



Universität Hamburg

DER FORSCHUNG | DER LEHRE | DER BILDUNG

# Synthese von 1,3-Oxazolidin-2-onen und Morpholin-2,3-dionen und Untersuchung ihrer biologischen Aktivität

Fakultät für Mathematik, Informatik und Naturwissenschaften

Fachbereich Chemie, Institut für Organische Chemie

der Universität Hamburg

## Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades

Doctor rerum naturalium

*Dr. rer. nat.*

Vorgelegt von

**Lena C. A. Carstensen**

Hamburg 2018



Die vorliegende Arbeit wurde im Zeitraum von Februar 2014 bis Juli 2018 im Arbeitskreis von Prof. Dr. Christian B. W. Stark am Institut für Organische Chemie der Universität Hamburg angefertigt.

Die Druckfreigabe für diese Arbeit wurde am 16.11.2018 durch das Studienbüro des Fachbereichs Chemie der Universität Hamburg erteilt.

**1. Gutachter:** Prof. Dr. Christian B. W. Stark

**2. Gutachter:** Prof. Dr. Dr. h. c. mult. Wittko Francke

**Datum der Disputation:** 16.11.2018



# Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	IV
<b>1 Kurzzusammenfassung.....</b>	<b>1</b>
<b>2 Abstract.....</b>	<b>3</b>
<b>3 Einleitung .....</b>	<b>5</b>
3.1 Carbamate als Motive in Wirkstoffen.....	5
3.1.1 Pharmakologie der Oxazolidin-2-on-Antibiotika .....	9
3.2 Darstellung von 1,3-Oxazolidin-2-on-Derivaten.....	12
3.3 Verwendung von 1,3-Oxazolidin-2-onen in der organischen Chemie.....	18
3.3.1 Anwendung in der stereoselektiven Synthese als Evans-Auxiliare .....	18
3.3.2 Anwendung als Schutzgruppe .....	21
3.4 Morpholinone als Motive in Wirkstoffen .....	22
3.5 Darstellung von Morpholinon-Derivaten .....	25
3.5.1 Synthesen von Morpholin-3-onen .....	25
3.5.2 Synthese von Morpholin-2-onen.....	27
<b>4 Aufgabenstellung.....</b>	<b>30</b>
<b>5 Ergebnisse und Diskussion.....</b>	<b>31</b>
5.1 Synthese von 1,3-Oxazolidin-2-on-Derivaten mit Hexachloraceton .....	31
5.1.1 Hintergrund .....	31
5.1.2 Substratsynthese .....	34
5.1.3 Testsystem TCA .....	45
5.1.4 HCA als Acylierungsreagenz .....	54
5.1.5 Methodenoptimierung und Synthese von 1,3-Oxazolidin-2-on-Derivaten .....	61
5.1.6 Mechanismus der Carbamat-Synthese .....	73
5.1.7 Bildung eines $\text{CHCl}_2$ -haltigen Nebenproduktes .....	80
5.1.8 Anwendung von TCTFA als Acylierungsreagenz.....	88
5.1.9 Synthese von Harnstoffen und acyclischen Urethanen mit HCA .....	90
5.2 Synthese von Morpholinonen und Morpholindionen.....	94

5.2.1	Hintergrund .....	94
5.2.2	Synthese von Morpholin-2,3-dion-Derivaten.....	96
5.2.3	Entfernung der Schutzgruppen .....	108
5.2.4	Beiträge zur Darstellung von Morpholin-2,5-dion und Morpholin-3,5-dion .....	113
5.2.5	Darstellung von <i>N</i> -substituierten Morpholin-3-onen durch Cyclisierung.....	117
5.3	Tests zur biologischen Aktivität.....	119
5.3.1	Hintergrund .....	119
5.3.2	Material und Methoden .....	122
5.3.3	Biologische Untersuchungen von Oxazolidinon- und Morpholindion-Derivaten .....	124
<b>6</b>	<b>Zusammenfassung und Ausblick .....</b>	<b>131</b>
6.1	TCA und HCA als Acylierungsreagenzien .....	131
6.1.1	TCTFA als Acylierungsreagenz .....	136
6.1.2	Verwendung von Trichloracetamiden zur Darstellung von Harnstoffen .....	136
6.2	Synthese von Morpholindionen .....	137
6.2.1	Darstellung von <i>N</i> -substituierten Morpholin-3-onen .....	139
6.3	Biologische Aktivitätstests.....	<b>Fehler! Textmarke nicht definiert.</b>
<b>7</b>	<b>Experimenteller Teil .....</b>	<b>143</b>
7.1	Allgemeine Angaben.....	143
7.2	Allgemeine Arbeitsvorschriften (AAV).....	145
7.2.1	Allgemeine Arbeitsvorschrift (AAV 1) zur Reduktion von Aminosäuren zu den entsprechenden L-Aminoalkoholen .....	145
7.2.2	Allgemeine Arbeitsvorschrift (AAV 2) zur Veresterung von Aminosäuren zu den entsprechenden Aminosäuremethylestern .....	145
7.2.3	Allgemeine Arbeitsvorschrift (AAV 3) zur Fmoc-Schätzung von Aminosäure-Derivaten..	145
7.2.4	Allgemeine Arbeitsvorschrift (AAV 4) zur Boc-Schätzung von Aminosäure-Derivaten.....	146
7.2.5	Allgemeine Arbeitsvorschrift (AAV 5) zur <i>N</i> -Benzilylierung von Aminoalkoholen zu den entsprechenden <i>N</i> -Benzylaminoalkoholen .....	146
7.2.6	Allgemeine Arbeitsvorschrift (AAV 6) zur Umsetzung von 2-Aminoethanol-Derivaten mit Hexachloraceton (HCA) .....	146

7.2.7	Allgemeine Arbeitsvorschrift (AAV 7) zur Synthese der Morpholin-2,3-dion-Derivate ....	147
7.2.8	Allgemeine Arbeitsvorschrift (AAV 8) zur Synthese von <i>N</i> -alkylierten 2-Aminoethanolen mittels reduktiver Aminierung .....	147
7.3	Synthesevorschriften.....	148
7.3.1	Vorschriften und analytische Daten zur Synthese der 2-Aminoethanol-Derivate.....	148
7.3.2	Vorschrift und analytische Daten zur Synthese von <i>N</i> -Boc-L-Tryptophanal [ <i>tert</i> -Butyl-(( <i>S</i> )-1-(1 <i>H</i> -indol-3-yl)-3-oxopropan-2-yl)carbamat] .....	178
7.3.3	Vorschriften und analytische Daten zur Synthese der Acetamid-Derivate.....	179
7.3.4	Vorschriften und analytische Daten zur Synthese der 1,3-Oxazolidin-2-one .....	185
7.3.5	Vorschriften und analytische Daten zur Synthese der Trichlor- und Dichloracetamid-Derivate .....	200
7.3.6	Vorschriften und analytische Daten der Trifluoracetamid-Derivate.....	228
7.3.7	Vorschriften und analytische Daten zur Synthese der Morpholin-2,3-dione .....	230
7.3.8	Vorschriften und analytische Daten zur Darstellung der Oxamidsäureethylester .....	249
7.3.9	Vorschriften und analytische Daten zur Synthese des Morpholin-2,5-dion .....	255
7.3.10	Vorschrift und analytische Daten zur Synthese des Morpholin-3,5-dion .....	256
7.3.11	Vorschriften und analytische Daten zur Synthese der Morpholin-3-one .....	257
<b>8</b>	<b>Literaturverzeichnis .....</b>	<b>261</b>
<b>9</b>	<b>Anhang.....</b>	<b>276</b>
9.1	Gefahrstoffverzeichnis.....	276
9.2	Lebenslauf.....	285
<b>10</b>	<b>Danksagung .....</b>	<b>286</b>
<b>11</b>	<b>Eidesstattliche Versicherung.....</b>	<b>287</b>

## Abkürzungsverzeichnis

2D	zweidimensional
abs.	absolut
AVV	Allgemeine Arbeitsvorschrift
bidest.	zweifach destilliert
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
brsm.	engl.: <i>based on recovered starting material</i> , Umsatzkorrigierte Ausbeute
<i>c</i>	Konzentration
CDI	1,1'-Carbonyldiimidazol
cm <sup>-1</sup>	Wellenzahl
<i>d; d</i>	Dublett (NMR); Tag(e)
DC	Dünnschichtchromatographie
dest.	destilliert
DIPEA	<i>N,N</i> -Diisopropylethylamin
DMAP	<i>N,N</i> -Dimethylaminopyridin
$\delta$	chemische Verschiebung
<i>E</i>	Konfiguration bei Doppelbindungen, <i>entgegen</i>
EI	engl.: <i>electron ionization</i> , Elektronenstoßionisation
eq.	engl.: <i>equivalents</i> , Äquivalente
ESI	engl.: <i>electron spray ionization</i> , Elektronensprayionisation
<i>et al.</i>	lat.: <i>et alii</i> , und andere
EU	Europäische Union
FDA	engl.: <i>Food and Drug Administration</i> , Lebensmittelüberwachungs- und Arzneimittelbehörde der USA
FT-IR	Fourier-transformierte Infrarot-Spektroskopie
g	Gramm
ges.	gesättigt
GHS	global harmonisiertes System zur Einstufung und Kennzeichnung von Chemikalien
<i>h</i>	Stunde(n)
<i>H,H</i> -COSY	Korrelationsspektroskopie <sup>1</sup> H- <sup>1</sup> H
H- & P-Sätze	engl.: <i>hazard &amp; precautionary</i> , Sicherheitsinformationen
HCA	Hexachloraceton
HMBC	engl.: <i>heteronuclear multiple bond coherence</i> , <sup>1</sup> H- <sup>13</sup> H-Korrelation über mehrere Bindungen
HSQC	engl.: <i>heteronuclear single quantum coherence</i> , <sup>1</sup> H- <sup>13</sup> H-Korrelation über eine Bindung
Hz	Hertz
IC <sub>50</sub>	mittlere inhibitorische Konzentration
IR	Infrarot
<i>J</i>	skalare Kern-Kern-Kopplungskonstante
kat.	katalytisch



KMR	kanzerogen, mutagen, reproduktionstoxisch
konz.	konzentriert
LAH	Lithiumaluminiumhydrid
Lsgm.	Lösungsmittel
m; <i>m</i>	Multipllett (NMR); meta (Substitutionsdeskriptor)
M	molar [g/mol]
MHz	Megahertz
<i>min</i>	Minute(n)
MIC	engl.: <i>minimal inhibitory concentration</i> , minimale Hemm-Konzentration
mL	Milliliter
mmol	Millimol (Stoffmengeneinheit)
mol%	Molprozent
mRNA	<i>messenger</i> Ribonucleinsäure
MS	Massenspektrometrie
m/z	Masse-Ladungs-Verhältnis
NMO	<i>N</i> -Methylmorpholin- <i>N</i> -Oxid
NMR	engl.: <i>nuclear magnetic resonance</i> , Kernspinresonanz
<i>o</i>	ortho (Substitutionsdeskriptor)
<i>p</i>	para (Substitutionsdeskriptor)
pH	lat.: <i>potentia hydrogenii</i> , negativer dekadischer Logarithmus der H <sup>+</sup> -Ionenkonzentration
pot.	potenziell
ppm	engl.: <i>parts per million</i> , relative Maßangabe
q	Quartett (NMR)
<i>R</i>	lat.: <i>rectus</i> , rechtsdrehend
rRNA	ribosomale Ribonucleinsäure
RT	Raumtemperatur
<i>S</i>	lat.: <i>sinister</i> , linksdrehend
Smp.	Schmelzpunkt
S <sub>N</sub> 1/2	nucleophile Substitution Typ 1/2
s; s.	Singulett (NMR); siehe
t; <i>t</i>	Tripllett (NMR); (Reaktions-) Zeit
TCA	Trichloraceton
tRNA	<i>transfer</i> Ribonucleinsäure
USA	engl.: <i>United States of America</i> , Vereinigte Staaten
UV	Ultraviolett
vgl.	vergleiche mit
v/v	Volumen-Volumen-Verhältnis
Z	Konfiguration bei Doppelbindungen, <i>zusammen</i>
μ	Mikro
°	Grad
°C	Grad Celsius
%	Prozent

### 1 Kurzzusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wurden zwei Teilprojekte bearbeitet. Bei den Zielmotiven der beiden Projekte handelte es sich um 1,3-Oxazolidin-2-one und Morpholin-2,3-dione. Diese zwei Motive sind von besonderem Interesse, da sie sehr häufig in Pharmazeutika,<sup>[1-14]</sup> in Pestiziden oder Herbiziden,<sup>[15,16]</sup> in Bausteinen von biologisch abbaubaren Polymeren<sup>[17-19]</sup> oder in Intermediaten der organischen Synthesechemie (bspw. als chirale Auxiliare)<sup>[20-25]</sup> auftreten.

Das Ziel des ersten Teilprojektes war die Entwicklung einer Methode zur Synthese von 1,3-Oxazolidin-2-onen unter Verwendung von 1,1,1,3,3,3-Hexachloraceton (HCA) als Acylierungsreagenz. Als Ausgangsverbindungen wurden unterschiedlich substituierte 2-Aminoethanole eingesetzt. Mit der neuen Synthesemethode konnten 15 verschiedene Oxazolidinon-Derivate synthetisiert werden. Hervorzuheben ist, dass neben 3,4,5-trisubstituierten 1,3-Oxazolidin-2-onen ebenfalls bicyclische und tricyclische Derivate erfolgreich erhalten wurden. Bei dieser Methode ist von Vorteil, dass nur Chloroform als Kondensationsprodukt entsteht und die Reaktion einfach aufzuarbeiten ist. Die Reaktion läuft auch ohne einen Katalysator ab, mit *N,N*-Dimethylaminopyridin (DMAP) und *N*-Methylmorpholin-*N*-Oxid (NMO) konnten jedoch gute Aktivatoren identifiziert werden, mit deren Hilfe deutlich bessere Ausbeuten erhalten werden konnten.

Zusätzlich zur Synthese der cyclischen Carbamate mit HCA wurde die Acetylierung von sterisch gehinderten sekundären und aromatischen Aminen unter Verwendung von 1,1,1-Trichloraceton (TCA) untersucht. Mit der im Arbeitskreis entwickelten Methode zur Acetylierung von Hydroxyfunktionen unter Verwendung von NMO war es möglich auch aromatische Amine wie Anilin oder Indol zu *N*-acetylieren. Auch bei Vorhandensein von  $\beta$ -Hydroxyfunktionen oder Esterfunktionen in  $\alpha$ -Position ist eine Acetylierung von primären und sekundären Aminofunktionen mit TCA erfolgreich. Diese entwickelte Methode ermöglicht es, ohne hohe Reaktionstemperaturen oder Verwendung starker Basen auch sterisch anspruchsvolle Amine zu acetylieren und bietet so eine Alternative zur Verwendung von Acetylchlorid oder Essigsäureanhydrid.

Im zweiten Teilprojekt war es das Ziel, ein Protokoll zur Synthese von Morpholin-2,3-dionen zu entwickeln. Hierbei wurde auf den Einsatz möglichst milder Reaktionsbedingungen, auf den Verzicht von Lösungsmitteln sowie auf eine niedrige Reaktionstemperatur Wert gelegt. Mit dem neuen Syntheseprotokoll wurden 17 Morpholin-2,3-dione erfolgreich synthetisiert. Auch hier war es möglich, neben verschiedener 4,5,6-trisubstituierter Morpholin-2,3-dione bicyclische und tricyclische Derivate zu erhalten. Des Weiteren wurde die Synthese der drei möglichen Regioisomere ( $-2,3-$ ,  $-2,5-$  und  $-3,5-$ ) des unsubstituierten Morpholindions untersucht. Das Regioisomer

## Kurzzusammenfassung

---

Morpholin-3,5-dion konnte über eine Cyclisierung synthetisiert und anschließend vollständig charakterisiert werden. Zusätzlich wurden drei verschiedene *N*-substituierte Morpholin-3-one durch basenkatalysierte Cyclisierungsreaktionen aus *N*-substituierten 2-Aminoethanolen erfolgreich dargestellt.

Zuletzt wurden die in den zwei Teilprojekten erhaltenen Derivate der 1,3-Oxazolidin-2-one und Morpholin-2,3-dione auf eine mögliche biologische Aktivität in antibiotischen Empfindlichkeitstests geprüft. Als zu testende Bakterienstämme wurden *Escherichia coli* und *Bacillus subtilis* eingesetzt. Bei einer der untersuchten Substanzen zeigte sich eine antibiotische Wirkung gegen *B. subtilis*. Nach einer Zwölfachbestimmung mit dem aktiven Substrat *N*-(*ortho*-Nitrobenzyl)-1,3-oxazolidin-2-on konnte ein Wert zur mittleren inhibitorischen Konzentration ( $IC_{50}$ ) ermittelt werden.

## 2 Abstract

Within the scope of this work two different projects were investigated. The targeted motifs of the two projects were 1,3-oxazolidin-2-ones and morpholin-2,3-diones, respectively. Both of these motifs are of significant interest because of their prevalent appearance in pharmaceutical agents,<sup>[1–14]</sup> in agrichemicals (i. e. as pesticides or herbicides),<sup>[15,16]</sup> in building blocks of biodegradable polymers,<sup>[17–19]</sup> or as intermediates of organic synthesis, like chiral auxiliaries.<sup>[20–25]</sup>

The aim of the first project was the development of a new method to synthesize substituted 1,3-oxazolidin-2-ones using 1,1,1,3,3,3-hexachloroacetone (HCA) as the acylating reagent. The synthesis of 15 oxazolidin-2-one derivatives starting from different substituted 2-aminoethanols was achieved. In addition to the synthesis of 3,4,5-trisubstituted derivatives it was also possible to obtain bicyclic and tricyclic 1,3-oxazolidin-2-ones. Though the reaction proceeds without any catalyst, the use of *N,N*-dimethylaminopyridine (DMAP) or *N*-methylmorpholine *N*-oxide (NMO) as activating reagents yielded in higher yields for the cyclized products. Besides, workup of the reaction was simple with chloroform as the only by-product formed.

Furthermore, acetylation of sterically hindered or aromatic amines under neutral conditions with 1,1,1-trichloroacetone (TCA) was examined. The acetylation of aromatic amines, like indole or aniline, has been achieved using the method for the NMO activated acetylation of hydroxyl functions developed in this working group. Presence of  $\beta$ -hydroxyl groups or esters in  $\alpha$ -position to the amine was not impeding the conversion to *N*-acetylated products. The developed method enables acetylation of sterically demanding amines without high reaction temperatures or the use of strong bases. Therefore, this method offers an alternative to the *N*-acetylation with acetyl chloride or acetic anhydride.

The aim of the second project was to develop a new synthetic approach to morpholin-2,3-dione derivatives under mild reaction conditions. Of particular interest were a low reaction temperature and the renunciation of solvents or additives. With the optimized protocol in hands, 17 morpholin-2,3-dion derivatives were obtained. It was possible to synthesize bicyclic and tricyclic derivatives in addition to various 4,5,6-trisubstituted morpholin-2,3-dion derivatives. Additionally, the synthesis of the three *N*-unsubstituted morpholindione isomers (–2,3–, –2,5– and –3,5–) was examined. The isomer morpholin-3,5-dione was successfully synthesized. Moreover, base catalyzed cyclization of *N*-substituted 2-aminoethanol derivatives with ethyl chloroacetate yielded in three different morpholin-3-ones.

## Abstract

---

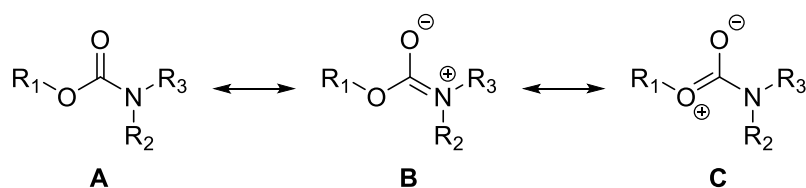
Finally, all derivatives of 1,3-oxazolidin-2-ones and morpholin-2,3-dions successfully synthesized in the two projects were tested for biological activity. The antibiotic susceptibility tests were carried out against the two bacterial strains *Escherichia coli* and *Bacillus subtilis*. One of the tested substances showed in a first test an antibiotic effect against *B. subtilis*: *N*-(*ortho*-nitrobenzyl) 1,3-oxazolidin-2-one. For this substance a value for the half maximal inhibitory concentration ( $IC_{50}$ ) has been determined.

### 3 Einleitung

#### 3.1 Carbamate als Motive in Wirkstoffen

Organische Carbamate, auch Urethane genannt, sind eine Verbindungsklasse aus stabilen Derivaten der instabilen Carbamidsäure ( $\text{H}_2\text{NCOOH}$ ) und tragen am Amin- und am Carbonsäure-Ende verschiedene Alkyl- oder Aryl-Substituenten. Die funktionelle Gruppe der Carbamate im Allgemeinen lautet  $-\text{NR}-\text{C}(\text{O})-\text{O}-$ , wobei R sowohl ein Proton als auch ein weiterer Substituent sein kann.<sup>[26]</sup> Ist die Carbamatfunktion in einen Cyclus eingebunden, so werden diese Verbindungen cyclische Carbamate bzw. 1,3-Oxazolidin-2-one im Fall eines Fünfrings und Tetrahydro-1,3-oxazin-2-one im Fall eines Sechsrings genannt.<sup>[16,24]</sup> Liegt die Carbamatfunktion zusammen mit einem Metall als Salz vor, beispielsweise als Natriumcarboxylat, handelt es sich um anorganische Carbamate.<sup>[16,27]</sup>

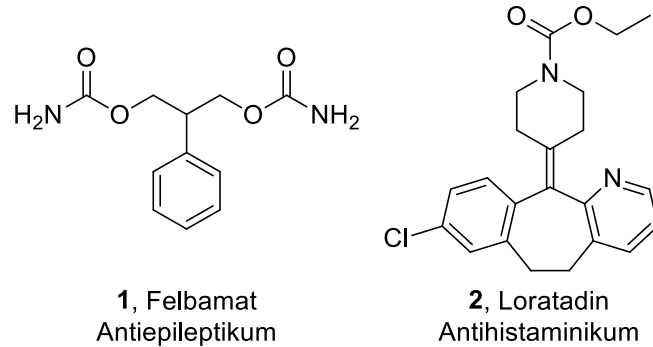
Moleküle, die eine Carbamatfunktion als Strukturmotiv enthalten, spielen als natürliche oder (semi-)synthetische Wirkstoffe eine große Rolle in der aktuellen Medizinischen Chemie.<sup>[16,24,28–30]</sup> Viele dieser Carbamate sind als Therapeutika auf dem Markt oder werden als Wirkstoffkandidaten in klinischen Studien getestet.<sup>[31]</sup> Carbamate besitzen den Vorteil, dass sie stabil gegenüber einer Vielzahl von Reaktionsbedingungen und nur schwierig zu hydrolysieren oder mittels Enzymen wie Aminopeptidasen zu spalten sind.<sup>[28]</sup> Die Stabilität der Carbamatfunktion kann unter anderem mit dem *Amid Resonanz Modell* erklärt werden, welches im Fall von Carbamaten zu den drei möglichen Resonanzstrukturen **A–C** führt, wie in **Schema 1** gezeigt.



**Schema 1: Amid Resonanz Modell von Carbamaten**<sup>[28]</sup>

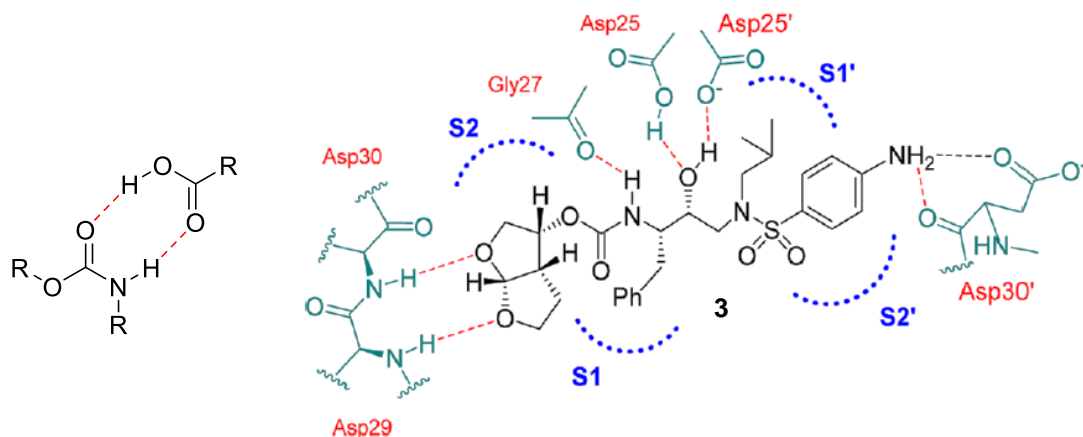
Cyclische fünf- und sechsgliedrige Carbamate sind ebenso stabil und eine etwaige Ringöffnung bei der Metabolisierung des Moleküls wird nicht beobachtet.<sup>[16,28]</sup> Die Stabilität der Carbamatfunktion bzw. die Möglichkeit der Modulierung der Stabilität durch Änderung der Carbamat-Substituenten ist auch bei der Entwicklung von Prodrugs (Wirkstoffvorläufern) von Vorteil. Die variierbare Hydrolyse-Empfindlichkeit der Carbamatfunktion spielt dabei eine entscheidende Rolle für die Hydrolyse-Rate von Verbindungen. Die Hydrolyse-Rate ist ein Schlüsselfaktor für die Dauer und Intensität der pharmakologischen Wirkung.<sup>[28,31]</sup> So kann die metabolische Hydrolyse zu einem inaktiven Metaboliten führen (wie bspw. bei Felbamat (**1**)) oder auch erst in einem aktiven Metaboliten resultieren, der die

Wirkung des Therapeutikums sogar verlängern kann (wie bspw. bei Loratadin (**2**)).<sup>[31]</sup> Es zeigte sich außerdem, dass ein Zusammenhang von der molekularen Struktur und der metabolischen Hydrolyse der Moleküle besteht und dass Carbamate mit Alkylsubstituenten am Carbonsäure-Ende und ohne Substituenten am Stickstoff am stabilsten sind.<sup>[31]</sup>



**Abbildung 1: Felbamate (1, links) und Loratadin (2, rechts)**<sup>[31]</sup>

Die Stabilität ist allerdings nur einer der Gründe, weshalb das Carbamat-Motiv neben anderen peptidbindungsmimetischen Motiven, wie Retro-Amiden, Harnstoffen und Oxamiden, sehr häufig in der Entwicklung von Wirkstoffen verwendet wird.<sup>[16,28]</sup> Zum einen können Carbamate über den Carbonylsauerstoff und die Aminofunktion Wasserstoffbrückenbindungen ausbilden. Dies ist für die Interaktion mit Enzymen oder Rezeptoren genauso wichtig, wie für die Erhöhung der Permeabilität des Moleküls durch Zellmembranen.<sup>[28]</sup> Die möglichen intermolekularen Wasserstoffbrückenbindungen sind in **Abbildung 2** am Beispiel eines Carbamats mit einer Carbonsäurefunktion (links) und des HIV/AIDS-Medikaments Darunavir (**3**) mit dem aktiven Zentrum der HIV-1-Protease (rechts) gezeigt.

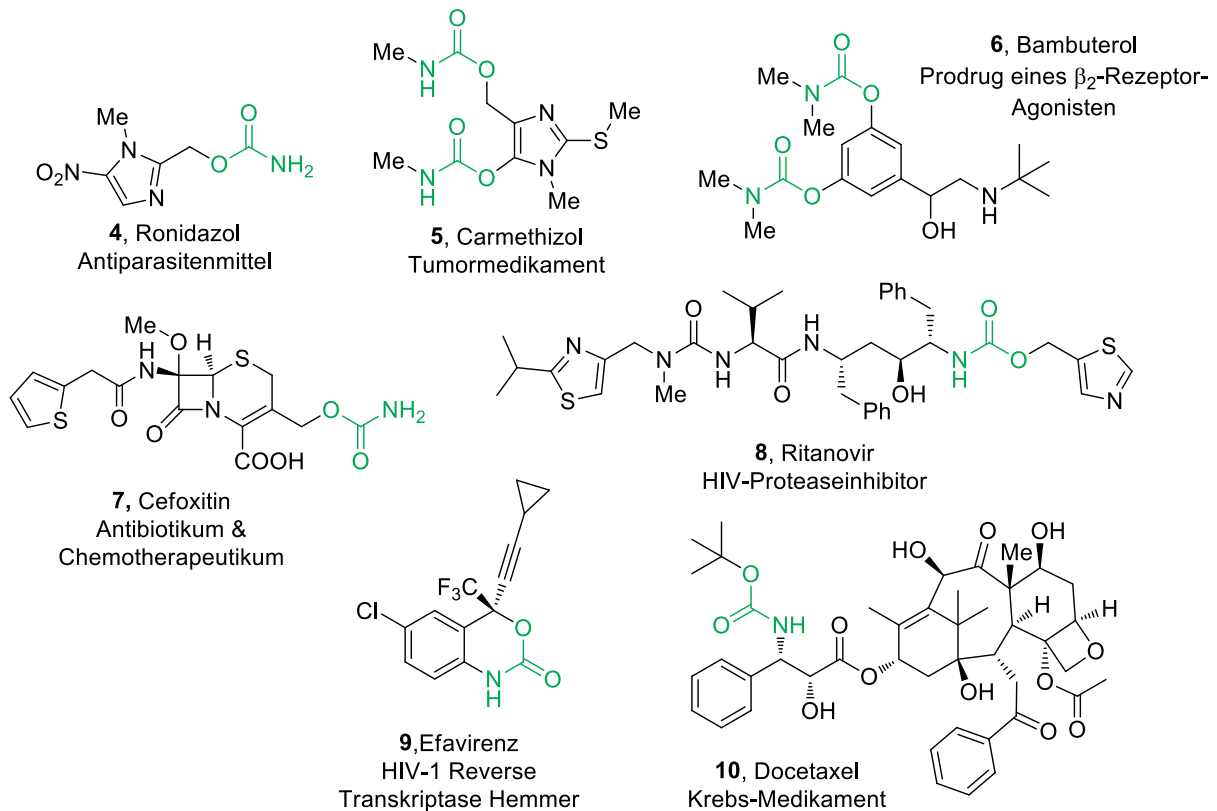


**Abbildung 2: links: mögliche Wasserstoffbrückenbindung (rot) zwischen Carbamaten und Carbonsäuren; rechts: Hauptwechselwirkungen des Wirkstoffs Darunavir (schwarz hervorgehoben, 3) mit der HIV-1-Protease**<sup>[28]</sup>

Zum anderen zeigte sich, dass eine vorhandene Carbamatfunktion als Linker zwischen aktiven Pharmacophoren zu einer Erhöhung der biologischen Aktivität der getesteten (semi-) synthetischen

Verbindungen führen kann. Als Moleküle wurden hierbei Wirkstoffe gegen viele verschiedene Krankheiten untersucht, wie Krebs, Infektionen mit Bakterien, Viren, Pilzen oder Helminthen, Diabetes oder die Alzheimer-Krankheit.<sup>[16,32]</sup>

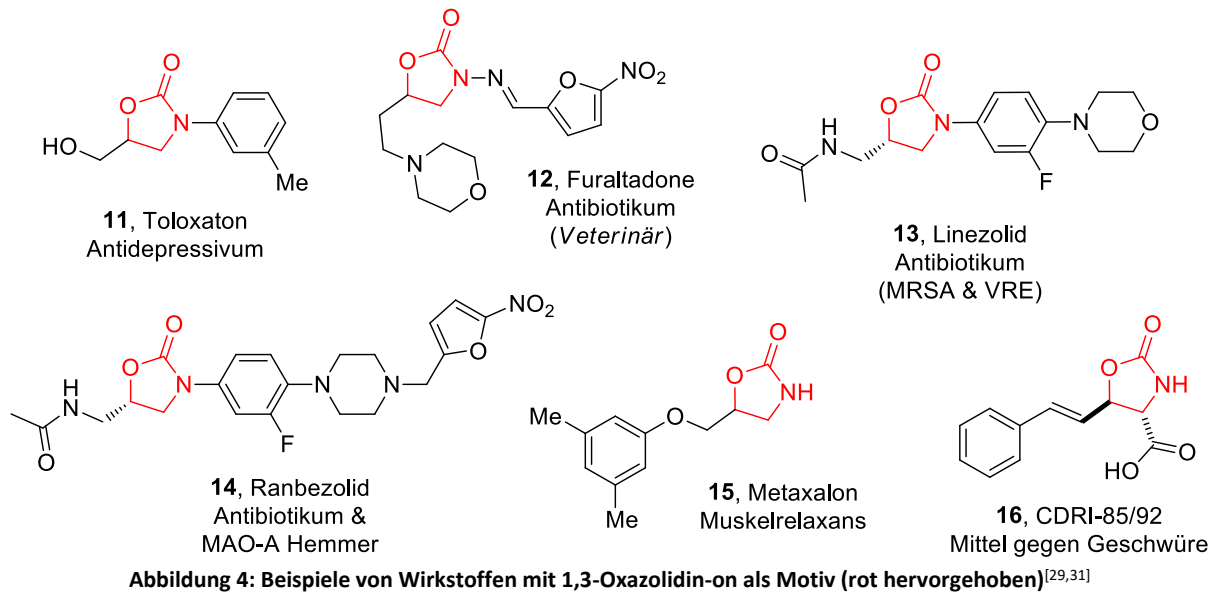
Ausgewählte Beispiele für Wirkstoffe, die die Carbamatfunktion als Motiv enthalten, sind in **Abbildung 3** gezeigt. Der Reverse-Transkriptase-Inhibitor Efavirenz (**9**) ist hier besonders hervorzuheben, da es sich um ein 4,5,6,6-tetrasubstituiertes Tetrahydro-1,3-oxazin-2-on, also ein cyclisches Carbamat handelt.



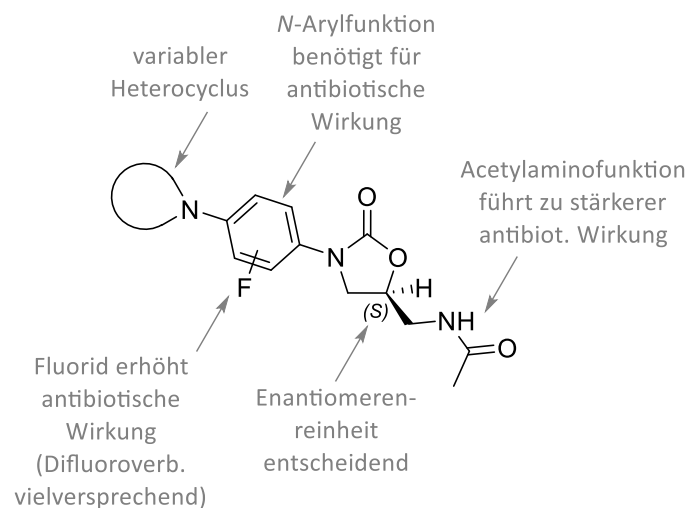
**Abbildung 3: Beispiele von Wirkstoffen mit Carbamatfunktion (grün hervorgehoben)**<sup>[28,31,33]</sup>

Die cyclischen fünfgliedrigen Carbamate sind hiervon gesondert zu betrachten (s. **Abbildung 4**). Dies liegt zum einen an ihrer etwas abweichenden Grundstruktur, die sich daraus ergibt, dass über den Sauerstoff des Cyclus keine weitere Bindung möglich ist. Die möglichen Substituenten sind über den Carbamatstickstoff und die Positionen C-4 und C-5 des Cyclus verknüpft. Der Carboxyl-Teil des cyclischen Carbamats ist somit nicht direkt als Verknüpfung an der Molekülstruktur beteiligt und liegt etwas außen vor.



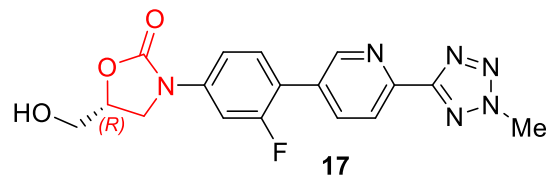


Zum anderen bilden Moleküle mit dem Motiv der 1,3-Oxazolidin-2-one zusätzlich eine eigene Klasse der synthetischen Antibiotika.<sup>[1,2,7-9,12,34]</sup> Linezolid (**13**) wurde als erstes Antibiotikum seiner Klasse im Jahr 2000 von der FDA (*Food and Drug Administration*, Lebensmittelüberwachungs- und Arzneimittelbehörde der USA) und 2001 dann in Europa zugelassen.<sup>[8,12]</sup> Entwickelt wurde diese Verbindung von *Pharmacia-Upjohn*, der Verkauf unter dem Namen Zyvox® erfolgt durch *Pfizer Inc.*<sup>[9]</sup> Die Grundstruktur der Oxazolidinon-Antibiotika ist in **Abbildung 5** gezeigt, worin ebenfalls die wichtigsten Merkmale der Antibiotika-Klasse erläutert werden. Auf die pharmakologische Wirkweise der Oxazolidinon-Antibiotika wird im folgenden Abschnitt **3.1.1** eingegangen.



**Abbildung 5: Grundstruktur der Oxazolidin-2-on-Antibiotika**<sup>[7,29]</sup>

2014 wurde Tedizolid (**17**) als zweites Antibiotikum der Oxazolidinon-Klasse von der FDA zugelassen (s. **Abbildung 6**). Die Zulassung für Tedizolid auf europäischem Markt erfolgte schließlich 2015. Entwickelt wurde Tedizolid von *Trius Therapeutics*, der Verkauf unter dem Namen Sivextro® erfolgt von *Cubist Pharmaceuticals*.<sup>[35,36]</sup> Entscheidende Unterschiede zu Linezolid (**13**) liegen in der (*R*)-Konfiguration an C-5 und im Verzicht auf die Acetylaminofunktion. Linezolid (**13**) und Tedizolid (**17**) sind in Deutschland als Reserveantibiotika eingestuft.



**Abbildung 6:** Das Oxazolidinon-Antibiotikum Tedizolid

### 3.1.1 Pharmakologie der Oxazolidinon-Antibiotika

In den letzten Jahrzehnten zeigten viele grampositive Erreger eine ansteigende Resistenz gegen die üblichen Antibiotika. Mit der Bildung von multi-resistenten Bakterienstämmen, wie den Methicillin-resistenten *Staphylococci aureus* (MRSA) oder den Vancomycin-resistenten *Enterococci* (VRE), verdeutlichte sich die dringende Notwendigkeit neuer Antibiotika.<sup>[9,12]</sup> Eine Resistenz gegen Methicillin (**18**) ist gleichbedeutend mit einer Resistenz gegen alle  $\beta$ -Lactam-Antibiotika, was zur Folge hat, dass die Anzahl möglicher Präparate zur Behandlung stark sinkt. Als Resultat der wachsenden Methicillin-Resistenz von *Staphylococcus*-Stämmen stieg der Verbrauch des Reserveantibiotikums Vancomycin (**19**) in den letzten Jahrzehnten exponentiell an. Als Konsequenz dessen zeigte sich jedoch, dass 13.5 % von *Enterococcus spp.* (Stand 2002) und auch Stämme von *Staphylococcus aureus* (VRSA) eine Vancomycin-Resistenz entwickelt hatten.<sup>[12]</sup> Die zwei neuen Oxazolidinon-Antibiotika Linezolid (**13**) und Tedizolid (**17**) zeigen gegenwärtig sowohl gegen MRSA als auch gegen VRE und VRSA eine hohe antibiotische Aktivität. Sie gelten daher zusammen mit Tigecyclin aus der Glycylcyclin-Antibiotikaklasse und dem Lipopeptid-Antibiotikum Daptomycin als „last line of defense“ gegen multi-resistente Erreger.<sup>[8,34,37,38]</sup>

Die Oxazolidinon-Antibiotika sind von dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) primär für die Behandlung von schweren bakteriellen Infektionen von Haut und Weichteilen und von schweren Lungenentzündungen zugelassen.<sup>[39]</sup> Die Behandlung beschränkt sich dabei auf grampositive Bakterienstämme, wie *Staphylococci*, *Streptococci* und *Pneumococci*. Linezolid (**13**) und auch Tedizolid (**17**) sind darüber hinaus allerdings gegen eine Vielzahl weiterer Bakterienstämme aktiv.<sup>[8,9,34,40]</sup> Linezolid ist gegen alle *Enterococci*, auch gegen *E. faecalis*, *E. faecium* und

## Einleitung

Vancomycin-resistente Stämme, und gegen Penicillin-resistente und Penicillin-empfindliche *Streptococci pneumoniae* aktiv. Hinzu kommt die Aktivität gegen Methicillin-resistente *Staphylococci epidermis* (MRSE) und Methicillin-resistente *S. aureus* (MRSA) und gegen *Corynebacterium* spp., *Bacillus* spp., *Listeria monocytogenes*, *Erysipelothrix rhusiopathiae* und *Rhodococcus equi*. Außerdem hat Linezolid eine moderate antibakterielle Aktivität gegenüber *Clostridium* spp., *Peptostreptococcus* spp., *Bacteroides fragilis*, *Fusobacterium nucleatum* und *Flavobacterium meningosepticum* und den gramnegativen Bakterienstämmen *Moraxella*, *Bordetella*, *Haemophilus* spp. und *Neisseria gonorrhoeae*.<sup>[7,8]</sup> Da Linezolid und Tedizolid auch gegen *Mycobacterium tuberculosis* und *M. avium* eine antibiotische Aktivität zeigen, wird auch die Behandlung von multi-resistenter Tuberkulose (MDR-TB) mit Oxazolidinon-Antibiotika untersucht.<sup>[41,42]</sup> Im Vergleich zu Linezolid hat Tedizolid (**17**) generell eine vier- bis 16-fach höhere *in vitro* Aktivität gegen *Staphylococci*, *Streptococci* und *Enterococci*.<sup>[8]</sup>

Eine Auflistung mit Werten für die minimale Hemmkonzentration (MIC) von Linezolid (**13**) gegen die wichtigsten grampositiven pathogenen Erreger ist in **Tabelle 1** zusammengefasst.

**Tabelle 1: antimikrobielle Empfindlichkeit *in vitro* von Linezolid (**13**) gegen wichtige grampositive Pathogene<sup>[8]</sup>**

Bakterienstamm	MIC <sub>50</sub> <sup>a</sup> [µg/mL]	MIC <sub>90</sub> <sup>a</sup> [µg/mL]
<b>Staphylococcus aureus</b>		
Oxacillin-empfindl.	1-4	1-4
Oxacillin-resistent	1-4	1-4
<b>Koagulase-negative Staphylococci</b>		
Oxacillin-empfindl.	0.5-2	1-4
Oxacillin-resistent	0.5-2	1-2
<b>β-hämolysierende Streptococci</b>	1-2	2-4
<b>Streptococcus pneumoniae</b>		
Penicillin-empfindl.	0.5	1
Penicillin-resistent	0.5-1	1
<b>Enterococcus spp.</b>		
Vancomycin-empfindl.	1-4	1-4
Vancomycin-resistent	2-4	1-4

a) minimale Konzentration einer Substanz, die die Vermehrung von min. 50 % bzw. 90 % der getesteten Stämme hemmt

Die Wirkung der Oxazolidinon-Antibiotika beruht auf der Inhibierung der bakteriellen Proteinsynthese.<sup>[1,12,43]</sup> Durch Bindung an die P-Seite der 50S-Untereinheit des bakteriellen Ribosoms in der Nähe der 30S-Untereinheit wird die Bildung der 70S-Einheit verhindert, die für die Translation der mRNA in der Proteinsynthese benötigt wird (s. **Abbildung 7**).<sup>[9,29]</sup> Bei der P-Seite handelt es sich um die Peptidyltransferase, die primäre enzymatische Funktion der 50S-Ribosomenuntereinheit von Bakterien. In verschiedenen mikrobiologischen Studien konnte festgestellt werden, dass die

## Einleitung

1,3-Oxazolidin-2-on-Derivate an der 23S rRNA binden. Das aktive Zentrum der Peptidyltransferase liegt in der V-Domäne dieser 23S rRNA.<sup>[1,2,12,43]</sup> Die Bindung des Oxazolidin-2-on-Moleküls führt zu einem Konformationswechsel der 50S-Ribosomenuntereinheit, woraufhin die *N*-Formylmethionyl-tRNA (fMet-tRNA) nicht mehr zusammen mit dem 30S-mRNA-Komplex an die 50S-Untereinheit binden kann. Dies hat zur Folge, dass die initiale Peptidknüpfung nicht erfolgt und somit die mRNA nicht in ein Peptid translatiert wird.<sup>[2,8,43]</sup> Die Inhibierung erfolgt somit an einem sehr frühen Zeitpunkt in der Proteinsynthese der Bakterien.

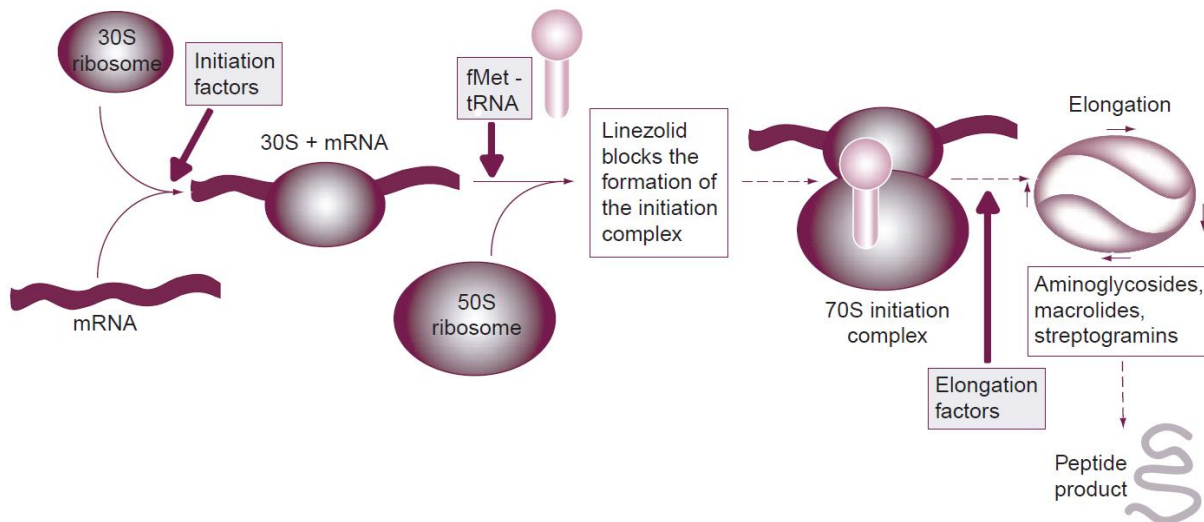
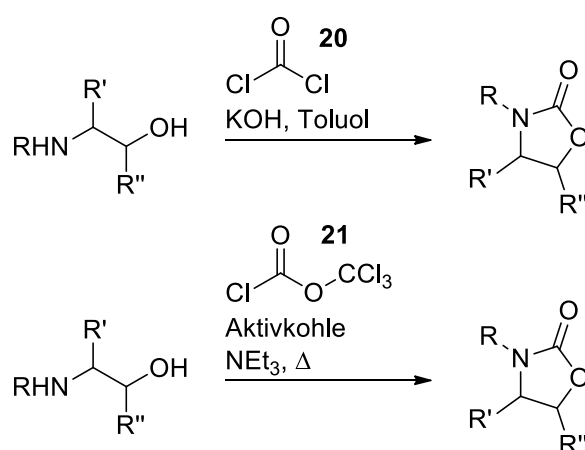


Abbildung 7: Wirkungsort der Oxazolidin-2-on-Antibiotika<sup>[12]</sup>

Bei der Gabe von Linezolid (**13**) in Kombination mit Antibiotika wie Amoxicillin, Erythromycin, Imipenem, Teicoplanin und Tetracyclin zeigte sich eine synergistische, förderliche Wirkung. Bei der Kombination mit Fluorchinolon-Antibiotika, wie Sparfloxacin oder Ofloxacin, wurde hingegen eine antagonistische Wirkung für den Bakterienstamm *Enterococcus faecalis* festgestellt.<sup>[12]</sup> Unerwünschte Wechselwirkungen oder Kreuzresistenzen mit anderen Proteinsyntheseinhibitoren werden außerdem kaum beobachtet.<sup>[8]</sup>

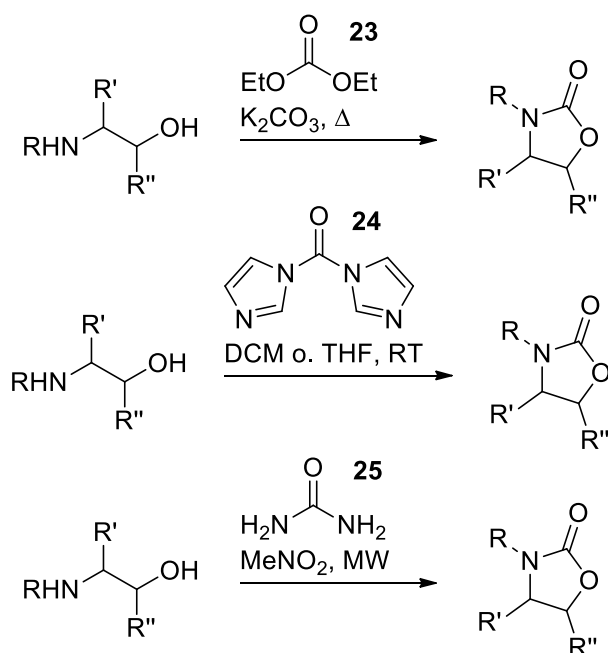
### 3.2 Darstellung von 1,3-Oxazolidin-2-on-Derivaten

Für die Synthese von cyclischen, fünfgliedrigen Carbamaten ist eine Vielzahl von Methoden bekannt, welche sich in drei Gruppen klassifizieren lassen. Die erste Gruppe beinhaltet Reaktionsbedingungen, bei denen ein Transfer einer Carbonylfunktion von einer häufig halogenhaltigen Carbonylverbindung erfolgt. Dazu zählt auch die klassische Synthesemethode von Oxazolidin-2-onen, die unter Verwendung von Phosgen (**20**) oder seinen Ersatzstoffen Diphosgen (**21**) bzw. Triphosgen (**22**) als Carbonylquelle stattfindet (s. **Schema 2**).



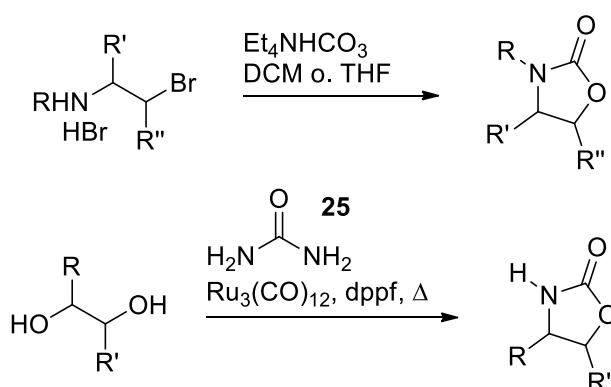
Schema 2: 1,3-Oxazolidin-2-on-Synthesen nach Kutner und Newman (oben)<sup>[44]</sup> bzw. nach Vrancken *et al.* (unten)<sup>[45]</sup>

Vorteile von Phosgen (**20**) sind, dass die Reaktion bei Raumtemperatur stattfinden kann und mit einer kurzen Reaktionszeit zu hohen Ausbeuten führt. Phosgen und auch die Ersatzstoffe sind allerdings hochtoxisch und eine Verwendung dieser Reagenzien im direkten Kontakt sollte vermieden werden.<sup>[46]</sup> Daher wurden über die Jahre viele Methoden mit weniger toxischen Reagenzien zur Synthese von 1,3-Oxazolidin-2-onen entwickelt. Die drei hauptsächlich verwendeten Alternativmethoden sind in **Schema 3** gezeigt und gehen von 2-Aminoethanol-Derivaten als Substraten aus. Die Umsetzung mit Diethylcarbonat (**23**) unter basischen Konditionen ist schon seit den 1950er Jahren etabliert, benötigt jedoch hohe Reaktionstemperaturen.<sup>[44,47]</sup> Die Verwendung des ungiftigen 1,1'-Carbonyldiimidazol (CDI, **24**) als Carbonylquelle hat dagegen den Vorteil, dass dies auch bei Raumtemperatur zu Oxazolidin-2-onen in guten Ausbeuten führt.<sup>[48]</sup> Bratulescu *et al.* haben außerdem eine Synthesemethode entwickelt, bei der die 2-Aminoethanole mit Harnstoff (**25**) und Nitromethan als Lösungsmittel unter Bestrahlung mit Mikrowellen erfolgreich zu den 1,3-Oxazolidin-2-onen cyclisiert werden.<sup>[49]</sup>



Schema 3: 1,3-Oxazolidin-2-on-Synthesen nach Hruby *et al.* (oben)<sup>[44,47]</sup>, nach Savoia *et al.* (mittig)<sup>[48]</sup> und nach Bratulescu *et al.* (unten)<sup>[49]</sup>

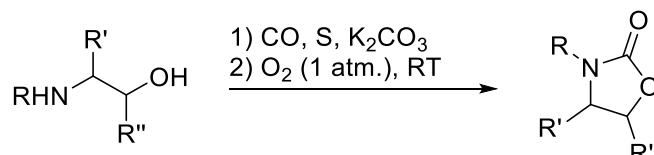
Zusätzlich sind auch Darstellungsmethoden ausgehend von 2-Aminoethylhalogeniden oder 1,2-Diolen entwickelt worden, die mittels Transfer von Carbonylfunktionen stattfinden (s. **Schema 4**). Inesi und Rossi *et al.* haben HBr-Salze von 2-Bromethylaminen mit Tetraethylammoniumhydrogencarbonat ( $\text{Et}_4\text{NHCO}_3$ ) zu den entsprechenden Oxazolidin-2-onen umgesetzt.<sup>[50]</sup> Die Reaktion von 1,2-Diolen nach Beller *et al.* führt unter Ruthenium-Katalyse und Verwendung von Harnstoff (**25**) erfolgreich zu den cyclischen Produkten.<sup>[51]</sup>



Schema 4: 1,3-Oxazolidin-2-on-Synthesen nach Inesi und Rossi *et al.* (oben)<sup>[50]</sup> bzw. nach Beller *et al.* (unten)<sup>[51]</sup>

In der zweiten Gruppe der Darstellungsmethoden wird die Carbamatfunktion durch Carbonylierung mit Kohlenstoffmonoxid oder Kohlenstoffdioxid unter Verwendung diverser Katalysatoren gebildet. Mizuno *et al.* haben beispielsweise durch Thiocarboxylierung von 2-Aminoethanolen

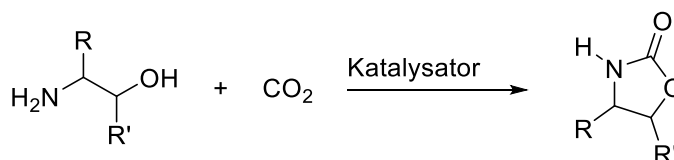
mit Kohlenstoffmonoxid und Schwefel, gefolgt von einer oxidativen Cyclisierung unter Sauerstoffatmosphäre erfolgreich die entsprechenden 1,3-Oxazolidin-2-one dargestellt (s. **Schema 5**).<sup>[52]</sup>



**Schema 5: 1,3-Oxazolidin-2-on-Synthese nach Mizuno *et al.***<sup>[52]</sup>

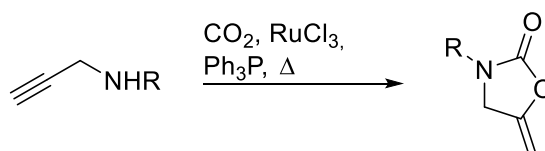
Kohlenstoffdioxid wird allerdings wesentlich häufiger bei den Carbonylierungen verwendet als Kohlenstoffmonoxid, sodass bereits eine Vielzahl an Katalysator-Systemen mit CO<sub>2</sub> als Carbonylquelle entwickelt wurde, wie in **Tabelle 2** zusammengefasst.

**Tabelle 2: Synthese von 1,3-Oxazolidin-2-onen ausgehend von 2-Aminoethanol-Derivaten und CO<sub>2</sub>**



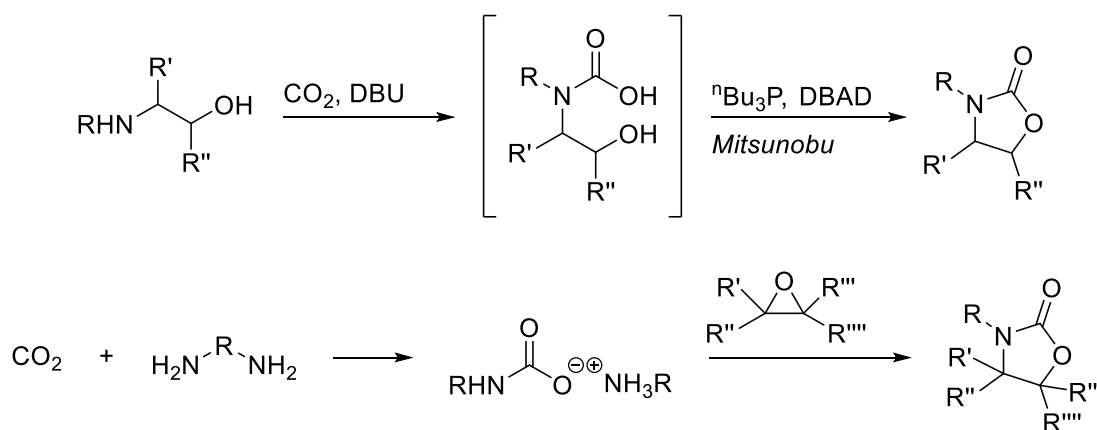
#	Katalysator-System	Lsgm.	Temp. [°C]	Ausbeute isol. [%]	Referenz
1	Ph <sub>3</sub> P/Et <sub>3</sub> N/CCl <sub>4</sub>	MeCN	RT	51	Kubota <i>et al.</i> <sup>[53]</sup>
2	<sup>n</sup> Bu <sub>3</sub> P/Et <sub>3</sub> N/DEAD	MeCN	RT	86	Kodaka <i>et al.</i> <sup>[54]</sup>
3	DPPCl/Et <sub>3</sub> N	MeCN	-50 - RT	95	Paz <i>et al.</i> <sup>[55]</sup>
4	<sup>n</sup> Bu <sub>2</sub> SnO	NMP	180	94	Tominaga <i>et al.</i> <sup>[56]</sup>
5	CeO <sub>2</sub>	MeCN	140	97	Tamura <i>et al.</i> <sup>[57]</sup>

Des Weiteren wurde von Mitsudo und Watanabe *et al.* eine Ruthenium-katalysierte Methode mit CO<sub>2</sub> zur Synthese von 1,3-Oxazolidin-2-onen entwickelt, die von Propargylaminen als Substrat ausgeht (s. **Schema 6**).<sup>[58]</sup>



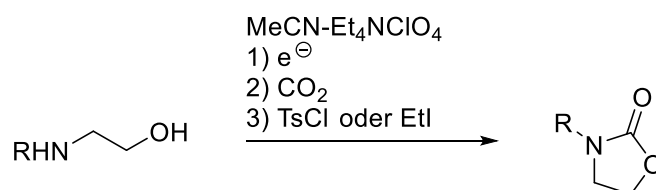
**Schema 6: 1,3-Oxazolidin-2-on-Synthese nach Mitsudo und Watanabe *et al.***<sup>[58]</sup>

Dinsmore *et al.* und Toda *et al.* haben jeweils Synthesemethoden zu Oxazolidin-2-onen unter Verwendung von CO<sub>2</sub> entwickelt, die in zwei Schritten ablaufen (s. **Schema 7**). Nach Dinsmore *et al.* werden zunächst 2-Aminoethanole mit CO<sub>2</sub> zu Carbamidsäuren carboxyliert und im zweiten Schritt unter Mitsunobu-Reaktionsbedingungen zu den entsprechenden Produkten cyclisiert.<sup>[59]</sup> Toda *et al.* setzen CO<sub>2</sub> zuerst mit Aminen zu relativ stabilen Ammoniumsalzen der Carbamidsäure um, welche im Anschluss mit verschiedenen substituierten Oxiranen zu 1,3-Oxazolidin-2-onen reagieren.<sup>[60]</sup>



**Schema 7: 1,3-Oxazolidin-2-on-Synthesen nach Dinsmore *et al.* (oben)<sup>[59]</sup> und nach Toda *et al.* (unten)<sup>[60,61]</sup>**

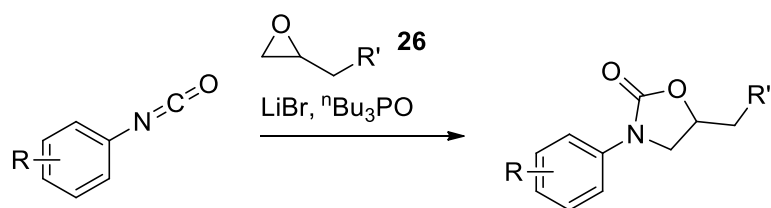
Die Synthese von 1,3-Oxazolidin-2-onen mit CO<sub>2</sub> als Carbonylquelle ist außerdem unter elektrochemischen Reaktionsbedingungen möglich. Feroci und Inesi *et al.* haben 2-Aminoethanole mit zuvor elektrochemisch hergestellten Cyanomethylanionen und unter CO<sub>2</sub>-Atmosphäre umgesetzt. Durch anschließende Verwendung von Tosylchlorid oder Ethyliodid erfolgt die Cyclisierung zu den *N*-substituierten Produkten (s. **Schema 8**).<sup>[62]</sup>



**Schema 8: 1,3-Oxazolidin-2-on-Synthese nach Feroci und Inesi *et al.*<sup>[62]</sup>**

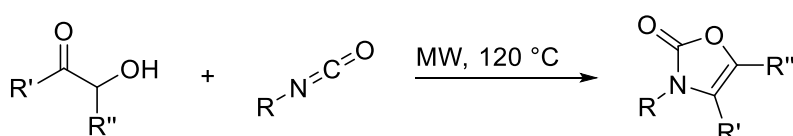
Die dritte Gruppe der Darstellungsmethoden beinhaltet Synthesen von 1,3-Oxazolidin-2-onen, die nicht durch eine Carbonylübertragung auf 2-substituierte Ethylamine oder durch Verwendung von CO bzw. CO<sub>2</sub> erreicht werden. Darunter fällt zum einen die Darstellung nach DuPont *et al.* ausgehend von Arylisocyanaten. Durch Umsetzung mit Oxiran **26** unter Verwendung von Lithiumbromid und Tributylphosphin werden die entsprechenden Oxazolidin-2-one erhalten (s. **Schema 9**).<sup>[29,63]</sup>





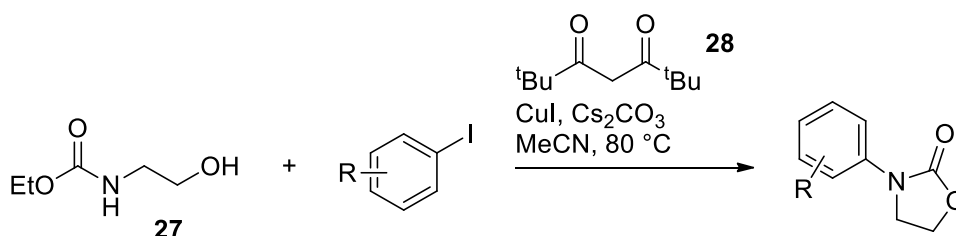
Schema 9: 1,3-Oxazolidin-2-on-Synthese nach DuPont *et al.*<sup>[29,63]</sup>

Zum anderen zählen auch Cycloadditionen, wie die nach Fuentes-Benítez *et al.*, zu dieser dritten Gruppe. Hierbei wurden Benzoin-Derivate ( $R', R'' = \text{Aryl}$ ) mit Isocyanaten zu den entsprechenden 1,3-Oxazolidin-4-en-2-onen umgesetzt (Schema 10).<sup>[64]</sup>



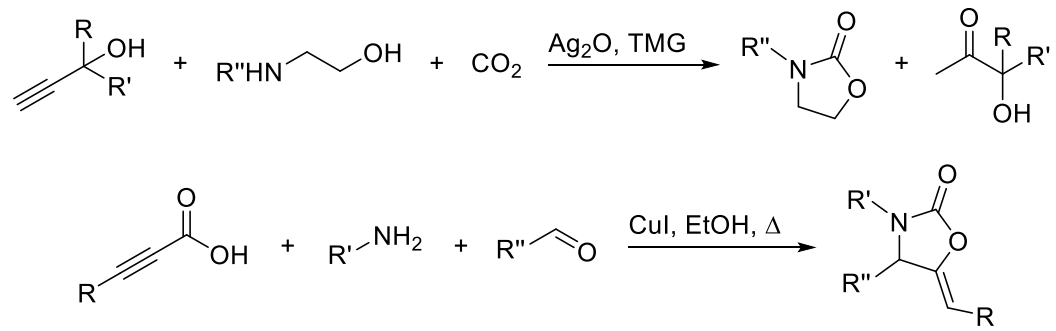
Schema 10: 1,3-Oxazolidin-2-on-Synthese nach Fuentes-Benítez *et al.*<sup>[64]</sup>

Frost *et al.* haben des Weiteren *N*-(2-Hydroxyethyl)ethylcarbammat (**27**) in einer Kupfer(I)-katalysierten *one-pot*-Synthese mit Aryliodiden und 2,2,6,6-Tetramethylheptan-3,5-dion (**28**) umgesetzt und so *N*-arylierte 1,3-Oxazolidin-2-one erhalten (s. Schema 11).<sup>[65]</sup>



Schema 11: 1,3-Oxazolidin-2-on-Synthese nach Frost *et al.*<sup>[65]</sup>

Schließlich kann die Darstellung von 1,3-Oxazolidin-2-onen auch durch *one-pot*-3-Komponenten-Reaktionen stattfinden (s. Schema 12). Zum einen werden nach He *et al.* aus Propargylalkoholen, 2-Aminoethanolen und  $\text{CO}_2$  unter Verwendung von 1,1,3,3-Tetramethylguanidin (TMG) und Silber(I)oxid *N*-substituierte 1,3-Oxazolidin-2-one dargestellt.<sup>[66]</sup> Bei der Kupfer(I)-katalysierten Umsetzung von 2-Alkylcarbonsäuren mit Aldehyden und Aminen nach Van Der Eycken *et al.* werden zum anderen erfolgreich 5-alkenylierte cyclische Produkte erhalten.<sup>[67]</sup>



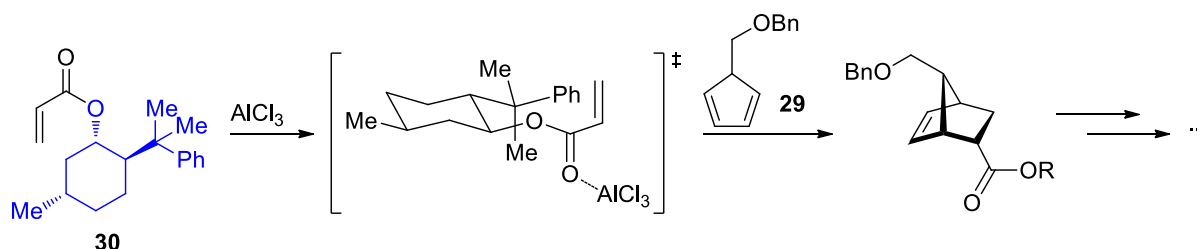
Schema 12: 1,3-Oxazolidin-2-on-Synthesen nach He *et al.* (oben)<sup>[66]</sup> und nach Van Der Eycken *et al.* (unten)<sup>[67]</sup>

### 3.3 Verwendung von 1,3-Oxazolidin-2-onen in der organischen Chemie

#### 3.3.1 Anwendung in der stereoselektiven Synthese als Evans-Auxiliare

Chirale 1,3-Oxazolidin-2-on-Derivate finden in der organischen Chemie sehr oft als Auxiliare Anwendung. Auxiliare sind (chirale) Gruppen, die kovalent an ein Molekül gebunden sind und so eine bestimmte Reaktion ermöglichen oder den stereochemischen Verlauf der Reaktion beeinflussen können. Werden die Eigenschaften des chiralen Auxiliars beispielsweise so gewählt, dass durch einen großen Substituenten am Auxiliar die Bildung eines Diastereomers bevorzugt wird, kann nach der Abspaltung des Auxiliars nach der Reaktion ein enantiomerenreines Produkt erhalten werden. Dabei gilt wie bei einer Schutzgruppe, dass das Auxiliar leicht einzuführen und zu entfernen sein sollte und die Reagenzien, die verwendet werden, nicht in einer anderen Weise mit dem Molekül reagieren.<sup>[22,23,68,69]</sup>

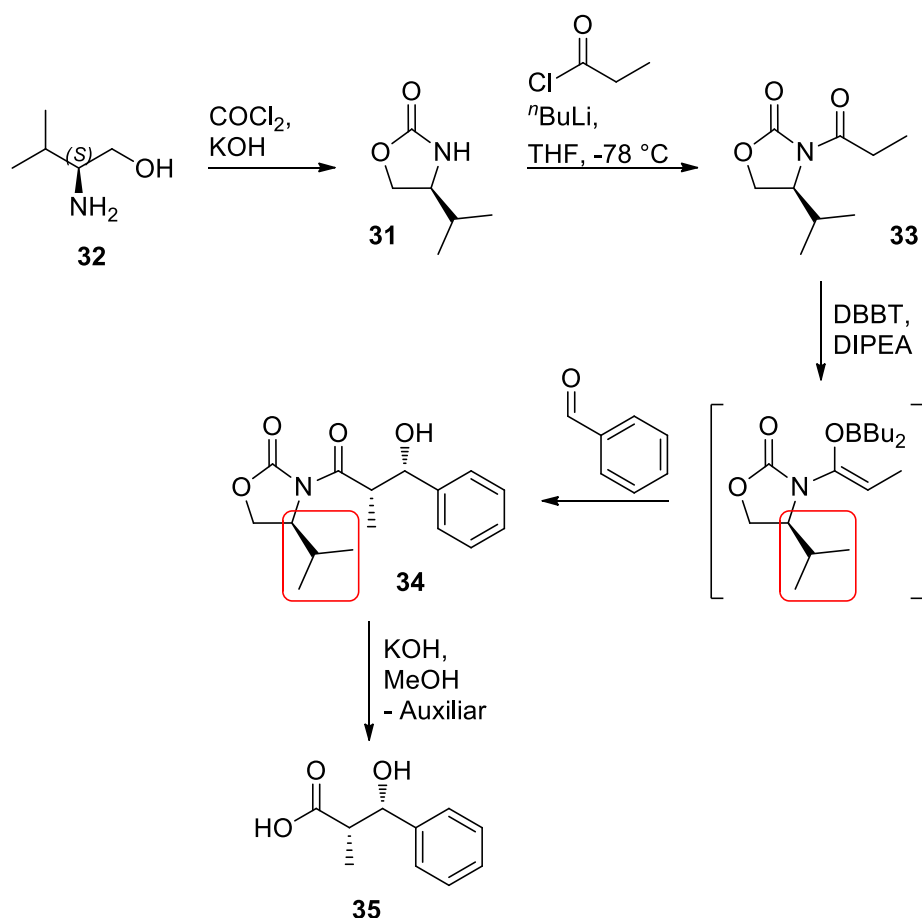
Die Verwendung von chiralen Auxiliaren in asymmetrischen Synthesen wurde 1975 von E. J. Corey *et al.*<sup>[70]</sup> erstmals beschrieben. In der vorgestellten asymmetrischen Diels-Alder-Reaktion wurde 5-(Benzyloxymethyl)cyclopentadien (**29**) mit (-)-8-Phenylmentholacrylatester (**30**) zu einem Intermediat der Prostaglandin-Synthese umgesetzt. (-)-8-Phenylmenthol (blau hervorgehobener Rest) diente als das gebundene chirale Auxiliar (s. **Schema 13**).<sup>[70]</sup>



Schema 13: Asymmetrische Diels-Alder-Reaktion mit chiraalem Auxiliar nach Corey *et al.*<sup>[70]</sup>

1981 stellte D. A. Evans *et al.* dann die Verwendung von chiralen Oxazolidin-2-onen in enantioselektiven Aldol-Additionsreaktionen vor.<sup>[22,23,71]</sup> Das verwendete 1,3-Oxazolidin-2-on (**31**) wurde mittels Reaktion von (*S*)-Valinol (**32**) und Phosgen synthetisiert und anschließend mit Propionylchlorid *N*-acyliert. Das so erhaltene chirale Substrat (*S*)-*N*-Propionyl-1,3-oxazolidin-2-on (**33**) wurde dann beispielsweise mit Benzaldehyd unter Verwendung von Dibutylbortriflat (DBBT) und der Base *N,N*-Di-*iso*-propylethylamin (DIPEA) versetzt. Die rot hervorgehobene Isopropylgruppe des Auxiliars sorgt in der Reaktion für eine sterische Abschirmung, sodass die Addition von Benzaldehyd nur von einer Seite stattfindet und folglich eines der möglichen Diastereomere bevorzugt gebildet wird (s. **Schema 14**).<sup>[72]</sup> Als Produkt wurde hier ausschließlich das diastereomerenreine Addukt **34** mit einer

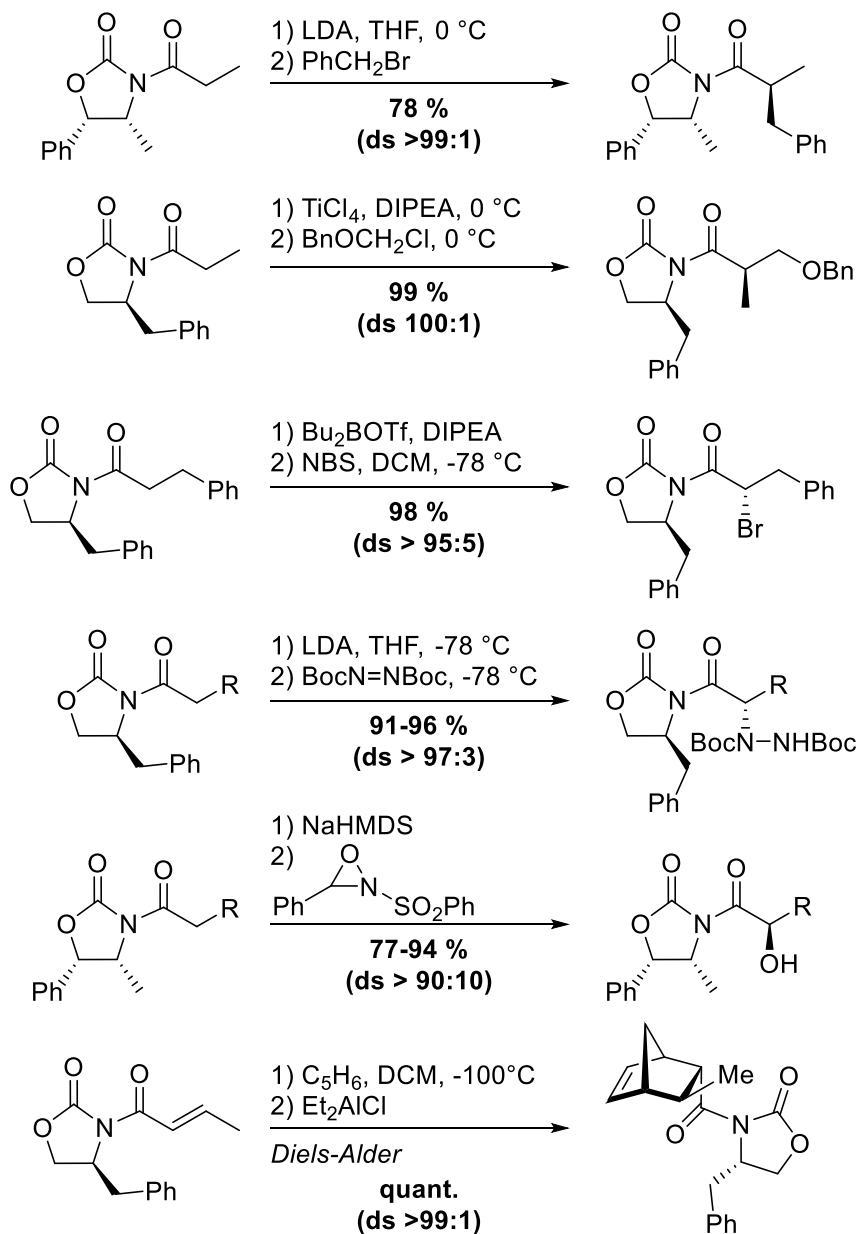
Ausbeute von 67 % erhalten. Eine anschließende basische Hydrolyse mit Kaliumhydroxid in Methanol entfernte dann die Oxazolidin-2-on-Gruppe ohne Racemisierung der vorhandenen Stereozentren und lieferte die enantiomerenreine  $\beta$ -Hydroxysäure **35**.<sup>[23]</sup>



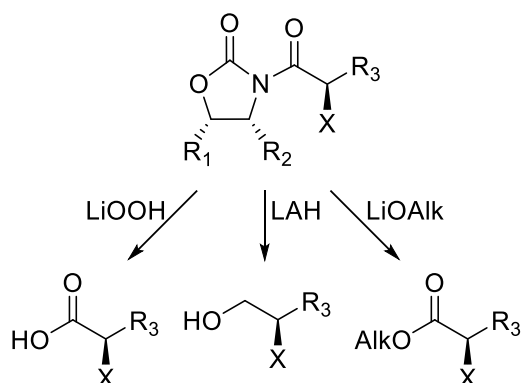
Schema 14: Enantioselektive Aldol-Additionsreaktion mit chiraalem Oxazolidin-2-on nach Evans *et al.*<sup>[23]</sup>

Das Oxazolidin-2-on **31** und weitere Variationen der chiralen 1,3-Oxazolidin-2-one wurden fortan als Evans-Auxiliare bezeichnet und in vielen verschiedenen stereoselektiven Synthesen neben den Aldol-Reaktionen eingesetzt.<sup>[20,24]</sup> So können die Evans'schen Oxazolidin-2-one bzw. deren Imide (bspw. **33**) auch in asymmetrischen Alkylierungen,<sup>[73,74]</sup> in diastereoselektiven  $\alpha$ -Halogenierungen<sup>[73,74]</sup> und  $\alpha$ -Aminierungen,<sup>[75,76]</sup> in Oxygenierungen zu  $\alpha$ -Hydroxysäuren,<sup>[77]</sup> in asymmetrischen Diels-Alder-Cycloadditionen<sup>[78,79]</sup> und weiteren stereoregulierten Reaktionen verwendet werden.<sup>[24,29]</sup> In **Schema 15** sind ausgewählte Reaktionen mit unterschiedlichen *N*-Acyl-1,3-Oxazolidin-2-onen gezeigt. Zur Entfernung der Auxiliare sind ebenfalls verschiedene Reaktionstypen entwickelt worden, je nachdem welche synthetisch sinnvolle funktionelle Gruppe im Zielmolekül anschließend benötigt wird. Um das Oxazolidin-2-on als Auxiliar wiederverwenden zu können, muss eine exocyclische Abspaltung erfolgen. Dies wird z. B. durch die Verwendung von Lithiumverbindungen wie

Lithiumhydroperoxid (führt zur Säure), Lithiumaluminiumhydroxid (LAH, führt zum Alkohol) oder Lithiumalkoxiden (führt zu Estern) erreicht (s. **Schema 16**).<sup>[20,24]</sup>



Schema 15: Ausgewählte Reaktionen zur Anwendung von *N*-acylierten Evans-Auxiliaren<sup>[73-78]</sup>

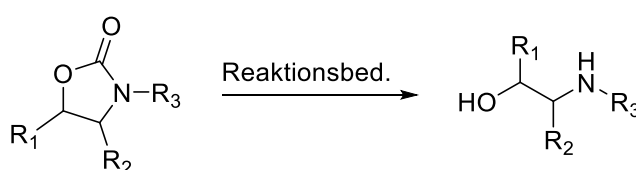


Schema 16: Exocyclische Abspaltung des Auxiliars zu Produkten mit unterschiedlichen funktionellen Gruppen<sup>[20,24]</sup>

### 3.3.2 Anwendung als Schutzgruppe

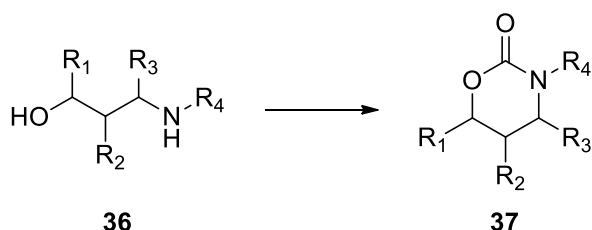
1,3-Oxazolidin-2-one können außerdem als Schutzgruppen für 2-Aminoethanole betrachtet bzw. verwendet werden, da sie stabil gegenüber einer Vielzahl an Reagenzien sind und als cyclische Carbamate wesentlich schwieriger zu hydrolysieren sind als Ester.<sup>[80]</sup> Die Einführung als Schutzgruppe erfolgt zumeist wie bereits unter Abschnitt 3.2 ausführlich beschrieben. Die Entfernung der Schutzgruppe findet stets durch eine basenkatalysierte Spaltung des Heterocyclus statt, wofür starke Basen benötigt werden. Als Abbauprodukt wird dabei CO<sub>2</sub> freigesetzt. Typische Reaktionsbedingungen sind in **Tabelle 3** zusammengefasst.

Tabelle 3: Entfernung einer Oxazolidin-2-on-Schutzgruppe



#	Reagenzien	Lsgm.	Temp. [°C]	Ausbeute isol. [%]	Referenz
1	KO <sup>t</sup> Bu	THF	RT	95	Barluenga <i>et al.</i> <sup>[81]</sup>
2	1) Ba(OH) <sub>2</sub> 2) Ac <sub>2</sub> O	1) EtOH 2) Pyridin	80	48–81	Crich <i>et al.</i> <sup>[82]</sup>
3	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	MeOH	RT	94	Hogan <i>et al.</i> <sup>[83]</sup>
4	LiOH (3000 mol%)	EtOH, H <sub>2</sub> O	reflux	76–99	Katz <i>et al.</i> <sup>[84]</sup>

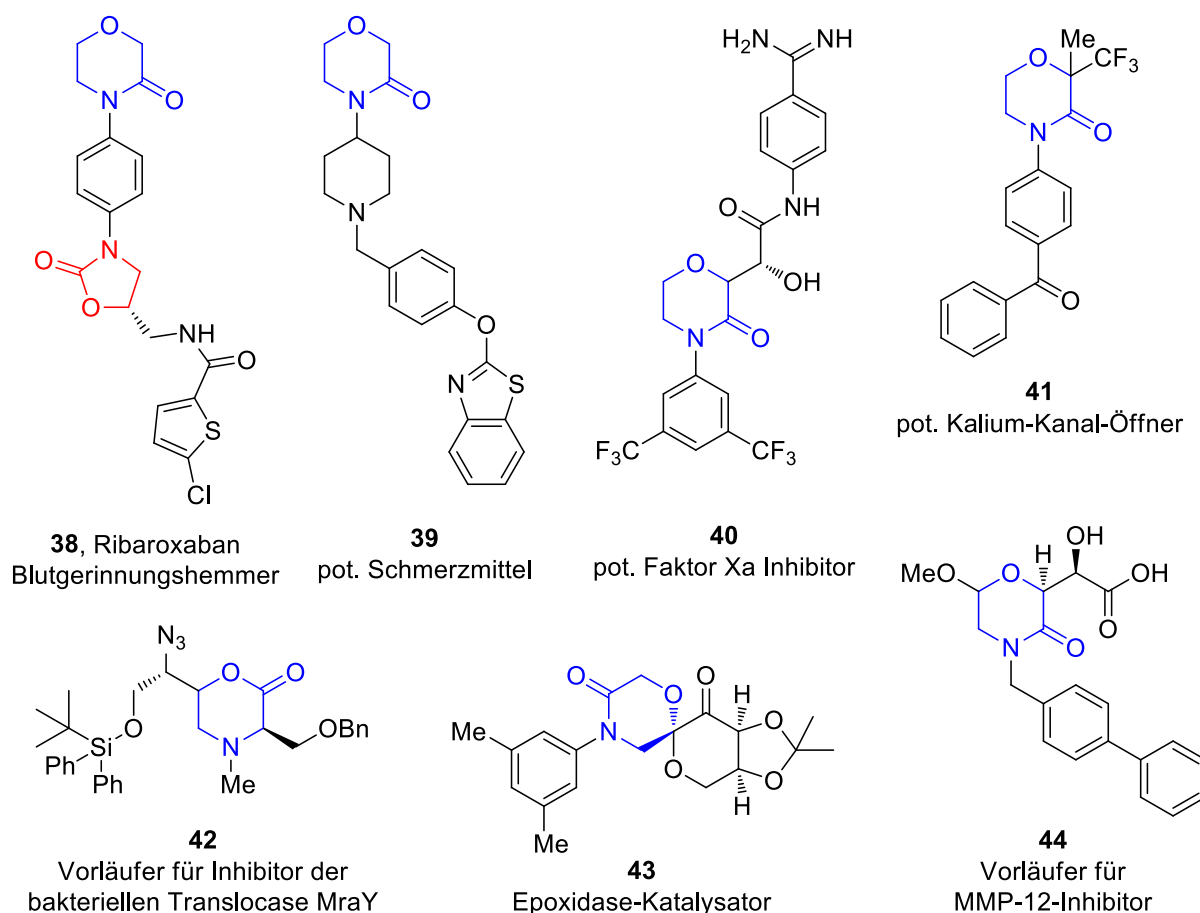
Gleiches gilt auch für die Schützung von bzw. Entschützung zu 3-Aminopropanolen (**36**). Der mittels der beschriebenen Cyclisierungsreaktionen erhaltene sechsgliedrige Heterocyclus wird als Tetrahydro-1,3-oxazin-2-on (**37**) bezeichnet (s. **Schema 17**).<sup>[85]</sup>



Schema 17: Cyclisierungsreaktion von 3-Aminopropanol (**36**) zu Tetrahydro-1,3-oxazin-2-on (**37**)

### 3.4 Morpholinone als Motive in Wirkstoffen

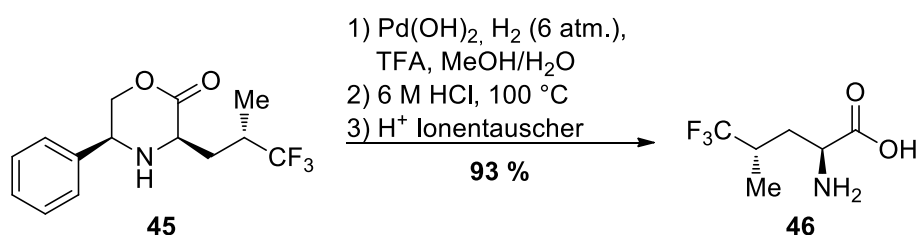
Eine verwandte, wenn auch deutlich kleinere Verbindungsklasse mit Relevanz für die Medizinische Chemie ist die der Morpholinone. Hierbei handelt es sich strukturell um einfach oxidierte Tetrahydro-1,4-oxazine, die sich als Funktionsisomer vom cyclischen Carbamat Tetrahydro-1,3-oxazin-2-on (**37**) ableiten lassen.<sup>[86]</sup> Die Carbonylfunktion der Morpholinone liegt folglich nicht als Carbamatgruppe vor, sondern bildet entweder in  $\alpha$ -Position zum Sauerstoffatom ein Lacton oder in  $\alpha$ -Position zum Stickstoffatom ein Lactam.<sup>[25,87]</sup> Das Strukturmotiv der Morpholinone tritt hauptsächlich in Vorläuferverbindungen von biologisch aktiven Wirkstoffen auf. Aber auch in Therapeutika und vor allem in spezifischen Inhibitoren ist das Morpholinon-Motiv vertreten.<sup>[88–97]</sup> In **Abbildung 8** ist eine Auswahl von Verbindungen gezeigt, die das Motiv der Morpholin-2-one und Morpholin-3-one enthalten.



**Abbildung 8:** Beispiele von (potentiellen) Wirkstoffen und Wirkstoffvorläufern mit Morpholin-2- oder -3-one als Motiv (blau hervorgehoben)<sup>[88–96]</sup>

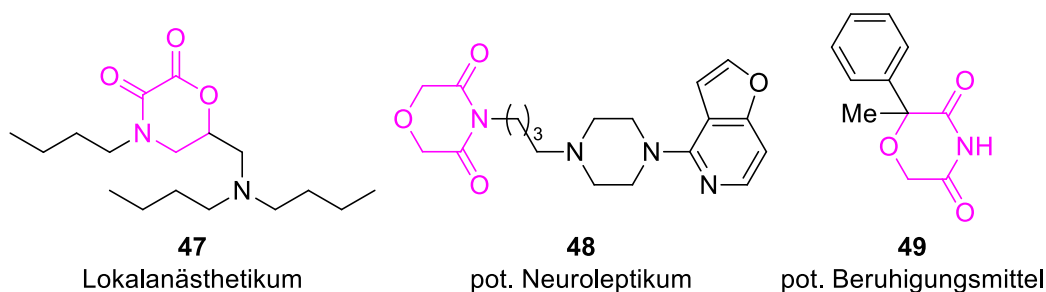
Besonders hervorzuheben unter den ausgewählten Beispielen ist Ribaroxaban (**38**), da bei diesem seit 2008 in der EU zugelassene Arzneistoff zur Hemmung der Blutgerinnung sowohl das Morpholin-3-on

(blau hervorgehoben) als auch das in dieser Arbeit behandelte 1,3-Oxazolidin-2-on (rot hervorgehoben) als Struktur motive vorliegen.<sup>[98]</sup> Morpholin-3-one sind bei Wirkstoffen wesentlich häufiger als Motiv vertreten als Morpholin-2-one. Da das Motiv der Morpholin-2-one allerdings auch als cyclische  $\alpha$ -Aminosäure betrachtet werden kann, werden diese Moleküle eher als Vorstufe von Aminosäure-Derivaten eingesetzt, wie beispielweise bei der Synthese vom enantiomerenreinen (2*S*,4*S*)-5,5,5-Trifluorleucin (**46**) nach Molinski *et al.* (s. **Schema 18**).<sup>[88,99]</sup>



**Schema 18:** Synthese von (2*S*,4*S*)-5,5,5-Trifluorleucin (**46**) aus Vorläufern mit dem Morpholin-2-on-Motiv<sup>[88,99]</sup>

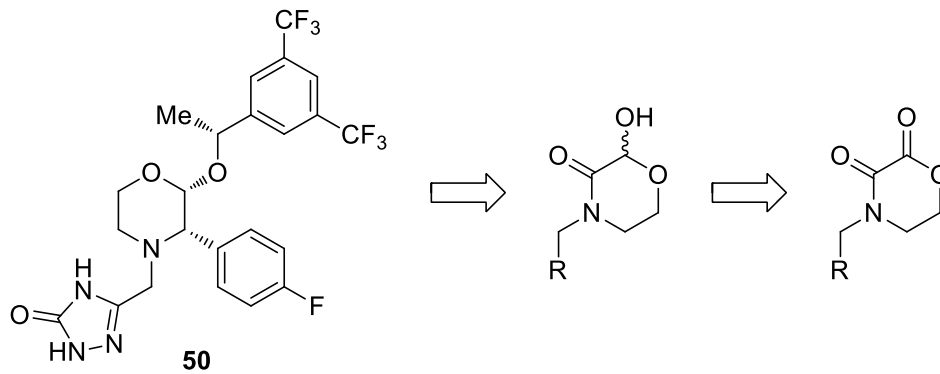
Die zweifach oxidierten Derivate der Morpholine werden ebenfalls als Vorläuferverbindungen oder Wirkstoffe in der Medizinischen Chemie eingesetzt, wobei vor allem das Morpholin-2,3-dion und das Morpholin-3,5-dion als Motive von Interesse sind. In **Abbildung 9** sind ausgewählte Derivate mit dem Motiv der Morpholindione gezeigt.



**Abbildung 9:** Beispiele für Wirkstoffe mit Morpholindionen als Motive (pink hervorgehoben)<sup>[100–103]</sup>

Nelson *et al.* haben außerdem *N*-substituierte Vorläufer, die das Morpholin-2,3-dion als Motiv enthalten, in der Synthese des Antiemetikums Aprepitant (Emend®, **50**) eingesetzt. Das Medikament wurde 2004 von der FDA zugelassen und wird von *Merck Sharp & Dohme (MSD)* hergestellt und verkauft.<sup>[104,105]</sup> Die Retrosynthese zu Aprepitant ist in **Schema 19** gezeigt.





Schema 19: Retrosynthetischer Zugang zu Aprepitant (**50**) nach Nelson *et al.* ausgehend von Vorläufermolekülen mit Morpholin-2,3-dion als Motiv<sup>[104,105]</sup>

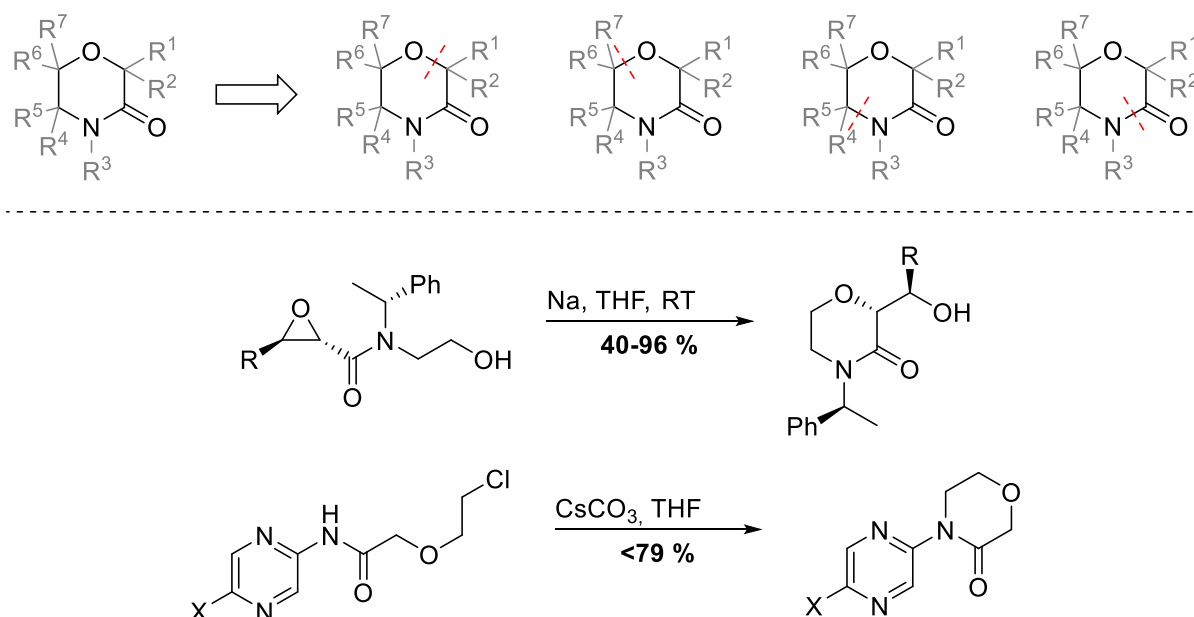
Aprepitant ist ein Neurokinin-1-Rezeptorantagonist (NK1-RA) und wird als Präventivmittel von akuter und verzögerter Chemotherapie-induzierter Übelkeit (CINV) verwendet. Es wird dabei in Kombination mit 5-HT<sub>3</sub>-Antagonisten und Glucocorticoiden bei hoch emetogener Chemotherapie von Erwachsenen eingesetzt. Der NK1-Rezeptor ist auf den Zellen des Brechzentrums im Hirnstamm lokalisiert. Die Bindung des Liganden *Substanz P* an diesen Rezeptor löst den Brechreiz aus. Aprepitant (**50**) wirkt als Antagonist und verhindert diese Bindung, was folglich zu einer Reduktion des Brechreizes führt.<sup>[104]</sup>

### 3.5 Darstellung von Morpholinon-Derivaten

Für die Synthese von Morpholin-2- und -3-onen ist eine Vielzahl von Methoden bekannt, welche sich beide in je drei Gruppen klassifizieren lassen. Die Verbindungen können sowohl durch die Bildung von einer als auch von zwei Bindungen oder durch Oxidation von Morpholinen erhalten werden. Im Folgenden werden für jede der Gruppen ausgewählte Beispiele gezeigt. Auf die Synthese von den zweifach oxidierten Derivaten, insbesondere von Morpholin-2,3-dionen, wird unter Abschnitt 5.2 eingegangen.

#### 3.5.1 Synthesen von Morpholin-3-onen

Die erste Gruppe der Synthesemethoden zu Morpholin-3-on-Derivaten beinhaltet Reaktionen, bei denen eine neue Bindung gebildet wird. Mögliche Schnitte sind in der Retrosynthese in **Schema 20** gezeigt. Aparicio *et al.* haben beispielweise aus Oxiran-2-carboxamid-Derivaten unter Verwendung von Natrium verschiedene Morpholin-3-one dargestellt.<sup>[106]</sup> Durch basenkatalysierte intramolekulare nucleophile Substitution konnten Mederski *et al.* aus verschiedenen *N*-Aryl-substituierten Amiden *N*-Aryl-substituierte Morpholin-3-on-Derivate erhalten (s. **Schema 20**, unten).<sup>[107,108]</sup>

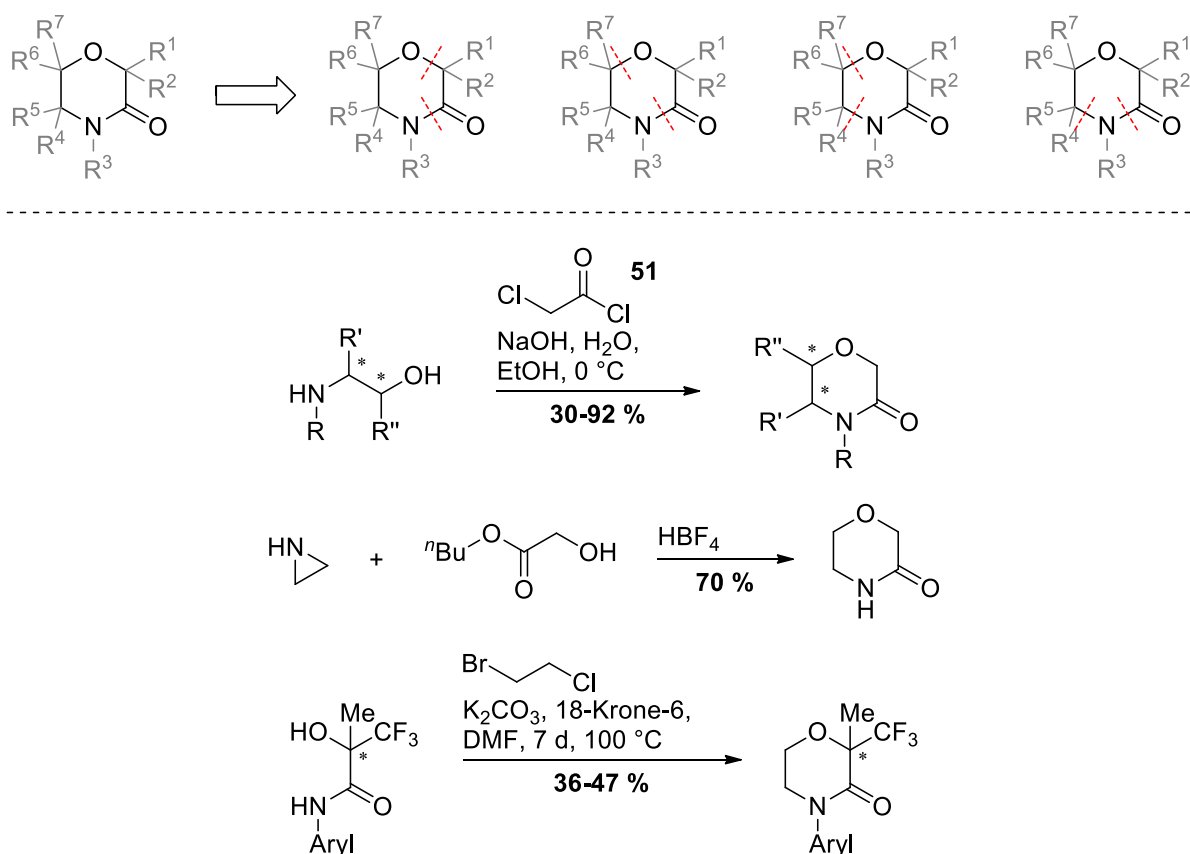


**Schema 20: Synthese von Morpholin-3-onen durch Bildung einer neuen Bindung; Beispielsynthesen nach Aparicio *et al.*<sup>[106]</sup> (oben) bzw. Mederski *et al.*<sup>[107,108]</sup> (unten)**

Die zweite Gruppe der Synthesemethoden zu Derivaten mit einer Morpholin-3-on-Substruktur beinhaltet Reaktionen, bei denen zwei neue Bindungen gebildet werden. Mögliche Schnitte sind in der Retrosynthese in **Schema 21** gezeigt. Unter Verwendung von Chloressigsäurechlorid (**51**) kann eine Vielzahl an 4-, 5- und/oder 6-substituierten Morpholin-3-on-Derivaten erhalten werden. Base und

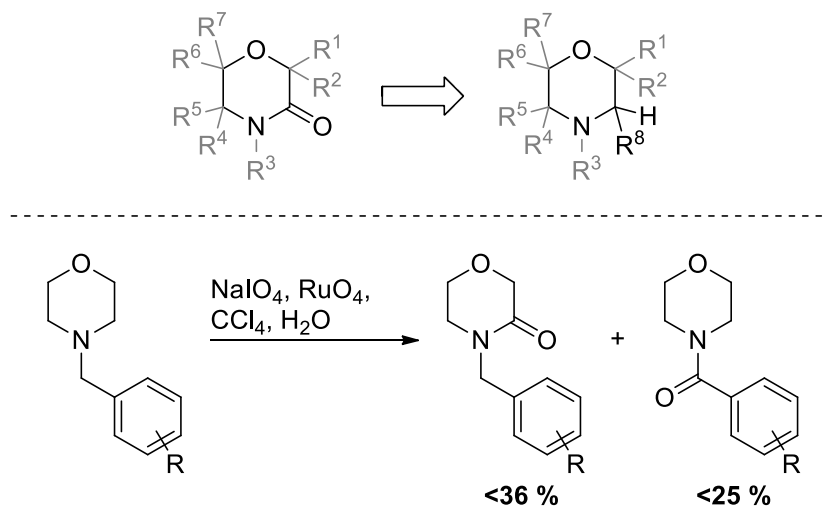
## Einleitung

Lösungsmittel können variabel gewählt werden, die Ausbeuten der so erhaltenen Derivate liegen bei 30–92 %.<sup>[88,109]</sup> Pfeil und Harder hatten 1967 außerdem die erste Synthese vorgestellt, bei der ein unsubstituiertes Morpholin-3-on aus Aziridin-Tetrafluorborat erhalten werden konnte.<sup>[110]</sup> 2,4-Disubstituierte Morpholin-3-one können beispielweise nach Liang *et al.* über zwei konsekutive nucleophile Substitutionsreaktionen unter Anwesenheit von Base und 18-Krone-6 als Katalysator synthetisiert werden (s. **Schema 21**, unten).<sup>[92]</sup>



**Schema 21: Synthese von Morpholin-3-onen durch Bildung zwei neuer Bindungen; Beispielsynthesen nach Perrone *et al.*<sup>[88,109]</sup> (oben), Pfeil und Harder<sup>[110]</sup> (mittig) bzw. Liang *et al.*<sup>[92]</sup> (unten)**

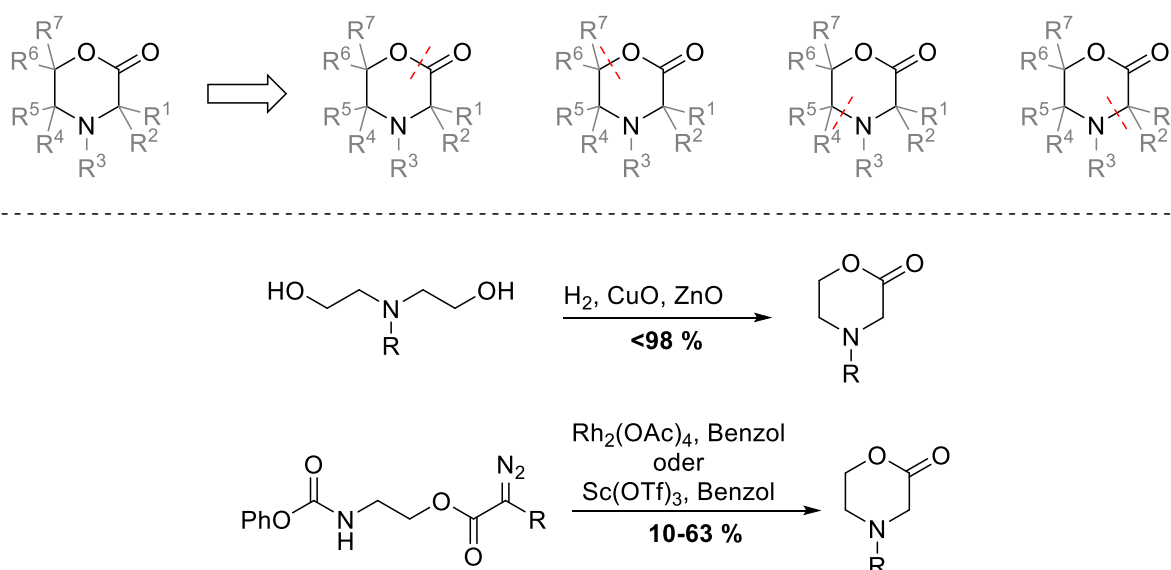
Morpholin-3-one können außerdem durch Oxidation von Morpholin-Derivaten erhalten werden (s. **Schema 22**). Eine der ersten Oxidationsreaktionen wurde von Perrone *et al.* entwickelt, bei der *N*-substituierte Morpholine mit Ruthenium(VIII)oxid und Natriumperodat in einem Zweiphasen-System zu den entsprechenden *N*-substituierten Morpholin-3-onen oxidiert werden können.<sup>[111]</sup>



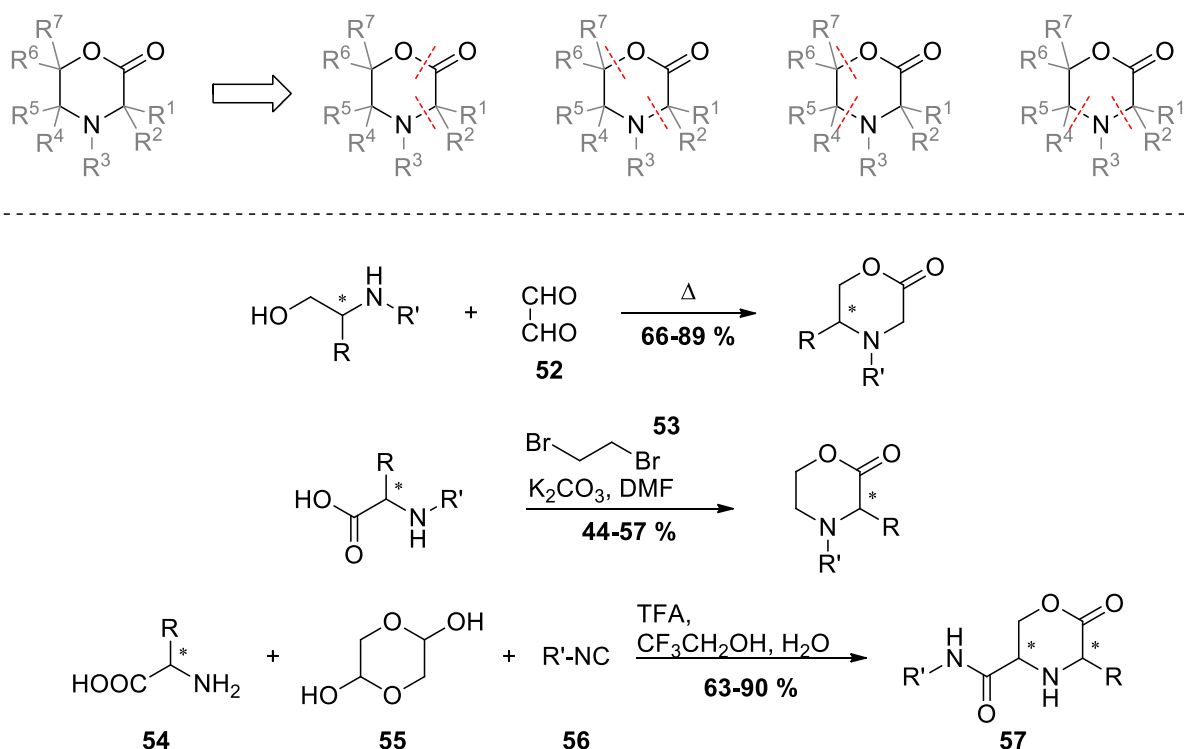
Schema 22: Synthese von Morpholin-3-onen durch Oxidation von Morpholinen; Beispielsynthese nach Perrone *et al.*<sup>[111]</sup>

### 3.5.2 Synthese von Morpholin-2-onen

Die möglichen Synthesen von Morpholin-2-on-Derivaten sind ebenfalls in die drei oben genannten Gruppen zu unterteilen. Die erste Gruppe der Synthesemethoden zu Morpholin-2-onen beinhaltet Reaktionen, bei denen eine neue Bindung gebildet wird. Mögliche Schnitte sind in der Retrosynthese in **Schema 23** gezeigt. *N*-substituierte Diethanolamine können beispielsweise unter Kupfer-katalysierten oxidativen Reaktionsbedingungen zu Morpholin-2-onen mit sehr guten Ausbeuten von bis zu 98 % umgesetzt werden.<sup>[112]</sup> Auch ist eine Darstellung von Morpholin-2-on-Derivaten unter Verwendung von Rhodium(II)acetat oder Scandium(III)triflat als Katalysatoren nach Pansare *et al.* möglich (s. **Schema 23**, unten).<sup>[113]</sup>



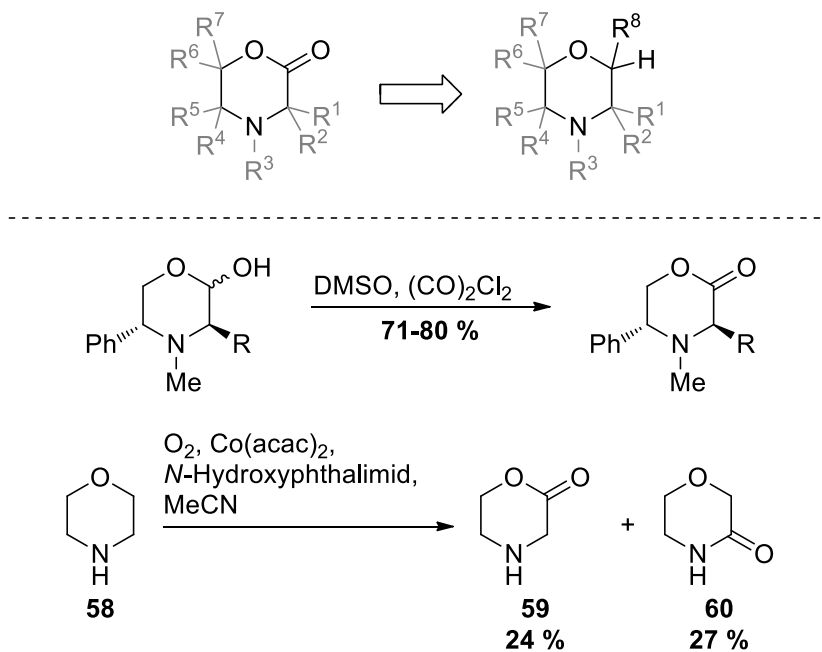
Schema 23: Synthese von Morpholin-2-onen durch Bildung einer neuen Bindung; Beispielsynthesen nach Su *et al.*<sup>[112]</sup> (oben) bzw. Pansare *et al.*<sup>[113]</sup> (unten)



**Schema 24: Synthese von Morpholin-2-onen durch Bildung zwei neuer Bindungen; Beispielsynthesen nach Stankovic *et al.*<sup>[88,114]</sup> (oben), Kashima *et al.*<sup>[88,115]</sup> (mittig) bzw. Keum *et al.*<sup>[116]</sup> (unten)**

Die zweite Gruppe beinhaltet Synthesen, bei denen zwei neue Bindungen gebildet werden. Mögliche Schnitte sind in der Retrosynthese in **Schema 24** gezeigt. 5-Substituierte Morpholin-2-one können zum Beispiel durch Umsetzung von 2-substituierten 2-Aminoethanolen mit Glyoxal (**52**) erhalten werden.<sup>[88,114]</sup> Auch die Umsetzung von  $\alpha$ -Aminosäure-Derivaten mit 1,2-Dibromethan (**53**) nach Kashima *et al.* kann zu Morpholin-2-on-Derivaten mit Ausbeuten von 44–57 % führen. Keum *et al.* stellten des Weiteren eine Ugi-5-Zentren-3-Komponenten-Reaktion (U-5C-3CR) vor, bei der ungeschützte  $\alpha$ -Aminosäuren (**54**) mit einem Glycolaldehyd-Dimer (**55**) und Isocyaniden (**56**) zum entsprechenden 3-substituierten Morpholin-2-on-5-carboxamid (**57**) umgesetzt werden (s. **Schema 24**, unten).<sup>[116]</sup>

Für die dritte Gruppe der Darstellungsmethoden von Morpholin-2-onen ist als erstes Beispiel die Swern-Oxidation eines 3,4,5-trisubstituierten Morpholin-2-ols nach Agami *et al.* gezeigt (s. **Schema 25**). Als zweites Beispiel ist die bisher einzige Synthese von Morpholin-2-onen dargestellt, die durch Oxidation von Morpholin (**58**) stattfindet. Ishii *et al.* erhalten unter Verwendung eines Cobalt-Katalysators ein Gemisch aus Morpholin-2-on (**59**) und Morpholin-3-on (**60**) mit Ausbeuten von 24 % bzw. 27 %.<sup>[117]</sup>



Schema 25: Synthese von Morphin-3-onen durch Oxidation von Morpholinen; Beispielsynthesen nach Agami *et al.*<sup>[118]</sup> (oben) bzw. Ishii *et al.*<sup>[117]</sup> (unten)

### 4 Aufgabenstellung

Im Rahmen der vorgelegten Arbeit war es vorgesehen, eine neuartige Synthesemethode zu verschiedenen substituierten 1,3-Oxazolidin-2-onen zu entwickeln, bei der 2-Aminoethanol-Derivate mit 1,1,1,3,3,3-Hexachloracetone (HCA) als Acylierungsreagenz eine zweistufige Cyclisierungsreaktion eingehen. Dabei war von Interesse, möglichst milde und substratschonende Reaktionsbedingungen zu entwickeln, die einfach durchzuführen sind und bei denen keine Nebenreaktionen auftreten. Hierfür sollte zunächst die Acetylierung von aromatischen und schwach basischen Aminen und 2-Aminoethanolen mit 1,1,1-Trichloracetone (TCA) optimiert und im Speziellen die Eignung von *N*-Methylmorpholin-*N*-Oxid (NMO) als Aktivator dieser Reaktion überprüft werden.

