

Enantioselektive Organokatalyse in Epoxidierungen und Cyanhydrinbildungen

Doktorarbeit

zur Erlangung des Grades

Dr. rer. nat.

dem Fachbereich Chemie, Pharmazie und Geowissenschaften
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz vorgelegt

von

Sebastian Heitmüller

Mainz, den 4. Juli 2011

Dekan:

1.Berichterstatter: Prof. Dr. H. Kunz

2.Berichterstatter:

Tag der mündlichen Prüfung: 29.06.2011

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit
von Juli 2007 bis Mai 2011
am Institut für Organische Chemie
der Johannes Gutenberg-Universität in Mainz
unter Anleitung von Prof. H. Kunz
angefertigt

Für meine Familie

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Naturstoffe und Pflanzenschutz	1
1.2	Alkaloide	3
1.2.1	Caripyrin	5
1.3	Terpene und Terpenoide	7
1.3.1	Historie der Terpene	7
1.3.2	Vorkommen und Verwendung von Terpenen	8
1.3.3	Dasyscyphin D	11
1.4	Paracyclophane	16
1.4.1	Nomenklatur der Cyclophane	18
1.4.2	Molekül-Symmetrie	20
1.4.3	Bestimmung der absoluten Konfiguration von [2.2]-Paracyclophanen	21
1.5	Kohlenhydrate in der stereoselektiven Synthese	23
1.6	Cyanhydrine	25
1.7	Katalyse	28
2	Zielsetzung	31
3	Allgemeiner Teil	35
3.1	Darstellung des 2,3,4-Tri- <i>O</i> -pivaloyl- α - <i>D</i> -arabinopyranosylamin	35
3.2	Darstellung von 2,3,4,6-Tetra- <i>O</i> -pivaloyl- β - <i>D</i> -galactopyranosylamin	37

3.3	Darstellung des 15-Formyl-[2.2]-paracyclophan-4-methylcarboxylat	38
3.4	Darstellung der Cyclophan-aldimin-Katalysatoren	41
3.5	Retrosynthese von Dasyscyphin D	44
3.6	Retrosynthese von Caripyrin	52
3.7	Cyanhydrin-Synthesen	61
3.8	Darstellung der Salen-Katalysatoren	69
4	Zusammenfassung und Ausblick	71
5	Experimenteller Teil	81
5.1	Allgemeines	81
5.2	Synthese von 2,3,4-Tri- <i>O</i> -pivaloyl- α - <i>D</i> -arabinosylamin	85
5.2.1	1,2,3,4 -Tetra- <i>O</i> -acetyl- α - <i>D</i> -arabinopyranose	85
5.2.2	2,3,4 -Tri- <i>O</i> -acetyl- α - <i>D</i> -arabinosylazid	85
5.2.3	α - <i>D</i> -Arabinosylazid	86
5.2.4	2,3,4-Tri- <i>O</i> -pivaloyl- α - <i>D</i> -arabinosylazid	87
5.2.5	2,3,4-Tri- <i>O</i> -pivaloyl- α - <i>D</i> -arabinosylamin	87
5.3	Synthese von 2,3,4,6-Tetra- <i>O</i> -pivaloyl- β - <i>D</i> -galactopyranosylamin	89
5.3.1	1,2,3,4,6-Penta- <i>O</i> -pivaloyl- β - <i>D</i> -galactopyranose	89
5.3.2	2,3,4,6-Tetra- <i>O</i> -pivaloyl- β - <i>D</i> -galactopyranosylazid	89
5.3.3	2,3,4,6-Tetra- <i>O</i> -pivaloyl- β - <i>D</i> -galactopyranosylamin	90
5.4	Synthese von 15-Formyl-[2.2]-paracyclophan-4-methylcarboxylat	92
5.4.1	2-Oxo-2-(4-[2.2]-paracyclophan-4-ylidene)ethanoylchlorid	92
5.4.2	[2.2]-Paracyclophan-4-carbonylchlorid	93
5.4.3	[2.2]-Paracyclophan-4-methylcarboxylat	93
5.4.4	15-Formyl-[2.2]-paracyclophan-4-methylcarboxylat	94
5.5	Synthese der Cyclophan-carbaldimin-Katalysatoren	95
5.5.1	(<i>R</i>) <i>N</i> -(4-Methylcarboxylat-[2.2]-paracyclophan-15-yliden)-2,3,4,6-tetra- <i>O</i> -pivaloyl- β - <i>D</i> -galactopyranosylimin	95

5.5.2	(<i>R</i>)- <i>N</i> -(4-Methylcarboxylat-[2.2]-paracyclophan-15-yliden) -2,3,4-tri- <i>O</i> -pivaloyl- α - <i>D</i> -arabinopyranosylimin	96
5.6	Synthese der Salen-Liganden	98
5.6.1	(1 <i>S</i> ,2 <i>S</i>)- <i>N,N'</i> -bis(3,5-di- <i>tert</i> butyl-)-salicyliden)-1,2-cyclohexandiamin	98
5.6.2	(1 <i>S</i> ,2 <i>S</i>)- <i>N,N'</i> -bis(3,5-di- <i>tert</i> butyl-)-salicyliden)-1,2-cyclohexandiamin- Titankomplex	99
5.6.3	(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)- <i>N,N'</i> -bis(3,5-di- <i>tert</i> butyl-)-salicyliden)-1,2-cyclohexandiamin	100
5.6.4	(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)- <i>N,N'</i> -bis(3,5-di- <i>tert</i> butyl-)-salicyliden)-1,2-cyclohexandiamin- Titankomplex	101
5.7	Versuche zur Synthese der Cyanhydrine	102
5.7.1	4-Methyl-2-(trimethylsilyloxy)pentanonitril	103
5.7.2	2-Hydroxy-4-methylpentanonitril	103
5.7.3	1-Cyano-3-methylbutylbenzoat	104
5.7.4	(<i>E</i>)-2-(Trimethylsilyloxy)-hept-3-enonitril	104
5.7.5	(<i>E</i>)-2-Hydroxyhept-3-enonitril	105
5.7.6	(<i>E</i>)-1-Cyanohept-2-enylbenzoat	105
5.7.7	2-(Trimethylsilyloxy)-octanonitril	106
5.7.8	2-(Trimethylsilyloxy)-nonanonitril	106
5.7.9	(<i>S</i>)-2-(Trimethylsilyloxy)-nonanonitril	107
5.7.10	2-Phenyl-2-(trimethylsilyloxy)-acetonitril	107
5.7.11	2-Hydroxy-2-phenylacetonitril	108
5.7.12	(<i>E</i>)-4-Phenyl-2-(trimethylsilyloxy)but-3-enonitril	108
5.7.13	2-(Pyridin-3-yl)-2-(trimethylsilyloxy)acetonitril	108
5.8	Cyanhydrine durch Cyclophan-carbaldimin vermittelte enantioselektive Kata- lyse	110
5.8.1	(<i>S</i>)-2-(Trimethylsilyloxy)-nonanonitril	110
5.8.2	(<i>S</i>)-2-(Trimethylsilyloxy)octanonitril	111
5.8.3	(<i>S</i>)-4-Methyl-2-(trimethylsilyloxy)pentanonitril	111

Inhaltsverzeichnis

5.8.4	(<i>R</i>)-4-Methyl-2-(trimethylsilyloxy)pentanonitril	111
5.9	Versuche zur Synthese von Dasyscyphin D	112
5.9.1	Farnesylacetat	112
5.9.2	Farnesyltrifluoracetat	112
5.9.3	Farnesyltriflat	113
5.9.4	Farnesylbenzoat	113
5.9.5	<i>trans,trans</i> -10-Brom-11-hydroxy-10,11-dihydrofarnesylacetat	114
5.9.6	<i>trans,trans</i> -10,11-Epoxyfarnesol	114
5.9.7	5-Brom-2-methylphenol	115
5.9.8	2-Benzyloxy-4-brom-toluol	116
5.9.9	2-Benzyloxy-4-brom-5-chlortoluol	116
5.9.10	(5-Benzyloxy-2-chlor-4-methylphenyl)-trimethylstannan	117
5.9.11	1-(Benzyloxy)-4-chlor-2-methyl-5-((<i>2E,6E</i>)-3,7,11-trimethyldodeca-2,6,10-trienyl)benzol	118
5.9.12	1-(Benzyloxy)-4-chlor-2-methyl-5-((<i>2E,6E</i>)-3,7,11-trimethyldodeca-2,6,10-trienyl)benzol	119
5.9.13	3-((<i>3E,7E</i>)-9-(5-(benzyloxy)-2-chlor-4-methylphenyl)-3,7-dimethylnona-3,7-dienyl)-2,2-dimethyloxiran	120
5.9.14	Geranylacetat	121
5.9.15	(<i>E</i>)-7-Brom-6-hydroxy-3,7-dimethyloct-2-enylacetat	121
5.9.16	6,7-Epoxygeraniol	122
5.9.17	(<i>6S</i>)-6,7-Epoxygeraniol	122
5.10	Synthese von Caripyrin	124
5.10.1	6-Methoxycarbonyl-nicotinsäure	124
5.10.2	5-(Chlorcarbonyl)-picolinsäuremethylester	124
5.10.3	5-Brom-picolinsäuremethylester	125
5.10.4	5-Brom-picolinsäuremethylester	125
5.10.5	(<i>E</i>)-5-(prop-1-enyl)picolinsäuremethylester	126

5.10.6	5-Allyl-picolinsäure-methylester	126
5.10.7	Caripyrin	127
5.10.8	Caripyrin über Cyclophan-carbaldimin vermittelte enantioselektive Epoxidierung	128
5.11	Synthese der Palladiumkatalysatoren	129
5.11.1	Bis(dibenzylidenaceton)palladium(0) ^[107]	129
5.11.2	Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0)	129
6	Spektrenanhang	131
6.1	Spektren zu den Aldimin-Cyclophan-Katalysatoren	131
6.2	Spektren zur Caripyrinsynthese	138
6.3	Gaschromatogramme der enantiselektiven Cyanhydrinsynthesen	140
Literaturverzeichnis		142

Abbildungsverzeichnis

1.1	Caripyrin	4
1.2	Einige Alkaloide vom Tetrahydropyrrol-, Pyridin, Piperidin-Typ	4
1.3	Caripyrin und Fusarinsäure	5
1.4	Mit Caripyrin strukturverwandte Verbindungen	6
1.5	Isopren	7
1.6	Terpene mit pharmakologischer Bedeutung	9
1.7	Terpene mit ökologischer Bedeutung	10
1.8	Terpene mit pharmkologischer Bedeutung	11
1.9	Dasyscyphine	12
1.10	Biogenetische Bildung von Drimanen und Iresanen	13
1.11	Bisherige Epoxidierung von Geraniol	14
1.12	Neue Epoxidierung von Geraniol	15
1.13	Katalysator für die Geraniolepoxidierung	15
1.14	[2.2]-Paracyclophan	16
1.15	Darstellung von Paracyclophan	16
1.16	Eigenschaften von Paracyclophan	17
1.17	Thermische Isomerisierung von [2.2]-Paracyclophan	18
1.18	Nomenklatur der Paracyclophane	19
1.19	Moleküle mit planarer Chiralität	20
1.20	Referenzebene	21

Abbildungsverzeichnis

1.21	Gegenüberstellung Galactosylamin-Arabinosylamin	24
1.22	Allgemeine Cyanhydrinformel	25
1.23	Allgemeine Cyahydrinsynthese	25
1.24	Cyanhydrine als vielseitige Synthesezwischenprodukte	26
1.25	Drei α -Hydroxy-carbonsäuren und ihre Aminosäureanaloga	27
1.26	Aromatische α -Hydroxy-carbonsäure aus Cyanhydrinen	27
1.27	Energiediagramm chemischer Reaktionen	28
1.28	Zyklus einer Prolin-Kataylse	30
2.1	Gegenüberstellung der beiden Cyclophan-carbaldimin-Katalysatoren	32
2.2	Synthesekandidaten für enantioselektive Epoxidierung	32
2.3	Retrosynthese Dasyscyphin D	33
2.4	Allgemeines Reaktionsschema der selektiven Cyanhydrinsynthese	34
3.1	Darstellung des Arabinosylamins 1	35
3.2	Darstellung des Arabinosylamins 2	36
3.3	Darstellung des Galactosylamins	37
3.4	Darstellung des 15-Formyl-[2.2]-paracyclophan-4-methylcarboxylats	38
3.5	Rieché-Formylierung	39
3.6	Mechanismus der Rieché-Formylierung	39
3.7	Mechanismus der Rieché-Formylierung 2	40
3.8	Katalysatorsynthese	42
3.9	Kristallstrukturen der Katalysatoren	43
3.10	Retrosynthetische Schnitte zur Dasyscyphinsynthese	44
3.11	Retrosynthetische Überlegungen zu Dasyscyphin D	44
3.12	Eine mögliche Einführung der Farnesylseitenkette	45
3.13	Neue Einführung der Farnesylseitenkette	45
3.14	Darstellung des aromatischen Bausteins	46
3.15	Versuche zur Einführung der Farnesylseitenkette	47

3.16	Epoxidierung der Farnesylseitenkette	48
3.17	Retrosynthese von Caripyrin	52
3.18	Neue Retrosynthese von Caripyrin	53
3.19	(<i>E</i>)-Prop-1-enylboronsäure	53
3.20	Synthese von Caripyrin	54
3.21	Syntheseversuch von 2-Methoxy-5-Brompyridin	54
3.22	Zweite Synthese von 2-Methoxy-5-Brompyridin	55
3.23	Selektive Caripyrinsynthese	56
3.24	Racemische Caripyrinsynthese	56
3.25	Iso-Caripyrin	59
3.26	Potentielle Synthese von iso-Caripyrin	60
3.27	Cyanhydrine nach Methode A	61
3.28	Cyanhydrine nach Methode B	62
3.29	Cyanhydrine nach Methode C	64
3.30	Vergleichskatalysator zur Cyanhydrinsynthese	65
3.31	Cyanhydrine nach Methode D	65
3.32	Ergebnisse der Gaschromatographie für Octanal	66
3.33	Cyanid-Angriff von oben an die (Si)-Seite	67
3.34	Cyanid-Angriff beim Arabinose-Katalysator	68
3.35	Synthese der chiralen Salen-Titan-Komplexe	69
3.36	1 <i>S</i> ,2 <i>S</i> -Cyclohexyldiamin-Salen-Titan-Komplex	70
3.37	aktives Salen-Titan-Komplex-Dimer	70
4.1	Pseudo-enantiomere Cyclophan-carbaldimine	71
4.2	15-Formyl-[2.2]-paracyclophan-4-methylcarboxylat	71
4.3	Kohlenhydratbausteine der Cyclophan-carbaldimin-Katalysatoren	72
4.4	Dasyscyphin D	73

Abbildungsverzeichnis

4.5	Vergleich der literaturbekannten Epoxidierung von Geraniol und der Epoxidierung der Farnesylseitenkette von Dasyscyphin D	73
4.6	Cyclisierung zu Dasyscyphin D	74
4.7	Caripyryn	75
4.8	Versuch zur enantioselektiven Synthese von Caripyryn	76
4.9	Cyanhydrine nach der allgemeinen Methode C	77
4.10	Vergleich der Gaschromatogramme für 2-(Trimethylsilyloxy)-nonanonitril	78
4.11	Cyanidangriff an den Aldehyd im Vergleich	78
6.1	Kristallstruktur des neuen Arabinose-Katalysators (Katalysator 2)	131
6.2	¹ H-Spektrum von Katalysator 2	137
6.3	¹³ C-Spektrum von Katalysator 2	137
6.4	¹ H-Vergleichsspektrum von Caripyryn	138
6.5	¹ H-Spektrum von Caripyryn	138
6.6	¹³ C-Vergleichsspektrum von Caripyryn	139
6.7	¹³ C-Spektrum von Caripyryn	139
6.8	GC-Diagramm von Isoamylaldehyd	140
6.9	GC-Diagramm von Heptanal	140
6.10	GC-Diagramm von Octanal	141
6.11	GC-Diagramm von Octanal, aufgenommen an GC-2	141

Abkürzungen

[α]	spezifischer Drehwert
Abb.	Abbildung
absol.	absolut
ADH	asymmetric dihydroxylation
arom.	aromatisch
$^{\circ}\text{C}$	Grad Celsius
br	breit
c	Konzentration
δ	chemische Verschiebung
<i>D</i>	lat.: <i>dextro</i> = rechts
d	Tag(e)
d	Dublett
dd	doppeltes Dublett
DC	Dünnschichtchromatographie
DCM	Dichlormethan
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
ESI-MS	Electrospray-Ionisation-Massenspektrometrie
Fa.	Firma
FD-MS	Feld-Desorptions-Massenspektren
g	Gramm

Abkürzungen

GC	Gaschromatographie
h	Stunde(n)
H _a	antiständiges Proton
H _s	synständiges Proton
IE	Isopreneinheiten
i. Hochvak.	im Hochvakuum
i. Vak.	im Vakuum
J	Kopplungskonstante
konz.	konzentriert
λ	Wellenlänge
lat.	lateinisch
Lit.	Literatur
Lsg.	Lösung
m	Multipllett
M	Molar(e)
<i>m</i> -CPBA	<i>meta</i> -Chlorperbenzoesäure
MHz	Megahertz
Min	Minute(n)
mL	Milliliter
mmol	Millimol
MS	Massenspektrum
N	Normal(e)
nm	Nanometer
NMO	4-Methylmorpholin- <i>N</i> -oxid
NMR	Nuclear magnetic resonance
org.	organisch
Pd(dba) ₂	Bis(dibenzylidenaceton)palladium(0)
PE	Petrolether

ppm	parts per million
Pyr.	Pyridin
quant.	quantitativ
R	Rest
rac.	racemisch
Raumtemp.	Raumtemperatur
s	Singulett
Schmp.	Schmelzpunkt
Sdp.	Siedepunkt
t	Triplett
Tab.	Tabelle
THF	Tetrahydrofuran
TMSCN	Trimethylsilylcyanid
tr	trans

1 Einleitung

1.1 Naturstoffe und Pflanzenschutz

Der Pflanzenschutz ist zur Sicherstellung der Ernährung der Weltbevölkerung von außerordentlicher Wichtigkeit. Nach einer Pressemitteilung des statistischen Bundesamtes wird bereits für das Jahr 2011 eine Weltbevölkerung von über 7 Milliarden Menschen, bis 2025 sogar ein Anstieg auf über 8 Milliarden Menschen vorhergesagt^[1]. Gleichzeitig kommt es weltweit durch den Klimawandel und durch Bodenerosion zu einem Verlust an Agrarflächen, wodurch eine Steigerung der Ertragsrate der verbleibenden Agrarflächen erforderlich wird. Diese Ertragssteigerung lässt sich im Wesentlichen auf zweierlei Weise erreichen. Zum einen ist hier die Züchtung neuer Pflanzenstämme zu nennen, die nicht nur ertragreicher sind, sondern unter Umständen auch Resistenzen gegen Pathogene aufweisen können. Das zweite wichtige Gebiet ist der Pflanzenschutz. Hier lassen sich bereits heute beachtliche Ertragssteigerungen erzielen, indem durch den Einsatz von Pflanzenschutzmitteln der Ertragsverlust durch Schädlinge in hohem Maße verringert wird^[2]. Die Suche nach neuen Wirkstoffen für den Pflanzenschutz gleicht dabei nicht nur der sprichwörtlichen Suche nach der Nadel im Heuhaufen, sondern bildet, weil viele Schädlinge im Laufe der Zeit erhebliche Resistenzen ausbilden, einen fortwährenden Wettlauf mit der Zeit. Aber nicht nur die Suche und Entwicklung neuer Pflanzenschutzmittel, sondern auch die Zulassung neuer potentieller Wirkstoffe ist eine Herausforderung. So muss die Unbedenklichkeit neuer Wirkstoffkandidaten hinsichtlich Nebenwirkungen, biologischer Persistenz, Ökotoxikologie und Grundwasserbelastung in umfangreichen Studien belegt werden, so dass sich die Entwicklungszeit eines neuen Wirkstoffes auf bis

1 Einleitung

zu zehn Jahren strecken kann. Weiterhin ist die Zulassung neuer Wirkstoffe zeitlich begrenzt und widerrufbar^[3]. Dennoch ist der Pflanzenschutz heute ein wichtiges Aufgabengebiet vieler chemischer Unternehmen. Die Wirkstoffe im Pflanzenschutz lassen sich in folgende wichtige Gruppen unterteilen^{[4],[5],[6]}:

- Fungizide: der Wirkstoff tötet Pilze oder Sporen ab oder verhindert ihr Wachstum für die Zeit seiner Wirksamkeit;
- Insektizide: Wirkstoffe, die zur Abtötung, Vertreibung oder Hemmung von Insekten und deren Entwicklungsstadien verwendet werden;
- Herbizide: störende Pflanzen oder Unkräuter sollen durch den Wirkstoff abgetötet werden.

Neben diesen drei bedeutenden Gruppen an Pflanzenwirkstoffen gibt es unter anderem Rodentizide gegen Nagetiere, Nematizide gegen Nematoden (Fadenwürmer), Akarizide gegen Milben/Spinnentiere, Molluskizide gegen Schnecken und Bakterizide gegen Bakterien. Die einzelnen Gruppen von Pflanzenschutzmitteln machen deutlich, dass es in der Regel üblich ist, ein Pflanzenschutzmittel über den Organismus zu klassifizieren, gegen den es wirken soll, und nicht über die chemische Struktur, die ihm zu Grunde liegt.

Die moderne Pflanzenschutzforschung versucht ihre neuen Wirkstoffe auf Basis von Naturstoffen zu entwickeln, wie es zum Beispiel auch bei den Strobilurinen der Fall war, die 1977 von ANKE und STEGLICH entdeckt wurden^[7] und die bis heute zu den kommerziell erfolgreichen Fungiziden gehören^[8]. Dazu werden im Rahmen des Naturstoffsynthesezentrums Pilzextrakte auf ihre Inhaltsstoffe und deren biologische Wirksamkeit untersucht mit dem Ziel, aus diesen Ergebnissen neue Leitstrukturen für neue Wirkstoffe zu erhalten. Dabei spielen im Rahmen dieser Arbeit die Naturstoffklassen der Terpene und die der Alkaloide eine größere Rolle.

1.2 Alkaloide

Als *Alkaloide* bezeichnet man eine Gruppe von über 10.000 Naturstoffen, die in Pflanzen und einigen Tierarten zu finden ist. Zu den wenigen tierischen Alkaloiden zählen zum Beispiel die im *Castoreum* („Bibergeil“), den getrockneten Duftdrüsen des kanadischen Bibers (*Castor fiber L.*) enthaltenen Stickstoffbasen^[9], die unter dem Begriff Nuphar-Alkaloide zusammengefasst werden. Diese Stickstoffbasen sind eigentlich den Furanesquiterpenen zuzuordnen, werden aber traditionell zu den Alkaloiden gerechnet^[10]. Bei den Alkaloiden handelt es sich um natürlich vorkommende, häufig alkalische, stickstoffhaltige organische Verbindungen des Sekundärstoffwechsels, die meistens eine Wirkung auf den tierischen oder menschlichen Organismus zeigen. Diese große Stoffklasse verdankt ihren Namen dem *alkali-ähnlichen* Verhalten der meisten ihrer Vertreter. Die Bezeichnung Alkaloid wurde vom Apotheker MEISSNER Anfang des 19. Jahrhunderts für Pflanzenstoffe wie Morphin, Strychnin und Solanin geprägt. Eine präzise und auch allgemein anerkannte Definition für den Begriff „Alkaloid“ gibt es bis heute nicht. Forderungen strengerer Definitionen beinhalten, dass der Stickstoff ein Teil eines heterocyclischen, biogenetisch von Aminosäuren abgeleiteten Systems ist^[11]. Demnach wären zum Beispiel Coniin und Coffein aus der Familie der Alkaloide auszugliedern. Gleichfalls wäre auch Atropin als künstliches Racemisierungsprodukt des (S)-Hyoscyamins nach strenger Auslegung kein Alkaloid^[12].

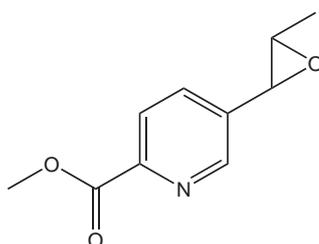
Eine Unterteilung der Alkaloide erfolgt am geschicktesten nach dem ihnen zu Grunde liegenden Ringgerüst. Dabei unterscheiden Lehrbücher zum Beispiel nach:

- Alkaloide vom Tetrahydropyrrol-, Pyridin-, Piperidin-Typ (Nicotin, Anabasin, Coniin);
- Alkaloide vom Tropantyp (Atropin, Cocain);
- Alkaloide vom Chinolizidin-Typ ((-)-Lupinin);
- Alkaloide vom Chinolin-/Isochinolin-Typ (Chininsäure/Papaverin);
- Alkaloide vom Indol-Typ (Harmin, Ergometrin).

1 Einleitung

Weitere Gruppen von Alkaloiden beziehungsweise weitere Unterteilungen der Gruppen sind durchaus gebräuchlich.

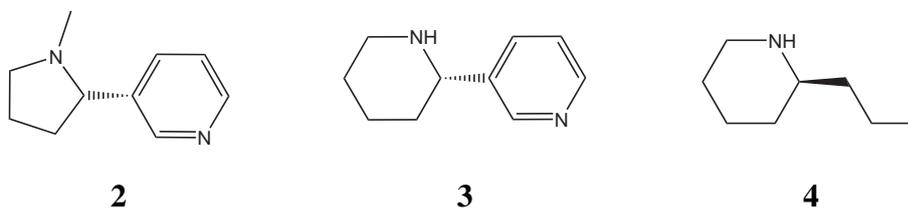
In Pflanzen sind Alkaloide fast ausschließlich salzartig an Pflanzensäuren (z.B.: Oxal-, Essig-, Milch-, Wein-, Äpfelsäure) gebunden. Ihr Gehalt ist dabei in Pflanzen jahreszeitlichen Schwankungen unterworfen, und meistens lassen sich in einzelnen Pflanzenfamilien eine Reihe chemisch verwandter Alkaloide finden^[13].



1

Abbildung 1.1: Caripyrin

Das in dieser Arbeit synthetisierte Alkaloid Caripyrin **1** ist in der obigen Auflistung zu der Gruppe der Alkaloide vom Tetrahydropyrrol-, Pyridin-, Piperidin-Typ zuzuordnen. Als weitere Beispiele für Alkaloide dieses Typs sind die bereits oben angeführten Verbindungen Nicotin **2**, Anabasin **3** und Coniin **4** in der folgenden Abbildung dargestellt:



2

3

4

Abbildung 1.2: Einige Alkaloide vom Tetrahydropyrrol-, Pyridin, Piperidin-Typ

1.2.1 Caripyrin

Wie bereits angeführt, kommt es weltweit zu Ernteaufällen von rund 20 %, die durch Pflanzenerkrankungen verursacht werden^[14]. Unter den von Pilzen ausgelösten Krankheiten stellt „Reisbrand“, verursacht durch *Magnaporthe oryzae*, die größte Gefahr dar^[15]. Wie THINES et. al. berichten^[16], könnte Caripyrin ein Gegenmittel sein. Caripyrin **1** ist ein neues Pyridyl-oxiran. Es wird aus Kulturen des Basidiomyceten *Caripia montagnei* isoliert, nach dem es auch benannt ist. Es soll, so wird berichtet, die Konidien-Keimung und Apressorien-Bildung des Reisbrand-Pilzes *Magnaporthe oryzae* inhibieren, gleichzeitig aber andere phytopathogene Pilze nicht angreifen.

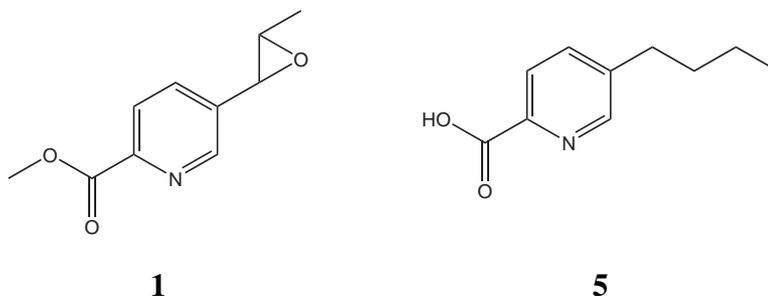


Abbildung 1.3: Caripyrin und Fusarinsäure

In Vergleichsstudien mit der strukturverwandten Fusarinsäure **5** zeigte Caripyrin **1** eine größere Aktivität gegen Pilzinfektion, ohne dabei wie **5** cytotoxisch, antibakteriell oder nematizidisch zu wirken. So wurde in Versuchen mit Blättern von *Oryza sativa*, welche jeweils mit Konidien (Pilzsporen) von *Magnaporthe grisea* und anschließend mit Lösungen von **1** oder **5** besprüht worden waren, für Caripyrin festgestellt, dass bereits eine Konzentration der Lösung von 10 $\mu\text{g/mL}$ eine Reduktion der Läsionen auf unter 50 % der Kontrolle bewirkt, während dieser Wert für Fusarinsäure erst ab einer Konzentration von 50 $\mu\text{g/mL}$ erreicht wird^[16]. Bisher sind wenige Verbindungen bekannt, die Ähnlichkeit zu Caripyrin haben. Lediglich das als Metabolit von *Marasmiellus sp.* beschriebene Diol **6**^[17], welches formal durch Hydrolyse

1 Einleitung

entsteht, und das bislang einzige weitere als Naturstoff beschriebene, mit einer Oxiranstruktur verknüpfte Pyridin, das aus *Scaevola racemigera* isoliert wurde, 6,7-Epoxyracemigerin **7**, [18] sind hier zu nennen.

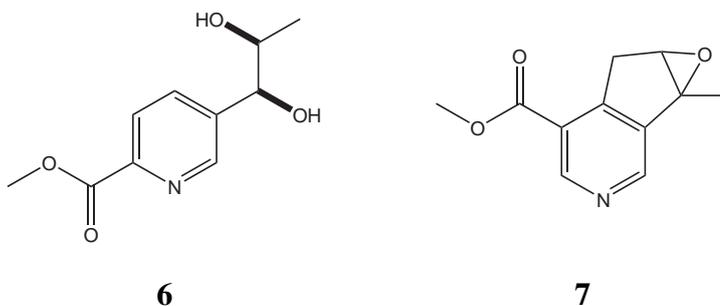


Abbildung 1.4: Mit Caripyrin strukturverwandte Verbindungen

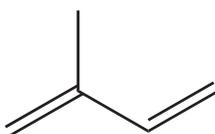
Caripyrin ist also ein lohnendes Ziel für eine Totalsynthese, um weitere Tests durchführen zu können. Es zeigt weiterhin, dass auch in Substanzklassen, in denen bereits mehr als 10.000 Strukturen zugeordnet sind, immer noch neue Entdeckungen gemacht werden können, die, wie im Falle von Caripyrin, auch wirtschaftlich von Interesse sein können.

Eine wesentlich größere, ebenso abwechslungsreiche, aber auch eindeutiger definierte Naturstoffgruppe sind die im Folgenden vorgestellten Terpene. Auch sie stehen im Fokus auf der Suche nach neuen Naturstoffen.

1.3 Terpene und Terpenoide

1.3.1 Historie der Terpene

Die Terpene und Terpenoide bilden eine der größten und variationsreichsten Gruppen natürlich vorkommender Verbindungen. Mehr als 30.000 Stoffe, die zu dieser Substanzklasse gehören, sind beschrieben worden^[19]. Benannt hat August KEKULÉ die Terpene nach dem Baumharz Terpentin, welches neben diversen Harzsäuren auch zahlreiche Kohlenwasserstoffe enthält. Die ursprüngliche Bezeichnung Terpene war auf diese Kohlenwasserstoffe begrenzt, wurde aber später erweitert und genauer spezifiziert. Früher erfolgte die Benennung der Terpene meist unter Berücksichtigung ihrer Herkunft, was dazu führte, dass ein Terpen mitunter mehrere Namen erhielt. 1892 gelang es Otto WALLACH, die ersten 9 Terpene eindeutig zu beschreiben. Er erkannte, dass Terpene aus Isopreneinheiten (Isopren **8** ist ein C₅-Körper) aufgebaut sind.



8

Abbildung 1.5: Isopren

Heute unterteilt man die Terpene nach der Anzahl ihrer Kohlenstoffatome in Hemiterpene (1 Isopreneinheit), Monoterpene (2 IE), Sesquiterpene (3 IE), Diterpene (4 IE), Sesterpene (5 IE), Triterpene (6 IE), Tetraterpene (8 IE) und Polyterpene (mehr als 8 IE). Dabei wird eine Isopreneinheit als halbes Terpen gezählt. Zusätzlich zu der Unterscheidung der Terpene auf Basis der Isopreneinheiten unterscheidet man weiterhin acyclische, mono-, bi- und tricyclische Terpene. Terpene, bei denen im Laufe der Biosynthese Kohlenstoffatome entfernt werden, werden als Terpenoide bezeichnet. Ihre Kohlenstoffzahl ist folglich nicht mehr durch fünf teilbar.

Allgemeingültige Aussagen zu den physikalischen und chemischen Eigenschaften der Terpene und Terpenoide sind nicht möglich, allerdings sind die meisten Terpene wenig wasserlöslich.

1.3.2 Vorkommen und Verwendung von Terpenen

Den größten Reichtum an Terpenen findet man zwar im Reich der Pflanzen, sie lassen sich jedoch in allen Organismen nachweisen und übernehmen oftmals lebenswichtige Funktionen. Terpene als ätherische Öle wurden bereits von den Menschen im Altertum aus diversen Pflanzen gewonnen^[20]. Wissen über Zubereitung und Verwendung solcher ätherischer Öle ist in Quellen aus dem alten Ägypten und Mesopotamien belegt. Angewendet wurden sie von den Menschen zur Verbreitung angenehmer Gerüche, zur Zubereitung von Speisen, aber auch zur Bekämpfung von Krankheiten. Etwa seit dem 11. Jahrhundert verbreiteten sich auch in Mitteleuropa die Kenntnisse über ätherische Öle. Übernommen wurden diese Kenntnisse vermutlich von der maurischen Kultur, in der um 1000 n. Chr. die Destillation entwickelt und damit die moderne Gewinnung ätherischer Öle eingeleitet worden war.

Die Entstehung der modernen Chemie, wie wir sie heute kennen, begann Anfang des 19. Jahrhunderts. Mit ihr standen nicht mehr ätherische Öle oder pflanzliche Extrakte im Mittelpunkt des Interesses, sondern die in ihnen enthaltenen Wirkstoffe, die, wie bereits erwähnt, heute von großem wissenschaftlichen und wirtschaftlichen Interesse sind. Genauso vielfältig wie die Anzahl der Terpene und Terpenoide ist ihre Verwendung in Natur und Wirtschaft. Auch heute noch liegt die größte wirtschaftliche Bedeutung der Terpene in der Aroma- und Duftindustrie^[21]. Synthetische oder halbsynthetische, naturidentische Terpene haben dabei die Gewinnung von Duftkomponenten aus natürlichen Quellen in vielen Bereichen ersetzt. In vielen Cremes, Parfüms und Seifen, die im Rahmen von Massenproduktionen hergestellt werden, werden beispielsweise natürliche Ionone, die den veilchenartigen Geruch hervorrufen, durch synthetisch aus Citral und Aceton hergestellte Ionone ersetzt, da mit natürlichen Iononen, die aus Blüten extrahiert werden, der Bedarf nicht zu decken ist^[22]. Die geruchlichen Eigenschaften der Terpene werden allerdings nicht nur in der Duftindustrie genutzt. Auch in

der Farbindustrie finden Terpene verstärkt Anwendung. Besonders für Biofarben werden aus Terpenen gewonnene Lösungsmittel verwendet, die mit "mild und verträglich" deklariert werden unter dem Hinweis, dass natürliche Inhaltsstoffe enthalten sind.

Ein immer mehr an Bedeutung gewinnendes Feld der Terpene liegt im Bereich der Pflanzenschutzmittel. Einige der häufig verwendeten Insektizide, die Pyrethroide, die sowohl als Kontakt- als auch als Fraßgift wirken, sind von dem aus Chrysanthemen gewonnenen Pyrethrum abgeleitet^[23]. Da Terpene in der Natur auch als Lockstoffe fungieren, bieten sie die Möglichkeit, sie als umweltfreundliche Insektizide zu verwenden, indem sie Insekten durch Pheromone in eine Falle locken.

Terpene, die eine pharmakologische Wirkung aufweisen, sind ebenfalls von großem Interesse. Zu den bekanntesten Beispielen zählen Taxol[®] **9**, ein aus der amerikanischen Eibe *Taxus brevifolia* gewonnenes Cancerostatikum^[24] und Artemisinin **10**, ein aus der chinesischen Heilpflanze *Artemisia annua* isoliertes Terpenperoxid, welches erfolgreich in der HIV- und Malariatherapie Anwendung findet^{[25],[26]}.

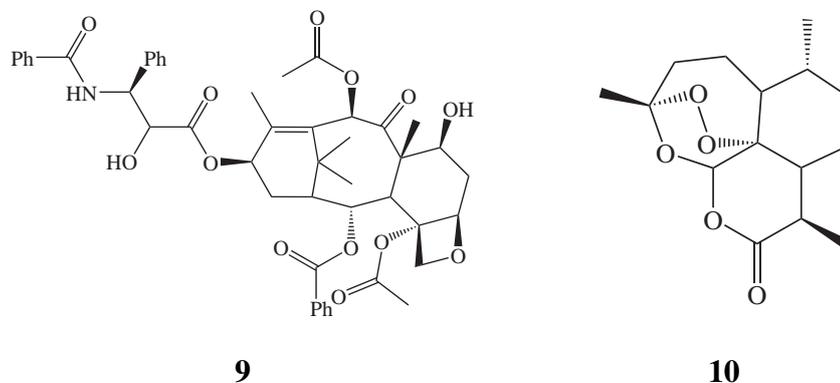


Abbildung 1.6: Terpene mit pharmakologischer Bedeutung

In der chinesischen Volksmedizin wird Artemisinin unter der Bezeichnung Qinghaosu seit zweitausend Jahren zur Fiebersenkung eingesetzt. Für eine Vielzahl anderer Terpene konnte eine allgemeine antimikrobielle Wirkung nachgewiesen werden^[27].

1 Einleitung

In der Ökologie spielen Terpene ebenfalls eine bedeutende Rolle. Das klassische Beispiel ist die Befruchtung der Pflanzen. Diese locken mit ihren Blütenduftstoffen verschiedene Insekten an, die dann den Pflanzenpollen zu einer anderen Pflanze tragen. Dieses Prinzip funktioniert nicht nur beim Anlocken, sondern auch mit der entgegengesetzten Wirkung. So läuft die Kommunikation innerhalb einer Art nach einem ähnlichen Prinzip ab. Blattläuse, zum Beispiel, geben bei Gefahr Farnesen **11** als Alarmstoff für ihre Artgenossen ab^{[28],[29]}. Ein weiteres Beispiel sind die bereits erwähnten Pheromone. Ein besonders eindrucksvolles Beispiel bieten hierbei verschiedene Salbei- (*Salvia leucophylla*) und Beifußarten (*Artemisia californica*), die Keimungshemmstoffe wie Campher **12** oder Cineol **13** in den Boden abgeben. Dort verhindern diese Hemmstoffe das Auskeimen konkurrierender Pflanzen und verschaffen der produzierenden Pflanze einen entscheidenden Standortvorteil^{[30],[31]}.

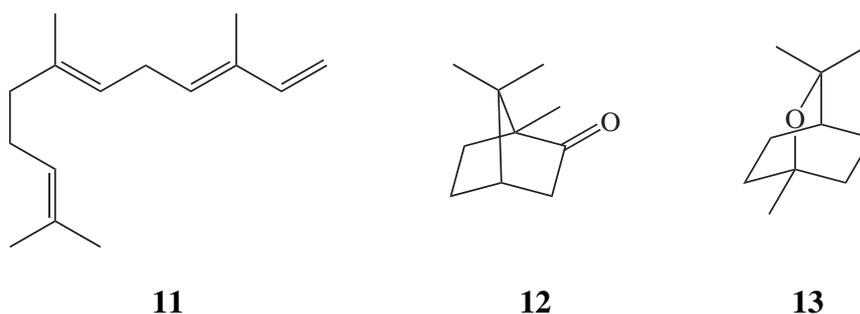


Abbildung 1.7: Terpene mit ökologischer Bedeutung

Auch der Mensch profitiert außer von den meist angenehmen geruchlichen Eigenschaften von weiteren Terpeneigenschaften. Viele Terpene erfüllen Aufgaben im Stoffwechsel von Zellen, die für deren Funktion unerlässlich sind. An dieser Stelle seien Ubichinone, Carotinoide und Steroide als Beispiele angeführt. Ubichinone **14** sorgen in den Mitochondrien fast aller Lebewesen für den Elektronentransport im Ablauf der Atmungskette und sichern so die Energieversorgung der Zelle. Carotinoide erhöhen in Pflanzen die Effizienz der Photosynthese. Außerdem schützen sie den Photosyntheseapparat, indem sie einfallendes Licht filtern und

die dabei aufgenommene Energie auf das Chlorophyll übertragen. Weiterhin spielen Carotinoide beim Menschen eine wichtige Rolle im Sehprozess. Steroide, wie etwa das Cholesterin **15**, regulieren zusammen mit ungesättigten Fettsäuren die Fluidität von Zellmembranen und ermöglichen es der Zelle so, auf Umwelteinflüsse, wie etwa Temperaturschwankungen, zu reagieren. Gleichzeitig übernehmen Steroide in Organismen auch die Funktion von Hormonen, Cholesterin zum Beispiel hat eine blutdruckregulierende Wirkung.

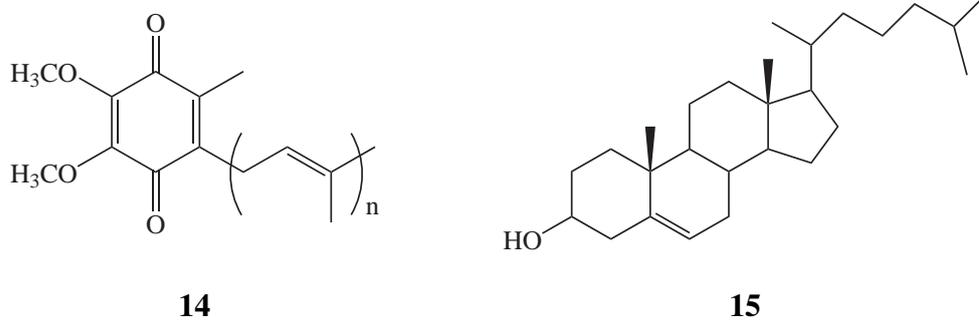


Abbildung 1.8: Terpene mit pharmkologischer Bedeutung

Die Terpene sind also überall zu finden, vielseitig in ihren Aufgaben und Nutzen, für Flora, Fauna und nicht zuletzt den Menschen.

1.3.3 Dasyscyphin D

Innerhalb der Terpene bilden die Sesquiterpene die größte Substanzgruppe^[32]. Zu dieser Substanzgruppe gehören auch die Dasyscyphine.

Die Dasyscyphine wurden von T. ANKE und H. ANKE. aus dem Ascomyceten *Dasyscyphus Niveus* (Schneeweißes Haarbecherchen) isoliert^{[33],[34]}. Er wächst auf verrottendem Holz von Eichen oder Buchen in nordamerikanischen, neuseeländischen und europäischen

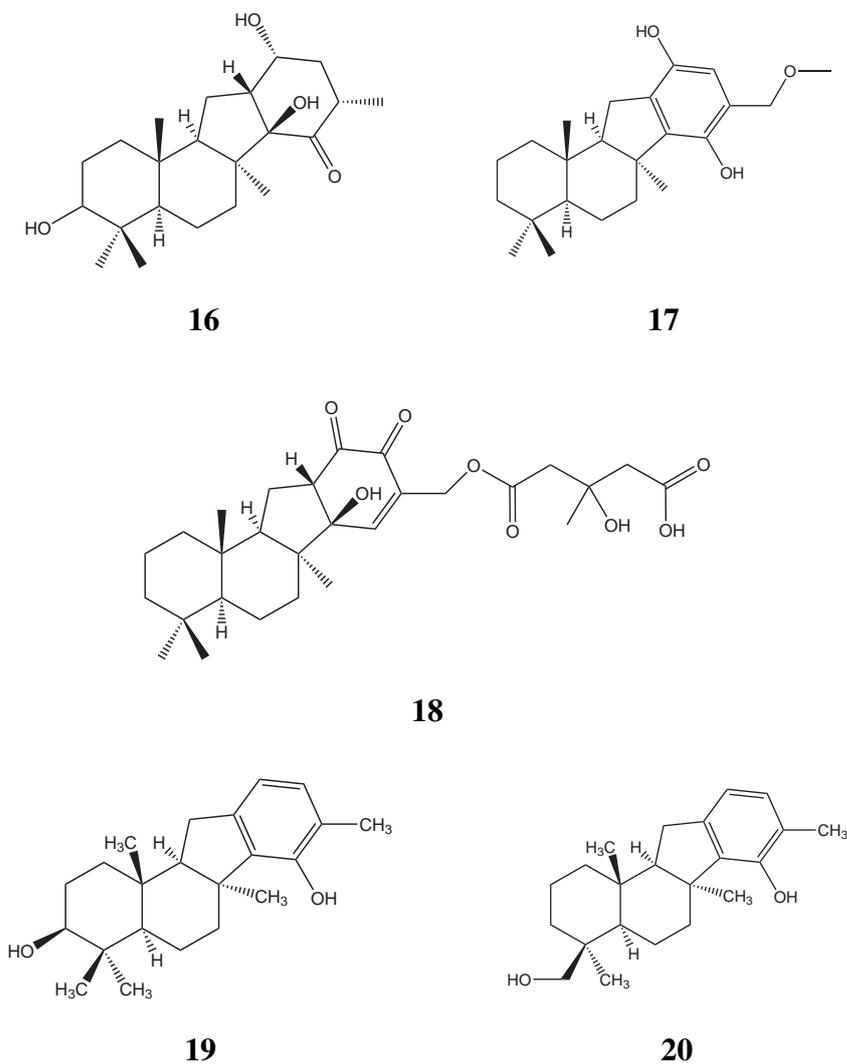


Abbildung 1.9: Dasyscyphine

sumpfigen Wäldern^[35]. In den ersten Arbeiten wurden die Dasyscyphine A-C isoliert^[33], von denen Dasyscyphin A **16** zwar keine biologische Aktivität zeigte, die Dasyscyphine B **17** und C **18** hingegen zeigten Cytotoxizität gegen humane Zelllinien und eine schwache antibiotische Wirkung. Nachdem auch die Dasyscyphine D **19** und E **20** isoliert worden waren, wurden diese ebenfalls auf ihre biologische Aktivität getestet. Wie das bereits vorher genannte Caripyrin

1 zeigten auch diese beiden Verbindungen starke Effektivität gegen *Magnaporthe grisea*. Verbindung **19** zeigte bereits mit einer Konzentration von 20 $\mu\text{g/mL}$ eine Komplettinhibierung der Konidienkeimung von *Magnaporthe grisea*, Verbindung **20** war etwas weniger aktiv und zeigte in einer Konzentration von 25 $\mu\text{g/mL}$ eine Komplettinhibierung^[34]. Auch für diese Verbindungen, speziell für das etwas aktivere Dasyscyphin D, besteht also Bedarf nach einer Totalsynthese. T. ANKE formulierte diesbezüglich die Hypothese, die Dasyscyphine könnten sich aus einem Driman-Gerüst und einem Derivat der Benzoesäure zusammensetzen^[36].

