

**Chirale Phasentransfer-Katalysatoren
zur asymmetrischen Darstellung
von α,β -Epoxy-carbonylverbindungen**

Inaugural-Dissertation

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

vorgelegt von
Friederike Schmidt
aus Kassel

Köln 2005

Gutachter:

Prof. Dr. A. Berkessel

Prof. Dr. H.-G. Schmalz

Tag der mündlichen Prüfung:

6. Februar 2006

Für meinen Vater

Danksagung

Die vorliegende Arbeit wurde im Zeitraum von August 2002 bis Dezember 2005 unter Anleitung von Herrn Prof. Dr. Albrecht Berkessel am Institut für Organische Chemie der Universität zu Köln angefertigt.

Mein erster Dank gilt meinem Doktorvater Prof. Dr. Albrecht Berkessel für die interessante Themenstellung und sein stetes Interesse am Fortgang der Arbeit. Die Aufmunterungen und zahlreiche Diskussionen haben viel zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen.

Herrn Prof. Dr. H.-G. Schmalz danke ich für die Begutachtung dieser Arbeit. Allen Mitgliedern des Arbeitskreises möchte ich sehr für das angenehme Arbeitsklima, die produktiven Diskussionen und die Unterstützungen auf fachlicher und privater Ebene danken. Besonderer Dank gilt meiner Laborkollegin Frau Dipl.-Chem. Katrin Roland für die immerwährende Hilfsbereitschaft, die nette Arbeitsatmosphäre und das immer offene Ohr. Dr. Maria Guixà danke ich für die sehr gute und produktive Zusammenarbeit sowie für die wertvollen Unterstützungen und Diskussionen zum Thema *Cinchona*-Alkaloide.

Für das Korrekturlesen dieser Arbeit danke ich Frau Dipl.-Chem. Katrin Roland, Frau Dipl.-Chem. Julia Frey, Dr. Maria Guixà, Herrn Dipl.-Chem. Daniel Hüttenhain, Herrn Dipl.-Chem. Thomas Wielpütz und Dr. Thorsten Fey.

Der gesamten Analytikabteilung des Instituts für Organische Chemie gilt mein herzlicher Dank für ihre Hilfe: Dr. Nils Schlörer, Kathrin König, Ingrid Hoven und Walentin Ten für die Aufnahme der NMR-Spektren, Dr. Johann Lex und Dr. Jörg Neudörfl (Röntgenstrukturanalyse), Christoph Schmitz (GC-MS und EA) und Dr. Mathias Schäfer (HR-MS). Der Feinmechanikwerkstatt um Herbert Hartmann sowie auch Dietmar Rutsch danke ich für die stete Hilfsbereitschaft bei großen und kleinen Problemen, Dr. Wolfgang Klug und Susanne Geuer für ihre kompetente Hilfe in organisatorischen Fragen.

Nicht zuletzt gilt mein Dank auch meiner Familie und meinen Freunden, ohne deren Hilfe und Aufmunterung mir diese Arbeit wesentlich schwerer gefallen wäre.

Inhaltsverzeichnis

| | | |
|----------|--|-----------|
| 1 | Zusammenfassung | 1 |
| 1.1 | <i>Synthese neuartiger Cinchona-Alkaloid basierter Phasentransfer-Katalysatoren</i> | 1 |
| 1.2 | <i>Asymmetrische Epoxidierung von Naphthochinonen</i> | 3 |
| 1.3 | <i>Epoxidierung von Enonen in Mikroemulsionen</i> | 4 |
| 1.4 | <i>Asymmetrische katalytische Darzens-Reaktion</i> | 6 |
| 2 | Einleitung | 7 |
| 3 | Kenntnisstand | 9 |
| 3.1 | <i>Epoxidierung von Enonen</i> | 9 |
| 3.1.2 | Enantioselektive Epoxidierung von Enonen durch metallhaltige Katalysatorsysteme | 10 |
| 3.1.2 | Asymmetrische Epoxidierung von Chalkonen und Naphthochinonen durch chirale Hydroperoxide | 13 |
| 3.1.3 | Epoxidierung mit chiralen Dioxiranen | 14 |
| 3.1.4 | Asymmetrische Enonepoxidierung unter Phasentransfer-Bedingungen | 16 |
| 3.1.5 | Weitere Methoden | 22 |
| 3.2 | <i>Darzens-Reaktion</i> | 23 |
| 3.2.1 | Asymmetrische <i>Darzens</i> -Reaktion mit chiralen Auxiliaren | 24 |
| 3.2.2 | Phasentransfer-katalysierte <i>Darzens</i> -Reaktion | 26 |
| 3.3 | <i>Methoden zur Beschleunigung von organischen Reaktionen</i> | 29 |
| 3.3.1 | Definition von Mikroemulsionen | 29 |
| 3.3.2 | Methoden zur Reaktionsbeschleunigung von Epoxidierungen | 32 |
| 4 | Motivation und Konzeption | 36 |
| 4.1 | <i>Allgemeine Aufgabenstellung</i> | 36 |
| 4.2 | <i>Motivation</i> | 36 |
| 4.3 | <i>Konzeption</i> | 38 |
| 4.3.1 | Aufbau neuer Phasentransfer-Katalysatoren | 38 |
| 4.3.2 | Aufbau der Katalyseexperimente | 39 |
| 5 | Durchführung und Ergebnisse | 42 |
| 5.1 | <i>Darstellung neuer chiraler Phasentransfer-Katalysatoren</i> | 42 |
| 5.1.1 | Variation der Katalysatorstruktur an C-6' | 42 |
| 5.1.2 | Variation der Katalysatorstruktur an C-6' und zusätzlich an C-10,11 | 44 |
| 5.1.3 | Veränderung der Katalysatorstruktur an C-9 | 47 |

| | | |
|------------|---|------------|
| 5.2 | <i>Untersuchung neuer Phasentransfer-Katalysatoren in der Epoxidierung von Enonen unter Weitz-Scheffer Bedingungen</i> | 51 |
| 5.2.1 | Asymmetrische katalytische Epoxidierung von Vitamin-K ₃ (12) | 52 |
| 5.2.2 | PTCs auf Chinidinbasis mit Modifikationen an C-6' und C-10,11 | 53 |
| 5.2.3 | PTCs auf Chininbasis mit Modifikationen an C6' und C10,11 | 55 |
| 5.2.4 | PTCs mit einer Hydroxylfunktion an C-6' und einem Ether an C-9 | 58 |
| 5.2.5 | Asymmetrische katalytische Epoxidierung weiterer Vitamin-K Derivate | 60 |
| 5.3 | <i>Kinetische Untersuchungen zur asymmetrischen Phasentransfer-katalysierten Epoxidierung von Vitamin-K₃ (12)</i> | 64 |
| 5.4 | <i>Enonepoxidierung in Mikroemulsionen</i> | 68 |
| 5.5 | Phasentransfer-katalysierte asymmetrische <i>Darzens</i> -Reaktion | 78 |
| 6 | Diskussion | 87 |
| 6.1 | <i>Katalyseergebnisse</i> | 87 |
| 6.1.1 | Epoxidierung von Naphthochinonen | 87 |
| 6.2 | <i>Epoxidierung von Enonen in Mikroemulsionen</i> | 95 |
| 6.3 | <i>Darzens-Reaktion</i> | 100 |
| 7 | Ausblick | 104 |
| 7.1 | <i>Vorschläge zu verbesserten Katalysatoren für die Epoxidierung von Naphthochinonen</i> | 104 |
| 7.2 | <i>Verbesserungsvorschläge zur Epoxidierung von Enonen in Mikroemulsionen</i> | 105 |
| 7.3 | <i>Verbesserte PTCs zur asymmetrischen Darzens-Reaktion</i> | 106 |
| 8 | Experimenteller Teil | 108 |
| 8.1 | <i>Allgemeine experimentelle Bedingungen</i> | 108 |
| 8.1.1 | Reagenzien | 108 |
| 8.1.2 | Wasserfreie Lösungsmittel | 108 |
| 8.1.3 | Arbeiten unter Schutzgasatmosphäre | 109 |
| 8.1.4 | Analytik | 109 |
| 8.1.5 | Sonstiges | 112 |
| 8.2 | <i>Allgemeine Vorschriften</i> | 113 |
| 8.2.1 | Vorschrift 1: Spaltung des Methylethers an C-6' im Chinolingerüst der <i>Cinchona</i> -Alkaloide ^[70] | 113 |
| 8.2.2 | Vorschrift 2: Veretherung von Phenolen bei <i>Cinchona</i> -Alkaloiden ^[72,73] | 114 |
| 8.2.3 | Vorschrift 3: Quarternisierung von <i>Cinchona</i> -Alkaloiden mit 9-Chlormethylantracen (63) ^[71] | 115 |

| | | |
|------------|--|------------|
| 8.3 | <i>Darstellung von neuen, auf Chinin basierenden Phasentransfer-Katalysatoren</i> | 116 |
| 8.3.1 | Synthese von 10,11-Dihydrochinin (111) ^[89] | 116 |
| 8.3.2 | Synthese von 6'-Hydroxy-10,11-dihydrochinin (113) ^[92] | 118 |
| 8.3.3 | Synthese von 1 <i>N</i> -(9-Anthrylmethyl)-6'-hydroxy-10,11-dihydrocinchonidinium chlorid (3) | 120 |
| 8.3.4 | Synthese von 6'-Isopropoxy-10,11-dihydrocinchonidin (115) ^[72,73] | 123 |
| 8.3.5 | Synthese von 1 <i>N</i> -(9-Anthrylmethyl)-6'-isopropoxy-10,11-dihydrocinchonidinium chlorid (4) | 125 |
| 8.3.6 | Synthese von 9- <i>O</i> -Benzylchinin (119) ^[95] | 128 |
| 8.3.7 | Synthese von 9- <i>O</i> -Benzyl-6'-hydroxycinchonidin (117) ^[68] | 130 |
| 8.3.8 | Synthese von 1 <i>N</i> -(9-Anthrylmethyl)-6'-hydroxy-9- <i>O</i> -benzylcinchonidinium chlorid (9) | 132 |
| 8.4 | <i>Darstellung von neuen, auf Chinidin basierenden Phasentransfer-Katalysatoren</i> | 136 |
| 8.4.1 | Synthese von 6'-Hydroxycinchonin (106) | 136 |
| 8.4.2 | Synthese von 1 <i>N</i> -(9-Anthrylmethyl)-6'-hydroxycinchoninium chlorid (6) | 138 |
| 8.4.3 | Synthese von 6'-Isopropoxycinchonin (107) | 140 |
| 8.4.4 | Synthese von 1 <i>N</i> -(9-Anthrylmethyl)-6'-isopropoxycinchoninium chlorid (8) | 142 |
| 8.4.5 | Synthese von 6'- <i>n</i> -Butoxycinchonin (108) | 144 |
| 8.4.6 | Synthese von 10,11-Dihydrochinidin (110) | 146 |
| 8.4.7 | Synthese von 6'-Hydroxy-10,11-dihydrocinchonin (Dihydrocupreidin) (112) | 147 |
| 8.4.9 | Synthese von 1 <i>N</i> -(9-Anthrylmethyl)-6'-hydroxy-10,11-dihydrocinchoninium chlorid (5) | 149 |
| 8.4.10 | Synthese von 6'-Isopropoxy-10,11-dihydrocinchonin (114) | 151 |
| 8.4.11 | Synthese von 1 <i>N</i> -(9-Anthrylmethyl)-6'-hydroxy-10,11-dihydrocinchoninium chlorid (7) | 153 |
| 8.4.12 | Synthese von 9- <i>O</i> -Benzylchinidin (118) ^[95] | 155 |
| 8.4.13 | Synthese von 9- <i>O</i> -Benzyl-6'-hydroxycinchonin (116) ^[69] | 157 |
| 8.4.14 | Synthese von (8 <i>R</i> ,9 <i>S</i>)-1 <i>N</i> -(9-Anthrylmethyl)-4-[benzyloxy-(5-vinyl-1-aza-bicyclo[2.2.2]oct-2-yl)-methyl]-6'-ol-chinolinium chlorid (10) | 159 |
| 8.4.15 | Synthese von (3 <i>S</i> ,8 <i>R</i> ,9 <i>S</i>)-5,9-Epoxy-10,11-dihydrochinonan-6'-ol (121) ^[100] | 162 |
| 8.4.16 | Synthese von (3 <i>S</i>)-1 <i>N</i> -(9-Anthrylmethyl)-10,11-dihydroxy-3,9-epoxy-6'-hydroxycinchoninium chlorid (11) | 164 |
| 8.5 | <i>Synthese von Katalysesubstraten</i> | 168 |
| 8.5.1 | Synthese von <i>trans</i> -Zimtsäurechlorid (143) ^[101] | 168 |
| 8.5.2 | Synthese von <i>trans</i> -Zimtsäure- <i>N,N</i> -dibenzylamid (142) | 169 |
| 8.5.3 | Synthese von <i>trans</i> -2,3-Epoxyzimtsäuredibenzylamid (<i>rac</i> - 20) ^[80] | 171 |
| 8.5.4 | Synthese von 2-Chloro- <i>N,N</i> -dibenzylacetamid (136) ^[105] | 173 |
| 8.5.5 | Synthese von <i>N,N</i> -Diphenylchloracetamid (23) ^[105] | 174 |
| 8.5.6 | Synthese von <i>trans</i> -2,3-Epoxy-3-phenyl-propionsäure- <i>N,N</i> -diphenylamid (<i>rac</i> - 19) ^[56] | 175 |
| 8.5.7 | Synthese von <i>cis</i> -2,3-Epoxy-3-phenyl-propionsäurediphenylamid (<i>rac</i> - 24) ^[57] | 178 |