Im zweiten Teilprojekt sollte eine formale Ringerweiterung zu sechsgliedrigen Heterocyclen erfolgen und ein substratschonendes neues Protokoll zur Synthese von Morpholindionen entwickelt werden. Schwerpunkt war hier, eine Reihe von Morpholin-2,3-dionen durch Cyclisierung von 2-Aminoethanol-Derivaten zu synthetisieren.

Im Anschluss sollten die mittels der zwei neuartigen Syntheseprotokolle dargestellten Derivate der 1,3-Oxazolidin-2-one und Morpholin-2,3-dione auf ihre antibiotische Aktivität gegen die Bakterienstämme *Escherichia coli* und *Bacillus subtilis* untersucht werden.

# 5 Ergebnisse und Diskussion

## 5.1 Synthese von 1,3-Oxazolidin-2-on-Derivaten mit Hexachloraceton

### 5.1.1 Hintergrund

Es ist bekannt, dass Stickstoffnucleophile mit Trichlormethylcarbonylverbindungen reagieren und dabei Amide bilden. Schon 1872 stellte Hofmann fest, dass bei der Reaktion von Chloral mit primären und sekundären Aminen Formamide erhalten werden können.<sup>[119]</sup> Chloral wird auch Trichloracetaldehyd genannt und ist als die einfachste  $\alpha,\alpha,\alpha$ -Trichlormethylcarbonylverbindung bekannt. Die Synthese von Formamiden mit Chloral kann bei Raumtemperatur stattfinden und als einziges Nebenprodukt der Acylierung wird Chloroform erhalten.<sup>[120]</sup>

Bei der Verwendung von Trichloraceton (TCA) als  $\alpha,\alpha,\alpha$ -Trichlormethylketon können Amine *N*-acetyliert werden. Rezende *et al.* haben in den späten Achtzigerjahren die ersten *N*-Acetamide vorgestellt, die durch Umsetzung von Aminen mit TCA erhalten wurden, und zeigten hiermit einen Alternativweg zur Verwendung von Acetylchlorid oder Acetanhydrid.<sup>[121–123]</sup> Vorteile sind die neutralen Reaktionsbedingungen und die Unterbindung von sauren Nebenprodukten, die neutralisiert bzw. abgefangen werden müssen.<sup>[121,123,124]</sup> Aromatische oder sterisch gehinderte Amine, wie *tert*-Butylamin, reagieren jedoch nicht ohne hohe Reaktionstemperaturen oder basische Aktivierung.<sup>[121]</sup>

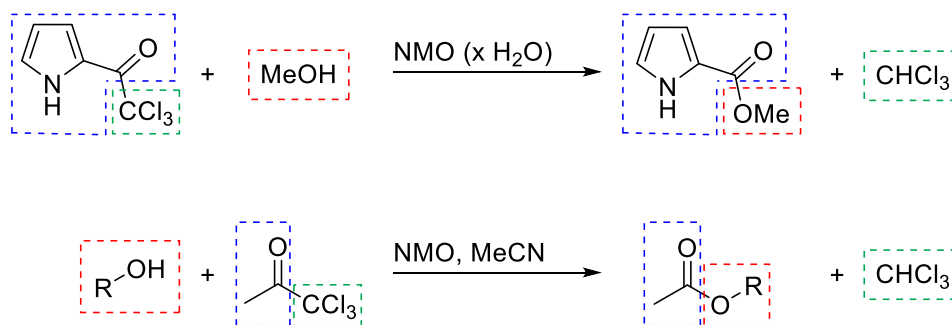
Auch Sauerstoffnucleophile können mit TCA acetyliert werden, hier ist jedoch ebenfalls eine Aktivierung nötig. Meist erfolgt diese Aktivierung unter stark basischen Bedingungen.<sup>[125,126]</sup> Zucco *et al.* haben primäre und sekundäre Trichloracetate aus Alkoholen beispielsweise nur durch Erhitzen unter Rückfluss und Zugabe von Triethylamin erhalten.<sup>[127]</sup>

In der Dissertation von A. J. K. Roth wurde festgestellt, dass *N*-Methylmorpholin-*N*-Oxid (NMO) die Alkohololyse von  $\alpha,\alpha,\alpha$ -Trichlormethylketonen aktivieren kann, was zu Acyl-geschützten Alkoholen führt.<sup>[128]</sup> Bei Verwendung von 2.0 eq. NMO-Hydrat in Acetonitril konnte aus einem Trichlormethylketon mit quantitativen Ausbeuten die entsprechende Carbonsäure erhalten werden. Der Einsatz von wasserfreiem NMO in Methanol führte hingegen zur Bildung des entsprechenden Carbonsäureesters mit guten Ausbeuten.

In der Masterarbeit von B. Biermann und der Dissertation von P. Merkel wurden diese Ergebnisse weiter untersucht und es konnte eine NMO-vermittelte Acetylierung von Hydroxygruppen mit Trichloraceton entwickelt werden, die sehr mild und substratschonend ist. Sogar die selektive *O*-Acetylierung der 6'-Hydroxygruppe von Kohlenhydraten konnte mithilfe der im Arbeitskreis



entwickelten Methode erreicht werden.<sup>[129,130]</sup> Die von A. J. K. Roth bzw. B. Biermann und P. Merkel entwickelten Protokolle sind in **Schema 26** zusammengefasst.



**Schema 26: NMO-vermittelte Acetylierung von Alkoholen nach A. J. K. Roth (oben) und nach B. Biermann und P. Merkel (unten)<sup>[128–130]</sup>**

Durch den Einsatz von NMO als Aktivator war es möglich, primäre und sekundäre Hydroxyfunktionen mit dem Trichlormethylketon TCA zu acetylieren. Die Acetylierungsreaktion findet stets unter neutralen Bedingungen bei Raumtemperatur statt und als einziges Nebenprodukt entsteht Chloroform, was leicht aus der Reaktionslösung zu entfernen ist. Aufgrund dieser Vorteile sollte die NMO-vermittelte Acetylierung ebenfalls an sterisch gehinderten und aromatischen Aminen getestet werden, die sonst nur bei harscheren Bedingungen mit TCA zum entsprechenden Acetamid reagieren. Auch war die Selektivität der Acetylierung von verschiedenen nucleophilen Funktionen innerhalb eines Moleküls von Interesse.

Vor dem Hintergrund des neuen Protokolls zur Acetylierung von Nucleophilen, wie Aminen und Alkoholen, wurden ebenfalls andere polychlorierte Carbonylverbindungen auf ihre mögliche Verwendung hin untersucht. Das zweifach Trichlormethyl-substituierte Derivat 1,1,1,3,3,3-Hexachloracetone (HCA) reagiert, ebenso wie Chloral und TCA, mit Nucleophilen in einer Acylierungsreaktion unter Kondensation von Chloroform.<sup>[131]</sup> Als Produkte werden hierbei Trichloracetamide bzw. -acetate erhalten. HCA ist wesentlich elektrophiler als TCA und so wurde die Trichloracetylierung von Nucleophilen mit HCA bereits an diversen primären und sekundären Alkoholen,<sup>[131,132]</sup> aliphatischen und aromatischen Aminen<sup>[133–135]</sup> und auch an Diaminen,<sup>[136]</sup> Peptiden<sup>[137]</sup> oder Kohlenhydraten<sup>[138]</sup> diskutiert und veröffentlicht. Die Trichloracetyl-Gruppe kann des Weiteren auch als Schutzgruppe für Alkohole und Amine eingesetzt werden, da die Einführung der Schutzgruppe mit hohen Ausbeuten möglich ist. Die Entfernung der Trichloracetyl-Schutzgruppe kann bspw. mit Ammoniak oder Kaliumhydroxid erfolgen.<sup>[80,139]</sup>

Die gebildeten trichloracetylierten Produkte sind meist sehr stabil, haben mit dem elektronenziehenden CCl<sub>3</sub>-Rest jedoch eine erhöhte Elektrophilie am Carbonylkohlenstoff und können

weitere Reaktionen eingehen. Atanassova *et al.* haben beispielsweise verschiedene Trichloracetamide unter Verwendung starker Basen und Reaktionstemperaturen von ca. 90 °C zu Acylureas,<sup>[140]</sup> Imiden<sup>[141]</sup> und Ureidocarbonsäuren<sup>[142]</sup> umsetzen können.

Von großem Interesse war es nun, mit HCA synthetisierte 2-Hydroxyethyl-substituierte Trichloracetamide nach dem Protokoll der im Arbeitskreis entwickelten NMO-vermittelten Acetylierung von Nucleophilen umzusetzen. Nach einer NMO-katalysierten intramolekularen Substitutionsreaktion könnten so 1,3-Oxazolidin-2-one als Produkte erhalten werden.

Oxazolidinone sind gesättigte, heterocyclische Verbindungen, die als Fünfring vorliegen und sowohl ein Sauerstoff- und ein Stickstoffatom als auch eine Carbonylgruppe enthalten. Sie können in die zwei Gruppen der 1,2- und der 1,3-Oxazolidinone eingeteilt werden und sind in **Abbildung 10** gezeigt. Beim 1,3-Oxazolidin-2-on (**D**) im Speziellen liegen die Funktionen als ein cyclisches Carbamat vor.

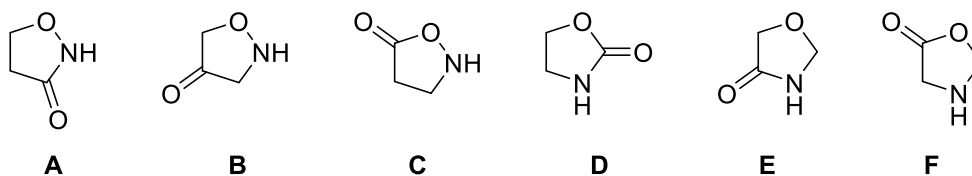


Abbildung 10: Regioisomere A–F der Oxazolidinone

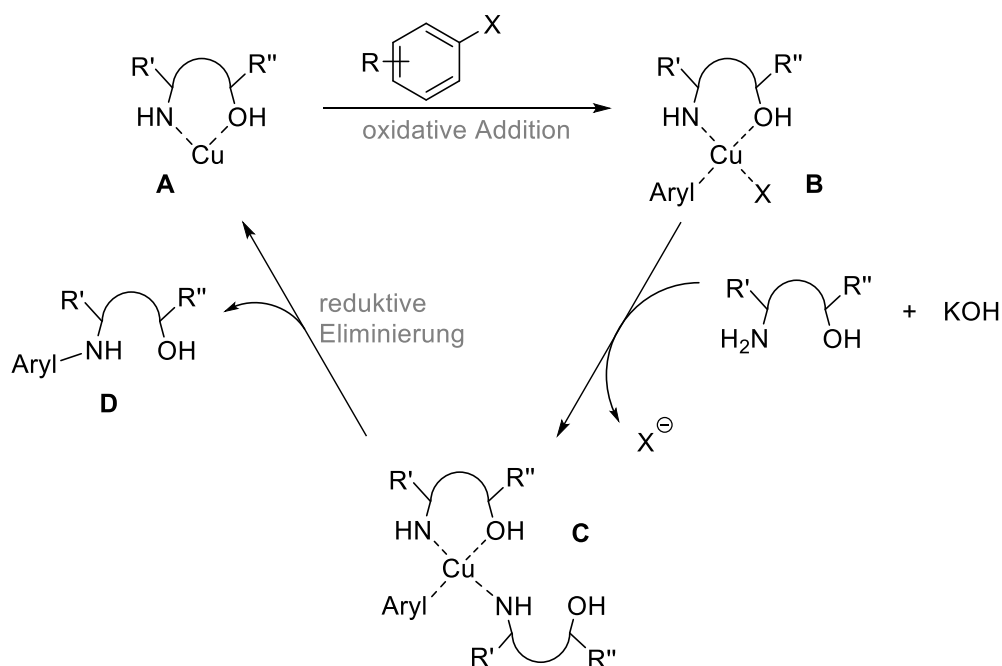
### 5.1.2 Substratsynthese

Für die Synthese von verschiedenen 1,3-Oxazolidin-2-onen wurden 2-Aminoethanole als Substrate verwendet. Die Substrate, die nicht käuflich zu erwerben waren, wurden eigens hergestellt. Hierzu gehören vor allem unterschiedlich substituierte *N*-Benzylaminoethanole und Derivate, die aus dem chiralen Pool der L-Aminosäuren erhalten werden können.

#### Darstellung sekundärer 2-Aminoethanole

Es sollten alkyl- und arylsubstituierte 2-Aminoethanole bei der Cyclisierungsreaktion zu Oxazolidinonen eingesetzt werden. Ziel war es, eine möglichst breite Bibliothek zu testen, um die Substratvielfalt der entwickelten Methode zu zeigen. Viele der *N*-Alkyl- und *N*-Arylaminoethanole waren käuflich leicht zu erwerben, sodass nur bestimmte *N*-aryl- und *N*-benzylsubstituierte Aminoethanol-Derivate selbst synthetisiert wurden. Durch Variation der Substituenten am Benzolring wurde angestrebt, die elektronenschiebenden und –ziehenden Eigenschaften der Zweitsubstituenten zu nutzen und deren Einflüsse auf den Stickstoff des Substrates in der Reaktion zu vergleichen. Die Synthesen der aryl- und benzylsubstituierten 2-Aminoethanole gingen vom günstig zu erwerbenden 2-Aminoethanol (**61**) aus.

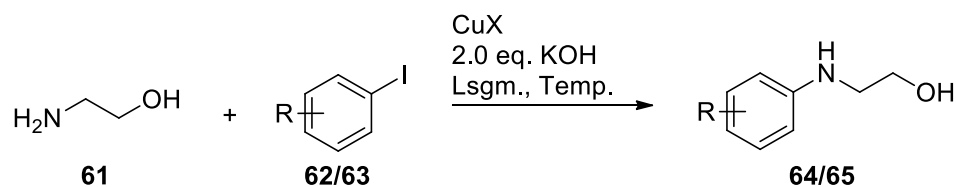
Begonnen wurde mit der Synthese der zwei arylsubstituierten Aminoethanole 2-Phenylaminoethanol (**64**) und 2-(Methylphenyl)aminoethanol (**65**). Bei der Synthese handelt es sich um eine Kupfer-katalysierte *N*-Arylierung nach Han *et al.*, die von der Ullmann-Reaktion abgeleitet ist.<sup>[143–145]</sup> Der Mechanismus ist in **Schema 27** zusammengefasst. Aminoethanol besitzt zwei nucleophile Positionen und bildet mit dem Kupferhalogenid einen fünfgliedrigen Chelat-Komplex **A**. Anschließend erfolgt die oxidative Addition des Halogenaryls (ArylX) an das Metallzentrum des Komplexes unter Bildung des Intermediates **B**. Das Intermediat reagiert mit der Base Kaliumhydroxid und einem weiteren Aminoethanol-Molekül in einer Ligandenaustauschreaktion zum Komplex **C**. Im letzten Reaktionsschritt erfolgt eine reduktive Eliminierung unter Bildung des *N*-Arylaminoethanols **D**. Der Kupfer-Chelat-Komplex kann erneut generiert werden.<sup>[144,146]</sup>


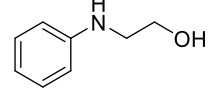

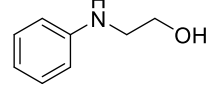

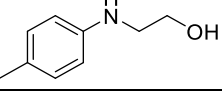


Schema 27: vorgeschlagener Mechanismus zur Kupfer-katalysierten *N*-Arylierung von Aminoethanolen<sup>[144]</sup>

Mittels dieser Kupfer-katalysierten Kreuzkupplung konnten die zwei 2-Arylaminoethanol-Derivate **64** und **65** mit guten Ausbeuten von 84 % bzw. 80 % erfolgreich synthetisiert werden (s. **Tabelle 4**). Als Kupferhalogenide wurden sowohl Kupfer(I)iodid und Kupfer(I)chlorid als auch Kupfer(I)bromid getestet.

Tabelle 4: Darstellung von 2-Phenylaminoethanol (**64**) und 2-(Methylphenyl)aminoethanol (**65**)

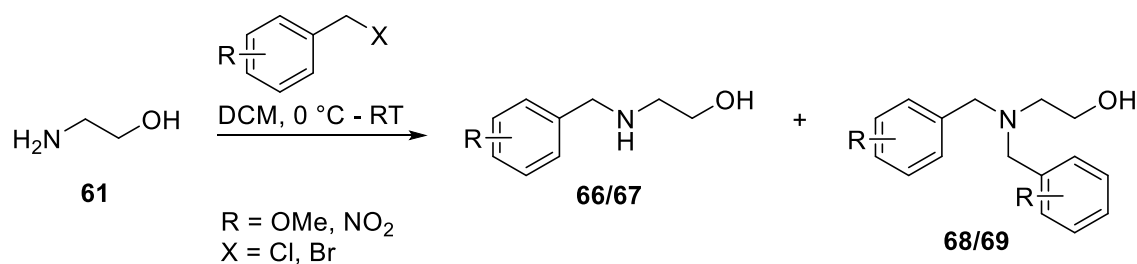


#	Aryliodid	Amin [eq.]	Lsgm. [g/mol]	CuX [mol%]	Temp. [°C]	t [h]	<i>N</i> -Arylaminoethanol	Ausbeute isol. [%]
1	 <b>62</b>	1.2	H <sub>2</sub> O 1 M	CuI 10	100	7	 <b>64</b>	84
2	 <b>62</b>	1.1	H <sub>2</sub> O 1 M	CuBr 10	100	15	 <b>64</b>	68
3	 <b>63</b>	3.0	H <sub>2</sub> O 8 M	CuCl 10	RT	16	 <b>65</b>	80

Die Synthesen wurden teilweise im Rahmen von Praktika durch Studenten durchgeführt<sup>[146]</sup>

Die Darstellung von 2-Phenylaminoethanol mit Kupferbromid lieferte mit 68 % die schlechteste Ausbeute (Eintrag 2). Bei Iodtoluol als Aryliodid wurde die Reaktionslösung auf 8 g/mol konzentriert und das Amin im deutlichen Überschuss eingesetzt. So konnte auch bei Raumtemperatur anstatt bei 100 °C ein voller Umsatz zu 2-(Methylphenyl)aminoethanol (**65**) erreicht werden (Eintrag 3).

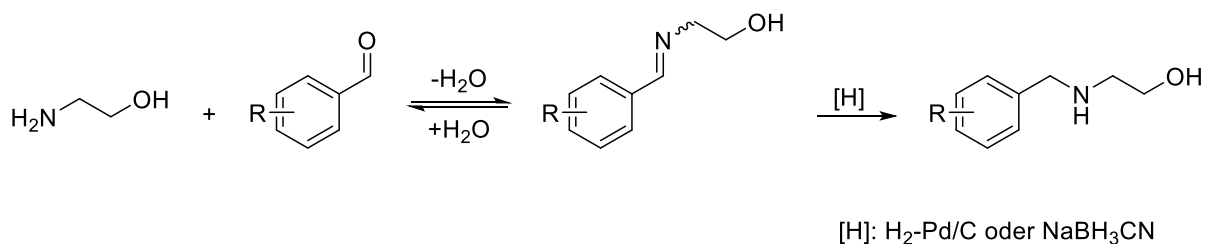
Nachfolgend wurden die *N*-benzylierten Aminoethanol-Derivate synthetisiert. Um die Benzylreste am Stickstoff einzuführen, wurde zunächst versucht, 2-Aminoethanol durch einfache nucleophile Substitution mit den entsprechenden Benzylchloriden bzw. -bromiden zum *N*-Benzylaminoethanol-Derivat umzusetzen (s. **Schema 28**). Dabei wurde jedoch meist das zweifach alkylierte, tertiäre *N,N*-Dibenzylaminoethanol-Derivat als Hauptprodukt erhalten. Nach der ersten Substitution durch einen Benzylrest war das erhaltene sekundäre Amin noch nucleophiler/reaktiver als das primäre 2-Aminoethanol (**61**) und reagierte sehr schnell mit dem im Reaktionsgemisch vorhandenen Benzylhalogenid weiter zum unerwünschten tertiären Produkt. Durch eine Kühlung der Reaktionslösung auf <0 °C oder durch Verwendung eines deutlichen Überschusses an 2-Aminoethanol war es ebenfalls nicht möglich, das Produktverhältnis zugunsten des primären *N*-Benzylaminoethanol-Derivats zu verschieben.



**Schema 28: Darstellung der sekundären Aminoethanole durch nucleophile Substitution**

Die verschiedenen *N*-benzylierten Aminoethanol-Derivate wurden daher nach anderen Methoden synthetisiert. Die ersten drei Derivate wurden mittels reduktiver Aminierung dargestellt. Bei der reduktiven Aminierung wird zunächst ein Halbaminale aus primären oder sekundären Aminen und Aldehyden oder Ketonen gebildet. Dieses Halbaminale kann dann unter Kondensation von H<sub>2</sub>O ein Imin bilden (s. **Schema 29**). Diese Reaktionsschritte sind alle reversibel, wobei durch Entfernung des gebildeten Wassers das Reaktionsgleichgewicht zur Imin- bzw. Produktseite verschoben wird.<sup>[147]</sup> Diese Reaktionsschritte können basierend auf der IUPAC *Nomenklatur für Transformationen* auch als Alkylimino-de-oxo-Bisubstitution bezeichnet werden.<sup>[148]</sup> Das erhaltene Imin kann anschließend per Hydrierung mit z. B. Palladium auf Kohlenstoff oder durch Verwendung von Hydrid-Reagenzien wie Natriumcyanoborhydrid zum entsprechenden *N*-substituierten Amin reduziert werden.<sup>[147]</sup> Die Bildung eines zweifach alkylierten Aminoethanols als Nebenprodukt wird so umgangen. Als Vorschrift wurde

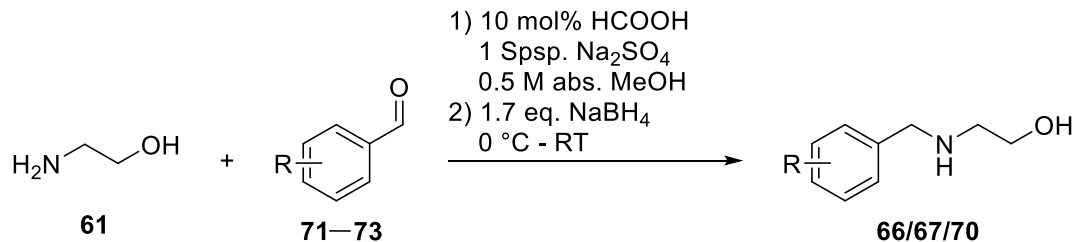
hier die im Arbeitskreis von A. J. K. Roth optimierte Methode für die Benzylierung von primären Aminen mittels reduktiver Aminierung verwendet (s. **Tabelle 5**).<sup>[128]</sup>



**Schema 29: Reduktive Aminierung von Aldehyden oder Ketonen<sup>[147]</sup>**

Mittels reduktiver Aminierung konnten drei verschiedene *N*-Benzylaminoethanol-Derivate synthetisiert werden: *N*-(*para*-Methoxybenzyl)aminoethanol (**66**), *N*-(*ortho*-Nitrobenzyl)aminoethanol (**67**) und *N*-(Pyridin-2-ylmethyl)aminoethanol (**70**). Wie in **Tabelle 5** zusammengefasst, wurden stets katalytische Mengen Ameisensäure hinzugefügt, um die Bildung des Imins zu fördern. Das entstehende Wasser wurde durch Zugabe von Natriumsulfat zu binden versucht, sodass das Gleichgewicht der Reaktion auf die Seite des Imins verschoben wird.

**Tabelle 5: Synthese von *N*-Benzylaminoethanol-Derivaten mittels reduktiver Aminierung**



#	Aldehyd [eq.]	t [h]	Aminoethanol	Ausbeute isol. [%]	
1	<b>71</b>	0.95	6	<b>66</b>	76
2	<b>72</b>	0.95	13	<b>67</b>	90
3	<b>73</b>	0.95	7	<b>70</b>	63

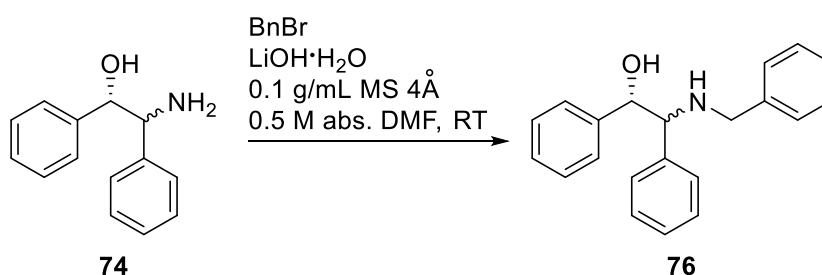
Die Synthesen wurden teilweise im Rahmen von Praktika durch Studenten durchgeführt<sup>[149]</sup>

## Ergebnisse und Diskussion

Bei der Umsetzung wurde der entsprechende Aldehyd mit 0.95 eq. im Unterschuss gehalten, damit bei der Reaktionsverfolgung deutlicher gesehen werden konnte, wann die Bildung des Imins weit genug vorangeschritten war, um mit der Reduktion mit Natriumborhydrid zu beginnen. Die zeitlich verzögerte Zugabe von Natriumborhydrid war wichtig, da es als starkes Reduktionsmittel auch Aldehyde reduzieren kann, was zu einer Verringerung der Ausbeute führen könnte. Sowohl die Zugabe des Aminoethanols als auch die anschließende Reduktion erfolgten bei 0 °C und die Reaktionslösungen wurden nur langsam auf Raumtemperatur erwärmt. Die reduktiven Aminierungen waren bei allen drei Reaktionen erfolgreich und die *N*-monoalkylierten 2-Aminoethanole **66**, **67** und **70** konnten mit guten bis sehr guten Ausbeuten von 63–90 % isoliert werden.

Die zweite Methode, die angewendet wurde, um *N*-benzilyerte 2-Aminoethanol-Derivate zu erhalten, war die Lithiumhydroxid-vermittelte Monoalkylierung nach Kim *et al.*<sup>[150]</sup> Wie schon erwähnt, ist die häufige Zweitsubstitution und somit die Bildung eines dialkylierten Produktes nachteilig bei der Synthese der *N*-Benzylaminoethanole. Jung *et al.* hatten nun festgestellt, dass die Verwendung von Basen der Alkali- und Erdalkalimetalle, wie Caesiumhydroxid, diese Zweitsubstitution bei der *N*-Alkylierung von  $\alpha$ -Aminosäureestern unterdrücken kann.<sup>[151]</sup> Kim *et al.* hatten dieses Protokoll weiterentwickelt und mit der Verwendung von Lithiumhydroxid bessere Ausbeuten bei der *N*-Alkylierung von  $\alpha$ -Aminosäureestern mit Allylbromid oder *para*-Nitrobenzylbromid erhalten.<sup>[150]</sup> Diese LiOH-vermittelte *N*-Monoalkylierung wurde nun auf die *N*-Benzylierung von vier weiteren 2-Aminoethanol-Derivaten übertragen und angewandt. Es konnten jeweils zwei Diastereomere von 1,2-Diphenyl-2-aminoethanol (**74**) und von 1-Amino-2-indanol (**75**) erfolgreich monobenzilyert werden. In **Tabelle 6** und **Tabelle 7** sind die Ergebnisse jeweils zusammengefasst.

**Tabelle 6:** Synthese von 2-(Benzylamino)-1,2-diphenylethanol (**76**) mittels LiOH-vermittelter *N*-Monoalkylierung

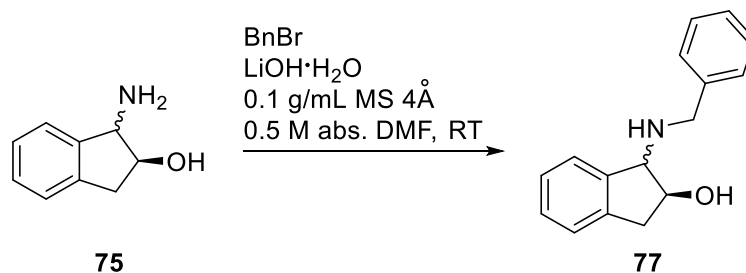


#	Substrat	BnBr [eq.]	LiOH [eq.]	t [h]	Produkt	Ausbeute isol. [%]
1	 <b>syn-74</b>	0.95	2.2	20	 <b>syn-76</b>	66
2	 <b>anti-74</b>	0.95	2.2	16	 <b>anti-76</b>	96

## Ergebnisse und Diskussion

Als Substrate wurden die reinen Diastereomere (1*S*,2*R*)-1,2-Diphenyl-2-aminoethanol (**syn-74**) und (1*S*,2*S*)-1,2-Diphenyl-2-aminoethanol (**anti-74**) eingesetzt (Tabelle 6). Das Lithiumhydroxid-Monohydrat wurde in abs. DMF unter Stickstoffatmosphäre durch Zugabe von Molsieb 4 Å vorgetrocknet. Eine säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel war am Ende nicht nötig, nach Filtration des Molsiebs und dreimaligem Waschen mit dest. Wasser konnten die beiden Produkte **76** mit guten bzw. exzellenten Ausbeuten von 66 % und 96 % erhalten werden (s. Tabelle 6).

Tabelle 7: Synthese von 1-(Benzylamino)-2-indanolen (**77**) mittels LiOH-vermittelter *N*-Monoalkylierung



#	Substrat	BnBr [eq.]	LiOH [eq.]	t [h]	Produkt	Ausbeute isol. [%]
1	<b>syn-75</b>	0.95	2.2	24	<b>syn-77</b>	67
2	<b>anti-75</b>	0.95	2.2	25	<b>anti-77</b>	34

Das Protokoll wurde ebenfalls bei der Monobenzylierung der beiden reinen Diastereomere (1*S*,2*S*)-1-Amino-2-indanol (**anti-75**) und (1*R*,2*S*)-1-Amino-2-indanol (**syn-75**) angewandt (Tabelle 7). Auffällig war, dass bei der Umsetzung des (*S,S*)-Substrates ein dunkelblauer Feststoff als Rohprodukt erhalten wurde. Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel wurde hier zusätzlich zum *N*-monobenzylierten Produkt **anti-77** das zweifach benzylierte Nebenprodukt **anti-77b** mit einer Ausbeute von 32 % erhalten. Die Ausbeute des (1*S*,2*S*)-1-(Benzylamino)-2-indanols (**anti-77**) lag daher bei nur 34 % (Eintrag 2). Das zweifach benzylierte Nebenprodukt trat bei der *N*-Benzylierung des (1*R*,2*S*)-Substrats nicht auf.

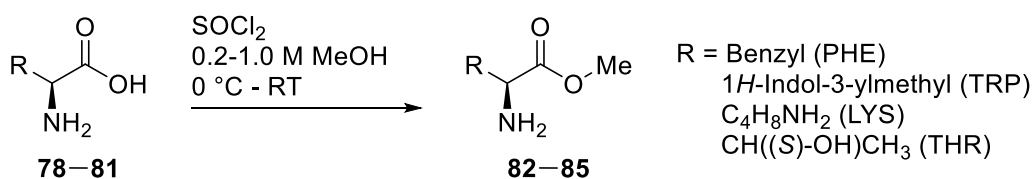
Vorteilhaft bei dieser Darstellungsmethode ist, dass keine Epimerisierung der vorhandenen Stereozentren auftritt.<sup>[150]</sup> Dies konnte durch Vergleiche der NMR-Daten der Edukte und Produkte bestätigt werden. Auch Nebenprodukte, die auf eine Alkylierung der Hydroxyfunktion hindeuten könnten, traten nicht auf.



### Darstellung von Aminosäure-Derivaten

Zusätzlich zu den sekundären Aminoethanol-Derivaten, die aus 2-Aminoethanol hergestellt werden konnten, wurden auch Derivate synthetisiert, die als Startmaterial L-Aminosäuren hatten. Der Vorteil der Verwendung von Aminosäuren aus dem chiralen Pool ist, dass die Edukte aus der Natur verfügbare enantiomerenreine Stoffe sind und daher in großer Menge preisgünstig zur Verfügung stehen.<sup>[149]</sup> Für die Testsysteme und Optimierungsreaktionen wurden zum einen L-Aminosäuremethylester hergestellt. Diese konnten auch als Ausgangsverbindungen für die Synthese von *N*-alkylierten Aminoethanolen eingesetzt werden. Zum anderen wurden Substrate für die Optimierung der Synthese von 1,3-Oxazolidin-2-on-Derivaten durch Reduktion der L-Aminosäuren erhalten.

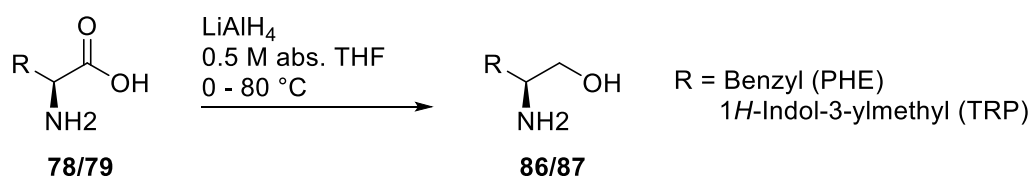
Begonnen wurde mit der Synthese der Aminosäuremethylester. Es wurden die Aminosäuren L-Phenylalanin (PHE, **78**), L-Tryptophan (TRP, **79**), L-Lysin (LYS, **80**) und L-*allo*-Threonin (THR, **81**) verestert. Hierzu wurde die etablierte Methode von Huber und Brenner verwendet.<sup>[152,153]</sup> Die entsprechende Aminosäure wurde hierfür in 0.2–0.5 M Methanol suspendiert. Methanol agierte in der Reaktion sowohl als Lösungsmittel als auch als Methylquelle. Das Thionylchlorid wurde vorgekühlt verwendet. Die Lösung wurde meist über Nacht bei Raumtemperatur gerührt, anschließend aufgearbeitet und durch viel Waschen mit Diethylether vom SO<sub>2</sub>-Geruch befreit. Die Ausbeuten der erhaltenen L-Aminosäuremethylester-Hydrochloride **82**, **84** und **85** waren mit 97–99 % exzellent. Bei L-Tryptophanmethylester (**83**) wurde nach säulenchromatographischer Reinigung nicht das Hydrochlorid erhalten und die Ausbeute betrug hier nur 83 %. Die Ergebnisse sind in **Tabelle 8** gezeigt.

Tabelle 8: Synthese von L-Aminosäuremethylestern unter Verwendung von  $\text{SOCl}_2$  in Methanol


#	L-Aminosäuren	$\text{SOCl}_2$ [eq.]	t [h]	Produkt	Ausbeute isol. [%]
1	PHE <b>78</b>	2.0	15		<b>82</b> 99
2	TRP <b>79</b>	2.0	19		<b>83</b> 83
3	LYS <b>80</b>	2.0	15		<b>84</b> 99
4	THR <b>81</b>	2.0	20		<b>85</b> 97

Die Synthesen wurden teilweise im Rahmen von Praktika durch Studenten durchgeführt<sup>[154]</sup>

Weitere Aminosäure-Derivate konnten durch Reduktion der vorhandenen L-Aminosäuren erhalten werden. Hierfür wurde Lithiumaluminiumhydroxid (LAH) verwendet.<sup>[155–158]</sup> Die generelle Vorschrift ist in **Tabelle 9** gezeigt. Als Substrate wurden L-Phenylalanin (**78**) und L-Tryptophan (**79**) eingesetzt und zu den entsprechenden 2-Aminoethanolen (S)-Phenylalaninol (**86**) und (S)-Tryptophanol (**87**) reduziert.

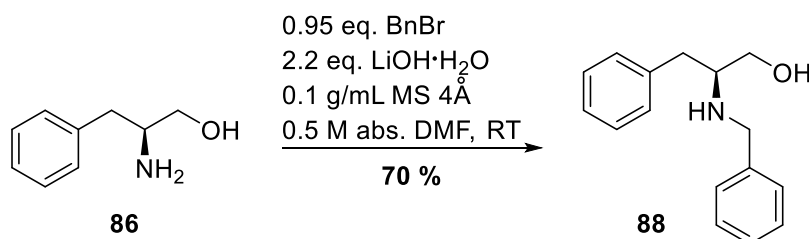
 Tabelle 9: Reduktion zu (S)-Phenylalaninol (**86**) und (S)-Tryptophanol (**87**) mit LAH


#	L-Aminosäuren	$\text{LiAlH}_4$ [eq.]	t [h]	(S)-2-Aminoethanol	Ausbeute isol. [%]
1	PHE <b>78</b>	2.0	24		<b>86</b> 93
2	TRP <b>79</b>	2.0	25		<b>87</b> 99

Die Zugabe von LAH musste unter Eiskühlung und mit Vorsicht erfolgen, da sich die Reaktionslösung stark erhitze und viel Gasbildung zeigte. Anschließend wurde die graue Suspension vom Eis befreit

und langsam bis zum Sieden bei ca. 80 °C erhitzt. Nach ca. 24 Stunden Reaktionszeit wurde die Reaktion durch Zugabe von Wasser und Natronlauge beendet. Durch Extraktion mit Dichlormethan konnten die zum entsprechenden (*S*)-2-Aminoethanol reduzierten Produkte erfolgreich isoliert werden. Die Ausbeuten betragen 93 % für (*S*)-Phenylalaninol (**86**) und 99 % für (*S*)-Tryptophanol (**87**).

Das erhaltene Phenylalaninol (**86**) wurde nun mithilfe der bereits erwähnten LiOH-vermittelten *N*-Monoalkylierung nach Kim *et al.*<sup>[150]</sup> zum (*S*)-*N*-Benzylphenylalaninol (**88**) umgesetzt. Die Reaktionsbedingungen sind in **Schema 30** zu sehen. Das monobenzylierte Produkt konnte mit einer guten Ausbeute von 70 % isoliert werden.



**Schema 30:** LiOH-vermittelte *N*-Benzylierung zu *N*-Benzylphenylalaninol (**88**)

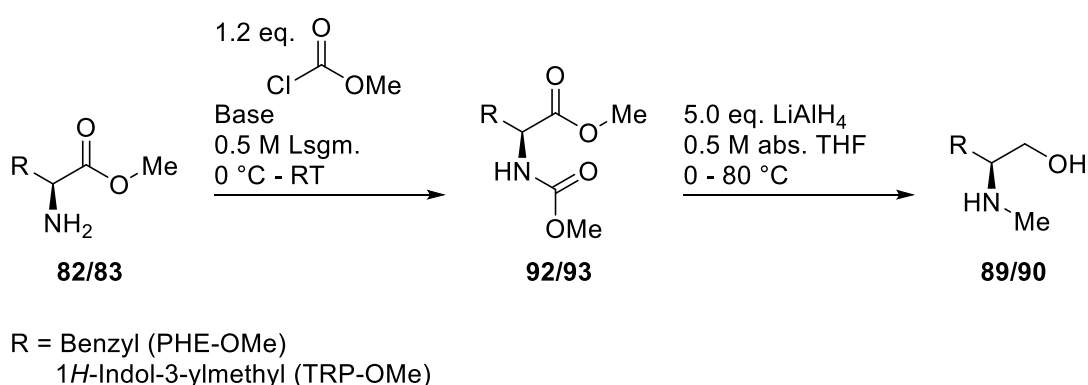
Bei der Synthese der *N*-monomethylierten 2-Aminoethanole (*S*)-*N*-Methylphenylalaninol (**89**) und (*S*)-*N*-Methyltryptophanol (**90**) und des (*S*)-*N*-Trityltryptophanols (**91**) musste der Syntheseweg über einen weiteren Zwischenschritt verlaufen. Eine *N*-Monoalkylierung der (*S*)-2-Aminoethanole nach dem gleichen Prinzip, wie bei der Darstellung des (*S*)-*N*-Benzylphenylalaninols (**88**), war nicht möglich. Die Synthesen verliefen ausgehend von den vorher synthetisierten Methylestern der Aminosäuren L-Phenylalanin und L-Tryptophan.

Für die Herstellung der (*S*)-*N*-Methyl-2-aminoethanol-Derivate wurde mit den (*S*)-Aminosäuremethylestern zunächst eine Carbamatschutzung der Aminofunktion durchgeführt. Die Reaktionsbedingungen sind auf das Protokoll von Jones *et al.* zurückzuführen.<sup>[159]</sup> Die Verwendung der Methylester ist aufgrund ihrer besseren Löslichkeit in verschiedenen Lösungsmitteln von Vorteil und wurde dem Einsatz der ungeschützten Aminosäuren vorgezogen. Die entsprechenden Methylester wurden zunächst im jeweiligen Lösungsmittel gelöst und anschließend mit einer Base versetzt. Als Basen wurden Triethylamin und Natriumhydrogencarbonat getestet (s. **Tabelle 10**, Einträge 1 und 2). Bei der Verwendung von Triethylamin wurde Dichlormethan als Lösungsmittel eingesetzt. Bei der Verwendung von NaHCO<sub>3</sub> wurde dest. Wasser verwendet und der pH-Wert auf 8 eingestellt. Die Reaktionslösung wurde auf 0 °C gekühlt und langsam mit Methylchloroformiat versetzt. Nach 14–16 Stunden bei Raumtemperatur wurde die Reaktion aufgearbeitet und das Produkt, wenn nötig, säulenchromatographisch gereinigt. Bei der Verwendung von Triethylamin in Dichlormethan war die

## Ergebnisse und Diskussion

Reaktion unvollständig und die Ausbeute des Carbamats mit 30 % sehr niedrig (Eintrag 1). Die Verwendung von Wasser als Lösungsmittel und NaHCO<sub>3</sub> als Base zeigte einen vollen Umsatz und eine deutliche Verbesserung der Ausbeute auf 90 % für das Carbamat des Phenylalaninmethylesters (**92**). Beide Reaktionsansätze wurden im Anschluss unter Verwendung von Lithiumaluminiumhydrid zum *N*-Methylphenylalaninol (**89**) reduziert. Da hier sowohl die Methylesterfunktion als auch die Carbamatfunktion des Moleküls reduziert werden sollten, wurden die Äquivalente auf 5.0 eq. LAH erhöht. Bei beiden Ansätzen wurden exzellente Ausbeuten von 93–96 % erreicht, was zu einer sehr guten Ausbeute von 87 % über diese zwei Schritte führte.

Tabelle 10: Synthese der *N*-methylierten (*S*)-2-Aminoethanole



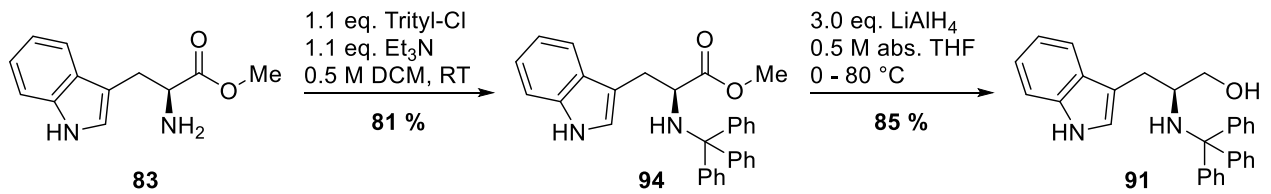
#	Methylester	Lsgm.	Base [eq.]	Carbamat	Ausbeute isol. [%]	Produkt	Ausbeute isol. [%]
1	PHE-OMe <b>82</b>	DCM	Et <sub>3</sub> N 3.0	<b>92</b>	30		<b>89</b> 93
2	PHE-OMe <b>82</b>	H <sub>2</sub> O	NaHCO <sub>3</sub> 3.0	<b>92</b>	90		<b>89</b> 96
3	TRP-OMe <b>83</b>	H <sub>2</sub> O	NaHCO <sub>3</sub> 3.0	<b>93</b>	92		<b>90</b> 30

Für die Carbamatschützung vom (*S*)-Tryptophanmethylester (**83**) wurden die Reaktionsbedingungen mit NaHCO<sub>3</sub> eingesetzt. Die Ausbeute für Carbamat **93** war mit 92 % ebenfalls hervorragend (Eintrag 3). Bei der Reduktion mit LAH waren diesmal viele Nebenprodukte entstanden, was zu einer geringen Ausbeute von 30 % für *N*-Methyltryptophanol (**90**) führte. Eventuell waren 5.0 eq. LAH zu wenig für eine vollständige Reduktion oder die Reaktionstemperatur wurde über Nacht nicht konstant bei 80 °C gehalten, was zu einer unvollständigen Reduktion geführt haben könnte. Die Ausbeute über zwei Schritte beträgt in diesem Fall 27 %.

(*S*)-*N*-Trityltryptophanol (**91**) wurde ebenfalls ausgehend vom Methylester des L-Tryptophans und nicht aus dem (*S*)-Tryptophanol synthetisiert (s. **Schema 31**). Der (*S*)-Tryptophanmethylester (**83**)

## Ergebnisse und Diskussion

wurde hierzu mit 1.1 eq. Tritylchlorid und unter Zugabe von Triethylamin umgesetzt. Nach 23 Stunden Reaktionszeit wurde das erhaltene Rohprodukt mehrmals aus einem 2:1-Gemisch aus Petrolether und Diethylether umkristallisiert. Die erhaltene Ausbeute betrug 81 %. Anschließend wurde der (*S*)-*N*-Trityltryptophanmethylester (**94**) mit LAH unter den bekannten Bedingungen zum entsprechenden (*S*)-Aminoethanol reduziert. Die Ausbeute für (*S*)-*N*-Trityltryptophanol (**91**) betrug 85 %, der *N*-tritylgeschützte 2-Aminoalkohol konnte also mit einer Ausbeute von 69 % über zwei Schritte synthetisiert werden.



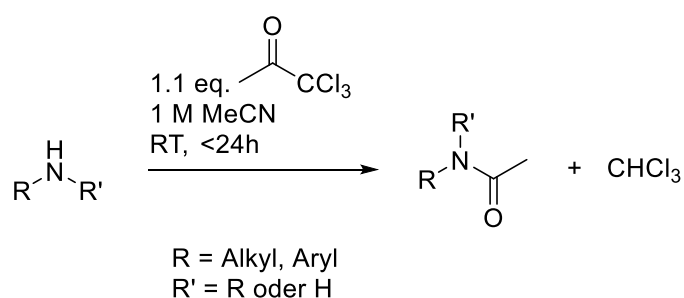
Schema 31: Syntheseschritte zu (*S*)-*N*-Trityltryptophanol (**91**)

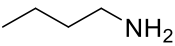
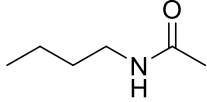
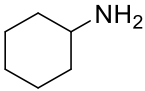
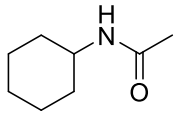
### 5.1.3 Testsystem TCA

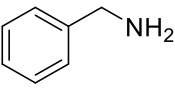
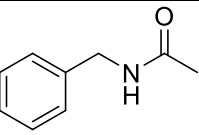
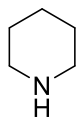
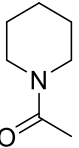
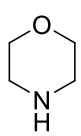
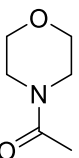
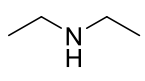
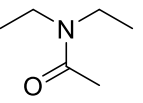
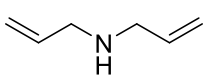
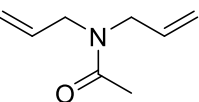
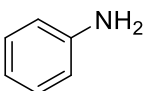
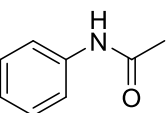
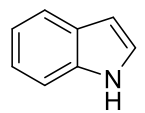
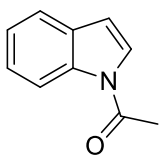
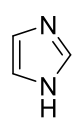
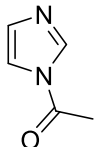
Vor der Carbamat-Synthese sollte zunächst die Acetylierung mit 1,1,1-Trichloraceton (TCA) in Hinblick auf die Selektivität der Acetylierung der primären und sekundären Aminogruppen gegenüber der Acetylierung von Hydroxygruppen untersucht werden. Von Interesse ist hier vor allem der direkte Vergleich der zwei nucleophilen Funktionen von 2-Aminoethanol-Derivaten unter Verwendung von TCA als Acylierungsreagenz. Das Testsystem mit TCA wurde gewählt, da bekannt ist, dass Stickstoff- und Sauerstoff-Nucleophile mit Trichlormethylcarbonylverbindungen wie Chloral reagieren und Amide bzw. Acetate bilden können. <sup>[119,120]</sup>

Begonnen wurde mit dem Vergleich von primären, sekundären und aromatischen Aminen ohne konkurrierende Hydroxyfunktion. Amine mit aliphatischen Resten und somit erhöhter Elektronendichte am Stickstoff (+I-Effekt) haben eine höhere Basizität als aromatische Amine, die am Stickstoffatom aufgrund der Delokalisierung der Elektronen in den aromatischen Ring deutlich weniger Elektronendichte haben. Dies wird bei dem Vergleich der  $pK_S$ -Werte von Methylamin (10.62) und Anilin (4.62) deutlich. <sup>[86,295]</sup> Die Basizität der Amine korreliert mit ihrer Nucleophilie in aprotischen Lösungsmitteln, <sup>[86]</sup> sodass erwartet wurde, dass die Acetylierung der aliphatischen Amine mit TCA schneller vollständig umgesetzt ist als bei den aromatischen Aminen. Wie in **Tabelle 11** zu sehen ist, entsprechen die Ergebnisse der Erwartung. Die primären und sekundären Amine (**58 & 95–100**) waren nach 15–60 Minuten vollständig zum Acetamid umgesetzt, wohingegen die aromatischen Amine (**101–103**) auch nach 24 Stunden kaum bzw. keinen Umsatz bei der Kontrolle per Dünnschichtchromatographie zeigten (Einträge 8–10).

Tabelle 11: Acetylierung von Aminen mit 1,1,1-Trichloraceton



#	Amin	Acetamid	Umsatz <sup>a</sup>	t [min]
1	 <b>95</b>	 <b>104</b>	vollständig	15
2	 <b>96</b>	 <b>105</b>	vollständig	15

#	Amin	Acetamid	Umsatz <sup>a</sup>	t [min]
3			vollständig	30
4			vollständig	60
5			vollständig	60
6			vollständig	60
7			vollständig	60
8			kaum Umsatz nach 24h	
9			kein Umsatz nach 24h	
10			kein Umsatz nach 24h	

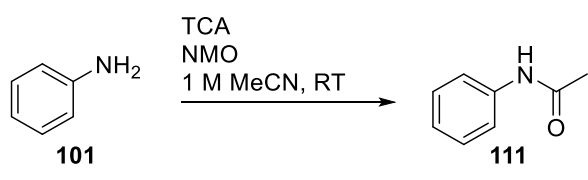
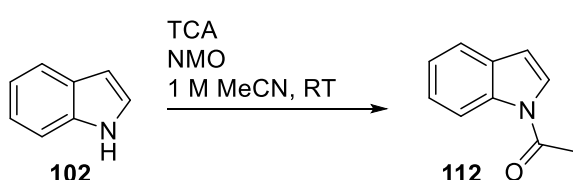
a) Dünnschichtchromatographisch bestimmt; alle Produkte wurden mittels Roh-NMR bestätigt

Da bei der Umsetzung der aromatischen Amine kaum bzw. kein Umsatz bei RT beobachtet werden konnte, wurde anschließend versucht, Anilin (**101**) und Indol (**102**) mit *N*-Methylmorpholin-*N*-Oxid (NMO, **114**) als Aktivator zum Acetamid umzusetzen. Die Verwendung von NMO basiert auf die Ergebnisse der Dissertation von A. J. K. Roth.<sup>[128]</sup> In dieser wurde festgestellt, dass durch die Aktivierung von Alkoholen mittels NMO eine Umsetzung mit Trichlormethylketonen erfolgt und so geschützte Alkohole unter neutralen Bedingungen erhalten werden können. Diese NMO-Aktivierung wurde hier auf die aromatischen Amine übertragen und bei verschiedenen Reaktionsbedingungen getestet. Die Ergebnisse sind in **Tabelle 12** zusammengefasst.

In Eintrag 2 ist zu sehen, dass schon durch die Verwendung von 0.7 eq. wasserfreiem NMO das *N*-acetylierte Produkt mit einer Ausbeute von 30 % bei Anilin bzw. 8 % bei Indol erhalten werden konnte. Allerdings war der Umsatz unvollständig und es konnte viel Edukt reisoliert werden. Eine

Erhöhung der NMO-Äquivalente führte nicht zu einer Umsatzerhöhung, sondern zu einer deutlichen Verringerung der Ausbeute (Eintrag 3).

Tabelle 12: Ergebnisse der NMO-vermittelten Acetylierung von Anilin bzw. Indol

											
#	TCA [eq.]	NMO [eq.]	t [h]	Umsatz <sup>a</sup>	Ausbeute isol. [%]	#	TCA [eq.]	NMO [eq.]	t [h]	Umsatz <sup>a</sup>	Ausbeute isol. [%]
1	1.1	-	24	kaum Umsatz	-	1	1.1	-	24	kein Umsatz	-
2	1.1	0.7	24	unvollständig	30	2	1.1	0.7	24	unvollständig	8
3	1.1	2.0	36	unvollständig	9	3	1.1	2.0	36	unvollständig	5
4	3.0	1.0	24	vollständig <sup>b</sup>	70	4	3.0	1.0	24	unvollständig	17
5	5.0	1.0	24	vollständig <sup>b</sup>	57	5	5.0	1.0	24	unvollständig	22
6	10.0	1.0	36	vollständig <sup>b</sup>	66	6	10.0	1.0	36	unvollständig	13

a) Dünnschichtchromatographisch bestimmt; b) mittels GC-MS bestimmt

Bei einer Erhöhung der TCA-Äquivalente auf 3.0 eq. konnte bei Anilin dann ein vollständiger Umsatz nach 24 Stunden beobachtet und eine deutliche Steigerung der isolierten Ausbeute auf 70 % für das Acetamid **111** erreicht werden (Eintrag 4). Eine Erhöhung der Äquivalente auf 5.0 eq. bzw. 10.0 eq. TCA führte zwar auch zu einem vollständigen Umsatz, aber die isolierte Ausbeute blieb auf mittlerem Niveau. Bei Indol war der Umsatz bei keiner der Konditionen vollständig. Die höchste isolierte Ausbeute für das Acetamid **112** konnte bei 5.0 eq. TCA erhalten werden und war mit 22 % nur gering (Eintrag 5). Der Unterschied von 3.0 eq. (17 % Ausbeute, Eintrag 4) zu 5.0 eq. TCA (22 % Ausbeute) ist allerdings nur bei fünf Prozentpunkten und kann auch auf Schwankungen bei der Isolierung zurückzuführen sein. Es wurde deutlich, dass eine Aktivierung mit NMO bei aromatischen und nur (sehr) schwach nucleophilen Aminen möglich ist, dies allerdings nur bedingt zu einem vollständigen Umsatz bei einer Umsetzung bei Raumtemperatur führt.

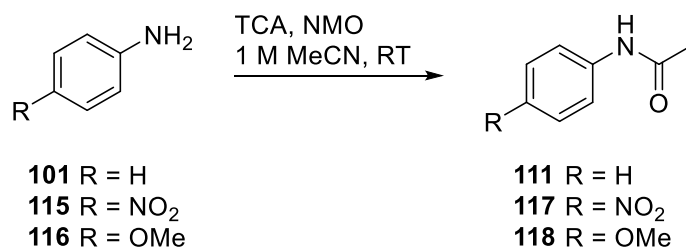
Um einen Einfluss von elektronenziehenden und –schiebenden Substituenten auf die Nucleophilie des Anilin-Stickstoffs bei der Acetylierung mit TCA zu untersuchen, wurde die Reaktionsbedingung mit der höchsten isolierten Ausbeute (vgl. **Tabelle 12**, Eintrag 4) auch auf verschieden *para*-substituierte Anilin-Derivate angewendet. Es wurden *para*-Nitroanilin (deaktivierender Substituent, **115**) und *para*-Methoxyanilin (aktivierender Substituent, **116**) mit Anilin (**101**) verglichen. Die Ergebnisse in **Tabelle 13** zeigen deutlich den Einfluss der Substituenten auf die Reaktivität der Anilin-Derivate. Das *para*-Methoxy-substituierte Anilin war bereits nach 15 min vollständig zum entsprechenden Acetanilid



## Ergebnisse und Diskussion

**118** umgesetzt (Eintrag 3), die Reaktion von Anilin mit TCA war nach 14 Stunden vollständig umgesetzt. Der Reaktionsansatz des *para*-Nitro-substituierten Derivats zeigte hingegen auch nach 24 Stunden Reaktionszeit laut gaschromatographischer Reaktionsverfolgung noch ein Edukt-Produkt-Verhältnis von 24:76. Das Acetanilid **117** wurde nach insgesamt 36 Stunden Reaktionszeit mit einer Ausbeute von 56 % isoliert.

Tabelle 13: Einfluss von *para*-Substituenten auf die Acetylierung von Anilinen mit TCA



#	Amin	TCA [eq.]	NMO [eq.]	t	Umsatz <sup>a</sup>	Acetamid	Ausbeute isol. [%]	
1		115	3.0	1.0	36h	unvollständig	<b>117</b>	56
2		101	3.0	1.0	14h	vollständig	<b>111</b>	n. i.
3		116	3.0	1.0	15 min	vollständig	<b>118</b>	78

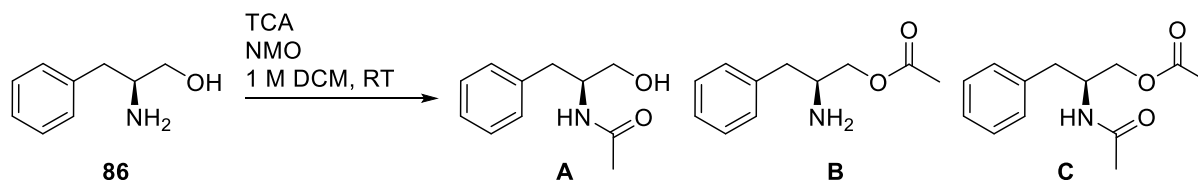
a) mittels GC-MS bestimmt

Für den Selektivitätsvergleich zwischen der Acetylierung von Aminogruppen gegenüber der Acetylierung von Hydroxygruppen mit TCA wurden die zwei Aminoalkohole (*S*)-Phenylalaninol (**86**) und (*S*)-Tryptophanol (**87**) nach bekannten Methoden aus den leicht zugänglichen Aminosäuren L-Phenylalanin bzw. L-Tryptophan durch Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid (LiAlH<sub>4</sub>, LAH) synthetisiert (s. Abschnitt 5.1.2). Die Amino- und die Hydroxyfunktion sind beide primär und liegen in einem 1,2-Abstand im Molekül vor.

In **Tabelle 14** sind die Ergebnisse der TCA-Acetylierung von (*S*)-Phenylalaninol (**86**) zusammengefasst. Wie in Eintrag 1 zu sehen ist, findet bei der Umsetzung von Phenylalaninol mit TCA ohne Verwendung von NMO eine deutliche Bevorzugung der *N*-Acetylierung gegenüber der *O*-Acetylierung statt. Das *N*-acetylierte Produkt **A** konnte trotz unvollständigem Umsatz nach 20 Stunden Reaktionszeit mit einer Ausbeute von 54 % erhalten werden. Eine Bildung des ausschließlich *O*-acetylierten Produkts **B** konnte nicht beobachtet werden. Auffällig ist hierbei die recht hohe Ausbeute des *N,O*-diacetylierten

Produktes **C** von 18 %. Da sich kein *O*-acetyliertes Produkt gebildet hatte, ist davon auszugehen, dass eine nachträgliche Acetylierung am Sauerstoff des bereits *N*-acetylierten Produktes **A** stattfand und so zum *N,O*-diacetylierten Produkt **C** führte. Dies wurde eventuell durch eine Reaktionszeit von 20 Stunden oder die Verwendung eines leichten Überschusses von Trichloraceton gefördert.

Tabelle 14: Ergebnisse der Acetylierung von (*S*)-Phenylalaninol (**86**)



#	TCA [eq.]	NMO [eq.]	t [h]	Umsatz <sup>a</sup>	Ausbeute isol. [%]		
					A	B	C
1	1.1	-	20	unvollständig	54	0	18
2	1.1	1.0	20	vollständig	80	0	10
3	3.0	1.0	4	vollständig	32	0	68

a) Dünnschichtchromatographisch bestimmt

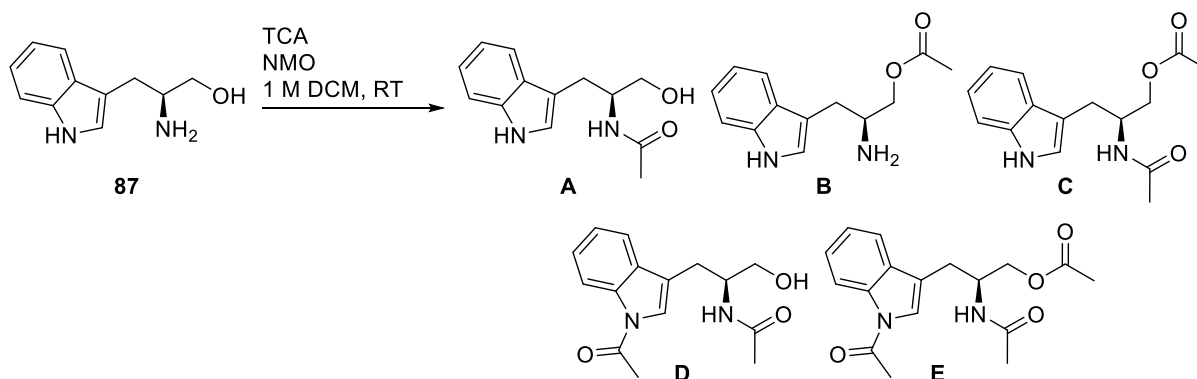
Bei der Verwendung von 1.0 eq. NMO (Eintrag 2) konnte ein vollständiger Umsatz nach 20 Stunden erreicht werden. Dies resultierte in einer deutlichen Erhöhung der Ausbeute auf 80 % für Produkt **A**. Auch hier fand keine *O*-Acetylierung zu Produkt **B** statt und das *N,O*-diacetylierte Produkt **C** wurde nur mit einer geringeren Ausbeute von 10 % erhalten. Dies entspricht nur teilweise den Erwartungen, da mit den Schlussfolgerungen aus der Dissertation von A. J. K. Roth bzw. aus den Masterarbeiten von B. Biermann und D. Oetzmann eine NMO-Aktivierung nicht nur die *N*-Acetylierung, sondern auch die Acetylierung des Sauerstoffs des Moleküls hätte stärker fördern sollen.<sup>[128,129,160]</sup> Allerdings handelt es sich beim Stickstoff um das bessere Nucleophil im Molekül. Durch Zugabe von NMO wird TCA also ein reaktiveres Acylierungsreagenz, TCA reagiert jedoch weiterhin bevorzugt mit dem besseren Nucleophil, also mit der Stickstofffunktion.

Eine Erhöhung der TCA-Äquivalente auf 3.0 eq. führte zu einer deutlichen Verbesserung der Reaktionsdauer auf vier Stunden (**Tabelle 14**, Eintrag 3). Allerdings wird durch den Überschuss an TCA das Produkt-Verhältnis von **A** zu **C** deutlich zugunsten des Produktes **C** verschoben. Das *N,O*-diacetylierte Produkt **C** wurde mit einer guten Ausbeute von 68 % erhalten, das einfach *N*-acetylierte Produkt **A** mit einer Ausbeute von 32 %. Die geringere Ausbeute für **C** in Eintrag 2 lässt sich also eventuell damit erklären, dass nicht genug TCA als Reagenz vorhanden war, um mehr *N,O*-diacetyliertes Produkt zu erhalten.

In **Tabelle 15** sind die Ergebnisse von der Acetylierung mit (*S*)-Tryptophanol (**87**) als 2-Aminoethanol-Derivat zusammengefasst. Zusätzlich zu den Produkten **A** bis **C** sind z. B. auch die Produkte **D** bzw. **E** vorstellbar, da mittels einer NMO-Aktivierung auch eine Acetylierung am sehr schwach nucleophilen Indol-Stickstoff möglich ist, wie bei **Tabelle 12** erläutert wurde.

Ähnlich wie bei (*S*)-Phenylalaninol war bei der Umsetzung ohne NMO kein vollständiger Umsatz nach 24 Stunden Reaktionszeit erreicht worden (Eintrag 1). Als Hauptprodukt konnte auch hier das *N*-acetylierte Produkt **A** mit einer Ausbeute von 45 % isoliert werden. Das einzige weitere Produkt, was erhalten wurde, war mit einer Ausbeute von nur 5 % das *N,O*-diacetylierte Produkt **C**. Auch bei der Verwendung von 1.0 eq. *N*-Methylmorpholin-*N*-Oxid konnte allerdings kein vollständiger Umsatz festgestellt werden (Eintrag 2). Nachteilig war hier zusätzlich die Bildung von vielen Nebenprodukten, die nicht isoliert und charakterisiert werden konnten. Entscheidend war hier vermutlich das Vorhandensein des Indol-Stickstoffs, der mithilfe der NMO-Aktivierung ebenfalls an der Reaktion teilnehmen könnte. Die isolierte Ausbeute für Produkt **A** betrug daher nur 33 %. Das *N,O* diacetylierte Produkt **C** konnte mit einer gleichbleibend niedrigen Ausbeute von 4 % isoliert werden. Eine Bildung des *O*-acetylierten Produktes **B** war bei diesen Reaktionsbedingungen nicht zu beobachten, sodass es sich bei den unbekanntenen Nebenprodukten eventuell um die Produkte **D** bzw. **E** handeln könnte.

**Tabelle 15: Ergebnisse der Acetylierung von (*S*)-Tryptophanol (**87**)**



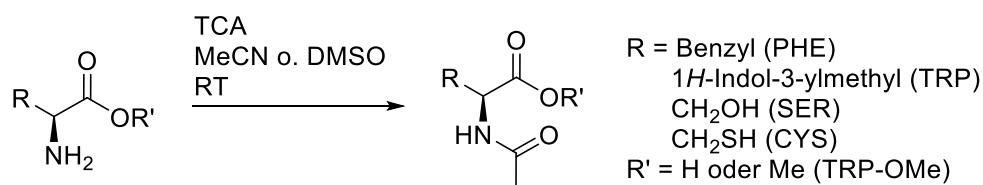
#	TCA [eq.]	NMO [eq.]	t [h]	Umsatz <sup>a</sup>	Ausbeute isol. [%]				
					A	B	C	D	E
1	1.1	-	24	unvollständig	45	0	5	0	0
2	1.1	1.0	24	unvollständig	33	0	4	0	0
3	3.0	1.0	24	vollständig	30	0	51	0	0

a) Dünnschichtchromatographisch bestimmt

Eine Erhöhung auf 3.0 eq. TCA führte schließlich zu einem vollständigen Umsatz (**Tabelle 15**, Eintrag 3). Dies führte zu einer deutlichen Anhebung der Gesamtausbeute, im speziellen des *N,O*-diacetylierten Produktes **C** mit einer isolierten Ausbeute von 51 %. Die Ausbeute des *N*-acetylierten Produktes **A** betrug 30 %. Die Ergebnisse waren somit sehr ähnlich zu den Ausbeuten beim (*S*)-Phenylalaninol. Auch hier waren unbekannte Nebenprodukte entstanden, die aufgrund ihrer sehr geringen Menge nicht weiter identifiziert werden konnten.

Bei diesen Versuchen wurde deutlich, dass eine *N*-Acetylierung stets der *O*-Acetylierung vorgezogen wird. Die höhere Nucleophilie des Amins reicht aus, um auch ohne Verwendung eines Aktivators wie NMO in Gegenwart einer weiteren nucleophilen Gruppe wie einer Hydroxyfunktion mit Trichloraceton acetyliert zu werden. Allerdings ist der Umsatz bei diesen gewählten Konditionen nicht vollständig. Eine Aktivierung mittels NMO führt, genau wie am Beispiel des Phenylalaninols zu sehen ist (**Tabelle 14**, Eintrag 2), zu einem vollständigen Umsatz bei gleicher Reaktionszeit und erhöht die Ausbeute des *N*-acetylierten Produktes von 54 % auf 80 %.

Bei einem weiteren Testsystem mit TCA wurde auf die Verträglichkeit mit anderen funktionellen Gruppen getestet. Wie in den vorangegangenen Versuchen deutlich wurde, ist die Reaktivität der Amine bei der Acetylierung in Zusammenhang mit ihrer Basizität zu setzen. Um nun zu testen, ob eine Reaktion auch mit einer benachbarten Säuregruppe funktioniert, wurden im Folgenden  $\alpha$ -Aminosäuren und deren Methylester als Substrate eingesetzt. Die Methylester der Aminosäuren wurden durch einfache Veresterung mit Thionylchlorid ( $\text{SOCl}_2$ ) in Methanol hergestellt (s. Abschnitt **5.1.2**).<sup>[152,161]</sup> Aminosäuren tragen sowohl eine basische Amino- als auch eine saure Carboxyfunktion, sodass sie als Feststoffe oder in wässrigen Lösungen bei neutralem pH-Wert als Zwitterionen vorliegen. Sie sind in polaren Lösungsmitteln wie Wasser gut löslich, allerdings ist die Wasserlöslichkeit von Aminosäuren an ihrem isoelektrischen Punkt am geringsten.<sup>[296]</sup> Da die Acetylierung mit Trichlormethylketonen jedoch bei möglichst wasserfreien Bedingungen stattfinden muss, damit beispielsweise Trichloraceton nicht zu Essigsäure reagiert bzw. hydrolysiert, wurde die Acetylierung zunächst im polaren, aber aprotischen Lösungsmittel Acetonitril durchgeführt.<sup>[128]</sup> Als Aminosäuren wurden Phenylalanin (PHE, **78**), Tryptophan (TRP, **79**), Serin (SER, **119**) und Cystein (CYS, **120**) und als Methylester-Derivat Tryptophanmethylester-Hydrochlorid (TRP-OMe, **83**) eingesetzt (s. **Schema 32**).



**Schema 32: Acetylierung von Aminosäuren bzw. Tryptophanmethylester**

Nach 24 Stunden Reaktionszeit war jedoch bei keiner der Aminosäuren oder beim Tryptophanmethylester ein Umsatz zu beobachten. Dies könnte eventuell daran liegen, dass sich keines der Substrate in Acetonitril löste. Daher wurden die gleichen Konditionen für die unpolaren Aminosäuren Phenylalanin (**78**) bzw. Tryptophan (**79**) und für Tryptophanmethylester-HCl (**83**) in Dimethylsulfoxid (DMSO), einem anderen polaren, aber aprotischen Lösungsmittel, wiederholt.<sup>[137]</sup> Jedoch lösten sich die beiden Aminosäuren vor bzw. nach Zugabe von 2.0 eq. TCA auch in DMSO nicht und es konnte kein Umsatz beobachtet werden. Tryptophanmethylester (**83**) löste sich zwar besser in DMSO, zeigte jedoch auch nach 24 Stunden bei Raumtemperatur keine Produktbildung.

Da NMO (**114**) in der Acetylierungsreaktion eventuell nicht nur als Aktivator dient, sondern mit einem p*K*<sub>s</sub>-Wert von 4.75 auch schwach basische Eigenschaften und aufgrund seiner polaren *N*-*O*-Bindung eine hohe Tendenz zur Bildung von Wasserstoffbrücken hat<sup>[162]</sup>, wurde erhofft, dass sich die Aminosäuren nach Zugabe von NMO besser in DMSO lösen würden. Ähnliche Ergebnisse konnten bei Zuckern in der Masterarbeit von B. Biermann beobachtet werden, die sich nach Zugabe von NMO in Lösungsmitteln wie Acetonitril lösen ließen.<sup>[129]</sup> Es wurden die Aminosäuren Phenylalanin (PHE, **78**), Tryptophan (TRP, **79**) und Lysin-Hydrochlorid (LYS-HCl, **80**) sowie deren Methylester-Derivate Phenylalaninmethylester-HCl (PHE-OMe, **82**), TRP-OMe (**83**) und Lysinmethylester-HCl (LYS-OMe, **84**) in DMSO suspendiert und mit NMO versetzt. Mit der Zugabe von NMO waren alle Substrate nach ca. 15 Minuten vollständig gelöst und wurden anschließend mit TCA versetzt. Die Ergebnisse sind in **Tabelle 16** zusammengefasst.

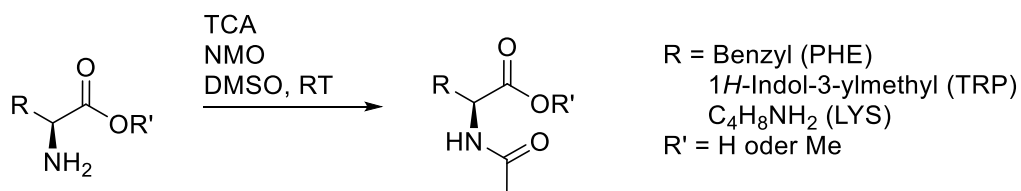
In den Einträgen 1 und 2 ist zu sehen, dass das Vorhandensein einer Lösung nicht für die Acetylierung ausschlaggebend ist: PHE und TRP zeigten keinen Umsatz bei der dünnschichtchromatographischen Reaktionsverfolgung nach 24 Stunden. Bei Lysin-Hydrochlorid (**80**) konnte per DC hingegen ein geringer Umsatz beobachtet werden (s. Eintrag 3), welcher eventuell durch die vorhandene zweite Aminofunktion der Aminosäure zu erklären ist. Die Zugabe von NMO führt zwar durch die Ausbildung von Wasserstoffbrücken zu einer besseren Löslichkeit der Aminosäuren in aprotischen Lösungsmitteln, die schwach basischen Eigenschaften von NMO haben aber auf die Reaktion offenbar keinen ausreichenden Einfluss. Bei Lysin handelt es sich aufgrund der zwei Aminogruppen um eine basische

## Ergebnisse und Diskussion

Aminosäure, bei der sich die zweite Aminofunktion nicht in direkter  $\alpha$ -Position zur Carboxyfunktion, sondern am Ende der Seitenkette befindet. Das erwartete Produkt konnte nicht isoliert werden, bei der Analyse des Rohgemischs mittels GC-MS konnte aber festgestellt werden, dass es sich bei dem in Spuren gebildeten Produkt vermutlich um das  $\epsilon$ -*N*-acetylierte Nebenprodukt **123b** handelt.

In Eintrag 4 ist noch einmal der Reaktionsansatz aufgelistet, bei dem versucht wurde Phenylalaninmethylester (**82**) ohne NMO in DMSO mit TCA zu acetylieren. Beim direkten Vergleich mit Eintrag 5 wird deutlich wie entscheidend die Zugabe von NMO ist: Der Aminosäuremethylester PHE-OMe und auch TRP-OMe (**Tabelle 16**, Eintrag 6) konnten beide unter diesen Reaktionsbedingungen erfolgreich *N*-acetyliert werden. Nach 24 bzw. 48 Stunden Reaktionszeit konnte in beiden Fällen das  $\alpha$ -*N*-acetylierte Produkt mit guten Ausbeuten von 64–65 % erhalten werden. Dies kann damit erklärt werden, dass die Säurefunktion der Aminosäuren als Methylester geschützt vorliegt und so den pH-Wert der Reaktionslösung weniger beeinflusst, was die *N*-Acetylierung deutlich erleichtert. Auch Lysinmethylester (**84**) konnte erfolgreich acetyliert werden (s. Eintrag 7), was mittels GC-MS bestätigt wurde. Als Hauptprodukt wurde hier allerdings der  $\alpha$ -*N*, $\epsilon$ -*N*-diacetylierte Lysinmethylester (**126b**) erhalten und nicht das einfach acetylierte Produkt **126a**. Eine Isolierung des Hauptproduktes war nicht erfolgreich.

Tabelle 16: NMO-aktivierte Acetylierung von Aminosäuren und deren Methylestern



#	Aminosäure (-Derivat)	TCA [eq.]	NMO [eq.]	DMSO [mol/L]	t [h]	Umsatz <sup>a</sup>	erwartetes Produkt	Ausbeute isol. [%]
1	PHE <b>78</b>	2.0	2.0	0.5	24	kein Umsatz		<b>121</b> --
2	TRP <b>79</b>	2.0	2.0	0.5	24	kein Umsatz		<b>122</b> --
3	LYS-HCl <b>80</b>	3.0	1.0	0.5	24	geringer Umsatz		<b>123a</b> n. i. <sup>c</sup>

#	Aminosäure (-Derivat)	TCA [eq.]	NMO [eq.]	DMSO [mol/L]	t [h]	Umsatz <sup>a</sup>	erwartetes Produkt	Ausbeute isol. [%]
4	PHE-OMe <b>82</b>	3.0	-	1.0	48	kein Umsatz		124 --
5	PHE-OMe <b>82</b>	3.0	1.0	1.0	48	unvollständig		124 64
6	TRP-OMe <b>83</b>	3.0	1.0	0.5	24	vollständig		125 65 <sup>b</sup>
7	LYS-OMe <b>84</b>	3.0	1.0	0.5	24	unvollständig		126a n. i. <sup>b,c</sup>

a) Dünnschichtchromatographisch bestimmt; b) im NMR-Spektrum mithilfe eines internen Standards bestimmt; c) mittels GC-MS bestimmt

Die Acetylierung von Aminoverbindungen mit TCA erfolgt ohne jegliche Aktivierung, die Acetylierung von Alkoholen ist hingegen nicht ohne Verwendung einer Base bzw. eines Aktivators möglich.<sup>[125,126]</sup> Bei Verbindungen, die beide funktionellen Gruppen enthalten, wie 2-Aminoalkoholen, erfolgt die Acetylierung mit TCA allerdings unselektiv sowohl an der Amino- als auch an der Hydroxyfunktion. Durch die Verwendung von NMO als Aktivator kann die Selektivität zugunsten der *N*-Acetylierung positiv beeinflusst werden, wie sich beim Substrat Phenylalaninol (**86**) gezeigt hatte (vgl. **Tabelle 14**). Die NMO-katalysierte *N*-Acetylierung mit TCA ist ebenfalls für Methylester-geschützte Aminosäuren geeignet (vgl. **Tabelle 16**). Eine *N*-Acetylierung von ungeschützten Aminosäuren mit TCA ist jedoch nicht möglich, sodass diese Methode nicht als allgemeingültige Alternative zur Acetylierung mit den üblichen Acetylierungsreagenzien Essigsäureanhydrid bzw. Acetylchlorid eingesetzt werden kann. Muddasani *et al.* zeigten beispielsweise in einem US-Patent von 2013, dass eine milde *N*-Acetylierung von Aminosäuren mit Essigsäureanhydrid in Ethylacetat bei 0 °C möglich ist.<sup>[163]</sup> Auch mit Acetylchlorid in Pyridin können nach Haldar *et al.* ungeschützte Aminosäuren bei Raumtemperatur in sehr guten Ausbeuten *N*-acetyliert werden.<sup>[164]</sup>

#### 5.1.4 HCA als Acylierungsreagenz

Mit den Ergebnissen aus dem Testsystem mit TCA als Acylierungsreagenz wurden nun Vorversuche für die Trichloracetylierung von Aminen und Aminoalkoholen mit 1,1,1,3,3,3-Hexachloraceton (HCA) durchgeführt. Dass HCA ebenfalls Amine und Alkohole acylieren kann, wird seit ca. 1960 in der Literatur diskutiert.<sup>[133,136,137,165]</sup> Meakins *et al.* haben beispielsweise gezeigt, dass eine Vielzahl an primären Aminen mit HCA trichloracetyliert werden können und auch Diamine wurden bereits von Zucco *et al.* mit HCA erfolgreich zu den entsprechenden Diamiden umgesetzt.<sup>[136,166]</sup> Freedlander *et al.* hatten

außerdem die Trichloracetylierung von Alkoholen mit HCA in Gegenwart eines starken Wasserstoffbrückenakzeptors wie *N,N*-Dimethylformamid (DMF) veröffentlicht.<sup>[132]</sup>

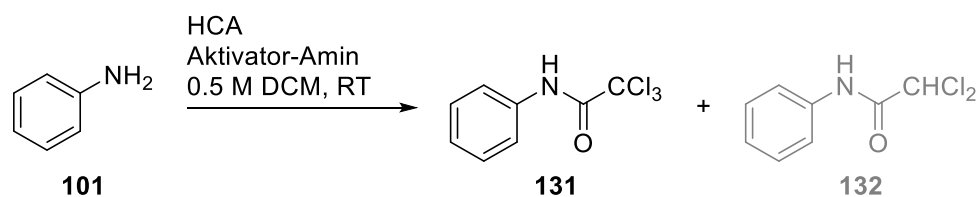
Zunächst wurde ermittelt, ob auch andere tertiäre Amine die Acylierungsreaktion mit Trichlormethylketonen aktivieren können. Anstelle von NMO wurden *N*-Methylmorpholin (NMM, **127**), Pyridin (**128**), *N,N*-Dimethylaminopyridin (DMAP, **129**) und Triethylamin (**130**) eingesetzt. Diese Amine wurden gewählt, da sie zum einen alle kein freies Proton am Stickstoff tragen und so nicht an der Reaktion teilnehmen können. Zum anderen weisen sie ein breiteres Spektrum der Basizität bzw. der Nucleophilie vor: die pK<sub>s</sub>-Werte der gewählten Amine gehen von schwach basisch mit 5.25 bei Pyridin über 7.38 (NMM) und 9.60 (DMAP) bis zu stark basisch mit 10.76 bei Triethylamin.<sup>[295]</sup> Da die Reaktionen in aprotischen Lösungsmitteln durchgeführt werden, kann die ansteigende Basizität der Amine mit ihrer Nucleophilie in Korrelation gebracht werden.<sup>[86]</sup> Als Testsubstrat wurde Anilin (**101**) eingesetzt, da schon aus den vorangegangenen Versuchen mit TCA bekannt war, dass bei der Acetylierung von Anilin vermutlich eine Aktivierung für einen vollständigen Umsatz benötigt wird und dass die Reaktion mit einer Reaktionszeit von 14 Stunden relativ langsam verläuft und daher besser zu verfolgen sein wird (s. Abschnitt **5.1.3**, **Tabelle 12** & **Tabelle 13**). In **Tabelle 17** sind die Ergebnisse zusammengefasst.

Unter Eintrag 1 wird deutlich, dass Hexachloraceton ein wesentlich potenteres Acylierungsreagenz als Trichloraceton ist. Auch ohne Verwendung eines Aktivators war ein hoher Umsatz nach 18 Stunden Reaktionszeit zu beobachten und das trichloracetylierte Produkt **131** konnte mit einer Ausbeute von 71 % isoliert werden. Bei der zusätzlichen Verwendung eines tertiären Amins, wie beispielsweise Triethylamin (Eintrag 2), war es anschließend möglich einen vollständigen Umsatz bei gleicher Reaktionszeit zu erreichen. Die isolierte Ausbeute betrug 91 %. Auch schwächer basische Konditionen mit den Aminen NMM bzw. Pyridin führten zum gleichen Ergebnis (s. Einträge 3 und 4). Eine wesentlich schnellere Umsetzung zeigte sich bei der Verwendung von 10 mol% DMAP: hier war die Reaktion schon nach fünf Minuten vollständig umgesetzt (Eintrag 5). Der vollständige Umsatz und das erhaltene Trichloracetanilid (**131**) konnten gaschromatographisch bestätigt werden.

Dieser große Unterschied in der Reaktionszeit von DMAP zu den anderen tertiären Aminen lässt sich vermutlich damit erklären, dass DMAP aufgrund seines *para*-Dimethylamino-Restes eine sehr hohe Resonanzstabilität hat und daher in dieser Reaktion nicht nur als Base, sondern zusätzlich als nucleophiler Katalysator wirkte. DMAP ist ein sehr häufig verwendeter nucleophiler Katalysator und findet vor allem Anwendung bei Acylierungsreaktionen, nucleophilen Substitutionen und der Baylis-Hillman-Reaktion.<sup>[167]</sup> Außerdem ist DMAP bei der Veresterung sterisch anspruchsvoller Alkohole nach W. Steglich ein wichtiger Katalysator und wird daher auch als „Steglich-Katalysator“ bezeichnet.<sup>[161,167,168]</sup>



Tabelle 17: HCA-Acetylierung mit tertiären Aminen als Aktivatoren



#	HCA [eq.]	Aktivator-Amin [mol%]	t [h]	Umsatz <sup>a,b</sup>	Ausbeute isol. [%]	
1	2.0	--	-	18h	unvollständig	71
2	2.0	<b>130</b>	50	18h	vollständig	91 <sup>c</sup>
3	2.0	<b>128</b>	50	18h	vollständig	n. i. <sup>b</sup>
4	2.0	<b>127</b>	50	18h	vollständig	n. i. <sup>b</sup>
5	2.0	<b>129</b>	10	5 min	vollständig	n. i. <sup>b</sup>

a) Dünnschichtchromatographisch bestimmt; b) mittels GC-MS verglichen; c) außerdem dichloroacetyliertes Nebenprodukt mit 8 % Ausbeute isoliert

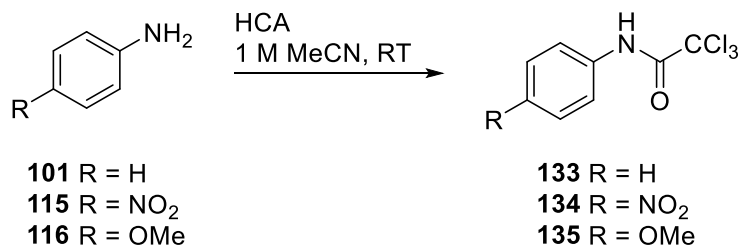
Zusätzlich zum isolierten Hauptprodukt  $\alpha,\alpha,\alpha$ -Trichloracetanilid (**131**) konnte mit einer geringen Ausbeute von bis zu 8 % das zweifach chlorierte Nebenprodukt  $\alpha,\alpha$ -Dichloracetanilid (**132**) erhalten werden. Dieses Nebenprodukt wurde bei allen vier Reaktionen mit Aktivator-Amin festgestellt. Auf einen möglichen Mechanismus zur Bildung dieses Nebenproduktes wird später unter Abschnitt **5.1.7** weiter eingegangen.

Da nun bestätigt wurde, dass HCA auch ohne weitere Aktivierung potent genug ist, um aromatische Amine wie Anilin zu acylieren, wurde auch hier der Einfluss von elektronenziehenden und -schiebenden Substituenten auf die Nucleophilie des Anilin-Stickstoffs untersucht. Es wurden *para*-Nitroanilin (deaktivierender Substituent, **115**) und *para*-Methoxyanilin (aktivierender Substituent, **116**) mit Anilin (**101**) verglichen. Die Ergebnisse in **Tabelle 18** zeigen deutlich den Einfluss der Substituenten auf die Reaktivität der Anilin-Derivate und bestätigen die Ergebnisse, die beim Testsystem mit TCA erhalten wurden (vgl. **Tabelle 13**). Das *para*-Methoxy-substituierte Anilin war nach einer Stunde Reaktionszeit vollständig zum entsprechenden  $\alpha,\alpha,\alpha$ -Trichloracetanilid **135** umgesetzt (Eintrag 3). Die Reaktion von Anilin mit HCA war nach 18 Stunden mit einem sehr hohen Umsatz beendet worden, die isolierte Ausbeute des erhaltenen Trichloracetamids **133** betrug 71 %. Bei der Reaktion des *para*-Nitro-substituierten Derivats zeigte sich hingegen auch nach zwei Tagen

## Ergebnisse und Diskussion

Reaktionszeit laut gaschromatographischer Reaktionsverfolgung noch ein Edukt-Produkt-Verhältnis von ca. 50:50 und das erwartete Produkt **134** wurde daher nicht isoliert.

Tabelle 18: Einfluss von *para*-Substituenten auf die Trichloracetylierung von Anilinen mit HCA

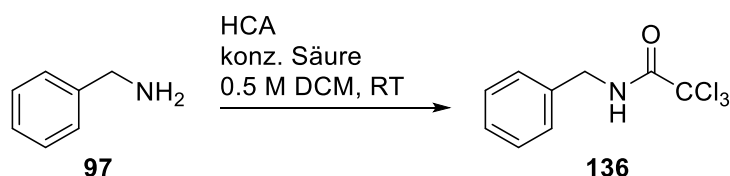


#	Amin	HCA [eq.]	t [h]	Umsatz <sup>a,b</sup>	$\alpha,\alpha,\alpha$ -Trichloroacetamid	Ausbeute isol. [%]	
1		115	1.1	48	unvollständig	 <b>134</b>	n. i. <sup>b</sup>
2		101	1.1	18	fast vollständig	 <b>133</b>	71
3		116	1.1	1	vollständig	 <b>135</b>	87

a) Dünnschichtchromatographisch bestimmt; b) mittels GC-MS bestimmt

Mit den vorangegangenen Versuchen wurde deutlich, dass die Trichloracetylierung mit HCA unter neutralen Bedingungen schon möglich ist, aber unter basischen Bedingungen zu höheren Ausbeuten führt. Daher wurde nun getestet, ob die Reaktion unter sauren Bedingungen oder bei Vorhandensein von Hydrochloridsalzen verhindert wird bzw. eine deutliche Reduktion der Ausbeute auftritt. Es wurde neben Benzylamin (**97**) auch (*S*)-Phenylalaninol (**86**) als Substrat eingesetzt, um einen möglichen Einfluss durch vorhandene Hydroxyfunktionen berücksichtigen zu können. Beide Edukte haben primäre funktionelle Gruppen, die leicht eine Reaktion eingehen sollten. Als Säuren wurden konz. Salzsäure und konz. Essigsäure verwendet. Die Ergebnisse sind unter **Tabelle 19** bzw. **Tabelle 20** zusammengefasst.

Tabelle 19: Trichloracetylierung von Benzylamin (97) bei Zusatz von konz. Säure



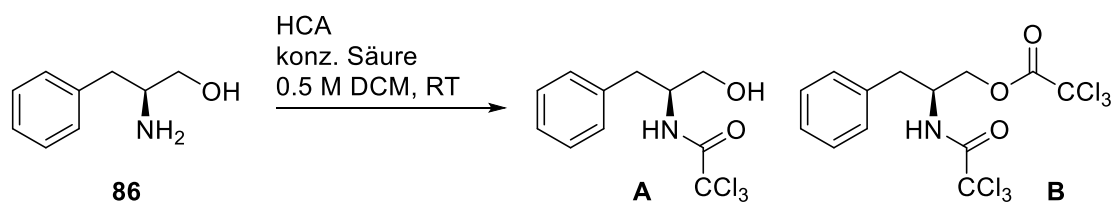
#	HCA [eq.]	konz. Säure [eq.]	t	Umsatz <sup>a,b</sup>	
1	2.0	--	-	5 min	vollständig
2	2.0	Salzsäure	3.0	16h	vollständig
3	2.0	Essigsäure	3.0	16h	vollständig

a) Dünnschichtchromatographisch bestimmt; b) mittels GC-MS bestimmt

Wie schon bei dem ersten Testansatz ermittelt wurde, reagiert Benzylamin schon nach 15–30 Minuten vollständig mit Trichloroaceton zum Acetamid **106** (vgl. **Tabelle 11**). Hexachloroaceton ist ein potenteres Acylierungsreagenz, wie auch hier unter Eintrag 1 zu sehen ist: Benzylamin ist bereits nach weniger als 5 Minuten vollständig umgesetzt zum Trichloroacetamid **136**. Nun war unter Berücksichtigung vorheriger Ergebnisse erhofft worden, dass eine Zugabe von konz. Säure die Reaktion verlangsamen oder sogar hindern könnte. Tatsächlich wurde die Reaktionsgeschwindigkeit mit Zugabe von 3.0 eq. konz. Salzsäure verlangsamt, wie eine Reaktionsverfolgung mittels DC zeigte. Nach 16 Stunden Reaktionszeit wurde dann gaschromatographisch festgestellt, dass trotz einer Fällung des Eduktes als Hydrochloridsalz eine vollständige Reaktion stattfand (**Tabelle 19**, Eintrag 2). Nach der Zugabe von 3.0 eq. Eisessig war die Reaktionslösung eindeutig im sauren Bereich mit einem pH-Wert von 3–4 (Eintrag 3). Die Reaktionslösung blieb zwar auch nach Zugabe von HCA klar, aber nach 16 Stunden Reaktionsdauer war das Ergebnis hier ebenfalls ein vollständiger Umsatz zum Trichloroacetamid **136**. Die Trichloroacetylierung mit HCA funktioniert an primären Aminen also auch unter sauren Bedingungen bzw. nach Ausfällung als Hydrochlorid.

Mit (*S*)-Phenylalaninol (**86**) als Substrat wurden hingegen andere Ergebnisse erhalten, wie in **Tabelle 20** zusammengefasst ist. Das Edukt hat eine zusätzliche primäre Hydroxyfunktion, die auch trichloroacetyliert werden könnte mit HCA.<sup>[131]</sup> Unter Eintrag 1 ist zu sehen, dass nach 24 Stunden ohne Verwendung eines Aktivators oder einer Säure kein vollständiger Umsatz erreicht wird. Als Produkte konnten sowohl das *N*-trichloroacetylierte Produkt **A** als auch das *N,O*-bistrichloroacetylierte Produkt **B** isoliert werden. Ein ausschließlich *O*-trichloroacetyliertes Produkt wurde hier nicht detektiert (s. dazu Produkt **139** in **Tabelle 21**).

Tabelle 20: Trichloracetylierung von (*S*)-Phenylalaninol (**86**) bei Zusatz von konz. Säure



#	HCA [eq.]	konz. Säure [eq.]	t [h]	Umsatz <sup>a,b</sup>	Produkte <sup>b,c</sup>	
1	2.0	--	-	24	unvollständig	<b>A &amp; B</b>
2	2.0	Salzsäure	3.0	24	kein Umsatz	--
3	2.0	Essigsäure	3.0	24	unvollständig	<b>B</b>

a) Dünnschichtchromatographisch bestimmt; b) mittels GC-MS bestimmt; c) im Roh-NMR bestimmt

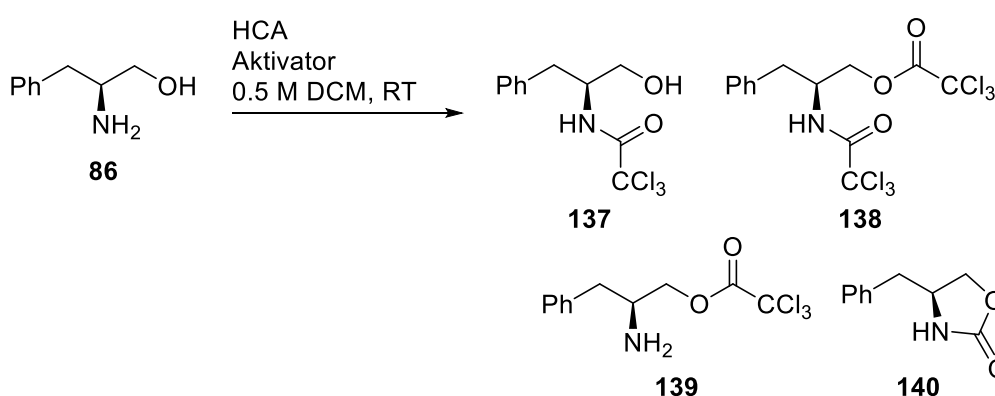
Bei der Zugabe von 3.0 eq. konz. Salzsäure bildeten sich anfangs zwei Phasen, eine deutliche Ausfällung als Hydrochlorid konnte jedoch nicht beobachtet werden. Die zwei Phasen lösten sich nach Zugabe von HCA wieder auf und die Lösung wurde kurz leicht trüb. Nach 24 Stunden Reaktionszeit konnte bei der salzsauren Lösung kein Umsatz festgestellt werden (Eintrag 2).

Nach der Zugabe von 3.0 eq. Eisessig und anschließend 2.0 eq. HCA blieb die klare Reaktionslösung im sauren Bereich mit einem pH-Wert von 2–3. Hier zeigte sich nach 24 Stunden ein moderater Umsatz des Substrates zu nur einem Produkt (Eintrag 3). Es konnte ausschließlich das zweifach trichloracetylierte Produkt **B** als farbloses Öl isoliert werden. Bei Vorhandensein einer zusätzlichen Hydroxyfunktion im Molekül ist die Trichloracetylierung mit HCA unter sauren Bedingungen also wesentlich gehemmter. Eine einfache Trichloracetylierung oder gar eine Cyclisierung zum 4-Benzyl-1,3-oxazolidin-2-on wurden nicht beobachtet.

Im Anschluss wurden weiterführende Versuche zu der gewünschten Cyclisierung zum Oxazolidinon durchgeführt. Bei Wiederholung der in **Tabelle 20**, Eintrag 1 gezeigten Reaktion mit (*S*)-Phenylalaninol (PheOH, **86**) als Substrat konnten erneut nur (*S*)-*N*-(Trichloroacetyl)phenylalaninol (**137**) und das zweifach trichloracetylierte Produkt **138** isoliert werden. Die Reaktion war trotz hohem Umsatz nicht vollständig. Die Ausbeuten für beide Produkte waren mit 47 % für **137** bzw. 40 % für **138** fast gleich hoch (s. **Tabelle 21**, Eintrag 1). Die Ausbeute für das *N,O*-diacetylierte Produkt **138** ist sowohl mit also auch ohne Zugabe von NMO mit einer Ausbeute von 40 % bzw. 31 % (Eintrag 2) recht hoch. Dies ist auf die zusätzliche Aktivierung der *O*-Acetylierung durch NMO zurückzuführen. Sobald die Aminofunktion trichloracetyliert vorliegt, wird unter NMO-Aktivierung eine zusätzliche Trichloracetylierung der Hydroxyfunktion gefördert. Eine Bildung des nur *O*-acetylierten Nebenproduktes **139** wurde erneut nicht beobachtet.

Auch die Verwendung von NMO (**114**) und dem vielversprechenden DMAP (**129**) als Aktivatoren führte nicht zur erfolgreichen Cyclisierung zum Oxazolidin-2-on **140** (Einträge 2 und 3). Bei der Verwendung von DMAP als Aktivator im Vergleich zu NMO wird aber deutlich, dass bei DMAP ausschließlich das einfach acetylierte Produkt **137** synthetisiert wird. Die isolierte Ausbeute beträgt hier 81 % (Eintrag 3). DMAP begünstigt im Gegensatz zu NMO also die *N*-Acetylierung deutlich gegenüber der *O*-Acetylierung. Dies lässt vermuten, dass diese beiden Aktivatoren bei der Reaktion mit HCA unterschiedlich aktivierend wirken, auf einen möglichen Mechanismus wird unter Abschnitt **5.1.6** eingegangen.

Tabelle 21: Cyclisierungsversuche mit HCA an (*S*)-Phenylalaninol (PheOH, **86**)

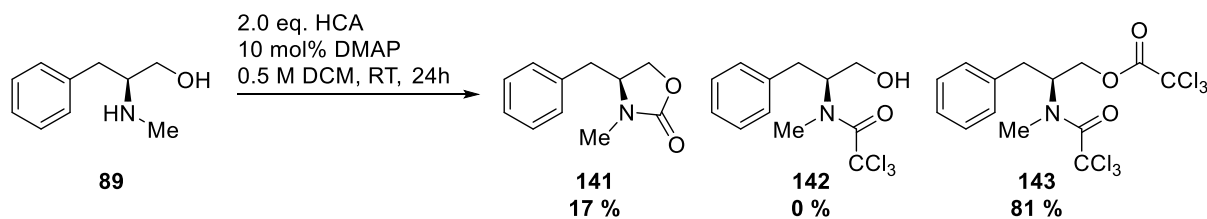


#	Aminoalkohol		HCA [eq.]	Aktivator [eq.]	t [h]	Umsatz <sup>a</sup>	Ausbeute [%]				
							137	138	139	140	
1	PheOH	<b>86</b>	2.0	--	-	24	unvollständig	47 <sup>b</sup>	40 <sup>b</sup>	0	0
2	PheOH	<b>86</b>	2.0	NMO	1.0	24	vollständig	58 <sup>c</sup>	31 <sup>b</sup>	0	0
3	PheOH	<b>86</b>	2.0	DMAP	0.10	24	vollständig	81 <sup>b</sup>	0	0	0

a) Dünnschichtchromatographisch bestimmt; b) isolierte Ausbeute; c) Ausbeute im NMR-Spektrum mittels internen Standards bestimmt

Ein möglicher Grund, dass die zweite nucleophile Substitution des zweiten CCl<sub>3</sub>-Rests bei Phenylalaninol (**86**) nicht stattfindet und sich somit kein Oxazolidin-2-on bildet, kann die sogenannte Amid-Rotationsbarriere bzw. das Vorhandensein einer *cis-trans*-Isomerie bei den gebildeten Trichloroacetamid-Zwischenprodukten sein. Die *N*-Substituenten von Amiden können sowohl in der *cis*- also auch in der *trans*-Konformation vorliegen und ein Wechsel zwischen diesen Rotameren erfordert Energie. Sekundäre Amide haben eine höhere Energiedifferenz bzw. Rotationsbarriere als tertiäre Amide,<sup>[169]</sup> sodass eine zusätzliche Substitution am Stickstoff in einer niedrigeren Rotationsbarriere resultieren sollte. Wenn die Rotation der Stickstoffsubstituenten leichter möglich ist, könnte dies die nucleophile Substitution der zweiten CCl<sub>3</sub>-Abgangsgruppe unterstützen und so zum gewünschten fünfgliedrigen Cyclus führen. Als nächstes Substrat für die Cyclisierungsversuche zum Oxazolidin-2-on wurde daher *N*-Methylphenylalaninol (**89**) eingesetzt. Auf die Synthese von

*N*-Methylphenylalaninol wurde in Abschnitt 5.1.2 eingegangen. Die Aminofunktion liegt hier sekundär vor, die Hydroxyfunktion ist weiterhin primär.