Die Drimane **21** gehören, wie die zu ihnen spiegelbildlichen Iresane **22**, zu der Gruppe der Bicyclofarnesole. Für ihre biogenetische Bildung wird eine Cyclisierung von Farnesylpyrophosphat angenommen^[37].

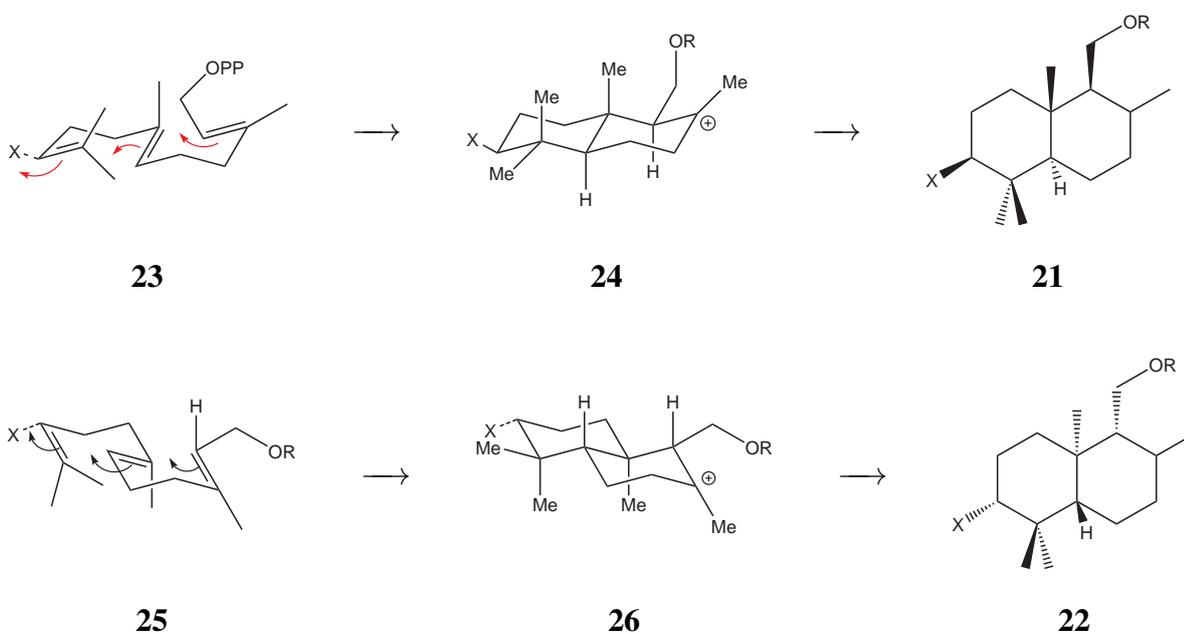


Abbildung 1.10: Biogenetische Bildung von Drimanen und Iresanen

Diese Cyclisierung gelingt durch einen elektrophilen Angriff an der terminalen Doppelbindung oder dem entsprechenden Epoxid.

Das Wissen um die Bildung der Drimane durch Cyclisierung und die von ANKE formulier-

Die Hypothese stellt einen vielversprechenden Ansatzpunkt für eine Totalsynthese dar. Diese Synthese, die im späteren Verlauf dieser Arbeit ausführlicher besprochen wird, benötigt ein Epoxyfarnesol als Seitenkette eines entsprechend substituierten Aromaten, durch dessen Epoxid-Öffnung eine Ringschlussreaktion ausgelöst werden könnte, die das an den Aromaten anellierte Drimangerüst liefert. Einer der Schlüsselschritte ist hierbei die Synthese eines terminalen Epoxids, die nach bisherigen Standardverfahren recht aufwendig ist, für die es aber unter Umständen eine neue Alternative gibt.

Ein neuer Zugang zu 6,7-Epoxygeraniol?

6,7-Epoxygeraniol ist ein interessantes, aber nicht leicht zugängliches Molekül.

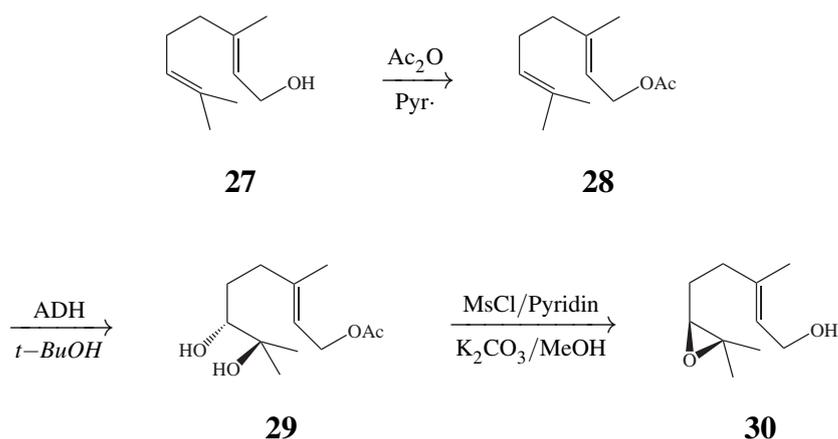


Abbildung 1.11: Bisherige Epoxidierung von Geraniol

Das Reaktionsschema zeigt, dass die Synthese des Geraniolepoxids bisher mit erheblichen Aufwand verbunden ist^{[38],[39]}. Erst wird die Hydroxylgruppe von Geraniol **27** zum Acetat **28** umgesetzt. Im zweiten Schritt wird die endständige Doppelbindung zum Diol **29** oxidiert. Daraus wird das Epoxid erzeugt. Zuletzt wird die Schutzgruppe entfernt und man erhält **30**. Die Arbeiten, die M. NEGRU im Rahmen ihrer Dissertation durchgeführt hat, haben nun einen Weg aufgezeigt, auf dem diese Synthese auf einen Schritt verkürzt werden kann^[40].

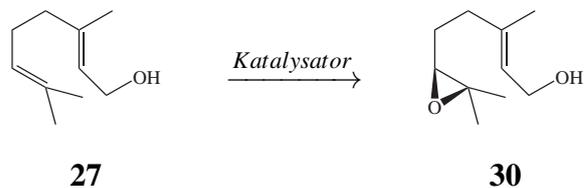


Abbildung 1.12: Neue Epoxidierung von Geraniol

Die in Abbildung 1.12 gezeigte Reaktion erzeugt selektiv ein terminales Epoxid. Dies könnte ein Schlüsselschritt einer potentiellen Synthese von Dasyscyphin D sein, wenn es gelingt, die Farnesyl-Seitenkette am Aromaten ebenfalls terminal zu epoxidieren. Bei der Substanz, die in der Reaktion zur Synthese von 6,7-Epoxygeraniol als Katalysator verwendet wird, handelt es sich um ein planar-chirales Cyclophan-carbaldimin:

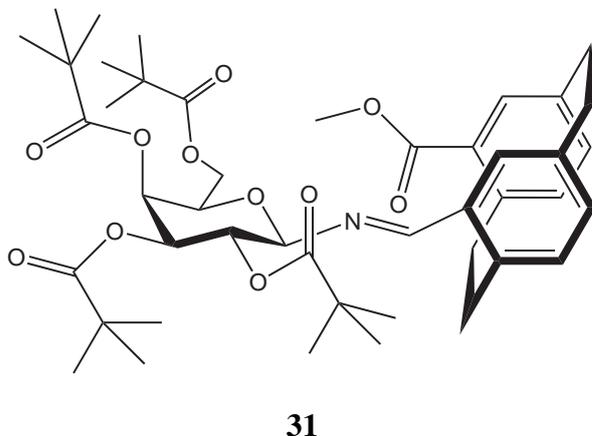


Abbildung 1.13: Katalysator für die Geraniolepoxidierung

Wie die Bezeichnung Cyclophan-carbaldimin schon nahelegt, besteht der Katalysator aus einem Kohlenhydratbaustein und einem Paracyclophanbaustein. Auf diese Bausteine, ihre Eigenschaften und ihre Verwendungsmöglichkeiten, zum Beispiel in der asymmetrischen Synthese, wird im Folgenden eingegangen.

1.4 Paracyclophane

Der erste Baustein der verwendeten Aldimin-Katalysatoren auf den nun eingegangen werden soll, ist das Cyclophanderivat. Die Bezeichnung Cyclophan als Synonym für überbrückte Aromaten setzt sich zusammen aus den Begriffen Cyclo, Phenyl und Alkan^[41]. Weiterhin werden mittlerweile auch die von LÜTTRINGHAUS^[42] bearbeiteten Ansa-Verbindungen zu den Cyclophanen gezählt. Im klassischen Sinne bestehen die [m.n]-Cyclophane aber aus übereinanderliegenden Benzolringen, welche mittels aliphatischer Reste ortho-, meta- oder paraständig verknüpft sind. Die in Klammern vorangestellten Variablen m und n geben dabei die Anzahl der Kohlenstoffatome in den verknüpfenden Brücken an. Weiterhin gibt die Anzahl der Variablen die Anzahl der Brücken wieder.

**32**

Abbildung 1.14: [2.2]-Paracyclophan

[2.2]-Paracyclophan **32**, welches durch zwei Ethanobrücken paraständig verklammert ist, stellt einen typischen Vertreter dieser Substanzklasse dar. Der erste Nachweis solcher Verbindungen gelang BROWN und FARTHING^[43] in den Pyrolyseprodukten des para-Xylols [Abbildung 1.15].

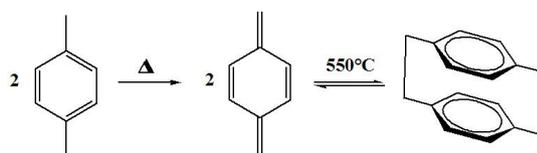


Abbildung 1.15: Darstellung von Paracyclophan

CRAM und STEINBERG erreichten 1951 gemeinsam die erste gezielte Synthese von [2.2]-Paracyclophan durch intramolekulare Wurtz-Kupplung, deren Ausbeute mit 2.1% allerdings recht spärlich war^[44]. Die Eigenschaften dieser Verbindung wurden seit der eher zufälligen Entdeckung durch BROWN und FARTHING Mitte des letzten Jahrhunderts intensiv untersucht (siehe Abbildung 1.16). Einige der besonderen Merkmale sind die starre Konformation,

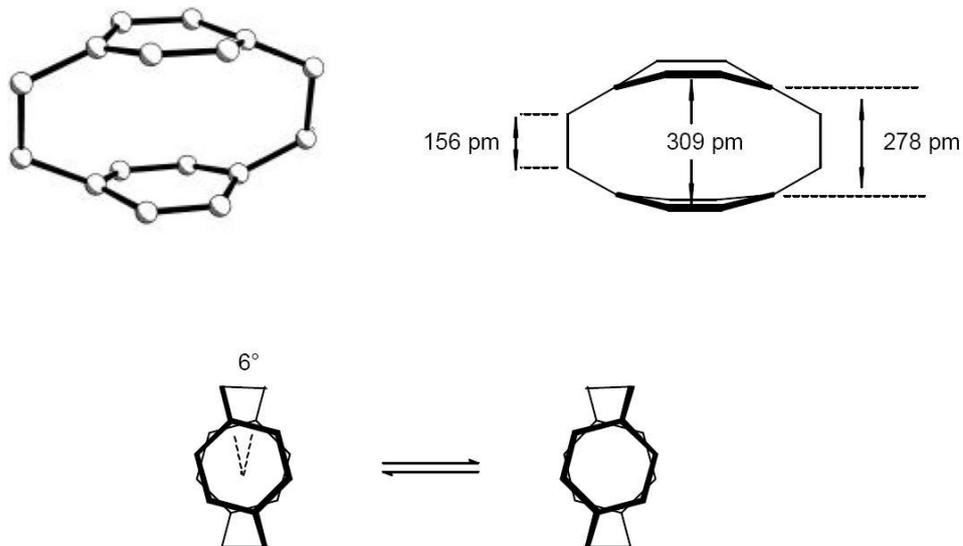


Abbildung 1.16: Eigenschaften von Paracyclophan

die elektronischen transannularen Effekte und die dreidimensionale Konformation, die die Phan-Gerüste im allgemeinen zur Ausbildung von Wirt-Gast-Wechselwirkungen befähigen und die Grundlage ihrer Anwendung als molekulare Bausteine darstellen^[45]. Die erwähnten transannularen Wechselwirkungen des [2.2]-Paracyclophans **32** werden durch die beiden Ethano-Brücken hervorgerufen, die die Benzolringe in eine einander zugewandte wannenförmige Konformation zwingen. Dies bewirkt, dass sich die π -Systeme der beiden Benzolringe bis auf 309 pm annähern (im Benzolkristall beträgt der Abstand 340 pm). Die Auswirkungen dieses Effektes wurden unter anderem an Hand von Charge-Transfer-Komplexen sowie der regioselektiven Steuerung der elektrophilen Zweitsubstitution eingehend untersucht^[46]. Aktuelle Cyclophanstudien konzentrieren sich vermehrt auf anwendungsbezogene Untersuchungen,

in denen versucht wird, sich die stereochemischen und/oder die geometrischen Eigenschaften von substituierten [2.2]-Paracyclophanen zunutze zu machen. Verbindungen, die sich vom [2.2]-Paracyclophan **32** ableiten, sind beispielsweise zur topochemischen Reaktionskontrolle in Lösung sowie in der asymmetrischen Synthese einsetzbar^{[47],[48]}. VÖGTLE untersuchte darüber hinaus Dendrimere mit terminalen chiralen [2.2]-Paracyclophan-Einheiten, deren Einsatz in der homogenen Katalyse denkbar wäre^[49].

1.4.1 Nomenklatur der Cyclophane

Im Allgemeinen verhindert der geringe Abstand der Benzolringe, der aus der Kürze der Ethylenbrücken resultiert, die Racemisierung durch Rotation enantiomerenreiner substituierter [2.2]-Paracyclophane. Ist die Brückenlänge bei substituierten [m.n]-Paracyclophanen größer als 3 Kohlenstoffatome, so lassen sich ihre Enantiomere bei Raumtemperatur hingegen nicht trennen. Allerdings findet auch für [2.2]-Paracyclophane bei Temperaturen ab 200 °C thermische Isomerisierung statt, die über einen diradikalischen Mechanismus verläuft:

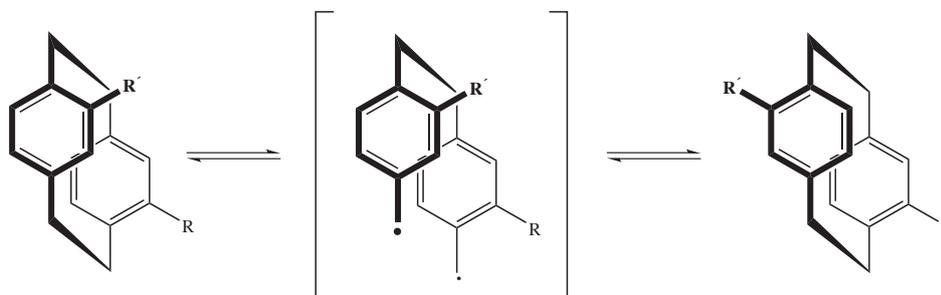


Abbildung 1.17: Thermische Isomerisierung von [2.2]-Paracyclophan

Über diesen radikalischen Mechanismus können mehrere Substitutionsmuster gebildet werden, die im mittleren Teil der Abbildung 1.18 dargestellt sind.

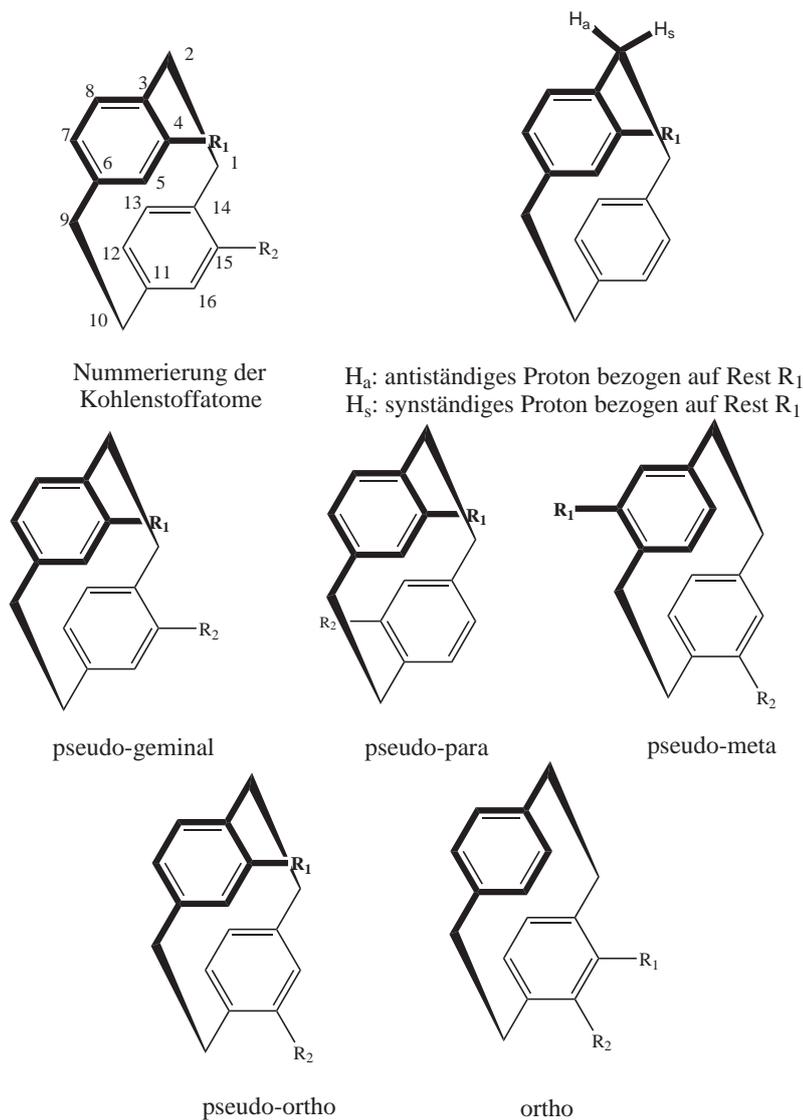


Abbildung 1.18: Nomenklatur der Paracyclophane

Wie bereits erwähnt, führt eine Reduzierung der Brücken-Kohlenstoffatome dazu, dass die Rotation der Aromaten relativ zueinander gehindert ist, wodurch die Konformationsisomere in Konfigurationsisomere übergehen^[46]. Trennt man die Enantiomere, erhält man Verbindungen, die ungewöhnlich hohe Drehwerte von mehreren hundert Grad aufweisen können. Weiterhin konnte für monosubstituierte [2.2]-Paracyclophane ein linearer Zusammenhang zwischen Drehwert und Polarisierbarkeit der Substituenten gezeigt werden^[50].

1.4.2 Molekül-Symmetrie

Die Chiralität von Molekülen, die ein asymmetrisches Kohlenstoffatom besitzen, ist üblicherweise leicht zu bestimmen. Weitaus komplizierter ist die Erkennung axial oder planar chiraler Moleküle. Die Symmetriebetrachtung ist die Grundlage zur Klärung des stereochemischen Verhaltens komplexer Strukturen. Chiralität ist nicht die Folge des Fehlens jeglicher Symmetrie, sondern des Fehlens bestimmter Symmetrieelemente. Zur Beurteilung ergibt sich folgender wichtiger Grundsatz^[51]:

Ein Molekül ist dann chiral, wenn es keine höheren Symmetrieelemente wie Drehspiegelachse, Spiegelebene und Inversionszentrum aufweist; d.h. Moleküle, die nur n-zählige Drehachsen enthalten, sind chiral.

Moleküle mit planarer Chiralität

Es gibt nur eine geringe Anzahl an Substanzklassen, die Moleküle mit planarer Chiralität hervorbringen. Zu erwähnen sind [n]Annulene, trans-Cycloalkene, Ansa-Verbindungen, Ferrocene, und die in dieser Arbeit verwendeten [m.n]-Cyclophane. Einige exemplarische Vertreter der jeweiligen Substanzklasse sind in Abbildung 1.19 dargestellt^[52]:

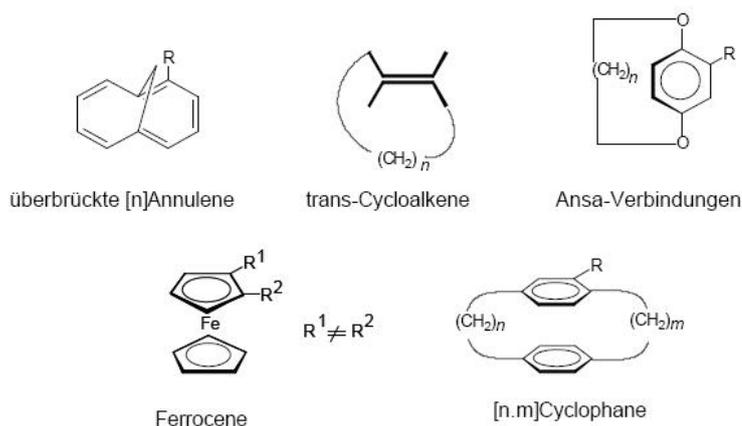


Abbildung 1.19: Moleküle mit planarer Chiralität

1.4.3 Bestimmung der absoluten Konfiguration von [2.2]-Paracyclophanen

CIP-System

Zur Erleichterung der Verständigung müssen Enantiomere eindeutig spezifiziert werden. Hier hat sich das erstmals 1951 beschriebene Nomenklatorsystem von CAHN, INGOLD und PRELOG (CIP-Regeln) etabliert^[53]. Die ersten Auswahlregeln für axiale und planare Chiralität wurden 1956 in einer weiteren Abhandlung vorgestellt, im Jahr 1966 weiter verfeinert und teilweise grundlegend verändert.^{[54],[55]} Zur Festlegung der Konfiguration planar chiraler Moleküle im CIP-System muss zunächst eine Referenzebene bestimmt werden. Bei den [2.2]-Paracyclophanen definiert man eine der in Abbildung 1.20 gezeigten Ebenen, in der formal die Benzolringe liegen (die wie in Abbildung 1.16 gezeigt gerade nicht exakt in einer Ebene liegen) als Referenzebene.

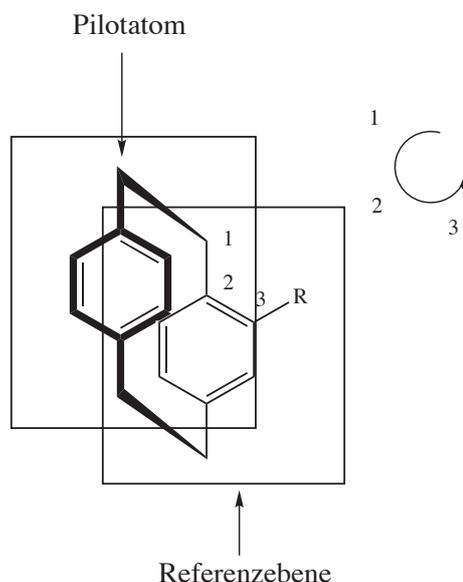


Abbildung 1.20: Referenzebene

Von den beiden Ebenen definiert man diejenige als Referenzebene, in der möglichst viele Atome liegen. Ist das Cyclophan nur einfach substituiert, so ist die Ebene, die den Substi-

1 Einleitung

tuenten trägt, die Referenzebene. Im nächsten Schritt folgt die Bestimmung des Pilotatoms. Dieses Leit- oder Pilotatom ist das Atom mit höchster Priorität, das direkt mit einem Atom aus der Referenzebene verbunden ist. Das Pilotatom gibt bei Chiralitätsbestimmungen an, von welcher Richtung das Molekülmodell betrachtet wird. Alle Atome, die zur Bestimmung der Chiralität herangezogen werden, liegen hierbei ausschließlich in der Referenzebene. Dabei besitzt das Atom, das mit dem Pilotatom verbunden ist, definitionsgemäß die höchste Priorität und ist Beginn der Chiralitätssequenz. Anschließend folgt man den Atomen entlang der Ebene (sind mehrere Atome verknüpft, so wird die Priorität nach den (*R/S*)-Standardregeln festgelegt).

Es sei an dieser Stelle erwähnt, dass das Interesse an Cyclophanen innerhalb der letzten fünfzehn Jahre stark zugenommen hat, wodurch es zu einer erneuten Diskussion (1998, PYE und ROSSEN) über die Verwendung der CIP-Regeln auf planar-chirale Moleküle kam^[56].

Da die in dieser Arbeit verwendeten [2.2]-Paracyclophane mit dem CIP-System eindeutig zu benennen sind, wird ausschließlich dieses verwendet.

1.5 Kohlenhydrate in der stereoselektiven Synthese

Der in Abbildung 1.13 vorgestellte Katalysator **31** soll in der asymmetrischen Synthese eingesetzt werden. Für eine asymmetrische Induktion ist die Überführung ursprünglich homotoper Seiten einer achiraler Funktionalität in heterotope bzw. diastereotope Seiten^[57] eine Grundvoraussetzung. Damit einhergehend ist eine Unterscheidung der räumlichen und/oder elektronischen Umgebung, die zu einer bevorzugten Bildung nur eines Produktes führt. Dabei handelt es sich um das Produkt, welches die niedrigste Aktivierungsenergie auf der Reaktionskoordinate durchläuft. Man kann dies auszunutzen, indem man die Eigenchiralität eines Substrates zur Bildung neuer Chiralitätszentren verwendet. Weiterhin besteht die Möglichkeit, gegebene Stereozentren umzufunktionalisieren (ex-chiral-pool-Synthese)^[58].

Wird eine chirale Hilfsgruppe in ein Substrat über eine kovalente oder ionische Bindung eingeführt, so spricht man von einem Auxiliar. Die entstehenden Diastereomere können, im Gegensatz zu den bei Verwendung von chiralen Katalysatoren entstehenden, schwer trennbaren Enantiomergemischen, in der Regel auf konventionelle Weise, wie zum Beispiel durch Säulenchromatographie, voneinander getrennt werden. Eine enantiomerenreine Verbindung erhält man durch die Abspaltung des Auxiliars.

Auch wenn es Schwierigkeiten bei der Trennung der Enantiomere gibt, so hat sich dennoch auch die Synthese mit chiralen Katalysatoren inzwischen als sehr effizient herausgestellt, vorausgesetzt die Enantiomerenüberschüsse liegen im Bereich der 90 - 100%-Marke. Nachteile dieser Katalyse liegen in der zum Teil aufwändigen Synthesen der enantiomerenreinen Liganden, und oft in der Toxizität der eingesetzten Metallionen. Die Biokatalyse^[59] und die Organokatalyse^[60] haben sich hingegen als besonders elegant erwiesen. Beide kommen ohne den Zusatz von Metallen aus und bewirken oft hervorragende asymmetrische Induktionen. Daher stehen sie im Fokus der aktuellen Forschung. Für eine solche Organokatalyse eignen sich auch die in dieser Arbeit verwendeten Cyclophan-carbaldimin-Katalysatoren. Wie bereits erwähnt, ist der zweite Baustein, aus denen die Katalysatoren **31** und **33** aufgebaut sind, ein Kohlenhydrat. Auch Kohlenhydrate lassen sich in der auxiiilarvermittelten chiralen Synthese

1 Einleitung

einsetzen^[61]. Selten aber haben Kohlenhydrate bislang Verwendung als chirale Liganden in der enantioselektiven Katalyse gefunden. Sie gelten auf Grund ihrer polyfunktionellen Natur als zu komplex, um mit vertretbarem Aufwand Liganden aus ihnen bilden zu können, die die Anforderungen an ein leistungsfähiges Katalysatorsystem erfüllen^[62]. Dennoch wurde für diese Arbeit die Verwendung von Glycosylaminen angestrebt. Bei Glycosylaminen handelt es sich um chirale, cyclische Aminoacetale, deren Stickstofffunktion in die zu synthetisierende Zielstruktur eingebracht werden kann. Eine große Stabilität und hohe chirale Induktionen in chemischen Prozessen weisen dabei besonders die *O*-pivaloylgeschützten Glycosylamine auf.

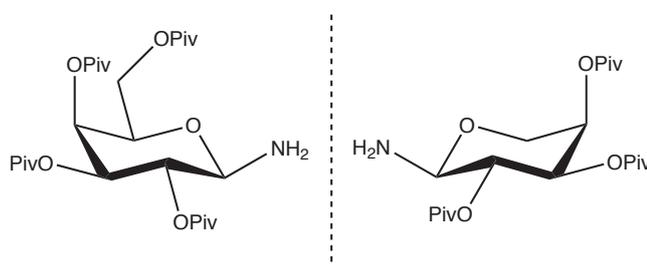


Abbildung 1.21: Gegenüberstellung Galactosylamin-Arabinosylamin

Die Gegenüberstellung von *D*-Galactosylamin und *D*-Arabinosylamin [Abbildung 1.21] verdeutlicht, dass *D*-Arabinosylamin, obwohl es ebenfalls zur *D*-Reihe der Kohlenhydrate gehört, annähernd das Spiegelbild von *D*-Galactosylamin ist. Die Verwendung des *D*-Galactosylamins erlaubt daher zum Beispiel in einer UGI-Vierkomponentenkondensation die stereoselektive Bildung von (*R*)-konfigurierten Aminosäureamiden, die Verwendung von *D*-Arabinosylamin hingegen die stereoselektive Bildung von (*S*)-konfigurierten Aminosäureamiden^[63]. Neben diesem direkten Einsatz der Zucker als Auxiliare, lassen sie sich, wie bereits angeführt, auch als Baustein für Katalysatoren verwenden, die dann selektive Reaktionen katalysieren. Für eine solche selektive Katalyse sind auch die beiden bereits erwähnten, in dieser Arbeit behandelten, *N*-Glycosyl-[2.2]-paracyclophan-4-carbaldimine geeignet.

Als ein weiteres Anwendungsbeispiel der beiden Organokatalysatoren des Typs der *N*-Glycosyl-[2.2]-paracyclophan-4-carbaldimine lässt sich die Cyanhydrinsynthese nennen. Auf diese vielseitig einsetzbare Stoffklasse soll im folgenden Kapitel eingegangen werden.

1.6 Cyanhydrine

Die Carbonylgruppe ist in der präparativen organischen Chemie von außerordentlicher Bedeutung. Neben der Umsetzung mit Alkoholen zu Acetal- oder Halbacetalstrukturen oder der Reaktion mit Aminen zu Schiffschen Basen oder Enaminen können zahlreiche weitere Nucleophile die Carbonylgruppe angreifen. Besonders wichtig sind hierbei Kohlenstoff-Nucleophile, da man auf diesem Wege neue C-C-Bindungen bilden kann.

An dieser Stelle sei Blausäure als Beispiel angeführt. HCN addiert sich an Carbonylverbindungen, wodurch α -Hydroxynitrile gebildet werden, die auch Cyanhydrine^[64] genannt werden:

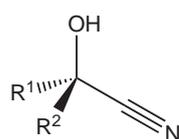


Abbildung 1.22: Allgemeine Cyanhydrinformel

Der Mechanismus, der der Cyanhydrinbildung zugrunde liegt, beginnt mit einem nukleophilen Angriff des freien Elektronenpaares des Kohlenstoffatoms des Cyanid-Ions auf das positiviertete C-Atom der Carbonylfunktion und endet mit einer Protonierung des O-Atoms:

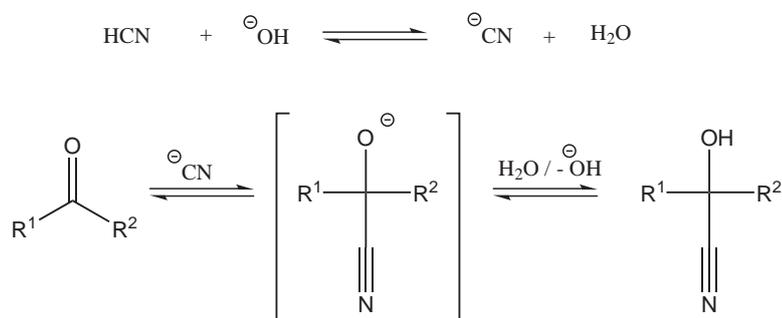


Abbildung 1.23: Allgemeine Cyanhydrinsynthese

1 Einleitung

Durch Basen kann die Reaktion leicht umgekehrt werden, da Basen das Gleichgewicht durch Entzug der Protonen auf die Seite der freien Cyanid-Ionen verschieben.

Da die Nitrilgruppe der Cyanhydrine durch weitere Reaktionen leicht umgewandelt werden kann, sind Cyanhydrine wichtige Zwischenprodukte in der organischen Synthese. So resultiert aus der Hydrolyse eines Cyanhydrins eine Carbonsäure, die Reduktion des Nitrils liefert ein Amin:

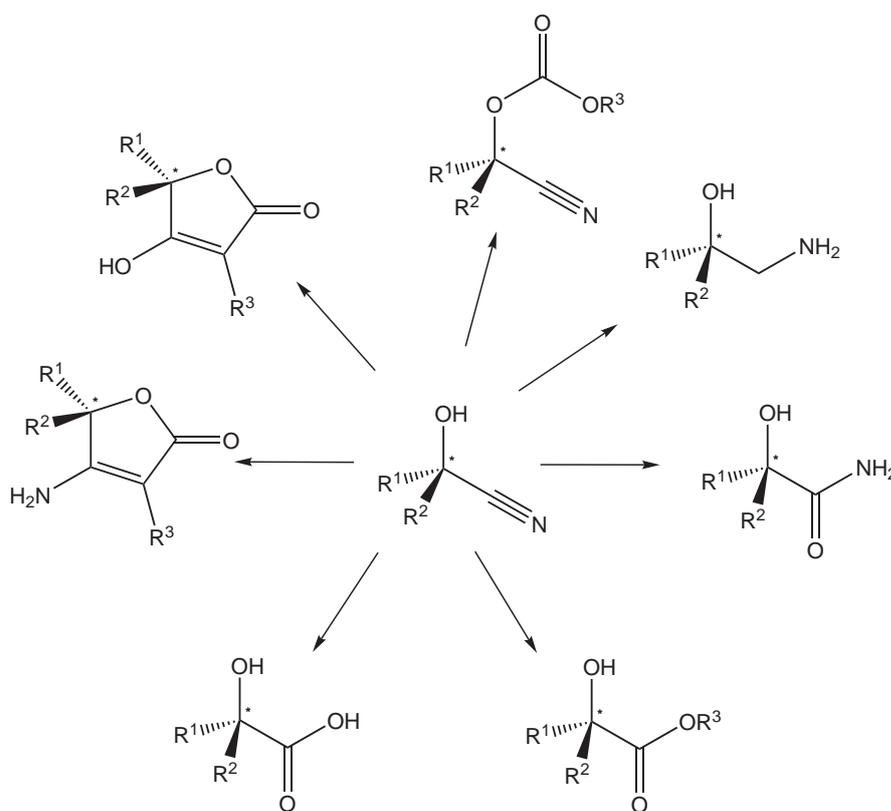


Abbildung 1.24: Cyanhydrine als vielseitige Synthesewegzwischenprodukte

Wie die Abbildung zeigt, entstehen bei der sauren Hydrolyse von Cyanhydrinen α -Hydroxy-carbonsäuren. Viele Vertreter der α -Hydroxy-carbonsäuren kommen als sogenannte Frucht-

säuren natürlich vor, so zum Beispiel die Milchsäure **34**, die Glykolsäure **35** und die Äpfelsäure **36**.

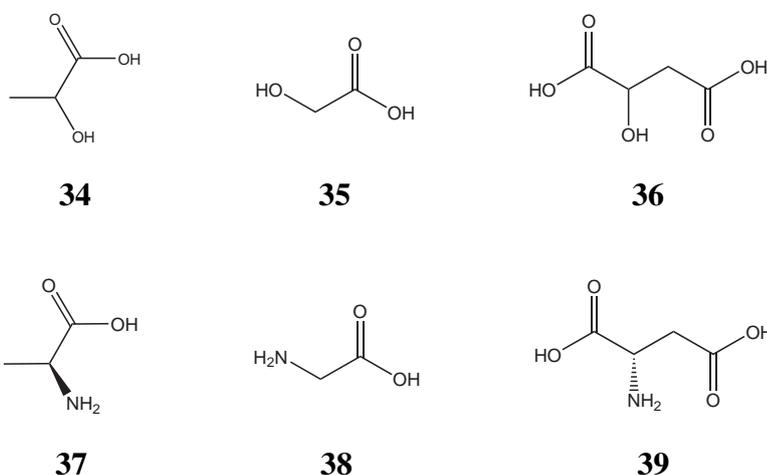


Abbildung 1.25: Drei α -Hydroxy-carbonsäuren und ihre Aminosäurenanaloga

Diese drei Verbindungen stellen jeweils das Hydroxyanalogon der Aminosäuren Alanin **37**, Glycin **38** und der Asparaginsäure **39** dar. Weiterhin sind auch aromatische α -Hydroxy-carbonsäuren wie zum Beispiel Mandelsäure **40** auf diese Weise zugänglich.

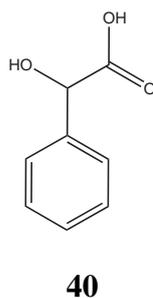


Abbildung 1.26: Aromatische α -Hydroxy-carbonsäure aus Cyanhydrinen

Wegen der in Abbildung 1.24 skizzierten weitreichenden Umsetzungsmöglichkeiten der Cyanhydrine und der dadurch zugänglichen Vielzahl von Substanzen, wurde die Cyanhydrinsynthese in dieser Arbeit als lohnendes Katalyseziel ins Auge gefasst.

1.7 Katalyse

Nachdem in den vorangegangenen Abschnitten die chemischen Klassen der beiden Katalysator-Bausteine vorgestellt und auf die Substanzklassen potentieller Zielstrukturen eingegangen wurde, soll nun noch der Prozess der Katalyse kurz erläutert werden.

Viele Reaktionen lassen sich durch den Zusatz einer weiteren Substanz beschleunigen. Diese als Katalysator bezeichnete Substanz geht unverändert aus der eigentlichen Reaktion wieder hervor. Der reaktionsbeschleunigende Effekt des Katalysators beruht auf einer Wechselwirkung mit mindestens einem der eigentlichen Reaktionsausgangsstoffe. Der Katalysator reagiert dabei mit einem der Ausgangsstoffe zu einem reaktiven Zwischenprodukt, welches sich unter Rückbildung des Katalysators zu den eigentlichen Produkten umsetzt.^[65] Durch dieses reaktive Zwischenprodukt wird ein neuer Reaktionspfad zum Produkt zugänglich, der eine geringere Aktivierungsenergie benötigt als die eigentliche, nicht katalysierte Reaktion. Hierbei gilt es zu beachten, dass die energetischen Beziehungen zwischen den Ausgangsstoffen (Edukt(e)) und den Endstoffen (Produkt(e)) erhalten bleiben.

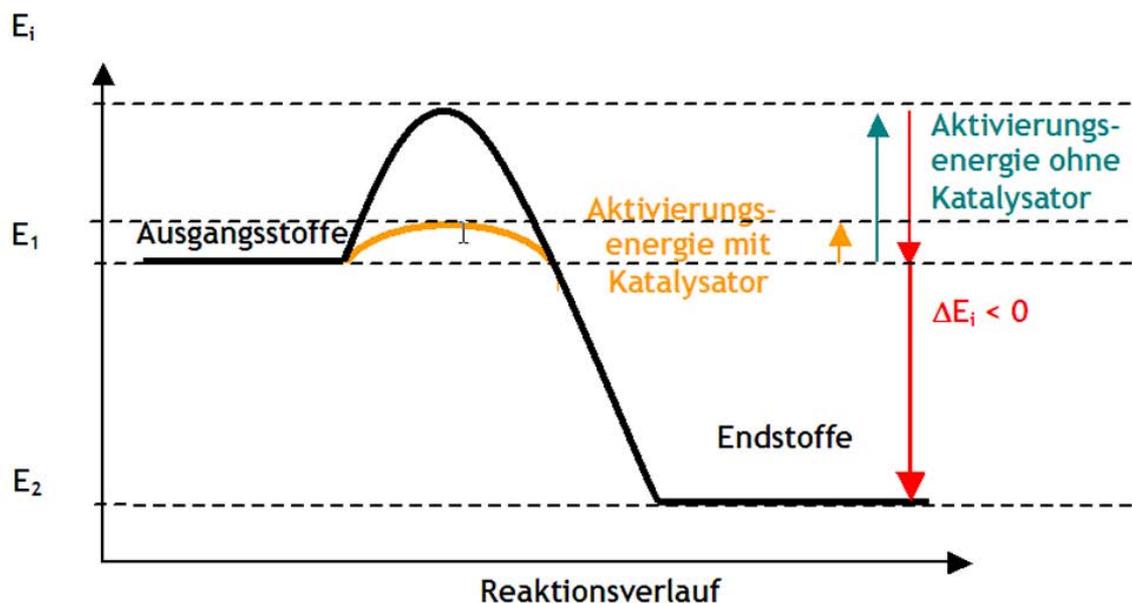


Abbildung 1.27: Energiediagramm chemischer Reaktionen

Dementsprechend hat der Katalysator keinen Einfluss auf die Lage des Gleichgewichtes einer Reaktion. Er geht also nur in die Geschwindigkeitsgleichung der Reaktion ein, nicht aber in die stöchiometrische Gleichung der Reaktion.

Der Anspruch, eine Reaktion zu beschleunigen, ist allen Katalysereaktionen gemein. Sie unterscheiden sich aber in ihrer präparativen Durchführung. Eine Unterteilung der Katalysevorgänge kann daher nach diversen Kriterien erfolgen, so zum Beispiel nach den beteiligten Phasen oder der Funktionsweise der eingesetzten Katalysatoren.

Von einer *homogenen Katalyse* spricht man, wenn Katalysator und Substrat in der gleichen Phase vorliegen, als *heterogene Katalyse* bezeichnet man es, wenn Katalysator und Substrat in unterschiedlichen Phasen vorliegen. Weiterhin unterscheidet man die *Phasentransfer-Katalyse*. In dieser spielen Transportvorgänge eine entscheidende Rolle, da der Katalysator oder ein Substrat während der Reaktion die Phase wechselt. Auch eine Unterscheidung der Katalysen nach Art der katalysierten Reaktion ist gängig. So spricht man zum Beispiel von Oxidations- oder Hydrierkatalysen.

Neben dieser Unterteilung der Katalysen auf Grund der Phasen, in denen einzelne Reaktionskomponenten vorliegen, oder der chemischen Reaktion, die katalysiert wird, lassen sich, wie bereits angeführt, auch Eigenschaften des Katalysators als Auswahlkriterien heranzuführen. Dabei unterscheidet man je nach Art des Katalysators Übergangsmetallkatalyse, Säure-Base-Katalyse oder Biokatalyse. Wenn die Produkte einer katalytischen Reaktion stereochemische Eigenschaften aufweisen, so wird dies diastereo- oder enantioselektive Katalyse genannt.^[66] Reaktionen, die einzig mit Hilfe organischer Moleküle katalysiert werden, die keine Metalle enthalten, sondern nur aus leichten Hauptgruppenelementen bestehen, werden als Organokatalysen bezeichnet. Dabei reagiert der Katalysator mit einem Substrat zunächst unter Bildung einer kovalenten Bindung. Eines der bekanntesten Beispiele ist die enantioselektive Prolin-Katalyse (Abbildung 1.28)^[67]. In dieser bildet Prolin **41** als sekundäres Amin mit einer Carbonylverbindung ein Enamin, welches im tautomeren Gleichgewicht mit seinem Iminium-Ion steht. In beiden Formen kann der entstehende Komplex eine Reihe von Reaktionen eingehen,

1 Einleitung

so zum Beispiel Aldol-Additionen oder Knoevenagel-Reaktionen.

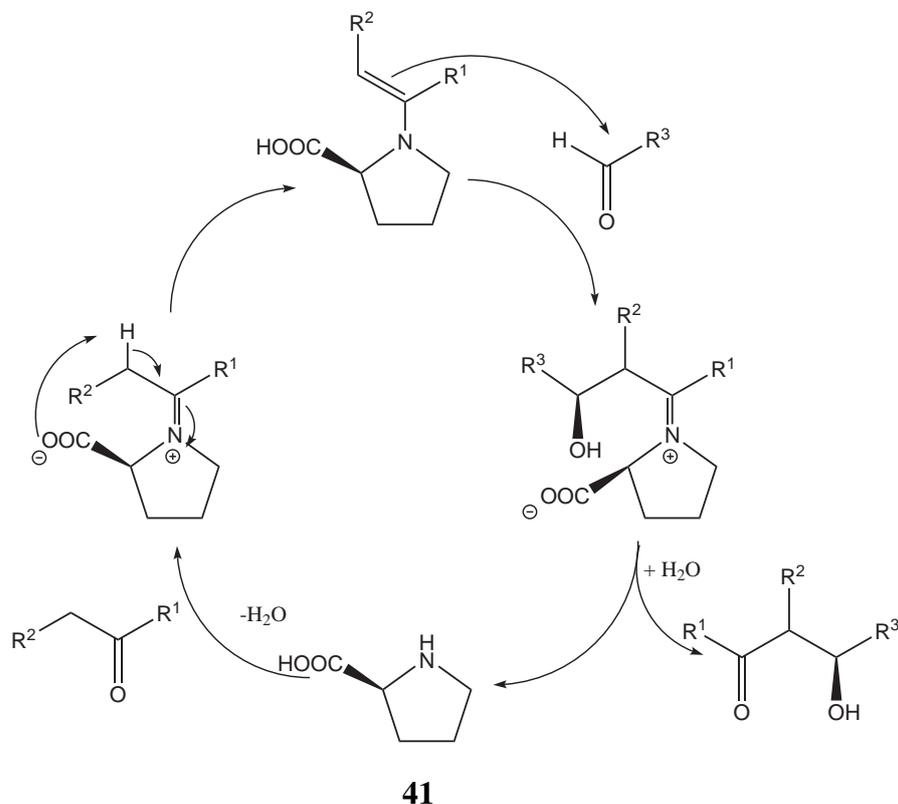


Abbildung 1.28: Zyklus einer Prolin-Kataylse

Wie dieses Beispiel, so gehört auch die von KUNZ vorgestellte enantioselektive Strecker-Reaktion zu den Organokatalysen^[68]. Die Katalysatoren dieser Veröffentlichung sind Grundlage dieser Arbeit. Die Vielseitigkeit dieser Katalysatoren beruht dabei sowohl auf den präparativ leicht zu beeinflussenden Aufbau, wodurch eine Einflussnahme auf enantioselektive Reaktionen möglich sein sollte, sowie der Verwendung als reine Organokatalysatoren, wie auch ihrer Verwendung unter Zuhilfenahme von Übergangsmetallen.

