 12H, H-1); 1.52–1.45 ppm (m, 4H, H-3).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 101 MHz): δ = 59.8 (C-2); 45.4 (C-1); 25.6 ppm (C-3).

IR: $\tilde{\nu}$ = 3370, 2941, 2861, 2815, 2776, 1462, 1263, 1039, 841 cm^{-1}.

MS (ESI+): Für $C_8H_{21}N_2^+$ ($[M+H]^+$) berechnet: m/z = 145.1699, gefunden: m/z = 145.1545.

Synthese von N^1,N^1,N^6,N^6-Tetramethylhexan-1,6-diamin (142)



142
$C_6H_{16}N_2$
MW: 116.20

$C_{10}H_{24}N_2$
MW: 172.31

Die Synthese erfolgte nach **ASV 6**.

Ansatzgröße: 36.0 mmol Hexan-1,6-diamin (3.17 g), Reaktionsdauer: 2 h. Reinigung: Kugelrohrdestillation (20 mbar, 150 °C), Ausbeute: 3.95 g (22.9 mmol), 64 % als farbloses Öl.

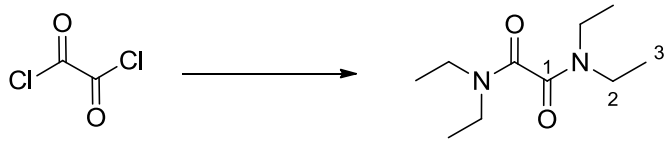
^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ = 2.28–2.23 (m, 4H, H-2); 2.22 (s, 12H, H-1); 1.53–1.41 (m, 4H, H-3); 1.38–1.26 ppm (m, 4H, H-4).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$,101 MHz): δ = 59.8 (C-2); 45.5 (C-1); 27.7 (C-3); 27.5 ppm (C-4).

IR: $\tilde{\nu}$ = 2934, 2856, 2813, 2761, 1459, 1263, 1042, 1016, 843 cm^{-1}.

MS (ESI+): Für $C_{10}H_{24}N_2^+$ ($[M+H]^+$) berechnet: m/z = 173.2012, gefunden: m/z = 173.2013.

Synthese von N^1,N^1,N^2,N^2-Tetraethyloxalamid (154)



151
$C_2Cl_2O_2$
MW: 126.93

154
$C_{10}H_{20}N_2O_2$
MW: 200.28

Die Synthese erfolgte nach **ASV 10**.

Ansatzgröße: 20.0 mmol Oxalylchlorid **151** (2.54 g), Reaktionsdauer: 4 h, Reinigung: Kugelrohrdestillation (160 °C, 1 mbar). Ausbeute: 3.17 g (14.4 mmol), 72 % als farblose Flüssigkeit.

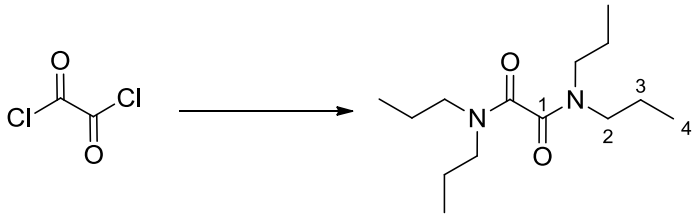
^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ = 3.44, 3.28 (q, $^3J_{HH}$ = 7.1 Hz, 8H, H-2); 3.28 ppm (q, $^3J_{HH}$ = 7.1 Hz, 12H, H-3).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$,75 MHz): δ =164.7 (C-1); 42.2, 38.2 (C-2); 13.9, 12.5 ppm (C-3).

IR: $\tilde{\nu}$ = 2974, 2937, 2876, 1631, 1421, 1255, 1115, 785 cm^{-1}.

MS (ESI+): Für $C_{10}H_{21}N_2O_2^+$ ($[M+H]^+$) berechnet: m/z = 201.1603, gefunden: m/z = 201.1601. Für ($[M+Na]^+$) berechnet: m/z = 223.1417, gefunden: m/z = 223.1418.

Synthese von N^1,N^1,N^2,N^2-Tetrapropyloxalamid (155)



151
$C_2Cl_2O_2$
MW: 126.93

155
$C_{14}H_{28}N_2O_2$
MW: 256.38

Die Synthese erfolgte nach **ASV 10**.

Ansatzgröße: 20.0 mmol Oxalylchlorid **151** (2.54 g), Reaktionsdauer: 4 h, Reinigung: Kugelrohrdestillation (140 °C, 0.1 mbar). Ausbeute: 4.23 g (16.5 mmol), 82 % als farblose Flüssigkeit.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ = 3.41–3.29, 3.20–3.11 (m, 8H, H-2); 1.73–1.53 (m, 8H, H-3); 0.94, 0.88 ppm (t, $^3J_{HH}$ = 7.4 Hz, 12H, H-4).

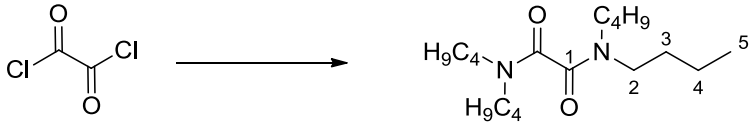
^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 75 MHz): δ = 165.0 (C-1); 49.5, 45.2 (C-2); 21.5, 20.2 (C-3); 11.2, 10.9 ppm (C-4).

IR: $\tilde{\nu}$ = 2964, 2934, 2875, 1631, 1418, 1226, 1122, 1102, 745 cm^{-1}.

MS (ESI+): Für $C_{14}H_{29}N_2O_2^+$ ($[M+H]^+$) berechnet: m/z = 257.2229, gefunden: m/z = 257.2226. Für ($[M+Na]^+$) berechnet: m/z = 279.2043, gefunden: m/z = 279.2043.

EA: Für $C_{14}H_{28}N_2O_2$ berechnet: C: 65.59 %, H: 11.01 %, N: 10.93 %, O: 12.48 %, gefunden: C: 65.37 %, H: 11.01 %, N: 10.88 %, O: 12.74 %.

Synthese von *N*^{1},*N*^{1},*N*^{2},*N*^{2}-Tetrabutyloxalamid (156)



151
$C_2Cl_2O_2$
MW: 126.93

156
$C_{18}H_{36}N_2O_2$
MW: 312.49

Die Synthese erfolgte nach **ASV 10**.

Ansatzgröße: 25.0 mmol Oxalylchlorid **151** (3.17 g), Reaktionsdauer: 1 h, Reinigung: Kugelrohrdestillation (200–215 °C, 10^{-2} mbar). Ausbeute: 6.41 g (20.5 mmol), 82 % als farblose Flüssigkeit.

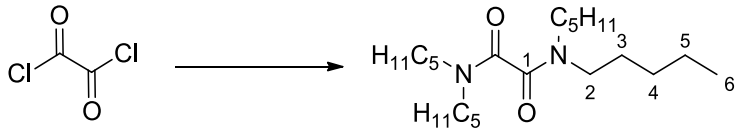
^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ = 3.42–3.30, 3.21–3.09 (m, 8H, H-2); 1.56–1.46 (m, 8H, H-3); 1.41–1.15 (m, 8H, H-4), 0.99–0.87 ppm (m, 12H, H-5).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 75 MHz): δ = 165.1 (C-1); 47.8, 43.6 (C-2); 30.6, 29.3 (C-3); 20.2, 20.1 (C-4); 13.8, 13.7 ppm (C-5).

IR: $\tilde{\nu}$ = 2957, 2932, 2873, 1633, 1490, 1459, 1419, 1377, 1313, 1288, 1254, 1207, 1160, 1125, 1112, 951, 774, 733, 680, 648, 532 cm^{-1}.

MS (ESI+): Für $C_{18}H_{37}N_2O_2^+$ ($[M+H]^+$) berechnet: m/z = 313.2850, gefunden: m/z = 313.2853.

Synthese von N^1,N^1,N^2,N^2-Tetrapentyloxalamid (157)



151
$C_2Cl_2O_2$
MW: 126.93

157
$C_{22}H_{44}N_2O_2$
MW: 368.60

Die Synthese erfolgte nach **ASV 10**.

Ansatzgröße: 20.0 mmol Oxalylchlorid **151** (2.54 g), Reaktionsdauer: 4 h, Reinigung: Säulenchromatographie über Kieselgel (6:1–5:1 PE/EE). Ausbeute: 6.76 g (18.3 mmol), 92 % als farblose Flüssigkeit.

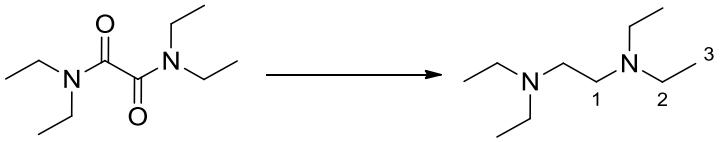
^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ = 3.45–3.28, 3.24–3.09 (m, 8H, H-2); 1.71–1.49 (m, 8H, H-3); 1.46–1.14 (m, 16H, H-4, H-5); 0.90, 0.89 ppm (t, $^3J_{HH}$ = 7.0 Hz, 12H, H-6).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 75 MHz): δ =165.1 (C-1); 48.0, 43.8 (C-2); 29.1, 29.0, 28.2, 26.9 (C-3, C-4); 22.5, 22.4 (C-5), 14.0 ppm (C-6).

IR: $\tilde{\nu}$ = 2956, 2929, 2860, 1634, 1490, 1458, 1419, 1377, 1268, 1239, 1193, 1154, 1126, 971, 847, 752, 680, 665, 547 cm^{-1}.

MS (ESI+): Für $C_{22}H_{45}N_2O_2^+$ ($[M+H]^+$) berechnet: m/z = 369.3476, gefunden: m/z = 369.3481.

Synthese von N^1,N^1,N^2,N^2-Tetraethylethan-1,2-diamin (161)



154
$C_{10}H_{20}N_2O_2$
MW: 200.28

161
$C_{10}H_{24}N_2$
MW: 172.31

Die Synthese erfolgte nach **ASV 9**.

Ansatzgröße: 14.0 mmol Tetraethyloxalamid **154** (3.08 g), Reaktionsdauer: 5 h, Reinigung: Kugelrohrdestillation (140 °C, 1 mbar). Ausbeute: 0.83 g (4.8 mmol), 34 % als gelbliche Flüssigkeit.

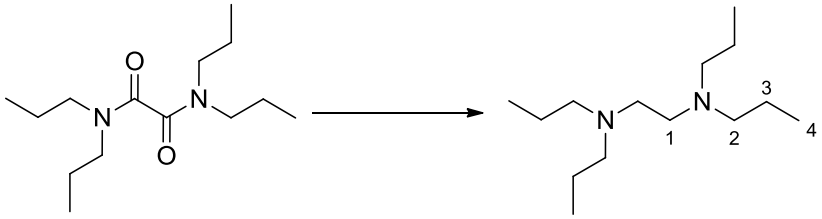
^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ = 2.54 (s, 4H, H-1); 2.55 (q, $^3J_{HH}$ = 7.2 Hz, 8H, H-2); 1.08–0.99 ppm (m, $^3J_{HH}$ = 7.2 Hz, 12H, H-3).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 125 MHz): δ = 51.3 (C-1); 47.7 (C-2); 11.9 ppm (C-3).

IR: $\tilde{\nu}$ = 2966, 2933, 2797, 1468, 1381, 1292, 1203, 1060, 751 cm^{-1}.

MS (ESI+): Für $C_{10}H_{25}N_2^+$ ($[M+H]^+$) berechnet: m/z = 173.2012, gefunden: m/z = 173.2011.

Synthese von N^1,N^1,N^2,N^2-Tetrapropylethan-1,2-diamin (162)



155
$C_{14}H_{28}N_2O_2$
MW: 256.38

162
$C_{14}H_{32}N_2$
MW: 228.42

Die Synthese erfolgte nach **ASV 9**.

Ansatzgröße: 16.5 mmol Tetrapropyloxalamid **155** (4.23 g), Reaktionsdauer: 5 h, Reinigung: Kugelrohrdestillation (150 °C, 1 mbar). Ausbeute: 2.55 g (11.2 mmol), 68 % als farblose Flüssigkeit.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ = 2.52 (s, 4H, H-1); 2.43–2.34 (m, 8H, H-2); 1.53–1.38 (m, 8H, H-3); 0.87 ppm (t, $^3J_{HH}$ = 7.4 Hz, 12H, H-4).

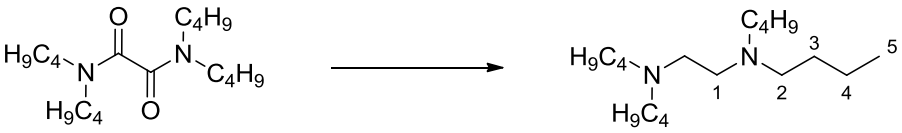
^{13}C-NMR ($CDCl_3$,75 MHz): δ = 56.9 (C-2); 52.5 (C-1); 20.4 (C-3); 12.0 ppm (C-4).

IR: $\tilde{\nu}$ = 2956, 2932, 2872, 2799, 1462, 1379, 1191, 1072, 1030, 887, 838, 746 cm^{-1}.

MS (ESI+): Für $C_{14}H_{33}N_2^+$ ($[M+H]^+$) berechnet: m/z = 229.2638, gefunden: m/z = 229.2641.

EA: Für $C_{14}H_{32}N_2$ berechnet: C: 73.62 %, H: 14.12 %, N: 12.26 %, gefunden: C: 72.59 %, H: 13.99 %, N: 11.97 %.

Synthese von N^1,N^1,N^2,N^2-Tetrabutylethan-1,2-diamin (163)



156
$C_{18}H_{36}N_2O_2$
MW: 312.49

163
$C_{18}H_{40}N_2$
MW: 284.52

Die Synthese erfolgte nach **ASV 9**.

Ansatzgröße: 19.3 mmol Tetrabutyloxalamid **156** (6.03 g), Reaktionsdauer: 3 h, Reinigung: Kugelrohrdestillation (120–160 °C, 1 mbar), Säulenchromatographie über Kieselgel (1:1 PE/EE + 1 % NEt_3. Ausbeute: 2.28 g (8.01 mmol), 42 % als farblose Flüssigkeit.

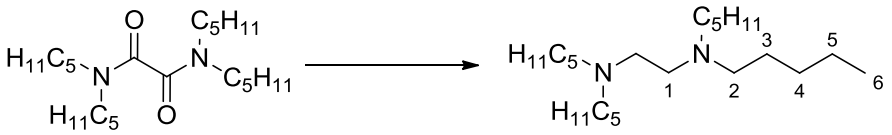
^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz): δ = 2.51 (s, 4H, H-1); 2.45–2.37 (m, 8H, H-2); 1.47–1.37 (m, 8H, H-3); 1.35–1.24 (m, 8H, H-4); 0.91 ppm (t, $^3J_{HH}$ = 7.3 Hz, 12H, H-5).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 125 MHz): δ = 54.7 (C-2); 52.6 (C-1); 29.5 (C-3); 20.9 (C-4); 14.2 ppm (C-5).

IR: $\tilde{\nu}$ = 2955, 2929, 2871, 2861, 2798, 1459, 1377, 1338, 1303, 1271, 1181, 1145, 1078, 990, 941, 901, 779, 732, 550, 473 cm^{-1}.

MS (ESI+): Für $C_{18}H_{41}N_2^+$ ($[M+H]^+$) berechnet: m/z = 285.3264, gefunden: m/z = 285.3271.

Synthese von *N*^{1},*N*^{1},*N*^{2},*N*^{2}-Tetrapentylethan-1,2-diamin (164)



157
$C_{22}H_{44}N_2O_2$
MW: 368.60

164
$C_{22}H_{48}N_2$
MW: 340.63

Die Synthese erfolgt nach **ASV 4**.

Ansatzgröße: 15.0 mmol Tetrapentyloxalamid **157** (5.53 g), Reaktionsdauer: 30 min, Reinigung: Säulenchromatographie über Kieselgel (6:1:0.5–5:1:0.5 PE/EE/NEt_3). Ausbeute: 2.88 g (8.45 mmol), 56 % als farblose Flüssigkeit.

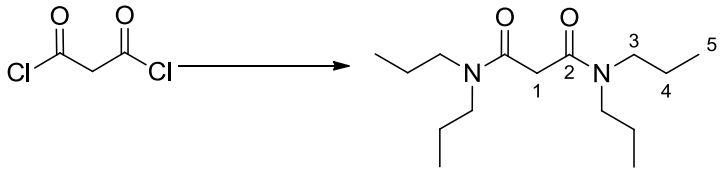
^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ = 2.52 (m, 4H, H-1); 2.46–2.35 (m, 8H, H-2); 1.51–1.37 (m, 8H, H-3); 1.37–1.17 (m, 16H, H-4, H-5); 0.89 ppm (t, $^3J_{HH}$ = 7.0 Hz, 12H, H-6).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 75 MHz): δ = 54.8 (C-2); 52.3 (C-1); 29.8 (C-3); 26.8 (C-4); 22.7 (C-5); 14.1 ppm (C-6).

IR: $\tilde{\nu}$ = 2955, 2927, 2858, 2797, 1465, 1378, 1288, 1252, 1170, 1084, 998, 905, 848, 770, 727 cm^{-1}.

MS (HR-ESI+): Für $C_{22}H_{49}N_2^+$ ($[M+H]^+$) berechnet: m/z = 341.3890, gefunden: m/z = 341.3895.

Synthese von N^1,N^1,N^3,N^3-Tetrapropylmalonamid (158)



152
$C_3H_2Cl_2O_2$
MW: 140.95

158
$C_{15}H_{30}N_2O_2$
MW: 270.41

Die Synthese erfolgte nach **ASV 10**.

Ansatzgröße: 20.0 mmol Malonyldichlorid **152** (2.82 g), Reaktionsdauer: 4 h, Reinigung: Säulenchromatographie über Kieselgel (3:1 PE/EE–100 % EE). Ausbeute: 1.63 g (6.00 mmol), 30 %, gelbliche Flüssigkeit.

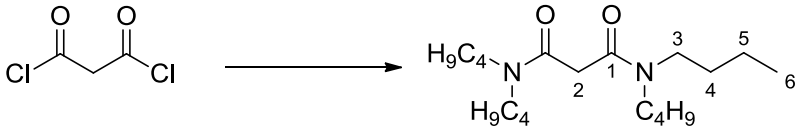
^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ = 3.47 (s, 1H, H-3); 3.54–3.23 (m, 7H, H-3); 1.61 (m, 8H, H-4); 0.99–0.82 ppm (m, 12H, H-5).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$,75 MHz): δ = 166.9 (C-2); 50.1, 47.6 (C-3); 40.7 (C-1); 22.1, 20.8 (C-4); 11.3, 11.2 ppm (C-5).

IR: $\tilde{\nu}$ = 2962, 2932, 2874, 1629, 1423, 1227, 1135, 745 cm^{-1}.

MS (HR-ESI+): Für $C_{15}H_{31}N_2O_2^+$ ($[M+H]^+$) berechnet: m/z = 271.2386, gefunden: m/z = 271.2390. Für $C_{15}H_{30}N_2O_2Na^+$ ($[M+Na]^+$) berechnet: m/z = 293.2380, gefunden: m/z = 293.2208.

Synthese von N^1,N^1,N^3,N^3-Tetrabutylmalonamid (159)



152
$C_3H_2Cl_2O_2$
MW: 140.95

159
$C_{19}H_{38}N_2O_2$
MW: 326.52

Die Synthese erfolgte nach **ASV 10**.

Ansatzgröße: 15.6 mmol Malonylchlorid **152** (2.20 g), Reaktionsdauer: 2 h, Säulenchromatographie: 4:1–1:1 PE/EE. Ausbeute: 1.32 g (4.05 mmol), 26 %, farblose Flüssigkeit.

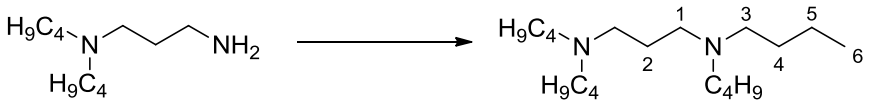
^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ = 3.45 (s, 2H, H-2); 3.41–3.25 (m, 8H, H-3); 1.64–1.44 (m, 8H, H-4); 1.41–1.22 (m, 8H, H-5); 0.95, 0.91 ppm (t, $^3J_{HH}$ = 7.3 Hz, 12H, H-6).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 75 MHz): δ = 166.8 (C-1); 48.3, 45.9 (C-3); 40.6 (C-1); 31.1, 29.7 (C-4); 20.2, 20.1 (C-5); 13.9, 13.8 ppm (C-6).

IR: $\tilde{\nu}$ = 2957, 2930, 2872, 1631, 1455, 1423, 1375, 1317, 1295, 1255, 1215, 1197, 1136, 1113, 1057, 942, 902, 784, 732, 603, 522, 448, 391 cm^{-1}.

MS (HR-ESI+): Für $C_{19}H_{39}N_2O_2^+$ ($[M+H]^+$) berechnet: m/z = 327.3006, gefunden: m/z = 327.3009.

Synthese von *N*^{1},*N*^{1},*N*^{3},*N*^{3}-Tetrabutylpropan-1,3-diamin (150)



In einem 250 mL Einhals-Rundkolben werden bei RT (Wasserbad zur besseren Abführung der Reaktionswärme) 3.79 mL Butanal (3.03 g, 42.0 mmol, 1.4 Äq.) in 180 mL MeOH vorgelegt, anschließend werden 0.133 mL Ameisensäure (138 mg, 3.00 mmol, 0.1 Äq.) zugegeben. Dann werden 5.59 g 3-(Dibutylamino)propylamin **149** (30.0 mmol, 1.0 Äq.) zugetropft. Nach 15 min werden langsam portionsweise 1.32 g $NaBH_3CN$ (21.0 mmol, 0.7 Äq.) zugegeben. Nach 30 min wird der Reaktionsfortschritt per GC überprüft. Ist das Butanal vollständig umgesetzt, werden erneut 3.79 mL Butanal (3.03 g, 42.0 mmol, 1.4 Äq.) sowie 0.067 mL Ameisensäure (69 mg, 1.5 mmol, 0.05 Äq.) zugegeben. Nach 15 min werden langsam portionsweise 1.32 g $NaBH_3CN$ (21.0 mmol, 0.7 Äq.) zugegeben. Nach 30 min wird der Reaktionsfortschritt erneut per GC überprüft. Haben sich die Edukte vollständig zum Produkt umgesetzt, werden ca. ¾ des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wird auf 0 °C gekühlt und mit 50 mL 2 M NaOH versetzt. Es wird drei Mal mit Et_2O extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden ein Mal mit Wasser gewaschen und dann über Na_2SO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt. Eine Reinigung erfolgt per Säulenchromatographie über Kieselgel (PE/EE 1:1 + 1 % NEt_3). Ausbeute: 6.30 g (21.1 mmol), 70 %, farblose Flüssigkeit.

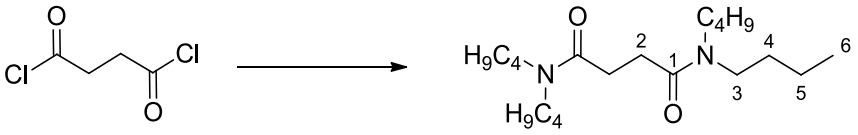
^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ = 2.47–2.33 (m, 12H, H-1, H-3); 1.64–1.51 (m, 2H, H-2); 1.47–1.36 (m, 8H, H-4); 1.36–1.22 (m, 8H, H-5); 0.91 ppm (t, $^3J_{HH}$ = 7.3 Hz, 12H, H-6).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 100 MHz): δ = 54.0 (C-3); 52.5 (C-1); 29.3 (C-4); 24.6 (C-2); 20.8 (C-5); 14.1 ppm (C-6).

IR: $\tilde{\nu}$ = 2955, 2930, 2861, 2795, 1465, 1376, 1303, 1267, 1182, 1087, 935, 901, 807, 732, 553 cm^{-1}.

MS (HR-ESI+): Für $C_{19}H_{43}N_2^+$ ($[M+H]^+$) berechnet: m/z = 299.3421, gefunden: m/z = 299.3424.

Synthese von *N*^{1},*N*^{1},*N*^{4},*N*^{4}-Tetrabutylsuccinamid (160)



153
$C_4H_4Cl_2O_2$
MW: 154.98

160
$C_{20}H_{40}N_2O_2$
MW: 340.54

Die Synthese erfolgte nach **ASV 10**.

Ansatzgröße: 20.0 mmol Succinylchlorid **153** (3.10 g), Reaktionsdauer: 3 h, Reinigung: Säulenchromatographie (5:1–2:1 PE/EE). Ausbeute: 6.36 g (18.7 mmol), 93 %, farblose Flüssigkeit.

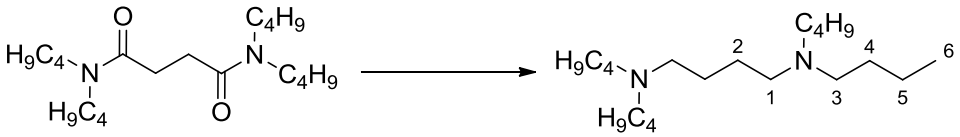
^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ = 3.36–3.22 (m, 8H, H-3); 2.68 (s, 4H, H-2); 1.65–1.41 (m, 8H, H-4); 1.41–1.19 (m, 8H, H-5); 0.94, 0.91 ppm (t, $^3J_{HH}$ = 7.3 Hz, 12H, H-6).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 75 MHz): δ = 171.6 (C-1); 47.7, 46.0 (C-3); 31.1, 30.0 (C-4); 28.4 (C-2); 20.3, 20.2 (C-5); 13.9, 13.8 ppm (C-6).

IR: $\tilde{\nu}$ = 2957, 2930, 2872, 1637, 1456, 1424, 1375, 1287, 1255, 1199, 1136, 1112, 941, 732 cm^{-1}.

MS (ESI+): Für $C_{20}H_{41}N_2O_2^+$ ($[M+H]^+$) berechnet: m/z = 341.3163, gefunden: m/z = 341.3168.

Synthese von *N*^{1},*N*^{1},*N*^{4},*N*^{4}-Tetrabutylbutan-1,4-diamin (167)



160
$C_{20}H_{40}N_2O_2$
MW: 340.54

167
$C_{20}H_{44}N_2$
MW: 312.58

Die Synthese erfolgte nach **ASV 9**.

Ansatzgröße: 17.0 mmol Tetrabutylsuccinamid **160** (5.79 g), Reaktionsdauer: 4.5 h, Reinigung: Säulenchromatographie (90:10:1–30:10:1 PE/EE/NEt_3). Ausbeute: 4.12 g (13.2 mmol), 78 %, farblose Flüssigkeit.

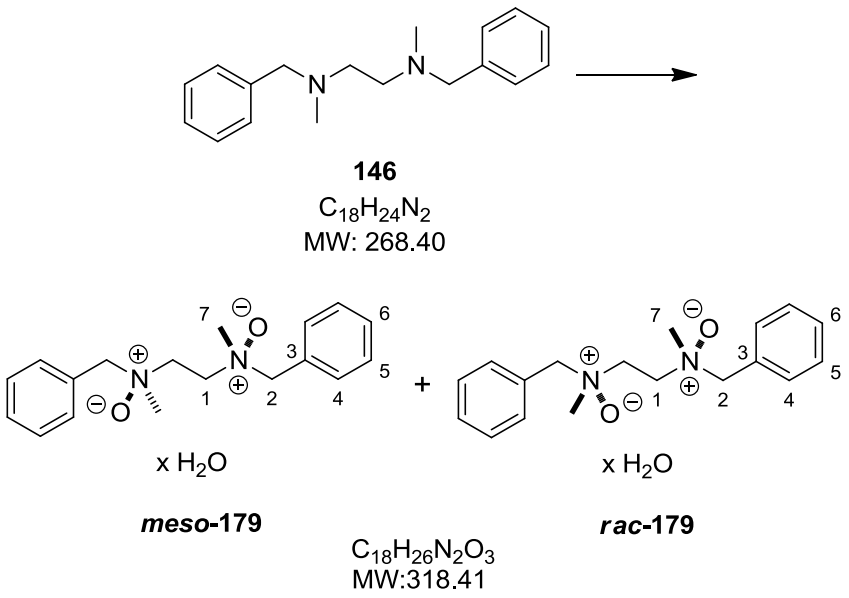
^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ = 2.46–2.32 (m, 12H, H-1, H-3); 1.50–1.21 (m, 20H, H-2, H-4, H-5); 0.91 ppm (t, $^3J_{HH}$ = 7.2 Hz, 12H, H-6).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 75 MHz): δ = 54.2 (C-1); 53.9 (C-3); 29.3 (C-4); 25.1 (C-2); 20.8 (C-5); 14.1 ppm (C-6).

IR: $\tilde{\nu}$ = 2955, 2930, 2861, 2795, 1689, 1653, 1459, 1376, 1304, 1267, 1209, 1179, 1084, 938, 901, 782, 732, 506, 489, cm^{-1}.

MS (HR-ESI+): Für $C_{20}H_{45}N_2^+$ ($[M+H]^+$) berechnet: m/z = 313.3577, gefunden: m/z = 313.3581.

Synthese von *meso*-N^1,N^2-Dibenzyl-N^1,N^2-dimethylethan-1,2-diamindioxid Monohydrat (*meso*-179) und *rac*-N^1,N^2-Dibenzyl-N^1,N^2-dimethylethan-1,2-diamindioxid Mono-hydrat (*rac*-179)



Die Synthese erfolgte nach **ASV 4**.

Ansatzgröße: 6.00 mmol N^1,N^2-dibenzyl-N^1,N^2-dimethylethan-1,2-diamin **146** (1.61 g, 1.0 Äq.), 12.6 mmol H_2O_2 (1.29 mL, 2.1 Äq., 30 %ig), Reaktionsdauer: 1.5 d. Reinigung: Umkristallisieren aus Aceton, Ausbeute: 2.40 g (7.55 mmol), quant. (Diastereomerenverhältnis: 55:45), farbloser Feststoff.

^{1}H-NMR (MeOH-d_4, 400 MHz): δ = 7.66–7.57 (m, 4H, H-5); 7.52–7.41 (m, 6H, H-4, H-6); 4.58–4.41 (m, 4H, H-2); 4.03–3.92 und 3.91–3.79 (m, 4H, H-1); 3.06 und 3.02 ppm (s, 6H, H-7).

^{13}C-NMR (MeOH-d_4, 101 MHz): δ = 133.9,133.9 (C-5); 131.1, 131.0 (C-3, C-6); 129.8, 129.7 (C-4); 76.3, 75.3 (C-2); 62.6, 62.5 (C-1); 55.7, 54.9 ppm (C-7).

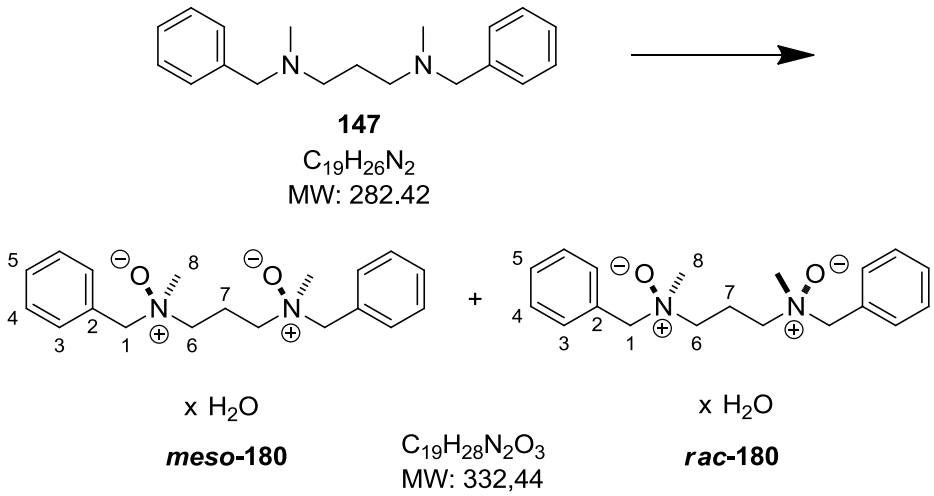
IR: $\tilde{\nu}$ = 3141, 2801, 1455, 1375, 935, 904, 725, 698, 630, 555, 504, 456, 417 cm^{-1}.

MS (HR-ESI+): Für $C_{18}H_{25}N_2O_2^+$ ($[M+H]^+$) berechnet: m/z = 301.1911, gefunden: m/z = 301.1916.

EA: Für $C_{18}H_{26}N_2O_3$ (Monohydrat), berechnet: C: 67.90 %, H: 8.23 %, N: 8.33 %, O: 15.07 %, gefunden: C: 67.39 %, H: 8.26 %, N: 8.56 %, O: 15.19 %.

Smp.: 126 °C (Zers.).

Synthese von *meso*-N^1,N^3-Dibenzyl-N^1,N^3-dimethylpropan-1,3-diamindioxid Monohydrat (*meso*-180) und *rac*-N^1,N^3-Dibenzyl-N^1,N^3-dimethylpropan-1,3-diamindioxid Monohydrat (*rac*-180)



Die Synthese erfolgte nach **ASV 4**.

Ansatzgröße: 6.00 mmol N^1,N^3-Dibenzyl-N^1,N^3-dimethylpropan-1,3-diamin **147** (1.69 g, 1.0 Äq.), 12.6 mmol H_2O_2 (1.29 mL, 2.1 Äq., 30 %ig), Reaktionsdauer: 1 d. Reinigung: Umkristallisieren aus Aceton, Ausbeute: 1.38 g (4.28 mmol), 71 %, farblose Kristalle.

^{1}H-NMR (MeOH-d_4, 400 MHz): δ = 7.72–7.52 (m, 4H, H-4); 7.52–7.33 (m, 6H, H-3, H-5); 4.52–4.33 (m, 4H, H-1); 3.48–3.36, 3.26–3.15 (m, 4H, H-6); 3.02, 3.01 (s, 6H, H-8); 2.71–2.42 ppm (m, 2H, H-7).

^{13}C-NMR (MeOH-d_4, 101 MHz): δ = 133.9, 133.8, 129.7, 129.7 (C-3, C-4); 131.4, 131.3 (C-2); 130.9 (C-5); 75.1, 74.3 (C-1); 66.9, 66.7 (C-6); 55.0, 54.4 (C-8); 18.8, 18.6 ppm (C-7).

