

Supramolekulare Affinitätsmaterialien basierend auf (–)-Isosteviol

Dissertation zur Erlangung des Grades
"Doktor der Naturwissenschaften"
im Promotionsfach Chemie
am Fachbereich Chemie, Pharmazie und Geowissenschaften
der Johannes Gutenberg-Universität
in Mainz

Christina Lohölter
geb. in Arnsberg

Mainz, Februar 2013

Erster Gutachter:

Zweiter Gutachter:

Fachnahes Mitglied der Prüfungskommission:

Datum des Kolloquiums:

Zusammenfassung

Der Einsatz von optisch aktiven Elementen im Rückgrat von Wirtstrukturen ermöglicht die enantiofaciale Differenzierung von Gastmolekülen. In Vorarbeiten wurde die Synthese eines Triphenylenketals basierend auf dem optisch reinen Naturstoff (–)-Isosteviol entwickelt. Aufbauend darauf wurde im Zuge dieser Dissertation ein *para*-Toluolsulfonamid-funktionalisierter Rezeptor synthetisiert, welcher exzellentes Verhalten als Affinitätsmaterial in den im Arbeitskreis eingesetzten Quarzmikrowaagen-basierten Sensoren (QMB) aufweist. Im Zuge der Konstruktion einer (–)-Isosteviol-basierten Architektur mit verkleinerter Kavität wurde der Fünfring des (–)-Isosteviols („D-Ring“) in einem mehrstufigen Prozess zu einem sechsgliedrigen Ring erweitert. Eine Ketalisierung über die Ketofunktion am entsprechenden Ring dieser Verbindung lieferte den Grundbaustein für die Konstruktion von Triphenylenketalen. Weiterhin wurde die Synthese von Rezeptorstrukturen mit Triptycengerüst in Verbindung mit (–)-Isosteviol beschrieben. Die Kombination verschiedener Ester des (–)-Isosteviol-Diketons mit Hexaammoniumtriptycenen-Hexachlorid führte zum Aufbau der Rezeptorarchitekturen in Ausbeuten von bis zu 95%, die entsprechenden Produkte fielen als *all-syn*- und *anti,anti,syn*-Isomere an. Beide Isomere zeigten teils exzellentes Verhalten als Affinitätsmaterialien. Insbesondere in der Detektion kleinster Mengen an Benzol zeigte sich eins dieser Substrate als fähiger als sämtliche vorher bekannten und getesteten Substanzen. In einem letzten, abschließenden Schritt wurde über eine Olefin-Metathese eine Käfigstruktur für den Einsatz in der Sensorik dargestellt.

Summary

The introduction of optical information into the backbone of host molecules allows for the enantiofacial differentiation of guest molecules. Previously, the synthesis of triphenylene ketals based on ex-chiral-pool building block (–)-isosteviol had been reported. Based upon this work, a receptor with *para*-toluene sulfonamide binding sites has been constructed, which shows excellent behavior as affinity material in quartz crystal microbalance sensors (QCM). With the aim of synthesizing a (–)-isosteviol-based architecture with a smaller cavity, the five-membered ring (“D ring”) of (–)-isosteviol was expanded in a multistep sequence to give a six-membered ring. Ketalization of the keto function then rendered a building block for the construction of triphenylene ketals. Furthermore, the synthesis of receptors with a triptycene core linked to (–)-isosteviol was investigated. The combination of various esters of the (–)-isosteviol diketone with hexaammoniumtriptycene hexachloride led to the construction of architectures in yields of up to 95%, the products were obtained as *all-syn* and *anti,anti,syn* isomers. Both isomers exhibit excellent qualities as affinity materials, partly enabling the detection of slightest traces of benzene. In a final step, a cage-like structure was obtained *via* olefin metathesis with the aim of application in the QCM sensors.

Inhaltsverzeichnis

| | | |
|----------|--|-----------|
| 1 | Einleitung..... | 1 |
| 1.1 | Supramolekulare Systeme in der organischen Chemie | 1 |
| 1.1.1 | Triphenylenketale als Rezeptoren | 3 |
| 1.2 | (-)-Isosteviol..... | 14 |
| 1.2.1 | Derivate und deren Eigenschaften..... | 16 |
| 1.2.1.1 | Mikrobielle Hydroxylierungen..... | 16 |
| 1.2.1.2 | Konventionelle organische Transformationen | 18 |
| 1.2.2 | Einsatz von (-)-Isosteviol in der organischen Synthese..... | 22 |
| 1.2.2.1 | Supramolekulare Chemie | 22 |
| 1.2.2.2 | Organokatalyse..... | 25 |
| 1.3 | Triptycen – ein vielfach eingesetztes Strukturelement | 28 |
| 1.3.1 | Methoden zur Darstellung von Triptycen und seinen Derivaten | 29 |
| 1.3.2 | Einsatz von Triptycenen in der supramolekularen organischen Chemie | 32 |
| 2 | Aufgabenstellung | 38 |
| 3 | Ergebnisse und Diskussion | 40 |
| 3.1 | Triphenylenketale basierend auf (-)-Isosteviol | 40 |
| 3.1.1 | Experimenteller Ansatz | 40 |
| 3.1.1.1 | Synthesen an der Untereinheit..... | 41 |
| 3.1.1.2 | Synthesen am Rezeptorgerüst | 46 |
| 3.1.2 | Anwendung des Triphenylenketals als Affinitätsmaterial in Quarzmikrowaagen- basierten Sensoren..... | 49 |
| 3.1.3 | Fazit..... | 54 |
| 3.2 | Synthese neuartiger (-)-Isosteviol-derivate mit erweitertem D-Ring..... | 55 |
| 3.2.1 | Hintergrund | 55 |
| 3.2.2 | Experimenteller Ansatz | 56 |

| | | |
|------------|---|------------|
| 3.2.2.1 | Versuche zur Ringerweiterung des (-)-Isosteviol-D-Ringes | 57 |
| 3.2.2.2 | (-)-Isosteviol-Derivate mit verschiedenen Sauerstoff-Funktionalitäten im Hinblick auf den Aufbau von Rezeptorstrukturen | 63 |
| 3.2.2.3 | Versuche zum Aufbau neuartiger Rezeptorstrukturen | 76 |
| 3.2.2.4 | Studien zur basenvermittelten Oxidation von α -Bromketonen und α -Hydroxyketonen | 80 |
| 3.2.3 | Untersuchungen zu den biologischen Eigenschaften der (-)-Isosteviol-Derivate.. | 84 |
| 3.2.4 | Fazit | 88 |
| 3.3 | Rezeptorstrukturen mit Triptycen-Gerüst | 90 |
| 3.3.1 | Hintergrund | 90 |
| 3.3.2 | Experimenteller Ansatz | 91 |
| 3.3.2.1 | Synthese über Schutzgruppen | 95 |
| 3.3.2.2 | Direkte Synthese | 102 |
| 3.3.3 | Versuche zum Aufbau einer Kapsel über Olefin-Metathese..... | 107 |
| 3.3.4 | Anwendung der Triptycen-Substrate als Affinitätsmaterialien für QMB-Sensoren | 110 |
| 3.3.5 | Fazit | 116 |
| 4 | Zusammenfassung | 118 |
| 5 | Ausblick | 122 |
| 6 | Experimenteller Teil..... | 128 |
| 6.1 | Allgemeine Methoden | 128 |
| 6.2 | Arbeiten zu den Triphenylenketalen | 133 |
| 6.2.1 | Transformationen an der Untereinheit | 133 |
| 6.2.2 | Darstellung des Triphenylenketals | 139 |
| 6.3 | Synthese der neuartigen (-)-Isosteviol-Derivate..... | 141 |
| 6.3.1 | Reaktionen am <i>ent</i> -Beyeran-Gerüst | 141 |
| 6.3.2 | Reaktionen am ringerweiterten Gerüst..... | 157 |
| 6.4 | Arbeiten zu den Triptycen-Strukturen | 174 |

| | | |
|------------|--|------------|
| 6.4.1 | Transformationen am (–)-Isosteviol..... | 174 |
| 6.4.2 | Synthese der Triptycen-Derivate..... | 189 |
| 6.4.3 | Synthese der Kapsel über Olefin-Metathese | 204 |
| 6.5 | Strukturdaten zu den Röntgenstrukturanalysen der Einkristalle | 206 |
| 7 | Abkürzungen und Wendungen | 232 |
| 8 | Literaturverzeichnis | 235 |

1 Einleitung

1.1 Supramolekulare Systeme in der organischen Chemie

Der Begriff und die Terminologie der „Supramolekularen Chemie“, wie sie bis zum heutigen Tage verwendet werden, wurden seit Ende der 1970er Jahre insbesondere von *Jean Marie Lehn* geprägt und definiert. So handelt es sich bei der supramolekularen Chemie – anders als in der molekularen Chemie kovalenter Bindungen – um eine „Chemie jenseits des Moleküls“, dessen partizipierenden Einheiten, auch Komplexe genannt, über intermolekulare Bindungen und Wechselwirkungen zusammengehalten und organisiert werden.^[1,2] Ein Konzept, welches in der Lage ist, die Wechselwirkung verschiedener Moleküle miteinander detailliert zu beschreiben und zu visualisieren, ist das der „Wirt-Gast-Chemie“, dessen Definition hauptsächlich von *Donald Cram* im Verlauf seiner Forschungsarbeit aufgestellt wurde.^[3] Dabei handelt es sich bei dem Wirt-Molekül um ein größeres Molekül, welches über gerichtete Bindungsstellen (Lewis-Base-Atome, Wasserstoffbrückendonoren) in der Lage ist, ein kleineres Gast-Molekül über dessen Bindungsstellen (Lewis-Säure-Atome, Wasserstoffbrückenakzeptoren) zu binden und so ein supramolekulares System aufzubauen (Abbildung 1).

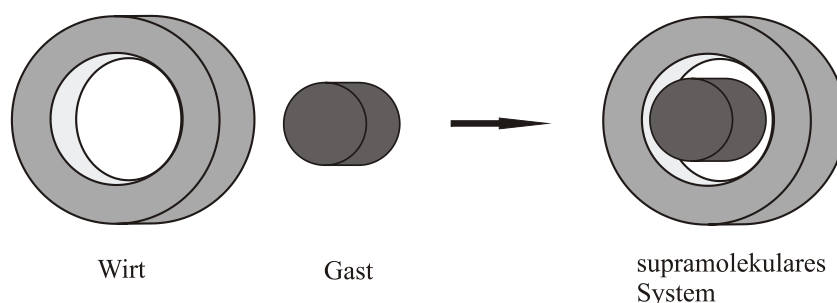


Abbildung 1. Prinzip der Wirt-Gast-Chemie.

Die so gebildeten Komplexe bestehen dabei aus zwei oder mehr Einheiten, welche über elektrostatische Kräfte, nicht aber über kovalente Bindungen zusammengehalten werden. Bei den elektrostatischen Kräften in solch einem supramolekularen System kann es sich um

verschiedenste attraktive (und auch repulsive) Wechselwirkungen handeln.^[4,5] Im Falle von komplementär geladenen Wirt- und Gastmolekülen kommt es zur Ausbildung von *Coulomb-Wechselwirkungen*, deren Bindungsstärke in etwa der der kovalenten Bindung entspricht. Dies kann zum Beispiel in der Komplexbildung organischer Ammoniumsalze mit anionischen Spezies beobachtet werden, wobei die Rolle des Wirtes und des Gastes nicht festgelegt sein muss.^[6] Eine Vielzahl supramolekularer Systeme wird über *Ion-Dipol-Wechselwirkungen* zusammengehalten. Dies trifft insbesondere auf die Komplexbildung von sowohl anorganischen als auch organischen kationischen Spezies mit Kronenethern jeglicher Art zu, dessen simpelstes Beispiel in Abbildung 2a) in der Komplexbildung eines Natriumkations mit 18-Krone-6 gezeigt ist.^[7] Auch Porphyrine fallen in ihrer Eigenschaft als Komplexbildungspartner für Metallkationen in diese Sparte.

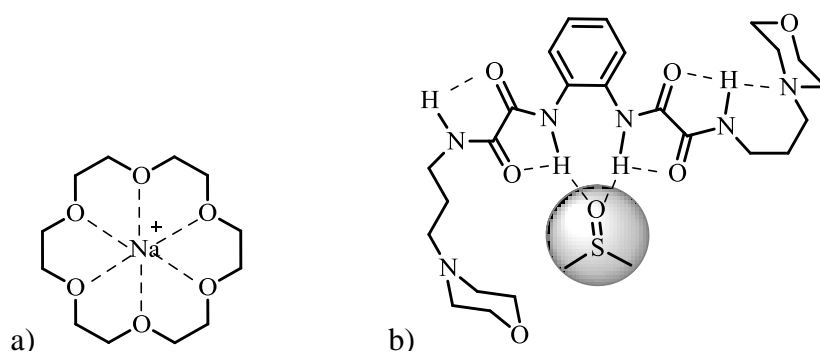


Abbildung 2. Supramolekulare Strukturen mit Ion-Dipol-Wechselwirkungen (a) und Wasserstoffbrückenbindungen (b).^[8]

Neben den Ion-Dipol-Wechselwirkungen existieren ebenso die (in Lösung wesentlich schwächeren) *Dipol-Dipol-Wechselwirkungen* etwa zwischen organischen Carbonylverbindungen und einer daraus resultierenden gerichteten Anordnung der einzelnen Einheiten. Einen wichtigen Bereich nehmen darüber hinaus die *Wasserstoffbrückenbindungen* ein, welche zwar nicht immer sonderlich stark ausgeprägt, dafür aber in einer Vielzahl an Systemen zu finden sind. Je nach Stärke können Wasserstoffbrückenbindungen eine Länge von 1.2 Å bis 3.2 Å ($A-H \cdots B$) sowie einen Winkel von 90° bis 180° ($A-H \cdots B$) aufweisen. Abbildung 2b) zeigt dabei ein aktuelles Beispiel aus der Literatur.^[8] In dieser Struktur wird einerseits ein DMSO-Gastmolekül (grau hinterlegt) von dem Dioxalamid-Wirt durch intermolekulare Wasserstoffbrücken gebunden, andererseits wird die Konformation des Wirtmoleküls durch intramolekulare Wasserstoffbrücken festgelegt. Darüber hinaus sind die einzelnen Wirt-Gast-Komplexe über intermolekulare Wasserstoffbrücken derart untereinander verknüpft, dass im Festkörper insgesamt eine helicale Anordnung entsteht. Neben *Kationen- π -Wechselwirkungen* spielen in supramolekularen Systemen ebenso die *π, π -*

Wechselwirkungen zwischen organischen Molekülen eine nicht zu vernachlässigende Rolle. In der Chemie supramolekularer Wirt-Gast-Systeme sind hier beispielsweise die im Arbeitskreis *Waldvogel* thematisierten Triphenylenketale zu nennen (ausführliche Abhandlung in Abschnitt 1.1.1). Einen etwas kleineren Anteil in der Sparte der Wechselwirkungen in supramolekularen Systemen nehmen letztlich die *van der Waals-Kräfte* ein, welche eine Aussage über die Wechselwirkungen zwischen polarisierten und/oder polarisierbaren Molekülen treffen (London'sche Dispersionswechselwirkungen). Letztendlich können die in einem System auftretenden Interaktionen jedoch nicht auf eine bestimmte Art der Wechselwirkungen eingeschränkt werden, da der Zusammenhalt der beteiligten Komponenten meist auf einem Zusammenspiel mehrerer der oben aufgeführten Faktoren beruht.

Im Folgenden werden die Begriffe „Wirt“ und „Gast“ mit „Rezeptor“ und „Substrat“ gleichgestellt. Dabei wird die Bezeichnung „Rezeptor“ ausschließlich für eine molekulare Erkennungseinheit verwendet und steht nicht, anders als in der Pharmakologie, für eine ein Signal erzeugende Erkennungseinheit.

1.1.1 Triphenylenketale als Rezeptoren

Triphenylenketale der allgemeinen Form, wie sie in Abbildung 3 gezeigt ist, bestehen aus einer durch aromatische Ringe gebildeten elektronenreichen, planaren Triphenylen-Plattform (Abbildung 3, blau), an welcher über das Strukturelement des Ketals die Reste R (Abbildung 3, rot) gebunden sind. Symmetrisch substituierte Triphenylenketale gehören aufgrund des Substitutionsmusters (2,3,6,7,10,11-hexasubstituierte Triphenylene) der Klasse der C_3 -symmetrischen Verbindungen an.

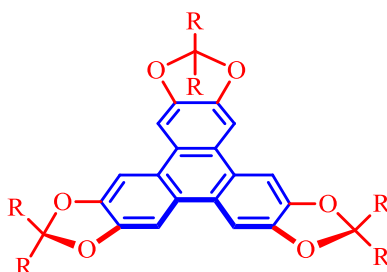


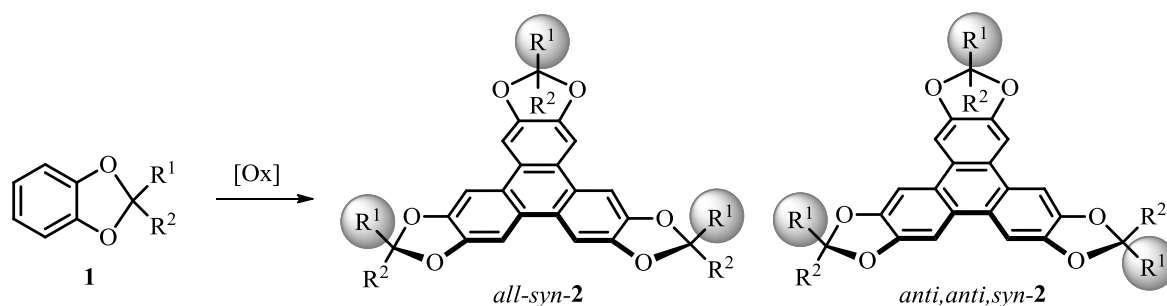
Abbildung 3. Allgemeine Struktur der Triphenylenketale.

Verbindungen mit dem Strukturelement des Triphenylens sind insbesondere für die Synthese von Rezeptoren von Interesse, da sie aufgrund der flachen, elektronenreichen Struktur zur

Ausbildung von π,π -Wechselwirkungen untereinander oder mit anderen aromatischen Substraten und somit zum Aufbau supramolekularer Systeme befähigt sind.^[9] Triphenylene können im Allgemeinen über verschiedene Synthesestrategien dargestellt werden, von denen hauptsächlich die oxidativen Kupplungsreaktionen von elektronenreichen Aromaten angewendet werden.^[10] Sie können sowohl durch oxidative Cyclisierung von *o*-Terphenylenen mit beispielsweise Eisen(III)-chlorid^[11] oder Molybdän(V)-chlorid^[12] als auch durch oxidative Kupplung von Biarylen mit Benzolderivaten^[13–15] dargestellt werden.

In der Synthese symmetrisch substituierter Triphenylene, denen die Triphenylenketale angehören, wird jedoch meist auf die oxidative Trimerisierung von 1,2-disubstituierten Benzolderivaten zurückgegriffen. Prinzipiell können hier eine große Vielzahl an Oxidationsmitteln (Eisen(III)-chlorid,^[16] Molybdän(V)-chlorid,^[14,17] Vanadium(V)-oxytrichlorid^[15]) oder die elektrochemische Oxidation^[18] eingesetzt werden. Da aber im speziellen Fall der Triphenylenketale eine gewisse Säurelabilität der Ketalfunktionen vorliegt, ist es hier nötig, schwach saure Reaktionsbedingungen zu wählen. Hier bietet die Verwendung von MoCl₅ als Oxidationsmittel trotz Freisetzung von HCl während der Reaktion gegenüber den anderen Reagentien einen Vorteil, da die Trimerisierung schneller als eine konkurrierende Ketalsspaltung unter Bildung von Catechol-Metallkomplexen abläuft.

Im Verlauf der oxidativen Trimerisierung von asymmetrisch substituierten Brenzkatechinketalen **1** (Schema 1, R¹ ≠ R²) zur Synthese von Triphenylenketalen **2** kommt es zur Bildung zweier zueinander isomerer Produkte, dem Isomer *all-syn-2* (die Reste R¹ und R² aller drei Ketalbausteine sind, bezogen auf die Triphenylenebene, einheitlich angeordnet) sowie dem *anti,anti,syn*-Isomer von **2** (unterschiedliche Orientierung der Reste R¹ und R² bezogen auf die Triphenylenebene).



Schema 1. Oxidative Trimerisierung von Brenzkatechinketalen führt zur Bildung zweier Stereoisomere.

Das *anti,anti,syn*-Isomer stellt dabei in der Regel die Hauptkomponente dar, welche in einem statistischen Verhältnis von 3:1 gegenüber dem *all-syn*-Isomer entsteht. Auf mögliche

Ausnahmen in der statistischen Bildung der beiden Isomere wird im weiteren Verlauf dieses Abschnittes eingegangen werden.

Im Rahmen der Arbeiten von *S. R. Waldvogel* zur Konstruktion von Wirt-Molekülen auf Triphenylenketal-Basis konnte so der erste künstliche Rezeptor für Koffein **3** entwickelt werden (Abbildung 4).^[19,20]

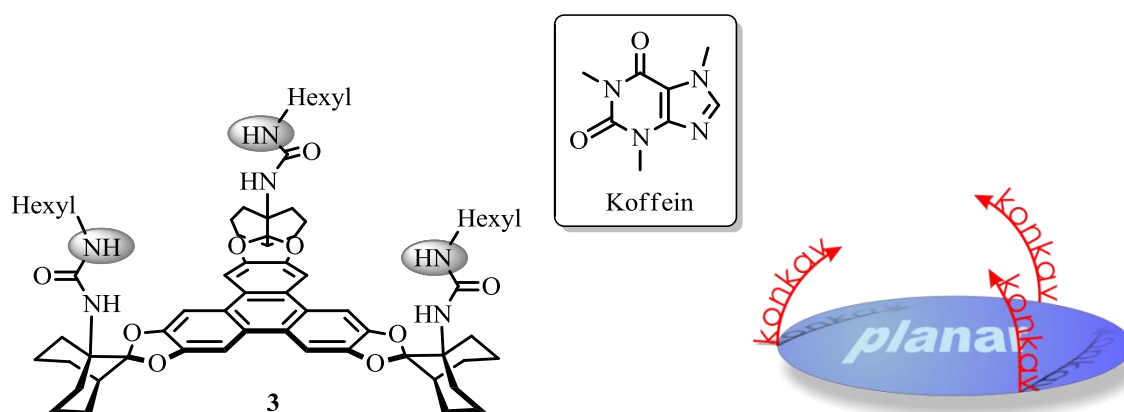
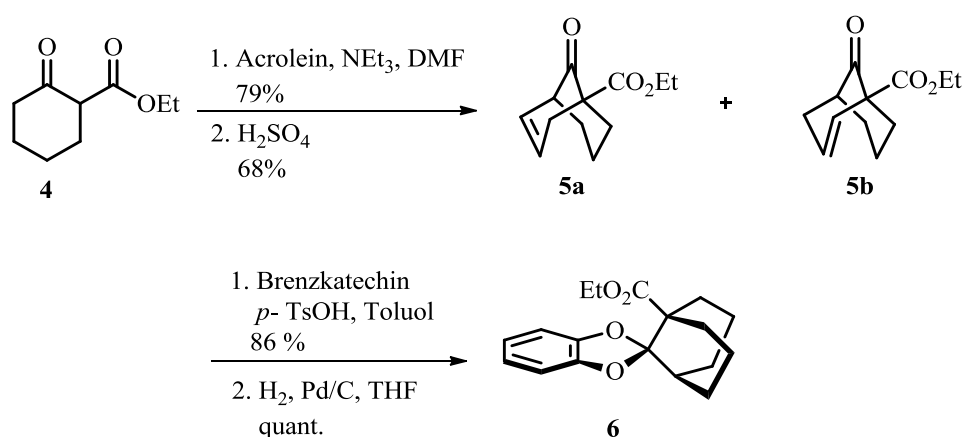


Abbildung 4. Erster künstlicher Rezeptor für Koffein **3** und dessen schematisch dargestellte konvergent-konkave Ausrichtung der Kopfgruppen.

Der C_3 -symmetrische Rezeptor verfügt neben der planaren π -Plattform über ein bicyclisches Rückgrat, welches über die Ketalfunktionen an das Triphenylen gebunden ist und die Ausmaße der Kavität begrenzt. Das Rückgrat weist darüber hinaus eine konvergent-konkave Ausrichtung seiner Harnstoff-Kopfgruppen auf. Der Abstand der distalen Harnstoffprotonen zueinander (Abbildung 4, graue Markierungen) beträgt dabei etwa 11 Å. Sowohl die Anordnung als auch die Natur der Kopfgruppen (im weiteren Verlauf auch als Bindungsstellen bezeichnet) spielen deswegen eine wichtige Rolle, da sich so die Möglichkeit bietet, zusätzliche Arten der Wechselwirkung in einem supramolekularen System zu induzieren. Im Falle eines Wirt-Gast-Systems aus dem Wirt **3** mit dem pseudo- C_3 -symmetrischen Gast Koffein treten neben den π,π -Wechselwirkungen zwischen dem elektronenreichen Triphenylen und dem elektronenarmen Aromaten Koffein (Abstand zwischen den aromatischen Ebenen im Festkörper: 3.42 Å, bestimmt aus der Röntgenstrukturanalyse eines Einkristalls^[19]) ebenfalls Wasserstoffbrückenbindungen zwischen den distalen Harnstoffprotonen der Kopfgruppen zu den Sauerstoffatomen sowie dem Stickstoffatom in 7-Position des Koffeins auf. Die Kombination beider Wechselwirkungsarten führt somit zur Bildung eines außerordentlich stabilen Komplexes, dessen Assoziationskonstante mit Hilfe von $^1\text{H-NMR}$ -Titrationsexperimenten auf $35\,600 \pm 2\,000 \text{ M}^{-1}$ bestimmt werden konnte. Neben Koffein können mit Hilfe dieses Rezeptors

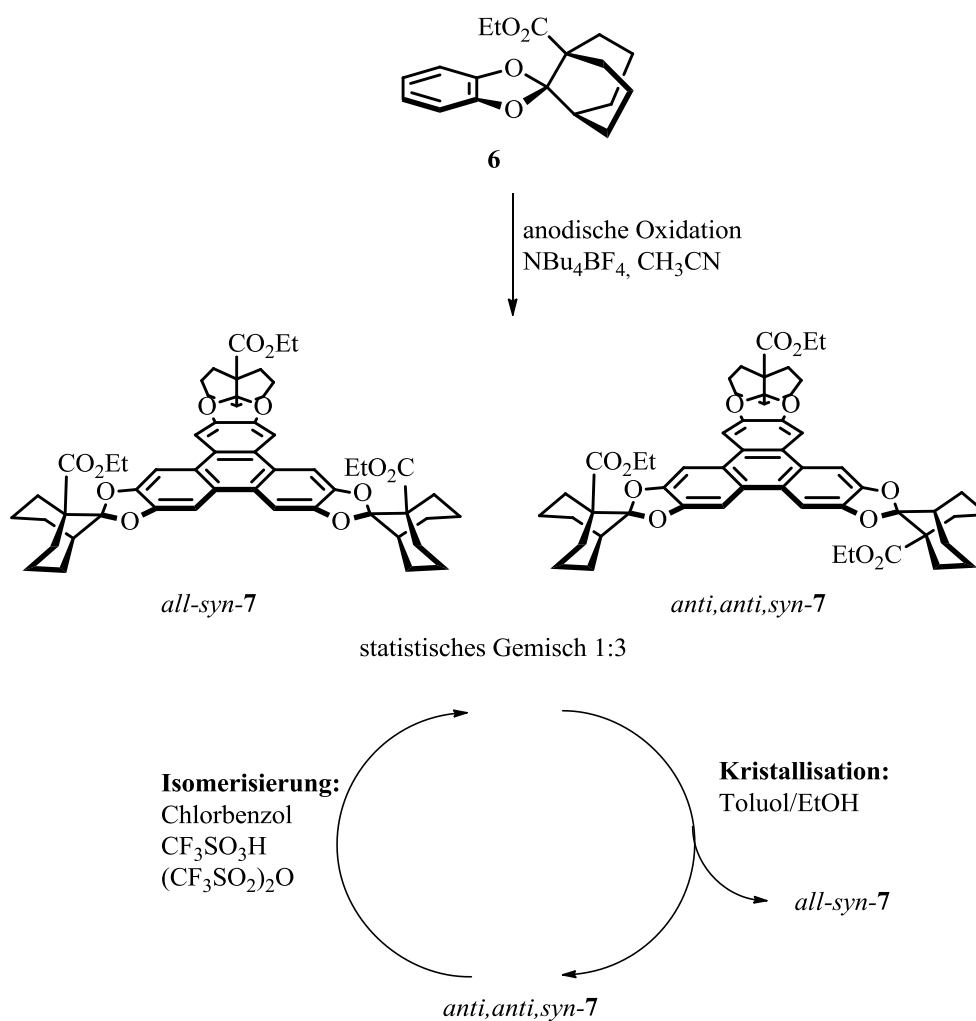
ebenfalls elektronenarme, auf Nitroaromaten basierende Gefahrstoffe wie beispielsweise TNT (Trinitrotoluol) komplexiert werden, welches sich in der chemischen Sensorik zunutze gemacht wird.^[21,22]

Die Synthese des Rezeptors erfolgt über einen mehrstufigen Prozess, ausgehend von Cyclohexanon-2-carbonsäureethylester **4** (Schema 2).



Schema 2. Synthese des Brenzkatechinketals **6**.

Über eine *Michael*-Addition^[23] mit Acrolein werden die beiden bicyclischen Ketone **5a** und **5b** erhalten, welche nachfolgend durch Reaktion mit Brenzkatechin in die entsprechenden Brenzkatechinketale überführt werden. Die Hydrierung der Doppelbindungen im Bicyclus beider Isomere erfolgt unter Verwendung von Palladium auf Aktivkohle als Katalysator und liefert das Ketal **6**. **6** wird anschließend unter oxidativen Bedingungen trimerisiert, um so das entsprechende Triphenylenketal zu erhalten. Dabei können sowohl Molybdän(V)-chlorid (Ausbeute *all-syn-7*: 18%) als auch elektrochemische Reaktionsbedingungen eingesetzt werden, wobei sich die anodische Oxidation aus mehreren Gründen als vorteilhafter erwies. Bei der MoCl₅-vermittelten oxidativen Trimerisierung werden sechs Äquivalente MoCl₅ benötigt, da dieses als Ein-Elektronen-Oxidationsmittel fungiert.^[24] Dies erzeugt im Verlauf der Reaktion große Mengen an nicht wünschenswerten Metallabfällen. Dahingegen fallen im Zuge der anodischen Oxidation von **6** (Schema 3) keinerlei solche Abfälle an, da hier lediglich Strom als „Reagenz“ eingesetzt wird. Darüber hinaus bietet diese Art der Reaktionsführung den großen Vorteil, dass die entsprechenden Produkte *all-syn-7* und *anti,anti,syn-7* (Produktbildung im statistischen Verhältnis von 1:3, Gesamtausbeute: 85%) aufgrund ihrer schlechten Löslichkeit im Reaktionsmedium während der Reaktion ausfallen und somit vor Überoxidationsreaktionen geschützt sind.^[25]

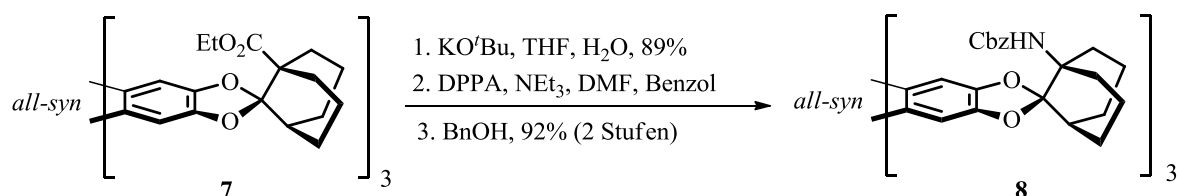


Schema 3. Anodische oxidative Trimerisierung von **6** und nachfolgende repetitive Isomerisierung.

Die bei der Reaktion ausfallenden Isomere von **7** können anschließend durch Kristallisation aus Toluol/Ethanol sowie nachfolgender säulenchromatographischer Aufreinigung getrennt werden. Das dabei isolierte, nicht benötigte *anti,anti,syn-7* wird nun durch eine reversible Ketalöffnung unter stark sauren Bedingungen und eine daraus resultierende Isomerisierung erneut in ein statistisches Gemisch beider Isomere überführt, welche wiederum durch Kristallisation getrennt werden können.^[20] Auf diese Weise kann das erwünschte Isomer *all-syn-7* durch repetitive Isomerisierung aus dem nicht erwünschten *anti,anti,syn-7*-Isomer mit einer Ausbeute von etwa 25% (bezogen auf eingesetztes *anti,anti,syn-7*-Isomer) pro Cyclus gewonnen werden.

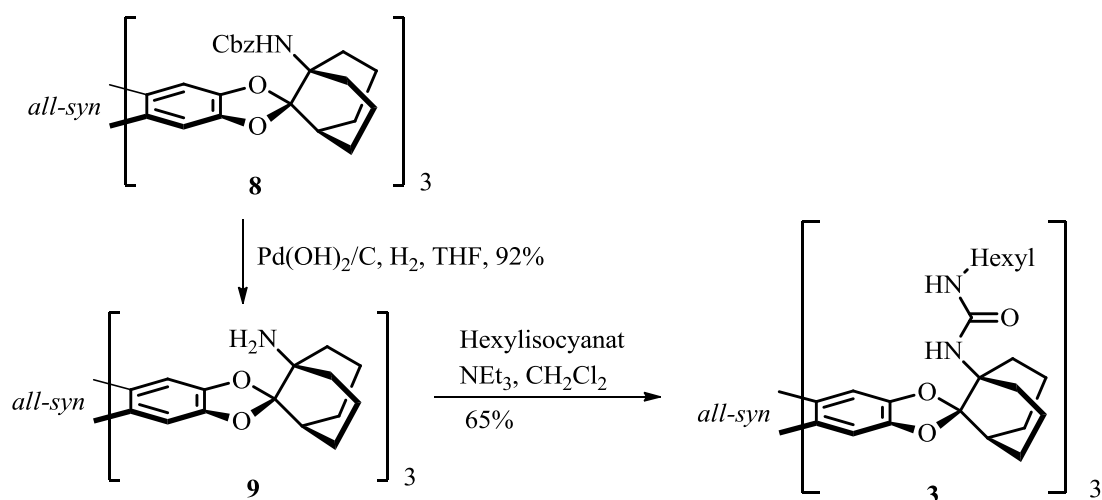
Die sterisch relativ stark abgeschirmte Esterfunktion von *all-syn-7* wird im Folgenden durch die Methode des „nackten Hydroxids“ (Kalium-*tert*-butanolat/Wasser in THF) in die freie Carbonsäure überführt. Diese wird zunächst über die *Shioiri*-Variante der *Curtius*-Umlagerung^[26] mit Diphenylphosphorylazid (DPPA) in das entsprechende Acylazid und

durch nachfolgendes Erhitzen in sein Isocyanat umgewandelt. Das Isocyanat wird ohne Isolierung direkt durch den Einsatz von Benzylalkohol als Cbz-geschütztes Amin **8** abgefangen, welches eine gut aufzureinigende und lagerbare Stufe der Rezeptorsynthese darstellt (Schema 4).



Schema 4. Darstellung des Cbz-geschützten Amins **8**.

Die Freisetzung des Amins **9** durch reduktive Entschützung des Cbz-geschützten Amins erfolgt mit Hilfe des *Pearlman's* Katalysators Pd(OH)₂/C unter Wasserstoffatmosphäre. Die abschließende Modifizierung zum Erhalt des Koffeinrezeptors **3** kann durch Umsetzung von **9** mit Hexylisocyanat erreicht werden (Schema 5).



Schema 5. Modifizierung des Amins **9** führt zum Harnstoff-funktionalisierten Rezeptor **3**.

In der molekularen Erkennung von C₃- und pseudo-C₃-symmetrischen Gastmolekülen wie beispielsweise Koffein ergeben sich nun für ein prochirales Gast-Molekül zwei Möglichkeiten, sich in dem Rezeptor zu orientieren, denn beide enantiotopen Seiten eines Moleküls können sich prinzipiell der Triphenylen-Ebene zuwenden. Daraus entstehen zwei unterschiedliche planar-chirale Komplexe, welche als α - und β -Form bezeichnet werden. Eine Modifikation des Rezeptors mit optisch aktiven Elementen in der Nähe der Bindungsstellen bietet nun die Möglichkeit der enantiofacialen Differenzierung – das heißt, der Bevorzugung

einer der beiden möglichen Komplexformen aufgrund unterschiedlich starker repulsiver Wechselwirkungen des eingelagerten Gasts mit den Kopfgruppen (Abbildung 5).^[27,28]

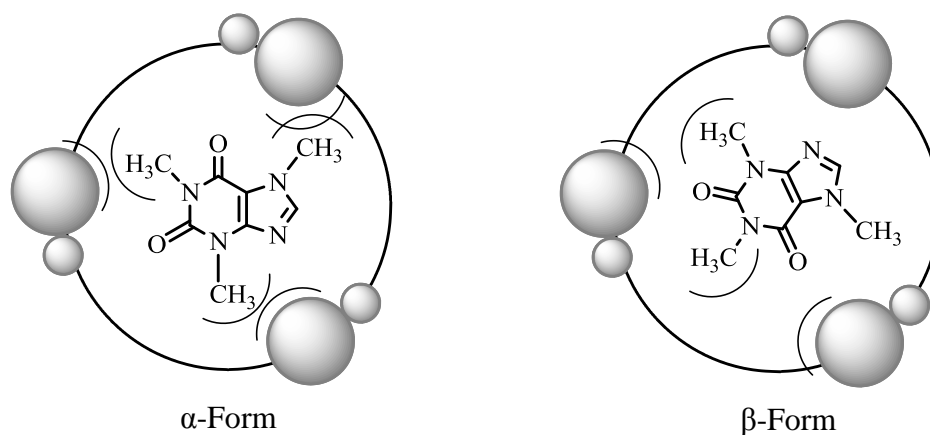


Abbildung 5. Schematische Darstellung des Prinzips der enantiofacialen Differenzierung.

Diese Bevorzugung könnte für nachfolgende Modifizierungsmöglichkeiten eines eingelagerten Gast-Moleküls genutzt werden, da nur eine Seite des Gastes für Transformationen überhaupt zugänglich wäre. Das Prinzip der enantiofacialen Differenzierung von Koffein konnte durch Modifikation des Rezeptorbausteins **9** mit Menthyl- und anderen optisch aktiven Kopfgruppen realisiert werden. Dabei zeigte sich, dass insbesondere Rezeptoren mit sterisch anspruchsvollen Kopfgruppen (Menthyl, 8-Methylmenthyl) eine ausgeprägte Neigung zur enantiofacialen Differenzierung besitzen. Ein Nachteil, welcher allerdings direkt damit zusammenhängt, ist die verhältnismäßig schlechte Zugänglichkeit für größere Gast-Moleküle zum Koordinationsraum des Triphenylenketals, da dieser von den Kopfgruppen selbst „überdacht“ wird.^[20] Mit einem Abstand zwischen den distalen Harnstoffprotonen der Bindungsstellen von etwa 11 Å könnte außerdem die Kavität selbst für die molekulare Erkennung größerer Substrate als Koffein nicht mehr ausreichend Platz bieten. Darüber hinaus bedeutet die Handhabung optisch reiner Isocyanate zur Funktionalisierung der Rezeptoren, aufgrund einer gewissen Instabilität dieser Verbindungen, eine Anfälligkeit für Neben- und Zersetzungsreaktionen.

Um die Problematik der eingeschränkten Zugänglichkeit und Größe der Kavität sowie die Handhabung der Isocyanate zu umgehen, wurde im weiteren Verlauf der Arbeiten von *M. Bomkamp* ein neuartiger Baustein für die Synthese optisch aktiver Rezeptoren gesucht.^[29] Dabei erwies sich das aus dem *Chiral Pool* entstammende Diterpen (–)-Isosteviol **10** (Abbildung 6, ausführliche Abhandlung in Abschnitt 1.2) als sehr vielversprechend, da diese Verbindung als enantiomerenreiner Baustein verfügbar ist und keine nachfolgende chirale Modifizierung nötig macht. Weiterhin weist die Verbindung eine konkave Ausrichtung seiner

funktionellen Gruppen – der Ketofunktion sowie der Carbonsäurefunktion – auf, wobei die Abweichung von der parallelen Anordnung etwa 60° beträgt. Der Kohlenstoff-Kohlenstoffabstand beider Gruppierungen beträgt etwa 7 \AA . Über eine Ketalisierung der Ketofunktion mit Brenzkatechin sollten sich so Triphenylenketale aufbauen lassen, welche in konkaver Ausrichtung die Carbonsäurefunktion für die Anbringung geeigneter Bindungsstellen zur Verfügung haben. Neben der Carbonyl- und Carboxylfunktion verfügt das Molekül zusätzlich über eine Methylgruppe, welche in den Koordinationsraum eines entsprechenden Triphenylenketals hineinragen und so zur Übertragung stereogener Information auf einen eingelagerten Gast befähigt sein sollte.

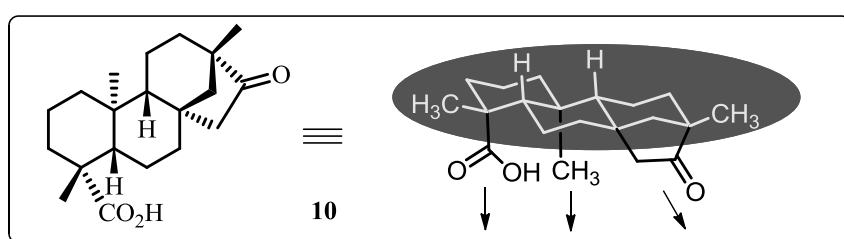
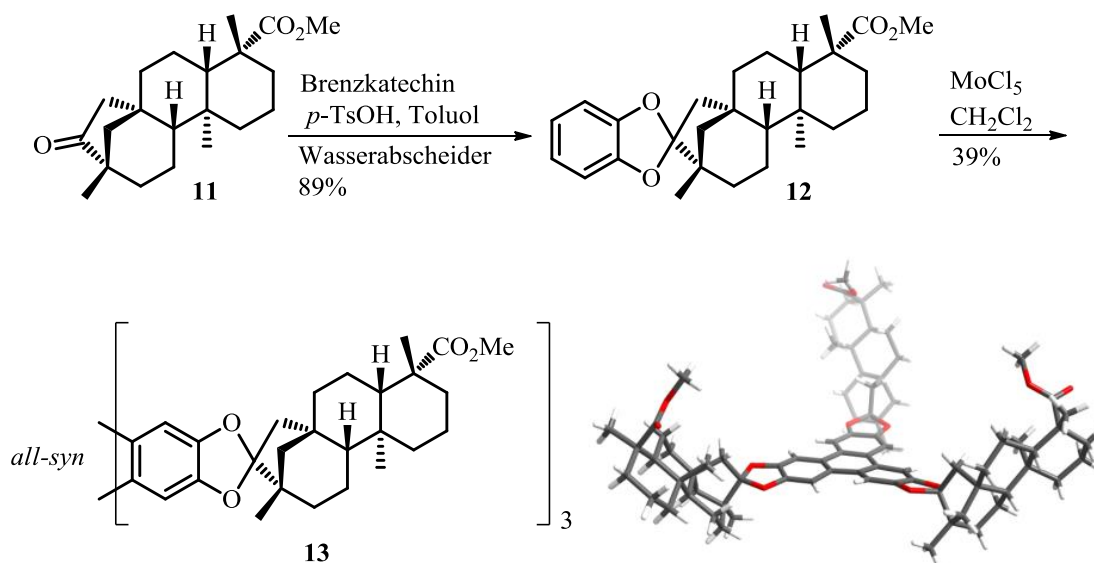


Abbildung 6. Strukturelle Eigenschaften des (-)-Isosteviols.

Im Zuge seiner Dissertation wurde von *M. Bomkamp* die Synthese einer entsprechenden Rezeptorgrundstruktur entwickelt.^[29,30] Der Methylester des (-)-Isosteviols **11**, welcher durch Methylierung von **10** mit *p*-Toluolsulfonsäuremethylester erhältlich ist, wird zunächst mit Brenzkatechin zum entsprechenden Brenzkatechinketal **12** umgesetzt (Schema 6).



Schema 6. Ketalisierung von **11** und nachfolgende oxidative Trimerisierung zum Aufbau des Triphenylenketals *all-syn*-**13**.

12 wird anschließend der oxidativen Trimerisierung unterzogen. Unter Verwendung von MoCl_5 als Oxidationsmittel zeigte sich bemerkenswerterweise die bevorzugte Bildung des *all-syn*-Isomers von **13** (Ausbeute *all-syn-13*: 39%, Ausbeute *anti,anti,syn-13*: 25%) und nicht mehr die erwartete, statistische Bildung eines 3:1-Gemisches mit dem Isomer *anti,anti,syn-13* als Hauptkomponente. Dies ist höchstwahrscheinlich auf einen während der Reaktion auftretenden Templateffekt zurückzuführen: Durch die Oxidation des Brenzkatechinketals zum Triphenylenketal entsteht während der Reaktion aus dem MoCl_5 intermediär Molybdän(IV)-chlorid. Dieses kann im Festkörper die in Abbildung 7 gezeigte, hexamere Struktur einnehmen ($\beta\text{-MoCl}_4$),^[31] welche in etwa die Ausmaße der sich bildenden Kavität aufweist und somit vermutlich eine Vorkoordination der Reaktionspartner über deren Ester-Kopfgruppen bewirkt.

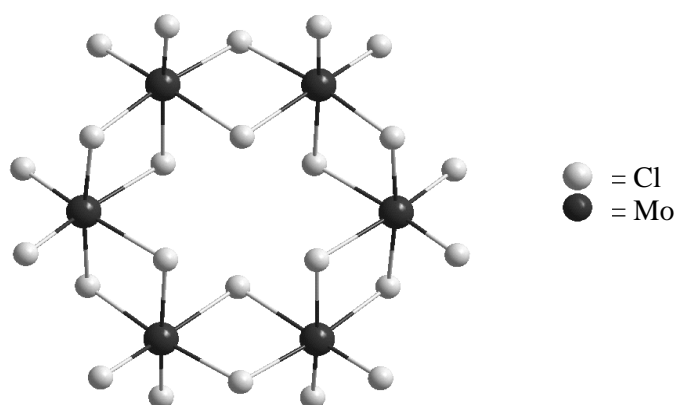
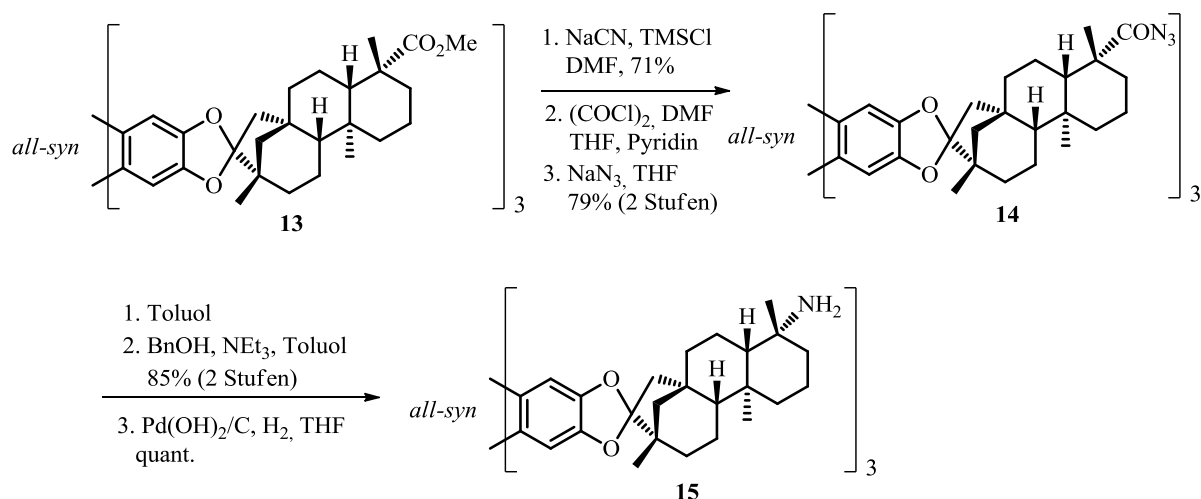


Abbildung 7. Hexamere Molekülstruktur des $\beta\text{-MoCl}_4$.

In *all-syn-13* weisen die Carboxylkohlenstoffatome der Ester-Kopfgruppen einen Abstand von jeweils etwa 18 \AA zueinander auf. Die gebildete Kavität (vgl. Röntgenstrukturanalyse eines Einkristalls, Schema 6) ist somit um ein etwa 1.6-faches größer als die Kavität des Koffeinrezeptors **3**. Die Methylesterfunktionen an den Kopfgruppen werden anschließend mit Hilfe von Natriumcyanid unter Abspaltung von Acetonitril demethyliert (Schema 7). Eine klassische Verseifung analog der zuvor in der Synthese von **3** gezeigten Methode des „nackten Hydroxids“ (vgl. Schema 4) konnte aufgrund der hohen sterischen Anforderungen um die Carboxylfunktion nicht realisiert werden, ebenso wenig konnten von *M. Bomkamp* andere Verseifungsmethoden erfolgreich eingesetzt werden. Über den Weg der Demethylierung kann allerdings ein Angriff an das Carboxylkohlenstoffatom umgangen werden, da so die Modifizierung an der äußeren Peripherie, also der Methylgruppe des Esters, unter Freisetzung des Carboxylats stattfindet.



Schema 7. Darstellung des triaminofunktionalisierten Rezeptorgerüsts *all-syn-15*.

Die Carbonsäurefunktionen werden anschließend mittels des „schlanken“ Azid-Nucleophils in das Acylazid **14** und über eine *Curtius*-Umlagerung in das Isocyanat überführt. Dieses wird, analog der Reaktionsführung zum Koffeinrezeptor **3**, als Cbz-geschütztes Amin abgefangen. Durch reduktive Spaltung der Schutzgruppe (Pd(OH)₂/C, H₂) wird letztlich das Amin **15** freigesetzt. Aufgrund des Verknüpfungsmusters der (–)-Isostevioleinheiten und dem Triphenylen ergibt sich für die Nomenklatur dieser Verbindung somit folgende Grundlage:

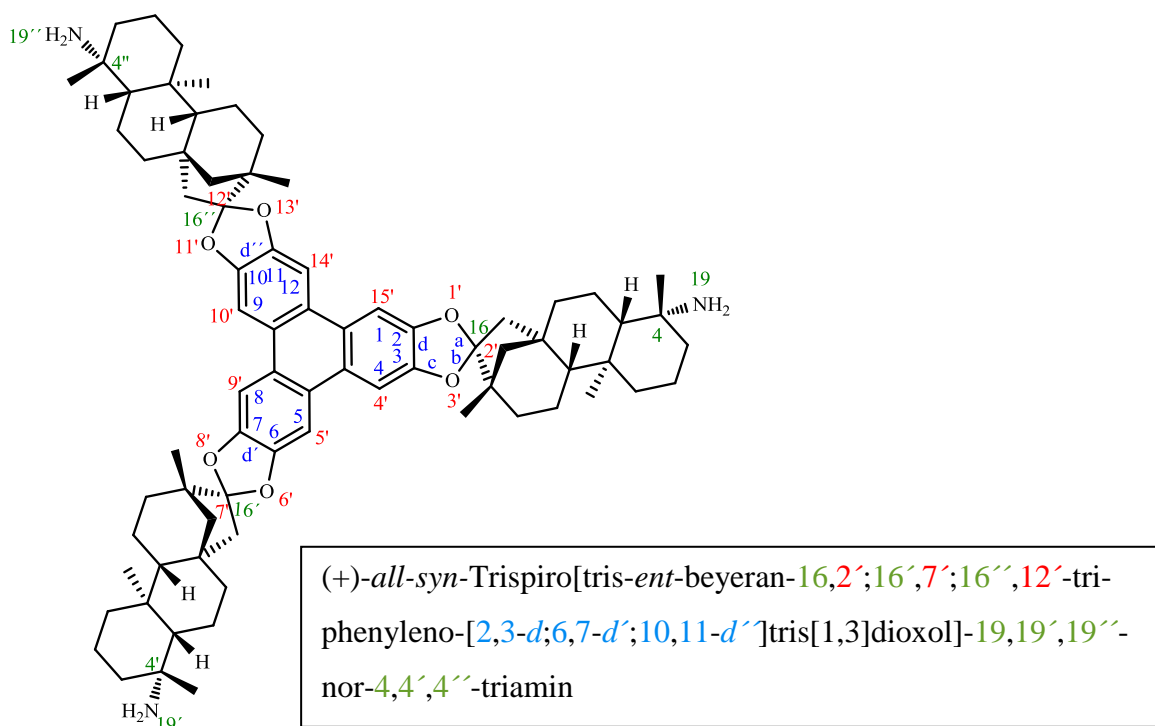


Abbildung 8. Nomenklatur der auf (–)-Isosteviol basierenden Triphenylenketale.

Aufgrund des verhältnismäßig großen Abstandes der Aminfunktionen zur Triphenylenebene (etwa 5 Å) sollten im weiteren Verlauf nun keine Harnstoff-Kopfgruppen eingeführt werden, da dies eine noch höhere Distanz der Bindungsstellen zur Triphenylenebene bedeuten würde (vgl. Abbildung 4). In solch einem supramolekularen System wäre die zeitgleiche Ausbildung von sowohl π,π -Wechselwirkungen als auch Wasserstoffbrückenbindungen nicht möglich. Aus diesem Grund sollten solche funktionelle Gruppen an die Aminfunktionen geknüpft werden, welche die bestehende Aminfunktion in der Ausbildung von Wasserstoffbrückenbindung unterstützen. In einem ersten Versuch wurde deshalb von *M. Bomkamp* ein Methylsulfonyl-funktionalisierter Rezeptor dargestellt, welcher aufgrund der hohen Acidität der Sulfonamide einen exzellenten Wasserstoffbrückendonator darstellen sollte.^[32]

1.2 (-)-Isosteviol

Die so genannte Stevia-Pflanze (*stevia rebaudiana* Bertoni), auch als „Süßkraut“ oder „Honigkraut“ bezeichnet, ist in vielen Teilen Südamerikas – insbesondere jedoch Paraguay und Brasilien – beheimatet. Durch alkoholische Extraktion der Blätter der Stevia-Pflanze können diverse Glykoside gewonnen werden. Diese Glykoside besitzen allesamt ein diterpenoides Grundgerüst und unterscheiden sich in der Art und Anzahl der daran geknüpften Zuckereinheiten.^[33] Den Hauptbestandteil der Glykoside stellt das Steviosid **16** dar (Abbildung 9), an dessen Diterpen-Gerüst drei Glukosemoleküle β -ständig gebunden sind.

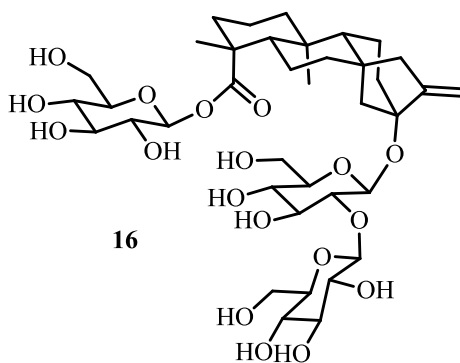
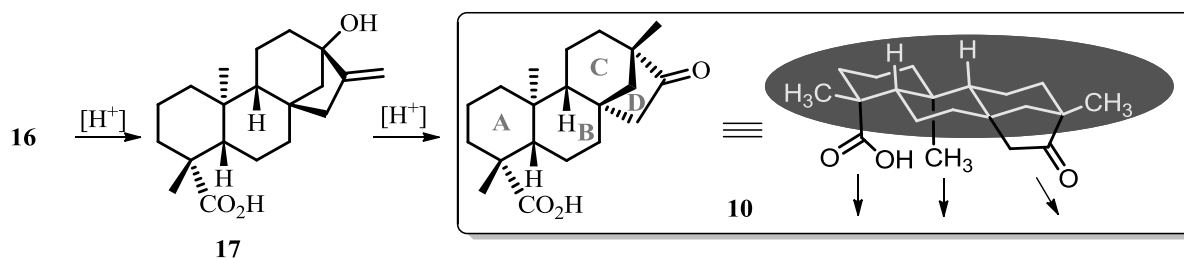


Abbildung 9. Struktur von Steviosid **16**.

Steviosid **16** wird aufgrund seiner enormen Süße (etwa um ein 300-faches süßer als Rohrzucker) in vielen Teilen Asiens und Südamerikas als alternatives, kalorienfreies Süßungsmittel benutzt.^[34] Seit Dezember 2011 ist es ebenfalls in der Europäischen Union als Lebensmittelzusatzstoff zugelassen.^[35] Abgesehen von den Eigenschaften als Süßstoff ist Steviosid jedoch auch in vielerlei Hinsicht biologisch aktiv und weist unter anderem blutdrucksenkende, entzündungshemmende und Antitumor-Eigenschaften auf.^[36]

Saure Hydrolyse von Steviosid mit beispielsweise Salzsäure oder Bromwasserstoffsäure, welche auch in großem Maßstab durchführbar ist,^[29] führt zur Abspaltung der Zuckereinheiten und der intermediären Bildung des Aglykons Steviol **17** (Schema 8). Unter diesen sauren Bedingungen lagert Steviol über ein nichtklassisches Kation zu dem *ent*-Beyeran-basierten, optisch aktiven Diterpen (-)-Isosteviol **10** um.^[37]



Schema 8. Gewinnung und strukturelle Eigenschaften von (–)-Isosteviol **10**.

Als Metabolit von Steviosid weist auch (–)-Isosteviol einige Eigenschaften auf, welche es als biologisch aktive Substanz ausweisen. Diese Merkmale beinhalten kardioprotektive,^[38] zytotoxische^[39] und antibakterielle Eigenschaften^[40] sowie die Fähigkeit zur Regulierung des Insulinspiegels.^[41]

Über die letzten Jahre ist (–)-Isosteviol primär aus zwei Gründen in den Fokus der organischen Chemie getreten. Zum einen zeigen eine Vielzahl von (–)-Isosteviol-Derivaten teils signifikant höhere biologische Aktivitäten als (–)-Isosteviol selbst.^[40,42] Daher ist die Suche nach immer neuen Derivaten und möglichen Einsatzgebieten in der medizinischen Chemie ein quasi unerschöpfliches Forschungsgebiet.

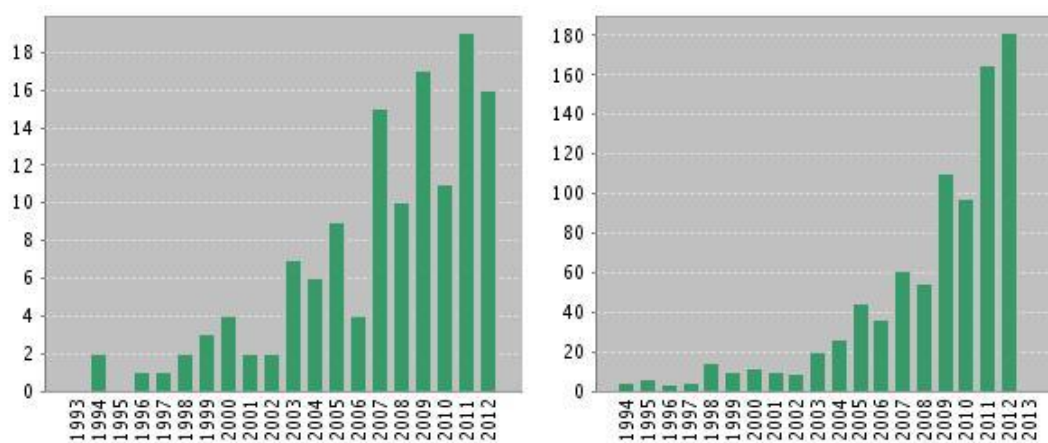


Abbildung 10. Anzahl der Publikationen (links) und Zitationen (rechts) zu (–)-Isosteviol über die letzten zehn Jahre.¹

Dies spiegelt sich in der stetig steigenden Anzahl der Publikationen (Abbildung 10, linke Graphik) und Zitationen (Abbildung 10, rechte Graphik) der letzten Jahre wider. Zum anderen stellt (–)-Isosteviol aufgrund seiner fast einzigartigen strukturellen Besonderheiten einen äußerst interessanten Baustein in der organischen Synthese dar. Die konkave Ausrichtung von sowohl Keto- als auch Carbonsäurefunktion auf der gleichen Seite des Moleküls (vgl.

¹ <http://www.isiknowledge.com> (Suchbegriff: (–)-Isosteviol, Citation Report 05.01.2013).

Abbildung 6, C-C-Abstand der funktionellen Gruppen: 7 Å, Abweichung von paralleler Orientierung: 60°) führt dazu, dass innerhalb eines einzigen optisch reinen Moleküls neben dem lipophilen *ent*-Beyerangerüst gleichzeitig eine hydrophile Region vorzufinden ist,^[43] was den Baustein für diverse Einsatzgebiete in der organischen Chemie – beispielsweise supramolekulare Chemie und Organokatalyse – äußerst attraktiv macht.

1.2.1 Derivate und deren Eigenschaften

1.2.1.1 Mikrobielle Hydroxylierungen

Die Methode der mikrobiellen Hydroxylierung/Oxidation (das heißt, Behandlung organischer Substrate mit Kulturen oder Mikroorganismen) ermöglicht häufig die Modifizierung, beziehungsweise den Angriff an Positionen im Molekül, welche durch konventionelle Methoden der organischen Chemie nicht erreichbar sind. Derart modifizierte Abkömmlinge von beispielsweise Terpenen verfügen häufig über erhöhte biologische und zytotoxische Aktivitäten,^[44] weshalb die Transformation von (–)-Isosteviol mit Hilfe von mikrobiellen Systemen ein vielversprechendes Forschungsgebiet darstellt.

In Analogie zu einigen strukturverwandten Diterpenen der Kauran-Reihe kann (–)-Isosteviol durch eine Reihe von Mikroorganismen zu größtenteils einfach oder mehrfach hydroxylierten Derivaten umgesetzt werden.^[45] Literaturbekannt sind durch Kulturen und Mikroorganismen hervorgerufene Modifikationen an insgesamt acht Positionen (Positionen **1, 6, 7, 9, 11, 12, 15** und **17**, Abbildung 11, graue Markierungen) des (–)-Isosteviolgerüsts.

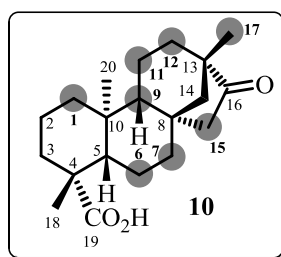


Abbildung 11. Durch Mikroorganismen modifizierbare Positionen am *ent*-Beyeran-Gerüst.

Die Transformationen an den hervorgehobenen Zentren im Molekül können durch Behandlung von (–)-Isosteviol mit beispielsweise dem pilzstämmigen Pathogen *Gibberella fujikuroi*,^[46,47] den Pilzen *Aspergillus niger*, *Rhizopus arrhizus* und *Penicillium*

chrysogenum^[47] sowie den Bakterien *Actinoplanes sp.*, *Mucor recurvatus* und *Cunninghamella blakesleeana*^[48] erzielt werden.

Eine große Anzahl der so erhaltenen Hydroxylierungs- beziehungsweise Oxidationsprodukte weist, wie zu erwarten war, eine stark erhöhte Bioaktivität auf. Folgeprodukte **18a-e** (Abbildung 12, linke Spalte) besitzen beispielsweise die Fähigkeit, die Virusaktivität des Epstein-Barr-Herpesvirus, welcher mit dem Wachstum von Tumorzellen in Verbindung gebracht wird, zu hemmen.^[49] Derivate **19a-d** (Abbildung 12, mittlere Spalte) weisen eine gewisse Wirksamkeit gegen Androgeninsuffizienz, einem Hormonmangel bei Männern, auf, deren Potenzial sogar teils das des Testosterons übertrifft. Die Substrate **20a-d** (Abbildung 12, rechte Spalte) besitzen hingegen entzündungshemmende Eigenschaften.^[50]

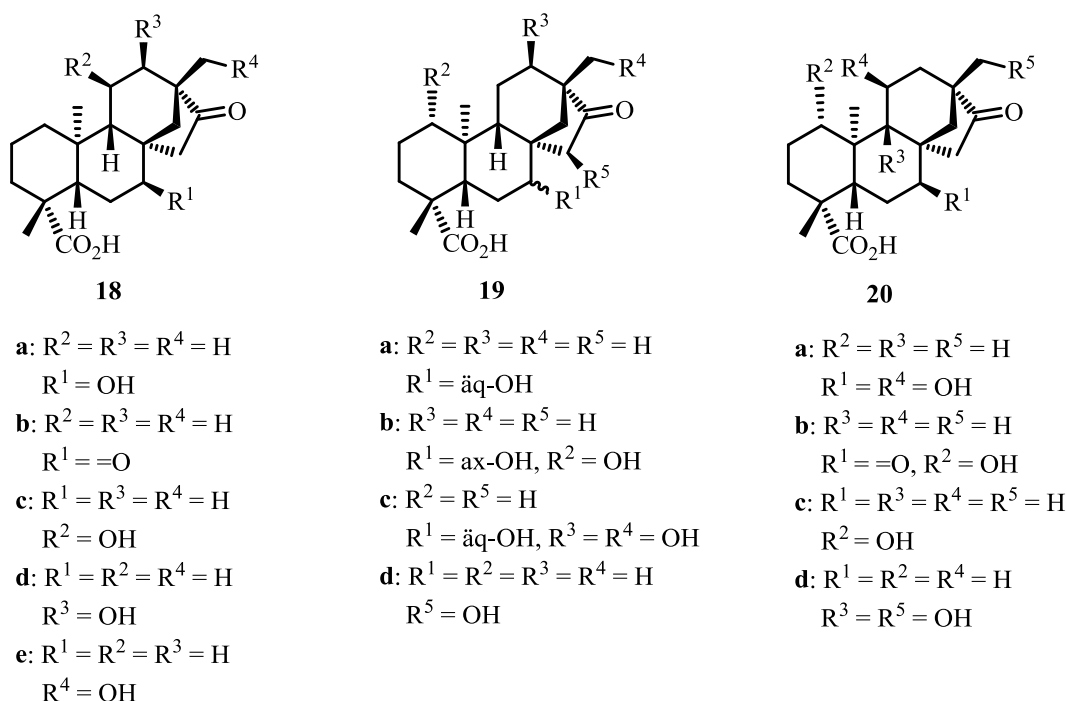


Abbildung 12. Biologisch aktive Folgeprodukte des (-)-Isosteviols.

Da die Behandlung von (-)-Isosteviol selbst und auch einiger seiner Derivate^[51] mit Kulturen und Mikroorganismen Zugang zu ausschließlich hydroxylierten Derivaten und – in seltenen Fällen – Ketoverbindungen bietet, wurde insbesondere innerhalb der letzten Dekade die Synthese andersartig funktionalisierter, über klassische organische Synthese zugängliche Derivate verfolgt und die entsprechend erhaltenen Substrate auf ihre zytotoxischen Aktivitäten hin untersucht.

1.2.1.2 Konventionelle organische Transformationen

Unter Anwendung konventioneller organischer Reaktionsbedingungen sind prinzipiell drei Positionen des (-)-Isosteviolgerüsts modifizierbar (Abbildung 13, graue Markierungen).

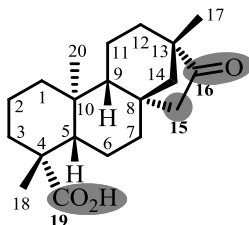
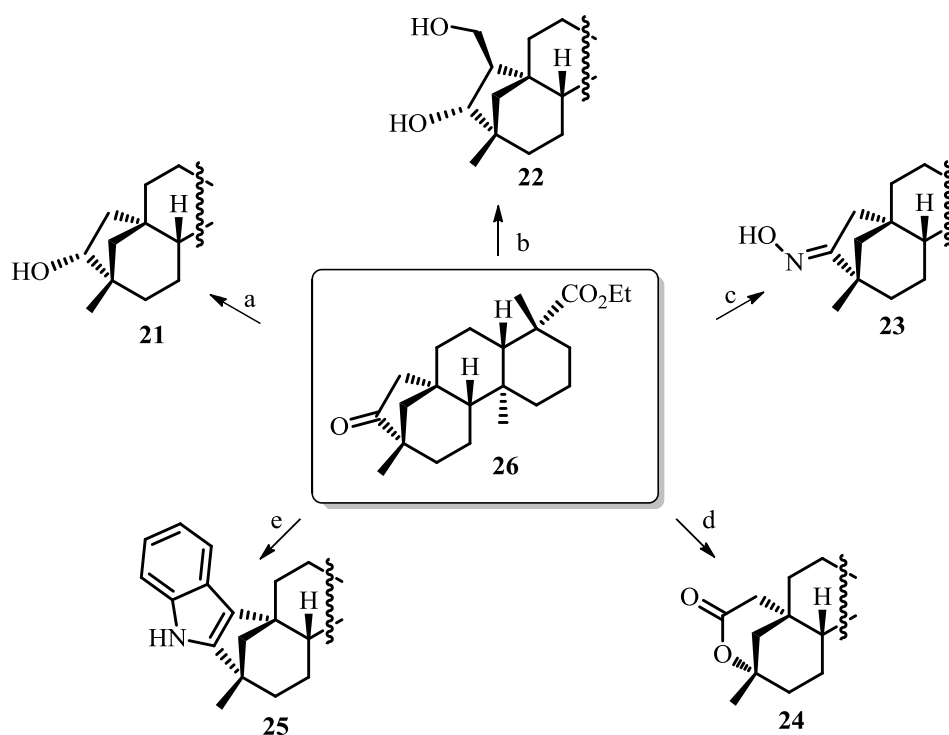


Abbildung 13. Reaktive Zentren am (-)-Isosteviolgerüst.

Dies beinhaltet zum einen die Carbonsäurefunktion (Position **19**), zum anderen die Positionen **15** und **16** des fünfgliedrigen D-Ringes, welcher die Ketofunktion trägt. Trotz der relativ geringen Anzahl an Kohlenstoffatomen, an denen Reaktionen ausgeführt werden können, gibt es eine mannigfaltige Transformationsmöglichkeiten für ebendiese reaktiven Zentren.

Besonders im Rahmen der Arbeiten von *Tao et al.* konnte eine große Vielfaltigkeit an Derivaten des (-)-Isosteviols synthetisiert und unter anderem die direkt aus dem (-)-Isosteviolethylester **26** zugänglichen Verbindungen **21**, **22**, **23**, **24** und **25** (Schema 9) als Substanzen mit auffällig erhöhter biologischer Aktivität identifiziert werden. Sie sind in der Lage, das Enzym α -Glucosidase zu hemmen, ein Vorgang welcher zur Bekämpfung des „Diabetes mellitus Typ II“ eine große Rolle spielt.^[52] Des weiteren zeigten **21** sowie **22** eine erhöhte cytotoxische Aktivität gegenüber Tumorzellen des Typs B16-F10,^[42] wobei **22** zusätzlich gegenüber den Bakterien *Staphylococcus aureus* eine gewisse Wirksamkeit bewies.^[40] Die Reduktion der Ketofunktion von **26** unter Verwendung von Natriumborhydrid führt dabei zur stereoselektiven Darstellung des entsprechenden Alkohols **21**, dessen Hydroxyfunktion (*R*)-Konfiguration aufweist.^[53] Die Konfiguration konnte mittels röntgenkristallographischer Analyse eines Einkristalls bestätigt werden, das Zustandekommen von Stereoselektivität kann durch die sterischen Gegebenheiten im Molekül erklärt werden. Der Angriff des Hydrid-Ions findet von der konvexen Seite des Moleküls statt, da die konkave Seite sterisch zu stark abgeschirmt ist (vgl. Schema 8). Über eine Eintopf-Aldol-Cannizzaro Reaktion^[54] kann, durch Zugabe von Formaldehyd zu einer basischen Lösung von **26**, das Diol **22** erhalten werden.^[55] Neben dem gezeigten Ethylester weisen eine Reihe weiterer Alkylester ein ebenfalls stark erhöhtes Potenzial gegenüber der α -Glucosidase auf.



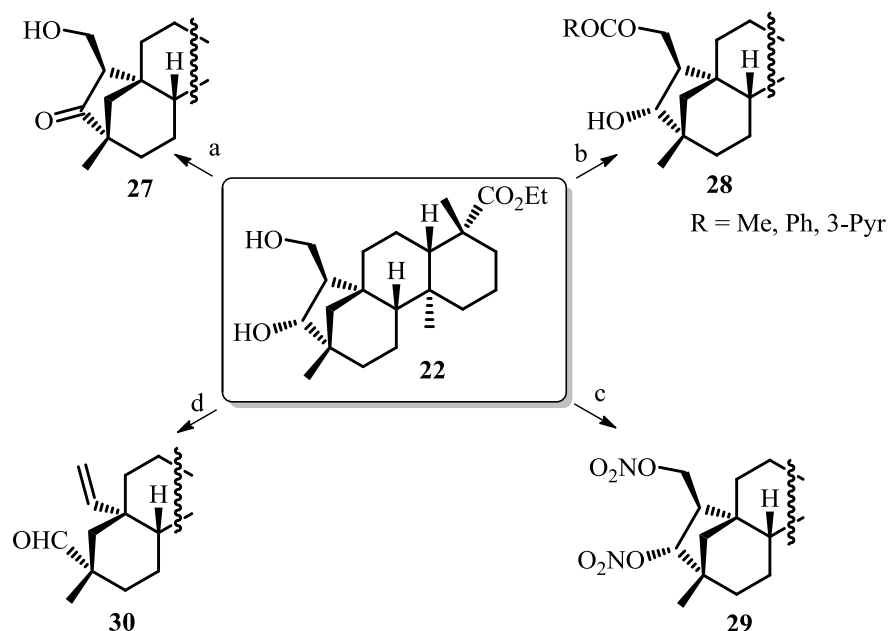
Schema 9. Modifizierungsmöglichkeiten von (-)-Isosteviol und seinen Estern. a) NaBH_4 , EtOH, 0 °C, 1 h, 96%; b) HCHO, NaOEt, EtOH, 60 °C, 3 h, 90%; c) $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$, NaHCO_3 , EtOH, 60 °C, 2 h, 95%; d) *m*-CPBA, CH_2Cl_2 , 0 °C, 5h, 71%; e) HCl, AcOH, PhNHNH_2 , Rückfluss, 3 h, 91%.

Die Ketofunktion am (-)-Isosteviol-D-Ring kann weiterhin in eine Reihe von Imin-Derivaten transformiert werden, durch Reaktion von **26** mit Hydroxylamin Hydrochlorid kann so zum Beispiel das entsprechende *E*-Oxim **23** isoliert werden. Über eine *Beckmann*-Umlagerung^[56] und eine Indol-Synthese nach *Fischer*^[57] wurden **24** sowie **25** erhalten.

Einige der in Schema 9 vorgestellten (-)-Isosteviol-derivate wurden von *Tao et al.* erneut als Ausgangspunkt für Modifikationen eingesetzt, was zur Isolierung von weiteren bioaktiven Substraten führte. Ausgehend von dem Oxim **23** konnte über eine *Beckmann*-Umlagerung das zu **24** analoge Lactam dargestellt werden. Außerdem wurde durch Reduktion von **23** mit elementarem Nickel unter Wasserstoffatmosphäre zum einen das freie Amin (Lösungsmittel: THF) sowie andererseits das entsprechende Ethylamin (Lösungsmittel: EtOH) erhalten. Jedes dieser Derivate verfügt über die bereits vorgestellte Aktivität gegenüber der α -Glucosidase.

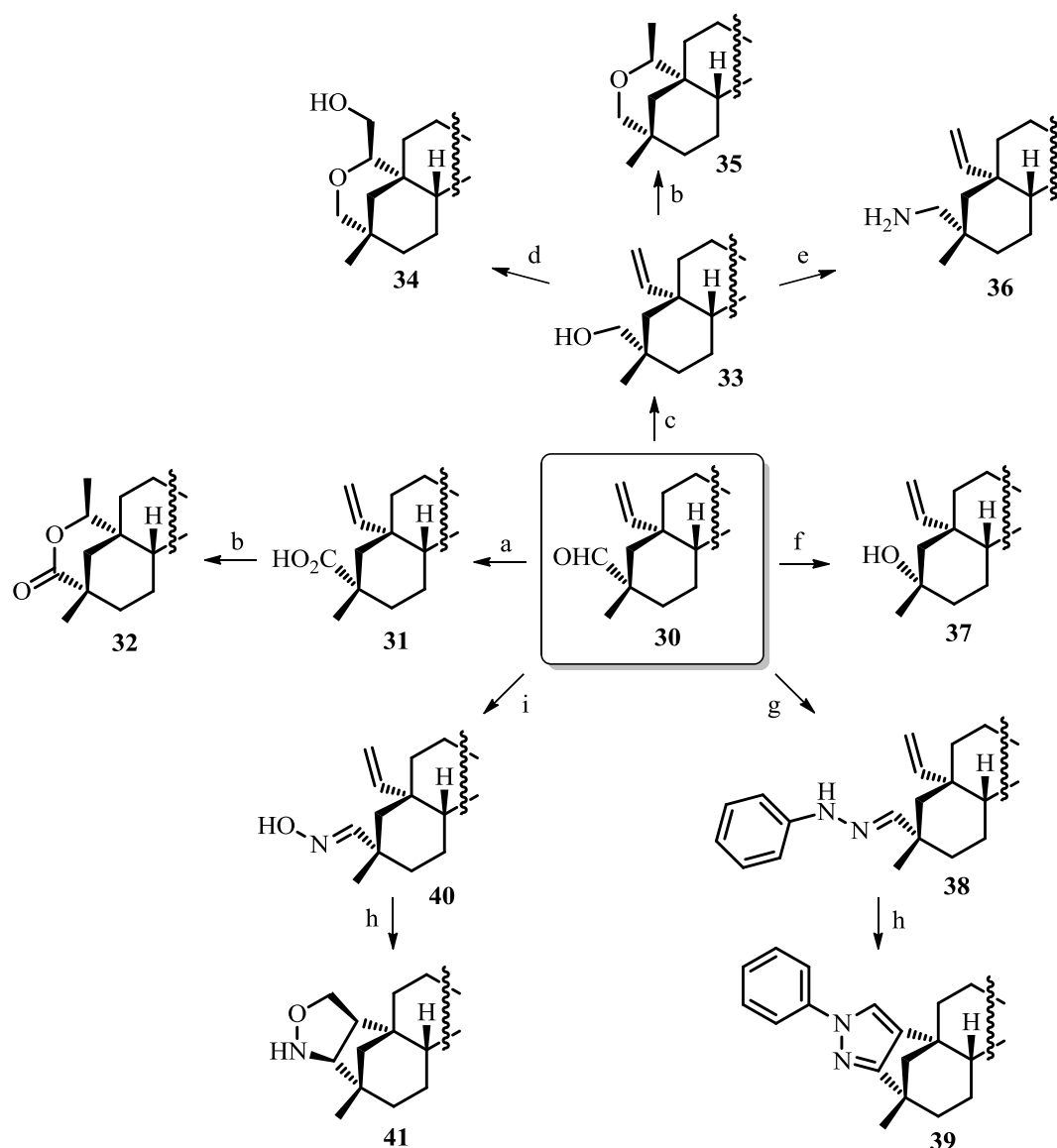
Aufgrund seiner zwei funktionellen Gruppen, die zusätzlich relativ nah zueinander lokalisiert sind, stellt das über die Eintopf-Aldol-*Cannizzaro*-Reaktion dargestellte Diol **22** ebenfalls einen vielseitig einsetzbaren Baustein für weiterführende Umsetzungen dar (Schema 10). Neben Hemmung der α -Glucosidase (**27** und **28** [R = Me, Ph]) konnte cytotoxische Aktivität gegenüber den Bakterien *Bacillus subtilis* (**29** und **28** [R = 3-Pyr]) und *Staphylococcus aureus* (**27** und **29**) sowie gegenüber Tumorzellen des Typs B16-F10 (**28** [R = 3-Pyr]) nachgewiesen

werden. Durch Tosylierung der primären Hydroxyfunktion von **22** unter Standardbedingungen und den darauf folgenden Einsatz von Base konnte eine *Grob-Fragmentierung*^[58] induziert werden, welche zum Erhalt des Ringöffnungsproduktes **30** führte.



Schema 10. Weiterführende Modifikationen ausgehend von Diol **22**. a) PCC, CH₂Cl₂, R.T, 1 h, 82%; b) RCOCl, NEt₃, Toluol, 25 °C, 2 h; c) HNO₃, H₂SO₄, CH₂Cl₂, 3 h, 80%; d) TsCl, Pyridin, 25 °C, 18 h, 75%, dann NaOH, CH₃CN, 25 °C., 3 h, 96%.

Das Prinzip der weiterführenden Synthese ließ sich nun wiederum auch auf **30** anwenden, welches erneut in dem Erhalt einer großen Anzahl biologisch aktiver Folgeprodukte resultierte (Schema 11). So sind, ausgehend von **30**, Oxidations- und Reduktionsprodukte zugänglich, welche wiederum durch lewisäurekatalysierte Cyclisierungsreaktionen in diverse heterocyclische Verbindungen transformiert werden konnten. Ebenso ließen sich aus **30** das Phenylhydrazon **38** und das Oxim **40** darstellen. Diese Substrate können gleichfalls unter Einfluss von Bortrifluorid-Etherat in das Pyrazol **39**, beziehungsweise in das Isoxazolidin **41** umgewandelt werden. Cytotoxische Evaluierungen zeigten auch bei diesen Substraten erhöhte Aktivität gegenüber den Tumorzellen des Typs B16-F10 (**33**, **36**, **37**, **39**, **40**, **41**) sowie den Bakterien *Staphylococcus aureus* (**31**, **32**, **33**, **34**, **35**, **37**, **40**) und *Bacillus subtilis* (**31**, **32**, **33**, **34**, **37**, **40**).



Schema 11. Biologisch aktive Folgeprodukte ausgehend von **30**. a) Jones-Reagenz,^[59] Aceton, 0 °C, 2 h, 90%; b) BF₃·OEt₂, CH₂Cl₂, Rückfluss, 30 h, 74%; c) NaBH₄, EtOH, 0 °C, 10 min, 96%; d) *m*-CPBA, CH₂Cl₂, 0 °C, 5 h, 78%; e) TsCl, Pyridin, 25 °C, 12 h, 85%, dann NaN₃, DMF, 80 °C, 3 h, 80%, dann PPh₃, H₂O, 65 °C, 3 h, 85%; f) MeOH, NaOH, H₂O₂, 65 °C, 4 h, 75 %; g) EtOH, AcOH, PhNHNH₂, 10 °C, 2 h, 81%; h) BF₃·OEt₂, Toluol, 80 °C, 1 h; i) NH₂OH·HCl, NaHCO₃, EtOH, 60 °C, 2 h, 97%.

Bei Betrachtung der biologisch aktiven Spezies lassen sich abschließend einige Struktur-Aktivität-Beziehungen aufstellen. Zum einen weisen diejenigen Substrate, die eine oder mehrere freie Hydroxygruppen besitzen, eine wesentlich höhere Aktivität als (-)-Isosteviol selbst auf. Die Aktivität steigt dabei mit der Anzahl der im Molekül vorhandenen OH-Funktionen. Zum anderen besitzen die jeweils freien Carbonsäuren eine niedrigere Bioaktivität als die entsprechenden Ester. Die Einführung von Amin- oder Oximfragmenten in das (-)-Isosteviolgerüst trägt, ebenso wie die Einführung heterocyclischer Fragmente, zur Steigerung der cytotoxischen Aktivität bei.^[40,52]

1.2.2 Einsatz von (-)-Isosteviol in der organischen Synthese

Abgesehen von der Anwendung in Programmen der medizinischen Chemie zur Evaluierung biologischer Aktivitäten finden (-)-Isosteviol und einige seiner Derivate Einsatz in hauptsächlich zwei großen Gebieten der organischen Synthese – der supramolekularen Chemie und der Organokatalyse. Dies ist auf die einzigartigen strukturellen Begebenheiten dieses Moleküls und den damit verbundenen Eigenschaften zurückzuführen.

1.2.2.1 Supramolekulare Chemie

Aufgrund des starren, „chemisch inerten“ Rückgrades und den zwei funktionellen Gruppen (Ketofunktion und Carbonsäurefunktion) an den beiden Enden des Moleküls weist (-)-Isosteviol zwei fundamental wichtige strukturelle Eigenschaften für eine Anwendung in der supramolekularen Chemie auf. Die starre Grundstruktur des Diterpenoids schränkt die Freiheitsgrade ein und ermöglicht so eine hervorragende Präorganisation der Moleküle.^[2,4,5,60] Weiterhin erlauben Transformation und Modifizierung einer oder beider funktioneller Gruppen die Darstellung von Derivaten mit genau den (strukturellen) Eigenschaften, wie sie für gewünschte Systeme benötigt werden. Eben diese Sachverhalte wurden sich im Arbeitskreis *Waldvogel* bereits in der Synthese von Triphenylenketalen mit einem (-)-Isosteviol-Rückgrat zunutze gemacht (vgl. Abschnitt 1.1.1).

(-)-Isosteviol selbst weist schon die Fähigkeit zur Ausbildung von supramolekularen Wechselwirkungen mit anderen Molekülen auf. So bildet (-)-Isosteviol mit aromatischen Substraten wie zum Beispiel Anilin oder Toluol kristalline Komplexe. Diese werden stabilisiert über Wasserstoffbrückenbindung zwischen einerseits den (-)-Isosteviolmolekülen untereinander und andererseits zwischen (-)-Isosteviol und z.B. der Aminfunktion des Anilins.^[61] So entstehen im Festkörper Doppelhelices. Die einzelnen helicalen Stränge bestehen aus Isosteviolmolekülen, wohingegen die Stränge untereinander durch die aromatischen Substrate verknüpft sind. Darüber hinaus ist jede Helix über Wasserstoffbrücken mit einer benachbarten Helix verbunden.

Durch Verknüpfung von zwei (-)-Isosteviolmolekülen können pinzettenartige Strukturen der Form **42** und **43** dargestellt werden (Abbildung 14). Dabei können sowohl die Keto- als auch die Carbonsäurefunktion als Ausgangspunkt für die chemische Bindung dienen. Stereoselektive Reduktion der Ketofunktion von (-)-Isosteviol^[40,62] und darauf folgende Reaktion mit aliphatischen Dicarbonsäurechloriden führt zur Bildung von Dicarbonsäuren **42**,

dessen Bausteine durch verschiedene (Poly-)Methylen-Spacer verbrückt sein können.^[63] Diese Art von Substraten weist, in Abhängigkeit von der Kettenlänge, tuberkulostatische Aktivität auf.^[62] Weiterhin sind sie in der Lage, über Transportvorgänge Eisen(III)-picrate durch eine flüssige Chloroformmembran (welche als Modell für eine Zellmembran fungiert) zu schleusen.^[64]

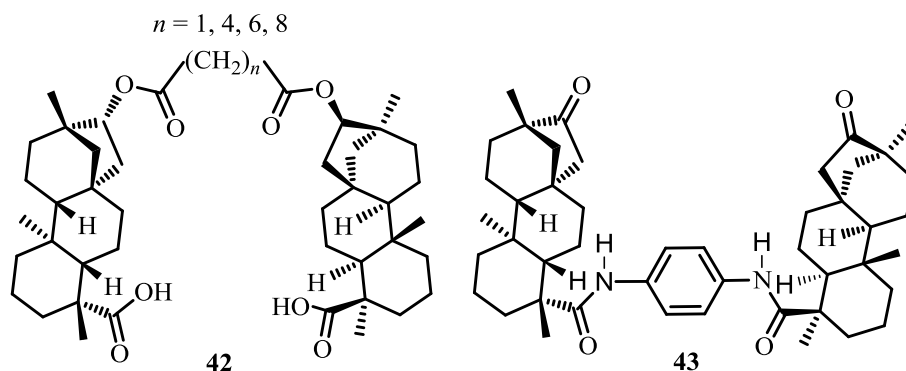
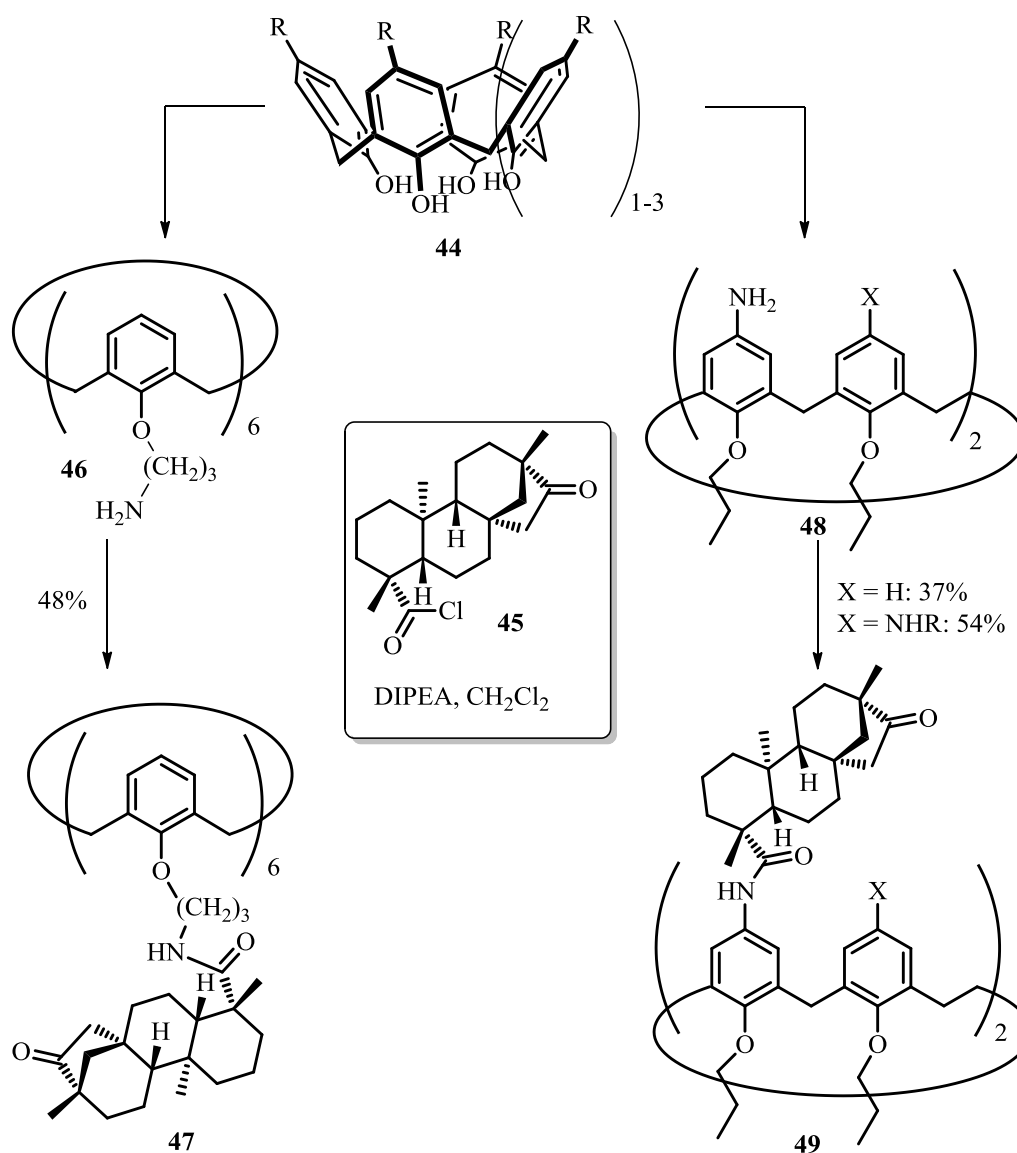


Abbildung 14. Pinzettenartige Strukturen des (-)-Isosteviols.

Durch Aktivierung der (-)-Isosteviol-Carbonsäure und Reaktion mit Diolen,^[65] Dibromalkanen^[66] oder Diaminen^[67,68] können Strukturen der Art **43** erhalten werden. Die Diamide weisen ebenfalls ein hohes Potenzial als Rezeptoren und Träger von Aminosäurepicraten durch eine Chloroformphase auf,^[67] mit teils höherem Extraktionsvermögen als das makrocyclische Dibenzo-18-Krone-6. Makrocyclische Verbindungen sind aufgrund ihrer Fähigkeit, in supramolekularen Systemen als Wirt-Moleküle zu fungieren und in molekularen Erkennungsvorgängen zu partizipieren, im Bereich der supramolekularen Chemie von großem Interesse.^[69] Ausgehend von (-)-Isosteviol sind eine Reihe von makrocyclischen Substraten zugänglich, von denen einige auf die bereits vorgestellten pinzetteartigen Strukturen zurückzuführen sind. So kann zum Beispiel durch zweifache Veresterung von **42** ($n = 4$) mit einem endständigen Diol sowie Malonsäuredichlorid als zusätzlicher Abstandshalter ein entsprechender Makrocyclus erhalten werden, welcher ebenfalls erhöhte antituberkulostatische Aktivität aufweist.^[70]

Calixarene der allgemeinen Form **44** (Schema 12), ihrerseits eine Untergruppe der makrocyclischen Verbindungen, haben weit verbreiteten Einsatz als Rezeptoren für verschiedenste Arten von Molekülen gefunden.^[71] Sie können sowohl am oberen als auch am unteren Rand leicht funktionalisiert werden, welches eine gute Ausgangslage für die Darstellung von Rezeptoren mit unterschiedlichen Wechselwirkungsverhalten ist.



Schema 12. Calixarene modifiziert mit (-)-Isosteviol.

So sind, aufbauend auf der Calixaren-Grundstruktur, Wirt-Moleküle für kationische, anionische und neutrale Moleküle zugänglich. Durch Reaktion von (-)-Isosteviol mit zum Beispiel Thionylchlorid wird das entsprechende Carbonsäurechlorid **45** erhalten. Die Reaktion von **45** mit Hexaaminocalix[6]aren **46** unter basischen Bedingungen führt zur Funktionalisierung des unteren Randes des Calixarens unter Bildung von **47** (Schema 12).^[72] Ebenso führt die Reaktion von **45** mit dem Calix[4]aren **48** zur Funktionalisierung des oberen Randes unter Bildung des Calixaren-Isosteviol-Konjugats **49**. Die Synthese dieser makrocyclischen Derivate wurde mit dem Ziel durchgeführt, Rezeptoren zu erhalten, welche in molekularen Erkennungsprozessen für Saccharide und organische Anionen eingesetzt werden können. Weiterhin sollten aus ihnen künstliche Ionenkanäle aufgebaut werden

können. Weiterführende Studien zu diesem Thema sind allerdings noch nicht publiziert worden.