2 Zielsetzung

Entwicklung eines Katalysator-Paares für die enantioselektive Katalyse

Naturstoffe bilden, wie bereits erwähnt, eine wichtige Basis für die pharmazeutische Industrie und den Pflanzenschutz. Sie dienen in diesen Bereichen als Leitstrukturen oder direkt als Wirkstoffe. Eine enantiomerenreine Gewinnung der Stoffe ist in diesem Zusammenhang von besonderer Bedeutung. Eine Möglichkeit, enantiomerenreine Stoffe zu synthetisieren, bildet die enantioselektive Katalyse. Sie ermöglicht es mitunter, komplizierte oder langwierige Reaktionen zur Herstellung enantiomerenreiner Stoffe zu vereinfachen. An dieser Stelle sei nochmals an das Beispiel der Geraniolepoxid-Synthese (siehe Abbildung 1.11 und Abbildung 1.12) aus der Einleitung erinnert. Der in dieser Beispielsynthese verwendete Katalysator **31** gehört zu den Cyclophan-carbaldimen. Ziel einer enantioselektiven Katalyse ist es selbstverständlich, ein Enantiomer im Überschuss zu bilden. Sinnvoll ist es hierbei, eine Möglichkeit zu haben, mit der man gezielt das Enantiomer wählen kann, welches man im Überschuss synthetisieren möchte. Aus diesem Grund ist ein erstes Ziel dieser Arbeit gewesen, neben der Synthese und Anwendung von **31** auch einen Katalysator darzustellen, der möglicherweise gerade die Bildung des spiegelbildlichen Produktes in der Synthese begünstigt. Hierfür wurde Katalysator **33** ausgewählt. Bei der Gegenüberstellung der beiden Katalysatoren (Abbildung 2.1) erkennt man, dass es sich um pseudo-Enantiomere handelt. Sie unterscheiden sich lediglich in der fehlenden Seitenkette an der C-5 Position der Arabinose, die in diesem Katalysator das Galactose-Grundgerüst ersetzt. Beiden gemeinsam ist der Paracyclophanbaustein, der an einem Ring über eine Imin-Bindung an das jeweilige Kohlehydrat gekuppelt ist und an dem anderen Ring eine Methoxy-Gruppe trägt.

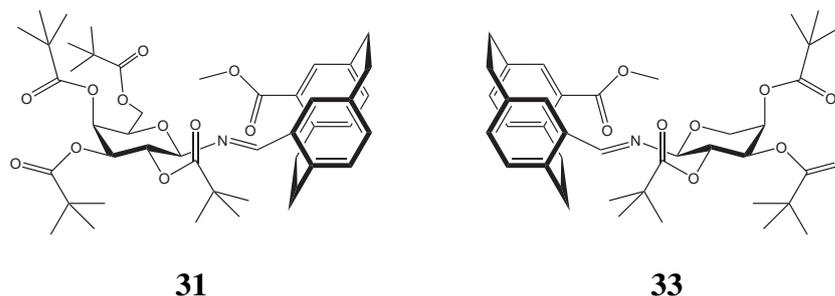


Abbildung 2.1: Gegenüberstellung der beiden Cyclophan-carbaldimin-Katalysatoren

Mit der enantioselektiven Epoxidierung und der enantioselektiven Strecker-Reaktion^[68] sind zwei potentielle Anwendungsgebiete bereits bekannt. Die enantioselektive Katalyse sollte aber auch in der praktischen Anwendung in der Naturstoffsynthese getestet werden. Dazu sind die Synthesen von Dasyscyphin D **19** und Caripyrim **1** als potentielle Synthesen ins Auge gefasst worden.

Naturstoffsynthesen über enantioselektive Epoxidierung als Schlüsselschritt

Betrachtet man die beiden Naturstoffe Dasyscyphin D **19** und Caripyrim **1**, so ist das entscheidende Strukturmerkmal innerhalb der Synthese nicht sofort bei beiden erkennbar.

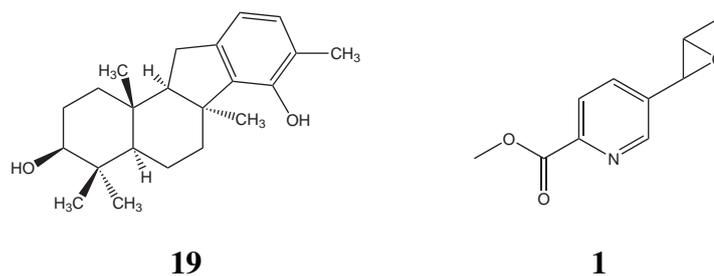


Abbildung 2.2: Synthesekandidaten für enantioselektive Epoxidierung

Erst die Betrachtung der ersten Retrosynthesestufe für das Dasyscypin D macht deutlich, dass es sich auch hier, wie beim Caripyrim um das Epoxid handelt.

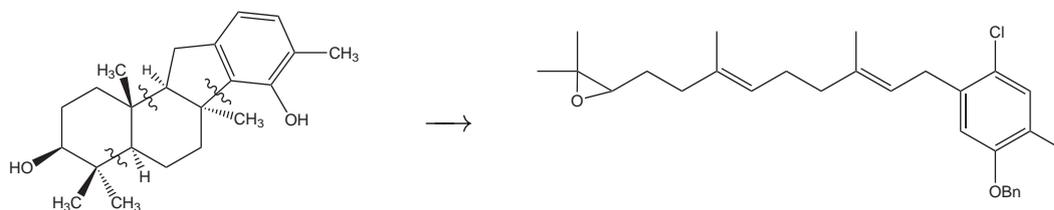


Abbildung 2.3: Retrosynthese Dasyscypin D

Sowohl die Synthese von Dasyscypin D als auch die von Caripyrim, wenn möglich mit enantioselektiver Epoxidierung, sind ein weiteres Ziel dieser Arbeit. Dabei kann Caripyrim als Versuchsobjekt betrachtet werden. Aufgrund seiner elektronenarmen Doppelbindung, die es zu epoxidieren gilt, ist es mit anderen Substanzen, an denen die Cyclophan-carbaldimine als Katalysatoren getestet wurden, nicht vergleichbar.

Da mit der enantioselektiven Epoxidierung und der enantioselektiven Strecker-Reaktion bereits zwei Anwendungsmöglichkeiten der Cyclophan-carbaldimin-Katalysatoren bekannt sind, kommen vielleicht auch noch weitere Anwendungsmöglichkeiten in Betracht. Eine mit der enantioselektiven Strecker-Reaktion verwandete Reaktion, die sich hierbei als mögliche Modellreaktion anbietet, ist die enantioselektive Cyanhydrinsynthese.

Enantioselektive Cyanhydrinsynthese

Die enantioselektive Cyanhydrinsynthese empfiehlt sich nicht nur auf Grund ihrer Ähnlichkeit zur selektiven Strecker-Reaktion als weiteres Feld für die Erprobung der Katalysatoren. Vielmehr sind die α -Hydroxynitrile, wie die Cyanhydrine auch genannt werden, besonders deshalb von großem Interesse, weil sie sich leicht zu den verschiedensten Substanzklassen

2 Zielsetzung

umsetzen lassen. Dies macht sie auch für die chemische Industrie besonders interessant^[69]. Deshalb ist die enantioselektive Synthese von Cyanhydrinen mit einem möglichst hohen Enantiomerenüberschuss, ein weiterer Teil dieser Untersuchungen.



Abbildung 2.4: Allgemeines Reaktionsschema der selektiven Cyanhydrinsynthese

Neben der Synthese einzelner Cyanhydrine liegt das Augenmerk in diesem Teil der Arbeit auch darauf herauszufinden, welcher der beiden Katalysatoren welches Enantiomer im Überschuss bildet, um so eventuell Rückschlüsse auf den Reaktionsmechanismus ziehen zu können.

3 Allgemeiner Teil

Im folgenden Abschnitt sollen die Synthese der Katalysatoren, Retrosynthesen und Synthesen der beiden Naturstoffe Caripyrin **1** und Dasyscyphin D **19** sowie allgemeine Arbeitsvorschriften zur Cyanhydrinsynthese vorgestellt und Ergebnisse betrachtet werden. Ausführliche Arbeitsvorschriften zu den Synthesen folgen im Kapitel 5, dem Experimentellen Teil.

3.1 Darstellung des

2,3,4-Tri-*O*-pivaloyl- α -*D*-arabinopyranosylamin

Kohlenhydratderivate bewähren sich seit Jahren als chirale Auxiliare in vielseitigen stereoselektiven Synthesen. Ihre Vorteile liegen in der leichten Zugänglichkeit, den stereogenen Zentren und zahlreichen funktionellen Gruppen sowie ihrer Befähigung zur Komplexierung auf Grund dieser funktionellen Gruppen. 2,3,4-Tri-*O*-pivaloyl- α -*D*-arabinopyranosylamin wird in fünf Schritten aus *D*-Arabinose dargestellt [70],[71]:

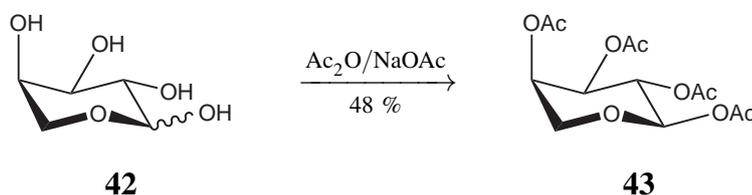


Abbildung 3.1: Darstellung des Arabinosylamins 1

3 Allgemeiner Teil

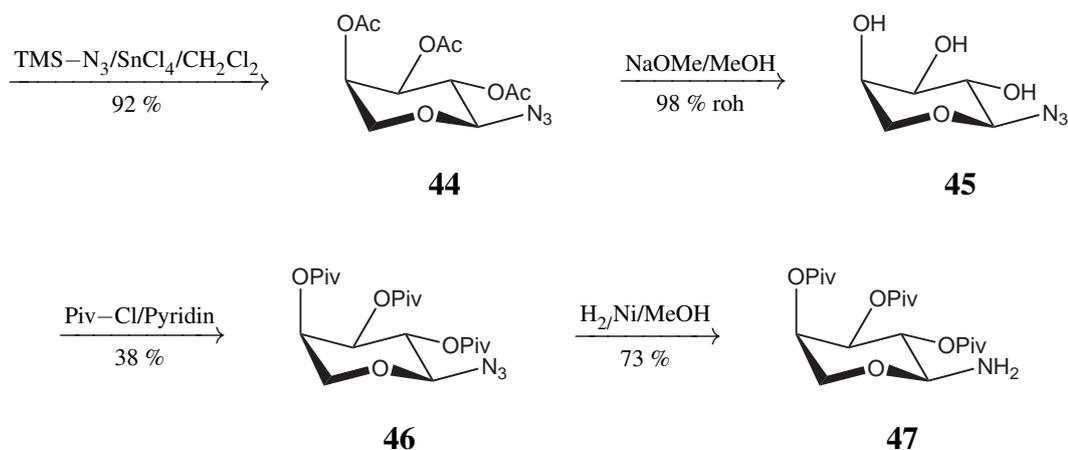


Abbildung 3.2: Darstellung des Arabinosylamins 2

Im ersten Reaktionsschritt peracetyliert man *D*-Arabinose. Durch diese Reaktion erhält man 1,2,3,4-Tetra-*O*-acetyl- α -*D*-arabinopyranose. Im Anschluss wird mit Trimethylsilylazid in Gegenwart von Zinntetrachlorid das Arabinosylazid **44** erzeugt, dessen Acetylgruppen in einer Zemplén-Umesterung unter Verwendung von Natriummethanolat in Methanol wieder abgespalten werden. Die nun freien Hydroxygruppen des α -*D*-Arabinosylazids **45** werden im Anschluss durch Pivaloylchlorid in Pyridin als Pivaloylsäureester geschützt. Zum Abschluss liefert die Reduktion des Azids **46** mittels neutralgewaschenem Raney-Nickel und Wasserstoff 2,3,4-Tri-*O*-pivaloyl- α -*D*-arabinopyranosylamin **47**, das durch Umkristallisation aus Methanol rein erhalten wird.

3.2 Darstellung von

2,3,4,6-Tetra-*O*-pivaloyl- β -*D*-galactopyranosylamin

Das 2,3,4,6-Tetra-*O*-pivaloyl- β -*D*-galactopyranosylamin ist nach folgendem Reaktionsschema in drei Synthesestufen darstellbar^[73]:

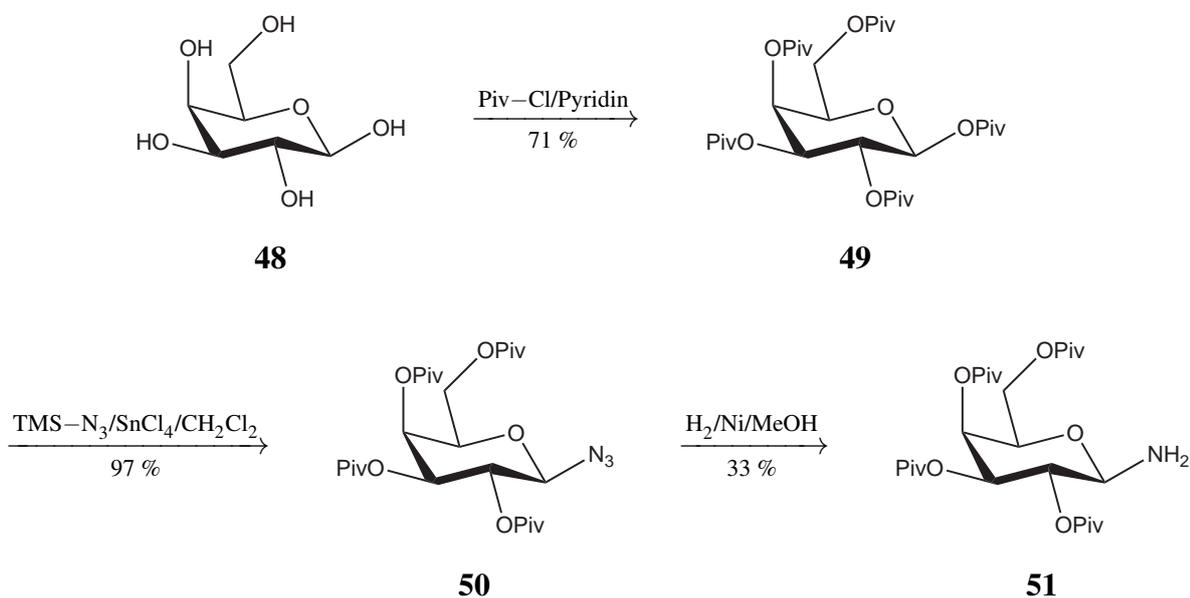


Abbildung 3.3: Darstellung des Galactosylamins

Der erste Reaktionsschritt der Synthese besteht in der Blockierung der OH-Gruppen mit Pivaloylchlorid in Pyridin, wodurch man 1,2,3,4,6-Penta-*O*-pivaloyl- β -*D*-galactopyranose **49** als kristallinen Feststoff erhält. Das entsprechende Azid **50** erhält man im Anschluss durch Umsetzung mit Trimethylsilylazid in Gegenwart von Zinntetrachlorid. Die letzte Synthesestufe bildet die Reduktion des Azids durch Hydrierung über neutral gewaschenem Raney-Nickel und Wasserstoff. Sie liefert 2,3,4,6-Tetra-*O*-pivaloyl- β -*D*-galactopyranosylamin **51**, welches in reiner Form erhalten werden kann, indem es aus Methanol umkristallisiert wird.

3.3 Darstellung des

15-Formyl-[2.2]-paracyclophan-4-methylcarboxylat

Das folgende Reaktionsschema zeigt die Darstellung des 15-Formyl-[2.2]-paracyclophan-4-methylcarboxylat [40],[74]:

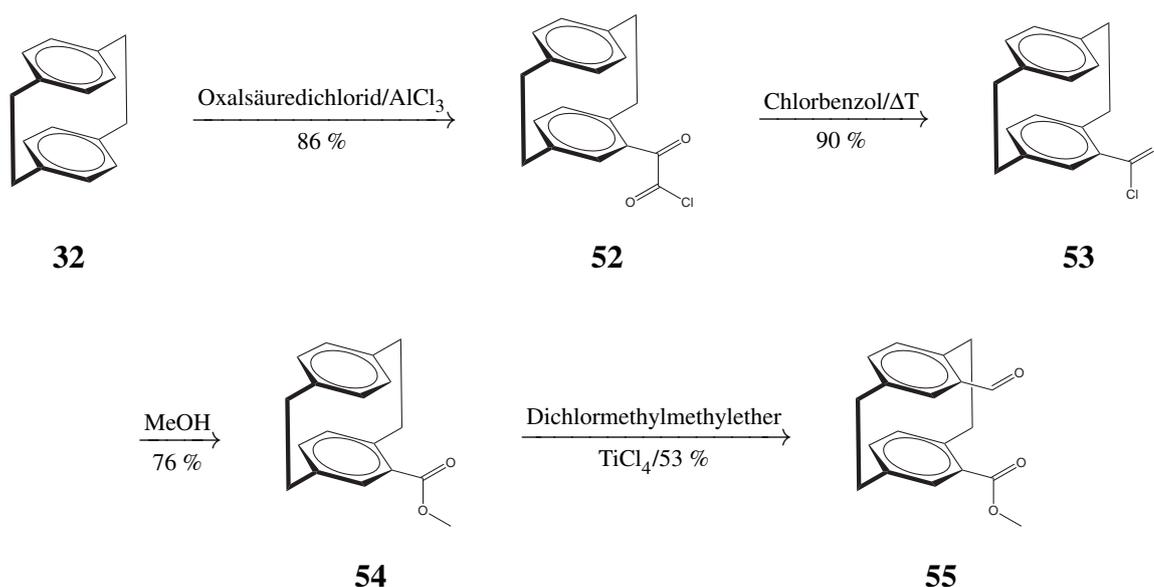


Abbildung 3.4: Darstellung des 15-Formyl-[2.2]-paracyclophan-4-methylcarboxylats

Zu 15-Formyl-[2.2]-paracyclophan-4-methylcarboxylat gelangt man ausgehend von [2.2]-Paracyclophan **32** in einer vierstufigen Synthese. Dazu setzt man [2.2]-Paracyclophan mit Oxalsäuredichlorid und mit Aluminiumchlorid zu 2-Oxo-2-(4-[2.2]-paracyclophanyl)ethanoylchlorid **52** um. Unter Rückfluss in Chlorbenzol erfolgt die CO-Abspaltung zu [2.2]-Paracyclophan-4-carbonylchlorid **53**. Die Umsetzung zur Methylcarboxylat-Gruppe und damit zu **54** erfolgt durch Erhitzen unter Rückfluss in einem Gemisch aus MeOH und CH_2Cl_2 . Den Abschluss bildet eine RIECHÉ-Formylierung, in der mittels Titan-tetrachlorid und α,α -Dichlormethylmethylether die Formyl-Gruppe eingeführt und das 15-Formyl-[2.2]-paracyclophan-4-methylcarboxylat **55** erhalten wird. In dieser RIECHÉ-Reaktion bildet sich zuerst das Me-

thoxybenzylchloridderivat **56**, welches nach Gießen der Reaktionslösung auf Eis in Methanol, Salzsäure und das formylierte Produkt **55** zerfällt.

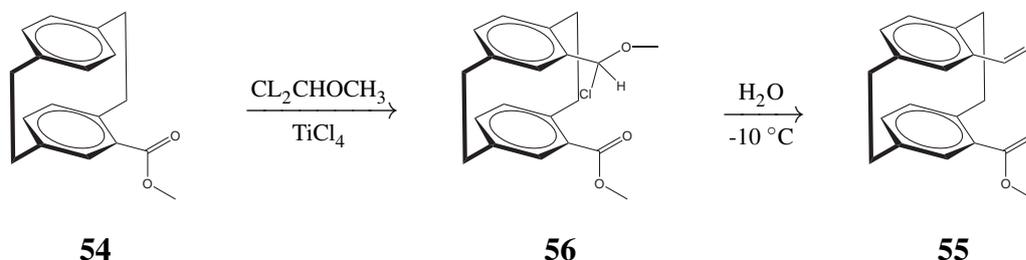


Abbildung 3.5: Rieché-Formylierung

Die Position der Formylierung, ist nach CRAM^[75] mit folgender Regel bestimmbar:

„Der Eintritt eines zweiten Substituenten durch elektrophile aromatische Substitution erfolgt immer pseudo-geminal zu der basischsten Position oder zu dem basischsten Substituenten des bereits funktionalisierten Ringes.“

Mit pseudo-geminal werden hier die Positionen des Paracyclophan bezeichnet, bei denen die betrachteten Atome auf einer gedachten Verbindungslinie, die senkrecht zu den Ringebenen verläuft, liegen. Zur Begründung für diese Regioselektivität wird der sogenannte transannular dirigierende Einfluss des Erstsubstituenten angeführt (s. Abbildung 3.6 und Abbildung 3.7).

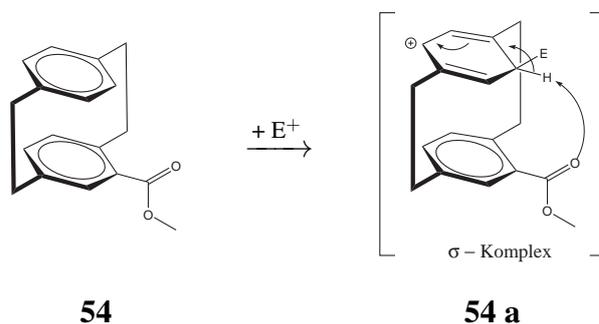


Abbildung 3.6: Mechanismus der Rieché-Formylierung

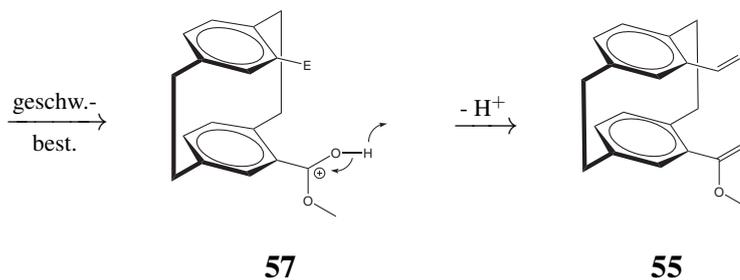
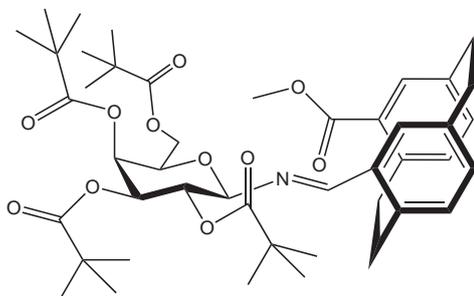


Abbildung 3.7: Mechanismus der Rieché-Formylierung 2

Der bereits eingeführte sauerstoffhaltige Substituent fungiert als Base und wird im geschwindigkeitsbestimmenden Schritt protoniert. Dieses Proton stammt aus dem σ -Komplex **54 a**, der sich bei der Zweitsubstitution bildet. Greift nun das Elektrophil am pseudo-geminalen Atom an, so durchläuft die Verbindung den σ -Komplex aufgrund der Deprotonierung durch das räumlich sehr nahe liegende Sauerstoffatom des Erstsubstituenten schneller, als wenn der Angriff des Elektrophils an einer anderen Position erfolgen würde. Entsprechend wächst der Anteil der pseudo-geminal zweitsubstituierten Verbindung mit steigender Basizität des Erstsubstituenten.

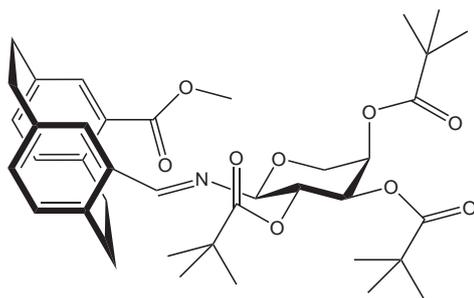
3.4 Darstellung der Cyclophan-aldimin-Katalysatoren

Nach der Synthese der Katalysator-Bausteine folgt nun die Kombination der Bausteine zu den eigentlichen Katalysatoren. Da der Erfolg einer Katalyse erheblich von den Katalysatoren abhängt, sollte stets großes Augenmerk auf die Synthese und die Reinigung der Katalysatoren, im vorliegenden Falle durch HPLC, gelegt werden. Wie bereits in der Zielsetzung ausgeführt, sollen zwei Katalysatoren entwickelt werden, durch welche in selektiven Reaktionen potentiell Enantiomeren-Paare gezielt darzustellen sind. Bei diesen Katalysatoren handelt es sich um:



31

(*R*)-*N*-(4-Methylcarboxylat-[2.2]-paracyclophan-15-yliden)-
2,3,4,6-tetra-*O*-pivaloyl- β -*D*-galactopyranosylimin



33

(*R*)-*N*-(4-Methylcarboxylat-[2.2]-paracyclophan-15-yliden)-
2,3,4-tri-*O*-pivaloyl- α -*D*-arabinopyranosylimin

3 Allgemeiner Teil

Zu diesen Verbindungen gelangt man, indem man alternativ Kohlenhydrat-Baustein **51** oder Kohlenhydrat-Baustein **47** mit 15-Formyl-[2.2]-paracyclophan-4-methylcarboxylat **55** umsetzt. Dazu löst man die beiden jeweiligen Bausteine in möglichst wenig Benzol, vereinigt beide Lösungen und gibt einige Tropfen Eisessig hinzu. Anschließend lässt man einige Zeit rühren, bevor man ein wenig Na_2SO_4 als wasserentziehendes Mittel zugibt und 3 Tage bei Raumtemperatur rührt.

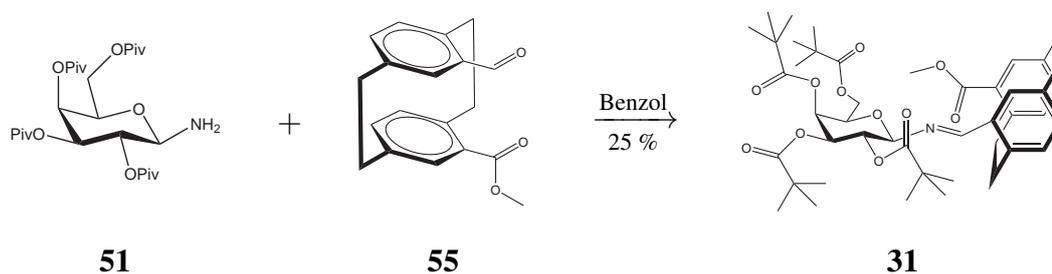


Abbildung 3.8: Katalysatorsynthese

Die Synthese des literaturbekannt^{[40],[68]} Katalysators **31** verlief erfolgreich, ergab allerdings mehrere Diastereomere, die durch präparative HPLC getrennt werden mussten. Bei einer maximalen Ausbeute von etwa 20% wurde **31** bei Bedarf mittels präparativer HPLC rein gewonnen. Ursachen für die schwankenden Ausbeuten sind die Anomerisierung von **51** während der Synthese und der Einsatz von **55** als Racemat.

Auch das Arabinosyl-Analogon **33** konnte nach anfänglichen Schwierigkeiten erhalten werden. Dabei gelang es zuerst nur, das Produkt in Reaktionskontrollen durch DC sowie in ESI-Messungen nachzuweisen. Später wurde jedoch erreicht, dass das Imin **33** mit Hilfe der HPLC aus dem Rohprodukt rein zu gewinnen und seine Struktur mittels NMR-Spektroskopie und Kristallstrukturanalysen eindeutig zu belegen war.

Die in Abbildung 3.9 dargestellten Kristallstrukturen zeigen deutlich, dass es sich bei den beiden Katalysatoren um pseudo-Enantiomere handelt. Sie unterscheiden sich lediglich in der Seitenkette am C-5 des jeweiligen Kohlenhydratbausteins und in der Konfiguration des Para-

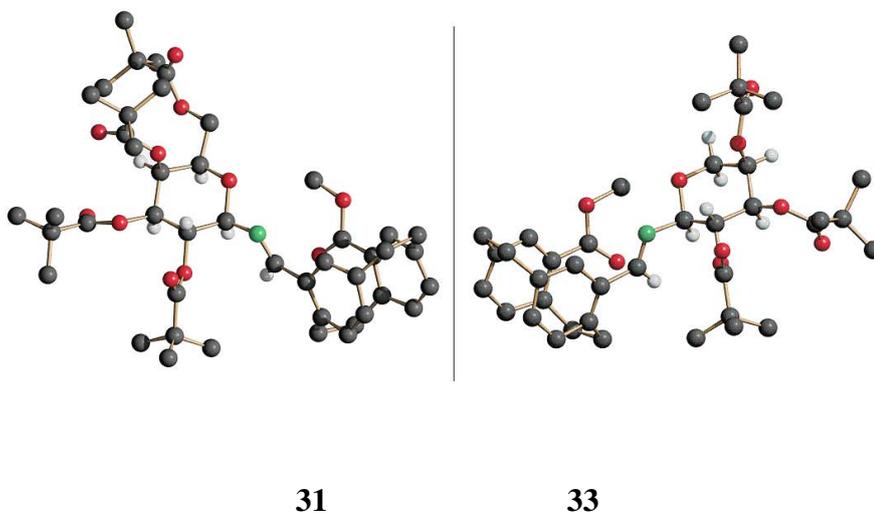


Abbildung 3.9: Kristallstrukturen der Katalysatoren

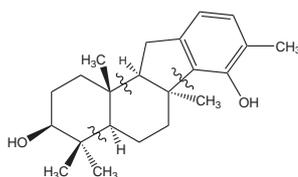
cyclophanteils. Welchen Einfluss die Seitenkette an C-5 hat, speziell bei den enantioselektiven Katalysen, ist noch nicht geklärt. Es scheint aber so zu sein, dass der von der Carbonyl-Funktion an C-2, dem verknüpfenden Imin und der Carbonyl-Funktion des Paracyclophan gebildete Reaktionskanal bei Katalysator **31** von der Pivaloylgruppe an C-6 stärker abgeschirmt ist als der Reaktionskanal bei Katalysator **33**, bei dem diese Abschirmung nicht vorliegt. Dies könnte zwei Auswirkungen haben:

1. Katalysator **31** könnte in seiner Selektivität auf kleine Moleküle beschränkt sein. Weiterhin könnten Substrate für diese Katalysen zugänglich sein, die der störenden Wechselwirkung ausweichen können.
2. Katalysator **33** ist möglicherweise für ein breiteres Spektrum von Substraten anwendbar, dafür aber eventuell nicht so selektiv, da die räumliche Fixierung der Substrate nicht so stringend ist

Im späteren Verlauf dieser Arbeit (Kapitel 3.7) wird nochmals auf die möglichen Effekte der Seitenkette an C-5 am Beispiel der Cyanhydrinsynthese eingegangen.

3.5 Retrosynthese von Dasyscyphin D

Bei der retrosynthetischen Betrachtung von Dasyscyphin D^{[33],[34]} sind folgende Schnitte im Molekül vorgesehen:



19

Abbildung 3.10: Retrosynthetische Schnitte zur Dasyscyphinsynthese

Zusätzlich sollte bedacht werden, dass die freie Hydroxy-Funktion geschützt werden sollte (eventuell als Benzylether), und dass die freie ortho-Position zur Seitenkette, die nicht angegriffen werden soll ebenfalls blockiert werden muss. Diese Überlegungen liefern folgende erste Retrosyntheseschritte:

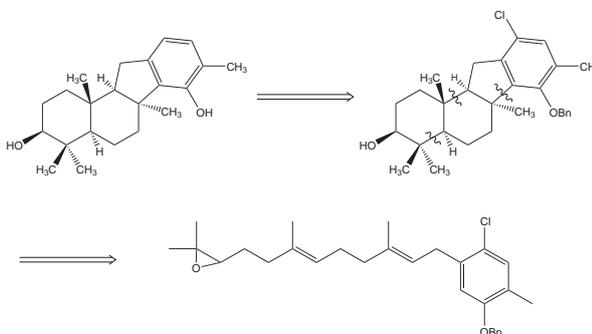


Abbildung 3.11: Retrosynthetische Überlegungen zu Dasyscyphin D

Wie bereits ausgeführt, soll der Schlüsselschritt bei der Synthese von Dasyscyphin D eine Cyclisierung sein, die ausgelöst wird, indem das terminal in der Seitenkette befindliche Epoxid elektrophil geöffnet wird. Zur Einführung des Epoxids bieten sich nun zwei Alternativen an. Nach der ersten Möglichkeit epoxidiert man *trans,trans*-Farnesol auf traditionelle Art und knüpft das Farnesylepoxid dann an einen entsprechenden aromatischen Baustein an.

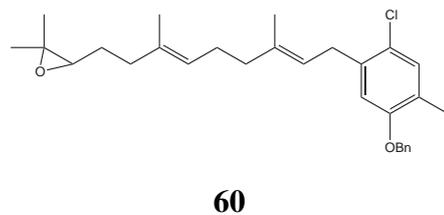
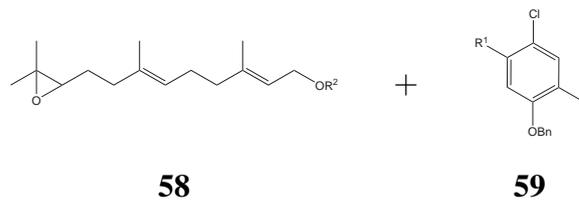


Abbildung 3.12: Eine mögliche Einführung der Farnesylseitenkette

Versuche hierzu wurden von C. WIEBE im Rahmen ihrer Diplomarbeit ^[77] durchgeführt. Die zweite Möglichkeit besteht darin, Farnesol direkt an den aromatischen Baustein zu knüpfen und daran anschließend die Einführung des Epoxid vorzunehmen.

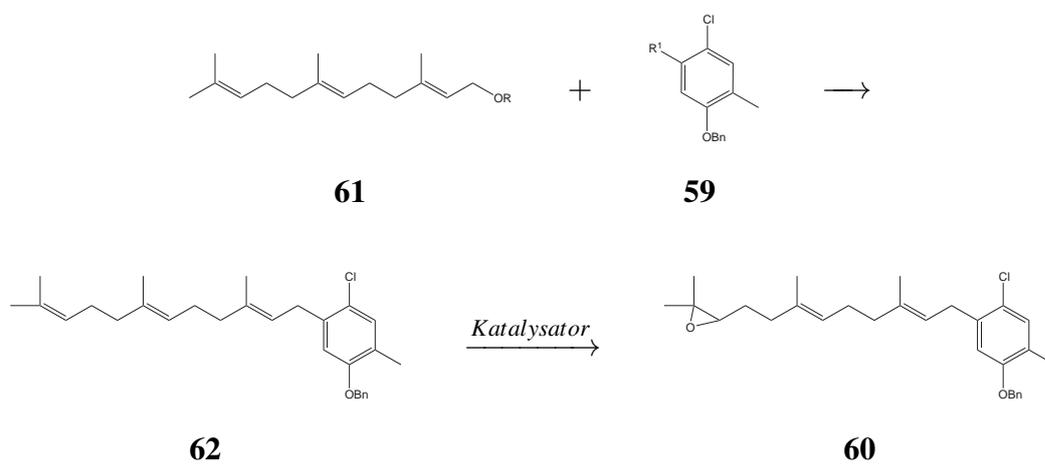


Abbildung 3.13: Neue Einführung der Farnesylseitenkette

3 Allgemeiner Teil

Unter der Voraussetzung, dass bei beiden Synthesen der gleiche aromatische Baustein verwendet wird, scheint die zweite Syntheseroute auf den ersten Blick aufwendiger zu sein. Bedenkt man aber weiter, dass zur Synthese von **58** nochmals mindestens drei Stufen notwendig sind, so wird dieser Schluss relativiert.

Für die Synthese des aromatischen Bausteins ist die folgende Reaktionssequenz vorgesehen:

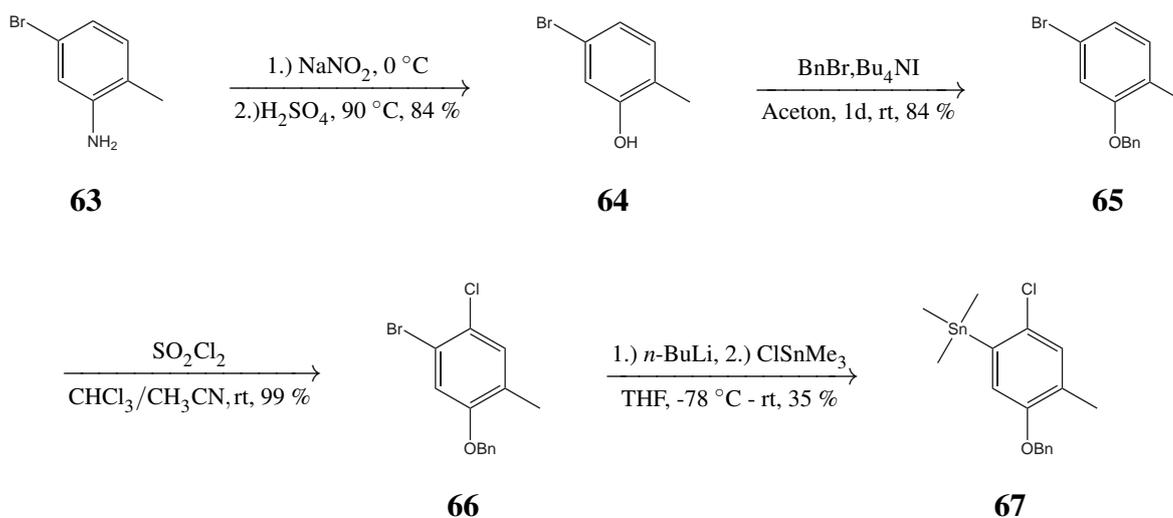


Abbildung 3.14: Darstellung des aromatischen Bausteins

Zur Darstellung des Phenols **64** wird das 5-Brom-toluidin **63** in heißer 20%-iger Schwefelsäure gelöst. Beim Abkühlen der Reaktionslösung fällt das Anilin dann als Hydrogensulfat aus, welches sich mit NaNO₂ diazotieren lässt. Anschließend wird das Produkt in heißer 20%-iger Schwefelsäure verkocht. Da sich das Phenol nicht selektiv chlorieren lässt^[77], wird zuerst die freie OH-Gruppe mit einer Benzylschutzgruppe blockiert. Anschließend wird mit Sulfurylchlorid (SO₂Cl₂) selektiv in der *para*-Position chloriert. Zuletzt wird dann mittels *n*-Butyllithium und Trimethylchlorstannan das zur Kupplung verwendete Stannan **67** dargestellt. Hier gilt es zu beachten, dass **67** und **59** identisch sind, da sich zur Kupplung der Seitenkette die Durchführung einer STILLE-Kupplung^[76] als Methode der Wahl herausgestellt hat^[77].

In einer kurzen Versuchsreihe wurde geprüft, mit welcher funktionellen Gruppe am Farnesyl-Baustein und in welchem Lösungsmittel (DMF oder Toluol jeweils unter Rückfluss) die besten Kupplungsergebnisse mit dem Stannan zu erzielen sind.

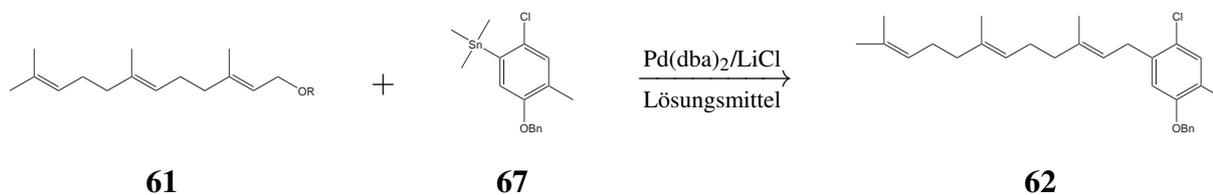


Abbildung 3.15: Versuche zur Einführung der Farnesylseitenkette

Die Ergebnisse sind in der folgenden Tabelle zusammengefasst:

Tabelle 3.1: Versuche zur Stille-Kupplung

Substrat	Lösungsmittel	Produkt	Ausbeute in %
 68	DMF Toluol	nein nein	- -
 69	DMF Toluol	ja ja	65 30
 70	DMF Toluol	ja nein	20 -
 71	DMF Toluol	nein nein	- -
 72	DMF Toluol	nein nein	- -

Die Versuchsreihe zeigt, dass die besten Ergebnisse der Allyl-STILLE-Kupplung in diesem

3 Allgemeiner Teil

Fall mit Farnesylacetat **69** in DMF als Lösungsmittel zur erzielen waren. Die direkte Kupplung mit Farnesol war ebensowenig erfolgreich, wie die Kupplung mit Farnesyltrifluoracetat und Farnesylbenzoat. Lediglich mit Farnesyltriflat war in DMF als Lösungsmittel Produkt isolierbar.

Nachdem jetzt die Farnesylkette am aromatischen Baustein eingeführt war, folgte als nächstes die Epoxidierung.

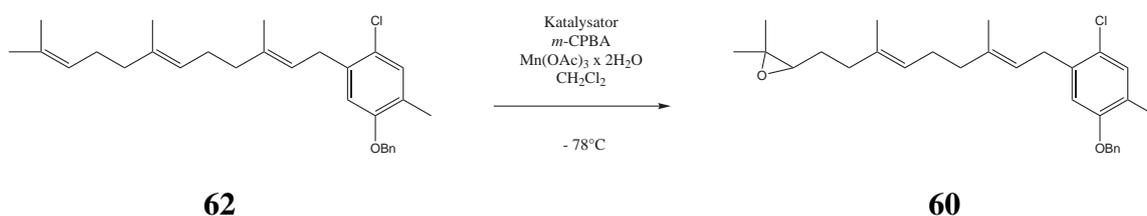


Abbildung 3.16: Epoxidierung der Farnesylseitenkette

Dazu wird, aufgrund der Ergebnisse der selektiven Epoxidierung von Geraniol, Katalysator **31** verwendet^[78] und nach folgender Vorschrift verfahren:

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur enantioselektiven Epoxidierung:

0.1 mmol der umzusetzenden Verbindung werden mit 5 Äquivalenten NMO, 0.025 mmol Manganacetat-Dihydrat und 0.025 mmol Katalysator **31** in 2-5 mL Dichlormethan gelöst und auf 0 °C gekühlt. Hat die Lösung 0 °C erreicht werden zwei Äquivalente feste *m*-CPBA zugegeben und auf -20 °C gekühlt. Nach 24 h Rühren bei -20 °C erfolgt DC-Kontrolle der Reaktion. Zum Quenchen der Reaktion werden 0.5 mL 1M NaOH zugegeben. Die wässrige Phase wird abgetrennt und zweimal mit 5 mL CH₂Cl₂ extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden im Anschluss fünf mal mit ges. NaCl-Lösung extrahiert, die organische Phase über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt.

Nachdem die in Abbildung 3.16 dargestellte Reaktion von **62** nach dieser allgemeinen Vorschrift durchgeführt worden war, wurde das Rohprodukt einer FD-Massenspektroskopischen Analyse unterzogen um zu überprüfen ob Massenpeaks vorhanden sind, die für eine Bildung eines epoxidierten Produktes sprechen. Die Ergebnisse der FD-Massenspektroskopie sind in der folgenden Tabelle wiedergegeben:

Tabelle 3.2: FD-Massenmessung der Epoxidierung der Farnesylseitenkette

Masse	Intensität	%RA	%RIC
156.1262	446	2.36	1.01
246.1816	4884	25.82	11.04
247.2076	655	3.46	1.48
248.1907	1521	8.04	3.44
266.1314	301	1.59	0.68
294.1958	1505	7.96	3.4
322.1982	241	1.27	0.54
436.2973	18916	100.00	42.76
437.3087	5046	26.68	11.41
438.3055	6453	34.11	14.59
452.3036	582	3.08	1.32
462.1964	263	1.39	0.59
464.1774	285	1.51	0.64

%RA: relative Intensität

%RIC: prozentuale Intensität

In der Tabelle sind zwei Spalten farblich hervorgehoben. Die Spalte mit der Masse 436.2973 steht für das Edukt der Reaktion, die Spalte mit der Masse 452.3036 steht für das Produkt. Denn obwohl die Reaktion nicht mit großem Umsatz verlaufen ist, so lässt sich doch folgendes festhalten:

1. Der Massenpeak 452.3 entspricht exakt dem Peak des Produktes: $436.3 + 16$.
2. Es gibt keine Massenpeaks $436.3 + 32$ oder $+ 48$, welche eine mehrfache Epoxidierung anzeigen würden.

Der Massenpeak 452.3 entspricht der Masse des Edukts $+ 16$, rührt also von einem einfach epoxidierten Produkt her. Leider ist keinerlei Aussage darüber möglich, welche der Doppel-

3 Allgemeiner Teil

bindungen epoxidiert wurde. Die Tatsache, dass es keinen Peak für die Masse des Edukts +32 oder +48 gibt, legt den Schluss nahe, dass kein zweifach oder gar dreifach epoxidiertes Produkt vorliegt. Unter den Reaktionsbedingungen scheint also nur eine einfache Epoxidation stattzufinden. Ob bei allen Molekülen die gleiche Doppelbindung epoxidiert wurde, lässt sich leider genauso wenig beantworten wie die Frage welche der Doppelbindung epoxidiert wurde.