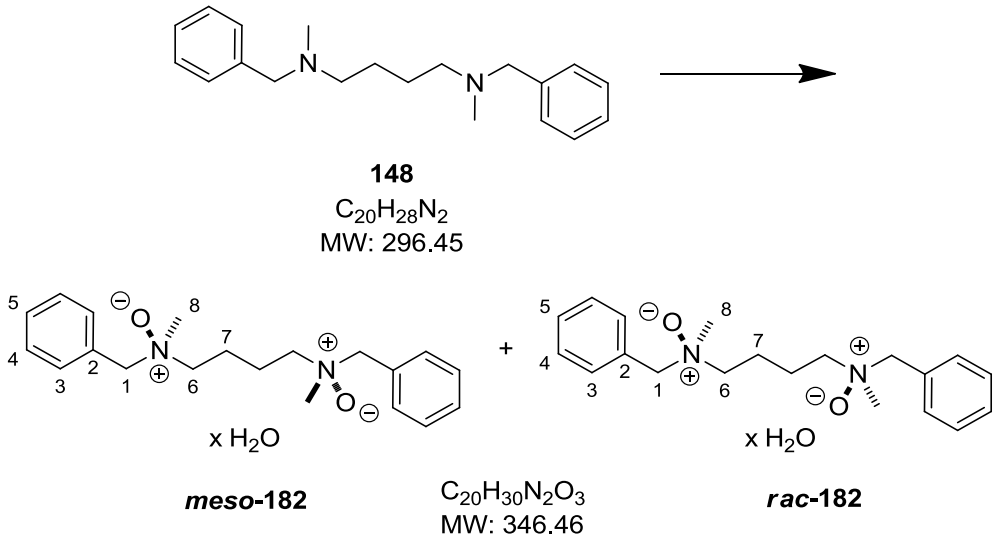
IR: $\tilde{\nu}$ = 3219, 3028, 1455, 935, 745, 722, 698, 650, 615, 505, 447 cm^{-1}.

MS (HR-ESI+): Für $C_{19}H_{27}N_2O_2^+$ ($[M+H]^+$) berechnet: m/z = 315.2067, gefunden: m/z = 315.2076.

EA: Für $C_{19}H_{28}N_2O_3$ (Monohydrat) berechnet: C: 68.65 %, H: 8.49 %, N: 8.43 %, O: 14.44 %, gefunden: C: 68.25 %, H: 8.40 %, N: 8.00 %, O: 15.01 %.

Smp.: 114.2 °C.

Synthese von *meso*-N^1,N^4-Dibenzyl-N^1,N^4-dimethylbutan-1,4-diamindioxid Monohydrat (*meso*-182) und *rac*-N^1,N^4-Dibenzyl-N^1,N^4-dimethylbutan-1,4-diamindioxid Mono-hydrat (*rac*-182)



Die Synthese erfolgte nach **ASV 4**.

Ansatzgröße: 6.00 mmol N^1,N^4-Dibenzyl-N^1,N^4-dimethylbutan-1,4-diamin **148** (1.78 g, 1.0 Äq.), 12.6 mmol H_2O_2 (1.29 mL, 2.1 Äq., 30 %ig), Reaktionsdauer: 1 d. Reinigung: Umkristallisieren aus Aceton, Ausbeute: 1.48 g (4.27 mmol), 71 %, farblose Kristalle.

^{1}H-NMR (MeOH-d_4, 400 MHz): δ = 7.64–7.53 (m, 4H, H-4); 7.51–7.38 (m, 6H, H-3, H-5); 4.47–4.32 (m, 4H, H-1); 3.38–3.13 (m, 4H, H-6); 2.97 (s, 6H, H-8); 2.10–1.79 ppm (m, 4H, H-7).

^{13}C-NMR (MeOH-d_4, 101 MHz): δ = 133.8, 133.8, 129.7, 129.7 (C-3, C-4); 131.44, 131.42 (C-2); 130.9 (C-5); 74.6, 74.3 (C-1); 68.8, 68.7 (C-6); 54.8, 54.6 (C-8); 21.34, 21.31 ppm (C-7).

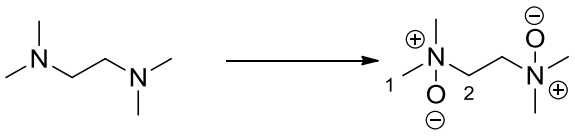
IR: $\tilde{\nu}$ = 2948, 1455, 745, 730, 699, 650, 496, 441, 391 cm^{-1}.

MS (HR-ESI+): Für $C_{20}H_{29}N_2O_2^+$ ($[M+H]^+$) berechnet: m/z = 329.2224, gefunden: m/z = 329.2230.

EA: Für $C_{20}H_{30}N_2O_3$ (Monohydrat), berechnet: C: 69.33 %, H: 8.73 %, N: 8.09 %, O: 13.85 %, gefunden: C: 69.20 %, H: 8.66 %, N: 7.85 %, O: 14.01 %.

Smp.: 134.7 °C.

Synthese von N^1,N^1,N^2,N^2-Tetramethylethan-1,2-diamindioxid (169)



168
$C_6H_{16}N_2$
MW: 116.20

169
$C_6H_{16}N_2O_2$
MW: 148.20

Die Synthese erfolgte nach **ASV 4**.

Ansatzgröße: 6.00 mmol N^1,N^1,N^2,N^2-Tetramethylethan-1,2-diamin **168** (697 mg, 1.0 Äq.), 12.6 mmol H_2O_2 (1.29 mL, 2.1 Äq., 30 %ig), Reaktionsdauer: 2 h. Reinigung: Umkristallisieren aus Aceton, Ausbeute: 520 mg (3.51 mmol), 59 % als farblose Kristalle.

^{1}H-NMR (MeOH-d_4, 400 MHz): δ = 3.85 (s, 4H, H-2); 3.25 ppm (s, 12H, H-1).

^{13}C-NMR (MeOH-d_4, 101 MHz): δ = 64.6 (C-2); 59.7 ppm (C-1).

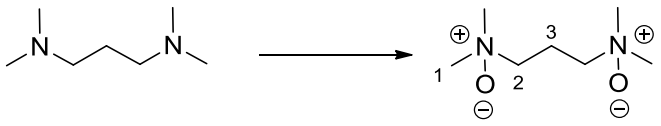
IR: $\tilde{\nu}$ = 3123, 2940, 1673, 1438, 1397, 1267, 1125, 967, 937, 763, 707, 593, 527, 514, 475, 404, 388 cm^{-1}.

EA: Für $C_6H_{16}N_2O_2$ (wasserfrei) berechnet: C: 48.63 %, H: 10.88 %, N: 18.90 %, O: 21.59 %, gefunden: C: 48.49 %, H: 11.01 %, N: 18.68 %, O: 21.74 %.

Smp.: 109.6 °C.

Ein Massenspektrum konnte trotz Verwendung unterschiedlicher Methoden nicht erhalten werden.

Synthese von N^1,N^1,N^3,N^3-Tetramethylpropan-1,3-diamindioxid (170)



140
$C_7H_{18}N_2$
MW: 130.23

170
$C_7H_{18}N_2O_2$
MW: 162.23

Die Synthese erfolgte nach **ASV 4**.

Ansatzgröße: 6.00 mmol N^1,N^1,N^3,N^3-Tetramethylpropan-1,3-diamin **140** (781 mg, 1.0 Äq.), 12.6 mmol H_2O_2 (1.29 mL, 2.1 Äq., 30 %ig), Reaktionsdauer: 1 d. Reinigung: Umkristallisieren aus Aceton, Ausbeute: 753 mg (4.64 mmol), 77 %, gelbliche Kristalle.

^{1}H-NMR (MeOH-d_4, 400 MHz): δ = 3.51–3.34 (m, 4H, H-2); 3.21 (s, 12H, H-1); 2.48–2.32 ppm (m, 4H, H-3).

^{13}C-NMR (MeOH-d_4, 101 MHz): δ = 69.0 (C-2); 58.9 (C-1); 19.6 ppm (C-3).

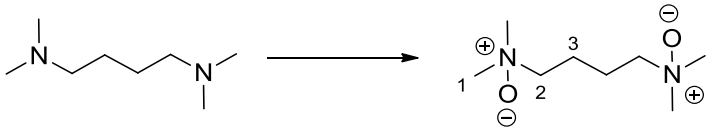
IR: $\tilde{\nu}$ = 3022, 2957, 1602, 1468, 1428, 1336, 1059, 967, 945, 916, 804, 574, 565, 494, 474, 434 cm^{-1}.

MS (HR-ESI+): Für $C_7H_{19}N_2O_2^+$ ($[M+H]^+$) berechnet: m/z = 163.1441, gefunden: m/z = 163.1440.

EA: Für $C_7H_{18}N_2O_2$ (wasserfrei) berechnet: C: 51.82 %, H: 11.18 %, N: 17.27 %, O: 19.72 %, gefunden: C: 49.21 %, H: 10.78 %, N: 16.50 %, O: 21.36 %.

Smp.: 124.1 °C.

Synthese von *N*^{1},*N*^{1},*N*^{4},*N*^{4}-Tetramethylbutan-1,4-diamindioxid (171)



141
$C_8H_{20}N_2$
MW: 144.26

171
$C_8H_{20}N_2O_2$
MW: 176.26

Die Synthese erfolgte nach **ASV 4**.
Ansatzgröße: 4.00 mmol *N*^{1},*N*^{1},*N*^{4},*N*^{4}-Tetramethylbutan-1,4-diamin **141** (577 mg, 1.0 Äq.), 8.4 mmol H_2O_2 (0.86 mL, 2.1 Äq., 30 %ig), Reaktionsdauer: 1 d. Reinigung: Umkristallisieren aus Aceton, Ausbeute: 606 mg (3.44 mmol), 86 %, farblose Kristalle.

^{1}H-NMR (MeOH-d_4, 400 MHz): δ = 3.34–3.27 (m, 4H, H-2); 3.17 (s, 12H, H-1); 1.99–1.82 ppm (m, 4H, H-3).

^{13}C-NMR (MeOH-d_4, 101 MHz): δ = 71.0 (C-2); 58.6 (C-1); 21.6 ppm (C-3).

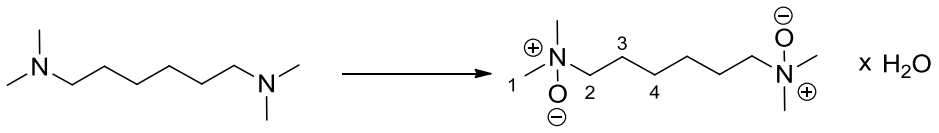
IR: $\tilde{\nu}$ = 3198, 1478, 1451, 967, 926, 775, 648, 583, 490, 469, 453, 424, 381 cm^{-1}.

MS (HR-ESI+): Für $C_8H_{21}N_2O_2^+$ ($[M+H]^+$) berechnet: m/z = 177.1598, gefunden: m/z = 177.1603.

EA: Für $C_8H_{20}N_2O_2$ (wasserfrei) berechnet: C: 54.51 %, H: 11.44 %, N: 15.89 %, O: 18.15 %, gefunden: C: 53.10 %, H: 11.14 %, N: 15.65 %, O: 19.02 %.

Smp.: 150 °C (Zers.).

Synthese von N^1,N^1,N^6,N^6-Tetramethylhexan-1,6-diamindioxid Monohydrat (172)



142
$C_{10}H_{24}N_2$
MW: 172.31

172
$C_{10}H_{26}N_2O_3$
MW: 222.33

Die Synthese erfolgte nach **ASV 4**.

Ansatzgröße: 6.00 mmol N^1,N^1,N^6,N^6-Tetramethylhexan-1,6-diamin **142** (1.34 g, 1.0 Äq.), 12.6 mmol H_2O_2 (1.29 mL, 2.1 Äq., 30 %ig), Reaktionsdauer: 1 d. Reinigung: Umkristallisieren aus Aceton, Ausbeute: 335 mg (1.51 mmol), 25 %, farblose Kristalle.

^{1}H-NMR (MeOH–d_4, 400 MHz): δ = 3.36–3.22 (m, 4H, H-2); 3.15 (s, 12H, H-1); 1.97–1.78 (m, 4H, H-3); 1.52–1.36 ppm (m, 4H, H-4).

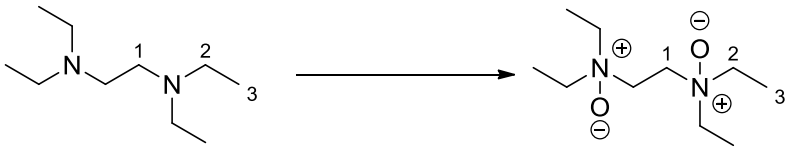
^{13}C-NMR (MeOH–d_4, 101 MHz): δ = 71.7 (C-2); 58.5 (C-1); 27.3 (C-3); 24.3 ppm (C-4).

IR: $\tilde{\nu}$ = 3019, 2945, 2854, 1472, 944, 782, 747, 637, 558, 508, 472, 419 cm^{-1}.

MS (HR-ESI+): Für $C_{10}H_{27}N_2O_2^+$ ($[M+H]^+$) berechnet: m/z = 205.1911, gefunden: m/z = 205.1914.

EA: Für $C_{10}H_{24}N_2O_2$ (Monohydrat) berechnet: C: 54.02 %, H: 11.79 %, N: 12.60 %, O: 21.59 %, gefunden: C: 53.20 %, H: 11.48 %, N: 12.33%, O: 22.33 %.

Synthese von N^1,N^1,N^2,N^2-Tetraethylethan-1,2-diamindioxid (173)



161
$C_{10}H_{24}N_2$
MW: 172.31

173
$C_{10}H_{24}N_2O_2$
MW: 204.31

Die Synthese erfolgte nach **ASV 4**.

Ansatzgröße: 4.00 mmol N^1,N^1,N^2,N^2-Tetraethylethan-1,2-diamin **161** (0.69 g, 1.0 Äq.), 8.4 mmol H_2O_2 (0.86 mL, 2.1 Äq., 30 %ig), Reaktionsdauer: 12 h, Ausbeute: 0.75 g (3.7 mmol), 93 %, gelblicher Feststoff.

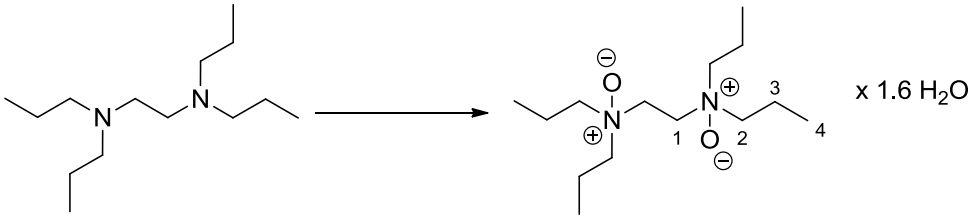
^{1}H-NMR (MeOH, 300 MHz): δ = 3.70 (s, 2H, H-1); 3.45–3.17 (m, 8H, H-2); 1.45–1.19 ppm (m, 12H, H-3).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 75 MHz): δ = 61.4 (C-1); 58.9 (C-2); 8.7 ppm (C-3).

IR: $\tilde{\nu}$ = 3244, 2953, 2922, 2853, 1654, 1460, 1390, 951, 694, 548, 500, 478 cm^{-1}.

MS (HR-ESI+): Für $C_{10}H_{25}N_2O_2^+$ ($[M+H]^+$) berechnet: m/z = 205.1911, gefunden: m/z = 205.1911.

Synthese von *N*^{1},*N*^{1},*N*^{2},*N*^{2}-Tetrapropylethan-1,2-diamindioxid Hydrat (174)



162
$C_{14}H_{32}N_2$
MW: 228.42

174
$C_{14}H_{35.2}N_2O_{3.6}$
MW: 289.25

Die Synthese erfolgte nach **ASV 4**.
Ansatzgröße: 5.00 mmol *N*^{1},*N*^{1},*N*^{2},*N*^{2}-Tetrapropylethan-1,2-diamin **162** (1.14 g, 1.0 Äq.), 10.5 mmol H_2O_2 (1.07 mL, 2.1 Äq., 30 %ig), Reaktionsdauer: 12 h, Ausbeute: 0.98 g (3.4 mmol), 68 %, farblose Kristalle.

^{1}H-NMR (MeOH-d_4, 300 MHz): δ = 3.70 (s, 2H, H-1); 3.28–3.08 (m, 8H, H-2); 1.92–1.65 (m, 8H, H-3); 0.99 ppm (t, $^3J_{HH}$ = 7.4 Hz, 12H, H-4).

^{13}C-NMR (MeOH-d_4, 75 MHz): δ = 68.9 (C-2); 60.1 (C-1); 17.6 (C-3); 11.1 ppm (C-4).

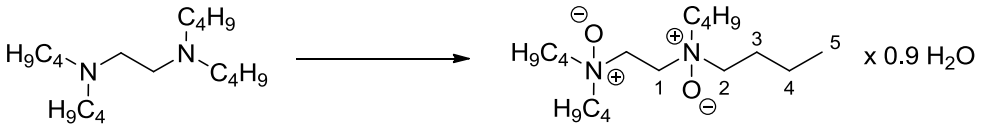
IR: $\tilde{\nu}$ = 2962, 2875, 1475, 1457, 968, 777, 759, 549, 503, 435 cm^{-1}.

MS (HR-ESI+): Für $C_{14}H_{33}N_2O_2^+$ ($[M+H]^+$) berechnet: m/z = 261.2537, gefunden: m/z = 261.2539.

EA: Für $C_{14}H_{35.2}N_2O_{3.6}$ berechnet: C: 58.14 %, H: 12.27 %, N: 9.69 %, O: 19.91 %, gefunden: C: 58.80 %, H: 12.28 %, N: 9.77 %, O: 20.05 %.

Smp.: 102.6 °C.

Synthese von N^1,N^1,N^2,N^2-Tetrabutylethan-1,2-diamindioxid Hydrat (175)



163
$C_{18}H_{40}N_2$
MW: 284.52

175
$C_{18}H_{41.8}N_2O_{2.9}$
MW: 332.74

Die Synthese erfolgte nach **ASV 4**.

Ansatzgröße: 3.00 mmol N^1,N^1,N^2,N^2-Tetrabutylethan-1,2-diamin **163** (1.14 g, 1.0 Äq.), 6.30 mmol H_2O_2 (644 µL, 2.1 Äq., 30 %ig), Reaktionsdauer: 7 h, Ausbeute: 0.939 g (2.82 mmol), 94 %, farbloser Feststoff.

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ = 3.57 (s, 2H, H-1); 3.18–2.94 (m, 8H, H-2); 1.79–1.55 (m, 8H, H-3); 1.39–1.21 (m, 8H, H-4); 0.92 ppm (t, $^3J_{HH}$ = 7.4 Hz, 12H, H-4).

^{13}C-NMR (DMSO-d_6, 125 MHz): δ = 65.9 (C-2); 58.7 (C-1); 24.7 (C-3); 19.7 (C-4); 13.7 ppm (C-5).

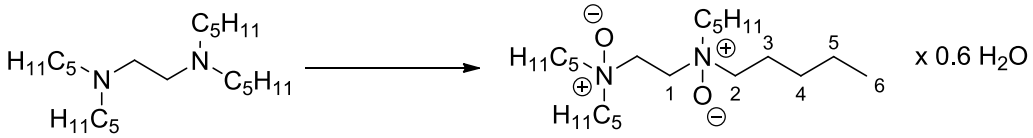
IR: $\tilde{\nu}$ = 3381, 2964, 2873, 1662, 1469, 1377, 1133, 1057, 977, 935, 913, 781, 741, 624, 574, 555, 514, 475, 422 cm^{-1}.

MS (HR-ESI+): Für $C_{18}H_{41}N_2O_2^+$ ($[M+H]^+$) berechnet: m/z = 317.3163, gefunden: m/z = 317.3171.

Smp.: 102.4 °C.

Der Wassergehalt wurde per quantitativer NMR-Spektroskopie bestimmt.

Synthese von N^1,N^1,N^2,N^2-Tetrapentylethan-1,2-diamindioxid Hydrat (178)



164
$C_{22}H_{48}N_2$
MW: 340.63

178
$C_{22}H_{49,2}N_2O_{2,6}$
MW: 383.98

Die Synthese erfolgt nach **ASV 4**.

Ansatzgröße: 6.00 mmol Tetrapentylethan-1,2-diamin **164** (5.53 g, 1.0 Äq.), 12.6 mmol H_2O_2 (1.29 mL, 2.1 Äq., 30 %ig), Reaktionsdauer: 4.5 h, Reinigung: Umkristallisation aus Aceton. Ausbeute: 2.15 g (5.60 mmol), 93 %, farbloser Feststoff.

^{1}H-NMR (MeOH-d_4, 300 MHz): δ = 3.69 (s, 4H, H-1); 3.31–3.08 (m, 2H, H-2); 1.91–1.63 (m, 8H, H-3); 1.53–1.25 (m, 16H, H-4, H-5); 0.95 (t, $^3J_{HH}$ = 7.0 Hz, 12H, H-6).

^{13}C-NMR (MeOH-d_4, 75 MHz): δ = 67.4 (C-2); 60.1 (C-1); 29.8 (C-3); 23.9, 23.5 (C-4, C-5); 14.3 (C-6).

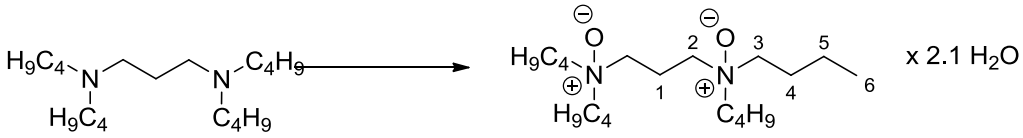
IR: $\tilde{\nu}$ = 2959, 2932, 2872, 2857, 1477, 1460, 1379, 1318, 1293, 1045, 994, 926, 894, 850, 757, 730, 614, 546, 492, 483, 443 cm^{-1}.

MS (HR-ESI+): Für $C_{22}H_{49}N_2O_2^+$ ([M+H]+) berechnet: m/z = 373.3789, gefunden: m/z = 373.3788.

EA: Für $C_{22}H_{49.2}N_2O_{2.6}$ (0.6 Kristallwasser) berechnet: C: 68.91 %, H: 12.93 %, N: 7.31 %, O: 10.85 %, gefunden: C: 69.15 %, H: 12.92 %, N: 7.33 %, O: 11.00 %.

Smp.: 109 °C.

Synthese von N^1,N^1,N^2,N^2-Tetrabutylpropan-1,3-diamindioxid Dihydrat (176)



167
$C_{19}H_{42}N_2$
MW: 298.55

176
$C_{19}H_{46.2}N_2O_{4.1}$
MW: 368.39

Die Synthese erfolgt nach **ASV 4**.
Ansatzgröße: 5.00 mmol N^1,N^1,N^2,N^2-Tetrabutylpropan-1,3-diamin **167** (1.49 g, 1.0 Äq.), 10.6 mmol H_2O_2 (1.07 mL, 2.1 Äq., 30 %ig), Reaktionsdauer: 7 h, Ausbeute: 1.8 g (5.0 mmol), quant., farbloser Feststoff.

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ = 3.19–3.08 (m, 4H, H-2); 3.08–2.97 (m, 8H, H-3); 2.18–2.05 (m, 2H, H-1); 1.75–1.55 (m, 8H, H-4); 1.39–1.22 (m, 8H, H-5); 0.92 (t, $^3J_{HH}$ = 7.3 Hz, 12H, H-6).

^{13}C-NMR (MeOH-d_4, 125 MHz): δ = 65.2 (C-3); 62.6 (C-2); 24.6 (C-4); 19.8 (C-5); 16.9 (C-1); 13.8 ppm (C-6).

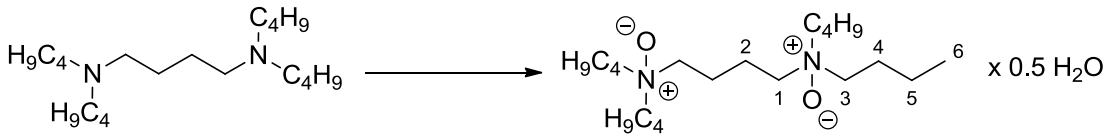
IR: $\tilde{\nu}$ = 3364, 2994, 2955, 2932, 2869, 1704, 1643, 1468, 1379, 1299, 1143, 1058, 1030, 987, 965, 925, 906, 877, 792, 735, 591, 542, 529, 507, 481, 456, 394 cm^{-1}.

MS (HR-ESI+): Für $C_{19}H_{43}N_2O_2^+$ ([M+H]+) berechnet: m/z = 331.3319, gefunden: m/z = 331.3323.

Smp.: 81 °C.

Der Wassergehalt wurde per quantitativer NMR-Spektroskopie bestimmt.

Synthese von N^1,N^1,N^4,N^4-Tetrabutylbutan-1,4-diamindioxid Hydrat (177)



150
$C_{20}H_{44}N_2$
MW: 312.58

177
$C_{20}H_{45}N_2O_{2,5}$
MW: 353.58

Die Synthese erfolgte nach **ASV 4**.

Ansatzgröße: 10.0 mmol Tetrabutylbutan-1,4-diamin **150** (3.16 g, 1.0 Äq.), 21.0 mmol H_2O_2 (2.15 mL, 2.1 Äq., 30 %ig), Reaktionsdauer: 6 h, Reinigung: Waschen mit siedendem Aceton. Ausbeute: 2.43 g (6.87 mmol), 69 %, farbloser Feststoff.

^{1}H-NMR (MeOH-d_4, 300 MHz): δ = 3.28–3.10 (m, 12H, H-1, H–3); 1.88–1.63 (m, 12H, H-2, H-4); 1.49–1.30 (m, 8H, H-5); 1.00 ppm (t, $^3J_{HH}$ = 7.3 Hz, 12H, H-6).

^{13}C-NMR (MeOH-d_4, 75 MHz): δ = 66.5 (C-3); 66.0 (C-1); 26.0 (C-4); 21.2 (C-2); 21.1 (C-5); 14.2 ppm (C-6).

IR: $\tilde{\nu}$ = 3205, 2994, 2957, 2867, 1688, 1462, 1418, 1377, 1301, 1252, 1171, 1135, 1059, 1029, 982, 944, 912, 901, 880, 811, 794, 755, 730, 635, 534, 507, 466, 391 cm^{-1}.

MS (HR-ESI+): Für $C_{20}H_{45}N_2O_2^+$ ($[M+H]^+$) berechnet: m/z = 345.3476, gefunden: m/z = 373.3788.

EA: Für $C_{20}H_{45}N_2O_{2.5}$ (0.5 Kristallwasser) berechnet: C: 67.94 %, H: 12.83 %, N: 7.92 %, O: 11.31 %, gefunden: C: 68.10 %, H: 12.64 %, N: 7.95 %, O: 11.49 %.

Smp.: 122 °C.

5.2.6 Vorschriften und analytische Daten zur Untersuchung der Hydratstabilisierung durch *N*-Oxide (Kap. 3.1.3)

NMR-Experimente zur Quantifizierung der Hydratstabilisierung (Kap. 3.1.3.1)

10 Äq. (1.875 mmol) des jeweiligen monodentaten *N*-Oxides bzw. 5 Äq. (0.938 mmol) des jeweiligen bidentaten *N*-Oxides und, falls unter Berücksichtigung des Kristallwassers nötig, jeweils die Differenz zu 10 Äq. H_2O werden in 0.75 mL eines deuterierten Lösungsmittels gelöst. Danach werden 20.1 mg 4-Pyridincarboxaldehyd (0.188 mmol, 1.0 Äq., c = 0.25M) hinzugegeben und das Gemisch wird in ein NMR-Röhrchen überführt. Hiervon abweichende Mengen bzw. Konzentrationen sind in der jeweiligen Tabelle im Ergebnisteil (Kap. 3.1.3.1) angegeben.

Für die Integration verwendete Signale: Singulett bei 10.07 ppm (Formylproton), Singulett bei 5.87 ppm (α-Proton des Aldehyd-Hydrates). Die angegeben Signale wurden in MeCN-d_3 mit 10 Äq. H_2O (ohne *N*-Oxid) gemessen und verschieben sich bei Zugabe eines *N*-Oxides und/oder Verwendung eines anderen Lösungsmittels geringfügig.

Röntgenkristallstrukturanalytische Untersuchungen (Kap. 3.1.3.2.1)

Die Züchtung der *N*-Oxid-Chloralhydrat-Mischkristalle erfolgte durch Umkristallisation äquimolarer Gemische aus *N*-Oxid (NMO x H_2O bzw. Pyridin-*N*-Oxid) und Chloralhydrat aus DCM. Bei Abkühlen auf RT bildeten sich innerhalb kurzer Zeit die gewünschten Kristalle.

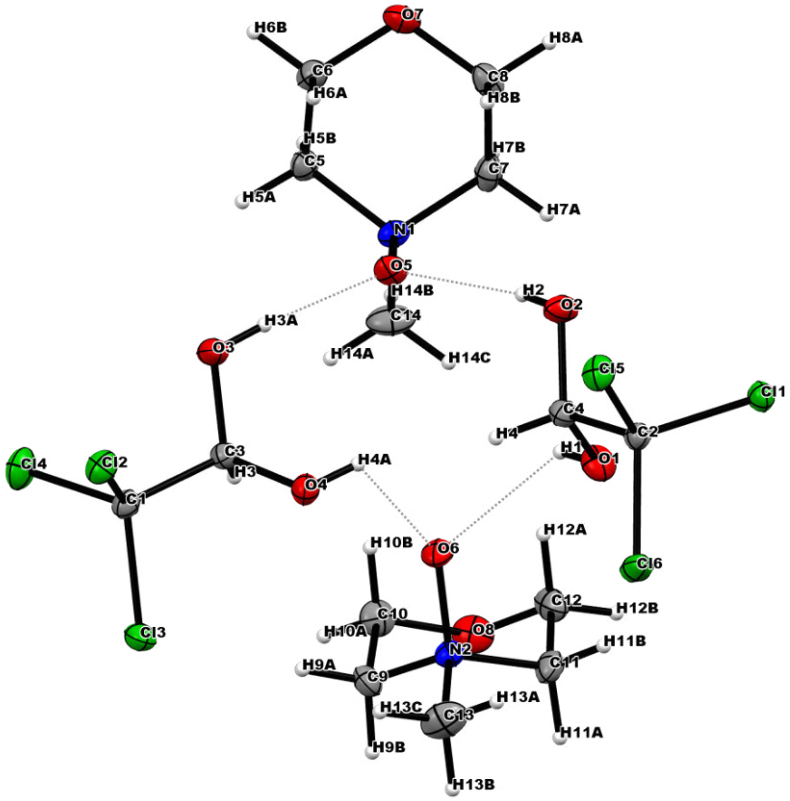


Abb. 1: Kristallstruktur des NMO-Chloralhydrat-Mischkristalls.

Kristalldaten: empirische Formel: $C_7H_{14}Cl_3NO_4$

Kristallsystem: monoklin; Raumgruppe: $P2_1/n$

R_{int}: 0.022

GooF: 0.886

Elementarzelle: a = 12.6911(2) Å, b = 12.4710(2) Å, c = 14.9357(2) Å

α = 90.000(0) °, β = 91.680(0) °, γ = 90.000(6) °

Volumen: 2362.86(6) $Å^3$; Anzahl der Formeleinheiten Z = 8

Kristallfarbe, -habitus: farblose Prismen

Kristallgröße: 0.22 mm x 0.22 mm x 0.12 mm

Absorbtionskoeffizient: 0.770 mm^{-1}

Temp.: 100 K

Strahlungsart / λ: $Mo_{K\alpha}$ / 0.71072 nm

Restelektronendichte: $r_{el(max)}$ = 0.565 $eÅ^{-3}$, $r_{el(min)}$ = –0.309 $eÅ^{-3}$

R_1 / wR_2 [I > 2 sigma(I)]: 0.0258 / 0.0636

R_1 / wR_2 [all data]: 0.0334 / 0.0689

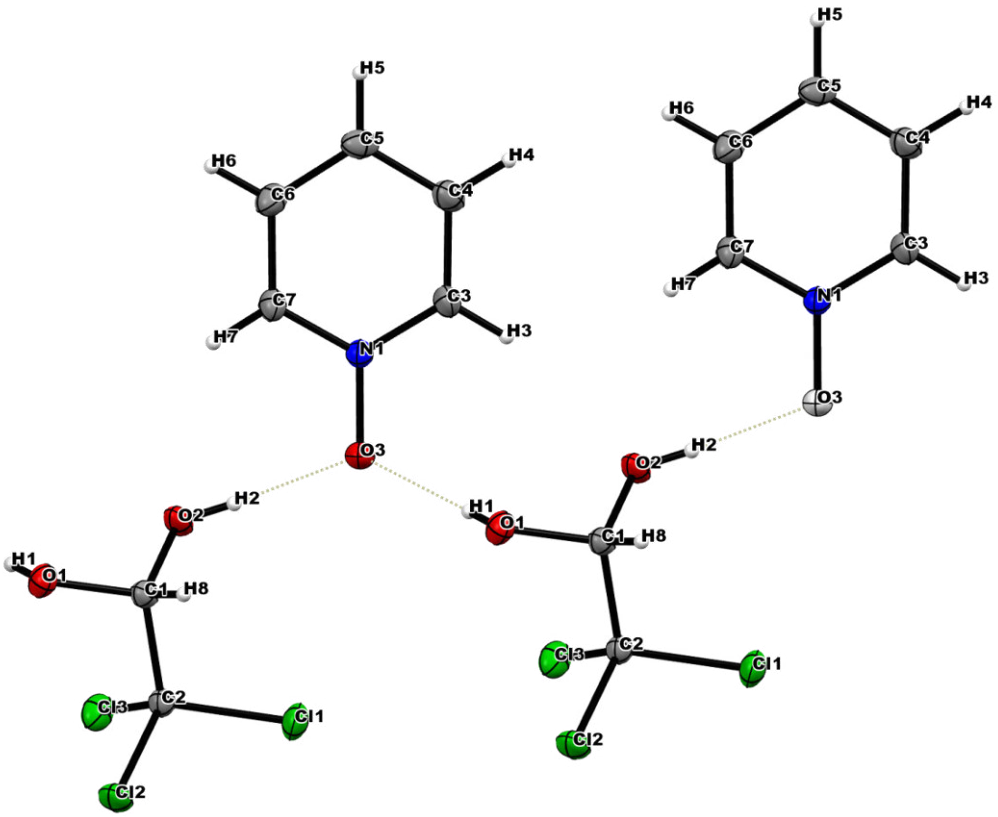


Abb. 2: Kristallstruktur des PO-Chloralhydrat-Mischkristalls.

Kristalldaten: empirische Formel: $C_7H_8Cl_3NO_3$

Kristallsystem: monoklin; Raumgruppe: $P2_1/c$

R_{int}: 0.015

GooF: 0.824

Elementarzelle: a = 6.1594(1) Å, b = 12.8396(2) Å, c = 13.3985(2) Å

α = 90.000(0) °, β = 101.557(0) °, γ = 90.000(6) °

Volumen: 1038.13(0) $Å^3$; Anzahl der Formeleinheiten Z = 4

Kristallfarbe, -habitus: farblose Blöcke

Kristallgröße: 0.16 mm x 0.16 mm x 0.26 mm

Absorbtionskoeffizient: 0.862 mm^{-1}

Temp.: 100 K

Strahlungsart / λ: $Mo_{K\alpha}$ / 0.71072 nm

Restelektronendichte: $r_{el(max)}$ = 0.530 $eÅ^{-3}$, $r_{el(min)}$ = –0.234 $eÅ^{-3}$

R_1 / wR_2 [I > 2 sigma(I)]: 0.0214 / 0.062

R_1 / wR_2 [all data]: 0.0232 / 0.0642

Die Züchtung der NMO-Hydrat-Kristalle erfolgte ebenfalls durch Umkristallation aus DCM.