1.2.2.2 Organokatalyse

Da (–)-Isosteviol ein leicht erhältlicher, aus dem *Chiral Pool* entstammender Baustein ist, hat er über die letzten Jahre eine stetig größer werdende Aufmerksamkeit für die Anwendung als chirales Hilfsmittel in der organokatalytischen Chemie erlangt. Die Kombination mit Aminosäuren wie zum Beispiel Prolin führt zur Bildung von optisch aktiven Konjugaten der Art **50** (Abbildung 15).

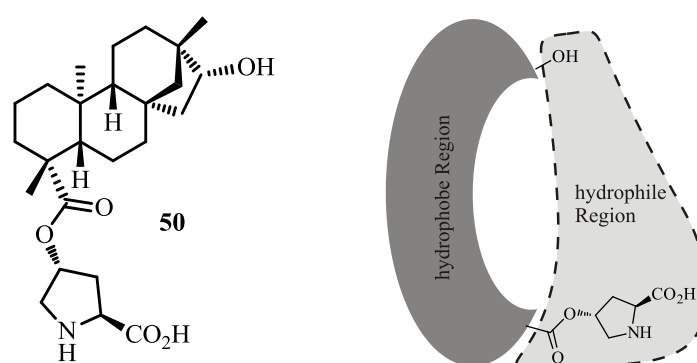
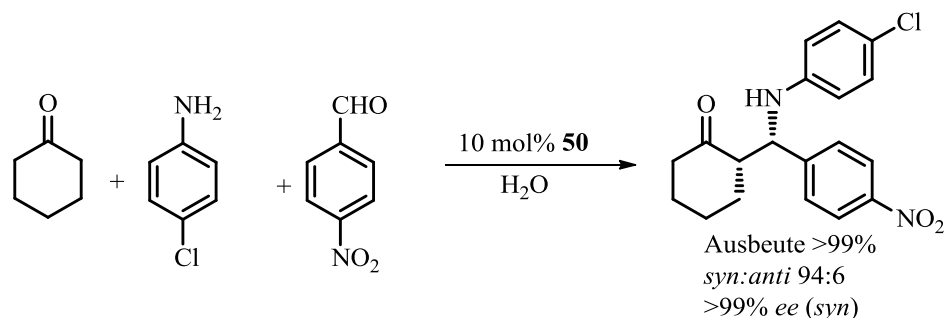


Abbildung 15. Amphiphiles (–)-Isosteviol-Prolin-Konjugat.

Dieses (–)-Isosteviol-Prolin-Konjugat weist aufgrund des lipophilen Diterpengerüsts und den daran geknüpften Hydroxy- und Carbonsäurefunktionen amphiphile Eigenschaften auf, welches die Möglichkeit zur Reaktion von organischen Substraten im wässrigen Medium eröffnet. Dies stellt eine höchst umweltfreundliche Alternative für eine Reihe an stereoselektiven Transformationen dar, die bis dahin ausschließlich in organischen Lösungsmitteln durchgeführt werden konnten. **50** wurde beispielsweise in der stereoselektiven *Mannich*-Reaktion eingesetzt.^[73] Die *Mannich*-Reaktion^[74] ist eine vielseitig einsetzbare C-C-Bindungsbildungsreaktion für die Synthese von β -Aminocarbonylstrukturen. Durch den Einsatz von optisch aktiven Auxiliaren wird ein stereoselektiver Reaktionsverlauf ermöglicht, was Zugang zu vielversprechenden Substraten für Programme der medizinischen Chemie und die Synthese von Naturstoffen liefert. Von *Tao et al.* konnte gezeigt werden, dass die Zugabe von 10 mol% des Konjugats **50** zu der Reaktion von Cyclohexanon mit zum Beispiel *p*-Chloranilin und *p*-Nitrobenzaldehyd in Wasser das entsprechende *Mannich*-Produkt quantitativ mit einem Diastereomerenverhältnis von 94:6 und einem exzellenten

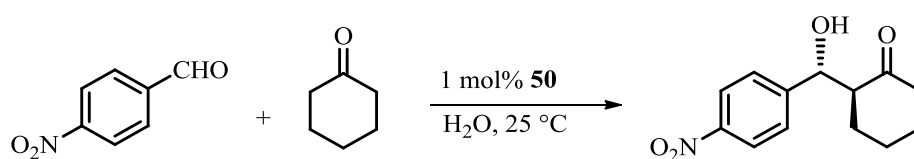
Enantiomerenüberschuss von >99% liefert (Schema 13). Diese Reaktion verläuft ohne jegliche Zugabe von zusätzlichem organischen Lösungsmittel.



Schema 13. Stereoselektive *Mannich*-Reaktion unter Verwendung des Konjugats **50**.

Auf diese Weise wurde das Protokoll einer asymmetrischen Eintopf-Drei-Komponenten-*Mannich*-Reaktion unter sehr milden Reaktionsbedingungen entwickelt, welche Zugang zu einer Vielzahl an optisch aktiven β -Aminocarbonylstrukturen bietet.

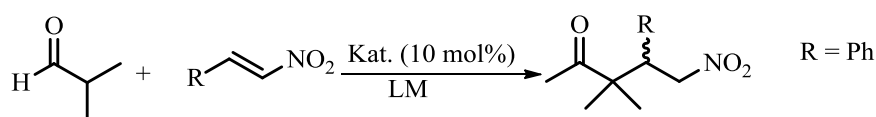
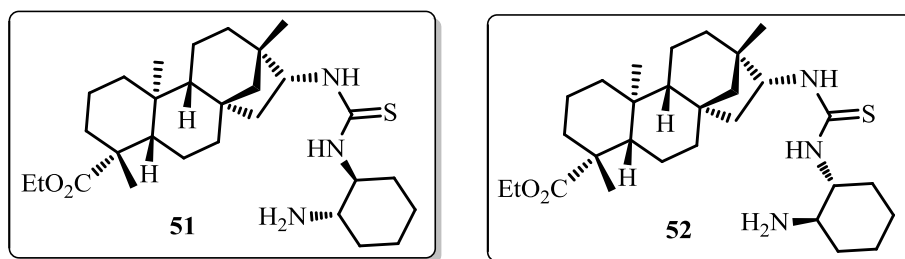
Neben der *Mannich*-Reaktion wurde das (–)-Isosteviol-Prolin-Konjugat **50** auch in α -Aminooxylierungsreaktionen^[75] sowie in der asymmetrischen Aldolreaktion eingesetzt (Schema 14),^[76] wobei wieder Wasser als Lösungsmittel verwendet werden konnte. Es konnte darüber hinaus gezeigt werden, dass die Reaktionen in anderen Lösungsmitteln mit signifikant niedrigeren Ausbeuten verliefen, sofern überhaupt Umsatz zu beobachten war. Der Einsatz von lediglich 1 mol% des Katalysators macht dies zu einem äußerst atomökonomischen Prozess.



Schema 14. Aldolreaktion unter Verwendung von **50**.

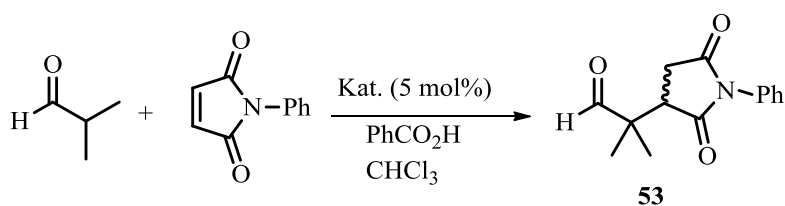
Der vorgeschlagene Übergangszustand dieser Reaktion beinhaltet die Bildung einer hydrophoben, chiralen „Tasche“ an der Oberfläche der wässrigen Phase. Diese kommt zustande durch Wasserstoffbrückenbindung der hydrophilen Prolineinheiten zu den Wassermolekülen (was wiederum zur Aktivierung des Systems führt) und dem hydrophoben (–)-Isosteviol-Rückgrat. Die Reaktion läuft innerhalb der „Tasche“ ab, durch den sehr eingegengten Reaktionsraum wird die Stereoinformation des chiralen Katalysators optimal auf das Substrat übertragen.

(–)-Isosteviol-Thioharnstoff-Derivate **51** und **52** werden zur Induktion von Stereoinformation in der asymmetrischen *Michael*-Addition^[23] genutzt (Schema 15).^[77]



LM: CHCl_3 : 57 - 92% Ausbeute, 93 - 98% *ee*

H_2O : 62 - 89% Ausbeute, 90 - 93% *ee*



Kat. **51**: (*S*)-**53** (98%, 99% *ee*)

Kat. **52**: (*R*)-**53** (96%, 97% *ee*)

Schema 15. Asymmetrische *Michael*-Reaktion.

Bei der Reaktion von Isobutyraldehyd mit verschiedenen funktionalisierten, in erster Linie aromatischen Nitroalkenen können unter Verwendung beider Katalysatoren gute bis sehr gute Enantioselektivitäten in sowohl organischem als auch in wässrigem Medium beobachtet werden.

Weiterhin konnte die enantioselektive Addition von Isobutyraldehyd an *N*-Phenylmaleimid zu den entsprechenden Pyrrolidin-Derivaten **53** mit exzellenten Ausbeuten und Enantiomerenüberschüssen realisiert werden. Dies liefert einen vielversprechenden Ansatz für die Synthese von α -chiralen Succinimid-Derivaten, einer Substratklasse für die es bislang nur wenige Synthesemöglichkeiten gibt. In Kombination mit zusätzlichen chiralen Hilfsmitteln stellt (–)-Isosteviol also ein vielfältig einsetzbares, zuverlässiges Reagenz für stereoselektive organokatalytische Transformationen unter extrem milden Reaktionsbedingungen dar.

1.3 Triptycenen – ein vielfach eingesetztes Strukturelement

Triptycenen **54** (systematischer Name: 9,10-Dihydro-9,10-benzanthracen) ist ein D_{3h} -symmetrischer, starrer Baustein auf reiner Kohlenwasserstoffbasis, welcher einen Winkel von jeweils 120° zwischen seinen drei methinverbrückten Benzo-Fragmenten aufweist (Abbildung 16).^[78]

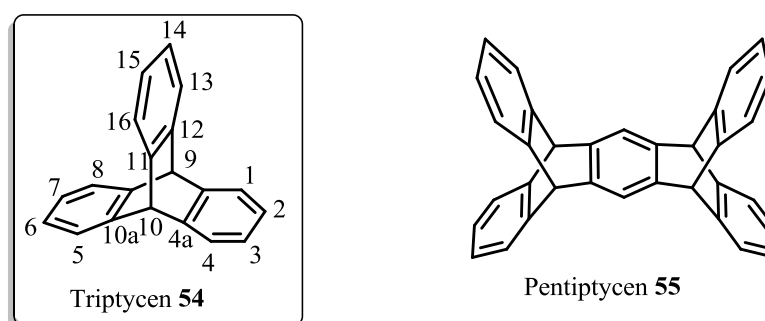
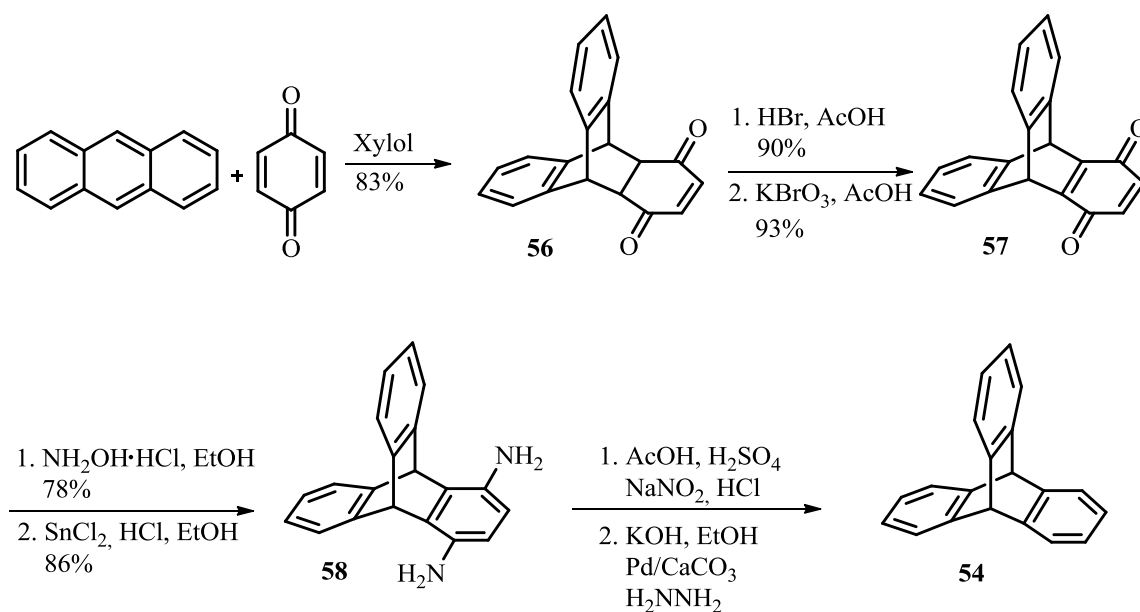


Abbildung 16. Das Strukturelement Triptycenen **54** und sein nächsthöheres Iptycenen **55**.

Seinen Namen erhielt das Triptycenen von seinen Entdeckern *Bartlett et al.*, die 1942 erstmals die Synthese dieses Bausteins zur Untersuchung von Radikaleigenschaften bezüglich der Stabilität freier Radikale im direkten Vergleich zum Trityl-Radikal beschrieben.^[79] „Triptycenen“ leitet sich demnach von dem Begriff „Triptychon der Antike“ ab, einem Buch, dessen drei Seiten über eine gemeinsame Achse verbunden waren, und beruht somit auf den geometrischen Eigenschaften dieses Moleküls. Es gehört, als kleinster Baustein, zur Klasse der Iptycene, dessen Name sich wiederum vom Triptycenen ableitet. Diese Substanzklasse kennzeichnet sich dadurch aus, dass sämtliche Arylkomponenten über ein oder mehrere Bicyclo[2.2.2]octan-Gerüst(e) aneinander geknüpft sind. Das nächsthöhere Iptycenen, ausgehend von Triptycenen, ist demzufolge das Pentiptycenen **55** (Abbildung 16). Aufgrund dieses Verknüpfungsmusters besteht Triptycenen aus drei elektronenreichen, offenen Kavitäten. Die Iptycene stellen daher höchst interessante Verbindungen in vielen Bereichen der organischen Chemie, insbesondere der Polymerchemie und der Supramolekularen Chemie, dar. Zunächst soll jedoch in Abschnitt 1.3.1 die Darstellung von Triptycenen und seinen Derivaten diskutiert werden.

1.3.1 Methoden zur Darstellung von Triptycen und seinen Derivaten

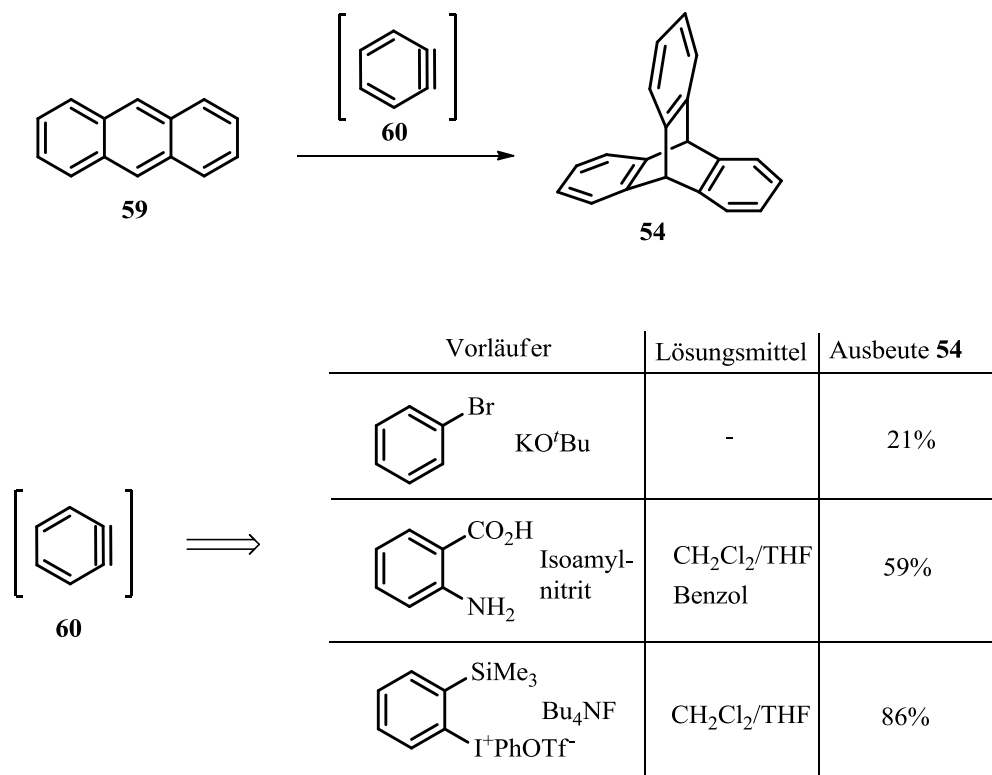
Die 1942 von *Bartlett et al.* beschriebene Darstellung von Triptycen führte über eine mehrstufige, präparativ recht aufwendige Syntheseroute (Schema 16).^[79] Dabei wurde zunächst der Baustein Anthracen mit *p*-Benzochinon in einer *Diels-Alder*-Reaktion^[80] umgesetzt. Das so entstandene Addukt **56** wurde anschließend unter sauren Bedingungen (HBr/AcOH) in sein Hydrochinon umgelagert, welches dann wiederum zu seinem Chinonderivat **57** oxidiert wurde. Die Überführung in das Oxim und nachfolgende Reduktion lieferte so das Amin **58** als Hydrochlorid. Dieses ergab allerdings nach Diazotierung in Anwesenheit von Salzsäure eine Mischung aus einfach und (wenig) zweifach chloriertem Produkt, welches dann schließlich in einem letzten Schritt durch Reaktion mit Palladium auf Calciumcarbonat und Hydrazinhydrat in Triptycen **54** überführt werden konnte.^[81] Aufgrund der unbestimmten Zusammensetzung der intermediär auftretenden chlorierten Zwischenstufe und der somit nicht belastbaren Analytik sind für die letzten beiden Stufen keine Ausbeuten bekannt – nichtsdestotrotz zeigt sich deutlich der große synthetische Aufwand dieser Sequenz.



Schema 16. Erste Syntheseroute zur Darstellung von Triptycen **54**.

Ein paar Jahre später wurde dann von *Craig und Wilcox* die Reduktion von **56** mittels Lithiumaluminiumhydrid und nachfolgendem Kochen in HCl/EtOH die Darstellung von **54** in einem lediglich dreistufigen Prozess berichtet.^[82] Der Weg, welcher jedoch bis heute in der

Synthese von Triptycenen Anwendung findet, wurde 1956 von *Wittig et al.* entwickelt und verläuft über die *Diels-Alder*-Reaktion von Anthracen **59** mit dem Arin **60** (Schema 17).^[83] Dabei kann das Arin aus verschiedensten Vorläufern wie Arylhalogeniden,^[84] Anthranilsäure^[85] oder Iodoniumtriflaten^[86] *in situ* generiert werden. Diese Methode stellt also eine äußerst praktikable Alternative zu den anderen bekannten Wegen dar.



Schema 17. Darstellung von Triptycenen **54** durch Cycloaddition von Anthracen **59** mit dem *in situ* generierten Arin **60**.

Für die Synthese von 1,4-disubstituierten Triptycenen ist weiterhin die schon in Schema 16 vorgestellte *Diels-Alder*-Reaktion von Anthracen mit *p*-Benzochinon verbreitet. Eine zusätzliche Substitution am Dienophil oder der Anthracenkomponente führt auf gleichem Wege zur Darstellung von höher substituierten Triptycenen (Abbildung 17), wobei in Abbildung 17 nur eine Auswahl möglicher Substitutionsmuster für die jeweiligen Komponenten der Reaktion gezeigt ist. Dabei können die Reste R und R' jeweils Alkyl-,^[87] Alkoxy-^[88] sowie ungesättigte Fragmente sein.^[89] Ebenso können Halogenide^[90] oder auch nitrierte Verbindungen^[89] in der Reaktion eingesetzt werden. Neben der gezeigten 1,4-Substitution des Anthracen-A-Ringes ist auch eine 2,3-Substitution möglich, ebenso wie eine Mehrfachsubstitution an einem oder mehreren Ringen gleichzeitig.^[91,92]

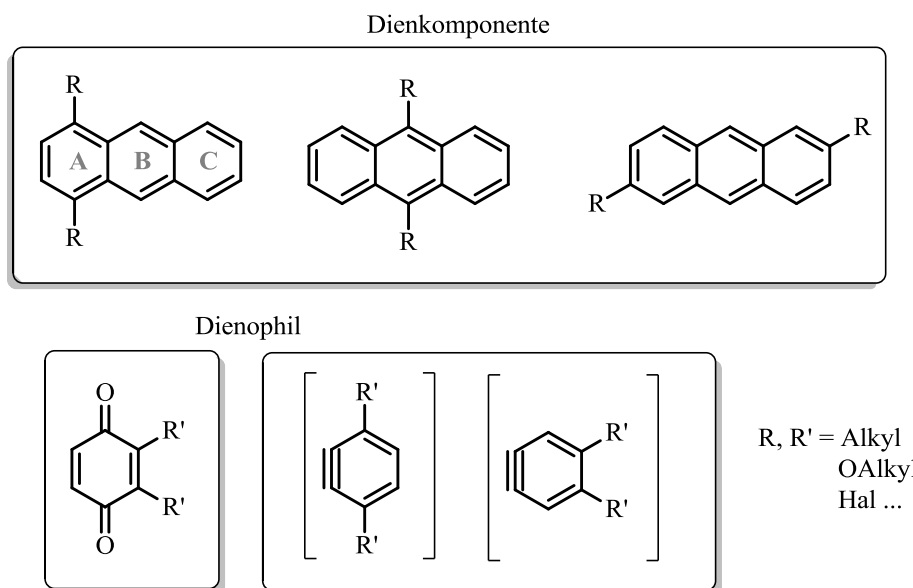


Abbildung 17 Auswahl an Substitutionsmustern der Dienkomponente und dem Dienophil.

Die Gefahr, dass in der *Diels-Alder*-Reaktion dieses Typs das Dienophil mit einem der terminalen Ringe A oder C des Anthracens reagiert, ist nahezu nicht existent. Es konnte in einer Studie von *Klandermann* und *Criswell* gezeigt werden, dass für fast alle getesteten Substitutionsmuster aufgrund der verminderten Resonanzstabilisierung des Anthracen-B-Ringes eine klar erhöhte Reaktivität ebendieses Ringes besteht.^[89] Lediglich die zweifache Substitution des B-Ringes mit Phenylgruppen führte zur bevorzugten Reaktion eines terminalen Ringes. Neben der Synthese von Triptycenen wird diese Synthesestrategie ebenfalls, unter Verwendung passend substituierter Reaktanden, zur Darstellung der höheren Iptycene genutzt.^[93]

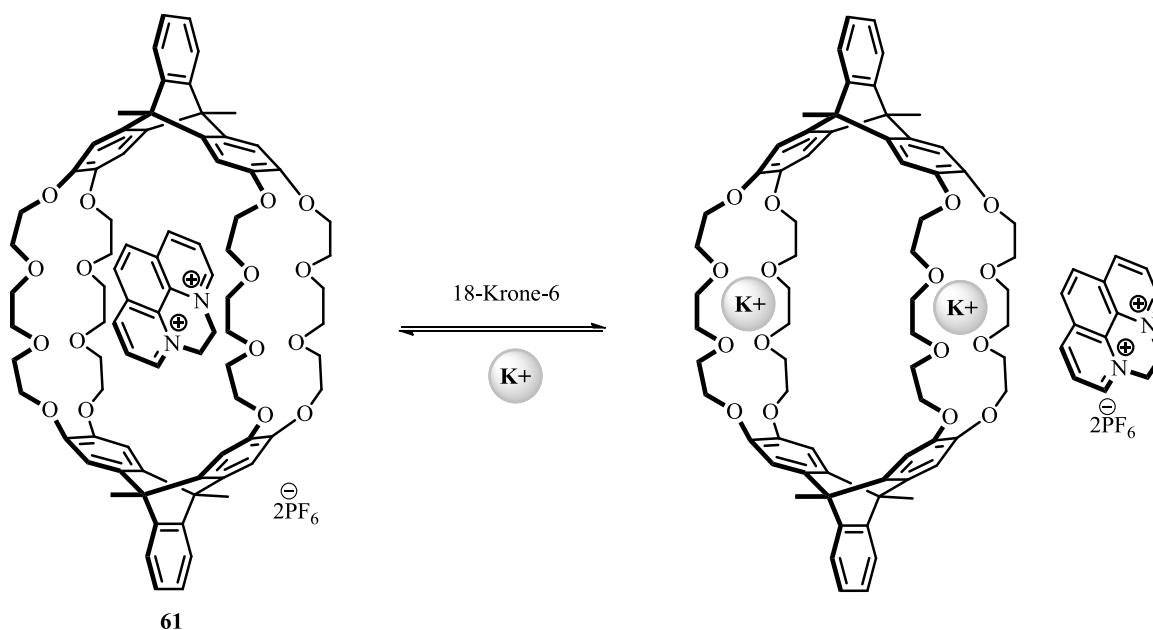
Ebenfalls bekannt, jedoch weitaus weniger verbreitet als die vielfach angewandte, höchst atomökonomische Cyclisierungsmethode unter *Diels-Alder*-Bedingungen sind säurekatalysierte Cyclisierungsreaktionen^[94] sowie die 2007 von *Swager et al.* beschriebene Rhodium-katalysierte [2+2+2]-Cycloaddition dreier Alkinfragmente zur Darstellung von Triptycendiolen.^[95]

1.3.2 Einsatz von Triptycenen in der supramolekularen organischen Chemie

Aufgrund der Kombination von geometrischen und elektronischen Eigenschaften (starres, symmetrisches Gerüst mit elektronenreichen, offenen Kavitäten) finden die Iptycene, allen voran Triptycen und Pentiptycen, weit verbreiteten Einsatz in überaus vielen Gebieten der organischen Chemie. Diese Bereiche erstrecken sich von Polymerchemie^[96] – zum Beispiel zur Darstellung mikroporöser Materialien zur Gasspeicherung^[97–99] – über den Einsatz als Liganden in der (Organo)-Katalyse^[100] bis hin zur Konstruktion von molekularen Maschinen^[101] und supramolekularen Wirt-Gast-Systemen.^[102] Aufgrund der überaus umfangreichen Zahl der Publikationen zu den jeweiligen Themengebieten wird im Folgenden der Fokus auf die an das Thema dieser Arbeit angelehnte supramolekulare Wirt-Gast-Chemie gelegt und dieses Thema anhand von ein paar ausgewählten Beispielen ausführlicher erläutert.

Wie schon in Abschnitt 1.2.2.1 (Supramolekulare Chemie des (–)-Isosteviols) erläutert, stellen makrocyclische Verbindungen aufgrund ihrer Fähigkeit, in supramolekularen Systemen als Wirt-Moleküle zu fungieren und in molekularen Erkennungs- und Transportvorgängen zu partizipieren, einen wichtigen Teilbereich der supramolekularen organischen Chemie dar. Entsprechend substituierte Triptycene bieten, begründet durch ihre Geometrie, hervorragende Grundvoraussetzungen zur Konstruktion ebensolcher makrocyclischen Verbindungen. Insbesondere über die letzten Jahre stieg sowohl die Anzahl als auch die Vielfalt neuartiger, triptycenbasierter Makrocyclen.^[103] Durch Verknüpfung zweier Triptyceneinheiten mit Polyetherfragmenten diverser Größe konnten so zum Beispiel zylindrische makrotricyclische Polyether der Art **61** dargestellt werden (Schema 18).^[104,105] Allgemein bestehen Verbindungen dieser Klasse aus drei Kavitäten – einer zentralen und zwei lateralen.^[106] Im Falle von **61** werden die lateralen Hohlräume von den Kronenetherfragmenten aufgespannt. Durch den Einsatz des Triptycenbausteins weisen diese makrotricyclischen Polyether eine recht starre Struktur auf und besitzen somit hervorragende Voraussetzungen zur Bildung von supramolekularen Wirt-Gast-Strukturen. 2007 konnte von *Chen* und Mitarbeitern gezeigt werden, dass sowohl **61** als auch verwandte Bausteine mit unterschiedlicher Kronenether-Kettenlänge in der Lage sind, das quartäre Diammoniumsalz des Phenanthrolins^[107] und auch Derivate des Paraquats^[105] reversibel zu binden und in Gegenwart von beispielsweise Kaliumionen wieder freizusetzen, eine Eigenschaft, welche

sowohl in der molekularen Erkennung als auch in Transportvorgängen eine zentrale Rolle spielt.



Schema 18. Triptycyl-verbrückte makrotricyclische Polyether zur Komplexierung von Ammoniumsalzen.

Neben den makrotricyclischen Verbindungen wurden von *Chen et al.* ebenfalls pinzettenartige Strukturen aufgebaut, welche sich im Prinzip von **61** lediglich durch das Fehlen zweier Polyetherfragmente auf einer Seite des Moleküls unterscheiden.^[108] Auch diese Substrate sind zur reversiblen Komplexierung von Paraquat-Derivaten befähigt.

Durch Reaktion von Hexahydroxytriptycylen mit den entsprechenden, zweifach tosylierten Polyethern konnten weiterhin Triptycene mit dreifacher Kronenethersubstitution **62** dargestellt werden (Abbildung 18).^[92] In Verbindung mit dem Bisbenzylammoniumsalz **63** konnte zunächst ein Tris[2]pseudorotaxan isoliert werden, in welchem durch jede der von den Kronenethern aufgespannten Kavitäten jeweils ein Molekül **63**, mit dem Ammoniumfragment in der zentralen Position der Kavität, komplexiert ist. Durch eine daran anschließende Ringschlussmetathese konnte schließlich ein [4]Pseudocatenan dargestellt werden, welches in Abbildung 18 schematisch dargestellt ist. Sowohl Rotaxane als auch Catenane stellen vielfach eingesetzte Strukturelemente in der Nanotechnologie dar.^[109]

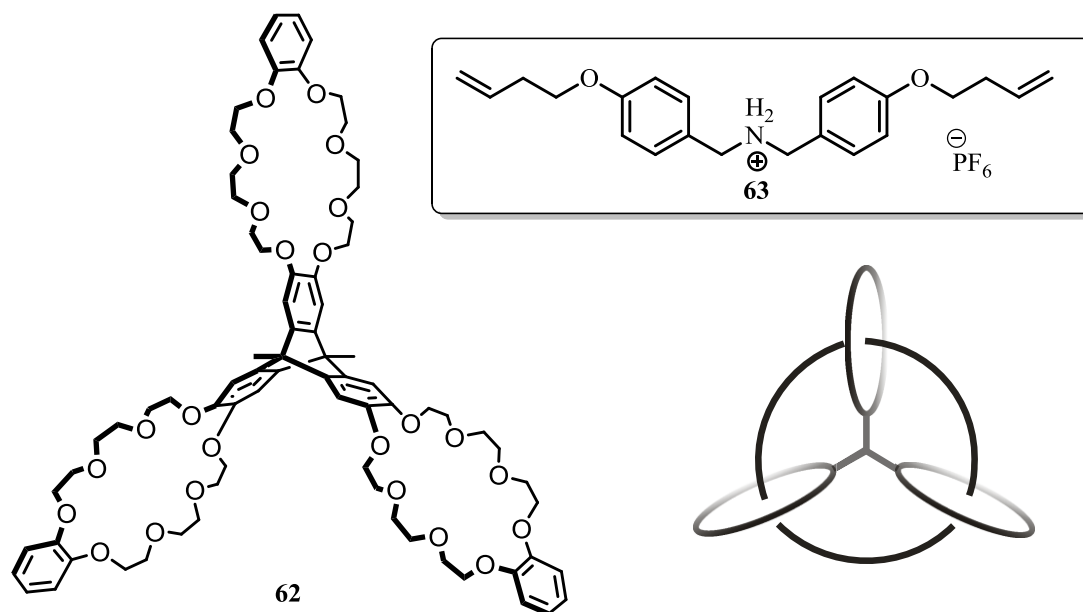


Abbildung 18. Makrocyclus mit dreifacher Kronenethersubstitution und draus resultierende, schematisch dargestellte Pseudocatenan-Struktur.

Als Unterklasse der makrocyclischen Verbindungen dienen auch hier die Calixarene, wie schon zuvor im Falle des (-)-Isosteviols, als Grundbaustein für die Konstruktion supramolekularer Systeme mit Triptycenen. So wurde beispielsweise von *Chen et al.* das Calix[5]aren **64** dargestellt (Abbildung 19),^[110] welches aufgrund des Triptycens zwar die Ausmaße, gleichzeitig jedoch eine geringere strukturelle Flexibilität aufweist als herkömmliche Calix[5]arene.^[111] **64** liegt durchweg in der Cone-Konformation vor und ist zur Komplexierung von Lösungsmittelmolekülen im Festkörper befähigt. Strukturverwandte, homologe Calix[6]arene der Art **65** verfügen über eine noch größere Kavität und konnten ebenso mit einer festgelegten Konformation erhalten werden.^[112]

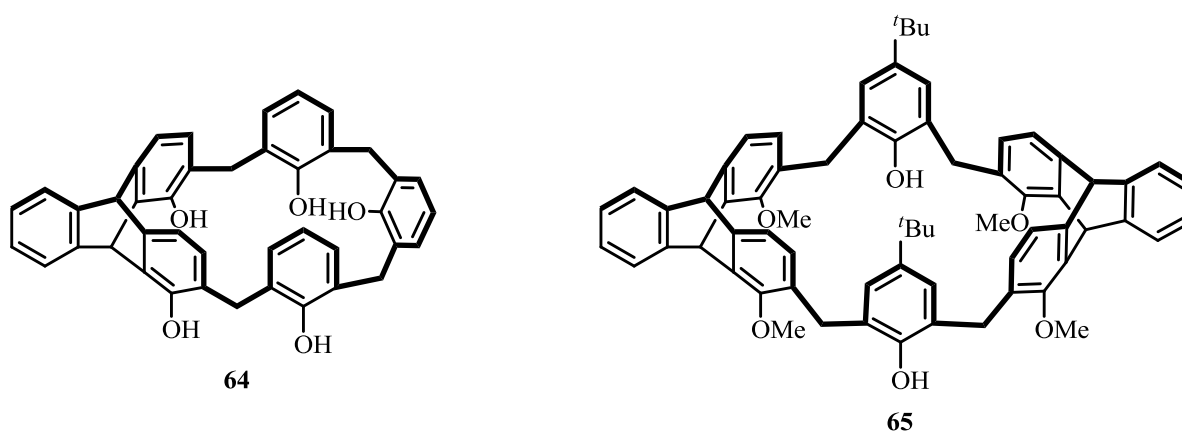


Abbildung 19. Calixarene mit Triptyceneinheiten.

Bei Betrachtung der Röntgenstrukturanalyse eines Einkristalles von **65** konnte die übereinander geschichtete Anordnung der einzelnen Moleküle und die daraus resultierende Bildung von Nanoröhren beobachtet werden – eine Klasse von Strukturen, welche immer größeren Anklang sowohl in der Chemie, der Biologie als auch in den Materialwissenschaften findet.^[113] Neben den gezeigten Calixarenen konnten weiterhin neuartige Oxacalixarene^[114] sowie Azacalixarene^[115] dargestellt werden, von denen ebenfalls einige eine röhrenartige Anordnung im Festkörper aufweisen und somit strukturell an die Form von Nanoröhren anlehnen.

Die Verbindung **66** (Abbildung 20) konnte von *Mastalerz et al.* durch Reaktion des triaminofunktionalisierten Triptycens mit den entsprechend aktivierten Pyridinbausteinen synthetisiert werden.^[116] Hintergrund dieser Forschungsarbeit war der Aufbau ähnlich funktionalisierter Systeme wie zum Beispiel das strukturverwandte **67**,^[117] welche in der Lage sind, Kationen der Lanthanide zu komplexieren und auf diese Weise gleichzeitig als Anionenrezeptoren zu fungieren.^[118]

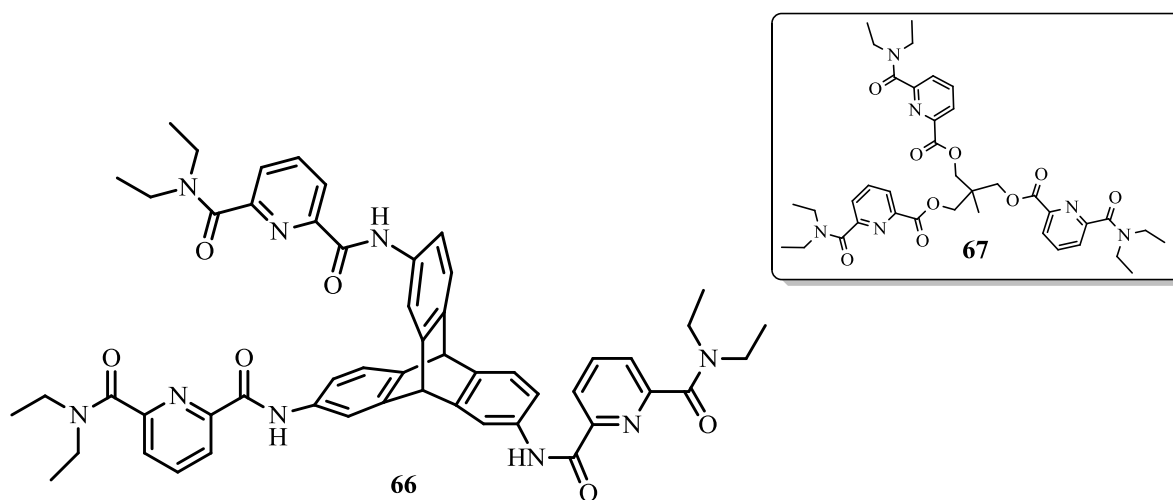


Abbildung 20. Zur Komplexierung von Europium-Kationen befähigtes Triptycenderivat **66**.

So werden supramolekulare Systeme mit gewissen Lumineszenzvermögen gebildet – Lanthanide finden beispielsweise vermehrt Einsatz in der Synthese von organischen Licht-emittierenden Dioden (OLED).^[119] **66** besitzt nun gegenüber **67** den Vorteil, dass es durch das Triptycengerüst eine insgesamt etwas größere, starre Struktur besitzt. Durch Komplexierungsexperimente mit Eu(III)-perchlorat konnte die Bildung tetranuklearer Komplexe von **66** mit Europiumkationen beobachtet werden, welche darüber hinaus in der Lage sind, je ein Perchlorat-Anion zu binden. Weitere Studien bezüglich möglicher Anwendungsgebiete dieser supramolekularen Systeme im Bereich der Wirt-Gast-

Interaktionen zur molekularen Erkennung sind Gegenstand aktueller Forschung von *Mastalerz et al.*

Aufbauend auf dem Triptycen-Gerüst wurden von *Mastalerz* und Mitarbeitern mikroporöse organische Käfigverbindungen der Art **68** synthetisiert.^[98,120] Dabei werden die einzelnen Triptycenfragmente jeweils über aromatische Salicyldiiminbausteine verknüpft. Aufgrund ihrer starren Struktur und der nach innen gerichteten Bindungsstellen stellen Verbindungen dieser Art neben dem Einsatz als Gasspeicherungsmedien äußerst attraktive Wirt-Moleküle für die Bildung supramolekularer Wirt-Gast-Systeme dar (vgl. Abschnitt 1.1).

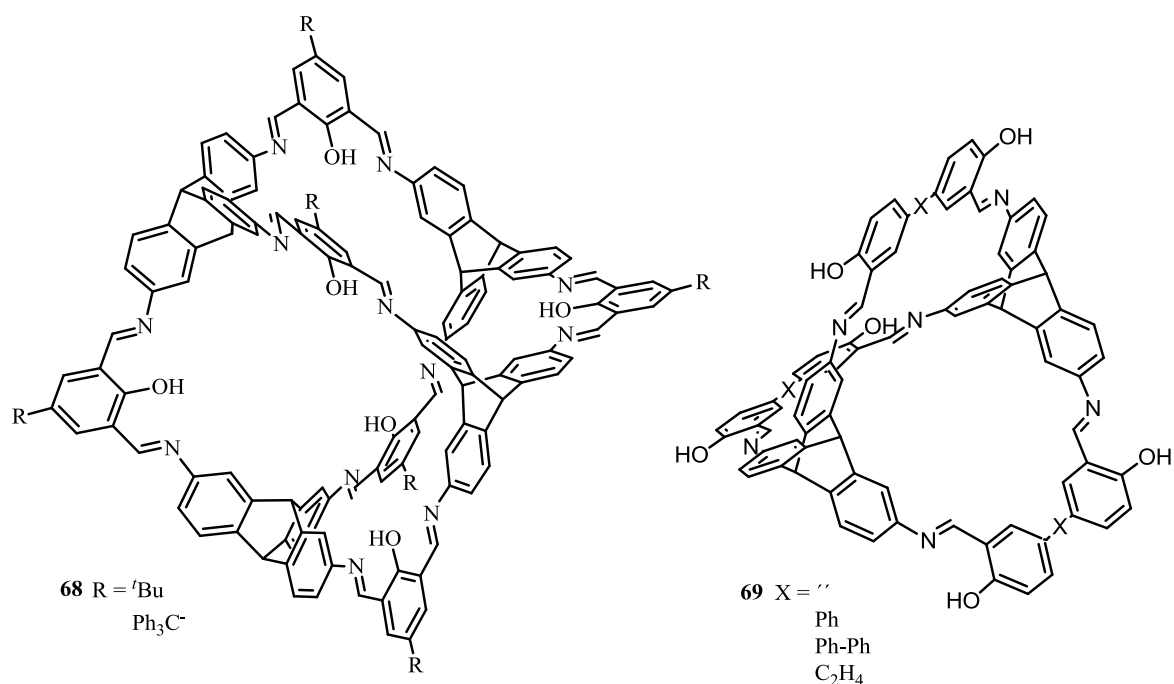


Abbildung 21. Käfigstrukturen von *Mastalerz et al.*

In Zusammenarbeit mit *M. Brutschy* aus dem Arbeitskreis *Waldvogel* wurden diese Strukturen daraufhin in der Quarzmikrowaagen-basierten chemischen Detektion von aromatischen Substraten getestet.^[121] Dabei zeigte sich, dass die Verbindungen ein außerordentlich hohes Affinitätsverhalten bezüglich aromatischen Molekülen (beispielsweise BTX-Aromaten) besitzen und darüber hinaus den bisherigen Ergebnissen anderer Rezeptoren auf diesem Forschungsgebiet weit überlegen sind. Bei Betrachtung von Käfigstrukturen **69** mit nach außen gerichteten (divergenten) Bindungsstellen konnte allerdings festgestellt werden, dass die funktionellen Gruppen dieser Architekturen kaum für die Wechselwirkungen mit eingelagerten Substraten verantwortlich sind und die Bildung supramolekularer Strukturen einzig auf dem „Käfig-Effekt“ beruht.

Begründet durch die Kombination elektronischer und struktureller Eigenschaften bieten Triptycyen und seine Derivate also eine hervorragende Quelle für die Konstruktion von divers modifizierten und funktionalisierten Verbindungen, welche primär in den Polymer- und Materialwissenschaften sowie der supramolekularen Wirt-Gast-Chemie Einsatz finden. Durch das starre Gerüst, dessen funktionelle Gruppen (FG) auch bei einem hohen Substitutionsmuster einen Winkel von 120° zueinander aufweisen (Abbildung 22, links), können so Strukturen mit definierten Geometrien und Abständen aufgebaut werden.

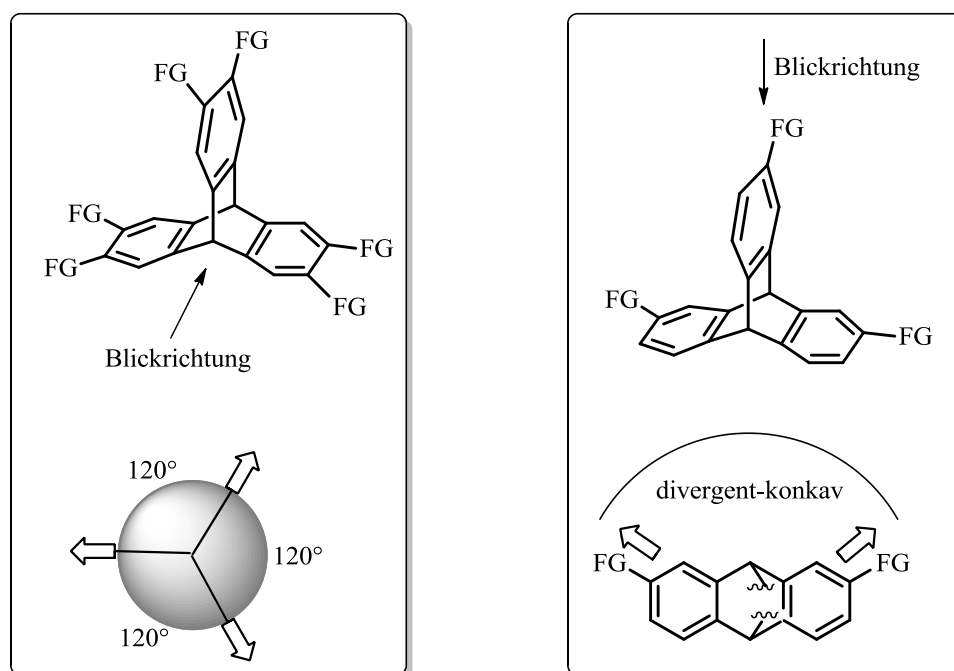


Abbildung 22. Divergent-konkave Ausrichtung von funktionellen Gruppen am Triptycyen-Gerüst.

Unter Verwendung geeigneter Bausteine (solche, welche in sich selber eine eher lineare Ausrichtung ihrer funktionellen Gruppen besitzen), lassen sich so durch Kombination mit dem Triptycyen-Kern Strukturen mit einer divergent-konkaven Ausrichtung ihrer Bindungsstellen darstellen (Abbildung 22, rechts). Dies könnte in der Synthese supramolekularer Systeme eine interessante Alternative zu den vielfältig existenten, nach *D. Cram* klassischerweise konvergent-konkaven Wirtstrukturen – beispielsweise den Triphenylenketalen (vgl. Abschnitt 1.1.1) – darstellen.

2 Aufgabenstellung

Die Konstruktion von Rezeptorarchitekturen mit Triphenylenketal-Grundgerüst zur molekularen Erkennung von kleineren, insbesondere heterocyclischen Substraten begann bereits mit den Arbeiten von *S. R. Waldvogel* im Zuge der Entwicklung des ersten künstlichen Rezeptors für Koffein (vgl. Abbildung 4). Die Funktionalisierung der Bindungsstellen mit optisch aktiven Bausteinen bot darüber hinaus die Möglichkeit der enantiofacialen Differenzierung von Substraten. Im Rahmen seiner Dissertation wurde von *M. Bomkamp* die Synthese des optisch aktiven Triphenylenketals *all-syn-15* (Abbildung 23, R = H) entwickelt. Die starren Seitenarme, welche die Stereoinformation beinhalten, leiten sich hierbei von dem aus dem *Chiral Pool* leicht zugänglichen Diterpen (–)-Isosteviol ab.

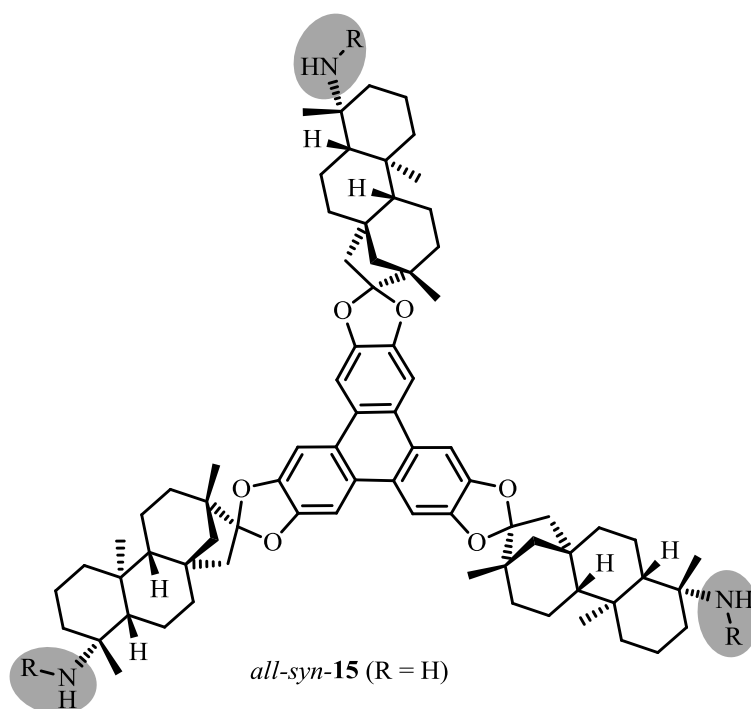


Abbildung 23. Triphenylenketal basierend auf (–)-Isosteviol.

Ziel der Arbeit ist es, ausgehend von dem Triamin *all-syn-15*, verschiedene, an den Kopfgruppen (Abbildung 23, graue Kennzeichnung) funktionalisierte Wirtstrukturen darzustellen, welche in der Lage sind, mit einem eingelagerten Gastmolekül über Wasserstoffbrückenbindungen zu interagieren. Dabei sollen die an die Aminfunktionen

geknüpften Reste *R* solcher Natur sein, dass sie aufgrund von elektronischen Effekten das Vermögen der Aminprotonen zur Ausbildung von Wasserstoffbrückenbindungen stark unterstützen. Die so synthetisierten Rezeptoren sollen dann in der im Arbeitskreis entwickelten Detektion und Erkennung von aromatischen Substraten und Explosivstoffen eingesetzt werden. Dies ist aus dem Grund vielversprechend, da (–)-Isosteviol selbst schon zur Ausbildung von supramolekularen Systemen mit verschiedenen Aromaten über Wasserstoffbrücken neigt. Eine entsprechende Rezeptorstruktur, basierend auf diesem Baustein, sollte diesen Effekt noch verstärken.

Von *M. Bomkamp* konnte gezeigt werden, dass Rezeptoren der Art *all-syn-15* eine im Vergleich zum Koffeinrezeptor **3** stark ausgedehnte Kavität besitzen und so möglicherweise für die Detektion kleiner aromatischer Substrate nicht mehr geeignet sind. Deshalb soll weiterhin, ausgehend von (–)-Isosteviol, ein neuartiger Baustein zur Konstruktion von Architekturen mit verkleinerter Kavität entwickelt werden. Dies soll durch Modifikation des (–)-Isosteviol-Fünfringes (vgl. Abschnitt 1.2, Schema 8) und einer einhergehenden veränderten Geometrie um den Bereich der Ketofunktion des (–)-Isosteviols erreicht werden, da diese durch die nachfolgende Ketalisierung zum Aufbau der Rezeptorstrukturen entscheidenden Einfluss auf die geometrischen Gegebenheiten im Triphenylenketal besitzt.

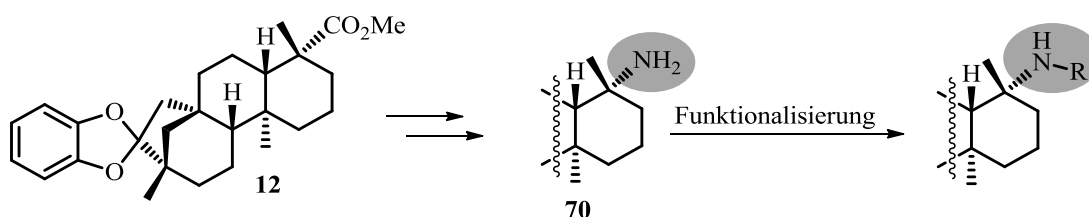
Da (–)-Isosteviol aufgrund seiner Eigenschaften – funktionelle Gruppen in konkaver Anordnung sowie das Vermögen zur Ausbildung supramolekular Strukturen – ein vielversprechender Baustein in der Synthese von Wirtmolekülen zur molekularen Erkennung darstellt, soll dessen Einsatz außerdem auf die Konstruktion neuartiger Rezeptoren erweitert werden. So ist ein weiteres Ziel der Arbeit, Rezeptorstrukturen mit einem Grundgerüst, welches sich von dem leicht zugänglichen Propellan Triptycen ableitet, aufzubauen. Diese Architekturen sollen ebenfalls in der Detektion und Erkennung von verschiedensten Substraten getestet werden.

3 Ergebnisse und Diskussion

3.1 Triphenylenketale basierend auf (-)-Isosteviol

3.1.1 Experimenteller Ansatz

Die Synthese des optisch aktiven Triphenylenketals *all-syn-15* mit Aminkopfgruppen (vgl. Abbildung 23) ist aufgrund der zu Beginn der Sequenz nötigen oxidativen Trimerisierung und der darin maximal erhältlichen Ausbeute von etwa 40% des *all-syn*-Produkts relativ aufwendig und langwierig (vgl. Abschnitt 1.1.1, Schema 6). Deshalb sollten Testreaktionen zur Funktionalisierung des Amins zunächst an der Untereinheit **70** durchgeführt werden (Schema 19). **70** ist dabei, ausgehend vom Brenzkatechinketal des (-)-Isosteviolmethylesters **12**, über dieselbe Synthesesequenz erhältlich wie das entsprechende Triphenylenketal (vgl. Schema 7).^[29]

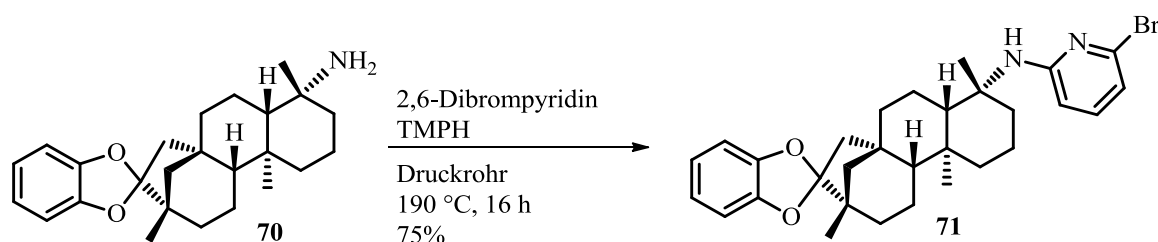


Schema 19. Funktionalisierung der Aminkopfgruppe einer Untereinheit.

Im Fokus der Funktionalisierung sollten hierbei solche Gruppen *R* stehen, welche aufgrund von elektronischen Gegebenheiten den Aminprotonen ein hohes Vermögen zur Ausbildung von Wasserstoffbrückenbindungen verleihen, wie zum Beispiel Sulfonsäure-basierte Substituenten oder geeignete heterocyclische Gruppen. Nach Optimierung der Synthesen hinsichtlich der Isolation von hinreichend hohen Ausbeuten sollten die für die Funktionalisierung der Untereinheit etablierten Modifizierungsstrategien im Anschluss daran auf das Triphenylenketal *all-syn-15* transferiert werden.

3.1.1.1 Synthesen an der Untereinheit

Im Zuge seiner Dissertation wurde von *A. Faust* eine Methode zur thermischen Aminierung von 2,6-Dihalogenpyridinen mit sterisch anspruchsvollen Aminen im Druckrohr entwickelt und publiziert.^[122] Die Reaktionsbedingungen sollten nun auf die Reaktion des Amins **70** mit 2,6-Dibrompyridin in Gegenwart der thermostabilen und nicht nucleophilen Base 2,2,6,6-Tetramethylpiperidin, eingesetzt zur Neutralisation des entstehenden Halogenwasserstoffes, übertragen werden (Schema 20). Dabei wurden diverse Parameter der Reaktion (Anzahl der Äquivalente an eingesetztem 2,6-Dibrompyridin, Temperatur und Dauer) variiert, um die optimalen Reaktionsbedingungen zu identifizieren. Unter Einsatz von zwei Äquivalenten 2,6-Dibrompyridin und einer Reaktionstemperatur von 210 °C konnte die beginnende Bildung des gewünschten Produktes **71** festgestellt und **71** in Ausbeuten von bis zu 38% isoliert werden (Tabelle 1, Eintrag 1 und 2). Eine Steigerung der Äquivalente und Reaktionstemperatur führte allerdings nicht zu der erhofften Ausbeutensteigerung sondern resultierte in der Zersetzung der Edukte (Tabelle 1, Eintrag 3).



Schema 20. Darstellung des Pyridin-haltigen Derivats **71**.

Tabelle 1. Thermische Aminierung von 2,6-Dibrompyridin unter verschiedenen Bedingungen.

| Eintrag | Äquiv. 2,6-Dibrompyridin | T [°C] | t [h] | Ausbeute 71 [%] |
|----------|--------------------------|--------|-------|------------------------|
| 1 | 2 | 210 | 4 | 33 |
| 2 | 2 | 210 | 16 | 38 |
| 3 | 5 | 230 | 16 | - |
| 4 | 3 | 200 | 2 | 18 |
| 5 | 5 | 190 | 16 | 75 |
| 6 | 5 | 190 | 72 | 67 |
| 7 | 5 | 190 | 192 | 28 |

Eine erneute Verringerung der Reaktionstemperatur war demzufolge unvermeidlich. Unter Einsatz von fünf Äquivalenten des Pyridinderivats, einer Reaktionstemperatur von 190 °C und einer Reaktionszeit von 16 Stunden konnte so das gewünschte Produkt **71** mit einer guten Ausbeute von 75% erhalten werden (Tabelle 1, Eintrag 5). Bei Reaktionstemperaturen unter

190 °C fand hingegen nur anteilig Umsatz statt. Eine weitere Erhöhung der Reaktionslaufzeit resultierte wiederum in einem Ausbeuteneinbruch aufgrund der beginnenden Zersetzung der in der Reaktionsmischung vorhandenen Komponenten (Tabelle 1, Eintrag 6 und 7).

In einem entsprechend substituierten Triphenylenketal sollten die Kopfgruppen nachfolgend durch erneute thermische Aminierung in ein entsprechendes 2,6-Diaminopyridinderivat umgewandelt werden können. Solch ein Substrat sollte einfach zu protonieren sein und damit als guter Wasserstoffbrückendonator im Aufbau von supramolekularen Systemen fungieren. Die NMR-spektroskopische Auswertung der im Zuge der Forschungsarbeit synthetisierten Derivate erfolgte für einige ausgewählte Verbindungen (**71**, **87**, **88**, **102**), neben den standardmäßig durchgeführten ^1H -, ^{13}C - und DEPT-Experimenten, mittels weiterführender zweidimensionaler NMR-spektroskopischer Studien (H,H-COSY, HSQC, HMBC) zur vollständigen Zuordnung der Signale (Auflistung im experimentellen Teil). Neben der Zuordnung der aromatischen Signale sowie jenes für das Aminproton von **71** (Abbildung 24) lassen sich anhand des Beispiels **71** für die (-)-Isosteviolderivate einige generelle Trends aufstellen:

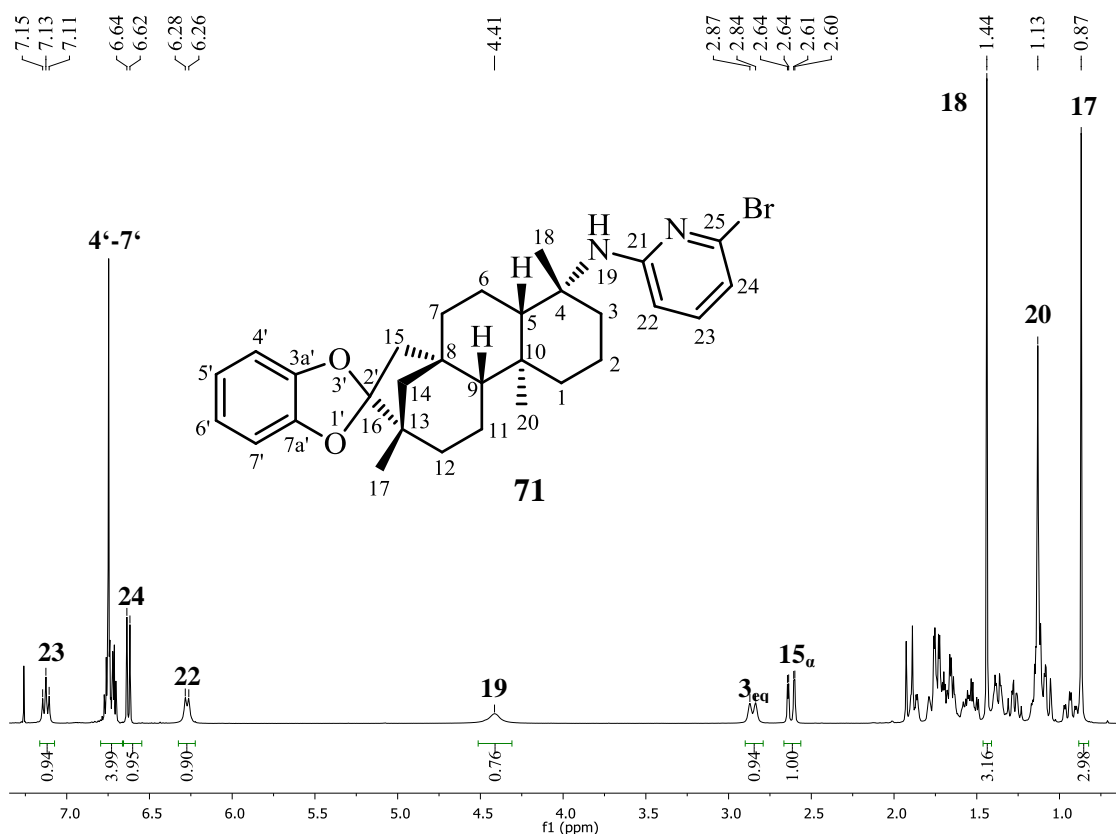
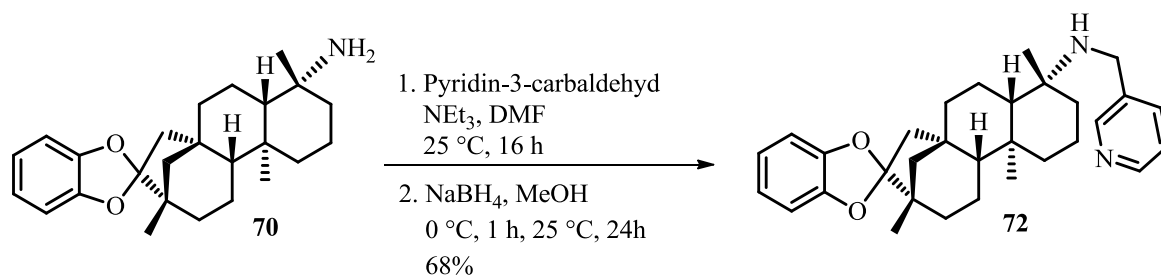


Abbildung 24. ^1H -NMR-Spektrum der Verbindung **71**.

Die drei Methylgruppen in den Positionen **17**, **18** und **20** lassen sich durchweg im Bereich von etwa 0.5 ppm bis 1.5 ppm (je nach Derivat) als klare Singulets identifizieren. Weiterhin sind im Bereich zwischen 2 ppm und 3 ppm häufig definierte Multipletts („Dubletts“ d oder „Dubletts von Dubletts“ dd) zu finden. Diese können zum einen dem äquatorialen Proton an Position **3** zugeordnet werden, die Dublett-Struktur wird dabei durch die 2J -Kopplung mit dem axialen Partner hervorgerufen. Das weitere Multiplett (dd) kann einem Proton an Position **15** zugeteilt werden, welches sowohl eine 2J -Kopplung als auch eine kleinere 4J -Kopplung mit einem Proton in Position **14** aufweist. Sämtliche weitere Protonen der Cyclohexylsysteme sind im Bereich von etwa 0.8 ppm bis 2.0 ppm zu finden. Hier ist nur anteilig eine Auflösung der Multipletstruktur möglich. So lassen sich für einige Derivate im Bereich von 0.8 bis 1.0 ppm klare „Dubletts von Triplets“ (dt) identifizieren, welche jeweils den axialen Protonen an C1 und C3 angehören. Die Multipletstruktur wird hierbei durch eine 2J -Kopplung mit dem äquatorialen Partner, einer identischen 3J -Kopplung mit einem axialen Proton sowie einer kleineren 3J -Kopplung mit einem äquatorialen Proton hervorgerufen. Aufgrund der Überlagerung vieler Multipletstrukturen ist jedoch meist die eindeutige Zuordnung dieser Substrate mit „Standard“-Methoden nicht möglich. Für alle weiteren Derivate wurde deshalb die Zuordnung in Anlehnung an die vollständig charakterisierten Substrate, mit Bezug auf die literaturbekannte Zuordnung des (-)-Isosteviols von *Alfonsov et al.*^[72] sowie im Abgleich mit den von *M. Bomkamp* synthetisierten strukturverwandten Bausteinen vorgenommen.^[29]

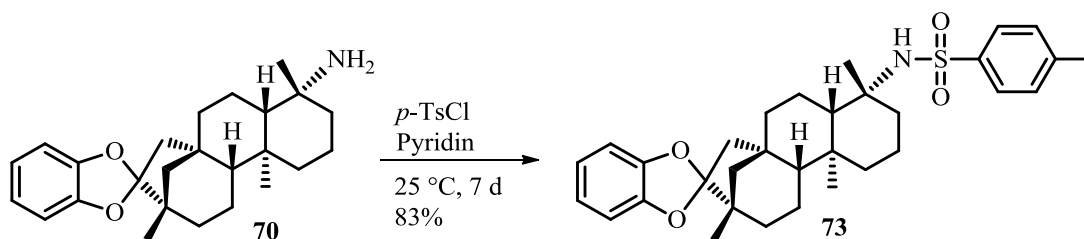
Eine weitere Möglichkeit zur Darstellung funktionalisierter sekundärer Amine bietet die reduktive Aminierung von Aldehyden (Schema 21). Dazu wurde zunächst das Amin **70** mit dem heterocyclischen Substrat Pyridin-3-carbaldehyd (auch Nikotinaldehyd genannt) zum entsprechenden Imin umgewandelt.^[123] Unter Verwendung von DMF als Lösungsmittel konnte so vollständiger Umsatz des Eduktes beobachtet werden.



Schema 21. Reduktive Aminierung der Untereinheit **70**.

Das Imin wurde, nach destillativer Entfernung des Lösungsmittels, ohne weitere Aufreinigung der Reduktion unterzogen. Dabei wurden verschiedene Reagentien (Natriumcyanoborhydrid, Natriumtriacetoxyborhydrid sowie Natriumborhydrid) und Lösungsmittel (THF, MeOH) getestet. Unter Verwendung von Natriumtriacetoxyborhydrid als Reagenz konnte keine Reduktion des intermediär entstandenen Imins festgestellt werden, wohingegen nach der Reduktion mit Natriumcyanoborhydrid das Amin **72** mit einer Ausbeute von maximal 55% isoliert werden konnte. Die Ausbeute an **72** konnte schließlich durch den Einsatz von Natriumborhydrid als Reduktionsmittel in Methanol auf moderate 68% gesteigert werden (Schema 21).

Da von *M. Bomkamp* im Rahmen seiner Dissertation zuvor bereits die Darstellung eines Methylsulfonamid-funktionalisierten Rezeptors realisiert werden konnte, wurde im weiteren Verlauf die Reaktion von **70** mit *p*-Toluolsulfonsäurechlorid getestet (Schema 22). Zunächst wurde die Reaktion mit *p*-Toluolsulfonsäurechlorid und Triethylamin in Dichlormethan durchgeführt. Dabei konnte bereits die Bildung des Produktes beobachtet werden, allerdings betrug die maximal erhaltene Ausbeute etwa 35%.



Schema 22. Tosylierung der Rezeptor-Untereinheit **70**.

Bei Wechsel von Triethylamin/Dichlormethan zu Pyridin als zeitgleich Base und Lösungsmittel^[124] konnte nach siebentägiger Reaktionszeit das entsprechend funktionalisierte Sulfonamid **73** mit Ausbeuten von bis zu 83% erhalten werden. Durch Röntgenstrukturanalyse eines Einkristalls konnte die Struktur bestätigt werden (Abbildung 25). Im Festkörper liegt **73** in zwei verschiedenen, annähernd antiparallelen Orientierungen vor. Zwei benachbarte Moleküle werden dabei von N-H···O-Wasserstoffbrücken zwischen dem Amidproton eines Moleküls und einem Sauerstoffatom der Sulfonylgruppe des zweiten Moleküls zusammengehalten (Abstand: 2.2 Å, Winkel N-H···O: 144°). Entlang der *b*-Achse der Elementarzelle sind sämtliche Moleküle deckungsgleich übereinander angeordnet, eine π,π -Wechselwirkung zwischen den aromatischen Komponenten kann jedoch nicht beobachtet werden.

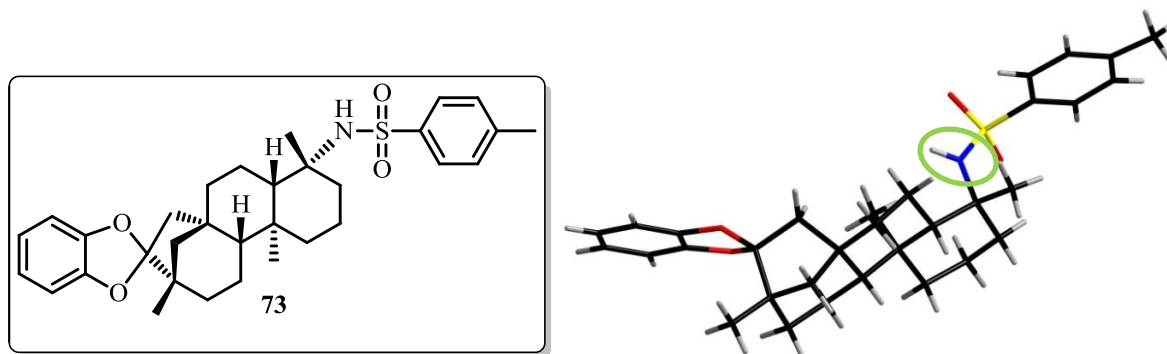


Abbildung 25. Röntgenstrukturanalyse eines Einkristalls von **73**.

Das Amidproton in **73** (Abbildung 25, grüne Markierung) weist im Festkörper quasi direkt auf den Mittelpunkt des aromatischen Systems des Brenzkatechins hin. Für eine auf **73** aufbauende Rezeptorstruktur (das heißt, das entsprechende Triphenylenketal) würde dies eine hervorragende geometrische Anordnung der Bindungsstellen zur Ausbildung von Wasserstoffbrücken zu einem eingelagerten Substrat bedeuten. Da Sulfonamide aufgrund der elektronenziehenden Wirkung der Sulfonylgruppe eine hohe Azidität aufweisen, sollten derart funktionalisierte Rezeptoren die erwünscht erhöhte Neigung zur Ausbildung von H-Brücken zu einem eingelagerten Substrat besitzen.

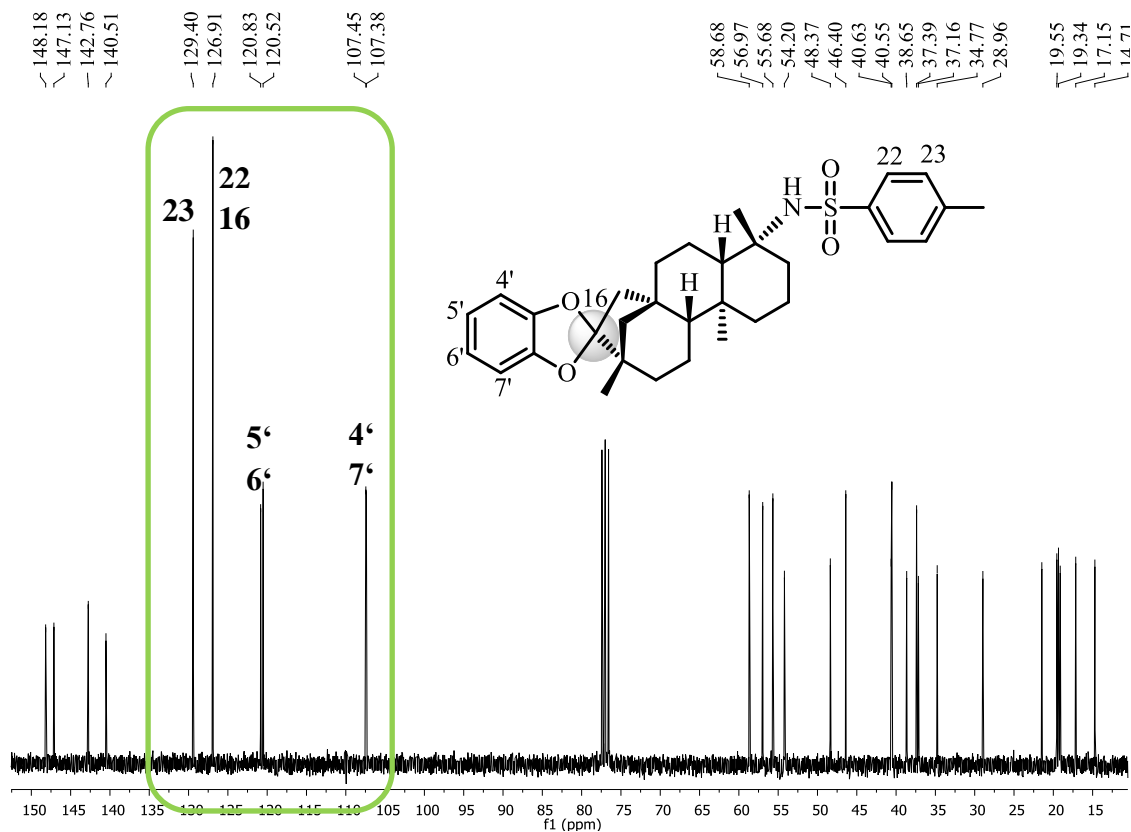
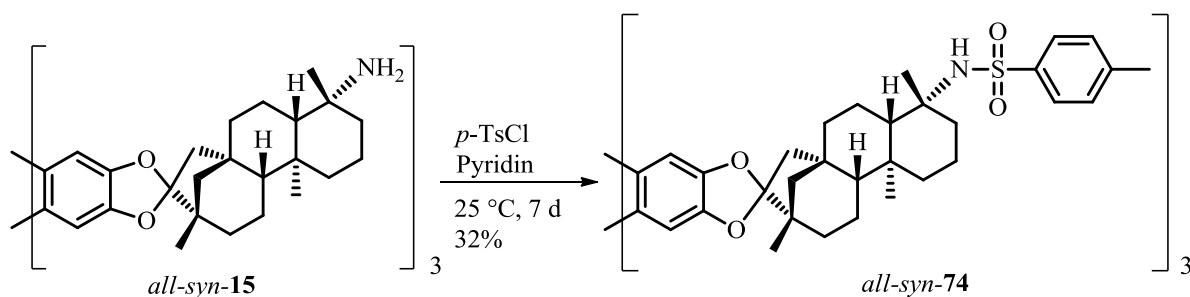


Abbildung 26. ^{13}C -NMR-Spektrum der Verbindung **73**.

In der Zuordnung der ^{13}C -NMR-Signale schien jedoch auf den ersten Blick ein quartäres Kohlenstoffatom im Spektrum zu fehlen. Bei genauerer Betrachtung der Signale stellte sich allerdings heraus, dass das C-Atom der Position **16** (Abbildung 26, graue Markierung) mit einer Verschiebung von 126.9 ppm eine offensichtlich identische Verschiebung wie das aromatische Kohlenstoffatom in Position **22** aufweist. Diese Isochronie konnte zum einen anhand von Vergleichswerten anderer Derivate (**71**: δ [C16] = 127.0 ppm, **72**: δ [C16] = 127.2 ppm), zum anderen aber auch anhand der Signalintensitäten des Spektrums erkannt werden. Die Signale der sp^2 -Kohlenstoffatome C4'-C7' weisen eine durchweg vergleichbare Intensität auf, wohingegen das Signal, welches C22 zugeordnet werden kann, ungleich größer ist als das Signal, welches C23 zugehörig ist (Abbildung 26, grüne Markierung). Somit konnte die Lage des zu C16 gehörenden Signals bestätigt werden.

3.1.1.2 Synthesen am Rezeptorgerüst

Die für die Untereinheit **70** etablierten Synthesestrategien sollten nun auf das Triphenylenketal *all-syn-15* übertragen werden. Zunächst wurde die Reaktion des Triamins mit *p*-Toluolsulfonsäurechlorid in Pyridin getestet (Schema 23). Dabei konnte unter Einhaltung der für die Untereinheit beschriebenen Reaktionsbedingungen die gewünscht funktionalisierte Rezeptorstruktur *all-syn-74* in Ausbeuten von bis zu 32% erhalten werden.



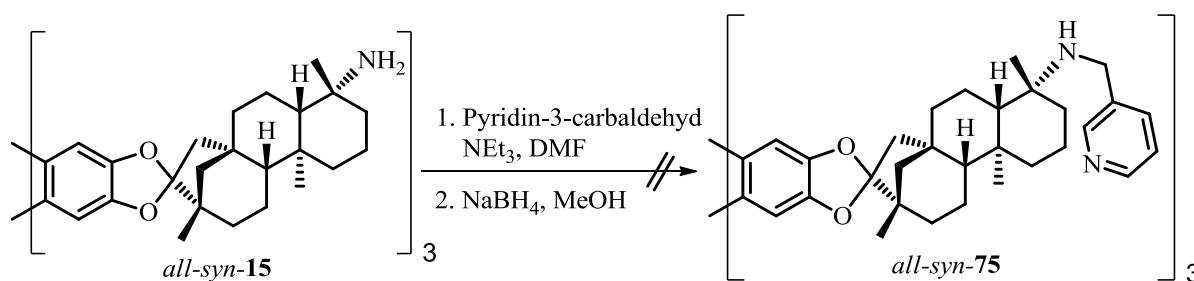
Schema 23. Synthese des *p*-toluolsulfonyl-funktionalisierten Rezeptors *all-syn-74*.

Tabelle 2. Verschiedenen Bedingungen in der Tosylierung von *all-syn-15*.

| Eintrag | Äquiv. <i>p</i> -TsCl pro Aminfunktion | T [°C] | t [d] | Ausbeute 74 [%] |
|----------|--|--------|-------|------------------------|
| 1 | 25 | 25 | 7 | 31 |
| 2 | 42 | 25 | 7 | 32 |
| 3 | 25 | 25 | 14 | 22 |
| 4 | 25 | 50 | 3 | - |

Eine weitere relevante Steigerung der Ausbeute war auch unter Erhöhung der zugesetzten Menge an *p*-Toluolsulfonsäurechlorid (bis hin zu etwa 40 Äquivalenten pro Aminfunktion, Tabelle 2, Eintrag 2), einer verlängerten Laufzeit (bis hin zu 14 Tagen, Tabelle 2, Eintrag 3) sowie einer Erhöhung der Reaktionstemperatur (auf 50 °C, drei Tage, Zersetzungsreaktionen, Tabelle 2, Eintrag 4) nicht zu erreichen.

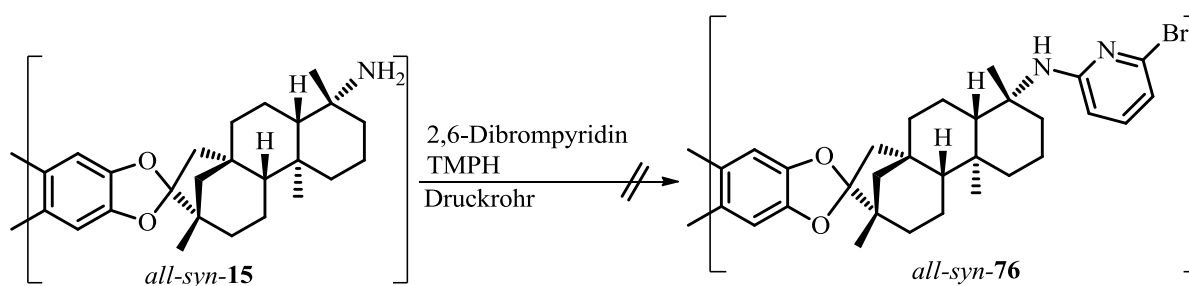
Die reduktive Aminierung von Pyridin-3-carbaldehyd mit dem Triamin *all-syn-15* unter den zuvor ausgearbeiteten Bedingungen konnte nicht realisiert werden (Schema 24). In der Reaktion des Triamins mit dem Aldehyd und nachfolgender Reduktion konnte (auch unter Variation verschiedener Parameter wie Reduktionsmittel, Lösungsmittel und Laufzeit) zwar der Umsatz des Eduktes, nicht aber die eindeutige Bildung des Produktes beobachtet werden.



Schema 24. Reduktive Aminierung führt nicht zur Bildung des Amins *all-syn-75*.

Massenspektrometrische Analysen verschiedener, durch Säulenchromatographie erhaltener Fraktionen und Mischfraktionen deuten darauf hin, dass das gewünschte Produkt zumindest in Spuren erhalten wurde. Aufgrund sehr geringer Proben- und Produktmengen und des Entstehens einer Vielzahl an Produkten während des Reaktionsverlaufes erwies sich die Isolierung und eindeutige Identifizierung des erwünschten funktionalisierten Amins *all-syn-75*, beziehungsweise generell eines Produktes, jedoch als nicht möglich.

Ein ähnlicher Sachverhalt ergab sich für die thermische Aminierung von 2,6-Dibrompyridin durch Reaktion mit *all-syn-15* (Schema 25).



Schema 25. Reaktion von *all-syn-15* mit 2,6-Dibrompyridin.

Tabelle 3. Thermische Aminierung von 2,6-Dibrompyridin mit dem Triamin *all-syn-15*.

| Eintrag | Äquiv. 2,6-Dibrompyridin pro Aminfkt. | T [°C] | t [d] | Ausbeute 76 [%] |
|---------|---------------------------------------|--------|-------|-----------------------|
| 1 | 5 | 190 | 2 | Spuren ^[a] |
| 2 | 5 | 190 | 3 | Spuren ^[a] |
| 3 | 15 | 190 | 22 | Spuren ^[a] |
| 4 | 5 | 180 | 4 | - |
| 5 | 5 | 210 | 2 | - |

[a] Hinweis auf Anwesenheit des Produktes durch massenspektrometrische Analysen, keine Isolierung möglich.

Auch hier konnte weder durch die vorher etablierte Synthesevorschrift noch durch Variation der Reaktionsparameter (Tabelle 3) das gewünschte Produkt *all-syn-76* isoliert werden. Ähnlich wie im Falle der reduktiven Aminierung deuten massenspektrometrische Untersuchungen auf die Anwesenheit des gewünschten Produktes hin. Jedoch war auch hier aufgrund der Bildung einer Vielzahl an Produkten in jeweils äußerst geringen Mengen keine Isolation und Identifizierung eines Produktes möglich.

Die Tatsache, dass sich die Transformation der Bindungsstellen im Rezeptorgerüst *all-syn-15* als derart problematisch erwies, lässt auf eine extrem hohe sterische Abschirmung der Aminfunktionen schließen. Dies ist einerseits begründet durch die Bindung der NH₂-Funktion an ein quartäres Kohlenstoffatom, andererseits aber auch durch die konkave Ausrichtung sämtlicher Substituenten des *ent*-Beyeran-Skeletts sowie die zusätzliche Orientierung der Substituenten in die Kavität des Rezeptors. Dieser Sachverhalt deutete sich schon während der Synthesesequenz zur Darstellung von *all-syn-15* an. So gelang zum Beispiel eine Verseifung der Methylesterfunktionen in *all-syn-13*, ebenso wie in der entsprechenden Untereinheit, auch unter drastischen Bedingungen (Methode des „nackten Hydroxids“: Kalium-*tert*-butanolat, Wasser, THF) nicht (vgl. Schema 7).^[30] Eine verlässliche Alternative bot sich erst in der Demethylierung der Esterfunktion mittels Natriumcyanid unter Abspaltung von Acetonitril, da hierbei ein Angriff an den Carboxylkohlenstoff (in vergleichbarer Position wie die Aminfunktionen in *all-syn-15*) umgangen wird und lediglich die Methoxy-CH₃-Gruppe an der äußersten Peripherie des Moleküls attackiert wird. Die Erstellung verlässlicher Synthesestrategien für eine Funktionalisierung des Triamins *all-syn-15* erwies sich als dahingehend schwierig, dass einerseits die Reaktionsbedingungen scharf genug sein müssen, um überhaupt Umsatz zu erzielen. Andererseits besteht unter solchen Reaktionsbedingungen die Gefahr, dass das Triphenylketal Zersetzungsreaktionen eingeht. Da anscheinend zwischen hinreichendem Umsatz und beginnender Zersetzung ein sehr schmaler Grat besteht

– sofern er überhaupt besteht – wurde im weiteren Verlauf von der Erstellung neuartiger Funktionalisierungsstrategien abgesehen.

3.1.2 Anwendung des Triphenylenketals als Affinitätsmaterial in Quarzmikrowaagen-basierten Sensoren

Quarzmikrowaagen (QMB) gehören der Klasse der massensensitiven Sensoren an.^[125] In dieser Art von Sensoren wird aufgrund von Adsorption eines Analyten an der schwingenden Fläche eine Massenänderung des Systems und eine damit verbundene Frequenzänderung der Schwingung hervorgerufen, welche detektiert werden kann.

Die im Arbeitskreis verwendeten Quarzmikrowaagen bestehen aus α -Quarz, welcher mittels aufgedampfter Aluminiumelektroden (Abbildung 27) und angelegter Wechselspannung piezoelektrisch in Schwingung versetzt wird.

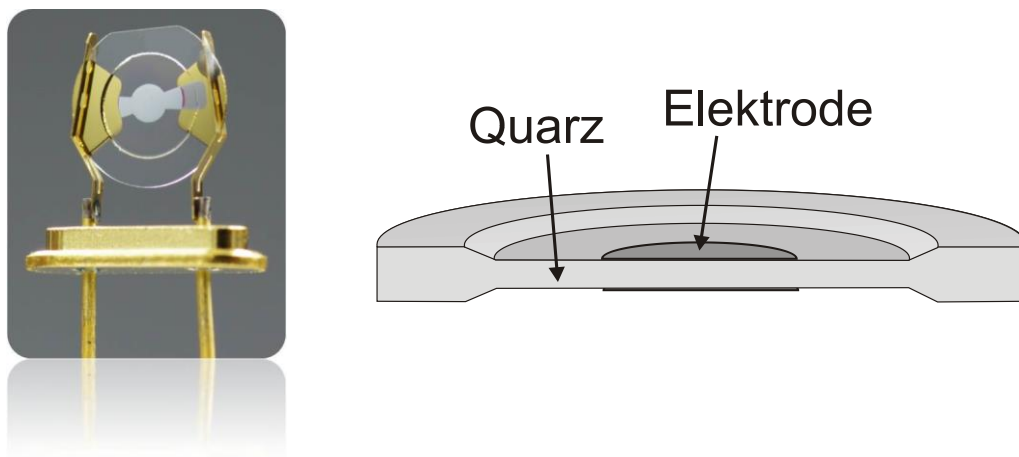


Abbildung 27. Aufbau der mit Aluminiumelektroden kontaktierten Quarzmikrowaage.

Werden nun Analytmoleküle an der schwingenden Fläche der QMB adsorbiert, führt dies zu einer Verringerung der Resonanzfrequenz im messbaren Bereich. Der Zusammenhang zwischen Massen- und Frequenzänderung wird dabei durch die *Sauerbrey*-Gleichung beschrieben.^[126]

$$\Delta f_0 = -\frac{f_0^2}{N \cdot \rho_{\text{Quarz}} \cdot A} \cdot \Delta m$$

Dabei sind die Grundfrequenz f_0 , die Frequenzkonstante N , die Dichte ρ sowie die Fläche A Konstanten des Quarzes und somit bekannt. Es ergibt sich für die Änderung der Resonanzfrequenz f_0 eine Proportionalität zur Massenbelastung Δm . Weiterhin zeigt sich, dass

Δf_0 proportional zum Quadrat der Grundfrequenz des Quarzes f_0 ist. Deshalb werden im Arbeitskreis ausschließlich Hochfrequenzschwingquarze mit einer Grundfrequenz von 200 MHz eingesetzt – so wird eine größtmögliche Empfindsamkeit des Systems gewährleistet.

Die Oberfläche der QMB wird mit Hilfe der Elektrospray-Methode mit dem Affinitätsmaterial – dem Rezeptor – beschichtet.^[127] Hierzu wird das Affinitätsmaterial in einem leicht flüchtigen Lösungsmittel gelöst und über eine Hamilton-Spritze durch das Anlegen einer Hochspannung zur Quarzoberfläche beschleunigt. Während dieses Vorganges kommt es zur Verdampfung des Lösungsmittels, woraufhin es durch Coulomb-Abstoßung der geladenen Moleküle zur Bildung von Satelliten- und Mikrotropfen kommt. Letztendlich treffen nur noch die geladenen Rezeptormoleküle auf die Oberfläche, wodurch eine homogene Beschichtung gewährleistet wird. Der jeweilige Analyt wird anschließend mit Hilfe eines Stickstoffstromes zur beschichteten QMB geleitet. Über zwei unterschiedliche Gasströme (einen kontinuierlichen Stickstoff-Referenzstrom sowie einen Analytgasstrom) kann durch so genannte „mass-flow-controller“, steuerbar über einen Computer, die genaue Zusammensetzung, beziehungsweise Konzentration des auf die QMB treffenden Analytgasstromes eingestellt werden. Die minimal erzeugbare Analytkonzentration entspricht hierbei 0.5% des Sättigungsdampfdruckes des jeweiligen Analyten bei 20 °C, wohingegen die maximale Konzentration dem Sättigungsdampfdruck entspricht.

Im Rahmen seiner Dissertation wurden von *D. Lubczyk* mobile chemische Sensoren zur Detektion von Sprengstoffen und anderen Gefahrstoffen entwickelt.^[128] Im Verlauf dieser Arbeit wurde unter anderem, neben einer Vielzahl weiterer Systeme, das Sulfonamid-funktionalisierte Triphenylenketal *all-syn-74* (Probenbezeichnung TLO 146, Abbildung 28) bezüglich seiner Eigenschaft als Affinitätsmaterial zur Detektion verschiedener Substrate getestet. Dabei wurde das Affinitätsverhalten von *all-syn-74* jeweils mit dem Affinitätsverhalten seines Bausteins (–)-Isosteviol **10** und (–)-Isosteviolmethylester **11** sowie den chiralen, (–)-Menthyl-modifizierten Rezeptoren mit bicyclischem Rückgrat NWE 453 (*all-syn-77*) und MCS 136 (*all-syn-78*) verglichen.

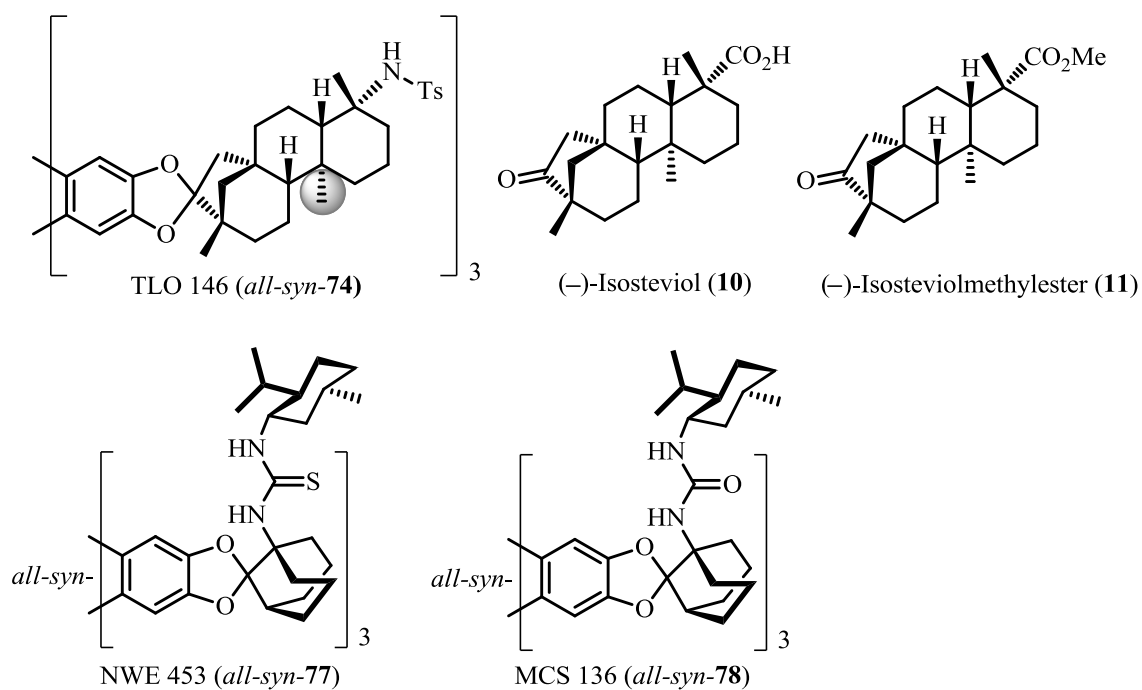


Abbildung 28. Getestete Substrate in der Messreihe mit *all-syn-74*.

Besonders in der Detektion von BTX-Analyten zeigt sich deutlich, dass das Triphenylenketal mit den (-)-Isosteviol-Seitenarmen *all-syn-74* eine stark erhöhte Affinität aufweist (Abbildung 29).