| | | |
|------------|---|------------|
| 8.5.8 | Synthese von <i>cis</i> - und <i>trans</i> -2,3-Epoxyzimtsäure- <i>t</i> -butylester (<i>rac</i> - 156) und (<i>rac</i> - 21) ^[56] | 181 |
| 8.5.9 | Versuch zur Stabilität von <i>cis</i> - und <i>trans</i> -2,3-Epoxyzimtsäure- <i>t</i> -butylester (<i>rac</i> - 156) und (<i>rac</i> - 21) ^[81] | 184 |
| 8.5.10 | Synthese von 2,3-Epoxy-2-methyl-1,4-naphthochinon (<i>rac</i> - 13) | 185 |
| 8.5.11 | Synthese von 2-Isopropyl-1,4-naphthochinon (14) ^[30] | 186 |
| 8.5.12 | Synthese von 2,3-Epoxy-2-isopropyl-1,4-naphthochinon (<i>rac</i> - 15) ^[107] | 188 |
| 8.5.13 | Synthese von 2-Phenyl-1,4-naphthochinon (71) ^[76] | 190 |
| 8.5.14 | Synthese von 2,3-Epoxy-2-phenyl-1,4-naphthochinon (<i>rac</i> - 126) ^[107] | 191 |
| 8.6 | Vorschriften für die Katalysen | 193 |
| 8.6.1 | Allgemeine Vorschrift zur Phasentransfer-vermittelten asymmetrischen Epoxidierung von 2-Methyl-1,4-naphthochinon (Vitamin-K ₃ 12) | 193 |
| 8.6.2 | Allgemeine Vorschrift zur Phasentransfer-vermittelten asymmetrischen Epoxidierung von 2-Isopropyl-1,4-naphthochinon (14) mit Natriumhypochlorit und <i>t</i> -Butylhydroperoxid als Oxidationsmittel | 195 |
| 8.6.3 | Allgemeine Vorschrift zur Phasentransfer-vermittelten asymmetrischen Epoxidierung von 2-Phenyl-1,4-naphthochinon (71) mit Natriumhypochlorit als Oxidationsmittel | 197 |
| 8.6.4 | Allgemeine Vorschrift zur asymmetrischen, Phasentransfer-katalysierten <i>Darzens</i> -Reaktion unter einphasigen Reaktionsbedingungen ^[57] | 198 |
| 8.6.5 | Allgemeine Vorschrift zur asymmetrischen, Phasentransfer-katalysierten <i>Darzens</i> -Reaktion unter zweiphasigen Reaktionsbedingungen | 199 |
| 8.6.6 | Allgemeine Vorschrift zur asymmetrischen, Phasentransfer-katalysierten <i>Darzens</i> -Reaktion unter zweiphasigen Reaktionsbedingungen | 200 |
| 8.7 | Vorschriften für Epoxidierungen in der Mikroemulsion | 202 |
| 8.7.1 | Epoxidierung von <i>trans</i> -Chalkon (16) | 202 |
| 8.7.2 | Epoxidierung von Vitamin-K ₃ (12) | 205 |
| 8.7.3 | Epoxidierung von <i>trans</i> -Zimtsäure- <i>t</i> -butylester (18) | 207 |
| 9 | Anhang | 209 |
| 9.1 | Literaturverzeichnis | 209 |
| 9.3 | Phasendiagramme | 214 |
| 9.4 | Zusammenfassung im Sinne der Promotionsordnung der Universität zu Köln | 217 |
| 9.5 | Erklärung | 218 |
| 9.6 | Lebenslauf | 219 |
| 9.7 | Übersicht zentraler Strukturen | 220 |

1 Zusammenfassung

Im Rahmen dieser Doktorarbeit wurden enantioselektiv α,β -Epoxy-carbonylverbindungen unter Verwendung asymmetrischer Phasentransfer-Katalysatoren aufgebaut. Der Fokus lag hierbei insbesondere auf der Synthese der PTCs als auch auf der Darstellung der Epoxide von Naphthochinon- und Zimtsäurederivaten (Abbildung 1).

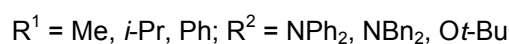


Abbildung 1 Grundstrukturen der synthetisierten Epoxide

Der Zugang zu 2,3-Epoxy-naphthochinonen, speziell zu den Oxiranen des 2-Methyl-1,4-naphthochinons (Vitamin-K₃), erfolgte über einen *Weitz-Scheffer*-artigen Mechanismus, während die 2,3-Epoxyzimtsäurederivate über die *Darzens*-Reaktion dargestellt wurden. Zur Erreichung dieses Ziels kamen neuartige, für diesen Zweck optimierte Phasentransfer-Katalysatoren auf Basis der *Cinchona*-Alkaloide zum Einsatz.

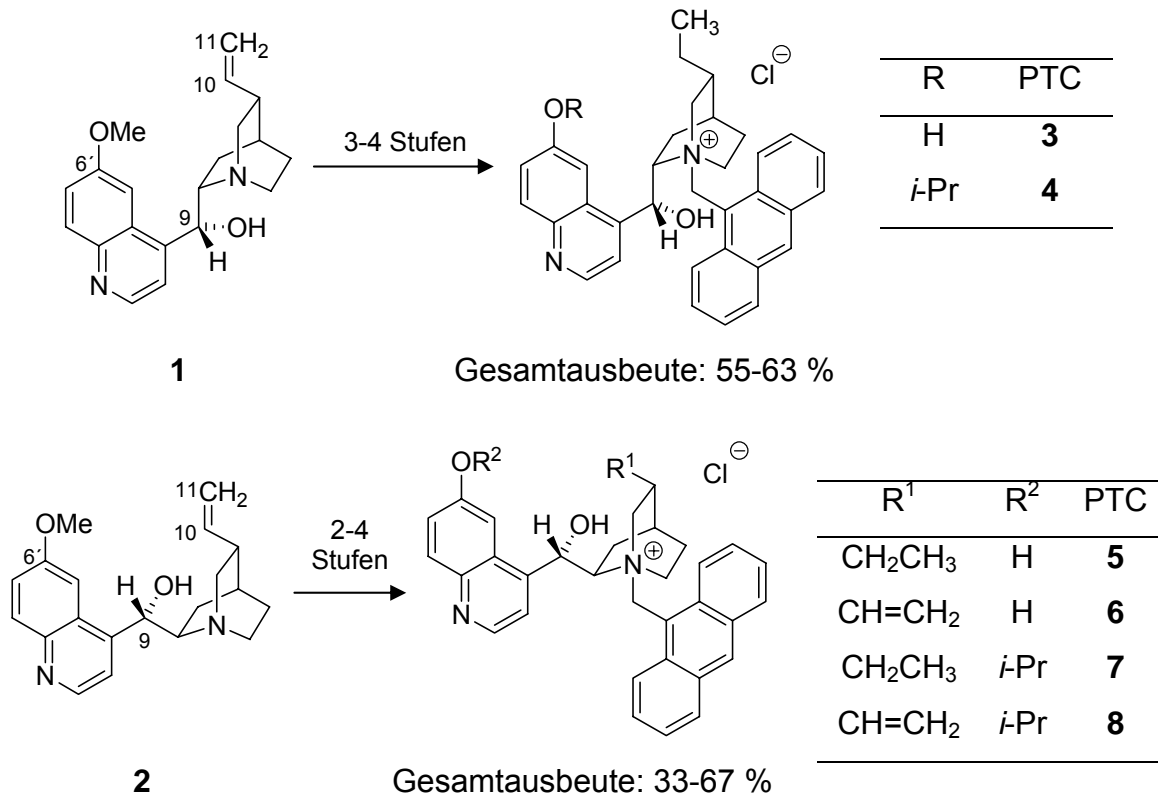
Darüber hinaus wurde eine Methodik zur Epoxidierung von elektronenarmen Enonen in Mikroemulsionen etabliert.

1.1 **Synthese neuartiger Cinchona-Alkaloid basierter Phasentransfer-Katalysatoren**

Ausgehend von Chinin (**1**) und Chinidin (**2**) wurden verschiedene neuartige Phasentransfer-Katalysatoren (**3-8**) synthetisiert. Dabei wurden an den *Cinchona*-Alkaloid Grundgerüsten Modifikationen an der vinylischen Doppelbindung und an den Positionen C-6' und C-9 vorgenommen, um insbesondere den Einfluss der freien Alkoholfunktionen auf die katalytische Aktivität und Selektivität zu untersuchen.

Bei der ersten Serie von PTCs wurde C-6' durch Demethylierung der Etherfunktion und ggf. weitere Alkylierung variiert sowie bei der Hälfte der Katalysatoren die vinylische Doppelbindung hydriert. Die abschließende Bildung der Salze erfolgte durch

Quarternisierung mit 9-Chlormethylantracen in einer Gesamtausbeute von 33 bis 67 % (Schema 1). Dabei war die Quarternisierung grundsätzlich der Schritt mit der niedrigsten Ausbeute.



Schema 1 Strukturen einiger synthetisierter PTCs

Bei der zweiten Serie von Katalysatoren wurde ebenfalls aufbauend auf Chinin (**1**) oder Chinidin (**2**) neben der Demethylierung des Methyl ethers der sekundäre Alkohol an C-9 geschützt. Die Vorstufen wurden dann wiederum mit 9-Chlormethylantracen in die Salze **9**, **10** und **11** transformiert (Abbildung 2).