Schema 33: Cyclisierungsversuch mit HCA an *N*-Methylphenylalaninol (**89**)

In **Schema 33** wird deutlich, dass eine Substitution am Amin der entscheidende Faktor ist, um das erwünschte 1,3-Oxazolidin-2-on (**141**) zu erhalten. Das Substrat **89** wurde zusammen mit 10 mol% DMAP in DCM vorgelegt. Über einen Zeitraum von ca. fünf Minuten wurden anschließend 2.0 eq. HCA hinzugegeben. Nach 24 Stunden bei Raumtemperatur konnte mit einer Ausbeute von 17 % das cyclisierte Produkt **141** isoliert werden. Als Hauptprodukt wurde das zweifach trichloroacetylierte Produkt **143** mit einer Ausbeute von 81 % isoliert. Das Zwischenprodukt *N*-Methyl-*N*-(2,2,2-Trichloroacetyl)phenylalaninol (**142**) wurde nicht erhalten.

Dieses Ergebnis ist folglich gänzlich anders, als bei der Umsetzung vom nicht *N*-methylierten Phenylalaninol (**86**) zuvor. Dort war das *N*-monotrichloroacetylierte Produkt **137** das Hauptprodukt, hier ist es das zweifach acylierte Produkt **143**. Die Einführung eines *N*-Substituenten und die folglich erniedrigte Rotationsbarriere führte also dazu, dass das Zwischenprodukt **142** vollständig weiterreagierte und so nicht nur die Cyclisierung zum 1,3-Oxazolidin-2-on **141** sondern auch das *N,O*-bistrichloroacetylierte Produkt **143** erhalten wurden.

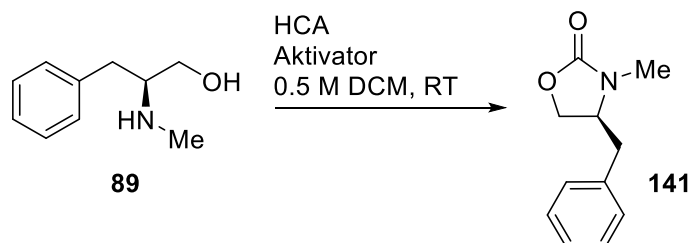
### 5.1.5 Methodenoptimierung und Synthese von 1,3-Oxazolidin-2-on-Derivaten

Mit den Ergebnissen der TCA-Vorversuche und der Identifizierung der notwendigen Substrateigenschaften wurden nun Optimierungen durchgeführt. Da festgestellt werden konnte, dass eine Substitution am Amin einen Ringschluss fördert und ein 1,3-Oxazolidin-2-on als Produkt erhalten wird, wurden weiteren Optimierungen an 2-(Alkylamino)alkoholen wie *N*-Methylphenylalaninol (**89**) oder (+)-Ephedrin (**144**) bzw. (+)-Pseudoephedrin (**145**) durchgeführt.

Zunächst wurde untersucht, ob eine veränderte Zugabe der Carbonylquelle Hexachloracetone zu einer höheren Ausbeute des cyclisierten Produktes (**141**) führen kann. Dies ist auf die Masterarbeit von D. Oetzmann zurückzuführen, in der sich eine verlängerte Zugabedauer von HCA positiv auf die Ausbeute der gewünschten cyclischen Carbonate auswirkte.<sup>[160]</sup> Hierzu wurde im vorliegenden Fall HCA

sowohl über fünf Minuten, vier Stunden oder 19 Stunden als auch iterativ zugegeben (s. **Tabelle 22**). Zusätzlich wurden die Äquivalente von DMAP (**129**) variiert, um herauszufinden, ob eine Reduktion von 10 mol% auf 5 mol% DMAP möglich ist. Als Substrat wurde *N*-Methylphenylalaninol (**89**) eingesetzt.

**Tabelle 22: Vergleich von unterschiedlicher Zugabe der HCA Äquivalente und Variation der Katalysatorladung**



#	Aktivator [eq.]		HCA		Ausbeute isol. [%]
			[eq.]	Zugabe über...	
1	DMAP	0.1	2.0	5 min <sup>a</sup>	17
2	DMAP	0.05	2.0	5 min <sup>a</sup>	n. i. <sup>d</sup>
3	DMAP	0.05	2.0	4 h <sup>b</sup>	69
4	NMO	1.0	1.1	4 h <sup>b</sup>	66
5	DMAP	0.05	5 x 0.4	alle 45 min <sup>c</sup>	n. i. <sup>d</sup>
6	DMAP	0.05	2.0	19 h <sup>b</sup>	88
7	DMAP	0.05	1.1	19 h <sup>b</sup>	73
8	--	-	2.0	19 h <sup>b</sup>	47

a) per Hand zugetropft; b) unter Verwendung einer Spritzenpumpe zugetropft; c) iterative Zugabe; d) im NMR-Spektrum mittels eines internen Standards verglichen

Unter Eintrag 1 der **Tabelle 22** sind erneut die Reaktionsbedingungen, die unter **Schema 33** diskutiert wurden, gezeigt. Bei einer Verringerung der DMAP Äquivalente auf 5 mol% konnte bei gleichgebliebener Zugabedauer von fünf Minuten kein signifikanter Unterschied festgestellt werden (Eintrag 2). Das Produkt konnte außerdem nicht sauber isoliert werden und wurde nur mittels NMR-Spektroskopie verglichen und nachgewiesen. Die Verlängerung der HCA Zugabe auf vier Stunden zeigte eine deutliche Verbesserung der Ausbeute (Eintrag 3). Hierzu wurden 2.0 eq. HCA in 1 mL DCM verdünnt und mithilfe einer Spritzenpumpe langsam zur Reaktionslösung bei Raumtemperatur hinzugegeben. Außerdem wurden nur 5 mol% DMAP verwendet, was deutlich zeigt, dass die Reduktion der Katalysatorladung keinen Nachteil bringt und die Erhöhung der Ausbeute nur mit der Verlängerung der Zugabedauer zusammenhängt. Die Ausbeute für das Oxazolidinon **141** konnte auf 69 % gesteigert werden. Auch NMO (**114**) wurde als Aktivator bei einer Zugabe von HCA über vier Stunden getestet, was in Eintrag 4 zusammengefasst ist. Hier wurde zusätzlich untersucht, ob die Reduktion der HCA

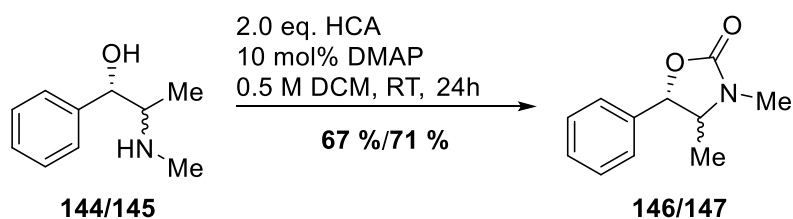
Äquivalente auf nur 1.1 eq. einen Einfluss auf die Cyclisierung zum Oxazolidinon **141** hat. Die Ausbeute von 66 % liegt allerdings im gleichen Bereich, wie bei der Verwendung von 5 mol% DMAP und 2.0 eq. HCA, sodass auch dies nicht ein entscheidender Faktor sein kann, sondern einzig die Zugabedauer der Carbonylquelle HCA.

Im Anschluss fand der Versuch einer iterativen Zugabe statt (s. Eintrag 5). Hierfür wurden 2.0 eq. HCA in fünf Teile à 0.4 eq. geteilt und alle 45 Minuten jeweils langsam und per Hand zugetropft. Das gebildete Produkt wurde nicht isoliert, da bei einem direkten Vergleich der NMR-Spektren vom Rohgemisch der Reaktion nach vier Stunden mit diesem eine fast identische Ausbeute berechnet werden konnte. Ob HCA also über vier Stunden kontinuierlich oder iterativ zugegeben wird, macht keinerlei Unterschied. Die Zugabedauer wurde als letztes auf ca. 19 Stunden ausgedehnt, in der Hoffnung, dass dies die Ausbeute des 1,3-Oxazolidin-2-ons **141** weiter steigern kann. Bei Zutropfen von 2.0 eq. HCA über 19 Stunden wurde dann tatsächlich eine sehr gute Ausbeute von 88 % für das Oxazolidinon **141** erhalten. Das zweifach trichloracetylierte Produkt **143** konnte nur noch in Spuren nachgewiesen werden. Eine Reduktion der HCA Äquivalente auf 1.1 zeigte dann allerdings wieder eine Erniedrigung auf eine isolierte Ausbeute von 73 % (**Tabelle 22**, Eintrag 7). Des Weiteren wurde untersucht, ob auch ohne Verwendung eines Aktivators die Cyclisierung zum Oxazolidinon **141** stattfindet. Tatsächlich konnte das Produkt mit einer Ausbeute von 47 % isoliert werden (s. Eintrag 8). Die Verwendung eines Aktivators ist bei der langen Zugabedauer von über 19 Stunden also entscheidend für die Höhe der Ausbeute, jedoch nicht grundsätzlich nötig für die Reaktion.

Durch Optimierung der Reaktionsbedingungen konnte also das cyclisierte Produkt **141** als Hauptprodukt erhalten werden und die Bildung des zweifach trichloracetylierten Produktes **143** weitestgehend reduziert werden. Die Bedingungen mit 2.0 eq. HCA, die über ca. 20 Stunden zugetropft werden, wurden anschließend auf alle Cyclisierungsreaktionen angewandt.

Als nächstes wurde untersucht, ob auch Substrate mit sekundärer Hydroxyfunktion mit dem entwickelten Protokoll zum entsprechenden 1,3-Oxazolidin-2-on umgesetzt werden können. Hierfür wurden die beiden Diastereomere *syn*-(*S,R*)-(+)-Ephedrin (**144**) und *anti*-(*S,S*)-(+)-Pseudoephedrin (**145**) einzeln nach den optimierten Reaktionsbedingungen umgesetzt (s. **Schema 34**). Die Ausbeuten betragen für das (*S,R*)-Isomer **146** 67 % und für das (*S,S*)-Isomer **147** 71 % und die Bildung von Nebenprodukten konnte weitestgehend unterdrückt werden.

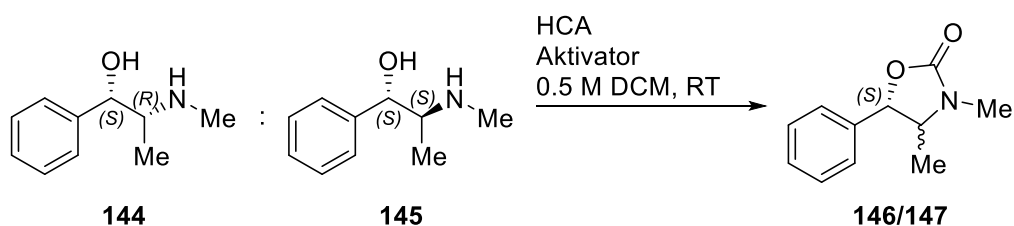




Schema 34: HCA-Cyclisierung mit (*S,R*)-(+)-Ephedrin (**144**) bzw. (*S,S*)-(+)-Pseudoephedrin (**145**) als Substrate

Im Weiteren wurde unter Verwendung von Ephedrin und Pseudoephedrin untersucht, in welchem Ausmaß eine basische Aktivierung bei der Carbonyleinführung mit Hexachloraceton noch nötig ist, da nun nachgewiesen werden konnte, dass bei Einsatz von sekundären Aminen mit der erhöhten Nucleophilie in aprotischen Lösungsmitteln die Eliminierung der  $\text{CCl}_3$ -Abgangsgruppen zweifach stattfinden kann und dass es keinen Einfluss hat, ob die Hydroxyfunktion primär oder sekundär ist.

Tabelle 23: Optimierungsreaktionen am Ephedrin/Pseudoephedrin-System



#	Verhältnis <b>144 : 145</b>	HCA [eq.]	Aktivator [eq.]	t [h]	Gesamtausbeute (Produktverhältnis)	Ausbeute isol. [%] <sup>b</sup>		
						<b>146</b>	<b>147</b>	
<b>1</b>	1 : 2	2.0	--	-	24	34 % (1 : 3.4) <sup>a</sup>	13	44
<b>2</b>	1 : 2	2.0	DMAP	0.1	24	54 % (1 : 4.0) <sup>a</sup>	18	71

a) aus isol. Ausbeute berechnetes Produktverhältnis; b) Ausbeuten einzeln bezogen auf die jeweiligen Edukte

Hierfür wurden Gemische aus Ephedrin (**144**) und Pseudoephedrin (**145**) mit einem Verhältnis von **144:145**/1:2 sowohl ohne zusätzliche Aktivierung als auch mit DMAP als Aktivator umgesetzt. Unter **Tabelle 23**, Eintrag 1 ist zu sehen, dass ohne Zugabe eines Aktivators eine Gesamtausbeute von 34 % für die beiden eingesetzten Diastereomere zusammen erreicht werden konnte. Nach einer säulenchromatographischen Trennung betrug die isolierten Ausbeuten 13 % bezogen auf (*S,R*)-(+)-Ephedrin (**144**) und 44 % für das Oxazolidinon **147**, das aus (*S,S*)-(+)-Pseudoephedrin (**145**) erhalten wurde. Das eingesetzte Verhältnis der stereoisomeren Edukte von 1:2 hatte sich auf 1:3.4 für die Produkte verschoben, die Cyclisierung von (*S,S*)-Pseudoephedrin wurde also bevorzugt gegenüber der Cyclisierung des Diastereomers **144**. Bei der Verwendung von 10 mol% DMAP als Aktivator verschob sich dieses Verhältnis noch weiter zu Gunsten des (*S,S*)-Isomers **145** auf 1 zu 4 (s. Eintrag 2). Die Gesamtausbeute für das Gemisch erhöhte sich auf 54 %, wobei diese Erhöhung hauptsächlich auf

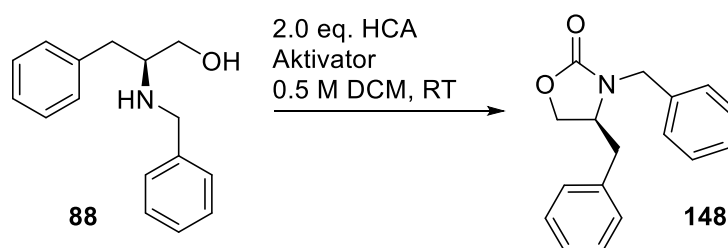
die deutliche Ausbeutenerhöhung für **147** von 44 % auf 71 % zurückzuführen ist. Die Ausbeute für das Oxazolidinon **146**, was aus (+)-Ephedrin (**144**) erhalten werden konnte, hatte sich nur um geringe 5 % erhöht.

Die Cyclisierung zu Oxazolidinonen mit HCA ist also auch ohne Zusatz eines Aktivators möglich, die Ausbeuten sind bei einer Aktivator-Verwendung allerdings fast doppelt so hoch bei gleicher Reaktionszeit. Hierbei liegt auch kein Unterschied zwischen Substraten mit primärer oder sekundärer Hydroxyfunktion vor (vgl. **Tabelle 22** und **Tabelle 23**). Die Cyclisierung wird im Folgenden aus diesem Grund also stets mit Zugabe eines Aktivators (5–10 mol% DMAP (**129**) bzw. 1.0 eq. NMO (**114**)) durchgeführt.

Zusätzlich konnte festgestellt werden, dass bei Vorhandensein von zwei Diastereomeren im Reaktionsgemisch eines bevorzugt umgesetzt wird. Diese Bevorzugung könnte mit sterischen Gründen erklärt werden, wobei die intramolekulare Substitution bei einer *anti*-Anordnung der nucleophilen Funktionen leichter stattfindet. Allerdings konnte bei der getrennten Umsetzung beider Diastereomere kein Unterschied in der erhaltenen Ausbeute festgestellt werden (vgl. **Schema 34**). Die Bevorzugung des *anti*-Diastereomers (*S,S*)-(+)-Pseudoephedrin (**145**) kann hier also nur durch eine kinetische Bevorzugung erklärt werden, was bedeutet, dass das *anti*-Edukt schneller zum 1,3-Oxazolidin-2-on reagierte als das *syn*-Edukt (*S,R*)-(+)-Ephedrin (**144**).

Bei vorherigen Versuchen zeichnete sich schon ab, dass die Ausbeute bei Verwendung von DMAP etwas höher ausfiel, als bei Verwendung von NMO als Aktivator. Im folgenden Versuch wurde nun ein direkter Vergleich der Aktivatoren am Beispiel des *N*-Benzylphenylalaninols (**88**) durchgeführt. Auf die Synthese von **88** wurde unter Abschnitt **5.1.2** eingegangen, die Reaktionsbedingungen des Tests sind in **Tabelle 24** zusammengefasst. Um eine möglichst identische Zugabe des Hexachloracetons bei diesem Vergleich zu erreichen, wurde HCA zweimal in je 1 mL DCM verdünnt und mithilfe einer Spritzenpumpe gleichzeitig in die beiden Reaktionsgefäße mit einer gleichbleibenden Geschwindigkeit getropft. So sollte verhindert werden, dass leichte Unterschiede hierbei eine Auswirkung auf die Ausbeute haben.

Tabelle 24: Vergleich der Aktivatoren bei der HCA-Cyclisierung an *N*-Benzylphenylalaninol (**88**)



#	Aktivator [eq.]	HCA Zugabe- dauer [h] <sup>a</sup>	t [h]	Umsatz <sup>b</sup>	Ausbeute isol. [%]
1	NMO 1.0	10	24	vollständig	54
2	DMAP 0.1	10	24	vollständig	88

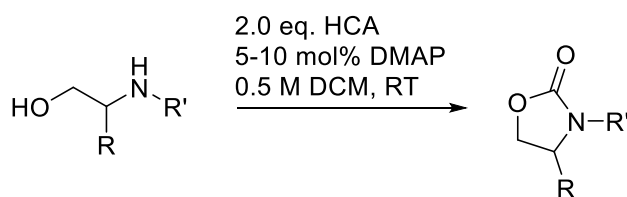
a) unter Verwendung einer Spritzenpumpe zugetropft; b) Dünnschichtchromatographisch bestimmt

Der Umsatz zum *N*-benzylierten Oxazolidin-2-on **148** war bei beiden verwendeten Aktivatoren nach insgesamt 24 Stunden Rühren bei Raumtemperatur vollständig. Es zeigte sich allerdings, dass die isolierte Ausbeute bei der Reaktion mit NMO als Aktivator wesentlich geringer ausfiel als mit DMAP als Aktivator. Bei NMO lag die Ausbeute bei 54 %, bei DMAP hingegen bei sehr guten 88 %. Beim Ansatz mit NMO zeigte sich für das Rohgemisch auf der DC-Platte außerdem deutlich, dass mindestens ein nicht isoliertes Nebenprodukt mehr entstanden war.

DMAP wird bei der Synthese der weiteren 1,3-Oxazolidin-2-on-Derivate also der bevorzugte Katalysator/Aktivator sein. Die hervorragende katalytische Wirkung von DMAP zeigte sich auch schon bei anderen Acylrest-einführenden Reaktionen, wie der Steglich-Veresterung.<sup>[167,168]</sup> Dies ist vermutlich auf die Acyl-transferierende Eigenschaft zurückzuführen, die DMAP zusätzlich zur ausbalancierten Nucleophilie zugesprochen wird. Auf den sogenannten Aktivester, den DMAP als *Acyltransferreagenz* bildet, wird unter Abschnitt 5.1.6 ausführlich eingegangen. Die unterschiedliche katalytische Wirkung von NMO gegenüber DMAP wird unter diesem Abschnitt ebenfalls diskutiert.

Mit den optimierten Reaktionsbedingungen wurden nun weitere 2-Aminoethanol-Derivate zu den entsprechenden 1,3-Oxazolidin-2-onen umgesetzt. Auf die Synthese der nicht käuflich erworbenen Substrate wurde unter Abschnitt 5.1.2 eingegangen. Die Produkte, die nach den optimierten Reaktionsbedingungen dargestellt wurden, sind in **Tabelle 25** zusammengefasst. Etwaige Zwischenprodukte wurden nicht isoliert, eine Bildung der *N,O*-bistrichloracetylierten Nebenprodukte wurde nicht beobachtet.

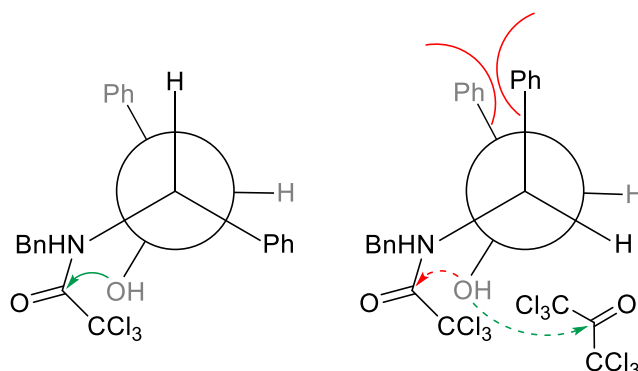
Tabelle 25: nach optimierter Methode synthetisierte 1,3-Oxazolidin-2-one



#	substituierter 2-Aminoethanol			DMAP	t	1,3-Oxazolidin-2-on		Ausbeute
	R =	R' =		[mol%]	[h]			isol. [%]
1	H	Me	<b>149</b>	10	24		<b>152</b>	76
2	H	Et	<b>150</b>	10	24		<b>153</b>	81
3	H	Bn	<b>151</b>	5	24		<b>154</b>	58
4	H	( <i>p</i> -OMe)- Bn	<b>66</b>	5	24		<b>155</b>	52
5	H	( <i>o</i> -NO <sub>2</sub> )- Bn	<b>67</b>	5	24		<b>156</b>	54
6	H	Picolyl	<b>70</b>	5	24		<b>157</b>	38
7	( <i>S</i> )-1 <i>H</i> - Indol-3-yl- methyl	Me	<b>90</b>	5	24		<b>158</b>	41

Die mögliche kinetische Bevorzugung eines Diastereomers wurde nach den Ergebnissen vom System mit (*S,R*)-Ephedrin (**146**) und (*S,S*)-Pseudoephedrin (**147**) an weiteren 2-Aminoethanol-Derivaten, an denen größerer Substituenten an Position 1 und 2 eingeführt wurden, weiter untersucht. Als Substrate wurden je zwei Diastereomere von 1,2-Diphenyl-2-(benzylamino)ethanol und von 1-(Benzylamino)-2-indanol synthetisiert und unter den optimierten Reaktionsbedingungen umgesetzt. Die Ergebnisse sind in **Tabelle 26** zusammengefasst. Alle Diastereomere sind *N*-benzylt und liegen somit mit einem sekundären Amin und einer sekundären Hydroxygruppe vor. Bei den 1,2-Diphenyl-2-(benzylamino)ethanolen **syn-76** und **anti-76** ist die C1-C2-Bindung zwar noch frei drehbar, aber durch die zwei großen Phenylreste sterisch gehinderter als bei (Pseudo-) Ephedrin. Bei den 1-(Benzylamino)-2-indanolen **syn-77** und **anti-77** liegen die zwei nucleophilen Reste –NHR

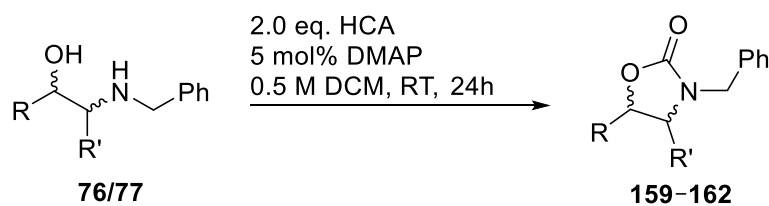
und –OH an einem starren bicyclischen Ringsystem und die C1-C2-Bindung ist nicht mehr frei drehbar. Auch hier werden die Diastereomere, bei denen die nucleophilen Reste zueinander stehen, als *syn*-Substrate und die Diastereomere mit auseinander stehenden nucleophilen Resten als *anti*-Substrate bezeichnet.



Schema 35: Newman-Projektion der C1-C2-Achse der jeweiligen *N*-Trichloroacetyl-Zwischenprodukte; links: vom (*S,S*)-Isomer *anti*-76, rechts: vom (*S,R*)-Isomer *syn*-76; grün: bevorzugte Reaktion, rot: weniger bevorzugte Reaktion

Ziel war es herauszufinden, inwieweit die anspruchsvolleren Reste an den Positionen C1 und C2 verhindern, dass die zwei nucleophilen Reste –NHR und –OH nah genug beieinander stehen können, um zum 1,3-Oxazolidin-2-on zu cyclisieren. Mithilfe der Newman-Projektion in **Schema 35** kann gezeigt werden, dass im Fall der 1,2-Diphenyl-2-(benzylamino)ethanole (**76**) die Reaktion bevorzugt beim Isomer mit *anti* stehenden Resten erfolgen sollte, da sich hier die Phenylreste vollständig ausweichen können. Für das *syn*-Substrat **syn-76** sollte hiernach eher das zweifach trichloroacetylierte Produkt begünstigt sein. Bei den Diastereomeren von 1-(Benzylamino)-2-indanol (**77**) ist hingegen zu vermuten, dass primär das *syn*-Substrat **syn-77** zum Oxazolidin-2-on cyclisiert, da nur bei dieser Konfiguration die nucleophilen Reste für die Cyclisierung nah genug beieinander stehen.

Tabelle 26: Vergleich von Diastereomeren bei der HCA-Cyclisierung



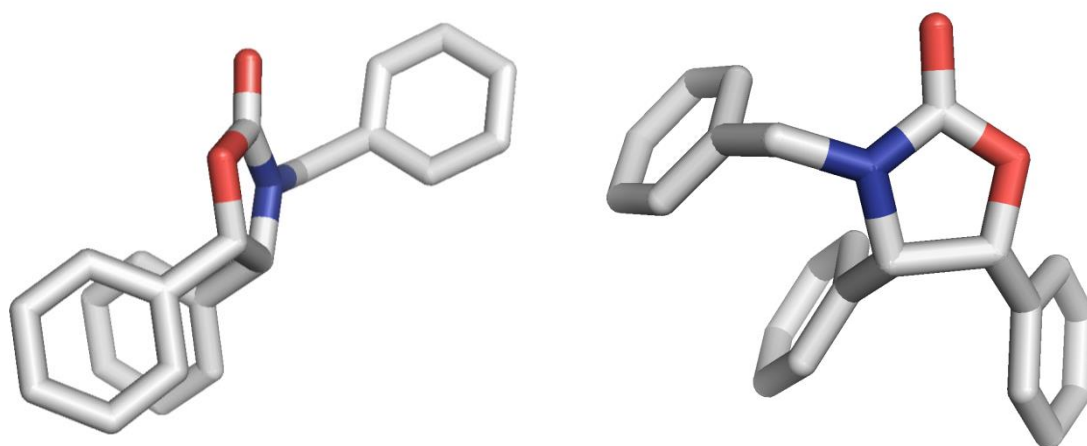
#	Diastereomer	Umsatz <sup>a</sup>	isoliertes Produkt	Ausbeute isol. [%]
1	 <b>syn-76</b>	vollständig	 <b>159</b>	41 <sup>b</sup>
2	 <b>anti-76</b>	vollständig	 <b>160</b>	25
3	 <b>syn-77</b>	vollständig	 <b>161</b>	69
4	 <b>anti-77</b>	vollständig	 <b>162b</b>	95

a) Dünnschichtchromatographisch bestimmt; b) außerdem Zwischenprodukt mit 45 % Ausbeute isoliert

Die vier Diastereomere wurden zum einen alle einzeln umgesetzt und zum anderen nach exakt gleicher Reaktionszeit beendet. Falls ein Reaktionsansatz zu diesem Zeitpunkt unvollständig war, könnte dies als erstes Indiz gedeutet werden. Es zeigte sich, dass nach 24 Stunden Reaktionszeit alle vier Ansätze einen vollständigen Umsatz des Edukts hatten. Beim Vergleich der DC-Platten von den beiden 1,2-Diphenyl-2-(benzylamino)ethanolen **syn-76** und **anti-76** fiel auf, dass sich beim (S,S)-Isomer **anti-76** wesentlich mehr Produkte gebildet hatten als beim (S,R)-Isomer **syn-76**. Nach der säulenchromatographischen Trennung an Kieselgel konnte für das *anti*-Isomer (**anti-76**) das cyclisierte Produkt **160** mit einer geringen Ausbeute von 25 % isoliert werden (Tabelle 26, Eintrag 2). Obwohl die Cyclisierung zum entsprechenden Oxazolidinon **160** beim *anti*-Isomer sterisch vorteilhafter sein sollte, wurde nur wenig Produkt erhalten. Dies kann durch Schwierigkeiten bei der Reinigung erklärt werden, da viele unbekannte Nebenprodukte entstanden waren. Zusätzlich wurde viel eines Gemisches aus *N*-trichloracetyliertem Zwischenprodukt und *N,O*-bistrichloracetyliertem Nebenprodukt **160b** erhalten.

Für das *syn*-Isomer der Diphenyl-Derivate (**syn-76**) konnte das cyclisierte Produkt **159** mit einer etwas besseren Ausbeute von 41 % isoliert werden (Eintrag 1). Außerdem wurde mit einer Ausbeute von

45 % das *N*-trichloracetylierte Zwischenprodukt **159a** erhalten. Das Edukt **syn-76** war also nach 24 Stunden vollständig zum Zwischenprodukt umgesetzt, die Cyclisierung zum Oxazolidinon **159** hatte jedoch noch nicht komplett stattgefunden. Das zweifach trichloracetylierte Nebenprodukt **159b** trat entgegen der Erwartung nicht auf. Dass das *syn*-Isomer **syn-76** erfolgreich zum 1,3-Oxazolidin-2-on **159** cyclisiert werden konnte und kein *N,O*-bistrichloracetyliertes Nebenprodukt **159b** erhalten wurde, obwohl zu vermuten war, dass die größeren Phenylreste die benötigte Drehung der C1-C2-Bindung hemmen, kann eventuell durch  $\pi$ -Stacking der Phenylringe erklärt werden. Bei dreidimensionalen Darstellungen des cyclischen Produktes **159** ist außerdem deutlich zu sehen, dass der Fünfring dadurch nicht verzerrt würde (s. **Abbildung 11**).



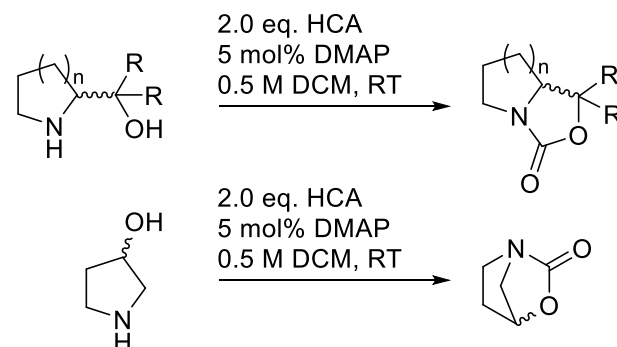
**Abbildung 11:** zwei dreidimensionale Darstellungen des 3-Benzyl-1,2-diphenyl-1,3-oxazolidin-2-ons **159**; links:  $\pi$ -Stacking der Phenylringe an C4 & C5, rechts:  $\pi$ -Stacking der Phenylringe an C4 & C5 und des *N*-Benzylrings; dargestellt in Pymol©

Die dünnschichtchromatographische Analyse von den 1-(Benzylamino)-2-indanolen **syn-77** und **anti-77** zeigten nach 24 Stunden jeweils nur ein gebildetes Produkt. Das Oxazolidinon **161** konnte mit einer guten Ausbeute von 69 % aus dem *syn*-Isomer erhalten werden (**Tabelle 26**, Eintrag 3). Bei der Umsetzung vom (*S,S*)-Isomer **anti-77** wurde hingegen mit 95 % Ausbeute ausschließlich das zweifach trichloracetylierte Produkt **162b** erhalten (Eintrag 4). Die Ergebnisse entsprechen den Erwartungen. Ein Ringschluss ist hier nicht möglich, da sich die nucleophilen Reste offenbar räumlich nicht nah genug zueinander drehen können.

Die Bildung des fünfgliedrigen Rings ist also nur mit guten Ausbeuten zu beobachten, wenn die Hydroxyfunktion räumlich nah genug an der Trichloracetamid-Funktion des Zwischenproduktes liegt. Beim Ephedrin/Pseudoephedrin-System waren die Reste an Position 1 und 2 nicht zu groß und beide Diastereomere wurden fast gleich gut umgesetzt (vgl. **Schema 34**). Die zwei Phenylreste bei den 1,2-Diphenyl-2-(benzylamino)ethanol-Isomeren **76** hinderten sich räumlich schon mehr, was allerdings nicht mit der isolierten Ausbeute der Produkte **159** bzw. **160** bestätigt werden konnte. Eine deutliche

Bevorzugung eines Isomers stellte sich nicht heraus. Wenn die Drehung an der C1-C2-Achse allerdings vollständig verhindert ist, wie bei den 1-(Benzylamino)-2-indanol-Isomeren **77**, kann das 1,3-Oxazolidin-2-on **161** nur aus dem räumlich begünstigten *syn*-Substrat erhalten werden (vgl. **Tabelle 26**).

**Tabelle 27: Synthese von bicyclischen 1,3-Oxazolidin-2-onen mit einem Stickstoffatom als Brückenkopf**



#	n =	R =	Edukt	Temp. [°C]	Produkt	Ausbeute isol. [%]
1	2	H		RT		80 <sup>d</sup>
2	1	H		RT		80 <sup>d</sup>
3	1	H		50 <sup>a</sup>		n. i. <sup>b,c</sup>
4	1	Ph		RT		15
5	--	--		RT		57 <sup>d</sup>

a) im Überdruck-Vial durchgeführt; b) Dünnschichtchromatographisch bestimmt; c) mittels GC-MS verglichen; d) außerdem Zwischenprodukt mit 10–19 % Ausbeute isoliert

Zuletzt wurde noch versucht, bicyclische 1,3-Oxazolidin-2-on-Derivate zu synthetisieren, bei denen das Stickstoffatom an einem Brückenkopf liegt (s. **Tabelle 27**). Als Substrate wurden verschieden Hydroxy-substituierte Pyrrolidine und Piperidine verwendet. Zu Beginn ist (*S*)-2-Piperidinmethanol (**163**) als Substrat mit HCA bei Raumtemperatur umgesetzt worden. Die Ausbeute des bicyclischen Produkts **167** betrug 80 % (Eintrag 1). Außerdem wurde das *N*-trichloracetylierte Zwischenprodukt mit einer Ausbeute von 19 % isoliert. Eine *O*-Trichloracetylierung oder das zweifach trichloracetylierte Nebenprodukt wurden nicht beobachtet.



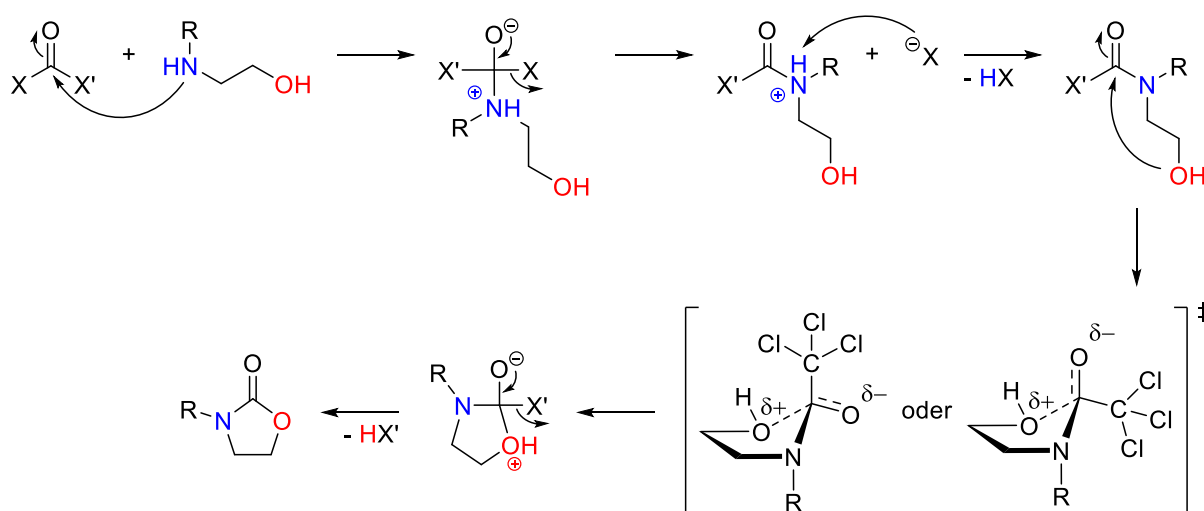
Bei Substraten mit einem um eine Methylengruppe verkleinerten Ring wurden hingegen andere Ergebnisse bei der Umsetzung mit HCA erhalten. Mit (*S*)-Prolinol (**164**) als Substrat bildete sich kein Bicyclus, sondern das *N,O*-bistrichloracetylierte Produkt **168b** mit einer hohen Ausbeute von 80 % (Eintrag 2). Das *N*-trichloracetylierte Zwischenprodukt wurde mit 15 % Ausbeute ebenfalls isoliert. Das erwünschte Produkt **168** ist allerdings literaturbekannt und kann beispielsweise mit *N,N'*-Carbonyldiimidazol (CDI, **24**) als Carbonylquelle synthetisiert werden.<sup>[48]</sup> Folglich wurde versucht, die Reaktion durch Erwärmen zur Bildung des bicyclischen Produktes zu bewegen. Ein Reaktionsansatz mit (*S*)-Prolinol (**164**) als Substrat wurde daher für 48 Stunden auf ca. 50 °C erwärmt (Eintrag 3). Da die Reaktion weiterhin in DCM als Lösungsmittel stattfand, wurde ein Überdruck-Vial als Reaktionsgefäß verwendet. Allerdings bildeten sich auch hier nur die einfach und zweifach trichloracetylierten Produkte im ähnlichen Ausbeuteverhältnis wie bei Raumtemperatur. Eine Cyclisierung zum bicyclischen Oxazolidinon **168** wurde nicht beobachtet. Gleiches galt für die Umsetzung bei Raumtemperatur mit (*S*)- $\alpha,\alpha$ -Diphenylprolinol (**165**) als Substrat (Eintrag 4). Aufgrund von Schwierigkeiten bei der säulenchromatographischen Reinigung konnte zusätzlich das laut GC-Analyse hauptsächlich entstandene *N*-trichloracetylierte Zwischenprodukt **169a** nur mit einer Ausbeute von 15 % isoliert werden.

Neben den 2-(Hydroxymethyl)-substituierten Substraten wurden auch (*S*)-3-Pyrrolidinol (**166**) als Substrat eingesetzt. Es hat für die nucleophilen Funktionen ebenfalls einen 1,2-Abstand, allerdings ist die Flexibilität sehr eingeschränkt, da die C1-C2-Bindung vollständig über den Fünfring verläuft. Bei einer Cyclisierung würde sich als Produkt ein [2.2.1]-Bicyclus mit einer Carboxyl-Brücke bilden (s. **Tabelle 27**). Aufgrund der generell höheren Spannung eines Fünfrings ist jedoch zu vermuten, dass die Bildung des Trichlormethylcarbonyl-Derivats bevorzugt stattfindet. Das *N,O*-bistrichloracetylierte Produkt **170b** wurde als Hauptprodukt mit einer Ausbeute von 57 % isoliert (Eintrag 5). Außerdem war es möglich das einfach trichloracetylierte Zwischenprodukt **170a** mit einer Ausbeute von 10 % zu erhalten.

Bei den Syntheseversuchen der bicyclischen 1,3-Oxazolidin-2-one mit einem Stickstoffatom als Brückenkopf ist also nur bei Verwendung eines sechsgliedrigen Aminoethanol-Derivats eine Cyclisierung erfolgreich gewesen. Die zunächst vermutete zu hohe Spannung von zwei verbrückten Fünfringen kann nicht der Grund für die nicht erhaltenen Bicyclen **168** & **169** sein, da die erwarteten Produkte durch andere Carbonyl-einführende Reaktionen erhalten werden können.<sup>[48]</sup> Es liegt also nahe, dass die gebildeten Zwischenprodukte mit dem Trichloracetyl-Rest am Amin zu stabil sind, als dass die Cyclisierung stattfindet.

### 5.1.6 Mechanismus der Carbamat-Synthese

Bei der Darstellung von 1,3-Oxazolidin-2-onen mit Hexachloracetone handelt es sich mechanistisch um einen zweifach hintereinander ablaufenden Additions-Eliminierungs-Mechanismus an Carbonsäure-Derivaten.<sup>[161]</sup> Als Abgangsgruppen dienen die  $\text{CCl}_3$ -Anionen, die bei Hexachloracetone zweimal ersetzt werden können. Der Mechanismus mit HCA ist also dem mit anderen symmetrischen Carbonylquellen wie Phosgen (**20**) oder *N,N'*-Carbonyldiimidazol (CDI, **24**)<sup>[48]</sup> gleichzusetzen und verläuft vermutlich wie in **Schema 36** an einem *N*-substituierten 2-Aminoethanol gezeigt.



Schema 36: Mechanismus der Urethansynthese mit HCA zum 1,3-Oxazolidin-2-on

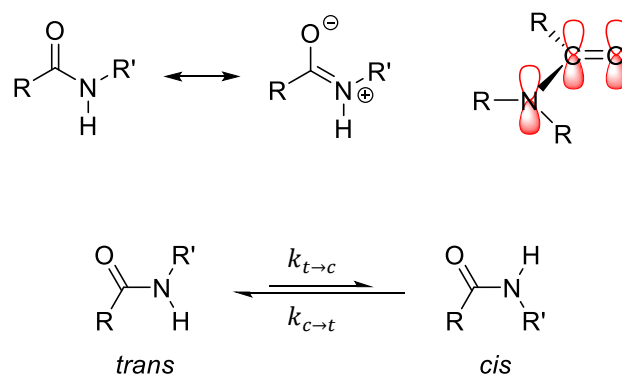
Da Amine nucleophiler sind als Alkohole, ist davon auszugehen, dass zuerst das Amin nucleophil an den Carbonylkohlenstoff des Hexachloracetone addiert und sich ein tetraedrisches Zwischenprodukt bildet. Das Carbonyl-Kohlenstoffatom ist stark positiv polarisiert aufgrund der zwei stark elektronenziehenden  $\text{CCl}_3$ -Gruppen, die zusätzlich zum negativen induktiven Effekt des Carbonylsauerstoffs wirken. Das im zweiten Schritt abgespaltene Nucleofug  $\text{CCl}_3^-$  deprotoniert anschließend das gebildete Amid und gibt unter Bildung von Chloroform das ungeladene Zwischenprodukt frei. Im Fall von HCA handelt es sich hier um ein Trichloracetamid-Derivat. Nun greift die Hydroxygruppe das weiterhin positiv polarisierte Carbonyl-Kohlenstoffatom intramolekular an und es bildet sich ein fünfgliedriger Cyclus. Nach erneuter Deprotonierung des entstandenen Intermediats durch das zweite eliminierte  $\text{CCl}_3$ -Anion und Freisetzung eines weiteren Chloroform-Moleküls kann abschließend das 1,3-Oxazolidin-2-on erhalten werden.

Rannard und Davis hatten bei der Umsetzung von 3-Methylamino-1,2-propandiol mit CDI (**24**) festgestellt, dass sich ausschließlich das Carbonat bildete und nicht das Carbamat. Dies ließ den Schluss zu, dass die Hydroxyfunktionen präferiert reagieren und nicht das sekundäre Amin.<sup>[170]</sup> Durch die

primäre Bildung der (Trichlor-) Acetamide bei der Reaktion mit HCA und TCA ist hier jedoch sicher davon auszugehen, dass die sekundären Amine immer vor den Hydroxyfunktionen mit dem Elektrophil reagieren.

Die Reaktion mit Trichloracetone (TCA) verläuft nach dem gleichen mechanistischen Prinzip, aber der Additions-Eliminierungs-Mechanismus findet nur einfach statt. Bei TCA ist das Carbonyl-Kohlenstoffatom außerdem aufgrund des elektronenschiebenden Methylrestes geringer elektrophil als bei HCA und die Acylierung mit TCA verläuft daher langsamer als mit HCA. Ähnliche Einflüsse zeigen sich auch bei enger verwandten Derivaten von HCA, bei denen z. B. nur ein Chloratom durch ein Proton oder durch einen Methylrest ersetzt ist und die Acylierung somit etwas langsamer ablaufen oder die Ausbeute geringer ausfallen kann.<sup>[135]</sup> Als Beispiel kann hier das 1,1,1,2,2-Pentachloracetone (PCA, **171**) genannt werden, auf das unter Abschnitt **5.1.7** weiter eingegangen wird.

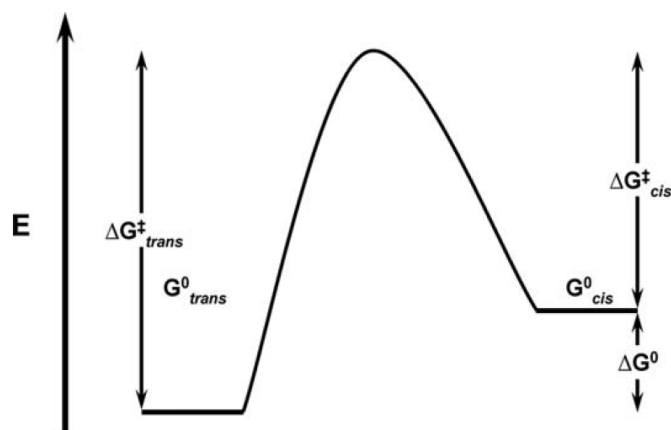
Inwieweit die intramolekulare, zweite Substitution des zweiten  $\text{CCl}_3$ -Restes stattfindet, hängt allerdings von einem wichtigen Faktor ab, der sich bei der Methodenentwicklung unter Abschnitt **5.1.4** zeigte und nicht mit der Elektrophilie der Trichlormethylcarbonylverbindung zusammenhängt: die C-N-Rotationsbarriere in Amiden. Das freie Elektronenpaar des Stickstoffs liegt bei Amiden delokalisiert in einem konjugierten System mit der Carbonylfunktion vor, sodass eine partielle Doppelbindung zwischen dem Stickstoff und dem Carbonylkohlenstoff geformt werden kann.<sup>[171]</sup> Dies wird mit dem *Amid Resonanz Modell* beschrieben und wird in **Schema 37** gezeigt. Aufgrund dieses partiellen Doppelbindungscharakters werden Amidbindungen als planar angesehen und können somit in der *cis*- oder der *trans*-Konformation vorliegen.<sup>[169,172,173]</sup>



**Schema 37: Amid Resonanz Modell (oben) und *cis*- bzw. *trans*-Konformation einer Amidbindung (unten)**<sup>[169,171,174]</sup>

Die *cis-trans*-Isomerisierung (CTI) der Amide ist eine reversible Reaktion 1. Ordnung, die durch die kinetische Konstante  $k_{obs} = k_{t \rightarrow c} + k_{c \rightarrow t}$  charakterisiert wird. Die kinetischen Konstanten  $k_{c \rightarrow t}$  und  $k_{t \rightarrow c}$  sind abhängig von der Gibbs'schen Freien Aktivierungsenergie  $\Delta G^\ddagger$ , die benötigt wird, um den

Übergangszustand zu erreichen. Bei sekundären Amiden wird  $k_{obs}$  ausschließlich von  $k_{c \rightarrow t}$  bestimmt, was bedeutet, dass ein stabilisiertes *cis*-Isomer eher von der langsameren *cis*→*trans*-Isomerisierung abhängt als von der schnelleren *trans*→*cis*-Isomerisierung. Bei tertiären Amiden tragen beide kinetische Konstanten gleich zur kinetischen Konstante  $k_{obs}$  bei.<sup>[173]</sup>



Schema 38: Reaktionsprofil für die *cis-trans*-Isomerisierung der Amidbindung<sup>[173]</sup>

Die Rotationsbarriere liegt für Amide bei  $\Delta G^\ddagger = 16\text{--}22$  kcal/mol, was im Vergleich zu beispielsweise Carbonsäureestern bei Raumtemperatur relativ hoch ist.<sup>[173,175]</sup> Das *trans*-Rotamer ist aus sterischen Gründen bevorzugt und liegt energetisch günstiger (s. **Schema 38**), dennoch sind auch *cis*-Rotamere, vor allem bei Lösung in polaren Lösungsmitteln und in der Kälte, nachweisbar. Das *cis-trans*-Verhältnis von beispielsweise *N*-Methylformamid liegt in Wasser bei ca. 10 zu 90.<sup>[173,176]</sup>

Die Differenz der Freien Energie der beiden Rotamere wird mit  $\Delta G^0$  angegeben. Sekundäre Amide haben eine relativ hohe Energiedifferenz  $\Delta G^0$  zwischen *cis* und *trans*. Tertiäre Amide haben hingegen signifikant niedrigere Energiedifferenzen als sekundäre Amide, sodass z. B. unsymmetrisch *N*-disubstituierte Amide als sich oft ineinander umwandelnde *cis-trans*-Gemische bei Raumtemperatur auftreten bzw. nachgewiesen werden.<sup>[173]</sup> Das Gleichgewicht zwischen den *cis*- und *trans*-Isomeren kann beispielsweise mithilfe von *H,H*-COSY und *C,H*-COSY Experimenten bestimmt werden.<sup>[177]</sup>

Ozawa *et al.* haben die Energien der Rotationsbarrieren ( $\Delta G^\ddagger$ ) und die Differenzen der Freien Energien des *cis-trans*-Gleichgewichts ( $\Delta G^0$ ) für verschiedene Glycin-Derivate in DMSO ermittelt und stellten einen deutlichen Unterschied von *N*-substituierten *N*-Acylglycin-Derivaten zu nicht substituierten Derivaten fest:  $\Delta G^0$  für *N*-Acylglycin betrug 20.9 kJ/mol bei 298 K, für das tertiäre Derivat *N*-Methyl-*N*-acylglycin lag  $\Delta G^0$  hingegen bei nur 1.37 kJ/mol bei 298 K.<sup>[175]</sup> Die Rotationsbarriere ( $\Delta G^\ddagger$ ) ist bei sekundären und tertiären ähnlich hoch, doch die unterschiedlich hohen energetischen Differenzen

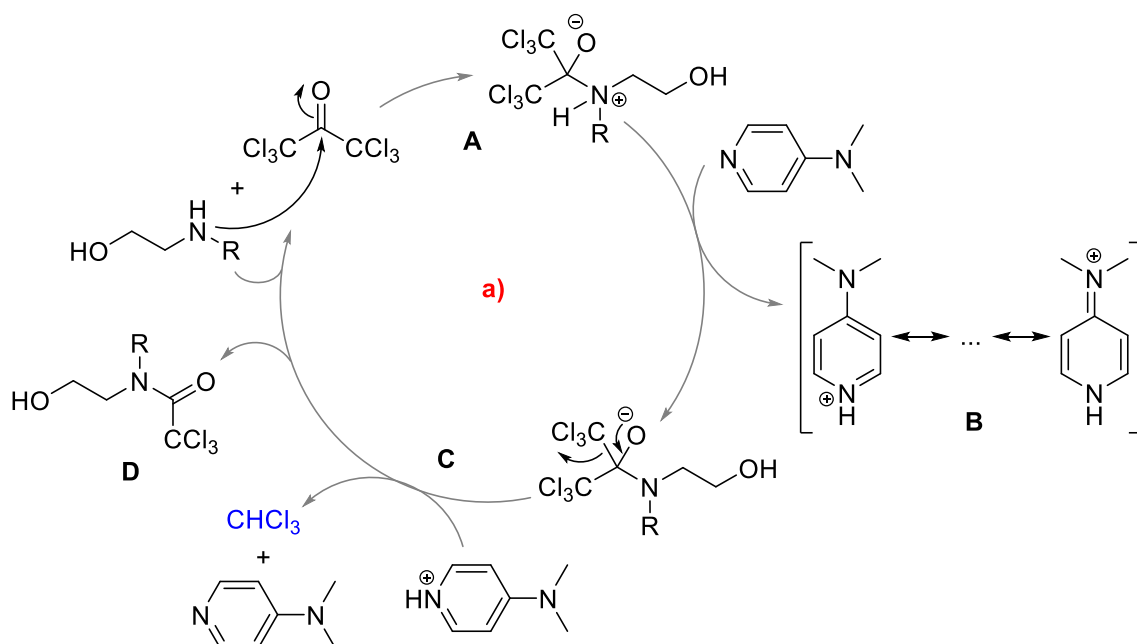
( $\Delta G^0$ ) zwischen den beiden Konformeren führt dazu, dass tertiäre Amide in beiden Formen vorliegen und sekundäre überwiegend als energetisch günstigeres *trans*-Isomer (vgl. **Schema 37**, unten).<sup>[173,175]</sup>

Diese höhere Energiedifferenz ( $\Delta G^0$ ) zwischen *cis* und *trans* bei sekundären Amidien kann also als Grund herangezogen werden, weshalb die sekundären 2-(2,2,2-Trichloracetamido)ethanol-Derivate nicht zum gewünschten 1,3-Oxazolidin-2-on cyclisieren. Bei den tertiären, *N*-methylierten Trichloracetamiden, die beispielsweise aus (*S*)-*N*-Methylphenylalaninol (**89**) erhalten wurden, liegt die vermutlich benötigte *cis*-Konformation für das Zwischenprodukt im Gleichgewicht mit der *trans*-Konformation vor, sodass die Hydroxyfunktion das Carbonyl-Kohlenstoffatom besser intramolekular nucleophil angreifen kann und die Reaktion bis zum Oxazolidin-2-on fortgesetzt wird.

Bei der Acylierung mit Trichlormethylcarbonylverbindungen konnte die Nucleophilie der Amin- bzw. der Hydroxyfunktion durch Zugabe von Aktivatoren wie NMO (**114**) oder DMAP (**129**) zusätzlich erhöht werden, was zu schnelleren bzw. höheren Umsatz führte. Bei den Optimierungsreaktionen zeigte sich jedoch, dass die Cyclisierung unter Zugabe von DMAP zu höheren Ausbeuten führte als bei NMO (vgl. **Tabelle 24**). Bei der Zugabe von NMO fielen außerdem die Ausbeuten der *O*-acetylierten Nebenprodukte meist höher aus, daher wird vermutet, dass NMO die Reaktion auf eine andere Weise katalysiert als DMAP.

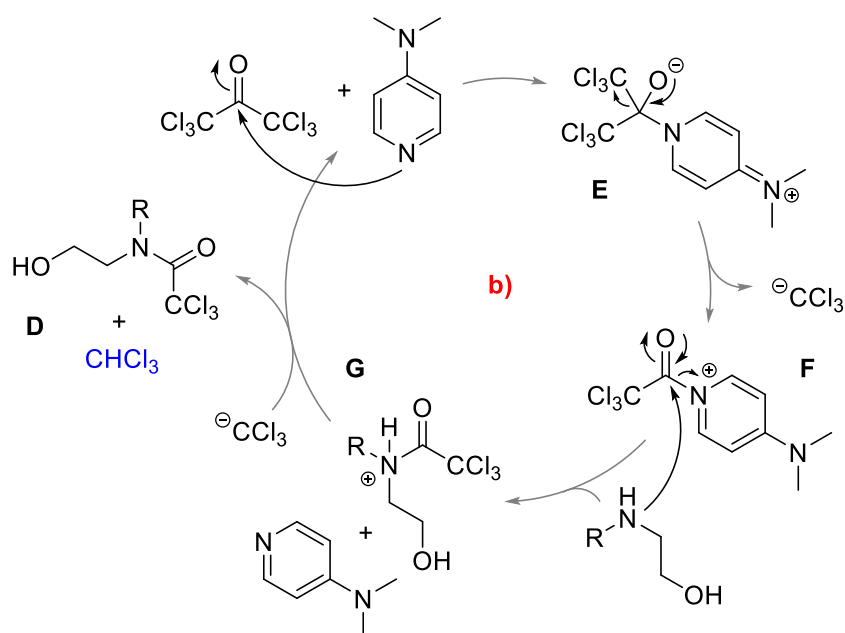
Bei DMAP handelt es sich um einen nucleophilen Katalysator, der sehr häufig bei komplizierteren Acylierungsreaktionen eingesetzt wird, da er zu einer Umsatzverbesserung mit einer Rate von ca.  $10^4$  im Vergleich zu Pyridin führen kann, wie Litvinenko und Kirichenko festgestellt hatten.<sup>[167]</sup> DMAP kann auf zwei Wege bei der Reaktion unterstützend wirken: als Base, die Protonen stabilisieren und übertragen kann (s. Mechanismus **a**), **Schema 39**), oder als sogenannter Aktivester, wobei es selbst als Nucleophil an der Reaktion teilnimmt und als gute Abgangsgruppe agiert (s. Mechanismus **b**), **Schema 40**).

Nach Mechanismus **a**) addiert zunächst die Aminofunktion des Substrats an Hexachloraceton und es bildet sich eine nach außen neutrale tetraedrische Zwischenstufe (**A**). Die Base DMAP übernimmt nun das überzählige Proton vom Stickstoffatom und stabilisiert die positive Ladung mithilfe des +M-Effekts des *para*-Dimethylamin-Rests über die erweiterten Grenzstrukturen **B**. Das Elektronenpaar am Sauerstoffatom klappt anschließend rein und ein  $\text{CCl}_3$ -Anion wird eliminiert. Dieses  $\text{CCl}_3$ -Anion greift sich das stabilisierte Proton vom DMAP (**C**) und tritt als Chloroform zusammen mit dem Trichloracetamid-Produkt **D** aus. DMAP kann erneut an der Reaktion als Base teilnehmen.



Schema 39: Möglicher Mechanismus der DMAP-Katalyse a) am Beispiel der *N*-Trichloroacetylierung

Die katalytische Wirkung von DMAP bei Veresterungen, wie der nach Steglich<sup>[167,168]</sup>, wird mit der Acyl-transferierenden Eigenschaft erklärt, die es dort hat. Es agiert als das stärkere Nucleophil und bildet mit dem Acyl-haltigen Reagenz zunächst ein reaktives Amid, einen sogenannten Aktivester. Dies reagiert dann mit dem Alkohol zum entsprechenden Ester und transferiert so den Acylrest von dem ursprünglichen Reagenz auf den Alkohol.<sup>[167]</sup>



Schema 40: Möglicher Mechanismus der DMAP-Katalyse b) am Beispiel der *N*-Trichloroacetylierung

Gleiches wird auch bei der Trichloracetylierung von Aminen und Alkoholen mit HCA vermutet, wie der Mechanismus **b**) in **Schema 40** zeigt. DMAP bildet mit HCA zunächst eine tetraedrische Zwischenstufe **E**. Von dieser wird dann ein  $\text{CCl}_3$ -Anion eliminiert und es bildet sich der Aktivester bzw. in diesem Fall ein Aktivamid **F**. Das Aktivamid wird nun nucleophil von der Aminofunktion des Substrates angegriffen, woraufhin DMAP als gute Abgangsgruppe freigesetzt wird und erneut als Katalysator an der Reaktion teilnehmen kann. Das gebildete Trichloracetamid-Kation **G** wird nun vom  $\text{CCl}_3$ -Anion deprotoniert und unter Bildung von Chloroform kann das *N*-trichloracetylierte Produkt **D** erhalten werden.

Die Bildung des Aktivesters bzw. des Aktivamids **F** wurde nun durch NMR-Spektroskopie versucht zu bestätigen. Hierzu wurden Hexachloraceton und DMAP in Dichlormethan- $d_2$  im Verhältnis 2:1 zusammengegeben und über die Zeit spektroskopisch verfolgt. Da HCA keine Protonen besitzt, wären in einem  $^1\text{H}$ -Spektrum nur die Protonen von DMAP und etwaige Lösungsmittelpeaks zu sehen. Die Bildung des Aktivesters wurde daher im  $^{13}\text{C}$ -Spektrum über den Zeitraum von 24 Stunden verfolgt bzw. analysiert (s. **Abbildung 12**). Die Verschiebung der Carbonylgruppe C-5' liegt mit 157 ppm deutlich im Bereich für trichloracetylierte Amine und nicht für HCA (vgl. C-5, blau).<sup>[178–180]</sup> Des Weiteren sind die Peaks der benachbarten Ringatome C-1' bzw. C-1 (lila bzw. grün) und der Methylreste an C-4' bzw. C-4 (lila bzw. grün) verschoben, C-1'/C-1 um ca. 7 ppm und C-4'/C-4 um ca. 1 ppm. Diese Verschiebungen können mit der Addition an HCA und dem damit verbundenen elektronenziehenden Effekt der stark elektronegativen  $\text{CCl}_3$ -Gruppe auf die Atome des gesamten Moleküls begründet werden. Der Peak des  $\text{CCl}_3$ -Rests (C-6') ist beim Aktivester mit 91 ppm auf der gleichen Höhe wie im HCA (vgl. C-6, blau) und auch die Pyridinyl-Kohlenstoffatome C-2'/C-2 und C-3'/C-3 (lila bzw. grün) zeigen hingegen keine Verschiebung. Eine Isolation des Aktivesters als Salz war nicht möglich.

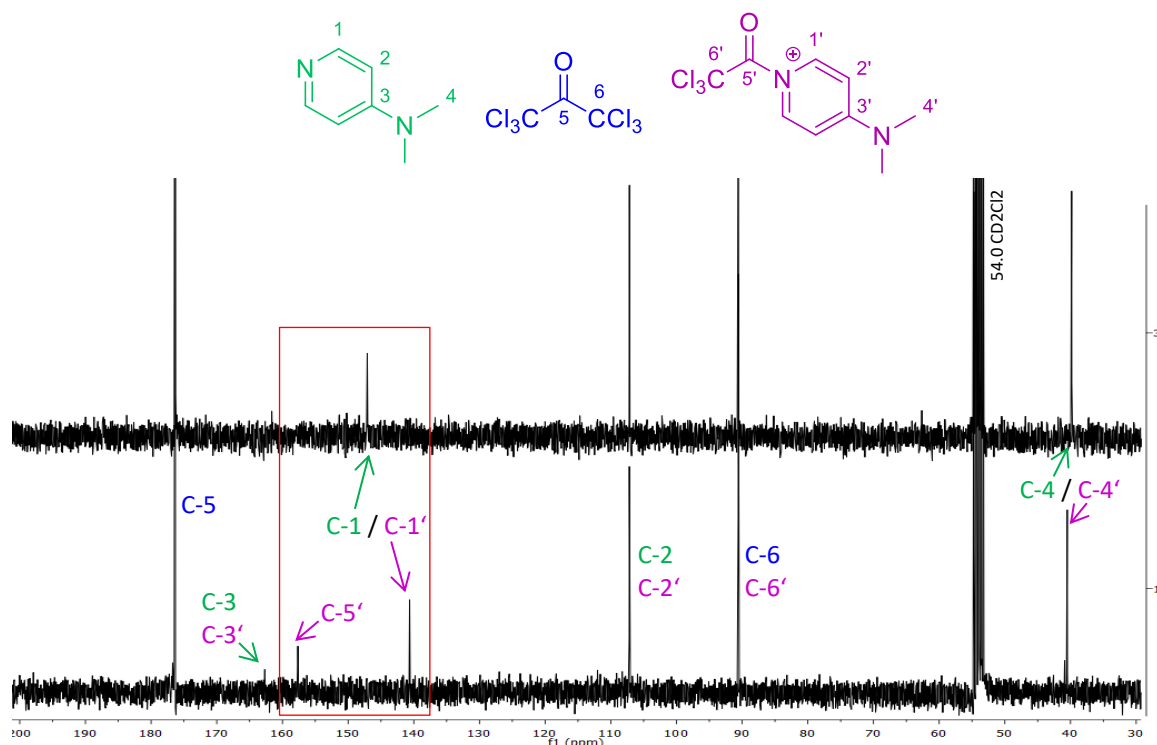
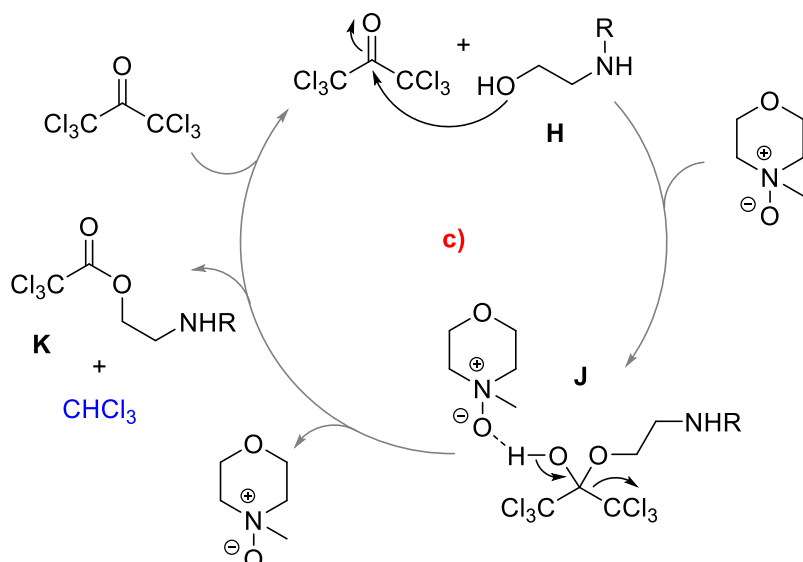


Abbildung 12:  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum eines 2:1-Gemisches aus HCA und DMAP in  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$  nach 30 min (oben) bzw. nach 24 h (unten)

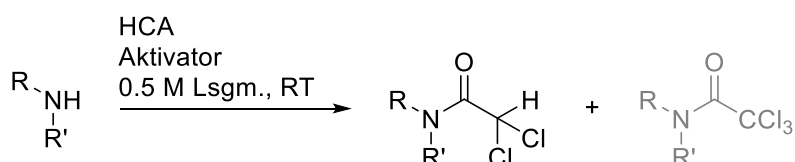
Bei dem anderen verwendeten Aktivator NMO handelt es sich um ein *N*-Oxid, welches als Lewis-Base und aufgrund der polaren *N*-*O*-Bindung eine sehr hohe Tendenz zur Ausbildung von Wasserstoffbrückenbindungen hat.<sup>[162]</sup> In der Dissertation von A. J. K. Roth wurde für die Katalyse mit NMO ebenfalls vorgeschlagen, dass NMO mit der jeweiligen Trichlormethylcarbonylverbindung einen Aktivester bildet und so die in der Arbeit beschriebene Alkoholyse von Trichlormethylketonen vermittelt.<sup>[128]</sup> Allerdings konnte der vorgeschlagene Aktivester hier nicht mittels NMR nachgewiesen werden, sodass ein zweiter möglicher Mechanismus postuliert wurde. Hiernach agiere NMO als Hydratstabilisator der gebildeten tetraedrischen Zwischenstufe durch die Bildung von Wasserstoffbrücken.<sup>[128]</sup> Der zugehörige Mechanismus **c**) wird in **Schema 41** am Beispiel der durch NMO aktivierten *O*-Trichloracetylierung eines *N*-substituierten Aminoethanols gezeigt. Zunächst addiert das Nucleophil R-OH an das Hexachloraceton (**H**) und es bildet sich die tetraedrische Zwischenstufe **J**, die über eine Wasserstoffbrücke von NMO stabilisiert wird. Nach der Eliminierung von Chloroform wird das Trichloracetat **K** freigesetzt und NMO kann erneut eine tetraedrische Zwischenstufe hydratstabilisieren.




 Schema 41: Postulierter Mechanismus der NMO-Aktivierung c) am Beispiel der *O*-Trichloroacetylierung<sup>[128]</sup>

### 5.1.7 Bildung eines $\text{CHCl}_2$ -haltigen Nebenproduktes

Unter Abschnitt 5.1.4 bei den Ergebnissen bzgl. **Tabelle 17** wurde bereits kurz erwähnt, dass neben den *N*-trichloroacetylierten Produkten ebenfalls *N*-dichloroacetylierte Nebenprodukte in geringeren Ausbeuten isoliert werden konnten. In **Tabelle 28** sind die Reaktionen und zugehörigen Produkte zusammengefasst, bei denen diese Besonderheit einer  $-\text{C}(\text{O})\text{CHCl}_2$ -Gruppe auftrat.

 Tabelle 28: Reaktionen mit *N*-dichloroacetylierten Produkten


#	Edukt	Lsgm.	HCA [eq.]	Aktivator [mol%]	t [h]	<i>N</i> -dichloroacetyliertes Produkt	Ausbeute isol. [%] <sup>b</sup>			
1		101	DCM	2.0	tert. Amine <sup>a</sup> 0.5	0.2–18		132	<8	
2		58	MeCN	1.1	--	-	24		172	15
3		61	DCM	3.0	NMO	1.0	22		173	3.9
4		61	DCM	3.0	NMO	1.0	22		174	4.4

a) es wurden vier versch. tert. Amine getestet: DMAP, Triethylamin, Pyridin & *N*-Methylmorpholin; bei allen trat das  $\text{CHCl}_2$ -Produkt auf; b) außerdem wurden die *N*-trichloroacetylierte Produkte mit Ausbeuten von 30–91 % isoliert

## Ergebnisse und Diskussion

Bei der Umsetzung von Anilin (**101**) mit 2.0 eq. HCA und vier verschiedenen tertiären Aminen als Aktivatoren in DCM bildete sich jedes Mal mit einer geringen Ausbeute von bis zu 8 % das *N*-dichloracetylierte Produkt **132** (Eintrag 1). Bei Verwendung von DMAP als Aktivator dauerte die Reaktion keine zehn Minuten und bei Verwendung von beispielsweise Triethylamin wurde nach 18 Stunden ein vollständiger Umsatz beobachtet, zusätzlich zum erwarteten *N*-trichloracetylierten Produkt **131** wurde aber immer das *N*-dichloracetylierte Nebenprodukt **132** festgestellt. Als Morpholin (**58**) als Substrat in Acetonitril mit 1.1 eq. HCA ohne Zusatz eines Aktivator umgesetzt wurde, konnte nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel neben dem erwarteten *N*-trichloracetylierten Produkt ebenfalls das *N*-dichloracetylierte Produkt **172** mit einer Ausbeute von 15 % isoliert werden (Eintrag 2). Das Proton der  $-C(O)CHCl_2$ -Gruppe ist deutlich im  $^1H$ -NMR als außergewöhnlich stark tieffeldverschobenes Singulett bei 6.2 ppm zu erkennen. Ebenfalls charakteristisch für die  $-C(O)CHCl_2$ -Gruppe ist die chemische Verschiebung im  $^{13}C$ -NMR-Spektrum bei 65.6 ppm für den  $CHCl_2$ -Rest bzw. bei 162.2 ppm für die Carbonylfunktion (**Abbildung 13**).<sup>[138]</sup>

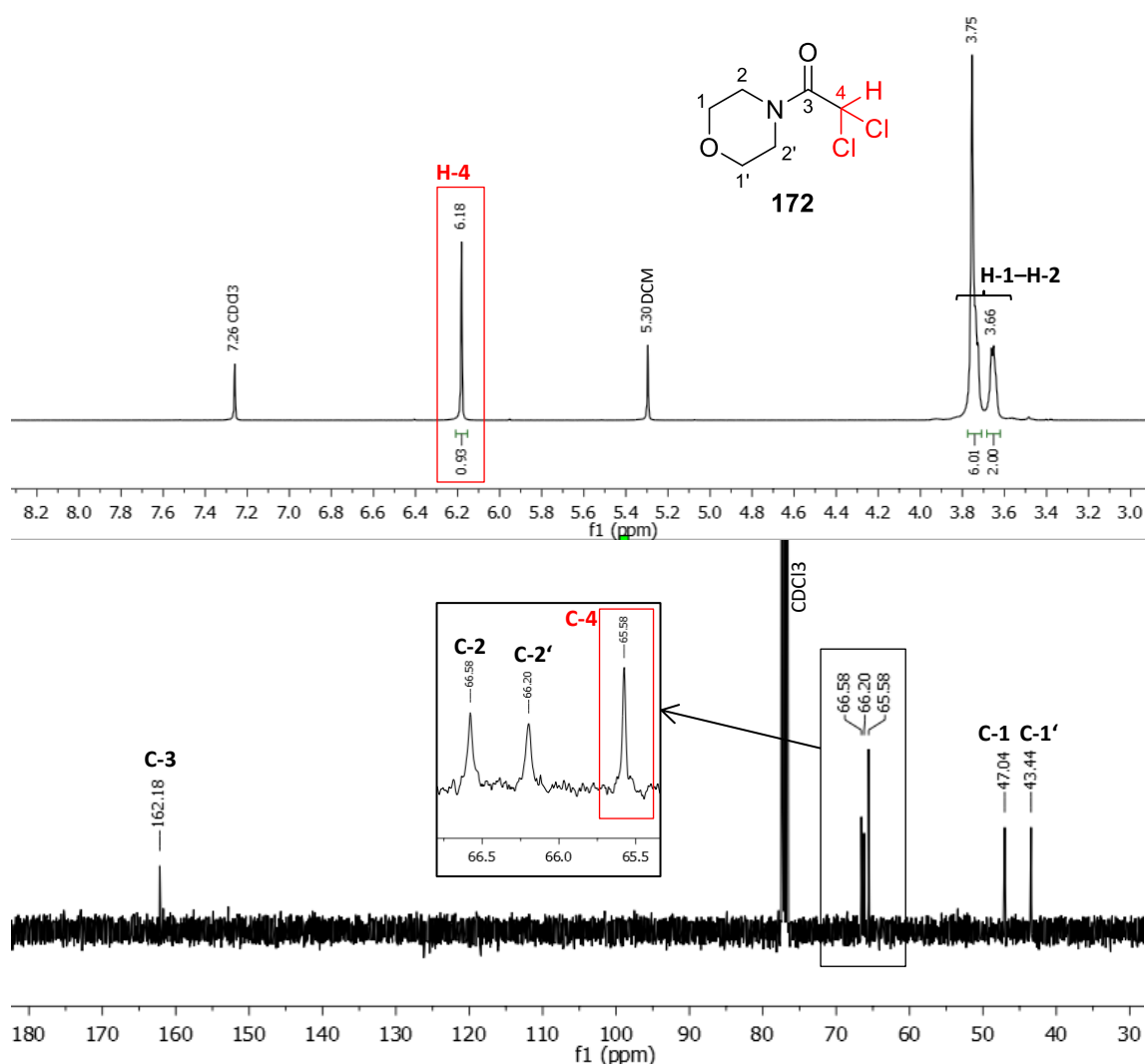
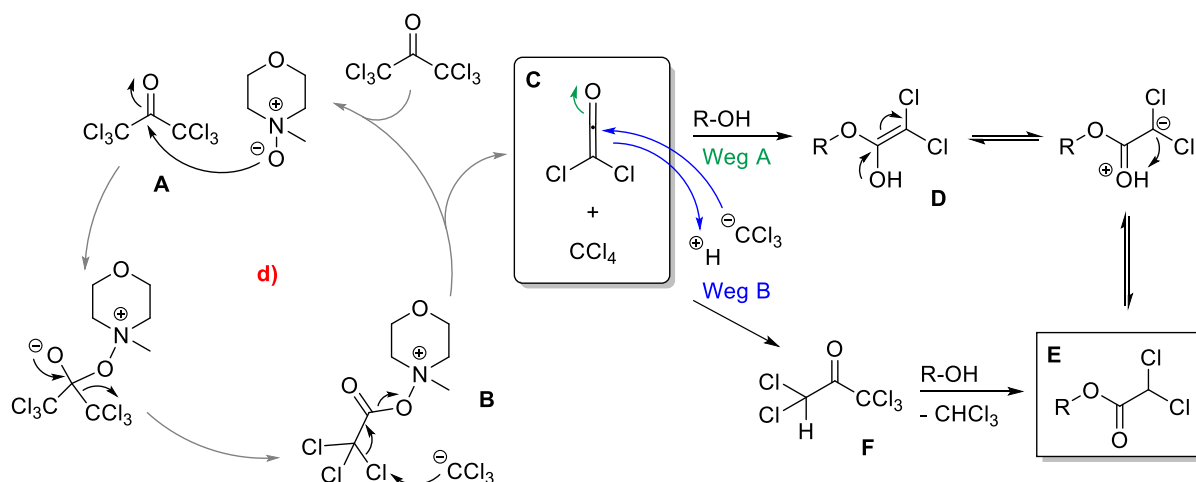


Abbildung 13: Ausschnitte des  $^1H$ - und  $^{13}C$ -NMR-Spektrums des *N*-dichloracetylierten Produkts **172**

Bei der Reaktion von 2-Aminoethanol (**61**) mit 3.0 eq. HCA wurden zusätzlich 1.0 eq. NMO als Aktivator zugegeben. Dies förderte nicht nur die *N*- sondern auch die *O*-Trichloracetylierung. Als Folge wurden das *N*-trichloracetylierte und das *N,O*-bistrichloracetylierte Produkt mit Ausbeuten von 30 % bzw. 53 % isoliert. Zusätzlich konnten allerdings auch das *N*-trichlor-*O*-dichloracetylierte Nebenprodukt **173** und das *N*-dichlor-*O*-trichloracetylierte Nebenprodukt **174** erhalten werden (s. Einträge 3 bzw. 4). Die Ausbeuten betragen hier ca. 4 % jeweils.

Auffällig ist, dass die Reaktionsbedingungen bei allen Reaktionen recht unterschiedlich waren. Es ist offenbar irrelevant, in welchem aprotischen Lösungsmittel die Reaktion stattfindet oder ob ein Aktivator verwendet wird. Ebenso die Äquivalente von HCA und auch die Reaktionszeiten unterscheiden sich bei allen. Dies alles spricht dafür, dass die Bildung des dichloracetylierten Nebenproduktes mit keinem dieser Faktoren direkt zusammenhängt und einem eigenen Mechanismus folgt.

Eine der ersten Überlegungen zu einem möglichen Mechanismus für die Bildung der dichloracetylierten Nebenprodukte wurden von Haines *et al.* im Jahr 1985 veröffentlicht. Dort war bei der Trichloracetylierung von  $\alpha$ -D-Glucopyranose mit HCA der Erhalt eines *O*-dichloracetylierten Nebenprodukts beobachtet worden. Haines *et al.* hatten vermutet, dass sich bei Zugabe von HCA zu einem Alkohol durch Protonierung vorhandener Übergangsspezies 1,1,1,3,3-Pentachloraceton (PCA, **171**) in geringen Mengen bildete, was zum *O*-dichloracetylierten Nebenprodukt führen könnte.<sup>[138]</sup> Ein weiterer möglicher Mechanismus wurde in der Arbeit von D. Oetzmann diskutiert.<sup>[160]</sup> Dort waren bei der Methodenentwicklung einer Carbonatsynthese aus 1,2-Diolen mit HCA ebenfalls *O*-dichloracetylierte Nebenprodukte aufgetreten. Die Bildung dieser Nebenprodukte, die bei der NMO-vermittelten Carbonatsynthese nicht vollständig unterdrückt werden konnte, könne über einen Kettenmechanismus ablaufen, der in **Schema 42** gezeigt wird. Voraussetzung hierfür ist, dass die katalytische Wirkung von NMO über die Bildung eines Aktivesters verläuft.



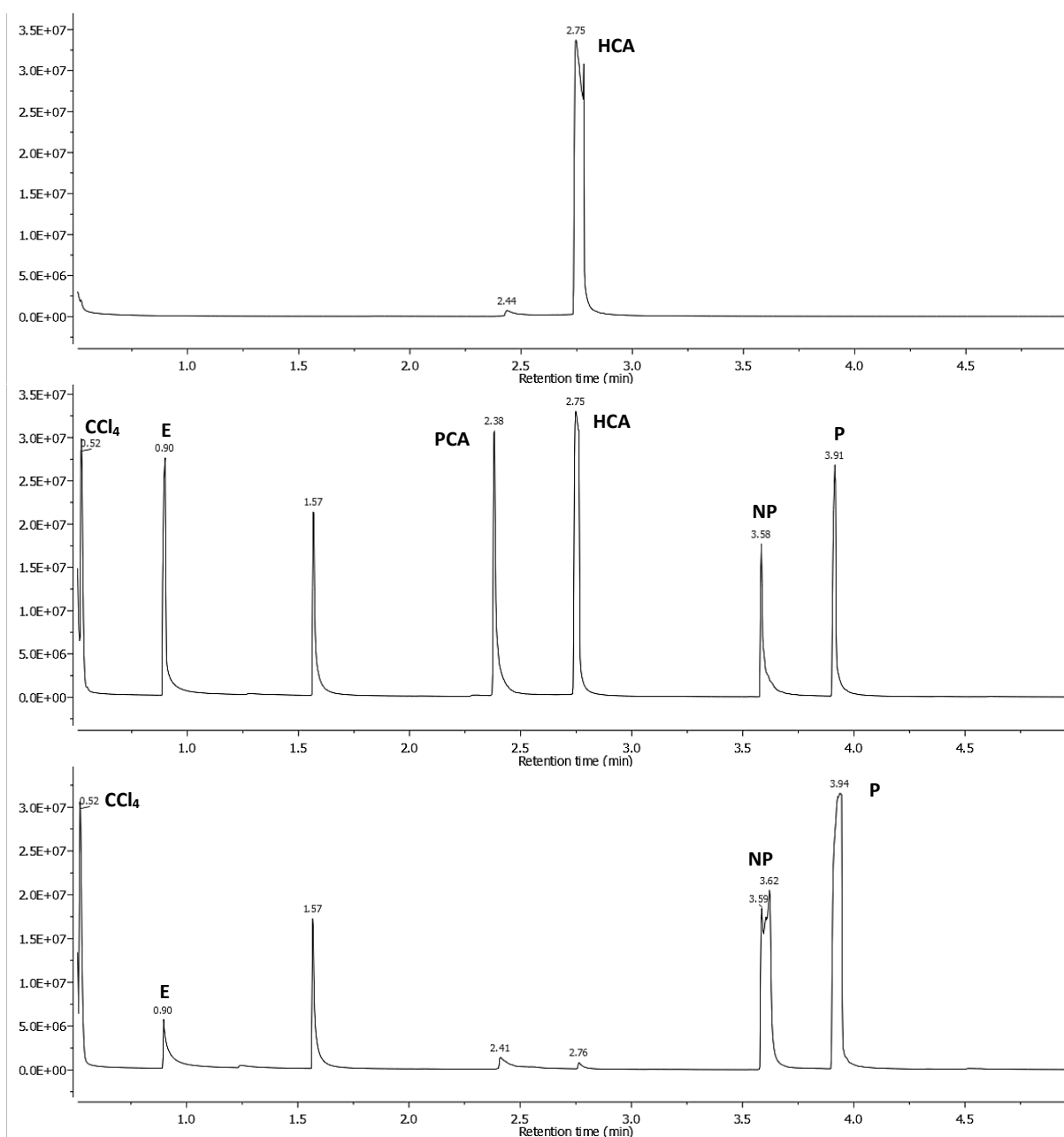
Schema 42: Möglicher Reaktionsmechanismus d) zur Entstehung von dichloracetylierten Nebenprodukten<sup>[160]</sup>

Bei Reaktionsmechanismus **d)** erfolgt zunächst eine nucleophile Addition des Sauerstoffanions des NMO an die elektrophile Carbonylfunktion des HCA (**A**). Die Eliminierung einer  $\text{CCl}_3$ -Abgangsgruppe aus der gebildeten tetraedrischen Zwischenstufe führt anschließend zur Bildung des NMO-Aktivesters **B**. An diesen Aktivester greift nun ein  $\text{CCl}_3$ -Anion an, nimmt dabei ein Chlor-Atom auf und tritt anschließend als Tetrachlorkohlenstoff ( $\text{CCl}_4$ ) aus. Das dadurch entstandene Keten (**C**) könnte nun auf zwei Wegen reagieren. Bei **Weg A** greift der Alkohol nucleophil den hoch reaktiven Keten-Kohlenstoff an und es bildet sich ein Enol (**D**), was zum  $\alpha,\alpha$ -Dichlorester **E** anschließend tautomerisiert. Bei **Weg B** greift zunächst ein weiteres  $\text{CCl}_3$ -Anion den Keten-Kohlenstoff an. Nach Protonierung bildet sich so 1,1,1,3,3-Pentachloroacetone (PCA, **F**). Wenn dieses nun von einem Alkohol angegriffen wird, kann unter Eliminierung eines  $\text{CCl}_3$ -Nucleofugs und folgender Bildung von Chloroform ebenfalls der  $\alpha,\alpha$ -Dichlorester **E** als Produkt erhalten werden.<sup>[160]</sup>

Die Bildung von 1,1,1,3,3-Pentachloroacetone (PCA, **171**) konnte gaschromatographisch und NMR-spektroskopisch nachgewiesen werden.<sup>[132,160]</sup> Problematisch bei diesem Mechanismus ist jedoch zum einen, dass sich der hier benötigte Aktivester **B** aus NMO und HCA nicht mittels NMR-Analyse nachweisen ließ.<sup>[128]</sup> Zum anderen konnte das vorgeschlagene Keten nicht direkt durch eine sogenannte Keten-Abfang-Reaktion nachgewiesen werden. Hierfür wurde versucht, über eine Horner-Wadsworth-Emmons-Reaktion (kurz: HWE-Reaktion) ein stabilisiertes Phosphoryliden mit NMO und HCA zu einem *in situ* gebildeten und nachweisbaren Allenyl-Ester umzusetzen.<sup>[181]</sup> Das Produkt konnte jedoch nicht erhalten werden.<sup>[160]</sup> Hinzu kommt schließlich, dass die Bildung der dichloracetylierten Nebenprodukte auch bei Reaktionen mit Aminen als Nucleophile und ohne die Verwendung von NMO beobachtet wurde, wie oben zusammengefasst.

Zur Entwicklung eines neuen Mechanismus zur Bildung der  $\alpha,\alpha$ -dichloracetylierten Produkte wurde zunächst gaschromatographisch untersucht, ob sich das bei der Carbonatsynthese beobachtete 1,1,1,3,3-Pentachloracetone (PCA, **171**) bei einer Umsetzung von Aminen ebenfalls bildet. Hierfür wurden 1.0 eq. Morpholin (E, **58**) mit 1.0 eq. HCA in abs. Acetonitril umgesetzt und das Gemisch nach fünf Minuten und nach zwei Stunden mittels GC-MS analysiert (s. **Abbildung 14**). Es zeigte sich sofort nach Zugabe des Nucleophils Morpholin die Bildung des *N*-trichloracetylierten Hauptprodukts (P, **175**) bei 3.9 Minuten. Zusätzlich konnte bei einer Retentionszeit von 3.6 Minuten das *N*-dichloracetylierte Nebenprodukt (NP, **172**) zugeordnet werden. Mithilfe der MS-Datenbank konnten außerdem bei 0.52 Minuten Tetrachlorkohlenstoff ( $\text{CCl}_4$ ) und bei 2.4 Minuten 1,1,1,3,3-Pentachloracetone (PCA) zugeordnet werden. Nach zwei Stunden waren dann Morpholin (E, 0.90 min) und HCA (2.75 min) fast vollständig verbraucht und auch der Peak von PCA (**171**) ist wieder verschwunden. Die Peaks vom *N*-trichloracetylierten Hauptprodukt (**175**), vom *N*-dichloracetylierten Nebenprodukt (**172**) und von  $\text{CCl}_4$  waren im Verhältnis größer geworden. Der Peak bei 1.57 Minuten ist laut Datenbank Methyltrichloroacetat zuzuordnen und hat sich nach seiner sofortigen Entstehung nicht verändert. Die Entstehung des Acetats konnte nicht geklärt werden, vermutlich nimmt diese Spezies aber nicht weiter an der Reaktion teil.

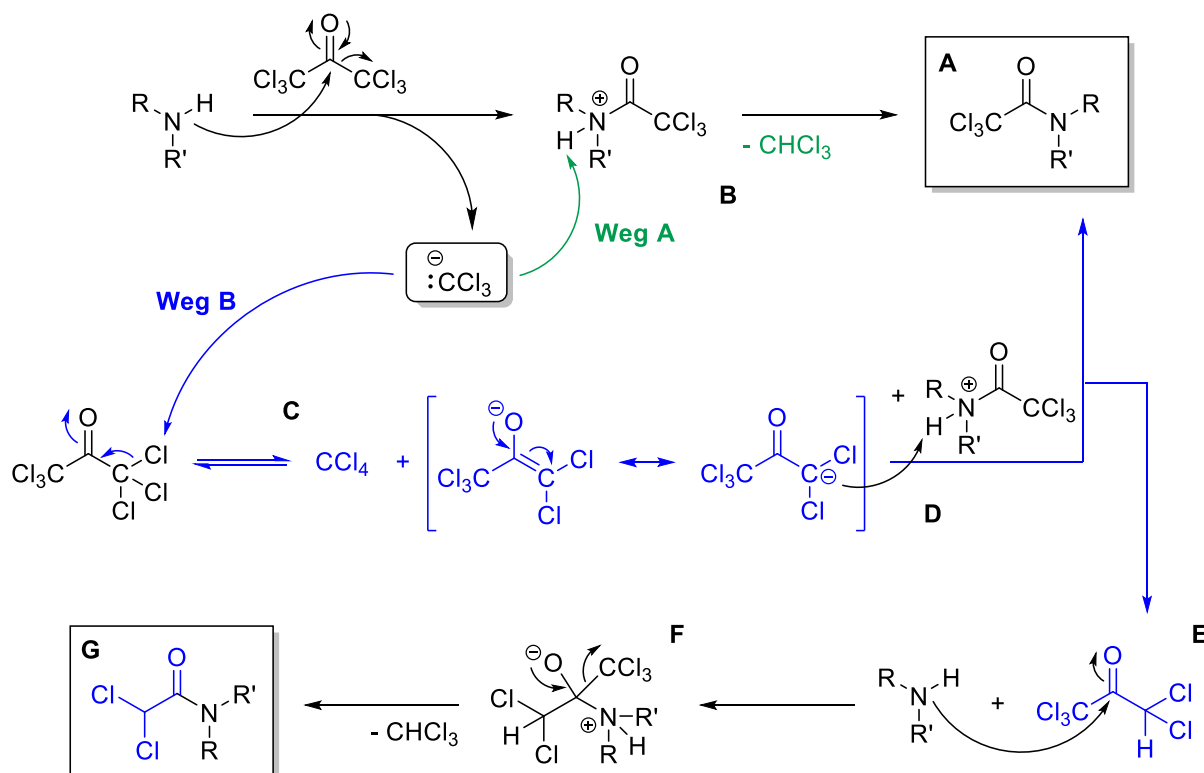
Die Bildung von Pentachloracetone und Tetrachlorkohlenstoff findet also keineswegs nur bei der Umsetzung von Hydroxygruppen<sup>[132,138]</sup> statt oder ist davon abhängig, dass sich NMO als Aktivator in der Reaktionslösung befindet. Allerdings ist zu vermuten, dass das Vorhandensein einer Base bzw. eines (protonierten) Nucleophils der gemeinsame Faktor für die Bildung der *N*-dichloracetylierten Nebenprodukte in dieser Arbeit und in der Masterarbeit von D. Oetzmann<sup>[160]</sup> ist. Die Umsetzungen von Aminen und Aminoalkoholen mit HCA finden bei neutralen Reaktionsbedingungen und in aprotischen Lösungsmitteln statt, haben allerdings mit einem Amin-Stickstoff im Substrat stets ein als Base reagierendes Molekül vorliegen. NMO ist mit einem  $\text{pK}_s$ -Wert von 4.75<sup>[162]</sup> ebenfalls schwach basisch und könnte bei der Carbonatsynthese mit HCA auch als Base agieren.



**Abbildung 14:** Ausschnitte der Gaschromatogramme zur Bildung der dichloroacetylierten Nebenprodukte; oben: HCA in MeCN, mittig: Reaktionsgemisch aus Morpholin und HCA in MeCN nach 5 min., unten: Reaktionsgemisch nach 2 h.

Der entwickelte Mechanismus ist in **Schema 43** am Beispiel eines disubstituierten Amins gezeigt. Das Amin greift nucleophil den Carbonylkohlenstoff des HCA an und das Nucleofug  $\text{CCl}_3^-$  wird eliminiert. Das gebildete  $\text{CCl}_3^-$ -Anion kann nun nach **Weg A** mit seinem freien Elektronenpaar das entstandene geladene Zwischenprodukt deprotonieren (**B**), woraufhin unter Freisetzung von Chloroform das Produkt (**A**) erhalten wird (s. **Schema 43**, grün hervorgehoben). Eine zugefügte Base, wie DMAP, NMO oder auch Triethylamin, kann das Zwischenprodukt ebenfalls deprotonieren und fördert so die zügige Bildung des Produktes (**A**). Dies geschieht vor allem in den Anfängen der Reaktion, wenn noch nicht viele  $\text{CCl}_3^-$ -Anionen in der Lösung vorliegen, was durch die langsame Zugabe von HCA zusätzlich

gefördert wird. Ohne zugefügte Base findet die Deprotonierung ausschließlich über das  $\text{CCl}_3$ -Anion statt. Dies wird darin bestätigt, dass bei der GC-MS-Analyse nach fünf Minuten bereits Hauptprodukt, Nebenprodukt und die Bildung von PCA und  $\text{CCl}_4$  beobachtet werden konnten, ein vollständiger Umsatz jedoch bei manchen Substraten bis zu 24 Stunden benötigte oder nur geringe Ausbeuten für das trichloracetylierte Produkt erhalten wurden.

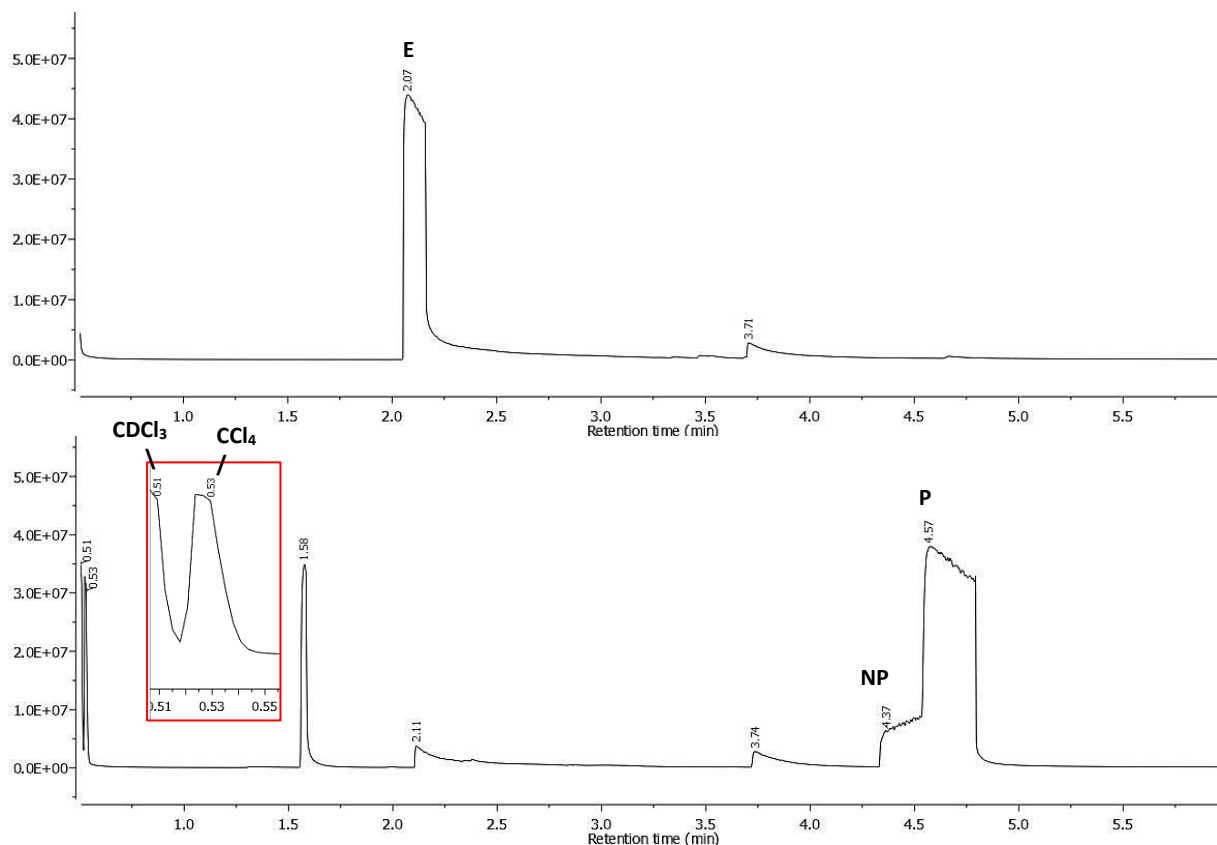


Schema 43: Mechanismus zur Entstehung von dichloracetylierten Nebenprodukten (blauer Weg B)

Das  $\text{CCl}_3$ -Anion kann nach **Weg B** ebenfalls ein anderes HCA Molekül angreifen (s. **Schema 43**, blau hervorgehoben). Wenn eine Base/Aktivator in der Reaktionslösung vorhanden ist, könnte dies die präferierte Reaktion des Anions sein. Mit dem freien Elektronenpaar greift sich das Anion ein Chloratom des HCA und bildet Tetrachlorokohlenstoff (**C**). Die Abstraktion eines formal positiven Chloratoms von einem HCA Molekül mit einem freien Elektronenpaar wird auch von Gilheany *et al.* beschrieben, die HCA mit Triphenylphosphin und aromatischen Alkoholen selektiv zu PCA umsetzten.<sup>[182,183]</sup> Das gebildete 3,3-dichlorsubstituierte Anion (**D**) greift dann ein Proton vom geladenen Zwischenprodukt oder von einer protonierten Base (bspw. DMAP, vgl. **Schema 39**) und bildet 1,1,1,3,3-Pentachloroacetone (**E**). Das erhaltene PCA kann dann in einer Nebenreaktion ebenfalls von einem Nucleophil angegriffen werden. Nach der Bildung einer tetraedrischen Zwischenstufe (**F**) wird erneut zuerst  $\text{CCl}_3^-$  als Nucleofug eliminiert, welches **Weg A** entsprechend nun das geladene Zwischenprodukt deprotoniert und als Chloroform austritt. Schließlich wird das dichloracetylierte Produkt (**G**) erhalten. Die Eliminierung von  $\text{CHCl}_2^-$  ist weniger bevorzugt, da  $\text{CCl}_3^-$  eine bessere

nucleofuge Abgangsgruppe ist.<sup>[138]</sup> Dies wird mit den Ergebnissen von Khaskin und Migaichuk bestätigt.<sup>[135]</sup>

Um nun diesen mechanistischen Ansatz weiter zu bestätigen, wurde die Trichloracetylierung mit HCA an *N*-deutertem Benzylamin (**176**) in Acetonitril durchgeführt und mittels GC-MS verfolgt. Ziel war es, herauszufinden woher das Proton im Chloroform und auch im 1,1,1,3,3-Pentachloracetone (**171**) stammt. Wenn sich das  $\text{CCl}_3$ -Anion nach **Weg A** das Proton ausschließlich von einem Substratmolekül greift, dann sollte nur deuteriertes Chloroform nachweisbar sein. Die Masse sollte folglich um ca.  $m/z = 1$  höher liegen als für  $\text{CHCl}_3$ .<sup>[184]</sup> Wenn sich das Anion von mehreren Quellen ein Proton greift, dann sollten sich zwei verschiedene Peaks für  $\text{CHCl}_3$  und  $\text{CDCl}_3$  zuordnen lassen. Gleiches gilt für das dichloracetylierte Produkt **G** und für Pentachloracetone (**E**), welche aus dem 3,3-dichlorsubstituierten Anion (**D**) von **Weg B** des Mechanismus in **Schema 43** erhalten werden sollten.<sup>[183]</sup> Die Gaschromatogramme sind in **Abbildung 15** zu sehen.



**Abbildung 15:** Ausschnitte der Gaschromatogramme zum indirekten Nachweis der Protonenquelle von Chloroform und Pentachloracetone; oben: Benzylamin- $d_2$  (**176**) in MeCN, unten: Reaktionsgemisch 5 min nach Zugabe von HCA



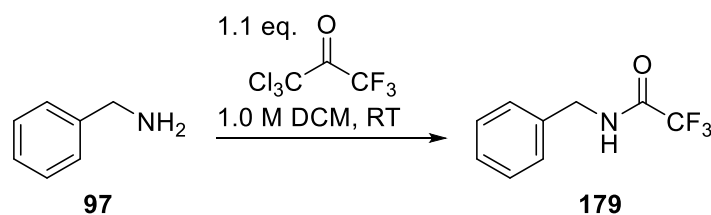
Die Reaktion vom deuterierten Benzylamin (**176**) war leider sehr schnell, sodass fünf Minuten nach der Zugabe von 1.0 eq. Hexachloraceton bereits das Edukt (2.1 min) und das HCA vollständig verbraucht waren. Der Peak bei 4.57 min konnte dem trichloracetylierten Produkt **177** zugeordnet werden. Beim Peak bei 4.37 min handelt es sich um das dichloracetylierte Produkt **178**, welches laut Massenspektrum sowohl am Stickstoff als auch am Dichlorkohlenstoff-Rest ein Deuteriumatom trägt. PCA selbst, deuteriert oder nicht, konnte nicht (mehr) detektiert werden. Mithilfe der Datenbank konnten außerdem  $\text{CCl}_4$  bei 0.53 min und deuteriertes Chloroform bei 0.51 min eindeutig zugeordnet werden.

### 5.1.8 Anwendung von TCTFA als Acylierungsreagenz

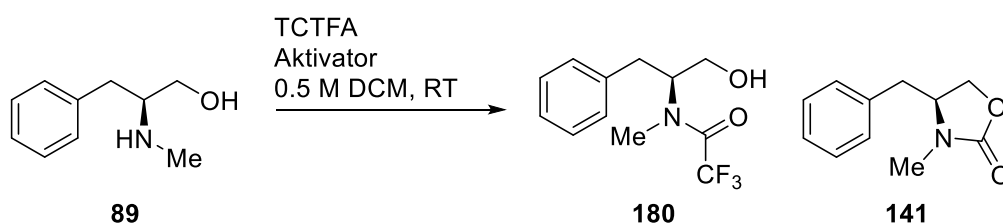
Zusätzlich zu den bereits ausgiebig betrachteten Trichlormethylketonen Trichloraceton (TCA) und Hexachloraceton (HCA) wurde das gemischt halogenierte 1,1,1-Trichlor-3,3,3-trifluoraceton (TCTFA) eingesetzt. Ziel war es hierbei, herauszufinden, ob mit TCTFA ebenfalls eine Cyclisierung zum 1,3-Oxazolidin-2-on auftritt. Außerdem war von Interesse, welcher der beiden Trihalomethyl-Reste eliminiert wird, falls es nicht zu einer Cyclisierung kommt, und welche Zwischen- oder Nebenprodukte gebildet würden.

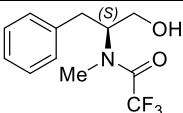
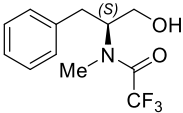
Die Abgangsgruppen  $-\text{CCl}_3^-$  und  $-\text{CF}_3^-$  sind beide nucleofug, das heißt sie nehmen bei der Abspaltung das bindende Elektronenpaar mit und könnten dann z. B. mit dem freigesetzten Proton des substituierten Amins Chloroform bzw. Fluoroform bilden und als Kondensationsprodukt austreten. Für die schnellere Eliminierung von Chloroform spricht, dass der Trifluorkohlenstoff-Rest, dessen Elektronegativität zwischen der von Fluor und der von Chlor liegt,<sup>[185]</sup> vermutlich eine sehr schlechte Abgangsgruppe ist und daher als Rest erhalten bleiben wird. Auch wurde von Panetta *et al.* bei einem Vergleich von Hexachloraceton und Hexafluoraceton festgestellt, dass nur mit HCA die trichloracetylierten Produkte erhalten wurden und bei Hexafluoraceton unter gleichen Bedingungen kein Bindungsbruch der Carbonylkohlenstoff-Trifluormethyl-Bindung auftrat.<sup>[137,186]</sup>

Als Substrate wurden Benzylamin (**97**) und *N*-Methylphenylalaninol (**89**) eingesetzt. Die Reaktion mit Benzylamin ist in **Schema 44** zusammengefasst. Nach einer Stunde bei Raumtemperatur war der Umsatz vollständig und als Produkt konnte das Trifluoracetamid **179** mit quantitativer Ausbeute isoliert werden. Dass es sich um das *N*-trifluoracetylierte Produkt handelte, wurde mittels  $^{19}\text{F}$ -NMR-Spektroskopie anschließend bestätigt. Dieses deutliche Ergebnis bestätigt die Erwartungen, dass Chloroform bei der Verwendung von TCTFA als Kondensationsprodukt entsteht und nicht Fluoroform. Ähnliche Ergebnisse konnten auch schon bei einer Verwendung von TCTFA an Aminosäuren durch Panetta *et al.* festgestellt werden.<sup>[186]</sup>

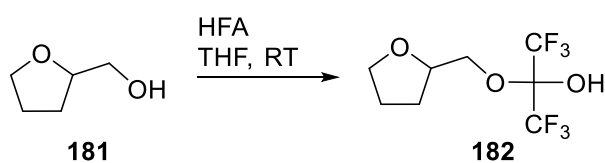

 Schema 44: *N*-Trifluoracetylierung von Benzylamin (97)

Bei *N*-Methylphenylalaninol (**89**) als Substrat wurde die Reaktion mit TCTFA sowohl mit Aktivator als auch ohne durchgeführt. Als Aktivator wurde DMAP verwendet, da hier die Ausbeute zum Oxazolidin-2-on stets höher ausfiel als bei NMO. Die Ergebnisse sind in **Tabelle 29** gezeigt. TCTFA wurde gemäß des unter Abschnitt **5.1.5** optimierten Protokolls in 1 M DCM gelöst und mittels Spritzenpumpe über 20 Stunden der Reaktionslösung zu getropft. Nach Entfernen des Lösungsmittels wurde per GC- und NMR-Analyse festgestellt, dass sich bei beiden Ansätzen das gleiche Hauptprodukt gebildet hatte. Unter Verwendung von DMAP zeigten sich bei der Reaktionsverfolgung mittels DC zusätzliche Nebenprodukte in sehr geringem Ausmaß, diese konnten bei einer säulenchromatographischen Reinigung jedoch nicht isoliert werden. Beim Hauptprodukt handelt es sich um das *N*-trifluoracetylierte *N*-Methylphenylalaninol **180**. Eine Cyclisierung zum Oxazolidin-2-on **141** wurde nicht beobachtet.

 Tabelle 29: Trifluoracetylierung von *N*-Methylphenylalaninol (89)


#	TCTFA [eq.]	Aktivator [mol%]	t [h]	Produkt	Ausbeute isol. [%]
1	1.1	--	-		n. i.
2	1.1	DMAP	5		78

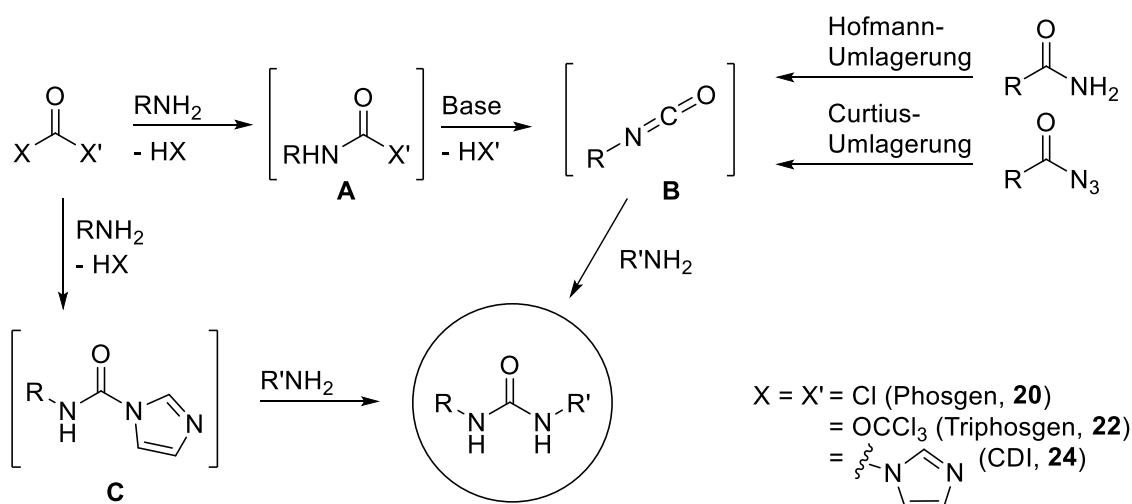
Das Ergebnis zeigt, dass nach der *N*-Trifluoracetylierung und Eliminierung von Chloroform mit der noch vorhandenen Hydroxyfunktion keine Reaktion stattfindet und somit auch keine intramolekulare Cyclisierung zum Oxazolidin-2-on folgt. Dies kann zum einen mit der Tatsache erklärt werden, dass  $\text{CF}_3^-$  eine sehr schlechte Abgangsgruppe ist. Zum anderen zeigt Hexafluoracetone im Vergleich zu Hexachloracetone ein doch sehr abweichendes Verhalten: Bei der Reaktion von Hexafluoracetone mit z. B. einem Alkohol wird ein stabiles hexafluoriertes Halbacetal erhalten, wie in **Schema 45** gezeigt.<sup>[187]</sup> Die Eliminierung des sehr elektronegativen<sup>[185]</sup>  $\text{CF}_3^-$ -Anions und somit die Cyclisierung zum gewünschten 1,3-Oxazolidin-2-on kann also vermutlich nicht erreicht werden.