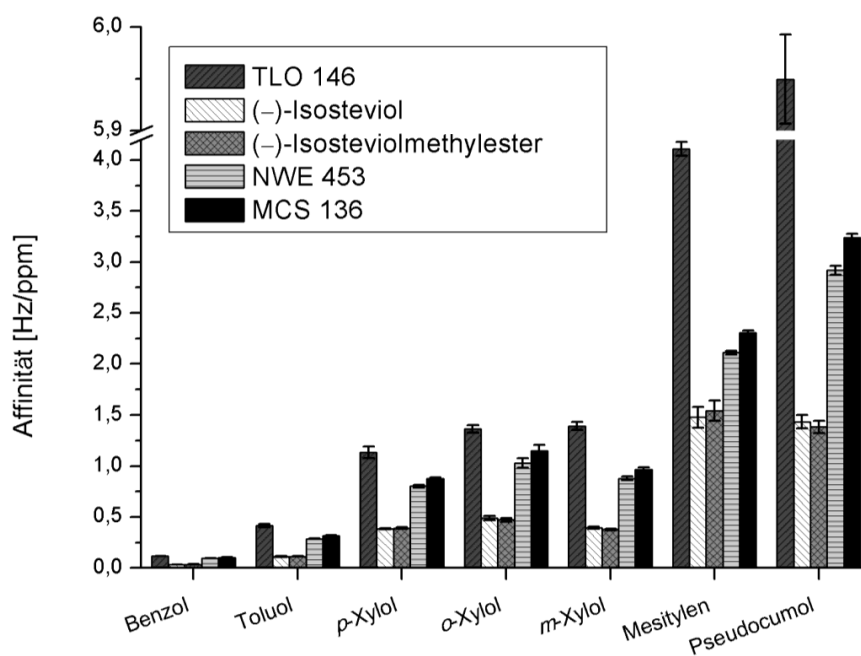


Abbildung 29. Affinität von *all-syn-74* gegenüber BTX-Analyten.²

² Die Graphik wurde zur Verfügung gestellt von D. Lubczyk.^[128]

Die Affinität liegt zum einen deutlich höher als die von (–)-Isosteviol selbst, welches auf die Ausbildung von π,π -Wechselwirkungen des Triphenylenketals zu dem jeweiligen Analyten während des Detektionsprozesses zurückzuführen ist. Weiterhin zeigte sich, dass *all-syn-74* eine stark erhöhte Affinität insbesondere zu sterisch anspruchsvollen Substraten besitzt. Im Falle von Mesitylen und Pseudocumol als Analyten übertrifft die Affinität diejenige der Referenztriphenylenketale NWE 453^[22] und MCS 136^[129] um ein Vielfaches, welches einerseits durch die größere Kavität von *all-syn-74* im Vergleich zu den Referenzarchitekturen zu deuten ist (1.8 nm gegenüber 1.1 nm, vgl. Abbildung 32). Darüber hinaus bietet *all-syn-74* den Analyten einen im Vergleich stark erleichterten Zugang zu seiner Kavität, da die Menthylgruppen der Referenzsysteme NWE 453 und MCS 136 weit in den Koordinationsraum der Rezeptoren hineinragen und somit den Zugang für, beziehungsweise die Einlagerung von sterisch anspruchsvollen Analyten erschweren.^[20,27,28,130] Für die etwas kleineren Analyten (Toluol, Xylol) lässt sich die leicht erhöhte Affinität gegenüber NWE 453 und MCS 136 durch das Auftreten von zusätzlichen Wechselwirkungen erklären – *all-syn-74* ist aufgrund der Methylgruppe am (–)-Isosteviolgerüst (Abbildung 28, graue Markierung), welche in die Kavität hineinragt, zur Ausbildung von London'schen Dispersionswechselwirkungen mit den unpolaren, aromatischen Analyten befähigt. Darüber hinaus wäre es denkbar, dass zwischen beiden Komponenten zusätzlich CH- π -Wechselwirkungen auftreten.

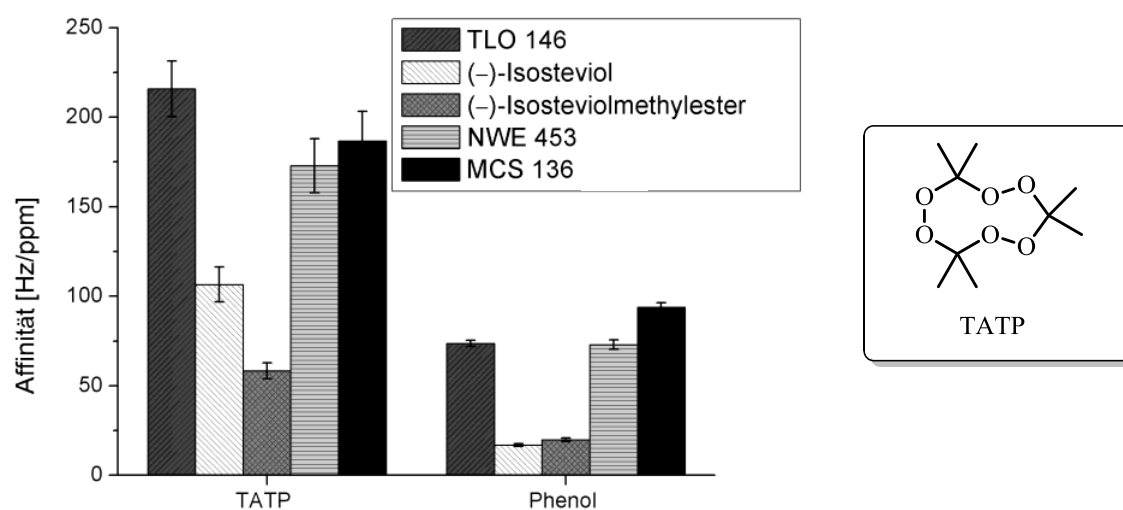


Abbildung 30. Affinität von *all-syn-74* gegenüber TATP und Phenol.³

Die Affinität von *all-syn-74* (TLO 146) gegenüber dem sterisch recht anspruchsvollen, eher sphärisch strukturierten Sprengstoff TATP (Triacetontriperoxid) weist aufgrund der

³ Die Graphik wurde zur Verfügung gestellt von D. Lubczyk.^[128]

vergrößerten Kavität und besseren Zugänglichkeit ebenfalls etwas höhere Werte auf als die Referenztriphenylene NWE 453 und MCS 136 (Abbildung 30). Da TATP nicht zur Ausbildung von π,π -Wechselwirkungen befähigt ist, deutet dies auf einen erhöhten Anteil an Wasserstoffbrückenbindungen und *van der Waals*-Kräften hin.

Für die Detektion von Gefahrstoffen auf Nitroaromat-Basis (1,3-Dinitrobenzol [1,3-DNB, **79**] und 2,4-Dinitrotoluol [2,4-DNT, **80**], 1,3,5-Trinitrobenzol [TNB, **81**] und 2,4,6-Trinitrotoluol [TNT, **82**]) ebenso wie für die Detektion von Xanthinderivaten (Koffein **83**, Theobromin **84** sowie Theophyllin **85**, Abbildung 31) ergibt sich ein insgesamt recht einheitliches Bild für die drei Triphenylenketale – die jeweiligen Affinitäten für die Analyten besitzen einen annähernd identischen, insgesamt jedoch eher geringen Wert.

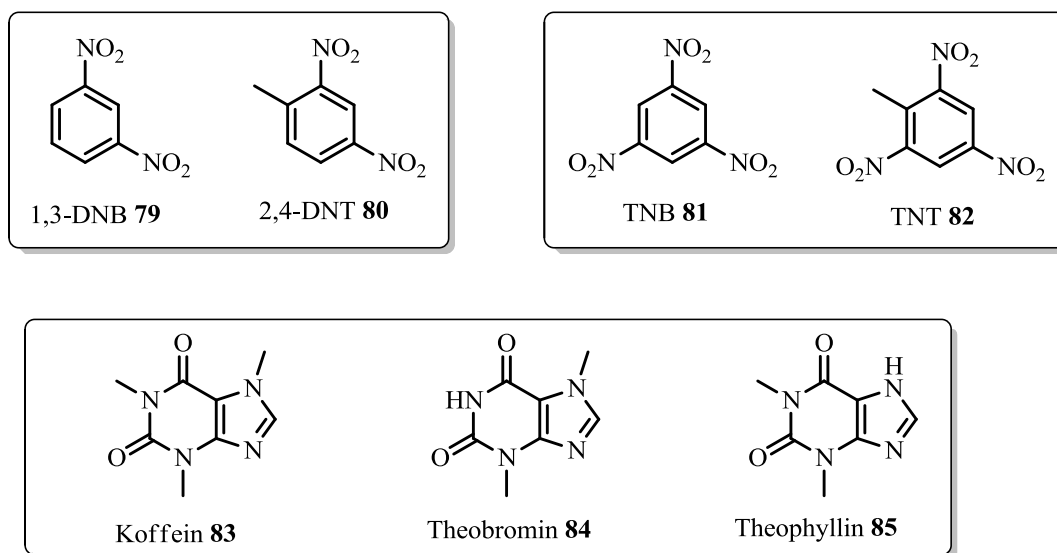


Abbildung 31. Analyten auf Nitroaromat-Basis sowie Xanthinderivate.

Die quasi einheitlichen, verhältnismäßig geringen Affinitäten der Triphenylenketale *all-syn*-**74** (TLO 146), NWE 453 und MCS 136 deuten hier darauf hin, dass die unterschiedlichen Rückgrate und Bindungsstellen der Rezeptoren in der Detektion dieser Substrate keine Rolle spielen und Wechselwirkungen lediglich aus den für alle drei Systeme identischen π,π -Wechselwirkungen zwischen den aromatischen Analyten und den jeweiligen Triphenylenplattformen der Rezeptoren bestehen. Darüber hinaus scheint die Zugänglichkeit zu den jeweiligen Kavitäten für die eher planaren Analytmoleküle ähnlich effektiv zu sein, welches ebenfalls zum einheitlichen Affinitätsverhalten der Triphenylenketale beiträgt.

3.1.3 Fazit

Mit der Synthese des optisch aktiven Triphenylenketals *all-syn-74* mit (-)-Isosteviol-Seitenarmen und Sulfonsäureamid-Kopfgruppen gelang die Darstellung und Isolierung eines Rezeptors, welcher aufgrund verschiedener Ursachen ein exzellentes Affinitätsmaterial für die Quarzmikrowaagen-basierte chemische Detektion von flüchtigen Komponenten darstellt. Zum einen bedeutet dieser Rezeptor aufgrund seiner – im Vergleich zu den Triphenylenketalen mit Bicyclus-Rückgrat – vergrößerten, leichter zugänglichen Kavität eine sehr attraktive Ergänzung zu den bisher verwendeten Rezeptorsystemen, da so die Detektion von insbesondere sperrigen, nicht-planaren Analyten um ein Vielfaches gesteigert werden konnte. Eine Erhöhung der Affinität wurde weiterhin dadurch erzielt, dass aufgrund der Methylgruppe am (-)-Isosteviol-Rückgrat und deren Orientierung in die Kavität zusätzlich die Möglichkeit zum Aufbau von *van der Waals*-Wechselwirkungen, insbesondere *London*'schen Dispersionswechselwirkungen, besteht. Außerdem wäre es denkbar, dass über diese Methylgruppe untergeordnet CH- π -Wechselwirkungen zu einem eingelagerten Substrat gebildet werden. Diese Klasse der Triphenylenketale mit (-)-Isosteviol-Rückgrat stellt also aufgrund der vielseitigen Wechselwirkungsarten insgesamt ein äußerst fähiges, den bisherigen Rezeptormaterialien weit überlegenes System zur supramolekularen Detektion von aromatischen Substraten und anderen Gefahrstoffen dar. Die weitere Synthese funktionalisierter Rezeptoren, ausgehend von dem Triamin *all-syn-15*, gestaltete sich aufgrund der erschwerten Zugänglichkeit der Bindungsstellen jedoch als große Herausforderung. Der Transfer von Reaktionsbedingungen zur Modifikation der Kopfgruppen konnte nicht durchgängig von der Untereinheit **70** auf das entsprechende Triphenylenketal übertragen werden.

3.2 Synthese neuartiger (-)-Isosteviolderivate mit erweitertem D-Ring

3.2.1 Hintergrund

Aufgrund der hohen sterischen Anforderungen um den Bereich der Aminfunktionen des Rezeptorgerüsts *all-syn-15* erwies sich die Erstellung verlässlicher Modifizierungsstrategien an diesen Kopfgruppen als äußerst schwierig. Durch den Erhalt einer Röntgenstrukturanalyse eines Einkristalls von *all-syn-13* konnte *M. Bomkamp* außerdem zeigen, dass diese Rezeptorplattform eine relativ große Kavität aufweist (Abbildung 32b).

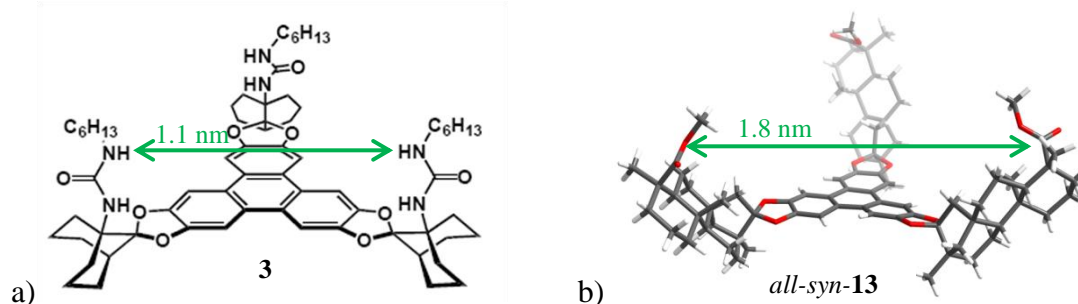
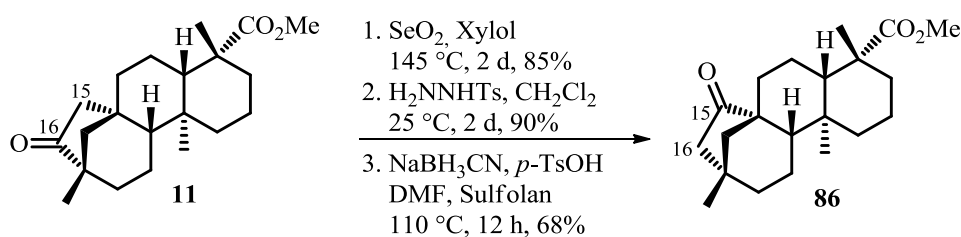


Abbildung 32. Koffeinrezeptor **3** (a) sowie Molekülstruktur des (-)-Isosteviols-basierten Triphenylenketals *all-syn-13* (b).

Mit einer Distanz von etwa 1.8 nm von Carboxylfunktion zu Carboxylfunktion zweier Kopfgruppen in *all-syn-13* ist diese um ein etwa 1.6-faches größer als die Kavität, welche im Koffeinrezeptor **3** aufzufinden ist. Hier beträgt der Abstand zweier funktioneller Gruppen (der distalen Harnstoff-Amidprotonen) lediglich 1.1 nm (Abbildung 32a). Somit könnte möglicherweise die Detektion kleinerer C₃- oder pseudo-C₃-symmetrischer Moleküle durch den (-)-Isosteviols-basierten Rezeptor nicht besonders effizient verlaufen. Mit dem Ziel, einen Rezeptor mit einem etwas verkleinerten Hohlraum aufzubauen, entwickelte und beschrieb *M. Bomkamp* bereits die Verschiebung der Ketofunktion in (-)-Isosteviolsmethylester **11** von Position **16** zu Position **15** des *ent*-Beyeranskeletts (Schema 26).^[131] **86** sollte dann in der bereits vorgestellten Synthesesequenz zum Aufbau der Rezeptorplattform eingesetzt werden.



Schema 26. Verschiebung der Ketofunktion in (-)-Isosteviolmethylester.

Es zeigte sich allerdings, dass eine Ketalisierung von **86** aufgrund von sterischen Hinderungen um die Position **15** nicht möglich war. Unter drastischen Reaktionsbedingungen ($\text{P}_4\text{O}_{10}/\text{TfOH}$) konnte lediglich eine insertive Esterifizierung der Methylesterfunktion mit Brenzkatechin beobachtet werden. Um einerseits die Problematik der zu großen Kavität und – möglichst gleichzeitig – die Problematik der schlechten Zugänglichkeit der Aminfunktionen zu umgehen, sollte nun ein neuartiger (-)-Isosteviolbaustein für den Einsatz in der Rezeptorsynthese entwickelt werden, der diese beiden Anforderungen erfüllt.

3.2.2 Experimenteller Ansatz

Strukturbetrachtungen zeigten, dass das zu **11** homologe 6-Ring-Keton **87** durchaus vielversprechende strukturelle Eigenschaften besitzt, um beide der gewünschten Kriterien zu erfüllen (Abbildung 33).

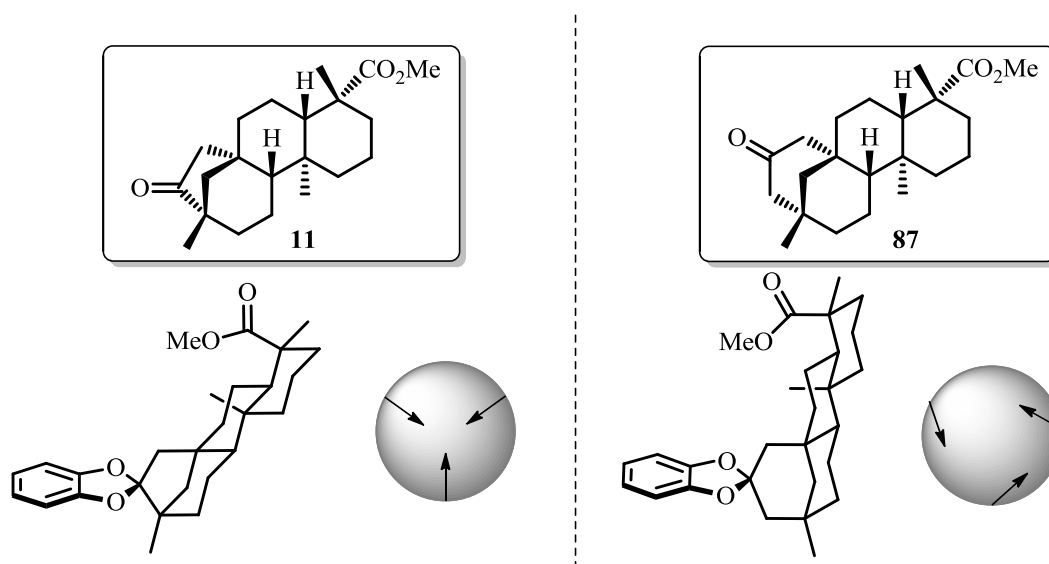
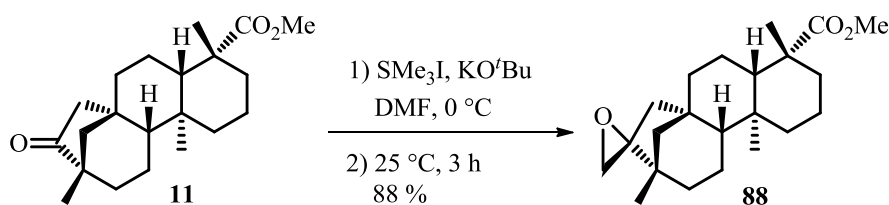


Abbildung 33. Strukturelle Eigenschaften der Ketale von **11** und **87** für den Aufbau von Rezeptorstrukturen, hier schematisch gezeigt.

Eine Ketalisierung von **87** mit nachfolgender oxidativer Trimerisierung würde zu der Bildung eines Rezeptorgerüsts führen, in welcher die funktionellen Gruppen im Vergleich zur ursprünglichen Struktur *all-syn-13* einander angenähert wären. Des Weiteren hat sich gezeigt, dass in einer möglichen Rezeptorstruktur, aufbauend auf **87**, die funktionellen Gruppen nicht mehr direkt in die Kavität hineinweisen wie in *all-syn-13*, sondern in den peripheren Bereich zeigen. Dies könnte eine leichtere Zugänglichkeit zu den Kopfgruppen bedeuten, welches die Effektivität einer nachfolgenden Funktionalisierung dieser deutlich steigern könnte. Die Synthese des Bausteines **87** war somit der nächste Schritt in der Konstruktion neuartiger Rezeptorstrukturen.

3.2.2.1 Versuche zur Ringerweiterung des (-)-Isosteviol-D-Ringes

Eine direkte Ringvergrößerung ausgehend von (-)-Isosteviolmethylester **11** durch Addition von Diazomethan und anschließender Umlagerung^[132] zeigte keinen Umsatz von **11**, welches auf den relativ hohen sterischen Anspruch um die Carbonylfunktion zurückzuführen ist. Daher wurde nun zunächst die zusätzliche CH₂-Gruppe über eine *Corey-Chaykovsky*-Epoxidierung der Ketofunktion in das Molekül eingeführt (Schema 27).^[133–136]



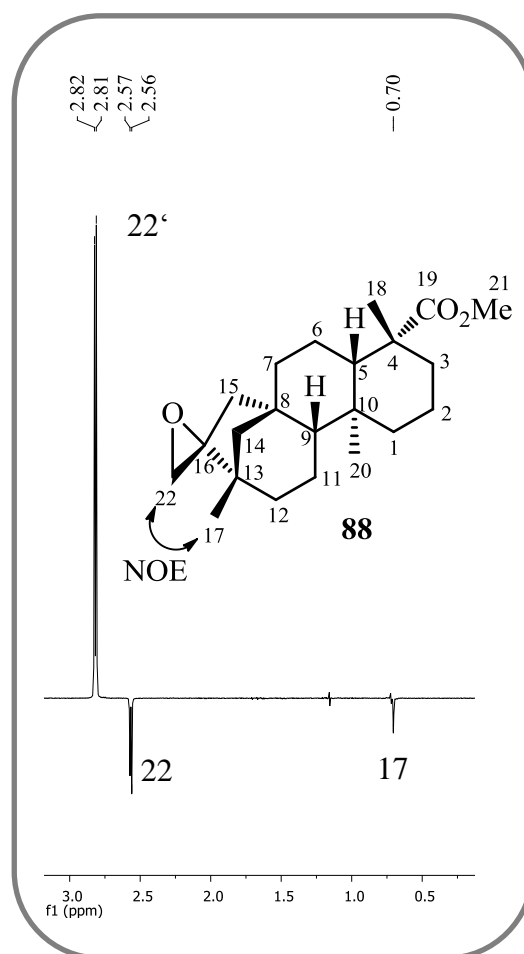
Schema 27. *Corey-Chaykovsky*-Epoxidierung von **11**.

Alternativ zu dem genutzten Trimethylsulfoniumiodid kann in *Corey-Chaykovsky*-Epoxidierungen das entsprechende Trimethylsulfoxoniumiodid eingesetzt werden. Dieses lieferte allerdings unter drastischeren Reaktionsbedingungen (NaH/SOMe₃I/DMSO, 120 °C) lediglich anteilig das gewünschte Produkt **88**, da das intermediär auftretende Schwefelylid durch die zusätzliche Schwefel-Sauerstoff-Doppelbindung mesomeriestabilisiert und somit weniger reaktiv als sein sauerstofffreies Analogon ist.

Weiterführende zweidimensionale NMR-Studien (NOESY, NOE) der Verbindung **88** zeigten eine Wechselwirkung der neu eingeführten CH₂-Gruppe mit der Methylgruppe in Position **17** des *ent*-Beyerangerüsts und bestätigten somit die Orientierung des Oxiranringes wie in **88** gezeigt. Für die vollständige Auswertung der NMR-spektroskopischen Signale ergab sich somit folgende Zuordnung (Tabelle 4, Kopplungen im experimentellen Teil):

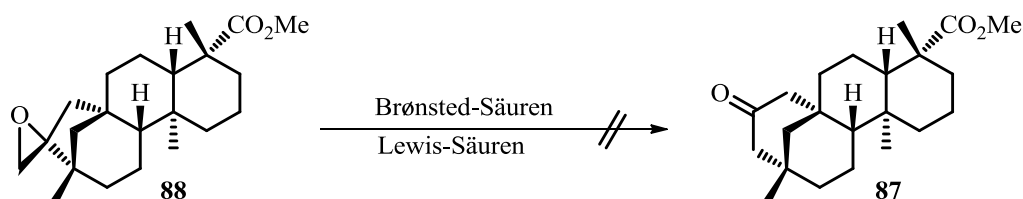
Tabelle 4. ^1H - und ^{13}C -NMR-spektroskopische Auswertung der Verbindung **88** sowie NOE-Signale.

| C- | δ (^{13}C , [ppm]) | δ (^1H , [ppm]) |
|----|-------------------------------------|--|
| 1 | 39.9 | H-1 _{ax} 0.88 (dt) H-1 _{eq} 1.74 – 1.87 (m) |
| 2 | 19.0 | H-2 _{ax} 1.74 – 1.87 (m) H-2 _{eq} 1.34 – 1.43 (m) |
| 3 | 37.99 | H-3 _{ax} 0.96 – 1.00 (m) H-3 _{eq} 2.15 (d) |
| 4 | 43.7 | - |
| 5 | 57.2 | 1.02 – 1.08 (m) |
| 6 | 21.8 | H-6 _{ax} 1.59 – 1.65 (m) H-6 _{eq} 1.74 – 1.87 (m) |
| 7 | 41.6 | H-7 _{ax} 1.34 – 1.43 (m) H-7 _{eq} 1.47 – 1.58 (m) |
| 8 | 41.1 | - |
| 9 | 55.4 | 1.02 – 1.08 (m) |
| 10 | 37.98 | - |
| 11 | 20.1 | H-11 _{ax} 1.59 – 1.65 (m) H-11 _{eq} 1.59 – 1.65 (m) |
| 12 | 36.5 | H-12 _{ax} 1.18 – 1.24 (m) H-12 _{eq} 1.59 – 1.65 (m) |
| 13 | 39.2 | - |
| 14 | 56.3 | H-14 _{ax} 1.18 – 1.24 (m) H-14 _{eq} 1.47 – 1.58 (m) |
| 15 | 42.0 | H-15 _{α} 2.06 (dd) H-15 _{β} 1.69 (d) |
| 16 | 68.1 | - |
| 17 | 22.2 | 0.70 (s) |
| 18 | 28.8 | 1.16 (s) |
| 19 | 178.0 | - |
| 20 | 13.2 | 0.72 (s) |
| 21 | 51.1 | 3.60 (s) |
| 22 | 53.7 | 2.57, 2.82 (je d) |



Gaschromatographische Analysen zeigten außerdem, dass unter den Bedingungen der Methode *hart* (Starttemperatur 50 °C, Heizrate 15 °C min⁻¹ bis 290 °C, Endtemperatur 290 °C für 8 min) offensichtlich eine Isomerisierung der Epoxidgruppierung stattfindet und zur Detektion beider Diastereomere führt.

Eine säureinduzierte Umlagerung des Oxirans **88** sollte nun zum erwünschten 6-Ring-Keton **87** führen (Schema 28). Hierzu wurden verschiedene Reaktionsbedingungen getestet (Tabelle 5).

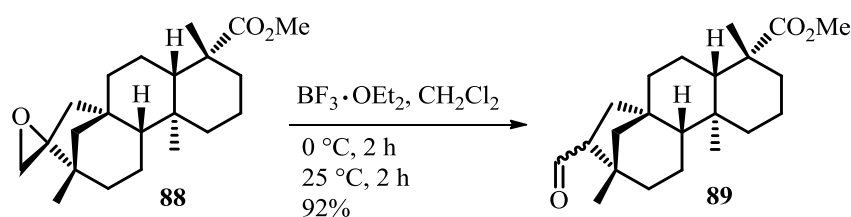


Schema 28. Brønsted- und Lewis-Säuren führen nicht zur Bildung des Umlagerungsproduktes **87**.

Tabelle 5. Umlagerung von **88** unter verschiedenen Reaktionsbedingungen.

| Eintrag | (Lewis-)Säure/LM | T [°C] | t [h] | Produkt |
|---------|--|--------|-------|-----------------|
| 1 | LiI/ CH ₂ Cl ₂ ^[137] | 25 | 72 | - |
| 2 | LiI/ CH ₂ Cl ₂ ^[137] | 40 | 120 | - |
| 3 | LiI/DMSO ^[138] | 170 | 16 | 89 |
| 4 | CF ₃ CO ₂ H/CH ₂ Cl ₂ ^[139] | 25 | 72 | 89 |
| 5 | H ₂ SO ₄ /Toluol ^[140] | 25 | 0.5 | - |
| 6 | H ₂ SO ₄ /Toluol ^[140] | 25 | 16 | - |
| 7 | DMF | 140 | 48 | - |
| 8 | DMF, Druckrohr | 160 | 16 | 89 |
| 9 | BF ₃ ·OEt ₂ / CH ₂ Cl ₂ ^[141] | 0 | 2 | 89 (92%) |

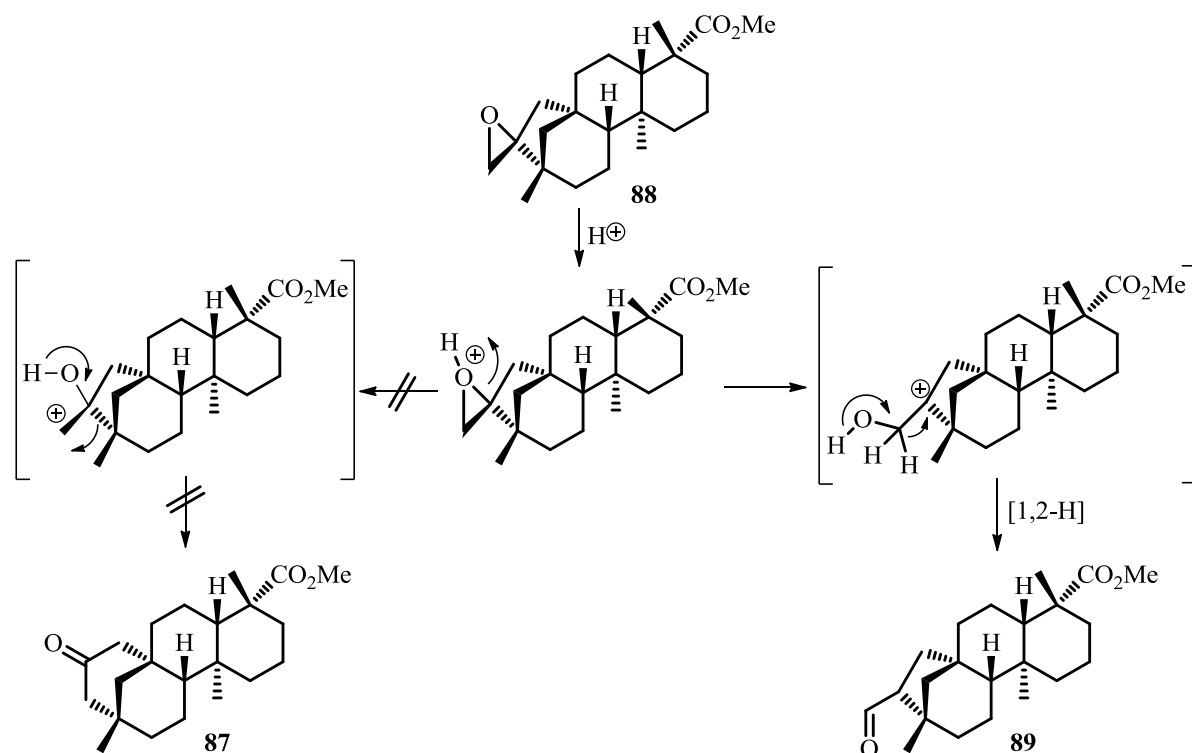
Unter Einsatz verschiedener Brønsted- sowie Lewis-Säuren als Reagenzien^[137,139–141] konnte jedoch in keinem Fall die Bildung von **87** detektiert werden. Sofern ein Produkt zu isolieren war, wies dieses im jeweiligen Protonen-NMR-Spektrum Signale im Aldehyd-Bereich bei einer Verschiebung von etwa 9 ppm auf. Für die Reaktion von **88** mit Bortrifluorid-Etherat in Dichlormethan (Tabelle 5, Eintrag 9) wurde eine ausführliche Analyse der Struktur und Ausbeute des entstandenen Produktes **89** durchgeführt (Schema 29).^[141]



Schema 29. Bildung des Aldehydes **89** unter Lewis-sauren Bedingungen.

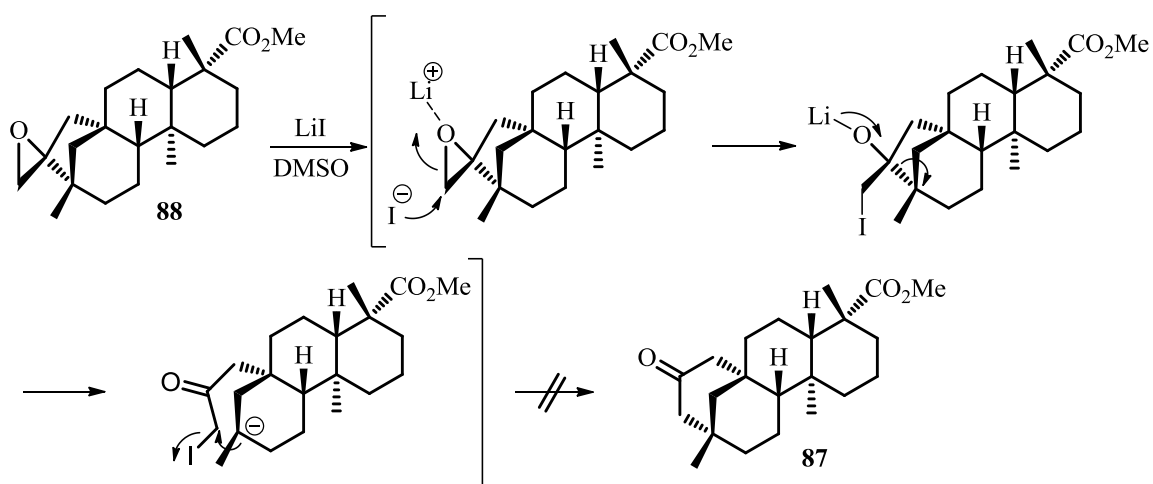
Es hat sich gezeigt, dass die Reaktion des Epoxids mit BF₃·OEt₂ zur vollständigen Umsetzung des Eduktes zum Aldehyd **89** führt. Da sich nach der Aufarbeitung minimale Verunreinigungen im Reaktionsprodukt befanden, wurde das Produkt säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt. Daraufhin ließ sich mit einer sehr guten Ausbeute von 92% **89** als Diastereomengemisch isolieren. Im Einklang mit der in der Literatur beschriebenen Semipinakol-Umlagerung des strukturverwandten Kauran-Derivats

zeigte sich der Aldehyd allerdings als in Lösung instabil, weswegen eine genaue Analyse der NMR-Daten verhältnismäßig schwierig war.^[142,143] Da eine Umlagerung unter sauren Bedingungen im Allgemeinen über das stabilere Carbeniumion verläuft, ist die Bildung des Aldehyds unter den oben erwähnten Bedingungen nicht zu unterdrücken (Schema 30).



Schema 30. Semipinacol-Umlagerung des Epoxids **88** unter sauren Bedingungen.

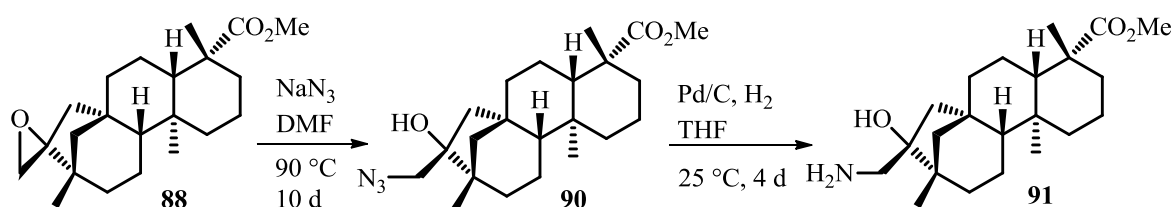
Eine alternative Möglichkeit zur Darstellung des ringerweiterten Derivates **87** lieferte die Umsetzung von **88** mit Lithiumiodid in DMSO (Tabelle 5, Eintrag 3).^[138]



Schema 31. Mechanismus der Lithiumiodid-vermittelten Umlagerung von **88**.

Diese Reaktion sollte nicht über ein freies Carbeniumion verlaufen, wie von *Bouyssi et al.* postuliert, sondern über eine Iodid-vermittelte Epoxidöffnung mit anschließender Migration eines Restes unter Wiederabspaltung des Iodids (Schema 31). Allerdings führte auch dieser Reaktionsweg nicht zum gewünschten Produkt **87** sondern lieferte erneut Spuren des Aldehyds **89**. Dies könnte möglicherweise an der schlechten Stabilisierung der negativen Ladung in der Zwischenstufe liegen – in den von *Bouyssi et al.* getesteten Substraten wurde die negative Ladung jeweils durch zwei benachbarte Akzeptorgruppen stabilisiert.

Eine weitere Möglichkeit, die erwünschte Umlagerung von **88** zu erzielen, bot sich über den Weg einer *Tiffeneau-Demjanov*-Umlagerung.^[144] Hierzu wurde zunächst das Oxiran **88** mittels Natriumazid nucleophil geöffnet (Schema 32). Aufgrund der sterischen Gegebenheiten dieses Moleküls erwies sich das Epoxid **88** als ungewöhnlich stabil, so dass trotz des „schlanken“ Azid-Nukleophils lange Reaktionszeiten, hohe Temperaturen und ein großer Überschuss an Natriumazid für eine vollständige Umsetzung erforderlich waren. Die Verwendung des organischen Azids *N,N,N',N'*-Tetramethylguanidiniumazid, welches eine bessere Löslichkeit in organischen Lösungsmitteln besitzt als Natriumazid, bewirkte lediglich eine leichte Beschleunigung der Reaktion. Da dieses organische Azid allerdings aus ökonomischer Sicht unvorteilhaft ist, wurde auf den weiteren Einsatz verzichtet.

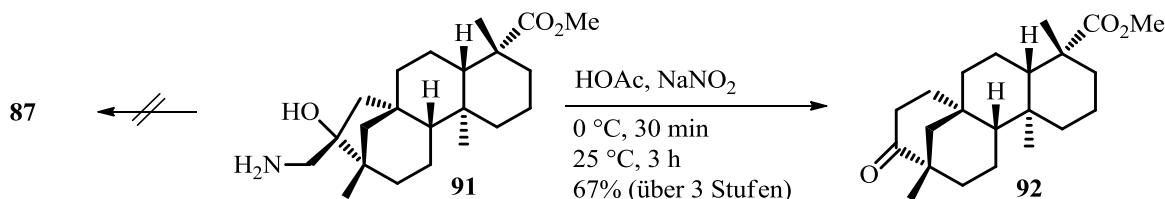


Schema 32. Epoxidöffnung unter Verwendung von Natriumazid und nachfolgende Reduktion.

Das so entstandene Alkylazid **90** konnte gaschromatographisch nicht detektiert werden, da unter den vorherrschenden hohen Temperaturen offensichtlich die Rückreaktion zum Epoxid stattfand und in der Detektion von ausschließlich Edukt resultierte. Mit Hilfe von dünnschichtchromatographischen Reaktionskontrollen wurde nach vollständigem Umsatz des Eduktes das Azid isoliert und im Folgenden ohne weitere Aufreinigung mit Palladium auf Aktivkohle unter Wasserstoffatmosphäre quantitativ zum entsprechenden Amin **91** reduziert (Schema 32).^[145]

91 wurde nach vollständigem Umsatz des Eduktes, ebenfalls bestimmt durch dünnschichtchromatographische Reaktionskontrolle, ohne weitere Aufreinigung unter

Verwendung von Essigsäure und Natriumnitrit in seine entsprechende Diazoverbindung überführt und zur Umlagerung gebracht (Schema 33).^[146]



Schema 33. Tiffeneau-Demjanov-Umlagerung von **91** führt zur Bildung des 6-Ring-Ketons **92**.

Hierbei war allerdings bemerkenswert, dass nicht das zu erwartende Umlagerungsprodukt **87** entstanden ist, sondern in diesem Fall der niedriger substituierte Alkylrest des Moleküls in der Umlagerung partizipierte und sich infolgedessen das Umlagerungsprodukt **92** bildete. Hierdurch zeigt sich, dass die sterischen Effekte in diesem Molekül größeren Einfluss auf die Reaktivität besitzen, als es die in dieser Art von Umlagerungsreaktionen normalerweise vorherrschenden elektronischen Effekte vermögen. Die Molekülstruktur und somit die Lage der Ketofunktion in **92** konnte mit Hilfe der Röntgenstrukturanalyse eines Einkristalls bewiesen werden (Abbildung 34). Das C-Atom in Position **8** zeigt dabei eine Fehlordnung im Verhältnis 0.48:0.52, welches auf eine gewisse Flexibilität des sechsgliedrigen Ringes schließen lässt.

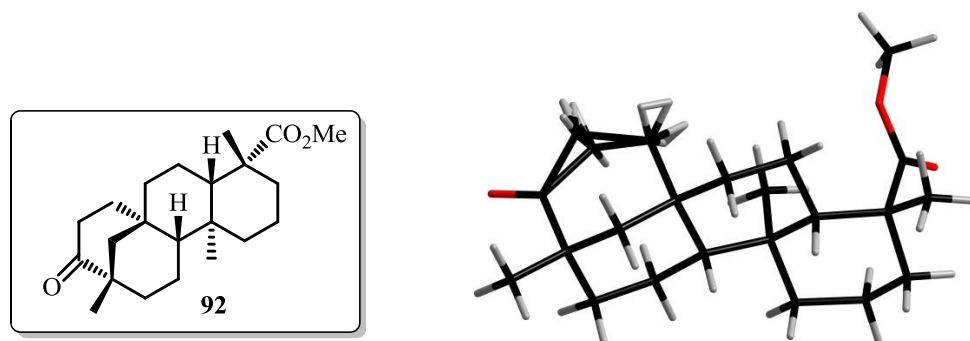
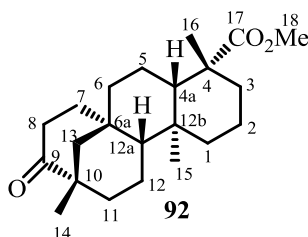


Abbildung 34. Röntgenstrukturanalyse eines Einkristalls von **92**.

Strukturelle Analysen zeigten, dass eine Ketalisierung des Ketons **92** zwar prinzipiell möglich wäre - allerdings würde die später daraus resultierende Rezeptorstruktur eine stark aufgeweitete, fast tellerartige Form besitzen und die Kopfgruppen befänden sich nicht mehr in angemessener Position für Wechselwirkungen mit einem zu bindenden Substrat. Da aber das Grundgerüst des ringerweiterten Systems geschaffen war, wurde **92** als Baustein für die weitere Synthese von ringerweiterten (-)-Isosteviolderivaten mit verschiedensten Sauerstoff-Funktionalitäten eingesetzt.

3.2.2.2 (-)-Isosteviol-Derivate mit verschiedenen Sauerstoff-Funktionalitäten im Hinblick auf den Aufbau von Rezeptorstrukturen

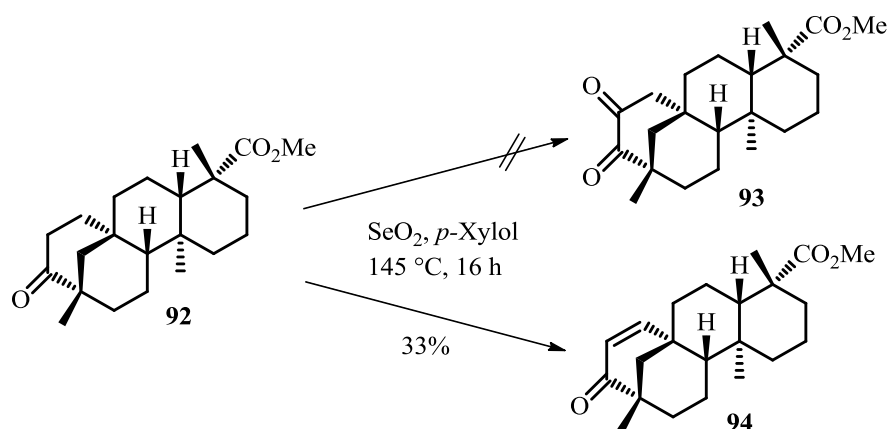
Mit der Ringerweiterung des (-)-Isosteviol-D-Ringes und des damit verbundenen Aufbruchs der *ent*-Beyeranstruktur ergibt sich für die Nomenklatur der neuartigen Derivate folgende Grundlage, aufbauend auf der Grundstruktur des Naphthalins (Abbildung 35):



(-)-(4*R*,4*aS*,6*aR*,10*S*,12*aR*,12*bS*)-9-Oxo-4,10,12*b*-trimethyl-tetradecahydro-1*H*-6*a*,10-methanocycloocta[*a*]naphthalin-4-carbonsäuremethylester **92**

Abbildung 35. Nomenklatur in den ringerweiterten Derivaten.

Das über den in Abschnitt 3.2.2.1 beschriebenen Syntheseweg erhaltene Derivat **92** eignet sich aufgrund der Lage seiner Ketofunktion und den damit verbundenen geometrischen Gegebenheiten nicht zum Aufbau von Triphenylenketal-basierten Rezeptorstrukturen. Aus diesem Grund wurde im weiteren Verlauf versucht, eine zusätzliche Ketofunktion in die ursprünglich angestrebte, benachbarte Position **8** (Abbildung 35) einzuführen. Vorangegangene Untersuchungen haben gezeigt, dass die Oxidation sowohl von (-)-Isosteviol selbst als auch vom Methylester des (-)-Isosteviols unter *Riley*-Bedingungen^[147] in guten Ausbeuten von bis zu 85% die entsprechenden 1,2-Diketone liefert.^[131,148,149] Deshalb wurde nun dieser Reaktionsweg zur Oxidation von **92** gewählt (Schema 34).



Schema 34. *Riley*-Oxidation von **92** führt zur Bildung des α,β -ungesättigten Ketons **94**.

Dabei zeigte sich allerdings, dass nicht das gewünschte 1,2-Diketon **93** gebildet wurde, sondern die intermediär entstehende Organo-Selenverbindung offensichtlich eine Eliminierungsreaktion einging und so das α,β -ungesättigte Keton **94** entstand, dessen Molekülstruktur durch Röntgenstrukturanalyse eines Einkristalls bestätigt werden konnte (Abbildung 36).

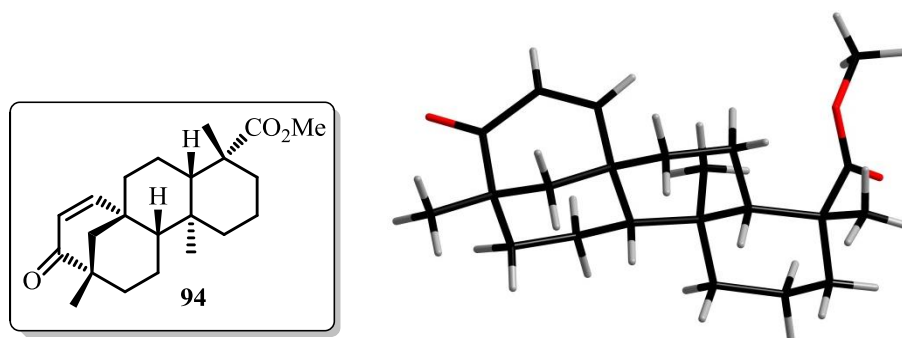
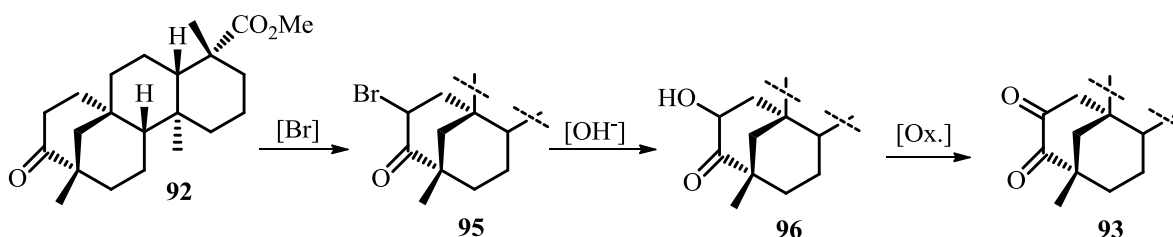


Abbildung 36. Röntgenstrukturanalyse eines Einkristalls von **94**.

Im weiteren Verlauf führte auch eine Verringerung der Selendioxid-Zugabe von zwei Äquivalenten auf exakt ein Äquivalent, bezogen auf das Edukt **92**, nicht zur Bildung des Diketons **93**, sondern resultierte in der Eliminierung zu **94**.

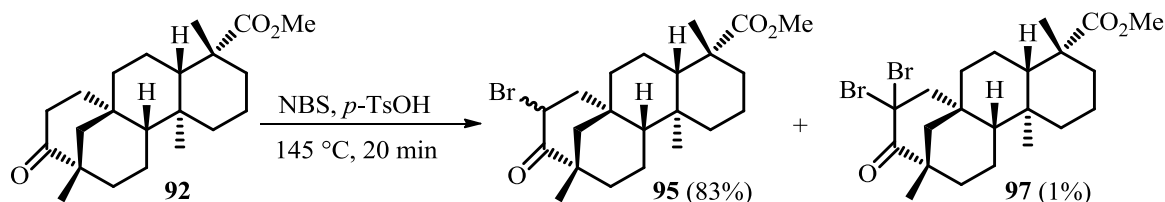
Eine alternative Route zur Darstellung des 1,2-Diketons **93** bot sich in der α -Bromierung des Ketons **92**, anschließendem Br/OH-Austausch und nachfolgender Oxidation des α -Hydroxyketons (Schema 35).



Schema 35. Angestrebte Synthesesequenz zur Bildung des Diketons **93**.

Die Umsetzung von **92** mit NBS unter Verwendung von *p*-Toluolsulfonsäure in der Schmelze (145 °C)^[150] lieferte, gemäß den Erwartungen, das α -bromierte Keton **95** mit einer äußerst kurzen Reaktionszeit von nur 20 Minuten (Schema 36). Hierbei war, selbst unter Verwendung eines leichten Unterschusses an NBS, eine zweifach-Bromierung in α -Position zur Carbonylgruppe zu Nebenprodukt **97** nicht zu unterdrücken. Nach Optimierung der Reaktionsbedingungen konnte jedoch die Ausbeute des einfach bromierten Produkts mit 83% in einen guten Bereich gebracht werden. **97** wird als Nebenprodukt mit lediglich einer

minimalen Ausbeute von 1% isoliert (Tabelle 6, Eintrag 3). **95** entsteht dabei als Gemisch beider Diastereoisomere in einem Verhältnis von etwa 1 zu 0.7 (Bestimmung über $^1\text{H-NMR}$ -Integration).

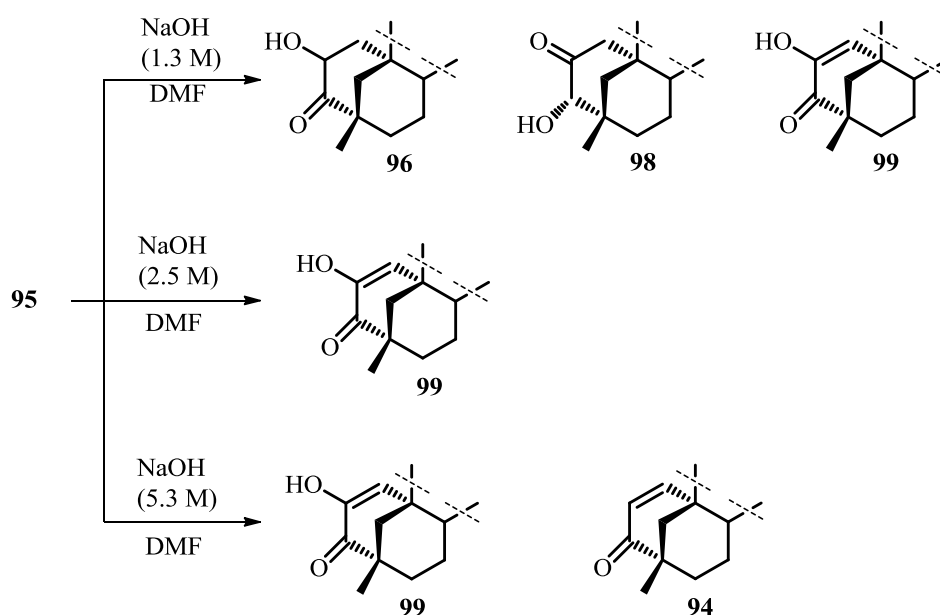


Schema 36. α -Bromierung von **92** führt zur Bildung der beiden Derivate **95** und **97**.

Tabelle 6. Bromierung von **92** unter verschiedenen Bedingungen.

| Eintrag | Verhältnis 92:NBS | T [°C] | t [min] | Verhältnis 95:97 | Ausbeute [%] 95:97 |
|---------|----------------------|--------|---------|---------------------|-----------------------|
| 1 | 1:1 | 180 | 2 | 2.1:1 | 42:20 |
| 2 | 1:0.98 | 180 | 2 | 23.5:1 | 80:3 |
| 3 | 1:0.99 | 145 | 20 | 83:1 | 83:1 |

Der Bromsubstituent in **95** sollte nun in einer nucleophilen Substitution durch Reaktion mit wässriger Natronlauge in DMF durch eine OH-Funktion ersetzt werden,^[151] um auf diesem Weg die α -Hydroxyverbindung **96** zu erhalten. Die Umsetzung des α -bromierten Ketons **95** mit wässriger NaOH in DMF lieferte jedoch – in Abhängigkeit von der Konzentration und Stöchiometrie der eingesetzten NaOH – eine Vielzahl an Produkten (Schema 37).



Schema 37. Produktvielfalt in der Umsetzung von **95** in Abhängigkeit von der Konzentration der NaOH.

Generell lässt sich zunächst sagen, dass nennenswerter Umsatz an **95** erst dann zu beobachten ist, wenn die eingesetzte wässrige Natronlauge im großen Überschuss (etwa 20 Äquivalente) zugegeben wird. Außerdem sollte das Verhältnis von wässriger NaOH zu DMF bei mindestens 1:4 liegen, um so eine komplette Löslichkeit der organischen Komponenten zu gewährleisten. Die gewünschte α -Hydroxyverbindung **96** wurde, unter Verwendung von 20 Äquivalenten 1.3 molarer NaOH (Schema 37, oberer Reaktionspfad sowie Tabelle 7, Eintrag 4), als Gemisch mit seinem Regioisomer **98** mit einer Gesamtausbeute von 34% erhalten. **98** entsteht dabei unter den präsenten basischen Bedingungen durch Enolisierung von **96**, aufgrund identischer R_f -Werte sind diese beiden Verbindungen nicht voneinander zu trennen.

Tabelle 7. Produktpalette in Abhängigkeit von Konzentration und Stöchiometrie an NaOH.

| Eintrag | Äquiv. NaOH | Konz. NaOH | NaOH:DMF | 96 + 98 | 99 | 99:94 |
|---------|-------------|------------|----------|---------|--------|----------------------|
| 1 | 1 | 1.5 | 1:100 | - | Spuren | 1:0 |
| 2 | 2 | 5.3 | 1:20 | - | ~30% | 0.6:1 ^[a] |
| 3 | 3 | 0.1 | 1:1.6 | - | Spuren | 1:0 |
| 4 | 20 | 1.3 | 1:4 | 34% | 34% | 1:0 |
| 5 | 50 | 2.5 | 1:4 | - | 69% | 1:0 |
| 6 | 60 | 2.4 | 1:1 | - | 62% | Spuren 94 |

[a] Das Produktverhältnis wurde über ¹H-NMR-Integration bestimmt.

Das Vorhandensein beider Regioisomere nebeneinander konnte durch den Erhalt eines doppelten Signalsatzes in den Protonen- und Kohlenstoff-NMR-Spektren sowie durch Röntgenstrukturanalyse eines Einkristalls bestätigt werden (Abbildung 37).

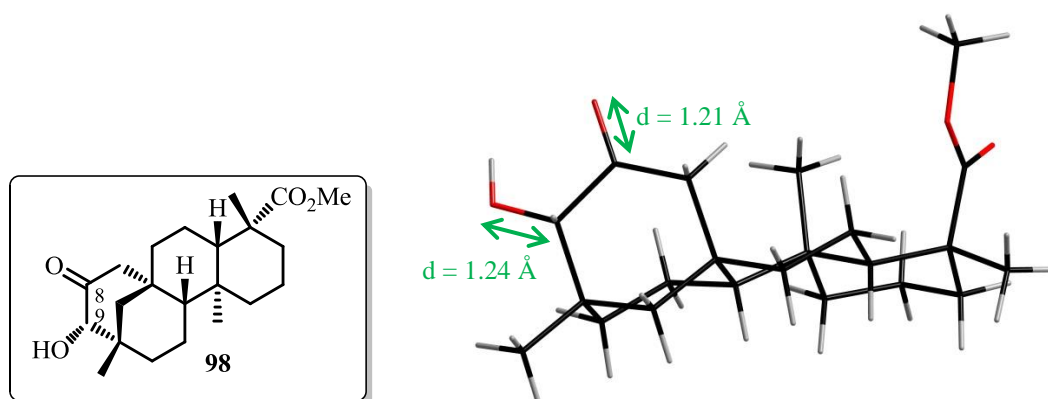


Abbildung 37. Röntgenstrukturanalyse eines Einkristalls des α -Hydroxyketons.

Bei Betrachtung der Längen der entsprechenden C-O-Bindungen konnte festgestellt werden, dass die Bindungslängen sehr ähnliche Werte aufweisen und demzufolge keine definitive Lage der Ketofunktion festzulegen ist (d [C9-O] = 1.24 Å, d [C8-O] = 1.21 Å). Eine typische C-O-Einfachbindung sollte etwa 1.43 Å betragen. Aufgrund der etwas verkürzten C8-O-

Bindung wird entsprechend vermutet, dass das α -Hydroxyketon als Hauptisomer in Form von **98** vorliegt. Weiterhin ist aus der Molekülstruktur ersichtlich, dass zwischen Hydroxyfunktion und Ketofunktion eine intramolekulare Wasserstoffbrückenbindung besteht (Abstand: 2.15 Å, Winkel O-H \cdots O: 116°).

Unter Verwendung der genannten Reaktionsbedingungen ließ sich neben **96/98** jedoch noch ein weiteres Produkt finden. Dieses konnte mit Hilfe von NMR-spektroskopischen Untersuchungen und Röntgenstrukturanalyse eines Einkristalls überraschenderweise als das Oxidationsprodukt **99** identifiziert (Abbildung 38) und ebenfalls in einer Ausbeute von 34% isoliert werden.

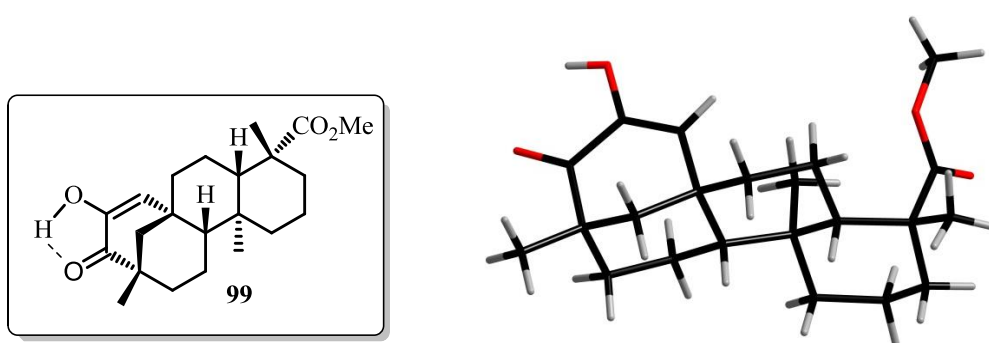
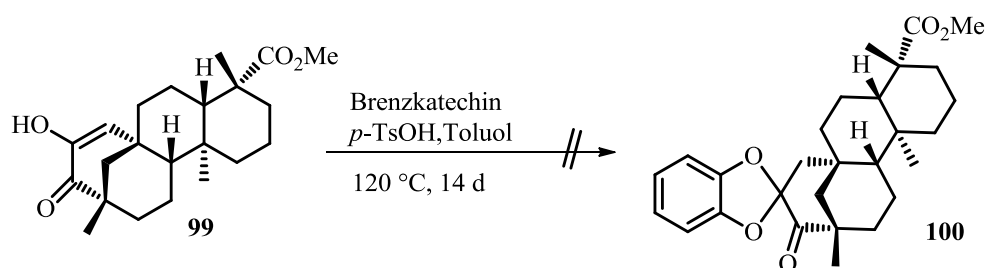


Abbildung 38. Röntgenstrukturanalyse eines Einkristalls von **99**.

Mit **99** konnte somit das Tautomer des ursprünglich erwünschten 1,2-Diketons **93** dargestellt werden. Aufgrund intramolekularer Wasserstoffbrückenbindung zwischen dem Enolfragment und der benachbarten Ketofunktion (Abstand: 2.16 Å, Winkel O-H \cdots O: 115°) liegt die Verbindung allerdings vollständig in seiner gezeigten Enol-Form vor. Da die Ausbeute an α -Hydroxyketon auch unter Variation der Reaktionsbedingungen gegenüber den bisher erzielten 34% nicht gesteigert werden konnte und das Oxidationsprodukt **99** die für die weitere Synthese eigentlich interessante Verbindung darstellt, wurde im weiteren Verlauf das Augenmerk auf die Optimierung der Reaktionsbedingungen bezüglich einer Ausbeutensteigerung an **99** gelegt. Optimale Reaktionsbedingungen für den Umsatz des α -Bromketons zum gewünschten Produkt zeigten sich in der Verwendung von 50 Äquivalenten 2.5 molarer NaOH (Schema 37, mittlerer Reaktionspfad sowie Tabelle 7, Eintrag 5). Somit ließ sich **99** als einziges Produkt mit einer Ausbeute von 69% isolieren. Durch eine weitere Erhöhung der Basizität (Schema 37, unterer Reaktionspfad sowie Tabelle 7, Eintrag 2) wurde keine erneute Ausbeutensteigerung bewirkt. Stattdessen kam es erneut zur Bildung des α,β -ungesättigten Ketons **94**, welches schon aus der Riley-Oxidation bekannt ist und hier durch Eliminierung von Wasser aus **96** entsteht. Aufgrund eines identischen R_f -Wertes von **99** und

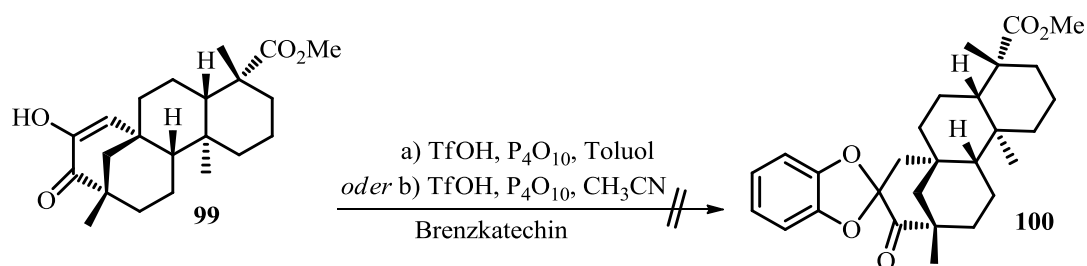
94 ließen sich die beiden Verbindungen nicht voneinander trennen; die Produktverhältnisse wurden deshalb über $^1\text{H-NMR}$ -Integration bestimmt.

Ziel dieser Synthesesequenz war es, ein Substrat herzustellen, welches sich in Position **8** (vgl. Abbildung 35) mittels Brenzkatechin ketalisieren lässt. In Verbindung **99** liegt an dieser Position nun keine Ketofunktion vor, sondern – durch die Wasserstoffbrücke stabilisiert – das Enolfragment. Trotzdem wurde im weiteren Verlauf versucht, dieses Substrat durch säurekatalysierte Tautomerisierung in seine Ketoform zu überführen und so eine Acetalisierung einzuleiten. Zunächst wurden die Bedingungen getestet, welche schon in der ursprünglichen Rezeptorsynthese eingesetzt wurden (Schema 38).^[30]



Schema 38. Ketalisierung unter „Standardbedingungen“ liefert keinen Umsatz von **99**.

Hier zeigte sich allerdings trotz verlängerter Reaktionszeit sowie deutlichem Überschuss an Reagenzien keinerlei Umsatz des Eduktes **99**. Dies deutet darauf hin, dass die Stabilisierung der Enolform aufgrund der intramolekularen Wasserstoffbrückenbindung so stark ist, dass eine säureinduzierte Keto-Enol-Tautomerie nicht mehr von Statten geht. Deshalb wurden nun drastischere Reaktionsbedingungen getestet (Schema 39).

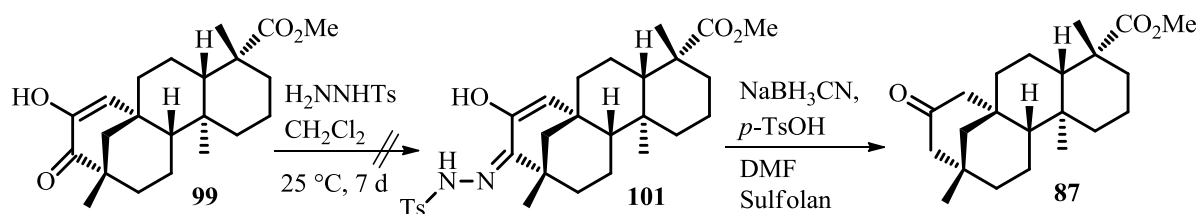


Schema 39. Ketalisierung von **99** unter drastischeren Reaktionsbedingungen.

Die Reaktion von **99** mit Brenzkatechin unter stark sauren Bedingungen (TfOH/P₄O₁₀/Toluol), welche schon von *M. Bomkamp* in der Umsetzung von (+)-16-Deoxo-15-oxoisosteviolmethylester **86** mit Brenzkatechin eingesetzt wurden,^[131] zeigte, dass nun zumindest eine Umsetzung stattfand. Die Reaktion führte zur Bildung mehrerer UV-aktiver

Produkte, welche sich allerdings aufgrund sehr ähnlicher Polaritäten säulenchromatographisch nicht isolieren ließen. Da massenspektrometrisch kein gewünschtes Produkt zuzuordnen war und demzufolge auch nicht auf eine insertive Esterifizierung (wie im Fall von (+)-16-Deoxy-15-oxoisosteviolmethylester, vgl. Schema 26) geschlossen werden konnte, wurde dieser Ansatz verworfen.

Da offensichtlich die Ketalisierung des Enols **99** nicht ohne weiteres möglich war, wurde versucht, die Ketofunktion des Moleküls zu entfernen. Dies sollte zu einer Destabilisierung der Enolform und damit zur Isolierung des ursprünglich erwünschten Ketons **87** führen. Dabei wurden dieselben Reaktionsbedingungen gewählt, die schon *M. Bomkamp* in der selektiven Reduktion der C16-Ketofunktion von (+)-*ent*-15,16-Dioxobeyeran-19-carbonsäuremethylester eingesetzt hat (vgl. Schema 26).^[131] Zunächst wurde **99** mit *p*-Tosylhydrazin zur Reaktion gebracht (Schema 40). Dabei wäre als Produkt das entsprechende *p*-Tosylhydrazon **101** zu erwarten gewesen.

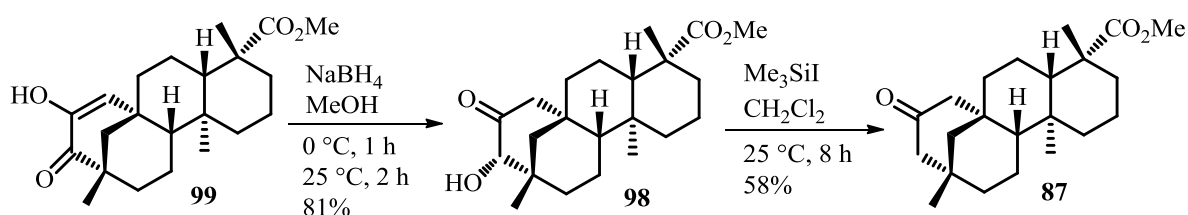


Schema 40. Angestrebte Wolff-Kishner-ähnliche Reduktion sollte zum Keton **87** führen.

Dünnschichtchromatographische Reaktionskontrollen zeigten, dass sich ein kleiner Teil des Eduktes während der Reaktion umsetzt, die Reaktion allerdings nicht vollständig abläuft. Trotz weiterer sukzessiver Zugabe von *p*-Tosylhydrazin ließ sich unter den oben aufgeführten Bedingungen kein weiterer Umsatz erzielen. Nach Aufarbeitung ließ sich in einer kleinen Menge von etwa 17% eine Substanz isolieren, die mit einer Masse von 514 g/mol eine um 14 g/mol geringere Molmasse aufweist als das eigentlich zu erwartende Produkt **101**. NMR-spektroskopische Untersuchungen zeigten, dass sich die aromatischen Signale der *p*-Toluolsulfonylgruppe im Molekül befinden. Weiterhin weist im Protonen-NMR-Spektrum kein Signal auf die Anwesenheit einer Enol-Doppelbindung hin, ebenso wenig wie im Kohlenstoff-NMR-Spektrum ein Keton-Signal gefunden werden konnte. Dies lässt darauf schließen, dass möglicherweise schon in diesem Reaktionsschritt ein Sauerstoffverlust im Molekül mit der Bildung des Tosylhydrazons einhergeht. Um ausführliche Analytik zu erhalten und Kristallisationsansätze durchführen zu können, wurde nun zunächst versucht, den Umsatz der Reaktion zu steigern. Hierzu wurde die Reaktion in Ethanol unter Rückfluss

erhitzt.^[152] Auch hier wurde nach sukzessiver Zugabe von *p*-Tosylhydrazin keine nennenswerte Umsetzung erreicht. Daher wurde der Reaktion nun eine katalytische Menge HCl beigesetzt.^[153] Nach einer Reaktionszeit von wenigen Minuten fand nun ein quantitativer Umsatz statt, allerdings unter Bildung von mehreren Nebenprodukten. Einem dieser Produkte konnte eine Masse von 346.5 g/mol zugeordnet werden, was prinzipiell schon der Masse des gewünschten Produktes **87** entspricht. Des Weiteren wurde erneut die Bildung eines Produktes mit einer Masse von 514 g/mol beobachtet. Eine genaue Analyse der hier entstandenen Produkte war jedoch aufgrund der jeweils minimalen Ausbeute der einzelnen Substrate relativ schwierig, weshalb dieser Ansatz zur reduktiven Entfernung der Ketofunktion verworfen wurde.

Ebenfalls mit dem Ziel, die Ketofunktion aus **99** zu entfernen, wurde im Folgenden **99** der Reduktion mit Natriumborhydrid unterworfen (Schema 41). Es zeigte sich, dass unter den verwendeten Bedingungen eine selektive Reduktion der C=O-Doppelbindung zum entsprechenden sekundären Alkohol stattfand.



Schema 41. Reduktion und Desoxygenierung von **99**.

Nach Keto-Enol-Tautomerie der Enolfunktion konnte so das Hydroxyketon **98** als einziges Regioisomer mit einer Ausbeute von 81% erhalten werden. Im Vergleich des ¹³C-NMR-Spektrums der so erhaltenen Verbindung (Abbildung 39, rechts) mit dem Spektrum des Regioisomerengemisches **96/98** (Abbildung 39, links) zeigt sich deutlich, dass das C-Atom, welches zuvor dem C8-OH der Verbindung **96** zuzuordnen war (hier blau gekennzeichnet), nicht mehr detektiert werden konnte; lediglich das zu C9-OH gehörige Signal (hier grün gekennzeichnet) ist im Spektrum zu finden und bestätigt somit die Anwesenheit des reinen Isomers.

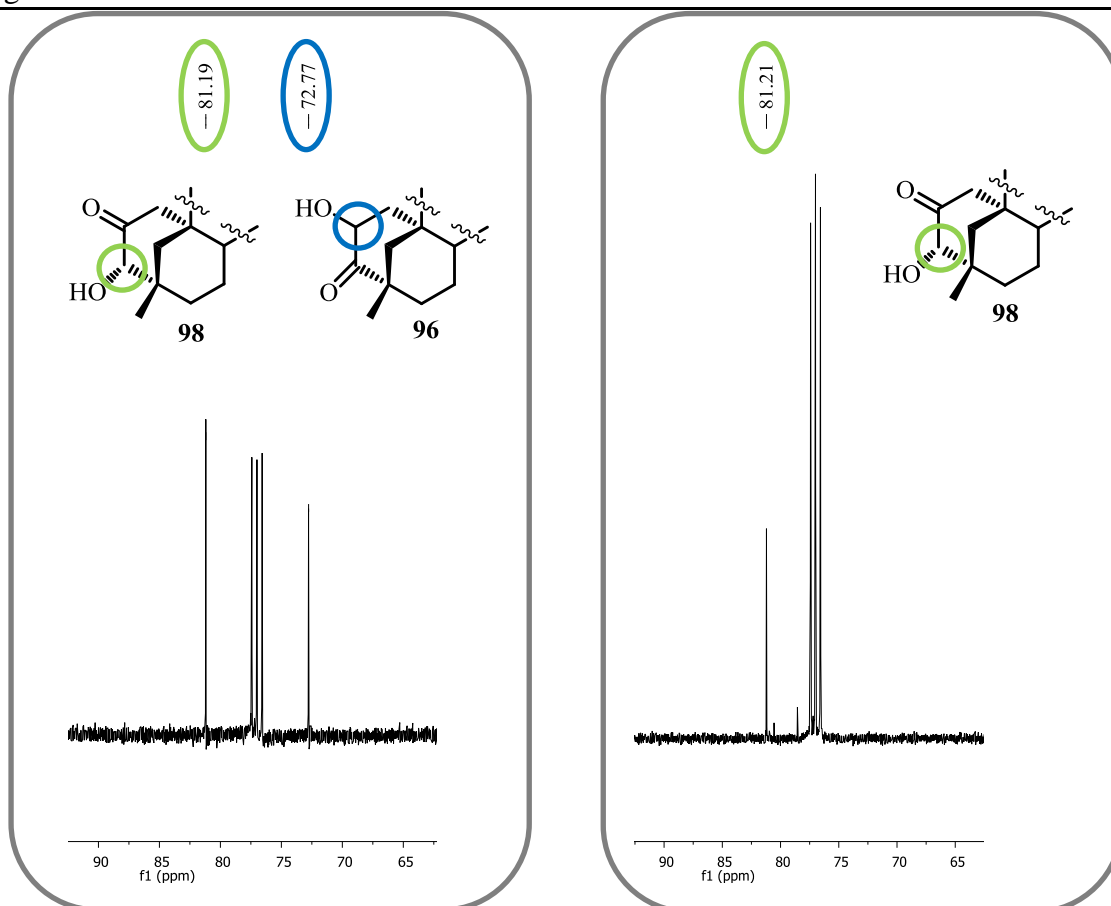


Abbildung 39. Auszug aus den ^{13}C -NMR-Spektren des Regioisomerengemisches **96/98** (links) sowie des reinen Isomers **98** (rechts), gezeigt ist jeweils das C-Atom, welches die OH-Funktion trägt.

Desoxygenierung von **98** konnte schließlich unter Verwendung von Iodtrimethylsilan in Dichlormethan erzielt werden (Schema 41).^[154] Somit konnte das gewünschte Sechsring-Keton **87** mit einer verhältnismäßig guten Ausbeute von 58% isoliert werden. Ausgehend von (–)-Isosteviolmethylester ergibt sich damit für die Synthese der Verbindung **87** eine zufriedenstellende Gesamtausbeute von 16% über acht Syntheseschritte. Die Struktur und somit die Lage der Ketofunktion wurde durch Röntgenstrukturanalyse eines Einkristalls bewiesen (Abbildung 40).

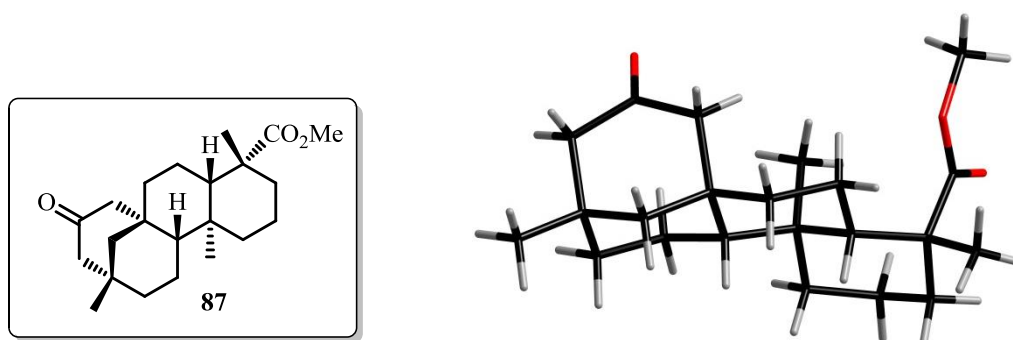
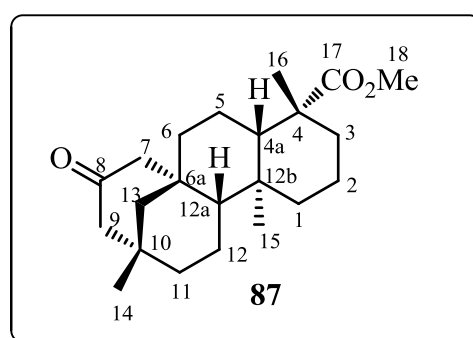


Abbildung 40. Röntgenstrukturanalyse eines Einkristalls von **87**.

Für die vollständige Auswertung der NMR-spektroskopischen Signale ergab sich folgende Zuordnung (Tabelle 8, Kopplungen im experimentellen Teil):

Tabelle 8. ^1H - und ^{13}C -NMR-spektroskopische Auswertung der Verbindung **87**.

| C- | δ (^{13}C , [ppm]) | δ (^1H , [ppm]) |
|------------|-------------------------------------|---|
| 1 | 39.9 | H-1 _{ax} 0.81 (dt) |
| | | H-1 _{eq} 1.68 – 1.71 (m) |
| 2 | 18.9 | H-2 _{ax} 1.74 – 1.91 (m) |
| | | H-2 _{eq} 1.39 – 1.45 (m) |
| 3 | 38.0 | H-3 _{ax} 0.98 – 1.03 (m) |
| | | H-3 _{eq} 2.05 – 2.20 (m) |
| 4 | 43.8 | - |
| 4a | 57.5 | 1.04 – 1.12 (m) |
| 5 | 19.7 | 1.74 – 1.91 (m) |
| 6 | 43.7 | H-6 _{ax} 1.22 – 1.31 (m) |
| | | H-6 _{eq} 1.55 – 1.61 (m) |
| 6a | 39.0 | - |
| 7 | 49.3 | H-7 _{α} 2.97 (dt) |
| | | H-7 _{β} 1.74 – 1.91 (m) |
| 8 | 213.1 | - |
| 9 | 53.3 | 2.05 – 2.20 (m) |
| 10 | 34.3 | - |
| 11 | 40.4 | H-11 _{ax} 1.22 – 1.31 (m) |
| | | H-11 _{eq} 1.55 – 1.61 (m) |
| 12 | 20.1 | H-12 _{ax} 1.04 – 1.12 (m) |
| | | H-12 _{eq} 1.55 – 1.61 (m) |
| 12a | 57.3 | 0.91 (dd) |
| 12b | 37.7 | - |
| 13 | 52.4 | H-13 _{ax} 1.22 – 1.31 (m) |
| | | H-13 _{eq} 1.52 (dd) |
| 14 | 30.9 | 0.96 (s) |
| 15 | 13.4 | 0.70 (s) |
| 16 | 28.6 | 1.16 (s) |
| 17 | 177.7 | - |
| 18 | 51.2 | 3.62 (s) |



Mit der erfolgreichen Synthese von **87** konnte somit ein Baustein synthetisiert werden, welcher für den Einsatz in der Konstruktion von Rezeptorarchitekturen mit Triphenylenketal-Gerüst äußerst vielversprechende strukturelle Eigenschaften besitzt. Die Abweichung der Keto- und Esterfunktion von paralleler Orientierung beträgt lediglich 26° und weist somit eine eindeutig konkave Ausrichtung auf (Abbildung 41). Im Vergleich dazu beträgt die Abweichung von der Parallelität in (–)-Isosteviol selbst etwa 60° , welches die Ursache für die relativ große Kavität der darauf aufbauenden Triphenylenketale ist. Weiterhin konnte für die Abweichung des regioisomeren Ketons **92** ein Wert von 84° gefunden werden.

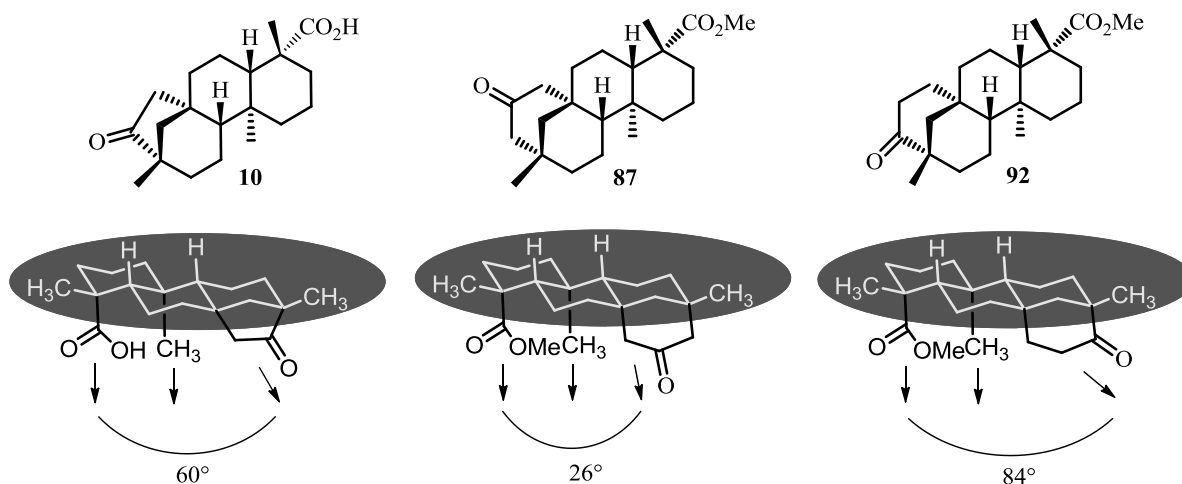
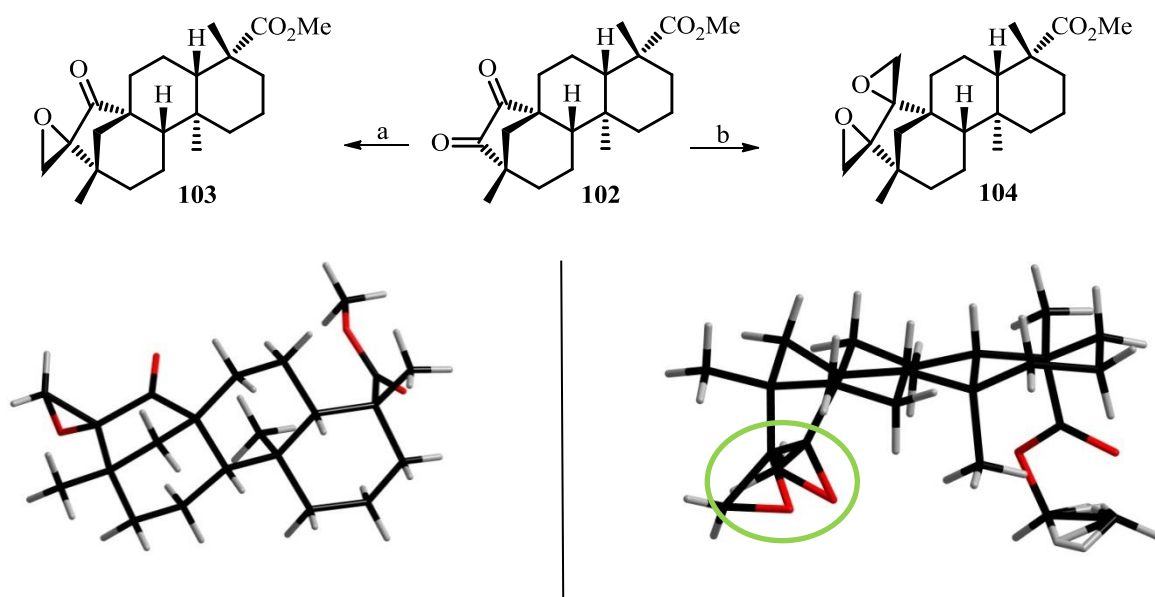


Abbildung 41. Abweichung von paralleler Orientierung der funktionellen Gruppen in den (-)-Isosteviolbausteinen.

Um das Umlagerungsverhalten von (-)-Isosteviolderivaten eingehender zu untersuchen, wurde die vorgestellte Synthesesequenz zur Ringerweiterung auf das 1,2-Diketon (+)-*ent*-15,16-Dioxobeyeran-19-carbonsäuremethylester **102**^[131] übertragen.

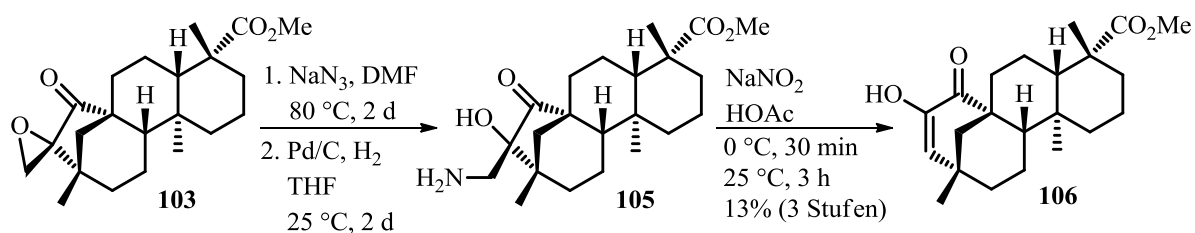


Schema 42. Corey-Chaykovsky-Epoxidierung von **102** und Röntgenstrukturanalyse von Einkristallen der Produkte. a) 1 Äquiv. SMe_3I , KO^tBu , DMF, 25 °C, 3 h, 90%; b) 2 Äquiv. SMe_3I , KO^tBu , DMF, 25 °C, 3 h, 60%.

Zunächst wurde **102** in der Corey-Chaykovsky-Epoxidierung^[133–136] umgesetzt (Schema 42). Dabei konnten, je nach Reaktionsbedingungen, sowohl das einfach epoxidierte Produkt **103** als auch das entsprechend zweifach epoxidierte Produkt **104** isoliert werden. In der Reaktion des Eduktes mit einem Äquivalent des Epoxidierungsreagenzes konnte **103** in sehr guten Ausbeuten von bis zu 90% erhalten werden. Die Position der Epoxidfunktionalität wurde durch röntgenkristallographische Untersuchungen verifiziert, Grund für die regioselektive

Epoxidierung in Position **16** ist die geringere sterische Hinderung – und damit bessere Zugänglichkeit – der entsprechenden Ketofunktion im Edukt. Unter Einsatz von zwei Äquivalenten des Trimethylsulfoniumiodids wurde das zweifach epoxidierte Produkt **104** mit einer Ausbeute von 60% erhalten. Bemerkenswert ist, dass beide Epoxidgruppierungen dieser Verbindung in die gleiche Richtung weisen (Schema 42, grüne Markierung) und das Molekül somit ein vergrößertes Dipolmoment aufweist. Im Festkörper weisen jedoch jeweils zwei benachbarte Moleküle eine antiparallele Anordnung auf, wodurch das Dipolmoment wiederum minimiert wird. Auch in dieser Reaktion zeigt sich, dass sterische Einflüsse im (–)-Isosteviol offensichtlich einen größeren Einfluss auf die Reaktivität besitzen als elektronische Effekte. Eine durch das Dipolmoment möglicherweise hervorgerufene erhöhte Reaktivität ließe sich für nachfolgende Modifizierungen nutzen.

Das Epoxid **103** wurde daraufhin den weiteren Reaktionsschritten unterzogen (Schema 43). Zunächst wurde der Epoxidring mittels Natriumazid in DMF nukleophil geöffnet und das entstandene Azid nach vollständigem Umsatz des Eduktes (bestimmt *via* Dünnschichtchromatographie), ohne weitere Aufreinigung, unter reduktiven Bedingungen in das Amin **105** überführt. Hierbei ist anzumerken, dass beide Reaktionen schneller ablaufen als die entsprechenden Reaktionen am Epoxid **88** des (–)-Isosteviolmethylesters (vgl. Schema 32). Die zusätzliche Ketofunktion im Molekül bewirkt also insgesamt eine leichte Destabilisierung und somit eine etwas erhöhte Reaktivität des Moleküls.



Schema 43. Tiffeneau-Demjanov-Umlagerung ausgehend von **103**.

105 wurde, gleichfalls ohne weitere Aufreinigung, mit Natriumnitrit in Essigsäure der Umlagerung unterzogen. Durch Migration eines Alkylrestes war nun erneut die Entstehung eines Ketoenols zu beobachten, welches durch entsprechende Signale in den ¹H- und ¹³C-NMR-Spektren belegt wurde. Dies lässt auf die Bildung von Produkt **106** schließen, da in dieser Struktur die räumliche Anordnung der Keto- und der Enolfunktion eine starke Wasserstoffbrückenbindung unterstützt. Eine röntgenkristallographische Einkristallstrukturanalyse (Abbildung 42) belegt diese Molekülstruktur.

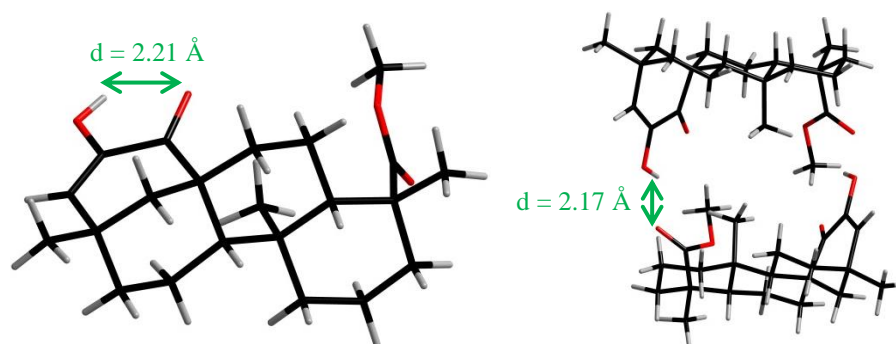


Abbildung 42. Röntgenstrukturanalyse seines Einkristalls von **106**, Ansicht eines Monomers und eines Dimers mit Kopf-Schwanz-Verknüpfung zweier Moleküle.

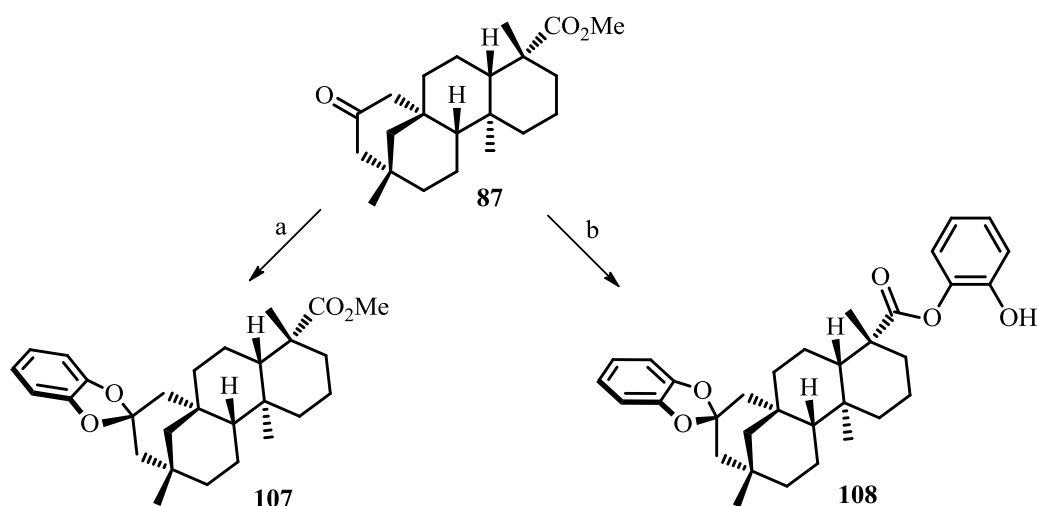
Bemerkenswert ist hier, dass – im Gegensatz zur Umlagerung des (–)-Isosteviol-Analogons **91** – der Teil des Moleküls in der Umlagerung partizipiert, welcher in **91** eben *nicht* migrierte. Hier schienen nun die elektronischen Effekte den größeren Einfluss auf den Reaktionsverlauf zu besitzen, da aufgrund der zusätzlichen Ketofunktion an einem der Alkylfragmente der +I-Effekt dieses Restes drastisch verringert ist. Weiterhin lässt sich aus der Molekülstruktur deutlich erkennen, dass dieses Molekül im Festkörper über intermolekulare Wasserstoffbrücken dazu befähigt ist, dimere, Kopf-Schwanz-verknüpfte Strukturen zu bilden (Abbildung 42, rechts). Mit einem O-H...O-Abstand zwischen dem Enol-Proton eines Moleküls und dem Carboxyl-Sauerstoff eines zweiten Moleküls von 2.17 Å (Winkel O-H...O: 137°) besteht somit eine offensichtlich etwas stärkere *intermolekulare* Wasserstoffbrückenbindung als eine *intramolekulare* Enol-Keto-Wasserstoffbrücke (Abstand: 2.21 Å, Winkel O-H...O: 113°). Die so gebildeten Dimere weisen eine käfigartige Struktur auf und schienen somit geeignete Substrate für die Detektion in Quarzmikrowaagen-basierten Sensoren zu sein. In von *M. Brutschy* durchgeführten Versuchen zeigte diese Verbindung jedoch keinerlei Eignung als Affinitätsmaterial.

Die Ausbeute über die in Schema 43 gezeigten drei Stufen betrug 13%, was auf die erhöhte Reaktivität aufgrund der zusätzlichen Ketogruppe und die damit verbundene Anfälligkeit des Moleküls für Neben- und Zersetzungsreaktionen zurückzuführen ist. Ein in der Umlagerungsreaktion entstandenes Nebenprodukt ist das zurückgebildete Epoxid, welches mit einer Ausbeute von etwa 2% reisoliert werden konnte. **106** ließe sich vermutlich, wie schon zuvor sein Regioisomer **99**, durch Reduktion mit Natriumborhydrid und nachfolgender Desoxygenierung in den Baustein **87** überführen (vgl. Schema 41). Da aber, ausgehend von (–)-Isosteviolmethylester, die Gesamtausbeute an **106** in dieser Synthesesequenz bei 10% (über fünf Stufen) deutlich unter der Gesamtausbeute an Ketoenol **99** (34% über sechs Stufen)

liegt, stellt die Synthese von **106** keine geeignete Alternative im Zuge der Darstellung von **87** dar.

