

**BIFUNKTIONALE ORGANOKATALYSATOREN  
FÜR DIE KINETISCHE RACEMATRENUNG  
VON AZLACTONEN UND OXAZINONEN**

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde  
der  
Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät  
der  
Universität zu Köln

vorgelegt von  
Diplom-Chemiker Felix Cleemann  
aus Köln

Köln 2006



**BIFUNKTIONALE ORGANOKATALYSATOREN  
FÜR DIE KINETISCHE RACEMATRENUNG  
VON AZLACTONEN UND OXAZINONEN**

Gutachter:

Prof. Dr. A. Berkessel  
Prof. Dr. A. G. Griesbeck  
Prof. S. Bräse

Tag der mündlichen Prüfung:

12.06.2006



*für Irena*



## **Danksagung**

Die vorliegende Arbeit wurde im Zeitraum von Februar 2003 bis März 2006 am Institut für Organische Chemie der Universität zu Köln unter Anleitung von Prof. Dr. Albrecht Berkessel angefertigt.

Mein erster Dank gilt deshalb auch Prof. Dr. Albrecht Berkessel für die sehr interessante Themenstellung und die großzügige Unterstützung bei der Durchführung dieser Arbeit. Die Möglichkeit, stets unangekündigt ein offenes Ohr zu finden und die zahlreichen fruchtbaren Diskussionen, haben entscheidend zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen.

Herrn Professor Dr. Axel G. Griesbeck und Prof. S. Bräse danke ich für die Begutachtung dieser Arbeit.

Dem Fonds der chemischen Industrie danke ich für die großzügige finanzielle Unterstützung durch ein Doktoranden-Stipendium. Der Degussa AG, Hanau danke ich für die freigiebigen Spenden von Aminosäuren.

Allen Arbeitskreismitgliedern möchte ich für die hervorragende Arbeitsatmosphäre und die Unterstützung bei Problemen aller Art danken. Dies gilt insbesondere für Santanu Mukherjee, Thomas Müller und Kerstin Etzenbach-Effers, mit denen die Zusammenarbeit an diesem Projekt große Freude gemacht hat. Darüber hinaus möchte ich mich herzlich bei Katrin Roland, Marc Brandenburg, Burkhard Koch und Stefan Schnippering für die Bereitstellung zahlreicher Verbindungen bedanken.

Die Stimmung in Labor 422 hat ihren Teil dazu beigetragen, dass diese Zeit sehr viel Spaß gemacht hat. Verantwortlich dafür sind Stefan Schnippering, Burkhard Koch und Jens Adrio, bei denen ich mich herzlich bedanken möchte. Besonders hervorzuheben ist hier Stefan Schnippering, der nun auch das letzte „Praktikum“ mit mir absolviert hat.

Darüber hinaus danke ich Jens Adrio, Katrin Roland, Burkhard Koch und Stefan Schnippering für das kritische Korrekturlesen des Manuskripts dieser Arbeit.

Den Mitarbeitern des Instituts für Organische Chemie danke ich herzlich für ihre Hilfe: Sarwar Aziz für die Unterstützung bei HPLC-Messungen, Kathrin König und Walentin Ten für die Aufnahme von NMR-Spektren, Dr. Nils Schlörer für die Hilfestellungen bei Fragen zur NMR-Spektroskopie, Christof Schmitz für die GC-MS Analytik und die Elementaranalysen, Dr. Johann Lex und Dr. Jörg Neudörfl für Röntgenstrukturuntersuchungen sowie Michael Neihls und Dr. Mathias Schäfer für die Aufnahme von Massenspektren. Frau Susanne Geuer und Dr. Wolfgang Klug danke ich für die Unterstützung in organisatorischen Fragen. Herrn Herbert Hartmann und den Mitarbeitern der Werkstatt sowie Herrn Dietmar Rutsch danke ich für die unkomplizierte Hilfe bei kleinen und großen technischen Problemen.

Nicht zuletzt möchte ich mich bei meinen Eltern für den Rückhalt während des gesamten Studiums bedanken. Ein besonderer Dank geht an meine Freundin Irena Supplie für ihre Geduld und ihr Verständnis, das Korrekturlesen, ihr immer offenes Ohr und ständige Aufmunterungen.





# Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Zusammenfassung</b> .....	1
<b>2</b>	<b>Einleitung</b> .....	6
<b>3</b>	<b>Kenntnisstand</b> .....	9
3.1	<i>Asymmetrische Organokatalyse</i> .....	9
3.1.1	Katalysatoren basierend auf Harnstoffen und Thioharnstoffen als Wasserstoffbrückendonoren .....	12
3.1.2	Organokatalytische asymmetrische Ringöffnungsreaktionen von cyclischen Anhydriden .....	15
3.2	<i>Bifunktionale asymmetrische Katalyse</i> .....	18
3.3	<i>Nicht-proteinogene Aminosäuren</i> .....	23
3.3.1	Klassische Racemattrennung von $\alpha$ - und $\beta$ -Aminosäurederivaten .....	25
3.3.2	Enzymatische Verfahren zur Racemattrennung von $\alpha$ - und $\beta$ -Aminosäurederivaten .....	25
3.4	<i>Kinetische und dynamisch-kinetische Racemattrennung</i> .....	29
3.5	<i>Dynamisch-kinetische Racemattrennung von Azlactonen</i> .....	31
3.6	<i>Oxazinone in der Synthese von <math>\beta</math>-Aminosäurederivaten</i> .....	34
<b>4</b>	<b>Konzeption</b> .....	36
<b>5</b>	<b>Durchführung und Ergebnisse</b> .....	40
5.1	<i>Synthese bifunktionaler Organokatalysatoren</i> .....	40
5.2	<i>Dynamische Kinetische Racemattrennung von Azlactonen</i> .....	43
5.2.1	Synthese der Azlactone und <i>N</i> -Benzoyl- $\alpha$ -aminosäureester .....	43
5.2.2	Katalyseexperimente I: Bestimmung der Grundstruktur der Organokatalysatoren .....	47
5.2.3	Katalyseexperimente II: Optimierung der Reaktionsbedingungen .....	49
5.2.4	Katalyseexperimente III: Optimierung der Katalysatorstruktur .....	52
5.2.5	Bestimmung des Substratspektrums .....	59
5.2.6	Kinetische und spektroskopische Untersuchungen der DKR von Azlactonen .....	61
5.2.6.1	Bestimmung der kinetischen Parameter der DKR von Azlactonen .....	61
5.2.6.2	Untersuchungen des Katalysator-Substrat-Komplexes .....	66

5.3	<i>Kinetische Racemattrennung von Oxazinonen</i> .....	70
5.3.1	Synthese der Oxazinone und <i>N</i> -Benzoyl- $\beta$ -aminosäureester.....	70
5.3.2	Kinetische Racematspaltung von Oxazinonen durch bifunktionale Thioharnstoffkatalysatoren.....	74
5.3.3	Kinetische Racematspaltung von Oxazinonen durch Alkaloid-basierte Katalysatoren .....	78
5.3.4	Biokatalytische Variante der KR von Oxazinonen.....	80
5.3.5	Aufarbeitung des Produktgemisches.....	83
<b>6</b>	<b>Diskussion</b> .....	85
6.1	<i>Synthese bifunktionaler Organokatalysatoren</i> .....	85
6.2	<i>Dynamische kinetische Racemattrennung von Azlactonen</i> .....	85
6.3	<i>Kinetische Racemattrennung von Oxazinonen</i> .....	98
<b>7</b>	<b>Ausblick – Cyclopeptide als neuartige Organokatalysatoren</b> .....	102
<b>8</b>	<b>Experimenteller Teil</b> .....	110
8.1	<i>Allgemeine experimentelle Bedingungen</i> .....	110
8.2	<i>Darstellung bifunktionaler Organokatalysatoren</i> .....	114
8.2.1	Darstellung von (1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> )- <i>N</i> -Phthaloyl- <i>N</i> ', <i>N</i> '-dimethylcyclohexan-1,2-diamin <b>60</b> .....	114
8.2.2	Darstellung von (1 <i>R</i> , 2 <i>R</i> )- <i>N,N</i> -Dimethylcyclohexan-1,2-diamin <b>61</b> .....	115
8.2.3	Darstellung von 1-[(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> )-2-(Dimethylamino)cyclohexyl]-3-methylthioharnstoff <b>2</b> .....	116
8.2.4	Darstellung von 1-[(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> )-2-(Dimethylamino)cyclohexyl]-3-benzylharnstoff <b>3</b> .....	119
8.2.5	Darstellung von 1-(3,5-Bis(trifluormethyl)phenyl)-3-[(2 <i>S</i> ,5 <i>R</i> )-5-vinyl-1-azabicyclo- [2.2.2]oct-2-yl-methyl]-thioharnstoff <b>1</b> .....	120
8.3	<i>Darstellung der Substrate und Vergleichssubstanzen für die DKR von Azlactonen</i> .....	123
8.3.1	Darstellung der benzoylierten $\alpha$ -Aminosäuren .....	123
8.3.1.1	Darstellung von 2-Benzoylamino-3-phenylpropansäure <i>rac</i> - <b>66a</b> .....	123
8.3.1.2	Darstellung von 2-Benzoylamino-3-methylbutansäure <i>rac</i> - <b>66b</b> .....	124
8.3.1.3	Darstellung von 2-Benzoylamino-4-methylpentansäure <i>rac</i> - <b>66c</b> .....	125
8.3.1.4	Darstellung von 2-Benzoylamino-4-methylpentansäure <i>rac</i> - <b>66d</b> .....	126
8.3.1.5	Darstellung von ( <i>S</i> )-2-Benzoylamino-3,3-dimethylbutansäure <b>66e</b> .....	128
8.3.1.6	Darstellung von ( <i>S</i> )-2-Benzoylamino-4,4-dimethylpentansäure <b>66f</b> .....	129

8.3.1.7	Darstellung von Benzoylaminophenylelessigsäure <b>rac-66h</b> .....	130
8.3.1.8	Darstellung von 2-Benzoylamino-2-methylpropansäure <b>67</b> .....	131
8.3.2	Darstellung der Azlactone .....	132
8.3.2.1	Darstellung von 4-Benzyl-2-phenyl-4 <i>H</i> -oxazol-5-on <b>rac-5a</b> .....	132
8.3.2.2	Darstellung von 4-Methyl-2-phenyl-4-oxazol-5-on <b>rac-5b</b> .....	134
8.3.2.3	Darstellung von 4-Isopropyl-2-phenyl-4 <i>H</i> -oxazol-5-on <b>rac-5c</b> .....	135
8.3.2.4	Darstellung von 4-Isobutyl-2-phenyl-4 <i>H</i> -oxazol-5-on <b>rac-5d</b> .....	137
8.3.2.5	Darstellung von 4- <i>tert</i> -Butyl-2-phenyl-4 <i>H</i> -oxazol-5-on <b>rac-5e</b> .....	139
8.3.2.6	Darstellung von 4-(2,2-Dimethylpropyl)-2-phenyl-4 <i>H</i> -oxazol-5-on <b>rac-5f</b> .....	140
8.3.2.7	Darstellung von 4-(2-Methylsulfanylethyl)-2-phenyl-4 <i>H</i> -oxazol-5-on <b>rac-5g</b> .....	141
8.3.2.8	Darstellung von 2,4-Diphenyl-4 <i>H</i> -oxazol-5-on <b>rac-5h</b> .....	143
8.3.2.9	Darstellung von 4,4-Dimethyl-4 <i>H</i> -oxazol-5-on <b>68</b> .....	144
8.3.2.10	Darstellung von 4-Benzyl-4-methyl-2-phenyl-4 <i>H</i> -oxazol-5-on <b>rac-69</b> .....	146
8.3.2.11	Darstellung von 4-Allyl-4-benzyl-2-phenyl-4 <i>H</i> -oxazol-5-on <b>rac-70</b> .....	147
8.3.3	Darstellung der $\alpha$ -Aminosäureester .....	149
8.3.3.1	Darstellung von 2-Benzoylamino-3-phenylpropansäureallylester <b>rac-6a</b> .....	149
8.3.3.2	Darstellung von 2-Benzoylaminopropansäureallylester <b>rac-6b</b> und <b>S-6b</b> .....	150
8.3.3.3	Darstellung von 2-Benzoylamino-3-methylbutansäureallylester <b>rac-6c</b> und <b>S-6c</b> .....	152
8.3.3.4	Darstellung von 2-Benzoylamino-4-methylpentansäureallylester <b>rac-6d</b> .....	153
8.3.3.5	Darstellung von 2-Benzoylamino-3,3-dimethylbutansäureallylester <b>S-6e</b> .....	155
8.3.3.6	Darstellung von 2-Benzoylamino-4,4-dimethylpentansäureallylester <b>rac-6f</b> .....	156
8.3.3.7	Darstellung von 2-Benzoylamino-4-methylsulfanylbuttersäureallylester <b>rac-6g</b> .....	158
8.3.3.8	Darstellung von Benzoylaminophenylelessigsäureallylester <b>rac-6h</b> und <b>R-6h</b> .....	159
8.4	<i>Darstellung der Substrate und Vergleichssubstanzen für die KR von Oxazinonen</i> .....	161
8.4.1	Darstellung der racemischen $\beta$ -Aminosäuren .....	161
8.4.1.1	Darstellung von 3-Amino-3-phenylpropansäure <b>rac-118a</b> .....	161
8.4.1.2	Darstellung von 3-Amino-3-(4-chlorphenyl)propansäure <b>rac-118c</b> .....	162
8.4.1.3	Darstellung von 3-Amino-3-(4-methoxyphenyl)propansäure <b>rac-118d</b> .....	163
8.4.1.4	Darstellung von 3-Amino-3-(3-nitrophenyl)propansäure <b>rac-118e</b> .....	164
8.4.1.5	Darstellung von 3-Amino-4-methylpentansäure <b>rac-118f</b> .....	165

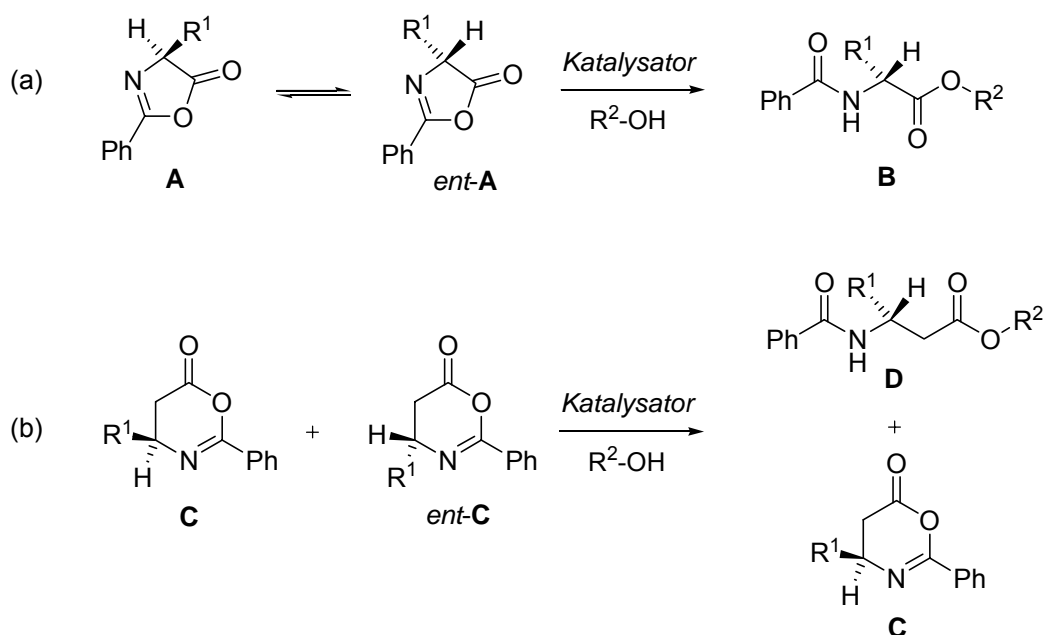
8.4.1.6	Darstellung von 3-Amino-5-methylhexansäure <i>rac-118g</i> .....	165
8.4.1.7	Darstellung von 3-Amino-4,4-dimethylpentansäure <i>rac-118b</i> .....	166
8.4.2	Darstellung der benzoylierten $\beta$ -Aminosäuren .....	167
8.4.2.1	Darstellung von 3-Benzoylamino-3-phenylpropansäure <i>rac-9a</i> und <i>S-9a</i> .....	167
8.4.2.2	Darstellung von 3-Benzoylamino-3-(4-chlorphenyl)propansäure <i>rac-9c</i> .....	168
8.4.2.3	Darstellung von 3-Benzoylamino-3-(4-methoxyphenyl)propansäure <i>rac-9d</i> .....	169
8.4.2.4	Darstellung von 3-Benzoylamino-3-(3-nitrophenyl)propansäure <i>rac-9e</i> .....	171
8.4.2.5	Darstellung von 3-Benzoylamino-4-methylpentansäure <i>rac-9f</i> .....	172
8.4.2.6	Darstellung von 3-Benzoylamino-5-methylhexansäure <i>rac-9g</i> .....	173
8.4.2.7	Darstellung von 3-Benzoylamino-4,4-dimethylpentansäure <i>rac-9b</i> .....	174
8.4.3	Darstellung der Oxazinone.....	176
8.4.3.1	Darstellung von 2,4-Diphenyl-4,5-dihydro-[1,3]oxazin-6-on <i>rac-7a</i> und <i>S-7a</i> .....	176
8.4.3.2	Darstellung von 4-(4-Chlorphenyl)-2-phenyl-4,5-dihydro-[1,3]oxazin-6-on <i>rac-7c</i> .....	179
8.4.3.3	Darstellung von 4-(4-Methoxyphenyl)-2-phenyl-4,5-dihydro-[1,3]oxazin-6- on <i>rac-7d</i> .....	180
8.4.3.4	Darstellung von 4-(3-Nitrophenyl)-2-phenyl-4,5-dihydro-[1,3]oxazin-6-on <i>rac-7e</i> .....	182
8.4.3.5	Darstellung von 4-Isopropyl-2-phenyl-4,5-dihydro-[1,3]oxazin-6-on <i>rac-7f</i> .....	183
8.4.3.6	Darstellung von 4-Isobutyl-2-phenyl-4,5-dihydro-[1,3]oxazin-6-on <i>rac-7g</i> .....	185
8.4.3.7	Darstellung von 4- <i>tert</i> -Butyl-2-phenyl-4,5-dihydro-[1,3]oxazin-6-on <i>rac-7b</i> .....	186
8.4.4	Darstellung der $\beta$ -Aminosäureester .....	188
8.4.4.1	Darstellung von 3-Benzoylamino-3-phenylpropansäureallylester <i>rac-8a</i> .....	188
8.4.4.2	Darstellung von 3-Benzoylamino-3-phenylpropansäuremethylester <i>rac-120</i> .....	189
8.4.4.3	Darstellung von 3-Benzoylamino-3-phenylpropansäureisopropylester <i>rac-121</i> .....	191
8.4.4.4	Darstellung von 3-Benzoylamino-3-(4-chlorphenyl)propansäureallylester <i>rac-8c</i> .....	192
8.4.4.5	Darstellung von 3-Benzoylamino-3-(4-methoxyphenyl)propansäure- allylester <i>rac-8d</i> .....	194
8.4.4.6	Darstellung von 3-Benzoylamino-3-(3-nitrophenyl)propansäureallylester <i>rac-8e</i> .....	195

8.4.4.7	Darstellung von 3-Benzoylamino-4-methylpentansäureallylester <b>rac-8f</b> .....	197
8.4.4.8	Darstellung von 3-Benzoylamino-5-methylhexansäureallylester <b>rac-8g</b> .....	198
8.4.4.9	Darstellung von 3-Benzoylamino-4,4-dimethylpentansäureallylester <b>rac-8b</b> .....	200
8.5	<i>Vorschriften für die Katalyseversuche</i> .....	202
8.5.1	Allgemeine Versuchsvorschrift für die DKR von Azlactonen.....	202
8.5.2	Allgemeine Versuchsvorschrift für die KR von Oxazinonen.....	202
8.5.3	Aufarbeitung des Produktgemisches der KR von Oxazinonen .....	203
8.6	<i>Vorschriften für die kinetischen Messungen</i> .....	204
8.6.1	Bestimmung der Reaktionsordnung bezüglich des Azlactons .....	204
8.6.2	Bestimmung der Reaktionsordnung bezüglich des Alkohols.....	204
8.6.3	Bestimmung der Reaktionsordnung bezüglich des Katalysators .....	204
8.7	<i>Vorschrift für die NMR-Titrationsexperimente</i> .....	204
8.8	<i>HPLC- und GC-Methoden zur Analyse der Katalyseversuche</i> .....	205
8.8.1	HPLC-Methoden zur Bestimmung des Enantiomerenüberschusses von <i>N</i> -Benzoyl- $\alpha$ -aminosäureestern .....	205
8.8.2	Methoden zur Bestimmung des Enantiomerenüberschusses von Oxazinonen .....	206
8.8.3	Methoden zur Bestimmung des Enantiomerenüberschusses von <i>N</i> -Benzoyl- $\beta$ -aminosäureestern.....	207
8.9	<i>Synthesen im Rahmen der Entwicklung des Cyclophinlinkers</i> .....	208
8.9.1	Darstellung von <i>trans</i> -(2-Diphenylphosphinyl)cyclohexanol·BH <sub>3</sub> <b>rac-129</b> .....	208
8.9.2	Darstellung von festphasengebundenem Triphenylphosphinboran <b>133</b> .....	209
8.9.3	Darstellung von festphasengebundenem <i>trans</i> -2-(Diphenylphosphinyl)- cyclohexanol·BH <sub>3</sub> <b>rac-10</b> .....	210
8.9.4	Darstellung von ( <i>S</i> )-2-Azidopropansäure <b>135</b> .....	211
8.9.5	Darstellung von ( <i>S</i> )-2-Azido-4-methylpentansäure <b>136</b> .....	213
8.9.6	Darstellung des Azido-Pentapeptides N <sub>3</sub> -AlaProLeuPheAla-OH <b>138</b> .....	214
<b>9</b>	<b>Anhang</b> .....	216
9.1	<i>Literatur</i> .....	216
9.2	<i>Abkürzungen</i> .....	220
9.3	<i>Zusammenfassung im Sinne der Promotionsordnung der Universität zu Köln</i> .....	222
9.4	<i>Erklärung</i> .....	223
9.5	<i>Lebenslauf</i> .....	224
9.6	<i>Tafel zentraler Strukturen</i> .....	225



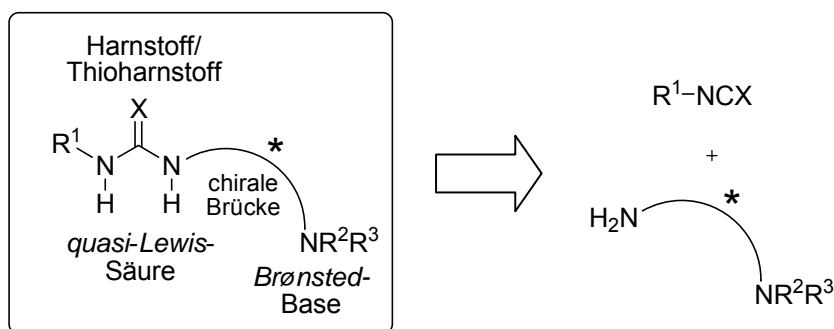
# 1 Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit beschreibt die Entwicklung organokatalytischer Verfahren zur Synthese enantiomerenreiner  $\alpha$ - und  $\beta$ -Aminosäuren durch kinetische Racematspaltung von Azlactonen **A**, sowie deren Sechsring-Analoga, den 4,5-Dihydro-1,3-oxazin-6-onen **C** (Abb. 1-1). Eine Alkohololyse führt unter Ringöffnung zu *N*-Acyl- $\alpha$ - bzw. *N*-Acyl- $\beta$ -aminosäureestern (**B** und **D**).



**Abb. 1-1:** Alkohololytische DKR von Azlactonen (**A**, *ent-A*, oben) und KR von Oxazinonen (**C**, *ent-C*, unten).

Es wurden Katalysatoren bestehend aus einer *quasi-Lewis*-sauen (Thio-)Harnstofffunktion und einem *Brønsted*-basischen tertiären Amin eingesetzt (Abb. 1-2).



**Abb. 1-2:** Aufbau der bifunktionalen Organokatalysatoren und deren Synthese aus Iso(thio)cyanaten und chiralen Diaminen.

## Zusammenfassung

Der modulare Aufbau dieser Moleküle erlaubte es, die Struktur der Katalysatoren in einfacher Weise zu variieren. Drei dieser bifunktionalen Organokatalysatoren wurden, ausgehend von chiralen Diaminen und Iso(thio)cyanaten, dargestellt (Abb. 1-3) und zusammen mit einer Vielzahl weiterer Verbindungen dieses Strukturtyps im Hinblick auf ihre katalytische Aktivität und Enantioselektivität in der dynamischen kinetischen Racematspaltung (DKR) von Azlactonen getestet. Aus diesen Experimenten konnten aufschlussreiche Struktur-Wirkungs-Beziehungen abgeleitet werden.

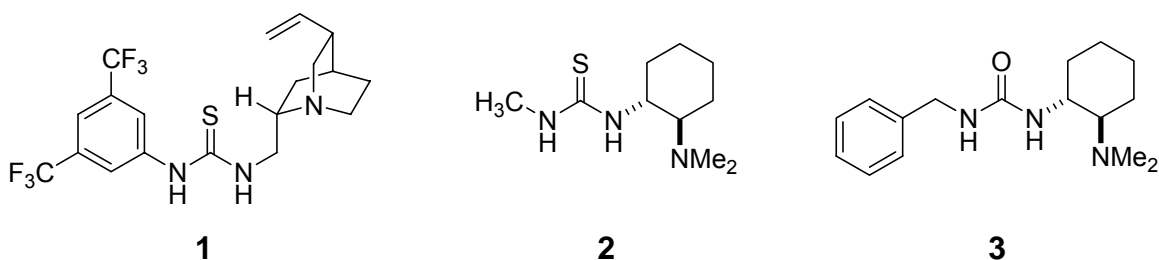


Abb. 1-3: Bifunktionale (Thio-)Harnstoffkatalysatoren.

Als effektivster Katalysator wurde die Thioharnstoffverbindung **4** identifiziert, mit der eine DKR verschieden substituierter Azlactone mit Enantioselektivitäten von bis zu 95 % durchgeführt wurde (Abb. 1-4). Dies sind die höchsten Enantioselektivitäten, die bislang in einer nicht-enzymatischen DKR von Azlactonen erzielt wurden.

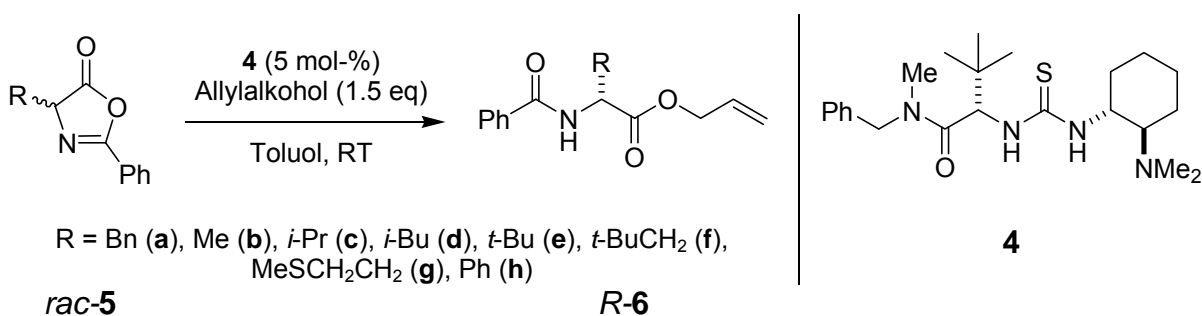
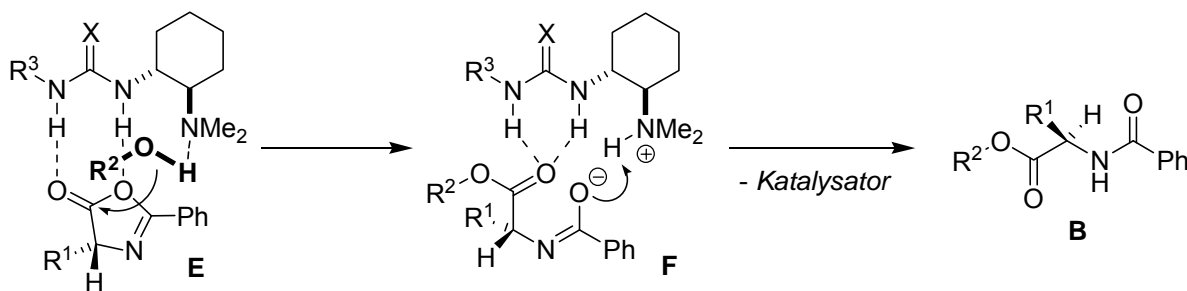


Abb. 1-4: Substratspektrum der alkoholytischen DKR von Azlactonen mit Katalysator **4**. Die Produkte wurden in Enantiomerenüberschüssen von bis zu 95 % erhalten.

Durch NMR spektroskopische Untersuchungen konnte die Bildung eines Katalysator-Substrat-Komplexes nachgewiesen werden. Ergänzende kinetische Experimente machten es möglich, das Geschwindigkeitsgesetz der Reaktion aufzustellen und ein vollständiges mechanistisches Bild der Reaktion zu zeichnen (Abb. 1-5).

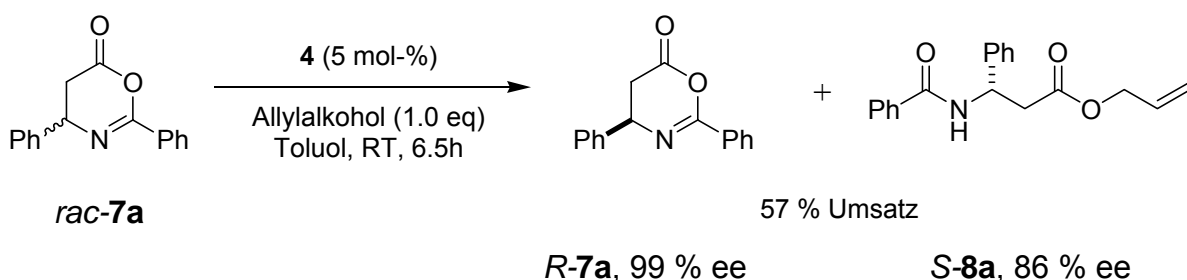




**Abb. 1-5:** Reaktionsmechanismus der organokatalytischen Ringöffnung von Azlactonen. Die Bifunktionalität des Katalysators ermöglicht eine simultane Aktivierung des Azlactons und des Alkohols (X = O oder S) in Komplex **E**. Der anschließende Protonentransfer in Komplex **F** regeneriert den Katalysator, das Produkt wird freigesetzt und tautomerisiert zur *N*-Acyl- $\alpha$ -aminosäure **B**.

Die Bifunktionalität der Katalysatoren, die eine simultane Aktivierung des Elektrophils und des Nucleophils ermöglicht, erwies sich als entscheidend für die Reaktionsbeschleunigung. Während die Aktivierung des Azlactons durch zweifache Wasserstoffbrücken zur *quasi-Lewis-sauren* (Thio-)Harnstofffunktion des Katalysators erfolgt, bildet das Alkohol-Nucleophil eine Wasserstoffbrücke zum *Brønsted*-basischen tertiären Amin. Hierdurch wird das Alkoholmolekül für den Angriff auf die Carbonylfunktion räumlich präorganisiert und seine Nucleophilie erhöht.

Neben der DKR von Azlactonen wurde der Thioharnstoff **4** in der alkoholischen, asymmetrischen Ringöffnung von Oxazinonen eingesetzt. Bei dieser neuartigen Reaktion wurden die leicht zugänglichen racemischen Oxazinone durch kinetische Racematspaltung (KR) in wertvolle, hoch enantiomerenangereicherte *N*-Acyl- $\beta$ -aminosäureester wie **S-8a** umgesetzt (Abb. 1-6). Dabei war es stets möglich, das Oxazinon in > 97 % ee zu erhalten.

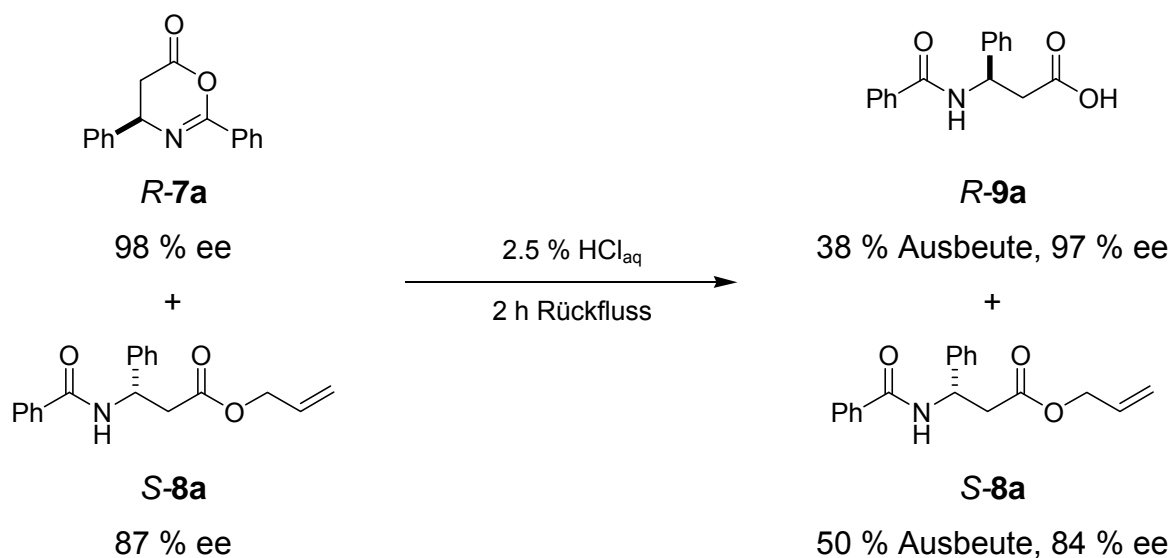


**Abb. 1-6:** Beispiel für die organokatalytische KR von Oxazinonen.

Als Substrate wurden sowohl  $\beta$ -substituierte Oxazinone mit Alkyl- als auch mit Arylsubstituenten eingesetzt. Die KR gelang in der Regel mit exzellenten Enantioselektivitäten und einer Katalysatorbeladung von lediglich 1-5 mol-%. In einem einfachen Aufarbeitungs-

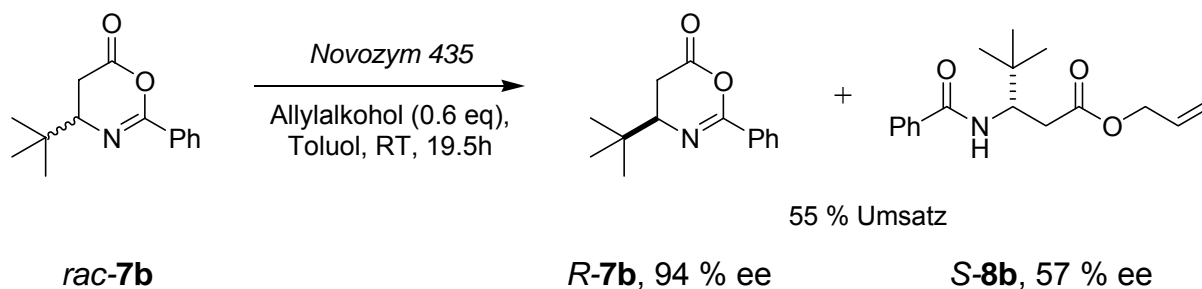
## Zusammenfassung

schritt war es möglich, das verbliebene Substrat durch Filtration vom gebildeten Produkt abzutrennen (Abb. 1-7).



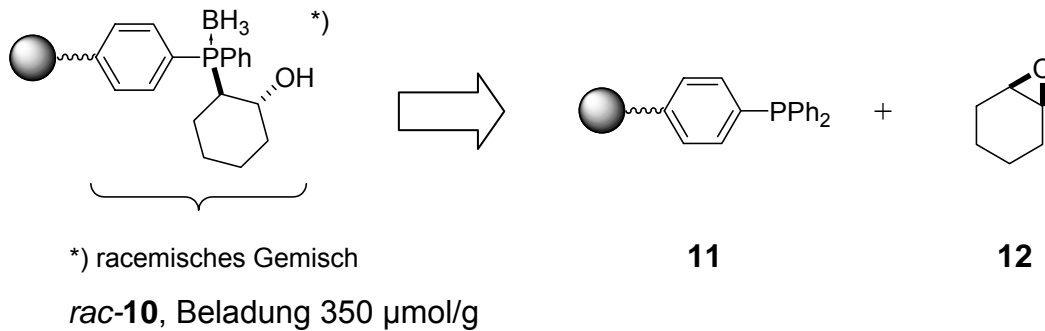
**Abb. 1-7:** Hydrolytische Aufarbeitung zur Abtrennung des zurückbleibenden Oxazinons **R-7a** vom Produktester **S-8a**. Die Säure **R-9a** ist unter den Reaktionsbedingungen unlöslich und kann durch Filtration abgetrennt werden. Im Filtrat verbleibt der Ester **S-8a**.

Auch Versuche, eine biokatalytische Variante dieser Reaktion zu entwickeln, waren erfolgreich. In Gegenwart von Lipasen gelang eine alkoholytische KR von Oxazinonen, doch waren die erzielten Enantiomerenüberschüsse im Vergleich zur organokatalytischen Variante der Reaktion geringer (Abb. 1-8).



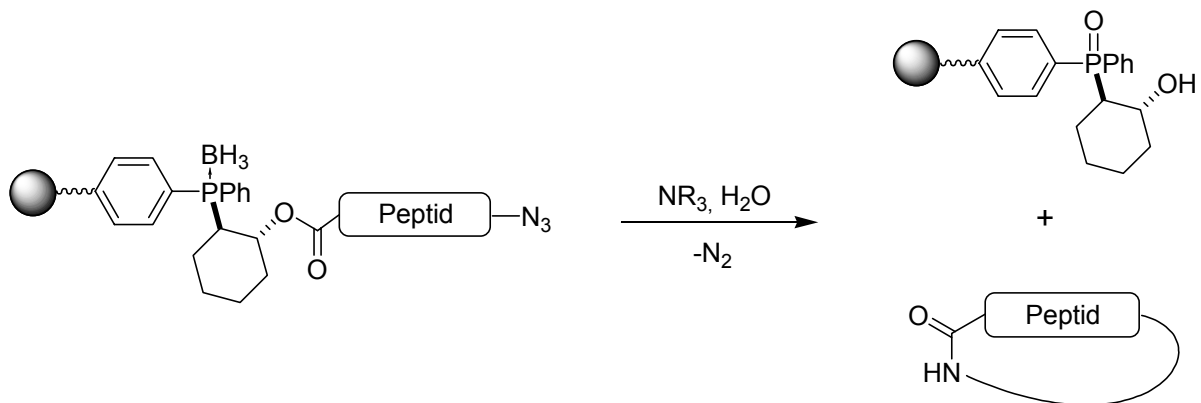
**Abb. 1-8:** Beispiel für eine biokatalytische KR von Oxazinonen. In diesem Fall wurde unter Verwendung des Enzyms *Novozym 435* ein Selektivitätsfaktor von  $S = 12$  erzielt.

Mit dem Ziel eine neue Klasse von bifunktionalen Organokatalysatoren zu erschließen wurde angestrebt, die Thioharnstoff- und die Aminfunktion in ein Cyclopeptidrückgrat einzubauen. Im Ausblick dieser Arbeit wird zu diesem Zweck die *on-bead* Synthese des Cyclophinlinkers *rac-10* beschrieben (Abb. 1-9).



**Abb. 1-9:** Synthese des Cyclophinlinkers *rac-10* aus kommerziell erhältlichem polystyrolgebundenem Triphenylphosphin **11** und Cyclohexenoxid **12**.

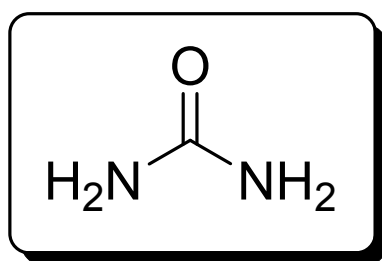
Dieser Linker soll es unter Ausnutzung der von *Bertozzi et al.* entwickelten „Traceless-Staudinger-Ligation“ ermöglichen, cyclische Peptide festphasenunterstützt in hohen Ausbeuten zu synthetisieren (Abb. 1-10).



**Abb. 1-10:** Synthese von head-to-tail Cyclopeptiden mit Hilfe des Cyclophinlinkers *rac-10*.

## 2 Einleitung

*Friedrich Wöhler* gilt durch seine Entdeckung der Synthese von Harnstoff aus Ammoniumcyanat als ein Pionier der organischen Chemie. Durch dieses Experiment konnte er im Jahre 1828 zeigen, dass es möglich ist, ausgehend von „unbelebter“ Materie auch solche Stoffe künstlich herzustellen, die bislang nur aus lebenden Organismen bekannt waren. Dies widerlegte die bis zu diesem Zeitpunkt verbreitete Theorie, dass organische Substanzen grundsätzlich nur von Lebewesen durch die Einwirkung der so genannten „*vis vitalis*“ (Lebenskraft) hergestellt werden können.



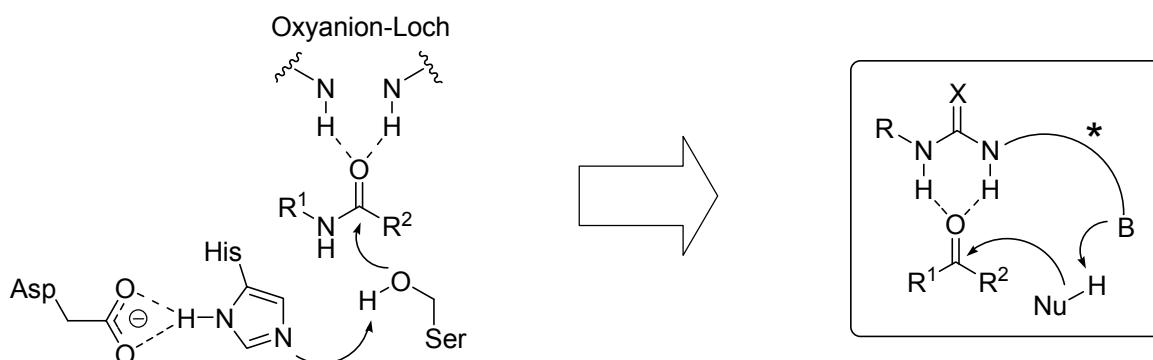
**Abb. 2-1:** Harnstoff (Kohlensäurediamid, *mitte*) stand im Mittelpunkt der wissenschaftlichen Forschung von *Friedrich Wöhler* (1800-1882, *links*) und *Hans A. Krebs* (1900-1981, *rechts*).

Seinen prominenten Platz in der Wissenschaftsgeschichte verdankt der Harnstoff allerdings auch der Tatsache, dass er Namensgeber des ersten vollständig aufgeklärten cyclischen Stoffwechselweges ist. Im Jahre 1932 beschrieben *Hans Krebs* und sein Assistent *Kurt Henseleit* den „Harnstoff-Zyklus“. Dieser umfasst eine Kaskade enzymkatalysierter Reaktionen, die dazu dienen stickstoffhaltige Abbauprodukte des Stoffwechsels in Harnstoff umzuwandeln. Als Endprodukt des Metabolismus scheiden der Mensch und auch alle Säugetiere den Harnstoff über die Niere aus.

*Friedrich Wöhlers* Entdeckung verwischte die Grenze zwischen anorganischer Materie und belebter Natur. In ähnlicher Weise führte die Entdeckung organokatalytischer Reaktionen dazu, dass eine Brücke zwischen der Katalyse durch Übergangsmetallkomplexe und der Biokatalyse, wie sie *Hans Krebs* untersuchte, geschlagen wurde. Eine Vielzahl von Enzymen kommt ohne Übergangsmetalle in ihrem aktiven Zentrum aus, doch gelang es lange Zeit

nicht, metallfreie, synthetische Katalysatoren mit vergleichbarer Aktivität und Enantio-selektivität zu entwickeln.

Ein zentrales Wirkprinzip vieler Enzyme ist ihre Bifunktionalität im katalytisch aktiven Zentrum. Serin-Proteasen nutzen diese Strategie beispielsweise zur Hydrolyse von Amidbindungen. In ihrem aktiven Zentrum wird die Carbonylgruppe des Amids durch zweifache H-Brücken im Oxyanion-Loch für den Angriff der OH-Gruppe einer nukleophilen Serin-Seitenkette aktiviert (Abb. 2-2, *links*). Der Imidazolring einer Histidin-Seitenkette wirkt gleichzeitig als Base und aktiviert das Nukleophil. Dieses Beispiel zeigt, dass durch die Kombination aus (i) der Ausbildung von zweifachen H-Brücken und (ii) einem bifunktionalen Katalysemechanismus, auch ohne eine metallische *Lewis*-Säure, selbst so schwache Elektrophile wie Amide effektiv umgesetzt werden können.



**Abb. 2-2:** Darstellung des aktiven Zentrums einer Serin-Protease und der für die Reaktionsbeschleunigung entscheidenden Wechselwirkungen (*links*). In Analogie zu diesem Reaktionsmechanismus erlauben bifunktionale (Thio-)Harnstoffkatalysatoren (*rechts*) die simultane Aktivierung beider Reaktionspartner in Additionsreaktionen von Nucleophilen an Elektrophile ( $X = O$  oder  $S$ ).

Obwohl der Katalysemechanismus von Serin-Proteasen seit vielen Jahren untersucht wird, sind die gewonnenen Erkenntnisse bisher kaum für die Entwicklung niedermolekularer organischer Katalysatoren genutzt worden.

Vor diesem Hintergrund stellt die Harnstofffunktion ein interessantes Strukturmotiv zur Nachahmung des Oxyanion-Lochs dar (Abb. 2-2, *rechts*). Eingebettet in ein organisches Molekül, vermag eine Harnstoffeinheit Elektrophile wie Aldehyde, Imine und Nitroverbindungen etc. durch Ausbildung von stabilen, zweifachen H-Brücken für den nukleophilen Angriff zu aktivieren. Aufgrund dieser Eigenschaft werden Harnstoffe und Thioharnstoffe auch als *quasi-Lewis*-Säuren bezeichnet. Die gebildeten Wasserstoffbrücken

weisen Ähnlichkeit mit dem H-Brücken-Netzwerk im Oxyanion-Loch von Serin-Proteasen auf und vermögen es das Substrat für einen nukleophilen Angriff räumlich zu präorganisieren. Die Bifunktionalität der Katalysatoren kann durch die Kombination der Harnstofffunktion mit einer *Brønsted*-Base erreicht werden. Hierdurch gelingt es das Elektrophil und das Nukleophil simultan durch Wasserstoffbrückenbindungen zu aktivieren.

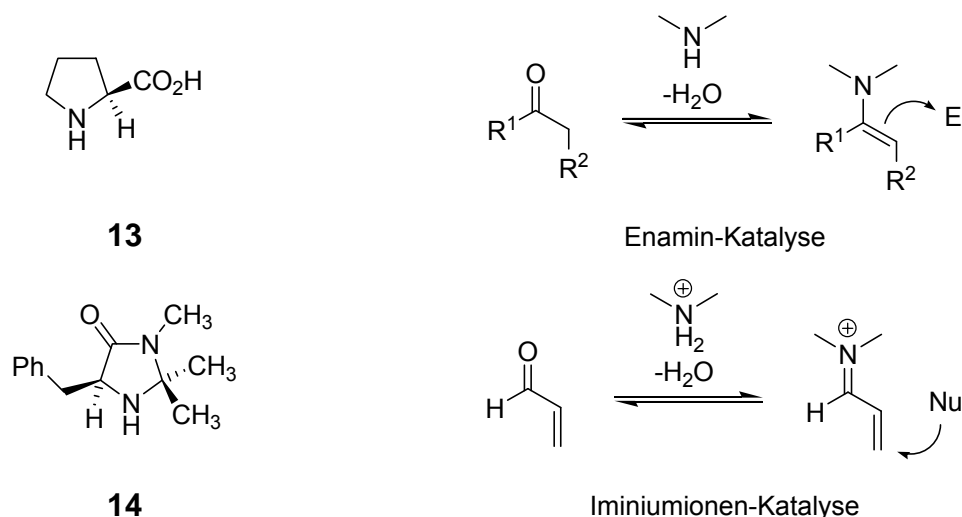
Diese bifunktionalen Organokatalysatoren verhalten sich in vielerlei Hinsicht wie Enzyme, ihre Vorbilder aus der „belebten“ Natur. Bei ihnen handelt es sich jedoch nicht um bloße Kopien von Enzymen. Ihr modularer Aufbau erleichtert die Modifikation der Molekülstruktur und somit eine Anpassung an neue Substrate und veränderte Reaktionsbedingungen. Die auf diese Weise erhaltenen synthetischen Katalysatoren nutzen die Wirkprinzipien der natürlichen Enzyme, besitzen jedoch viel breitere Anwendungsmöglichkeiten in der organisch-chemischen Synthese.

### 3 Kenntnisstand

#### 3.1 Asymmetrische Organokatalyse

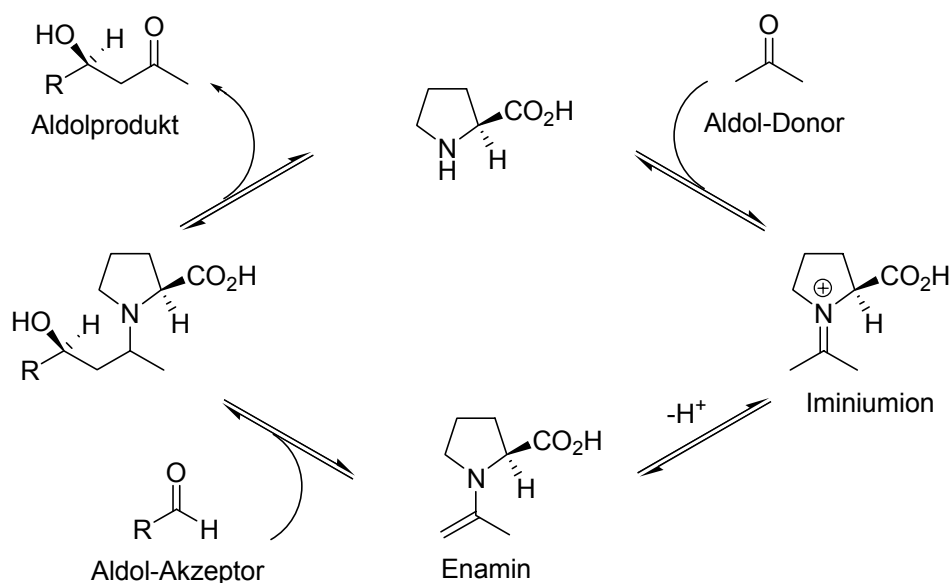
Der Begriff „Organokatalyse“ beschreibt die Beschleunigung von chemischen Reaktionen durch Zusatz niedermolekularer, rein organischer Verbindungen.<sup>[1, 2]</sup> Diese Definition grenzt das Arbeitsgebiet sowohl von der metallorganischen Katalyse als auch von der Enzymkatalyse ab. Durch den Verzicht auf ein katalytisch wirksames Metall zeichnen sich Organokatalysatoren häufig durch eine geringere Toxizität und eine erhöhte Toleranz gegenüber Sauerstoff und Feuchtigkeit aus, was die Reaktionsführung an der Luft und in nicht getrockneten Lösungsmitteln erlaubt. Im Gegensatz zu Enzymen sind Organokatalysatoren häufig wesentlich stabiler und leicht in beiden enantiomeren Formen zugänglich.

Das Gebiet der asymmetrischen Organokatalyse lässt sich bezüglich der Wechselwirkung zwischen Katalysator und Substrat in die Teilgebiete der (i) kovalenten- und (ii) nicht-kovalenten Organokatalyse unterteilen.<sup>[1]</sup> Die kovalente Organokatalyse umfasst Prozesse, bei denen sich im Laufe des Katalysezyklus ein kovalent gebundenes Addukt aus Katalysator und Substrat bildet. Chirale sekundäre Amine wie L-Prolin **13** und das von *MacMillan et al.* entwickelte Imidazolidinon **14** sind die prominentesten Vertreter dieser Klasse von Organokatalysatoren, die eine Vielzahl von asymmetrischen Transformationen katalysieren (Abb. 3-1).<sup>[3]</sup>



**Abb. 3-1:** L-Prolin **13** und das von *MacMillan* entwickelte Imidazolidinon **14** als Beispiele für Organokatalysatoren, die kovalente Enamin- bzw. Iminiumionen-Zwischenstufen ausbilden.

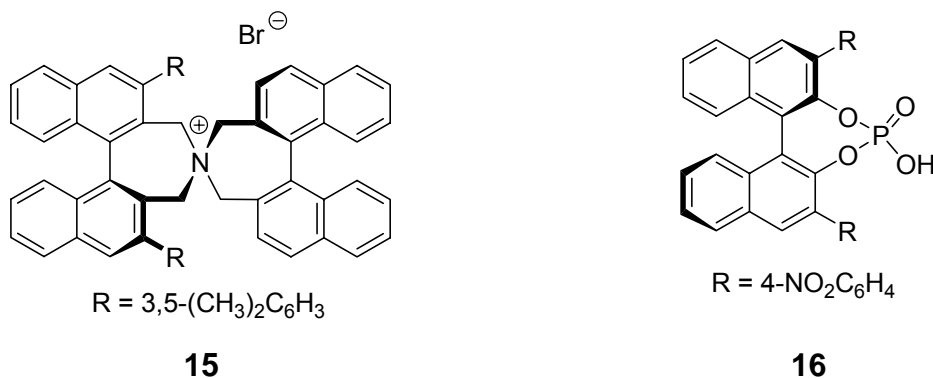
Die Reaktionsbeschleunigung resultiert dabei aus der intermediären Bildung von Enaminen bzw. Iminiumionen aus dem Katalysator und der Carbonylgruppe des Substrates. Ein Beispiel für eine solche Reaktion ist die Prolin-katalysierte direkte Aldolreaktion zwischen Aceton und Aldehyden. Diese Reaktion wurde von *List et al.* basierend auf der *Hajos-Parrish-Eder-Sauer-Wiechert-Reaktion* entwickelt. Die Aldolprodukte wurden in befriedigenden bis sehr guten Ausbeuten und in Enantiomerenüberschüssen von bis zu 99 % erhalten (Abb. 3-2).<sup>[4]</sup>



**Abb. 3-2:** Katalysezyklus der Prolin-katalysierten direkten Aldolreaktion eines Ketons (Aldol-Donor) mit einem Aldehyd (Aldol-Akzeptor).

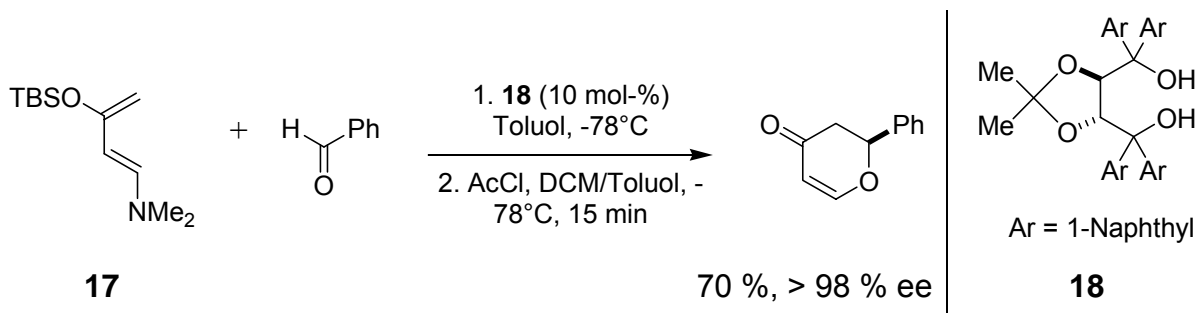
In Abgrenzung zur kovalenten Organokatalyse findet die Wechselwirkung zwischen Substrat und Katalysator in der nicht-kovalenten Katalyse durch ionische Wechselwirkungen und/oder Wasserstoffbrücken statt. Zu dieser Klasse von Katalysatoren gehören beispielsweise asymmetrische Phasentransferkatalysatoren wie das  $C_2$ -symmetrische Ammoniumsalz **15**, das von *Maruoka et al.* entwickelt und mit großem Erfolg in zahlreichen Reaktionen wie z.B. in der asymmetrischen Aldolreaktion eingesetzt wurde (Abb. 3-3, links).<sup>[5]</sup> *Akiyama et al.* und *Terada et al.* konnten zeigen, dass sogar relativ starke *Brønsted*-Säuren effiziente asymmetrische Organokatalysatoren sein können. Sie verwendeten chirale Phosphonsäuren als Katalysatoren in der *Mannich*-Reaktion sowie der *Aza-Friedel-Crafts*-Alkylierung (Abb. 3-3, rechts) und erzielten beachtliche Enantioselektivitäten.<sup>[6]</sup>





**Abb. 3-3:** Von *Maruoka et al.* entwickelter spirocyclischer Phasentransferkatalysator **15** und chiraler *Brønsted*-Säure-Katalysator **16** von *Akiyama et al.*.

Neben der Übertragung eines Protons auf das Substrat können jedoch auch intermolekulare Wasserstoffbrücken den Übergangszustand einer Reaktion stabilisieren. Ein eindrucksvolles Beispiel für diese Art der nicht-kovalenten Katalyse ist die von *Rawal et al.* entwickelte Hetero-*Diels-Alder*-Reaktion zwischen dem Dien **17** und verschiedenen Aldehyden (Abb. 3-4).<sup>[7]</sup>



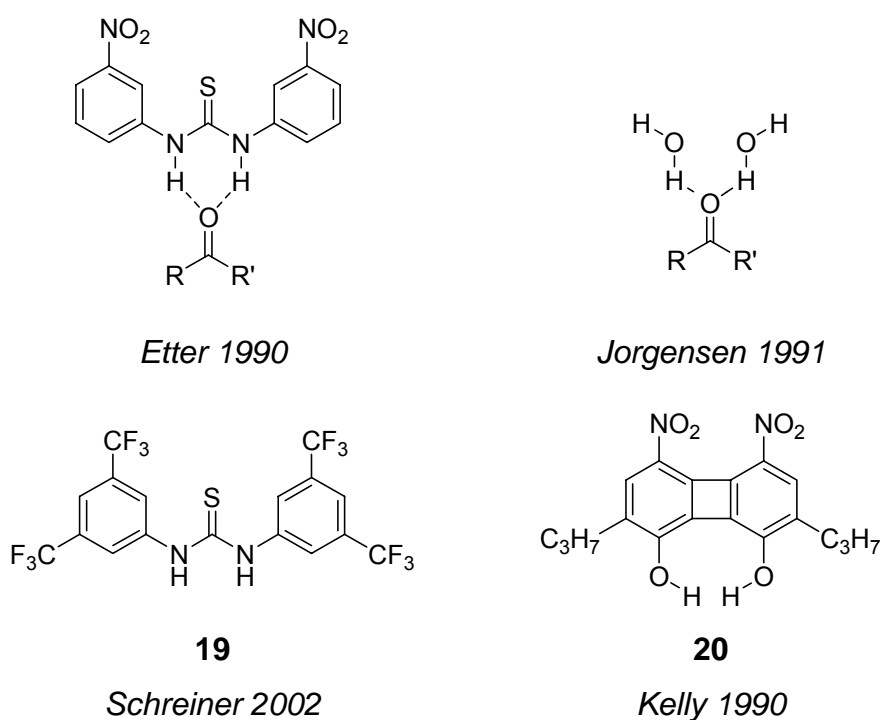
**Abb. 3-4:** Beispiel für die durch das TADDOL **18** katalysierte und von *Rawal et al.* entwickelte Hetero-*Diels-Alder*-Reaktion.

In Gegenwart von 10 mol-% des TADDOLs **18** konnten die Produkte der [4+2]-Cycloaddition in einer Ausbeute von 52 bis 97 % und in Enantioselektivitäten von 92 bis 98 % erhalten werden. *Rawal et al.* berichteten darüber hinaus, dass die Monomethyl- und Dimethyletherderivate von Katalysator **18** nur mäßig katalytisch aktiv sind, was belegt, dass die Ausbildung von Wasserstoffbrücken für die Aktivität entscheidend ist.

Ähnlich wie Diole sind auch (Thio-)Harnstoffe in der Lage zweifache Wasserstoffbrücken zu geeigneten Akzeptoren auszubilden. Diese Klasse von Organokatalysatoren wird im folgenden Abschnitt 3.1.1 diskutiert.

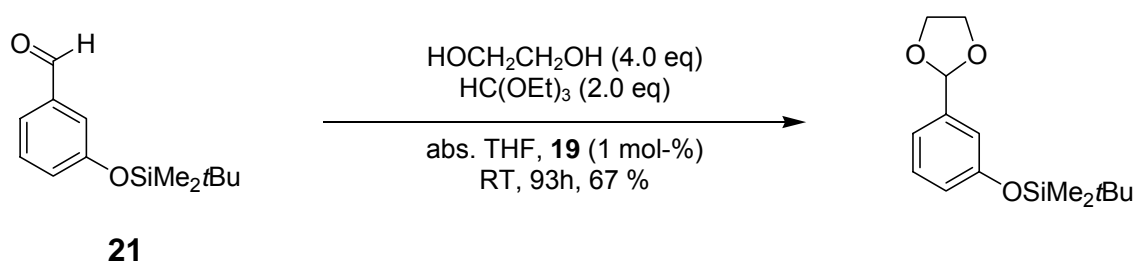
### 3.1.1 Katalysatoren basierend auf Harnstoffen und Thioharnstoffen als Wasserstoffbrückendonoren

Die ausgeprägte Fähigkeit von Harnstoff- und Thioharnstoffderivaten Wasserstoffbrücken zu geeigneten Akzeptoren auszubilden wurde seit vielen Jahren im Bereich der molekularen Erkennung von z.B. Carbonsäuren, Sulfonsäuren und Nitraten ausgenutzt.<sup>[8, 9]</sup> *Etter et al.* konnten durch röntgenkristallographische Analyse einer Vielzahl von Kokristallen aus Carbonylverbindungen und Diarylharnstoffen zeigen, dass die Koordination eines Harnstoffs an die Carbonylgruppe durch doppelte Wasserstoffbrücken erfolgt (Abb. 3-5).<sup>[10]</sup> Parallel hierzu wiesen *Jorgensen et. al* durch quantenchemische Berechnungen nach, dass Diels-Alder-Reaktionen von  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Carbonylverbindungen im Lösungsmittel Wasser durch zwei explizite Wasserstoffbrückenbindungen zur Carbonylfunktion des Dienophils beschleunigt werden.<sup>[11]</sup> Basierend auf den Arbeiten von *Hine* und *Kelly*,<sup>[12]</sup> die die vergleichbare Fähigkeit von Diolen doppelte Wasserstoffbrücken auszubilden zur Substrataktivierung nutzten, entwickelten *Curran* und *Schreiner* die ersten (Thio-)Harnstoffkatalysatoren.<sup>[13-15]</sup>



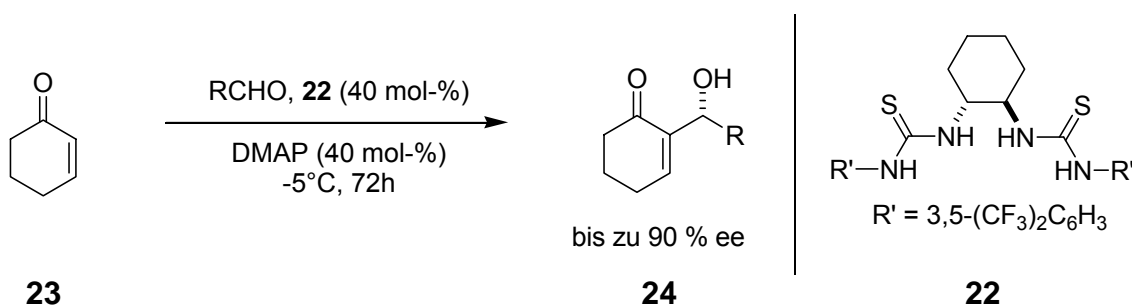
**Abb. 3-5:** *Etter's* Modell für die Koordination von Harnstoffen an Carbonylverbindungen und das Hydratisierungsmodell von *Jorgensen* (oben). Organokatalysatoren von *Schreiner 19* und *Kelly 20* (unten).

Als effektivster Katalysator für die *Diels-Alder*-Reaktion von Cyclopentadien mit  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Carbonylverbindungen wurde von *Schreiner* der Bistrifluormethyl-substituierte Thioharnstoff **19** identifiziert. Durch quantenchemische Berechnungen konnte er zeigen, dass der Katalysator in seiner Eigenschaft als *quasi-Lewis*-Säure bevorzugt an den polaren Übergangszustand der Reaktion koordiniert. Somit wird die Aktivierungsenergie  $\Delta G^\ddagger$  der Reaktion verringert. Aufgrund der, im Vergleich zu metallhaltigen *Lewis*-Säuren, geringeren Acidität, ist keine Produktinhibition zu beobachten. In neueren Arbeiten belegte *Schreiner* die Universalität dieses Konzeptes, indem er den Thioharnstoff **19** als Katalysator für die säurefreie Acetalisierung verschiedener Aldehyde einsetzte.<sup>[16]</sup> Auch hier postulierte er die Aktivierung des Aldehyds **21** durch doppelte Wasserstoffbrücken zum Katalysator (Abb. 3-6).



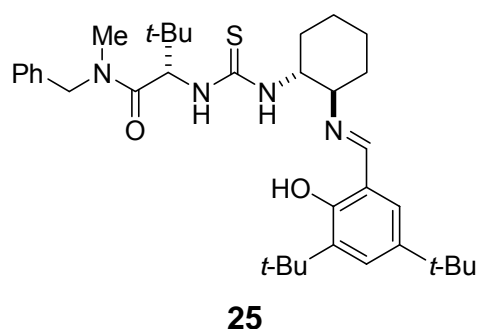
**Abb. 3-6:** Acetalisierung des säurelabilen Aldehyds **21**, katalysiert durch den Thioharnstoff **19**. Das Kontroll-experiment ohne Katalysator lieferte kein Produkt.

Aufbauend auf diesen Ergebnissen wurde eine Vielzahl von asymmetrischen (Thio-)Harnstoffkatalysierten Reaktionen entwickelt.<sup>[17]</sup> Beispielsweise gelang es *Nagasawa et al.* durch Verwendung des Bisthioharnstoffs **22** eine asymmetrische Variante der *Baylis-Hillman*-Reaktion zu entwickeln (Abb. 3-7).<sup>[18]</sup> Unter Zusatz von DMAP als Additiv konnten aliphatische und aromatische Aldehyde mit Cyclohexenon **23** umgesetzt werden. Die erzielten Enantiomerenüberschüsse des Produktes **24** lagen dabei zwischen 33 und 90 %.



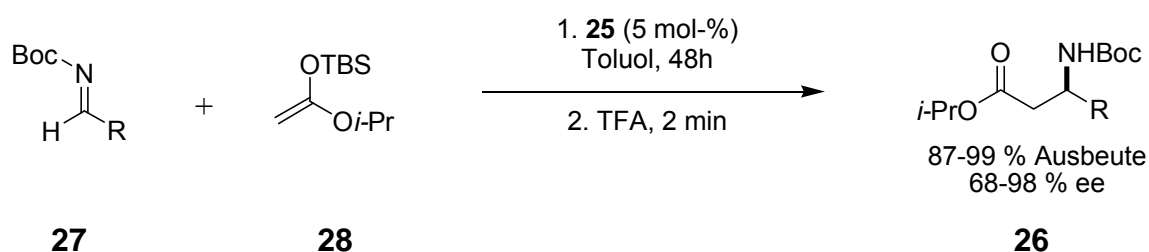
**Abb. 3-7:** Asymmetrische *Baylis-Hillmann* Reaktion nach *Nagasawa et al.*

Die eindrucksvollsten Fortschritte auf dem Gebiet der Harnstoff- und Thioharnstoffkatalyse wurden durch die Arbeitsgruppe von *Jacobsen* erzielt.<sup>[19-21]</sup>



**Abb. 3-8:** Beispiel eines auf Thioharnstoff basierenden Organokatalysators von *Jacobsen*.

Durch die Aktivierung von alkyl- und acylsubstituierten Iminen konnte eine Reihe von hoch enantioselektiven Prozessen wie die *Strecker*-, *Mannich*-, Nitro-*Mannich*-, Hydrophosphonylierungs- und *Acyl-Pictet-Spengler*-Reaktion katalysiert werden. So gelang es  $\beta$ -Aryl- $\beta$ -aminosäuren **26** in exzellenten Enantioselektivitäten durch *Mannich*-Reaktion verschiedener *N*-Boc-Aldimine **27** mit Silylketenacetalen **28** zu erhalten.<sup>[21]</sup> Als effizientester Katalysator für diese Umsetzung erwies sich der Thioharnstoffkatalysator **25**, welcher durch seinen modularen Aufbau leicht modifiziert werden kann.



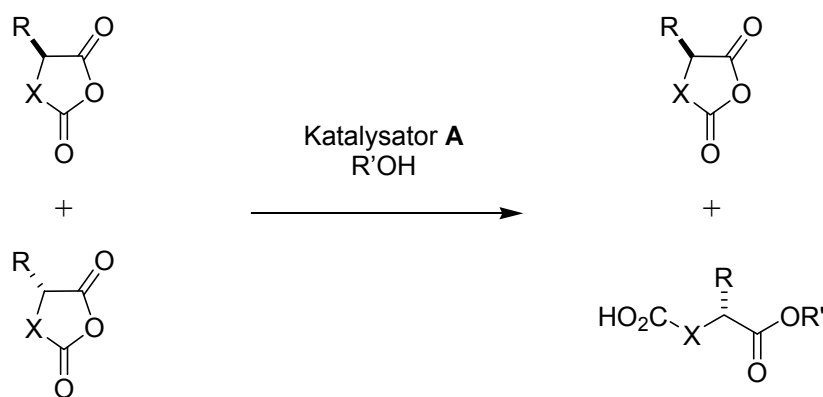
**Abb. 3-9:** Asymmetrische katalytische *Mannich*-Reaktion von *N*-Boc-Aldiminen **27** mit Silylketenacetalen **28**.

Durch Verwendung von bifunktionalen Harnstoff- und Thioharnstoffkatalysatoren mit einer zusätzlichen *Brønsted*-basischen Aminfunktion wurde das Substratspektrum deutlich erweitert. Neben Aldiminen und Ketiminen konnten nun auch elektronenarme Alkene mit Nitro-, Keto- und Carbonsäuresubstituenten verwendet werden.<sup>[17]</sup> Katalysatoren diesen Typs werden in Abschnitt 3.2 diskutiert.

### 3.1.2 Organokatalytische asymmetrische Ringöffnungsreaktionen von cyclischen Anhydriden

Prochirale oder chirale cyclische Anhydride können durch Reaktion mit Alkoholen und in Gegenwart von chiralen Organokatalysatoren zu den korrespondierenden enantiomerenangereicherten Estern umgesetzt werden. Je nach eingesetztem Substrat kann zwischen zwei Reaktionstypen unterschieden werden, der Desymmetrisierung von prochiralen cyclischen Anhydriden und der Racematspaltung von chiralen, racemischen Anhydriden.<sup>[22]</sup> Im Folgenden soll nur der letztgenannte Typ von Reaktionen diskutiert werden.

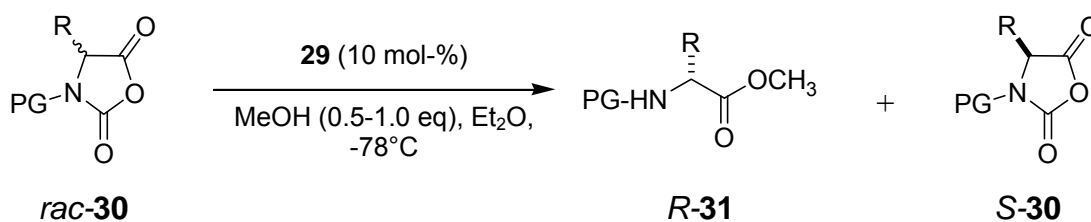
Eine alkoholische kinetische Racematspaltung (KR, siehe auch Abschnitt 3.4) von cyclischen Anhydriden wird erreicht, wenn ein Enantiomer des Substrates in Gegenwart eines chiralen Katalysators **A** bevorzugt mit dem Alkohol-Nukleophil reagiert.



**Abb. 3-10:** Prinzip der KR von cyclischen Anhydriden ( $X = CR_2$ ), *N*-Carboxy- ( $X = NR$ ) und *O*-Carboxy-anhydriden ( $X = O$ ). Im Falle der Dicarbonsäureanhydride ( $X = CR_2$ ) sind keine organokatalytischen kinetischen Racematspaltungen, wohl aber parallele kinetische Racematspaltungen bekannt.<sup>[22]</sup>

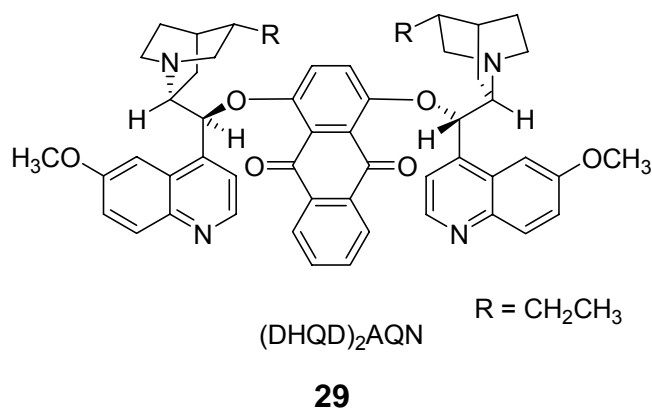
Ist der erreichte Selektivitätsfaktor hinreichend groß, so lassen sich sowohl der gebildete Ester als auch das verbliebene Anhydrid in hervorragenden Enantiomerenüberschüssen erhalten. Die intrinsische Begrenzung der Ausbeute auf maximal 50 % kann jedoch erst übertroffen werden, wenn eine Racemisierung der Anhydride eintritt, die schneller ist als die simultane Ringöffnung. In diesem Fall spricht man von einer dynamisch-kinetischen Racematspaltung (DKR).

*Deng et al.* berichteten 2001 über die alkoholische KR von aliphatischen und aromatischen *N*-Urethan-geschützten *N*-Carboxyanhydriden in Gegenwart des dimeren *Cinchona*-Alkaloids (DHQD)<sub>2</sub>AQN **29** (Abb. 3-11 und Abb. 3-12).<sup>[23]</sup>



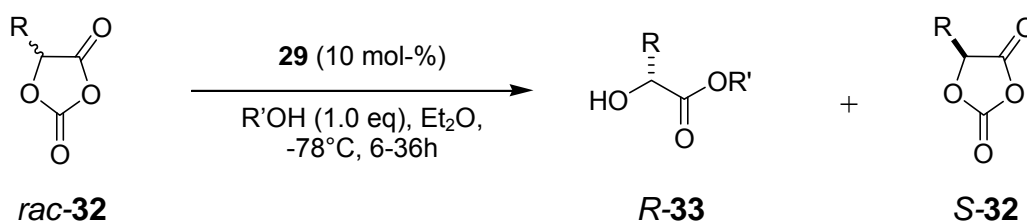
**Abb. 3-11:** KR von *N*-Urethan-geschützten *N*-Carboxyanhydriden *rac*-**30**, katalysiert durch das dimere *Cinchona*-Alkaloid (DHQD)<sub>2</sub>AQN **29**.

Die Substrate *rac*-**30** konnten in zwei Schritten durch Cyclisierung von racemischen Aminosäuren mit Diphosgen und anschließender Schützung mit Cbz oder Fmoc erhalten werden. Bei tiefer Temperatur und mit 10 mol-% des Katalysators **29** konnte der Methyl ester *R*-**31** in Ausbeuten von 45 bis 49 % und Enantioselektivitäten von bis zu 97 % isoliert werden. Dies entspricht einem Selektivitätsfaktor *S* von etwa 170.



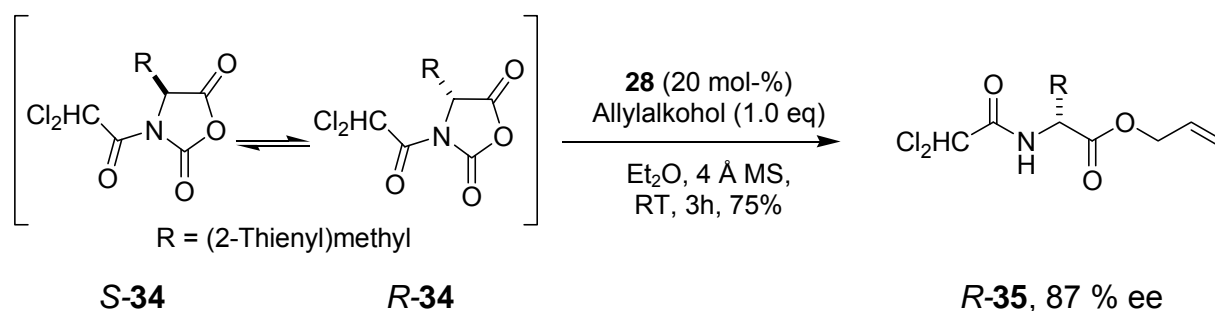
**Abb. 3-12:** Kommerziell erhältliches dimeres *Cinchona*-Alkaloid **29**, entwickelt von *Sharpless* für die asymmetrische Dihydroxylierung.

In weiteren Arbeiten übertrugen *Deng et al.* dieses Konzept auf die analoge KR von aliphatisch substituierten 1,3-Dioxolan-2,4-dionen **32** (Abb. 3-13).<sup>[24]</sup> Auch hier wurden unter Verwendung des Katalysators **29** und Ethanol bzw. Allylalkohol als Nukleophil Selektivitätsfaktoren *S* von 49 bis 133 erzielt.



**Abb. 3-13:** Organokatalytische KR von 1,3-Dioxolan-2,4-dionen *rac*-**32** nach *Deng et al.*

Die Beobachtung, dass 5-Aryl-1,3-dioxolan-2,4-dione durch ihre erhöhte  $\alpha$ -CH-Acidität unter den oben geschilderten Reaktionsbedingungen konfiguratv instabil sind, ermöglichte es *Deng*, eine dynamisch-kinetische Racematspaltung dieser Substrate durchzuführen. Eine Reihe von 5-Aryl-substituierten Monoestern konnte auf diese Weise in Ausbeuten von bis zu 85 % und Enantiomerenüberschüssen von bis zu 96 % isoliert werden.<sup>[24]</sup> Auf analoge Art gelang es ebenfalls eine DKR von aromatischen *N*-Urethan-geschützten *N*-Carboxyanhydriden zu entwickeln.<sup>[25]</sup> In diesem Fall bewirkte eine Temperaturerhöhung die Racemisierung des Substrates, wohingegen das Produkt unter diesen Bedingungen konfiguratv stabil ist. Durch die Verwendung einer stärker elektronenziehenden Dichloracetyl-schutzgruppe konnte *Deng* auch aliphatisch substituierte Derivate der *N*-Carboxyanhydride für eine DKR zugänglich machen.<sup>[26]</sup> Diese ansonsten konfiguratv stabilen Verbindungen konnten in Ausbeuten von 75 bis 87 % und Enantiomerenüberschüssen von 59 bis 75 % in die Ester **35** umgewandelt werden (Abb. 3-14).



**Abb. 3-14:** Beispiel einer DKR eines aliphatischen *N*-Carboxyanhydrids *rac*-**34**.

Durch Kontrolllexperimente wiesen die Autoren nach, dass das eingesetzte, modifizierte *Cinchona*-Alkaloid **29** sowohl als Katalysator der Ringöffnung als auch der simultanen Racemisierungsreaktion fungiert.

### 3.2 Bifunktionale asymmetrische Katalyse

Besitzt ein Katalysator zwei funktionelle Gruppen und ist deren synergistisches Zusammenspiel im geschwindigkeitsbestimmenden Schritt für die Reaktionsbeschleunigung essentiell, so spricht man von einem bifunktionalen Katalysator. Durch die gleichzeitige Aktivierung von elektrophilen und nukleophilen Reagenzien in einer definierten asymmetrischen Umgebung kann die Effektivität von katalytischen Prozessen beträchtlich gesteigert werden. Ein bifunktionaler Wirkmechanismus wird in der Regel dadurch erzeugt, dass eine *Lewis*-saure Funktionalität das Elektrophil koordiniert, während das Nukleophil durch eine *Lewis*- bzw. *Brønsted*-Base aktiviert wird. Das Katalysatordesign muss so gestaltet werden, dass es zu keiner „Kurzschlussreaktion“ der komplementären Funktionalitäten kommen kann.

Beispiele für bifunktionale Katalysatoren, die ein Metallatom als *Lewis*-saurer Zentrum enthalten, sind die Komplexe **36** und **37** (Abb. 3-15). *Noyori et al.* setzten den Zn-Komplex **36** als Katalysator für die asymmetrische Alkylierung von Aldehyden ein.<sup>[27]</sup> Der Aldehyd koordiniert dabei am *Lewis*-saurer Zn-Atom, während das benachbarte Sauerstoffatom als *Lewis*-Base wirkt und das Nukleophil ausrichtet und aktiviert.

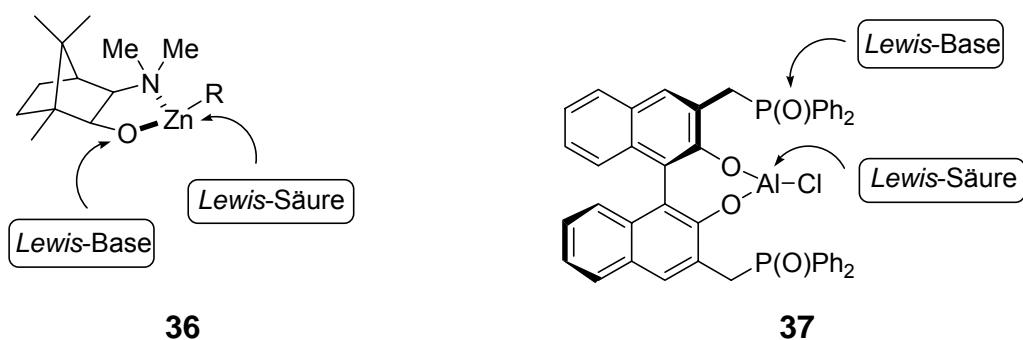
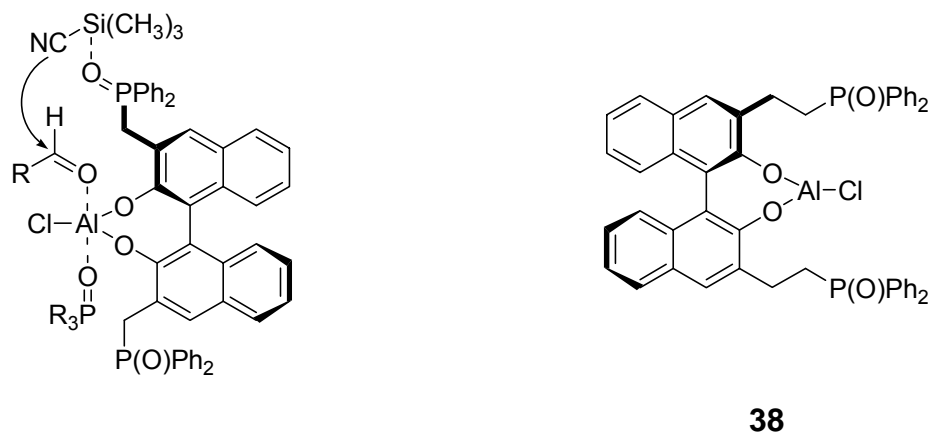


Abb. 3-15: Metallhaltige bifunktionale Katalysatoren von *Noyori* (links) und *Shibasaki* (rechts).

In einer ganz ähnlichen Weise bewirkt der von *Shibasaki et al.* entwickelte Al-Komplex **37** die asymmetrische Cyanosilylierung von Aldehyden.<sup>[28]</sup> Auch in diesem Fall koordiniert der Aldehyd an das *Lewis*-saure Metallatom. Als *Lewis*-Base wirkt das Sauerstoffatom der Phoshinoylgruppe, welches das silylierte Nukleophil aktiviert (Abb. 3-16). Darüber hinaus stellten *Shibasaki et al.* fest, dass die Zugabe von Trialkylphosphinoxiden als Additive eine bemerkenswerte Steigerung des Enantiomerenüberschusses der Reaktion zur Folge hat. Sie erklärten diesen Effekt damit, dass das Al-Zentralatom nun trigonal bipyramidal koordiniert ist und der Aldehyd somit optimal gegenüber der Phoshinoylgruppe ausgerichtet ist (Abb.