**Schema 45: Reaktion eines Alkohols mit Hexafluoracetone (HFA)**<sup>[187]</sup>

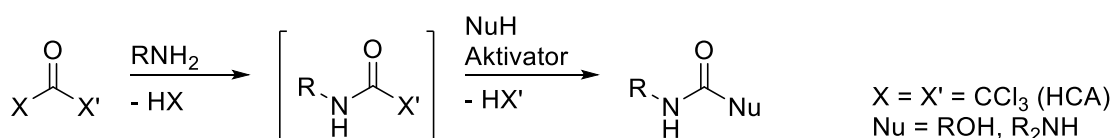
### 5.1.9 Synthese von Harnstoffen und acyclischen Urethanen mit HCA

Die traditionelle *one-pot*-Synthese von Harnstoffen und Urethanen erfolgt unter Verwendung von Phosgen-Derivaten oder käuflich verfügbaren Isocyanaten.<sup>[188]</sup> Phosgen-Derivate, wie Triphosgen (**22**), und Isocyanate sind allerdings hochtoxische Reagenzien und Isocyanate als Startmaterialien sind aufgrund ihrer Instabilität nur limitiert kommerziell erhältlich.<sup>[189–191]</sup> Bei einer Darstellung über *in-situ* gebildete Isocyanate (**B**) finden die Reaktionen als sogenannte *one-pot-two-step*-Synthesen statt (s. **Schema 46**). Das heißt, dass zunächst das reaktive Isocyanat-Intermediat **B** z. B. über eine Curtius- oder Hofmann-Umlagerung oder mithilfe von Phosgen und einer starken Base synthetisiert wird<sup>[140,161,190,192,193]</sup> und dieses dann in einem zweiten Schritt mit einem Amin oder Alkohol zum entsprechenden Harnstoff bzw. Urethan reagiert. So können sowohl symmetrische als auch unsymmetrische Harnstoffe erhalten werden.<sup>[189–191]</sup> Als Alternative zu Phosgen (**20**) kann *N,N'*-Carbonyldiimidazol (CDI, **24**) verwendet werden, welches zwar nicht so toxisch, aber ebenfalls feuchtigkeitsempfindlich ist und wasserfreie Reaktionsbedingungen benötigt.<sup>[194]</sup> Hier verläuft die Reaktion nicht über Intermediat **A**, sondern über ein Carbamoylimidazol (**C**).<sup>[189,194]</sup> Bei *one-pot*-Reaktionen mit den Carbonylquellen Phosgen oder CDI ist jedoch zu beachten, dass oft symmetrische Harnstoffe als (Neben-) Produkte erhalten werden, wenn die zweite Substitution der Abgangsgruppe **X'** (-Cl, -OCCl<sub>3</sub>, -Imidazol, usw.) nicht deutlich langsamer stattfindet als die erste.<sup>[189]</sup>



Schema 46: *one-pot-two-step*-Synthesewege am Beispiel eines disubstituierten Harnstoffs <sup>[16,140,189–191,194]</sup>

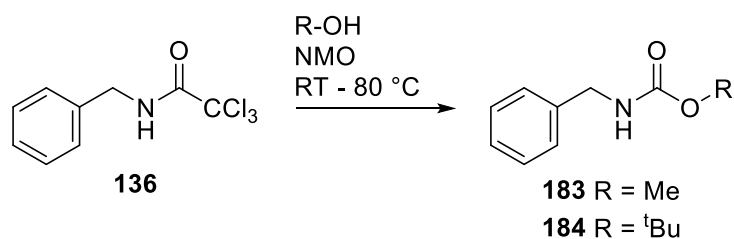
Bei der Umsetzung von Aminen und Aminoethanolen mit Hexachloraceton kann zumeist als Zwischenprodukt ein stabiles Trichloracetamid-Derivat isoliert werden, welches dem Intermediat **A** aus **Schema 46** entspräche. In den folgenden Untersuchungen wurden nun diese Trichloracetamide als Ausgangsverbindungen zur Darstellung von acyclischen Urethanen und unsymmetrischen Harnstoffen eingesetzt. Ziel war es, herauszufinden, ob sie ebenfalls als *in-situ*-Zwischenstufen in *one-pot-two-step*-Reaktionen ohne Zugabe von starken Basen verwendet werden können, wie beispielsweise Carbamoylimidazole (**C**).<sup>[189]</sup> Der verfolgte Synthesepfad ist in **Schema 47** gezeigt. Als Testsubstrat wurde *N*-Benzyl-2,2,2-trichloracetamid (**136**) verwendet, welches innerhalb von fünf Minuten mit quantitativen Ausbeuten aus Benzylamin und HCA erhalten werden kann (vgl. **Tabelle 19**).



Schema 47: Möglicher Syntheseweg von acyclischen Urethanen und unsymmetrischen Harnstoffen

Begonnen wurde mit den Versuchen zur intermolekularen Urethansynthese mit HCA. Um diese acyclischen Carbamate zu erhalten, wurde das synthetisierte Trichloracetamid **136** mit verschiedenen Alkoholen umgesetzt. Bei der Verwendung von Methanol würde das *N*-Benzyl-*N*-methylcarbammat (**183**), bei Verwendung von *tert*-Butanol könnte das *N*-(*tert*-Butyloxycarbonyl)-geschütztes Benzylamin (*N*-Boc-Benzylamin, **184**) erhalten werden. Als Aktivator wurde NMO (**114**) verwendet, da es die hier benötigte *O*-Acetylierung aktivieren kann, wie aus den vorherigen Untersuchungen hervorging.

Tabelle 30: Versuche zur intermolekularen Urethansynthese mit HCA



#	Alkohol [eq.]	NMO [eq.]	Temp. [°C]	t [d]	Umsatz <sup>b,c</sup>	Produkt <sup>c</sup>
1	MeOH 50	3.0	RT	1	kein Umsatz	--
2	MeOH 25	1.0	80 <sup>a</sup>	3	geringer Umsatz	--
3	<sup>t</sup> BuOH 16	-	60	1	kein Umsatz	--
4	<sup>t</sup> BuOH 16	2.0	60	3	geringer Umsatz	--

a) im Überdruck-Vial durchgeführt; b) Dünnschichtchromatographisch bestimmt; c) mittels GC-MS bestimmt

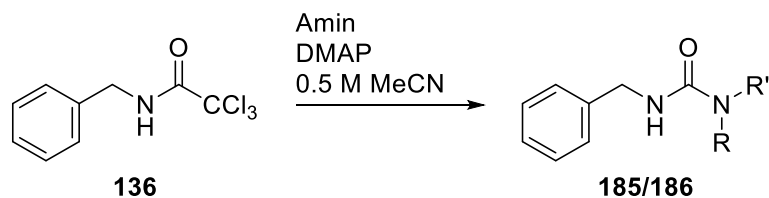
Wie in **Tabelle 30** zu sehen ist, wurde der jeweilige Alkohol als Lösungsmittel und in großem Überschuss von 16–50 eq. eingesetzt. Die zusätzliche Verwendung von 1.0–3.0 eq. NMO und ein Erhitzen zum Siedepunkt oder darüber hinaus in einem Überdruckgefäß (Eintrag 2) führten jedoch nicht zur Bildung der Carbamate **183** & **184**. Es zeigte sich nach drei Tagen in der Siedehitze bei Methanol und bei *tert*-Butanol zwar im sehr geringen Maße die Bildung eines neuen Spots auf der DC, mittels GC-MS und NMR konnte diese Verbindung jedoch nicht identifiziert werden. Direkte Vergleiche mit *N*-Boc-Benzylamin schlossen eine Produktbildung aus.

Die Reaktion mit einem Alkohol und Eliminierung eines weiteren CCl<sub>3</sub>-Moleküls unter Bildung eines Urethans konnte durch Erhitzen auf bis zu 80 °C und Aktivierung mit NMO also nicht erreicht werden. Da eventuell die mangelnde Nucleophilie der Alkohole Grund dafür war, wurde anschließend versucht, das Trichloracetamid **136** mit nucleophileren Aminen umzusetzen und unsymmetrische Harnstoffe darzustellen. Als Amine wurden *n*-Butylamin (**95**) und Piperidin (**98**) getestet, da die Nucleophilie bei primären und sekundären Aminen aufgrund des anderen Substitutionsgrads unterschiedlich hoch ist und dies in aprotischen Lösungsmitteln wie Acetonitril oder Dichlormethan ein entscheidender Einfluss auf die Reaktion sein kann.<sup>[86]</sup> Als Aktivator wurde DMAP (**129**) verwendet, da aus den vorherigen Tests hervorging, dass die *N*-Aktivierung mit DMAP besser als mit NMO war.

Ohne die Verwendung von DMAP als nucleophilen Katalysator war auch bei 80 °C Reaktionstemperatur nach 21 Stunden kein Umsatz zu beobachten, wie in **Tabelle 31**, Eintrag 1 bzw. 4 gezeigt. Nach Zugabe von 10 mol% DMAP zeigte sich ein geringer Umsatz zum entsprechenden Harnstoff, allerdings führte erst die Erhöhung der Amin-Äquivalente auf 3.0 eq. zu einer signifikanten Bildung der jeweiligen Produkte. Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel konnten die

Harnstoffe **185** mit einer Ausbeute von 14 % (Eintrag 3) und **186** mit einer Ausbeute von 50 % (Eintrag 6) erfolgreich isoliert werden.

Tabelle 31: Versuche zur Synthese unsymmetrischer Harnstoffe mit HCA



#	Amin [eq.]	DMAP [eq.]	Temp. [°C] <sup>a</sup>	t [h]	Umsatz <sup>b,c</sup>	Produkt	Ausbeute isol. [%]		
1	<sup>n</sup> Butylamin 95	1.1	-	80	21	kein Umsatz	--	-	
2	<sup>n</sup> Butylamin 95	1.1	0.1	80	20	geringer Umsatz		<b>185</b>	n. i. <sup>c</sup>
3	<sup>n</sup> Butylamin 95	3.0	0.1	100	20	unvollständig		<b>185</b>	14
4	Piperidin 98	1.1	-	80	21	kein Umsatz	--	-	
5	Piperidin 98	1.1	0.1	80	20	geringer Umsatz		<b>186</b>	n. i. <sup>c</sup>
6	Piperidin 98	3.0	0.1	100	20	unvollständig		<b>186</b>	50

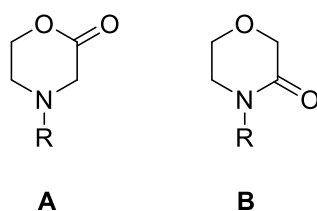
a) im Überdruck-Vial durchgeführt; b) Dünnschichtchromatographisch bestimmt; c) mittels GC-MS bestimmt/verglichen

Es zeigte sich deutlich, dass diese Synthesemethode bei sekundären und stärker nucleophilen Aminen wie Piperidin besser funktioniert, als bei primären, wie *n*-Butylamin. Trichloracetamide sind also wesentlich stabilere Zwischenprodukte als beispielsweise Carbamoylimidazol-Derivate und benötigen „intensivere“ Konditionen als die getesteten. Die gewünschte Substitution der CCl<sub>3</sub>-Abgangsgruppe durch die eingesetzten Alkohole fand auch unter NMO-Aktivierung nicht statt. Bei Aminen als Nucleophile war die Substitution der CCl<sub>3</sub>-Gruppe nur unter Verwendung von DMAP und bei überstöchiometrischen Mengen an Amin möglich. Die Ausbeuten für primäre und sekundäre Amine sind bei diesen ersten Testversuchen noch niedrig, sollten aber durch weitere Optimierungen verbessert werden können. Ziel sollte es jedoch bleiben, eine milde Umsetzung bei möglichst neutralen Bedingungen zu erhalten, die ganz im Sinne der im Arbeitskreis entwickelten NMO-vermittelten (Trichlor-) Acetylierung von Nucleophilen ist.

## 5.2 Synthese von Morpholinonen und Morpholindionen

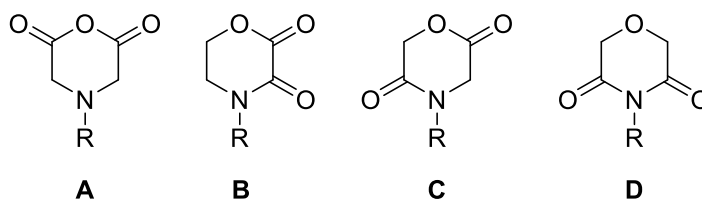
### 5.2.1 Hintergrund

Neben den fünfgliedrigen Heterocyclen, die eine Lactam-, Lacton- oder im speziellen eine Carbamat-Funktion enthalten, wie die verschiedenen Regioisomere der Oxazolidinone, sind auch die sechsgliedrigen Derivate häufig als Motiv in Pharmazeutika und biologisch aktiven Molekülen vorhanden.<sup>[88–95]</sup> Hier sind vor allem die Morpholinone und Morpholindione zu nennen. Morpholinone haben ein gesättigtes 1,4-Oxazin-Grundgerüst und eine Carbonylfunktion, die entweder in  $\alpha$ -Position zum Sauerstoffatom liegt und ein Lacton bildet oder neben dem Stickstoffatom liegt und ein Lactam bildet.<sup>[25,87]</sup> Da das Molekül symmetrisch ist, existieren nur zwei Regioisomere: Morpholin-2-on (**A**) und Morpholin-3-on (**B**), wie in **Abbildung 16** gezeigt.



**Abbildung 16:** Zwei Regioisomere A und B von Morpholinon

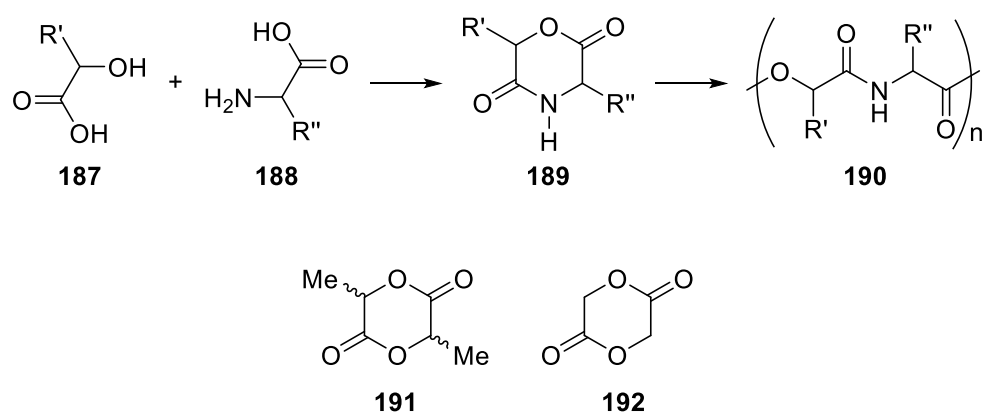
Morpholindione können sowohl eine Lactam- als auch eine Lacton-Funktion enthalten und unterscheiden sich von den Morpholinonen und Oxazolidinonen in ihren funktionellen Gruppen durch das Vorhandensein einer zweiten Carbonylfunktion. Morpholindione können als vier verschiedene Regioisomere vorliegen, wobei das unsubstituierte Anhydrid (**A**) recht instabil ist und in der Literatur nach bestem Wissen auch keine Synthese zu diesem Isomer bekannt ist (s. **Abbildung 17**). Von den restlichen drei Regioisomeren **B–D** ist die Struktur des Morpholin-2,3-dions (**B**) am engsten mit der in dieser Arbeit bereits behandelten Struktur des 1,3-Oxazolidin-2-ons vergleichbar, da hier der gleiche 1,2-Abstand zwischen der Hydroxy- und der Aminofunktion erhalten ist und nur die Carbonylfunktion zwischen dem Sauerstoff- und dem Stickstoffatom doppelt vorliegt.



**Abbildung 17:** Vier Regioisomere A–D von Morpholindion

Zusätzlich zur Verbreitung als Motiv in Pharmazeutika, wie in der Einleitung dieser Arbeit bereits erläutert, werden Morpholindione vor allem in der Polymerchemie als monomere Bausteine eingesetzt.<sup>[18,19,195–197]</sup> Hier sind besonders die Morpholin-2,5-dione (**C**) interessant, da sie zu Polydepsipeptiden umgesetzt werden können. Polydepsipeptide sind Copolymere aus  $\alpha$ -Hydroxysäuren und  $\alpha$ -Aminosäuren und stellen die wichtigsten Vertreter der biologisch abbaubaren Polyesteramide dar, da sie die Vorteile der Polyester und der Polyamide vereinen.<sup>[195,198]</sup> Synthetische, biologisch abbaubare Polymere aus natürlichen Bausteinen finden breite Anwendung als chirurgische und pharmazeutische Hilfsmittel und Geräte, künstliche Membranen, Ersatzstoffe und Trägersysteme oder als Gele zur kontrollierten Freisetzung von Medikamenten.<sup>[18,199,200]</sup>

Normalerweise wird dieser Typ von Polymeren durch Polymerisation von Di-, Tri-, Tetra- und Pentadepsipeptid-aktivierten Estern erhalten und die dafür benötigten Monomere werden über mehrere Stufen zuvor synthetisiert.<sup>[195]</sup> Morpholin-2,5-dion-Derivate können durch eine Ringöffnende Polymerisationsreaktion ebenfalls in diese Polymere überführt werden und haben gleichzeitig den Vorteil, dass sie aufgrund von unterschiedlichen Substituenten an den Positionen 3 und 6 im Ring zu einer großen Auswahl an Polyesteramiden führen können. Morpholin-2,5-dione (**189**) können formal aus  $\alpha$ -Aminosäuren (**188**) und  $\alpha$ -Hydroxysäuren (**187**) aus dem Chiralen Pool unter Wasserkondensation zusammengefügt werden und enthalten somit schon eine Vielzahl an Resten an genannten Positionen. Auch können Morpholin-2,5-dion-Bausteine zusammen mit anderen Monomeren, wie Lactiden (**191**) oder Glycoliden (**192**), copolymerisiert werden, was die erhaltenen Materialien in ihren Eigenschaften und Stabilitäten noch weiter differenziert.<sup>[18,19,195]</sup> In **Schema 48** ist die Synthese von alternierenden Polydepsipeptiden (**190**) aus Morpholin-2,5-dion-Derivaten gezeigt.



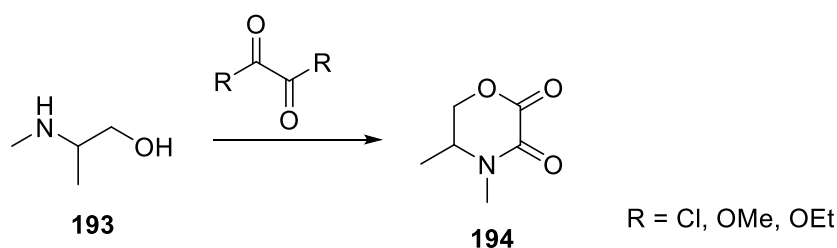
**Schema 48:** oben: formale Synthese von alternierenden Polydepsipeptiden aus Morpholin-2,5-dion-Derivaten, die aus  $\alpha$ -Hydroxysäuren und  $\alpha$ -Aminosäuren erhalten werden können; unten: weitere monomere Bausteine, wie Lactide (**191**, links) oder Glycolide (**192**, rechts)



## 5.2.2 Synthese von Morpholin-2,3-dion-Derivaten

### Vergleich der bekannten Synthesemethoden

Morpholin-2,3-dione können auf verschiedene Weise synthetisiert werden. Zumeist werden sie durch eine Cyclisierungsreaktion aus Aminoethanolen und Oxalsäurederivaten erhalten.<sup>[201–203]</sup> Die erste Darstellung war bereits 1938 von H. Hillemann veröffentlicht worden, als Leuko-Pyocyanin mit Oxalylchlorid für eine Strukturbestimmung zum entsprechenden Oxalyl-Derivat umgesetzt wurde.<sup>[204]</sup> In einem US-amerikanischen Patent von 1955 stellten Harrington, Jr. *et al.* dann die erste gezielte Synthese von Morpholin-2,3-dionen aus 2-Aminoethanol-Derivaten vor. Sie verwendeten Diethyloxalat als Dicarboxylquelle und erhitzen das Reaktionsgemisch auf 90 bis maximal 150 °C, um das als Kondensationsprodukt entstehende Ethanol destillativ zu entfernen. So konnten sowohl *N*-substituierte als auch verschieden 5- bzw. 6-alkylierte Morpholin-2,3-dione erhalten werden.<sup>[205]</sup>

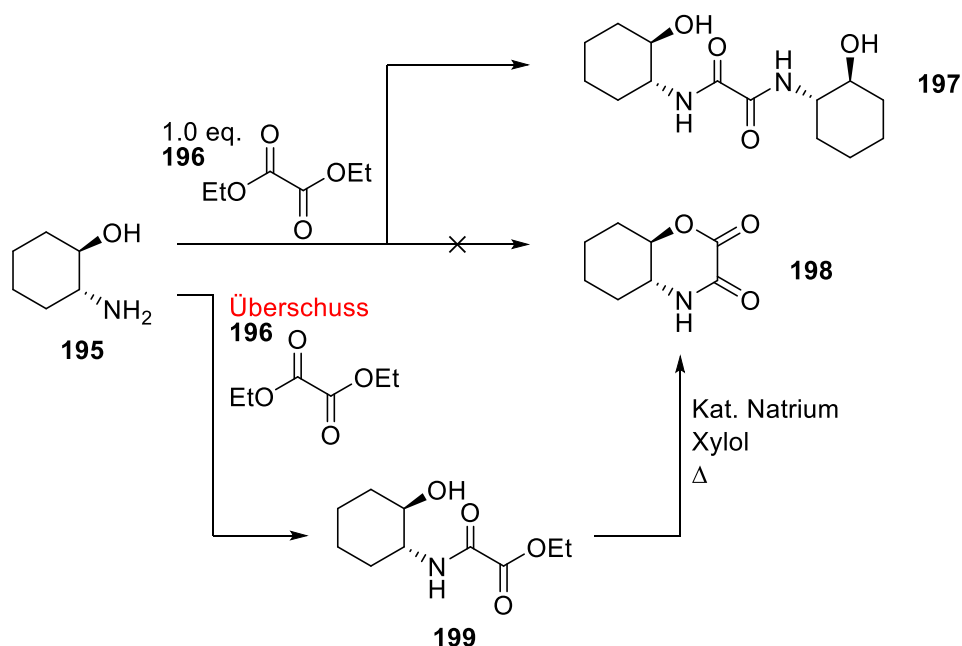


Schema 49: Allgemeine Synthese von Morpholin-2,3-dionen aus 2-Aminoethanolen und Oxalsäurederivaten

1963 stellten dann H. J. Roth und H. Nour El Din die Umsetzung von (Nor-) Ephedrin bzw. (Nor-) Pseudoephedrin zu Morpholindionen vor, wobei sie die Substrate zusammen mit Diethyloxalat in Ethanol für 30 Minuten zum Sieden erhitzen und die cyclisierten Produkte dann nach zwei Tagen unter Kühlung auskristallisierten.<sup>[206]</sup> Zur gleichen Zeit veröffentlichten Drefahl *et al.* ebenfalls die Cyclisierung von (Pseudo-) Ephedrin zu den entsprechenden Morpholin-2,3-dionen. Hier wurden Oxalylchlorid als Dicarboxylquelle und Toluol als Lösungsmittel verwendet und das Reaktionsgemisch für eine Stunde zum Sieden erhitzt.<sup>[207]</sup> Sowohl bei der Verwendung von Oxalylchlorid als auch bei Diethyloxalat als Dicarboxylquelle erfolgt die Cyclisierung unter Retention der Konfiguration an den asymmetrischen C-Atomen zwischen den nucleophilen Funktionen.<sup>[207]</sup>

Drefahl *et al.* konnten allerdings die Ergebnisse, die Roth *et al.*<sup>[206]</sup> für die primären Aminoethanole Norephedrin bzw. Pseudonorephedrin beschrieben, nicht reproduzieren. Sie erhielten als Hauptprodukte stattdessen die entsprechenden *N,N'*-disubstituierten Oxamide.<sup>[201]</sup> Die Bildung von Oxamiden und Oxamidsäureestern bei der Reaktion von primären Aminoethanolen mit Dicarboxylquellen wie Diethyloxalat wurde ebenfalls von Draisbach *et al.* beschrieben.<sup>[208]</sup> Die

Umsetzung von *trans*-2-Aminocyclohexanol (**195**) mit äquivalenten Mengen Diethyloxalat (**196**) führte stets zur Bildung des *N,N'*-Bis-(*trans*-2-hydroxycyclohexyl)oxalamids (**197**) und nicht zum entsprechenden Morpholin-2,3-dion **198** (s. **Schema 50**, oben).

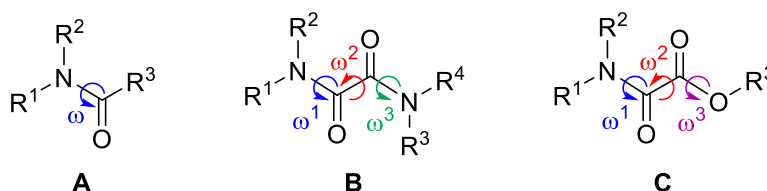


**Schema 50:** Synthese des Morpholin-2,3-dions **198** über mehrere Schritte<sup>[208,209]</sup>

Drefahl *et al.* zeigten daraufhin, dass erst durch einen Überschuss an Diethyloxalat die Reaktion zugunsten der Bildung des entsprechenden *N*-substituierten Oxamidsäureethylesters gelenkt werden kann und in diesem Fall zum *N*-(*trans*-2-Hydroxycyclohexyl)oxamidsäureethylester (**199**) führte (s. **Schema 50**, unten).<sup>[201]</sup> In Gegenwart von katalytischen Mengen Natrium in Xylol oder Toluol und durch Erhitzen zum Siedepunkt konnte ein so erhaltener Oxamidsäureethylester dann zum erwünschten Morpholin-2,3-dion **198** cyclisiert werden, wie Drefahl *et al.* auch an weiteren Beispielen zeigten.<sup>[201]</sup> Auch die im Patent von Harrington, Jr. *et al.*<sup>[205]</sup> beschriebene Synthese des unsubstituierten Morpholin-2,3-dions (**200**) aus 2-Aminoethanol mit Diethyloxalat wurde von Drefahl *et al.* hinterfragt und es zeigte sich, dass das beschriebene Morpholindion laut IR-spektroskopischer und Schmelzpunkt-Analyse nicht erhalten worden sein kann.<sup>[210]</sup>

Generell konnte bei Aminoethanolen mit primären Aminogruppen zwar die Bildung von Oxamiden und vor allem Oxamidsäureestern beobachtet werden, jedoch zumeist nicht die Cyclisierung zu den entsprechenden Morpholin-2,3-dionen.<sup>[201,210]</sup> Auch der Versuch einer nachträglichen Cyclisierung eines *N*-(2-Bromethyl)oxamidsäureethylesters mit Kaliumhydroxid führte nicht zum unsubstituierten Morpholin-2,3-dion (**200**).<sup>[210]</sup> *N*-alkylierte 2-Aminoethanole zeigen hingegen eine höhere Cyclisierungstendenz zu Morpholindionen. Dies kann, genau wie bei den 1,3-Oxazolidin-2-onen, auf

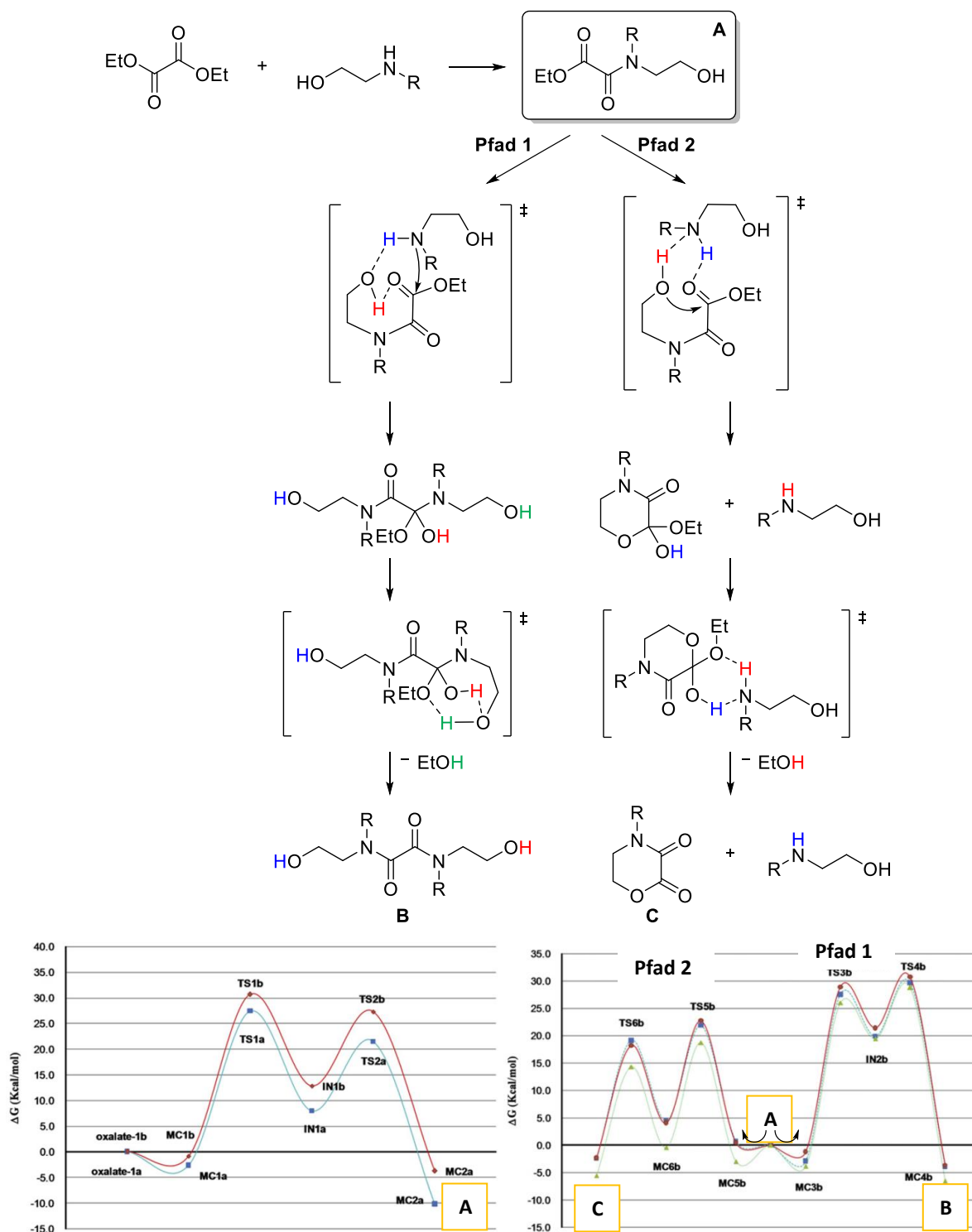
die C-N-Rotationsbarriere von Amiden zurückgeführt werden (vgl. Abschnitt 5.1.6). Oxamidsäureester bzw. Oxamide haben zwar neben dem Carbonylkohlenstoff des betrachteten Amids direkt eine weitere Carbonylfunktion, der partielle Doppelbindungscharakter bzw. das *Amid Resonanz Modell* und somit eine Rotationsisomerie liegen hier jedoch ebenso vor. Oxamide und deren Ester-Derivate sind im Ganzen jedoch zumeist nicht planar, da hier zusätzlich zum dihedralen Winkel  $\omega^1$  zwischen  $-\text{NR}_2$  und  $-\text{C}(\text{O})\text{R}$  noch weitere dihedrale Winkel, auch Diederwinkel genannt, vorliegen, wie **Abbildung 18** zeigt.<sup>[173]</sup> Theoretische Studien zur Konformationspräferenz und den Energiedifferenzen von *N,N'*-Dimethyloxalamid zeigten beispielsweise, dass hier die planare *trans-trans-trans*-Form die stabilste Konformation ist, da hier keine Interaktionen zwischen den Carbonyl- und den Methylresten vorliegen, dies ist jedoch nicht die Regel bei Oxamiden mit größeren Resten.<sup>[173]</sup>



**Abbildung 18:** Diederwinkel  $\omega$  von Amiden (links), Oxamiden (mittig) und Oxamidsäureestern (rechts)<sup>[173]</sup>

Durch eine *N*-Alkylierung wird bei den als Zwischenprodukt gebildeten Oxamidsäureestern (C) ebenso die Energiedifferenz  $\Delta G^0$  zwischen den *cis*- und *trans*-Rotameren (bzgl. der C-N-Bindung  $\omega^1$ ) herabgesetzt, wie es auch bei Amiden (A) auftritt, sodass eine Drehung leichter stattfinden kann und die Cyclisierung zu Morpholin-2,3-dionen erleichtert wird.

Testa *et al.* hatten bei einer Studie zur Lösungsmittelabhängigkeit der Produktbildung bei der Umsetzung von 2-Aminoethanol-Derivaten mit Diethyloxalat festgestellt, dass die Verwendung von Toluol als Lösungsmittel zum Oxamid als Hauptprodukt führte, wohingegen bei der Verwendung von Ethanol auch die entsprechenden Oxamidsäureester bzw. Morpholin-2,3-dione erhalten wurden.<sup>[211]</sup> Die Morpholindione traten auch hier nur bei den *N*-substituierten Substraten auf, waren aber nicht das präferierte Produkt, sondern standen immer in Konkurrenz mit der Oxamid-Bildung.<sup>[212]</sup> Folglich vermuteten Testa *et al.*, dass die Entscheidung, welches der Produkte aus dem als Zwischenprodukt gebildeten Oxamidsäureester entsteht, von der Stabilität des Zwischenproduktes (A) abhängt und nicht durch kinetische Faktoren kontrolliert wird. Zur Verifizierung wurden theoretische Berechnungen (DFT, B3LYP/6-31G\*\*) zur Gibbs Energie  $\Delta G^\ddagger$  der einzelnen Übergangszustände der Reaktion von *N*-Methylaminoethanol mit Diethyloxalat durchgeführt. Der postulierte Mechanismus (nach **Pfad 1** oder **Pfad 2**) und die zugehörigen energetischen Profile zum Zwischenprodukt A und zum Oxamid B bzw. Morpholindion C sind in **Schema 51** zu sehen.



Schema 51: oben: postulierte Mechanismen vom Oxamidsäureester-Zwischenprodukt **A** zum Oxamid **B** (Pfad 1, links) oder zum Morpholin-2,3-dion **C** (Pfad 2, rechts); unten: berechnete Energieprofile für die Bildung des Zwischenprodukts **A** (links) und für die Bildung der Produkte **B** bzw. **C** (rechts)<sup>[212]</sup>

Die Bildung des Oxamidsäureesters **A** findet laut der Berechnungen von Testa *et al.* über eine zweistufige nucleophile Substitution statt (vgl. linkes Energieprofil in **Schema 51**). **Pfad 1** folgend wird das Oxamid **B** als Produkt erhalten, wenn ein zweites Substratmolekül nucleophil an den

Carbonylkohlenstoff der Esterfunktion des Zwischenproduktes **A** addiert und anschließend Ethanol eliminiert wird. Nach **Pfad 2** entsteht das Morpholin-2,3-dion **C** durch eine intramolekulare nucleophile Addition der freien Hydroxygruppe an den Carbonylkohlenstoff der Esterfunktion des Zwischenproduktes **A**. Auch hier findet anschließend eine Eliminierung eines Ethanolmoleküls statt. Der intramolekulare Angriff wird vermutlich durch Ausbildung von Wasserstoffbrücken zu einem anderen Substratmolekül unterstützt. Die Reaktionen über die **Pfade 1** und **2** laufen also auch über zwei Stufen ab.<sup>[212]</sup>

Im Energieprofil zu den beiden Produktbildungen rechts unten in **Schema 51** ist deutlich zu sehen, dass die Bildung des Morpholindions **C** nach **Pfad 2** mit kleineren Werten für  $\Delta G^\ddagger$  energetisch günstiger ist und so eigentlich bevorzugt sein müsste gegenüber der Oxamid-Bildung (**B**). Da dies jedoch nicht den praktischen Ergebnissen von Testa *et al.* entsprach, wird vermutet, dass die Produktbildung thermodynamisch kontrolliert wird und das Oxamid **B** das stabilere Produkt ist.<sup>[211,212]</sup>

Zur Umgehung der C-N-Rotationsbarriere und den damit einhergehenden Schwierigkeiten bei der Synthese von unsubstituierten Morpholin-2,3-dion-Derivaten wurden neben den diskutierten Cyclisierungsreaktionen noch weitere Darstellungsmethoden entwickelt. So hatten Harwood *et al.* beispielsweise durch eine Cyclisierungsreaktion von 2-Aminoethanolen mit Acetylendicarbonsäure-dimethylester (DMAD) ein Morpholin-2-on-Zwischenprodukt erhalten, welches durch eine anschließende Ozonolyse und reduktive Aufarbeitung mit Triphenylphosphin das gewünschte Morpholin-2,3-dion in guten Ausbeuten ergab.<sup>[102]</sup> Murahashi *et al.* entwickelten hingegen eine Palladium-katalysierte Doppelcarbonylierung von 2-Aminoethanolen mit Kohlenstoffmonooxid in Acetonitril.<sup>[213]</sup> Durch die Verwendung von Bis(acetonitril)dichloropalladium(II) als Katalysator und Kupferiodid als Co-Katalysator konnten so bessere Ausbeuten erhalten werden, als bei der Verwendung von Palladium(II)chlorid mit Natriumacetat als Co-Katalysator, wie es W. Tam zuvor veröffentlicht hatte.<sup>[214]</sup> Auch die beschriebene Doppelcarbonylierung führt bei optisch aktiven 2-Aminoethanolen ohne Verlust der gegebenen Chiralitäten zu den cyclischen Produkten.<sup>[213,215]</sup>

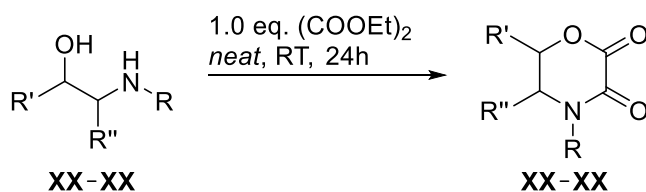
### Darstellung verschiedener Morpholin-2,3-dione

Mithilfe der bekannten Synthesemethoden wurde nun ein eigenes Protokoll zur Synthese von Morpholin-2,3-dion-Derivaten entwickelt. Wichtig war es hier, dass die Reaktionsbedingungen möglichst mild sind und die Reaktion bei niedrigen Temperaturen ablaufen, um auch labile Verbindungen verwenden und so eine breitere Bibliothek an substituierten Morpholin-2,3-dionen synthetisieren zu können.

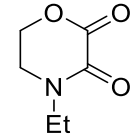
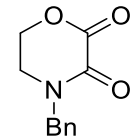
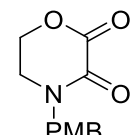
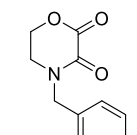
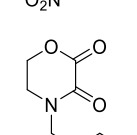
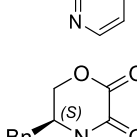
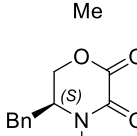
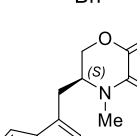
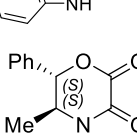
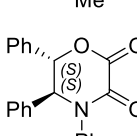
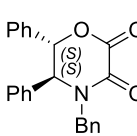
Nelson *et al.* hatten 2004 festgestellt, dass die Bildung von Morpholin-2,3-dionen aus 2-Aminoethanolen mit Diethyloxalat im aprotischen Lösungsmittel Ethylacetat bei einer Siedetemperatur von 85 °C mit guten Ausbeuten und wenig Nebenreaktionen zum Oxamid stattfinden kann.<sup>[104]</sup> Beim eigenen Protokoll sollte nun auf eine erhöhte Reaktionstemperatur verzichtet werden. Dies sollte zusätzlich erlauben, dass auch labilere Derivate mit den verschiedensten Resten am Stickstoff zu Morpholindionen umgesetzt werden konnten. Um den von Testa *et al.* beschriebenen Einfluss von Lösungsmitteln zu vermeiden, wurde auf die Verwendung von Lösungsmitteln gänzlich verzichtet. Oxalsäure ist bei Raumtemperatur ein Feststoff, Diethyloxalat und Oxalylchlorid sind jedoch Flüssigkeiten, sodass eine gleichmäßige Durchmischung der Reaktion auch ohne Lösungsmittel gegeben würde. Die Zugabe der Dicarboxylquelle zu dem vorgelegten 2-Aminoethanol-Derivat fand außerdem bei 0 °C statt und die Reaktionslösung wurde nur langsam auf Raumtemperatur erwärmt, um die Bildung von möglichen Nebenprodukten zu reduzieren und die Ausbeute der erwünschten Morpholin-2,3-dione zu erhöhen.

Mit diesen Eckfaktoren im Syntheseprotokoll wurden nun verschieden substituierte 2-Aminoethanole umgesetzt. Als Dicarboxylquelle wurde Diethyloxalat eingesetzt, da Oxalylchlorid zu reaktiv und die langsame Zugabe bei ersten Versuchen schwieriger zu kontrollieren war. Als Substrate konnten alle für die Darstellung von 1,3-Oxazolidin-2-onen synthetisierten oder käuflich erworbenen 2-Aminoethanole verwendet werden. Die selbst durchgeführten Substratsynthesen wurden unter Abschnitt **5.1.2** ausführlich diskutiert. Die bei den Reaktionen entstehenden Oxamidsäureester (als Zwischenprodukt) und Oxamide (als Konkurrenzprodukt) treten ebenfalls häufig in der Medizinischen und Biopolymer-Chemie als Motive auf und da deren Synthese von Interesse ist, wurden auch diese isoliert und vollständig charakterisiert.<sup>[212,216–219]</sup> Die mit dem eigenen Syntheseprotokoll erhaltenen Produkte und Nebenprodukte sind inklusive der Ausbeuten den **Tabelle 32** und **33** zu entnehmen.

**Tabelle 32: nach eigenem Protokoll synthetisierte Morpholin-2,3-dione**



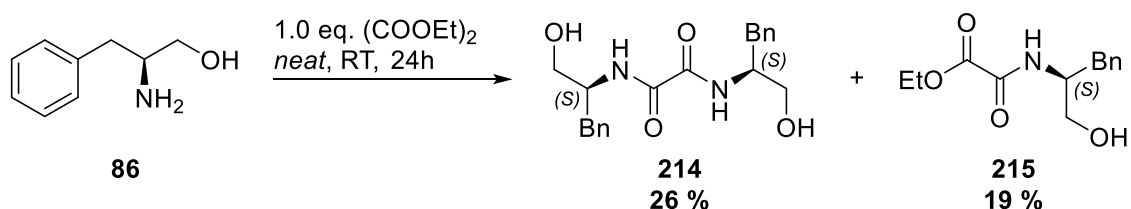
#	substituierter 2-Aminoethanol				Morpholin-2,3-dion	Ausbeute isol. [%]
	R =	R' =	R'' =			
1	Me	H	H	149	 202	45

#	substituierter 2-Aminoethanol				Morpholin-2,3-dion	Ausbeute isol. [%]
	R =	R' =	R'' =			
2	Et	H	H	150		203 49
3	Bn	H	H	151		204 38
4	<i>p</i> -OMe-Bn	H	H	66		205 55
5	<i>o</i> -NO <sub>2</sub> -Bn	H	H	67		206 41
6	Picolyl	H	H	70		207 23
7	Me	H	( <i>S</i> )-Bn	89		208 45
8	Bn	H	( <i>S</i> )-Bn	88		209 96
9	Me	H	( <i>S</i> )-1 <i>H</i> - Indol-3-yl- methyl	90		210 54
10	Me	( <i>S</i> )-Ph	( <i>S</i> )-Me	145		211 63
11	Ph	( <i>S</i> )-Ph	( <i>S</i> )-Ph	201		212 81
12	Bn	( <i>S</i> )-Ph	( <i>S</i> )-Ph	<i>anti</i> -76		213 66

Die Synthesen wurden teilweise im Rahmen von Praktika durch Studenten durchgeführt<sup>[149]</sup>

Wie in **Tabelle 32** zu sehen ist, kann eine Vielzahl an substituierten Aminoethanolen nach diesem Syntheseprotokoll dargestellt werden. Die Ausbeuten liegen zumeist im Bereich von 40 % bis 80 %, wobei die zwei Reaktionen von *N*-Benzyl- (**204**) und *N*-Picolylmorpholin-2,3-dion (**207**) mit 38 % bzw. 23 % (Einträge 3 bzw. 6) sicherlich durch eine Wiederholung optimiert und in ihrer Ausbeute verbessert werden könnten. *N*-Benzylmorpholin-2,3-dion wurden nach dem Protokoll von Nelson *et al.* beispielweise mit einer Ausbeute von 59 % erhalten.<sup>[104]</sup> Wie bei 4,5-Dibenzylmorpholin-2,3-dion (**209**, Eintrag 8) und 4,5,6-Triphenylmorpholin-2,3-dion (**212**, Eintrag 11) zu sehen ist, sind durchaus auch sehr gute bis exzellente Ausbeuten von 96 % bzw. 81 % möglich. Bei den Ergebnissen der Einträge 7–12 wird des Weiteren deutlich, dass auch bei einer Umsetzung ohne Lösungsmittel und bei Raumtemperatur die Konfiguration der einzelnen Substituenten am Aminoethanol-Derivat beibehalten wird. Es wurden keine Diastereomere gemischt erhalten und die gemessenen spezifischen Drehwerte  $\alpha$  entsprachen den Literaturwerten.

Voraussetzung für die Cyclisierung ist generell die Substitution am Stickstoffatom des Aminoethanols, da nur sekundäre Amine zum Morpholin-2,3-dion weiterreagieren, wie bereits bei der Vorstellung der bekannten Synthesemethoden oben erläutert wurde. Als Negativbeispiel wurde das primäre 2-Aminoethanol-Derivat Phenylalaninol (**86**) ebenfalls bei gleichen Reaktionsbedingungen umgesetzt. Wie zu erwarten war, sind als Produkte hier ausschließlich das zweifach substituierte Oxamid **214** und der einfach substituierte Oxamidethylester **215** in einem Ausbeutenverhältnis von 1.4 zu 1 erhalten worden (s. **Schema 52**).

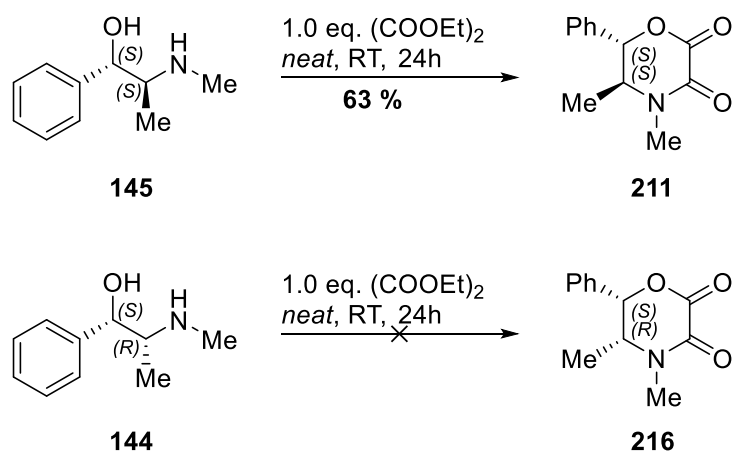


**Schema 52: Umsetzung von Phenylalaninol (86) nach dem eigenen Syntheseprotokoll**

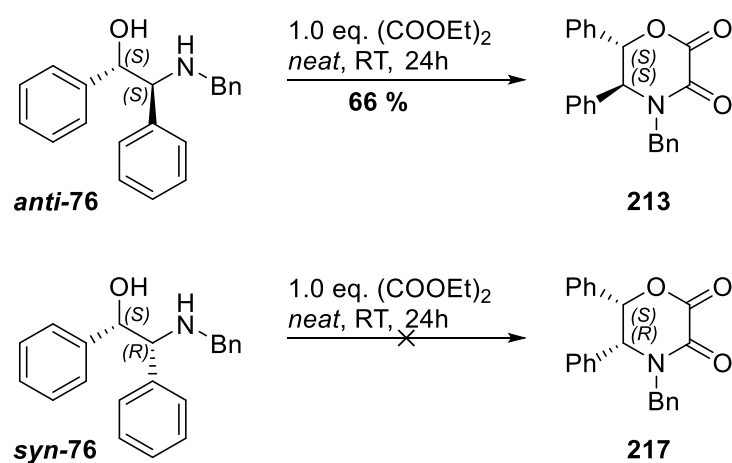
Für eine erfolgreiche Cyclisierung ist außerdem entscheidend, ob diese aus sterischen Gründen möglich ist. Wie schon bei den Versuchen zur Synthese von 1,3-Oxazolidin-2-onen unter Abschnitt **5.1.5** festgestellt wurde, reagieren 2-Aminoethanole mit zwei Stereozentren an C1 und C2 nur bei Vorhandensein von kleineren Substituenten und einer relativ freien Drehbarkeit an der C1-C2-Bindung mit guten Ausbeuten. Daher wurden auch bei der Cyclisierung zu Morpholin-2,3-dionen verschiedene Diastereomere getestet. Bei (*S,R*)-(+)-Ephedrin (**144**) und (*S,S*)-(+)-Pseudoephedrin (**145**) liegt in  $\alpha$ -Position zum Amin mit Methyl ein kleinerer Substituent vor (s. **Schema 53**). Die zwei Diastereomere von *N*-Benzylamino-1,2-diphenylethanol (**76**) haben mit einem Phenylring in  $\alpha$ -Position zum Amin einen sterisch anspruchsvolleren Substituenten und die Wechselwirkung zum Phenylring am



benachbarten Kohlenstoffatom ist etwas größer (s. **Schema 54**). Die vier Diastereomere wurden alle nach dem gleichen Syntheseprotokoll umgesetzt und dünnschichtchromatographisch verfolgt. Es stellte sich heraus, dass sich schon bei dem kleineren Methyl-Substituenten kein cyclisches Produkt bildete, wenn die Substituenten an C1 und C2 *syn* zueinander stehen. Sowohl bei (*S,R*)-(+)-Ephedrin (**144**) als auch bei (*S,R*)-2-Benzylamino-1,2-diphenylethanol (*syn*-**76**) konnte nach 24 Stunden bei Raumtemperatur kein Umsatz beobachtet werden. Die Produkte der jeweiligen *anti*-Diastereomere (+)-Pseudoephedrin (**145**) und *trans*-Benzylamino-1,2-diphenylethanol (*anti*-**76**) hingegen konnten mit guten Ausbeuten von 63 % bzw. 66 % isoliert werden (vgl. **Tabelle 32**, Einträge 10 und 12). Dies steht im Gegensatz zu den Ergebnissen von Testa *et al.*, die beide Ephedrine mit Diethyloxalat in Ethanol unter Siedehitze umgesetzt hatten.<sup>[212]</sup> Für (+)-Ephedrin wurde dort ausschließlich das cyclische Produkt erhalten und für (+)-Pseudoephedrin ein 1:1-Gemisch aus dem Morpholindion **211** und dem Oxamidethylester-Zwischenprodukt.



Schema 53: Vergleich der Diastereomere (+)-Ephedrin (**144**) und (+)-Pseudoephedrin (**145**) in der Cyclisierungsreaktion

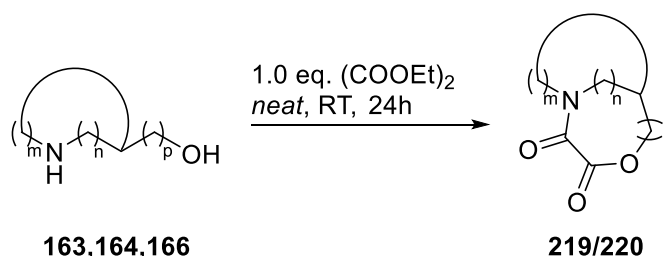


Schema 54: Vergleich der Diastereomere (*S,S*)-2-Benzylamino-1,2-diphenylethanol (*anti*-**76**) und (*S,R*)-2-Benzylamino-1,2-diphenylethanol (*syn*-**76**)

## Ergebnisse und Diskussion

Neben den linearen Aminoethanol-Derivaten konnten auch cyclische Substrate mithilfe des entwickelten Protokolls zu Morpholin-2,3-dionen umgesetzt werden. In **Tabelle 33** sind die isolierten Produkte und Nebenprodukte gezeigt. Als Substrate wurden sowohl Piperidin- und Pyrrolidin-Derivate, die den richtigen 1,2-Abstand zwischen den nucleophilen Funktionen haben, also auch Phenol- bzw. 2-Indanol-Derivate verwendet. Für die Piperidin und Pyrrolidin-Derivate wurde eine allgemeine Strukturformel festgelegt und die Methylenabstände innerhalb der Moleküle sind durch die Variablen *m*, *n* und *p* beschrieben und in der Tabelle zugeordnet. Die Phenole und Indanole sind hiervon gesondert zu betrachten, da hier bei einer Cyclisierung entweder Bicyclen mit einem siebengliedrigen Ring oder Tricyclen entstehen würden und die allgemeine Strukturformel nicht gilt.

**Tabelle 33:** nach eigenem Protokoll synthetisierte mehrcyclische Morpholin-2,3-dione bzw. die isolierten Nebenprodukte



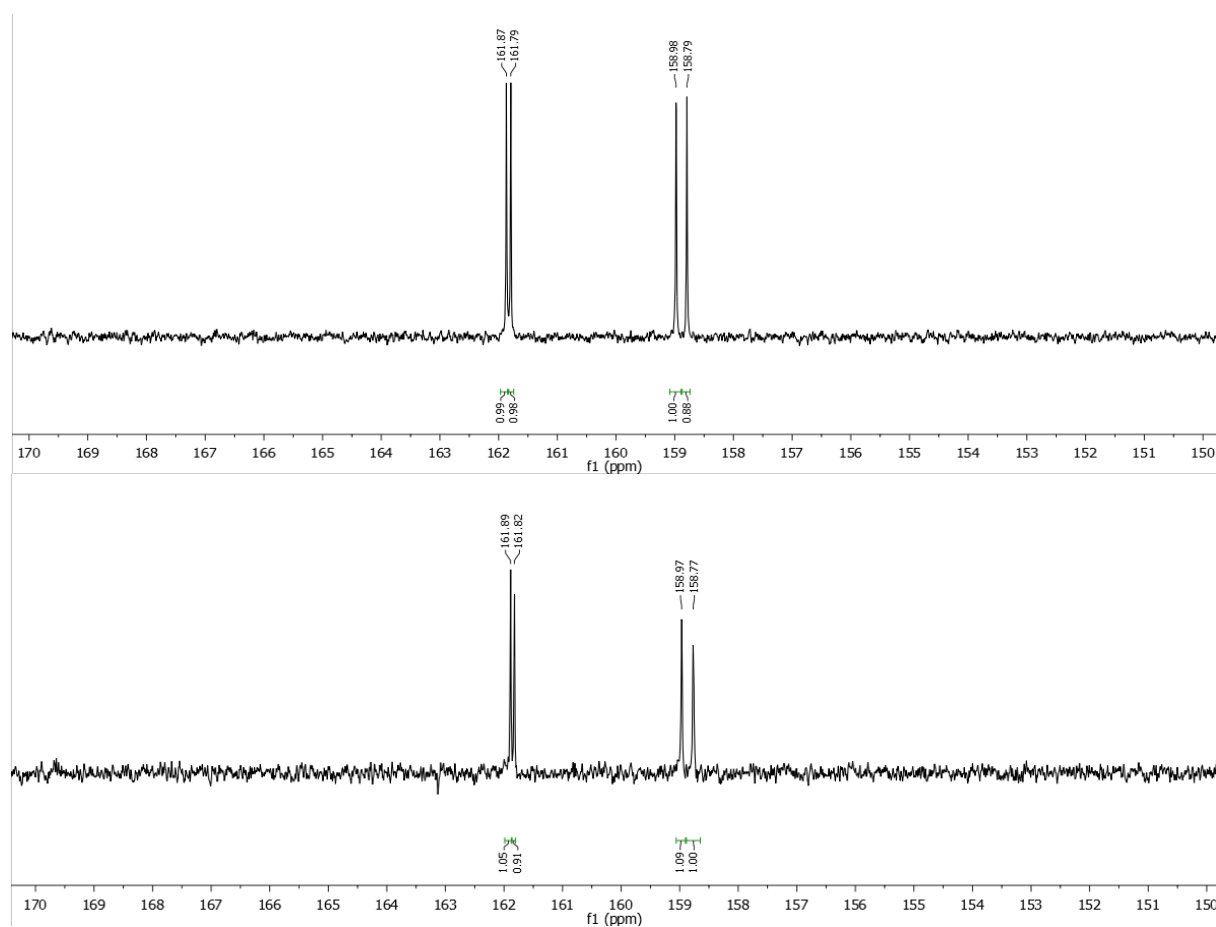
#	m/n/p	Substrat	Morpholin-2,3-dion	Ausbeute isol. [%]	Nebenprodukte	Ausbeute isol. [%]
1	m=4 n=0 p=1			63	n. i.	--
2	m=3 n=0 p=1			28		59
3	m=3 n=0 p=1			23		64
4	m=2 n=1 p=0		--	--		74
5	m=2 n=1 p=0		--	--		73
6	--		--	--		93
7	--			60	n. i.	--

Die Synthesen wurden teilweise im Rahmen von Praktika durch Studenten durchgeführt<sup>[149]</sup>

## Ergebnisse und Diskussion

Die Synthese zu Morpholindion-Bicyclen war sowohl beim 2-Hydroxymethyl-Derivat von Piperidin (Eintrag 1) als auch bei den beiden 2-(Hydroxymethyl)-Pyrrolidin-Enantiomeren möglich. Die Ausbeuten bei den Pyrrolidinen (**S**)-**164** und (**R**)-**164** lagen jedoch für den jeweiligen Bicyclus bei nur 28 % bzw. 23 %, da bei beiden das symmetrische Oxamid **222** als Hauptprodukt erhalten wurde (Einträge 2 und 3). Die Cyclisierung war hier vermutlich wegen der höheren Spannungen mit einem Fünfring weniger bevorzugt als eine zweite nucleophile Addition eines weiteren Substrats. Bei den im 1,2-Gerüst sehr starren 3-Hydroxypyrrolidinen **166** war die Cyclisierung zu einem bicyclischen Morpholindion daher also weitestgehend ausgeschlossen. Auffällig ist jedoch, dass als einzige Produkte die jeweiligen Enantiomere des Oxamidethylesters **223** mit Ausbeuten von 73–74 % erhalten wurden und nicht die entsprechenden Oxamide (Einträge 4 und 5).

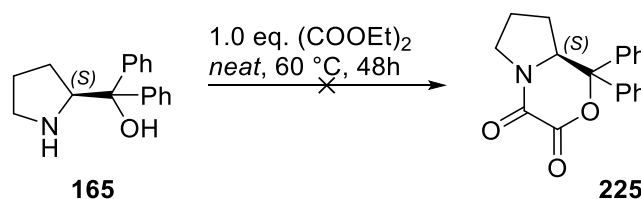
Die  $^{13}\text{C}$ -Analyse der beiden Oxamidester **223** zeigte außerdem das Vorhandensein der oben beschriebenen zwei Amid-Rotationsisomere sehr deutlich. Anstatt der zwei Carbonyl-C-Signale lagen jeweils vier Peaks vor, die eindeutig den zwei *cis*- und *trans*-Isomeren der erhaltenen Verbindungen zugeordnet werden konnten. Bei Oxamidester (**S**)-**223** lagen die Rotamere in einem Verhältnis von 1:1.13 vor, beim Enantiomer (**R**)-**223** konnte ein *cis*-*trans*-Verhältnis von 1.15:1 bestimmt werden (s. **Abbildung 19**).



**Abbildung 19:** Ausschnitte der  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektren von den Oxamidester-Enantiomeren (**S**)-**223** (oben) und (**R**)-**223** (unten)

Bei der Verwendung von 2-((Methylamino)methyl)phenol (**218**) würde bei erfolgreicher Cyclisierung ein bicyclisches Morpholin-2,3-dion-Derivat mit einem aromatischen und einem siebengliedrigen Ring erhalten werden, welches strukturell einem zweifach oxidierten 1,4-Benzoxazepin entspricht.<sup>[220]</sup> Dies ist aufgrund der sehr schwachen Nucleophilie der Hydroxyfunktion am Aromaten jedoch erschwert: Durch die Stabilisierung der freien Elektronenpaare mit dem aromatischen Ring ist die Nucleophilie von phenolischen Hydroxyfunktionen soweit herabgesetzt, dass sie mit einem pKs-Wert bei 10 schon schwach sauer reagieren.<sup>[86]</sup> Daher war es möglich, dass sich hier ausschließlich die linearen Nebenprodukte bilden und tatsächlich konnte der Oxamidethylester **224** mit einer sehr guten Ausbeute von 93 % isoliert werden (s. **Tabelle 33**, Eintrag 6).

Bei den Cyclisierungsreaktionen zu 1,3-Oxazolidin-2-on-Derivaten wurde festgestellt, dass nur das *syn*-Diastereomer von *N*-Benzylaminoindan-2-ol (**77**) reagiert und nicht das *anti*-Isomer (vgl. Abschnitt 5.1.5, **Tabelle 26**). Daher wurde hier nur das (*R,S*)-Substrat *syn-77* mit Diethyloxalat bei Raumtemperatur umgesetzt. Das tricyclische Morpholin-2,3-dion-Derivat **221** konnte erfolgreich mit einer guten Ausbeute von 60 % erhalten werden (s. **Tabelle 33**, Eintrag 7). Das in Spuren aufgetretene Nebenprodukt konnte leider nicht isoliert werden.

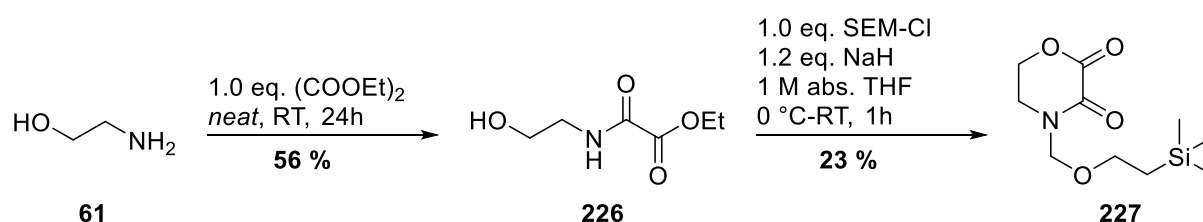


**Schema 55:** Verwendung von  $\alpha,\alpha$ -Diphenylprolinol (**165**) in der Morpholin-2,3-dion-Synthese

Als weiteres cyclisches Substrat wurde das als Ausgangsverbindung für den Corey-Bakshi-Shibata-Katalysator<sup>[221]</sup> verwendete  $\alpha,\alpha$ -Diphenylprolinol (**165**) mit dem entwickelten Syntheseprotokoll umgesetzt (s. **Schema 55**). Da sich nach 24 Stunden Reaktionszeit jedoch kein Umsatz zeigte, wurde das Gemisch für zwei Tage auf 60 °C erhitzt. Allerdings führte auch dies laut dünnschichtchromatographischer Reaktionsverfolgung nicht zu einem Umsatz. Aufgrund der zwei Phenylgruppen am 2-Hydroxymethylrest ist es offenbar sterisch nicht möglich, dass das Amin an ein Diethyloxalat Molekül addieren kann und so nicht einmal den Oxamidethylester als Zwischenprodukt bildet.

### 5.2.3 Entfernung der Schutzgruppen

Da das *N*-unsubstituierte Morpholin-2,3-dion (**200**) nach dem entwickelten Syntheseprotokoll nicht aus 2-Aminoethanol direkt synthetisiert werden kann, war von Interesse dies eventuell durch eine nachträgliche Entfernung der *N*-Substituenten zu erhalten. Daher wurden einige Morpholindion-Derivate mit dem Ziel synthetisiert, dass bei denen der jeweilige *N*-Substituent durch einfache Syntheseschritte entfernt werden könnte. Dazu zählten vor allem die *N*-arylsubstituierten Derivate *N*-Benzylmorpholin-2,3-dion (**204**), *N*-(*para*-Methoxybenzyl)morpholin-2,3-dion (**205**), *N*-(*ortho*-Nitrobenzyl)morpholin-2,3-dion (**206**) und *N*-Picolylmorpholin-2,3-dion (**207**). Außerdem wurde nur zur Darstellung des *N*-unsubstituierten Morpholin-2,3-dions ein weiteres Derivat hergestellt, bei dem die Schutzgruppe leicht und bei milden Reaktionsbedingungen abzuspalten sein sollte<sup>[222]</sup>: *N*-((2-Trimethylsilyl)ethoxymethyl)morpholin-2,3-dion (**227**). Die Darstellung erfolgte hier nicht vollständig über das entwickelte Protokoll, sondern über zwei Schritte, wie in **Schema 56** gezeigt.

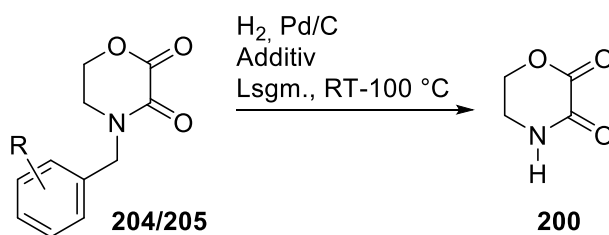


Schema 56: Darstellung eines SEM-geschützten Morpholin-2,3-dions (**227**)

Durch die Umsetzung von 2-Aminoethanol (**61**) mit Diethyloxalat (**196**) wurde zunächst der Oxamidethylester **226** als Hauptprodukt und mit guten Ausbeuten von 56 % erhalten. Anschließend erfolgte die Schützung mit 2-(Trimethylsilyl)ethoxymethylchlorid (SEM-Cl) unter Verwendung von Natriumhydrid in abs. THF nach dem Protokoll von Zimmerman *et al.*<sup>[222]</sup> Nach der Addition von SEM-Chlorid an das Amin vom Oxamidethylester **226** erfolgte die vermutlich basisch katalysierte und durch die *N*-Substitution erleichterte Cyclisierung zum Morpholin-2,3-dion und das SEM-geschützte Produkt **227** konnte mit einer Ausbeute von 23 % isoliert werden.

Die Entschützung der *N*-substituierten Morpholin-2,3-dione wurde zunächst mittels Reduktion durch Wasserstoff und Palladium auf Kohle versucht.<sup>[223]</sup> Als Substrate für die H<sub>2</sub>/Pd-C Reduktion waren *N*-Benzylmorpholin-2,3-dion (**204**) und *N*-PMB-Morpholin-2,3-dion (**205**) geeignet. Die getesteten Reaktionsbedingungen sind in **Tabelle 34** zusammengefasst. Die Reduktion von Benzylaminen kann manchmal sehr langsam stattfinden,<sup>[224]</sup> sodass erhofft wurde, durch die Einführung einer *para*-Methoxy-Funktion und folglich einer Erhöhung der Elektronendichte im Ring eine schnellere Abspaltung der Schutzgruppe erreichen zu können.<sup>[80,223]</sup>

Tabelle 34: getestete Reaktionsbedingungen zur Pd-katalysierten reduktiven Schutzgruppen-Entfernung



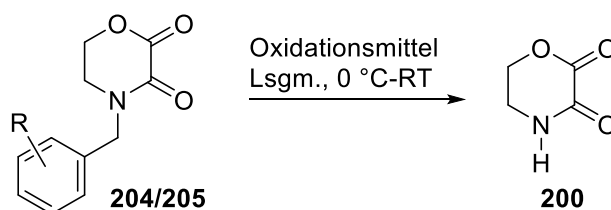
#	Substrat R =	Pd/C [mol%]	H <sub>2</sub> -Druck [bar]	Lsgm.	Additiv	Temp. [°C]	t [h]	Resultat
1	H <b>204</b>	2	1	MeOH	--	RT	20	kein Umsatz
2	H <b>204</b>	10	1	MeOH	--	RT	68	kein Umsatz
3	H <b>204</b>	10	1 <sup>a</sup>	MeOH	--	40	66	kein Umsatz
4	H <b>204</b>	10	1 <sup>a</sup>	MeOH	5.0 eq. HCOOH	RT	48	kein Umsatz
5	H <b>204</b>	10	1	THF	5.0 eq. HCOOH	RT	24	kein Umsatz
6	H <b>204</b>	10	10	MeOH	--	RT	12	kein Umsatz
7	H <b>204</b>	10	40	MeOH	--	RT	48	kein Umsatz
8	H <b>204</b>	10	40	MeOH	--	100	24	unvollständig <sup>b</sup>
9	OMe <b>205</b>	10	10	MeOH	--	RT	24	kein Umsatz
10	OMe <b>205</b>	10	40	MeOH	--	RT	24	kein Umsatz

Die Synthesen wurden teilweise im Rahmen von Praktika durch Studenten durchgeführt<sup>[225]</sup>; a) Reaktionsgemisch wurde für 60 Minuten im Ultraschallbad mit H<sub>2</sub> gesättigt und anschließend unter H<sub>2</sub>-Atmosphäre gerührt; b) keine Bildung des gewünschten Produkts **200**

Wie **Tabelle 34** zu entnehmen ist, konnte das unsubstituierte Morpholin-2,3-dion (**200**) nicht durch eine Hydrogenolyse erhalten werden. Sowohl eine Erhöhung des Drucks auf bis zu 40 bar (s. Einträge 6 und 7), als auch eine Zugabe von Ameisensäure<sup>[226]</sup> in zwei verschiedenen Lösungsmitteln zeigte keinen Einfluss auf den Umsatz des Eduktes (s. Einträge 4 und 5). Auch wurde die Reaktionslösung für 60 Minuten im Ultraschallbad gerührt, um eine H<sub>2</sub>-Sättigung der Lösung zu erreichen, und anschließend für über zwei Tage auf 40 °C erhitzt, es zeigte sich jedoch auch hier keine Produktbildung (Eintrag 3). Erst bei Erhöhung der Reaktionstemperatur auf 100 °C unter 40 bar Wasserstoffatmosphäre zeigte sich ein Umsatz laut dünnschichtchromatographischer Reaktionsverfolgung (Eintrag 8). Bei den in geringen Mengen erhaltenen Produkten handelte es sich laut GC-MS-Analytik eventuell um *N*-Cyclohexylmethyl-substituierte Derivate, die durch Reduktion der aromatischen Doppelbindungen entstünden, jedoch nicht um das gewünschte Produkt **200**.

Da die Entfernung der Arylmethylschutzgruppen durch eine hydrogenolytische Reduktion nicht möglich war, wurde als nächstes versucht die Arylmethylfunktionen durch oxidative Methoden zu entfernen. Als Substrat eigneten sich hier erneut die bereits in der Reduktion getesteten Derivate **204** und **205**. Als Oxidationsmittel wurden Cerammoniumnitrat (CAN) und Dichlordicyanobenzochinon (DDQ) bei unterschiedlichen Bedingungen getestet (s. **Tabelle 35**).

Tabelle 35: getestete Reaktionsbedingungen zur oxidativen Entfernung der Schutzgruppen



#	Substrat		Ox. Mittel [eq.]		Lsgm.	t [h]	Resultat
	R =						
1	OMe	<b>205</b>	DDQ	1.5	DCM:MeOH 5:1	24	kein Umsatz
2	OMe	<b>205</b>	DDQ	1.5	DCM:MeOH 2:1	24	kein Umsatz
3	OMe	<b>205</b>	CAN	2.1	MeCN:H <sub>2</sub> O 5:1	24	kein Umsatz
4	H	<b>204</b>	CAN	2.1	MeCN:H <sub>2</sub> O 5:1	24	kein Umsatz

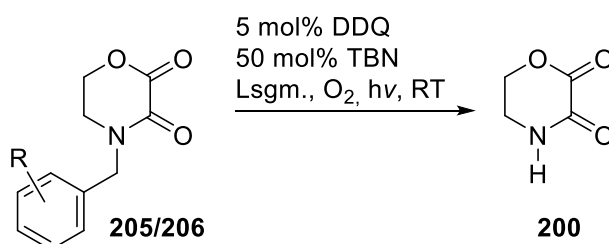
DDQ kann nur zur Abspaltung von elektronenreichen Aromaten verwendet werden,<sup>[80]</sup> sodass nur *N*-PMB-Morpholin-2,3-dion (**205**) hiermit umgesetzt wurde. Die Abspaltung von Amiden mit CAN ist auch bei elektronenärmeren Aromaten möglich, sodass neben *N*-PMB-Morpholin-2,3-dion (**205**) ebenfalls *N*-Benzylmorpholin-2,3-dion (**204**) eingesetzt wurde.<sup>[227,228]</sup> Die Reaktionen zur Oxidation mit DDQ bzw. CAN wurden nach den Protokollen von Bull *et al.*<sup>[227]</sup>, Norman *et al.*<sup>[228]</sup> und Singh<sup>[229]</sup> durchgeführt, zeigten jedoch alle keinen signifikanten Umsatz des Eduktes nach 24 Stunden.

In Zusammenarbeit mit der Arbeitsgruppe von Prof. Brasholz der Universität Hamburg wurde anschließend versucht, die oxidative Abspaltung mit einer photokatalytischen Methode zu kombinieren.<sup>[230]</sup> Hierbei wurden *N*-PMB- (**205**) und *N*-(*o*-Nitrobenzyl)-Morpholin-2,3-dion (**206**) mit katalytischen Mengen DDQ unter Zusatz von *tert*-Butylnitril (TBN) und bei Bestrahlung mit blauem Licht ( $\lambda = 450 \pm 50$  nm) versucht zu entschützen. Die Verwendung von *N*-(*o*-Nitrobenzyl)morpholin-2,3-dion (**206**) als weiteres Substrat ist auf die Arbeit von Roeske *et al.* zurückzuführen, bei der aromatische *N*-(*o*-Nitrobenzyl)-substituierte Amine durch Bestrahlung mit ultraviolettem Licht (200–400 nm) entschützt werden konnten.<sup>[231]</sup> Die Reaktionsbedingungen und Ergebnisse sind in **Tabelle 36** zusammengefasst.

Die Reaktionen wurden einmal in Acetonitril und einmal in dest. Wasser durchgeführt. Nach Zusammengabe der Reagenzien wurden die Reaktionslösungen zunächst mit reinem Sauerstoff gespült. Unter O<sub>2</sub>-Atmosphäre (1 bar) wurden die Lösungen dann für 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und mit blauem Licht bestrahlt (blaue Fluoreszenzleuchten, 2x 18 W). Bei dest. Wasser als Lösungsmittel zeigte sich kein Umsatz. In Acetonitril bildeten sich beim *N*-PMB-geschützten Substrat

**205** zwar neue Spots (s. Eintrag 3), bei den in geringen Mengen isolierten Produkten handelte es sich jedoch nach NMR-spektroskopischer Analyse eventuell um Anisol und *N*-Methylmorpholin-2,3-dion. Die Spaltung hätte also stattgefunden, allerdings nicht direkt am Stickstoffatom, sondern am benachbarten benzylichen Kohlenstoffatom. Beim *N*-(*o*-Nitrobenzyl)-geschützten Substrat **206** zeigte sich auch in Acetonitril kein Umsatz nach 24 Stunden.

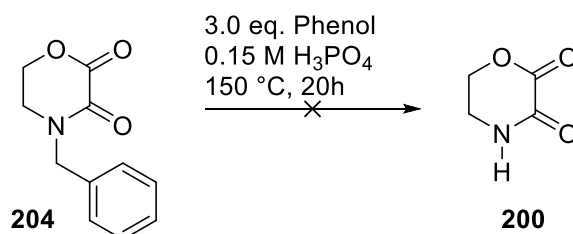
Tabelle 36: getestete Reaktionsbedingungen zur photokatalytischen Entfernung der Schutzgruppen



#	Substrat R =	Lsgm.	t [h]	Resultat
1	<i>p</i> -OMe <b>205</b>	dest. H <sub>2</sub> O	24	kein Umsatz
2	<i>o</i> -NO <sub>2</sub> <b>206</b>	dest. H <sub>2</sub> O	24	kein Umsatz
3	<i>p</i> -OMe <b>205</b>	MeCN	24	geringer Umsatz <sup>a</sup>
4	<i>o</i> -NO <sub>2</sub> <b>206</b>	MeCN	24	kein Umsatz

a) keine Bildung des gewünschten Produkts **200**

Im Anschluss wurde versucht, die Benzylfunktion mit Phenol und unter stark sauren Bedingungen zu entfernen. Maulide *et al.* konnten unter Verwendung von 3.0 eq. Phenol, mit Phosphorsäure als Lösungsmittel (0.15 M) und bei einer Reaktionstemperatur von 150 °C eine Benzylschutzgruppe von einem Lactam entfernen.<sup>[232]</sup> Bei Anwendung des Protokolls auf *N*-Benzylmorpholin-2,3-dion (**204**) konnte schließlich ein fast vollständiger Umsatz des Eduktes nach 20 Stunden festgestellt werden, nach basischer Aufarbeitung und säulenchromatographischer Reinigung des Rohgemisches wurde das gesuchte Produkt jedoch nicht erhalten. Die Reaktionsbedingungen sind in **Schema 57** gezeigt.

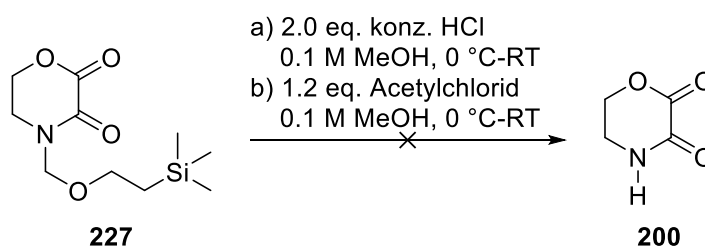


Schema 57: Entschützung von *N*-Benzylmorpholin-2,3-dion (**204**) mit Phenol nach Maulide *et al.*<sup>[232]</sup>

Zuletzt wurde versucht, das extra synthetisierte *N*-SEM-Morpholin-2,3-dion (**227**) unter sauren Bedingungen zu entschütten, um so das *N*-unsubstituierte Morpholin-2,3-dion (**200**) zu erhalten.



Hierfür wurde das Substrat einmal direkt mit konz. Salzsäure in Methanol versetzt und einmal mit Acetylchlorid in Methanol, wobei sich HCl *in situ* bildet.<sup>[233]</sup> In beiden Fällen wurde das in abs. Methanol gelöste Substrat bei 0 °C langsam mit der HCl-Quelle versetzt und erst langsam auf Raumtemperatur erwärmt. Nach 18 Stunden war der Umsatz zwar nicht vollständig, aber es waren in beiden Fällen zwei neue polarere Spots auf der Dünnschichtplatte zu erkennen, sodass beide Ansätze aufgearbeitet wurden. Nach säulenchromatographischer Reinigung konnte bei beiden Ansätzen das erhoffte Produkt jedoch nicht erhalten werden. Die Reaktionsbedingungen der Ansätze a) und b) sind in **Schema 58** gezeigt.

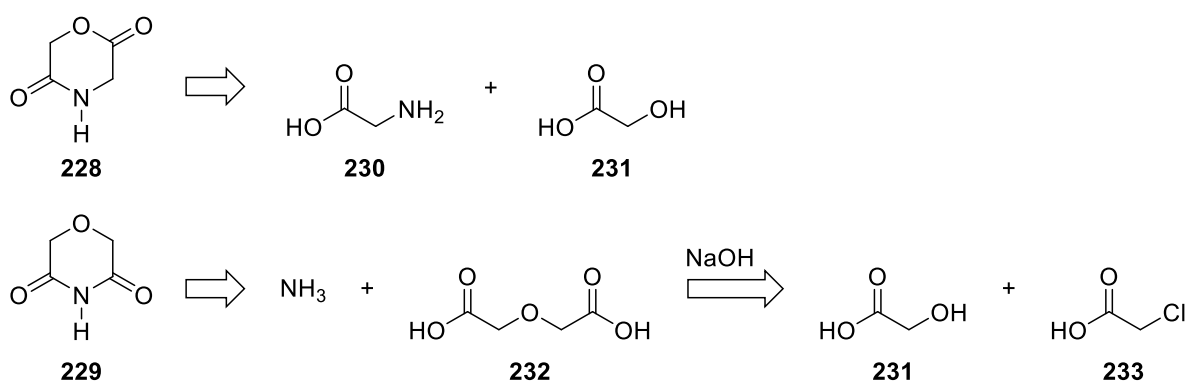


Schema 58: Entschützung von *N*-SEM-Morpholin-2,3-dion (**227**) mit konz. HCl (a) bzw. Acetylchlorid (b)<sup>[222,233]</sup>

Eine Darstellung des unsubstituierten Morpholin-2,3-dions (**200**) blieb also trotz der verschiedenen Entschützungsversuche erfolglos. Problematisch bei der Reinigung und Isolierung ist vor allem, dass diese sehr kleinen, wenig substituierten Morpholindion-Derivate weder signifikant UV-aktiv sind, noch mit den gängigen Färbereagenzien deutlich anfärben. Die Amidfunktion dieser Derivate färbt beispielsweise nur in hohen Konzentrationen mit Ninhydrin an und Kaliumpermanganat- oder Bromkresolgrün-Lösungen haben sich als wenig geeignet herausgestellt. Ein Nachweis per Dünnschichtchromatographie war dadurch sehr erschwert. Folglich traten bei der (säulenchromatographischen) Reinigung der Reaktionsansätze Schwierigkeiten auf, sodass zu vermuten ist, dass in manchen Fällen das Produkt zwar synthetisiert wurde, jedoch deswegen nicht erfolgreich isoliert werden konnte. Harrington *et al.* hatten 1955 eine Synthesemöglichkeit vorgestellt, bei der das unsubstituierte Morpholin-2,3-dion (**200**) durch Destillation bei 200 °C aus 2-Aminoethanol und einem Alkyloxalat erhalten wurde. Die Reinigung erfolgte durch Umkristallisation aus Ethanol. Der Schmelzpunkt der erhaltenen Kristalle betrug 150–154 °C.<sup>[205]</sup> Die Ergebnisse konnten jedoch nicht reproduziert werden.

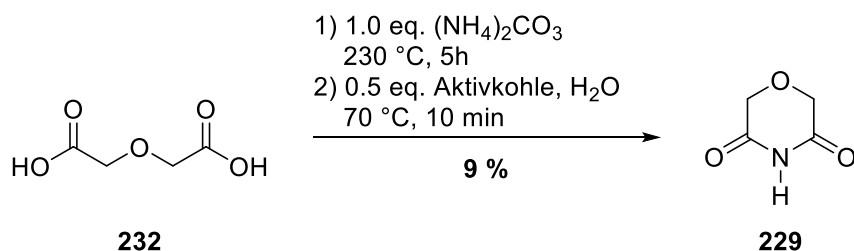
### 5.2.4 Beiträge zur Darstellung von Morpholin-2,5-dion und Morpholin-3,5-dion

Neben der Synthese von Morpholin-2,3-dionen mit und ohne *N*-Substituenten bestand ein weiteres Ziel dieser Arbeit darin, die zwei anderen Regioisomere Morpholin-2,5-dion (**228**) und Morpholin-3,5-dion (**229**) herzustellen. Ein retrosynthetischer Ansatz zeigt, dass beide Isomere aus Glycolsäure (**231**) erhalten werden könnten (s. **Schema 59**).



Schema 59: Retrosynthesen zu Morpholin-2,5-dion (**228**, oben) und Morpholin-3,5-dion (**229**, unten)

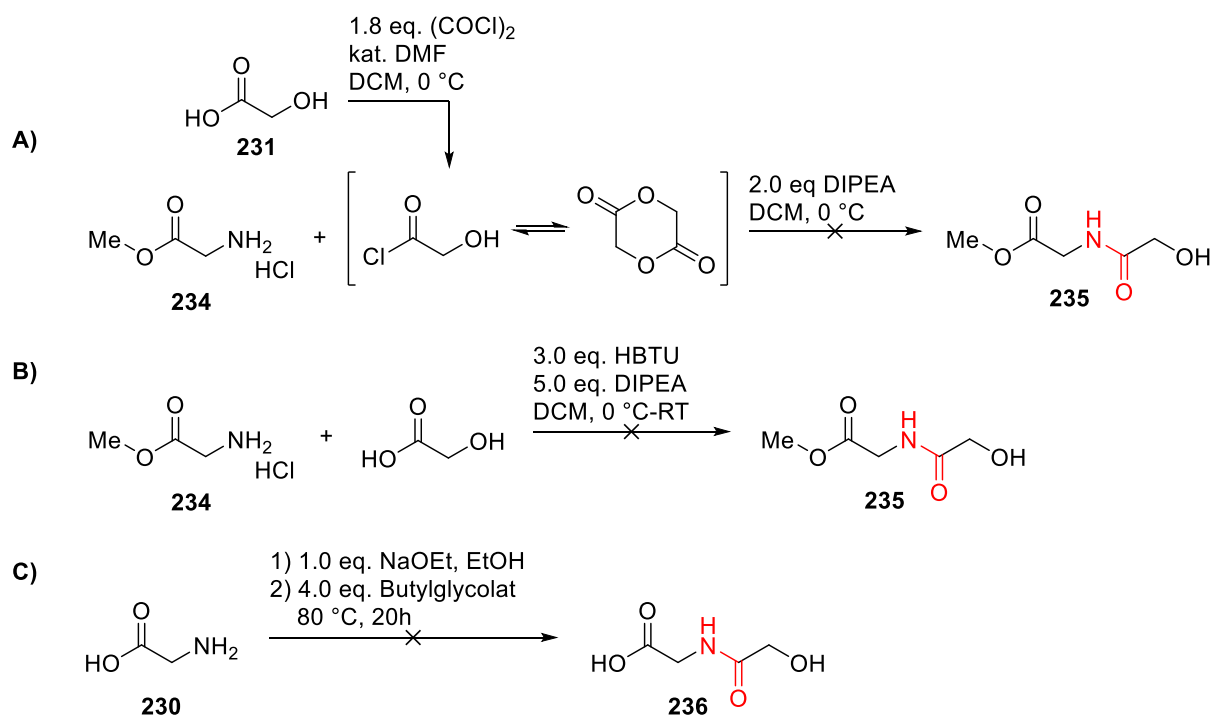
Das Morpholin-3,5-dion (**229**) kann bei einer Cyclisierung aus Diglycolsäure (**232**) und Ammoniak erhalten werden. Diglycolsäure kann durch Erhitzen von Chloressigsäure (**233**) in Natronlauge und Zugabe des Natriumsalzes von Glycolsäure (**231**) erhalten werden, wie W. Heintz bereits 1862 beschrieben hatte.<sup>[234]</sup> Mit käuflich erworbener Diglycolsäure wurde nun nach einem Protokoll von Klose *et al.*<sup>[235,236]</sup> das cyclische Imid **229** unter Verwendung von Ammoniumcarbonat synthetisiert (s. **Schema 60**). Hierfür wurden die zwei Ausgangsstoffe bei 230 °C ohne Lösungsmittel geschmolzen. Nach fünf Stunden wurden zum auf 70 °C abgekühlten Reaktionsgemisch Wasser und Aktivkohle hinzugegeben und dieses für zehn Minuten gerührt. Die anschließende Reinigung des Produkts war jedoch problematisch, da mehrmals aus Ethanol umkristallisiert werden musste und viel Produkt verloren ging. Auch war von Nachteil, dass das Produkt nicht deutlich UV-aktiv oder mit gängigen Färbereagenzien anzufärben und somit schwierig dünnschichtchromatographisch nachzuweisen war. Die isolierte Ausbeute betrug folglich nur 9 %, mittels NMR-Spektroskopie und EI-Massenspektrometrie konnte das Produkt **229** aber eindeutig nachgewiesen werden.



Schema 60: Synthese von Morpholin-3,5-dion (**229**)

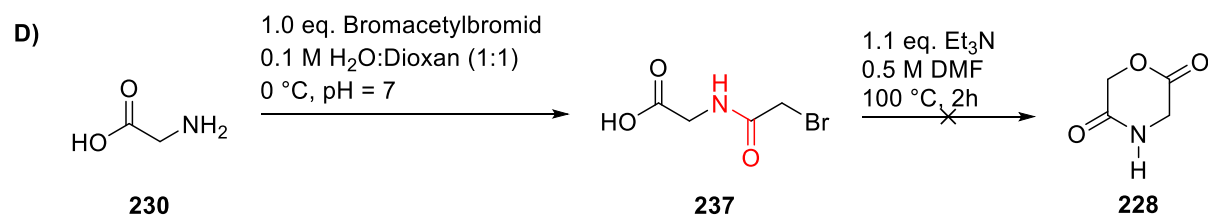
## Ergebnisse und Diskussion

Bei der Synthese von Morpholin-2,5-dion (**228**) wurde auf zwei Wegen versucht, das Produkt zu erhalten. Es war zu unterscheiden, ob zuerst die Amidfunktion oder zuerst die Esterfunktion gebildet wurde und anschließend dann die jeweilige Cyclisierung zum Produkt **228** erfolgte. Begonnen wurde mit der Bildung der Amidfunktion (rot hervorgehoben) ausgehend von den in der Retrosynthese gezeigten möglichen Ausgangsverbindungen Glycolsäure (**231**) und Glycin (**230**) bzw. Glycinmethylester (**234**). In **Schema 61** sind die erfolgten Syntheseveruche **A–C** zusammengefasst.



**Schema 61:** erfolgte Syntheseveruche **A–C** des Amids **235** bzw. **236** zur Darstellung von Morpholin-2,5-dion (**228**)

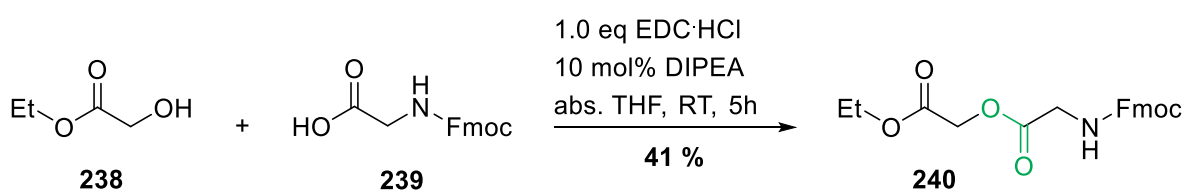
Bei allen drei Versuchen konnte das entsprechende Amid **235** bzw. **236** jedoch aufgrund von Schwierigkeiten bei der Isolierung bzw. Reinigung nicht erhalten werden. Im Anschluss erfolgte daher der Versuch, ein 2-Brom-substituiertes Amid **237** zu synthetisieren, welches im Anschluss mit Triethylamin in DMF bei 100 °C zu Produkt **228** cyclisieren sollte. Diese Umsetzung **D** richtete sich nach dem Protokoll von Zhou *et al.*<sup>[237]</sup> und ist in **Schema 62** gezeigt.



**Schema 62:** erfolgter Syntheseversuch **D** zur Darstellung von Morpholin-2,5-dion (**228**)

Das erhaltene *N*-(2-Bromacetyl)glycin (**237**) wurde nach kurzer Aufarbeitung direkt weiter eingesetzt und unter Zusatz von Triethylamin in *N,N*-Dimethylformamid (DMF) für zwei Stunden auf 100 °C zum Sieden erhitzt. Der in geringen Mengen erhaltene gelbe Feststoff konnte mithilfe von NMR-Spektroskopie und GC-MS allerdings nicht dem gewünschten Produkt **228** zugeordnet werden.

Eine Synthese über die primäre Bildung der Amidfunktion war also nicht erfolgreich. Folgend wurde zuerst die Esterfunktion hergestellt, um im zweiten Schritt dann das Molekül zum Lactam zu schließen und so das Morpholin-2,5-dion (**228**) zu erhalten. Die Synthese des primären Produktes ist in **Schema 63** gezeigt. Es wurden sowohl Glycin als auch Glycolsäure geschützt eingesetzt, um mögliche Nebenreaktionen auszuschließen, die gebildete Esterfunktion ist grün hervorgehoben.



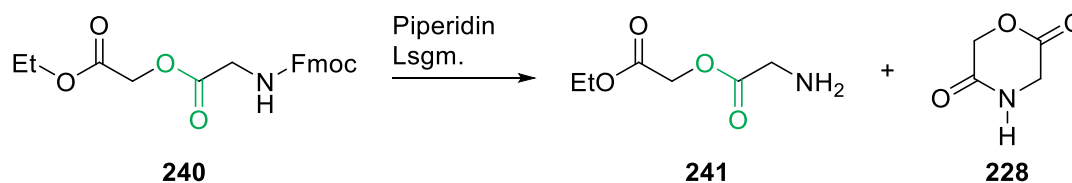
Schema 63: Synthese des Esters **240** zur Darstellung von Morpholin-2,5-dion (**228**)

Mit dem erhaltenen Ester **240** wurde nun versucht, eine Cyclisierung zum gewünschten Morpholin-2,5-dion (**228**) durch Zugabe von Piperidin zu erreichen. Mit Piperidin sollte primär die Fmoc-Schutzgruppe entfernt werden. Außerdem wurde erhofft, dass das freigewordene Amin im basischen Milieu nucleophil an der Carbonylfunktion des Ethylesters angreifen kann und sich das Molekül zum sechsgliedrigen Lactam schließt. Ein Ester hat für die Drehung der C-O-Bindung eine wesentlich geringere Rotationsbarriere  $\Delta G^\ddagger$  als ein Amid,<sup>[173]</sup> sodass es hier diesbezüglich keine Probleme geben sollte. In **Tabelle 37** sind die Ergebnisse gezeigt.

Es wurden verschiedene Äquivalente von Piperidin und unterschiedliche Lösungsmittel getestet. Erst durch Erhöhung der Äquivalente von 1.0 auf 5.0 eq. konnte in DCM ein vollständiger Umsatz des Eduktes erhalten werden (Einträge 1 und 2). Ebenfalls zeigte sich ein vollständiger Umsatz, als kein Lösungsmittel verwendet wurde und das Substrat **240** unter Eiskühlung direkt in Piperidin gelöst wurde (Eintrag 3). Außerdem wurde DMF als Lösungsmittel eingesetzt. Hier war eine vollständige Umsetzung des Eduktes jedoch erst durch Erhitzen auf 100 °C erreicht worden (**Tabelle 37**, Einträge 4 und 5). Allen gemeinsam war die Bildung von mehreren neuen Spots, wovon sich einer der abgespaltenen Fluorengruppe zuordnen ließ, die Abspaltung hatte also stattgefunden. Nach Extraktion und/oder säulenchromatographischer Reinigung konnte jedoch weder das cyclisierte Produkt **228** noch das lineare Zwischenprodukt **241** erhalten werden. Die als Hauptprodukt isolierte Verbindung wurde mithilfe von NMR-Spektroskopie und Gaschromatographie-Massenspektrometrie eindeutig einem

Addukt aus Fluoren und Piperidin zugeordnet. Eine Zuordnung der weiteren isolierten Fraktionen war nicht möglich.

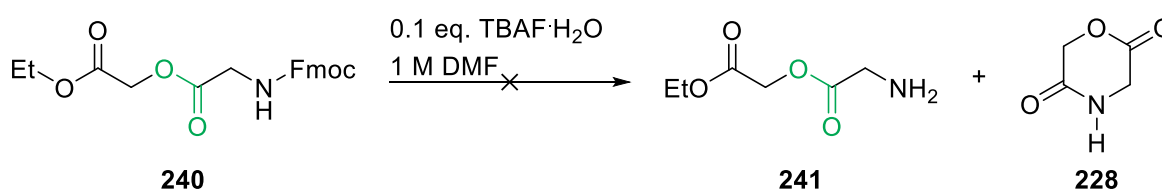
**Tabelle 37: Versuche zur Entfernung der Fmoc-Schutzgruppe und basenkatalysierter Ringschließung**



#	Piperidin [eq.]	Lsgm.	Temp. [°C]	t [d]	Umsatz <sup>a</sup>	Ausbeute isol. [%]
1	1.0	DCM	RT	2	gering	0
2	5.0	DCM	RT	1	vollständig	0
3	20.0	--	RT	1	vollständig	0
4	30.0	DMF	RT	3	unvollständig	0
5	30.0	DMF	100	1	vollständig	0

a) Dünnschichtchromatographisch bestimmt

Die Entfernung der Fmoc-Gruppe wurde außerdem durch Zugabe von Tetra-*n*-butylammonium-fluorid-Hydrat (TBAF) nach dem Protokoll von Ueki *et al.* versucht.<sup>[238]</sup> Das Substrat **240** wurde hierfür in DMF gelöst mit 0.1 eq. TBAF versetzt und bei Raumtemperatur gerührt (s. **Schema 64**). Entgegen der in der Vorschrift beschriebenen fünfminütigen Reaktionszeit war das Edukt auch nach zwei Tagen kaum umgesetzt. Nach Beendigung der Reaktion durch Zugabe von Methanol wurde das Reaktionsgemisch säulenchromatographisch gereinigt. Am Ende wurde allerdings auch hier weder das lineare (**241**) noch das cyclische Produkt (**228**) erhalten, sondern nur Edukt reisoliert.

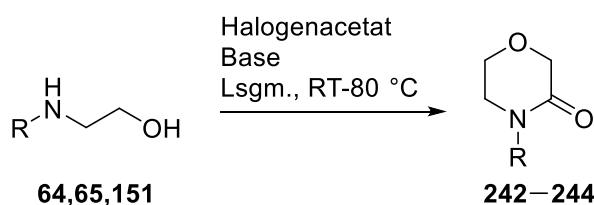



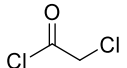

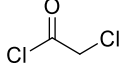

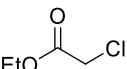

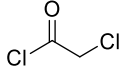

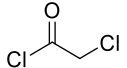

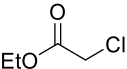
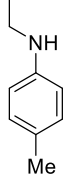
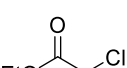
**Schema 64: Entfernung der Fmoc-Schutzgruppe mit TBAF<sup>[238]</sup>**

Das unsubstituierte Morpholin-2,5-dion (**228**) konnte schlussendlich weder über die primäre Bildung der Amidbindung noch der Esterbindung erhalten werden. Besonders die Ergebnisse der Fmoc-Abspaltung mit Piperidin machen deutlich, dass das gewünschte Produkt vermutlich hergestellt wurde, jedoch aufgrund der mangelnden UV-Aktivität und geringen Fähigkeit der Verbindung mit den gängigen Färbereagenzien anzufärben am Ende nicht gefunden und somit nicht isoliert werden konnte.

5.2.5 Darstellung von *N*-substituierten Morpholin-3-onen durch Cyclisierung

Neben der Synthese der doppelt oxidierten Morpholinone wurden auch einfach carbonylhaltige Morpholin-3-one durch Cyclisierungsreaktionen hergestellt. Die Synthesen der sechsgliedrigen Lactame erfolgten ebenfalls ausgehend von den 2-Aminoethanol-Derivaten, die auch für die Darstellung der 1,3-Oxazolidin-2-one und Morpholin-2,3-dione eingesetzt wurden. Die Synthese der Substrate, die nicht käuflich zu erwerben waren, wird in Abschnitt 5.1.2 beschrieben. Als Carbonylquellen wurden halogenhaltige Acetylverbindungen, wie Ethylchloracetat (**241**) oder Chloracetylchlorid (**51**), in Zusammenhang mit verschiedenen Basen getestet. Die Syntheseversuche zu den *N*-substituierten Morpholin-3-onen orientierten sich an den Protokollen von Norman *et al.*<sup>[228]</sup>, Kashima *et al.*<sup>[115]</sup> und Brown *et al.*<sup>[239]</sup>. Die Ergebnisse dazu sind in **Tabelle 38** zusammengefasst.

Tabelle 38: Synthese der Morpholin-3-one **242–244**

#	Substrat R =	Lsgm.	Halogenacetat [eq.]	Base [eq.]	Temp. [°C]	Ausbeute isol. [%]
1	Ph 	EtOH		3.0 NaOH (45 %ig)	6.0 0–40	kein Umsatz
2	Ph 	EtOH:H <sub>2</sub> O (1:3)		3.0 NaOH (45 %ig)	10 40	n. i.
3	Ph 	THF		1.0 NaH	1.1 80	67
4	Bn 	1) DCM 2) THF		1.0 1) Et <sub>3</sub> N 2) NaH	1) 1.0 2) 1.1 RT	47 <sup>a</sup>
5	Bn 	1) Toluol 2) <sup>t</sup> BuOH		0.95 1) Et <sub>3</sub> N 2) KO <sup>t</sup> Bu	1) 1.0 2) 0.9 0–80	3
6	Bn 	THF		1.1 NaH	1.1 80	71
7	<i>p</i> -Tol 	THF		1.0 NaH	1.1 80	95

Die Synthesen wurden teilweise im Rahmen von Praktika durch Studenten durchgeführt<sup>[146]</sup>; a) im NMR-Spektrum mittels eines internen Standards bestimmt

Bei der Verwendung von Natronlauge im polar protischen Lösungsmittel Ethanol bzw. Ethanol:Wasser (1:3) konnte kein Produkt erhalten werden. Die Kombination mit 3.0 eq. Chloracetylchlorid (**51**) als Halogenacetat führte ausschließlich zu unbekanntem Nebenprodukten (Einträge 1 und 2). Das *N*-Phenyl-substituierte Morpholin-3-on (**242**) wurde schließlich nach dem Wechsel zu Chloressigsäureethylester (**241**) als halogenierte Acetylverbindung und Natriumhydrid als Base mit guten Ausbeuten von 67 % erhalten (Eintrag 3).

Bei der Darstellung des *N*-benzylierten Morpholin-3-ons **243** wurde zunächst versucht, das entsprechende Substrat **151** unter Verwendung von Triethylamin als Base und in zwei separaten Schritten umzusetzen (Einträge 4 und 5). Hierfür wurde Aminoethanol **151** in DCM mit 1.0 eq. Et<sub>3</sub>N und 1.0 eq. Chloracetylchlorid versetzt, um zuerst das offene Zwischenprodukt **245** zu erhalten. Für den anschließenden Ringschluss wurde dieses Zwischenprodukt nach einem Wechsel des Lösungsmittels zu abs. THF mit 1.1 eq. Natriumhydrid versetzt. Das Morpholin-3-on **243** wurde erhalten, war allerdings noch mit nicht-umgesetztem Zwischenprodukt **245** verunreinigt, sodass die Ausbeute nur im NMR mittels internen Standards bestimmt wurde (Eintrag 4). Als zweite Variante wurde Aminoethanol **151** zunächst in Toluol mit 1.0 eq. Et<sub>3</sub>N und 1.0 eq. Chloracetylchlorid (**51**) versetzt. Das erhaltene Zwischenprodukt **245** wurde nun nach der Vorschrift von Brown *et al.*<sup>[239]</sup> zusammen mit Kalium-*tert*-Butanolat als Base in *tert*-Butanol gelöst und für sechs Stunden zum Sieden auf 80 °C erhitzt. Das Morpholin-3-on **243** wurde im Anschluss nur mit einer geringen Ausbeute von 3 % sauber erhalten (Eintrag 5). Schließlich wurde das benzylierte Substrat **151** mit Natriumhydrid und Ethylchloracetat (**241**) in abs. THF für drei Stunden auf 80 °C erhitzt. Das erhoffte Produkt **243** konnte so in einem Schritt mit einer guten Ausbeute von 71 % nach säulenchromatographischer Reinigung isoliert werden (**Tabelle 38**, Eintrag 6).

Da die Verwendung von Natriumhydrid als Base in Kombination mit Ethylchloracetat (**241**) als halogenierte Acetylverbindung für *N*-Phenylmorpholin-3-on (**242**) und für *N*-Benzylmorpholin-3-on (**243**) die besten Ausbeuten lieferte, wurde dieses Protokoll auch für die Cyclisierung von 2-(*para*-Toluyloxy)aminoethanol (**244**) eingesetzt. Das *N*-(*para*-Toluyloxy)morpholin-3-on (**244**) konnte so mit einer exzellenten Ausbeute von 95 % erhalten werden (Eintrag 7). Es konnten also erfolgreich drei verschieden *N*-substituierte Morpholin-3-on-Derivate durch Cyclisierungsreaktionen synthetisiert werden.