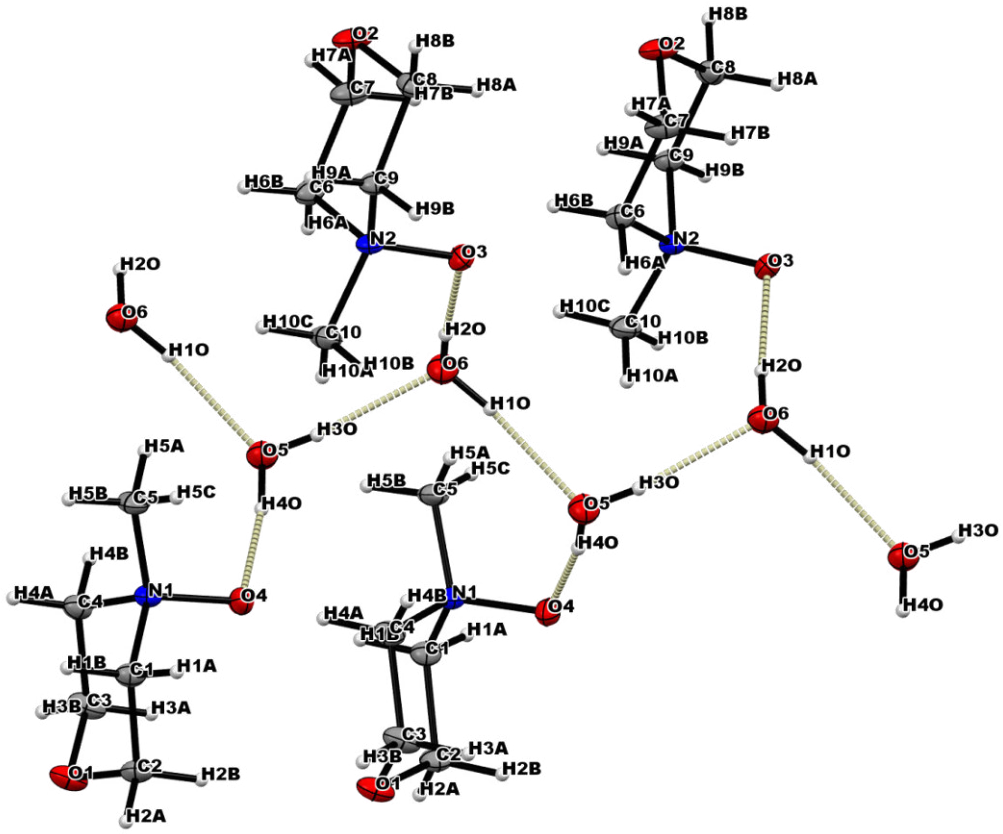


Abb. 3: Kristallstruktur von NMO Monohydrat.

Kristalldaten: empirische Formel: $C_5H_{13}NO_3$

Kristallsystem: monoklin; Raumgruppe: $P2_1/c$

R_{int}: 0.0362

GooF: 1.104

Elementarzelle: a = 25.275 Å, b = 5.960 Å, c = 9.121 Å

α = 90.00 °, β = 100.11 °, γ = 90.00 °

Volumen: 1352.6 $Å^3$; Anzahl der Formeleinheiten Z = 8

Kristallfarbe, -habitus: farblose Blöcke

Kristallgröße: 0.18 mm x 0.40 mm x 0.40 mm

Absorbtionskoeffizient: 0.108 mm^{-1}

Temp.: 100 K

Strahlungsart / λ: $Mo_{K\alpha}$ / 0.71072 nm

Restelektronendichte: $r_{el(max)}$ = 0.438 $eÅ^{-3}$, $r_{el(min)}$ = –0.451 $eÅ^{-3}$

R_1 / wR_2 [I > 2 sigma(I)]: 0.0549 / 0.0597

R_1 / wR_2 [all data]: 0.1811 / 0.1894

Zur Züchtung der NMO-Hydrochlorid-Kristalle wurden 270 mg NMO Monohydrat (2.00 mmol, 1.0 Äq.) in 1 mL 2 M HCl (1.0 Äq.) gelöst und die Lösung wurde anschließend lyophilisiert. Der Rückstand wurde in MeCN aufgenommen, wo sich nach kurzer Zeit Kristalle bildeten.

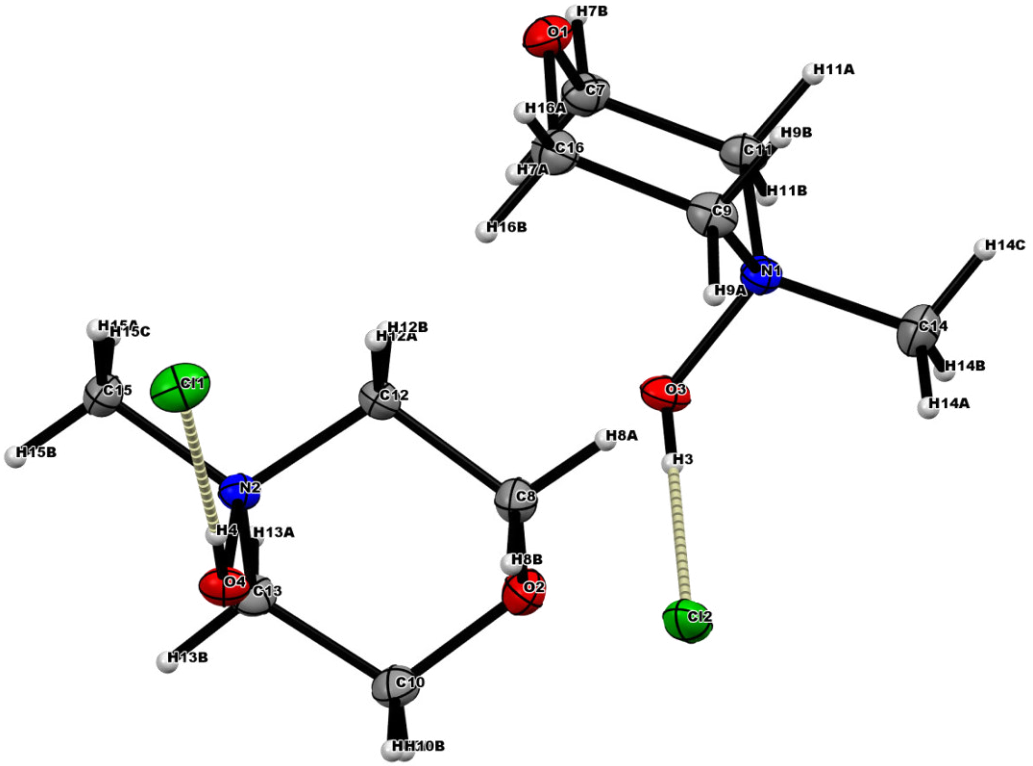


Abb. 4: Kristallstruktur von NMO Hydrochlorid.

Kristalldaten: empirische Formel: $C_5H_{12}NClO_2$

Kristallsystem: monoklin; Raumgruppe: $P2_1/c$

R_{int}: 0.024

GooF: 1.025

Elementarzelle: a = 9.7350(1) Å, b = 13.2393(2) Å, c = 12.7901(2) Å

α = 90.000(0) °, β = 112.030(0) °, γ = 90.000(0) °

Volumen: 991.79(2) $Å^3$; Anzahl der Formeleinheiten Z = 5

Kristallfarbe, -habitus: farblose Blöcke

Kristallgröße: 0.12 mm x 0.20 mm x 0.20 mm

Absorbtionskoeffizient: 0.433 mm^{-1}

Temp.: 100 K

Strahlungsart / λ: $Mo_{K\alpha}$ / 0.71072 nm

Restelektronendichte: $r_{el(max)}$ = 0.548 $eÅ^{-3}$, $r_{el(min)}$ = –0.262 $eÅ^{-3}$

R_1 / wR_2 [I > 2 sigma(I)]: 0.0295 / 0.0762

R_1 / wR_2 [all data]: 0.0346 / 0.0795

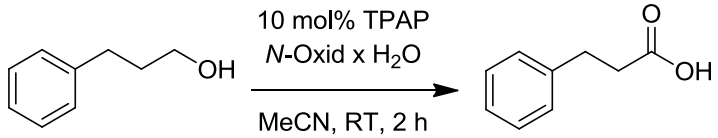
NMR-Experimente zum Mechanismus der Hydrat-Stabilisierung (Kap. 3.1.3.2.2)

Für die Durchführung der NMR-Experimente zur Abhängigkeit der chemischen Verschiebung von der Konzentration der Wasserstoffbrückenakzeptoren bzw. -donoren und der Job-Plot-Experimente wurden zunächst geeignete Maßlösungen der Einzelkomponenten im jeweiligen deuterierten Lösungsmitteln in Maßkolben hergestellt. Durch Pippetieren entsprechender Volumina dieser Maßlösungen mit Eppendorf-Pipetten in NMR-Röhrchen und ggf. Auffüllen mit deuteriertem Lösungsmittel auf 0.7 mL wurden die gewünschten Verhältnisse der Komponenten eingestellt. Die genauen Konzentrationen und Lösungsmittel sind aus den Abbildungen zu entnehmen.

5.2.7 Vorschriften und analytische Daten zur Anwendung von *N*-Oxiden

5.2.7.1 Experimente zur Oxidation von primären Alkoholen und Aldehyden zu Carbonsäuren unter Mitwirkung von *N*-Oxiden (Kap. 3.1.3.3.1)

Experimente zur Eignung verschiedener *N*-Oxide als Cooxidationsmittel bei der TPAP-katalysierten Oxidation 3-Phenylpropanol 189 zu 3-Phenylpropansäure 190

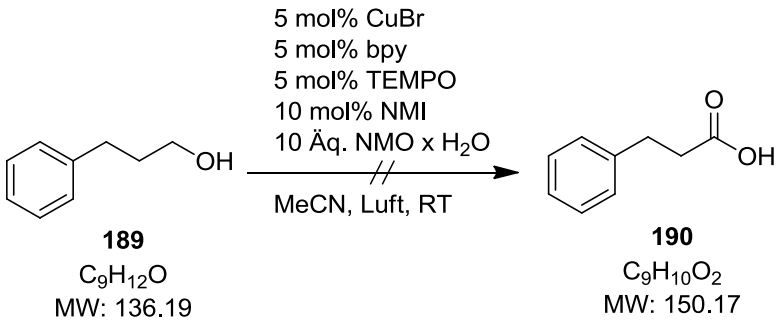


189
$C_9H_{12}O$
MW: 136.19

190
$C_9H_{10}O_2$
MW: 150.17

0.25 mmol 3-Phenylpropanol **189** (34 mg, 1.0 Äq.) werden bei RT in 0.5 mL MeCN gelöst. Danach wird eine bestimmte Menge *N*-Oxid sowie ggf. Wasser (Art des *N*-Oxids und Mengen sind Tabelle 24 in Kap. 3.1.3.3.1 zu entnehmen) gefolgt von 0.025 mmol TPAP (8.8 mg, 10 mol%) zugegeben. Nach 30 min, 1 h und 2 h werden GC-Proben zur Verfolgung des Umsatzes entnommen. Die Proben werden vor der Messung über eine kurze Kieselgelsäule (Pipette) filtriert (Laufmittel: Pentan/Et_2O 1:1 + 1 % AcOH).

Experiment zur Eignung von NMO 73 als Hydratstabilisator bei der Cu(I)/TEMPO-katalysierten aeroben Oxidation von 3-Phenylpropanol 189 zu 3-Phenylpropansäure 190

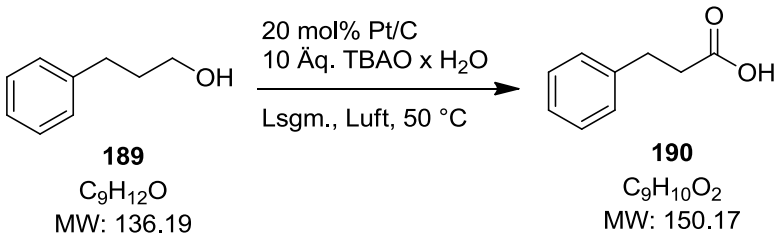


189
$C_9H_{12}O$
MW: 136.19

190
$C_9H_{10}O_2$
MW: 150.17

0.25 mmol 3-Phenylpropanol **189** (34 mg, 1.0 Äq.) werden bei RT in 0.5 mL MeCN gelöst. Anschließend werden 13 µmol bpy (2.0 mg, 5 mol%), 13 µmol $CuBr_2$ (2.8 mg, 5 mol%), 13 µmol TEMPO (2.0 mg, 5 mol%, 25 µmol NMI (2.1 mg, 10 mol%) sowie 2.50 mmol NMO x H_2O (338 mg, 10 Äq.) zugegeben und die Lösung wird im offenen Gefäß bei maximaler Drehzahl gerührt. Nach 1 h und nach jeder weiteren Stunde werden GC-Proben zur Verfolgung des Umsatzes entnommen. Die Proben werden vor der Messung über eine kurze Kieselgelsäule (Pipette) filtriert (Laufmittel: Pentan/Et_2O 1:1 + 1 % AcOH).

Experimente zur Eignung von TBAO 81 als Hydratstabilisator bei der Pt-katalysierten aeroben Oxidation (Heyns-Oxidation) von 3-Phenylpropanol 189 zu 3-Phenylpropansäure 190

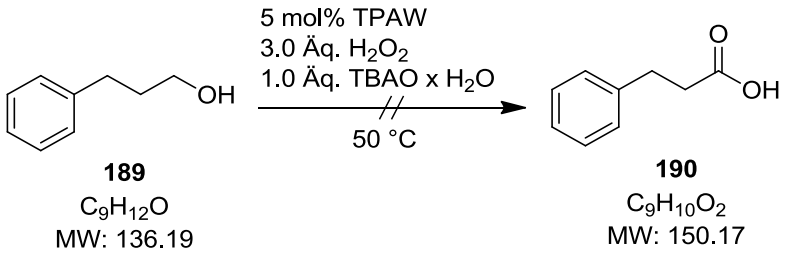


189
$C_9H_{12}O$
MW: 136.19

190
$C_9H_{10}O_2$
MW: 150.17

0.25 mmol 3-Phenylpropanol **189** (34 mg, 1.0 Äq.) werden zusammen mit 2.50 mmol TBAO x H_2O (548 mg, 10 Äq.) und 1.0 Äq. $NaHCO_3$ (42 mg, 2.0 Äq.) in einem Zweihalskolben mit Rückflusskühler in 2 mL Ethylacetat oder Wasser gelöst. Anschließend werden 50 µmol 5 % Pt/C (195 mg, 20 mol%) zugegeben und die Lösung wird unter Rühren auf 50 °C erhitzt. Durch den zweiten Hals des Kolbens wird über eine Kanüle durch ein Septum vorsichtig Druckluft in die Lösung eingeblasen. Der Lösungsmittelstand muss regelmäßig kontrolliert und ggf. Lösungsmittel nachgefüllt werden. Nach 3 h, 6 h und 12 h werden GC-Proben zur Verfolgung des Umsatzes entnommen. Die Proben werden vor der Messung über eine kurze Kieselgelsäule (Pipette) filtriert (Laufmittel: Pentan/Et_2O 1:1 + 1 % AcOH).

Experiment zur Eignung von TBAO 81 als Hydratstabilisator bei der Wolframat-katalysierten Oxidation von 3-Phenylpropanol 189 zu 3-Phenylpropansäure 190

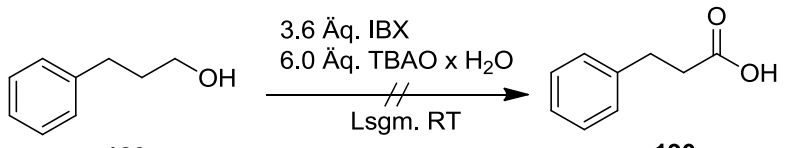


189
$C_9H_{12}O$
MW: 136.19

190
$C_9H_{10}O_2$
MW: 150.17

1.00 mmol 3-Phenylpropanol **189** (136 mg, 1.0 Äq.) werden zusammen mit 1.0 mmol TBAO x H_2O (219 mg, 1.0 Äq.) in 3.0 mmol 30 % H_2O_2 (0.31 mL, 3.0 Äq.) gelöst. Anschließend werden 50 µmol $(NPr_4)_2WO_4$ zugegeben und die Lösung wird für mehrere Stunden bei 50 °C gerührt. Stündlich werden GC-Proben zur Verfolgung des Umsatzes entnommen. Die Proben werden vor der Messung über eine kurze Kieselgelsäule (Pipette) filtriert (Laufmittel: Pentan/Et_2O 1:1 + 1 % AcOH).

Experiment zur Eignung von TBAO 81 als Hydratstabilisator bei der Oxidation von 3-Phenylpropanol 189 zu 3-Phenylpropansäure 190 mit IBX

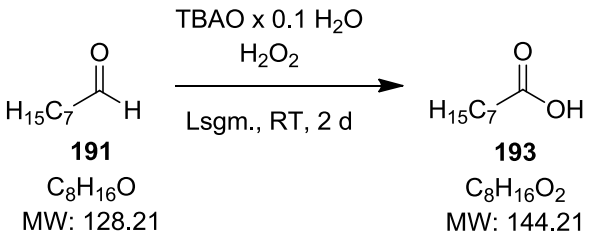


189
$C_9H_{12}O$
MW: 136.19

190
$C_9H_{10}O_2$
MW: 150.17

0.10 mmol IBX (28 mg, 1.0 Äq.) werden in 0.2 mL DMSO gelöst. Anschließend werden 0.10 mmol 3-Phenylpropanol **189** (14 mg, 1.0 Äq.) zugegeben und für 1 h bei RT gerührt. Danach werden weitere 0.16 mmol IBX (45 mg, 1.6 Äq.) sowie 0.6 mmol TBAO x H_2O (132 mg, 6.0 Äq.) zugegeben. Nach 1 h, 6 h und 12 h werden GC-Proben zur Verfolgung des Umsatzes entnommen. Die Proben werden vor der Messung über eine kurze Kieselgelsäule (Pipette) filtriert (Laufmittel: Pentan/Et_2O 1:1 + 1 % AcOH).

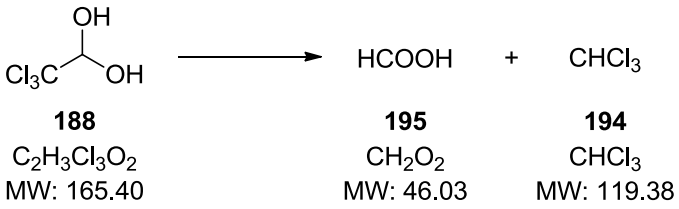
Experimente zur Eignung von TBAO 81 als Hydratstabilisator bei Oxidation von Octanal 191 zu Octansäure 193 mit H_2O_2



0.10 mmol Octanal **191** (13 mg, 1.0 Äq.) sowie eine bestimmte Menge TBAO x 0.1 H_2O **81** werden unter Stickstoffatmosphäre ggf. in einem Lösungsmittel gelöst und es wird eine bestimmte Menge H_2O_2 zugegeben (Art des Lösungsmittels und Mengenangaben sind Tabelle 26 in Kap. 3.1.3.3.2 zu entnehmen). Die Lösung wird bei RT gerührt. Nach 12 h, 24 h, 36 h und 48 h werden GC-Proben zur Verfolgung des Umsatzes entnommen. Die Proben werden vor der Messung über eine kurze Kieselgelsäule (Pipette) filtriert (Laufmittel: Pentan/Et_2O 1:1 + 1 % AcOH).

5.2.7.2 *N*-Oxid-vermittelte Hydrolyse bzw. Alkoholyse von Trichlormethyl-carbonylverbindungen (Kap. 3.1.3.3.3)

Synthese von Ameisensäure (195)



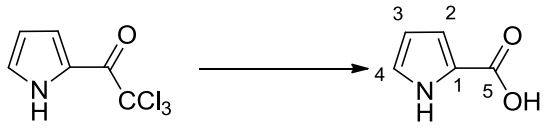
10.0 mmol Chloralhydrat **188** (1.65 g, 1.0 Äq.) werden zusammen mit 10.0 mmol NMO Monohydrat (1.35 g, 1.0 Äq.) in 30 mL MeCN gelöst und für 14 h auf 50 °C erhitzt. Nach dem Abkühlen auf RT wird die Lösung mit 30 mL 1M HCL versetzt und dreimal mit 30 mL Et_2O extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na_2SO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt. Ausbeute: 338 mg (7.34 mmol), 73 %, farblose Flüssigkeit.

^{1}H-NMR (MeCN-d_3, 300 MHz): δ = 8.05 ppm (s, 1H, **H**COOH).

^{13}C-NMR (MeCN-d_3, 75 MHz): δ = 162.9 ppm (H**C**OOH).

IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3064, 2947, 2719, 1689, 1351, 1160, 1063, 811, 666 cm^{-1}.

Synthese von 1*H*-Pyrrol-2-carbonsäure (197)



196
$C_6H_4Cl_3NO$
MW: 212.46

197
$C_5H_5NO_2$
MW: 111.10

0.3 mmol 2,2,2-Trichloro-1-(1*H*-Pyrrol-2-yl)ethanon **196** (64 mg, 1.0 Äq.) werden zusammen mit 0.6 mmol NMO Monohydrat (81 mg, 2.0 Äq.) in 0.3 mL MeCN gelöst und für 2 h auf 50 °C erhitzt. Nach Vollständigkeit der Reaktion (Kontrolle per DC) wird das Rektionsgemisch mit 0.3 mL 0.1 M Salzsäure versetzt und dreimal mit Et_2O extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na_2SO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt. Eine weitere Reinigung ist nicht erforderlich. Ausbeute: 33 mg (0.3 mmol), quant., farbloser Feststoff.

^{1}H-NMR (MeOH-d_4, 300 MHz): δ = 6.94 (dd, $^3J_{HH}$ = 2.5 Hz, $^4J_{HH}$ = 1.5 Hz, 1H, H-4); 6.85 (dd, $^3J_{HH}$ = 3.7 Hz, $^4J_{HH}$ = 1.5 Hz, H-2); 6.18 ppm (dd, $^3J_{HH}$ = 3.7, 2.5 Hz, H-3).

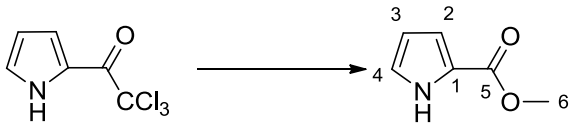
^{13}C-NMR (MeOH-d_4, 75 MHz): δ = 164.5 (C-5); 124.4 (C-4); 123.9 (C-1); 116.7 (C-2); 110.6 ppm (C-3).

IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3350, 2921, 2852, 2967, 2620, 2574, 1652, 1553, 1437, 1389, 1324, 1264, 1188, 1121, 1080, 1035, 947, 876, 846, 742, 687, 598, 554 cm^{-1}.

MS (EI): m/z = 39 (49 %), 44 (14 %, $[CO_2]^+$, 55 (1 %), 65 (47 %, $[C_4H_3N]^+$), 93 (100 %, $[M–H_2O]^+$, 111 (77 %, $[M]^{+\cdot}$).

Smp.: 130 °C (Zers.).

Synthese von Methyl-1*H*-pyrrol-2-carboxylat (198)



196
$C_6H_4Cl_3NO$
MW: 212.46

198
$C_6H_7NO_2$
MW: 125.13

0.32 mmol 2,2,2-Trichloro-1-(1*H*-Pyrrol-2-yl)ethanon **196** (68 mg, 1.0 Äq.) werden zusammen mit 1.28 mmol NMO (150 mg, 4.0 Äq.) in 250 µL abs. MeOH gelöst und für 5 h auf 50 °C erhitzt. Nach Vollständigkeit der Reaktion (Kontrolle per DC) wird das Rektionsgemisch mit 0.3 mL H_2O versetzt

und dreimal mit Et_2O extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na_2SO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt. Eine weitere Reinigung ist nicht erforderlich. Ausbeute: 33 mg (0.26 mmol), 83 %, farbloser Feststoff.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ = 9.29 (bs, 1H, NH); 6.96 (td, $^3J_{HH}$ = 2.7 Hz, $^4J_{HH}$ = 1.5 Hz, 1H, H-4); 6.92 (ddd, $^3J_{HH}$ = 3.8 Hz, $^4J_{HH}$ = 2.4, 1.5 Hz, 1H, H-2); 6.27 (dt $^3J_{HH}$ = 3.8, 2.7 Hz, 1H, H-3); 3.86 ppm (s, 3H, H-6).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 75 MHz): δ = 161.7 (C-5); 122.9 (C-4); 122.6 (C-1); 115.2 (C-2); 110.6 (C-3); 51.5 ppm (C-6).

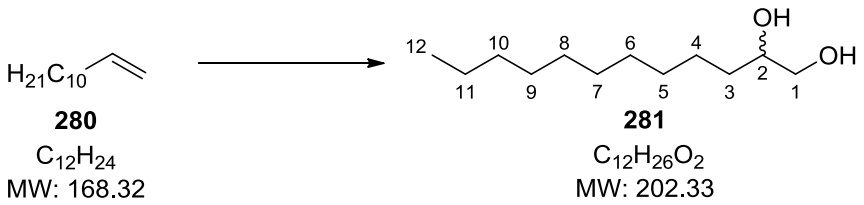
IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3352, 3286, 3138, 3123, 2953, 2925, 2852, 1666, 1556, 1442, 1403, 1318, 1264, 1199, 1166, 1124, 1087, 1029, 979, 949, 924, 891, 877, 848, 795, 770, 741, 604, 509 cm^{-1}.

MS (EI): m/z = 39 (49 %), 55 (1 %), 66 (47 %, $[C_4H_4N]^+$), 94 (100 %, $[M–OCH_3]^+$, 125 (61 %, $[M]^{+\cdot}$).

Smp.: 71.8 °C.

5.2.7.3 Dihydroxylierung von Alkenen mit OsO_4, NMM und H_2O_2 (Kap. 4.2.2.3)

Synthese von Dodecan-1,2-diol (281)



280
$C_{12}H_{24}$
MW: 168.32

281
$C_{12}H_{26}O_2$
MW: 202.33

0.20 mmol NMM (20 mg, 10 mol%) werden in 20 mL eines 1:1-Gemisches aus *t*-BuOH und 0.25 M $NaHCO_3$-Lösung gelöst. Es werden 2.8 mmol 30 %iges H_2O_2 (735 µL, 1.4 Äq.) hinzugegeben und es wird für 5 min CO_2 in die Lösung eingeleitet. Anschließend wird ein Ballon mit CO_2 auf den Kolben gesetzt. Nach weiteren 10 min Rühren bei RT werden 0.01 mmol K_2OsO_4 (4 mg, 0.5 mol%) zugegeben und für weitere 5 min gerührt. Schließlich werden 2.00 mmol 1-Dodecen **280** (377 mg, 1.0 Äq.) zugegeben und es wird für weitere 5 h unter CO_2-Atmosphäre gerührt. Nach Vollständigkeit der Reaktion (Kontrolle per DC) wird überschüssiges Oxidatationsmittel mit 10 mL gesättigter Na_2SO_3-Lösung gequencht. Es werden 10 mL 2 M KOH-Lösung dazugegeben und die Lösung wird mehrmals mit Et_2O extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden nochmals mit 10 mL 2 M KOH-Lösung gewaschen und anschließend über Na_2SO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wird am

Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch über Kieselgel gereinigt (2:1–1:1 PE/EE). Ausbeute: 273 mg (1.35 mmol), 67 %, farbloser wachsartiger Feststoff.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ = 3.76–3.58 (m, 2H, H-1a, H-2); 3.42 (dd, $^{2}J_{HH}$ = 11.1 Hz, $^{3}J_{HH}$ = 7.7 Hz, 1H, H-1b); 2.83 (s, 2H, OH); 1.52–1.17 (m, 18H, H-3–H-11); 0.88 ppm (t, $^{3}J_{HH}$ = 6.7 Hz, 3H, H-12).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 75 MHz): δ = 72.4 (C-2); 66.8 (C-1); 33.2 (C-3); 31.9 (C-4); 29.7, 3 x 29.6, 29.4 (C-5–C-9); 25.6 (C-10); 22.7 (C-11); 14.1 ppm (C-12).

IR: $\tilde{\nu}$ = 3376, 2921, 2852, 1721, 1664, 1377, 1132, 1106, 1054, 889, 721, 582 cm^{-1}.

MS (ESI+): Für $C_{12}H_{26}NaO_2^+$ ($[M+Na]^+$) berechnet: m/z = 225.1825, gefunden: m/z = 225.1805.

Smp.: 62 °C.

5.2.8 Vorschriften und analytische Daten zur Synthese von Diallylaminen (Kap. 3.2.4)

ASV 11: Boc-Schützung aliphatischer Amine

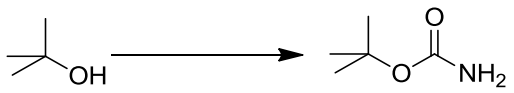
100 mmol des Amins (1.05 Äq.) werden in einem 100 mL Zweihalskolben in 15 ml absolutem THF gelöst. 95.0 mmol (20.7 g, 1.0 Äq.) Boc_2O werden in 15 mL absolutem THF gelöst und bei 0 °C zu der Lösung des Amins zugetropft. Die Lösung wird bei RT gerührt. Nach 4 h wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand im Hochvakuum getrocknet, um überschüssiges Amin zu entfernen. Das Produkt wird ohne weitere Reinigung verwendet.

ASV 12: Alkylierung von Boc-geschützten Allylaminen

12.0 mmol KH (481 mg, 1.2 Äq.) werden unter Stickstoffatmosphäre in einem zuvor im Vakuum ausgeheizten Schlenkkolben in 100 mL absolutem THF suspendiert. 10.0 mmol des geschützten Amins werden in 7 mL absolutem THF gelöst und unter Rühren zu der auf 0 °C gekühlten Suspension getropft. Nach 10 min Rühren werden 12 mmol (1.2 Äq.) des Alkyl-Halogenids, gelöst in 7 mL absolutem THF, zugetropft. Es werden 0.5 mmol TBAI (185 mg, 0.05 Äq.) zugegeben. Man lässt die Lösung sich unter Rühren auf RT erwärmen. Nach vollständiger Umsetzung des Startmaterials (Kontrolle per DC) werden 50 mL Wasser zugegeben. Es wird dreimal mit 50 mL *n*-Hexan extrahiert.

Die vereinten organischen Phasen werden über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch über Kieselgel gereinigt.

Synthese von Darstellung von *t*-Butylcarbamat (212)



212

$C_4H_{10}O$
MW: 74.12

$C_5H_{11}NO_2$
MW: 117.15

91.8 mmol *t*-Butanol (6.80 g, 1.0 Äq.) werden zusammen mit 183.5 mmol Trichloressigsäure (30.0 g, 2.0 Äq.) in einem Mörser verrieben. Anschließend werden 183.5 mmol Natriumcyanat (11.9 g, 2.0 Äq.) zugegeben und für einige Minuten gemörsert. Das Reaktionsgemisch wird für 12 h stehen gelassen, wobei es aushärtet. Es werden 20 mL gesättigte $NaHCO_3$-Lösung zugegeben und die entstehende Lösung wird mehrmals mit DCM extrahiert. Das Lösungsmittel wird weitgehend am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand zur Kristallisation des Produktes in den Kühlschrank gestellt. Eine weitere Reinigung ist nicht erforderlich. Ausbeute: 6.75 g (57.6 mmol), 63 % als farbloser kristalliner Feststoff.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ = 4.66 (bs, 2H, NH_2); 1.43 ppm (s, 9H, H-3).

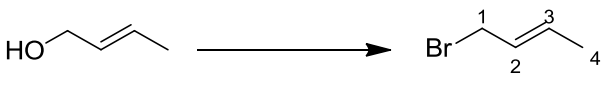
^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 100 MHz): δ = 156.7 (C-1); 79.7 (C-2); 28.4 ppm (C-3).

IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3347, 3336, 3260, 3205, 2981, 2937, 1681, 1607, 1479, 1445, 1366, 1253, 1165, 1053, 1023, 846, 790, 768, 704, 562, 523, 462, 435 cm^{-1}.

MS (ESI+): Für $C_5H_{11}NNaO_2^+$ ($[M+Na]^+$) berechnet: m/z = 140.1, gefunden: 140.1. Für $C_5H_{11}NNaO_2^+$ ($[2M+Na]^+$) berechnet: m/z = 257.2, gefunden: m/z = 257.0.

Smp.: 107.4 °C.

Synthese von von (*E*)-1-Brombut-2-en (135)



218

C_4H_8O
MW: 72.11

C_4H_7Br
MW: 135.00

40.0 mmol (5.40 g, 1.0 Äq.) Crotylalkohol werden in 80 ml absolutem DCM gelöst. Die Lösung wird auf 0 °C gekühlt. Es werden 60.0 mmol (7.38 g, 4.47 ml, 1.5 Äq.) Acetylbromid zugetropft. Die Reaktionslösung wird auf RT erwärmt. Nach vollständiger Reaktion (Kontrolle per GC), werden 200 mL Wasser zugegeben und die organische Phase nacheinander mit 200 mL gesättigter $NaHCO_3$-Lösung und 200 mL Wasser gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Die Reinigung erfolgt per fraktionierter Vakuumdestillation (Sdp. 60–62 °C bei 100 mbar). Ausbeute: 2.98 g (22.1 mmol) als *E*/*Z*-Gemisch im Verhältnis 41:9 (GC), 42 % als farblose Flüssigkeit.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): *Z*-Isomer: δ = 6.07 (m, 1H, H-2); 5.70 (m, 1H, H-3); 4.02 (d, $^3J_{HH}$ = 7.6 Hz, 2H, H-1); 1.79 ppm (d, $^3J_{HH}$ = 6.7 Hz, $^4J_{HH}$ = 0.8 Hz, 3H, H-4). *E*-Isomer: δ = 5.74 (m, 2H, H-2, H-3); 3.94 (d, $^3J_{HH}$ = 6.9 Hz, 2H, H-1); 1.74 ppm (dd, $^3J_{HH}$ = 5.9 Hz, $^4J_{HH}$ = 0.8 Hz, 3H, H-4).

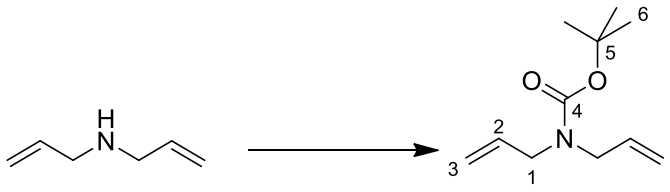
^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 100 MHz): *E*-Isomer: δ = 131.6 (C-3); 127.7 (C-2); 121.3 (C-2); 33.6 (C-1); 17.8 ppm (C-4).

Die Signale des *Z*-Isomers wurden nicht detektiert.

IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3442, 2926, 1711, 1180, 784 cm^{-1}.

GC-MS (DB-50_SSS): *Z*-Isomer (2.15 min): m/z = 55.0 (100.0 %, $[M\text{-}Br]^+$); 118.8 (0.7 %, $[M\text{-}CH_3]^+$). *E*-Isomer (2.50 min): m/z = 55.0 (100.0 %, $[M\text{-}Br]^+$); 78.9 (2.1 %, Br^+); 118.9 (0.6 %, $[M\text{-}CH_3]^+$); 133.9 (2.9 %).