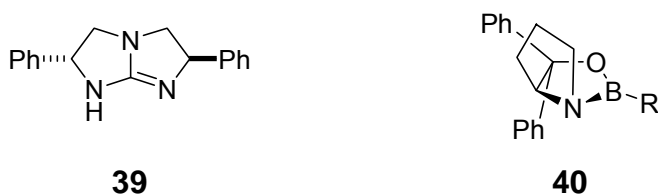


3-16, *links*). Eine weitere interessante Beobachtung war, dass der analoge Komplex **38** praktisch nicht katalytisch aktiv ist (Abb. 3-16, *rechts*). Dieser unterscheidet sich von **37** nur durch eine zusätzliche Methyleneinheit zwischen der Phosphinoylgruppe und dem Biarylsystem. In diesem Fall kommt es zu einer intramolekularen Koordination zwischen dem Al-Atom und der *Lewis*-Base, welche den Katalysator inaktiviert.



**Abb. 3-16:** Vorgeschlagener Mechanismus des bifunktionalen Katalysators **37** für die asymmetrische Cyano-silylierung von Aldehyden (*links*). Inaktiver Katalysator **38**, in dem die komplementären funktionellen Gruppen miteinander reagieren können (*rechts*).

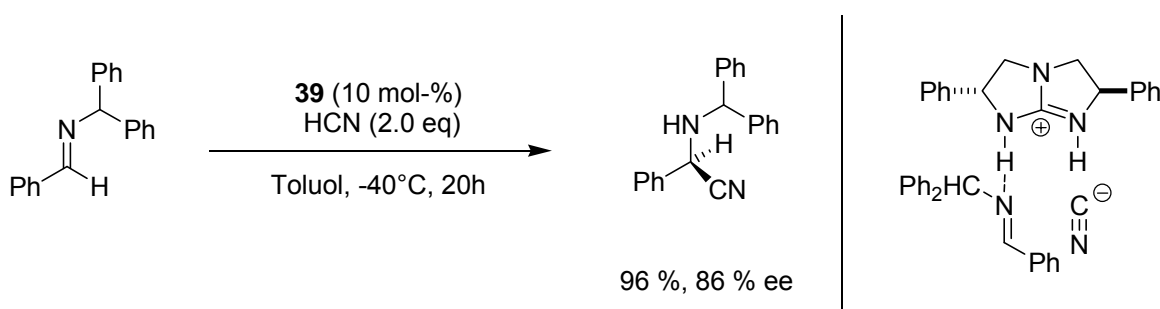
Dass in bifunktionalen Katalysatoren die Funktion der *Lewis*-Säure nicht zwingend von Metallatomen übernommen werden muss, zeigen die Organokatalysatoren **39** und **40** (Abb. 3-17).



**Abb. 3-17:** Von *Corey et al.* entwickelte bifunktionale Organokatalysatoren **39** und **40**.

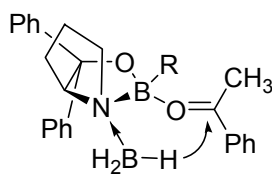
Das bicyclische  $C_2$ -symmetrische Guanidiniumderivat **39** wurde von *Corey* und *Grogan* erfolgreich als Katalysator für die asymmetrische Hydrocyanierung von *N*-Benzhydryliminen eingesetzt (Abb. 3-18, *links*).<sup>[29]</sup> Durch Protonierung des Guanidins von HCN wird ein Guanidiniumion gebildet, welches mit dem Cyanidion ein Ionenpaar formt und das Imin über eine Wasserstoffbrücke koordiniert.

In einem termolekularen Übergangszustand findet schließlich die Übertragung der CN-Gruppe auf das Imin statt (Abb. 3-18, *rechts*).



**Abb. 3-18:** Beispiel für eine asymmetrische Hydrocyanierung von *N*-Benzhydryliminen, die durch das C<sub>2</sub>-symmetrische Guanidin **39** katalysiert wird (*links*). Vorgeschlagene Struktur des termolekularen Komplexes aus Imin, Katalysator und Cyanidion (*rechts*).

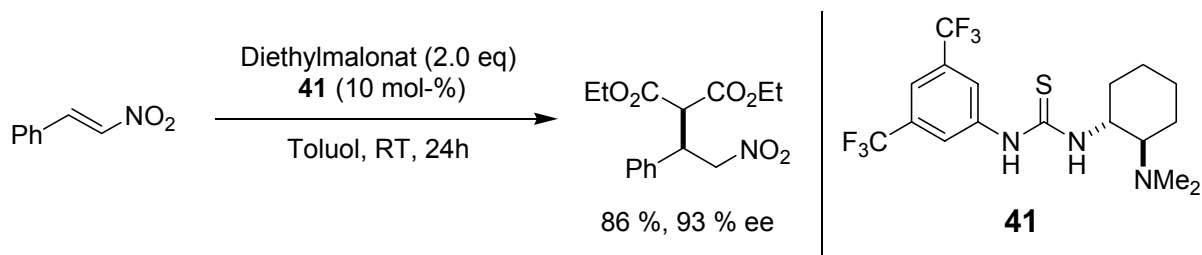
Der ebenfalls von *Corey et al.* entwickelte CBS-Katalysator **40** auf Oxazaborolidin-Basis hat in einer Vielzahl von enantioselektiven Reduktionen Anwendung gefunden.<sup>[30]</sup> Das Boratom wirkt in diesem Fall als *Lewis*-saurer Zentrums, während am benachbarten tertiären Stickstoffatom das Reduktionsmittel koordiniert wird (Abb. 3-19).



**Abb. 3-19:** Mechanismus der enantioselektiven Hydrierung mittels des CBS-Katalysators.

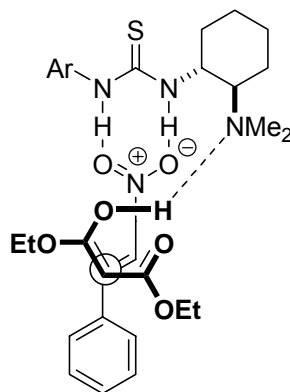
Diese Koordination führt zu einem Elektronenmangel am Stickstoffatom, wodurch die Elektrophilie des *Lewis*-saurer Zentrums weiter erhöht wird.

Eine neue Klasse von Katalysatoren wurde von *Takemoto et al.* durch die Entwicklung des bifunktionalen Organokatalysators **41** erschlossen (Abb. 3-20).<sup>[31]</sup> Sie setzten dieses Thioharnstoffderivat erfolgreich als Katalysator in der asymmetrischen *Michael*-Addition von Malonaten an Nitroolefine ein und zeigten, dass sowohl die *quasi-Lewis*-saure Thioharnstoffeinheit als auch die *Brønsted*-basiische Dimethylaminogruppe entscheidend für die katalytische Aktivität der Verbindung sind.



**Abb. 3-20:** *Michael*-Addition von Malonaten an Nitroolefine, katalysiert durch den bifunktionalen Thioharnstoffkatalysator **41**.

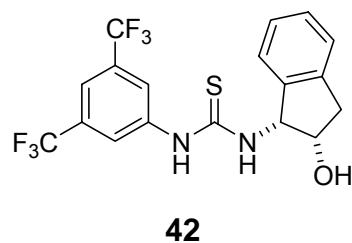
Auf Basis von NMR-Studien und kinetischen Experimenten postulierten sie, dass im Übergangszustand der Reaktion das Nitroolefin über zweifache H-Brücken an die Thioharnstofffunktionalität koordiniert ist, während das Malonat durch eine H-Brücke zur Dimethylaminogruppe für den nukleophilen Angriff aktiviert wird (Abb. 3-21).<sup>[32]</sup>



**Abb. 3-21:** Übergangszustandsmodell für die Addition von Diethylmalonat an *trans*- $\beta$ -Nitrostyrol.

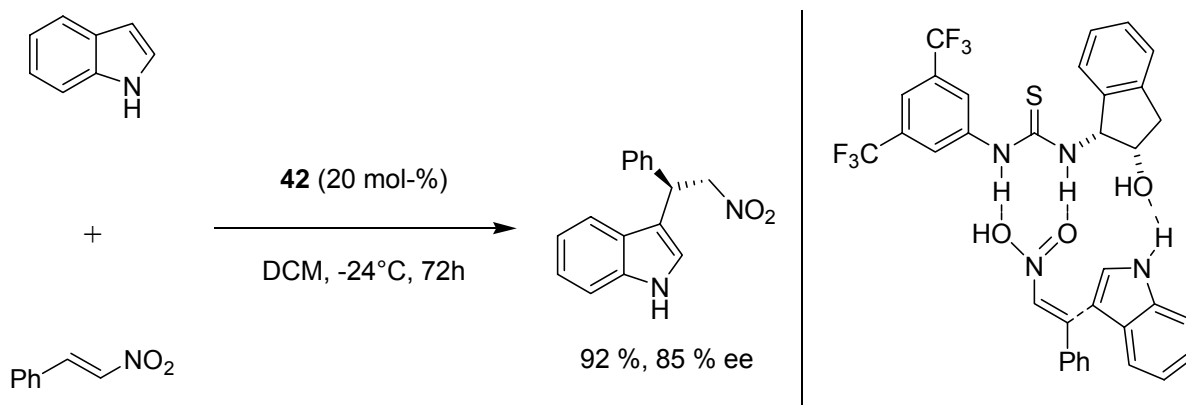
In nachfolgenden Arbeiten wurde dieser und strukturverwandte Katalysatoren von *Takemoto et al.* in weiteren *Michael*-artigen Reaktionen,<sup>[33, 34]</sup> der *Aza-Henry*-Reaktion<sup>[35, 36]</sup> und der  $\alpha$ -Hydrazinierung von 1,3-Dicarbonylverbindungen<sup>[37]</sup> eingesetzt. Auch andere Arbeitsgruppen entwickelten Konjugate aus chiralen Diaminen und (Thio-)Harnstoffen als Katalysatoren für eine Vielzahl von Reaktionen.<sup>[38]</sup>

Eine interessante, strukturell abgewandelte Variante der Katalysatoren vom *Takemoto*-Typ ist die Verbindung **42** (Abb. 3-22). Gegenüber den *Takemoto*-Typ Katalysatoren ist das *Brønsted*-basische tertiäre Amin gegen eine Alkoholfunktion ausgetauscht, doch auch hier wird von den Autoren ein bifunktionaler Katalysemechanismus postuliert.



**Abb. 3-22:** Variante des von *Takemoto et al.* entwickelten bifunktionalen Katalysators **41**, bei der die *Brønsted*-basische Aminfunktion gegen eine Alkoholfunktion ersetzt ist.

*Ricci et al.* setzten den Thioharnstoff **42** als Katalysator für die enantioselektive *Friedel-Crafts* Alkylierung von Indolen ein (Abb. 3-23, *links*).<sup>[39]</sup> Während das Nitroolefin an die Thioharnstoffeinheit koordiniert, wird das Indol über eine schwache Wasserstoffbrücke zum Alkohol präorganisiert (Abb. 3-23, *rechts*).



**Abb. 3-23:** Beispiel für eine organokatalytische enantioselektive *Friedel-Crafts* Alkylierung von Indolen, nach *Ricci et al.* (*links*). Vermuteter bifunktionaler Mechanismus der Reaktion (*rechts*).

### 3.3 Nicht-proteinogene Aminosäuren

Als nicht-proteinogene Aminosäuren werden alle Aminosäuren bezeichnet, die nicht zu den 20  $\alpha$ -Aminosäuren zählen, die Bausteine der Proteine von Lebewesen sind. Da bis auf die achirale Aminosäure Glycin alle proteinogenen Aminosäuren die L-Konfiguration besitzen, gehören dieser Klasse von Verbindungen u.a. auch alle D-konfigurierten  $\alpha$ -Aminosäuren an.

Das besondere Interesse an enantiomerenreinen nicht-proteinogenen  $\alpha$ -Aminosäuren resultiert aus ihrem Vorkommen in zahlreichen (pharmakologisch wirksamen) Naturstoffen wie z.B. Vancomycin, Penicillin und Milenamid A (Abb. 3-24).

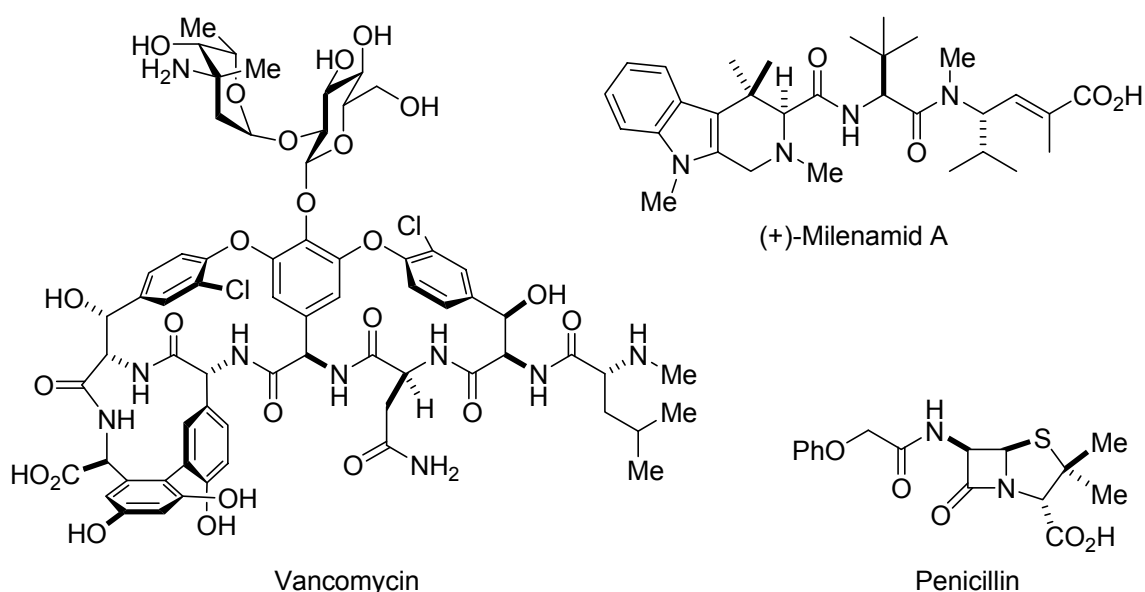


Abb. 3-24: Naturstoffe, die nicht-proteinogene  $\alpha$ -Aminosäuren enthalten.

Der Einbau von D-konfigurierten  $\alpha$ -Aminosäuren in Proteine, Pharmazeutika oder Pestizide führt in der Regel dazu, dass die Verbindungen eine erhöhte metabolische Stabilität besitzen.<sup>[40]</sup> Dies liegt an der hohen Substratspezifität der im Stoffwechsel aktiven Enzyme, die im Hinblick auf die Umsetzung von L-Aminosäuren optimiert sind. Neben diesen interessanten physiologischen Eigenschaften dienen  $\alpha$ -Aminosäuren im Allgemeinen und nicht-proteinogene  $\alpha$ -Aminosäuren im Speziellen auch als Ausgangsstoffe für die Herstellung einer Vielzahl enantiomerenreiner Organokatalysatoren (siehe Abschnitt 3.1), Liganden für Metallkatalysatoren und zahlreicher weiterer chiraler Verbindungen.<sup>[41]</sup>

Im Gegensatz zu nicht-proteinogenen  $\alpha$ -Aminosäuren ist die Unterklasse der  $\beta$ -Aminosäuren strukturell noch vielfältiger, weil das  $\beta$ -Alanin-Grundgerüst sowohl am  $\alpha$ - als auch am  $\beta$ -Kohlenstoffatom Substituenten tragen kann (Abb. 3-25).

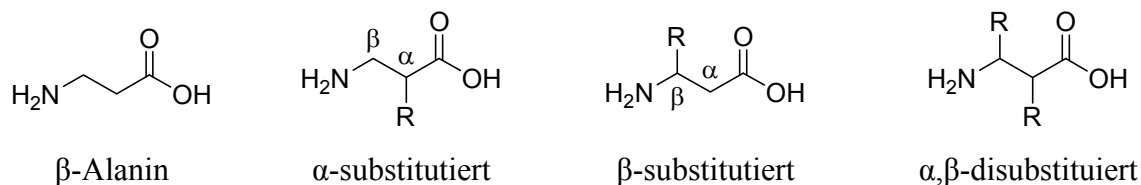


Abb. 3-25: Unterschiedliche Substitutionsmuster der β-Aminosäuren.

Durch die besonderen strukturellen<sup>[42]</sup> und pharmakologischen Eigenschaften der freien Säuren<sup>[43]</sup>, der cyclischen β-Lactame<sup>[44]</sup> und ihr Auftreten in Naturstoffen wie Paclitaxel<sup>[45]</sup> und den Dolastatinen<sup>[46]</sup> besteht sowohl in der akademischen als auch in der industriellen Forschung ein großer Bedarf an enantiomerenreinen β-Aminosäuren.

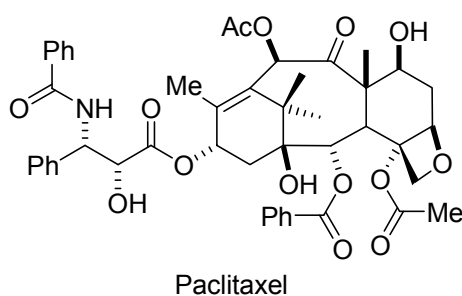


Abb. 3-26: Paclitaxel (Markenname: Taxol) ist ein in der Pazifischen Eibe vorkommender Naturstoff, der zur Behandlung verschiedener Krebsarten eingesetzt wird.

Proteinogene Aminosäuren können auf biotechnologischem Wege oder aus Hydrolysaten tierischen- und pflanzlichen Ursprungs in einfacher Weise und in nahezu unbegrenzter Menge gewonnen werden. Im Gegensatz dazu bedarf es einer chemischen Synthese, um Zugang zu nicht-proteinogenen α- und β-Aminosäuren zu erhalten. Diese kann, wie auch für alle anderen enantiomerenreinen Verbindungen, entweder durch (katalytische) asymmetrische Synthese oder durch die Auftrennung von racemischen Gemischen erfolgen. Über die (katalytische) asymmetrische Synthese von Aminosäuren sind zahlreiche Übersichten veröffentlicht worden, die detailliert die Vor- und Nachteile der verschiedenen Methoden abwägen.<sup>[47, 48]</sup> Im Folgenden soll deshalb ein besonderes Augenmerk auf die Racematspaltung zur Synthese von hoch-enantiomerenangereicherten Aminosäuren gerichtet werden.

### 3.3.1 Klassische Racemattrennung von $\alpha$ - und $\beta$ -Aminosäurederivaten

Eine klassische Methode der Racemattrennung ist die Umwandlung des racemischen Gemischs in ein diastereomeres Salzpaar, das anschließend fraktioniert kristallisiert werden kann. Als chirale Hilfsreagenzien werden vorzugsweise enantiomerenreine Verbindungen aus dem „chiral pool“ eingesetzt, die leicht zugänglich und kostengünstig sind. Im Falle der bifunktionalen Aminosäuren kommen hier sowohl chirale Basen wie Ephedrin als auch chirale Säuren wie z.B. Mandelsäure oder Weinsäure in Frage. So lässt sich beispielsweise der  $\beta$ -Aminosäureester **43** durch Behandlung mit (*R*)-(-)-Mandelsäure **44** und anschließendes Umkristallisieren aus Acetonitril/MTBE in einer klassischen Racematspaltung in das diastereomerenreine Salz **45** überführen.<sup>[49]</sup>

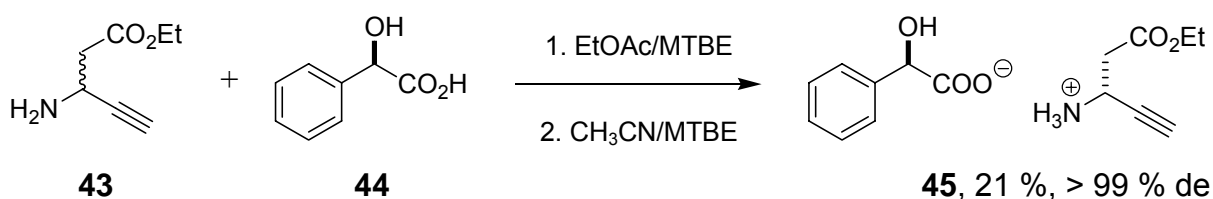


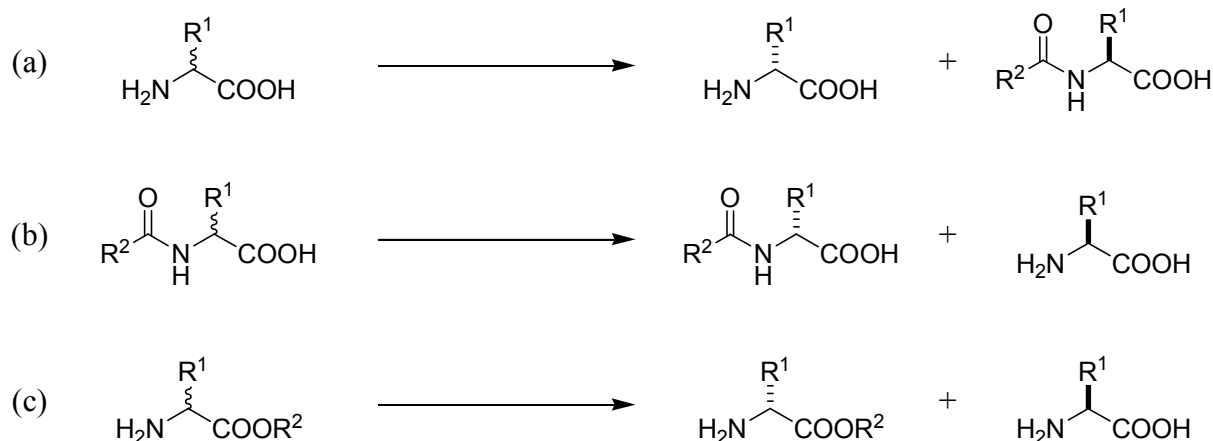
Abb. 3-27: Racemattrennung des  $\beta$ -Aminosäureesters **43** durch Kristallisation mit (*R*)-(-)-Mandelsäure **44**.

Wie an diesem Beispiel bereits deutlich wird, sind die Ausbeuten bei solchen fraktionierten Kristallisationen oft niedrig (21 % des gewünschten Enantiomers) und es ist stets noch mindestens ein weiterer Reaktionsschritt zur Freisetzung der Aminosäure und Rückgewinnung des chiralen Hilfsstoffs erforderlich.

### 3.3.2 Enzymatische Verfahren zur Racemattrennung von $\alpha$ - und $\beta$ -Aminosäurederivaten

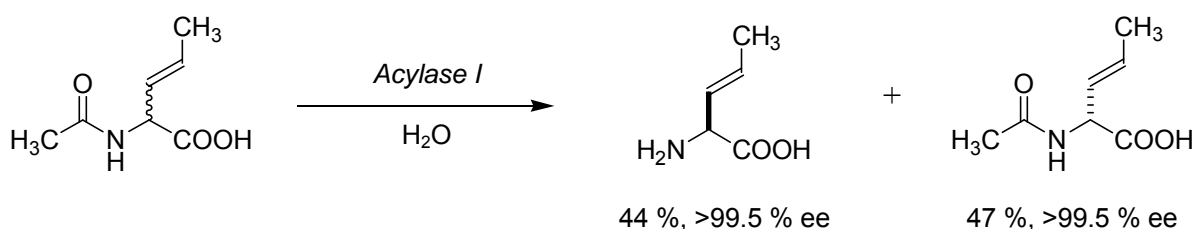
Als Alternative zur enantioselektiven Synthese ist die kinetische Racematspaltung eine etablierte Methode zur Darstellung enantiomerenreiner Aminosäuren. Dies rührt daher, dass racemische Aminosäuren leicht und kostengünstig dargestellt werden können und durch ihre zwei funktionellen Gruppen eine Vielzahl an Reaktionsmöglichkeiten bieten. Die Synthese von racemischen  $\alpha$ -Aminosäuren ist beispielsweise durch *Strecker*-Synthese möglich, wobei die anschließende Racemattrennung z.B. durch Acylierung/Deacylierung der Aminfunktion oder durch die selektive Hydrolyse von Aminosäureestern erfolgen kann (Abb. 3-28). Die

hierzu benötigten Reagenzien wie Essigsäureanhydrid oder Wasser sind zudem äußerst günstig und die Trennung des zurückbleibenden Startmaterials vom Produkt bereitet selten Schwierigkeiten.



**Abb. 3-28:** Strategien zur Racematspaltung von Aminosäuren: Acylierung (a), Deacylierung (b) oder Esterhydrolyse (c). Diese Strategien eignen sich prinzipiell gleichsam für  $\alpha$ - und für  $\beta$ -Aminosäuren.

Enzyme eignen sich hervorragend für diese Art von Transformationen, da sie sich oftmals durch hohe Aktivität und exzellente Enantioselektivität auszeichnen. Ein Beispiel für eine solche biokatalytische kinetische Racemattrennung ist die enantioselektive Hydrolyse von *N*-Acylaminosäuren mittels Acylase I aus dem Schimmelpilz *Aspergillus. Whitesides et al.* studierten dieses System und konnten zeigen, dass durch dieses Verfahren eine hoch-effiziente KR von mehr als 50 unterschiedlich substituierten, nicht-natürlichen  $\alpha$ -Aminosäurederivaten erreicht werden kann (Abb. 3-29).<sup>[50]</sup>



**Abb. 3-29:** Beispiel für eine hoch-effiziente biokatalytische KR von *N*-Acylaminosäuren.<sup>[50]</sup>

Die L- und D-Aminosäuren wurden generell in Enantiomerenüberschüssen von  $> 90\%$  isoliert und auch  $\alpha,\alpha$ -disubstituierte  $\alpha$ -Aminosäuren ließen sich auf diese Weise umsetzen.

Ein weiteres industriell bedeutendes Verfahren zur Herstellung von enantiomerenreinen  $\alpha$ -Aminosäuren ist die enzymkatalysierte Hydrolyse von 5-monosubstituierten Hydantoinen



(Imidazolidin-2,4-dionen) zu enantiomerenreinen *N*-Carbamoylaminosäuren (Abb. 3-30).<sup>[51]</sup> Hydantoine lassen sich leicht durch Reaktion eines Aldehyds mit Blausäure in Gegenwart von Ammoniumcarbonat herstellen. Die Umsetzung zu den enantiomerenreinen Aminosäuren erfolgt in zwei enzymkatalysierten Schritten. Zunächst wird ein Enantiomer des racemischen Hydantoins enantioselektiv durch das Enzym Hydantoinase hydrolysiert. Da die beiden enantiomeren Formen des Hydantoins ab einem pH-Wert von 8 im Gleichgewicht stehen, tritt eine dynamische kinetische Racematspaltung ein. Die irreversible Hydrolyse der *N*-Carbamoylaminosäure erfolgt durch das Enzym *N*-Carbamoylase. Da die Racemisierungsgeschwindigkeit der Hydantoine stark von der Natur des Substituenten am  $\alpha$ -C-Atom abhängt, ist es in einigen Fällen nötig, als drittes Enzym eine Hydantoin-Racemase zuzusetzen. Ein großes Problem stellt jedoch das Auffinden geeigneter Hydantoinasen, insbesondere für nicht-proteinogene Aminosäuren dar.<sup>[52]</sup>

Diesem Prozess sehr ähnlich ist die biokatalytische DKR von Azlactonen, auf die in Abschnitt 3.5 (S. 31) näher eingegangen wird.

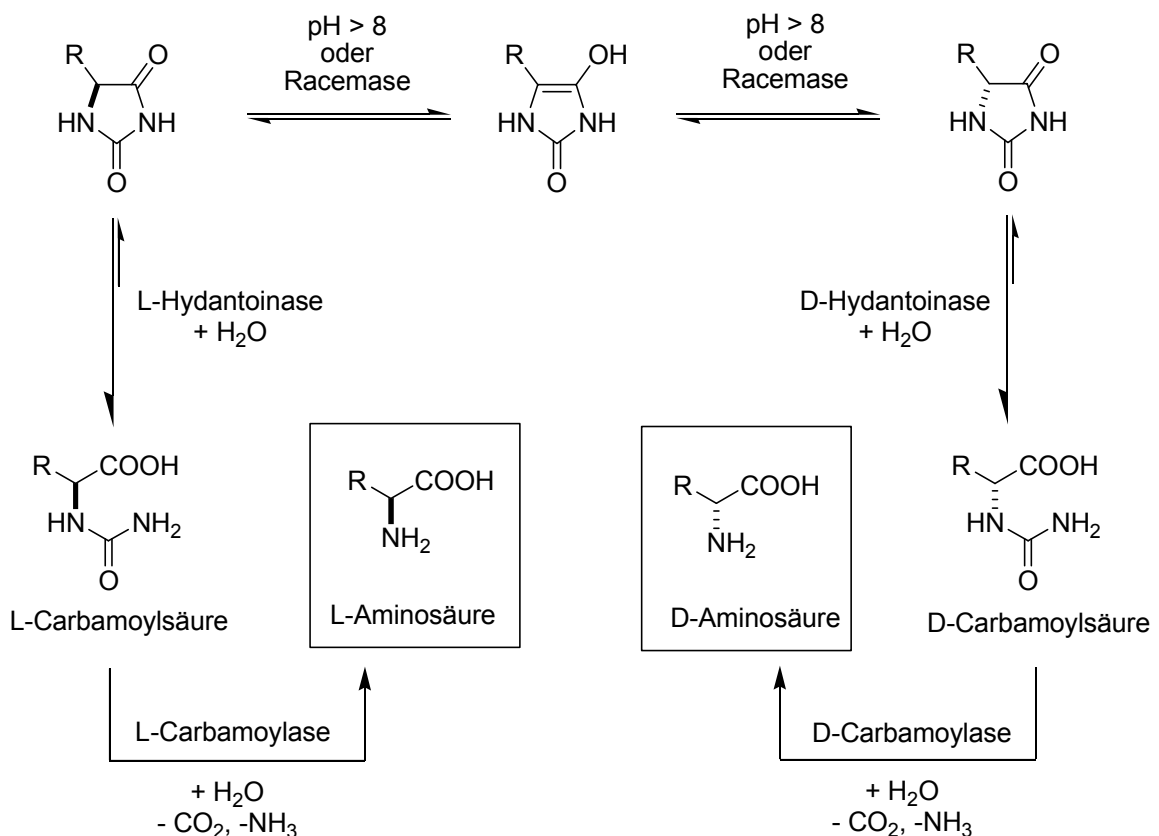
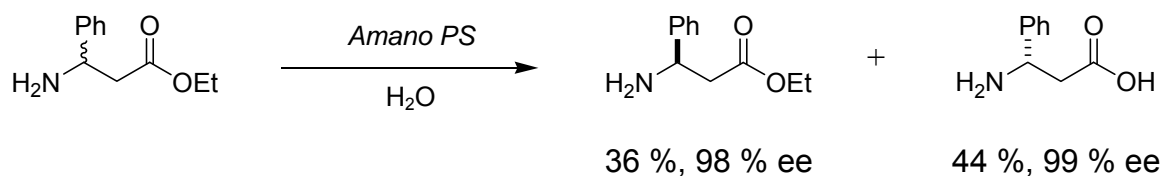


Abb. 3-30: Hydantoinase-Prozess zur Synthese von  $\alpha$ -Aminosäuren mittels einer DKR.

Die Entwicklung von enzymatisch katalysierten kinetischen Racematspaltungen von  $\beta$ -Aminosäurederivaten stellt eine weitaus größere Herausforderung dar. Enzyme natürlichen Ursprungs sind in der Regel im Hinblick auf die Transformation von proteinogenen Aminosäuren optimiert und weisen eine hohe Substratspezifität auf. Vor diesem Hintergrund ist es bemerkenswert, dass es trotzdem gelang, eine Reihe von effizienten biokatalytischen kinetischen Racemattrennungen für diese Stoffklasse zu realisieren.<sup>[48, 49, 53]</sup> Ein Beispiel ist die von *Faulconbridge et al.* entwickelte Racemattrennung von aromatischen  $\beta$ -Aryl- $\beta$ -aminosäureestern.<sup>[54]</sup> In Gegenwart der Lipase Amano PS aus *Burkholderia cepacia* gelang die enantioselektive Hydrolyse zu den freien  $\beta$ -Aminosäuren mit bemerkenswerter Selektivität.



**Abb. 3-31:** Beispiel einer von *Faulconbridge et al.* entwickelten, durch die Lipase *Amano PS* katalysierten KR von  $\beta$ -Aryl- $\beta$ -aminosäureestern.

Besondere Beachtung sollte hier auch der Tatsache geschenkt werden, dass das Stereozentrum vom Ort der Reaktion durch eine Methylengruppe getrennt ist. Üblicherweise wird zur Racemattrennung von  $\beta$ -substituierten  $\beta$ -Aminosäuren die Aminogruppe funktionalisiert.<sup>[48]</sup>

### 3.4 Kinetische und dynamisch-kinetische Racemattrennung

Die asymmetrische chemische Synthese hat zum Ziel, enantiomerenangereicherte Verbindungen auf eine möglichst effiziente und praktisch anwendbare Art darzustellen. Neben der enantioselektiven Synthese, die auf der Umsetzung von achiralen Ausgangsmaterialien mit chiralen Reagenzien oder Katalysatoren beruht, ist die Trennung von Racematen ein weiterer Zugang zu optisch aktiven Produkten. Besonders breite Anwendung findet die kinetische Racemattrennung (KR).<sup>[55, 56]</sup> Sie basiert auf einer unterschiedlichen Reaktionsgeschwindigkeit ( $k_R$ ,  $k_S$ ), mit der die Enantiomere eines racemischen Gemisches ( $S_R$ ,  $S_S$ ) in die Produktenantiomere ( $P_R$ ,  $P_S$ ) umgewandelt werden (Abb. 3-32).

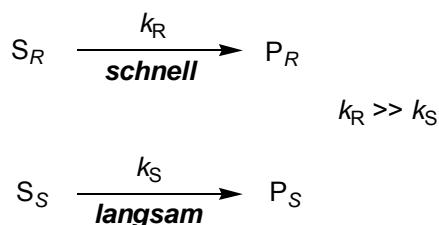
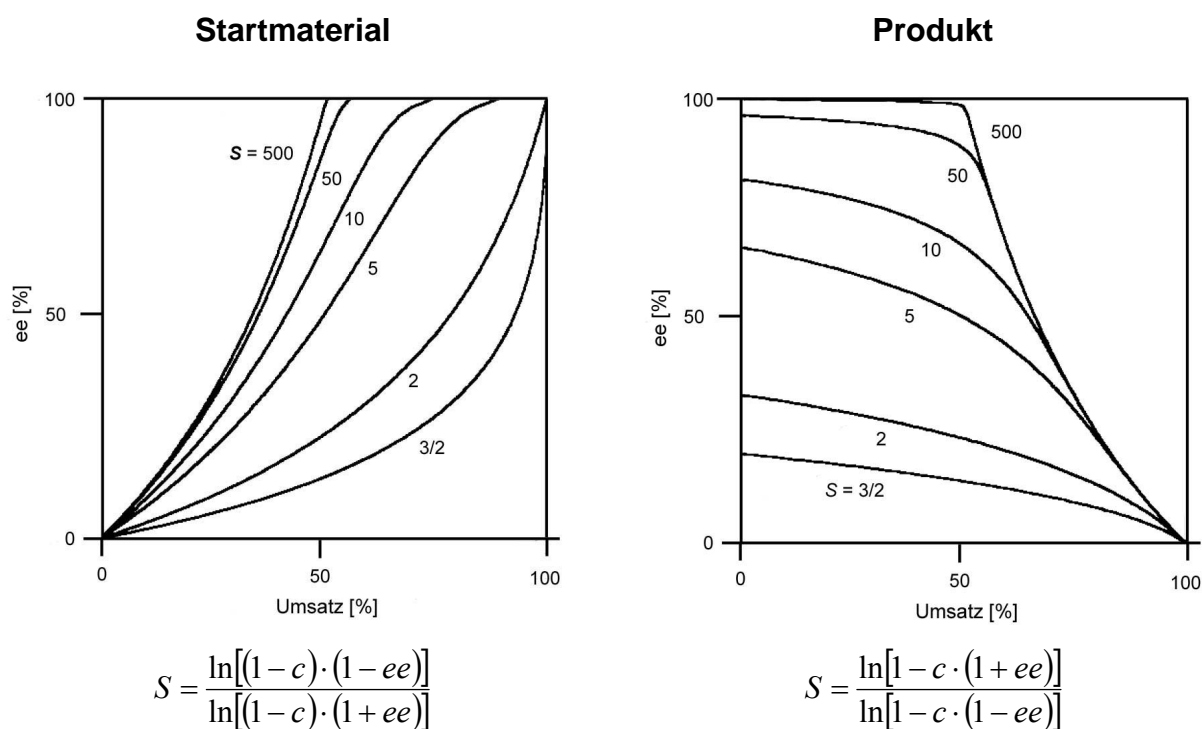


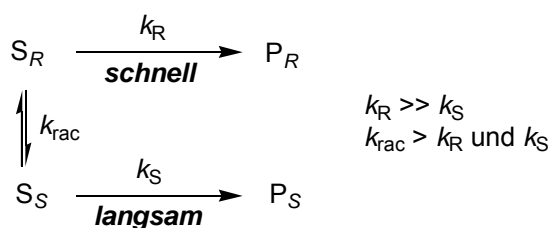
Abb. 3-32: Prinzip der kinetischen Racemattrennung (KR).

Als Maß für die Effizienz einer kinetischen Racemattrennung wird häufig der Stereoselektivitätsfaktor  $S$  angegeben. Dieser ist als Quotient aus  $k_R$  und  $k_S$  definiert und besitzt für jede KR einen konstanten Wert, sofern alle experimentellen Parameter konstant gehalten werden. Im Gegensatz dazu ist der Enantiomerenüberschuß des Produktes und des Startmaterials einer KR immer eine Funktion des Umsatzes (Abb. 3-33). Dies ermöglicht, dass das Startmaterial auch bei relativ kleinem Selektivitätsfaktor in hoch enantiomerenangereicherter Form erhalten werden kann, sofern der Umsatz ausreichend groß ist. Im Idealfall einer unendlich hohen Selektivität ( $S = \infty$  und  $k_S = 0$ ) würde die Reaktion bei einem Umsatz von 50 % stoppen und sowohl das Startmaterial als auch das Produkt in enantiomerenreiner Form erhalten werden. Trotz der Einschränkung, dass die maximale Ausbeute einer KR auf 50 % begrenzt ist, kann ein solcher Prozess praktische Relevanz besitzen. Die Voraussetzungen hierzu sind, dass die Selektivität des Katalysators ausreichend hoch ist, das Racemat leicht und kostengünstig zugänglich ist und sowohl das zurückgebliebene Enantiomer des Substrates als auch das Produkt-Enantiomer wertvolle Verbindungen sind. Darüber hinaus sollte das Produkt leicht von zurückgebliebenen Startmaterial abgetrennt werden können.<sup>[56]</sup>



**Abb. 3-33:** Entwicklung des Enantiomerenüberschusses des zurück gewonnenen Startmaterials (*links*) und des Produktes (*rechts*) einer KR. Es sind jeweils die Verläufe für unterschiedliche *S*-Werte eingezeichnet.

Wird die kinetische Racematspaltung mit der Racemisierung des Substrates gekoppelt und ist diese schneller als die simultane stereoselektive Reaktion ( $k_{rac} > k_R$  und  $k_S$ ), so liegt eine dynamisch-kinetische Racemattrennung vor (DKR, Abb. 3-34).<sup>[57]</sup>



**Abb. 3-34:** Prinzip der dynamisch-kinetischen Racemattrennung (DKR).

In diesem Fall wird das schneller reagierende Enantiomer  $S_R$  stets durch Racemisierung von  $S_S$  nachgebildet. Der Enantiomerenüberschuss des Produktes (welches konfiguratativ stabil sein sollte) ist nun keine Funktion des Umsatzes mehr, sondern proportional zum Energieunterschied  $\Delta\Delta G^\ddagger$  der diastereomorphen Übergangszustände, die zu den Produkten  $P_R$  und  $P_S$  führen. Auf diese Weise ist die Begrenzung der maximalen Ausbeute auf 50 % aufgehoben. Ein racemisches Gemisch kann mittels einer DKR theoretisch in quantitativer Ausbeute in ein

Produkt umgewandelt werden, dessen ee lediglich durch die Größe des Selektivitätsfaktors  $S$  bestimmt wird.

### 3.5 Dynamisch-kinetische Racemattrennung von Azlactonen

Azlactone (**A** und *ent-A* in Abb. 3-35), oder Oxazol-5-(4*H*)-one, sind einfach zugängliche Derivate von  $\alpha$ -Aminosäuren. Sie können leicht durch die *Erlenmeyer*-Synthese oder, ausgehend von  $\alpha$ -Aminosäuren, durch *N*-Acylierung und anschließende Cyclisierung-Dehydratisierung (z.B. mit Acetanhydrid) dargestellt werden.<sup>[58]</sup> Azlactone reagieren, da sie N-analoge Anhydride sind, bereitwillig mit Nukleophilen. Die Reaktion mit Alkoholen führt so, unter Ringöffnung, zu *N*-Acylaminosäureestern (**C** und *ent-C* in Abb. 3-35).

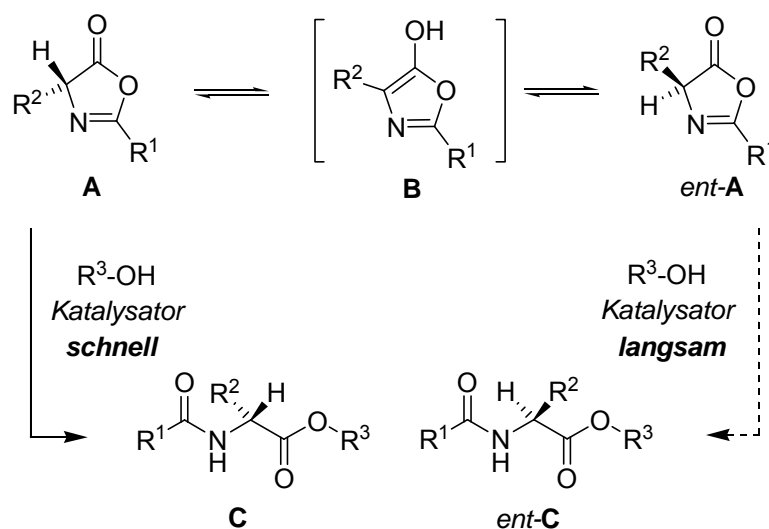
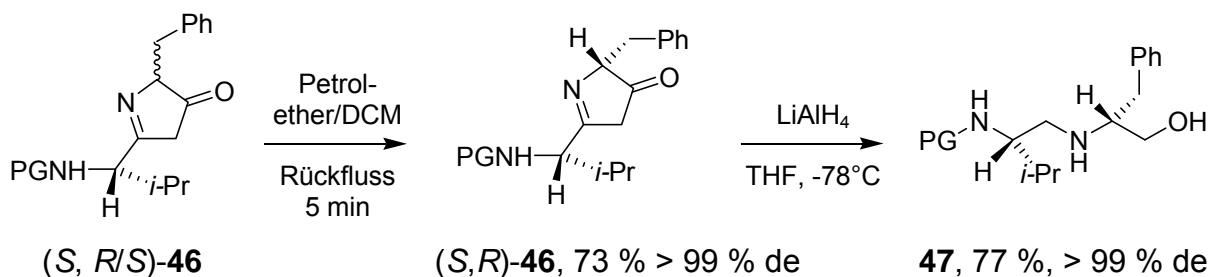


Abb. 3-35: Grundlage der dynamisch-kinetischen Racemattrennung von Azlactonen **A**.

Aufgrund der relativ hohen Acidität des C-4 Protons ( $pK_a \sim 8.9$ ) sind Azlactone konfigurativer instabil.<sup>[59]</sup> Sie racemisieren unter milden Bedingungen, autokatalytisch oder in Anwesenheit von z.B. Aminbasen über eine aromatische Enol-Zwischenstufe (**B** in Abb. 3-35).<sup>[60]</sup> Diese Eigenschaften machen Azlactone zu geeigneten Substraten für dynamisch-kinetische Racematspaltungen.

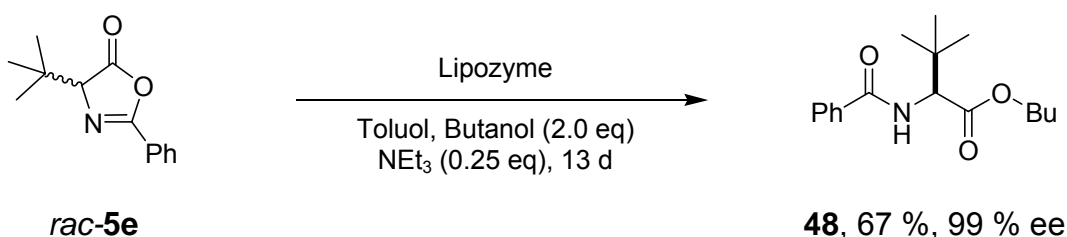
Über eine durch Kristallisation induzierte Diastereomerentrennung von dipeptidischen Azlactonen wurde von *Stock* und *Turner* berichtet.<sup>[61]</sup> Wird eine Lösung aus Azlacton (*S,R/S*)-**46** in einem Gemisch aus Petrolether und DCM refluxiert, so kristallisiert nach Abkühlen das einzelne Diastereomer (*S,R*)-**46** in einer Ausbeute von 73 % aus (Abb. 3-36).

Diese Diastereomerentrennung ist dadurch möglich, dass **46** in kristalliner Form konfigurativer stabil ist. Durch Reduktion von (*S,R*)-**46** mittels LiAlH<sub>4</sub> konnte der Peptidoalkohol **47** ohne messbare Epimerisierung in einer Ausbeute von 77 % erhalten werden.



**Abb. 3-36:** Durch Kristallisation herbeigeführte Diastereomerentrennung von Azlacton **46** und anschließende Reduktion zum Peptidoalkohol **47**.

Effiziente katalytische Varianten der DKR von Azlactonen wurden bereits mit Proteasen<sup>[62]</sup> und Lipasen<sup>[63, 64]</sup> erzielt (es ist jedoch keine natürliche „Azlactonase“ bekannt). Ein Beispiel ist die durch Lipozyme katalysierte alkoholytische DKR des *tert*-Leucin-Azlactons *rac*-**5e**.<sup>[64]</sup>



**Abb. 3-37:** Biokatalytische DKR des Azlactons *rac*-**5e**. Ohne Zusatz von Triethylamin ist sowohl der Umsatz als auch die Selektivität der Reaktion signifikant geringer.

Mit *n*-Butanol als Nukleophil konnte das (*S*)-konfigurierte Ringöffnungsprodukt **48** nach 13 Tagen in einer Ausbeute von 67 % und einem Enantiomerenüberschuss von 99 % isoliert werden.

Neben biokatalytischen Prozessen sind einige dynamisch-kinetische Racemattrennungen von Azlactonen bekannt, die durch synthetisch hergestellte Verbindungen katalysiert werden (Abb. 3-38).

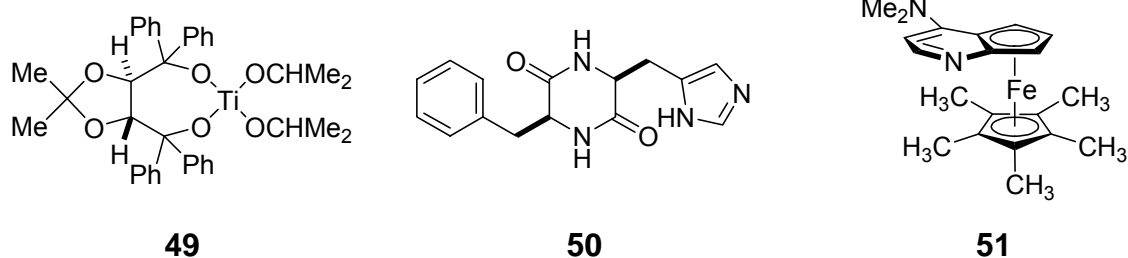
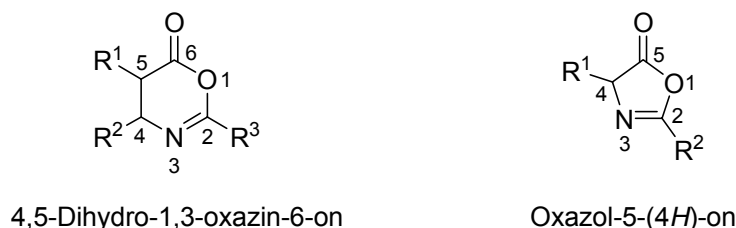


Abb. 3-38: In der DKR von Azlactonen eingesetzte Katalysatoren von *Seebach* **49**, *Hua* **50** und *Fu* **51**.

*Seebach et al.* konnten zeigen, dass Titan-TADDOLate die alkoholische DKR von Benzylsubstituierten Azlactonen bewirken.<sup>[65]</sup> Bei diesem Verfahren wird das TADDOLat **49** stöchiometrisch oder katalytisch (0.7 eq) unter Zusatz von stöchiometrischen Mengen an Al(O*i*-Pr)<sub>3</sub> eingesetzt. Es wurde bis zu 72 % ee bei einer Ausbeute von 74 % und einer Reaktionszeit von 5 bis 10 Tagen erzielt. *Hua et al.* verwendeten das cyclische Dipeptid cyclo-[(*S*)-His-(*S*)-Phe] **50** als Organokatalysator für die alkoholische DKR von Phenylalanin-Azlacton (R<sup>2</sup> = Bn in Abb. 3-35).<sup>[66]</sup> Auch unter Zusatz von chiralen Auxiliaren wurden jedoch lediglich Enantiomenüberschüsse von maximal 39 % erreicht (bei ~ 30 % Umsatz nach 15 Tagen). Über die bislang effektivste, durch einen synthetischen Katalysator bewirkte, DKR von Azlactonen wurde von *Fu et al.* berichtet.<sup>[67]</sup> Sie verwendeten das von ihnen entwickelte planar-chirale DMAP-Derivat **51** für die alkoholische DKR verschiedener Azlactone. Mit Methanol als Nukleophil wurden Enantiomenüberschüsse von 40 bis 60 % erzielt. Durch Wechsel zu 2-Propanol konnte der Enantiomenüberschuss im Fall des Alanin-Azlactons (R<sup>2</sup> = CH<sub>3</sub> in Abb. 3-35) auf 78 % gesteigert werden, bei allerdings sehr geringer Reaktionsgeschwindigkeit.

### 3.6 Oxazinone in der Synthese von $\beta$ -Aminosäurederivaten

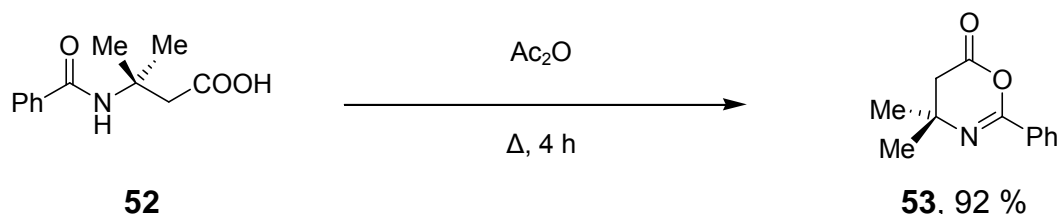
Oxazinone, oder genauer 4,5-Dihydro-1,3-oxazin-6-one, sind Sechsring-Analoga der Azlactone und damit aktivierte, cyclische Iminoanhydride (Abb. 3-39).



**Abb. 3-39:** Allgemeine Molekülstruktur eines Oxazinons (*links*) und eines Azlactons (*rechts*).

Im Gegensatz zu Azlactonen sind sie konfiguratv stabil, da die Ausbildung einer aromatischen Enol-Zwischenstufe nicht möglich ist. Als Derivate von  $\beta$ -Aminosäuren können Oxazinone Substituenten sowohl in  $\alpha$ - als auch in  $\beta$ -Stellung tragen (Substituenten  $R^1$  und  $R^2$  in Abb. 3-39, *links*).

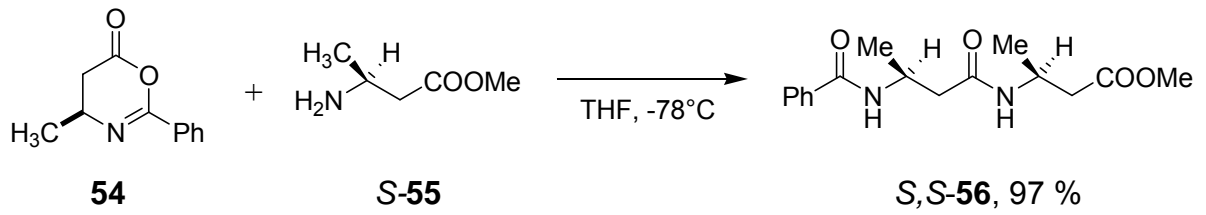
*Baker* und *Ollis* beschrieben 1949 die erste Synthese eines Oxazinons dieses Typs.<sup>[68]</sup> Sie versetzten *N*-Benzoylisovaleriansäure **52** mit Acetanhydrid und konnten das Oxazinon **53** in einer Ausbeute von 92 % erhalten (Abb. 3-40).



**Abb. 3-40:** Oxazinon-Synthese von *Baker* und *Ollis*. Cyclisierung-Dehydratisierung durch Acetanhydrid.

In weiterführenden Experimenten zeigten sie bereits, dass sich Oxazinon **53** durch Hydrolyse, Alkoholyse und Aminolyse unter Ringöffnung zu den korrespondierenden Säuren, Estern und Amiden umsetzen lässt. Die letztgenannte Reaktion wurde von *Drey et al.*, zum Aufbau von  $\beta$ -Peptiden genutzt.<sup>[69, 70]</sup> Sie setzten das enantiomerenreine Methyl-substituierte Oxazinon **54** mit (*S*)-3-Aminobuttersäuremethylester **55** um und konnten das Dipeptid (*S,S*)-**56** in einer Ausbeute von 97 % isolieren (Abb. 3-41).<sup>[70]</sup> Durch Wiederholung dieses Schrittes gelang es *Drey et al.* ein  $\beta$ -Tripeptid aufzubauen.





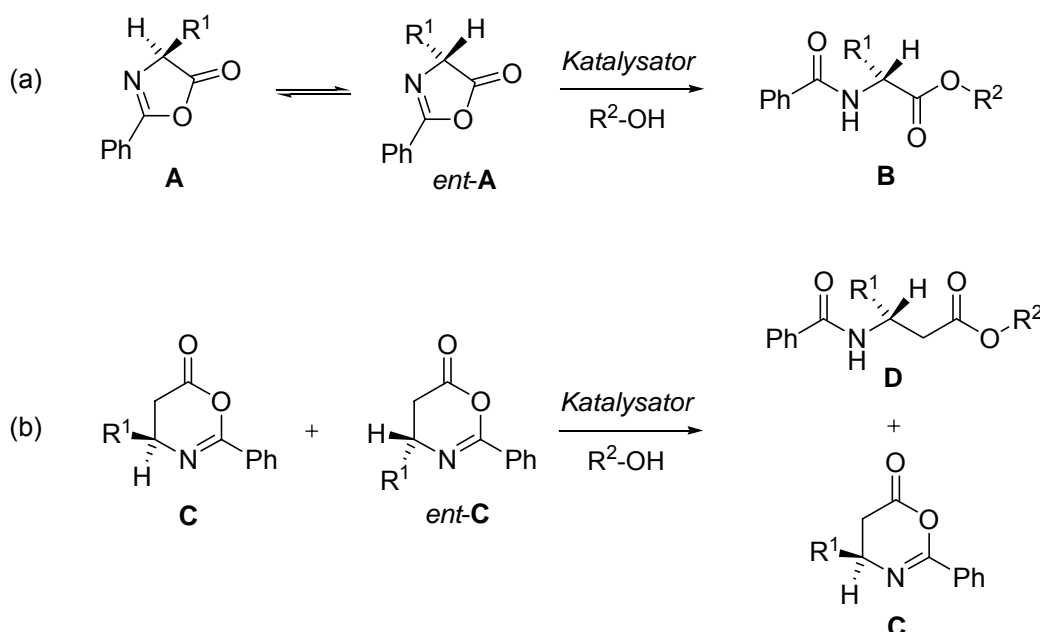
**Abb. 3-41:** Aminolyse des Oxazinons **54** zur Synthese von  $\beta$ -Peptiden, wie z.B. Dipeptid (*S,S*)-**56**.

Über eine katalytische, enantioselektive Ringöffnungsreaktion von Oxazinonen wurde in der Literatur nicht berichtet.

## 4 Konzeption

Die in dieser Arbeit beschriebenen Untersuchungen hatten zum Ziel, neue organokatalytische Verfahren zur Synthese von enantiomerenreinen (nicht-proteinogenen)  $\alpha$ - und  $\beta$ -Aminosäuren zu entwickeln. Eine attraktive Methode hierzu ist die kinetische Racemattrennung von leicht und kostengünstig zugänglichen Aminosäurederivaten. Eine detaillierte Untersuchung des zugrunde liegenden Katalysemechanismus sollte es ermöglichen, das System rational zu verbessern und darüber hinaus das allgemeine Verständnis von organokatalytischen Prozessen zu erweitern.

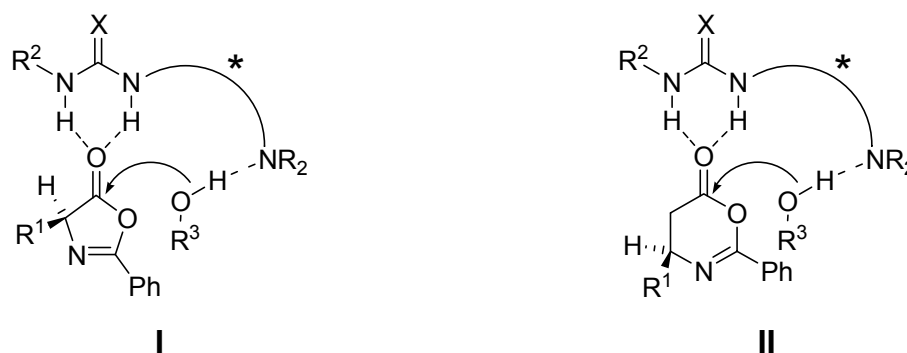
Ein Verfahren mit hohem synthetischem Potential ist die alkohololytische, dynamische kinetische Racemattrennung (DKR) von Azlactonen **A**. Diese Ringöffnungsreaktion bietet Zugang zu enantiomerenangereicherten *N*-Acyl- $\alpha$ -aminosäureestern **B** (Abb. 4-1, oben).



**Abb. 4-1:** Alkohololytische DKR von Azlactonen (**A**, *ent-A*, oben) und KR von Oxazinonen (**C**, *ent-C*, unten).

4,5-Dihydro-1,3-oxazin-6-one **C**, die als Sechsring-Analoga der Azlactone angesehen werden können, sollten eine analoge asymmetrische Ringöffnungsreaktion zu optisch aktiven *N*-Acyl- $\beta$ -aminosäureestern **D** eingehen können (Abb. 4-1, unten). Da Oxazinone – anders als Azlactone – konfiguratativ stabil sind, war in diesem Fall mit einer kinetischen Racemattrennung (KR) zu rechnen.

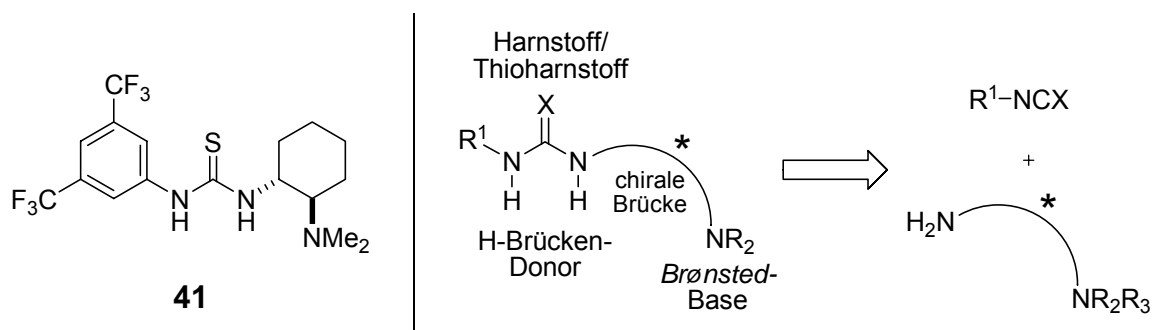
Ein geeigneter chiraler Katalysator für diese Transformationen sollte modular aufgebaut sein, so dass seine Struktur leicht optimiert werden kann. Vorteilhaft für eine hohe Aktivität und Selektivität könnte darüber hinaus ein bifunktionaler Wirkmechanismus des Katalysators sein, der die simultane Aktivierung des Azlactons (Elektrophil) und des Alkohols (Nukleophil) erzielt. Die Kombination einer *quasi-Lewis-aciden* (Thio-)Harnstofffunktion und eines *Brønsted*-basischen tertiären Amins erschien als Strukturmotiv zur Katalyse dieser Art von Reaktionen als viel versprechend. Während die Harnstofffunktion des Katalysators das Azlacton (oder Oxazinon) durch zweifache Wasserstoffbrücken koordiniert und somit für den nukleophilen Angriff aktiviert, könnte das *Brønsted*-basische tertiäre Amin über eine weitere H-Brücke die Nukleophilie des Alkoholmoleküls erhöhen (Abb. 4-2).



**Abb. 4-2:** Mögliche Wechselwirkungen in den Aggregaten aus Azlacton- (Komplex **I**, links) bzw. Oxazinon (Komplex **II**, rechts) und einem bifunktionalen (Thio-)Harnstoffkatalysator ( $X = O$  oder  $S$ ).

In einem solchen supramolekularen Aggregat wären die beiden Substrate für die Reaktion räumlich präorganisiert. Ferner sollte die alkoholytische Ringöffnung in den beiden diastereomeren Aggregaten, die aus der Bindung von **A** bzw. *ent-A* (oder **C** bzw. *ent-C*) an den chiralen Katalysator resultieren, mit unterschiedlicher Geschwindigkeit erfolgen.

Der von *Takemoto et al.* entwickelte Thioharnstoff **41** ist der Prototyp dieser Klasse von bifunktionalen Organokatalysatoren.<sup>[31-33, 35]</sup> Eine systematische Variation seiner Struktur ist leicht möglich, da Konjugate aus (Thio-)Harnstoffen und Aminen durch einfache Kondensation eines Diamins mit Iso(thio)cyanaten dargestellt werden können (Abb. 4-3).

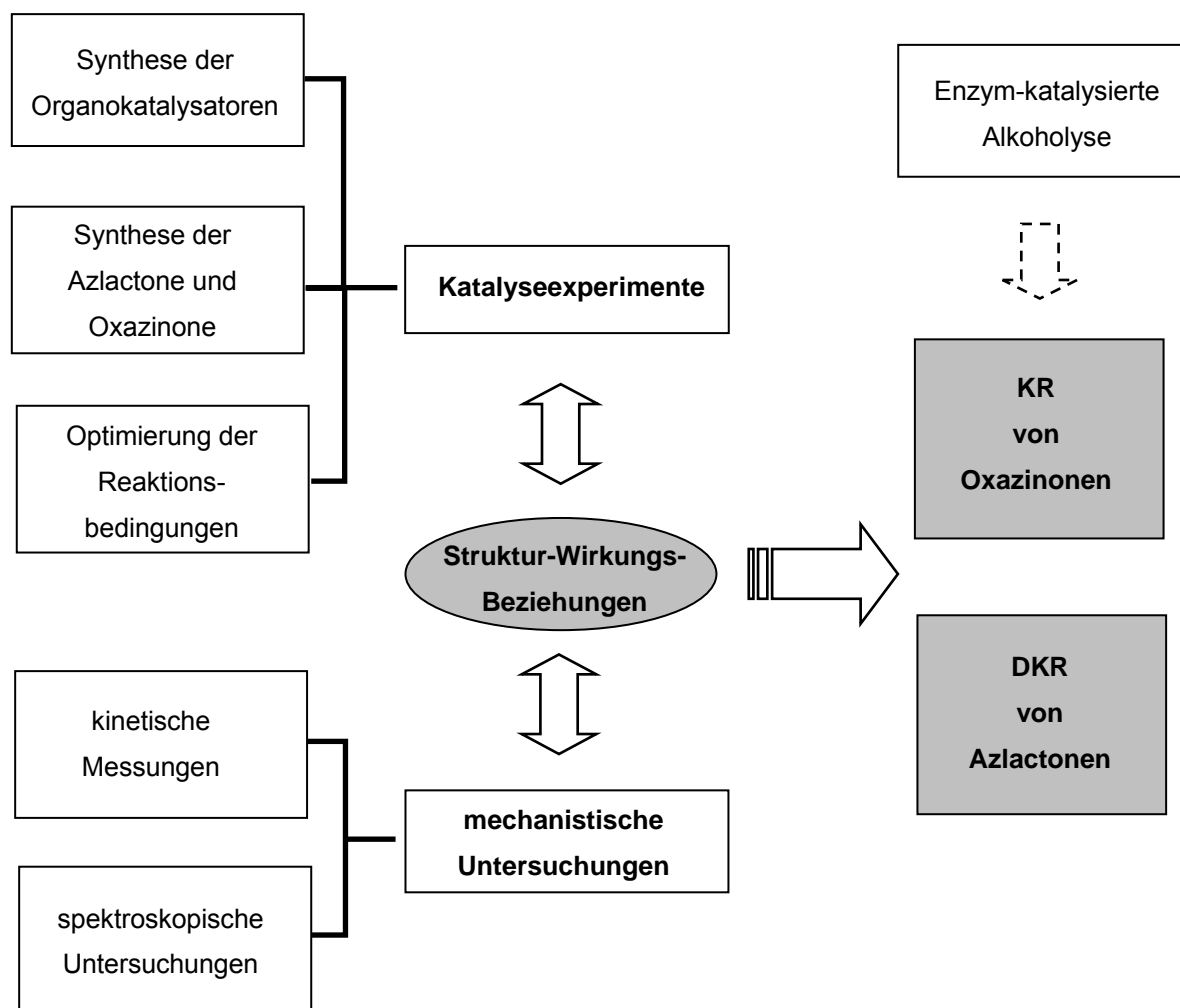


**Abb. 4-3:** Von *Takemoto et al.* entwickelter bifunktionaler Thioharnstoffkatalysator **41** (links). Retrosynthetische Analyse dieser Verbindungsklasse (rechts). Eine große Anzahl an chiralen Diaminen und Iso(thio)cyanaten ist leicht zugänglich bzw. kommerziell erhältlich (X = O oder S).

Durch Screening einer Bibliothek von bifunktionalen (Thio-)Harnstoffkatalysatoren, die sich durch ihr Diamin-Rückgrat, den Substituenten am tertiären Amin und der Beschaffenheit ihrer Substituenten am zweiten Stickstoffatom der Thioharnstofffunktionalität unterscheiden, sollte es möglich sein, einen effektiven Katalysator für die alkoholischen Ringöffnungsreaktionen von Azlactonen und Oxazinonen zu identifizieren.

Darüber hinaus lassen sich aus den gewonnenen Struktur-Wirkungs-Beziehungen wichtige Rückschlüsse auf den Katalysemechanismus ziehen. Diese sollen durch mechanistische Untersuchungen, wie die Bestimmung der kinetischen Ordnung bezüglich der Reaktanden und die Messung eines eventuellen kinetischen Isotopeneffekts, ergänzt werden. Ein Nachweis der Bildung von Katalysator-Substrat-Komplexen könnte durch massenspektrometrische Untersuchungen erbracht werden, wobei begleitende NMR-spektroskopische Untersuchungen zusätzliche Informationen über die Natur dieser Wechselwirkungen liefern sollten (Abb. 4-4).

Im Falle der KR von Oxazinonen, für die es in der Literatur noch kein Beispiel gibt, war es von besonderer Bedeutung, dass das zurückbleibende Enantiomer des Substrates leicht vom enantiomerenreinen Produkt abgetrennt werden kann. Neben der Entwicklung geeigneter Methoden zur Aufarbeitung des Produktgemisches interessiert weiterhin, ob in Analogie zu enzymkatalysierten DKR von Azlactonen eine biokatalytische KR von Oxazinonen realisiert werden kann.<sup>[62-64]</sup> Insbesondere Lipasen sollten für diese Transformation geeignet sein.



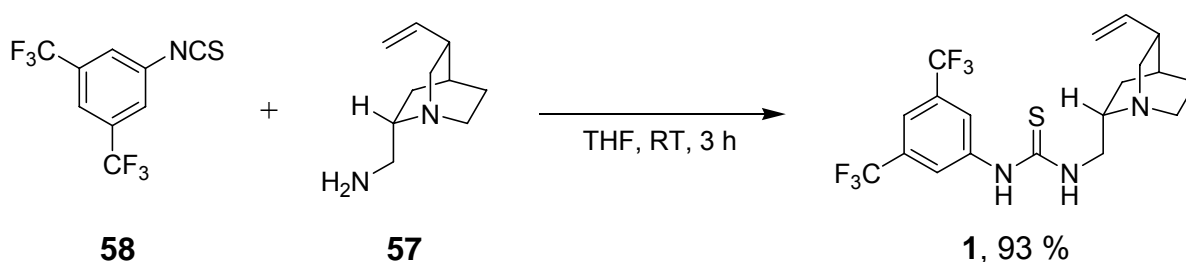
**Abb. 4-4:** Schematische Darstellung der Vorgehensweise zur Entwicklung neuer organokatalytischer Verfahren für die DKR von Azlactonen und KR von Oxazinonen.

## 5 Durchführung und Ergebnisse

Eine Vielzahl der in diesem Abschnitt getesteten Verbindungen wurde von *S. Mukherjee*, *T. N. Müller*, *K. Roland*, *M. Brandenburg* und *S. Schnippering* als Katalysatoren für diese und andere Reaktionen entwickelt und mir freundlicherweise für die folgenden Experimente zur Verfügung gestellt. In der Tafel zentraler Strukturen (Abschnitt 9.6) ist detailliert ausgewiesen, wer die jeweilige Verbindung entwickelt und hergestellt hat.

### 5.1 Synthese bifunktionaler Organokatalysatoren

Die Synthese des bifunktionalen Organokatalysators **1** erfolgte durch Umsetzung des kommerziell erhältlichenamins **57** mit 3,5-Bis(trifluormethyl)phenylisothiocyanat **58**. Das Produkt wurde in einer Ausbeute von 93 % erhalten (Abb. 5-1).



**Abb. 5-1:** Synthese des bifunktionalen Thioharnstoffkatalysators **1**.

Die beiden auf dem 1,2-Cyclohexandiamin-Gerüst basierenden Moleküle **2** und **3** wurden ausgehend von Phthalimid-geschütztem Cyclohexandiamin **59** synthetisiert (Abb. 5-2 und Abb. 5-3). Die letztgenannte Verbindung kann nach einer Vorschrift von *Kaik* und *Gawronski*<sup>[71]</sup> aus (1*R*,2*R*)-Cyclohexan-1,2-diamin dargestellt werden.



**Abb. 5-2:** Bifunktionale Organokatalysatoren mit 1,2-Cyclohexandiamin-Rückgrat.

Das Phthalimid **59** wurde durch Reaktion mit Formaldehyd und anschließender Reduktion mit Natriumcyanoborhydrid in das dimethylierte Derivat **60** überführt (Abb. 5-3).<sup>[72]</sup> Die Ausbeute für diesen Schritt betrug 62 %.

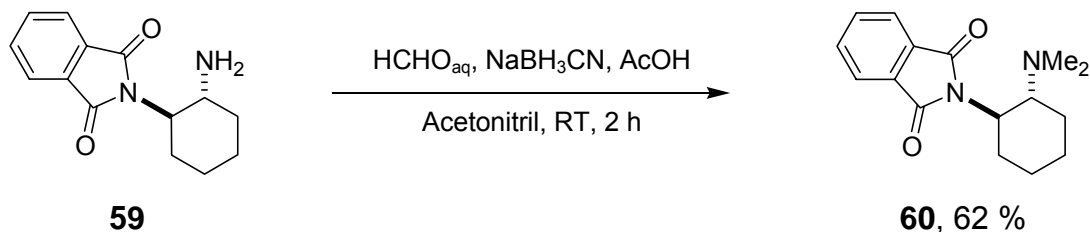


Abb. 5-3: Dimethylierung der Verbindung **59** durch reduktive Aminierung.

Die Reaktion von **60** mit Hydrazinhydrat lieferte das freie Amin **61** in einer Ausbeute von 83 % (Abb. 5-4).<sup>[71]</sup>

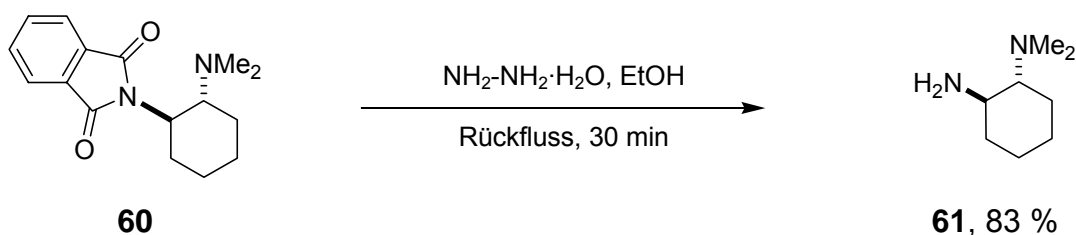


Abb. 5-4: Abspaltung der Phthaloylgruppe zur Freisetzung desamins **61**.

Durch anschließende Umsetzung von **61** mit Methylisothiocyanat **62** und Benzylisocyanat **63** wurden die (Thio-)Harnstoffverbindungen **2** und **3** in Ausbeuten von 64 bzw. 53 % erhalten (Abb. 5-5).

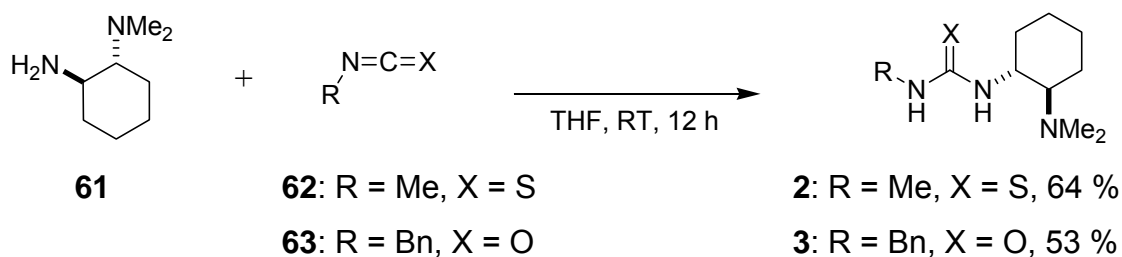
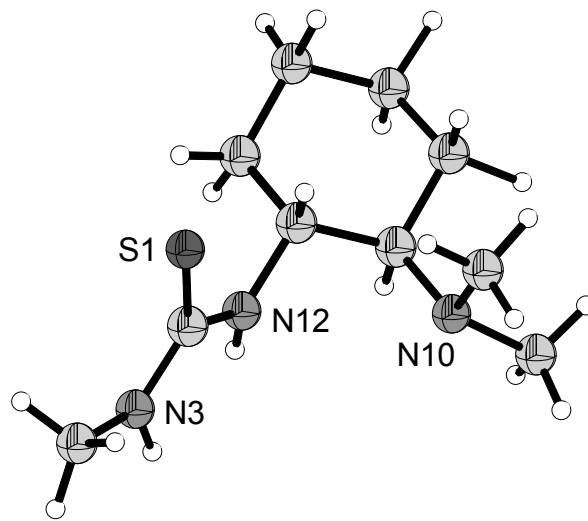


Abb. 5-5: Darstellung der bifunktionalen Organokatalysatoren **2** und **3**.

Im Falle des Thioharnstoffs **2** konnten für die Röntgenstrukturanalyse geeignete Kristalle durch Kristallisation aus Methanol erhalten werden (Abb. 5-6).



2

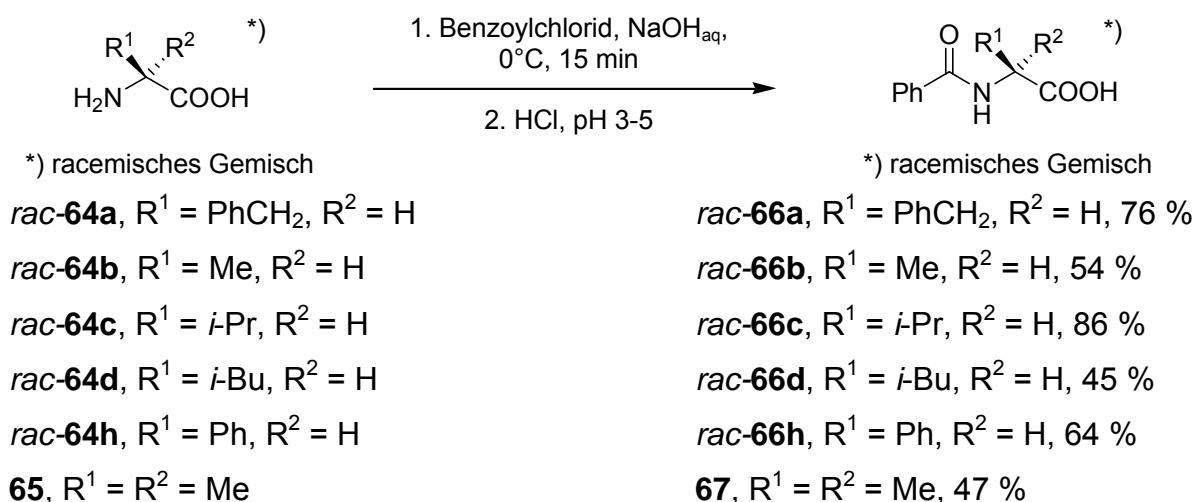
Abb. 5-6: Röntgenkristallstruktur des bifunktionalen Thioharnstoffs 2.



## 5.2 Dynamische Kinetische Racemattrennung von Azlactonen

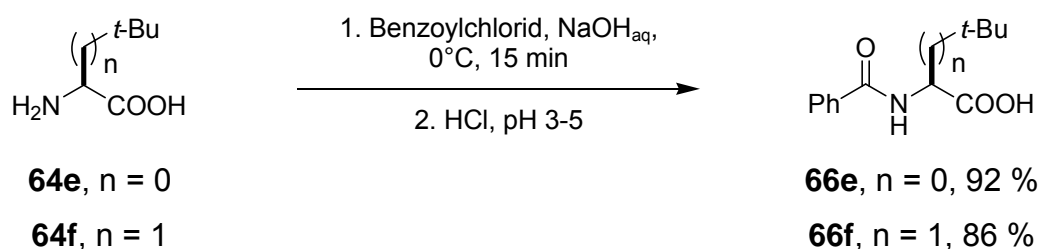
### 5.2.1 Synthese der Azlactone und *N*-Benzoyl- $\alpha$ -aminosäureester

Die Synthese der Azlactone als Substrate für die Katalyseexperimente erfolgte ausgehend von kommerziell erhältlichen, racemischen  $\alpha$ -Aminosäuren. Im ersten Schritt wurde die Aminofunktion unter *Schotten-Baumann*-Bedingungen benzoyliert (Abb. 5-7).<sup>[73]</sup> Die Produkte wurden durch Umkristallisation aus einem Ethanol/Wasser-Gemisch aufgereinigt und in Form von farblosen Kristallen isoliert. Die Ausbeuten für diesen Schritt lagen zwischen 45 und 86 %.



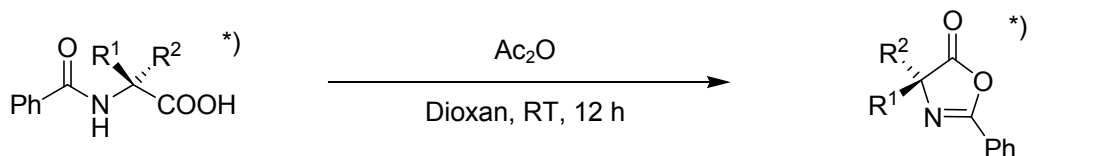
**Abb. 5-7:** Benzoylierung racemischer  $\alpha$ -Aminosäuren und der achiralen Aminosäure **65** unter *Schotten-Baumann*-Bedingungen.

Die analogen Umsetzungen von enantiomerenreinem (*S*)-*tert*-Leucin **64e** und (*S*)-Neopentylglycin **64f** lieferten die korrespondierenden *N*-Benzoylamino-säuren **66e** und **66f** in Ausbeuten von 92 bzw. 86 % (Abb. 5-8).



**Abb. 5-8:** Benzoylierung von (*S*)-*tert*-Leucin **64e** und (*S*)-Neopentylglycin **64f**.

Der nachfolgende Ringschluss zu den entsprechenden Azlactonen wurde durch Umsetzung mit Essigsäureanhydrid in Ausbeuten zwischen 54 und 97 % erreicht (Abb. 5-9 und Abb. 5-10).<sup>[58]</sup>



\*) racemisches Gemisch

\*) racemisches Gemisch

*rac-66a*, R<sup>1</sup> = PhCH<sub>2</sub>, R<sup>2</sup> = H

*rac-5a*, R<sup>1</sup> = PhCH<sub>2</sub>, R<sup>2</sup> = H, 78 %

*rac-66b*, R<sup>1</sup> = Me, R<sup>2</sup> = H

*rac-5b*, R<sup>1</sup> = Me, R<sup>2</sup> = H, 61 %

*rac-66c*, R<sup>1</sup> = *i*-Pr, R<sup>2</sup> = H

*rac-5c*, R<sup>1</sup> = *i*-Pr, R<sup>2</sup> = H, 87 %

*rac-66d*, R<sup>1</sup> = *i*-Bu, R<sup>2</sup> = H

*rac-5d*, R<sup>1</sup> = *i*-Bu, R<sup>2</sup> = H, 84 %

*rac-66g*, R<sup>1</sup> = CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SCH<sub>3</sub>, R<sup>2</sup> = H

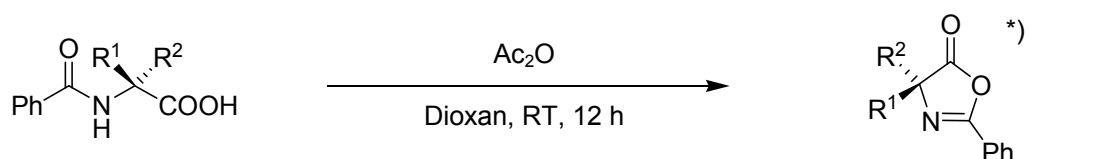
*rac-5g*, R<sup>1</sup> = CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SCH<sub>3</sub>, R<sup>2</sup> = H, 97 %

**67**, R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = Me

**68**, R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = Me, 54 %

**Abb. 5-9:** Durch Essigsäureanhydrid vermittelter Ringschluss der racemischen *N*-Benzoylaminosäuren *rac-66a-d* und *rac-66g* sowie der achiralen Säure **67**.

Durch Bestimmung des optischen Drehwertes konnte im Falle des von *tert*-Leucin abgeleiteten Azlactons **5e** nachgewiesen werden, dass in diesem Reaktionsschritt Racemisierung eintritt.



\*) racemisches Gemisch

**66e**, R<sup>1</sup> = *t*-Bu, R<sup>2</sup> = H

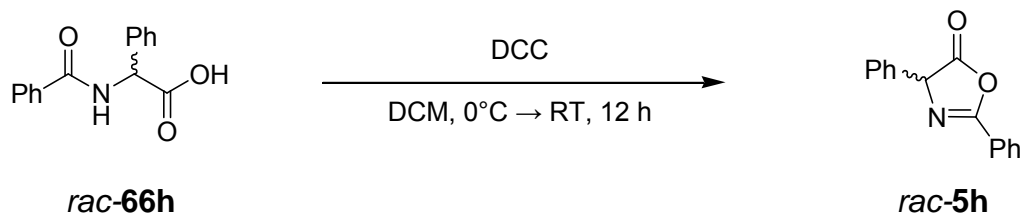
*rac-5e*, R<sup>1</sup> = *t*-Bu, R<sup>2</sup> = H, 63 %

**66f**, R<sup>1</sup> = CH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, R<sup>2</sup> = H

*rac-5f*, R<sup>1</sup> = CH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, R<sup>2</sup> = H, 75 %

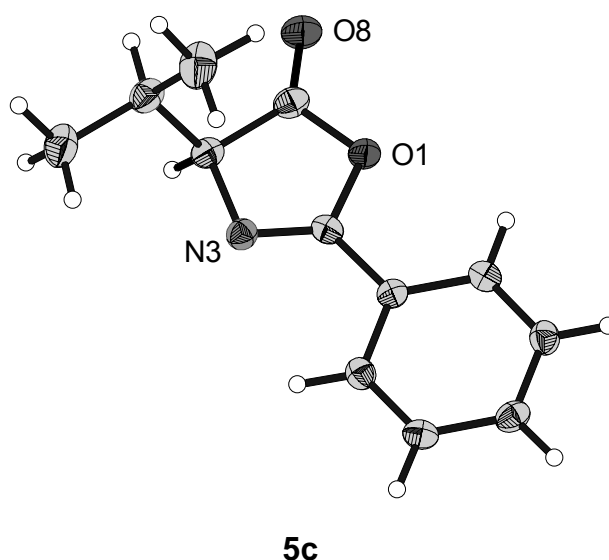
**Abb. 5-10:** Ringschluss der enantiomerenreinen *N*-Benzoylaminosäuren **5e** und **5f**.