3.2.2.3 Versuche zum Aufbau neuartiger Rezeptorstrukturen

Das ringerweiterte (–)-Isosteviolderivat **87** wurde im weiteren Verlauf als Baustein für die Triphenylenketalsynthese eingesetzt. In einem ersten Versuch wurde die Ketalisierung von **87** analog der von *M. Bomkamp* angewandten Methode zur Ketalisierung von (–)-Isosteviolmethylester **11**^[30] durchgeführt. Unter Verwendung von 1.5 Äquivalenten Brenzkatechin konnte ein geringer Umsatz von **87** unter Bildung zweier Produkte festgestellt werden. Nach weiterer Zugabe von drei Äquivalenten Brenzkatechin und Einengung der Reaktionslösung auf 2 mL Lösungsmittel (auf 50 mg Edukt) konnten nach vollständigem Umsatz des Eduktes beide Produkte nebeneinander isoliert und als das gewünschte Ketal **107** (in 21% Ausbeute) und, in 43% Ausbeute, als zweifach umgesetztes Umesterungsprodukt **108** (Schema 44) identifiziert werden.



Schema 44. Umsetzung von **87** unter variierenden Bedingungen führt zur selektiven Bildung zweier Produkte. a) 20 Äquiv. Brenzkatechin mit 40 mg/1 mL Toluol, Wasserabscheider, 7 Tage, 82%; b) 50 Äquiv. Brenzkatechin mit 90 mg/1 mL Toluol, Wasserabscheider, 5 Tage, 69%.

Die Reaktionsbedingungen wurden bezüglich der selektiven Bildung von jeweils einem der beiden Produkte optimiert. Von entscheidender Bedeutung für die Selektivität hat sich hierbei die Konzentration der Reaktionslösung erwiesen. Bei einer zu großen Menge an Lösungsmittel (150 mL auf 500 mg Substrat) war zwar beginnender Umsatz von **87** zu **107** zu beobachten, eine annähernd vollständige Reaktion lief jedoch auch nach sukzessiver Zugabe von insgesamt 22 Äquivalenten Brenzkatechin nicht ab. Erst eine Einengung der Reaktionslösung auf insgesamt 30 mL Toluol (entspricht einer Konzentration von etwa 40 mg

Brenzkatechin pro 1 mL Lösungsmittel) lieferte fast vollständigen Umsatz von **87** innerhalb von sieben Tagen. Eine weitere Einengung auf 15 mL Lösungsmittel zeigte die einsetzende Bildung des Nebenproduktes **108**. Nach direktem Abbruch der Reaktion konnte das Ketal **107** so in einer Ausbeute von 82% isoliert werden. Das Umesterungsprodukt **108** hingegen konnte selektiv unter Verwendung von 50 Äquivalenten Brenzkatechin in 10 mL Toluol (entspricht einer Konzentration von etwa 90 mg Brenzkatechin pro 1 mL Lösungsmittel) nach fünf Tagen mit einer Ausbeute von 69% isoliert werden. Die Bildung von **108** ist dahingehend bemerkenswert, dass eine Transesterifizierung des sterisch sehr stark abgeschirmten Methylesters mit Brenzkatechin unter den verhältnismäßig milden Bedingungen kaum zu erwarten gewesen wäre. Eine ähnliche Reaktion – die insertive Esterifizierung von (+)-*ent*-15-Oxobeyeran-19-carbonsäuremethylester **86** – wurde von *M. Bomkamp* unter deutlich schärferen Reaktionsbedingungen ($P_4O_{10}/TfOH$) beobachtet.^[131] Aufgrund der Deprotonierbarkeit der freien Hydroxyfunktion von **108** könnte dieser Ester eine basenstabile Schutzgruppe im Zuge weiterer Modifikationen darstellen. Die Struktur von **107** konnte durch den Erhalt der Röntgenstrukturanalyse eines Einkristalls bestätigt werden (Abbildung 43).

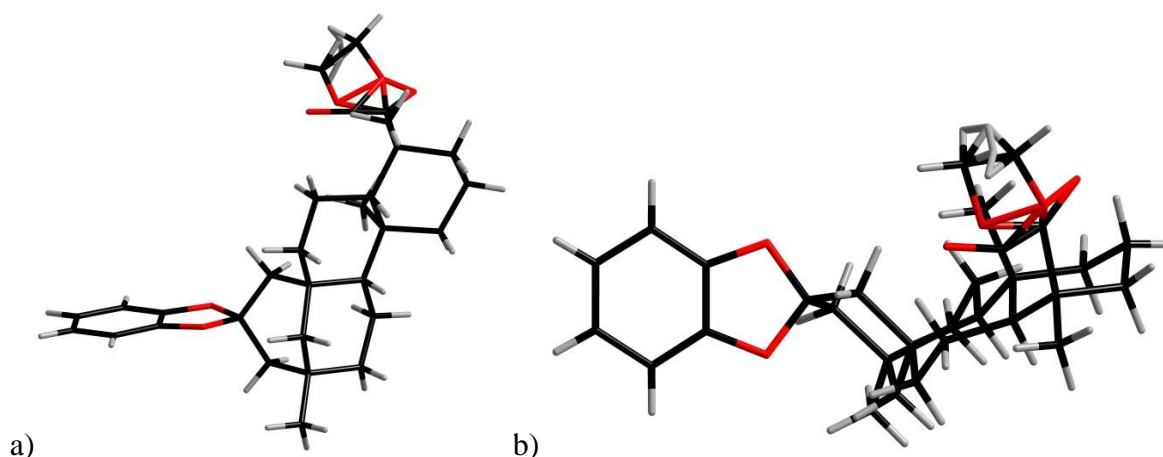
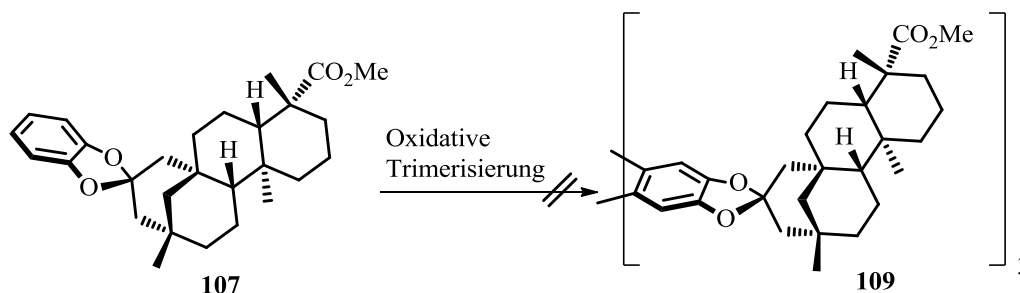


Abbildung 43. Röntgenstrukturanalyse eines Einkristalls von **107** in der Seitenansicht (a) sowie aus der Vogelperspektive (b), die Methylesterfunktion weist dabei eine Fehlordnung im Verhältnis 0.7:0.3 auf.

Bei Betrachtung der Seitenansicht der Molekülstruktur (Abbildung 43a) ist hierbei, im direkten Vergleich zur Molekülstruktur der Rezeptorplattform *all-syn-13* (vgl. Abbildung 32b), deutlich die räumliche Annäherung der Methylesterfunktion (welche eine leichte Fehlordnung im Verhältnis von 0.7:0.3 aufweist) an die Brenzkatechineinheit zu erkennen. Des Weiteren zeigt sich durch Betrachtung aus der Vogelperspektive, dass die Estergruppe, wie erhofft, nicht mehr direkt auf das aromatische System hinweist. Dies sollte in einer auf **107** aufbauenden Rezeptorstruktur zu der erwünschten besseren Zugänglichkeit der Kopfgruppen und einer damit verbundenen erleichterten Funktionalisierung dieser führen.

Das Brenzkatechinketal **107** wurde im Folgenden der oxidativen Trimerisierung unterworfen, um so die entsprechende Triphenylenketalarchitektur **109** aufzubauen (Schema 45).



Schema 45. Oxidative Trimerisierung von **107**.

Dabei wurden verschiedene, schon zuvor in oxidativen Trimerisierungsreaktionen von Brenzkatechinketalen eingesetzte Reagentien getestet (Tabelle 9).^[29]

Tabelle 9. Getestete Reaktionsbedingungen in der oxidativen Trimerisierung von **107**.

| Eintrag | Reagentien | Produkt 109 |
|---------|---|--------------------|
| 1 | MoCl ₅ (3 Äquiv.), CH ₂ Cl ₂ | - |
| 2 | MoCl ₅ /TiCl ₄ (je 3 Äquiv.), CH ₂ Cl ₂ | - |
| 3 | TiCl ₄ (9 Äquiv.), CH ₂ Cl ₂ | - |

Unter Verwendung von Molybdänpentachlorid, Titantetrachlorid sowie eines Gemisches aus beiden konnte dünn-schichtchromatographisch durchweg die Bildung einer offensichtlich identischen Hauptkomponente beobachtet werden, welche durch säulenchromatographische Trennung isoliert werden konnte. NMR-spektroskopische Untersuchungen zeigten einen dreifachen Signalsatz mit unterschiedlicher Intensität für beispielsweise die Methylprotonen des *ent*-Beyerengerüsts, lieferten darüber hinaus jedoch keinerlei Bestätigung, dass es sich bei dem Produkt um ein erwünschtes Trimerisierungsprodukt handelt. Auch massenspektrometrisch konnte kein Produkt zugeordnet werden. Es ist anzunehmen, dass (begründet durch den dreifachen Signalsatz im NMR-Spektrum) ein Gemisch aus drei Verbindungen vorliegt, welche nicht voneinander getrennt werden konnten. Durch den Erhalt eines geeigneten Einkristalls wurde das Substrat daraufhin röntgenkristallographisch vermessen. Dabei ergab sich, dass aufgrund der geringen Größe der Elementarzelle das Vorliegen eines Trimerisierungsproduktes ausgeschlossen werden konnte. In der von *M. Bomkamp* erhaltenen Röntgenstrukturanalyse eines Einkristalls des Triphenylenketals *all-syn*-**13** wies die Elementarzelle Gitterkonstanten von ungefähr $a = 12.6 \text{ \AA}$, $b = 12.9 \text{ \AA}$ und $c = 27.2 \text{ \AA}$ sowie ein Volumen von 4353.9 \AA^3 auf.^[29] Dahingegen betragen die Werte im Falle des

Eduktes **107** $a = 9.5 \text{ \AA}$, $b = 14.9 \text{ \AA}$ und $c = 16.8 \text{ \AA}$ und ergaben ein Volumen von 2382.7 \AA^3 . Die Werte des Reaktionsproduktes ($a = 7.7 \text{ \AA}$, $b = 17.8 \text{ \AA}$, $c = 17.9 \text{ \AA}$, $V = 2450.8 \text{ \AA}^3$) liegen somit sehr nah an den Werten des Eduktes und deuten auf ein Produkt ähnlicher struktureller Größe hin. Darüber hinaus lieferte die röntgenkristallographische Strukturanalyse Hinweise, dass unter den oxidativen Bedingungen unter Ausbildung einer Doppelbindung im Sechsring das Ketal geöffnet wurde und möglicherweise eine Struktur der etwaigen Art **110** vorliegt (Abbildung 44). Offensichtlich befindet sich jedoch in der Position, welche hier mit einem Fragezeichen markiert ist, ein Substituent, dessen Natur nicht eindeutig geklärt werden konnte. Dies könnte darauf hindeuten, dass in der Tat verschiedene Produkte nebeneinander vorlagen und auch nebeneinander auskristallisierten. Da es aus der Art der Reaktionsführung lediglich Hinweise, nicht jedoch eine eindeutige Bestätigung der Struktur **110** gibt, wurde der in Frage zu stellende Teil des Moleküls hier grau eingezeichnet.

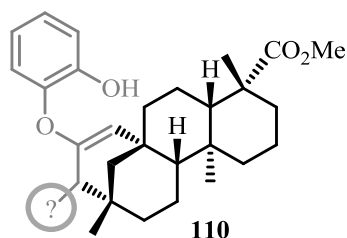


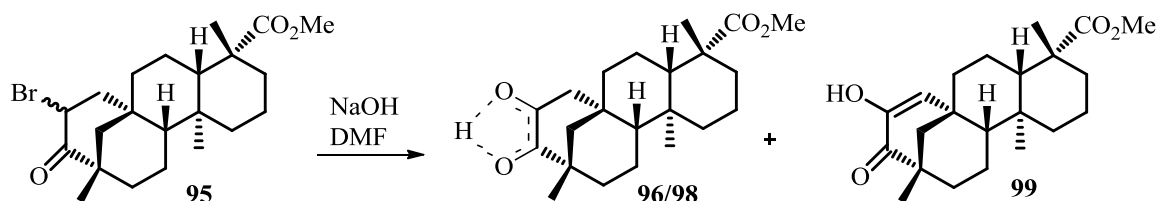
Abbildung 44. Mögliche Struktur des Produktes aus **107** nach Umsetzung mit den Oxidationsreagentien.

Aufgrund der Tatsache, dass es sich bei dem Reaktionsprodukt um ein Molekül mit ähnlicher Größe wie die des Eduktes handelt, wurden daraufhin GC- und GC/MS-Untersuchungen durchgeführt. Das Vorhandensein dreier Produkte nebeneinander wurde unterstützt durch den Erhalt von drei Signalen (Verhältnis: 76:13:10 gemäß GC-Flächenintegral, ohne internen Standard). Des Weiteren konnte bei Betrachtung der EI-Massenspektren der GC/MS bei dem Signal der höchsten Intensität das Isotopenmuster einer chlorierten Verbindung beobachtet werden, welches durch den Einsatz der chlorhaltigen Oxidationsreagentien erklärt werden kann. Die durch das EI-Isotopenmuster begründete Vermutung, dass es sich bei dem nicht identifizierten Substituenten in **110** um ein Chloratom handelt und somit das Produkt wie in **110** gezeigt vorliegt, konnte jedoch weder durch die röntgenkristallographische Untersuchung noch durch massenspektrometrische Analytik eindeutig bestätigt werden, da die observierte Masse des GC/MS-EI-Spektrums eine kleinere Masse aufweist als das chlorierte Derivat von **110**. Jedoch konnte durch Messung eines ESI-Spektrums der Substanz ein entsprechendes Signal, wenn auch mit sehr geringer Intensität (gemessen ohne Standard), gefunden werden. Ein bei der Aufarbeitung möglicherweise entstandenes hydroxyliertes Produkt konnte

ebenfalls weder massenspektrometrisch noch röntgenkristallographisch nachgewiesen und bestätigt werden. Aufgrund der offensichtlich nicht realisierbaren oxidativen Trimerisierung von **107** unter diversen Bedingungen wurde von weiteren Untersuchungen auf diesem Themengebiet abgesehen.

3.2.2.4 Studien zur basenvermittelten Oxidation von α -Bromketonen und α -Hydroxyketonen

Die im Zuge der Oxidation von **92** zum entsprechenden Diketon (vgl. Schema 35) vorgestellte Umsetzung des α -bromierten Ketons **95** mit wässriger Natronlauge lieferte überraschenderweise neben (Tabelle 10, Eintrag 1/Bedingung A), beziehungsweise statt (Tabelle 10, Eintrag 2/Bedingung B) dem erwarteten α -Hydroxyketon **96/98** ein Oxidationsprodukt **99**, obwohl der Reaktion kein Oxidationsmittel beigelegt wurde (Schema 46). Dieser Sachverhalt sollte nun eingehender untersucht werden.



Schema 46. Umsetzung von **95** unter basischen Bedingungen.

Tabelle 10. Produktverteilung von **96/98** und **99** unter verschiedenen basischen Bedingungen A und B.

| Eintrag | Bedingung | Äquiv. NaOH | Konz. NaOH | NaOH:DMF | 96/98 | 99 |
|---------|-----------|-------------|------------|----------|-------|-----|
| 1 | A | 20 | 1.3 M | 1:4 | 34% | 34% |
| 2 | B | 50 | 2.5 M | 1:4 | - | 69% |

Zunächst konnte durch Umsetzung von vorher isoliertem α -Hydroxyketon unter Bedingung **B** (50 Äquiv./2.5 M) bewiesen werden, dass **99** im Laufe der Reaktion aus **96/98** entsteht. Da der Reaktion kein Oxidationsmittel beigelegt wurde, lag die Vermutung nahe, dass das Lösungsmittel in den Verlauf der Reaktion eingreift. Deshalb wurden, jeweils unter gleichen Reaktionsbedingungen **B**, verschiedene Lösungsmittel – *N,N*-Dimethylformamid, Dioxan, Dimethylsulfoxid, Dimethylacetamid, *N*-Methylpyrrolidon sowie Methylformiat – in der Umsetzung von **95** getestet (Tabelle 11).

Tabelle 11. Umsetzung von **95** in verschiedenen Lösungsmitteln.

| Eintrag | Lösungsmittel | Bedingung | t [h] | Produkt |
|---------|------------------|-----------|-------|-----------|
| 1 | DMF | B | 5 | 99 |
| 2 | Dioxan | B | 48 | 99 |
| 3 | DMSO | B | 16 | 99 |
| 4 | Dimethylacetamid | B | 16 | 99 |
| 5 | NMP | B | 16 | 99 |
| 6 | Methylformiat | B | 4 | - |

Auch hier ließ sich, mit Ausnahme von Methylformiat, ausschließlich das Oxidationsprodukt **99** in jeweils ähnlichen Ausbeuten isolieren, leichte Unterschiede zwischen den einzelnen Lösungsmitteln traten lediglich in der Dauer der Reaktion auf. Da kaum eines der getesteten Lösungsmittel an sich als gängiges Oxidationsmittel gilt, wird vermutlich der oxidative Einfluss auf die Reaktion nicht vom Lösungsmittel herrühren. Unter Verwendung von Methylformiat als Lösungsmittel konnte kein Umsatz erzielt werden, Grund hierfür ist wahrscheinlich die begrenzte Mischbarkeit von Methylformiat mit wässrigen Lösungen sowie die Hydrolyseempfindlichkeit des Lösungsmittels unter basischen Bedingungen.

Sämtliche beschriebenen Reaktionen zur basenvermittelten Oxidation wurden in Abwesenheit von Schutzgas durchgeführt. Um den Einfluss von Luftsauerstoff auf die Reaktion zu testen, wurde die Reaktion von **95** unter Bedingung **B** in DMF unter Argon durchgeführt, ebenso wie die Probenentnahme und –präparation zur Reaktionskontrolle (Tabelle 12, Eintrag 1).

Tabelle 12. Produktverhältnis unter Anwendung verschiedener Bedingungen.

| Eintrag | Atmosphäre | Bedingung | Zusatz | 96/98:99 |
|---------|------------|-----------|-------------------------------|--------------------|
| 1 | Argon | B | - | 3:1 ^[a] |
| 2 | Sauerstoff | A | - | 4:1 ^[a] |
| 3 | Luft | A | H ₂ O ₂ | 1:1 ^[a] |
| 4 | Luft | A | NaOCl | 2:3 ^[a] |

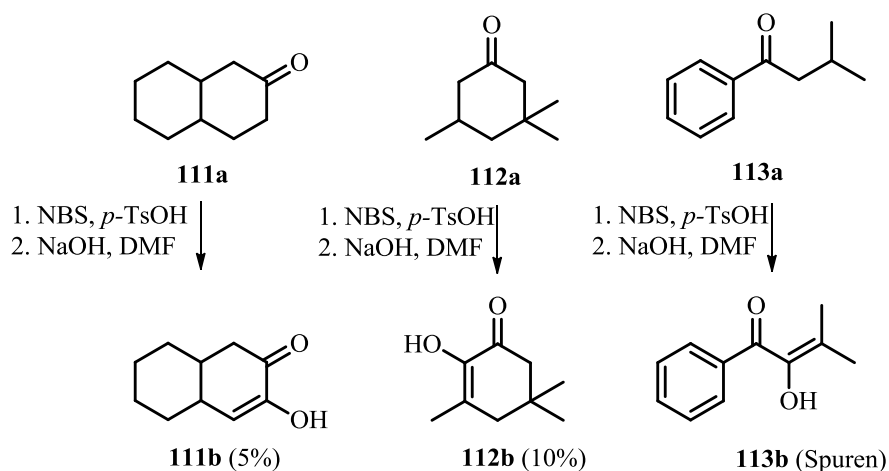
[a] Das Produktverhältnis wurde per Gaschromatographie ohne internen Standard bestimmt.

Nach der üblichen Reaktionszeit in DMF von fünf Stunden war zwar die Bildung des Oxidationsproduktes **99** zu beobachten, allerdings zeigte die dünnschichtchromatographische und gaschromatographische Reaktionskontrolle, dass das Hauptprodukt der Umsetzung das α -Hydroxyketon **96/98** ist. Die Reaktion wurde nun weitere 12 Stunden gerührt, ohne dass sich das Verhältnis von **96/98** zu **99** (GC: etwa 3:1, ohne internen Standard) signifikant veränderte. Dies lässt darauf schließen, dass Luftsauerstoff aktiv in dieser Reaktion eingreift und eine zentrale Rolle in der Bildung des Oxidationsproduktes spielt. Die Gegenprobe – die Umsetzung des α -Bromketons mit Natronlauge unter reiner Sauerstoffatmosphäre – wurde

unter der Bedingung **A** durchgeführt, welche zuvor zur Bildung des Produktgemisches von **96/98** und **99** führte (Tabelle 12, Eintrag 2). Hierbei zeigte sich allerdings, dass reiner Sauerstoff anscheinend keinen großen Einfluss auf den Reaktionsverlauf hat, da das Produktverhältnis kaum zugunsten des Oxidationsproduktes **99** verschoben werden konnte. Unter gleichen Bedingungen wurde weiterhin der Einfluss anderer Oxidationsmittel (Wasserstoffperoxid, Natriumhypochlorit) untersucht (Tabelle 12, Eintrag 3 und 4). Auch hier lässt sich ein Produktgemisch, nicht jedoch Oxidationsprodukt **99** allein oder als Hauptprodukt isolieren. Da die Reaktion unter Sauerstoffatmosphäre nach einiger Zeit des Stehens eine leichte Verschiebung des Produktverhältnisses zugunsten von **99** zeigt, spielt deshalb möglicherweise die hohe Basizität der Reaktionslösung in Verbindung mit präsentem Sauerstoff eine Rolle für den Verlauf der Reaktion.

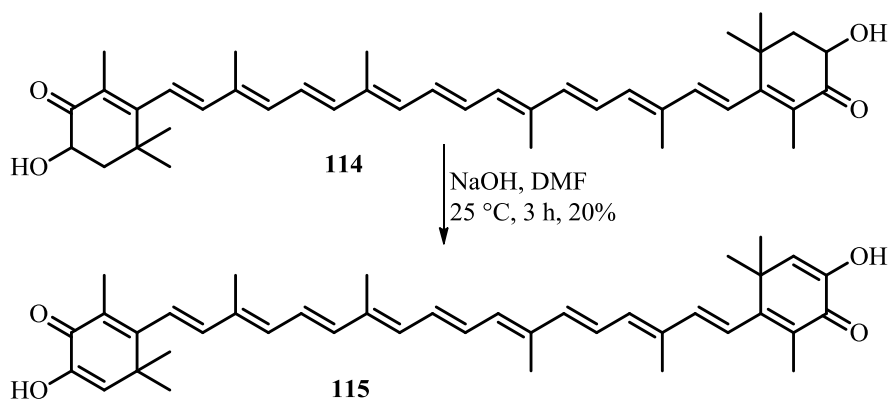
Anstelle der bislang eingesetzten NaOH wurden im Folgenden verschiedene Basen bezüglich ihrer Anwendbarkeit in dieser Oxidationsmethode getestet. Hierbei ergab sich, dass – unter der für NaOH beschriebenen Bedingung **B** – keine der getesteten Basen KOH, LiOH und NBu_4OH selektiv zur Bildung des Oxidationsproduktes **99** führten. Für jede dieser Basen wurde ein Produktgemisch aus **99** und dem nicht oxidierten α -Hydroxyketon erhalten.

Um die Anwendungsbandbreite dieser Reaktion zu testen, wurden im Folgenden verschiedene Ketone, beziehungsweise deren α -Bromketone, unter der Bedingung **B** zur Reaktion gebracht (Schema 47). Da die weitestgehend unfunctionalisierten, relativ kleinen Moleküle anfällig für Nebenreaktionen sein können, wurden hier statt den ursprünglich eingesetzten 50 Äquivalenten NaOH der Bedingung **B** 20 Äquivalente 2.5 M NaOH eingesetzt.



Schema 47. Substrate, die der α -Bromierung und nachfolgender Oxidation unterworfen wurden.

Ein cis/trans-Gemisch von 2-Decalon **111a** wurde zunächst mittels NBS/*p*-TsOH bromiert. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung des Produktgemisches ließ sich eine Fraktion isolieren, welche laut GC- und GC/MS-Analytik aus drei Substraten der gewünschten Masse besteht. Dies ist auf den Einsatz des cis/trans-Eduktes und die Bildung von Diastereomeren sowie auf die mögliche Anwesenheit von Regioisomeren der Bromierung zurückzuführen. Da diese Produkte nicht weiter aufzureinigen waren, wurde die Produktmischung der Oxidation unterworfen. GC- und GC/MS-Analytik zeigte, dass sich nach Säulenchromatographie eine Fraktion isolieren ließ, die aus zwei Produkten mit der entsprechenden Masse des Oxidationsproduktes **111b** besteht. Ob es sich bei dem Produktgemisch um ein Regioisomerengemisch oder lediglich das cis/trans-Gemisch der gezeigten Verbindung handelt, konnte nicht geklärt werden. Ein Signal, welches zu einem entsprechenden α -Hydroxyketon – also der nicht oxidierten Spezies - gehört, konnte nicht nachgewiesen werden. Im Weiteren wurde 3,3,5-Trimethylcyclohexanon **112a** in der Reaktionssequenz eingesetzt. Die Bromierung mittels NBS/*p*-TsOH und nachfolgende Oxidation lieferte so das Oxidationsprodukt **112b** mit einer Gesamtausbeute von 10%. Auch hier konnte keine Bildung eines α -Hydroxyketons beobachtet werden. Die Oxidationsbedingungen sollten nun auch an offenkettigen Systemen getestet werden. Daher wurde Isovalerophenon **113a** bromiert und anschließend mit NaOH umgesetzt. Das entsprechende Oxidationsprodukt **113b** ließ sich allerdings nur in Spuren massenspektrometrisch mittels GC/MS auffinden; Hauptprodukt dieser Umsetzung mit 27% Ausbeute ist hier das entsprechende α -Hydroxyketon. Die Umsetzung des natürlichen Farbstoffes Astaxanthin **114** (Schema 48), welches als Strukturelement zwei α -Hydroxyketon-Funktionalitäten aufweist, unter oxidativen Bedingungen **B** lieferte ebenfalls in Ausbeuten von bis zu 20% das analoge Oxidationsprodukt Astacen **115**.



Schema 48. Oxidation von Astaxanthin unter basischen Bedingungen.

Insgesamt stellt die Oxidation von α -Hydroxyketonen und α -Bromketonen unter stark basischen Bedingungen zwar eine simple, präparativ wenig aufwendige Alternative zu „Standard“-Oxidationen dar. Es zeigte sich allerdings, dass sich die Anwendbarkeit auf einige wenige Substrate beschränkt, welche in erster Linie cyclische Ketone beinhalten. Allerdings erwies sich diese Methode auch in der Umsetzung einiger cyclischer Ketone als nicht verlässlich, die entsprechend synthetisierten Substrate α -Bromnopinon,^[155] 2-Brom-1-tetralon und 2-Brom-1-indanon konnten nicht in ihre oxidierten Formen überführt werden. Da weiterhin der Mechanismus der Oxidation nicht vollständig geklärt werden konnte, wurde von weiteren Untersuchungen auf diesem Gebiet abgesehen.

3.2.3 Untersuchungen zu den biologischen Eigenschaften der (-)-Isosteviolderivate

Da eine Vielzahl der bislang literaturbekannten Derivate des (-)-Isosteviols erhöhte biologische Aktivitäten aufweisen (vgl. Abschnitt 1.2.1), wurden die im Verlauf dieser Arbeit synthetisierten, neuartigen (-)-Isosteviol-basierten Substrate in Zusammenarbeit mit dem Kompetenzzentrum der Integrierten Naturstoff-Forschung der Universität Mainz (NSZ) von der BASF SE bezüglich ihrer zytotoxischen Aktivitäten als Herbizide, Fungizide und Insektizide untersucht. Dabei konnte bei einigen der getesteten Substrate eine gewisse Aktivität auf unterschiedlichen Gebieten festgestellt werden (Abbildung 45).

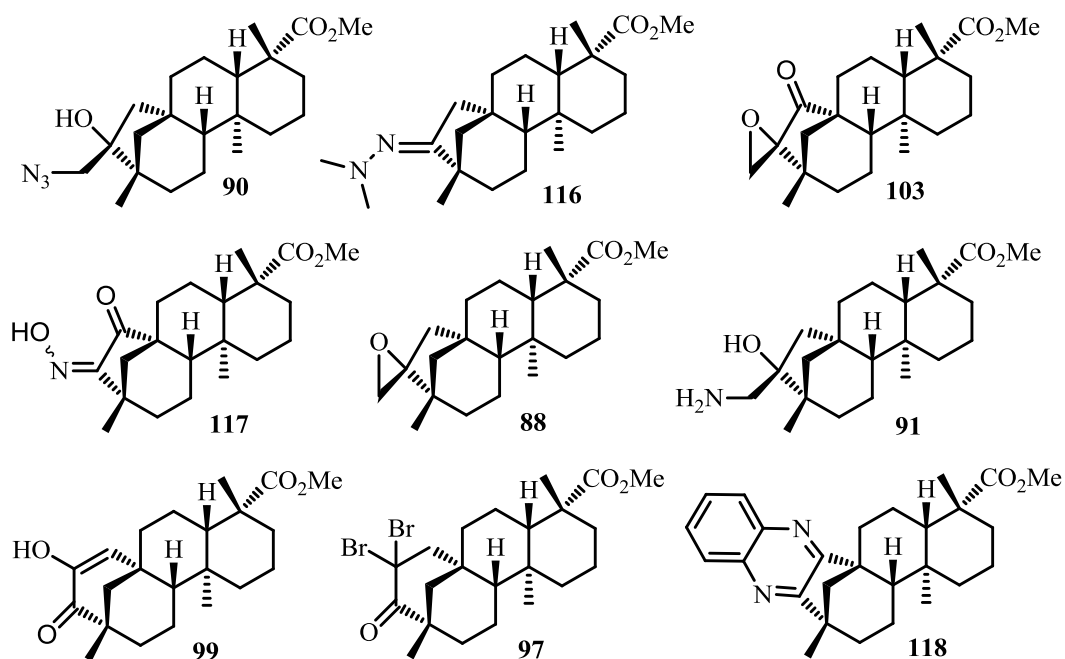


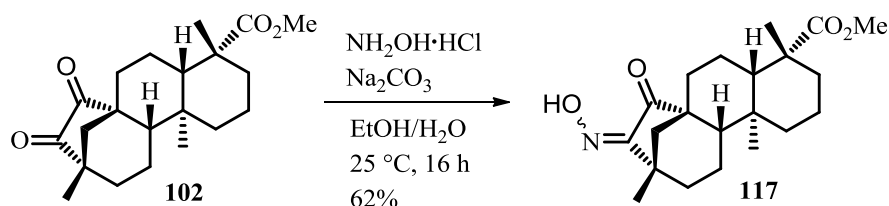
Abbildung 45. (-)-Isosteviolderivate mit gewisser biologischer Aktivität.

In der Reihe der Herbizid-Tests wurden alle getesteten Verbindungen mit einer Dosis von 2000 ppm auf drei verschiedene Spezies von Pflanzen gesprüht. Hierbei handelte es sich um das weiße Flechtstraußgras aus der Gattung der Süßgräser, um verschiedene Kamillenarten aus der Gattung der Korbblütengewächse sowie um einjähriges Rispengras aus der Gattung der Süßgräser. Beobachtet wurde der prozentuale Schaden an den jeweiligen Pflanzen nach genau einer Woche. Die jeweiligen Tests wurden dabei sowohl vor als auch nach erfolgter Keimung durchgeführt und beziehen sich somit auf das Wachstumsstadium der Pflanze zur Zeit der Besprühung. Dabei konnte in diesem Falle lediglich der Verbindung **90** im Eingangstest ein herbizides Verhalten gegenüber den Kamillengewächsen nach erfolgter Keimung mit einem prozentualen Schaden von 80% nach einer Woche nachgewiesen werden. Insgesamt scheinen aber herbizide Eigenschaften in den (-)-Isosteviolderivaten eher nebensächlich zu sein, so dass hier keine weiteren Tests durchgeführt wurden.

In der Reihe der Insektizid-Tests wurden alle getesteten Verbindungen in einer Dosis von 2500 ppm in einem Eingangstest mit sieben verschiedene Insektenspezies in Verbindung gebracht. Hierbei handelte es sich um die Gelbfiebermücke, den mexikanischen Baumwollkapselkäfer, die Mittelmeerfruchtfliege, den Fadenwurm, die amerikanische Tabakknospeneule (ein Schmetterling aus der Familie der Eulenfalter), die Bocksdornblattlaus sowie die Wickenblattlaus. Dabei wird die Mortalität der Spezies in Prozent gemessen. Die Verbindungen **103**, **116** sowie **117** zeigten teils stark erhöhte biologische Aktivitäten. Dem Dimethylhyrazon **116** konnte eine Mortalität von 100% gegenüber der Gelbfiebermücke sowie eine Mortalität von 25% gegenüber der Mittelmeerfruchtfliege nachgewiesen werden. Darüber hinaus weist die Verbindung **103** eine Mortalitätsrate von 50% gegenüber der Bocksdornblattlaus auf, **117** zeigte eine Mortalität von 25% ebenfalls gegenüber der Bocksdornblattlaus. Hierbei ist besonders die zytotoxische Aktivität gegenüber der Gelbfiebermücke von Interesse, da diese als Krankheitsüberträger des Gelbfiebers eine potentielle Gefahr für den Menschen darstellt. Insgesamt scheint also die insektizide Wirkung dieser Derivate höher zu liegen als die herbizide Wirkung. Da jedoch insgesamt nur wenige der getesteten Substrate bei einer hohen Applikationsdosis überhaupt Aktivitäten zeigten, wurde auch hier von weiteren Tests abgesehen.

Das Oximderivat **117** wurde dabei, ausgehend von dem 1,2-Diketon **102**, durch Reaktion mit Hydroxylamin Hydrochlorid synthetisiert (Schema 49).^[156] Ziel dieser Reaktion war eigentlich die Synthese eines entsprechenden 1,2-Dioxims durch Transformation beider Ketofunktionen in **102**. 1,2-Dioxime können prinzipiell als zweizählige Liganden fungieren

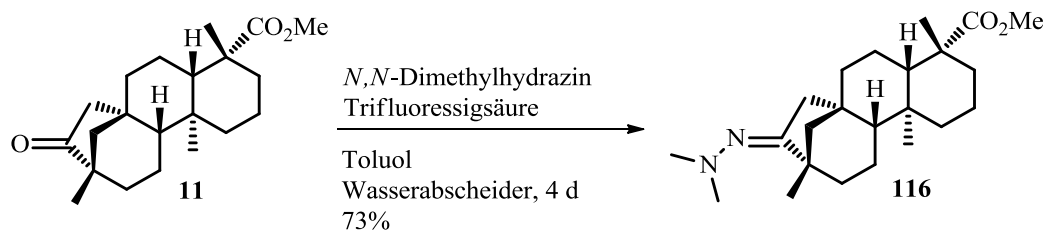
und koordinative Bindungen zu Metallionen ausbilden – eine Fähigkeit, die zur Ausbildung von supramolekularen Strukturen von großem Interesse ist.



Schema 49. Synthese des Oxims **117** ausgehend von dem Diketon **102**.

Es zeigte sich jedoch, dass lediglich das einfach umgesetzte Produkt **117** isoliert werden konnte. Dies ist vermutlich auf die große sterische Abschirmung der zweiten Ketofunktion in Position **15** des *ent*-Beyerengerüsts zurückzuführen. Diese Beobachtung ist im Einklang mit den Ergebnissen von Tao *et al.* in der Synthese des entsprechenden Ethylesters von **117**.^[157] **117** liegt als *E/Z*-Doppelbindungsisomergemisch in einem Verhältnis von etwa 1:0.94 (bestimmt durch ¹H-NMR-Integration) vor.

Das Dimethylhydrazon **116** wurde durch Reaktion von (–)-Isosteviolmethylester **11** mit *N,N*-Dimethylhydrazin unter katalytischem Einsatz von Trifluoressigsäure dargestellt.^[158]



Schema 50. Darstellung des Dimethylhydrazoderivats **116** von (–)-Isosteviolmethylester.

In weiterführenden Forschungsarbeiten auf diesem Gebiet soll dieses Derivat durch α -Alkylierung und nachfolgende Cyclisierung in ein anelliertes Pyridinderivat überführt werden.^[159,160] Eine darauf folgende Dealkylierung der Methylesterfunktion würde so zur Darstellung eines Substrats führen, welches innerhalb eines Moleküls sowohl eine Säure- als auch eine Basefunktion besitzt, die sich aber aufgrund der räumlichen Trennung nicht gegenseitig beeinflussen sollten. Über Wechselwirkungen der Moleküle untereinander über Wasserstoffbrückenbindungen (ähnlich der Kopf-Schwanz-Verknüpfung von **106**, Abbildung 42) könnten so allerdings Systeme aufgebaut werden, welche zur Einlagerung von kleineren Molekülen und damit zur Bildung von Einschlussverbindungen genutzt werden können.

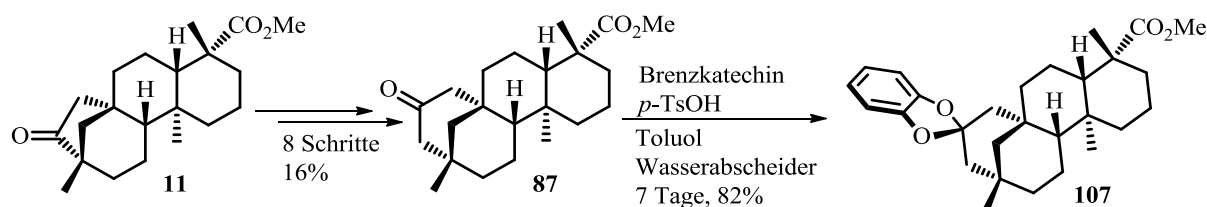
In der Testreihe der Fungizide wurden zwei unterschiedliche Tests durchgeführt. Im Eingangstest wurden die (–)-Isosteviolderivate mit einer Dosis von 600 ppm auf Pilzsporen an Pflanzen im Gewächshaus vor dem eigentlichen Wachstum der Pilze (also präventiv) aufgebracht und dann der Wachstum der Pilze im Verlaufe eines Tag beobachtet. Bei den Pilzen handelte es sich um den Grauschimmel, den Mehлтаupilz am Weizen, den Rostpilz an der Sojabohne, die Braunfäule an der Tomate, den Braunrost am Weizen sowie die Blattfleckenkrankheit am Weizen. Insgesamt konnte hier lediglich dem Oxim **117** eine präventive Wirkung gegenüber dem Wachstum von Braunrost am Weizen nachgewiesen werden, wobei etwa 80% des Pilzwachstums unterdrückt werden konnte. In einem zweiten, so genannten Mikrotest wurden anschließend verschiedene Konzentrationsreihen der (–)-Isosteviolderivate auf die Pilze (hier wurde außerdem die Wirkung gegenüber der Reisbräune untersucht) auf eine Testplatte gegeben und bezüglich der Wachstumshemmung beobachtet. Dabei zeigten mehrere Derivate bei der höchsten Konzentration von 32 ppm eine hemmende Wirkung: Epoxid **88** gegenüber der Reisbräune (96% Hemmung); Amin **91** gegenüber dem Grauschimmel (64% Hemmung), der Braunfäule an der Tomate (100% Hemmung) sowie der Reisbräune (83% Hemmung); Dibromketon **97** gegenüber der Reisbräune (82% Hemmung); Enol **99** gegenüber der Reisbräune (96% Hemmung) sowie der Blattfleckenkrankheit am Weizen (52% Hemmung); Oxim **117** gegenüber dem Grauschimmel (65% Hemmung), der Braunfäule an der Tomate (60% Hemmung) sowie der Reisbräune (55% Hemmung); Hydrazon **116** gegenüber dem Grauschimmel (58% Hemmung) und Braunfäule an der Tomate (81% Hemmung); Chinoxalin **118** gegenüber der Reisbräune (53% Hemmung). In einer verdünnten Dosis von 8 ppm zeigten zwar einige der Verbindungen immer noch eine gewisse Aktivität, ab einer Dosis von 2 ppm konnte jedoch keinerlei Wachstumshemmung der Pilze mehr beobachtet werden. Aus diesem Grund war eine weitere Betrachtung der Derivate bezüglich fungizider Eigenschaften nicht mehr von Interesse, weshalb keine weiterführenden Untersuchungen auf diesem Gebiet durchgeführt wurden. Im Rahmen der Arbeiten zur Synthese neuartiger supramolekularer Strukturen abseits der Triphenylenketale wurde das Chinoxalinderivat **118** nach der in Schema 53 (vgl. Abschnitt 3.3.1) vorgestellten Synthese dargestellt.

Zusammenfassend lässt sich, analog zu den bisher literaturbekannten (–)-Isosteviolderivaten mit erhöhter biologischer Aktivität, ein Zusammenhang zwischen Struktur und Wirkung erkennen (vgl. Abschnitt 1.2.1). Insbesondere Substrate mit freien Hydroxygruppen zeigen dabei eine erhöhte Aktivitätsprofil (**90**, **91**, **99** und **117**). Darüber hinaus weisen ebenfalls die stickstoffhaltigen Verbindungen (Hydrazoderivat **116** sowie Chinoxalinderivat **118**) eine

gewisse Wirkung als Fungizide und auch Insektizide auf. Insgesamt besitzen die getesteten Derivate jedoch ein eher geringes Aktivitätsprofil, beziehungsweise benötigten hohe Applikationsdosen, und sind deshalb in weiterführenden Studien nicht berücksichtigt worden.

3.2.4 Fazit

In einer achtstufigen Synthesesequenz konnte, ausgehend von (–)-Isosteviolmethylester **11**, das ringerweiterte Derivat **87** mit einer Gesamtausbeute von 16% synthetisiert werden (Schema 51). Die Synthesesequenz beinhaltet eine *Corey-Chaykovsky*-Epoxidierung der Ketofunktion, nucleophile Öffnung des Epoxids mittels Natriumazid und nachfolgender *Tiffeneau-Demjanov*-Umlagerung. Das so entstandene, zu **87** regioisomere Sechsringketon **92**, welches sich aufgrund geometrischer Gegebenheiten nicht für den Einsatz in der Synthese von Rezeptoren auf Triphenylenketal-Basis eignet, wurde nach α -Bromierung und einer daran anschließenden Serie von Oxidations- und Reduktionsreaktionen in das entsprechend gewünschte Sechsring-Derivat **87** überführt. Dieses konnte nach Optimierung der Reaktionsbedingungen mit einer Ausbeute von 82% zu Ketal **107** umgesetzt werden. Mit Erhalt von **107** war somit die Grundlage für die weitere Rezeptorsynthese geschaffen, da anhand der Röntgenstrukturanalyse gezeigt werden konnte, dass **107** wie erhofft über die geometrischen Gegebenheiten und Vorzüge wie in Abschnitt 3.3.2 beschrieben verfügt.



Schema 51. Ringerweiterung von **11** und nachfolgende Ketalisierung von **87**.

Eine oxidative Trimerisierung von **107** konnte jedoch bislang unter variierenden Reaktionsbedingungen nicht erreicht werden, da das Substrat offensichtlich anfällig für Neben-, beziehungsweise Chlorierungsreaktionen mit den eingesetzten Oxidationsmitteln ist.

Die im Verlauf der Synthese vorgenommene basenvermittelte Oxidation des α -Bromketons **95** zu Ketoenol **99** wurde hinsichtlich der Reaktionsbedingungen und Anwendung auf weitere Ketone untersucht. Es hat sich gezeigt, dass die Bedingungen auf weitere cyclische α -Bromketone sowie ein α -Hydroxyketon anwendbar sind, jedoch stellt diese Methode keine verlässliche Alternative zu herkömmlichen Oxidationsmethoden dar, da sowohl die

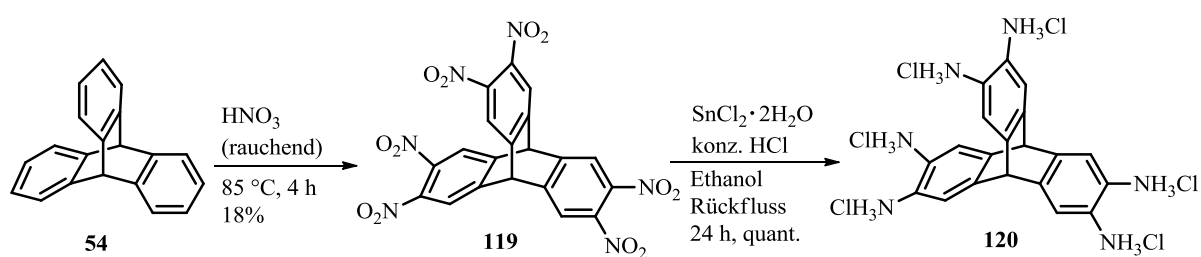
Substratpalette als auch die jeweils erhaltenen Ausbeuten verhältnismäßig gering waren. Weiterhin konnte im Verlauf der Untersuchungen der Mechanismus dieser Reaktion nicht eindeutig geklärt werden. Es lässt sich zusammenfassend sagen, dass die hohe Basizität der Reaktionslösung wahrscheinlich im Zusammenspiel mit dem im Reaktionsgefäß vorhandenen Luftsauerstoff für die Oxidation der eingesetzten Substrate verantwortlich ist.

Die im Rahmen dieses Forschungsabschnittes synthetisierten Derivate wurden in Zusammenarbeit mit dem Kompetenzzentrum der Integrierten Naturstoff-Forschung der Universität Mainz (NSZ) von der BASF bezüglich ihres biologischen Aktivitätsprofils als Herbizide, Fungizide und Insektizide untersucht. Dabei konnte bei einigen Derivaten zwar eine gewisse Bioaktivität festgestellt werden, diese liegt jedoch durchweg in einem eher geringen Bereich und benötigt jeweils hohe Applikationsdosen der Substrate. Aus diesem Grund wurden die Substrate in weiteren Testläufen nicht mehr berücksichtigt.

3.3 Rezeptorstrukturen mit Triptycen-Gerüst

3.3.1 Hintergrund

2011 wurde von *Mastalerz et al.* eine erstmals zweistufige Synthese des Propellans Hexaaminotriptycen ausgehend vom Grundgerüst Triptycen **54** beschrieben. Das aufgrund der Reaktionsführung als Hexaammoniumsalz **120** vorliegende Reaktionsprodukt ist somit, anders als sein freies Amin, an Luft stabil und lagerbar (Schema 52).^[153]



Schema 52. Synthese von Hexaammoniumtriptycen-Hexachlorid nach *Mastalerz et al.*

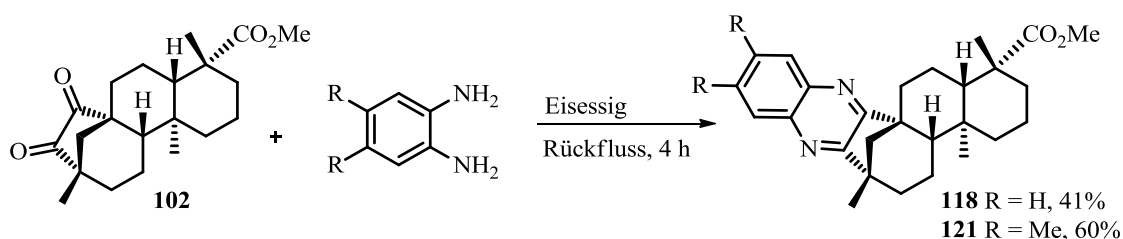
120 stellt aufgrund seiner Stabilität und der Anordnung der funktionellen Gruppen einen äußerst lukrativen Grundbaustein für die weiterführende Synthese funktionalisierter Triptycene dar. Aufbauend auf den symmetrisch angeordneten, „maskierten“ 1,2-Phenylendiaminfragmenten lassen sich diverse dreidimensionale Strukturen mit unterschiedlichsten Funktionalitäten und Eigenschaften darstellen.^[99,161] So wurde im Rahmen der Synthese von **120** und daran anschließenden Modifikationen von *Mastalerz et al.* zum Beispiel ein Salen-ähnlicher, Nickel-basierter Metallkomplex synthetisiert. Weiterhin wurden – ausgehend von **120** – je nach Wahl des Reaktionspartners substituierte Benzimidazol-, Benzotriazol- oder Chinoxalinartige Verbindungen zugänglich gemacht. In Zusammenarbeit mit *M. Mastalerz* wurden im Arbeitskreis *Waldvogel* von *M. Brutschy* daraufhin eine Reihe von organischen Käfigverbindungen, welche auf dem Strukturelement Triptycen aufbauen, in der Quarzmikrowaagen-basierten Detektion von aromatischen Verbindungen getestet und aufgrund der erhaltenen Ergebnisse als überragendes Affinitätsmaterial eingestuft (vgl. Abbildung 21).^[121]

In den bisherigen Arbeiten zur Konstruktion von Triphenylenketal-basierten supramolekularen Systemen mit (–)-Isosteviolbausteinen hat sich dieser Naturstoff in der Synthese der Rezeptoren selbst als verhältnismäßig gut geeignet und in der späteren

Anwendung als Affinitätsmaterial in QMB-Sensoren als überaus potent erwiesen (vgl. Abschnitt 3.1). Deshalb stellte sich für den weiteren Verlauf die Frage, ob die beiden Bausteine – Triptycen und (–)-Isosteviol – durch präparativ gängige Methoden miteinander kombinierbar sind, um so eine Klasse von neuartigen C₃-symmetrischen Rezeptorstrukturen aufzubauen. Sollten sich diese Architekturen als gut modifizierbar erweisen böte sich so ein Zugang zu einer Vielfalt an strukturell neuen Affinitätsmaterialien, welche in der QMB-basierten Detektion von Gefahrstoffen und weiteren Substraten eingesetzt werden können.

3.3.2 Experimenteller Ansatz

(–)-Isosteviolmethylester **11** lässt sich, wie bereits erwähnt, über eine *Riley*-Oxidation in sein 1,2-Diketon (+)-*ent*-15,16-Dioxobeyeran-19-säuremethylester **102** überführen (vgl. Schema 26).^[131,149] Über die Kondensationsreaktion des 1,2-Diketons mit den 1,2-Diaminfunctionalitäten des Hexaammoniumtriptycens **120** sollten sich so die entsprechenden, über Chinoxalinfragmente verknüpften Strukturen darstellen lassen. Um die Reaktivität von **102** gegenüber 1,2-Phenylendiaminen zu testen, wurde zunächst die Kondensation mit dem einfachsten, unsubstituierten *o*-Phenylendiamin durchgeführt (Schema 53, R = H). Dazu wurden die Edukte in Eisessig zum Rückfluss erhitzt.^[162] (+)-19-Säuremethylester-*ent*-beyerano[15,16-*b*]chinoxalin **118** konnte so mit einer Ausbeute von 41% erhalten werden. In einem weiteren Versuch konnte außerdem 4,5-Dimethyl-1,2-phenylendiamin (R = Me) mit **102** zur Reaktion gebracht werden und lieferte das entsprechende Dimethylchinoxalin **121** mit einer Ausbeute von 60%.

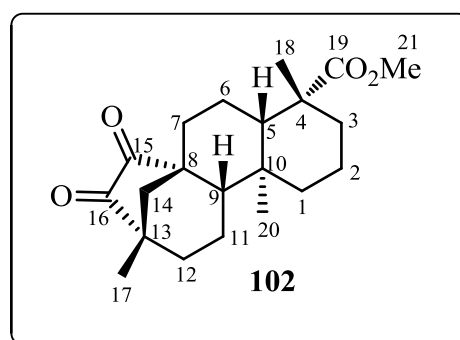


Schema 53. Synthese von Chinoxalinderivaten aus dem Diketon des (–)-Isosteviolmethylesters.

Für die Verbindung **102** wurde mittels zweidimensionaler NMR-Studien (H,H-COSY, HSQC, HMBC) eine vollständige NMR-spektroskopische Analyse und Zuordnung der Signale durchgeführt. Somit ergab sich für Verbindung **102** folgende Zuteilung (Tabelle 13, Kopplungen im experimentellen Teil):

Tabelle 13. ^1H - und ^{13}C -NMR-spektroskopische Auswertung der Verbindung **102**.

| C- | δ (^{13}C , [ppm]) | δ (^1H , [ppm]) |
|----|-------------------------------------|--|
| 1 | 39.8 | H-1 _{ax} 0.87 (dt) H-1 _{eq} 1.59 – 1.65 (m) |
| 2 | 18.9 | H-2 _{ax} 1.72 – 1.85 (m) H-2 _{eq} 1.39 – 1.44 (m) |
| 3 | 38.0 | H-3 _{ax} 1.00 (dt) H-3 _{eq} 2.17 (d) |
| 4 | 43.7 | - |
| 5 | 56.2 | 1.16 (d) |
| 6 | 20.8 | H-6 _{ax} 1.88 – 1.94 (m) H-6 _{eq} 2.25 – 2.36 (m) |
| 7 | 34.1 | H-7 _{ax} 1.22 – 1.32 (m) H-7 _{eq} 1.88 – 1.94 (m) |
| 8 | 50.6 | - |
| 9 | 59.6 | 1.53 – 1.58 (m) |
| 10 | 28.8 | - |
| 11 | 21.4 | H-11 _{ax} 1.22 – 1.32 (m) H-11 _{eq} 1.72 – 1.85 (m) |
| 12 | 39.8 | H-12 _{ax} 1.72 – 1.85 (m) H-12 _{eq} 1.97 – 2.03 (m) |
| 13 | 46.9 | - |
| 14 | 47.3 | H-14 _{ax} 1.59 – 1.65 (m) H-14 _{eq} 1.72 – 1.85 (m) |
| 15 | 210.1 | - |
| 16 | 208.9 | - |
| 17 | 20.1 | 1.12 (s) |
| 18 | 28.7 | 1.20 (s) |
| 19 | 177.6 | - |
| 20 | 11.4 | 0.54 (s) |
| 21 | 51.3 | 3.64 (s) |



Sämtliche weitere, in diesem Abschnitt beschriebenen und synthetisierten (–)-Isosteviolderivate wurden anschließend mit Bezug auf Verbindung **102** ausgewertet und, sofern möglich, der NMR-spektroskopischen Zuordnung unterzogen. Für die Chinoxalin-Verbindungen **118** und **121** zeigte sich bei Betrachtung der ^1H -NMR-Spektren erstmals die Bildung einer Multipllettstruktur, welche auf ein „Dublett von Quartetts“ (dq) zurückgeführt werden kann und, wie im Folgenden erläutert, H-6_{ax} zugeordnet wird (Abbildung 46). Mit einer Verschiebung von annähernd 3 ppm weisen diese Signale eine verhältnismäßig große Tieffeld-Verschiebung auf, welches auf die neu eingeführten aromatischen Fragmente zurückgeführt werden kann. Das zugehörige Proton erfährt also eine gewisse Wechselwirkung mit dem Ringstrom der aromatischen Komponenten. Die Multipllettstruktur der Art „dq“ setzt sich an Cyclohexylsystemen aus genau drei identischen Kopplungen ($^2J_{\text{ax,eq}}$, $2 \times ^3J_{\text{ax,ax}}$) sowie einer kleineren Kopplung ($^3J_{\text{ax,eq}}$) zusammen und kann prinzipiell somit entweder H-6_{ax} oder

H-11_{ax} (Abbildung 46, graue Markierungen) zugeordnet werden. Allerdings wurde nach struktureller Betrachtung der Verbindung festgestellt, dass H-11_{ax} direkt oberhalb der Aromaten-Ebene liegt und auf deren Mittelpunkt hinweist; dies sollte eher eine Hochfeld-Verschiebung zur Folge haben. H-6_{ax} liegt dahingegen mit dem aromatischen Ring exakt in einer Ebene und sollte deshalb eine gewisse Entschirmung – und eine damit verbundene Tieffeld-Verschiebung – aufgrund des Ringstromes erfahren. Aus diesem Grund werden diese Multipletts jeweils den Protonen H-6_{ax} zugewiesen.

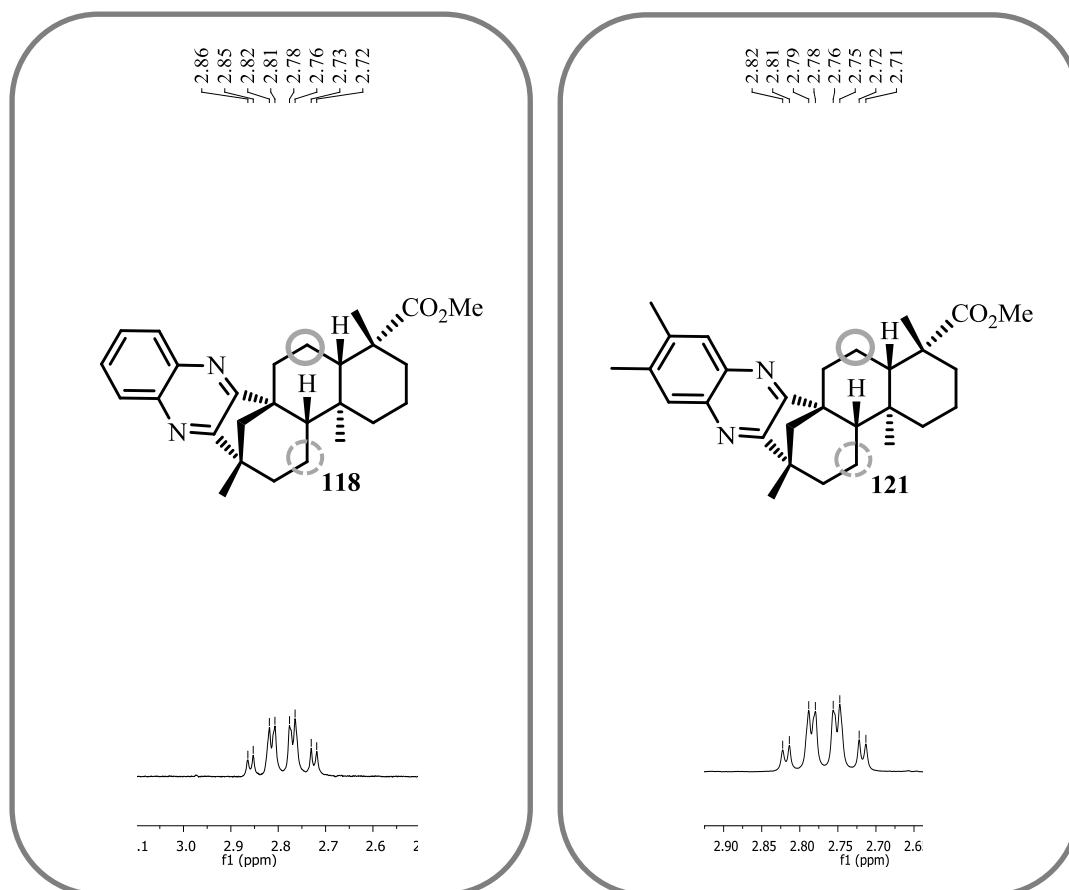
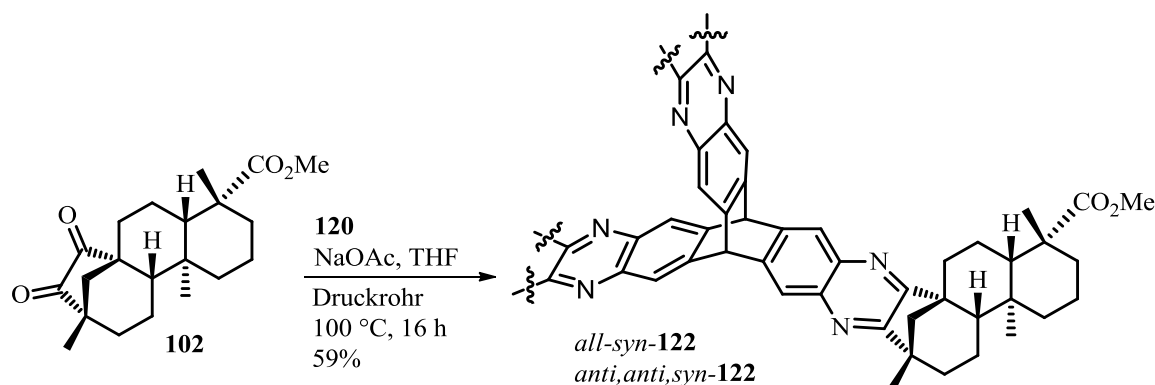


Abbildung 46. Auszug aus den ¹H-NMR-Spektren der Chinoxalinderivate **118** (links) und **121** (rechts).

Aufgrund der erfolgreichen Synthese dieser Chinoxalin-Strukturen erwies sich eine Umsetzung von **102** mit Hexaammoniumtritypycen also als durchaus vielversprechend. In einem ersten Versuch zur Kondensation von **102** mit **120** wurden ähnliche Reaktionsbedingungen wie in der in Schema 53 vorgestellten Synthese verwendet, da aber **120** als Hexaammoniumchlorid vorliegt, wurde der Reaktion zusätzlich Natriumacetat zugesetzt. Es fand jedoch keine Umsetzung zum gewünschten Produkt statt. Grund hierfür könnte die unter diesen Bedingungen mangelhafte Freisetzung des zur Kondensation benötigten freien Amins aus **120** sein. Deshalb wurde auf eine Vorschrift zurückgegriffen, die schon von *Mastalerz et al.* in der Synthese von Chinoxalinen aus **120** angewendet wurde.^[163] Unter Verwendung von Kaliumacetat als Base und Ethanol als Lösungsmittel wurde nach drei

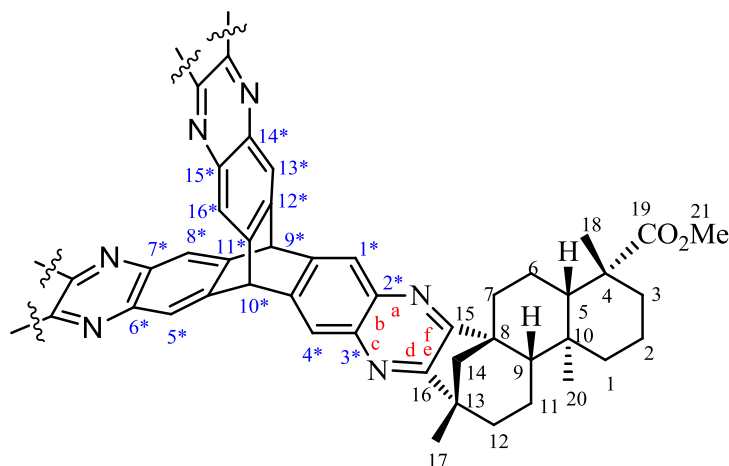
Tagen im Druckrohr bei 100 °C vollständiger Umsatz beobachtet. Allerdings führten diese Reaktionsbedingungen zur Bildung einer Vielzahl von Produkten, die sich säulenchromatographisch nicht auftrennen ließen. Schließlich wurde die Reaktion unter Verwendung von Natriumacetat in THF im Druckrohr durchgeführt (Schema 54). Nach einer Reaktionszeit von 16 Stunden bei 100 °C konnte vollständiger Umsatz des Eduktes unter Bildung von zwei Produkten beobachtet werden.



Schema 54. Umsetzung von **102** mit Hexaammoniumtritypcen **120** unter basischen Bedingungen.

Nach säulenchromatographischer Trennung der Produkte konnten diese als die *all-syn*- und *anti,anti,syn*-Isomere der gewünschten Verbindung **122** identifiziert werden; der Übersicht halber ist hier nur eins der (–)-Istosteviolfragmente dargestellt. Die vereinte Ausbeute von *all-syn-122* und *anti,anti,syn-122* betrug annähernd 60%. Die Trennung der beiden Isomere *via* Säulenchromatographie erwies sich jedoch aufgrund von offensichtlich nahezu identischen Polaritäten der beiden Isomere als schwierig. So konnte schließlich aus den 60% des Isomerengemisches das *anti,anti,syn*-Derivat mit einer Ausbeute von 25% und das *all-syn*-Derivat mit einer Ausbeute von lediglich 3% sauber erhalten werden; die übrigen 31% wurden als Mischfraktion zurückgewonnen. Dünnschichtchromatographische Reaktionskontrollen sowie die letztendlich isolierten Ausbeuten der Isomere deuten darauf hin, dass das *anti,anti,syn*-Derivat als Hauptkomponente entsteht. Dies ist zum einen im Einklang mit den Erfahrungswerten aus der oxidativen Trimerisierung zu den Triphenylenketalen (vgl. Abschnitt 1.1.2) und zum anderen sprechen sowohl Statistik als auch Sterik für diese Annahme. Ein genaues Verhältnis der Isomere konnte allerdings durch den Verbleib der Mischfraktion hier nicht bestimmt werden.

Für die Nomenklatur dieser Substrate ergibt sich, aufbauend auf dem *ent*-Beyerangerüst des (–)-Isosteviols, dem Triptycyl-Kern und deren Verknüpfung über Pyrazineinheiten folgende Grundlage (Abbildung 47):



(+)-Tris-*ent*-19-säuremethylester-beyerano-[16,15-*e*:15',16'-*e*':16'',15''-*e*']-
 triptyceno*[2*,3*-*b*:6*,7*-*b*':14*,15*-*b*']tripyrazin (*all-syn*-**122**)

(+)-Tris-*ent*-19-säuremethylester-beyerano-[15,16-*e*:15',16'-*e*':16'',15''-*e*']-
 triptyceno*[2*,3*-*b*:6*,7*-*b*':14*,15*-*b*']tripyrazin (*anti,anti,syn*-**122**)

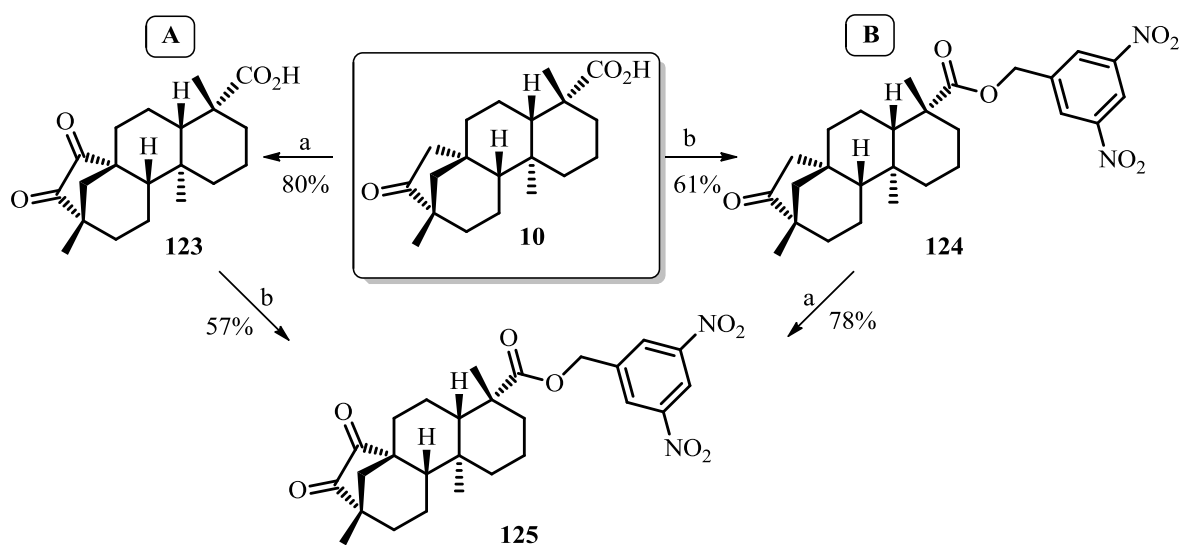
Abbildung 47. Nomenklatur in den Triptyceno-basierten Strukturen.

Anstelle der Methylesterderivate von **102** und **122** sollten im weiteren Verlauf andere Ester des (-)-Isostevioldiketons eingesetzt werden. Die Verwendung von Nitrobenzylestern als Schutzgruppe für die Carbonsäure sollte zugleich zwei Vorteile liefern: Zum einen wurde erhofft, dass sich in den entsprechenden Kondensationsprodukten aufgrund der polaren Nitrogruppen an der Peripherie des Moleküls eine erhöhte Differenz für die Polaritäten der beiden Isomere ergibt, wodurch eine säulenchromatographische Aufreinigung erleichtert werden sollte. Zum anderen sind benzyliche Schutzgruppen unter reduktiven Bedingungen verhältnismäßig leicht spaltbar. Die Freisetzung der Carbonsäure in den Triptycenostrukturen präsentiert einen Schlüsselschritt für darauf folgende Modifikationen und sollte daher möglichst selektiv durchführbar sein. Eine Demethylierung von **122** mittels Natriumcyanid, analog der Reaktion im Triphenylenketal *all-syn*-**13** (vgl. Schema 7), konnte zuvor nicht realisiert werden.

3.3.2.1 Synthese über Schutzgruppen

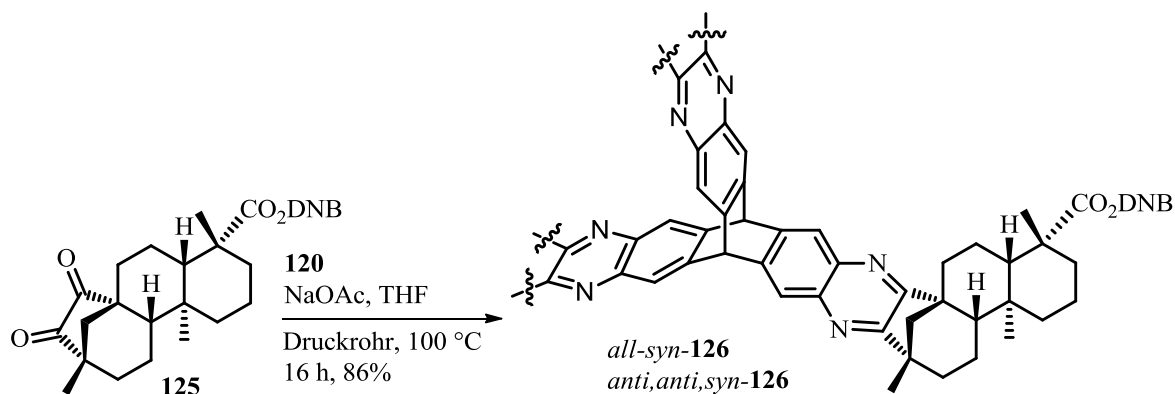
Prinzipiell existieren, ausgehend von (-)-Isosteviol, für die Synthese der Diketone mit verschiedenen Ester-Schutzgruppen zwei Darstellungswege (Schema 55). Der Weg A führt zunächst über die *Riley*-Oxidation von (-)-Isosteviol **10** zum entsprechenden Diketon **123**,

welches mit einer guten Ausbeute von 80% erhalten werden konnte. **123** konnte anschließend durch Umsetzung mit 3,5-Dinitrobenzylchlorid mit einer Ausbeute von 57% in das entsprechend geschützte Diketon **125** überführt werden.^[164] Für diese Synthesesequenz ergab sich somit eine Gesamtausbeute von 46%. Die Alternative – Weg **B** – führte zuerst über die Schützung der Carbonsäurefunktion mit 3,5-Nitrobenzylchlorid und daran anschließender *Riley*-Oxidation zum Diketon, jeweils analog den Bedingungen aus Weg **A**. Beide Reaktionen verliefen, verglichen mit **A**, mit annähernd gleichen Ausbeuten. **125** konnte in diesem Falle mit einer Gesamtausbeute von 48% isoliert werden.



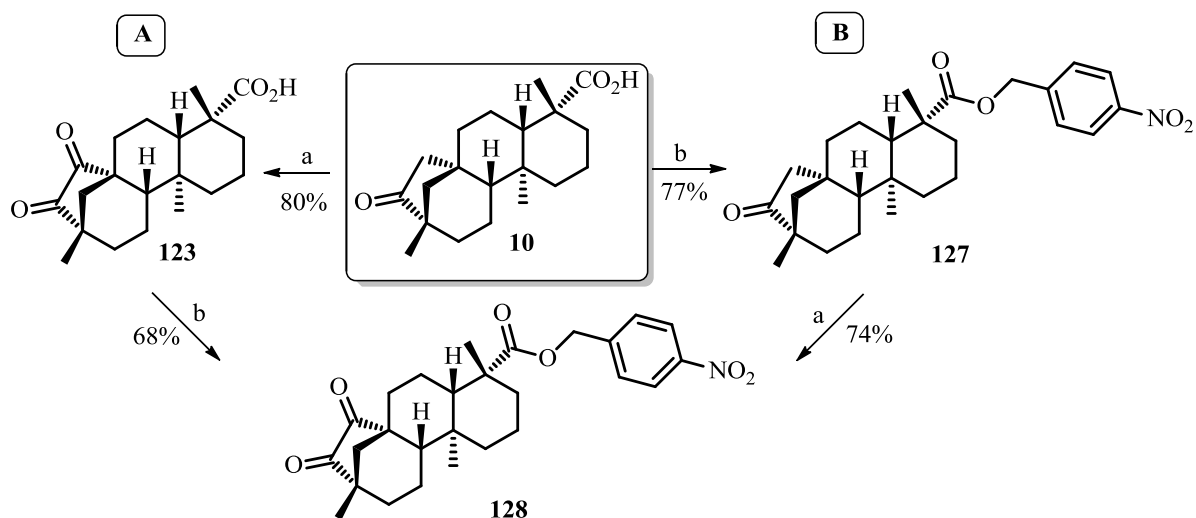
Schema 55. Darstellung von **125** über zwei Reaktionspfade ausgehend von (–)-Isosteviol **10**. a) SeO_2 , *p*-Xylol, 145 °C, 2 d; b) 3,5-Dinitrobenzylchlorid, NEt_3 , DMF, 25 °C, 16 h.

Das Dinitrobenzyl-(DNB)-geschützte Diketon **125** wurde daraufhin mit Hexaammonium-triptycen-Hexachlorid **120** unter den bereits vorgestellten Bedingungen (NaOAc/THF) zur Reaktion gebracht (Schema 56). Das Kondensationsprodukt **126** konnte so mit einer sehr guten Ausbeute von 86% als Isomergemisch erhalten werden. Eine Trennung der Isomere verlief jedoch auch für dieses Substrat nicht unproblematisch. Nach zweifacher säulenchromatographischer Aufreinigung (Cyclohexan/Ethylacetat zur Abtrennung von überschüssigem Edukt **125**, Dichlormethan/Methanol zur Trennung der Isomere) konnte *anti,anti,syn*-**126** in 48% und *all-syn*-**126** in immerhin 17% Ausbeute isoliert werden, wohingegen die restlichen 21% als Mischfraktion reisoliert wurden. Die Produktverteilung entsprach hier annähernd dem statistischen Erwartungswert von 3:1 mit dem *anti,anti,syn*-Isomer als statistische Hauptkomponente.



Schema 56. Kondensation von **125** mit Hexaammoniumtrypten **120**.

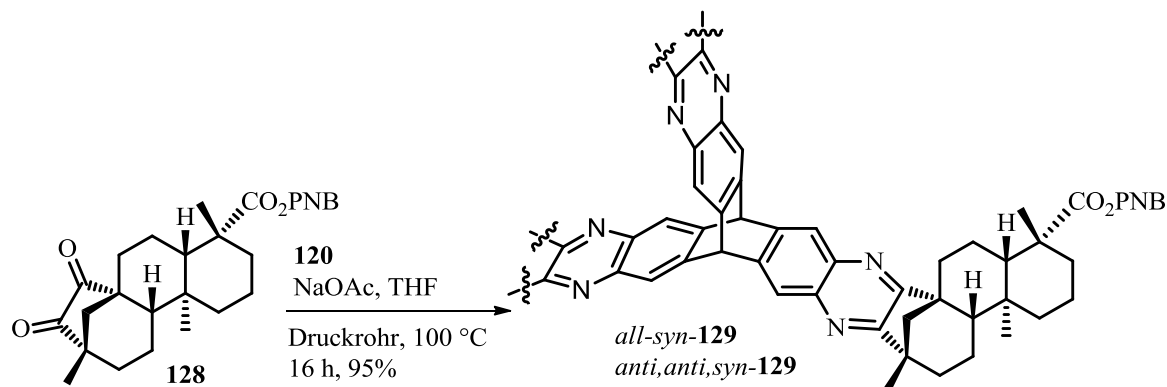
Neben der DNB-Schutzgruppe wurde ebenfalls die *p*-Nitrobenzylschutzgruppe (PNB-Schutzgruppe) in der Synthesesequenz getestet (Schema 57). Die Umsetzung von sowohl **10** als auch **123** mit *p*-Nitrobenzylchlorid unter basischen Bedingungen lieferte die entsprechenden Ester **127** und **128**.^[165] Über den Weg **A** konnte das PNB-geschützte Diketon so mit einer Gesamtausbeute von 54% erhalten werden, wohingegen die Synthese über Weg **B** mit einer ähnlichen Gesamtausbeute von 57% verlief.



Schema 57. Darstellung des PNB-geschützten Diketons **128**. a) SeO_2 , *p*-Xylol, 145 °C 2 d; b) 4-Nitrobenzylchlorid, Cs_2CO_3 , DMF, 25 °C, 5 h.

Insgesamt zeigte sich im Reaktionsverlauf und in den erhaltenen Ausbeuten lediglich ein geringer Unterschied zur Synthesesequenz mit DNB-Schutzgruppe. Da aber die Gesamtausbeuten dieser Reaktionen insgesamt etwas höher ausfielen, wurde im weiteren Verlauf der Forschung der PNB-geschützte (–)-Isosteviolbaustein im größeren Maßstab dargestellt und für weiterführende Reaktionen genutzt.

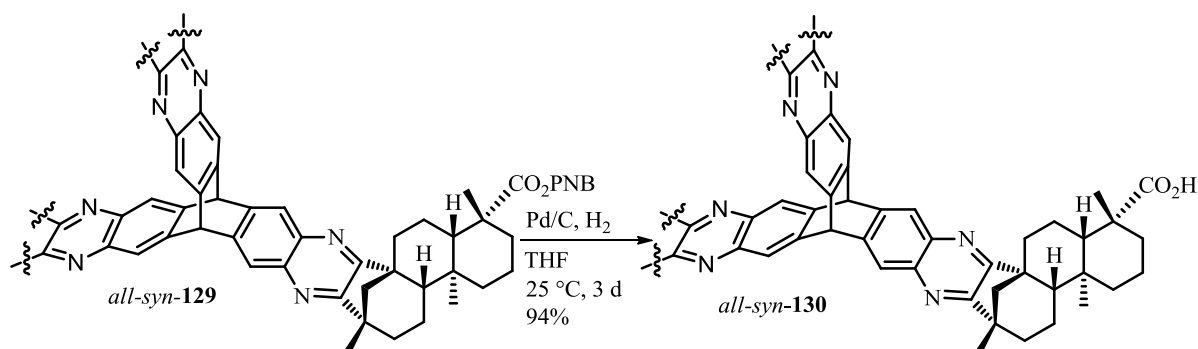
128 wurde daraufhin ebenfalls der Kondensation mit Hexaammoniumtritypycen-Hexachlorid **120** unterworfen (Schema 58). Das entsprechende Isomerengemisch aus *anti,anti,syn-129* und *all-syn-129* konnte in einer exzellenten Ausbeute von 95% erhalten werden.



Schema 58. Darstellung von **129**.

Nach zweifacher säulenchromatographischer Aufreinigung (Cyclohexan/Ethylacetat zur Abtrennung von überschüssigem Edukt **128**, Dichlormethan/Methanol zur Trennung der Isomere) konnten in 34% das *anti,anti,syn*-Isomer und in 12% das *all-syn*-Isomer rein erhalten werden; die restlichen 49% wurden als Isomerengemisch reisoliert.

Die Abspaltung der PNB-Schutzgruppen in *all-syn-129* zur Darstellung der freien Carbonsäure *all-syn-130* konnte anschließend unter Verwendung von Palladium auf Aktivkohle als Katalysator unter Wasserstoffatmosphäre erzielt werden (Schema 59).

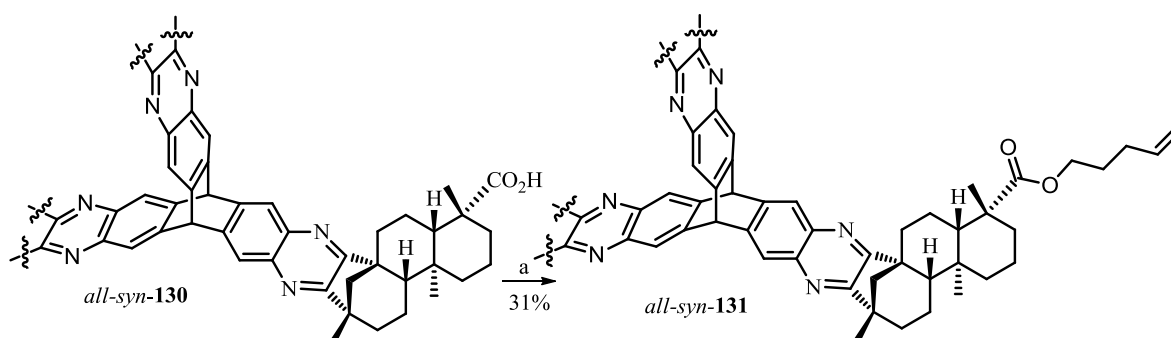


Schema 59. Reduktive Abspaltung der benzylichen Schutzgruppen in *all-syn-129*.

Eine ungewollte Reduktion der Chinoxalinfragmente zum entsprechenden Dihydrochinoxalin konnte unter diesen Bedingungen nicht beobachtet werden. Allerdings wurden, selbst nach säulenchromatographischer Aufreinigung des Substrates, in den NMR-Spektren nun Signale gefunden, welche offensichtlich nicht dem Produkt angehören. Nach Abgleich mit Literaturwerten konnten die Signale der Verbindung *p*-Toluidin (4-Methylanilin) zugeordnet

werden, welches hier unter der oben gezeigten Reaktionsführung durch Abspaltung und Reduktion der *p*-Nitrobenzylschutzgruppe entsteht und offensichtlich eine Art Einlagerungsverbindung mit *all-syn-130* bildet. Anhand der Integrale des $^1\text{H-NMR}$ -Spektrums ließ sich feststellen, dass das Verhältnis von *all-syn-130* zu *p*-Toluidin etwa 1:2 beträgt. Mit diesem Wert ergibt sich, nach Auswaage des Reaktionsproduktes, eine Ausbeute von 94% für das gewünschte Produkt. *p*-Toluidin konnte auch durch Behandlung einer Lösung von **130** mit 10%iger wässriger Zitronensäure nicht entfernt werden. Somit wurde das „Produktgemisch“ dem nächsten Reaktionsschritt unterzogen.

Im Folgenden wurden die Carbonsäurefunktionen von *all-syn-130* mit einem terminalen Alken alkyliert. Dies wurde mit dem Ziel verfolgt, ein Substrat zu synthetisieren, welches sich im weiteren Verlauf idealerweise zu einer Art Kapsel umfunktionieren ließe. Über die Einführung von terminalen Alkenen an allen drei Bindungsstellen der (-)-Isosteviolfragmente und einer daran anschließenden dreifachen Olefin-Metathese könnte dieses Substrat zu einer „Dimerisierung“ unter Abspaltung von drei Äquivalenten Ethen und dem damit verbundenem Aufbau einer Käfigstruktur befähigt sein. Die Alkylierung von *all-syn-130* mit 5-Brom-1-penten unter basischen Bedingungen und katalytischem Einsatz von Tetrabutylammoniumiodid lieferte so das dreifach funktionalisierte terminale Alken *all-syn-131* mit einer Ausbeute von 31% (Schema 60).^[166]



Schema 60. Alkylierung von *all-syn-130* mit einem terminalen Alken. a) 5-Brom-1-penten, K_2CO_3 , TBAI, DMF, 3 h, 25 °C.

Die Struktur von *all-syn-131* konnte durch Erhalt einer Röntgenstrukturanalyse eines Einkristalls bestätigt werden, ebenso konnte auf diese Weise die räumliche Ausdehnung des Substrates und die Anordnung der Alkylketten im Festkörper visualisiert werden (Abbildung 48).

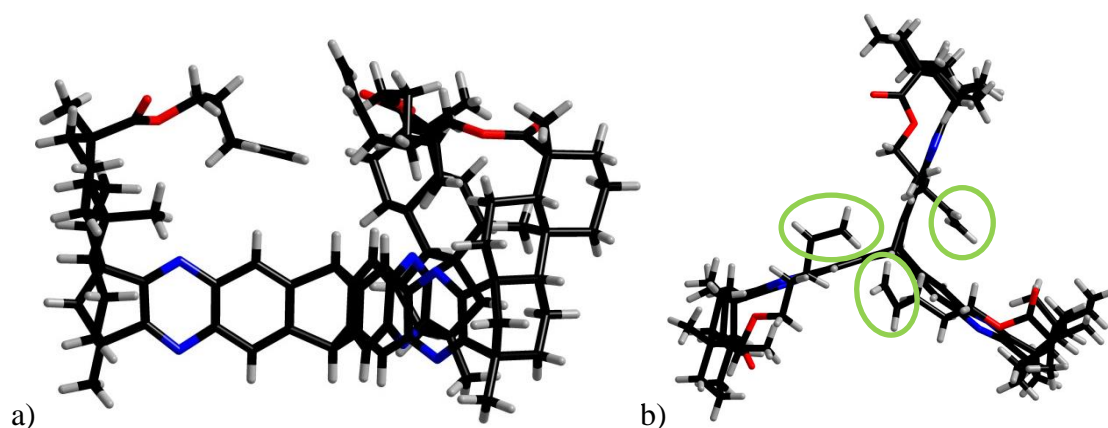


Abbildung 48. Röntgenstrukturanalyse eines Einkristalls von *all-syn-131* in der Seitenansicht (a) und der Vogelperspektive (b). Die terminalen Alkeneinheiten in (b) sind jeweils grün markiert.

Abbildung 48a zeigt die Struktur von *all-syn-131* in der Seitenansicht. Hier ist deutlich die Bildung einer Kavität, begrenzt durch die (–)-Isosteviol-Seitenarme, zu sehen, welche im Inneren in etwa die Ausmaße des Triptycenkerns bis hin zu den Pyrazin-Stickstoffatomen besitzt. Die Stickstoffatome haben dabei untereinander einen Abstand von 8.1 Å, 8.8 Å und 8.9 Å; die Carboxyl-Kohlenstoffatome der Kopfgruppen weisen einen Abstand von jeweils etwa 12 Å zueinander auf. Die Kavität wird „überdacht“ von den Alkylarmen der (–)-Isosteviol-einheiten, dessen terminale Kohlenstoffatome (grüne Markierungen, Abbildung 48b) zueinander einen Abstand von 4.2 Å, 5.0 Å und 5.2 Å aufweisen. Zusätzlich besitzt diese Architektur drei weitere, durch die aromatischen Einheiten des Triptycens gebildeten, elektronenreichen Kavitäten.

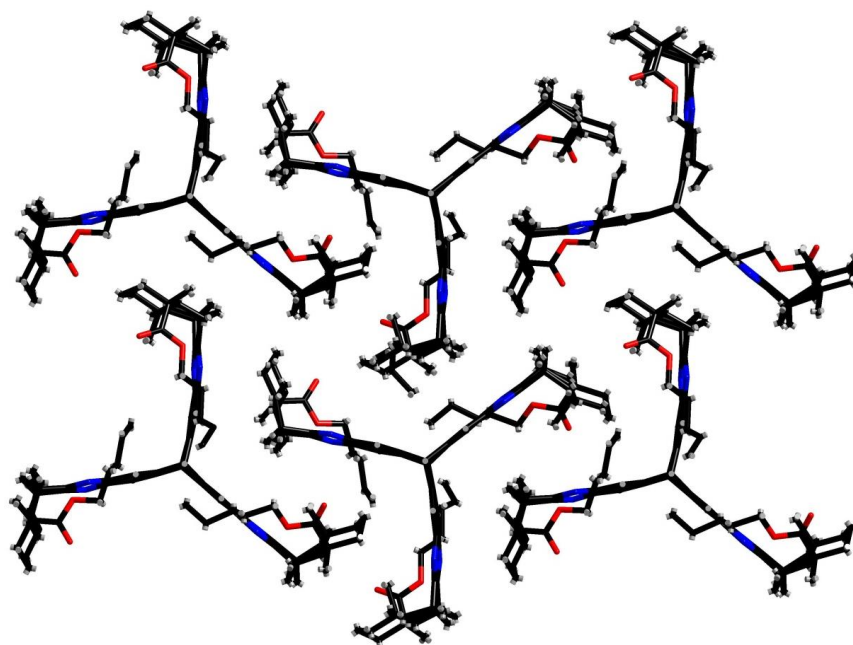


Abbildung 49. Anordnung der Moleküle von *all-syn-131* im Festkörper.

Innerhalb einer Ebene werden die durch die aromatischen Flächen des Triptycens gebildeten Hohlräume (das so genannte „Internal Free Volume“ IFV des Triptycens)^[167] von den (-)-Isosteviolfragmenten eines benachbarten Moleküls gefüllt (Abbildung 49). Dabei sind zwei nebeneinander liegende Moleküle gegeneinander um 180° verdreht, so dass die Seitenarme alternierend oberhalb und unterhalb der Triptycenen-Ebene liegen. In von *M. Mastalerz* durchgeführten Mikroporositätsbestimmungen der hier synthetisierten Derivate mittels Gasadsorption konnte festgestellt werden, dass die Substrate keinerlei Mikroporosität aufweisen. Dies kann durch die in der Kristallstruktur ersichtliche Ausfüllung sämtlicher relevanter Kavitäten begründet werden.

Aufgrund der insgesamt konkaven Ausrichtung der funktionellen Gruppen im (-)-Isosteviol ergibt sich, anders als bei linear ausgerichteten Bausteinen (Abbildung 50, links), somit auch für die Rezeptorstruktur eine insgesamt konvergent-konkave Ausrichtung der funktionellen Gruppen, beziehungsweise Bindungsstellen (Abbildung 50, rechts).

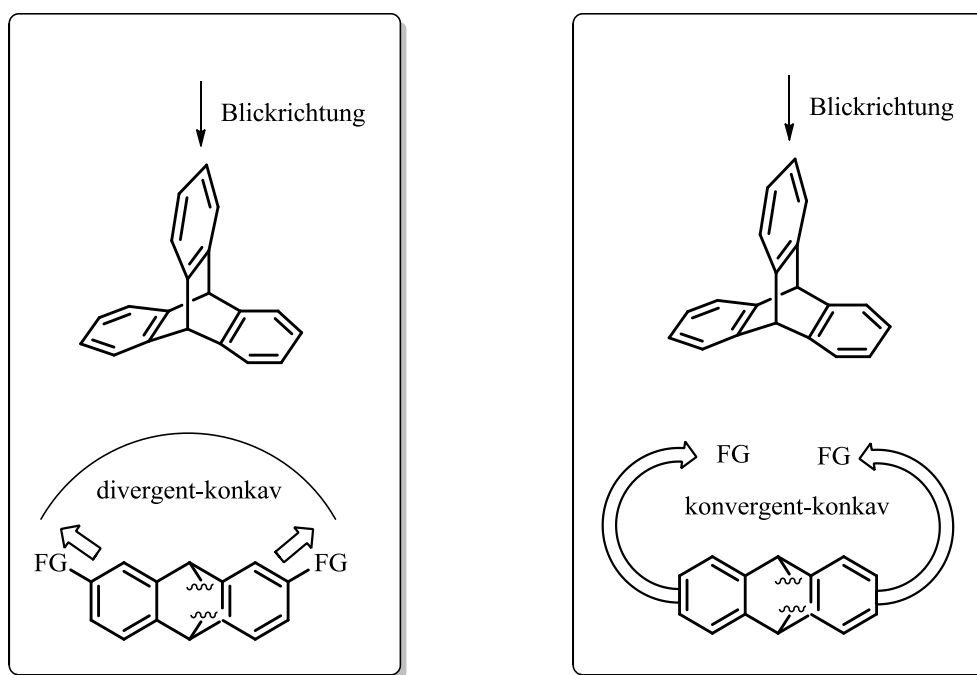


Abbildung 50. Divergent-konkave Ausrichtung bei linear aufgebauten funktionellen Gruppen (links) sowie konvergent-konkave Ausrichtung des Triptycens-Derivats *all-syn-131* aufgrund der konkaven Struktur des (-)-Isosteviolbausteins (rechts).

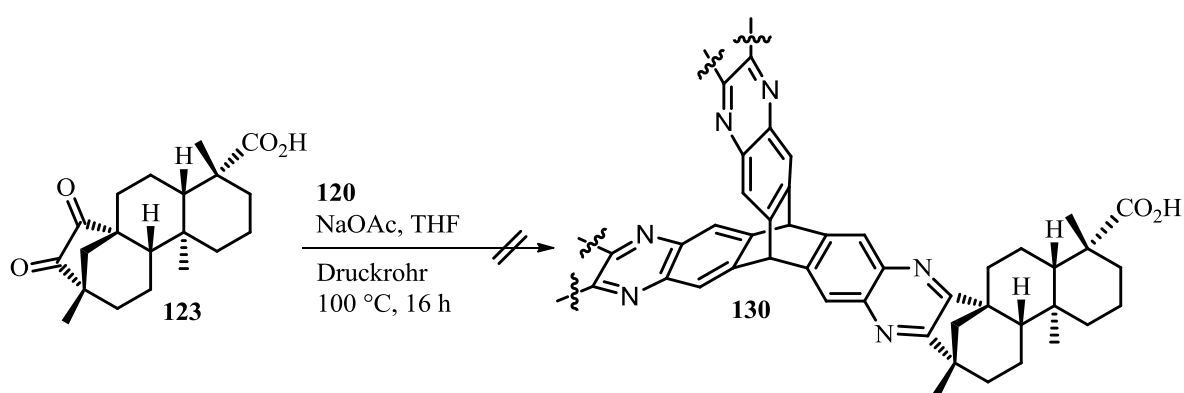
Somit kann für die hier dargestellten Strukturen in Anlehnung an *D. Cram* die klassische Bezeichnung eines Wirt-Moleküls angewendet werden (vgl. Abschnitt 1.1).