### 5.3 Tests zur biologischen Aktivität

#### 5.3.1 Hintergrund

Mit den synthetisierten 1,3-Oxazolidin-2-on- und Morpholin-2,3-dion-Derivaten sollten nun Tests zu ihrer antibiotischen Aktivität durchgeführt werden. Es galt herauszufinden, ob die erhaltenen Derivate eine antibakterielle Wirkung gegen die zwei Bakterienstämme *Escherichia coli* und *Bacillus subtilis* zeigen. Anschließend sollte gegebenenfalls der jeweilige  $IC_{50}$ -Wert bestimmt werden. Die mittlere inhibitorische Konzentration ( $IC_{50}$ ) bezeichnet die Konzentration eines Inhibitors, bei der eine halbmaximale Inhibition beobachtet werden kann. Der Wert wird in der Pharmakologie verwendet, um die Wirkstärke des getesteten Inhibitors bzw. Antagonisten angeben und vergleichen zu können.<sup>[240]</sup>

Bakterien können in zwei Gruppen unterteilt werden und unterscheiden sich hauptsächlich in ihrem Zellwandaufbau. Die Unterteilung erfolgt nach dem Ergebnis bei der Gramfärbung, ein Nachsverfahren, das nach dem dänischen Bakteriologen Hans Christian Gram benannt wurde.<sup>[241]</sup> Bei diesem Verfahren werden die Bakterien mittels eines Farbstoff-Iod-Komplexes eingefärbt und anschließend mit einer hochprozentigen Ethanol-Lösung behandelt. Hierbei werden blau gefärbte sowie farblose Bakterien erhalten. Die blau gefärbten Bakterien werden als grampositiv bezeichnet und die farblosen als gramnegativ.<sup>[241]</sup> Die unterschiedliche Färbung rührt daher, dass grampositive Bakterien eine dicke Zellwand besitzen, die aus einer mehrschichtigen Peptidoglycan-Schicht besteht, zwischen der sich der Farbstoff-Iod-Komplex anlagern kann, woraufhin die Bakterien blau erscheinen. Der Unterschied zu gramnegativen Bakterien ist zunächst, dass diese eine deutlich schmalere Peptidoglycan-Schicht besitzen und sich um diese Schicht eine weitere Zellwand befindet, die nur mittels Porin-Poren passierbar ist. Der Farbstoff-Iod-Komplex lagert sich auch hier an, da die Schicht aber um ein vielfaches kleiner ist, wird durch die Behandlung mit Ethanol der Farbstoff-Iod-Komplex wieder ausgewaschen und die Zellen erscheinen farblos.<sup>[241-243]</sup> Gramnegative Bakterien können anschließend durch Behandlung mit einer Safraninlösung rosarot eingefärbt werden, wodurch eine optisch deutlichere Trennung beider Bakteriengruppen erreicht wird (s. **Abbildung 20**).<sup>[244,245]</sup>

Gramnegative und grampositive Bakterien weisen außerdem verschiedene Membran-Durchlässigkeiten auf. Aufgrund der Anordnung der äußeren Zellwand mit den Porin-Poren und der inneren Membran besitzen gramnegative Bakterien eine effektive physikalische sowie funktionelle Barriere gegen ein weites Spektrum von Substanzen. Eine Substanz müsste zusätzlich die äußere Membran passieren können, wobei diese nur durch die Porin-Poren penetriert werden kann, woraus resultiert, dass die entsprechenden Substanzen eine höhere Polarität als bei grampositiven Bakterien aufweisen müssen.<sup>[244]</sup>



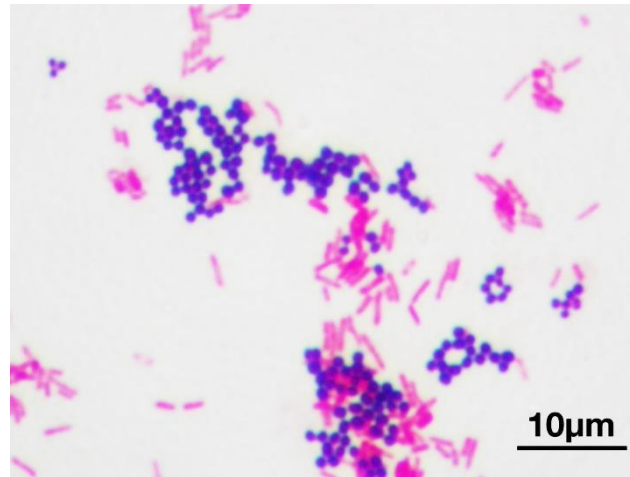


Abbildung 20: Ergebnis einer Gramfärbung: grampositive (blaufärbte) Bakterien und gramnegative (durch Safraninlösung rotgefärbte) Bakterien<sup>[245]</sup>

Die bei der antibiotischen Empfindlichkeitsprüfung eingesetzten Bakterienstämme *Escherichia coli* und *Bacillus subtilis* sind unter anderem ausgewählt worden, da sie sich in ihrer Gramfärbung unterscheiden: *E. coli* ist ein gramnegativer Bakterienstamm und *B. subtilis* gehört zu den grampositiven Bakterienstämmen. Beide Bakterienstämme zählen zu den am weitesten untersuchten Prokaryoten und werden sehr häufig in Modellsystemen oder als Wirtsorganismen in der Biotechnologie und Mikrobiologie eingesetzt.<sup>[246,247]</sup> *E. coli* ist ein fakultativ aerobes und coliformes Bakterium, welches als Teil der normalen mikrobiotischen Zusammensetzung der Darmflora vor allem im unteren Teil des Darms von warmblütigen Organismen vorkommt. In der menschlichen Darmflora wirkt es außerdem als Produzent von Vitamin B12 und K.<sup>[246,248,249]</sup> *B. subtilis* ist ein aerob wachsender Endosporenbildner und wird auch als „Heubazillus“ bezeichnet, da es mittels eines sogenannten Heuaufguss aus absterbenden Pflanzenteilen und Erde erhalten bzw. angereichert werden kann. Als typisches Fäulnisbakterium ist es ubiquitär in den oberen Schichten des Bodens und insbesondere in Komposterde zu finden.<sup>[247,250]</sup> Als Energiequelle nutzen beide Bakterienstämme bevorzugt Glucose und ähnliche Kohlenhydrate.<sup>[248]</sup>

Wie schon in der Einleitung beschrieben, sind 1,3-Oxazolidin-2-one und Morpholindione zwei häufig in Pharmazeutika und biologisch aktiven Stoffen auftretende Struktur motive. Ziel war es nun, die synthetisierten, diese Motive enthaltenden Derivate in antibiotischen Empfindlichkeitsprüfungen zu testen. Antibiotische Empfindlichkeitsprüfungen können auf drei verschiedenen Wegen erfolgen: mit dem Mikrobouillonverdünnungstest, der Agardilutionsmethode und der Agardiffusionsmethode.<sup>[251,252]</sup> Beim Mikrobouillonverdünnungstest handelt es sich um einen Reihenverdünnungstest, bei dem verschiedene Verdünnungen des zu testenden Antibiotikums bzw. antibiotisch aktiven Substrats in ein flüssiges Nährmedium mit dem gewünschten Bakterium inokuliert

werden. Nach einer Inkubationszeit kann das Ergebnis visuell oder photometrisch abgelesen werden. Die Konzentration, bei der gerade keine Trübung oder sichtbares Wachstum erkennbar ist, gilt als die minimale Hemmkonzentration (MHK) des antibiotisch aktiven Substrats.<sup>[252]</sup> Bei der Agardilutionsmethode handelt es sich um ein verwandtes Verfahren, wobei hier das zu testende Antibiotikum in verschiedenen Verdünnungen einem Agar-haltigen Medium zugesetzt wird und dieses Gemisch in einer Petrischale aushärtet. Mit einem definierten Inokulum des gewünschten Bakteriums wird das Agar dann beimpft und das mögliche Wachstum nach Ablauf der Inkubationszeit makroskopisch abgelesen.<sup>[252]</sup>

Die dritte Methode der Agardiffusion funktioniert nach einem anderen Prinzip. Hierfür werden Agarplatten mit einem definierten Inokulum des jeweiligen Bakteriums beimpft. Anschließend werden entweder kleine Vertiefungen in das Agar gestanzt und diese mit einer definierten Konzentration der antibiotisch aktiven Substanz befüllt oder ein mit einer definierten Antibiotika-Konzentration getränktes Testblättchen wird auf das Agar aufgelegt. Das Antibiotikum diffundiert radial in das Agar, wodurch sich ein Konzentrationsgradient ausbildet. Je nach dem Grad der Empfindlichkeit des Bakterienstamms entsteht um die Vertiefung bzw. um das Blättchen ein unterschiedlich großer spezifischer Hemmhof. Der Hemmhofdurchmesser kann allerdings nur eingeschränkt als Maß für die minimale Hemmkonzentration (MHK) des antibiotisch aktiven Substrats gelten.<sup>[252,253]</sup> Die antibiotischen Empfindlichkeitsprüfungen der synthetisierten Derivate der 1,3-Oxazolidin-2-one und Morpholin-2,3-dione erfolgten ausschließlich mittels des Mikrobouillonverdünnungstests.

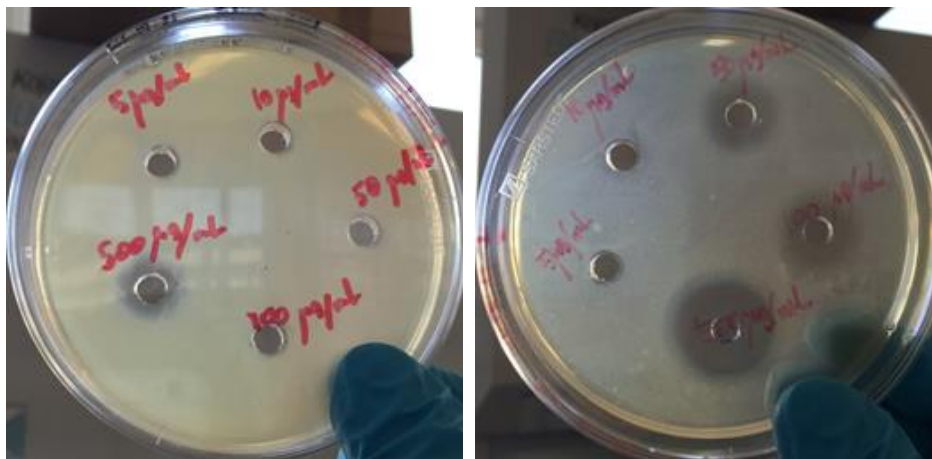
### 5.3.2 Material und Methoden

#### Bakterienstämme

Die zwei Bakterienstämme *Escherichia coli* (ATCC 9637) und *Bacillus subtilis* (ATCC 6051) wurden käuflich vom *Leibniz Institut DSMZ – Deutsche Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen GmbH* erworben. Beide Stämme werden in standardisierten Tests nach den Normen DIN 58940 und DIN 58959 zur Antibiotika-Empfindlichkeit verwendet.<sup>[254]</sup> Diese zwei Stämme wurden ausgewählt, da sie zur Risikogruppe 1 der Sicherheitsklassifizierung nach TRBA 466 (Technische Regel für Biologische Arbeitsstoffe, Einstufung von Prokaryonten (Bacteria und Archaea) in Risikogruppen) gezählt werden und daher in Laboren der Sicherheitsstufe 1 verwendet werden dürfen.<sup>[255]</sup>

#### Nährmedien und Lösungen

Die verwendeten Nährmedien wurden stets mit bidestilliertem (bidest.) Wasser angesetzt und anschließend autoklaviert. Die Einstellung eines pH-Werts erfolgte durch Zugabe von Salzsäure bzw. Natronlauge. Als Nährmedium wurde das vom *Leibniz Institut – DSMZ GmbH* empfohlene *Medium 1* verwendet.<sup>[256]</sup> Normalerweise wird das mikrobiologische Nährmedium *Müller-Hinton-Agar* bei Tests zur Antibiotikaresistenz eingesetzt. Bei einem direkten Vergleich der zwei Medien in einem zu Anfang durchgeführten antibiotischen Empfindlichkeitstest auf Agar nach der Agardiffusionsmethode stellte sich allerdings heraus, dass die antibiotische Wirkung bei Verwendung von *Medium 1* wesentlich deutlicher und schon bei geringeren Substanzkonzentrationen zu sehen war (s. **Abbildung 21**). In den folgenden Mikrobouillonverdünnungstests wurde also ausschließlich das für *E. coli* und *B. subtilis* empfohlene *Medium 1* in den Tests verwendet. Genauere Zusammensetzungen der Nährmedien und Lösungen sind in **Tabelle 39** dargestellt.



**Abbildung 21:** Fotos von antibiotischen Empfindlichkeitstests auf verschiedenen Agar-Medien (Agardiffusionsmethode), links: *Müller-Hinton-Agar* mit einer deutlichen antibiotischen Wirkung bei 500 µg/mL Substanz, rechts: *Medium 1 Agar* mit einer deutlichen antibiotischen Wirkung ab 50 µg/mL bei Verwendung der identischen biologisch aktiven Substanz

Tabelle 39: Nährmedien und Kulturmedien

Nähr-/Kulturmedium	Zusammensetzung	
Flüssigmedium für <i>E. coli</i> pH 7.0	5.0 g	Peptone
	3.0 g	Fleischextrakt
	auf 1 L mit bidest. Wasser auffüllen	
Flüssigmedium für <i>B. subtilis</i> pH 7.0	5.0 g	Peptone
	3.0 g	Fleischextrakt
	10 mg	MnSO <sub>4</sub> ·H <sub>2</sub> O
auf 1 L mit bidest. Wasser auffüllen		
Agar-Medium für die Mikrotiterplatten pH 7.0	5.0 g	Peptone
	3.0 g	Fleischextrakt
	15.0 g	Agar
auf 1 L mit bidest. Wasser auffüllen		

### Laborgeräte

Das Zusammenfügen der einzelnen Bakterien- bzw. Substanzlösungen in den korrekten Konzentrationen erfolgte vollautomatisiert mithilfe der *Liquid Handling Station* (Pipettierroboter) der Firma BRAND. Das dafür benötigte Pipettierprogramm wurde mit der zugehörigen BRAND-Software, Version 1.5.11.264 geschrieben. Weitere verwendete Laborgeräte sind in **Tabelle 40** zusammengefasst.

Tabelle 40: Verwendete Geräte

Laborgerät	Modell	Hersteller
Autoklav	VX-75	Systemec
Brutschrank	BD 53 E2	Binder
Inkubationsschüttler	Certomat IS	Sartorius
Plattenreader	infinite 200Pro	Tecan
pH-Messgerät	FiveEasy™ FE20	Mettler Toledo
Sterilbank	BioWizard Silver SL-130 Blue Series	Kojair
Ultraschallgerät	HD 2070	Bandelin Sonoplus
Vortexschüttler	REAX 2000	Heidolph
Waagen	ABS 220-4	Kern
	EMB 600-2	Kern

### 5.3.3 Biologische Untersuchungen von Oxazolidinon- und Morpholindion-Derivaten

#### Durchführung

Die Durchführung der Tests zur Antibiotikaresistenz erfolgte innerhalb des Arbeitskreises in Zusammenarbeit mit M. Sc. Mauricio Coderch Figueroa.

Alle Einzelschritte der Kultivierungen von *E. coli* bzw. *B. subtilis* wurden unter sterilen Bedingungen durchgeführt. Alle hierzu benötigten Nährmedien, Gefäße sowie Arbeitsutensilien wurden vor Gebrauch autoklaviert und steril aufbewahrt. Zu Beginn wurden jeweils 25 mL Flüssigmedium mit zuvor kultivierten und auf Agar-Medium ausplattierten Bakterienkulturen angeimpft. Die Kultivierzeit betrug für beide Bakterienstämme vier Stunden bei den jeweils optimalen Kultivierungstemperaturen von 30 °C für *B. subtilis* und 37 °C für *E. coli*.<sup>[257,258]</sup> Anschließend wurden daraus jeweils 30 mL einer 1:100-Verdünnung im entsprechenden Flüssigmedium erstellt. Diese Lösungen werden im Folgenden als „Bakterienlösung“ bezeichnet. Zuletzt wurde die Trübung der jeweiligen Bakterienlösungen nach dem McFarland-Standard bestimmt. Hierzu wird der Trübungsgrad der Bakterienlösung mit dem einer Bariumsulfat-Lösung in bestimmter Konzentration verglichen bzw. visuell bestimmt. Die eingesetzten Bakterienlösungen entsprachen dem McFarland-Standard 2 und zeigten bei Bestrahlung mit einer Wellenlänge von 600 nm eine Absorption von ca. 0.24.<sup>[259]</sup>

Von den zu untersuchenden Substanzen wurden nun Lösungen mit einer Molarität von 50 mM in steril filtriertem Dimethylsulfoxid (DMSO) angesetzt. Mithilfe des Pipettierroboters wurde von diesen Lösungen jeweils eine Verdünnungsreihe erstellt, bei der die Konzentration pro Schritt um eine Zehnerpotenz kleiner wurde. Folgende Konzentrationen wurden hergestellt: 1 mM, 0.1 mM, 0.01 mM, 0.001 mM,  $0.1 \times 10^{-3}$  mM,  $0.1 \times 10^{-4}$  mM,  $0.1 \times 10^{-5}$  mM und  $0.1 \times 10^{-6}$  mM. Später wurden auch Verdünnungsreihen erstellt, bei denen die Konzentration pro Schritt um ein Drittel kleiner wurde. Dies wurde gemacht, da im Laufe der ersten Tests festgestellt wurde, dass alle Substrate bei den geringeren Konzentrationen von  $0.1 \times 10^{-6}$  mM bis  $0.1 \times 10^{-4}$  mM keinen signifikanten Unterschied in ihrer Wirkstärke zeigten. Folgende Konzentrationen wurden hierbei hergestellt: 1.00 mM, 0.333 mM, 0.111 mM, 0.0370 mM, 0.0123 mM, 0.00412 mM, 0.00137 mM und  $0.457 \times 10^{-3}$  mM. Bei positiven Ergebnissen in den ersten Zweifachbestimmungen wurde der Test mit dem jeweiligen Substrat in einer Zwölfachbestimmung wiederholt, um einen IC<sub>50</sub>-Wert ermitteln zu können. Hier wurde ebenfalls eine Verdünnungsreihe mit einer Verdünnung um je ein Drittel pro Schritt angesetzt. Die hergestellten Konzentrationen betragen hier: 10.0 mM, 3.33 mM, 1.11 mM, 0.370 mM, 0.123 mM, 0.0412 mM, 0.0137 mM und 0.00457 mM. Jede der Verdünnungen wurde mit einem Gemisch aus steril filtriertem DMSO und steril filtriertem bidest. Wasser in einem Verhältnis von 1:1 (v:v) angesetzt.

## Ergebnisse und Diskussion

Im nächsten Schritt wurden die beiden Bakterienlösungen mit den erstellten Verdünnungen der Substrate mithilfe des Pipettierroboters umgesetzt. Hierfür wurden auf einer Mikrotiterplatte 160  $\mu\text{L}$  Bakterienlösung mit 40  $\mu\text{L}$  der jeweiligen Substrat-Verdünnung umgesetzt, wobei schließlich eine DMSO-Konzentration von 5 % erreicht wurde. Die Kulturen wurden dann über Nacht bei der jeweiligen optimalen Kultivierungstemperatur von 30  $^{\circ}\text{C}$  bzw. 37  $^{\circ}\text{C}$  kultiviert. Nach erfolgreicher Kultivierung wurde die Absorption der inkubierten Lösungen bei einer Wellenlänge von 600 nm im Plattenreader vermessen. Die Ergebnisse werden im folgenden Abschnitt gezeigt und diskutiert.

### Ergebnisse der antibiotischen Empfindlichkeitsprüfung

Mit den erhaltenen Werten für die Absorption wurden nun Graphen erstellt. Diese sind für die Ergebnisse bei Verwendung von *E. coli* in **Abbildung 22**, **Abbildung 23** und **Abbildung 24** und bei Verwendung von *B. subtilis* als Bakterienstamm in **Abbildung 26**, **Abbildung 27** und **Abbildung 28** zu sehen. Zu besserer Übersicht wurden die Substrate jeweils in drei Gruppen unterteilt und die Zuordnung der Substrate den jeweiligen Graphen beigelegt.

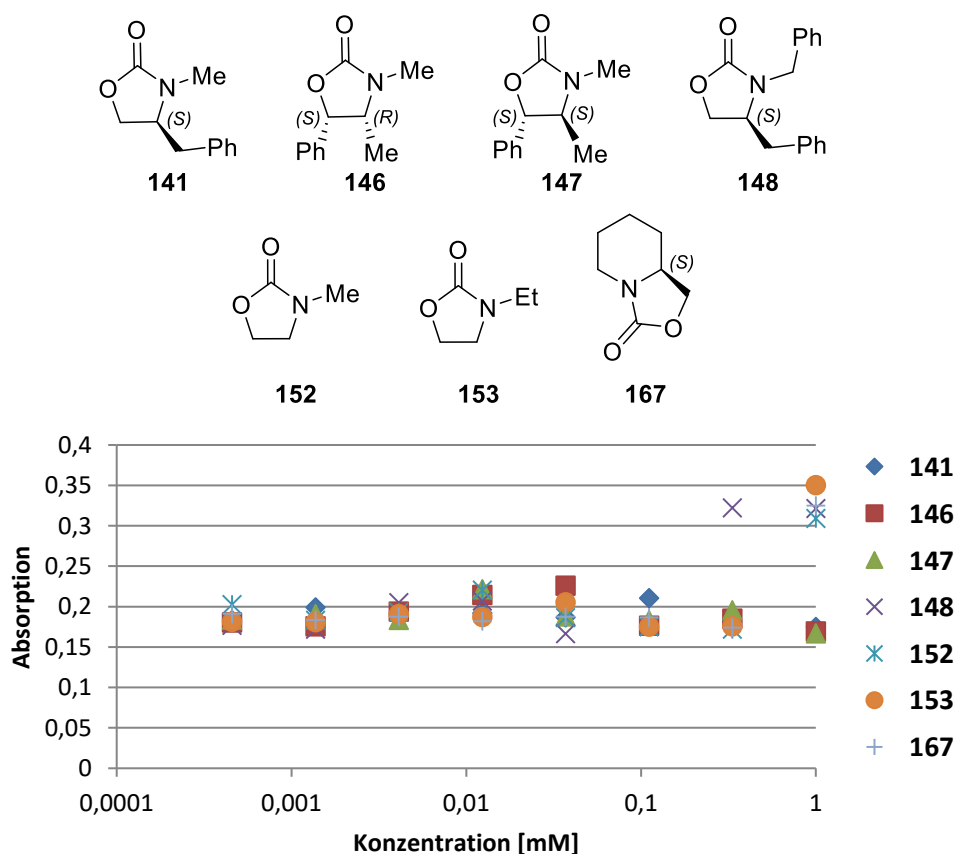


Abbildung 22: Aus dem Test mit *E. coli* erhaltener Graph mit den Absorptionswerten aufgetragen gegen die Substratkonzentration für die Substrate 141, 146, 147, 148, 152, 153 und 167

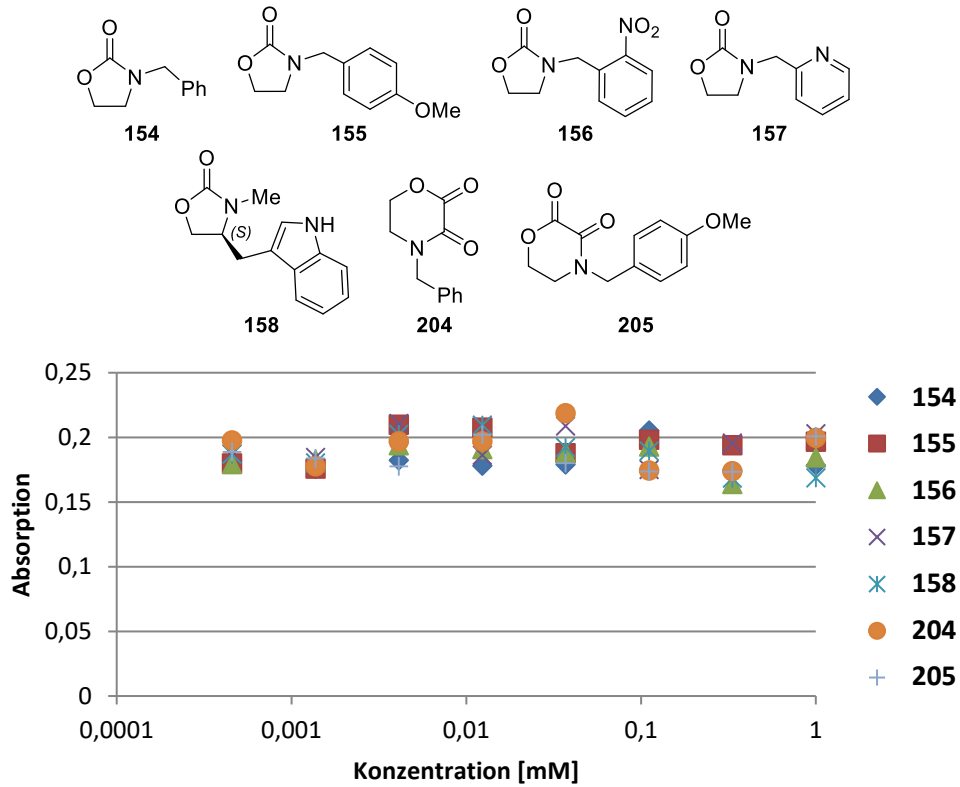


Abbildung 23: Aus dem Test mit *E. coli* erhaltener Graph mit den Absorptionswerten aufgetragen gegen die Substratkonzentration für die Substrate 154, 155, 156, 157, 158, 204 und 205

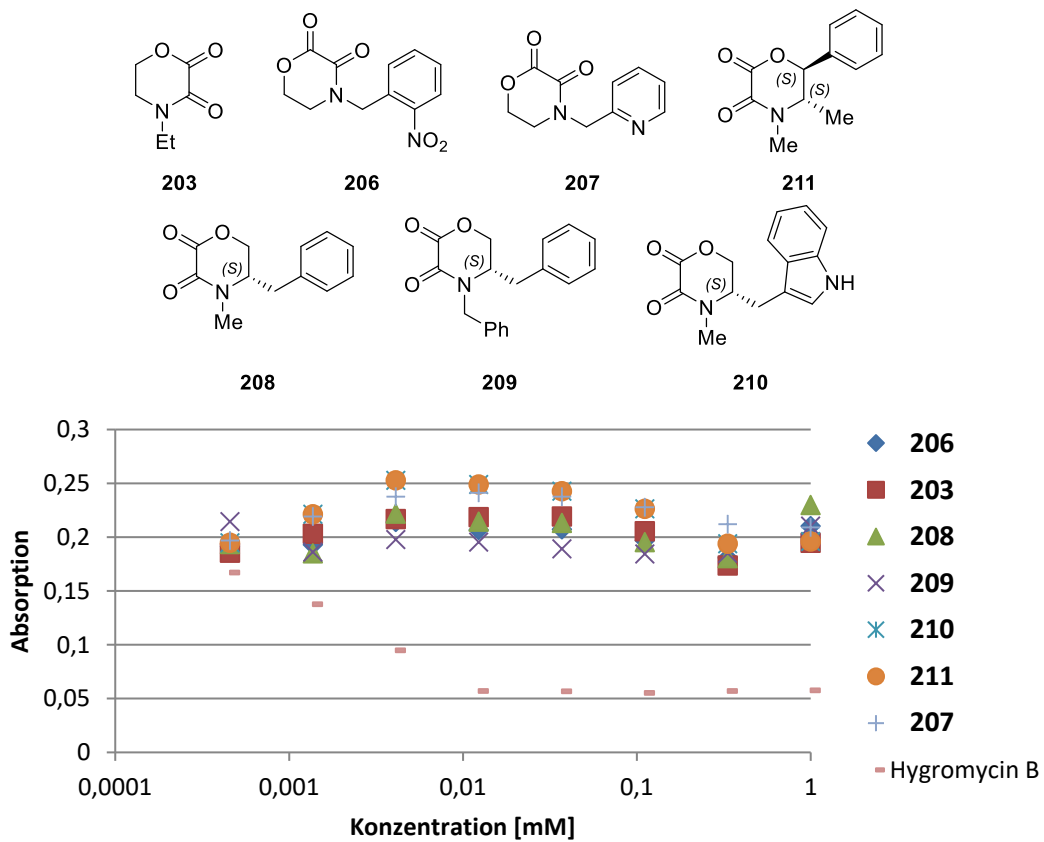


Abbildung 24: Aus dem Test mit *E. coli* erhaltener Graph mit den Absorptionswerten aufgetragen gegen die Substratkonzentration für die Substrate 203 & 206–211; zum Vergleich das antibiotisch aktive Hygromycin B (246)

## Ergebnisse und Diskussion

In den drei Graphen zu den Ergebnissen mit *E. coli* als Bakterienstamm ist deutlich zu sehen, dass keines der Substrate eine biologische Aktivität zeigt. Eine antibiotische Wirkung würde sich dadurch auszeichnen, dass die Absorption der Lösung ab einer gewissen Substratkonzentration sinkt, da die Bakterienzahl in der Lösung und somit die Trübung der Lösung geringer wird. Dies wird in **Abbildung 24** sehr deutlich beim Vergleich mit dem getesteten Antibiotikum Hygromycin B (**246**), welches ab einer Konzentration von 0.01235 mM alle Bakterien abtötet. Wenn die Absorption bei höherer Konzentration hingegen ansteigt, kann dies durch Präzipitation des Substrates erklärt werden, wie es beispielsweise bei den Substanzen **148–153** beobachtet wird (s. **Abbildung 22**).

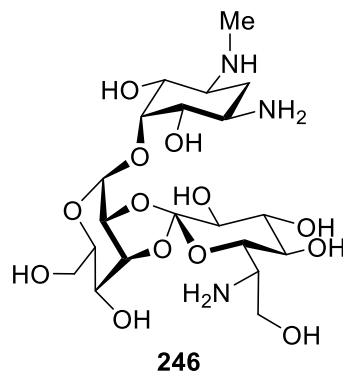


Abbildung 25: Das Antibiotikum Hygromycin B

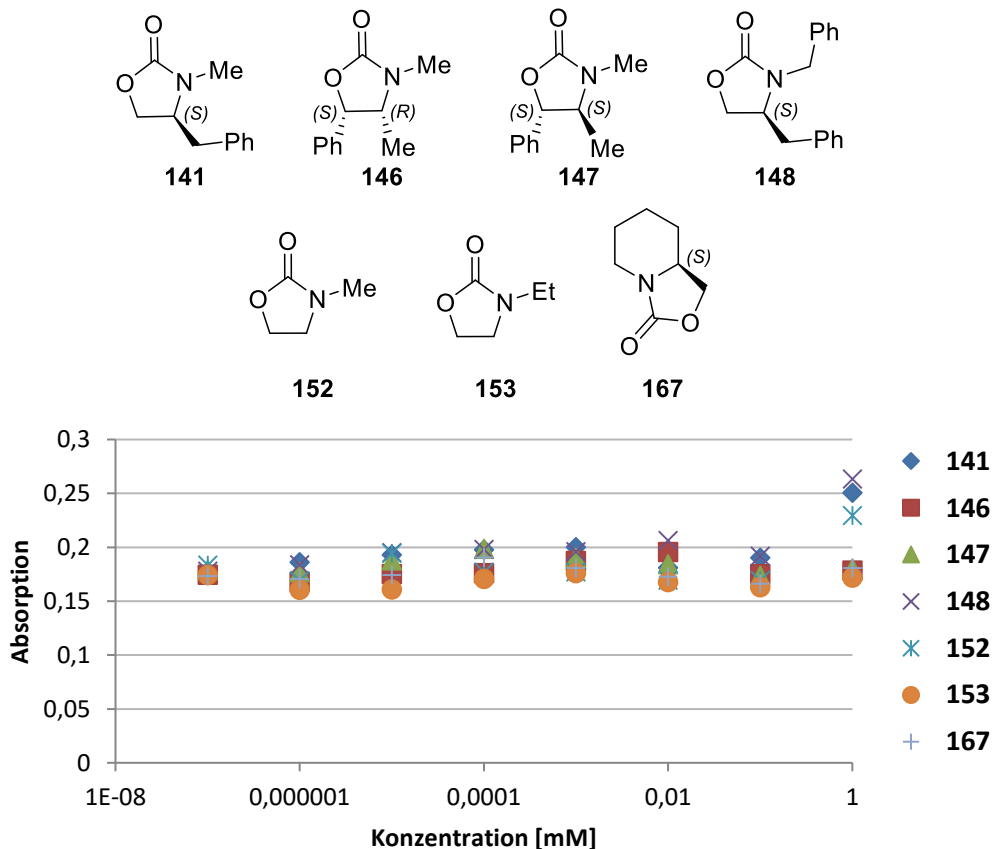


Abbildung 26: Aus dem Test mit *B. subtilis* erhaltener Graph mit den Absorptionswerten aufgetragen gegen die Substratkonzentration für die Substrate 141, 146, 147, 148, 152, 153 und 167



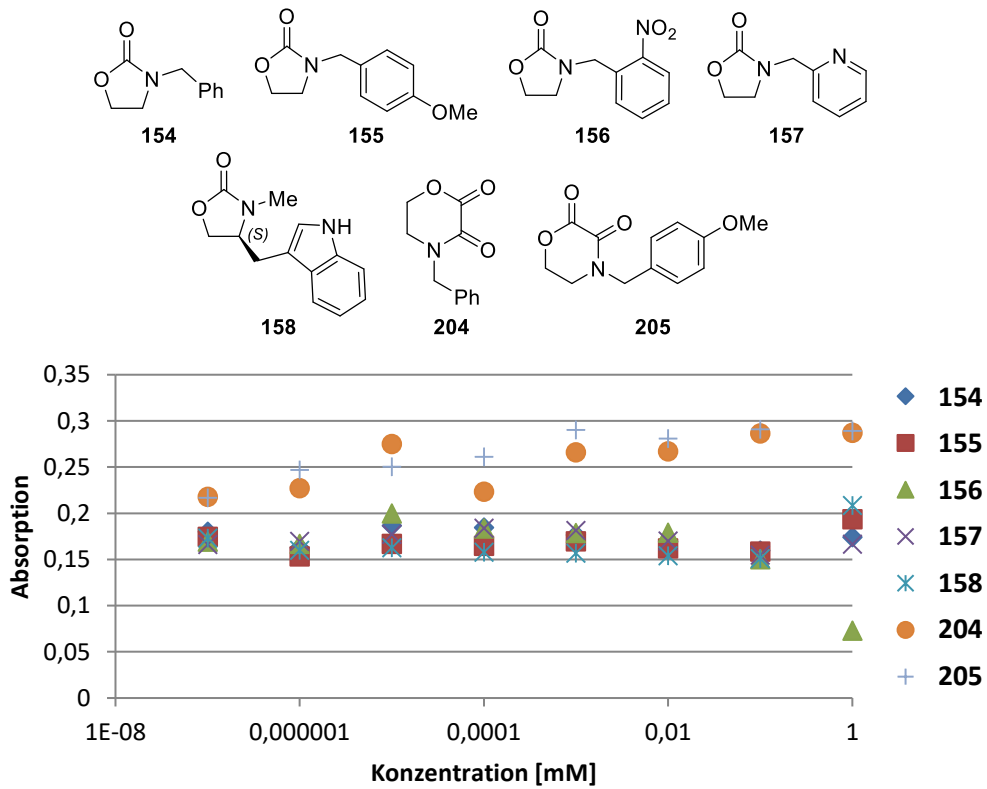


Abbildung 27: Aus dem Test mit *B. subtilis* erhaltener Graph mit den Absorptionswerten aufgetragen gegen die Substratkonzentration für die Substrate 154, 155, 156, 157, 158, 204 und 205

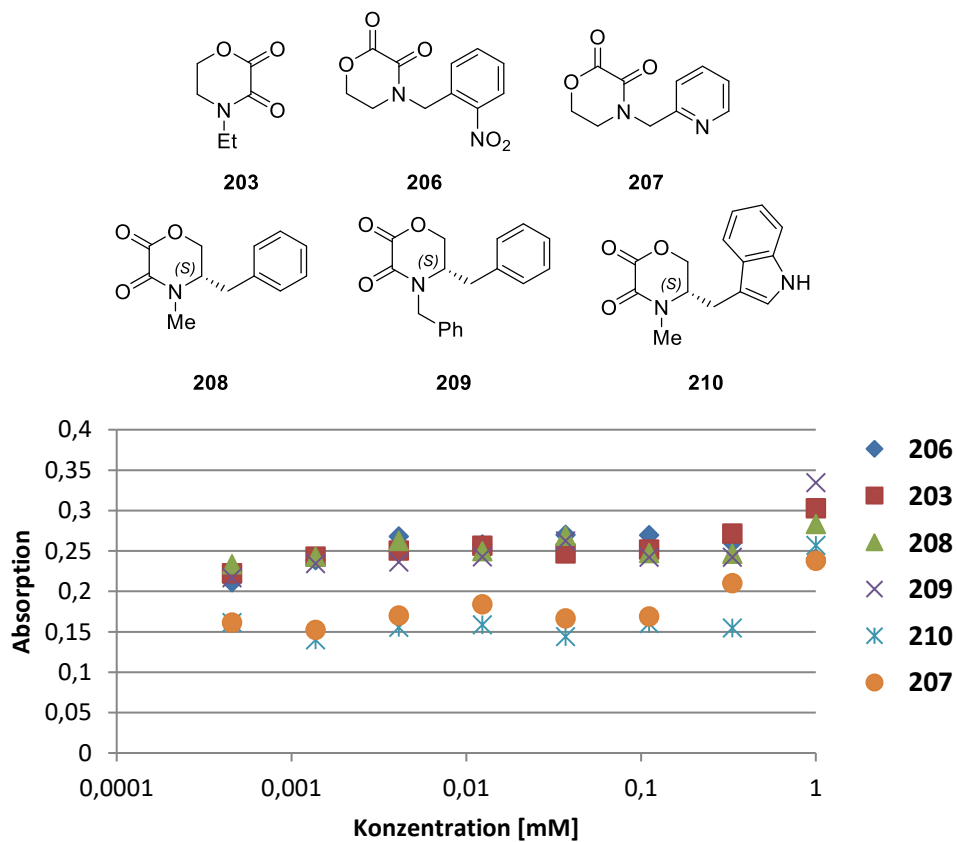
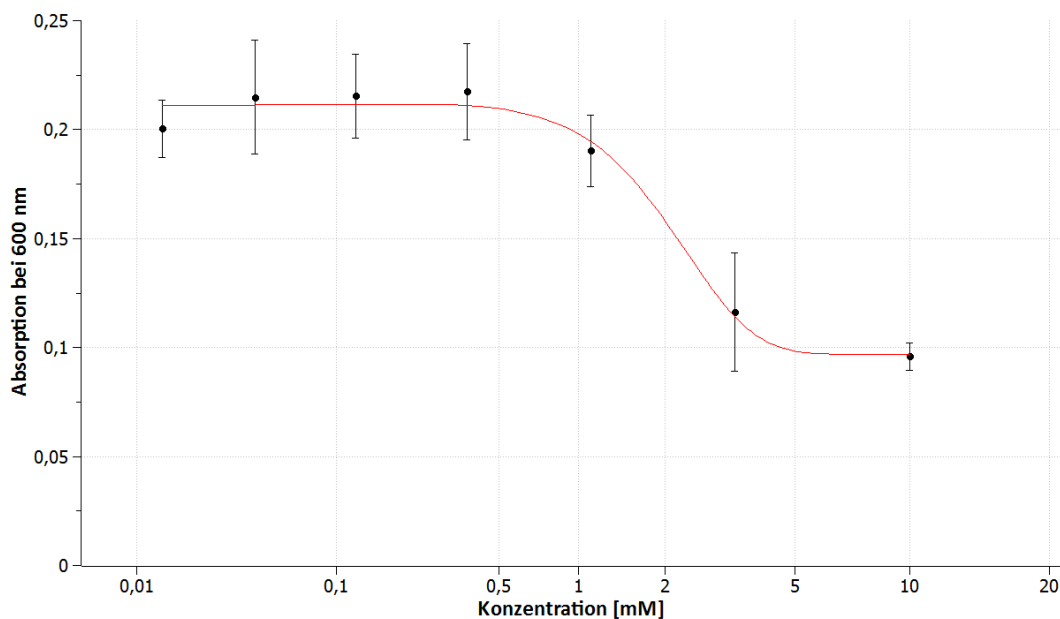


Abbildung 28: Aus dem Test mit *B. subtilis* erhaltener Graph mit den Absorptionswerten aufgetragen gegen die Substratkonzentration für die Substrate 203 & 206–210

Bei der Verwendung von *B. subtilis* in der antibiotischen Empfindlichkeitsprüfung zeigen sich ähnliche Ergebnisse. Auffällig ist, dass hier vor allem die Morpholin-2,3-dion-Derivate bei geringer werdender Verdünnung ab 0.1 mM aufwärts anfangen zu präzipitieren, was sich in der Erhöhung der Absorption widerspiegelt (vgl. **Abbildung 28**). Bei einem Substrat konnte allerdings eine signifikante Senkung der Absorption beobachtet werden: *N*-(*ortho*-Nitrobenzyl)-1,3-oxazolidin-2-on (**156**) (s. **Abbildung 27**). Da dies auf eine antibiotische Wirkung hindeutet, wurde dieses Substrat erneut in einer Zwölfachbestimmung gegen *Bacillus subtilis* getestet. Der erhaltene Graph zur Absorption aufgetragen gegen die Konzentration des Substrats ist in **Abbildung 29** gezeigt und verdeutlicht die antibiotische Wirkung des Substrats **156**, da die Absorption bei 600 nm und folglich die Bakterienzahl in der Lösung ab einer Substratkonzentration von ca. 0.4 mM deutlich absinkt.



**Abbildung 29:** Graph zur Zwölfachbestimmung des aktiven Substrats **156** gegen *B. subtilis* inkl. Y-Fehlerbalken und erstellter Trendlinie (rot),  $R^2 = 0.9868$ .

Zur Berechnung der mittleren inhibitorischen Konzentration ( $IC_{50}$ ) wurde nun eine Trendlinie (rot) erstellt und die zweite Ableitung von der Funktion dieser Trendlinie bestimmt. Die Funktion der Trendlinie ist unter **Gleichung 1** gezeigt.

$$f(x) = y_0 + A \cdot \frac{\sqrt{\frac{2}{\pi}}}{\omega} e^{-2\left(\frac{x-x_c}{\omega}\right)^2}$$

**Gleichung 1:** Funktion der ermittelten Trendlinie

## Ergebnisse und Diskussion

---

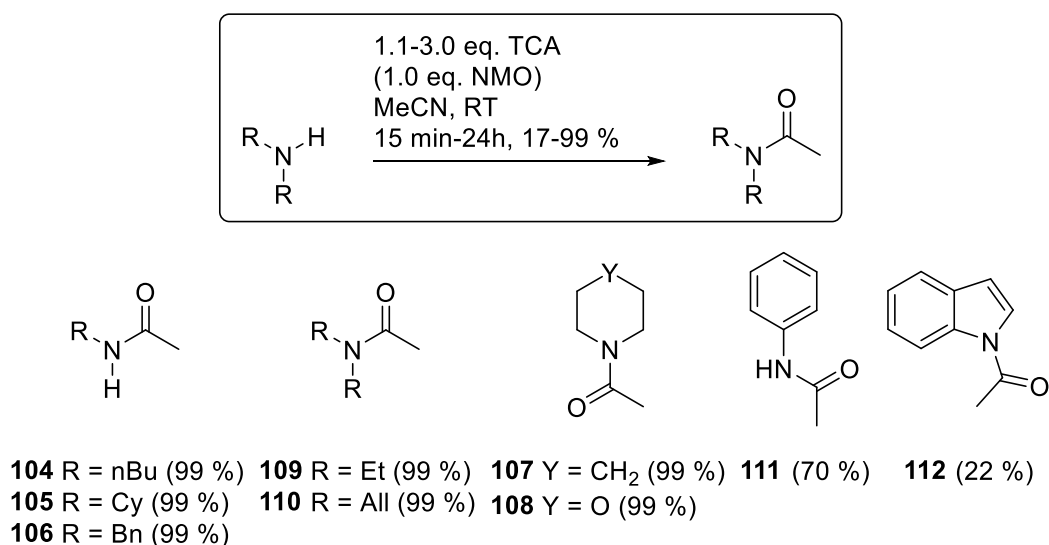
Durch die Berechnung der Nullstellen der zweiten Ableitung der Funktion kann der  $IC_{50}$ -Wert schließlich ermittelt werden. Für das *N*-(*ortho*-Nitrobenzyl)-1,3-oxazolidin-2-on (**156**) wurde ein Wert von  $IC_{50} = 1.805$  mM gegen *B. subtilis* erhalten. Im direkten Vergleich mit einem gut wirkenden Antibiotikum, wie Hygromycin B (**246**) mit einem Wert von ca.  $IC_{50} = 0.01$  mM gegen *E. coli*, ist die antibiotische Wirkung vom bestimmten Substrat **156** als gering einzuordnen. Allerdings könnte es als Ausgangspunkt für weitere Studien dienen und beispielsweise in einer Leitstruktur resultieren.

## 6 Zusammenfassung und Ausblick

Im Rahmen dieser Arbeit wurden zwei Teilprojekte bearbeitet. Im ersten Teilprojekt war es das Ziel, verschieden substituierte 1,3-Oxazolidin-2-one unter Verwendung des Acylierungsreagenz 1,1,1,3,3,3-Hexachloracetone (HCA) aus 2-Aminoethanol-Derivaten zu synthetisieren. Das zweite Teilprojekt beinhaltete die Synthese von *N*-substituierten Morpholinonen und Morpholindionen durch Cyclisierungsreaktionen nach eigens entwickelten Darstellungsprotokollen. Im Anschluss erfolgte eine antibiotische Empfindlichkeitsprüfung der in beiden Teilprojekten dargestellten Derivate gegen zwei Bakterienstämme.

### 6.1 TCA und HCA als Acylierungsreagenzien

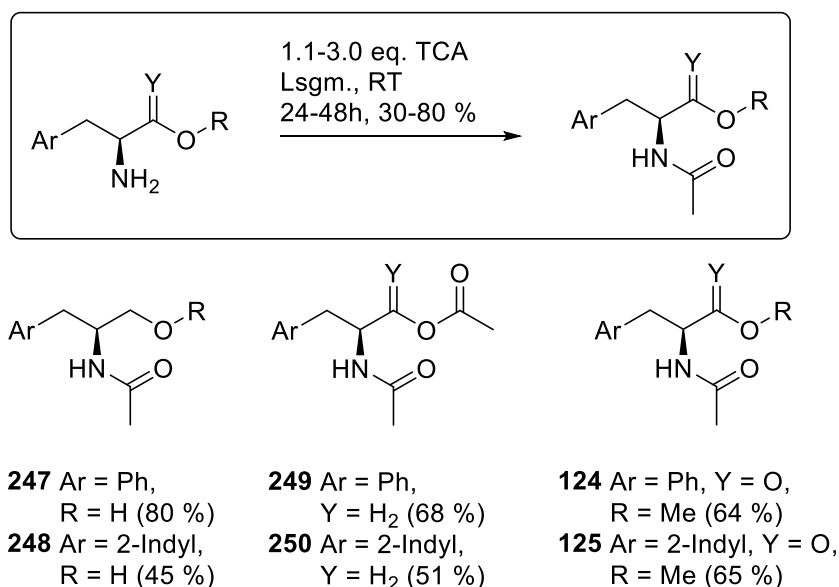
Vor der Carbamat-Synthese mit HCA wurde zunächst die Acetylierung von primären und sekundären Aminogruppen mit 1,1,1-Trichloracetone (TCA) in Hinblick auf die Selektivität gegenüber vorhandenen Hydroxygruppen untersucht. Es ist bekannt, dass Stickstoff- und Sauerstoff-Nucleophile mit Trichlormethylcarbonylverbindungen wie TCA oder HCA unter Kondensation von Chloroform (Trichlor-) Acetamide bzw. (Trichlor-) Acetate bilden.<sup>[121,123,127,260]</sup> Die Acetylierung mit TCA findet bei Sauerstoff-Nucleophilen und aromatischen oder sterisch anspruchsvollen Stickstoff-Nucleophilen jedoch nicht ohne eine Aktivierung statt. Diese erfolgt in der Regel unter stark basischen Bedingungen.<sup>[121,126,127,261]</sup> In der Masterarbeit von B. Biermann<sup>[129]</sup> und der Dissertation von P. Merkel<sup>[130]</sup> wurde eine milde Methode entwickelt, Hydroxyfunktionen unter Verwendung von *N*-Methylmorpholin-*N*-Oxid (NMO, **114**) als Aktivator mit TCA zu acetylieren. Diese Acetylierungsmethode unter neutralen Bedingungen wurde nun auf aromatische Amine und 2-Aminoethanol-Derivate übertragen.



Schema 65: Darstellung von *N*-acetylierten Aminen mit TCA (und NMO)

Unter Verwendung von NMO als Aktivator konnte in dieser Arbeit gezeigt werden, dass neben aliphatischen Aminen auch aromatische Amine, wie Anilin (**101**) oder Indol (**102**), erfolgreich mit TCA *N*-acetyliert werden konnten (vgl. Abschnitt 5.1.3). Die optimalen Bedingungen waren hierfür 1.0 eq. NMO und 3.0 eq. TCA in 1 M aprotischen Lösungsmittel in Zusammenhang mit einer Reaktionszeit von 24 Stunden bei Raumtemperatur (s. **Schema 65**). Die mittels NMO katalysierte *N*-Acetylierung von aromatischen und sterisch gehinderten Aminen mit TCA ist folglich eine milde Alternative zur Acetylierung mit Acetylchlorid oder Essigsäureanhydrid und kann bei neutralen, substratschonenden Bedingungen und Raumtemperatur stattfinden. Vorteilhaft ist außerdem, dass keine sauren Nebenprodukte entstehen, die neutralisiert oder abgefangen werden müssten, sondern nur Chloroform als Kondensationsprodukt.

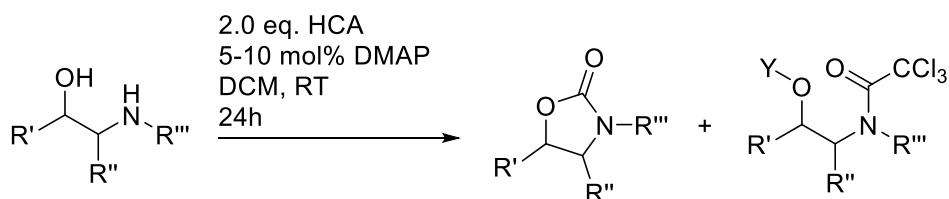
Des Weiteren konnte bestätigt werden, dass bei einer NMO-aktivierten Acetylierung von 2-Aminoethanol-Derivaten die *N*-Acetylierung stets bevorzugt ist gegenüber der *O*-Acetylierung. Bei einem leichten Überschuss TCA von 1.1 eq. konnte das ausschließlich *N*-acetylierte Produkt **A** (**247** bzw. **248**) als Hauptprodukt für die Aminoalkohole Phenylalaninol und Tryptophanol erhalten werden. Bei Verwendung von TCA im deutlichen Überschuss wurde hauptsächlich das jeweilige *N,O*-diacetylierte Produkt **C** (**249** bzw. **250**) erhalten (s. **Schema 66**). Die NMO-katalysierte *N*-Acetylierung mit TCA konnte allerdings nicht zur Acetylierung von Aminosäuren verwendet werden. Hier ist es nötig, die Säurefunktion der Aminosäure zunächst als Ester zu schützen, da das Vorhandensein einer Säure in  $\alpha$ -Position die *N*-Acetylierung hemmte.



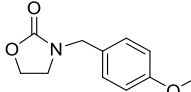
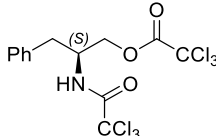
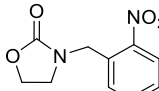
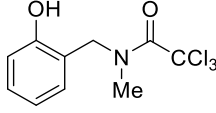
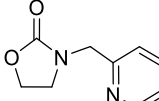
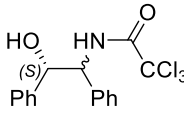
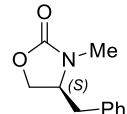
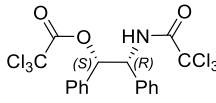
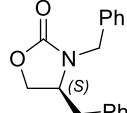
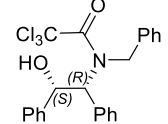
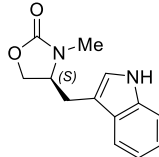
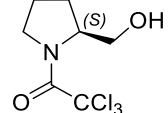
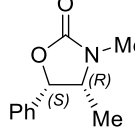
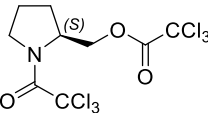
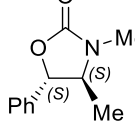
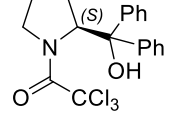
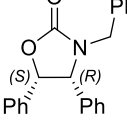
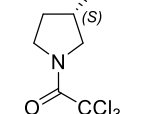
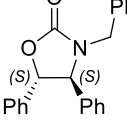
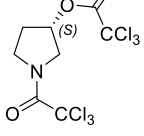
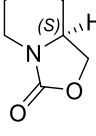
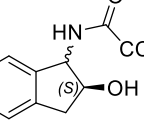
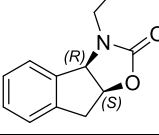
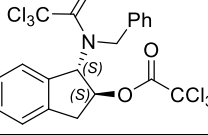
**Schema 66:** NMO-aktivierte Acetylierung von Aminoethanolen und Aminosäuremethylestern mit TCA

Bei der Verwendung von Hexachloraceton konnte anschließend festgestellt werden, dass neben NMO auch andere Basen als Aktivatoren bei der (Trichlor-) Acetylierung eingesetzt werden können (vgl. Abschnitt 5.1.4). Vor allem *N,N*-Dimethylaminopyridin (DMAP, **129**) als Aktivator beschleunigte signifikant die Umsetzung zum entsprechenden Acetamid und zeigte gleichzeitig eine deutliche Bevorzugung in der Aktivierung der *N*-Trichloracetylierung gegenüber der *O*-Trichloracetylierung von 2-Aminoethanolen. Außerdem stellte sich bei Optimierungsreaktionen heraus, dass eine zweite Substitution am Stickstoffatom des 2-Aminoethanols der entscheidende Faktor ist, um die Cyclisierung zum 1,3-Oxazolidin-2-on zu erreichen. Bei primären Aminen bleibt die Cyclisierung auf der Stufe des *N*-trichloracetylierten Zwischenproduktes stehen, da das Zwischenprodukt zum einen sehr stabil ist und zum anderen die für die Cyclisierung ungünstige *trans*-Konformation der Amidbindung energetisch bevorzugt ist (vgl. Abschnitt 5.1.6). Erst durch einen zweiten Substituenten ist die Energiedifferenz zwischen *cis* und *trans* soweit abgesenkt, dass eine Drehung der Amidbindung in *cis* erfolgt und die intramolekulare Cyclisierung ermöglicht wird. Als die optimalen Reaktionsbedingungen für die Cyclisierung von *N*-substituierten 2-Aminoethanolen zu 1,3-Oxazolidin-2-onen wurden 2.0 eq. HCA plus 5–10 mol% DMAP in Dichlormethan ermittelt. In **Tabelle 41** (links, Einträge 1–15) sind die nach dieser Methode erfolgreich synthetisierten Produkte zusammengefasst. Hervorzuheben ist, dass neben 3,4,5-trisubstituierten 1,3-Oxazolidin-2-onen ebenfalls bicyclische und tricyclische Derivate erfolgreich und in guten Ausbeuten synthetisiert werden konnten (s. Einträge 10–15). Falls keine Cyclisierung zum Oxazolidinon erfolgte und stattdessen Zwischen- oder Nebenprodukte als Hauptprodukte isoliert wurden, sind diese ebenfalls in der Liste aufgezählt (s. **Tabelle 41**, rechts, Einträge 16–30).

**Tabelle 41: Isolierte 1,3-Oxazolidin-2-one bzw. etwaig isolierte Nebenprodukte**

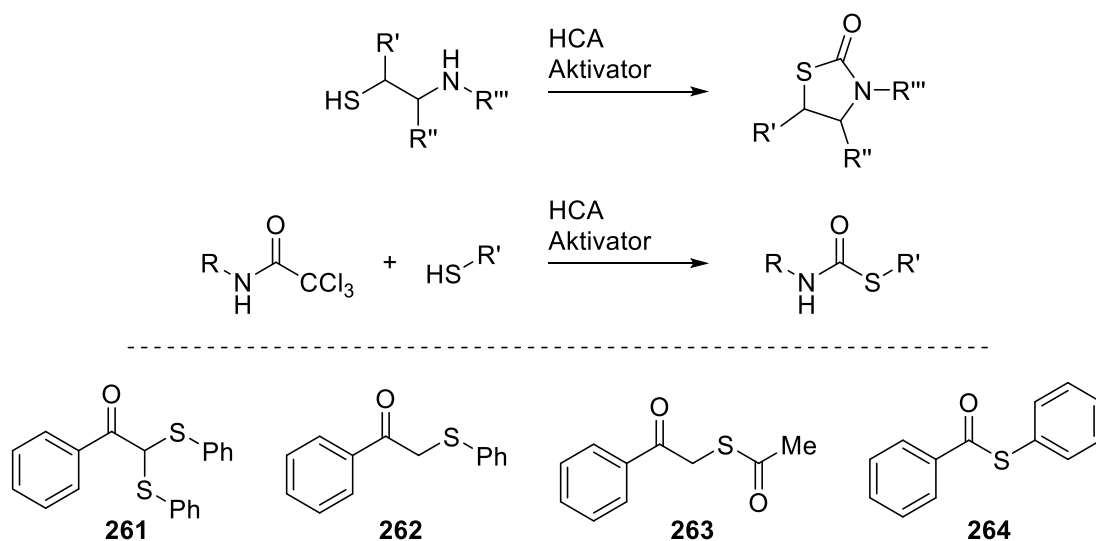


#	1,3-Oxazolidin-2-one	Ausbeute isol. [%]	#	Nebenprodukte (Y = H o. COCCl <sub>3</sub> )	Ausbeute isol. [%]		
1		152	76	16		251	30
2		153	81	17		252	53
3		154	58	18		137	47

#	1,3-Oxazolidin-2-one	Ausbeute isol. [%]	#	Nebenprodukte (Y = H o. COCCl <sub>3</sub> )	Ausbeute isol. [%]		
4		155	52	19		138	40
5		156	54	20		253	99
6		157	38	21		254	80 (S,S)
7		141	88	22		255	75 (S,R)
8		148	88	23		256	5
9		158	41	24		159a	45
10		146	67	25		168a	16
11		147	71	26		168b	80
12		159	41	27		169a	15
13		160	25	28		170a	10
14		167	80	29		170b	57
15		161	69	30		257	78 (S,R)
						258	43 (S,S)
						162b	95

Zusammen mit den Ergebnissen aus der Masterarbeit von D. Oetzmann<sup>[160]</sup>, in der 1,2-Diole mit HCA zu cyclischen Carbonaten umgesetzt wurden, konnte mit den erfolgreichen Synthesen der verschiedenen 1,3-Oxazolidin-2-one dieser Arbeit gezeigt werden, dass HCA als Carbonylquelle in der Synthese von fünfgliedrigen, carbonylhaltigen Heterocyclen hervorragend geeignet ist.

Neben den cyclischen Carbonaten und den cyclischen Carbamaten sind auch cyclische Harnstoffe interessant, die durch Umsetzung aus 1,2-Diaminen erhalten werden. Rezende *et al.* hatten allerdings bereits 1997 gezeigt, dass unter Verwendung eines zehnfachen Überschusses von HCA die entsprechenden Imidazolidin-2-one dargestellt werden können.<sup>[136]</sup> In Zukunft sollte daher der Fokus auf dem Einsatz von Thiolen als Substrate in der (Trichlor-) Acetylierung mit TCA bzw. HCA liegen. Zucco *et al.* hatten 2,2,2-Trichloracetophenon (**259**) mit Thiophenol (**260**) unter Verwendung katalytischer Mengen Triethylamins umgesetzt. Als Produkte wurden jedoch die in **Schema 67** gezeigten Mono- und Dithio-Derivate **261** bzw. **262** erhalten und nicht der Thiobenzoessäure-S-phenylester (**264**).<sup>[260]</sup> Ähnliche Ergebnisse erhielten auch Romero-Ortiga *et al.* bei der Umsetzung von 2,2,2-Trichloracetophenon (**259**) mit Natriumthioacetat in Thioessigsäure.<sup>[262]</sup> Wynne *et al.* konnten allerdings ein mit Trichloracetylchlorid dargestelltes Trichloracetamid erfolgreich mit verschiedenen Thiolen in der Siedehitze zu den entsprechenden S-alkylierten Thiocarbamaten umsetzen.<sup>[139]</sup> Interessant ist also, in wie weit eine (Trichlor-) Acetylierung von Thiolen mit TCA bzw. HCA unter (NMO-) Aktivierung möglich ist. Auch sollte untersucht werden, ob HCA ebenfalls als Carbonylquelle für die Synthese von Thiocarbamaten oder 1,3-Thiazolidin-2-onen geeignet ist (s. **Schema 67**, oben). S-Alkylierte Thiocarbamate zählen als eine wichtige Klasse in der pharmazeutischen und biologischen Chemie, da diese Verbindungen oft als Herbizide und Pestizide eingesetzt werden oder antibiotische und antivirale Aktivitäten zeigen.<sup>[139,263–265]</sup>



**Schema 67:** oben: mögliche Synthese von 1,3-Thiazolidin-2-onen oder S-alkylierten Thiocarbamaten mit HCA; unten: 2,2-Bis(phenylthio)acetophenon (**261**) & 2-(Phenylthio)acetophenon (**262**) nach Zucco *et al.*<sup>[260]</sup>, S-(Benzoylmethyl)thioacetat (**263**) nach Romero-Ortiga *et al.*<sup>[262]</sup> und der Thiobenzoessäure-S-phenylester (**264**)

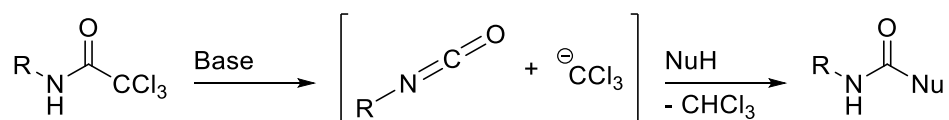


### 6.1.1 TCTFA als Acylierungsreagenz

Des Weiteren wurde unter Abschnitt **5.1.8** 1,1,1-Trichlor-3,3,3-trifluoraceton (TCTFA) als mögliche Carbonylquelle in der Cyclisierungsreaktion zu 1,3-Oxazolidin-2-onen untersucht. Die für eine Cyclisierung nötige Substitution der Trifluormethyl-Gruppe am erhaltenen *N*-trifluoracetylierten Zwischenprodukt fand jedoch aufgrund der sehr hohen Elektronegativität dieser CF<sub>3</sub>-Gruppe nicht statt. Die Bildung eines *O*-trifluoracetylierten Produktes wurde ebenfalls nicht beobachtet. TCTFA kann somit nicht zur Synthese von Oxazolidinonen verwendet werden, eignet sich allerdings hervorragend zur chemoselektiven Synthese von stabilen Trifluoracetamiden. TCTFA könnte daher beispielweise in der Analyse von Substanzgemischen aus verschiedenen primären und sekundären Aminen und Alkoholen als Derivatisierungsreagenz angewendet werden. Derivatisierungen sind eine häufig eingesetzte Methode bei der Chromatographie-Analyse, bei der die zu untersuchenden Verbindungsgemische durch verschiedene Reagenzien derivatisiert werden, um die Detektion einzelner Verbindungen im Gemisch mittels GC-MS oder HPLC zu verbessern oder zu ermöglichen.<sup>[266]</sup>

### 6.1.2 Verwendung von Trichloracetamiden zur Darstellung von Harnstoffen

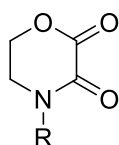
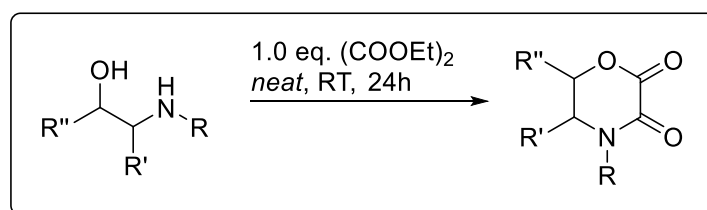
Mit den oft als Zwischenprodukt erhaltenen Trichloracetamiden wurde schließlich versucht, durch eine nachträgliche Reaktion mit verschiedenen Alkoholen oder Aminen acyclische Carbamate bzw. acyclische und unsymmetrische Harnstoffe zu synthetisieren (vgl. Abschnitt **5.1.9**). Die ersten Versuche zur intermolekularen Urethansynthese zeigten keinen Erfolg, jedoch wurden bei der Verwendung von Aminen erfolgreich unsymmetrische Harnstoffe als Produkte erhalten. Die Ausbeuten für primäre und sekundäre Amine waren mit 14 % bzw. 50 % bei diesen ersten Testversuchen noch niedrig, sollten aber durch weitere Optimierungen verbessert werden können. Auch sollte in Betracht gezogen werden, dass eine Verwendung von wesentlich stärkeren Basen als DMAP zur *in-situ* Darstellung eines entsprechenden Isocyanats führen könnte, welches dann wesentlich leichter zum Urethan bzw. Harnstoff umgesetzt werden kann.<sup>[189–191]</sup>



Schema 68: Darstellung von Harnstoffen oder Urethanen aus Trichloracetamiden über die Bildung eines Isocyanats

## 6.2 Synthese von Morpholindionen

Bei der Synthese der drei möglichen Regioisomere der Morpholindione lag der Schwerpunkt auf der Darstellung von Morpholin-2,3-dionen (vgl. Abschnitt 5.2.2). Hierfür wurde ein neues Protokoll entwickelt, bei dem auf möglichst milde Reaktionsbedingungen, auf den Verzicht von Lösungsmitteln oder etwaigen Zusätzen und auf eine niedrige Reaktionstemperatur geachtet wurde. Nach dem neuen Syntheseprotokoll wurden die 2-Aminoethanole *neat* mit 1.0 eq. Diethylcarbonat versetzt und für 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die erhaltenen Produkte sind unter **Schema 69** zusammengefasst. Hervorzuheben ist, dass neben verschiedener 4,5,6-trisubstituierter Morpholin-2,3-dione auch bicyclische und tricyclische Derivate synthetisiert werden konnten. Des Weiteren wurde festgestellt, dass bei 1,2-disubstituierten Substraten nur Diastereomere mit *anti*-stehenden nucleophilen Resten zum entsprechenden Morpholin-2,3-dion cyclisiert werden konnten. Diese Einschränkung trat sogar schon bei Substraten mit kleinen Substituenten auf, wie (*S,R*)-(+)-Ephedrin (**144**) bzw. (*S,S*)-(+)-Pseudoephedrin (**145**).



**202** R = Me (45 %)

**203** R = Et (49 %)

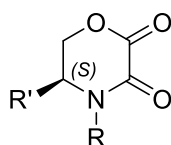
**204** R = Bn (38 %)

**205** R = PMB (55 %)

**206** R = (*o*-NO<sub>2</sub>Bn) (41 %)

**207** R = Picolyl (23 %)

**227** R = SEM (13 % ü. 2 Schritte)

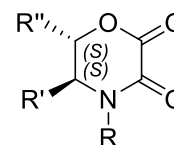


**208** R' = Bn, R = Me (45 %)

**209** R' = Bn, R = Bn (96 %)

**210** R' = (Indol-3-ylmethyl),

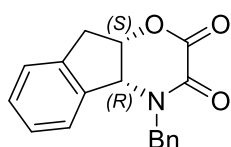
R = Me (54 %)



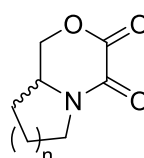
**211** R = Me, R' = Me, R'' = Ph (63 %)

**212** R = Ph, R' = Ph, R'' = Ph (81 %)

**213** R = Bn, R' = Ph, R'' = Ph (66 %)



**221** (60 %)



**(S)-220** n = 1 (28 %)

**(R)-220** n = 1 (23 %)

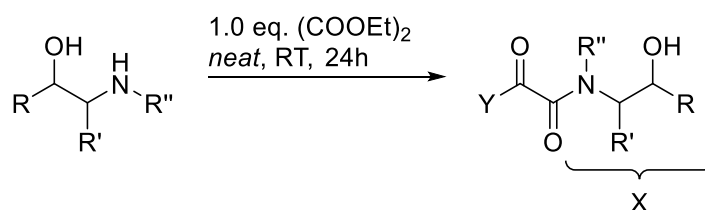
**219** (S), n = 2 (63 %)

**Schema 69: Synthese von Morpholin-2,3-dionen**

## Zusammenfassung und Ausblick

Zusätzlich zu den Morpholin-2,3-dionen konnten beim entwickelten Syntheseprotokoll auch Oxamidethylester als Zwischenprodukte und symmetrische Oxamide als Nebenprodukte erhalten werden. Oxamide sind hauptsächlich als Motiv in Retro-Bispeptiden von Interesse. Retro-Bispeptide sind biologisch aktive Peptidomimetika, die aufgrund ihrer höheren proteolytischen bzw. enzymatischen Stabilität und allgemeinen Bioverfügbarkeit untersucht und im Bereich der Biopolymer-Chemie eingesetzt werden.<sup>[212,216–219]</sup> Die erhaltenen Oxamidethylester und Oxamide sind in **Tabelle 42** aufgelistet.

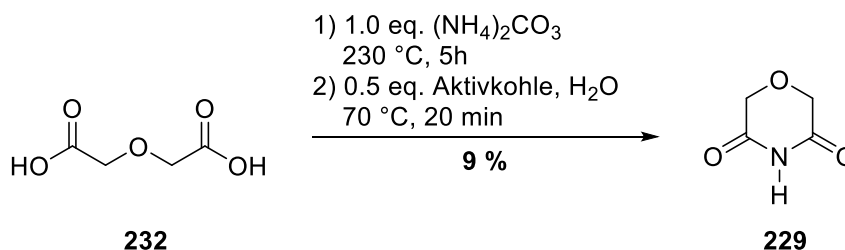
Tabelle 42: Synthetisierte Oxamidethylester und Oxamide



#	Oxamidethylester (Y = OEt)	Ausbeute isol. [%]	#	symm. Oxamide (Y = X)	Ausbeute isol. [%]
1	<b>226</b>	56	6	<b>265</b>	9
2	<b>215</b>	19	7	<b>214</b>	26
3	<b>(S)-223</b>	74	8	<b>(S)-222</b>	59
4	<b>(R)-223</b>	73	9	<b>(R)-222</b>	64
5	<b>224</b>	93			

Zur Synthese des Morpholin-2,3-dions ohne Substituenten am Stickstoffatom (**200**) wurden verschiedene Entschützungsreaktionen durchgeführt (vgl. Abschnitt **5.2.3**). Es wurde versucht, *N*-SEM-Morpholindion (**227**), *N*-Benzylmorpholindion (**204**), *N*-PMB-Morpholindion (**205**) und *N*-(*ortho*-Nitrobenzyl)morpholindion (**206**) durch diverse Reaktionen zur Entfernung der Schutzgruppen zum Morpholin-2,3-dion (**200**) umzusetzen. Das gewünschte Produkt konnte jedoch nicht erhalten werden. Auch die Darstellung des Isomers Morpholin-2,5-dion (**228**) blieb ohne Erfolg.

Zwar konnten zwei lineare Zwischenprodukte synthetisiert werden, eine anschließende intramolekulare Cyclisierung zum erstrebten Produkt war allerdings nicht erfolgreich (vgl. Abschnitt 5.2.4). Die Synthese des dritten Isomers Morpholin-3,5-dion (**229**) führte hingegen zum Produkt mit einer Ausbeute von 9 % (s. **Schema 70**).



**Schema 70: erfolgreich synthetisiertes Morpholindion-Isomer 229**

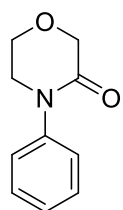
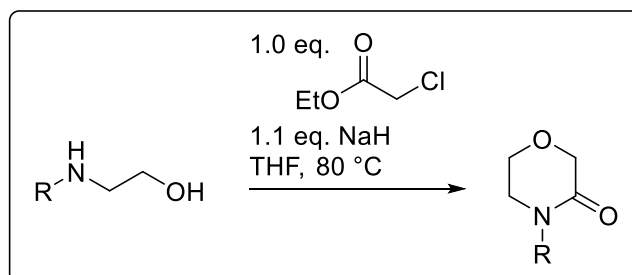
Um die zwei ausstehenden Morpholindione zu erhalten, sollten im Fall von Morpholin-2,3-dion (**200**) weitere Reaktionen zur Entschützung durchgeführt werden. Die Entschützung des *N*-Benzylmorpholin-2,3-dions (**204**) mit Phenol in Phosphorsäure war recht vielversprechend und sollte wiederholt bzw. tiefergehend untersucht werden, da es sich bei dem Protokoll von Maulide *et al.*<sup>[232]</sup> um eine der wenigen Entschützungsreaktionen speziell für Amide handelt. Auch konnte bei der Synthese von *N*-SEM-Morpholin-2,3-dion (**227**) gezeigt werden, dass die Schutzgruppe ebenfalls in einem Zwischenschritt der Synthese eingeführt werden kann und nicht von Beginn an am Stickstoff gebunden sein muss, was die Flexibilität bei der Synthese von weiteren *N*-geschützten Morpholin-2,3-dionen erhöht. Im Fall von Morpholin-2,5-dion (**228**) wäre vorstellbar, dass eine Variation des Syntheserversuchs **D** (vgl. **Schema 62**) zu einem positiven Ergebnis führt. Anstelle von Triethylamin in DMF im zweiten Schritt könnte eine stärkere Base wie Natriumhydrid zur intramolekularen Cyclisierung des Zwischenproduktes **237** führen, ähnlich wie bei der Synthese des *N*-SEM-Morpholin-2,3-dions (**227**) (vgl. **Schema 56**).

### 6.2.1 Darstellung von *N*-substituierten Morpholin-3-onen

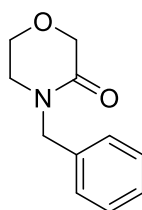
Zusätzlich zur Synthese der doppelt oxidierten Morpholindione wurden auch einfach carbonylhaltige Morpholin-3-one durch Cyclisierungsreaktionen hergestellt. Es konnten drei Derivate synthetisiert werden, die Ausbeuten betragen 67–95 % (s. **Schema 71**). In Zukunft sollte versucht werden, durch Variation der hier eingesetzten Halogenacetate ebenfalls die Morpholin-2-one zu synthetisieren. Erste Versuche mit 2-Phenylaminoethanol (**64**) als Substrat zeigten, dass bei einer Verwendung von Bromessigsäuremethylester anstelle von Chloressigsäureethylester nach Choi *et al.*<sup>[267]</sup> das entsprechende Morpholin-2-on mit einer Ausbeute von 4 % isoliert werden konnte. Durch entsprechende Optimierungen sollte es also möglich sein, ebenfalls die Morpholin-2-one in guten

## Zusammenfassung und Ausblick

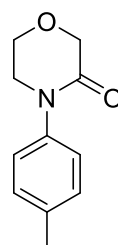
Ausbeuten aus 2-Aminoethanolderivaten durch Cyclisierung zu erhalten. Morpholin-2-one sind ebenso wie Morpholin-3-one im Bereich der medizinischen Chemie von Interesse, da sie als Vorstufen für verschiedenste Wirkstoffe eingesetzt werden. Morpholin-2-one werden bspw. zur Synthese von potentiellen Agonisten des D<sub>3</sub>-Rezeptors verwendet. Manche *N*-Aryl-substituierten Morpholin-3-one sind Wiederaufnahmeinhibitoren von Serotonin und Noradrenalin oder Inhibitoren im Zellcyclus.<sup>[88]</sup>



**242** (67 %)



**243** (71 %)



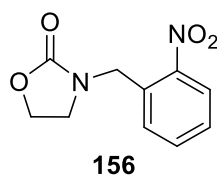
**244** (95 %)

**Schema 71: Synthese von Morpholin-3-onen**

### 6.3 Tests zur biologischen Aktivität

Die erhaltenen Derivate der 1,3-Oxazolidin-2-one und der Morpholin-2,3-dione wurden schließlich auf eine mögliche biologische Aktivität in antibiotischen Empfindlichkeitstests geprüft (vgl. Abschnitt 5.3). Hintergrund war, dass beide Substanzklassen Motive enthalten, die häufig bei Pharmazeutika und Antibiotika auftreten. Auch sind die eingeführten funktionellen Gruppen an den Substraten von verschiedenen Medikamenten inspiriert, was insgesamt auf eine mögliche Wirkung gegen die verwendeten Bakterienstämme hoffen ließ. Als zu testende Bakterien wurden das gramnegative *Escherichia coli* und das grampositive *Bacillus subtilis* ausgewählt. Die antibiotischen Empfindlichkeitstests wurden nach der Methode des Mikrobouillonverdünnungstest durchgeführt, wobei zunächst Zweifachbestimmungen für jedes Substrat stattfanden und bei einer möglichen antibiotischen Aktivität des Substrats der Test in einer Zwölfachbestimmung wiederholt wurde. Die Analyse der einzelnen Verdünnungen erfolgte photometrisch bei einer Wellenlänge von 600 nm.

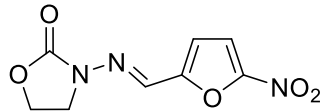
Es stellte sich heraus, dass viele der untersuchten Substanzen bei einer erhöhten Konzentration ab ca. 0.5 mM in der Lösung präzipitierten, was es schwieriger machte, eine mögliche Aktivität gegen das jeweils eingesetzte Bakterium zu detektieren, da die antibiotische Empfindlichkeit über die Trübung bzw. Absorption der Lösung festgestellt wurde. Allerdings konnte bei einer der Substanzen eine deutliche Abnahme der Absorption festgestellt werden, was auf eine antibiotische Wirkung hindeutete. Die Substanz *N*-(*ortho*-Nitrobenzyl)-1,3-oxazolidin-2-on (**156**, **Abbildung 30**) wurde daher wiederholt gegen das Bakterium *B. subtilis* getestet und im Anschluss konnte erfolgreich ein Wert zur mittleren inhibitorischen Konzentration ( $IC_{50}$ ) berechnet werden. Der Wert für *N*-(*ortho*-Nitrobenzyl)-1,3-oxazolidin-2-on (**156**) betrug  $IC_{50} = 1.805$  mM.



**Abbildung 30:** Die antibiotisch aktive Substanz *N*-(*ortho*-Nitrobenzyl)-1,3-oxazolidin-2-on

*N*-(*ortho*-Nitrobenzyl)-1,3-oxazolidin-2-on (**156**) hat eine vergleichsweise hohe strukturelle Ähnlichkeit mit dem Antibiotikum und Monoamin-Oxidase-Inhibitor (MAOI) Furazolidon (**266**, **Abbildung 31**). Furazolidon wird in der Human- und Veterinärmedizin als Wirkstoff eingesetzt und hat ein breites Wirkspektrum gegen grampositive Bakterien, wie *Staphylococci*, gramnegative Bakterien, wie *E. coli* oder *Salmonella typhimurium*, und auch gegen manche Parasiten.<sup>[268]</sup> Nun war zu vermuten, dass die festgestellte antibiotische Wirkung des Substrats **156** damit im Zusammenhang steht, allerdings war

bei dem Test mit *E. coli* als Bakterienstamm keine biologische Aktivität festgestellt worden. Um also Klarheit über eine mögliche biologische Aktivität, sowohl für das positiv getestete Substrat **156** als auch für die anderen synthetisierten Derivate, zu erhalten, sind noch weitere Tests zur antibiotischen Empfindlichkeit nötig. Ein Fokus sollte hier eventuell auf weitere Bakterienstämme gelegt werden, die auch in Laboren mit gleicher oder höherer Sicherheitsstufe verwendet werden dürfen. Auch sollten *meta*- und *para*-Nitro-substituierte Derivate synthetisiert und auf eine mögliche biologische Aktivität überprüft werden.



**266**

**Abbildung 31: Das Antibiotikum Furazolidon**

# 7 Experimenteller Teil

## 7.1 Allgemeine Angaben

Alle Reaktionen wurden, falls nötig, in ausgeheizten Glasgeräten und unter Schutzgasatmosphäre mit trockenem Stickstoff bzw. Argon durchgeführt.

### 7.1.1 Chemikalien, Reagenzien und Lösungsmittel

Alle Chemikalien und Reagenzien wurden wie vom Hersteller (*ABCR, Acros, Alpha Aesar, TCI* und *Sigma-Aldrich*) erhalten und ohne weitere Reinigung verwendet. Die eingesetzten Lösungsmittel wurden vor dem Gebrauch destilliert. Trockene Lösungsmittel, wie abs. Acetonitril oder abs. Tetrahydrofuran, wurden käuflich erworben.

### 7.1.2 Dünnschicht- und Säulenchromatographie

Die Reaktionen wurden dünnschichtchromatographisch unter Verwendung Kieselgel-beschichteter Aluminiumplatten (Normalphase: *Merck*, Kieselgel 60 F<sub>254</sub>, Reverse Phase: *Macherey-Nagel* Alugram RP-18W/UV<sub>254</sub>) verfolgt. Die Detektion erfolgte mittels UV-Licht (254 nm) oder durch Anfärben mit einer der folgenden Färbelösungen:

- 1) Ninhydrin-Reagenz (0.8 g Ninhydrin, 200 mL Ethanol)
- 2) Cer-Reagenz (2.0 g Cer(IV)sulfat, 5.0 g Molybdätosphorsäure, 16 mL konz. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, 200 mL dest. Wasser)
- 3) Kaliumpermanganat-Reagenz (1.0 g Kaliumpermanganat, 7.0 g K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, 100 mL dest. Wasser).

Säulenchromatographien wurden nach dem Flash-Verfahren und teilweise unter Zuhilfenahme des Säulenautomaten Isolera<sup>TM</sup> Spektra One der Firma *Biotage* über Kieselgel 60 (*Merck-Schuchardt*, 230–400 mesh, 40–63 µm) durchgeführt.

### 7.1.3 NMR-Spektroskopie

Die Benennung der Substanzen im experimentellen Teil erfolgte gemäß der IUPAC-Nomenklatur. Die Nummerierung der Kohlenstoffatome für die Zuordnung der Signale der <sup>1</sup>H-NMR-Spektren entspricht dagegen nicht der IUPAC-Nomenklatur, sondern wurde nach praktischen Erwägungen festgelegt. Sie ist in der jeweils zugehörigen Abbildung angegeben. Die Zuordnung der Signale erfolgte zum Teil unter Zuhilfenahme von 2D-Korrelationsspektren (*H,H*-COSY, HSQC, HMQC).



Die NMR-Spektren wurden in der NMR-Abteilung des Fachbereichs Chemie der Universität Hamburg unter der Leitung von Dr. Thomas Hackl und Dr. Young-Joo Lee aufgenommen. Die  $^1\text{H}$ -,  $^{13}\text{C}$ - und 2D-NMR-Spektren wurden an den Geräten Fourier-300 (300 MHz/75 MHz), AV-400 (400 MHz/100 MHz), DRX-500 (500 MHz/125 MHz) und AVIII600 (600 MHz/150 MHz) der Firma *Bruker* aufgenommen. Die chemische Verschiebung  $\delta$  ist in parts per million (ppm) relativ zum Signal des Lösungsmittels Chloroform-*d* ( $\delta = 7.26$  ppm im  $^1\text{H}$ -NMR,  $\delta = 77.16$  ppm im  $^{13}\text{C}$ -NMR) bzw. Methanol-*d*<sub>4</sub> ( $\delta = 3.31$  ppm und 4.87 ppm im  $^1\text{H}$ -NMR,  $\delta = 79.00$  ppm im  $^{13}\text{C}$ -NMR) bzw. DMSO-*d*<sub>6</sub> ( $\delta = 2.50$  ppm und 3.33 ppm im  $^1\text{H}$ -NMR,  $\delta = 39.52$  ppm im  $^{13}\text{C}$ -NMR) bzw. D<sub>2</sub>O ( $\delta = 4.79$  ppm im  $^1\text{H}$ -NMR) angegeben. Die Kopplungskonstante  $J$  ist in Hertz (Hz) angegeben.

### 7.1.4 Massenspektrometrie

Die Massenspektren wurden in der Massenspektrometrie-Abteilung des Fachbereichs Chemie der Universität Hamburg unter der Leitung von Dr. Maria Riedner aufgenommen. Die Aufnahme der ESI-MS-Spektren erfolgte an einem ThermoQuest MAT 95XL Massenpektrometer (*Finnigan*). Die Aufnahme der EI-MS-Spektren erfolgte an einem VG 70S EI der Firma *VG-Analytical*. Angegeben sind die Masse-Ladungsverhältnisse  $m/z$  der jeweils zugeordneten Molekülonen bzw. -fragmente.

### 7.1.5 Infrarotspektroskopie

Alle IR-Spektren wurden an einem FT-IR-Spektrometer ALPHA-P mit Diamant-ATR (*Bruker*) aufgenommen. Die Signale der IR-Banden sind als Wellenzahlen  $\tilde{\nu}$  in  $\text{cm}^{-1}$  angegeben.

### 7.1.6 Drehwertbestimmung

Die Drehwerte wurden an einem Polarimeter des Typs P8000 (*A. Krüss Optronik*) bestimmt. Die Wellenlänge entspricht der Natrium-D-Linie von 589.44 nm. Der spezifische Drehwert  $[\alpha]_D^T$  berechnet sich wie folgt:

$$[\alpha]_D^T = \frac{\alpha}{c \cdot l}$$

$\alpha$ : optischer Drehwert [°]

$c$ : Konzentration der Lösung  $\left[\frac{\text{g}}{100 \text{ mL}}\right]$

$l$ : Länge der Küvette [1.0 dm]

$T$ : Temperatur [°C]

Temperatur, Lösungsmittel und Konzentrationen sind zu jedem Messwert angegeben.

### 7.1.7 Schmelzpunktbestimmung

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

## 7.2 Allgemeine Arbeitsvorschriften (AAV)

### 7.2.1 Allgemeine Arbeitsvorschrift (AAV 1) zur Reduktion von Aminosäuren zu den entsprechenden L-Aminoalkoholen

Für die Reduktion zu dem entsprechenden Aminoalkohol wurde die Aminosäure (1.0 eq.) unter Stickstoff-Atmosphäre in abs. THF (0.5 M) gelöst. 3.0–5.0 eq. Lithiumaluminiumhydrid wurden hinzugefügt und die graue Suspension unter Rühren für 21–24 Stunden auf 75 °C erhitzt. Die Suspension wurde auf Raumtemperatur gekühlt und die Reaktion durch das anschließende Hinzufügen eines THF/H<sub>2</sub>O-Gemisches (3:1) beendet. Nach einer weiteren Stunde unter Rühren bei Raumtemperatur wurde filtriert und die organische Phase des Filtrats fünfmal mit einer Natriumhydroxid-Lösung (2 N) gewaschen. Die wässrige Phase wurde dreimal mit DCM extrahiert. Die organischen Phasen wurden vereint, über Magnesiumsulfat (MgSO<sub>4</sub>) getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt.

### 7.2.2 Allgemeine Arbeitsvorschrift (AAV 2) zur Veresterung von Aminosäuren zu den entsprechenden Aminosäuremethylestern

Die Aminosäure (1.0 eq.) wurde unter Rühren und unter Stickstoff-Atmosphäre in abs. Methanol (0.2–1.0 M) suspendiert und mittels Eisbad auf 0 °C gekühlt. Zu der Suspension wurden nun 2.0 eq. Thionylchlorid langsam hinzugetropft. Die nun klare Lösung wurde auf Raumtemperatur erwärmt und für 15–20 Stunden gerührt. Die Lösung wurde bis zur Trockene eingeeengt und der Rückstand in Diethylether aufgenommen. Der entstandene Feststoff wurde filtriert und so oft mit Diethylether gewaschen, bis kein SO<sub>2</sub>-Geruch mehr wahrnehmbar war. Die erhaltenen Kristalle wurden abschließend im Hochvakuum getrocknet.

### 7.2.3 Allgemeine Arbeitsvorschrift (AAV 3) zur Fmoc-Schützung von Aminosäure-Derivaten

Es wurde eine Suspension aus 1.0 eq. Aminosäure-Derivat, 9-Fluorenylmethoxycarbonylchlorid (Fmoc-Cl, 1.0 eq.) sowie Natriumhydrogencarbonat (1.0 eq.) in einem Dioxan:H<sub>2</sub>O-Gemisch (1:1, 0.1 M) hergestellt. Nach 20 Stunden unter Rühren bei Raumtemperatur wurde das Lösungsmittel unter

vermindertem Druck entfernt, der Rückstand anschließend zunächst in dest. H<sub>2</sub>O suspendiert und durch das Hinzufügen von DCM gelöst. Die wässrige Phase wurde dreimal mit DCM extrahiert, die organischen Phasen vereint, über Magnesiumsulfat (MgSO<sub>4</sub>) getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt.

### 7.2.4 Allgemeine Arbeitsvorschrift (AAV 4) zur Boc-Schätzung von Aminosäure-Derivaten

1.0 eq. des Aminosäure-Derivats wurden in abs. THF (0.1 M) gelöst. 0.95 eq. Di-*tert*-butyldicarbonat ((Boc)<sub>2</sub>O) wurden in abs. THF (1 M) gelöst und die Lösung langsam unter Rühren mittels Spritzenpumpe zum Derivat hinzugegossen (0.05 mL/min). Nach beendeter Zugabe wurde für weitere 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und anschließend das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt.

### 7.2.5 Allgemeine Arbeitsvorschrift (AAV 5) zur *N*-Benzylieung von Aminoalkoholen zu den entsprechenden *N*-Benzylaminoalkoholen

Die AAV 5 richtet sich nach der Vorschrift von Kim *et al.*<sup>[[150]]</sup> 2.2 eq. Lithiumhydroxid·Monohydrat und Molsieb (0.1 g pro mL Lösungsmittel, 3 Å) wurden in 0.5 M abs. DMF vorgelegt und für 30 min bei Raumtemperatur gerührt. 1.0 eq. des Aminoalkohols wurden hinzugegeben und die erhaltene Lösung wurde für weitere 15 min bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurden langsam 0.95 eq. Benzylbromid hinzugegossen und das Gemisch für 12–20 Stunden bei RT gerührt. Die nun trübe Lösung wurde filtriert, der Filterkuchen mit viel Ethylacetat gewaschen und das Filtrat im Anschluss dreimal mit dest. H<sub>2</sub>O gewaschen. Die organische Phase wurde über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt.

### 7.2.6 Allgemeine Arbeitsvorschrift (AAV 6) zur Umsetzung von 2-Aminoethanol-Derivaten mit Hexachloraceton (HCA)

#### Variante 1 / mit NMO

0.8–1.0 eq. *N*-Methylmorpholin-*N*-Oxid (NMO) wurden im Hochvakuum für 30 min getrocknet und anschließend unter Stickstoffatmosphäre mit 1.0 eq. des 2-Aminoethanol-Derivates versetzt. Das Gemisch wurde unter Rühren in 0.5 M abs. Lösungsmittel gelöst. 3.0 eq. Hexachloraceton (HCA) wurden in 0.5 M abs. Lösungsmittel gelöst und per Spritzenpumpe (0.001–0.05 mL/min) langsam zu der Reaktionslösung getropft. Es wurde für 24–36 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und das Rohgemisch anschließend im Vakuum vom Lösungsmittel befreit.

### Variante 2 / ohne Katalysator

Unter Rühren wurden 1.0 eq. des 2-Aminoethanol-Derivates in 0.5 M abs. Lösungsmittel gelöst. 1.5–3.0 eq. Hexachloraceton (HCA) wurden in 0.5 M abs. Lösungsmittel gelöst und per Spritzenpumpe (0.001–0.05 mL/min) langsam zu der Reaktionslösung getropft. Es wurde für 24–36 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und das Rohgemisch anschließend im Vakuum vom Lösungsmittel befreit.

### Variante 3 / mit DMAP

Unter Rühren wurden 1.0 eq. des 2-Aminoethanol-Derivates und 5–10 mol% 4-(*N,N*-Dimethylamino)pyridin (DMAP) in 0.5 M DCM gelöst. 1.1–2.0 eq. Hexachloraceton (HCA) wurden in 0.5 M abs. DCM gelöst und per Spritzenpumpe (0.001–0.005 mL/min) langsam zu der Reaktionslösung getropft. Es wurde für 24–36 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und das Rohgemisch anschließend im Vakuum vom Lösungsmittel befreit.

### 7.2.7 Allgemeine Arbeitsvorschrift (AAV 7) zur Synthese der Morpholin-2,3-dion-Derivate

1.0 eq. des 2-Aminoethanol-Derivates wurden mittels Eisbad auf 0 °C gekühlt und tropfenweise mit 1.0 eq. Diethyloxalat versetzt. Die Lösung wurde auf Raumtemperatur erwärmt und, falls die Lösung fest wurde, wurde mit sehr wenig Ethylacetat verdünnt. Nach 20–48 Stunden wurde die Reaktionslösung im Vakuum eingeengt.

### 7.2.8 Allgemeine Arbeitsvorschrift (AAV 8) zur Synthese von *N*-alkylierten 2-Aminoethanolen mittels reduktiver Aminierung

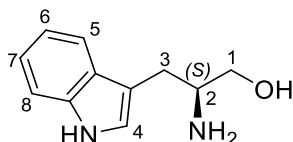
0.95 eq. des Aldehyds wurden in 0.1 M abs. MeOH gelöst und auf 0 °C gekühlt. Es wurden 10 mol% Ameisensäure und 2 SpSP. Natriumsulfat hinzugegeben. Je nach Ansatzgröße wurden per Hand oder mittels Spritzenpumpe (0.05 mL/min) langsam 1.0 eq. Amin zur Reaktionslösung hinzugegetropft. Die Lösung wurde bis zur völligen Umsetzung des Aldehyds bei Raumtemperatur gerührt und anschließend unter Eisbadkühlung bei 0 °C mit 1.7 eq. Natriumborhydrid portionsweise versetzt. Die farblose bis gelbe Suspension wurde für mindestens 4 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und zur Beendigung der Reaktion mit 2 N NaOH-Lösung versetzt. Das Gemisch wurde mit Diethylether versetzt und die organische Phase anschließend über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und vom Lösungsmittel befreit.

## 7.3 Synthesevorschriften

### 7.3.1 Vorschriften und analytische Daten zur Synthese der 2-Aminoethanol-Derivate

#### Darstellung von L-Tryptophanol [(S)-2-Amino-3-(1*H*-indol-3-yl)propan-1-ol]

Die Synthese erfolgte nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift AAV 1. Es wurden 4.088 g (20.01 mmol, 1.0 eq.) L-Tryptophan mit 2.278 g (60.03 mmol, 3.0 eq.) Lithiumaluminiumhydrid (LiAlH<sub>4</sub>) umgesetzt.



**Struktur:**

**Ausbeute:** 3.80 g (19.9 mmol, **99 %** bezogen auf L-Tryptophan), orangefarbener Sirup

**Molmasse:** 190.25 g/mol

**Summenformel:** C<sub>11</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O

**CAS-Nr.:** 526-53-4

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

$\delta$  [ppm] = 7.56 (d, <sup>3</sup>J = 7.9 Hz, 1 H, H-5), 7.33 (d, <sup>3</sup>J = 8.2 Hz, 1 H, H-8), 7.04–7.13 (m, 2 H, H-4, H-6), 7.00 (t, <sup>3</sup>J = 7.9 Hz, 1 H, H-7), 3.59 (dd, <sup>2</sup>J = 10.7 Hz, <sup>3</sup>J = 4.5 Hz, 1 H, H-1a), 3.41 (d, <sup>2</sup>J = 10.7 Hz, 1 H, H-1b), 3.15 (tdd, <sup>3</sup>J = 10.7 Hz, <sup>3</sup>J = 6.0 Hz, <sup>3</sup>J = 4.5 Hz, 1 H, H-2), 2.92 (dd, <sup>2</sup>J = 14.2 Hz, <sup>3</sup>J = 6.0 Hz, 1 H, H-3a), 2.71 (d, <sup>2</sup>J = 14.2 Hz, 1 H, H-3b).

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

$\delta$  [ppm] = 136.6, 127.7, 122.8, 122.2, 119.5, 119.0, 112.7, 111.4, 66.8, 53.1, 30.3.

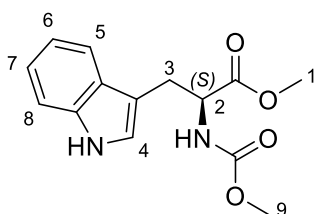
**MS (ESI+):**

$m/z$  = berechnet für [M+H]<sup>+</sup>: 191.1179, gefunden: 191.1185.

Da die <sup>1</sup>H- bzw. <sup>13</sup>C-NMR- und MS-Daten vollständig mit publizierten Daten übereinstimmen, wurde auf eine weitere Charakterisierung dieser Verbindung verzichtet.<sup>[269]</sup>

### Darstellung von *N*-Methyl-L-Tryptophanol [(*S*)-2-Methylamino-3-(1*H*-indol-3-yl)-propan-1-ol]

Die Synthese erfolgte über zwei Schritte. Zunächst wurde der *N*-Methylcarbamat-L-Tryptophanmethylester hergestellt. Hierfür wurden 2.549 g (10.00 mmol, 1.0 eq.) L-Tryptophanmethylester-Hydrochlorid in abs. DCM (0.5 M) unter Rühren suspendiert. Dazu wurden 2.52 g (30.0 mmol, 3.0 eq.) NaHCO<sub>3</sub> gegeben und die Suspension auf 0 °C gekühlt. Es wurden nun 930 µL (1.14 g, 12.0 mmol, 1.2 eq.) Methylchloroformiat langsam hinzu getropft und anschließend die Suspension bei Raumtemperatur für 20 Stunden gerührt. Die Suspension wurde mit DCM versetzt und die Phasen getrennt. Die org. Phase wurde über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und dann im Vakuum vom Lösungsmittel befreit. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (Laufmittel: DCM:MeOH / 100:2).



#### Struktur:

**Ausbeute:** 2.546 g (9.210 mmol, **92 %** bezogen auf L-Tryptophanmethylester-HCl), gelbes Öl

**Molmasse:** 276.29 g/mol

**Summenformel:** C<sub>14</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>

**CAS-Nr.:** 58635-46-4

#### <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

δ [ppm] = 8.27 (bs, 1 H, Aryl-NH), 7.55 (d, <sup>3</sup>J = 7.9 Hz, 1 H, H-5), 7.34 (d, <sup>3</sup>J = 8.1 Hz, 1 H, H-8), 7.19 (dd, <sup>3</sup>J = 8.1 Hz, <sup>3</sup>J = 7.0 Hz, 1 H, H-7), 7.13 (dd, <sup>3</sup>J = 7.9 Hz, <sup>3</sup>J = 7.0 Hz, 1 H, H-6), 6.97 (s, 1 H, H-4), 4.71 (dt, <sup>3</sup>J = 8.2 Hz, <sup>3</sup>J = 5.5 Hz, 1 H, H-2), 3.68 (s, 3 H, H-9), 3.66 (s, 3 H, H-1), 3.31 (d, <sup>3</sup>J = 5.5 Hz, 2 H, H-3).

#### <sup>13</sup>C-NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

δ [ppm] = 172.6, 156.6, 136.3, 127.6, 122.9, 122.3, 119.8, 118.6, 111.4, 109.9, 54.6, 52.43, 28.0.

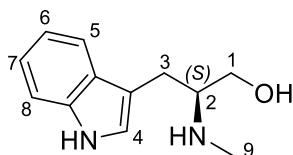
#### MS (ESI+):

*m/z* = berechnet für [M+H]<sup>+</sup>: 277.1183, gefunden: 277.1188.

Da die <sup>1</sup>H- bzw. <sup>13</sup>C-NMR- und MS-Daten vollständig mit publizierten Daten übereinstimmten, wurde auf eine weitere Charakterisierung dieser Verbindung verzichtet.<sup>[270]</sup>

## Experimenteller Teil

Das sauber erhaltene Carbamat wurde nun nach AAV 1 zum *N*-Methyltryptophanol reduziert. 2.54 g (9.00 mmol, 1.0 eq.) Carbamat wurden in abs. THF (0.2 M) gelöst, mit 1.01 g (26.6 mmol, 3.0 eq.) LiAlH<sub>4</sub> portionsweise versetzt und das Reaktionsgemisch für 23 Stunden auf 80 °C erhitzt. Die Beendigung der Reaktion erfolgte durch Zugabe von 5 mL Diethylether, 0.5 mL dest. H<sub>2</sub>O und zuletzt 0.5 mL 2 M NaOH-Lösung bei Raumtemperatur. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (Laufmittel: DCM:MeOH / 10:1–10:2) und mit einer Ausbeute von 28 % über zwei Stufen erhalten.



**Struktur:**

**Ausbeute:** 0.565 g (2.76 mmol, **30 %** bezogen auf *N*-Methylcarbammat-L-Tryptophanmethylester), dunkel orangefarbener klebriger Schaum

**Molmasse:** 204.27 g/mol

**Summenformel:** C<sub>12</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O

**CAS-Nr.:** 101339-61-1

**Schmelzpunkt:** 82.0–82.5 °C

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, Methanol-*d*<sub>4</sub>):

$\delta$  [ppm] = 7.59 (d, <sup>3</sup>*J* = 7.9 Hz, 1 H, H-5), 7.36 (d, <sup>3</sup>*J* = 8.0 Hz, 1 H, H-8), 7.17–6.97 (m, 3 H, H-4, H-6, H-7), 3.66–3.44 (m, 2 H, H-1), 2.98–2.77 (m, 3 H, H-2, H-3), 2.44 (s, 3 H, H-9).

**<sup>13</sup>C-NMR** (75 MHz, Methanol-*d*<sub>4</sub>):

$\delta$  [ppm] = 138.2, 128.8, 124.2, 122.4, 119.7, 119.3, 112.3, 63.8, 62.9, 34.0, 27.5.

**IR:**

$\bar{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3403, 3259, 2915, 2870, 1688, 1580, 1546, 1455, 1338, 1258, 1231, 1050, 1010, 935, 847, 737, 562, 424.

**MS (ESI+):**

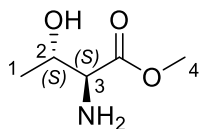
*m/z* = berechnet für [M+H]<sup>+</sup>: 205.1335, gefunden: 205.1335.

**Drehwert:**

$[\alpha]_D^{20} = -2.1^\circ$  (*c* = 1.0, MeOH).

### Darstellung von L-(+)-*allo*-Threoninmethylester [(2*S*,3*S*)-2-Amino-3-hydroxybutan-säuremethylester]

Die Synthese erfolgte nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift AAV 2. Es wurden 59.6 mg (0.500 mmol, 1.0 eq.) L-(+)-*allo*-Threonin mit 400  $\mu$ L (652 mg, 5.48 mmol, 10 eq.) Thionylchlorid in abs. MeOH (0.2 M) umgesetzt.



**Struktur:**

**Ausbeute:** 81.9 mg (0.481 mmol als Hydrochlorid, **97 %** bezogen auf L-(+)-*allo*-Threonin), hell gelber Feststoff

**Molmasse:** 133.15 g/mol; 169.61 g/mol (Hydrochlorid)

**Summenformel:** C<sub>5</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>3</sub>

**CAS-Nr.:** 79617-28-0

**Schmelzpunkt:** 80.0–80.5 °C

**<sup>1</sup>H-NMR** (600 MHz, Methanol-*d*<sub>4</sub>):

$\delta$  [ppm] = 4.24 (dt, <sup>3</sup>*J* = 6.6 Hz, <sup>3</sup>*J* = 3.4 Hz, 1 H, H-2), 4.07 (d, <sup>3</sup>*J* = 3.4 Hz, 1 H, H-3), 3.85 (s, 3 H, H-4), 1.26 (d, <sup>3</sup>*J* = 6.6 Hz, 3 H, H-1).

**<sup>13</sup>C-NMR** (150 MHz, Methanol-*d*<sub>4</sub>):

$\delta$  [ppm] = 168.8, 66.4, 59.4, 53.5, 18.6.

**IR:**

$\bar{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3387, 2998, 2889, 2627, 2569, 2011, 1735, 1598, 1522, 1225, 1055, 1031, 793.

**MS (ESI+):**

*m/z* = berechnet für [M+H]<sup>+</sup>: 134.0812, gefunden: 134.0810.

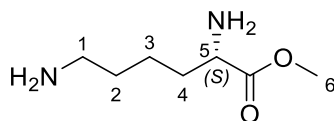
**Drehwert:**

$[\alpha]_D^{20} = -76.5^\circ$  (*c* = 0.2, H<sub>2</sub>O).



### Darstellung von L-Lysinmethylester [(2S)-2,6-Diaminohexansäuremethylester]

Die Synthese erfolgte nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift AAV 2. Es wurden 3.655 g (20.00 mmol, 1.0 eq.) L-Lysin-Hydrochlorid mit 2.60 mL (4.24 g, 35.6 mmol, 10 eq.) Thionylchlorid in abs. MeOH (0.2 M) umgesetzt.



**Struktur:**

**Ausbeute:** 3.930 g (19.98 mmol als Hydrochlorid, **99 %** bezogen auf L-Lysin), farbloser Feststoff

**Molmasse:** 160.22 g/mol; 196.68 g/mol (Hydrochlorid)

**Summenformel:** C<sub>7</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>

**CAS-Nr.:** 687-64-9

**Schmelzpunkt:** 219.0–219.5 °C

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, Methanol-*d*<sub>4</sub>):

$\delta$  [ppm] = 4.08 (t, <sup>3</sup>J = 6.5 Hz, 1 H, H-5), 3.85 (s, 3 H, H-6), 2.96 (t, <sup>3</sup>J = 7.6 Hz, 2 H, H-1), 2.14–1.83 (m, 2 H, H-4), 1.73 (dt, <sup>2</sup>J = 15.3 Hz, <sup>3</sup>J = 7.6 Hz, 2 H, H-2), 1.65–1.42 (m, 2 H, H-3).

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, Methanol-*d*<sub>4</sub>):

$\delta$  [ppm] = 170.8, 53.8, 53.7, 40.3, 31.0, 28.0, 23.2.

**IR:**

$\bar{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 2942, 2831, 2594, 2511, 2431, 1737, 1602, 1582, 1504, 1449, 1240, 1227, 1195, 1160, 1037, 951.

**MS (ESI+):**

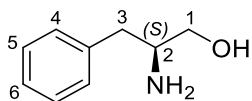
$m/z$  = berechnet für [M+H]<sup>+</sup>: 161.1285, gefunden: 161.1283.

**Drehwert:**

$[\alpha]_D^{20} = -124.0^\circ$  ( $c = 0.5$ , H<sub>2</sub>O).

### Darstellung von L-Phenylalaninol [(S)-2-Amino-3-phenyl-1-propanol]

Die Synthese erfolgte nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift AAV 1. Es wurden 331.6 mg (2.193 mmol, 1.0 eq.) L-Phenylalanin mit 226.8 mg (5.976 mmol, 3.0 eq.) Lithiumaluminiumhydrid (LiAlH<sub>4</sub>) umgesetzt.



**Struktur:**

**Ausbeute:** 281 mg (1.85 mmol, **93 %** bezogen auf L-Phenylalanin), farbloser Feststoff

**Molmasse:** 151.21 g/mol

**Summenformel:** C<sub>9</sub>H<sub>13</sub>NO

**CAS-Nr.:** 3182-95-4

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, Methanol-*d*<sub>4</sub>):

$\delta$  [ppm] = 7.15–7.33 (m, 5 H, H-4, H-5, H-6), 3.53 (dd, <sup>2</sup>*J* = 10.7 Hz, <sup>3</sup>*J* = 4.5 Hz, 1H, H-1a), 3.36 (dd, <sup>2</sup>*J* = 10.7 Hz, <sup>3</sup>*J* = 6.8 Hz, 1 H, H-1b), 3.03 (dtd, <sup>3</sup>*J* = 7.7 Hz, <sup>3</sup>*J* = 6.8 Hz, <sup>3</sup>*J* = 4.5 Hz, 1 H, H-2), 2.77 (dd, <sup>2</sup>*J* = 13.4 Hz, <sup>3</sup>*J* = 6.1 Hz, 1 H, H-3a), 2.56 (dd, <sup>2</sup>*J* = 13.4 Hz, <sup>3</sup>*J* = 7.7 Hz, 1 H, H-3b).

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

$\delta$  [ppm] = 137.2, 129.2, 128.5, 126.3, 64.9, 56.1, 40.3.

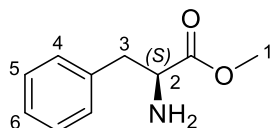
**MS (ESI+):**

*m/z* = berechnet für [M+H]<sup>+</sup>: 152.1070, gefunden: 152.1088.

Da die <sup>1</sup>H- bzw. <sup>13</sup>C-NMR- und MS-Daten vollständig mit publizierten Daten übereinstimmten, wurde auf eine weitere Charakterisierung dieser Verbindung verzichtet.<sup>[271]</sup>

### Darstellung von *N*-Methyl-L-Phenylalaninol [(*S*)-2-Methylamino-3-phenyl-1-propanol]

Die Synthese erfolgte über drei Schritte. Zunächst wurde L-Phenylalaninmethylester nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift AAV 2 synthetisiert. Es wurden 16.52 g (100.0 mmol, 1.0 eq.) L-Phenylalanin mit 14.5 mL (23.8 g, 199.9 mmol, 2.0 eq.) Thionylchlorid in abs. MeOH (0.2 M) umgesetzt.



**Struktur:**

**Ausbeute:** 21.3 g (98.8 mmol als Hydrochlorid, **99 %** bezogen auf L-Phenylalanin), farbloser Feststoff

**Molmasse:** 179.22 g/mol; 215.07 g/mol (Hydrochlorid)

**Summenformel:** C<sub>10</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>2</sub>

**CAS-Nr.:** 2577-90-4

**<sup>1</sup>H-NMR** (600 MHz, Methanol-*d*<sub>4</sub>):

$\delta$  [ppm] = 7.39–7.35 (m, 2 H, H-4), 7.34–7.30 (m, 1 H, H-6), 7.29–7.23 (m, 2 H, H-5), 4.32 (dd, <sup>3</sup>*J* = 7.4 Hz, <sup>3</sup>*J* = 6.2 Hz, 1 H, H-2), 3.80 (s, 3 H, H-1), 3.27 (dd, <sup>2</sup>*J* = 14.4 Hz, <sup>3</sup>*J* = 6.2 Hz, 1 H, H-3a), 3.18 (dd, <sup>2</sup>*J* = 14.4 Hz, <sup>3</sup>*J* = 7.4 Hz, 1 H, H-3b).

**<sup>13</sup>C-NMR** (150 MHz, Methanol-*d*<sub>4</sub>):

$\delta$  [ppm] = 169.0, 133.9, 129.0, 128.8, 127.6, 53.8, 52.2, 36.0.

**MS (ESI+):**

*m/z* = berechnet für [M+H]<sup>+</sup>: 180.1019, gefunden: 180.1019.