Da eine Isolierung des Produkts aufgrund des geringen Umsatzes nicht möglich war, wurde mit der Reaktionslösung folgender Versuch durchgeführt: die Reaktionslösung wurde ein zweites Mal mit der identischen Menge an NMO, Manganacetat-Dihydrat, *m*-CPBA und **31** versehen und das Gemisch erneut 24 h bei -20 °C gerührt und anschließend aufgearbeitet.

Die Ergebnisse der FD-Massenspektroskopie sind in dieser Tabelle wiedergegeben:

Tabelle 3.3: FD-Massenspektroskopie der zweifachen Epoxidierung der Farnesylseitenkette

Masse	Intensität	%RA	%RIC
246.1459	208	4.00	1.91
294.1767	244	4.31	2.06
436.2821	5200	100.00	47.85
437.2898	130	25.58	12.24
438.2830	1811	34.83	16.67
439.3055	245	4.71	2.25
452.2638	887	17.06	8.16
453.2881	274	5.27	2.52
454.31011	181	13.48	1.67
455.2806	57	1.10	0.52
462.1291	82	1.58	0.75
464.0791	72	1.38	0.66

%RA: relative Intensität

%RIC: prozentuale Intensität

Auch in dieser Tabelle sind wieder zwei Spalten markiert. Es lässt sich erneut feststellen, dass es einen Massenpeak gibt (452.3), der einem einfach epoxidierten Produkt entspricht. Weiter fällt auch auf, dass es keinen Massenpeak gibt, der einem zweifach oder dreifach epoxidierten Produkt entsprechen würde. Dies ist schon deshalb bemerkenswert, weil in die-

ser Reaktionslösung bereits einfach epoxidiertes Produkt vorlag. Dennoch wird nach wie vor keine Mehrfachepoxidierung beobachtet. Dies scheint ein weiteres Indiz dafür zu sein, dass die Reagenzien unter kinetischer Kontrolle und unter Zusatz des Katalysators **31** selektiv nur eine Doppelbindung angreifen, auch wenn weiterhin unklar ist, um welche Doppelbindung es sich handelt. Rein statistisch gesehen hätte andernfalls auch mehrfach epoxidiertes Produkt vorliegen müssen. Leider konnte aus dieser Reaktion kein Produkt isoliert werden, um NMR-Messungen vorzunehmen oder Versuche zur Cyclisierung zu unternehmen. Weitere Versuche, analysierbare Mengen des Epoxidierungsprodukts zu erlangen stehen noch aus.

3.6 Retrosynthese von Caripyridin

Im folgenden Abschnitt soll kurz die Retrosynthese von Caripyridin besprochen werden. Caripyridin **1** ist ein vergleichsweise kleines Molekül, bei dem das Pyridin-Gerüst und das Oxiran in der Seitenkette auffallen. Deshalb wurde die folgende Retrosynthese geplant:

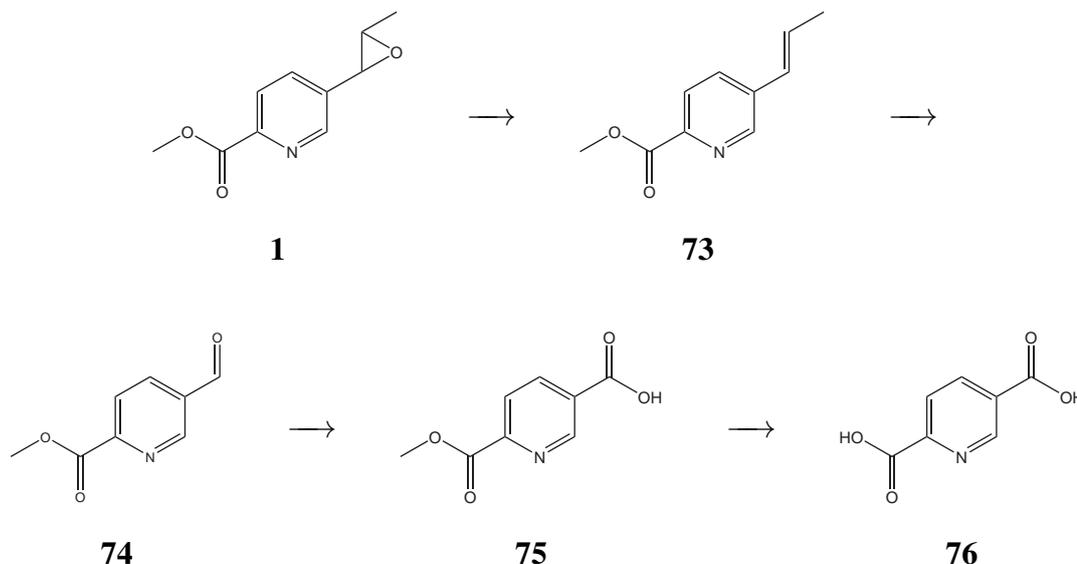


Abbildung 3.17: Retrosynthese von Caripyridin

Die Einführung des Epoxids sollte im letzten Reaktionsschritt durchzuführen sein. Für die olefinische Seitenkette war eine HORNER-Reaktion ^[78] geplant, in der ein entsprechendes Phosphorylid mit dem Aldehyd reagiert, welcher aus der freien Säure zugänglich sein sollte. Die Pyridin-2,5-dicarbonsäure sollte dementsprechend nur an der 2-Position verestert werden, um an der 5-Position die freie Säure zu erhalten.

Die selektive Veresterung der 2-Carboxylfunktion gelingt und auch die freie 5-Carbonsäure lässt sich auch in das Säurechlorid überführen. Aber es gelingt weder eine Reduktion der freien Säure zum Aldehyd, noch gelingt die Reduktion des Säurechlorids mit Bu_3SnH unter Triphenylphosphin-Palladium-Katalyse zum Aldehyd. Daher wurde die Synthesepanung wie folgt abgeändert:

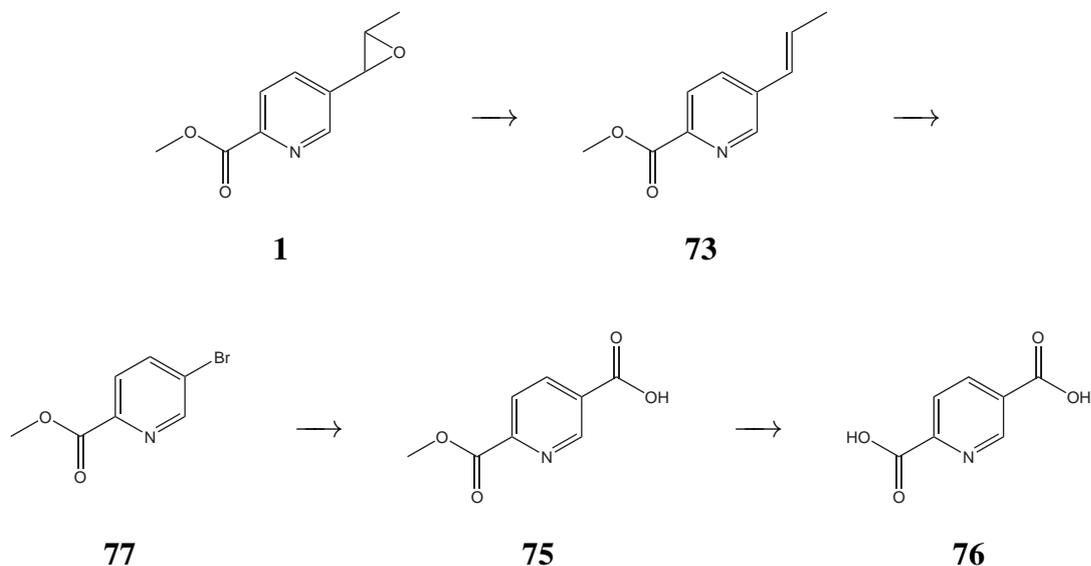


Abbildung 3.18: Neue Retrosynthese von Caripyrin

Die neue Retrosynthese sah nun nicht mehr vor, die olefinische Seitenkette in einer HORNER-Reaktion über den Aldehyd einzuführen, sondern sie sollte mittels einer STILLE-Kupplung mit Allyltributylstannan^[79] oder in einer SUZUKI-Kupplung mit (*E*)-Prop-1-enylboronsäure **78** direkt an Stelle des Broms an das Pyridingerüst angeknüpft werden^[80]. Nach der STILLE-Kupplung sollte anschließend die Isomerisierung der Doppelbindung vorgenommen werden, was bei der SUZUKI-Kupplung entfallen könnte. Für die Durchführung dieser Synthese sollte Verbindung **75**, welche bereits bei Versuchen zur oben vorgestellten ersten Syntheseroute (s. Abbildung 3.17) erhalten worden war, in Verbindung **77** überführt werden.

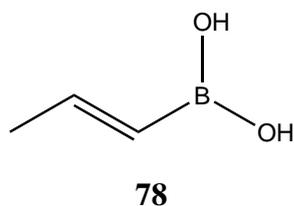


Abbildung 3.19: (*E*)-Prop-1-enylboronsäure

Synthese von Caripyridin

Die Synthese von (*rac*)-Caripyridin gelang nach dem abgebildeten Syntheschema:

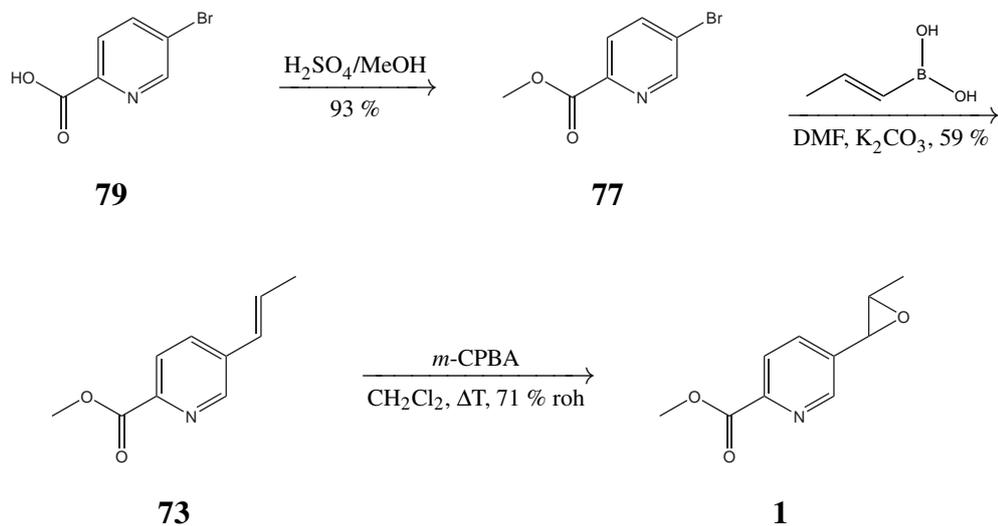


Abbildung 3.20: Synthese von Caripyridin

Die Abbildung macht bereits deutlich, dass die Syntheseroute nochmals ein wenig abgeändert wurde. Die geplante Überführung von Verbindung 75 in 77 gelang mittels Quecksilberoxid und Brom nach einer Vorschrift von OKANO^[81] in einer Ausbeute von nur 2%.

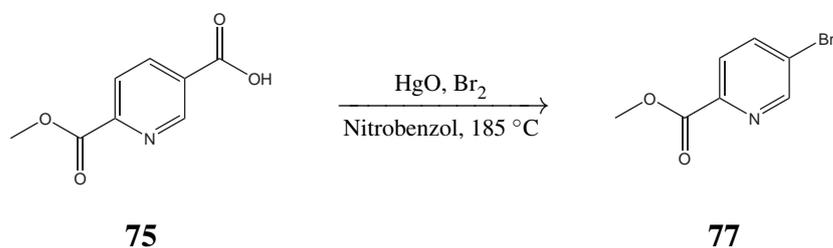


Abbildung 3.21: Syntheseversuch von 2-Methoxy-5-Brompyridin

Auch eine zweite Variante, die 6-(Methoxycarbonyl)-nicotinsäure **75** in einem Pyridin/DMF-Gemisch zu lösen und mit Brom in das Bromid **77** zu überführen ^[82], brachte nicht den gewünschten Erfolg.

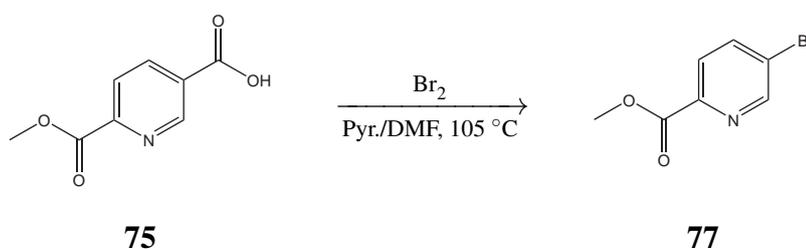


Abbildung 3.22: Zweite Synthese von 2-Methoxy-5-Brompyridin

Daher wurde für die Synthese von Caripyridin auf 5-Brompicolinsäure **79** zurückgegriffen, welche kommerziell erhältlich ist. Diese wird mittels MeOH in Schwefelsäure verestert. Anschließend erfolgt eine Umsetzung mit (*E*)-Prop-1-enylboronsäure **78** zum Olefin **73**.

Für die Einführung des Epoxids stehen folgende Alternativen zur Wahl:

1. Die unselektive Epoxidierung mittels *m*-CPBA;
2. Die selektive Epoxidierung mittels Katalysator **31** oder **33** und *m*-CPBA;
3. Eine alternative selektive Epoxidarstellung.

Da der Naturstoff bislang nur als Racemat beschrieben wurde, sollten in dieser Arbeit vor allem Variante 1 sowie Variante 2 als Anwendungsmöglichkeit der Katalysatoren **31** und **33** geprüft werden. Die stereoselektive Epoxidierung mit Katalysator **31** gelang nicht.

Dies verwundert aber nicht wirklich, da alle Reaktionen, bei denen die Katalysatoren verwendet werden im Temperaturbereich von -20 - -80 °C durchgeführt werden, damit die Reaktionen kinetisch kontrolliert stattfinden. Die Epoxidierung zum Caripyridin mittels *m*-CPBA gelingt aber erst unter Rückfluss in CH₂Cl₂, und damit unter vergleichsweise drastischen Be-

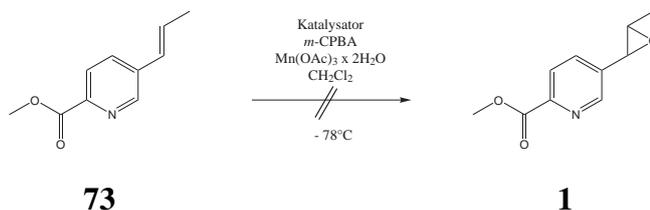


Abbildung 3.23: Selektive Caripyrynsynthese

dingungen. Immerhin konnte durch Oxidation mit *m*-CPBA und Reinigung mittels HPLC Caripyryrin **1** rein gewonnen werden.

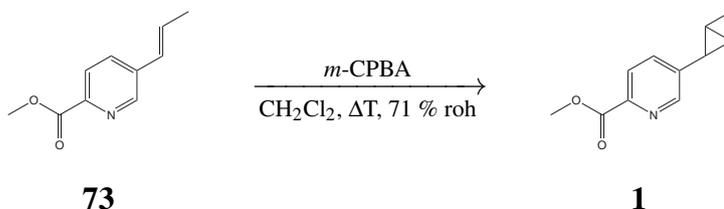


Abbildung 3.24: Racemische Caripyrynsynthese

Die Arbeiten über eine alternative selektive Epoxiddarstellung sind noch nicht abgeschlossen.

Biologische Tests

Zusammen mit dem isolierten Naturstoff Caripyryrin wurden die synthetisch dargestellten Substanzen **73** und **1** am Institut für Biotechnologie und Wirkstoffforschung (IBWF) in Kaiserslautern der biologischen Prüfung unterzogen^[83]. Dabei stellte sich heraus, dass das synthetische Caripyryrin **1** in den Tests mindestens gleiche Wirkung zeigte, wie das natürliche Caripyryrin, und in den Phytotoxizitätstest sogar eine geringere Phytotoxizität gegen *Setaria italica* aufwies als das am IBWF isolierte Caripyryrin (s. Tabelle 3.6). Cytotoxizität ist bis zu einer Konzentration von 50 $\mu\text{g/mL}$ nicht zu beobachten (s. Tabelle 3.7). Weiterhin ergaben die Tests, dass der

Oxiranring an der keimhemmenden Wirkung von Caripyrin entscheidenden Anteil trägt (s. Tabelle 3.5). Die Ergebnisse der Tests sind in den nachfolgenden Tabellen aufgeführt.

Agardiffusionstest: Immunologischer und mikrobiologischer Test, bei denen sich die zu untersuchenden biologischen Spezies in einem Agarmedium durch Diffusion ausbreiten.

Tabelle 3.4: Agardiffusionstest 10 + 50 µg

Substanz	<i>Bacillus brevis</i>		<i>Staphylococcus aureus</i>		<i>Candida albicans</i>		<i>Mucor miehei</i>		<i>Penicillium notatum</i>		<i>Paecilomyces variotii</i>	
	10	50	10	50	10	50	10	50	10	50	10	50
1 (nat.)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1 (syn.)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
73	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Im Rahmen der Testgenauigkeit zeigen alle drei Substanzen keine Wirkung.

Keimungshemmung:

Tabelle 3.5: Keimungshemmung 5, 10, 25, 50 µg/mL

Substanz	<i>Magnaporthe grisea</i>				<i>Botrytis cinerea</i>				<i>Phytophthora infestans</i>			
	5	10	25	50	5	10	25	50	5	10	25	50
1 (nat.)	+++	+++	+++	+++	-	-	-	-	-	-	-	-
1 (syn.)	+++	+++	+++	+++	-	-	-	-	-	-	-	-
73	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Den Untersuchungen zur Keimhemmung lässt sich entnehmen, dass natürliches und synthetisches Caripyrin **1** gleiche Wirkung auf *Magnaporthe grisea*, *Botrytis cinerea* und *Phytophthora infestans* haben. Beide Substanzen zeigen eine vollständige Keimungshemmung bei allen gemessenen Konzentrationen. Verbindung **73**, welcher der Epoxidring fehlt, zeigt keine Keimhemmung gegen *Magnaporthe grisea*. Daher kann davon ausgegangen werden, dass der Epoxidring für die keimhemmende Wirkung von Caripyrin gegenüber dem Reisbrand-Pilz *Magnaporthe grisea* essentiell ist.

3 Allgemeiner Teil

Phytotoxizität: Test zur Überprüfung der Toxizität gegenüber Pflanzen

für den folgenden Test gilt folgende Legende:

- = Hemmung 0-20 %
- (+) = Hemmung 20-50 %
- + = Hemmung 50-75 %
- ++ = Hemmung 75-90 %
- +++ = Hemmung >90 %

Tabelle 3.6: Phytotoxizitätstest

Substanz	<i>Setaria italica</i>			Kontrolle	<i>Lepidium sativium</i>			Kontrolle
	10 μg	20 μg	50 μg	H ₂ O	10 μg	20 μg	50 μg	H ₂ O
1 (nat.)	-	(+)	+	-	(+)	+	++	-
1 (syn.)	-	-	-	-	-	-	++	-
73	(+)	+	+	-	-	+	++	-

In den Überprüfungen der Toxizität gegenüber Pflanzen zeigt das synthetische Caripyryrin etwas geringere Phytotoxizität. Dies könnte auf Abweichungen innerhalb des Tests zurückzuführen sein oder darauf, dass nicht das exakte Enantiomerenverhältnis des natürlichen Caripyryrins vorliegt und die einzelnen Enantiomere unterschiedliche Wirkung aufweisen. Um über die genaue Wirkung der einzelnen Enantiomere Aussagen treffen zu können, sollten diese rein synthetisiert und getestet werden.

Cytotoxizität: Test auf Gewebezellen schädigende Wirkung

Tabelle 3.7: Cytotoxizitätstest 5 + 50 $\mu\text{g/mL}$ (HeLa S3)

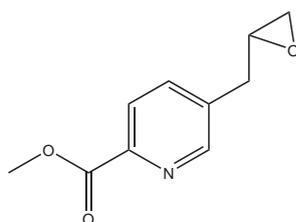
Substanz	5	50
1 (nat.)	-	-
1 (syn.)	-	-
73	-	-

Wie bereits beim Agardiffusionstest zeigen auch im Cytotoxizitätstest alle drei Substanzen keine Wirkung.

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass der Epoxidring des Caripyryns essentiell für dessen keimhemmende Wirkung ist, dass es eine unterschiedliche Wirkung der einzelnen Caripyryn-Enantiomere zu geben scheint und dass auch synthetisches Caripyryrin keine messbare Cytotoxizität aufweist.

Synthese von *iso*-Caripyryrin

Aus den Ergebnissen der biologischen Tests geht hervor, dass weitere Verbindungen interessant sein könnten, deren Oxiranring eine ähnliche räumliche Ausrichtung hat wie der des Caripyryns. Die Synthese von Caripyryrin **1** erfolgte, wie bereits angeführt durch SUZUKI-Kupplung des Brom-picolinsäureesters **77** mit (*E*)-Prop-1-enylboronsäure **78** zur Einführung der Seitenkette. Eine alternative Durchführung einer STILLE-Kupplung mittels Allyltributylstannan zur Installation der Seitenkette hätte einer zusätzlichen Isomerisierung der Doppelbindung bedurft. Sie bietet aber auch einen möglichen Zugang zu einem interessanten Caripyryrin-Derivat, dem *iso*-Caripyryrin.



80

Abbildung 3.25: *iso*-Caripyryrin

Dieses sollte durch direkte Epoxidierung des Produktes der STILLE-Kupplung zugänglich sein. Praktisch lies sich die Allyl-STILLE-Kupplung zwar erfolgreich durchführen, die

3 Allgemeiner Teil

Epoxidierung des Produktes gelang aber weder mit *m*-CPBA noch mit Peressigsäure unter den Reaktionsbedingungen, unter denen Caripyrin zum Epoxid reagierte.

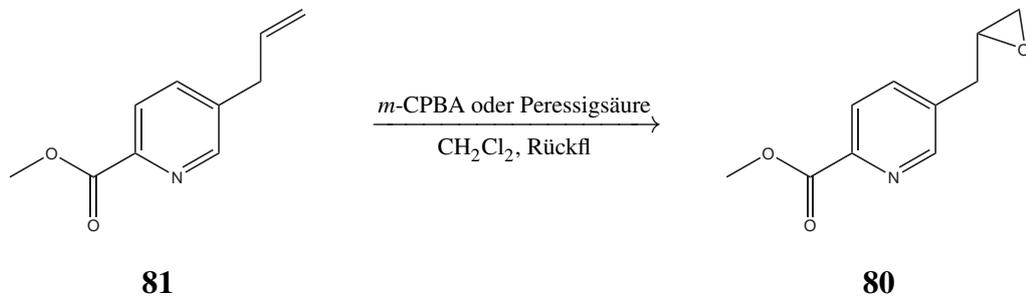


Abbildung 3.26: Potentielle Synthese von iso-Caripyrin

Weitere Versuche mit alternativen Persäuren oder unter anderen Reaktionsbedingungen stehen noch aus.

3.7 Cyanhydrin-Synthesen

Ein weiteres Anwendungsgebiet der Cyclophan-carbalimin-Katalysatoren, das in dieser Arbeit untersucht wurde, ist die enantioselektive Cyanhydrin-Synthese. Die Enantioselektivität dieser Reaktion beruht dabei vermutlich auf einer stattfindenden Koordination der Aldehyde an die Iminium-Funktion der Katalysatoren, wodurch das jeweilige Substrat nur von einer Seite für das angreifende Cyanid zugänglich ist (siehe Abbildung 3.33). Um Aussagen über die mittels Gaschromatographie gewonnenen Daten der enantioselektiv hergestellten Cyanhydrine machen zu können, wurden die Cyanhydrine auch racemisch hergestellt. Dies erfolgte auf unterschiedliche Weise:

Allgemeine Arbeitsvorschriften für die nicht stereoselektive Addition von Trimethylcyanid an Aldehyde:

Methode A:

Eine Mischung von 1 mmol des entsprechenden Aldehyds und 1,05 mmol TMSCN, gelöst in 2 mL Acetonitril, wurden unter Argonatmosphäre unter Rückfluss erwärmt oder bei Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck im Vakuum entfernt.^[84]

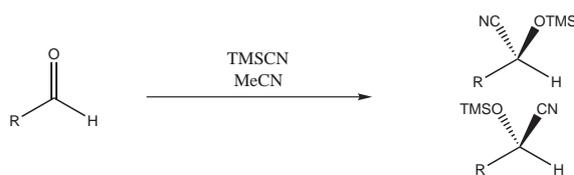


Abbildung 3.27: Cyanhydrine nach Methode A

Methode B:

In einem mit Septum und Rückflusskühler versehenen Zweihalskolben werden unter Argonatmosphäre 5 mL Toluol und eine Spatelspitze Zinkiodid vorgelegt. Durch das Septum wer-

3 Allgemeiner Teil

den zuerst das Substrat und im Anschluss TMSCN zugegeben. Bei der Zugabe von TMSCN tritt spontane Wärmeentwicklung und Dunkelfärbung der Lösung auf. Nach kurzem Rühren hellt sich die Lösung zuerst wieder auf, um sich dann wieder zu verdunkeln. Je nach Substrat wird die Reaktionslösung bis zu einem Tag bei Raumtemp. gerührt. Anschließend wird die Reaktionslösung filtriert. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und der Rückstand chromatographisch gereinigt.^[85]

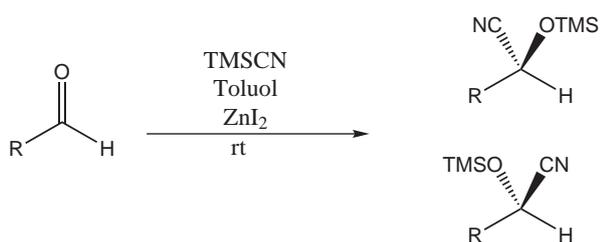


Abbildung 3.28: Cyanhydrine nach Methode B

Tabelle 3.8: Hergestellte rac. Cyanhydrine

Substrat	Temp./ °C	Zeit/ h	Ausbeute in %	Methode
Benzaldehyd	Raumtemp.	12	90	A
Zimtaldehyd	85	3	92	A
3,4-Dimethoxybenzaldehyd	85	24	83	A
3-Pyridincarbaldehyd	Raumtemp.	24		A
Benzaldehyd	Raumtemp.	6	quant	B
Zimtaldehyd	Raumtemp.	6	quant	B
3,4-Dimethoxybenzaldehyd	Raumtemp.	9	80	B
3-Pyridincarbaldehyd	Raumtemp.	9	75	B
Isovaleraldehyd	Raumtemp.	12	quant	B
Heptanal	Raumtemp.	12	quant	B
Octanal	Raumtemp.	12	quant	B

Die racemischen Cyanhydrine werden stets im Vergleich zu den enantioselektiv hergestellten Cyanhydrinen gaschromatographisch vermessen, um die exakte Retentionszeit für die Enantiomere der Produkte ermitteln zu können, da die selektiv hergestellten Cyanhydrine direkt aus der Reaktionslösung vermessen werden. Leider ist es nicht gelungen, die Enantiomere der racemisch dargestellten aromatischen Cyanhydrine zu trennen. Weder Versuche zur Trennung am Gaschromatographen noch an der chiralen Normalphasen-HPLC lieferten ausreichend gute Ergebnisse. Da sich dies auch nicht verbessern ließ, nachdem die TMS-Gruppe ausgetauscht wurde, ist auf eine enantiomerenreine Darstellung verzichtet worden.

Allgemeine Vorschrift zur von Cyclophan-carbaldimin katalysierten enantioselektiven Addition von TMSCN an Aldehyde:

Methode C:

Die in Tabelle 3.9 angeführten enantioselektiven Cyanhydrinsynthesen werden wie folgt durchgeführt: Der jeweilige Katalysator wird in wenigen mL Toluol gelöst. Ebenso das Trimethylsilylcyanid und das Substrat. Die TMSCN-Lösung wird im Eisbad auf 0°C gekühlt, die anderen Lösungen werden auf -78 °C gekühlt. Zur TMSCN-Lösung werden bei 0°C einige Tropfen Methanol zugegeben und 2 Minuten gerührt. Anschließend gibt man unter Rühren bei -78 °C die TMSCN-Lösung zur Katalysatorlösung hinzu und rührt erneut 5 Minuten. Abschließend wird unter Rühren die Substratlösung zur Katalysatorlösung hinzugegeben und die Reaktion bis zu drei Tage bei -78 °C gerührt und anschließend per Gaschromatographie vermessen, da für die aliphatischen Cyanhydrine eine Trennung der Enantiomere mittels chiraler Gaschromatographie gelungen ist.

Analoge Cyanhydrinsynthesen mit Pentanal und Hexanal wurden von Thomas Mathieu im Rahmen seiner Diplomarbeit durchgeführt [86]. Eine allgemeine Reaktionsgleichung ist in Abbildung 3.29 dargestellt. Die Ergebnisse der gaschromatographischen Untersuchungen der einzelnen Reaktionen sind in der Tabelle Tabelle 3.9 aufgeführt:

3 Allgemeiner Teil

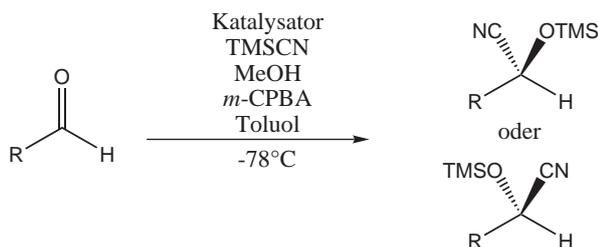


Abbildung 3.29: Cyanhydrine nach Methode C

Tabelle 3.9: Erzielte Enantiomerenüberschüsse in der Cyanhydrinsynthese

Substrat	Katalysator	Enantiomer 1 Flächen-%	Enantiomer 2 Flächen-%	EE in %
Octanal	31	3.5	96.5	93
Heptanal	31	1.4	98.6	97.2
Isoamylaldehyd	31	3.4	96.6	93.2
Isoamylaldehyd	33	88.9	11.1	77.8

Der Tabelle ist zu entnehmen, dass die Enantioselektivität der Reaktion mit zunehmender Kettenlänge langsam abnimmt. Gleiches gilt auch, wenn die Kette verzweigt ist. Weiterhin scheint der von Galactosylamin abgeleitete Katalysator **31** potenter zu sein als Katalysator **33**, das aus Arabinosylamin gebildet wurde. Bei identischem Substrat, identischer Reaktionsführung und Reaktionszeit liefert er den höheren Enantiomerenüberschuss.

Bestimmung des Haupt-Enantiomers

Wenn ein Katalysator, wie in Tabelle 3.9 gezeigt, in einer Reaktion die Bildung eines Enantiomers in hohen Überschüssen bewirkt, so ist dies nur ein Teilerfolg. Ebenso wichtig ist es zu wissen, welches Enantiomer bevorzugt gebildet wird. Die beste Möglichkeit dies herauszufinden, ist eine Messung des Drehwertes. Da eine direkte Messung an den mittels Katalysator **31** hergestellten Cyanhydrinen nicht durchgeführt werden konnte, da eine Isolierung der Cyanhydrine nicht gelang, musste ein anderer Weg verfolgt werden. Die gaschromatographischen

Ergebnisse des Katalysators **31** wurden mit jenen verglichen, die bei einer enantioselektiven Cyanhydrinsynthese mit dem Katalysator **82** erhalten wurden^[90].

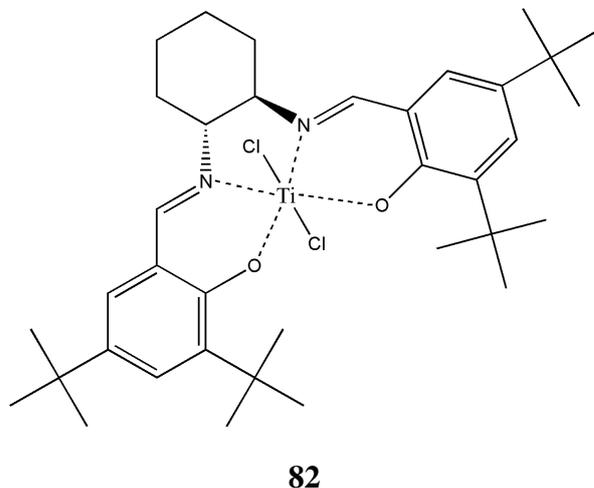


Abbildung 3.30: Vergleichskatalysator zur Cyanhydrinsynthese

Methode D:

Zu 1.28 mmol Substrat, gelöst in 5 mL Toluol, werden bei Raumtemperatur 0.12 mmol Katalysator zugegeben. Anschließend werden 1.5 mmol TMSCN zugegeben und das Gemisch für zwei Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Reinigung des Produkts erfolgt chromatographisch.

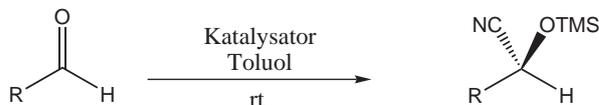


Abbildung 3.31: Cyanhydrine nach Methode D

Die Daten (Tabelle 3.10 und Abbildung 3.32) zeigen eindeutig, dass beide Katalysatoren das gleiche Enantiomer im Überschuss bilden. Dass es sich dabei um das *S*-Enantiomer handelt, wurde mittels Drehwert der Vergleichsreaktion bestimmt. Ausgehend von Octanal ist hier eine Isolierung des Cyanhydrins gelungen und der Drehwert wurde mit $[\alpha]_D^{21} = -11.7^\circ$ bestimmt.

Tabelle 3.10: Vergleich der aus Octanal erzeugten Cyanhydrine

Substrat	Katalysator	Enantiomer 1 Flächen-%	Enantiomer 2 Flächen-%	EE in %
Octanal	-	48.2	51.8	2.6 (rac)
Octanal	31	3.5	96.5	93
Octanal	82	6.8	93.2	86.4

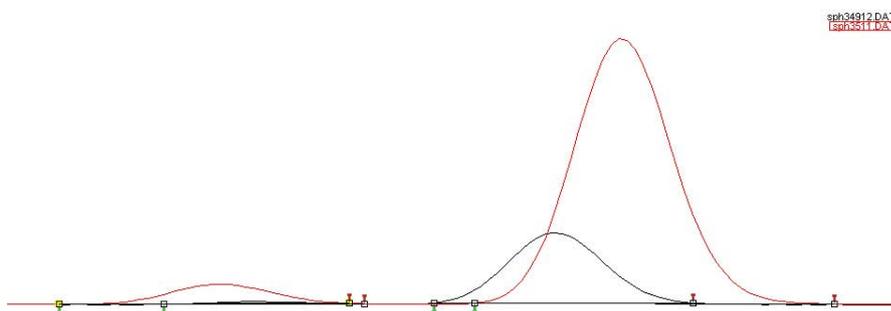


Abbildung 3.32: Ergebnisse der Gaschromatographie für Octanal

Hypothese zum Verlauf der enantioselektiven Cyanhydrinsynthese

Bisher wurde gezeigt, dass in der Synthese von Cyanhydrinen durch Verwendung der Katalysatoren **31** und **33** ein hoher Enantiomerenüberschuss erzielt werden kann, obwohl beide Verbindungen weder über Lewis-saure Metallionen^{[87],[88]} noch über die Wasserstoffbrückendonor- oder Brønsted-Säureeigenschaften verfügen, wie sie die von JACOBSEN und BELONKON entwickelten Katalysatoren besitzen^{[89],[68]}. Weiterhin wurde durch einen Vergleich mit dem literaturbekannten Katalysator **82** ^[90] gezeigt, dass die von **31** katalysierte Reaktion (vgl. Abbildung 3.32) das *S*-Enantiomer bevorzugt ergibt. Tabelle 3.9 zeigt weiterhin, dass die von den beiden Cyclophan-carbaldimin-Katalysatoren bewirkten Reaktionen entgegengesetzte Enantiomere entstehen lassen, woraus folgt, dass die Katalyse mit **33** bevorzugt das *R*-Enantiomer bildet. Für diese Ergebnisse gilt es, eine plausible Erklärung zu finden. In Abbildung 3.33 ist eine mögliche Erklärung wiedergegeben.

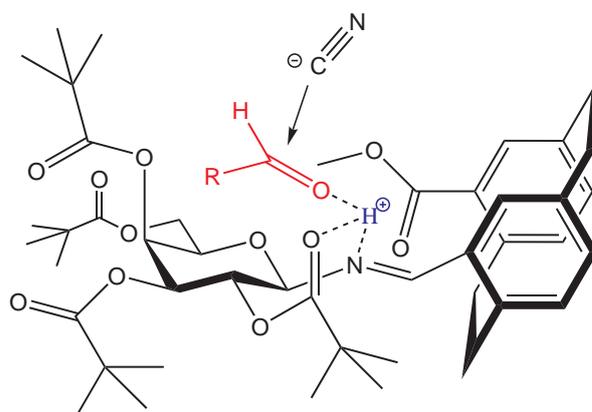


Abbildung 3.33: Cyanid-Angriff von oben an die (Si)-Seite

Der zentrale Punkt sollte im Lewis-basischen Zentrum des Katalysators liegen, welches durch den Imin-Stickstoff und den Carbonyl-Sauerstoff der Pivaloyl-Gruppe am C-2 gebildet wird. Dabei ist zu beachten, dass die senkrechte Ausrichtung der C=N-Doppelbindung zur Ringebene hervorgerufen wird durch den sogenannten exo-anomeren Effekt, einer Delocalisation der C=N- π -Elektronen in das σ^* -Orbital der Ring-C-O-Bindung. Dadurch liegen Iminstickstoff und 2-Pivaloyl-Carbonylsauerstoff nahezu auf einer Linie und nahe beieinander. Dieses kooperative basische Zentrum deprotoniert die Blausäure, wodurch aus dem Lewis-basischen ein Brønsted-saures Zentrum wird. So entsteht eine Iminium-Form des Galactosyl-Katalysators **31**. An dieses Iminiumion erfolgt die Koordination des Carbonylsubstrats so, dass der Rest R in Abbildung 3.33 nach links hinten weist. Dies hat zur Folge, dass die Carbonyl-Funktion von unten komplett abgeschirmt ist. Von unten schirmt die Imin-Bindung des Katalysators ab. Vorne links schirmt die Pivaloyl-Gruppe ab, hinten rechts das Cyclophan-Gerüst. Der einzige relativ frei zugängliche Reaktionspfad für das Cyanid ist von oben an die aktivierte Carbonylfunktion heran, wodurch das *S*-Enantiomer des Cyanhydrins gebildet wird.

3 Allgemeiner Teil

Betrachtet man nun die Synthese unter Anwendung des Arabinosylimin-Katalysators **33** (Abbildung 3.34), so erkennt man, dass die Cyanhydrinbildung hier generell nach dem gleichen Muster aber spiegelbildlich erfolgen kann.

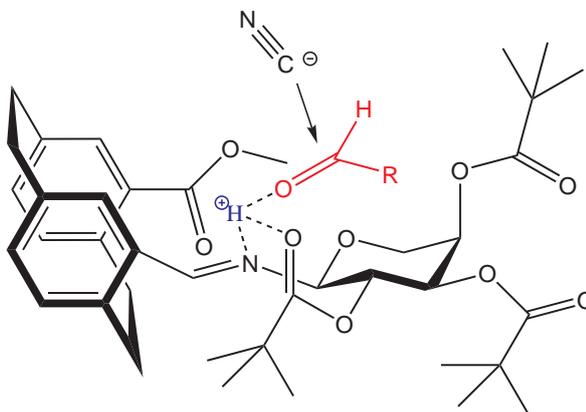


Abbildung 3.34: Cyanid-Angriff beim Arabinose-Katalysator

Stellt man sich das entstehende Produkt vor, so macht die Abbildung 3.34 deutlich, dass in diesem Fall das *R*-Enantiomer gebildet wird. Gemeinsam ist demnach für beide Katalysatoren die Art der Koordinierung des Aldehyds an das Iminiumion. Ebenfalls identisch ist die untere Abschirmung durch das Imin, sowie die vordere Abschirmung durch die Pivaloyl-Gruppen des Arabinosyl-Bausteins und die hintere durch den Cyclophan-Teil des Katalysators. Wegen der spiegelbildlichen Anordnung der abschirmenden Gruppen gibt der Angriff des Cyanids von oben das *R*-Enantiomer. Da dem Arabinosyl-Baustein des Katalysators **33** die Seitenkette an C-5 fehlt, ist hier das Substrat weniger gut abgeschirmt. Dies hat zwei Effekte zur Folge:

1. Das Substrat ist räumlich weniger stark fixiert da mehr Platz zur Verfügung steht;
2. Dem Cyanid-Ion steht ein wesentlich größerer Einfallswinkel zur Verfügung.

Beide Effekte zusammen können eine Erklärung dafür sein, dass Katalysator **33**, wie in Tabelle 3.9 gezeigt, eine geringere Enantioselektivität in der Reaktion bewirkt.

3.8 Darstellung der Salen-Katalysatoren

Wie bereits angeführt, wurde die Bestimmung des Haupt-Enantiomers bei der Cyanhydrin-synthese ausgehend von Octanal mit Hilfe des alternativen Katalysators **82** durchgeführt. Katalysatoren dieses Typs haben in den letzten fünfzehn Jahren stark an Interesse gewonnen und wurden unter anderem von JACOBSEN in der enantioselektiven STRECKER-Reaktion eingesetzt^{[91],[92]}. Es handelt sich hierbei um chirale Salen-Titan-Komplexe^[90]. Diese chiralen Komplexe sind ausgehend von chiralen 1,2-Diaminen zugänglich. Für die in dieser Arbeit verwendeten Salen-Katalysatoren wurden 1*R*,2*R*-Cyclohexyldiamin **83** oder 1*S*,2*S*-Cyclohexyldiamin verwendet:

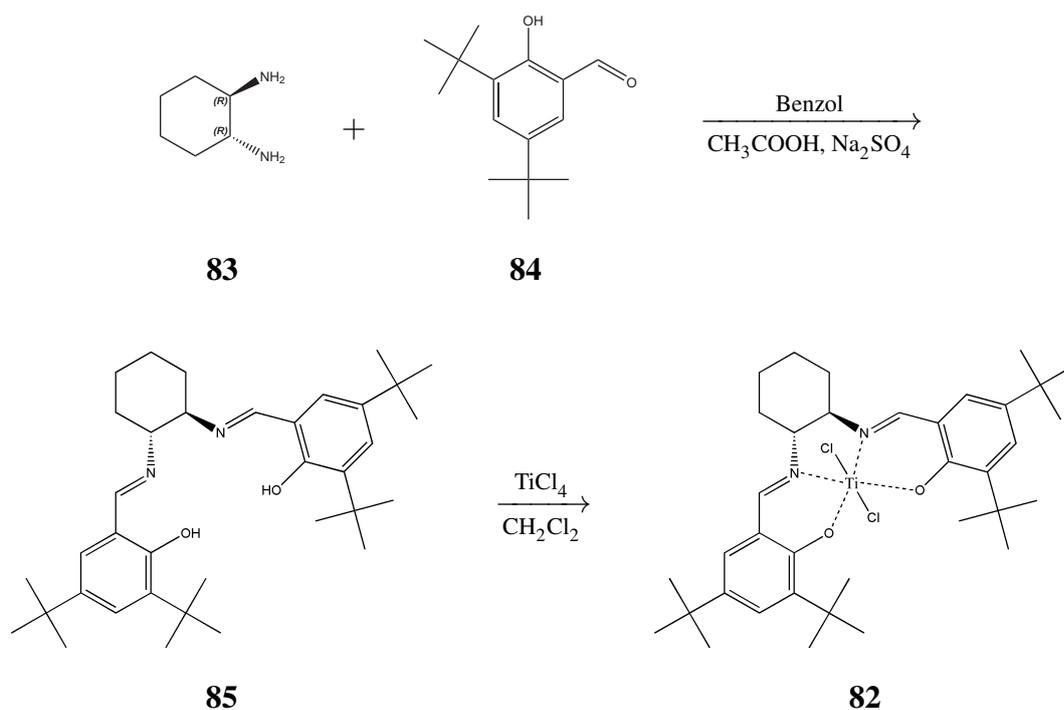


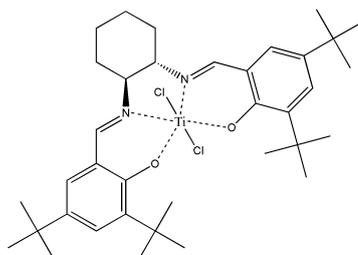
Abbildung 3.35: Synthese der chiralen Salen-Titan-Komplexe

Im ersten Reaktionsschritt werden das entsprechende 1,2-Cyclohexyldiamin und 2,5-Di-*tert*-butylsalicylaldehyd **84** 3 Tage in Benzol, unter Zusatz von Eisessig und Na_2SO_4 gerührt^[40].

3 Allgemeiner Teil

Anschließend wird durch Zugabe von Titantetrachlorid der chirale Salen-Titan-Komplex dargestellt.

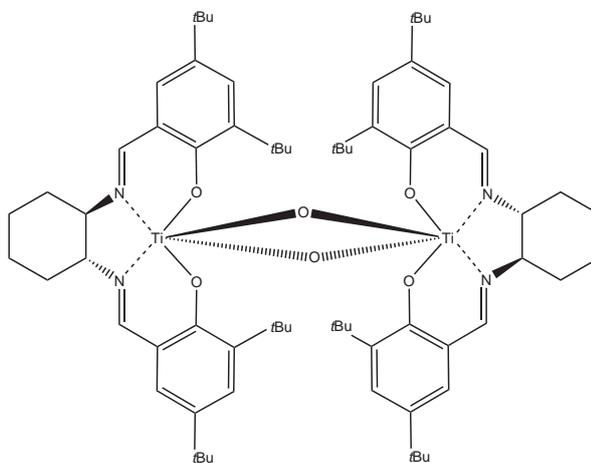
Wird in der ersten Stufe 1*S*,2*S*-Cyclohexyldiamin statt des 1*R*,2*R*-Cyclohexyldiamin **83** verwendet, so gelangt man zum enantiomeren Katalysator **86**:



86

Abbildung 3.36: 1*S*,2*S*-Cyclohexyldiamin-Salen-Titan-Komplex

Je nach Experiment kann es bei der Verwendung dieses Katalysator-Typs von Bedeutung sein, nicht komplett wasserfrei zu arbeiten. Denn das als aktivere Spezies postulierte Dimer des Katalysators wird ohne Wasser bei der Reaktion nicht in situ erzeugt.