Synthese von Darstellung von *t*-Butyldiallylcarbamat (227)



249
$C_6H_{11}N$
MW: 97.16

227
$C_{11}H_{19}NO_2$
MW: 197.27

Die Synthese erfolgte nach **ASV 11**.

Ansatzgröße: 64.7 mmol Diallylamin **249** (14.1 g), Reaktionsdauer: 12 h. Reinigung: Säulenchromatographie über Kieselgel (95:5–9:1 PE/EE). Ausbeute: 12.4 g (63.1 mmol), 98 % als blassgelbe Flüssigkeit.

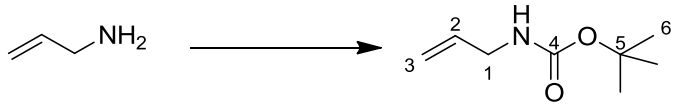
^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ = 5.75 (m, 2H, H-2); 5.15–5.01 (m, 4H, H-8, H-3); 3.78 (m, 4H, H-1); 1.44 ppm (s, 9H, H-6).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 100 MHz): δ = 155.5 (C-4); 134.1 (C-2); 116.6 (C-3); 79.7 (C-5); 48.8 (C-1); 28.5 ppm (C-6).

IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3082, 2978, 2930, 2360, 1697, 1644, 1456, 1405, 1366, 1292, 1248, 1175, 1154, 994, 923, 872, 772 cm^{-1}.

GC-MS (DB-50_SSS-8MIN, 4.53 min): m/z = 57.1 (100.0 %, [*t*-Bu]$^+$), 68.1 (43.5 %), 82.1 (57.2 %), 96.1 (22.2 %), 112.0 (17.1 %), 126.0 (64.3 %), 141.0 (100.0 %, [M+H-*t*-Bu]$^+$), 197.1 (0.5 %, $M^{+\cdot}$).

Synthese von Darstellung von *t*-Butylallylcarbamat (213)



214
C_3H_7N
MW: 57.09

213
$C_8H_{15}NO_2$
MW: 157.21

Die Synthese erfolgte nach **ASV 11**.
Ansatzgröße: 100 mmol Allylamin **214** (5.71 g), Reaktionsdauer: 2.5 h. Keine weitere Reinigung erforderlich. Ausbeute: 15.7 g (100 mmol), quant. als farbloser kristalliner Feststoff

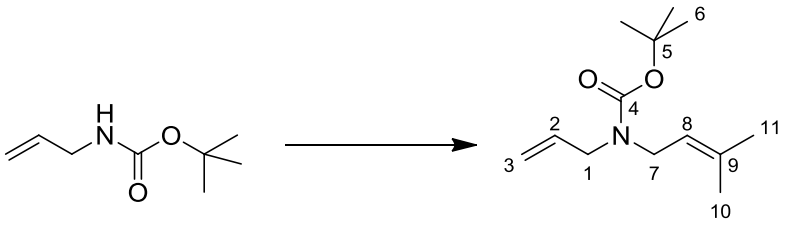
^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ = 5.83 (m, 1H, H-2); 5.16 (d, $^3J_{HH}$ = 17.2 Hz, 1H, *trans*-H-3); 5.09 (d, $^3J_{HH}$ = 10.2 Hz, 1H, *cis*-H-3); 4.61 (bs, 1H, NH); 3.73 (s, 2H, H-1); 1.44 ppm (s, 9H, H-6).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 75 MHz): δ = 155.9 (C-4); 135.1 (C-2); 115.7 (C-3); 79.4 (C-5); 43.2 (C-1); 28.5 ppm (C-6).

IR(Film): $\tilde{\nu}$ = 3358, 3079, 2980, 2932, 2786, 2394, 2289, 1858, 1810, 1758, 1694, 1645, 1514, 1454, 1385, 1368, 1249, 1213, 1171, 1119, 1070, 991, 949, 923, 862, 780, 539 cm^{-1}.

GC-MS (DB-50_SSS-8MIN, 4.08 min): m/z = 57.1 (100.0 %, [*t*-Bu]$^+$), 84.0 (4.5 %, [M-*t*-BuO]$^+$), 98.1 (6.2 %), 101.0 (100.0 %, [M+H-*t*-Bu]$^+$).

Synthese von *t*-Butylallyl(3-methylbut-2-en-1-yl)carbamat (223)



213
$C_8H_{15}NO_2$
MW: 157.21

223
$C_{13}H_{23}NO_2$
MW: 225.33

Die Synthese erfolgte nach **ASV 12**.

Ansatzgröße: 8.78 mmol (1.38 g) Boc-Allylamin **213**, Reaktionsdauer: 2 h. Reinigung: Säulenchromatographie über Kieselgel (99:1–96:4 PE/EE). Ausbeute: 1.86 g (8.25 mmol), 94 % als farblose Flüssigkeit.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ = 5.75 (m, 1H, H-2); 5.20–5.00 (m, 3H, H-8, H-3); 3.77 (m, 4H, H-1, H-7); 1.71 (s, 3H, H-10); 1.63 (s, 3H, H-11); 1.44 ppm (s, 9H, H-6).

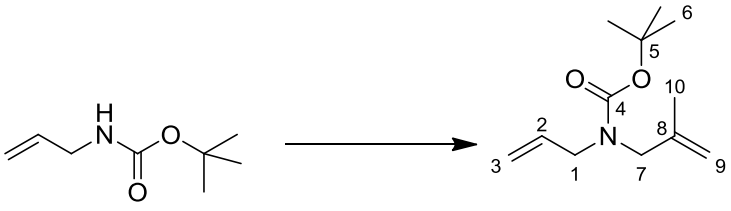
^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 75 MHz): δ = 155.6 (C-4); 135.1 (C-9); 134.5 (C-2); 120.9 (C-8); 116.2 (C-3); 79.5 (C-5); 48.6 (C-1); 43.8 (C-7); 28.6 (C-6); 25.8 (C-10); 17.9 ppm (C-11).

IR: $\tilde{\nu}$ = 3081, 2974, 2927, 1740, 1697, 1454, 1408, 1366, 1248, 1170, 1139, 1028, 994, 921, 878, 773 cm^{-1}.

MS (ESI+): Für $C_{13}H_{23}NNaO_2^+$ ($[M+Na]^+$) berechnet: m/z = 248.1621, gefunden: m/z = 248.1623.

EA: Für $C_{13}H_{23}NO_2$ berechnet: C: 69.29 %, H: 10.29 %, N: 6.22 %, O: 14.20, gefunden: C: 70.53 %, H: 10.42 %, N: 6.11 %.

Synthese von *t*-Butylallyl(2-methylallyl)carbamat (225)



213
$C_8H_{15}NO_2$
MW: 157.21

225
$C_{12}H_{21}NO_2$
MW: 211.30

Die Synthese erfolgte nach **ASV 12**.

Ansatzgröße: 6.60 mmol (1.04 g) Boc-Allylamin **213**, Reaktionsdauer: 3 h. Reinigung: Säulenchromatographie über Kieselgel (95:5 PE/EE). Ausbeute: 1.14 g (5.39 mmol), 82 % als farblose Flüssigkeit.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ = 5.87–5.67 (m, 1H, H-2); 5.22–5.00 (m, 2H, H-3); 4.90–4.80 (m, 1H, H-9a); 4.80–4.71 (m, 1H, H-9b); 3.95–3.61 (m, 4H, H-1, H-7); 1.68 (s, 3H, H-10); 1.46 ppm (s, 9H, H-6).

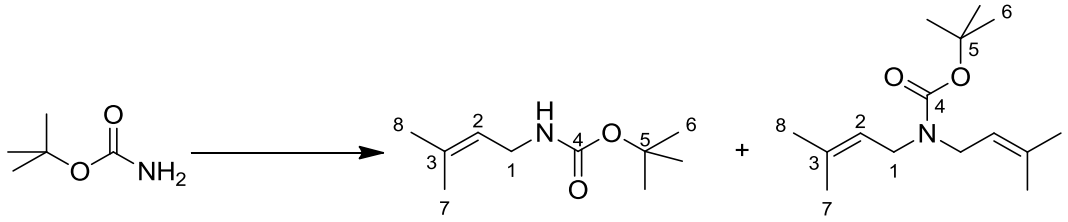
^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 75 MHz): δ = 155.6 (C-4); 141.4 (C-8); 133.7 (C-2); 116.4 (C-3); 111.5 (C-9); 79.6 (C-5); 51.6 (C-7); 48.3 (C-1); 28.4 (C-6); 19.9 ppm (C-10).

IR: $\tilde{\nu}$ = 3081, 2974, 2927, 1740, 1697, 1454, 1408, 1366, 1248, 1170, 1139, 1028, 994, 921, 878, 773 cm^{-1}.

MS (ESI+): Für $C_{12}H_{21}NNaO_2^+$ ($[M+Na]^+$) berechnet: m/z = 234.1465, gefunden: m/z = 234.1472.

EA: Für $C_{13}H_{23}NO_2$ berechnet: C: 69.21 %, H: 10.02 %, N: 6.63 %, O: 15.14, gefunden: C: 68.06 %, H: 10.11 %, N: 6.56 %.

Synthese von *t*-Butyl(3-methylbut-2-en-1-yl)carbamat (216) und *t*-Butylbis(3-methylbut-2-en-1-yl)carbamat (220)



212
$C_5H_{11}NO_2$
MW: 117.15

216
$C_{10}H_{19}NO_2$
MW: 185.26

220
$C_{15}H_{27}NO_2$
MW: 253.38

Vorschrift A (Zur bevorzugten Bildung des Dimethylallylamins **216**:

13.8 mmol KH (554 mg, 1.0 Äq.) werden unter Stickstoffatmosphäre in einem zuvor im Vakuum ausgeheizten Schlenkkolben in 70 mL absolutem THF suspendiert. 15.0 mmol *t*-Butylcarbamat **212** (1.76 g, 1.09 Äq.) werden in 5 mL absolutem THF gelöst und zu der auf 0 °C gekühlten Suspension getropft. Nach 10 min Rühren werden 15.8 mmol 3,3-Dimethylallylbromid (2.35 g, 1.14 Äq.) sowie 0.75 mmol TBAI (277 mg, 0.05 Äq.) zusammen gelöst in 20 mL absolutem THF, zugetropft. Man lässt die Lösung sich unter Rühren auf RT erwärmen. Nach 1.5 h werden 30 mL Wasser zugegeben. Es wird dreimal mit 30 mL *n*-Hexan extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden über

Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch über Kieselgel gereinigt (95:5–90:10 PE/EE).

Ausbeute: 1.25 g **216** (6.74 mmol), 49 % als farbloser Kristalliner Feststoff, 331 mg **220** (1.31 mmol), 9 % als farblose Flüssigkeit.

Vorschrift B (Zur Synthese des Dimethylallylamins **220**):

Die Synthese erfolgte nach **ASV 12**.
Ansatzgröße: 10.0 mmol *t*-Butylcarbamat **212** (1.17 g, 1.0 Äq.), 24.0 mmol KH (962 mg, 2.4 Äq.), 22.0 mmol 3,3-Dimethylallylbromid (3.28 g, 2.2 Äq.), 0.50 mmol TBAI (0.19 g, 0.05 Äq.). Reaktionsdauer: 3 h. Reinigung: Säulenchromatographie über Kieselgel (97:3–94:6 PE/EE). Ausbeute: 2.24 g **220** (8.83 mmol), 88 % als farblose Flüssigkeit.

Analytische Daten für **216**:

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ = 5.17 (t, $^3J_{HH}$ = 6.9 Hz, 1H, H-2); 4.41 (bs, 1H, NH); 3.68 (d, $^3J_{HH}$ = 6.9 Hz, 2H, H-1); 1.70 (s, 3H, H-7/H-8); 1.64 (s, 3H, H-7/H-8); 1.43 ppm (s, 9H, H-6).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 100 MHz): δ = 156.0 (C-4); 135.8 (C-3); 121.0 (C-2); 79.3 (C-5); 30.7 (C-1); 28.6 (C-6); 25.7 (C-7/C-8); 17.9 ppm (C-7/C-8).

IR(Film): $\tilde{\nu}$ = 3351, 2977, 2931, 2029, 1959, 1698, 1518, 1454, 1391, 1367, 1250, 1172, 1049, 934, 866, 820, 781, 588 cm^{-1}.

MS (ESI+): Für $C_{15}H_{27}NNaO_2^+$ ($[M+Na]^+$) berechnet: m/z = 208.1304, gefunden: m/z = 208.1308.

EA: Für $C_{10}H_{19}NO_2$ berechnet: C: 64.83 %, H: 10.23 %, N: 7.56 %, gefunden: C: 64.20 %, H: 10.31 %, N: 7.33 %.

Smp.: < 30 °C.

Analytische Daten für **220**:

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ = 5.12 (t, $^3J_{HH}$ = 6.7 Hz, 2H, H-2); 3.76 (d, $^3J_{HH}$ = 6.7 Hz, 4H, H-1); 1.71 (s, 6H, H-7/H-8); 1.62 (s, 6H, H-7/H-8); 1.45 ppm (s, 9H, H-6).

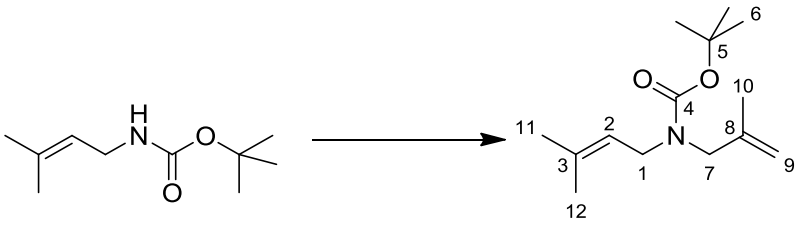
^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 100 MHz): δ = 155.7 (C-4); 134.6 (C-3); 121.3 (C-2); 79.3 (C-5); 43.7 (C-1); 28.7 (C-6); 25.9 (C-7/C-8); 17.9 ppm (C-7/C-8).

IR(Film): $\tilde{\nu}$ = 3477, 2974, 2929, 2029, 1959, 1696, 1453, 1413, 1377, 1365, 1325, 1289, 1248, 1117, 1102, 1028, 984, 941, 885, 843, 775, 671, 588, 523 cm^{-1}.

MS (ESI+): Für $C_{15}H_{27}NNaO_2^+$ ($[M+Na]^+$) berechnet: m/z = 276.1934, gefunden: m/z = 276.1937.

EA: Für $C_{15}H_{27}NO_2$ berechnet: C: 71.10 %, H: 10.74 %, N: 5.53 %, gefunden: C: 70,73 %, H: 10.67 %, N: 5.24 %.

Synthese von *t*-Butyl(2-methylallyl)(3-methylbut-2-en-1-yl)carbamat (226)



216
$C_{10}H_{19}NO_2$
MW: 185.26

226
$C_{14}H_{25}NO_2$
MW: 239.35

Die Synthese erfolgte nach **ASV 12**.
Ansatzgröße: 3.72 mmol (556 mg) Boc-3,3-Dimethylallylamin **216**, Reaktionsdauer: 3 h. Reinigung: Säulenchromatographie über Kieselgel (95:5 PE/EE). Ausbeute: 745 mg (3.11 mmol), 84 % als farblose Flüssigkeit.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ = 5.13 (t, $^3J_{HH}$ = 6.0 Hz, 1H, H-2); 4.83 (bs, 1H, *cis*-H-9); 4.75 (bs, 1H, *trans*-H-9); 3.77 (m, 2H, H-1); 3.72 (m, 2H, H-7); 1.71 (s, 3H, H-11/12); 1.67 (s, 3H, H-10); 1.62 (s, 3H, H-11/12); 1.45 ppm (s, 9H, H-6).

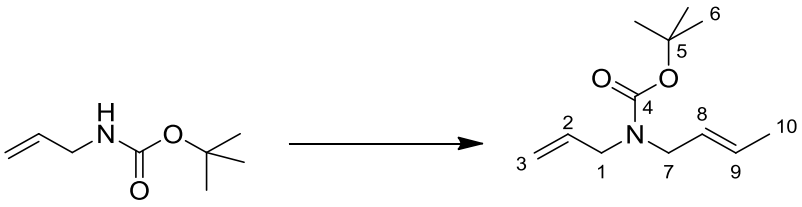
^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 100 MHz): δ = 155.8 (C-4); 141.9 (C-8); 135.3 (C-3); 120.8 (C-2); 111.4 (C-9); 79.4 (C-5); 51.4 (C-7); 43.7 (C-1); 28.6 (C-6); 25.8 (C-12/12); 20.0 (C-10); 17.9 ppm (C-11/12).

IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3507, 3076, 2975, 2930, 1697, 1454, 1409, 1366, 1343, 1248, 1171, 1117, 1026, 971, 955, 937, 867, 835, 772, 665, 599 cm^{-1}.

MS (ESI+): Für $C_{14}H_{25}NNaO_2^+$ ($[M+Na]^+$) berechnet: m/z = 262.1778, gefunden: m/z = 262.1777.

EA: Für $C_{14}H_{25}NO_2$ berechnet: C: 70.25 %, H: 10.53 %, N: 5.85 %, O: 13.37, gefunden: C: 70.59 %, H: 10.61 %, N: 5.82 %.

Synthese von (*E*)-*t*-Butylallyl(but-2-en-1-yl)carbamat (224)



213
$C_8H_{15}NO_2$
MW: 157.21

224
$C_{12}H_{21}NO_2$
MW: 211.30

Die Synthese erfolgte nach **ASV 12**.

Ansatzgröße: 5.25 mmol (826 mg) Boc-Allylamin **213**, Reaktionsdauer: 5 h. Reinigung: Säulenchromatographie über Kieselgel (98:2 PE/EE). Ausbeute: 826 mg (3.91 mmol), 74 % als farblose Flüssigkeit.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ = 5.74 (m, 1H, H-2); 5.54 (m, 1H, H-9); 5.39 (m, 1H, H-8); 5.11 (m, 1H, *cis*-H-3); 5.07 (m, 1H, *trans*-H-3); 3.77 (d, $^3J_{HH}$ = 5.5 Hz, 2H, H-1); 3.72 (d, $^3J_{HH}$ = 5.8 Hz, 2H, H-7); 1.66 (d, $^3J_{HH}$ = 6.3 Hz, 3H, H-10); 1.44 ppm (s, 9H, H-6).

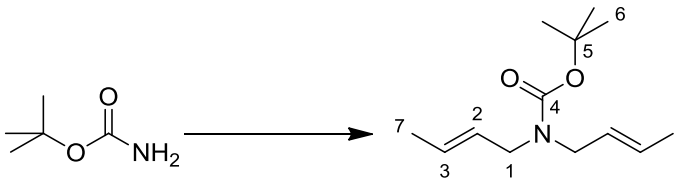
^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 100 MHz): δ = 155.6 (C-4); 134.3 (C-2); 128.2 (C-8); 126.9 (C-9); 116.2 (C-3); 79.5 (C-5); 48.5 (C-7); 48.1 (C-1); 28.6 (C-6); 17.3 ppm (C-10).

IR(Film): $\tilde{\nu}$ = 3513, 3081, 3007, 2976, 2931, 1698, 1645, 1478, 1455, 1408, 1366, 1245, 1175, 1149, 1091, 994, 967, 921, 876, 772, 704, 551 cm^{-1}.

MS (ESI+): Für $C_{12}H_{21}NNaO_2^+$ ([M+Na]$^+$) berechnet: m/z = 234.1465, gefunden: m/z = 234.1467.

EA: Für $C_{12}H_{21}NO_2$ berechnet: C: 85.68 %, H: 6.71 %, O: 7.61, gefunden: C: 85,89 %, H: 6,86 %.

Synthese von *t*-Butyldi((*E*)-but-2-en-1-yl)carbamat (221)



212
$C_5H_{11}NO_2$
MW: 117.15

221
$C_{13}H_{23}NO_2$
MW: 225.33

Die Synthese erfolgte nach **ASV 12**.

Ansatzgröße: 5.40 mmol (633 mg) *t*-Butylcarbamat **212**, 13.0 mmol (1.75 g, 2.4 Äq.) *E*-Crotylbromid **218**, 16.2 mmol (650 mg, 3.0 Äq.) KH, 0.540 mmol (199 mg, 0.1 Äq.) TBAI. Reaktionsdauer: 5 h, Reinigung: Säulenchromatographie über Kieselgel (95:5 PE/EE), Ausbeute: 571 mg (2.53 mmol), 47 % als farblose Flüssigkeit.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ = 5.63–5.45 (m, 2H, H-3); 5.45–5.29 (m, 2H, H-2); 3.79–3.58 (m, 4H, H-1); 1.69 (dd, $^3J_{HH}$ = 6.2 Hz, $^4J_{HH}$ = 1.2 Hz, 6H, H-7); 1.45 ppm (s, 9H, H-6).

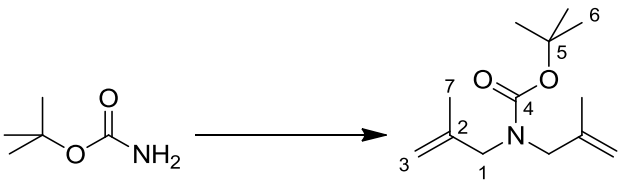
^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 75 MHz): δ = 155.4 (C-4); 127.9 (C-3); 126.8 (C-2); 79.26 (C-5); 47.6 (C-1); 28.5 (C-6); 17.7 ppm (C-7).

IR: $\tilde{\nu}$ = 3007, 2973, 2920, 2858, 1691, 1452, 1409, 13,64 1292, 1234, 1169, 1139, 1091, 1063, 964, 878, 770, 658, 569, 520, 460, 399 cm^{-1}.

MS (ESI+): Für $C_{13}H_{23}NNaO_2^+$ ($[M+Na]^+$) berechnet: m/z = 248.1621, gefunden: m/z = 248.1625.

EA: Für $C_{13}H_{23}NO_2$ berechnet: C: 69.29 %, H: 10.29 %, N: 6.22 %, O: 14.20, gefunden: C: 69.07 %, H: 10.21 %, N: 5.95 %.

Synthese von *t*-Butylbis(2-methylallyl)carbamat (222)



212
$C_5H_{11}NO_2$
MW: 117.15

222
$C_{13}H_{23}NO_2$
MW: 225.33

Die Synthese erfolgte nach **ASV 12**.
Ansatzgröße: 12.5 mmol (1.46 g), *t*-Butylcarbamat **212**, 30.0 mmol (4.05 g, 2.4 Äq.) 3-Brom-2-methyl-prop-1-en **219**, 37.5 mmol (1.50 g, 3.0 Äq.) KH, 1.25 mmol (462 mg, 0.1 Äq.) TBAI. Reaktionsdauer: 1 h, Reinigung: Säulenchromatographie über Kieselgel (95:5 PE/EE), Ausbeute: 2.40 g (10.7 mmol), 86 % als farblose Flüssigkeit.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ = 4.84 (bs, 2H, H-3a); 4.74 (bs, 2H, H-3b); 3.83–3.63 (m, 4H, H-1); 1.68 (s, 6H, H-7); 1.46 ppm (s, 9H, H-6).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 75 MHz): δ = 155.8 (C-4); 141.2 (C-2); 111.4 (C-3); 79.5 (C-5); 51.4 (C-1); 28.4 (C-6); 19.9 ppm (C-7).

IR: $\tilde{\nu}$ = 3078, 2974, 2924, 1695, 1454, 1405, 1365, 1238, 1166, 1118, 1043, 1023, 954, 934, 886, 769, 606, 514, 412 cm^{-1}.

MS (ESI+): Für $C_{13}H_{23}NNaO_2^+$ ($[M+Na]^+$) berechnet: m/z = 248.1621, gefunden: m/z = 248.1620.

5.2.9 Vorschriften und analytische Daten zur Synthese von Morpholinderivaten durch oxidative Cyclisierung von Diallylaminen (Kap. 3.2.5)

ASV 13: Oxidative Cyclisierung von Diallylaminen

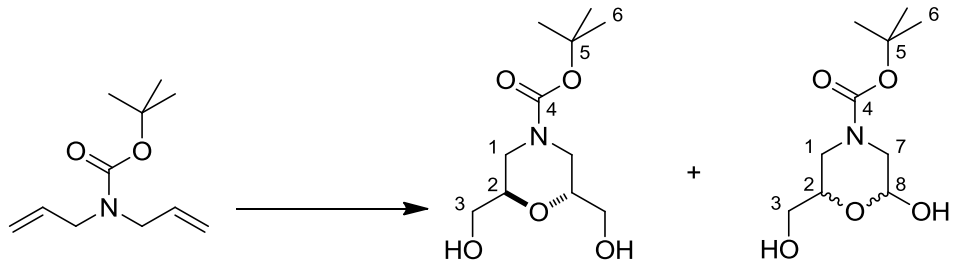
In einem 50 mL Rundkolben werden bei 0 °C in einem Gemisch aus 14 mL Ethylacetat und 14 mL Acetonitril (**Variante A**) oder in einem Gemisch aus 12 mL Ethylacetat, 12 mL Acetonitril und 3 mL DCM (**Variante B**) 0.2 mL einer 0.1 M $RuCl_3$-Lösung (0.02 mmol, 2.0 mol%) gelöst und für zwei Minuten gerührt. Anschließend werden 6.49 g $NaIO_4$ auf Silica (4.0 mmol, 0.616 mmol/g, 4.0 Äq.) auf einmal zugegeben und solange gerührt, bis sich die bräunlich bis grünliche Lösung in Richtung blassgelb verfärbt hat (das Kieselgel selbst sollte dann wieder nahezu farblos sein, Dauer ca. 10 min). Anschließend werden 1.0 mmol des Diallylamins (1.0 Äq.), gelöst in einem Gemisch aus 2 mL Ethylacetat und 2 mL Acetonitril, über einen Zeitraum von 10 min langsam über einen Tropftrichter zugetropft. Nach beendeter Zugabe wird weitere 10 min bei 0 °C gerührt. Nach Vollständigkeit der Reaktion (Kontrolle per DC) wird die Reaktion durch Zugabe von 4 mL 2-Propanol gequencht. Das Eisbad wird entfernt und die Suspension für weitere 15 min gerührt. Anschließend wird das Kieselgel über eine Fritte abfiltriert und gründlich mit Ethylacetat und anschließend mit MeOH nachgewaschen (dabei mit einem Spatel umrühren). Dabei kann sich das Filtrat trüben. Das Filtrat wird am Rotationsverdampfer bis auf ca. 3 mL eingeengt, dann werden 0,5 g Kieselgel zugegeben und das Filtrat vollständig eingeengt. Die Reinigung des Rückstandes erfolgt säulenchromatographisch über Kieselgel.

Synthese von Natriumperiodat auf feuchtem Kieselgel

In einem 2 L-Kolben werden 432 mmol (92.4 g) $NaIO_4$ in 210 mL destilliertem Wasser suspendiert und auf ca. 70 °C erhitzt. Wenn die Lösung klar geworden ist, werden 360 g Kieselgel auf einmal zugegeben. Der Kolben wird mit einem Stopfen verschlossen und so

lange geschüttelt, bis ein feines homogenes Pulver vorliegt. Die Endkonzentration von $NaIO_4$ beträgt etwa 0.65 mmol/g.

Synthese von *t*-Butyl-*trans*-2,6-bis(hydroxymethyl)morpholin-4-carboxylat (228) und *t*-Butyl-2-hydroxy-6-(hydroxymethyl)morpholin-4-carboxylat (235)



227
$C_{11}H_{19}NO_2$
MW: 197.27

228
$C_{11}H_{21}NO_5$
MW: 247.29

235
$C_{10}H_{19}NO_5$
MW: 233.26

Die Synthese erfolgte nach **ASV 13**, **Variante A**.
Ansatzgröße: 4.00 mmol Boc-Diallylamin **227** (789 mg), Reaktionsdauer: 20 min. Reinigung: Säulenchromatographie über Kieselgel (98:2–95:5 EE/MeOH). Ausbeute: 241 mg Diol **228** (0.97 mmol), 24 %, farbloser, stark hygroskopischer Feststoff; 276 mg Lactol **235** (1.18 mmol), 30 % als Anomerengemisch im Verhältnis 63:37 (α:β, MeOH-d_4), farbloser, stark hygroskopischer Feststoff.

Analytische Daten für Diol **228**:

^{1}H-NMR (MeOH-d_4, 400 MHz): δ = 4.06–3.90 (m, 2H, H-1a); 3.70–3.60 (m, 2H, H-2); 3.76–3.46 (m, 4H, H-3); 3.42–3.20 (m, 2H, H-1b); 1.47 ppm (s, 9H, H-6).

^{13}C-NMR (DMSO-d_6, 75 MHz, 90 °C): δ = 154.1 (C-4); 81.0 (C-5); 70.7 (C-2); 60.6 (C-3); 44.1 (C-1); 27.8 ppm (C-6).

IR(Film): $\tilde{\nu}$ = 3440, 2977, 2361, 1650, 1384, 1145, 1045, 943, 904, 864, 823, 763 cm^{-1}.

MS (ESI+): Für $C_{11}H_{22}NNaO_5^+$ ($[M+Na]^+$) berechnet: m/z = 270.1312, gefunden: m/z = 270.1314.

Analytische Daten für Lactol **235**:

^{1}H-NMR (MeOH-d_4, 400 MHz): δ = 5.11 (m, 1H, H-8, β-Anomer); 4.68 (dd, $^3J_{HH}$ = 9.0 Hz, 2.6 Hz, 1H, H-8, α-Anomer); 4.13–3.78 (m, 3H, H-1a, H-2, H-7a); 3.65–3.41 (m, 3H, H-3, H-1b); 3.11–2.70 (m, 1H, H-7b); 1.47 ppm (s, 9H, H-6).

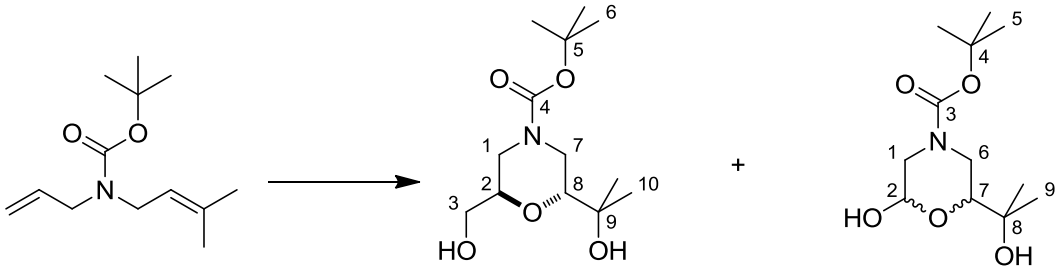
(Wegen Überlappung zahlreicher Signale aufgrund Amidresonanz sowie ähnlicher chemischer Verschiebung bei beiden Anomeren ist keine genauere Zuordnung möglich.)

^{13}C-NMR (DMSO-d_6, 90° C, 75 MHz): β-Anomer: δ = 153.8 (C-4); 88.2 (C-8); 78.5 (C-5); 67.1 (C-2); 62.0 (C-3); 47.2 (C-7); 45.0 (C-1); 27.8 ppm (C-6). α-Anomer: δ = 153.8 (C-4); 92.0 (C-8); 78.9 (C-5); 73.9 (C-2); 61.9 (C-3); 48.4 (C-7); 44.7 (C-1); 27.8 ppm (C-6).

IR(Film): $\tilde{\nu}$ = 3407, 2977, 2932, 2360, 1656, 1383, 1167, 1138, 1044, 937, 879, 824, 766, 570 cm^{-1}.

MS (ESI+): Für $C_{10}H_{19}NNaO_5^+$ ([M+Na]$^+$) berechnet: m/z = 256.1155, gefunden: m/z = 256.1155.

Synthese von *t*-Butyl-2-(hydroxymethyl)-6-(2-hydroxypropan-2-yl)morpholin-4-carboxylat (229) und *t*-Butyl-2-hydroxy-6-(2-hydroxypropan-2-yl)morpholin-4-carboxylat (236)



Die Synthese erfolgte nach **ASV 13**, **Variante B**.

Ansatzgröße: 4.0 mmol Boc-Amin **223** (901 mg), Reaktionsdauer: 15 min, Säulenchromatographie über Kieselgel (99:1–97:3 EE/MeOH). Ausbeute: 612 mg Diol **229** (2.22 mmol), 56 % , farbloser, stark hygroskopischer Feststoff; 130 mg Lactol **236** (0.497 mmol), 12 % als Anomerengemisch im Verhältnis 70:30 (α:β, MeOH-d_4), farbloser, stark hygroskopischer Feststoff.

Analytische Daten für Diol **229**:

^{1}H-NMR (MeOH-d_4, 300 MHz): δ = 4.01–3.84 (m, 2H, H-7/1a, H-2); 3.79 (d, $^{2}J_{HH}$ = 13.5 Hz, 1H, H-1/7b); 3.71 (dd, $^{2}J_{HH}$ = 11.1 Hz, $^{3}J_{HH}$ = 6.9 Hz, 1H, H-3a); 3.58 (dd, $^{2}J_{HH}$ = 11.1 Hz, $^{3}J_{HH}$ = 6.3 Hz, 1H, H-3b); 3.47 (dd, $^{2}J_{HH}$ = 11.1 Hz, $^{3}J_{HH}$ = 2.9 Hz, 1H, H-8); 3.23–3.03 (m, 1H, H-1/7a); 3.02–2.72 (m, 1H, H-1/7b); 1.46 (s, 9H, H-6); 1.18 ppm (s, 6H, H-10).

^{13}C-NMR (MeOH-d_4, 75 MHz): δ = 156.9 (C-4); 81.5 (C-5); 76.6 (C-8); 74.0 (C-2); 72.1 (C-9); 60.9 (C-3); 45.0 (C-1/7); 43.9 (C-1/7); 28.6 (C-6); 25.9, 25.3 ppm (C-10).

IR(Film): $\tilde{\nu}$ = 3403, 2919, 2361, 1657, 1385, 1166, 1045, 824 cm^{-1}.

MS (ESI+): Für $C_{13}H_{25}NNaO_5^+$ ($[M+Na]^+$) berechnet: m/z = 298.1625, gefunden: m/z = 298.1668.

Analytische Daten für Lactol **236**:

^{1}H-NMR (MeOH-d_4, 300 MHz): δ = 5.13 (m, 1H, H-2, β-Anomer); 4.66 (dd, $^3J_{HH}$ = 9.1 Hz, 2.6 Hz, 1H, H-2, α-Anomer); 4.11–3.75 (m, 2H, H-1a, H-6a); 3.59–2.36 (m, 3H, H-1b, H-6b, H-7); 1.46 (s, 9H, H-5); 1.28–1.12 ppm (m, 6H, H-9).

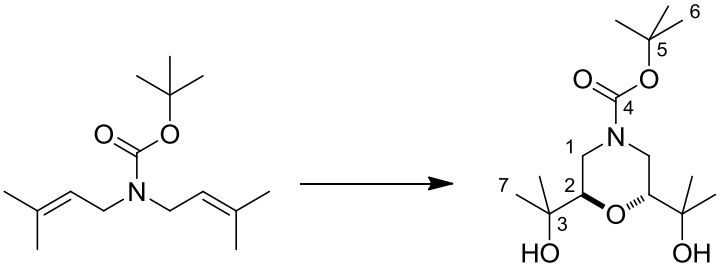
(Wegen Überlappung zahlreicher Signale aufgrund Amidresonanz sowie ähnlicher chemischer Verschiebung bei beiden Anomeren ist keine genauere Zuordnung möglich.)