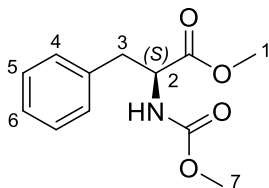
Da die <sup>1</sup>H- bzw. <sup>13</sup>C-NMR- und MS-Daten vollständig mit publizierten Daten übereinstimmten, wurde auf eine weitere Charakterisierung dieser Verbindung verzichtet.<sup>[159]</sup>

Zur Synthese des *N*-Methoxycarbonyl-L-phenylalaninmethylester wurden 3.24 g (15.0 mmol, 1.0 eq.) L-Phenylalaninmethylester-Hydrochlorid in abs. DCM (0.5 M) unter Rühren suspendiert. Dazu wurden 3.78 g (45.0 mmol, 3.0 eq.) NaHCO<sub>3</sub> gegeben und die Suspension auf 0 °C gekühlt. Es wurden nun 1.45 mL (1.77 g, 18.8 mmol, 1.25 eq.) Methylchlorformiat langsam hinzu getropft und anschließend die Suspension bei Raumtemperatur für 17 Stunden gerührt. Die Suspension wurde mit DCM versetzt

## Experimenteller Teil

---

und die Phasen getrennt. Die org. Phase wurde über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, filtriert und dann im Vakuum vom Lösungsmittel befreit.



**Struktur:**

**Ausbeute:** 3.19 g (13.5 mmol, **90 %** bezogen auf L-Phenylalaninmethylester·HCl), farbloses Öl

**Molmasse:** 237.26 g/mol

**Summenformel:**  $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{NO}_4$

**CAS-Nr.:** 41844-71-7

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz, Methanol- $d_4$ ):

$\delta$  [ppm] = 7.33–7.13 (m 5 H, H-4, H-5, H-6), 4.43 (dd,  $^3J = 9.1$  Hz,  $^3J = 5.5$  Hz, 1 H, H-2), 3.66 (s, 3 H, H-7), 3.56 (s, 3 H, H-1), 3.11 (dd,  $^2J = 13.8$  Hz,  $^3J = 5.5$  Hz, 1 H, H-3a), 2.92 (dd,  $^2J = 13.8$  Hz,  $^3J = 9.1$  Hz, 1 H, H-3b).

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (100 MHz, Methanol- $d_4$ ):

$\delta$  [ppm] = 173.9, 158.9, 138.2, 130.2, 129.4, 127.8, 56.9, 52.6, 52.5, 38.5.

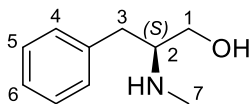
**MS (ESI+):**

$m/z$  = berechnet für  $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 180.1019, gefunden: 180.1019.

Da die  $^1\text{H}$ - bzw.  $^{13}\text{C}$ -NMR- und MS-Daten vollständig mit publizierten Daten übereinstimmten, wurde auf eine weitere Charakterisierung dieser Verbindung verzichtet.<sup>[159]</sup>

*N*-Methoxycarbonyl-L-phenylalaninmethylester wurde nun nach AAV 1 zu *N*-Methylphenylalaninol reduziert. Hierfür wurden 353.3 mg (1.489 mmol, 1.0 eq.) Carbamat mit 285.9 mg (7.532 mmol, 5.0 eq.)  $\text{LiAlH}_4$  in abs. THF (0.5 M) umgesetzt. Nach Beendigung der Reaktion durch Zugabe von 5 mL Diethylether, 0.5 mL dest.  $\text{H}_2\text{O}$  und zuletzt 0.5 mL 2 M NaOH-Lösung bei Raumtemperatur wurde über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, filtriert und der Filterkuchen mit Diethylether gewaschen. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wurde das Produkt mit einer Ausbeute von 31 % über zwei Stufen erhalten.

**Struktur:**



**Ausbeute:** 228.3 mg (1.382 mmol, **93 %** bezogen auf *N*-Methoxycarbonyl-L-phenylalaninmethylester), farbloser Feststoff

**Molmasse:** 165.24 g/mol

**Summenformel:** C<sub>10</sub>H<sub>15</sub>NO

**CAS-Nr.:** 84773-29-5

**Schmelzpunkt:** 69.0–70.0 °C

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, Methanol-*d*<sub>4</sub>):

$\delta$  [ppm] = 7.32–7.24 (m, 2 H, H-5), 7.24–7.16 (m, 3 H, H-4, H-6), 3.52 (dd, <sup>2</sup>*J* = 11.1 Hz, <sup>3</sup>*J* = 4.1 Hz, 1 H, H-3a), 3.39 (dd, <sup>2</sup>*J* = 11.1 Hz, <sup>3</sup>*J* = 5.8 Hz, 1 H, H-3b), 2.83–2.70 (m, 2 H, H-1a, H-2), 2.65 (dd, <sup>2</sup>*J* = 12.3 Hz, <sup>3</sup>*J* = 7.2 Hz, 1 H, H-1b), 2.41 (s, 3 H, H-7).

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, Methanol-*d*<sub>4</sub>):

$\delta$  [ppm] = 140.2, 130.3, 129.5, 127.4, 64.0, 63.1, 38.0, 34.0.

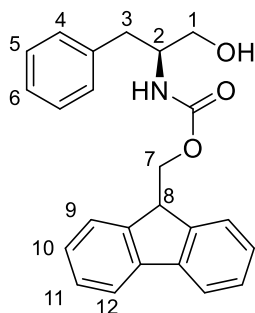
**MS (ESI+):**

*m/z* = berechnet für [M+H]<sup>+</sup>: 166.1226, gefunden: 166.1228.

Da die <sup>1</sup>H- bzw. <sup>13</sup>C-NMR- und MS-Daten vollständig mit publizierten Daten übereinstimmten, wurde auf eine weitere Charakterisierung dieser Verbindung verzichtet.<sup>[158]</sup>

### Darstellung von *N*-Fmoc-L-Phenylalaninol [(9*H*-Fluoren-9-yl)methyl-(*S*)-(1-hydroxy-3-phenylpropan-2-yl)carbamat]

Die Synthese erfolgte nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift AAV 3. Es wurden 625 mg (4.13 mmol, 1.0 Äq.) L-Phenylalaninol, 1.069 g Fmoc-Chlorid (4.131 mmol, 1.0 Äq.), sowie 348 mg Natriumhydrogencarbonat (4.14 mmol, 1.0 Äq.) in Dioxan:H<sub>2</sub>O (1:1, 25 mL) suspendiert.



#### Struktur:

**Ausbeute:** 1.496 g (4.006 mmol, **97 %** bezogen auf L-Phenylalaninol), farbloser Feststoff

**Molmasse:** 373.44 g/mol

**Summenformel:** C<sub>24</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>3</sub>

**CAS-Nr.:** 129397-83-7

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

$\delta$  [ppm] = 7.76 (d, <sup>3</sup>J = 7.5 Hz, 2 H, H-12), 7.54 (t, <sup>3</sup>J = 6.4 Hz, 2 H, H-9), 7.40 (t, <sup>3</sup>J = 7.5 Hz, 2 H, H-11), 7.31 (t, <sup>3</sup>J = 7.5 Hz, 4 H, H-5, H-10), 7.25–7.16 (m, 3 H, H-4, H-6), 4.97 (d, <sup>3</sup>J = 5.2 Hz, 1 H, OH), 4.48–4.33 (m, 2 H, H-7), 4.19 (t, <sup>3</sup>J = 6.6 Hz, 1 H, H-8), 3.98–3.88 (m, 1 H, H-2), 3.73–3.65 (m, 1 H, H-1a), 3.63–3.54 (m, 1 H, H-1b), 2.87 (d, <sup>3</sup>J = 5.5 Hz, 2 H, H-3), 2.09 (s, 1 H, NH).

**<sup>13</sup>C-NMR** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

$\delta$  [ppm] = 144.0, 141.5, 137.7, 129.4, 128.8, 127.8, 127.2, 126.8, 125.2, 120.1, 66.8, 64.1, 54.3, 47.5, 37.5.

**MS (ESI+):**

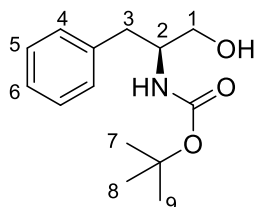
*m/z* = berechnet für [M+Na]<sup>+</sup>: 396.1570, gefunden: 396.1550.

Da die <sup>1</sup>H- bzw. <sup>13</sup>C-NMR- und MS-Daten vollständig mit publizierten Daten übereinstimmten, wurde auf eine weitere Charakterisierung dieser Verbindung verzichtet.<sup>[272]</sup>

## Experimenteller Teil

### Darstellung von *N*-Boc-L-Phenylalaninol [*tert*-Butyl-(*S*)-(1-hydroxy-3-phenylpropan-2-yl)carbamat]

Die Synthese erfolgte nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift AAV 4. Es wurden 454 mg (3.00 mmol, 1.0 eq.) L-Phenylalaninol und 0.62 mL (Boc)<sub>2</sub>O (0.63 mg, 2.9 mmol, 0.96 eq.) verwendet. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (Laufmittel: DCM:MeOH / 10:1).



#### Struktur:

**Ausbeute:** 678 mg (2.70 mmol, **90 %** bezogen auf L-Phenylalaninol), farbloser Feststoff

**Molmasse:** 251.33 g/mol

**Summenformel:** C<sub>14</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>3</sub>

**CAS-Nr.:** 66605-57-0

**Schmelzpunkt:** 94.5–95.0 °C

**<sup>1</sup>H-NMR** (600 MHz, Methanol-*d*<sub>4</sub>):

$\delta$  [ppm] = 7.32–7.21 (m, 5 H, H-4, H-5, H-6), 3.81 (m, 1 H, H-2), 3.52 (d, <sup>3</sup>*J* = 5.2 Hz, 2 H, H-1), 2.90 (dd, <sup>2</sup>*J* = 13.5 Hz, <sup>3</sup>*J* = 6.0 Hz, 1 H, H-3a), 2.67 (dd, <sup>2</sup>*J* = 13.5 Hz, <sup>3</sup>*J* = 8.4 Hz, 1 H, H-3b), 1.40 (s, 9 H, H-7, H-8, H-9).

**<sup>13</sup>C-NMR** (150 MHz, Methanol-*d*<sub>4</sub>):

$\delta$  [ppm] = 158.0, 140.1, 130.4, 129.3, 127.2, 80.0, 64.5, 55.3, 38.5, 28.7.

#### IR:

$\bar{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3354, 2983, 2932, 2873, 1686, 1525, 1442, 1389, 1365, 1314, 1267, 1249, 1165, 1052, 1034, 1003, 885, 775, 736, 700, 639, 501, 457.

#### MS (ESI+):

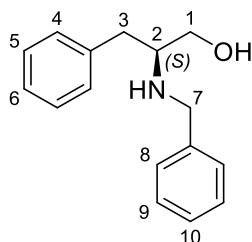
*m/z* = berechnet für [M+Na]<sup>+</sup>: 274.1414, gefunden: 274.1422.

#### Drehwert:

$[\alpha]_D^{20} = -29.2^\circ$  (*c* = 0.5, DCM).

### Darstellung von *N*-Benzyl-L-Phenylalaninol [(*S*)-2-Benzylamino-3-phenyl-1-propanol]

Die Synthese erfolgte nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift AAV 5. Es wurden 303 mg (2.00 mmol, 1.0 eq.) L-Phenylalaninol und 186 mg (4.40 mmol, 2.2 eq.) Lithiumhydroxid-Monohydrat in 0.5 M abs. DMF gegeben und mit 1 g Molsieb (3 Å) für 30 min bei Raumtemperatur gerührt. Nach Hinzutropfen von 230 µL (1.90 mmol, 0.95 eq.) Benzylbromid wurde das Gemisch für 12 Stunden gerührt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (Laufmittel: DCM:MeOH / 100:5).



#### Struktur:

**Ausbeute:** 321 mg (1.33 mmol, **70 %** bezogen auf L-Phenylalaninol), farbloser Feststoff

**Molmasse:** 241.33 g/mol

**Summenformel:** C<sub>16</sub>H<sub>19</sub>NO

**CAS-Nr.:** 42807-45-4

**Schmelzpunkt:** 62.0–62.5 °C

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, Methanol-*d*<sub>4</sub>):

$\delta$  [ppm] = 7.33–7.17 (m, 10 H, H-4, H-5, H-6, H-8, H-9, H-10), 3.80 (s, 2 H, H-7), 3.55 (dd, <sup>3</sup>*J* = 4.6 Hz, 1 H, H-1a), 3.45 (dd, <sup>3</sup>*J* = 4.6 Hz, 1 H, H-1b), 2.90 (dtd, <sup>3</sup>*J* = 7.6 Hz, <sup>3</sup>*J* = 6.3 Hz, <sup>3</sup>*J* = 4.6 Hz, 1 H, H-2), 2.82 (dd, <sup>2</sup>*J* = 13.5 Hz, <sup>3</sup>*J* = 6.3 Hz, 1 H, H-3a), 2.72 (dd, <sup>2</sup>*J* = 13.5 Hz, <sup>3</sup>*J* = 7.6 Hz, 1 H, H-3b).

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, Methanol-*d*<sub>4</sub>):

$\delta$  [ppm] = 140.7, 140.2, 130.3, 129.5, 129.4, 128.2, 127.3, 63.9, 61.3, 52.1, 38.4.

**IR:**

$\bar{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3289, 3085, 3057, 3025, 2920, 2854, 2738, 2446, 1631, 1601, 1494, 1345, 1265, 1145, 1112, 1027, 1003, 978, 741, 694, 537.

**MS (ESI+):**

*m/z* = berechnet für [M+H]<sup>+</sup>: 242.1539, gefunden: 242.1526.

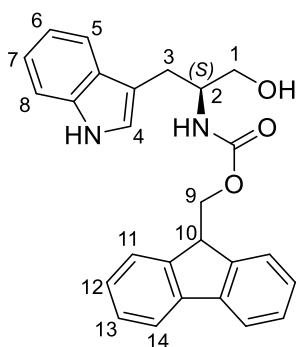
**Drehwert:**

$[\alpha]_D^{20} = -7.6^\circ$  (*c* = 0.5, DCM).



### Darstellung von *N*-Fmoc-L-Tryptophan [(9*H*-Fluoren-9-yl)methyl-(*S*)-(1-hydroxy-3-(1*H*-indol-3-yl)propan-2-yl)carbamat]

Die Synthese erfolgte nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift AAV 3. Es wurden 952 mg L-Tryptophan (5.00 mmol, 1.0 eq.), 1.29 g (4.99 mmol, 1.0 eq.) Fmoc-Cl und 422 mg (5.02 mmol, 1.0 eq.) Natriumhydrogencarbonat in 36 mL Dioxan:H<sub>2</sub>O (1:1) suspendiert und umgesetzt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (Laufmittel: DCM:MeOH / 20:1). Die erhaltenen verunreinigten Fraktionen wurden erneut säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (Laufmittel: DCM:MeOH / 100:1).



#### Struktur:

**Ausbeute:** 1.38 g (3.35 mmol, **67 %** bezogen auf L-Tryptophan), farbloser Feststoff

**Molmasse:** 412.49 g/mol

**Summenformel:** C<sub>26</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>

**CAS-Nr.:** 153815-60-2

**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, Methanol-*d*<sub>4</sub>):

$\delta$  [ppm] = 7.76 (d, <sup>3</sup>*J* = 7.5 Hz, 2 H, H-11), 7.62 (d, <sup>3</sup>*J* = 7.6 Hz, 1 H, H-5), 7.58 (d, <sup>3</sup>*J* = 7.6 Hz, 2 H, H-12), 7.39–7.32 (m, 3 H, H-8, H-13), 7.26 (q, <sup>3</sup>*J* = 7.6 Hz, 2 H, H-14), 7.11–7.06 (m, 2 H, H-4, H-7), 6.99 (t, <sup>3</sup>*J* = 7.4 Hz, 1 H, H-6), 4.36–4.31 (m, 1 H, H-9a), 4.24–4.19 (m, 1 H, H-9b), 4.14 (t, <sup>3</sup>*J* = 6.7 Hz, 1 H, H-10), 3.95 (q, <sup>3</sup>*J* = 6.5 Hz, <sup>3</sup>*J* = 6.0 Hz, 1 H, H-2), 3.59–3.52 (m, 2 H, H-1), 3.02 (dd, <sup>2</sup>*J* = 14.5 Hz, <sup>3</sup>*J* = 6.5 Hz, 1 H, H-3a), 2.89 (dd, <sup>2</sup>*J* = 14.5 Hz, <sup>3</sup>*J* = 7.3 Hz, 1 H, H-3b).

**<sup>13</sup>C-NMR** (125 MHz, Methanol-*d*<sub>4</sub>):

$\delta$  [ppm] = 158.6, 145.4, 142.5, 138.1, 129.1, 128.7, 128.1, 128.1, 126.3, 126.2, 124.1, 122.2, 120.8, 119.6, 119.5, 112.5, 112.2, 67.6, 64.6, 55.3, 54.8, 28.0.

## Experimenteller Teil

---

### IR:

$\bar{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3393, 3336, 2953, 1687, 1537, 1451, 1425, 1264, 1248, 1232, 1146, 1082, 1063, 1046, 736, 676, 643, 584, 509, 432.

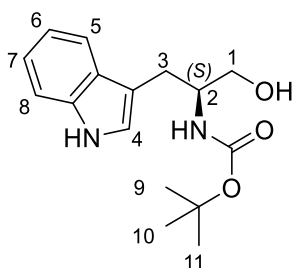
### MS (ESI+):

$m/z$  = berechnet für [M+Na]<sup>+</sup>: 435.1769, gefunden: 435.1749.

Da die <sup>1</sup>H- bzw. <sup>13</sup>C-NMR- und MS-Daten vollständig mit publizierten Daten übereinstimmten, wurde auf eine weitere Charakterisierung dieser Verbindung verzichtet.<sup>[272]</sup>

### Darstellung von *N*-Boc-L-Tryptophanol [*tert*-Butyl-(*S*)-(1-hydroxy-3-(1*H*-indol-3-yl)propan-2-yl)carbamat]

Die Synthese erfolgte nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift AAV 4. Es wurden 2.30 g (12.1 mmol, 1.0 eq.) L-Tryptophanol und 2.47 mL (2.52 g, 11.5 mmol, 0.95 eq.) (Boc)<sub>2</sub>O verwendet. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (Laufmittel: DCM:MeOH / 100:5).



### Struktur:

**Ausbeute:** 2.34 g (8.06 mmol, **67 %** bezogen auf L-Tryptophanol), gelber Feststoff

**Molmasse:** 290.36 g/mol

**Summenformel:** C<sub>16</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>

**CAS-Nr.:** 82689-19-8

**Schmelzpunkt:** 114.0–115.0 °C

### <sup>1</sup>H-NMR (600 MHz, Methanol-*d*<sub>4</sub>):

$\delta$  [ppm] = 7.61 (d, <sup>3</sup>*J* = 7.7 Hz, 1 H, H-5), 7.32 (d, <sup>3</sup>*J* = 8.1 Hz, 1 H, H-8), 7.09–7.05 (m, 2 H, H-6, H-7), 6.99 (t, <sup>3</sup>*J* = 7.7 Hz, 1 H, H-4), 3.89–3.83 (m, 1 H, H-2), 3.56–3.49 (m, 2 H, H-1), 3.00 (dd, <sup>2</sup>*J* = 14.4 Hz, <sup>3</sup>*J* = 6.8 Hz, 1 H, H-3a), 2.86 (dd, <sup>2</sup>*J* = 14.2 Hz, <sup>3</sup>*J* = 6.6 Hz, 1 H, H-3b), 1.39 (s, 8 H, H-9, H-10, H-11a, H-11b), 1.16 (s, 1 H, H-11c).

## Experimenteller Teil

---

$^{13}\text{C-NMR}$  (150 MHz, Methanol- $d_4$ ):

$\delta$  [ppm] = 156.5, 136.4, 127.8, 122.8, 122.3, 119.7, 119.0, 111.9, 111.3, 79.8, 65.4, 53.2, 28.7, 28.5.

**IR:**

$\bar{\nu}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] = 3419, 3404, 3358, 2980, 2950, 2938, 2869, 1683, 1523, 1476, 1390, 1366, 1341, 1265, 1246, 1167, 1086, 1042, 996, 775, 739, 635, 602, 583, 546, 524, 460, 424.

**MS (ESI+):**

$m/z$  = berechnet für  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 313.1630, gefunden: 313.1666;

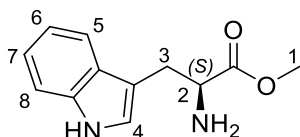
berechnet für  $[\text{M}-(\text{C}_5\text{H}_{10}\text{NO}_2)]^+$ : 174.0919, gefunden: 174.0945.

**Drehwert:**

$[\alpha]_D^{20} = -9.4^\circ$  ( $c = 0.5$ , MeOH).

### Darstellung von *N*-Trityl-L-tryptophan [(*S*)-3-(1*H*-Indol-3-yl)-2-(triphenylmethyl-amino)propan-1-ol]

Die Synthese erfolgte über drei Schritte. Zunächst wurde L-Tryptophanmethylester nach AAV 2 hergestellt. 16.3 g L-Tryptophan (79.8 mmol, 1.0 eq.) wurden hierbei in 300 mL MeOH suspendiert und mit 11.7 mL  $\text{SOCl}_2$  (19.2 g, 161 mmol, 2.0 eq.) umgesetzt. Abschließend erfolgte eine säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel (Laufmittel: DCM:MeOH / 10:1–10:2).



**Struktur:**

**Ausbeute:** 17.0 g (66.7 mmol, **83 %** bezogen auf L-Tryptophan), orangefarbener Sirup

**Molmasse:** 218.26 g/mol

**Summenformel:**  $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2$

**CAS-Nr.:** 210769-78-1

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta$  [ppm] = 8.20 (s, 1 H, NH), 7.62 (d,  $^3J = 7.8$  Hz, 1 H, H-5), 7.36 (d,  $^3J = 6.9$  Hz, 1 H, H-8), 7.16 (ddt,  $^3J = 14.7$  Hz,  $^3J = 7.1$  Hz,  $^4J = 1.2$  Hz, 2 H, H-6, H-7), 7.06 (d,  $^4J = 2.3$  Hz, 1 H, H-4), 3.84 (dd,  $^3J = 7.7$  Hz,  $^3J = 4.8$  Hz, 1 H, H-2), 3.72 (s, 3 H, H-1), 3.29 (dd,  $^2J = 14.7$  Hz,  $^3J = 5.1$  Hz, 1 H, H-3a), 3.06 (dd,  $^2J = 14.7$  Hz,  $^3J = 7.7$  Hz, 1 H, H-3b).

## Experimenteller Teil

---

$^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta$  [ppm] = 175.9, 136.4, 127.6, 123.1, 122.3, 119.7, 118.9, 111.4, 55.1, 52.2, 30.9.

**IR:**

$\bar{\nu}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] = 3366, 3169, 2949, 2921, 1728, 1588, 1456, 1436, 1355, 1341, 1198, 1174, 1102, 1065, 1008, 926, 818, 738, 425.

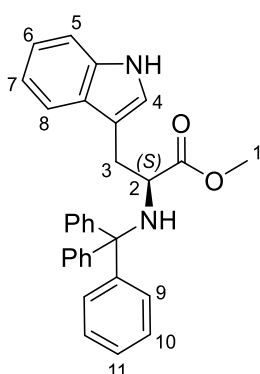
**MS (ESI+):**

$m/z$  = berechnet für  $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 219.1128, gefunden: 219.1112.

**Drehwert:**

$[\alpha]_D^{20} = +34.6^\circ$  ( $c = 0.5$ , DCM).

2.50 g (11.5 mmol, 1.0 eq.) L-Tryptophanmethylester wurden in 11 mL DCM gelöst und 1.5 mL (1.1 g, 11 mmol, 0.96 eq.) Triethylamin wurden hinzuge tropft. Anschließend wurden unter Rühren 2.87 g (10.3 mmol, 0.9 eq.) Trityl-Chlorid hinzugefügt und die Reaktionslösung für 23 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Abschließend wurde filtriert, das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (Laufmittel: DCM:MeOH / 100:1). Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt, der Rückstand in Diethylether gelöst und doppelt so viel Petrolether hinzugefügt. Das Produkt ist unter Kühlung kristallisiert und wurde durch Filtration isoliert. Der Vorgang der Kristallisation wurde wiederholt, bis keine Kristalle mehr entstanden sind.



**Struktur:**

**Ausbeute:** 3.65 g (7.92 mmol, **77 %** bezogen auf Trityl-Chlorid), farbloser Feststoff

**Molmasse:** 460.57 g/mol

**Summenformel:**  $\text{C}_{31}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_2$

**CAS-Nr.:** 18598-78-2

## Experimenteller Teil

---

**Schmelzpunkt:** 72.3–73.9 °C

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, Methanol-*d*<sub>4</sub>):

$\delta$  [ppm] = 7.47 (dd, <sup>3</sup>*J* = 7.9 Hz, <sup>4</sup>*J* = 0.7 Hz, 1 H, H-8), 7.40–7.33 (m, 7 H, H-5, H-9), 7.19–7.11 (m, 9 H, H-10, H-11), 7.11–7.06 (m, 2 H, H-4, H-6), 7.02–6.95 (m, 1 H, H-7), 3.60 (t, <sup>3</sup>*J* = 6.7 Hz, 1 H, H-2), 3.12 (dt, <sup>3</sup>*J* = 7.3 Hz, <sup>3</sup>*J* = 6.8 Hz, 2 H, H-3), 3.02 (s, 3 H, H-1).

**<sup>13</sup>C-NMR** (75 MHz, Methanol-*d*<sub>4</sub>):

$\delta$  [ppm] = 177.6, 147.4, 138.1, 130.0, 129.2, 128.7, 127.4, 124.7, 122.3, 119.6, 119.6, 112.2, 111.6, 72.2, 59.0, 52.0, 32.7.

**IR:**

$\bar{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3459, 3358, 3059, 3026, 1728, 1717, 1597, 1489, 1444, 1330, 1156, 1030, 1009, 889, 756, 695, 637, 583.

**MS (ESI+):**

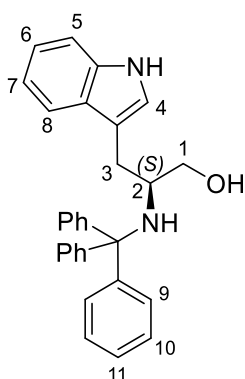
*m/z* = berechnet für [M+Na]<sup>+</sup>: 483.2043, gefunden: 483.2054;

berechnet für [Trityl]<sup>+</sup>: 243.1174, gefunden: 243.1182.

**Drehwert:**

$[\alpha]_D^{20} = +48.8^\circ$  (*c* = 0.5, DCM).

Die Darstellung von *N*-Trityl-L-tryptophanol erfolgte abschließend nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift AAV 1. Es wurden 2.53 g (5.50 mmol, 1.0 eq.) *N*-Trityl-L-tryptophanmethylester und 627 mg (16.5 mmol, 3.0 eq.) Lithiumaluminiumhydrid verwendet. Die Reaktion wurde mit 40 mL THF/H<sub>2</sub>O (1:1) beendet, anschließend wurde mit 50 mL einer NaOH-Lösung (2 N) gewaschen und mit 50 mL DCM extrahiert. Der tritylgeschützte Aminoalkohol wurde mit einer Ausbeute von 64 % über drei Stufen erhalten.



**Struktur:**

## Experimenteller Teil

---

**Ausbeute:** 2.014 g (4.656 mmol, **85 %** bezogen auf *N*-Trityl-L-tryptophanmethylester), farbloser Feststoff

**Molmasse:** 432.57 g/mol

**Summenformel:** C<sub>30</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O

**CAS-Nr.:** --

**Schmelzpunkt:** 67.0–67.5 °C

**<sup>1</sup>H-NMR** (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

$\delta$  [ppm] = 7.92 (s, 1 H, Aryl-NH), 7.57–7.54 (m, 6 H, H-9), 7.36–7.33 (m, 1 H, H-8), 7.32–7.24 (m, 7 H, H-5, H-10), 7.21–7.17 (m, 3 H, H-11), 7.16–7.13 (m, 1 H, H-6), 7.04–7.01 (m, 1 H, H-7), 6.85 (d, <sup>4</sup>*J* = 2.2 Hz, 1 H, H-4), 3.08 (dd, <sup>3</sup>*J* = 10.5 Hz, <sup>3</sup>*J* = 2.5 Hz, 1 H, H-2), 2.99–2.94 (m, 1 H, H-1a), 2.80–2.74 (m, 2 H, H-1b, H-3a), 2.63 (dd, <sup>2</sup>*J* = 14.1 Hz, <sup>3</sup>*J* = 5.1 Hz, 1 H, H-3b), 1.36 (s, 1 H, OH).

**<sup>13</sup>C-NMR** (150 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

$\delta$  [ppm] = 147.1, 136.5, 129.1, 128.3, 128.2, 126.8, 123.1, 122.3, 119.6, 119.5, 113.5, 111.3, 71.6, 63.1, 54.4, 29.4.

**IR:**

$\bar{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3418, 3310, 3055, 2930, 2872, 1595, 1488, 1446, 1338, 1184, 899, 740, 698, 623, 582, 532, 424.

**MS (ESI+):**

*m/z* = berechnet für [Trityl]<sup>+</sup>: 243.1174, gefunden: 243.1131.

**MS (EI):**

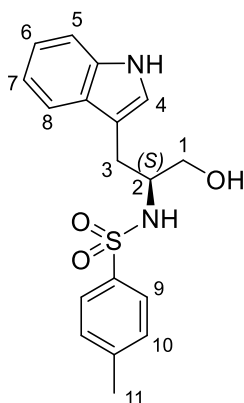
*m/z* = 432.32 [M]<sup>+</sup>, 401.28 [M-CH<sub>2</sub>OH]<sup>+</sup>, 302.26 [C<sub>21</sub>H<sub>20</sub>NO]<sup>+</sup>, 243.20 [Trityl]<sup>+</sup>, 130.13 [Indyl]<sup>+</sup>.

**Drehwert:**

$[\alpha]_D^{20} = -9.4^\circ$  (*c* = 0.5, DCM).

### Darstellung von *N*-Tosyl-L-Tryptophan [(2*S*)-3-(1*H*-Indol-3-yl)-2-(toluolsulfonsäure-amido)propan-1-ol]

Die Synthese erfolgte nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift AAV 1. Es wurden 179 mg (0.499 mmol, 1.0 eq.) *N*-Tosyltryptophan und 58.7 mg (1.55 mmol, 3.0 eq.) Lithiumaluminiumhydrid verwendet. Die Reaktion wurde mit 4 mL THF/H<sub>2</sub>O (4:1) beendet, anschließend wurde mit 5 mL einer NaOH-Lösung (2 N) gewaschen und mit DCM extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt.



#### Struktur:

**Ausbeute:** 117 g (0.340 mmol, **68 %** bezogen auf *N*-Tosyl-L-Tryptophan), farbloser Feststoff

**Molmasse:** 344.43 g/mol

**Summenformel:** C<sub>18</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S

**CAS-Nr.:** 139712-95-1

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, Methanol-*d*<sub>4</sub>):

$\delta$  [ppm] = 7.93 (d, <sup>3</sup>*J* = 8.0 Hz, 2 H, H-9), 7.25–7.21 (m, 2 H, H-5, H-8), 7.03 (t, <sup>3</sup>*J* = 7.0 Hz, 1 H, H-6), 6.99 (d, <sup>3</sup>*J* = 8.0 Hz, 2 H, H-10), 6.91 (s, 1 H, H-4), 6.88 (t, <sup>3</sup>*J* = 7.0 Hz, 1 H, H-7), 3.63–3.46 (m, 2 H, H-1), 3.42 (m, 1 H, H-2), 3.05–2.61 (m, 2 H, H-3), 2.29 (s, 3 H, H-11).

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, Methanol-*d*<sub>4</sub>):

$\delta$  [ppm] = 143.9, 138.9, 138.1, 130.1, 128.5, 127.6, 124.4, 122.1, 119.5, 119.2, 112.2, 111.7, 65.5, 57.1, 28.3, 21.5.

**MS (ESI+):**

*m/z* = berechnet für [M+Na]<sup>+</sup>: 367.1087, gefunden: 367.1092.

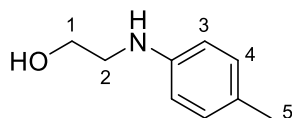
## Experimenteller Teil

---

Da die  $^1\text{H}$ - bzw.  $^{13}\text{C}$ -NMR- und MS-Daten vollständig mit publizierten Daten übereinstimmen, wurde auf eine weitere Charakterisierung dieser Verbindung verzichtet.<sup>[273]</sup>

### Darstellung von *N*-(4-Methylphenyl)-2-aminoethanol

Es wurden 3.27 g (15.0 mmol, 1.0 eq.) 4-Iodtoluol, 202 mg (1.50 mmol, 0.1 eq.) Kupfer(I)chlorid, 1.69 g (30.0 mmol, 2.0 eq.) Kaliumhydroxid und 2.7 mL (2.7 g, 45 mmol, 3.0 eq.) 2-Aminoethanol zusammengegeben und bei Raumtemperatur für 16.5 Stunden gerührt. Die Reaktion wurde durch die Zugabe von 2 mL dest.  $\text{H}_2\text{O}$  beendet. Die Reaktionslösung wurde mit Ethylacetat extrahiert, über Natriumsulfat getrocknet und filtriert. Nach Entfernen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck wurde das Rohprodukt säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (Laufmittel: PE:EE / 1:1).



**Struktur:**

**Ausbeute:** 1.009 g (11.90 mmol, **80 %** bezogen auf 4-Iodtoluol), orangefarbener Feststoff

**Molmasse:** 151.20 g/mol

**Summenformel:**  $\text{C}_9\text{H}_{13}\text{NO}$

**CAS-Nr.:** 2933-74-6

**$^1\text{H}$ -NMR** (400 MHz, Methanol- $d_4$ ):

$\delta$  [ppm] = 6.93 (d,  $^3J = 8.2$  Hz, 2 H, H-4), 6.58 (d,  $^3J = 8.2$  Hz, 2 H, H-3), 3.70 (t,  $^3J = 5.8$  Hz, 2 H, H-1), 3.17 (t,  $^3J = 5.8$  Hz, 2 H, H-2), 2.19 (s, 3 H, H-5).

**$^{13}\text{C}$ -NMR** (100 MHz, Methanol- $d_4$ ):

$\delta$  [ppm] = 147.7, 130.5, 127.7, 114.7, 61.6, 47.7, 20.5.

**IR:**

$\bar{\nu}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] = 3268, 3233, 3135, 3095, 2914, 2857, 1616, 1515, 1424, 1356, 1300, 1260, 1210, 1128, 800, 678, 508.

**MS (ESI+):**

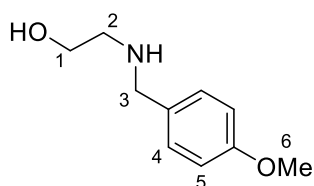
$m/z$  = berechnet für  $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 152.1070, gefunden: 152.1070.

Da die  $^1\text{H}$ - bzw.  $^{13}\text{C}$ -NMR- und MS-Daten vollständig mit publizierten Daten übereinstimmen, wurde auf eine weitere Charakterisierung dieser Verbindung verzichtet.<sup>[274]</sup>



### Darstellung von *N*-(*p*-Methoxybenzyl)-2-aminoethanol

*N*-PMB-2-Aminoethanol wurde nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift AAV 8 synthetisiert. Es wurden 2.33 mL (2.59 g, 18.9 mmol, 0.95 eq.) Anisaldehyd in 10 mL abs. MeOH mit 75  $\mu$ L (91 mg, 1.9 mmol, 10 mol%) konz. Ameisensäure und Natriumsulfat versetzt. 1.21 mL (1.22 g, 20.0 mmol, 1.0 eq.) 2-Aminoethanol wurden mittels Spritzenpumpe langsam zur Reaktionslösung hinzuge tropft. Die Reduktion erfolgte mit 1.289 g (34.01 mmol, 1.7 eq.) Natriumborhydrid. Die säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel erfolgte mit einem Lösungsmittelgemisch von DCM:MeOH / 100:1–100:10.



**Struktur:**

**Ausbeute:** 2.588 g (14.28 mmol, **76 %** bezogen auf 2-Aminoethanol), farbloses Öl

**Molmasse:** 181.24 g/mol

**Summenformel:** C<sub>10</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>2</sub>

**CAS-Nr.:** 64834-63-5

**<sup>1</sup>H-NMR** (600 MHz, Methanol-*d*<sub>4</sub>):

$\delta$  [ppm] = 7.25 (d, <sup>3</sup>*J* = 8.6 Hz, 2 H, H-5), 6.89 (d, <sup>3</sup>*J* = 8.6 Hz, 2 H, H-4), 3.77 (s, 3 H, H-6), 3.72 (s, 2 H, H-3), 3.69–3.63 (m, 2 H, H-1), 2.74–2.70 (m, 2 H, H-2).

**<sup>13</sup>C-NMR** (150 MHz, Methanol-*d*<sub>4</sub>):

$\delta$  [ppm] = 160.5, 132.3, 130.8, 114.9, 61.4, 55.7, 53.7, 51.5.

**IR:**

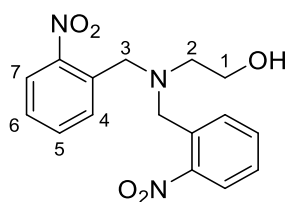
$\bar{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3385, 2935, 2837, 2526, 2062, 1611, 1511, 1440, 1417, 1243, 1175, 1030, 818, 732.

**MS (ESI+):**

*m/z* = berechnet für [M+H]<sup>+</sup>: 182.1199, gefunden: 182.1199.

### Darstellung von *N*-(*o*-Nitrobenzyl)-2-aminoethanol

Durch einfache nucleophile Substitution konnte *N*-(*o*-Nitrobenzyl)-2-aminoethanol nicht synthetisiert werden, sondern ausschließlich das zweifach substituierte Nebenprodukt *N,N*-Di-(*o*-Nitrobenzyl)-2-aminoethanol erhalten werden. Hierbei wurden 1.029 g (4.764 mmol, 0.95 eq.) *o*-Nitrobenzylbromid in DCM vorgelegt, auf 0 °C mittels Eisbad gekühlt und mit 533 mg (5.00 mmol, 1.0 eq.) Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> versetzt. Nun wurden 0.30 mL (0.31 g, 5.0 mmol, 1.0 eq.) 2-Aminoethanol langsam hinzugetopft und die Reaktionslösung für eine Stunde bei RT gerührt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (Laufmittel: PE:EA / 4:1–2:1).



#### Struktur:

**Ausbeute:** 425 mg (1.28 mmol, **54 %** bezogen auf *o*-Nitrobenzylbromid), gelbes Öl

**Molmasse:** 331.33 g/mol

**Summenformel:** C<sub>16</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>

**CAS-Nr.:** --

**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

$\delta$  [ppm] = 7.77 (d, <sup>3</sup>J = 8.2 Hz, 2 H, H-7), 7.59–7.48 (m, 4 H, H-4, H-5), 7.37 (dd, <sup>3</sup>J = 8.2 Hz, <sup>3</sup>J = 6.7 Hz, 2 H, H-6), 3.90 (s, 4 H, H-3), 3.71–3.63 (m, 2H, H-1), 2.60–2.53 (m, 2 H, H-2).

**<sup>13</sup>C-NMR** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

$\delta$  [ppm] = 149.7, 133.6, 132.9, 131.5, 128.4, 124.5, 59.4, 57.4, 56.2.

**IR:**

$\bar{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3570, 3017, 2953, 2824, 1520, 1344, 1216, 1044, 857, 748, 727, 666.

**MS (ESI+):**

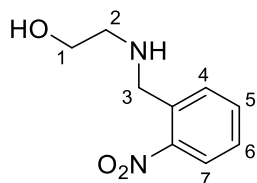
*m/z* = berechnet für [M+H]<sup>+</sup>: 332.1248, gefunden: 332.1248.

*N*-(*o*-Nitrobenzyl)-2-aminoethanol wurde schließlich nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift AAV 8 synthetisiert. Es wurden 1.435 g (9.496 mmol, 0.95 eq.) 2-Nitrobenzaldehyd in 5 mL (0.2 M) abs. MeOH mit 38  $\mu$ L (46 mg, 1.0 mmol, 10 mol%) konz. Ameisensäure und Natriumsulfat unter Rühren versetzt.

## Experimenteller Teil

---

604  $\mu\text{L}$  (610 mg, 10.0 mmol, 1.0 eq.) 2-Aminoethanol wurden per Hand langsam zur Reaktionslösung hinzuge tropft. Anschließend wurde mit 643 mg (17.0 mmol, 1.7 eq.) Natriumborhydrid reduziert. Die säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel erfolgte mit einem Lösungsmittelgemisch von DCM:MeOH / 100:1—100:10.



**Struktur:**

**Ausbeute:** 1.672 g (8.520 mmol, **90 %** bezogen auf 2-Aminoethanol), leicht gelbes Öl

**Molmasse:** 196.21 g/mol

**Summenformel:**  $\text{C}_9\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_3$

**CAS-Nr.:** 188978-97-4

**$^1\text{H-NMR}$**  (300 MHz, Methanol- $d_4$ ):

$\delta$  [ppm] = 8.04 (d,  $^3J = 8.2$  Hz, 1 H, H-7), 7.75–7.64 (m, 2 H, H-4, H-5), 7.55 (dd,  $^3J = 8.2$  Hz,  $^3J = 6.0$  Hz, 1 H, H-6), 4.07 (s, 2 H, H-3), 3.75–3.65 (m, 2 H, H-1), 2.82–2.73 (m, 2 H, H-2).

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (75 MHz, Methanol- $d_4$ ):

$\delta$  [ppm] = 150.7, 135.7, 134.4, 132.9, 129.6, 125.8, 61.8, 51.8, 51.2.

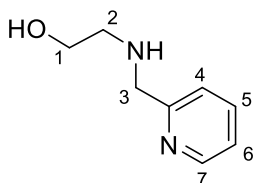
**IR:**

$\bar{\nu}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] = 3269, 3194, 3118, 2931, 2816, 1610, 1513, 1355, 1338, 1323, 1301, 1055, 858, 790, 781, 721.

Da die  $^1\text{H}$ - bzw.  $^{13}\text{C}$ -NMR- und IR-Daten vollständig mit publizierten Daten übereinstimmten, wurde auf eine weitere Charakterisierung dieser Verbindung verzichtet.<sup>[275]</sup>

### Darstellung von *N*-(2-Pyridylmethyl)-2-aminoethanol

Die Synthese erfolgte nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift AAV 8. Es wurden 1.10 mL (1.23 g, 11.5 mmol, 0.95 eq., frisch destilliert) Picolinaldehyd in 5 mL (0.2 M) abs. MeOH mit 45  $\mu$ L (55 mg, 10 mol% bzgl. des Aminoalkohols) konz. Ameisensäure und Natriumsulfat unter Rühren versetzt. 730  $\mu$ L (740 mg, 12.1 mmol, 1.0 eq.) 2-Aminoethanol wurden per Hand langsam zur Reaktionslösung hinzuge tropft. Anschließend wurde mit 778 mg (19.6 mmol, 1.7 eq.) Natriumborhydrid reduziert. Die säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel erfolgte mit einem Lösungsmittelgemisch von DCM:MeOH / 100:1—100:10.



#### Struktur:

**Ausbeute:** 1.112 g (7.306 mmol, **63 %** bezogen auf 2-Aminoethanol), gelbes Öl

**Molmasse:** 152.20 g/mol

**Summenformel:** C<sub>8</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O

**CAS-Nr.:** 6636-71-1

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, Methanol-*d*<sub>4</sub>):

$\delta$  [ppm] = 8.51 (d, <sup>3</sup>*J* = 5.0 Hz, 1 H, H-7), 7.86–7.76 (m, 1 H, H-5), 7.47 (d, <sup>3</sup>*J* = 7.8 Hz, 1 H, H-4), 7.35–7.28 (m, 1 H, H-6), 3.93 (s, 2 H, H-3), 3.69 (t, <sup>3</sup>*J* = 5.5 Hz, 2 H, H-1), 2.77 (t, <sup>3</sup>*J* = 5.5 Hz, 2 H, H-2).

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, Methanol-*d*<sub>4</sub>):

$\delta$  [ppm] = 159.9, 149.9, 138.7, 124.0, 123.8, 61.5, 55.0, 51.8.

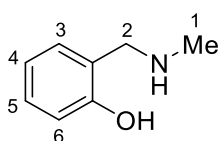
**MS (ESI+):**

*m/z* = berechnet für [M+H]<sup>+</sup>: 153.1022, gefunden: 153.1035.

Da die <sup>1</sup>H- bzw. <sup>13</sup>C-NMR- und MS-Daten vollständig mit publizierten Daten übereinstimmten, wurde auf eine weitere Charakterisierung dieser Verbindung verzichtet.<sup>[276]</sup>

### Darstellung von 2-((Methylamino)methyl)phenol

Die Synthese erfolgte nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift AAV 8. Dafür wurden 2.33 mL (2.59 g, 18.9 mmol, 0.95 eq.) Salicylaldehyd in 10 mL abs. MeOH mit 75  $\mu$ L (91 mg, 1.9 mmol, 10 mol%) Ameisensäure und 2 Spss. Natriumsulfat versetzt. 4.08 mL (20.0 mmol, 1.0 eq., 40 % in MeOH) Methylamin wurden mittels Spritzenpumpe (0.05 mL/min) langsam zur Reaktionslösung hinzuge tropft. Für die Reduktion wurde mit 1.289 g (34.01 mmol, 1.7 eq.) Natriumborhydrid portionsweise versetzt. Die farblose Suspension wurde zur Beendigung der Reaktion mit 10 mL 2 N NaOH-Lösung versetzt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (Laufmittel: DCM:MeOH / 100:2).



**Struktur:**

**Ausbeute:** 0.532 g (3.56 mmol, **21 %** bezogen auf Salicylaldehyd), gelbes Öl

**Molmasse:** 137.18 g/mol

**Summenformel:** C<sub>8</sub>H<sub>11</sub>NO

**CAS-Nr.:** 60399-02-2

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, Methanol-*d*<sub>4</sub>):

$\delta$  [ppm] = 7.11–7.02 (m, 2 H, H-5, H-6), 6.76–6.67 (m, 2 H, H-3, H-4), 3.81 (s, 2 H, H-2), 2.37 (s (3 H, H-1).

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, Methanol-*d*<sub>4</sub>):

$\delta$  [ppm] = 158.8, 130.6, 129.7, 124.5, 119.8, 116.6, 53.3, 34.8.

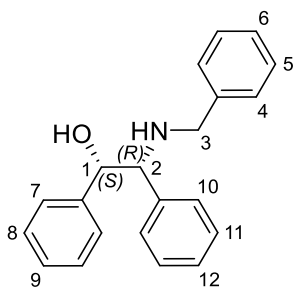
**MS (ESI+):**

$m/z$  = berechnet für [M+H]<sup>+</sup>: 138.0913, gefunden: 138.0902.

Da die <sup>1</sup>H- bzw. <sup>13</sup>C-NMR- und MS-Daten vollständig mit publizierten Daten übereinstimmten, wurde auf eine weitere Charakterisierung dieser Verbindung verzichtet.<sup>[277]</sup>

### Darstellung von (1*S*,2*R*)-*N*-Benzyl-1,2-diphenyl-2-aminoethanol

Die Synthese erfolgte nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift AAV 5. Es wurden 533 mg (2.50 mmol, 1.0 eq.) (1*S*,2*R*)-1,2-Diphenyl-2-aminoethanol und 229 mg (5.50 mmol, 2.2 eq.) Lithiumhydroxid-Monohydrat in 0.5 M abs. DMF gegeben und mit 0.5 g Molsieb (3 Å) für 30 min bei Raumtemperatur gerührt. Nach langsamer Zugabe von 284 µL Benzylbromid (406 mg, 2.38 mmol, 0.95 eq.) wurde das Gemisch für 19 Stunden bei RT gerührt.



**Struktur:**

**Ausbeute:** 478 mg (1.58 mmol, **66 %** bezogen auf Benzylbromid), farbloser Feststoff

**Molmasse:** 303.41 g/mol

**Summenformel:** C<sub>21</sub>H<sub>21</sub>NO

**CAS-Nr.:** 153322-12-4

**Schmelzpunkt:** 154.0–155.5 °C

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

$\delta$  [ppm] = 7.27–7.19 (m, 9 H, H-4, H-5, H-6, H-8, H-11), 7.12–7.06 (m, 4 H, H-7, H-10), 7.05–7.00 (m, 2 H, H-9, H-12), 4.75 (d, <sup>3</sup>*J* = 5.9 Hz, 1 H, H-1), 3.85 (d, <sup>3</sup>*J* = 5.9 Hz, 1 H, H-2), 3.64 (d, <sup>2</sup>*J* = 13.4 Hz, 1 H, H-3a), 3.47 (d, <sup>2</sup>*J* = 13.4 Hz, 1 H, H-3b).

**<sup>13</sup>C-NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

$\delta$  [ppm] = 140.5, 140.0, 139.2, 128.6, 128.5, 128.4, 128.2, 128.1, 127.8, 127.2, 127.0, 76.9, 68.0, 51.2.

**IR:**

$\bar{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3085, 3061, 3028, 2904, 2887, 2855, 1490, 1450, 1421, 1048, 887, 749, 697, 613.

**MS (ESI+):**

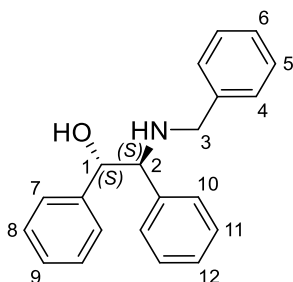
*m/z* = berechnet für [M+H]<sup>+</sup>: 304.1696, gefunden: 304.1678.

**Drehwert:**

$[\alpha]_D^{20} = +8.8^\circ$  (*c* = 0.5, DCM).

### Darstellung von (1*S*,2*S*)-*N*-Benzyl-1,2-diphenyl-2-aminoethanol

Das benzylierte Diphenylaminoethanol-Derivat wurde nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift AAV 5 synthetisiert. Es wurden 281 mg (1.32 mmol, 1.0 eq.) (1*S*,2*S*)-1,2-Diphenyl-2-aminoethanol und 120 mg (2.86 mmol, 2.2 eq.) Lithiumhydroxid-Monohydrat mit 0.3 g Molsieb (3 Å) in 0.5 M abs. DMF für 30 min bei Raumtemperatur gerührt. Nach dem langsamen Zutropfen von 148 µL (211 mg, 1.24 mmol, 0.95 eq.) Benzylbromid wurde das Gemisch für 16 Stunden bei RT gerührt.



**Struktur:**

**Ausbeute:** 0.359 mg (1.183 mmol, **96 %** bezogen auf Benzylbromid), farbloses Öl

**Molmasse:** 303.41 g/mol

**Summenformel:** C<sub>21</sub>H<sub>21</sub>NO

**CAS-Nr.:** 809239-36-9

**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

δ [ppm] = 7.20–6.90 (m, 15 H, H-4–H-12), 4.45 (d, <sup>3</sup>J = 8.5 Hz, 1 H, H-1), 3.61–3.53 (m, 2 H, H-2, H-3a), 3.43 (d, <sup>2</sup>J = 13.0 Hz, 1 H, H-3b).

**<sup>13</sup>C-NMR** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

δ [ppm] = 140.3, 139.8, 139.7, 128.5, 128.3, 128.2, 128.0, 127.9, 127.5, 127.4, 127.1, 127.0, 77.8, 69.6, 51.3.

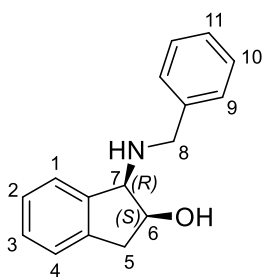
**MS (ESI+):**

m/z = berechnet für [M+H]<sup>+</sup>: 304.1696, gefunden: 304.1707.

Da die <sup>1</sup>H- bzw. <sup>13</sup>C-NMR- und MS-Daten vollständig mit publizierten Daten übereinstimmten, wurde auf eine weitere Charakterisierung dieser Verbindung verzichtet.<sup>[278]</sup>

### Darstellung von (1*R*,2*S*)-1-(Benzylamino)indan-2-ol

Die Synthese erfolgte nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift AAV 5. Es wurden 300 mg (2.01 mmol, 1.0 eq.) (*R,S*)-1-Amino-2-indanol und 185 mg (4.40 mmol, 2.2 eq.) Lithiumhydroxid-Monohydrat mit 0.4 g Molsieb (3 Å) in 0.5 M abs. DMF für 30 min bei Raumtemperatur gerührt. Nach langsamer Zugabe von 227 µL Benzylbromid (325 mg, 1.90 mmol, 0.95 eq.) wurde das Gemisch für 21 Stunden bei RT gerührt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (Laufmittel: DCM:MeOH / 100:1–100:4).



**Struktur:**

**Ausbeute:** 305.2 mg (1.275 mmol, **64 %** bezogen auf (*R,S*)-1-Amino-2-indanol), farbloser Feststoff

**Molmasse:** 239.32 g/mol

**Summenformel:** C<sub>16</sub>H<sub>17</sub>NO

**CAS-Nr.:** 325140-56-5

**Schmelzpunkt:** 100.5–101.0 °C

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

δ [ppm] = 7.48–7.20 (m, 9 H, H-1, H-2, H-3, H-4, H-9, H-10, H-11), 4.45 (td, <sup>3</sup>J = 5.2 Hz, <sup>3</sup>J = 3.1 Hz, 1 H, H-6), 4.18 (d, <sup>3</sup>J = 5.2 Hz, 1 H, H-7), 4.05 (d, <sup>3</sup>J = 3.1 Hz, 2 H, H-5), 3.15–2.68 (m, 3 H, H-8, OH).

**<sup>13</sup>C-NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

δ [ppm] = 142.3, 141.3, 139.9, 128.7, 128.3, 128.2, 127.5, 126.8, 125.8, 123.8, 70.8, 65.3, 52.7, 39.8.

**MS (ESI+):**

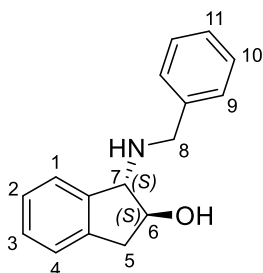
m/z = berechnet für [M+H]<sup>+</sup>: 240.1383, gefunden: 240.1384.

Da die <sup>1</sup>H- bzw. <sup>13</sup>C-NMR- und MS-Daten vollständig mit publizierten Daten übereinstimmten, wurde auf eine weitere Charakterisierung dieser Verbindung verzichtet.<sup>[279]</sup>



### Darstellung von (1*S*,2*S*)-1-(Benzylamino)indan-2-ol & (1*S*,2*S*)-1-(Dibenzylamino)indan-2-ol

Die Synthese erfolgte nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift AAV 5. Es wurden 299 mg (2.00 mmol, 1.0 eq.) (*S,S*)-1-Amino-2-indanol und 184 mg (4.40 mmol, 2.2 eq.) Lithiumhydroxid·Monohydrat in 0.5 M abs. DMF gegeben und mit 0.4 g Molsieb (3 Å) für 30 min bei Raumtemperatur gerührt. Nach langsamer Zugabe von 227 µL Benzylbromid (325 mg, 1.90 mmol, 0.95 eq.) wurde das Gemisch für 15 Stunden bei RT gerührt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (Laufmittel: DCM:MeOH / 100:1–100:4).



#### Struktur:

**Ausbeute:** 154 mg (0.643 mmol, **34 %** bezogen auf (*S,S*)-1-Amino-2-indanol), blauer Feststoff

**Molmasse:** 239.32 g/mol

**Summenformel:** C<sub>16</sub>H<sub>17</sub>NO

**CAS-Nr.:** --

**Schmelzpunkt:** 97.0–98.0 °C

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

$\delta$  [ppm] = 7.36–7.06 (m, 9 H, H-1, H-2, H-3, H-4, H-9, H-10, H-11), 4.30 (td, <sup>3</sup>*J* = 6.5 Hz, <sup>3</sup>*J* = 5.3 Hz, 1 H, H-6), 4.02 (d, <sup>3</sup>*J* = 5.3 Hz, 1 H, H-7), 4.00–3.84 (m, 2 H, H-8), 3.20 (dd, <sup>2</sup>*J* = 15.9 Hz, <sup>3</sup>*J* = 6.5 Hz, 1 H, H-5a), 2.70 (dd, <sup>2</sup>*J* = 15.9 Hz, <sup>3</sup>*J* = 6.5 Hz, 1 H, H-5b), 2.05 (bs, 2 H, NH, OH).

**<sup>13</sup>C-NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

$\delta$  [ppm] = 143.0, 141.0, 140.6, 129.1, 128.7, 128.5, 127.7, 127.5, 125.7, 124.8, 79.7, 70.7, 52.0, 39.8.

**IR:**

$\bar{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3279, 3204, 3025, 2920, 2846, 1498, 1484, 1455, 1434, 1315, 1221, 1052, 1019, 977, 855, 748, 715, 399.

## Experimenteller Teil

---

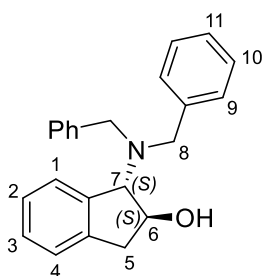
### MS (ESI+):

$m/z$  = berechnet für  $[M+H]^+$ : 240.1383, gefunden: 240.1396.

### Drehwert:

$[\alpha]_D^{20} = +68.2^\circ$  ( $c = 0.5$ , DCM).

Des Weiteren wurde das dibenzylierte Nebenprodukt (1*S*,2*S*)-1-(Dibenzylamino)indan-2-ol isoliert.



### Struktur:

**Ausbeute:** 102 mg (0.308 mmol, **32 %** bezogen auf Benzylbromid), blaues Öl

**Molmasse:** 329.44 g/mol

**Summenformel:** C<sub>23</sub>H<sub>23</sub>NO

**CAS-Nr.:** --

### <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

$\delta$  [ppm] = 7.40–7.34 (m, 5 H, H-3, H-10), 7.28–7.20 (m, 4 H, H-9), 7.19–7.02 (m, 5 H, H-1, H-2, H-4, H-11), 4.68 (q, <sup>3</sup> $J = 6.2$  Hz, <sup>3</sup> $J = 6.0$  Hz, 1 H, H-6), 4.20 (d, <sup>3</sup> $J = 6.2$  Hz, 1 H, H-7), 3.69 (d, <sup>2</sup> $J = 13.7$  Hz, 4 H, H-8), 3.18 (dd, <sup>2</sup> $J = 15.9$  Hz, <sup>3</sup> $J = 6.0$  Hz, 1 H, H-5a), 2.65 (dd, <sup>2</sup> $J = 15.9$  Hz, <sup>3</sup> $J = 7.5$  Hz, 1 H, H-5b), 1.61 (bs, 1 H, OH).

### <sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

$\delta$  [ppm] = 141.5, 140.2, 128.8, 128.5, 127.8, 127.1, 127.0, 125.0, 124.9, 74.4, 71.8, 54.7, 40.1.

### IR:

$\bar{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3369, 3061, 3026, 2921, 2840, 1948, 1492, 1453, 1372, 1071, 1026, 974, 742, 695.

### MS (ESI+):

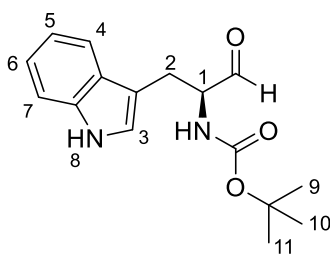
$m/z$  = berechnet für  $[M+H]^+$ : 330.1852, gefunden: 330.1857.

### Drehwert:

$[\alpha]_D^{20} = +155.0^\circ$  ( $c = 0.1$ , DCM).

### 7.3.2 Vorschrift und analytische Daten zur Synthese von *N*-Boc-L-Tryptophanal [*tert*-Butyl-((*S*)-1-(1*H*-indol-3-yl)-3-oxopropan-2-yl)carbamat]

Es wurden 289 mg (0.998 mmol, 1.0 eq.) Boc-L-Tryptophanol in Ethylacetat (0.2 M) gelöst und anschließend unter Rühren mit 840 mg 2-Iodoxybenzoesäure (3.00 mmol, 3.0 eq., IBX) versetzt. Die Suspension wurde für fünf Stunden unter Rühren auf 80 °C erhitzt. Nach vollständigem Umsatz wurde die Suspension auf Raumtemperatur gekühlt, filtriert und das Lösungsmittel des Filtrates unter vermindertem Druck entfernt.



**Struktur:**

**Ausbeute:** 288 mg (1.00 mmol, **99 %** bezogen auf Boc-L-Tryptophanol), orangefarbener Sirup

**Molmasse:** 288.34 g/mol

**Summenformel:** C<sub>16</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>

**CAS-Nr.:** 82689-14-3

**<sup>1</sup>H-NMR** (600 MHz, Methanol-*d*<sub>4</sub>):

$\delta$  [ppm] = 7.62–7.53 (m, 1 H, H-4), 7.31 (d, <sup>3</sup>*J* = 8.0 Hz, 1 H, H-7), 7.11–6.96 (m, 3 H, H-3, H-5, H-6), 4.55–4.44 (m, 1 H, H-8), 3.93–3.81 (m, 1 H, H-1), 3.16–3.01 (m, 1 H, H-2a), 2.91–2.77 (m, 1 H, H-2b), 1.40–1.26 (m, 9 H, H-9, H-10, H-11).

**<sup>13</sup>C-NMR** (150 MHz, Methanol-*d*<sub>4</sub>):

$\delta$  [ppm] = 190.6, 158.3, 140.3, 138.1, 122.1, 119.6, 119.5, 112.1, 101.4, 80.0, 57.3, 28.7, 26.6.

**MS (EI):**

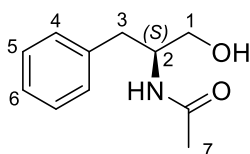
*m/z* = 288.21 [M]<sup>+</sup>, 186.15 [M-Boc]<sup>+</sup>, 130.11 [M-(C<sub>7</sub>H<sub>12</sub>NO<sub>3</sub>)]<sup>+</sup>.

Da die <sup>1</sup>H- bzw. <sup>13</sup>C-NMR- und MS-Daten vollständig mit publizierten Daten übereinstimmten, wurde auf eine weitere Charakterisierung dieser Verbindung verzichtet.<sup>[280]</sup>

### 7.3.3 Vorschriften und analytische Daten zur Synthese der Acetamid-Derivate

#### Darstellung von *N*-Acetylphenylalaninol

75.6 mg (0.500 mmol, 1.0 eq.) L-Phenylalaninol wurden in 1 M DCM suspendiert. 58.6 mg (0.500 mmol, 1.0 eq.) NMO wurden im Hochvakuum für 30 min getrocknet und anschließend zum Reaktionsgemisch gegeben. Zur Reaktionslösung wurden 62  $\mu$ L (89 mg, 0.55 mmol, 1.1 eq.) TCA langsam zugetropft. Es wurde für 21 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und anschließend unter Vakuum das Lösungsmittel entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (DCM:MeOH / 200:1–100:5).



**Struktur:**

**Ausbeute:** 77.3 mg (0.400 mmol, **80 %** bezogen auf L-Phenylalaninol), farbloses Öl

**Molmasse:** 193.25 g/mol

**Summenformel:** C<sub>11</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>2</sub>

**CAS-Nr.:** 52485-51-5

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, Methanol-*d*<sub>4</sub>):

$\delta$  [ppm] = 7.28–7.12 (m, 5H, H-4–H-6), 4.16–4.02 (m, 1H, H-2), 3.56–3.43 (m, 2H, H-1), 2.88 (dd, <sup>2</sup>J = 13.7, <sup>3</sup>J = 6.3 Hz, 1H, H-3a), 2.69 (dd, <sup>2</sup>J = 13.7, <sup>3</sup>J = 8.2 Hz, 1H, H-3b), 1.86 (s, 3H, H-7).

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, Methanol-*d*<sub>4</sub>):

$\delta$  [ppm] = 172.9, 139.8, 130.2, 129.3, 127.3, 64.1, 54.2, 37.9, 22.6.

**IR:**

$\bar{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3351, 3067, 3034, 2922, 2853, 1683, 1523, 1497, 1455, 1247, 1043, 1025, 834, 817, 762, 697, 681, 613.

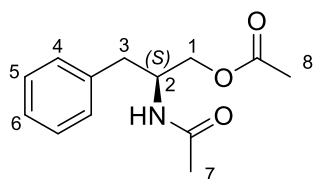
**MS (ESI+):**

m/z = berechnet für [M+H]<sup>+</sup>: 194.1176, gefunden: 194.1165;

berechnet für [M+Na]<sup>+</sup>: 216.0995, gefunden: 216.0988.

### Darstellung von *N*-Acetylphenylalaninacetat

75.3 mg (0.498 mmol, 1.0 eq.) L-Phenylalaninol wurden in 1 M DCM suspendiert. 62.6 mg (0.534 mmol, 1.1 eq.) NMO wurden im Hochvakuum für 30 min getrocknet und anschließend zum Reaktionsgemisch gegeben. Zur Reaktionslösung wurden 168  $\mu$ L (241 mg, 1.49 mmol, 3.0 eq.) TCA langsam zugetropft. Es wurde für 3.5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, die Reaktionslösung mit 5 mL dest. Wasser versetzt und anschließend mit DCM dreimal extrahiert. Nach Trocknen über Magnesiumsulfat wurde das Rohprodukt säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (DCM:MeOH / 100:1–100:3).



**Struktur:**

**Ausbeute:** 81.0 mg (0.344 mmol, **69 %** bezogen auf L-Phenylalaninol), farbloser Feststoff

**Molmasse:** 235.28 g/mol

**Summenformel:** C<sub>13</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>3</sub>

**CAS-Nr.:** 52431-43-3

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, Methanol-*d*<sub>4</sub>):

$\delta$  [ppm] = 7.31–7.17 (m, 5H, H-4–H-6), 4.36–4.29 (m, 1H, H-2), 4.13 (dd, <sup>2</sup>*J* = 11.2, <sup>3</sup>*J* = 4.4 Hz, 1H, H-1a), 3.95 (dd, <sup>2</sup>*J* = 11.2, <sup>3</sup>*J* = 6.2 Hz, 1H, H-1b), 2.86 (dd, <sup>2</sup>*J* = 13.8, <sup>3</sup>*J* = 6.6 Hz, 1H, H-3a), 2.77 (dd, <sup>2</sup>*J* = 13.8, <sup>3</sup>*J* = 8.2 Hz, 1H, H-3b), 2.05 (s, 3H, H-8), 1.87 (s, 3H, H-7).

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, Methanol-*d*<sub>4</sub>):

$\delta$  [ppm] = 173.0, 172.6, 139.1, 130.2, 129.5, 127.6, 66.3, 51.1, 38.1, 22.6, 20.7.

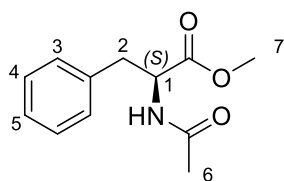
**MS (ESI+):**

*m/z* = berechnet für [M+Na]<sup>+</sup>: 258.1101, gefunden: 258.1110.

Da die <sup>1</sup>H- bzw. <sup>13</sup>C-NMR- und MS-Daten vollständig mit publizierten Daten übereinstimmten, wurde auf eine weitere Charakterisierung dieser Verbindung verzichtet.<sup>[269]</sup>

### Darstellung von *N*-Acetylphenylalaninmethylester

108 mg (0.501 mmol, 1.0 eq.) L-Phenylalaninmethylester·Hydrochlorid wurden in 1 M DMSO gelöst. 58.6 mg (0.500 mmol, 1.0 eq.) NMO wurden im Hochvakuum für 30 min getrocknet und dann zur Reaktionslösung gegeben. Anschließend wurden 168  $\mu$ L (241 mg, 1.49 mmol, 3.0 eq.) TCA langsam zutropft. Es wurde für 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, die Reaktionslösung mit 1 mL dest. Wasser versetzt und anschließend mit DCM dreimal extrahiert. Nach Trocknen über Natriumsulfat wurde das Rohprodukt säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (DCM:MeOH / 100:5–100:10).



**Struktur:**

**Ausbeute:** 70.9 mg (0.320 mmol, **64 %** bezogen auf L-Phenylalaninmethylester Hydrochlorid), farbloser Feststoff

**Molmasse:** 221.26 g/mol

**Summenformel:** C<sub>12</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>3</sub>

**CAS-Nr.:** 3618-96-0

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, Methanol-*d*<sub>4</sub>):

$\delta$  [ppm] = 7.34–7.19 (m, 5H, H-3–H-5), 4.68 (dd, <sup>3</sup>J = 8.9, <sup>3</sup>J = 5.7 Hz, 1H, H-1), 3.70 (s, 3H, H-7), 3.16 (dd, <sup>2</sup>J = 13.8, <sup>3</sup>J = 5.7 Hz, 1H), 2.96 (dd, <sup>2</sup>J = 13.8, <sup>3</sup>J = 8.9 Hz, 1H), 1.92 (s, 3H, H-6).

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, Methanol-*d*<sub>4</sub>):

$\delta$  [ppm] = 173.6, 173.2, 138.2, 130.2, 129.5, 127.9, 55.4, 52.7, 38.5, 22.3.

**IR:**

$\bar{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3333, 3069, 3030, 2961, 2926, 1752, 1644, 1534, 1438, 1373, 1267, 1215, 1167, 1120, 1030, 763, 696.

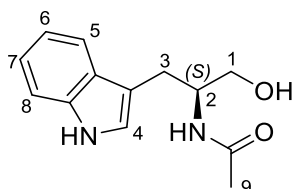
**MS (ESI+):**

m/z = berechnet für [M+Na]<sup>+</sup>: 244.0944, gefunden: 244.0960.

Da die <sup>1</sup>H- bzw. <sup>13</sup>C-NMR- und MS-Daten vollständig mit publizierten Daten übereinstimmten, wurde auf eine weitere Charakterisierung dieser Verbindung verzichtet.<sup>[281]</sup>

### Darstellung von *N*-Acetyltryptophanol

95.1 mg (0.500 mmol, 1.0 eq.) L-Tryptophanol wurden in 0.5 M DMSO gelöst. Anschließend wurden zur Reaktionslösung 168  $\mu$ L (241 mg, 1.49 mmol, 3.0 eq.) TCA langsam zugetropft. Es wurde für 27 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, die Reaktionslösung mit 1 mL dest. Wasser versetzt und anschließend mit DCM dreimal extrahiert. Nach Trocknen über Magnesiumsulfat wurde das Rohprodukt säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (DCM:MeOH / 100:1–100:10).



**Struktur:**

**Ausbeute:** 52.0 mg (0.224 mmol, **45 %** bezogen auf L-Tryptophanol), farbloses Öl

**Molmasse:** 232.28 g/mol

**Summenformel:** C<sub>13</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>

**CAS-Nr.:** 52431-47-7

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, Methanol-*d*<sub>4</sub>):

$\delta$  [ppm] = 7.61 (d, <sup>3</sup>*J* = 7.9 Hz, 1H, H-8), 7.32 (d, <sup>3</sup>*J* = 8.1 Hz, 1H, H-5), 7.10–7.05 (m, 2H, H-6, H-4), 7.00 (t, <sup>3</sup>*J* = 7.9 Hz, 1H, H-7), 4.24–4.12 (m, 1H, H-2), 3.55 (qd, <sup>2</sup>*J* = 11.1, <sup>3</sup>*J* = 5.4 Hz, 2H, H-1), 3.02 (dd, <sup>2</sup>*J* = 14.5, <sup>3</sup>*J* = 6.9 Hz, 1H, H-3a), 2.89 (dd, <sup>2</sup>*J* = 14.9, <sup>3</sup>*J* = 6.9 Hz, 1H, H-3b), 1.91 (s, 3H, H-9).

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, Methanol-*d*<sub>4</sub>):

$\delta$  [ppm] = 173.2, 138.1, 129.1, 124.0, 122.3, 119.6, 119.4, 112.4, 112.2, 64.2, 53.6, 27.6, 22.8.

**IR:**

$\bar{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3274, 2926, 2451, 1626, 1547, 1455, 1432, 1372, 1338, 1296, 1035, 1010, 740.

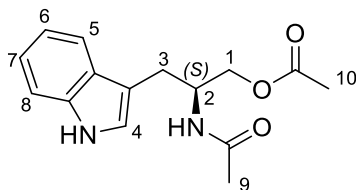
**MS (ESI+):**

*m/z* = berechnet für [M+Na]<sup>+</sup>: 255.1104, gefunden: 255.1178.

Da die <sup>1</sup>H- bzw. <sup>13</sup>C-NMR- und MS-Daten vollständig mit publizierten Daten übereinstimmten, wurde auf eine weitere Charakterisierung dieser Verbindung verzichtet.<sup>[269]</sup>

### Darstellung von *N*-Acetyltryptophanacetat

95.1 mg (0.500 mmol, 1.0 eq.) L-Tryptophanol wurden in 0.5 M DMSO gelöst. 58.6 mg (0.500 mmol, 1.0 eq.) NMO wurden im Hochvakuum für 30 min getrocknet und anschließend zur Reaktionslösung gegeben. Daraufhin wurden 168  $\mu$ L (241 mg, 1.49 mmol, 3.0 eq.) TCA langsam zu der Reaktionslösung getropft. Es wurde für 27 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, die Reaktionslösung mit 1 mL dest. Wasser versetzt und anschließend mit DCM dreimal extrahiert. Nach Trocknen über Magnesiumsulfat wurde das Rohprodukt säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (DCM:MeOH / 100:1–100:10).



**Struktur:**

**Ausbeute:** 69.8 mg (0.254 mmol, 51 % bezogen auf L-Tryptophanol), farbloses Öl

**Molmasse:** 274.32 g/mol

**Summenformel:** C<sub>15</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>

**CAS-Nr.:** 52431-45-5

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, Methanol-*d*<sub>4</sub>):

$\delta$  [ppm] = 7.62 (d, <sup>3</sup>*J* = 7.9 Hz, 1H, H-8), 7.37 (d, <sup>3</sup>*J* = 8.0 Hz, 1H, H-5), 7.19–6.99 (m, 3H, H-7, H-6, H-4), 4.50–4.40 (m, 1H, H-2), 4.19 (dd, <sup>2</sup>*J* = 11.1, <sup>3</sup>*J* = 4.3 Hz, 1H, H-1a), 4.02 (dd, <sup>2</sup>*J* = 11.2, <sup>3</sup>*J* = 6.4 Hz, 1H, H-1b), 3.10–2.92 (m, 2H, H-3), 2.07 (s, 3H, H-9), 1.95 (s, 3H, H-10).

**<sup>13</sup>C-NMR** (75 MHz, Methanol-*d*<sub>4</sub>):

$\delta$  [ppm] = 173.1, 172.7, 138.0, 128.9, 124.1, 122.4, 119.7, 119.3, 112.3, 111.6, 66.4, 50.5, 27.8, 22.66, 20.7.

**IR:**

$\bar{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3271, 3056, 2929, 2411, 1734, 1639, 1547, 1455, 1433, 1367, 1229, 1033, 950, 741.

**MS (ESI+):**

*m/z* = berechnet für [M+H]<sup>+</sup>: 275.1390, gefunden: 275.1403;

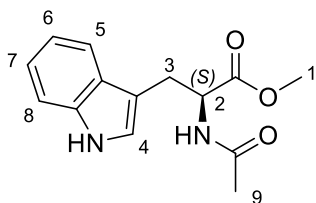
berechnet für [M+Na]<sup>+</sup>: 297.1210, gefunden: 297.1223.

Da die <sup>1</sup>H- bzw. <sup>13</sup>C-NMR- und MS-Daten vollständig mit publizierten Daten übereinstimmten, wurde auf eine weitere Charakterisierung dieser Verbindung verzichtet.<sup>[269]</sup>



### Darstellung von *N*-Acetyltryptophanmethylester

117 mg (1.00 mmol, 2.0 eq.) NMO wurden im Hochvakuum für 30 min getrocknet und anschließend mit 128 mg (0.500 mmol, 1.0 eq) L-Tryptophanmethylester-Hydrochlorid versetzt. Das Gemisch wurde unter Rühren in 0.5 M DMSO gelöst. 112.6  $\mu$ L (161.6 mg, 1.001 mmol, 2.0 eq.) TCA wurden langsam zu der Reaktionslösung getropft. Es wurde für 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, die Reaktionslösung mit 5 mL dest. Wasser versetzt und anschließend mit DCM dreimal extrahiert. Nach Trocknen über Natriumsulfat wurde das Rohprodukt säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (DCM:MeOH / 100:5–100:10).



#### Struktur:

**Ausbeute:** 84.7 mg (0.325 mmol, **65 %** bezogen auf L-Tryptophanmethylester-Hydrochlorid), farbloses Öl

**Molmasse:** 260.29 g/mol

**Summenformel:** C<sub>14</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>

**CAS-Nr.:** 2824-57-9

**<sup>1</sup>H-NMR** (600 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>):

$\delta$  [ppm] = 8.40 (bs, 1H, Aryl-NH), 7.52 (d, <sup>3</sup>J = 8.0 Hz, 1H, H-5), 7.37 (d, <sup>3</sup>J = 8.2 Hz, 1H, H-8), 7.17 (t, <sup>3</sup>J = 8.2 Hz, 1H, H-6), 7.10 (t, <sup>3</sup>J = 8.0 Hz, 1H, H-7), 7.00 (s, 1H, H-4), 6.04 (d, <sup>3</sup>J = 7.9 Hz, 1H, NH), 4.87 (dt, <sup>3</sup>J = 7.9, 5.5 Hz, 1H, H-2), 3.68 (s, 3H, H-1), 3.29 (tdd, <sup>2</sup>J = 14.8, <sup>3</sup>J = 5.5 Hz, 2H, H-3), 1.92 (s, 3H, H-9).

**<sup>13</sup>C-NMR** (150 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

$\delta$  [ppm] = 172.8, 169.9, 136.6, 128.1, 123.4, 122.5, 119.9, 118.9, 111.7, 110.4, 53.4, 52.6, 28.0, 23.3.

**MS (ESI+):**

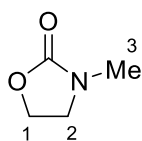
m/z = berechnet für [M+Na]<sup>+</sup>: 283.1053, gefunden: 283.1062.

Da die <sup>1</sup>H- bzw. <sup>13</sup>C-NMR- und MS-Daten vollständig mit publizierten Daten übereinstimmten, wurde auf eine weitere Charakterisierung dieser Verbindung verzichtet.<sup>[282]</sup>

### 7.3.4 Vorschriften und analytische Daten zur Synthese der 1,3-Oxazolidin-2-one

#### Darstellung von *N*-Methyl-1,3-oxazolidin-2-on

Die Synthese erfolgte nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift AAV 6 / Version 3. Es wurden 404  $\mu\text{L}$  (376 mg, 5.00 mmol, 1.0 eq.) 2-(Methylamino)ethanol mit 61.4 mg (0.503 mmol, 10 mol%) DMAP in 0.5 M DCM vorgelegt. 1.52 mL (2.64 g, 10.0 mmol, 2.0 eq.) Hexachloraceton wurden in 3 mL DCM verdünnt und mittels Spritzenpumpe über 20 Stunden (0.004 mL/min) bei RT hinzugegropft. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (Laufmittel: DCM:MeOH / 100:1–100:4).



**Struktur:**

**Ausbeute:** 383.4 mg (3.792 mmol, **76 %** bezogen auf 2-(Methylamino)ethanol), gelbes Öl

**Molmasse:** 101.11 g/mol

**Summenformel:**  $\text{C}_4\text{H}_7\text{NO}_2$

**CAS-Nr.:** 19836-78-3

**$^1\text{H-NMR}$**  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta$  [ppm] = 4.27–4.22 (m, 2 H, H-1), 3.54–4.49 (m, 2 H, H-2), 2.82 (s, 3 H, H-3).

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta$  [ppm] = 158.8, 61.5, 46.8, 31.0.

**IR:**

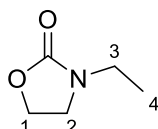
$\bar{\nu}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] = 2918, 1732, 1528, 1495, 1436, 1265, 1118, 1039, 966, 761.

**MS (ESI+):**

$m/z$  = berechnet für  $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ : 119.0815, gefunden: 119.0841.

### Darstellung von *N*-Ethyl-1,3-oxazolidin-2-on

Die Synthese erfolgte nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift AAV 6 / Version 3. Es wurden 490  $\mu\text{L}$  (446 mg, 5.00 mmol, 1.0 eq.) 2-(Ethylamino)ethanol mit 61.3 mg (0.502 mmol, 10 mol%) DMAP in 0.5 M DCM vorgelegt. 1.52 mL (2.64 g, 10.0 mmol, 2.0 eq.) Hexachloraceton wurden in 3 mL DCM verdünnt und mittels Spritzenpumpe über 20 Stunden (0.004 mL/min) bei RT hinzuge tropft. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (Laufmittel: DCM:MeOH / 100:1–100:4).



**Struktur:**

**Ausbeute:** 466.0 mg (4.408 mmol, **81 %** bezogen auf 2-(Ethylamino)ethanol), gelbes Öl

**Molmasse:** 115.13 g/mol

**Summenformel:**  $\text{C}_5\text{H}_9\text{NO}_2$

**CAS-Nr.:** 5261-18-7

**$^1\text{H-NMR}$**  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta$  [ppm] = 4.34–4.24 (m, 2 H, H-1), 3.58–3.48 (m, 2 H, H-2), 3.28 (q,  $^3J = 7.3$  Hz, 2 H, H-3), 1.13 (t,  $^3J = 7.3$  Hz, 3 H, H-4).

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta$  [ppm] = 158.3, 61.7, 44.0, 38.9, 12.6.

**IR:**

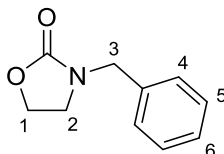
$\bar{\nu}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] = 2979, 2934, 1732, 1484, 1428, 1260, 1134, 1049, 1025, 972, 948, 762.

**MS (ESI+):**

$m/z$  = berechnet für  $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 116.0706, gefunden: 116.0697.

### Darstellung von *N*-Benzyl-1,3-oxazolidin-2-on

Die Synthese erfolgte nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift AAV 6 / Version 3. Es wurden 714  $\mu\text{L}$  (757 mg, 5.00 mmol, 1.0 eq.) 2-(Benzylamino)ethanol mit 30.9 mg (0.253 mmol, 5 mol%) DMAP in 0.5 M DCM vorgelegt. 1.52 mL (2.64 g, 10.0 mmol, 2.0 eq.) Hexachloraceton wurden in 1 mL DCM verdünnt und mittels Spritzenpumpe über 23 Stunden (0.002 mL/min) bei RT hinzuge tropft. Das Rohprodukt wurde säulen chromatographisch an Kieselgel gereinigt (Laufmittel: DCM:MeOH / 200:1–100:2).



**Struktur:**

**Ausbeute:** 513 mg (2.90 mmol, **58 %** bezogen auf 2-(Benzylamino)ethanol), farbloser Feststoff

**Molmasse:** 177.20 g/mol

**Summenformel:**  $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{NO}_2$

**CAS-Nr.:** 2510-33-0

**Schmelzpunkt:** 61.0–61.8 °C

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta$  [ppm] = 7.41–7.24 (m, 5 H, H-4, H-5, H-6), 4.42 (s, 2 H, H-3), 4.35–4.22 (m, 2 H, H-1), 3.48–3.36 (m, 2 H, H-2).

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta$  [ppm] = 158.6, 135.8, 128.8, 128.2, 128.0, 61.8, 48.4, 44.0.

**IR:**

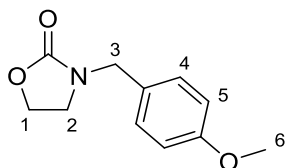
$\bar{\nu}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] = 3084, 3062, 3033, 2993, 2930, 2894, 1724, 1483, 1444, 1426, 1366, 1260, 1200, 1092, 1031, 946, 760, 739, 696, 670.

**MS (ESI+):**

$m/z$  = berechnet für  $[\text{M}+\text{H}]^+$ : berechnet: 178.0863, gefunden: 178.0854.

### Darstellung von *N*-(*p*-Methoxybenzyl)-1,3-oxazolidin-2-on

Die Synthese erfolgte nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift AAV 6 / Version 3. Es wurden 907 mg (5.00 mmol, 1.0 eq.) 2-(*p*-Methoxybenzyl)aminoethanol mit 30.3 mg (0.248 mmol, 5 mol%) DMAP in 0.5 M DCM vorgelegt. 1.52 mL (2.64 g, 10.0 mmol, 2.0 eq.) Hexachloraceton wurden in 1 mL DCM verdünnt und mittels Spritzenpumpe über 23 Stunden (0.002 mL/min) bei RT hinzuge tropft. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (Laufmittel: DCM:MeOH / 200:1–100:2).



**Struktur:**

**Ausbeute:** 534 mg (2.57 mmol, **52 %** bezogen auf *N*-(*p*-Methoxybenzyl)-2-aminoethanol), farbloser Feststoff

**Molmasse:** 207.23 g/mol

**Summenformel:** C<sub>11</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>3</sub>

**CAS-Nr.:** 450370-41-9

**Schmelzpunkt:** 74.5–75.0 °C

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

$\delta$  [ppm] = 7.18 (d, <sup>3</sup>*J* = 8.6 Hz, 2 H, H-4), 6.84 (d, <sup>3</sup>*J* = 8.6 Hz, 2 H, H-5), 4.32 (s, 2 H, H-3), 4.28–4.21 (m, 2 H, H-1), 3.76 (s, 3 H, H-6), 3.40–3.33 (m, 2 H, H-2).

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

$\delta$  [ppm] = 159.4, 158.5, 129.5, 127.8, 114.2, 61.8, 55.3, 47.8, 43.8.

**IR:**

$\bar{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3011, 2940, 2898, 2842, 1728, 1610, 1511, 1442, 1419, 1243, 1206, 1175, 1081, 1025, 815, 763, 675.

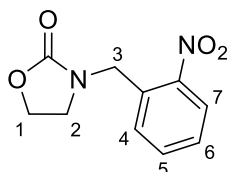
**MS (ESI+):**

*m/z* = berechnet für [M+H]<sup>+</sup>: 208.0968, gefunden: 208.0960;

berechnet für [M+Na]<sup>+</sup>: 230.0788, gefunden: 230.0777.

### Darstellung von *N*-(*o*-Nitrobenzyl)-1,3-oxazolidin-2-on

Die Synthese erfolgte nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift AAV 6 / Version 3. Es wurden 589 mg (3.00 mmol, 1.0 eq.) 2-(*o*-Nitrobenzyl)aminoethanol mit 18.4 mg (0.151 mmol, 5 mol%) DMAP in 0.5 M DCM vorgelegt. 913  $\mu$ L (1.59 g, 6.00 mmol, 2.0 eq.) Hexachloraceton wurden in 1 mL DCM verdünnt und mittels Spritzenpumpe über 16 Stunden (0.002 mL/min) bei RT hinzugegeben. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (Laufmittel: DCM:MeOH / 200:1–100:2).



#### Struktur:

**Ausbeute:** 360 mg (1.62 mmol, **54 %** bezogen auf 2-(*o*-Nitrobenzyl)aminoethanol), schwarzbrauner Feststoff

**Molmasse:** 220.20 g/mol

**Summenformel:** C<sub>10</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>

**CAS-Nr.:** --

**Schmelzpunkt:** 98.0–98.5 °C

#### <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

$\delta$  [ppm] = 7.96 (dd, <sup>3</sup>*J* = 8.4 Hz, <sup>4</sup>*J* = 1.3 Hz, 1 H, H-7), 7.59 (ddd, <sup>3</sup>*J* = 7.7 Hz, <sup>3</sup>*J* = 7.3 Hz, <sup>4</sup>*J* = 1.3 Hz, 1 H, H-5), 7.51 (dd, <sup>3</sup>*J* = 7.7 Hz, <sup>4</sup>*J* = 1.6 Hz, 1 H, H-4), 7.42 (ddd, <sup>3</sup>*J* = 8.4 Hz, <sup>3</sup>*J* = 7.3 Hz, <sup>4</sup>*J* = 1.6 Hz, 1 H, H-6), 4.74 (s, 2 H, H-3), 4.36–4.28 (m, 2 H, H-1), 3.57–3.50 (m, 2 H, H-2).

#### <sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

$\delta$  [ppm] = 159.0, 148.6, 134.0, 131.7, 130.2, 128.9, 125.1, 62.2, 45.3, 45.2.

#### IR:

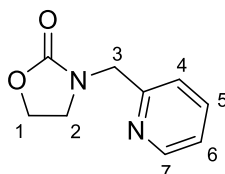
$\bar{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3309, 2962, 2904, 1730, 1513, 1437, 1331, 1259, 1202, 1088, 1029, 789, 721.

#### MS (ESI+):

*m/z* = berechnet für [M+H]<sup>+</sup>: 223.0731, gefunden: 223.0748.

### Darstellung von *N*-(2-Pyridinylmethyl)-1,3-oxazolidin-2-on

Die Synthese erfolgte nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift AAV 6 / Version 3. Es wurden 458 mg (3.01 mmol, 1.0 eq.) 2-(Picolylamino)ethanol mit 18.5 mg (0.152 mmol, 5 mol%) DMAP in 0.5 M DCM vorgelegt. 913  $\mu$ L (1.59 g, 6.00 mmol, 2.0 eq.) Hexachloraceton wurden in 1 mL DCM verdünnt und mittels Spritzenpumpe über 16 Stunden (0.002 mL/min) bei RT hinzuge tropft. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (Laufmittel: DCM:MeOH / 200:1–100:2).



**Struktur:**

**Ausbeute:** 242 mg (1.36 mmol, **38 %** bezogen auf *N*-(2-Pyridinylmethyl)aminoethanol), farbloses Öl

**Molmasse:** 178.19 g/mol

**Summenformel:** C<sub>9</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>

**CAS-Nr.:** 1548610-19-0

**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

$\delta$  [ppm] = 8.57 (m, 1 H, H-7), 7.72 (td, <sup>3</sup>J = 7.7 Hz, <sup>3</sup>J = 7.6 Hz, 1 H, H-5), 7.35 (d, <sup>3</sup>J = 7.7 Hz, 1 H, H-4), 7.25 (td, <sup>3</sup>J = 7.7 Hz, <sup>3</sup>J = 7.6 Hz, 1 H, H-6), 4.57 (s, 2 H, H-3), 4.40–4.33 (m, 2 H, H-1), 3.66–3.61 (m, 2 H, H-2).

**<sup>13</sup>C-NMR** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

$\delta$  [ppm] = 158.7, 155.8, 149.4, 137.2, 122.8, 122.3, 62.0, 49.9, 44.7.

**IR:**

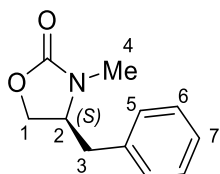
$\bar{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3065, 3049, 2998, 2974, 2901, 1731, 1587, 1428, 1417, 1363, 1265, 1080, 1034, 937, 770, 761, 681.

**MS (ESI+):**

m/z = berechnet für [M+Na]<sup>+</sup>: 201.0634, gefunden: 201.0624.

### Darstellung von (4S)-N-Methyl-4-benzyl-1,3-oxazolidin-2-on

Die Synthese erfolgte nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift AAV 6 / Version 3. Es wurden 82.3 mg (0.499 mmol, 1.0 eq.) *N*-Methylphenylalaninol mit 3.0 mg (0.025 mmol, 5 mol%) DMAP in 0.5 M DCM vorgelegt. 152  $\mu$ L (264 mg, 1.00 mmol, 2.0 eq.) Hexachloracetone wurden in 1 mL DCM verdünnt und mittels Spritzenpumpe über 19 Stunden (0.001 mL/min) bei RT hinzugegeben. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (Laufmittel: DCM:MeOH / 200:1–100:2).



#### Struktur:

**Ausbeute:** 77.8 mg (0.439 mmol, **88 %** bezogen auf *N*-Methylphenylalaninol), farbloser Feststoff

**Molmasse:** 191.23 g/mol

**Summenformel:** C<sub>11</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>2</sub>

**CAS-Nr.:** 677341-21-8

**Schmelzpunkt:** 75.5–76.0 °C

#### <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

$\delta$  [ppm] = 7.29–7.17 (m, 3 H, H-5, H-7), 7.11–7.08 (m, 2 H, H-6), 4.12 (t, <sup>3</sup>J = 8.4 Hz, 1 H, H-1a), 3.90 (d, <sup>3</sup>J = 6.2 Hz, 1 H, H-1b), 3.85 (tdd, <sup>3</sup>J = 8.4 Hz, <sup>3</sup>J = 6.2 Hz, <sup>3</sup>J = 4.6 Hz, 1 H, H-2), 3.06 (dd, <sup>2</sup>J = 13.6 Hz, <sup>3</sup>J = 4.6 Hz, 1 H, H-3a), 2.82 (s, 3 H, H-4), 2.64 (dd, <sup>2</sup>J = 13.6 Hz, <sup>3</sup>J = 8.6 Hz, 1 H, H-3b).

#### <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

$\delta$  [ppm] = 158.5, 135.5, 129.1, 129.0, 127.3, 66.7, 58.4, 38.5, 29.6.

#### IR:

$\bar{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3051, 3024, 3002, 2926, 1748, 1599, 1524, 1360, 1330, 1256, 1095, 1018, 760, 744.

#### MS (ESI+):

$m/z$  = berechnet für [M+H]<sup>+</sup>: 192.1019, gefunden: 192.1020.

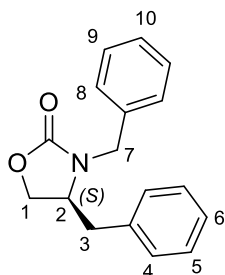
#### Drehwert:

$[\alpha]_D^{20}$  = +63.3° ( $c$  = 0.45, DCM).



### Darstellung von (4S)-3,4-Dibenzyl-1,3-oxazolidin-2-on

Die Synthese erfolgte nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift AAV 6 / Version 3. Es wurden 122 mg (0.505 mmol, 1.0 eq.) *N*-Benzylphenylalaninol mit 6.4 mg (0.052 mmol, 10 mol%) DMAP in 0.5 M DCM vorgelegt. 152  $\mu$ L (264 mg, 1.00 mmol, 2.0 eq.) Hexachloraceton wurden in 1 mL DCM verdünnt und mittels Spritzenpumpe über 20 Stunden (0.001 mL/min) bei RT hinzuge tropft. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (Laufmittel: DCM:MeOH / 200:1–100:2).



#### Struktur:

**Ausbeute:** 118 mg (0.441 mmol, **87 %** bezogen auf *N*-Benzylphenylalaninol), farbloses Öl

**Molmasse:** 267.33 g/mol

**Summenformel:** C<sub>17</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>2</sub>

**CAS-Nr.:** --

#### <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

$\delta$  [ppm] = 7.31–7.14 (m, 8 H, H-5, H-6, H-8, H-9, H-10), 6.99–6.94 (m, 2 H, H-4), 4.79 (d, <sup>2</sup>*J* = 15.1 Hz, 1 H, H-7a), 4.08–4.04 (m, 2 H, H-1a, H-7b), 3.93 (dd, <sup>2</sup>*J* = 9.0 Hz, <sup>3</sup>*J* = 5.9 Hz, 1 H, H-1b), 3.73 (tdd, <sup>3</sup>*J* = 8.7 Hz, <sup>3</sup>*J* = 5.9 Hz, <sup>3</sup>*J* = 4.6 Hz, 1 H, H-2), 3.03 (dd, <sup>2</sup>*J* = 13.6 Hz, <sup>3</sup>*J* = 4.6 Hz, 1 H, H-3a), 2.56 (dd, <sup>2</sup>*J* = 13.6 Hz, <sup>3</sup>*J* = 8.7 Hz, 1 H, H-3b).

#### <sup>13</sup>C-NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

$\delta$  [ppm] = 158.5, 136.0, 135.6, 129.1, 129.0, 128.9, 128.3, 128.2, 127.3, 67.1, 55.5, 46.5, 38.6.

#### IR:

$\bar{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3062, 3028, 2923, 1739, 1416, 1241, 1089, 1063, 1027, 736, 698.

#### MS (ESI+):

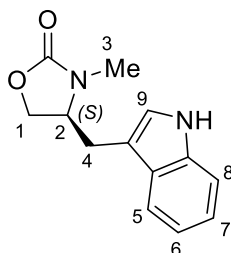
*m/z* = berechnet für [M+H]<sup>+</sup>: 268.1259, gefunden: 268.1268.

#### Drehwert:

$[\alpha]_D^{20} = -2.0^\circ$  (*c* = 0.5, DCM).

### Darstellung von (S)-N-Methyl-4-(1H-indol-3-ylmethyl)-1,3-oxazolidin-2-on

Die Synthese erfolgte nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift AAV 6 / Version 3. Es wurden 256 mg (1.25 mmol, 1.0 eq.) *N*-Methyltryptophanol mit 7.6 mg (0.062 mmol, 5 mol%) DMAP in 0.5 M DCM vorgelegt. 381  $\mu$ L (663 mg, 2.50 mmol, 2.0 eq.) Hexachloraceton wurden in 1 mL DCM verdünnt und mittels Spritzenpumpe über 13 Stunden (0.002 mL/min) bei RT hinzuge tropft. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (Laufmittel: DCM:MeOH / 200:1–100:2).



#### Struktur:

**Ausbeute:** 118 mg (0.512 mmol, **41 %** bezogen auf *N*-Methyltryptophanol), hellrosa Feststoff

**Molmasse:** 230.27 g/mol

**Summenformel:** C<sub>13</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>

**CAS-Nr.:** --

**Schmelzpunkt:** 140–140.5 °C

#### <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

$\delta$  [ppm] = 8.60 (bs, 1 H, NH), 7.55 (dd, <sup>3</sup>J = 7.9 Hz, <sup>4</sup>J = 1.1 Hz, 1 H, H-5), 7.39 (d, <sup>3</sup>J = 8.1 Hz, 1 H, H-8), 7.22 (ddd, <sup>3</sup>J = 8.1 Hz, <sup>3</sup>J = 7.0 Hz, <sup>4</sup>J = 1.1 Hz, 1 H, H-7), 7.15 (dd, <sup>3</sup>J = 7.9 Hz, <sup>3</sup>J = 7.0 Hz, 1 H, H-6), 7.01 (d, <sup>3</sup>J = 2.4 Hz, 1 H, H-9), 4.23–4.14 (m, 1 H, 1a), 4.07–3.99 (m, 2 H, H1b, H-2), 3.28 (dd, <sup>2</sup>J = 14.5 Hz, <sup>3</sup>J = 4.0 Hz, 1 H, H-4a), 2.98 (s, 3 H, H-3), 2.89–2.81 (m, 1 H, H-4b).

#### <sup>13</sup>C-NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

$\delta$  [ppm] = 158.9, 136.4, 127.3, 122.7, 122.4, 119.7, 118.2, 111.7, 109.0, 67.3, 57.5, 29.5, 27.9.

#### IR:

$\bar{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3264, 3045, 2915, 2856, 1720, 1485, 1434, 1339, 1129, 1100, 1027, 744.

#### MS (ESI+):

m/z = berechnet für [M+Na]<sup>+</sup>: 253.0947, gefunden: 253.0958;

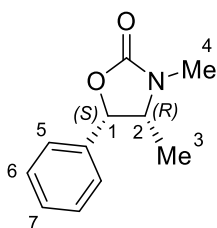
berechnet für [Indyl]<sup>+</sup>: 130.0554, gefunden: 130.0554.

### Drehwert:

$[\alpha]_D^{20} = +70.0^\circ$  ( $c = 0.5$ , DCM).

### Darstellung von (4*R*,5*S*)-3,4-Dimethyl-5-phenyl-1,3-oxazolidin-2-on

Die Synthese erfolgte nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift AAV 6 / Version 3. Es wurden 81.7 mg (0.494 mmol, 1.0 eq.) (+)-(*R,S*)-Ephedrin mit 6.6 mg (0.054 mmol, 10 mol%) DMAP in 0.5 M DCM vorgelegt. 152  $\mu$ L (264 mg, 1.00 mmol, 2.0 eq.) Hexachloraceton wurden in 1 mL DCM verdünnt und mittels Spritzenpumpe über 22 Stunden (0.001 mL/min) bei RT hinzugegeben. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (Laufmittel: DCM:MeOH / 200:1–100:1).



### Struktur:

**Ausbeute:** 63.8 mg (0.332 mmol, **67 %** bezogen auf (+)-(*R,S*)-Ephedrin), farbloser Feststoff

**Molmasse:** 191.23 g/mol

**Summenformel:** C<sub>11</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>2</sub>

**CAS-Nr.:** 91049-48-8

**Schmelzpunkt:** 58.0–58.5 °C

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

$\delta$  [ppm] = 7.36–7.15 (m, 5 H, H-5, H-6, H-7), 5.51 (d, <sup>3</sup>*J* = 8.2 Hz, 1 H, H-1), 3.95 (dq, <sup>3</sup>*J* = 8.2 Hz, <sup>3</sup>*J* = 6.6 Hz, 1 H, H-2), 2.81 (s, 3 H, H-4), 0.71 (d, <sup>3</sup>*J* = 6.6 Hz, 3 H, H-3).

**<sup>13</sup>C-NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

$\delta$  [ppm] = 158.2, 135.3, 128.6, 128.5, 126.3, 78.5, 57.2, 29.1, 14.4.

### IR:

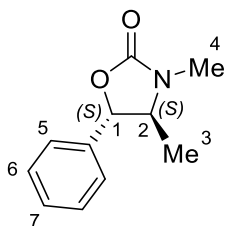
$\bar{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3478, 2978, 2918, 1750, 1734, 1670, 1359, 1209, 1150, 1089, 1003, 771, 728, 699, 664, 619, 549.

### MS (ESI+):

$m/z$  = berechnet für [M+H]<sup>+</sup>: 192.1019, gefunden: 192.1017.

### Darstellung von (4*S*,5*S*)-3,4-Dimethyl-5-phenyl-1,3-oxazolidin-2-on

Die Synthese erfolgte nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift AAV 6 / Version 3. Es wurden 81.8 mg (0.498 mmol, 1.0 eq.) (+)-(*S,S*)-Pseudoephedrin mit 6.6 mg (0.054 mmol, 10 mol%) DMAP in 0.5 M DCM vorgelegt. 152  $\mu$ L (264 mg, 1.00 mmol, 2.0 eq.) Hexachloraceton wurden in 1 mL DCM verdünnt und mittels Spritzenpumpe über 22 Stunden (0.001 mL/min) bei RT hinzugegeben. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (Laufmittel: DCM:MeOH / 100:1).



#### Struktur:

**Ausbeute:** 67.4 mg (0.353 mmol, **71 %** bezogen auf (+)-(*S,S*)-Pseudoephedrin), farbloser Feststoff

**Molmasse:** 191.23 g/mol

**Summenformel:** C<sub>11</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>2</sub>

**CAS-Nr.:** 16251-47-1

**Schmelzpunkt:** 43.0–44.0 °C

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

$\delta$  [ppm] = 7.43–7.29 (m, 5 H, H-5, H-6, H-7), 4.88 (d, <sup>3</sup>*J* = 7.8 Hz, 1 H, H-1), 3.53 (dq, <sup>3</sup>*J* = 7.8 Hz, <sup>3</sup>*J* = 6.2 Hz, 1 H, H-2), 2.85 (s, 3 H, H-4), 1.34 (d, <sup>3</sup>*J* = 6.2 Hz, 3 H, H-3).

**<sup>13</sup>C-NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

$\delta$  [ppm] = 157.9, 137.2, 129.0, 128.9, 126.0, 82.5, 61.4, 28.8, 17.4.

**IR:**

$\bar{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3038, 2978, 2913, 1737, 1528, 1430, 1215, 1151, 1109, 1008, 843, 762, 701, 686.

**MS (ESI+):**

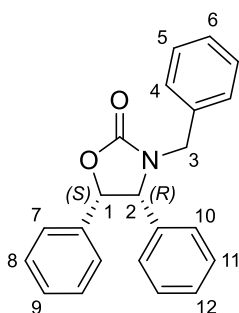
*m/z* = berechnet für [M+H]<sup>+</sup>: 192.1019, gefunden: 192.1021;

berechnet für [M-CO<sub>2</sub>]<sup>+</sup>: 148.1126, gefunden: 148.1125.

Da die <sup>1</sup>H- bzw. <sup>13</sup>C-NMR- und MS-Daten vollständig mit publizierten Daten übereinstimmen, wurde auf eine weitere Charakterisierung dieser Verbindung verzichtet.<sup>[59]</sup>

Darstellung von (4*R*,5*S*)-*N*-Benzyl-4,5-diphenyl-1,3-oxazolidin-2-on

Die Synthese erfolgte nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift AAV 6 / Version 3. Es wurden 304 mg (1.00 mmol, 1.0 eq.) (1*S*,2*R*)-1,2-Diphenyl-2-(benzylamino)ethanol mit 6.1 mg (0.050 mmol, 5 mol%) DMAP in 0.5 M DCM vorgelegt. 304  $\mu$ L (528 mg, 2.00 mmol, 2.0 eq.) Hexachloraceton wurden in 1 mL DCM verdünnt und mittels Spritzenpumpe über 20 Stunden (0.001 mL/min) bei RT hinzugegossen. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (Laufmittel: DCM:MeOH / 200:1–100:4).



**Struktur:**

**Ausbeute:** 134 mg (0.407 mmol, **41 %** bezogen auf (1*S*,2*R*)-1,2-Diphenyl-2-(benzylamino)ethanol), farbloser Feststoff

**Molmasse:** 329.40 g/mol

**Summenformel:** C<sub>22</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>2</sub>

**CAS-Nr.:** --

**Schmelzpunkt:** 120–121 °C

**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

$\delta$  [ppm] = 7.33–6.97 (m, 13 H, H-5–H-12), 6.85–6.79 (m, 2 H, H-4), 5.25 (d, <sup>3</sup>*J* = 2.5 Hz, 1 H, H-1), 4.22 (d, <sup>3</sup>*J* = 2.5 Hz, 1 H, H-2), 3.93 (d, <sup>2</sup>*J* = 12.8 Hz, 1 H, H-3a), 3.81 (d, <sup>2</sup>*J* = 12.8 Hz, 1 H, H-3b).

**<sup>13</sup>C-NMR** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

$\delta$  [ppm] = 166.2, 139.1, 130.6, 130.5, 130.0, 129.8, 129.3, 129.2, 129.1, 128.6, 128.0, 127.7, 126.2, 72.8, 68.5, 50.4.

**IR:**

$\bar{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3065, 2871, 1725, 1649, 1599, 1454, 1342, 829, 769, 695, 680.

**MS (GC-EI):**

*m/z* = 330.8 [M]<sup>+</sup>, 285.2 [M-CO<sub>2</sub>]<sup>+</sup>, 239.4 [M-Bn]<sup>+</sup>, 196.2 [M-C<sub>8</sub>H<sub>7</sub>NO]<sup>+</sup>, 91.1 [C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>]<sup>+</sup>, 77.0 [C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>]<sup>+</sup>.

### MS (ESI+):

$m/z$  = berechnet für  $[M-CO_2]^+$ : 286.1596, gefunden: 286.1593;

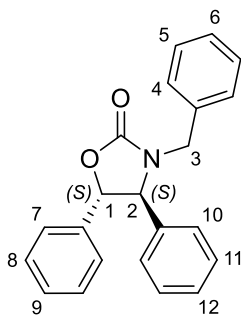
berechnet für  $[M-C_8H_7NO]^+$ : 197.0966, gefunden: 197.0970.

### Drehwert:

$[\alpha]_D^{20} = +29.6^\circ$  ( $c = 0.5$ ,  $CHCl_3$ ).

### Darstellung von (4*S*,5*S*)-*N*-Benzyl-4,5-Diphenyloxazolidin-2-on

Die Synthese erfolgte nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift AAV 6 / Version 3. Es wurden 295 mg (0.973 mmol, 1.0 eq.) (1*S*,2*S*)-1,2-Diphenyl-2-(benzylamino)ethanol mit 6.1 mg (0.050 mmol, 5 mol%) DMAP in 0.5 M DCM vorgelegt. 304  $\mu$ L (530 mg, 2.00 mmol, 2.0 eq.) Hexachloraceton wurden in 1 mL DCM verdünnt und mittels Spritzenpumpe über 20 Stunden (0.001 mL/min) bei RT hinzugegossen. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (Laufmittel: PE:EA / 10:1–6:1).