Da die Einführung von Nitrobenzylschutzgruppen offensichtlich keinen Einfluss auf die Polaritäten der *all-syn-* und *anti,anti,syn-* Isomere besitzt und somit die

säulenchromatographische Trennung der Isomere relativ unabhängig von der Art der Substitution des Esters ist, wurde im weiteren Verlauf die Synthese von **131** etwas gekürzt und der Umweg über Schutzgruppen umgangen.

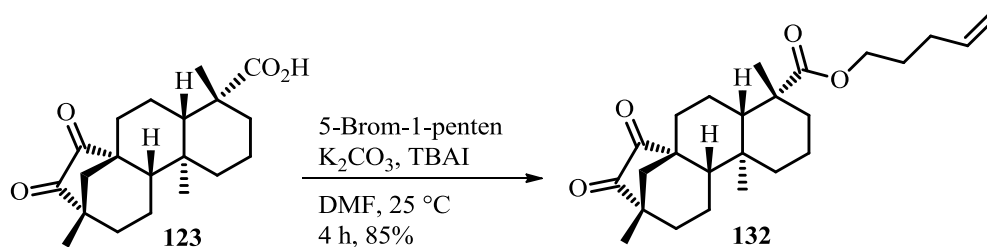
3.3.2.2 Direkte Synthese

Zunächst wurde versucht, das Tricarbonsäurederivat **130** über direkte Kondensation des 1,2-Diketons **123** mit Hexaammoniumtriptycen-Hexachlorid **120** darzustellen (Schema 61). Dies führte jedoch unter bekannten Bedingungen nicht zur Bildung des gewünschten Produktes, es konnte lediglich die Zersetzung des Eduktes beobachtet werden.



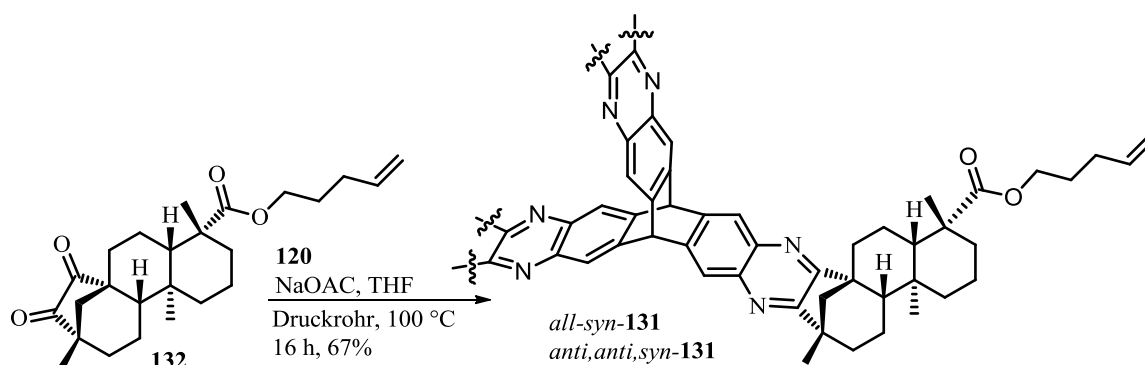
Schema 61. Die Kondensation von **123** mit Hexaammoniumtriptycen führte nicht zur Bildung von **130**.

Aus diesem Grund wurde nun zunächst der Alkylester **132** des Diketons dargestellt. Da Olefine ebenso wie Ketone in einer *Riley*-Oxidation umgesetzt werden und sich zu ihren Allylalkoholen oxidieren lassen, wurde die Alkylierung im Anschluss an die Oxidation durchgeführt. Umsetzung von **123** mit 5-Brom-1-penten lieferte so in einer guten Ausbeute von 85% das terminale Alken **132** (Schema 62).



Schema 62. Alkylierung von **123** mittels 5-Brom-1-penten.

132 wurde ebenfalls mit Hexaammoniumtriptycen-Hexachlorid **120** analog den vorherigen Reaktionen umgesetzt (Schema 63). Das entsprechende Triptycenderivat **131** konnte so als Isomerengemisch mit einer Gesamtausbeute von 67% erhalten werden.



Schema 63. Kondensation von **132** mit Hexaammoniumtriptycen **120**.

Die Trennung der Isomere *via* Säulenchromatographie (Cyclohexan:Ethylacetat zur Abtrennung von überschüssigem Edukt **132**, Dichlormethan:Methanol zur Trennung der Isomere) konnte nun jedoch vollständig erreicht werden. Das *anti,anti,syn*-Isomer wurde in einer Ausbeute von 44% und das *all-syn*-Isomer in einer Ausbeute von 23% analytisch rein isoliert. In diesem Falle liegt also ein annähernd 2:1-Gemisch der Isomere zugunsten der *anti,anti,syn*-Verbindung vor. Trotz der etwas geringeren Ausbeute im Vergleich zur Reaktion der Nitrobenzyl-geschützten Bausteine erwies sich diese Synthesestrategie aufgrund der geringeren Stufenzahl (drei anstelle von fünf) sowie der effektiveren säulenchromatographischen Trennung der Isomere als die attraktivere Variante. Mit der Erstellung eines verlässlichen Syntheseprotokolls und Isolierung des Triptycenausteins *all-syn-131* war somit die Grundlage für die Konstruktion einer Kapsel über Olefin-Metathese geschaffen.

Bei Betrachtung der NMR-Spektren der jeweiligen *all-syn*- und *anti,anti,syn*-Isomere lassen sich einige generelle Beobachtungen aufstellen, die im Folgenden am Beispiel von **131** erläutert werden sollen. Im ¹H-NMR-Spektrum von *all-syn-131* (Abbildung 51) finden sich im Bereich von etwa 8 ppm zwei Signale (hier grau gekennzeichnet), welche den aromatischen Protonen des Triptycens zugeordnet werden können. Aufgrund der Symmetrie des Moleküls liegen diese in Form von zwei Singulettis vor, denen je drei Protonen zugehörig sind. Die verbrückenden Methinprotonen (hier grün gekennzeichnet) finden sich als eng beieinanderliegende Singulettis im Bereich von 5.86 ppm und 5.88 ppm. Neben den tieffeldverschobenen CH₂-Protonen der Alkylkette zwischen 4 ppm und 6 ppm befindet sich

auch hier im Bereich um etwa 2.8 ppm ein Multiplett der Struktur „Dublett von Quartetts“ (hier blau gekennzeichnet), welches, wie schon für die Chinoxaline beschrieben, H-6_{ax} zugeordnet wird.

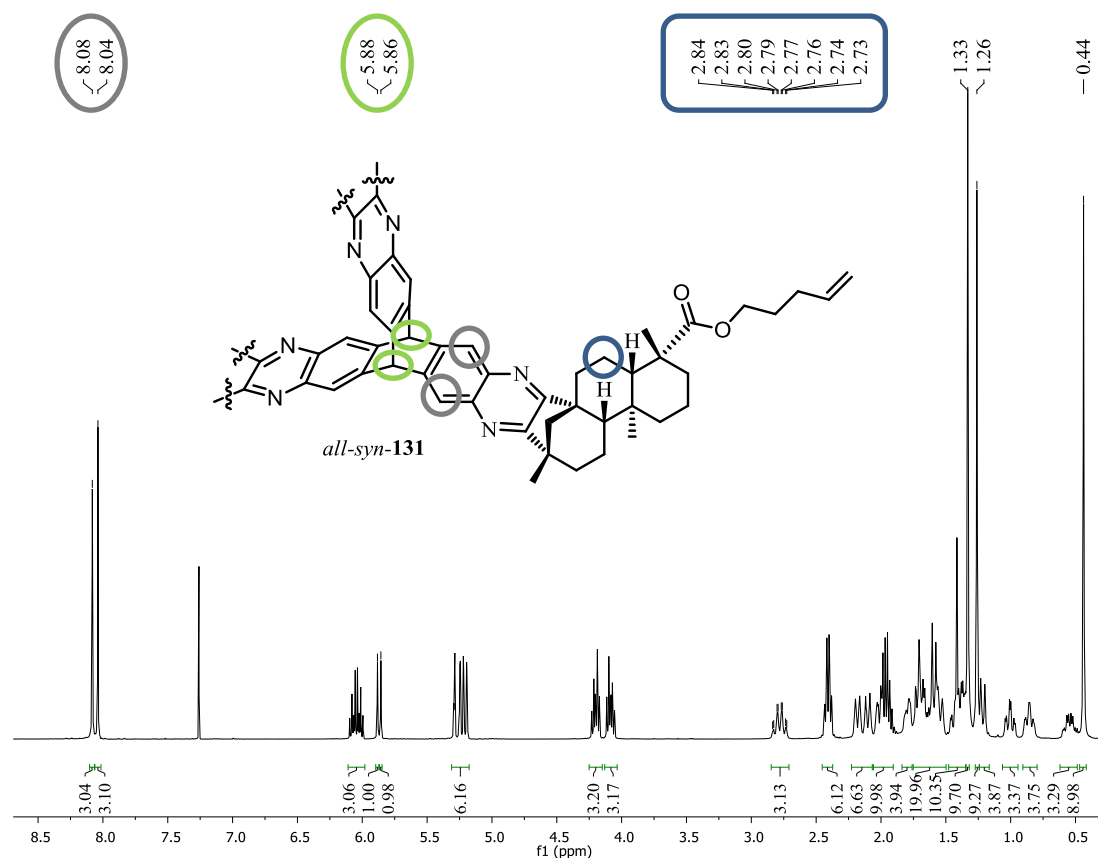


Abbildung 51. ¹H-NMR-Spektrum von *all-syn-131*.

Für die im Molekül je dreifach vorhandenen Protonen (wie zum Beispiel eine Methylgruppe der drei *ent*-Beyeranfragmente) ergibt sich, wiederum begründet durch die Symmetrie der Verbindung und der damit einhergehenden chemischen Äquivalenz, ein jeweils einfacher Signalsatz mit dreifacher Protonenzahl.

Beim Vergleich des oben gezeigten ¹H-NMR-Spektrums des *all-syn*-Isomers mit dem des *anti,anti,syn*-Isomers (Abbildung 52, unteres Spektrum) fällt insbesondere die Aufspaltung der Signale der aromatischen Protonen ins Auge, welches durch den Verlust der Symmetrie begründet ist. Dies hat ebenfalls zur Folge, dass neben der etwas „verschwommenen“ Multiplettstruktur im aliphatischen Bereich eine deutliche Aufspaltung der Methylprotonen des *ent*-Beyeran-Gerüsts zu erkennen ist.

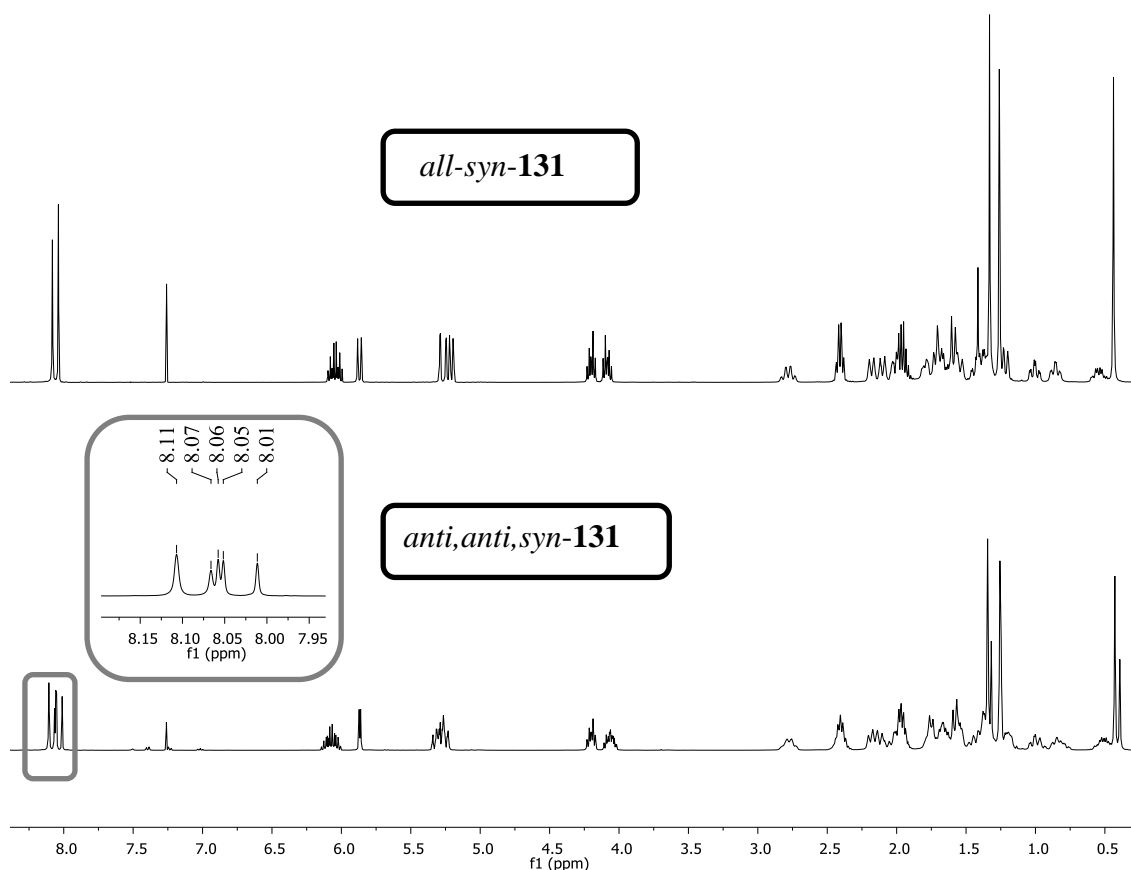


Abbildung 52. ¹H-NMR-Spektren von *all-syn-131* (oben) und *anti,anti,syn-131* (unten) im Vergleich.

Ein ähnlicher Sachverhalt ergibt sich bei Betrachtung der ¹³C-NMR-Spektren. Im Spektrum des *all-syn*-Isomers von **131** findet sich, entsprechend den Erwartungen, aufgrund der Symmetrie für jedes der im Molekül dreifach enthaltenen Kohlenstoffatome jeweils ein einziges Signal. Bei Betrachtung des ¹³C-NMR-Spektrums von *anti,anti,syn-131* (Abbildung 53) hingegen ist eine Aufspaltung der Signale, die jedoch nur anteilig zu erkennen ist, vorzufinden. Für einige Signale wie beispielsweise eine (hier grün markierte) CH₂-Gruppe der Alkylkette können drei einzelne Signale (je eines für jeden (–)-Isosteviolbaustein) beobachtet werden. Für das Carboxylkohlenstoffatom (hier grau markiert) können lediglich zwei Signale beobachtet werden, welche überaus nah beieinander liegen. Es ist also anzunehmen, dass das höher verschobene Signal zwei Kohlenstoffatomen zuzuordnen ist. Eine noch geringere Aufspaltung der Signale ist für ein CH-Kohlenstoffatom des *ent*-Beyeranfragments (hier blau markiert) zu sehen. Die Signale aller drei Atome liegen derart nah beieinander, dass lediglich anhand einer „Schulter“ im Signal eine gewisse Aufspaltung ersichtlich ist. Für einige wenige Signale ist darüber hinaus keinerlei Aufspaltung zu erkennen.

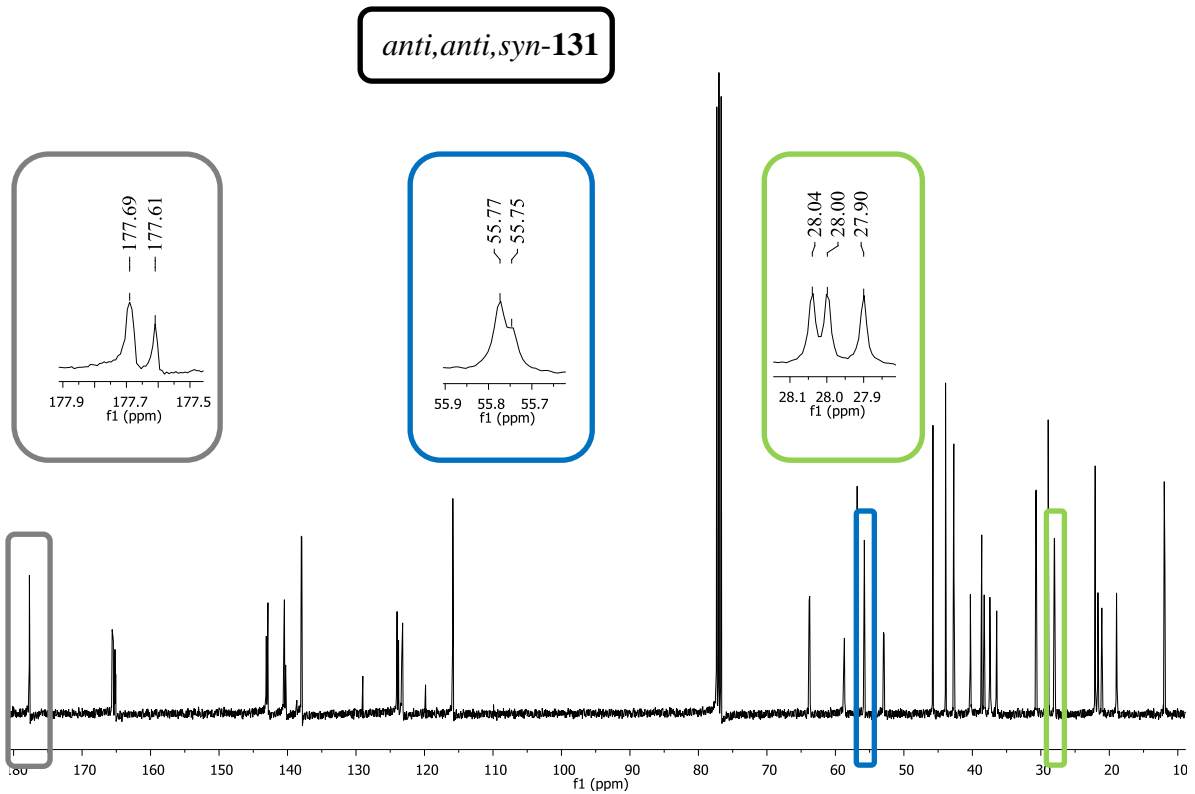
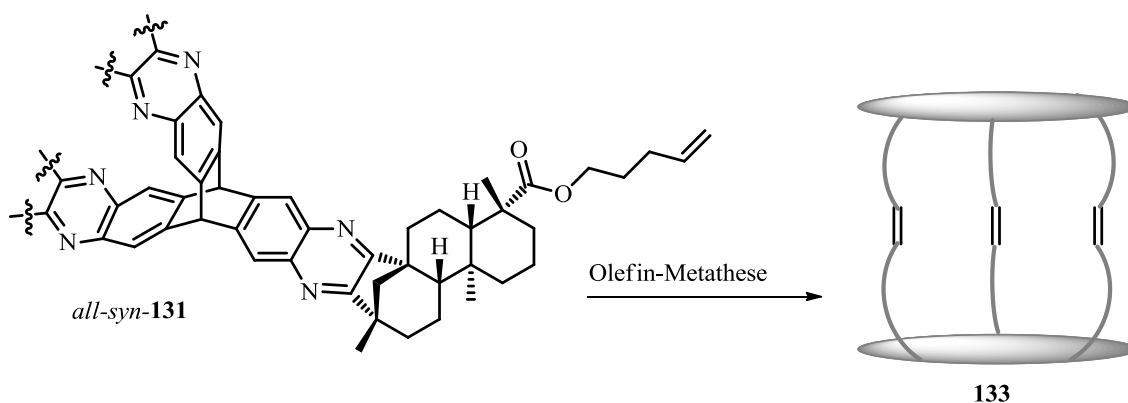


Abbildung 53. ^{13}C -NMR-Spektrum von *anti,anti,syn-131*.

Insgesamt lässt sich somit sagen, dass die Anzahl der Signale in den ^{13}C -NMR-Spektren der *anti,anti,syn*-Isomere der in diesem Abschnitt gezeigten Triptycenderivate nicht zwangsläufig mit der Anzahl der Kohlenstoffatome in den jeweiligen Molekülen korreliert, da hier Isochronien durch Pseudosymmetrie im Molekül verursacht werden.

3.3.3 Versuche zum Aufbau einer Kapsel über Olefin-Metathese

Die dreifache Olefin-Metathese von *all-syn-131* führte einige Herausforderungen mit sich. Die erwünschte „Dimerisierung“ des Triptycenderivats zu einer Kapsel **133** (Schema 64) muss prinzipiell unter Metathese aller dreier terminalen Doppelbindungen mit jeweils allen drei terminalen Doppelbindungen genau eines einzigen anderen Moleküls ablaufen.



Schema 64. Schematische Darstellung einer Kapsel nach dreifacher Olefin-Metathese von *all-syn-131*.

Wie in der Kristallstruktur von *all-syn-131* (Abbildung 48) ersichtlich wird, könnte jedoch auch ein intramolekularer Ringschluss stattfinden, da die jeweiligen Alkylketten an den (–)-Isostevioleinheiten in Lösung relativ flexibel sind und sich durchaus innerhalb eines Moleküls in angemessener Position für eine Metathese anordnen könnten. Eine weitere Schwierigkeit liegt darin, genau zwei Moleküle miteinander zu koppeln, denn ebenso könnten nach einem ersten Metatheseschritt ein drittes (und danach ein viertes, fünftes, usw.) Molekül in die Reaktion eingreifen und an eine der noch freien Doppelbindungen knüpfen.

In einer ersten Reaktion (Reaktionsbedingungen: *Grubbs*-Katalysator der zweiten Generation [10 mol%], Dichlormethan unter Rückfluss, reversible Reaktionsführung) konnte nach fünf Tagen kein Umsatz beobachtet werden. Da unter den gegebenen reversiblen Reaktionsbedingungen eine Rückreaktion eines möglicherweise gebildeten Produktes nicht auszuschließen ist, wurde in einem nächsten Versuch die Reaktionsführung in diesem Punkt hin zur Irreversibilität variiert. So wurde unter ansonsten identischen Reaktionsbedingungen *all-syn-131* der Metathese unterzogen. Nach einiger Zeit des Rührens konnte durch dünnschichtchromatographische Reaktionskontrollen die Bildung eines Produktes beobachtet werden, der Umsatz an Edukt blieb jedoch relativ gering. Nach sukzessiver Zugabe von

weiteren 20 mol% des Katalysators und einer Reaktionszeit von 34 Tagen wurde die Reaktion schließlich trotz unvollständigem Umsatz an Edukt abgebrochen und aufgearbeitet, da offensichtlich auch unter hoher Katalysator-Beladung und langen Reaktionszeiten ein weiterer Umsatz nicht zu erreichen war. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung konnte allerdings eine Verbindung isoliert werden, bei der es sich, allen bislang erhaltenen Hinweisen nach, um die gewünschte Käfigstruktur **133** handelt. Diese Aussage wird zum einen gestützt durch massenspektrometrische Analytik (einzelnes Signal korrekter Masse), zum anderen aber auch durch NMR-spektroskopische Untersuchungen. Im Falle eines erfolgreichen Zusammenknüpfens zweier Moleküle des Eduktes *all-syn-131* zur Kapselstruktur **133** sollte das Signal, welches dem terminalen Kohlenstoffatom der Alkylkette zugeordnet werden kann (Abbildung 54, oberes Spektrum, graue Markierung) im entsprechenden ^{13}C -NMR-Spektrum des Produktes nicht mehr zu finden sein. Ebenso sollte das benachbarte, zum Alkenfragment gehörige Kohlenstoffatom (hier blau gekennzeichnet) eine gewisse Hochfeld-Verschiebung erfahren.

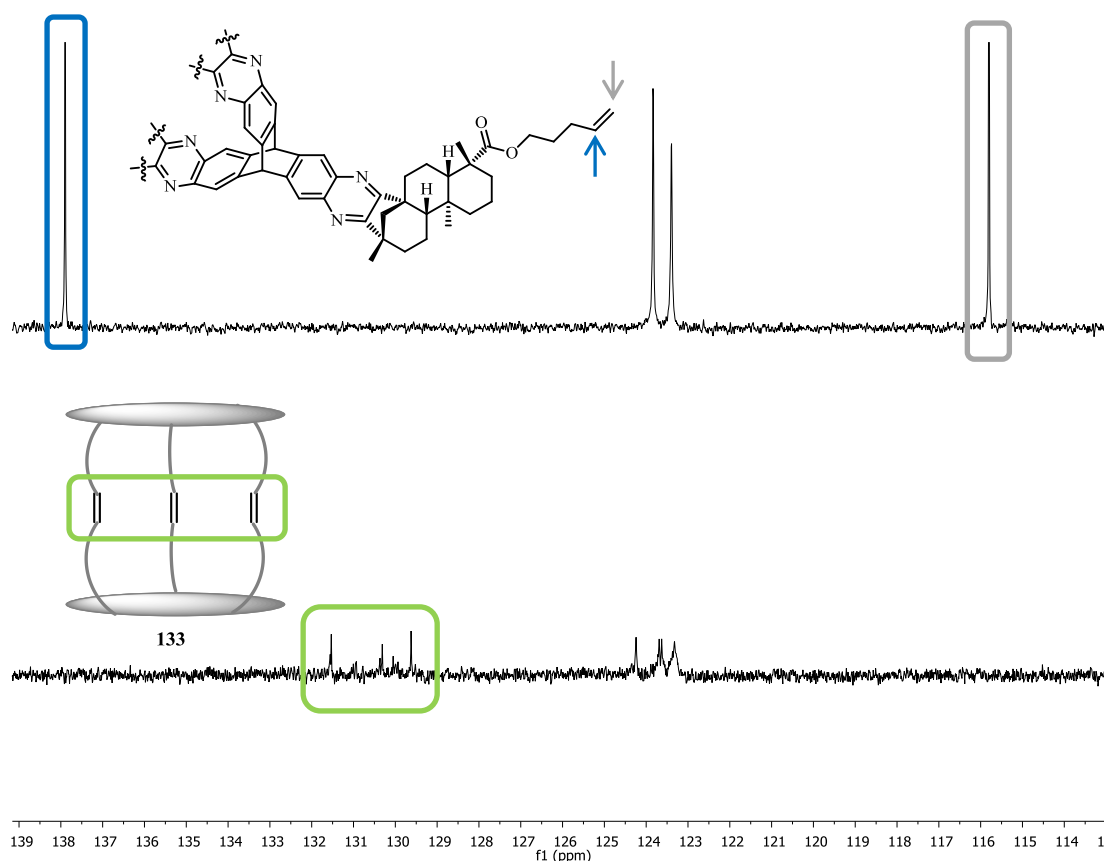


Abbildung 54. Ausschnitt aus den ^{13}C -NMR-Spektren von *all-syn-131* (oben) und des Reaktionsproduktes der Metathese (unten).

Bei Betrachtung des ^{13}C -NMR-Spektrums des Reaktionsproduktes (Abbildung 54, unteres Spektrum) sowie eines empfindlicheren HSQC-Spektrums können diese beiden Signale des

Alkens in der Tat nicht mehr detektiert werden, ebenso sind sie im ^1H -NMR-Spektrum nicht vorhanden. Aus dem Erhalt eines ^{13}C -DEPT-Spektrums wird außerdem ersichtlich, dass im Bereich zwischen 129 ppm und 132 ppm (hier grün markiert) nun Signale zu finden sind, welche eindeutig CH-Kohlenstoffatomen zugeordnet werden können. Diese Signale befinden sich darüber hinaus in einem für 1,2-disubstituierte Alkene typischen Verschiebungsbereich und stützen somit die Ergebnisse hinsichtlich der Bildung der Käfigstruktur **133** (Abbildung 55), wobei hier die Geometrie der neu geknüpften Doppelbindungen nicht festgelegt ist. Das Vorliegen möglicher Doppelbindungsisomere wird durch mehrfache Signalsätze im ^{13}C -NMR-Spektrum gestützt.

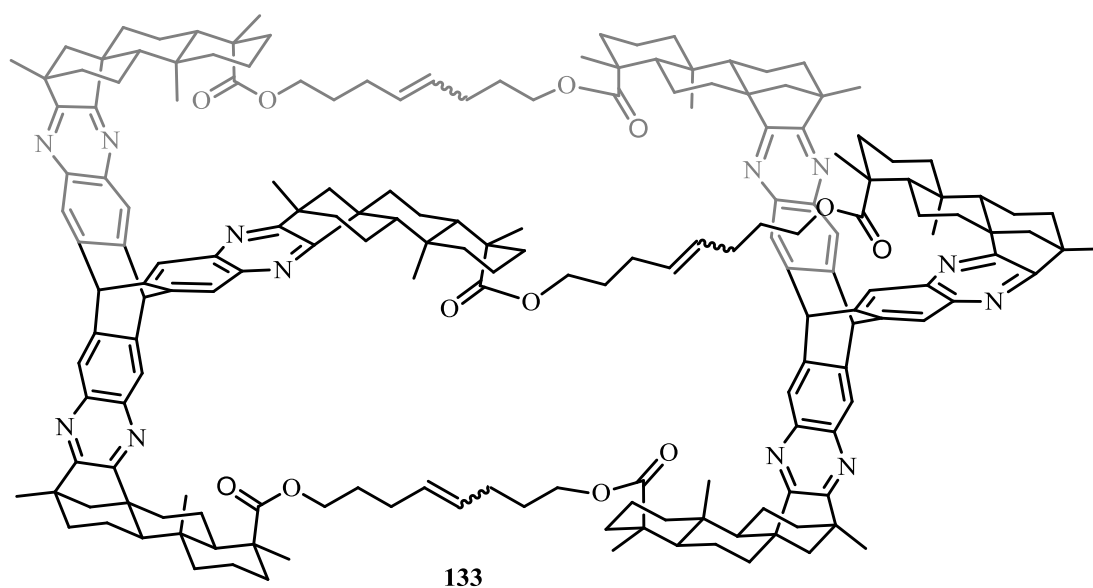


Abbildung 55. Käfigstruktur **133**.

Eine eindeutige Zuordnung aller NMR-spektroskopisch erhaltenen Signale gestaltete sich jedoch verhältnismäßig schwierig, da eine sehr geringe Substanzmenge (etwa 15 mg) isoliert werden konnte und die Substanz mit einer molaren Masse von annähernd 2800 g mol^{-1} auch nach langen Messzeiten teils Signale ergab, welche sich kaum vom Untergrundrauschen abhoben. Darüber hinaus befindet sich höchstwahrscheinlich eine Restmenge des Katalysators, beziehungsweise von Fragmenten des Katalysators, in der Substanz, welche durch säulenchromatographische Aufreinigung nicht abgetrennt werden konnten. Dies kann zum einen durch die leichte Braunfärbung der Substanz, zum anderen anhand von zusätzlichen Signalen in den passenden (aromatischen sowie aliphatischen) Bereichen der NMR-Spektren vermutet werden. Da sämtliche erhaltenen Informationen auf das Vorliegen der Käfigstruktur **133** hinweisen, wurde diese Verbindung im Anschluss daran *Molecular*

Modelling-Berechnungen unterzogen, um die räumliche Ausdehnung und die geometrischen Gegebenheiten dieses Moleküls zu visualisieren (Abbildung 56).

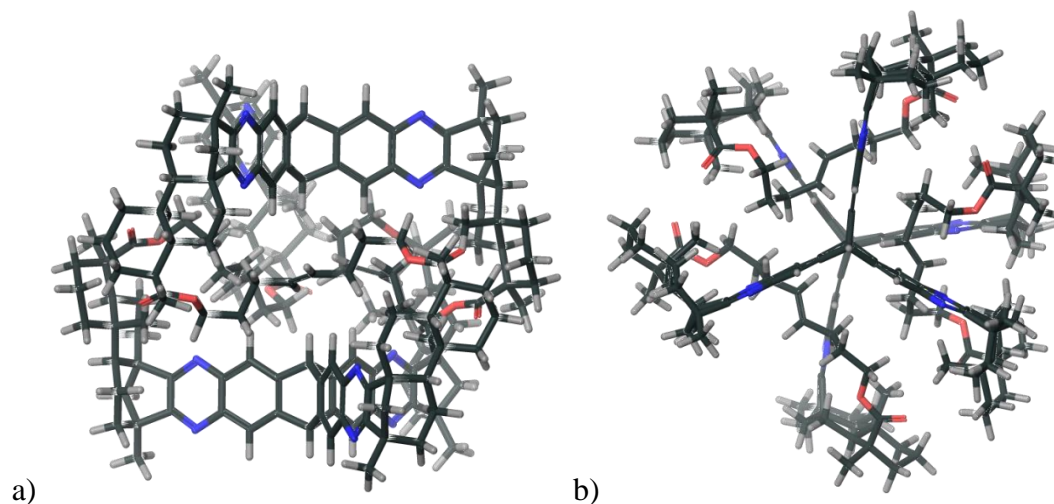


Abbildung 56. *Molecular Modelling*-Struktur (MacroModel 9.3.5) der Käfigverbindung **133** in der Seitenansicht (a) sowie aus der Vogelperspektive (b).

Abbildung 56 zeigt dabei das Molekül sowohl in der Seitenansicht (a) als auch aus der Vogelperspektive (b). Dabei wird deutlich, dass in der energieärmsten Form die Verbindung offensichtlich „kollabiert“ vorliegt. Die beiden Triptycenen-Kerne liegen um etwa 60° derart verdreht vor, dass sämtliche (–)-Isosteviol-Seitenarme einer Einheit in den Raum hineinragen, welcher von der zweiten Triptycenen-Einheit aufgespannt wird. Die verbrückenden Alkylketten liegen dabei in etwa horizontal zwischen beiden Fragmenten, so dass die Bildung von Hohlräumen in dieser Struktur fast gänzlich vermieden wird. Dies könnte für den späteren Einsatz als Affinitätsmaterial möglicherweise negative Auswirkungen haben.

Mit der erfolgreichen Synthese der verschiedenen Triptycenen-Derivate sowie der Kapsel **133** wurden somit teils äußerst vielversprechende Bausteine für den Einsatz als supramolekulare Affinitätsmaterialien in den im Arbeitskreis verwendeten QMB-Sensoren geschaffen.

3.3.4 Anwendung der Triptycenen-Substrate als Affinitätsmaterialien für QMB-Sensoren

Analog der in Abschnitt 3.1.2 vorgestellten Methode zur chemischen Detektion von aromatischen Substraten und anderen Gefahrstoffen mit Hilfe von Quarzmikrowaagen wurden die oben vorgestellten Substrate von *M. Brutschy* im Rahmen seiner Dissertation bezüglich ihres Affinitätsverhaltens gegenüber diversen Analyten getestet. Die dabei eingesetzten

Substrate finden sich mit folgenden Bezeichnungen in den jeweiligen Diagrammen wieder (Abbildung 57):

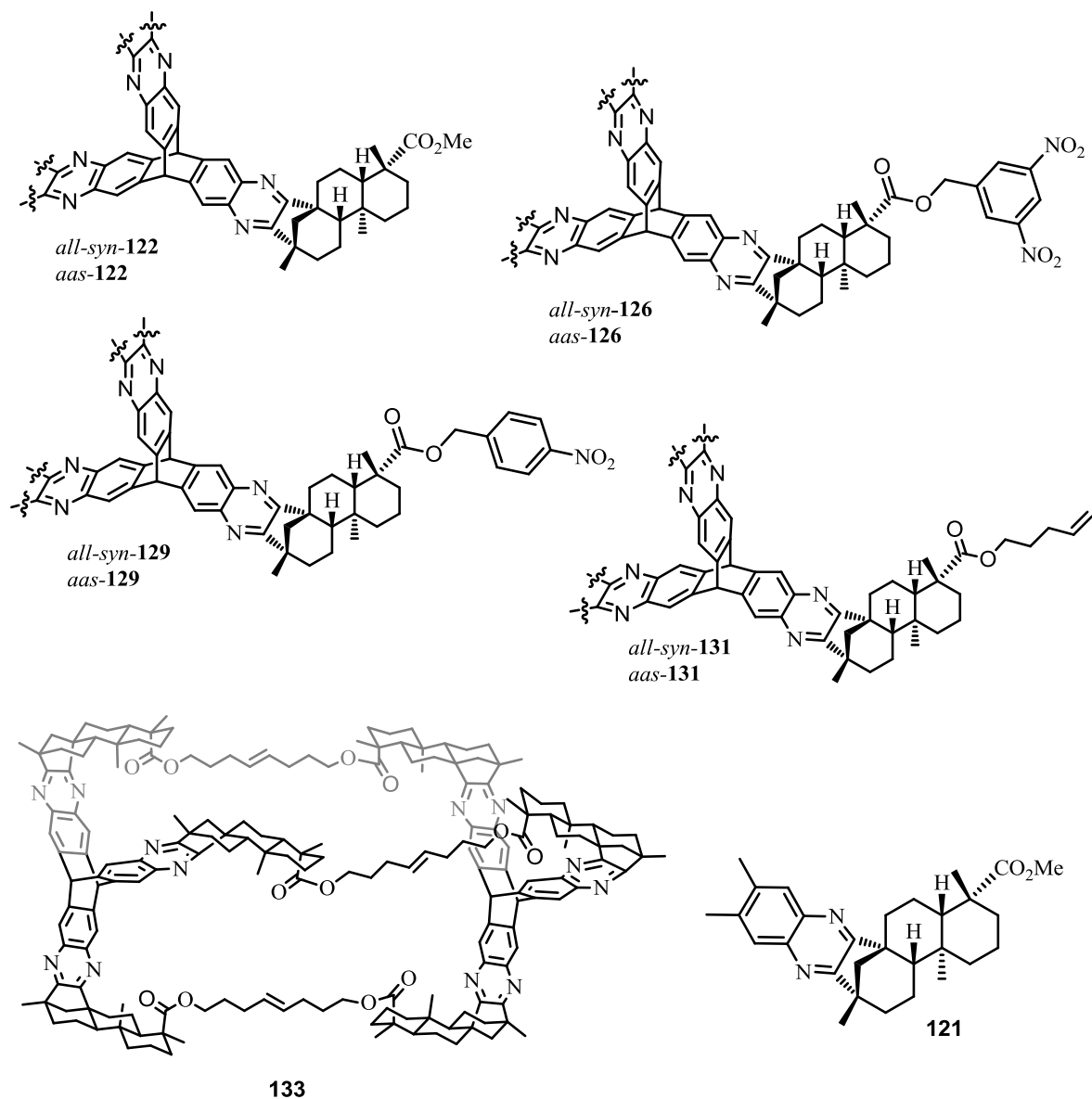


Abbildung 57. Bezeichnung und dazugehörige Struktur der in den QMB-Sensoren getesteten Substrate.

Als Referenzsubstanz, beziehungsweise Modellstruktur/Untereinheit der Triptycenen-Derivate, wurde bei jeder Messung ebenfalls das Chinoxalin **121** als Affinitätsmaterial eingesetzt, um den Einfluss von supramolekularen Wechselwirkungen in den Wirt-Gast-Systemen der Triptycene herauszustellen.

Zunächst wurde das Affinitätsverhalten der einzelnen Substrate gegenüber BTX-Aromaten getestet (Abbildung 58). Generell lässt sich zunächst sagen, dass die erhaltenen Affinitätswerte sämtlicher Triptycenen-Derivate mindestens vergleichbar sind (im Falle von Toluol und der Xylole als Analyten), teilweise aber auch signifikant höher liegen als die

Affinitätswerte von Rezeptoren anderer Strukturklassen wie die Triphenylenketale oder die Triptycen-Käfigstrukturen von *M. Mastalerz*.^[121] Dabei zeigte sich überraschenderweise insbesondere für die sperrigeren Analyten wie Mesitylen und Pseudocumol eine stark erhöhte Affinität des *anti,anti,syn*-Isomers von **122**, diese liegt teils um ein zweifaches höher als die Affinität des entsprechenden *all-syn*-Derivats. Auch für das Alkyl-substituierte Triptycen **131** ist dieser Trend erkennbar, allerdings deutlich schwächer ausgeprägt. Insgesamt weisen die Affinitäten der Alkyl-substituierten Isomere **131** jedoch eher durchschnittliche Werte auf, welche noch unter denen des Chinoxalin-Derivats **121** liegen und somit die Ausbildung von Wirt-Gast-Systemen mit den Analyten in Form von Einlagerungsverbindungen in Frage stellen. Intermolekulare Wechselwirkungen setzen sich hier vermutlich aus π,π -Wechselwirkungen zwischen den aromatischen Komponenten sowie *van der Waals*-Kräften zusammen.

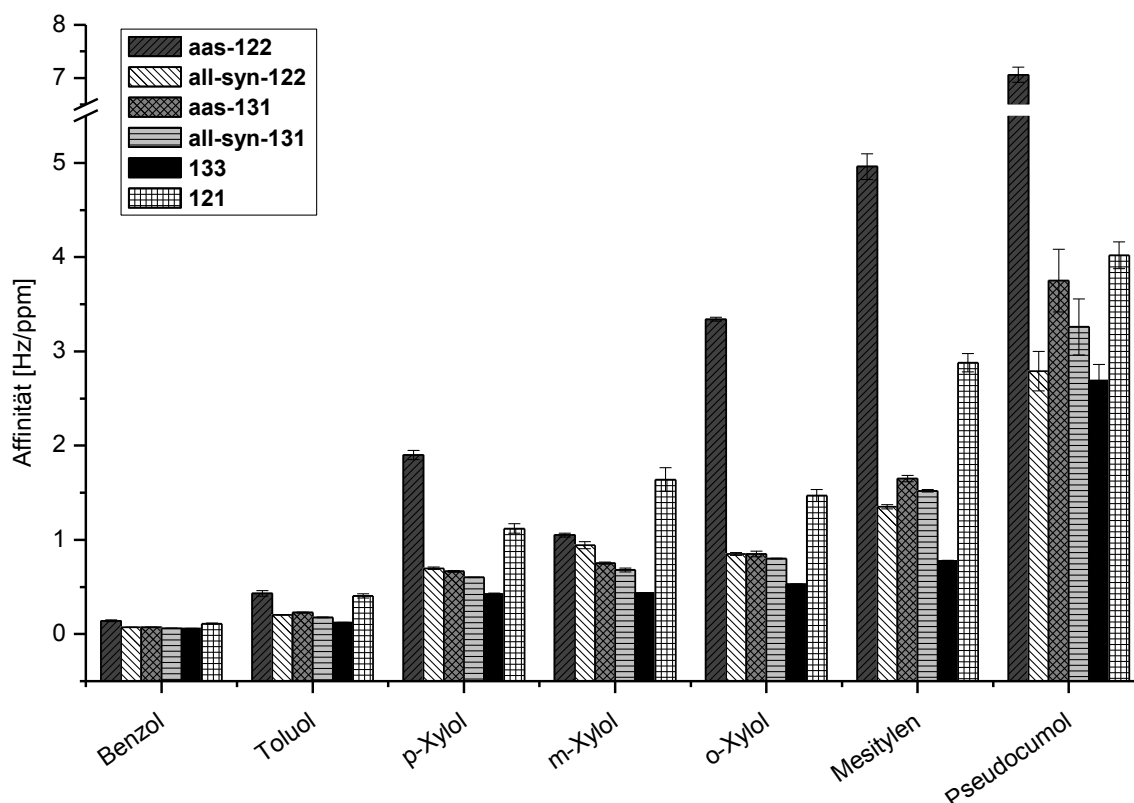


Abbildung 58. Affinitäten ausgewählter Triptycen-Verbindungen gegenüber BTX-Aromaten.⁴

Die Verbindungen **126** und **129**, hier nicht gezeigt, weisen Affinitätsprofile in ähnlichen Größenordnungen wie Verbindung **131** auf, sind aber insgesamt etwas potenter. Auch die Käfigstruktur **133** weist ein durchschnittliches Detektionsverhalten auf, welches das

⁴ Die Graphik wurde zur Verfügung gestellt von *M. Brutschy*.

Vorliegen in der „kollabierten“ Struktur (vgl. Abbildung 56) bestätigt. Eine mögliche Ursache für das eher geringe Affinitätsverhalten der Isomere von **131** (und auch der Nitrobenzylester-Derivate) könnte die schlechte Zugänglichkeit der Kavität für die Analyten sein. Wie aus der Röntgenstrukturanalyse eines Einkristalls von **131** (vgl. Abbildung 48) ersichtlich wurde, weist die Kavität insgesamt eher kleine Ausmaße auf und wird zusätzlich von den Substituenten an den Esterfunktionen der (-)-Isosteviolbausteine überdacht, welches sich insbesondere auf die sperrigen Analyten auswirkt. Die *anti,anti,syn*-Isomere weisen hingegen eine offenere Struktur auf. Dies führt zwar zur Bildung von Hohlräumen, welche recht frei liegen und einen Analyten nicht vollständig umschließen, bedeutet aber gleichzeitig eine leichtere Zugänglichkeit in den Innenraum der Kavität. Dies würde die teils deutlich gesteigerten Affinitäten der *anti,anti,syn*-Isomere erklären, wobei speziell im Falle von *anti,anti,syn*-**122** auf die Ausbildung von supramolekularen Wirt-Gast-Systemen geschlossen werden kann.

Einen weiteren Vorteil, welchen der Einsatz der Triptycenen-Verbindungen bietet, zeigt sich bei genauerer Betrachtung der Affinität von *anti,anti,syn*-**122** gegenüber Benzol als Analyt. Abbildung 60 zeigt den Vergleich dieses Rezeptors mit einer Käfigstruktur von *M. Mastalerz* (im Diagramm mit „extended-[3+2]-cage“ bezeichnet, Abbildung 59) in einer Konzentrationsreihe von Benzol.

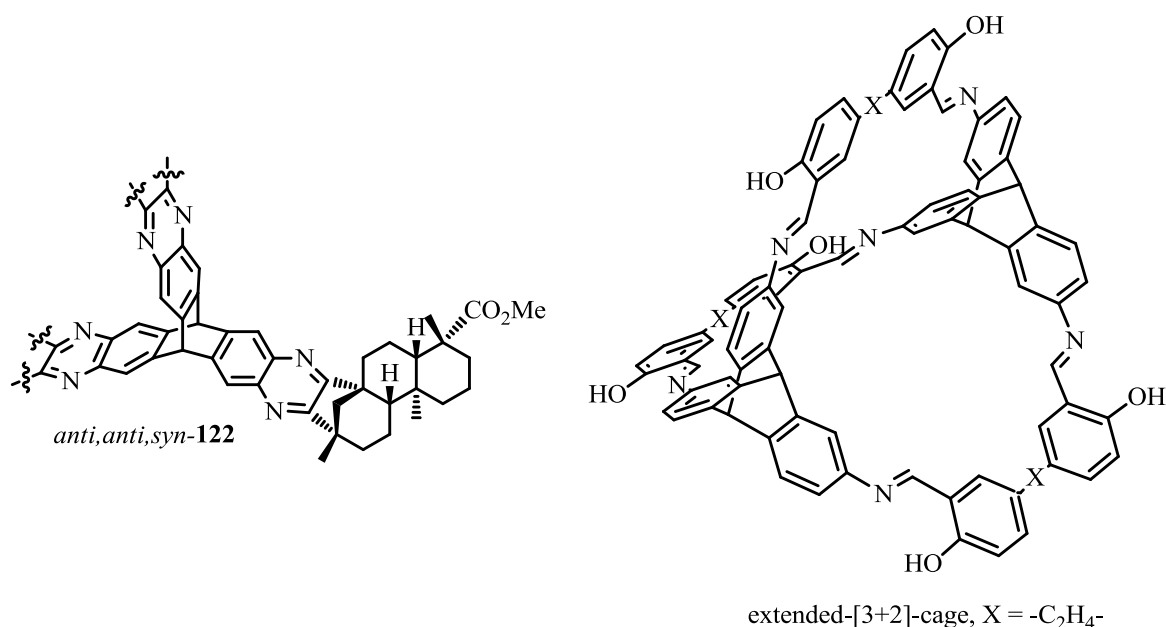


Abbildung 59. Strukturen der in einer Konzentrationsreihe von Benzol verglichenen Verbindungen.

In Bereichen hoher Konzentration weist die Käfigstruktur von *M. Mastalerz* deutlich stärkere Signale als *anti,anti,syn*-**122** auf. Bei Verringerung der Analytkonzentration dreht sich ab

einem bestimmten Punkt dieser Trend jedoch um. Neben gesteigerten Signalen in kleinen Konzentrationsbereichen zeigt sich deutlich, dass das im Verlauf dieser Arbeit synthetisierte Triptycenen-Derivat auch in kleinsten Konzentrationsbereichen von Benzol vergleichsweise hohe Signale generiert, wohingegen in diesen ppm-Bereichen andere Affinitätsmaterialien kaum Signale zeigen. Diese Empfindsamkeit des Rezeptors macht den Baustein demzufolge äußerst interessant für die Detektion und Erkennung von Gefahrstoffen auf Aromaten-Basis.

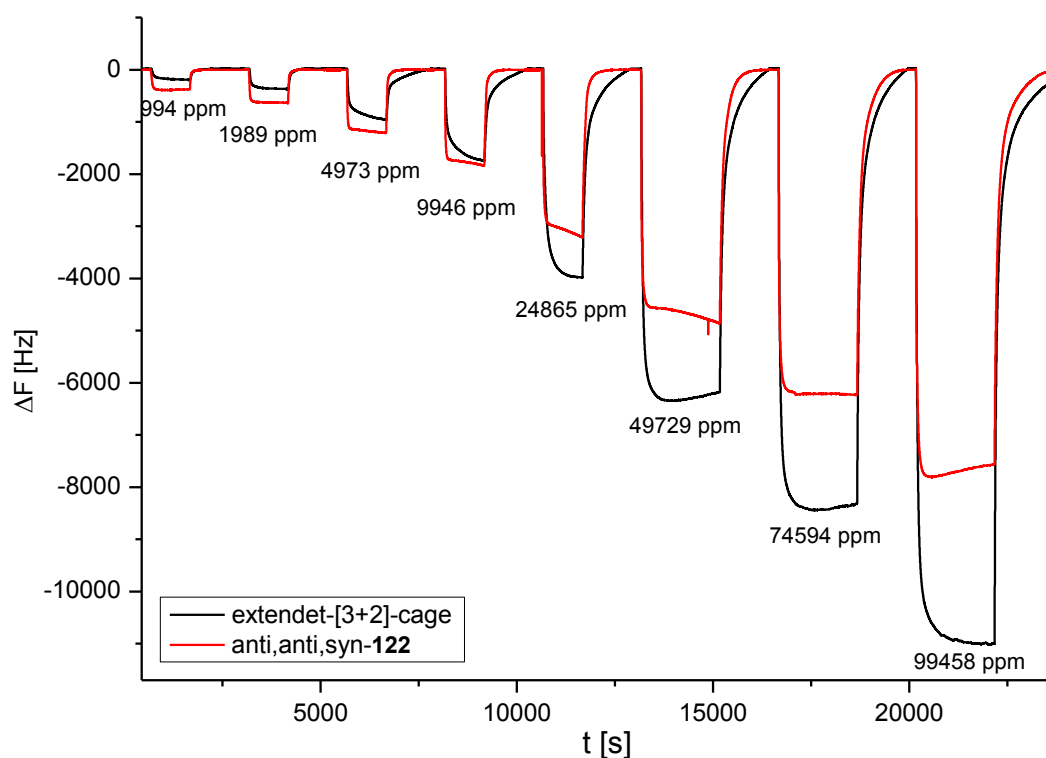


Abbildung 60. Signale von *anti,anti,syn-122* gegenüber Benzol im Bereich kleinster Konzentrationen.⁵

Im weiteren Verlauf wurde die Affinität der Triptycene gegenüber Analyten getestet, welche Wasserstoffbrückendonoren-Eigenschaften besitzen (Wasser und Wasserstoffperoxid, Abbildung 61). Im direkten Vergleich der Triptycene mit Methylester-Kopfgruppen (**122**) mit denen, welche Nitrobenzylester-Kopfgruppen aufweisen (**126**, **129**), lässt sich erkennen, dass die Affinität gegenüber den (verhältnismäßig kleinen) Analyten mit der Anzahl von Nitrogruppen im Molekül korreliert: je höher die Anzahl der Nitrogruppen desto höher die Affinität. Dieser Trend ist sowohl für die *anti,anti,syn*-Isomere als auch für die *all-syn*-Isomere deutlich zu erkennen. Im Falle von Wasser als Analyt weisen nun die *all-syn*-Isomere fast identische, aber leicht höhere Werte als ihre Isomere auf. Beim Übergang auf Wasserstoffperoxid dreht sich dieser Trend jedoch wieder, sämtliche *anti,anti,syn*-Derivate weisen höhere Affinitäten als ihre *all-syn*-Analoge auf.

⁵ Die Graphik wurde zur Verfügung gestellt von M. Brutschy.

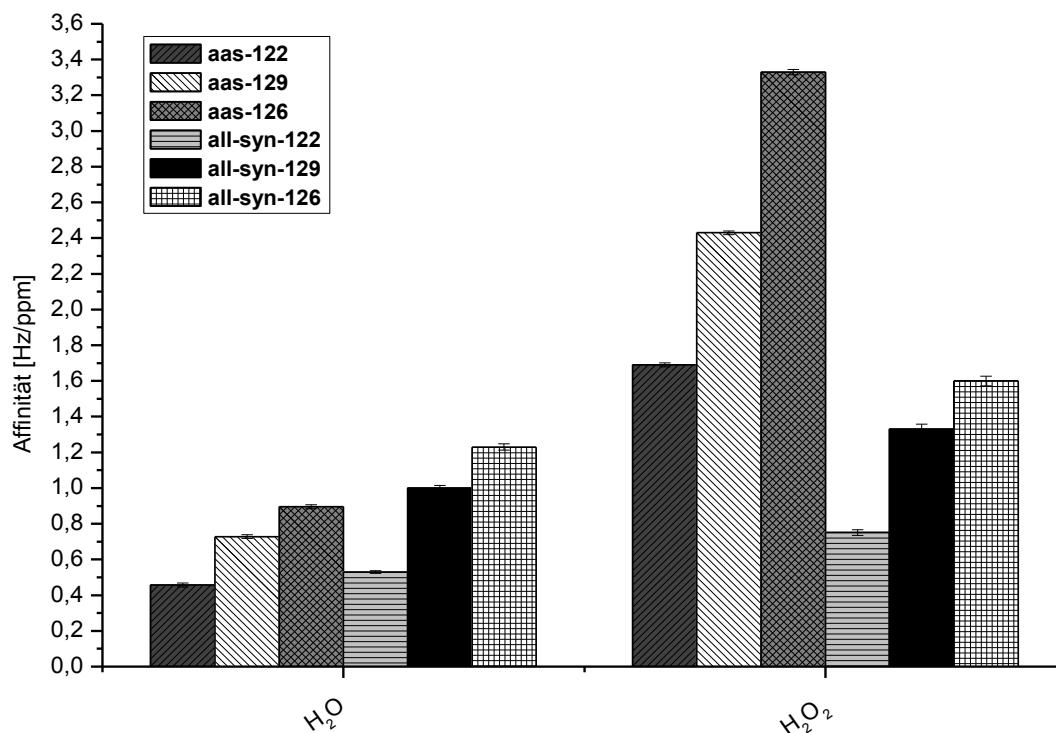


Abbildung 61. Affinitäten ausgewählter Triptycyl-Verbindungen gegenüber Wasserstoffbrückendonoren.⁶

Supramolekulare Wechselwirkungen beruhen in diesem Falle vermutlich primär auf Wasserstoffbrückenbindungen zwischen den Analyten und den Nitrogruppen des Rezeptors. Eine Aussage darüber, wo dieser Wechsel in den Affinitäten der verschiedenen Isomere herrührt, kann an dieser Stelle nicht eindeutig getroffen werden.

Ebenso wurde ein Affinitätsprofil der Substrate gegenüber dem Sprengstoff TATP erstellt (Abbildung 62). Da es sich bei TATP um einen sperrigen, sphärisch aufgebauten Analyten handelt, ist auch hier der Trend der erhöhten Affinität der *anti,anti,syn*-Isomere mit den bisherigen Beobachtungen konsistent und stützt die Vermutung, dass diese Isomere den Analyten einen vereinfachten Zugang zu ihren Kavitäten bieten und eine Wechselwirkung mit allen drei Kopfgruppen hier nicht zwangsläufig notwendig für die Bildung der supramolekularen Systeme ist.

⁶ Die Graphik wurde zur Verfügung gestellt von M. Brutschy.

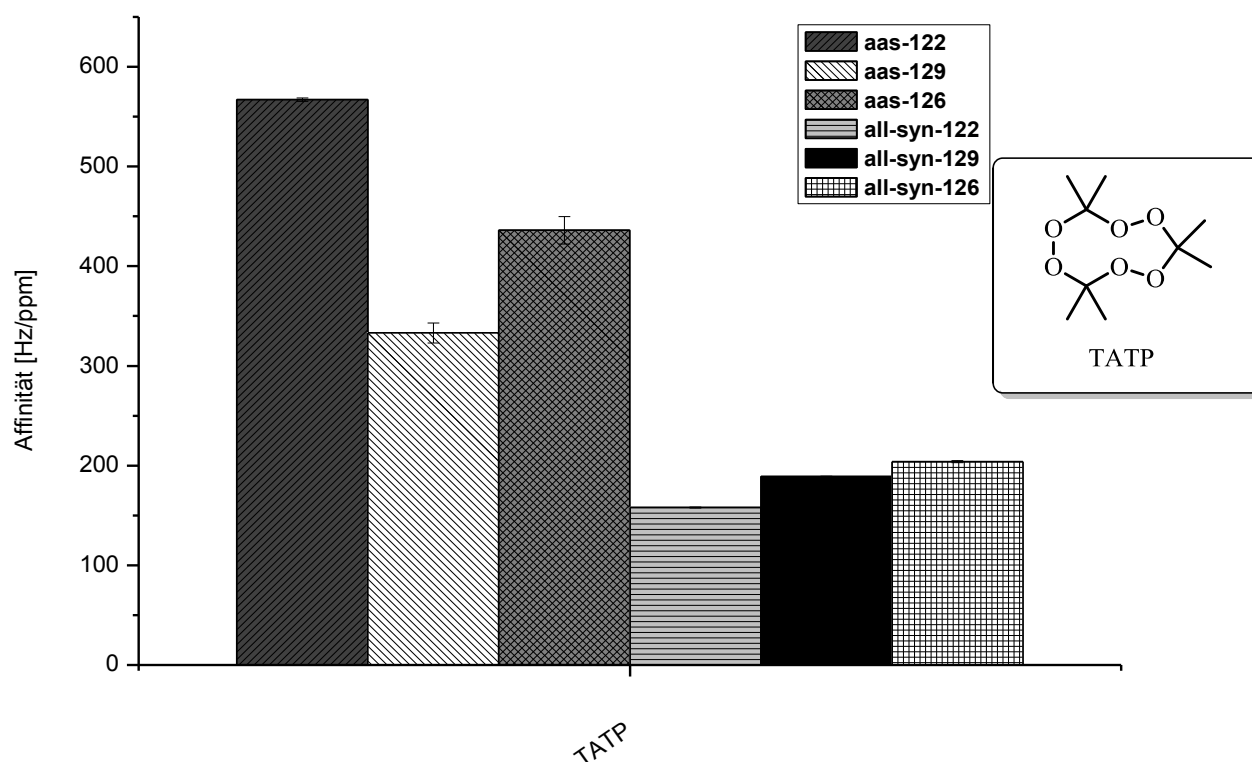


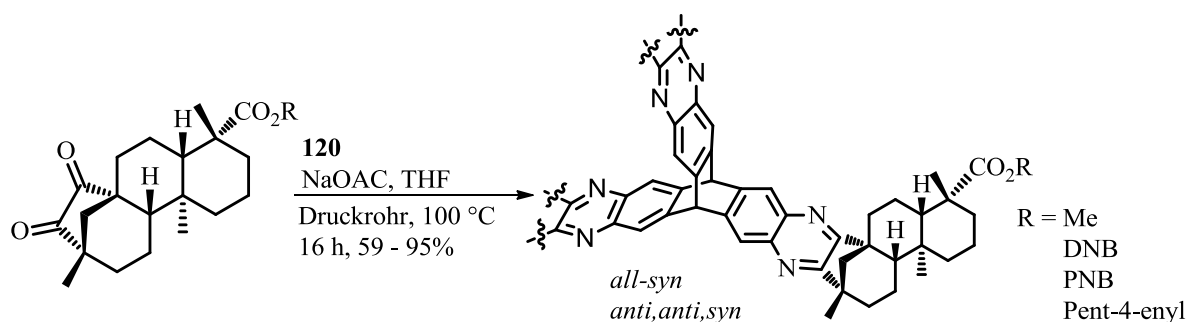
Abbildung 62. Affinitäten ausgewählter Triptycenen-Verbindungen gegenüber TATP.⁷

Insgesamt ist allerdings anzumerken, dass auch die Werte der *all-syn*-Derivate in einem Bereich liegen, welche vergleichbar sind mit denen der Triphenylenketale. Das Affinitätsverhalten der *anti,anti,syn*-Isomere ragt vielmehr überaus positiv heraus und ist hier vermutlich auf einen hohen Anteil an *van der Waals*-Kräften in den Wirt-Gast-Systemen zurückzuführen.

3.3.5 Fazit

Die Synthese neuartiger supramolekularer Strukturen mit integrierten (–)-Isosteviolbausteinen konnte durch den Einsatz von Triptycenen als Grundgerüst mit großem Erfolg realisiert werden. Die Kombination des verhältnismäßig leicht darstellbaren Hexaammoniumtriptycenen-Hexachlorids **120** mit unterschiedlichen Estern des (–)-Isosteviol-Diketons – ebenfalls verlässlich darstellbar – ermöglichte einen einfachen Zugang zu divers funktionalisierten Rezeptoren in teilweise exzellenten Ausbeuten, welche auch für nachfolgende Modifikationen genutzt werden konnten (Schema 65).

⁷ Die Graphik wurde zur Verfügung gestellt von M. Brutschy.



Schema 65. Darstellung der Triptycenen-Derivate mit (-)-Isosteviolbausteinen.

Die auf diese Weise dargestellten Substrate wurden als Affinitätsmaterialien in der Quarzmikrowaagen-basierten chemischen Detektion genutzt und zeigten einerseits hohe Affinitäten bezüglich vieler Gefahrstoffe, andererseits aber auch teils außergewöhnlich sensitives Verhalten gegenüber Gefahrstoffen auf Aromaten-Basis in kleinsten Konzentrationen. Im Zuge dieser Untersuchungen fiel insbesondere das *anti,anti,syn*-Isomer mit Methylester-Kopfgruppen **122** äußerst positiv auf. Der Käfigstruktur **133** konnte hingegen durchschnittliches, jedoch kein gesteigertes Affinitätsverhalten nachgewiesen werden, welches vermutlich auf eine „kollabierte“ Struktur des Bausteins zurückzuführen ist. Insgesamt stellen sämtliche hier vorgestellten Triptycene also Rezeptoren, beziehungsweise Affinitätsmaterialien dar, welche den bisher bekannten Rezeptorsystemen mindestens ebenbürtig, teils jedoch weit überlegen sind.

Ein großer Vorteil in der Synthese der Triptycenen-Strukturen im direkten Vergleich zu den Triphenylenketalen mit (-)-Isosteviol-Seitenarmen liegt in der Option, die späteren Bindungsstellen der (-)-Isosteviolfragmente bereits vor der eigentlichen Konstruktion des Rezeptorgerüsts (die Kondensation von **120** mit den Diketonen des (-)-Isosteviols) zu modifizieren und die jeweils gewünschten funktionellen Gruppen anzubringen, welches äußerst vielseitige Modifizierungsmöglichkeiten in einfachen Syntheserouten bedeutet.

4 Zusammenfassung

Im Rahmen der Synthese von enantiomerenreinen Rezeptoren auf Triphenylenketal-Basis konnte durch den Einsatz des diterpenoiden, optisch aktiven Naturstoffabkömmlings (-)-Isosteviol ein optisch reiner Rezeptor *all-syn-74* dargestellt werden (Abbildung 63).

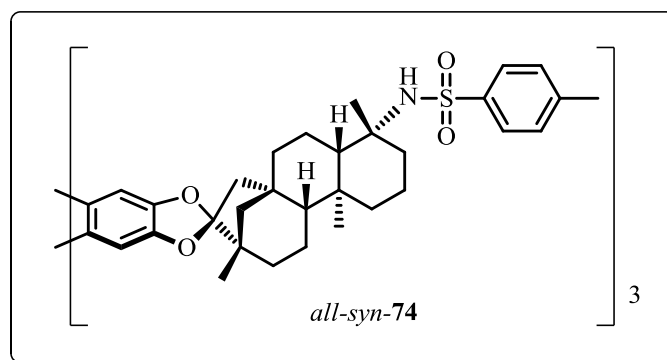
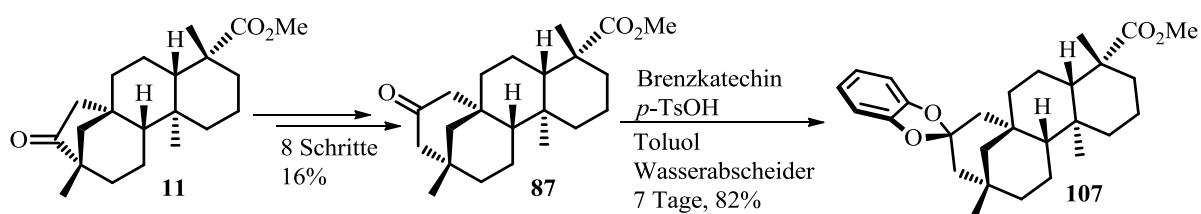


Abbildung 63. Optisch aktiver Rezeptor auf Triphenylenketal-Basis.

Dieser verfügt neben der planaren Triphenylenplattform (Ausbildung von π,π -Wechselwirkungen in einem Wirt-Gast-System) über Sulfonsäureamide als Bindungsstellen, welche aufgrund der elektronenziehenden Natur der Sulfonylgruppen exzellente Wasserstoffbrückendonoren darstellen. Die konkave Ausrichtung der Bindungsstellen führt zur Bildung einer C_3 -symmetrischen Klammer, deren Kavität äußerst gut zur Einlagerung von Gastmolekülen befähigt ist. Dies konnte sich mit großem Erfolg in der Quarzmikrowaagenbasierten chemischen Detektion von aromatischen Substraten (sperrige BTX-Aromaten, Nitroaromaten) und anderen Gefahrstoffen (Triacetontriperoxid [TATP]) zu Nutze gemacht werden (vgl. Abschnitt 3.1.2). Die Kavität des Rezeptors weist einen um ein 1.6-fach größeren Abstand zwischen seinen Bindungsstellen auf als die Kavität der Triphenylenketale mit bicyclischem Rückgrat (beispielsweise Koffeinrezeptor **3**, vgl. Abbildung 4) und stellt somit eine äußerst attraktive Ergänzung zu den bisher verwendeten Rezeptorsystemen dar, da nun passende Kavitäten für sowohl kleine als auch größere Gast-Moleküle zur Verfügung stehen. Dies wird insbesondere durch die um ein Vielfaches gesteigerte Affinität zu sperrigen, nicht-planaren Analyten wie zum Beispiel TATP deutlich. Die Methylgruppe des *ent*-Beyerangerüsts, welche in die Kavität der Struktur hineinragt, ist weiterhin zur Ausbildung

von London'schen Dispersionswechselwirkungen befähigt, was zusätzlich zur Steigerung der Affinitäten gegenüber BTX-Aromaten beiträgt. Diese Klasse der Triphenylenketale mit starrem (–)-Isosteviol-Rückgrat stellt also aufgrund der vielseitigen Wechselwirkungsarten ein äußerst fähiges, den bisherigen Rezeptormaterialien weit überlegenes System zur supramolekularen Detektion von aromatischen Substraten und anderen Gefahrstoffen dar.

In Ergänzung zu der vergrößerten Rezeptorstruktur mit (–)-Isosteviolrückgrat sollte im Folgenden ein optisch aktiver Rezeptor mit nun wiederum verkleinerter Kavität – zur verbesserten molekularen Erkennung kleinerer Substrate – dargestellt werden. Dieser sollte ebenso die (–)-Isosteviolbausteine enthalten, um sich so dessen positives Wechselwirkungsverhalten in supramolekularen Systemen zu Nutze zu machen. In einer achttstufigen Synthesesequenz wurde deshalb, ausgehend von (–)-Isosteviolmethylester **11**, das ringerweiterte Derivat **87** mit einer Gesamtausbeute von 16% synthetisiert (Schema 66). Dies konnte unter anderem über eine *Corey-Chaykovsky*-Epoxidierung der Ketofunktion, nucleophile Öffnung des Epoxids mittels Natriumazid und nachfolgender *Tiffeneau-Demjanov*-Umlagerung erzielt werden. Ein so entstandenes, zu **87** regioisomeres Sechsringketon, welches sich aufgrund geometrischer Gegebenheiten nicht für den Einsatz in der Synthese von Rezeptoren auf Triphenylenketal-Basis eignet, wurde nach α -Bromierung und einer daran anschließenden Serie von Oxidations- und Reduktionsreaktionen in das entsprechend gewünschte Sechsring-Derivat **87** überführt. **87** und seine im Verlauf der Arbeit dargestellten Derivate sind die ersten Moleküle ihrer Art, welche einen um ein Kohlenstoffatom erweiterten D-Ring des *ent*-Beyerangerüsts aufweisen.



Schema 66. Ringerweiterung von (–)-Isosteviol und nachfolgende Ketalisierung.

Die geometrischen Gegebenheiten um die Carbonylfunktion und des daraus resultierenden Brenzkatechinketals **107** sind in erster Linie für den geometrischen Aufbau und die Struktur eines darauf aufbauenden Triphenylenketals verantwortlich. Strukturelle Analysen von **107** zeigten, dass in einer entsprechenden Rezeptorstruktur die Bindungsstellen, wie erwünscht, einander angenähert sein sollten. Eine oxidative Trimerisierung von **107** konnte jedoch unter den bisher eingesetzten Reaktionsbedingungen nicht erreicht werden, da das Substrat

offensichtlich anfällig für Fragmentierungs-, beziehungsweise Chlorierungsreaktionen mit den eingesetzten Oxidationsmitteln ist.

Da (–)-Isosteviol, wie bereits erwähnt, einen äußerst positiven Einfluss auf das Affinitätsverhalten von Wirtstrukturen gegenüber Gastmolekülen aufweist, wurde das Einsatzgebiet dieses Bausteins mit großem Erfolg auf die Synthese von Triptycen-basierten Rezeptorstrukturen ausgeweitet. Durch Kombination des verhältnismäßig leicht synthetisierbaren Hexaammoniumtriptycen-Hexachlorids mit unterschiedlichen Estern des (–)-Isosteviol-Diketons konnten so eine Reihe unterschiedlich funktionalisierter Rezeptoren mit konvergent-konkaver Ausrichtung ihrer Kopfgruppen, wie beispielsweise *all-syn-131*, dargestellt werden (Abbildung 64).

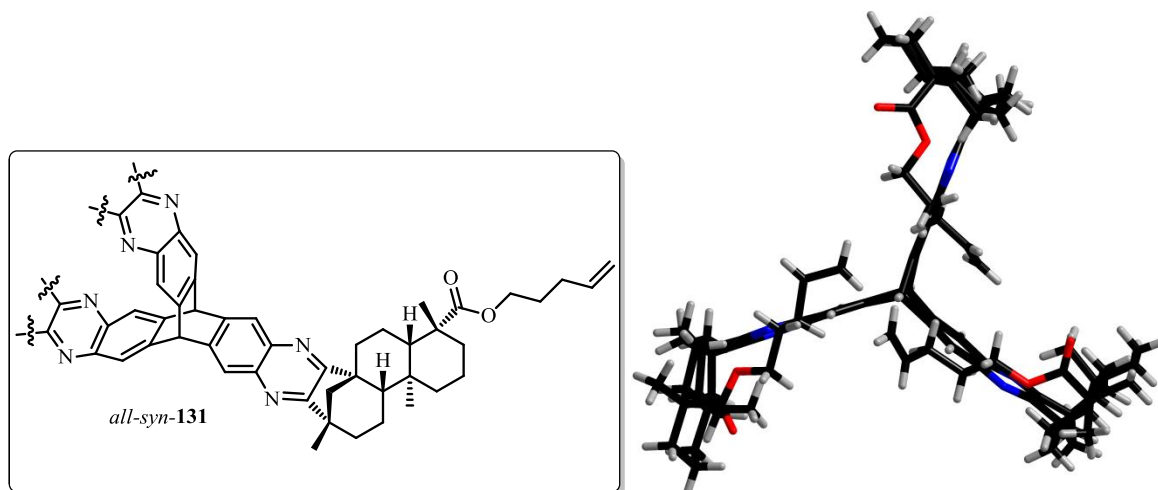


Abbildung 64. Triptycen-basierte Rezeptorstruktur mit (–)-Isosteviolbausteinen.

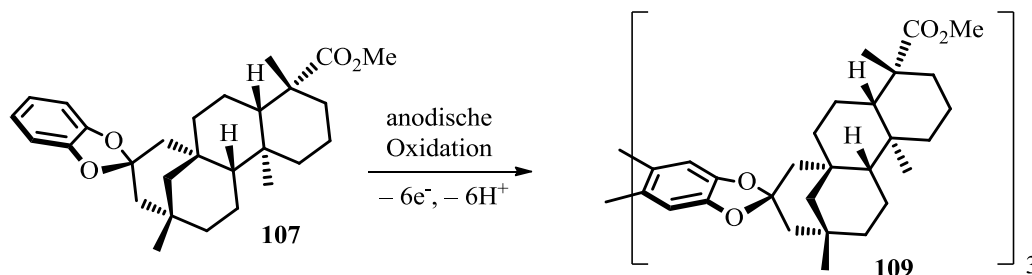
All-syn-131 und seine verwandten Bausteine mit verschiedenen Esterkopfgruppen verfügen über mehrere Hohlräume – einerseits die Hauptkavität, welche von den (–)-Isostevioleinheiten überdacht wird, andererseits die etwas kleineren, durch die aromatischen Flächen des Triptycens seitlich aufgespannten Kavitäten. Durch die Kombination von geometrischen Eigenschaften und dem Einfluss des (–)-Isosteviols ergibt sich für diese Strukturen in der Quarzmikrowaagen-basierten chemischen Detektion von flüchtigen Komponenten ein Affinitätsverhalten, welches dem der Triphenylenketale mindestens ebenbürtig, teilweise jedoch um ein Vielfaches überlegen ist. Hierbei ist allerdings bemerkenswert, dass die *anti,anti,syn*-Isomere fast konstant ein höheres Affinitätsverhalten aufweisen als ihre jeweiligen *all-syn*-Derivate. Dies ist vermutlich auf die relativ „geschlossene“ Struktur der *all-syn*-Isomere zurückzuführen, da deren Kavität von den Substituenten an den Kopfgruppen der (–)-Isosteviolbausteine überdacht wird. Nichtsdestotrotz weisen allerdings auch diese

Isomere eine den Triphenylenketalen ähnliche Affinität gegenüber den getesteten Analyten auf. Insbesondere das Triptycenderivat mit Methylester-Kopfgruppen (*anti,anti,syn*-**122**) sei an dieser Stelle hervorzuheben, da es als einziges bis jetzt getestetes Substrat in der Lage ist, kleinste Mengen des Gefahrstoffs Benzol (<1000 ppm) verlässlich zu detektieren und somit einen äußerst vielversprechenden Baustein für den weiteren Einsatz als Affinitätsmaterial in der Detektion und Erkennung von Gefahrstoffen auf Aromaten-Basis darstellt.

5 Ausblick

Aufbauend auf den Ergebnissen, welche im Zuge dieser Dissertation vorgestellt wurden, bietet sich die Möglichkeit, einige ergänzende sowie weiterführende Arbeiten auf dem Gebiet der Synthese von Rezeptorstrukturen mit (-)-Isosteviolbausteinen anzuschließen.

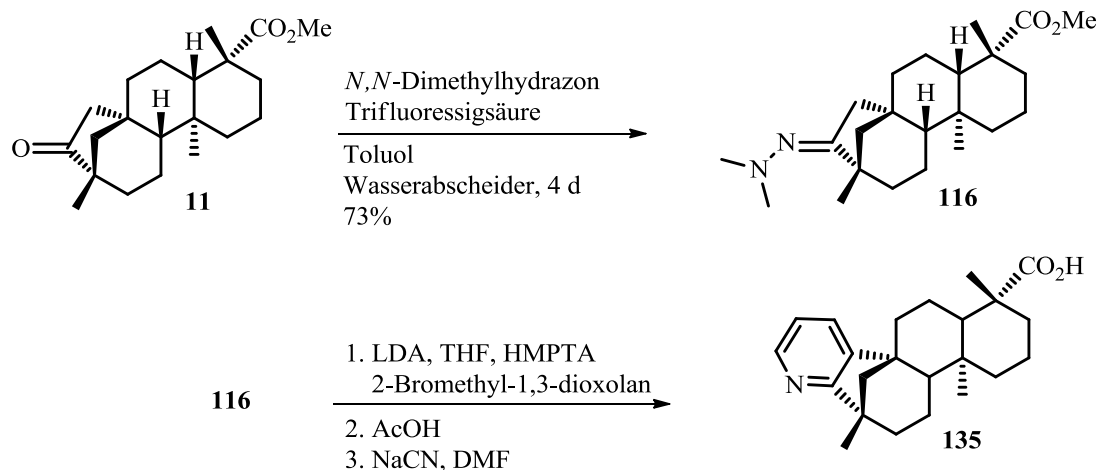
In Ergänzung zu den bisher durchgeführten Versuchen zur oxidativen Trimerisierung des neu entwickelten Bausteins **107** könnte die Reaktion unter Verwendung elektrochemischer Reaktionsbedingungen durchgeführt werden (Schema 67).



Schema 67. Oxidative Trimerisierung von **107** unter elektrochemischen Bedingungen.

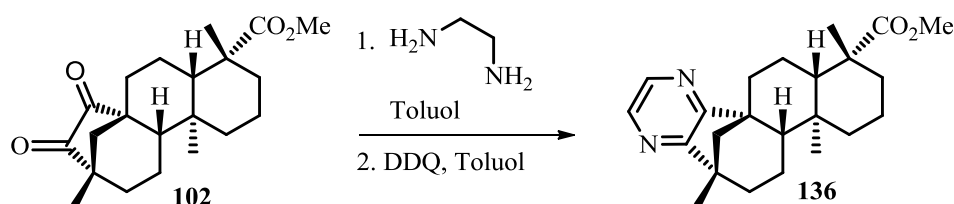
Die Reaktionsführung analog den Bedingungen, wie sie in Schema 3 im Zuge der Synthese des Koffeinrezeptors **3** vorgestellt wurden, würde eine Nebenreaktion in Form von Chlorierung des Eduktes (vgl. Abschnitt 3.2.2.3) unterdrücken bietet möglicherweise Zugang zu der Rezeptorstruktur **109**. Über nachfolgende Modifikation der Methyl ester-Kopfgruppen ließen sich so enantiomerenreine Rezeptoren mit einer gegenüber *all-syn-74* (vgl. Abbildung 63) verkleinerten Kavität aufbauen, welche über ihre Bindungsstellen ein eingelagertes Substrat über Wasserstoffbrückenbindungen zu binden vermögen. Dies könnte sich insbesondere in der Quarzmikrowaagen-basierten chemischen Detektion von kleineren aromatischen Verbindungen zu Nutze gemacht werden.

Wie in Abschnitt 3.2.3 kurz angesprochen, wurde das Hydrazoderivat **116** (Schema 68) vor dem Hintergrund der Darstellung eines Pyridinderivats **135** synthetisiert, da Verbindungen dieser Art in einem Molekül sowohl eine Säurefunktion als auch eine basische Gruppierung (das Pyridinfragment) enthalten.



Schema 68. Darstellung eines (–)-Isosteviolderivates mit einer Säure- und einer Basefunktion in einem Molekül.

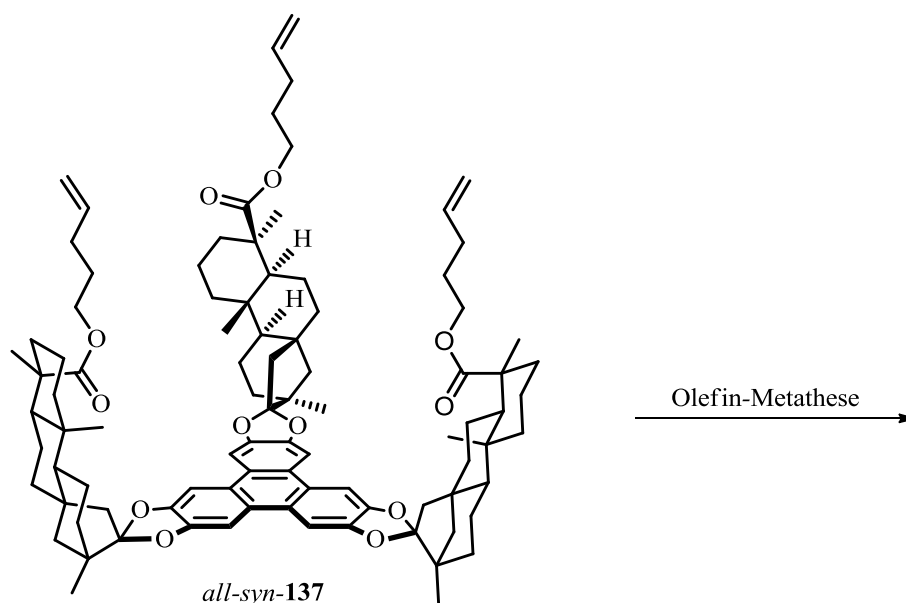
Diese liegen jedoch im Fall eines (–)-Isosteviolderivats **135** ausreichend weit auseinander, um sich gegenseitig nicht zu beeinflussen. Es wäre denkbar, dass sich über Wechselwirkungen zweier Moleküle untereinander über Wasserstoffbrückenbindungen dimere, Kopf-Schwanz-verknüpfte Spezies aufbauen lassen, welche als Wirtstrukturen für kleinere Gastmoleküle fungieren können. Hierbei kann die gezeigte, auf **116** aufbauende, dreistufige Synthesesequenz durchlaufen werden,^[30,159,160] um in Folgeversuchen die Synthese von **135** zu realisieren. Im Falle von **135** weisen die Carbonsäurefunktion und das basische Stickstoffatom eine gegenläufige Ausrichtung auf, was in der Bildung dimerer Spezies eher hinderlich sein, allerdings nichtdestotrotz aufgrund intermolekularer Wasserstoffbrückenbindungen zur Bildung von Netzwerkstrukturen führen könnte. Eine weitere Alternative böte die Darstellung eines Pyrazinderivats **136**, ausgehend von **102** (Schema 69).^[168]



Schema 69. Pyrazin auf (–)-Isosteviolbasis.

Durch Reaktion des Diketons mit 1,2-Diaminen sollten nach anschließender Oxidation auf diese Weise Pyrazine zugänglich sein, welche nun eine basische Gruppierung in ähnlicher Ausrichtung wie die Carbonsäurefunktion tragen. Die Basizität der Pyrazinfragmente könnte dabei durch den Einsatz von Donor-substituierten 1,2-Diaminen wie beispielsweise 1,2-Diaminopropan zusätzlich erhöht werden.

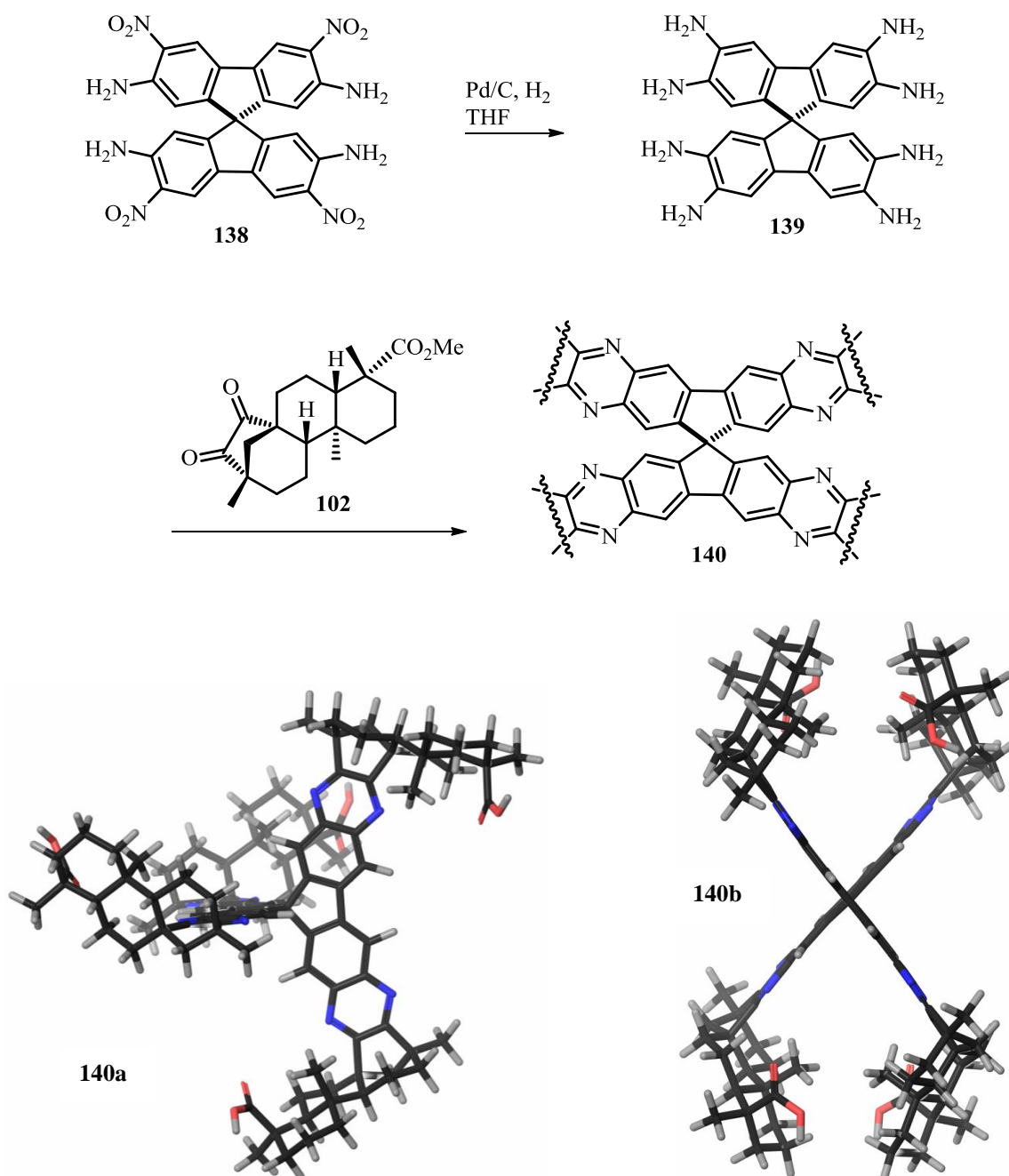
Im Rahmen der Synthese von Rezeptorstrukturen mit Triptycen-Gerüst und (-)-Isosteviolbausteinen wurde die Darstellung der Verbindung *all-syn-131* beschrieben (vgl. Abbildung 64), welche über terminale Alkengruppen verfügt und nachfolgend über eine Olefin-Metathese in die Käfigstruktur **133** überführt werden konnte. Die im Falle von *all-syn-131* angewendeten Reaktionsbedingungen könnten weiterführend ebenso auf eine Triphenylenketal-basierte Rezeptorstruktur *all-syn-137* übertragen werden (Schema 70).



Schema 70. Olefin-Metathese eines Triphenylenketal-basierten Rezeptors zum Aufbau von Käfig-Strukturen.

Die Problematik in der Darstellung der an den Kopfgruppen funktionalisierten Triphenylenketale mit (-)-Isosteviolbausteinen konnte auf den hohen sterischen Anspruch um die Bindungsstellen zurückgeführt werden. Eine Überführung des entsprechenden Methylesterderivats *all-syn-13* in seine freie Carbonsäure ist jedoch über eine Demethylierung mittels Natriumcyanid verlässlich durchführbar (vgl. Schema 7). Eine daran anschließende Alkylierung der freien Carbonsäure mit 5-Brom-1-penten unter basischen Bedingungen zur Darstellung von *all-syn-137* sollte ebenfalls unproblematisch verlaufen, da auch hier ein Angriff an das schwer zugängliche Carboxylkohlenstoffatom umgangen werden kann und die Transformationen lediglich an der äußersten Peripherie des Moleküls stattfinden. Über eine Olefin-Metathese der terminalen Doppelbindungen unter Abspaltung von Ethen könnte auf diesem verhältnismäßig kurzen Wege eine Käfigstruktur zugänglich gemacht werden, welche eine gegenüber **133** vergrößerte Kavität besäße und somit eine attraktive Ergänzung zur Käfigstruktur mit Triptycen-Gerüst darstellt.

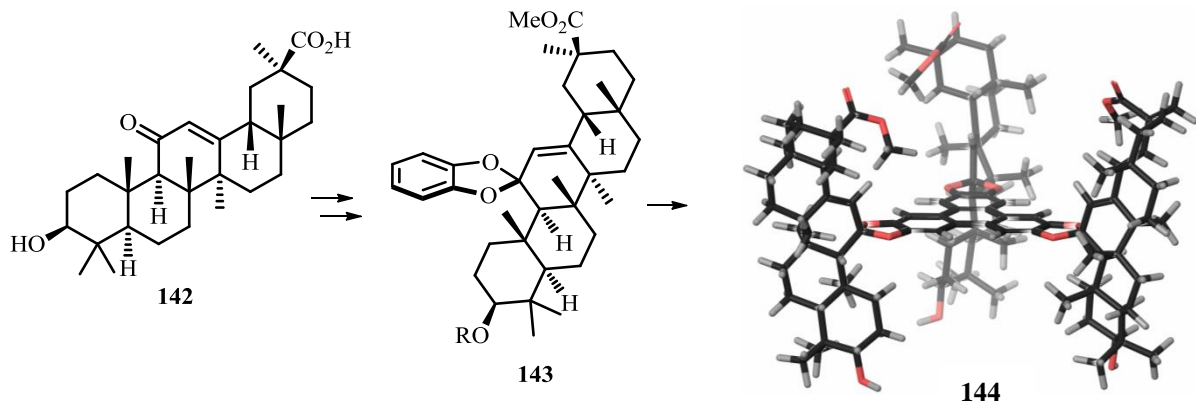
Ein neues Strukturelement, welches neben den Triphenylenen und den Triptycenen in der Konstruktion von supramolekularen Strukturen mit (-)-Isosteviolbausteinen eingesetzt werden könnte, ist das des Spirobifluorens. Wie von *Wuest et al.* gezeigt, kann, ausgehend vom unsubstituierten Spirobifluoren, die Verbindung **138** in einer fünfstufigen Synthesesequenz dargestellt werden.^[169] Diese sollte sich durch Hydrierung der Nitrogruppen in das Octaaminoderivat **139** überführen lassen (Schema 71).



Schema 71. Spirobifluoren-basierte Rezeptorstrukturen mit (-)-Isosteviolbausteinen (MacroModel 9.3.5).

Eine darauf folgende Kondensationsreaktion von **139** mit dem Diketon des (–)-Isosteviols **102** sollte zur Bildung von Strukturen der Art **140** führen, wobei hier der Übersicht halber lediglich dessen allgemeine Verknüpfung dargestellt ist. Prinzipiell besteht in der Kondensationsreaktion der einzelnen (–)-Isosteviolfragmente jeweils die Möglichkeit, dass eine Verknüpfung entweder *syn* oder *anti* zum vorherigen Verknüpfungsschritt stattfindet. Dies würde zwar generell zur Ausbildung von Strukturen mit gewissen Hohlräumen führen, hätte allerdings eine große Produktvielfalt und eine entsprechend aufwendige Trennung der Isomere zur Folge. *Molecular Modelling*-Studien zweier möglicher Isomere **140a** (Schema 71, gegenläufige Anordnung aller (–)-Isosteviolbausteine) und **140b** (Schema 71, gleich gerichtete Anordnung der (–)-Isosteviolbausteine innerhalb einer Ebene) zeigen die geometrische Gegebenheiten derartiger Verbindungen. Aufgrund der starren, von gewissen Hohlräumen durchzogenen Struktur könnten sich diese Verbindungen für den Einsatz als Affinitätsmaterialien in der Quarzmikrowaagen-Sensorik eignen.

Neben dem Einsatz des Diterpens (–)-Isosteviol zur Konstruktion von enantiomerenreinen Affinitätsmaterialien wäre es weiterhin denkbar, das aus der Süßholzpflanze isolierbare Triterpenoid Glycyrrhetinsäure **142** in der Synthese solcher Architekturen einzusetzen (Schema 72). Glycyrrhetinsäure verfügt, ähnlich dem (–)-Isosteviol, über eine Ketofunktion, nun im „Mittelteil“ des Moleküls, sowie in konkaver Ausrichtung dazu eine Carbonsäurefunktion. Darüber hinaus weist es eine Hydroxygruppe am anderen Ende des Moleküls auf. Nach Schützung der funktionellen Gruppen könnte durch Acetalisierung der Ketofunktion so ein Brenzkatechinketal **143** aufgebaut werden, wobei der räumliche Anspruch der Glycyrrhetinsäure auf der „Unterseite“ des aromatischen Fragments verhältnismäßig voluminös ist. Dies könnte eine Ketalisierung unter Standardbedingungen möglicherweise erschweren. **143** würde nachfolgend der oxidativen Trimerisierung unterzogen werden. Daraus sollten Triphenylenketale **144** resultieren, welche nun auf beiden Seiten der Triphenylenebene eine konvergent-konkave Ausrichtung des Rückgrates, beziehungsweise möglicher Bindungsstellen besäßen (*Molecular Modelling*-Struktur). Der Abstand zweier Carboxyl-Kohlenstoffatome würde dabei etwa 12 Å betragen und würde somit etwas größer als der Abstand im Koffeinrezeptor **3** (11 Å) sowie um einiges kleiner als der Abstand im (–)-Isosteviol-basierten Rezeptor *all-syn-13* (18 Å) sein und böte somit eine attraktive Ergänzung zu den bisher verwendeten optisch aktiven Rezeptorsystemen.