^{13}C-NMR (MeOH-d_4, 75 MHz): δ = 155.1 (C-3); 92.8 (C-2α); 89.3 (C-2β); 80.2 (C-4α); 80.0 (C-4β); 79.9 (C-8α/β); 70.3 (C-4β); 70.2 (C-4α); 42.8 (C-1/6); 2 x 27.3 (C-4α,β); 25.3, 23.8 ppm (C-9α,β).

IR(Film): $\tilde{\nu}$ = 3386, 2976, 2931, 1669, 1455, 1422, 1392, 1366, 1304, 1248, 1163, 1118, 1084, 1048, 980, 963, 937, 916, 880, 765, 736, 578, 555, 460, 445 cm^{-1}.

MS (ESI+): Für $C_{12}H_{23}NNaO_5^+$ ($[M+Na]^+$) berechnet: m/z = 284.1468, gefunden: m/z = 284.1461.

Synthese von *t*-Butyl-*trans*-2,6-bis(2-hydroxypropan-2-yl)morpholin-4-carboxylat (230)



220
$C_{15}H_{27}NO_2$
MW:253.38

230
$C_{15}H_{29}NO_5$
MW: 303.39

Die Synthese erfolgte nach **ASV 13**, **Variante B**.
Ansatzgröße: 4.00 mmol (1.01 g) Boc-Amin **220**, Reaktionsdauer: 15 min, Reinigung: Säulenchromatographie (99:1–98:2 EE/MeOH), Ausbeute: 906 mg (2.99 mmol), 75 %, farbloser, stark hygroskopischer Feststoff.

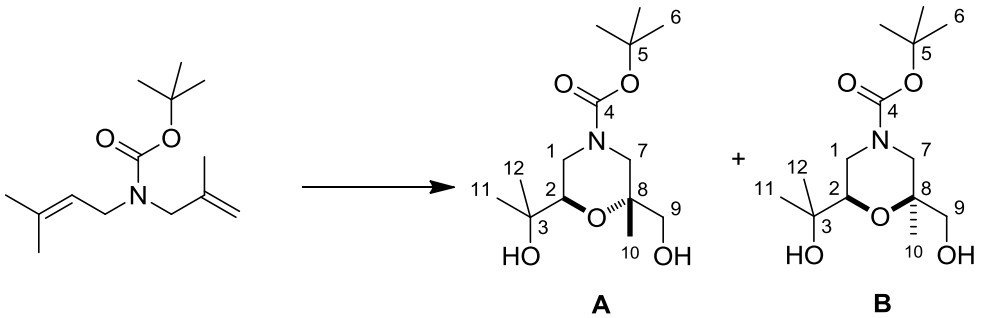
^{1}H-NMR (MeOH-d_4, 400 MHz): δ = 3.78 (dd, $^3J_{HH}$ = 10.7 Hz, $^3J_{HH}$ = 3.8 Hz, 2H, H-2); 3.73–3.59 (m, 2H, H-1a); 3.48–3.23 (m, 2H, H-1b); 1.47 (s, 9H, H-6); 1.20 ppm (s, 12H, H-7).

^{13}C-NMR (MeOH-d_4, 101 MHz): δ = 157.0 (C-4); 81.3 (C-5); 79.2, 78.8 (C-2); 72.8 (C-3); 43.5, 42.1 (C-1); 28.7 (C-6); 26.4, 26.2 ppm (C-7).

IR: $\tilde{\nu}$ = 3410, 2974, 2933, 1669, 1458, 1415, 1365, 1306, 1248, 1166, 1102, 1044, 1005, 975, 960, 936, 880, 769, 692, 578 cm^{-1}.

MS (ESI+): Für $C_{15}H_{29}NNaO_5^+$ ([M+Na]$^+$) berechnet: m/z = 326.1938, gefunden: m/z = 326.1936.

Synthese von *t*-Butyl-2-(hydroxymethyl)-6-(2-hydroxypropan-2-yl)-2-methylmorpholin-4-carboxylat (232)



226
$C_{14}H_{25}NO_2$
MW: 239.35

232
$C_{14}H_{27}NO_5$
MW: 289.37

Die Synthese erfolgte nach **ASV 13**, **Variante B**.
Ansatzgröße: 2.70 mmol Boc-Amin **226** (646 mg), Reaktionsdauer: 15 min. Reinigung: Säulenchromatographie (1:4 PE/EE – 98:2 EE/MeOH). Ausbeute: Diastereomer **A**: 355 mg (1.23 mmol), 45 %, farbloses zähflüssiges Öl, Diastereomer **B**: 54 mg (0.19 mmol), 7 %, farbloses zähflüssiges Öl.

Analytische Daten für Diastereomer **A**:

^{1}H-NMR (MeOH-d_4, 600 MHz): δ = 3.99 (m, $^2J_{HH}$ = 12.1 Hz, 1H, H-1a); 3.85 (dd, $^2J_{HH}$ = 13.5 Hz, $^3J_{HH}$ = 13.4 Hz, 1H, H-7a); 3.66–3.53 (m, 1H, H-9a); 3.51–3.44 (m, 2H, H 9b, H-2); 2.84–2.55 (m, 2H, H-1b, H-7b); 1.46 (s, 9H, H-6); 1.175 (s, 3H, H-11/12); 1.168 (s, 3H, H-10); 1.160 ppm (s, 3H, H-11/12).

^{13}C-NMR (MeOH-d_4, 150 MHz): δ = 156.8 (C-4); 81.5 (C-5); 76.3 (C-2); 75.0 (C-8); 72.0 (C-3); 62.8 (C-9); 49.7 (C-7); 44.9 (C-1); 28.7 (C-6); 25.8, 25.2 (C-11, C-12); 23.2 ppm (C-10).

IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3418, 2974, 2936, 2884, 1661, 1479, 1459, 1445, 1429, 1379, 1365, 1330, 1300, 1280, 1253, 1216, 1165, 1142, 1088, 1054, 998, 981, 943, 912, 882, 870, 811, 766, 691, 588, 568, 495, 464 cm^{-1}.

MS (ESI+): Für $C_{14}H_{27}NNaO_5^+$ ($[M+Na]^+$) berechnet: m/z = 312.1781, gefunden: m/z = 312.1786.

Analytische Daten für Diastereomer **B**:

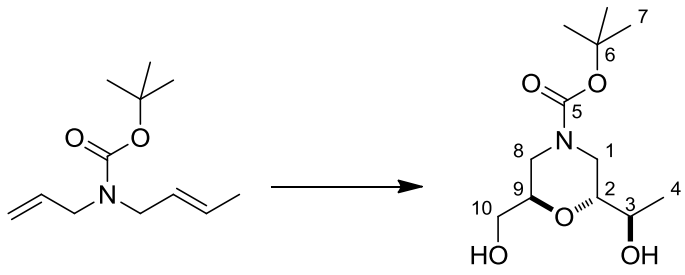
^{1}H-NMR (MeOH-d_4, 400 MHz): δ = 4.03 (d, $^2J_{HH}$ = 10.1 Hz, 1H, H-1a); 3.70 (d, $^2J_{HH}$ = 13.1 Hz, 1H, H-7a); 3.54–3.37 (m, 3H, H-2, H-9); 3.02–2.81 (m, 1H, H-7b); 2.81–2.59 (m, 1H, H-1b); 1.47 (s, 9H, H-6); 1.18 (s, 3H, H-11/12); 1.16 (s, 3H, H-11/12); 1.13 ppm (s, 3H, H-10).

^{13}C-NMR (MeOH-d_4, 101 MHz): δ = 157.0 (C-4); 81.4 (C-5); 75.8 (C-2); 75.2 (C-8); 71.9 (C-3); 69.3 (C-9); 49.4 (C-7); 45.6, 44.26 (C-1); 28.7 (C-6); 26.0, 25.6 (C-11, C-12); 17.6 ppm (C-10).

IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3376, 2975, 2873, 1665, 1478, 1458, 1425, 1366, 150, 1145, 1095, 1059, 908, 872, 764, 579 cm^{-1}.

MS (ESI+): Für $C_{14}H_{27}NNaO_5^+$ ($[M+Na]^+$) berechnet: m/z = 312.1781, gefunden: m/z = 312.1781.

Synthese von *t*-Butyl-2-(1-hydroxyethyl)-6-(hydroxymethyl)morpholin-4-carboxylat (231)



224
$C_{12}H_{21}NO_2$
MW: 211.30

231
$C_{12}H_{23}NO_5$
MW: 261.31

Die Synthese erfolgte nach **ASV 13**, **Variante B**.

Ansatzgröße: 4.00 mmol Allylcrotylamin **224** (845 mg), Reaktionsdauer: 15 min. Reinigung: Säulenchromatographie (100 % EE – 98:2 EE/MeOH). Ausbeute: 173 mg (0.662 mmol), 17 %, farbloses zähflüssiges Öl.

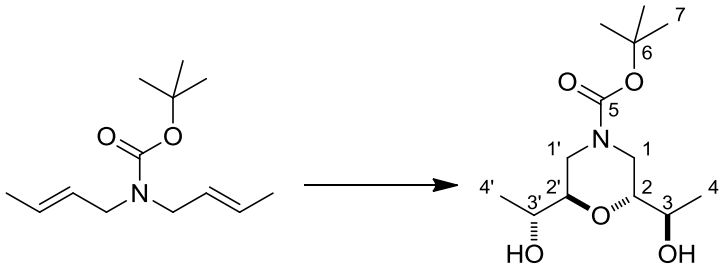
^{1}H-NMR (MeOH-d_4, 300 MHz): δ = 3.97–3.75 (m, 2H, H-3, H-9); 3.74–3.61 (m, 1H, H-10a); 3.74–3.61 (m, 6H, H-1, H-2, H-8, H-10b); 1.46 (s, 9H, H-7); 1.17 ppm (d, $^3J_{HH}$ = 6.4 Hz, 3H, H-4).

^{13}C-NMR (MeOH-d_4, 100 MHz): δ = 156.4 (C-5); 81.5 (C-6); 76.0 (C-2); 72.4 (C-9); 66.9 (C-3); 62.1 (C-10); 45.6 (C-1/8); 44.7 (C-1/8); 28.6 (C-7); 19.2 ppm (C-4).

IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3401, 2974, 2930, 1671, 1456, 1421, 1366, 1268, 1248, 1168, 1132, 1106, 1050, 942, 865, 763, 726, 659, 617, 556, 463 cm^{-1}.

MS (ESI+): Für $C_{12}H_{23}NNaO_5^+$ ([M+Na]$^+$) berechnet: m/z = 284.1468, gefunden: m/z = 284.1471.

Synthese von *t*-Butyl-*trans*-2,6-bis(1-hydroxyethyl)morpholin-4-carboxylat (234)



221
$C_{13}H_{23}NO_2$
MW: 225.33

234
$C_{13}H_{25}NO_5$
MW: 275.34

Die Synthese erfolgte nach **ASV 13**, **Variante B**.
Ansatzgröße: 3.20 mmol Dicrotylamin **221** (722 mg), Reaktionsdauer: 20 min. Reinigung: Säulenchromatographie (100 % EE – 96:4 EE/MeOH). Ausbeute: 137 mg (0.498 mmol), 16 %, farbloses zähflüssiges Öl.

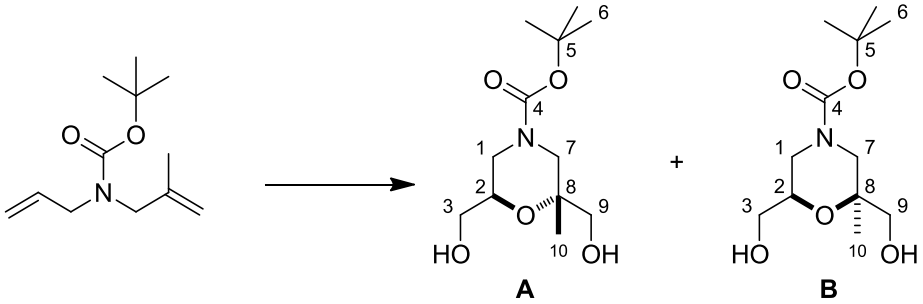
^{1}H-NMR (MeOH-d_4, 600 MHz): δ = 4.04–3.84 (m, 2H, H-1a, H-3); 3.68–3.60 (m, 1H, H-3‘); 3.60–3.53 (m, 1H, H-2); 3.34–3.26 (m, 1H, H-2‘); 3.13–2.96 (m, 2H, H-1b); 1.46 (s, 9H, H-7); 1.22 (d, $^3J_{HH}$ = 6.6 Hz, 3H, H-4); 1.17 ppm (m, 3H, H-4‘).

^{13}C-NMR (MeOH-d_4, 150 MHz): δ = 157.3, 157.1 (C-5); 86.2 (C-2‘); 81.4 (C-6); 80.4 (C-2); 73.5, 73.0 (C-3); 68.9, 68.8 (C-3‘); 53.8, 53.6 (C-1‘); 53.2, 53.1 (C-1); 28.7, 28.6 (C-7); 19.5, 19.4 (C-4‘); 17.6, 17.4 ppm (C-4).

IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3414, 2975, 2932, 2535, 1669, 1461, 1414, 1366, 1330, 1244, 1149, 1107, 1068, 1032, 990, 960, 925, 891, 861, 774, 688, 578, 557, 447, 417, 407 cm^{-1}.

MS (ESI+): Für $C_{13}H_{25}NNaO_5^+$ ([M+Na]$^+$) berechnet: m/z = 298.1625, gefunden: m/z = 298.1629.

Synthese von *t*-Butyl-2,6-bis(hydroxymethyl)-2-methylmorpholin-4-carboxylat (233)



225
$C_{12}H_{21}NO_2$
MW: 211.30

233
$C_{12}H_{23}NO_5$
MW: 261.31

Die Synthese erfolgte nach **ASV 13**, **Variante B**.

Ansatzgröße: 1.99 mmol Diallylamin **225** (418 mg), Reaktionsdauer: 40 min. Reinigung: Säulenchromatographie (100 % EE – 98:2 EE/MeOH). Ausbeute: 82 mg (0.31 mmol) als Diastereomerengemisch im Verhältnis 74:26, 16 %, farbloses zähflüssiges Öl.

^{1}H-NMR (MeOH-d_4, 400 MHz): δ = 3.94 (d, $^2J_{HH}$ = 13.0 Hz, 1H, H-1a); 3.84 (dd, $^2J_{HH}$ = 13.6 Hz, $^3J_{HH}$ = 1.2 Hz, 1H, H-7a); 3.79–3.63 (m, 3H, H-2, *trans*-H-9a, *cis*-H-9a); 3.63–3.34 (m, 4H, H-3, *trans*-H-9b, *cis*-H-9b); 2.83–2.52 (m, 2H, H-1b, H-7b); 1.47 (s, 9H, *cis*-H-6); 1.46 (s, 9H, *trans*-H-6); 1.16 (s, 3H, *trans*-H-10), 1.12 ppm (s, 3H, *cis*-H-10).

^{13}C-NMR (MeOH-d_4, 101 MHz): δ = 156.6 (C-4); 81.6 (C-5); 75.0 (C-8); 71.0 (C-2); 68.0 (*cis*-C-9); 64.4 (C-3); 62.7 (*trans*-C-9); 49.8 (C-7); 46.4 (C-1); 28.7 (*cis*-C-6); 28.6 (*trans*-C-6); 23.0 (*trans*-C-10); 21.0 ppm (*cis*-C-10).

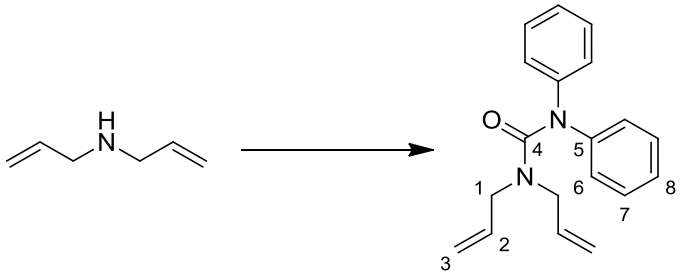
Aufgrund der geringen Intensität konnten nicht alle Signale des *cis*-Diastereomers **B** zugeordnet werden.

IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3410, 2975, 2931, 2530, 1667, 1477, 1477, 1455, 1422, 1383, 1366, 1284, 1249, 1146, 1107, 1053, 994, 926, 877, 765, 735, 701, 618, 561, 461 cm^{-1}.

MS (ESI+): Für $C_{12}H_{23}NNaO_5^+$ ([M+Na]$^+$) berechnet: m/z = 284.1468, gefunden: m/z =284.1471.

5.2.10 Vorschriften und analytische Daten zu den Untersuchungen zur Diastereoselektivität der Oxidativen Cyclisierung (Kap. 3.2.6)

Synthese von Darstellung von 1,1-Diallyl-3,3-diphenylharnstoff (239)



249
$C_6H_{11}N$
MWt: 97.16

239
$C_{19}H_{20}N_2O$
MW: 292.37

20.3 mmol (1.97 g, 2.50 mL, 1.1 Äq.) Diallylamin **249** und 30.2 mmol (3.06 g, 4.2 mL, 1.5 Äq.) Triethylamin werden in 60 mL Dichlormethan vorgelegt. Es werden 19.0 mmol (4.40 g, 1.0 Äq.) Diphenylcarbamoylchlorid (gelöst in 15 mL Dichlormethan) langsam bei 0 °C zugegeben und dann bei Raumtemperatur 12 h gerührt. Die zu Beginn klare dunkelgelbe Lösung trübte sich auf Grund der Bildung von Triethylammoniumchlorid. Der Reaktionsfortschritt wurde dünnschichtchromatographisch (Petrolether/Ethylacetat 95:5) verfolgt. Nach vollständiger Reaktion werden 50 mL gesättigte Ammoniumchloridlösung zugegeben und anschließend dreimal mit 30 mL Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt. Anschließend wurde das Produkt am Hochvakuum getrocknet, um überschüssiges Diallylamin zu entfernen. Eine weitere Reinigung ist nicht erforderlich. Ausbeute: 5.55 g (19.0 mmol), quant., als dunkelgelber Feststoff.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ = 7.35–7.27 (m, 4H, H-7); 7.17–7.09 (m, 2H, H-8); 7.08–7.01 (m, 4H, H-6); 5.66–5.52 (m, 2H, H-2); 5.17–5.05 (m, 4H, H-3); 3.81 ppm (d, $^3J_{HH}$ = 6.1 Hz, 4H, H-1).

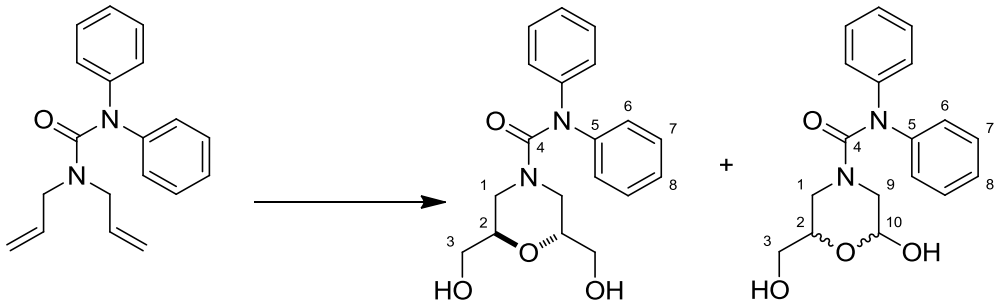
^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 101 MHz): δ = 160.9 (C-4); 145.1 (C-5); 133.4 (C-2); 129.4 (C-7); 125.3 (C-6); 124.9 (C-8); 118.0 (C-3); 50.0 ppm (C-1).

IR: $\tilde{\nu}$ = 1650, 1490, 1401, 1235, 924, 753, 692 cm^{-1}.

MS (ESI+): Für $C_{19}H_{21}N_2O^+$ ($[M+H]^+$) berechnet: m/z = 293.2, gefunden: m/z = 293.2.

Smp.: 70.8 °C

Synthese von *trans*-2,6-Bis(hydroxymethyl)-*N,N*-diphenylmorpholin-4-carboxamid (240) und 2-Hydroxy-6-(hydroxymethyl)-*N,N*-diphenylmorpholin-4-carboxamid (241)



239
$C_{19}H_{20}N_2O$
MW: 292.37

240
$C_{19}H_{22}N_2O_4$
MW: 342.39

241
$C_{18}H_{20}N_2O_4$
MW: 328.36

Die Synthese erfolgte nach **ASV 13**, **Variante A**.
Ansatzgröße: 4.0 mmol (1.17 g) 1,1-Diallyl-3,3-diphenylharnstoff **239**, Reaktionsdauer: 25 min. Reinigung: Säulenchromatographie über Kieselgel (1:9 PE/EE–95:5 EE/MeOH). Ausbeute: 200 mg Diol **240** (0.58 mmol), 15 % als gelbes zähes Öl. 864 mg Lactol **241** (2.63 mmol), 66 %, Anomerengemisch im Verhältnis 48:52 (α:β, MeOH-d_4), gelb-brauner Feststoff.

Analytische Daten für Diol **240**:

^{1}H-NMR (MeOH-d_4, 400 MHz): δ = 7.41–7.31 (m, 4H, H-7); 7.22–7.15 (m, 2H, H-8); 7.08–7.01 (m, 4H, H-6); 3.77–3.69 (m, 2H, H-2); 3.61 (dd, $^2J_{HH}$ = 11.4 Hz, $^3J_{HH}$ = 6.3 Hz, 2H, H-3a); 3.46 (dd, $^2J_{HH}$ = 11.4 Hz, $^3J_{HH}$ = 5.5 Hz, 2H, H-3b); 3.43 (dd, $^2J_{HH}$ = 13.4 Hz, $^3J_{HH}$ = 3.5 Hz, 2H, H-1a) (3.35 (s, 2H, OH); 3.24 ppm (dd, $^2J_{HH}$ = 13.4 Hz, $^3J_{HH}$ = 6.5 Hz, 2H, H-1b).

^{13}C-NMR (MeOH-d_4, 101 MHz): δ = 162.5 (C-4); 146.0 (C-5); 130.5 (C-7); 126.6 (C-6); 126.4 (C-8); 72.4 (C-2); 62.4 (C-3); 47.3 ppm (C-1).

IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3363, 2928, 1634, 1489, 1415, 1254, 1025, 754, 693 cm^{-1}.

MS (ESI+): Für $C_{19}H_{23}N_2O_4^+$ ($[M+H]^+$) berechnet: m/z = 343.2, gefunden: m/z =343.2.

Analytische Daten für Lactol **241**:

^{1}H-NMR (MeOH-d_4, 300 MHz): δ = 7.41–7.27 (m, 4H, H-6α, H-6β); 7.23–7.12 (m, 2H, H-8); 7.11–6.97 (m, 4H, H-7); 5.05 (s, 1H, H-10β); 4.62 (dd, $^3J_{HH}$ = 2.5, 8.9 Hz, 1H, H-10α); 4.17–4.05 (m, 1H, H-2β); 3.95 (d, $^2J_{HH}$ = 13.2 Hz, 1H, H-1a β); 3.91–3.82 (m, 2H, H-1a α, H-9a α); 3.64 (d, $^2J_{HH}$ = 13.4 Hz, 1H, H-9a β); 3.60–3.41 (m, 5H, H-2α, H-3α/β); 2.88 (dd, $^2J_{HH}$ = 13.4 Hz, $^3J_{HH}$ = 2.4 Hz, 1H,

H-9b β); 2.80 (dd, $^2J_{HH}$ = 13.2 Hz, $^3J_{HH}$ = 10.9 Hz, 1H, H-1b β); 2.59 (dd, $^2J_{HH}$ = 13.3 Hz, $^3J_{HH}$ = 10.4 Hz, 1H, H-1b α); 2.49 ppm (dd, $^2J_{HH}$ = 13.0 Hz, $^3J_{HH}$ = 8.9 Hz, 1H, H-9b α).

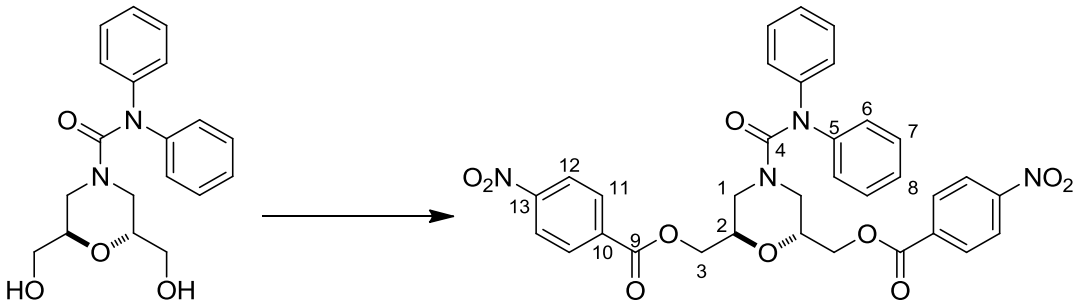
^{13}C-NMR (MeOH-d_4, 75 MHz): δ = 162.5, 161.9 (C-4α, C-4β); 146.0, 145.9 (C-5α, C-5β); 130.5, 130.4 (C-6α, C-6β); 126.6, 126.4 (C-7α, C-7β); 126.5, 126.2 (C-8α, C-8β); 93.5 (C-10α); 90.6 (C-10β); 75.4 (C-2α); 68.4 (C-2β); 63.7, 63.5 (C-3α, C-3β); 51.6 (C-9α); 50.8 (C-9β); 47.9 (C-1β); 47.7 ppm (C-1α).

IR: $\tilde{\nu}$ = 3441, 1623, 1593, 1425, 1327, 1156, 1110, 1077, 1038, 966, 932, 818, 757, 737, 696, 648, 567, 512 cm^{-1}.

MS (ESI+): Für $C_{18}H_{20}N_2NaO_4^+$ ([M+Na]$^+$) berechnet: m/z = 351,1315 gefunden: m/z = 351.1315.

Smp.: 85 °C (Zers.).

Synthese von 4-(Diphenylcarbamoyl)morpholin-*trans*-2,6-diyl)bis(methylen)bis-(4-nitrobenzoat) (242)



0.23 mmol des Morpholin-Diols **240** (80 mg, 1.0 Äq.) werden in 1.3 mL Dichlormethan gelöst auf 0 °C heruntergekühlt. Anschließend werden von Triethylamin 0.69 mmol (70 mg, 96 µL, 3.0 Äq.), *p*-Nitrobenzoylchlorid 0.690 mmol (128 mg, 3.0 Äq.) sowie 0.06 mmol DMAP (7 mg, 0.25 Äq.) zugegeben. Man lässt die Lösung sich auf RT erwärmen. Nach vollständiger Umsetzung (Kontrolle per DC) werden 2 mL einer gesättigten Ammoniumchloridlösung hinzugegeben und weitere 10 min gerührt. Die Phasen werden getrennt und die organische Phase mit 2 mL wässriger, gesättigter Natriumchloridlösung extrahiert. Die vereinigten wässrigen Phasen werden zweimal mit je 3 mL Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt. Die Reinigung des Rohproduktes

erfolgt per Säulenchromatographie über Kieselgel (PE/EE/DCM 6:4:1). Ausbeute: 65 mg (0.10 mmol), 44 %, gelber Feststoff.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ = 8.21 (d, $^{3}J_{HH}$ = 9.0 Hz, 4H, H-11); 8.11 (d, $^{3}J_{HH}$ = 9.0 Hz, 4H, H-12); 7.32 (t, $^{3}J_{HH}$ = 7.9 Hz, 4H, H-7); 7.16 (t, $^{3}J_{HH}$ = 7.4 Hz, 2H, H-8); 7.07 (t, $^{3}J_{HH}$ = 7.4 Hz, 4H, H-6); 4.56 (dd, $^{2}J_{HH}$ = 13.2 Hz, $^{3}J_{HH}$ = 8.6 Hz, 2H, H-3a); 4.21–4.08 (m, 4H, H-2, H-3b); 3.58 (dd, $^{2}J_{HH}$ = 13.5 Hz, $^{3}J_{HH}$ = 3.1 Hz, 2H, H-1a); 3.36 ppm (dd, $^{2}J_{HH}$ = 13.5 Hz, $^{3}J_{HH}$ = 5.8 Hz, 2H, H-1b); .

^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 100 MHz): δ = 164.3 (C-9); 160.8 (C-4); 150.8 (C-13); 144.5 (C-5); 135.1 (C-10); 130.9 (C-12); 129.7 (C-7); 125.7 (C-8); 125.6 (C-6); 123.6 (C-11); 68.7 (C-2); 63.9 (C-3); 46.5 ppm (C-1).

IR: $\tilde{\nu}$ = 3417, 3109, 3058, 2922, 2955, 1725, 1655, 1591, 1525, 1491, 1451, 1411, 1346, 1317, 1267, 1173, 1101, 1045, 1014, 982, 939, 872, 856, 843, 822, 783, 757, 737, 718, 695, 647, 629, 595, 505 cm^{-1}.

MS (ESI+): Für $C_{33}H_{29}N_4O_{10}^+$ ($[M+H]^+$) berechnet: m/z = 641.1878, gefunden: m/z = 641.1881.

Smp.: 165 °C (Zers.).

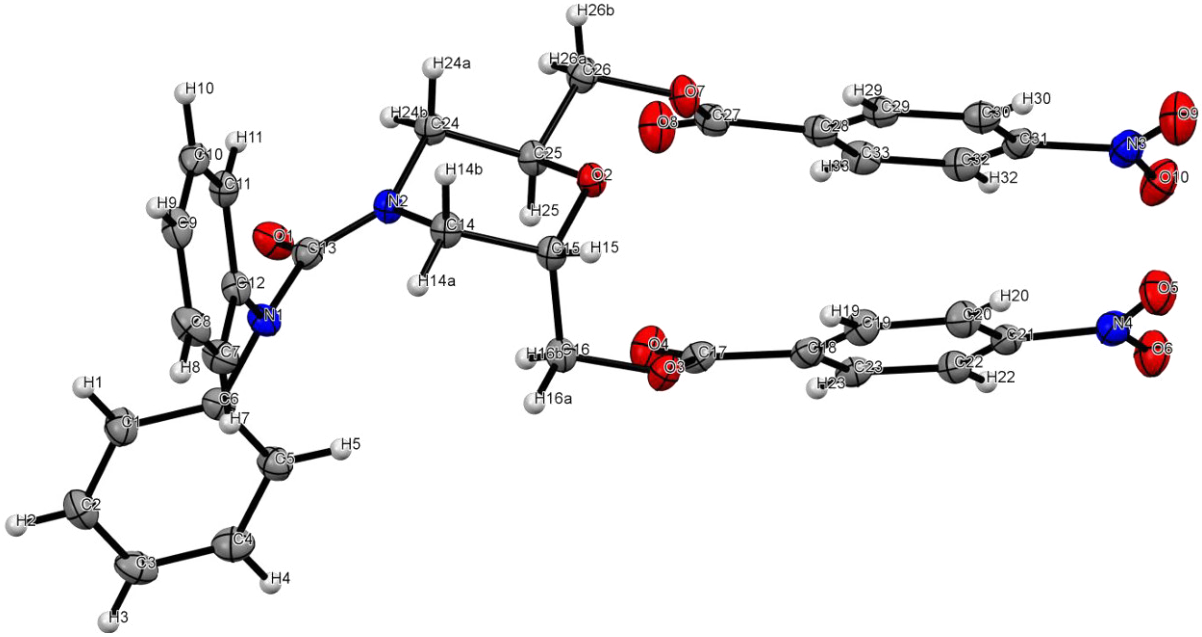


Abb. 5: Kristallstruktur von 4-(Diphenylcarbamoyl)morpholin- -2,6-diyl)bis(methylen)bis(4-nitrobenzoat) **242**.

Kristalldaten: empirische Formel: $C_{33}H_{28}N_4O_{10}$

Kristallsystem: orthorhombisch; Raumgruppe: $P2_12_12_1$

R_{int}: 0.0417

GooF: 0.9914

Elementarzelle: a = 7.2041(2) Å, b = 30.8044(10) Å, c = 13.4774(5) Å

α = 90 °, β = 90 °, γ = 90 °

Volumen: 2990.88(17) $Å^3$; Anzahl der Formeleinheiten Z = 4
Kristallfarbe, -habitus: gelbliche Blöcke
Kristallgröße: 0.20 mm x 0.14 mm x 0.10 mm
Absorbtionskoeffizient: 0.107 mm^{-1}
Temp.: 100 K
Strahlungsart / λ: $Mo_{K\alpha}$ / 0.71072 nm
Restelektronendichte: $r_{el(max)}$ = 0.2011 $eÅ^{-3}$, $r_{el(min)}$ = –0.1975 $eÅ^{-3}$
R_1 / wR_2 [I > 2 sigma(I)]: 0.0369 / 0.0729
R_1 / wR_2 [all data]: 0.0369 / 0.0767

5.2.11 Vorschriften und analytische Daten zur Synthese von Morpholinderivaten durch alternative Strategien (Kap. 3.2.8)

ASV 14: Alkylierung von sekundären Aminen

50.0 mmol des Amins werden in einem zuvor ausgeheizten 250 mL Zweihalskolben mit Rückflusskühler unter Stickstoffatmosphäre in 100 mL absolutem DMF gelöst. Es werden 150 mmol K_2CO_3 (20.7 g, 3.0 Äq.), 75.0 mmol des Alkylbromids (1.5 Äq.) sowie 5.00 mmol TBAI (1.85 g, 0.1 Äq.) zugegeben und die Suspension zum Rückfluss erhitzt. Nach vollständigem Umsatz des Startmaterials (Kontrolle per DC) lässt man das Reaktionsgemisch auf RT abkühlen. Anschließend werden 200 mL Wasser zugegeben und es wird vier Mal mit 100 mL Et_2O extrahiert. Die vereinigten Etherphasen werden anschließend mit 100 mL Wasser gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt. Um verbliebenes DMF zu entfernen, wird der Rückstand mit 10 mL Toluol versetzt, welches am Rotationsverdampfer bei 70 °C abdestilliert wird. Die Reinigung des Rückstandes erfolgt säulenchromatographisch über Kieselgel.

ASV 15: Upjohn-Dihydroxylierung von Allylaminen

In einem 250 mL Rundkolben werden 20.0 mmol des Allylamins in 200 mL eines 1:1-Gemisches aus *t*-BuOH und Wasser gelöst. Es werden 30.0 mmol NMO x H_2O (4.06 g, 1.5 Äq.) sowie 0.442 mmol K_2OsO_4 (147 mg, 2 mol%) zugegeben und für 24 h bei RT gerührt. Nach vollständigem Umsatz des Startmaterials (Kontrolle per DC) werden 1.5 g Natriumsulfit zugegeben und für weitere 30 min gerührt. Anschließend wird das Reaktionsgemisch drei Mal mit 100 mL EE extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden anschließend zwei Mal mit 30 mL 2M KOH gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wird per Säulenchromatographie über Kieselgel gereinigt.