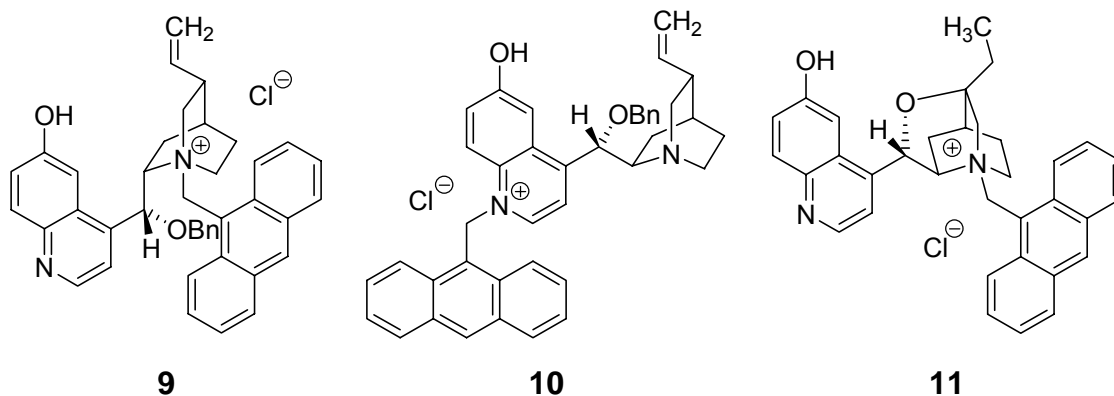
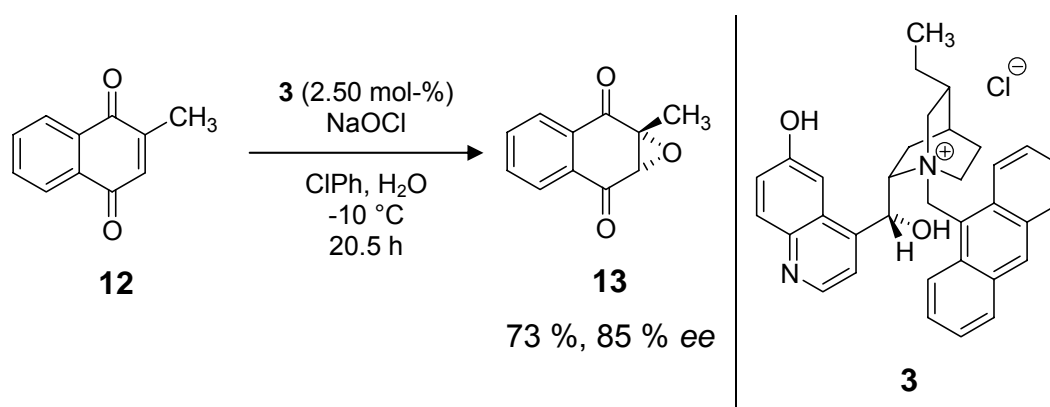


Abbildung 2 Strukturen der PTCs 9-11

Der Aufbau der in Abbildung 2 gezeigten PTCs konnte jeweils NMR-spektroskopisch als auch durch Röntgenstrukturanalyse bestätigt werden. Hierbei zeigte sich im Falle von **10**, dass die Quarternisierung unerwarteterweise am Stickstoff des Chinolins erfolgt war.

1.2 Asymmetrische Epoxidierung von Naphthochinonen

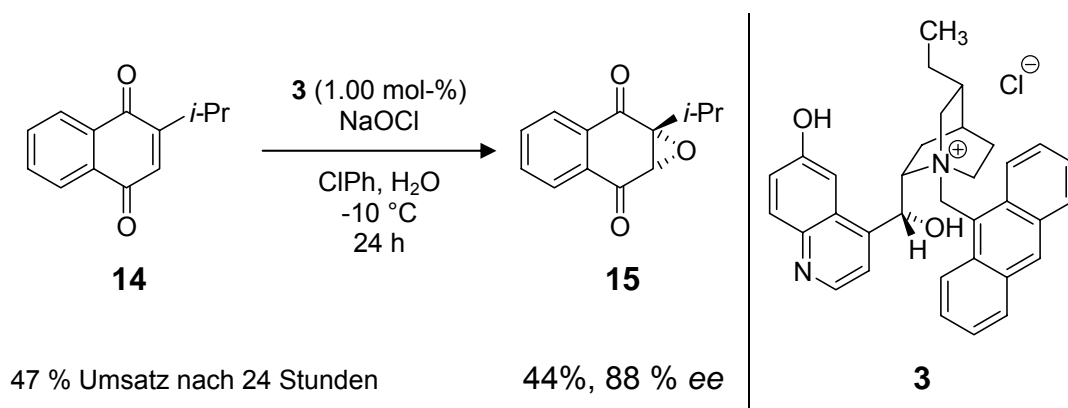
Die entwickelten Phasentransfer-Katalysatoren wurden u.a. in der asymmetrischen Epoxidierung des Naphthochinons Vitamin-K₃ (**12**) auf Aktivität und Selektivität getestet. Das beste Resultat lieferte PTC **3** mit den zwei Hydroxylfunktionen an C-6' und C-9. Das Substrat konnte durch Verwendung von 2.50 mol-% des Katalysators mit Natriumhypochlorit als Oxidationsmittel in 73 %-iger Ausbeute mit 85 % ee in das Epoxid **13** überführt werden (Schema 2).



Schema 2 Asymmetrische Phasentransfer-katalysierte Epoxidierung von Vitamin-K₃ (**12**)

Im Vergleich zu den bisher publizierten Resultaten für die Oxidation dieses Substrates konnten somit erhebliche Verbesserungen erzielt werden. Die Selektivität von 78 % ee, die durch den von Taylor^[1] beschriebenen Einsatz stöchiometrischer Mengen eines chiralen Hydroperoxides erhalten wurde, wurde ebenso wie die nach Arai durch asymmetrische Phasentransfer-Katalyse erreichten 34 % übertroffen.^[2]

Bei der Umsetzung des Naphthochinons **14** gelang mit dem PTC **3** ebenfalls eine hoch enantioselektive Reaktion. Mit 88 % ee liegt die Enantioselektivität für dieses Substrat 20 % über den von Arai^[2] publizierten Ergebnissen (Schema 3).



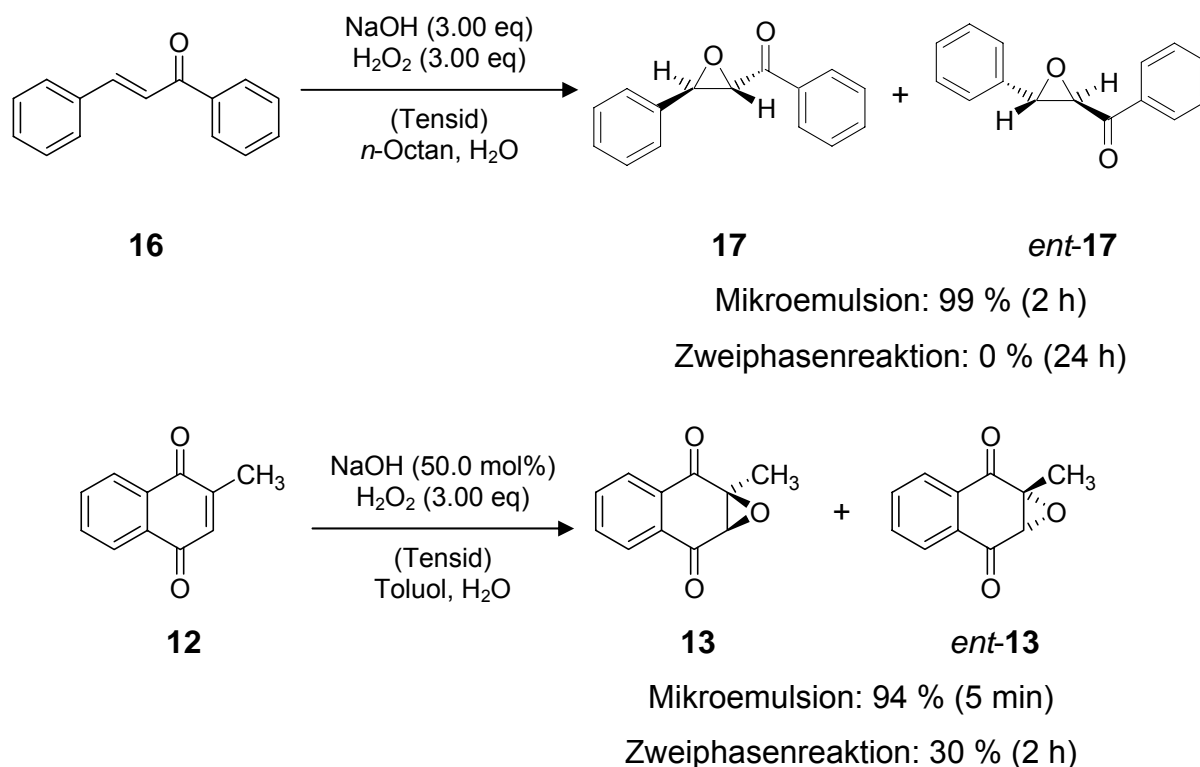
Schema 3 Phasentransfer-katalysierte Epoxidierung von 2-Isopropyl-1,4-naphthochinon (14)

Bei der Epoxidierung der Naphthochinone konnte gezeigt werden, dass bei den PTCs auf Basis der *Cinchona*-Alkaloide die funktionellen Gruppen an den Positionen C-6' und C-9 einen großen Einfluss auf die Selektivität haben. Eine Veretherung der jeweiligen Positionen wirkte sich in beiden Fällen negativ auf die asymmetrische Induktion aus.

Das ungewöhnliche Ergebnis, dass ausschließlich bei Verwendung von Katalysatoren mit zwei freien Hydroxyfunktionen die Enantioselectivität mit zunehmender Verdünnung steigt, konnte durch kinetische Untersuchungen erklärt werden.

1.3 Epoxidierung von Enonen in Mikroemulsionen

Bedingungen für eine Epoxidierung von Enonen in Mikroemulsionen wurden erfolgreich an *trans*-Chalkon (16) als Testsystem erarbeitet. Die neue Methodik erlaubt eine sehr schnelle Oxidation elektronenarmer α,β -ungesättigter Carbonylverbindungen unter *Weitz-Scheffer* Bedingungen mit Wasserstoffperoxid als Oxidationsmittel. Problemlos konnten diese Bedingungen dann auch auf die Epoxidierung von Vitamin-K₃ (12) mit sehr guten Resultaten übertragen werden (Schema 4).

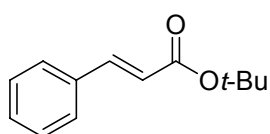


Schema 4 Epoxidierung von *trans*-Chalkon (**16**) und Vitamin-K₃ (**12**) in der Mikroemulsion

Während bei *trans*-Chalkon (**16**) keine Umsetzung im zweiphasigen System ohne Mikroemulsion beobachtet wurde, konnten nach zwei Stunden Reaktion in der Mikroemulsion das Epoxid *rac*-**17** nahezu quantitativ erhalten werden. Ebenso deutlich war die Reaktionsbeschleunigung bei Vitamin-K₃ (**12**).