Schema 72. Gemodelte Struktur eines Triphenylenketals mit Glycyrrhetinbausteinen **144** (MacroModel 9.3.5).

Im Falle einer erfolgreichen Synthese einer *all-syn*-Struktur von **144** wäre es, neben der Anbringung geeigneter Bindungsstellen an der „Oberseite“, weiterhin denkbar, über eine Veresterung der drei Carbonsäurefunktionen eines Moleküls mit jeweils allen drei Hydroxyfunktionen eines zweiten Moleküls käfigartige Strukturen aufzubauen, welche ebenfalls in der QMB-Sensorik eingesetzt werden könnten.

6 Experimenteller Teil

6.1 Allgemeine Methoden

Generelle Arbeitsweise

Reaktionen mit luft- und feuchtigkeitsempfindlichen Substanzen wurden unter Argon-Schutzgasatmosphäre in zuvor ausgeheizten Glasgeräten durchgeführt. Die verwendeten Reagenzien, Lösungen und Lösungsmittel wurden mit Hilfe von Einwegspritzen oder einer Transferkanüle, die zuvor mit Argon gespült wurden, zugegeben. Synthesen, die bei verminderten Temperaturen abliefen, wurden in entsprechenden Kühlbädern (Eis/Kochsalz-Bad, $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ oder Wasser/Eis-Bad, $0\text{ }^{\circ}\text{C}$) durchgeführt.

Lösungsmittel

Alle Lösungsmittel, die zur Extraktion oder Säulenchromatographie verwendet wurden (*tert*-Butylmethylether, Dichlormethan, Essigsäureethylester, Cyclohexan), wurden vor Gebrauch am Rotationsverdampfer destillativ gereinigt. *N,N*-Dimethylformamid und Benzol für die Synthese wurden als *pro analysi* Ware direkt eingesetzt und nach Anbruch über Molekularsieb 4 \AA gelagert. Folgende Lösungsmittel wurden kontinuierlich absolutiert und vor Gebrauch frisch destilliert: Tetrahydrofuran über Kalium/Benzophenon, Dichlormethan über Calciumhydrid sowie Toluol über Natrium. Weiterhin wurde Dichlormethan als *pro analysi* Ware über eine Lösungsmitteltrocknungsanlage MB SPS-800 der Firma *M. Braun* entnommen. An dieser Stelle nicht erwähnte Lösungsmittel wurden als *pro analysi* Ware direkt eingesetzt.

Trocknung *in vacuo*

Umkristallisierte oder ausgefällte Produkte wurden bei entsprechender Schwerflüchtigkeit im Ölpumpenvakuum ($p = 1.0 \times 10^{-3}\text{ mbar}$) getrocknet. Teilweise wurden die Substanzen dabei mit einem Ölbad ($T = 50\text{ }^{\circ}\text{C}$) erwärmt.

Chromatographie

Die drucklosen flüssigkeitschromatographischen Trennungen wurden an Kieselgel 60 (0.063-0.200 mm) der Fa. *Merck*, Darmstadt, durchgeführt. Weiterhin wurde für chromatographische Trennungen unter Druck mit einem Chromatographie-System der Fa. *Büchi Labortechnik AG*, Schweiz, gearbeitet. Dabei wurde Kieselgel 60 (0.040-0.063 mm) der Fa. *Machery-Nagel GmbH & Co. KG*, Düren, verwendet. Zur Dünnschichtchromatographie (DC) wurden PSC-Fertigplatten Kieselgel 60 F254 der Fa. *Merck KGaA*, Darmstadt, verwendet. Die R_f -Werte sind in Abhängigkeit von verwendeten Laufmittelgemischen angegeben. Das Anfärben der DC-Platten erfolgte mittels Cer-Molybdophosphorsäure-Lösung (25.0 g Molybdophosphorsäure, 10.0 g Cer(IV)-sulfat-Tetrahydrat und 60.0 g konzentrierte Schwefelsäure in 900 mL Wasser). Die Anfärbung erfolgte durch kurzes Eintauchen und anschließendem Erhitzen mit Hilfe eines Heißluftföns.

Gaschromatographie

Gaschromatographische Untersuchungen (GC) von Substanzgemischen und Reinsubstanzen erfolgten mit Hilfe des Gaschromatographen GC-2010 der Fa. *Shimadzu*, Japan. Die Analysen wurden unter Verwendung einer Quarzkapillarsäule des Typs HP 5 (Länge: 30 m, Innendurchmesser 0.25 mm, Schichtdicke der stationären Phase 0.25 μm) der Fa. *Agilent Technologies*, USA, und eines Flammenionisationsdetektors durchgeführt. Bei einer Injektortemperatur von 250 °C, einer Detektortemperatur von 300 °C, einer linearen Trägergasgeschwindigkeit von 45.5 cm s^{-1} und unter Verwendung von Wasserstoff als Trägergas erfolgten die Untersuchungen mit verschiedenen Temperaturprogrammen: *hart* (Starttemperatur 50 °C, Heizrate 15 °C min^{-1} bis 290 °C, Endtemperatur 290 °C für 8 min), *methode 1* (Starttemperatur 50 °C, Heizrate 10 °C min^{-1} bis 290 °C, Endtemperatur 290 °C für 15 min). Die experimentellen Retentionszeiten beziehen sich auf GC-Messungen, wobei die verwendete Methode in den einzelnen Versuchen angegeben ist. GC/MS-Untersuchungen wurden mit einem GC/MS-QP2010 der Fa. *Shimadzu*, Japan, unter Verwendung einer Quarzkapillarsäule des Typs HP 1 (Länge: 30 m, Innendurchmesser 0.25 mm, Schichtdicke der stationären Phase 0.25 μm) der Fa. *Agilent Technologies*, USA, durchgeführt. Bei einer Injektortemperatur von 250 °C, einer Detektortemperatur von 300 °C, einer linearen Trägergasgeschwindigkeit von 36.3 cm s^{-1} und unter Verwendung von Helium als Trägergas erfolgten die Untersuchungen mit den bereits beschriebenen Temperaturprogrammen.

Schmelzpunkte

Die Schmelzpunkte wurden mittels eines Schmelzpunktbestimmungsgerätes B-545 der Fa. *Büchi Labortechnik AG*, Schweiz, gemessen und sind nicht korrigiert.

NMR-Spektroskopie

Die NMR-spektroskopischen Untersuchungen wurden in der analytischen Abteilung des Kekulé-Instituts für Organische Chemie und Biochemie der *Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn* an Multikernresonanzspektrometern des Typs DPX300, DPX400 und DPX500 der Fa. *Bruker, Analytische Messtechnik*, Karlsruhe, sowie in der analytischen Abteilung der *Johannes Gutenberg-Universität Mainz* an Multikernresonanzspektrometern des Typs Bruker AC 300 und AV II 400 der Fa. *Bruker, Analytische Messtechnik*, Karlsruhe, durchgeführt. Als Lösungsmittel wurden CDCl_3 , $[\text{d}8]\text{THF}$ und $[\text{d}6]\text{DMSO}$ verwendet. Die ^1H - und ^{13}C -Spektren wurden gemäß dem Restgehalt an nicht deuteriertem Lösungsmittel nach der NMR Solvent Data Chart der Fa. *Cambridge Isotopes Laboratories*, USA, kalibriert. Die Zuordnung der ^1H - und ^{13}C -Signale erfolgte teilweise mit Hilfe von H,H-COSY-, C,H-COSY-, C,H-HSQC-, C,H-HMBC- sowie NOESY-Experimenten sowie 90° - und 135° -DEPT-Spektren. Die chemischen Verschiebungen sind als δ -Werte in ppm angegeben. Für die Multiplizitäten der NMR-Signale wurden folgende Abkürzungen verwendet: s (Singulett), bs (breites Singulett), d (Dublett), t (Triplet), q (Quartett), quint (Quintett), Sextett (sext), m (Multipllett), dd (Dublett von Dublett), ddd (Dublett von Dublett von Dublett). Alle Kopplungskonstanten J wurden mit der Anzahl der eingeschlossenen Bindungen in Hertz (Hz) angegeben. Die bei der Signalzuordnung angegebene Nummerierung entspricht der in den Formelschemata angegebenen Bezifferung, die nicht mit der IUPAC-Nomenklatur übereinstimmen muss.

Infrarot-Spektroskopie (IR)

Die Aufnahme der IR-Spektren erfolgte an einem Fouriertransform-Infrarotspektrometer des Typs Alpha der Fa. *Bruker Optik GmbH*, Ettlingen. Die Datenverarbeitung erfolgte mit dem Programm Opus 6.5 derselben Firma. Die relativen Intensitäten der Banden wurden wie folgt gekennzeichnet: s (stark), m (mittel), w (wenig intensiv).

Massenspektrometrie

Die massenspektrometrischen Untersuchungen wurden in der analytischen Abteilung des Kekulé-Instituts für Organische Chemie und Biochemie der *Rheinischen Friedrich-Wilhelms-*

Universität Bonn sowie der Analytischen Abteilung der *Johannes Gutenberg-Universität Mainz* durchgeführt. Die EI-Massenspektren sowie die hochaufgelösten EI-Spektren wurden an einem Gerät des Typs MAT 95 XL Sektorfeldgerät der Fa. *Thermo Finnigan*, Bremen, gemessen. ESI-Massenspektren und hochaufgelöste ESI-Massenspektren wurden mit einem micrOTOF-Q Flugzeitspektrometer der Fa. *Bruker Daltonik*, Bremen, aufgenommen (*Universität Bonn*). ESI-Spektren sowie hochaufgelöste ESI-Spektren wurden an einem Gerät des Typs QToF Ultima 3 (Waters, Milford, Massachusetts) gemessen; FD-Spektren wurden auf einem Gerät des Typs MAT 95 (*Thermo Finnigan*, Bremen) gemessen (*JGU Mainz*).

Elementaranalysen

Die Elementaranalysen wurden in der analytischen Abteilung des Kekulé-Instituts für Organische Chemie und Biochemie der *Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn* an einem Gerät des Typs Vario EL III der Fa. *Elementar Analysensysteme GmbH*, Hanau, sowie in der Analytischen Abteilung der *Johannes Gutenberg-Universität Mainz* an einem Gerät des Typs VarioMICRO cube der Fa. *Elementar Analysensysteme GmbH*, Hanau, angefertigt.

Drehwerte

Die Bestimmung der Drehwerte erfolgte an einem Polarimeter P-2000 der Fa. *Jasco, Labor und Datentechnik GmbH*, Gross-Umstadt, in 10 cm-Küvetten. Die Konzentration c ist in g pro 100 mL Chloroform angegeben.

Laborjournalreferenz

Zur besseren Nachvollziehbarkeit der experimentellen Ergebnisse wurde jeder Versuch zusätzlich durch eine zugehörige Referenznummer im Laborjournal gekennzeichnet. Diese steht hinter dem Mitarbeiterkürzel (TLO-) und wurde während der praktischen Arbeiten zur Dissertation fortlaufend vergeben.

Textverarbeitung

Die vorliegende Arbeit wurde mit dem Textverarbeitungsprogramm Word 2010 der Fa. *Microsoft* erstellt. Die Formelschemata wurden mit CS ChemDraw Ultra 12.0 der Fa. *Cambridge Soft* angefertigt. Grafiken wurden unter Verwendung des Vektorgrafikprogramms Corel Draw X4 der Fa. *Corel* dargestellt. Die Literaturverwaltung erfolgte mit Citavi Pro 3 der Fa. *Swiss Academic Software*. Basierend auf Röntgenstrukturanalysen von Einkristallen wurden Molekülstrukturen unter Verwendung von Diamond 3.0 der Fa. *Crystal Impact GbR*

dargestellt. *Molecular Modelling*-Studien wurden unter Verwendung von MacroModel 9.3.5 der Fa. Schrödinger Inc. durchgeführt.

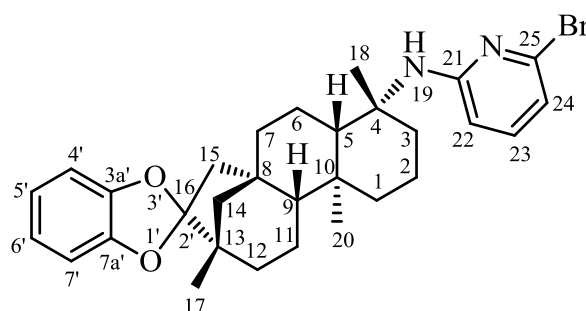
Röntgenstrukturanalysen

Die Röntgenstrukturanalysen wurden in der röntgenographischen Abteilung des Chemischen Instituts der *Johannes Gutenberg-Universität Mainz* an einem Gerät des Typs STOE IPDS-2T und an einem Gerät des Typs Turbo Cad4 der Fa. *Bruker AXS GmbH*, Karlsruhe, durchgeführt

6.2 Arbeiten zu den Triphenylenketalen

6.2.1 Transformationen an der Untereinheit

(-)-4-(6-Brompyridin-2-yl)-amino-19-nor-spiro-(benzo[1,3]dioxol-2',16-ent-beyeran) 71



In einem Druckrohr werden **70** (76 mg, 0.2 mmol), 2,6-Dibrompyridin (227 mg, 0.96 mmol) sowie 2,2,6,6-Tetramethylpiperidin (0.08 mL, 0.42 mmol) für 16 Stunden auf 190 °C erhitzt. Anschließend wird die Mischung in Dichlormethan (50 mL) aufgenommen. Das Lösungsmittel sowie überschüssiges 2,6-Dibrompyridin werden unter vermindertem Druck entfernt und das Produkt säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (Büchi Chromatographie-System, Eluent: Cyclohexan:Ethylacetat = 1:0 bis 99:1). Das Produkt fällt als farbloser Feststoff an.

Referenz im Laborjournal: TLO-127.

Ausbeute: 81 mg (0.15 mmol, 75%).

R_f (CH:EE = 4:1): 0.75

Schmelzpunkt: 187 °C (Ethylacetat)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3):

δ [ppm] = 0.87 (s, 3H, H-17); 0.93 (dt, $^2J_{1\text{ax},1\text{eq}} = ^3J_{1\text{ax},2\text{ax}} = 13.1$ Hz, $^3J_{1\text{ax},2\text{eq}} = 3.7$ Hz, 1H, H-1_{ax}); 1.05 – 1.17 (m, 4H, H-3_{ax}, H-5, H-9, H-14_{ax}); 1.13 (s, 3H, H-20); 1.23 – 1.40 (m, 4H, H-2_{eq}, H-6_{ax}, H-6_{eq}, H-11_{ax}); 1.44 (s, 3H, H-18); 1.49 – 1.58 (m, 2H, H-2_{ax}, H-7_{ax}); 1.63 – 1.79 (m, 6H, H-1_{eq}, H-7_{eq}, H-12_{ax}, H-12_{eq}, H-14_{eq}); 1.86 – 1.93 (m, 2H, H-11_{eq}, H-15 _{β}); 2.62 (dd, $^2J_{15\alpha,15\beta} = 15.2$ Hz, $^4J_{14,15\alpha} =$

2.9 Hz, 1H, H-15_a); 2.86 (d, $^2J_{3ax,3eq} = 13.5$ Hz, 1H, H-3_{eq}); 4.41 (s, 1H, 19-NH); 6.26 (d, $^3J_{22,23} = 8.2$ Hz, 1H, H-22); 6.63 (d, $^3J_{23,24} = 7.4$ Hz, 1H, H-24); 6.69 – 6.78 (m, 4H, H-4' bis H-7'); 7.12 (dd, $^3J_{22,23} = 8.2$ Hz, $^3J_{23,24} = 7.5$ Hz, 1H, H-23).

^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3):

δ [ppm] = 15.0 (C20); 17.6 (C2); 19.3 (C6); 19.4 (C17); 19.6 (C12); 26.8 (C18); 34.8 (C11); 35.3 (C3); 37.7 (C10); 39.3 (C1); 40.6 (C8); 40.9 (C7); 46.5 (C13); 48.4 (C15); 54.3 (C14); 55.91 (C4); 55.94, 57.2 (C5, C9); 106.9 (C22); 107.4, 107.5 (C4', C7'); 114.8 (C24); 120.5, 120.8 (C5', C6'); 127.0 (C16); 138.6 (C23); 139.8 (C25); 147.2, 148.2 (C3a', C7a'); 157.8 (C21).

MS (ESI, pos. mode): $m/z = 537.2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

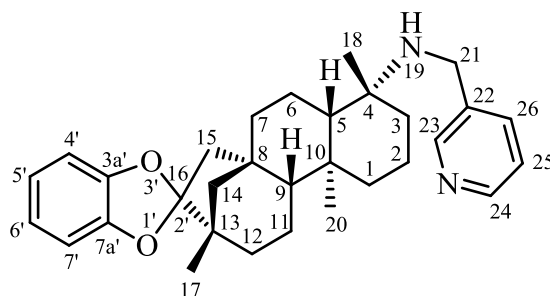
| | | |
|---|------------|-----------|
| HRMS (ESI, pos. mode): m/z für $\text{C}_{30}\text{H}_{38}\text{BrN}_2\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ | berechnet: | 537.2111 |
| | gefunden: | 537.2116. |

Elementaranalyse: $\text{C}_{30}\text{H}_{37}\text{BrN}_2\text{O}_2$ (537.53)

| | | | |
|-----------|---------|--------|---------|
| berechnet | C 67.03 | H 6.94 | N 5.21 |
| gefunden | C 66.62 | H 6.86 | N 5.11. |

Drehwert: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -11.9^\circ$ (c 1.00, CHCl_3).

(+)-4-(3-Pyridylmethylamino)-19-nor-spiro-(benzo[1,3]dioxol-2',16-ent-beyeran) 72



Zu einer Lösung von **70** (176 mg, 0.47 mmol) in DMF (10 mL) werden bei 25 °C Triethylamin (0.66 mL, 4.45 mmol) sowie Pyridin-3-carbaldehyd (0.14 mL, 1.37 mmol) hinzugegeben. Die Mischung wird bei 25 °C für 16 Stunden gerührt. Anschließend wird das Lösungsmittel destillativ entfernt und der Rückstand in Methanol (10 mL) aufgenommen. Bei 0 °C wird Natriumborhydrid (19 mg, 0.47 mmol) zugegeben, für eine Stunde bei 0 °C und weitere 24 Stunden bei 25 °C gerührt. Die Mischung wird zwischen wässriger Natriumcarbonatlösung sowie Ethylacetat (je 50 mL) fraktioniert. Die wässrige Phase wird mit EtOAc (2 x 20 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser (2 x 20 mL) sowie gesättigter Natriumchlorid-Lösung (20 mL) gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (Eluent: Cyclohexan:Ethylacetat = 4:1). Das Produkt fällt als farbloser, glasartiger Feststoff an.

Referenz im Laborjournal: TLO-84.

Ausbeute: 152 mg (0.32 mmol, 68%).

R_f (CH:EE = 4:1): 0.25.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3):

δ [ppm] = 0.85 (s, 3H, H-20); 0.91 (ddd, $^2J_{1\text{ax},1\text{eq}}$, $^3J_{1\text{ax},2\text{ax}} = 13.2$ Hz, 13.8 Hz, $^3J_{1\text{ax},2\text{eq}} = 3.4$ Hz, 1H, H-1_{ax}); 1.01 – 1.07 (m, 2H); 1.09 – 1.13 (m, 2H); 1.16, 1.18 (je s, je 3H, H-17, H-18); 1.21 – 1.37 (m, 4H); 1.48 (ddd, $J = 4.3$ Hz, 13.3 Hz, 13.9 Hz, 1H); 1.61 – 1.76 (m, 7H); 1.82 – 1.88 (m, 2H); 1.95 (d, $^2J_{15\alpha,15\beta} = 15.0$ Hz, 1H, H-15 _{α}); 2.63 (dd, $^2J_{3\text{ax},3\text{eq}} = 15.2$ Hz, $^3J_{3\text{eq},2\text{ax}} = 2.9$ Hz, 1H, H-3_{eq}); 3.69 (s, 2H, H-21); 6.67 – 6.75 (m, 4H, H-4' bis H-7'); 7.22 (dd, $^3J_{24,25} = 4.8$ Hz, $^3J_{25,26} = 7.8$ Hz, 1H, H-25); 7.73 (d, $^3J_{25,26} = 7.7$ Hz, 1H, H-26); 8.46

(dd, $^3J_{24,25} = 4.7$ Hz, $^4J_{23,24} = 1.8$ Hz, 1H, H-24); 8.56 (d, $^4J_{23,24} = 0.9$ Hz, 1H, H-23).

^{13}C -NMR (75 MHz, CDCl_3):

δ [ppm] = 15.7 (C20); 17.7 (C2); 19.3 (C11); 19.4 (C17); 19.8 (C6); 27.7 (C18); 34.9 (C12); 36.32 (C3); 37.7 (C10); 39.9 (C1); 40.7 (C13); 41.2 (C7); 43.9 (C21); 46.5 (C8); 48.5 (C15); 54.4 (C14); 55.0 (C4); 56.0, 56.9 (C5, C9); 107.3, 107.40 (C4', C7'); 120.4, 120.7 (C5', C6'); 123.3 (C25); 127.2 (C16); 135.8 (C26); 137.3 (C22); 147.2 (C3a' oder C7a'); 148.1 (C24); 148.3 (C3a' oder C7a'); 149.6 (C23).

MS (ESI, pos. mode): $m/z = 473.3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$; 495.3 $[\text{M}+\text{Na}]^+$; 945.6 $[2\text{M}+\text{H}]^+$.

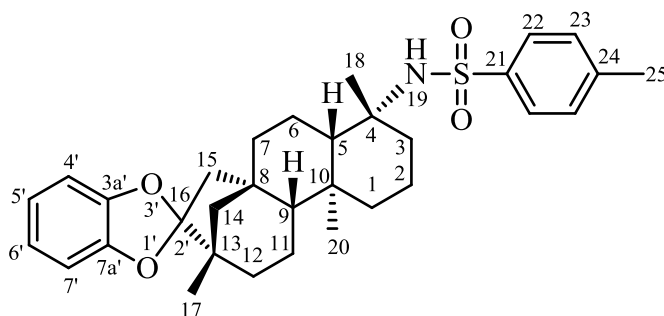
HRMS (ESI, pos. mode): m/z für $\text{C}_{31}\text{H}_{41}\text{N}_2\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ berechnet: 473.3195
 gefunden: 473.3163.

Elementaranalyse: $\text{C}_{31}\text{H}_{40}\text{N}_2\text{O}_2$ (472.66)

| | | | |
|-----------|---------|--------|---------|
| berechnet | C 78.77 | H 8.53 | N 5.93 |
| gefunden | C 78.30 | H 8.55 | N 5.77. |

Drehwert: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +43.0^\circ$ (c 1.00, CHCl_3).

(-)-4-(*p*-Toluolsulfonylamino)-19-nor-spiro-(benzo[1,3]dioxol-2',16-ent-beyeran) 73



Zu einer Lösung von **70** (63 mg, 0.17 mmol) in Pyridin (5 mL) wird bei 25 °C *p*-Toluolsulfonsäurechlorid (736 mg, 3.86 mmol) gegeben. Die Lösung wird für sieben Tage bei 25 °C stehen gelassen. Anschließend wird die Lösung auf Eis gegeben und für 45 Minuten stehen gelassen. Nun wird kalte Zitronensäurelösung (10% in Wasser, 10 mL) hinzugegeben, der entstandene orange Niederschlag wird abfiltriert und mit kaltem Wasser (5 mL) gewaschen. Die wässrige Phase wird mit Dichlormethan extrahiert (10 mL) und die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser (2 x 20 mL) sowie gesättigter Natriumchlorid-Lösung (20 mL) gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (Eluent: Cyclohexan:Ethylacetat = 95:5). Das Produkt fällt als farbloser Feststoff an.

Referenz im Laborjournal: TLO-58.

Ausbeute: 72 mg (0.14 mmol; 83%).

R_f (CH:EE 95:5): 0.11.

Schmelzpunkt: 201 °C (Ethylacetat)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3):

δ [ppm] = 0.75 – 0.91 (m, 2H); 0.84 (s, 3H, H-20); 0.98 – 1.12 (m, 3H); 1.02 (s, 3H, H-17); 1.18 (s, 3H, H-18); 1.23 – 1.33 (m, 4H); 1.44 (ddd, $J = 4.2$ Hz, 13.3 Hz, 14.0 Hz, 1H); 1.57 – 1.73 (m, 6H); 1.83 – 1.89 (m, 2H); 2.33 (d, $^2J_{15\alpha,15\beta} = 13.9$ Hz, 1H, H-15 $_{\alpha}$); 2.40 (s, 3H; H-25); 2.57 (dd, $^2J_{3ax,3eq} = 15.2$ Hz, $^3J_{3eq,2ax} = 2.7$ Hz, 1H, H-3 $_{eq}$); 4.31 (s, 1H, 19-NH); 6.68 – 6.77 (m, 4H, H-4' bis H-7'); 7.25 (d, $^3J_{22,23} = 8.1$ Hz, 2H, H-23); 7.74 (d, $^3J_{22,23} = 8.2$ Hz, 2H, H-22).

^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3):

δ [ppm] = 14.7 (C20); 17.2 (C2); 19.1 (C11); 19.3 (C17); 19.6 (C6); 21.5 (C25); 29.0 (C18); 34.8 (C12); 37.2 (C3); 37.4 (C10); 38.7 (C1); 40.55 (C13); 40.63 (C7); 46.4 (C8); 48.4 (C15); 54.2 (C14); 55.7, 57.0 (C5, C9); 58.7 (C4); 107.4, 107.5 (C4', C7'); 120.5, 120.8 (C5', C6'); 126.9 (C22); 129.4 (C23); 140.5 (C24); 142.8 (C21); 147.1, 148.2 (C3a', C7a').

MS (EI, 70 eV): m/z (Int.) = 535.4 ($[\text{M}]^+$, 100); 380.3 ($[\text{M}-\text{SO}_2\text{C}_7\text{H}_7]^+$, 40).

HRMS (ESI, pos. mode): m/z für $\text{C}_{32}\text{H}_{41}\text{NaNO}_4\text{S}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ berechnet: 558.2649
 gefunden: 558.2643.

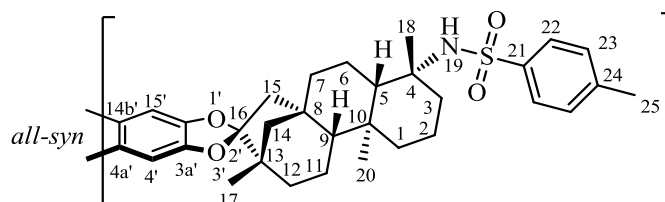
Elementaranalyse: $\text{C}_{32}\text{H}_{41}\text{NO}_4\text{S}$ (535.74)

| | | | | |
|-----------|---------|--------|--------|---------|
| berechnet | C 71.74 | H 7.71 | N 2.61 | S 5.99 |
| gefunden | C 71.30 | H 7.63 | N 2.54 | S 6.20. |

Drehwert: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -34.9^\circ$ (c 1.00, CHCl_3).

6.2.2 Darstellung des Triphenylenketals

(+)-*all-syn*-Trispiro[tris-*ent*-beyeran-16,2';16',7';16'',12'-triphenyleno-[2,3-*d*;6,7-*d*';10,11-*d*']tris[1,3]dioxol]-19,19',19''-nor-4,4',4''-tri-(*N-p*-toluolsulfonsäure)amid 74



Zu einer Lösung von *all-syn*-**15** (153 mg, 0.13 mmol) in Pyridin (10 mL) wird bei 25 °C *p*-Toluolsulfonsäurechlorid (3.21 g, 16.8 mmol) hinzugegeben. Die Mischung wird für sieben Tage stehen gelassen. Anschließend wird die Lösung auf Eis gegeben und für 45 Minuten stehen gelassen. Danach wird 10%ige Zitronensäure-Lösung (10 mL) hinzugegeben und der orange Niederschlag abfiltriert und mit kaltem Wasser (5 mL) gewaschen. Die wässrige Phase wird mit Dichlormethan (20 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit Wasser (2 x 20 mL) sowie gesättigter Natriumchlorid-Lösung (20 mL) gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (Eluent: Cyclohexan:Ethylacetat = 9:1 bis 75:25). Das Produkt fällt als bräunlicher Feststoff an.

Referenz im Laborjournal: TLO-83.

Ausbeute: 68 mg (0.043 mmol, 32%).

R_f (CH:EE = 75:25): 0.39.

Schmelzpunkt: Zersetzung >310 °C.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3):

δ [ppm] = 0.80 – 0.83 (m, 3H); 0.85 (s, 9H, H-20); 0.87 – 0.94 (m, 8H); 1.08 (s, 9H, H-17); 1.11 – 1.16 (m, 3H); 1.20 (s, 9H, H-18); 1.23 – 1.28 (m, 11H); 1.31 – 1.34 (m, 5H); 1.49 (dt, $J = 4.0$ Hz, 13.3 Hz, 3H); 1.63 – 1.66 (m, 9H); 1.70 – 1.72 (m, 3H); 1.79 (d, $J = 11.9$ Hz, 3H); 1.90 (d, $J = 10.2$ Hz, 3H); 2.01 (d, $J = 15.4$ Hz, 3H); 2.36 (d, $^2J_{15\alpha,15\beta} = 13.9$ Hz, 3H, H-15 $_{\alpha}$); 2.42 (s, 9H, H-25); 2.70

(d, $^2J_{3ax,3eq} = 15.1$ Hz, 3H, H-3_{eq}); 4.30 (s, 3H, 19-NH); 7.27 (d, $^3J_{22,23} = 8.8$ Hz, 6H, H-23); 7.65, 7.68 (je s, je 3H, H-4', H-15'); 7.75 (d, $^3J_{22,23} = 8.3$ Hz, 6H, H-22).

^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3):

δ [ppm] = 14.8 (C20); 17.1 (C2); 19.1 (C11); 19.4 (C17); 19.6 (C6); 21.5 (C25); 28.9 (C18); 34.8 (C12); 37.1 (C3); 37.5 (C10); 38.7 (C1); 40.6 (C7); 40.7 (C13); 46.8 (C8); 48.0 (C15); 54.2 (C14); 55.7, 56.9 (C5, C9); 58.7 (C4); 99.9, 100.0 (C4', C15'); 124.1, 124.5 (C4a', C14b'); 126.9 (C22); 127.8 (C16); 129.5 (C23); 140.5 (C24); 142.8 (C21); 147.4, 148.4 (C3a', C15a').

MS (ESI pos. mode): $m/z = 1623.8$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

| | | |
|--|------------|------------|
| HRMS (ESI, pos. mode): m/z für $\text{C}_{96}\text{H}_{117}\text{NaN}_3\text{O}_{12}\text{S}_3$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ | berechnet: | 1622.7692 |
| | gefunden: | 1622.7686. |

Elementaranalyse: $\text{C}_{96}\text{H}_{117}\text{N}_3\text{O}_{12}\text{S}_3$ (1601.16)

| | | | | |
|-----------|---------|--------|--------|---------|
| berechnet | C 72.01 | H 7.37 | N 2.62 | S 6.01 |
| gefunden | C 69.78 | H 8.63 | N 2.41 | S 6.12. |

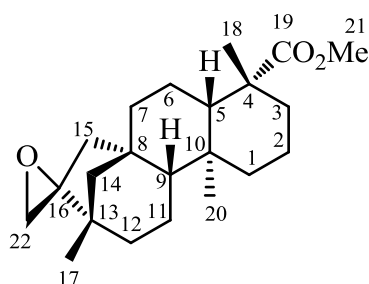
Drehwert: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +55.9^\circ$ (c 1.00, CHCl_3).

Gewisse Abweichungen in der Elementaranalyse sind vermutlich auf Lösungsmittelrückstände im Molekül zurückzuführen, welche trotz Aufreinigung und des Trocknens im Hochvakuum in den Kavitäten der Moleküle zurückbleiben. Die Messung des Drehwertes dient hier somit lediglich zur Bestimmung von dessen Orientierung.

6.3 Synthese der neuartigen (-)-Isosteviol-Derivate

6.3.1 Reaktionen am *ent*-Beyeran-Gerüst

(-)-(16*R*)-16,22-Epoxy-*ent*-beyeran-19-säuremethylester **88**



Zu einer Lösung von (-)-Isosteviolmethylester **11** (10.0 g, 30 mmol) in DMF (250 mL) werden bei 0 °C Trimethylsulfoniumiodid (9.18 g, 45 mmol) sowie Kalium-*tert*-butanolat (5.06 g, 45 mmol) gegeben. Die Lösung wird auf 25 °C erwärmt und für drei Stunden gerührt. Anschließend wird die Reaktionslösung zwischen Wasser und Ethylacetat (jeweils 150 mL) fraktioniert. Die wässrige Phase wird mit Ethylacetat (2 x 100 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit Wasser (2 x 150 mL) und gesättigter Natriumchlorid-Lösung (1 x 100 mL) gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt und das Produkt säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (Eluent: Cyclohexan:Ethylacetat = 95:5 bis 9:1). Das Produkt fällt als farbloser Feststoff an.

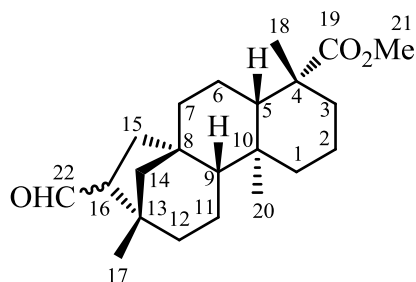
Referenznummer im Laborjournal: TLO-222.

Ausbeute: 9.12 g (26.3 mmol, 88%).

R_f (CH:EE = 9:1): 0.34.

t_R (hart): 15.98/16.16 min (Isomerisierung auf der Säule).

Schmelzpunkt: 122 °C (Ethylacetat).

(-)-16-Carboxy-*ent*-beyeran-19-säuremethylester 89

Zu einer Lösung von **88** (500 mg, 1.45 mmol) in Dichlormethan (20 mL) wird bei 0 °C Bortrifluorid-Etherat (0.09 mL, 0.73 mmol) hinzugegeben. Die Lösung wird bei 0 °C für zwei Stunden gerührt. Anschließend wird die Reaktionslösung zwischen 10%iger wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung (NaHCO₃) und TBME (jeweils 50 mL) fraktioniert. Die wässrige Phase wird mit TBME (1 x 50 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit Wasser (2 x 50 mL) und gesättigter Natriumchlorid-Lösung (1 x 50 mL) gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt und das Produkt säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (Büchi Chromatographie-System, Eluent: Cyclohexan:Ethylacetat = 95:5). Das Produkt fällt als farbloser Feststoff an.

Referenznummer im Laborjournal: TLO-297.

Ausbeute: 463 mg (1.34 mmol, 92%).

R_f (CH:EE = 9:1): 0.34.

t_R (hart): 15.87/16.04 min (Diastereomeregemisch).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃), Diastereomere (α : β = 1:0.2):

δ [ppm] = 0.73 (s, 3H, H-20 β); 0.78 (s, 3H, H-20 α); 0.83 – 0.89 (m, 4H); 0.93 – 1.04 (m, 6H); 1.06 – 1.11 (m, 3H); 1.16 (s, CH₃); 1.17 (s, CH₃); 1.21 (s, CH₃); 1.25 (s, CH₃); 1.28 – 1.71 (m, 16H); 1.78 – 1.85 (m, 2H); 2.14 – 2.18 (m, 1H); 2.42 – 2.55 (m, 2H); 3.62, 3.63 (s, H-21 α , H-21 β); 9.59 (d, ⁴ $J_{22\beta,15}$ = 4.2 Hz, 1H, H-22 β); 9.82 (d, ⁴ $J_{22\alpha,15}$ = 1.0 Hz, 1H, H-22 α).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): Diastereomere α , β

δ [ppm] = 13.1, 13.2 (C20 α , C20 β); 18.86, 18.94 (C2 α , C2 β); 20.0, 20.2 (C11 α , C11 β); 21.72, 21.73 (C6 α , C6 β); 23.0, 26.5 (C17 α , C17 β); 28.8 (C18); 32.2 (CH₂); 33.5

(CH₂); 35.4 (CH₂); 38.0 (CH₂); 39.9 (CH₂); 40.0 (CH₂); 40.8 (CH₂); 41.2 (CH₂); 41.7 (CH₂); 43.3 (C); 43.4 (C); 43.68 (C); 43.72 (C); 43.8 (C); 44.3 (C); 51.1 (C₂₁); 55.3, 55.5 (CH); 55.8 (CH₂); 57.2 (CH); 58.4 (CH); 59.0 (CH₂); 60.4 (CH); 178.0 (C₁₉); 203.8, 205.0 (C_{22_α}, C_{22_β}).

MS (FD): $m/z = 346.6 [M]^+$.

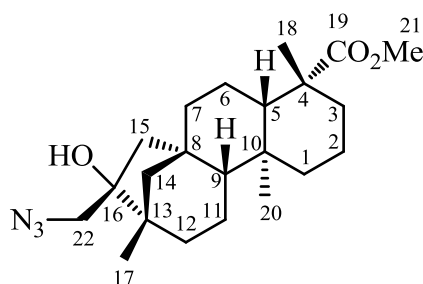
HRMS (ESI, pos. mode): m/z für C₂₂H₃₄NaO₃ [M+Na]⁺ berechnet: 369.2406

gefunden: 369.2413.

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = -51.0^\circ$ (c 1.00, CHCl₃).

Im Einklang mit dem in der Literatur beschriebenen strukturverwandten Kauranderivat^[142,143] zeigte sich der Aldehyd als instabil. Eine durchgeführte Elementaranalyse zeigte eine Inhomogenität der Substanz, weswegen die Bestimmung des Drehwertes hier lediglich bezüglich dessen Orientierung durchgeführt wurde und keinen verlässlichen Wert besitzt.

(-)-(16*R*)-16-Azidomethyl-16-hydroxy-*ent*-beyeran-19-säuremethylester **90**



Zu einer Lösung von **88** (1.00 g, 2.90 mmol) in DMF (150 mL) werden bei 25 °C Natriumazid (4.13 g, 62.1 mmol) gegeben und für zehn Tage bei 90 °C gerührt. Nach vollständigem Umsatz des Eduktes (bestimmt *via* Dünnschichtchromatographie) wird die Reaktionsmischung zwischen Eiswasser und Ethylacetat (jeweils 100 mL) fraktioniert und die wässrige Phase mit Ethylacetat (3 x 50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser (5 x 50 mL) sowie gesättigter Natriumchlorid-Lösung (1 x 50 mL) gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt und das Produkt ohne weitere Aufreinigung in der weiteren Synthese eingesetzt.

Referenznummer im Laborjournal: TLO-225.

R_f (CH:EE = 9:1): 0.19; quantitativer Umsatz des Eduktes.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3):

δ [ppm] = 0.72 (s, 3H, H-20); 0.82 (s, 3H, H-17); 0.86 – 1.08 (m, 5H); 1.16 (s, 3H, H-18); 1.21 – 1.37 (m, 2H); 1.40 – 1.52 (m, 2H); 1.56 – 1.89 (m, 9H); 1.98 (dd, $^2J_{15\alpha,15\beta} = 14.7$ Hz, $^4J_{15\alpha,14\alpha} = 1.8$ Hz, 1H, H-15 $_{\alpha}$); 2.16 (d, $^2J_{3\text{ax},3\text{eq}} = 14.0$ Hz, 1H, H-3 $_{\text{eq}}$); 3.15 (d, $^2J_{22,22'} = 11.8$ Hz, 1H, H-22); 3.42 (d, $^2J_{22,22''} = 11.7$ Hz, 1H, H-22 $'$); 3.62 (s, 3H, H-21).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3):

δ [ppm] = 13.1 (C20); 18.9 (C2); 20.6 (C17); 20.8 (C11); 21.7 (C6); 28.8 (C18); 36.7 (C12); 37.98 (C10); 38.02 (C3); 39.9 (C1); 41.3 (C13); 41.9 (C7); 43.7 (C8); 43.8 (C4); 46.9 (C15); 51.1 (C21); 55.4 (C14); 55.7, 57.0 (C5, C9); 60.9 (C22); 82.3 (C16); 178.0 (C19).

| | | |
|--|------------|-----------|
| HRMS (ESI, pos. mode): m/z für $\text{C}_{22}\text{H}_{35}\text{NaN}_3\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ | berechnet: | 412.2576 |
| | gefunden: | 412.2566. |

Elementaranalyse: $\text{C}_{22}\text{H}_{35}\text{N}_3\text{O}_3$ (389.53)

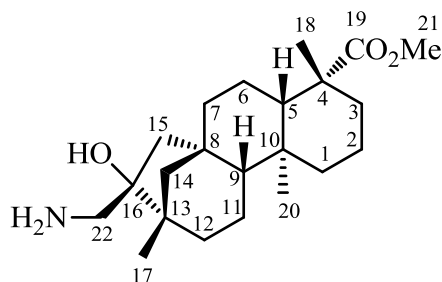
| | | | |
|-----------|---------|--------|---------|
| berechnet | C 67.83 | H 9.06 | N 10.79 |
| gefunden | C 69.35 | H 9.65 | N 9.69. |

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = -18.9^\circ$ (c 1.00, CHCl_3).

Leichte Abweichungen in der Elementaranalyse sind auf die fehlende Aufreinigung der Substanz in dieser Stufe zurückzuführen. Die Messung des Drehwertes dient hier somit lediglich zur Bestimmung von dessen Orientierung.

IR (v/cm^{-1} , ATR): 1240, 1743 $\text{v}(\text{-C=O})$, 2103 $\text{v}(\text{-N}_3)$.

(-)-(16*R*)-16-Aminomethyl-16-hydroxy-*ent*-beyeran-19-säuremethylester **91**



Zu einer Lösung von **90** (3.55 g, 9.12 mmol) in THF (150 mL) wird unter Argonatmosphäre Palladium auf Aktivkohle (10% Pd, 50% H₂O, 355 mg) gegeben. Die Argonatmosphäre wird durch Wasserstoffatmosphäre ersetzt und die Reaktionsmischung wird für vier Tage bei 25 °C gerührt. Nach vollständigem Umsatz des Eduktes (bestimmt *via* Dünnschichtchromatographie) wird die Reaktionsmischung über CeliteTM abfiltriert und mit Dichlormethan (150 mL) nachgespült. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt und das Produkt fällt als leicht gräulicher Feststoff an. Das Produkt wird ohne weitere Aufreinigung in der weiteren Synthese eingesetzt.

Referenznummer im Laborjournal: TLO-239.

R_f (CH:EE = 1:1): 0.02; quantitativer Umsatz des Eduktes.

Schmelzpunkt: 177 °C (Dichlormethan).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃):

δ [ppm] = 0.73 (s, 3H, H-20); 0.78 (s, 3H, H-17); 0.84 (dt, $^2J_{1ax,1eq} = ^3J_{1ax,2ax} = 13.4$ Hz, $^3J_{1ax,2eq} = 4.5$ Hz, 1H, H-1_{ax}); 0.93 – 1.10 (m, 5H); 1.15 (s, 3H, H-18); 1.25 – 1.45 (m, 6H); 1.50 – 1.60 (m, 2H); 1.63 – 1.90 (m, 6H); 2.03 (dd, $^2J_{15\alpha,15\beta} = 14.2$ Hz, $^4J_{15\alpha,14\alpha} = 2.7$ Hz, 1H, H-15 _{α}); 2.15 (d, $^2J_{3ax,3eq} = 13.5$ Hz, 1H, H-3_{eq}); 2.47 (d, $^2J_{22,22'} = 12.4$ Hz, 1H, H-22); 2.75 (d, $^2J_{22,22''} = 12.4$ Hz, 1H, H-22''); 3.61 (s, 3H, H-21).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃):

δ [ppm] = 13.2 (C20); 18.9 (C2); 20.8 (C11); 21.0 (C17); 21.8 (C6); 28.8 (C18); 37.0 (C12); 37.9 (C10); 38.0 (C3); 39.9 (C1); 41.0 (C13); 42.2 (C7); 43.68 (C8); 43.71 (C4); 47.4 (C15); 50.0 (C22); 51.1 (C21); 55.4 (C14); 55.9, 57.1 (C5, C9); 80.7 (C16); 178.1 (C19).

MS (ESI, pos. mode): $m/z = 364.3 [M+H]^+$, $386.3 [M+Na]^+$.

HRMS (ESI, pos. mode): m/z für $C_{22}H_{38}NO_3 [M+H]^+$ berechnet: 364.2852
 gefunden: 364.2841.

Elementaranalyse: $C_{22}H_{37}NO_3$ (363.53)

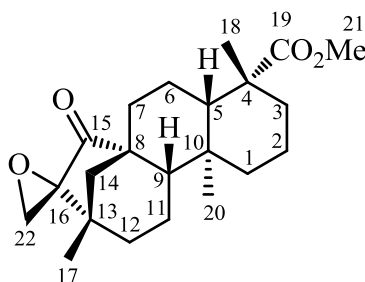
| | | | |
|-----------|---------|---------|---------|
| berechnet | C 72.69 | H 10.26 | N 3.85 |
| gefunden | C 70.94 | H 11.37 | N 2.92. |

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = -39.4^\circ$ (c 1.00, $CHCl_3$).

$[\alpha]_D^{20} = -37.7^\circ$ (c 1.00, MeOH).

Gewisse Abweichungen in der Elementaranalyse sind auf die fehlende Aufreinigung der Substanz in dieser Stufe zurückzuführen. Die Messung des Drehwertes dient hier somit lediglich zur Bestimmung von dessen Orientierung.

(+)-(16*R*)-16,22-Epoxy-15-oxo-*ent*-beyeran-19-säuremethylester **103**



Zu einer Lösung von **102**^[131] (1.00 g, 2.89 mmol) in DMF (150 mL) werden bei 0 °C Trimethylsulfoniumiodid (586 mg, 2.89 mmol) sowie Kalium-*tert*-butanolat (324 mg, 2.89 mmol) gegeben. Die Lösung wird auf 25 °C erwärmt und für drei Stunden gerührt. Anschließend wird die Reaktionslösung zwischen Wasser und Ethylacetat (jeweils 150 mL) fraktioniert. Die wässrige Phase wird mit Ethylacetat (1 x 150 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit Wasser (3 x 150 mL) und gesättigter Natriumchlorid-Lösung (1 x 150 mL) gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt und das Produkt säulenchromatographisch an

Kieselgel gereinigt (Büchi Chromatographiesystem, Eluent: Cyclohexan:Ethylacetat = 98:2 bis 95:5). Das Produkt fällt als farbloser Feststoff an.

Referenznummer im Laborjournal: TLO-321.

Ausbeute: 942 mg (2.61 mmol, 90%).

R_f (CH:EE = 4:1): 0.5.

t_R (hart): 16.38 min.

Schmelzpunkt: 154 °C (Ethylacetat).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3):

δ [ppm] = 0.61 (s, 3H, H-20); 0.84 (dt, $^2J_{1\text{ax},1\text{eq}} = ^3J_{1\text{ax},2\text{ax}} = 13.3$ Hz, $^3J_{1\text{ax},2\text{eq}} = 4.4$ Hz, 1H, H-1_{ax}); 0.90 (s, 3H, H-17); 0.99 (dt, $^2J_{3\text{ax},3\text{eq}} = ^3J_{3\text{ax},2\text{ax}} = 13.2$ Hz, $^3J_{2\text{eq},3\text{ax}} = 4.0$ Hz, 1H, H-3_{ax}); 1.08 (dd, $^3J_{5,6\text{ax}} = 12.8$ Hz, $^3J_{5,6\text{eq}} = 2.0$ Hz, 1H, H-5); 1.18 (s, 3H, H-18); 1.14 – 1.22 (m, 1H, H-7); 1.28 – 1.33 (m, 1H, H-9); 1.37 – 1.54 (m, 3H); 1.59 (s, 2H, H-14); 1.69 – 1.84 (m, 6H); 2.14 – 2.20 (m, 1H, H-3_{eq}); 2.20 – 2.31 (m, 1H); 2.90 (d, $^2J_{22,22'} = 6.5$ Hz, 1H, H-22); 3.02 (d, $^2J_{22,22'} = 6.5$ Hz, 1H, H-22'); 3.63 (s, 3H, H-21).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3):

δ [ppm] = 11.4 (C20); 19.0 (C2); 20.7, 20.9 (C6, C11); 22.5 (C17); 28.7 (C18); 33.8 (C7); 35.2 (C13); 35.9 (C12); 38.1 (C3); 38.5 (C10); 40.2 (C1); 43.7 (C4); 49.9 (C8); 50.1 (C14); 51.2 (C21); 51.3 (C22); 56.3 (C5); 57.8 (C9); 65.7 (C16); 177.9 (C19); 219.0 (C15).

MS (FD): $m/z = 360.6$ $[\text{M}]^+$.

HRMS (ESI, pos. mode): m/z für $\text{C}_{22}\text{H}_{32}\text{NaO}_4$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ berechnet: 383.2198

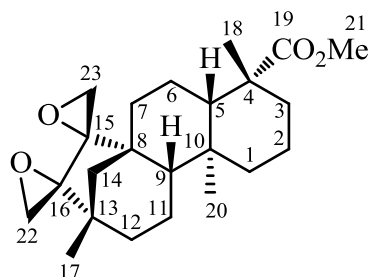
gefunden: 383.2193.

Elementaranalyse: $\text{C}_{22}\text{H}_{32}\text{O}_4$ (360.49)

berechnet C 73.30 H 8.95

gefunden C 73.13 H 9.10.

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = +4.7^\circ$ (c 1.00, CHCl_3).

(+)-(15*S*,16*R*)-15,22'-16,22-Diepoxy-*ent*-beyeran-19-säuremethylester 104

Zu einer Lösung von (+)-*ent*-15,16-Dioxobeyeran-19-säuremethylester **102**^[131] (1.0 g, 2.8 mmol) in DMF (150 mL) werden bei 0 °C Trimethylsulfoniumiodid (1.17 g, 5.7 mmol) sowie Kalium-*tert*-butanolat (648 mg, 5.7 mmol) gegeben. Die Lösung wird bei 25 °C gehalten und für drei Stunden gerührt. Anschließend wird die Reaktionslösung zwischen Wasser und Ethylacetat (jeweils 150 mL) fraktioniert. Die wässrige Phase wird mit Ethylacetat (1 x 150 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit Wasser (2 x 150 mL) und gesättigter Natriumchlorid-Lösung (1 x 150 mL) gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt und das Produkt säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (Büchi Chromatographiesystem, Eluent: Cyclohexan:Ethylacetat = 98:2 bis 96:5). Das Produkt fällt als farbloser Feststoff an.

Referenznummer im Laborjournal: TLO-317.

Ausbeute: 626 mg (1.67 mmol, 60%).

R_f (CH:EE = 9:1): 0.09.

t_R (hart): 17.28 min.

Schmelzpunkt: 168 °C (Ethylacetat).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃):

δ [ppm] = 0.82 (s, 6H, H-20, H-17); 0.88 – 1.05 (m, 3H); 1.13 (s, 3H, H-18); 1.20 – 1.29 (m, 2H); 1.31 – 1.36 (m, 2H); 1.38 – 1.45 (m, 2H); 1.60 – 1.70 (m, 4H); 1.71 – 1.80 (m, 3H); 1.83 – 1.90 (m, 1H); 2.14 – 2.19 (m, 1H); 2.43 (d, ² J = 5.1 Hz, 1H, H-22 oder H-23); 2.46 (d, ² J = 4.5 Hz, 1H, H-22 oder H-23); 2.76 (d, ² J = 4.5 Hz, 1H, H-22' oder H-23'); 3.01 (d, ² J = 5.2 Hz, 1H, H-22' oder H-23'); 3.59 (s, 3H, H-21).

^{13}C -NMR (75 MHz, CDCl_3):

δ [ppm] = 12.9 (C20); 19.4 (C2); 19.8 (C11); 20.5 (C6); 23.1 (C17); 28.8 (C18); 37.0 (C12); 37.1 (C10); 37.6 (C13); 38.0 (C3); 38.1 (C1); 40.4 (C7); 41.9 (C8); 43.6 (C4); 49.4, 50.1 (C22, C23); 51.1 (C21); 52.6 (C14); 57.7, 58.1 (C5, C9); 65.6, 67.3 (C15, C16); 177.8 (C19).

MS (FD): $m/z = 374.6$ $[\text{M}]^+$.

HRMS (ESI, pos. mode): m/z für $\text{C}_{23}\text{H}_{34}\text{NaO}_4$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ berechnet: 397.2355

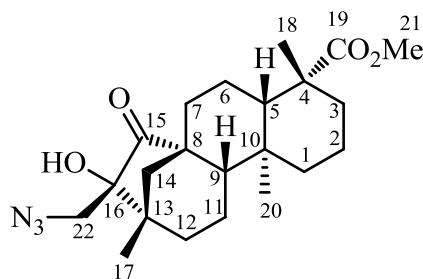
gefunden: 397.2357.

Elementaranalyse: $\text{C}_{23}\text{H}_{34}\text{O}_4$ (374.51) berechnet C 73.76 H 9.15

gefunden C 73.51 H 9.15.

Drehwert: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +20.9^\circ$ (c 1.00, CHCl_3).

(+)-(16R)-16-Azidomethyl-16-hydroxy-15-oxo-*ent*-beyeran-19-säuremethylester 145



Zu einer Lösung von **103** (300 mg, 0.83 mmol) in DMF (70 mL) wird bei 25 °C Natriumazid (1.11 g, 8.3 mmol) gegeben und für zwei Tage bei 80 °C gerührt. Nach vollständigem Umsatz des Eduktes (bestimmt *via* Dünnschichtchromatographie) wird die Reaktionsmischung zwischen Eiswasser und Ethylacetat (jeweils 50 mL) fraktioniert und die wässrige Phase mit Ethylacetat (2 x 50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser (2 x 50 mL) sowie gesättigter Natriumchlorid-Lösung (1 x 50 mL) gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt und das Produkt ohne weitere Aufreinigung in der weiteren Synthese eingesetzt.

Referenznummer im Laborjournal: TLO-300.

R_f (CH:EE = 9:1): 0.12; quantitativer Umsatz des Eduktes.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3):

δ [ppm] = 0.66 (s, 3H, H-20); 0.82 (dt, $^2J_{1\text{ax},1\text{eq}} = ^3J_{1\text{ax},2\text{ax}} = 13.1$ Hz, $^3J_{1\text{ax},2\text{eq}} = 4.2$ Hz, 1H, H-1_{ax}); 0.94 – 1.00 (m, 1H, H-3_{ax}); 1.03 (s, 3H, H-17); 1.04 – 1.09 (m, 1H); 1.18 (s, 3H, H-18); 1.14 – 1.30 (m, 3H); 1.33 – 1.46 (m, 4H); 1.64 – 1.76 (m, 3H); 1.78 – 1.87 (m, 2H); 2.01 – 2.05 (m, 1H); 2.15 – 2.32 (m, 2H); 3.32 (d, $^2J_{22,22'} = 12.6$ Hz, 1H, H-22); 3.39 (d, $^2J_{22,22'} = 12.6$ Hz, 1H, H-22'); 3.65 (s, 3H, H-21).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3):

δ [ppm] = 11.2 (C20); 18.9 (C2); 20.9 (C11); 21.3 (C17); 21.4 (C6); 28.7 (C18); 33.8 (C7); 36.3 (C12); 38.1 (C3); 38.5 (C10); 40.4 (C1); 40.8 (C13); 43.7 (C4); 49.8 (C14); 49.9 (C8); 51.2 (C21); 54.7 (C22); 56.3, 58.2 (C5, C9); 80.8 (C16); 177.9 (C19); 219.0 (C15).

MS (FD): $m/z = 403.5$ $[\text{M}]^+$.

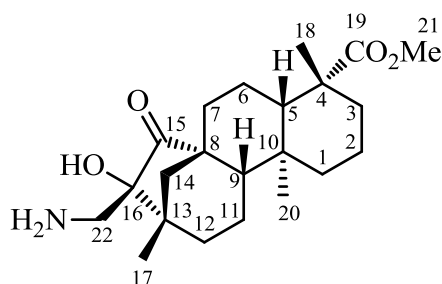
| | | |
|--|------------|-----------|
| HRMS (ESI, pos. mode): m/z für $\text{C}_{22}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{NaO}_4$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ | berechnet: | 426.2369 |
| | gefunden: | 426.2373. |

Elementaranalyse: $\text{C}_{22}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_4$ (403.52)

| | | | |
|-----------|---------|--------|---------|
| berechnet | C 65.48 | H 8.24 | N 10.41 |
| gefunden | C 65.06 | H 9.04 | N 9.83. |

Drehwert: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +16.0^\circ$ (c 1.00, CHCl_3).

**(-)-(16R)-16-Aminomethyl-16-hydroxy-15-oxo-ent-beyeran-19-säuremethyl-
ester 105**



Zu einer Lösung von **145** (335 mg, 0.83 mmol) in THF (100 mL) wird unter Argonatmosphäre Palladium auf Aktivkohle (10% Pd, 50% H₂O, 34 mg) gegeben. Die Argonatmosphäre wird durch Wasserstoffatmosphäre ersetzt und die Reaktion wird für drei Stunden bei 25 °C gerührt. Nach vollständigem Umsatz des Eduktes (bestimmt *via* Dünnschichtchromatographie) wird die Reaktionsmischung über CeliteTM abfiltriert und mit Dichlormethan (50 mL) nachgespült. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt und das Produkt fällt als farbloser, glasartiger Feststoff an.

Referenznummer im Laborjournal: TLO-301.

R_f (CH:EE = 1:1): 0.01; quantitativer Umsatz des Eduktes.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃):

δ [ppm] = 0.66 (s, 3H, H-20); 0.77 – 0.87 (m, 1H, H-1_{ax}); 0.93 (s, 3H, H-17); 0.98 – 1.12 (m, 3H); 1.17 (s, 3H, H-18); 1.20 – 1.55 (m, 6H); 1.62 – 1.87 (m, 5H); 2.04 – 2.30 (m, 3H); 2.75 (bs, 4H); 3.64 (s, 3H, H-21).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃):

δ [ppm] = 11.3 (C20); 18.9 (C2); 21.0 (C11); 21.1 (C17); 21.4 (C6); 28.7 (C18); 34.3 (C7); 36.6 (C12); 38.1 (C3); 38.5 (C10); 40.36 (C1); 40.38 (C13); 43.67 (C22); 43.70 (C4); 49.50 (C14); 49.54 (C8); 51.2 (C21), 56.3, 58.2 (C5, C9); 79.0 (C16); 178.0 (C19); 215.6 (C15).

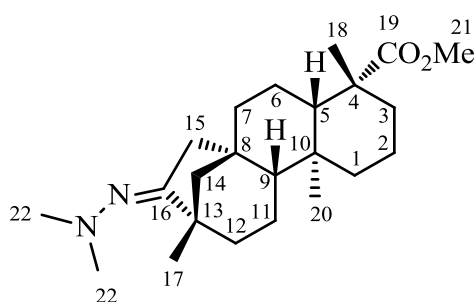
MS (FD): m/z = 378.6 [M+H]⁺. (Abweichung von der HRMS liegt innerhalb des Fehlerbereichs des Messinstruments)

HRMS (ESI, pos. mode): m/z für $C_{22}H_{36}NO_4$ $[M+H]^+$ berechnet: 378.2644
gefunden: 378.2657.

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = -1.1^\circ$ (c 1.00, $CHCl_3$).

Nach Aufarbeitung der Reaktion konnte das Produkt lediglich in Form eines grünlichen, glasartigen Feststoffes erhalten werden. Dünnschichtchromatographische Reaktionskontrollen zeigten neben der vollständigen Umsetzung des Eduktes ebenfalls das Vorhandensein von Verunreinigungen im Produkt. Aus diesem Grund wurde auf eine Elementaranalyse gänzlich verzichtet; die Messung des Drehwertes dient somit lediglich zur Bestimmung von dessen Orientierung. Aufgrund des sehr geringen Wertes ist jedoch auch diese als nicht verlässlich zu betrachten.

(-)-16-*N,N*-Dimethylhydrazon-*ent*-beyeran-19-säuremethylester 116



Zu einer Lösung von (-)-Isosteviolmethylester **11** (2.0 g, 6 mmol) in Toluol (100 mL) werden *N,N*-Dimethylhydrazin (2.4 mL, 12.6 mmol) sowie Trifluoressigsäure (0.05 mL) gegeben. Die Reaktionsmischung wird für vier Tage unter Rückfluss am Wasserabscheider erhitzt. Nach Abkühlen auf 25 °C wird die Lösung zwischen gesättigter Natriumhydrogen-carbonat-Lösung und EtOAc (jeweils 100 mL) fraktioniert. Die wässrige Phase wird mit EtOAc extrahiert (2 x 50 mL) und die vereinigten organischen Phasen mit Wasser (5 x 50 mL) und gesättigter Natriumchlorid-Lösung (1 x 50 mL) gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt und das Produkt säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (Eluent: Cyclohexan:Ethylacetat = 95:5 bis 9:1). Das Produkt fällt als farbloser schaumartiger Feststoff an.

Referenznummer im Laborjournal: TLO-408.

Ausbeute: 1.65 g (4.4 mmol, 73%).

R_f (CH:EE = 4:1): 0.14.

t_R (hart): 15.61 min.

Schmelzpunkt: 73 °C (Ethylacetat).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3):

δ [ppm] = 0.69 (s, 3H, H-20); 0.84 (dt, $^2J_{1\text{ax},1\text{eq}} = ^3J_{1\text{ax},2\text{ax}} = 13.0$ Hz, $^3J_{1\text{ax},2\text{eq}} = 4.1$ Hz, 1H, H-1_{ax}); 0.91 – 0.97 (m, 1H, H-3_{ax}); 1.00 – 1.01 (m, 1H); 1.03 (s, 3H, H-17); 1.05 – 1.09 (m, 2H); 1.13 (s, 3H, H-18); 1.14 – 1.18 (m, 1H); 1.30 – 1.44 (m, 4H); 1.50 – 1.59 (m, 3H); 1.63 – 1.68 (m, 2H); 1.71 – 1.84 (m, 2H); 1.90 (d, $^2J_{6\text{ax},6\text{eq}} = 18.3$ Hz, 1H, H-6_{eq}); 2.12 (d, $^2J_{3\text{ax},3\text{eq}} = 13.3$ Hz, 1H, H-3_{eq}); 2.42 (s, 6H, H-22); 2.91 (dd, $^2J_{15\alpha,15\beta} = 18.2$ Hz, $^4J_{15\alpha,14\alpha} = 3.3$ Hz, 1H, H-15_α); 3.58 (s, 3H, H-21).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3):

δ [ppm] = 13.1 (C20); 18.8 (C2); 20.4 (C11); 21.6 (C6); 22.3 (C17); 28.6 (C18); 37.9 (C10); 38.0 (C12); 39.5, 39.6, 39.8 (C1, C3, C7); 40.5 (C13); 41.0 (C15); 43.7, 43.9 (C4, C8); 47.1 (C22); 51.1 (C21); 54.8 (C5 oder C9); 55.6 (C14); 57.0 (C5 oder C9); 177.9 (C19); 180.0 (C16).

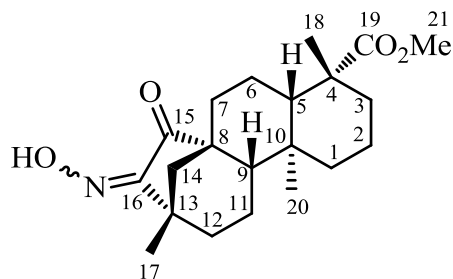
MS (ESI, pos. mode): $m/z = 375.34$ [M+H]⁺.

| | | |
|--|------------|-----------|
| HRMS (ESI, pos. mode): m/z für $\text{C}_{23}\text{H}_{39}\text{N}_2\text{O}_2$ [M+H] ⁺ | berechnet: | 375.3012 |
| | gefunden: | 375.3013. |

Elementaranalyse: $\text{C}_{23}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O}_2$ (374.56)

| | | | |
|-----------|---------|---------|---------|
| berechnet | C 73.75 | H 10.23 | N 7.48 |
| gefunden | C 73.50 | H 10.42 | N 7.35. |

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = -92.5^\circ$ (c 1.00, CHCl_3).

(+)-16-Hydroxyimino-15-oxo-*ent*-beyeran-19-säuremethylester 117

Zu einer Lösung von **102** (500 mg, 1.45 mmol) in Ethanol (10 mL) werden bei 25 °C Hydroxylammoniumchlorid (198 mg, 2.9 mmol), Natriumcarbonat (309 mg, 2.9 mmol) und Wasser (10 mL) gegeben. Die Mischung wird für 16 Stunden bei 25 °C gerührt. Nun wird Ethanol unter vermindertem Druck entfernt und die wässrige Phase mit TBME (2 x 100 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung (50 mL) gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt und das Produkt säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (Büchi Chromatographie-System, Eluent: Cyclohexan:Ethylacetat = 98:2). Das Produkt fällt als farbloser Feststoff an.

Referenznummer im Laborjournal: TLO-303.

Ausbeute: 324 mg (0.9 mmol, 62%).

R_f (CH:EE = 4:1): 0.21.

t_R (hart): 16.95/17.18 min (Doppelbindungsisomere).

Schmelzpunkt: 180 °C (Ethylacetat).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): Doppelbindungsisomere ($\alpha:\beta = 1:0.94$)

δ [ppm] = 0.57, 0.62 (je s, je 3H, H-20 $_{\alpha}$, H-20 $_{\beta}$); 0.81 – 1.16 (m, 10 H); 1.18 (s, 3H, CH $_3$); 1.19 (s, 3H, CH $_3$); 1.20 (s, 3H, CH $_3$); 1.22 – 1.35 (m, 4H); 1.36 – 1.40 (m, 3H); 1.42 (s, 3H, CH $_3$); 1.44 – 1.62 (m, 3H); 1.63 – 1.73 (m, 4H); 1.76 – 1.94 (m, 8H); 2.13 – 2.36 (m, 4H); 3.64, 3.66 (je s, je 3H, H-21 $_{\alpha}$, H-21 $_{\beta}$).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): Doppelbindungsisomere α,β

δ [ppm] = 11.4, 11.6 (C20 $_{\alpha}$, C20 $_{\beta}$); 18.9, 19.0 (C2 $_{\alpha}$, C2 $_{\beta}$); 20.8 (C6 $_{\alpha}$, C6 $_{\beta}$); 21.0, 21.2 (C11 $_{\alpha}$, C11 $_{\beta}$); 22.5, 22.9 (C17 $_{\alpha}$, C17 $_{\beta}$); 28.70, 28.73 (C18 $_{\alpha}$, C18 $_{\beta}$); 33.4, 33.7

(C7_α, C7_β); 36.4 (C12_α oder C12_β); 37.9, 38.1 (C3_α, C3_β); 38.5, 38.7 (C10_α, C10_β); 39.6 (C12_α oder C12_β); 39.86, 39.91 (C1_α, C1_β); 40.6, 42.0 (C13_α, C13_β); 43.69, 43.72 (C4_α, C4_β); 50.5 (C8_α oder C8_β); 51.26 (C14_α oder C14_β); 51.30 (C21_α, C21_β); 51.5 (C8_α oder C8_β); 51.9 (C14_α oder C14_β); 56.2, 56.4, 57.4, 58.3 (C5_α, C5_β, C9_α, C9_β); 157.9, 160.0 (C16_α, C16_β); 177.7, 177.8 (C19_α, C19_β); 207.4, 210.7 (C15_α, C15_β).

MS (FD): $m/z = 361.6 [M]^+$.

HRMS (ESI, pos. mode): m/z für C₂₁H₃₁NaNO₄ [M+Na]⁺ berechnet: 384.2151
 gefunden: 384.2153.

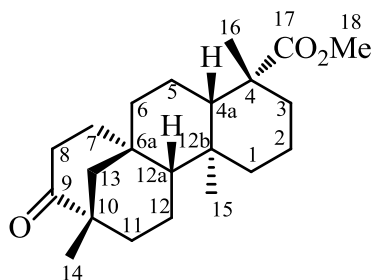
Elementaranalyse: C₂₁H₃₁NO₄ (361.48)

| | | | |
|-----------|---------|--------|---------|
| berechnet | C 69.78 | H 8.64 | N 3.87 |
| gefunden | C 69.76 | H 8.56 | N 3.80. |

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = +42.4^\circ$ (c 1.00, CHCl₃).

6.3.2 Reaktionen am ringerweiterten Gerüst

(-)-(4*R*,4*aS*,6*aR*,10*S*,12*aR*,12*bS*)-9-Oxo-4,10,12b-trimethyltetradecahydro-1*H*-6*a*,10-methanocycloocta[*a*]naphthalin-4-carbonsäuremethylester **92**



Zu einer Suspension von **91** (0.2 g, 0.55 mmol) in Essigsäure (10% in Wasser, 5mL) wird bei 0 °C Natriumnitrit (55 mg, 0.8 mmol) gegeben. Die Suspension wird für 30 Minuten bei 0 °C und anschließend weitere drei Stunden bei 25 °C gerührt. Anschließend wird die Mischung zwischen 10%iger wässriger Natriumcarbonat-Lösung und Ethylacetat (jeweils 50 mL) fraktioniert und die wässrige Phase mit Ethylacetat (2 x 50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser (2 x 50 mL) und gesättigter Natriumchlorid-Lösung (1 x 50 mL) gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt und das Produkt säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (Eluent: Cyclohexan:Ethylacetat = 95:5). Das Produkt fällt als farbloser Feststoff an.

Referenznummer im Laborjournal: TLO-231.

Ausbeute: 127 mg (0.37 mmol, 67% [über 3 Stufen ausgehend von **88**]).

R_f (CH:EE = 9:1): 0.23.

t_R (hart): 16.47 min.

Schmelzpunkt: 168 °C (Ethylacetat).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3):

δ [ppm] = 0.72 (s, 3H, H-15); 0.81 – 0.94 (m, 1H, H-1_{ax}); 0.96 (s, 3H, H-14); 1.00 – 1.14 (m, 3H); 1.18 (s, 3H, H-16); 1.20 – 1.30 (m, 3H); 1.38 – 1.92 (m, 11H); 2.13 – 2.26 (m, 3H); 2.39 – 2.51 (m, 1H); 3.63 (s, 3H, H-18).

^{13}C -NMR (75 MHz, CDCl_3):

δ [ppm] = 13.3 (C15); 18.9, 20.0, 20.6 (C2, C5, C12); 24.7 (C16); 28.7 (C14); 29.4 (C7); 34.3 (C); 37.9 (C); 38.0 (CH_2); 38.2 (CH_2); 38.5 (CH_2); 39.8 (CH_2); 43.8 (C); 44.3 (C8); 45.4 (C); 51.2 (C18); 51.3 (C13); 57.6, 57.8 (C4a, C12a); 177.8 (C17); 219.3 (C9).

MS (FD): $m/z = 346.5$ [M] $^{+\bullet}$.

HRMS (ESI, pos. mode): m/z für $\text{C}_{22}\text{H}_{34}\text{NaO}_3$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$ berechnet: 369.2406

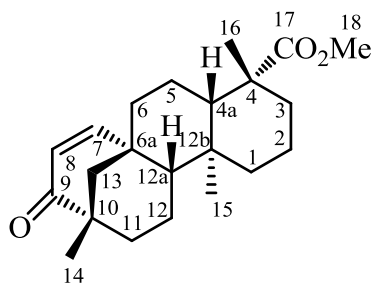
gefunden: 369.2411.

Elementaranalyse: $\text{C}_{22}\text{H}_{34}\text{O}_3$ (346.50) berechnet C 76.26 H 9.89

gefunden C 75.89 H 10.25.

Drehwert: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -49.2^\circ$ (c 1.00, CHCl_3).

(+)-(4*R*,4*aS*,6*aR*,10*S*,12*aR*,12*bS*)-9-Oxo-4,10,12*b*-trimethyldodecahydro-1*H*-7,8-en-6*a*,10-methanocycloocta[*a*]naphthalin-4-carbonsäuremethylester **94**



Zu einer Lösung von **92** (133 mg, 0.39 mmol) in *p*-Xylol (10 mL) wird Selendioxid (56 mg, 0.69 mmol) gegeben und für 16 Stunden auf 145 °C erhitzt. Die Reaktionslösung wird anschließend über CeliteTM abfiltriert und mit Dichlormethan (50 mL) nachgespült. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt und das Produkt säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (Eluent: Cyclohexan:Ethylacetat = 95:5). Das Produkt fällt als gelber Feststoff an.

Referenznummer im Laborjournal: TLO-236.

Ausbeute: 46 mg (0.13 mmol, 33%).

R_f (CH:EE = 9:1): 0.26.

t_R (hart): 16.36 min.

Schmelzpunkt: 193 °C (Ethylacetat).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3):

δ [ppm] = 0.51 (s, 3H, H-15); 0.86 – 0.98 (m, 1H, H-1_{ax}); 1.00 (s, 3H, H-14); 1.03 – 1.07 (m, 1H, H-3_{ax}); 1.13 – 1.18 (m, 2H); 1.19 (s, 3H, H-16); 1.21 – 1.27 (m, 3H); 1.40 – 1.47 (m, 1H); 1.60 – 1.78 (m, 5H); 1.80 – 2.05 (m, 4H); 2.17 (d, $^2J_{3\text{eq},3\text{ax}}$ = 14.2 Hz, 1H, H-3_{eq}); 3.63 (s, 3H, H-18); 6.05 (d, $^3J_{7,8}$ = 10.1 Hz, 1H, H-8); 6.92 (dd, $^3J_{7,8}$ = 10.1 Hz, $^4J_{7,13}$ = 2.0 Hz, 1H, H-7).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3):

δ [ppm] = 13.9 (C15); 19.2, 19.3, 19.5 (C2, C5, C12); 24.3 (C16); 28.7 (C14); 37.2 (CH₂); 37.4 (C); 37.9 (CH₂); 38.2 (C); 39.3 (CH₂); 39.4 (CH₂); 43.2 (C); 43.8 (C); 51.3 (C18); 52.9 (C13); 55.5, 56.7 (C4a, C12a); 129.8 (C8); 154.3 (C7); 177.6 (C17); 205.3 (C9).

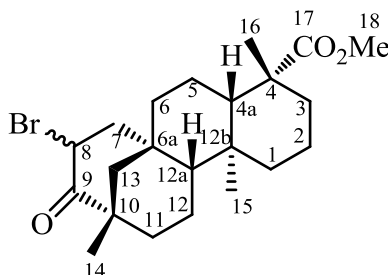
MS (ESI, pos. mode): m/z = 345.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

| | | |
|--|------------|-----------|
| HRMS (ESI, pos. mode): m/z für $\text{C}_{22}\text{H}_{32}\text{NaO}_3$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ | berechnet: | 367.2249 |
| | gefunden: | 367.2237. |

| | | | |
|---|-----------|---------|---------|
| Elementaranalyse: $\text{C}_{22}\text{H}_{32}\text{O}_3$ (344.49) | berechnet | C 76.70 | H 9.36 |
| | gefunden | C 76.02 | H 9.53. |

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = +106.5^\circ$ (c 1.00, CHCl_3).

(-)-(4*R*,4*aS*,6*aR*,10*S*,12*aR*,12*bS*)-8-Brom-9-oxo-4,10,12b-trimethyltetra-decahydro-1*H*-6*a*,10-methanocycloocta[*a*]naphthalin-4-carbonsäure-methylester **95**



92 (1.17 g, 3.4 mmol) wird im Mörser mit *N*-Bromsuccinimid (596 mg, 3.35 mmol) sowie *p*-Toluolsulfonsäure Monohydrat (68 mg, 0.34 mmol) verrieben. Die Mischung wird anschließend zum Schmelzen gebracht (145 °C) und für 20 Minuten in der Schmelze erhitzt. Nach Abkühlen auf 25 °C wird die Reaktionsmischung zwischen Ethylacetat und Wasser (jeweils 50 mL) fraktioniert und die wässrige Phase mit Ethylacetat (2 x 50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser (2 x 50 mL) und gesättigter Natriumchlorid-Lösung (1 x 50 mL) gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt und das Produkt säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (Eluent: Cyclohexan:Ethylacetat = 95:5). Das Produkt fällt als farbloser Feststoff an.

Referenznummer im Laborjournal: TLO-251.

Ausbeute: 1.2 g (2.81 mmol, 83%).

R_f (CH:EE = 9:1): 0.33.

t_R (hart): 18.37/18.57 (Diastereomere).

Schmelzpunkt: 172 °C (Ethylacetat).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): Diastereomere ($\alpha:\beta = 1:0.7$)

δ [ppm] = 0.65 (s, 3H, H-15 $_{\alpha}$); 0.79 (s, 3H, H-15 $_{\beta}$); 0.84 – 1.02 (m, 5H); 1.03 (s, 3H, H-14 $_{\alpha}$); 1.04 – 1.10 (m, 3H); 1.12 (s, 3H, H-14 $_{\beta}$); 1.14 – 1.16 (m, 1H); 1.18 (s, 3H, H-16 $_{\alpha}$); 1.19 (s, 3H, H-16 $_{\beta}$); 1.20 – 1.48 (m, 8H); 1.55 – 1.63 (m, 3H); 1.68 – 1.94 (m, 11H); 1.99 – 2.28 (m, 8H); 3.03 (ddd, $^2J_{7\beta,7\beta'} = 15.1$ Hz, $^3J_{7\beta,8\beta} = 7.2$ Hz, $^4J_{7\beta,13\beta} = 3.0$ Hz, 1H, H-7 $_{\beta}$); 3.64 (s, 3H, H-18 $_{\alpha}$); 3.66 (s, 3H, H-18 $_{\beta}$);

4.73 (dd, ${}^3J_{7\beta,8\beta} = 7.2$ Hz, ${}^3J_{7\beta',8\beta} = 9.5$ Hz, 1H, H-8 $_{\beta}$); 4.94 (dd, ${}^3J_{7\alpha,8\alpha} = 9.2$ Hz, ${}^3J_{7\alpha',8\alpha} = 12.7$ Hz, 1H, H-8 $_{\alpha}$).

${}^{13}\text{C}$ -NMR (100 MHz, CDCl_3): Diastereomere α, β

δ [ppm] = 13.2, 13.5 (C15 $_{\alpha}$, C15 $_{\beta}$); 18.7, 18.9, 19.8, 20.0, 20.2, 21.1 (C2 $_{\alpha}$, C2 $_{\beta}$, C5 $_{\alpha}$, C5 $_{\beta}$, C12 $_{\alpha}$, C12 $_{\beta}$); 25.2, 26.0 (C14 $_{\alpha}$, C14 $_{\beta}$); 28.67, 28.74 (C16 $_{\alpha}$, C16 $_{\beta}$); 36.6 (C); 37.2 (C); 37.5 (CH $_2$); 37.8 (C); 37.90 (CH $_2$); 37.93 (CH $_2$); 38.9 (CH $_2$); 39.5 (CH $_2$); 39.6 (CH $_2$); 39.8 (CH $_2$); 43.5 (CH $_2$); 43.7 (C); 43.8 (CH $_2$); 43.9 (CH $_2$); 46.3 (C); 46.4 (C); 48.4 (CH $_2$); 51.3 (C18 $_{\alpha}$, C18 $_{\beta}$); 51.5 (CH $_2$); 51.9, 54.9 (C8 $_{\alpha}$, C8 $_{\beta}$); 56.8, 57.0, 57.6, 58.4 (C4a $_{\alpha}$, C4a $_{\beta}$, C12a $_{\alpha}$, C12a $_{\beta}$); 177.7 (C17 $_{\alpha}$, C17 $_{\beta}$); 207.8, 209.9 (C9 $_{\alpha}$, C9 $_{\beta}$).

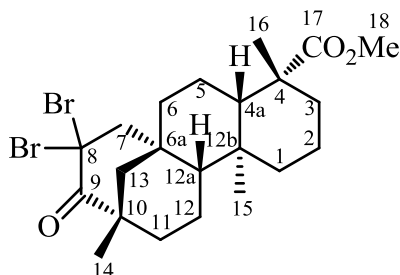
MS (FD): m/z (%) = 424.3, 426.3 (73, 100) $[\text{M}+\text{H}]^+$.

HRMS (ESI, pos. mode): m/z für $\text{C}_{22}\text{H}_{33}{}^{79}\text{BrNaO}_3$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ berechnet: 447.1511
gefunden: 447.1527.

Elementaranalyse: $\text{C}_{22}\text{H}_{33}\text{BrO}_3$ (425.40) berechnet C 62.11 H 7.82
gefunden C 62.18 H 8.01.

Drehwert: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -40.7^\circ$ (c 1.00, CHCl_3).

(+)-(4*R*,4*aS*,6*aR*,10*S*,12*aR*,12*bS*)-8,-Dibrom-9-oxo-4,10,12*b*-trimethyl-tetradecahydro-1*H*-6*a*,10-methanocycloocta[*a*]naphthalin-4-carbonsäuremethylester **97**



Die Synthese des einfach bromierten Substrates **95** nach oben beschriebener Vorschrift führt zur Bildung des Nebenproduktes **97**, dessen Ausbeute auf 1% reduziert werden konnte.

Ausbeute: 14 mg (0.03 mmol, 1%).

R_f (CH:EE = 9:1): 0.43.

Schmelzpunkt: 165 °C (Ethylacetat).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3):

δ [ppm] = 0.65 (s, 3H, H-15); 0.78 – 0.90 (m, 3H); 0.94 – 1.11 (m, 2H); 1.14 – 1.16 (m, 1H); 1.18 (s, 3H, H-14); 1.21 – 1.24 (m, 1H); 1.26 (s, 3H, H-16); 1.37 – 1.46 (m, 1H); 1.59 – 1.90 (m, 7H); 1.99 – 2.06 (m, 1H); 2.17 (d, $^2J_{3\text{ax},3\text{eq}} = 13.2$ Hz, 1H, H-3_{eq}); 2.90 (dd, $J = 2.8$ Hz, 14.0 Hz, 1H); 3.04 (d, $^2J_{7\alpha,7\beta} = 17.1$ Hz, 1H, H-7 _{α}); 3.40 (d, $^2J_{7\alpha,7\beta} = 17.1$ Hz, 1H, H-7 _{β}); 3.65 (s, 3H, H-18).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3):

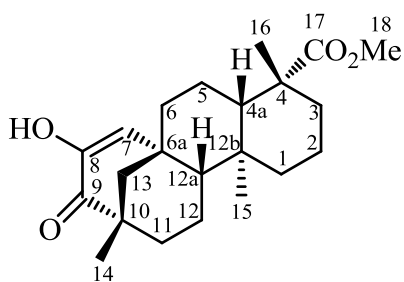
δ [ppm] = 13.4 (C15); 18.7, 19.7, 20.8 (C2, C5, C12); 27.2, 28.7 (C14, C16); 36.9 (C); 37.6 (C); 37.8 (CH₂); 39.6 (CH₂); 41.3 (CH₂); 43.7 (C); 43.8 (CH₂); 45.1 (C); 46.5 (CH₂); 51.3 (C7); 51.4 (C18); 56.9, 59.3 (C4a, C12a); 65.8 (C8); 177.6 (C17); 202.1 (C9).

MS (ESI, pos. mode): m/z (%) = 525.1, 527.1, 529.1 (31, 82, 28) $[\text{M}+\text{Na}]^+$; 1029.2, 1031.2, 1033.2 (49, 100, 48) $[2\text{M}+\text{Na}]^+$.

| | | | |
|--|------------|-----------|---------|
| HRMS (ESI, pos. mode): m/z für $C_{22}H_{32}^{79}Br_2NaO_3 [M+Na]^+$ | berechnet: | 525.0616 | |
| | gefunden: | 525.0624. | |
| Elementaranalyse: $C_{22}H_{32}Br_2O_3$ (504.3) | berechnet | C 52.40 | H 6.40 |
| | gefunden | C 52.75 | H 6.32. |

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = +38.9^\circ$ (c 1.00, $CHCl_3$).

(+)-(4*R*,4*aS*,6*aR*,10*S*,12*aR*,12*bS*)-8-Hydroxy-9-oxo-4,10,12*b*-trimethyldodecahydro-1*H*-7,8-en-6*a*,10-methanocycloocta[*a*]naphthalin-4-carbonsäuremethylester **99**



Zu einer Lösung von **95** (711 mg, 1.7 mmol) in DMF (120 mL) werden bei 25 °C Natriumhydroxid (2.5 M, 33 mL) tropfenweise hinzugegeben. Die Lösung wird bei 25 °C für fünf Stunden gerührt. Anschließend wird die Reaktionslösung zwischen 1M HCl und Ethylacetat (jeweils 150 mL) fraktioniert. Die wässrige Phase wird mit Ethylacetat (1 x 100 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit Wasser (2 x 150 mL) und gesättigter Natriumchlorid-Lösung (1 x 100 mL) gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt und das Produkt säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (Büchi Chromatographie-System, Eluent: Cyclohexan:Ethylacetat = 97:3 bis 95:5). Das Produkt fällt als farbloser Feststoff an.

Referenznummer im Laborjournal: TLO-266.

Ausbeute: 426 mg (1.18 mmol, 69%).

R_f (CH:EE = 9:1): 0.26.

t_R (hart): 16.54 min.

Schmelzpunkt: 148 °C (Ethylacetat).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3):

δ [ppm] = 0.56 (s, 3H, H-15); 0.86 – 1.02 (m, 3H); 1.07 (s, 3H, H-14); 1.12 - 1.17 (m, 2H); 1.20 (s, 3H, H-16); 1.21 – 1.29 (m, 3H); 1.40 – 1.47 (m, 1H); 1.58 – 1.96 (m, 8H); 2.18 (d, $^2J_{3_{\text{ax}},3_{\text{eq}}} = 13.5$ Hz, 1H, H-3_{eq}); 3.64 (s, 3H, H-18); 5.95 (s, 1H, OH); 6.11 (d, $^4J_{7,13} = 1.8$ Hz, 1H, H-7).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3):

δ [ppm] = 13.7 (C15); 19.1 (C2); 19.4 (C5); 19.5 (C11); 24.2 (C14); 28.7 (C16); 36.4 (C); 36.8 (CH₂); 37.4 (C); 38.1 (CH₂); 39.5 (CH₂); 40.6 (CH₂); 42.3 (C); 43.8 (C); 51.3 (C18); 53.4 (C13); 55.0, 56.8 (C4a, C12a); 122.3 (C7); 147.4 (C8); 177.7 (C17); 200.9 (C9).

MS (ESI, pos. mode): $m/z = 383.2$ [M+Na]⁺, 743.4 [2M+Na]⁺.

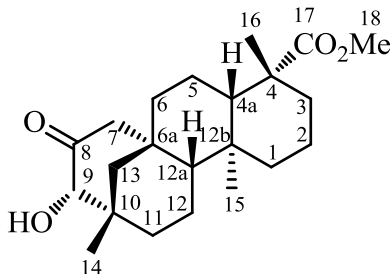
HRMS (ESI, pos. mode): m/z für $\text{C}_{22}\text{H}_{32}\text{NaO}_4$ [M+Na]⁺ berechnet: 383.2198

gefunden: 383.2216.

| | | | |
|---|-----------|---------|---------|
| Elementaranalyse: $\text{C}_{22}\text{H}_{32}\text{O}_4$ (360.49) | berechnet | C 73.30 | H 8.95 |
| | gefunden | C 73.39 | H 8.85. |

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = +67.2^\circ$ (c 1.00, CHCl_3).

(-)-(4*R*,4*aS*,6*aR*,9*S*,10*S*,12*aR*,12*bS*)-9-Hydroxy-8-oxo-4,10,12*b*-trimethyl-tetradecahydro-1*H*-6*a*,10-methanocycloocta[*a*]naphthalin-4-carbonsäure-methylester **98**



Zu einer Lösung von **99** (1.7 g, 4.71 mmol) in MeOH (100 mL) wird bei 0 °C Natriumborhydrid (202 mg, 4.72 mmol) hinzugegeben. Die Reaktionsmischung wird für eine Stunde bei 0 °C und weitere sechs Stunden bei 25 °C gerührt. Anschließend wird die Reaktion mit 10%iger wässriger NaHCO₃-Lösung abgebrochen und zwischen 1 M Salzsäure (50 mL) und Ethylacetat (100 mL) fraktioniert. Die wässrige Phase wird mit Ethylacetat extrahiert (2 x 50 mL), die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser (3 x 50 mL) und gesättigter Natriumchlorid-Lösung (50 mL) gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt und das Produkt säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (Büchi Chromatographie System, Eluent: Cyclohexan:Ethylacetat = 98:2 bis 94:6). Das Produkt fällt als farbloser Feststoff an.

Referenznummer im Laborjournal: TLO-457.

Ausbeute: 1.39 g (3.83 mmol, 81%).

R_f (CH:EE = 4:1): 0.28.

t_R (hart): 16.91 min.

Schmelzpunkt: 185 °C (Ethylacetat).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):

δ [ppm] = 0.69 (s, 3H, H-15); 0.76 – 0.89 (m, 3H); 0.91 – 0.94 (m, 1H); 0.96 – 1.00 (m, 1H); 1.01 – 1.08 (m, 1H); 1.06, 1.16 (je s, je 3H, H-14, H-16); 1.22 – 1.27 (m, 1H); 1.31 (dd, $J = 3.8$ Hz, 13.5 Hz, 1H); 1.39 – 1.49 (m, 2H); 1.58 – 1.69 (m, 3H); 1.72 – 1.89 (m, 3H); 1.96 (dd, $^2J_{7\alpha,7\beta} = 15.6$ Hz, $^4J_{7\alpha,13} = 1.8$ Hz, 1H, H-

7_α); 2.02 – 2.06 (m 1H); 2.14 (d, ²J_{3ax,3eq} = 13.4 Hz, 1H, H-3_{eq}); 3.09 (dd, ²J_{7α,7β} = 15.6 Hz, ⁴J_{7β,13} = 3.7 Hz, 1H, H-7_β); 3.62 (s, 3H, H-18); 3.68 (s, 1H, H-9).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃):

δ [ppm] = 13.3 (C15); 18.9 (C2); 19.6 (C5); 19.8 (C12); 28.0 (C16); 28.6 (C14); 32.6 (CH₂); 37.6 (C); 37.9 (CH₂); 39.8 (CH₂); 39.9 (C); 43.5 (C13); 43.7 (C4); 46.7 (C7); 51.2 (C18); 52.2 (C13); 57.2, 57.4 (C4a, C12a); 81.2 (C9); 177.6 (C17); 212.9 (C8).

MS (ESI, pos. mode): *m/z* = 385.2 [M+Na]⁺; 747.5 [2M+Na]⁺.

HRMS (ESI, pos. mode): *m/z* für C₂₂H₃₄NaO₄ [M+Na]⁺ berechnet: 385.2355

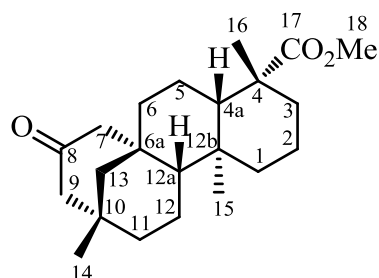
gefunden: 385.2362.

Elementaranalyse: C₂₂H₃₄O₄ (362.50) berechnet C 72.89 H 9.45

gefunden C 72.71 H 9.49.

Drehwert: [α]_D²⁰ = -36.5° (c 1.00, CHCl₃).

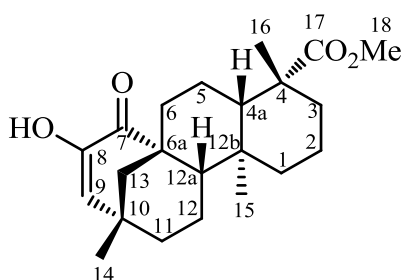
(-)-(4*R*,4*aS*,6*aR*,10*S*,12*aR*,12*bS*)-4,10,12*b*-Trimethyl-8-oxotetradecahydro-1*H*-6*a*,10-methanocycloocta[*a*]naphthalin-4-carbonsäuremethylester **87**



Zu einer Lösung von **98** (1.33 g, 3.67 mmol) in Dichlormethan (20 mL) wird bei 25 °C Trimethylsilyliodid (1.27 mL, 9.18 mmol) gegeben. Die Lösung wird bei 25 °C für acht Stunden gerührt. Danach wird die Mischung zwischen 10%iger wässriger Na₂S₂O₃-Lösung (50 mL) und Ethylacetat (100 mL) fraktioniert. Die wässrige Phase wird mit Ethylacetat extrahiert (2 x 50 mL), die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser (2 x 50 mL)

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = -43.9^\circ$ (c 1.00, CHCl_3).

(+)-(4*R*,4*aS*,6*aR*,10*S*,12*aR*,12*bS*)-8-Hydroxy-7-oxo-4,10,12*b*-trimethyldodecahydro-1*H*-8,9-en-6*a*,10-methanocycloocta[*a*]naphthalin-4-carbonsäuremethylester **106**



Zu einer Suspension von **105** (313 mg, 0.83 mmol) in Essigsäure (10% in Wasser, 5 mL) wird bei 0 °C Natriumnitrit (83 mg, 1.2 mmol) gegeben. Die Suspension wird für 30 Minuten bei 0 °C und anschließend weitere drei Stunden bei 25 °C gerührt. Nun wird die Mischung zwischen 10%iger wässriger Natriumcarbonat-Lösung und Ethylacetat (jeweils 50 mL) fraktioniert und die wässrige Phase mit Ethylacetat (2 x 50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser (2 x 50 mL) und gesättigter Natriumchlorid-Lösung (1 x 50 mL) gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt und das Produkt säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (Eluent: Cyclohexan:Ethylacetat = 95:5). Das Produkt fällt als farbloser Feststoff an.

Referenznummer im Laborjournal: TLO-302.

Ausbeute: 41 mg (0.11 mmol, 13% [über 3 Stufen ausgehend von **103**]).

R_f (CH:EE = 9:1): 0.29.

t_R (hart): 16.12 min.

Schmelzpunkt: 175 °C (Ethylacetat).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3):

δ [ppm] = 0.47 (s, 3H, H-15); 0.79 – 1.04 (m, 4H); 1.06 (s, 3H, H-14); 1.08 – 1.14 (m, 1H); 1.18 (s, 3H, H-16); 1.21 – 1.28 (m, 1H); 1.32 – 1.39 (m, 2H); 1.42 - 1.56 (m, 2H); 1.66 – 1.77 (m, 2H); 1.81 - 1.91 (m, 3H); 1.97 – 2.04 (m, 1H); 2.12 – 2.19 (m, 1H); 2.59 (dt, $J = 3.7$ Hz, 13.5 Hz, 1H); 3.65 (s, 3H, H-18); 5.67 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H, H-9); 6.14 (s, 1H, OH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3):

δ [ppm] = 11.9 (C15); 18.9, 19.2, 21.7 (C2, C5, C12); 28.6, 29.4 (C14, C16); 33.0 (C); 36.5 (CH_2); 38.1 (C); 38.2 (CH_2); 38.4 (CH_2); 40.0 (CH_2); 43.9 (C); 44.8 (C); 51.2 (C18); 54.5 (C13); 56.9, 57.6 (C4a, C12a); 122.8 (C8); 148.6 (C9); 177.8 (C17); 202.4 (C7).