Allein im Falle von *N*-Benzoylphenylglycin konnte unter den oben genannten Bedingungen kein Produkt isoliert werden. Hier wurde DCC zur Aktivierung der Carboxylfunktion eingesetzt und das Produkt *rac-5h* in einer Ausbeute von 54 % erhalten (Abb. 5-11).<sup>[74]</sup>



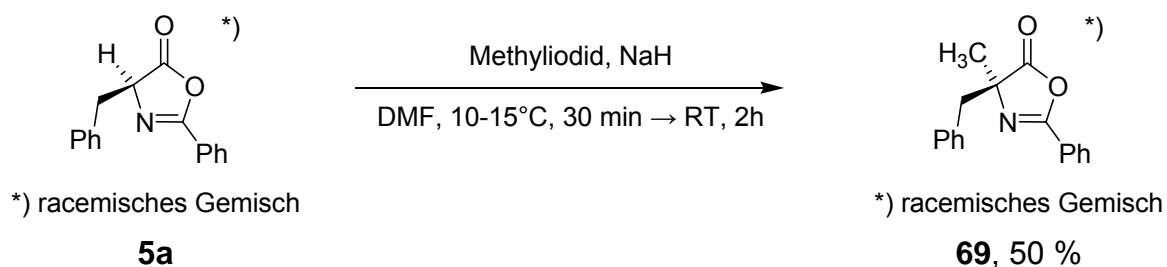
**Abb. 5-11:** Durch DCC vermittelte Synthese des Azlactons **rac-5h**.

Für die Röntgenstrukturanalyse geeignete Kristalle wurden im Falle des von Valin abgeleiteten Azlactons **5c** durch Kristallisation aus *n*-Hexan erhalten (Abb. 5-12).

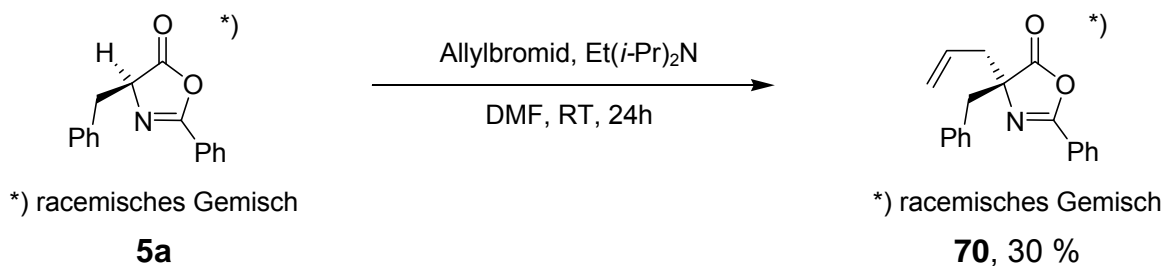


**Abb. 5-12:** Röntgenkristallstruktur des von Valin abgeleiteten Azlactons **5c**.

Zur Synthese der racemischen, 4,4-dialkylierten Azlactone **69** und **70** wurde das von Phenylalanin abgeleitete Azlacton **rac-5a** mit Methyljodid bzw. Allylbromid alkyliert (Abb. 5-13 und Abb. 5-14).<sup>[75, 76]</sup> Die Produkte wurden in Ausbeuten von 50 bzw. 30 % erhalten.

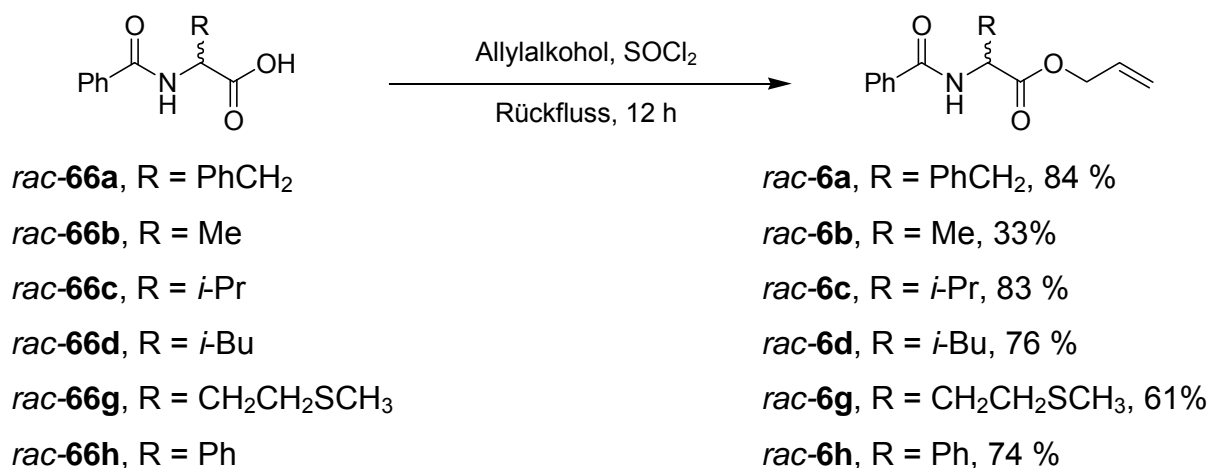


**Abb. 5-13:** Alkylierung des Azlactons **rac-5a** durch Methyljodid in Anwesenheit von NaH als Base.<sup>[75]</sup>



**Abb. 5-14:** Alkylierung des Azlactons *rac*-**5a** durch Allylbromid, in Anwesenheit von *Hünigs Base*.<sup>[76]</sup>

Die zur Entwicklung von Trennbedingungen für die HPLC-Analyse an chiraler Phase benötigten racemischen *N*-Benzoyl- $\alpha$ -aminosäureester wurden durch Thionylchlorid-vermittelte Veresterung der Säuren mit Allylalkohol dargestellt (Abb. 5-15). Die Ausbeuten für diese Reaktion lagen zwischen 33 und 84 %. Analog hierzu wurden die enantiomerenreinen *N*-Benzoyl- $\alpha$ -aminosäureester **S-6b** (33 %), **S-6c** (83 %), **S-6e** (46 %), **S-6f** (quant.) und **R-6h** (32 %) synthetisiert.

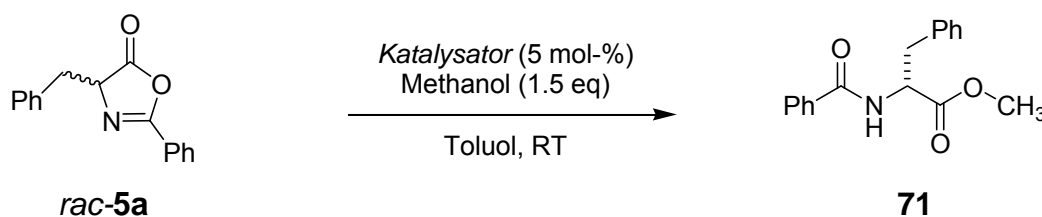


**Abb. 5-15:** Synthese der Allylester als Referenzsubstanzen für die HPLC-Analytik.

### 5.2.2 Katalyseexperimente I: Bestimmung der Grundstruktur der Organokatalysatoren

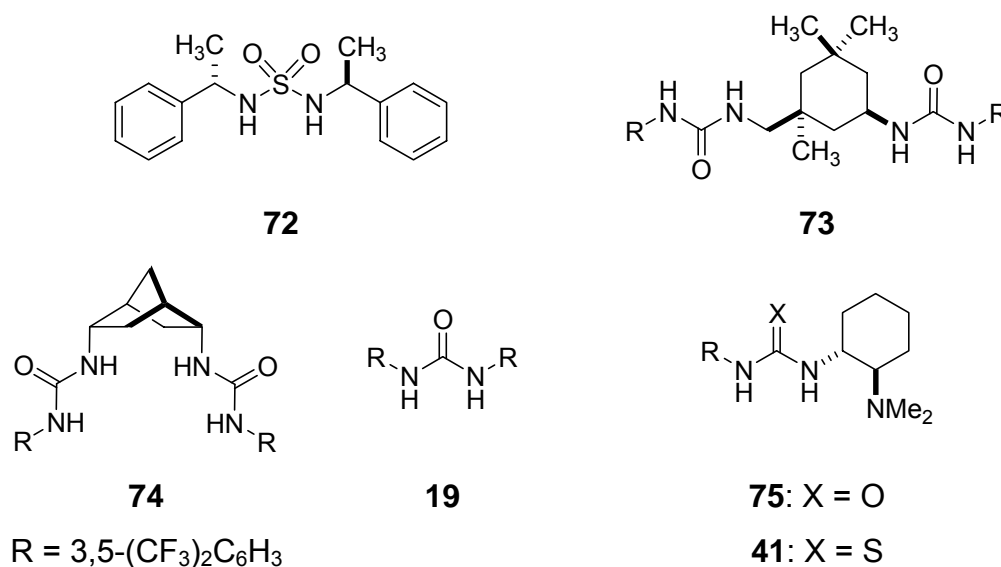
Mit dem Ziel, eine effektive organokatalytische DKR von Azlactonen zu entwickeln, wurde zunächst versucht, die für die Reaktionsbeschleunigung essentiellen Struktureinheiten des Katalysators zu identifizieren. Hierzu wurde als Testreaktion die alkoholytische Ringöffnung des Benzyl-substituierten Azlactons **rac-5a** durch Methanol (1.5 eq) gewählt (Tab. 5-1). Um die Aktivität und, im Falle der chiralen Additive, die Enantioselectivität der Katalysatoren zu beurteilen, wurden zu definierten Zeitpunkten Proben entnommen und mittels chiraler HPLC untersucht. Ohne Zusatz eines Katalysators ist bei Raumtemperatur im Lösungsmittel Toluol nach 24 h keine Bildung des Produktes **71** nachweisbar (Tab. 5-1, Eintrag 1).

**Tab. 5-1:** Untersuchung verschiedener Amine und (Thio-)Harnstoffe als potentielle Katalysatoren der Methanolyse von Azlacton **rac-5a**.



Eintrag	Katalysator	t [h]	Umsatz [%]	ee [%]
1	-	24	<2	-
2	NEt <sub>3</sub>	24	14	-
3	DBU	1	>99	-
4	<b>19</b>	24	4	-
5	<b>72</b>	24	<2	<2
6	<b>19</b> + NEt <sub>3</sub>	24	50	-
7	<b>73</b> + NEt <sub>3</sub>	24	50	<2
8	<b>74</b> + DBU	24	>99	15
9	<b>75</b>	24	90	63
10	<b>41</b>	24	86	30
11	(DHQD) <sub>2</sub> AQN	24	78	13
12	(DHQD) <sub>2</sub> PHAL	24	<2	<2

Als potentielle Katalysatoren der Ringöffnungsreaktion wurden zunächst jeweils 5 mol-% der tertiären Amine Triethylamin und DBU, das C<sub>2</sub>-symmetrische Sulfamid **72** und der achirale Harnstoff **19** eingesetzt (Abb. 5-16).



**Abb. 5-16:** Harnstoffverbindungen **19**, **73**, **74** und Sulfamid **72** ohne *Brønsted*-basische Aminfunktion, sowie bifunktionale (Thio-) Harnstoffe **75** und **41**.

Es zeigte sich, dass Triethylamin und der Harnstoff **19** die Alkohololyse nur wenig beschleunigen, wohingegen unter Zusatz von 5 mol-% der starken Base DBU schon nach 1 h quantitativer Umsatz erhalten wurde (Einträge 2-4). Das Sulfamid **71** war katalytisch inaktiv (Eintrag 5). Interessanterweise erwies sich auch ein äquimolares Gemisch aus Triethylamin und den Harnstoffen **19** sowie **73** als katalytisch aktiv (Einträge 6 und 7). Im letztgenannten Fall wurde allerdings kein Enantiomerenüberschuß erhalten. Im Gegensatz hierzu konnte unter Zusatz von jeweils 5 mol-% DBU und 5-mol-% des chiralen, von DIANAN abgeleiteten, Bisharnstoffs **74** ein Enantiomerenüberschuss von 15 % erzielt werden (Eintrag 8).

Durch Kombination des *Brønsted*-basischen tertiären Amins und der (Thio-)Harnstoff-funktionalität in einem Molekül, wie dies in den Verbindungen **75** und **41** realisiert ist, wurden die besten Ergebnisse erhalten. Nach einer Reaktionszeit von 24 h konnten Umsätze von 90 % und 86 %, bei Enantiomerenüberschüssen von 63 und 30 % erzielt werden (Einträge 9 und 10). Der gemessene Enantiomerenüberschuss blieb im Laufe der Reaktion konstant, was den dynamischen Charakter dieser Racemattrennung belegt. Durch Vergleich mit enantiomerenreinen Referenzsubstanzen konnte gezeigt werden, dass das (*R*)-Enantiomer des Esters **71** bevorzugt gebildet wurde. Die dimeren *Cinchona*-Alkaloide (DHQD)<sub>2</sub>AQN und (DHQD)<sub>2</sub>PHAL wurden ebenfalls getestet, da Verbindungen dieses Typs von *Deng et al.* als hoch enantioselektive Katalysatoren für die alkohololytische DKR von *N*-Carbamoyl-

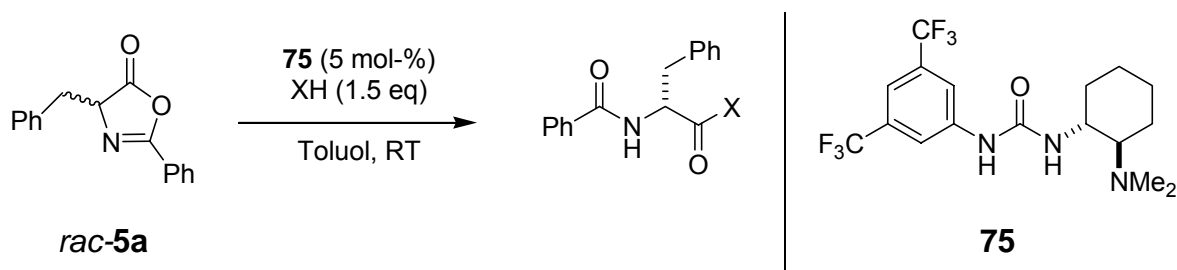
aminosäure-*N*-Carboxyanhydriden und von  $\alpha$ -Aryl- $\alpha$ -hydroxycarbonsäure-*O*-carboxyanhydriden verwendet wurden (s. Abschnitt 3.1.2, S. 15). In dieser Reaktion erwies sich (DHQD)<sub>2</sub>AQN, im Gegensatz zu (DHQD)<sub>2</sub>PHAL, als katalytisch aktiv (78 % Umsatz nach 24 h), doch war der erzielte Enantiomerenüberschuss mit 13 % gering (Einträge 11 und 12).

### 5.2.3 Katalyseexperimente II: Optimierung der Reaktionsbedingungen

Zur Optimierung der Reaktionsbedingungen wurden verschiedene experimentelle Parameter der organokatalytischen DKR von Azlactonen systematisch verändert. Hierzu zählen die Art des Nucleophils, das Lösungsmittel, die Reaktionstemperatur und die Konzentration des Reaktionsgemisches.

Um das Verhalten verschiedener Nucleophile in der Ringöffnung des Benzyl-substituierten Azlactons *rac*-**5a** zu untersuchen, wurden Alkohole unterschiedlichen sterischen Anspruchs sowie Wasser, Stickstoff- und Schwefelnucleophile getestet (jeweils 1.5 eq des Nucleophils im Vergleich zu *rac*-**5a**). Die Ergebnisse sind in Tab. 5-2 zusammengefasst.

Tab. 5-2: Untersuchung verschiedener Nucleophile in der DKR von *rac*-**5a** mit Katalysator **75**.



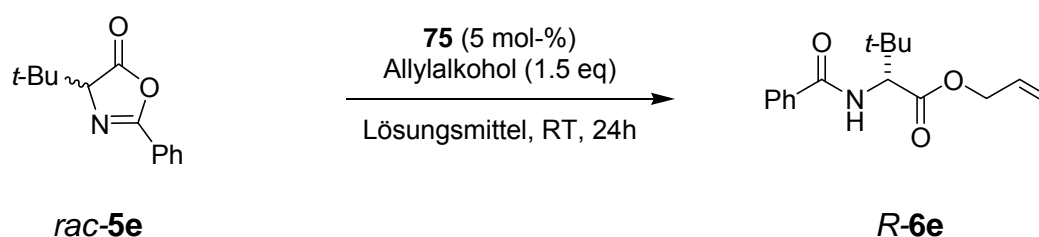
Eintrag	XH	t [h]	Umsatz [%]	ee [%]
1	MeOH	24	90	63
2	EtOH	24	39	62
3	<i>i</i> -PrOH	6d	9	34
4	<i>t</i> -BuOH	48	<2	<2
5	BnOH	24	76	65
6	Allyl-OH	24	81	72
7	Propargyl-OH	72	>99	68
8	H <sub>2</sub> O	24	<2	-
9	NHEt <sub>2</sub>	20	>99	<2
10	EtSH	20	35	44

## Durchführung und Ergebnisse

Mit steigendem sterischen Anspruch der Alkohol-Nukleophile (von MeOH zu *t*-BuOH) verlangsamte sich die Reaktion stark (Tab. 5-2, Einträge 1-4). Ein Vergleich der drei ungesättigten Alkohole zeigt, dass mit Allylalkohol, im Vergleich zu Benzyl- und Propargylalkohol, die höchste Enantioselektivität erzielt wurde (Einträge 5-7). Unter Verwendung von Wasser als Nukleophil wurde keine Reaktion beobachtet (Eintrag 8). Im Gegensatz dazu wurde mit dem starken Nukleophil Diethylamin nach 20 h quantitativer Umsatz zum racemischen Produkt festgestellt (Eintrag 9). Ein befriedigender Umsatz bei mäßigem ee konnte mit Thioethanol als Nukleophil erzielt werden (Eintrag 10). Da Allylalkohol die höchste Enantioselektivität bei gutem Umsatz zeigte, wurde dieses Nukleophil für alle weiteren Katalyseexperimente eingesetzt.

In einer weiteren Versuchsreihe wurde der Einfluss des Lösungsmittels auf die katalytische Aktivität und die Enantioselektivität erfasst. Als Testreaktion diente die Alkohololyse des *tert*-Butyl-substituierten Azlactons **rac-5e** durch Allylalkohol (1.5 eq), in Gegenwart des Katalysators **75**. Die Ergebnisse sind in Tab. 5-3 dargestellt.

**Tab. 5-3:** Untersuchung verschiedener Lösungsmittel in der DKR von Azlacton **5e** mit Katalysator **75**.



Eintrag	Lösungsmittel	Umsatz [%]	ee [%]
1	Cyclohexan	51	81
2	Toluol	36	87
3	CCl <sub>4</sub>	41	85
4	Chlorbenzol	54	84
5	DCM	36	85
6	Trifluortoluol	53	83
7	Fluorbenzol	39	85
8	THF	<2	<2
9	Acetonitril	8	76

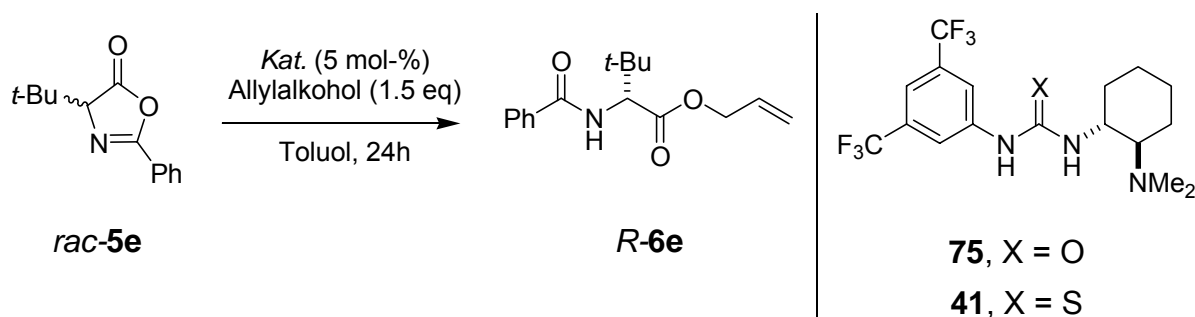
Es zeigte sich, dass die Reaktion in unpolaren Lösungsmitteln mit vergleichbaren Umsätzen und Enantiomerenüberschüssen abläuft (Tab. 5-3, Einträge 1-7). Ein extrem geringer Umsatz



wurde in THF, das als Wasserstoffbrückenakzeptor wirkt, und im polaren Lösungsmittel Acetonitril beobachtet (Einträge 8 und 9). Die höchste Enantioselektivität wurde im Lösungsmittel Toluol erzielt, weshalb dieses für alle weiteren Katalyseexperimente eingesetzt wurde.

In derselben Testreaktion wurde anschließend der Einfluss der Reaktionstemperatur und der Konzentration des Reaktionsgemisches auf die Effizienz der DKR untersucht. Als Katalysatoren wurden die (Thio-)Harnstoffe **75** und **41** verwendet. Die Ergebnisse sind in Tab. 5-4 dargestellt.

**Tab. 5-4:** Einfluss der Temperatur und der Konzentration des Reaktionsgemisches auf den Ausgang der DKR von Azlacton *rac-5e*.



Eintrag	Katalysator	Temperatur	Konzentration [mmol/l]	Zeit [h]	Umsatz [%]	ee [%]
1	<b>75</b>	RT	100	24	36	87
2	<b>75</b>	RT	170	24	60	86
3	<b>75</b>	RT	340	24	71	82
4	<b>41</b>	RT	100	48	69	83
5	<b>41</b>	0°C	100	48	37	88
6	<b>41</b>	-20°C	100	48	16	91

Die Erhöhung der Konzentration des Reaktionsgemisches von 100 auf 340 mmol/l (in Bezug auf *rac-5e*) bewirkte eine schnellere Reaktion, bei Verringerung des Enantiomerenüberschusses von 87 auf 82 % (Tab. 5-4, Einträge 1-3). Ein gegenläufiger Trend wurde durch Verringerung der Reaktionstemperatur von RT auf -20 °C beobachtet (Einträge 4-6). Nach einer Reaktionszeit von 24 h wurde bei -20 °C lediglich ein Umsatz von 16 %, im Vergleich zu 69 % Umsatz bei RT erzielt, doch stieg der Enantiomerenüberschuss von 83 % auf 91 % an. Der Einfluss der Katalysatorbeladung auf die Reaktionsgeschwindigkeit der DKR wird in Abschnitt 5.2.6.1 beschrieben.

### 5.2.4 Katalyseexperimente III: Optimierung der Katalysatorstruktur

Durch die Untersuchung einer Bibliothek von bifunktionalen (Thio-)Harnstoffverbindungen wurde angestrebt, einen möglichst effektiven Organokatalysator für die DKR von Azlactonen zu identifizieren. Gleichzeitig war es Ziel, Struktur-Wirkungs-Beziehungen abzuleiten, die für die Aufklärung des Reaktionsmechanismus nützlich sind. Als Testreaktion diente die Ringöffnung des *tert*-Butyl-substituierten Azlactons *rac-5e* durch Allylalkohol (1.5 eq). Sämtliche Reaktionen wurden im Lösungsmittel Toluol, mit einer Katalysatorbeladung von 5 mol-% und bei Raumtemperatur durchgeführt (Abb. 5-17).

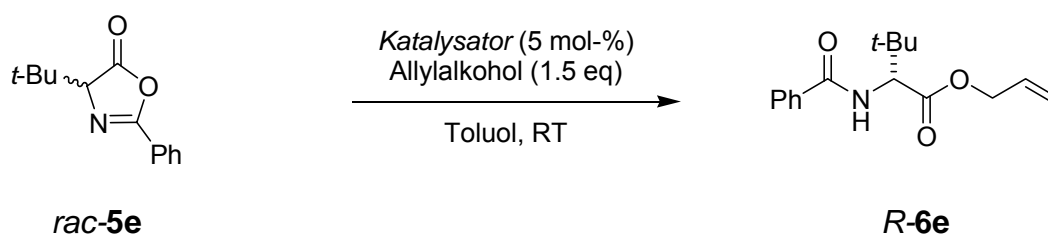


Abb. 5-17: Alkoholische DKR des von *tert*-Leucin abgeleiteten Azlactons *rac-5e*.

In ersten Experimenten wurde ein Satz von bifunktionalen 3,5-Bis(trifluormethyl)phenyl-substituierten (Thio-)Harnstoffen getestet, die von strukturell unterschiedlichen Diaminen abgeleitet sind (Abb. 5-18 und Abb. 5-19). Die Ergebnisse sind in Tab. 5-5 zusammengestellt

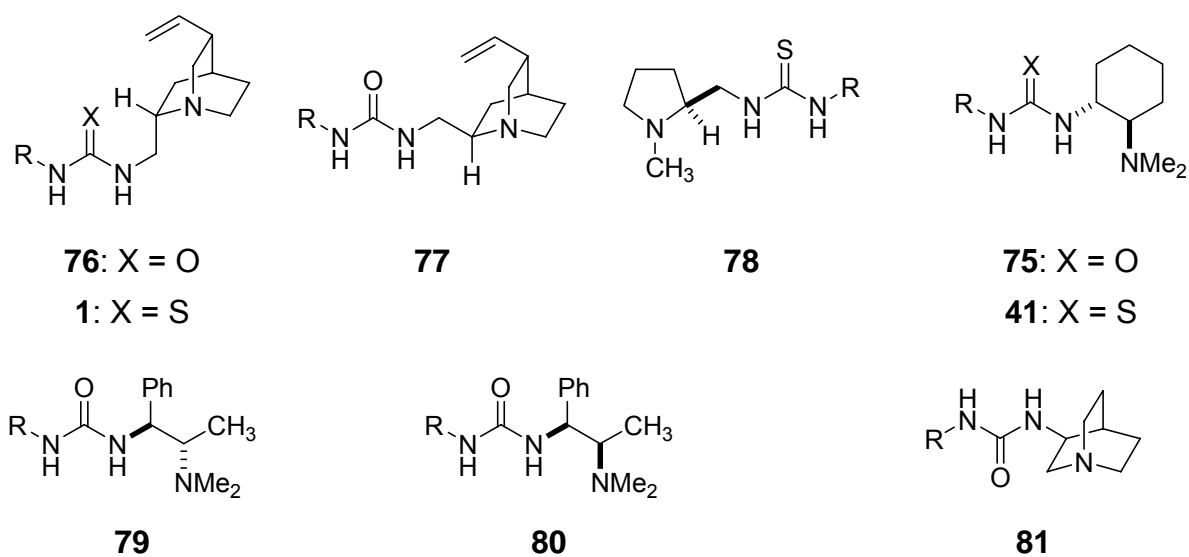
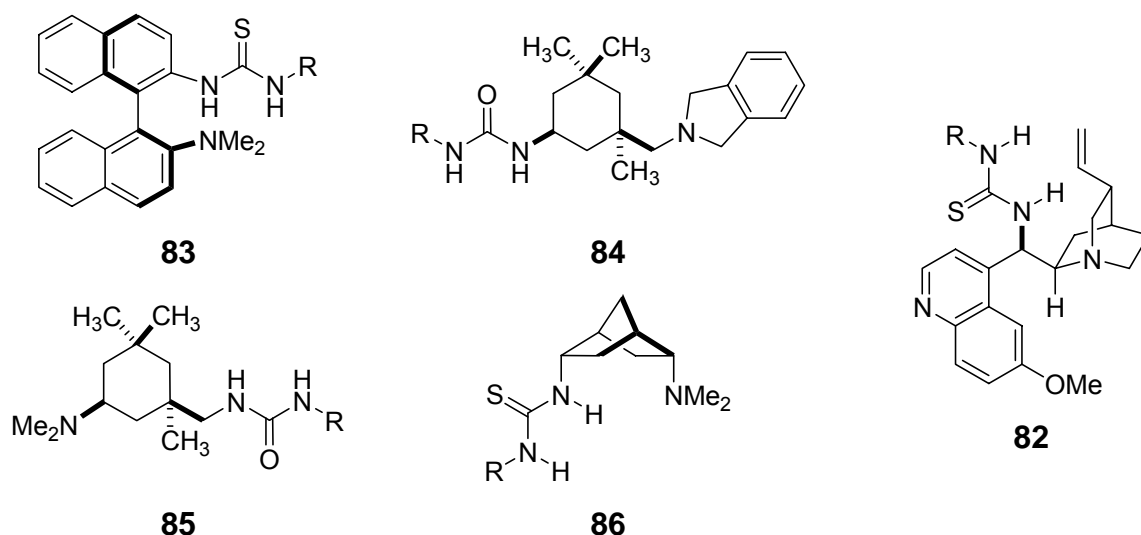


Abb. 5-18: (Thio-)Harnstoffverbindungen mit unterschiedlichen Diamin-Einheiten (R = 3,5-Bis(trifluormethyl)phenyl).



**Abb. 5-19:** Weitere getestete (Thio-)Harnstoffverbindungen mit unterschiedlichen Diamin-Einheiten (R = 3,5-Bis(trifluormethyl)phenyl).

Auffällig ist zunächst, dass alle bifunktionalen (Thio-)Harnstoffe, die von 1,4-Diaminen abgeleitet sind, katalytisch inaktiv sind (Tab. 5-5, Einträge 11 bis 14). Im Gegensatz dazu zeigten die von 1,2-Diaminen abgeleiteten Verbindungen katalytische Aktivität bei stark unterschiedlicher Selektivität.

**Tab. 5-5:** Screening zur Optimierung des *Brønsted*-basischen Teils der bifunktionalen Organokatalysatoren.

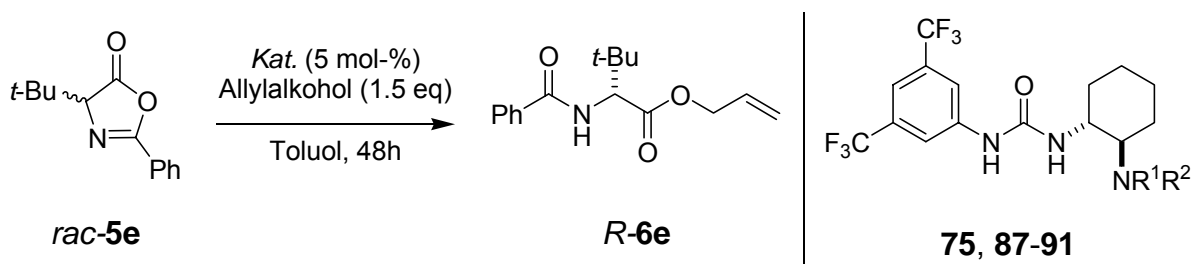
Eintrag	Katalysator	t [h]	Umsatz [%]	ee [%]
1	<b>76</b>	72	78	38 <sup>[a]</sup>
2	<b>1</b>	72	68	45 <sup>[a]</sup>
3	<b>77</b>	72	71	33 <sup>[a]</sup>
4	<b>78</b>	48	5	21 <sup>[a]</sup>
5	<b>75</b>	48	67	87
6	<b>41</b>	48	69	83
7	<b>79</b>	48	6	78 <sup>[a]</sup>
8	<b>80</b>	72	9	<2
9	<b>81</b>	24	8	7
10	<b>82</b>	48	27	55
11	<b>83</b>	24	<2	<2
12	<b>84</b>	48	<2	<2
13	<b>85</b>	24	<2	<2
14	<b>86</b>	24	<2	<2

<sup>[a]</sup> Das (*S*)-konfigurierte Produkt *S*-6e wurde bevorzugt gebildet.

Die Katalysatoren mit Quinuclidin-Rückgrat **76**, **1**, **77**, **81** und **82**, der von Prolin abgeleitete Katalysator **78** und der von Ephedrin abgeleitete Katalysator **80** lieferten das Produkt in Enantioselektivitäten von weniger als 55 % (Einträge 1-4 und 8-10). Signifikant höhere Enantioselektivitäten konnten, bei allerdings nur geringer Aktivität, mit dem von Pseudoephedrin abgeleiteten Katalysator **79** erzielt werden (Eintrag 7). Als effektivste Katalysatoren erwiesen sich die von 1,2-Cyclohexandiamin abgeleiteten Verbindungen **75** und **41** (Einträge 5-6). Aus diesem Grunde wurde für die folgende Strukturoptimierung der Katalysatoren am Cyclohexandiamin-Rückgrat festgehalten.

In einer weiteren Reihe von Experimenten wurde der sterische Einfluss der Substituenten am N-Atom der *Brønsted*-basischen tertiären Aminogruppe untersucht. Die Ergebnisse sind in Tab. 5-6 zusammengefasst.

**Tab. 5-6:** Variation der Substituenten am N-Atom des *Brønsted*-basischen tertiären Amins.

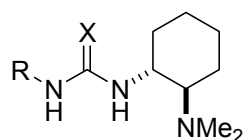


Eintrag	Katalysator	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Umsatz [%]	ee [%]
1	<b>75</b>	Me	Me	67	87
2	<b>87</b>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -		75	75
3	<b>88</b>	Et	Et	16	73
4	<b>89</b>	Bn	Bn	<2	<2
5	<b>90</b>	Me	Bn	<2	<2
6	<b>91</b>	Allyl	Allyl	<2	<2

Der Austausch beider Methylgruppen von **75** gegen eine Pyrrolidgruppe in Verbindung **87** führte bei leicht erhöhtem Umsatz zu einem verringerten Enantiomerenüberschuss des Produktes **6e** (75 % ee gegenüber 87 % ee mit **75**, Tab. 5-6, Einträge 1 und 2). Wurde der sterische Anspruch der Substituenten durch Austausch der Methyl- gegen Ethylgruppen erhöht, verringerte sich die Selektivität geringfügig und die katalytische Aktivität dramatisch. Nach einer Reaktionszeit von 48 h wurde mit dem Harnstoff **88** ein Umsatz von lediglich 16 % erreicht (Eintrag 3). Eine weitere Erhöhung des sterischen Anspruchs durch Einführung von Benzyl- und Allylsubstituenten führte zum totalen Verlust der katalytischen Aktivität

(Einträge 4-6). Dies war interessanterweise auch dann zu beobachten, wenn nur eine der Methylgruppen gegen eine Benzylgruppe ausgetauscht war (Eintrag 5).

Alle bisher getesteten Katalysatoren trugen einen 3,5-Bis(trifluormethyl)phenyl-Substituenten am zweiten N-Atom der (Thio-)Harnstoffeinheit. Es wurde angenommen, dass der Austausch dieser Gruppe gegen Substituenten mit veränderten elektronischen und sterischen Eigenschaften einen Einfluss auf die Aktivität und Enantioselektivität der Katalysatoren haben sollte. Um dies zu prüfen, wurde eine Bibliothek von bifunktionalen (Thio-)Harnstoffen sowie das Guanidin **92** und die Guanidiniumverbindung **93** im Hinblick auf ihre katalytischen Eigenschaften in der DKR von Azlactonen getestet (Abb. 5-20). Alle diese Verbindungen besitzen ein *N,N*-Dimethyl-1,2-diaminocyclohexangerüst.



**94:** R = H, X = O

**95:** 3,5-(NO<sub>2</sub>)C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>, X = O

**96:** 2,4,6-(Me)<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>2</sub>, X = O

**97:** R = 3-Pyridin, X = S

**2:** R = Me, X = S

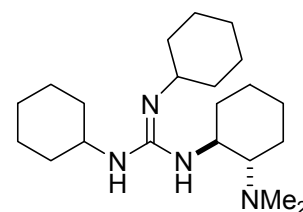
**3:** R = Bn, X = O

**98:** R = *c*-Hex, X = S

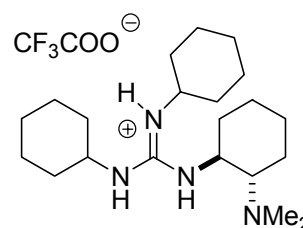
**99:** R = 1-Adamantyl, X = S

**100:** R = (*R*)-PhCH(CH<sub>3</sub>), X = O

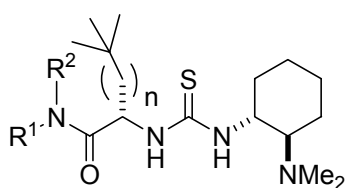
**101:** R = (*S*)-PhCH(CH<sub>3</sub>), X = O



**92**



**93**



**102:** R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = Me, n = 0

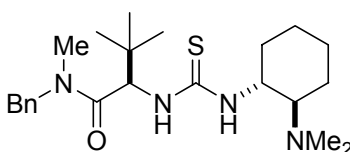
**103:** R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = Et, n = 0

**4:** R<sup>1</sup> = Me, R<sup>2</sup> = Bn, n = 0

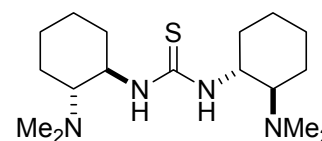
**104:** R<sup>1</sup> = H, R<sup>2</sup> = Bn, n = 0

**105:** R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = *i*-Bu, n = 0

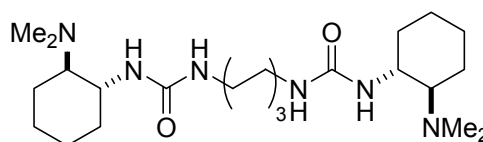
**106:** R<sup>1</sup> = Me, R<sup>2</sup> = Bn, n = 1



**108**



**107**



**109**

Abb. 5-20: Variation der Substituenten am N-Atom des (Thio-)Harnstoffs.

Die Ergebnisse dieser Experimente sind in Tab. 5-7 und Tab. 5-8 zusammengefasst.

**Tab. 5-7:** Ergebnisse der Katalyseexperimente mit verschiedenen achiralen Substituenten am N-Atom des (Thio-)Harnstoffkatalysators.

Eintrag	Katalysator	t [h]	Umsatz [%]	ee [%]
1 <sup>[a]</sup>	<b>94</b>	24	7	58
2	<b>95</b>	48	66	86
3	<b>96</b>	48	9	84
4	<b>97</b>	48	12	82
5	<b>2</b>	66	35	78
6	<b>3</b>	48	13	81
7	<b>98</b>	48	47	87
8	<b>107</b>	48	33	88
9	<b>99</b>	48	32	87
10	<b>109</b>	48	30	80

<sup>[a]</sup> Anstelle des Azlactons *rac*-**5e** wurde, unter ansonsten identischen Bedingungen, *rac*-**5a** eingesetzt.

Das strukturell einfachste Derivat des bislang selektivsten Katalysators **75** wird durch Austausch des 3,5-Bis(trifluormethyl)phenylsubstituenten gegen ein Wasserstoffatom erhalten. Erstaunlicherweise zeigte bereits Verbindung **94** eine moderate Enantioselektivität in der Ringöffnung des von Phenylalanin abgeleiteten Azlactons *rac*-**5a** (Tab. 5-7, Eintrag 1). Nach Austausch der Trifluormethylgruppen des Harnstoffs **75** gegen Nitrogruppen in Verbindung **95** konnte praktisch keine Änderung der Aktivität und Selektivität beobachtet werden (Eintrag 2). Im Gegensatz dazu bewirkte der elektronenreiche und sterisch anspruchsvolle Mesitylsubstituent des Harnstoffs **96** eine deutlich verlangsamte Alkoholyse des Azlactons *rac*-**5a** (Eintrag 3). Im Einklang mit dieser Beobachtung steht, dass das Derivat **97** mit einem elektronenschiebenden Pyridyl-Substituenten, vergleichbare katalytische Eigenschaften wie **96** besaß (Eintrag 4). Nach einer Reaktionszeit von 48 h wurde ein Umsatz von 12 % erreicht, wobei das Produkt **6e** mit einem Enantiomerenüberschuss von 82 % gebildet wurde. Die Verbindungen **2**, **3**, **98** und **99** tragen Alkylsubstituenten unterschiedlichen sterischen Anspruchs. Mit Hilfe der Methyl- und Benzyl-substituierten Katalysatoren **2** und **3** wurde der Ester **6e** mit 78 bzw. 81 % ee gebildet, doch war der Umsatz geringer als mit Katalysator **75** (Einträge 5 und 6). Eine deutlich schnellere Reaktion wurde mit dem Cyclohexyl-substituierten Thioharnstoff **98** erzielt. In diesem Fall wurde das Produkt **6e** nach 48 h bei einem Umsatz von 47 % in 87 % ee erhalten (Eintrag 7).

Vergleichbare Ergebnisse konnten mit dem  $C_2$ -symmetrischen Katalysator **107** erzielt werden (Eintrag 8). Die Vergrößerung des Substituenten durch Einführung eines Adamantylrestes in Verbindung **99** brachte keine verbesserte Enantioselektivität (Eintrag 9). Auch das Vorhandensein von zwei katalytisch aktiven Zentren in Katalysator **109** führte zu keiner erhöhten Aktivität der Verbindung. Der erzielte Enantiomerenüberschuss lag mit 80 % im gleichen Bereich wie die mit den Katalysatoren **2** und **3** erreichten Enantiomerenüberschüsse (Eintrag 10 sowie 5 und 6).

**Tab. 5-8:** Ergebnisse der Katalyseexperimente mit verschiedenen chiralen Substituenten am N-Atom des (Thio-)Harnstoffs sowie den Guanin- bzw. Guanidiniumverbindungen **92** und **93**.

Eintrag	Katalysator	t [h]	Umsatz [%]	ee [%]
1	<b>100</b>	72	28	85
2	<b>101</b>	24	18	88
3	<b>102</b>	24	23	91
4	<b>103</b>	48	26	90
5	<b>4</b>	48	28	95
6	<b>104</b>	48	38	92
7	<b>105</b>	48	15	86
8	<b>108</b>	24	3	77
9	<b>106</b>	48	23	92
10	<b>92</b>	3	30	9
11	<b>93</b>	24	<2	<2

Um den Einfluss eines zusätzlichen chiralen Zentrums in diesem Teil des Moleküls zu studieren, wurden die beiden diastereomeren, von (*R*)- und (*S*)-Phenylethylamin abgeleiteten, Katalysatoren **100** und **101** in der Alkohololyse des Azlactons **5e** getestet. In beiden Fällen wurden keine erhöhten Enantioselektivitäten erzielt (Tab. 5-8, Einträge 1 und 2). In den Thioharnstoffen **102-105** und **4**, die eine (*S*)-*tert*-Leucinamid-Einheit besitzen, ist der Substituent am zusätzlichen chiralen Zentrum sterisch bedeutend anspruchsvoller. Mit den Katalysatoren **102-104** und **4** wurden Selektivitäten von > 90 % ee erzielt (Einträge 3-6). Es zeigte sich zudem, dass das Substitutionsmuster am N-Atom des Amids sowohl die Aktivität als auch die Selektivität beeinflusst. Durch Austausch der *N,N*-Dimethyl bzw. *N,N*-Diethyl-Substituenten der Thioharnstoffe **102** und **103** (91 bzw. 90 % ee) gegen *N*-Methyl-*N*-Benzyl-Substituenten (**4**) stieg die Selektivität signifikant an (Einträge 3-5). Nach 48 h wurde der Ester **6e** in Gegenwart des Katalysators **4** mit einem Enantiomerenüberschuss von 95 %

erhalten. Der Umsatz betrug nach dieser Reaktionszeit 28 %. Die Untersuchung der zu **4** diastereomeren Verbindung **108** zeigte deutlich, dass es sich bei dem letztgenannten Thioharnstoff um das „*mismatched*“-Diastereomer handelt. Unter Zusatz von 5 mol-% des von (*R*)-*tert*-Leucin abgeleiteten Thioharnstoffs **108** wurde ein dramatisch verringerter Umsatz (3 % im Vergleich zu 28 %) und Enantiomerenüberschuss (77 % im Vergleich zu 95 %) des Produktes **6e** beobachtet (Einträge 8 und 5). Ein Austausch der Methylgruppe des „*matched*“-Katalysators **4** durch ein Wasserstoffatom führte zu höherem Umsatz (von 28 % auf 38 % nach 48 h) bei allerdings geringerer Selektivität (92 % gegenüber 95 % ee, Einträge 6 und 5). Die Vergrößerung des sterischen Anspruchs der Amid-Substituenten durch Einführung von *iso*-Butylsubstituenten in Katalysator **105** führte zu verminderter Aktivität und Selektivität (Eintrag 7). Auch der Wechsel des Substituenten am zusätzlichen Chiralitätszentrum von *tert*-Butyl zu *neo*-Pentyl (**106**) führte zu keiner Verbesserung der Aktivität oder Selektivität des Katalysators (Eintrag 9).

Verbindung **92** mit einer Guanidinfunktion zeigte bei geringem Enantiomerenüberschuss eine hohe katalytische Aktivität. Nach 3 h war ein Umsatz von 30 % erreicht (Eintrag 10). Die korrespondierende Guanidiniumverbindung **93** zeigte keine katalytische Aktivität (Eintrag 11).

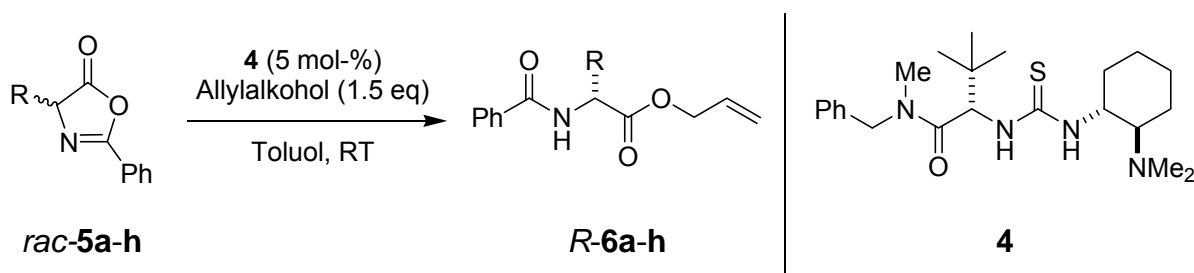


### 5.2.5 Bestimmung des Substratspektrums

Um das Substratspektrum der organokatalytischen DKR zu untersuchen wurden acht verschiedene Azlactone *rac-5a-h*, abgeleitet von natürlichen und nicht-natürlichen  $\alpha$ -Aminosäuren, in Gegenwart des Katalysators **4** (5 mol-%) mit Allylalkohol (1.5 eq) umgesetzt. Die Ergebnisse sind in Tab. 5-9 dargestellt.

In allen Fällen wurden die korrespondierenden Ester in Enantiomerenüberschüssen von > 61 % erhalten. Die DKR der von Valin, Leucin, *tert*-Leucin und Neopentylglycin abgeleiteten Azlactone lieferte die *N*-Benzoyl- $\alpha$ -aminosäureallylester in exzellenten Enantiomerenüberschüssen von mehr als 90 % (Einträge 3-6). Die Produkte der Ringöffnung der Phenylalanin-, Alanin- und Methionin-Azlactone wurden mit 78 bis 80 % ee erhalten (Einträge 1, 2, 7). Einzig die Alkohololyse des phenylsubstituierten Azlactons *rac-5h* verlief mit signifikant schlechterer Selektivität (61 % ee, Eintrag 8).

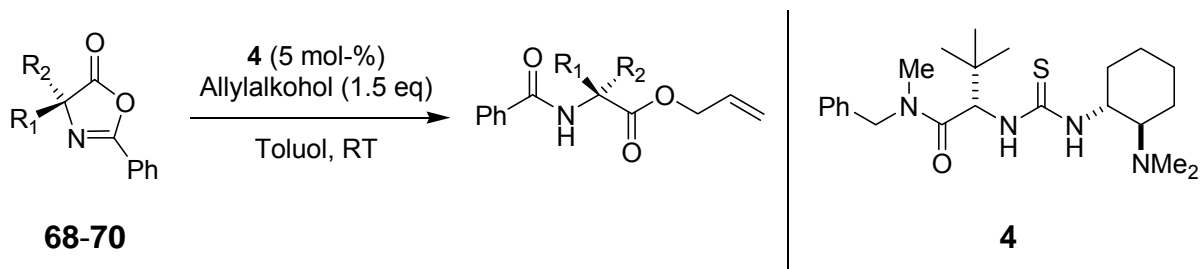
**Tab. 5-9:** Alkohololytische DKR einer Auswahl von Azlactonen, katalysiert durch den bifunktionalen Thioharnstoff **4**.



Eintrag	Azlacton	R	t [h]	Umsatz [%]	ee [%]
1	<i>rac-5a</i>	PhCH <sub>2</sub>	48	77	78
2	<i>rac-5b</i>	Me	24	94	80
3	<i>rac-5c</i>	<i>i</i> -Pr	48	59	92
4	<i>rac-5d</i>	<i>i</i> -Bu	48	77	91
5	<i>rac-5e</i>	<i>t</i> -Bu	48	28	95
6	<i>rac-5f</i>	Neopentyl	48	68	90
7	<i>rac-5g</i>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> SMe	48	72	80
8	<i>rac-5h</i>	Ph	48	29	61

Im Gegensatz dazu gelang die Alkohololyse der 4,4-disubstituierten Azlactone **68**, *rac-69* und *rac-70* unter den analogen Reaktionsbedingungen nicht (Tab. 5-10).

Tab. 5-10: Versuch der Alkohololyse disubstituierter Azlactone.



Eintrag	Azlacton	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	t	Umsatz [%]	ee [%]
1	<b>68</b>	Me	Me	17 h	<2	<2
2	<i>rac</i> - <b>69</b>	Ph	Me	24 h	<2	<2
3	<i>rac</i> - <b>70</b>	Ph	Allyl	8 d	<2	<2

Erst durch Verwendung des aktiveren Katalysators **75** und Methanol als Nukleophil (1.5 eq) konnte im Falle des Azlactons **68** nach fünf Tagen ein Umsatz von 42 % bestimmt werden. Die parallel dazu durchgeführte Kontrollreaktion ohne Katalysator zeigte nach gleicher Reaktionszeit kein Produkt.

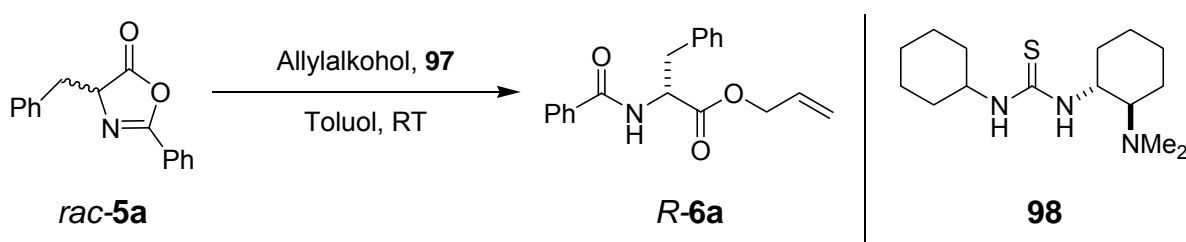
## 5.2.6 Kinetische und spektroskopische Untersuchungen der DKR von Azlactonen

### 5.2.6.1 Bestimmung der kinetischen Parameter der DKR von Azlactonen

Um das Geschwindigkeitsgesetz für die organokatalytische DKR von Azlactonen aufzustellen, wurde die kinetische Ordnung der Reaktion in Bezug auf beide Substrate und den Katalysator bestimmt. Ein allgemeiner Ansatz für das Geschwindigkeitsgesetz dieser Reaktion ist in Gleichung (1) dargestellt:

$$v = k \cdot [\text{Azlacton}]^a \cdot [\text{Alkohol}]^b \cdot [\text{Katalysator}]^c \quad (1)$$

Der Parameter  $a$  gibt hierbei die Reaktionsordnung in Bezug auf das Azlacton an. Analog dazu sind  $b$  und  $c$  die Reaktionsordnungen in Bezug auf den Alkohol bzw. den Katalysator. Als Modellreaktion für die folgenden Experimente wurde die Alkoholyse des von Phenylalanin abgeleiteten Azlactons **rac-5a** in Gegenwart des Katalysators **98** gewählt (Abb. 5-21). Als Nukleophil wurde Allylkohol verwendet.



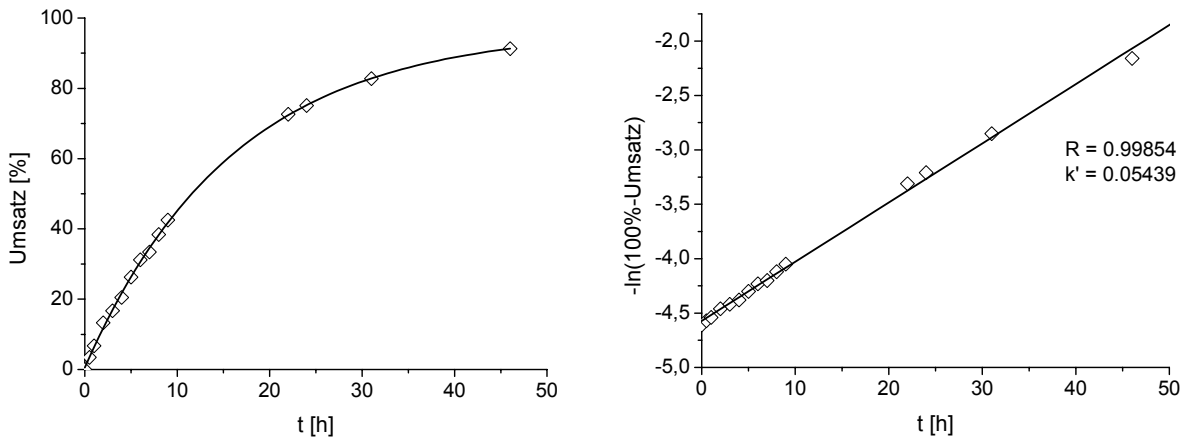
**Abb. 5-21:** Modellreaktion zur Bestimmung der kinetischen Parameter der organokatalytischen DKR von Azlactonen.

Zur Bestimmung der Reaktionsordnung bezüglich des Azlactons **5a** wurde die *Isoliermethode* eingesetzt, wobei der Umsatz der Reaktion unter großem Überschuss (20.0 eq) an Allylkohol verfolgt wurde. Die Katalysatorbeladung betrug 5 mol-%, relativ zum eingesetzten Azlacton. Sollte die Reaktion eine Abhängigkeit erster Ordnung von der Konzentration des Azlactons aufweisen ( $a = 1$ ) vereinfacht sich das Geschwindigkeitsgesetz auf die in Gleichung (2) und (3) dargestellten Formen.

$$v = \frac{d[\text{Azlacton}]}{dt} = -k'[\text{Azlacton}] \quad (2)$$

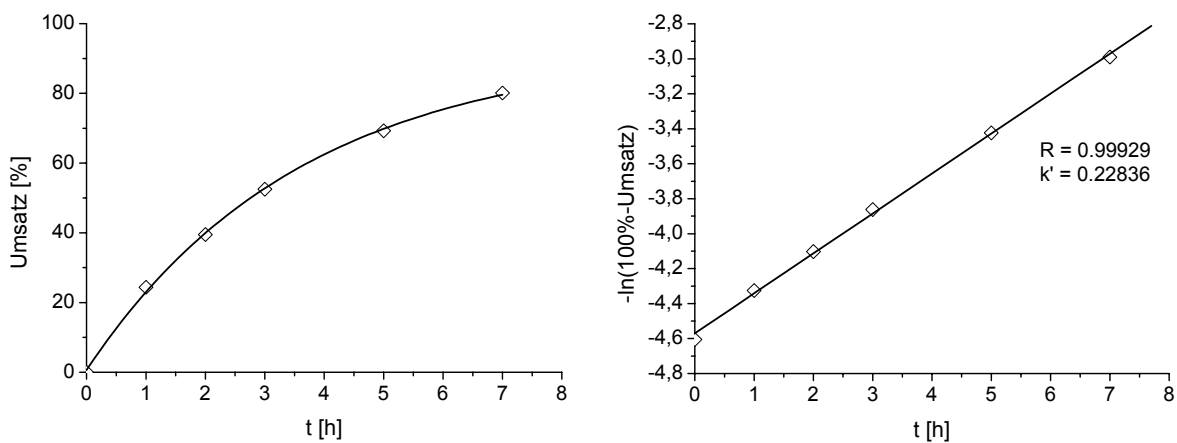
oder in integrierter Form: 
$$\ln \frac{[Azlacton]}{[Azlacton]_0} = -k' \cdot t \quad (3)$$

Im Falle einer Reaktionsordnung von eins sollte demnach eine Auftragung von  $-\ln([Azlacton]/[Azlacton]_0)$  gegen  $t$  eine Gerade mit der Steigung  $k'$  ergeben. Wie in Abb. 5-22 zu sehen ist trifft dies zu.



**Abb. 5-22:** Bestimmung der Reaktionsordnung bezüglich des Azlactons. Umsatzkurve (bis 91 % Umsatz, links) und logarithmische Auftragung nach 1. Ordnung (rechts).

Zur Bestimmung der Reaktionsordnung bezüglich des Alkohols wurde analog vorgegangen, wobei der Umsatz der Reaktion in diesem Falle unter großem Überschuss (10.0 eq) an Azlacton verfolgt wurde. Die Menge an eingesetztem Katalysator betrug erneut 5 mol-%. Auch hier wurde eine Abhängigkeit erster Ordnung bestimmt (Abb. 5-23).



**Abb. 5-23:** Bestimmung der Reaktionsordnung bezüglich des Alkohols. Umsatzkurve (bis 80 % Umsatz, links) und logarithmische Auftragung nach 1. Ordnung (rechts).

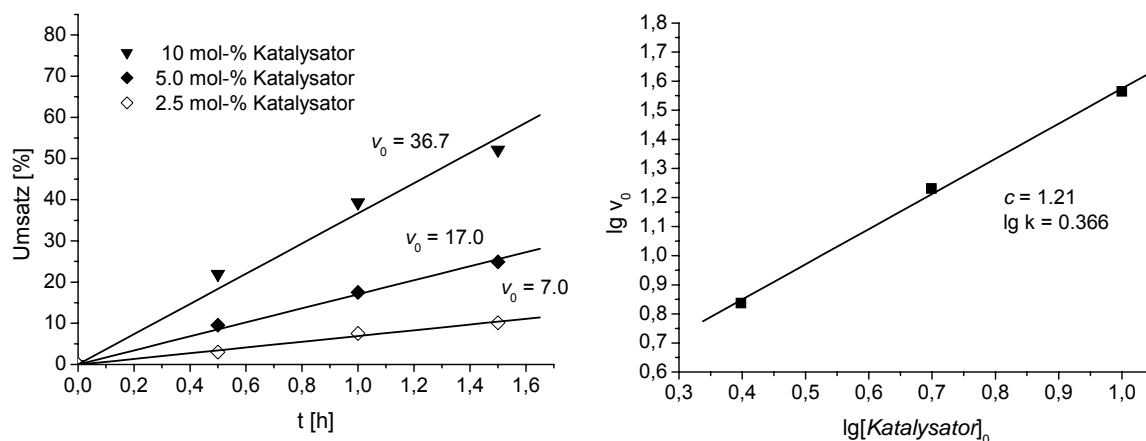
Zur Bestimmung der Reaktionsordnung bezüglich des Katalysators wurde der Umsatz der Reaktion bei verschiedenen Katalysatorkonzentrationen (2.5, 5.0 und 10 mol-%) verfolgt. Die Substrat- und Alkoholkonzentrationen entsprachen den Katalyseexperimenten (Abschnitt 8.5.1, S.202). Die Anfangsgeschwindigkeit  $v_0$  der Reaktion ist in diesem Falle nur von der Konzentration  $[Katalysator]_0$  des Katalysators abhängig (Gleichung (4)).

$$v_0 = k[Katalysator]_0^c \quad (4)$$

Nach dem Logarithmieren erhält man Gleichung (5):

$$\lg v_0 = \lg k + c \lg[Katalysator]_0 \quad (5)$$

Aus der Umsatz-Zeit-Kurve wurden die Anfangsgeschwindigkeiten  $v_0$  der Reaktion bei den unterschiedlichen Katalysatorbeladungen bestimmt. Durch Auftragung von  $\lg v_0$  gegen  $\lg[Katalysator]_0$  wird die Reaktionsordnung  $c$  als Steigung der resultierenden Geraden erhalten (Abb. 5-24).

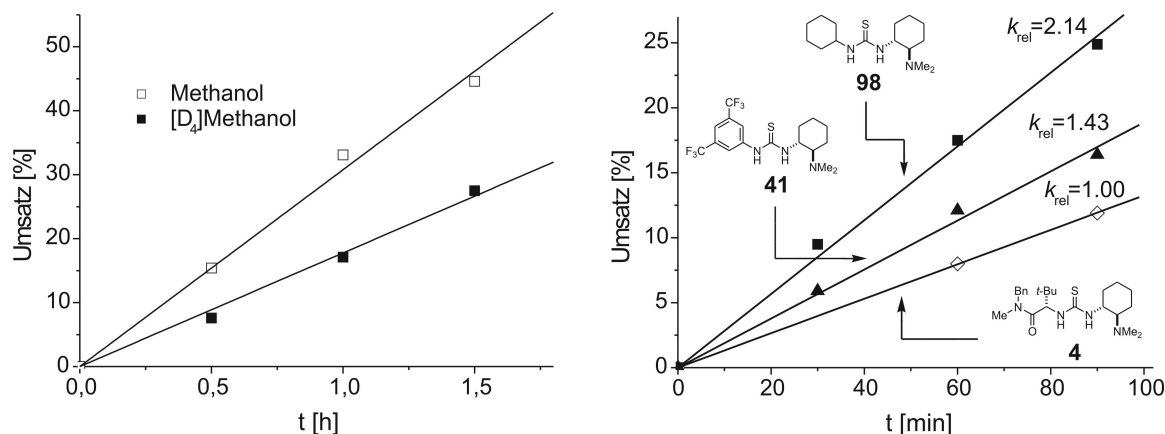


**Abb. 5-24:** Anfangsgeschwindigkeiten der Reaktion bei unterschiedlichen Katalysatorkonzentrationen (links) und Bestimmung der Reaktionsordnung (rechts).

Der für die Reaktionsordnung bezüglich des Katalysators erhaltene Wert beträgt  $c = 1.21$ . Diese Ergebnisse zeigen, dass die untersuchte Reaktion eine Kinetik erster Ordnung bezüglich Azlacton, Alkohol und Katalysator aufweist.

Ein primärer kinetischer Isotopeneffekt  $k_H/k_D$  sollte zu beobachten sein, wenn im geschwindigkeitsbestimmenden Schritt der Reaktion die OH-Bindung des Alkohols

gebrochen wird. Um dies zu untersuchen, wurde die Alkohololyse des Azlactons *rac-5a* in Gegenwart von Katalysator **98** (5 mol-%), unter sonst identischen Bedingungen, mit Methanol und [D<sub>4</sub>]Methanol als Nukleophil durchgeführt (jeweils 1.5 eq). Durch Vergleich der Anfangsgeschwindigkeiten der beiden Reaktionen konnte ein kinetischer Isotopeneffekt von  $k_H/k_D = 1.73$  berechnet werden (Abb. 5-25, links).

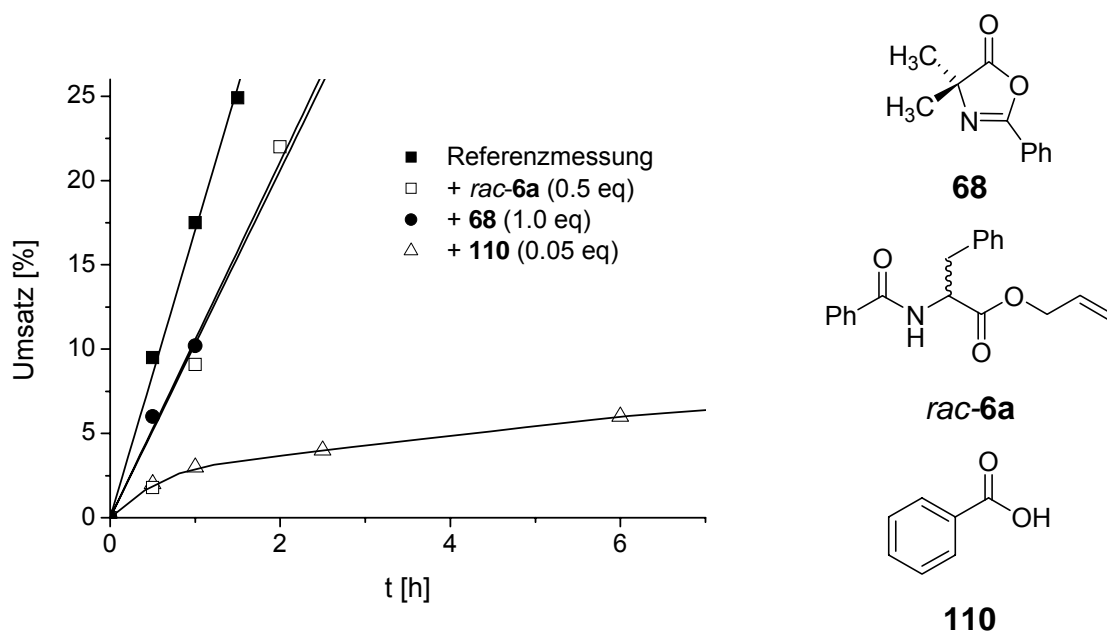


**Abb. 5-25:** Bestimmung des kinetischen Isotopeneffekts der Methanololyse von Azlacton *rac-5a* in Gegenwart des Katalysators **98** (links). Einfluss der Struktur des Katalysators auf die Reaktionsgeschwindigkeit der DKR von Azlactonen (rechts).

Der Einfluss der Katalysatorstruktur auf die Reaktionsgeschwindigkeit der alkoholischen Ringöffnung des Azlactons *rac-5a* wurde bestimmt, indem die Anfangsgeschwindigkeiten der Reaktion unter Verwendung von jeweils 5 mol-% der Katalysatoren **98**, **41** und **4** gemessen wurden (Abb. 5-25, rechts). Dies geschah unter den Standard-Reaktionsbedingungen (Abschnitt 8.5.1, S.202) mit Allylalkohol (1.5 eq) als Nukleophil. Durch den Vergleich der Geschwindigkeitskonstanten der drei Reaktionen zeigte sich, dass die katalytische Aktivität der Thioharnstoffe in der Reihe **4** > **41** > **98** zunimmt. Wird dem selektivsten Katalysator **4** eine relative Geschwindigkeitskonstante  $k_{rel}$  von eins zugeordnet, besitzt der Bis(trifluormethyl)phenylsubstituierte Thioharnstoff **41** einen  $k_{rel}$ -Wert von 1.43. Das Cyclohexylderivat **98** ist mehr als zweimal so reaktiv wie **4** ( $k_{rel} = 2.14$ ).

Um weitere Informationen über die Wechselwirkung zwischen Katalysator und Substrat zu erhalten, wurden der Testreaktion (Azlacton *rac-5a*, Allylalkohol (1.5 eq) und 5 mol-% Thioharnstoffkatalysator **98**) verschiedene Additive zugegeben und jeweils der Umsatz in Abhängigkeit von der Reaktionszeit bestimmt. Unter Zusatz des Azlactons **68** (1.0 eq) und des Produktes *rac-6a* (0.5 eq) der Alkohololyse wurde eine geringe Verlangsamung der

Reaktion beobachtet (Abb. 5-26). Im Gegensatz dazu kam die Reaktion in Gegenwart von nur 5 mol-% Benzoesäure **110** praktisch zum Erliegen.

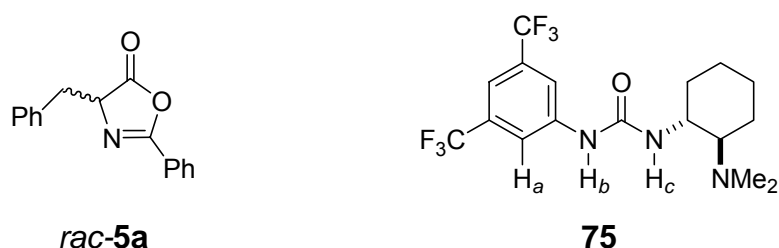


**Abb. 5-26:** Untersuchungen zur Inhibition der organokatalytischen DKR von Azlactonen durch Zugabe von Produktester *rac-6a* (0.5 eq), Azlacton **68** (1.0 eq) oder Benzoesäure **110** (0.05 eq).

Ein analoger Effekt wurde beobachtet, wenn die Reaktion in Anwesenheit von Azlacton **68** durchgeführt wurde, das signifikante Mengen an Carbonsäuren als Verunreinigungen enthielt. Hinweise darauf, dass in diesen Fällen eine Inhibition des Katalysators durch Protonierung erfolgt, wurden durch NMR spektroskopische Untersuchungen erhalten, die im folgenden Abschnitt 5.2.6.2 beschrieben sind.

### 5.2.6.2 Untersuchungen des Katalysator-Substrat-Komplexes

Vor dem Hintergrund, dass zwischen dem (Thio-)Harnstoffkatalysator und dem Azlacton *Lewis*-Säure-*Lewis*-Base Wechselwirkungen stattfinden können, ist offensichtlich, dass sowohl das Imin-N-Atom als auch das Carbonyl-O-Atom des Azlactons als Wasserstoffbrückenakzeptor fungieren kann. Die Bildung eines 1:1 Komplexes aus Azlacton und Katalysator wurde durch ESI-MS Analyse einer äquimolaren Lösung aus Azlacton *rac*-**5a** und Katalysator **75** nachgewiesen (Abb. 5-27).



**Abb. 5-27:** Azlacton **5a** und Harnstoffkatalysator **75**. Modellsubstrate für die Untersuchung des Komplexes aus Azlacton und Katalysator.

In diesem Fall konnte mit  $m/z = 649.3$  lediglich der protonierte 1:1 Komplex aus **5a** und **75** nachgewiesen werden. Aggregate anderer Zusammensetzung konnten nicht detektiert werden. Die Bestimmung der Molmasse der Katalysatoren **75** und der analogen Thioharnstoffverbindung **41** mittels Dampfdruck-Osmometrie ergab, dass die Katalysatoren auch in Abwesenheit des Azlactons nur eine geringe Aggregation aufweisen.<sup>[77]</sup> Die ermittelten Molmassen von  $503 (\pm 40)$  g/mol und  $533 (\pm 30)$  g/mol sind nur wenig größer als die der Monomere ( $397.4$  und  $413.4$  g/mol).

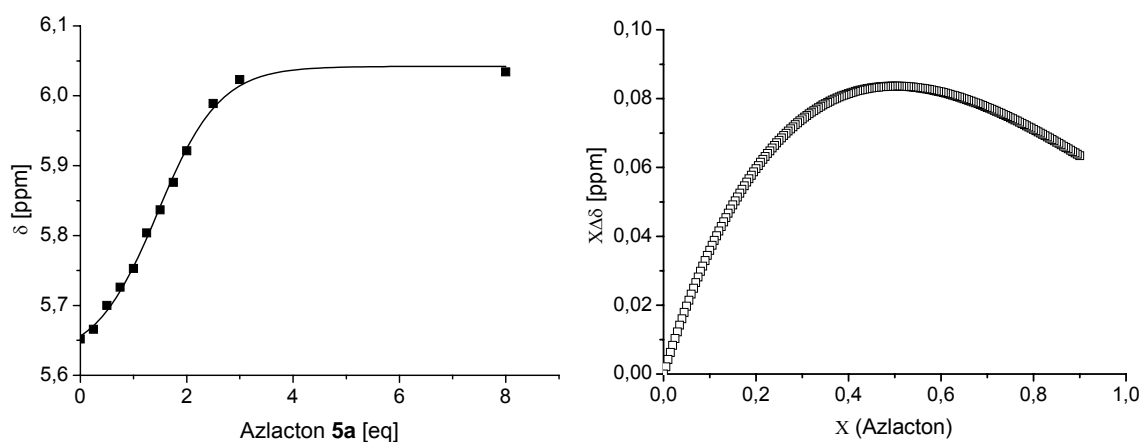
Durch  $^{15}\text{N}$ -NMR-spektroskopische Untersuchungen wurde versucht, Aufschluss über die Struktur des Katalysator-Azlacton-Komplexes zu erhalten. Es zeigte sich, dass das  $^{15}\text{N}$ -NMR Signal des Azlactons **5a**, gelöst in  $[\text{D}_8]$ Toluol, nach Zugabe einer äquimolaren Menge an Katalysator **98** um 78 ppm hochfeldverschoben ist. Dieser Befund liefert einen Hinweis darauf, dass die Koordination des Katalysators an das Azlacton, in Abwesenheit des Nukleophils, über das Imin-N-Atom erfolgt. Um die Bindungskonstante des Komplexes aus Azlacton und Katalysator zu bestimmen, wurde eine  $^1\text{H}$ -NMR-Titration einer Lösung des Katalysators **75** mit Azlacton **5a** durchgeführt (in  $[\text{D}_8]$ Toluol). Mit Hilfe von Gleichung (6) kann die Komplexbildungskonstante  $K$  bei Stoffmengenäquivalenz von Katalysator und Azlacton berechnet werden.<sup>[78]</sup>



$$\frac{1}{K} = \frac{(\delta - \delta_h) \cdot [H]_t}{(\delta - \delta_h)} - ([H]_t + [G]_t) + \frac{(\delta_c - \delta_h)}{(\delta - \delta_h)} \cdot [G]_t \quad (6)$$

- $K$       Komplexbildungskonstante  
 $[H]_t$     Gesamtkonzentration des Harnstoffs **75** (host)  
 $[G]_t$     Gesamtkonzentration des Azlactons **5a** (guest)  
 $\delta$         chemische Verschiebung bei Stoffmengenäquivalenz  
 $\delta_h$       chemische Verschiebung des Protons  $H_c$  im freien Harnstoff  
 $\delta_c$       Grenzwert der chemischen Verschiebung des Protons  $H_c$  im Komplex

Unter Zugabe von Azlacton **5a** zeigte sich eine deutliche Tieffeldverschiebung der Harnstoff NH-Protonen  $H_b$  und  $H_c$  sowie der ortho-Protonen  $H_a$  (Abb. 5-27). Nach Sättigung war das NH-Proton  $H_c$  um 0.39 ppm verschoben, die Verschiebung des ortho-Protons  $H_a$  war mit 0.15 ppm geringer. Mit steigender Konzentration an Azlacton **5a** wurde das Signal des Protons  $H_b$  durch die Signale der aromatischen Protonen von **5a** und **75** überlagert. Aus diesem Grunde wurde die Komplexbildungskonstante  $K$  aus der Titrationskurve von Proton  $H_c$  berechnet (Abb. 5-28, links). Es ergab sich ein Wert von  $K = 9.3$  l/mol.



**Abb. 5-28:** NMR-Titrationskurve der Titration von **75** mit Azlacton **5a** (links). Aufgetragen ist die chemische Verschiebung des Protons  $H_c$  bei steigender Menge an Azlacton **5a**. Job-Plot mit Maximum bei  $X = 0.5$ , was auf ein Komplexierungsverhältnis von 1:1 schließen lässt (rechts). Auffällig ist der sigmoide Verlauf der Titrationskurve und die Asymmetrie des Job-Plots.

Mit Hilfe dieser Daten konnte die Stöchiometrie des Komplexes aus Harnstoff **75** und Azlacton **5a** bestimmt werden. Nach der Methode von Job (Job-Plot) wird das Produkt des Stoffmengenanteils  $X$  des Azlactons **5a** und der Größe  $\Delta\delta$  gegen  $X$  aufgetragen (Abb. 5-28,

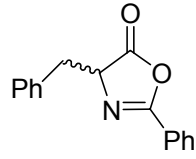
rechts).<sup>[79]</sup> Dabei ist  $\Delta\delta$  als die Differenz der chemischen Verschiebungen des Protons  $H_c$  im freien Harnstoff **75** und im Komplex, beim jeweiligen Stoffmengenanteil X (Gleichung (7)).

$$\Delta\delta = \delta_{\text{observed}} - \delta_h \quad (7)$$

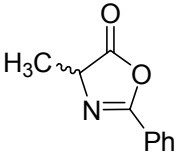
Die Werte für  $\delta_{\text{observed}}$  wurden mittels der nicht-linearen Kurvenanpassung der Titrationskurve berechnet. Auf diese Weise wurde ein Komplexierungsverhältnis von 1:1 zwischen Harnstoff **75** und Azlacton **5a** bestimmt.

Zur Bestimmung des Einflusses, den unterschiedliche Substituenten am  $\alpha$ -C-Atom des Azlactons auf die Bindungsstärke zum Katalysator haben, wurde das Titrationsexperiment mit dem methylsubstituierten Alanin-Azlacton **5b** wiederholt. In diesem Fall konnte keine Sättigung der Verschiebung von Proton  $H_c$  erreicht werden. Daher war es nicht möglich die Bindungskonstante des Komplexes zu bestimmen, doch konnte durch Vergleich der chemischen Verschiebungen bei Stoffmengenäquivalenz geschlossen werden, dass das sterisch weniger anspruchsvolle Azlacton **5b** fester an **75** bindet als **5a** (Abb. 5-29).

Eintrag	Azlacton	$\Delta\delta H_c$
1	<i>rac-5a</i>	0.10
2	<i>rac-5b</i>	0.19



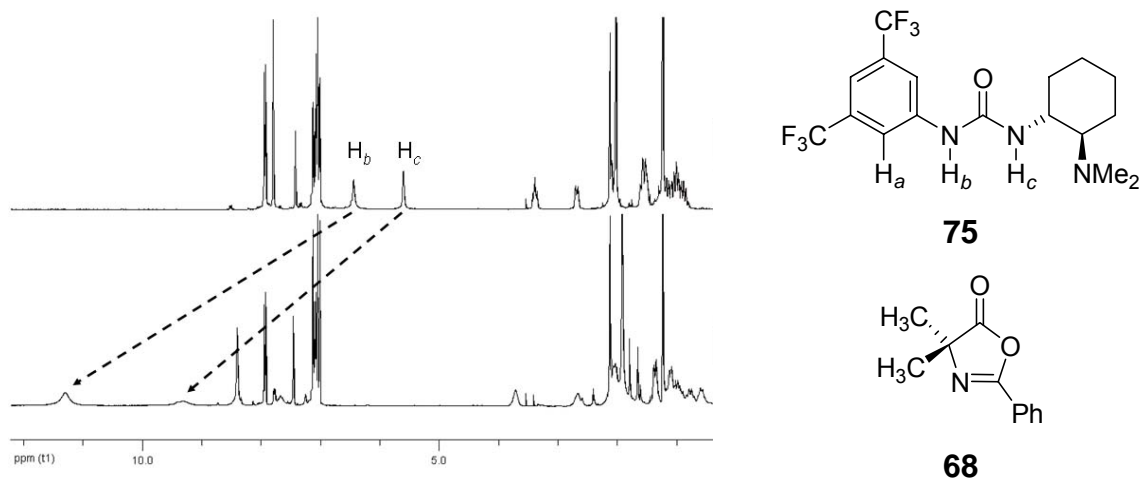
*rac-5a*



*rac-5b*

**Abb. 5-29:** Differenz der chemische Verschiebung von Proton  $H_c$  des Katalysators **75** durch Komplexierung mit Azlacton **5a** und **5b**. Die angegebenen Werte für  $\Delta\delta$  beziehen sich auf äquimolare Mengen an Katalysator und Azlacton.

Die Zugabe eines Äquivalents des dialkylierten Azlactons **68** führte zu keiner Tieffeldverschiebung der NH-Protonen des Katalysators **75**. Wird dieser Lösung jedoch ein Äquivalent Essigsäure zugegeben tritt eine starke Tieffeldverschiebung der Protonen  $H_b$  und  $H_c$  des Katalysators um 4.86 bzw. 3.76 ppm ein (Abb. 5-30). Diese Beobachtung gibt einen Hinweis darauf, dass Carbonsäuren auch in Gegenwart von Azlactonen stabile Komplexe mit den bifunktionalen (Thio-)Harnstoffkatalysatoren ausbilden.

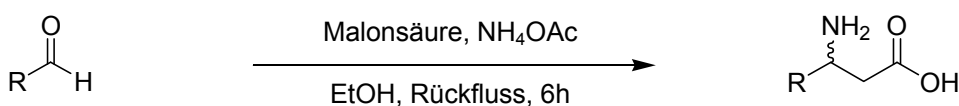


**Abb. 5-30:** <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum eines 1:1 Gemisches aus Katalysator **75** und Azlacton **68** vor der Zugabe (*oben*) und nach der Zugabe (*unten*) eines Äquivalents an Essigsäure. Markiert sind die Protonen H<sub>b</sub> und H<sub>c</sub> des Katalysators.

### 5.3 Kinetische Racemattrennung von Oxazinonen

#### 5.3.1 Synthese der Oxazinone und *N*-Benzoyl- $\beta$ -aminosäureester

Analog der Synthese von Azlactonen (Abschnitt 5.2.1), wurde eine Darstellung der racemischen Oxazinone durch Ringschluss von  $\beta$ -substituierten *N*-Benzoyl- $\beta$ -aminosäuren angestrebt. Für die Synthese der racemischen  $\beta$ -Aminosäuren **rac-118a-f** wurde das Einschritt-Verfahren von *Tan* und *Weaver* gewählt.<sup>[80]</sup> Obwohl die Autoren nur über die Synthese von 3-Amino-3-arylpropionsäuren ausgehend von Benzaldehydderivaten, Malonsäure und Ammoniumacetat berichteten, gelang es auf diesem Wege ebenfalls die alkylsubstituierten Aminosäuren **rac-118b**, **rac-118f** und **rac-118g** in moderaten Ausbeuten darzustellen (Abb. 5-31).



**111**, R = Ph

**112**, R = *p*-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>

**113**, R = *p*-OMeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>

**114**, R = *m*-NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>

**115**, R = *i*-Pr

**116**, R = *i*-Bu

**117**, R = *t*-Bu

**rac-118a**, R = Ph, 48 %

**rac-118c**, R = *p*-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 65 %

**rac-118d**, R = *p*-OMeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 45 %

**rac-118e**, R = *m*-NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 36 %

**rac-118f**, R = *i*-Pr, n. d.

**rac-118g**, R = *i*-Bu, 29 %

**rac-118b**, R = *t*-Bu, 78 %

**Abb. 5-31:** Synthese der racemischen  $\beta$ -Aminosäuren, ausgehend von kommerziell erhältlichen Aldehyden.

Auf eine weitere Aufreinigung der Aminosäuren konnte verzichtet werden und die erhaltenen Rohprodukte wurden direkt, durch eine *Schotten-Baumann*-Reaktion, in die korrespondierenden *N*-Benzoylderivate **rac-9a-g** überführt.<sup>[73]</sup> Diese ließen sich durch Umkristallisieren aus EtOH/Wasser in hoher Reinheit isolieren. Die in diesem Schritt erzielten Ausbeuten betragen 41 bis 68 %. Nur im Falle *i*-Pr-substituierten Derivates **rac-9f** war die Ausbeute mit 14 % signifikant geringer.

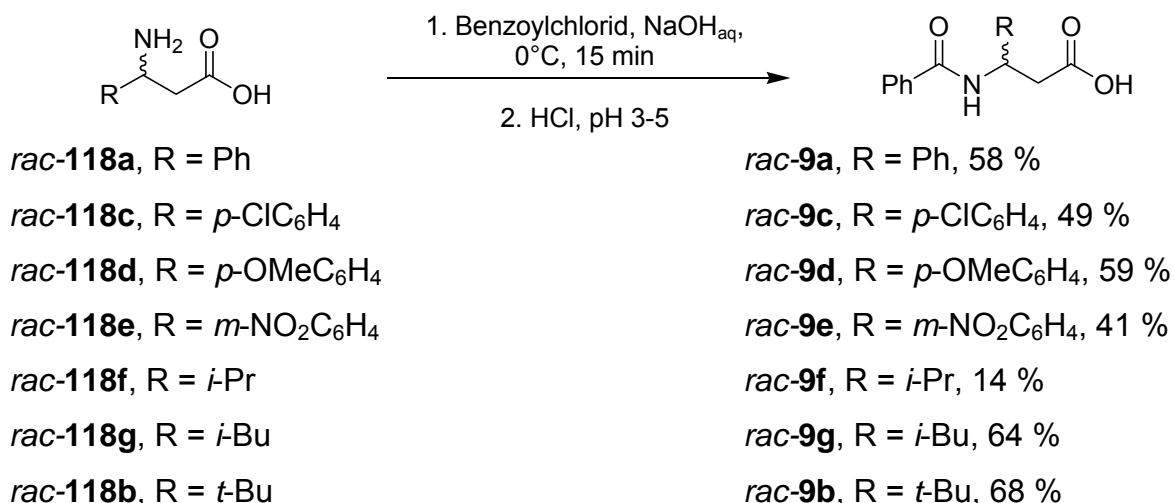


Abb. 5-32: Benzoylierung racemischer  $\beta$ -Aminosäuren unter *Schotten-Baumann* Bedingungen.