### Struktur:

**Ausbeute:** 81.7 mg (0.248 mmol, **25 %** bezogen auf (1*S*,2*S*)-1,2-Diphenyl-2-(benzylamino)ethanol), farbloses Öl

**Molmasse:** 329.40 g/mol

**Summenformel:**  $C_{22}H_{19}NO_2$

**CAS-Nr.:** 757188-52-6

### $^1H$ -NMR (300 MHz, $CDCl_3$ ):

$\delta$  [ppm] = 7.37–7.30 (m, 3 H, H-5, H-6), 7.25–7.14 (m, 6 H, H-8, H-9, H-11, H-12), 7.14–6.99 (m, 6 H, H-4, H-7, H-10), 5.17 (d,  $^3J = 7.4$  Hz, 1 H, H-1), 4.85 (d,  $^2J = 14.8$  Hz, 1 H, H-3a), 4.21 (d,  $^3J = 7.4$  Hz, 1 H, H-2), 3.62 (d,  $^2J = 14.8$  Hz, 1 H, H-3b).

### $^{13}C$ -NMR (75 MHz, $CDCl_3$ ):

$\delta$  [ppm] = 157.9, 137.7, 136.7, 135.3, 129.5, 129.3, 129.0, 128.9, 128.8, 128.7, 128.1, 127.6, 125.7, 83.3, 67.2, 46.2.

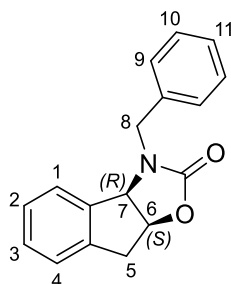
### MS (ESI+):

$m/z$  = berechnet für  $[M+H]^+$ : 330.1489, gefunden: 330.1491.

Da die  $^1\text{H}$ - bzw.  $^{13}\text{C}$ -NMR- und MS-Daten vollständig mit publizierten Daten übereinstimmen, wurde auf eine weitere Charakterisierung dieser Verbindung verzichtet.<sup>[59]</sup>

### Darstellung von *cis*-(3*aR*,8*aS*)-*N*-Benzyl-3,3*a*,8,8*a*-tetrahydro-2*H*-indano[1,2-*d*]-oxazolidin-2-on

Die Synthese erfolgte nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift AAV 6 / Version 3. Es wurden 120 mg (0.501 mmol, 1.0 eq.) (1*R*,2*S*)-1-(Benzylamino)indanol mit 3.1 mg (0.025 mmol, 5 mol%) DMAP in 0.5 M DCM vorgelegt. 152  $\mu\text{L}$  (264 mg, 1.00 mmol, 2.0 eq.) Hexachloraceton wurden in 1 mL DCM verdünnt und mittels Spritzenpumpe über 20 Stunden (0.001 mL/min) bei RT hinzuge tropft. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (Laufmittel: DCM:MeOH / 200:1–100:2).



### Struktur:

**Ausbeute:** 91.1 mg (0.344 mmol, **69 %** bezogen auf (1*R*,2*S*)-1-(Benzylamino)indanol), farbloses Öl

**Molmasse:** 265.11 g/mol

**Summenformel:**  $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{NO}_2$

**CAS-Nr.:** --

### $^1\text{H}$ -NMR (300 MHz, $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta$  [ppm] = 7.32–7.04 (m, 9 H, H-1–H-4, H-9, H-10, H-11), 5.14 (td,  $^3J = 7.4$  Hz,  $^3J = 4.1$  Hz, 1 H, H-6), 4.88–4.75 (m, 2 H, H-7, H-8a), 4.01 (d,  $^2J = 15.5$  Hz, 1 H, H-8b), 3.25 (qd,  $^2J = 18.0$  Hz,  $^3J = 4.1$  Hz, 2 H, H-5).

### $^{13}\text{C}$ -NMR (75 MHz, $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta$  [ppm] = 157.6, 140.9, 138.2, 135.8, 129.8, 129.1, 128.3, 128.1, 127.5, 126.0, 125.5, 77.3, 62.8, 46.2, 39.6.

### IR:

## Experimenteller Teil

---

$\bar{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3063, 3031, 2986, 2957, 2931, 1739, 1730, 1418, 1195, 1102, 1068, 761, 750, 694, 676.

### MS (ESI+):

m/z = berechnet für [M+H]<sup>+</sup>: 266.1176, gefunden: 266.1183;

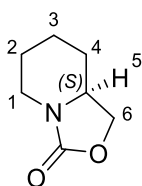
berechnet für [M+Na]<sup>+</sup>: 288.0995, gefunden: 288.1001.

### Drehwert:

$[\alpha]_D^{20} = -25.0^\circ$  ( $c = 0.5$ , DCM).

### Darstellung von (S)-Hexahydro-3H-oxazolo[3,4-a]pyridin-3-on

Die Synthese erfolgte nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift AAV 6 / Version 3. Es wurden 576 mg (5.00 mmol, 1.0 eq.) (S)-2-Piperidinmethanol mit 60.6 mg (0.496 mmol, 10 mol%) DMAP in 0.5 M DCM vorgelegt. 1.52 mL (2.64 g, 1.00 mmol, 2.0 eq.) Hexachloraceton wurden in 2 mL DCM verdünnt und mittels Spritzenpumpe über 22 Stunden (0.003 mL/min) bei RT hinzugetropft. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (Laufmittel: PE:EA / 4:1).



### Struktur:

**Ausbeute:** 564 mg (3.99 mmol, **80 %** bezogen auf (S)-2-Piperidinmethanol), gelbes Öl

**Molmasse:** 141.17 g/mol

**Summenformel:** C<sub>7</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>2</sub>

**CAS-Nr.:** 1103533-83-0

### <sup>1</sup>H-NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

$\delta$  [ppm] = 4.41 (t, <sup>3</sup>J = 8.1 Hz, 1 H, H-6a), 3.92–3.82 (m, 2 H, H-1a, H-6b), 3.67 (dddd, <sup>3</sup>J = 11.4 Hz, <sup>3</sup>J = 8.1 Hz, <sup>3</sup>J = 6.5 Hz, <sup>3</sup>J = 3.5 Hz, 1 H, H-5), 2.90–2.79 (m, 1 H, H-1b), 1.92 (ddt, <sup>3</sup>J = 6.5 Hz, <sup>3</sup>J = 3.5 Hz, <sup>4</sup>J = 1.8 Hz, 1 H, H-3a), 1.86 (ddd, <sup>3</sup>J = 11.4 Hz, <sup>3</sup>J = 3.5 Hz, <sup>4</sup>J = 1.8 Hz, 1 H, H-4a), 1.73–1.66 (m, 1 H, H-3b), 1.51–1.27 (m, 3 H, H-2, H-4b).

### <sup>13</sup>C-NMR (150 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

$\delta$  [ppm] = 157.1, 68.2, 54.5, 41.4, 30.5, 24.3, 22.6.

### IR:



$\bar{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 2938, 2857, 1734, 1445, 1418, 1241, 1133, 1071, 1039, 991, 942, 760.

### MS (ESI+):

m/z = berechnet für [M+H]<sup>+</sup>: 142.0863, gefunden: 142.0861.

### Drehwert:

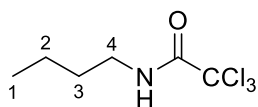
$[\alpha]_D^{20} = +5.2^\circ$  (c = 0.5, DCM).

## 7.3.5 Vorschriften und analytische Daten zur Synthese der Trichlor- und Dichloracetamid-Derivate

### Darstellung von *N*-Butyl-2,2,2-trichloracetamid

Die Synthese erfolgte nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift AAV 6 / Version 2. Es wurden 49.4  $\mu$ L (36.6 mg, 0.498 mmol, 1.0 eq.) *n*-Butylamin in 1.0 M MeCN vorgelegt. 84.0  $\mu$ L (146 mg, 0.552 mmol, 1.1 eq.) Hexachloraceton wurden in 1 mL MeCN verdünnt und langsam unter Rühren bei RT hinzuge tropft. Die Reaktion war nach 15 Minuten beendet.

### Struktur:



**Ausbeute:** 106 mg (0.485 mmol, **97 %** bezogen auf *n*-Butylamin), gelbes Öl

**Molmasse:** 218.50 g/mol

**Summenformel:** C<sub>6</sub>H<sub>10</sub>Cl<sub>3</sub>NO

**CAS-Nr.:** 31464-96-7

### <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

$\delta$  [ppm] = 7.67 (bs, 1 H, NH), 3.36 (td, <sup>3</sup>J = 7.2 Hz, <sup>3</sup>J = 5.9 Hz, 2 H, H-4), 1.58 (dt, <sup>2</sup>J = 15.7 Hz, <sup>3</sup>J = 7.2 Hz, 2 H, H-3), 1.39 (dt, <sup>2</sup>J = 14.7 Hz, <sup>3</sup>J = 7.2 Hz, 2 H, H-2), 0.94 (t, <sup>3</sup>J = 7.2 Hz, 3 H, H-1).

### <sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

$\delta$  [ppm] = 162.0, 92.9, 41.3, 31.1, 20.0, 13.8.

### IR:

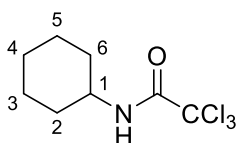
$\bar{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3337, 2956, 2940, 2872, 1752, 1691, 1665, 1423, 1242, 1225, 811, 677.

### MS (ESI+):

m/z = berechnet für  $[M+H]^+$ : 217.9901 (100 %) / 219.9871 (96 %) / 221.9842 (31 %),  
gefunden: 217.9911 (100 %) / 219.9882 (97 %) / 221.9848 (30 %).

### Darstellung von *N*-Cyclohexyl-2,2,2-trichloracetamid

Die Synthese erfolgte nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift AAV 6 / Version 2. Es wurden 57.8  $\mu$ L (50.0 mg, 0.500 mmol, 1.0 eq.) Cyclohexylamin in 1.0 M MeCN vorgelegt. 84.0  $\mu$ L (146 mg, 0.552 mmol, 1.1 eq.) Hexachloraceton wurden in 1 mL MeCN verdünnt und langsam unter Rühren bei RT hinzugegeben. Die Reaktion war nach 15 Minuten beendet.



### Struktur:

**Ausbeute:** 120 mg (0.489 mmol, **98 %** bezogen auf Cyclohexylamin, farbloser Feststoff)

**Molmasse:** 244.54 g/mol

**Summenformel:** C<sub>8</sub>H<sub>12</sub>Cl<sub>3</sub>NO

**CAS-Nr.:** 23144-68-5

**Schmelzpunkt:** 96.2–98.0 °C

### <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

$\delta$  [ppm] = 6.52 (bs, 1 H, NH), 3.75 (tdt, <sup>3</sup>J = 10.2 Hz, <sup>3</sup>J = 7.8 Hz, <sup>3</sup>J = 3.9 Hz, 1 H, H-1), 2.05–1.89 (m, 2 H, H-2a, H-6a), 1.82–1.56 (m, 3 H, H-3a, H-5), 1.48–1.13 (m, 5 H, H-2b, H-3b, H-4, H-6b).

### <sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

$\delta$  [ppm] = 161.0, 93.0, 50.6, 32.4, 25.4, 24.7.

### IR:

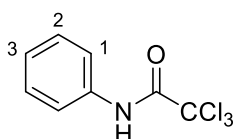
$\bar{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3346, 2932, 2854, 1683, 1518, 1084, 829, 815, 614, 563.

### MS (ESI+):

m/z = berechnet für  $[M+H]^+$ : 244.0057 (100 %) / 246.0028 (96 %) / 247.9998 (31 %),  
gefunden: 244.0034 (100 %) / 246.0009 (97 %) / 248.0020 (30 %).

### Darstellung von *N*-Phenyl-2,2,2-trichloracetamid & *N*-Phenyl-2,2-dichloracetamid

Die Synthese erfolgte nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift AAV 6 / Version 3. Es wurden 45.6  $\mu\text{L}$  (46.5 mg, 0.500 mmol, 1.0 eq.) Anilin mit 5.9 mg (0.049 mmol, 10 mol%) DMAP in 0.5 M DCM vorgelegt. 152  $\mu\text{L}$  (264 mg, 1.00 mmol, 2.0 eq.) Hexachloraceton wurden in 1 mL DCM verdünnt und langsam unter Rühren bei RT hinzugegeben. Die leicht gelbe Lösung wurde für 19 Stunden bei RT gerührt und das erhaltene Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (Laufmittel: DCM).



**Struktur:**

**Ausbeute:** 107 mg (0.449 mmol, **90 %** bezogen auf Anilin), farbloser Feststoff

**Molmasse:** 238.49 g/mol

**Summenformel:**  $\text{C}_8\text{H}_6\text{Cl}_3\text{NO}$

**CAS-Nr.:** 2563-97-5

**$^1\text{H-NMR}$  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**

$\delta$  [ppm] = 8.26 (bs, 1 H, NH), 7.53–7.46 (m, 2 H, H-1), 7.36–7.29 (m, 2 H, H-2), 7.20–7.13 (m, 1 H, H-3).

**$^{13}\text{C-NMR}$  (150 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**

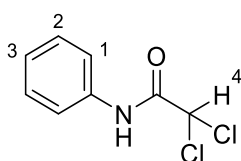
$\delta$  [ppm] = 159.4, 136.1, 129.5, 126.2, 120.5, 93.0.

**MS (GC-EI):**

$m/z$  = 236.9 (100 %) / 238.9 (97 %) / 240.9 (31 %)  $[\text{M}]^+$ , 120.0  $[\text{M}-\text{CCl}_3]^+$ , 92.0  $[\text{M}-\text{C}(\text{O})\text{CCl}_3]^+$ .

Da die  $^1\text{H}$ - bzw.  $^{13}\text{C}$ -NMR- und MS-Daten vollständig mit publizierten Daten übereinstimmten, wurde auf eine weitere Charakterisierung dieser Verbindung verzichtet.<sup>[283]</sup>

Des Weiteren wurde das dichloracetylierte Nebenprodukt *N*-Phenyl-2,2-dichloracetamid isoliert.



**Struktur:**

**Ausbeute:** 8.5 mg (0.042 mmol, **8 %** bezogen auf Anilin), farbloser Feststoff

## Experimenteller Teil

---

**Molmasse:** 204.05 g/mol

**Summenformel:** C<sub>18</sub>H<sub>16</sub>Cl<sub>3</sub>NO<sub>2</sub>

**CAS-Nr.:** 2563-99-7

**<sup>1</sup>H-NMR** (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

$\delta$  [ppm] = 8.01 (bs, 1 H, NH), 7.51–7.46 (m, 2 H, H-1), 7.35–7.29 (m, 2 H, H-2), 7.16–7.11 (m, 1 H, H-3), 5.97 (s, 1 H, H-4).

**<sup>13</sup>C-NMR** (150 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

$\delta$  [ppm] = 161.8, 136.4, 129.4, 125.9, 120.3, 67.0 (CHCl<sub>2</sub>).

**IR:**

$\bar{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3266, 3207, 3143, 3096, 3053, 2983, 2924, 2854, 1678, 1610, 1555, 1488, 1444, 1338, 1235, 1175, 862, 756, 635.

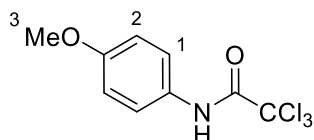
**MS (GC-EI):**

$m/z$  = 202.9 (100 %) / 205.0 (60 %) / 206.9 (11 %) [M]<sup>+</sup>, 120.0 [M-CHCl<sub>2</sub>]<sup>+</sup>, 92.0 [M-C(O)CHCl<sub>2</sub>]<sup>+</sup>, 82.9 [CHCl<sub>2</sub>]<sup>+</sup>.

Da die <sup>1</sup>H- bzw. <sup>13</sup>C-NMR- und MS-Daten vollständig mit publizierten Daten übereinstimmten, wurde auf eine weitere Charakterisierung dieser Verbindung verzichtet.<sup>[283]</sup>

### Darstellung von *N*-(*p*-Methoxyphenyl)-2,2,2-trichloracetamid

Die Synthese erfolgte nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift AAV 6 / Version 2. Es wurden 123 mg (1.00 mmol, 1.0 eq.) *p*-Methoxyanilin in 1.0 M MeCN vorgelegt. 167  $\mu$ L (292 mg, 1.10 mmol, 1.1 eq.) Hexachloraceton wurden in 1 mL MeCN verdünnt und langsam unter Rühren bei RT hinzugegeben. Die Reaktion war nach 15 Minuten beendet.



**Struktur:**

**Ausbeute:** 233 mg (0.869 mmol, **87 %** bezogen auf *p*-Methoxyanilin), brauner Feststoff

**Molmasse:** 268.52 g/mol

**Summenformel:** C<sub>9</sub>H<sub>8</sub>Cl<sub>3</sub>NO<sub>2</sub>

**CAS-Nr.:** 4257-81-2

**Schmelzpunkt:** 109.5–110.0 °C

**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

$\delta$  [ppm] = 8.29 (bs, 1 H, NH), 7.47 (d, <sup>3</sup>*J* = 9.0 Hz, 2 H, H-2), 6.91 (d, <sup>3</sup>*J* = 9.0 Hz, 2 H, H-1), 3.81 (s, 3 H, H-3).

**<sup>13</sup>C-NMR** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

$\delta$  [ppm] = 159.4, 157.8, 125.8, 128.9, 122.4, 114.5, 93.0, 55.6.

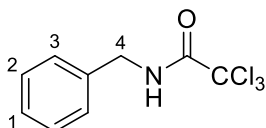
**MS (ESI+):**

*m/z* = berechnet für [M+H]<sup>+</sup>: 267.9693 (100 %) / 269.9664 (96 %) / 271.9634 (31 %),  
gefunden: 267.9725 (100 %) / 269.9696 (96 %) / 271.9665 (27 %).

Da die <sup>1</sup>H- bzw. <sup>13</sup>C-NMR- und MS-Daten vollständig mit publizierten Daten übereinstimmten, wurde auf eine weitere Charakterisierung dieser Verbindung verzichtet.<sup>[284]</sup>

### Darstellung von *N*-Benzyl-2,2,2-trichloracetamid

Die Synthese erfolgte nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift AAV 6 / Version 2. Es wurden 54.8  $\mu\text{L}$  (53.7 mg, 0.500 mmol, 1.0 eq.) Benzylamin in 1.0 M DCM vorgelegt. 152  $\mu\text{L}$  (264 mg, 1.00 mmol, 2.0 eq.) Hexachloraceton wurden in 1 mL DCM verdünnt und langsam unter Rühren bei RT hinzuge tropft. Die Reaktion war nach 15 Minuten beendet.



**Struktur:**

**Ausbeute:** 126 mg (0.500 mmol, **100 %** bezogen auf Benzylamin), farbloser Feststoff

**Molmasse:** 252.52 g/mol

**Summenformel:**  $\text{C}_9\text{H}_8\text{Cl}_3\text{NO}$

**CAS-Nr.:** 4257-83-4

**$^1\text{H-NMR}$**  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta$  [ppm] = 7.30 (t,  $^3J = 7.2$  Hz, 2 H, H-3), 7.29–7.21 (m, 3 H, H-1, H-2), 6.92 (bs, 1 H, NH), 4.47 (d,  $^3J = 5.7$  Hz, 2 H, H-4).

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (150 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta$  [ppm] = 162.0, 136.4, 129.1, 128.3, 127.9, 92.7, 45.5.

**IR:**

$\bar{\nu}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] = 3313, 3267, 3063, 2928, 1684, 1525, 1271, 1259, 1237, 1028, 755, 651.

**MS (ESI+):**

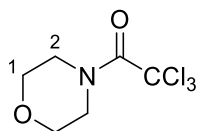
$m/z$  = berechnet für  $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 251.9744 (100 %) / 253.9715 (96 %) / 255.9685 (31 %),

gefunden: 251.9744 (100 %) / 253.9698 (97 %) / 255-9669 (30 %).

Da die  $^1\text{H}$ - bzw.  $^{13}\text{C}$ -NMR- und MS-Daten vollständig mit publizierten Daten übereinstimmten, wurde auf eine weitere Charakterisierung dieser Verbindung verzichtet.<sup>[142]</sup>

### Darstellung von *N*-(2,2,2-Trichloracetyl)morpholin & *N*-(2,2-Dichloracetyl)morpholin

Die Synthese erfolgte nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift AAV 6 / Version 2. Es wurden 44  $\mu\text{L}$  (44 mg, 0.51 mmol, 1.0 eq.) Morpholin in 1.0 M MeCN vorgelegt. 84.0  $\mu\text{L}$  (146 mg, 0.552 mmol, 1.1 eq.) Hexachloraceton wurden in 1 mL MeCN verdünnt und langsam unter Rühren bei RT hinzuge tropft. Die Reaktionslösung wurde für 24 Stunden bei RT gerührt und anschließend säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (Laufmittel: DCM:MeOH / 100:2).



**Struktur:**

**Ausbeute:** 69 mg (0.30 mmol, **59 %** bezogen auf Morpholin), farbloser Feststoff

**Molmasse:** 232.49 g/mol

**Summenformel:**  $\text{C}_6\text{H}_8\text{Cl}_3\text{NO}_2$

**CAS-Nr.:** 13306-60-0

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta$  [ppm] = 3.96–3.70 (m, 8 H, H-1, H-2).

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

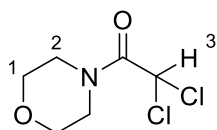
$\delta$  [ppm] = 159.4, 92.7, 66.4, 66.3.

**MS (GC-EI):**

$m/z$  = 231.0 (100 %) / 233.0 (98 %) / 235.0 (31 %)  $[\text{M}]^+$ , 116.9  $[\text{CCl}_3]^+$ , 114.0  $[\text{M}-\text{CCl}_3]^+$ , 86.0  $[\text{C}_4\text{H}_8\text{NO}]^+$ .

Da die  $^1\text{H}$ - bzw.  $^{13}\text{C}$ -NMR- und MS-Daten vollständig mit publizierten Daten übereinstimmten, wurde auf eine weitere Charakterisierung dieser Verbindung verzichtet.<sup>[285]</sup>

Des Weiteren wurde das dichloracetylierte Nebenprodukt *N*-(2,2-Dichloracetyl)morpholin isoliert.



**Struktur:**

**Ausbeute:** 14.4 mg (0.0727 mmol, **15 %** bezogen auf Morpholin), farbloser Feststoff

## Experimenteller Teil

---

**Molmasse:** 198.05 g/mol

**Summenformel:** C<sub>6</sub>H<sub>9</sub>Cl<sub>2</sub>NO<sub>2</sub>

**CAS-Nr.:** 39205-49-7

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

δ [ppm] = 6.19 (s, 1 H, H-3), 3.94–3.59 (m, 8 H, H-1, H-2).

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

δ [ppm] = 162.2, 66.2, 65.6 (CHCl<sub>2</sub>), 43.4.

**MS (GC-EI):**

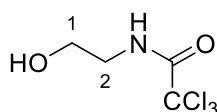
m/z = 196.8 (100 %) / 198.6 (64 %) [M]<sup>+</sup>, 114.0 [M-CHCl<sub>2</sub>]<sup>+</sup>, 86.0 [C<sub>4</sub>H<sub>8</sub>NO]<sup>+</sup>, 82.8 [CHCl<sub>2</sub>]<sup>+</sup>.

Da die <sup>1</sup>H- bzw. <sup>13</sup>C-NMR- und MS-Daten vollständig mit publizierten Daten übereinstimmten, wurde auf eine weitere Charakterisierung dieser Verbindung verzichtet.<sup>[286]</sup>



### Darstellung von 2-(2,2,2-Trichloracetamido)ethanol, 2-(2,2,2-Trichloracetamido)ethyl-2,2,2-trichloracetat, 2-(2,2-Dichloracetamido)ethyl-2,2,2-trichloracetat & 2-(2,2,2-Trichloracetamido)ethyl-2,2-dichloracetat

Die Reaktion erfolgte nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift AAV 6 / Variante 1. *N*-Methylmorpholin-*N*-Oxid (0.579 g, 4.95 mmol, 1.0 eq., getrocknet) wurde mit 0.30 mL (0.30 g, 5.0 mmol, 1.0 eq.) 2-Aminoethanol versetzt. Das Gemisch wurde in 2.5 mL abs. DCM gelöst. 2.28 mL (3.97 g, 15.0 mmol, 3.0 eq.) Hexachloracetone wurden in 2.5 mL abs. DCM gelöst und per Spritzenpumpe (0.05 mL/min) über 22 Stunden bei Raumtemperatur hinzugegossen. Anschließend wurde das Rohgemisch säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (Laufmittel: DCM).



**Struktur:**

**Ausbeute:** 309 mg (1.50 mmol, **30 %** bezogen auf 2-Aminoethanol), hellgelbes Öl

**Molmasse:** 206.45 g/mol

**Summenformel:** C<sub>4</sub>H<sub>6</sub>Cl<sub>3</sub>NO<sub>2</sub>

**CAS-Nr.:** 35234-31-2

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, Methanol-d<sub>4</sub>):

$\delta$  [ppm] = 3.70 (t, <sup>3</sup>J = 5.9 Hz, 2 H, H-1), 3.45 (t, <sup>3</sup>J = 5.9 Hz, 2 H, H-2).

**<sup>13</sup>C-NMR** (75 MHz, Methanol-d<sub>4</sub>):

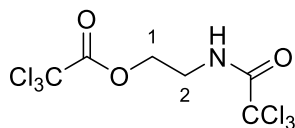
$\delta$  [ppm] = 164.4, 93.8, 60.7, 44.6.

**MS (GC-EI):**

$m/z$  = 206.0 (100 %) / 207.9 (96 %) / 209.9 (30 %) [M]<sup>+</sup>, 174.0 [M-CH<sub>3</sub>O]<sup>+</sup>, 88.1 [M-CCl<sub>3</sub>]<sup>+</sup>, 60.1 [C<sub>2</sub>H<sub>6</sub>NO]<sup>+</sup>.

Da die <sup>1</sup>H- bzw. <sup>13</sup>C-NMR- und MS-Daten vollständig mit publizierten Daten übereinstimmten, wurde auf eine weitere Charakterisierung dieser Verbindung verzichtet.<sup>[287]</sup>

Des Weiteren wurde das zweifach trichloracetylierte Derivat 2-(2,2,2-Trichloracetamido)-ethyl-2,2,2-trichloracetat isoliert.



**Struktur:**

**Ausbeute:** 926 mg (2.63 mmol, **53 %** bezogen auf 2-Aminoethanol), hellgelbes Öl

**Molmasse:** 351.83 g/mol

**Summenformel:** C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>Cl<sub>6</sub>NO<sub>3</sub>

**CAS-Nr.:** 285986-67-6

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, Methanol-*d*<sub>4</sub>):

$\delta$  [ppm] = 4.54 (t, <sup>3</sup>*J* = 5.4 Hz, 2 H, H-1), 3.69 (t, <sup>3</sup>*J* = 5.4 Hz, 2 H, H-2).

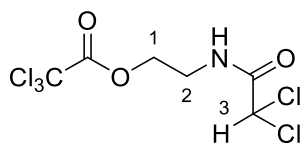
**<sup>13</sup>C-NMR** (75 MHz, Methanol-*d*<sub>4</sub>):

$\delta$  [ppm] = 164.4, 163.1, 93.7, 90.8, 67.7, 40.8.

**MS (GC-EI):**

*m/z* = 348.8 (52 %) / 350.8 (100 %) / 352.8 (80 %) / 354.8 (34 %) [M]<sup>+</sup>, 231.9 [M-CCl<sub>3</sub>]<sup>+</sup>, 187.9 (100 %) / 189.9 (96 %) [M-OCOCCl<sub>3</sub>]<sup>+</sup>, 188.9 (100 %) / 190.9 (95 %) [M-NHCOCCl<sub>3</sub>]<sup>+</sup>, 173.9 [CH<sub>2</sub>NHCOCCl<sub>3</sub>]<sup>+</sup>, 116.9 [CCl<sub>3</sub>]<sup>+</sup>.

Des Weiteren wurde das *O*-trichlor-*N*-dichloracetylierte Derivat 2-(2,2-Dichloracetamido)ethyl-2,2,2-trichloracetat isoliert.



**Struktur:**

**Ausbeute:** 67.4 mg (0.212 mmol, **4.4 %** bezogen auf 2-Aminoethanol), hellgelbes Öl

**Molmasse:** 317.37 g/mol

**Summenformel:** C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>Cl<sub>5</sub>NO<sub>3</sub>

**CAS-Nr.:** --

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

$\delta$  [ppm] = 6.40 (s, 1 H, H-3), 4.42 (t, <sup>3</sup>*J* = 5.4 Hz, 2 H, H-1), 3.63 (t, <sup>3</sup>*J* = 5.4 Hz, 2 H, H-2).

## Experimenteller Teil

---

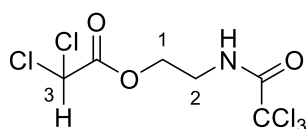
**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

δ [ppm] = 166.0, 164.5, 90.8 (OCCl<sub>3</sub>), 65.8 (CHCl<sub>2</sub>), 65.6, 40.9.

**MS (EI):**

m/z = 198.00 (100 %) / 200.01 (64 %) / 202.00 (10 %) [M-CCl<sub>3</sub>]<sup>+</sup>, 173.97 [CH<sub>2</sub>OC(O)CCl<sub>3</sub>]<sup>+</sup>, 140.03 [CH<sub>2</sub>NHC(O)CHCl<sub>2</sub>]<sup>+</sup>, 116.94 [CCl<sub>3</sub>]<sup>+</sup>.

Des Weiteren wurde das *O*-dichlor-*N*-trichloracetylierte Derivat 2-(2,2,2-Trichloracetamido)ethyl-2,2-dichloracetat isoliert.



**Struktur:**

**Ausbeute:** 62.6 mg (0.197 mmol, **3.9 %** bezogen auf 2-Aminoethanol), hellgelbes Öl

**Molmasse:** 317.37 g/mol

**Summenformel:** C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>Cl<sub>5</sub>NO<sub>3</sub>

**CAS-Nr.:** --

**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

δ [ppm] = 6.24 (s, 1 H, H-3), 4.49 (t, <sup>3</sup>J = 5.3 Hz, 2 H, H-1), 3.65 (t, <sup>3</sup>J = 5.3 Hz, 2 H, H-2).

**<sup>13</sup>C-NMR** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

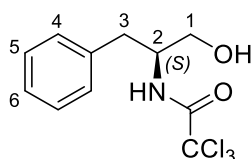
δ [ppm] = 167.1, 163.2, 93.7 (NCCl<sub>3</sub>), 67.9 (CHCl<sub>2</sub>), 67.4, 39.7.

**MS (EI):**

m/z = 231.93 (100 %) / 233.93 (96 %) / 235.93 (30 %) [M-CHCl<sub>2</sub>]<sup>+</sup>, 203.95 [M-C(O)CHCl<sub>2</sub>]<sup>+</sup>, 156.00 [CHCl<sub>2</sub>C(O)OC<sub>2</sub>H<sub>4</sub>]<sup>+</sup>, 82.95 [CHCl<sub>2</sub>]<sup>+</sup>.

### Darstellung von (S)-N-(2,2,2-Trichloracetyl)phenylalaninol & (S)-3-Phenyl-2-(2,2,2-trichloracetamido)-propyl-2,2,2-trichloracetat

Die Synthese erfolgte nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift AAV 6 / Version 1. N-Methylmorpholin-N-Oxid (120 mg, 1.02 mmol, 1.0 eq., getrocknet) wurden in 0.5 M abs. DCM gelöst. Es wurden 115 mg (1.00 mmol, 1.0 eq.) (S)-Phenylalaninol zugegeben. Anschließend wurden 304  $\mu$ L (528 mg, 1.99 mmol, 2.0 eq.) Hexachloraceton in 1 mL DCM verdünnt und mittels Spritzenpumpe über 22 Stunden (0.001 mL/min) bei RT hinzuge tropft. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (Laufmittel: DCM:MeOH / 200:1–100:1).



**Struktur:**

**Ausbeute:** 140 mg (0.471 mmol, **47 %** bezogen auf (S)-Phenylalaninol), farbloser Feststoff

**Molmasse:** 296.57 g/mol

**Summenformel:** C<sub>11</sub>H<sub>12</sub>Cl<sub>3</sub>NO<sub>2</sub>

**CAS-Nr.:** --

**Schmelzpunkt:** 59.3–62.0 °C

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

$\delta$  [ppm] = 7.29–7.11 (m, 5 H, H-5, H-6), 6.98 (d, <sup>3</sup>J = 8.2 Hz, 1 H, NH), 4.10 (ddq, <sup>3</sup>J = 11.5 Hz, <sup>3</sup>J = 7.4 Hz, <sup>3</sup>J = 4.1 Hz, 1 H, H-2), 3.71–3.54 (m, 2 H, H-1), 2.90 (d, <sup>3</sup>J = 7.4 Hz, 2 H, H-3), 2.27 (bs, 1 H, OH).

**<sup>13</sup>C-NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

$\delta$  [ppm] = 162.0, 136.8, 129.4, 28.9, 127.1, 92.7, 62.5, 54.3, 36.6.

**IR:**

$\bar{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3318, 3060, 3028, 2925, 2853, 1682, 1530, 1039, 818, 755, 646.

**MS (ESI+):**

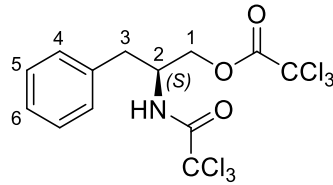
m/z = berechnet für [M+H]<sup>+</sup>: 296.0006, gefunden: 296.0021;

berechnet für [M-OH]<sup>+</sup>: 277.9906, gefunden: 277.9920.

**Drehwert:**

$[\alpha]_D^{20} = -15.0^\circ$  (c = 0.5, DCM).

Des Weiteren wurde das zweifach trichloracetylierte Derivat (2*S*)-3-Phenyl-2-(2,2,2-trichloracetamido)-propyl-2,2,2-trichloracetat isoliert.



**Struktur:**

**Ausbeute:** 177 mg (0.401 mmol, **40 %** bezogen auf (*S*)-Phenylalaninol), farbloser Feststoff

**Molmasse:** 441.94 g/mol

**Summenformel:** C<sub>13</sub>H<sub>11</sub>Cl<sub>6</sub>NO<sub>3</sub>

**CAS-Nr.:** --

**Schmelzpunkt:** 148.0–148.5 °C

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

$\delta$  [ppm] = 7.33–7.10 (m, 5 H, H-4, H-5, H-6), 6.71 (d, <sup>3</sup>*J* = 8.2 Hz, 1 H, NH), 4.52–4.25 (m, 3 H, H-1, H-2), 3.06–2.85 (m, 2 H, H-3).

**<sup>13</sup>C-NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

$\delta$  [ppm] = 161.9, 161.7, 135.4, 129.3, 129.2, 127.7, 92.3, 89.6, 70.0, 51.6, 36.9.

**IR:**

$\bar{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3298, 3031, 2962, 2923, 2853, 1764, 1686, 1530, 1225, 998, 819, 762, 680, 650.

**MS (ESI+):**

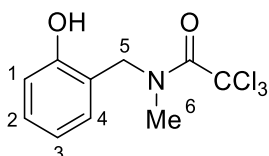
*m/z* = berechnet für [M+H]<sup>+</sup>: 441.8913, gefunden: 441.8915.

**Drehwert:**

$[\alpha]_D^{20} = -12.0^\circ$  (*c* = 0.5, DCM).

### Darstellung von *N*-(2-Hydroxybenzyl)-*N*-Methyl-2,2,2-trichloracetamid

Die Synthese erfolgte nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift AAV 6 / Version 2. Es wurden 242 mg (1.76 mmol, 1.0 eq.) 2-((Methylamino)methyl)phenol in 0.5 M DCM vorgelegt. 608  $\mu$ L (1.06 g, 3.99 mmol, 2.2 eq.) Hexachloraceton wurden in 2 mL DCM verdünnt und mittels Spritzenpumpe über 26 Stunden (0.003 mL/min) bei RT hinzuge tropft. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (Laufmittel: DCM:MeOH / 200:1–100:5).



**Struktur:**

**Ausbeute:** 514 mg (0.175 mmol, 99 % bezogen auf 2-((Methylamino)methyl)phenol), gelbes Öl

**Molmasse:** 282.55 g/mol

**Summenformel:** C<sub>10</sub>H<sub>10</sub>Cl<sub>3</sub>NO<sub>2</sub>

**CAS-Nr.:** --

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

$\delta$  [ppm] = 7.19 (ddd, <sup>3</sup>J = 8.1 Hz, <sup>3</sup>J = 7.3 Hz, <sup>4</sup>J = 1.7 Hz, 1 H, H-3), 7.10 (dd, <sup>3</sup>J = 7.5 Hz, <sup>4</sup>J = 1.7 Hz, 1 H, H-1), 6.89 (dd, <sup>3</sup>J = 8.1 Hz, <sup>4</sup>J = 1.2 Hz, 1 H, H-4), 6.80 (td, <sup>3</sup>J = 7.5 Hz, <sup>3</sup>J = 7.3 Hz, 1 H, H-2), 4.52 (s, 2 H, H-5), 3.32 (s, 3 H, H-6).

**<sup>13</sup>C-NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

$\delta$  [ppm] = 175.6, 162.6, 155.6, 131.5, 130.7, 120.0, 117.6, 92.4, 52.4, 37.9.

**IR:**

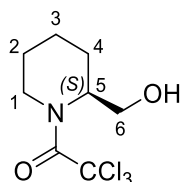
$\bar{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3158, 2849, 2756, 2619, 1642, 1613, 1582, 1483, 1402, 1239, 1093, 931, 841, 809, 762, 667, 645, 515.

**MS (EI):**

m/z = 283.11 [M]<sup>+</sup>, 246.13 (100 %) / 248.14 (64 %) / 250.14 (10 %) [M-Cl]<sup>+</sup>, 164.16 [M-CCl<sub>3</sub>]<sup>+</sup>, 136.16 [M-C(O)CCl<sub>3</sub>]<sup>+</sup>, 107.11 [C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>O]<sup>+</sup>.

### Darstellung von (2S)-2-(Hydroxymethyl)-N-(2,2,2-trichloracetyl)piperidin

Die Synthese erfolgte nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift AAV 6 / Version 3. Es wurden 576 mg (5.00 mmol, 1.0 eq.) (S)-2-Piperidinmethanol mit 60.6 mg (0.496 mmol, 10 mol%) DMAP in 0.5 M DCM vorgelegt. 1.52 mL (2.64 g, 1.00 mmol, 2.0 eq.) Hexachloraceton wurden in 2 mL DCM verdünnt und mittels Spritzenpumpe über 22 Stunden (0.003 mL/min) bei RT hinzuge tropft. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (Laufmittel: PE:EA / 4:1).



**Struktur:**

**Ausbeute:** 432 mg (1.17 mmol, **24 %** bezogen auf (S)-2-Piperidinmethanol), hellgelber Feststoff

**Molmasse:** 260.54 g/mol

**Summenformel:** C<sub>8</sub>H<sub>12</sub>Cl<sub>3</sub>NO<sub>2</sub>

**CAS-Nr.:** --

**Schmelzpunkt:** 70.0–70.5 °C

**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

$\delta$  [ppm] = 5.13–4.99 (m, 1 H, H-5), 4.70 (dd, <sup>2</sup>J = 11.4 Hz, <sup>3</sup>J = 8.8 Hz, 1 H, H-6a), 4.50–4.38 (m, 2 H, H-4a, H-6b), 3.40–3.23 (m, 1 H, H-4b), 1.86–1.53 (m, 6 H, H-1, H-2, H-3).

**<sup>13</sup>C-NMR** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

$\delta$  [ppm] = 161.9, 93.2, 66.3, 50.3, 44.4, 25.4, 24.9, 19.1.

**IR:**

$\bar{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 2955, 2940, 2863, 1761, 1663, 1422, 1256, 1242, 1225, 990, 830, 811, 677, 665.

**MS (ESI+):**

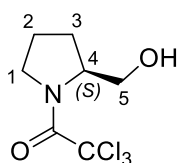
m/z = berechnet für [M-OH]<sup>+</sup>: 241.9904 (100 %) / 243.9877 (96 %) / 245.9847 (31 %),  
gefunden: 241.9906 (100 %) / 243.9875 (96 %) / 245.9847 (31 %).

**Drehwert:**

$[\alpha]_D^{20} = +35.2^\circ$  (c = 0.5, DCM).

### Darstellung von (2S)-2-Hydroxymethyl-1-(2,2,2-trichloracetyl)pyrrolidin & (2S)-2-(2,2,2-Trichloracetoxymethyl)-1-(2,2,2-trichloracetyl)pyrrolidin

Die Synthese erfolgte nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift AAV 6 / Version 3. Es wurden 491  $\mu\text{L}$  (505 mg, 5.00 mmol, 1.0 eq.) (S)-Prolinol mit 30.4 mg (0.250 mmol, 5 mol%) DMAP in 0.5 M DCM vorgelegt. 1.52 mL (2.65 g, 10.0 mmol, 2.0 eq.) Hexachloraceton wurden in 2 mL DCM verdünnt und mittels Spritzenpumpe über 20 Stunden (0.003 mL/min) bei RT hinzugetropft. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (Laufmittel: DCM:MeOH / 200:1–100:4).



**Struktur:**

**Ausbeute:** 194 mg (0.786 mmol, **16 %** bezogen auf (S)-Prolinol), farbloses Öl

**Molmasse:** 246.51 g/mol

**Summenformel:**  $\text{C}_7\text{H}_{10}\text{Cl}_3\text{NO}_2$

**CAS-Nr.:** --

**$^1\text{H-NMR}$**  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta$  [ppm] = 4.31–4.22 (m, 1 H, H-4), 4.14 (ddd,  $^2J = 11.3$  Hz,  $^3J = 6.8$  Hz,  $^3J = 4.4$  Hz, 1 H, H-1a), 3.77 (dd,  $^2J = 11.5$  Hz,  $^3J = 4.0$  Hz, 1 H, H-5a), 3.75–3.64 (m, 2 H, H-1b, H-5b), 3.40 (bs, 1 H, OH), 2.13–1.99 (m, 2 H, H-2), 1.90–1.76 (m, 2 H, H-3).

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta$  [ppm] = 160.6, 93.7, 64.6, 63.8, 50.6, 27.3, 25.4.

**IR:**

$\bar{\nu}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] = 3427, 2974, 2881, 1660, 1395, 1047, 840, 810, 731, 666.

**MS (ESI+):**

$m/z$  = berechnet für  $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 245.9850 (100 %) / 247.9850 (95 %) / 249.9791 (31 %),

gefunden: 245.9867 (100 %) / 247.9838 (95 %) / 249.9810 (30 %).

**Drehwert:**

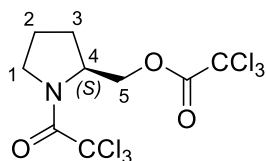
$[\alpha]_D^{20} = -27.6^\circ$  ( $c = 0.5$ , DCM).



## Experimenteller Teil

---

Des Weiteren wurde das zweifach trichloracetylierte Derivat (2S)-2-(2,2,2-Trichloracetoxyethyl)-1-(2,2,2-trichloracetyl)pyrrolidin isoliert.



**Struktur:**

**Ausbeute:** 1.577 g (4.023 mmol, **80 %** bezogen auf (S)-Prolinol), farbloser Feststoff

**Molmasse:** 391.88 g/mol

**Summenformel:** C<sub>9</sub>H<sub>9</sub>Cl<sub>6</sub>NO<sub>3</sub>

**CAS-Nr.:** --

**Schmelzpunkt:** 71.5–72.0 °C

**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

$\delta$  [ppm] = 4.79 (dd, <sup>2</sup>J = 11.2 Hz, <sup>3</sup>J = 4.4 Hz, 1 H, H-5a), 4.50 (ddt, <sup>3</sup>J = 6.4 Hz, <sup>3</sup>J = 4.4 Hz, <sup>3</sup>J = 2.5 Hz, 1 H, H-4), 4.41 (dd, <sup>2</sup>J = 11.2 Hz, <sup>3</sup>J = 2.5 Hz, 1 H, H-5b), 4.13 (dt, <sup>2</sup>J = 11.1 Hz, <sup>3</sup>J = 6.0 Hz, 1 H, H-1a), 3.78 (m, 1 H, H-1b), 2.22–2.10 (m, 2 H, H-2), 2.01–1.87 (m, 2 H, H-3).

**<sup>13</sup>C-NMR** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

$\delta$  [ppm] = 161.7, 129.5, 93.4, 89.7, 67.8, 59.0, 50.5, 26.6, 25.5.

**IR:**

$\bar{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 2961, 2888, 1763, 1660, 1391, 1254, 989, 839, 825, 812, 777, 670.

**MS (ESI+):**

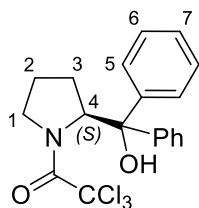
m/z = berechnet für [M+H]<sup>+</sup>: 391.8757 (100 %) / 393.8727 (87 %) / 389.8786 (52 %) / 395.8727 (34 %), gefunden: 391.8777 (100 %) / 393.8765 (87 %) / 389.8773 (52 %) / 395.8736 (34 %).

**Drehwert:**

$[\alpha]_D^{20} = -31.6^\circ$  (c = 0.5, DCM).

### Darstellung von (2S)-2-(Hydroxydiphenylmethyl)-1-(2,2,2-trichloracetyl)pyrrolidin

Die Synthese erfolgte nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift AAV 6 / Version 3. Es wurden 1.26 g (5.00 mmol, 1.0 eq.) (S)- $\alpha,\alpha$ -Diphenylprolinol mit 30.4 mg (0.250 mmol, 5 mol%) DMAP in 0.5 M DCM vorgelegt. 1.52 mL (2.65 g, 10.0 mmol, 2.0 eq.) Hexachloraceton wurden in 2 mL DCM verdünnt und mittels Spritzenpumpe über 20 Stunden (0.003 mL/min) bei RT hinzugetropft. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (Laufmittel: DCM:MeOH / 200:1–100:4).



**Struktur:**

**Ausbeute:** 308 mg (0.774 mmol, **15 %** bezogen auf (S)- $\alpha,\alpha$ -Diphenylprolinol), farbloser Feststoff

**Molmasse:** 398.71 g/mol

**Summenformel:** C<sub>19</sub>H<sub>18</sub>Cl<sub>3</sub>NO<sub>2</sub>

**CAS-Nr.:** --

**Schmelzpunkt:** 115–116 °C

**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

$\delta$  [ppm] = 7.42–7.31 (m, 4 H, H-5), 7.28–7.17 (m, 6 H, H-6, H-7), 5.26 (dd, <sup>3</sup>J = 9.0 Hz, <sup>3</sup>J = 5.9 Hz, 1 H, H-4), 4.89 (bs, 1 H, OH), 4.07 (dd, <sup>2</sup>J = 11.3 Hz, <sup>3</sup>J = 7.8 Hz, 1 H, H-1a), 3.01 (dd, <sup>2</sup>J = 11.3 Hz, <sup>3</sup>J = 9.6 Hz, 1 H, H-1b), 2.12 (dtd, <sup>2</sup>J = 13.7 Hz, <sup>3</sup>J = 9.0 Hz, <sup>3</sup>J = 7.6 Hz, 1 H, H-3a), 1.88 (dtd, <sup>2</sup>J = 13.7 Hz, <sup>3</sup>J = 8.3 Hz, <sup>3</sup>J = 5.9 Hz, 1 H, H-3b), 1.62 (ddd, <sup>2</sup>J = 11.9 Hz, <sup>3</sup>J = 9.6 Hz, <sup>3</sup>J = 8.3 Hz, 1 H, H-2a), 1.45 (dtt, <sup>2</sup>J = 11.9 Hz, <sup>3</sup>J = 7.8 Hz, <sup>3</sup>J = 7.6 Hz, 1 H, H-2b).

**<sup>13</sup>C-NMR** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

$\delta$  [ppm] = 161.9, 145.1, 124.6, 128.1, 127.9, 127.8, 127.7, 127.7, 127.6, 93.7, 82.5, 69.4, 51.1, 28.4, 24.7.

**IR:**

$\bar{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3522, 3059, 3024, 2963, 1659, 1446, 1387, 1152, 1032, 847, 807, 747, 694, 665, 637.

## Experimenteller Teil

---

### MS (ESI+):

m/z = berechnet für [M-OH]<sup>+</sup>: 380.0376, gefunden: 380.0380;

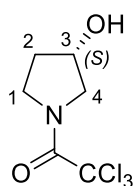
berechnet für [M+Na]<sup>+</sup>: 420.0295 (100 %) / 422.0266 (96 %) / 424.0236 (31 %) / 423.0299 (20 %), gefunden: 420.0303 (100 %) / 422.0274 (97 %) / 424.0245 (32 %) / 423.0299 (20 %).

### Drehwert:

$[\alpha]_D^{20} = +17.0^\circ$  (c = 0.5, DCM).

### Darstellung von (3S)-3-Hydroxy-1-(2,2,2-trichloracetyl)pyrrolidin & (3S)-3-(2,2,2-Trichloracetoxyl)-1-(2,2,2-trichloracetyl)pyrrolidin

Die Synthese erfolgte nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift AAV 6 / Version 3. Es wurden 415  $\mu\text{L}$  (438 mg, 5.00 mmol, 1.0 eq.) (S)-3-Pyrrolidinol mit 30.4 mg (0.250 mmol, 5 mol%) DMAP in 0.5 M DCM vorgelegt. 1.52 mL (2.65 g, 10.0 mmol, 2.0 eq.) Hexachloraceton wurden in 3 mL DCM verdünnt und mittels Spritzenpumpe über 20 Stunden (0.003 mL/min) bei RT hinzugetropft. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (Laufmittel: DCM:MeOH / 200:1–100:5).



### Struktur:

**Ausbeute:** 118 mg (0.505 mmol, **10 %** bezogen auf (S)-3-Pyrrolidinol), farbloser Sirup

**Molmasse:** 232.49 g/mol

**Summenformel:** C<sub>6</sub>H<sub>8</sub>Cl<sub>3</sub>NO<sub>2</sub>

**CAS-Nr.:** --

### <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

$\delta$  [ppm] = 4.54 (dt, <sup>3</sup>J = 13.1 Hz, <sup>3</sup>J = 3.6 Hz, 1 H, H-3), 4.18–3.54 (m, 4 H, H-1, H-4), 2.73 (bs, 1 H, OH), 2.13–1.93 (m, 2 H, H-2).

### <sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

$\delta$  [ppm] = 159.5, 93.4, 68.3, 57.1, 47.8, 35.4.

### IR:

$\bar{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3425, 2949, 1654, 1404, 1099, 970, 839, 805, 661.

## Experimenteller Teil

---

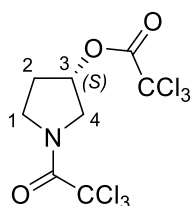
### MS (ESI+):

m/z = berechnet für [M+H]<sup>+</sup>: 231.9693 (100 %) / 233.9664 (96 %) / 235.9634 (31 %),  
gefunden: 231.9711 (100 %) / 233.9679 (95 %) / 235.9639 (32 %).

### Drehwert:

$[\alpha]_D^{20} = +0.6^\circ$  ( $c = 1.0$ , CHCl<sub>3</sub>).

Des Weiteren wurde das zweifach trichloracetylierte Derivat (3*S*)-3-(2,2,2-Trichloracetoxy)-1-(2,2,2-trichloracetyl)pyrrolidin isoliert.



### Struktur:

**Ausbeute:** 1.070 g (2.831 mmol, **57 %** bezogen auf (S)-3-Pyrrolidinol), farbloses Öl

**Molmasse:** 377.85 g/mol

**Summenformel:** C<sub>8</sub>H<sub>7</sub>Cl<sub>6</sub>NO<sub>3</sub>

**CAS-Nr.:** --

### <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

$\delta$  [ppm] = 5.59–5.46 (m, 1 H, H-3), 4.48–4.22 (m, 1 H, H-4a), 4.05–3.78 (m, 3 H, H-1, H-4b), 2.44–2.16 (m, 2 H, H-2).

### <sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

$\delta$  [ppm] = 161.4, 159.2, 93.0, 89.5, 79.4, 54.0, 47.0, 28.9.

### IR:

$\bar{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 2953, 2897, 1762, 1670, 1402, 1229, 1196, 1184, 987, 827, 809, 737, 662.

### MS (ESI+):

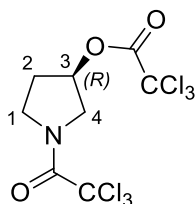
m/z = berechnet für [M+H]<sup>+</sup>: 377.8600 (100 %), 379.8571 (80 %), 375.8630 (52 %), 381.8541 (34 %),  
gefunden: 377.8583 (100 %), 379.8553 (87 %), 375.8613 (52 %), 381.8523 (34 %).

### Drehwert:

$[\alpha]_D^{20} = +9.8^\circ$  ( $c = 1.0$ , CHCl<sub>3</sub>).

### Darstellung von (3*R*)-3-(2,2,2-Trichloracetoxy)-1-(2,2,2-trichloracetyl)pyrrolidin

Die Synthese erfolgte nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift AAV 6 / Version 3. Es wurden 415  $\mu\text{L}$  (438 mg, 5.00 mmol, 1.0 eq.) (*R*)-3-Pyrrolidinol mit 30.8 mg (0.252 mmol, 5 mol%) DMAP in 0.5 M DCM vorgelegt. 1.52 mL (2.65 g, 10.0 mmol, 2.0 eq.) Hexachloraceton wurden in 3 mL DCM verdünnt und mittels Spritzenpumpe über 20 Stunden (0.003 mL/min) bei RT hinzugegeben. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (Laufmittel: DCM:MeOH / 200:1–100:5).



**Struktur:**

**Ausbeute:** 1.045 g (2.766 mmol, **55 %** bezogen auf (*R*)-3-Pyrrolidinol), farbloses Öl

**Molmasse:** 377.85 g/mol

**Summenformel:**  $\text{C}_8\text{H}_7\text{Cl}_6\text{NO}_3$

**CAS-Nr.:** --

**$^1\text{H-NMR}$**  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta$  [ppm] = 5.59–5.44 (m, 1 H, H-3), 4.47–4.21 (m, 1 H, H-4a), 4.05–3.76 (m, 3 H, H-1, H-4b), 2.41–2.14 (m, 2 H, H-2).

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta$  [ppm] = 161.4, 159.2, 93.0, 89.5, 79.4, 54.7, 47.5, 28.9.

**IR:**

$\bar{\nu}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] = 3503, 2951, 1763, 1668, 1403, 1230, 1196, 987, 827, 809, 662.

**MS (ESI+):**

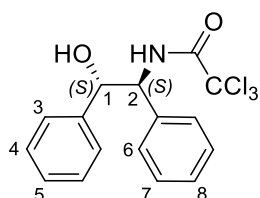
$m/z$  = berechnet für  $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 377.8600 (100 %) / 379.8571 (80 %) / 375.8630 (52 %) / 381.8541 (34 %), gefunden: 377.8573 (100 %) / 379.8544 (77 %) / 375.8601 (49 %) / 381.8515 (31 %).

**Drehwert:**

$[\alpha]_D^{20} = -3.3^\circ$  ( $c = 1.0$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

### Darstellung von 2,2,2-Trichlor-*N*-((1*S*,2*S*)-2-Hydroxy-1,2-diphenylethyl)acetamid

Die Synthese erfolgte nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift AAV 6 / Variante 3. Es wurden 105 mg (0.491 mmol, 1.0 eq.) (*S,S*)-2-Amino-1,2-diphenylethanol mit 5.5 mg (0.045 mmol, 10 mol%) DMAP in 0.5 M DCM vorgelegt. 152  $\mu$ L (0.264 g, 1.00 mmol, 2.0 eq.) Hexachloraceton (HCA) wurden mit 1.0 mL abs. DCM verdünnt und per Spritzenpumpe über 20 Stunden (0.001 mL/min) bei RT hinzugetopft. Das Rohgemisch wurde säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (Laufmittel: DCM).



**Struktur:**

**Ausbeute:** 144 mg (0.400 mmol, **80 %** bezogen auf (*S,S*)-2-Amino-1,2-diphenylethanol), farbloser Feststoff

**Molmasse:** 358.64 g/mol

**Summenformel:** C<sub>16</sub>H<sub>14</sub>Cl<sub>3</sub>NO<sub>2</sub>

**CAS-Nr.:** --

**Schmelzpunkt:** 157.0–157.5 °C

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

$\delta$  [ppm] = 7.64 (bs, 1 H, NH), 7.43–7.28 (m, 10 H, H-3, H-4, H-5, H-6, H-7, H-8), 5.13 (dd, <sup>3</sup>*J* = 10.0 Hz, <sup>3</sup>*J* = 3.2 Hz, 2 H, H-1, H-2), 2.32 (bs, 1 H, OH).

**<sup>13</sup>C-NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

$\delta$  [ppm] = 162.7, 142.6, 139.6, 129.2, 129.2, 129.1, 128.9, 128.7, 128.1, 93.9, 76.2, 62.0.

**IR:**

$\bar{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3367, 3066, 3030, 2938, 2882, 1673, 1518, 1492, 1454, 1058, 1019, 820, 696, 684, 570.

**MS (ESI+):**

*m/z* = berechnet für [M+Na]<sup>+</sup>: 379.9982, gefunden: 379.9999.

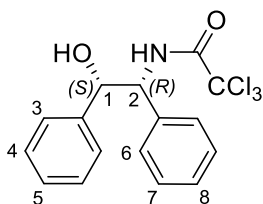
**Drehwert:**

$[\alpha]_D^{20} = -12.2^\circ$  (*c* = 0.5, DCM).

## Experimenteller Teil

### Darstellung von 2,2,2-Trichlor-*N*-((1*R*,2*S*)-2-Hydroxy-1,2-diphenylethyl)acetamid & 2,2,2-Trichlor-*N*-((1*R*,2*S*)-2-(2,2,2-trichloracetoxy)-1,2-diphenylethyl)acetamid

Die Synthese erfolgte nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift AAV 6 / Variante 1. Es wurden 46.8 mg (0.400 mmol, 0.8 eq.) *N*-Methylmorpholin-*N*-Oxid (NMO, getrocknet) mit 106 mg (0.500 mmol, 1.0 eq.) (1*S*,2*R*)-2-Amino-1,2-diphenylethanol vermengt und in 0.5 M abs. DCM gelöst. 137  $\mu$ L (238 mg, 0.900 mmol, 1.8 eq.) Hexachloraceton wurden mit 1.0 mL abs. DCM verdünnt und per Spritzenpumpe (0.001 mL/min) über 18 Stunden bei Raumtemperatur hinzugegossen. Anschließend wurde das Rohgemisch säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (Laufmittel: DCM:MeOH / 200:1–100:2).



#### Struktur:

**Ausbeute:** 136 mg (0.379 mmol, **75 %** bezogen auf 2-Amino-1,2-diphenylethanol), farbloser Feststoff

**Molmasse:** 358.64 g/mol

**Summenformel:** C<sub>16</sub>H<sub>14</sub>Cl<sub>3</sub>NO<sub>2</sub>

**CAS-Nr.:** --

**Schmelzpunkt:** 178–180 °C

**<sup>1</sup>H-NMR** (600 MHz, Methanol-*d*<sub>4</sub>):

$\delta$  [ppm] = 7.47–7.17 (m, 10 H, H-3, H-4, H-5, H-6, H-7, H-8), 5.10 (s, 2 H, H-1, H-2).

**<sup>13</sup>C-NMR** (150 MHz, Methanol-*d*<sub>4</sub>):

$\delta$  [ppm] = 162.7, 142.6, 139.6, 129.2, 129.2, 129.1, 128.9, 128.7, 128.1, 93.9, 76.2, 62.0.

**IR:**

$\bar{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3350, 3067, 3033, 2922, 2852, 1683, 1604, 1523, 1496, 1455, 1348, 1310, 1272, 1215, 1201, 1108, 1042, 1024, 1001, 960, 917, 834, 815, 726, 740, 681, 653.

**MS (ESI+):**

$m/z$  = berechnet für [M+Na]<sup>+</sup>: 379.9982, gefunden: 379.9975;

berechnet für [M-OH]<sup>+</sup>: 340.0057, gefunden: 340.0058.

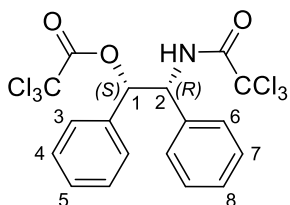
**Drehwert:**

## Experimenteller Teil

---

$[\alpha]_D^{20} = +49.2^\circ$  ( $c = 0.5$ , DCM).

Des Weiteren wurde das zweifach trichloracetylierte Derivat 2,2,2-Trichlor-*N*-((1*R*,2*S*)-2-(2,2,2-trichloracetoxy)-1,2-diphenylethyl)-acetamid isoliert.



**Struktur:**

**Ausbeute:** 21.3 mg (0.0423 mmol, 5 % bezogen auf 2-Amino-1,2-diphenylethanol), farbloses Öl

**Molmasse:** 504.01 g/mol

**Summenformel:** C<sub>18</sub>H<sub>13</sub>Cl<sub>6</sub>NO<sub>3</sub>

**CAS-Nr.:** --

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

$\delta$  [ppm] = 7.28–7.21 (m, 6 H, H-4, H-5, H-7, H-8), 7.09–6.96 (m, 4 H, H-3, H-6), 6.18 (d, <sup>3</sup>*J* = 4.4 Hz, 1 H, H-1), 5.93 (s, 1 H, NH), 5.41 (dd, <sup>3</sup>*J* = 8.7 Hz, <sup>3</sup>*J* = 4.4 Hz, 1 H, H-2).

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

$\delta$  [ppm] = 163.1, 161.2, 133.8, 133.7, 128.9, 128.7, 128.6, 127.9, 127.5, 126.6, 93.4, 91.6, 79.5, 58.5.

**IR:**

$\bar{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3033, 2954, 2915, 2849, 1730, 1687, 1458, 1377, 1179, 1164, 993, 967, 831, 816, 742, 699, 623, 541.

**MS (ESI+):**

$m/z$  = berechnet für [M-OC(O)CCl<sub>3</sub>]<sup>+</sup>: 340.0057 (100 %) / 342.0028 (96 %) / 343.9998 (31 %),  
gefunden: 339.9983 (100 %) / 342.0035 (97 %) / 344.0008 (30 %).

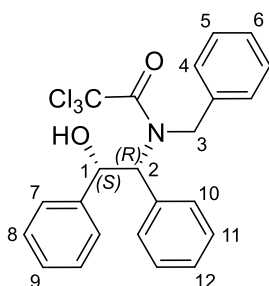
**Drehwert:**

$[\alpha]_D^{20} = -12.0^\circ$  ( $c = 0.15$ , CHCl<sub>3</sub>).



### Darstellung von (1*S*,2*R*)-1,2-Diphenyl-*N*-(2,2,2-trichloracetyl)-2-benzylaminoethanol

Die Synthese erfolgte nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift AAV 6 / Version 3. Es wurden 304 mg (1.00 mmol, 1.0 eq.) (1*S*,2*R*)-1,2-Diphenyl-2-(benzylamino)ethanol mit 6.1 mg (0.050 mmol, 5 mol%) DMAP in 0.5 M DCM vorgelegt. 304  $\mu$ L (528 mg, 2.00 mmol, 2.0 eq.) Hexachloraceton wurden in 1 mL DCM verdünnt und mittels Spritzenpumpe über 20 Stunden (0.001 mL/min) bei RT hinzugegossen. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (Laufmittel: DCM:MeOH / 200:1–100:4).



**Struktur:**

**Ausbeute:** 203 mg (0.453 mmol, **45 %** bezogen auf 1,2-Diphenyl-2-(benzylamino)ethanol), hellgelbes Öl

**Molmasse:** 448.77 g/mol

**Summenformel:** C<sub>23</sub>H<sub>20</sub>Cl<sub>3</sub>NO<sub>2</sub>

**CAS-Nr.:** --

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

$\delta$  [ppm] = 7.41–7.24 (m, 12 H, H-4, H-5, H-7, H-8, H-10, H-11), 7.13–7.07 (m, 3 H, H-6, H-9, H-12), 5.99 (d, <sup>3</sup>J = 7.2 Hz, 1 H, H-1), 4.12 (d, <sup>3</sup>J = 7.2 Hz, 1 H, H-2), 3.72 (d, <sup>2</sup>J = 13.6 Hz, 1 H, H-3a), 3.49 (d, <sup>2</sup>J = 13.6 Hz, 1 H, H-3b).

**<sup>13</sup>C-NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

$\delta$  [ppm] = 160.5, 135.8, 129.2, 128.8, 128.7, 128.6, 128.5, 128.1, 127.7, 127.2, 126.2, 92.0, 83.9, 65.5, 50.9.

**IR:**

$\bar{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3376, 3064, 3031, 2245, 1667, 1454, 1324, 1024, 908, 825, 730, 696, 675, 646.

**MS (GC-EI):**

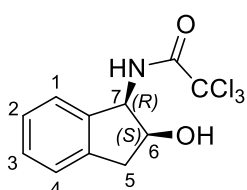
m/z = 330.0 [M-CCl<sub>3</sub>]<sup>+</sup>, 249.8 [C<sub>9</sub>H<sub>7</sub>Cl<sub>3</sub>NO]<sup>+</sup>, 180.0 [M-OH-C<sub>9</sub>H<sub>7</sub>Cl<sub>3</sub>NO]<sup>+</sup>, 117.0 [CCl<sub>3</sub>]<sup>+</sup>, 91.0 [C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>]<sup>+</sup>.

### Drehwert:

$$[\alpha]_D^{20} = +1.1^\circ \quad (c = 1.0, \text{CHCl}_3).$$

### Darstellung von *N*-((1*R*,2*S*)-2-Hydroxy-1-indanyl)-2,2,2-trichloracetamid

Die Synthese erfolgte nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift AAV 6 / Version 2. Es wurden 75 mg (0.50 mmol, 1.0 eq.) (1*R*,2*S*)-1-Aminoindanol in 0.5 M DCM vorgelegt. 152  $\mu\text{L}$  (264 mg, 1.00 mmol, 2.0 eq.) Hexachloraceton wurden in 1 mL DCM verdünnt und mittels Spritzenpumpe über 19 Stunden (0.62  $\mu\text{L}/\text{min}$ ) bei RT hinzugetropft. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (Laufmittel: DCM:MeOH / 200:1–100:4).



### Struktur:

**Ausbeute:** 116 mg (0.389 mmol, **78 %** bezogen auf (1*R*,2*S*)-1-Aminoindanol), gelbes Öl

**Molmasse:** 294.56 g/mol

**Summenformel:**  $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{Cl}_3\text{NO}_2$

**CAS-Nr.:** --

**$^1\text{H-NMR}$**  (300 MHz, Methanol- $d_4$ ):

$\delta$  [ppm] = 7.38–7.21 (m, 4 H, H-1, H-2, H-3, H-4), 5.37 (d,  $^3J = 5.2$  Hz, 1 H, H-7), 4.65 (ddd,  $^3J = 5.2$  Hz,  $^3J = 5.1$  Hz,  $^3J = 1.9$  Hz, 1 H, H-6), 3.25 (dd,  $^2J = 16.5$  Hz,  $^3J = 5.1$  Hz, 1 H, H-5a), 3.02 (dd,  $^2J = 16.5$  Hz,  $^3J = 1.9$  Hz, 1 H, H-5b).

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta$  [ppm] = 162.7, 139.7, 139.5, 128.9, 127.7, 125.6, 124.8, 92.8, 73.4, 59.1, 40.4.

### IR:

$\bar{\nu}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] = 3424, 3371, 2957, 2916, 1684, 1504, 1479, 1299, 1048, 971, 833, 818, 751, 653.

### MS (GC-EI):

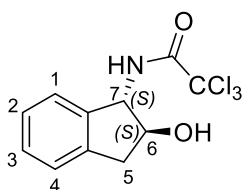
$m/z$  = 292.8  $[\text{M}]^+$ , 274.9  $[\text{M-OH}]^+$ , 258.0  $[\text{M-Cl}]^+$ , 241.0  $[\text{M-OH-Cl}]^+$ , 148.0  $[\text{M-COCCl}_3]^+$ , 133.0  $[\text{M-C}_2\text{HCl}_3\text{NO}]^+$ , 117.0  $[\text{CCl}_3]^+$ , 77.0  $[\text{C}_6\text{H}_5]^+$ .

### Drehwert:

$$[\alpha]_D^{20} = -29.7^\circ \quad (c = 1.0, \text{CHCl}_3).$$

### Darstellung von *N*-((1*S*,2*S*)-2-Hydroxy-1-indanyl)-2,2,2-trichloracetamid

Die Synthese erfolgte nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift AAV 6 / Version 2. Es wurden 75 mg (0.50 mmol, 1.0 eq.) (1*S*,2*S*)-1-Aminoindanol in 0.5 M DCM vorgelegt. 152  $\mu\text{L}$  (264 mg, 1.00 mmol, 2.0 eq.) Hexachloraceton wurden in 1 mL DCM verdünnt und mittels Spritzenpumpe über 19 Stunden (0.62  $\mu\text{L}/\text{min}$ ) bei RT hinzugetropft. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (Laufmittel: DCM:MeOH / 200:1–100:4).



### Struktur:

**Ausbeute:** 62.8 mg (0.213 mmol, **43 %** bezogen auf (1*S*,2*S*)-1-Aminoindanol), braunes Öl

**Molmasse:** 294.56 g/mol

**Summenformel:**  $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{Cl}_3\text{NO}_2$

**CAS-Nr.:** --

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz, Methanol- $d_4$ ):

$\delta$  [ppm] = 7.28–7.19 (m, 3 H, H-1, H-2, H-3), 7.17–7.13 (m, 1 H, H-4), 5.23 (d,  $^3J = 7.2$  Hz, 1 H, H-7), 4.55 (dd,  $^3J = 7.5$  Hz,  $^3J = 7.2$  Hz, 1 H, H-6), 3.29–3.25 (m, 1 H, H-5a), 2.85 (dd,  $^2J = 15.6$  Hz,  $^3J = 7.5$  Hz, 1 H, H-5b).

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (100 MHz, Methanol- $d_4$ ):

$\delta$  [ppm] = 164.8, 141.0, 140.9, 129.4, 128.2, 125.9, 124.7, 94.1, 79.1, 65.0, 39.8.

### IR:

$\bar{\nu}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] = 3424, 3371, 2957, 2916, 1684, 1504, 1479, 1299, 1048, 971, 833, 818, 751, 653.

### MS (GC-EI):

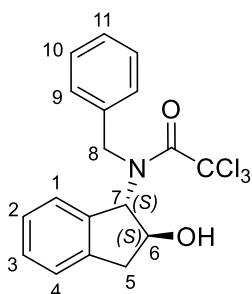
$m/z$  = 292.9  $[\text{M}]^+$ , 274.9  $[\text{M-OH}]^+$ , 258.0  $[\text{M-Cl}]^+$ , 241.0  $[\text{M-OH-Cl}]^+$ , 133.0  $[\text{M-C}_2\text{HCl}_3\text{NO}]^+$ , 131.1  $[\text{Indanol}]^+$ , 117.0  $[\text{CCl}_3]^+$ , 77.0  $[\text{C}_6\text{H}_5]^+$ .

### Drehwert:

$$[\alpha]_D^{20} = +40.0^\circ \quad (c = 0.5, \text{MeOH}).$$

### Darstellung von *N*-Benzyl-*N*-((*S,S*)-2-hydroxy-1-indanyl)-2,2,2-trichloracetamid

Die Synthese erfolgte nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift AAV 6 / Version 3. Es wurden 123 mg (0.504 mmol, 1.0 eq.) (1*S*,2*S*)-1-(Benzylamino)indanol mit 3.1 mg (0.025 mmol, 5 mol%) DMAP in 0.5 M DCM vorgelegt. 152  $\mu\text{L}$  (264 mg, 1.00 mmol, 2.0 eq.) Hexachloraceton wurden in 1 mL DCM verdünnt und mittels Spritzenpumpe über 20 Stunden (0.001 mL/min) bei RT hinzugegossen. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (Laufmittel: DCM:MeOH / 200:1–100:1).



### Struktur:

**Ausbeute:** 183 mg (0.476 mmol, **95 %** bezogen auf (1*S*,2*S*)-1-(Benzylamino)indanol), brauner Feststoff

**Molmasse:** 384.68 g/mol

**Summenformel:**  $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{Cl}_3\text{NO}_2$

**CAS-Nr.:** --

**Schmelzpunkt:** 143–144 °C

### <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DCM-*d*<sub>2</sub>):

$\delta$  [ppm] = 7.61–7.51 (m, 1 H, H-4), 7.46–7.25 (m, 8 H, H-1, H-2, H-3, H-9, H-10, H-11), 4.79 (q, <sup>3</sup>*J* = 6.1 Hz, 1 H, H-6), 4.61–4.56 (m, 1 H, H-7), 4.20–4.04 (m, 2 H, H-8), 3.36 (dd, <sup>2</sup>*J* = 16.5 Hz, <sup>3</sup>*J* = 7.5 Hz, 1 H, H-5a), 2.88 (dd, <sup>2</sup>*J* = 16.5 Hz, <sup>3</sup>*J* = 6.0 Hz, 1 H, H-5b).

### <sup>13</sup>C-NMR (150 MHz, Methanol-*d*<sub>4</sub>):

$\delta$  [ppm] = 161.1, 142.4, 136.8, 133.7, 130.7, 130.6, 130.1, 130.0, 128.4, 126.5, 125.8, 92.1, 76.4, 69.9, 50.7, 40.6.

**IR:**

$\bar{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3422, 2993, 2826, 2727, 2579, 2428, 1637, 1332, 1099, 834, 743, 677.

**MS (ESI+):**

m/z = berechnet für [M+H]<sup>+</sup>: 384.0319, gefunden: 384.0324.

**MS (EI):**

m/z = 267.45 [M-CCl<sub>3</sub>]<sup>+</sup>, 239.40 [M-C(O)CCl<sub>3</sub>]<sup>+</sup>, 148.17 [M-C<sub>9</sub>H<sub>6</sub>Cl<sub>3</sub>O]<sup>+</sup>, 131.17 [Indanol]<sup>+</sup>, 91.11 [C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>]<sup>+</sup>.

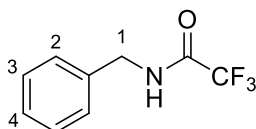
**Drehwert:**

$[\alpha]_D^{20} = +27.6^\circ$  (c = 0.5, DMSO).

### 7.3.6 Vorschriften und analytische Daten der Trifluoracetamid-Derivate

#### Darstellung von *N*-Benzyl-2,2,2-trifluoracetamid

Die Synthese erfolgte in Anlehnung an die allgemeine Arbeitsvorschrift AAV 6 / Version 2. 54.0  $\mu$ L (52.9 mg, 0.500 mmol, 1.0 eq.) Benzylamin wurden in 1.0 M DCM vorgelegt. 74.0  $\mu$ L (118 mg, 0.550 mmol, 1.1 eq.) 1,1,1-Trichlor-2,2,2-trifluoraceton (TCTFA) wurden mit 1 mL DCM verdünnt und langsam unter Rühren und bei RT hinzuge tropft. Nach einer Stunde wurde die gelbe Lösung im Vakuum vom Lösungsmittel befreit.

**Struktur:**

**Ausbeute:** 102 mg (0.500 mmol, **100 %** bezogen auf Benzylamin), hellgrüner Feststoff

**Molmasse:** 203.16 g/mol

**Summenformel:** C<sub>9</sub>H<sub>8</sub>F<sub>3</sub>NO

**CAS-Nr.:** 7387-69-1

**Schmelzpunkt:** 67.0–69.5 °C

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

$\delta$  [ppm] = 7.42–7.27 (m, 5 H, H-2, H-3, H-4), 6.57 (bs, 1 H, NH), 4.53 (d, <sup>3</sup>J = 5.8 Hz, 2 H, H-1).

## Experimenteller Teil

---

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

δ [ppm] = 156.9, 135.8, 129.1, 128.4, 128.0, 114.4 (CF<sub>3</sub>), 44.0.

**<sup>19</sup>F-NMR** (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

δ [ppm] = -75.80 (C(O)CF<sub>3</sub>).

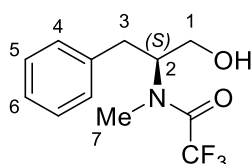
**MS (GC-EI):**

m/z = 203.2 [M]<sup>+</sup>, 134.0 [M-CF<sub>3</sub>]<sup>+</sup>, 112.2 [M-C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>]<sup>+</sup>, 91.1 [M-C<sub>2</sub>HF<sub>3</sub>NO]<sup>+</sup>.

Da die <sup>1</sup>H- bzw. <sup>13</sup>C-NMR- und MS-Daten vollständig mit publizierten Daten übereinstimmten, wurde auf eine weitere Charakterisierung dieser Verbindung verzichtet.<sup>[288]</sup>

### Darstellung von (S)-2,2,2-Trifluor-N-(1-hydroxymethyl-2-phenylethyl)-N-methylacetamid

Die Synthese erfolgte in Anlehnung an die allgemeine Arbeitsvorschrift AAV 6 / Version 3. Es wurden 83 mg (0.50 mmol, 1.0 eq.) *N*-Methylphenylalaninol mit 3 mg (0.02 mmol, 5 mol%) DMAP in 0.5 M DCM unter Rühren vorgelegt. 74.0 μL (118 mg, 0.550 mmol, 1.1 eq.) 1,1,1-Trichlor-2,2,2-trifluoracetone (TCTFA) wurden mit 1 mL DCM verdünnt und mittels Spritzenpumpe über 12 Stunden (0.001 mL/min) bei RT hinzugegossen. Die gelbe klare Lösung wurde im Vakuum vom Lösungsmittel befreit und säulenchromatographisch an Kieselgel mit einem Laufmittelgemisch von DCM:MeOH / 100:1–100:10 gereinigt.



**Struktur:**

**Ausbeute:** 102 mg (0.391 mmol, **78 %** bezogen auf *N*-Methylphenylalaninol), farbloses Öl

**Molmasse:** 261.24 g/mol

**Summenformel:** C<sub>12</sub>H<sub>14</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>2</sub>

**CAS-Nr.:** --

**<sup>1</sup>H-NMR** (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

δ [ppm] = 7.35–7.30 (m, 2 H, H-4), 7.28 (d, <sup>3</sup>J = 7.3 Hz, 1 H, H-6), 7.22–7.19 (m, 2 H, H-5), 3.82 (dd, <sup>2</sup>J = 12.7 Hz, <sup>3</sup>J = 3.2 Hz, 1 H, H-1a), 3.63 (dd, <sup>2</sup>J = 12.7 Hz, <sup>3</sup>J = 6.1 Hz, 1 H, H-1b), 3.35–3.29 (m, 1 H, H-2),

## Experimenteller Teil

---

3.11 (dd,  $^2J = 13.7$  Hz,  $^3J = 5.0$  Hz, 1 H, H-3a), 2.93 (dd,  $^2J = 13.7$  Hz,  $^3J = 10.1$  Hz, 1 H, H-3b), 2.74 (s, 3 H, H-7).

$^{13}\text{C-NMR}$  (150 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta$  [ppm] = 163.4–162.7 (q), 135.2, 129.2, 129.2, 127.6, 119.5–113.7 (q,  $\text{CF}_3$ ), 62.7, 59.0, 33.6, 31.2.

$^{19}\text{F-NMR}$  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta$  [ppm] =  $-75.50$  ( $\text{C(O)CF}_3$ ).

**IR:**

$\bar{\nu}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] = 3370, 3030, 2841, 2483, 1667, 1456, 1425, 1179, 1128, 1082, 835, 798, 737, 720, 699.

**MS (GC-EI):**

$m/z$  = 230.0 [ $\text{M-CH}_2\text{OH}$ ] $^+$ , 170.0 [ $\text{M-C}_7\text{H}_7$ ] $^+$ , 134.0 [ $\text{M-C}_3\text{H}_3\text{F}_3\text{NO}$ ] $^+$ , 91.0 [ $\text{M-C}_5\text{H}_7\text{F}_3\text{NO}_2$ ] $^+$ .

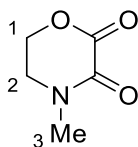
**Drehwert:**

$[\alpha]_D^{20} = +7.0^\circ$  ( $c = 1.35$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

### 7.3.7 Vorschriften und analytische Daten zur Synthese der Morpholin-2,3-dione

#### Darstellung von *N*-Methylmorpholin-2,3-dion

Die Synthese erfolgte nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift AAV 7. Es wurden 0.80 mL (0.75 g, 1.0 mmol, 1.0 eq.) 2-(Methylamino)ethanol mit 135  $\mu\text{L}$  (146 mg, 0.997 mmol, 1.0 eq.) Diethyloxalat versetzt. Die Lösung wurde für 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die säulenchromatographische Reinigung erfolgte mit  $\text{DCM}:\text{MeOH} / 100:5$  als Laufmittel.



**Struktur:**

**Ausbeute:** 58.6 mg (0.454 mmol, **45 %** bezogen auf 2-(Methylamino)ethanol), farbloser Feststoff

**Molmasse:** 129.11 g/mol

**Summenformel:**  $\text{C}_5\text{H}_7\text{NO}_3$

**CAS-Nr.:** 7624-61-5

## Experimenteller Teil

---

**Schmelzpunkt:** 93.5–94.0 °C

**<sup>1</sup>H-NMR** (600 MHz, D<sub>2</sub>O):

$\delta$  [ppm] = 4.65 (t, <sup>3</sup>J = 5.4 Hz, 2 H, H-1), 3.83 (t, <sup>3</sup>J = 5.4 Hz, 2 H, H-2), 3.13 (s, 3 H, H-3).

**<sup>13</sup>C-NMR** (150 MHz, D<sub>2</sub>O):

$\delta$  [ppm] = 159.1, 155.4, 65.9, 46.6, 34.7.

**IR:**

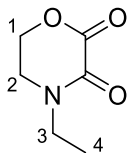
$\bar{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 2930, 1743, 1683, 1656, 1614, 1181, 1111, 1057, 998, 927.

**MS (ESI+):**

$m/z$  = berechnet für [M+H]<sup>+</sup>: 130.0499, gefunden: 130.0501.

### Darstellung von *N*-Ethylmorpholin-2,3-dion

Die Synthese erfolgte nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift AAV 7. Es wurden 490  $\mu$ L (446 mg, 5.00 mmol, 1.0 eq.) 2-(Ethylamino)ethanol mit 683  $\mu$ L (731 mg, 5.00 mmol, 1.0 eq.) Diethyloxalat versetzt. Die Lösung wurde für 26 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die säulenchromatographische Reinigung erfolgte mit DCM:MeOH / 100:2 als Laufmittel.



**Struktur:**

**Ausbeute:** 351 mg (2.45 mmol, **49 %** bezogen auf 2-(Ethylamino)ethanol), hellgelber Feststoff

**Molmasse:** 143.14 g/mol

**Summenformel:** C<sub>6</sub>H<sub>9</sub>NO<sub>3</sub>

**CAS-Nr.:** 73978-21-9

**Schmelzpunkt:** 67.0–67.5 °C

**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

$\delta$  [ppm] = 4.49 (t, <sup>3</sup>J = 5.4 Hz, 2 H, H-1), 3.65 (t, <sup>3</sup>J = 5.4 Hz, 2 H, H-2), 3.51 (q, <sup>3</sup>J = 7.2 Hz, 2 H, H-3), 1.18 (t, <sup>3</sup>J = 7.2 Hz, 3 H, H-4).



## Experimenteller Teil

---

**<sup>13</sup>C-NMR** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

δ [ppm] = 157.1, 153.3, 65.5, 44.4, 42.3, 12.1.

**IR:**

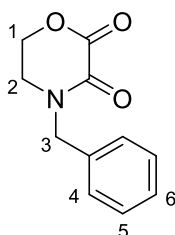
$\bar{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 2978, 2940, 2878, 1747, 1671, 1438, 1362, 1171, 1056, 1008, 660.

**MS (ESI+):**

*m/z* = berechnet für [M+H]<sup>+</sup>: 144.0655, gefunden: 144.0660.

### Darstellung von *N*-Benzylmorpholin-2,3-dion

Die Synthese erfolgte nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift AAV 7. Es wurden 2.80 mL (2.98 g, 19.7 mmol, 1.0 eq.) 2-(Benzylamino)ethanol mit 2.70 mL (2.91 g, 19.9 mmol, 1.0 eq.) Diethyloxalat versetzt. Die Lösung wurde für 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die säulenchromatographische Reinigung erfolgte mit DCM:MeOH / 100:1 als Laufmittel.



**Struktur:**

**Ausbeute:** 1.55 g (7.57 mmol, **40 %** bezogen auf 2-(Benzylamino)ethanol), farbloser Feststoff

**Molmasse:** 205.21 g/mol

**Summenformel:** C<sub>11</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>3</sub>

**CAS-Nr.:** 110843-90-8

**Schmelzpunkt:** 132.5–134.1 °C

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

δ [ppm] = 7.45–7.13 (m, 5 H, H-4, H-5, H-6), 4.70 (s, 2 H, H-3), 4.54–4.43 (m, 1 H, H-2a), 3.74–3.65 (m, 2 H, H-1), 3.45–3.35 (m, 1 H, H-2b).

**<sup>13</sup>C-NMR** (150 MHz, Methanol-*d*<sub>4</sub>):

δ [ppm] = 158.9, 156.1, 136.6, 130.0, 129.8, 129.4, 129.2, 129.1, 66.9, 60.4, 51.4, 45.3.

## Experimenteller Teil

---

### IR:

$\bar{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3062, 3031, 2917, 2530, 1759, 1682, 1646, 1495, 1117, 1077, 1029, 701, 665.

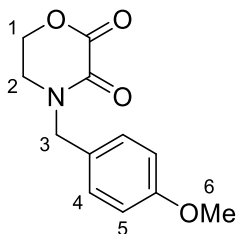
### MS (ESI+):

$m/z$  = berechnet für [M+H]<sup>+</sup>: 206.0812, gefunden: 206.0804;

berechnet für [M+Na]<sup>+</sup>: 228.0631, gefunden: 228.0625.

### Darstellung von *N*-(*p*-Methoxybenzyl)morpholin-2,3-dion

Die Synthese erfolgte nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift AAV 7. Es wurden 494  $\mu$ L (495 mg, 3.00 mmol, 1.0 eq.) *N*-(*p*-Methoxybenzyl)-2-aminoethanol mit 406  $\mu$ L (438 mg, 3.00 mmol, 1.0 eq.) Diethyloxalat versetzt. Die Lösung wurde für 30 Stunden bei RT gerührt. Die säulenchromatographische Reinigung erfolgte mit DCM:MeOH / 100:2 als Laufmittel.



### Struktur:

**Ausbeute:** 595 mg (2.53 mmol, 55 % bezogen auf *N*-(*p*-Methoxybenzyl)aminoethanol), farbloser Feststoff

**Molmasse:** 235.24 g/mol

**Summenformel:** C<sub>12</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>4</sub>

**CAS-Nr.:** 817168-30-2

**Schmelzpunkt:** 132.0–134.0 °C

### <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

$\delta$  [ppm] = 7.23 (d, <sup>3</sup>J = 8.6 Hz, 2 H, H-4), 6.89 (d, <sup>3</sup>J = 8.6 Hz, 2 H, H-5), 4.65 (s, 2 H, H-3), 4.45–4.39 (m, 2 H, H-1), 3.81 (s, 3 H, H-6), 3.57–3.50 (m, 2 H, H-2).

### <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

$\delta$  [ppm] = 159.6, 156.7, 130.1, 129.4, 114.6, 65.5, 55.5, 50.1, 43.8.

### IR:

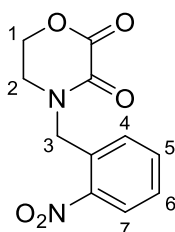
$\bar{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3004, 2989, 2941, 2836, 1749, 1674, 1611, 1584, 1510, 1243, 1179, 1051, 1012, 816, 672.

### MS (ESI+):

$m/z$  = berechnet für  $[M+Na]^+$ : 258.0737, gefunden: 258.0734.

### Darstellung von *N*-(*o*-Nitrobenzyl)morpholin-2,3-dion

Die Synthese erfolgte nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift AAV 7. Es wurden 567 mg (2.98 mmol, 1.0 eq.) *N*-(*o*-Nitrobenzyl)-2-aminoethanol mit 392  $\mu$ L (419 mg, 2.90 mmol, 0.95 eq.) Diethyloxalat versetzt. Die Lösung wurde für 18 Stunden bei RT und weitere 15 Stunden bei 40 °C gerührt. Die säulenchromatographische Reinigung erfolgte mit DCM:MeOH / 100:2 als Laufmittel.



### Struktur:

**Ausbeute:** 298 mg (1.19 mmol, **41 %** bezogen auf *N*-(*o*-Nitrobenzyl)-2-aminoethanol), hellgelber Feststoff

**Molmasse:** 250.21 g/mol

**Summenformel:** C<sub>11</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>

**CAS-Nr.:** --

**Schmelzpunkt:** 166.0–166.7 °C

### <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):

$\delta$  [ppm] = 8.12 (dd, <sup>3</sup>*J* = 8.1 Hz, <sup>4</sup>*J* = 1.3 Hz, 1 H, H-7), 7.76 (ddd, <sup>3</sup>*J* = 8.1 Hz, <sup>3</sup>*J* = 7.6 Hz, <sup>4</sup>*J* = 1.3 Hz, 1 H, H-6), 7.76 (dd, <sup>3</sup>*J* = 7.6 Hz, <sup>4</sup>*J* = 1.4 Hz, 1 H, H-4), 7.59 (td, <sup>3</sup>*J* = 7.6 Hz, <sup>4</sup>*J* = 1.4 Hz, 1 H, H-5), 4.93 (s, 2 H, H-3), 4.62 (t, <sup>3</sup>*J* = 5.5 Hz, 2 H, H-2), 3.70 (t, <sup>3</sup>*J* = 5.5 Hz, 2 H, H-1).

### <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):

$\delta$  [ppm] = 157.5, 155.1, 138.3, 134.6, 131.6, 129.1, 125.5, 67.3, 65.8, 48.4, 45.6.

### IR:

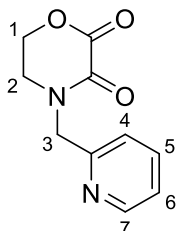
$\bar{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3109, 2927, 2852, 1752, 1685, 1607, 1521, 1466, 1333, 1240, 1143, 1100, 1023, 909, 794, 735, 503.

### MS (ESI+):

$m/z$  = berechnet für  $[M+H]^+$ : 251.0663, gefunden: 251.0665.

### Darstellung von *N*-(2-Picolyl)morpholin-2,3-dion

Die Synthese erfolgte nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift AAV 7. Es wurden 457 mg (3.00 mmol, 1.0 eq.) *N*-(2-Pyridylmethyl)-2-aminoethanol mit 410  $\mu$ L (438 mg, 3.00 mmol, 1.0 eq.) Diethyloxalat versetzt. Die Lösung wurde für 38 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die säulenchromatographische Reinigung erfolgte mit DCM:MeOH / 100:2–100:10 als Laufmittel.



**Struktur:**

**Ausbeute:** 142 mg (0.688 mmol, **23 %** bezogen auf *N*-(2-Pyridylmethyl)-2-aminoethanol), farbloses Öl

**Molmasse:** 206.20 g/mol

**Summenformel:** C<sub>10</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>

**CAS-Nr.:** --

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

$\delta$  [ppm] = 8.53 (ddd, <sup>3</sup>*J* = 7.6 Hz, <sup>3</sup>*J* = 4.9 Hz, <sup>4</sup>*J* = 1.8 Hz, 1 H, H-5), 7.70 (td, <sup>3</sup>*J* = 7.6 Hz, <sup>4</sup>*J* = 1.8 Hz, 1 H, H-6), 7.37 (d, <sup>3</sup>*J* = 7.6 Hz, 1 H, H-7), 7.25 (d, <sup>3</sup>*J* = 4.9 Hz, 1 H, H-4), 4.79 (s, 2 H, H-3), 4.47–4.57 (m, 2 H, H-2), 3.80–3.90 (m, 2 H, H-1).

**<sup>13</sup>C-NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

$\delta$  [ppm] = 157.2, 155.1, 154.3, 149.9, 137.7, 123.6, 123.5, 66.0, 52.6, 46.1.

**IR:**

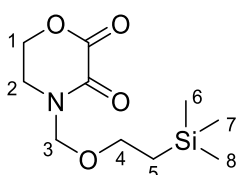
$\bar{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3053, 2952, 1755, 1682, 1654, 1590, 1473, 1434, 1351, 1172, 1060, 754.

**MS (ESI+):**

*m/z* = berechnet für [M+H]<sup>+</sup>: 207.0764, gefunden: 207.0761.

### Darstellung von *N*-(2-(Trimethylsilyl)ethoxymethyl)morpholin-2,3-dion

807 mg (5.00 mmol, 1.0 eq.) des Oxamidesters **226** wurden in 5 mL (1.0 M) abs. THF gelöst und auf 0 °C gekühlt. Unter Rühren wurden 240 mg (6.00 mmol, 1.2 eq., 60 % auf Paraffin) Natriumhydrid zugegeben und die erhaltene graue Suspension anschließend tropfenweise mit 890 µL (837 mg, 5.00 mmol, 1.0 eq.) SEM-Chlorid versetzt. Nach einer Stunde wurde die nun hellgelbe Suspension unter Eiskühlung mit 1.0 M dest. Wasser versetzt und nach 30 min Rühren in der Kälte mit Diethylether extrahiert. Die org. Phasen wurden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert, vom Lösungsmittel befreit und säulenchromatographisch an Kieselgel mit einem Laufmittelgemisch von DCM:MeOH / 100:2 gereinigt.



**Struktur:**

**Ausbeute:** 286 mg (1.17 mmol, **23 %** bezogen auf 2-(Hydroxyethyl)oxamidsäureethylester), farbloser Feststoff

**Molmasse:** 245.35 g/mol

**Summenformel:** C<sub>10</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>4</sub>Si

**CAS-Nr.:** --

**Schmelzpunkt:** 37.5–38.5 °C

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

δ [ppm] = 4.93 (s, 2 H, H-3), 4.58–4.48 (m, 2 H, H-1), 3.77–3.67 (m, 2 H, H-2), 3.61–3.52 (m, 2 H, H-4), 0.99–0.88 (m, 2 H, H-5), 0.00 (s, 9 H, H-6, H-7, H-8).

**<sup>13</sup>C-NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

δ [ppm] = 156.8, 154.0, 75.3, 67.0, 65.8, 43.1, 18.1, –1.3.

**IR:**

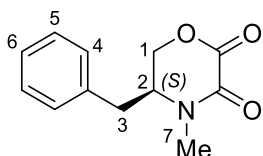
$\bar{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 2952, 2895, 1756, 1690, 1467, 1313, 1046, 967, 854, 831.

**MS (ESI+):**

*m/z* = berechnet für [M+Na]<sup>+</sup>: 268.0975, gefunden: 268.0976.

### Darstellung von (5S)-5-Benzyl-4-methylmorpholin-2,3-dion

Die Synthese erfolgte nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift AAV 7. Es wurden 826 mg (5.00 mmol, 1.0 eq.) *N*-Methylphenylalaninol mit 683  $\mu$ L (730 mg, 5.00 mmol, 1.0 eq.) Diethyloxalat versetzt. Die Lösung wurde für 24 Stunden gerührt. Die säulenchromatographische Reinigung erfolgte mit DCM:MeOH / 100:2 als Laufmittel.



#### Struktur:

**Ausbeute:** 488 mg (2.22 mmol, **45 %** bezogen auf *N*-Methylphenylalaninol), farbloser Feststoff

**Molmasse:** 219.24 g/mol

**Summenformel:** C<sub>12</sub>H<sub>12</sub>NO<sub>3</sub>

**CAS-Nr.:** --

**Schmelzpunkt:** 119.0–119.5 °C

#### <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

$\delta$  [ppm] = 7.37–7.33 (m, 2 H, H-4), 7.32–7.27 (m, 1 H, H-6), 7.22–7.18 (m, 2 H, H-5), 4.53 (dd, <sup>2</sup>*J* = 12.0 Hz, <sup>3</sup>*J* = 3.1 Hz, 1 H, H-1a), 4.25 (dd, <sup>2</sup>*J* = 12.0 Hz, <sup>3</sup>*J* = 1.4 Hz, 1 H, H-1b), 3.60 (dddd, <sup>3</sup>*J* = 9.8 Hz, <sup>3</sup>*J* = 5.7 Hz, <sup>3</sup>*J* = 3.1 Hz, <sup>3</sup>*J* = 1.4 Hz, 1 H, H-2), 3.15 (dd, <sup>2</sup>*J* = 13.7 Hz, <sup>3</sup>*J* = 5.7 Hz, 1 H, H-3a), 3.06 (s, 3 H, H-7), 2.96 (dd, <sup>2</sup>*J* = 13.7 Hz, <sup>3</sup>*J* = 9.8 Hz, 1 H, H-3b).

#### <sup>13</sup>C-NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

$\delta$  [ppm] = 156.5, 153.6, 135.2, 129.3, 129.3, 127.8, 66.8, 59.4, 51.0, 37.0, 34.2.

#### IR:

$\bar{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3023, 3000, 2971, 2937, 1750, 1692, 1386, 1181, 1091, 1000, 741, 704, 695.

#### MS (ESI+):

*m/z* = berechnet für [M+H]<sup>+</sup>: 220.0968, gefunden: 220.0942;

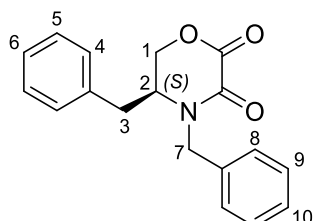
berechnet für [M+Na]<sup>+</sup>: 242.0778, gefunden: 242.0759.

#### Drehwert:

$[\alpha]_D^{20} = -21.6^\circ$  (*c* = 0.5, DCM).

### Darstellung von (5S)-4,5-Dibenzylmorpholin-2,3-dion

Die Synthese erfolgte nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift AAV 7. Es wurden 162 mg (0.670 mmol, 1.0 eq.) *N*-Benzylphenylalaninol mit 91  $\mu$ L (98 mg, 0.67 mmol, 1.0 eq.) Diethyloxalat versetzt. Die Lösung wurde für 26 Stunden gerührt. Die säulenchromatographische Reinigung erfolgte mit DCM:MeOH / 100:2 als Laufmittel.



#### Struktur:

**Ausbeute:** 189 mg (0.640 mmol, **96 %** bezogen auf *N*-Benzylphenylalaninol), farbloser Feststoff

**Molmasse:** 295.34 g/mol

**Summenformel:** C<sub>18</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>3</sub>

**CAS-Nr.:** --

**Schmelzpunkt:** 118.0–118.5 °C

#### <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

$\delta$  [ppm] = 7.35–7.18 (m, 8 H, H-4, H-5, H-6, H-9, H-10), 7.08–7.03 (m, 2 H, H-8), 5.27–5.19 (m, 1 H, H-7a), 4.22 (dd, <sup>2</sup>J = 11.9 Hz, <sup>3</sup>J = 2.9 Hz, 1 H, H-1a), 4.11 (dd, <sup>2</sup>J = 11.9 Hz, <sup>3</sup>J = 1.4 Hz, 1 H, H-1b), 3.86 (d, <sup>2</sup>J = 14.7 Hz, 1 H, H-7b), 3.46 (dddd, <sup>3</sup>J = 9.2 Hz, <sup>3</sup>J = 5.6 Hz, <sup>3</sup>J = 2.9 Hz, <sup>3</sup>J = 1.4 Hz, 1 H, H-2), 2.98 (dd, <sup>2</sup>J = 13.6 Hz, <sup>3</sup>J = 5.6 Hz, 1 H, H-3a), 2.87 (dd, <sup>2</sup>J = 13.6 Hz, <sup>3</sup>J = 9.2 Hz, 1 H, H-3b).

#### <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

$\delta$  [ppm] = 156.7, 153.6, 135.7, 135.2, 129.4, 129.3, 129.2, 128.8, 127.8, 67.5, 55.5, 49.1, 37.0.

#### IR:

$\bar{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3058, 2927, 1767, 1687, 1451, 1264, 730, 699.

#### MS (ESI+):

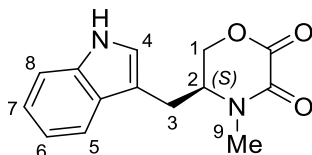
*m/z* = berechnet für [M+H]<sup>+</sup>: 296.1280, gefunden: 296.1285.

#### Drehwert:

$[\alpha]_D^{20} = -82.0^\circ$  (*c* = 0.5, DCM).

### Darstellung von (5S)-N-Methyl-5-(1H-indol-3-ylmethyl)morpholin-2,3-dion

Die Synthese erfolgte nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift AAV 7. Es wurden 204 mg (1.00 mmol, 1.0 eq.) *N*-Methyltryptophanol mit 136  $\mu$ L (145 mg, 1.00 mmol, 1.0 eq.) Diethyloxalat versetzt. Die Lösung wurde für 24 Stunden bei RT gerührt. Die säulenchromatographische Reinigung erfolgte mit DCM:MeOH / 100:2 als Laufmittel.



**Struktur:**

**Ausbeute:** 140 mg (0.540 mmol, **54 %** bezogen auf *N*-Methyltryptophanol), farbloser Feststoff

**Molmasse:** 258.28 g/mol

**Summenformel:** C<sub>14</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>

**CAS-Nr.:** --

**Schmelzpunkt:** 218.0–219.0 °C

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):

$\delta$  [ppm] = 10.98 (s, 1 H, NH), 7.56 (d, <sup>3</sup>*J* = 8.1 Hz, 1 H, H-5), 7.36 (d, <sup>3</sup>*J* = 8.0 Hz, 1 H, H-8), 7.23 (d, <sup>3</sup>*J* = 2.3 Hz, 1 H, H-4), 7.09 (dd, <sup>3</sup>*J* = 8.1 Hz, <sup>3</sup>*J* = 7.0 Hz, 1 H, H-6), 7.01 (dd, <sup>3</sup>*J* = 8.0 Hz, <sup>3</sup>*J* = 7.0 Hz, 1 H, H-7), 4.68 (dd, <sup>2</sup>*J* = 11.6 Hz, <sup>3</sup>*J* = 3.2 Hz, 1 H, H-1a), 4.22 (dd, <sup>2</sup>*J* = 11.6 Hz, <sup>3</sup>*J* = 1.3 Hz, 1 H, H-1b), 3.88 (dddd, <sup>3</sup>*J* = 7.9 Hz, <sup>3</sup>*J* = 5.2 Hz, <sup>3</sup>*J* = 3.2 Hz, <sup>3</sup>*J* = 1.3 Hz, 1 H, H-2), 3.20 (dd, <sup>2</sup>*J* = 14.5 Hz, <sup>3</sup>*J* = 5.2 Hz, 1 H, H-3a), 3.02 (dd, <sup>2</sup>*J* = 14.5 Hz, <sup>3</sup>*J* = 7.9 Hz, 1 H, H-3b), 2.96 (s, 3 H, H-9).

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):

$\delta$  [ppm] = 156.7, 153.0, 136.2, 127.1, 12.4, 121.1, 118.6, 118.0, 111.5, 108.9, 67.1, 57.1, 33.3, 25.8.

**IR:**

$\bar{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3250, 3066, 3009, 2912, 2848, 1758, 1678, 1340, 1178, 1152, 1062, 1010, 996, 744, 733, 428.

**MS (ESI+):**

*m/z* = berechnet für [M+H]<sup>+</sup>: 259.1077, gefunden: 259.1081.

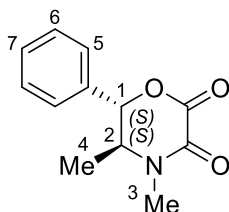
**Drehwert:**

$[\alpha]_D^{20} = -40.4^\circ$  (*c* = 0.5, DMSO).



### Darstellung von (5*S*,6*S*)-4,5-Dimethyl-6-phenylmorpholin-2,3-dion

Die Synthese erfolgte nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift AAV 7. Es wurden 826 mg (5.00 mmol, 1.0 eq.) (+)-Pseudoephedrin mit 683  $\mu$ L (730 mg, 3.00 mmol, 1.0 eq.) Diethyloxalat versetzt. Die Lösung wurde für 36 Stunden gerührt. Die säulenchromatographische Reinigung erfolgte mit DCM:MeOH / 100:2 als Laufmittel.



**Struktur:**

**Ausbeute:** 298 mg (1.36 mmol, **28 %** bezogen auf (+)-(*S,S*)-Pseudoephedrin), farbloser Feststoff

**Molmasse:** 219.24 g/mol

**Summenformel:** C<sub>12</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>3</sub>

**CAS-Nr.:** 1403963-72-3

**Schmelzpunkt:** 134.5–135.0 °C

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

$\delta$  [ppm] = 7.38–7.29 (m, 3 H, H-6, H-7), 7.25–7.18 (m, 2 H, H-5), 5.31 (dd, <sup>3</sup>*J* = 3.8 Hz, 1 H, H-1), 3.87 (qd, <sup>3</sup>*J* = 6.8 Hz, <sup>3</sup>*J* = 3.8 Hz, 1 H, H-2), 2.94 (s, 3 H, H-3), 1.44 (d, <sup>3</sup>*J* = 6.8 Hz, 3 H, H-4).

**<sup>13</sup>C-NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

$\delta$  [ppm] = 156.5, 153.8, 136.0, 129.4, 129.3, 126.0, 81.7, 57.5, 32.3, 17.8.

**IR:**

$\bar{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3051, 2977, 2939, 1753, 1685, 1324, 1169, 1007, 743, 697.

**MS (ESI+):**

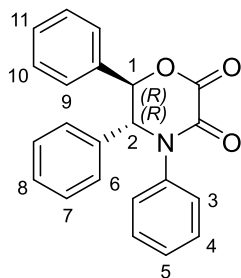
*m/z* = berechnet für [M+H]<sup>+</sup>: 220.0968, gefunden: 220.0971.

**Drehwert:**

$[\alpha]_D^{20} = +14.6^\circ$  (*c* = 0.5, CHCl<sub>3</sub>).

### Darstellung von (5*R*,6*R*)-4,5,6-Triphenylmorpholin-2,3-dion

Die Synthese erfolgte nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift AAV 7. Es wurden 28.1 mg (0.0971 mmol, 1.0 eq.) (*R,R*)-1,2-Diphenyl-2-(phenylamino)ethanol mit 13.8  $\mu\text{L}$  (14.8 mg, 0.101 mmol, 1.0 eq.) Diethyloxalat versetzt. Die Suspension wurde für 36 Stunden gerührt. Die säulenchromatographische Reinigung erfolgte mit DCM:MeOH / 200:1–100:4 als Laufmittel.



#### Struktur:

**Ausbeute:** 27.7 mg (0.0807 mmol, **81 %** bezogen auf *erythro*-(*R,R*)-1,2-Diphenyl-2-(phenylamino)ethanol), farbloser Feststoff

**Molmasse:** 343.38 g/mol

**Summenformel:**  $\text{C}_{22}\text{H}_{17}\text{NO}_3$

**CAS-Nr.:** 99390-04-2

**$^1\text{H-NMR}$**  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta$  [ppm] = 7.32–7.08 (m, 12 H, H-3, H-4, H-6, H-7, H-9, H-10), 6.73–6.65 (m, 1 H, H-5), 6.61–6.53 (m, 2 H, H-8, H-11), 5.13 (d,  $^3J = 4.8$  Hz, 1 H, H-1), 4.69 (d,  $^3J = 4.8$  Hz, 1 H, H-2).

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta$  [ppm] = 155.8, 153.8, 140.1, 138.3, 129.3, 128.4, 128.3, 128.1, 127.8, 126.7, 118.4, 114.4, 77.4, 64.2.

**MS (ESI+):**

$m/z$  = berechnet für  $[\text{M}-\text{C}_2\text{O}_3]^+$ : 272.1434, gefunden: 272.1440;

berechnet für  $[\text{M}-(\text{PhNC}_2\text{O}_2)]^+$ : 197.0966, gefunden: 197.0967.

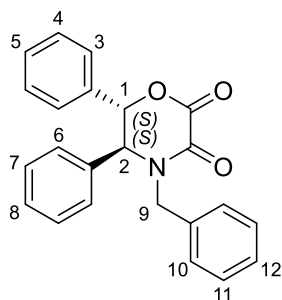
**MS (EI):**

$m/z$  = 315.29  $[\text{M}-\text{CO}]^+$ , 299.41  $[\text{M}-\text{CO}_2]^+$ , 239.39  $[\text{M}-\text{C}_7\text{H}_5\text{O}]^+$ , 182.22  $[\text{M}-\text{C}_9\text{H}_5\text{O}_3]^+$ , 77.06  $[\text{C}_6\text{H}_5]^+$ .