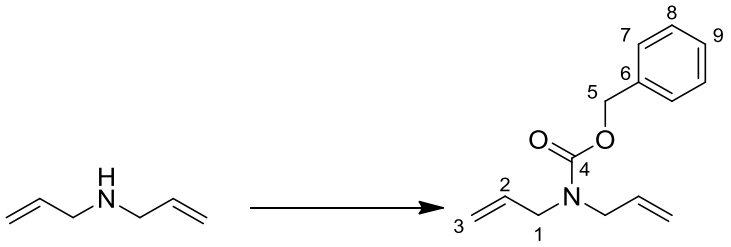
ASV 16: Cyclisierung von 4-Hydroxyacetalen zu Lactolen

10.0 mmol des 4-Hydroxyacetals werden in einem100 mL Rundkolben mit Rückflusskühler in 80 mL 4 M HCl gelöst und mehrere Stunden refluxiert. Nach vollständigem Umsatz (Kontrolle per DC, vorherige Neutralisation der DC-Probe notwendig) wird die Reaktionslösung auf 0 °C gekühlt und unter Rühren mit 10 M NaOH versetzt, bis sie deutlich basisch reagiert. Anschließend wird vier Mal mit 40 mL EE extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wird per Säulenchromatographie über Kieselgel gereinigt.

ASV 17: Cyclisierung von 4-Hydroxyacetalen zu cyclischen Acetalen

10.0 mmol des 4-Hydroxyacetals werden in einem 100 mL Rundkolben in 80 mL 4 M HCl gelöst und für 30 min auf 50 °C erhitzt. Nach vollständigem Umsatz (Kontrolle per DC, vorherige Neutralisation der DC-Probe notwendig) wird die Reaktionslösung auf 0 °C gekühlt und unter Rühren mit 10 M NaOH versetzt, bis sie deutlich basisch reagiert. Anschließend wird vier Mal mit 40 mL Et_2O extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wird per Säulenchromatographie über Kieselgel gereinigt.

Synthese von Benzyldiallylcarbamat (250)



249
$C_6H_{11}N$
MW: 97.16

250
$C_{14}H_{17}NO_2$
MW: 231.29

In einem Schlenkkolben werden unter Stickstoffatmosphäre 25.0 mmol Diallylamin **249** (2.43 g, 1.0 Äq.) sowie 27.5 mmol absolutes Triethylamin (3.81 mL, 2.73 g, 1.1 Äq.) bei 0 °C in 30 mL absolutem DCM gelöst. Danach werden 23.8 mmol Benzylchloroformiat (4.05 g, 0.95 Äq.), gelöst in 5 mL absolutem DCM, zugetropft. Anschließend wird das Eisbad entfernt und für drei Stunden bei RT gerührt. Bei Vollständigkeit der Reaktion werden 40 mL 1 M HCl zur Reaktionslösung gegeben und es wird mehrmals mit DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden ein Mal mit Wasser gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer

entfernt. Das Rohprodukt wird per Säulenfiltration über Kieselgel gereinigt (Laufmittel: DCM). Ausbeute: 5.14 g (22.2 mmol), 94 % als farblose Flüssigkeit.

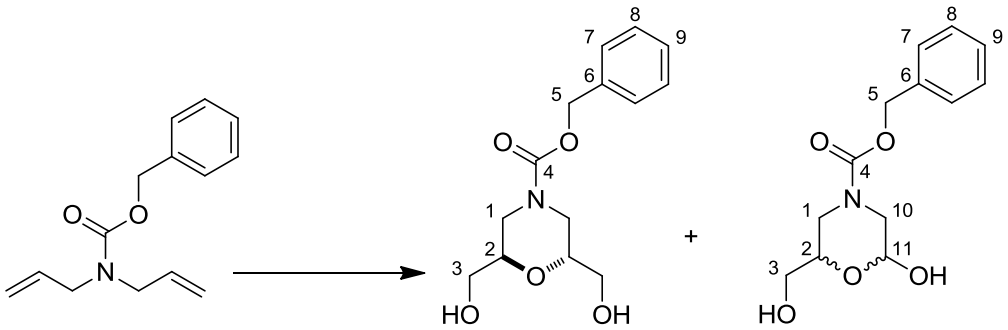
^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz): δ = 7.43–7.26 (m, 5H, H-7, H-8, H-9); 5.88–5.68 (m, 2H, H-2); 5.24–5.03 (m, 6H, H-3, H-5); 4.01–3.78 ppm (m, 4H, H-1).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 125 MHz): δ = 156.1 (C-4); 136.9 (C-6); 133.6 (C-2); 128.6 (C-8); 128.0 (C-9); 127.9 (C-7); 117.3, 116.8 (C-3); 67.2 (C-5); 49.2, 48.6 ppm (C-1).

IR: $\tilde{\nu}$ = 3067, 3033, 2983, 1696, 1644, 1497, 1455, 1410, 1365, 1290, 1235, 1151, 1091, 1029, 992, 921, 868, 816, 768, 734, 696, 600, 559, 457 cm^{-1}.

MS (ESI+): Für $C_{14}H_{17}NNaO_2^+$ ($[M+Na]^+$) berechnet: m/z = 254.1151, gefunden: m/z = 254.1150.

Synthese von Benzyl-*trans*-2,6-bis(hydroxymethyl)morpholin-4-carboxylat (252) und Benzyl-2-hydroxy-6-(hydroxymethyl)morpholin-4-carboxylat (253)



Die Synthese erfolgte nach **ASV 13**, **Variante A**.

Ansatzgröße: 8.00 mmol Cbz-Diallylamin **250** (1.85 g), Reaktionsdauer: 20 min, Reinigung: Säulenchromatographie über Kieselgel (97:3–90:10 EE/MeOH). Ausbeute: 53 mg Diol **A** (0.19 mmol), 2 % als farbloses, zähflüssiges Öl, 585 mg Lactol **B** (2.19 mmol), 27 %, Anomerengemisch im Verhältnis 53:47 (α:β, MeOH-d_4), farbloses zähflüssiges Öl.

Analytische Daten für Diol **252**:

^{1}H-NMR (MeOH-d_4, 400 MHz): δ = 7.41–7.25 (m, 5H, H-7, H-8, H-9); 5.13 (2H, H-5); 3.88–3.76 (m, 2H, H-2); 3.72–3.47 (m, 6H, H-1a, H3a, H-3b); 3.47–3.28 ppm (s, 2H, H-1b).

^{13}C-NMR (MeOH-d_4, 100 MHz): δ = 157.3 (C-4); 138.0 (C-6); 129.6 (C-8); 129.2 (C-9); 129.0 (C-7); 72.3 (C-2); 68.5 (C-5); 62.2 (C-3); 45.7, 45.4 ppm (C-1).

IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3411, 3033, 2932, 1677, 1586, 1498, 1427, 1361, 1241, 1129, 1042, 965, 915, 871, 810, 737, 697, 605, 559, 523, 459 cm^{-1}.

MS (ESI+): Für $C_{14}H_{19}NNaO_5^+$ ([M+Na]$^+$) berechnet: m/z = 304.1155, gefunden: m/z = 304.1160.

Analytische Daten für Lactol **B**:

^{1}H-NMR (MeOH-d_4, 400 MHz): δ = 7.43–7.23 (m, 5H, H-7, H-8, H-9); 5.20–5.06 (m, 3H, H-5, H-11β); 4.70 (dd, $^3J_{HH}$ = 8.9 Hz, 2.5 Hz, 1H, H-11α); 4.18–3.76 (m, 3H, H-1a, H-2, H-10a); 3.68–3.36 (m, 3H, H-3, H-1b); 3.20–2.51 ppm (m, 1H, H-10b).

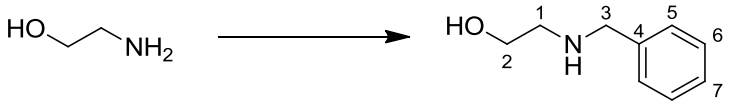
(Wegen Überlappung zahlreicher Signale aufgrund Amidresonanz sowie ähnlicher chemischer Verschiebung bei beiden Anomeren keine genauere Zuordnung möglich.)

^{13}C-NMR (MeOH-d_4, 100 MHz): δ = 157.0 (C-4); 138.1, 137.9 (C-6); 129.9, 129.5, 129.2, 129.0 (C-7, C-8, C-9); 93.8, 90.4 (C-11); 75.7, 68.4 (C-2); 68.6 (C-5); 65.0, 63.6 (C-3); 53.0, 49.7 (C-11); 45.9, 45.4 ppm (C-1).

IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3371, 2930, 1673, 1429, 1362, 1235, 1123, 1042, 970, 736, 696, 543 cm^{-1}.

MS (ESI+): Für $C_{13}H_{17}NNaO_5^+$ ([M+Na]$^+$) berechnet: m/z = 290.0999, gefunden: m/z = 290.0999.

Synthese von 2-(Benzylamino)ethanol (257)



256
C_2H_7NO
MW: 61.08

257
$C_9H_{13}NO$
MW: 151.21

Die Synthese erfolgte nach **ASV 5**.
Ansatzgröße: 50.0 mmol Benzaldehyd (5.31 g, 1.0 Äq.), 52.5 mmol Ethanolamin **256** (3.21 g, 1.05 Äq.), 50.0 mmol $NaBH_4$ (1.89 g, 1.0 Äq.), 2.50 mmol Ameisensäure (115 mg, 94.0 µL, 5 mol%). Reaktionsdauer: 3 h, Reinigung: Säure-Base-Extraktion (Ether / 2 M HCl / NaOH). Ausbeute: 6.85 g (45.3 mmol), 91 %, farblose viskose Flüssigkeit.

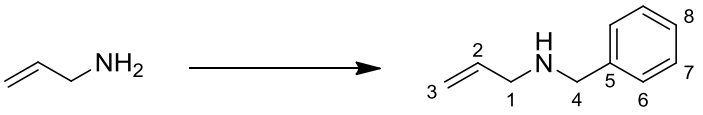
^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ = 7.39–7.18 (m, 5H, H-5, H-6, H-7); 3.76 (s, 2H, H-3); 3.65–3.60 (m, 2H, H-2); 2.86–2.61 ppm (m, 4H, H-1, NH, OH).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 75 MHz): δ = 139.7 (C-4); 128.5 (C-6); 128.2 (C-5); 127.1 (C-7); 60.8 (C-2); 53.6 (C-3); 50.7 ppm (C–1).

IR: $\tilde{\nu}$ = 3302, 3062, 3027, 2836, 1953, 1656, 1603, 1495, 1453, 1358, 1199, 108, 1047, 1027, 971, 912, 860, 824, 734, 696, 593, 535, 467, 406, 390 cm^{-1}.

MS (ESI+): Für $C_9H_{14}NO^+$ ($[M+H]^+$) berechnet: m/z = 152.1070, gefunden: m/z = 152.1070.

Synthese von *N*-Benzylprop-2-en-1-amin (265)



214
C_3H_7N
MW: 57.09

265
$C_{10}H_{13}N$
MW: 147.22

Die Synthese erfolgte nach **ASV 5**.
Ansatzgröße: 75.0 mmol Benzaldehyd (7.69 g, 1.0 Äq.), 82.5 mmol Allylamin **214** (4.71 g, 1.1 Äq.), 82.5 mmol $NaBH_4$ (3.12 g, 1.1 Äq.), 3.75 mmol Ameisensäure (173 mg, 142 µl, 5 mol%). Reaktionsdauer: 3 h, Reinigung: Säure-Base-Extraktion (Ether / 2 M HCl / NaOH), Kugelrohrdestillation (100 °C, 0.5 mbar). Ausbeute: 8.48 g (5.76 mmol), 77 %, farblose Flüssigkeit.

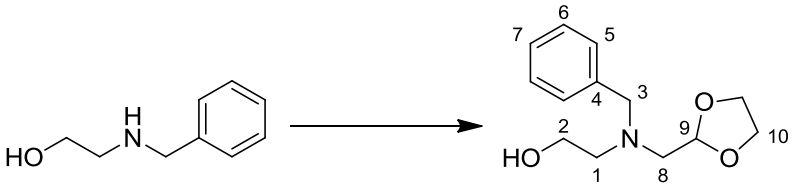
^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ = 7.38–7.30 (m, 4H, H-6, H-7); 7.30–7.21 (m, 1H, H-8); 5.93 (ddt, $^3J_{HH}$ = 16.7, 10.2, 6.0 Hz, 1H, H-2); 5.20 (dd, $^2J_{HH}$ = 1.7 Hz, $^3J_{HH}$ = 16.7 Hz, 1H, *trans*-H-3); 5.11 (dd, $^2J_{HH}$ = 1.7 Hz, $^3J_{HH}$ = 10.2 Hz, 1H, *cis*-H-3); 3.79 (s, 2H, H-4); 3.28 (d, $^3J_{HH}$ = 6.0 Hz, 2H, H-1); 2.06 ppm (s, 1H, NH).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 75 MHz): δ = 140.1 (C-5); 136.7 (C-2); 128.4 (C-7); 128.2 (C-6); 127.0 (C-8); 116.1 (C-3); 53.2 (C-1); 51.7 ppm (C-4).

IR: $\tilde{\nu}$ = 3310, 3064, 3027, 2978, 2810, 1643, 1604, 1495, 1463, 1417, 1359, 1331, 1248, 1201, 1142, 115, 1027, 993, 915, 821, 732, 696, 590, 470, 408 cm^{-1}.

MS (ESI+): Für $C_{10}H_{14}N^+$ ($[M+H]^+$) berechnet: m/z = 148.1121, gefunden: m/z = 148.1124.

Synthese von 2-(((1,3-Dioxolan-2-yl)methyl)(benzyl)amino)ethanol (285)



257
$C_9H_{13}NO$
MW: 151.21

285
$C_{13}H_{19}NO_3$
MW: 237.29

Die Synthese erfolgte nach **ASV 14**.

Ansatzgröße: 16.0 mmol (2.42 g) *N*-Benzylethanolamin **257,** 24.0 mmol 2-(Brommethyl)-1,3-dioxolan (4.01 g, 1.5 Äq.). Reaktionsdauer: 6 h, Reinigung: Säulenchromatographie über Kieselgel (2:3 PE/EE). Ausbeute: 2.11 g (8.89 mmol), 55 %, farbloses Öl.

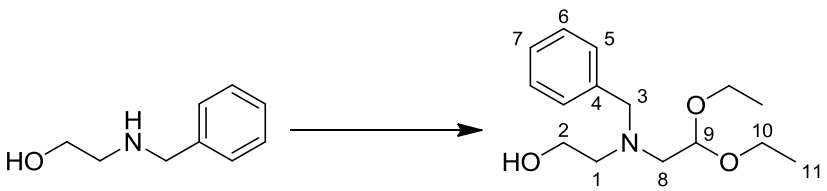
^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ = 7.52–7.08 (m, 5H, H-5, H-6, H-7); 4.92 (t, $^3J_{HH}$ = 4.4 Hz, 1H, H-9); 4.00–3.82 (m, 4H, H-10); 3.78 (s, 2H, H-3); 3.56 (t, $^3J_{HH}$ = 5.2 Hz, 2H, H-2); 2.77 (d, $^3J_{HH}$ = 4.4 Hz, 2H, H-8); 2.75 ppm (t, $^3J_{HH}$ = 5.2 Hz, 2H, H-1).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 75 MHz): δ = 139.0 (C-4); 128.9 (C-6); 128.4 (C-5); 127.2 (C-7); 103.4 (C-9); 64.9 (C-10); 60.1 (C-3); 59.3 (C-2); 56.3 (C-8); 56.0 ppm (C-1).

IR: $\tilde{\nu}$ = 3436, 3028, 2951, 2883, 1749, 1494, 1452, 1364, 1332, 1258, 1205, 1126, 1025, 944, 912, 873, 845, 738, 699, 660, 619, 481 cm^{-1}.

MS (ESI+): Für $C_{13}H_{20}NO_3^+$ ($[M+H]^+$) berechnet: m/z = 238.1438, gefunden: m/z = 238.1496.

Synthese von 2-(Benzyl(2,2-diethoxyethyl)amino)ethanol (259)



257
$C_9H_{13}NO$
MW: 151.21

259
$C_{15}H_{25}NO_3$
MW: 267.36

Die Synthese erfolgte nach **ASV 14**.

Ansatzgröße: 55.0 mmol (8.32 g) *N*-Benzylethanolamin **257**, 82.5 mmol 2-Brom-1,1-diethoxyethan (13.8 g, 1.5 Äq.). Reaktionsdauer: 2 h, Reinigung: Säulenchromatographie (3:1–1:3 PE/EE + 0.1 % NEt_3). Ausbeute: 11.2 g (42.0 mmol), 76 %, farblose Flüssigkeit.

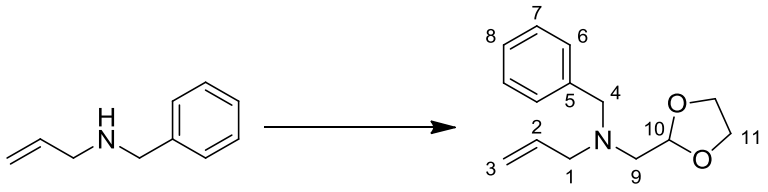
^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ = 7.35–7.29 (m, 4H, H-5, H-6); 7.29–7.21 (m, 1H, H-7); 4.39 (t, $^3J_{HH}$ = 5.5 Hz, 1H, H-9); 3.73 (s, 2H, H-3); 3.65–3.52 (m, 4H, H-2, H-10a); 3.51–3.38 (m, 2H, H-10b); 3.30 (bs, 1H, OH); 2.76–2.66 (m, 4H, H-1, H-8); 1.19 ppm (t, $^3J_{HH}$ = 7.1 Hz, 6H, H-11).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 75 MHz): δ = 139.0 (C-4); 129.0 (C-6); 128.3 (C-5); 127.2 (C-7); 101.7 (C-9); 62.1 (C-10); 60.4 (C-3); 59.4 (C-2); 56.7 (C-8); 56.2 (C-1); 15.3 ppm (C-11).

IR: $\tilde{\nu}$ = 3451, 3062, 3027, 2974, 2929, 2828, 1494, 1462, 1374, 1346, 1269, 1118, 1054, 1025, 913, 872, 849, 799, 737, 699, 608, 541, 472 cm^{-1}.

MS (ESI+): Für $C_{13}H_{20}NO_2^+$ ($[M–C_2H_5O]^+$) berechnet: m/z = 222.1489, gefunden: m/z = 222.1492. Für $C_{15}H_{26}NO_3^+$ ($[M+H]^+$) berechnet: m/z = 268.1907, gefunden: m/z = 268.1908.

Synthese von *N*-((1,3-Dioxolan-2-yl)methyl)-*N*-benzylprop-2-en-1-amin (286)



265
$C_{10}H_{13}N$
MW: 147.22

286
$C_{14}H_{19}NO_2$
MW: 233.31

Die Synthese erfolgte nach **ASV 14**.
Ansatzgröße: 20.0 mmol *N*-Benzylallylamin **265** (2.94 g), 30.0 mmol 2-(Brommethyl)-1,3-dioxolan (5.01 g, 1.5 Äq.). Reaktionsdauer: 8 h, Reinigung: Säulenchromatographie (97:3–90:10 PE/EE). Ausbeute: 3.79 g (16.2 mmol), 81 %, farblose Flüssigkeit.

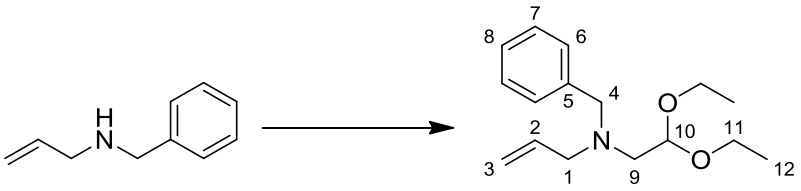
^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ = 7.40–7.17 (m, 5H, H-5, H-6, H-7); 5.99–5.80 (m, 1H, H-2); 5.26–5.10 (m, 2H, H-3); 4.99 (t, $^3J_{HH}$ = 4.4 Hz, 1H, H-10); 4.00–3.77 (m, 4H, H-11); 3.71 (s, 2H, H-4); 3.19 (d, $^3J_{HH}$ = 6.4 Hz, 2H, H-1); 2.70 ppm (d, $^3J_{HH}$ = 4.4 Hz, 2H, H-9).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 75 MHz): δ = 139.2 (C-5); 135.7 (C-2); 129.0 (C-7); 128.2 (C-6); 126.9 (C-8); 117.6 (C-3); 104.0 (C-10); 64.7 (C-11); 58.7 (C-4); 57.5 (C-1); 55.9 ppm (C-9).

IR: $\tilde{\nu}$ = 3063, 3027, 2952, 2881, 2833, 1642, 1603, 1494, 1453, 1419, 1369, 1333, 1257, 1119, 1027, 990, 943, 918, 844, 820, 738, 698, 669, 615, 514 cm^{-1}.

MS (ESI+): Für $C_{14}H_{20}NO_2^+$ ($[M+H]^+$) berechnet: m/z = 234.1489, gefunden: m/z = 234.1525.

Synthese von *N*-Benzyl-*N*-(2,2-diethoxyethyl)prop-2-en-1-amin (266)



265
$C_{10}H_{13}N$
MW: 147.22

266
$C_{16}H_{25}NO_2$
MW: 263.38

Die Synthese erfolgte nach **ASV 14**.
Ansatzgröße: 55.0 mmol *N*-Benzylallylamin **265** (8.10 g), 82.5 mmol 2-Brom-1,1-diethoxyethan (13.8 g, 1.5 Äq.). Reaktionsdauer: 10 h, Reinigung: Säulenchromatographie über Kieselgel (98:2–85:15 PE/EE). Ausbeute: 12.1 g (45.9 mmol), 84 %, farblose Flüssigkeit.

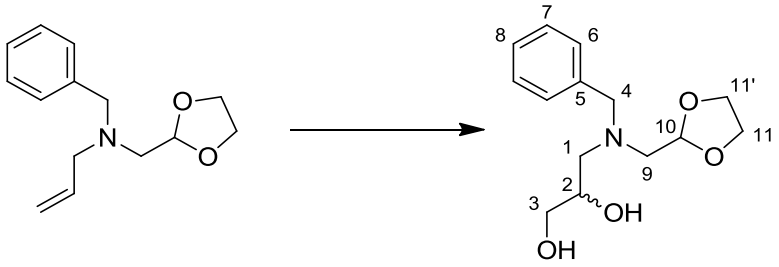
^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ = 7.38–7.18 (m, 5H, H-6, H-7, H-8); 5.88 (ddt, $^3J_{HH}$ = 16.5, 10.2, 6.4 Hz, 1H, H-2); 5.24–5.09 (m, 2H, H-3); 4.57 (t, $^3J_{HH}$ = 5.3 Hz, 1H, H-10); 3.68 (s, 2H, H-4); 3.66–3.56 (m, 2H, H-11a); 3.56–3.42 (m, 2H, H-11b); 3.16 (dt, $^3J_{HH}$ = 6.4, 1.2 Hz, 2H, H-1); 2.64 (d, $^3J_{HH}$ = 5.3 Hz, 2H, H-9); 1.19 ppm (t, $^3J_{HH}$ = 7.1 Hz, 6H, H-12).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 75 MHz): δ = 139.5 (C-5); 135.9 (C-2); 128.9 (C-7); 128.1 (C-6); 126.8 (C-8); 117.4 (C-3); 102.2 (C-10); 61.9 (C-11); 58.8 (C-4); 57.7 (C-1); 55.9 (C-9); 15.4 ppm (C-12).

IR: $\tilde{\nu}$ = 3064, 3027, 2974, 2879, 2796, 1642, 1603, 1494, 1452, 1419, 1373, 1346, 1261, 1117, 1057, 1026, 996, 916, 850, 818, 737, 698, 617, 562, 510, 464 cm^{-1}.

MS (ESI+): Für $C_{14}H_{20}NO^+$ ($[M–C_2H_5O]^+$) berechnet: m/z = 218.1539, gefunden: m/z = 218.1546. Für $C_{16}H_{26}NO_2^+$ ($[M+H]^+$) berechnet: m/z = 264.1958, gefunden: m/z = 264.1958.

Synthese von 3-(((1,3-Dioxolan-2-yl)methyl)(benzyl)amino)propan-1,2-diol (287)



286
$C_{14}H_{19}NO_2$
MW: 233.31

287
$C_{14}H_{21}NO_4$
MW: 267.32

Die Synthese erfolgte nach **ASV 15**.

Ansatzgröße: 10.0 mmol Amin **286** (2.33 g). Reaktionsdauer: 24 h, Reinigung: Säulenchromatographie über Kieselgel (1:4 PE/EE). Ausbeute: 1.41 g (5.27 mmol), 81 %, gelbliches Öl.

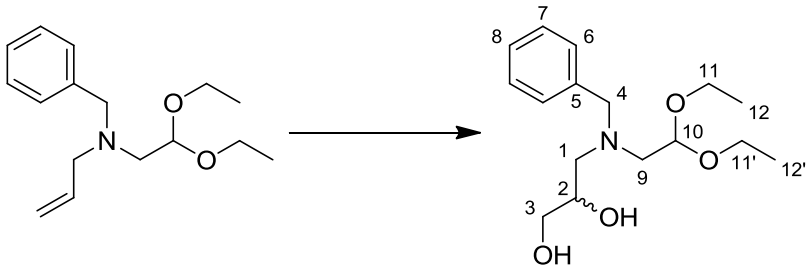
^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ = 7.37–7.29 (m, 4H, H-6, H-7); 7.29–7.21 (m, 1H, H-8); 4.92 (t, $^3J_{HH}$ = 4.3 Hz, 1H, H-10); 4.04–3.92 (m, 2H, H-11a, H-11'a); 3.91–3.81 (m, 3H, H-11b, H-11'b, H-3a); 3.47 (dd, $^2J_{HH}$ = 11.3 Hz, , $^3J_{HH}$ = 4.5 Hz, 1H, H-3b); 2.82–2.69 (m, 3H, H-9, H-1a); 2.63 ppm (dd, $^2J_{HH}$ = 13.0 Hz, $^3J_{HH}$ = 4.2 Hz, 1H, H-1b).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 75 MHz): δ = 138.4 (C-5); 129.0 (C-6); 128.4 (C-7); 127.3 (C-8); 103.2 (C-10); 68.6 (C-2); 65.0, 64.7, 64.5 (C-11, C-11', C-3); 60.4 (C-4); 57.4 (C-1); 56.6 ppm (C-9).

IR: $\tilde{\nu}$ = 3396, 3027, 2884, 1644, 1495, 1453, 1371, 1329, 1262, 1124, 1025, 943, 845, 741, 699, 618, 478 cm^{-1}.

MS (ESI+): Für $C_{14}H_{22}NO_4^+$ ($[M+H]^+$) berechnet: m/z = 268,1543, gefunden: m/z = 268,1546.

Synthese von 3-(Benzyl(2,2-diethoxyethyl)amino)propan-1,2-diol (267)



266
$C_{16}H_{25}NO_2$
MW: 263,38

267
$C_{16}H_{27}NO_4$
MW: 297,39

Die Synthese erfolgte nach **ASV 15**.

Ansatzgröße: 20.0 mmol Amin **266** (5.27 g). Reaktionsdauer: 25 h, Reinigung: Säulenchromatographie über Kieselgel (1:1–1:3 PE/EE + 0.1 % NEt_3). Ausbeute: 4.79 g (16.1 mmol), 81 %, farblose Flüssigkeit.

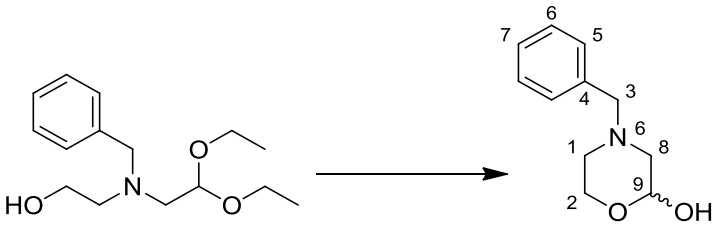
^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ = 7.35–7.29 (m, 4H, H-6, H-7); 7.29–7.23 (m, 1H, H-8); 4.42 (dd, $^3J_{HH}$ = 6.0, 5.0 Hz, 1H, H-10); 3.80 (d, $^2J_{HH}$ = 13.4 Hz, 1H, H-4a); 3.74 (td, $^2J_{HH}$ = 4.0, 8.3 Hz, 1H, H-2); 3.69–3.64 (m, 2H, H-3a, H-4b); 3.63–3.51 (m, 2H, H-11a, H-11'a); 3.50–3.38 (m, 3H, H-3b, H-11b, H-11'b); 2.78–2.59 (m, 4H, H-9, H-1); 1.18 ppm (t, $^3J_{HH}$ = 7.0 Hz, 6H, H-12, H-12').

^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 75 MHz): δ = 136.6 (C-5); 129.1 (C-7); 128.4 (C-6); 127.4 (C-8); 101.4 (C-10); 68.7 (C-2); 64.6 (C-3); 62.4 (C-11); 61.8 (C-11'); 60.8 (C-4); 57.8 (C-1); 56.9 (C-9); 15.3 (C-12); 15.2 ppm (C-12').

IR: $\tilde{\nu}$ = 3416, 3062, 3028, 2974, 2876, 1495, 1452, 1374, 1345, 1268, 1114, 1054, 1026, 918, 863, 815, 741, 699, 572, 502 cm^{-1}.

MS (ESI+): Für $C_{14}H_{22}NO_3^+$ ($[M–C_2H_5O]^+$) berechnet: m/z = 252.1594, gefunden: m/z = 252.1600. Für $C_{16}H_{28}NO_4^+$ ($[M+H]^+$) berechnet: m/z = 298.2013, gefunden: m/z = 298.2016.

Synthese von 4-Benzylmorpholin-2-ol (260)



259
$C_{15}H_{25}NO_3$
MW: 267.36

260
$C_{11}H_{15}NO_2$
MW: 193.24

Die Synthese erfolgte nach **ASV 16**.

Ansatzgröße: 12.0 mmol Amin **259** (3.21 g). Reaktionsdauer: 3 h, Reinigung: Säulenchromatographie über Kieselgel (1:4 PE/EE + 0.5 % NEt_3 – 98:2 EE/MeOH +0.5 % NEt_3). Ausbeute: 2.12 g (11.0 mmol), 91 %, gelbes Öl.

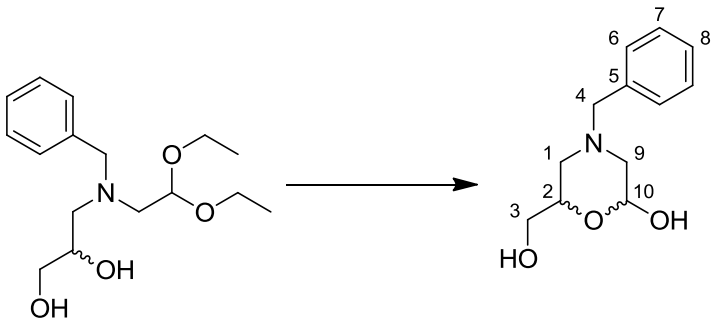
^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ = 7.39-7.23 (m, 5H, H-5, H-6, H-7); 4.97 (dd, $^3J_{HH}$ = 4.0, 2.2 Hz, 1H, H-9); 4.01 (ddd, $^2J_{HH}$ = 11.5 Hz, $^3J_{HH}$ = 8.2, 3.1 Hz, 1H, H-2a); 3.67–3.60 (m, 1H, H-2b); 2.29 (s, 2H, H-3); 2.57 (dd, $^2J_{HH}$ = 11.1 Hz, $^3J_{HH}$ = 2.2 Hz, 1H, H-8a); 2.53–2.45 (m, 2H, H-1a, H-8b); 2.41 ppm (ddd, $^2J_{HH}$ = 11.5 Hz, $^3J_{HH}$ = 8.3, 3.3 Hz, 1H, H-1b).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 75 MHz): δ = 137.1 (C-4); 129.2 (C-6); 128.4 (C-5); 127.4 (C-7); 91.3 (C-9); 62.8 (C-3); 61.1 (C-2); 58.2 (C-8); 52.6 ppm (C-1).

IR: $\tilde{\nu}$ = 3374, 3062, 3028, 2937, 2810, 1741, 1601, 1495, 1454, 1391, 1347, 1298, 1268, 1204, 1150, 1085, 1057, 1021, 990, 914, 870, 827, 733, 698, 654, 632, 602, 583, 554, 506, 463, 421, 391 cm^{-1}.

MS (ESI+): Für $C_{11}H_{16}NO_2^+$ ($[M+H]^+$) berechnet: m/z = 194.1176, gefunden: m/z = 194.1174.

Synthese von 4-Benzyl-6-(hydroxymethyl)morpholin-2-ol (269)



267
$C_{16}H_{27}NO_4$
MW: 297.39

269
$C_{12}H_{17}NO_3$
MW: 223.27

Die Synthese erfolgte nach **ASV 16**.
Ansatzgröße: 0.5 mmol Amin **267** (149 mg). Reaktionsdauer: 8 h, Reinigung: Säulenchromatographie über Kieselgel (EE + 1 % NEt_3). Ausbeute: 93 mg (0.42 mmol), 83 %, Anomerengemisch im Verhältnis 3:1 (α:β, MeOH-d_4), farbloser Feststoff.

NMR-Daten für das α-Anomer:

^{1}H-NMR (MeOH-d_4, 400 MHz): δ = 7.42–7.21 (m, 5H, H-6, H-7, H-8); 4.80 (dd, $^{3}J_{HH}$ = 8.7, 2.4 Hz, 1H, H-10); 3.76–3.64 (m, 1H, H-2); 3.64–3.45 (m, 4H, H-3, H-4); 2.90–2.81 (m, 1H, H-9a); 2.81–2.73 (m, 1H, H-1a); 1.90–1.87 ppm (m, 2H, H-1b, H-9b).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 100 MHz): δ = 138.2 (C-5); 130.6 (C-6); 129.4 (C-7); 128.5 (C-8); 94.4 (C-10); 75.8 (C-2); 64.2 (C-3); 63.7 (C-4); 59.5 (C-9); 55.8 ppm (C-1).

NMR-Daten für das β-Anomer:

^{1}H-NMR (MeOH-d_4, 400 MHz): δ = 7.42–7.21 (m, 5H, H-6, H-7, H-8); 5.11 (s, 1H, H-10); 4.21–4.12 (m, 1H, H-2); 3.64–3.45 (m, 4H, H-3, H-4); 2.90–2.81 (m, 1H, H-1a); 2.81–2.73 (m, 1H, H-9a); 2.29 (dd, $^2J_{HH}$ = 11.4 Hz, $^3J_{HH}$ = 2.4 Hz, 1H, H-9b); 2.09 ppm (t, 1H, $^2J_{HH}$ = 10.9 Hz, H-1b).