Der Ringschluss zu den aryl- und alkylsubstituierten Oxazinonen *rac*-7a-f gelang durch Reaktion mit Isobutylchloroformiat (Abb. 5-33).<sup>[81]</sup> Für die Synthese des *i*-Butylderivates *rac*-7g wurde Thionylchlorid zur Aktivierung der Carboxylfunktion eingesetzt. Das letztgenannte Verfahren zeichnete sich durch seine einfache Durchführbarkeit aus, da die Reaktionszeit kürzer war und das Produkt ohne chromatographische Aufreinigung in hoher Reinheit erhalten wurde. Die erzielten Ausbeuten betragen 15 bis 55 %.

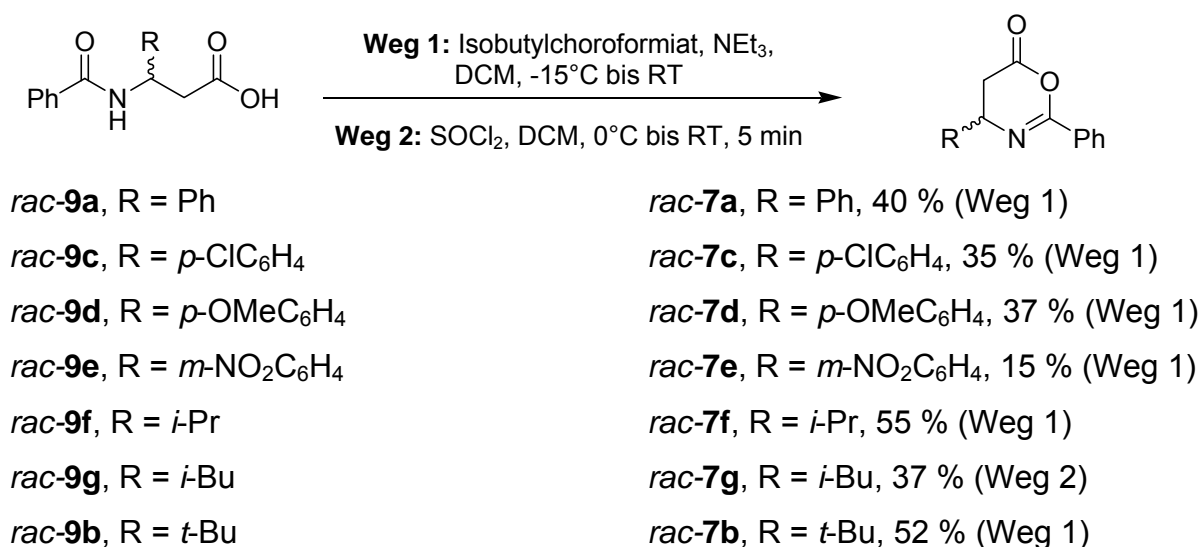
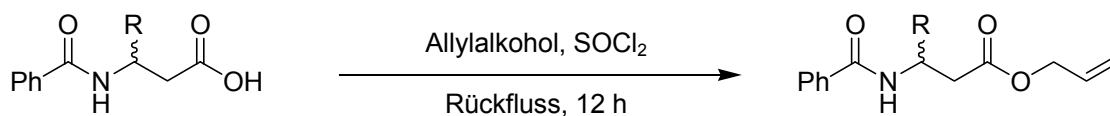


Abb. 5-33: Ringschluss der *N*-Benzoyl- $\beta$ -aminosäuren zu den korrespondierenden Oxazinonen.

Um Trennbedingungen für die HPLC-Analyse an chiraler Phase entwickeln zu können, wurden die racemischen *N*-Benzoyl- $\beta$ -aminosäureester *rac*-8a-g durch eine Thionylchlorid-

vermittelte Veresterung der Säuren mit Allylkohol in Ausbeuten von 76 bis 97 % dargestellt (Abb. 5-34).



*rac-9a*, R = Ph

*rac-9c*, R = *p*-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>

*rac-9d*, R = *p*-OMeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>

*rac-9e*, R = *m*-NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>

*rac-9f*, R = *i*-Pr

*rac-9g*, R = *i*-Bu

*rac-9b*, R = *t*-Bu

*rac-8a*, R = Ph, 76 %

*rac-8c*, R = *p*-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 94 %

*rac-8d*, R = *p*-OMeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 79 %

*rac-8e*, R = *m*-NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 83 %

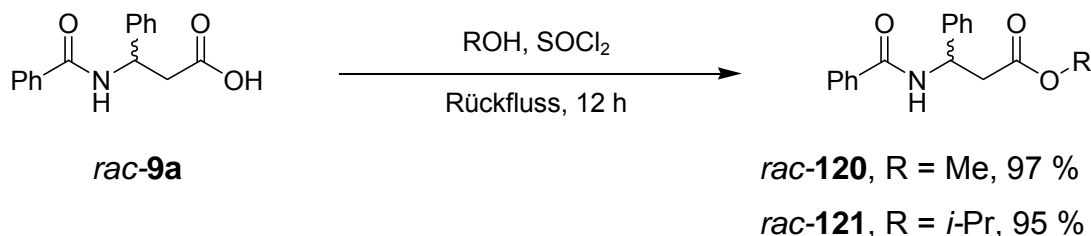
*rac-8f*, R = *i*-Pr, 89 %

*rac-8g*, R = *i*-Bu, 90 %

*rac-8b*, R = *t*-Bu, 97 %

**Abb. 5-34:** Synthese der Allylester als Referenzsubstanzen für die HPLC-Analytik.

Darüber hinaus wurden der Methyl- und Isopropylester von 3-Benzoylamino-3-phenylpropan-säure *rac-9a* in analoger Weise synthetisiert (Abb. 5-35). Die Ausbeuten betragen in diesen Reaktionen 97 bzw. 95 %.



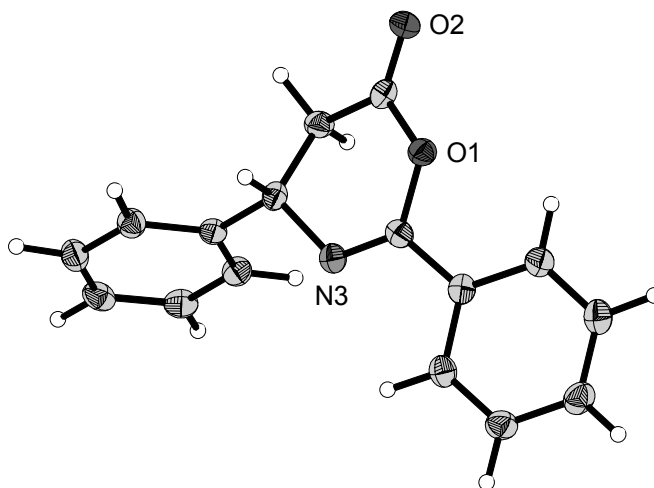
*rac-9a*

*rac-120*, R = Me, 97 %

*rac-121*, R = *i*-Pr, 95 %

**Abb. 5-35:** Synthese der Methyl- und Isopropylester von 3-Benzoylamino-3-phenylpropan-säure *rac-9a*.

Zur Bestimmung der absoluten Konfiguration der Produkte aus den folgenden Katalyseexperimenten wurde das Oxazinon **S-7a** als enantiomerenreine Referenzsubstanz dargestellt. Hierzu wurde (*S*)-3-Amino-3-phenylpropan-säure **S-118a** nach den bereits geschilderten Methoden zunächst benzoyliert (77 %) und anschließend in das Oxazinon **S-7a** (Abb. 5-33, Weg 1, 42 %) umgewandelt. Durch Kristallisation aus *n*-Hexan gelang es, für die Röntgenstrukturanalyse geeignete Kristalle von **S-7a** zu erhalten (Abb. 5-36).

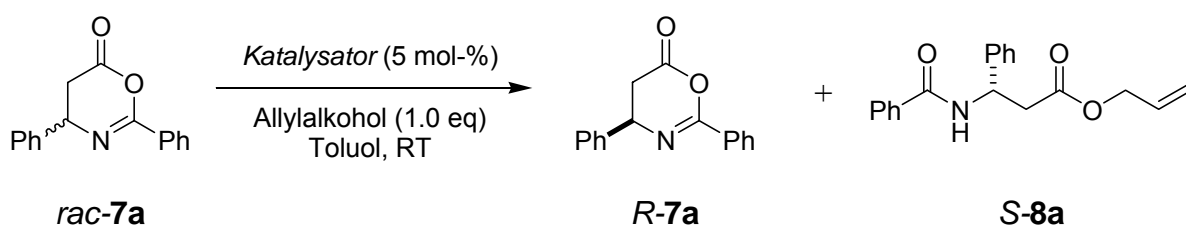


S-7a

Abb. 5-36: Molekülstruktur des Oxazinons S-7a.

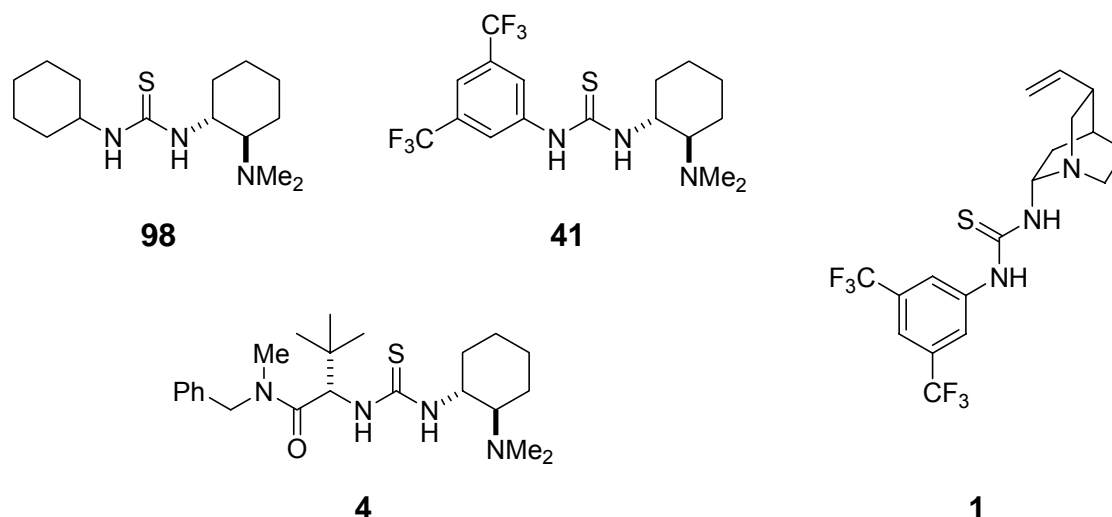
### 5.3.2 Kinetische Racematspaltung von Oxazinonen durch bifunktionale Thioharnstoffkatalysatoren

Als Modellreaktion für die kinetische Racematspaltung von Oxazinonen wurde die Umsetzung von 4,5-Dihydro-4-phenyl-1,3-oxazin-6-on **rac-7a** mit Allylalkohol (1.0 eq relativ zu **rac-7a**) gewählt (Abb. 5-37). Die Reaktion wurde bei Raumtemperatur und in Toluol als Lösungsmittel durchgeführt.



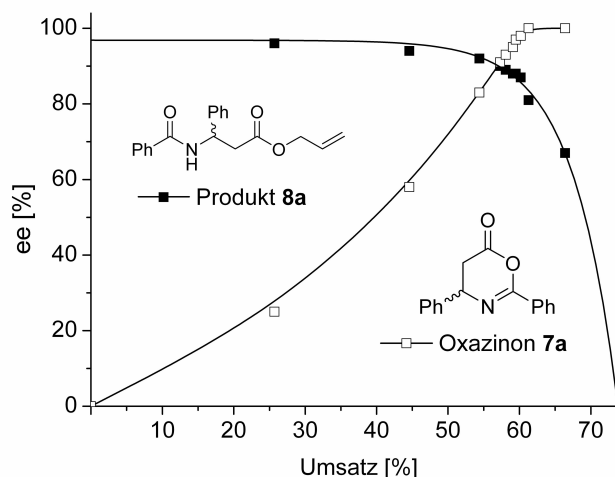
**Abb. 5-37:** Modellreaktion für die asymmetrische, alkoholytische Ringöffnung von Oxazinonen.

Nach Zugabe von jeweils 5 mol-% der Thioharnstoffe **4**, **98**, **41** und **1** wurde der Enantiomerenüberschuss des Oxazinons **7a** und des Produktes **8a** sowie der Umsatz der Reaktionen mittels HPLC verfolgt (Abb. 5-38, und Abb. 5-39).



**Abb. 5-38:** Bifunktionale Organokatalysatoren, die in der KR von **rac-7a** getestet wurden.





**Abb. 5-39:** Zeitlicher Verlauf der kinetischen Racematspaltung des Oxazinons *rac*-**7a** unter Verwendung von Allylalkohol (1.0 eq) und Katalysator **4** (5 mol-% relativ zu **7a**).

Wie für eine kinetische Racemattrennung erwartet, ist sowohl der ee des verbliebenen Oxazinons **7a** als auch der des Produktesters **8a** eine Funktion des Umsatzes. Unter Verwendung des Katalysators **4** war bei einem Umsatz von 57 % das (*S*)-Enantiomer des Oxazinons *rac*-**7a** vollständig abreagiert (99 % ee zu Gunsten des verbliebenen (*R*)-Enantiomers) und der Enantiomerenüberschuss des Produktesters **S-8a** betrug 86 % (Tab. 5-11, Eintrag 1). Der Selektivitätsfaktor *S*, der sich aus diesen kinetischen Daten berechnen lässt, beträgt 68. Bei einem Umsatz von < 45 % blieb der ee des Produktesters > 94 %.

**Tab. 5-11:** Screening verschiedener bifunktionaler Thioharnstoffkatalysatoren in der KR des Oxazinons *rac*-**7a**.

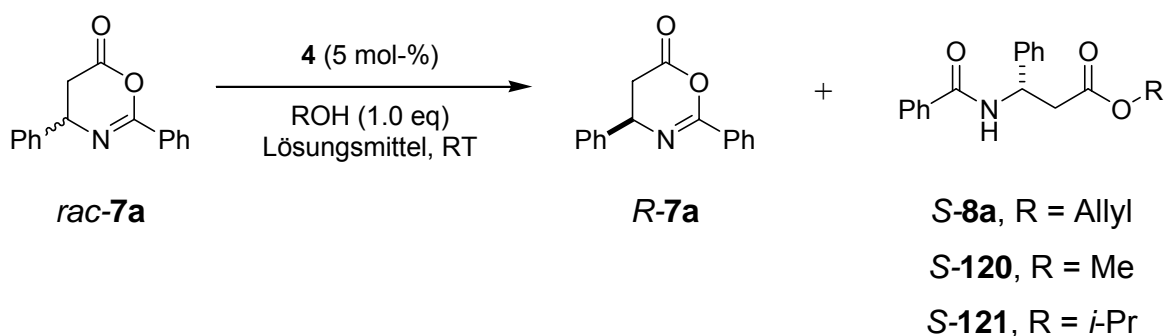
Eintrag	Katalysator	t [h]	Umsatz [%]	ee <b>7a</b> [%]	ee <b>8a</b> [%]	<i>S</i>
1	<b>4</b>	6.5	57	99	86	68
2	<b>98</b>	12	59	97	81	39
3	<b>41</b>	18	60	99	75	35
4 <sup>[a]</sup>	<b>1</b>	9	55	29	55 <sup>[a]</sup>	4.5

<sup>[a]</sup> Das (*R*)-konfigurierte Produkt *R*-**8a** wurde bevorzugt gebildet.

Mit den Cyclohexyl- und Bis(trifluormethyl)phenyl-substituierten Katalysatoren **98** und **41** wurden geringfügig niedrigere Aktivitäten und Selektivitäten beobachtet (Tab. 5-11, Einträge 2 und 3). Das Chinuclidin-Derivat **1** zeigte eine deutlich geringere Enantioselektivität (Eintrag 4). Für alle folgenden Untersuchungen wurde daher Katalysator **4** eingesetzt.

In weiteren Experimenten wurde der Einfluss der Katalysatorbeladung, des Lösungsmittels und des Alkohol-Nukleophils auf den Verlauf der KR von Oxazinon *rac-7a* untersucht. Eine Erhöhung der Katalysatorbeladung auf 10 mol-% verringerte die Reaktionszeit auf 4.5 h, ohne die Selektivität zu beeinträchtigen (Tab. 5-12, Eintrag 4). Unter Verwendung einer Katalysatorbeladung von 2.5 mol-% war die Reaktionszeit länger, bei jedoch unveränderter Selektivität (Eintrag 2). Dieser Abfall der Reaktionsgeschwindigkeit konnte dadurch kompensiert werden, dass die Konzentration der Reaktionslösung in Bezug auf das Oxazinon von 0.1 M auf 0.5 M erhöht wurde. Unter den letztgenannten Bedingungen war eine Katalysatormenge von lediglich 1 mol-% ausreichend, die Reaktion effektiv zu katalysieren (Eintrag 1).

**Tab. 5-12:** Optimierung der Reaktionsbedingungen der KR von Oxazinonen.



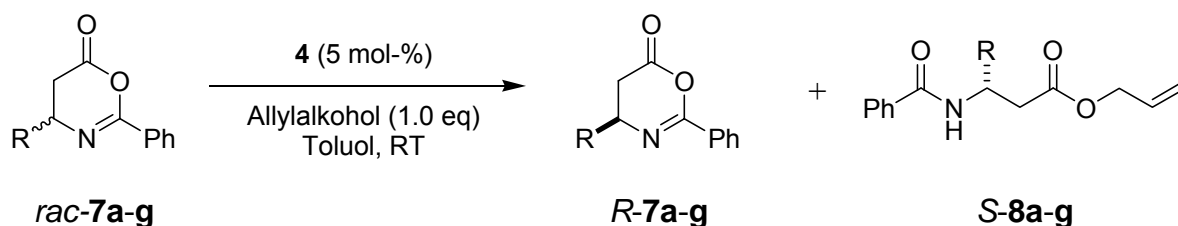
Eintrag	Katalysator-bel. [mol-%]	Lösungs-mittel	Alkohol (R)	t [h]	Umsatz [%]	ee <b>7a</b> [%]	ee <b>8a</b> [%]	<i>S</i>
1 <sup>[a]</sup>	1	Toluol	Allyl	10	61	98	85	55
2	2.5	Toluol	Allyl	26	61	98	87	65
3	5	Toluol	Allyl	6.5	57	99	86	68
4	10	Toluol	Allyl	4.5	57	>99	84	59
5	5	THF	Allyl	126	58	84	81	25
6	5	DCM	Allyl	24	66	>99	62	20
7	5	CH <sub>3</sub> CN	Allyl	24	28	18	69	6.5
8	5	Toluol	Me	24	63	>99	71	29
9	5	Toluol	<i>i</i> -Pr	24	4	<2	23	n.d.

<sup>[a]</sup> Diese Reaktion wurde bei einer Substratkonzentration von 0.5 M durchgeführt, alle anderen Reaktionen bei 0.1 M.

Eine Erhöhung der Lösungsmittelpolarität, z.B. durch den Wechsel von Toluol zu THF und Acetonitril, führte zu einer starken Verlangsamung der Reaktion (Einträge 5 und 7). In DCM verlief die Reaktion mit befriedigender Geschwindigkeit, doch war die Selektivität geringfügig niedriger (Eintrag 6). Verlängerte Reaktionszeiten wurden nach Wechsel des Alkohol-Nukleophils zu Methanol und 2-Propanol beobachtet. (Einträge 8 und 9). Im Falle von Methanol war die Selektivität zwar etwas geringer, jedoch weiterhin sehr gut. Im Gegensatz dazu verlief die Reaktion unter Verwendung von 2-Propanol signifikant langsamer. Nach 24 h wurde lediglich ein Umsatz von 4 % beobachtet (Eintrag 9).

Zur Bestimmung des Substratspektrums wurden die elektronenarmen *p*-Chlorphenyl- und *m*-Nitrophenyl-substituierten Oxazinone **7c** und **7e** sowie das elektronenreiche *p*-Methoxyphenyl-substituierte Oxazinon **7d** als Substrate eingesetzt (Tab. 5-13, Einträge 2, 4 und 3). Um zu überprüfen, ob dieses Verfahren auch für die KR von aliphatisch substituierten Oxazinonen geeignet ist, wurden die *iso*-Propyl- und *iso*-Butyl-derivate **7f** und **7g** sowie das *tert*-Butyl-derivat **7b** (Einträge 5 -7) untersucht.

**Tab. 5-13:** Substratspektrum der asymmetrischen alkoholischen Ringöffnung von Oxazinonen.



Eintrag	Substrat	(R)	t [h]	Umsatz [%]	ee <b>7</b> [%]	ee <b>8</b> [%]	<i>S</i>
1	<b>7a</b>	Ph	6.5	57	99	86	68
2	<b>7c</b>	<i>p</i> -ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	15	59	99	83	55
3	<b>7d</b>	<i>p</i> -OMeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	10.5	57	98	87	65
4	<b>7e</b>	<i>m</i> -NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	3.0	64	99	81	48
5	<b>7f</b>	<i>i</i> -Pr	48	53	98	88	71
6 <sup>[a]</sup>	<b>7g</b>	<i>i</i> -Bu	72	42	47	84	18
7	<b>7b</b>	<i>t</i> -Bu	48	54	97	82	41

<sup>[a]</sup> Das (*R*)-konfigurierte Produkt *R*-**8a** wurde bevorzugt gebildet.

Mit Ausnahme des *iso*-Butyl-derivates **7g** wurden alle Oxazinone in exzellenten Enantioselectivitäten erhalten, während der Enantiomerenüberschuss der korrespondierenden Produktester ebenfalls stets zwischen 80 und 90 % lag. Ein Vergleich von Oxazinon **7a** mit

dem *p*-Chlorphenyl-substituierten Oxazinon **7c** und dem *p*-Methoxyphenyl-substituierten Oxazinon **7d** zeigt, dass die Enantioselektivität nicht wesentlich von der Natur des Substituenten am aromatischen Ring beeinflusst wird (Tab. 5-13, Einträge 1-3). Gleiches gilt für das Oxazinon **7e**, das einen Nitrosubstituenten in *meta*-Position trägt (Eintrag 4). In diesem Fall war die Reaktion nach nur 3 h beendet. Alkyl-substituierte Oxazinone wurden ebenso toleriert, wobei jedoch die Reaktionsgeschwindigkeiten geringer waren (Einträge 5-7). Im Falle der Oxazinone **7f** und **7b** wurden weiterhin exzellente Enantioselektivitäten beobachtet (Einträge 5 und 7). Lediglich das *iso*-Butyl-substituierte Oxazinon **7g** wurde mit signifikant geringerer, jedoch trotzdem guter, Selektivität umgesetzt (Eintrag 6).

### 5.3.3 Kinetische Racematspaltung von Oxazinonen durch Alkaloid-basierte Katalysatoren

In der von *Deng et al.* entwickelten alkoholischen Racematspaltung von *N*- und *O*-Carboxyanhydriden (Abschnitt 3.1.2, S. 15) wird das dimere *Cinchona*-Alkaloid (DHQD)<sub>2</sub>AQN als Katalysator eingesetzt (Abb. 5-40).

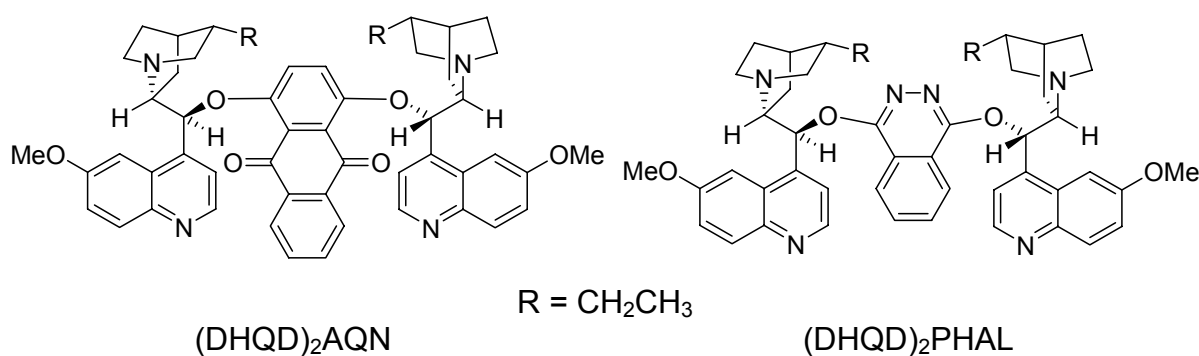
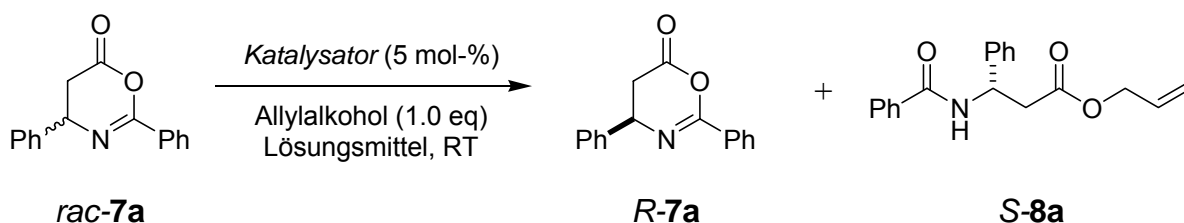


Abb. 5-40: Dimere *Cinchona*-Alkaloide (DHQD)<sub>2</sub>AQN und (DHQD)<sub>2</sub>PHAL.

Aufgrund der mechanistischen Ähnlichkeit der Reaktionen wurde (DHQD)<sub>2</sub>AQN auch in der KR von Oxazinonen getestet. Hierzu wurde eine Lösung des Oxazinons *rac*-**7a** und Allylalkohol (1.0 eq relativ zu *rac*-**7a**) mit 5 mol-% (DHQD)<sub>2</sub>AQN versetzt. Zum Vergleich wurde Chinin und (DHQD)<sub>2</sub>PHAL unter gleichen Bedingungen, in jeweils Toluol und THF als Lösungsmitteln, getestet (Tab. 5-14). Die höchste Aktivität und Enantioselektivität zeigte sich unter Verwendung von (DHQD)<sub>2</sub>AQN im Lösungsmittel Toluol. Nach einer Reaktionszeit von 19 h war ein Umsatz von 28 % erreicht, der Enantiomerenüberschuss des

Oxazinons **7a** betrug 12 %, der des korrespondierenden Esters **8a** 44 % (Tab. 5-14, Eintrag 2). (DHQD)<sub>2</sub>PHAL zeigte unter diesen Bedingungen keine katalytische Aktivität (Einträge 5 und 6).

**Tab. 5-14:** Durch *Cinchona*-Alkaloidderivate katalysierte KR von Oxazinon *rac*-**7a**.



Eintrag	Katalysator	Lösungsmittel	t [h]	Umsatz [%]	ee <b>7a</b> [%]	ee <b>8a</b> [%]
1	(DHQD) <sub>2</sub> AQN	Toluol	2	3	<2	53
2	(DHQD) <sub>2</sub> AQN	Toluol	19	28	12	44
3	(DHQD) <sub>2</sub> AQN	THF	2	-	-	-
5	(DHQD) <sub>2</sub> PHAL	Toluol	19	-	-	-
6	(DHQD) <sub>2</sub> PHAL	THF	2	-	-	-
7 <sup>[a]</sup>	Chinin	Toluol	2	2	3	21
8 <sup>[a]</sup>	Chinin	Toluol	19	19	8	10
9	Chinin	THF	2	-	-	-

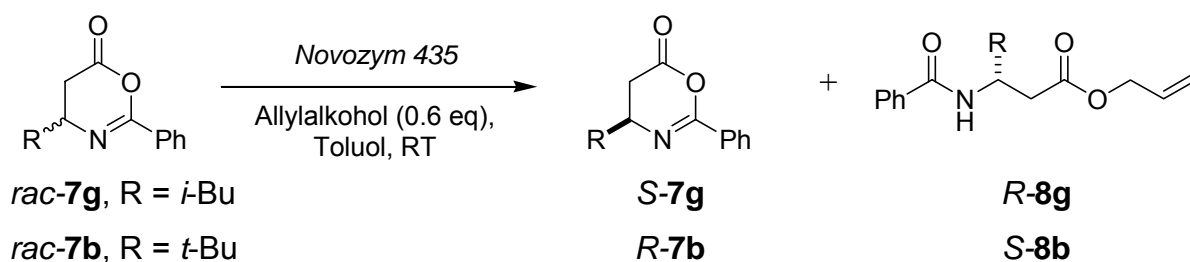
<sup>[a]</sup> Bei diesen Reaktionen wurde (*S*)-**8a** bevorzugt gebildet und es kam zu einer Enantiomerenanreicherung von (*R*)-**7a**.

Mit Chinin wurde nach 19 h ein Umsatz von 19 % erzielt, bei jedoch nur geringem Enantiomerenüberschüssen (Tab. 5-14, Eintrag 8). In keinem der Versuche konnte im Lösungsmittel THF eine Reaktion beobachtet werden (Einträge 3, 6 und 9).

### 5.3.4 Biokatalytische Variante der KR von Oxazinonen

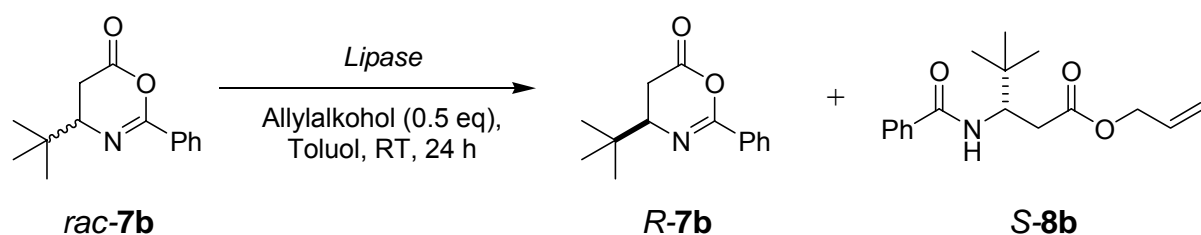
Im Gegensatz zur Alkoholyse von Azlactonen ist die enzymkatalysierte Ringöffnung von Oxazinonen in der Literatur nicht bekannt. Um diese Reaktion zu untersuchen, wurden die alkylsubstituierten Oxazinone **7g** und **7b** als Testsubstrate gewählt und diese in Gegenwart der Lipase *Novozym 435* mit 0.6 eq Allylalkohol versetzt (Tab. 5-15). Als Lösungsmittel wurde Toluol verwendet, das Massenverhältnis von Substrat zu Lipase betrug 1:10.

**Tab. 5-15:** Erste Versuche zur biokatalytischen kinetischen Racematspaltung von Oxazinonen.



Eintrag	Substrat (R)	t [h]	Umsatz [%]	ee <b>7</b> [%]	ee <b>8</b> [%]	<i>S</i>
1	<i>i</i> -Bu	1.0	61	78	47	6.2
2	<i>t</i> -Bu	19.5	55	94	57	12

Unter Verwendung des *iso*-Butyl-substituierten Oxazinons **7g** war bereits nach einer Reaktionszeit von einer Stunde ein Umsatz von 61 % erreicht (Tab. 5-15, Eintrag 1). Der erreichte Selektivitätsfaktor *S* von 6.2 war allerdings nur mäßig. Im Gegensatz dazu wurde mit dem sterisch anspruchsvolleren Substrat **7b**, bei allerdings längerer Reaktionszeit, ein Selektivitätsfaktor von *S* = 12 erzielt (Eintrag 2). Im Folgenden wurden 15 weitere Lipasen im Hinblick auf ihre Aktivität und Selektivität in der KR des *tert*-Butyl-substituierten Oxazinons **7b** mit Allylalkohol (0.5 eq) untersucht. Es wurde wiederum ein 10-facher (Massen-) Überschuss an Lipase eingesetzt. Nach 24 h wurden die Enzyme durch Filtration abgetrennt und der Umsatz sowie der Enantiomerenüberschuss des Oxazinons und des gebildeten Esters mittels chiraler HPLC bestimmt. In vielen Fällen war kein oder nur geringer Umsatz zu beobachten (Tab. 5-16, Einträge 1, 3 und 7-15). Als katalytisch aktiv erwiesen sich die Lipasen AS2 und P1 aus *Alcaligenes spp.* bzw. *Pseudomonas cepacia*, mit denen Umsätze von > 40 % erzielt wurden (Einträge 5 und 6). Mit einem Selektivitätsfaktor von *S* = 19 war die Lipase P1 zudem sehr selektiv und wurde daher für die folgende Untersuchung des Lösungsmiteleinflusses verwendet.

**Tab. 5-16:** Screening einer Auswahl von Lipasen in der alkoholischen KR von Oxazinon *rac-7b*.

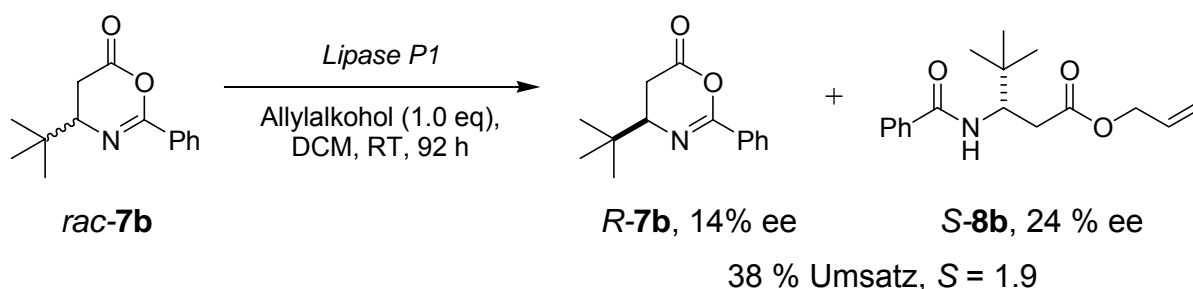
Eintrag	Lipase	Organismus	Umsatz [%]	ee <b>7b</b> [%]	ee <b>8b</b> [%]	<i>S</i>
1	C1	<i>Candida cylindracea</i>	3	2	>99	-
2	C2	<i>Candida cylindracea</i>	24	28	78	10
3	A	<i>Achromobacter spp.</i>	6	5	71	6.2
4	AS1	<i>Alcaligenes spp.</i>	29	32	76	10
5	AS2	<i>Alcaligenes spp.</i>	42	34	51	4.2
6	P1	<i>Pseudomonas cepacia</i>	41	63	82	19
7	P2	<i>Pseudomonas cepacia</i>	4	3	60	4.1
8	PS	<i>Pseudomonas stutzeri</i>	18	-22	-5	-
9	RS	<i>Rhizopus spp.</i>	2	2	> 99	-
10	AN	<i>Aspergillus niger</i>	-	-	-	-
11	PC	<i>Penicillium camembertii</i>	-	-	-	-
12	PF	<i>Pseudomonas fluorescens</i>	17	20	84	13
13	CA (isoform A)	<i>Candida antarctica</i>	-	-	-	-
14	CA (isoform B)	<i>Candida antarctica</i>	-	-	-	-
15	MM	<i>Mucor meihei</i>	3	11	79	9.5

Unter sonst unveränderten Reaktionsbedingungen wurden verschiedene Lösungsmittel eingesetzt. In *n*-Hexan zeigte sich eine hohe Aktivität (54 % Umsatz nach 24 h), allerdings wurde nur noch ein Selektivitätsfaktor von 5.7 erreicht (Tab. 5-17, Eintrag 3). In den polarerer Lösungsmitteln DCM, Acetonitril, THF und MTBE war die Reaktion z.T. stark verlangsamt (Einträge 1-2 und 4-5), doch konnte in DCM ein Selektivitätsfaktor von  $S = 27$  erzielt werden.

**Tab. 5-17:** Lösungsmittel-Screening der durch Lipase P1 katalysierten KR von Oxazinon **7b**.

Eintrag	Lösungsmittel	Umsatz [%]	ee <b>7b</b> [%]	ee <b>8b</b> [%]	<i>S</i>
1	DCM	18	27	91	27
2	Acetonitril	18	18	79	10
3	<i>n</i> -Hexan	54	55	54	5.7
4	THF	5	41	84	17
5	MTBE	31	15	50	3.5

Unter den bezüglich der Selektivität optimierten Reaktionsbedingungen wurde nun die KR des *tert*-Butyl-substituierten Oxazinons **7b** wiederholt (Abb. 5-41). Hierzu wurde der Überschuss an Lipase P1 auf ein Massenverhältnis von 1 zu 1.3 reduziert. Außerdem wurde die Ansatzgröße erhöht (167  $\mu$ mol Substrat).



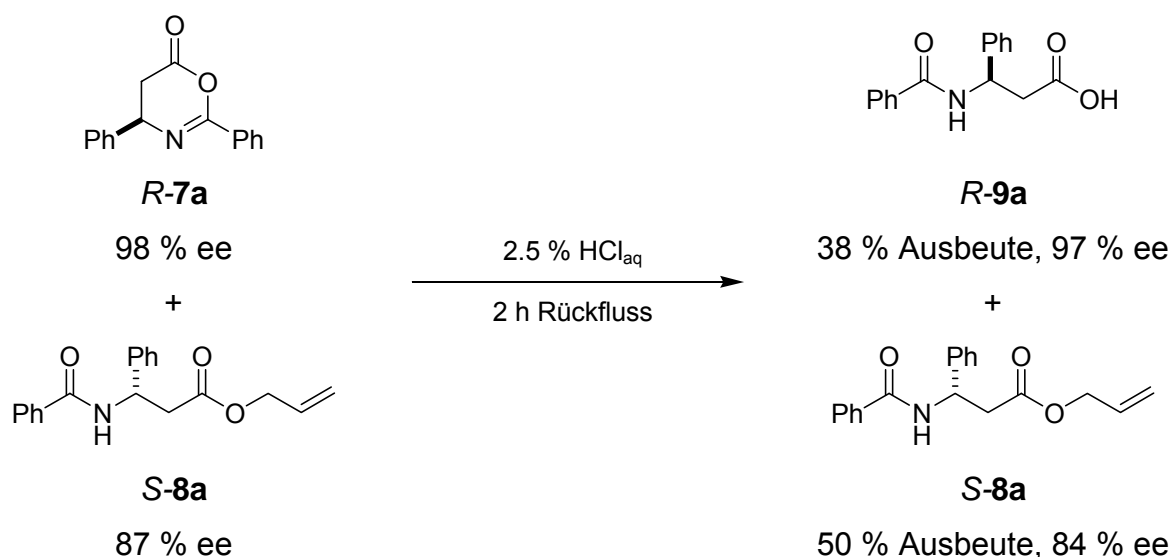
**Abb. 5-41:** Durch Lipase P1 katalysierte KR von Oxazinon **7b**, in größerem Maßstab und bei einem Massenverhältnis von 1:1.3 zwischen Substrat und Lipase.

Diese Reaktionsbedingungen führten zu einer starken Verlangsamung der Reaktion, so dass nach einer Reaktionszeit von 92 h ein Umsatz von lediglich 38 % erreicht wurde. Darüber hinaus war die beobachtete Enantioselektivität ( $S = 1.9$ ) äußerst gering.



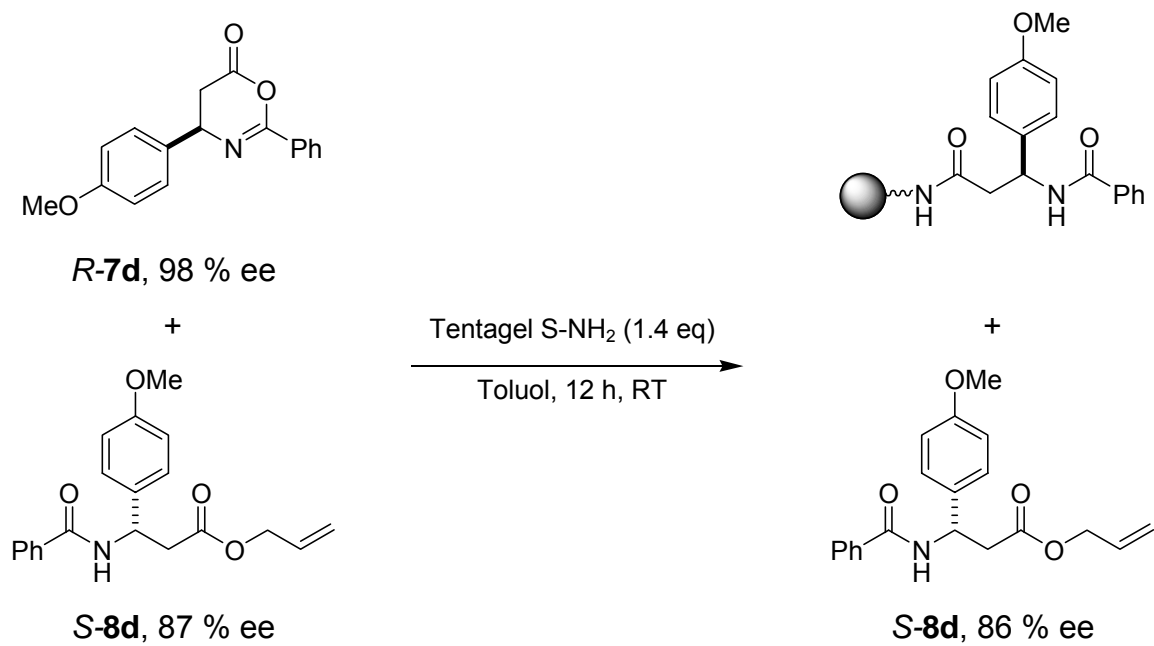
### 5.3.5 Aufarbeitung des Produktgemisches

Eine kinetische Racematspaltung ist nur dann praktikabel, wenn sich das enantiomerenangereicherte Produkt der Reaktion leicht vom zurückbleibenden Substrat trennen lässt. Im Falle der KR von Oxazinonen kann die Aufarbeitung des Produktgemisches aus Oxazinon **R-7a** und Ester **S-8a** durch Zusatz von 2.5 %iger HCl und Erhitzen der Lösung (Abb. 5-42) erfolgen. Unter diesen Reaktionsbedingungen tritt Hydrolyse von **R-7a** zur Säure **R-9a** ein, die unlöslich ist und durch Filtration abgetrennt werden kann. Der Ester **S-8a** verbleibt in der organischen-, der Katalysator in der wässrigen Phase. Während dieses Schrittes ist so gut wie keine Racemisierung zu beobachten.



**Abb. 5-42:** Hydrolytische Aufarbeitung zur Abtrennung des zurückbleibenden Oxazinons (**R-7a**) vom Produktester (**S-8a**).

In einer alternativen Aufarbeitungsmethode wurde das Gemisch aus Oxazinon **R-7c** und Allylester **S-8c** mit Tentagel S-NH<sub>2</sub> versetzt (Abb. 5-43). Nach einer Reaktionszeit von 12 h wurde das Polymer abgetrennt und die zurückbleibende Lösung mittels chiraler HPLC analysiert. Es zeigte sich, dass das Oxazinon quantitativ gebunden wurde. Der Enantiomerenüberschuss des verbliebenen Esters **8c** wurde durch den Reaktionsschritt nicht verändert. Dieses Experiment eröffnet nicht nur eine bequeme Aufarbeitungsmethode, sondern zeigt zudem, dass Oxazinone als aktivierte  $\beta$ -Aminosäurederivate auch direkt zur Synthese von  $\beta$ -Peptiden eingesetzt werden können.

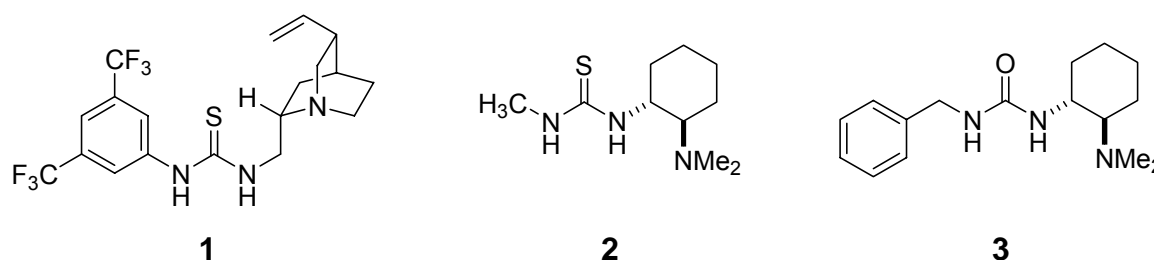


**Abb. 5-43:** Behandlung des Produktgemisches mit Tentagel S-NH<sub>2</sub>. Das Oxazinon *R-7d* wird über eine Amidbindung am Polymer immobilisiert.

## 6 Diskussion

### 6.1 Synthese bifunktionaler Organokatalysatoren

Die (Thio-)Harnstoffverbindungen **1**, **2** und **3** wurden unter Verwendung literaturbekannter Vorschriften dargestellt (Abb. 6-1).<sup>[31, 71]</sup> Da eine Vielzahl an chiralen Diaminen und Iso(thio-)cyanaten kommerziell verfügbar sind, bietet die verwendete Syntheseroute einen effektiven Zugang zu bifunktionalen Organokatalysatoren dieses Typs.



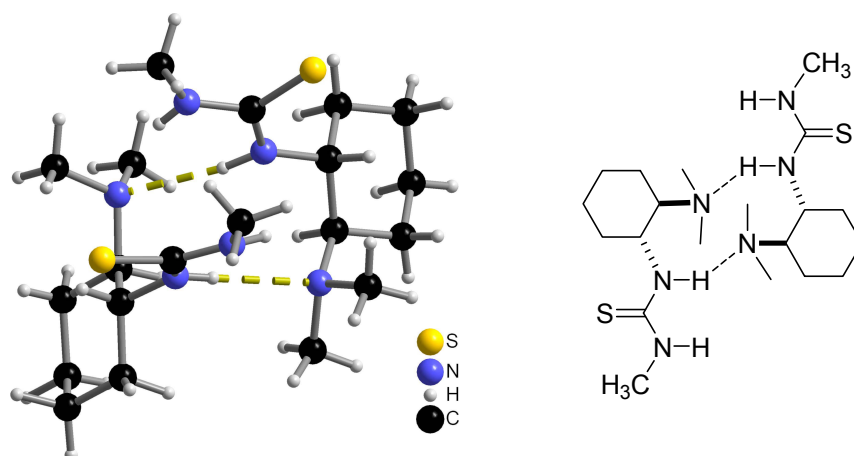
**Abb. 6-1:** Bifunktionale Organokatalysatoren, die durch Kondensation von Iso(thio-)cyanaten mit chiralen Diaminen dargestellt wurden.

### 6.2 Dynamische kinetische Racemattrennung von Azlactonen

Durch die Verwendung von bifunktionalen (Thio-)Harnstoffverbindungen wurde eine neue Klasse von Katalysatoren für die alkoholytische DKR von Azlactonen erschlossen. Insbesondere mit dem Thioharnstoffkatalysator **4** sind die höchsten Enantioselektivitäten erzielt worden, über die bislang für eine nicht-enzymatische DKR von Azlactonen berichtet wurde. Die Bandbreite der möglichen Substrate umfasst dabei sowohl Azlactone mit aromatischen- als auch mit aliphatischen Substituenten unterschiedlichen sterischen Anspruchs.

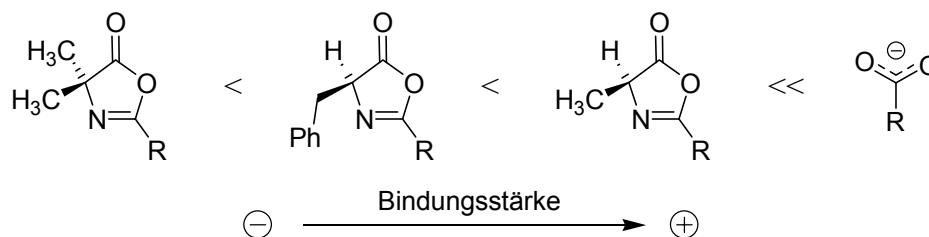
Das kooperative Zusammenspiel der *quasi-Lewis*-sauen (Thio-)Harnstofffunktion und des *Brønsted*-basischen tertiären Amins ist für die Aktivität der Katalysatoren entscheidend. Obwohl schon äquimolare Mischungen aus Triethylamin und (Thio-)Harnstoffen eine Beschleunigung der Alkoholyse bewirken, die signifikant größer ist als die von beiden Verbindungen allein, lassen sich hohe Enantioselektivitäten erst durch Integration der beiden Funktionalitäten in einem Molekül erzielen. Bereits aus der Kristallstruktur des Thioharnstoffs **2** können wichtige Informationen über den Wirkmechanismus dieser Klasse von

Organokatalysatoren abgelesen werden (Abb. 6-2). Im Festkörper sind intermolekulare Wasserstoffbrücken zwischen der Thioharnstofffunktion (H-Brücken-Donor) und der Aminfunktion (H-Brücken-Akzeptor) eines zweiten Moleküls zu erkennen. Eine intramolekulare Wasserstoffbrücke zum N-Atom der tertiären Aminogruppe tritt nicht auf.



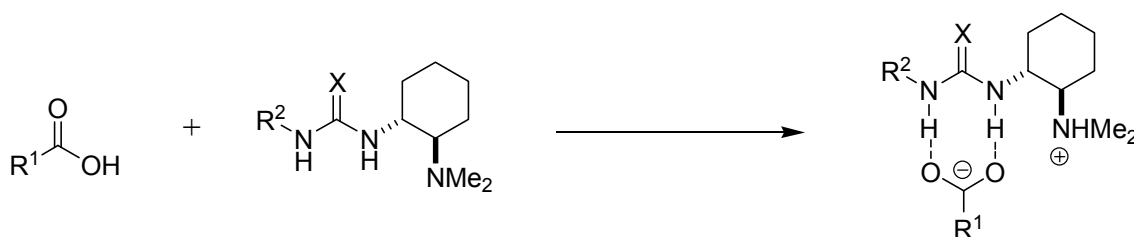
**Abb. 6-2:** Intermolekulare Wasserstoffbrücken im Thioharnstoffkatalysator **2**.

Vor dem Hintergrund der Untersuchungen von *Etter et al.* und *Schreiner et al.* über die Wechselwirkungen von Harnstoffen mit Carbonylverbindungen weist diese Beobachtung darauf hin, dass die Koordination des Azlactons an den Katalysator durch zweifache H-Brücken zum (Thio-)Harnstoff erfolgt.<sup>[10, 15, 82]</sup> Die Ausbildung von Komplexen aus einem Molekül Katalysator und einem Molekül Azlacton wurde durch massenspektrometrische Untersuchungen und durch Auswertung des <sup>1</sup>H-NMR-Titrationsexperimentes (*Job-Plot*) bestätigt (Abb. 5-28, S.67). Der sigmoidale Verlauf der Titrationskurve und die Asymmetrie des *Job-Plots* kann durch eine schwache Selbstaggregation des Katalysators erklärt werden. Diese leitet sich aus dem Ergebnis der Molmassenbestimmung mittels Dampfdruck-Osmometrie ab (Abschnitt 5.2.6.2, S. 66). Die Stärke der Komplexbildung zwischen Katalysator und Azlacton wird durch den sterischen Anspruch der Substituenten des Azlactons bestimmt (Abb. 6-3). So bewirkt die Gegenwart des Methyl-substituierten Azlactons **5b** eine größere Tieffeldverschiebung der NH-Protonen des Katalysators als das Benzyl-substituierte Azlacton **5a**. Im Falle der letztgenannten Verbindung beträgt die Bindungskonstante *K* des Komplexes mit dem Katalysator **75**  $9.3 \text{ M}^{-1}$ . Im Vergleich dazu binden Carboxylate um mehr als drei Zehnerpotenzen fester an Dialkylharnstoffe.<sup>[8]</sup>



**Abb. 6-3:** Abnahme der Bindungsstärke von Azlactonen an bifunktionale (Thio-)Harnstoffkatalysatoren bei steigenden sterischen Anspruch ihrer Substituenten am  $\alpha$ -C-Atom. Carboxylate sind sehr viel stärkere H-Brücken-Akzeptoren als Azlactone.

Dass die Wechselwirkung der beiden Moleküle über zweifache Wasserstoffbrücken zum (Thio-)Harnstoff stattfindet, wurde durch die Tieffeldverschiebung der beiden NH-Protonen des Katalysators im Laufe der  $^1\text{H-NMR}$ -Titrationsexperimente bestätigt. Auch der beobachtete Einfluss des Lösungsmittels auf die Reaktionsgeschwindigkeit der Alkohololyse steht in Einklang mit diesen Ergebnissen. In polaren Lösungsmitteln wie Acetonitril, in dem Wasserstoffbrücken geschwächt sind, oder THF, das als konkurrierender H-Brücken-Akzeptor wirken kann, kommt die Reaktion praktisch zum Erliegen. Ein noch stärkerer Effekt wird beobachtet, wenn dem Reaktionsgemisch eine Carbonsäure zugesetzt wird. Diese protoniert die Aminogruppe des Katalysators und das Carboxylatanion bindet, unterstützt durch elektrostatische Wechselwirkungen, fest an die (Thio-)Harnstofffunktion (Abb. 6-4).

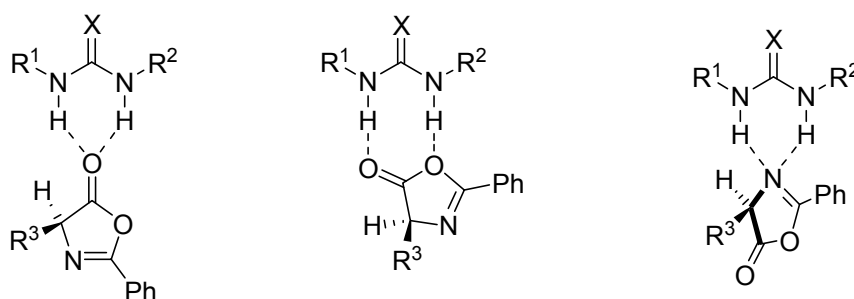


**Abb. 6-4:** Inaktivierung des Katalysators durch Reaktion mit einer Carbonsäure. (X = O oder S)

Im  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum des Katalysators macht sich diese Koordination durch eine dramatische Tieffeldverschiebung der NH-Protonen bemerkbar (Abb. 5-30, S.69). Da dieser Komplex eine höhere Bindungskonstante als das Aggregat aus Azlacton und Katalysator besitzt, führt die Anwesenheit von Carbonsäuren im Reaktionsgemisch zu einer starken Verlangsamung der alkoholischen Ringöffnung. Dieser Effekt ist mit der kompetitiven Hemmung eines Enzyms vergleichbar und auch der Grund dafür, dass sich  $\text{H}_2\text{O}$  nicht als Nukleophil in dieser Reaktion eignet (Tab. 5-2, S. 49): Die aus der Hydrolyse des Azlactons

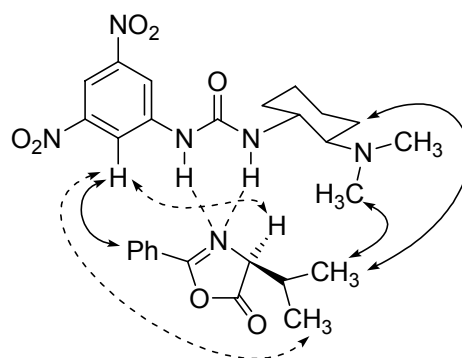
entstehende *N*-Benzoylaminosäure würde sofort die Inhibition des Katalysators bewirken. In diesem Kontext lässt sich auch die katalytische Inaktivität der Guanidiniumverbindung **93** deuten. Guanidiniumkationen finden Anwendung als molekulare Rezeptoren für Carboxylate, mit denen sie über Wasserstoffbrücken verbundene stabile Aggregate bilden.<sup>[83]</sup> Im Falle der Verbindung **93** ist daher davon auszugehen, dass ein stabiles Ionenpaar zwischen dem Guanidiniumkation und dem Trifluoracetatanion gebildet wird. Als neutrale Verbindung vermag es das Azlacton nicht, um die Bindungsstelle am Katalysator zu konkurrieren.

Die Koordination des Azlactons an die (Thio-)Harnstofffunktion ist sowohl über die Carbonylgruppe als auch über dessen Stickstoffatom möglich (Abb. 6-5). Im ersten Fall sind zweifache H-Brücken zum Carbonyl-O-Atom oder zwei einfache H-Brücken unter Beteiligung des Ring-O-Atoms denkbar. Wie *Jacobsen et al.* zeigten, können auch Imine durch zweifache Wasserstoffbrücken an Thioharnstoffe binden. Im letztgenannten Fall ist das Imin senkrecht zur Ebene der Thioharnstofffunktion ausgerichtet.<sup>[20]</sup>



**Abb. 6-5:** Bindungsarten des Azlactons an einen (Thio-)Harnstoff ( $X = O$  oder  $S$ ). Die Koordination ist entweder über die Carbonylfunktion (*links*), durch zwei einfache H-Brücken unter Beteiligung des Ring-O-Atoms (*mitte*) oder durch zweifache H-Brücken zum Imin-Stickstoffatom des Azlactons möglich (*rechts*). Im letztgenannten Fall sind die Molekülebenen nicht coplanar, sondern orthogonal zueinander ausgerichtet.

Das  $^{15}\text{N}$ -NMR Experiment weist darauf hin, dass das N-Atom des Heterocyclus an der Komplexierung beteiligt ist. *T. Müller* konnte in NMR spektroskopischen Untersuchungen intermolekulare NO-Effekte zwischen Katalysator **95** und Azlacton **5c** nachweisen (Abb. 6-6).<sup>[84]</sup> Besonders der Polarisationstransfer zwischen den Protonen des Phenylrings von Azlacton **5c** und den ortho-ständigen Protonen des Katalysators gibt einen zusätzlichen Hinweis darauf, dass die Koordination über das Imin-N-Atom erfolgt. In einem analogen O-gebundenen Komplex wären diese Gruppen räumlich weiter voneinander entfernt.



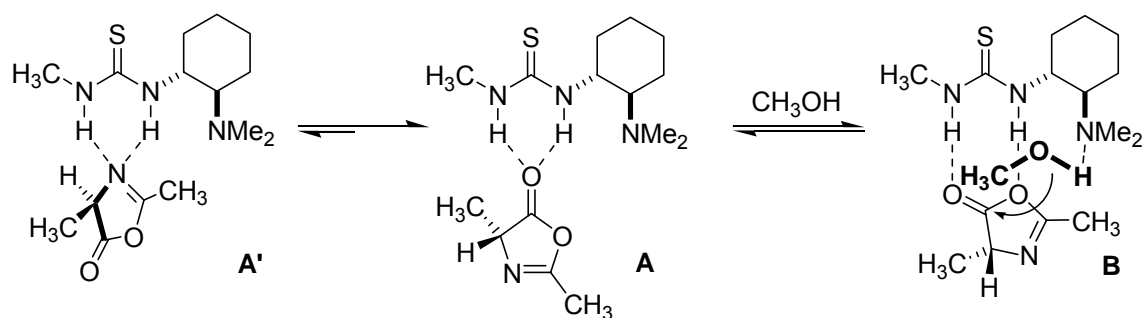
**Abb. 6-6:** NOE-Wechselwirkungen zwischen Katalysator **95** und Azlacton **5c**. Die durchgezogenen Pfeile markieren starke-, die gestrichelten Pfeile schwache Wechselwirkungen.

Neben der Untersuchung des dimeren Komplexes aus Katalysator und Azlacton galt es, den Mechanismus der alkoholytischen Ringöffnung aufzuklären. Zum Erreichen dieses Zieles wurden die experimentellen Untersuchungen durch quantenchemische Rechnungen von *K. Etzenbach-Effers* ergänzt.<sup>[85]</sup> Als Modellsystem diente die Methanolyse von Azlacton **5i**, katalysiert durch Thioharnstoff **2** (Abb. 6-7).



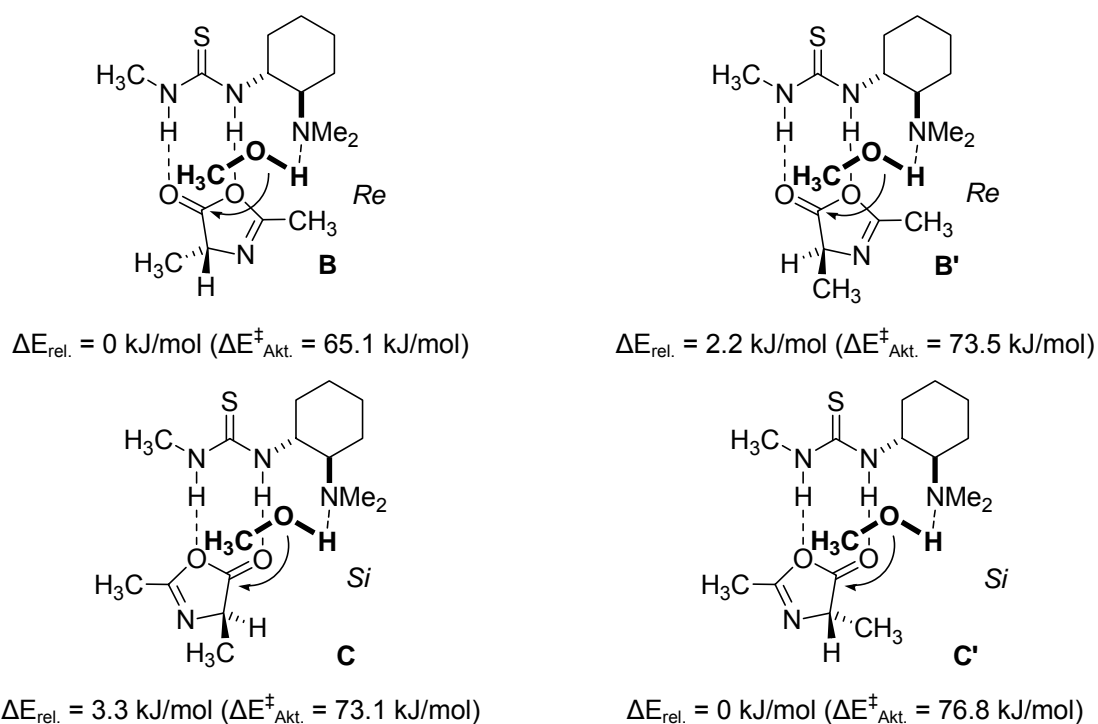
**Abb. 6-7:** Bifunktionaler Thioharnstoffkatalysator **2** und Azlacton **5i**, die von *K. Etzenbach-Effers* als Modellverbindungen für quantenchemische Rechnungen verwendet wurden.

Diese Rechnungen zeigten, dass sich in Abwesenheit des Alkohol-Nukleophils zunächst die O- und N-gebundenen Komplexe **A** und **A'** bilden. Das Gleichgewicht liegt jedoch bei sterisch anspruchsvollen Substituenten am  $\alpha$ -C-Atom des Azlactons auf der Seite von Komplex **A** (Abb. 6-8). In Gegenwart des Alkoholmoleküls bildet sich der ternäre Komplex **B**, wobei die (Thio-)Harnstofffunktion des Katalysators nun als H-Brücken-Donor jeweils eine Wasserstoffbrücke zum Carbonyl-Sauerstoffatom und zum Ring-Sauerstoffatom des Azlactons ausbildet. Aus einem analogen ternären Komplex, in welchem das Azlacton über das N-Atom gebunden ist, kann aus sterischen Gründen keine Ringöffnung stattfinden.



**Abb. 6-8:** Bildung des ternären Komplexes **B**, in welchem das Azlacton für den nukleophilen Angriff des Alkohols präorganisiert ist.

In Komplex **B** weist das *R*-konfigurierte Azlacton mit seiner *Re*-Seite in Richtung des Alkoholmoleküls. Zwar ist die Bildung von Komplex **B** gegenüber Komplex **C**, in welchem das Azlacton von der *Si*-Seite nukleophil angegriffen wird, und den diastereomeren Komplexen **B'** und **C'** (*S*-konfiguriertes Azlacton) energetisch nur wenig bevorzugt, doch ist die Aktivierungsenergie  $\Delta E_{\text{Akt.}}^{\ddagger}$  für den nukleophilen Angriff des Alkohols aus Komplex **B** am geringsten (Abb. 6-9).



**Abb. 6-9:** Ternäre Komplexe aus Azlacton, Katalysator und Alkohol. Angegeben sind die relativen Energien  $\Delta E_{\text{rel.}}$  zur Bildung der Komplexe sowie die Aktivierungsenergien  $\Delta E_{\text{Akt.}}^{\ddagger}$  für den folgenden nukleophilen Angriff des Alkohols. In den Komplexen **B** und **B'** finden die Angriffe von der *Re*-Seite des Azlactons, in den Komplexen **C** und **C'** von der *Si*-Seite statt.



Die Bildung eines ternären Komplexes aus Azlacton, Katalysator und Alkohol wird durch die Ergebnisse der kinetischen Experimente bestätigt. Aus dem Geschwindigkeitsgesetz der Reaktion kann geschlossen werden, dass am geschwindigkeitsbestimmenden Schritt der Alkoholyse jeweils ein Molekül Azlacton, Alkohol und Katalysator beteiligt sind. Auch die von *S. Mukherjee* beobachtete lineare Korrelation zwischen der Enantioselektivität der Reaktion und der optischen Reinheit des Katalysators steht in Einklang mit diesem Ergebnis und zeigt, dass keine Katalysatoraggregate am geschwindigkeitsbestimmenden Schritt der Reaktion beteiligt sind.<sup>[86]</sup> Ein Reaktionsmechanismus, der sich aus diesen experimentellen Ergebnissen ableitet und durch quantenchemische Rechnungen von *K. Etzenbach-Effers* bestätigt wird, ist in Abb. 6-10 dargestellt.<sup>[85]</sup>

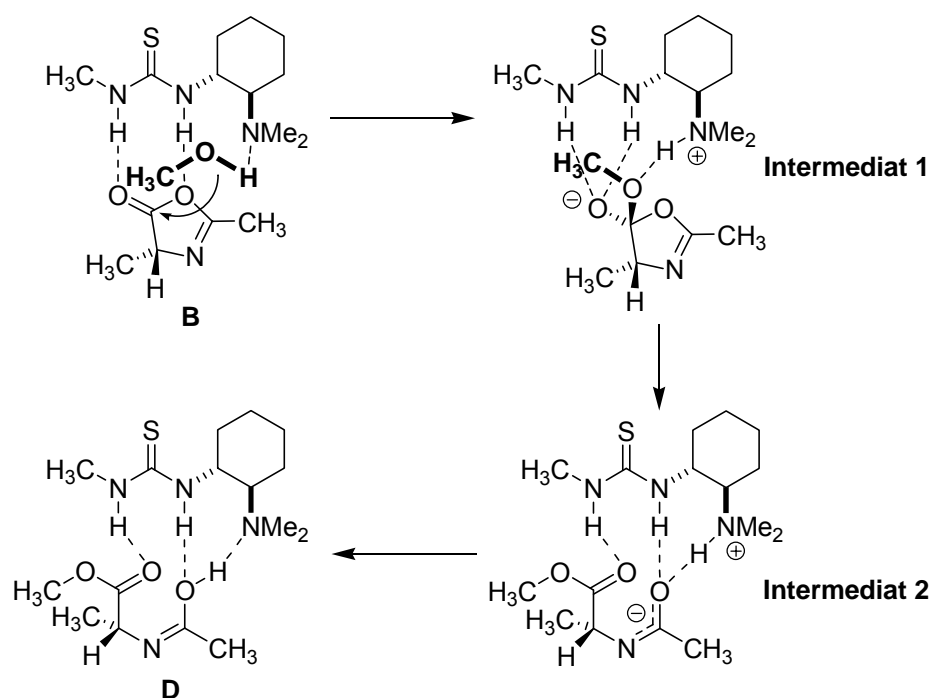


Abb. 6-10: Vorgeschlagener Reaktionsmechanismus für die DKR von Azlactonen.

- (i) In Komplex **B** ist der Heterocyclus für den nukleophilen Angriff des Alkohols präorganisiert. Gleichzeitig wird die Nukleophilie des Alkoholmoleküls durch eine Wasserstoffbrücke zur tertiären Aminogruppe des Katalysators erhöht. Die negative Ladung, welche am Carbonyl-Sauerstoffatom in Folge der Addition des Alkohols entsteht, wird im Intermediat 1 durch zweifache Wasserstoffbrücken zur Thioharnstofffunktion stabilisiert. Das Carbonyl-C-Atom ist in dieser Zwischenstufe tetraedrisch koordiniert.

- (ii) Die folgende Ringöffnung führt zum Intermediat 2, das durch Wasserstoffbrücken und elektrostatische Wechselwirkungen stabilisiert ist. Die negative Ladung ist nun zwischen dem N- und dem Ring-O-Atom des Azlactons delokalisiert. Das Proton des Alkohols ist auf die Aminfunktion übertragen.
- (iii) Der anschließende Protonentransfer regeneriert den Katalysator und führt zu Komplex **D**. Das Produkt wird freigesetzt und tautomerisiert zur *N*-Acyl- $\alpha$ -aminosäure **E** (Abb. 6-11).

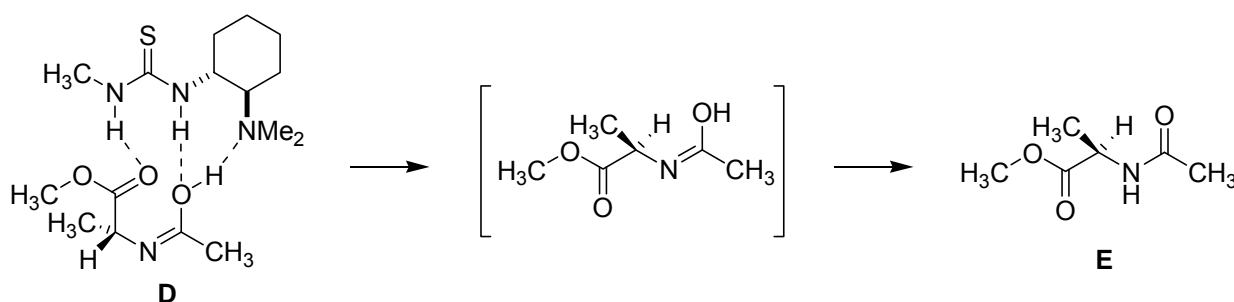


Abb. 6-11: Freisetzung des Produktes und anschließende Tautomerisierung zur *N*-Acyl- $\alpha$ -aminosäure **E**.

Da bereits 5 mol-% des bifunktionalen Thioharnstoffkatalysators für eine effektive DKR ausreichen, kann geschlossen werden, dass das Produkt **E** trotz seiner beiden Carbonylgruppen nur schwach an den Katalysator koordiniert. Bestätigt wurde die ausbleibende Produktinhibition auch durch das Katalyseexperiment bei dem Produktester zum Reaktionsgemisch zugegeben wurde (Abb. 5-26, S.65).

Das Energieprofil der Reaktion und die Strukturen der Übergangszustände, die zu den Intermediaten 1 und 2 sowie Komplex **D** führen, sind in Abb. 6-12 dargestellt. Es zeigt sich, dass der geschwindigkeitsbestimmende Schritt der DKR die Bildung des Intermediates 1 ist. Im Übergangszustand (ÜZ 1) dieser Teilreaktion wird die OH-Bindung des Alkoholmoleküls gebrochen. Dies steht im Einklang mit dem beobachteten primären kinetischen Isotopeneffekt ( $k_H/k_D = 1.73$ ). Das gebildete Intermediat 1 gleicht dem „tetrahedral intermediate“ im aktiven Zentrum von Serin-Proteasen (Abb. 6-13). Diese Klasse von Enzymen, zu der beispielsweise Chymotrypsin gehört, katalysiert die Hydrolyse von Amid- und Estergruppen. Eingeleitet wird die Reaktionssequenz durch einen nukleophilen Angriff des Sauerstoffatoms von Ser<sup>195</sup> auf die Carboxylfunktion des Substrates. Die gebildete negative Ladung wird wie im Falle der Organokatalysatoren durch zweifache H-Brücken kompensiert. Dies findet im so genannten Oxyanion-Loch durch Koordination an NH-Protonen des Peptidrückgrats statt.

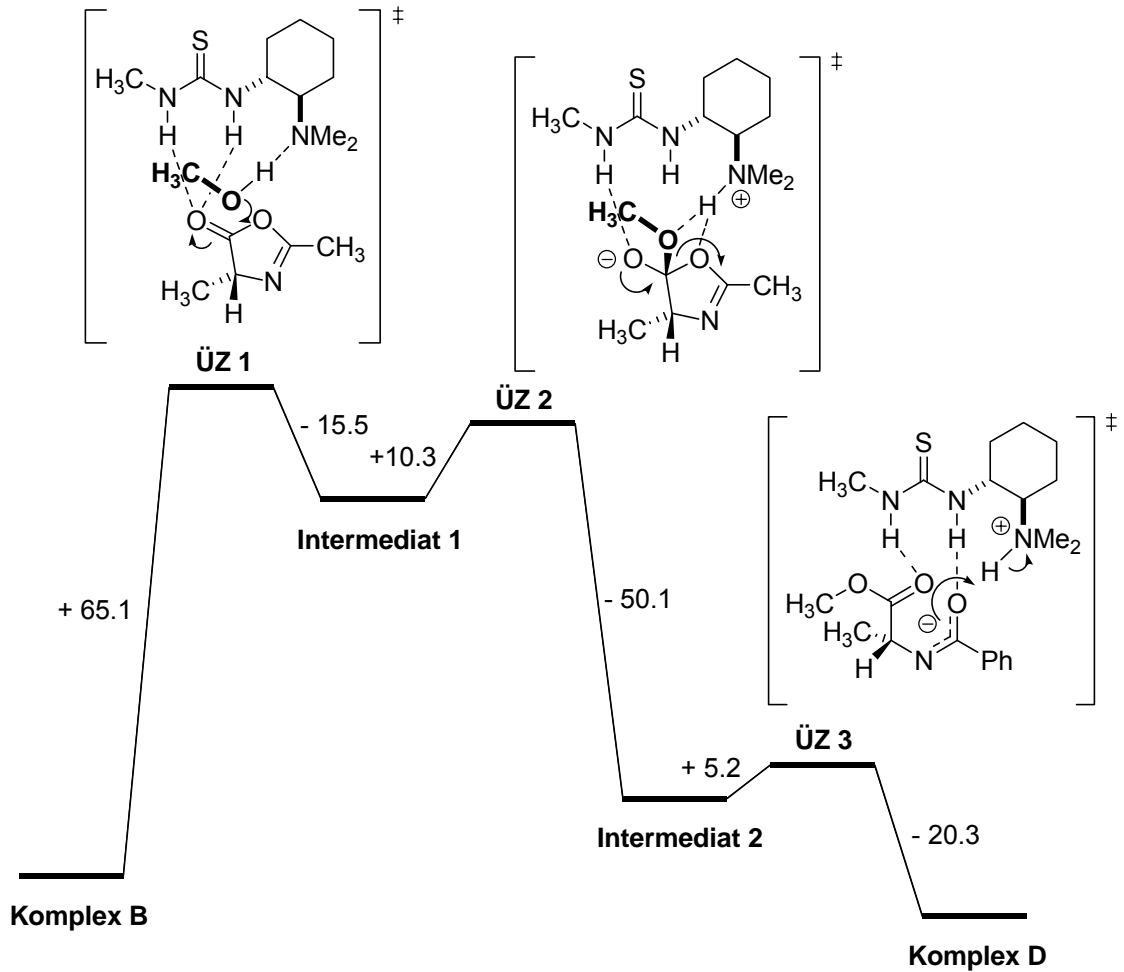


Abb. 6-12: Berechnetes Energieprofil der Methanolyse von Azlacton **5i**. Die Übergangszustände sind durch Wasserstoffbrücken zu Katalysator **2** stabilisiert. Die Einheit der angegebenen Energien ist kJ/mol.

Die Rolle des *Brønsted*-basischen Amins, das auch hier das Proton der OH-Funktion aufnimmt, wird durch den Imidazolring von His<sup>57</sup> ausgeübt.

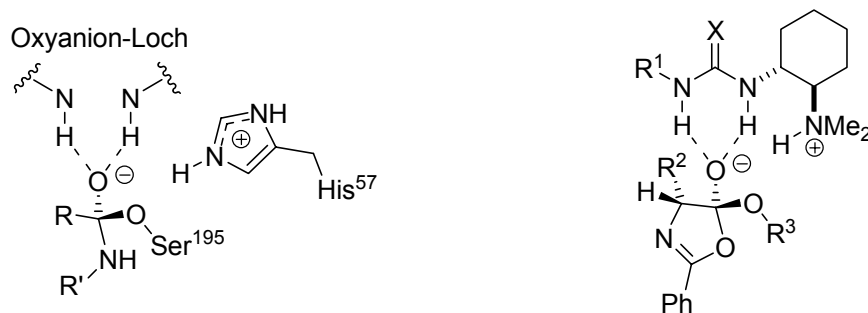
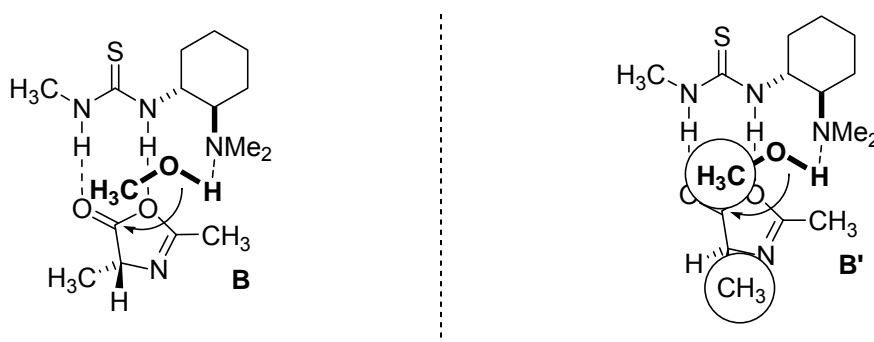


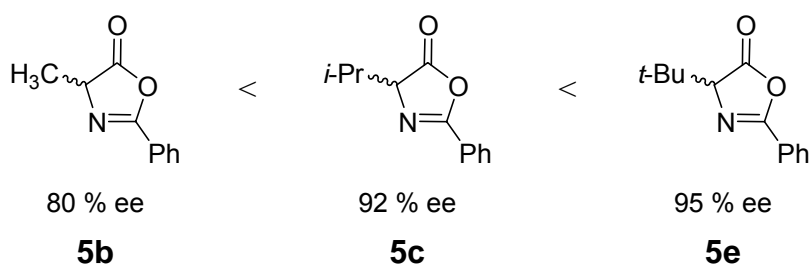
Abb. 6-13: Analogie zwischen dem Acyl-Enzym-Intermediat im aktiven Zentrum der Serin-Protease Chymotrypsin (*links*) und dem Intermediat der Ringöffnung von Azlactonen (*rechts*).

Auf Basis des dargestellten mechanistischen Bildes lassen sich die beobachteten Struktur-Wirkungs-Beziehungen deuten. Die bevorzugte Alkoholyse des (*R*)-konfigurierten Azlactons (bei Katalysatoren mit (*R,R*)-Diaminocyclohexan-Rückgrat, Abb. 6-10) erklärt sich dadurch, dass nur in diesem Falle im Komplex **B** eine ungünstige sterische Wechselwirkung zwischen der Alkylgruppe des Alkohols und dem Substituenten am  $\alpha$ -C-Atom des Azlactons vermieden wird. Im diastereomeren Komplex **B'**, der aus der Koordination des enantiomeren Azlactons resultiert, befinden sich diese Gruppen in direkter räumlicher Nähe (Abb. 6-14).



**Abb. 6-14:** Analyse der Wechselwirkungen, die für die beobachtete Enantioselectivität verantwortlich sind. Durch sterische Wechselwirkungen zwischen dem Substituenten am  $\alpha$ -C-Atom des Azlactons und dem Substituenten des Alkohols ist Komplex **B'** gegenüber Komplex **B** destabilisiert.

Vor diesem Hintergrund ist auch klar, warum die Alkoholyse disubstituierter Azlactone durch die bifunktionalen Organokatalysatoren kaum beschleunigt wird. Bei Azlactonen dieses Strukturtyps weist stets ein Substituent in Richtung des Alkoholmoleküls.

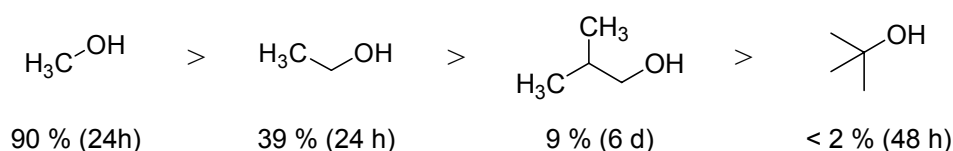


**Abb. 6-15:** Vergleich dreier Azlactone mit Substituenten steigenden sterischen Anspruchs. Angegeben ist der Enantiomerenüberschuss der gebildeten Allylester unter Verwendung von Katalysator **4** unter sonst identischen Reaktionsbedingungen (Tab. 5-9, S. 59).

Mit steigendem Raumbedarf der Substituenten am Azlacton wird der Energieunterschied zwischen den diastereomorphen Übergangszuständen, die aus dem nukleophilen Angriff des

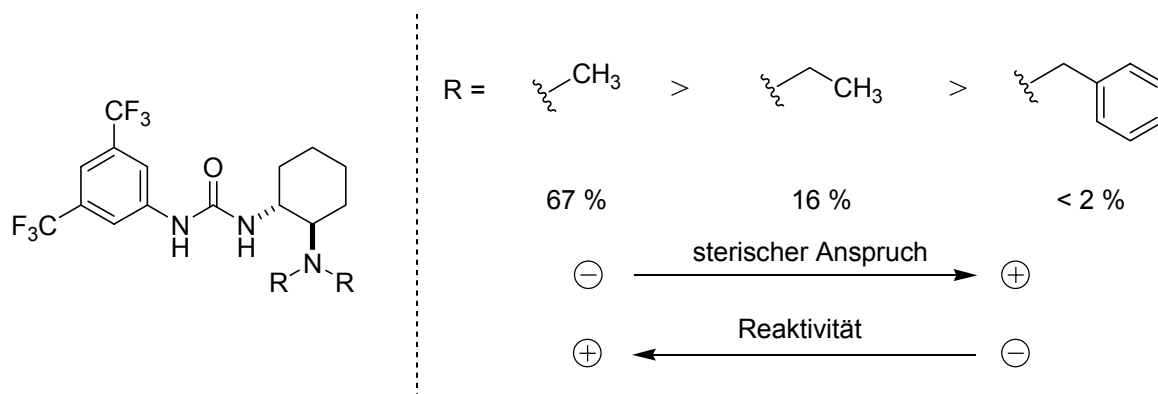
Alkoholemoleküls resultieren, immer größer. Als Folge wächst auch der Enantiomerenüberschuß der Produkte (Abb. 6-15).

Die Ausbildung einer Wasserstoffbrücke zwischen dem Nukleophil und der *Brønsted*-basischen Aminogruppe des Katalysators ist wiederum nur dann möglich, wenn sowohl der Alkohol als auch die Substituenten am N-Atom sterisch nicht zu anspruchsvoll sind.



**Abb. 6-16:** Zusammenhang zwischen der Reaktionsgeschwindigkeit der Alkoholyse und dem sterischen Anspruch des eingesetzten Alkohols (Tab. 5-2, S. 49). Angegeben sind die erzielten Umsätze bei der Ringöffnung des Azlactons *rac*-**5a** in Gegenwart des Katalysators **75** (5 mol-%).

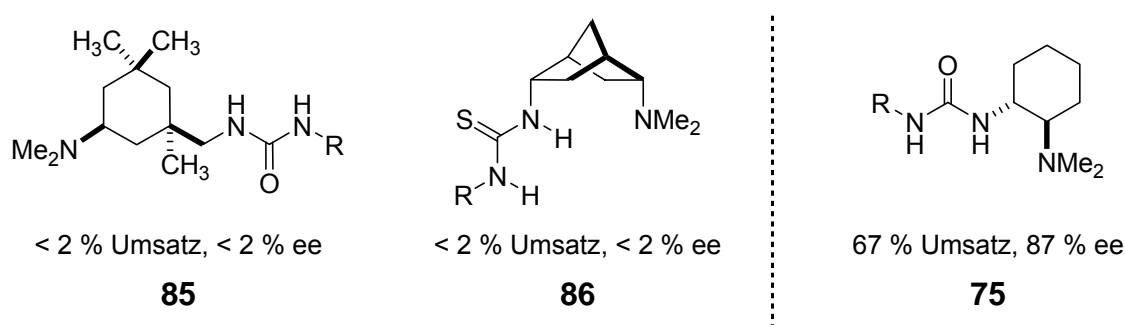
Diese Tatsache spiegelt sich in der Reaktivitätsabfolge der Alkohole und der Inaktivität der Katalysatoren wider, die sterisch anspruchsvolle Ethyl- oder Benzylgruppen an der Aminofunktion tragen (Abb. 6-16 und Abb. 6-17).



**Abb. 6-17:** Zusammenhang zwischen dem sterischen Anspruch der Substituenten am tertiären Amin und der Reaktionsgeschwindigkeit der Alkoholyse (Tab. 5-6, S. 54). Angegeben sind die erzielten Umsätze bei der Ringöffnung des Azlactons *rac*-**5e** nach 48 h (jeweils 5 mol-% Katalysator).