Da die  $^1\text{H}$ - bzw.  $^{13}\text{C}$ -NMR- und MS-Daten vollständig mit publizierten Daten übereinstimmten, wurde auf eine weitere Charakterisierung dieser Verbindung verzichtet.<sup>[203]</sup>

### Darstellung von (5*S*,6*S*)-4-Benzyl-5,6-diphenylmorpholin-2,3-dion

Die Synthese erfolgte nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift AAV 7. Es wurden 7.8 mg (0.026 mmol, 1.0 eq.) (*S,S*)-1,2-Diphenyl-2-(benzylamino)ethanol mit 3.6  $\mu$ L (3.8 mg, 0.24 mmol, 0.95 eq.) Diethyloxalat versetzt. Die Suspension wurde für 16 Stunden gerührt. Die säulenchromatographische Reinigung erfolgte mit DCM:MeOH / 200:1–100:4 als Laufmittel.



#### Struktur:

**Ausbeute:** 6.1 mg (0.017 mmol, **66 %** bezogen auf (*S,S*)-1,2-Diphenyl-2-(benzylamino)-ethanol), farbloses Öl

**Molmasse:** 357.41 g/mol

**Summenformel:** C<sub>23</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>3</sub>

**CAS-Nr.:** 99390-06-4

#### <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

$\delta$  [ppm] = 7.40–7.35 (m, 3 H, H-3, H-5), 7.25–7.20 (m, 1 H, H-8), 7.18–7.10 (m, 5 H, H-4, H-6, H-12), 7.05–6.99 (m, 2 H, H-7), 6.95–6.91 (m, 2 H, H-10), 6.72–6.68 (m, 2 H, H-11), 5.53 (d, <sup>3</sup>*J* = 3.3 Hz, 1 H, H-1), 5.39 (d, <sup>2</sup>*J* = 14.5 Hz, 1 H, H-9a), 4.66 (d, <sup>3</sup>*J* = 3.3 Hz, 1 H, H-2), 3.55 (d, <sup>2</sup>*J* = 14.5 Hz, 1 H, H-9b).

#### <sup>13</sup>C-NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

$\delta$  [ppm] = 156.8, 154.3, 135.8, 135.1, 133.9, 129.7, 129.5, 129.1, 129.0, 128.9, 128.8, 128.2, 127.0, 125.4, 82.4, 62.8, 48.7.

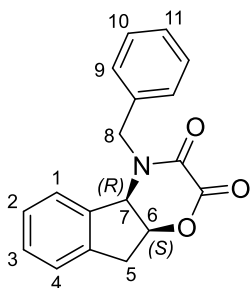
#### MS (ESI+):

*m/z* = berechnet für [M+H]<sup>+</sup>: 358.1438, gefunden: 358.1434.

Da die <sup>1</sup>H- bzw. <sup>13</sup>C-NMR- und MS-Daten vollständig mit publizierten Daten übereinstimmten, wurde auf eine weitere Charakterisierung dieser Verbindung verzichtet.<sup>[203]</sup>

### Darstellung von *cis*-(4*aR*,9*aS*)-4-Benzyl-4,4*a*,9,9*a*-tetrahydroindano[2,1-*b*]morpholin-2,3-dion

Die Synthese erfolgte nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift AAV 7. Es wurden 80.0 mg (0.335 mmol, 1.0 eq.) (1*R*,2*S*)-1-(Benzylamino)indanol mit 45.7  $\mu$ L (48.9 mg, 0.313 mmol, 0.95 eq.) Diethyloxalat versetzt. Die Suspension wurde für 16 Stunden gerührt. Die säulenchromatographische Reinigung erfolgte mit DCM:MeOH / 200:1–100:4 als Laufmittel.



#### Struktur:

**Ausbeute:** 59.1 mg (0.201 mmol, **60 %** bezogen auf (1*R*,2*S*)-1-(Benzylamino)indanol), farbloser Feststoff

**Molmasse:** 293.32 g/mol

**Summenformel:** C<sub>18</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>3</sub>

**CAS-Nr.:** --

**Schmelzpunkt:** 164.0–164.5 °C

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

$\delta$  [ppm] = 7.37–7.25 (m, 5 H, H-9, H-10, H-11), 7.25–7.21 (m, 2 H, H-2, H-3), 7.21–7.15 (m, 1 H, H-1), 7.11 (d, <sup>3</sup>*J* = 7.5 Hz, 1 H, H-4), 5.55 (d, <sup>2</sup>*J* = 14.5 Hz, 1 H, H-8a), 5.13 (td, <sup>3</sup>*J* = 4.1 Hz, <sup>3</sup>*J* = 1.5 Hz, 1 H, H-6), 4.81 (d, <sup>3</sup>*J* = 4.1 Hz, 1 H, H-7), 4.36 (d, <sup>2</sup>*J* = 14.5 Hz, 1 H, H-8b), 3.21–3.04 (m, 2 H, H-5).

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

$\delta$  [ppm] = 155.5, 153.0, 138.8, 137.7, 135.1, 129.6, 129.4, 128.9, 128.8, 128.1, 126.1, 123.7, 80.8, 61.2, 51.0, 37.8.

**IR:**

$\bar{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3072, 3046, 2966, 1746, 1692, 1454, 1288, 1172, 1052, 1020, 749, 695, 606.

**MS (ESI+):**

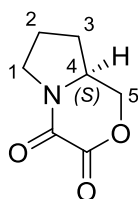
*m/z* = berechnet für [M+H]<sup>+</sup>: 294.1125, gefunden: 294.1121.

### Drehwert:

$$[\alpha]_D^{20} = +1.1^\circ \quad (c = 1.0, \text{CHCl}_3).$$

### Darstellung von (6S)-1-Aza-4-oxabicyclo[4.3.0]nonan-2,3-dion

Die Synthese erfolgte nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift AAV 7. Es wurden 487  $\mu\text{L}$  (506 mg, 5.00 mmol, 1.0 eq.) (S)-Prolinol mit 683  $\mu\text{L}$  (731 mg, 5.00 mmol, 1.0 eq.) Diethyloxalat versetzt. Die Suspension wurde für 24 Stunden gerührt. Die säulenchromatographische Reinigung erfolgte mit DCM:MeOH / 100:1–100:5 als Laufmittel.



### Struktur:

**Ausbeute:** 216 mg (1.39 mmol, **28 %** bezogen auf (S)-Prolinol), farbloser Feststoff

**Molmasse:** 155.15 g/mol

**Summenformel:** C<sub>7</sub>H<sub>9</sub>NO<sub>3</sub>

**CAS-Nr.:** 110843-93-1

**Schmelzpunkt:** 138–141 °C

### <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DCM-d<sub>2</sub>):

$\delta$  [ppm] = 4.51 (dt, <sup>2</sup>J = 11.0 Hz, <sup>3</sup>J = 2.8 Hz, 1 H, H-5a), 4.22 (td, <sup>2</sup>J = 11.0 Hz, <sup>3</sup>J = 1.2 Hz, 1 H, H-5b), 4.17–4.04 (m, 1 H, H-4), 3.66–3.55 (m, 2 H, H-1), 2.21–2.06 (m, 2 H, H-2a, H-3a), 2.02–1.86 (m, 1 H, H-3b), 1.59 (dddd, <sup>2</sup>J = 17.6 Hz, <sup>3</sup>J = 12.0 Hz, <sup>3</sup>J = 8.3 Hz, <sup>3</sup>J = 1.8 Hz, 1 H, H-2b).

### <sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, DCM-d<sub>2</sub>):

$\delta$  [ppm] = 157.7, 151.9, 70.8, 55.8, 45.6, 28.5, 23.7.

### IR:

$\bar{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 2987, 2968, 2889, 1744, 1672, 1615, 1441, 1183, 1095, 1043, 999, 909, 665.

### MS (ESI+):

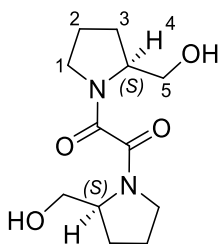
$m/z$  = berechnet für [M+H]<sup>+</sup>: 156.0655, gefunden: 156.0662;

berechnet für [M+Na]<sup>+</sup>: 178.0475, gefunden: 178.0482.

### Drehwert:

$$[\alpha]_D^{20} = +110.8^\circ \quad (c = 0.5, \text{CHCl}_3).$$

Des Weiteren wurde das Oxamid-Nebenprodukt 1,2-Bis(2-(S)-(Hydroxymethyl)pyrrolidin-1-yl)ethan-1,2-dion erhalten.



### Struktur:

**Ausbeute:** 412 mg (1.48 mmol, **59 %** bezogen auf (S)-Prolinol), farbloser Feststoff

**Molmasse:** 256.30 g/mol

**Summenformel:** C<sub>12</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>

**CAS-Nr.:** 85351-62-8

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

$\delta$  [ppm] = 4.27–4.12 (m, 2 H, H-4), 3.86–3.37 (m, 8 H, H-1, H-5), 2.16–1.67 (m, 8 H, H-2, H-3).

**<sup>13</sup>C-NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

$\delta$  [ppm] = 164.8, 65.3, 60.9, 48.4, 28.0, 24.6.

### MS (ESI+):

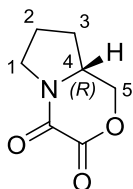
$m/z$  = berechnet für [M+H]<sup>+</sup>: 257.1496, gefunden: 257.1427;

berechnet für [M-OH]<sup>+</sup>: 239.1369, gefunden: 239.1352.

Da die <sup>1</sup>H- bzw. <sup>13</sup>C-NMR- und MS-Daten vollständig mit publizierten Daten übereinstimmten, wurde auf eine weitere Charakterisierung dieser Verbindung verzichtet.<sup>[289]</sup>

### Darstellung von (6*R*)-1-Aza-4-oxabicyclo[4.3.0]nonan-2,3-dion

Die Synthese erfolgte nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift AAV 7. Es wurden 487  $\mu\text{L}$  (506 mg, 5.00 mmol, 1.0 eq.) (*R*)-Prolinol mit 683  $\mu\text{L}$  (731 mg, 5.00 mmol, 1.0 eq.) Diethyloxalat versetzt. Die Suspension wurde für 24 Stunden gerührt. Die säulenchromatographische Reinigung erfolgte mit DCM:MeOH / 100:1–100:5 als Laufmittel.



**Struktur:**

**Ausbeute:** 182 mg (1.17 mmol, **23 %** bezogen auf (*R*)-Prolinol), farbloser Feststoff

**Molmasse:** 155.15 g/mol

**Summenformel:**  $\text{C}_7\text{H}_9\text{NO}_3$

**CAS-Nr.:** --

**Schmelzpunkt:** 138–141  $^\circ\text{C}$

**$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz, DCM- $d_2$ ):**

$\delta$  [ppm] = 4.52 (dd,  $^2J = 11.0$  Hz,  $^3J = 3.3$  Hz, 1 H, H-5a), 4.22 (t,  $^2J = 11.0$  Hz, 1 H, H-5b), 4.17–4.04 (m, 1 H, H-4), 3.66–3.49 (m, 2 H, H-1), 2.21–2.06 (m, 2 H, H-2a, H-3a), 2.02–1.88 (m, 1 H, H-3b), 1.59 (tdd,  $^2J = 12.0$  Hz,  $^3J = 10.0$  Hz,  $^3J = 7.3$  Hz, 1 H, H-2b).

**$^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz, DCM- $d_2$ ):**

$\delta$  [ppm] = 158.1, 152.5, 71.3, 56.2, 45.9, 28.9, 24.1.

**IR:**

$\bar{\nu}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] = 2988, 2966, 2890, 1744, 1672, 1614, 1441, 1388, 1184, 1095, 1043, 999, 909.

**MS (ESI+):**

$m/z$  = berechnet für  $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 156.0655, gefunden: 156.0653.

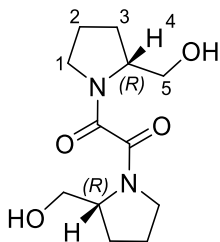
**Drehwert:**

$[\alpha]_D^{20} = -157.0^\circ$  ( $c = 0.5$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

## Experimenteller Teil

---

Des Weiteren wurde das Oxamid-Nebenprodukt 1,2-Bis(2-(*R*)-(Hydroxymethyl)pyrrolidin-1-yl)ethan-1,2-dion erhalten.



**Struktur:**

**Ausbeute:** 412 mg (1.61 mmol, **64 %** bezogen auf (*R*)-Prolinol), farbloses Öl

**Molmasse:** 256.30 g/mol

**Summenformel:** C<sub>12</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>

**CAS-Nr.:** --

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, DCM-*d*<sub>2</sub>):

$\delta$  [ppm] = 4.22 (bs, 2 H, OH), 4.10 (dddd, <sup>3</sup>*J* = 13.8 Hz, <sup>3</sup>*J* = 10.3 Hz, <sup>3</sup>*J* = 7.4 Hz, <sup>3</sup>*J* = 3.2 Hz, 2 H, H-4), 3.81–3.29 (m, 8 H, H-1, H-5), 2.10–1.70 (m, 8 H, H-2, H-3).

**<sup>13</sup>C-NMR** (75 MHz, DCM-*d*<sub>2</sub>):

$\delta$  [ppm] = 165.2, 64.7, 60.8, 48.7, 28.2, 24.8.

**IR:**

$\bar{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3266, 2960, 2917, 2882, 1656, 1623, 1608, 1471, 1377, 1036, 766, 707.

**MS (ESI+):**

*m/z* = berechnet für [M+H]<sup>+</sup>: 257.1496, gefunden: 257.1498.

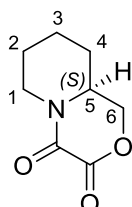
**Drehwert:**

$[\alpha]_D^{20} = +102.0^\circ$  (*c* = 0.5, CHCl<sub>3</sub>).



### Darstellung von (6S)-1-Aza-4-oxabicyclo[4.4.0]decan-2,3-dion

Die Synthese erfolgte nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift AAV 7. Es wurden 115 mg (1.00 mmol, 1.0 eq.) (S)-(2-Piperidin)methanol mit 137  $\mu\text{L}$  (146 mg, 1.00 mmol, 1.0 eq.) Diethyloxalat versetzt. Die Suspension wurde für 16 Stunden gerührt. Die säulenchromatographische Reinigung erfolgte mit DCM:MeOH / 100:1–100:4 als Laufmittel.



**Struktur:**

**Ausbeute:** 106 mg (0.628 mmol, **63 %** bezogen auf (S)-(2-Piperidin)methanol), farbloser Feststoff

**Molmasse:** 169.18 g/mol

**Summenformel:**  $\text{C}_8\text{H}_{11}\text{NO}_3$

**CAS-Nr.:** --

**Schmelzpunkt:** 92.5–93.0 °C

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta$  [ppm] = 4.51–4.44 (m, 1 H, H-1a), 4.40 (dd,  $^2J = 11.9$  Hz,  $^3J = 3.6$  Hz, 1 H, H-6a), 4.21 (dd,  $^2J = 11.9$  Hz,  $^3J = 9.5$  Hz, 1 H, H-6b), 3.72 (ddt,  $^3J = 12.7$  Hz,  $^3J = 9.5$  Hz,  $^3J = 3.6$  Hz, 1 H, H-5), 2.73 (td,  $^2J = 13.2$  Hz,  $^3J = 3.6$  Hz, 1 H, H-4a), 1.95–1.86 (m, 1 H, H-4b), 1.86–1.77 (m, 2 H, H-2a, H-3a), 1.53–1.36 (m, 2 H, H-1b, H-3b), 1.36–1.20 (m, 1 H, H-2b).

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta$  [ppm] = 156.5, 153.7, 69.1, 52.6, 42.7, 27.3, 23.9, 22.0.

**IR:**

$\bar{\nu}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] = 2946, 2864, 1758, 1677, 1436, 1346, 1280, 1194, 1043, 725.

**MS (ESI+):**

$m/z$  = berechnet für  $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 170.0812, gefunden: 170.0812.

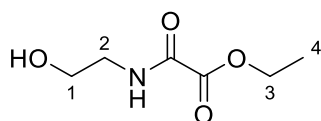
**Drehwert:**

$[\alpha]_D^{20} = +4.4^\circ$  ( $c = 0.36$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

### 7.3.8 Vorschriften und analytische Daten zur Darstellung der Oxamidsäureethylester

#### Darstellung von *N*-(2-Hydroxyethyl)oxamidsäureethylester

Es wurden 68.3 mL (73.1 g, 500 mmol, 1.0 eq.) Diethyloxalat in 500 mL (1.0 M) Ethanol vorgelegt. Zu der Lösung wurden langsam 30.2 mL (30.3 g, 500 mmol, 1.0 eq.) 2-Aminoethanol getropft und die Lösung anschließend für eine Stunde auf 90 °C erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur und Entfernen des Lösungsmittels wurde das hellbraune, breiige Rohprodukt säulenchromatographisch an Kieselgel mit einem Laufmittelgemisch von DCM:MeOH / 10:1 gereinigt.



**Struktur:**

**Ausbeute:** 45.4 g (282 mmol, **56 %** bezogen auf 2-Aminoethanol), farbloses Öl

**Molmasse:** 161.16 g/mol

**Summenformel:** C<sub>6</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>4</sub>

**CAS-Nr.:** 7624-26-2

**<sup>1</sup>H-NMR** (600 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):

$\delta$  [ppm] = 8.74 (bs, 1 H, NH), 4.72 (t, <sup>3</sup>*J* = 5.7 Hz, 1 H, OH), 4.22 (q, <sup>3</sup>*J* = 7.1 Hz, 2 H, H-3), 3.44 (dt, <sup>3</sup>*J* = 6.0 Hz, <sup>3</sup>*J* = 5.7 Hz, 2 H, H-1), 3.20 (q, <sup>3</sup>*J* = 6.0 Hz, 2 H, H-2), 1.26 (t, <sup>3</sup>*J* = 7.1 Hz, 3 H, H-4).

**<sup>13</sup>C-NMR** (125 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):

$\delta$  [ppm] = 160.8, 157.2, 61.9, 59.0, 41.8, 13.8.

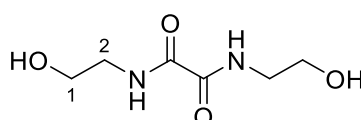
**IR:**

$\bar{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3351, 3066, 2983, 2941, 1736, 1677, 1531, 1301, 1202, 1056, 1012, 560.

**MS (ESI+):**

*m/z* = berechnet für [M+Na]<sup>+</sup>: 184.0580, gefunden: 184.0585.

Des Weiteren wurde das Oxamid-Nebenprodukt *N,N*-Bis(2-hydroxyethyl)oxamid isoliert.



**Struktur:**

## Experimenteller Teil

---

**Ausbeute:** 163 mg (0.926 mmol, **9 %** bezogen auf 10.0 mmol 2-Aminoethanol), farbloser Feststoff

**Molmasse:** 176.17 g/mol

**Summenformel:** C<sub>6</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>

**CAS-Nr.:** 1871-89-2

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, Methanol-*d*<sub>4</sub>):

$\delta$  [ppm] = 3.64 (t, <sup>3</sup>*J* = 5.7 Hz, 2 H, H-1), 3.38 (t, <sup>3</sup>*J* = 5.7 Hz, 2 H, H-2).

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, Methanol-*d*<sub>4</sub>):

$\delta$  [ppm] = 161.9, 61.2, 43.0.

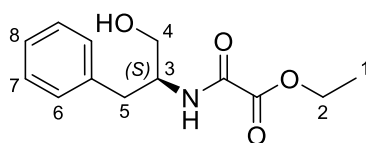
**MS (ESI+):**

*m/z* = berechnet für [M+Na]<sup>+</sup>: 199.0689, gefunden: 199.0675.

Da die <sup>1</sup>H- bzw. <sup>13</sup>C-NMR- und MS-Daten vollständig mit publizierten Daten übereinstimmten, wurde auf eine weitere Charakterisierung dieser Verbindung verzichtet.<sup>[211]</sup>

### Darstellung von *N*-((1*S*)-1-Benzyl-2-hydroxyethyl)oxamidsäureethylester

Die Synthese erfolgte nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift AAV 7. Es wurden 756 mg (5.00 mmol, 1.0 eq.) L-Phenylalaninol in 0.5 mL Ethylacetat vorgelegt und unter Rühren mit 683  $\mu$ L (731 mg, 5.00 mmol, 1.0 eq.) Diethyloxalat versetzt. Die Suspension wurde für 20 Stunden gerührt. Die säulenchromatographische Reinigung erfolgte mit DCM:MeOH / 100:1–100:5 als Laufmittel.



**Struktur:**

**Ausbeute:** 324 mg (1.29 mmol, **19 %** bezogen auf L-Phenylalaninol), farbloses Öl

**Molmasse:** 251.28 g/mol

**Summenformel:** C<sub>13</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>4</sub>

**CAS-Nr.:** 207690-63-9

## Experimenteller Teil

---

### <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

$\delta$  [ppm] = 7.31 (bs, 1 H, NH), 7.26–7.21 (m, 2 H, H-6), 7.19–7.14 (m, 3 H, H-7, H-8), 4.26 (q, <sup>3</sup>J = 7.2 Hz, 2 H, H-2), 4.18–4.10 (m, 1 H, H-3), 3.65 (dd, <sup>2</sup>J = 11.2 Hz, <sup>3</sup>J = 3.8 Hz, 1 H, H-4a), 3.57 (dd, <sup>2</sup>J = 11.2 Hz, <sup>3</sup>J = 4.8 Hz, 1 H, H-4b), 2.87 (dd, <sup>3</sup>J = 7.2 Hz, <sup>3</sup>J = 4.0 Hz, 2 H, H-5), 1.97 (bs, 1 H, OH), 1.30 (t, <sup>3</sup>J = 7.2 Hz, 3 H, H-1).

### <sup>13</sup>C-NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

$\delta$  [ppm] = 160.9, 157.1, 137.4, 129.6, 129.1, 127.3, 63.7, 63.4, 53.6, 37.1, 14.4.

### IR:

$\bar{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3366, 3063, 3028, 2940, 2831, 1736, 1678, 1532, 1294, 1203, 1017, 742, 700.

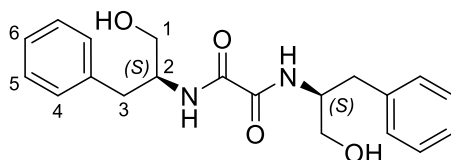
### MS (ESI+):

$m/z$  = berechnet für [M+H]<sup>+</sup>: 252.1230, gefunden: 252.1235.

### Drehwert:

$[\alpha]_D^{20} = -37.0^\circ$  ( $c = 0.5$ , CHCl<sub>3</sub>).

Des Weiteren wurde das Oxamid-Nebenprodukt *N,N*-Bis[(1*S*)-1-(hydroxymethyl)-2-phenylethyl]-oxamid isoliert.



### Struktur:

**Ausbeute:** 228 mg (0.641 mmol, **26 %** bezogen auf L-Phenylalaninol), farbloser Feststoff

**Molmasse:** 356.42 g/mol

**Summenformel:** C<sub>20</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>

**CAS-Nr.:** 133464-01-4

### <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):

$\delta$  [ppm] = 8.30 (d, <sup>3</sup>J = 9.2 Hz, 2 H, NH), 7.27–7.08 (m, 10 H, H-4, H-5, H-6), 4.84 (t, <sup>3</sup>J = 5.6 Hz, 2 H, OH), 3.93 (dt, <sup>3</sup>J = 8.8 Hz, <sup>3</sup>J = 5.6 Hz, 2 H, H-2), 3.37 (d, <sup>3</sup>J = 5.6 Hz, 4 H, H-1), 2.84 (dd, <sup>2</sup>J = 13.7 Hz, <sup>3</sup>J = 5.6 Hz, 2 H, H-3a), 2.70 (dd, <sup>2</sup>J = 13.7 Hz, <sup>3</sup>J = 8.8 Hz, 2 H, H-3b).

## Experimenteller Teil

---

**<sup>13</sup>C-NMR** (75 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):

$\delta$  [ppm] = 159.4, 138.8, 128.9, 128.1, 125.9, 62.2, 52.9, 36.1.

**IR:**

$\bar{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3300, 3061, 3031, 2940, 1654, 1514, 1041, 749, 699, 568, 436.

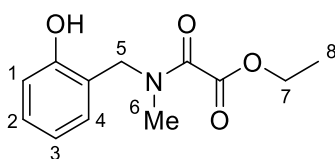
**MS (ESI+):**

$m/z$  = berechnet für [M+H]<sup>+</sup>: 357.1814, gefunden: 357.1816.

Da die <sup>1</sup>H- bzw. <sup>13</sup>C-NMR- und MS-Daten vollständig mit publizierten Daten übereinstimmten, wurde auf eine weitere Charakterisierung dieser Verbindung verzichtet.<sup>[290]</sup>

### Darstellung von *N*-(*o*-Hydroxybenzyl)-*N*-methyloxamsäureethylester

Die Synthese erfolgte nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift AAV 7. Es wurden 137 mg (1.00 mmol, 1.0 eq.) 2-((Methylamino)methyl)phenol mit 137  $\mu$ L (146 mg, 1.00 mmol, 1.0 eq.) Diethyloxalat versetzt. Die Suspension wurde für 18 Stunden gerührt. Die säulenchromatographische Reinigung erfolgte mit DCM:MeOH / 100:2–100:4 als Laufmittel.



**Struktur:**

**Ausbeute:** 220 mg (0.926 mmol, **93 %** bezogen auf 2-((Methylamino)methyl)phenol, farbloses Öl

**Molmasse:** 237.26 g/mol

**Summenformel:** C<sub>12</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>4</sub>

**CAS-Nr.:** --

**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

$\delta$  [ppm] = 8.45 (s, 1 H, OH), 7.19 (ddd, <sup>3</sup>J = 8.0 Hz, <sup>3</sup>J = 7.4 Hz, <sup>4</sup>J = 1.7 Hz, 1 H, H-3), 7.08 (dd, <sup>3</sup>J = 7.4 Hz, <sup>4</sup>J = 1.7 Hz, 1 H, H-1), 6.89 (dd, <sup>3</sup>J = 8.0 Hz, <sup>4</sup>J = 1.2 Hz, 1 H, H-4), 6.78 (td, <sup>3</sup>J = 7.4 Hz, <sup>4</sup>J = 1.2 Hz, 1 H, H-2), 4.41 (s, 2 H, H-5), 4.27 (q, <sup>3</sup>J = 7.1 Hz, 2 H, H-7), 3.02 (s, 3 H, H-6), 1.28 (t, <sup>3</sup>J = 7.1 Hz, 3 H, H-8).

**<sup>13</sup>C-NMR** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

$\delta$  [ppm] = 162.8, 161.2, 155.9, 131.4, 130.7, 120.4, 119.8, 118.0, 62.6, 48.2, 35.4, 14.9.

**IR:**

## Experimenteller Teil

---

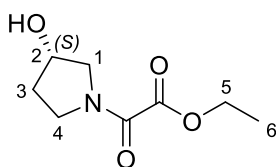
$\bar{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3271, 2984, 2252, 1737, 1634, 1597, 1456, 1232, 1190, 1106, 1091, 908, 755, 726.

### MS (ESI+):

$m/z$  = berechnet für [M+Na]<sup>+</sup>: 260.0893, gefunden: 260.0863.

### Darstellung von *N*-((3*S*)-3-Hydroxypyrrolidinyl)oxamidsäureethylester

Die Synthese erfolgte nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift AAV 7. Es wurden 131 mg (1.50 mmol, 1.0 eq.) (*S*)-3-Hydroxypyrrolidin in 0.1 mL Ethylacetat vorgelegt und unter Rühren mit 205  $\mu$ L (220 mg, 1.50 mmol, 1.0 eq.) Diethyloxalat versetzt. Die Suspension wurde für 16 Stunden gerührt. Die säulenchromatographische Reinigung erfolgte mit DCM:MeOH / 100:1–100:4 als Laufmittel.



### Struktur:

**Ausbeute:** 206 mg (1.10 mmol, **74 %** bezogen auf (*S*)-3-Hydroxypyrrolidin), gelbes Öl

**Molmasse:** 187.19 g/mol

**Summenformel:** C<sub>8</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>4</sub>

**CAS-Nr.:** --

### <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

$\delta$  [ppm] = 4.57–4.52 (m, 1 H, H-2), 4.32 (q, <sup>3</sup> $J$  = 7.1 Hz, 2 H, H-5), 3.84–3.65 (m, 3 H, H-3, H-4a), 3.61 (t, <sup>3</sup> $J$  = 3.1 Hz, 1 H, H-4b), 2.07–1.98 (m, 2 H, H-1), 1.96 (bs, 1 H, OH), 1.37 (t, <sup>3</sup> $J$  = 7.1 Hz, 3 H, H-6).

### <sup>13</sup>C-NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

$\delta$  [ppm] = 163.2, 160.9, 71.4, 63.3, 56.7, 45.3, 33.0, 14.3.

### IR:

$\bar{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3411, 2982, 2965, 1734, 1635, 1443, 1237, 1176, 1099, 1015, 979, 864.

### MS (ESI+):

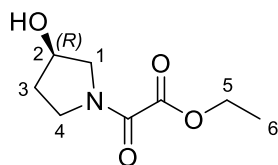
$m/z$  = berechnet für [M+H]<sup>+</sup>: 188.0918, gefunden: 188.0902.

### Drehwert:

$[\alpha]_D^{20} = +46.0^\circ$  ( $c = 1.0$ , CHCl<sub>3</sub>).

### Darstellung von *N*-((3*R*)-3-Hydroxypyrrolidinyl)oxamidsäureethylester

Die Synthese erfolgte nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift AAV 7. Es wurden 131 mg (1.50 mmol, 1.0 eq.) (*R*)-3-Hydroxypyrrolidin in 0.1 mL Ethylacetat vorgelegt und unter Rühren mit 205  $\mu$ L (220 mg, 1.50 mmol, 1.0 eq.) Diethyloxalat versetzt. Die Suspension wurde für 16 Stunden gerührt. Die säulenchromatographische Reinigung erfolgte mit DCM:MeOH / 100:1–100:4 als Laufmittel.



**Struktur:**

**Ausbeute:** 205 mg (1.10 mmol, **73 %** bezogen auf (*R*)-3-Hydroxypyrrolidin), gelbes Öl

**Molmasse:** 187.19 g/mol

**Summenformel:** C<sub>8</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>4</sub>

**CAS-Nr.:** --

**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

$\delta$  [ppm] = 4.58–4.52 (m, 1 H, H-2), 4.33 (q, <sup>3</sup>*J* = 7.1 Hz, 2 H, H-5), 3.84–3.65 (m, 3 H, H-3, H-4a), 3.61 (t, <sup>3</sup>*J* = 3.1 Hz, 1 H, H-4b), 2.09–1.85 (m, 2 H, H-1), 1.86 (bs, 1 H, OH), 1.37 (t, <sup>3</sup>*J* = 7.1 Hz, 3 H, H-6).

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):

$\delta$  [ppm] = 162.4, 158.8, 69.1, 61.6, 54.8, 43.5, 31.9, 13.8.

**IR:**

$\bar{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3411, 2982, 2965, 1734, 1635, 1443, 1237, 1176, 1099, 1015, 979, 864.

**MS (ESI+):**

*m/z* = berechnet für [M+H]<sup>+</sup>: 188.0918, gefunden: 188.0911.

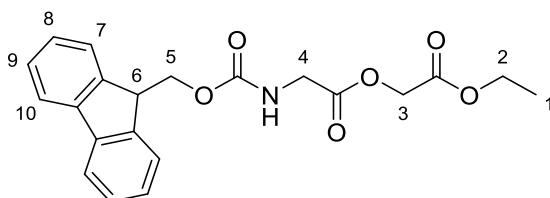
**Drehwert:**

$[\alpha]_D^{20} = -41.8^\circ$  (*c* = 0.5, CHCl<sub>3</sub>).

### 7.3.9 Vorschriften und analytische Daten zur Synthese des Morpholin-2,5-dion

#### Darstellung von 2-(*N*-Fmoc-Amino)-2-ethoxy-2-oxoethylacetat

2.374 g (7.985 mmol, 1.0 eq.) Fmoc-Glycin wurden unter Stickstoffatmosphäre und unter Rühren in 75 mL abs. THF gelöst. Es wurden 0.771 mL (0.832 g, 7.99 mmol, 1.0 eq.) Glykolsäureethylester hinzuge tropft und die Lösung anschließend mit 1.534 g (8.002 mmol, 1.0 eq.) 1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimid (EDC·HCl) versetzt. Die farblose Suspension wurde langsam und tropfenweise mit 140 µL (0.104 g, 0.801 mmol, 10 mol%) Disopropylethylamin (DIPEA) versetzt und die Suspension für 40 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die erhaltene hell gelbe Lösung wurde im Vakuum vom Lösungsmittel befreit und säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (Laufmittel: PE:EA / 3:1–1:1).



**Struktur:**

**Ausbeute:** 1.26 g (3.29 mmol, **41 %** bezogen auf Fmoc-Glycin), farbloser Feststoff

**Molmasse:** 383.40 g/mol

**Summenformel:** C<sub>21</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>6</sub>

**CAS-Nr.:** --

**Schmelzpunkt:** 88.0–88.5 °C

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

δ [ppm] = 7.76 (d, <sup>3</sup>J = 7.5 Hz, 2 H, H-7), 7.61 (d, <sup>3</sup>J = 7.5 Hz, 2 H, H-10), 7.43–7.36 (m, 3 H, H-6, H-9), 7.26 (q, <sup>3</sup>J = 7.5 Hz, 2 H, H-8), 5.52 (s, 1 H, NH), 4.67 (s, 2 H, H-5), 4.42 (d, <sup>3</sup>J = 7.1 Hz, 2 H, H-4), 4.28–4.18 (m, 3 H, H-2, H-3a), 4.12 (d, <sup>2</sup>J = 5.8 Hz, 1 H, H-3b), 1.28 (t, <sup>3</sup>J = 7.1 Hz, 3 H, H-1).

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

δ [ppm] = 143.9, 141.9, 127.8, 127.3, 125.2, 120.1, 67.4, 61.8, 47.2, 14.3.

**IR:**

$\bar{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3316, 2963, 2923, 2853, 1763, 1734, 1689, 1530, 1265, 1166, 1103, 1029, 758, 733.



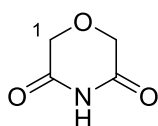
### MS (ESI+):

$m/z$  = berechnet für  $[M+Na]^+$ : 406.2061, gefunden: 406.2056;

berechnet für  $[Fmoc]^+$ : 179.0861, gefunden: 179.1191.

### 7.3.10 Vorschrift und analytische Daten zur Synthese des Morpholin-3,5-dion

Unter Stickstoffatmosphäre wurden 2.7 g (20 mmol, 1.0 Äq.) Diglycolsäure mit 1.9 g (20 mmol, 1.0 eq.) Ammoniumcarbonat vermengt und *neat* auf 230 °C erhitzt. Nach fünf Stunden wurde das Reaktionsgemisch auf 70 °C gekühlt und mit 20 mL dest. Wasser sowie 0.12 g (10 mmol, 0.5 eq.) Aktivkohle versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde für 10 Minuten gerührt, filtriert und mit heißem dest. Wasser gewaschen. Anschließend wurde die Reaktionslösung im Vakuum eingeeengt und auf 0 °C gekühlt, sodass das Rohprodukt kristallisieren konnte. Das Rohprodukt wurde mehrmals aus Ethanol umkristallisiert.



### Struktur:

**Ausbeute:** 207.0 mg (1.799 mmol, 9 % bezogen auf Diglycolsäure), farbloser Feststoff

**Molmasse:** 115.09 g/mol

**Summenformel:** C<sub>4</sub>H<sub>5</sub>NO<sub>3</sub>

**CAS-Nr.:** 34037-21-3

**Schmelzpunkt:** 88.0–88.5 °C

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):

$\delta$  [ppm] = 4.25 (s, 4 H, H-1).

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):

$\delta$  [ppm] = 171.0, 66.3.

### IR:

$\bar{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3316, 2963, 2923, 2853, 1763, 1734, 1689, 1530, 1265, 1166, 1103, 1029, 758, 733.

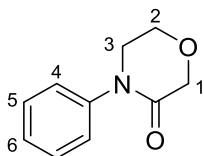
### MS (EI):

$m/z = 116.0$  (5 %) /  $115.0$  (91 %)  $[M]^+$ ,  $86.0$   $[M-CH_2O]^+$ ,  $72.0$   $[M-CHNO]^+$ ,  $57.0$   $[C_2H_3NO]^+$ ,  $44.0$   $[C_2H_4O]^+$ ,  $43.0$   $[CHNO]^+$ ,  $42.0$   $[C_2H_2O]^+$ .

### 7.3.11 Vorschriften und analytische Daten zur Synthese der Morpholin-3-one

#### Darstellung von *N*-Phenylmorpholin-3-on

274 mg (2.00 mmol, 1.0 eq.) 2-Phenylaminoethanol wurden in 0.1 M abs. THF vorgelegt und mit 52.8 mg (2.20 mmol, 1.1 eq.) Natriumhydrid unter Rühren versetzt. Nach 30 Minuten Rühren bei Raumtemperatur wurde das Reaktionsgemisch mit 211  $\mu$ L (245 mg, 2.00 mmol, 1.0 eq.) Chloressigsäureethylester versetzt und für drei Stunden auf 80 °C zum Sieden erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde mit 0.1 M Salzsäure versetzt und die Reaktionslösung anschließend dreimalig mit Ethylacetat extrahiert. Die organischen Phasen wurden vereint, über Natriumsulfat getrocknet und filtriert. Die Reinigung erfolgte mittels Umkristallisation aus einem 1:1-Gemisch aus Ethylacetat und *iso*-Octan.



**Struktur:**

**Ausbeute:** 237 mg (1.34 mmol, **67 %** bezogen auf 2-Phenylaminoethanol), beigefarbener Feststoff

**Molmasse:** 177.20 g/mol

**Summenformel:** C<sub>10</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>2</sub>

**CAS-Nr.:** 29518-11-4

**<sup>1</sup>H-NMR** (600 MHz, Methanol-*d*<sub>4</sub>):

$\delta$  [ppm] = 7.47–7.39 (m, 2 H, H-5), 7.37–7.29 (m, 3 H, H-4, H-6), 4.27 (s, 2 H, H-1), 4.03 (t, <sup>3</sup>*J* = 5.3 Hz, 2 H, H-2), 3.76 (t, <sup>3</sup>*J* = 5.3 Hz, 2 H, H-3).

**<sup>13</sup>C-NMR** (150 MHz, Methanol-*d*<sub>4</sub>):

$\delta$  [ppm] = 167.9, 141.4, 128.9, 127.1, 125.7, 67.6, 63.7, 49.8.

**IR:**

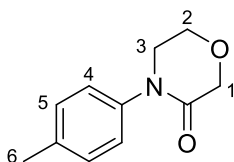
$\bar{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3059, 2916, 2876, 1739, 1645, 1591, 1494, 1477, 1421, 1344, 1327, 1242, 1122, 1100, 995, 923, 762, 694, 593.

### MS (ESI+):

$m/z$  = berechnet für  $[M+H]^+$ : 178.0863, gefunden: 178.0867.

### Darstellung von *N*-(*para*-ToluyI)morpholin-3-on

302 mg (2.00 mmol, 1.0 eq.) 2-(*para*-Methylphenyl)aminoethanol wurden in 0.1 M abs. THF vorgelegt und mit 52.8 mg (2.20 mmol, 1.1 eq.) Natriumhydrid unter Rühren versetzt. Nach 30 Minuten Rühren bei Raumtemperatur wurde das Reaktionsgemisch mit 211  $\mu$ L (245 mg, 2.00 mmol, 1.0 eq.) Chloressigsäureethylester versetzt und für drei Stunden auf 80 °C zum Sieden erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde mit 0.1 M Salzsäure versetzt und die Reaktionslösung anschließend dreimalig mit Ethylacetat extrahiert. Die organischen Phasen wurden vereint, über Natriumsulfat getrocknet und filtriert. Die erhaltene Lösung wurde im Vakuum vom Lösungsmittel befreit und säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (Laufmittel: PE:EA / 1:1).



### Struktur:

**Ausbeute:** 362 mg (1.90 mmol, **95 %** bezogen auf *N*-(*para*-Methylphenyl)aminoethanol), farbloser Feststoff

**Molmasse:** 191.23 g/mol

**Summenformel:** C<sub>11</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>2</sub>

**CAS-Nr.:** 29518-14-7

**Schmelzpunkt:** 78.8–80.4 °C

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, Methanol-*d*<sub>4</sub>):

$\delta$  [ppm] = 7.31–7.15 (m, 4 H, H-4, H-5), 4.25 (s, 2 H, H-1), 4.01 (t, <sup>3</sup>*J* = 5.5 Hz, 2 H, H-2), 3.72 (t, <sup>3</sup>*J* = 5.5 Hz, 2 H, H-1), 2.35 (s, 3 H, H-6).

**<sup>13</sup>C-NMR** (75 MHz, Methanol-*d*<sub>4</sub>):

$\delta$  [ppm] = 169.4, 140.1, 138.6, 130.9, 126.9, 69.0, 65.1, 51.3, 21.3.

### IR:

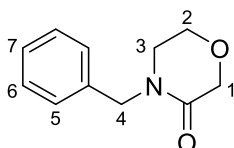
$\bar{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3385, 3346, 2918, 2856, 1645, 1616, 1516, 1317, 1301, 1259, 1210, 1182, 1127, 1065, 910, 801, 507.

### MS (ESI+):

$m/z$  = berechnet für  $[M+H]^+$ : 192.1019, gefunden: 192.1024.

### Darstellung von *N*-Benzylmorpholin-3-on

710  $\mu\text{L}$  (756 mg, 5.00 mmol, 1.0 eq.) 2-Benzylaminoethanol wurden in 0.1 M abs. THF vorgelegt und mit 132 mg (5.50 mmol, 1.1 eq.) Natriumhydrid unter Rühren versetzt. Nach 30 Minuten Rühren bei Raumtemperatur wurde das Reaktionsgemisch mit 528  $\mu\text{L}$  (612 mg, 5.00 mmol, 1.0 eq.) Chloressigsäureethylester versetzt und für drei Stunden auf 80 °C zum Sieden erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde mit 0.1 M Salzsäure versetzt und die Reaktionslösung anschließend dreimalig mit Ethylacetat extrahiert. Die organischen Phasen wurden vereint, über Natriumsulfat getrocknet und filtriert. Die erhaltene Lösung wurde im Vakuum vom Lösungsmittel befreit und säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (Laufmittel: PE:EA / 1:1).



### Struktur:

**Ausbeute:** 680 mg (3.60 mmol, **71 %** bezogen auf 2-Benzylaminoethanol), gelbes Öl

**Molmasse:** 191.23 g/mol

**Summenformel:**  $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{NO}_2$

**CAS-Nr.:** 61636-32-6

**$^1\text{H-NMR}$**  (600 MHz, Methanol- $d_4$ ):

$\delta$  [ppm] = 7.34 (t,  $^3J = 7.0$  Hz, 2 H, H-6), 7.30–7.26 (m, 3 H, H-5, H-7), 4.61 (s, 2 H, H-4), 4.18 (s, 2 H, H-1), 3.83 (t,  $^3J = 5.1$  Hz, 2 H, H-2), 3.30 (t,  $^3J = 5.1$  Hz, 3 H, H-3).

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (150 MHz, Methanol- $d_4$ ):

$\delta$  [ppm] = 169.3, 137.5, 129.8, 129.1, 128.8, 68.7, 64.8, 50.4, 46.8.

### IR:

$\bar{\nu}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] = 3062, 3029, 2972, 2921, 2864, 1645, 1585, 1490, 1452, 1428, 1381, 1345, 1273, 1243, 1136, 1103, 1068, 1000, 968, 921, 882, 819, 771, 719, 697, 622, 602.

### MS (ESI):

$m/z$  = berechnet für  $[M+H]^+$ : 192.1019, gefunden: 192.1036.

## Experimenteller Teil

---

Da die  $^1\text{H}$ - bzw.  $^{13}\text{C}$ -NMR- und MS-Daten vollständig mit publizierten Daten übereinstimmten, wurde auf eine weitere Charakterisierung dieser Verbindung verzichtet.<sup>[291]</sup>

## 8 Literaturverzeichnis

- [1] D. Shinabarger, *Expert Opin. Investig. Drugs* **1999**, *8*, 1195–1202.
- [2] H. Aoki, L. Ke, S. M. Poppe, T. J. Poel, E. A. Weaver, R. C. Gadwood, R. C. Thomas, D. L. Shinabarger, M. C. Ganoza, *Antimicrob. Agents Chemother.* **2002**, *46*, 1080–1085.
- [3] B. T. Tsuji, G. W. Kaatz, M. J. Rybak, “Linezolid and Other Oxazolidinones - Infectious Disease and Antimicrobial Agents,” zu finden unter <http://www.antimicrobe.org/d13.asp>, **08/2018**.
- [4] T. Xue, S. Ding, B. Guo, W. Chu, H. Wang, Y. Yang, *Bioorganic Med. Chem. Lett.* **2015**, *25*, 2203–2210.
- [5] K. Michalska, I. Karpiuk, M. Król, S. Tyski, *Bioorganic Med. Chem.* **2013**, *21*, 577–591.
- [6] A. B. Hughes, M. M. Sleebs, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 3079–3088.
- [7] G. E. Zurenko, C. W. Ford, D. K. Hutchinson, S. J. Brickner, M. R. Barbachyn, *Expert Opin. Investig. Drugs* **1997**, *6*, 151–158.
- [8] F. D. Lowy, *Infect. Dis.* **2017**, 1230–1232.e1.
- [9] D. J. Diekema, R. N. Jones, *Lancet* **2001**, *358*, 1975–1982.
- [10] R. Alexander, A. Balasundaram, M. Batchelor, D. Brookings, K. Crépy, T. Crabbe, M. F. Deltent, F. Driessens, A. Gill, S. Harris, *et al.*, *Bioorganic Med. Chem. Lett.* **2008**, *18*, 4316–4320.
- [11] J. Yuan, K. Liu, L. Li, Y. Yuan, X. Liu, Y. Li, *Molecules* **2014**, *19*, 14999–15004.
- [12] D. L. Stevens, B. Dotter, K. Madaras-Kelly, *Expert Rev. Anti. Infect. Ther.* **2004**, *2*, 51–59.
- [13] G. R. Brown, A. J. Foubister, D. Stribling, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1987**, 547.
- [14] F. A. Baron, C. A. Vanderwerf, *J. Med. Chem.* **1967**, *10*, 276.
- [15] G. Szokan, *J. Chromatography* **1984**, *286*, 193–205.
- [16] D. Chaturvedi, *Curr. Org. Chem.* **2011**, *15*, 1593–1624.
- [17] Y. Feng, J. Guo, *Int. J. Mol. Sci.* **2009**, *10*, 589–615.
- [18] P. Dijkstra, J. Feijen, *Die Makromol. Chemie* **1992**, *2730*, 2713–2730.

- [19] N. Yonezawa, F. Toda, M. Hasegawa, F. Todaa, M. Hasegawa, *Makromol. Chem., Rapid Commun.* **1985**, *6*, 607–611.
- [20] D. A. Evans, J. T. Shaw, *Actual. Chim.* **2003**, 35–38.
- [21] D. A. Evans, K. Chapman, J. Bisaha, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 1238–1256.
- [22] D. A. Evans, J. M. Takacs, L. R. Mcgee, M. D. Ennis, D. J. Mathre, *Pure Appl. Chem.* **1981**, *53*, 1109.
- [23] D. A. Evans, T. L. Shih, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 2127–2129.
- [24] D. J. Ager, I. Prakash, D. R. Schaad, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 835–876.
- [25] V. A. Pal'chikov, *Russ. J. Org. Chem.* **2013**, *49*, 787–814.
- [26] P. Adams, F. A. Baron, *Chem. Rev.* **1965**, *65*, 567–602.
- [27] P. Jaitner, C. Rieker, K. Wurst, *Chem. Commun.* **1997**, *0*, 1245–1246.
- [28] A. K. Ghosh, M. Brindisi, *J. Med. Chem.* **2015**, *58*, 2895–2940.
- [29] N. Pandit, R. K. Singla, B. Shrivastava, *Int. J. Med. Chem.* **2012**, *2012*, 1–24.
- [30] M. Tamura, M. Honda, K. Tomishige, *J. Chem. Technol. Biotechnol.* **2014**, *89*, 19–33.
- [31] F. Vacondio, C. Silva, M. Mor, B. Testa, *Drug Metab. Rev.* **2010**, *42*, 551–589.
- [32] K. Takaoka, Y. Tatsu, N. Yumoto, T. Nakajima, K. Shimamoto, *Bioorganic Med. Chem.* **2004**, *12*, 3687–3694.
- [33] K. Miller, B. Neilan, D. M. Y. Sze, *Recent Pat. Anticancer. Drug Discov.* **2008**, *3*, 14–19.
- [34] S. M. Hashemian, T. Farhadi, M. Ganjparvar, *Drug Des. Devel. Ther.* **2018**, *12*, 1759–1767.
- [35] J. A. Ware, C. A. Costello, R. J. Duguid, D. Phillipson, *Patent US8604209*, **2013**.
- [36] Z. A. Kanafani, G. R. Corey, *Expert Opin. Investig. Drugs* **2012**, *21*, 515–522.
- [37] M. Benvenuto, D. P. Benziger, S. Yankelev, G. Vigliani, *Antimicrob. Agents Chemother.* **2006**, *50*, 3245–3249.
- [38] L. R. Peterson, *Int. J. Antimicrob. Agents* **2008**, *32*, S215–S222.
- [39] BfArM & Pfizer, “Arzneimittelrisiken - Linezolid (Zyvoxid®),” zu finden unter

- [https://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RI/2007/RI-zyoxid\\_erhoehte-mortalitaet.html](https://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RI/2007/RI-zyoxid_erhoehte-mortalitaet.html), **08/2018**.
- [40] N. Selvakumar, D. Srinivas, M. K. Khera, M. S. Kumar, R. N. V. S. Mamidi, H. Sarnaik, C. Charavaryamath, B. S. Rao, M. A. Raheem, J. Das, *et al.*, *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 3953–3962.
- [41] P. Jadhavar, M. Vaja, T. Dhameliya, A. Chakraborti, *Curr. Med. Chem.* **2015**, *22*, 4379–4397.
- [42] M. Zhang, C. Sala, N. Dhar, A. Vocat, V. K. Sambandamurthy, S. Sharma, G. Marriner, V. Balasubramanian, S. T. Cole, *Antimicrob. Agents Chemother.* **2014**, *58*, 3217–3223.
- [43] T. A. Mukhtar, G. D. Wright, *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 529–542.
- [44] M. S. Newman, A. Kutner, *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, *73*, 4199.
- [45] N. Alouane, A. Boutier, C. Baron, E. Vrancken, P. Mangeney, *Synthesis* **2006**, *5*, 885–889.
- [46] L. F. Xiao, L. W. Xu, C. G. Xia, *Green Chem.* **2007**, *9*, 369–372.
- [47] V. Hruby, E. Nicolas, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 766–770.
- [48] S. Cutugno, G. Martelli, L. Negro, D. Savoia, *European J. Org. Chem.* **2001**, 517–522.
- [49] G. Bratulescu, *Synthesis* **2007**, 3111–3112.
- [50] A. Inesi, V. Mucciante, L. Rossi, *J. Org. Chem.* **1998**, *3263*, 1337–1338.
- [51] M. Peña-López, H. Neumann, M. Beller, *Angew. Chemie Int. Ed.* **2016**, *55*, 7826–7830.
- [52] T. Mizuno, J. Takahashi, A. Ogawa, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 7805–7808.
- [53] Y. Kubota, M. Kodaka, T. Tomohiro, H. Okuno, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1993**, 5–10.
- [54] M. Kodaka, T. Tomohiro, H. Okuno, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1993**, 81–83.
- [55] J. Paz, C. Pérez-Balado, B. Iglesias, L. Muñoz, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 3037–3046.
- [56] K. Tominaga, Y. Sasaki, *Synlett* **2002**, *2*, 307–309.
- [57] M. Tamura, M. Honda, K. Noro, Y. Nakagawa, K. Tomishige, *J. Catal.* **2013**, *305*, 191–203.
- [58] T. Mitsudo, Y. Hori, Y. Yamakawa, Y. Watanabe, *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 4417–4418.
- [59] C. J. Dinsmore, S. P. Mercer, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2885–2888.
- [60] T. Toda, *Chem. Lett.* **1977**, *6*, 957–958.



- [61] M. Yoshida, M. Ohshima, T. Toda, *Heterocycles* **1993**, *35*, 623–626.
- [62] M. Feroci, M. A. Casadei, M. Orsini, L. Palombi, A. Inesi, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 1548–1551.
- [63] S. J. Brickner, *et al.*, *Current Pharmaceutical Design*, Bentham Science Publishers, Schiphol, Netherlands, **1996**.
- [64] A. Ramírez-Villalva, D. González-Calderón, R. I. Rojas-García, C. González-Romero, J. Tamaríz-Mascarúa, M. Morales-Rodríguez, N. Zavala-Segovia, A. Fuentes-Benítez, *Med. Chem. Comm.* **2017**, *8*, 2258–2262.
- [65] W. Mahy, P. K. Plucinski, C. G. Frost, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 5020–5023.
- [66] X.-D. Li, Q.-W. Song, X.-D. Lang, Y. Chang, L.-N. He, *ChemPhysChem* **2017**, *18*, 3182–3188.
- [67] H. Feng, D. S. Ermolat'ev, G. Song, E. V. Van Der Eycken, *Adv. Synth. Catal.* **2012**, *354*, 505–509.
- [68] M. Schwenk, Schützungsreaktionen an Aminosäuren und Synthese davon abgeleiteter Aminoalkohole - Bachelorarbeit, Universität Hamburg, **2016**.
- [69] M. M. Heravi, V. Zadsirjan, B. Farajpour, *RSC Adv.* **2016**, *6*, 30498–30551.
- [70] E. J. Corey, H. E. Ensley, *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 6908–6909.
- [71] C. Palomo, M. Oiarbide, J. M. García, *Chem. Soc. Rev.* **2004**, *33*, 65–75.
- [72] G. Rowlands, Presentation: Advanced Synthesis - Auxiliaries, University of Sussex, **1999**.
- [73] D. A. Evans, M. D. Ennis, D. J. Mathre, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 1737–1739.
- [74] D. A. Evans, F. Urpi, T. C. Somers, J. Stephen Clark, M. T. Bilodeau, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 8215–8216.
- [75] D. A. Evans, T. C. Britton, J. A. Ellman, R. L. Dorow, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 4011–4030.
- [76] D. A. Evans, T. C. Britton, R. L. Dorow, J. F. Dellaria, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 6395–6397.
- [77] D. A. Evans, M. M. Morrissey, R. L. Dorow, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 4346–4348.
- [78] D. A. Evans, K. T. Chapman, J. Bisaha, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 1238–1256.
- [79] I. Suzuki, *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 3033–3040.
- [80] T. W. Greene, P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, Wiley-Interscience, New Jersey, **2007**.

- [81] J. Barluenga, F. Aznar, C. Ribas, C. Valdés, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 3736–3740.
- [82] D. Crich, A. U. Vinod, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 1291–1296.
- [83] P. C. Hogan, E. J. Corey, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 15386–15387.
- [84] S. J. Katz, S. C. Bergmeier, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 557–559.
- [85] T. Kurihara, Y. Sokawa, K. Yokode, *Chem. Pharm. Bull.* **1991**, *39*, 3157–3162.
- [86] E. Braitmeyer, G. Jung, *Organische Chemie*, Thieme Verlag, Stuttgart, **2012**.
- [87] H. Ulrich, *Sci. Synth.* **2004**, *17.1*, 55–115.
- [88] D. Kikelj, U. Trstenjak, J. Ilaš, *Synthesis* **2012**, *44*, 3551–3578.
- [89] U. Trstenjak, J. Ilaš, D. Kikelj, *Helv. Chim. Acta* **2013**, *96*, 2160–2172.
- [90] C. Mannino, M. Nievo, F. Machetti, A. Papakyriakou, V. Calderone, M. Fragai, A. Guarna, *Bioorganic Med. Chem.* **2006**, *14*, 7392–7403.
- [91] B. Wang, O. A. Wong, M. Zhao, Y. Shi, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 9539–9543.
- [92] P. H. Liang, L. W. Hsin, C. Y. Cheng, *Bioorganic Med. Chem.* **2002**, *10*, 3267–3276.
- [93] O. Monasson, M. Ginisty, J. Mravljak, G. Bertho, C. Gravier-Pelletier, Y. Le Merrer, *Tetrahedron Asymmetry* **2009**, *20*, 2320–2330.
- [94] S. Roehrig, A. Straub, J. Pohlmann, T. Lampe, J. Pernerstorfer, K.-H. Schlemmer, P. Reinemer, E. Perzborn, *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 5900–5908.
- [95] H. Nishida, *Patent WO2010065717*, **2010**.
- [96] P. J. Beswick, R. J. Gleave, *Patent WO2010091721*, **2010**.
- [97] C. M. N. Allerton, A. S. Cook, D. Hepworth, D. C. Miller, *Patent WO2005115985*, **2005**.
- [98] *Infopaper Xarelto (Rivaroxaban)*, European Medicines Agency, European Union, **2017**.
- [99] J. A. Pigza, T. Quach, T. F. Molinski, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 5510–5515.
- [100] J. S. New, W. L. Christopher, J. P. Yevich, R. Butler, R. F. Schlemmer, C. P. Vandermaelen, J. A. Cipollina, *J. Med. Chem.* **1989**, *32*, 1147–1156.
- [101] F. A. Baron, C. A. Vanderwerf, D. H. Tedeschi, *J. Med. Chem.* **1970**, *10*, 267.

- [102] L. M. Harwood, T. T. Tucker, R. Angell, H. Finch, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 4217–4220.
- [103] Igarashi, Kurihara, Takeda, *Yakugaku Zasshi* **1974**, *94*, 444.
- [104] T. D. Nelson, J. D. Rosen, K. M. J. Brands, B. Craig, M. A. Huffman, J. M. McNamara, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 8917–8920.
- [105] J. J. Hale, S. G. Mills, M. MacCoss, P. E. Finke, *J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 4607–4614.
- [106] D. M. Aparicio, J. L. Terán, L. F. Roa, D. Gnecco, J. R. Juárez, M. L. Orea, A. Mendoza, M. Flores-Alamo, L. Micouin, *Synthesis* **2011**, 2310–2320.
- [107] W. W. K. R. Mederski, B. Cezanne, C. Van Amsterdam, K. U. Bühring, D. Dorsch, J. Gleitz, J. März, C. Tsaklakidis, *Bioorganic Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 5817–5822.
- [108] H. Wagner, *Patent DE102007007751*, **2007**.
- [109] R. Perrone, F. Berardi, M. Leopoldo, V. Tortorella, M. D. Lograno, E. Daniele, S. Govoni, *J. Med. Chem.* **1992**, *35*, 3045–3049.
- [110] E. Pfeil, U. Harder, *Angew. Chemie Int. Ed.* **1967**, *6*, 178–178.
- [111] R. Perrone, G. Bettoni, V. Tortorella, *Synth. Commun.* **1976**, 598–600.
- [112] W.-Y. Su, *Patent DE69318738T2*, **1992**.
- [113] S. V. Pansare, R. P. Jain, A. Bhattacharyya, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 5255–5258.
- [114] S. Stanković, M. D'Hooghe, N. De Kimpe, *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 4266–4273.
- [115] C. Kashima, K. Harada, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 789–792.
- [116] Y. B. Kim, E. H. Choi, G. Keum, S. B. Kang, D. H. Lee, Y. Kim, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 4149–4152.
- [117] Y. Ishii, T. Nakano, *Patent JP11106377*, **1999**.
- [118] C. Agami, F. Couty, B. Prince, C. Puchot, *Tetrahedron* **1991**, *41*, 4343–4354.
- [119] A. W. Hofmann, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1872**, 240–248.
- [120] F. F. Blicke, C.-J. Lu, *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, *74*, 3933–3934.
- [121] F. Nome, M. C. Rezende, *Synth. Commun.* **1989**, *19*, 1181–1187.
- [122] C. Zucco, C. F. Lima, M. C. Rezende, J. F. Vianna, F. Nome, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 5356–5359.

- [123] J. Druzian, C. Zucco, M. C. Rezende, F. Nome, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 4767–4771.
- [124] M. C. Rezende, F. Nome, C. Zucco, *Synth. Commun.* **1987**, *17*, 1741–1748.
- [125] J. Schmidt, C. B. W. Stark, *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 1920–1928.
- [126] D. Bailey, R. Johnson, N. Albertson, *Org. Synth.* **1971**, *51*, 100.
- [127] Zucco, Salim, *Quim. Nova* **1991**, *14*, 244.
- [128] A. J. K. Roth, Untersuchungen zur Aldehyd-Hydrat-Stabilisierung durch *N*-Oxide sowie Synthese und Untersuchung von Morpholinderivaten als Glycosidase-Inhibitoren, Universität Hamburg, **2014**.
- [129] B. Biermann, NMO-vermittelte Acetylierung von primären Alkoholen - Masterarbeit, Universität Hamburg, **2015**.
- [130] P. Merkel, *O*-Acetylierung mit Trichlormethylketonen, Universität Hamburg, *in preparation*.
- [131] H. E. Simmons, D. W. Wiley, *JACS* **1960**, *82*, 2288.
- [132] R. S. Freedlander, T. A. Bryson, R. B. Dunlap, E. M. Schulman, C. A. Lewis, *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 3519–3521.
- [133] B. C. Bew, V. O. De Joshi, J. Gray, P. T. Kaye, G. D. Meakins, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1982**, 945–948.
- [134] B Sukornick, *Org. Synth. Collect.* **1973**, *5*, 1074.
- [135] E. G. Khaskin, Migaichuk, *Zhurnal Prikl. Khimii* **1982**, *55*, 2066–2070.
- [136] M. C. Rezende, C. A. Marquesa, E. Luiz, D. Oglio, C. Zucco, *Liebigs Ann./Recueil* **1997**, 925–929.
- [137] C. A. Panetta, T. G. Casanova, *J. Org. Chem.* **1970**, *35*, 2423–2425.
- [138] E. J. Sutcliffe, A. H. Haines, *Carbohydr. Res.* **1985**, *138*, 143–147.
- [139] J. H. Wynne, S. D. Jensen, A. W. Snow, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 3733–3735.
- [140] N. M. Mollov, I. A. Atanassova, *Synthesis* **1987**, *8*, 734–736.
- [141] I. A. Atanassova, N. M. Mollov, *Synth. Commun.* **1990**, 2083–2090.
- [142] I. A. Atanassova, J. S. Petrov, N. M. Mollov, *Synth. Commun.* **1989**, *19*, 2947–2954.

- [143] H. Yin, M. Jin, W. Chen, C. Chen, L. Zheng, S. Han, *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 1265–1270.
- [144] L. Ma, I. Jia, X. Guo, L. Xiang, *Chinese J. Catal.* **2014**, *35*, 108–119.
- [145] F. Monnier, M. Taillefer, *Angew. Chemie* **2009**, *121*, 7088–7105.
- [146] I. Schewtschenko, Oxidationsprodukte von Morpholin-Derivaten - Bachelorarbeit, Universität Hamburg, **2015**.
- [147] A. F. Abdel-Magid, K. G. Carson, B. D. Harris, C. A. Maryanoff, R. D. Shah, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 3849–3862.
- [148] R. A. Y. Jones, J. F. Bunnett, *Pure Appl. Chem.* **1989**, *61*, 725–768.
- [149] L. Neuteboom, Darstellung von *N*-substituierten Morpholin-2,3-Dionen – Internship, Universität Hamburg, **2018**.
- [150] J. H. Cho, B. M. Kim, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 1273–1276.
- [151] R. N. Salvatore, A. S. Nagle, K. W. Jung, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 674–683.
- [152] M. Brenner, W. Huber, *Helv. Chim. Acta* **1953**, *36*, 1109–1115.
- [153] E. A. Kuznetsova, N. M. Sazonova, S. V. Nikitin, L. A. Zhmurenko, T. A. Gudasheva, *Pharm. Chem. J.* **2013**, *47*, 243–246.
- [154] K. Hirte, Synthese versch. 1,2-disubst. 2-Aminoethanole für eine potentielle Cyclisierung zu 4,5-disubst. Oxazolidinonen – Internship, Universität Hamburg, **2017**.
- [155] H. Sun, B. Huang, R. Lin, C. Yang, W. Xia, *Beilstein J. Org. Chem.* **2015**, *11*, 524–529.
- [156] J. Granander, R. Sott, G. Hilmersson, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 4717–4725.
- [157] L. Faraji, S. Samadi, K. Jadidi, B. Notash, *Bull. Korean Chem. Soc.* **2014**, *35*, 1989–1995.
- [158] M. J. McKennon, A. I. Meyers, K. Drauz, M. Schwarm, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 3568–3571.
- [159] H. Adams, R. A. Bawa, S. Jones, *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 4206–4213.
- [160] D. Oetzmann, Untersuchungen zur neuartigen Synthesestrategie für die Schützung von 1,2-Diolen – Masterarbeit, Universität Hamburg, **2016**.
- [161] R. Brückner, M. Harmata, P. A. Wender, *et al.*, *Organic Mechanisms: Reactions, Stereochemistry and Synthesis*, Spektrum Verlag, Mannheim, **2010**.

- [162] T. Rosenau, A. Potthast, H. Sixta, P. Kosma, *Prog. Polym. Sci.* **2001**, *26*, 1763–1837.
- [163] Muddasani, *Patent US2013035508*, **2013**.
- [164] S. K. Maity, R. Kumar, D. K. S. Ambast, B. Pal, D. Haldar, *J. Mater. Chem.* **2012**, *22*, 22198–22203.
- [165] W. N. Wassef, G. J. Johnston, V. Gold, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. II* **1986**, *5*, 471–475.
- [166] G. D. Meakins, *Chem. Informationsdienst* **1982**, *13*, 34–35.
- [167] E. F. V Scriven, R. Murugan, *Aldrichimica Acta* **2003**, *36*, 21–27.
- [168] N. Bernhard, S. Wolfgang, *Angew. Chemie* **1978**, *90*, 556–557.
- [169] C. R. Kemnitz, M. J. Loewen, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 2521–2528.
- [170] S. P. Rannard, N. J. Davis, *Org. Lett.* **1999**, *1*, 933–936.
- [171] D. Lauvergnat, P. C. Hiberty, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 9478–9482.
- [172] K. Nguyen, M. Iskandar, D. L. Rabenstein, *J. Phys. Chem. B* **2010**, *114*, 3387–3392.
- [173] C. Dugave, L. Moroder, C. Renner, J. J. Lopez, G. Tuchscherer, M. Mutter, *Cis-Trans Isomerization in Biochemistry*, Wiley-VCH Verlag, Weinheim, **2006**.
- [174] C. Liu, M. Szostak, *Chem. Eur. J.* **2017**, *23*, 7157–7173.
- [175] M. Hirota, T. Ozawa, Y. Isoda, H. Watanabe, T. Yuzuri, H. Suezawa, *Magn. Reson. Chem.* **1997**, *35*, 323–332.
- [176] A. Radzicka, L. Pedersen, R. Wolfenden, *Biochemistry* **1988**, *27*, 4538–41.
- [177] H. G. Bonacorso, M. S. B. Caro, N. Zanatta, M. A. P. Martins, *Magn. Reson. Chem.* **1993**, *31*, 451–454.
- [178] H. Sajiki, T. Imanishi, Y. Fujiwara, Y. Sawama, Y. Monguchi, H. Sajiki, *Adv. Synth. Catal.* **2012**, *354*, 771–776.
- [179] H. Nagashima, N. Ozaki, M. Ishii, K. Seki, M. Washiyama, K. Itoh, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 464–470.
- [180] G. E. Hawkes, R. A. Smith, J. D. Roberts, *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 1276–1290.
- [181] S. Sano, T. Matsumoto, T. Yano, M. Toguchi, M. Nakao, *Synlett* **2015**, *26*, 2135–2138.

- [182] K. V. Rajendran, L. Kennedy, C. T. O'Connor, E. Bergin, D. G. Gilheany, *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 7009–7012.
- [183] K. V. Rajendran, D. J. Carr, D. G. Gilheany, *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 7113–7115.
- [184] M. Hesse, H. Meier, B. Zeeh, *Spektroskopische Methoden in der Organischen Chemie*, Thieme Verlag, Stuttgart, **2012**.
- [185] J. E. True, T. D. Thomas, R. W. Winter, G. L. Gard, *Inorg. Chem.* **2003**, *42*, 4437–4441.
- [186] C. A. Panetta, T. G. Casanova, *J. Org. Chem.* **1970**, *35*, 4275–4277.
- [187] H. Lateef, S. T. Mullins, *J. Fluor. Chem.* **2000**, *104*, 167–171.
- [188] T. Mohy El Dine, S. Chapron, M. C. Duclos, N. Duguet, F. Popowycz, M. Lemaire, *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 5445–5454.
- [189] F. Bigi, R. Maggi, G. Sartori, *Green Chem.* **2000**, *2*, 140–148.
- [190] A. G. Hernandez, G. M. Grooms, A. T. El-Alfy, J. Stec, *Synthesis* **2017**, *49*, 2163–2176.
- [191] S. H. Kim, S. H. Hong, *Org. Lett.* **2016**, *18*, 212–215.
- [192] L. Marinescu, J. Thinggaard, I. B. Thomsen, M. Bols, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 9453–9455.
- [193] P. Dubé, N. F. Fine Nathel, M. Vetelino, M. Couturier, C. L. Aboussafy, S. Pichette, M. L. Jorgensen, M. Hardink, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 5622–5625.
- [194] K. J. Padiya, S. Gavade, B. Kardile, M. Tiwari, S. Bajare, M. Mane, V. Gaware, S. Varghese, D. Harel, S. Kurhade, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 2814–2817.
- [195] P. J. A. In 't Veld, P. J. Dijkstra, J. H. Van Lochem, J. Feijen, *Makromol. Chem.* **1990**, *191*, 1813–1825.
- [196] P. J. A. In't Veld, G. A. J. Takens, P. J. Dijkstra, J. Feijen, Z.-R. Shen, *J. Polym. Sci.* **1994**, 1063–1069.
- [197] M. Martínez-Palau, L. Urpí, X. Solans, J. Puiggali, *Acta Crystallogr.* **2006**, *C62*, 262–264.
- [198] B. Ridge, H. N. Rydon, C. R. Snell, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1972**, 2041–2046.
- [199] Y. Feng, Synthese und Charakterisierung von bioabbaubaren Polymeren auf der Basis von Polydepsipeptiden, RWTH Aachen, **2000**.

- [200] S. J. Holland, B. J. Tighe, P. L. Gould, *J. Control. Release* **1986**, *4*, 155–180.
- [201] G. Drefahl, M. Hartmann, A. Skurk, *Wiley Chem. Berichte* **1965**, *99*, 1168–1173.
- [202] M. Neveux, C. Bruneau, S. Lécolier, P. H. Dixneuf, *Tetrahedron* **1993**, *49*, 2629–2640.
- [203] B. Alcaide, C. Lopez-Mardomingo, B. Lopez-Saez, R. Perez-Ossorio, J. Plumet, *J. Heterocycl. Chem.* **1985**, *22*, 289–291.
- [204] H. Hillemann, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1938**, *78*, 46–52.
- [205] R. C. Harrington, Jr., *Patent US2723247*, **1955**.
- [206] H. Nour El Din, H. J. Roth, *Arch. Pharm.* **1963**, *296*, 265–270.
- [207] G. Drefahl, M. Hartmann, A. Skurk, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1963**, *96*, 1011–1015.
- [208] W. Ried, A. Draisbach, *Liebigs Ann. Chem.* **1958**, *82*, 616.
- [209] G. Drefahl, M. Hartmann, A. Skurk, *Wiley Chem. Berichte* **1966**, *99*, 1174–1178.
- [210] G. Drefahl, M. Hartmann, A. Skurk, *Wiley Chem. Berichte* **1966**, *99*, 2716–2717.
- [211] M. L. Testa, E. Zaballos-Garcia, R. J. Zaragozá, *12. Int. El. Conf. Synth. Org. Chem.* **2008**.
- [212] M. L. Testa, E. Zaballos-Garcia, R. J. Zaragozá, *Tetrahedron* **2012**, *68*, 9583–9591.
- [213] S. Murahashi, *Bull. Chem. Soc. Japan* **1996**, *69*, 2079.
- [214] W. Tam, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 2977–2981.
- [215] S. Murahashi, K. Ike, *J. Chem. Soc. Commun.* **1987**, 125–127.
- [216] I. L. Karle, D. Ranganathan, *Biopolymers* **1995**, *36*, 323–331.
- [217] I. L. Karle, D. Ranganathan, *Int. J. Pept. Protein Res.* **1995**, *46*, 18–23.
- [218] I. L. Karle, D. Ranganathan, K. Shah, N. K. Vaish, *Int. J. Pept. Protein Res.* **1994**, *43*, 160–165.
- [219] J. Makarević, M. Jokić, L. Frkanec, V. Čaplar, N. Š. Vujičić, M. Žinić, *Beilstein J. Org. Chem.* **2010**, *6*, 945–959.
- [220] K. Kamei, N. Maeda, K. Nomura, M. Shibata, R. Katsuragi-Ogino, M. Koyama, M. Nakajima, T. Inoue, T. Ohno, T. Tatsuoka, *Bioorganic Med. Chem.* **2006**, *14*, 1978–1992.
- [221] B. B. Lohray, *Angew. Chemie Int. Ed.* **1992**, *31*, 729–730.



- [222] Z. Zeng, S. C. Zimmerman, *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 5123–5124.
- [223] B. M. Trost, M. J. Krische, R. Radinov, G. Zanoni, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 6297–6298.
- [224] W. H. Hartung, R. Simonoff, *Org. React.* **1953**, *VII*, 263–326.
- [225] C. Schmitt, Synthese von Morpholindionen - Internship, Universität Hamburg, **2016**.
- [226] D. M. Jerina, *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 3442–3444.
- [227] S. D. Bull, S. G. Davies, G. Fenton, A. W. Mulvaney, R. S. Prasad, A. D. Smith, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **2000**, 3765–3774.
- [228] B. H. Norman, J. S. Kroin, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 4990–4998.
- [229] S. B. Singh, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 2009–2012.
- [230] F. Rusch, J. C. Schober, M. Brasholz, *ChemCatChem* **2016**, *8*, 2881–2884.
- [231] S. M. Kalbag, R. W. Roeske, *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 440–441.
- [232] D. Kaiser, A. de la Torre, S. Shaaban, N. Maulide, *Angew. Chemie* **2017**, *129*, 6015–6019.
- [233] S. R. Perumalla, C. C. Sun, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 6462–6464.
- [234] W. Heintz, *Ann. Phys.* **1862**, *191*, 280–295.
- [235] J. Klose, C. B. Reese, Q. Song, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *53*, 14411.
- [236] E. Claveau, I. Gillaizeau, J. Blu, A. Bruel, G. Coudert, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 4832–4836.
- [237] D.-C. Zhou, *Tianjin Huagong* **2011**, *25*, 19.
- [238] M. Ueki, M. Amemiya, *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 6617–6620.
- [239] G. R. Brown, A. J. Foubister, D. Stribling, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1987**, 547–551.
- [240] J. L. Sebaugh, *Pharm. Stat.* **2011**, *10*, 128–134.
- [241] C. Gram, *Gen. Microbiol.* **1884**, *2*, 216–218.
- [242] A. H. Delcour, *Biochim. Biophys. Acta - Proteins Proteomics* **2009**, *1794*, 808–816.
- [243] M. A. Croxen, B. B. Finlay, *Nat. Rev. Microbiol.* **2010**, *8*, 26–38.
- [244] H.-G. Schlegel, *et al.*, *Allgemeine Mikrobiologie*, Thieme Verlag, Stuttgart, **2007**.

- [245] M. Madigan, J. M. Martinko, K. S. Bender, D. H. Buckley, D. A. Stahl, *et al.*, *BROCK Mikrobiologie*, Pearson Verlag, München, **2015**.
- [246] J. Vila, E. Sáez-López, J. R. Johnson, S. M. Soto, *et al.*, *FEMS Microbiol. Rev.* **2016**, *40*, 437–463.
- [247] S. Mukherjee, D. Kearns, *Annu. Rev. Genet.* **2014**, *48*, 319–340.
- [248] J. Jang, H. G. Hur, M. J. Sadowsky, M. N. Byappanahalli, T. Yan, S. Ishii, *J. Appl. Microbiol.* **2017**, *123*, 570–581.
- [249] Z. D. Blount, *eLife* **2015**, *4*, 1–12.
- [250] A. M. Earl, R. Losick, R. Kolter, J. Wang, B. T. Dye, K. R. Rajashankar, I. Kurinov, A. Brenda, *Trends Microbiol.* **2010**, *16*, 1–11.
- [251] European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing EUCAST, “Antimicrobial susceptibility testing of bacteria,” zu finden unter [http://www.eucast.org/ast\\_of\\_bacteria/](http://www.eucast.org/ast_of_bacteria/), **08/2018**.
- [252] ARS - Antibiotika Resistenz Surveillance; Robert Koch Institut, “Erregeridentifizierung und Resistenztestung,” zu finden unter <https://ars.rki.de/Content/Project/Methodology/PathogenIdentAndResistanceTesting.aspx>, **07/2018**
- [253] E. Matuschek, D. F. J. Brown, G. Kahlmeter, *Clin. Microbiol. Infect.* **2014**, *20*, 254–266.
- [254] Leibniz Institut - DSMZ GmbH, “Stämme zur Prüfung der Antibiotika-Empfindlichkeit, Normen DIN 58940 & DIN 58959,” zu finden unter <https://www.dsmz.de/de/kataloge/katalog-mikroorganismen/organismengruppen-und-anwendungen-von-staemmen/antibiotika-empfindlichkeit.html#c976>, **07/2018**.
- [255] Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin, *Technische Regel Für Biologische Arbeitsstoffe TRBA 466, Einstufung von Procaryonten in Risikogruppen*, **2015**.
- [256] Leibniz Institut - DSMZ GmbH, *Medium 1 geeignet für E. Coli und B. Subtilis*, **2007**.
- [257] Leibniz Institut - DSMZ GmbH, “Details: *E. Coli* Stamm,” zu finden unter <https://www.dsmz.de/catalogues/details/culture/dsm-1116>, **07/2018**.
- [258] Leibniz Institut - DSMZ GmbH, “Details: *B. Subtilis* Stamm,” zu finden unter <https://www.dsmz.de/catalogues/details/culture/dsm-10>, **07/2018**.
- [259] F. Cockerill, M. Wikler, J. Alder, *Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for*

- Bacteria That Grow Aerobically; Approved Standard*, Clinical And Laboratory Standards Institute (CLSI), Wayne, USA, **2012**.
- [260] C. Hess, F. Nome, C. Zucco, *Synth. Commun.* **1989**, *19*, 3037–3045.
- [261] J. Schmidt, *Synthese und Strukturaufklärung antibiotisch aktiver Arylsesquiterpen-Naturstoffe*, Universität Hamburg, **2014**.
- [262] M. Romero-Ortega, H. Reyes, A. Covarruvas-Zuñiga, R. Cruz, J. G. Avila-Zarraga, *Synthesis* **2003**, 2765–2767.
- [263] M. Beji, H. Sbihi, A. Baklouti, A. Cambon, *J. Fluor. Chem.* **1999**, *99*, 17–24.
- [264] A. Goel, S. J. Mazur, R. J. Fattah, T. L. Hartman, J. A. Turpin, M. Huang, W. G. Rice, E. Appella, J. K. Inman, *Bioorganic Med. Chem. Lett.* **2002**, *12*, 767–770.
- [265] W. Chin-Hsien, *Synth. Commun.* **1981**, 622–623.
- [266] Sigma-Aldrich; Supelco; Fluka, *Brochure: Derivatization Reagents For Selective Response and Detection in Complex Matrices*, **2011**.
- [267] J. A. Choi, O. L. Jong, S. K. Man, J. E. Nam Shin, H. C. Keun, *Bull. Korean Chem. Soc.* **2008**, *29*, 1443–1444.
- [268] T. B. Gardner, D. R. Hill, *Clin. Microbiol. Rev.* **2001**, *14*, 114–118.
- [269] T. Hvidt, W. A. Szarek, D. B. Maclean, *Can. J. Chem.* **1988**, *66*, 779–782.
- [270] Y. Ito, H. Ushitora, *Tetrahedron* **2006**, *62*, 226–235.
- [271] C. A. M. Cariou, B. M. Kariuki, J. S. Snaith, *Org. Biomol. Chem.* **2008**, *6*, 3337–3348.
- [272] B. R. Hossany, B. D. Johnston, X. Wen, S. Borrelli, Y. Yuan, M. A. Johnson, B. M. Pinto, *Carbohydr. Res.* **2009**, *344*, 1412–1427.
- [273] D. Craig, M. Berry, *Synlett* **1992**, 41–44.
- [274] A. Shafir, P. A. Lichtor, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 3490–3491.
- [275] J. S. Oakdale, D. M. Solano, J. C. Fettingner, M. J. Haddadin, M. J. Kurth, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 2760–2763.
- [276] K. Sundaravel, M. Sankaralingam, M. Palaniandavar, *Dalton Trans.* **2011**, *40*, 8444–8458.

- [277] G. Bar-Haim, M. Kol, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3549–3551.
- [278] C. Wang, A. Pettman, J. Basca, J. Xiao, *Angew. Chemie Int. Ed.* **2010**, *49*, 7548–7552.
- [279] Z. Xu, J. Mao, Y. Zhang, J. Guo, J. Zhu, *Catal. Commun.* **2008**, *9*, 618–623.
- [280] P. Zlatoidsky, *Helv. Chim. Acta* **1994**, *77*, 575–578.
- [281] N. Khair, R. Navas, B. Suárez, E. Álvarez, I. Fernández, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 3697–3700.
- [282] B. Amir-Heidari, J. Thirlway, J. Micklefield, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1513–1516.
- [283] B. T. Gowda, K. M. Usha, K. L. Jayalakshmi, *Z. Naturforsch.* **2003**, *58a*, 801–806.
- [284] Tomioka, *Bull. Chem. Soc. Japan* **1983**, *56*, 951–952.
- [285] F. B. Kaynak, N. Tunoglu, S. Özbey, *Z. Kristallogr.* **2003**, *218*, 440–444.
- [286] J. M. Concellón, H. Rodríguez-Solla, P. Díaz, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 7974–7979.
- [287] W. Saari, M. Freedman, J. Huff, S. King, A. Raab, S. Bergstrand, *J. Med. Chem.* **1978**, *21*, 1283–1290.
- [288] R. J. Bergeron, J. S. McManis, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 3108–3111.
- [289] L. Colombo, C. Gennari, G. Poll, C. Scolastico, *Tetrahedron* **1982**, *38*, 2725–2727.
- [290] M. Sunkur, D. Baris, H. Hosgoren, M. Togrul, *J. Org. Chem.* **2008**, *72*, 2570–2575.
- [291] H. Petride, A. Petride, C. Draghici, *Cent. Eur. J. Chem.* **2004**, *2*, 302–322.
- [292] “Sigma-Aldrich/Merck Webpage,” zu finden unter <https://www.sigmaaldrich.com/catalog/AdvancedSearchPage.do>, **08/2018**.
- [293] “Fluorochem Webpage,” zu finden unter <http://www.fluorochem.co.uk/>, **08/2018**.
- [294] “abcr GmbH Webpage,” zu finden unter <https://www.abcr.de/de/>, **08/2018**.
- [295] H. Latscha, U. Kazmaier, H. A. Klein, *Organische Chemie: Chemie Basiswissen II*, Springer Verlag, Berlin Heidelberg, **2002**; D. A. Evans, *Evans pKa Table*, Harvard University, zu finden unter: [http://evans.rc.fas.harvard.edu/pdf/evans\\_pKa\\_table.pdf](http://evans.rc.fas.harvard.edu/pdf/evans_pKa_table.pdf), **05/2018**.
- [296] S. Hauptmann, *Organische Chemie*, VEB Dt. Verlag für Grundstoffindustrie, Leipzig, **1985**.

## 9 Anhang















### 9.1 Gefahrstoffverzeichnis
















In der folgenden **Tabelle 43** sind alle Verbindungen, Reagenzien und Lösungsmittel aufgelistet, die im Rahmen dieser Promotion verwendet wurden. Diese Gefahrenstoffe sind nach GHS (CLP Verordnung 1272/2008/EG) eingestuft und die entsprechenden Gefahrensymbole sowie die H- und P-Sätze angegeben. Die Stoffe, für die keine bekannte Einstufung existiert, sind als gefährlich einzustufen. Eine Kontamination mit diesen Substanzen oder das Einbringen in die Umwelt sind unbedingt zu vermeiden.

Tabelle 43: Gefahrstoffverzeichnis<sup>[292–294]</sup>

Chemikalien	Gefahrensymbole	H- und P-Sätze
Acetonitril		H225-H302+H312+H332-H319 P210-P280-P305+P351+P338
Acetylchlorid		H225-H314 P210-P280-P305+P351+P338-P310
Agar	Kein gefährliches Produkt im Sinne der Richtlinie 67/548/EWG	
Aktivkohle	Kein gefährliches Produkt im Sinne der Richtlinie 67/548/EWG	
Ameisensäure, konz.		H226-H302-H314-H331 P210-P260-P280-P304+P340+P310- P305+P351+P338-P370+P378
(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i> )-2-Amino- 1,2-diphenylethanol		H315-H319-H335 P261-P305+P351+P338
(1 <i>S</i> ,2 <i>S</i> )-2-Amino- 1,2-diphenylethanol		H302 -
2-Aminoethanol		H314-H331-H442 P261-P273-P301+P312-P330- P304+P340+P310-P305+P351+P338
( <i>R,S</i> )-1-Amino-2-indanol		H315-H319-H335 P261-P305+P351+P338
( <i>S,S</i> )-1-Amino-2-indanol		H315-H319-H335 P261-P305+P351+P338
Ammoniumcarbonat		H302 P301+P312+P330
ges. Ammoniumchlorid-Lsg.		H302-H319 P305+P351+P338
Anilin		H301+H311+H331-H317-H318-H341- H351-H372-H410 P201-P261-P273-P280- P301+P310+P330













Chemikalien	Gefahrensymbole	H- und P-Sätze
<i>erythro</i> -( <i>R,R</i> )-2-Anilino-1,2-diphenylethanol		H335-H315-H319 P302+P352-P321-P332+P313-P362-P264-P280-P305+P351+P338-P337+P313-P261-P304+P340
Anisaldehyd	Kein gefährliches Produkt im Sinne der Richtlinie 67/548/EWG	
2-(1 <i>H</i> -Benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium-hexafluorophosphat (HBTU)		H315-H317-H319-H334-H335 P261-P280-P284-P304+P340-P305+P351+P338-P342+P311
Benzylamin		H302-H312-H314 P280-P305+P351+P338-P310
2-(Benzylamino)ethanol	Kein gefährliches Produkt im Sinne der Richtlinie 67/548/EWG	
Benzylbromid		H315-H319-H335 P261-P305+P351+P338
Benzylchlorid		H226-H302-H315-H318-H330-H335-H340-H350-H373 P201-P260-P280-P284-P305+P351+P338-P310
<i>N</i> -Benzyl-L-Phenylalaninol	Kein gefährliches Produkt im Sinne der Richtlinie 67/548/EWG	
<i>N</i> -Boc-L-Phenylalaninol	Kein gefährliches Produkt im Sinne der Richtlinie 67/548/EWG	
<i>N</i> -Boc-L-Tryptophanol	Kein gefährliches Produkt im Sinne der Richtlinie 67/548/EWG	
Bromacetyl bromid		H314 P280-P305+P351+P338-P310
<i>tert</i> -Butanol		H225-H319-H332-H335-H336 P210-P305+P351+P338-P370+P378-P403+P235
<i>n</i> -Butylamin		H225-H290-H302-H311+H331-H314 P210-P261-P280-P303+P361+P353-P305+P351+P338-P370+P378
<i>tert</i> -Butylnitril (TBN)		H225-H301-H311-H331 P210-P261-P280-P301+P310-P311
Calciumhydroxid		H315-H318-H335 P261-P280-P305+P351+P338
Celite® 535		H319-H335-H373 P261-P305+P351+P338
Cer(IV)ammoniumnitrat (CAN)		H272-H290-H302-H314-H317-H410 P210-P220-P260-P280-P305+P351+P338-P370+P378
Cer(IV)sulfat		H315-H319-H335 P280-P271-P261-P264-P304-P340-P312-P302-P352-P362-P363-P332-P313-P305+P351+P338-P337















Chemikalien	Gefahrensymbole	H- und P-Sätze
Chloracetylchlorid		H301+H311+H331-H314-H372-H410- EUH014-EUH029-EUH071 P260-P280-P301+P330+P331+P310- P303+P361+P353-P304+P340+P310- P305+P351+P338
Chloressigsäureethylester		H226-H301-H311-H318-H331-H400  P261-P273-P280-P301+P310- P305+P351+P338-P311
Chloroform & Chloroform- <i>d</i>		H302-H315-H351-H373 P281
Cyclohexylamin		H226-H301+H311-H314-H361f  P210-P280-P303+P361+P353- P305+P351+P338-P370+P378
Deuteriumoxid	Kein gefährliches Produkt im Sinne der Richtlinie 67/548/EWG	
Diallylamin		H225-H302-H311+H331-H314 P210-P261-P280-P305+P351+P338- P310
Di- <i>tert</i> -butyldicarbonat (Boc <sub>2</sub> O)		H226-H315-H317-H318-H330-H335 P210-P260-P280-P304+P340+P310- P305+P351+P338+P310-P370+P378
2,3-Dichlor-5,6-dicyano- 1,4-benzochinon (DDQ)		H301-EUH029 P301+P310
Dichlormethan & Dichlormethan- <i>d</i> <sub>2</sub>		H351 P281
<i>N,N'</i> -Dicyclohexylcarbodiimid		H302-H311-H317-H318 P280-P305+P351+P338-P312
Diethylamin		H225+H302+H332-H311-H314-H335 P210-P280-P303+P361+P353- P305+P351+P338-P370+P378- P403+P235
Diethylether		H224-H302-H336 P210-P261
Diethyloxalat		H302-H314-H360FD-H371-H372 P201-P260-P280-P303+P361+P353- P305+P351+P338-P308+P313
Diglycolsäure		H302 P301+P312+P330
Diisopropylethylamin (DIPEA)		H225- H302-H318-H331-H335 P210-P261-P280-P305+P351+P338- P311

Chemikalien	Gefahrensymbole	H- und P-Sätze
4-(Dimethylamino)-pyridin (DMAP)		H301-H310-H315-H319-H335 P260-P280-P301+P310-P302+P350-P305+P351+P338-P310
Dimethylformamid		H226-H312+H332-H319-H360D P201-P210-P261-P280-P308+P313-P370+P378
Dimethylsulfoxid & Dimethylsulfoxid- <i>d</i> <sub>6</sub>	Kein gefährliches Produkt im Sinne der Richtlinie 67/548/EWG	
(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i> )-1,2-Diphenyl-2-aminoethanol		H315-H319-H335 P261-P305+P351+P338
(1 <i>S</i> ,2 <i>S</i> )-1,2-Diphenyl-2-aminoethanol		H315-H319-H335 P261-P305+P351+P338
(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i> )-1,2-Diphenyl-2-(benzylamino)ethanol	Kein gefährliches Produkt im Sinne der Richtlinie 67/548/EWG	
1,4-Dioxan		H225-H319-H335-H351 P210-P280-P305+P351+P338-P370+P378-P403+P235
( <i>S</i> )- $\alpha,\alpha$ -Diphenylprolinol		H315-H319-H335 P261-P305+P351+P338
1-Ethyl-3-(3-dimethylamino-propyl)carbodiimid·HCl		H315-H318-H335 P261-P280-P305+P351+P338
(+)-( <i>R,S</i> )-Ephedrin		H302 -
Essigsäure, konz.		H226-H314 P280-P305+P351+P338-P310
Essigsäureanhydrid		H226-H302-H314-H332 P280-P305+P351+P338-P310
2-(Ethylamino)ethanol		H302-H311-H318 P280-P305+P351+P338-P312
Ethylacetat		H225-H319-H336 P210-P261-P305+P351+P338
Ethylchloracetat		H226-H301-H311-H318-H331-H400 P261-P273-P280-P301+P310-P305+P351+P338-P311
9-Fluorenylmethoxy-carbonylchlorid (Fmoc-Cl)		H314 P280-P305+P351+P338-P310
<i>N</i> -Fmoc-L-Glycin	Kein gefährliches Produkt im Sinne der Richtlinie 67/548/EWG	
<i>N</i> -Fmoc-L-Phenylalaninol		H302-H315-H319-H335 P264-P302+P352-P304+P340-P305+P351+P338-P332+P313-P337+P313



Chemikalien	Gefahrensymbole	H- und P-Sätze
<i>N</i> -Fmoc-L-Tryptophanol		H315-H319-H335 P264-P302+P352-P304+P340- P305+P351+P338-P332+P313- P337+P313
Glycolsäureethylester		H315-H319-H335 P261-P305+P351+P338
Hexachloraceton (HCA)		H302-H317-H331-H411 P261-P280-P301+P312+P330- P304+P340+P312-P403+P233
Indol		H302-H311-H315-H318-H335-H400 P261-P273-P280-P305+P351+P338- P312
2-Iodoxybenzoesäure		H314-H335 P261-P280-P305+P351+P338-P310
Iodbenzol		H302 P301+P312+P330
4-Iodtoluol	Kein gefährliches Produkt im Sinne der Richtlinie 67/548/EWG	
Kaliumcarbonat		H315-H319-H335 P305+P351+P338
Kaliumhydroxid		H290-H302-H314 P280-P301+P330+P331- P305+P351+P338-P308+P310
Kaliumpermanganat		H272-H302-H314-H410 P210-P220-P260-P280- P305+P351+P338-P370+P378
Kalium- <i>tert</i> -Butanolat		H228-H260-H314-EUH014 P210-P231+P232-P280- P305+P351+P338-P370+P378- P402+P404
Kupfer(I)bromid	Kein gefährliches Produkt im Sinne der Richtlinie 67/548/EWG	
Kupfer(I)chlorid		H302-H315-H318-H410 P273-P280-P305+P351+P338-P501
Lithiumaluminiumhydrid		H260-H314 P223-P231+P232-P280- P305+P351+P338-P370+P378-P422
Lithiumhydroxid·Monohydrat		H302-H314 P280-P305+P351+P338-P310
2,6-Lutidin		H226-H302-H315-H319-H335 P261-P305+P351+P338
L-Lysin·HCl	Kein gefährliches Produkt im Sinne der Richtlinie 67/548/EWG	
L-Lysinmethylester·HCl	Kein gefährliches Produkt im Sinne der Richtlinie 67/548/EWG	
Magnesiumsulfat	Kein gefährliches Produkt im Sinne der Richtlinie 67/548/EWG	
Methanol & Methanol- <i>d</i> <sub>4</sub>		H225-H301-H311-H331-H370 P210-P260-P280-P301+P310-P311

Chemikalien	Gefahrensymbole	H- und P-Sätze
<i>p</i> -Methoxyanilin		H301-H310-H330-H350-H373-H400 P201-P260-P273-P280-P284- P301+P310
Methylamin (2 M in Methanol)		H225-H301-H311-H314-H331-H335- H370 P210-P260-P280-P301+P310- P305+P351+P338-P310
2-(Methylamino)ethanol		H302+H312-H314-H335-H373 P260-P280-P301+P312+P330- P303+P361+P353-P304+P340+P310- P305+P351+P338
2-((Methylamino)methyl)phenol		H315-H319-H335 P264-P302+P352-P304+P340- P305+P351+P338-P332+P313- P337+P313
<i>N</i> -Methylcarbamat-L- Tryptophanmethylester Methylchlorformiat	Kein gefährliches Produkt im Sinne der Richtlinie 67/548/EWG	H225-H302+H312-H314-H330 P210-P260-P280-P284- P305+P351+P338-P310
<i>N</i> -Methylmorpholin		H225-H302+H312+H332-H314 P210-P280-P305+P351+P338-P310
<i>N</i> -Methylmorpholin- <i>N</i> -Oxid (NMO)		H315-H319-H335 P261-P305+P351+P338
<i>N</i> -Methyl-L-Phenylalaninol		H314-H318 P280-P301+P330+P331-P302+P352- P304+P340-P305+P351+P338-P310
<i>N</i> -(4-Methylphenyl)- 2-aminoethanol		H317-H319 P280-P305+P351+P338
Molybdatophosphorsäure		H272-H314 P220-P280-P305+P351+P338-P310
Morpholin		H226-H302-H311+H331-H314 P210-P280-P303+P361+P353- P304+P340+P310-P305+P351+P338- P370+P378
Natriumborhydrid		H260-H301-H314-H360F P201-P231+P232-P280-P308+P313- P370+P378-P402+P404
Natriumcarbonat		H319 P305+P351+P338
ges. Natriumchlorid-Lsg.	Kein gefährliches Produkt im Sinne der Richtlinie 67/548/EWG	

Chemikalien	Gefahrensymbole	H- und P-Sätze
Natriumhydrid (60 % in Paraffin)		H260-H319 P223-P231+P232-P305+P351+P338- P370+P278-P422
Natriumhydrogencarbonat ges. Natriumhydrogen- sulfat-Lsg. Natriumhydroxid-Lsg. (2 N)	Kein gefährliches Produkt im Sinne der Richtlinie 67/548/EWG  	H315-H318 P280-P305+P351+P338 H314 P280-P305+P351+P338-P310
Natriumperiodat		H272-H301-H315-H319-H335 P220-P261-P301+310- P305+P351+P338
Natriumsulfat Ninhydrin	Kein gefährliches Produkt im Sinne der Richtlinie 67/548/EWG 	H302-H315-H319-H335 P280-P271-P261-P270-P264-P304- P340-P312
<i>p</i> -Nitroanilin		H301+H311+H331-H373-H412 P261-P273-P280-P301+P310-P311
<i>o</i> -Nitrobenzaldehyd		H302-H315-H319-H335 P261-P305+P351+P338
<i>o</i> -Nitrobenzylbromid		H314 P280-P305+P351+P338-P310
<i>N</i> -( <i>p</i> -Methoxybenzyl)- 2-aminoethanol <i>iso</i> -Octan	Kein gefährliches Produkt im Sinne der Richtlinie 67/548/EWG  	H225-H304-H315-H336-H410 P210-P261-P273-P301+P310-P331- P501
Palladium auf Kohle (10 wt.%) Peptone Petrolether (50-70)	Kein gefährliches Produkt im Sinne der Richtlinie 67/548/EWG Kein gefährliches Produkt im Sinne der Richtlinie 67/548/EWG 	H225-H304-H340-H350-H361F-H373- H412 P201-P210-P273-P281-P301+P310- P308+P313
Phenol	 	H301+H311+H331-H314-H341-H373- H411 P260-P280-P301+P330+P331+P310- P303+P361+P353-P304+P340+P310- P305+P351+P338
L-Phenylalanin L-Phenylalaninmethylester·HCl L-Phenylalaninol	Kein gefährliches Produkt im Sinne der Richtlinie 67/548/EWG Kein gefährliches Produkt im Sinne der Richtlinie 67/548/EWG 	H314 P280-P305+P351+P338-P310

Chemikalien	Gefahrensymbole	H- und P-Sätze
2-(Phenylamino)ethanol		H310-H318-H373-H412 P273-P280-P302+P352+P310- P305+P351+P338+P310
Phosphorsäure, konz.		H290-H314 P280-P305+P351+P338-P310
Picolinaldehyd		H302-H315-H317-H318-H330-H335 P260-P280-P284-P305+P351+P338- P310
<i>N</i> -(2-Picolyl)-2-aminoethanol	Kein gefährliches Produkt im Sinne der Richtlinie 67/548/EWG	
Piperidin		H225-H302-H311+H331-H314 P210-P280-P304+P340+P310- P305+P351+P338-P370+P378- P403+P235
( <i>S</i> )-2-Piperidinmethanol		H315-H319-H335 P261-P305+P351+P338
( <i>R</i> )-Prolinol		H315-H319-H335 P261-P305+P351+P338
( <i>S</i> )-Prolinol		H315-H319-H335 P261-P305+P351+P338
2-Propanol		H225-H319-H336 P210-P261-P305+P351+P338
(+)-( <i>S,S</i> )-Pseudoephedrin		H302+H312+H332-H315-H319-H335 P261-P280-P305+P351+P338
Pyridin		H225-H302-H312-H332 P210-P280
<i>N</i> -(2-Pyridylmethyl)- 2-aminoethanol		H302-H312-H315-H319-H332-H335 P260-P280-P301+P312-P302+P352- P304+P340
( <i>R</i> )-3-Pyrrolidinol		H315-H319-H335 P261-P305+P351+P338
( <i>S</i> )-3-Pyrrolidinol		H315-H319-H335 P261-P305+P351+P338
Salicylaldehyd		H302-H315-H317-H319-H335-H411 P280-P301+P312+P330- P305+P351+P338
Salzsäure (0.1 M)		H290 -
Salzsäure, konz.		H290-H314-H335 P260-P280-P303+P361+P353- P304+P340+P310-P305+P351+P338
Schwefelsäure, konz.		H290-H314 P260-P280-P303+P361+P353- P304+P340+P310-P305+P351+P338

Chemikalien	Gefahrensymbole	H- und P-Sätze
Tetra- <i>n</i> -butylammonium- fluorid-Hydrat (TBAF·xH <sub>2</sub> O)		H314 P280-P305+P351+P338-P310
Tetrachlormethan		H301+311+331-H351-H372-H412- H420 P261-P273-P280-P301+P310-P311
Tetrahydrofuran		H225-H319-H335-H351 P210-P261-P281-P305+P351+P338
Tetrapropylammonium- perruthenat (TPAP)		H272-H315-H319-H335 P220-P261-P305+P351+P338
Thionylchlorid		H302-H314-H331 P260-P280-P303+P361+P353- P304+P340+P310-P305+P351+P338- P403+P233
L-(+)- <i>allo</i> -Threonin	Kein gefährliches Produkt im Sinne der Richtlinie 67/548/EWG	
1,1,1-Trichloraceton (TCA)		H302-H312-H315-H319-H332-H335 P280-P271-P261-P270-P264-P304- P340-P312-P301-P330-P302-P352- P362-P363-P332-P313-P305-P351- P338-P337-P405-P501
1,1,1-Trichlor-3,3,3- trifluoraceton (TCTFA)		H314-H301+H311+H331 P260-P271-P280
Triethylamin		H225-H302-H312-H314-H332 P210-P280-P305+P351+P338-P310
Trimethylsilyldiazomethan- Lsg. (2 M in Diethylether)		H225-H302-H330-H336-H350-H370 P201-P210-P260-P284-P310
2-(Trimethylsilyl)ethoxy- methylchlorid (SEM-Cl)		H226-H314 P280-P305+P351+P338-P310
Tritylchlorid		H314 P280-P305+P351+P338-P310
L-Tryptophan	Kein gefährliches Produkt im Sinne der Richtlinie 67/548/EWG	
L-Tryptophanmethylester·HCl	Kein gefährliches Produkt im Sinne der Richtlinie 67/548/EWG	
L-Tryptophanol		H315-H319-H320 P264-P302+P352-P305+P351+P338- P332+P313-P337+P313-P362
Toluol		H225-H304-H315-H336-H361D-H373 P210-P261-P281-P301+310-P331
Wasserstoff		H220-H280 P210-P377-P381-P410+P403

## 9.2 Lebenslauf

### M. Sc. LENA C. A. CARSTENSEN

Geboren am 15. Juni 1987 in Flensburg

#### BILDUNGSWEG

Universität Hamburg  
Promotionsstudium **02/2014–07/2018**

Universität Hamburg  
Masterstudium in Chemie **08/2011–08/2013**

**Abschluss: Master of Science Chemie**

Abschlussarbeit: „Derivate des Polyether-Antibiotikums Monensin A“  
Angefertigt im Arbeitskreis von Prof. Dr. C. Stark, Institut für Org. Chemie

Universität Hamburg  
Bachelorstudium in Chemie, Wahlpflichtbereich Biochemie **10/2007–08/2011**

**Abschluss: Bachelor of Science Chemie**

Abschlussarbeit: „Reinigung und Charakterisierung des immunogenen Proteins OVRAL2 von *Onchocerca volvulus*“  
Angefertigt im Arbeitskreis von Prof. Dr. Dr. C. Betzel, Institut für Biochemie und DESY

Förde Gymnasium, Flensburg **08/1997–06/2006**  
**Abschluss: Abitur**

#### SONSTIGE TÄTIGKEITEN

Universität Hamburg: Betreuerin des „Kleinen Naturwissenschaftlichen Praktikums für Holz- und Betriebswirte“, Institut für Pharmazie **09/2017**

Universität Hamburg: Betreuerin und Organisatorin von studienbegleitenden Organisch Chemischen Praktika in Haupt- und Nebenfach, Institut für Organische Chemie **10/2013–10/2016**

Universität Hamburg: Betreuerin der Schülerpraktika „Brücken in die Wissenschaft“ im Fachbereich Chemie **10/2015+10/2016**

Universität Hamburg: Tutorin und Aufsicht in Org. Chem. Praktika, Institut für Organische Chemie **08/2012–08/2013**

### 10 Danksagung

Mein Dank gilt in erster Linie Prof. Dr. Christian Stark für die interessante und herausfordernde Aufgabenstellung und für die entgegengebrachte Unterstützung während der Promotion in seinem Arbeitskreis.

Ebenso richtet sich mein Dank an Herrn Prof. Dr. Dr. h. c. mult. Wittko Francke für die Übernahme des Zweitgutachtens und für die Alles-wird-gut-Mentalität.

Weiterhin bedanke ich mich bei allen aktuellen und ehemaligen Mitgliedern des Arbeitskreises Stark für die gemeinsame und spaßige Laborzeit, insbesondere bei Labor 315/KLM mit Karin und Mauricio. Besonders möchte ich mich bei Dr. Gunnar Ehrlich für das Korrekturlesen und die konstruktive Kritik an dieser Arbeit bedanken. Ein großer Dank geht auch an Mauricio Coderch für die tatkräftige Unterstützung bei den antibiotischen Empfindlichkeitstests.

Des Weiteren möchte ich mich bei allen bedanken, die mich mit Zuarbeiten im chemischen und analytischen Bereich unterstützt haben – allen voran bei meinen Endphasen-Retterinnen Lilia Marcinkiewicz und Lara Neuteboom. Außerdem bei den Bachelorand\*innen Caroline Schmidt, Irina Schewtschenko und Max Schwenk sowie den Praktikant\*innen André Behnk, Caroline Schmidt und Katharina Hirte. Ferner möchte ich den Serviceabteilungen der Massenspektrometrie und NMR-Spektroskopie für die unzähligen Messungen meiner Substanzen danken sowie den Mitarbeiter\*innen der Lager und Entsorgung.

Bei Kadda, Inga, Tessie und Thiago möchte ich mich für die großartige Studienzeit bedanken. Mit Euch waren die Klausurphasen und die Pflichtpraktika viel leichter zu überstehen. Gleiches gilt für die Phase der Doktorarbeit mit Steffi, Jonas, Matze und Simon. Die eine oder andere Feierei in der „Freizeit“ mit Euch 8 wird unvergessen bleiben.

Ein besonderer Dank geht an meine Familie – meine Eltern, Großeltern, Geschwister und Roberto – und ebenso an meine italienische famiglia, die mir besonders in der Endphase Obdach geboten und den Rücken frei gehalten hat. Ohne Euch allen wäre es mir nie möglich gewesen, die Arbeit in diesem Rahmen durchzuführen. Vielen Dank an all meine Freunde für die Unterstützung, Geduld und Freude, die sie mir so zahlreich entgegen gebracht haben. Danke, dass Ihr immer an mich geglaubt habt.

## 11 Eidesstattliche Versicherung

Hiermit versichere ich an Eides statt, die vorliegende Dissertation selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Hilfsmittel benutzt zu haben. Die eingereichte schriftliche Fassung entspricht der auf dem elektronischen Speichermedium. Ich versichere, dass diese Dissertation nicht in einem früheren Promotionsverfahren eingereicht wurde.

Hamburg, den

---

Lena C. A. Carstensen