87

Abbildung 3.37: aktives Salen-Titan-Komplex-Dimer

Die Abwesenheit von Wasser und dem damit verbundenen Fehlen des aktiveren Dimers kann sowohl auf die Umsetzung als auch auf die Selektivität der Reaktion Einfluss haben.

4 Zusammenfassung und Ausblick

Ein Ziel dieser Arbeit war die Synthese des Katalysator-Paares **31** und **33**, welches in einer Reihe von Reaktionen, unter anderem bei enantioselektiven Epoxidierungen oder enantioselektiven Cyanhydrinsynthesen Verwendung finden sollte.

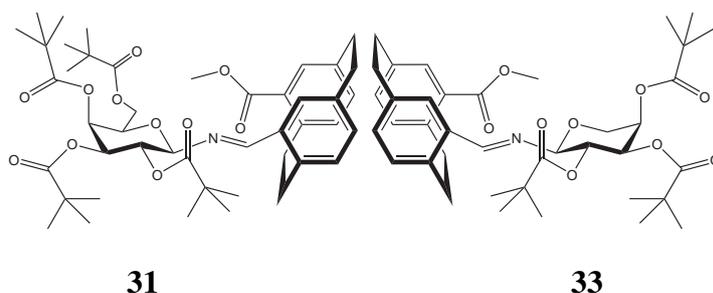
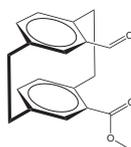


Abbildung 4.1: Pseudo-enantiomere Cyclophan-carbaldimine

Diese beiden Cyclophan-carbaldimin-Katalysatoren erhält man aus dem racemischen 15-Formyl-[2.2]-paracyclophan-4-methylcarboxylat **55** mit jeweils einem der beiden Glycosyl-



55

Abbildung 4.2: 15-Formyl-[2.2]-paracyclophan-4-methylcarboxylat

4 Zusammenfassung und Ausblick

amine 2,3,4,6-Tetra-*O*-pivaloyl- β -*D*-galactopyranosylamin **51** oder 2,3,4-Tri-*O*-pivaloyl- α -*D*-arabinosylamin **47**^{[40],[74]}.

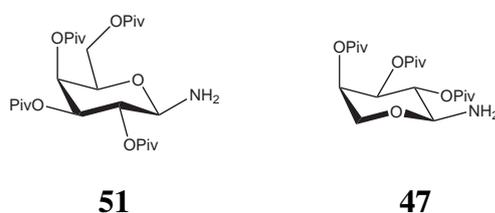
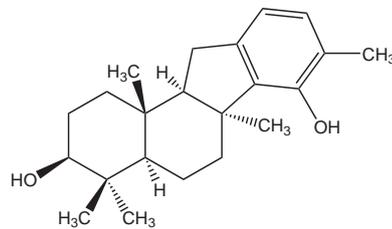


Abbildung 4.3: Kohlenhydratbausteine der Cyclophan-carbaldimin-Katalysatoren

Bei der Reaktion des Cyclophan-Bausteins mit einem der beiden Glycosylamine entstehen vier Diastereomere. Diese bilden sich aufgrund der Anomerisierung des Kohlenhydrat-Bausteins in Lösung und wegen der Verwendung des Cyclophan-Bausteins als Racemat. Das Diastereomer, das als Katalysator verwendet werden soll, wird von den anderen Diastereomeren durch präoperative HPLC getrennt. Abbildung 4.1 zeigt, dass es sich bei den beiden Katalysatoren **31** und **33** nahezu um Spiegelbilder handelt. Man kann sie als pseudo-Enantiomere bezeichnen. Sie unterscheiden sich zum einen in der Seitenkette am C-5-Atom des Kohlenhydratgerüsts, welche beim 2,3,4,6-Tetra-*O*-pivaloyl- β -*D*-galactopyranosylamin **51** vorhanden ist, beim 2,3,4-Tri-*O*-pivaloyl- α -*D*-arabinosylamin **47** aber fehlt. Weiterhin unterscheiden sie sich in der Konfiguration des Cyclophan-Bausteins.

Der Einsatz dieser Art Katalysatoren in enantioselektiven Strecker-Reaktionen und enantioselektiven Epoxidierungen war bereits berichtet worden^{[40],[68]}. Daher wurden zwei Totalsynthesen von Naturstoffen angegangen, die eine Epoxidierung als Schlüsselschritt enthalten. Beide Naturstoffe könnten von praktischer Relevanz sein, da sie in biologischen Tests am Institut für Biotechnologie und Wirkstoffforschung (IBWF) in Kaiserslautern Aktivität gegen den Reisbrandpilz *Magnaporthe grisea* zeigten^{[33],[34],[36],[16]}, der für enorme Ernteaufälle verantwortlich ist^[15].

Dabei handelt es sich einmal um das von T. ANKE und H. ANKE. aus dem Ascomyceten *Dasyscyphus niveus* (Schneeweißes Haarbecherchen) isolierte Dasyscyphin D^{[33],[34]}.



19

Abbildung 4.4: Dasyscyphin D

Dasyscyphin D **19** ist ein interessantes Ziel für eine Totalsynthese, da hier die Epoxidierung einer terminalen Farnesyldoppelbindung vorzunehmen ist, wie sie schon einmal bei der Epoxidierung von Geraniol erreicht wurde^[40].

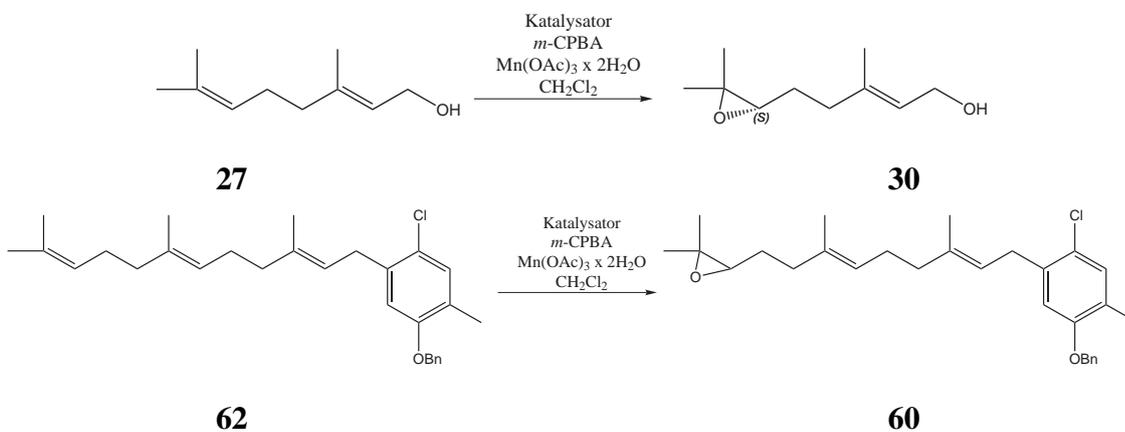


Abbildung 4.5: Vergleich der literaturbekannten Epoxidierung von Geraniol und der Epoxidierung der Farnesyseitenkette von Dasyscyphin D

Vom Epoxid **60** ausgehend könnte Dasyscyphin D in einer Cyclisierung zugänglich sein, die ausgelöst wird, indem man das Epoxid elektrophil öffnet.

4 Zusammenfassung und Ausblick

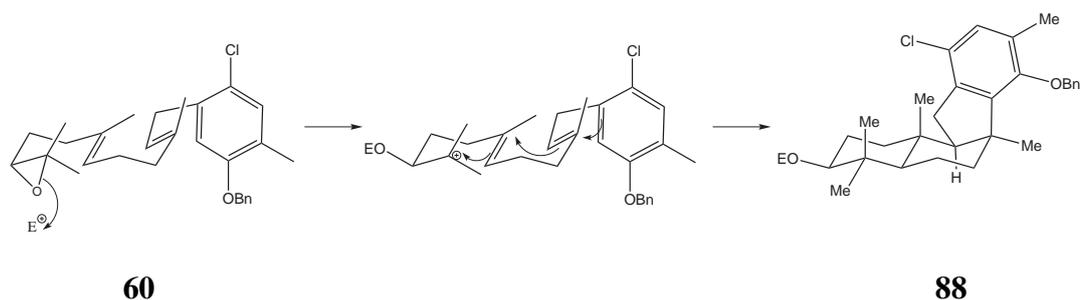


Abbildung 4.6: Cyclisierung zu Dasyscyphin D

Die Synthese von Dasyscyphin D verlief erfolgreich bis zu Verbindung **62**. Die selektive Epoxidierung zu **60** mit dem Mangan(II)-Komplex des Cyclophan-carbaldimins **31** ergab tatsächlich laut Massenspektrometrie ein einfach epoxidiertes Produkt ($M = 452.3036$), das allerdings nicht aus dem Produkt/Edukt-Gemisch isoliert werden konnte

Tabelle 4.1: FD-Massenmessung der Epoxidierung der Farnesylseitenkette

Masse	Intensität	%RA	%RIC
156.1262	446	2.36	1.01
246.1816	4884	25.82	11.04
247.2076	655	3.46	1.48
248.1907	1521	8.04	3.44
266.1314	301	1.59	0.68
294.1958	1505	7.96	3.4
322.1982	241	1.27	0.54
436.2973	18916	100.00	42.76
437.3087	5046	26.68	11.41
438.3055	6453	34.11	14.59
452.3036	582	3.08	1.32
462.1964	263	1.39	0.59
464.1774	285	1.51	0.64

%RA: relative Intensität

%RIC: prozentuale Intensität

Die Reaktionslösung wurde erneut der Epoxidierung unterworfen und ein zweites Mal massenspektrometrisch untersucht.

Tabelle 4.2: FD-Massenspektrometrie der zweifachen Epoxidierung der Farnesylseitenkette

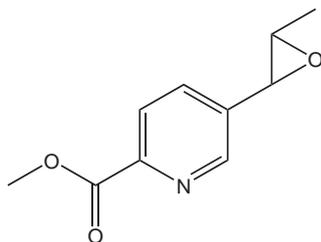
Masse	Intensität	%RA	%RIC
246.1459	208	4.00	1.91
294.1767	244	4.31	2.06
436.2821	5200	100.00	47.85
437.2898	130	25.58	12.24
438.2830	1811	34.83	16.67
439.3055	245	4.71	2.25
452.2638	887	17.06	8.16
453.2881	274	5.27	2.52
454.31011	181	13.48	1.67
455.2806	57	1.10	0.52
462.1291	82	1.58	0.75
464.0791	72	1.38	0.66

%RA: relative Intensität

%RIC: prozentuale Intensität

Auch danach gelang die Isolierung des Hauptprodukts nicht. Dennoch lässt sich festhalten, dass die Epoxidierung unter den gewählten Reaktionsbedingungen stattfindet, wie der Massenpeak des Produkts (452.2638) verdeutlicht. Es sei angemerkt, dass die Reaktion unter den gewählten Bedingungen offensichtlich auch regioselektiv verläuft, da auch in der zweiten Epoxidierungsreaktion kein zweifach oder dreifach epoxidiertes Produkt auftrat. Allerdings bleibt die Frage zu klären, welche der drei Farnesyl-Doppelbindungen epoxidiert wurde. Dazu bedarf es jedoch einer gereinigten Verbindung.

Das zweite Zielmolekül war Caripyryn **1**.



1

Abbildung 4.7: Caripyryn

4 Zusammenfassung und Ausblick

Caripyridin, welches aus Kulturen des Basidiomyceten *Caripia montagnei* isoliert werden konnte^[16], wurde aus mehreren Gründen für eine Totalsynthese ins Auge gefasst. Es ist bislang nur als Racemat beschrieben, sodass eine erste selektive Synthese besonders reizvoll ist. Allerdings ist die zu epoxidierende Doppelbindung elektronenarm. Im Gegensatz zur Dasyscyphin D-Synthese ist bei der Synthese von Caripyridin die selektive Epoxidierung nicht gelungen.

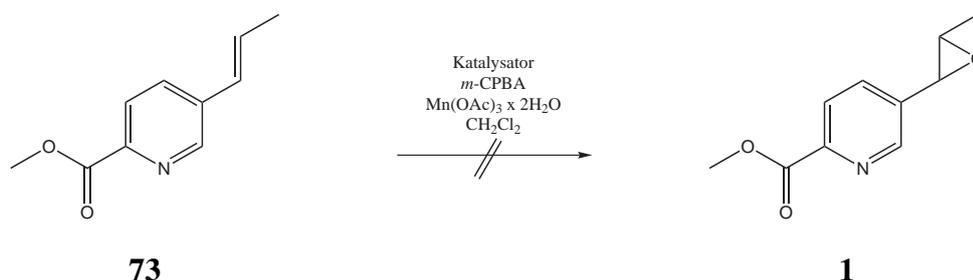


Abbildung 4.8: Versuch zur enantioselektiven Synthese von Caripyridin

Die Cyclophan-carbaldimin-Katalysatoren scheinen nicht im Stande zu sein, die Epoxidierung einer elektronenarmen Doppelbindung zu katalysieren. Die Epoxidierung des Caripyridin-Vorläufers **73** mit *m*-CPBA ergab aber racemisches Caripyridin, das in biologischen Prüfungen am IBWF an verschiedenen mikrobiellen Spezies mit dem natürlichen Caripyridin vergleichbare Wirkungen zeigte. (Für genauere Angaben sei hier auf Tabelle 3.4, Tabelle 3.5, Tabelle 3.6 und Tabelle 3.7 verwiesen).

Die zweite studierte, durch Cyclophan-carbaldimine katalysierte Reaktion ist die Synthese von Cyanhydrinen. Wie in Abbildung 1.24 skizziert, bieten Cyanhydrine weitreichende Umsetzungsmöglichkeiten und den Zugang zu einer Reihe von Verbindungstypen. Daher wurde geprüft, ob die Cyclophan-carbaldimin-Katalysatoren auch bei der Cyanhydrinsynthese die enantioselektive Bildung eines Enantiomers bewirken.

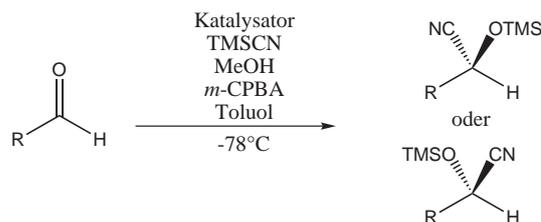


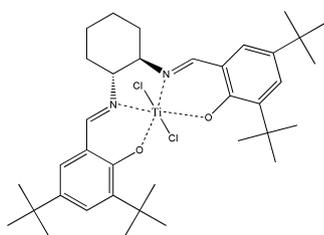
Abbildung 4.9: Cyanhydrine nach der allgemeinen Methode C

Die Ergebnisse der stereoselektiven Synthesen sind in der Tabelle 4.3 zusammengefasst.

Tabelle 4.3: Erzielte Enantiomerenüberschüsse in der Cyanhydrinsynthese

Substrat	Katalysator	Enantiomer 1 Flächen-%	Enantiomer 2 Flächen-%	EE in %
Octanal	31	3.5	96.5	93
Heptanal	31	1.4	98.6	97.2
Isoamylaldehyd	31	3.4	96.6	93.2
Isoamylaldehyd	33	88.9	11.1	77.8

Analoge Cyanhydrinsynthesen mit Pentanal und Hexanal sind von Thomas Mathieu im Rahmen seiner Diplomarbeit durchgeführt worden^[86]. Aus der Tabelle wird deutlich, dass die Cyclophan-carbaldimine die enantioselektive Cyanhydrinsynthese wirksam katalysieren. Dabei stellte es sich aber als Problem heraus, zu ermitteln, welcher der Katalysatoren **31** und **33** welches Enantiomer begünstigt da die Isolierung der Cyanhydrine nicht gelang. Eine Zuordnung der Enantiomere gelang schließlich über den Vergleich mit einer Cyanhydrinsynthese, in der der von BELOKON beschriebene Katalysator **82** verwendet wurde^[90].



82

4 Zusammenfassung und Ausblick

Ein Vergleich des mit diesem Katalysator dargestellten 2-(Trimethylsilyloxy)-nonanonitrils mit dem gleichen Nitril, welches aber durch Katalyse mittels Cyclophan-carbaldimin **31** synthetisiert wurde, zeigte, dass beide Reaktionen das gleiche Enantiomer im Überschuss erzeugten.

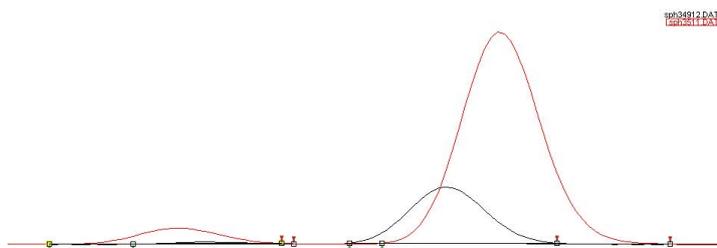


Abbildung 4.10: Vergleich der Gaschromatogramme für 2-(Trimethylsilyloxy)-nonanonitril

Vom BELOKON-Katalysator **82** war bekannt, dass er in der Synthese aromatischer Cyanhydrine bevorzugt das S-Enantiomer bildet^[90]. Dies konnte auch für die Synthese von 2-(Trimethylsilyloxy)-nonanonitril durch Isolierung des Produkts und anschließender Bestimmung des Drehwertes ($[\alpha]_D^{21} = -11.7^\circ$) bestätigt werden. Da nun das Carbaldimin **31** das gleiche Enantiomer im Überschuss bildet (vgl. Abbildung 4.10), kann davon ausgegangen werden, dass es sich auch hierbei um das S-Enantiomer handelt. Dementsprechend bildet Carbaldimin **33**, welches nach Tabelle 4.3 gerade das andere Enantiomer bevorzugt bildet, das R-Enantiomer im Überschuss. Die geringere Enantioselektivität von **33** beruht vermutlich auf der fehlenden C-5-Seitenkette des Arabinosyl-Bausteins.

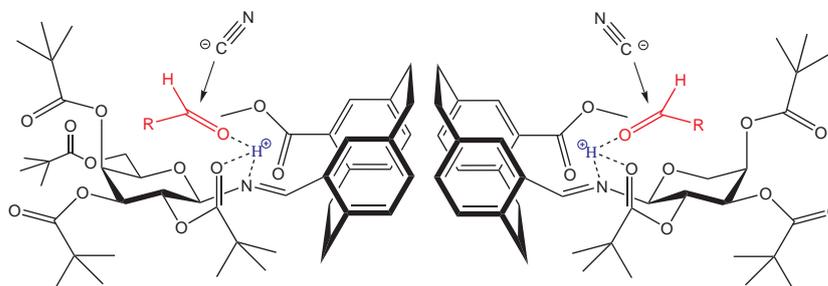


Abbildung 4.11: Cyanidangriff an den Aldehyd im Vergleich

Die Cyclophan-carbaldimine können unterschiedliche Reaktionen enantioselektiv katalysieren. Allerdings ist diese Eigenschaft auf Reaktionen beschränkt, die kinetisch kontrolliert bei tiefen Temperaturen ablaufen. Um dieses Potential voll nutzen zu können, müssen allerdings noch Wege gefunden werden, die Produkte in genügender Reinheit zu isolieren.

5 Experimenteller Teil

5.1 Allgemeines

Alle Reaktionen wurden, soweit nicht anders beschrieben, in ausgeheizten Glasgefäßen und unter Argon-Atmosphäre durchgeführt. Die Reaktionskontrolle erfolgte in der Regel durch Dünnschichtchromatographie.

Dünnschichtchromatographie:

Zur Dünnschichtchromatographie wurden Aluminiumfertigplatten, beschichtet mit Kieselgel 60 F₂₅₄ der Fa. Merck, verwendet. Die Detektion erfolgte mit UV-Licht der Wellenlänge $\lambda = 254$ nm und/oder durch Verwendung der nachstehenden Anfärbereagenzien mit anschließender Wärmebehandlung:

Zucker-Reagenz: 1:1-Mischung aus 0.2%-iger ethanolischer *m*-Methoxyphenol-Lösung und 2N ethanolischer Schwefelsäure.

Basische (Na₂CO₃) Kaliumpermanganat-Lösung

Die jeweils vermerkten Laufmittelzusammensetzungen sind in Form von Volumenverhältnissen angegeben.

Lösungsmittel:

Absolute Lösungsmittel wurden nach Standardverfahren^{[93],[94]} gereinigt und vor Gebrauch frisch destilliert. Alle anderen Lösemittel wurden in der Qualitätsstufe *pro analysis* (p.a.) bezogen oder vor Gebrauch destilliert.

Säulenchromatographie:

Chromatographische Reinigungen wurden nach dem Verfahren der Flash-Chromatographie an Kieselgel der Firma Acros Organics (Partikelgröße 40-75 μm) durchgeführt. Die verwendeten Laufmittelgemische sind in Volumenverhältnissen angegeben.

Drehwerte:

Die spezifischen Drehwerte wurden mit einem Perkin-Elmer Polarimeter 241 bei den Wellenlängen $\lambda = 546 \text{ nm}$ und $\lambda = 578 \text{ nm}$ gemessen und auf die Wellenlänge der Natrium-D-Linie ($\lambda = 589.3 \text{ nm}$) extrapoliert. Die Konzentrationen sind in g/100 mL angegeben.

Schmelzpunkte:

Die Schmelzpunkte wurden mit einer Apparatur von Büchi (nach Dr.Tottoli) bestimmt und sind nicht korrigiert.

NMR-Spektroskopie:

Die ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektren wurden an folgenden Geräten gemessen:

- Bruker AC-300: 300 MHz- ^1H -NMR und 75.4 MHz- ^{13}C -NMR.
- Bruker AC-400: 400 MHz- ^1H -NMR und 100.6 MHz- ^{13}C -NMR.

Analytische, semipräparative und präparative HPLC:

Die analytischen RP-HPLC- und NP-HPLC-Messungen wurden an HPLC-Systemen, bestehend aus einer Maxi-Star K-1000-Gradientenpumpe, einem Knauer Vierkanalentgaser sowie einem Diodenarraydetektor DAD 2062 bzw. K-2800 durchgeführt. Als Eluent wurden je nach Anwendung Acetonitril bzw. ein Gemisch von Hexan und Isopropanol verwendet. Die Messproben wurden mit Konzentrationen von 1-2.5 mg/mL angesetzt und die Flussrate auf 1 mL/min eingestellt. Die Detektion erfolgte in der Regel bei $\lambda = 214$ nm. Folgende Säulen wurde verwendet:

- LUNA C₁₈ (2) (5 μ , 250 x 4.6 mm), Fa. Phenomex (Torrance, USA; Aschaffenburg, BRD)
- Chiralpak AS (250 x 4.6 mm), Fa. Daicel, Illkirch, Cedex (Frankreich)
- Chiralpak AS-H (250 x 4.6 mm), Fa. Daicel, Illkirch, Cedex (Frankreich)

Messungen an den chiralen Säulen wurden als Normalphasen-HPLC durchgeführt.

Semipräparative RP-HPLC wurde mittels Knauer MiniStar K-500 Gradientenpumpen und einem Detektor mit variabler Wellenlänge der Fa. Knauer durchgeführt. Als Eluent wurden Acetonitril oder Acetonitril/Wasser-Gemische verwendet und der Fluss auf 10 mL/min eingestellt. Die verwendete Säule ist:

- LUNA C₁₈ (2) (10 μ , 250 x 21.2 mm), Fa. Phenomex

Präparative RP-HPLC wurde ebenfalls mit Knauer MiniStar K500-Gradientenpumpen und einem Detektor mit variabler Wellenlänge der Fa. Knauer durchgeführt. Als Eluent wurde Acetonitril verwendet und der Fluss auf 20 mL/min eingestellt. Als Säule verwendet wurde:

- LUNA C₁₈ (2) (10 μ , 250 x 50 mm), Fa. Phenomex

Die verwendeten Elutions-Lösungsmittel wurden von der Fa. Fisher Scientific bezogen und vor Verwendung im Ultraschallbad entgast.

Massenspektrometrie:

Die ESI-Massenspektren wurden an folgenden ESI-Massenspektrometern gemessen:

- Navigator 1 der Firma ThermoQuest im Massenbereich 200-1300 (m/z), einer Cone Voltage von 70 V, 45 V oder 30 V und einem N₂-Strom von 300 L/h.
- Agilent 1100 Series mit Agilent 6320 Ion Trap im Massenbereich 15-800 (m/z) und einem N₂-Strom von 600 L/h.

Die Molmassen in den Massenspektren beziehen sich auf die Massen der reinen Isotope ¹H, ¹²C, ¹⁶O, ²³Na und ³⁹K, die Molmasse bei den Summenformeln dagegen auf die natürliche Isotopenverteilung. Feld-Desorptions-Massenspektren (FD-MS) wurden wie folgt gemessen:

- Bei 20 kV Beschleunigungsspannung mit einem MAT-95-Spektrometer der Fa. Finnigan.

Gaschromatographie

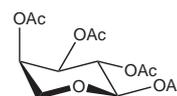
Zur gaschromatographischen Untersuchung wurden zwei Gaschromatographen von Typ 3900 der Firma Varian, Palo Alto (USA), mit zwei chiralen Trennsäulen vom Typ CHIRALDEXTMGT-A (20m x 0.25mm) von Astec, Bellefonte (USA), verwendet. Als Trägergas diente Helium.

5.2 Synthese von

2,3,4-Tri-*O*-pivaloyl- α -*D*-arinosylamin

5.2.1 1,2,3,4 -Tetra-*O*-acetyl- α -*D*-arabinopyranose^{[70],[71]}

In 300 mL (3.34 mol) Acetanhydrid werden 49 g (0.6 mol) Natriumacetat suspendiert und auf 100 °C erhitzt. Die Wärmequelle wird entfernt und unter Rühren werden innerhalb einer Stunde 50 g (0.34 mol) *D*-Arabinose **42** zugegeben. Im Anschluss wird weitere 1.5 h bei 100 °C gerührt und die noch warme Lösung auf 2 L eines Eis-Wasser/Aceton-Gemischs (14:1) gegeben. Das Gemisch wird zuerst 15 h bei Raumtemp. und im Anschluss nochmals 5 h im Eisbad gerührt. Das Produkt wird abfiltriert, je zweimal mit 200 mL Toluol und 200 mL Dichlormethan (CH₂Cl₂) kodestilliert und i. Hochvak. getrocknet. Das β -Anomer bleibt in Lösung und bildet bei dem Versuch, die Mutterlauge einzuengen ein Öl.



43

Ausbeute:

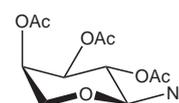
52 g (0.16 mol) (48 %, Lit.^[70]: 34 %) 1,2,3,4 -Tetra-*O*-acetyl- α -*D*-arabinopyranose **43**, farbloser kristalliner Feststoff, Schmp.: 91 °C,

R_f : 0.36 (Cyclohexan/Ethylacetat 1:1), C₁₃H₁₈O₉ (318.28).

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ [ppm] = 5.63 (d, ³J = 6.99 Hz, 1H, 1-H), 5.26 (m, 2H, 2-H, 4-H), 5.08 (m, 1H, 16-H), 4.01 (dd, ³J = 3.66 Hz, ²J = 12.87 Hz, 1H, 5a-H), 3.74 (dd, ³J = 1.83 Hz, ²J = 12.87 Hz, 1H, 5b-H), 2.11, 2.09, 2.04, 2.01 (4s, 12H, AcCH₃).

5.2.2 2,3,4 -Tri-*O*-acetyl- α -*D*-arinosylazid^{[70],[71]}

Unter Rühren werden 23 mL (0.17 mol) Azidotrimethylsilan und 2 mL (0.016 mol) Zinn(IV)-chlorid zu einer Lösung von 52 g (0.16 mol) 1,2,3,4-Tetra-*O*-acetyl- α -*D*-arabinopyranose **43** in 560 mL Dichlormethan zuge-
tropft und 15 h bei Raumtemp. gerührt. Dann werden nochmals 0.8 mL (8 mmol) Zinn(IV)-chlorid zugegeben und es wird weitere 2-3 h gerührt. Die Reaktionslösung



44

5 Experimenteller Teil

wird mit gesättigter NaHCO₃-Lsg. neutralisiert, die wässrige Phase abgetrennt und 4 x mit 100 mL Dichlormethan extrahiert. Die organischen Phasen werden vereinigt, über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt.

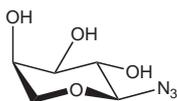
Ausbeute:

45 g (0.15 mol) (91.5 %, , Lit.^[71]: 98 % roh) 2,3,4 -Tri-*O*-acetyl- α -*D*-arabinsylazid **44**, farbloser kristalliner Feststoff, Schmp.: 81 °C,

R_f: 0.59 (Cyclohexan/Ethylacetat 1:1), C₁₁H₁₅N₃O₇ (301.25).

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ [ppm] = 5.27 (s(br), 1H, 4-H), 5.14 (t, ³J = 9.21 Hz, 1H, 2-H), 5.03 (dd, ³J = 9.93, ⁴J = 2.21, 1H, 3-H), 4.56 (d, ³J = 8.07 Hz, 1H, 3-H), 4.09 (d, ²J = 13.23 Hz, 1H, 5a-H), 3.72 (d, ²J = 13.23 Hz, 1H, 5b-H), 2.14, 2.07, 2.01 (3s, 9H, AcCH₃).

5.2.3 α -*D*-Arabinsylazid^[70],^[71]



45

Unter Argon-Atmosphäre werden 15.8 g (53 mmol) 2,3,4-Tri-*O*-acetyl- α -*D*-arabinsylazid **44** in 200 mL Methanol gelöst und die Lösung im Anschluss mit 0.1 g (4.08 mol) Natrium versetzt. Die Reaktion wird bis zur vollständigen Umsetzung (DC-Kontrolle) bei Raumtemp. gerührt. Bei der Umsetzung entstandenes Natriummethanolat wird mit Eisessig neutralisiert. Durch Einengen der Lösung wird **45** erhalten und i. Hochvak. getrocknet.

Ausbeute:

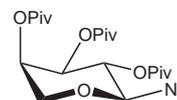
9 g (51.4 mmol) (98 % roh, Lit.^[70]: quant, roh) α -*D*-Arabinsylazid **45**, farbloses Öl (Lit.^[70]: farbloser hygroskopischer Feststoff),

R_f: 0.59 (Chloroform/Methanol 3:1), C₅H₉N₃O₄ (175.14).

¹H-NMR (D₂O, 300 MHz): δ [ppm] = 4.59 (d, ³J = 8.43 Hz, 1H, 1-H), 3.98 (m, 2H, 4-H, 5a-H), 3.72 (d, ²J = 13.23 Hz, 1H, 5b-H), 3.67 (dd, ³J = 9.54 Hz, ⁴J = 2.58 Hz, 1H, 3-H), 3.51 (t, ³J = 9.57 Hz, 1H, 2-H).

5.2.4 2,3,4-Tri-*O*-pivaloyl- α -*D*-arabinosylazid^{[70],[71]}

9 g (51.4 mmol) rohes α -*D*-Arabinosylazid **45** werden in Pyridin gelöst und die Lösung auf 0 °C gekühlt. Unter Rühren werden langsam 26 mL (211 mmol) Pivaloylchlorid zugetropft. Im Anschluss wird die Lösung 15 h auf 110 °C erhitzt (Reaktionskontrolle mittels DC). Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wird das ausgefallene Pyridiniumhydrochlorid abfiltriert und das Pyridin im HV entfernt. Der Rückstand wird in Cyclohexan/Dichlormethan 10:1 suspendiert und je 3 x mit 150 mL 2M HCl und 150 mL gesättigter NaHCO₃-Lösung gewaschen. Die organische Phase wird über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt.



46

Ausbeute:

8.24 g (19.3 mmol) (37.5 %, Lit.^[70]: 73 %) 2,3,4-Tri-*O*-pivaloyl- α -*D*-arabinosylazid **46**, farbloser Feststoff, Schmp.: 89 °C (Lit.^[70]: 90 °C),

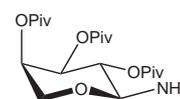
Lit.^[72]: $[\alpha]_D^{23} = +1.31$; $c = 1$; CHCl₃

R_f: 0.7 (Cyclohexan/Ethylacetat 2:1), C₂₀H₃₃N₃O₇ (427.49).

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ [ppm] = 5.19 (m, 2H, 2-H, 4-H), 5.08 (dd, ³J = 9.57 Hz, ⁴J = 3.33 Hz, 1H, 3-H), 4.54 (d, ³J = 8.1 Hz, 1H, 1-H), 4.05 (dd, ²J = 13.23 Hz, ³J = 2.94 Hz, 1H, 5a-H), 3,72 (dd, ²J = 12.87 Hz, ³J = 1.11 Hz, 1H, 5b-H), 1.23, 1.17, 1.11 (3s, 27H, PivCH₃).

5.2.5 2,3,4-Tri-*O*-pivaloyl- α -*D*-arabinosylamin^{[70],[71]}

4 g (9.4 mmol) rohes 2,3,4-Tri-*O*-pivaloyl- α -*D*-arabinosylazid **46** werden in 45 mL absol. MeOH gelöst und mit 270 mg neutralgewaschenem und mit Methanol gespültem Raney-Nickel versetzt. Mittels einer Hydrierblase wird Wasserstoff in den Reaktionskolben geleitet und die Lösung ca.



47

24 h gerührt (DC-Kontrolle). Sollte die Reaktion nicht vollständig sein wird nochmals mit der gleichen Menge Raney-Nickel versetzt und weitere 12-15 h gerührt. Das Raney-Nickel wird abfiltriert und mit MeOH gewaschen. Durch Einengen des Lösemittels wird **47** gewonnen, welches durch Umkristallisation aus Methanol gereinigt wird.

5 Experimenteller Teil

Ausbeute:

2.73 g (6.8 mmol) (72.7 %) 2,3,4-Tri-*O*-pivaloyl- α -*D*-arabinosylamin **47**,

farbloser Feststoff, Schmp.: 106 °C (Lit.^[70]: 105 °C),

$[\alpha]_D^{25} = -43.8$; $c = 0.25$; CHCl₃,

Lit.^[70]: $[\alpha]_D^{26} = -43.1$; $c = 1$; CHCl₃,

R_f: 0.36 (Cyclohexan/Ethylacetat 2:1), C₂₀H₃₅NO₇ (401.49).

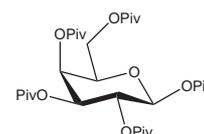
¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ [ppm] = 5.05 (m, 3H, 2-H, 3-H, 4-H), 4.12 (m, 1H, 1-H), 3.82 (dd, ³J = 2.58, ²J = 13.23 Hz, 1H, 5a-H), 3.55 (d, ²J = 12.87 Hz, 5b-H), 1.19, 1.14, 1.09 (3s, 27H, PivCH₃).

5.3 Synthese von

2,3,4,6-Tetra-*O*-pivaloyl- β -*D*-galactopyranosylamin

5.3.1 1,2,3,4,6-Penta-*O*-pivaloyl- β -*D*-galactopyranose^[73]

Zu einer Lösung von 91 g (0.75 mol) Pivaloylchlorid in 150 mL absol. Chloroform und 90 mL Pyridin werden innerhalb von 20 min 22 g (0.12 mol) *D*-Galactose gegeben. Die Reaktionslösung wird 10 d bei Raumtemperatur gerührt und danach i. Vak. eingengt. Der Rückstand (größtenteils das Hydrochlorid des Pyridins) wird mit 250 mL Ether und anschließend zweimal mit je 50 mL Ether gerührt und abfiltriert. Danach werden die vereinigten Etherphasen mit Schwefelsäure (50 mL), gesättigter NaHCO₃-Lsg (5 x 250 mL) und Wasser gewaschen. Nach dem Trocknen über MgSO₄ wird der Ether im Vakuum entfernt und das Rohprodukt aus Methanol umkristallisiert.



49

Ausbeute:

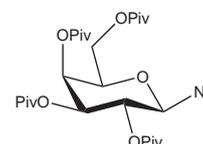
50.83 g (85 mmol) (70.5 %) 1,2,3,4,6-Penta-*O*-pivaloyl- β -*D*-galactopyranose **49**, gelbe Kristalle, Schmp.: 119 °C (Lit.^[73]: 117 °C),

R_f: 0.69 (Cyclohexan/Ethylacetat 4:1), C₃₁H₅₂O₁₁ (600.74).

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ [ppm] = 5.67 (d, ³J = 8.43 Hz, 1H, 1-H), 5.36 (m, 2H, 3-H, 4-H), 5.15 (m, 1H, 2-H), 3.94 (m, 3H, 5-H, 6a-H, 6b-H), 1.26 - 1.10 (5s, 45H, PivCH₃).

5.3.2 2,3,4,6-Tetra-*O*-pivaloyl- β -*D*-galactopyranosylazid^[73]

Zu 50 g (83 mmol) 1,2,3,4,6-Penta-*O*-pivaloyl- β -*D*-galactopyranose in 210 mL absol. Dichlormethan werden 12.5 mL (96 mmol) Trimethylsilylazid und 8.3 mL (0.071 mmol) Zinn(IV)-chlorid hinzugegeben. Nach circa 5 h Rühren werden 210 mL Wasser zur Reaktionslösung gegeben. Die organische Phase wird abgetrennt und mit 1N Salzsäure (2 x 85 mL), ges. NaHCO₃-Lösung (3 x 85 mL) und mit Wasser (85 mL) gewaschen und an-



50

5 Experimenteller Teil

schließlich über MgSO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wird i. Vak. entfernt und aus Methanol umkristallisiert.

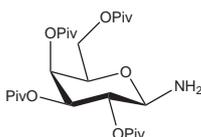
Ausbeute:

43.4 g (80 mmol) (96.5 %) 2,3,4,6-Tetra-*O*-pivaloyl- β -*D*-galactopyranosylazid **50**,

farblose Kristalle, Schmp.: 92 °C

R_f : 0.58 (Cyclohexan/Ethylacetat 4:1), $\text{C}_{26}\text{H}_{43}\text{N}_3\text{O}_9$ (541.63). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz): δ [ppm] = 5.41 (d, $^3J = 2.94$ Hz, 1H, 4-H), 5.16 (m, 2H, 2-H, 3-H), 4.62 (d, $^3J = 8.46$, 1H, 2-H), 1.25 - 1.09 (3s, 36H, Piv CH_3).

5.3.3 2,3,4,6-Tetra-*O*-pivaloyl- β -*D*-galactopyranosylamin^[73]



51

Eine Suspension von 11 g einer Ni-Al-Legierung in 330 mL Wasser wird solange mit NaOH-Plätzchen versetzt, bis kein Schäumen bei weiterer Zugabe mehr auftritt. Nach 10 Minuten rühren bei Raumtemp. wird die Mischung anschließend auf ca. 70 °C erwärmt und weitere 10 Minuten gerührt. Im Anschluss wird die überstehende Lösung vom entstandenen Raney-Nickel abdekantiert und dieses mit Wasser neutral gewaschen, dann mehrmals mit Isopropanol und anschließend mit Methanol gespült. Zum Katalysator werden 43 g (80 mmol) 2,3,4,6-Tetra-*O*-pivaloyl- β -*D*-galactopyranosylazid, gelöst in 330 mL absol. Methanol, zugegeben und mit Hilfe einer Hydrierblase Wasserstoff eingeleitet und 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Der Katalysator wird abfiltriert und mit Methanol gewaschen. Das Lösungsmittel wird eingeeengt und das Produkt aus Methanol umkristallisiert.

Ausbeute:

13.5 g (26 mmol) (32.8 %) 2,3,4,6-Tetra-*O*-pivaloyl- β -*D*-galactopyranosylamin **51**, farblose Kristalle, Schmp.: 66-67 °C (Lit.^[72]: 66-67 °C).

$[\alpha]_D^{25} = +8.9$; $c = 0.13$; CHCl_3 , Lit.^[73]: $[\alpha]_D^{22} = +8.3$; $c = 2$; CHCl_3

R_f : 0.33 (Cyclohexan/Ethylacetat 3:1), $\text{C}_{26}\text{H}_{45}\text{NO}_9$ (515.64).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz): δ [ppm] = 5.43 (d, $^3J = 3.32$ Hz, 1H, 4-H), 5.17 (d, $^3J = 10.2$

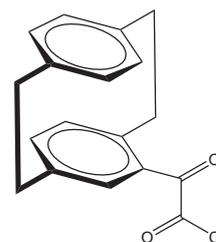
Hz, 1H, 3-H), 5.05 (t, $^3J = 8.76$, 1H, 2-H), 4.20 (d, $^3J = 8.6$ Hz), 4.12 (m, 1H, 5-H), 3.98 (m, 2H, 6a-H, 6b-H), 1.27 - 1.13 (3s, 36H, PivCH₃).

5.4 Synthese von

15-Formyl-[2.2]-paracyclophan-4-methylcarboxylat

5.4.1 2-Oxo-2-(4-[2.2]-paracyclophanyl)-ethanoylchlorid^{[40],[74]}

5.9 g (44 mmol) wasserfreies Aluminiumchlorid werden unter Inertgas in 75 mL absol. Dichlormethan suspendiert und durch ein Eis-/Kochsalzbad auf -5 bis -10 °C abgekühlt. Zu dieser Suspension wird eine Lösung von 3.75 mL (0.043 mol) Oxalsäuredichlorid in 5 mL absol. Dichlormethan innerhalb von 5 min zugetropft. Im Anschluss werden portionsweise 5 g (24 mmol) [2.2]-Paracyclophan **32** zugegeben, wobei eine Rotfärbung der Lösung zu beobachten ist. Die Reaktionslösung wird 30-60 min gerührt und dann auf 100 g Eis gegeben. Nach Abtrennen der organischen Phase wird die wässrige Phase dreimal mit 30 mL kaltem Dichlormethan extrahiert, die organischen Phasen werden vereinigt und unter Kühlung mit MgSO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wird nach dem Abfiltrieren bei Raumtemp. i. Vak. entfernt.

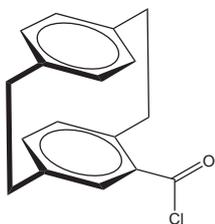
**52**

Ausbeute:

6.14 g (21 mmol) (86 %, Lit.^[40]: 98 %) 2-Oxo-2(4-[2.2]-paracyclophanyl)-ethanoylchlorid **52**, gelber Feststoff, Schmp.: 87 °C (Lit.^[40]: 89-92 °C).

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ [ppm] = 6.91 (d, ⁴J_{5-H,7-H} = 1.11 Hz, 1H, 5-H), 6.78-6.81 (dd, ⁴J_{5-H,7-H} = 1.47 Hz, ³J_{7-H,8-H} = 6.63 Hz, 1H, 7-H), 6.42-6.58 (m, 5H, 8-H, 12-H, 13-H, 15-H, 16-H), 3.85-4.21 (m, 1H, 2s-H), 2.84-3.27 (m, 7H, 1a-H, 1s-H, 2a-H, 9a-H, 9s-H, 10a-H, 10s-H).

5.4.2 [2.2]-Paracyclophan-4-carbonylchlorid^{[40],[74]}



53

6.13 g (21 mmol) 2-Oxo-2(4-[2.2]-paracyclophanyl)-ethanoylchlorid **52** werden unter Inertgas in 100 mL frisch destilliertem absol. Chlorbenzol gelöst und 40 h unter Rückfluss erhitzt. Im Anschluss wird das Lösungsmittel i. Vak. entfernt und das zurückbleibende zähflüssige Öl i. Hochvak. getrocknet. Es resultiert ein rotbrauner Feststoff.

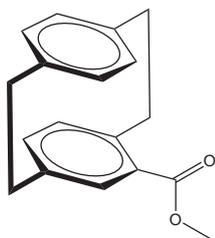
Ausbeute:

5.03 g (19 mmol) (90 %, Lit.^[40]: quant) [2.2]-Paracyclophan-4-carbonylchlorid **53**, rotbrauner Feststoff, Schmp.: 93 °C (Lit.^[40]: 97-99 °C),

C₁₇H₁₅ClO (270.75).

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ[ppm] = 7.38 (d, ⁴J_{5-H,7-H} = 1.47 Hz, 1H, 5-H), 6.73-6.77 (dd, ⁴J_{5-H,7-H} = 1.83 Hz, ³J_{7-H,8-H} = 7,74 Hz, 1H, 7-H), 6.44-6.58 (m, 5H, 8-H, 12-H, 13-H, 15-H, 16-H), 3.83-3.92 (m, 1H, 2s-H), 2.84-3.27 (m, 7H, 1a-H, 1s-H, 2a-H, 9a-H, 9s-H, 10a-H, 10s-H).

5.4.3 [2.2]-Paracyclophan-4-methylcarboxylat^{[40],[74]}



54

5 g (18.5 mmol) [2.2]-paracyclophan-4-carbonylchlorid **53** werden unter Inertgas (Argon) in 100 mL absol. Methanol und 30 mL absol. Dichlormethan gelöst und im Anschluss für 90 h unter Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemp. wird das Lösungsmittelgemisch i. Vak. entfernt. Das Produkt **54** bleibt in Form hellgelber Kristalle zurück.

Ausbeute:

3.73 g (14 mmol) (75,8 %, Lit.^[40]: 80 %) [2.2]-Paracyclophan-4-methylcarboxylat **54**, gelber kristalliner Feststoff, Schmp.: 165 °C (Lit.^[40]: 167-172 °C),

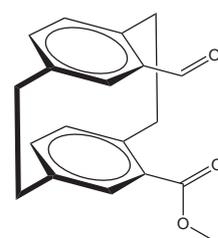
R_f: 0.3 (Cyclohexan/Ethylacetat 12:1), C₁₈H₁₈O₂ (266.33).

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ[ppm] = 7.11 (d, ⁴J_{5-H,7-H} = 1.47 Hz, 1H, 5-H), 6.62 - 6.65 (dd, ⁴J_{5-H,7-H} = 1.86 Hz, ³J_{7-H,8-H} = 7,71 Hz, 1H, 7-H), 6.41-6.54 (m, 5H, 8-H, 12-H, 13-

H, 15-H, 16-H), 4.07 (t, 1H, 2s-H), 3.89 (s, 3H, -OCH₃), 2.94-3.20 (m, 6H, 1a-H, 1s-H, 9a-H, 9s-H, 10a-H, 10s-H), 2.79-2.86 (m, 1H, 2a-H).