Auch die räumliche Ausrichtung der *quasi-Lewis*-sauen (Thio-)Harnstofffunktion relativ zum *Brønsted*-basischen tertiären Amin ist von besonderer Bedeutung für das Erzielen hoher katalytischer Aktivität und Enantioselectivität. *trans*-1,2-Cyclohexandiamin erwies sich als „priviligiertes“ Diamin-Rückgrat, was wohl auf seine starre cyclische Struktur und die geeignete räumliche Ausrichtung der Aminogruppen zurückzuführen ist. Ist der Abstand der Aminogruppen, wie in den von den 1,4-Diaminen IPDA und DIANAN abgeleiteten

Katalysatoren **85** und **86**, vergrößert, so können die komplementären funktionellen Gruppen des Katalysators nicht effektiv zusammenarbeiten (Tab. 5-5, S. 53 und Abb. 6-18).



**Abb. 6-18:** Vergleich der von 1,4-Diaminen abgeleiteten bifunktionalen (Thio-)Harnstoffe **85** und **86** mit dem Katalysator **75** auf 1,2-Cyclohexandiamin-Basis (R = 3,5-Bis(trifluormethyl)phenyl).

Des Weiteren sorgt eine starre Struktur des Katalysators dafür, dass entropische Verluste bei der Koordination der Substrate gering sind. Besonders die von (Pseudo-)Ephedrin abgeleiteten Katalysatoren **79** und **80** weisen eine hohe konformative Flexibilität auf und zeigen im Vergleich zu Katalysatoren mit 1,2-Cyclohexandiamin-Rückgrat eine signifikant verringerte katalytische Aktivität.

Die Variation der Substituenten am zweiten Stickstoffatom der (Thio-)Harnstofffunktion wirkt sich erheblich auf die Reaktionsgeschwindigkeit aus. Der Einfluss auf die Enantioselectivität ist dagegen geringer. Elektronenarme Arylsubstituenten, wie die 3,5-Bis(trifluormethyl)phenyl- und die 3,5-Dinitrophenylgruppe der Katalysatoren **41** und **95**, erwiesen sich als besonders vorteilhaft, da durch sie die Acidität der Protonen des (Thio-)Harnstoffs und somit die katalytische Aktivität erhöht wird. Umgekehrt führt der elektronenreiche und sterisch anspruchsvolle Mesitylsubstituent des Katalysators **96** zu einer Verlangsamung der Alkoholyse. Analoge Effekte beobachteten *Schreiner et al.* in der Thioharnstoff-katalysierten *Diels-Alder*-Reaktion.<sup>[14]</sup>

Dass alkylsubstituierte Thioharnstoffe im Vergleich zu analogen arylsubstituierten Verbindungen katalytisch aktiver sein können, beweist die Verbindung **98** (s. Geschwindigkeitsvergleich in Abb. 5-25, S. 64). In diesem Fall liegt es nahe, dass der Cyclohexylring den Thioharnstoff sterisch weniger stark abschirmt als dies 3,5-disubstituierte Aromaten tun.

Die Einführung eines zusätzlichen Chiralitätszentrums in diesem Teil des Moleküls kann zu einer erheblichen Steigerung der Enantioselectivität führen. Es ist jedoch wichtig, dass die Substituenten am asymmetrischen C-Atom sterisch anspruchsvoll sind. Ist einer der Substituenten eine Methylgruppe, wie in den von (*R*)- und (*S*)-Phenylethylamin abgeleiteten

Verbindungen **100** und **101**, sind die mit den diastereomeren Katalysatoren erzielten Enantioselektivitäten praktisch identisch. Im Gegensatz dazu verstärken die sterisch anspruchsvollen Alkylgruppen der auf (*S*)-*tert*-Leucin und (*S*)-Neopentylglycin basierenden Verbindungen **4** und **106** die Fähigkeit der Katalysatoren, zwischen den beiden Enantiomeren des Azlactons zu unterscheiden. Durch eine Modifikation der Substituenten am sekundären Amid des Thioharnstoffs **4** konnte dieser Effekt variiert werden, wobei mit der Kombination aus einem Methyl- und einem Benzylsubstituenten die höchsten Enantioselektivitäten erzielt wurden. „Erkauft“ wurde dieser Gewinn an Enantioselektivität jedoch mit einem Verlust an Reaktivität. Verantwortlich hierfür ist wahrscheinlich die sterische Abschirmung der Thioharnstofffunktion, die eine Schwächung der Wasserstoffbrückenbindungen zum Azlacton bewirkt. Ein Vergleich der beiden diastereomeren Verbindungen **108** und **4** macht den großen Einfluss des zusätzlichen Chiralitätszentrums deutlich. Bei Verbindung **108** handelt es sich um das *mismatched*-Diastereomer, das bedeutend weniger aktiv und enantioselektiv ist als **4** (Abb. 6-19).

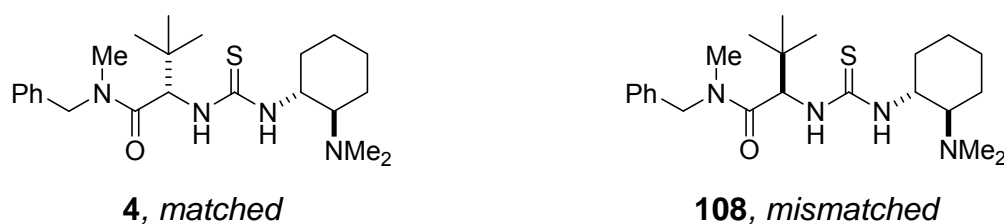


Abb. 6-19: Diastereomere Katalysatoren **4** und **108**.

Abschließend ist festzustellen, dass mit dieser organokatalytischen DKR Selektivitäten erzielt wurden, die sonst nur in der enzymkatalysierten Alkoholyse von Azlactonen erreichbar sind. Im Gegensatz zu biokatalytischen Racemattrennungen können jedoch beide Enantiomere des Produktes „nach Wunsch“ erzeugt werden.

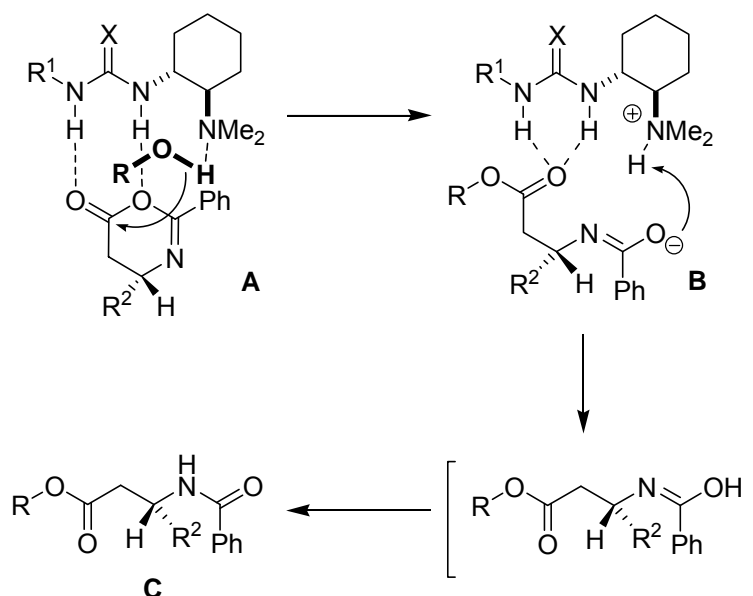
### 6.3 Kinetische Racemattrennung von Oxazinonen

Durch die Verwendung von bifunktionalen Organokatalysatoren ist es gelungen, die erste katalytisch asymmetrische Ringöffnungsreaktion von 4,5-Dihydro-1,3-oxazin-6-onen durchzuführen. Diese kinetische Racemattrennung ermöglicht es auf präparativ einfache Weise,  $\beta$ -Alkyl- und  $\beta$ -Aryl-substituierte  $\beta$ -Aminosäuren in enantiomerenreiner Form darzustellen. Darüber hinaus sind enantiomerenreine Oxazinone wertvolle Synthesebausteine, die direkt zum Aufbau von  $\beta$ -Peptiden eingesetzt werden können.

Bedingt durch die konfigurative Stabilität der Oxazinone ist sowohl der Enantiomerenüberschuss des verbliebenen Oxazinons als auch der des Produktesters eine Funktion des Umsatzes. Die zeitliche Entwicklung der Enantiomerenüberschüsse ist typisch für eine kinetische Racematspaltung und stimmt mit den theoretisch vorhergesagten Verläufen überein (Abb. 5-39, S. 75 und Abb. 3-33, S. 30). Trotz dieses Unterschiedes zur DKR von Azlactonen reagieren die beiden Systeme auf die Veränderung vieler experimenteller Parameter sehr ähnlich. Auch die alkoholytische KR von Oxazinonen verläuft am effektivsten in unpolaren Lösungsmitteln. Die Verwendung von sterisch anspruchsvollen Alkohol-Nukleophilen führt in beiden Fällen zu einer signifikanten Verlangsamung der Reaktion (Tab. 5-12, S. 76). Diese Befunde und die Tatsache, dass die absolute Konfiguration des bevorzugt reagierenden Azlacton- und Oxazinon-Enantiomers gleich sind, lassen auf einen analogen Reaktionsmechanismus der beiden Ringöffnungsreaktionen schließen (Abb. 6-20). Der vorgeschlagene Mechanismus der Alkoholyse wird durch quantenchemische Berechnungen von *K. Etzenbach-Effers* bestätigt.<sup>[85]</sup>

Im Komplex **A** ist das Alkoholmolekül durch eine Wasserstoffbrücke zum *Brønsted*-basischen Amin aktiviert und greift die Carbonylgruppe des Heterocyclus von der *Re*-Seite an. Der Substituent R'' des bevorzugt reagierenden Oxazinon-Enantiomers befindet sich in dieser Anordnung im entgegengesetzten Halbraum der Carbonylgruppe. Auch die anschließende Deprotonierung des Katalysators im Komplex **B** und die Tautomerisierung zur *N*-Acyl- $\beta$ -aminosäure **C** verlaufen wie bei den  $\alpha$ -Aminosäurederivaten. Die Analogie zwischen den Reaktionsmechanismen drückt sich ebenfalls darin aus, dass effektive Katalysatoren der DKR von Azlactonen auch in der KR von Oxazinonen ausgezeichnete Enantioselektivitäten liefern.





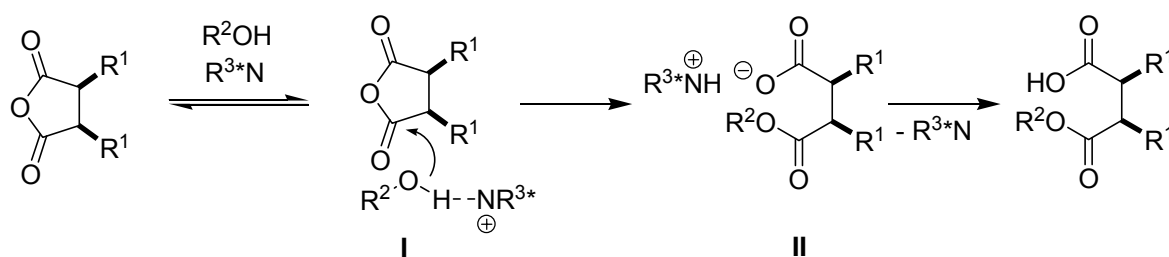
**Abb. 6-20:** Vorgeschlagener Reaktionsmechanismus für die KR von Oxazinonen.

Als selektivster Katalysator stellte sich in beiden Fällen die von (*S*)-*tert*-Leucin abgeleitete Verbindung **4** heraus. Interessanterweise besitzt dieser Thioharnstoff in der KR von Oxazinonen auch eine den anderen Katalysatoren überlegene Reaktivität. Dies könnte daran liegen, dass Oxazinone aufgrund ihres fehlenden Substituenten in  $\alpha$ -Stellung weniger stark mit der sterisch anspruchsvollen *tert*-Butylgruppe des Katalysators wechselwirken, als dies die Azlactone tun. Die Ausbildung von Wasserstoffbrücken zu den NH-Protonen der Thioharnstofffunktion sollte daher leichter erfolgen können.

Aus dem breiten Substratspektrum des KR-Prozesses und der Tatsache, dass die elektronenarmen *p*-Chlorphenyl- und *m*-Nitrophenyl-substituierten Oxazinone *rac*-**7c** und *rac*-**7e** sowie das elektronenreiche *p*-Methoxyphenyl-substituierte Oxazinon *rac*-**7d** mit praktisch gleicher Rate und Enantioselektivität umgesetzt werden, kann geschlossen werden, dass vor allem sterische Wechselwirkungen für die Stereodifferenzierung verantwortlich sind (Tab. 5-13, S. 77). Die Überlegenheit dieses Prozesses gegenüber enzymatischen kinetischen Racemat-spaltungen von  $\beta$ -Aminosäurederivaten, die häufig ein sehr eingeschränktes Substratspektrum besitzen, zeigt sich darin, dass auch die sterisch anspruchsvolle *tert*-Butylgruppe von **7b** sowie die *iso*-Propyl- und *iso*-Butylgruppe der Oxazinone **7f** und **7g** toleriert werden.<sup>[48]</sup> Die vergleichsweise lange Reaktionszeit und geringe Enantioselektivität, mit der **7g** umgesetzt wird, weist jedoch auf die Grenzen des Prozesses hin. Im Vergleich zu den Oxazinonen **7b** und **7f** ist die Alkylkette im Derivat **7g** um ein C-Atom verlängert. Der sterische Anspruch

und die erhöhte Flexibilität der Seitenkette erschwert offensichtlich die effektive Bindung an den Katalysator.

Im Vergleich zu den Ergebnissen, die mit den bifunktionalen Thioharnstoffkatalysatoren erzielt wurden, sind die mit den Alkaloid-Katalysatoren erreichten Enantioselektivitäten enttäuschend (Tab. 5-14, S. 79). Sowohl mit den dimeren *Cinchona*-Alkaloiden (DHQD)<sub>2</sub>AQN und (DHQD)<sub>2</sub>PHAL als auch mit Chinin scheint eine effektive Aktivierung und Ausrichtung des Nucleophils und des Oxazinons nicht möglich zu sein. *Deng et al.* schlugen vor, dass die *Cinchona*-Alkaloidderivate in der Alkoholyse von cyclischen Anhydriden als allgemeine Base wirken.<sup>[22]</sup> Durch eine Wasserstoffbrücke zum chiralen Amin wird das Alkoholmolekül im Komplex **I** für den nucleophilen Angriff auf das Anhydrid aktiviert (Abb. 6-21). Im Anschluss an die Ringöffnung wird der Katalysator durch Protonenübertragung im Ionenpaar **II** regeneriert.



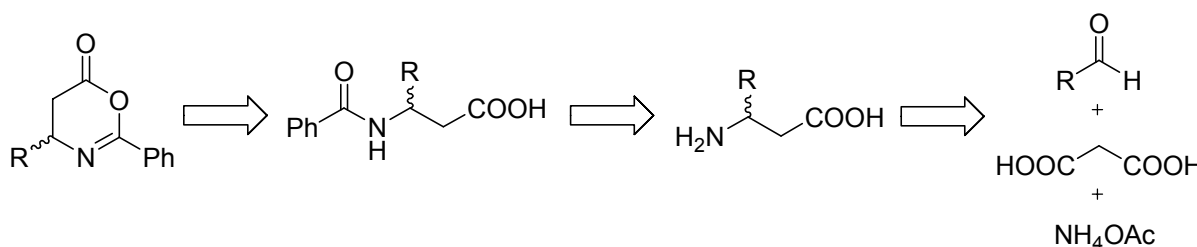
**Abb. 6-21:** Von *Deng et al.* vorgeschlagener Mechanismus der Alkoholyse von cyclischen Anhydriden. Der Katalysator (DHQD)<sub>2</sub>AQN ist durch NR<sup>3\*</sup> abgekürzt.

Im Gegensatz zur bifunktionalen Wirkung der (Thio-)Harnstoffkatalysatoren wird durch diese Katalysatoren lediglich das Nucleophil und nicht das Elektrophil aktiviert. Dies scheint für eine effektive Reaktionsbeschleunigung der Alkoholyse von Oxazinonen, die weniger elektrophil als cyclische Anhydride sind, nicht ausreichend zu sein.

Im Vergleich dazu ist die enzymkatalysierte KR von Oxazinonen sehr interessant, da nicht bekannt war, dass diese Klasse von Substraten von Lipasen toleriert wird. Zum Erreichen angemessener Umsatzgeschwindigkeit und hoher Enantioselektivität ist jedoch ein großer Überschuss an Enzym und die Verwendung eines geeigneten unpolaren Lösungsmittels entscheidend. Eine zukünftige Optimierung dieses Verfahrens könnte durch Modifikation des Enzyms erreicht werden, wofür sich z.B. DNA-shuffling oder die Methode der gerichteten Evolution eignen würden.<sup>[87]</sup> Vor dem Hintergrund der effektiven organokatalytischen KR

von Oxazinonen, die auf einfach zu modifizierenden, modular aufgebauten Katalysatoren basiert, erscheint diese Weiterentwicklung jedoch zu aufwendig.

Anders als bei dynamisch-kinetischen Racemattrennungen ist bei kinetischen Racemattrennungen die maximal erreichbare Ausbeute eines Enantiomers auf 50 % beschränkt. Aus diesem Grunde müssen sich KR-Prozesse an besonderen Kriterien messen lassen. Grundvoraussetzung ist zunächst, dass die Katalysatoren leicht zugänglich sind, in niedriger Beladung eingesetzt werden können und dass es die Selektivitätsfaktoren erlauben, das Produkt auch bei Umsätzen nahe 50 % in befriedigender Enantiomerenreinheit zu erhalten ( $S \geq 20$ ). Mit Selektivitätsfaktoren von bis zu  $S = 70$  und einer Katalysatorbeladung von lediglich 1 mol-% sind diese Anforderungen durch die organokatalytische KR erfüllt. Darüber hinaus sollten die racemischen Startmaterialien leicht und preiswert herzustellen sein. Dieses Kriterium wird durch die dreistufige Synthese der Oxazinone ausgehend von kostengünstigen Startmaterialien ebenfalls erfüllt (Abb. 6-22).



**Abb. 6-22:** Synthese der Oxazinone aus einem Aldehyd, Malonsäure und Ammoniumacetat.

Ein problematischer Schritt dieser Reaktionssequenz ist die durch Isobutylchlorformiat vermittelte Cyclisierung-Dehydratisierung der *N*-Acylaminosäureester zum Oxazinon, welche oft mit schlechten Ausbeuten verläuft. Außerdem ist das Produkt, da Isobutanol ein Nebenprodukt der Reaktion ist, vielfach durch den korrespondierenden Isobutylester verunreinigt. Diese Probleme lassen sich durch Ersatz von Isobutylchlorformiat durch  $\text{SOCl}_2$  umgehen. In diesem Fall ist auf der gesamten Route zum Oxazinon kein chromatographischer Aufreinigungsschritt erforderlich.

Nach erfolgreicher kinetischer Racematspaltung ist die Trennung des enantiomerenreinen Oxazinons vom gebildeten *N*-Acylester in einem einfachen Prozess möglich. Die Aufarbeitung gelingt durch Hydrolyse und anschließende Filtration, wobei kein Verlust an Enantiomerenreinheit auftritt. Falls gewünscht, ist es möglich den Enantiomerenüberschuss

des gebildeten *N*-Benzoyl- $\beta$ -aminosäureesters durch einen Umkristallisationsschritt weiter zu steigern.

## 7 Ausblick – Cyclopeptide als neuartige Organokatalysatoren

Als entscheidend für die katalytische Aktivität und Enantioselektivität der Katalysatoren vom *Takemoto*-Typ erwies sich die räumliche Ausrichtung der (Thio-)Harnstoffeinheit und des *Brønsted*-basischenamins in einem starren, chiralen Grundgerüst. Um die Anwendungsbreite dieser Klasse von Katalysatoren weiter auszudehnen, wäre es nun interessant, die beiden komplementären funktionellen Gruppen in ein neues, jedoch weiterhin leicht modifizierbares, starres Rückgrat einzubetten.

Vor diesem Hintergrund besitzen Organokatalysatoren mit einem Peptidrückgrat, wie das von *Miller et al.* in asymmetrischen Acylierungsreaktionen eingesetzte Tetrapeptid **122** (Abb. 7-1, links) eine besonders interessante Grundstruktur.<sup>[88]</sup> Die große Anzahl an (nicht-)proteinogenen Aminosäuren erleichtert es, molekulare Diversität zu erzeugen. Darüber hinaus sind mittels Festphasensynthese kombinatorische Substanzbibliotheken von Peptiden in einfacher Weise zugänglich. Neben der Einführung zusätzlicher funktioneller Gruppen (*Lewis*-Säuren und/oder *Brønsted*-Basen) in die Peptidkette ist es jedoch von entscheidender Bedeutung, den Konformationsraum der Verbindungen einzuschränken, um den Entropieverlust bei der Koordination der Substrate zu minimieren. Dies kann durch Cyclisierung der linearen Vorläuferpeptide erreicht werden.

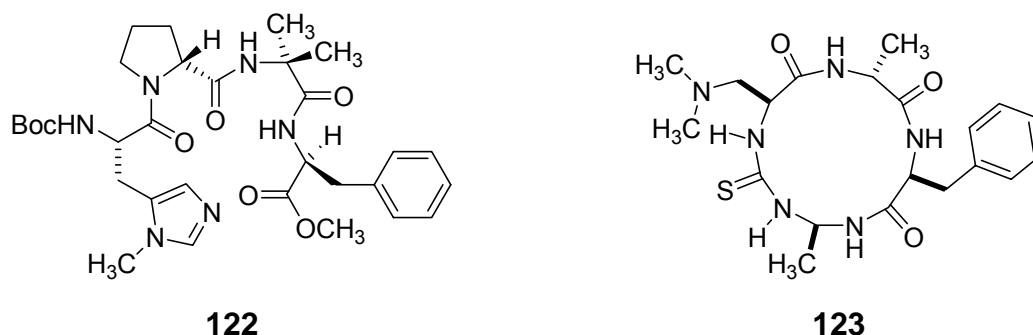
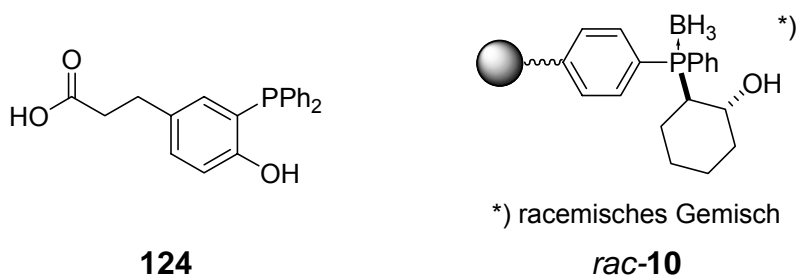


Abb. 7-1: Peptidkatalysator **122** von *Miller et al.* (links) und ein Modell-Cyclopeptidkatalysator **123** mit Thioharnstoffeinheit und Aza-Leucin-Seitenkette (rechts).

Trotz des großen Interesses an head-to-tail Cyclopeptiden existiert jedoch bis heute keine sequenzunabhängige Methode zu deren Synthese. Die einzige Ausnahme stellen cyclische Dipeptide (Diketopiparazine) dar, die z.B. von *Szardenings et al.* und *Albericio et al.* in nahezu quantitativer Ausbeute synthetisiert wurden.<sup>[89]</sup> Beim Übergang zu größeren Kettenlängen erschwert hingegen die bevorzugte *trans*-Konformation der Amidbindungen den Ringschluss.<sup>[90]</sup>

Die Synthese von cyclischen Peptiden an der festen Phase bietet den Vorteil, parallel eine Vielzahl von Verbindungen im Rahmen von kombinatorischen Synthesen darstellen zu können. Die Verankerung der Peptidkette kann über eine reaktive polare Seitenkette wie die von Aspartat oder Tyrosin erfolgen, doch schränkt dies wiederum die Auswahl der realisierbaren Sequenzen stark ein.<sup>[91]</sup> Versuche, den Ringschluss mit der gleichzeitigen Abspaltung von der festen Phase zu kombinieren (cyclization-cleavage), lieferten bislang nur unbefriedigende Ausbeuten an Cyclopeptiden.<sup>[92]</sup> Um diese Einschränkungen aufzuheben, wurde im Arbeitskreis von *Prof. Berkessel* der Cyclophin-Linker **124** entwickelt und eingehend untersucht (Abb. 7-2, links).<sup>[93]</sup> Er basiert auf der von *Bertozzi et al.* vorgestellten und mechanistisch abgesicherten "Traceless-Staudinger-Ligation"<sup>[94]</sup> und erlaubt es, die Chemoselektivität und enorme Triebkraft der Staudinger-Reaktion<sup>[95]</sup> für den Ringschluss zu nutzen.

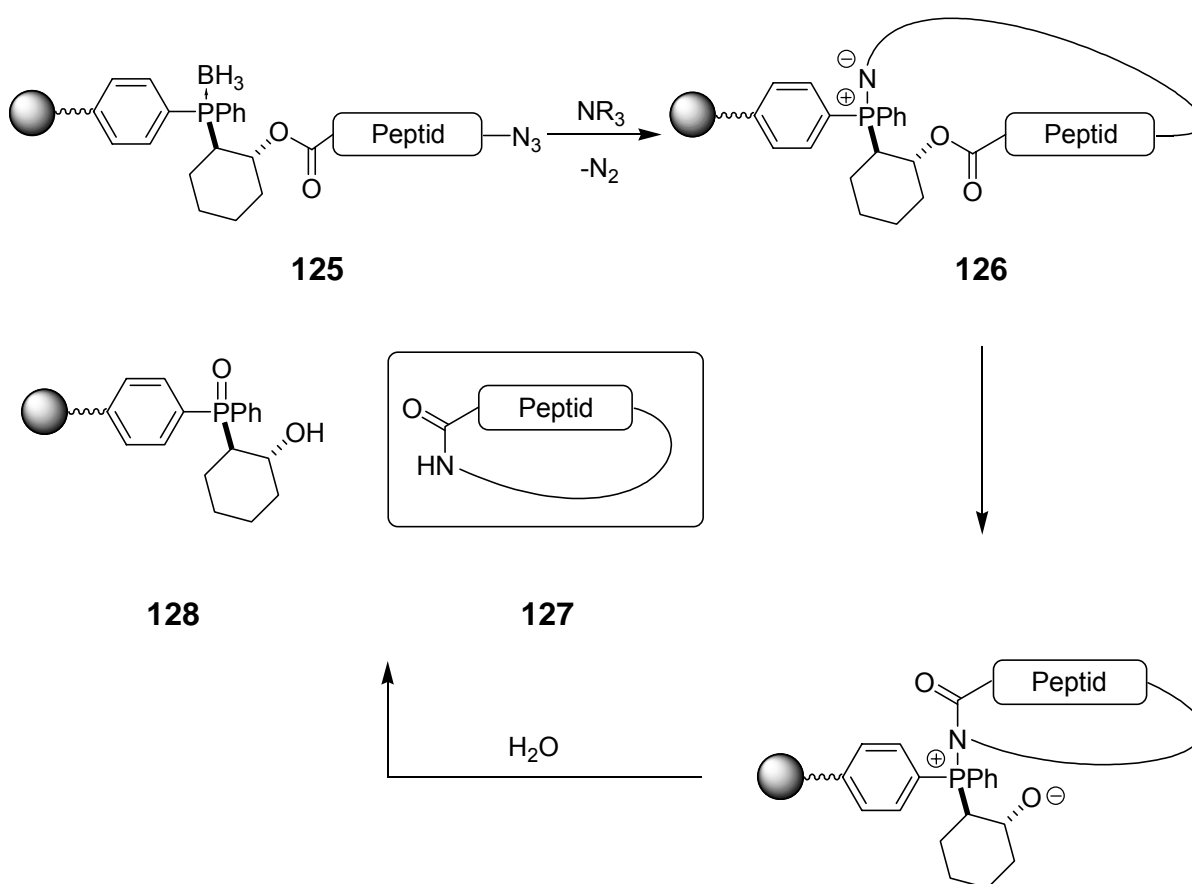


**Abb. 7-2:** Cyclophin-Linker **123** (links) und die modifizierte Variante des Linkers **rac-10** (rechts).

Der Aufbau des Moleküls ermöglicht es, den Linker **124** über seine Carboxylfunktion z.B. an Amino-Tentagel zu immobilisieren und an der phenolischen OH-Gruppe Aminosäuren zu binden. Da die gebildeten Arylester unter den Bedingungen der Peptidsynthese nicht stabil waren und außerdem die unerwünschte Oxidation des Linkers zum Phosphinoxid nicht wirkungsvoll unterbunden werden konnte, war eine Modifikation des Moleküls notwendig.

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurde aus diesem Grunde der modifizierte Cyclophin-Linker **rac-10** entwickelt (Abb. 7-2, rechts). Dieser ist durch die Einführung einer Boran-

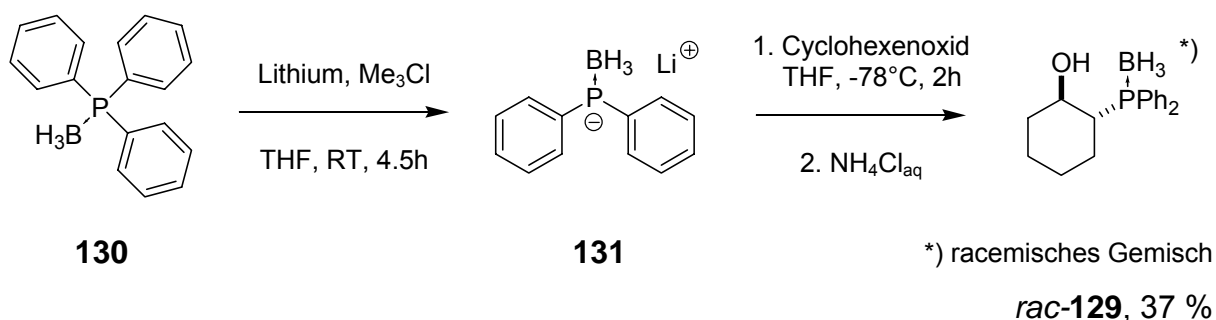
Schutzgruppe gegenüber Oxidation geschützt. Darüber hinaus erfolgt die Anknüpfung des Peptids an den Linker in diesem Fall in Form eines stabilen, aliphatischen Esters. Eingeleitet wird die Cyclisierung durch die Abspaltung der Boran-Schutzgruppe des Linkers mit Hilfe eines tertiären Amins (Abb. 7-3).<sup>[96]</sup> Durch intramolekularen, nukleophilen Angriff des Phosphoratoms an die terminale Azidgruppe **125** wird das Zwitterion **126** erhalten. Die folgende Umlagerung unter O-N-Acylyshift und anschließende Hydrolyse setzt das cyclische Peptid **127** und den zum Phosphinoxid oxidierten Linker **128** frei. Über die präparative Nützlichkeit dieser Reaktionssequenz in der Synthese von Lactamen mittlerer Ringgröße wurde bereits von *van Maarseveen et al.* berichtet.<sup>[97]</sup>



**Abb. 7-3:** Synthese von Cyclopeptiden **127** mit Hilfe des modifizierten Cyclophane-Linkers *rac-10*.

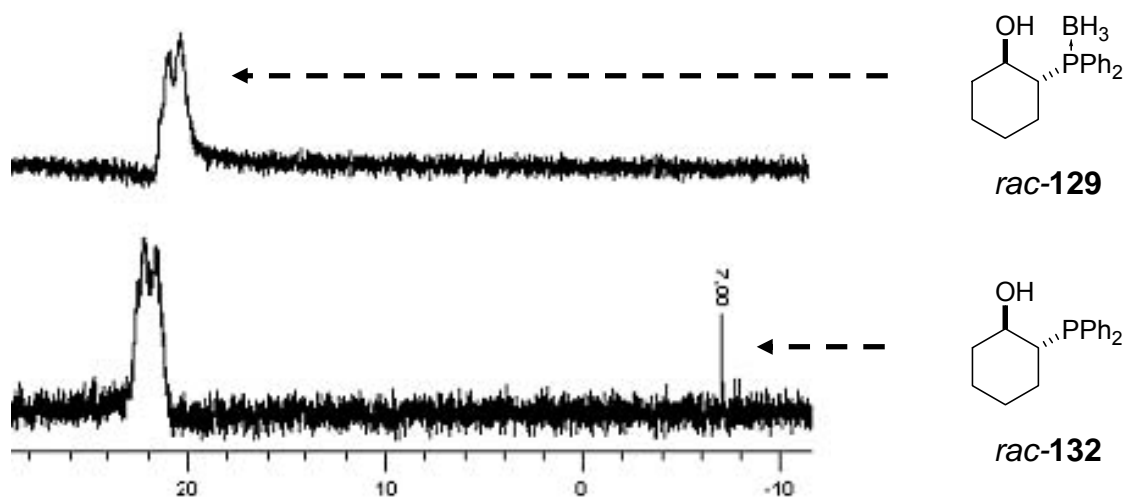
Um den Syntheseaufwand zu minimieren, ist es besonders attraktiv, die Synthese des Linkers ausgehend von kommerziell erhältlichem polystyrolgebundenem Triphenylphosphin (PS-TPP) am Polymer (*on-bead*) durchzuführen. Um diese Strategie zu testen, wurde in ersten Experimenten das dem Linker analoge Molekül *rac-129* dargestellt (Abb. 7-4). Basierend auf einer Vorschrift von *Pellon* konnte ausgehend vom Triphenylphosphin-Boran-Komplex **130**

durch Reaktion mit Lithium das Diphenylphosphid **131** erzeugt werden, welches *in situ* mit Cyclohexenoxid umgesetzt wurde.<sup>[98]</sup> Die Gesamtausbeute dieser Reaktion betrug 37 %.



**Abb. 7-4:** Synthese der dem Cyclophinlinker *rac-10* analogen Verbindung *rac-129*.

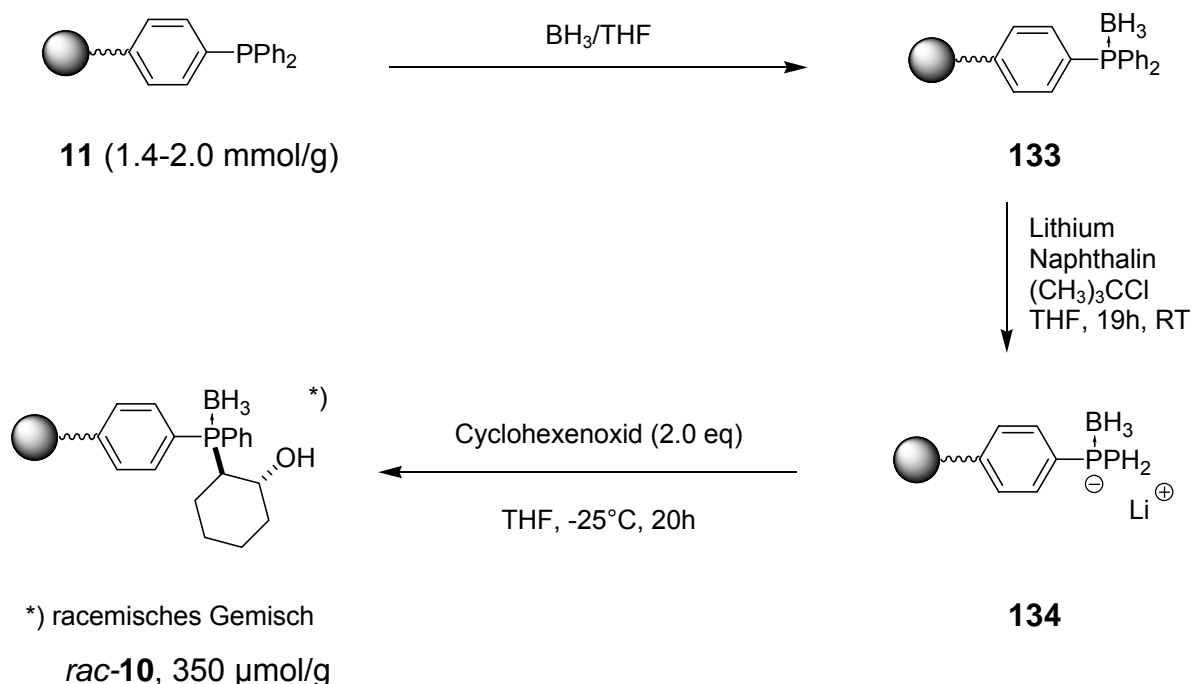
In <sup>31</sup>P-NMR spektroskopischen Untersuchungen konnte anschließend gezeigt werden, dass es möglich ist, die Boran-Schutzgruppe mit Hilfe von DABCO abzuspalten (Abb. 7-5). Hierzu wurde eine Lösung aus *rac-129* in CDCl<sub>3</sub> hergestellt und mit 10.0 eq DABCO versetzt. Schon nach 15 min zeigte sich ein neues Signal im NMR-Spektrum, welches der Verbindung *rac-132* zugeordnet werden konnte.<sup>[99]</sup>



**Abb. 7-5:** <sup>31</sup>P-NMR Versuch zur Abspaltung der Boran-Schutzgruppe. Nach der Zugabe von 10.0 eq DABCO zu einer Lösung der Verbindung *rac-129* in CDCl<sub>3</sub> (*oben*) erscheint ein neues Signal bei 7.00 ppm (*unten*). Die Linienverbreiterung des Signals von *rac-129* resultiert aus einer Kopplung mit dem <sup>11</sup>B-Kern (quadrupol, Spin 3/2) und einem Austausch der Borangruppe mit dem Lösungsmittel.

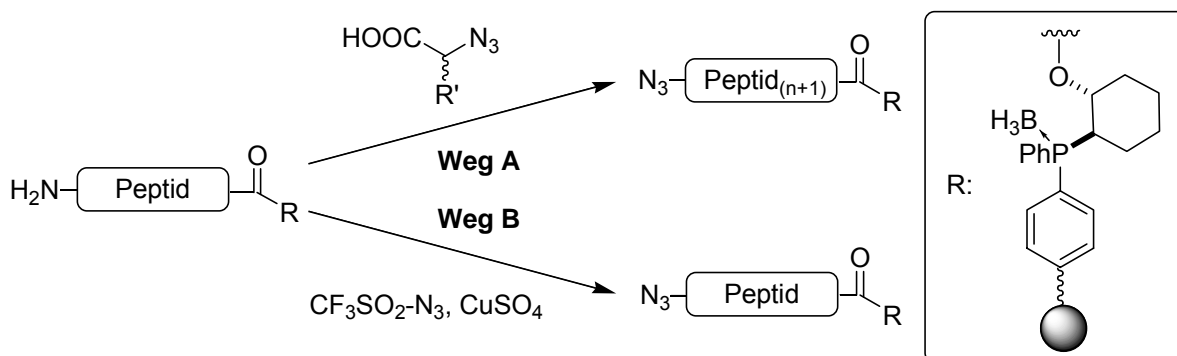
Nachdem diese Testreaktionen erfolgreich waren, wurde die Festphasensynthese des Linkers *rac-10* angestrebt. Hierzu wurde zunächst festphasengebundenes Triphenylphosphin (PS-TTP)

**11** mit  $\text{BH}_3/\text{THF}$  komplexiert und anschließend die Addition an Cyclohexenoxid durchgeführt (Abb. 7-6). Um die Reaktion zu erleichtern und neben dem Polymer keinen zweiten Feststoff in der Reaktionslösung zu verwenden, wurde metallisches Lithium durch Lithiumnaphthalin ersetzt. Durch Kupplung von Fmoc-Alanin an den Linker und anschließende Ausbeutebestimmung über UV-Absorptionsmessung konnte die Beladung des Polymers mit freien OH-Gruppen zu  $350 \mu\text{mol/g}$  bestimmt werden.



**Abb. 7-6:** On-bead-Synthese des Cyclophinlinkers *rac-10*.

Weiterhin war es notwendig, eine geeignete Strategie zur Einführung der *N*-terminalen Azidogruppe zu entwerfen.



**Abb. 7-7:** Alternative Reaktionswege für die Einführung der Azidogruppe.



Hierbei sind zwei Reaktionswege möglich (Abb. 7-7): Die Einführung einer terminalen Azidoaminosäure (Weg A) und die Umwandlung der terminalen Aminofunktion in die Azidogruppe (Weg B).

Die letztgenannte Cu(II)-katalysierte Reaktion wurde bereits von *Liskamp et al.* an einem festphasengebundenen Pentapeptid mit einer Ausbeute von 97 % durchgeführt, konnte jedoch im Rahmen dieser Arbeit nicht reproduziert werden.<sup>[100]</sup> Im Gegensatz dazu gelang es, Azido-Alanin **135** und Azido-Leucin **136** nach einer Vorschrift von *Pelletier et al.* in einer Ausbeute von 93 bzw. 80 % darzustellen (Abb. 7-8).<sup>[101]</sup>

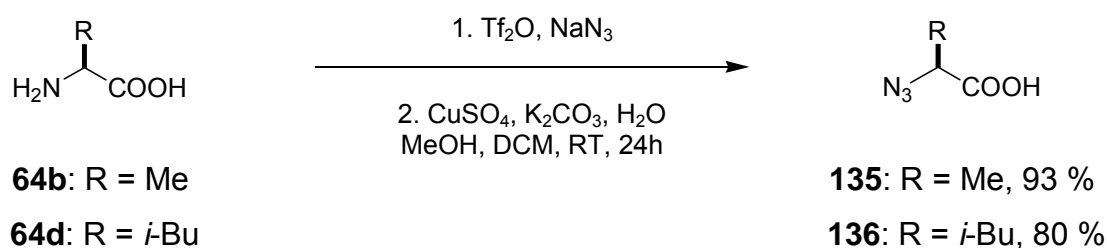


Abb. 7-8: Darstellung von Azido-Alanin **135** und Azido-Leucin **136**.

Anschließend wurde **135** durch *in situ* Aktivierung mit HBTU an den *N*-Terminus des Tetrapeptids **137** (NH-Pro-Leu-Phe-Ala-OH) gekuppelt (Abb. 7-9). Nach Abspaltung des Peptides von der festen Phase und Aufreinigung mittels präparativer HPLC konnte das gewünschte Azido-Pentapeptid **138** in einer Ausbeute von 88 % isoliert werden.

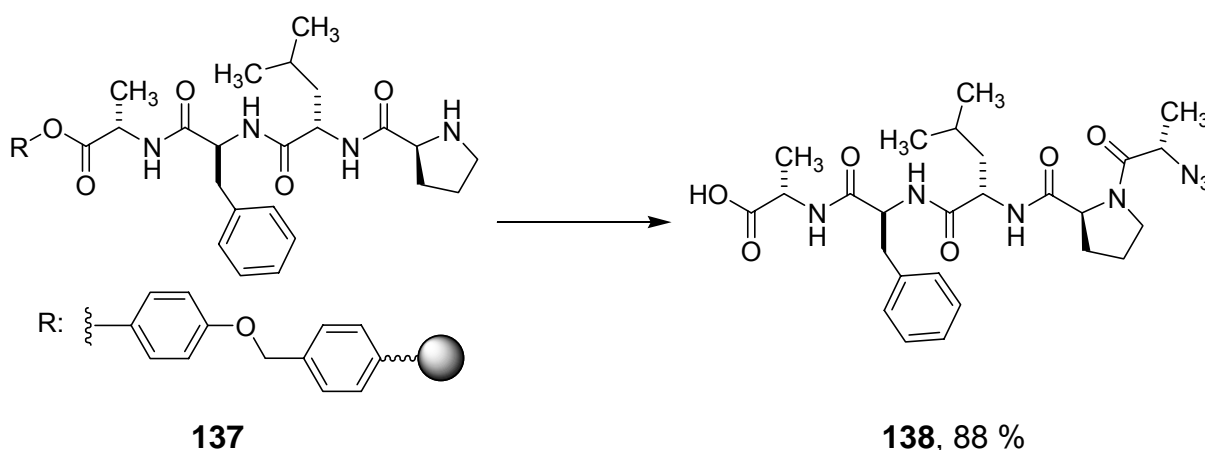
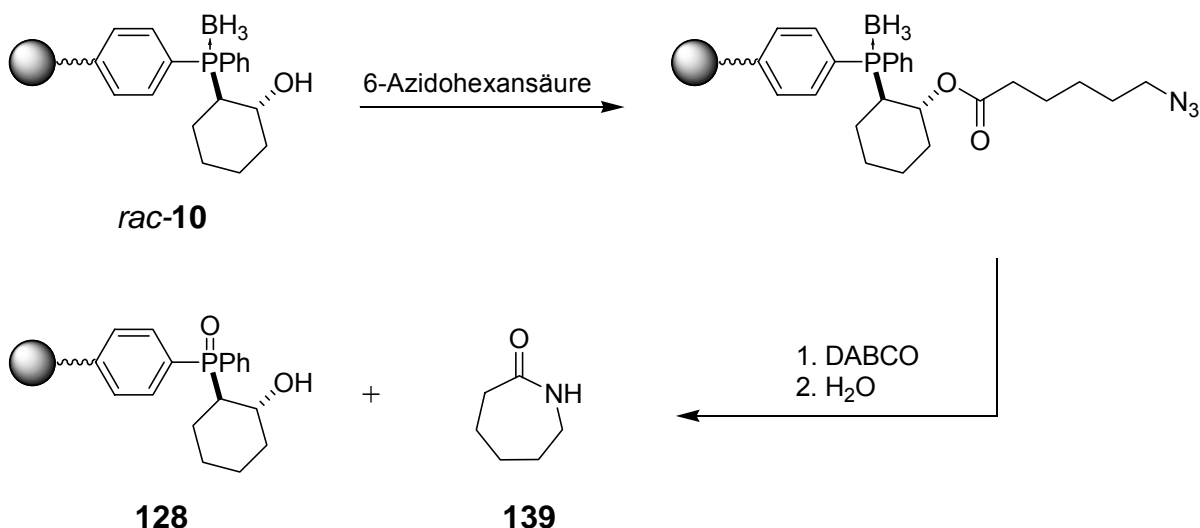


Abb. 7-9: Kupplung von Azido-Alanin an das Tripeptid **137**. Reaktionsbedingungen: 1. **135**, HBTU, HOBT, DIPEA, abs. DMF, RT, 12 h; 2. TFA/DCM.

Die geschilderten Experimente und insbesondere die erfolgreiche Synthese des modifizierten Cyclophin-Linkers **rac-10** sind wichtige Schritte auf dem Weg zu neuartigen Organokatalysatoren auf Cyclopeptidbasis.

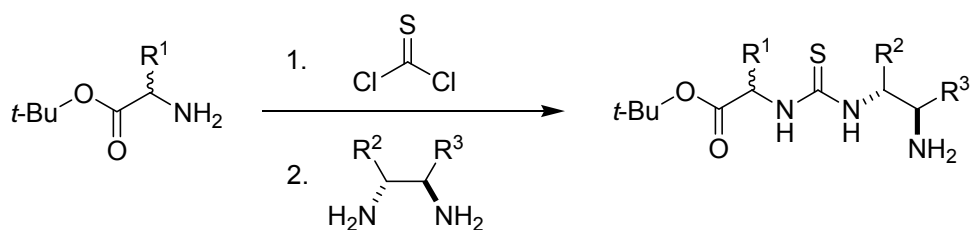
In weiterführenden Experimenten wäre es nun wichtig, die optimalen Reaktionsbedingungen für den Ringschluss zu bestimmen. Zur quantitativen Freisetzung des Phosphins ist die Verwendung eines ausreichend *Lewis*-basischen Amins entscheidend, da diese Umsetzung eine Gleichgewichtsreaktion ist.<sup>[96]</sup> DABCO erwies sich im Vorversuch als viel versprechend, doch sind in der Literatur auch alternative Reagenzien wie TMEDA (Tetramethylethyldiamin) oder Diethylamin zur Dekomplexierung eingesetzt worden.<sup>[102]</sup>

Um das Konzept der *Staudinger*-Cyclisierung an fester Phase zu testen, würde sich die Cyclisierung von 6-Azidohexansäure zu  $\epsilon$ -Caprolactam **139** anbieten (Abb. 7-10)



**Abb. 7-10:** Testreaktion zur Anwendung des Cyclophinlinkers **rac-10** in der Synthese von  $\epsilon$ -Caprolactam.

Zur Darstellung von Organokatalysatoren mit (Thio-)Harnstoffeinheiten im Peptidrückgrat wäre es möglich, eine C-geschützte oder immobilisierte Aminosäure mit Thiophosgen bzw. *p*-Nitrophenylchlorformiat umzusetzen. Ohne Isolierung des primären Produktes führt die Zugabe eines chiralen Diamins zu einer weiteren Steigerung der Diversität. Darüber hinaus kann die Peptidsynthese an der freien Aminofunktion ohne Änderung der Laufrichtung fortgesetzt werden (Abb. 7-11).<sup>[21]</sup>



**Abb. 7-11:** Einführung von Thioharnstoff und Umsetzung mit einem chiralen Diamin.

Um die Bifunktionalität der Katalysatoren zu gewährleisten, sollten die Zielmoleküle je eine Histidin- oder 4-Aza-Leucin-Seitenkette besitzen. Als Testreaktionen bieten sich zunächst die DKR von Azlactonen und die KR von Oxazinonen an. Darüber hinaus ist es jedoch auch viel versprechend, die Cyclopeptidkatalysatoren z.B. in der asymmetrischen Ringöffnung von Epoxiden, der asymmetrischen *Strecker*-Reaktion und in *Michael*-artigen Reaktionen zu testen. Eine besonders interessante Herausforderung stellt die asymmetrische Ringöffnung von Hydantoinen dar. Diese Reaktion ist der Ringöffnung von Azlactonen mechanistisch verwandt, doch sind bislang keine niedermolekularen Katalysatoren für diese Transformation bekannt (Abschnitt 3.3.2, S.25).

## 8 Experimenteller Teil

Herrn K.-F. Arndt möchte ich für die Bestimmung der Molmassen mittels Dampfdruck-Osmometrie danken. Der *Degussa AG*, Hanau danke ich für großzügige Spenden von Aminosäuren.

### 8.1 Allgemeine experimentelle Bedingungen

#### Schmelzpunkte (Smp.)

Alle Schmelzpunkte wurden in offenen Glaskapillaren mit einer Schmelzpunktbestimmungsapparatur nach *Dr. Tottoli* der Firma *Büchi* bestimmt. Die angegebenen Schmelzpunkte sind unkorrigiert.

#### Dünnschichtchromatografie (DC)

Es wurden Fertigfolien *POLYGRAM Sil G/UV* mit einer Schichtdicke von 0.25 mm Kieselgel und Fluoreszenzindikator der Firma *Macherey-Nagel* verwendet.

Die Detektion erfolgte durch Bestrahlung mit UV-Licht ( $\lambda = 254 \text{ nm}$ ) oder durch Verwendung eines Färbereagenzes bestehend aus 8.6 g Vanillin und 2.5 ml konzentrierter Schwefelsäure in 200 ml Ethanol. Die Lösemittelgemische sind in Volumenanteilen angegeben.

#### Säulenchromatografie

Für die Säulenchromatografie wurde Kieselgel der Firma *Macherey-Nagel* verwendet: MN-Kieselgel 60, 0.040 – 0.063 mm / 230 – 400 mesh ASTM. Die Lösemittelgemische sind in Volumenanteilen angegeben.

#### Elementaranalysen (EA)

Die Proben wurden nach Umkristallisation oder chromatographischer Reinigung und Trocknen im Hochvakuum ( $<10^{-3} \text{ mbar}$ ) mittels eines *Vario EL CHN-Analysators* der Firma *Elementar Analysensysteme GmbH* auf den Massenprozentgehalt der Elemente Kohlenstoff, Stickstoff und Wasserstoff untersucht.

### **Röntgenstrukturanalyse**

*Nonius* Kappa CCD Vierkreisdiffraktometer, Steuerprogramm Denzo

Die Strukturberechnungen wurden mit dem Programm SHELXS86 durchgeführt und mit dem Programm SHELXL93 verfeinert.

### **Kernresonanzspektroskopie (NMR)**

Die Kernresonanzspektren wurden an Spektrometern AC 300, DPX 300 oder DRX 500 der Firma *Bruker* aufgenommen. Soweit nicht anders angegeben, wurde bei Raumtemperatur gemessen. Die chemischen Verschiebungen  $\delta$  wurden auf das jeweilige Lösungsmittel kalibriert. Im Falle der  $^{15}\text{N}$ -NMR-Messungen diente Nitromethan als Referenz. Für die Feinstruktur der Signale gilt: s = Singulett, d = Dublett, t = Triplett, q = Quartett, p = Quintett, m = Multiplett, br. = breites Signal. Die  $^{13}\text{C}$ -Kernresonanzspektren wurden breitbandenkoppelt aufgenommen. Die Signalmultiplizität der  $^{13}\text{C}$ -Spektren wurde mittels APT- oder DEPT-Experimenten ermittelt.

### **Fourier-Transform-Infrarotspektren (FT-IR)**

Für die Messungen der Infrarotspektren wurde ein FT-IR Paragon 1000 mit Horizontal ATR Accessory der Firma *Perkin-Elmer* verwendet. Die Positionen der Banden wurden in Wellenzahlen [ $\text{cm}^{-1}$ ] angegeben, die Intensitäten der Banden wurden mit s = sehr intensiv, m = mittelmäßig intensiv, w = wenig intensiv, br. = breit bezeichnet. Für die Art der Bande gilt:  $\nu$  = Streckschwingung,  $\delta$  = Deformationsschwingung (oop = out of plane).

### **Gaschromatographie mit massensensitivem Detektor (GC-MS)**

Die Chromatogramme und Spektren wurden mit einem *Hewlett-Packard* HP 6890 Series Gaschromatographen mit HP 5973 Mass Selective Detector aufgenommen. Als Trägergas wurde Helium 5.0 verwendet.

Säulenmaterial HP-5: Crosslinked Silicone Gum Kapillarsäule, Länge 25 m, Innendurchmesser 0.25 mm, 0.33  $\mu\text{m}$  Schichtdicke.

Soweit nicht anders beschrieben, wurden folgende Temperaturprogramme verwendet:

Standard: 100 °C (5 min), 20 °C/min  $\rightarrow$  200 °C (25 min), 20 °C/min  $\rightarrow$  280 °C (10 min).

Quick: 100 °C (5 min), 20 °C/min  $\rightarrow$  280 °C (10 min).

### **Gaschromatographie (GC)**

Zur gaschromatographischen Untersuchung an achiraler Phase wurde ein *Hewlett-Packard* HP 5890 Series II Gaschromatograph mit Flammenionisationsdetektor, Trägergas: Helium 5.0, Säulenmaterial HP-5: 95 % Me-Siloxan mit 5 % Phenylsiloxan, 30 m, 0.25 mm Innendurchmesser, 0.32 µm Filmdicke verwendet. Für gaschromatographische Untersuchungen an chiraler Phase wurde ein *Hewlett-Packard* HP 6890 Series Gaschromatograph mit Flammenionisationsdetektor, Trägergas Stickstoff 5.0 Säulenmaterial WCOT-FS CP-Chirasil-Dex der Fa *Chrompack*, Länge 25 m, 0.25 mm Innendurchmesser, 0.25 µm Filmdicke verwendet.

### **Hochleistungsflüssigchromatografie (HPLC)**

*Merck* L-7000 Interface, L-7250 Autosampler, L-7300 Säulenofen, L-7100 Pumpe, L-7455 Diode Array Detector und D-7000 HSM Steuerungssoftware V3.1

*IBZ Messtechnik* Chiralyzer mit polarimetrischen Detektor

Als mobile Phase wurden kommerziell erhältliche Lösemittel in HPLC-Qualität verwendet. Die Lösemittelgemische sind in Volumenanteilen angegeben.

### **Spezifische optische Drehwerte**

Gerät: *Perkin Elmer* 343plus. Die optischen Drehwerte der Substanzen wurden in einer Quarzglasküvette von 100 mm Länge bei 20 °C ermittelt. Die Konzentrationen sind in g/100 ml angegeben.

### **Inertgasatmosphäre**

Für Reaktionsführungen unter Inertgasatmosphäre wurde Argon der Firma *Linde*, getrocknet mit Blaugel und Phosphorpentoxid sowie deoxygeniert mit BTS-Katalysator der Firma *BASF*, verwendet.

### **Glovebox**

Manipulationen unter Argon wurden in einer UNILab-Glovebox der Firma *MBraun* ausgerüstet mit dem Gasreinigungssystem MB20G durchgeführt.

**Lösungsmittel**

Alle verwendeten Lösemittel wurden vor Gebrauch destilliert. Wasserfreie Lösemittel wurden durch Erhitzen mit einem geeigneten Trockenmittel unter Inertgasatmosphäre für mindestens 12 Stunden und anschließender Destillation erhalten.<sup>[103]</sup> Lösemittel wurden wie folgt getrocknet:

THF, Diethylether, Toluol, Hexan, Heptan und Cyclohexan unter Zusatz von Benzophenon über Natrium, *tert*-Butanol und 2-Propanol, sowie Chloroform und Dichlormethan über Calciumhydrid, Ethanol über Natrium/Diethylphthalat, Methanol über Magnesium, Ethylacetat über Phosphorpentoxid.

**Dampfdruck-Osmometrie**

Bedingungen: Toluol, 40°C, Kalibrieren mit Benzol. Für die Extrapolation auf  $C = 0$  wurden Messungen in 5 Konzentrationen durchgeführt (im Bereich von 10 mg/g Toluol bis 40 mg/g Toluol).

**Angaben zu den Laborjournalnummern**

Bei den in Klammern angegebenen Nummern handelt es sich um die Verweise auf die entsprechenden Laborjournale.

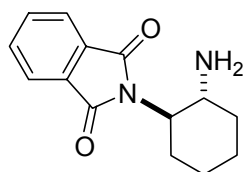
Die vorangestellte römische Zahl beschreibt die Bandnummer des Laborjournals, die nach dem Namens Kürzel angefügte arabische Zahl ist die Nummer des entsprechenden Versuchs.

Die Kürzel SLR und RAD verweisen auf das Praktikantenlaborjournal.

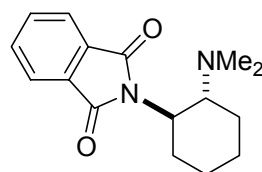
## 8.2 Darstellung bifunktionaler Organokatalysatoren

### 8.2.1 Darstellung von (1*R*,2*R*)-*N*-Phthaloyl-*N*',*N*'-dimethylcyclohexan-1,2-diamin **60**<sup>[72]</sup>

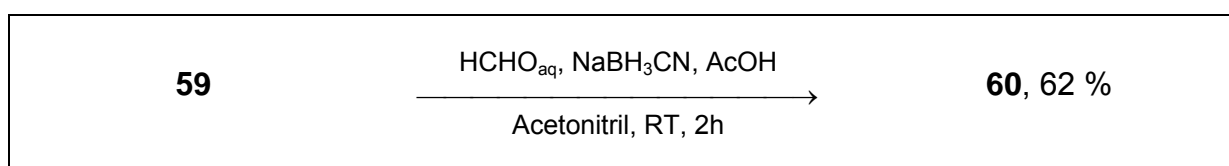
(IV-CLE-316)



**59**



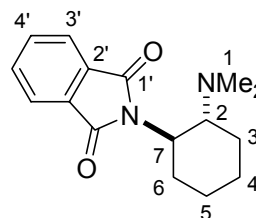
**60**



In einem 50 ml Rundkolben wurde 1.00 g (4.09 mmol, 1.00 eq) (1*R*,2*R*)-*N*-Phthaloyl-1,2-diaminocyclohexan **59** in 25 ml Acetonitril gelöst und mit 1.66 ml (20.5 mmol, 5.00 eq) wässriger Formaldehyd-Lösung versetzt. Es wurde 15 min bei Raumtemperatur gerührt, 514 mg (8.18 mmol, 2.00 eq) Natriumcyanoborhydrid hinzugefügt und erneut für 15 min gerührt. Anschließend wurden 1.30 ml Essigsäure vorsichtig zugetropft und die Lösung für weitere 2 h bei RT gerührt. Die Reaktionsmischung wurde mit jeweils 30 ml Methanol und DCM verdünnt und dreimal mit je 70 ml einer 1 M NaOH-Lösung gewaschen. Die organische Phase wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Es verblieb ein gelblich-weißer Feststoff.

**60**                    C<sub>16</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>; 272.34 g/mol

**Ausbeute**            686 mg (62 %) [Lit.<sup>[71]</sup>: 86 %]



**60**

**Smp.**                    123-125 °C (Lit.<sup>[71]</sup>: 117-120 °C)



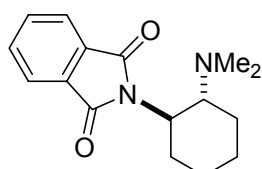
**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 1.10-1.35 (m, 3H, 3-H, 4-H, 5-H), 1.77-1.93 (m, 5H, 3-H, 4-H, 5-H, 6-H), 2.12 (s, 6H, 1-H), 3.24-3.33 (m, 1H, 2-H), 4.04-4.13 (m, 1H, 7-H), 7.64-7.67 (m, 2H, H-aryl), 7.77-7.80 (m, 2H, H-aryl).

**<sup>13</sup>C-NMR** (135 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 22.6 (t, C-3), 25.1 (t, C-4 oder C-5), 25.8 (t, C-4 oder C-5), 30.2 (t, C-6), 40.3 (q, C-1), 52.3 (d, C-7), 62.1 (d, C-2), 123.0 (d, C-3'), 133.2 (s, C-2'), 133.5 (d, C-4'), 168.7 (s, C-1').

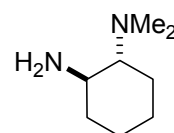
**FT-IR** (ATR)  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 2928 (m), 2860 (w), 2826 (w), 2781 (w), 1759 (m), 1701 (s), 1611 (w), 1467 (m), 1450 (m), 1385 (s), 1367 (s), 1353 (m), 1329 (m), 1288 (w), 1272 (w), 1256 (w), 1193 (w), 1172 (w), 1159 (w), 1136 (m), 1077 (m), 1064 (m), 1041 (m), 1014 (w), 1000 (w), 952 (w), 904 (m), 869 (m), 846 (w), 823 (w), 792 (w), 721 (m), 715 (s), 699 (w), 638 (m), 619 (w), 613 (w), 605 (w).

### 8.2.2 Darstellung von (1*R*, 2*R*)-*N,N*-Dimethylcyclohexan-1,2-diamin **61**<sup>[71]</sup>

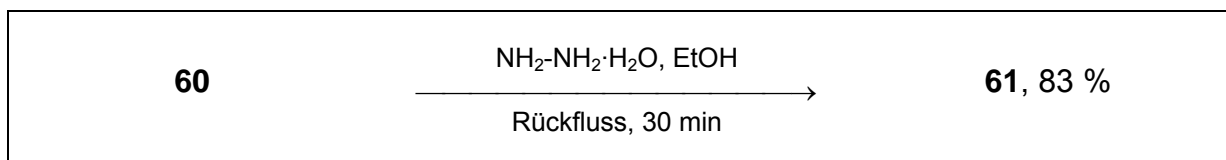
(IV-CLE-328)



**60**



**61**

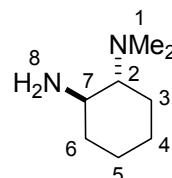


In einem 100 ml Rundkolben mit Rückflusskühler wurden 500 mg (1.84 mmol, 1.00 eq) (1*R*,2*R*)-*N*-Phthaloyl-*N*',*N*'-dimethylaminocyclohexan-1,2-diamin **60** in 4.50 ml Ethanol gelöst und mit 220  $\mu$ l (4.59 mmol, 2.5 eq) Hydrazinmonohydrat versetzt. Es wurde für 30 min unter Rückfluss erhitzt. Die Reaktionslösung wurde nach Abkühlen auf Raumtemperatur mit

eiskaltem Ether versetzt und der ausgefallene Feststoff abfiltriert. Das Lösungsmittel des Filtrats wurde im Vakuum entfernt und der Rückstand erneut mit eiskaltem Ether versetzt, um überschüssiges Dihydroxyphthalazin vollständig zu entfernen. Nach erneuter Filtration und Entfernen des Lösungsmittels verblieb ein gelbes Öl.

**61**  $C_8H_{18}N_2$ ; 142.24 g/mol

**Ausbeute** 217 mg (83 %) [Lit.<sup>[71]</sup>: 85-95 %]



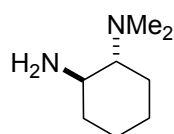
**61**

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 1.10-1.21 (m, 4H), 1.63-1.67 (m, 1H), 1.74-1.78 (m, 2H), 1.94-2.05 (m, 2H), 2.08 (s, 2H, 8-H), 2.23 (s, 6H, 1-H), 2.54-2.63 (m, 1H)

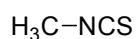
**<sup>13</sup>C-NMR** (135 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 20.6 (t, CH<sub>2</sub>), 25.1 (t, CH<sub>2</sub>), 25.6 (t, CH<sub>2</sub>), 35.0 (t, CH<sub>2</sub>), 40.2 (q, C-1), 51.5 (d, C-7), 69.6 (d, C-2).

### 8.2.3 Darstellung von 1-[(1*R*,2*R*)-2-(Dimethylamino)cyclohexyl]-3-methylthioharnstoff **2**

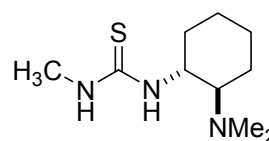
(IV-CLE-335)



**61**

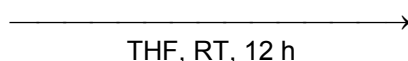


**62**



**2**

**61 + 62**



**2, 64 %**

In einem ausgeheizten Schlenkrohr mit Septum wurden unter einer Argonatmosphäre 103 mg (725  $\mu$ mol, 1.00 eq) des *N,N*-Dimethylcyclohexan-1,2-diamins **61** in 1.00 ml abs. THF vorgelegt und mit 50  $\mu$ l (725  $\mu$ mol, 1.00 eq) Methylisothiocyanat **62** versetzt. Anschließend

wurde das Reaktionsgemisch für 12 h bei Raumtemperatur gerührt, das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (Flashkieselgel, Eluent: CHCl<sub>3</sub>/MeOH/NEt<sub>3</sub> 100:5:1). Das Produkt fiel als hellbrauner Feststoff an.

**2** C<sub>10</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>S; 215.36 g/mol

**Ausbeute** 100 mg (64 %)

**Smp.** 101°C

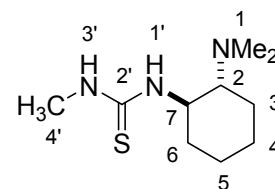
**ESI-MS** 216.14 [M+H]<sup>+</sup>

**HR-ESI-MS** exakte Masse für C<sub>10</sub>H<sub>22</sub>N<sub>3</sub>S [M+H]<sup>+</sup>: 216.1534  
gefunden: 216.153 (Δmu = 5)

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.05-1.39 (m, 4H, 3-H, 4-H, 5-H, 6-H), 1.68-1.96 (m, 3H, 3-H, 4-H, 5-H), 2.33 (s, 6H, 1-H), 2.40-2.61 (m, 2H, 2-H, 6-H), 2.96 (d, J<sub>4'-H-3'-H</sub> = 4.5 Hz; 3H, 4'-H), 3.91 (m, 1H, 7-H), 6.70 (s, br., 1H, 1'- oder 3'-H), 7.10 (s, br., 1H, 1'- oder 3'-H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 21.8 (t, C-3), 24.5 (t, C-4 oder C-5), 24.9 (t, C-4 oder C-5), 30.9 (q, C-4'), 33.1 (t, C-6), 40.0 (q, C-1), 55.5 (d, C-7), 66.9 (d, C-2), 182.8 (s, C-2').

**FT-IR** (ATR)  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3259 (m), 2930 (s), 2855 (m), 1548 (s), 1447 (m), 1352 (m), 1269 (m), 1237 (w), 1208 (w), 1184 (w), 1089 (w), 1040 (m), 883 (w), 717 (m), 644 (w).

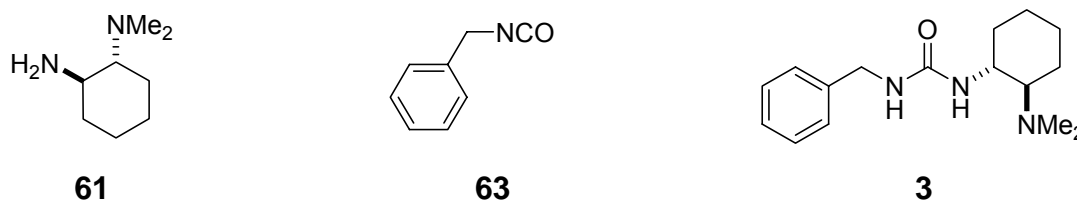


**2**

<b>X-Ray</b>	Empirische Summenformel:	$C_{10}H_{21}N_3S$
	Formelgewicht:	215.36 g/mol
	Temperatur:	100 (2) K
	Wellenlänge:	0.71073 Å
	Kristallklasse:	orthorhombisch
	Raumgruppe:	$P2_12_12_1$
	Elementarzelle:	$a = 11.5762 (4) \text{ \AA}$ $\alpha = 90^\circ$ $b = 12.7340 (4) \text{ \AA}$ $\beta = 90^\circ$ $c = 16.3923(6) \text{ \AA}$ $\gamma = 90^\circ$
	Volumen:	2416.41 (14) Å <sup>3</sup>
	Z:	8
	Dichte (berechnet):	1.184 g/cm <sup>3</sup>
	Absorptionskoeffizient:	0.238 mm <sup>-1</sup>
	F(000):	944
	Kristallgröße:	0.50 x 0.40 x 0.40 mm
	Θ-Bereich:	2.03° bis 27.00°
	Index-Bereich:	$-14 \leq h \leq 12$ $-16 \leq k \leq 14$ $-20 \leq l \leq 20$
	gemessene Reflexe:	13703
	unabhängige Reflexe:	5270 [R(int) = 0.0377]
	Verfeinerungsmethode:	Full-matrix least-squares on F <sup>2</sup>
	Daten / restraints / Parameter:	5270 / 0 / 355
	Goodness-of-fit on F <sup>2</sup> :	0.963
	R-Indices [ $l > 2\sigma(l)$ ]:	$R1 = 0.0350$ $\omega R2 = 0.0655$
	beobachtete Reflexe:	4141
	R-Indices (unabh. Reflexe) :	$R1 = 0.0535$ $\omega R2 = 0.0696$
	Restelektronendichte:	0.214 und -0.183 eÅ <sup>-3</sup>

8.2.4 Darstellung von 1-[(1*R*,2*R*)-2-(Dimethylamino)cyclohexyl]-3-benzylharnstoff **3**

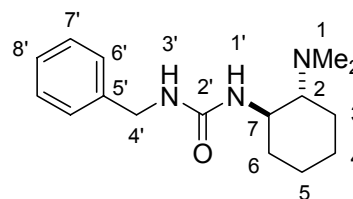
(IV-CLE-338)

**61 + 63**

THF, RT, 12 h

**3, 53 %**

In einem ausgeheizten Schlenkrohr mit Septum wurden unter einer Argonatmosphäre 47.8 mg (336  $\mu\text{mol}$ , 1.00 eq) des *N,N*-Dimethylcyclohexan-1,2-diamins **61** in 3.00 ml abs. THF vorgelegt und mit 50.0  $\mu\text{l}$  (336  $\mu\text{mol}$ , 1.00 eq) Benzylisocyanat **63** versetzt. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch für 12 h bei Raumtemperatur gerührt, das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (Flashkieselgel, Eluent:  $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}/\text{NEt}_3$  100:5:1). Das Produkt fiel als hellbrauner Feststoff an.

**3**  $\text{C}_{16}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}$ ; 275.39 g/mol**Ausbeute** 49 mg (53 %)**3****DC**  $R_f = 0.17$  (Eluent:  $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}/\text{NEt}_3$  100:5:1)**Smp.** 135-140 °C**ESI-MS** 276  $[\text{M}+\text{H}]^+$

**HR-EI-MS**

exakte Masse für  $C_{16}H_{25}N_3O$   $[M+H]^+$ : 275.1997

gefunden: 275.200 ( $\Delta\mu = 5$ )

**$^1H$ -NMR**

(300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta = 1.02$ - $1.23$  (m, 4H, 3-H, 4-H, 5-H, 6-H),  $1.60$ - $1.82$  (m, 3H, 3-H, 4-H, 5-H),  $2.19$  (s, 6H, 1-H),  $2.26$ - $2.34$  (m, 2H, 2-H und 6-H),  $3.33$ - $3.41$  (m, 1H, 7-H),  $4.23$ - $4.36$  (m, 2H, 4'-H),  $5.47$  (t,  $J_{3'H-4'H} = 5.3$  Hz; 1H, 3'-H),  $5.65$  (d,  $J_{1'H-7'H} = 3.9$  Hz; 1H, 1'-H),  $7.17$ - $7.33$  (m, 5H, 6'-, 7'- und 8'-H).

**$^{13}C$ -NMR**

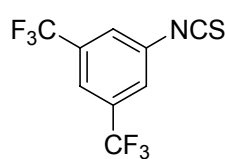
(75 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta = 21.7$  (t, C-3),  $24.5$  (t, C-4 oder C-5),  $25.0$  (t, C-4 oder C-5),  $33.8$  (t, C-6),  $39.7$  (q, C-1),  $51.3$  (d, C-7),  $52.8$  (t, C-4'),  $66.8$  (d, C-2),  $126.9$  (d, C-6'),  $127.3$  (d, C-7'),  $128.4$  (d, C-8'),  $139.6$  (s, C-5'),  $158.9$  (s, C-2').

**FT-IR**

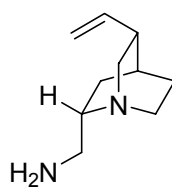
(ATR)  $\tilde{\nu}$  [ $cm^{-1}$ ] =  $2929$  (m),  $1616$  (s),  $1571$  (s),  $1491$  (m),  $1454$  (m),  $1319$  (w),  $1261$  (w),  $1237$  (w),  $1070$  (w),  $1045$  (w),  $745$  (w),  $698$  (m),  $637$  (w).

**8.2.5 Darstellung von 1-(3,5-Bistrifluormethylphenyl)-3-[(2S,5R)-5-vinyl-1-azabicyclo[2.2.2]oct-2-yl-methyl]-thioharnstoff 1**

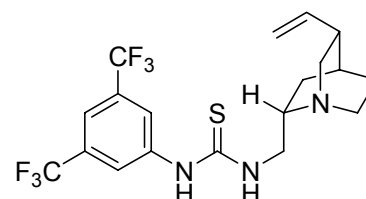
(III-CLE-210)



**58**



**57**



**1**

**58 + 57**

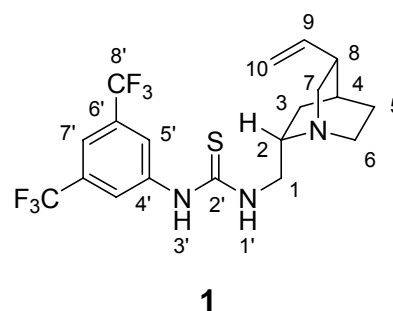
THF, RT, 3 h

**1, 93 %**

In einem ausgeheizten Schlenkrohr mit Septum wurden unter einer Argonatmosphäre 948 mg (2.25 mmol, 1.00 eq) (2*S*, 4*S*, 5*R*)-2-Aminomethyl-5-vinylchinuclidin **57** vorgelegt und mit einer Lösung aus 610 mg (2.25 mmol, 1.00 eq) des Isothiocyanates **58** in 1.00 ml abs. THF versetzt. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch 3 h bei Raumtemperatur gerührt, das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (Flashkieselgel, Eluent: CHCl<sub>3</sub>/MeOH/NEt<sub>3</sub> 100:5:1). Das Produkt fiel als farbloser, kristalliner Feststoff an.

**1** C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>F<sub>6</sub>N<sub>3</sub>S; 437.45 g/mol

**Ausbeute** 912 mg (93 %)



**DC** R<sub>f</sub> = 0.12 (Eluent: CHCl<sub>3</sub>/MeOH/NEt<sub>3</sub> 100:5:1)

**Smp.** 54-59 °C

**ESI-MS** 438.26 [M+H]<sup>+</sup>

**HR-EI-MS** exakte Masse für C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>S [M]<sup>+</sup>: 437.1360  
gefunden: 437.136 (Δμ = 5)

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 0.97-1.03 (m, 1H, 3-H), 1.13-1.31 (m, 1H, 3-H), 1.53-1.70 (m, 2H, 5-H), 1.78-2.00 (m, 2H, 7-H), 2.51-2.75 (m, 2H, 2-H und 4-H), 2.83-3.21 (m, 4H, 1-H, 6-H und 8-H), 3.39-3.89 (m, 1H, 1-H), 5.01-5.14 (m, 2H, 10-H), 5.77-5.92 (m, 1H, 9-H), 7.69 (s, br., 1H, 1'-H), 7.85-7.90 (m, 2H, 5'-H), 7.91 (s, 1H, 7'-H), 13.9 (s, br., 1H, 3'-H).

## Experimenteller Teil

---

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 26.1$  (t, C-3), 27.3 (t, C-6), 27.5 (d, C-4), 30.1 (t, C-5) 40.4 (t, C-1), 42.1 (d, C-8), 47.7 (d, C-2), 54.8 (t, C-7), 115.1 (t, C-10), 118.0 (d, C-7') 122.6 (d, C-5'), 123.1 (q,  $J = 272.9$  Hz; C-8'), 132.3 (m, br., C-6'), 140.8 (d, C-9) 141.2 (s, C-4'), 179.8 (s, C-2').

**FT-IR** (ATR)  $\tilde{\nu}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] = 2941 (w), 1542 (w), 1472 (w), 1384 (m), 1276 (s), 1177 (m), 1132 (m), 883 (w), 700 (w), 682 (w).

**$[\alpha]_{20}$**  (c = 1.00,  $\text{CHCl}_3$ ):  $\text{Na}_D$  (589 nm):  $-52.6^\circ (\pm 0.2^\circ)$ , 546 nm:  $-61.0 (\pm 0.3^\circ)$ , 405 nm:  $-62.4^\circ (\pm 0.1^\circ)$ , 365 nm:  $+117.6^\circ (\pm 0.2^\circ)$ .

<b>EA</b>	<b>C</b>	<b>H</b>	<b>N</b>
berechnet:	52.17	4.84	9.61
gefunden:	52.35	4.67	9.61

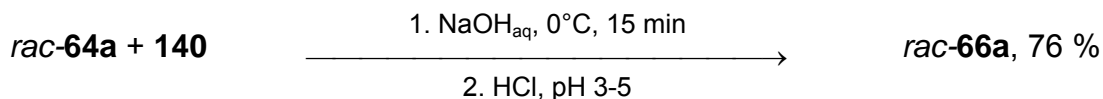
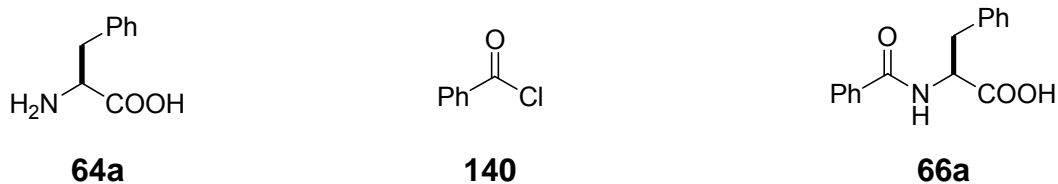


### 8.3 Darstellung der Substrate und Vergleichssubstanzen für die DKR von Azlactonen

#### 8.3.1 Darstellung der benzylierten $\alpha$ -Aminosäuren

##### 8.3.1.1 Darstellung von 2-Benzoylamino-3-phenylpropansäure *rac*-**66a**<sup>[73]</sup>

(III-CLE-182)

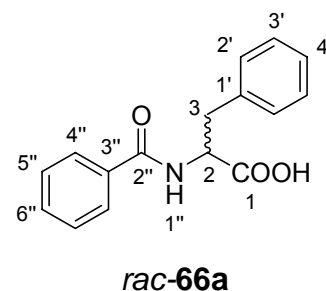


In einem 100 ml Rundkolben wurden 1.65 g (10.0 mmol, 1.00 eq) Phenylalanin *rac*-**64a** in 6.00 ml 2N NaOH-Lösung gelöst und in einem Eisbad auf 0°C gekühlt. Anschließend wurden abwechselnd in kleinen Portionen 1.28 ml (11.0 mmol, 1.10 eq) Benzoylchlorid **140** und 6.00 ml 2N NaOH-Lösung zugegeben, wobei kontrolliert wurde, dass der pH-Wert stets alkalisch blieb. Das Reaktionsgemisch wurde für weitere 15 min bei RT gerührt und dann unter Kühlung mit konz. HCl auf pH 3-5 angesäuert. Der Ansatz wurde für 2 h bei 4°C stehen gelassen und anschließend der Niederschlag abfiltriert, mit Eiswasser nachgewaschen, im Exiccator über Siccapent getrocknet und aus EtOH umkristallisiert. Nach dem Trocknen im HV wurde das Produkt als weißer, kristalliner Feststoff erhalten.

*rac*-**66a**                      C<sub>16</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>3</sub>; 269.3 g/mol

**Ausbeute**                      2.05 g (76 %)

**Smp.**                              179°C [Lit.<sup>[104]</sup>: 183-184°C]



**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO): δ = 3.03-3.23 (m, 2H, 3-H), 4.59-4.66 (m, 1H, 2-H), 7.17-7.54 (m, 8H, aryl-H), 7.78-7.81 (m, 2H, 4''-H), 8.71 (d, *J*<sub>1''-H-2H</sub> = 8.51 Hz; 1H, 1''-H).

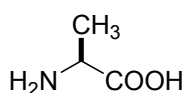
Proton 1-H außerhalb des Messbereichs.

**<sup>13</sup>C-NMR** (75 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO): δ = 36.2 (t, C-3), 54.2 (d, C-2), 126.3 (d, C-aryl), 127.3 (d, C-aryl), 128.1 (d, C-aryl), 128.2 (d, C-aryl), 129.0 (d, C-aryl), 131.3 (d, C-aryl), 133.8 (s, C-3''), 138.1 (s, C-1'), 166.3 (s, C-2''), 173.2 (s, C-1).

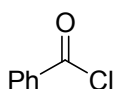
**FT-IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3327 (m), 1721 (s), 1617 (s), 1574 (s), 1541 (s), 1494 (m), 1440 (m), 1356 (m), 1296 (w), 1268 (s), 1228 (s), 1190 (m), 756 (w), 724 (m), 701 (s).

### 8.3.1.2 Darstellung von 2-Benzoylaminopropansäure *rac*-**66b**<sup>[73]</sup>

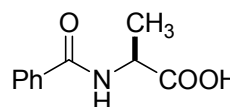
(III-CLE-228)



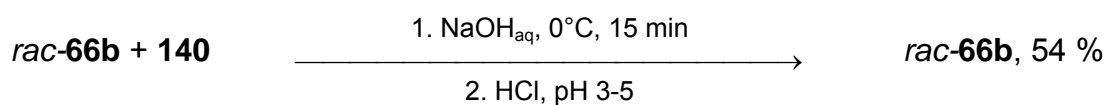
**64b**



**140**



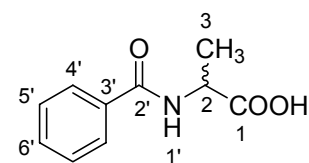
**66b**



Analog zu Vorschrift 8.3.1.1 wurden 3.56 g (40.0 mmol, 1.00 eq) Alanin *rac*-**64b** mit Benzoylchlorid **140** umgesetzt. Das Produkt wurde als weißer, kristalliner Feststoff erhalten.

*rac-66b* C<sub>10</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>3</sub>; 193.20 g/mol

**Ausbeute** 4.63 g (54 %)



**Smp.** 159°C [Lit.<sup>[105]</sup>: 150°C]

*rac-66b*

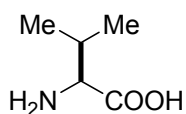
**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO): δ = 1.40 (d, *J*<sub>3H-2H</sub> = 7.36 Hz; 3H, 3-H), 4.39-4.46 (m, 1H, 2-H), 7.44-7.62 (m, 3H, 5'- und 6'-H), 7.88-7.97 (m, 2H, 4'-H), 8.66 (d, *J*<sub>1'-H-2H</sub> = 7.23 Hz; 1H, 1'-H), 12.61 (s, 1H, 1-H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (75 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO): δ = 16.9 (q, C-3), 48.1 (d, C-2), 127.4 (d, C-aryl), 128.2 (d, C-aryl), 130.7 (d, C-aryl), 133.9 (d, C-3'), 166.2 (s, C-2'), 174.2 (C-1).

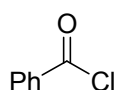
**FT-IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3306 (s), 1650 (m), 1632 (s), 1602 (m), 1578 (m), 1541 (s), 1465 (w), 1347 (m), 1280 (w), 880 (w), 724 (m), 694 (w), 672 (w).