Erste Versuche durch Verwendung eines chiralen Tensids oder eines zur Mikroemulsion zugesetzten asymmetrischen Phasentransfer-Katalysators enantiomerenangereicherte Produkte zu erhalten, waren allerdings noch nicht erfolgreich.

Außerdem ließ sich eine Epoxidierung des elektronenarmen *trans*-Zimtsäure-*t*-butylesters (**18**, Abbildung 3) weder unter zweiphasigen Bedingungen noch in einer Mikroemulsion realisieren.

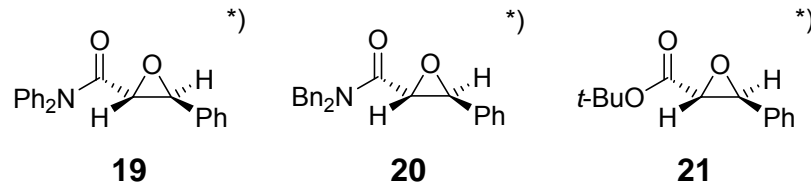


18

Abbildung 3 Struktur von *trans*-Zimtsäure-*t*-butylester (**18**)

1.4 Asymmetrische katalytische Darzens-Reaktion

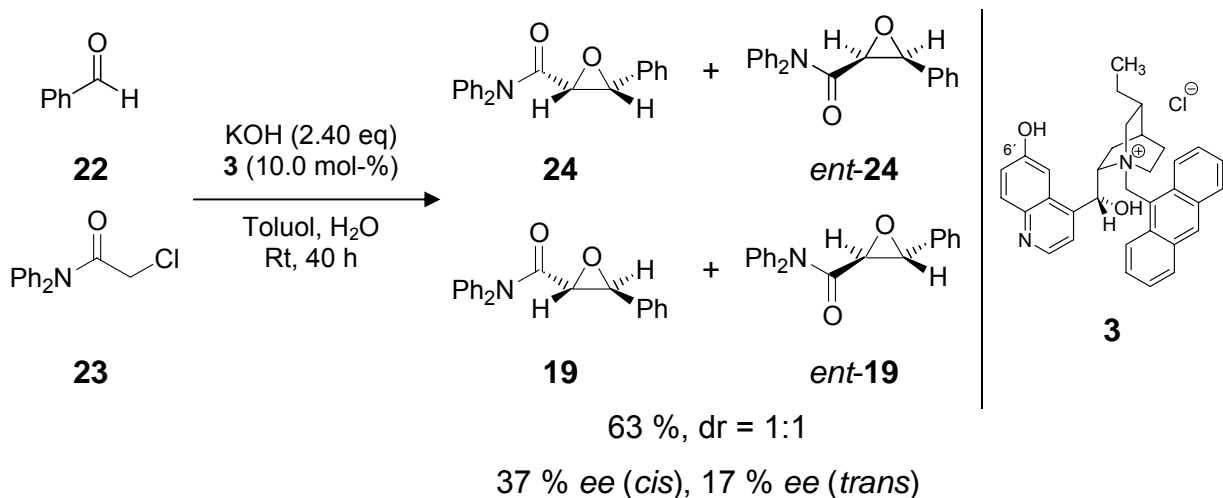
Im Rahmen dieser Arbeit konnten die in Abbildung 4 gezeigten Epoxide über eine katalytische *Darzens*-Reaktion aufgebaut werden.



*) racemisches Gemisch; nur ein Diastereomer ist gezeigt

Abbildung 4 Über die *Darzens*-Reaktion aufgebaute Epoxide

Im Falle des *N,N*-Diphenylamidderivates ließ sich die Reaktion sogar asymmetrisch gestalten. Erstmals kamen dabei *Cinchona*-Alkaloid basierte PTCs zum Einsatz. Die Kondensation von Benzaldehyd (**22**) mit der α -Chlorcarbonylverbindung **23** führte unter Verwendung des PTC **3** zu Enantioselektivitäten bis zu 37 % für das *cis*-Diastereomer (Schema 5).



Schema 5 Ergebnisse der asymmetrischen Reaktion von Benzaldehyd (**22**) mit 2-Chloro-*N,N*-diphenylacetamid (**23**)

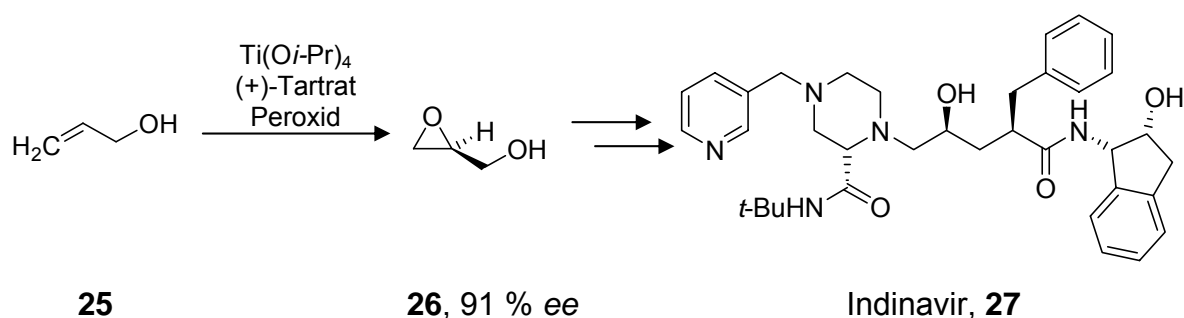
Weitere Umsetzungen von Benzaldehyd (**22**) mit anderen α -Chlorhalogenverbindungen zeigten, dass der Erhalt von Enantioselektivität stark von der Wahl der Reaktionspartners abhängt. Bisher konnte nur für das in Schema 5 gezeigte System eine asymmetrische Induktion erhalten werden.

2 Einleitung

Das heutige Verständnis moderner Forschung ist geprägt von der Notwendigkeit unter ressourcenschonenden Bedingungen ein maximales ökonomisches Wachstum zu erzielen. Daher sind vor allem in der Wirkstoffentwicklung leistungsstarke Reaktionen gefordert, um chirale Moleküle enantiomerenrein im industriellen Maßstab herstellen zu können.

In den letzten Jahren ist die Anzahl der verfügbaren, hoch enantioselektiven Synthesemethoden stark angestiegen. Die meisten der entwickelten Reaktionen sind katalytischer Natur und so besonders attraktiv, da auf den nachteiligen Einsatz von chiralen Zusätzen in stöchiometrischen Mengen verzichtet werden kann. Die Bedeutung der asymmetrischen Katalyse wurde durch die Vergabe des Chemie-Nobelpreises im Jahre 2001 an *Knowles*, *Noyori* und *Sharpless* unterstrichen.^[3] In ihren Arbeiten entwickelten sie das grundlegende Prinzip, katalytisch wirksame Metalle mit chiralen Liganden so zu komplexieren, dass im Übergangszustand die Bildung des unerwünschten Stereoisomers unterdrückt wird.

In dieser Arbeit stellt die asymmetrische Epoxidierung eine wichtige Transformation dar, bei der formal ein Sauerstoff-Atom an ein Olefin unter Ausbildung eines Dreirings addiert wird. Die erste industrielle Anwendung war die von *Sharpless* entwickelte enantioselektive Epoxidierung des Allylalkohols **25** zum Epoxid **26**. Das Substrat wurde mit stöchiometrischen Mengen an $\text{Ti}(\text{O}i\text{-Pr})_4$ und einem enantiomerenreinen Dialkyltartrat in Gegenwart eines Hydroperoxids oxidiert und der Erfolg dieser Methode ist bis heute ungebrochen. Enantiomerenreines **26** wird beispielsweise als Zwischenstufe bei der Synthese des Anti-HIV-Wirkstoffs Indinavir (**27**) eingesetzt (Schema 6).



Schema 6 *Indinavir*-Synthese über das enantiomerenreine Epoxid **26**

Die Anzahl der katalytisch wirksamen Metallspezies ist limitiert im Vergleich zur Vielzahl der biologischen, insbesondere der peptidbasierten, aktiven Systeme. Enzyme, die Biokatalysatoren, arbeiten enorm effizient bei völliger Enantioselektivität, wobei die Hälfte der bekannten Enzyme kein Metall im aktiven Zentrum beinhaltet. Beim Aufbau neuer Katalysator-Leitstrukturen wurde der Natur nachgeeifert und sich an der Struktur des aktiven Zentrums von Enzymen orientiert. So ist es nicht verwunderlich, dass sich in den letzten Jahren zunehmend metallfreie Katalysatoren etablieren konnten.

Die neue Klasse der Organokatalysatoren wird von kleinen organischen und somit metallfreien Molekülen gebildet, die meist aus Naturstoffen oder leicht modifizierten Derivaten bestehen. Ihr Vorteil liegt neben der geringen Toxizität, der guten Verfügbarkeit, ihrer Stabilität und den niedrigen Herstellungskosten darin, dass sie uneingeschränkt in der industriellen Synthese eingesetzt werden können. Eine Auswahl herausragender Katalysatoren ist in Abbildung 5 gezeigt.^[4-6]

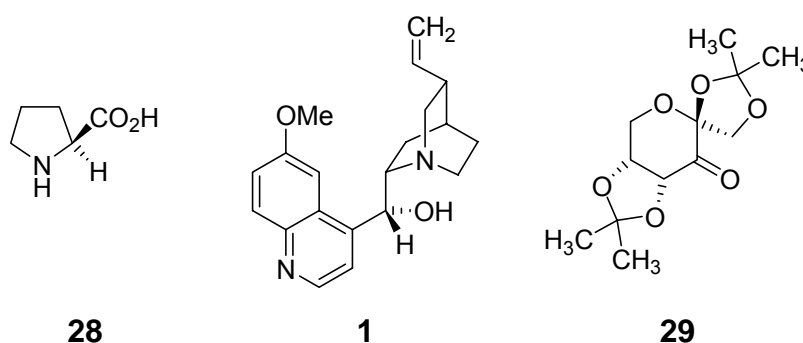


Abbildung 5 Ausgewählte Organokatalysatoren

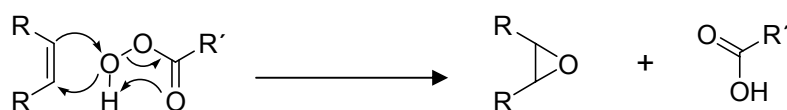
Eine rasant wachsende Zahl organischer Reaktionen kann heutzutage schon hoch stereoselektiv durch die Organokatalyse realisiert werden. Aufgrund ihres Leistungsvermögens kann sie als Erweiterung zur Metallkatalyse angesehen werden und birgt ein großes Potential für die Zukunft. Die Herausforderung dieser Arbeit steckt in der organokatalysierten und hoch enantioselektiven Synthese von α,β -Epoxy-carbonylverbindungen.

3 Kenntnisstand

Die in diesem Kapitel zusammengestellten Themengebiete bilden die Grundlagen für diese Arbeit und stellen den aktuellen Stand der Forschung dar. Bei der Auswahl der Inhalte wurde der Schwerpunkt auf die organokatalysierte, asymmetrische Synthese von α,β -Epoxy-carbonylverbindungen gelegt.