5.4.4 15-Formyl-[2.2]-paracyclophan-4-methylcarboxylat^{[40],[74]}

In einem 250 mL Dreihalskolben mit Innenthermometer, Tropftrichter und Argonballon werden 3.72 g (13.98 mmol) **54** vorgelegt und mit 185 mL absol. CH₂Cl₂ versetzt. Mittels eines Eis-Kochsalzbades wird die Lösung auf -10 °C abgekühlt, binnen 10 min 3.1 mL (27.9 mmol) Titantetrachlorid zugetropft (Dunkelbraunfärbung), der Trichter mit ca. 6 mL absol. CH₂Cl₂ gespült und innerhalb weiterer 5 min 2.5 mL Dichlormethylmethylether vorsichtig zugetropft. Das Reaktionsgemisch wird 16 h gerührt, wobei die Temperatur langsam auf Raumtemp. steigt. Anschließend wird es auf 115 g Eis gegeben, die organische Phase abgetrennt, die wässrige Phase zweimal mit 120 mL CH₂Cl₂ extrahiert und die organischen Phasen vereinigt, mit je 120 mL gesättigter NaHCO₃-Lsg, Wasser und gesättigter NaCl-Lsg gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Durch Einengen wird **55** kristallin erhalten.



55

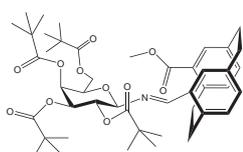
Ausbeute:

2.19 g (7.5 mmol) (53 %, Lit.^[40]: 55 %) 15-Formyl-[2.2]-paracyclophan-4-methylcarboxylat **55**, gelbgrüner kristalliner Feststoff, Schmp: 168 °C (Lit.^[40]: 167 °C), C₁₉H₁₈O₃ (294.34).

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ[ppm] = 9.89 (s, 1H, 19-H), 7.05 (m, 2H, 5-H, 16-H), 6.58-6.71 (m, 4H, 8-H, 12-H, 13-H, 15-H), 4.04-4.18 (m, 2H, 1s-H, 2s-H), 3.79 (s, 3H, -OCH₃) 2.95-3.16 (m, 6H, 1a-H, 2a-H, 9a-H, 9s-H, 10a-H, 10s-H).

5.5 Synthese der Cyclophan-carbaldimin-Katalysatoren

5.5.1 (*R*)*N*-(4-Methylcarboxylat-[2.2]-paracyclophan-15-yliden)-2,3,4,6-tetra-*O*-pivaloyl- β -*D*-galactopyranosylimin^[40]



31

In 4-5 mL Benzol werden 500 mg (1.7 mmol) 15-Formyl-[2.2]-paracyclophan-4-methylcarboxylat **55** gelöst. Ebenso werden 440 mg (0.85 mmol) 2,3,4,6-Tetra-*O*-pivaloyl- β -*D*-galactopyranosylamin **51** in 5 mL Benzol gelöst und dann mit der Lösung des Aldehyds **55** vereinigt. Die Reaktionslösung wird im Anschluss mit 3-5 Tropfen

Eisessig versetzt. Die Zugabe von ausgeheiztem Na₂SO₄ soll den Wasserentzug im trockenen Benzol während der Reaktion gewährleisten. Die Reaktionslösung wird 2-3 Tage gerührt, wobei der Reaktionsverlauf mehrmals mittels DC kontrolliert wird. Nach Aufarbeitung wird **31** mittels präparativer HPLC rein gewonnen.

Ausbeute:

137 mg (0.173 mmol) (20 %, Lit.^[40]: 17 %) (*R*)*N*-(4-Methylcarboxylat-[2.2]-paracyclophan-15-yliden)-2,3,4,6-tetra-*O*-pivaloyl- β -*D*-galactopyranosylimin **31**

$[\alpha]_D^{28} = -140.8$; $c = 0.13$; MeCN,

Lit.^[40]: $[\alpha]_D^{25} = -139.2$; $c = 1$; MeCN,

R_f : 0.51 (Cyclohexan/Ethylacetat 4:1), C₄₅H₆₁NO₁₁ (791.97).

Trennung der vier Diastereomere (DS) durch präparative HPLC (Eluent 100 % MeCN):

DS1: Retentionszeit 40.2 min, 44,3 %, Katalysator **31**; DS2: Retentionszeit 44.2 min, 23.6 %;

DS3: Retentionszeit 46.5 min, 12.3 %; DS4: Retentionszeit 51.3 min, 18.8 %.

FD-MS, positiv: $[m/z] = 791.3$ (100 %), 792.4 (46 %), 793.4 (15.5 %).

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ [ppm] = 8.42 (s, 1H, -N=CH₂), 7.14 (d, ⁴J_{5-H,7-Ho.16-H,12-H} = 1.83 Hz, 1H, Phan-5 oder Phan-16), 6.73 (dd, ⁴J_{7-H,5-H} = 1.83 Hz, ³J_{7-H,8-H} = 7.71 Hz, 1H, Phan-7), 6.60 (d, ³J_{12-H,13-H} = 7.7 Hz, 1H, Phan-12), 6.54 (dd, ⁴J_{8-H,7-H} = 1.83 Hz,

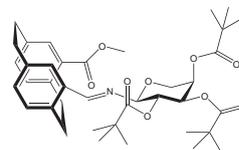
5 Experimenteller Teil

$^3J_{12-H,16-H} = 7.71$ Hz, 2H, Phan-8, Phan-16), 6.48 (d, $^3J_{13-H,12-H} = 8.01$ Hz, 1H, Phan-13), 5.53 (d, $^3J = 1.47$ Hz, 1H, Gal-4), 5.23 (m, 2H, Gal-2, Gal-3), 4.75 (d, $^3J_{1-H,2-H} = 7.35$ Hz, 1H, Gal-1), 4.22-4.14 (m, 3H, Gal-5, Gal-6a,b), 3.76 (s, 3H, -OCH₃), 3.74-3.68 (m, 1H, Phan-2s), 3.09-2.98 (m, 7H, Phan-1a,1s, Phan-2a, Phan-9a,9s, Phan-10a,10s), 1.26, 1.18, 1.08, 0.90 (4s, 36H, Piv).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl₃, 75 MHz): δ [ppm] = 177.9, 177.4, 177.0, 176.0 (PivC=O), 166.9 (Phan-17), 160.7 (-C=N-), 142.5 (qC^{Ar}), 141.8 (qC^{Ar}), 140.0 (qC^{Ar}), 136.3 (qC^{Ar}), 138.2, 136.1 (Phan-7, Phan-12), 134.9, 134.7, 134.5, 133.7 (Phan-8, Phan-13, Phan-5, Phan-16), 130.4 (qC^{Ar}), 129.5 (qC^{Ar}), 85.4 (Gal-1), 72.7, 71.3, 69.8, 67.0 (Gal-2, Gal-3, Gal-4, Gal-5), 61.1 (Gal-6), 51.7 (Phan-18), 39.1, 38.8, 38.7, 38.6 (PivCMe₃), 35.1, 35.0 (Phan-2, Phan-10), 34.5, 30.8 (Phan-9, Phan-1), 27.14, 27.12, 27.04 (PivCH₃).

5.5.2 (*R*)*N*-(4-Methylcarboxylat-[2.2]-paracyclophan-15-yliden)-2,3,4-tri-*O*-pivaloyl- α -*D*-arabinopyranosylimin^[40]

In 5 mL Benzol werden 100 mg (0.34 mmol) 15-Formyl-[2.2]-paracyclophan-4-methylcarboxylat **55** gelöst. Weiterhin werden 70 mg (0.18 mmol) 2,3,4-Tri-*O*-pivaloyl- α -*D*-arabinopyranosylamin **46** in 5 mL Benzol gelöst und dann mit der Lösung des Aldehyds **55** vereinigt. Anschließend wird die Reaktionslösung mit 2 Tropfen Eisessig



33

versetzt. Die Zugabe von ausgeheiztem Na₂SO₄ gewährleistet die Entfernung von gebildetem Reaktionswasser aus dem Benzol während der Reaktion. Die Reaktionslösung wird 3 Tage gerührt, wobei der Umsatz mehrmal mittels DC kontrolliert wird. Die Trennung der Diastereomere erfolgt durch präparative HPLC.

Ausbeute:

41 mg (0.061 mmol) (18 %) (*R*)*N*-(4-Methylcarboxylat-[2.2]-paracyclophan-15-yliden)-2,3,4-tri-*O*-pivaloyl- α -*D*-arabinopyranosylimin **33**

$[\alpha]_D^{25} = +126.6$; $c = 0.1$; CHCl₃, C₃₉H₅₁NO₉ (677.82).

Trennung der vier Diastereomere (DS) durch präparative HPLC (Eluent 100 % MeCN):

DS1: Retentionszeit 32.4 min, 4.7 %; DS2: Retentionszeit 33.7 min, 24.6 %;
DS3: Retentionszeit 34.7 min, 27.7 %, Katalysator **33**; DS4: Retentionszeit 36.6 min, 43.1 %.

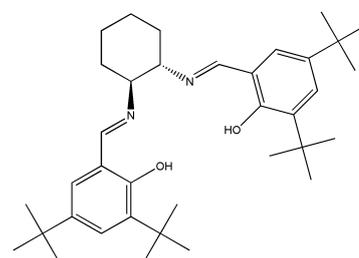
^1H -NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ [ppm] = 8.43 (s, 1H, -N=CH₂), 7.28 (s, 1H, Phan-5), 7.18 (d, $^4\text{J} = 1.96$ Hz, Phan-16), 6.71 (dd, $^4\text{J}_{16-H,12-H} = 1.96$ Hz, $^3\text{J}_{12-H,13-H} = 7.8$ Hz, 1H, Phan-12), 6.61 (d, $^3\text{J}_{13-H,12-H} = 7.84$ Hz, 1H, Phan-13) 6.57 (dd, $^4\text{J}_{7-H,5-H} = 1.96$ Hz, $^3\text{J}_{7-H,8-H} = 7.8$ Hz, 1H, Phan-7), 6.51 (d, $^3\text{J}_{8-H,7-H} = 7.84$ Hz, 1H, Phan-8), 5.37 (m, 1H, Gal-4), 5.27 (dd, $^3\text{J}_{\text{Gal}2-H,\text{Gal}1-H} = 8$ Hz, $^3\text{J}_{\text{Gal}2-H,\text{Gal}3-H} = 10.16$ Hz, 1H, Gal-2), 5.21 (dd, $^3\text{J}_{\text{Gal}3-H,\text{Gal}2-H} = 10.16$ Hz, $^3\text{J}_{\text{Gal}3-H,\text{Gal}4-H} = 3.32$ Hz, 1H, Gal-3), 4.66 (d, $^3\text{J}_{\text{Gal}1-H,\text{Gal}2-H} = 8$ Hz, 1H, Gal-1), 4.30-4.26 (m, 1H, Phan-2s), 4.18 (dd, $^3\text{J}_{\text{Gal}5b-H,\text{Gal}4-H} = 1.96$ Hz, $^2\text{J}_{\text{Gal}5b-H,\text{Gal}5a-H} = 13.12$ Hz, 1H, Gal-5b), 3.88 (dd, $^4\text{J}_{\text{Gal}5a-H,\text{Gal}4-H} = 1.16$ Hz, $^2\text{J}_{\text{Gal}5a-H,\text{Gal}5b-H} = 13.08$ Hz, 1H, Gal-5a), 3.79 (m, 1H, Phan 1s) 3.76 (s, 3H, -OCH₃), 3.17-2.93 (m, 6H, Phan-1a, Phan-2a, Phan-9a,9s, Phan-10a,10s), 1.28, 1.11, 0.96 (3s, 27H, Piv).

^{13}C -NMR (CDCl_3 , 100.6 MHz): δ [ppm] = 177.89, 177.62, 176.19 (PivC=O), 167.09 (Phan-17), 160.65(-C=N-), 142.72 (qC^{Ar}), 141.67 (qC^{Ar}), 140.1 (qC^{Ar}), 136.55 (Phan-12), 136.33 (Phan-7), 136.28 (Phan 13), 135.02 (Phan-8), 134.78 (qC^{Ar}), 134.71 (Phan-16), 130.87 (Phan-5), 129.53 (qC^{Ar}), 96.85 (Arab-1), 71.43 (Arab-3), 68.86 (Arab-2), 68.51 (Arab-4), 66.12 (Arab-5), 51.67 (Phan-18), 39.12, 38.92, 38.72 (PivCMe₃), 35.03, 34.81, 34.74 (Phan-2, Phan-9, Phan-10), 31.09 (Phan-1), 27.35, 27.26, 27.21 (PivCH₃).

5.6 Synthese der Salen-Liganden

5.6.1 (1*S*,2*S*)-*N,N'*-bis(3,5-di-*tert*butyl)-salicyliden)-1,2-cyclohexandiamin

Analog zu Literatur [40] werden 100 mg (0.85 mmol) (+)-(1*S*,2*S*)-Cyclohexandiamin und 400 mg (1.7 mmol) 3,5-Di-*tert*-butylsalicylaldehyd in je 3 mL Benzol gelöst. Anschließend werden beide Lösungen vereinigt. Unter Rühren werden 5 Tropfen Eisessig zugetropft. Nach ca. 2 Minuten wird eine Spatelspitze ausgeheiztes Na₂SO₄ zugegeben, um entstehendes Reaktionswasser zu binden. Die Reaktionslösung wird 3 Tage bei Raumtemp. gerührt, anschließend filtriert, dreimal mit je 5 mL ges. NaHCO₃-Lösung ausgeschüttelt, über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt.



89

Ausbeute:

365 mg (0,67 mmol) (68 %) **89** als gelbes Pulver,

Schmp.: 199-202 °C (Lit.^[95]: 200-203 °C), C₃₆H₅₄N₂O₂ (546.83),

[α]_D²¹ = +325.5; c = 0.85; CH₂Cl₂,

Lit.^[96]: [α]_D²² = +323.8; c = 1.3; CH₂Cl₂.

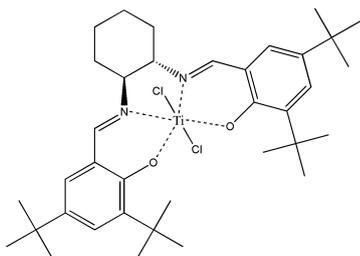
FD-Masse (positiv): [m/z]: 546.7 (100 %; M+H⁺), 547.7 (38.8 %), 548.7 (7.3 %).

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ[ppm] = 13.72 (s, 1H, -CHO), 8.30 (s, 2H, N=CH), 7.29 (d, J = 2.4, 2H, H_{arom.}-6, H_{arom.}-6'), 6.98 (d, J = 2.4, 2H, H_{arom.}-4, H_{arom.}-4'), 3.31 (d, J = 9.7, 2H, H_{CH}-1, H_{CH}-2), 1.99 - 1.84 (m, 4H, CH₂), 1.80 - 1.56 (m, 4H, CH₂), 1.41 (s, 18H), 1.23 (s, 18H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ[ppm] = 166.39 (C=N), 158.59 (C-OH), 140.46 (C_{arom.}-5), 136.92 (C_{arom.}-3), 127.31 (C_{arom.}-4), 126.62 (C_{arom.}-1), 118.44 (C_{arom.}-6), 73.02 (C_{CH}-1, C_{CH}-

2), 35.53 ($C_{\text{quart. } t\text{-Butyl}}$), 34.62 ($C_{\text{quart. } t\text{-Butyl}}$), 33.86 ($C_{\text{CH}_3 t\text{-Butyl}}$), 32.00 ($C_{\text{CH}_3 t\text{-Butyl}}$), 30.02 ($C_{\text{CH-3}}$, $C_{\text{CH-6}}$), 24.95 ($C_{\text{CH-4}}$, $C_{\text{CH-5}}$).

5.6.2 (1*S*,2*S*)-*N,N'*-bis(3,5-di-*tert*butyl)-salicyliden)-1,2-cyclohexandiamin-Titankomplex^[90]



86

50 mg (0.09 mmol) Salen-Ligand **89** und 17.5 mg (0.09 mmol) Titan(IV)-chlorid werden in 5 mL absol. DCM gelöst und 2 h bei Raumtemp. gerührt. Anschließend wird das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Das erhaltene Produkt ist rein genug, um direkt verwendet zu werden.

Ausbeute:

59 mg (0.09 mmol) (quant.) **86** als braunes Pulver,

$C_{36}H_{52}Cl_2N_2O_2Ti$ (663.58),

$[\alpha]_D^{21} = -726.2$; $c = 0.001$; $CHCl_3$,

Lit.^[98]: $[\alpha]_D^{22} = +736$; $c = 0.0125$; $CHCl_3$.

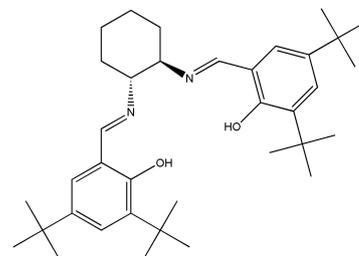
FD-MS, positiv: $[m/z] = 662.2$ (95.8 %), 663.3 (31 %), 664.3 (100 %).

1H -NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ [ppm] = 8.30 (s, 2H, N=CH), 7.59 (d, $J = 2.0$, 2H, $H_{\text{arom.}-6}$, $H_{\text{arom.}-6'}$), 7.34 (d, $J = 1.5$, 2H, $H_{\text{arom.}-4}$, $H_{\text{arom.}-4'}$), 4.05 (d, $J = 8.3$, 2H, $H_{\text{CH-1}}$, $H_{\text{CH-2}}$), 2.58 (m, 2H, CH_2), 2.08 (m, 2H, CH_2), 1.52 (s, 18H, *t*-Bu), 1.51-1.33 (m, 4H, CH_2), 1.33 (s, 18H, *t*-Bu).

^{13}C -NMR ($CDCl_3$, 75 MHz): δ [ppm] = 161.10 (C=N), 160.33 (C-OH), 145.16 ($C_{\text{arom.}-5}$), 137.36 ($C_{\text{arom.}-3}$), 131.76 ($C_{\text{arom.}-4}$), 130.62 ($C_{\text{arom.}-1}$), 126.31 ($C_{\text{arom.}-6}$), 68.24 ($C_{\text{CH-1}}$, $C_{\text{CH-2}}$), 36.11 ($C_{\text{quart. } t\text{-Butyl}}$), 35.08 ($C_{\text{q. } t\text{-Butyl}}$), 31.94 ($C_{\text{CH}_3 t\text{-Butyl}}$), 30.44 ($C_{\text{CH}_3 t\text{-Butyl}}$), 30.28 ($C_{\text{CH-3}}$), 29.07 ($C_{\text{CH-6}}$), 24.70 ($C_{\text{CH-4}}$, $C_{\text{CH-5}}$).

5.6.3 (1*R*,2*R*)-*N,N'*-bis(3,5-di-*tert*butyl)-salicyliden)-1,2-cyclohexandiamin

Analog zu Literatur [40] werden 50 mg (0.43 mmol) (-)-(1*R*,2*R*)-Cyclohexandiamin und 200 mg (0.85 mmol) 3,5-Di-*tert*-butylsalicylaldehyd in je 2 mL Benzol gelöst. Beide Lösungen werden vereinigt und unter Rühren mit 4 Tropfen Eisessig versetzt. Nach ca. 2 Minuten wird eine Spatelspitze ausgeheiztes Na₂SO₄ zugegeben, um bei der Reaktion entstehendes Reaktionswasser zu binden. Diese Reaktionslösung wird 3 Tage bei Raumtemp. gerührt, filtriert, und dreimal mit je 3 mL ges. NaHCO₃-Lösung ausgeschüttelt, über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt.



85

Ausbeute:

160 mg (0.3 mmol) (70 %) **85** gelbes Pulver

Schmp: 202-204 °C (Lit^[95]: 200-203 °C),

$[\alpha]_D^{21} = -333.4$; $c = 1.67$; CH₂Cl₂,

Lit^[96]: $[\alpha]_D^{22} = -315$; $c = 1.0$; CH₂Cl₂,

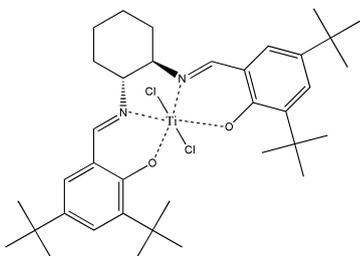
C₃₆H₅₄N₂O₂ (546,83).

FD-Masse (positiv): $[m/z]$: 546.6 (100 %; M+H⁺), 547.6 (44.9 %), 548.7 (7.4 %).

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ [ppm] = 13.72 (s, 1H, -CHO), 8.30 (s, 2H, N=CH), 7.3 (d, $J = 2.4$, 2H, H_{arom.}-6, H_{arom.}-6'), 6.98 (d, $J = 2.4$, 2H, H_{arom.}-4, H_{arom.}-4'), 3.31 (d, $J = 9.7$, 2H, H_{CH}-1, H_{CH}-2), 2 - 1.48 (m, 8H, CH₂), 1.41 (s, 18H), 1.23 (s, 18H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 100.6 MHz): δ [ppm] = 165.94 (C=N), 158.514 (C-OH), 140.01 (C_{arom.}-5), 136.47 (C_{arom.}-3), 128.49 (C_{arom.}-4), 126.87 (C_{arom.}-1), 117.99 (C_{arom.}-6), 72.57 (C_{CH}-1, C_{CH}-2), 35.08 (C_{quart.} *t*-Butyl), 34.17 (C_{quart.} *t*-Butyl), 33.42 (C_{CH₃} *t*-Butyl), 31.55 (C_{CH₃} *t*-Butyl), 29.56 (C_{CH}-3, C_{CH}-6), 24.50 (C_{CH}-4, C_{CH}-5).

5.6.4 (1*R*,2*R*)-*N,N'*-bis(3,5-di-*tert*butyl)-salicyliden)-1,2-cyclohexandiamin-Titankomplex^[90]



82

150 mg (0.27 mmol) Salen-Ligand **2 85** und 50 mg (0.27 mmol) Titan(IV)-chlorid werden in 5 mL absol. DCM gelöst und 2 h bei Raumtemp. gerührt. Anschließend wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das erhaltene Produkt ist rein genug, um direkt verwendet zu werden.

Ausbeute:

180 mg (0,27 mmol) (quant) **82** als braunes Pulver

Schmelzpunkt: 328-331 °C (Lit^[97].: 330 °C)

$[\alpha]_D^{21} = +729$; $c = 0.001$; CHCl₃,

Lit^[98].: $[\alpha]_D^{22} = +736$; $c = 0.0125$; CHCl₃,

C₃₆H₅₂Cl₂N₂O₂Ti (663,58).

FD-MS, positiv: $[m/z] = 662.2$ (100 %), 663.3 (71.5 %), 664.3 (22.6 %).

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ [ppm] = 8.30 (s, 2H, N=CH), 7.59 (d, $J = 2.4$, 2H, H_{arom.}-6, H_{arom.}-6'), 7.34 (d, $J = 2.4$, 2H, H_{arom.}-4, H_{arom.}-4'), 4.04 (d, $J = 8.2$, 2H, 2H, H_{CH}-1, H_{CH}-2), 2.58 (m, 2H, CH₂), 2.07 (m, 2H, CH₂), 1.52 (s, 18H, *t*-Bu), 1.56-1.33 (m, 8H, CH₂), 1.33 (s, 18H, *t*-Bu).

¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ [ppm] = 160.64 (C=N), 159.87 (C-OH), 144.7 (C_{arom.}-5), 136.9 (C_{arom.}-3), 131.29 (C_{arom.}-4), 130.17 (C_{arom.}-1), 125.86 (C_{arom.}-6), 67.79 (C_{CH}-1, C_{CH}-2), 35.66 (C_{quart.} *t*-Butyl), 34.63 (C_{quart.} *t*-Butyl), 31.49 (C_{CH₃} *t*-Butyl), 29.99 (C_{CH₃} *t*-Butyl), 28.63 (C_{CH}-3, C_{CH}-6), 24.24 (C_{CH}-4, C_{CH}-5).

5.7 Versuche zur Synthese der Cyanhydrine

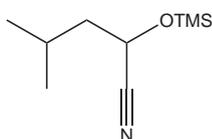
Allgemeine Versuchsvorschrift A zur Synthese racemischer Cyanhydrine

In einem ausgeheizten Kolben wird eine Mischung von Aldehyd (1.00 mmol) und Trimethylsilylcyanid (1.05 mmol) in Acetonitril (2 mL) bei Raumtemp. oder unter Rückfluss bei 85 °C unter Argonatmosphäre gerührt (die verwendete Temperatur wird bei den jeweiligen Ausführungen angegeben). Die Reaktion wird mittels DC kontrolliert, und nach beendeter Reaktion wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt.^[84]

Allgemeine Versuchsvorschrift B zur Synthese racemischer Cyanhydrine

In einem mit Septum und Rückflusskühler versehenen Zweihalskolben werden unter Argonatmosphäre 5 mL Toluol und eine Spatelspitze Zinkiodid vorgelegt. Durch das Septum werden zuerst das Substrat (1.2 mmol) und im Anschluss TMSCN (1 mmol) zugegeben. Bei der Zugabe von TMSCN tritt spontan Wärmeentwicklung und Dunkelfärbung der Lösung auf. Nach kurzem Rühren hellt sich die Lösung zuerst wieder auf, um sich dann wieder zu verdunkeln. Die Reaktion wird mittels DC kontrolliert, und je nach Substrat wird die Reaktionslösung bis zu einem Tag bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird mittels HPLC das Produkt gereinigt.^[85]

5.7.1 4-Methyl-2-(trimethylsilyloxy)pentanonitril



90

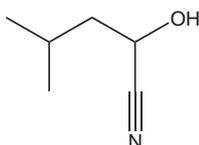
Es werden 1.5 mL ($d = 0.8$, 1.2 g, 14 mmol) frisch destillierter Isoamylaldehyd nach der allgemeinen Versuchsvorschrift B umgesetzt.

Ausbeute:

2.22 g (12 mmol) (86 %) 4-Methyl-2-(trimethylsilyloxy)pentanonitril **90**, gelbes Öl, $C_9H_{19}NOSi$ (185.34).

1H -NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ [ppm] = 4.48 - 4.37 (m, 1H, **CH**-CN), 1.91 - 1.55 (m, 3H, CH_2 , **CH**- CH_3), 0.94 (t, $J = 6.5$, 6H, CH_3), 0.21 (s, 9H, TMS- CH_3).

5.7.2 2-Hydroxy-4-methylpentanonitril



91

220 mg 4-Methyl-2-(trimethylsilyloxy)pentanonitril **90** werden in absol. MeOH gelöst und mit 1 mL 10 Gew.-%-iger methanolischer HCl-Lösung versetzt. Nach einer Stunde Rühren bei Raumtemp. erfolgt Waschen mit $NaHCO_3$ -Lösung, Trocknen der organischen Phase über Na_2SO_4 und Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum.

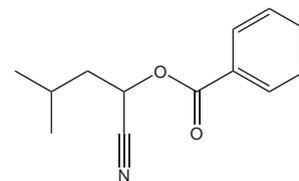
Ausbeute:

135 g (12 mmol) (quant.) 2-Hydroxy-4-methylpentanonitril **91**, farbloses Öl, $C_6H_{11}NO$ (113.16).

1H -NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ [ppm] = 4.56 - 4.45 (m, 1H, **CH**-CN), 1.97 - 1.62 (m, 3H, CH_2 , **CH**- CH_3), 0.98 (s, 3H, CH_3), 0.96 (s, 3H, CH_3).

5.7.3 1-Cyano-3-methylbutylbenzoat **92**

100 mg (0.89 mmol) 2-Hydroxy-4-methylpentanonitril **91** werden in 0.2 mL Pyridin gelöst. Dazu werden 0.2 mL Benzoylchlorid gegeben. Die Reaktionslösung wird 4 h bei Raumtemp. gerührt und anschließend in Ether aufgenommen und mit NaHCO₃-Lösung gewaschen. Es folgt Trocknen der organischen Phase über Na₂SO₄ und Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum.

**92**

Ausbeute: 75 mg (0.35 mmol) (39 %) 1-Cyano-3-methylbutylbenzoat **92**, gelbes Öl,

R_f: 0.49 (Cyclohexan/Ethylacetat 6:1), C₁₃H₁₅NO₂ (217.26).

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ[ppm] = 8.10 - 8.00 (m, 2H, H_{arom.-o}), 7.70 - 7.56 (m, 1H, H_{arom.-p}), 7.55 - 7.41 (m, 2H, H_{arom.-m}), 5.62 (t, J = 7.1, 1H, CH-CN), 1.94 (m, 3H, CH₃), 1.03 (s, 3H, CH₃), 1.02 (s, 3H, CH₃).

¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ[ppm] = 164.82 (C=O), 133.97 (C_{arom.-qu}), 129.94 (C_{arom.-p}), 128.65 (C_{arom.-o}), 128.64 (C_{arom.-o}), 128.61 (C_{arom.-m}), 128.28 (C_{arom.-m}), 117.14 (C=N), 60.36 (HC-CN), 40.96 (CH₂), 24.63 (CH), 22.28 (CH₃), 22.15 (CH₃).

5.7.4 (*E*)-2-(Trimethylsilyloxy)-hept-3-enitril **93**

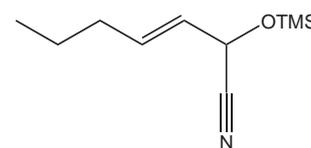
1 mL (d = 0.85, 0.85 g, 8.7 mmol) *trans*-2-Hexenal wird nach der allgemeinen Versuchsvorschrift B umgesetzt.

Ausbeute:

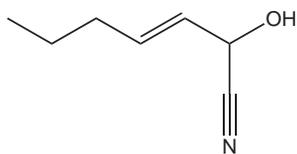
1.28 g (6.5 mmol) (75 %) (*E*)-2-(Trimethylsilyloxy)-hept-3-enitril

93, gelbes Öl, C₁₀H₁₉NOSi (197.35).

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ[ppm] = 5.96 (m, 1H, 4-CH), 5.53 (m, 1H, 3-CH), 4.92 (m, 1H, CH-CN), 2.06 (m, 2H, 5-CH₂), 1.44 (m, 2H, 6-CH₂), 0.91 (t, J = 7.3, 3H, CH₃), 0.13 (s, 9H, TMS-CH₃).

**93**

5.7.5 (*E*)-2-Hydroxyhept-3-enonitril



94

224 mg (1.13 mmol) (*E*)-2-(Trimethylsilyloxy)-hept-3-enonitril **93** werden in absol. MeOH gelöst und mit 1 mL 10 Gew.-%-iger methanolischer HCl-Lösung versetzt. Nach einer Stunde Rühren bei Raumtemp. wird mit NaHCO₃-Lösung gewaschen, die organische Phase über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittels

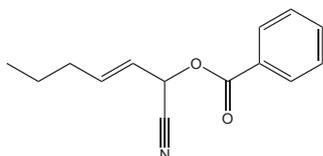
am Rotationsverdampfer entfernt.

Ausbeute:

135 mg (10.8 mmol) (95 %) (*E*)-2-Hydroxyhept-3-enonitril **94**, farbloses Öl.

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ[ppm] = 6.12 - 5.99 (m, 1H, 4-CH), 5.67 - 5.54 (m, 1H, 3-CH), 4.94 (d, J = 6.0, 1H, C=N), 3.15 (s(br), 1H (OH)), 2.08 (m, 4.4, 2H, 5-CH₂), 1.51 - 1.37 (m, 2H, 6-CH₂), 0.92 (t, J = 7.3, 3H, CH₃).

5.7.6 (*E*)-1-Cyanohept-2-enylbenzoat



95

100 mg (0.8 mmol) (*E*)-2-Hydroxyhept-3-enonitril **94** werden in 0.2 mL Pyridin gelöst und mit 0.2 mL Benzoylchlorid versetzt. Die Reaktionslösung wird 4 h bei Raumtemp. gerührt und anschließend mit NaHCO₃-Lösung gewaschen. Die organische Phase wird über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungs-

mittels i. Vak. entfernt.

Ausbeute:

128 mg (0.56 mmol) (70 %) (*E*)-1-Cyanohept-2-enylbenzoat **95**,

schwach gelbes Öl, C₁₄H₁₅NO₂ (229.27).

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ[ppm] = 8.19 - 8.03 (m, 2H, H_{arom.-o}), 7.67 (m, 1H, H_{arom.-p}), 7.51 (m, 2H, H_{arom.-m}), 6.32 - 6.16 (m, 1H, 3-CH), 6.07 (m, 1H, 2-CH), 5.68 (m, 1H, C=N), 2.19 - 2.08 (m, 2H, 4-CH₂), 1.54 - 1.40 (m, 2H, 5-CH₂), 0.93 (t, J = 7.4, 3H, CH₃).

5.7.7 2-(Trimethylsilyloxy)-octanonitril

0.3 mL ($d = 0.82$, 246 mg, 2.15 mmol) frisch destilliertes Heptanal werden nach der allgemeinen Versuchsvorschrift B umgesetzt.

Ausbeute:

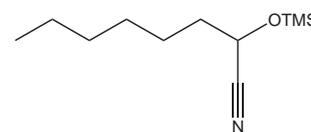
414 mg (1.9 mmol) (88 %) 2-(Trimethylsilyloxy)-octanonitril

96, schwach gelbes Öl,

R_f : 0.83 (Cyclohexan/Ethylacetat 4:1), $C_{11}H_{23}NOSi$ (213.39).

1H -NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ [ppm] = 4.38 (t, $J = 6.6$, 1H, C=N), 1.85 - 1.71 (m, 2H, 3- CH_2), 1.47 - 1.39 (m, 2H, 4- CH_2), 1.37 - 1.26 (m, 6H, 5- CH_2 , 6- CH_2 , 7- CH_2), 0.92 - 0.84 (m, 3H, CH_3), 0.2 (s, 9H, TMS- CH_3).

^{13}C -NMR ($CDCl_3$, 75 MHz): δ [ppm] = 120.25 (C=N), 61.60 (HC-CN), 31.68 (3- CH_2), 28.71 (4- CH_2), 27.02 (5- CH_2), 24.63 (6- CH_2), 22.62 (8- CH_2), 14.13 (CH_3), -0.28 (TMS- CH_3).



96

5.7.8 2-(Trimethylsilyloxy)-nonanonitril

Es werden 0.2 mL ($d = 0.82$, 164 mg, 1.28 mmol) frisch destilliertes Octanal nach der allgemeinen Versuchsvorschrift B umgesetzt.

Ausbeute:

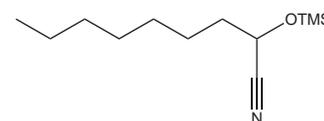
247 mg (1.09 mmol) (85 %) 2-(Trimethylsilyloxy)-nonanonitril

97, schwach gelbes Öl,

R_f : 0.7 (Cyclohexan/Ethylacetat 4:1), $C_{12}H_{25}NOSi$ (227.42)

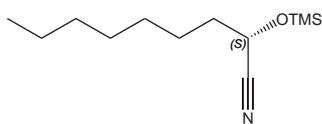
1H -NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ [ppm] = 4.38 (t, $J = 6.6$, 1H, C=N), 1.84 - 1.71 (m, 2H, 3- CH_2), 1.35 - 1.23 (m, 10H, 5 x CH_2), 0.91 - 0.85 (m, 3H, CH_3), 0.20 (s, 9H, TMS- CH_3).

^{13}C -NMR ($CDCl_3$, 75 MHz): δ [ppm] = 120.11 (C=N), 61.46 (HC-CN), 36.20 (3- CH_2), 31.65 (7- CH_2), 29.01 (6- CH_2), 28.86 (5- CH_2), 24.53 (4- CH_2), 22.56 (8- CH_2), 14.02 (CH_3), -0.42 (TMS- CH_3).



97

5.7.9 (S)-2-(Trimethylsilyloxy)-nonanonitril



98

Zu 0.2 mL ($d = 0.82$, 164 mg, 1.28 mmol) frisch destilliertem Octanal, gelöst in absol. Toluol, werden 8 mg (0.012 mmol, 1 Mol-%) des Salen-Katalysators **82** zugegeben. Anschließend werden 0.2 mL TMSCN zugegeben und für 2 h bei Raumtemp. gerührt. Nach beendeter Reaktion wird das Produkt säu-

lenchromatographisch abgetrennt und gaschromatographisch vermessen.

Ausbeute:

226 mg (1.00 mmol) (78 %) (S)-2-(Trimethylsilyloxy)-nonanonitril **98**, farbloses Öl,

R_f : 0.7 (Cyclohexan/Ethylacetat 4:1), $C_{12}H_{25}NOSi$ (227.42),

$[\alpha]_D^{21} = -11.7$; $c = 0.17$; $CHCl_3$.

1H -NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ [ppm] = 4.38 (t, $J = 6.6$, 1H, C=N), 1.84 - 1.71 (m, 2H, 3- CH_2), 1.35 - 1.23 (m, 10H, 5 x CH_2), 0.91 - 0.85 (m, 3H, CH_3), 0.20 (s, 9H, TMS- CH_3).

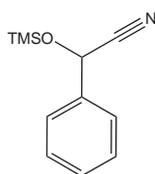
^{13}C -NMR ($CDCl_3$, 75 MHz): δ [ppm] = 120.11 (C=N), 61.46 (HC-CN), 36.20 (3- CH_2), 31.65 (7- CH_2), 29.01 (6- CH_2), 28.86 (5- CH_2), 24.53 (4- CH_2), 22.56 (8- CH_2), 14.02 (CH_3), -0.42 (TMS- CH_3).

Gaschromatographie:

Enantiomer 1: Retentionszeit 2.79 min., Fläche 119.6, Flächen-% 6.79

Enantiomer 2: Retentionszeit 2.87 min., Fläche 1641.2, Flächen-% 93.21

5.7.10 2-Phenyl-2-(trimethylsilyloxy)-acetonitril



99

Es wird 1 g (9.4 mmol) frisch destillierter Benzaldehyd nach der allgemeinen Versuchsvorschrift B umgesetzt.

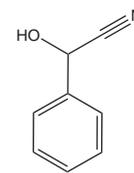
Ausbeute:

1.78 g (8.7 mmol) (93 %) 2-Phenyl-2-(trimethylsilyloxy)-acetonitril **99**, gelbes Öl.

1H -NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ [ppm] = 7.51 - 7.40 (m, 5H, $CH_{arom.}$), 5.52 (s, 1H, $CH-CN$), 0.24 (s, 9H, TMS- CH_3).

5.7.11 2-Hydroxy-2-phenylacetonitril

205 mg (1 mmol) 2-Phenyl-2-(trimethylsilyloxy)-acetonitril **99** werden in absol. MeOH gelöst und mit 1 mL 10 Gew.-%-iger methanolischer HCl-Lösung versetzt. Nach einer Stunde Rühren bei Raumtemp. wird mit NaHCO₃-Lösung gewaschen, die organische Phase über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt.

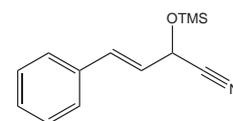
**100**

Ausbeute:

109 mg (0.82 mmol) (82 %) 2-Hydroxy-2-phenylacetonitril **100**, gelbes Öl, C₈H₇NO (133.15).
¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ[ppm] = 7.90 - 7.43 (m, 5H, CH_{arom.}), 5.50 (s, 1H, CH-CN)

5.7.12 (*E*)-4-Phenyl-2-(trimethylsilyloxy)but-3-enonitril

Nach der allgemeinen Versuchsvorschrift A werden 1.32 g (10 mmol) Zimtaldehyd umgesetzt.

**101**

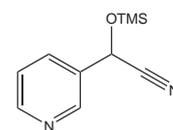
Ausbeute:

1.97 g (8.5 mmol) (85 %) (*E*)-4-Phenyl-2-(trimethylsilyloxy)but-3-enonitril **101**, gelbes Öl, R_f: 0.4 (Cyclohexan/Ethylacetat 4:1), C₁₃H₁₇NOSi (231.37).

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ[ppm] = 7.45 - 7.30 (m, 5H, CH), 6.82 (d, J = 15.7, 1H, 4-CH), 6.20 (dd, J = 15.8, 6.0, 1H, 3-CH), 5.13 (d, J = 6.0, 1H, CH-CN), 0.27 (s, 9H, TMS-CH₃).

5.7.13 2-(Pyridin-3-yl)-2-(trimethylsilyloxy)acetonitril

Nach der allgemeinen Versuchsvorschrift B werden 0.3 mL (0.342 g, 3.2 mmol) 3-Pyridinaldehyd umgesetzt.

**102**

Ausbeute:

494 mg (2.4 mmol) (75 %) 2-(Pyridin-3-yl)-2-(trimethylsilyloxy)acetonitril **102**, gelbes Öl, R_f: 0.14 (Cyclohexan/Ethylacetat 4:1), C₁₀H₁₄N₂OSi (206.32).

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ[ppm] = 9.01 - 8.97 (m, 1H, 1-CH_{py}), 8.91 (dd, J = 5.3, 1.5,

1H, 5-**CH**_{py}), 8.16 - 8.04 (m, 1H, 3-**CH**_{py}), 7.64 (ddd, J = 8.0, 5.2, 0.6, 1H, 4-**CH**_{py}), 5.66 (s, 1H, **CH**-CN), 0.30 (s, 9H, TMS-CH₃).

5.8 Cyanhydrine durch Cyclophan-carbaldimin vermittelte enantioselektive Katalyse

Allgemeine Versuchsvorschrift C zur enantioselektiven Synthese von Cyanhydrinen

Der jeweilige Katalysator (0.025 mol/10 Mol-%) wird in 2-3 mL absol. Toluol gelöst, ebenso werden das Trimethylsilylcyanid (0.4 mmol) und das Substrat (0.25 mmol) in jeweils 2-3 mL absol. Toluol gelöst. Die TMSCN-Lösung wird auf 0 °C, die anderen Lösungen werden auf -78 °C gekühlt. Zur TMSCN-Lösung werden 0.01 mL Methanol zugegeben und 2 Minuten gerührt. Anschließend wird unter Rühren die TMSCN-Lösung zur auf -78 °C gekühlten Katalysatorlösung hinzugegeben und weitere 2 Minuten gerührt. Abschließend wird unter Rühren die Substratlösung zur Katalysatorlösung hinzugegeben, das Gemisch drei Tage bei -78 °C gerührt und anschließend gaschromatographisch untersucht.

5.8.1 (S)-2-(Trimethylsilyloxy)-nonanonitril

Nach der allgemeinen Versuchsvorschrift C werden 45 mg (0.35 mmol) Octanal unter Katalyse durch Paracyclophan-carbaldimin **31** umgesetzt.

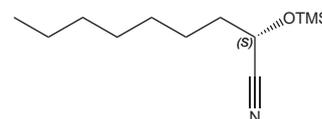
Die Reaktionslösung wird gaschromatographisch vermessen.

Dazu wird der Fluss konstant mit einem Druck von 10 Psi ein-

gestellt, eine Ofentemperatur von 110 °C und eine Detektortemperatur von 200 °C gewählt.

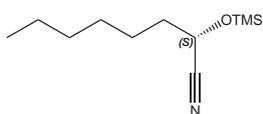
Enantiomer 1: Retentionszeit 2.80 min., Fläche 14.8, Flächen-% 3.45,

Enantiomer 2: Retentionszeit 2.86 min., Fläche 413.2, Flächen-% 96.5



98

5.8.2 (S)-2-(Trimethylsilyloxy)octanonitril



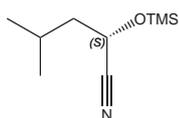
103

Nach der allgemeinen Versuchsvorschrift C werden 35 mg (0.31 mmol) Heptanal unter Katalyse durch Cyclophan-carbaldimin **31** umgesetzt. Die Reaktionslösung wird gaschromatographisch vermessen. Dazu wird der Fluss konstant mit einem Druck von 10 Psi eingestellt, eine Ofentemperatur von 110 °C und eine Detektortemperatur von 200 °C gewählt.

Enantiomer 1: Retentionszeit 9.47 min., Fläche 45.1, Flächen-% 1.37,

Enantiomer 2: Retentionszeit 10.40 min., Fläche 3256.1, Flächen-% 98.63

5.8.3 (S)-4-Methyl-2-(trimethylsilyloxy)pentanonitril



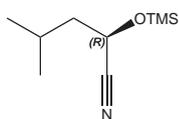
104

Nach der allgemeinen Versuchsvorschrift C werden 32 mg (0.39 mmol) Isoamylaldehyd unter Katalyse durch Cyclophan-carbaldimin **31** umgesetzt. Die Reaktionslösung wird gaschromatographisch vermessen. Dazu wird der Fluss konstant mit einem Druck von 10 Psi eingestellt, eine Ofentemperatur von 130 °C und eine Detektortemperatur von 200 °C gewählt.

Enantiomer 1: Retentionszeit 4.06 min., Fläche 117.9, Flächen-% 3.4,

Enantiomer 2: Retentionszeit 4.54 min., Fläche 3321.7, Flächen-% 96.6

5.8.4 (R)-4-Methyl-2-(trimethylsilyloxy)pentanonitril



105

Nach der allgemeinen Versuchsvorschrift C werden 34 mg (0.40 mmol) Isoamylaldehyd unter Katalyse durch Cyclophan-carbaldimin **33** umgesetzt. Die Reaktionslösung wird gaschromatographisch vermessen. Dazu wird der Fluss konstant mit einem Druck von 10 Psi eingestellt, eine Ofentemperatur von 130 °C und eine Detektortemperatur von 200 °C gewählt.

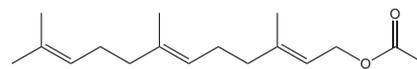
Enantiomer 1: Retentionszeit 4.13 min., Fläche 269.6, Flächen-% 88.9,

Enantiomer 2: Retentionszeit 4.54 min., Fläche 33.4, Flächen-% 11.1

5.9 Versuche zur Synthese von Dasyscyphin D^[99]

5.9.1 Farnesylacetat

10 g Farnesol (45 mmol) werden mit 125 mL Pyridin (1.55 mol) und 125 mL Acetanhydrid (1.13 mol) in einem Kolben vereinigt und 3 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend werden 250 mL Diethylether zugegeben und jeweils viermal mit 100 mL 2M HCl und viermal mit 100 mL ges. NaHCO₃ gewaschen. Das Lösungsmittel wird i. Vak. entfernt.