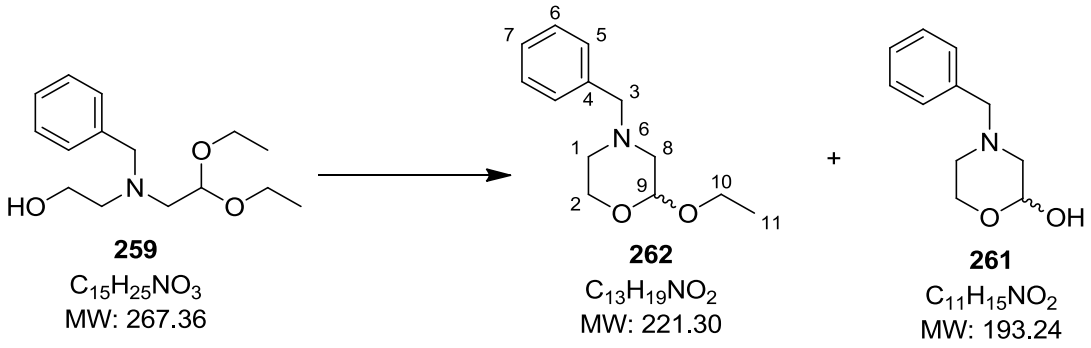
^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 100 MHz): δ = 138.2 (C-5); 130.8 (C-6); 129.4 (C-7); 128.7 (C-8); 94.3 (C-10); 69.9 (C-2); 64.3 (C-3); 64.0 (C-4); 57.8 (C-9); 55.8 ppm (C-1).

IR: $\tilde{\nu}$ = 3218, 2968, 2934, 2869, 2838, 1460, 1447, 1407, 1367, 1321, 1292, 1259, 1215, 1185, 1145, 1113, 1094, 1074, 1058, 1039, 941, 921, 909, 877, 745, 698, 678, 609, 584, 549, 496, 448, 438, 427 cm^{-1}.

MS (ESI+): Für $C_{12}H_{18}NO_3^+$ ($[M+H]^+$) berechnet: m/z = 224.1281, gefunden: m/z = 224.1280.

Smp.: 123.5 °C.

Synthese von 4-Benzyl-2-ethoxymorpholin (262)



Die Synthese erfolgte nach **ASV 17**.
Ansatzgröße: 40.0 mmol Amin **259** (2.94 g). Reaktionsdauer: 30 min. Reinigung: Säulenchromatographie über Kieselgel (5:1 PE/EE + 0.1 % NEt_3–97:3 EE/MeOH + 0.1 % NEt_3). Ausbeute: 5.95 g Acetal **262** (26.9 mmol), 67 %, farblose Flüssigkeit, 852 mg Lactol **261** (3.85 mmol), 11 %, farblose Flüssigkeit.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ = 7.43–7.22 (m, 5H, H-5, H-6, H-7); 4.59 (dd, $^3J_{HH}$ = 2.5, 6.0 Hz, 1H, H-9); 3.95 (ddd, $^2J_{HH}$ = 11.4 Hz, $^3J_{HH}$ = 5.0, 3.1 Hz, 1H, H-2a); 3.90–3.80 (m, 1H, H-10a); 3.68–3.44 (m, 4H, H-2b, H-3, H-10b); 2.66 (ddd, $^2J_{HH}$ = 11.1 Hz, $^3J_{HH}$ = 2.4, 0.8 Hz, 1H, H-8a); 2.54–2.43 (m, 1H, H-1a); 2.41–2.21 (m, 2H, H-1b, H-8b); 1.22 ppm (t, $^3J_{HH}$ = 7.1 Hz, 3H, H-11).

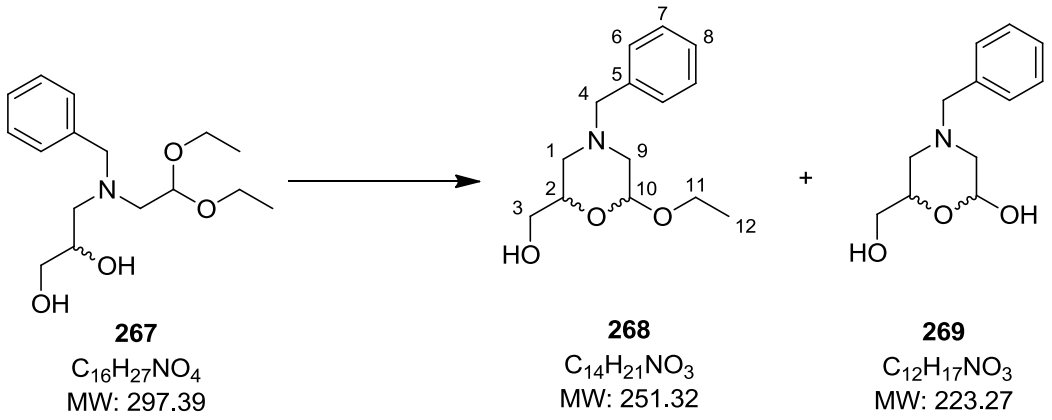
^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 75 MHz): δ = 137.2 (C-4); 129.3 (C-5); 128.2 (C-6); 127.2 (C-7); 97.8 (C-9); 63.9 (C-10); 63.0 (C-3); 62.8 (C-2); 57.0 (C-8); 52.3 (C-1); 15.2 ppm (C-11).

IR: $\tilde{\nu}$ = 3062, 3028, 2973, 2905, 2872, 2810, 1602, 1495, 1454, 1454, 1379, 1344, 1300, 1275, 1241, 1208, 1168, 1130, 1102, 1087, 1068, 1028, 992, 941, 918, 887, 864, 826, 812, 734, 698, 645, 615, 601, 563, 496, 458, 426, 408 cm^{-1}.

MS (ESI+): Für $C_{12}H_{20}NO_2^+$ ($[M+H]^+$) berechnet: m/z = 222.1489, gefunden: m/z = 222.1485.

Analytische Daten für das Lactol **261** s. weiter oben.

Synthese von (4-Benzyl-6-ethoxymorpholin-2-yl)methanol (268)



267
$C_{16}H_{27}NO_4$
MW: 297.39

268
$C_{14}H_{21}NO_3$
MW: 251.32

269
$C_{12}H_{17}NO_3$
MW: 223.27

Die Synthese erfolgte nach **ASV 17**.
Ansatzgröße: 15.1 mmol Amin **267** (4.48 g). Reaktionsdauer: 30 min. Das Acetal **268** kann durch Extraktion mit Et_2O von Lactol **269** abgetrennt werden. Reinigung Acetal **268**: Säulenchromatographie über Kieselgel (1:3–1:4 PE/EE + 0.1 % NEt_3). Ausbeute: 3.20 g (12.7 mmol), 81 %, Anomerengemisch im Verhältnis 1:1 (α:β, $CDCl_3$), farbloser Feststoff. Reinigung Lactol **269**: Säulenchromatographie über Kieselgel (99:1–95:5 EE/MeOH + 0.1 % NEt_3). Ausbeute: 455 mg (2.04 mmol), 13 %, Anomerengemisch im Verhältnis 3:1 (α:β, MeOH-d_4), farbloser Feststoff.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ = 7.36–7.21 (m, 10H, H-6α, H-6β, H-7α, H-7β, H-8α, H-8β); 4.84 (dd, $^3J_{HH}$ = 1.8, 2.3 Hz, 1H, H-10β); 4.64 (dd, $^3J_{HH}$ = 8.5, 2.3 Hz, 1H, H-10α); 4.16–4.05 (m, 1H, H-2β); 3.95 (dq, $^2J_{HH}$ = 9.5 Hz, $^3J_{HH}$ = 7.1 Hz, 1H, H-11a α/β); 3.85–3.71 (m, 2H, H-11a α/β, H-2α); 3.71–3.43 (10H, H-3α, H-3β, H-4α, H-4β, H-11b α, H-11b β); 2.88 (dt, 1H, $^2J_{HH}$ = 10.9 Hz, $^3J_{HH}$ = 1.9 Hz, H-9a α); 2.82 (dt, 1H, $^2J_{HH}$ = 11.6 Hz, $^3J_{HH}$ = 1.5 Hz, H-9a β); 2.75–2.60 (m, 2H, H-1a α, H-1a β); 2.28 (dd, 1H, $^2J_{HH}$ = 11.6 Hz, $^3J_{HH}$ = 2.9 Hz, H-9b β); 2.16–2.02 (m, 2H, H-1b α/β,

OH); 2.02–1.89 (m, 2H, H-1b α/β, H-9b α); 1.25 (t, $^3J_{HH}$ = 7.1 Hz, 3H, H-12α/β); 1.22 ppm (t, $^3J_{HH}$ = 7.1 Hz, 3H, H-12α/β).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 75 MHz): δ = 137.2, 136.6 (C-5α, C-5β); 129.4, 129.2 (C-6α, C-6β); 128.3, 128.2 (C-7α, C-7β); 127.3, 127.2 (C-8α, C-8β); 99.3 (C-10α); 95.9 (C-10β); 74.2 (C-2α); 69.0 (C-2β); 64.7 (C-11α/β); 64.3, 63.7, 63.2, 63.1, 62.7 (C-3α, C-3β, C-4α, C-5β, 11α/β); 56.9 (C-9α); 55.8 (C-9β); 53.5, 53.4 (C-1α, C-1β); 15.2, 15.1 ppm (C-12α, C-12β).

IR: $\tilde{\nu}$ = 3436, 3062, 3028, 2974, 2874, 2825, 1495, 1465, 1374, 1344, 1325, 1298, 1209, 1131, 1089, 1048, 1027, 971, 945, 885, 855, 735, 698, 662, 615, 574, 506, 462, 400, 382 cm^{-1}.

MS (ESI+): Für $C_{14}H_{22}NO_3^+$ ($[M+H]^+$) berechnet: m/z = 252.1594, gefunden: m/z = 252.1597.

Smp.: 67 °C.

Analytische Daten für das Lactol **269** s. weiter oben.

5.2.12 Vorschriften und analytische Daten zur Entschützung der Morpholinderivate (Kap. 3.2.7 und 3.2.8)

ASV 18: Entschützung von Boc-geschützten Morpholin-Diolen

In einem Rundkolben werden 1.0 Äq. des Boc-geschützten Morpholin-Diols in Methanol (100 µL/mmol Morpholin-Diol) und 1 M Salzsäure (1.0 mL/mmol Morpholin-Diol, Fluka *Trace*SELECT®) gelöst und unter Rühren für 1 h auf 50 °C erhitzt. Nach vollständigem Umsatz (Kontrolle per DC) wird das Methanol am Rotationsverdampfer entfernt, der Rückstand wird 1:1 mit dest. Wasser verdünnt und lyophilisiert.

ASV 19: Entschützung von Benzylaminen durch Hydrogenolyse

10.0 mmol des Benzylamins werden in einem Lösungsmittelgemisch aus 95 mL MeOH und 5 mL Essigsäure gelöst. Es werden 266 mg 10 % Pd/C (0.25 mmol, 2.5 mol%) hinzugegeben und die Suspension für mehrere Stunden bei RT unter 20 bar H_2 in einem Hydrierreaktor gerührt. Nach vollständiger Umsetzung des Startmaterials (Kontrolle per DC) wird der Katalysator über einen Faltenfilter abfiltriert. Es wird gründlich mit Methanol nachgespült. Das Lösungsmittel wird am

Rotationsverdampfer, Reste von Essigsäure werden im Hochvakuum entfernt. Der Rückstand wird in 20 mL Wasser aufgenommen, mit 7.5 mL 2M HCl versetzt und anschließend lyophilisiert.

Synthese von 2-(Hydroxymethyl)-6-(2-hydroxypropan-2-yl)morpholin-4-iumchlorid (243)

229
$C_{13}H_{25}NO_5$
MW: 275.34

243
$C_8H_{18}ClNO_3$
MW: 211.69

Die Synthese erfolgte nach **ASV 18**.
Ansatzgröße: 0.750 mmol (207 mg) Diol **229**, Reaktionsdauer: 1 h. Keine weitere Reinigung erforderlich. Ausbeute: 159 mg (0.751 mmol), quant., farbloser hygroskopischer kristalliner Feststoff.

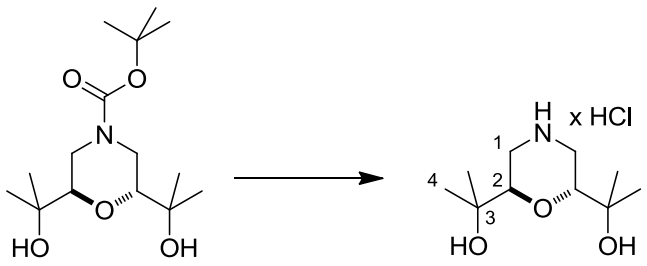
^{1}H-NMR (D_2O, 400 MHz): δ = 4.33–4.25 (m, 1H, H-5); 3.91–3.83 (m, 2H, H-2, H-3a); 3.76 (dd, $^2J_{HH}$ = 12.3 Hz, $^3J_{HH}$ = 4.1 Hz, 1H, H-3b); 3.40–3.16 (m, 4H, H-1, H-4); 1.24, 1.18 ppm (H-7, H-8).

^{13}C-NMR (D_2O, 101 MHz): δ = 73.0 (C-5); 72.4 (C-6); 69.4 (C-2); 61.2 (C-3); 42.3, 42.0 (C-1, C-4); 24.8, 24.6 ppm (C-7, C-8).

IR: $\tilde{\nu}$ = 3334, 2975, 2800, 2538, 1632, 1457, 1374, 1221, 1163, 1108, 1091, 1065, 996, 939, 918, 892, 527, 479, 456, 414 cm^{-1}.

MS (ESI+): Für $C_8H_{17}NNaO_3^+$ ($[M+Na]^+$) berechnet: m/z = 198.1101, gefunden: m/z = 198.1100.

Synthese von *trans*-2,6-Bis(2-hydroxypropan-2-yl)morpholin-4-iumchlorid (244)



230
$C_{15}H_{29}NO_5$
MW: 303.39

244
$C_{10}H_{22}ClNO_3$
MW: 239.74

Die Synthese erfolgte nach **ASV 18**.

Ansatzgröße: 1.00 mmol (303 mg) Diol **230**, Reaktionsdauer: 1 h. Keine weitere Reinigung erforderlich. Ausbeute: 244 mg (1.02 mmol), quant., farbloser hygroskopischer kristalliner Feststoff.

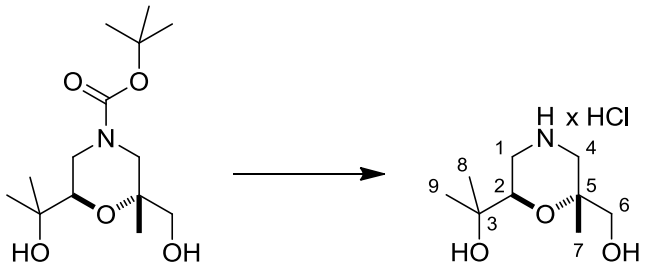
^{1}H-NMR (MeOH-d_4, 400 MHz): δ = 3.97 (t, $^3J_{HH}$ = 5.1 Hz, 2H, H-2); 3.29 (d, 4H, H-1); 1.25 (s, 6H, H-4a); 1.16 ppm (s, 6H, H-4b).

^{13}C-NMR (MeOH-d_4, 101 MHz): δ = 73.8 (C-2); 73.4 (C-3); 41.8 (C-1); 25.3, 24.7 ppm (C-4).

IR: $\tilde{\nu}$ = 3383, 3312, 3105, 2989, 2974, 2937, 2831, 2675, 1566, 1460, 1436, 1376, 1352, 1316, 1210, 1182, 1136, 1099, 1069, 1035, 996, 976, 949, 897, 871, 834, 814, 678, 635, 573, 537, 499, 467, 450, 393 cm^{-1}.

MS (ESI+): Für $C_{10}H_{22}NO_3^+$ ($[M–Cl]^+$) berechnet: m/z = 204.1594, gefunden: m/z = 204.1604.

Synthese von 6-(Hydroxymethyl)morpholin-2-yl)ethanol Hydrochlorid (245)



232
$C_{14}H_{27}NO_5$
MW: 289.37

245
$C_9H_{20}ClNO_3$
MW: 225.71

Die Synthese erfolgte nach **ASV 18**.

Ansatzgröße: 0.43 mmol (124 mg) Diol **232**, Reaktionsdauer: 40 min. Ausbeute: 95 mg (0.42 mmol), 98 %, farbloses zähflüssiges Öl.

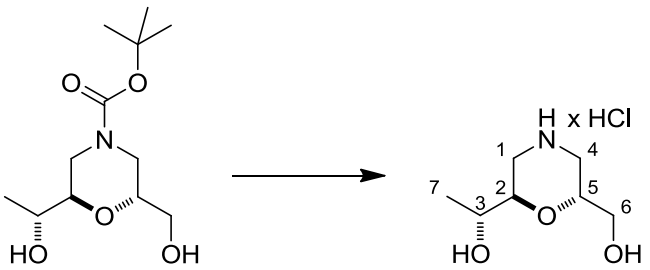
^{1}H-NMR (D_2O, 600 MHz): δ = 3.93 (d, $^2J_{HH}$ = 11.3 Hz, 1H, H-2); 3.84 (d, $^2J_{HH}$ = 12.2 Hz, 1H, H-6a); 3.70 (d, $^2J_{HH}$ = 12.2 Hz, 1H, H-6b); 3.41–3.33 (m, 2H, H-1a, H-4a); 2.93 (d, $^2J_{HH}$ = 13.3 Hz, 1H, H-4b); 2.89 (t, $^2J_{HH}$ = 12.2 Hz, 1H, H-1b); 1.19 (s, 6H, H-7, H-8/9); 1.15 ppm (s, 3H, H-8/9).

^{13}C-NMR (D_2O, 150 MHz): δ = 73.1 (C-2); 72.2 (C-5); 71.2 (C-3); 64.4 (C-6); 46.6 (C-4); 42.3 (C-1); 24.5 (C-8/9); 23.6 (C-8/9); 22.6 ppm (C-7).

IR: $\tilde{\nu}$ = 3347, 2974, 2936, 2773, 2681, 2545, 1696, 1458, 1380, 1259, 1138, 1084, 1044, 1017, 965, 939, 916, 893, 864, 810, 794, 763, 563, 541, 488, 470, 449, 400 cm^{-1}.

MS (ESI+): Für $C_9H_{20}NO_3^+$ ($[M–Cl]^+$) berechnet: m/z = 190.1438, gefunden: m/z = 190.1443.

Synthese von *trans*-2-(Hydroxymethyl)-6-(2-hydroxypropan-2-yl)-2-methylmorpholin-4-iumchlorid (247)



231
$C_{12}H_{23}NO_5$
MW: 261.31

247
$C_7H_{16}ClNO_3$
MW: 197.66

Die Synthese erfolgte nach **ASV 18**.
Ansatzgröße: 0.93 mmol (244 mg) Dio **231**, Reaktionsdauer: 60 min. Ausbeute: 186 mg (0.93 mmol), quant., farbloser, stark hygroskopischer Feststoff.

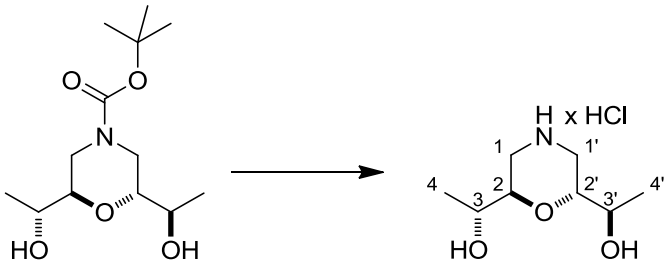
^{1}H-NMR (MeOH-d_3, 400 MHz): δ = 4.33–4.24 (m, 1H, H-5); 4.02–3.90 (m, 2H, H-2, H-3); 3.75 (d, $^3J_{HH}$ = 4.5 Hz, 2H, H-6); 3.33–3.22 (m, 3H, H-1a, H-1b, H-4a); 3.18 (dd, $^2J_{HH}$ = 12.7 Hz, $^3J_{HH}$ = 7.1 Hz, 1H, H-4b); 1.27 ppm (d, $^3J_{HH}$ = 6.3 Hz, 3H, H-7).

^{13}C-NMR (MeOH-d_3, 100 MHz): δ = 72.5 (C-2); 70.9 (C-3); 70.7 (C-5); 64.2 (C-6); 45.3 (C-1); 44.8 (C-4); 19.3 ppm (C-7).

IR: $\tilde{\nu}$ = 3312, 2930, 2796, 2668, 2520, 1595, 1452, 1376, 1260, 1210, 1153, 1107, 1048, 1010, 982, 942, 915, 891, 869, 808, 559, 501, 477, 443 cm^{-1}.

MS (ESI+): Für $C_7H_{16}NO_3^+$ ($[M–Cl]^+$) berechnet: m/z = 162.1125, gefunden: m/z = 162.1126.

Synthese von *trans*-2,6-Bis(1-hydroxyethyl)morpholin-4-iumchlorid (248)



234
$C_{13}H_{25}NO_5$
MW: 275.34

248
$C_8H_{18}ClNO_3$
MW: 211.69

Die Synthese erfolgte nach **ASV 18**.

Ansatzgröße: 0.41 mmol (112 mg) Diol **248**, Reaktionsdauer: 45 min. Ausbeute: 89 mg (0.41 mmol), quant., farbloser, stark hygroskopischer Feststoff.

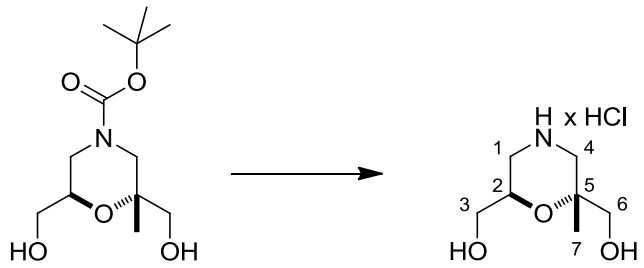
^{1}H-NMR (D_2O, 600 MHz): δ = 3.98 (m, 1H, H-3); 3.82–3.75 (m, 1H, H-2); 3.75–3.65 (m, 2H, H-2‘, H-3‘); 3.49–3.33 (m, 3H, H-1a, H-1b, H-1a‘); 3.31–3.24 (m, 1H, H-1b‘); 1.23 (d, $^3J_{HH}$ = 6.5 Hz, 3H, H-4); 1.13 ppm (d, $^3J_{HH}$ = 6.0 Hz, 3H, H-4‘).

^{13}C-NMR (D_2O, 150 MHz): δ = 82.0 (C-2); 79.6 (C-2‘); 68.1 (C-3); 67.7 (C-3‘); 48.8 (C-1); 47.9 (C-1‘); 17.8 (C-4‘); 16.3 ppm (C-4).

IR: $\tilde{\nu}$ = 3315, 2973, 2932, 2828, 2705, 1732, 1566, 1455, 1429, 1397, 1372, 1329, 1307, 1281, 1126, 1149, 1090, 1065, 1019, 1002, 968, 931, 868, 851, 727, 555, 498, 455, 402 cm^{-1}.

MS (ESI+): Für $C_8H_{18}NO_3^+$ ([M–Cl]$^+$) berechnet: m/z = 176.1281, gefunden: m/z = 176.1284.

Synthese von 2,6-Bis(hydroxymethyl)-2-methylmorpholin-4-ium chlorid (246)



233
$C_{12}H_{23}NO_5$
MW: 261.31

246
$C_7H_{16}ClNO_3$
MW: 197.66

Die Synthese erfolgte nach **ASV 18**.

Ansatzgröße: 0.555 mmol **233** (145 mg) als Diastereomerengemisch im Verhältnis 73:27, Reaktionsdauer: 60 min. Ausbeute: 108 mg (0.546 mmol), 98 % als Diastereomerengemisch im Verhältnis 73: 27, farbloser, stark hygroskopischer Feststoff.

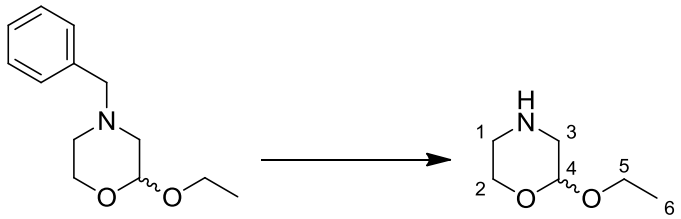
^{1}H-NMR (D_2O, 400 MHz): δ = 4.27–4.15 (m, 1H, *trans*-H-2); 4.12–4.07 (m, 1H, *cis*-H-2); 4.03 (d, $^2J_{HH}$ = 14.1 Hz, 1H, *cis*-H-6a); 4.01–3.96 (m, 1H, *cis*-H-3a); 3.91 (d, 1H, *trans*-H-6a); 3.89–3.83 (m, 1H, *cis*-H-3b); 3.72–3.62 (m, 3H, *trans*-H-3a, *cis*-H-4a, *trans*-H-6b); 3.62–3.52 (m, 3H, *trans*-H-3b, *cis*-H-6); 3.43–3.36 (m, 2H, *cis*-H-1a, *trans*-C-4a); 3.36–3.21 (m, 3H, *trans*-C-1a, *cis*-C-4b); 3.01–2.87 (m, 2H, *trans*-C-1b, *trans*-C-4b); 1.20 (s, 3H, *trans*-H-7); 1.13 ppm (s, 3H, *cis*-H-7).

^{13}C-NMR (MeOH-d_4, 101 MHz): δ = 75.3 (*cis*-C-5); 72.5 (*trans*-C-5); 68.8 (*cis*-C-6); 67.9 (*trans*-C-2); 65.3 (*cis*-C-2); 64.4 (*cis*-C-3); 63.9 (*trans*-C-6); 61.9 (*trans*-C-3); 54.3 (*cis*-C-1); 53.4 (*cis*-C-4); 46.7 (*trans*-C-4); 42.9 (*trans*-C-1); 22.4 (*trans*-C-10); 18.3 ppm (*cis*-C-10).

IR: $\tilde{\nu}$ = 3298, 2935, 2792, 2547, 1590, 1456, 1394, 1323, 1250, 1225, 1193, 1139, 1110, 1046, 1022, 972, 948, 878, 857, 753, 560, 504, 463 cm^{-1}.

MS (ESI+): Für $C_7H_{17}NO_3^+$ ($[M–Cl]^+$) berechnet: m/z = 162.1125, gefunden: m/z = 162.1127.

Synthese von 2-Ethoxymorpholin (263)



262
$C_{13}H_{19}NO_2$
MW: 221.30

263
$C_6H_{13}NO_2$
MW: 131.17

Die Synthese erfolgte nach **ASV 19**.
Ansatzgröße: 26.8 mmol Amin **262** (5.93 g). Reaktionsdauer: 3 h, Ausbeute: 1.66 g (12.6 mmol), 47 %, farblose Flüssigkeit.

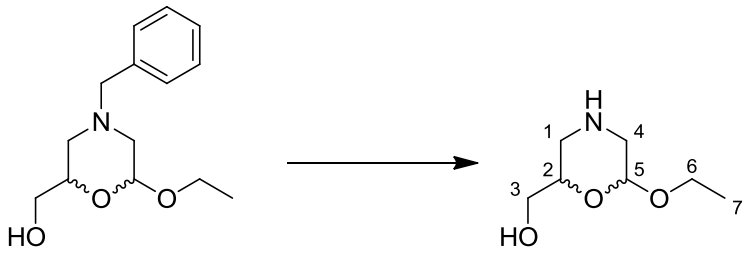
^{1}H-NMR (D_2O, 300 MHz): δ = 4.94 (t, $^3J_{HH}$ = 2.1 Hz, 1H, H-4); 4.11–3.99 (m, 1H, H-2a); 3.78–3.64 (m, 2H, H-2b, H-5a); 3.57–3.43 (m, 1H, H-5b); 3.27–3.05 (m, 4H, H-1, H-3); 1.11 ppm (t, $^3J_{HH}$ = 7.1 Hz, 3H, H-6).

^{13}C-NMR (D_2O, 75 MHz): δ = 92.4 (C-4); 63.6 (C-5); 63.0 (C-2); 45.5 (C-3); 42.4 (C-1); 14.0 ppm (C-6).

IR: $\tilde{\nu}$ = 3390, 2975, 2931, 2730, 2666, 2463, 1587, 1451, 1382, 1347, 1305, 1252, 1188, 1129, 1050, 966, 871, 822, 588, 538, 465, 448, 383 cm^{-1}.

MS (ESI+): Für $C_6H_{14}NO_2^+$ ($[M+H]^+$) berechnet: m/z = 132.1019, gefunden: m/z = 132.1019.

Synthese von (6-Ethoxymorpholin-2-yl)methanol (270)



270
$C_{14}H_{21}NO_3$
MW: 251.32

271
$C_7H_{15}NO_3$
MW: 161.20

Die Synthese erfolgte nach **ASV 19**.
Ansatzgröße: 12.7 mmol Amin **268** (3.18 g). Reaktionsdauer: 12 h. Nach Entfernen des Lösungsmittels wird der Rückstand mit 10 % KOH/MeOH versetzt, bis er deutlich basisch reagiert. Das Lösungsmittel wird erneut am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wird in möglichst wenig heißem MeOH aufgenommen und mit DCM versetzt, bis KOAc ausfällt. Dieses wird abfiltriert und der Vorgang mehrmals wiederholt, bis kein KOAc mehr ausfällt. Reinigung: Säulenchromatographie über Kieselgel (95:5 EE/MeOH + 1 % NEt_3). Ausbeute: 1.64 g (10.2 mmol), 80 %, Anomerengemisch im Verhältnis 44:56 (α:β, MeOH-d_4), farbloses Öl.

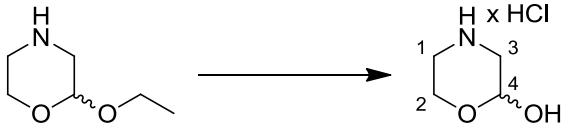
^{1}H-NMR (MeOH-d_4, 300 MHz): δ = 4.70–4.65 (m, 1H, H-5β); 4.53 (dd, $^3J_{HH}$ = 8.8, 2.4 Hz, 1H, H-5α); 4.00–3.86 (m, 2H, H-2β, H-6a α); 3.80 (dq, $^2J_{HH}$ = 9.7 Hz, $^3J_{HH}$ = 7.1 Hz, H-6a β); 3.68–3.44 (7H, H-2α, H-3α, H-3β, H-6b α, H-6b β); 2.91–2.76 (m, 5H, H-4β, H-4a α, H-1a α, H-1a β); 2.60 (dd, $^2J_{HH}$ = 13.1 Hz, $^3J_{HH}$ = 11.1 Hz, 1H, H-1b β); 2.47–2.34 (m, 2H, H-1b α, H-4b α); 1.23 (t, $^3J_{HH}$ = 7.7 Hz, 3H, H-7β); 1.19 ppm (t, $^3J_{HH}$ = 7.7 Hz, 3H, H-7α).

^{13}C-NMR (MeOH-d_4, 75 MHz): δ = 100.7 (C-5α); 95.9 (C-5β); 77.3 (C-2α); 69.8 (C-2β); 65.2 (C-6α); 64.2, 64.0 (C-3α, C-3β); 63.5 (C-6β); 50.0 (C-4α); 49.0 (C-4β); 47.4 (C-1β); 47.1 (C-1α); 15.5, 15.4 ppm (C-7α, C-7β).

IR: $\tilde{\nu}$ = 3298, 2973, 2873, 1672, 1444, 1381, 1329, 1206, 1141, 1109, 1050, 1020, 923, 858, 739, 601, 560, 499, 457 cm^{-1}.

MS (ESI+): Für $C_7H_{16}NO_3^+$ ($[M+H]^+$) berechnet: m/z = 162.1125, gefunden: m/z = 162.1123.

Synthese von von Morpholin-2-ol Hydrochlorid (264)



263
$C_6H_{13}NO_2$
MW: 131.17

264
$C_4H_{10}ClNO_2$
MW: 139.58

4.20 mmol 2-Ethoxymorpholin **263** (551 mg) werden in 63 mL 2 M Salzsäure (Fluka *Trace*SELECT®) gelöst und für 1 d auf 70 °C erhitzt. Anschließend wird die Reaktionslösung lyophilisiert. Der Rückstand wird aus Ethanol umkristallisiert. Ausbeute: 450 mg (3.22 mmol), 80 %, farbloser Feststoff.

^{1}H-NMR (D_2O, 300 MHz): δ = 5.27 (dd, $^3J_{HH}$ = 2.4, 4.4 Hz, 1H, H-4); 4.27 (ddd, $^2J_{HH}$ = 13.1 Hz, $^3J_{HH}$ = 4.0, 7.4 Hz, 1H, H-2a); 3.83 (ddd, $^2J_{HH}$ = 13.1 Hz, $^3J_{HH}$ = 3.8, 5.3 Hz, 1H, H-2b); 3.34 (dd, $^2J_{HH}$ = 12.8 Hz, $^3J_{HH}$ = 3.4 Hz, 1H, H-3a); 3.30–3.22 (m, 2H, H-1); 3.10 ppm (dd, $^2J_{HH}$ = 12.8 Hz, $^3J_{HH}$ = 4.4 Hz, 1H, H-3b).

^{13}C-NMR (D_2O, 75 MHz): δ = 88.1 (C-4); 57.3 (C-2); 46.1 (C-3); 42.3 ppm (C-1).

IR: $\tilde{\nu}$ = 3240, 2935, 2823, 2651, 2520, 1572, 1455, 1423, 1390, 1342, 1315, 1241, 1196, 1156, 1107, 1061, 1031, 1009, 958, 884, 869, 816, 732, 656, 565, 520, 430 cm^{-1}.

5.2.13 Durchführung der Enzym-Inhibitions-Assays (Kap. 3.2.9)

5.2.13.1 Allgemeines

Die verwendeten Enzyme („α-glycosidase from saccharomyces cerevisiae, ≥ 10 U/mg“; „β-glucosidase from almonds, lyophilized powder, ≥ 6 U/mg“) wurden von der Firma Sigma Aldrich, die Substrate (4-Nitrophenyl-α-D-glucopyranosid; 4-Nitrophenyl-β-D-glucopyranosid) von der Firma ABCR bezogen. Alle Stammlösungen wurden unter Verwendung eines 50 mM Phosphatpuffers, pH 6.8, hergestellt. Der pH-Wert des Puffers wurde zuvor durch Mischen einer 50 mM wässrigen Lösung von Na_2HPO_4 x 12 H_2O und einer 50 mM wässrigen Lösung von KH_2PO_4 eingestellt. Es wurden Stammlösungen der Enzyme hergestellt, welche eine Aktivität von 1 U/mL ($c_S = K_m$ = 0.132 mM) bei

der α-Glycosidase bzw. 2.5 U/mL (c_S = K_m = 3.77 mM) bei der β-Glycosidase besaßen. Die Enzymlösungen wurden in Portionen à 2 mL in flüssigem Stickstoff schockgefroren und danach bis zur Verwendung bei –80 °C gelagert. Das Auftauen der Enzymlösung erfolgte in einem Wasserbad bei 30 °C, während der Messungen wurde die Lösung auf Eis gelagert. Die Stammlösungen der Inhibitoren und Substrate wurden in Maßkolben hergestellt und in PP-Tubes der Firma Saarstedt gelagert.