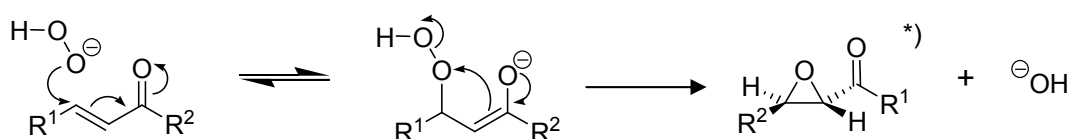
3.1 Epoxidierung von Enonen

Epoxide –auch Oxirane genannt – sind vielseitige Zwischenprodukte, die durch elektro- oder nukleophile Ringöffnung in 1,2-difunktionalisierte Systeme überführt werden können. Die Synthese erfolgt zumeist aus Alkenen unter Verwendung stöchiometrischer Mengen geeigneter Oxidationsmittel. Die erste Epoxidierung elektronenreicher Olefine mit Persäuren wurde von *Prileschajew* vorgestellt (Schema 7).^[7] Die Reaktion ist stereospezifisch, so führen z.B. *cis*-Olefine zu *cis*-Epoxyden.



Schema 7 Mechanismus der Olefin-Epoxidierung nach *Prileschajew*

Bei α,β -ungesättigten Carbonylverbindungen, wie den elektronenarmen Enonen, ist ein Angriff durch Persäuren erheblich erschwert, da durch die elektronenziehende Carbonylfunktion die Elektronendichte an der Doppelbindung verringert ist. Diese Verbindungsklasse lässt sich allerdings gut in die Epoxide überführen, wenn nukleophile Oxidationsmittel verwendet werden. Erste Arbeiten auf diesem Gebiet wurden von *Weitz* und *Scheffer* unter Verwendung von basischem Wasserstoffperoxid 1921 publiziert (Schema 8).^[8]



*) racemisches Gemisch

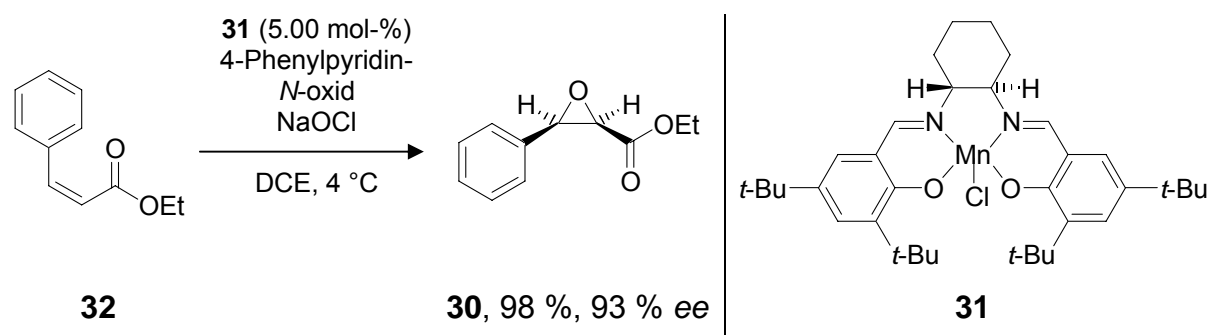
Schema 8 Mechanismus der Enon-Epoxidierung nach *Weitz* und *Scheffer*

Der allgemein anerkannte Mechanismus besteht aus einer schnellen, reversiblen nukleophilen Addition des Peroxids an der β -Position des Enons, gefolgt von einem intramolekularen nukleophilen Angriff des Enolats am Peroxid und abschließendem Ringschluss unter Austritt des Hydroxidions. Der Angriff des Peroxids wird als der schnelle Schritt betrachtet, der zweite Schritt ist geschwindigkeitsbestimmend und irreversibel.

Im nachfolgenden Kapitel sind die wichtigsten Methoden zur enantioselektiven Epoxidierung von α,β -ungesättigten Carbonylverbindungen aufgeführt. Explizit wird auf die Themengebiete zur Epoxidierung durch chirale metallhaltige Katalysatorsysteme, durch chirale Hydroperoxide, durch chirale Ketone und durch asymmetrische Phasentransfer-Katalyse eingegangen.

3.1.2 Enantioselektive Epoxidierung von Enonen durch metallhaltige Katalysatorsysteme

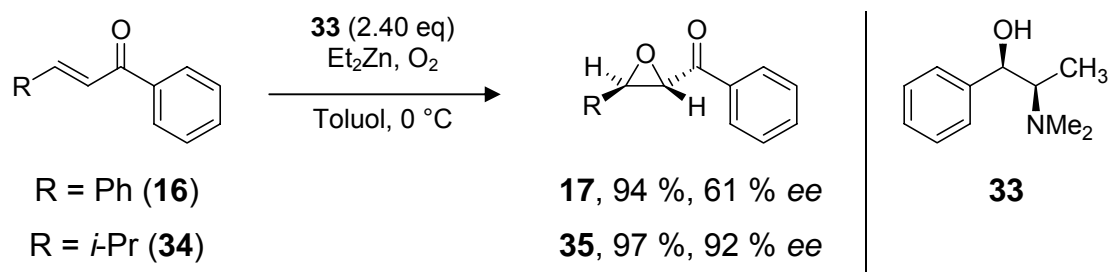
Eine industriell im großen Maßstab genutzte Zwischenstufe^[9] ist der *cis*-2,3-Epoxyzimtsäureethylester (**30**), der von *Jacobsen* durch die Epoxidierung mit dem (*S,S*)-Salenmangan(III)-Komplex **31** und Natriumhypochlorit als Oxidationsmittel mit sehr hohen Enantioselektivitäten von 93 % dargestellt werden konnte (Schema 9).^[10]



Schema 9 Einsatz des *Jacobsen*-Katalysators **31** zur Epoxidierung von *cis*-Zimtsäureethylester (**32**)

Neben dem *cis*-Epoxid wird das *trans*-Diastereomer in geringen Mengen gebildet und mit dem sterischen Anspruch des Esters steigt die Enantioselektivität. Dieses Katalysator-Substrat-System zeigt die bisher einzige Möglichkeit, *cis*-Zimtsäureester-epoxide hoch enantioselektiv aufzubauen.

Enders entdeckte, dass die Kombination von Diethylzink und *N*-Methylpseudoephedrin (**33**) in einer Sauerstoffatmosphäre die in Schema 10 beispielhaft gezeigten Enone **16** und **34** mit exzellenten Ausbeuten und Enantiomerenüberschüssen von bis zu 92 % in die Epoxide überführt. ^[11]



Schema 10 Asymmetrische Epoxidierung von Enonen nach *Enders*

Unter der Annahme, dass der Mechanismus ähnlich dem der *Weitz-Scheffer* Reaktion verläuft, wird vermutlich ein Zinkperoxid als intermediäre Spezies im Epoxidierungsprozess gebildet. *Cis*-Enone können unter diesen Bedingungen nicht epoxidiert werden. Es ist ein effizientes System für die asymmetrische Epoxidierung, zumal preiswerte Chemikalien (Et_2Zn , O_2) und ein recyclebarer Ligand zum Einsatz kommen.

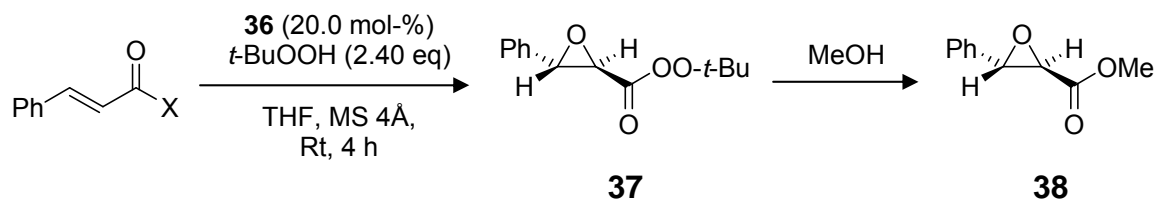
Jackson berichtete von Tartrat-Liganden mit Magnesium als Metall. Die Verwendung von *t*-Butylhydroperoxid als Oxidant führte zu Enantioselektivitäten von bis zu 94 % bei der Epoxidierung von Chalkonderivaten. ^[12]

Ein breiteres Substratspektrum hat die von *Shibasaki* entwickelte Serie von Katalysatoren der generellen Form $\text{Ln}(\text{L}^*)\text{-Ph}_3\text{AsO}$ (Ln = Lanthanoide, L^* = BINOL o.ä.), die auch schon erfolgreich in anderen asymmetrischen Transformationen eingesetzt wurden. Es wird angenommen, dass diese Katalysatoren durch ihre sowohl Brønsted-basischen und als auch ihre Lewis-sauren Eigenschaften das Substrat in seiner chiralen Umgebung präorientieren und somit hohe Enantioselektivitäten erzielen.

Erfolgreich umgesetzt wurden in *Weitz-Scheffer*-artigen Epoxidierungen mit *t*-Butylhydroperoxid aromatische und aliphatische, *cis*- und *trans*- α,β -ungesättigte Ketone mit Enantioselektivitäten bis 97 %. ^[13] Als Testsysteme wurden weiterhin *trans*-Zimtsäureester, -oxazolidinone und -imidazole ausgewählt und mit dem Komplex $\text{La}(\text{S})\text{-BINOL-Ph}_3\text{AsO}$ (1:1:1) **36** umgesetzt (Tabelle 1). Eine anschließende *in-situ* Umeste-

ung des Hydroperoxidesters **37** erbrachte den Zimtsäureester **38** mit bis zu 91 % ee und guten Ausbeuten.^[14]

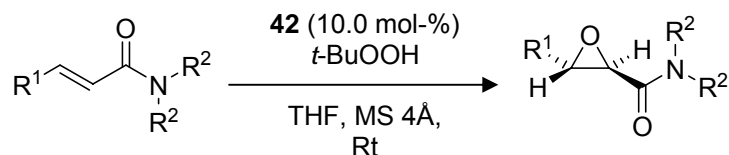
Tabelle 1 Epoxidierung verschiedener *trans*-Zimtsäurederivate nach *Shibasaki*



| Eintrag | X | | Zeit [h] | Ausbeute [%] | ee [%] |
|---------|-----|-----------|----------|--------------|--------|
| 1 | OEt | 39 | 48 | 5 | 90 |
| 2 | | 40 | 24 | 73 | 87 |
| 3 | | 41 | 4 | 86 | 91 |

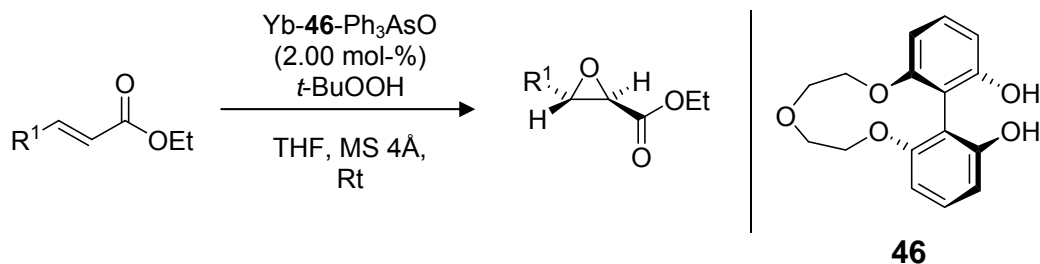
Wie in Tabelle 2 zu sehen, können mit dem Sm-(S)-BINOL-Ph₃AsO-Katalysatorkomplex **42** Epoxidierungen eines breiten Spektrums von verschiedenen alkyl- und arylsubstituierten α,β -ungesättigten Amiden sehr effizient und mit exzellenter Enantioselektivität durchgeführt werden.^[15]

Tabelle 2 Epoxidierung von α,β -ungesättigten Amiden nach *Shibasaki*



| Eintrag | R ¹ | R ² | | Zeit [h] | Ausbeute [%] | ee [%] |
|---------|-----------------------------------|-----------------|-----------|----------|--------------|--------|
| 1 | Ph(CH ₂) ₂ | CH ₃ | 43 | 8 | 99 | >99 |
| 2 | C ₃ H ₇ | Bn | 44 | 9 | 94 | 94 |
| 3 | Ph | Bn | 45 | 18 | 91 | >99 |

Shibasaki publizierte kürzlich auch die sehr erfolgreiche, hoch enantioselektive und direkte Umsetzung von Zimtsäureestern durch den modifizierten Katalysatorkomplex Yb-**46**-Ph₃AsO (Tabelle 3).^[16] Der Erfolg wurde durch die Entwicklung des Diethylenglycol-verbrückten Biphenol-Liganden **46** möglich und ist sehr attraktiv, da ein direkter Zugang zu *trans*-Zimtsäureepoxidestern bisher metallkatalytisch nicht möglich war.