### 8.3.1.3 Darstellung von 2-Benzoylamino-3-methylbutansäure *rac-66c*<sup>[73]</sup>

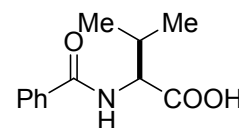
(IV-CLE-323)



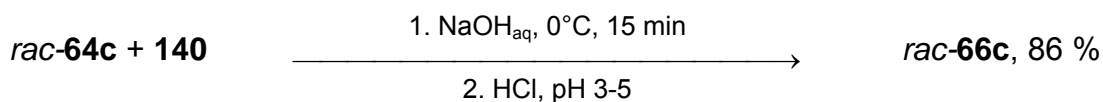
**64c**



**140**



**66c**

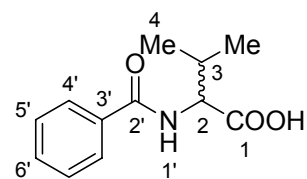


Analog zu Vorschrift 8.3.1.1 wurden 4.69 g (40.0 mmol, 1.00 eq) Valin **64c** mit Benzoylchlorid **140** umgesetzt. Das Produkt wurde als weißer, kristalliner Feststoff erhalten.

*rac*-**66c** C<sub>12</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>3</sub>; 221.25 g/mol

Ausbeute 7.61 g (86 %)

Smp. 128°C [Lit.<sup>[106]</sup>: 132.5°C]



*rac*-**66c**

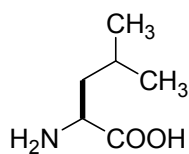
<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO): δ = 0.97 (dd, *J* = 5.6, 6.6 Hz; 6H, 4-H), 2.20 (sextett, *J* = 6.8 Hz; 1H, 3-H), 4.30 (dd, *J* = 7.0, 8.1 Hz; 1H, 2-H), 7.44-7.54 (m, 3H, 5'- und 6'-H), 7.88-7.84 (m, 2H, 4'-H), 8.42 (d, *J*<sub>1'-H-2H</sub> = 8.2 Hz; 1H, 1'-H), 12.71 (s, 1H, 1-H).

<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO): δ = 18.7 (q, C-4), 19.2 (q, C-4), 29.4 (d, C-3), 58.3 (d, C-2), 127.5 (d, C-4'), 128.1 (d, C-5'), 131.2 (d, C-6'), 134.1 (s, C-3'), 166.8 (s, C-2'), 173.1 (s, C-1).

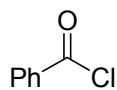
FT-IR ATR:  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 2965 (m), 1719 (s), 1631 (s), 1601 (m), 1577 (m), 1530 (s), 1489 (m), 1467 (w), 1449 (w), 1392 (w), 1315 (w), 1215 (m), 1158 (w), 1072 (w), 1025 (w), 799 (w).

### 8.3.1.4 Darstellung von 2-Benzoylamino-4-methylpentansäure *rac*-**66d**<sup>[73]</sup>

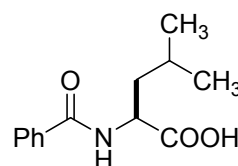
(III-CLE-222)



**64d**



**140**



**66d**

*rac*-**64d** + **140**

1. NaOH<sub>aq</sub>, 0°C, 15 min

2. HCl, pH 3-5

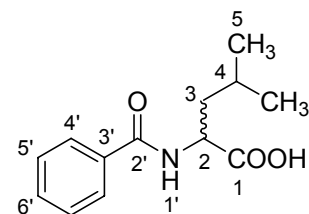
*rac*-**66d**, 45 %

Analog zu Vorschrift 8.3.1.1 wurden 2.62 g (20.0 mmol, 1.00 eq) Leucin **rac-64d** mit Benzoylchlorid **140** umgesetzt. Das Produkt wurde als weißer, kristalliner Feststoff erhalten.

**rac-66d**  $C_{13}H_{17}NO_3$ ; 235.28 g/mol

**Ausbeute** 2.10 g (45 %)

**Smp.** 142°C [Lit.<sup>[107]</sup>: 137-139°C]



**rac-66d**

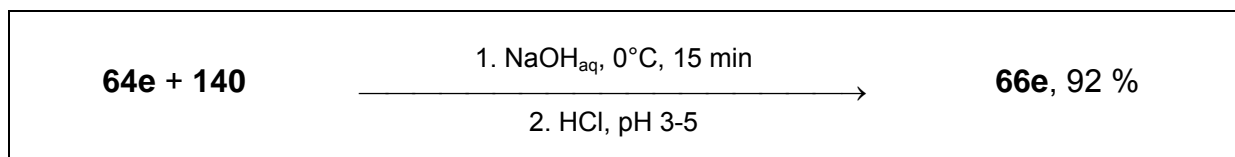
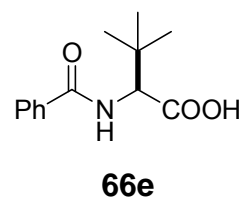
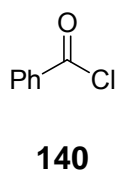
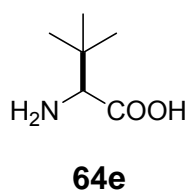
**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz,  $d_6$ -DMSO):  $\delta$  = 0.88 (d,  $J_{5H-4H}$  = 6.32 Hz; 3H, 5-H), 0.92 (d,  $J_{5H-4H}$  = 6.31 Hz; 3H, 5-H), 1.54-1.83 (m, 3H, 3-H und 4-H), 4.41-4.49 (m, 1H, 2-H), 7.44-7.57 (m, 3H, 5'- und 6'-H), 7.87-7.90 (m, 2H, 4'-H), 8.60 (d,  $J_{1'H-2H}$  = 7.92 Hz; 1H, 1'-H), 12.54 (s, 1H, 1-H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (75 MHz,  $d_6$ -DMSO):  $\delta$  = 21.1 (d, C-4), 22.9 (q, C-5), 24.5 (q, C-5), 39.3 (t, C-3), 50.8 (d, C-2), 127.4 (d, C-aryl), 128.2 (d, C-aryl), 131.3 (d, C-aryl), 133.9 (s, C-3'), 166.4 (s, C-2'), 174.2 (s, C-1).

**FT-IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  [ $cm^{-1}$ ] = 3424 (m), 1636 (s), 1604 (s), 1544 (m), 1387 (m), 1347 (m), 1280 (w), 1239 (w), 1212 (w), 701 (s).

### 8.3.1.5 Darstellung von (*S*)-2-Benzoylamino-3,3-dimethylbutansäure **66e**<sup>[73]</sup>

(III-CLE-223)

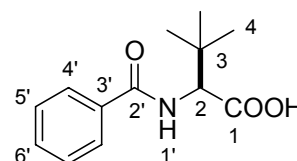


Analog zu Vorschrift 8.3.1.1 wurden 2.62 g (20.0 mmol, 1.00 eq) (*S*)-*tert*-Leucin **64e** mit Benzoylchlorid **140** umgesetzt. Das Produkt wurde als weißer, kristalliner Feststoff erhalten.

**66e**             $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{NO}_3$ ; 235.28 g/mol

**Ausbeute**      4.31 g (92 %)

**Smp.**            148°C [Lit.<sup>[108]</sup>: 151°C]



**66e**

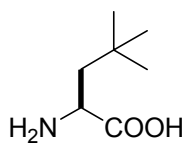
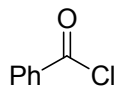
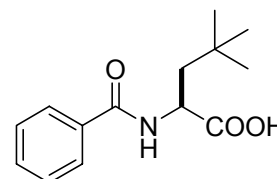
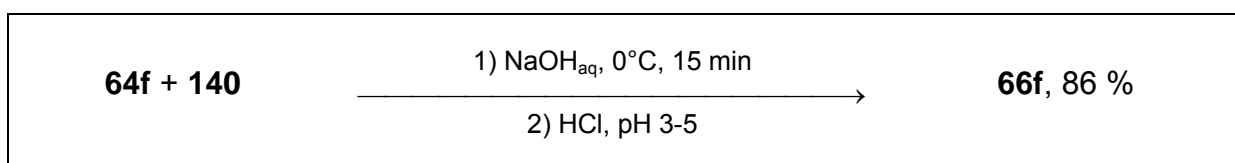
**<sup>1</sup>H-NMR**      (300 MHz, *d*<sub>6</sub>-DMSO):  $\delta$  = 1.05 (s, 9H, 4-H), 4.36 (d,  $J_{2\text{H}-1'\text{H}}$  = 8.9 Hz; 1H, 2-H), 7.43-7.57 (m, 3H, 5'- und 6'-H), 7.85-7.88 (m, 2H, 4'-H), 8.17 (d,  $J_{1'\text{H}-2\text{H}}$  = 8.9 Hz; 1H, 1'-H), 12.65 (s, 1H, 1-H).

**<sup>13</sup>C-NMR**      (75 MHz, *d*<sub>6</sub>-DMSO):  $\delta$  = 26.8 (q, C-4), 33.5 (s, C-3), 60.9 (d, C-2), 127.6 (d, C-aryl), 128.0 (d, C-aryl), 131.1 (d, C-aryl), 134.2 (s, C-3'), 167.0 (s, C-2'), 172.4 (s, C-1).

**FT-IR**            (ATR):  $\tilde{\nu}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] = 3444 (s), 1699 (m), 1650 (s), 1604 (s), 1527 (m), 1377 (m), 1346 (m), 1292 (w), 718 (m), 602 (m).

8.3.1.6 Darstellung von (*S*)-2-Benzoylamino-4,4-dimethylpentansäure **66f**<sup>[73]</sup>

(IV-CLE-354)

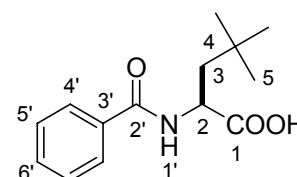
**64f****140****66f**

Analog zu Vorschrift 8.3.1.1 wurden 2.90 g (20.0 mmol, 1.00 eq) (*S*)-Neopentylglycin **64f** mit Benzoylchlorid **140** umgesetzt. Das Produkt wurde als weißer, kristalliner Feststoff erhalten.

**66f**                      C<sub>14</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>3</sub>; 249.31 g/mol

**Ausbeute**              4.28 g (86 %)

**Smp.**                      146°C

**66f**

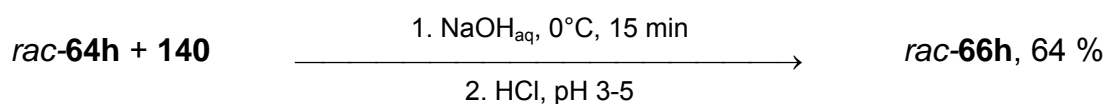
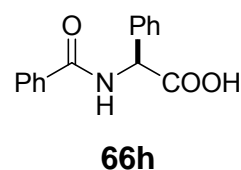
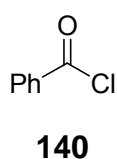
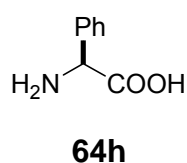
**<sup>1</sup>H-NMR**              (300 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO): δ = 0.93 (s, 9H, 5-H), 1.69-1.84 (m, 2H, 3-H), 4.47-4.54 (m, 1H, 2-H), 7.44-7.56 (m, 3H, 5'- und 6'-H), 7.86-7.89 (m, 2H, 4'-H), 8.60 (d, J<sub>1'-H-2H</sub> = 8.2 Hz; 1H, 1'-H), 12.55 (s, 1H, 1-H).

**<sup>13</sup>C-NMR**              (75 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO): δ = 29.3 (t, C-3), 30.4 (s, C-4), 43.6 (q, C-5), 49.9 (d, C-2), 127.3 (d, C-4'), 128.2 (d, C-5'), 131.2 (d, C-6'), 134.0 (s, C-3'), 166.0 (s, C-2'), 174.5 (s, C-1).

**FT-IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] = 3314 (w), 2955 (m), 1720 (s), 1638 (s), 1602 (m), 1577 (m), 1536 (s), 1490 (w), 1474 (w), 1446 (w), 1396 (w), 1366 (w), 1315 (w), 1202 [m], 1091 (w), 1027 (w), 868 (w), 800 (w), 713 (m), 690 (m).

### 8.3.1.7 Darstellung von Benzoylaminophenyllessigsäure *rac*-**66h**<sup>[73]</sup>

(III-CLE-217)

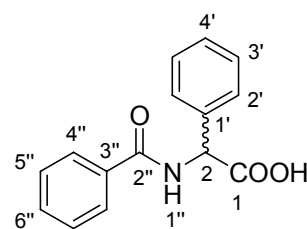


Analog zu Vorschrift 8.3.1.1 wurden 3.02 g (20.0 mmol, 1.00 eq) Phenylglycin *rac*-**64h** mit Benzoylchlorid **140** umgesetzt. Das Produkt wurde als weißer, kristalliner Feststoff erhalten.

*rac*-**66h**  $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{NO}_3$ ; 255.27 g/mol

**Ausbeute** 3.28 g (64 %)

**Smp.** 171°C [Lit.<sup>[109]</sup>: 177-178°C]



*rac*-**66h**

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz,  $d_6$ -DMSO):  $\delta$  = 5.62 (d,  $J_{2\text{H}-1''\text{H}} = 7.47$  Hz; 1H, 2-H), 7.35-7.55 (m, 8H, aryl-H), 7.91-7.94 (m, 2H, 4''H), 9.05 (d,  $J_{1''\text{H}-2\text{H}} = 7.54$  Hz; 1H, 1''-H), 12.90 (s, 1H, 1-H).

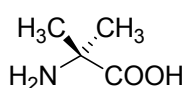
**<sup>13</sup>C-NMR** (75 MHz,  $d_6$ -DMSO):  $\delta$  = 56.7 (d, C-2), 127.6 (d, C-aryl), 127.8 (d, C-aryl), 128.0 (d, C-aryl), 128.1 (d, C-aryl), 128.3 (d, C-aryl), 131.4 (d, C-aryl), 133.7 (s, C-3''), 137.0 (s, C-1'), 166.2 (s, C-2''), 171.8 (s, C-1).



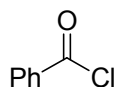
**FT-IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] = 3356 (s), 2362 (w), 1637 (s), 1604 (s), 1590 (s), 1528 (m), 1490 (w), 1381 (w), 1347 (m), 749 (m), 710 (m), 688 (m), 636 (m).

### 8.3.1.8 Darstellung von 2-Benzoylamino-2-methylpropansäure **67**<sup>[73]</sup>

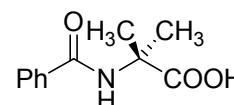
(V-CLE-417)



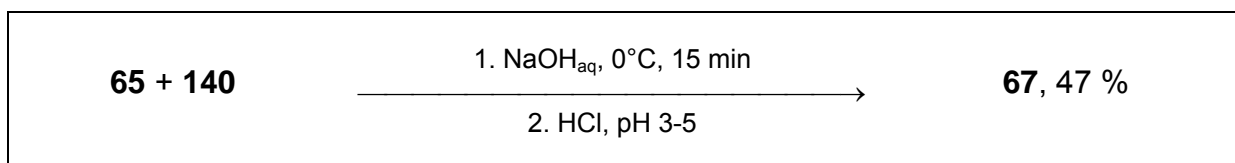
**65**



**140**



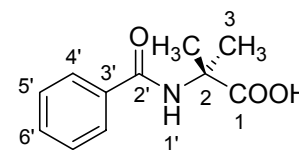
**67**



Analog zu Vorschrift 8.3.1.1 wurden 4.00 g (20.0 mmol, 1.00 eq) 2-Aminoisobuttersäure **65** mit Benzoylchlorid **140** umgesetzt. Das Produkt wurde als weißer, kristalliner Feststoff erhalten.

**67** C<sub>11</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>3</sub>; 207.23 g/mol

**Ausbeute** 3.77 mg (47 %)



**Smp.** 172 °C [Lit.<sup>[110]</sup>: 201-202°C]

wahrscheinlich enthielt die Probe noch Benzoesäure als Verunreinigung.

**67**

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO):  $\delta$  = 1.44 (s, 6H, 3-H), 7.41-7.54 (m, 3H, 5'- und 6'-H), 7.80-7.82 (m, 2H, 4'-H), 8.44 (s, 1H, 1'-H).

Proton H-1 außerhalb des Messbereiches.

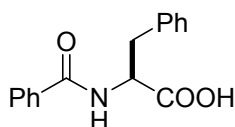
**<sup>13</sup>C-NMR** (75 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO): δ = 25.2 (q, C-3), 55.8 (s, C-2), 127.7 (d, C-aryl), 128.6 (d, C-aryl), 131.7 (d, C-aryl), 134.4 (s, C-3'), 166.5 (s, C-2'), 176.1 (s, C-1).

**FT-IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 1711 (s), 1630 (s), 1577 (w), 1539 (s), 1490 (w), 1472 (w), 1452 (w), 1419 (w), 1325 (w), 1290 (m), 936 (w), 706 (m).

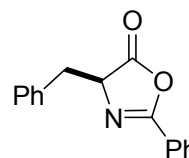
### 8.3.2 Darstellung der Azlactone

#### 8.3.2.1 Darstellung von 4-Benzyl-2-phenyl-4*H*-oxazol-5-on *rac*-5a

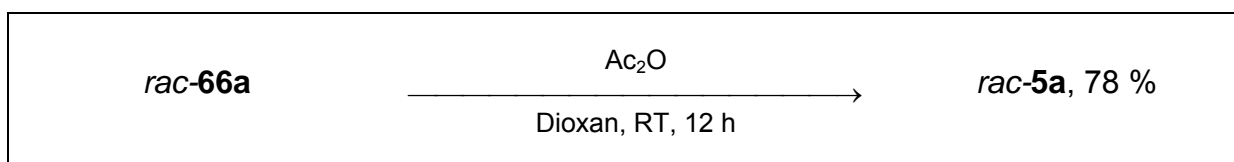
(III-CLE-238)



**66a**



**5a**



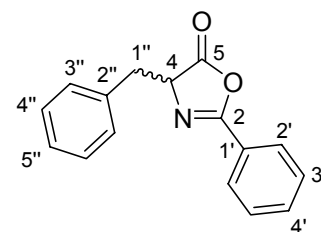
In einem 100 ml Rundkolben wurde 1.00 g (3.71 mmol, 1.00 eq) *N*-Benzoylphenylalanin *rac*-**66a** in 5.50 ml Dioxan und 5.50 ml Essigsäureanhydrid gelöst und für 12 h bei RT gerührt. Anschließend wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde zweimal mit 15.0 ml abs. Toluol versetzt und das Lösungsmittel jeweils unter vermindertem Druck entfernt. Das verbliebene Öl wurde für 3 h auf 4°C gekühlt, bis dieses erstarrte. Anschließend wurde der Feststoff aus Hexan/Ether umkristallisiert.

**rac-5a** C<sub>16</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>2</sub>; 251.28 g/mol

**Ausbeute** 730 mg (78 %)

**DC** R<sub>f</sub> = 0.16 (Eluent: *n*-Hexan/Essigester 10:1)

**Smp.** 69-70°C [Lit.<sup>[62]</sup>: 70-71°C]



**rac-5a**

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 3.19 (dd, *J* = 6.7, 14.0 Hz; 1H, 1''-H), 3.38 (dd, *J* = 4.9, 13.9 Hz; 1H, 1''-H), 4.70 (dd, *J* = 4.9, 6.7 Hz; 1H, 4-H), 7.21-7.58 (m, 8H, aryl-H), 7.90-7.94 (m, 2H, 2'-H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 37.3 (t, C-1''), 66.5 (d, C-4), 125.7 (d, C-aryl), 127.2 (d, C-aryl), 127.8 (d, C-aryl), 128.4 (d, C-aryl), 128.7 (d, C-aryl), 129.5 (d, C-4'), 132.7 (s, C-1'), 135.2 (s, C-2''), 161.7 (s, C-2), 177.6 (s, C-5).

**FT-IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 1827 (s), 1814 (s), 1651 (s), 1450 (w), 1323 (w), 1296 (m), 1079 (m), 1048 (m), 943 (w), 902 (m), 756 (w), 659 (s).

**GC-MS** τ<sub>R</sub> = 17.3 min (Methode Standard)  
m/z (%) = 251 (20)[M<sup>+</sup>], 105 (20), 91 (100), 77 (20).

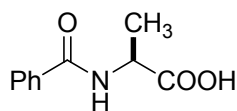
**HPLC** (*Daicel* Chiracel AD; *n*-Hexan/Isopropanol 80:20; 1.0 ml/min)

τ<sub>R</sub> = 6.3 min (**5a**); 7.6 min (**ent-5a**)

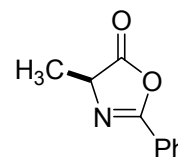
Die Zuordnung der Konfiguration beider Produkte ist willkürlich.

### 8.3.2.2 Darstellung von 4-Methyl-2-phenyl-4-oxazol-5-on *rac*-5b

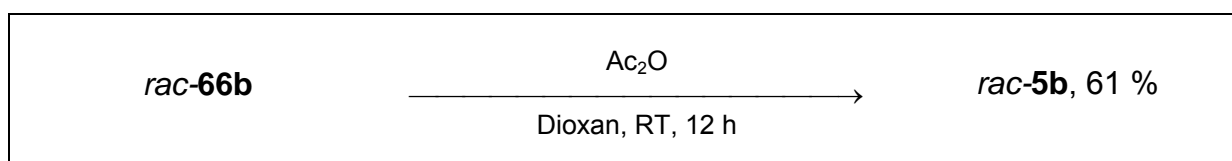
(III-CLE-239)



**66b**



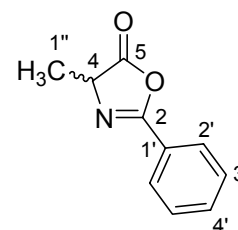
**5b**



Analog zu Vorschrift 8.3.2.1 wurde 1.00 g (5.18 mmol, 1.00 eq) *N*-Benzoylalanin *rac*-66b mit Essigsäureanhydrid umgesetzt. Das Produkt wurde als farbloses Öl erhalten.

*rac*-5b            C<sub>10</sub>H<sub>9</sub>NO<sub>2</sub>; 175.18 g/mol

**Ausbeute**            550 mg (61 %)



*rac*-5b

**<sup>1</sup>H-NMR**            (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.57 (d,  $J_{1''\text{H}-4\text{H}} = 7.6$  Hz; 3H, 1''-H), 4.44 (q;  $J_{4\text{H}-1''\text{H}} = 7.6$  Hz; 1H, 4-H), 7.44-7.57 (m, 3H, 3'- und 4'-H), 7.96-8.00 (m, 2H, 2'-H).

**<sup>13</sup>C-NMR**            (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 16.8 (q, C-1''), 60.9 (d, C-4), 125.8 (d, C-aryl), 127.8 (d, C-aryl), 128.7 (d, C-aryl), 132.7 (s, C-1'), 161.5 (s, C-2), 178.9 (s, C-5).

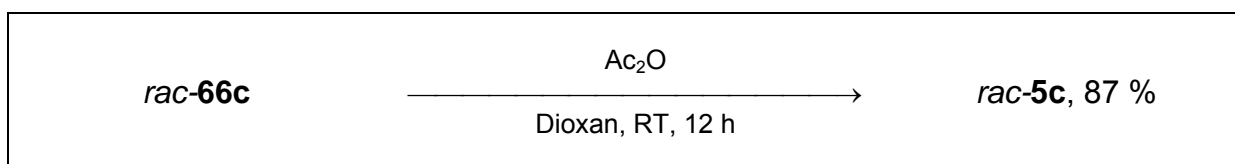
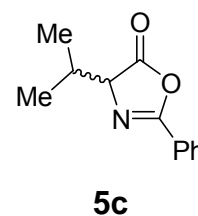
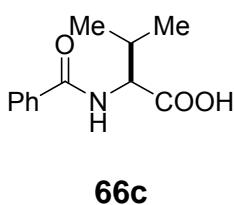
**FT-IR**                (ATR):  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 1827 (s), 1816 (s), 1652 (s), 1451 (m), 1324 (m), 1304 (m), 1258 (m), 1212 (w), 1155 (m), 1047 (m), 999 (m), 911 (m), 879 (m), 780 (m), 699 (m).

**GC-MS**  $\tau_R = 9.3$  min (Methode Quick)  
 $m/z = 175$  (40)[ $M^+$ ], 131 (25), 105 (100), 77 (40).

**HPLC** (Daicel Chiracel AD; *n*-Hexan/Isopropanol 85:5; 0.8 ml/min)  
 $\tau_R = 5.7$  min (**5b**); 6.3 min (*ent*-**5b**)  
 Die Zuordnung der Konfiguration beider Produkte ist willkürlich.

### 8.3.2.3 Darstellung von 4-Isopropyl-2-phenyl-4*H*-oxazol-5-on *rac*-**5c**

(IV-CLE-284)

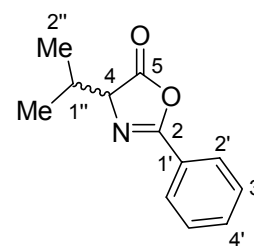


Analog zu Vorschrift 8.3.2.1 wurde 1.00 g (4.52 mmol, 1.00 eq) *N*-Benzoylvalin *rac*-**66c** mit Essigsäureanhydrid umgesetzt. Das Produkt wurde als weißer, kristalliner Feststoff erhalten.

*rac*-**5c**  $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{NO}_2$ ; 203.23 g/mol

**Ausbeute** 795 mg (87 %)

**Smp.** 49°C [Lit.<sup>[111]</sup>: 49-51°C]



*rac*-**5c**

## Experimenteller Teil

---

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.02 (d,  $J_{2''\text{H}-1''\text{H}} = 6.86$  Hz; 3H, 2''H), 1.15 (d,  $J_{2''\text{H}-1''\text{H}} = 6.87$  Hz; 3H, 2''-H), 2.30-2.46 (m, 1H, 1''-H), 4.28 (d,  $J_{4\text{H}-1''\text{H}} = 4.53$  Hz; 1H, 4-H), 7.45-7.57 (m, 3H, 3'- und 4'-H), 7.99-8.02 (m, 2'-H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 17.5 (q, C-2''), 18.7 (q, C-2''), 31.2 (d, C-1''), 70.7 (d, C-4), 125.9 (d, C-aryl), 127.8 (d, C-aryl), 128.7 (d, C-aryl), 132.6 (s, C-1'), 161.6 (s, C-2), 177.7 (s, C-5).

**FT-IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 1819 (s), 1651 (s), 1579 (w), 1493 (w), 1450 (m), 1336 (m), 1324 (m), 1295 (m), 1245 (w), 1147 (w), 1129 (w), 1042 (s), 1019 (s), 883 (s), 779 (m), 699 (s).

**GC-MS**  $\tau_R = 11.3$  min (Methode Standard)  
 $m/z$  (%) = 203 (10)[M<sup>+</sup>], 161 (100), 133 (40), 105 (80), 77 (50).

**HPLC** (Daicel Chiracel AD; *n*-Hexan/Isopropanol 95:05; 0.8 ml/min)  
 $\tau_R = 5.7$  min (**5c**); 6.4 min (*ent*-**5c**)

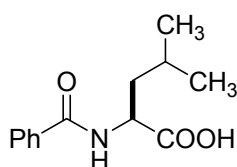
Die Zuordnung der Konfiguration beider Produkte ist willkürlich.

<b>X-Ray</b>	Empirische Summenformel:	C <sub>12</sub> H <sub>13</sub> NO <sub>2</sub>
	Formelgewicht:	203.23 g/mol
	Temperatur:	100 (2) K
	Wellenlänge:	0.71073 Å
	Kristallklasse:	orthorhombisch
	Raumgruppe:	Pbca
	Elementarzelle:	a = 9.4967 (4) Å    α = 90° b = 12.8745 (6) Å    β = 90° c = 17.8000 (7) Å    γ = 90°
	Volumen:	2176.32 (16) Å <sup>3</sup>
	Z:	8
	Dichte (berechnet):	1.241 g/cm <sup>3</sup>
	Absorptionskoeffizient:	0.085 mm <sup>-1</sup>

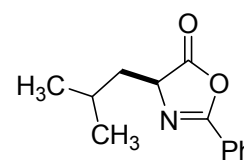
F(000):	864
Kristallgröße:	0.3 x 0.3 x 0.3 mm
Θ-Bereich:	2.3° bis 27.0°
Index-Bereich:	-8 ≤ h ≤ 12 -14 ≤ k ≤ 16 -22 ≤ l ≤ 18
gemessene Reflexe:	10433
unabhängige Reflexe:	2369 [R(int) = 0.0435]
Verfeinerungsmethode:	Full-matrix least-squares on F <sup>2</sup>
Daten / restraints / Parameter:	2369 / 0 / 188
Goodness-of-fit on F <sup>2</sup> :	1.038
R-Indices [I > 2σ(I)]:	R1 = 0.0359      ωR2 = 0.0771
beobachtete Reflexe:	1707
R-Indices (unabh. Reflexe) :	R1 = 0.0604      ωR2 = 0.0838
Restelektronendichte:	0.161 und -0.218 eÅ <sup>-3</sup>

### 8.3.2.4 Darstellung von 4-Isobutyl-2-phenyl-4H-oxazol-5-on *rac*-5d

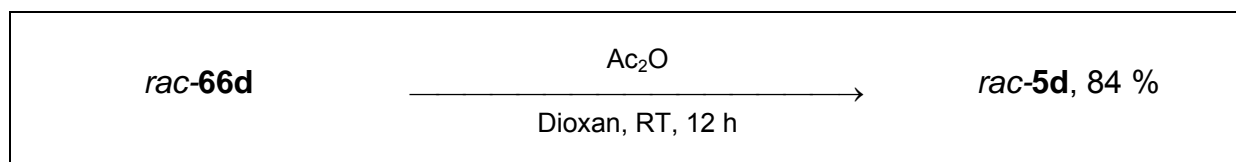
(III-CLE-237)



**66d**



**5d**

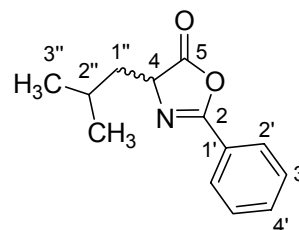


Analog zu Vorschrift 8.3.2.1 wurde 1.00 g (4.25 mmol, 1.00 eq) *N*-Benzoylleucin *rac*-66d mit Essigsäureanhydrid umgesetzt. Das Produkt wurde als weißer, kristalliner Feststoff erhalten.

**rac-5d** C<sub>13</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>2</sub>; 217.26 g/mol

**Ausbeute** 775 mg (84 %)

**Smp.** 39-47°C [Lit.<sup>[112]</sup>: 55-56°C]



**rac-5d**

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.01 (d,  $J_{3''\text{H}-2''\text{H}} = 6.9$  Hz; 3H, 3''-H), 1.03 (d,  $J_{3''\text{H}-2''\text{H}} = 7.0$  Hz; 3H, 3''-H), 1.63-1.73 (m, 1H, 1''-H), 1.80-1.89 (m, 1H, 1''-H), 2.00-2.13 (m, 1H, 2''-H), 4.42 (dd,  $J_{4\text{H}-1''\text{H}} = 5.7, 8.9$  Hz; 1H, 4-H), 7.45-7.60 (m, 3H, 3'- und 4'-H), 7.98-8.02 (m, 2H, 2'-H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 25.2 (q, C-3''), 40.8 (d, C-2''), 63.9 (d, C-4), 126.0 (d, C-aryl), 127.8 (d, C-aryl), 128.8 (d, C-aryl), 132.6 (s, C-1'), 161.4 (s, C-2), 179.0 (s, C-5).

**FT-IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 1822 (s), 1654 (s), 1604 (s), 1589 (s), 1322 (m), 1078 (m), 1044 (m), 1021 (m), 899 (m), 782 (w), 687 (m), 660 (w), 602 (w).

**GC-MS**  $\tau_R = 11.3$  min (Methode Standard)  
 $m/z = 217$  (15)[M<sup>+</sup>], 174 (20), 161 (20), 147 (20) 105 (100), 77 (30).

**HPLC** (Daicel Chiracel AD; *n*-Hexan/Isopropanol 95:5; 1.0 ml/min)

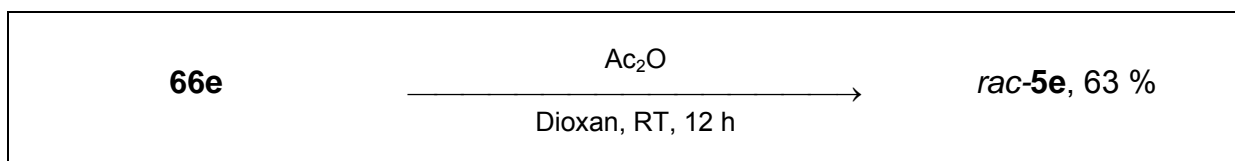
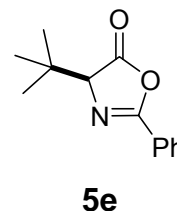
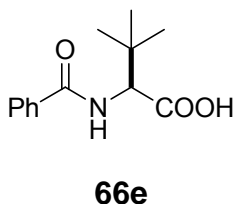
$\tau_R = 5.8$  min (**5d**); 6.7 min (*ent*-**5d**)

Die Zuordnung der Konfiguration beider Produkte ist willkürlich.



8.3.2.5 Darstellung von 4-*tert*-Butyl-2-phenyl-4*H*-oxazol-5-on *rac*-**5e**

(III-CLE-232)

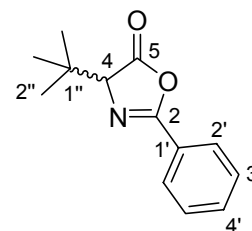


Analog zu Vorschrift 8.3.2.1 wurde 1.00 g (4.25 mmol, 1.00 eq) (*S*)-*N*-Benzoyl-*tert*-leucin **66e** mit Essigsäureanhydrid umgesetzt. Das Produkt wurde als weißer, kristalliner Feststoff erhalten.

**rac-5e**             $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{NO}_2$ ; 217.26 g/mol

**Ausbeute**        580 mg (63 %)

**Smp.**              69°C [Lit.<sup>[113]</sup>:73-74°C]

**rac-5e**

**<sup>1</sup>H-NMR**        (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 1.14 (s, 9H, 2''-H), 4.08 (s, 1H, 4-H), 7.46-7.57 (m, 3H, 3'- und 4'-H), 8.00-8.03 (m, 2H, 2'-H).

**<sup>13</sup>C-NMR**        (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 26.2 (q, C-2''), 35.9 (s, C-1''), 74.1 (d, C-4), 125.9 (d, C-aryl), 127.9 (d, C-aryl), 128.7 (d, C-aryl), 132.6 (s, C-1'), 161.2 (s, C-2), 177.0 (s, C-5).

**FT-IR**            (ATR):  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3456 (m), 1814 (m), 1652 (s), 1603 (s), 1346 (m), 1143 (w), 1066 (w), 1019 (m), 923 (w), 888 (m), 782 (w), 702 (m), 586 (w).

**GC-MS**  $\tau_R = 10.6$  min (Methode Standard)  
 $m/z$  (%) = 217 (1)[ $M^+$ ], 161 (100), 133 (30), 105 (40), 77 (35), 57 (45).

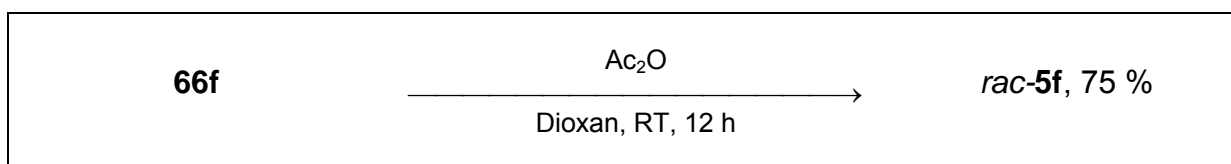
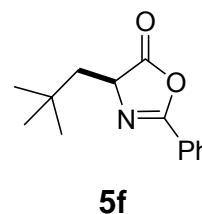
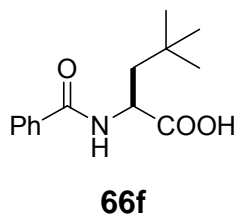
**HPLC** (Daicel Chiracel AD; *n*-Hexan/Isopropanol 90:10; 1.0 ml/min)

$\tau_R = 4.5$  min (*rac*-**5e**)

Die Enantiomere wurden unter diesen Bedingungen nicht getrennt.

### 8.3.2.6 Darstellung von 4-(2,2-Dimethylpropyl)-2-phenyl-4*H*-oxazol-5-on *rac*-**5f**

(IV-CLE-364)

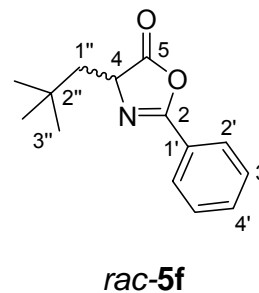


Analog zu Vorschrift 8.3.2.1 wurde 1.00 g (4.01 mmol, 1.00 eq) (*S*)-*N*-Benzoylneopentylglycin **66f** mit Essigsäureanhydrid umgesetzt. Das Produkt wurde als weißer, kristalliner Feststoff erhalten.

*rac*-**5f**  $C_{14}H_{17}NO_2$ ; 231.29 g/mol

**Ausbeute** 700 mg (75 %)

**Smp.** 44°C



**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.10 (s, 9H, 3''-H), 1.60 (dd, *J* = 9.8, 14.1 Hz; 1H, 1''-H), 1.96 (dd, *J* = 3.3, 14.1 Hz; 1H, 1''-H), 4.40 (dd; *J* = 3.3, 9.8 Hz; 1H, 4-H), 7.45-7.59 (m, 3H, 3'- und 4'-H), 7.98-8.01 (m, 2H, 2'-H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 29.7 (q, C-3''), 30.9 (s, C-2''), 45.8 (t, C-1''), 63.4 (d, C-4), 126.1 (d, C-aryl), 127.8 (d, C-aryl), 128.7 (d, C-aryl), 132.5 (s, C-1'), 160.8 (s, C-2), 179.9 (s, C-5).

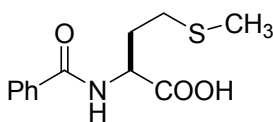
**FT-IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 1824 (s), 1653 (s), 1579 (w), 1494 (w), 1474 (w), 1465 (w), 1450 (m), 1395 (w), 1366 (w), 1321 (m), 1294 (m), 1238 (w), 1149 (w), 1075 (w), 1058 (m), 1040 (m), 1019 (s), 975 (w), 885 (s), 778 (w), 694 (s).

**GC-MS**  $\tau_R$  = 11.8 min (Methode Standard)  
 $m/z$  = 231 (15)[M<sup>+</sup>], 174 (20), 147 (20) 105 (100), 77 (30).

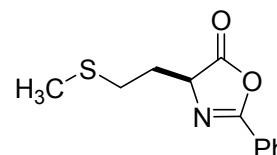
**HPLC** (Daicel Chiracel AD; *n*-Hexan/Isopropanol 80:20; 1.0 ml/min)  
 $\tau_R$  = 4.2 min (*rac*-**5f**)  
 Die Enantiomere wurden unter diesen Bedingungen nicht getrennt.

### 8.3.2.7 Darstellung von 4-(2-Methylsulfanylethyl)-2-phenyl-4*H*-oxazol-5-on *rac*-**5g**

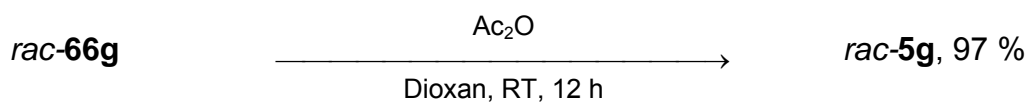
(V-CLE-455)



**66g**



**5g**



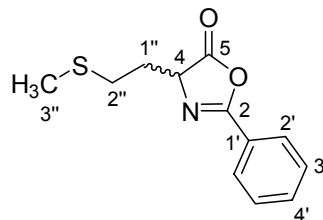
## Experimenteller Teil

---

Analog zu Vorschrift 8.3.2.1 wurde 1.00 g (3.95 mmol, 1.00 eq) *N*-Benzoylmethionin **rac-66g** mit Essigsäureanhydrid umgesetzt. Das Produkt wurde als hellrotes Öl erhalten.

**rac-5g** C<sub>12</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>2</sub>S; 235.30 g/mol

**Ausbeute** 901 mg (97 %)



**rac-5g**

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 2.10-2.38 (m, 5H, 1''-H und 3''-H), 2.71-2.75 (m, 2H, 2''-H), 4.60 (dd, *J* = 5.9, 7.2 Hz; 1H, 4-H), 7.45-7.60 (m, 3H, 2'- und 3'-H), 7.98-8.01 (m, 2H, 2'-H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 15.1 (q, C-3''), 30.0 (t, C-1'' oder C-2''), 30.4 (t, C-1'' oder C-2''), 63.7 (d, C-4), 125.8 (d, C-aryl), 127.9 (d, C-aryl), 128.7 (d, C-aryl), 132.7 (s, C-1'), 162.0 (s, C-2), 178.3 (s, C-5).

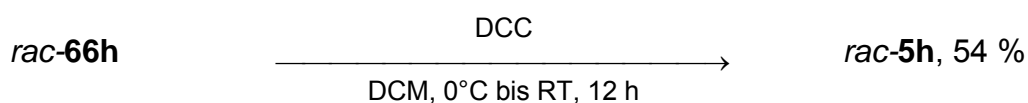
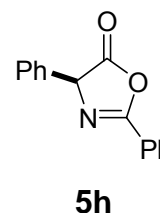
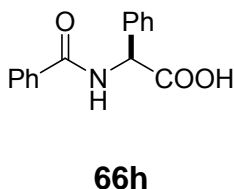
**FT-IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 1824 (s), 1651 (s), 1578 (w), 1494 (w), 1449 (m), 1322 (m), 1294 (m), 1252 (w), 1151 (w), 1075 (m), 1057 (m), 1016 (m), 878 (m), 779 (w), 696 (s).

**GC-MS**  $\tau_R$  = 9.1 min (Methode Quick)  
 $m/z$  = 189 (10), 161 (15), 145 (10), 105 (100), 77 (30).

**HPLC** (Daicel Chiracel AD; *n*-Hexan/Isopropanol 95:5; 1.0 ml/min)  
 $\tau_R$  = 9.0 min (**5g**); 10.8 min (*ent-5g*)  
Die Zuordnung der Konfiguration beider Produkte ist willkürlich.

8.3.2.8 Darstellung von 2,4-Diphenyl-4*H*-oxazol-5-on *rac*-5h

(III-CLE-213)

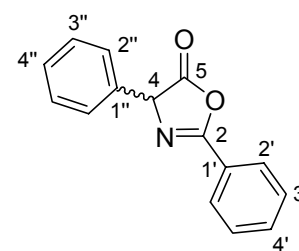


In einem 100 ml Rundkolben wurde 2.55 g (10.0 mmol, 1.00 eq) *rac*-*N*-Benzoylphenylglycin *rac*-66h in 12.0 ml abs. DCM suspendiert und bei 0°C mit einer Lösung aus 2.06 g (10.0 mmol, 1.00 eq) DCC in 13.0 ml abs. DCM versetzt. Anschließend wurde für 12 h bei RT gerührt, der Niederschlag abfiltriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der verbliebene gelbe Feststoff wurde in 3.00 ml abs. DCM gelöst und die trübe Lösung über einen Membranfilter (0.45 Micron) filtriert. Das Filtrat wurde mit 1.5 ml Pentan versetzt wobei ein gelber Feststoff ausfiel, der abfiltriert und getrocknet wurde.

*rac*-5h                    C<sub>15</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>2</sub>; 237.25 g/mol

**Ausbeute**                1.28 g (54 %)

**Smp.**                      87 °C [Lit.<sup>[114]</sup>: 86-87°C]

*rac*-5h

<sup>1</sup>H-NMR                    (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 5.54 (s, 1H, 4-H), 7.33-7.65 (m, 8H, aryl-H), 8.09-8.12 (m, 2H, 2'-H).

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 68.1 (d, C-4), 126.8 (d, C-aryl), 127.3 (d, C-aryl), 128.1 (d, C-aryl), 128.7 (d, C-aryl), 128.9 (d, C-aryl), 129.0 (d, C-aryl), 133.1 (s, C-1'), 133.4 (s, C-1''), 162.6 (s, C-2), 176.1 (s, C-5).

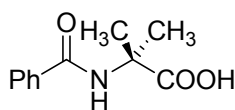
**FT-IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] = 1827 (s), 1648 (s), 1493 (m), 1450 (m), 1322 (m), 1299 (m), 1227 (w), 1134 (w), 1048 (s), 1026 (m), 1012 (m), 890 (m), 694 (s).

**GC-MS**  $\tau_{\text{R}}$  = 17.0 min (Methode Standard)  
 $m/z$  = 237 (5)[ $\text{M}^+$ ], 209 (3), 193 (100), 165 (10), 105 (80), 77 (40).

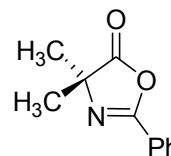
**HPLC** (Merck (S,S) Whelk O1; *n*-Hexan/Isopropanol 90:10; 0.7 ml/min)  
 $\tau_{\text{R}}$  = 38.4 min (*rac*-**5h**)  
 Die Enantiomere wurden unter diesen Bedingungen nicht getrennt.

### 8.3.2.9 Darstellung von 4,4-Dimethyl-4*H*-oxazol-5-on **68**

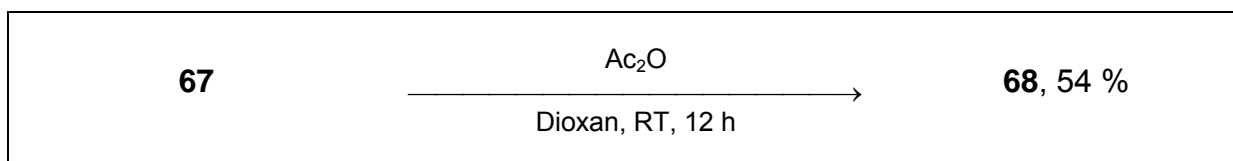
(VII-CLE-594)



**67**



**68**

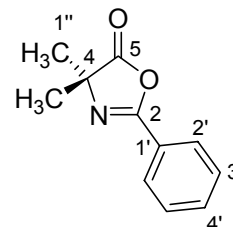


Analog zu Vorschrift 8.3.2.1 wurde 1.00 g (4.83 mmol, 1.00 eq) 2-(Benzamido)-2-methylpropanoic acid **67** mit Essigsäureanhydrid umgesetzt. Nach Entfernen des Lösungsmittels wurde der Rückstand in 10 ml abs. DCM aufgenommen und mit 650 mg (Polystyrolmethyl)trimethylammoniumbicarbonat (6.20 mmol/g) für 5 h bei RT gerührt. Anschließend wurde das

Polymer abfiltriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Es verblieb ein farbloses Öl.

**68**  $C_{11}H_{11}NO_2$ ; 189.21 g/mol

**Ausbeute** 497 mg (54 %)



**68**

**$^1H$ -NMR** (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 1.53 (s, 6H, 1''-H), 7.44-7.59 (m, 3H, 3'-und 4'-H), 7.97-8.06 (m, 2H, 2'-H).

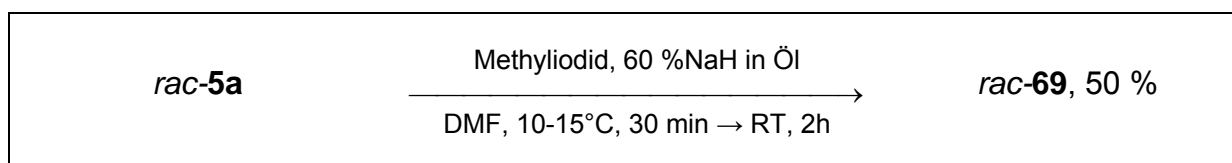
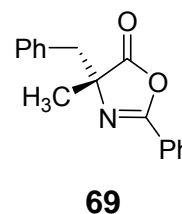
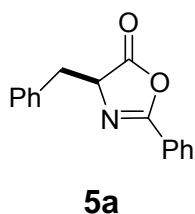
**$^{13}C$ -NMR** (75 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 24.7 (q, C-1''), 65.9 (s, C-4), 126.0 (d, C-aryl), 127.8 (d, C-aryl), 128.7 (d, C-aryl), 132.6 (s, C-1'), 159.6 (s, C-2), 181.2 (s, C-5).

**FT-IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  [ $cm^{-1}$ ] = 1819 (s), 1654 (m), 1450 (m), 1320 (m), 1292 (m), 1204 (m), 1150 (w), 1032 (m), 1006 (s), 965 (m), 898 (m), 863 (w), 781 (w), 755 (w), 694 (s).

**GC-MS**  $\tau_R$  = 9.2 min (Methode Quick)  
 $m/z$  = 189 (15)[ $M^+$ ], 161 (20), 145 (15), 105 (100), 77 (30), 51 (10).

### 8.3.2.10 Darstellung von 4-Benzyl-4-methyl-2-phenyl-4*H*-oxazol-5-on *rac*-**69**<sup>[75]</sup>

(V-CLE-413)

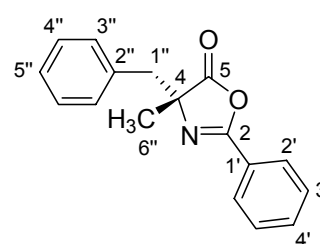


In einem 100 ml Dreihalskolben wurde 1.00 g (3.98 mmol, 1.00 eq) des Azlactons *rac*-**5a** in 15 ml abs. DMF gel\u00f6st und mittels Eisbad auf 10-15°C gek\u00fchlt. Unter einer Argon-Schutzgasatmosphäre wurden 297  $\mu$ l (4.78 mmol, 1.20 eq) Methyliodid sowie 175 mg (4.38 mmol, 1.10 eq) NaH (60 %, Dispersion in Mineral\u00f6l) zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde f\u00fcr 30 min bei dieser Temperatur und anschlie\u00dfend f\u00fcr 2 h bei RT weiterger\u00fchrt. Danach wurde die L\u00f6sung auf 20 g Eis gegossen, mit 12 ml 0.1 N HCl und 40 ml EtOAc versetzt und die organische Phase abgetrennt. Diese wurde im Folgenden mit H<sub>2</sub>O und ges. NaCl<sub>aq</sub> gewaschen. Nach Trocknen \u00fcber MgSO<sub>4</sub> wurde das L\u00f6sungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der erhaltene R\u00fcckstand wurde säulenchromatographisch gereinigt (3:1 *n*-Hexan/Essigester) und das Produkt als ein farbloses \u00d6l erhalten.

*rac*-**69**                      C<sub>17</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>2</sub>; 265.31 g/mol

**Ausbeute**                      524 mg (50 %), [Lit. 67 %]<sup>[75]</sup>

**DC**                                R<sub>f</sub> = 0.44 (Eluent: 3:1 *n*-Hexan/Essigester)



*rac*-**69**

**<sup>1</sup>H-NMR**                      (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 1.70 (s, 3H, 6''-H), 3.23 (d,  $J_{1''\text{-H-4H}}$  = 13.4 Hz; 1H, 1''-H), 3.28 (d,  $J_{1''\text{-H-4H}}$  = 13.4 Hz; 1H, 1''-H), 7.22-7.28 (m, 5H, aryl-H), 7.47-7.62 (m, 3H, 3' und 4'H), 7.92-7.95 (m, 2H, 2'-H).



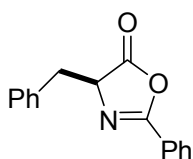
**$^{13}\text{C-NMR}$**  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 23.6 (q, C-6''), 44.3 (t, C-1''), 70.7 (s, C-4), 125.7 (s, C-2''), 127.1 (d, C-aryl), 127.7 (d, C-aryl), 128.1 (d, C-aryl), 128.6 (d, C-aryl), 130.0 (d, C-aryl), 132.4 (d, C-aryl), 134.5 (s, C-1'), 159.6 (s, C-2), 180.1 (s, C-5).

**FT-IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] = 1815 (s), 1654 (s), 1493 (w), 1450 (m), 1319 (m), 1290 (m), 1004 (s), 891 (m), 776 (w), 694 (s).

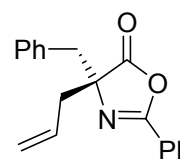
**GC-MS**  $\tau_{\text{R}}$  = 12.8 min (Methode Quick)  
 $m/z$  = 265 (40)[ $\text{M}^+$ ], 174 (10), 105 (95), 91 (100), 77 (40).

### 8.3.2.11 Darstellung von 4-Allyl-4-benzyl-2-phenyl-4H-oxazol-5-on *rac*-70<sup>[76]</sup>

(V-CLE-399)



**5a**



**70**

*rac*-5a

Allylbromid,  $\text{Et}(i\text{-Pr})_2\text{N}$

DMF, RT, 24h

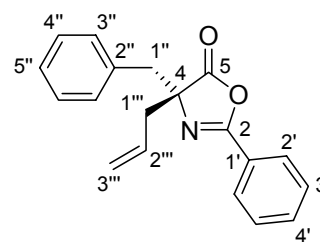
*rac*-70, 30 %

In einem 100 ml Rundkolben wurde 500 mg (1.99 mmol, 1.00 eq) des Azlactons *rac*-5a und 172  $\mu\text{l}$  (1.99 mmol, 1.00 eq) Allylbromid in 2.50 ml abs. DMF gelöst und mit 327  $\mu\text{l}$  (2.39 mmol, 2.20 eq)  $\text{Et}(i\text{-Pr})_2\text{N}$  versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde für 24 h bei RT gerührt. Anschließend wurde die Lösung mit 20 ml  $\text{H}_2\text{O}$  versetzt und fünfmal mit DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit 0.5 N HCl sowie  $\text{H}_2\text{O}$  gewaschen und über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck wurde der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (7:3 *n*-Hexan/Essigester). Es verblieb ein farbloses Öl.

**rac-70** C<sub>19</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>2</sub>; 291.34 g/mol

**Ausbeute** 171 mg (30 %), [Lit. 93 %]<sup>[76]</sup>

**DC** R<sub>f</sub> = 0.50 (Eluent: 7:3 *n*-Hexan/Essigester)



**rac-70**

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 2.61-2.75 (m, 2H, 1'''-H), 3.10 (d, *J*<sub>1''H-4H</sub> = 13.4 Hz; 1H, 1''-H), 3.18 (d, *J*<sub>1''H-4H</sub> = 13.4 Hz; 1H, 1''-H), 5.04-5.18 (m, 2H, 3'''-H), 5.57-5.71 (m, 1H, 2'''-H), 7.05-7.14 (m, 5H, aryl-H), 7.32-7.48 (m, 3H, 3' und 4'-H), 7.77-7.80 (m, 2H, 2'-H).

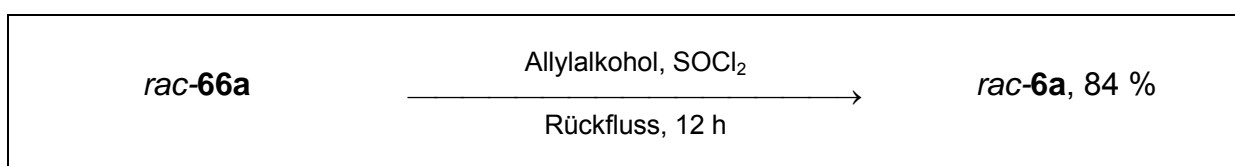
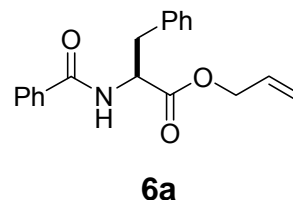
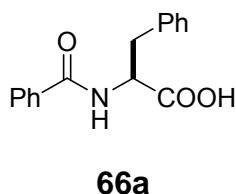
**<sup>13</sup>C-NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 41.2 (t, C-1''), 42.9 (t, C-1'''), 74.5 (s, C-4), 120.3 (t, C-3'''), 125.4 (s, C-2''), 126.9 (d, C-aryl), 127.5 (d, C-aryl), 127.9 (d, C-aryl), 128.4 (d, C-aryl), 129.9 (d, C-aryl), 130.5 (d, C-aryl), 132.3 (d, C-2'''), 134.1 (s, C-1'), 159.6 (s, C-2), 178.8 (s, C-5).

**FT-IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 1815 (s), 1655 (s), 1493 (w), 1450 (w), 1319 (w), 1291 (w), 1045 (w), 976 (m), 927 (w), 889 (w), 779 (w), 699 (s).

**GC-MS**  $\tau_R$  = 13.4 min (Methode Quick)  
 m/z = 291 (20)[M<sup>+</sup>], 105 (100), 91 (50), 77 (40).

8.3.3 Darstellung der  $\alpha$ -Aminosäureester8.3.3.1 Darstellung von 2-Benzoylamino-3-phenylpropansäureallylester *rac-6a*

(IV-CLE-295)



In einem 25 ml Rundkolben wurde 500 mg (1.86 mmol, 1.00 eq) *N*-Benzoylphenylalanin *rac-66a* in 3.5 ml Allylkohol vorgelegt und unter Eiskühlung mit 150  $\mu$ l (2.14 mmol, 1.15 eq) Thionylchlorid versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde für 12 h unter Rückfluss erhitzt und anschließend das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch (Eluent: *n*-Hexan/Essigester 7:3) gereinigt und das Produkt als farblos-er Feststoff erhalten.

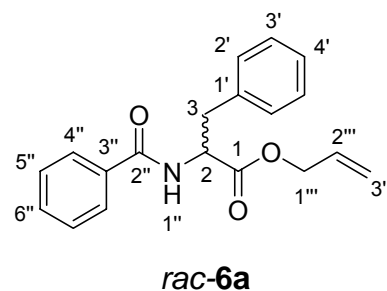
*rac-6a*                      C<sub>19</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>3</sub>; 309.36 g/mol

**Ausbeute**                      482 mg (84 %)

**DC**                                R<sub>f</sub> = 0.25 (Eluent: *n*-Hexan/Essigester 7:3)

**Smp.**                              70°C

**<sup>1</sup>H-NMR**                      (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 3.19-3.34 (m, 2H, 3-H), 4.63-4.66 (m, 2H, 1''''-H), 5.07-5.15 (m, 1H, 2-H), 5.25-5.38 (m, 2H, 3''''-H), 5.82-5.98 (m, 1H, 2''''-H), 6.60 (d,  $J_{1''\text{-}2\text{H}} = 7.62$  Hz; 1H, 1''-H), 7.12-7.52 (m, 8H, aryl-H), 7.70-7.75 (m, 2H, 4''-H).



**$^{13}\text{C-NMR}$**  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 37.9 (t, C-3), 55.5 (d, C-2), 66.2 (t, C-1'''), 119.2 (t, C-3'''), 127.0 (d, C-aryl), 127.2 (d, C-aryl), 128.6 (d, C-aryl), 129.4 (d, C-aryl), 131.3 (d, C-aryl), 131.7 (d, C-aryl), 133.9 (s, C-3''), 135.8 (s, C-1'), 166.8 (s, C-2''), 171.3 (s, C-1).

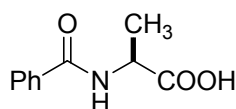
**FT-IR** (ATR):  $[\text{cm}^{-1}]$  = 3313 (w), 2926 (m), 1741 (s), 1642 (s), 1601 (m), 1579 (m), 1530 (s), 1487 (m), 1453 (w), 1180 (m), 1099 (m), 987 (w), 933 (w), 700 (m).

**GC-MS**  $\tau_{\text{R}}$  = 28.2 min (Methode Standard)  
 $m/z$  (%) = 309 (1)[ $\text{M}^+$ ], 224 (10), 188 (30), 131 (15), 105 (100), 91 (10), 77 (30).

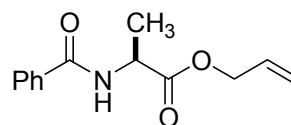
**HPLC** siehe Abschnitt 8.8.1

### 8.3.3.2 Darstellung von 2-Benzoylaminopropansäureallylester *rac*-**6b** und *S*-**6b**

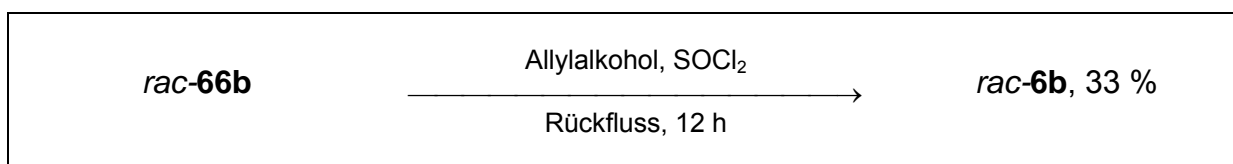
(IV-CLE-360)



**66b**



**6b**

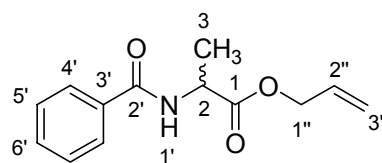


Analog zu Vorschrift 8.3.3.1 wurde 160 mg (828  $\mu\text{mol}$ , 1.00 eq) *N*-Benzoylalanin *rac*-**66b** mit Allylkohol und Thionylchlorid umgesetzt. Das Produkt wurde als weißer Feststoff erhalten.

Der enantiomerenreine (*S*)-*N*-Benzoylalaninallylester *S*-**6b** wurde nach derselben Vorschrift aus (*S*)-*N*-Benzoylalanin *S*-**66b** in einer Ausbeute von 33 % dargestellt (IV-CLE-360). Die beiden Produkte stimmen in allen spektroskopischen Daten überein.

**rac-6b** C<sub>13</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>3</sub>; 233.26 g/mol

**Ausbeute** 64 mg (33 %)



**rac-6b**

**DC** R<sub>f</sub> = 0.22 (*n*-Hexan/Essigester 7:3)

**Smp.** 48°C

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.54 (d, *J*<sub>3H-2H</sub> = 7.2 Hz; 3H, 3-H), 4.67-4.69 (m, 2H, 1''-H), 4.82 (m, 1H, 2-H), 5.25-5.38 (m, 2H, 3''-H), 5.86-5.99 (m, 1H, 2''-H), 6.80 (s, 1H, 1'-H), 7.40-7.53 (m, 3H, 5'- und 6'-H), 7.78-7.81 (m, 2H, 4'-H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 18.6 (q, C-3), 48.5 (d, C-2), 66.0 (C-1'''), 118.8 (t, C-3'''), 127.0 (d, C-aryl), 128.5 (d, C-aryl), 131.4 (d, C-aryl), 131.7 (d, C-aryl), 133.9 (s, C-3'), 166.7 (s, C-2'), 172.9 (s, C-1).

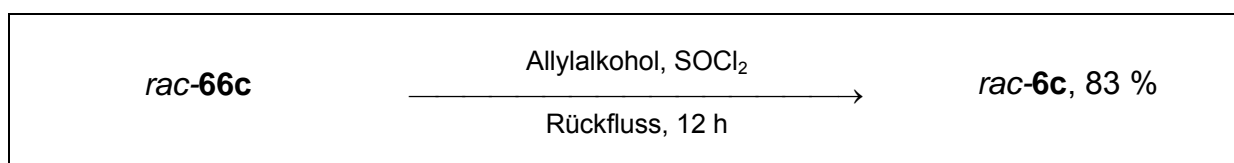
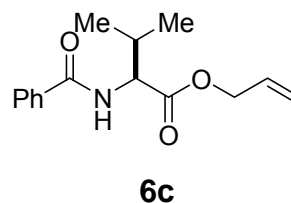
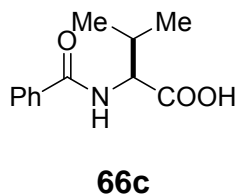
**FT-IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3314 (w), 2962 (m), 1736 (s), 1640 (s), 1601 (m), 1579 (m), 1521 (s), 1486 (m), 1466 (w), 1371 (w), 1310 (m), 1186 (m), 1152 (m), 1074 (w), 988 (m), 929 (m), 800 (w), 711 (s), 691 (s).

**GC-MS**  $\tau_R$  = 13.1 min (Methode Standard)  
 m/z (%) = 233 (1)[M<sup>+</sup>], 148 (60), 105 (100), 77 (30).

**HPLC** siehe Abschnitt 8.8.1

### 8.3.3.3 Darstellung von 2-Benzoylamino-3-methylbutansäureallylester *rac*-**6c** und *S*-**6c**

(IV-CLE-362)



Analog zu Vorschrift 8.3.3.1 wurden 612 mg (2.77 mmol, 1.00 eq) *N*-Benzoylvalin *rac*-**66c** mit Allylkohol und Thionylchlorid umgesetzt. Das Produkt wurde als farbloser Feststoff erhalten.

Der enantiomerenreine (*S*)-*N*-Benzoylvalinallylester *S*-**6c** wurde nach derselben Vorschrift aus (*S*)-*N*-Benzoylvalin *S*-**66c** in einer Ausbeute von 83 % dargestellt (IV-CLE-359). Die beiden Produkte stimmen in allen spektroskopischen Daten überein.

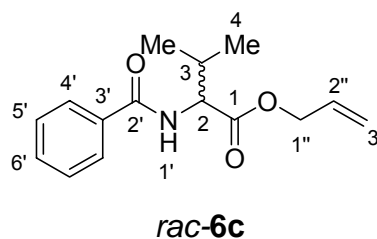
*rac*-**6c**                      C<sub>15</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>3</sub>; 261.32 g/mol

**Ausbeute**                      507 mg (83 %)

**DC**                                R<sub>f</sub> = 0.37 (*n*-Hexan/Essigester 7:3)

**Smp.**                                38°C

**<sup>1</sup>H-NMR**                      (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.00 (dd, *J* = 6.9, 8.5 Hz; 6H, 4-H), 2.22-2.37 (m, 1H, 3-H), 4.60-4.72 (m, 2H, 1''-H), 4.81 (dd, *J* = 4.8, 8.7 Hz; 1H, 2-H), 5.24-5.38 (m, 2H, 3''-H), 5.86-5.99 (m, 1H, 2''-H), 6.67 (d, *J*<sub>1'-2H</sub> = 8.2 Hz; 1H, 1'-H), 7.40-7.53 (m, 3H, 5'- und 6'-H), 7.78-7.81 (m, 2H, 4'-H).



**<sup>13</sup>C-NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 17.9 (q, C-4), 19.0 (q, C-4), 31.6 (d, C-3), 57.3 (d, C-2), 65.9 (t, C-1'''), 119.0 (t, C-3'''), 127.0 (d, C-aryl), 128.5 (d, C-aryl), 131.5 (d, C-aryl), 131.6 (d, C-aryl), 134.1 (s, C-3''), 167.2 (s, C-2''), 171.8 (s, C-1).

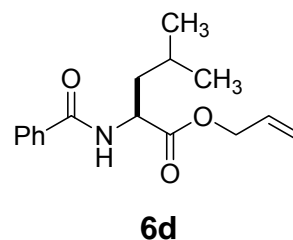
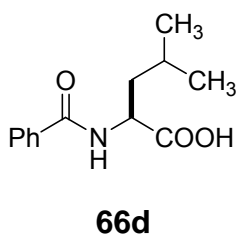
**FT-IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3322 (w), 2962 (m), 1738 (s), 1642 (s), 1601 (w), 1579 (w), 1527 (s), 1487 (m), 1371 (w), 1311 (m), 1187 (m), 1154 (m), 989 (w), 930 (w), 712 (m), 692 (m).

**GC-MS**  $\tau_R$  = 14.7 min (Methode Standard)  
 m/z (%) = 261 (1)[M<sup>+</sup>], 176 (50), 122 (10), 105 (100), 77 (30).

**HPLC** siehe Abschnitt 8.8.1

### 8.3.3.4 Darstellung von 2-Benzoylamino-4-methylpentansäureallylester *rac*-**6d**

(VI-CLE-478)



*rac*-**66d**

Allylkohol, SOCl<sub>2</sub>

Rückfluss, 12 h

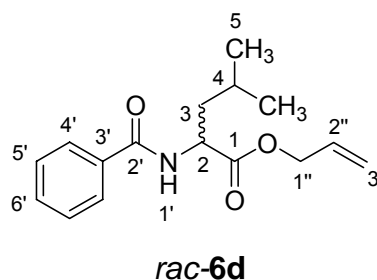
*rac*-**6d**, 76 %

Analog zu Vorschrift 8.3.3.1 wurde 200 mg (850 μmol, 1.00 eq) *N*-Benzoylleucin *rac*-**66d** mit Allylkohol und Thionylchlorid umgesetzt. Das Produkt wurde als hellgelbes Öl erhalten.

**rac-6d** C<sub>16</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>3</sub>; 275.34 g/mol

**Ausbeute** 177 mg (76 %)

**DC** R<sub>f</sub> = 0.39 (*n*-Hexan/Essigester 7:3)



**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 0.97 (d, *J*<sub>5H-4H</sub> = 6.0 Hz; 3H, 5-H), 0.99 (d, *J*<sub>5H-4H</sub> = 5.8 Hz; 3H, 5-H), 1.64-1.79 (m, 3H, 3- und 4-H), 4.64-4.66 (m, 2H, 1''-H), 4.84-4.91 (m, 1H, 2-H), 5.24-5.37 (m, 2H, 3''-H), 5.85-5.98 (m, 1H, 2''-H), 6.61 (d, *J*<sub>1'-2H</sub> = 7.5 Hz; 1H, 1'-H), 7.39-7.52 (m, 3H, 5'- und 6'-H), 7.77-7.80 (m, 2H, 4'-H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 22.0 (q, C-5), 22.8 (q, C-5), 25.0 (d, C-4), 41.8 (t, C-3), 51.2 (d, C-2), 65.9 (t, C-1''), 118.8 (t, C-3''), 127.0 (d, C-aryl), 128.5 (d, C-aryl), 131.5 (d, C-aryl), 131.6 (d, C-aryl), 133.9 (s, C-3'), 167.0 (s, C-2'), 172.9 (s, C-1).

**FT-IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3322 (m), 2955 (m), 1741 (s), 1637 (s), 1602 (w), 1579 (w), 1529 (s), 1488 (m), 1367 (w), 1335 (w), 1271 (w), 1158 (m), 985 (m), 929 (m), 857 (w), 801 (w), 711 (s), 692 (s).

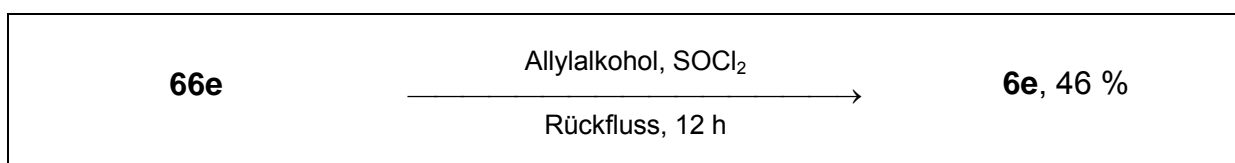
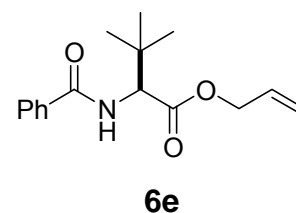
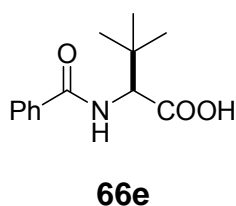
**GC-MS** τ<sub>R</sub> = 13.0 min (Methode Quick)  
 m/z (%) = 275 (1)[M<sup>+</sup>], 219 (10), 190 (50), 105 (100), 77 (30).

**HPLC** siehe Abschnitt 8.8.1



8.3.3.5 Darstellung von 2-Benzylamino-3,3-dimethylbutansäureallylester **S-6e**

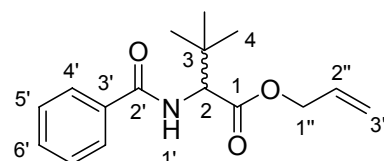
(IV-CLE-296)



Analog zu Vorschrift 8.3.3.1 wurde 500 mg (2.13 mmol, 1.00 eq) (*S*)-*N*-Benzoyl-*tert*-leucin **66e** mit Allylkohol und Thionylchlorid umgesetzt. Das Produkt wurde als farbloses Öl erhalten.

**S-6e**                    C<sub>16</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>3</sub>; 275.34 g/mol

**Ausbeute**            270 mg (46 %)



**DC**                    R<sub>f</sub> = 0.33 (*n*-Hexan/Essigester 7:3)

**S-6e**

**<sup>1</sup>H-NMR**            (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.05 (s, 9H, 4-H), 4.62-4.66 (m, 2H, 1''-H), 4.72 (d, *J*<sub>1'H-2H</sub> = 9.4 Hz; 1H, 2-H), 5.22-5.39 (m, 2H, 3''-H), 5.84-6.00 (m, 1H, 2''-H), 6.68 (d, *J*<sub>1'H-2H</sub> = 9.1 Hz, 1H, 1'-H), 7.39-7.54 (m, 3H, 5'- und 6'-H), 7.77-7.81 (m, 2H, 4'-H).

**<sup>13</sup>C-NMR**            (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 26.7 (q, C-4), 35.3 (s, C-3), 60.2 (d, C-2), 65.8 (t, C-1''), 119.2 (t, C-3''), 127.0 (d, C-aryl), 128.6 (d, C-aryl), 131.4 (d, C-aryl), 131.7 (d, C-aryl), 134.2 (s, C-3'), 167.1 (s, C-2'), 171.4 (s, C-1).

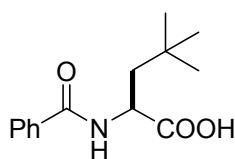
**FT-IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] = 3340 (w), 2962 (m), 1734 (s), 1647 (s), 1601 (w), 1579 (w), 1517 (s), 1485 (s), 1445 (w), 1400 (w), 1368 (m), 1335 (m), 1268 (w), 1211 (m), 1166 (m), 1091 (w), 1029 (w), 987 (m), 933 (w), 854 (w), 800 (w), 750 (w).

**GC-MS**  $\tau_R$  = 15.4 min (Methode Standard)  
 $m/z$  (%) = 219 (20), 190 (15), 178 (8), 161 (10), 105 (100), 77 (15).

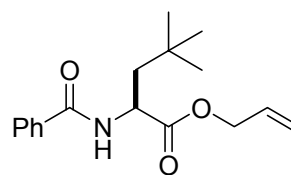
**HPLC** siehe Abschnitt 8.8.1

### 8.3.3.6 Darstellung von 2-Benzoylamino-4,4-dimethylpentansäureallylester *rac*-**6f**

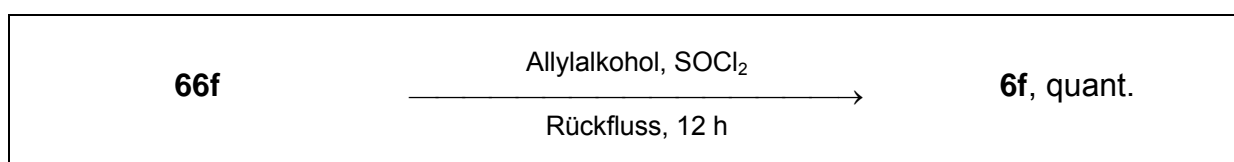
(VI-CLE-477)



**66f**



**6f**

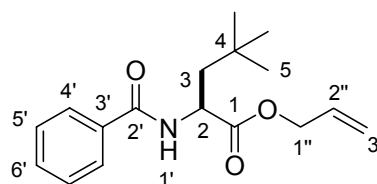


Analog zu Vorschrift 8.3.3.1 wurde 500 mg (2.01 mmol, 1.00 eq) (*S*)-*N*-Benzoylneopentylglycin **66f** mit Allylkohol und Thionylchlorid umgesetzt. Das Produkt wurde als weißer Feststoff erhalten.

*rac*-**6f**  $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{NO}_3$ ; 289.37 g/mol

**Ausbeute** 582 mg (quant.)

**DC**  $R_f$  = 0.36 (*n*-Hexan/Essigester 7:3)

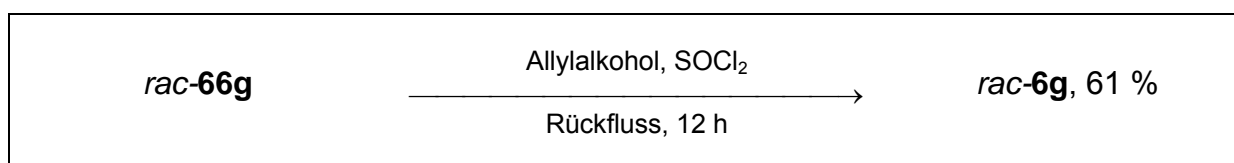
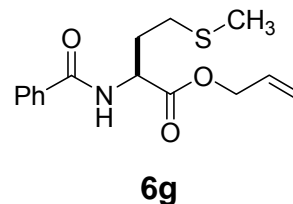
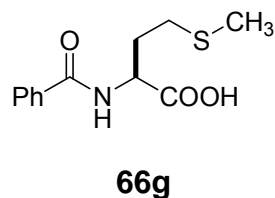


*rac*-**6f**

<b>Smp.</b>	72°C
<b><sup>1</sup>H-NMR</b>	(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ = 1.02 (s, 9H, 5-H), 1.63 (dd, <i>J</i> = 9.0, 14.4 Hz; 1H, 3-H), 1.89 (dd, <i>J</i> = 3.5, 14.4 Hz; 1H, 3-H), 4.63-4.65 (m, 2H, 1''-H), 4.87-4.94 (m, 1H, 2-H), 5.24-5.37 (m, 2H, 3''-H), 5.86-5.99 (m, 1H, 2''-H), 6.45 (d, <i>J</i> <sub>1'H-2H</sub> = 8.3 Hz; 1H, 1'-H), 7.40-7.53 (m, 3H, 5'- und 6'-H), 7.76-7.79 (m, 2H, 4'-H).
<b><sup>13</sup>C-NMR</b>	(75 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ = 29.7 (q, C-5), 30.9 (s, C-4), 46.3 (t, C-3), 50.4 (d, C-2), 66.0 (t, C-1''), 118.7 (t, C-3''), 127.0 (d, C-aryl), 128.6 (d, C-aryl), 131.6 (d, C-aryl), 131.7 (d, C-aryl), 134.0 (s, C-3'), 166.9 (s, C-2'), 173.2 (s, C-1).
<b>FT-IR</b>	(ATR): $\tilde{\nu}$ [cm <sup>-1</sup> ] = 3335 (w), 2953 (m), 1743 (s), 1638 (s), 1534 (s), 1490 (m), 1365 (w), 1314 (w), 1197 (m), 1176 (m), 1094 (w), 983 (w), 930 (w), 710 (m), 692 (m).
<b>GC-MS</b>	$\tau_R$ = 13.2 min (Methode Quick) m/z (%) = 289 (1)[M <sup>+</sup> ], 204 (60), 148 (30), 105 (100), 77 (20).
<b>HPLC</b>	siehe Abschnitt 8.8.1

### 8.3.3.7 Darstellung von 2-Benzoylamino-4-methylsulfanylbuttersäureallylester *rac*-**6g**

(VI-CLE-468)



Analog zu Vorschrift 8.3.3.1 wurde 500 mg (1.97 mmol, 1.00 eq) *N*-Benzoylmethionin *rac*-**65g** mit Allylalkohol und Thionylchlorid umgesetzt. Das Produkt wurde als weißer Feststoff erhalten.

*rac*-**6g**                      C<sub>15</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>3</sub>S; 293.38 g/mol

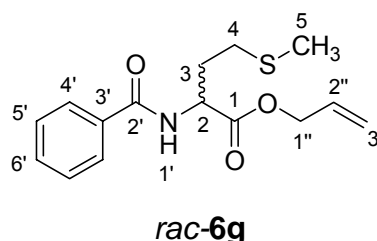
**Ausbeute**                      355 mg (61 %)

**DC**                                R<sub>f</sub> = 0.26 (*n*-Hexan/Essigester 7:3)

**Smp.**                              74°C

**<sup>1</sup>H-NMR**                      (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 2.11 (s, 3H, 5-H), 2.13-2.20 (m, 1H, 3-H), 2.26-2.37 (m, 1H, 3-H), 2.53-2.67 (m, 2H, 4-H), 4.67-4.70 (m, 2H, 1''-H), 4.92-4.99 (m, 1H, 2-H), 5.26-5.40 (m, 2H, 3''-H), 5.87-6.00 (m, 1H, 2''-H), 6.96 (d, *J*<sub>1'-H-2H</sub> = 7.4 Hz; 1H, 1'-H), 7.42-7.55 (m, 3H, 5'- und 6'-H), 7.80-7.83 (m, 2H, 4'-H).

**<sup>13</sup>C-NMR**                      (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 15.5 (C-11), 30.1 (C-10), 31.7 (C-9), 52.1 (C-7), 66.3 (C-12), 119.2 (C-14), 127.1 (C-aryl), 128.6 (C-aryl), 131.3 (C-aryl), 131.8 (C-aryl), 133.7 (C-4), 167.0 (C-5), 171.8 (C-8).



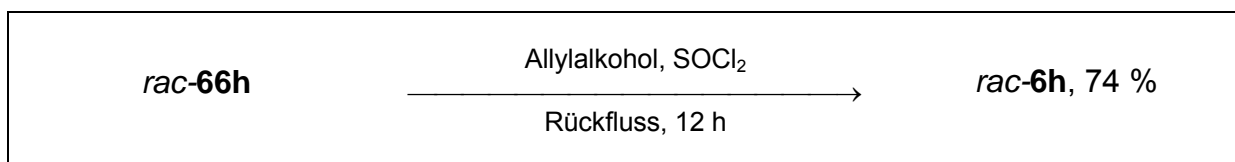
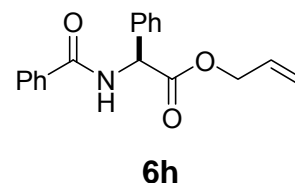
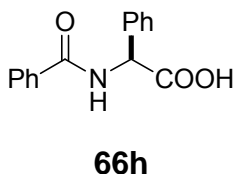
**FT-IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] = 1742 (s), 1642 (s), 1601 (w), 1579 (w), 1532 (s), 1489 (m), 1445 (w), 1304 (w), 1173 (m), 987 (w), 934 (w), 714 (m), 692 (m).

**GC-MS**  $\tau_R$  = 14.3 min (Methode Standard)  
 $m/z$  (%) = 293 (5)[ $M^+$ ], 119 (10), 105 (100), 77 (20).

**HPLC** siehe Abschnitt 8.8.1

### 8.3.3.8 Darstellung von Benzoylaminophenyllessigsäureallylester *rac*-**6h** und *R*-**6h**

(IV-CLE-300)



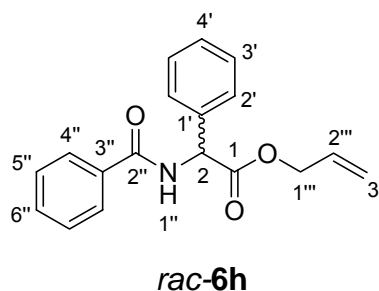
Analog zu Vorschrift 8.3.3.1 wurden 175 mg (686  $\mu\text{mol}$ , 1.00 eq) *N*-Benzoylphenylglycin *rac*-**66h** mit Allylalkohol und Thionylchlorid umgesetzt. Das Produkt wurde als weißer Feststoff erhalten.

Der enantiomerenreine (*R*)-*N*-Benzoylphenylglycinallylester *R*-**6h** wurde nach derselben Vorschrift aus (*R*)-*N*-Benzoylphenylglycin **S-66h** in einer Ausbeute von 32 % dargestellt (CLE-362). Die beiden Produkte stimmen in allen spektroskopischen Daten überein.

**rac-6h** C<sub>18</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>3</sub>; 295.33 g/mol

**Ausbeute** 150 mg (74 %)

**DC** R<sub>f</sub> = 0.31 (*n*-Hexan/Essigester 7:3)



**Smp.** 74°C

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 4.61-4.75 (m, 2H, 1''''-H), 5.11-5.31 (m, 2H, 3''''-H), 5.73-5.91 (m, 2H, 2- und 2''''-H), 7.17 (d, J<sub>1''H-2H</sub> = 6.5 Hz; 1H, 1''-H), 7.29-7.58 (m, 8H, aryl-H), 7.75-7.91 (m, 2H, 4''-H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 56.8 (d, C-2), 66.3 (t, C-1'''), 118.7 (t, C-3'''), 127.1 (d, C-aryl), 127.3 (d, C-aryl), 128.6 (d, C-aryl), 129.0 (d, C-aryl), 131.2 (d, C-aryl), 131.8 (d, C-aryl.), 133.6 (s, C-3''), 136.5 (s, C-1'), 166.5 (s, C-2''), 170.0 (s, C-1).

**FT-IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3316 (m), 1734 (s), 1636 (s), 1600 (m), 1579 (m), 1521 (s), 1485 (s), 1453 (m), 1413 (w), 1364 (m), 1320 (m), 1296 (m), 1266 (m), 1204 (m), 1174 (s), 1095 (w), 1072 (w), 1028 (w), 986 (m), 926 (m), 696 (m).