Die Messungen erfolgten in PS-Küvetten (10 x 4 x 45 mm) derselben Firma bei Raumtemperatur (21 °C) über einen Zeitraum von 80 s. Die Extinktion wurde bei 405 nm detektiert. Im Fall der α-Glycosidase wurden nacheinander jeweils 400 µL Substrat-, 400 µL Inhibitor- oder Puffer- sowie 40 µL Enzymlösung in die Küvette pipettiert und nach guter Durchmischung die Messung gestartet. Bei der β-Glycosidase wurden hingegen zunächst 400 µL Inhibitor- und 40 µL Enzymlösung vermischt. Erst nach einer Inkubationszeit von 60 s wurden 400 µL Substratlösung zugegeben und die Messung gestartet. Die Auswertung der Extinktions-Zeit-Kurven erfolgte durch lineare Regression mit dem Programm „Origin Pro“, Version 7.5886. Die Auswertung der Line-Weaver-Burk- bzw. Dose-Response-Diagramme erfolgte mit dem Programm „Graph Pad Prism“, Version 5.02.

5.2.13.2 Bestimmung der Inhibitionskonstanten (K_i)

Pro Messreihe werden 10 mL einer 20 mM Lösung des jeweiligen Inhibitors, sowie im Fall der α-Glycosidase 5 mL einer 25 mM Substrat-Lösung bzw. im Fall der β-Glycosidase 20 mL einer 25 mM Substrat-Lösung benötigt. Um systematische Fehler zu minimieren, empfiehlt es sich jedoch, größere Mengen der Lösungen herzustellen und in geeigneten Portionen bis zur Verwendung im Tiefkühler zu lagern.

Vor Beginn jeder Messreihe wird die Aktivität der Enzymlösung ohne Inhibitor bestimmt (400 µL Substrat (18.75 mM) + 400 µL Puffer + 40 µL Enzym, 3-fache Messung). Nun erfolgt zunächst eine Messreihe mit unterschiedlichen Substratkonzentrationen (s. **Tab. 40**) und ohne Inhibitor wie unter 5.2.13.1. beschrieben. Diese Messreihe wird vier Mal wiederholt. Hieraus ergeben sich K_m und V_{max} des jeweiligen Enzyms. Anschließend folgt eine 3-fache Messung mit einer 0.5 mM Inhibitorlösung und einer 18.75 mM Substratlösung, um zu bestimmen, ob der untersuchte Stoff bei dieser Konzentration eine geeignete inhibitorische Aktivität zeigt. Dies ist der Fall, wenn die resultierende Aktivität zwischen 50 und 85 % der uninhibierten Aktivität liegt. Ist die Aktivität geringer, wird die Inhibitor-Lösung verdünnt, ist sie höher, wird eine konzentriertere Lösung verwendet, bis das Ergebnis im gewünschten Fenster liegt. Anschließend werden diese und drei weitere Inhibitor-Konzentrationen mit allen Substratkonzentrationen (S1–S7) vermessen, wobei die Lösung ausgehend von der ersten Inhibitorlösung jeweils 1:10 verdünnt wird. Jede dieser Messreihen wird ebenfalls 3-fach durchgeführt.

Tab.40: Übersicht der verwendeten Substratkonzentrationen.

	S1	S2	S3	S4	S5	S6	S7
Konzentration Substratstammlösung (*p*-NP-α-Glc) [mM]	0.104	0.208	0.525	1.05	2.10	3.15	4.20
Endkonzentration Assay [mM]	0.050	0.100	0.250	0.50	1.00	1.50	2.00
Konzentration Substratstammlösung (*p*-NP-β-Glc) [mM]	1.05	3.15	6.30	10.5	14.7	18.9	23.1
Endkonzentration Assay [mM]	0.50	1.50	3.00	5.00	7.00	9.00	11.0

5.2.13.3 Bestimmung der mittleren inhibitorischen Konzentration (IC_{50})

Pro Messreihe werden 2.5 mL einer 42 mM Lösung des jeweiligen Inhibitors, sowie 10 mL einer Lösung des jeweiligen Substrates (α-Glycosidase: c_S = 0.277 mM, β-Glycosidase: c_S = 7.917 mM) benötigt. Um systematische Fehler zu minimieren, empfiehlt es sich jedoch, größere Mengen der Lösungen herzustellen und in geeigneten Portionen bis zur Verwendung im Tiefkühler zu lagern.
Vor Beginn jeder Messreihe wird die Aktivität der Enzymlösung ohne Inhibitor bestimmt (400 µL Substrat- + 400 µL Puffer- + 40 µL Enzym-Lösung, 3-fache Messung). Anschließend folgt eine 3-fache Messung mit einer 20 mM Inhibitorlösung wie unter 5.2.13.1 beschrieben, um zu bestimmen, ob der untersuchte Stoff überhaupt eine signifikante inhibitorische Aktivität zeigt. Ist dies der Fall, werden vier weitere Inhibitor-Konzentrationen vermessen, wobei die Lösung ausgehend von der ursprünglichen Inhibitorlösung jeweils 1:10 verdünnt wird (s. **Tab. 41**). Jede dieser Messreihen wird ebenfalls 3-fach durchgeführt.

Tab. 41: Übersicht der verwendeten Inhibitor- bzw. Substratkonzentrationen.

	I1	I2	I3	I4	I5
Konzentration Inhibitorstammlösung [mM]	42	4.2	0.42	0.042	0.0042
Endkonzentration Assay [mM]	20	2	0.2	0.02	0.002
Konzentration Substratstammlösung (*p*-NP-α-Glc) [mM]	0.277 mM				
Endkonzentration Assay [mM]	0.132 mM (= K_m)				
Konzentration Substratstammlösung (*p*-NP-β-Glc) [mM]	7.917 mM				
Endkonzentration Assay [mM]	3.77 mM (= K_m)				

6 Kurzzusammenfassung

In dieser Arbeit wurden zwei Projekte bearbeitet. Das erste Projekt beschäftigt sich mit der Aldehydhydrat-Stabilisierung durch *N*-Oxide. Das zweite Projekt beinhaltet die Synthese und Untersuchung von Morpholin-Derivaten als Glycosidase-Inhibitoren.

Die Oxidation von primären Alkoholen zu Carbonsäuren ist eine wichtige Transformation in der organischen Chemie. Der Schlüsselschritt dieser Reaktion ist die Bildung eines Hydrates des intermediär entstehenden Aldehyds. Dieses Hydrat kann durch Wasserstoffbrückenakzeptoren wie *N*-Oxide stabilisiert werden. In dieser Arbeit wurden zahlreiche aromatische, aliphatische monodentate und aliphatische bidentate *N*-Oxide in guten bis sehr guten Ausbeuten synthetisiert und durch NMR-Experimente mit 4-Pyridincarboxaldehyd **183** auf ihre hydratstabilisierenden Eigenschaften getestet. Dabei erwiesen sich Tributylamin-*N*-Oxid **81**, *N,N,N,N*-Tetramethylcyclohexan-*trans*-1,2-diamin Monoxid **128** und Tetrabutylbutan-1,4-diamin Dioxid **177** als die besten Hydratstabilisatoren. Der Hydratanteil von **183** konnte so im Vergleich zur Referenzsubstanz *N*-Methylmorpholin-*N*-Oxid **73** (NMO) von 33 % auf 50 % gesteigert werden. Der Mechanismus der Hydratstabilisierung über Wasserstoffbrücken wurde NMR-spektroskopisch untersucht und konnte schließlich anhand zweier Kristallstrukturen zwischen Chloralhydrat **188** und *N*-Oxid belegt werden.

Glycosidasen, also Enzyme, die die Bindung zwischen Kohlenhydrat-Monomeren spalten, sind an vielen biologischen Prozessen beteiligt und daher Gegenstand medizinischer Forschung. Ihre Inhibition ist beispielsweise bei der Behandlung von Krankheiten wie Diabetes oder Morbus Gaucher von Interesse. Basierend auf einem Sauerstoff-Shift-Konzept wurde in dieser Arbeit die Klasse der Morpholine hinsichtlich ihrer Eignung als Glycosidase-Inhibitoren untersucht. Es wurde eine Reihe von Morpholinderivaten durch RuO_4-katalysierte oxidative Cyclisierung von Boc-Diallylaminen hergestellt. Die Entschützung der Boc-Morpholin-Diole **229**–**234** mit verdünnter Salzsäure lieferte die entsprechenden Hydrochloride **243**–**248** meist in quantitativer Ausbeute. Außerdem wurden 2-Morpholinol Hydrochlorid **264** sowie das Morpholin-Acetal **270** durch saure Cyclisierung von 3-((2,2-Diethoxyethyl)amino)propanolen hergestellt. In einem nachfolgenden Enzym-Inhibitions-Assay erwiesen sich viele der dargestellten Verbindungen als aktive kompetitive Inhibitoren der Enzyme α-Glucosidase (Hefe) und β-Glucosidase (Mandel). Der aktivste Inhibitor der α-Glucosidase in dieser Reihe ist das Morpholin-Diol **245**, welches mit einem K_i-Wert von 1.2 mM in etwa so aktiv ist wie der kommerzielle Inhibitor Miglitol **40** (K_i = 1.1 mM), und zudem eine bessere Selektivität für die α-Glucosidase (α:β = 27:1) aufweist. Hingegen zeigte das Morpholin-Diol **246** gute inhibitorische Eigenschaften gegen für die β-Glucosidase und ebenfalls eine gute Selektivität (K_i = 1.4 mM, α:β = 1:29).

7 Summary

This thesis contains two projects. The first project deals with the stabilization of aldehyde hydrates by *N*-oxides. The second project is focused on the synthesis and evaluation of morpholine derivatives as glucosidase inhibitors.

The oxidation of primary alcohols to carboxylic acids is an important transformation within organic chemistry. The key step of this reaction is the formation of a hydrate of the intermediate aldehyde. This hydrate can be stabilized by hydrogen bond acceptors like *N*-oxides. In this work, numerous aromatic, aliphatic monodentate and aliphatic bidentate *N*-oxides were prepared in good to excellent yields. These compounds were tested regarding their hydrate stabilizing properties by NMR-experiments with 4-pyridinecarboxaldehyde **183**. During these studies, tributylamine-*N*-oxide **81**, *N,N,N,N*-tetramethylcyclohexane-*trans*-1,2-diamine monoxide **128** und tetrabutylbutane-1,4-diamine dioxide **177** proved to be the best hydrate stabilizers. The equilibrium was shifted towards the hydrate of **183** from 33 % to 50 % compared to the reference substance *N*-methylmorpholine-*N*-oxide **73** (NMO). The mechanism of the hydrate stabilization by hydrogen bonding was studied by NMR-spektroscopy and eventually proved by two crystal structures of mixed crystals of chloral hydrate **188** and *N*-oxide.

Glycosidases, i.e. enzymes that catalyze the cleavage of bonds between carbohydrate momoners, are part of many biological processes and therefore in the focus of medicinal research. Inhibition of these enzymes plays a role for example in the treatment of diseases like diabetes or Gaucher's desease. In this work, based on an oxygen shift concept, the class of morpholines was investigated regarding its ability for glycosidase inhibition. A number of morpholine derivatives was prepared by RuO_4 catalyzed oxidative cyclization of Boc-diallylamines. Deprotection of the Boc-morpholine diols **229**–**234** with diluted hydrochloric acid yielded the corresponding hydrochlorides **243**–**248** in most cases quantitatively. In addition, 2-morpholinol hydrochloride **264** as well as the morpholine acetal **270** were prepared by acidic cyclization of 3-((2,2-diethoxyethyl)amino)propanols. In a following enzyme inhibition assay, most of the prepared compounds proved to be active competitive inhibitors of the enzymes α-glucosidase (yeast) und β-glucosidase (almond). The morpholine diol **245** is the most potent inhibitor of the α-glucosidase amongst these compounds. With a K_i-value of 1.2 mM, it is almost as potent as the commercial inhibitor miglitol **40** (K_i = 1.1 mM). In addition, it shows better selectivity for the α-glucosidase (α:β = 27:1). On the other hand, the morpholine diol **246** has good inhibitory properties against the β-glucosidase and shows also good selectivity (K_i = 1.4 mM, α:β = 1:29).

8 Anhang

8.1 Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
Ac	Acetyl
acac	Acetylacetonat
ADP	Adenosindiphosphat
Äq.	Äquivalente
ASV	Allgemeine Synthesevorschrift
9-BBN	9-Borabicyclo(3.3.1)nonan
BIPY/bpy	2,2‘-Bipyridin
Boc	*tert*-Butyloxycarbonyl
Bn	Benzyl
bs	breites Singulett
Bu	Butyl
Bz	Benzoyl
c	Konzentration
Cbz	Benzyloxycarbonyl
Cy	Cyclohexyl
d	Dublett / Tag(e)
δ	chemische Verschiebung
DABCO	1,4-Diazabicyclo[2.2.2]- octan
DC	Dünschichtchromato-graphie
DCM	Dichlormethan
DFT	Dichtefunktionaltheorie
DIAD	Diisopropylazodicarboxylat
DIPT	Diisopropyltartrat
DNA	Desoxyribonukleinsäure
DNJ	Desoxynojirimycin
DMAP	4-(*N*,*N*-Dimethylamino)-pyridin
DMSO	Dimethylsulfoxid
DMF	*N*,*N*-Dimethylformamid
DMPU	Dimethylpropylenharnstoff
d.r.	diastereomeric ratio
EE	Essigsäureethylester
EI	Elektronenstoßionisation
ESI	Electrospray Ionisation
Et	Ethyl
Et_2O	Diethylether
g	Gramm
G	Gibbs-Energie
GC	Gaschromatographie
Gl.	Gleichung
h	Stunde(n)
HR	high resolution
Hz	Hertz
IBX	2-Iodoxybenzoesäure
IC_{50}	mittlere inhibitorische Konzentration
IFG	Isofagomin
IR	Infrarot
IUPAC	International Union of Pure and Applied Chemistry
J	Joule
J	Kopplungskonstante
K	Gleichgewichtskonstante
K_i	Inhibitionskonstante
k_M	Michaeliskonstante
LAH	Lithiumaluminiumhydrid
LDH	Layered Double Hydroxide
Lsgm.	Lösungsmittel
m	Multiplett
M	molar
*m*CPBA	*m*-Chlorperbenzoesäure
Me	Methyl
MeCN	Acetonitril

MeOH	Methanol
min	Minute(n)
4-MPO	4-Methoxypyridin-*N*-Oxid
MS	Massenspektroskopie
Ms	Mesyl
NAD/ NADH	Nicotinamidadenindinukleotid
NHS	*N*-Hydroxysuccinimid
NI	nicht inhibiert
NIS	*N*-Iodsuccinimid
NJ	Nojirimycin
NMI	*N*-Methylimidazol
NMM	*N*-Methylmorpholin
NMO	*N*-Methylmorpholin-*N*-oxid
NMR	nuclear magnetic resonance
NOE	nuclear overhauser effect
Nu	Nucleophil
PCC	Pyridiniumchlorochromat
PDC	Pyridiniumdichromat
Pe	Pentyl
PG	protection group (Schutzgruppe)
Ph	Phenyl
PhenS	Bathophenanthrolindisulfonat
ppm	parts per million
4-PCA	4-Pyridincarboxaldehyd
4-PPNO	4-Phenylpyridin-*N*-Oxid
Pr	Propyl
PO	Pyridin-*N*-Oxid
q	Quadruplett
quant.	Quantitativ
R	allgemeine Gaskonstante
RP	reversed phase
RT	Raumtemperatur
s	Singulett
Smp.	Schmelzpunkt
t	Triplett/Tonne
T	Temperatur
Tab.	Tabelle
TBAI	Tetrabutylammoniumiodid
TBAO	Tributylamin-*N*-Oxid
TBBDADO	Tetrabutylbutan-1,4-diamin-Dioxid
TCA	Trichloressigsäure
TEMPO	2,2,6,6-Tetramethylpiperidinyloxyl
TFA(A)	Trifluoressigsäure(anhydrid)
THF	Tetrahydrofuran
THP	Tetrahydropyran
TMAO	Trimethylamin-*N*-Oxid
TMCDAMO	Tetramethylcyclohexan-1,2-diamin-Monoxid
TMS	Trimethylsilyl-, Tetramethylsilan
TPAP	Tetrapropylammonium-perruthenat
Ts	Tosyl
UV/Vis	Ultraviolett/Visible
V_{max}	Maximale Reaktionsgeschwindigkeit
Zers.	Zersetzung

8.2 Gefahrstoffverzeichnis

Name	CAS-Nr.	GHS-Kodierung	H/P-Sätze
4-(*N,N*-Dimethylamino)-pyridin	1122-58-3	GHS06	H301-H310-H315-H319-H335; P261-P280-P301 + P310-P302 + P350-P305 + P351 + P338-P310
1,4-Dimethylpiperazin	106-58-1	GHS02, GHS05	H225-H314; P210-P280-P305 + P351 + P338-P310
1-Dodecen	112-41-4	GHS07	H317; P280
1-Octanol	111-87-5	GHS07	H315-H319; P305 + P351 + P338
1-Propanol	71-23-8	GHS02, GHS05, GHS07	H225-H318-H336; P210-P261-P280-P305 + P351 + P338
2-(Brommethyl)-1,3-dioxolan	4360-63-8	GHS07	H315-H319-H335; P261-P305 + P351 + P338
2,2,6,6-Tetramethylpiperi-dinyloxyl	2564-83-2	GHS05	H314; P280-P305 + P351 + P338-P310
2-Brom-1,1-diethoxyethan	2032-35-1	GHS06	H301-H315-H319-H330; P260-P284-P301 + P310-P305 + P351 + P338-P310
2-Iodoxybenzoesäure	61717-82-6	GHS05, GHS07	H314-H335; P261-P280-P305 + P351 + P338-P310
2-Propanol	67-63-0	GHS02, GHS07	H225-H319-H336; P210-P261-P305 + P351 + P338
2-Pyrrolidinon	616-45-5	GHS08	H319; P280-P264-P305+P351+P338-P337+P313
3-(Dibutylamino)propylamin	102-83-0	GHS05, GHS06	H302-H311-H314; P280-P305 + P351 + P338-P310
3,3-Dimethylallylbromid	870-63-3	GHS02, GHS05	H226-H314; P280-P305 + P351 + P338-P310
3-Brom-2-methyl-prop-1-en	1458-98-6	GHS02, GHS05, GHS07	H225-H302-H314-H332; P210-P280-P305 + P351 + P338-P310
3-Phenylpropanol	122-97-4	GHS07	H315-H319-H335; P261-P305 + P351 + P338
4-Chlorchinolin	611-35-8	GHS07	H315-H319-H335; P261-P305 + P351 + P338
4-Chlorpyridin Hydrochlorid	7379-35-3	GHS07	H302-H315-H319-H335; P261-P305 + P351 + P338
4-Hydroxychinolin	611-36-9	GHS07	H315-H319-H335; P261-P305 + P351 + P338
4-Hydroxypyridin	626-64-2	GHS07	H315-H319-H335; P261-P305 + P351 + P338
4-Nitrophenyl β-D-glucopyranosid	2492-87-7	GHS07, GHS08	H302-H371; P260
4-Nitrophenyl-α-D-glucopyranosid	3767-28-0	GHS07, GHS08	H302-H371; P260
4-Pyridincarboxaldehyd	872-85-5	GHS07	H315-H319-H335; P261-P305 + P351 + P338
Aceton	67-64-1	GHS02, GHS07	H225-H319-H336; P210-P261-P305 + P351 + P338
Acetonitril	75-05-8	GHS02, GHS07	H225-H302 + H312 + H332-H319; P210-P280-P305 + P351 + P338
Acetylbromid	506-96-7	GHS05	H314; P280-P305 + P351 + P338-P310
Acetylchlorid	75-36-5	GHS02, GHS05	H225-H314; P210-P280-P305 + P351 + P338-P310

Name	CAS-Nr.	GHS-Kodierung	H/P-Sätze
Allylamin	107-11-9	GHS02, GHS06, GHS09	H225-H301-H310-H331-H411; P210-P261-P273-P280-P301 + P310-P302 + P350
Allylamin	107-11-9	GHS02, GHS06, GHS09	H225-H301-H310-H331-H411; P210-P261-P273-P280-P301 + P310-P302 + P350
Allylmagnesiumbromid	1730-25-2	GHS02, GHS05, GHS07	H225-H250-H260-H302-H314-H336; P210-P222-P223-P231 + P232-P370 + P378-P422
Ameisensäure	64-18-6	GHS02, GHS05	H226-H314; P280-P305 + P351 + P338-P310
Benzaldehyd	100-52-7	GHS07	H302
Benzoylchlorid	98-88-4	GHS05, GHS07	H302 + H312 + H332-H314-H317; P280-P305 + P351 + P338-P310
Benzylalkohol	100-51-6	GHS07	H302-H332
Benzylamin	100-46-9	GHS05, GHS07	H302-H312-H314; P280-P305 + P351 + P338-P310
Benzylbromid	100-39-0	GHS07	H315-H319-H335; P261-P305 + P351 + P338
Benzylchloroformiat	501-53-1	GHS05, GHS07, GHS08, GHS09	H314-H335-H350-H410; GHS05, GHS07, GHS08, GHS09
Bromwasserstoffsäure	10035-10-6	GHS05, GHS07	H314-H335; P261-P280-P305 + P351 + P338-P310
Butan-1,4-diamin	110-60-1	GHS02, GHS05, GHS06	H228-H302 + H312-H314-H331; P210-P261-P280-P305 + P351 + P338-P310
Butan-2,3-dion	431-03-8	GHS02, GHS06	H225-H302-H331-H315-H318-H335; P210-P261-P280-P305+P351+P338-P311
Butyrylchlorid	141-75-3	GHS02, GHS05, GHS06	H225-H314-H331; P210-P261-P280-P305 + P351 + P338-P310
Chloralhydrat	302-17-0	GHS06	H301-H315-H319; P301 + P310-P305 + P351 + P338
Chloroform	67-66-3	GHS07, GHS08	H302 + H332-H315-H319-H336-H351-H361d-H373; P261-P281-P305 + P351 + P338
Crotylalkohol	6117-91-5	GHS02, GHS07	H226-H302 + H312; P280
Cyclohexanol	108-93-0	GHS07	H302-H315-H332-H335; P261
Diallylamin	124-02-7	GHS02, GHS05, GHS06	H225-H302-H311 + H331-H314; P210-P261-P280-P305 + P351 + P338-P310
Dibutylamin	111-92-2	GHS02, GHS07, GHS09	H226-H302 + H312 + H332-H411; P273-P280
Dichlormethan	75-09-2	GHS07, GHS08	H315-H319-H335-H336-H351-H373; P261-P281-P305 + P351 + P338
Diethylamin	109-89-7	GHS02, GHS05, GHS07	H225-H302-H312-H314-H332; P210-P280-P305 + P351 + P338-P310
Diethylether	60-29-7	GHS02, GHS07	H224-H302-H336; P210-P261

Name	CAS-Nr.	GHS-Kodierung	H/P-Sätze
Dimethylformamid	68-12-2	GHS02, GHS07, GHS08	H226-H312 + H332-H319-H360D; P201-P280-P305 + P351 + P338-P308 + P313
Dipentylamin	2050-92-2	GHS05, GHS06, GHS09	H301 + H311 + H331-H314-H400; P261-P273-P280-P301 + P310-P305 + P351 + P338-P310
Dipentylamin	2050-92-2	GHS05, GHS06, GHS09	H301 + H311 + H331-H314-H400; P261-P273-P280-P301 + P310-P305 + P351 + P338-P310
Diphenylcarbamoylchlorid	83-01-2	GHS05, GHS07	H314-H317; P280-P305 + P351 + P338-P310
Dipropylamin	142-84-7	GHS02, GHS05, GHS07	H225-H302-H312-H314-H332; P210-P280-P305 + P351 + P338-P310
Di-*t*-butyldicarbonat	24424-99-5	GHS02, GHS06	H226-H315-H317-H319-H330-H335; P260-P280-P284-P305 + P351 + P338-P310
Ethanol	64-17-5	GHS02	H225; P210
Ethanolamin	141-43-5	GHS05, GHS07	H302 + H312 + H332-H314; P280-P305 + P351 + P338-P310
Ethylacetat	141-78-6	GHS02, GHS07	H225-H319-H336; P210-P261-P305 + P351 + P338
Ethylendiamin	107-15-3	GHS02, GHS05, GHS07, GHS08	H226-H302-H312-H314-H317-H334; P261-P280-P305 + P351 + P338-P310
Formaldehyd	50-00-0	GHS05, GHS06, GHS08	H301 + H311 + H331-H314-H317-H335-H351-H370; P260-P280-P301 + P310-P305 + P351 + P338-P310
Hexan-1,6-diamin	124-09-4	GHS05, GHS07	H302-H312-H314-H335; P261-P280-P305 + P351 + P338-P310
Kaliumcarbonat	584-08-7	GHS07	H302-H315-H319-H335; P261-P305 + P351 + P338
Kaliumhydrid	7693-26-7	GHS02, GHS05	H260-H314; P223-P231 + P232-P280-P305 + P351 + P338-P370 + P378-P422
Kaliumhydroxid	1310-58-3	GHS05, GHS07	H290-H302-H314; P280-P305 + P351 + P338-P310
Kaliumosmat Dihydrat	10022-66-9	GHS06	H301-H311-H331; P261-P280-P301 + P310-P311
Kaliumpermanganat	7722-64-7	GHS03, GHS07, GHS09	H272-H302-H410; P220-P273-P501
Kupfer(II)bromid	7789-45-9	GHS05, GHS07	H302-H314; P280-P305 + P351 + P338-P310
Lithiumaluminiumhydrid	16853-85-3	GHS02, GHS05	H260-H314; P223-P231 + P232-P280-P305 + P351 + P338-P370 + P378-P422
Malonylchlorid	1663-67-8	GHS02, GHS05	H226-H314; P280-P305 + P351 + P338-P310
Methanol	67-56-1	GHS02, GHS06, GHS08	H225-H301 + H311 + H331-H370; P210-P260-P280-P301 + P310-P311
N,N-Dimethyl-1,6-hexanediamine	13093-04-4	GHS07	H315-H319-H335; P261-P305 + P351 + P338
N,N-Dimethylanilin	121-69-7	GHS06, GHS08, GHS09	H301-H311-H331-H351-H411; P261-P273-P280-P301 + P310-P311

Name	CAS-Nr.	GHS-Kodierung	H/P-Sätze
N,N-Dimethylcyclohexanamin	98-94-2	GHS02, GHS05, GHS06, GHS09	H226-H302-H311-H314-H330-H400; P260-P273-P280-P284-P305 + P351 + P338-P310
N,N-Dimethyldecan-1-amin	1120-24-7	GHS07	H302-H315
N,N-Dimethyloctan-1-amin	7378-99-6	GHS05, GHS06	H301-H315-H318-H335; P261-P280-P301 + P310-P305 + P351 + P338
Natrium	7440-23-5	GHS02, GHS05	H260-H314; P223-P231 + P232-P280-P305 + P351 + P338-P370 + P378-P422
Natriumborhydid	16940-66-2	GHS02, GHS05, GHS06	H260-H301-H311-H314; P223-P231 + P232-P280-P301 + P310-P370 + P378-P422
Natriumcyanat	917-61-3	GHS07	H302-H412; P273
Natriumcyanoborhydrid	25895-60-7	GHS02, GHS05, GHS06, GHS09	H228-H300 +H310 + H330-H314-H410; P210-P260-P264-P273-P280-P284
Natriumhydroxid	1310-73-2	GHS05	H290-H314; P280-P305 + P351 + P338-P310
Natriumperiodat	7790-28-5	GHS03, GHS06	H272-H301-H315-H319-H335; P220-P261-P301 + P310-P305 + P351 + P338
n-Hexan	110-54-3	GHS02, GHS07, GHS08, GHS09	H225-H304-H315-H336-H361f-H373-H411; P210-P261-P273-P281-P301 + P310-P331
N-Methylimidazol	616-47-7	GHS05, GHS07	H302-H312-H314; P280-P305 + P351 + P338-P310
N-Methylmorpholin	109-02-4	GHS02, GHS05, GHS07	H225-H302-H314; P210-P280-P305 + P351 + P338-P310
N-Methylmorpholin-*N*-oxid	7529-22-8	GHS07	H315-H319-H335, P261-P305 + P351 + P338
N-Methyl-*N*-octyloctan-1-amin	4455-26-9	GHS07, GHS09	H315-H319-H335-H400; P261-P273-P305 + P351 + P338
N-Methylpiperidin	626-67-5	GHS02, GHS05	H225-H314; P210-P280-P305 + P351 + P338-P310
N-Methylpyrrolidin	120-94-5	GHS02, GHS05, GHS07	H225-H302-H314; P210-P280-P305 + P351 + P338-P310
Octanal	124-13-0	GHS02	H226
Oxalylchlorid	79-37-8	GHS05, GHS06	H314-H331-H335; P261-P280-P305 + P351 + P338-P310
Phosphorylchlorid	10025-87-3	GHS05, GHS06, GHS08	H302-H314-H330-H372; P260-P280-P284-P305 + P351 + P338-P310
Piperazin	110-85-0	GHS05, GHS08	H314-H317-H334-H361fd; P261-P280-P305 + P351 + P338-P310
Piperidin	110-89-4	GHS02, GHS05, GHS06	H225-H311 + H331-H314; P210-P261-P280-P305 + P351 + P338-P310
p-Nitrobenzoylchlorid	122-04-3	GHS05	H314; P280-P305 + P351 + P338-P310
Propan-1,3-diamin	109-76-2	GHS02, GHS05, GHS06	H226-H302-H310-H314; P280-P302 + P350-P305 + P351 + P338-P310
Pyridin-*N*-oxid	694-59-7	GHS07	H315-H319-H335, P261-P305 + P351 + P338, P261-P305 + P351 + P338

Name	CAS-Nr.	GHS-Kodierung	H/P-Sätze
Pyrrol	109-97-7	GHS02, GHS05, GHS06	H226-H301-H318-H332; P280-P301 + P310-P305 + P351 + P338
Pyrrolidin	123-75-1	GHS02, GHS05, GHS07	H225-H302 + H332-H314; P210-P280-P305 + P351 + P338-P310
Rutheniumtrichlorid	10049-08-8	GHS05	H314; P280-P305 + P351 + P338-P310
Salzsäure, konz.	7647-01-0	GHS05, GHS07	H290-H314-H335; P261-P280-P305 + P351 + P338-P310
Schwefelsäure, konz.	7664-93-9	GHS05	H314-H412; P273-P280-P305 + P351 + P338-P310
Succinylchlorid	543-20-4	GHS05	H314; P280-P305 + P351 + P338-P310
t-Butanol	75-65-0	GHS02, GHS07	H225-H319-H332-H335; P210-P261-P305 + P351 + P338
Tetrabutylammoniumiodid	311-28-4	GHS07	H302-H315-H319-H335; P261-P305 + P351 + P338
Tetrahydrofuran	109-99-9	GHS02, GHS07, GHS08	H225-H319-H335-H351; P210-P261-P281-P305 + P351 + P338
Tetramethylethan-1,2-diamin	110-18-9	GHS02, GHS05, GHS07	H225-H302-H314-H332; P210-P280-P305 + P351 + P338-P310
Tetrapropylammonium Perruthenat	114615-82-6	GHS03, GHS07	H272-H315-H319-H335; P220-P261-P305 + P351 + P338
Toluol	108-88-3	GHS02, GHS07, GHS08	H225-H304-H315-H336-H361d-H373; P210-P261-P281-P301 + P310-P331
trans-Cyclohexan-1,2-diamin	1121-22-8	GHS05	H314; P280-P305 + P351 + P338-P310
Tributylamin	102-82-9	GHS06	H302-H310 + H330-H315; P260-P280-P284-P302 + P350-P310
Triethylamin	121-44-8	GHS02, GHS05, GHS07	H225-H302-H312-H314-H332; P210-P280-P305 + P351 + P338-P310
Tripentylamin	621-77-2	GHS05, GHS07	H302-H314; P280-P305 + P351 + P338-P310
Triproylamin	102-69-2	GHS02, GHS05, GHS06	H226-H301 + H311-H314-H330; P260-P280-P284-P301 + P310-P305 + P351 + P338-P310
Valerylchlorid	638-29-9	GHS02, GHS05, GHS06	H226-H314-H331; P261-P280-P305 + P351 + P338-P310
Wasserstoffperoxid	7722-84-1	GHS05, GHS07	H302-H318; P280-P305 + P351 + P338

GHS-Piktogramme

GHS01

GHS02

GHS03

GHS04

GHS05

GHS06

GHS07

GHS08

GHS09

LEBENSLAUF

M. SC. ALEXANDER J. K. ROTH

Geburtsdatum: 03.08.1985 (Annweiler am Trifels)

BILDUNGSWEG

Eduard-Spranger-Gymnasium, Landau i. d. Pfalz **09/1996–04/2005**
Abschluss: Abitur

Universität Leipzig
Bachelorstudium Chemie **10/2005–09/2008**
Abschluss: Bachelor of Science Chemie
Abschlussarbeit: „Synthese der *N*-Oxide von *N*-Methylmorpholin-derivaten“
angefertigt im Arbeitskreis von Prof. Dr. C. B. W. Stark

Universität Leipzig
Masterstudium Chemie **10/2008–09/2010**
Abschluss: Master of Science Chemie
Abschlussarbeit: „Synthese von Morpholinderivaten durch Ru-kataly-sierte oxidative Cyclisierung“
angefertigt im Arbeitskreis von Prof. Dr. C. B. W. Stark

Universität Hamburg
Promotionsstudium **02/2011–07/2014**

SONSTIGE TÄTIGKEITEN

Universität Leipzig
Tätigkeit als wissenschaftliche Hilfskraft im Arbeitskreis von Prof. Dr. C. B. W. Stark **10/2010–11/2010**

Universität Hamburg
Mitorganisation des Neuaufbaus des Arbeitskreises im Rahmen des Umzugs nach Hamburg **12/2010–01/2011**

AUSZEICHNUNGEN

GDCh-Preis für den jahrgangsbesten Abiturienten im Fach Chemie **04/2005**

Ernst-Beckmann-Preis des Freundeskreises der Fakultät für Chemie und Mineralogie der Universität Leipzig für hervorragende Leistungen im Bachelorstudium **12/2008**

POSTERBEITRÄGE

Alexander J. K. Roth, „Stabilization of Aldehyde Hydrates by *N*-Oxides“, Orchem 2012, 24–26.09.2012, Weimar.

Folgende Bachelorarbeiten wurden im Rahmen meiner Arbeit unter meiner Betreuung angefertigt:

1) Hannah Biehler, „Darstellung und Charakterisierung von aliphatischen bidentaten *N*-Oxiden“, Bachelorarbeit, Universität Hamburg **2012**.
2) Caroline Kähler, „Synthese von Trichlormethylketonen“, Bachelorarbeit, Universität Hamburg **2013**.

Eidesstattliche Erklärung

Hiermit erkläre ich an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation „Untersuchungen zur Aldehyd-Hydrat-Stabilisierung durch *N*-Oxide sowie Synthese und Untersuchung von Morpholinderivaten als Glycosidase-Inhibitoren“ selbständig angefertigt und keine anderen als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel verwendet habe. Ich erkläre außerdem, dass diese Dissertation weder in gleicher noch in anderer Form bereits in einem anderen Prüfungsverfahren vorgelegen hat. Ich habe davor außer den mit dem Zulassungsversuch urkundlich vorgelegten Graden keine weiteren akademischen Grade erworben oder zu erwerben versucht.

Hamburg, den 12.05.2014

Alexander Roth