Tabelle 3 Epoxidierung von α,β -ungesättigten Estern nach Shibasaki

| Eintrag | R ¹ | | Zeit [h] | Ausbeute [%] | ee [%] |
|-----------------|--|-----------|----------|--------------|--------|
| 1 | Ph | 39 | 65 | 81 | 99 |
| 2 | <i>m</i> -Cl-C ₆ H ₄ | 47 | 20 | 92 | 99 |
| 3 ^{a)} | Ph(CH ₂) ₂ | 48 | 47 | 86 | 91 |

a) 10 mol% Katalysator wurden verwendet.

3.1.2 Asymmetrische Epoxidierung von Chalkonen und Naphthochinonen durch chirale Hydroperoxide

Der Einsatz stöchiometrischer Mengen chiraler Hydroperoxide bei der asymmetrischen Epoxidierung von Chalkonen und Naphthoquinonen führte zum Teil zu guten bis sehr guten Resultaten. Die prominentesten Peroxide sind in Abbildung 6 gezeigt.^[1,17-20]

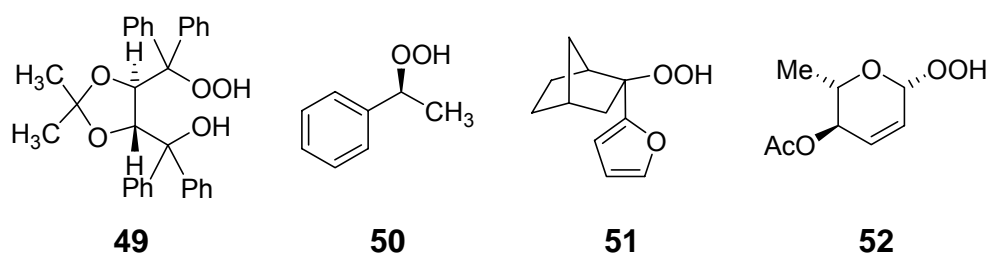
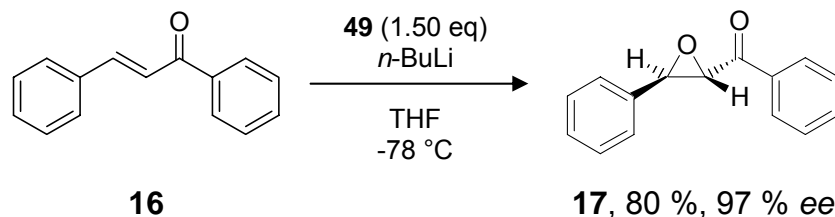


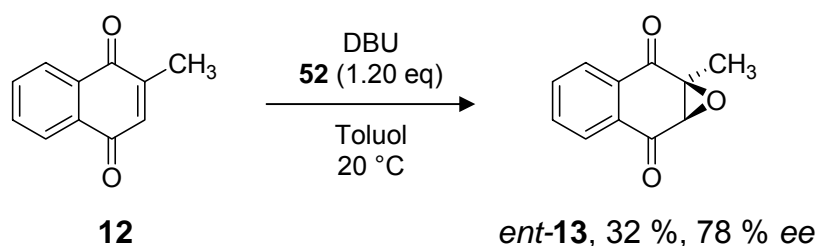
Abbildung 6 Erfolgreich angewendete chirale Hydroperoxide zur asymmetrischen Epoxidierung von Enonen

Seebach konnte 2001 zeigen, dass durch den Einsatz von TADOOH **49**, einem aus TADDOL aufgebauten Hydroperoxid, mit *n*-Butyllithium als Base *trans*-Chalkon (**16**) bei -78 °C in 97 % ee und 80 % Ausbeute erhalten werden konnte (Schema 11).^[18]



Schema 11 Epoxidierung von *trans*-Chalkon (**15**) mit TADOOH **49** nach Seebach

Die von Adam und Lattanzi publizierten Hydroperoxide **50** und **51** konnten dieses Substrat nur mit mittlerer Enantioselektivität von bis zu 51% und am Aromaten substituierte Chalkone bis zu 75% bei guten Ausbeuten umsetzen.^[17,20] Die Ausweitung der Testsubstrate auf das Naphthochinon Vitamin-K₃ (**12**) von Lattanzi erbrachte ebenfalls nur mäßige Enantioselektivität von 51%. Die bisher besten Selektivitäten für die asymmetrische Epoxidierung von Vitamin-K₃ (**12**) von 78% wurden durch das von Taylor entwickelte zuckerbasierte Hydroperoxid **52** erhalten. (Abbildung 6, Schema 12).^[1]



Schema 12 Epoxidierung von Vitamin-K₃ (**12**) mit chiralen Hydroperoxid **52** nach Taylor

Der Nachteil des Einsatzes von chiralen Hydroperoxiden liegt darin, dass grundsätzlich überstöchiometrische Mengen an Peroxid eingesetzt werden und der zum Teil hohe präparative Aufwand macht sie unrentabel für die Synthese größerer Substanzmengen.

3.1.3 Epoxidierung mit chiralen Dioxiranen

Erste Versuche, asymmetrische Epoxidierungen mit chiralen Dioxiranen durchzuführen, wurden 1984 von Curci unternommen.^[21] Erst seit einigen Jahren wurden chirale Ketone, Vorstufen der chiralen Dioxirane, entwickelt, die es ermöglichen eine Vielzahl von Alkenen mit guten Enantioselektivitäten zu epoxidieren.^[5] Im Gegensatz zu den bisher vorgestellten Methoden verläuft der Angriff nicht über einen nukleophilen, sondern über einen elektrophilen Mechanismus (Abbildung 7).^[22]

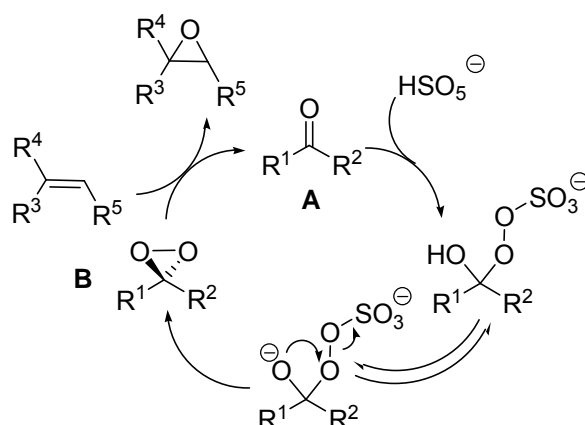


Abbildung 7 Vereinfachter Mechanismus zur Epoxidierung von Olefinen mit chiralen Ketonen

Mechanistisch betrachtet wird das verwendete Keton (A) durch das Kaliumpersulfat-Tripelsalz $2\text{KHSO}_5 \cdot \text{KHSO}_4 \cdot \text{K}_2\text{SO}_4$ (Oxone) *in-situ* zum Dioxiran (B) oxidiert, das sich nach Übertragung eines Sauerstoffatoms auf das Enon regeneriert. Somit kann das chirale Keton (A) katalytisch eingesetzt werden. Durch ihre ebenfalls elektrophile Natur lassen sich elektronenarme Olefine nur zögerlich durch Dioxirane umsetzen und die *Baeyer-Villiger*-Reaktion, die zur Zerstörung der chiralen Ketone führt, konkurriert mit der Umsetzung.^[22] Die in Abbildung 8 gezeigte Auswahl von Ketonen ermöglicht die enantioselektive Reaktion zu α,β -Epoxycarbonylverbindungen.

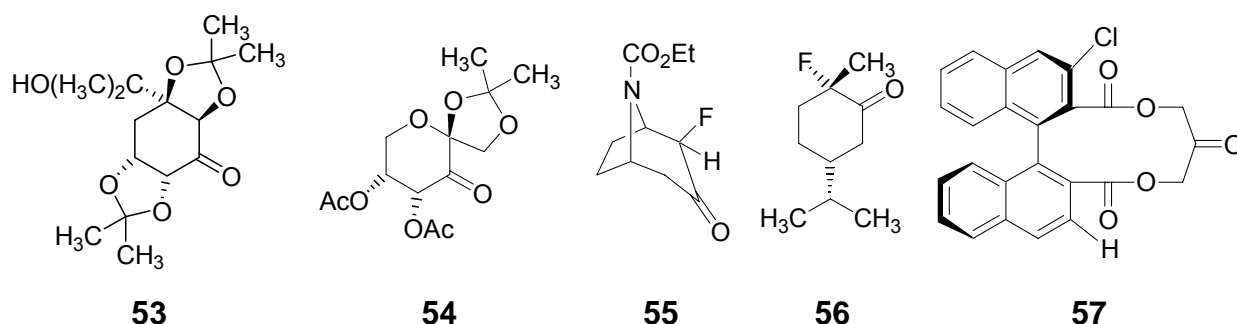
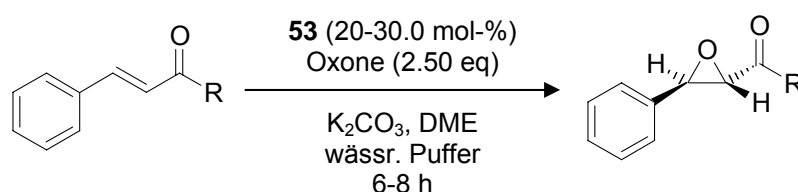


Abbildung 8 Beispiele chiraler Ketone zur Epoxidierung von *trans*-Zimtsäurederivaten

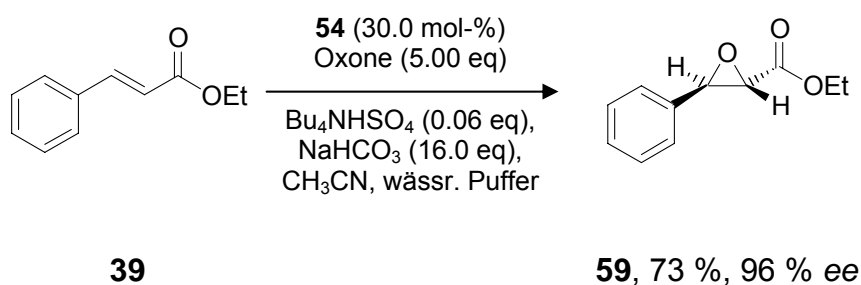
Beispielsweise setzt das von *Shi* entwickelte Keton **53** (Abbildung 8) Enone in guten Ausbeuten und mit Enantioselektivitäten von bis 96 % um (Tabelle 4).^[23]

Tabelle 4 Epoxidierung von Chalkonderivaten mit den *Shi*-Keton 53



| R | | Ausbeute [%] | ee [%] |
|-----------------|-----------|--------------|--------|
| Ph | 17 | 85 | 96 |
| CH ₃ | 58 | 75 | 82 |
| <i>i</i> -Pr | 34 | 70 | 89 |

Der Wechsel zum elektronenärmeren Keton **54**, das aus Fructose zugänglich ist, erlaubte sogar *trans*-Zimtsäureester hoch enantioselectiv umzusetzen.^[24] Die Epoxidierung von *trans*-Zimtsäureethylester (**39**) mit 30.0 mol-% **54** bei 0 °C ergab nach 24 Stunden das (2*R*,3*S*)-Epoxid in 73 % Ausbeute und 96 % ee (Schema 13). Die Enantioselectivitäten lagen auch für am Aromaten substituierte *trans*-Zimtsäurederivate sehr hoch (90-97 %).