**69**

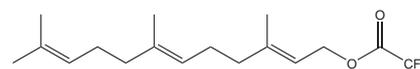
Ausbeute:

9.5 g (36 mmol) (80 %, Lit.^[99]: 94 %) Farnesylacetat **69**, farbloses Öl, C₁₇H₂₈O₂ (264.4).

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ[ppm] = 5.30 (m, 1H, 2-CH), 5.06 (m, 2H, 6-CH, 10-CH), 4.54 (d, J = 7.1 Hz, 2H, CH₂OAc), 2.1-1.9 (m, 11H, davon 3H CH₃, 4 x CH₂), 1.66 (s, 3H, CH₃), 1.62 (s, 3H, CH₃), 1.55 (s, 3H, CH₃).

5.9.2 Farnesyltrifluoracetat^[99]

2.2 g Farnesol (9.76 mmol) werden mit 27 mL Pyridin (334 mmol) und 35 mL Trifluoressigsäureanhydrid (245 mmol) in einem Kolben vereinigt und 3 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend werden 100 mL Diethylether zugegeben und jeweils viermal mit 25 mL 2M HCl und viermal mit 25 mL ges. NaHCO₃ ausgeschüttelt. Zur Produktisolierung wird das Lösungsmittel i. Vak entfernt.

**71**

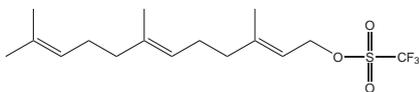
Ausbeute:

2.86 g (8.98 mmol) (92 %) Farnesyltrifluoracetat **71**, farbloses Öl,

R_f: 0.84 (Cyclohexan/Ethylacetat = 4:1), C₁₇H₂₅F₃O₂ (318.37).

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ[ppm] = 5.53 - 5.3 (m, 2H, 2-CH), 5.09 (m, 2H, 6-CH, 10-CH), 4.84 (d, J = 7.56, 2H, CH₂OAc), 2.17- 1.94 (m, 8H, 4 x CH₂), 1.75 (s, 3H, CH₃), 1.68 (s, 3H, CH₃), 1.6 (s, 6H, CH₃).

5.9.3 Farnesyltriflat^[99]



70

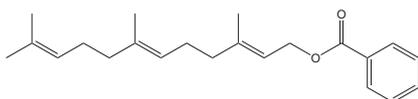
1 g Pyridin (12.6 mmol) wird mit 25 mL absol. DCM vereint und auf 0 °C gekühlt. Anschließend gibt man zunächst 2.82 g (10 mmol) Trifluormethansulfonsäureanhydrid, dann 2.3 g (10 mmol) Farnesol (in wenig DCM gelöst) hinzu. Man rührt für ca. 15 min bei 0 °C und lässt sich das Reaktionsgemisch dann binnen 3 h auf Raumtemp. erwärmen, um es dann weiter 3 h bei Raumtemp. zu rühen. Zur Aufarbeitung werden 250 mL Diethylether zugegeben und jeweils viermal mit 100 mL 2M HCl und viermal mit 100 mL ges. NaHCO₃ gewaschen. Die organische Phase wird über Na₂SO₄ getrocknet und anschließend das Lösungsmittel i. Vak. entfernt.

Ausbeute:

2.6 g (7.3 mmol) (73 %) Farnesyltriflat **70**, farbloses Öl, C₁₆H₂₅F₃O₃S (354.43).

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ[ppm] = 5.55-5.25 (m, 1H, 2-CH), 5.14-5.01 (m, 2H, , 6-CH, 10-CH), 4.56 (d, ³J = 7.1 Hz, 2H, CH₂OTf), 2.15-1.9 (m, 11H, davon 3H CH₃), 1.66 (s, 3H, CH₃), 1.65 (s, 3H, CH₃), 1.57 (s, 3H, CH₃).

5.9.4 Farnesylbenzoat^[99]



72

Zu 5 mL Pyridin (12.6 mmol) wird 1g (4.35 mmol) Farnesol hinzugegeben. Anschließend werden 1.1 mL (9 mmol) Benzoylchlorid zugegeben und 5h bei Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung werden 100 mL Diethylether zugegeben und jeweils viermal mit 50 mL 2M HCl und viermal mit 50 mL ges. NaHCO₃ extrahiert. Die organische Phase wird abgetrennt und über Na₂SO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wird i. Vak. entfernt.

Ausbeute:

730 mg (2.3 mmol) (53 %) Farnesylbenzoat **72**, farbloses Öl,

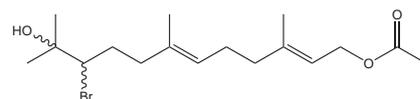
R_f: 0.68 (CH/EE = 6:1), C₂₂H₃₀O₂ (326,47).

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ[ppm] = 8.08 - 8.03 (m, 2H, H_{arom.-o}), 7.58 - 7.39 (m, 3H,

$H_{arom.-m}$, $H_{arom.-p}$), 5.49 (m, 1H, 2-CH), 5.12 (m, 2H, 6-CH, 10-CH), 4.85 (d, $J=7.2$, 2H, CH_2-O-), 2.22 - 1.94 (m, 8H, 4 x CH_2), 1.68 (s, 6H, 2 x CH_3), 1.60 (s, 6H, 2 x CH_3).

5.9.5 *trans,trans*-10-Brom-11-hydroxy-10,11-dihydrofarnesylacetat^[99]

125 mg *trans,trans*-Farnesylacetat (0.47 mmol) werden in absol. THF (5 ml) gelöst und so lange Wasser zugegeben, bis sich die Lösung anfängt zu trüben. Anschließend wird nochmals THF (1-2 mL) zugefügt bis



106

die Lösung wieder klar ist. Unter stetigem Rühren wird N-Bromsuccinimid (100 mg, 52 mmol, 1.1 Äq.) zugegeben und 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Das THF wird im Vakuum entfernt, die verbliebene wässrige Lösung dreimal mit je 10 mL Diethylether extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Na_2SO_4 getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Man erhält ein farbloses Öl, welches durch Flashchromatographie (Cyclohexan/Ethylacetat 20:1) gereinigt wird. Ausbeute:

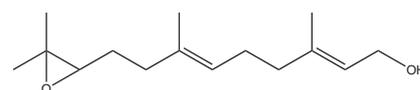
125 mg (0.35 mmol) (74 %, Lit.^[99]: 65 %) *trans,trans*-10-Brom-11-hydroxy-10,11-dihydrofarnesylacetat **106**, farbloses Öl,

R_f : 0.68 (Cyclohexan/Ethylacetat 1:1), $C_{17}H_{29}BrO_3$ (361.31)

1H -NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ [ppm] = 5.31 (m, 1H, 2-CH), 5.15 (m, 2H, 6-CH, 10-CH), 4.55 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.92 (dd, $J = 11.3$ und 1.9 Hz), 2.05 (m, 11H, darunter s, 3H, CH_3), 1.55 (s, 3H, CH_3), 1.30 (s, 3H, CH_3), 1.28 (s, 3H, CH_3).

5.9.6 *trans,trans*-10,11-Epoxyfarnesol^[99]

In 2 mL absol. Methanol werden 60 mg *trans,trans*-10-Brom-11-hydroxy-10,11-dihydrofarnesylacetat (0.167 mmol) gelöst und mit 69 mg K_2CO_3 (0.5 mmol, 3 Äq.) versetzt. Nach Rühren über Nacht (ca. 16 h) bei Raum-



107

temperatur wird Diethylether (5 mL) zur Reaktionslösung zugegeben und dreimal mit je 5

mL Wasser extrahiert. Die organische Phase wird über Na₂SO₄ getrocknet und im Vakuum eingengt. Man erhält ein hellgelbes Öl (37 mg, 0.155 mmol, 93 %).

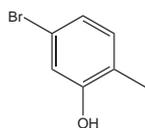
Ausbeute:

37 mg (0.155 mmol) (93 %, Lit.^[99]: 60 %) *trans,trans*-10,11-Epoxyfarnesol **107**,

R_f: 0.38 (Cyclohexan/Ethylacetat 1:1), C₁₅H₂₆O₂ (238.37).

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ[ppm] = 5.48 - 5.30 (m, 1H), 5.14 (dt, J = 6.9 und 3.4, 2H), 4.13 (d, J = 6.9, 2H), 2.69 (t, J = 6.2, 1H), 2.20 - 1.94 (m, 6H), 1.73 - 1.49 (m, 8H, davon 2s 1.66 und 1.61, 2x CH₃), 1.27 (s, 3H, CH₃), 1.25 (s, 3H, CH₃)

5.9.7 5-Brom-2-methylphenol^[100]



64

2.01 g 2-Brom-5-methylanillin (10.8 mmol) werden in heißer Schwefelsäure (20%-ig, 70 mL) gelöst. Anschließend wird die Lösung im Eisbad auf 0 °C abgekühlt. Dabei fällt das 2-Brom-5-methylanillin als Hydrogensulfat aus. Unter Kühlung wird eine Lösung aus Natriumnitrit (970 mg, 14.05 mmol, 1.3 Äq.) in Wasser (3 mL) zugetropft, wobei sich das Diazoniumsalz

bildet und auflöst. Überschüssige salpetrige Säure wird durch Harnstoff-Zugabe vernichtet. Anschließend wird die Diazoniumsalzlösung zu Schwefelsäure (20%-ig, 70 mL, 90 °C) getropft. Nach vollständiger Zugabe wird abgekühlt, mit NaOH auf pH 7 gestellt und mit jeweils 100 mL Ethylacetat extrahiert, bis die organische Phase fast farblos bleibt. Die gesammelten organischen Extrakte werden über Na₂SO₄ getrocknet und im Vakuum eingengt.

Ausbeute:

1.7 g (9.1 mmol) (84 %, Lit.^[100]: 95 %) 5-Brom-2-methylphenol **64**

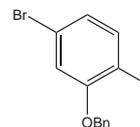
Smp.: 74-76 °C (Lit.^[100]: 78 °C),

R_f: 0.77 (Cyclohexan/Ethylacetat 1:1), C₇H₇BrO (187.03).

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ[ppm] = 6.98 (m, 2H, H-3, H-6), 6.94 (s, 1H, H-4), 4.84 (s, br, 1H, OH), 2.19 (s, 3H, CH₃).

5.9.8 2-Benzyloxy-4-brom-toluol^[77]

1.65 g 5-Brom-2-methylphenol (8.80 mmol) werden mit 4 g K_2CO_3 (29.70 mmol, 3 Äq.), Benzylbromid (1.72 g, 10.08 mmol, 1.14 Äq) und Tetrabutylammoniumiodid (0.2 g, 0.54 mmol, 0.06 Äq.) in 50 mL Aceton 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Im Anschluss wird die Reaktionsmischung in 100 mL Dichlormethan aufgenommen und dreimal mit je 50 mL ges. $NaHCO_3$ -Lösung extrahiert. Die organische Phase wird über Na_2SO_4 getrocknet und im Vakuum eingengt. Durch Flashchromatographie (Cyclohexan) erhält man reines Produkt.

**65**

Ausbeute:

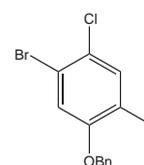
1.95 g (7.04 mmol) (80 %, Lit.^[77]: 96 %) 2-Benzyloxy-4-brom-toluol **65**, gelbes Öl,

R_f : 0.71 (Cyclohexan/Ethylacetat = 15:1), $C_{14}H_{13}BrO$ (277.16).

1H -NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ [ppm] = 7.35-7.47 (m, 5H, Benzyl-H), 7.03 (s, 3H, H-3, H-5, H-6), 5.06 (s, 2H, CH_2), 2.23 (s, 3H, CH_3).

5.9.9 2-Benzyloxy-4-brom-5-chlortoluol^[77]

1.5 g 2-Benzyloxy-4-bromtoluol (5.50 mmol) werden in einem Gemisch aus Chloroform (32 mL) und Acetonitril (8 mL) gelöst und Sulfurylchlorid (0.72 g, 5.33 mmol, 1.01 Äq.) hinzugegeben. Die Reaktionsmischung wird 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird sie in 150 mL Diethylether aufgenommen und dreimal mit je 100 mL gesättigter $NaHCO_3$ -Lösung ausgeschüttelt, über Na_2SO_4 getrocknet und im Vakuum bis zur Trockene eingengt. Die Reinigung erfolgt durch Flashchromatographie (Petrolether/Ethylacetat = 400:1).

**66**

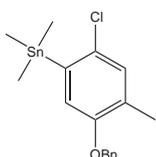
Ausbeute:

1.7 g (5.45 mmol) (99 %, Lit.^[77]: 90 %) 2-Benzyloxy-4-brom-5-chlortoluol **66**, gelbe Kristalle, Schmp.: 63-65 °C (Lit.^[77]: 65 °C),

R_f : 0.71 (Cyclohexan/Ethylacetat = 15:1), $C_{14}H_{12}BrClO$ (311.6).

1H -NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ [ppm] = 7.31-7.44 (m, 5H, Benzyl-H), 7.23 (s, 1H, H-3), 7.10 (s, 1H, H-6), 5.04 (s, 2H, CH_2), 2.20 (s, 3H, CH_3).

5.9.10 (5-Benzyloxy-2-chlor-4-methylphenyl)- trimethylstannan^[101]



67

500 mg 2-Benzyloxy-4-brom-5-chlortoluol (1.6 mmol) werden in 5 mL absol. THF gelöst und auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlt. Anschließend werden 0.75 mL n-Butyllithium (2.5 M in Hexan, 1.9 mmol, 1.17 Äq.), innerhalb eines Zeitraums von 40 min, unter Kühlung, zugetropft. Nach Beendigung der Zugabe lässt man weitere 15 min bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ rühren. Danach wird innerhalb eines Zeitraumes von einer Stunde eine 1 M Lösung aus Trimethylzinnchlorid in THF zugegeben (1.75 ml, 1.75 mmol, 1.09 Äq.) weitere 15 min bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt und dann die Kühlung entfernt. Das Reaktionsgemisch wird über Nacht gerührt, wobei es sich allmählich auf Raumtemperatur erwärmt. Am nächsten Tag wird in 20 mL Diethylether aufgenommen und dreimal mit je 15 mL NaHCO_3 extrahiert. Die organische Phase wird über Na_2SO_4 getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Man erhält das reine (5-Benzyloxy-2-chlor-4-methylphenyl)-trimethylstannan durch Flashchromatographie an Kieselgel (Petrolether/Ethylacetat 400:1). Es werden 220 mg (0.56 mmol, 35 %) schwach gelbes Öl erhalten. Weiteres Produkt ist in Mischfraktionen enthalten.

Ausbeute:

0.2 g (0.56 mmol) (35 %, Lit.^[101]: 33 %) (5-Benzyloxy-2-chlor-4-methylphenyl)-trimethylstannan **67**, schwach gelbes Öl,

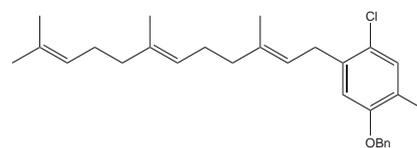
R_f : 0.85 (Cyclohexan/Ethylacetat = 15:1), $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{ClOSn}$ (395.51).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz): δ [ppm] = 7,45 - 7.29 (m, 5H, Benzyl-H), 7.12 (s, 1H, H-3), 6.82 (s, 1H, H-6), 5.05 (s, 2H, CH_2), 0.39 - 0.24 (s, 9H, TMS- CH_3).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 75 MHz): δ [ppm] = 155.94 ($\text{C}_{\text{arom-O}}$), 136.49 ($\text{C}_{\text{arom-CH}_2}$), 131.59 ($\text{C}_{\text{arom-Sn}}$), 128.77 (C_{arom}), 128.69 (C_{arom}), 128.40 (C_{arom}), 128.25 (C_{arom}), 128.02 (C_{arom}), 128.00 (C_{arom}), 127.32 (C_{arom}), 127.22 (C_{arom}), 116.51 (C_{arom}), 70.54 (CH_2), 16.07 (CH_3), -8.24 (TMS- CH_3).

5.9.11 1-(Benzyloxy)-4-chlor-2-methyl-5-((2E,6E)-3,7,11-trimethyldodeca-2,6,10-trienyl)benzol^[77]

136 mg (0.51 mmol, 1 Äq) Farnesylacetat **69**, 186 mg (0.47 mmol, 0.9 Äq) (5-Benzyloxy-2-chlor-4-methylphenyl)-trimethylstannan **67**, LiCl (36 mg, 2.9 mmol, 5.7 Äq) und Pd(dba)₂ (46 mg, 0.08 mmol, 0.08 Äq) werden in 4 mL DMF 24 h bei 70 °C erhitzt. Anschlie-

**62**

bend wird die Reaktionsmischung in 30 mL Diethylether aufgenommen und mit ges. NaHCO₃-Lösung extrahiert. Die org. Phase wird mit Na₂SO₄ getrocknet und eingeeengt. Die Reinigung erfolgt säulenchromatographisch an Kieselgel (Petrolether/Ethylacetat 150:1).

Ausbeute:

142 mg (0.33 mmol) (65 %) 1-(Benzyloxy)-4-chlor-2-methyl-5-((2E,6E)-3,7,11-trimethyldodeca-2,6,10-trienyl)-benzol **62**, farbloses Öl,

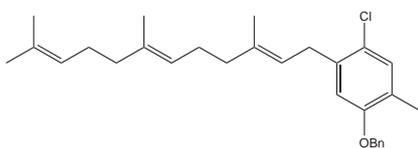
R_f: 0.41 (Petrolether/Ethylacetat 10:1), C₂₉H₃₇ClO (437.06).

FD-Masse (positiv): [m/z]: 246.1 (100.0 %), 436.3 (50.62 %), 437.3 (8.00 %), 438.3 (31.31 %), 439.2 (2.90 %).

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ[ppm] = 7.44 - 7.30 (m, 5H, Bn), 7.15 (d, J = 0.8, 1H, H-Ar3), 6.77 (s, 1H, H-Ar6), 5.29 (m, 1H, H-F2), 5.15 - 5.06 (m, 2H, H-F6, H-F10), 5.04 (s, 2H, CH₂-Bn), 3.42 (d, J = 7.3, 2H, H-F1), 2.34 - 2.18 (m, 2H, H-F9a,b), 2.12 - 2.04 (m, 9H, H-F4a,b; H-F5a,b; H-F8a,b; und 2.06 (s, 3H, Ar-CH₃)), 1.72 (s, 3H, H-F14), 1.71 (s, 3H, H-F15), 1.61 (s, 6H, H-F12, H-F13).

¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ[ppm] = 155.47 (C_{quart}-Ar1), 147.7 (C_{quart}-Bn), 137.42 (C_{quart}-Ar5), 133.94 ((C_{quart}-F3)), 131.13 ((C_{quart}-F7)), 130.85 ((C_{quart}-F11)), 130.84 (C-Ar3), 128.67 - 127.23 (5x C_{arom}-Bn), 126.43 (C_{quart}-Ar4), 124.75 (C-F6 oder C-F10), 124.27 (C-F6 oder C-F10), 121.53 (C_{quart}-Ar2), 121.42 (C-F2), 113.99 (C-Ar6), 70.05 (CH₂-Bn), 39.66, 39.63, 31.92, 26.51 (C-F4, C-F5, C-F8 u. C-F9), 31.77 (C-F1), 25.65 (C-F15), 23.25 (C-F14), 16.31 (C-F12), 16.29 (C-F13), 16.0 (Ar-CH₃).

5.9.12 1-(Benzyloxy)-4-chlor-2-methyl-5-((2E,6E)-3,7,11-trimethyldodeca-2,6,10-trienyl)benzol^[77]



62

181 mg (0.51 mmol, 1Äq) Farnesyltriflat **70**, 186 mg (0.47 mmol, 0.9 Äq) (5-Benzyloxy-2-chlor-4-methylphenyl)-trimethylstannan **67**, LiCl (37 mg, 2.9 mmol, 5.7 Äq) und Pd(dba)₂ (43 mg, 0.08 mmol, 0.08 Äq) werden in 5 mL DMF 24 h bei 70 °C erhitzt. Anschlie-

ßend wird die Reaktionsmischung in 30 mL Diethylether aufgenommen und mit ges. NaHCO₃-Lösung extrahiert. Die org. Phase wird mit Na₂SO₄ getrocknet und eingengt. Die Reinigung erfolgt säulenchromatographisch an Kieselgel (Petrolether/Ethylacetat 150:1).

Ausbeute:

43.7 mg (0.10 mmol) (20 %) 1-(Benzyloxy)-4-chlor-2-methyl-5-((2E,6E)-3,7,11-trimethyldodeca-2,6,10-trienyl)-benzol **62**, farbloses Öl,

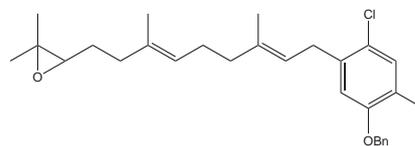
R_f: 0.41 (Petrolether/Ethylacetat 10:1), C₂₉H₃₇ClO (437.06).

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ[ppm] = 7.44 - 7.30 (m, 5H, Bn), 7.15 (d, J = 0.8, 1H, H-Ar3), 6.77 (s, 1H, H-Ar6), 5.29 (m, 1H, H-F2), 5.15 - 5.06 (m, 2H, H-F6, H-F10), 5.04 (s, 2H, CH₂-Bn), 3.42 (d, J = 7.3, 2H, H-F1), 2.34 - 2.18 (m, 2H, H-F9a,b), 2.12 - 2.04 (m, 9H, H-F4a,b; H-F5a,b; H-F8a,b; und 2.06 (s, 3H, Ar-CH₃)), 1.72(s, 3H, H-F14), 1.71 (s, 3H, H-F15), 1.61 (s, 6H, H-F12, H-F13).

¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ[ppm] = 155.47(C_{quart}-Ar1), 147.7 (C_{quart}-Bn), 137.42 (C_{quart}-Ar5), 133.94 ((C_{quart}-F3)), 131.13 ((C_{quart}-F7)), 130.85 ((C_{quart}-F11)) 130.84 (C-Ar3), 128.67 - 127.23 (5x C_{arom}-Bn), 126.43 (C_{quart}-Ar4) 124.75 (C-F6 oder C-F10), 124.27 (C-F6 oder C-F10), 121.53 (C_{quart}-Ar2), 121.42 (C-F2), 113.99 (C-Ar6), 70.05 (CH₂-Bn) , 39.66, 39.63, 31.92, 26.51 (C-F4, C-F5, C-F8 u. C-F9), 31.77 (C-F1), 25.65 (C-F15), 23.25 (C-F14), 16.31 (C-F12), 16.29 (C-F13), 16.0 (Ar-CH₃).

5.9.13 3-((3E,7E)-9-(5-(benzyloxy)-2-chlor-4-methylphenyl)-3,7-dimethylnona-3,7-dienyl)-2,2-dimethyloxiran

44 mg (0.1 mmol) Farnesyl-phenoylether **62** werden in 2 mL CH₂CL₂ gelöst und mit 58.6 mg (0.5 mmol, 5Äq) NMO sowie 7 mg (0.025 mmol) Manganacetat-Dihydrat versetzt. Die Lösung wird auf 0 °C gekühlt.

**60**

Anschließend erst werden 20 mg (0.025 mmol) Katalysator **31** und dann 35 mg (0.2 mmol, 2Äq) feste *m*-CPBA zugegeben. Die Reaktionslösung wird auf -25 °C gekühlt und 24 h bei dieser Temperatur gerührt. Die Reaktion wird mit 0.5 mL 1M NaOH abgebrochen, die wässrige Phase abgetrennt und zweimal mit CH₂CL₂ extrahiert. Die org. Phasen werden vereinigt und mit ges. NaCl-Lösung extrahiert. Die org. Phase wird abgetrennt, über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt.

Ausbeute: Es wurde kein Reinprodukt isoliert, aber die Reaktionslösung massenspektrometrisch untersucht:

FD-Masse (positiv): [m/z]: 436.3 (100.0 %), 437.3 (26.7 %), 438.3 (34.1 %), 452.3 (3.1 %).

C₂₉H₃₇ClO₂ (453.06).

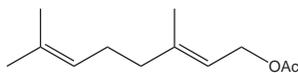
Das Rohprodukt dieser Reaktion wurde erneut unter den beschriebenen Bedingungen umgesetzt, aufgearbeitet und erneut massenspektrometrisch untersucht:

FD-Masse (positiv): [m/z]: 436.3 (100.0 %), 437.3 (25.6 %), 438.3 (34.8 %), 452.3 (8.2 %).

C₂₉H₃₇ClO₂ (453.06).

Es sind keine Massen erkennbar, die auf zweifache oder dreifache Epoxidierung hinweisen.

5.9.14 Geranylacetat^[99]



108

0.5 mL (0.44 g, 2.8 mmol) Geraniol werden mit 6 mL Acetanhydrid und 6 mL Pyridin 4 h bei Raumtemp. gerührt. Anschließend gibt man 25 mL Diethylether hinzu und schüttelt je dreimal mit 20 mL 2M HCl sowie ges. NaHCO₃-Lösung aus. Die org.

Phase wird über Na₂SO₄ getrocknet und i. Vak. eingengt. Man erhält ein farbloses Öl.

Ausbeute:

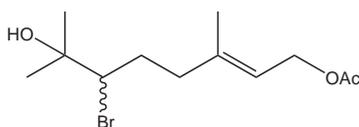
450 mg (2.3 mmol) (82 %) Geranylacetat **108**,

R_f: 0.65 (Cyclohexan/Ethylacetat 4:1), C₁₂H₂₀O₂ (196.29).

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ[ppm] = 5.34 - 5.28 (m, 1H, 2-CH), 5.13 - 4.93 (m, 1H, 6-CH), 4.55 (d, J = 7.1, CH₂-OAc), 2.12 - 1.97 (m, 7H, darunter 2.02 (s, 3H, CH₃), 2 x CH₂), 1.67 (s, 3H, CH₃), 1.65 (s, 3H, CH₃), 1.57 (s, 3H, CH₃).

¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ[ppm] = 171.10 (C=O), 142.24 (C-3), 131.83 (C-7), 123.81 (C-2), 118.36 (C-5), 61.42 (CH₂-OAc), 39.58 (4-CH₂), 26.35 (5-CH₂), 25.71 (CH₃), 21.06 (CH₃-OAc), 17.71 (CH₃), 16.48 (CH₃).

5.9.15 (E)-7-Brom-6-hydroxy-3,7-dimethyloct-2-enylacetat^[99]



109

0.5 g Geranylacetat (2.5 mmol) werden in absol. THF (10 mL) gelöst und so lange Wasser zugegeben bis sich die Lösung anfängt zu trüben. Anschließend wird nochmals THF (1-2 mL) zugefügt bis die Lösung wieder klar ist. Unter stetigem Rühren wird N-Bromsuccinimid (500 mg, 2.8 mmol,

1.1 Äq.) zugegeben und für 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Das THF wird im Vakuum entfernt, die verbliebene wässrige Lösung dreimal mit je 10 mL Diethylether ausgeschüttelt und die vereinigten organischen Phasen über Na₂SO₄ getrocknet und im Vakuum eingengt. Man erhält ein farbloses Öl, welches durch Flashchromatographie (Cyclohexan/Ethylacetat 20:1) gereinigt wird.

5 Experimenteller Teil

Ausbeute:

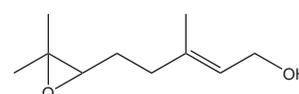
705 mg (2.4 mmol) (96 %) (E)-7-Brom-6-hydroxy-3,7-dimethyloct-2-enylacetat **109**,

R_f : 0.65 (Cyclohexan/Ethylacetat 1:1), $C_{12}H_{21}BrO_3$ (293.2).

1H -NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ [ppm] = 5.45 - 5.31 (m, 1H, 2-CH), 4.57 (d, $J = 7.0$, 2H, CH_2 -OAc), 3.93 (dd, $J = 11.3, 1.9$, 1H, CH-Br), 2.04 (s, 3H, 2.15 - 1.95(m, 4H, CH_2), 1.69 (s, 3H, CH_3), 1.34 (s, 3H, CH_3), 1.33 (s, 3H, CH_3).

5.9.16 6,7-Epoxygeraniol^[99]

In 5 mL absolutem Methanol werden 700 mg 6-Brom-7-hydroxy-6,7-dihydrogeranylacetat (2.45 mmol) gelöst und 1 g K_2CO_3 (7.2 mmol, 3 Äq.) zugegeben. Nach Rühren über Nacht (ca. 16 h)



110

bei Raumtemperatur werden 25 mL Diethylether zur Reaktions-

lösung zugegeben und dreimal mit je 20 mL Wasser extrahiert. Die organische Phase wird über Na_2SO_4 getrocknet und im Vakuum eingengt. Man erhält ein hellgelbes Öl.

Ausbeute:

280 mg (1.64 mmol) (67 %) 6,7-Epoxygeraniol **110**, $C_{15}H_{26}O_2$ (238.37)

1H -NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ [ppm] = 5.52 - 5.34 (m, 1H, 2-CH), 4.14 (d, $J = 6.8$, 2H, CH_2 -OH), 2.70 (t, $J = 6.2$, 1H, 6-CH), 2.22 - 2.02 (m, 2H, 4- CH_2), 1.68 (s, 3H, CH_3), 1.67 - 1.55 (m, 3H, 5- CH_2 , OH), 1.29 (s, 3H, CH_3), 1.25 (s, 3H, CH_3).

^{13}C -NMR ($CDCl_3$, 75 MHz): δ [ppm] = 139.11 (C-3), 124.57 (C-2), 64.60 (C-6), 59.80 (C-7), 58.95 (C-1), 36.79 (C-4), 27.70 (C-5), 25.40 (CH_3), 19.29 (CH_3), 16.82 (CH_3).

5.9.17 (6S)-6,7-Epoxygeraniol^[40]

Zu 80 mg (0.52 mmol) Geraniol, 106 mg (1.04 mmol, 2 Äq), 21 mg (0.026, 5 Mol-%) Katalysator **31** und 70 mg (0.026 mmol, 5 Mol-%) $Mn(OAc)_3 \cdot 2H_2O$ in 5 mL absol. DCM wird bei 0 °C, portionsweise 180 mg (1.04 mmol, 2 Äq) *m*-CPBA zugegeben und die Lösung 24 h bei -20 °C gerührt. Danach wird die Reaktion durch Zugabe von 1M NaOH beendet. Die wässrige Phase wird abgetrennt und zweimal mit je 5 mL DCM extrahiert. Die vereinigten

organischen Phasen werden mit NaCl-Lösung gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet.

Ausbeute:

60 mg (0.25 mmol) (48 %) (6*S*)-6,7-Epoxygeraniol **111**, C₁₅H₂₆O₂ (238.37),

$[\alpha]_D^{21} = -8.6$; c = 1; MeOH

Lit^[40].: $[\alpha]_D^{25} = -7.2$; c = 0.25; MeOH,

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ [ppm] = 5.44 (m, 1H, 2-CH), 4.14 (d, J = 6.9, 2H, CH₂-OH),

2.70 (t, J = 6.2, 1H, 6-CH), 2.28 - 2.00 (m, 2H, 4-CH₂), 1.73 - 1.58 (m, 6H, CH₃, 5-CH₂, OH),

1.29 (s, 3H, CH₃), 1.25 (s, 3H, CH₃).

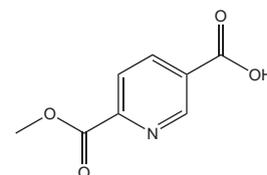
¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ [ppm] = 139.12 (C-3), 124.57 (C-2), 64.60 (C-6), 59.80 (C-7),

58.95 (C-1), 36.79 (C-4), 27.70 (C-5), 25.40 (CH₃), 19.29 (CH₃), 16.81 (CH₃).

5.10 Synthese von Caripyrin

5.10.1 6-Methoxycarbonyl-nicotinsäure^[102]

8.4 g (0.055 mol) 2,5-Pyridindicarboxylsäure werden in 100 mL MeOH suspendiert und 3 g (0.019 mol) konzentrierte Schwefelsäure hinzugegeben. Diese Reaktionslösung wird 2 h unter Rückfluss erhitzt, abgekühlt und dann in 500 mL H₂O gegossen. Der ausgefallene Feststoff wird abgesaugt und mit kaltem Wasser gewaschen. Anschließend wird der Feststoff i. Hochvak. getrocknet.



75

Ausbeute:

7 g (0.039 mol) (70 %) 6-Methoxycarbonyl-nicotinsäure **75**, schwach gelbe Kristalle, Schmp.: 165-168 °C (Lit.^[103]: 163-164 °C),

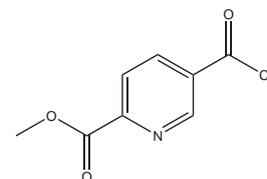
R_f: 0.85 (Cyclohexan/Ethylacetat 1:4), C₈H₇NO₄ (181.15).

¹H-NMR (DMSO, 300 MHz): δ[ppm] = 9.16 (m, 1H, C-6), 8.51 - 8.38 (m, 1H, C-4), 8.16 (m, 1H, C-3), 3.9 (s, 3H, CH₃), 3.37 (bs, 1H, OH).

¹³C-NMR (DMSO, 75 MHz): δ[ppm] = 165.54 (COOH), 164.60 (COOMe), 150.22 (C-2), 149.97 (C-6), 138.48 (C-4), 129.27 (C-5), 124.83 (C-3), 52.78 (CH₃).

5.10.2 5-(Chlorcarbonyl)-picolinsäuremethylester^[104]

Unter Argon wird 1 g (5.5 mmol) 6-Methoxycarbonyl-nicotinsäure in 10 mL absol. Toluol suspendiert. 1.4 g (11 mmol) Oxalylchlorid in 6 mL absol. DCM werden zugegeben. Anschließend wird die Reaktionslösung mit einem Tropfen DMF versetzt und für 3 h bei 60 °C gerührt. Anschließend wird das Lösungsmittel i. Vak. entfernt, erneut Toluol hinzugegeben und nochmals i. Vak. entfernt.



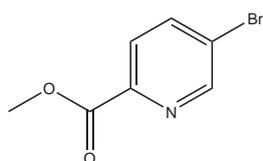
112

Ausbeute:

1.25 g (5.32 mmol) (97 %) 5-(Chlorcarbonyl)-picolinsäuremethylester **112**, brauner Feststoff, R_f: (Cyclohexan/Ethylacetat), C₈H₆ClNO₃ (199.59).

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ[ppm] = 9.37 (dd, J = 2.3, 0.8, 1H, C-6), 8.54 (dd, J = 8.3, 2.2, 1H, C-4), 8.29 (dd, J = 8.3, 0.8, 1H, C-3), 4.06 (s, 3H, CH₃).

5.10.3 5-Brom-picolinsäuremethylester^[81]



77

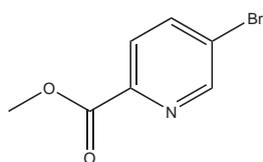
400 mg (2.2 mmol) 6-Methoxycarbonyl-nicotinsäure werden in 10 mL frisch destilliertem Nitrobenzol gelöst und 0.22 g (1 mmol) Quecksilberoxid (HgO) zugegeben. Anschließend beginnt man die Reaktionslösung auf 190 °C zu erwärmen und gleichzeitig langsam 0.22 g (3 mmol) Brom zuzutropfen. Ist eine Temperatur von 190 °C erreicht und das Brom vollständig zutropft, lässt man 2 h unter Rückfluss weiterrühren. Die Reinigung erfolgt mittels Flashchromatographie an Kieselgel (Cyclohexan/Ethylacetat 1:10).
Ausbeute:

7 mg (0.03 mmol) (1.4 %) 5-Brom-Picolinsäuremethylester **77**, farbloser Feststoff,

R_f: 0.71-0.75 (Cyclohexan/Ethylacetat 1:4), C₇H₆BrNO₂ (216.03).

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ[ppm] = 8.80 (m, 1H, N-CH), 8.01 (m, 2H), 4.01 (s, 3H, CH₃).

5.10.4 5-Brom-picolinsäuremethylester^[102]



77

Zu einer Suspension von 1 g (5 mmol) 5-Brompicolinsäure in 10 mL Methanol werden 0.5 mL konzentrierte Schwefelsäure zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird anschließend ca. 16 h bei 60-80 °C gerührt. Die Reinigung erfolgt durch Flashchromatographie an Kieselgel (Cyclohexan/Ethylacetat 1:10).

Ausbeute:

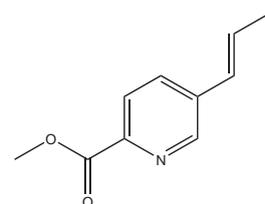
0.99 g (4.6 mmol) (92.6 %, Lit.^[105]: 76 %) 5-Brom-picolinsäuremethylester **77**, farbloser Feststoff, Schmp.: 98 °C (Lit.^[106]: 100-101 °C),

R_f: 0.71 (Cyclohexan/Ethylacetat 1:4), C₇H₆BrNO₂ (216.03).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz): δ [ppm] = 8.80 (m, 1H, N-CH), 8.01 (m, 2H), 4.01 (s, 3H, CH_3).

5.10.5 (*E*)-5-(prop-1-enyl)picolinsäuremethylester^[80]

0.2 g (1.13 mmol) 5-Brom-Picolinsäuremethylester werden in 4 mL absol. DMF gelöst. Zu dieser Lösung werden 480 mg (3.48 mmol; 3 Äq) Kaliumcarbonat und 140 mg (0.116 mmol, 10 Mol-%) Tetrakistriphenylphosphinpalladium zugegeben. Im Anschluss werden noch 300 mg (3.48 mmol; 3 Äq) (*E*)-Prop-1-enylboronsäure zugegeben und die Reaktionslösung 30 min bei 80 °C gerührt. Durch Flashchromatographie an Kieselgel (Cyclohexan/Ethylacetat 1:10) wird das Produkt rein erhalten.



73

Ausbeute:

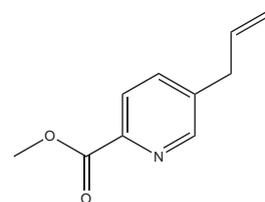
120 mg (0.68 mmol) (60 %, Lit.^[80]: 93 %) (*E*)-5-(prop-1-enyl)picolinsäuremethylester **73** farbloser Feststoff, Schmp.: 68 °C (Lit.^[80]: 67-68 °C)

R_f : 0.46 (Cyclohexan/Ethylacetat 1:4), $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{NO}_2$ (177.2).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz): δ [ppm] = 8.62 (dd, $J = 2.2, 0.7$, 1H, N-CH), 8.02 (dd, $J = 8.2, 0.7$, 1H, C_{py-3}), 7.72 (dd, $J = 8.2, 2.2$, 1H, C_{py-4}), 6.41 (m, 2H, CH=CH), 3.96 (s, 3H, CH_3), 1.91 (d, $J = 4.8$, 3H, CH_3).

5.10.6 5-Allyl-picolinsäure-methylester

0.3 g (1.73 mmol) 5-Brom-Picolinsäuremethylester werden in 4 mL absol. Benzol gelöst. Zusätzlich werden 600 mg (1.8 mmol; 1.3 Äq) Allyltributylstannan und 36 mg (0.03 mmol) Tetrakistriphenylphosphinpalladium zugegeben und 72 h bei 80 - 100 °C gerührt.



81

Ausbeute:

108 mg (0.61 mmol) (35 %) Methyl-5-allylpicolinat **81**,

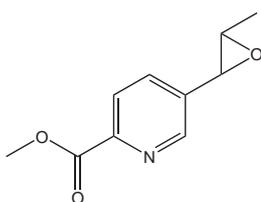
R_f : 0.47 (Cyclohexan/Ethylacetat 1:4), $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{NO}_2$ (177.2).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz): δ [ppm] = 8.57 (d, $J = 1.6$, 1H, N-CH), 8.06 (d, $J = 8.2$, 1H,

C-3), 7.65 (dd, $J = 8.0, 2.2$, 1H, C-4), 5.92 (m, 1H, HC=C), 5.13 (m, 2H, CH₂), 3.98 (s, 3H, CH₃), 3.45 (m, 2H, C=CH₂).

¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ [ppm] = 150.23 (C-1), 146.01 (C-5), 139.62 (C-3), 137.20 (C-H(Allyl)), 135.23 (C-2), 125.13 (C-4), 117.79 (CH₂(Allyl)), 52.97 (OCH₃), 37.24 (CH₃(Allyl)).

5.10.7 Caripyrin



1

60 mg (0.33 mmol) (*E*)-5-(Prop-1-enyl)picolinsäuremethylester werden in 10 mL absol. DCM gelöst und 120 mg (0.7 mmol) *m*-CPBA zugegeben. Die Reaktionslösung wird zunächst 3 d bei Raumtemp., anschließend 4 h bei 60 °C gerührt. Das Produkt wird durch präparative HPLC (Acetonitril/H₂O) rein gewonnen.

Ausbeute:

5 mg (0.03 mmol) (8 %) Caripyrin **1**, beiger Feststoff, Schmp.: 43 °C (Lit.^[16]: 43-45 °C).

Wegen Problemen bei der Reinigung durch HPLC konnten aus dem Rohprodukt (71 % Rohprodukt) lediglich 5 mg Produkt rein gewonnen werden.

R_f: (Cyclohexan/Ethylacetat 1:4), C₁₀H₁₁NO₃ (193.2).

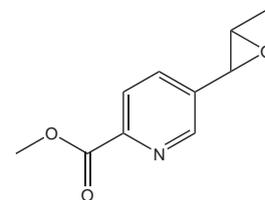
FD-Masse (positiv): [m/z]: 193.9 (100.0 %), 194.9 (12.2 %), 195.9 (1.5 %).

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ [ppm] = 8.67 (d, ³J = 2.0, 1H, N-CH), 8.10 (d, ³J = 8.1, 1H, 3-CH), 7.67 (dd, ³J = 8.1, 2.2, 1H, 4-CH), 4.00 (s, 3H, CH₃), 3.68 (d, ³J = 1.8, 1H, 7-CH), 3.06 (qd, ³J = 5.1, 2.0, 1H, 8-CH), 1.50 (d, ³J = 5.1, 3H, 9-CH₃).

¹³C-NMR (CDCl₃, 100.6 MHz): δ [ppm] = 165.80(C=O), 148.05 (C-2), 147.82 (C-6), 137.82 (C-5), 134.10 (C-3), 125.29 (C-4), 60.04 (Epoxid-C zum Aromaten(C-7)), 57.21 (Epoxid-C zu CH₃ (C-8)), 53.29 (CH₃ Ester), 18.16 (9-CH₃ (Epoxid)).

5.10.8 Caripyrin über Cyclophan-carbaldimin vermittelte enantioselektive Epoxidierung

20 mg (0.11 mmol) (*E*)-5-(Prop-1-enyl)-picolinsäuremethylester werden in 5 mL absol. DCM gelöst und mit 14 mg (0.05 mmol) Manganacetat-Dihydrat und 8 mg (0.01 mmol, 10 Mol-%) Cyclophan-carbaldimin **31** versetzt. Diese Lösung wird auf -20 °C gekühlt und dann 40 mg (0.22 mmol) feste *m*-CPBA zugegeben. Bei -20 °C rührt die Reaktionslösung für 3 d und die Reaktion wird mittels



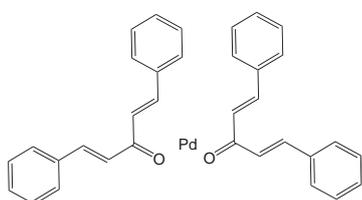
1

Dünnschichtchromatographie verfolgt. Da nach drei Tagen kein Produkt erkennbar ist, wird die Reaktionslösung weitere 4 d bei -20 °C gerührt. Auch nach einer Woche lässt sich aus der Reaktionslösung noch kein Produkt nachweisen.

5.11 Synthese der Palladiumkatalysatoren

Zur Darstellung der Palladium-Katalysatoren werden die verwendeten Glasgeräte vor Gebrauch durch dreimaliges Evakuieren und Ausheizen mit einem Heißluftfön und Fluten mit Argon getrocknet.

5.11.1 Bis(dibenzylidenacetone)palladium(0)^[107]



113

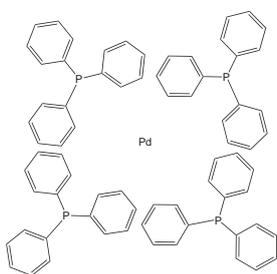
Unter Argonatmosphäre wird Palladiumchlorid (0.35 g, 1.98 mmol) zu einer heißen Lösung (50 °C) aus Natriumacetat (1.3 g, 15.84 mmol, 8 Äq.) und Dibenzylidenacetone (1.53 g, 6.54 mmol, 3.3 Äq.) in Methanol zugegeben. Nach 4 h Rühren bei 40-50 °C bildet sich ein dunkelroter Niederschlag. Die Reaktionslösung wird auf Raumtemperatur

abgekühlt, der Niederschlag abfiltriert, mit Wasser und Aceton gewaschen und i. Hochvak. getrocknet. Bis(dibenzylidenacetone)palladium(0) wird als tiefroter Feststoff erhalten.

Ausbeute:

1.1 g, 1.94 mmol, 98 % Bis(dibenzylidenacetone)palladium(0) **113**, C₃₄H₂₈O₂Pd (575).

5.11.2 Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0)^[108]



114

Unter Argon werden Palladiumchlorid (180 mg, 1 mmol) und Triphenylphosphin (1.31 g, 5 mmol, 5 Äq.) in DMSO vorgelegt und auf 160 °C erhitzt, bis sie sich vollständig gelöst haben. Man erhält eine orangefarbene Lösung, die aus dem Ölbad herausgenommen wird und zu der man Hydrazinhydrat (0.2 ml, 4 mmol, 4 Äq.) zutropft. Es kommt zu Stickstoffentwicklung und die Lösung färbt sich dunkel. Die Lösung wird im Wasserbad auf Raum-

temperatur gekühlt, wobei Kristallbildung eintritt. Anschließend wird das Produkt abfiltriert

5 Experimenteller Teil

und mit kaltem Ethanol und kaltem Diethylether gewaschen. Da das Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) oxidationsempfindlich ist, muss dabei möglichst zügig gearbeitet werden. Das Produkt wird i. Hochvak. getrocknet. Es werden gelbe Kristalle erhalten.

Ausbeute:

1.12 g, 0.97 mmol, 97 % Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) **114**, $C_{72}H_{60}P_4Pd$ (575).