MS (FD): $m/z = 360.6$ [M] $^{+}$.

HRMS (ESI, pos. mode): m/z für $\text{C}_{22}\text{H}_{32}\text{NaO}_4$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^{+}$ berechnet: 383.2198

gefunden: 383.2196.

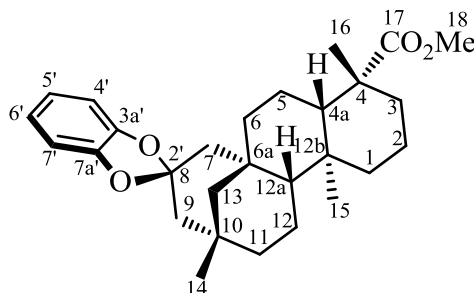
Elementaranalyse: $\text{C}_{22}\text{H}_{32}\text{O}_4$ (360.49)

berechnet C 73.30 H 8.95

gefunden C 73.28 H 8.79.

Drehwert: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +14.1^\circ$ (c 1.00, CHCl_3).

(-)-(4*R*,4*aS*,6*aR*,10*S*,12*aR*,12*bS*)-Spiro[2',8]-(benzo[1,3]dioxol)-4,10,12b-trimethyltetradecahydro-1*H*-6*a*,10-methanocycloocta[*a*]naphthalin-4-carbonsäuremethylester 107



Zu einer Lösung von **87** (500 mg, 1.44 mmol) in Toluol (30 mL) wird *p*-Toluolsulfonsäure Monohydrat (28 mg, 0.14 mmol) sowie Brenzkatechin (1.27 g, 11.5 mmol) hinzugegeben. Die Reaktionslösung wird für sieben Tage am Wasserabscheider unter Rückfluss gehalten. Anschließend wird die Reaktionsmischung zwischen wässriger NaHCO₃-Lösung (50 mL) und Ethylacetat (50 mL) fraktioniert. Die wässrige Phase wird mit Ethylacetat (1 x 50 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser (2 x 50 mL) und gesättigter Natriumchlorid-Lösung (50 mL) gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (Büchi Chromatographie-System, Eluent: Cyclohexan:Ethylacetat = 1:0 bis 98:2). Das Produkt fällt als farbloser Schaum an.

Referenznummer im Laborjournal: TLO-480.

Ausbeute: 517 mg (1.18 mmol, 82%).

R_f (CH:EE = 9:1): 0.61.

t_R (hart): 20.49 min.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃):

δ [ppm] = 0.70 (s, 3H, H-15); 0.79 – 0.90 (m, 4H); 0.95 (s, 3H, H-14); 0.99 – 1.09 (m, 2H); 1.15 (s, 3H, H-16); 1.17 – 1.25 (m, 2H); 1.40 – 1.46 (m, 1H); 1.50 – 1.64 (m, 4H); 1.67 – 1.78 (m, 5H); 1.80 – 1.91 (m, 2H); 2.15 (d, ² $J_{3ax,3eq} = 12.7$ Hz, 1H, H-3_{eq}); 2.28 (d, $J = 15.0$ Hz, 1H); 3.59 (s, 3H, H-18), 6.71 – 6.78 (m, 4H, H-4' bis H-7').

^{13}C -NMR (75 MHz, CDCl_3):

δ [ppm] = 13.4 (C15); 18.9 (C2); 19.1 (C5); 19.7 (C12); 28.7 (C14 oder C16); 30.8 (C); 32.6 (C14 oder C16); 35.4 (C); 37.9 (C); 38.1 (CH_2); 39.7 (CH_2); 40.7 (CH_2); 41.0 (CH_2); 43.8 (C); 44.5 (CH_2); 45.5 (CH_2); 49.5 (CH_2); 51.2 (C18); 57.5, 57.7 (C4a, C12a); 108.1, 108.3 (C4', C7'); 120.7, 120.9 (C5', C6', C8); 147.0, 147.1 (C3a', C7a'); 177.9 (C17).

MS (FD): $m/z = 438.6$ $[\text{M}]^+$.

HRMS (ESI, pos. mode): m/z für $\text{C}_{28}\text{H}_{38}\text{NaO}_4$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ berechnet: 461.2668

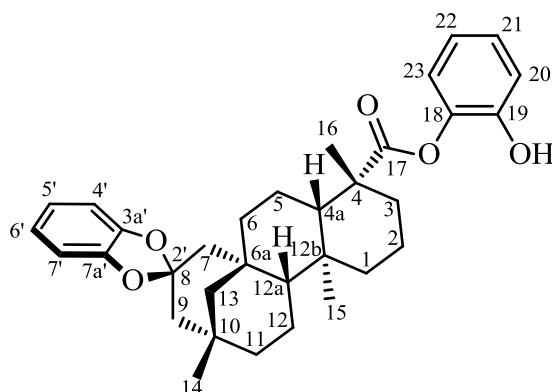
gefunden: 461.2666.

Elementaranalyse: $\text{C}_{28}\text{H}_{38}\text{O}_4$ (438.60) berechnet C 76.68 H 8.73

gefunden C 76.22 H 9.23.

Drehwert: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -24.3^\circ$ (c 1.00, CHCl_3).

(-)-(4*R*,4*aS*,6*aR*,10*S*,12*aR*,12*bS*)-Spiro[2',8]-(benzo[1,3]dioxol)-4,10,12b-trimethyltetradecahydro-1*H*-6*a*,10-methanocycloocta[*a*]naphthalin-4-carbonsäure-(2-hydroxyphenyl)ester 108



Zu einer Lösung von **87** (57 mg, 0.16 mmol) in Toluol (10 mL) wird *p*-Toluolsulfonsäure Monohydrat (4 mg, 0.02 mmol) sowie Brenzkatechin (928 mg, 8.44 mmol) gegeben. Die Reaktionslösung wird für fünf Tage am Wasserabscheider unter Rückfluss gehalten.

Anschließend wird die Reaktionsmischung zwischen wässriger NaHCO₃-Lösung (20 mL) und Ethylacetat (50 mL) fraktioniert. Die wässrige Phase wird mit Ethylacetat (1 x 50 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser (2 x 50 mL) und gesättigter Natriumchlorid-Lösung (50 mL) gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (Büchi Chromatographie-System, Eluent: Cyclohexan:Ethylacetat = 98:2 bis 94:6). Das Produkt fällt als farbloser Schaum an.

Referenznummer im Laborjournal: TLO-478.

Ausbeute: 56 mg (0.11 mmol, 69%).

R_f (CH:EE = 9:1): 0.29.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃):

δ [ppm] = 0.84 – 0.90 (m, 2H); 0.92 (s, 3H, H-15); 0.96 (s, 3H, H-14); 1.11 – 1.24 (m, 4H); 1.39 (s, 3H, H-16); 1.50 – 1.75 (m, 8H); 1.82 – 1.96 (m, 6H); 2.29 – 2.33 (m, 2H); 5.44 (bs, 1H, OH); 6.69 – 6.80 (m, 4H, H_{ar}); 6.86 – 6.90 (m, 1H, H_{ar}); 6.94 – 7.01 (m, 2H, H_{ar}); 7.07 – 7.11 (m, 1H, H_{ar}).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃):

δ [ppm] = 14.2 (C15); 18.9 (C2); 19.1 (C5); 19.8 (C12); 29.1 (C14 oder C16); 30.8 (C); 32.6 (C14 oder C16); 35.4 (C); 38.1 (C); 38.2 (CH₂); 39.6 (CH₂); 40.6 (CH₂); 41.1 (CH₂); 44.4 (CH₂); 44.6 (C); 45.4 (CH₂); 49.4 (CH₂); 57.5, 57.7 (C4a, C12a); 108.2, 108.3 (C4', C7'); 118.2 (C20); 120.6 (C8); 120.8, 120.9 (C5', C6'); 121.1, 122.1 (C22, C23); 126.8 (C21); 138.9 (C18); 146.97, 146.99 (C3a', C7a'); 147.1 (C19); 176.2 (C17).

MS (ESI, pos. mode): m/z = 517.3 [M+H]⁺; 1055.6 [2M+Na]⁺.

| | | |
|--|------------|-----------|
| HRMS (ESI, pos. mode): m/z für C ₃₃ H ₄₁ O ₅ [M+H] ⁺ | berechnet: | 517.2954 |
| | gefunden: | 517.2963. |

| | | | |
|---|-----------|---------|---------|
| Elementaranalyse: C ₃₃ H ₄₂ O ₆ (534.7) [M+H ₂ O] | berechnet | C 74.13 | H 7.92 |
| | gefunden | C 73.93 | H 8.19. |

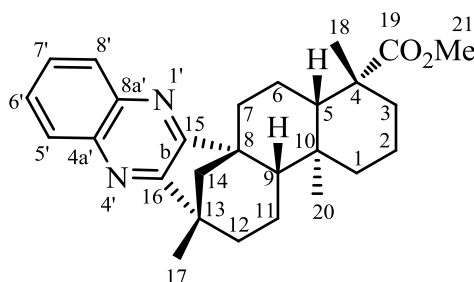
Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = -48.6^\circ$ (c 1.00, CHCl₃).

Die Verbindung liegt vermutlich, aufgrund der freien Hydroxyfunktion, als Addukt mit einem Äquivalent Wasser vor. Selbst nach mehrtägigem Trocknen unter Hochvakuum bleibt das Ergebnis der Elementaranalyse konstant. Der Drehwert bezieht sich somit auf das Addukt $[M+H_2O]$.

6.4 Arbeiten zu den Triptycen-Strukturen

6.4.1 Transformationen am (-)-Isosteviol

(+)-19-Säuremethylester-*ent*-beyerano[15,16-*b*]chinoxalin 118



Zu einer Suspension von **102** (100 mg, 0.29 mmol) in Eisessig (10 mL) wird 1,2-Phenylendiamin (31 mg, 0.29 mmol) gegeben. Die Mischung wird für vier Stunden unter Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen auf 25 °C wird die Lösung zwischen gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung und TBME (jeweils 50 mL) fraktioniert. Die wässrige Phase wird mit TBME extrahiert (2 x 20 mL) und die vereinigten organischen Phasen mit Wasser (5 x 50 mL) und gesättigter Natriumchlorid-Lösung (1 x 50 mL) gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt und das Produkt säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (Büchi Chromatographie-System, Eluent: Cyclohexan:Ethylacetat = 98:2). Das Produkt fällt als farbloser Feststoff an.

Referenznummer im Laborjournal: TLO-334.

Ausbeute: 50 mg (0.12 mmol, 41%).

R_f (CH:EE = 9:1): 0.37.

t_R (hart): 20.38 min.

Schmelzpunkt: 155 °C (Ethylacetat).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3):

δ [ppm] = 0.52 (s, 3H, H-20); 0.61 – 0.77 (m, 1H); 0.92 (dt, $^2J_{1\text{ax},1\text{eq}} = ^3J_{1\text{ax},2\text{ax}} = 13.1$ Hz, $^3J_{1\text{ax},2\text{eq}} = 4.1$ Hz, 1H, H-1_{ax}); 1.05 (dt, $^2J_{3\text{ax},3\text{eq}} = ^3J_{2\text{ax},3\text{ax}} = 13.4$ Hz, $^3J_{2\text{eq},3\text{ax}} = 4.1$ Hz, 1H, H-3_{ax}); 1.23 – 1.28 (m, 1H); 1.26 (s, 3H; H-17); 1.35 – 1.43 (m,

1H); 1.41 (s, 3H, H-18); 1.45 – 1.91 (m, 9H); 2.01 – 2.08 (m, 1H); 2.18 – 2.25 (m, 2H); 2.79 (dq, $^3J_{6ax,7eq} = 3.4$ Hz, $^2J_{6ax,6eq} = ^3J_{6ax,7ax} = ^3J_{6ax,5} = 13.7$ Hz, 1H, H-6_{ax}); 3.72 (s, 3H, H-21); 7.60 – 7.66 (m, 2H, H-6', H-7'); 8.00 – 8.06 (m, 2H, H-5', H-8').

^{13}C -NMR (75 MHz, CDCl_3):

δ [ppm] = 11.7 (C20); 19.0 (C2); 21.2 (C6); 21.7 (C11); 22.1 (C17); 29.1 (C18); 36.7 (CH₂); 37.9 (CH₂); 38.4 (CH₂); 38.9 (C10); 40.5 (CH₂); 43.1, 44.1, 46.1 (C4, C8, C13); 51.3 (C21); 56.2, 57.1 (C5, C9); 58.8 (C14); 128.3, 128.6, 128.8, 129.6 (C5' – C8'); 141.4, 141.9 (C4a', C8a'); 165.7, 166.1 (C15, C16); 178.2 (C19).

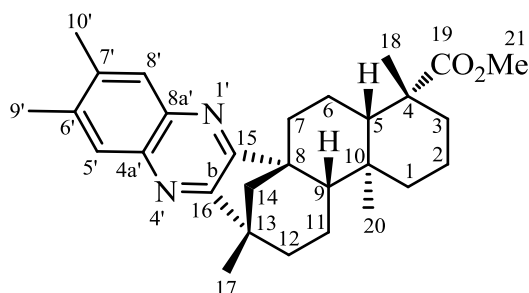
MS (ESI, pos. mode): $m/z = 441.24$ [M+Na]⁺; 859.5 [2M+Na]⁺.

HRMS (ESI, pos. mode): m/z für $\text{C}_{27}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{NaO}_2$ [M+Na]⁺ berechnet: 441.2518
 gefunden: 441.2518.

Elementaranalyse: $\text{C}_{27}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_2$ (418.57)

| | | | |
|-----------|---------|--------|---------|
| berechnet | C 77.48 | H 8.19 | N 6.69 |
| gefunden | C 77.80 | H 8.56 | N 6.67. |

Drehwert: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +104.9^\circ$ (c 1.00, CHCl_3).

(+)-19-Säuremethylester-*ent*-beyerano[15,16-*b*]-6',7'-dimethylchinoxalin**121**

Zu einer Suspension von **102** (500 mg, 1.45 mmol) in Eisessig (50 mL) wird bei 25 °C 4,5-Dimethyl-1,2-phenylendiamin (195 mg, 1.45 mmol) hinzugegeben. Die Reaktionsmischung wird für vier Stunden unter Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen auf 25 °C wird die Mischung zwischen wässriger NaHCO₃-Lösung (100 mL) sowie Ethylacetat (50 mL) fraktioniert. Die wässrige Phase wird mit Ethylacetat extrahiert (2 x 50 mL), die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser (5 x 50 mL) sowie gesättigter Natriumchlorid-Lösung (50 mL) gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt und das Produkt säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (Büchi Chromatographie-System, Eluent: Cyclohexan:Ethylacetat = 99:1). Das Produkt fällt als farbloser Schaum an.

Referenz im Laborjournal: TLO-469.

Ausbeute: 373 mg (0.87 mmol, 60%).

R_f (CH:EE = 4:1): 0.63.

t_R (methode 1): 31.66 min.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):

δ [ppm] = 0.51 (s, 3H, H-20); 0.62 – 0.71 (m, 1H); 0.92 (dt, $^2J_{1ax,1eq} = ^3J_{1ax,2ax} = 13.3$ Hz, $^3J_{1ax,2eq} = 4.2$ Hz, 1H, H-1_{ax}); 1.05 (dt, $^2J_{3ax,3eq} = ^3J_{3ax,2ax} = 13.5$ Hz, $^3J_{3ax,2eq} = 4.1$ Hz, 1H, H-3_{ax}); 1.23 – 1.27 (m, 1H); 1.26 (s, 3H; H-17); 1.37 – 1.42 (m, 1H); 1.41 (s, 3H, H-18); 1.43 – 1.54 (m, 2H); 1.61 – 1.88 (m, 7H); 2.02 – 2.06 (m, 1H); 2.17 – 2.23 (m, 2H); 2.45, 2.46 (je s, je 3H, H-9', H-10'); 2.77 (dq, $^3J_{6ax,7eq} = 3.5$ Hz, $^2J_{6ax,6eq} = ^3J_{6ax,7ax} = ^3J_{6ax,5} = 13.7$ Hz, 1H, H-6_{ax}); 3.72 (s, 3H, H-21); 7.78, 7.83 (je s, je 1H, H-5', H-8').

^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3):

δ [ppm] = 11.8 (C20); 19.0 (CH_2); 20.06, 20.11 (C9', C10'); 21.2 (CH_2); 21.7 (CH_2); 22.2 (C17); 28.9 (C18); 36.5 (CH_2); 37.6 (CH_2); 38.2 (CH_2); 38.6 (C); 40.3 (CH_2); 42.7 (C); 43.9 (C); 45.7 (C); 51.2 (C21); 55.9, 56.9 (C5, C9); 58.7 (C14); 128.7 (C5', C8'); 138.1, 138.4 (C4a', C8a'); 140.4 (C6', C7'); 164.2, 164.8 (C15, C16); 178.1 (C19).

MS (ESI, pos. mode): m/z = 447.32 $[\text{M}+\text{H}]^+$; 915.62 $[2\text{M}+\text{Na}]^+$.

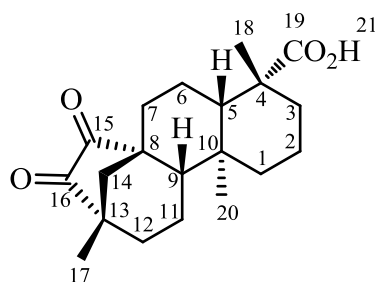
HRMS (ESI, pos. mode): m/z für $\text{C}_{29}\text{H}_{39}\text{N}_2\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ berechnet: 447.3012
gefunden: 447.3003.

Elementaranalyse: $\text{C}_{29}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O}_2$ (446.62)

| | | | |
|-----------|---------|--------|---------|
| berechnet | C 77.99 | H 8.58 | N 6.27 |
| gefunden | C 77.90 | H 9.06 | N 6.16. |

Drehwert: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +140.0^\circ$ (c 1.00, CHCl_3).

(-)-*ent*-15,16-Dioxobeyeran-19-säure 123



Zu einer Lösung von (-)-Isosteviol **10** (15.4 g, 48.4 mmol) in *p*-Xylol (300 mL) wird Selendioxid (7.91 g, 96.8 mmol) gegeben. Die Reaktionsmischung wird für zwei Tage unter Rückfluss gehalten. Nach Abkühlen auf 25 °C wird das Rohprodukt über CeliteTM filtriert und mit Dichlormethan (300 mL) nachgespült. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt und das Produkt säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (Eluent: Dichlormethan:Methanol = 99:1). Das Produkt fällt als oranger Feststoff an.

Referenz im Laborjournal: TLO-470.

Ausbeute: 13.0 g (39.0 mmol, 80%).

R_f (CH₂Cl₂:MeOH = 98:2): 0.19.

t_R (hart): 16.98 min.

Schmelzpunkt: 299 °C (Dichlormethan) [Lit: 305 – 308 °C (Benzol)].^[149]

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃):

δ [ppm] = 0.64 (s, 3H, H-20); 0.88 (dt, $^2J_{1ax,1eq} = ^3J_{1ax,2ax} = 13.0$ Hz, $^3J_{1ax,2eq} = 4.0$ Hz, 1H, H-1_{ax}); 1.02 (dt, $^2J_{3ax,3eq} = ^3J_{3ax,2ax} = 13.5$ Hz, $^3J_{3ax,2eq} = 4.1$ Hz, 1H, H-3_{ax}); 1.13 (s, 3H, H-17); 1.16 – 1.26 (m, 2H, H-5, H-7_{ax}); 1.28 (s, 3H, H-18); 1.30 – 1.36 (m, 1H, H-11_{ax}); 1.40 – 1.47 (m, 1H, H-2_{eq}); 1.54 – 1.70 (m, 3H, H-1_{eq}, H-9, H-14_{ax}); 1.75 – 1.89 (m, 4H, H-2_{ax}, H-11_{eq}, H-12_{ax}, H-14_{eq}); 1.91 – 1.98 (m, 2H, H-6_{ax}, H-7_{eq}); 2.00 – 2.05 (m, 1H, H-12_{eq}); 2.17 (d, $^2J_{3ax,3eq} = 13.5$ Hz, 1H, H-3_{eq}); 2.34 – 2.47 (m, 1H, H-6_{eq}).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃):

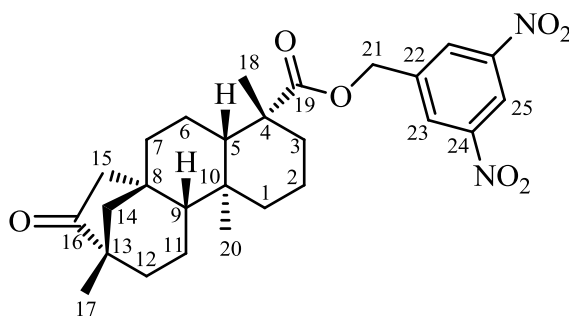
δ [ppm] = 11.6 (C20); 18.9 (C2); 20.1 (C17); 20.7 (C6); 21.5 (C11); 29.0 (C18); 34.1 (C7); 37.6 (C3); 39.0 (C10); 39.77 (C12); 39.78 (C1); 43.6 (C4); 47.0 (C13); 47.4 (C14); 50.6 (C8); 56.3 (C5); 59.7 (C9); 183.6 (C19); 208.9 (C16); 210.1 (C15).

MS (FD): $m/z = 332.5$ [M]⁺.

HRMS (ESI, pos. mode): m/z für C₂₀H₂₈NaO₄ [M+Na]⁺ berechnet: 355.1885
gefunden: 355.1900.

Elementaranalyse: C₂₀H₂₈O₄ (332.43) berechnet C 72.26 H 8.49
gefunden C 71.63 H 8.69.

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = -150.2^\circ$ (c 1.00, CHCl₃). [Lit: -182.5° (c 0.58, CHCl₃)]^[149]

(-)-*ent*-16-Oxobeyeran-19-säure-(3,5-dinitrobenzyl)ester 124

Zu einer Lösung von (-)-Isosteviol **10** (3.09 g, 9.7 mmol) in DMF (20 mL) werden bei 25 °C Triethylamin (2.3 mL, 17.1 mmol) sowie 3,5-Dinitrobenzylchlorid (2.1 g, 9.7 mmol) gegeben. Die Lösung wird bei 25 °C für 16 Stunden gerührt. Anschließend wird die Reaktionslösung zwischen 0.5 M HCl (50 mL) und Ethylacetat (150 mL) fraktioniert. Die wässrige Phase wird mit Ethylacetat extrahiert (2 x 100 mL), die vereinigten organischen Phasen werden mit wässriger NaHCO₃-Lösung (100 mL), Wasser (2 x 100 mL) sowie gesättigter Natriumchlorid-Lösung (100 mL) gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (Büchi Chromatographie-System, Eluent: Cyclohexan:Ethylacetat = 99:1 bis 96:4). Das Produkt fällt als farbloser Feststoff an.

Referenz im Laborjournal: TLO-435.

Ausbeute: 2.94 g (5.9 mmol, 61%).

R_f (CH:EE = 4:1): 0.38.

Schmelzpunkt: 132 °C (Ethylacetat).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃):

δ [ppm] = 0.66 (s, 3H, H-20); 0.84 – 0.94 (m, 1H, H-1_{ax}); 0.96 (s, 3H, H-17); 1.05 – 1.15 (m, 1H, H-3_{ax}); 1.16 – 1.23 (m, 3H, H-5, H-9, H-11_{ax}); 1.26 (s, 3H, H-18); 1.33 – 1.40 (m, 1H, H-12_{ax}); 1.42 – 1.50 (m, 2H, H-2_{eq}, H-14_{ax}); 1.53 – 1.58 (m, 2H, H-7_{ax}, H-14_{eq}); 1.61 – 1.83 (m, 7H, H-1_{eq}, H-2_{ax}, H-6_{ax}, H-7_{eq}, H-11_{eq}, H-12_{eq}, H-15_β); 1.94 – 1.98 (m, 1H, H-6_{eq}); 2.22 (d, ² $J_{3ax,3eq}$ = 13.3 Hz, 1H, H-3_{eq}); 2.56 (dd, ² $J_{15\alpha,15\beta}$ = 18.7 Hz, ⁴ $J_{15\alpha,14}$ = 3.8 Hz, 1H, H-15_α); 5.19 – 5.36 (m, 2H, H-21); 8.55 (d, ⁴ $J_{23,25}$ = 2.1 Hz, 2H, H-23); 9.00 (dd, ⁴ $J_{23,25}$ = 2.1 Hz, 1H, H-25).

^{13}C -NMR (75 MHz, CDCl_3):

δ [ppm] = 13.5 (C20); 18.8 (C2); 19.8 (C17); 20.3 (C11); 21.9 (C6); 28.9 (C18); 37.2 (C12); 37.8 (C3); 38.0 (C10); 39.4 (C13); 39.5 (C1); 41.3 (C7); 44.0 (C4); 48.3 (C15); 48.6 (C8); 54.1 (C14); 54.6, 57.0 (C5, C9); 63.6 (C21); 118.3 (C25); 127.5 (C23); 140.8 (C22); 148.6 (C24); 176.7 (C19); 219.5 (C16).

MS (ESI, pos. mode): m/z = 499.28 $[\text{M}+\text{H}]^+$; 1019.53 $[2\text{M}+\text{Na}]^+$.

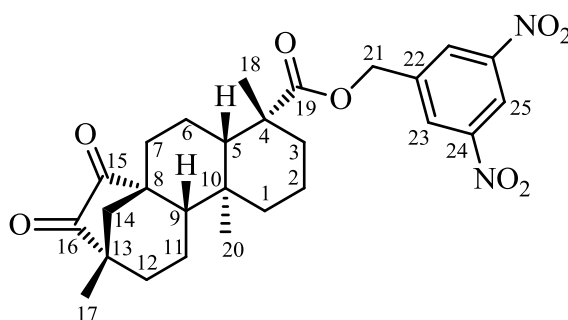
HRMS (ESI, pos. mode): m/z für $\text{C}_{27}\text{H}_{35}\text{N}_2\text{O}_7$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ berechnet: 499.2444
 gefunden: 499.2436.

Elementaranalyse: $\text{C}_{27}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_7$ (498.57)

| | | | |
|-----------|---------|--------|---------|
| berechnet | C 65.04 | H 6.87 | N 5.62 |
| gefunden | C 65.08 | H 6.96 | N 5.46. |

Drehwert: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -45.5^\circ$ (c 1.00, CHCl_3).

(-)-*ent*-15,16-Dioxobeyeran-19-säure-(3,5-dinitrobenzyl)ester **125**



Vorschrift A

Zu einer Lösung von **123** (100 mg, 0.3 mmol) in DMF (3 mL) werden bei 25 °C Triethylamin (0.07 mL, 0.52 mmol) sowie 3,5-Dinitrobenzylchlorid (65 mg, 0.3 mmol) gegeben. Die Lösung wird für 16 Stunden bei 25 °C gerührt. Anschließend wird die Reaktionsmischung zwischen 0.5 M HCl (10 mL) sowie Ethylacetat (20 mL) fraktioniert. Die wässrige Phase wird mit Ethylacetat (2 x 10 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen werden mit

wässriger NaHCO₃-Lösung (10 mL), Wasser (2 x 50 mL) sowie gesättigter Natriumchlorid-Lösung (50 mL) gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (Büchi Chromatographie-System, Eluent: Cyclohexan:Ethylacetat = 98:2 bis 94:6). Das Produkt fällt als oranger Schaum an.

Referenz im Laborjournal: TLO-426.

Ausbeute: 85 mg (mmol, 57%).

Vorschrift B

Zu einer Lösung von **124** (2.9 g, 5.81 mmol) in *p*-Xylol (100 mL) wird bei 25 °C Selendioxid (0.95 g, 11.6 mmol) gegeben. Die Reaktionsmischung wird für zwei Tage unter Rückfluss gehalten. Nach Abkühlen auf 25 °C wird das Rohprodukt über CeliteTM filtriert und mit Dichlormethan (100 mL) nachgespült. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (Büchi Chromatographie-System, Eluent: Cyclohexan:Ethylacetat = 1:0 bis 92:8). Das Produkt fällt als oranger Schaum an.

Referenz im Laborjournal: TLO-441.

Ausbeute: 2.31 g (4.51 mmol, 78%).

R_f (CH:EE = 4:1): 0.32.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃):

δ [ppm] = 0.47 (s, 3H, H-20); 0.84 – 1.10 (m, 3H); 1.12 (s, 3H, H-17); 1.18 – 1.26 (m, 3H); 1.29 (s, 3H, H-18); 1.44 – 1.55 (m, 2H); 1.58 – 1.65 (m, 2H); 1.73 – 1.82 (m, 3H); 1.90 – 2.03 (m, 3H); 2.19 – 2.38 (m, 2H, H-3_{eq}, H-6_{eq}); 5.26 – 5.37 (m, 2H, H-21); 8.60 (d, ⁴ $J_{23,25}$ = 2.1 Hz, 2H, H-23); 9.02 (dd, ⁴ $J_{23,25}$ = 2.1 Hz, 1H, H-25).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃):

δ [ppm] = 11.5 (C20); 18.8 (C2); 20.1 (C17); 21.1 (C11); 21.4 (C6); 28.7 (C18); 33.9 (C7); 37.9 (C3); 38.8 (C10); 39.6, 39.7 (C1, C12); 44.0 (C4); 46.9 (C13); 47.1

Referenz im Laborjournal: TLO-442.

Ausbeute: 9.98 g (22 mmol, 77%).

R_f (CH:EE = 4:1): 0.44.

t_R (hart): 16.90 min.

Schmelzpunkt: 118 °C (Ethylacetat).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3):

δ [ppm] = 0.61 (s, 3H, H-20); 0.84 – 0.91 (m, 1H, H-1_{ax}); 0.92 (s, 3H, H-17); 1.03 (dt, $^2J_{3\text{ax},3\text{eq}} = ^3J_{3\text{ax},2\text{ax}} = 13.3$ Hz, $^3J_{3\text{ax},2\text{eq}} = 4.1$ Hz, 1H, H-3_{ax}); 1.12 – 1.17 (m, 3H, H-5, H-9, H-11_{ax}); 1.20 (s, 3H, H-18); 1.29 – 1.45 (m, 4H); 1.47 – 1.49 (m, 1H); 1.52 – 1.54 (m, 1H); 1.65 – 1.68 (m, 4H); 1.71 – 1.79 (m, 2H); 1.88 (d, $J = 14.1$ Hz, 1H, H-6_{eq}); 2.17 (d, $^2J_{3\text{ax},3\text{eq}} = 13.3$ Hz, 1H, H-3_{eq}); 2.52 (dd, $^2J_{15\alpha,15\beta} = 18.6$ Hz, $^4J_{15\alpha,14} = 3.7$ Hz, 1H, H-15_α); 5.06 (d, $^2J_{21,21'} = 9.9$ Hz, 1H, H-21); 5.21 (d, $^2J_{21,21'} = 9.9$ Hz, 1H, H-21'); 7.49 (d, $^3J_{23,24} = 8.6$ Hz, 2H, H-23); 8.18 (d, $^3J_{23,24} = 8.7$ Hz, 2H, H-24).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3):

δ [ppm] = 13.3 (C20); 18.8 (C2); 19.7 (C17); 20.2 (C11); 21.6 (C6); 28.8 (C18); 37.1 (C12); 37.7 (C3); 37.9 (C10); 39.3 (C13); 39.5 (C1); 41.2 (C7); 43.8 (C4); 48.2 (C15); 48.5 (C8); 54.1 (C14); 54.4, 56.9 (C5, C9); 64.5 (C21); 123.7 (C24); 128.4 (C23); 143.2 (C22); 147.5 (C25); 176.6 (C19); 219.3 (C16).

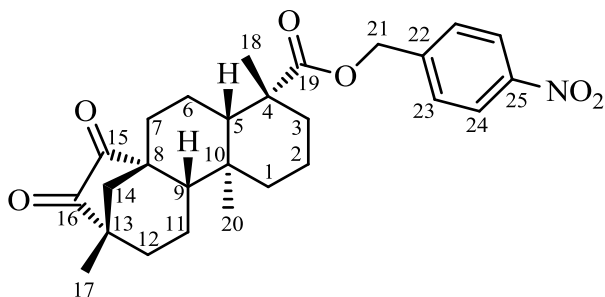
MS (ESI, pos. mode): $m/z = 476.27$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$; 929.55 $[2\text{M}+\text{Na}]^+$.

| | | |
|---|------------|-----------|
| HRMS (ESI, pos. mode): m/z for $\text{C}_{27}\text{H}_{35}\text{NaNO}_5$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ | berechnet: | 476.2413 |
| | gefunden: | 476.2414. |

Elementaranalyse: $\text{C}_{27}\text{H}_{35}\text{NO}_5$ (453.57)

| | | | |
|-----------|---------|--------|---------|
| berechnet | C 71.50 | H 7.78 | N 3.09 |
| gefunden | C 71.10 | H 7.95 | N 3.16. |

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = +36.3^\circ$ (c 1.00, CHCl_3).

(-)-*ent*-15,16-Dioxobeyeran-19-säure-(4-nitrobenzyl)ester 128**Vorschrift A**

Zu einer Lösung von **123** (911 mg, 2.73 mmol) in DMF (50 mL) werden bei 25 °C unter Argonatmosphäre Cäsiumcarbonat (1.34 g, 4.1 mmol) sowie 4-Nitrobenzylchlorid (937 mg, 5.46 mmol) gegeben. Die Lösung wird für fünf Stunden bei 25 °C gerührt. Anschließend wird die Reaktionsmischung zwischen Wasser (100 mL) sowie Ethylacetat (150 mL) fraktioniert. Die wässrige Phase wird mit Ethylacetat (2 x 150 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser (2 x 50 mL) sowie gesättigter Natriumchlorid-Lösung (50 mL) gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (Büchi Chromatographie-System, Eluent: Cyclohexan:Ethylacetat = 98:2 bis 96:4). Das Produkt fällt als oranger Schaum an.

Referenz im Laborjournal: TLO-443.

Ausbeute: 863 mg (1.85 mmol, 68%).

Vorschrift B

Zu einer Lösung von **127** (8.97 g, 19.8 mmol) in *p*-Xylol (150 mL) wird bei 25 °C Selendioxid (3.24 g, 39.6 mmol) hinzugegeben. Die Reaktionsmischung wird für zwei Tage unter Rückfluss gehalten. Nach Abkühlen auf 25 °C wird das Rohprodukt über CeliteTM filtriert und mit Dichlormethan (150 mL) nachgespült. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (Büchi Chromatographie-System, Eluent: Cyclohexan:Ethylacetat = 98:2 bis 94:6). Das Produkt fällt als oranger Schaum an.

Referenz im Laborjournal: TLO-446.

Ausbeute: 6.86 g (14.7 mmol, 74%).

R_f (CH:EE = 4:1): 0.33.

t_R (methode 1): 38.83 min.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3):

δ [ppm] = 0.53 (s, 3H, H-20); 0.90 (dt, $^2J_{1\text{ax},1\text{eq}} = ^3J_{1\text{ax},2\text{ax}} = 13.2$ Hz, $^3J_{1\text{ax},2\text{eq}} = 4.1$ Hz, 1H, H-1_{ax}); 1.05 (dt, $^2J_{3\text{ax},3\text{eq}} = ^3J_{3\text{ax},2\text{ax}} = 13.5$ Hz, $^3J_{3\text{ax},2\text{eq}} = 4.1$ Hz, 1H, H-3_{ax}); 1.13 (s, 3H, H-17); 1.19 – 1.23 (m, 2H, H-5, H-7_{ax}); 1.24 (s, 3H, H-18); 1.26 – 1.28 (m, 1H, H-11_{ax}); 1.42 – 1.47 (m, 1H, H-2_{eq}); 1.55 – 1.66 (m, 3H, H-1_{eq}, H-9, H-14_{ax}); 1.69 – 1.85 (m, 4H, H-2_{ax}, H-11_{eq}, H-12_{ax}, H-14_{eq}); 1.89 – 1.95 (m, 2H, H-6_{ax}, H-7_{eq}); 1.99 – 2.03 (m, 1H, H-12_{eq}); 2.21 (d, $^2J_{3\text{ax},3\text{eq}} = 13.5$ Hz, 1H, H-3_{eq}); 2.30 – 2.41 (m, 1H, H-6_{eq}); 5.12 – 5.21 (m, 2H, H-21); 7.59 (d, $^3J_{23,24} = 8.7$ Hz, 2H, H-23); 8.25 (d, $^3J_{23,24} = 8.7$ Hz, H-24).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3):

δ [ppm] = 11.7 (C20); 18.8 (C2); 20.1 (C17); 20.9 (C11); 21.4 (C6); 28.7 (C18); 34.0 (C7); 38.0 (C3); 38.9 (C10); 39.7 (C1, C12); 43.9 (C4); 46.9 (C13); 47.2 (C14); 50.5 (C8); 56.2, 59.3 (C5, C9); 65.0 (C21); 123.8 (C24); 128.9 (C23); 143.1 (C22); 147.7 (C25); 176.7 (C19); 208.8, 210.2 (C15, C16).

MS (ESI, pos. mode): $m/z = 957.51$ $[2\text{M}+\text{Na}]^+$.

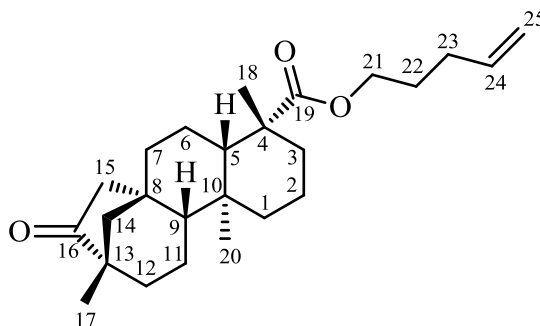
| | | |
|---|------------|-----------|
| HRMS (ESI, pos. mode): m/z for $\text{C}_{27}\text{H}_{33}\text{NaNO}_6$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ | berechnet: | 490.2206 |
| | gefunden: | 490.2190. |

Elementaranalyse: $\text{C}_{27}\text{H}_{34}\text{NO}_6$ (467.55)

| | | | |
|-----------|---------|--------|---------|
| berechnet | C 69.36 | H 7.11 | N 3.00 |
| gefunden | C 68.77 | H 7.25 | N 3.11. |

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = -12.5^\circ$ (c 1.00, CHCl_3).

(-)-*ent*-16-Oxobeyeran-19-säure-(pent-4-enyl)ester 146



Zu einer Lösung von (-)-Isosteviol **10** (10 g, 31 mmol) in DMF (200 mL) wird unter Argonatmosphäre bei 25 °C K_2CO_3 (12.9 g, 93 mmol) gegeben. Die Reaktionsmischung wird für zehn Minuten bei 25 °C gerührt. Anschließend werden 5-Brom-1-penten (4.03 mL, 34.1 mmol) sowie TBAI (20 mg) hinzugegeben. Die Reaktion wird für vier Stunden bei 25 °C gerührt und im Anschluss zwischen Wasser und Ethylacetat (jeweils 150 mL) fraktioniert. Die wässrige Phase wird mit Ethylacetat (2 x 150 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser (2 x 100 mL) sowie gesättigter Natriumchlorid-Lösung (100 mL) gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (Büchi Chromatographie-System, Eluent: Cyclohexan/Ethylacetat = 98:2 bis 96:4). Das Produkt fällt als farbloses Öl an.

Referenz im Laborjournal: TLO-448.

Ausbeute: 7.54 g (19.5 mmol, 63%).

R_f (CH:EE = 4:1): 0.63.

t_R (hart): 17.48 min.

1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$):

δ [ppm] = 0.63 (s, 3H, H-20); 0.78 – 0.87 (m, 1H); 0.89 (s, 3H, H-17); 0.92 – 0.98 (m, 1H, H-1_{ax}); 1.03 – 1.07 (m, 1H, H-3_{ax}); 1.11 (s, 3H, H-18); 1.11 – 1.17 (m, 1H); 1.25 – 1.40 (m, 4H); 1.43 – 1.57 (m, 3H); 1.59 – 1.86 (m, 9H); 2.02 – 2.12 (m, 3H); 2.54 (dd, $^2J_{15\alpha,15\beta} = 18.6$ Hz, $^4J_{15\alpha,14} = 3.7$ Hz, 1H, H-15 _{α}); 3.88 – 4.07 (m, 2H, H-21); 4.89 – 4.98 (m, 2H, H-25); 5.73 – 5.86 (m, 1H, H-24).

^{13}C -NMR (75 MHz, CDCl_3):

δ [ppm] = 13.2 (C20); 18.8 (C2); 19.7 (C17); 20.1 (C11); 21.5 (C6); 27.5 (C22); 28.8 (C18); 30.1 (C23); 37.1 (C12); 37.7 (C3); 37.8 (C10); 39.2 (C13); 39.6 (C1); 41.3 (C7); 43.6 (C4); 48.2 (C15); 48.4 (C8); 54.0 (C14); 54.4, 56.8 (C5, C9); 63.3 (C21); 115.2 (C25); 137.1 (C24); 177.0 (C19), 219.3 (C16).

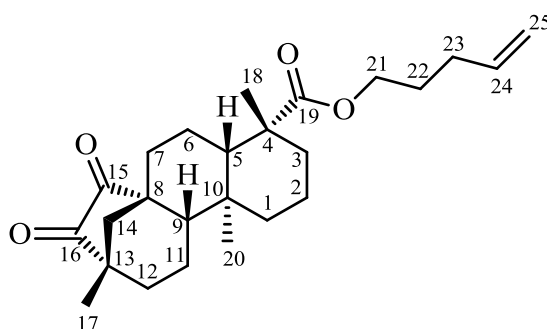
MS (ESI, pos. mode): $m/z = 409.3$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

HRMS (ESI, pos. mode): m/z für $\text{C}_{25}\text{H}_{38}\text{NaO}_3$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ berechnet: 409.2719
gefunden: 409.2727.

Elementaranalyse: $\text{C}_{25}\text{H}_{38}\text{O}_3$ (386.57) berechnet C 77.68 H 9.91
gefunden C 77.26 H 10.52.

Drehwert: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -48.0^\circ$ (c 1.00, CHCl_3).

(-)-*ent*-15,16-Dioxobeyeran-19-säure-(pent-4-enyl)ester **132**



Zu einer Lösung von **123** (7.07 g, 21.3 mmol) in DMF (200 mL) wird unter Argonatmosphäre bei 25 °C K_2CO_3 (8.82 g, 63.9 mmol) gegeben. Die Reaktionsmischung wird für 10 Minuten bei 25 °C gerührt. Anschließend werden 5-Brom-1-penten (3.03 mL, 23.4 mmol) sowie TBAI (20 mg) hinzugegeben. Die Reaktion wird für 4 Stunden bei 25 °C gerührt und im Anschluss zwischen Wasser und Ethylacetat (jeweils 200 mL) fraktioniert. Die wässrige Phase wird mit Ethylacetat (2 x 150 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser (2 x 150 mL) sowie gesättigter Natriumchlorid-Lösung (100 mL) gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt und

das Rohprodukt säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (Eluent: Cyclohexan/Ethylacetat = 96:4). Das Produkt fällt als oranger Feststoff an.

Referenz im Laborjournal: TLO-474.

Ausbeute: 7.3 g (18.2 mmol, 85%).

R_f (CH:EE = 4:1): 0.5.

t_R (hart): 18.42 min.

Schmelzpunkt: 100 °C (Ethylacetat).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3):

δ [ppm] = 0.55 (s, 3H, H-20); 0.86 (dt, $^2J_{1\text{ax},1\text{eq}} = ^3J_{1\text{ax},2\text{ax}} = 13.1$ Hz, $^3J_{1\text{ax},2\text{eq}} = 4.2$ Hz, 1H, H-1_{ax}); 0.98 (dt, $^2J_{3\text{ax},3\text{eq}} = ^3J_{3\text{ax},2\text{ax}} = 13.5$ Hz, $^3J_{3\text{ax},2\text{eq}} = 4.1$ Hz, 1H, H-3_{ax}); 1.11 (s, 3H, H-17); 1.17 – 1.18 (m, 1H, H-5); 1.19 (s, 3H, H-18); 1.21 – 1.28 (m, 2H, H-7_{ax}, H-11_{ax}); 1.36 – 1.44 (m, 1H, H-2_{eq}); 1.52 – 1.65 (m, 3H); 1.70 – 1.84 (m, 6H); 1.88 – 1.90 (m, 1H); 1.93 – 2.01 (m, 2H); 2.13 – 2.21 (m, 3H); 2.28 – 2.42 (m, 1H); 4.03 (t, $^3J_{21,22} = 6.6$ Hz, 2H, H-21); 4.95 – 5.09 (m, 2H, H-25); 5.81 (ddt, $J = 6.7$ Hz, 10.2 Hz, 16.9 Hz, 1H, H-24).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3):

δ [ppm] = 11.6 (C20); 18.9 (C2); 20.1 (C17); 20.8 (C6); 21.4 (C11); 27.6 (C22); 28.8 (C18); 30.2 (C23); 34.1 (C7); 37.9 (C3); 38.8 (C10); 39.7, 39.8 (C1, C12); 43.7 (C4); 46.9 (C13); 47.2 (C14); 50.5 (C8), 56.2, 59.4 (C5, C9), 63.7 (C21), 115.3 (C25); 137.4 (C24); 177.1 (C19); 208.9, 210.0 (C15, C16).

MS (FD): $m/z = 400.6$ $[\text{M}]^{+\bullet}$ (Abweichung von der HRMS liegt innerhalb des Fehlerbereichs des Messinstruments).

| | | |
|--|------------|-----------|
| HRMS (ESI, pos. mode): m/z für $\text{C}_{25}\text{H}_{36}\text{NaO}_4$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ | berechnet: | 423.2511 |
| | gefunden: | 423.2514. |

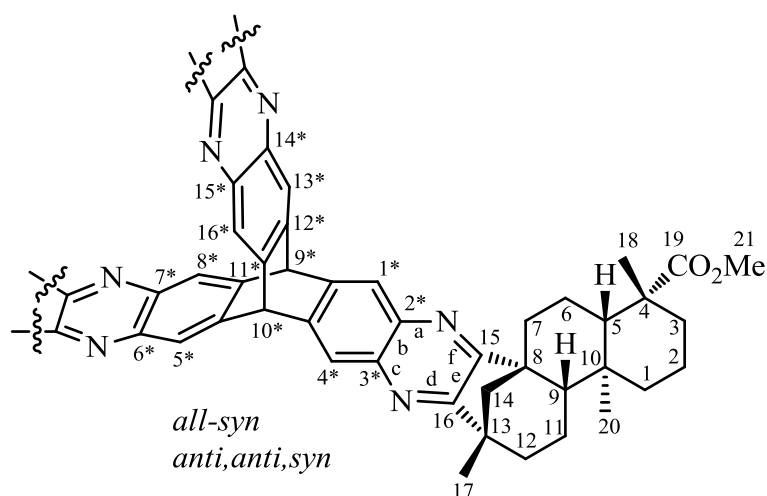
| | | | |
|---|-----------|---------|---------|
| Elementaranalyse: $\text{C}_{25}\text{H}_{36}\text{O}_4$ (400.55) | berechnet | C 74.96 | H 9.06 |
| | gefunden | C 74.78 | H 9.03. |

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = -116.7^\circ$ (c 1.00, CHCl_3).

6.4.2 Synthese der Triptycen-Derivate

(+)-Tris-*ent*-19-säuremethylester-beyerano-[16,15-*e*:15',16'-*e'*:16'',15''-*e''*]-triptyceno*[2*,3*-*b*:6*,7*-*b'*:14*,15*-*b''*]tripyrazin (*all-syn*-122)

(+)-Tris-*ent*-19-säuremethylester-beyerano-[15,16-*e*:15',16'-*e'*:16'',15''-*e''*]-triptyceno*[2*,3*-*b*:6*,7*-*b'*:14*,15*-*b''*]tripyrazin (*anti,anti,syn*-122)



Hexaammoniumtriptycen **120** (54 mg, 0.07 mmol), **102** (225 mg, 0.65 mmol) und Natriumacetat (71 mg, 0.87 mmol) werden in THF (2 mL) in einem Druckrohr für 24 Stunden auf 100 °C erhitzt. Nach Abkühlen auf 25 °C wird die Reaktionslösung zwischen Wasser und Dichlormethan (jeweils 50 mL) fraktioniert. Die wässrige Phase wird mit Dichlormethan (20 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser (2 x 50 mL) sowie gesättigter Natriumchlorid-Lösung (50 mL) gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (Eluent: Dichlormethan:Methanol = 99.5:0.5 bis 99:1). Das Produkt fällt als oranger, glasartiger Feststoff an.

Referenz im Laborjournal: TLO-393.

Ausbeute: 55 mg (0.042 mmol, 59%, Isomerengemisch).

Säulenchromatographische Trennung der Isomere: *anti,anti,syn*: 23 mg (25%).

all-syn: 3 mg (3%).

Die verbleibenden 31% liegen nach der säulenchromatographischen Trennung weiterhin als Gemisch beider Isomere vor.

R_f (CH₂Cl₂:MeOH = 98:2): *anti,anti,syn*: 0.25.

all-syn: 0.21.

***all-syn*:**

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃):

δ [ppm] = 0.42 (s, 9H, H-20); 0.52 – 0.59 (m, 3H); 0.85 – 0.90 (m, 5H); 1.03 (dt, ² $J_{3ax,3eq}$ = ³ $J_{3ax,2ax}$ = 13.5 Hz, ³ $J_{3ax,2eq}$ = 4.1 Hz, 3H, H-3_{ax}); 1.22 (d, J = 12.5 Hz, 3H); 1.26 (s, 9H, H-17); 1.38 (s, 9H, H-18); 1.41 – 1.49 (m, 7H); 1.56 (d, J = 12.6 Hz, 3H); 1.60 – 1.63 (m, 6H); 1.68 – 1.77 (m, 9H); 1.83 – 1.84 (m, 3H); 2.00 (d, J = 12.6 Hz, 3H); 2.10 (d, J = 13.2 Hz, 3H); 2.18 (d, J = 13.9 Hz, 3H); 2.73 (dq, ³ $J_{6ax,7eq}$ = 3.5 Hz, ² $J_{6ax,6eq}$ = ³ $J_{6ax,7ax}$ = ³ $J_{6ax,5}$ = 13.6 Hz, 3H, H-6_{ax}); 3.76 (s, 9H, H-21); 5.96, 5.99 (je s, je 1H, H-9*, H-10*); 8.11 – 8.19 (m, 6H, H-ar*).

¹³C-NMR (150 MHz, CDCl₃):

δ [ppm] = 11.6 (C20); 19.0 (C2); 21.1 (C6); 21.6 (C11); 22.1 (C17); 28.9 (C18); 29.7 (CH₂); 31.9 (C); 36.4 (CH₂); 37.4 (CH₂); 38.2 (CH₂); 38.6 (C); 40.2 (CH₂); 42.8 (C); 43.9 (C); 45.8 (C); 51.2 (C21); 52.9, 53.1, 55.8, 56.8 (C5, C9, C9*, C10*); 58.7 (C14); 123.3, 123.9 (C1*, C4*, C5*, C8*, C13*, C16*); 140.5 (C*); 143.0 (C*); 143.2 (C*); 165.0, 165.7 (C15, C16); 178.1 (C19).

Elementaranalyse: C₈₃H₉₈N₆O₆ (1275.70)

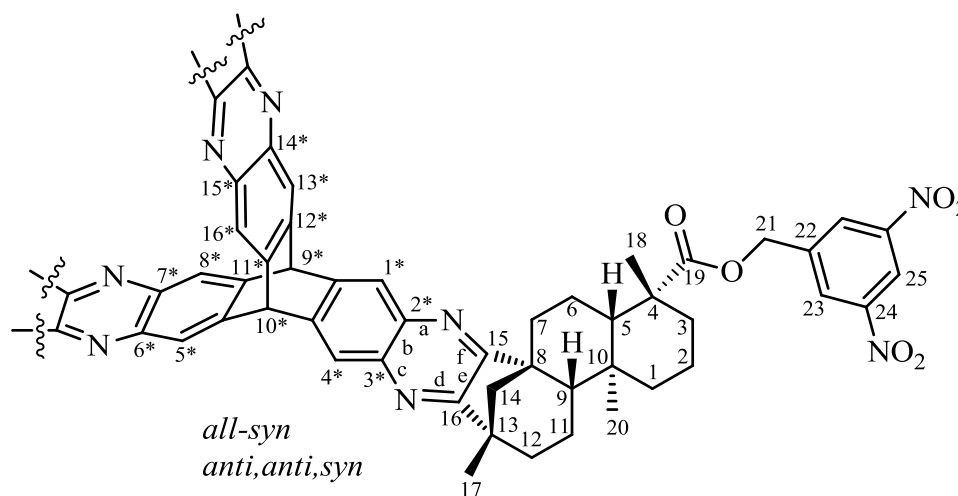
| | | | |
|-----------|---------|--------|---------|
| berechnet | C 78.14 | H 7.74 | N 6.59 |
| gefunden | C 75.42 | H 8.33 | N 5.48. |

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = +64.7^\circ$ (c 1.00, CHCl₃).

Gewisse Abweichungen in der Elementaranalyse sind vermutlich auf Lösungsmittelrückstände im Molekül zurückzuführen, welche trotz des Trocknens im Hochvakuum in den Kavitäten der Moleküle zurückbleiben. Die Messung des Drehwertes dient hier somit lediglich zur Bestimmung von dessen Orientierung.

(+)-Tris-*ent*-19-säure-(3,5-dinitrobenzylester)-beyerano-[16,15-*e*:15',16'-*e*':16'',15''-*e*']-triptyceno*[2*,3*-*b*:6*,7*-*b*':14*,15*-*b*'']tripyrazin
(*all-syn*-126)

(+)-Tris-*ent*-19-säure-(3,5-dinitrobenzylester)-beyerano-[15,16-*e*:15',16'-*e*':16'',15''-*e*']-triptyceno*[2*,3*-*b*:6*,7*-*b*':14*,15*-*b*'']tripyrazin
(*anti,anti,syn*-126)



Hexaammoniumtriptycen **120** (344 mg, 0.42 mmol), **125** (1.93 g, 3.76 mmol) und Natriumacetat (411 mg, 5.04 mmol) werden, gelöst in THF (15 mL), in einem Druckrohr für 24 Stunden auf 100 °C erhitzt. Nach Abkühlen auf 25 °C wird die Reaktionslösung zwischen Wasser und Dichlormethan (jeweils 150 mL) fraktioniert. Die wässrige Phase wird mit Dichlormethan (100 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser (3 x 50 mL) sowie gesättigter Natriumchlorid-Lösung (50 mL) gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (**A**: Büchi Chromatographie-System, Cyclohexan:Ethylacetat = 95:5 bis 4:1 [Abtrennung von überschüssigem Edukt **125**]; **B**: Dichlormethan:Methanol = 99.5:0.5 [Trennung der Isomere]). Das Produkt fällt als oranger, glasartiger Feststoff an.

Referenz im Laborjournal: TLO-444.

Ausbeute: 642 mg (0.36 mmol, 86%, Isomerengemisch).

Säulenchromatographische Trennung der Isomere: *anti,anti,syn*: 361 mg (48%).

all-syn: 117 mg (17%).

Die verbleibenden 21% liegen nach der säulenchromatographischen Trennung weiterhin als Gemisch beider Isomere vor.

R_f (CH₂Cl₂:MeOH = 98:2): *anti,anti,syn*: 0.32.

all-syn: 0.22.

***all-syn*:**

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):

δ [ppm] = 0.41 (s, 9H, H-20); 0.48 – 0.54 (m, 3H); 0.84 – 0.91 (m, 3H); 1.05 – 1.13 (m, 3H); 1.23 – 1.30 (m, 5H); 1.32, 1.34 (je s, je 9H, H-17, H-18); 1.36 – 1.48 (m, 9H); 1.52 – 1.60 (m, 9H); 1.65 – 1.76 (m, 10H); 2.04 – 2.11 (m, 6H); 2.20 – 2.23 (m, 3H); 2.72 – 2.81 (m, 3H, H-6_{ax}); 5.30 (d, ² $J_{21,21}$ = 13.7 Hz, 3H, H-21); 5.60 (d, ² $J_{21,21}$ = 13.7 Hz, 3H, H-21'); 5.85, 5.88 (je s, je 1H, H-9*, H-10*); 7.80, 8.07 (je s, je 3H, H-ar*); 8.76 (d, ⁴ $J_{23,25}$ = 2.0 Hz, 6H, H-23); 8.98 (dd, ⁴ $J_{23,25}$ = ⁴ $J_{23',25}$ = 2.0 Hz, 3H, H-25).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃):

δ [ppm] = 11.8 (C20); 18.8 (C2); 21.0 (C11); 21.8 (C6); 22.0 (C17); 28.7 (C18); 36.3 (CH₂); 37.3 (CH₂); 38.1 (CH₂); 38.6 (C); 39.9 (CH₂); 42.7 (C); 44.0 (C); 45.6 (C); 52.8, 53.0, 55.5, 56.7 (C5, C9, C9*, C10*); 58.5 (C14); 63.8 (C21); 118.2 (C25); 123.4, 123.6 (C1*, C4*, C5*, C8*, C13*, C16*); 128.1 (C23); 140.3, 140.4, 141.3, 142.9, 143.1 (C22, C*); 148.6 (C24); 165.1, 165.3 (C15, C16); 177.0 (C19).

Elementaranalyse: C₁₀₁H₁₀₄N₁₂O₁₈ (1773.98)

| | | | |
|-----------|---------|--------|---------|
| berechnet | C 68.38 | H 5.91 | N 9.47 |
| gefunden | C 66.13 | H 6.36 | N 8.17. |

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} +67.5^\circ$ (c 1.00, CHCl₃).

Gewisse Abweichungen in der Elementaranalyse sind vermutlich auf Lösungsmittelrückstände im Molekül zurückzuführen, welche trotz des Trocknens im Hochvakuum in den Kavitäten der Moleküle zurückbleiben. Die Messung des Drehwertes dient hier somit lediglich zur Bestimmung von dessen Orientierung.

*anti,anti,syn:*¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):

δ [ppm] = 0.40, 0.41 (je s, 9H, H-20); 0.45 – 0.55 (m, 3H); 0.83 – 0.94 (m, 3H); 1.07 – 1.15 (m, 3H); 1.24 – 1.31 (m, 5H); 1.33 – 1.38 (m, 16H); 1.41 – 1.52 (m, 9H); 1.58 – 1.63 (m, 9H); 1.69 – 1.73 (m, 6H); 1.76 – 1.81 (m, 6H); 2.03 – 2.15 (m, 6H); 2.18 – 2.24 (m, 3H); 2.67 – 2.84 (m, 3H, H-6_{ax}); 5.23 – 5.34 (m, 3H, H-21); 5.44 – 5.57 (m, 3H, H-21'); 5.91, 5.94 (je s, je 1H, H-9*, H-10*); 7.73 (s, 1H, H-ar*); 7.83 (s, 1H, H-ar*); 7.85 (s, 1H, H-ar*); 8.10 (s, 1H, H-ar*); 8.20 (s, 1H, H-ar*); 8.23 (s, 1H, H-ar*); 8.70, 8.71, 8.76 (je d, ⁴J_{23,25} = 2.1 Hz, 6H, H-23); 9.02, 9.09, 9.11 (je dd, ⁴J_{23,25} = ⁴J_{23',25} = 2.1 Hz, 3H, H-25).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃):

δ [ppm] = 11.8, 11.9, 12.0 (C20); 18.8 (CH₂); 18.9 (CH₂); 21.05 (CH₂); 21.08 (CH₂); 21.8 (CH₂); 21.9 (CH₂); 22.1 (C17); 28.8, 28.9, 29.0 (C18); 36.2 (CH₂); 36.3 (CH₂); 37.36 (CH₂); 37.41 (CH₂); 38.0 (CH₂); 38.1 (CH₂); 38.63 (C); 38.65 (C); 38.66 (C); 40.0 (CH₂); 42.74 (C); 42.78 (C); 42.82 (C); 44.1 (C); 45.7 (C); 45.8 (C); 52.8, 52.9, 55.6, 55.7, 56.74, 56.78, 56.83 (C5, C9, C9*, C10*); 58.55, 58.62, 58.66 (C14); 63.8 (C21); 118.36, 118.37, 118.48 (C25); 123.4, 123.5, 123.6 (C1*, C4*, C5*, C8*, C13*, C16*); 127.9, 128.0, 128.3 (C23); 140.3, 140.40, 140.43, 140.5, 142.9, 143.1, 143.3, 143.5 (C22, C*); 148.59, 148.67, 148.71 (C24); 165.0, 165.1, 165.2, 165.3, 165.5 (C15, C16); 176.88, 176.98, 177.02 (C21).

MS (MALDI-TOF, pos. mode): *m/z* = 1774.2 [M+H]⁺.

(Abweichung von HRMS liegt innerhalb des Fehlerbereiches des Messgerätes).

| | | |
|--|------------|------------|
| HRMS (ESI, pos. mode): <i>m/z</i> für C ₁₀₁ H ₁₀₅ N ₁₂ O ₁₈ [M+H] ⁺ | berechnet: | 1773.7670 |
| | gefunden: | 1773.7678. |

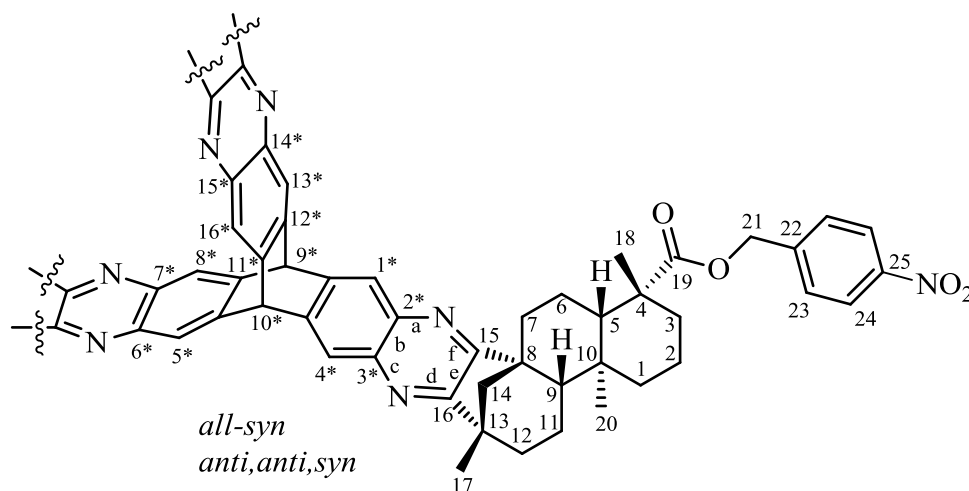
Elementaranalyse: C₁₀₁H₁₀₄N₁₂O₁₈ (1773.98)

| | | | |
|-----------|---------|--------|---------|
| berechnet | C 68.38 | H 5.91 | N 9.47 |
| gefunden | C 67.80 | H 6.00 | N 9.17. |

Drehwert: [α]_D²⁰ +106.9° (c 1.00, CHCl₃).

**(+)-Tris-*ent*-19-säure-(4-nitrobenzylester)-beyerano-[16,15-*e*:15',16'-*e*':16'',15''-*e*']-triptyceno*[2*,3*-*b*:6*,7*-*b*':14*,15*-*b*']tripyrazin
(*all-syn*-129)**

**(+)-Tris-*ent*-19-säure-(4-nitrobenzylester)-beyerano-[15,16-*e*:15',16'-*e*':16'',15''-*e*']-triptyceno*[2*,3*-*b*:6*,7*-*b*':14*,15*-*b*']tripyrazin
(*anti,anti,syn*-129)**



Hexaammoniumtriptycen **120** (1.34 g, 1.63 mmol), **128** (6.86 g, 14.7 mmol) und Natriumacetat (1.6 g, 19.6 mmol) werden, gelöst in THF (10 mL), in einem Druckrohr für 24 Stunden auf 100 °C erhitzt. Nach Abkühlen auf 25 °C wird die Reaktionslösung zwischen Wasser und Dichlormethan (jeweils 150 mL) fraktioniert. Die wässrige Phase wird mit Dichlormethan (100 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser (3 x 50 mL) sowie gesättigter Natriumchlorid-Lösung (50 mL) gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (**A**: Büchi Chromatographie-System, Cyclohexan:Ethylacetat = 98:2 bis 88:12 [Abtrennung von überschüssigem Edukt **128**]; **B**: Dichlormethan:Methanol = 99.5:0.5 [Trennung der Isomere]). Das Produkt fällt als oranger, glasartiger Feststoff an.

Referenz im Laborjournal: TLO-450.

Ausbeute: 2.47 g (1.55 mmol, 95%, Isomerengemisch).

Säulenchromatographische Trennung der Isomere: *anti,anti,syn*: 861 mg (34%).

all-syn: 303 mg (12%).

Die verbleibenden 49% liegen nach der säulenchromatographischen Trennung weiterhin als Gemisch beider Isomere vor.

R_f (CH₂Cl₂:MeOH = 98:2): *anti,anti,syn*: 0.33.

all-syn: 0.23.

***all-syn*:**

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃):

δ [ppm] = 0.45 (s, 9H, H-20); 0.49 – 0.58 (m, 3H); 0.90 (dt, ² $J_{1ax,1eq} = ^3J_{1ax,2ax} = 13.0$ Hz, ³ $J_{1ax,2eq} = 3.9$ Hz, 3H, H-1_{ax}); 1.08 (dt, ² $J_{3ax,3eq} = ^3J_{3ax,2ax} = 13.5$ Hz, ³ $J_{3ax,2eq} = 3.9$ Hz, 3H, H-3_{ax}); 1.27 – 1.29 (m, 3H); 1.31, 1.36 (je s, je 9H, H-17, H-18); 1.40 – 1.50 (m, 9H); 1.57 – 1.63 (m, 9H); 1.67 – 1.76 (m, 9H); 1.81 – 1.83 (m, 3H); 2.06 (dd, $J = 2.8$ Hz, 14.6 Hz, 3H); 2.13 (d, $J = 13.2$ Hz, 3H); 2.21 (d, ² $J_{3ax,3eq} = 13.5$ Hz, 3H, H-3_{eq}); 2.80 (dq, ³ $J_{6ax,7eq} = 3.5$ Hz, ² $J_{6ax,6eq} = ^3J_{6ax,7ax} = ^3J_{6ax,5} = 13.5$ Hz, 3H, H-6_{ax}); 5.26 (d, ² $J_{21,21'} = 13.9$ Hz, 3H, H-21); 5.36 (d, ² $J_{21,21'} = 13.8$ Hz, 3H, H-21'); 5.80, 5.91 (je s, je 1H, H-9*, H-10*); 7.72 (d, ³ $J_{23,24} = 8.7$ Hz, 6H, H-23); 7.88, 8.13 (je s, je 3H, H-ar*); 8.30 (d, ³ $J_{23,24} = 8.7$ Hz, 6H, H-24).

¹³C-NMR (150 MHz, CDCl₃):

δ [ppm] = 11.9 (C20); 18.9 (C2); 21.1 (C11); 21.8 (C6); 22.1 (C17); 28.9 (C18); 36.3 (CH₂); 37.4 (CH₂); 38.2 (CH₂); 38.7 (C); 40.1 (CH₂); 42.8 (C); 44.0 (C); 45.9 (C); 52.9, 53.0 (C9*, C10*); 53.4 (CH₂); 55.8, 56.8 (C5, C9); 58.7 (C14); 65.0 (C21); 123.7 (CH*, C24); 128.6 (C23); 140.5, 142.9, 143.2, 144.0 (C22, C*); 147.5 (C25); 164.9, 165.6 (C15, C16); 177.2 (C19).

Elementaranalyse: C₁₀₁H₁₀₇N₉O₁₂ (1638.98)

| | | | |
|-----------|---------|--------|---------|
| berechnet | C 74.01 | H 6.58 | N 7.69 |
| gefunden | C 73.38 | H 7.68 | N 7.27. |

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = +126.6^\circ$ (c 1.00, CHCl₃).

*anti,anti,syn:*¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃):

δ [ppm] = 0.35, 0.36, 0.44 (je s, je 3H, H-20); 0.50 – 0.60 (m, 3H); 0.82 – 0.92 (m, 5H); 1.04 – 1.10 (m, 3H); 1.24 – 1.29 (m, 5H); 1.30, 1.31, 1.32 (je s, je 3H, CH₃); 1.38 (s, 7H); 1.41 (s, 3H, CH₃); 1.44 – 1.50 (m, 5H); 1.55 – 1.64 (m, 10H); 1.67 – 1.73 (m, 5H); 1.79 – 1.83 (m, 5H); 2.06 – 2.23 (m, 9H); 2.78 – 2.85 (m, 3H, H-6_{ax}); 5.19 – 5.30 (m, 5 H, H-21); 5.41 – 5.43 (d, 1H, H-21); 5.84, 5.91 (je s, je 1H, H-9*, H-10*); 7.68 – 7.73 (m, 7H, H-ar); 7.87 (s, 1H, H-ar); 8.00 (s, 1H, H-ar); 8.16 (s, 1H, H-ar); 8.21 (s, 2H, H-ar); 8.28 – 8.31 (m, 4H, H-ar); 8.33 – 8.34 (d, 2H, H-ar).

¹³C-NMR (150 MHz, CDCl₃):

δ [ppm] = 11.9, 12.0, 12.1 (C20); 18.86 (CH₂); 18.89 (CH₂); 18.91 (CH₂); 21.1 (CH₂); 21.7 (CH₂); 21.8 (CH₂); 22.1, 22.15, 22.18 (C17); 26.9 (CH₂); 28.81, 28.87, 28.93 (C18); 36.29 (CH₂); 36.33 (CH₂); 37.36 (CH₂); 37, 43 (CH₂); 38.18 (CH₂); 38.21 (CH₂); 38.66 (C); 38.67 (C); 40.1 (CH₂); 42.80 (C); 42.89 (C); 42.99 (C); 44.01 (C); 44.09 (C); 44.12 (C); 45.8 (C); 45.9 (C); 46.0 (C); 52.89, 52.92, 55.6, 55.7, 55.8, 56.76, 56.78, 56.80 (C5, C9, C9*, C10*); 58.6, 58.7 (C14); 64.9, 65.0, 65.1 (C21); 123.4 (CH); 123.6 (CH); 123.7 (CH); 123.76 (CH); 123.77 (CH); 123.8 (CH); 128.5, 128.68, 128.74 (C23); 140.54 (C); 140.56 (C); 142.6 (C); 142.9 (C); 143.6 (C); 143.7 (C); 144.1 (C); 147.49, 147.54, 147.6 (C25); 165.0, 165.5, 165.7, 165.8 (C15, C16); 177.1, 177.2, 177.3 (C19).

MS (MALDI-TOF, pos. mode): $m/z = 1638.97$ [M+H]⁺.

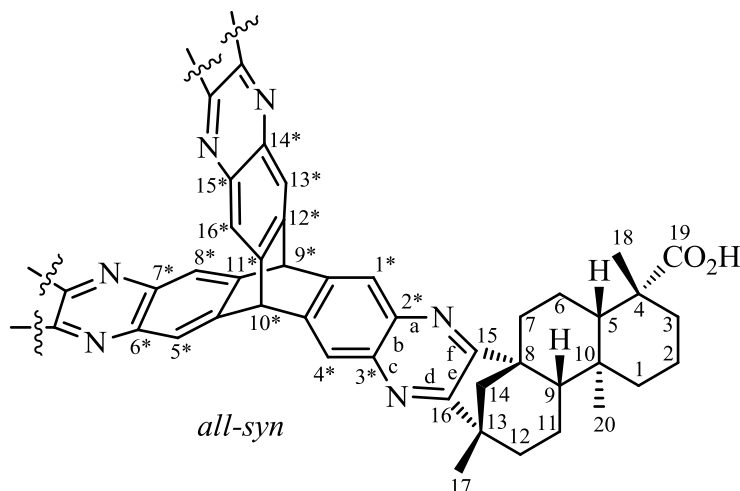
HRMS (ESI, pos. mode): m/z für C₁₀₁H₁₀₈N₉O₁₂ [M+H]⁺ berechnet: 1638.8117
gefunden: 1638.8156.

Elementaranalyse: C₁₀₁H₁₀₇N₉O₁₂ (1638.98)

| | | | |
|-----------|---------|--------|---------|
| berechnet | C 74.01 | H 6.58 | N 7.69 |
| gefunden | C 73.72 | H 7.07 | N 7.39. |

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = +137.5^\circ$ (c 1.00, CHCl₃).

(+)-Tris-*ent*-19-säure-beyerano-[16,15-*e*:15',16'-*e*:16'',15''-*e*']-triptyceno*[2*,3*-*b*:6*,7*-*b*:14*,15*-*b*']tripyrazin (*all-syn*-130)



Zu einer Lösung von *all-syn*-**129** (283 mg, 0.17 mmol) in THF (10 mL), wird unter Argonatmosphäre Palladium auf Aktivkohle (20% Pd, 50% H₂O, 30 mg) hinzugegeben. Die Argonatmosphäre wird durch Wasserstoffatmosphäre ersetzt und die Reaktionsmischung wird für drei Tage bei 25 °C gerührt. Die Mischung wird anschließend über Celite™ abfiltriert und mit Dichlormethan (50 mL) nachgespült. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt und das Produkt säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (Büchi Chromatographie-System, Eluent: Cyclohexan:Ethylacetat = 95:5 bis 4:1). Das Produkt fällt als farbloser Feststoff an.

Referenz im Laborjournal: TLO-455.

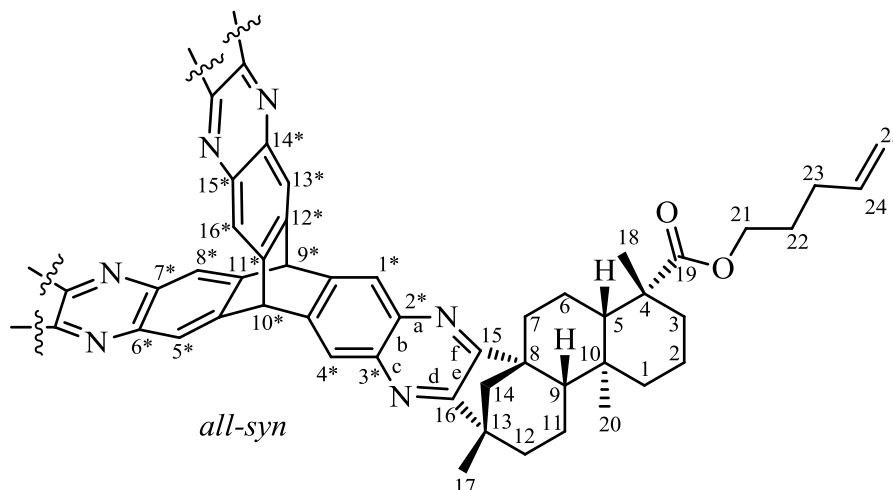
Ausbeute: 197 mg (0.16 mmol, 94%).

R_f (CH₂Cl₂:MeOH = 95:5): 0.35.

¹H-NMR (400 MHz, THF-d₈):

δ [ppm] = 0.58 (s, 9H, H-20); 0.88 – 0.93 (m, 4H); 0.97 – 1.03 (m, 4H); 1.12 – 1.22 (m, 3H); 1.25 (s, 9H, H-17); 1.25 – 1.29 (m, 3H); 1.30 (s, 9H, H-18); 1.40 (s, 3H); 1.45 – 1.50 (m, 6H); 1.56 – 1.58 (m, 3H); 1.61 – 1.71 (m, 12H); 1.82 – 1.86 (m, 3H); 1.98 – 2.00 (m, 3H); 2.10 – 2.12 (m, 6H); 2.82 – 2.89 (m, 4H); 6.01, 6.13 (je s, je 1H, H-9*, H-10*); 8.06, 8.08 (je s, je 3H, H-ar*).

**(+)-Tris-*ent*-19-säure-(pent-4-enylester)-beyerano-[16,15-*e*:15',16'-*e*':16'',15''-*e*']-triptyceno*[2*,3*-*b*:6*,7*-*b*':14*,15*-*b*'']tripyrazin
(*all-syn*-131)**



Zu einer Lösung von **130** (84 mg, 0.07 mmol) in DMF (5 mL) wird unter Argonatmosphäre bei 25 °C K_2CO_3 (87 mg, 0.63 mmol) gegeben. Die Reaktionsmischung wird für zehn Minuten bei 25 °C gerührt, anschließend werden 5-Brom-1-penten (0.03 mL, 0.23 mmol) sowie TBAI (10 mg) hinzugegeben. Die Mischung wird für drei Stunden bei 25 °C gerührt. Anschließend wird zwischen H_2O und Dichlormethan (jeweils 20 mL) fraktioniert. Die wässrige Phase wird mit Dichlormethan (2 x 20 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser (2 x 50 mL) sowie gesättigter Natriumchlorid-Lösung (50 mL) gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (Büchi Chromatographie-System, Eluent: Cyclohexan:Ethylacetat = 95:5 bis 4:1). Das Produkt fällt als blassgelber Feststoff an.

Referenz im Laborjournal: TLO-460.

Ausbeute: 31 mg (0.022 mmol, 31%).

R_f (CH_2Cl_2 :MeOH = 98:2): 0.22.

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$):

δ [ppm] = 0.44 (s, 9H, H-20); 0.49 – 0.60 (m, 3H); 0.86 (dt, $^2J_{1ax,1eq} = ^3J_{1ax,2ax} = 12.6$ Hz, $^3J_{1ax,2eq} = 3.4$ Hz, 3H, H-1_{ax}); 1.00 (dt, $^2J_{3ax,3eq} = ^3J_{3ax,2ax} = 13.3$ Hz, $^3J_{3ax,2eq} = 3.9$ Hz, 3H, H-3_{ax}); 1.20 – 1.23 (m, 3H); 1.26 (s, 9H, H-17); 1.33 (s, 9H, H-

18); 1.35 – 1.46 (m, 9H); 1.53 – 1.73 (m, 19H); 1.79 – 1.82 (m, 3H); 1.92 – 2.05 (m, 9H); 2.09 – 2.20 (m, 6H); 2.38 – 2.44 (m, 6H); 2.78 (dq, $^3J_{6ax,7eq} = 3.0$ Hz, $^2J_{6ax,6eq} = ^3J_{6ax,7ax} = ^3J_{6ax,5} = 13.1$ Hz, 3H, H-6_{ax}); 4.08 (dt, $^2J_{21,21'} = 11.0$ Hz, $^3J_{21,22} = 6.6$ Hz, 3H, H-21); 4.20 (dt, $^2J_{21,21'} = 11.0$ Hz, $^3J_{21,22} = 6.4$ Hz, 3H, H-21'); 5.19 – 5.30 (m, 6H, H-25); 5.86, 5.88 (je s, je 1H, H-9*, H-10*); 6.05 (ddt, $J = 6.7$ Hz, 10.1 Hz, 16.9 Hz, 3H, H-24); 8.04, 8.08 (je s, je 3H, H-ar*).

^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3):

δ [ppm] = 11.9 (C20); 19.0 (C2); 21.1 (C6); 21.7 (C11); 22.1 (C17); 28.0 (C22); 29.0 (C18); 30.7 (C23); 36.5 (CH_2); 37.4 (CH_2); 38.3 (CH_2); 38.7 (C); 40.3 (CH_2); 42.7 (C); 43.9 (C); 45.8 (C); 52.9, 53.1, 55.8, 56.9 (C5, C9, C9*, C10*); 58.8 (C14); 63.7 (C21); 115.8 (C25); 123.4, 123.8 (CH^*); 137.9 (C24); 140.3, 140.5, 142.9, 143.1 (C*); 165.2, 165.5 (C15, C16); 177.7 (C19).

MS (MALDI-TOF, pos. mode): $m/z = 1440.55$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

(Abweichung von HRMS kann auf das Isotopenmuster der Verbindung zurückgeführt werden).

HRMS (ESI, pos. mode): m/z für $\text{C}_{95}\text{H}_{117}\text{N}_6\text{O}_6$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ berechnet: 1437.9035
gefunden: 1437.9037.

Elementaranalyse: $\text{C}_{95}\text{H}_{116}\text{N}_6\text{O}_6$ (1437.97)

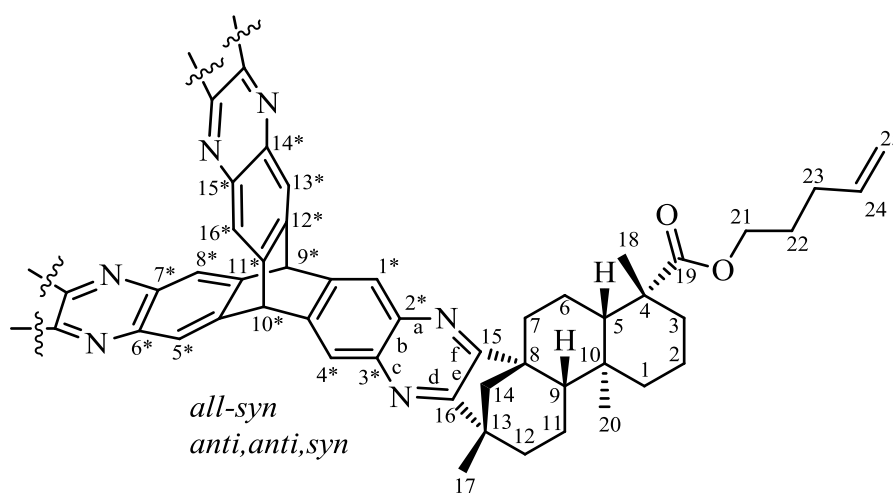
| | | | |
|-----------|---------|--------|---------|
| berechnet | C 79.35 | H 8.13 | N 5.84 |
| gefunden | C 79.00 | H 9.89 | N 5.60. |

Drehwert: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +86.1^\circ$ (c 1.00, CHCl_3).

Gewisse Abweichungen in der Elementaranalyse sind vermutlich auf Lösungsmittelrückstände im Molekül zurückzuführen, welche trotz des Trocknens im Hochvakuum in den Kavitäten der Moleküle zurückbleiben. Die Messung des Drehwertes dient hier somit lediglich zur Bestimmung von dessen Orientierung.

(+)-Tris-*ent*-19-säure-(pent-4-enylester)-beyerano-[16,15-*e*:15',16'-*e'*:16'',15''-*e''*]-triptyceno*[2*,3*-*b*:6*,7*-*b'*:14*,15*-*b''*]tripyrazin
(*all-syn*-131)

(+)-Tris-*ent*-19-säure-(pent-4-enylester)-beyerano-[15,16-*e*:15',16'-*e'*:16'',15''-*e''*]-triptyceno*[2*,3*-*b*:6*,7*-*b'*:14*,15*-*b''*]tripyrazin
(*anti,anti,syn*-131)



Hexaammoniumtriptycen **120** (1.17 g, 1.42 mmol), **132** (5.12 g, 12.9 mmol) und Natriumacetat (1.39 g, 17.0 mmol) werden, gelöst in THF (20 mL), in einem Druckrohr für 24 Stunden auf 100 °C erhitzt. Nach Abkühlen auf 25 °C wird die Reaktionslösung zwischen Wasser und Dichlormethan (jeweils 150 mL) fraktioniert. Die wässrige Phase wird mit Dichlormethan (100 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser (3 x 50 mL) sowie gesättigter Natriumchlorid-Lösung (50 mL) gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (**A**: Büchi Chromatographie-System, Cyclohexan:Ethylacetat = 98:2 bis 4:1 [Abtrennung von überschüssigem Edukt **132**]; **B**: Dichlormethan:Methanol = 99.5:0.5 bis 99:1 [Trennung der Isomere]). Das Produkt fällt als leicht gelber Feststoff an.

Referenz im Laborjournal: TLO-477.

Ausbeute: 1.34 g (0.96 mmol, 67%, Isomerengemisch).

Säulenchromatographische Trennung der Isomere: *anti,anti,syn*: 879 mg (44%).

all-syn: 461 mg (23%).

R_f (CH₂Cl₂:MeOH = 98:2): *anti,anti,syn*: 0.24.

all-syn: 0.22.

all-syn: Vgl. vorherige Vorschrift

anti,anti,syn:

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):

δ [ppm] = 0.39, 0.43 (je s, 9H, H-20); 0.46 – 0.56 (m, 3H); 0.79 – 0.87 (m, 3H); 0.93 – 1.04 (m, 3H); 1.14 – 1.22 (m, 3H); 1.25, 1.26 (je s, 9H, H-17); 1.32, 1.35 (je s, 9H, H-18); 1.32 – 1.48 (m, 9H); 1.53 – 1.59 (m, 9H); 1.62 – 1.71 (m, 6H); 1.74 – 1.76 (m, 6H); 1.91 – 2.05 (m, 9H); 2.09 – 2.20 (m, 6H); 2.37 – 2.45 (m, 6H); 2.73 – 2.79 (m, 3H, H-6_{ax}); 4.03 – 4.09 (m, 3H, H-21); 4.17 – 4.23 (m, 3H, H-21'); 5.23 – 5.32 (m, 6H, H-25); 5.86, 5.87 (je s, je 1H, H-9*, H-10*); 6.02 – 6.13 (m, 3H, H-24); 8.01 (s, 1H, H-ar*); 8.05 (s, 1H, H-ar*); 8.06 (s, 1H, H-ar*); 8.07 (s, 1H, H-ar*); 8.11 (s, 2H, H-ar*).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃):

δ [ppm] = 11.9, 12.0 (C20); 18.90 (CH₂); 18.94 (CH₂); 21.1 (CH₂); 21.6 (CH₂); 21.7 (CH₂); 22.1 (C17); 27.9 (CH₂); 28.00 (CH₂); 28.04 (CH₂); 28.9 (C18); 30.60 (CH₂); 30.68 (CH₂); 30.73 (CH₂); 36.4 (CH₂); 37.4 (CH₂); 37.5 (CH₂); 38.2 (CH₂); 38.3 (CH₂); 38.62 (C); 38.63 (C); 38.65 (C); 40.2 (CH₂); 40.3 (CH₂); 42.68 (C); 42.71 (C); 43.88 (C); 43.91 (C); 45.8 (C); 52.9, 53.0, 55.75, 55.77, 56.8 (C5, C9, C9*, C10*); 58.7, 58.8 (C14); 63.70, 63.75, 63.83 (C21); 115.80, 115.83, 115.86 (C24); 123.2, 123.3, 123.8, 123.99, 124.00 (CH*); 137.88, 137.91, 137.98 (C24); 140.3, 140.46, 140.51, 142.7, 142.9, 143.0, 143.08, 143.10 (C*); 165.09, 165.16, 165.19, 165.4, 165.5, 165.6 (C15, C16); 177.6, 177.7 (C19).

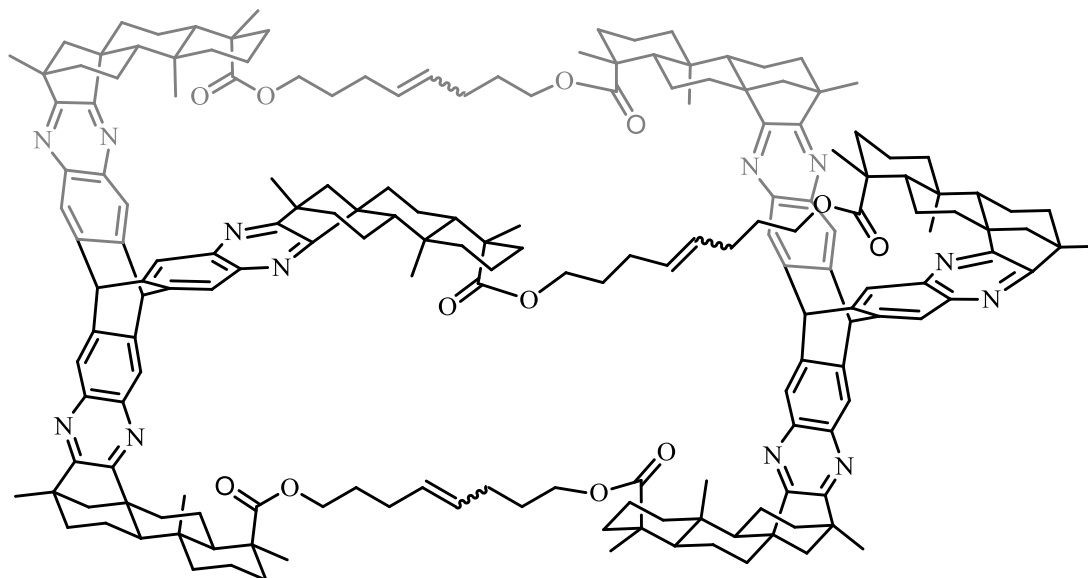
Elementaranalyse: C₉₅H₁₁₆N₆O₆ (1437.97)

| | | | |
|-----------|---------|--------|--------|
| berechnet | C 79.35 | H 8.13 | N 5.84 |
| gefunden | C 79.34 | H 9.18 | N 6.03 |

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = +120.9^\circ$ (c 1.00, CHCl₃).

6.4.3 Synthese der Kapsel über Olefin-Metathese

Käfigstruktur 133



Unter Argonatmosphäre werden *all-syn-131* (50 mg, 0.036 mmol) in einem ersten Kolben sowie der *Grubbs*-Katalysator der zweiten Generation (12 mg, 0.012 mmol) in einem zweiten Kolben in entgastem Dichlormethan (jeweils 100 mL) vorgelegt. Über eine Transferkanüle wird die Lösung aus *all-syn-131* in die Katalysatorlösung überführt und anschließend für 34 Tage unter Rückfluss erhitzt. Anschließend wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und das Produkt säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (Eluent: Dichlormethan:Methanol, 99.5:0.5 bis 98:2). Das Produkt fällt als leicht bräunlicher Feststoff an.

Referenznummer im Laborjournal: TLO-487.

Ausbeute: 17 mg (0.006 mmol, 33%).

R_f (CH₂Cl₂:MeOH = 98:2): 0.20.

¹³C-NMR (150 MHz, CDCl₃):

δ [ppm] = 11.6, 12.0, 12.3, 13.9 (je CH₃); 18.8, 19.2, 21.0, 21.1, 21.4, 21.7 (je CH₂); 21.9, 22.1, 22.2 (je CH₃); 28.48, 28.57 (je CH₂); 28.61, 28.9, 29.2 (je CH₃); 29.3, 29.7, 30.2, 30.6, 30.9, 31.6 (je CH₂); 31.9 (C); 34.9, 35.3 (je CH₃); 36.4, 36.5, 36.6, 37.4, 37.6, 38.5 (je CH₂); 38.8 (C); 40.0, 40.3 (je CH₂); 42.9, 43.7, 43.9,

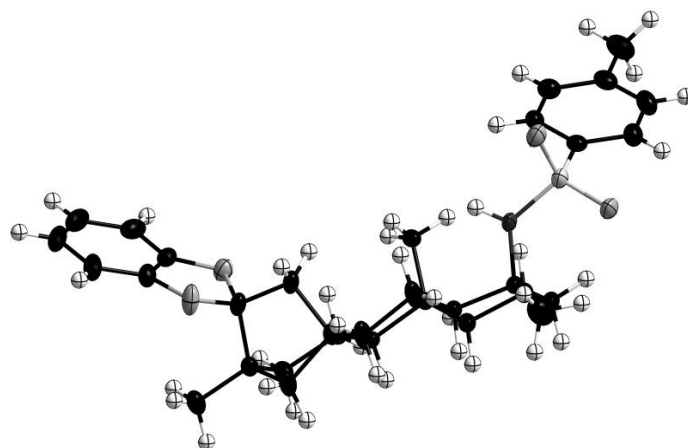
44.2, 45.6, 45.8 (je C); 50.8, 53.0, 53.4, 55.1, 55.3, 55.6, 56.6, 56.7, 56.8 (je CH); 58.3, 58.5, 58.7, 61.8, 63.2, 63.3, 64.1, 64.3, 65.2, 70.2, 70.5, 71.3, 72.5 (je CH₂); 123.3, 123.6, 124.2, 129.6, 130.3, 131.5 (je CH); 140.4, 140.6, 142.2, 143.4, 165.1, 165.4, 177.0, 178.1 (je C).

MS (MALDI-TOF, pos. mode): $m/z = 2793.59$ [M+H]⁺.

Anmerkung: Die effektive Ausbeute dieser Reaktion liegt hier vermutlich etwas höher, da durch die säulenchromatographische Aufreinigung eine Mischfraktion mit dem Edukt erhalten wurde. Eine vollständige Umsetzung des Eduktes unter den gezeigten Reaktionsbedingungen konnte nicht erzielt werden (vgl. Abschnitt 3.3.3). Des Weiteren indiziert die bräunliche Färbung der Substanz, dass sich kleinste Mengen des Katalysators im Reaktionsprodukt befinden, weswegen sich eine verlässliche Aussage über sowohl Ausbeute und Reinheit als auch NMR-spektroskopische Untersuchungen schwierig gestaltete. Aufgrund der sehr geringen Substanzmenge bei vergleichsweise hoher molekularer Masse konnte keine vollständige NMR-spektroskopische Auswertung durchgeführt werden. Die in Abschnitt 3.3.3 aufgeführte Diskussion beschreibt jedoch die Herangehensweise an die Zuweisung und Bestimmung der oben gezeigten Molekülstruktur mit den erhaltenen analytischen Daten.

6.5 Strukturdaten zu den Röntgenstrukturanalysen der Einkristalle

6.5.1 Molekülstruktur von (-)-4-(*p*-Toluolsulfonylamino)-19-nor-spiro-(benzo[1,3]dioxol-2',16-*ent*-beyeran) **73**



Der Kristall wurde durch mehrtägige Lösungsmitteldiffusion von *n*-Heptan (1.5 mL) in eine Lösung von **73** (30 mg) in Dichlormethan (3 mL) und 2 Tropfen Methanol bei 25 °C gewonnen und enthält keine Lösungsmittelmoleküle.