Schema 13 Epoxidierung des Zimtsäureethylesters (**39**) durch ein chirales Dioxiran nach *Shi*

Kürzlich berichtete auch *Shing* über ein von Arabinose abgeleitetes Keton, das Zimtsäureester mit bis zu 81 % ee in die Epoxide überführt.^[25] Die in Abbildung 8 (Seite 13) gezeigten Ketone **55** und **56** sind von *Armstrong* und *Hayter*, sowie von *Solladié-Cavallo* entwickelt worden, und führten bei der Umsetzung von *trans*-Zimtsäurederivaten nur zu mäßigen Ausbeuten und Enantioselectivitäten (≤ 67 %).^[26] *Para*-Methoxyzimtsäurederivate wurden von *Seki* mit 5.00 mol-% des C2-symmetrischen Binaphthylketons **57** in 92 % Ausbeute und 80 % ee umgesetzt.^[27]

3.1.4 Asymmetrische Enonepoxidierung unter Phasentransfer-Bedingungen

Das Prinzip der Phasentransfer-Katalyse, das ursprünglich in den sechziger Jahren entwickelt wurde, nutzt ein organisches Salz (typischerweise quarternäre Ammoniumverbindungen), um ein anorganisches Ion in die organische Phase zu transportieren. In der mit Wasser unmischbaren Phase sucht sich das unsolvatisierte hoch

reaktive Anion einen Reaktionspartner; beispielsweise können Substitutionsreaktionen ablaufen. Der Katalysezyklus wird vollendet, indem das nach der Transformation mit dem Substrat neu geformte Salz in die wässrige Phase übergeht. Hier kann dann ein erneuter Ionenaustausch stattfinden.

Phasentransferkatalysatoren können wertvolle Reagenzien sein, um Reaktionen zu beschleunigen und deren Regio- und Stereochemie zu beeinflussen. Gebräuchliche chirale Phasentransfer-Reagenzien sind quaternäre *Cinchona*-Alkaloide. Die vier bekanntesten Grundstrukturen dieser Alkaloide sind in Abbildung 9 gezeigt. Dabei sind Chinin (**1**) und Chinidin (**2**) sowie Cinchonidin (**60**) und Cinchonin (**61**) jeweils diastereomer zueinander.

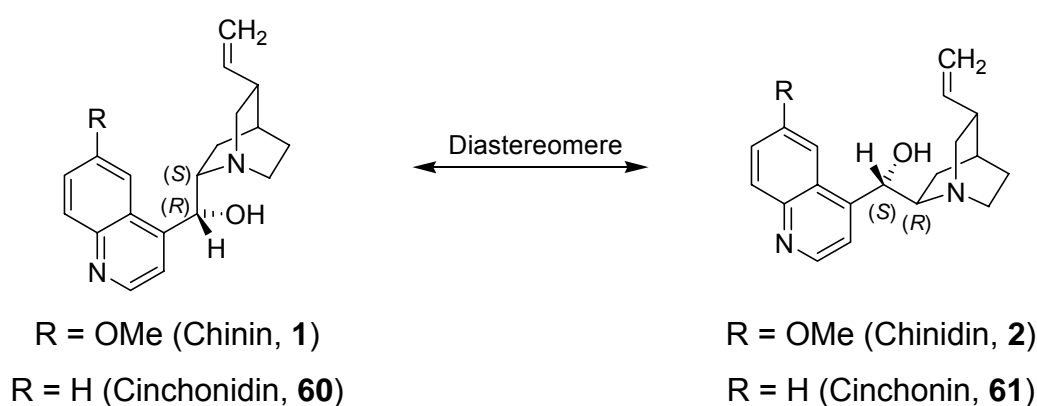


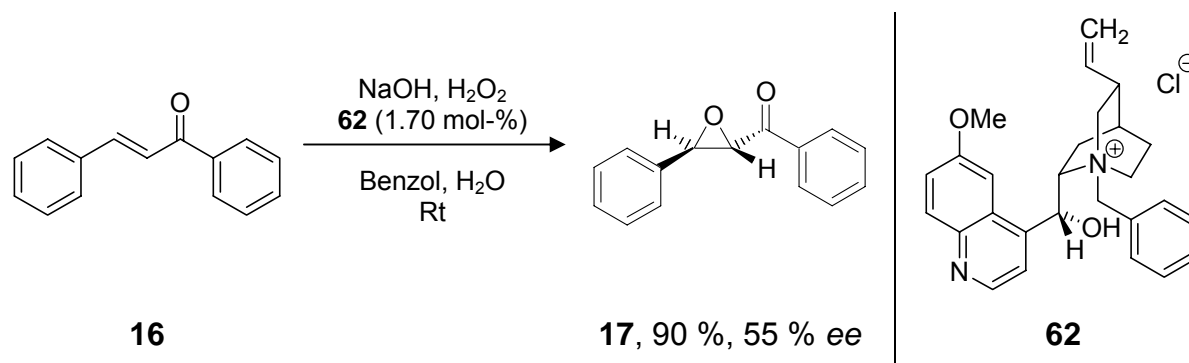
Abbildung 9 *Cinchona*-Alkaloide

Der Vorteil der *Cinchona*-Alkaloide liegt darin, dass sich die z.B. diastereomeren Alkaloide Chinin (**1**) und Chinidin (**2**) in der asymmetrischen Katalyse als *pseudo*-Enantiomere verhalten, wodurch beide Produktenantimere zugänglich sind. Dies hebt sie von anderen Naturstoffen, wie dem (-)-Sparteïn ab, das nur als ein Enantiomer zugänglich ist.

3.1.4.1 Asymmetrische Epoxidierung von *trans*-Chalkon und -derivaten

Der Einsatz von chiralen Phasentransfer-Katalysatoren unter *Weitz-Scheffer* Bedingungen zur asymmetrischen Epoxidierung von *trans*-Chalkon (**16**) wurde von *Wynberg* ab 1976 untersucht. In einer Reihe von Publikationen wurden zunächst die Synthesen chiraler PTCs beschrieben. Ihre Anwendung in der asymmetrischen Epoxidierung von Enonen wurde mit unterschiedlichen Oxidationsmitteln wie Natriumhypochlorit, *t*-Butylhydroperoxid und Wasserstoffperoxid untersucht.^[28-30] Die Umsetzung mit basischem Wasserstoffperoxid unter Verwendung des Chinin-

PTCs **62** lieferte das Epoxid **17** in 90 % Ausbeute und mit einer Enantioselektivität von immerhin 55 % (Schema 14).



Schema 14 Epoxidierung von *trans*-Chalkon (**16**) nach Wynberg

Bahnbrechende Erfolge zur Epoxidierung von *trans*-Chalkon (**16**) wurden nahezu zeitgleich von Corey^[31], Arai^[32] sowie von Lygo und Wainwright^[33] Ende der neunziger Jahre erzielt. Durch die Weiterentwicklung der ersten Generation der Cinchona-Alkaloid PTCs konnte die Enantioselektivität bei dieser Reaktion auf bis zu 93 % gesteigert werden. Auf die strukturell recht einfache erste Generation der *N*-Benzylsalze wie **62** folgten *N*-Benzyl-*O*-geschützte Derivate der zweiten Generation (Abbildung 10, links).

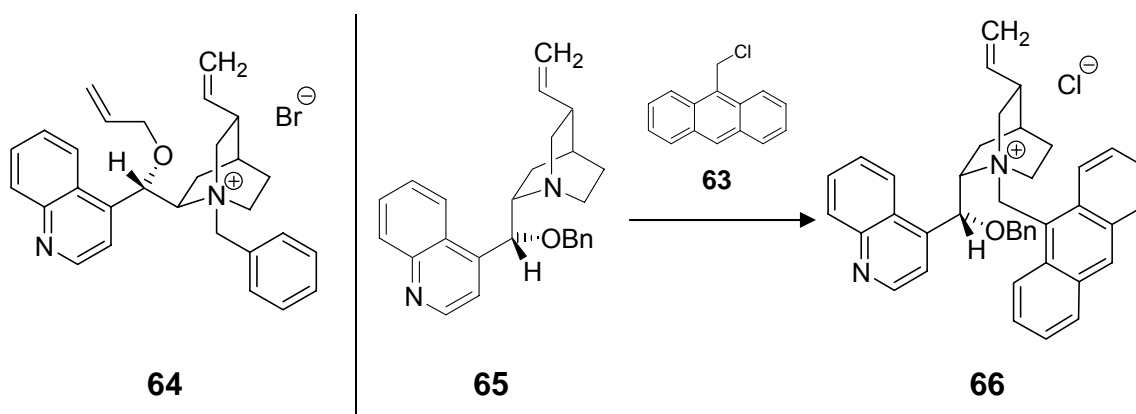
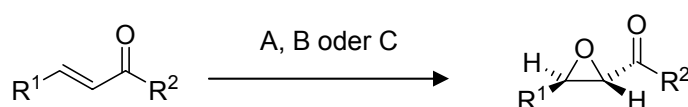
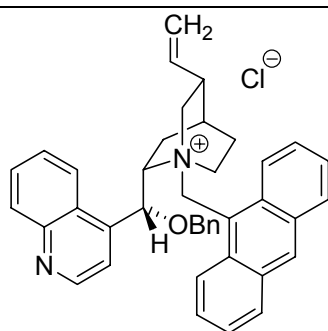
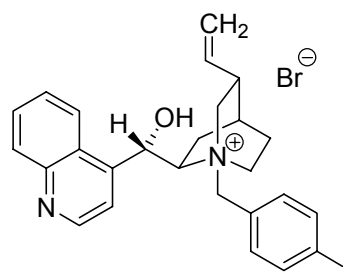


Abbildung 10 PTC der zweiten Generation (**64**) und dritten Generation (**66**)

Die Katalysatoren der dritten Generation (PTC **66**, Abbildung 10, rechts) wurden durch Quarternisierung des *O*-benzylierten Amins **65** mit dem sterisch anspruchsvollen 9-Chlormethylantracen (**63**) erhalten. In Gegenwart von Hypochlorit oder Wasserstoffperoxid vermittelten die PTCs **66** und **67** die Epoxidierung einer Vielzahl von Enonen, überwiegend von Chalkonderivaten mit kompletter Diastereoselektivität und mit Enantioselektivitäten im Bereich von 55-93 % (Tabelle 5).