**GC-MS** τ<sub>R</sub> = 27.4 min (Methode Standard)  
m/z (%) = 295 (5)[M<sup>+</sup>], 210 (60), 105 (100), 77 (30).

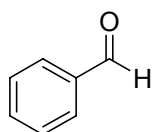
**HPLC** siehe Abschnitt 8.8.1

## 8.4 Darstellung der Substrate und Vergleichssubstanzen für die KR von Oxazinonen

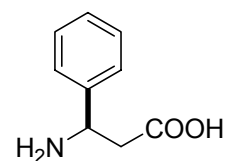
### 8.4.1 Darstellung der racemischen $\beta$ -Aminosäuren

#### 8.4.1.1 Darstellung von 3-Amino-3-phenylpropansäure *rac*-118a<sup>[80]</sup>

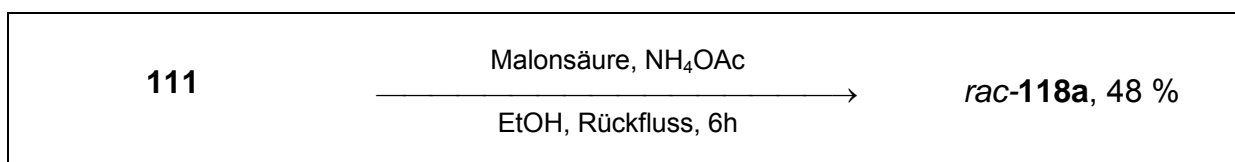
(V-CLE-427)



**111**



**118a**

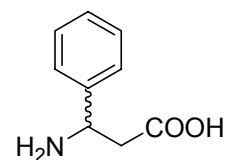


In einem 100 ml Rundkolben wurde 3.20 g (30.0 mmol, 1.00 eq) Benzaldehyd **111**, 3.10 g (30.2 mmol, 1.01 eq) Malonsäure und 3.10 g (40.2 mmol, 1.34 eq) Ammoniumacetat in 50.0 ml EtOH suspendiert. Das Reaktionsgemisch wurde für 8 h unter Rückfluss erhitzt und anschließend auf RT abgekühlt. Nach Filtration und Trocknen im HV wurde das Produkt als weißer, kristalliner Feststoffe erhalten und ohne weitere Aufreinigung zur benzylierten Verbindung *rac*-**9a** umgesetzt.

*rac*-**118a**                      C<sub>9</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>2</sub>; 165.19 g/mol

**Ausbeute**                      2.40 g (~ 48 %) [Lit.<sup>[80]</sup>: 67 %]

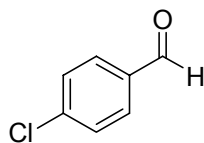
**(Rohprodukt)**



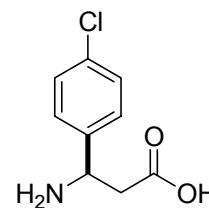
*rac*-**9a**

8.4.1.2 Darstellung von 3-Amino-3-(4-chlorphenyl)propansäure *rac*-**118c**<sup>[80]</sup>

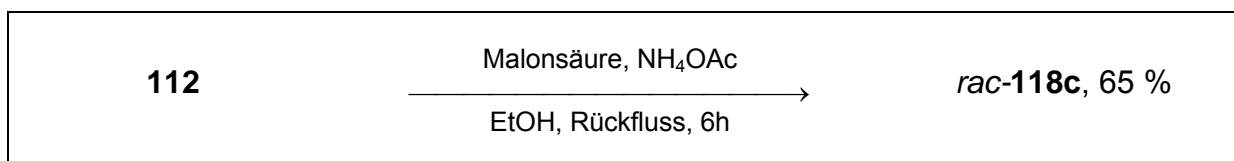
(V-CLE-437)



**112**



**118c**

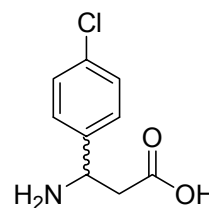


Analog zu Vorschrift 8.4.1.1 wurden 5.62 g (40.0 mmol, 1.00 eq) 4-Chlorbenzaldehyd **112** mit 4.20 g (40.4 mmol, 1.01 eq) Malonsäure und 6.20 g (80.4 mmol, 2.01 eq) Ammoniumacetat umgesetzt. Das Produkt wurde als weißer, kristalliner Feststoff erhalten.

*rac*-**118c**                      C<sub>9</sub>H<sub>10</sub>ClNO<sub>2</sub>; 199.63 g/mol

**Ausbeute**                      5.20 g (~ 65 %) [Lit.<sup>[80]</sup>: 65 %]

**(Rohprodukt)**

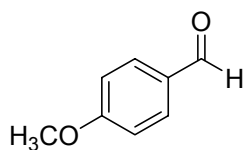
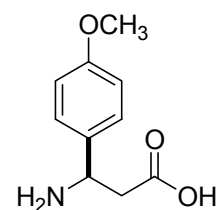
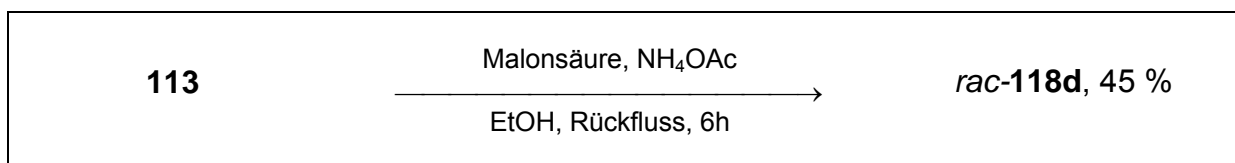


*rac*-**118c**



8.4.1.3 Darstellung von 3-Amino-3-(4-methoxyphenyl)propansäure *rac*-**118d**<sup>[80]</sup>

(V-CLE-438)

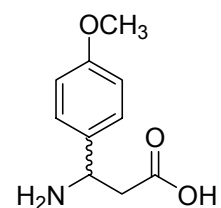
**113****118d**

Analog zu Vorschrift 8.4.1.1 wurden 8.17 g (60.0 mmol, 1.00 eq) 4-Methoxybenzaldehyd **113** mit Malonsäure und Ammoniumacetat umgesetzt. Das Produkt wurde als weißer, kristalliner Feststoff erhalten.

*rac*-**118d**                      C<sub>10</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>3</sub>; 195.22 g/mol

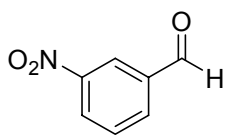
**Ausbeute**                      5.31 g (~ 45 %) [Lit.<sup>[80]</sup>: 70 %]

**(Rohprodukt)**

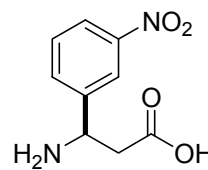
*rac*-**118d**

8.4.1.4 Darstellung von 3-Amino-3-(3-nitrophenyl)propansäure *rac*-**118e**<sup>[80]</sup>

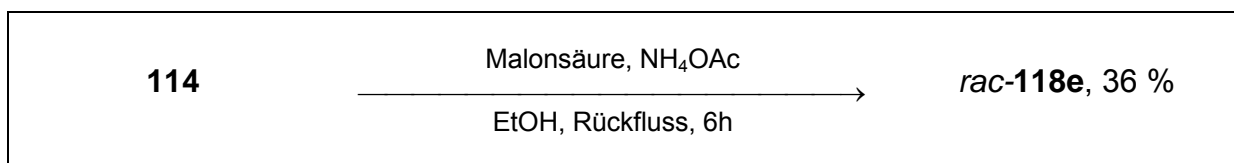
(VI-CLE-496)



**114**



**118e**

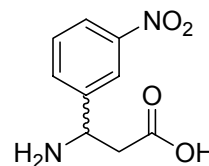


Analog zu Vorschrift 8.4.1.1 wurden 8.17 g (60.0 mmol, 1.00 eq) 3-Nitrobenzaldehyd **114** mit 3.91 g (37.6 mmol, 1.00 eq) Malonsäure und 5.79 g (75.2 mmol, 2.00 eq) Ammoniumacetat umgesetzt. Das Produkt wurde als weißer, kristalliner Feststoff erhalten.

*rac*-**118e**                      C<sub>9</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>; 210.19 g/mol

**Ausbeute**                      4.21 g (~ 36 %)

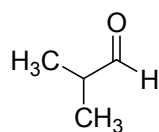
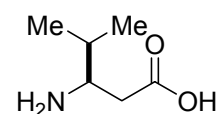
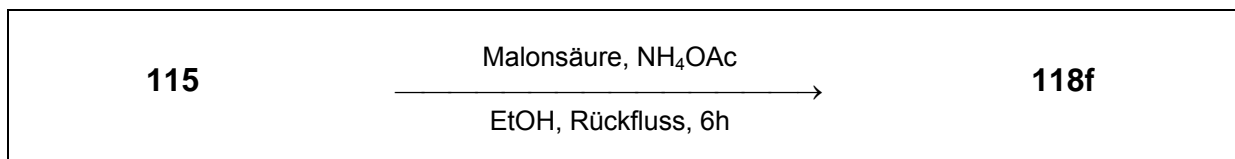
**(Rohprodukt)**



*rac*-**118e**

8.4.1.5 Darstellung von 3-Amino-4-methylpentansäure *rac*-**118f**<sup>[80]</sup>

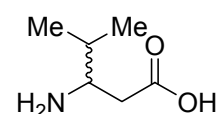
(VI-CLE-523)

**115****118f**

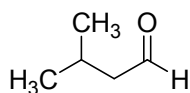
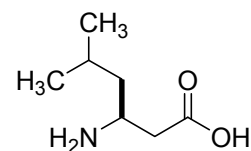
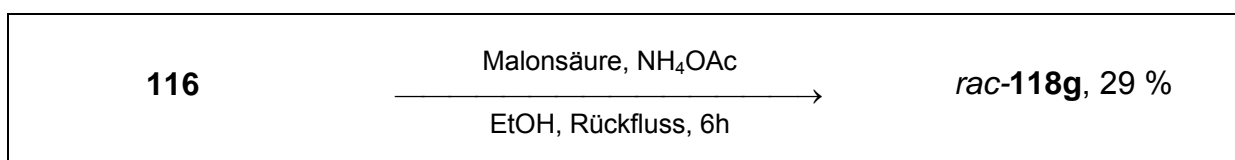
Analog zu Vorschrift 8.4.1.1 wurden 10.0 g (180 mmol, 1.00 eq) Isobutyraldehyd **115** mit 14.5 g (139 mmol, 1.00 eq) Malonsäure und 13.9 g (180 mmol, 1.30 eq) Ammoniumacetat umgesetzt. Nach dem Erhitzen unter Rückfluss wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Es verblieb ein hellgelbes Öl.

*rac*-**118f**                      C<sub>6</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>2</sub>; 131.17 g/mol

**Ausbeute**                      28.6 g  
**(Rohprodukt)**

*rac*-**118f**8.4.1.6 Darstellung von 3-Amino-5-methylhexansäure *rac*-**118g**<sup>[80]</sup>

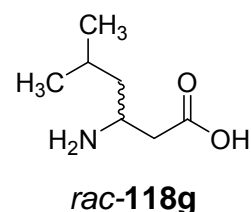
(VI-CLE-527)

**116****118g**

Analog zu Vorschrift 8.4.1.1 wurden 10.0 g (116 mmol, 1.00 eq) 3-Methylbutyraldehyd **116** mit 12.1 g (116 mmol, 1.00 eq) Malonsäure und 11.7 g (151 mmol, 1.30 eq) Ammoniumacetat umgesetzt. Der entstandene weiße Feststoff wurde abfiltriert und im Vakuum getrocknet.

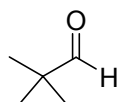
**rac-118g**  $C_7H_{15}NO_2$ ; 145.20 g/mol

**Ausbeute** 4.87 g (~ 29 %)  
**(Rohprodukt)**

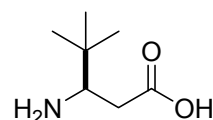


#### 8.4.1.7 Darstellung von 3-Amino-4,4-dimethylpentansäure **rac-118b**<sup>[80]</sup>

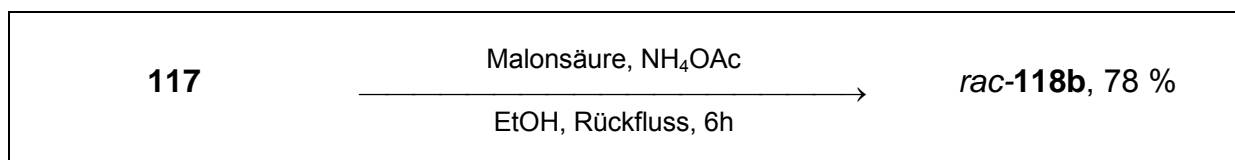
(SLR-013)



**117**



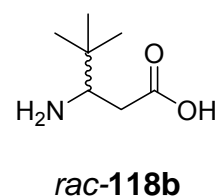
**118b**



Analog zu Vorschrift 8.4.1.1 wurden 3.01 g (35.0 mmol, 1.00 eq) Pivalaldehyd **117** mit Malonsäure und Ammoniumacetat umgesetzt. Nach dem Erhitzen unter Rückfluss wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Es verblieb ein rotes Öl.

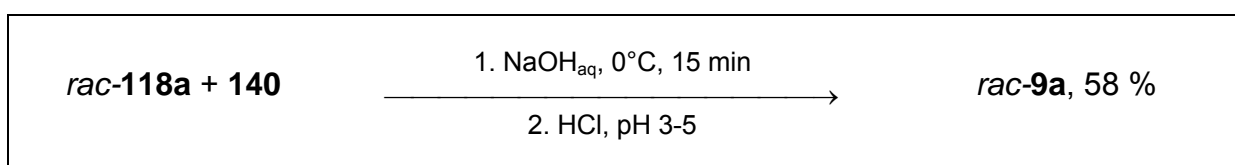
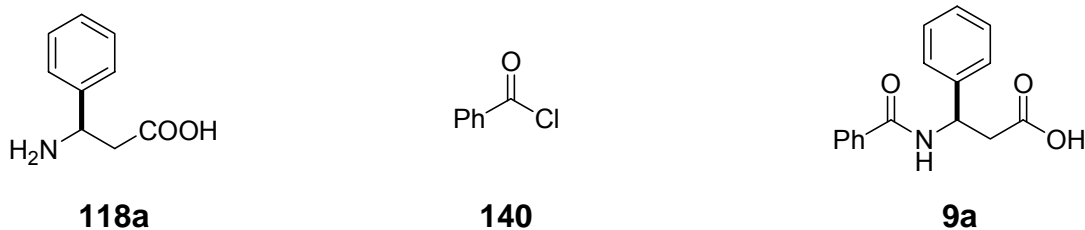
**rac-118b**  $C_7H_{15}NO_2$ ; 145.20 g/mol

**Ausbeute** 3.96 g (~ 78 %)  
**(Rohprodukt)**



8.4.2 Darstellung der benzoylierten  $\beta$ -Aminosäuren8.4.2.1 Darstellung von 3-Benzoylamino-3-phenylpropansäure *rac*-**9a** und *S*-**9a**<sup>[73]</sup>

(V-CLE-433)



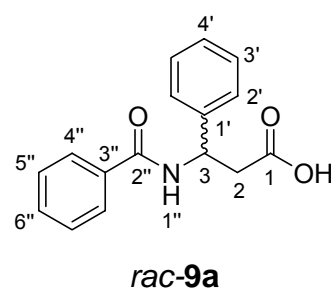
Analog zu Vorschrift 8.3.1.1 wurden 6.55 g (39.7 mmol, 1.00 eq) 3-Amino-3-phenylpropansäure *rac*-**118a** mit Benzoylchlorid **140** umgesetzt. Das Produkt wurde als weißer, kristalliner Feststoff erhalten.

Enantiomerenreine (*S*)-3-(Benzamido)-3-phenylpropansäure **S-9a** wurde nach derselben Vorschrift aus (*S*)-3-Amino-3-phenylpropansäure **S-118a** in einer Ausbeute von 77 % dargestellt. Die beiden Produkte stimmen in allen spektroskopischen Daten überein.

*rac*-**9a**                      C<sub>16</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>3</sub>; 269.30 g/mol

**Ausbeute**                6.19 g (58 %)

**Smp.**                      193 °C [Lit.<sup>[115]</sup> 199 °C]



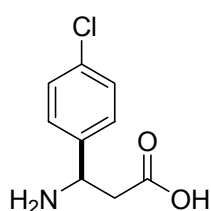
**<sup>1</sup>H-NMR**                (300 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO):  $\delta = 2.78$  (dd,  $J = 6.2, 15.7$  Hz; 1H, 2-H), 2.91 (dd,  $J = 8.9, 15.7$  Hz; 1H, 2-H), 5.41-5.49 (m, 1H, 3-H), 7.20-7.56 (m, 8H, aryl-H), 7.84-7.87 (m, 2H, 4''-H), 8.89 (d,  $J_{1''\text{-H-3H}} = 8.3$  Hz; 1H, 1''-H), 12.28 (s, 1H, 1-H).

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (75 MHz,  $\text{d}_6\text{-DMSO}$ ):  $\delta = 40.6$  (t, C-2), 50.0 (d, C-3), 126.5 (d, C-aryl), 126.9 (d, C-aryl), 127.2 (d, C-aryl), 128.1 (d, C-aryl), 128.2 (d, C-aryl), 131.1 (d, C-aryl), 134.4 (s, C-3''), 142.7 (s, C-1'), 165.4 (s, C-2''), 171.8 (s, C-1).

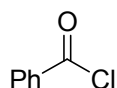
**FT-IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] = 1711 (m), 1634 (s), 1537 (s), 1487 (m), 1294 (w), 698 (s).

#### 8.4.2.2 Darstellung von 3-Benzoylamino-3-(4-chlorphenyl)propansäure *rac-9c*<sup>[73]</sup>

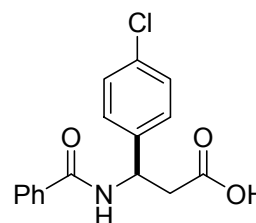
(IV-CLE-445)



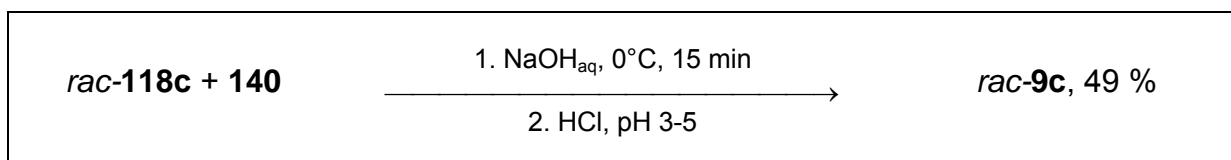
**118c**



**140**



**9c**

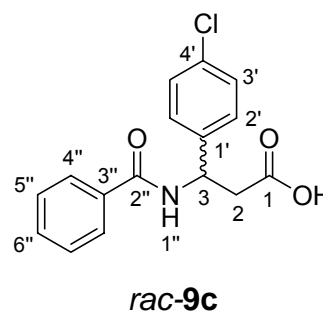


Analog zu Vorschrift 8.3.1.1 wurden 3.00 g (15.0 mmol, 1.00 eq) 3-Amino-3-(chlorphenyl)-propansäure *rac-118c* mit Benzoylchlorid **140** umgesetzt. Das Produkt wurde als weißer, kristalliner Feststoff erhalten.

***rac-9c***  $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{ClNO}_2$ ; 303.74 g/mol

**Ausbeute** 2.24 g (49 %)

**Smp.** 208°C



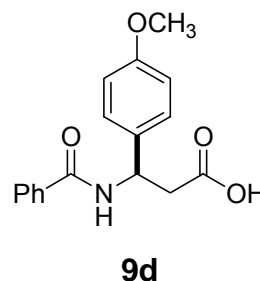
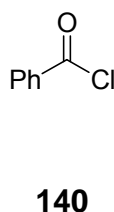
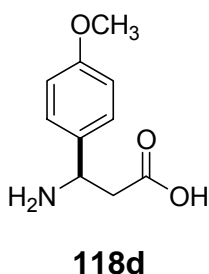
**$^1\text{H-NMR}$**  (300 MHz,  $\text{d}_6\text{-DMSO}$ ):  $\delta = 2.79$  (dd,  $J = 6.3, 15.8$  Hz; 1H, 2-H), 2.92 (dd,  $J = 8.8, 15.8$  Hz; 1H, 2-H), 5.39-5.46 (m, 1H, 3-H), 7.37-7.57 (m, 7H, aryl-H), 7.84-7.86 (m, 2H, 4''-H), 8.91 (d,  $J_{1''\text{H}-3\text{H}} = 8.1$  Hz; 1H, 1''-H).  
Proton H-1 außerhalb des Messbereichs.

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (75 MHz,  $\text{d}_6\text{-DMSO}$ ):  $\delta = 40.3$  (t, C-2), 49.5 (d, C-3), 127.2 (d, C-aryl), 128.2 (d, C-aryl), 128.5 (d, C-aryl), 128.8 (d, C-aryl), 131.2 (d, C-aryl), 131.5 (d, C-aryl), 134.2 (s, C-3''), 141.7 (s, C-1'), 165.5 (s, C-2''), 171.6 (s, C-1).

**FT-IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] = 1707 (s), 1626 (s), 1536 (w), 1404 (w), 1305 (s), 1284 (s), 1233 (w), 1176 (w), 1085 (m), 1012 (m), 984 (w), 820 (s), 715 (w).

#### 8.4.2.3 Darstellung von 3-Benzoylamino-3-(4-methoxyphenyl)propansäure *rac*-**9d**<sup>[73]</sup>

(V-CLE-440)



*rac*-**118d** + **140**

1.  $\text{NaOH}_{\text{aq}}$ ,  $0^\circ\text{C}$ , 15 min

2.  $\text{HCl}$ , pH 3-5

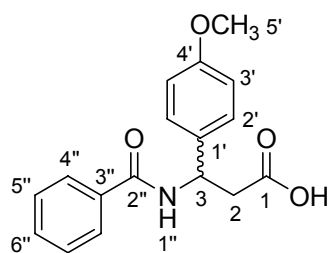
*rac*-**9d**, 59 %

Analog zu Vorschrift 8.3.1.1 wurden 3.00 g (15.4 mmol, 1.00 eq) 3-Amino-3-(methoxyphenyl)propansäure *rac*-**118d** mit Benzoylchlorid **140** umgesetzt. Das Produkt wurde als weißer, kristalliner Feststoff erhalten.

**rac-9d** C<sub>17</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>4</sub>; 299.32 g/mol

**Ausbeute** 2.70 g (59 %)

**Smp.** 197°C



**rac-9d**

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO): δ = 2.75 (dd, *J* = 6.5, 15.5 Hz; 1H, 2-H), 2.88 (dd, *J* = 8.7, 15.6 Hz; 1H, 2-H), 3.72 (s, 3H, 5'-H), 5.35-5.43 (m, 1H, 3-H), 6.86-6.91 (m, 2H, aryl-H), 7.32-7.35 (m, 2H, aryl-H), 7.43-7.55 (m, 3H, aryl-H), 7.82-7.85 (m, 2H, 4'''-H), 8.81 (d, *J*<sub>1''-H-3H</sub> = 8.3 Hz; 1H, 1''-H), 12.23 (s, 1H, 1-H).

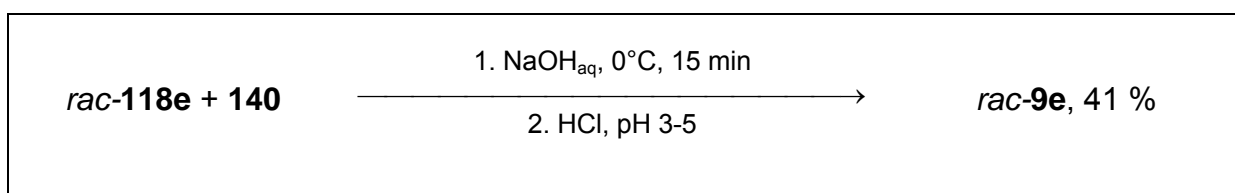
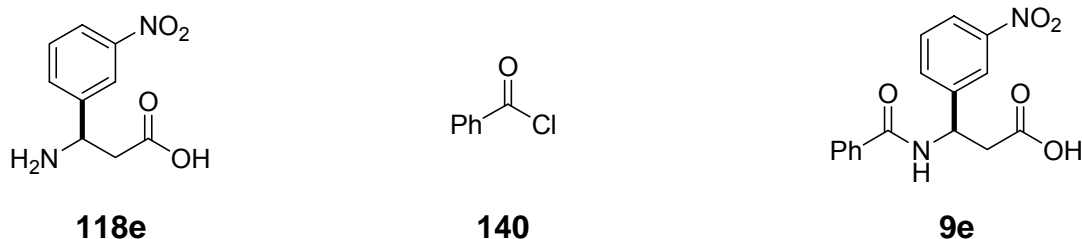
**<sup>13</sup>C-NMR** (75 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO): δ = 40.7 (t, C-2), 49.4 (d, C-3), 55.0 (q, C-5'), 113.5 (d, C-aryl), 127.2 (d, C-aryl), 127.7 (d, C-aryl), 128.1 (d, C-aryl), 131.1 (d, C-aryl), 134.4 (s, C-1' oder C-3''), 134.7 (s, C-1' oder C-3''), 158.1 (s, C-4'), 165.3 (s, C-2''), 171.8 (s, C-1).

**FT-IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 1704 (s), 1628 (s), 1515 (s), 1487 (w), 1279 (w), 1244 (m), 1179 (m), 1027 (w), 830 (w), 689 (w).



8.4.2.4 Darstellung von 3-Benzoylamino-3-(3-nitrophenyl)propansäure *rac-9e*<sup>[73]</sup>

(VI-CLE-499)

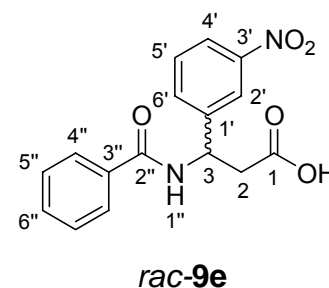


Analog zu Vorschrift 8.3.1.1 wurden 3.00 g (14.3 mmol, 1.00 eq) 3-Amino-3-(3-nitrophenyl)propansäure *rac-118e* mit Benzoylchlorid **140** umgesetzt. Das Produkt wurde als weißer, kristalliner Feststoff erhalten.

*rac-9e*             $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_5$ ; 314.29 g/mol

**Ausbeute**        1.86 g (41 %)

**Smp.**             198°C



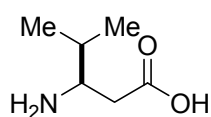
**<sup>1</sup>H-NMR**        (300 MHz,  $d_6$ -DMSO):  $\delta = 2.87$  (dd,  $J = 6.4, 16.0$  Hz; 1H, 2-H),  $2.98$  (dd,  $J = 8.7, 16.0$  Hz; 1H, 2-H),  $5.48\text{-}5.56$  (m, 1H, 3-H),  $7.45\text{-}7.57$  (m, 3H, aryl-H),  $7.62\text{-}7.67$  (m, 1H, aryl-H),  $7.83\text{-}7.90$  (m, 3H, aryl-H),  $8.10\text{-}8.14$  (m, 1H, aryl-H),  $8.29\text{-}8.31$  (m, 1H, aryl-H),  $9.05$  (d,  $J_{1''\text{-H-3H}} = 7.9$  Hz; 1H, 1''-H),  $12.39$  (s, 1H, 1-H).

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (75 MHz,  $d_6$ -DMSO):  $\delta$  = 40.1 (t, C-2), 49.7 (d, C-3), 121.2 (d, C-aryl), 122.0 (d, C-aryl), 127.2 (d, C-aryl), 128.3 (d, C-aryl), 129.8 (d, C-aryl), 131.4 (d, C-aryl), 133.6 (d, C-aryl), 134.0 (s, C-3''), 145.0 (s, C-1'), 147.8 (s, C-3'), 165.7 (s, C-2''), 171.4 (s, C-1).

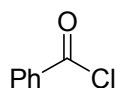
**FT-IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] = 1713 (m), 1633 (m), 1529 (s), 1487 (m), 1349 (s), 1098 (w), 805 (w), 690 (m).

#### 8.4.2.5 Darstellung von 3-Benzoylamino-4-methylpentansäure *rac-9f*<sup>[73]</sup>

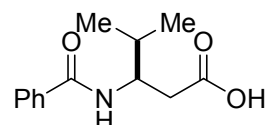
(VI-CLE-525)



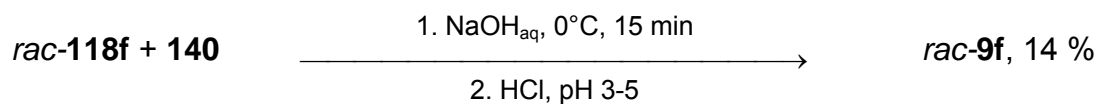
**118f**



**140**



**9f**

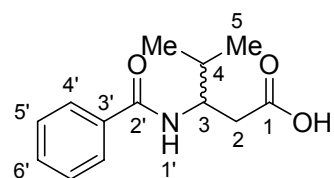


Analog zu Vorschrift 8.3.1.1 wurden 28.6 g (139 mmol, 1.00 eq) 3-Amino-3-(*iso*-propyl)propansäure *rac-118f* mit Benzoylchlorid **140** umgesetzt. Das Produkt wurde als weißer, kristalliner Feststoff erhalten.

***rac-9f***  $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{NO}_3$ ; 235.28 g/mol

**Ausbeute** 4.66 g (14 %)

**Smp.** 174°C



***rac-9f***

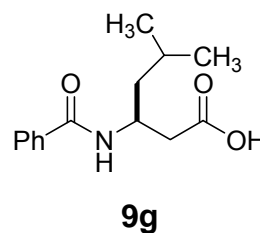
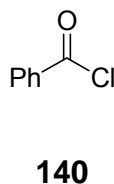
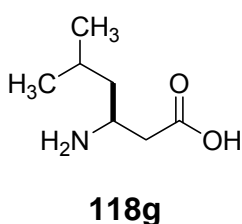
**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO): δ = 0.88 (d,  $J_{5\text{H}-4\text{H}} = 6.8$  Hz; 6H, 5-H), 1.84 (qd,  $J = 6.7, 13.4$  Hz; 1H, 4-H), 2.40-2.55 (m, 2H, 2-H), 4.17-4.26 (m, 1H, 3-H), 7.42-7.54 (m, 3H, 5'- und 6'-H), 7.80-7.83 (m, 2H, 4'-H), 8.16 (d,  $J_{1'\text{H}-3\text{H}} = 8.8$  Hz; 1H, 1'-H), 12.07 (s, 1H, 1-H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (75 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO): δ = 18.5 (q, C-5), 18.9 (q, C-5), 31.7 (d, C-4), 51.5 (d, C-3), 127.2 (d, C-aryl), 128.0 (d, C-aryl), 130.9 (d, C-aryl), 134.9 (s, C-3'), 165.9 (s, C-2''), 172.9 (s, C-1).

**FT-IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 1711 (s), 1638 (s), 1536 (s), 1489 (m), 1388 (w), 1369 (w), 1316 (w), 1284 (w), 1192 (w), 801 (w), 710 (m), 694 (m).

#### 8.4.2.6 Darstellung von 3-Benzoylamino-5-methylhexansäure *rac*-**9g**<sup>[73]</sup>

(VI-CLE-528)



*rac*-**118g** + **140**

1. NaOH<sub>aq</sub>, 0°C, 15 min

2. HCl, pH 3-5

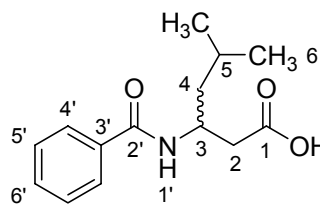
*rac*-**9g**, 64 %

Analog zu Vorschrift 8.3.1.1 wurden 4.00 g (27.6 mmol, 1.00 eq) 3-Amino-3-(*iso*-butyl)propansäure *rac*-**118g** mit Benzoylchlorid **140** umgesetzt. Das Produkt wurde als weißer, kristalliner Feststoff erhalten.

**rac-9g** C<sub>14</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>3</sub>; 249.31 g/mol

**Ausbeute** 4.39 g (64 %)

**Smp.** 107 °C



**rac-9g**

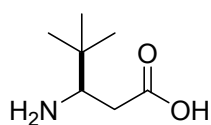
**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO): δ = 0.88 (dd, *J* = 3.4, 6.3 Hz; 6H, 6-H), 1.23-1.32 (m, 1H, 5-H), 1.51-1.67 (m, 2H, 4-H), 2.35-2.47 (m, 2H, 2-H), 4.33-4.46 (m, 1H, 3-H), 7.42-7.54 (m, 3H, 5'- und 6'-H), 7.79-7.82 (m, 2H, 4'-H), 8.10 (d, *J*<sub>1'-H-3H</sub> = 8.7 Hz; 1H, 1'-H), 12.12 (s, 1H, 1-H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (75 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO): δ = 21.7 (C-9 oder C-10), 23.2 (C-9 oder C-10), 24.4 (C-9 oder C-10), 43.2 (C-7), 44.6 (C-8 und C-11), 127.1 (C-aryl), 128.1 (C-aryl), 130.9 (C-aryl), 134.6 (C-4), 165.6 (C-5), 172.5 (C-12).

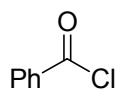
**FT-IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 2955 (m), 1706 (s), 1635 (s), 1539 (s), 1489 (m), 1313 (m), 1282 (m), 1176 (m), 1120 (w), 1025 (w), 800 (w), 711 (s).

#### 8.4.2.7 Darstellung von 3-Benzoylamino-4,4-dimethylpentansäure **rac-9b**<sup>[73]</sup>

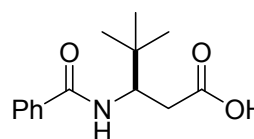
(RAD-004)



**118b**



**140**



**9b**

**rac-118b + 140**

1. NaOH<sub>aq</sub>, 0°C, 15 min

2. HCl, pH 3-5

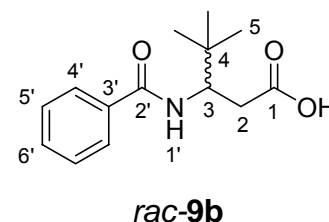
**rac-9b, 68 %**

Analog zu Vorschrift 8.3.1.1 wurden 1.37 g (9.44 mmol, 1.00 eq) 3-Amino-3-(*tert*-butyl)propansäure **rac-118b** mit Benzoylchlorid **140** umgesetzt. Das Produkt wurde als weißer, kristalliner Feststoff erhalten.

**rac-9b** C<sub>14</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>3</sub>; 249.31 g/mol

**Ausbeute** 1.60 g (68 %)

**Smp.** 227°C



**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO): δ = 0.90 (s, 9H, 5-H), 2.41 (dd, *J* = 10.7, 15.0 Hz; 1H, 2-H), 2.55 (dd, *J* = 3.3, 15.0 Hz; 1H, 2-H), 4.26-4.34 (m, 1H, 3-H), 7.42-7.53 (m, 3H, 5'- und 6'-H), 7.79-7.82 (m, 2H, 4'-H), 8.06 (d, *J*<sub>1'-H-3H</sub> = 9.3 Hz; 1H, 1'-H), 12.01 (s, 1H, 1-H).

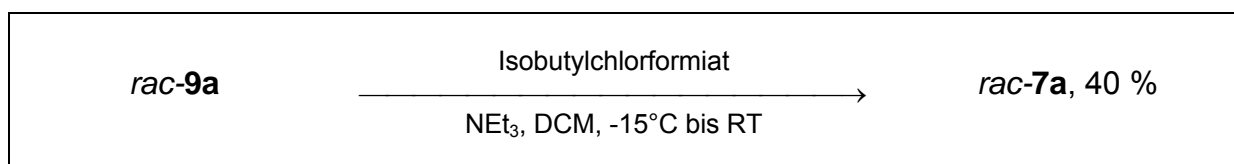
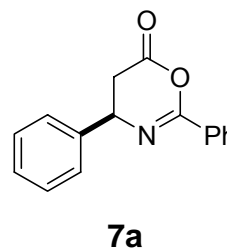
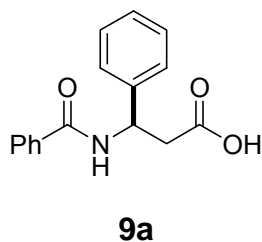
**<sup>13</sup>C-NMR** (75 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO): δ = 26.4 (q, C-5), 35.0 (s, C-4), 35.1 (s, C-4), 54.3 (d, C-3), 127.3 (d, C-aryl), 128.0 (d, C-aryl), 130.8 (d, C-aryl), 135.1 (s, C-3'), 166.2 (s, C-2'), 173.2 (s, C-1).

**FT-IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 1700 (s), 1636 (s), 1544 (m), 1490 (w), 1354 (w), 1288 (w), 1077 (w), 695 (m).

### 8.4.3 Darstellung der Oxazinone

#### 8.4.3.1 Darstellung von 2,4-Diphenyl-4,5-dihydro-[1,3]oxazin-6-on *rac-7a* und *S-7a*<sup>[81]</sup>

(VI-CLE-518)



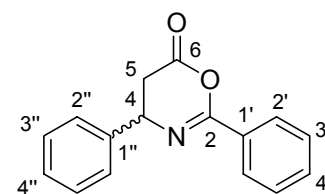
In einem 250 ml Rundkolben wurden 2.89 ml (22.3 mmol, 1.20 eq) Isobutylchlorformiat bei  $-15^\circ\text{C}$  langsam zu einer Lösung aus 5.00 g (18.6 mmol, 1.00 eq) 3-Benzoylamino-3-phenylpropansäure *rac-9a* und 3.11 ml (22.3 mmol, 1.20 eq)  $\text{NEt}_3$  in 110 ml DCM getropft. Das Reaktionsgemisch wurde für 15 min bei dieser Temperatur, für 10 min bei  $0^\circ\text{C}$  und weitere 15 min bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und der verbliebene Rückstand mit 50.0 ml *n*-Hexan versetzt. Anschließend wurde die Suspension filtriert und das Filtrat unter vermindertem Druck eingeengt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch gereinigt (Flashkieselgel, Eluent: *n*-Hexan/Essigester 8:2). Das Produkt fiel als farbloser, kristalliner Feststoff an.

Das enantiomerenreine (*S*)-4,5-Dihydro-4-phenyl-1,3-oxazin-6-on **S-7a** wurde nach derselben Vorschrift aus (*S*)-3-Benzoylamino-3-phenylpropansäure **S-9a** in einer Ausbeute von 42 % dargestellt (V-CLE-404). Die beiden Produkte stimmen in allen spektroskopischen Daten überein.

**rac-7a** C<sub>16</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>2</sub>; 251.28 g/mol

**Ausbeute** 1.86 g (40 %)

**DC** R<sub>f</sub> = 0.51 (Eluent: 7:3 *n*-Hexan/Essigester)



**rac-7a**

**Smp.** 102°C [Lit.<sup>[81]</sup>: 90-97 °C]

**HR-EI-MS** exakte Masse für C<sub>16</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>2</sub> [M]<sup>+</sup>: 251.0946  
gefunden: 251.095 (Δmu = 5)

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 2.67 (dd, *J* = 11.0, 16.1 Hz; 1H, 5-H), 3.07 (dd, *J* = 5.2, 16.1 Hz; 1H, 5-H), 5.06 (dd, *J* = 5.2, 11.0 Hz; 1H, 4-H), 7.31-7.57 (m, 8H, aryl-H), 8.12-8.14 (m, 2H, 2'-H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 36.2 (t, C-5), 56.6 (d, C-4), 126.2 (d, C-aryl), 127.0 (d, C-aryl), 127.9 (d, C-aryl), 128.5 (d, C-aryl), 128.9 (d, C-aryl), 130.2 (d, C-aryl), 132.0 (s, C-1'), 140.5 (s, C-1''), 153.6 (s, C-2), 165.5 (s, C-6).

**FT-IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 1788 (s), 1670 (s), 1601 (w), 1580 (w), 1492 (m), 1449 (m), 1274 (m), 1198 (m), 1135 (m), 1092 (m), 1064 (s), 1036 (m), 1022 (m), 1007 (s), 850 (w), 759 (w), 695 (s).

**GC-MS** τ<sub>R</sub> = 13.9 min (Methode Quick)  
m/z = 251 (10) [M<sup>+</sup>], 223 (8), 139 (5), 105 (100), 77 (40), 51 (5).

**HPLC** siehe Abschnitt 8.8.2

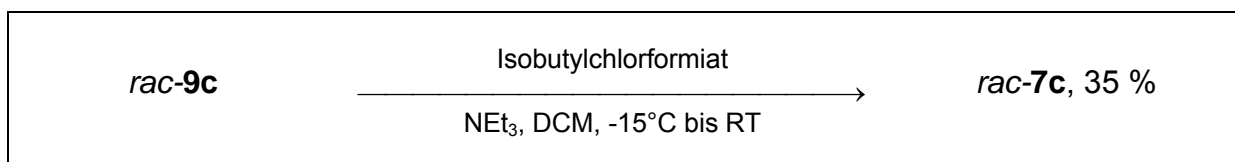
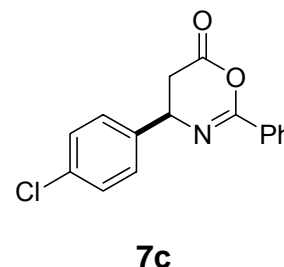
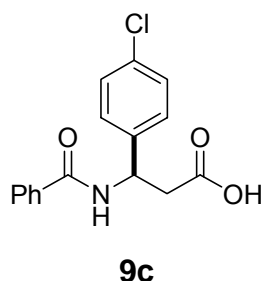
**X-Ray** Empirische Summenformel: C<sub>16</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>2</sub>  
Formelgewicht: 251.27 g/mol  
Temperatur: 100 (2) K  
Wellenlänge: 0.71073 Å  
Kristallklasse: monoklin

Raumgruppe:	P2 <sub>1</sub>
Elementarzelle:	a = 10.192 (1) Å    α = 90° b = 5.970 (1) Å    β = 109.66° c = 11.063 (1) Å    γ = 90°
Volumen:	633.90 (14) Å <sup>3</sup>
Z:	2
Dichte (berechnet):	1.316 g/cm <sup>3</sup>
Absorptionskoeffizient:	0.087 mm <sup>-1</sup>
F(000):	264
Kristallgröße:	0.41 x 0.16 x 0.10 mm
Θ-Bereich:	1.95° bis 27.00°
Index-Bereich:	-13 ≤ h ≤ 10 -7 ≤ k ≤ 5 -12 ≤ l ≤ 14
gemessene Reflexe:	3404
unabhängige Reflexe:	2548 [R(int) = 0.0284]
Verfeinerungsmethode:	Full-matrix least-squares on F <sup>2</sup>
Daten / restraints / Parameter:	2548 / 1 / 225
Goodness-of-fit on F <sup>2</sup> :	1.041
R-Indices [I > 2σ (I)]:	R1 = 0.0368    ωR2 = 0.0709
beobachtete Reflexe:	2198
R-Indices (unabh. Reflexe) :	R1 = 0.0474    ωR2 = 0.0750
Restelektronendichte:	0.149 und -0.136 eÅ <sup>-3</sup>



### 8.4.3.2 Darstellung von 4-(4-Chlorphenyl)-2-phenyl-4,5-dihydro-[1,3]oxazin-6-on *rac-7c*<sup>[81]</sup>

(VI-CLE-513)

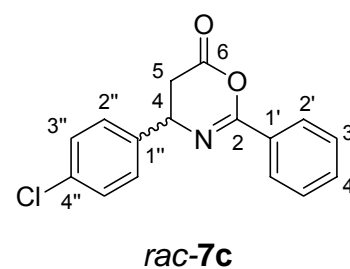


Analog zu Vorschrift 8.4.3.1 wurden 500 mg (1.65 mmol, 1.00 eq) 3-Benzoylamino-3-(4-chlorphenyl)propansäure *rac-9c* mit 650  $\mu\text{l}$  (5.01 mmol, 1.20 eq) Isobutylchlorformiat umgesetzt. Das Produkt wurde als weißer, kristalliner Feststoff erhalten.

*rac-7c*             $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{ClNO}_2$ ; 285.72 g/mol

**Ausbeute**            233 mg (35 %)

**DC**                     $R_f = 0.67$  (Eluent: 7:3 *n*-Hexan/Essigester)



**Smp.**                    89°C

**HR-EI-MS**            exakte Masse für  $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{ClNO}_2$   $[\text{M}]^+$ : 285.0556  
 gefunden: 285.056 ( $\Delta\mu = 5$ )

**<sup>1</sup>H-NMR**            (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 2.61$  (dd,  $J = 11.4, 16.1$  Hz; 1H, 5-H), 3.05 (dd,  $J = 5.1, 16.1$  Hz; 1H, 5-H), 5.03 (dd,  $J = 5.1, 11.4$  Hz; 1H, 4-H), 7.34-7.40 (m, 4H, aryl-H), 7.43-7.58 (m, 3H, aryl-H), 8.10-8.13 (m, 2H, 2'-H).

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 36.1$  (t, C-5), 55.9 (d, C-4), 127.6 (d, C-aryl), 127.9 (d, C-aryl), 128.5 (d, C-aryl), 129.1 (d, C-aryl), 130.1 (d, C-aryl), 132.2 (s, d, C-1''), 133.7 (s, C-1'), 139.1 (s, C-4''), 153.9 (s, C-2), 165.1 (s, C-6).

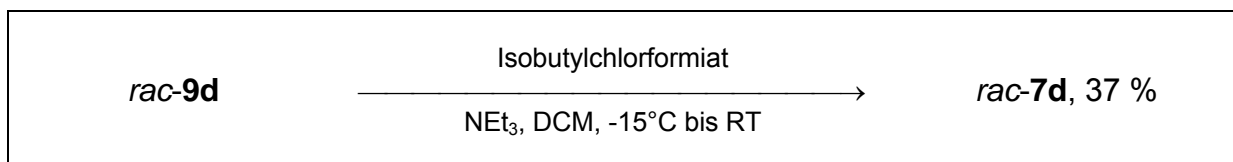
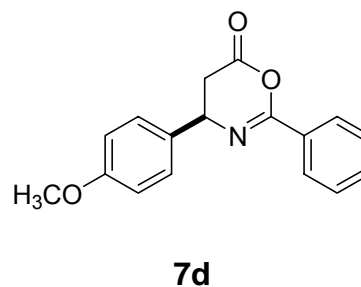
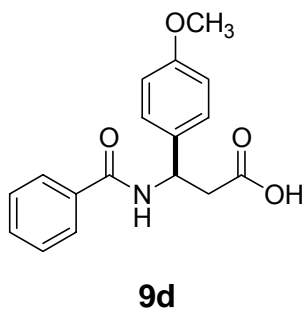
**FT-IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] = 1791 (s), 1671 (s), 1599 (w), 1578 (w), 1490 (s), 1448 (w), 1405 (w), 1342 (w), 1273 (w), 1214 (m), 1197 (m), 1132 (m), 1086 (s), 1069 (m), 1037 (m), 1008 (s), 853 (m), 823 (m), 776 (m), 695 (s).

**GC-MS**  $\tau_{\text{R}} = 15.0$  min (Methode Quick)  
 $m/z = 285$  (10) [ $\text{M}^+$ ], 138 (20), 105 (100), 77 (40), 51 (5).

**HPLC** siehe Abschnitt 8.8.2

### 8.4.3.3 Darstellung von 4-(4-Methoxyphenyl)-2-phenyl-4,5-dihydro-[1,3]oxazin-6-on *rac-7d*<sup>[81]</sup>

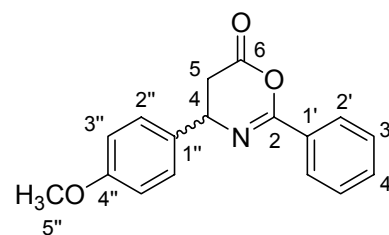
(VI-CLE-516)



Analog zu Vorschrift 8.4.3.1 wurden 1.46 g (4.88 mmol, 1.00 eq) 3-Benzoylamino-3-(4-methoxyphenyl)propansäure *rac-9d* mit 760  $\mu\text{l}$  (5.85 mmol, 1.20 eq) Isobutylchlorformiat umgesetzt. Das Produkt wurde als weißer, kristalliner Feststoff erhalten.

**rac-7d** C<sub>17</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>3</sub>; 281.31 g/mol

**Ausbeute** 514 mg (37 %)



**rac-7d**

**DC** R<sub>f</sub> = 0.38 (Eluent: 7:3 *n*-Hexan/Essigester)

**Smp.** 91°C

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 2.65 (dd, *J* = 10.7, 16.1 Hz; 1H, 5-H), 3.03 (dd, *J* = 5.3, 16.1 Hz; 1H, 5-H), 3.82 (s, 3H, 5''-H), 5.02 (dd, *J* = 5.3, 10.6 Hz; 1H, 4-H), 6.91-6.96 (m, 2H, aryl-H), 7.30-7.34 (m, 2H, aryl-H), 7.42-7.57 (m, 3H, 3' und 4'-H), 8.10-8.14 (m, 2H, 2'-H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 36.4 (t, C-5), 55.4 (d, C-4), 56.1 (q, C-5''), 114.3 (d, C-3''), 127.4 (d, C-aryl), 127.9 (d, C-aryl), 128.5 (d, C-aryl), 130.3 (d, C-aryl), 132.0 (s, C-1''), 132.7 (s, C-1'), 153.5 (s, C-4''), 159.3 (s, C-2), 165.7 (s, C-6).

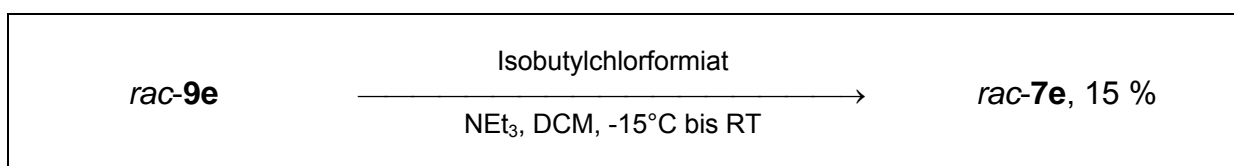
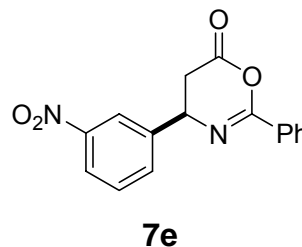
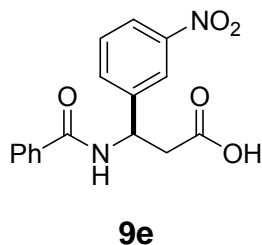
**FT-IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 1787 (s), 1667 (s), 1611 (m), 1581 (w), 1511 (s), 1448 (w), 1345 (w), 1246 (s), 1215 (w), 1198 (w), 1175 (m), 1131 (m), 1087 (s), 1068 (m), 1035 (m), 852 (w), 828 (m), 778 (w), 695 (s).

**GC-MS** τ<sub>R</sub> = 6.3 min (Methode Quick)  
m/z = 281 (1) [M<sup>+</sup>], 134 (100), 119 (50), 91 (50), 65 (10), 51 (5).

**HPLC** siehe Abschnitt 8.8.2

8.4.3.4 Darstellung von 4-(3-Nitrophenyl)-2-phenyl-4,5-dihydro-[1,3]oxazin-6-on  
*rac-7e*<sup>[81]</sup>

(VI-CLE-505)



Analog zu Vorschrift 8.4.3.1 wurden 500 mg (1.59 mmol, 1.00 eq) 3-Benzoylamino-3-(3-nitrophenyl)propansäure *rac-9e* mit 250  $\mu\text{l}$  (1.92 mmol, 1.20 eq) Isobutylchlorformiat umgesetzt. Das Produkt wurde als weißer, kristalliner Feststoff erhalten.

*rac-7e*       $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_4$ ; 296.28 g/mol

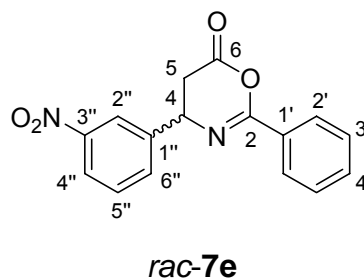
**Ausbeute**      69 mg (15 %)

**DC**               $R_f = 0.31$  (Eluent: 7:3 *n*-Hexan/Essigester)

**Smp.**            83 °C

**HR-EI-MS**      exakte Masse für  $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_4$   $[\text{M}]^+$ : 296.0797  
gefunden: 296.080 ( $\Delta\text{mu} = 5$ )

**<sup>1</sup>H-NMR**      (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 2.63$  (dd,  $J = 12.4, 16.1$  Hz; 1H, 5-H), 3.15 (dd,  $J = 4.9, 16.1$  Hz; 1H, 5-H), 5.14 (dd,  $J = 4.9; 12.4$  Hz; 1H, 4-H), 7.45-7.50 (m, 2H, aryl-H), 7.54-7.63 (m, 2H, aryl-H), 7.78-7.80 (m, 1H, aryl-H), 8.11-8.15 (m, 2H, 2'-H), 8.19-8.23 (m, 1H, aryl-H), 8.36-8.38 (m, 1H, aryl-H).



**$^{13}\text{C-NMR}$**  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 35.9$  (t, C-5), 55.8 (d, C-4), 121.6 (d, C-aryl), 122.9 (d, C-aryl), 127.9 (d, C-aryl), 128.6 (d, C-aryl), 129.8 (d, C-aryl), 129.9 (d, C-aryl), 132.4 (s, C-1'), 142.9 (s, C-1''), 148.7 (s, C-3''), 154.5 (s, C-2), 164.6 (s, C-6).

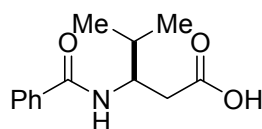
**FT-IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] = 1790 (s), 1672 (s), 1580 (w), 1527 (s), 1492 (w), 1448 (w), 1347 (m), 1277 (w), 1203 (w), 1133 (w), 1094 (w), 1069 (w), 1037 (w), 1011 (m), 850 (w), 807 (w), 779 (w), 738 (w), 695 (m).

**GC-MS**  $\tau_{\text{R}} = 16.6$  min (Methode Quick)  
 $m/z = 296$  (10) [ $\text{M}^+$ ], 149 (5), 105 (100), 77 (40), 51 (5).

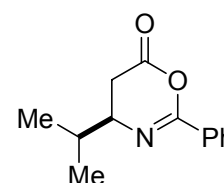
**HPLC** siehe Abschnitt 8.8.2

#### 8.4.3.5 Darstellung von 4-Isopropyl-2-phenyl-4,5-dihydro-[1,3]oxazin-6-on *rac-7f*<sup>[81]</sup>

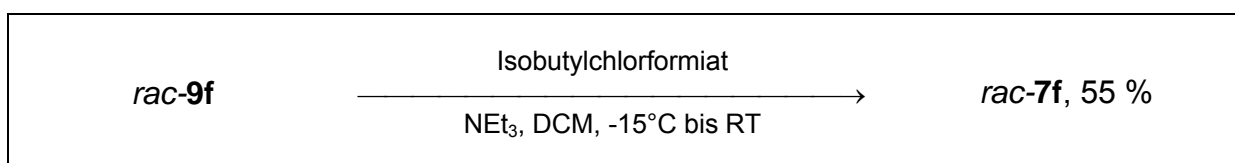
(VI-CLE-531)



**9f**



**7f**



Analog zu Vorschrift 8.4.3.1 wurde 1.00 g (4.01 mmol, 1.00 eq) 3-Benzoylamino-4-methylpentansäure *rac-9f* mit 280  $\mu\text{l}$  (2.01 mmol, 1.00 eq) Isobutylchlorformiat umgesetzt. Das Produkt wurde als farbloses Öl erhalten.

**rac-7f** C<sub>13</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>2</sub>; 217.26 g/mol

**Ausbeute** 239 mg (55 %)

**DC** R<sub>f</sub> = 0.50 (Eluent: 7:3 *n*-Hexan/Essigester)

**HR-EI-MS** exakte Masse für C<sub>13</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>2</sub> [M]<sup>+</sup>: 217.1103  
 gefunden: 217.111 (Δmu = 5)

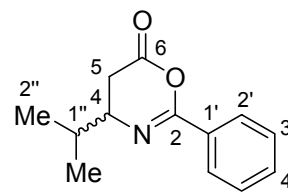
**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.06 (dd, *J* = 6.8, 8.3 Hz; 6H, 2'-H), 1.93 (qd, *J* = 6.7, 13.3 Hz; 1H, 1''-H), 2.41 (dd, *J* = 11.3, 16.0 Hz; 1H, 5-H), 2.73 (dd, *J* = 5.0, 16.0 Hz; 1H, 5-H), 3.61 (td, *J* = 5.5, 11.2 Hz; 1H, 4-H), 7.39-7.52 (m, 3H, 3'- und 4'-H), 8.02-8.04 (m, 2H, 2'-H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 18.3 (q, C-2''), 18.6 (q, C-2'''), 31.0 (t, C-5), 32.9 (d, C-1''), 58.4 (d, C-4), 127.6 (d, C-aryl), 128.4 (d, C-aryl), 130.5 (d, C-aryl), 131.6 (d, C-aryl), 152.2 (s, C-2), 167.0 (s, C-6).

**FT-IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 2960 (m), 1788 (s), 1673 (s), 1449 (w), 1318 (w), 1275 (m), 1221 (m), 1144 (m), 1082 (m), 1060 (s), 1011 (s), 851 (w), 776 (w), 695 (s).

**GC-MS** τ<sub>R</sub> = 11.5 min (Methode Quick)  
 m/z = 217 (5) [M<sup>+</sup>], 174 (80), 122 (10), 105 (100), 77 (30).

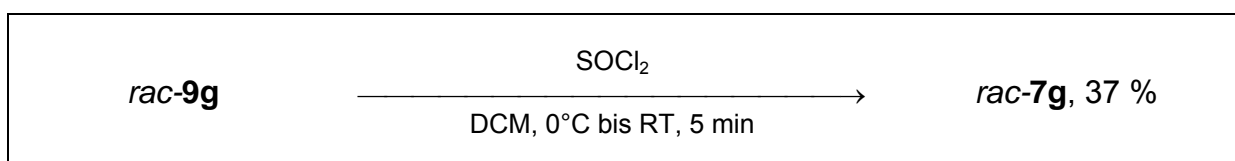
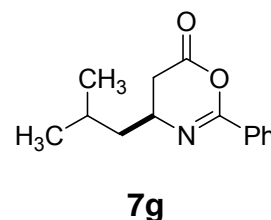
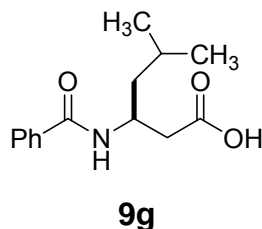
**GC** siehe Abschnitt 8.8.2



**rac-7f**

8.4.3.6 Darstellung von 4-Isobutyl-2-phenyl-4,5-dihydro-[1,3]oxazin-6-on *rac-7g*

(VI-CLE-556)



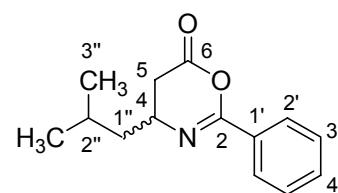
In einem 100 ml Rundkolben wurde 512 mg (2.05 mmol, 1.00 eq) 3-Benzoylamino-5-methylhexansäure *rac-9g* in 16 ml abs. DCM suspendiert und mit 630  $\mu\text{l}$  (4.52 mmol, 2.20 eq) Triethylamin versetzt. Bei 0°C wurde eine Lösung aus 150  $\mu\text{l}$  (2.05 mmol, 1.00 eq) Thionylchlorid in 8 ml abs. DCM langsam zugetropft. Das Reaktionsgemisch wurde für 5 min bei RT weiter gerührt, das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand in *n*-Hexan aufgenommen. Anschließend wurde der unlösliche Feststoff durch Filtration abgetrennt und das Filtrat am Rotationsverdampfer eingengt. Nach Trocknen des Rückstandes unter vermindertem Druck wurde das Produkt als farbloses Öl erhalten.

*rac-7g*                      C<sub>14</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>2</sub>; 231.29 g/mol

**Ausbeute**                      175 mg (37 %)

**DC**                                      R<sub>f</sub> = 0.78 (Eluent: 7:3 *n*-Hexan/Essigester)

**HR-EI-MS**                      exakte Masse für C<sub>14</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>2</sub> [M]<sup>+</sup>: 231.1259  
     gefunden: 231.126 ( $\Delta\mu = 5$ )

*rac-7g*

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 0.99 (dd, *J* = 2.8, 6.7 Hz; 6H, 3''-H), 1.33-1.42 (m, 1H, 1''-H), 1.58-1.68 (m, 1H, 1''-H), 1.98 (m, 1H, 2''-H), 2.39 (dd, *J* = 9.4, 16.0 Hz; 1H, 5-H), 2.75 (dd, *J* = 5.2, 16.0 Hz; 1H, 5-H), 3.87-3.97 (m, 1H, 4-H), 7.38-7.52 (m, 3H, 3'- und 4'-H), 8.00-8.04 (m, 2H, 2'-H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 22.3 (q, C-3''), 22.7 (q, C-3''), 24.6 (d, C-2''), 34.1 (t, C-5), 44.9 (t, C-1''), 51.3 (d, C-4), 127.6 (d, C-aryl), 128.4 (d, C-aryl), 130.5 (d, C-aryl), 131.6 (s, C-1'), 152.1 (s, C-2), 166.4 (s, C-6).

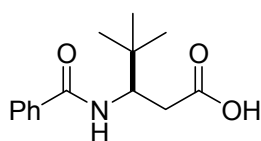
**FT-IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 2954 (m), 1789 (s), 1671 (s), 1449 (w), 1276 (m), 1208 (m), 1140 (s), 1051 (s), 1018 (s), 1008 (s), 923 (w), 847 (w), 776 (m), 693 (s).

**GC-MS**  $\tau_R$  = 12.0 min (Methode Quick)  
 $m/z$  = 231 (5) [M<sup>+</sup>], 203 (10), 174 (15), 147 (30), 105 (100), 77 (30).

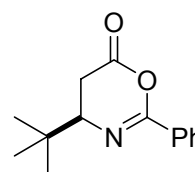
**HPLC** siehe Abschnitt 8.8.2

#### 8.4.3.7 Darstellung von 4-*tert*-Butyl-2-phenyl-4,5-dihydro-[1,3]oxazin-6-on *rac*-**7b**<sup>[81]</sup>

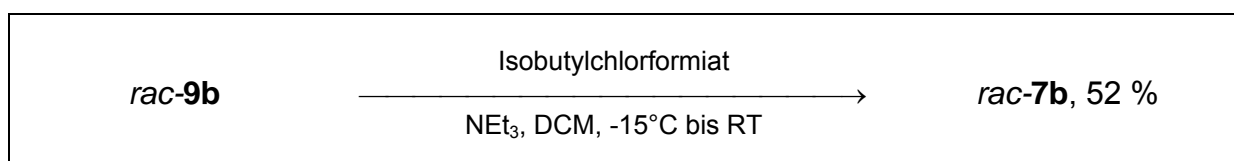
(VI-CLE-479)



**9b**



**7b**





Analog zu Vorschrift 8.4.3.1 wurde 1.00 g (4.01 mmol, 1.00 eq) 3-Benzoylamino-4,4-dimethylpentansäure *rac-9b* mit 624  $\mu$ l (4.81 mmol, 1.20 eq) Isobutylchlorformiat umgesetzt. Das Produkt wurde als weißer, amorpher Feststoff erhalten.

*rac-7b* C<sub>14</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>2</sub>; 231.29 g/mol

**Ausbeute** 485 mg (52 %)

**DC** R<sub>f</sub> = 0.50 (Eluent: 7:3 *n*-Hexan/Essigester)

**Smp.** < 35°C

**HR-EI-MS** exakte Masse für C<sub>14</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>2</sub> [M]<sup>+</sup>: 231.1259  
gefunden: 231.126 ( $\Delta\mu = 5$ )

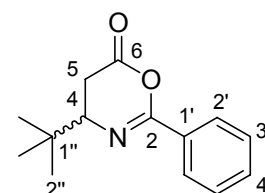
**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 1.04 (s, 9H, 2''-H), 2.37 (dd,  $J = 12.7, 15.9$  Hz; 1H, 5-H), 2.77 (dd,  $J = 4.7, 15.9$  Hz; 1H, 5-H), 3.48 (dd,  $J = 4.7, 12.7$  Hz; 1H, 4-H), 7.39-7.53 (m, 3H, 3'- und 4'-H), 8.03-8.06 (m, 2H, 2'-H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 26.0 (q, C-2''), 29.4 (t, C-5), 34.3 (s, C-1''), 61.7 (d, C-4), 127.7 (d, C-aryl), 128.4 (d, C-aryl), 130.6 (d, C-aryl), 131.6 (s, C-1'), 157.8 (s, C-2), 167.1 (s, C-6).

**FT-IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 1790 (s), 1677 (s), 1449 (w), 1310 (w), 1274 (w), 1237 (w), 1237 (w), 1213 (w), 1143 (m), 1095 (m), 1049 (m), 1036 (m), 1015 (m), 853 (w), 778 (w), 696 (m).

**GC-MS**  $\tau_R = 11.8$  min (Methode Quick)  
 $m/z = 231$  (5) [M<sup>+</sup>], 175 (70), 147 (20), 130 (30), 105 (100), 77 (40), 57 (30).

**HPLC** siehe Abschnitt 8.8.2

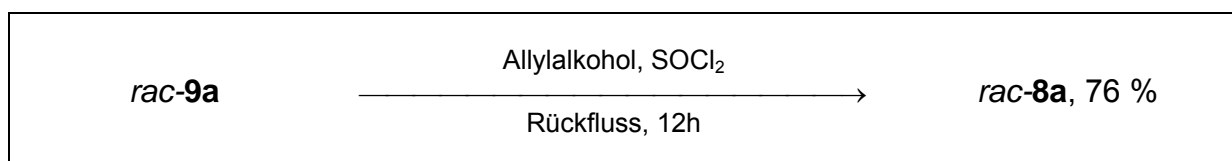
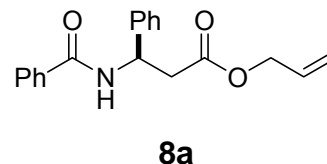
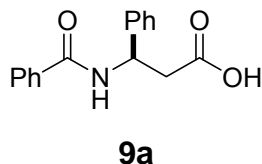


*rac-7b*

## 8.4.4 Darstellung der $\beta$ -Aminosäureester

### 8.4.4.1 Darstellung von 3-Benzoylamino-3-phenylpropansäureallylester *rac*-**8a**

(V-CLE-426)



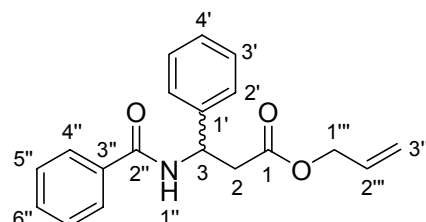
In einem 25 ml Rundkolben wurden 750 mg (2.78 mmol, 1.00eq) 3-Benzoylamino-3-phenylpropansäure *rac*-**9a** in 10.0 ml Allylkohol vorgelegt und unter Eiskühlung mit 230  $\mu$ l (3.20 mmol, 1.15 eq)  $\text{SOCl}_2$  versetzt. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch für 12 h unter Rückfluss erhitzt und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der verbliebene Rückstand wurde säulenchromatographisch (*n*-Hexan/Essigester 7:3) gereinigt. Es verblieb ein weißer Feststoff.

*rac*-**8a**                       $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{NO}_3$ ; 309.36 g/mol

**Ausbeute**                      650 mg (76 %)

**DC**                                 $R_f = 0.26$  (*n*-Hexan/Essigester 7:3)

**Smp.**                              99 °C



*rac*-**8a**

**$^1\text{H-NMR}$**                       (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 2.98$  (dd,  $J = 5.7, 15.8$  Hz; 1H, 2-H), 3.08 (dd,  $J = 5.6, 15.8$  Hz; 1H, 2-H), 4.52-4.55 (m, 2H, 1'''-H), 5.16-5.24 (m, 2H, 3'''-

H), 5.62-5.69 (m, 1H, 3-H), 5.74-5.87 (m, 1H, 2''-H), 7.24-7.54 (m, 8H, aryl-H), 7.82-7.84 (m, 2H, 4''-H).

1''-H nicht sichtbar.

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 39.8$  (t, C-2), 49.8 (d, C-3), 65.5 (t, C-1'''), 118.6 (t, C-3'''), 126.2 (d, C-aryl), 127.0 (d, C-aryl), 127.6 (d, C-aryl), 128.6 (d, C-aryl), 128.7 (d, C-aryl), 131.5 (d, C-aryl), 131.6 (d, C-aryl), 134.2 (s, C-1'), 140.4 (s, C-3''), 166.5 (s, C-2''), 171.2 (s, C-1).

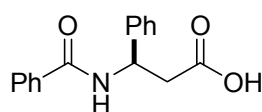
**FT-IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] = 1736 (s), 1636 (s), 1536 (s), 1488 (m), 1298 (m), 1166 (m), 987 (w), 929 (w), 698 (s).

**GC-MS**  $\tau_{\text{R}} = 15.2$  min (Methode Quick)  
 $m/z = 309$  (1)[ $\text{M}^+$ ], 204 (90), 146 (10), 105 (100), 77 (40).

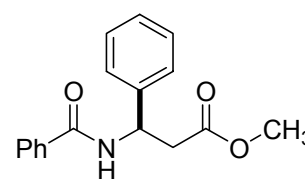
**HPLC** siehe Abschnitt 8.8.3

#### 8.4.4.2 Darstellung von 3-Benzoylamino-3-phenylpropansäuremethylester *rac*-120

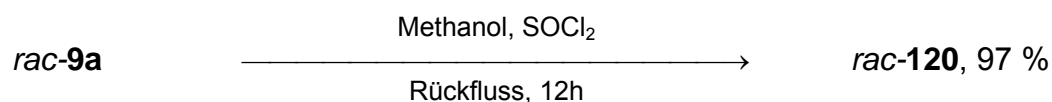
(SLR-005)



**9a**



**120**

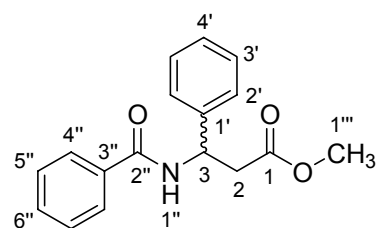


Analog zu Vorschrift 8.4.1.1 wurden 500 mg (1.86 mmol, 1.00 eq) 3-Benzoylamino-3-phenylpropansäure *rac*-**9a** mit 3.30 ml Methanol und 150  $\mu\text{l}$  (2.14 mmol, 1.15 eq) Thionylchlorid umgesetzt. Das Produkt wurde als farbloser Feststoff erhalten.

**rac-120**  $C_{17}H_{17}NO_3$ ; 283.32 g/mol

**Ausbeute** 509 mg (97 %)

**DC**  $R_f = 0.27$  (*n*-Hexan/Essigester 7:3)



**rac-120**

**Smp.** 116 °C [Lit.<sup>[116]</sup>:120-121°C]

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 2.96$  (dd,  $J = 5.7, 15.8$  Hz; 1H, 2-H), 3.06 (dd,  $J = 5.5, 15.8$  Hz; 1H, 2-H), 3.64 (s, 3H, 1'''-H), 5.61-5.67 (m, 1H, 3-H), 7.26-7.54 (m, 8H, aryl-H), 7.82-7.85 (m, 2H, 4''-H).  
1''-H nicht sichtbar.

**<sup>13</sup>C-NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 39.6$  (t, C-2), 49.8 (d, C-3), 51.9 (q, C-1'''), 126.2 (d, C-aryl), 127.0 (d, C-aryl), 127.6 (d, C-aryl), 128.6 (d, C-aryl), 128.7 (d, C-aryl), 131.6 (d, C-aryl), 134.2 (s, C-1'), 140.5 (s, C-3''), 166.5 (s, C-2''), 172.1 (s, C-1).

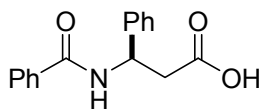
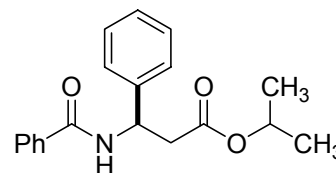
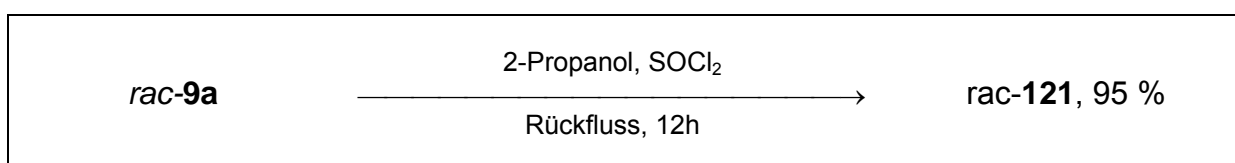
**FT-IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 1736 (s), 1635 (s), 1536 (s), 1488 (m), 1435 (w), 1298 (w), 1260 (m), 1168 (w), 1075 (m), 1027 (w), 804 (m), 698 (s).

**GC-MS**  $\tau_R = 14.5$  min (Methode Quick)  
 $m/z = 283$  (1)[M<sup>+</sup>], 210 (10), 178 (100), 105 (80), 77 (40).

**HPLC** siehe Abschnitt 8.8.2

### 8.4.4.3 Darstellung von 3-Benzoylamino-3-phenylpropansäureisopropylester *rac*-121

(SLR-006)

**9a****121**

Analog zu Vorschrift 8.4.4.1 wurden 500 mg (1.90 mmol, 1.00 eq) 3-Benzoylamino-3-phenylpropansäure *rac*-117a mit 3.30 ml 2-Propanol und 150  $\mu$ l (2.14 mmol, 1.15 eq) Thionylchlorid umgesetzt. Das Produkt wurde als weißer Feststoff erhalten.

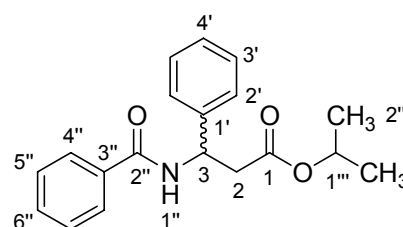
**rac-120**  $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{NO}_3$ ; 311.37 g/mol

**Ausbeute** 561 mg (95 %)

**DC**  $R_f = 0.42$  (*n*-Hexan/Essigester 7:3)

**Smp.** 109 °C

**$^1\text{H-NMR}$**  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1.11$  (d,  $J_{2'''\text{H}-1'''\text{H}} = 6.3$  Hz; 3H, 2'''-H), 1.19 (d,  $J_{2'''\text{H}-1'''\text{H}} = 6.3$  Hz; 3H, 2'''-H), 2.91 (dd,  $J = 5.7, 15.4$  Hz; 1H, 2-H), 3.01 (dd,  $J = 5.7, 15.4$  Hz; 1H, 2-H), 4.93-5.02 (m, 1H, 1'''-H), 5.62-5.69 (m, 1H, 3-H), 7.24-7.55 (m, 8H, aryl-H), 7.62 (d,  $J_{1''\text{H}-3\text{H}} = 8.1$  Hz; 1H, 1''-H), 7.84-7.87 (m, 2H, 4''-H).

**rac-120**

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 21.6$  (q, C-2''), 40.2 (t, C-2), 49.8 (d, C-3), 68.4 (d, C-1'''), 126.2 (d, C-aryl), 127.0 (d, C-aryl), 127.5 (d, C-aryl), 128.5 (d, C-aryl), 128.6 (d, C-aryl), 131.5 (d, C-aryl), 134.2 (s, C-3''), 140.5 (s, C-1'), 166.4 (s, C-2''), 171.1 (s, C-1).

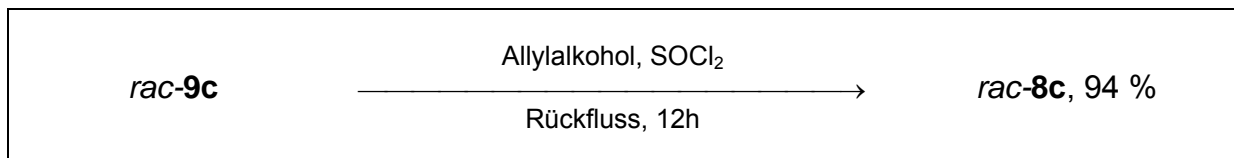
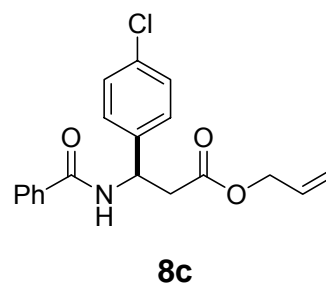
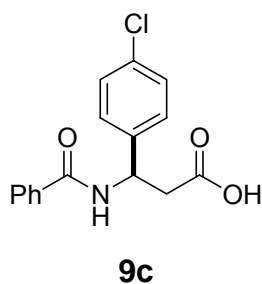
**FT-IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] = 1728 (s), 1636 (s), 1601 (w), 1578 (w), 1533 (s), 1489 (m), 1373 (m), 1296 (m), 1266 (m), 1173 (w), 1106 (s), 968 (w), 699 (s).

**GC-MS**  $\tau_{\text{R}} = 14.9$  min (Methode Quick)  
 $m/z = 311$  (1)[ $\text{M}^+$ ], 252 (10), 206 (90), 164 (40), 105 (100), 77 (40).

**HPLC** siehe Abschnitt 8.8.2

### 8.4.4.4 Darstellung von 3-Benzoylamino-3-(4-chlorphenyl)propansäureallylester *rac-8c*

(SLR-011)

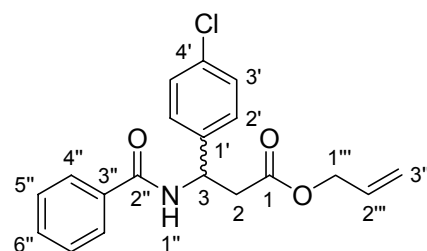


Analog zu Vorschrift 8.4.4.1 wurden 500 mg (1.60 mmol, 1.00 eq) 3-Benzoylamino-3-(4-chlorphenyl)propansäure *rac-9c* mit 3.30 ml Allylalkohol und 130  $\mu\text{l}$  (1.84 mmol, 1.15 eq) Thionylchlorid umgesetzt. Das Produkt wurde als weißer Feststoff erhalten.

**rac-8c** C<sub>19</sub>H<sub>18</sub>ClNO<sub>3</sub>; 343.80 g/mol

**Ausbeute** 519 mg (94 %)

**DC** R<sub>f</sub> = 0.35 (*n*-Hexan/Essigester 7:3)



**Smp.** 112 °C

**rac-8c**

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 2.95 (dd, *J* = 5.6, 15.9 Hz; 1H, 2-H), 3.03 (dd, *J* = 5.5, 15.9 Hz; 1H, 2-H), 4.53-4.56 (m, 2H, 1'''-H), 5.18-5.25 (m, 2H, 3'''-H), 5.56-5.63 (m, 1H, 3-H), 5.74-5.88 (m, 1H, 2'''-H), 7.29 (s, 4H, 2'- und 3'-H), 7.40-7.55 (m, 3H, 5''- und 6''-H), 7.60 (d, *J*<sub>1''-H-3H</sub> = 8.2 Hz; 1H, 1''-H), 7.80-7.83 (m, 2H, 4''-H).

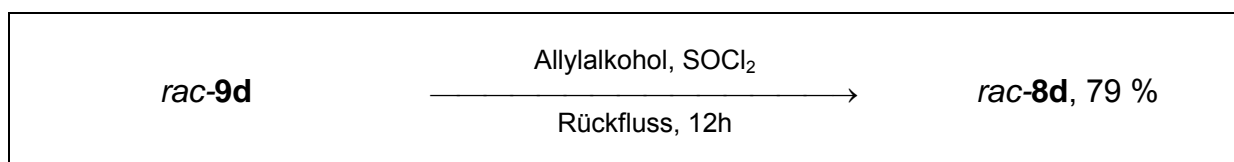
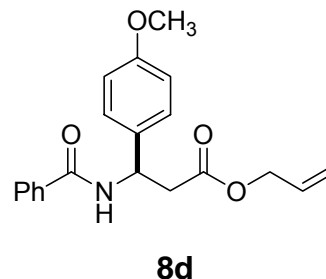
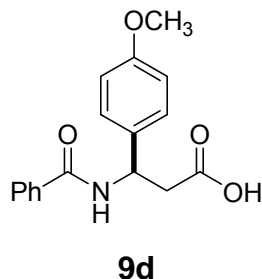
**<sup>13</sup>C-NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 39.6 (t, C-2), 49.3 (d, C-3), 65.6 (t, C-1'''), 118.8 (t, C-3'''), 127.0 (d, C-aryl), 127.6 (d, C-aryl), 128.6 (d, C-aryl), 128.8 (d, C-aryl), 131.4 (d, C-aryl), 131.7 (d, C-aryl), 133.4 (s, C-4'), 133.9 (s, C-3''), 139.0 (s, C-1'), 166.5 (s, C-2''), 171.1 (s, C-1).

**FT-IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 1735 (s), 1636 (s), 1601 (w), 1577 (w), 1533 (s), 1489 (s), 1412 (w), 1344 (w), 1310 (m), 1165 (m), 1091 (m), 1014 (m), 987 (w), 931 (w), 828 (w), 693 (m).

**HPLC** siehe Abschnitt 8.8.2

### 8.4.4.5 Darstellung von 3-Benzoylamino-3-(4-methoxyphenyl)propansäureallylester *rac-8d*

(SLR-012)

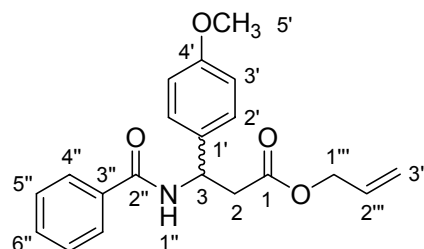


Analog zu Vorschrift 8.4.4.1 wurden 500 mg (1.67 mmol, 1.00 eq) 3-Benzoylamino-3-(4-methoxyphenyl)propansäure *rac-9d* mit 3.30 ml Allylkohol und 140 µl (1.92 mmol, 1.15 eq) Thionylchlorid umgesetzt. Das Produkt wurde als weißer Feststoff erhalten.

*rac-8d*                      C<sub>20</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>4</sub>; 339.39 g/mol

**Ausbeute**                449 mg (79 %)

**DC**                        R<sub>f</sub> = 0.17 (*n*-Hexan/Essigester 7:3)



*rac-8d*

**<sup>1</sup>H-NMR**                (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 2.96 (dd, *J* = 5.9, 15.7 Hz; 1H, 2-H), 2.07 (dd, *J* = 5.5, 15.7 Hz; 1H, 2-H), 3.79 (s, 3H, 5'-H), 4.53-5.56 (m, 2H, 1'''-H), 5.17-5.26 (m, 2H, 3'''-H), 5.56-5.63 (m, 1H, 3-H), 5.76-5.89 (m, 1H, 2'''-H), 6.84-6.89 (m, 2H, 3'-H), 7.27-7.31 (m, 2H, 2'-H), 7.37 (d, *J*<sub>1''H-3H</sub> = 8.2 Hz; 1H, 1''-H), 7.41-7.53 (m, 3H, 5''- und 6''-H), 7.80-7.83 (m, 2H, 4''-H).



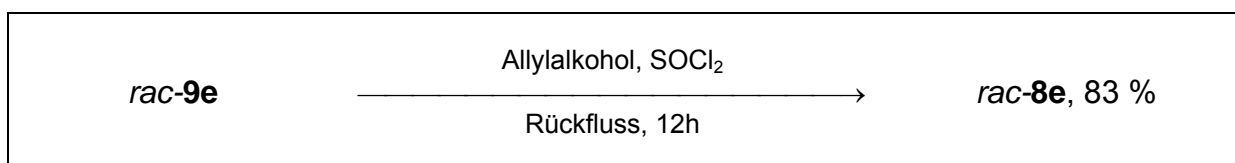
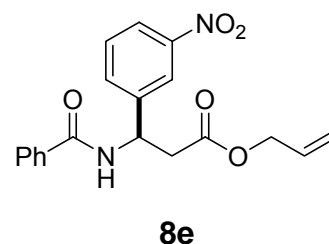
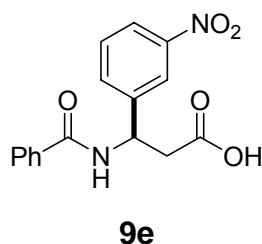
**$^{13}\text{C-NMR}$**  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 39.8 (t, C-2), 49.4 (d, C-3), 55.2 (q, C-5'), 65.5 (t, C-1'''), 114.1 (C-3 und C-4), 118.6 (t, C-3'''), 127.0 (d, C-aryl), 127.5 (d, C-aryl), 128.5 (d, C-aryl), 131.6 (d, C-aryl), 132.5 (s, C-3''), 134.2 (s, C-1'), 159.0 (s, C-4'), 166.4 (s, C-2''), 171.3 (s, C-1).