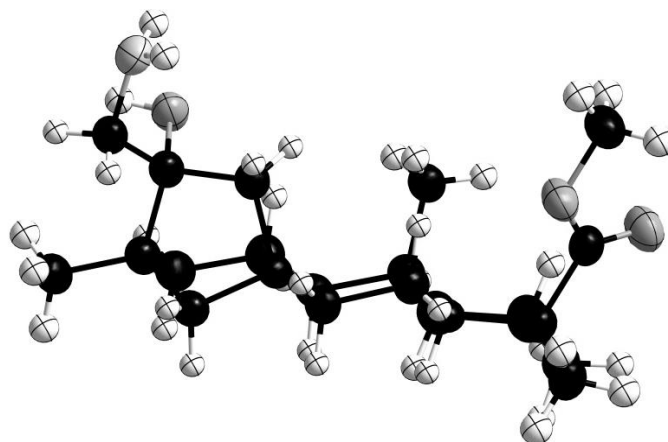
| | |
|----------------------------|---|
| Formel | $C_{32}H_{41}NO_4S$ |
| Molekulargewicht | $M_r = 535.72 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$ |
| Temperatur | 100(2) K |
| Wellenlänge | 0.71073 Å |
| Kristallsystem, Raumgruppe | monoklin, $P2_1$ (Nr. 4) |
| Gitterkonstanten | $a = 14.3227(16) \text{ Å}$, $\alpha = 90^\circ$ $b = 7.3441(8) \text{ Å}$, $\beta = 90.530(2)^\circ$ $c = 26.899(3) \text{ Å}$, $\gamma = 90^\circ$ |
| Volumen | $2829.3(5) \text{ Å}^3$ |
| Z, berechnete Dichte | 4, 1.26 gcm^{-3} |

| | |
|--|---|
| Absorptionskoeffizient | 0.152 mm ⁻¹ |
| F (000) | 1152 |
| Kristallgröße | 0.60 × 0.12 × 0.06 mm |
| θ-Bereich der Datensammlung | 1.60 bis 28.00° |
| Reflexbereich | -18 ≤ h ≤ 18, -7 ≤ k ≤ 9, -35 ≤ l ≤ 34 |
| Gemessene/unabh. Reflexe | 19532/10850 [R(int) = 0.0263] |
| Vollständigkeit bis θ = 28.00 | 99.2 % |
| Verfeinerungsmethode | Methode der kleinsten Fehlerquadrate auf F ² |
| Daten/Einschränkungen/Parameter | 10850 / 45 / 694 |
| „Goodness-of-fit“ | 1.036 |
| R-Werte für beobachtete Daten [I > 2s(I)] | R ¹ = 0.0456, wR ² = 0.0990 |
| R-Werte für alle Daten | R ¹ = 0.0668, wR ² = 0.1131 |
| Größte positive und negative Restelektronendichte: 0.76 und -0.44 eÅ ⁻³ | |

Im Festkörper liegt **73** in zwei verschiedenen, annähernd antiparallelen Orientierungen vor. Zwei benachbarte Moleküle werden dabei von N-H...O-Wasserstoffbrücken zwischen dem Amidproton eines Moleküls und einem Sauerstoffatom der Sulfonylgruppe des zweiten Moleküls zusammengehalten (Abstand: 2.2 Å, Winkel N-H...O: 144°). Entlang der b-Achse der Elementarzelle sind sämtliche Moleküle deckungsgleich übereinander angeordnet, eine π,π-Wechselwirkung zwischen den aromatischen Komponenten kann nicht beobachtet werden.

Die Strukturdaten der Probe TLO-74 sind unter GWAL047 im Anorganischen Institut der Universität Bonn hinterlegt (Dr. G. Schnakenburg, Röntgenstrukturanalyse, Gerhard-Domagk-Str.1, 53121 Bonn).

6.5.2 Molekülstruktur von (-)-(16*R*)-16-Aminomethyl-16-hydroxy-*ent*-beyeran-19-säuremethylester **91**



Der Kristall wurde durch mehrtägiges Verdampfen von einer Lösung aus **91** (20 mg) aus CDCl_3 (0.7 mL) bei 25 °C gewonnen und enthält keine Lösungsmittelmoleküle.

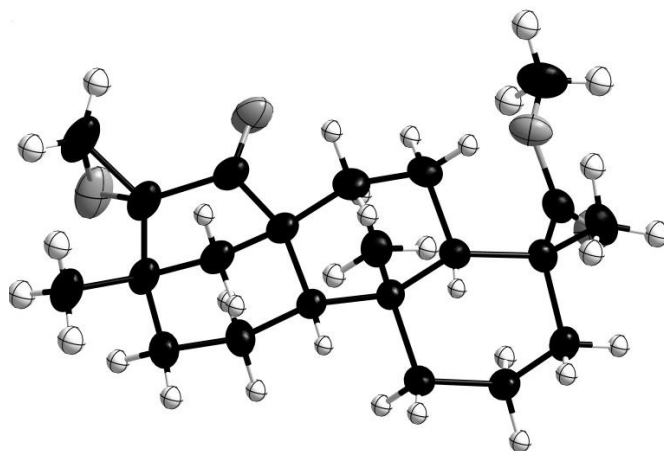
| | |
|-------------------------------------|--|
| Formel | $\text{C}_{22}\text{H}_{37}\text{NO}_3$ |
| Molekulargewicht | $M_r = 363.53 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$ |
| Temperatur | 193(2) K |
| Wellenlänge | 1.54186 Å |
| Kristallsystem, Raumgruppe | orthorhombisch, $P2_12_12_1$ (Nr. 19) |
| Gitterkonstanten | $a = 7.4196(2) \text{ Å}$, $\alpha = 90^\circ$ $b = 13.2781(5) \text{ Å}$, $\beta = 90^\circ$ $c = 20.7711(7) \text{ Å}$, $\gamma = 90^\circ$ |
| Volumen | $2046.3(1) \text{ Å}^3$ |
| Z, berechnete Dichte | 4, 1.18 gcm^{-3} |
| Absorptionskoeffizient | 0.6 mm^{-1} |
| F (000) | 800 |
| Kristallgröße | $0.20 \times 0.30 \times 0.40 \text{ mm}$ |
| θ -Bereich der Datensammlung | 3.95 bis 67.00° |

| | |
|--|--|
| Reflexbereich | $-7 \leq h \leq 8, -15 \leq k \leq 15, -23 \leq l \leq 24$ |
| Gemessene/unabh. Reflexe | 12559/3483 [R(int) = 0.0350] |
| Vollständigkeit bis $\theta = 67.00$ | 96.9 % |
| Verfeinerungsmethode | Methode der kleinsten Fehlerquadrate auf F^2 |
| Daten/Einschränkungen/Parameter | 3483 / 0 / 239 |
| „Goodness-of-fit“ | 1.07 |
| R-Werte für beobachtete Daten [$I > 2s(I)$] | $R^1 = 0.0481, wR^2 = 0.1252$ |
| R-Werte für alle Daten | $R^1 = 0.0526, wR^2 = 0.1355$ |
| Größte positive und negative Restelektronendichte: 0.18 und $-0.24 \text{ e}\text{\AA}^{-3}$ | |

Im Festkörper liegt **91** innerhalb einer Elementarzelle in unterschiedlichen Orientierungen vor. Entlang der a-Achse der Elementarzelle liegen sämtliche Moleküle deckungsgleich übereinander. In dieser Ebene sind jeweils zwei Moleküle mit dem Cyclohexyl-Rückgrat zueinander angeordnet, die polaren funktionellen Gruppen weisen jeweils zur Außenseite hin. Jeweils vier benachbarte „Molekülpaare“ sind im annähernd rechten Winkel dazu angeordnet, weitere zwei Molekülpaare befinden sich in annähernd paralleler Anordnung. Wasserstoffbrückenbindung zwischen einem Hydroxylproton und dem Stickstoffatom der Aminofunktion der jeweils parallel angeordneten Paare führen zur Verknüpfung der Molekülpaare untereinander (Abstand: 1.9 Å; Winkel O-H...N: 160°).

Die Strukturdaten der Probe sind unter der Bezeichnung TLO-239 im Organischen Institut der Universität Mainz hinterlegt (Dr. D. Schollmeyer, Röntgenstrukturanalyse, Duesbergweg 10-14, 55128 Mainz). Außerdem sind die Strukturdaten unter der Kennung CCDC-892592 im Cambridge Crystallographic Data Centre, 12 Union Road, Cambridge CB2 1EZ, UK sowie unter www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif erhältlich. Weiterhin ist die Struktur publiziert (siehe: C. Loholter, D. Schollmeyer, S. R. Waldvogel, *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 6364-6371).

6.5.3 Molekülstruktur von (+)-(16*R*)-16,22-Epoxy-15-oxo-*ent*-beyeran-19-säuremethylester **103**



Der Kristall wurde durch mehrtägige Lösungsmitteldiffusion von *n*-Heptan (1.5 mL) in eine Lösung von **103** (30 mg) in Dichlormethan (3 mL) und 2 Tropfen Methanol bei 25 °C gewonnen und enthält keine Lösungsmittelmoleküle.

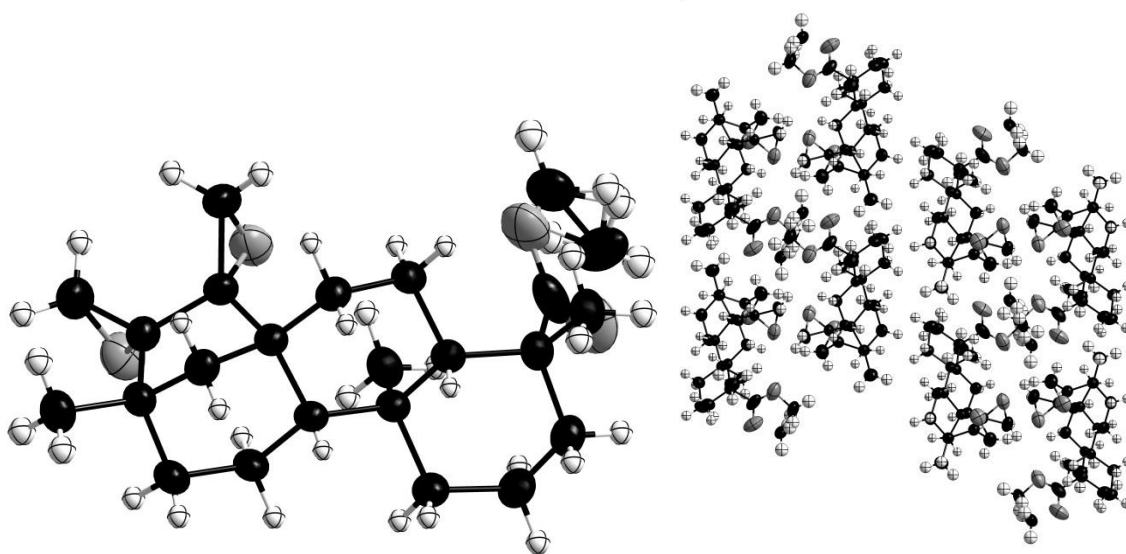
| | |
|----------------------------|---|
| Formel | $C_{22}H_{32}O_4$ |
| Molekulargewicht | $M_r = 360.49 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$ |
| Temperatur | 193(2) K |
| Wellenlänge | 0.71073 Å |
| Kristallsystem, Raumgruppe | triklin, P1 (Nr. 1) |
| Gitterkonstanten | $a = 7.3106(7) \text{ Å}, \alpha = 92.569(8)^\circ$ $b = 7.3843(7) \text{ Å}, \beta = 90.602(8)^\circ$ $c = 9.3659(9) \text{ Å}, \gamma = 107.781(7)^\circ$ |
| Volumen | $480.81(8) \text{ Å}^3$ |
| Z, berechnete Dichte | 1, 1.245 gcm^{-3} |
| Absorptionskoeffizient | 0.08 mm^{-1} |
| F (000) | 196 |
| Kristallgröße | $0.15 \times 0.30 \times 0.50 \text{ mm}$ |

| | |
|--|--|
| θ -Bereich der Datensammlung | 3.43 bis 27.06° |
| Reflexbereich | $-9 \leq h \leq 9, -9 \leq k \leq 9, -12 \leq l \leq 12$ |
| Gemessene/unabh. Reflexe | 5028/2318 [R(int) = 0.0396] |
| Vollständigkeit bis $\theta = 27.99$ | 99.4 % |
| Verfeinerungsmethode | Methode der kleinsten Fehlerquadrate auf F2 |
| Daten/Einschränkungen/Parameter | 2318 / 3 / 239 |
| „Goodness-of-fit“ | 1.011 |
| R-Werte für beobachtete Daten [$I > 2\sigma(I)$] | $R^1 = 0.0345, wR^2 = 0.0886$ |
| R-Werte für alle Daten | $R^1 = 0.0381, wR^2 = 0.0916$ |
| Größte positive und negative Restelektronendichte: | 0.3 und -0.12 eÅ^{-3} |

Innerhalb der Elementarzelle weist die Verbindung eine einzige Orientierung der Moleküle auf. Entlang aller drei Achsen sind demzufolge sämtliche Moleküle deckungsgleich übereinander angeordnet.

Die Strukturdaten der Probe sind unter der Bezeichnung TLO-295 im Organischen Institut der Universität Mainz hinterlegt (Dr. D. Schollmeyer, Röntgenstrukturanalyse, Duesbergweg 10-14, 55128 Mainz). Außerdem sind die Strukturdaten unter der Kennung CCDC-892597 im Cambridge Crystallographic Data Centre, 12 Union Road, Cambridge CB2 1EZ, UK sowie unter www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif erhältlich. Weiterhin ist die Struktur publiziert (siehe: C. Loholter, D. Schollmeyer, S. R. Waldvogel, *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 6364-6371).

6.5.4 Molekülstruktur von (+)-(15*S*,16*R*)-15,22'-16,22-Diepoxy-*ent*-beyeran-19-säuremethylester **104**



Der Kristall wurde durch mehrtägige Lösungsmitteldiffusion von *n*-Heptan (1.5 mL) in eine Lösung von **104** (30 mg) in Dichlormethan (3 mL) und 2 Tropfen Methanol bei 25 °C gewonnen und enthält keine Lösungsmittelmoleküle.

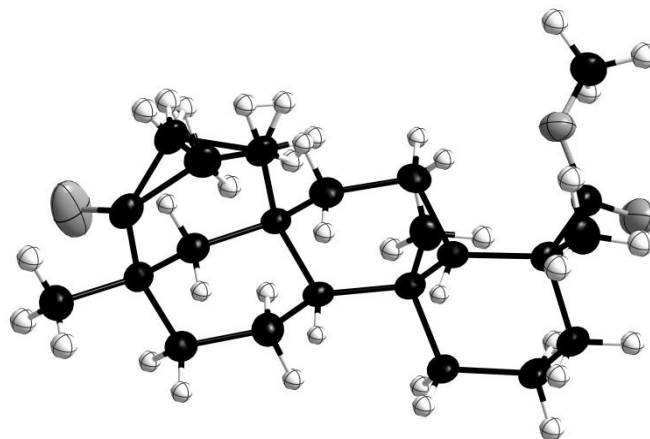
| | |
|----------------------------|---|
| Formel | $C_{23}H_{34}O_4$ |
| Molekulargewicht | $M_r = 374.51 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$ |
| Temperatur | 298(2) K |
| Wellenlänge | 1.54178 Å |
| Kristallsystem, Raumgruppe | orthorhombisch, $P2_12_12_1$ (Nr. 19) |
| Gitterkonstanten | $a = 8.4209(4) \text{ Å}, \alpha = 90^\circ$ $b = 9.6702(4) \text{ Å}, \beta = 90^\circ$ $c = 25.2589(12) \text{ Å}, \gamma = 90^\circ$ |
| Volumen | $2056.9(2) \text{ Å}^3$ |
| Z, berechnete Dichte | 4, 1.209 gcm^{-3} |
| Absorptionskoeffizient | 0.64 mm^{-1} |
| F (000) | 816 |

| | |
|--|---|
| Kristallgröße | 0.30 × 0.18 × 0.40 mm |
| θ-Bereich der Datensammlung | 3.50 bis 67.43° |
| Reflexbereich | -9 ≤ h ≤ 9, -10 ≤ k ≤ 10, -28 ≤ l ≤ 30 |
| Gemessene/unabh. Reflexe | 11222/3526 [R(int) = 0.032] |
| Vollständigkeit bis θ = 67.46 | 96.9 % |
| Verfeinerungsmethode | Methode der kleinsten Fehlerquadrate auf F ² |
| Daten/Einschränkungen/Parameter | 3526 / 0 / 259 |
| „Goodness-of-fit“ | 1.049 |
| R-Werte für beobachtete Daten [I > 2s(I)] | R ¹ = 0.0423, wR ² = 0.1117 |
| R-Werte für alle Daten | R ¹ = 0.0509, wR ² = 0.1177 |
| Größte positive und negative Restelektronendichte: | 0.12 und -0.13 eÅ ⁻³ |

Im Festkörper liegt die Verbindung in verschiedenen Orientierungen vor. Entlang der a- und b-Achse der Elementarzelle sind sämtliche Moleküle deckungsgleich übereinander angeordnet. In der Ebene, welche durch die b- und c-Achse aufgespannt wird, liegt **104** in vier Orientierungen vor. Jeweils zwei antiparallel angeordnete Moleküle bilden dabei eine säulenartige Struktur, wobei durch die 180°-Verdrehung das durch die Epoxidfunktionen hervorgerufene Dipolmoment minimiert wird. Zwei nebeneinander vorliegende „Stränge“ weisen darüber hinaus ebenfalls eine antiparallele Anordnung der Moleküle zum Nachbarstrang auf. Weiterhin liegt eine Fehlordnung der Methylesterfunktion im Verhältnis 0.54 zu 0.46 vor.

Die Strukturdaten der Probe sind unter der Bezeichnung TLO-317 im Organischen Institut der Universität Mainz hinterlegt (Dr. D. Schollmeyer, Röntgenstrukturanalyse, Duesbergweg 10-14, 55128 Mainz). Außerdem sind die Strukturdaten unter der Kennung CCDC-892598 im Cambridge Crystallographic Data Centre, 12 Union Road, Cambridge CB2 1EZ, UK sowie unter www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif erhältlich. Weiterhin ist die Struktur publiziert (siehe: C. Loholter, D. Schollmeyer, S. R. Waldvogel, *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 6364-6371).

6.5.5 Molekülstruktur von (-)-(4*R*,4*aS*,6*aR*,10*S*,12*aR*,12*bS*)-9-Oxo-4,10,12*b*-trimethyl-tetradecahydro-1*H*-6*a*,10-methanocycloocta[*a*]naphthalin-4-carbonsäuremethylester **92**



Der Kristall wurde durch Kristallisation von **92** (50 mg) aus Ethylacetat (2 mL) bei Abkühlung von 50 °C auf Raumtemperatur erhalten und enthält keine Lösungsmittelmoleküle.

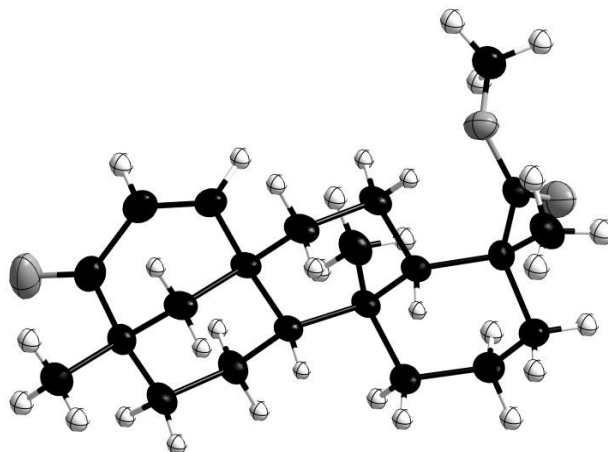
| | |
|----------------------------|--|
| Formel | $C_{22}H_{34}O_3$ |
| Molekulargewicht | $M_r = 346.5 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$ |
| Temperatur | 193(2) K |
| Wellenlänge | 1.54178 Å |
| Kristallsystem, Raumgruppe | monoklin, $P2_1$ (Nr. 4) |
| Gitterkonstanten | $a = 7.4130(3) \text{ Å}$, $\alpha = 90^\circ$ $b = 9.1200(3) \text{ Å}$, $\beta = 104.459^\circ$ $c = 14.3407(5) \text{ Å}$, $\gamma = 90^\circ$ |
| Volumen | $938.82(6) \text{ Å}^3$ |
| Z, berechnete Dichte | 2, 1.226 gcm^{-3} |
| Absorptionskoeffizient | 0.62 mm^{-1} |
| F (000) | 380 |
| Kristallgröße | $0.35 \times 0.35 \times 0.35 \text{ mm}$ |

| | |
|--|--|
| θ -Bereich der Datensammlung | 2.00 bis 70.00° |
| Reflexbereich | $-9 \leq h \leq 9, -11 \leq k \leq 10, -17 \leq l \leq 17$ |
| Gemessene/unabh. Reflexe | 5088/3449 [R(int) = 0.0226] |
| Vollständigkeit bis $\theta = 69.87$ | 99.9 % |
| Verfeinerungsmethode | Methode der kleinsten Fehlerquadrate auf F2 |
| Daten/Einschränkungen/Parameter | 3449 / 1 / 240 |
| „Goodness-of-fit“ | 1.165 |
| R-Werte für beobachtete Daten [I>2s(I)] | $R^1 = 0.0764, wR^2 = 0.2242$ |
| R-Werte für alle Daten | $R^1 = 0.0767, wR^2 = 0.2246$ |
| Größte positive und negative Restelektronendichte: | 0.24 und $-0.27 \text{ e}\text{\AA}^{-3}$ |

Im Festkörper liegt die Verbindung **92** innerhalb der Ebene, welche von der b- und c-Achse der Elementarzelle aufgespannt wird, in zwei verschiedenen, annähernd orthogonal ausgerichteten Orientierungen vor, so dass die Bildung von Hohlräumen vermieden wird. Entlang der a-Achse liegen sämtliche Moleküle deckungsgleich übereinander. Das C-Atom in Position **8** zeigt dabei eine Fehlordnung im Verhältnis 0.48:0.52, welches auf eine gewisse Flexibilität des sechsgliedrigen Ringes schließen lässt.

Die Strukturdaten der Probe sind unter der Bezeichnung TLO-231 im Organischen Institut der Universität Mainz hinterlegt (Dr. D. Schollmeyer, Röntgenstrukturanalyse, Duesbergweg 10-14, 55128 Mainz). Außerdem sind die Strukturdaten unter der Kennung CCDC-892593 im Cambridge Crystallographic Data Centre, 12 Union Road, Cambridge CB2 1EZ, UK sowie unter www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif erhältlich. Weiterhin ist die Struktur publiziert (siehe: C. Loholter, D. Schollmeyer, S. R. Waldvogel, *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 6364-6371).

6.5.6 Molekülstruktur von (+)-(4*R*,4*aS*,6*aR*,10*S*,12*aR*,12*bS*)-9-Oxo-4,10,12*b*-trimethyl-dodecahydro-1*H*-7,8-en-6*a*,10-methanocycloocta[*a*]naphthalin-4-carbonsäuremethylester **94**



Der Kristall wurde durch mehrtägige Lösungsmitteldiffusion von *n*-Heptan (1.5 mL) in eine Lösung von **94** (30 mg) in Dichlormethan (3 mL) und 2 Tropfen Methanol bei 25 °C gewonnen und enthält keine Lösungsmittelmoleküle.

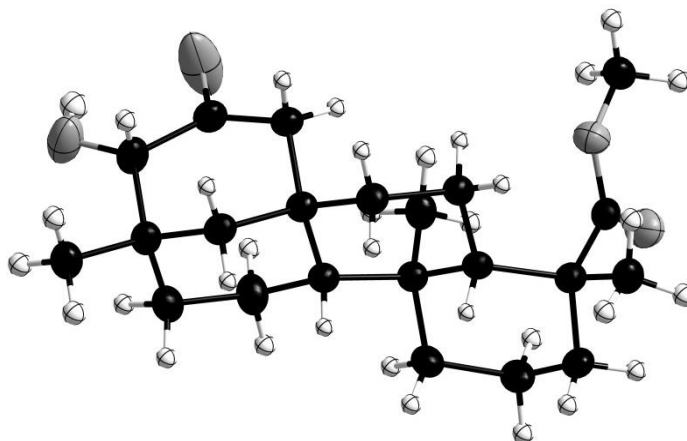
| | |
|----------------------------|---|
| Formel | $C_{22}H_{32}O_3$ |
| Molekulargewicht | $M_r = 344.47 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$ |
| Temperatur | 193(2) K |
| Wellenlänge | 1.54178 Å |
| Kristallsystem, Raumgruppe | monoklin, $P2_1$ (Nr. 4) |
| Gitterkonstanten | $a = 7.4006(10) \text{ Å}$, $\alpha = 90^\circ$ $b = 9.0768(7) \text{ Å}$, $\beta = 104.526(6)^\circ$ $c = 14.296(3) \text{ Å}$, $\gamma = 90^\circ$ |
| Volumen | $929.6(2) \text{ Å}^3$ |
| Z, berechnete Dichte | 2, 1.231 gcm^{-3} |
| Absorptionskoeffizient | 0.63 mm^{-1} |
| F (000) | 376 |
| Kristallgröße | $0.25 \times 0.40 \times 0.50 \text{ mm}$ |

| | |
|--|--|
| θ -Bereich der Datensammlung | 2.00 bis 70.00° |
| Reflexbereich | $-8 \leq h \leq 9, -11 \leq k \leq 11, -17 \leq l \leq 17$ |
| Gemessene/unabh. Reflexe | 3990/3422 [R(int) = 0.0586] |
| Vollständigkeit bis $\theta = 69.99$ | 100 % |
| Verfeinerungsmethode | Methode der kleinsten Fehlerquadrate auf F2 |
| Daten/Einschränkungen/Parameter | 3422 / 1 / 231 |
| „Goodness-of-fit“ | 1.143 |
| R-Werte für beobachtete Daten [$I > 2s(I)$] | $R^1 = 0.0493, wR^2 = 0.1495$ |
| R-Werte für alle Daten | $R^1 = 0.0513, wR^2 = 0.1523$ |
| Größte positive und negative Restelektronendichte: | 0.26 und $-0.24 \text{ e}\text{\AA}^{-3}$ |

Im Festkörper liegt die Verbindung **94** innerhalb der Elementarzelle in zwei verschiedenen, annähernd orthogonal zueinander stehenden Orientierungen vor, so dass die Bildung von Hohlräumen vermieden wird. Entlang der a-Achse sind sämtliche Moleküle deckungsgleich übereinander angeordnet.

Die Strukturdaten der Probe sind unter der Bezeichnung TLO-236 im Organischen Institut der Universität Mainz hinterlegt (Dr. D. Schollmeyer, Röntgenstrukturanalyse, Duesbergweg 10-14, 55128 Mainz). Außerdem sind die Strukturdaten unter der Kennung CCDC-892594 im Cambridge Crystallographic Data Centre, 12 Union Road, Cambridge CB2 1EZ, UK sowie unter www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif erhältlich. Weiterhin ist die Struktur publiziert (siehe: C. Loholter, D. Schollmeyer, S. R. Waldvogel, *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 6364-6371).

6.5.7 Molekülstruktur von (–)-(4*R*,4*aS*,6*aR*,9*S*,10*S*,12*aR*,12*bS*)-9-Hydroxy-8-oxo-4,10,12*b*-trimethyltetradecahydro-1*H*-6*a*,10-methanocycloocta[*a*]naphthalin-4-carbonsäuremethylester **98**



Der Kristall wurde durch mehrtägige Lösungsmitteldiffusion von *n*-Heptan (1.5 mL) in eine Lösung von **98** (20 mg) in Dichlormethan (3 mL) und 2 Tropfen Methanol bei 25 °C gewonnen und enthält keine Lösungsmittelmoleküle.

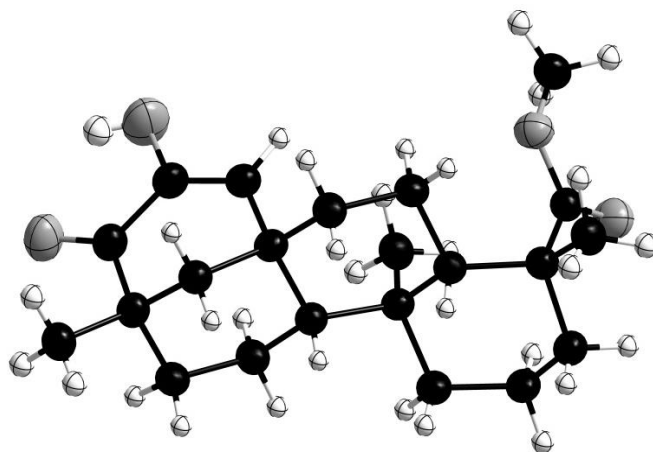
| | |
|----------------------------|--|
| Formel | $C_{22}H_{34}O_4$ |
| Molekulargewicht | $M_r = 362.49 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$ |
| Temperatur | 193(2) K |
| Wellenlänge | 1.54178 Å |
| Kristallsystem, Raumgruppe | monoklin, $P2_1$ (Nr. 4) |
| Gitterkonstanten | $a = 7.4327(7) \text{ Å}$, $\alpha = 90^\circ$ $b = 9.1327(4) \text{ Å}$, $\beta = 103.667(7)^\circ$ $c = 14.6187(11) \text{ Å}$, $\gamma = 90^\circ$ |
| Volumen | $964.2(1) \text{ Å}^3$ |
| Z, berechnete Dichte | 2, 1.249 gcm^{-3} |
| Absorptionskoeffizient | 0.67 mm^{-1} |
| F (000) | 396 |
| Kristallgröße | $0.20 \times 0.30 \times 0.40 \text{ mm}$ |

| | |
|--|--|
| θ -Bereich der Datensammlung | 3.11 bis 68.09° |
| Reflexbereich | $-8 \leq h \leq 8, -10 \leq k \leq 10, -17 \leq l \leq 16$ |
| Gemessene/unabh. Reflexe | 7146/3082 [R(int) = 0.0247] |
| Vollständigkeit bis $\theta = 67.00$ | 93.5 % |
| Verfeinerungsmethode | Methode der kleinsten Fehlerquadrate auf F2 |
| Daten/Einschränkungen/Parameter | 3082 / 1 / 239 |
| „Goodness-of-fit“ | 1.087 |
| R-Werte für beobachtete Daten [$I > 2s(I)$] | $R^1 = 0.0606, wR^2 = 0.1589$ |
| R-Werte für alle Daten | $R^1 = 0.0618, wR^2 = 0.1618$ |
| Größte positive und negative Restelektronendichte: | 0.33 und $-0.21 \text{ e}\text{\AA}^{-3}$ |

Bei Betrachtung der Längen der C-O-Bindungen der Keto- und Hydroxyfunktion konnte festgestellt werden, dass die Bindungslängen sehr ähnliche Werte aufweisen und demzufolge keine definitive Lage der Ketofunktion festzulegen ist ($d[\text{C9-O}] = 1.24 \text{ \AA}$, $d[\text{C8-O}] = 1.21 \text{ \AA}$). Aufgrund der etwas verkürzten C8-O-Bindung wird entsprechend vermutet, dass das α -Hydroxyketon als Hauptisomer in Form von **98** vorliegt (vgl. Abbildung 37). Weiterhin ist aus der Molekülstruktur ersichtlich, dass zwischen Hydroxyfunktion und Ketofunktion eine Wasserstoffbrückenbindung besteht (Abstand: 2.15 \AA , Winkel $\text{O-H}\cdots\text{O}: 116^\circ$). Entlang der a- und b-Achse der Elementarzelle sind sämtliche Moleküle deckungsgleich übereinander angeordnet. In der Ebene, welche durch die b- und c-Achse aufgespannt wird, liegt die Verbindung in zwei verschiedenen, annähernd orthogonal zueinander stehenden Orientierungen vor, so dass keine Hohlräume entstehen. Intermolekulare Wasserstoffbrückenbindung kann nicht beobachtet werden.

Die Strukturdaten der Probe sind unter der Bezeichnung TLO-252F2 im Organischen Institut der Universität Mainz hinterlegt (Dr. D. Schollmeyer, Röntgenstrukturanalyse, Duesbergweg 10-14, 55128 Mainz). Außerdem sind die Strukturdaten unter der Kennung CCDC-892595 im Cambridge Crystallographic Data Centre, 12 Union Road, Cambridge CB2 1EZ, UK sowie unter www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif erhältlich. Weiterhin ist die Struktur publiziert (siehe: C. Loholter, D. Schollmeyer, S. R. Waldvogel, *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 6364-6371).

6.5.8 Molekülstruktur von (+)-(4*R*,4*aS*,6*aR*,10*S*,12*aR*,12*bS*)-8-Hydroxy-9-oxo-4,10,12b-trimethyldodecahydro-1*H*-7,8-en-6*a*,10-methanocycloocta[*a*]naphthalin-4-carbonsäuremethylester **99**



Der Kristall wurde durch mehrtägige Lösungsmitteldiffusion von *n*-Heptan (1.5 mL) in eine Lösung von **99** (30 mg) in Dichlormethan (3 mL) und 2 Tropfen Methanol bei 25 °C gewonnen und enthält keine Lösungsmittelmoleküle.

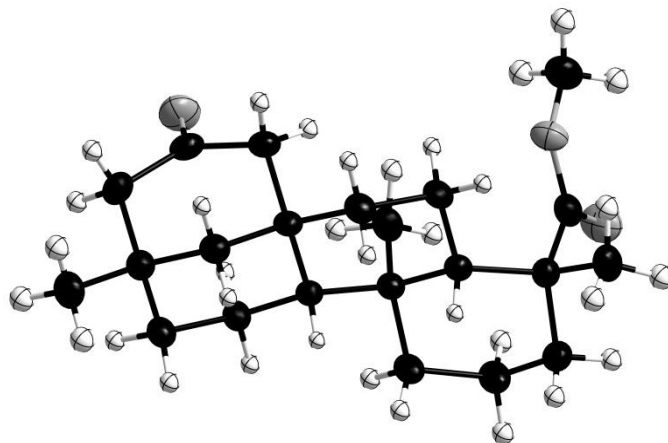
| | |
|----------------------------|---|
| Formel | $C_{22}H_{32}O_4$ |
| Molekulargewicht | $M_r = 360.49 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$ |
| Temperatur | 193(2) K |
| Wellenlänge | 1.54178 Å |
| Kristallsystem, Raumgruppe | monoklin, $P2_1$ (Nr. 4) |
| Gitterkonstanten | $a = 7.3714(5) \text{ Å}$, $\alpha = 90^\circ$ $b = 9.0727(7) \text{ Å}$, $\beta = 102.920(5)^\circ$ $c = 14.6323(8) \text{ Å}$, $\gamma = 90^\circ$ |
| Volumen | $953.8(1) \text{ Å}^3$ |
| Z, berechnete Dichte | 2, 1.255 gcm^{-3} |
| Absorptionskoeffizient | 0.67 mm^{-1} |
| F (000) | 392 |
| Kristallgröße | $0.20 \times 0.50 \times 0.50 \text{ mm}$ |

| | |
|--|--|
| θ -Bereich der Datensammlung | 3.1 bis 68.2° |
| Reflexbereich | $-8 \leq h \leq 8, -10 \leq k \leq 10, -15 \leq l \leq 17$ |
| Gemessene/unabh. Reflexe | 6963/3093 [R(int) = 0.0352] |
| Vollständigkeit bis $\theta = 67.13$ | 96.0 % |
| Verfeinerungsmethode | Methode der kleinsten Fehlerquadrate auf F ² |
| Daten/Einschränkungen/Parameter | 3093 / 1 / 240 |
| „Goodness-of-fit“ | 1.151 |
| R-Werte für beobachtete Daten [I > 2s(I)] | R ¹ = 0.0582, wR ² = 0.1520 |
| R-Werte für alle Daten | R ¹ = 0.0608, wR ² = 0.1564 |
| Größte positive und negative Restelektronendichte: | 0.17 und -0.17 eÅ ⁻³ |

Die Verbindung liegt innerhalb der Elementarzelle in unterschiedlichen Orientierungen vor. Entlang der a- und b-Achse liegen sämtliche Moleküle deckungsgleich übereinander; in der Ebene, welche durch die b- und c-Achse beschrieben wird, liegt **99** in zwei annähernd orthogonal zueinander stehenden Orientierungen vor, so dass keine Hohlräume entstehen. Intramolekulare Wasserstoffbrückenbindung zwischen der Enolfunktion und der Ketofunktion (Abstand: 2.16 Å, Winkel O-H...O: 115°) führt zur Stabilisierung der Struktur. Intermolekulare Wasserstoffbrückenbindung kann nicht beobachtet werden.

Die Strukturdaten der Probe sind unter der Bezeichnung TLO-255 im Organischen Institut der Universität Mainz hinterlegt (Dr. D. Schollmeyer, Röntgenstrukturanalyse, Duesbergweg 10-14, 55128 Mainz). Außerdem sind die Strukturdaten unter der Kennung CCDC-892596 im Cambridge Crystallographic Data Centre, 12 Union Road, Cambridge CB2 1EZ, UK sowie unter www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif erhältlich. Weiterhin ist die Struktur publiziert (siehe: C. Loholter, D. Schollmeyer, S. R. Waldvogel, *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 6364-6371).

6.5.9 Molekülstruktur von (-)-(4*R*,4*aS*,6*aR*,10*S*,12*aR*,12*bS*)-4,10,12*b*-Trimethyl-8-oxo-tetradecahydro-1*H*-6*a*,10-methanocycloocta[*a*]naphthalene-4-carbonsäuremethylester **87**



Der Kristall wurde durch mehrtägige Lösungsmitteldiffusion von *n*-Heptan (1.5 mL) in eine Lösung von **87** (30 mg) in Dichlormethan (3 mL) und 2 Tropfen Methanol bei 25 °C gewonnen und enthält keine Lösungsmittelmoleküle.

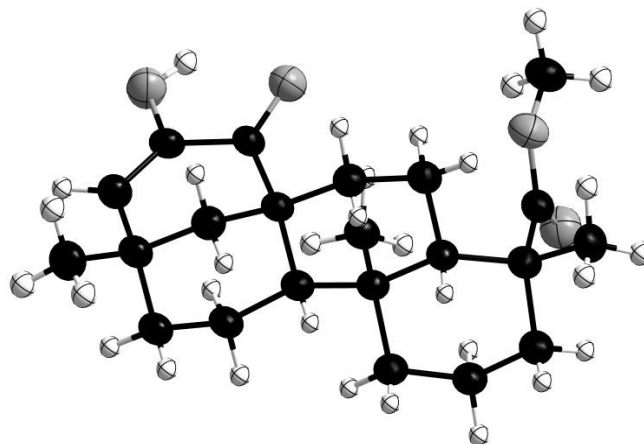
| | |
|----------------------------|---|
| Formel | $C_{22}H_{34}O_3$ |
| Molekulargewicht | $M_r = 346.5 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$ |
| Temperatur | 193(2) K |
| Wellenlänge | 0.71073 Å |
| Kristallsystem, Raumgruppe | monoklin, $P2_1$ (Nr. 4) |
| Gitterkonstanten | $a = 7.3833(5) \text{ Å}$, $\alpha = 90^\circ$ $b = 9.0713(3) \text{ Å}$, $\beta = 104.194(5)^\circ$ $c = 14.4545(9) \text{ Å}$, $\gamma = 90^\circ$ |
| Volumen | $938.55(9) \text{ Å}^3$ |
| Z, berechnete Dichte | 2, 1.226 gcm^{-3} |
| Absorptionskoeffizient | 0.08 mm^{-1} |
| F (000) | 380 |
| Kristallgröße | $0.14 \times 0.16 \times 0.50 \text{ mm}$ |

| | |
|---|--|
| θ -Bereich der Datensammlung | 3.49 bis 29.47° |
| Reflexbereich | $-9 \leq h \leq 9, -11 \leq k \leq 11, -19 \leq l \leq 19$ |
| Gemessene/unabh. Reflexe | 11278/2397 [R(int) = 0.0358] |
| Vollständigkeit bis $\theta = 27.99$ | 99.5 % |
| Verfeinerungsmethode | Methode der kleinsten Fehlerquadrate auf F2 |
| Daten/Einschränkungen/Parameter | 2397 / 1 / 230 |
| „Goodness-of-fit“ | 1.048 |
| R-Werte für beobachtete Daten [$I > 2s(I)$] | $R^1 = 0.0287, wR^2 = 0.0773$ |
| R-Werte für alle Daten | $R^1 = 0.0313, wR^2 = 0.0792$ |
| Größe positive und negative Restelektronendichte: | 0.21 und $-0.13 \text{ e}\text{\AA}^{-3}$ |

Die Verbindung liegt im Festkörper innerhalb der Elementarzelle in zwei unterschiedlichen, annähernd orthogonal zueinander stehenden Orientierungen vor, so dass keine Hohlräume entstehen. Entlang aller drei Achsen der Elementarzelle sind sämtliche Moleküle deckungsgleich übereinander angeordnet.

Die Strukturdaten der Probe sind unter der Bezeichnung TLO-432 im Organischen Institut der Universität Mainz hinterlegt (Dr. D. Schollmeyer, Röntgenstrukturanalyse, Duesbergweg 10-14, 55128 Mainz). Außerdem sind die Strukturdaten unter der Kennung CCDC-892591 im Cambridge Crystallographic Data Centre, 12 Union Road, Cambridge CB2 1EZ, UK sowie unter www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif erhältlich. Weiterhin ist die Struktur publiziert (siehe: C. Loholter, D. Schollmeyer, S. R. Waldvogel, *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 6364-6371).

6.5.10 Molekülstruktur von (+)-(4*R*,4*aS*,6*aR*,10*S*,12*aR*,12*bS*)-8-Hydroxy-7-oxo-4,10,12b-trimethyldodecahydro-1*H*-8,9-en-6*a*,10-methanocycloocta[*a*]naphthalin-4-carbonsäuremethylester **106**



Der Kristall wurde durch mehrtägige Lösungsmitteldiffusion von *n*-Heptan (1.5 mL) in eine Lösung von **106** (30 mg) in Dichlormethan (3 mL) und 2 Tropfen Methanol bei 25 °C gewonnen und enthält keine Lösungsmittelmoleküle.

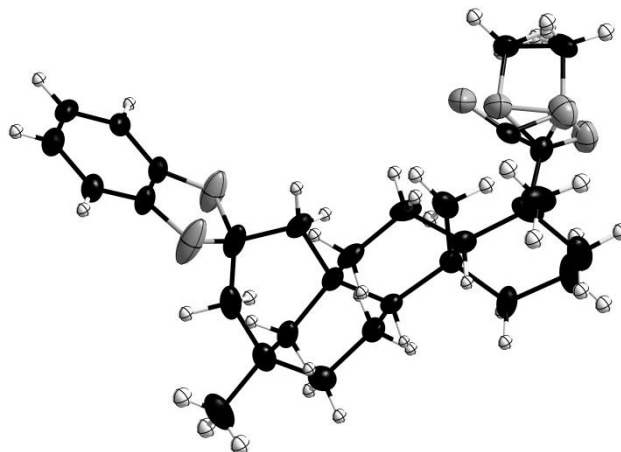
| | |
|----------------------------|---|
| Formel | $C_{22}H_{32}O_4$ |
| Molekulargewicht | $M_r = 360.5 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$ |
| Temperatur | 193(2) K |
| Wellenlänge | 1.54178 Å |
| Kristallsystem, Raumgruppe | tetragonal, $P4_2$ (Nr. 77) |
| Gitterkonstanten | $a = 15.8089(9) \text{ Å}, \alpha = 90^\circ$ $b = 15.8089(9) \text{ Å}, \beta = 90^\circ$ $c = 7.8342(5) \text{ Å}, \gamma = 90^\circ$ |
| Volumen | $1957.9(2) \text{ Å}^3$ |
| Z, berechnete Dichte | 4, 1.223 gcm^{-3} |
| Absorptionskoeffizient | 0.66 mm^{-1} |
| F (000) | 784 |
| Kristallgröße | $0.015 \times 0.245 \times 0.70 \text{ mm}$ |

| | |
|--|--|
| θ -Bereich der Datensammlung | 2.80 bis 68.05° |
| Reflexbereich | $-8 \leq h \leq 8, -10 \leq k \leq 10, -15 \leq l \leq 17$ |
| Gemessene/unabh. Reflexe | 14360/3283 [R(int) = 0.1758] |
| Vollständigkeit bis $\theta = 68.05$ | 97.2 % |
| Verfeinerungsmethode | Methode der kleinsten Fehlerquadrate auf F ² |
| Daten/Einschränkungen/Parameter | 3283 / 1 / 240 |
| „Goodness-of-fit“ | 0.927 |
| R-Werte für beobachtete Daten [$I > 2s(I)$] | $R^1 = 0.0797, wR^2 = 0.1674$ |
| R-Werte für alle Daten | $R^1 = 0.1418, wR^2 = 0.2123$ |
| Größte positive und negative Restelektronendichte: | 0.26 und $-0.21 \text{ e}\text{\AA}^{-3}$ |

Die Verbindung liegt im Festkörper in vier unterschiedlichen Orientierungen vor, wobei jeweils zwei Moleküle antiparallel zueinander angeordnet sind und über intermolekulare Wasserstoffbrückenbindung zwischen dem Enol-Proton eines Moleküls und dem Carboxyl-Sauerstoff eines zweiten Moleküls (Abstand: 2.17 Å, Winkel O-H...O: 137°) Dimere bilden. Die einzelnen Dimerenpaare sind weiterhin annähernd orthogonal zueinander angeordnet. Entlang der c-Achse der Elementarzelle liegen sämtliche Moleküle deckungsgleich übereinander. Intramolekulare Wasserstoffbrückenbindung zwischen dem Enol-Proton und der benachbarten Ketofunktion (Abstand: 2.21 Å, Winkel O-H...O: 113°) ist etwas schwächer ausgeprägt.

Die Strukturdaten der Probe sind unter der Bezeichnung TLO-312 im Organischen Institut der Universität Mainz hinterlegt (Dr. D. Schollmeyer, Röntgenstrukturanalyse, Duesbergweg 10-14, 55128 Mainz). Außerdem sind die Strukturdaten unter der Kennung CCDC-892599 im Cambridge Crystallographic Data Centre, 12 Union Road, Cambridge CB2 1EZ, UK sowie unter www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif erhältlich. Weiterhin ist die Struktur publiziert (siehe: C. Loholter, D. Schollmeyer, S. R. Waldvogel, *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 6364-6371).

6.5.11 Molekülstruktur von (-)-(4*R*,4*aS*,6*aR*,10*S*,12*aR*,12*bS*)-Spiro[2',8]-(benzo[1,3]-dioxol)-4,10,12*b*-trimethyltetradecahydro-1*H*-6*a*,10-methanocycloocta[*a*]naphthalin-4-carbonsäuremethylester **107**



Der Kristall wurde durch mehrtägige Lösungsmitteldiffusion von *n*-Heptan (1.5 mL) in eine Lösung von **107** (30 mg) in Dichlormethan (3 mL) und 2 Tropfen Methanol bei 25 °C gewonnen und enthält keine Lösungsmittelmoleküle.

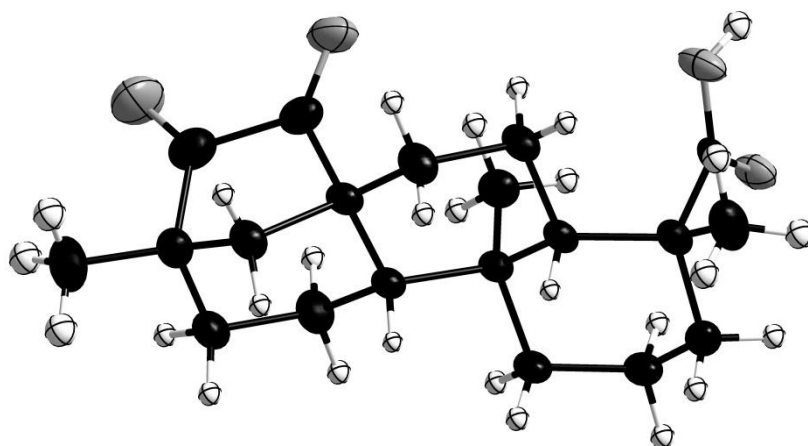
| | |
|----------------------------|--|
| Formel | $C_{28}H_{38}O_4$ |
| Molekulargewicht | $M_r = 438.6 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$ |
| Temperatur | 193(2) K |
| Wellenlänge | 0.71073 Å |
| Kristallsystem, Raumgruppe | orthorhombisch, $P2_12_12_1$ (Nr. 19) |
| Gitterkonstanten | $a = 9.5225(7) \text{ Å}$, $\alpha = 90^\circ$ $b = 14.9039(12) \text{ Å}$, $\beta = 90^\circ$ $c = 16.7885(11) \text{ Å}$, $\gamma = 90^\circ$ |
| Volumen | $2382.7(3) \text{ Å}^3$ |
| Z, berechnete Dichte | 4, 1.223 gcm^{-3} |
| Absorptionskoeffizient | 0.08 mm^{-1} |
| F (000) | 952 |
| Kristallgröße | $0.22 \times 0.4 \times 0.5 \text{ mm}$ |

| | |
|--|--|
| θ -Bereich der Datensammlung | 2.7 bis 28° |
| Reflexbereich | $-10 \leq h \leq 12, -17 \leq k \leq 19, -18 \leq l \leq 22$ |
| Gemessene/unabh. Reflexe | 10320/5721 [R(int) = 0.0569] |
| Vollständigkeit bis $\theta = 28.0$ | 99.0 % |
| Verfeinerungsmethode | Methode der kleinsten Fehlerquadrate auf F2 |
| Daten/Einschränkungen/Parameter | 5721 / 0 / 330 |
| „Goodness-of-fit“ | 0.911 |
| R-Werte für beobachtete Daten [$I > 2\sigma(I)$] | $R^1 = 0.0523, wR^2 = 0.1081$ |
| R-Werte für alle Daten | $R^1 = 0.1161, wR^2 = 0.1291$ |
| Größe positive und negative Restelektronendichte: | 0.21 und $-0.18 \text{ e}\text{\AA}^{-3}$ |

Im Festkörper liegt die Verbindung innerhalb der Elementarzelle in unterschiedlichen Orientierungen vor. Entlang der a-Achse sind sämtliche Moleküle deckungsgleich übereinander angeordnet, weiterhin liegt eine Fehlordnung der Methylesterfunktion in einem Verhältnis von 0.7 zu 0.3 vor. π, π -Wechselwirkungen zwischen den aromatischen Komponenten kann nicht beobachtet werden.

Die Strukturdaten der Probe sind unter der Bezeichnung TLO-480 im Organischen Institut der Universität Mainz hinterlegt (Dr. D. Schollmeyer, Röntgenstrukturanalyse, Duesbergweg 10-14, 55128 Mainz).

6.5.12 Molekülstruktur von (-)-*ent*-15,16-Dioxobeyeran-19-säure **123**



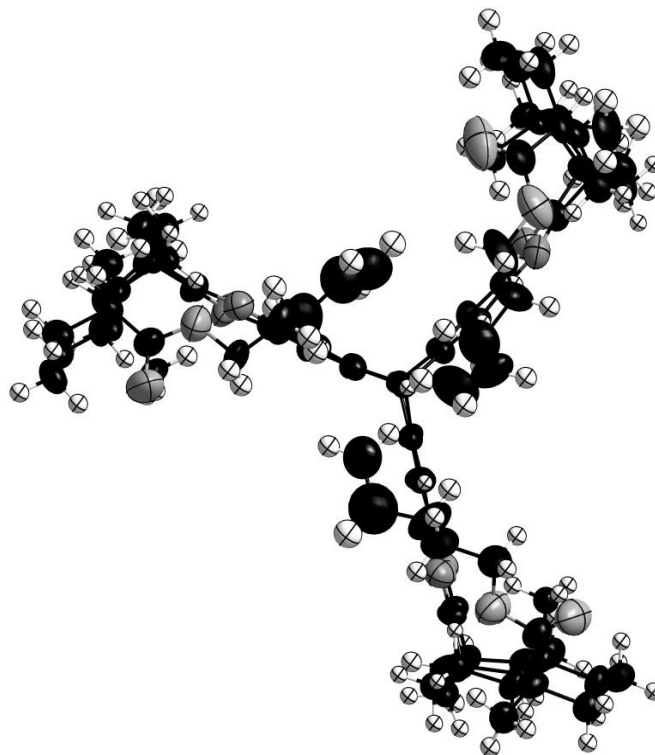
Der Kristall wurde durch mehrtägige Lösungsmitteldiffusion von *n*-Heptan (1.5 mL) in eine Lösung von **123** (30 mg) in Dichlormethan (3 mL) und 2 Tropfen Methanol bei 25 °C gewonnen und enthält keine Lösungsmittelmoleküle.

| | |
|-------------------------------------|---|
| Formel | $C_{20}H_{28}O_4$ |
| Molekulargewicht | $M_r = 332.2 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$ |
| Temperatur | 173(2) K |
| Wellenlänge | 0.71073 Å |
| Kristallsystem, Raumgruppe | triklin, P1 (Nr. 1) |
| Gitterkonstanten | $a = 6.4709(5) \text{ Å}, \alpha = 90.989(3)^\circ$ $b = 9.0865(7) \text{ Å}, \beta = 100.550(3)^\circ$ $c = 15.4234(12) \text{ Å}, \gamma = 98.716(3)^\circ$ |
| Volumen | $880.29(12) \text{ Å}^3$ |
| Z, berechnete Dichte | 2, 1.254 gcm^{-3} |
| Absorptionskoeffizient | 0.09 mm^{-1} |
| F (000) | 360 |
| Kristallgröße | $0.17 \times 0.27 \times 0.50 \text{ mm}$ |
| θ -Bereich der Datensammlung | 2.27 bis 27.7° |

| | |
|---|--|
| Reflexbereich | $-8 \leq h \leq 8, -11 \leq k \leq 11, -20 \leq l \leq 20$ |
| Gemessene/unabh. Reflexe | 32074/4192 [R(int) = 0.0275] |
| Vollständigkeit bis $\theta = 27.84$ | 99.9 % |
| Verfeinerungsmethode | Methode der kleinsten Fehlerquadrate auf F2 |
| Daten/Einschränkungen/Parameter | 4192 / 3 / 441 |
| „Goodness-of-fit“ | 1.039 |
| R-Werte für beobachtete Daten [$I > 2s(I)$] | $R^1 = 0.0387, wR^2 = 0.1055$ |
| R-Werte für alle Daten | $R^1 = 0.0405, wR^2 = 0.1073$ |
| Größe positive und negative Restelektronendichte: | 0.69 und -0.18 eÅ^{-3} |

Die Strukturdaten der Probe sind unter der Bezeichnung TLO-400 im Organischen Institut der Universität Mainz hinterlegt (Dr. D. Schollmeyer, Röntgenstrukturanalyse, Duesbergweg 10-14, 55128 Mainz).

6.5.13 Molekülstruktur von (+)-Tris-*ent*-19-säure-(pent-4-enylester)-beyerano-[16,15-e:15',16'-e':16'',15''-e'']-triptyceno*[2*,3*-b:6*,7*-b':14*,15*-b'']tripyrazin *all-syn*-131



Der Kristall wurde durch mehrtägige Lösungsmitteldiffusion von *n*-Heptan (1.5 mL) in eine Lösung von **131** (30 mg) in Dichlormethan (3 mL) und 2 Tropfen Methanol bei 25 °C gewonnen und enthält keine Lösungsmittelmoleküle.

| | |
|----------------------------|---|
| Formel | $C_{95}H_{116}N_6O_6$ |
| Molekulargewicht | $M_r = 1437.94 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$ |
| Temperatur | 193(2) K |
| Wellenlänge | 1.54178 Å |
| Kristallsystem, Raumgruppe | orthorhombisch, $P2_12_12_1$ (Nr. 19) |
| Gitterkonstanten | $a = 14.1535(6) \text{ Å}$, $\alpha = 90^\circ$ $b = 23.4332(16) \text{ Å}$, $\beta = 90^\circ$ $c = 24.6827(11) \text{ Å}$, $\gamma = 90^\circ$ |
| Volumen | $8186.3(8) \text{ Å}^3$ |

| | |
|---|---|
| Z, berechnete Dichte | 4, 1.167 gcm ⁻³ |
| Absorptionskoeffizient | 0.56 mm ⁻¹ |
| F (000) | 3104 |
| Kristallgröße | 0.02 × 0.13 × 0.35 mm |
| θ-Bereich der Datensammlung | 2.6 bis 56.7° |
| Reflexbereich | -14 ≤ h ≤ 15, -25 ≤ k ≤ 28, -29 ≤ l ≤ 29 |
| Gemessene/unabh. Reflexe | 111207/14263 [R(int) = 0.2386] |
| Vollständigkeit bis θ = 68.0 | 96.7 % |
| Verfeinerungsmethode | Methode der kleinsten Fehlerquadrate auf F2 |
| Daten/Einschränkungen/Parameter | 14263 / 61 / 974 |
| „Goodness-of-fit“ | 1.157 |
| R-Werte für beobachtete Daten [I > 2σ(I)] | R ¹ = 0.1344, wR ² = 0.3764 |
| R-Werte für alle Daten | R ¹ = 0.2440, wR ² = 0.4470 |

Größte positive und negative Restelektronendichte: 0.53 und -0.48 eÅ⁻³

Die durch die (-)-Isosteviol-Seitenarme begrenzte Kavität besitzt in etwa die Ausmaße des Triptycenkerns bis hin zu den Pyrazin-Stickstoffatomen mit einem jeweiligen Abstand von 8.1 Å, 8.8 Å und 8.9 Å. Die Kavität wird „überdacht“ von den Alkylarmen der (-)-Isostevioleinheiten, dessen Vinyl-Kohlenstoffatome zueinander einen Abstand von 4.2 Å, 5.0 Å und 5.2 Å aufweisen. Innerhalb einer Ebene werden die durch die aromatischen Flächen des Triptycens gebildeten Hohlräume von den (-)-Isosteviolfragmenten eines benachbarten Moleküls gefüllt. Dabei sind zwei nebeneinander liegende Moleküle gegeneinander um 180° verdreht, so dass die Seitenarme alternierend oberhalb und unterhalb der Triptycen-Ebene liegen.

Die Strukturdaten der Probe sind unter der Bezeichnung TLO-460 im Organischen Institut der Universität Mainz hinterlegt (Dr. D. Schollmeyer, Röntgenstrukturanalyse, Duesbergweg 10-14, 55128 Mainz).

7 Abkürzungen und Wendungen

| | |
|------------|---------------------------------|
| Å | Ångstrøm |
| Ac | Acetyl |
| AcOH | Essigsäure |
| aq. | wässrig |
| Äquiv. | Äquivalente |
| Aufl. | Auflage |
| ax. | axial |
| Bn | Benzyl |
| br | breit |
| Bu | Butyl |
| ca. | circa |
| CH | Cyclohexan |
| Cbz | Benzyloxycarbonyl |
| COSY | Correlation spectroscopy |
| d | Tag(e) |
| DC | Dünnschichtchromatographie |
| DCM | Dichlormethan |
| DIPEA | Diisopropylethylamin |
| DMF | <i>N,N</i> -Dimethylformamid |
| DMSO | Dimethylsulfoxid |
| DNB | 3,5-Dinitrobenzyl/Dinitrobenzol |
| DNT | Dinitrotoluol |
| DPPA | Diphenylphosphorylazid |
| EE | Ethylacetat |
| ee | Enantiomerenüberschuss |
| EI | Elektronenstoßionisation |
| <i>ent</i> | Antipode zu, Enantiomer zu |
| eq. | äquatorial |
| ESI | Elektronensprayionisation |

| | |
|----------------|---|
| Et | Ethyl |
| EtOH | Ethanol |
| <i>et al.</i> | und Mitarbeiter |
| eV | Elektronenvolt |
| Fa. | Firma |
| FAB | Fast Atom Bombardment |
| FD | Field Desorption |
| FG | funktionelle Gruppe |
| g | Gramm |
| GC | Gaschromatographie |
| h | Stunden |
| Hal | Halogenid |
| Hrsg. | Herausgeber |
| Hz | Hertz |
| HMPTA | Hexamethylphosphorsäuretriamid |
| IFV | Internal Free Volume |
| IUPAC | International Union of Pure and Applied Chemistry |
| <i>J</i> | Kopplungskonstante |
| Kat | Katalysator |
| konz./Konz. | Konzentriert(e)/Konzentration |
| LDA | Lithiumdiisopropylamid |
| LM | Lösungsmittel |
| M | molar |
| Max. | maximal(e) |
| <i>m</i> -CPBA | <i>meta</i> -Chlorperbenzoesäure |
| Me | Methyl |
| MeOH | Methanol |
| Mg | Milligram |
| MHz | Megahertz |
| min | Minuten |
| mL | Milliliter |
| mmol | Millimol |
| MS | Masse(n) |
| NBS | N-Bromsuccinimid |

| | |
|----------------|------------------------------------|
| nm | Nanometer |
| NMP | N-Methyl-2-pyrrolidon |
| NMR | Nuclear Magnetic Resonance |
| Nu | Nucleophil |
| <i>o</i> - | ortho |
| org. | organisch |
| <i>p</i> - | para |
| PCC | Pyridiniumchlorochromat |
| Ph | Phenyl |
| PNB | <i>p</i> -Nitrobenzyl |
| ppm | parts per million |
| QMB | Quarzmikrowaagen |
| quant. | quantitativ |
| rac. | racemisch |
| R_F | Retardierungsfaktor |
| R.T. | Raumtemperatur |
| T | Temperatur |
| t | Dauer (Zeit) |
| <i>t</i> - | tertiär |
| TATP | Triacetontriperoxid |
| TBME | <i>tert</i> -Butylmethylether |
| TBAI | Tetrabutylammoniumiodid |
| TFA | Trifluoressigsäure |
| TfOH | Trifluormethansulfonsäure |
| THF | Tetrahydrofuran |
| TMPH | 2,2,6,6-Tetramethylpiperidin |
| TMSCl | Chlortrimethylsilan |
| TMSI | Iodtrimethylsilan |
| TNB | Trinitrobenzol |
| TNT | Trinitrotoluol |
| t_R | Retentionszeit |
| <i>p</i> -TsCl | <i>p</i> -Toluolsulfonsäurechlorid |
| <i>p</i> -TsOH | <i>p</i> -Toluolsulfonsäure |
| z.B. | zum Beispiel |

8 Literaturverzeichnis

- [1] J.-M. Lehn, *Angew. Chem.* **1988**, *100*, 91–116; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1988**, *27*, 89–112.
- [2] J.-M. Lehn, *Supramolecular Chemistry. Concepts and Perspectives*, VCH, Weinheim, **1995**.
- [3] a) D. J. Cram, J. M. Cram, *Science* **1974**, *183*, 803–809; b) E. P. Kyba, R. C. Helgeson, K. Madan, G. W. Gokel, T. L. Tarnowski, S. S. Moore, D. J. Cram, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 2564–2571; c) D. J. Cram, *Angew. Chem.* **1986**, *98*, 1041–1060; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1986**, *25*, 1039–1057.
- [4] J. W. Steed, D. R. Turner, K. J. Wallace, *Core Concepts in Supramolecular Chemistry and Nanochemistry*, John Wiley & Sons, 1. Auflage, Chichester, **2007**.
- [5] J. W. Steed, J. L. Atwood, *Supramolecular Chemistry*, John Wiley & Sons, 2. Auflage, Chichester, **2009**.
- [6] F. P. Schmidtchen, A. Gleich, A. Schummer, *Pure Appl. Chem.* **1989**, *61*, 1535–1546.
- [7] A. Späth, B. König, *Beilstein J. Org. Chem.* **2010**, *6*, No. 32, doi: <http://dx.doi.org/10.3762/bjoc.6.32>.
- [8] J. S. González-González, I. I. Padilla-Martínez, E. V. García-Báez, O. Franco-Hernández, F. J. Martínez-Martínez, *Acta Cryst. C, Cryst. Struct. Commun.* **2013**, *69*, 66–69.
- [9] a) R. J. Bushby, O. R. Lozman, *Curr. Opin. Colloid Interface Sci.* **2002**, *7*, 343–354; b) X.-S. Wang, S. Ma, D. Yuan, J. W. Yoon, Y. K. Hwang, J.-S. Chang, X. Wang, M. R. Jørgensen, Y.-S. Chen, H.-C. Zhou, *Inorg. Chem.* **2009**, *48*, 7519–7521; c) T. Kawamichi, Y. Inokuma, M. Kawano, M. Fujita, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 2375–2377; *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 2425–2427; d) R. A. Fischer, C. Wöll, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 8285–8289; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 8164–8168; e) A. P. Cote, *Science* **2005**, *310*, 1166–1170; f) A. P. Côté, H. M. El-Kaderi, H. Furukawa, J. R. Hunt, O. M. Yaghi, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 12914–12915.
- [10] a) S. R. Waldvogel, N. Welschoff, in *Science of Synthesis Product Class 26: Triphenylenes, Tetraphenylenes, and Related Compounds*. (Eds.: J. S. Siegel, Y. Tobe), Thieme, Stuttgart, **2009**; b) D. Perez, E. Guitian, *Chem. Soc. Rev.* **2004**, *33*, 274–283.
- [11] a) R. Freudenmann, B. Behnisch, M. Hanack, *J. Mater. Chem.* **2001**, *11*, 1618–1624; b) K. Lau, J. Foster, V. Williams, *Chem. Commun.* **2003**, 2172–2173.
- [12] B. T. King, J. Kroulík, C. R. Robertson, P. Rempala, C. L. Hilton, J. D. Korinek, L. M. Gortari, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 2279–2288.
- [13] a) J. Li, Z. He, H. Gopee, A. N. Cammidge, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 472–475; b) N. Boden, R. J. Bushby, A. N. Cammidge, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1994**, 465–466.
- [14] S. Kumar, M. Manickam, *Chem. Commun.* **1997**, 1615–1666.
- [15] S. Kumar, S. K. Varshney, *Synthesis* **2001**, 305–311.
- [16] a) M. Piattelli, E. Fattorusso, R. Nicolaus, S. Magno, *Tetrahedron* **1965**, *21*, 3229–3236; b) H. Naarmann, M. Hanack, R. Mattmer, *Synthesis* **1994**, 477–478.
- [17] S. R. Waldvogel, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 3515–3518.
- [18] J.-M. Chapuzet, J. Simonet, *Tetrahedron* **1991**, *47*, 791–798.

- [19] S. R. Waldvogel, R. Fröhlich, C. A. Schalley, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 2580–2583; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 2472–2475.
- [20] M. C. Schopohl, A. Faust, D. Mirk, R. Fröhlich, O. Kataeva, S. R. Waldvogel, *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 2987–2999.
- [21] a) W. Schade, C. Bohling, K. Hohmann, C. Bauer, R. Orghici, S. R. Waldvogel, D. Scheel, *Photonik* **2006**, *38*, 70–73; b) R. Orghici, P. Lützow, J. Burgmeier, J. Koch, H. Heidrich, W. Schade, N. Welschoff, S. R. Waldvogel, *Sensors* **2010**, *10*, 6788–6795.
- [22] N. Welschoff, *Dissertation*, Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität, Bonn, **2011**.
- [23] A. Michael, *J. Prakt. Chem.* **1886**, *35*, 349–356.
- [24] S. R. Waldvogel, *Synlett* **2002**, 622–624.
- [25] S. R. Waldvogel, D. Mirk, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 4769–4772.
- [26] T. Shioiri, K. Ninomiya, S. Yamada, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 6203–6205.
- [27] M. C. Schopohl, C. Siering, O. Kataeva, S. R. Waldvogel, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 2724–2727; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 2620–2623.
- [28] C. Siering, S. Grimme, S. R. Waldvogel, *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 1877–1888.
- [29] M. Bomkamp, *Dissertation*, Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität, Bonn, **2009**.
- [30] M. Bomkamp, A. Artiukhov, O. Kataeva, S. R. Waldvogel, *Synthesis* **2007**, 1107–1114.
- [31] U. Müller, *Angew. Chem.* **1981**, *93*, 697–698; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1981**, *20*, 692–693.
- [32] a) T. Martin, U. Obst, J. Rebek, Jr., *Science* **1998**, *281*, 1842–1845; b) C. A. Schalley, T. Martín, U. Obst, J. Rebek, Jr., *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 2133–2138; c) D. W. Johnson, F. Hof, L. C. Palmer, T. Martin, U. Obst, J. Rebek, Jr., *Chem. Commun.* **2003**, 1638–1639.
- [33] a) M. Bridel, R. Lavieille, *B. Soc. Chim. Biol.* **1931**, 781–796; b) H. B. Wood, R. Allerton, H. W. Diehl, H. G. Fletcher, *J. Org. Chem.* **1955**, *20*, 875–883; c) E. Mosettig, W. R. Nes, *J. Org. Chem.* **1955**, *20*, 884–899; d) G. I. Kovylyayeva, G. A. Bakaleinik, I. Y. Strobyskina, V. I. Gubskaya, R. R. Sharipova, V. A. Al'fonsov, V. E. Kataev, A. G. Tolstikov, *Chem. Nat. Compd.* **2007**, *43*, 81–85; e) J. R. Hanson, B. H. de Oliveira, *Nat. Prod. Rep.* **1993**, *10*, 301.
- [34] J. Geuns, *Phytochemistry* **2003**, *64*, 913–921.
- [35] "COMMISSION REGULATION (EU) No 1131/2011 of 11 November 2011 amending Annex II to Regulation (EC) No 1333/2008 of the European Parliament and of the Council with regard to steviol glycosides", unter <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2011:295:0205:0211:EN:PDF> (Stand: Januar 2013).
- [36] a) V. Chatsudthipong, C. Muanprasat, *Pharmacol. Therapeut.* **2009**, *121*, 41–54; b) K. Yasukawa, S. Kitanaka, S. Seo, *Biol. Pharm. Bull.* **2002**, *25*, 1488–1490.
- [37] a) A. G. Avent, J. R. Hanson, B. H. de Oliveira, *Phytochemistry* **1990**, *29*, 2712–2715; b) A. Roy, F. G. Roberts, P. R. Wilderman, K. Zhou, R. J. Peters, R. M. Coates, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 12453–12460; c) A. D. Kinghorn, D. D. Soejarto, N. P. D. Nanayakkara, C. M. Compadre, H. C. Makapugay, J. M. Hovanec-Brown, P. J. Medon, S. K. Kamath, *J. Nat. Prod.* **1984**, *47*, 439–444.
- [38] D. Xu, Y. Li, J. Wang, A. K. Davey, S. Zhang, A. M. Evans, *Life Sciences* **2007**, *80*, 269–274.
- [39] a) L. H. Lin, L. W. Lee, S. Y. Sheu, P. Y. Lin, *Chem. Pharm. Bull.* **2004**, *52*, 1117–1122; b) J.-G. Lin et al., *Pharmacology* **2006**, *76*, 163–169.
- [40] Y. Wu, C.-J. Liu, X. Liu, G.-F. Dai, J.-Y. Do, J.-C. Tao, *Helv. Chim. Acta* **2010**, *93*, 2052–2069.

- [41] a) I. Nordentoft, P. B. Jeppesen, J. Hong, R. Abudula, K. Hermansen, *Diabetes. Obes. Metab.* **2008**, *10*, 939–949; b) J. Ma, Z. Ma, J. Wang, R. W. Milne, D. Xu, A. K. Davey, A. M. Evans, *Diabetes. Obes. Metab.* **2007**, *9*, 597–599.
- [42] Y. Wu, G.-F. Dai, J.-H. Yang, Y.-X. Zhang, Y. Zhu, J.-C. Tao, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 1818–1821.
- [43] a) E. Mosettig, U. Beglinger, P. Quitt, F. Dolder, H. Lichti, J. A. Waters, *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 2305–2309; b) F. Dolder, H. Lichti, E. Mosettig, P. Quitt, *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82*, 246–247.
- [44] a) T. Santhanakrishnan, *Tetrahedron* **1984**, *40*, 3597–3609; b) D. Rocha, J. A. Takahashi, M. A. D. Boaventura, *Eclat. Quím.* **2009**, *34*, 57–62.
- [45] J. R. Hanson, *Nat. Prod. Rep.* **1992**, *9*, 139.
- [46] J. R. Bearder, V. M. Frydman, P. Gaskin, J. MacMillan, C. M. Wels, B. O. Phinney, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1976**, 173–178.
- [47] B. H. de Oliveira, R. A. Strapasson, *Phytochemistry* **1996**, *43*, 393–395.
- [48] F. L. Hsu, C. C. Hou, L. M. Yang, J. T. Cheng, T. C. Chi, P. C. Liu, S. J. Lin, *J. Nat. Prod.* **2002**, *65*, 273–277.
- [49] T. Akihisa, Y. Hamasaki, H. Tokuda, M. Ukiya, Y. Kimura, H. Nishino, *J. Nat. Prod.* **2004**, *67*, 407–410.
- [50] S.-F. Chang, L.-M. Yang, C.-H. Lo, J.-H. Liaw, L.-H. Wang, S.-J. Lin, *J. Nat. Prod.* **2008**, *71*, 87–92.
- [51] a) B. H. de Oliveira, J. D. S. Filho, P. C. Leal, *J. Braz. Chem. Soc.* **2005**, *16*, 210–213; b) B.-H. Chou, L.-M. Yang, S.-F. Chang, F.-L. Hsu, C.-H. Lo, J.-H. Liaw, P.-C. Liu, S.-J. Lin, *J. Nat. Prod.* **2008**, *71*, 602–607; c) S.-F. Chang, B.-H. Chou, L.-M. Yang, F.-L. Hsu, W.-K. Lin, Y. Ho, S.-J. Lin, *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, *17*, 6348–6353; d) B.-H. Chou, L.-M. Yang, S.-F. Chang, F.-L. Hsu, C.-H. Lo, W.-K. Lin, L.-H. Wang, P.-C. Liu, S.-J. Lin, *Phytochemistry* **2009**, *70*, 759–764; e) B.-H. Chou, L.-M. Yang, S.-F. Chang, F.-L. Hsu, L.-H. Wang, W.-K. Lin, P.-C. Liu, S.-J. Lin, *J. Nat. Prod.* **2011**, *74*, 1379–1385.
- [52] Y. Wu, J.-H. Yang, G.-F. Dai, C.-J. Liu, G.-Q. Tian, W.-Y. Ma, J.-C. Tao, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *17*, 1464–1473.
- [53] J. Hanson, *Tetrahedron* **1967**, *23*, 801–804.
- [54] S. Cannizzaro, *Ann.* **1853**, *88*, 129–130.
- [55] J. C. Tao, G. Q. Tian, Y. B. Zhang, Y. Q. Fu, G. F. Dai, Y. Wu, *Chin. Chem. Lett.* **2005**, *16*, 1441–1444.
- [56] E. Beckmann, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1886**, *19*, 988–993.
- [57] a) E. Fischer, F. Jourdan, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1883**, *16*, 2241–2245; b) B. Robinson, *Chem. Rev.* **1969**, *69*, 227–250.
- [58] a) C. A. Grob, W. Baumann, *Helv. Chim. Acta* **1955**, *38*, 594–610; b) C. A. Grob, P. W. Schiess, *Angew. Chem.* **1967**, *79*, 1–14; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1967**, *6*, 1–15.
- [59] K. Bowden, I. M. Heilbron, E. R. H. Jones, B. C. L. Weedon, *J. Chem. Soc.* **1946**, 39–45.
- [60] a) J. Kim, S. K. McHugh, T. M. Swager, *Macromolecules* **1999**, *32*, 1500–1507; b) T. Weilandt, R. W. Troff, H. Saxell, K. Rissanen, C. A. Schalley, *Inorg. Chem.* **2008**, *47*, 7588–7598; c) F. Diederich, P. J. Stang, R. R. Tykwinski, *Modern Supramolecular Chemistry. Strategies for Macrocyclic Synthesis*, Wiley-VCH, 1. Auflage, Weinheim, **2008**. d) K. Raatikainen, N. K. Beyeh, K. Rissanen, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 14554–14564; e) D. J. Cram, *Science* **1988**, *240*, 760–767; f) Z. Hou, C. J. Sunderland, T. Nishio, K. N. Raymond, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 5148–5149; g) D. Fiedler, D. H. Leung, R. G. Bergman, K. N. Raymond, *Acc. Chem. Res.* **2005**, *38*, 349–358.

- [61] a) V. A. Al'fonsov, O. V. Andreeva, G. A. Bakaleinik, D. V. Beskrovnyi, A. T. Gubaidullin, V. E. Kataev, G. I. Kovylyaeva, A. I. Konovalov, M. G. Korochkina, I. A. Litvinov et al., *Russ. J. Gen. Chem.* **2003**, *73*, 1249–1254; b) O. V. Andreeva, B. F. Garifullin, A. T. Gubaidullin, V. A. Al'fonsov, V. E. Kataev, D. V. Ryzhikov, *J. Struct. Chem.* **2007**, *48*, 540–546.
- [62] V. E. Kataev, O. I. Militsina, I. Y. Strobykina, G. I. Kovylyaeva, R. Z. Musin, O. V. Fedorova, G. L. Rusinov, M. N. Zueva, G. G. Mordovskoi, A. G. Tolstikov, *Pharm. Chem. J.* **2006**, *40*, 473–475.
- [63] V. E. Kataev, A. P. Timosheva, A. I. Nugmanov, A. T. Gubaidullin, I. Y. Strobykina, R. R. Shagidullin, L. V. Avvakumova, O. I. Militsina, *Russ. J. Gen. Chem.* **2007**, *77*, 1069–1077.
- [64] V. E. Kataev, O. I. Militsina, I. Y. Strobykina, A. T. Gubaidullin, V. V. Zverev, O. N. Kataeva, O. V. Fedorova, M. S. Valova, G. L. Rusinov, *J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem.* **2008**, *60*, 51–58.
- [65] V. A. Al'fonsov et al., *Russ. J. Gen. Chem.* **2003**, *73*, 1119–1129.
- [66] O. V. Andreeva, O. I. Militsina, G. I. Kovylyaeva, M. G. Korochkina, I. Y. Strobykina, G. A. Bakaleinik, V. A. Al'fonsov, V. E. Kataev, R. Z. Musin, *Russ. J. Gen. Chem.* **2007**, *77*, 469–473.
- [67] V. E. Kataev, I. Y. Strobykina, O. I. Militsina, M. G. Korochkina, O. V. Fedorova, I. G. Ovchinnikova, M. S. Valova, G. L. Rusinov, *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 2137–2139.
- [68] V. A. Al'fonsov, V. E. Kataev, I. Y. Strobykina, M. G. Korochkina, G. I. Kovylyaeva, G. A. Bakaleinik, D. V. Beskrovnyi, A. T. Gubaidullin, I. A. Litvinov, R. Z. Musin, *Russ. J. Gen. Chem.* **2005**, *75*, 248–253.
- [69] S. J. Archibald, *Annu. Rep. Prog. Chem., Sect. A: Inorg. Chem.* **2012**, *108*, 271–291.
- [70] R. N. Khaybullin, I. Y. Strobykina, A. B. Dobrynin, A. T. Gubaydullin, R. V. Chestnova, V. M. Babaev, V. E. Kataev, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2012**, 6909–6913.
- [71] a) T. Schrader, *Nature Chem.* **2012**, *4*, 519–520; b) R. Joseph, C. P. Rao, *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 4658–4702.
- [72] M. Korochkina, M. Fontanella, A. Casnati, A. Arduini, F. Sansone, R. Ungaro, S. Latypov, V. E. Kataev, V. Alfonsov, *Tetrahedron* **2005**, *61*, 5457–5463.
- [73] a) Y. An, Q. Qin, C. Wang, J. Tao, *Chin. J. Chem.* **2011**, *29*, 1511–1517; b) Y.-J. An, C.-C. Wang, Z.-P. Liu, J.-C. Tao, *Helv. Chim. Acta* **2012**, *95*, 43–51.
- [74] a) C. Mannich, *Arch. Pharm.* **1917**, *255*, 261–276; b) B. B. Thompson, *J. Pharm. Sci.* **1968**, *57*, 715–733.
- [75] Y.-J. An, C.-C. Wang, Y.-Z. Xu, W.-J. Wang, J.-C. Tao, *Catal. Lett.* **2011**, *141*, 1123–1129.
- [76] Y. An, Y.-X. Zhang, Y. Wu, Z.-M. Liu, C. Pi, J.-C. Tao, *Tetrahedron: Asymmetry* **2010**, *21*, 688–694.
- [77] a) Z.-W. Ma, Y.-X. Liu, W.-J. Zhang, Y. Tao, Y. Zhu, J.-C. Tao, M.-S. Tang, *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, *2011*, 6747–6754; b) Z.-W. Ma, Y.-X. Liu, L.-j. Huo, X. Gao, J.-C. Tao, *Tetrahedron: Asymmetry* **2012**, *23*, 443–448.
- [78] L. Zhao, Z. Li, T. Wirth, *Chem. Lett.* **2010**, *39*, 658–667.
- [79] P. D. Bartlett, M. J. Ryan, S. G. Cohen, *J. Am. Chem. Soc.* **1942**, *64*, 2649–2653.
- [80] a) O. Diels, K. Alder, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1926**, *450*, 237–254; b) O. Diels, K. Alder, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1928**, *460*, 98–122; c) R. Gompper, *Angew. Chem.* **1969**, *81*, 348–363; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1969**, *8*, 312–327.
- [81] M. Busch, H. Stöve, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1916**, *49*, 1063–1071.
- [82] A. Craig, J. Wilcox, *J. Org. Chem.* **1959**, *24*, 1619.
- [83] G. Wittig, R. Ludwig, *Angew. Chem.* **1956**, *68*, 40.
- [84] J. I. G. Cadogan, J. K. A. Hall, J. T. Sharp, *J. Chem. Soc., C* **1967**, 1860–1862.

- [85] a) L. Friedman, F. M. Logullo, *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 1549; b) M. Stiles, R. G. Miller, *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82*, 3802.
- [86] T. Kitamura, M. Yamane, K. Inoue, M. Todaka, N. Fukatsu, Z. Meng, Y. Fujiwara, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 11674–11679.
- [87] T. M. Long, T. M. Swager, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 14113–14119.
- [88] S. Spyroudis, N. Xanthopoulou, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 3767–3770.
- [89] B. H. Klanderman, T. R. Criswell, *J. Org. Chem.* **1969**, *34*, 3426–3430.
- [90] a) S. Fukuzumi, K. Ohkubo, T. Okamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 14147–14155; b) J. Rybáček, J. Závada, P. Holý, *Synthesis* **2008**, *2008*, 3615–3618.
- [91] V. Marks, M. Nahmany, H. E. Gottlieb, S. E. Biali, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 7898–7901.
- [92] X.-Z. Zhu, C.-F. Chen, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 13158–13159.
- [93] a) A. Bashir-Hashemi, H. Hart, D. L. Ward, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 6675–6679; b) K. Shahlai, H. Hart, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 6905–6912.
- [94] H. M. Walborsky, T. Bohnert, *J. Org. Chem.* **1968**, *33*, 3934–3935.
- [95] M. S. Taylor, T. M. Swager, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3695–3697.
- [96] T. M. Swager, *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 1181–1189.
- [97] a) C. Zhang, Y. Liu, B. Li, B. Tan, C.-F. Chen, H.-B. Xu, X.-L. Yang, *ACS Macro Lett.* **2012**, *1*, 190–193; b) J. H. Chong, S. J. Ardakani, K. J. Smith, M. J. MacLachlan, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 11824–11828; c) N. B. McKeown, P. M. Budd, D. Book, *Macromol. Rapid Commun.* **2007**, *28*, 995–1002; d) M. Mastalerz, I. M. Oppel, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 5252–5255; *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 5345–5348; e) Y.-C. Zhao, Q.-Y. Cheng, D. Zhou, T. Wang, B.-H. Han, *J. Mater. Chem.* **2012**, *22*, 11509–11514; f) M. Hashem, C. Grazia Bezzu, B. M. Kariuki, N. B. McKeown, *Polym. Chem.* **2011**, *2*, 2190; g) B. S. Ghanem, *Polym. Chem.* **2011**, *3*, 96–98.
- [98] M. W. Schneider, I. M. Oppel, H. Ott, L. G. Lechner, H.-J. S. Hauswald, R. Stoll, M. Mastalerz, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 836–847.
- [99] M. G. Rabbani, T. E. Reich, R. M. Kassab, K. T. Jackson, H. M. El-Kaderi, *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 1141–1143.
- [100] a) M. E. Tauchert, D. C. M. Warth, S. M. Braun, I. Gruber, A. Ziesak, F. Rominger, P. Hofmann, *Organometallics* **2011**, *30*, 2790–2809; b) Y. Li, J. J. Wilson, L. H. Do, U.-P. Apfel, S. J. Lippard, *Dalton Trans.* **2012**, *41*, 9272–9275.
- [101] a) D. K. Frantz, A. Linden, K. K. Baldrige, J. S. Siegel, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 1528–1535; b) H.-P. Jacquot de Rouville, R. Garbage, R. E. Cook, A. R. Pujol, A. M. Sirven, G. Rapenne, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 3023–3031.
- [102] a) J. H. Chong, M. J. MacLachlan, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 3301–3315; b) Y. Jiang, C.-F. Chen, *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, *2011*, 6377–6403.
- [103] C.-F. Chen, *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 1674–1688.
- [104] Q.-S. Zong, C.-F. Chen, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 211–214.
- [105] Y. Han, H.-Y. Lu, Q.-S. Zong, J.-B. Guo, C.-F. Chen, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 2422–2430.
- [106] H. An, J. S. Bradshaw, R. M. Izatt, *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 543–572.
- [107] T. Han, Q.-S. Zong, C.-F. Chen, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 3108–3111.
- [108] X.-X. Peng, H.-Y. Lu, T. Han, C.-F. Chen, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 895–898.
- [109] F. M. Raymo, J. F. Stoddart, *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 1643–1664.
- [110] X.-H. Tian, C.-F. Chen, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 524–527.
- [111] a) C. D. Gutsche, L. J. Bauer, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 6052–6059; b) D. R. Stewart, M. Krawiec, R. P. Kashyap, W. H. Watson, C. D. Gutsche, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 586–601.
- [112] a) X.-H. Tian, X. Hao, T.-L. Liang, C.-F. Chen, *Chem. Commun.* **2009**, 6771–6773; b) P.-F. Li, C.-F. Chen, *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 12170–12172.

- [113] D. T. Bong, T. D. Clark, J. R. Granja, M. R. Ghadiri, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 1016–1041; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 988–1011.
- [114] a) C. Zhang, C.-F. Chen, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 3880–3888; b) S.-Z. Hu, C.-F. Chen, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 5424–5431.
- [115] M. Xue, C.-F. Chen, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 5294–5297.
- [116] J. Hamacek, D. Poggiali, S. Zebret, B. E. Aroussi, M. W. Schneider, M. Mastalerz, *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 1281–1283.
- [117] J. Hamacek, C. Besnard, T. Penhouet, P.-Y. Morgantini, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 6753–6764.
- [118] B. El Aroussi, L. Guénée, P. Pal, J. Hamacek, *Inorg. Chem.* **2011**, *50*, 8588–8597.
- [119] J.-C. G. Bünzli, C. Pigué, *Chem. Soc. Rev.* **2005**, *34*, 1048–1077.
- [120] a) M. Mastalerz, *Chem. Commun.* **2008**, 4756–4758; b) M. W. Schneider, I. M. Opperl, M. Mastalerz, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 4156–4160.
- [121] M. Brutschy, M. W. Schneider, M. Mastalerz, S. R. Waldvogel, *Adv. Mater.* **2012**, *24*, 6049–6052.
- [122] a) A. Faust, O. Wolff, S. R. Waldvogel, *Synthesis* **2009**, 155–159; b) S. R. Waldvogel, A. Faust, W. Barkmann, R. Fröhlich, O. Wolff, *Synthesis* **2009**, 1651–1654.
- [123] C. J. Sumby, M. J. Hardie, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 6553–6557; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 6395–6399.
- [124] D. Barn, W. Caulfield, J. Cottney, K. McGurk, J. Morphy, Z. Rankovic, B. Roberts, *Bioorg. Med. Chem.* **2001**, *9*, 2609–2624.
- [125] A. Janshoff, H.-J. Galla, C. Steinem, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 4164–4195; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 4004–4032.
- [126] G. Sauerbrey, *Z. Phys.* **1959**, *155*, 206–222.
- [127] M. Rapp, F. Bender, K.-H. Lubert, A. Voigt, J. Bargon, L. Wächter, G. Klesper, H. Klesper, G. Fushöller, DE10344135, **2005**.
- [128] D. Lubczyk, *Dissertation*, Johannes Gutenberg-Universität, Mainz, **2012**.
- [129] M. C. Schopohl, *Dissertation*, Westfälische Wilhelms-Universität, Münster, **2004**.
- [130] M. C. Schopohl, C. Siering, O. Kataeva, S. R. Waldvogel, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 2724–2727; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 2620–2623.
- [131] M. Bomkamp, K. Gottfried, O. Kataeva, S. R. Waldvogel, *Synthesis* **2008**, 1443–1447.
- [132] L. M. Reeder, L. S. Hegedus, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 3306–3311.
- [133] T. Calogeropoulou, N. Avlonitis, V. Minas, X. Alexi, A. Pantzou, I. Charalampopoulos, M. Zervou, V. Vergou, E. S. Katsanou, I. Lazaridis et al., *J. Med. Chem.* **2009**, *52*, 6569–6587.
- [134] E. J. Corey, M. Chaykovsky, *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 1353–1364.
- [135] E. J. Corey, M. Chaykovsky, *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 1345–1353.
- [136] E. J. Corey, M. Chaykovsky, *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, *84*, 3782–3783.
- [137] N. Perez-Hernandez, M. Febles, C. Perez, R. Perez, M. L. Rodriguez, C. Foces-Foces, J. D. Martin, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 1139–1151.
- [138] D. Bouyssi, M. Cavicchioli, S. Large, N. Monteiro, G. Balme, *Synlett* **2000**, 749–751.
- [139] A. Rubello, P. Vogel, *Helv. Chim. Acta* **1988**, *71*, 1268–1280.
- [140] E. Lee-Ruff, P. Khazanie, *Can. J. Chem.* **1975**, *53*, 1708–1713.
- [141] R. D. Bach, M. W. Tubergen, R. C. Klix, *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 3565–3568.
- [142] R. N. Khaibullin, I. Y. Stroykina, V. E. Kataev, O. A. Lodochnikova, A. T. Gubaidullin, A. A. Balandina, S. K. Latypov, *Russ. J. Org. Chem.* **2010**, *46*, 1006–1012.
- [143] I. Hueso-Falcon, N. Giron, P. Velasco, J. M. Amaro-Luis, A. G. Ravelo, B. de las Heras, S. Hortelano, A. Estevez-Braun, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *18*, 1724–1735.

- [144] a) N. J. Demjanov, M. Luschnikov, *J. Russ. Phys. Chem. Soc.* **1901**, 279–283; b) N. J. Demjanov, M. Luschnikov, *J. Russ. Phys. Chem. Soc.* **1903**, 26–42; c) M. Tiffeneau, B. Tchoubar, *Compt. Rend.* **1937**, 1411–1413; d) P. A. S. Smith, D. R. Baer in *Organic Reactions* (Eds.: P. A. S. Smith, D. R. Baer), John Wiley & Sons, Hoboken, **2004**; e) G. R. Krow, *Tetrahedron* **1987**, *43*, 3–38.
- [145] N. G. Aher, V. S. Pore, N. N. Mishra, P. K. Shukla, R. G. Gonnade, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 5411–5414.
- [146] G. T. Binmore, E. W. Della, G. M. Elsey, N. J. Head, J. C. Walton, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 2759–2766.
- [147] a) H. L. Riley, J. F. Morley, N. A. C. Friend, *J. Chem. Soc.* **1932**, 1875–1883; b) G. R. Waitkins, C. W. Clark, *Chem. Rev.* **1945**, *36*, 235–289.
- [148] R. M. Coates, H. Y. Kang, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 2065–2074.
- [149] G. I. Kovylyayeva, R. R. Sharipova, I. Y. Strobrykina, O. I. Militsina, R. Z. Musin, D. V. Beskrovnyi, A. T. Gubaidullin, V. A. Al'fonsov, V. E. Kataev, *Russ. J. Gen. Chem.* **2009**, *79*, 2663–2667.
- [150] I. Pravst, M. Zupan, S. Stavber, *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 4707–4710.
- [151] M. Ihara, M. Toyota, K. Fukumoto, T. Kametani, *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 1537–1540.
- [152] J. B. Lambert, G. T. Wang, R. B. Finzel, D. H. Teramura, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 7838–7845.
- [153] C. J. Winfield, Z. Al-Mahrizy, M. Gravestock, T. D. H. Bugg, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2000**, 3277–3289.
- [154] T.-L. Ho, *Synth. Commun.* **1979**, *9*, 665–668.
- [155] K. R. Campos, S. Lee, M. Journet, J. J. Kowal, D. Cai, R. D. Larsen, P. J. Reider, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 6957–6959.
- [156] M. C. Schopohl, K. Bergander, O. Kataeva, R. Fröhlich, S. R. Waldvogel, *Synthesis* **2003**, 2689–2694.
- [157] T. Zhang, L.-H. Lu, H. Liu, J.-W. Wang, R.-X. Wang, Y.-X. Zhang, J.-C. Tao, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2012**, *22*, 5827–5832.
- [158] H.-H. Chou, H.-M. Wu, J.-D. Wu, T. W. Ly, N.-W. Jan, K.-S. Shia, H.-J. Liu, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 121–123.
- [159] D. V. Sadasivam, P. K. S. Antharjanam, E. Prasad, R. A. Flowers, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 7228–7229.
- [160] G. Chelucci, S. Gladiali, M. Marchetti, *J. Heterocyclic Chem.* **1988**, *25*, 1761–1765.
- [161] a) X. Roy, J. H. Chong, B. O. Patrick, M. J. MacLachlan, *Cryst. Growth Des.* **2011**, *11*, 4551–4558; b) Y. Jiang, C.-F. Chen, *Synlett* **2010**, 1679–1681; c) J. H. Chong, M. J. MacLachlan, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 8683–8690.
- [162] E. N. Adamenko, L. L. Frolova, M. V. Panteleeva, A. V. Kuchin, *Chem. Nat. Compd.* **2007**, *43*, 59–62.
- [163] M. Mastalerz, S. Sieste, M. Cenić, I. M. Oppel, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 6389–6393.
- [164] S. H. M. Hiroaki, EP2141175 **2010**.
- [165] M. Merski, C. A. Townsend, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 15750–15751.
- [166] S. Muthusamy, B. Gnanaprakasam, E. Suresh, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 1495–1498.
- [167] T. M. Long, T. M. Swager, *Adv. Mater.* **2001**, *13*, 601–604.
- [168] T. Doerner, R. Gleiter, F. A. Neugebauer, *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, 1615–1623.
- [169] J.-H. Fournier, T. Maris, J. D. Wuest, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 1762–1775.