6 Spektrenanhang

6.1 Spektren zu den Aldimin-Cyclophan-Katalysatoren

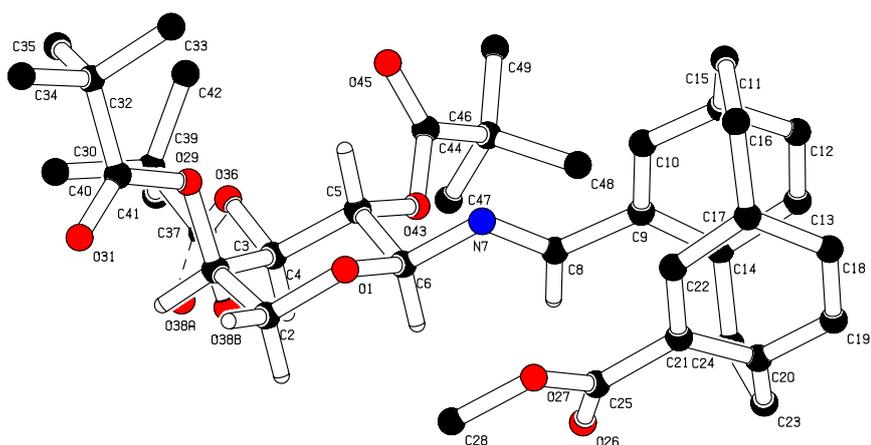


Abbildung 6.1: Kristallstruktur des neuen Arabinose-Katalysators (Katalysator 2)

6 Spektrenanhang

Kristalldaten für SPH157

Summenformel	$C_{39}H_{51}NO_9$
Molgewicht	677.8 g mol^{-1}
Absorption	$\mu = 0.71 \text{ mm}^{-1}$
Kristallgröße	0.16 x 0.16 x 0.64 mm^3 farblose Nadel
Raumgruppe	P 2 ₁ 2 ₁ 2 ₁ (orthorhombisch)
Gitterkonstanten	a = 6.9977(6) Å
(berechnet aus	b = 13.489(6) Å
25 Reflexen mit	c = 38.331(4) Å
$25^\circ < \theta < 36^\circ$)	V = 3618(2) Å ³ z = 4 F(000) = 1456
Temperatur	-80°C
Dichte	$d_{\text{rön}} = 1.244 \text{ g cm}^{-3}$

Datensammlung

Diffraktometer	Turbo Cad4
Strahlung	Cu-K α Graphitmonochromator
Scan – Typ	$\omega/2\theta$ —scans
Scan – Breite	1.1° + 0.14* $\tan(\theta)$
Meßbereich	2° ≤ θ < 70° 0 ≤ h ≤ 8 0 ≤ k ≤ 16 0 ≤ l ≤ 46
Reflexzahl: gemessen	7653 (mit Friedel Paaren)
unabhängige	6650 ($R_\sigma = 0.0389$)
beobachtete	5354 ($ F /\sigma(F) > 4.0$)

Datenkorrektur, Strukturlösung und -verfeinerung

Korrekturen	Lorentz- und Polarisationskorrektur. Intensitätsschwankungen mit kubischen Spline korrigiert
Lösung	Programm: SIR-97 (Direkte Methoden)
Verfeinerung	Programm: SHELXL-97 (Vollmatrixverfahren). 461 verfeinerte Parameter, gewichtete Verfeinerung: $w = 1/[\sigma^2(F_o^2) + (0.0973 * P)^2 + 1.20 * P]$ wobei $P = (\text{Max}(F_o^2, 0) + 2 * F_o^2) / 3$. Wasserstoffatome geometrisch eingefügt und reitend verfeinert, Nichtwasserstoffatome anisotrop verfeinert.
Diskrepanzfaktor	wR2 = 0.1765 (R1=0.0635 für beobachtete Reflexe, 0.0821 für alle Reflexe)
Fitgüte	S = 1.031
Flack Parameter	x = 0.0(3)
maximale Änderung der Parameter	0.001 * e.s.d
maximale Peakhöhe in diff. Fouriersynthese	0.42, -0.25 eÅ ⁻³

Endkoordinaten und äquivalente Auslenkungsparameter (Å²)

$$U_{\text{äq}} = (1/3) * \sum_{ij} a_i^* a_j^* a_i a_j$$

Atom	X	Y	Z	U _{äq}
O1	0.5469(3)	0.5239(2)	0.36067(6)	0.0396(7)
C2	0.6255(5)	0.5856(3)	0.3869(1)	0.041(1)
C3	0.4759(5)	0.6130(3)	0.4141(1)	0.037(1)
C4	0.3917(5)	0.5194(3)	0.42901(8)	0.0328(9)
C5	0.3192(5)	0.4522(2)	0.40014(8)	0.0314(9)
C6	0.4855(5)	0.4319(3)	0.37489(8)	0.0333(10)
N7	0.4209(4)	0.3726(2)	0.34561(7)	0.0372(9)
C8	0.4624(5)	0.2815(3)	0.34684(9)	0.0348(10)
C9	0.4045(5)	0.2101(3)	0.31981(8)	0.036(1)
C10	0.3032(5)	0.2461(3)	0.29070(9)	0.041(1)
C11	0.2539(5)	0.1865(3)	0.2630(1)	0.046(1)
C12	0.2737(6)	0.0863(4)	0.2680(1)	0.051(1)
C13	0.3740(6)	0.0478(3)	0.2957(1)	0.048(1)
C14	0.4614(5)	0.1117(3)	0.32014(9)	0.039(1)
C15	0.2172(6)	0.2293(4)	0.2275(1)	0.057(1)
C16	0.4042(7)	0.2456(5)	0.2053(1)	0.074(2)
C17	0.5804(6)	0.2078(5)	0.2240(1)	0.060(2)
C18	0.6333(6)	0.1090(5)	0.2226(1)	0.066(2)
C19	0.7338(6)	0.0658(4)	0.2498(1)	0.062(2)
C20	0.7867(5)	0.1212(4)	0.2792(1)	0.051(1)
C21	0.7740(5)	0.2244(3)	0.27589(9)	0.045(1)
C22	0.6708(6)	0.2663(4)	0.24868(9)	0.053(1)
C23	0.8170(6)	0.0681(3)	0.3129(1)	0.054(1)
C24	0.6383(6)	0.0742(3)	0.3387(1)	0.050(1)
C25	0.8523(5)	0.2912(3)	0.30377(9)	0.042(1)
O26	0.8819(4)	0.2667(2)	0.33344(7)	0.0497(9)
O27	0.8816(4)	0.3831(2)	0.29217(7)	0.0521(9)
C28	0.9535(6)	0.4510(4)	0.3177(1)	0.054(1)
O29	0.2611(3)	0.3599(2)	0.41488(6)	0.0341(7)
C30	0.0710(5)	0.3431(3)	0.41783(8)	0.0343(10)
O31	-0.0484(4)	0.4017(2)	0.40877(7)	0.0463(8)
C32	0.0334(6)	0.2436(3)	0.4343(1)	0.044(1)
C33	-0.1823(8)	0.2291(4)	0.4375(2)	0.078(2)
C34	0.1171(8)	0.2419(4)	0.4709(1)	0.066(2)
C35	0.119(1)	0.1629(3)	0.4119(2)	0.084(2)
O36	0.2313(3)	0.5445(2)	0.45116(6)	0.0398(8)
C37	0.2448(6)	0.5293(3)	0.48549(9)	0.044(1)
O38A	0.379(1)	0.4815(5)	0.4980(2)	0.074(2)
O38B	0.393(3)	0.544(2)	0.4986(5)	0.082(8)
C39	0.0697(6)	0.5664(3)	0.50489(9)	0.043(1)
C40	-0.1130(6)	0.5513(4)	0.4840(1)	0.065(2)
C41	0.0977(8)	0.6775(3)	0.5110(1)	0.059(2)
C42	0.0590(8)	0.5135(4)	0.5396(1)	0.066(2)
O43	0.3181(3)	0.6656(2)	0.39834(7)	0.0391(8)

6 Spektrenanhang

Atom	X	Y	Z	$U_{\text{äq}}$
C44	0.3359(6)	0.7617(3)	0.3931(1)	0.042(1)
O45	0.4852(4)	0.8057(2)	0.39678(9)	0.063(1)
C46	0.1468(6)	0.8085(3)	0.38204(9)	0.040(1)
C47	0.1866(10)	0.9128(4)	0.3706(2)	0.099(3)
C48	0.0127(8)	0.8064(6)	0.4129(1)	0.089(2)
C49	0.0570(7)	0.7483(4)	0.3526(1)	0.068(2)

anisotrope Auslenkungsparameter

Atom	U_{11}	U_{22}	U_{33}	U_{12}	U_{13}	U_{23}
O1	0.028(1)	0.050(1)	0.040(1)	0.001(1)	0.004(1)	-0.002(1)
C2	0.022(2)	0.045(2)	0.055(2)	0.003(1)	0.003(2)	0.001(2)
C3	0.021(2)	0.043(2)	0.048(2)	0.004(1)	-0.007(1)	-0.006(2)
C4	0.021(2)	0.042(2)	0.035(2)	0.008(1)	-0.002(1)	-0.002(1)
C5	0.020(2)	0.038(2)	0.036(2)	0.004(1)	0.001(1)	0.003(1)
C6	0.021(2)	0.044(2)	0.035(2)	0.010(1)	0.000(1)	-0.005(1)
N7	0.024(1)	0.051(2)	0.036(1)	0.007(1)	0.000(1)	-0.005(1)
C8	0.016(1)	0.055(2)	0.033(2)	0.006(1)	0.002(1)	-0.002(1)
C9	0.021(2)	0.051(2)	0.035(2)	0.001(1)	0.006(1)	-0.005(1)
C10	0.018(2)	0.067(2)	0.038(2)	0.008(2)	-0.001(1)	-0.009(2)
C11	0.016(2)	0.080(3)	0.043(2)	0.003(2)	0.001(1)	-0.011(2)
C12	0.027(2)	0.079(3)	0.045(2)	-0.010(2)	0.000(2)	-0.018(2)
C13	0.040(2)	0.048(2)	0.055(2)	-0.007(2)	0.005(2)	-0.004(2)
C14	0.031(2)	0.050(2)	0.038(2)	-0.001(2)	0.003(1)	-0.002(2)
C15	0.037(2)	0.088(3)	0.046(2)	0.005(2)	-0.011(2)	-0.007(2)
C16	0.048(3)	0.130(5)	0.044(2)	-0.009(3)	-0.011(2)	0.015(3)
C17	0.030(2)	0.113(4)	0.036(2)	-0.003(2)	0.006(2)	0.009(2)
C18	0.036(2)	0.124(5)	0.039(2)	-0.009(3)	0.002(2)	-0.018(2)
C19	0.031(2)	0.089(3)	0.067(3)	0.006(2)	0.010(2)	-0.024(2)
C20	0.016(2)	0.094(3)	0.043(2)	0.009(2)	0.003(1)	-0.012(2)
C21	0.014(2)	0.081(3)	0.041(2)	0.004(2)	0.005(1)	-0.004(2)
C22	0.028(2)	0.094(3)	0.036(2)	-0.007(2)	0.002(2)	0.004(2)
C23	0.035(2)	0.064(3)	0.064(2)	0.015(2)	-0.009(2)	-0.012(2)
C24	0.049(3)	0.052(2)	0.049(2)	0.009(2)	-0.006(2)	-0.004(2)
C25	0.014(2)	0.073(3)	0.040(2)	0.007(2)	0.005(1)	0.007(2)
O26	0.038(2)	0.070(2)	0.041(1)	-0.001(1)	-0.004(1)	0.004(1)
O27	0.033(1)	0.075(2)	0.049(1)	0.003(1)	-0.003(1)	0.011(1)
C28	0.033(2)	0.073(3)	0.056(2)	0.004(2)	0.002(2)	0.000(2)
O29	0.024(1)	0.040(1)	0.038(1)	0.0045(9)	0.0005(10)	0.0014(10)
C30	0.030(2)	0.045(2)	0.029(2)	0.000(1)	-0.002(1)	-0.003(1)
O31	0.024(1)	0.056(2)	0.058(2)	0.001(1)	-0.003(1)	0.005(1)
C32	0.048(2)	0.043(2)	0.042(2)	-0.007(2)	-0.007(2)	0.003(2)
C33	0.055(3)	0.089(4)	0.091(4)	-0.031(3)	-0.018(3)	0.028(3)
C34	0.074(3)	0.076(3)	0.050(2)	-0.019(3)	-0.017(2)	0.022(2)
C35	0.125(5)	0.039(2)	0.089(4)	0.003(3)	0.019(4)	-0.004(2)
O36	0.027(1)	0.059(2)	0.034(1)	0.011(1)	0.0041(10)	-0.003(1)
C37	0.028(2)	0.064(2)	0.039(2)	0.002(2)	0.001(2)	-0.006(2)
O38A	0.052(3)	0.125(5)	0.045(3)	0.037(4)	0.005(2)	0.022(4)
O38B	0.028(7)	0.17(2)	0.048(8)	0.03(1)	-0.009(6)	-0.03(1)
C39	0.039(2)	0.053(2)	0.038(2)	-0.001(2)	0.007(2)	-0.007(2)
C40	0.031(2)	0.092(3)	0.070(3)	0.001(2)	0.010(2)	-0.029(3)
C41	0.068(3)	0.054(2)	0.056(2)	-0.003(2)	-0.004(2)	-0.003(2)
C42	0.076(3)	0.063(3)	0.059(3)	0.012(3)	0.022(3)	0.006(2)

Atom	U ₁₁	U ₂₂	U ₃₃	U ₁₂	U ₁₃	U ₂₃
O43	0.024(1)	0.040(1)	0.053(1)	0.003(1)	-0.006(1)	-0.003(1)
C44	0.038(2)	0.041(2)	0.046(2)	-0.002(2)	-0.006(2)	-0.008(2)
O45	0.039(2)	0.056(2)	0.095(2)	-0.009(1)	-0.009(2)	-0.004(2)
C46	0.037(2)	0.044(2)	0.039(2)	0.006(2)	-0.001(2)	0.003(1)
C47	0.090(5)	0.063(3)	0.145(6)	-0.007(3)	-0.045(4)	0.033(3)
C48	0.061(3)	0.143(6)	0.064(3)	0.046(4)	0.016(3)	0.006(3)
C49	0.042(3)	0.099(4)	0.062(3)	0.009(3)	-0.016(2)	-0.019(3)

Endkoordinaten und isotrope Auslenkungsparameter der Wasserstoffatome(Å²)

Atom	X	Y	Z	U _{iso}
H2A	0.67651	0.64676	0.37612	0.049
H2B	0.73280	0.55072	0.39845	0.049
H3	0.53471	0.65383	0.43304	0.045
H4	0.49079	0.48370	0.44300	0.039
H5	0.21021	0.48418	0.38754	0.038
H6	0.59314	0.39818	0.38730	0.040
H8	0.53439	0.25801	0.36615	0.042
H10	0.26769	0.31404	0.29017	0.049
H12	0.21632	0.04220	0.25172	0.061
H13	0.38453	-0.02195	0.29841	0.057
H15A	0.15101	0.29374	0.23015	0.068
H15B	0.13081	0.18434	0.21453	0.068
H16A	0.39120	0.21067	0.18272	0.089
H16B	0.41970	0.31717	0.20041	0.089
H18	0.60016	0.07035	0.20279	0.079
H19	0.76743	-0.00229	0.24846	0.074
H22	0.66209	0.33640	0.24695	0.063
H23A	0.93007	0.09676	0.32476	0.065
H23B	0.84503	-0.00241	0.30801	0.065
H24A	0.61245	0.00758	0.34850	0.060
H24B	0.66919	0.11914	0.35837	0.060
H28A	0.86194	0.45648	0.33697	0.081
H28B	0.97175	0.51627	0.30699	0.081
H28C	1.07604	0.42673	0.32668	0.081
H33A-0.23828		0.22352	0.41412	0.117
H33B-0.23842		0.28610	0.44959	0.117
H33C-0.20864		0.16852	0.45071	0.117
H34A	0.08090	0.18001	0.48251	0.100
H34B	0.06781	0.29836	0.48419	0.100
H34C	0.25671	0.24621	0.46946	0.100
H35A	0.07871	0.17219	0.38760	0.126
H35B	0.07560	0.09803	0.42018	0.126
H35C	0.25892	0.16614	0.41322	0.126
H40A-0.10175		0.58518	0.46151	0.097
H40B-0.22141		0.57884	0.49702	0.097

6 Spektrenanhang

Atom	X	Y	Z	U _{iso}
H40C-0.13360		0.48033	0.48015	0.097
H41A 0.22187		0.68889	0.52214	0.089
H41B-0.00425		0.70240	0.52620	0.089
H41C 0.09343		0.71249	0.48861	0.089
H42A 0.04435		0.44209	0.53567	0.099
H42B-0.05087		0.53829	0.55284	0.099
H42C 0.17655		0.52574	0.55282	0.099
H47A 0.26854		0.94541	0.38791	0.149
H47B 0.06595		0.94919	0.36859	0.149
H47C 0.25144		0.91195	0.34798	0.149
H48A-0.01732		0.73750	0.41882	0.134
H48B-0.10536		0.84166	0.40693	0.134
H48C 0.07375		0.83874	0.43287	0.134
H49A-0.06543		0.77817	0.34594	0.101
H49B 0.03568		0.68010	0.36048	0.101
H49C 0.14294		0.74800	0.33239	0.101

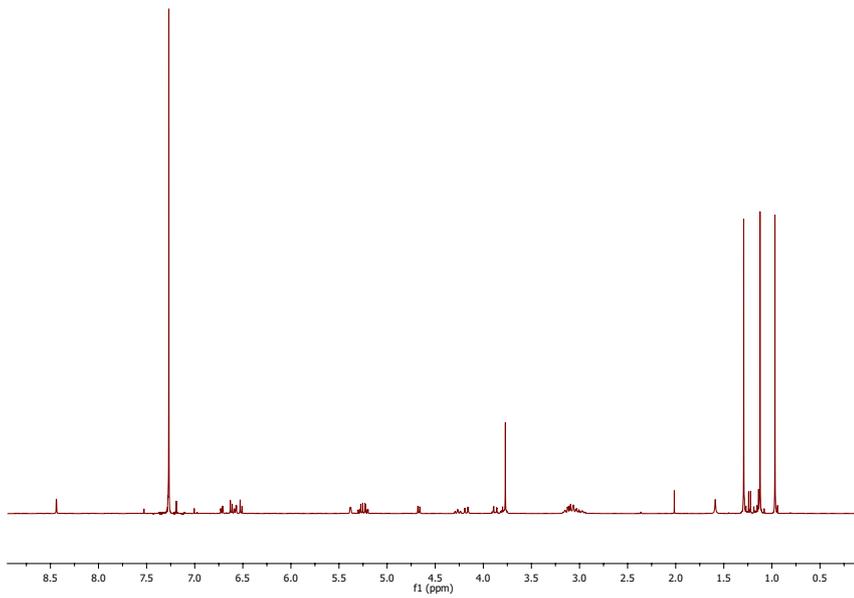


Abbildung 6.2: ^1H -Spektrum von Katalysator 2

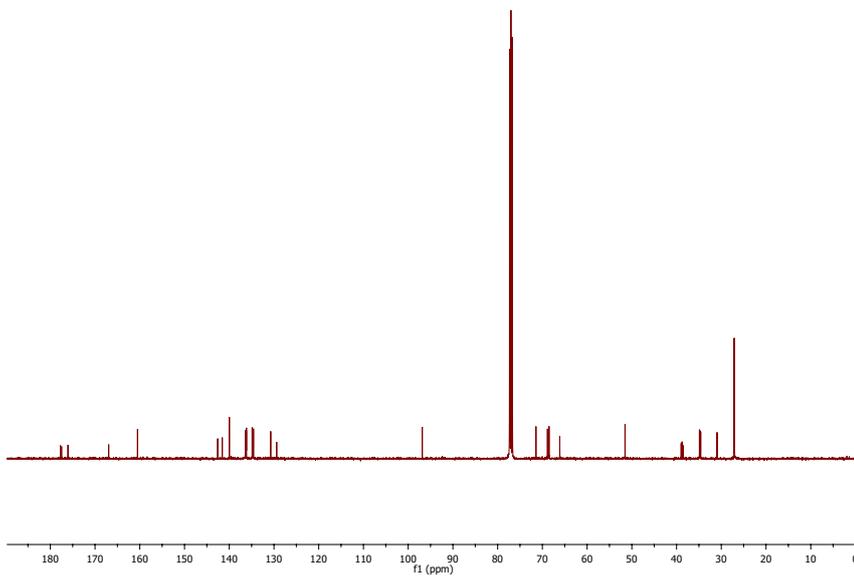


Abbildung 6.3: ^{13}C -Spektrum von Katalysator 2

6.2 Spektren zur Caripyrynsynthese

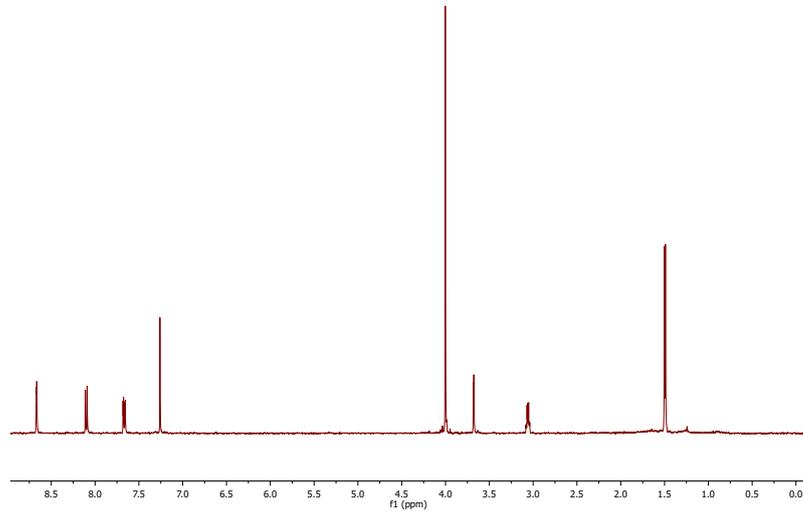


Abbildung 6.4: ¹H-Vergleichsspektrum von Caripyryn

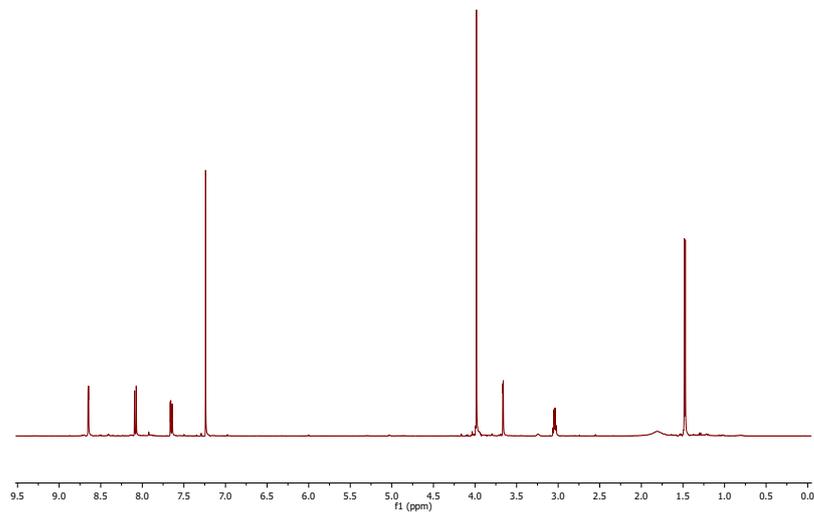


Abbildung 6.5: ¹H-Spektrum von Caripyryn

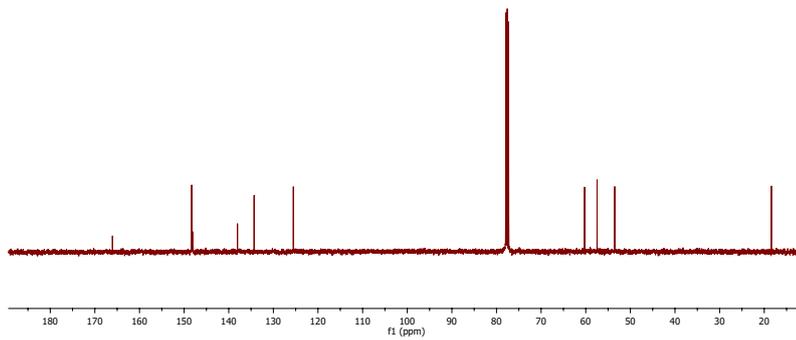


Abbildung 6.6: ^{13}C -Vergleichsspektrum von Caripyrin

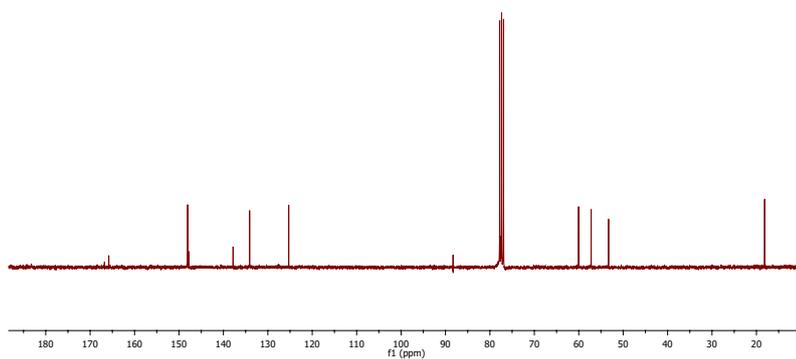


Abbildung 6.7: ^{13}C -Spektrum von Caripyrin

6.3 Gaschromatogramme der enantiselektiven Cyanhydrinsynthesen

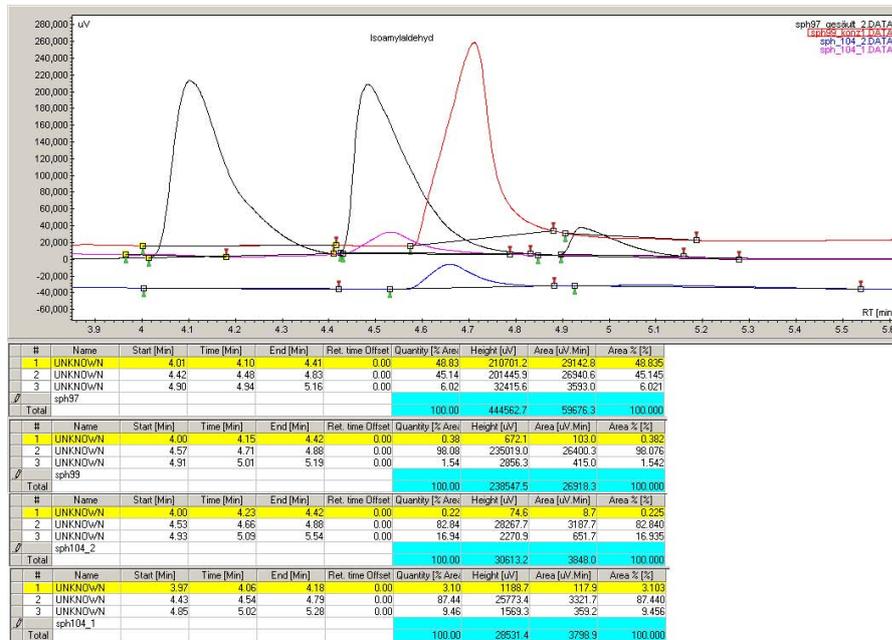


Abbildung 6.8: GC-Diagramm von Isoamylaldehyd

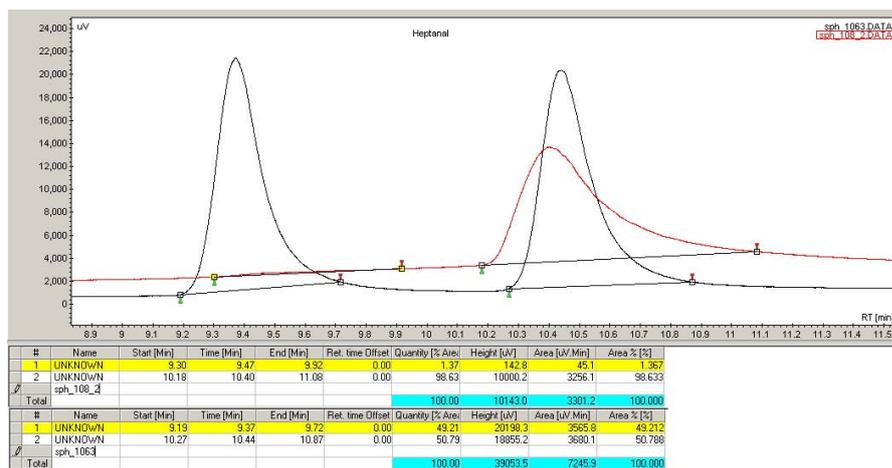


Abbildung 6.9: GC-Diagramm von Heptanal

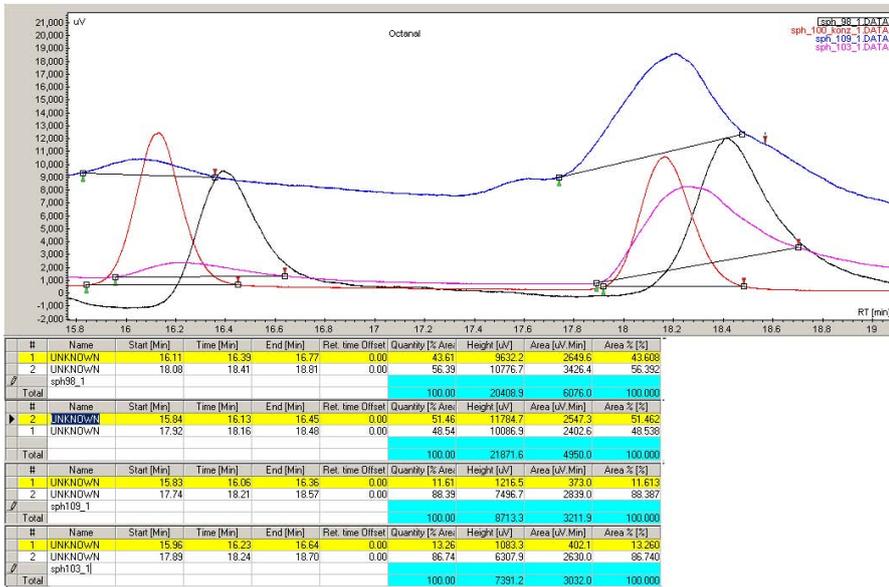


Abbildung 6.10: GC-Diagramm von Octanal

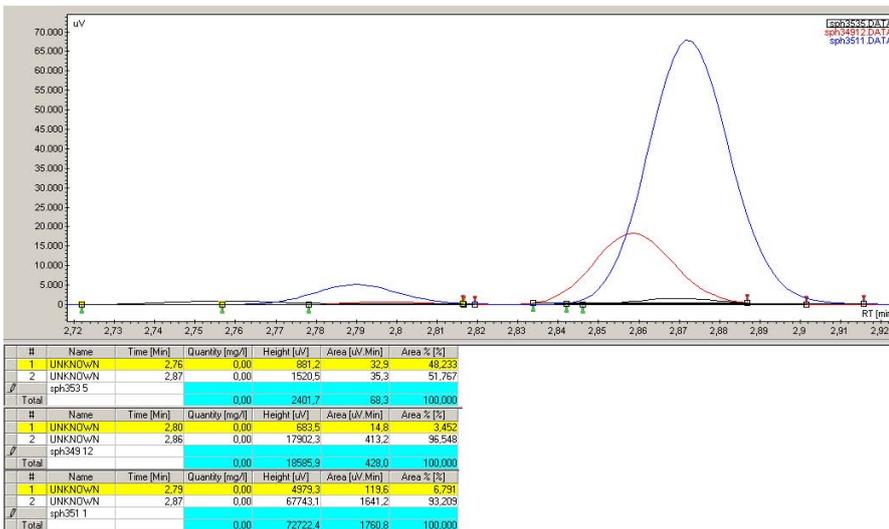


Abbildung 6.11: GC-Diagramm von Octanal, aufgenommen an GC-2

Literaturverzeichnis

- [1] Statistisches Bundesamt (Wiesbaden), *Pressemitteilung 261*, 10. Juli **2009**
- [2] E. C. Oerke, *J. Agric. Sci.*, **2006**, *144*(1), 31-43
- [3] A. Hübenthal, *Nachr. Chem.*, **2005**, *53*(7), 735-742
- [4] M. Henningsen, *Chemie in unserer Zeit*, **2003**, *37*(2), 98-111
- [5] M. Beckmann, K. J. Haack, *Chemie in unserer Zeit*, **2003**, *37*(2), 88-97
- [6] T. Seitz, M. G. Hoffmann, H. Krämer, *Chemie in unserer Zeit*, **2003**, *37*(2), 112-126
- [7] T. Anke, F. Oberwinkler, W. Steglich, G. Schramm, *J. Antibiot.*, **1977**, *30*(10), 806-810
- [8] T. Anke, H. J. Hecht, G. Schramm, W. Steglich, *J. Antibiot.*, **1979**, *32*(11), 1112-1117
- [9] a) J. T. Wróbel, *The Alkaloids, Vol. 9*, (Hrsg.: R. H. F. Manske), Academic Press, New York, **1967**, 441-465
b) J. T. Wróbel, *The Alkaloids, Vol. 16*, (Hrsg.: R. H. F. Manske), Academic Press, New York, **1977**, 181
- [10] E. Breitmaier, *Alkaloide*, Teubner, Stuttgart/Leipzig/Wiesbaden, **2002**, 45
- [11] Habermehl, Hammann, Krebs, *Naturstoffchemie: Eine Einführung* 2. Auflage, Springer, Berlin **2002**

- [12] E. Eich, U. Förstermann, C. Franz, H. Rimpler, *Pharmazeutische Biologie 2. Biogene Arzneistoffe*, 2. Auflage, Deutscher Apotheker Verlag, Stuttgart **1999**
- [13] H. Beyer, W. Walter, *Lehrbuch der organischen Chemie*, **2004**, 24. Aufl., 859 - 877
- [14] E. C. Oerke, H. W. Dehne, F. Schonbeck, A. Weber, *Crop Protection & Crop Production*, Elsevier, Amsterdam, **1994**, 808
- [15] N. J. Talbot, D. J. Ebbolle, J. E. Hamer, Identification and characterization of *MPG1*, a gene involved in pathogenicity from the rice blast fungus *magnaporthe oryzae*, *Plant Cell*, **5**, 1575-1590
- [16] P. H. Rieger, J. C. Liermann, T. Opatz, H. Anke, E. Thines, *The Journal of Antibiotics*, **2010**, 63(6), 285-289
- [17] K. Ichigawa et al., *J. Antibiot*, **2001**, 54 , 703-709
- [18] A. L. Skaltsounis, S. Michel, F. Tillequin, M. Koch, J. Pusset, G. Chauvière, *Helv. Chim. Acta*, **1985**, 68(6), 1679-1685
- [19] J. D. Connolly, R. A. Hill, *Dictionary of Terpenoids*, Chapman and Hall, London, **1992**
- [20] L. Roth, K. Kormann, *Duftpflanzen, Pflanzendüfte: etherische Öle und Riechstoffe*, Landsberg, **1996**
- [21] P. Kraft, J. A. Bajgrowicz, C. Denis, G. Franter, *Angew. Chem.-Int. Edit*, **2000**, 39, 2981
- [22] C. Fuganti, S. Serra A. Zenoni, *Helv. Chim. Acta*, **2000**, 83, 2761
- [23] Y. Katsuda, *Pestic Sci*, **1999**, 55, 775
- [24] D. G. I. Kingston, *J. Nat. Prod.*, **2000**, 63, 726
- [25] V. Dhingra, K. V. Rao, M. L. Narasu, *Life Sci.*, **2000**, 66, 279
- [26] M. Jung, S. Lee, H. Kim, *Curr. Med. Chem.*, **2000**, 7, 649

-
- [27] M. M. Cowan, *Clin. Microbiol. Rev.*, **1999**, 12, 564
- [28] J. A. Pickett, L. J. Wadhams, C. M. Woodcock, J. Hardie, *Annu. Rev. Entomol.*, **1992**, 37, 67
- [29] L. J. Edwards, J. B. Siddall, L. L. Dunham, P. Uden, C. J. Kislow, *Nature*, **1973**, 241, 126
- [30] M. Vila, J. Sardans, *J. Veg. Sci.*, **1999**, 10, 281
- [31] J. B. Harborne, *ökologische Biochemie: Eine Einführung*, Spektrum Akademischer Verlag, Heidelberg, Berlin, Oxford, **1995**
- [32] G. Rücker, *Angew. Chem.*, **1973**, 85, 895-907
- [33] V. Mierau, V. Rojas de la Parra, O. Sterner, T. Anke, *J. Antibiot.*, **2006**, 59, 53-56
- [34] J. C. Liermann, H. Kolshorn, H. Anke, E. Thines, T. Opatz, *J. Nat. Prod.*, **2008**, 71, 1654-1656
- [35] P. A. Saccardo, *Syll. Fung.*, **1889**, 8, 437
- [36] V. Rojas de la Parra, V. Mierau, T. Anke, O. Sterner, *Tetrahedron*, **2005**, 62, 1828-1832
- [37] W. Parker, J. S. Roberts, R. Ramage, *Quart. Rev. Chem. Soc.*, **1967**, 21, 331-363
- [38] E. J. Corey, M. C. Noe, W. C. Shieh, *Tetrahedron Lett.*, **1993**, Vol. 34, No. 38, 5995-5998
- [39] E. J. Corey, J. Lee, D. R. Liu, *Tetrahedron Lett.*, **1994**, Vol. 35, No. 49, 59149-9152
- [40] M. Negru, *Dissertation* **2007**, Mainz
- [41] H. Hopf, *Naturwissenschaften* **1983**, 349-358
- [42] A. Lüttringhaus, H. Gralheer, *Liebigs Ann.* **1940**, 67, 550

- [43] C. J. Brown, A. C. Farthing, *Nature* **1994**, 164, 915
- [44] D. J. Cram, H. Steinberg, *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, 73, 5691-5704
- [45] F. Vögtle, *Cyclophan-Chemie*, Teubner Studienbücher, **1990**, 86-132
- [46] P. M. Keehn, S. M. Rosenfeld, *Cyclophanes I und II*, Academic Press, New York, **1993**
- [47] A. Pelter, H. Kidwell, R. A. Crump, *J. Chem. Soc.*, Perkin Trans. 1, **1997**, 3137
- [48] A. H. Vetter, A. Berkessel, *Tetrahedron Lett.*, **1998**, 39, 1741-1744
- [49] J. Issberner, M. Böhme, S. Grimme, M. Nieger, W. Paulus, F. Vögtle, *Tetrahedron Asymmetry*, **1996**, 7, 2223-2232
- [50] V. Mancini, A. Cipiciani, F. Fringuelli, O. Piermatti, F. Pizzo, *J. Org. Chem.*, **1997**, 62, 3744-3747
- [51] Chr. Schulz, *Dissertation* **2000**, Braunschweig
- [52] E. L. Eliel, S. H. Wilen, *Organische Stereochemie*, Wiley-VCH, Weinheim, **1998**, 570-577
- [53] R. S. Cahn, C. K. Ingold, *J. Chem. Soc.*, **1951**, 612
- [54] R. S. Cahn, C. K. Ingold, V. Prelog, *Experientia*, **1956**, 12, 81
- [55] R. S. Cahn, C. K. Ingold, V. Prelog, *Angew. Chem.*, **1966**, 78, 413-435; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 1966, 78, 383-405
- [56] P. J. Pye, K. Rossen, *Tetrahedron Asymmetry*, **1998**, 9, 539-541
- [57] E. Fischer, *Chem. Ber.*, **1890**, 23, 370-394 sowie 2611-2624
- [58] a) S. Hanessian, *Total Synthesis of Natural Product: The Chiron Approach*, Pergamon Press, New York **1983**

- b) G. Bringmann, R. Götz, S. Marmsen, J. Holenz, R. Walter, *Liebigs Ann.*, **1996**, 2045-2058
- c) D. Tramer, S. Porth, T. Opatz, J. W. Bats, G. Giester, J. Mulzer, *Synthesis*, **1998**, 653-664
- [59] H. E. Schoemaker, D. Mink, M. C. Wubbolts, *Science*, **2003**, 299, 1694-1697
- [60] B. List, *Tetrahedron*, **2002**, 58, 5573-5590
- [61] H. Kunz, K. Rück, *Angew. Chem.*, **1993**, 105, 355-311
- [62] H. -U. Blaser, *Chem. Rev.*, **1992**, 92, 935
- [63] H. Kunz, W. Pfrenge, W. Sager, *Tetrahedron Letters*, **1989**, 30, 4109-4110
- [64] H. Beyer, W. Walter, *Lehrbuch der organischen Chemie*, **2004**, 24. Aufl., 207-209
- [65] *Organikum*, 21. Auflage, **2000**, 155
- [66] R. Noyori, *Nobel-Vortrag*, Asymmetric Catalysis: Science and Opportunities, **2001**
- [67] U. Eder, G. Sauer, R. Wiechert, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1971**, 10, 496
- [68] M. Negru, D. Schollmeyer, H. Kunz, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2007**, 46, 9339-9341
- [69] C. G. Kruse, *Chiral Cyanohydrins - Their Manufacture and Utility as Chiral Building Blocks, Chirality in Industry*, Wiley **1992**, 10
- [70] B. Kranke, *Dissertation* **2005**, Mainz
- [71] J. Baron, *Diplomarbeit* **2005**, Mainz
- [72] D. Schanzenbach, *Dissertation* **1992**, Mainz
- [73] H. Kunz, W. Sager, D. Schanzenbach, M. Decker, *Liebigs Ann. Chem.*, **1991**, 649-654
- [74] M. Psiorz, R. Schmidt, *Chem. Ber.*, **1987**, 120, 1825-1828

- [75] H. J. Reich, d. J. Cram, *J. Am. Chem. Soc.*, **1969**, *91*, 3505-3543
- [76] J. Stille, *Angewandte Chemie*, **1986**, *98*, 504-519
- [77] C. Wiebe, *Diplomarbeit* **2007**, Mainz
- [78] a) L. Horner, H. Hoffmann, H. G. Wippel, *Chem. Ber.*, **1958**, *91*, 61-63
b) L. Horner, H. Hoffmann, H. G. Wippel, G. Klahre, *Chem. Ber.*, **1959**, *92*, 2499-2505
- [79] A. S. Gajare, R. S. Jensen, K. Toyota, M. Yoshifuji, F. Ozawa, *Synlett*, **2005**, *1*, 144-148
- [80] Y. Aoyagi, Y. Adachi, S. Akagi, N. Ohno, K. Takeya, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, **2009**, 1876-1878
- [81] M. Hamana, S. Uemura, S. Tanaka, M. Okano, *J. Org. Chem.*, **1983**, *48*, 3297-3301
- [82] MERCK and CO., INC.; *ISTITUTO DI RICERCHE DI BIOLOGIA MOLECOLARE P: ANGELETTI S.P.A.* Patent WO2008/57209 A1, **2008**
- [83] Institut für Biotechnologie und Wirkstoffforschung, 67663 Kaiserslautern, Germany
- [84] K. Manju, S. Trehan, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **1995**, *19*, 2383-2384
- [85] H. Härle, J. C. Jochims, *Chem. Ber.*, **1986**, *119*, 1400-1412
- [86] T. Mathieu, *Diplomarbeit* **2008**, Mainz
- [87] B. He, F.-X. Chen, Y. Li, X. Feng, G. Zhang, *Eur. J. Org. Chem.*, **2004**, 4657-4666
- [88] Y. Li, B. He, X. Feng, G. Zhang, *J. Org. Chem.*, **2004**, *69*, 7910-7913
- [89] E. N. Jacobsen, S. J. Zuend, *J. Am. Chem. Soc.*, **2007**, *129*, 15872-15883
- [90] Y. N. Belokon et. al., *J. Am. Chem. Soc.*, **1999**, *121*, 3968-3973
- [91] T. R. J. Achard, L. A. Clutterbuck, M. North, *Synlett*, **2005**, *12*, 1828-1847

- [92] a) M. S. Sigman, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.*, **1998**, *120*, 4901-4902
b) M. S. Sigman, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.*, **1998**, *120*, 5315-5316
- [93] *Organikum*, 21. Auflage, **2000**
- [94] D. D. Perrin, W. L. F. Armarego, *Purification of Laboratory Chemicals*, 3 ed., Pergamon Press, Oxford, **1998**
- [95] T. Larrow, E.N. Jacobsen *J. Org. Chem.*, **1994**, *59*, 1939-1942
- [96] F.-X. Chen, B. Qin, X-Feng, G. Zhang, Y. Jiang *Tetrahedron*, **2004**, *60*, 10449-10460
- [97] T. V. Hansen, L. Skattebol *Tetrahedron Letters*, **2005**, *46*, 3829-3830
- [98] T. V. Hansen, L. Skattebol *Tetrahedron Letters*, **2005**, *46*, 3829-3830
Literaturwert für den (1*R*,2*R*)-Titankomplex
- [99] R. P. Hanzlik, A. Grieder, G. Büchi, *Org. Synth. Coll. Vol.*, **1988**, *6*, 560-565
- [100] *Organikum*, Wiley-VCH, Weinheim **2001**, 21.Auflage, 633-638
Verwendung von 20%-iger H₂SO₄ statt HCl
- [101] V. Farina, *J. Org. Chem.*, **1991**, *56*, 4985-4987
- [102] MERCK and CO., INC.; Patent: WO2007/70173 A2, **2007**, 145-146
- [103] G. K. S. Ooi, R. J. Magee, *Journal of Inorganic and Nuclear Chemistry*, **1970**, *32*(10), 3315-3320
- [104] TAKEDA Pharmaceutical Company Limited; Patent: WO2009/123986 A1, **2009**
- [105] J. M. Keith, M. A. Letavic, K. S. Ly, N. S. Mani, J. E. Mills, C. R. Pandit, F. J. Villani, H. Zhong; Patent: US2007/281923 A1, **2007** Location in patent: Page/Page column 23
- [106] L. W. Deady, R.A. Shanks, A.D. Campbell, S.Y. Chooi, *Australian Journal of Chemistry*, **1971**, *24*, 385-392

Literaturverzeichnis

[107] Organometallics in Synthesis, Wiley-VCH, Weinheim **2002**, 2.Auflage, 1126-1127

[108] Organometallics in Synthesis, Wiley-VCH, Weinheim **2002**, 2.Auflage, 1127-1128

[109] Abbildung 1.27 entnommen von:

<http://hlg.landshut.org/HLG-OLD/chemie/lehre/ntg8112.html>