**FT-IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] = 1735 (m), 1637 (s), 1611 (w), 1578 (w), 1513 (s), 1488 (m), 1303 (m), 1248 (s), 1178 (m), 1031 (w), 988 (w), 930 (w), 831 (w), 712 (w).

**HPLC** siehe Abschnitt 8.8.2

#### 8.4.4.6 Darstellung von 3-Benzoylamino-3-(3-nitrophenyl)propansäureallylester *rac-8e*

(VI-CLE-500)

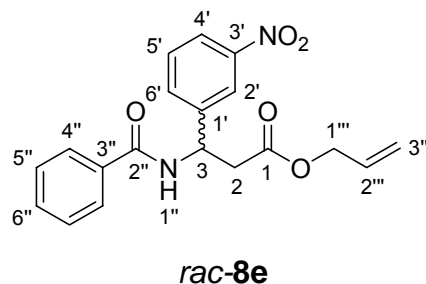


Analog zu Vorschrift 8.4.4.1 wurde 300 mg (955  $\mu\text{mol}$ , 1.00 eq) 3-Benzoylamino-3-(3-nitrophenyl)propansäure *rac-9e* mit 3.50 ml Allylalkohol und 80.0  $\mu\text{l}$  (1.10 mmol, 1.15 eq) Thionylchlorid umgesetzt. Das Produkt wurde als weißer Feststoff erhalten.

**rac-8e** C<sub>19</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>; 354.36 g/mol

**Ausbeute** 279 mg (83 %)

**DC** R<sub>f</sub> = 0.13 (*n*-Hexan/Essigester 7:3)



**Smp.** 106 °C

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 2.97-3.11 (m, 2H, 2-H), 4.54-4.56 (m, 2H, 1''''-H), 5.18-5.26 (m, 2H, 3''''-H), 5.67-5.87 (m, 2H, 3-H und 2''''-H), 7.41-7.55 (m, 4H, aryl-H), 7.72 (d, *J*<sub>1''-H-3H</sub> = 7.8 Hz; 1H, 1''-H), 7.82-7.86 (m, 3H, 5''- und 6''-H), 8.10-8.13 (m, 1H, 2'-H), 8.21-8.23 (m, 1H, 4'-H).

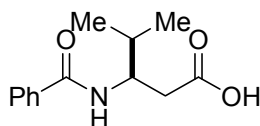
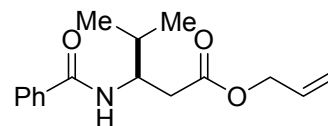
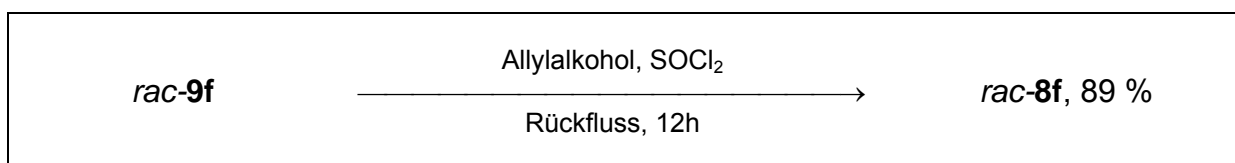
**<sup>13</sup>C-NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 39.5 (t, C-2), 49.4 (d, C-3), 65.8 (t, C-1'''), 119.1 (t, C-3'''), 121.1 (d, C-aryl), 122.6 (d, C-aryl), 127.1 (d, C-aryl), 128.7 (d, C-aryl), 129.7 (d, C-aryl), 131.2 (d, C-aryl), 131.9 (d, C-aryl), 132.8 (d, C-aryl), 133.5 (s, C-3''), 143.0 (s, C-1'), 148.4 (s, C-3'), 166.7 (s, C-2''), 170.8 (s, C-1).

**FT-IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 1734 (s), 1636 (s), 1601 (w), 1578 (w), 1529 (s), 1487 (m), 1349 (s), 1299 (m), 1171 (m), 1097 (w), 987 (w), 931 (w), 805 (w), 713 (m), 691 (m).

**HPLC** siehe Abschnitt 8.8.2

8.4.4.7 Darstellung von 3-Benzoylamino-4-methylpentansäureallylester *rac-8f*

(VI-CLE-526)

**9f****8f**

Analog zu Vorschrift 8.4.4.1 wurden 500 mg (2.13 mmol, 1.00 eq) 3-Benzoylamino-4-methylpentansäure *rac-9f* mit 3.50 ml Allylkohol und 167 µl (2.31 mmol, 1.09 eq) Thionylchlorid umgesetzt. Das Produkt wurde als weißer Feststoff erhalten.

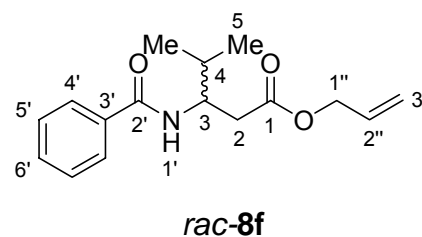
*rac-8f*                      C<sub>16</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>3</sub>; 275.34 g/mol

**Ausbeute**                      522 mg (89 %)

**DC**                                      R<sub>f</sub> = 0.31 (*n*-Hexan/Essigester 7:3)

**Smp.**                                      57 °C

**<sup>1</sup>H-NMR**                      (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 0.95 (dd, *J* = 2.0, 6.8 Hz; 6H, 5-H), 1.91 (td, *J* = 6.8, 13.8 Hz; 1H, 4-H), 2.57-2.70 (m, 2H, 2-H), 4.19-4.28 (m, 1H, 3-H), 4.47-4.60 (m, 2H, 1''-H), 5.16-5.30 (m, 2H, 3''-H), 5.79-5.92 (m, 1H, 2''-H), 6.96 (d, *J*<sub>1'-H-3-H</sub> = 9.2 Hz; 1H, 1'-H), 7.34-7.64 (m, 3H, 5'- und 6'-H), 7.73-7.76 (m, 2H, 4'-H).

***rac-8f***

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 19.1$  (q, C-5),  $19.3$  (q, C-5),  $31.6$  (d, C-4),  $36.2$  (t, C-2),  $51.8$  (d, C-3),  $65.2$  (t, C-1''),  $118.5$  (t, C-3''),  $126.8$  (d, C-aryl),  $128.3$  (d, C-aryl),  $131.2$  (d, C-aryl),  $131.7$  (d, C-aryl),  $134.6$  (s, C-3'),  $166.7$  (s, C-2'),  $171.8$  (s, C-1).

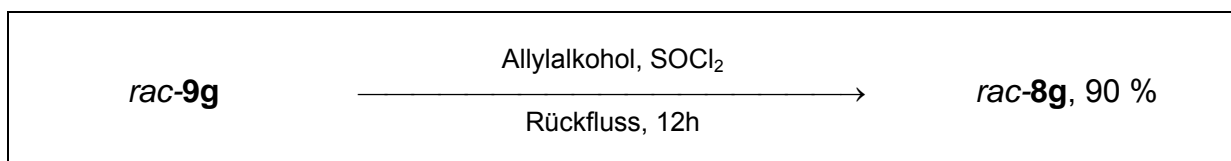
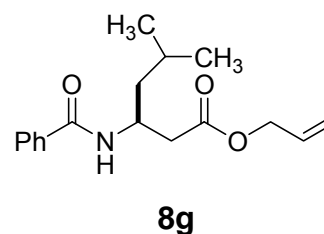
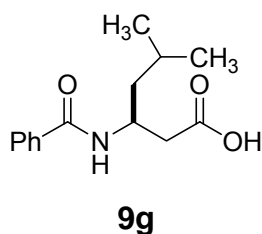
**FT-IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] =  $1736$  (s),  $1638$  (s),  $1536$  (s),  $1488$  (w),  $1370$  (w),  $1274$  (w),  $1175$  (m),  $987$  (w),  $929$  (w),  $694$  (m).

**GC-MS**  $\tau_{\text{R}} = 13.1$  min (Methode Quick)  
 $m/z = 232$  (20),  $105$  (100),  $77$  (40).

**HPLC** siehe Abschnitt 8.8.2

### 8.4.4.8 Darstellung von 3-Benzoylamino-5-methylhexansäureallylester *rac-8g*

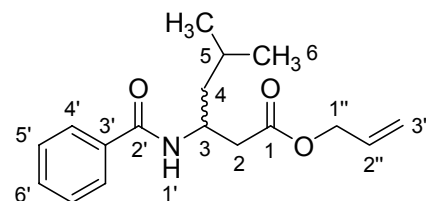
(VI-CLE-530)



Analog zu Vorschrift 8.4.4.1 wurde 500 mg (2.01 mmol, 1.00 eq) 3-Benzoylamino-5-methylhexansäure *rac-9g* mit 3.50 ml Allylkohol und 168  $\mu\text{l}$  (2.31 mmol, 1.09 eq) Thionylchlorid umgesetzt. Das Produkt wurde als farbloses Öl erhalten.

**rac-8g** C<sub>17</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>3</sub>; 289.37 g/mol

**Ausbeute** 523 mg (90 %)



**rac-8g**

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 0.93 (m, 6H, 6-H), 1.40 (m, 1H, 5-H), 1.58-1.73 (m, 2H, 4-H), 2.60 (dd, *J* = 4.7, 16.0 Hz; 1H, 2-H), 2.69 (dd, *J* = 5.1, 16.0 Hz, 1H, 2-H), 4.51-4.59 (m, 3H, 3- und 1''-H), 5.19-5.32 (m, 2H, 3''-H), 5.82-5.95 (m, 1H, 2''-H), 6.91 (d, *J*<sub>1'-H-3H</sub> = 9.0 Hz; 1H, 1'-H), 7.36-7.80 (m, 3H, 5'- und 6'-H), 7.74-7.77 (m, 2H, 4'-H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 22.1 (q, C-6), 22.8 (q, C-6), 25.1 (d, C-5), 38.6 (t, C-2), 43.2 (t, C-4), 44.5 (d, C-3), 65.2 (t, C-1''), 118.6 (t, C-3''), 126.8 (d, C-aryl), 128.4 (d, C-aryl), 131.3 (d, C-aryl), 131.7 (d, C-aryl), 134.5 (s, C-3'), 166.5 (s, C-2'), 171.7 (s, C-1).

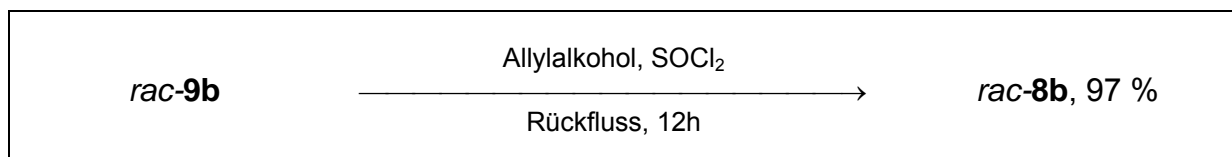
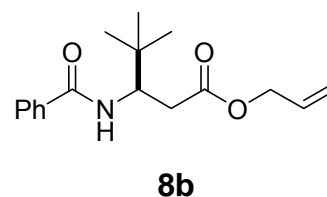
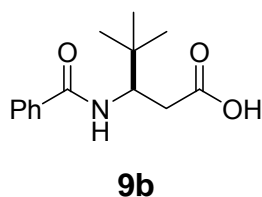
**FT-IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 2956 (w), 1734 (s), 1635 (s), 1539 (s), 1489 (w), 1331 (w), 1310 (w), 1175 (m), 1118 (w), 988 (w), 929 (w), 694 (m).

**GC-MS**  $\tau_R$  = 13.4 min (Methode Quick)  
 $m/z$  = 289 (1) [M<sup>+</sup>], 233 (30), 190 (10), 122 (20), 105 (100), 77 (30).

**HPLC** siehe Abschnitt 8.8.2

### 8.4.4.9 Darstellung von 3-Benzoylamino-4,4-dimethylpentansäureallylester *rac-8b*

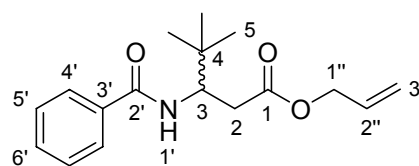
(VI-CLE-471)



Analog zu Vorschrift 8.4.4.1 wurden 200 mg (802  $\mu\text{mol}$ , 1.00 eq) 3-Benzoylamino-4,4-dimethylpentansäure *rac-9b* mit 3.00 ml Allylkohol und 67  $\mu\text{l}$  (923  $\mu\text{mol}$ , 1.15 eq) Thionylchlorid umgesetzt. Das Produkt wurde als weißer Feststoff erhalten.

*rac-8b*       $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{NO}_3$ ; 289.37 g/mol

**Ausbeute**      226 mg (97 %)



**DC**       $R_f = 0.13$  (*n*-Hexan/Essigester 7:3)

*rac-8b*

**Smp.**      111 °C

**$^1\text{H-NMR}$**       (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 0.99$  (s, 9H, 5-H), 2.49 (dd,  $J = 8.5, 14.7$  Hz; 1H, 2-H), 2.69 (dd,  $J = 4.6, 14.7$  Hz; 1H, 2-H), 4.42-4.50 (m, 1H, 3-H), 4.52-4.55 (m, 2H, 1''-H), 5.16-5.31 (m, 2H, 3''-H), 5.79-5.93 (m, 1H, 2''-H), 6.62 (d,  $J_{1'-\text{H}-3\text{H}} = 9.8$  Hz; 1H, 1'-H), 7.39-7.51 (m, 3H, 5'- und 6'-H), 7.75-7.78 (m, 2H, 4'-H).

**$^{13}\text{C-NMR}$**       (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 26.5$  (q, C-5), 35.3 (d, C-4), 35.5 (t, C-2), 54.4 (d, C-3) 65.6 (t, C-1''), 118.8 (t, C-3''), 126.7 (d, C-aryl), 128.5 (d, C-aryl), 131.3 (d, C-aryl), 131.8 (d, C-aryl), 134.9 (s, C-3'), 167.0 (s, C-2'), 172.0 (s, C-1).

**FT-IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] = 1736 (s), 1639 (s), 1602 (w), 1579 (w), 1536 (s), 1489 (w), 1367 (w), 1348 (w), 1298 (m), 1198 (w), 1164 (m), 1077 (w), 987 (w), 929 (w), 800 (w), 694 (m).

**HPLC** siehe Abschnitt 8.8.2

## 8.5 Vorschriften für die Katalyseversuche

### 8.5.1 Allgemeine Versuchsvorschrift für die DKR von Azlactonen

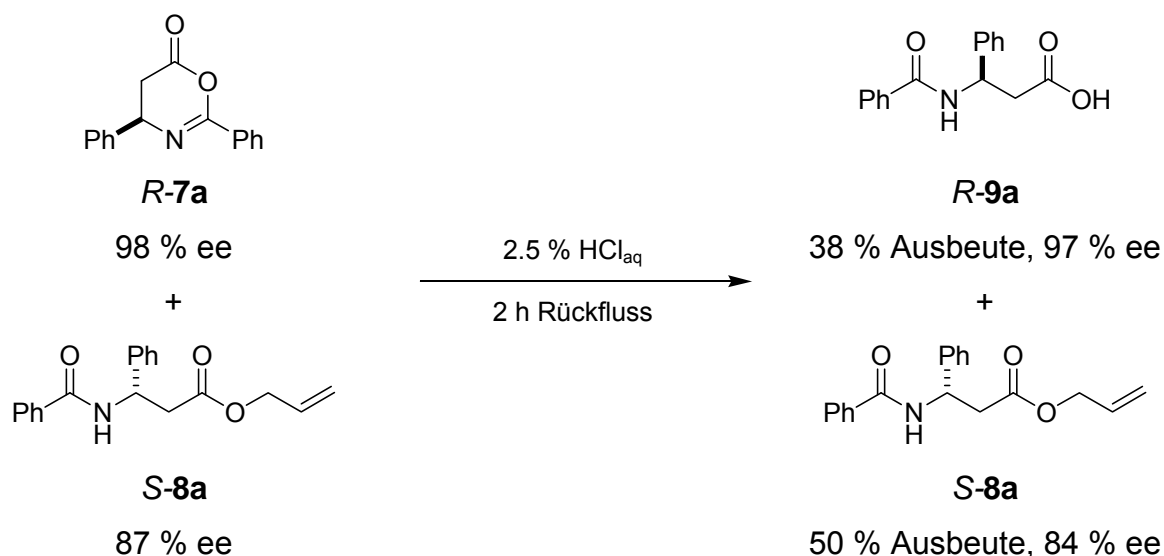
Eine Lösung aus 8.33  $\mu\text{mol}$  der Organokatalysatoren (0.05 eq) in 670  $\mu\text{l}$  Toluol wurde mit 1.50 eq des Alkohols versetzt. Im Falle der monofunktionalen Harnstoffe/Sulfonamide wurden noch 8.33  $\mu\text{mol}$   $\text{NEt}_3$  oder 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en (DBU; 0.05 eq) zugesetzt. Die Reaktion wurde durch Zugabe einer Lösung aus 167  $\mu\text{mol}$  der Azlactone (1.00 eq) in 1.00 ml Toluol gestartet. Die homogenen Reaktionslösungen wurden bei Raumtemperatur gerührt. Zum Schutz vor unerwünschter Hydrolyse wurden alle Experimente in einer Glovebox unter Argon-Schutzgasatmosphäre durchgeführt. Zur Reaktionskontrolle wurden 100  $\mu\text{l}$ -Proben entnommen und mit 900  $\mu\text{l}$  Dichlormethan verdünnt. Umsatz und Enantiomerenzusammensetzung wurden umgehend durch HPLC bestimmt (siehe Abschnitt 8.8.1). Zur Quantifizierung wurde UV-Detektion bei  $\lambda = 230$  und 210 nm verwendet. Die Umsätze wurden durch Vergleich der Signalfächen mit denjenigen von Dichlormethan-Lösungen bekannter Konzentration der Azlactone und der entsprechenden *N*-Benzoylamino-säureester bestimmt.

### 8.5.2 Allgemeine Versuchsvorschrift für die KR von Oxazinonen

Eine Lösung aus 8.33  $\mu\text{mol}$  der Organokatalysatoren (0.05 eq) in 670  $\mu\text{l}$  abs. Toluol wurde mit 1.00 eq des Alkohol-Nukleophils versetzt. Anschließend wurde eine Lösung aus 167  $\mu\text{mol}$  der Oxazinone (1.00 eq) in 1.00 ml abs. Toluol hinzugegeben und das homogene Reaktionsgemisch bei Raumtemperatur gerührt. Zum Schutz vor unerwünschter Hydrolyse wurden alle Experimente in einer Glovebox unter Argon-Schutzgasatmosphäre durchgeführt. Zur Reaktionskontrolle wurden 50  $\mu\text{l}$ -Proben entnommen, mit 450  $\mu\text{l}$  Acetonitril verdünnt und der Umsatz sowie der Enantiomerenüberschuss umgehend mittels HPLC oder GC bestimmt (siehe Abschnitt 8.8.2 und 8.8.3). Zur Quantifizierung wurde UV-Detektion bei  $\lambda = 230$  nm verwendet. Die Umsätze wurden durch Vergleich der Signalfächen mit denjenigen von Vergleichslösungen der Oxazinone und der betreffenden *N*-Benzoylamino-säureester in Dichlormethan bestimmt.



## 8.5.3 Aufarbeitung des Produktgemisches der KR von Oxazinonen



Eine Lösung aus 14.0 mg (33.3  $\mu\text{mol}$ , 0.05 eq) des Thioharnstoffs **4** in 1.00 ml abs. Toluol wurde mit 45.4  $\mu\text{l}$  (667  $\mu\text{mol}$ , 1.00 eq) Allylalkohol versetzt. Nach Zugabe einer Lösung aus 168 mg (667  $\mu\text{mol}$ , 1.00 eq) des Oxazinons *rac*-**7a** in 3.30 ml abs. Toluol wurde das Reaktionsgemisch bei RT gerührt. Die Reaktion wurde mittels chiraler HPLC verfolgt. Nach 2.5 h und einem Umsatz von 59 % betrug der Enantiomerenüberschuss des verbliebenen Oxazinons **7a** 98 %, der des Esters **8a** 87 %. Anschließend wurde 3.50 ml 2.5 %ige HCl zugegeben und das zweiphasige Gemisch für 2 h unter Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen auf RT wurde der entstandene Feststoff abfiltriert und getrocknet. Alle analytischen Daten des Produktes waren identisch mit denen der Säure **9a**. Die Ausbeute betrug 38 % (68.7 mg, 255  $\mu\text{mol}$ ). Umwandlung von **9a** in den Methylester **120** (analog 8.4.4.2, S. 189) und anschließende Analyse mittels chiraler HPLC ergab einen Enantiomerenüberschuss von 97 %. Die zwei Phasen des Filtrates wurden getrennt, die wässrige Phase mit 5.00 ml DCM gewaschen, die beiden organischen Phasen vereinigt, über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Die analytischen Daten des Produktes waren identisch mit denen des Esters **8a**. Die Ausbeute an **8a** betrug 50 % (103 mg, 331  $\mu\text{mol}$ ), der Enantiomerenüberschuss 84 %.

## 8.6 Vorschriften für die kinetischen Messungen

Die kinetischen Experimente wurden analog den Katalyseexperimenten in einer Glovebox unter Argon-Atmosphäre bei konstant 28 °C durchgeführt.

### 8.6.1 Bestimmung der Reaktionsordnung bezüglich des Azlactons

Eine Lösung aus 7.1 mg (25.0  $\mu\text{mol}$ , 0.05 eq) des Organokatalysators **98** in 1.00 ml Toluol wurde mit 682  $\mu\text{l}$  (10.0 mmol, 20.0 eq) Allylalkohol versetzt. Die Reaktion wurde durch Zugabe einer Lösung aus 126 mg (500  $\mu\text{mol}$ , 1.00 eq) des Azlactons *rac-5a* in 4.00 ml Toluol gestartet. Die Entnahme und Analyse der Proben erfolgte wie in Abschnitt 8.5.1 beschrieben.

### 8.6.2 Bestimmung der Reaktionsordnung bezüglich des Alkohols

Eine Lösung aus 7.1 mg (25.0  $\mu\text{mol}$ , 0.05 eq) des Organokatalysators **98** in 1.00 ml Toluol wurde mit 3.4  $\mu\text{l}$  (50.0  $\mu\text{mol}$ , 1.00 eq) Allylalkohol versetzt. Die Reaktion wurde durch Zugabe einer Lösung aus 126 mg (500  $\mu\text{mol}$ , 10.0 eq) des Azlactons *rac-5a* in 4.00 ml Toluol gestartet. Die Entnahme und Analyse der Proben erfolgte wie in Abschnitt 8.5.1 beschrieben.

### 8.6.3 Bestimmung der Reaktionsordnung bezüglich des Katalysators

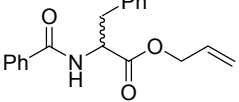
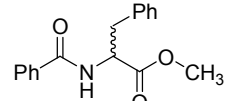
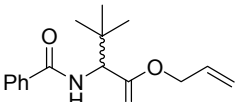
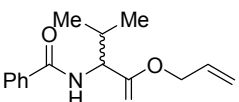
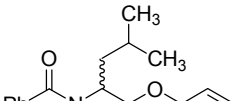
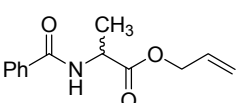
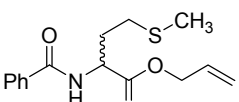
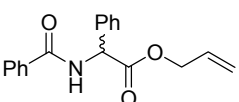
Lösungen aus 3.5 mg (12.5  $\mu\text{mol}$ , 0.025 eq), 7.1 mg (25.0  $\mu\text{mol}$ , 0.05 eq) und 14.2 mg (50.0  $\mu\text{mol}$ , 0.10 eq) des Organokatalysators **98** in 1.0 ml Toluol wurden jeweils mit 51  $\mu\text{l}$  (750  $\mu\text{mol}$ , 1.50 eq) Allylalkohol versetzt. Die Reaktionen wurden durch Zugabe einer Lösung aus 126 mg (500  $\mu\text{mol}$ , 10.0 eq) des Azlactons *rac-5a* in 4.00 ml Toluol gestartet. Die Entnahme und Analyse der Proben erfolgte wie in Abschnitt 8.5.1 beschrieben.

## 8.7 Vorschrift für die NMR-Titrationsexperimente

In einem NMR-Röhrchen mit Septum wurden 19.9 mg (50.0  $\mu\text{mol}$ ) des Katalysators **75** in 1.00 ml abs.  $[\text{D}_8]$ Toluol gelöst. Diese Lösung wurde portionsweise (jeweils 16  $\mu\text{l}$ , 12.5  $\mu\text{mol}$ ) mit einer 0.8 M Lösung der Azlactone *rac-5a* bzw. *rac-5b* (ebenfalls in  $[\text{D}_8]$ Toluol) versetzt, wobei die Probe vor der Aufnahme jedes NMR-Spektrums (298 K) für 10 min in ein Ultraschallbad gestellt wurde.

## 8.8 HPLC- und GC-Methoden zur Analyse der Katalyseversuche

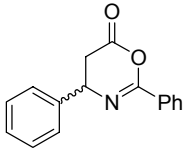
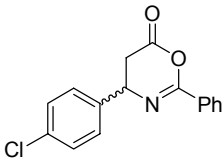
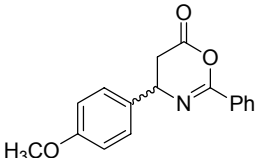
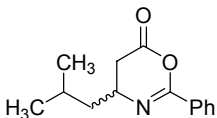
### 8.8.1 HPLC-Methoden zur Bestimmung des Enantiomerenüberschusses von *N*-Benzoyl- $\alpha$ -aminosäureestern

Ester		Säule	Bedingungen	<i>R</i> [min]	<i>S</i> [min]
	<b>6a /</b> <b>ent-6a</b>	Daicel Chiralpak AD	<i>n</i> -Hexan/2- Propanol 80:20 flow 1.0 ml/min	13.8	19.1
	<b>71 /</b> <b>ent-71</b>	Daicel Chiralpak AD	<i>n</i> -Hexan/2- Propanol 80:20 flow 1.0 ml/min	14.6	19.2
	<b>6e /</b> <b>ent-6e</b>	Daicel Chiralpak AD	<i>n</i> -Hexan/2- Propanol 90:10 flow 1.0 ml/min	9.4	13.6
	<b>6c /</b> <b>ent-6c</b>	Daicel Chiralpak AD	<i>n</i> -Hexan/2- Propanol 95:5 flow 0.8 ml/min	19.3	28.5
	<b>6d /</b> <b>ent-6d</b>	Daicel Chiralpak AD	<i>n</i> -Hexan/2- Propanol 95:5 flow 1.0 ml/min	16.6	25.7
	<b>6b /</b> <b>ent-6b</b>	Daicel Chiralpak AD	<i>n</i> -Hexan/2- Propanol 95:5 flow 0.8 ml/min	29.4	35.6
	<b>6g /</b> <b>ent-6g</b>	Daicel Chiralpak AD	<i>n</i> -Hexan/2- Propanol 95:5 flow 1.0 ml/min	35.3	44.0
	<b>6h /</b> <b>ent-6h</b>	Merck ( <i>S,S</i> ) Whelk O1	<i>n</i> -Hexan/2- Propanol 90:10 flow 0.7 ml/min	76.0	56.7

Die Zuordnung der absoluten Konfiguration wurde für die Verbindungen **71**, **6b**, **6c**, **6e**, **6f** und **6h** durch Vergleich mit authentischen Proben der enantiomerenreinen Verbindungen getroffen. Für alle anderen Verbindungen wurde diese Zuordnung in Analogie getroffen.

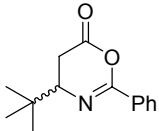
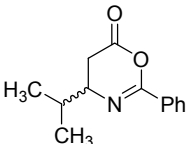
## 8.8.2 Methoden zur Bestimmung des Enantiomerenüberschusses von Oxazinonen

## a) HPLC-Methoden

Oxazinon	Säule	Bedingungen	<i>R</i> [min]	<i>S</i> [min]
 <b>7a /</b> <b>ent-7a</b>	Daicel Chiralpak AD	<i>n</i> -Hexan/2- Propanol 80:20 flow 1.0 ml/min	7.2	8.8
 <b>7c /</b> <b>ent-7c</b>	Daicel Chiralcel OD-H	<i>n</i> -Hexan/2- propanol 95:5 flow 1.0 ml/min	22.5	18.2
 <b>7d /</b> <b>ent-7d</b>	Daicel Chiralcel OD-H	<i>n</i> -Hexan/2- propanol 95:5 flow 1.2 ml/min	16.7	14.5
 <b>7g /</b> <b>ent-7g</b>	Daicel Chiralcel OD-H	<i>n</i> -Hexan/2- propanol 95:5 flow 0.7 ml/min	7.84	9.33

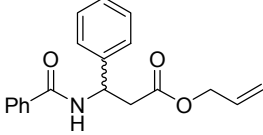
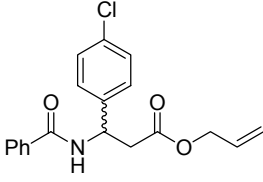
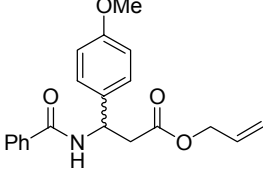
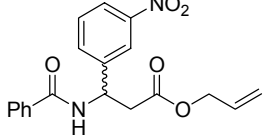
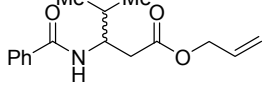
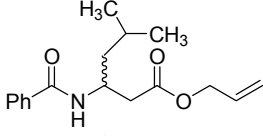
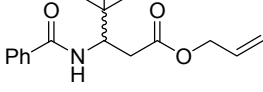
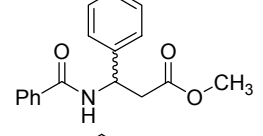
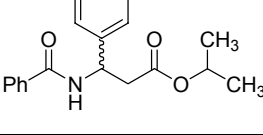
Die Zuordnung der absoluten Konfiguration wurde für die Verbindung **7a** durch Vergleich mit einer authentischen Probe der enantiomerenreinen Verbindung getroffen. Für alle anderen Verbindungen wurde diese Zuordnung in Analogie getroffen.

## b) GC-Methoden

Oxazinon	Säule	Bedingungen	<i>R</i> [min]	<i>S</i> [min]
 <b>7b /</b> <b>ent-7b</b>	Chrompak CP-Chirasil-Dex	N <sub>2</sub> , 1.00 ml/min, 150 °C	36.3	35.2
 <b>7f /</b> <b>ent-7f</b>	Chrompak CP-Chirasil- Dex	N <sub>2</sub> , 1.00 ml/min, 150 °C	53.8	52.6

Die Zuordnung der absoluten Konfiguration wurde in Analogie zu Verbindung **7a** getroffen.

### 8.8.3 Methoden zur Bestimmung des Enantiomerenüberschusses von *N*-Benzoyl- $\beta$ -aminosäureestern

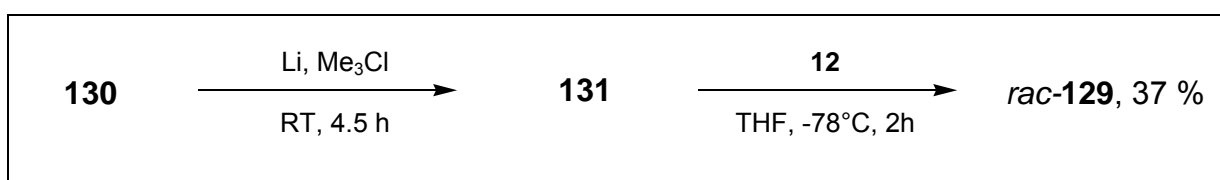
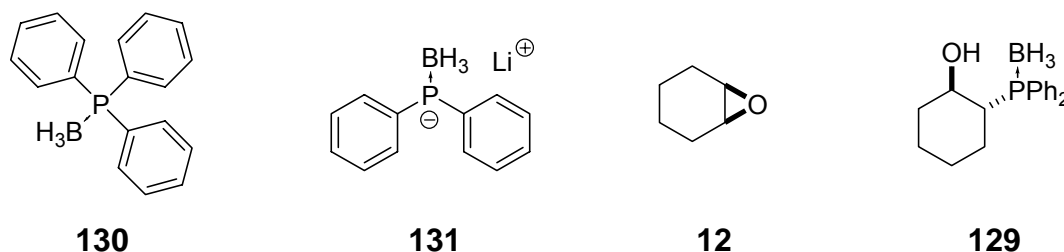
Ester	Säule	Bedingungen	R [min]	S [min]
	<b>8a / ent-8a</b>	<i>Daicel</i> Chiralpak AD	<i>n</i> -Hexan/2- propanol 80:20 flow 1.0 ml/min	12.0 16.7
	<b>8c / ent-8c</b>	<i>Daicel</i> Chiralcel OD-H	<i>n</i> -Hexan/2- propanol 95:5 flow 1.0 ml/min	55.2 32.1
	<b>8d / ent-8d</b>	<i>Daicel</i> Chiralcel OD-H	<i>n</i> -Hexan/2- propanol 95:5 flow 1.2 ml/min	35.7 25.5
	<b>8e / ent-8e</b>	<i>Daicel</i> Chiralcel OD-H	<i>n</i> -Hexan/2- propanol 80:20 flow 1.0 ml/min	12.8 10.0
	<b>8f / ent-8f</b>	<i>Daicel</i> Chiralpak AD	<i>n</i> -Hexan/2- propanol 95:5 flow 0.7 ml/min	19.0 21.1
	<b>8g / ent-8g</b>	<i>Daicel</i> Chiralcel OD-H	<i>n</i> -Hexan/2- propanol 95:5 flow 0.7 ml/min	22.2 28.1
	<b>8b / ent-8b</b>	<i>Daicel</i> Chiralpak AD	<i>n</i> -Hexan/2- propanol 95:5 flow 1.0 ml/min	12.5 15.5
	<b>120 / ent-120</b>	<i>Daicel</i> Chiralpak AD	<i>n</i> -Hexan/2- propanol 80:20 flow 1.0 ml/min	14.1 18.5
	<b>121 / ent-121</b>	<i>Daicel</i> Chiralpak AD	<i>n</i> -Hexan/2- propanol 80:20 flow 1.0 ml/min	10.3 16.3

Zuordnung der absoluten Konfiguration wurde für die Verbindung **8a** durch Vergleich mit einer authentischen Probe der enantiomerenreinen Verbindung getroffen. Für alle anderen Verbindungen wurde diese Zuordnung in Analogie getroffen.

## 8.9 Synthesen im Rahmen der Entwicklung des Cyclophinlinkers

### 8.9.1 Darstellung von *trans*-2-(Diphenylphosphinyl)cyclohexanol·BH<sub>3</sub> *rac*-**129**<sup>[98]</sup>

(II-CLE-134)

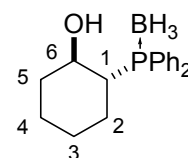


In einem 50 ml Dreihalskolben wurden unter einer Argon-Schutzgasatmosphäre 50.0 mg (7.24 mmol, 2.00 eq) Lithium in 5 ml abs. THF suspendiert und mit 1.00 g (3.62 mmol, 1.00 eq) PPh<sub>3</sub>·BH<sub>3</sub> **130** versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde für 4 h bei RT gerührt, wobei eine Rotfärbung der Lösung eintrat. Anschließend wurden 400 µl (3.62 mmol, 1.00 eq) 2-Chlor-2-methylpropan zugegeben und für weitere 30 min bei RT gerührt. In einem zweiten Kolben wurden 366 µl (3.62 mmol, 1.00 eq) Cyclohexenoxid **12** in 5 ml abs. THF gelöst und bei -78°C tropfenweise mit der ersten Lösung versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde für 2 h bei -78°C und anschließend für 12 h bei RT gerührt. Anschließend wurde bei 0°C mit 20 ml 10 %iger NH<sub>4</sub>Cl-Lsg. hydrolysiert. Die wässrige Phase wurde dreimal mit je 10 ml THF extrahiert und die vereinigten organischen Extrakte über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet. Nach Entfernen des LM im Vakuum wurde der verbliebene Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (*c*-Hexan/Essigester 10:1). Es verblieb ein weißer Feststoff.

*rac*-**129**                      C<sub>18</sub>H<sub>24</sub>BOP; 298.17 g/mol

**Ausbeute**                      400 mg (37 %)

**Smp.**                              126°C (Zers.)



*rac*-**129**

**$^1\text{H-NMR}$**  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1.13\text{-}1.48$  (m, 8H,  $\text{CH}_2$  und  $\text{BH}_3$  überlagert), 1.65-1.80 (m, 2H), 2.01-2.08 (m, 1H), 2.18 (s, br., 1H, OH), 2.50-2.63 (m, 1H), 3.95 (m, 1H, 2-H), 7.36-7.48 (m, 6H, aryl-H), 7.61-7.67 (m, 2H, aryl-H), 7.83-7.90 (m, 2H, aryl-H).

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 24.5$  (d, C-6), 25.7 und 25.9 (t, C-4), 26.6 (t, C-5), 35.5 und 35.7 (t, C-3), 40.7 und 41.2 (d, C-1), 71.1 (t, C-2), 128.5 (d, C-aryl), 128.7 (d, C-aryl), 129.1 (d, C-aryl), 130.3 (d, C-aryl), 131.0 (d, C-aryl), 132.5 (d, C-aryl), 133.0 (s, C-aryl), 133.1 (s, C-aryl).

**$^{31}\text{P-NMR}$**  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 20.15$  (d, br.)

**FT-IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] = 2930 (m), 2854 (w), 2380 (s), 1482 (w), 1435 (s), 1105 (m), 1059 (s), 999 (w), 963 (w), 737 (s), 694 (s).

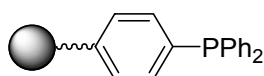
**HPLC** (*Daicel* Chiracel OJ; *n*-Hexan/Isopropanol 9:1; 1.0 ml/min)

$\tau_{\text{R}} = 9.63$  min (**129**); 13.31 min (*ent*-**129**)

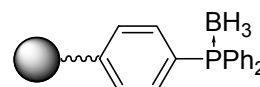
Die Zuordnung der Konfiguration beider Produkte ist willkürlich.

### 8.9.2 Darstellung von festphasengebundenem Triphenylphosphinboran **133**

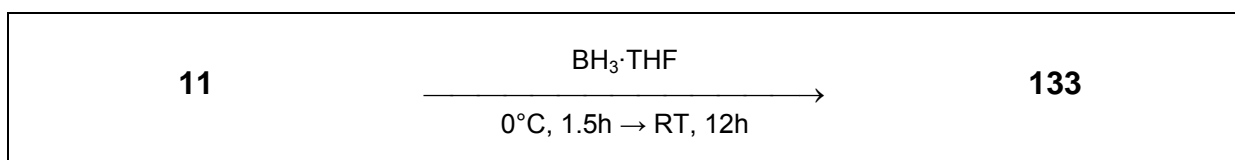
(III-CLE-190)



**11**



**133**

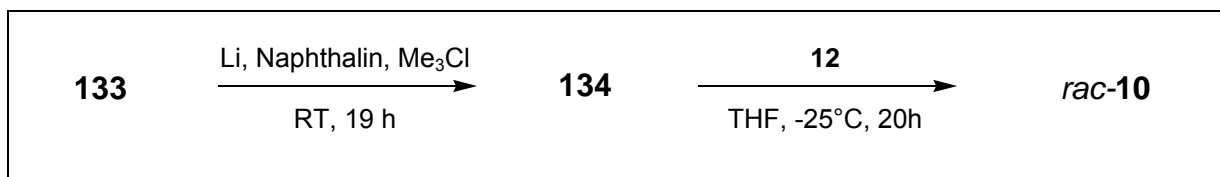
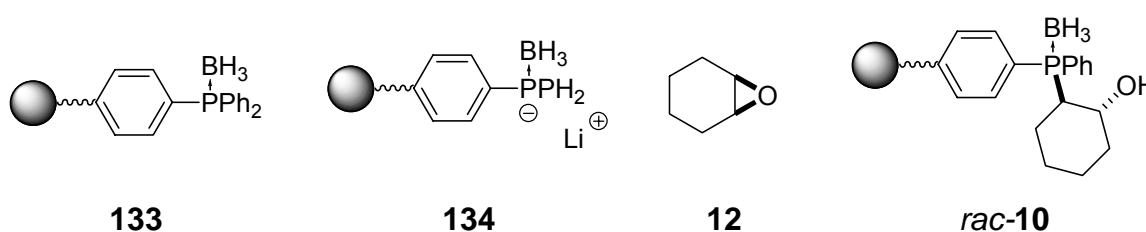


In einem *Merrifield*-Gefäß wurden unter einer Argon Schutzgasatmosphäre 1.00 g (1.4-2.0 mmol, 1.00 eq) PS-TTPP **11** in 5 ml abs. THF suspendiert und bei 0°C mit 20.0 ml

(20.0 mmol, 10.0 eq)  $\text{BH}_3\cdot\text{THF}$  versetzt. Es wurde noch 1.5 h bei dieser Temperatur und anschließend für 12 h bei Raumtemperatur geschüttelt. Anschließend wurde das Polymer abfiltriert, dreimal mit abs. DCM gewaschen und im HV getrocknet. Das Produkt wurde sofort für die weitere Synthese (Vorschrift 8.9.3) eingesetzt.

### 8.9.3 Darstellung von festphasengebundenem *trans*-2-(Diphenylphosphinyl)cyclohexanol· $\text{BH}_3$ *rac*-10

(III-CLE-189)



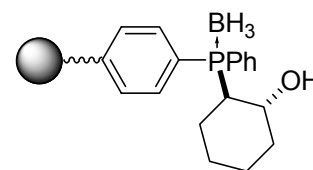
In einem Schlenk Kolben wurde unter einer Argon Schutzgasatmosphäre 55.5 mg (8.00 mmol, 4.00 eq) Lithium in 10 ml abs. entgasten THF suspendiert und mit 1.03 g (8.00 mmol, 4.00 eq) Naphthalin versetzt. Die grüne Lösung wurde für 1 h bei RT gerührt und anschließend mit einer Spritze auf 1.00 g (2.00 mmol, 1.00 eq) des zuvor mit abs. THF gewaschenen Polymers **133** gegeben. Die Suspension wurde für 19 h bei RT geschüttelt, mit *tert*-Butylchlorid versetzt und für weitere 4 h geschüttelt. Bei  $-25^\circ\text{C}$  wurde 404  $\mu\text{l}$  (4.00 mmol, 2.00 eq) Cyclohexenoxid **12** zugetropft, für weitere 4 h bei  $-25^\circ\text{C}$  und anschließend für 20 h bei RT geschüttelt. Das Polymer wurde abfiltriert und mit 20 ml 10%iger  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lösung für 1 h gewaschen. Nach zweimaligem Waschen mit jeweils 20 ml DMF, THF und DCM wurde das Polymer im HV getrocknet.



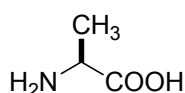
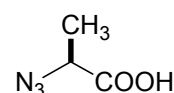
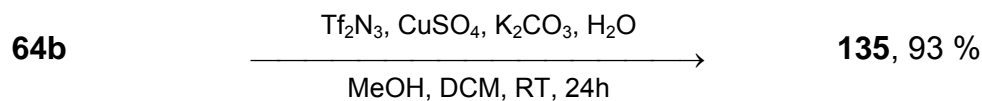
*rac*-10

Ausbeute 1.02 g

NF31-Test positiv

<sup>1</sup>H-HRMAS-NMR nicht interpretierbar<sup>13</sup>C-HRMAS-NMR nicht interpretierbar<sup>31</sup>P-HRMAS-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 19.09 (s, br.)FT-IR (ATR):  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 2922 (w), 2856 (w), 2154 (w), 1451 (w), 1104 (m), 1058 (m), 826 (m), 741 (m), 695 (s).*rac*-108.9.4 Darstellung von (*S*)-2-Azidopropansäure **135**<sup>[101]</sup>

(II-CLE-137)

**64b****135**

Zur Synthese des Triflylazids wurden zunächst 5.34 g (82.4 mmol, 9.85 eq) Natriumazid in 13.5 ml H<sub>2</sub>O und 22.5 ml DCM gelöst und in einem Eisbad gekühlt. Über einen Zeitraum von 5 min wurde 2.97 ml (16.7 mmol, 1.99 eq) Triflylanhydrid zugegeben und für 2 h weitergerührt. Anschließend wurde die organische Phase entfernt und die wässrige Phase mit zweimal 11.3 ml DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden mit ges. Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-Lösung gewaschen und ohne weitere Aufreinigung eingesetzt. In einem 100 ml

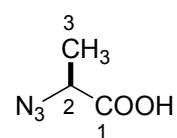
## Experimenteller Teil

---

Rundkolben wurde 747 mg (8.37 mmol, 1.00 eq) Alanin **64b**, 1.73 g (12.6 mmol, 1.50 eq)  $K_2CO_3$  und 21.0 mg (83.7  $\mu$ mol, 0.10 eq)  $CuSO_4 \cdot 5 H_2O$  in 27.0 ml  $H_2O$  und 54.0 ml MeOH gelöst. Die Lösung aus Triflylazid in DCM (45.0 ml) wurde zugegeben und das Reaktionsgemisch für 24 h bei RT gerührt. Anschließend wurden die Lösungsmittel im Vakuum entfernt, der Rückstand mit 150 ml  $H_2O$  versetzt, mit konz. HCl auf pH 6 angesäuert und mit 150 ml 0.25 M Phosphatpuffer (pH 6.2) verdünnt. Um das Sulfonamid-Nebenprodukt zu entfernen wurde viermal mit EtOAc extrahiert. Danach wurde die wässrige Phase mit konz. HCl auf pH 2 angesäuert und dreimal mit EtOAc extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über  $MgSO_4$  getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Zurück blieb ein farbloses Öl.

**135**  $C_3H_5N_3O_2$ ; 115.09 g/mol

**Ausbeute** 898 mg (93 %) [Lit.<sup>[101]</sup>:66 %]



**$^1H$ -NMR** (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 1.53 (d,  $J_{3H-2H}$  = 7.2 Hz; 3H, 3-H), 4.02 (q,  $J_{2H-3H}$  = 7.2 Hz; 1H, 2-H).

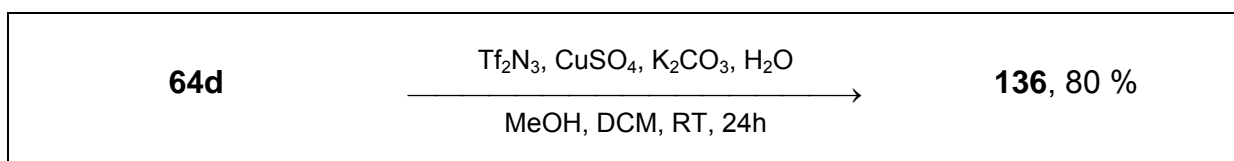
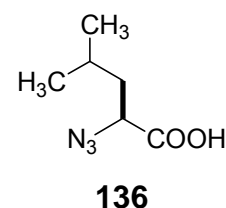
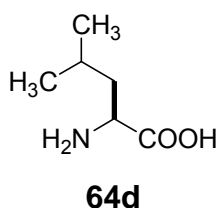
Das Signal des Protons 1-H ist außerhalb des Messbereiches.

**$^{13}C$ -NMR** (75 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 16.6 (q, C-3), 57.0 (d, C-2), 177.4 (s, C-1).

**FT-IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  [ $cm^{-1}$ ] = 2993 (m, br.), 2107 (s), 1722 (s), 1457 (m), 1381 (w), 1227 (m), 1086 (m), 1026 (w), 892 (w), 810 (w), 747 (w).

8.9.5 Darstellung von (S)-2-Azido-4-methylpentansäure **136**<sup>[101]</sup>

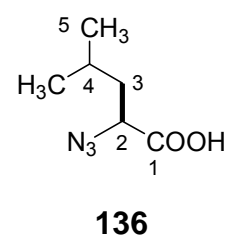
(II-CLE-120)



Analog zu Vorschrift 8.9.4 wurden 366 mg (2.79 mmol, 1.00 eq) Leucin **64d** mit Triflylazid umgesetzt. Das Produkt wurde als farbloses Öl erhalten.

**136**                    C<sub>6</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>; 157.17 g/mol

**Ausbeute**            352 mg (80 %) [Lit.<sup>[101]</sup>:68 %]



**<sup>1</sup>H-NMR**            (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 0.98 (m, 6H, 5-H), 1.64-1.90 (m, 3H, 3-H und 4-H), 3.87 (dd, *J* = 5.8, 8.8 Hz; 1H, 2-H).

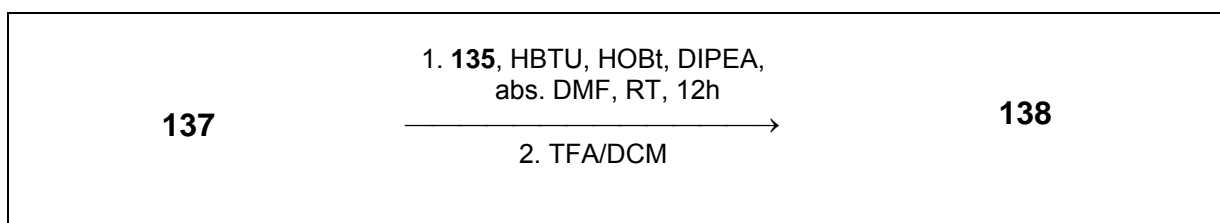
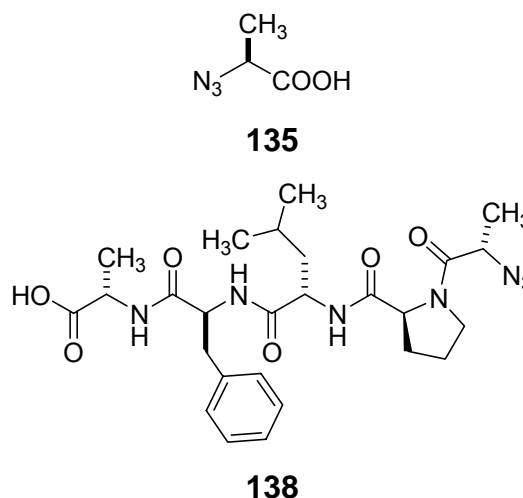
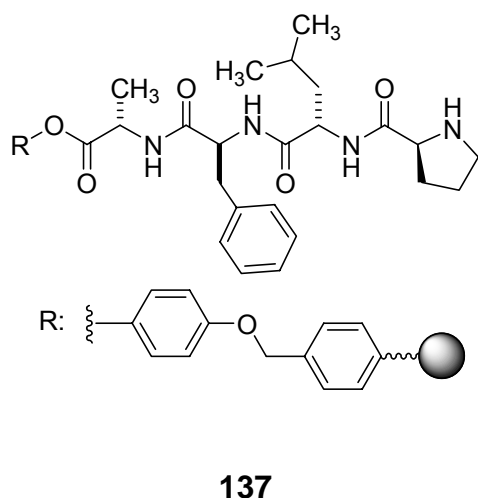
Das Signal des Protons 1-H ist außerhalb des Messbereiches.

**<sup>13</sup>C-NMR**            (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 21.4 (q, C-5), 22.7 (q, C-5), 24.9 (d, C-4), 39.7 (t, C-3), 60.0 (d, C-2), 177.6 (s, C-1).

**FT-IR**                (ATR):  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 2957 (m), 2870 (s), 2104 (s), 1714 (s), 1469 (w), 1416 (w), 1387 (w), 1369 (w), 1217 (s), 122 (m), 1030 (w), 913 (m), 661 (w).

### 8.9.6 Darstellung des Azido-Pentapeptides N<sub>3</sub>-AlaProLeuPheAla-OH **138**

(II-CLE-129)



In einem Merrifield-Gefäß wurde 510 mg (495 µmol, 1.00eq) des an Wang-Harz immobilisierten Peptids **137** eingewogen und mit abs. DMF gewaschen. Anschließend wurde das Polymer in 10 ml abs. DMF suspendiert, mit 850 µl (4.95 mmol, 10.0 eq) DIPEA, 285 mg (2.47 mmol, 5.00 eq) Azido-Alanin **135**, 334 mg (2.47 mmol, 5.00eq) HOBt und 919 mg (2.42 mmol, 4.90 eq) HBTU versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde für 12 h bei RT geschüttelt und je dreimal mit abs. DMF und abs. DCM gewaschen. Zur Abspaltung des Peptids vom Träger wurde das Polymer für 1 h mit 20.0 ml 1:1 DCM/TFA behandelt und mit 5 ml der Abspalllösung nachgewaschen. Nach Entfernen der flüchtigen Komponenten im Vakuum verblieb 590 mg gelb-braunes Öl. 100 mg des Rohproduktes wurde durch präparative HPLC (Acetonitril + 0.1% TFA) gereinigt und ein hellgelbes Öl erhalten.

**138**                      C<sub>26</sub>H<sub>37</sub>N<sub>7</sub>O<sub>6</sub>; 543.62 g/mol

**Ausbeute**              40.3 mg (88 %)

---

<b>HPLC</b>	( <i>Macherey-Nagel</i> Nucleodur RP-8; Acetonitril/H <sub>2</sub> O 95:5 + 0.1% TFA; 0.5 ml/min) $\tau_R = 5.1$ min
<b>HPLC<sup>präp</sup></b>	( <i>Macherey-Nagel</i> Nucleodur RP-18; Acetonitril + 1% TFA; 50.0 ml/min) $\tau_R = 10.8$ min
<b>ESI-MS</b>	1109.13, (2M+H) <sup>+</sup> 1087.16, [M+K] <sup>+</sup> 582.19, [M+Na] <sup>+</sup> 566.22, [M+H] <sup>+</sup> 544.24.
<b>FT-IR</b>	(ATR): $\tilde{\nu}$ [cm <sup>-1</sup> ] = 2962 (m), 2112 (m), 1784 (s), 1636 (s), 1544 (m), 1456 (m), 1384 (m), 1313 (w), 1214 (s), 1169 (s), 1110 (w), 813 (w), 701 (m).

## 9 Anhang

### 9.1 Literatur

- [1] A. Berkessel, H. Gröger, *Asymmetric Organocatalysis*, Wiley-VCH, Weinheim, **2005**.
- [2] P. I. Dalko, L. Moisan, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 3840-3864; P. I. Dalko, L. Moisan, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 5248-5286; J. Seayad, B. List, *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 719-724.
- [3] B. List, *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 548-557; K. A. Ahrendt, C. J. Borths, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4243-4244.
- [4] B. List, R. A. Lerner, C. F. Barbas III, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 2395-2396.
- [5] T. Ooi, M. Taniguchi, M. Kameda, K. Maruoka, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 4724-4726; T. Ooi, K. Maruoka, *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 526-533.
- [6] T. Akiyama, J. Itoh, K. Yokota, K. Fuchibe, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 1592-1594; D. Uraguchi, M. Terada, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 5356-5357; D. Uraguchi, K. Sorimachi, M. Terada, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 11804-11805.
- [7] Y. Huang, A. K. Unni, A. N. Tadani, V. H. Rawal, *Nature* **2003**, *424*, 146.
- [8] T. R. Kelly, M. H. Kim, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 7072-7080.
- [9] F. P. Schmidtchen, M. Berger, *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 1609-1646; B. R. Linton, M. S. Goodman, A. D. Hamilton, *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 2449-2455.
- [10] M. C. Etter, *Acc. Chem. Res.* **1990**, *23*, 120-126; M. C. Etter, Z. Urbanczyk-Klipkowska, M. Ziaebrahimi, T. W. Panunto, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 8415-8426.
- [11] J. F. Blake, W. L. Jorgensen, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 7430-7432.
- [12] J. Hine, S. M. Linden, V. M. Kanagasabapathy, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 5096-5099; T. R. Kelly, P. Meghani, V. S. Ekkundi, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 3381-3384.
- [13] D. P. Curran, L. H. Kuo, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 3259-3261; D. P. Curran, L. H. Kuo, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 6647-6650; P. R. Schreiner, A. Wittkopp, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 217-220.
- [14] A. Wittkopp, P. R. Schreiner, *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 407-414.
- [15] P. R. Schreiner, *Chem. Soc. Rev.* **2003**, *32*, 289-296.
- [16] M. Kotke, P. R. Schreiner, *Tetrahedron* **2006**, *62*, 434-439.
- [17] Y. Takemoto, *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 4299-4306.
- [18] Y. Sohtome, A. Tanatani, Y. Hashimoto, K. Nagasawa, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 5589-5592.
- [19] M. S. Sigman, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 4901-4902; M. S. Sigman, P. Vachal, E. N. Jacobsen, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 1336-1338; P. Vachal, E. N. Jacobsen, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 867-870; J. T. Su, P. Vachal, E. N. Jacobsen, *Adv. Synth. Catal.* **2001**, *343*, 197-200; A. G. Wenzel, M. P. Lalonde, E. N. Jacobsen, *Synlett* **2003**, 1919-1922; G. D. Joly, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 4102-4103; M. S. Taylor, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 10558-10559; T. P. Yoon, E. N. Jacobsen, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 470-472.
- [20] P. Vachal, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 10012-10014.
- [21] A. G. Wenzel, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 12964-12965.
- [22] Y. G. Chen, P. McDaid, L. Deng, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2965-2983.
- [23] J. F. Hang, S. K. Tian, L. Tang, L. Deng, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 12696-12697.
- [24] L. Tang, L. Deng, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 2870-2871.
- [25] J. F. Hang, H. M. Li, L. Deng, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3321-3324.
- [26] J. F. Hang, L. Deng, *Synlett* **2003**, 1927-1930.

- [27] R. Noyori, M. Kitamura, *Angew. Chem.* **1991**, *103*, 34-55.
- [28] Y. Hamashima, D. Sawada, M. Kanai, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 2641-2642; H. Gröger, *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 5246-5251.
- [29] E. J. Corey, M. J. Grogan, *Org. Lett.* **1999**, *1*, 157-160.
- [30] E. J. Corey, C. J. Helal, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 2092-2118.
- [31] T. Okino, Y. Hoashi, Y. Takemoto, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 12672-12673.
- [32] T. Okino, Y. Hoashi, T. Furukawa, X. N. Xu, Y. Takemoto, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 119-125.
- [33] Y. Hoashi, T. Yabuta, Y. Takemoto, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 9185-9188; Y. Hoashi, T. Okino, Y. Takemoto, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 4100-4103.
- [34] Y. Hoashi, T. Yabuta, P. Yuan, H. Miyabe, Y. Takemoto, *Tetrahedron* **2006**, *62*, 365-374.
- [35] T. Okino, S. Nakamura, T. Furukawa, Y. Takemoto, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 625-627.
- [36] X. N. Xu, T. Furukawa, T. Okino, H. Miyabe, Y. Takemoto, *Chem. Eur. J.* **2005**, *12*, 466-476.
- [37] X. N. Xu, T. Yabuta, P. Yuan, Y. Takemoto, *Synlett* **2006**, 137-140.
- [38] B. J. Li, L. Jiang, M. Liu, Y. C. Chen, L. S. Ding, Y. Wu, *Synlett* **2005**, 603-606; D. E. Fuerst, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 8964-8965; B. Vakulya, S. Varga, A. Csampai, T. Soos, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1967-1969; J. X. Ye, D. J. Dixon, P. S. Hynes, *Chem. Commun.* **2005**, 4481-4483; S. H. McCooey, S. J. Connon, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 6525-6528; J. Wang, H. Li, W. H. Duan, L. S. Zu, W. Wang, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4713-4716; J. Wang, H. Li, X. H. Yu, L. S. Zu, W. Wang, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4293-4296.
- [39] R. P. Herrera, V. Sgarzani, L. Bernardi, A. Ricci, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 6734-6737.
- [40] A. S. Bommarius, M. Schwarm, K. Drauz, *J. Mol. Catal. B: Enzymatic* **1998**, *5*, 1-11.
- [41] M. Breuer, K. Ditrich, T. Habicher, B. Hauer, M. Kessler, R. Sturmer, T. Zelinski, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 806-843; R. N. Patel, in *Stereoselective Biocatalysis* (Hrsg.: R. N. Patel), Marcel Dekker, New York, **2000**, 877-902; E. R. Jarvo, S. J. Miller, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 2481-2495; H. Gröger, K. Drauz, in *Asymmetric Catalysis on Industrial Scale* (Hrsg.: H. U. Blaser, E. Schmidt), Wiley-VCH, Weinheim, **2004**.
- [42] D. Seebach, S. Abele, K. Gademann, G. Guichard, T. Hintermann, B. Jaun, J. L. Matthews, J. V. Schreiber, *Helv. Chim. Acta* **1998**, *81*, 932-982.
- [43] S. Shinagawa, T. Kanamaru, S. Harada, M. Asai, H. Okazaki, *J. Med. Chem.* **1987**, *30*, 1458-1463.
- [44] G. I. Georg, *The Organic Chemistry of  $\beta$ -Lactams*, Verlag Chemie, New York, **1993**.
- [45] I. Ojima, S. N. Lin, T. Wang, *Curr. Med. Chem.* **1999**, *6*, 927-954.
- [46] R. B. Bates, K. G. Brusoe, J. J. Burns, S. Caldera, W. Cui, S. Gangwar, M. R. Gramme, K. J. McClure, G. P. Rouen, H. Schadow, C. C. Stessman, S. R. Taylor, V. H. Vu, G. V. Yarick, J. X. Zhang, G. R. Pettit, R. Bontems, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 2111-2113.
- [47] R. M. Williams, *Synthesis of Optically Active Amino Acids*, Pergamon Press, Oxford, **1989**; J. A. Ma, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 4426-4435.
- [48] E. Juaristi, V. A. Soloshonok, *Enantioselective Synthesis of  $\beta$ -Amino Acids*, 2. Auflage, Wiley Interscience, **2005**.
- [49] A. F. Abdel-Magid, J. H. Cohen, C. A. Maryanoff, *Curr. Med. Chem.* **1999**, *6*, 955-970.
- [50] H. K. Chenault, J. Dahmer, G. M. Whitesides, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 6354-6364.

- [51] J. M. J. Williams, R. J. Parker, C. Neri, *Enzyme Catalysis in Organic Synthesis* (Hrsg.: K. Drauz, H. Waldmann), VCH Wiley, Weinheim, **2002**, 302-306.
- [52] O. May, P. T. Nguyen, F. H. Arnold, *Nature Biotechnology* **2000**, *18*, 317-320.
- [53] E. Juaristi, H. Lopez-Ruiz, *Curr. Med. Chem.* **1999**, *6*, 983-1004.
- [54] S. J. Faulconbridge, K. E. Holt, L. G. Sevellano, C. J. Lock, P. D. Tiffin, N. Tremayne, S. Winter, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 2679-2681.
- [55] H. B. Kagan, J. C. Fiaud, *Top. Stereochem.* **1988**, *18*, 249-331; D. E. J. E. Robinson, S. D. Bull, *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 1407-1446.
- [56] J. M. Keith, J. F. Larrow, E. N. Jacobsen, *Adv. Synth. Catal.* **2001**, *343*, 5-26.
- [57] R. Noyori, M. Tokunaga, M. Kitamura, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1995**, *68*, 36-55; R. S. Ward, *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, *6*, 1475-1490; S. Caddick, K. Jenkins, *Chem. Soc. Rev.* **1996**, *6*, 447-456; F. F. Huerta, A. B. E. Minidis, J.-E. Bäckvall, *Chem. Soc. Rev.* **2001**, *30*, 321-331; H. Pellissier, *Tetrahedron* **2003**, *59*, 8291-8327.
- [58] M. Goodman, C. B. Glaser, *J. Org. Chem.* **1970**, *35*, 1954-1962.
- [59] J. De Jersey, B. Zerner, *Biochemistry* **1969**, *8*, 1967-1974.
- [60] M. Slebioda, M. A. Stamand, F. M. F. Chen, N. L. Benoiton, *Can. J. Chem.* **1988**, *66*, 2540-2544.
- [61] H. T. Stock, N. J. Turner, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 6575-6578.
- [62] V. Daffe, J. Fastrez, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 3601-3605.
- [63] H. S. Bevinakatti, R. V. Newadkar, A. A. Banerji, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1990**, 1091-1092; R. L. Gu, I. S. Lee, C. J. Sih, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 1953-1956; J. Z. Crich, R. Brieva, P. Marquart, R. L. Gu, S. Flemming, C. J. Sih, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 3252-3258; S. A. Brown, M. C. Parker, N. J. Turner, *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 1687-1690.
- [64] N. J. Turner, J. R. Winterman, R. Mccague, J. S. Parratt, S. J. C. Taylor, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 1113-1116.
- [65] K. Gottwald, D. Seebach, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 723-738.
- [66] L. J. Xie, W. T. Hua, A. S. C. Chan, Y. C. Leung, *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, *10*, 4715-4728.
- [67] J. Liang, J. C. Ruble, G. C. Fu, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 3154-3155.
- [68] W. Baker, W. D. Ollis, *J. Chem. Soc.* **1949**, 345-349.
- [69] C. N. C. Drey, Lowbridg, J. R. J. Ridge, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1973**, 2001-2006; C. N. C. Drey, R. J. Ridge, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1981**, 2468-2471.
- [70] C. N. C. Drey, E. Mtetwa, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1982**, 1587-1592.
- [71] M. Kaik, J. Gawronski, *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 1559-1563.
- [72] J. M. Mitchell, N. S. Finney, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 8431-8434.
- [73] J. P. Greenstein, M. W. Winitz, *Chemistry of the Amino Acids*, Wiley, New York, **1961**.
- [74] F. M. F. Chen, K. Kuroda, N. L. Benoiton, *Synthesis* **1979**, 230-232.
- [75] D. Obrecht, U. Bohdal, R. Ruffieux, K. Müller, *Helv. Chim. Acta* **1994**, *77*, 1423-1429.
- [76] B. Kübel, P. Gruber, R. Hurnaus, W. Steglich, *Chem. Ber.* **1979**, *112*, 128-137.
- [77] K.-F. Arndt, *persönliche Mitteilung*.
- [78] K. Hirose, *J. Incl. Phen. Macrocyc. Chem.* **2001**, *39*, 193-209.
- [79] P. Job, *Ann. Chim.* **1928**, *113*, 113-116.
- [80] C. Y. K. Tan, D. F. Weaver, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 7449-7461.
- [81] C. N. C. Drey, E. Mtetwa, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1982**, 1587-1592.
- [82] M. C. Etter, T. W. Panunto, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 5896-5897.
- [83] C. Schmuck, V. Bickert, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4579-4581.
- [84] T. N. Müller, *Dissertation*, Universität zu Köln, **2005**.



- [85] A. Berkessel, K. Etzenbach-Effers, *unveröffentlichte Ergebnisse*.
- [86] S. Mukherjee, *Dissertation*, Universität zu Köln, **2005**.
- [87] W. A. Stemmer, *Nature* **1994**, *370*, 389-391; M. T. Reetz, M. Bocola, J. D. Carballeira, D. Zha, A. Vogel, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 4264-4268.
- [88] S. J. Miller, G. T. Copeland, T. E. Papaioannou, T. E. Horstmann, E. M. Ruel, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 1629-1630; G. T. Copeland, E. R. Jarvo, S. J. Miller, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 6784-6785.
- [89] A. K. Szardenings, T. S. Burkoth, H. H. Lu, D. W. Tien, D. A. Campbell, *Tetrahedron* **1997**, *53*, 6573-6593; M. del Fresno, J. Alsina, M. Royo, G. Barany, F. Albericio, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 2639-2642.
- [90] F. Cavelier-Frontin, G. Pepe, J. Verducci, D. Siri, R. J. Jacquier, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 8885-8890.
- [91] J. Alsina, K. J. Jensen, F. Albericio, G. Barany, *Chem. Eur. J.* **1999**, *5*, 2787-2795.
- [92] C. Rosenbaum, H. Waldmann, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 5677-5680.
- [93] F. Cleemann, *Diplomarbeit*, Universität zu Köln, **2003**.
- [94] E. Saxon, J. I. Armstrong, C. R. Bertozzi, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2141-2143.
- [95] H. Staudinger, J. Meyer, *Helv. Chim. Acta.* **1919**, *2*, 635-646.
- [96] J. M. Brunel, B. Faure, M. Maffei, *Coord. Chem. Rev.* **1998**, *178-180*, 665-698.
- [97] O. David, W. J. N. Meester, H. Bieräugel, H. E. Schoemaker, H. Hiemstra, J. H. van Maarseveen, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 4509-4511.
- [98] P. Pellon, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 4451-4452.
- [99] G. Muller, D. Sainz, *J. Organomet. Chem.* **1995**, *495*, 103-111.
- [100] D. T. S. Rijkers, H. H. R. van Vugt, H. J. F. Jacobs, R. M. J. Liskamp, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 3657-3660.
- [101] J. T. Lundquist, I. Pelletier, J. C. Pelletier, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 781-783.
- [102] H. Brisset, Y. Gourdel, P. Pellon, M. Le Corre, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 4523-4526.
- [103] W. L. F. Armarego, D. D. Perrin, *Purification of Laboratory Chemicals*, Butterworth Heinemann, Oxford, **1996**.
- [104] A. P. Krapcho, E. A. Dundulis, *Tetrahedron Lett.* **1976**, 2205-2208.
- [105] E. Fischer, *Chem. Ber.* **1899**, *32*, 2451-2471.
- [106] M. D. Slimmer, *Chem. Ber.* **1902**, *32*, 400-410.
- [107] B. O. Handford, J. H. Jones, G. T. Young, T. F. N. Johnson, *J. Chem. Soc.* **1965**, 6814-6819.
- [108] N. Izumiya, S. C. J. Fu, S. M. Birnbaum, J. P. Greenstein, *J. Biol. Chem.* **1953**, *205*, 221-230.
- [109] A. Kossel, *Chem. Ber.* **1891**, *24*, 4145-4161.
- [110] D. Obrecht, H. Heimgartner, *Helv. Chim. Acta* **1987**, *70*, 102-115.
- [111] M. M. Chemiakine, E. S. Tchaman, C. I. Deneiova, G. A. Randel, W. J. Rodionov, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1959**, 530-536.
- [112] F. M. F. Chen, K. Kuroda, N. L. Benoiton, *Synthesis* **1979**, 230-232.
- [113] A. Kjaer, *Acta Chem. Scand.* **1953**, *7*, 889-899.
- [114] G. Hoefle, *Chem. Ber.* **1976**, *109*, 2648-2650.
- [115] C. Giordano, *Synthesis* **1973**, 40-42.
- [116] S. Hanessian, J. Y. Sanceau, *Can. J. Chem.* **1996**, *74*, 621-624.
- [117] S. Schnippering, *unveröffentlichte Ergebnisse*.
- [118] M. Brandenburg, *Diplomarbeit*, Universität zu Köln, **2005**.
- [119] K. Roland, *unveröffentlichte Ergebnisse*.

## 9.2 Abkürzungen

Für SI-Einheiten wurden die allgemein gültigen Abkürzungen verwendet.

Abb.	Abbildung
Ac	Acetyl
Ar	Aryl
ATR	Abgeschwächte Totalreflexion
Boc	<i>tert</i> -Butyloxycarbonyl
Bn	Benzyl
Bu	Butyl
d	Tag(e)
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en
DC	Dünnschichtchromatographie
DCC	<i>N,N</i> -Dicyclohexylcarbodiimid
DCM	Dichlormethan
DIANAN	<i>endo,endo</i> -2,5-Diaminobicyclo[2.2.1]heptan
DKR	dynamische kinetische Racematspaltung
DMAP	<i>N,N</i> -Dimethylaminopyridin
DMF	Dimethylformamid
EA	Elementaranalyse
ESI	Elektrospray-Ionisation
ee	enantiomeric excess; Enantiomerenüberschuss
<i>ent</i>	enantio-
eq	Äquivalent(e)
Et	Ethyl
GC	Gaschromatographie
GC-MS	Gaschromatographie gekoppelt mit Massenspektrometrie
ges.	gesättigt
h	Stunde(n)
HBTU	<i>O</i> -Benzotriazol-1-yl- <i>N,N,N',N'</i> -tetramethyluroniumhexafluorophosphat
HPLC	Hochleistungsflüssigchromatographie
HR-MS	Hochauflösende Massenspektrometrie
Hz	Hertz
<i>i</i> -Bu	<i>iso</i> -Butyl

---

<i>i</i> -Pr	<i>iso</i> -Propyl
IR	Infrarotspektroskopie
M	molar
<i>m</i>	meta
Me	Methyl
min	Minuten
m/z	Masse pro Ladung
NMR	Kernresonanzspektroskopie
<i>o</i>	ortho
<i>p</i>	para
PG	Schutzgruppe
Ph	Phenyl
quant.	quantitativ
R	organischer Rest
<i>rac</i>	racemo-
R <sub>f</sub>	Retentionsfaktor
RT	Raumtemperatur
<i>t</i> -Bu	<i>tert</i> -Butyl
Smp	Schmelzpunkt
Tab.	Tabelle
TFA	Trifluoressigsäure
THF	Tetrahydrofuran
TMS	Trimethylsilyl
τ <sub>R</sub>	Retentionszeit
z.B.	zum Beispiel

### 9.3 Zusammenfassung im Sinne der Promotionsordnung der Universität zu Köln

#### Kurzzusammenfassung

Die vorliegende Arbeit beschreibt die Entwicklung organokatalytischer Verfahren zur Synthese von enantiomerenreinen  $\alpha$ - und  $\beta$ -Aminosäuren. Unter Verwendung von bifunktionalen Katalysatoren auf (Thio-)Harnstoffbasis gelang die alkoholytische dynamisch-kinetische Racemattrennung (DKR) von Azlactonen, wobei die gebildeten *N*-Acyl- $\alpha$ -aminosäureester in Enantiomerenüberschüssen von bis zu 95 % erhalten wurden. Dies sind die besten Ergebnisse, die bislang in der chemokatalytischen DKR von Azlactonen erzielt wurden. Des Weiteren gelang es, durch eine Kombination aus spektroskopischen Untersuchungen und kinetischen Experimenten ein vollständiges mechanistisches Bild der Reaktion zu erstellen. Nachfolgend wurden die bifunktionalen Organokatalysatoren in der asymmetrischen, alkoholytischen Ringöffnung von Oxazinonen eingesetzt. Bei dieser neuartigen Transformation gelang es, eine Reihe von unterschiedlich substituierten, racemischen Oxazinonen durch kinetische Racematspaltung (KR) in wertvolle, hoch enantiomerenangereicherte *N*-Acyl- $\beta$ -aminosäureester umzusetzen. Dabei war es stets möglich, das Oxazinon in > 97 % ee zu erhalten.

#### Abstract

In this work, new protocols for the organocatalytic synthesis of enantiomerically pure  $\alpha$ - and  $\beta$ -amino acids were developed. The alcoholic dynamic kinetic resolution (DKR) of azlactones was effected by using (thio)urea-based bifunctional organocatalysts to obtain *N*-acyl- $\alpha$ -amino acid esters in up to 95 % ee. These results are unprecedented in the chemically catalyzed DKR of azlactones. Moreover, by the combination of spectroscopic and kinetic investigations, it was possible to draw a detailed mechanistic picture of this reaction. The same bifunctional organocatalysts were then applied in the asymmetric alcoholic ring-opening of oxazinones, the  $\beta$ -amino acid analogues of azlactones. In this new type of transformation, several oxazinones underwent kinetic resolution (KR) and were converted to valuable, highly enantiomerically enriched *N*-acyl- $\beta$ -amino acid esters. The enantiomeric excess of the remaining oxazinone was > 97 % in all the cases.

## 9.4 Erklärung

„Ich versichere, dass ich die von mir vorgelegte Dissertation selbständig angefertigt, die benutzten Quellen und Hilfsmittel vollständig angegeben und die Stellen der Arbeit – einschließlich Tabellen, Karten und Abbildungen –, die anderen Werken im Wortlaut oder dem Sinn nach entnommen sind, in jedem Einzelfall als Entlehnung kenntlich gemacht habe, dass diese Dissertation noch keiner anderen Fakultät oder Universität zur Prüfung vorgelegen hat; dass sie noch nicht veröffentlicht worden ist, sowie, dass ich eine solche Veröffentlichung vor Abschluss des Promotionsverfahrens nicht vornehmen werde. Die Bestimmungen dieser Promotionsordnung sind mir bekannt. Die von mir vorgelegte Dissertation ist von Herrn Professor Dr. Albrecht Berkessel betreut worden.“

Köln, 2006

Bisher sind folgende Teilpublikationen veröffentlicht worden:

“Bifunktionale Organokatalysatoren auf Harnstoff-Basis für die effiziente dynamische kinetische Racemattrennung von Azlactonen“, A. Berkessel, F. Cleemann, S. Mukherjee, T. N. Müller, J. Lex, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 817 – 821; *Angew Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 807 – 811.

“Second-generation organocatalysts for the highly enantioselective dynamic kinetic resolution of azlactones”, A. Berkessel, S. Mukherjee, F. Cleemann, T. N. Müller, J. Lex, *Chem. Commun.* **2005**, 1898 – 1900.

“Kinetische Racematspaltung von Oxazinonen – ein organokatalytischer Zugang zu enantiomerenreinen  $\beta$ -Aminosäuren“, A. Berkessel, F. Cleemann, S. Mukherjee, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 7632-7635; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 7466-7469.

## 9.5 Lebenslauf

**Zur Person** Felix Cleemann  
Luxemburger Str. 380  
50354 Hürth

Geburtsdatum 01. Februar 1977  
Geburtsort Köln  
Nationalität deutsch  
Familienstand ledig

### Schulbildung

1983 – 1987 Städt. Katholische Grundschule Brühl-Pingsdorf  
1987 – 1996 St. Ursula Gymnasium, Brühl  
Juni 1996 Abschluss mit der Allgemeinen Hochschulreife

### Zivildienst

8/1996 – 8/1997 Sana Krankenhaus, Hürth

### Hochschulstudium

10/1997 – 3/2000 Grundstudium im Fach Chemie (Diplom)  
an der Universität Bonn

März 2000 Vordiplomsprüfungen

3/2000 – 6/2002 Hauptstudium im Fach Chemie (Diplom)  
an der Universität zu Köln

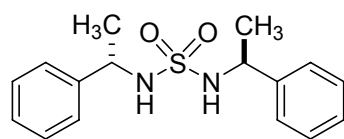
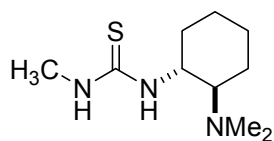
Juni 2002 Diplomprüfungen

7/2002 – 1/2003 Diplomarbeit: „*Untersuchung eines neuen Linkerkonzeptes zur Synthese cyclischer Peptide mit Hilfe der Staudinger-Reaktion*“  
unter Anleitung von Professor Albrecht Berkessel,  
Institut für Organische Chemie, Universität zu Köln  
Studienabschluss: Diplom-Chemiker

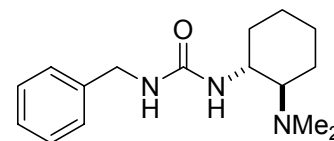
### Promotion

seit 2/2003 Doktorarbeit zum Thema: „*Bifunktionale Organokatalysatoren für die kinetische Racemattrennung von Azlactonen und Oxazinonen*“  
unter Anleitung von Professor Albrecht Berkessel, Institut für Organische Chemie, Universität zu Köln

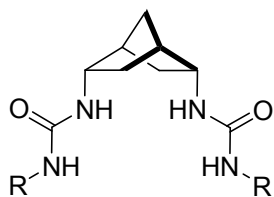
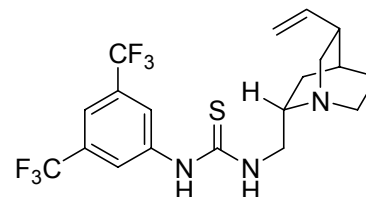
## 9.6 Tafel zentraler Strukturen

72<sup>[117]</sup>

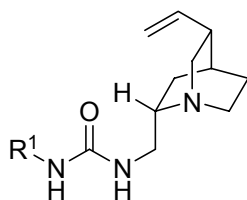
2



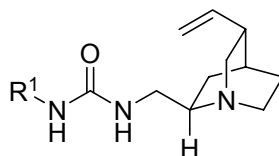
3

74<sup>[118]</sup>R = 3,5-(CF<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>

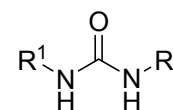
1

a) Bifunktionale Organokatalysatoren, synthetisiert von *Thomas N. Müller*:<sup>[84]</sup>

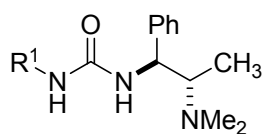
76



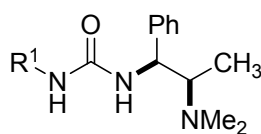
77



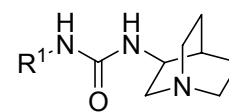
19



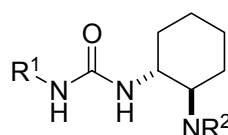
79



80



81



88

91

94

R<sup>1</sup>R<sup>2</sup>3,5-(CF<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>

Bn

3,5-(CF<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>

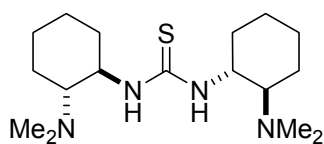
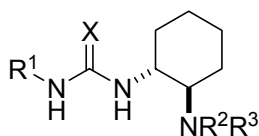
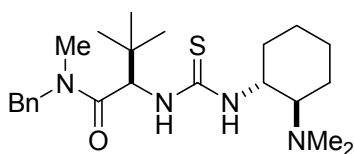
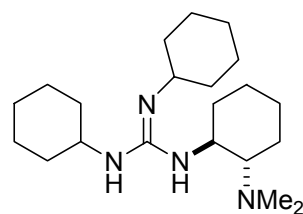
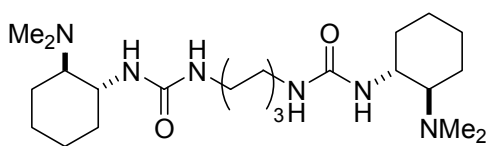
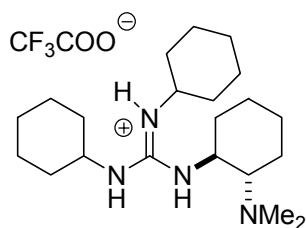
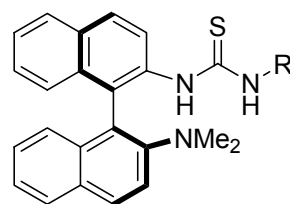
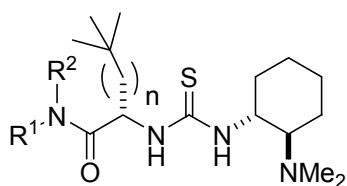
Allyl

H

Me

a) Bifunktionale Organokatalysatoren, synthetisiert von *Santanu Mukherjee*:<sup>[86]</sup>

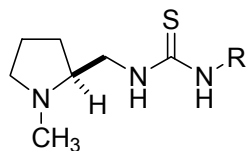
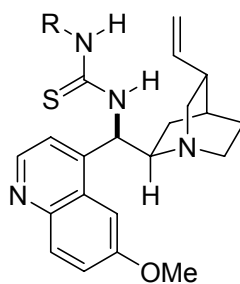
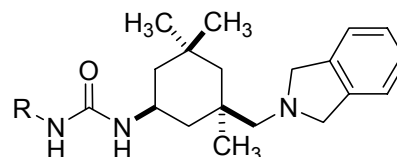
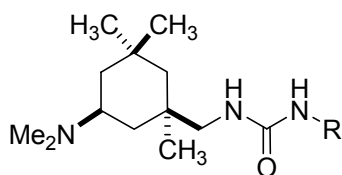
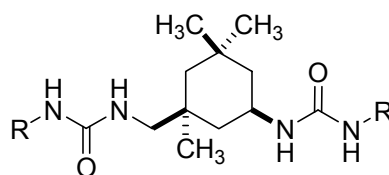
	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	X
<b>75</b>	3,5-(CF <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	Me	Me	O
<b>41</b>	3,5-(CF <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	Me	Me	S
<b>87</b>	3,5-(CF <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -		O
<b>88</b>	3,5-(CF <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	Et	Et	O
<b>90</b>	3,5-(CF <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	Me	Bn	
<b>95</b>	3,5-(NO <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	Me	Me	O
<b>96</b>	2,4,6-(Me) <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>2</sub>	Me	Me	O
<b>97</b>	3-Pyridin	Me	Me	S
<b>98</b>	<i>c</i> -Hex	Me	Me	S
<b>99</b>	1-Adamantyl	Me	Me	S
<b>100</b>	( <i>R</i> )-PhCH(CH <sub>3</sub> )	Me	Me	O
<b>101</b>	( <i>S</i> )-PhCH(CH <sub>3</sub> )	Me	Me	O

**107****108****92****109****93****83**

	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	n
<b>102</b>	Me	Me	0
<b>103</b>	Et	Et	0
<b>4</b>	Me	Bn	0
<b>104</b>	H	Bn	0
<b>105</b>	<i>i</i> -Bu	<i>i</i> -Bu	0
<b>106</b>	Me	Bn	1



c) Bifunktionale Organokatalysatoren, synthetisiert von *Katrin Roland*:<sup>[119]</sup>

**78****82****84****85****73**

R = 3,5-(CF<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>