Tabelle 5 Vergleich der Ergebnisse zur Enonepoxidierung von *Corey, Arai und Lygo*

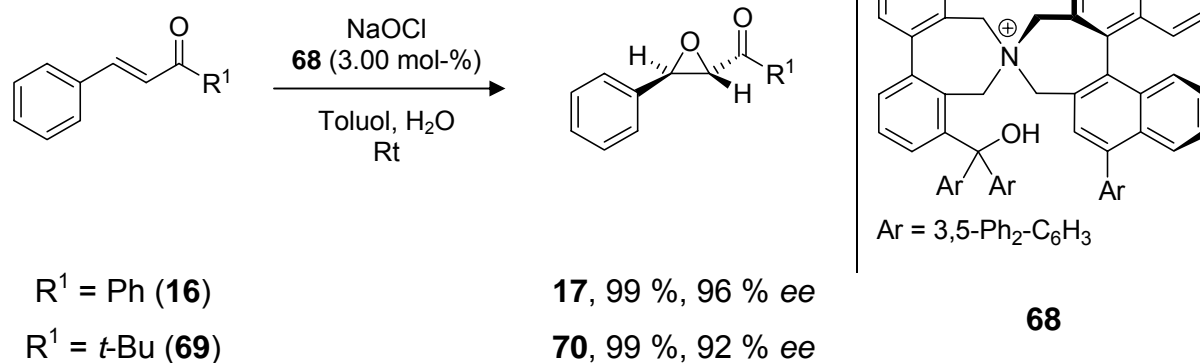
| Eintrag | R ¹ | R ² | Methode | PTC | Oxidat. | Ausbeute [%] | ee [%] |
|---------|----------------|--|---------|-----------|-------------------------------|--------------|--------|
| 1 | Ph | Ph | A | 66 | NaOCl | 90 | 86 |
| 2 | Ph | Ph | B | 66 | KOCl | 96 | 93 |
| 3 | Ph | Ph | C | 67 | H ₂ O ₂ | 97 | 84 |
| 4 | Ph | <i>p</i> -Br-C ₆ H ₄ | A | 66 | NaOCl | 99 | 88 |
| 5 | Ph | <i>p</i> -Br-C ₆ H ₄ | B | 66 | KOCl | 92 | 93 |
| 6 | Ph | <i>t</i> -Bu | A | 66 | NaOCl | 40 | 85 |
| 7 | <i>t</i> -Bu | Ph | C | 67 | H ₂ O ₂ | 90 | 55 |

**66****67**

Methode A: NaOCl, 25 °C, 10.0 mol-% PTC; Methode B: KOCl, -40 °C, 10.0 mol-% PTC; Methode C: H₂O₂, LiOH·H₂O, 4 °C, 5.00 mol-% PTC.

Die besten Selektivitäten wurden bei der Epoxidierung von *trans*-Chalkon (**16**) mit bis zu 93 % durch das Oxidationsmittel Kaliumhypochlorit von *Corey* erreicht (Tabelle 5, Einträge 2 und 5).

Ein weiteres, sehr erfolgreiches Katalysatorsystem, das nicht auf *Cinchona*-Alkaloiden basiert, wurde 2004 von *Maruoka* vorgestellt.^[34] Sehr gute Enantioselektivitäten (bis 99 %) wurden nach Optimierung der Biphenylbinaphthyl-Katalysatorstruktur mit dem Salz **68** für die Epoxidierung von α,β -ungesättigten Enonen unter milden Bedingungen erhalten (Schema 15).

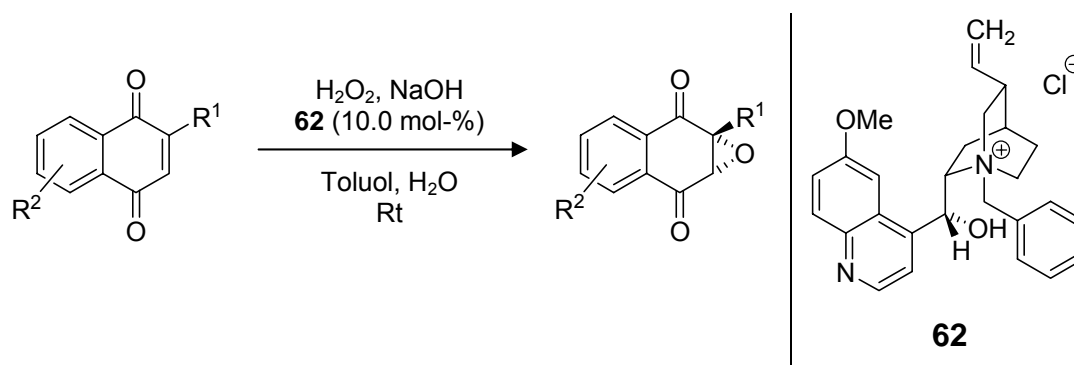


Schema 15 Epoxidierung von *trans*-Enonen mit dem *Maruoka*-Katalysator

Besonders wichtig sind die Hydroxyfunktionalitäten im Katalysator, da ohne diese die Enantioselektivität deutlich niedriger ist (46 % ee). Vorteil dieses Systems ist die erhöhte Substratbreite, wobei allerdings die aufwendige Synthese der Katalysatoren ein Nachteil ist.

3.1.4.2 Asymmetrische Epoxidierung von Naphthochinonen

Die Epoxidierung von prochiralen Naphthochinonen unter Phasentransfer-Bedingungen, speziell von 2-Methyl-1,4-naphthochinon (Vitamin-K₃, **12**), wurde von *Wynberg*^[30] und weiterhin von *Arai* und *Shioiri*^[35] erforscht. *Wynberg* übertrug die *Weitz-Scheffer* Reaktionsbedingungen für die asymmetrische, Phasentransfer-vermittelte Epoxidierung von *trans*-Chalkon (**16**) auf diese *cis*-Enone. Mit alkalischem Wasserstoffperoxid als Oxidationsmittel wurden unter Verwendung des *N*-Benzylcinchonidinium-PTCs **62** moderate Enantioselektivitäten bis 45 % ee erreicht (Schema 16).

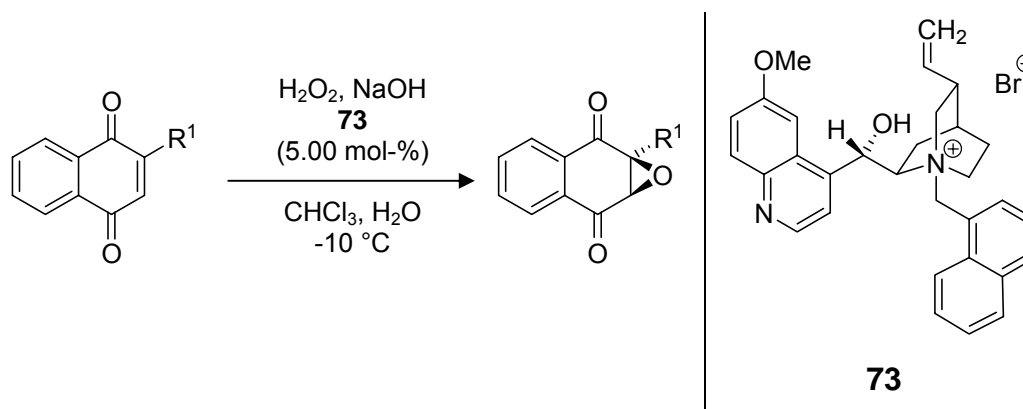


| Eintrag | R ¹ | R ² | Ausbeute [%] | ee [%] | |
|---------|-----------------|-------------------|--------------|--------|----|
| 1 | CH ₃ | H | 12 | 70 | 5 |
| 2 | <i>i</i> -Pr | H | 14 | 74 | 31 |
| 3 | Ph | H | 71 | 92 | 45 |
| 4 | CH ₃ | 5-CH ₃ | 72 | 40 | 18 |

Schema 16 Epoxidierung von verschiedenen Naphthochinonen nach Wynberg

Analog zu den Resultaten bei der Epoxidierung von *trans*-Chalkon (**16**) erwiesen sich die Katalysatoren der dritten Generation am effektivsten. Arai verwendete PTC **73**, der durch Alkylierung von Chinidin (**2**) mit 1-Brommethylnaphthalin gewonnen wurde. Die Epoxide wurden in hoher Ausbeute und mit mittlerer bis guter Enantioselektivität erhalten (Tabelle 6).

Tabelle 6 Oxidation von Naphthochinonen mit Wasserstoffperoxid nach Arai



| Eintrag | R ¹ | Zeit [h] | Ausbeute [%] | ee [%] |
|---------|----------------------------|----------|--------------|--------|
| 1 | Me (12) | 1 | 86 | 34 |
| 2 | Et (74) | 16 | 99 | 41 |
| 3 | <i>i</i> -Pr (14) | 5 | 93 | 70 |
| 4 | Ph (71) | 21 | 84 | 76 |

Die Enantioselektivität hängt stark von der Größe des α -Substituenten am Chinon ab und Epoxide mit einem sterisch anspruchsvollen Substituenten wurden mit einem *ee* von bis zu 76 % beobachtet.

Dehmlow berichtete für die Epoxidierung des Isopropylderivates **14** mit dem durch 9-Chlormethylanthrancen quarternisierten Monodeazacinchonidin-PTC **75** (Abbildung 11) unter denselben Bedingungen von einer leichten Steigerung der Enantioselektivität auf 84 %.^[36]

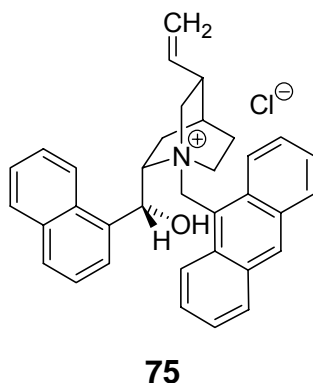
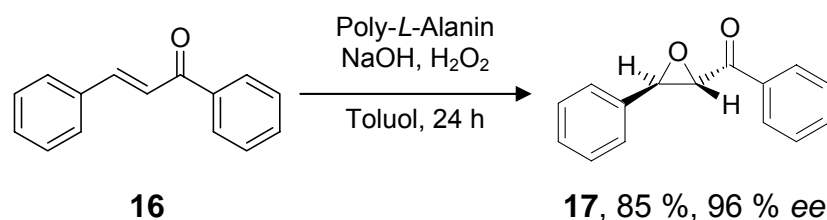


Abbildung 11 Monodeaza PTC nach *Dehmlow*

Gute Enantiomerenüberschüsse konnten durch den Einsatz von katalytischen Mengen eines chiralen PTCs bei der Epoxidierung von *cis*-Enonen, speziell von Vitamin-K₃ (**12**), bisher noch nicht erreicht werden.

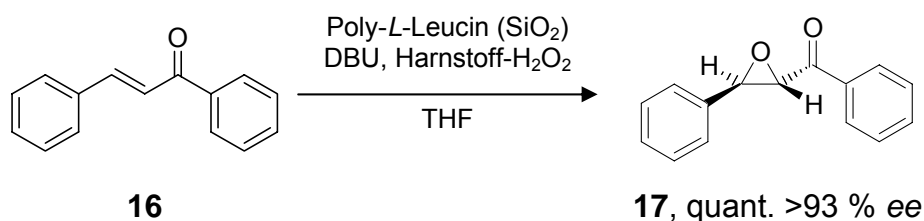
3.1.5 Weitere Methoden

Mit dem Einsatz von peptidbasierten Katalysatoren zur Enonepoxidierung konnten zum Teil beachtliche Erfolge erzielt werden. Die Umsetzung von *trans*-Chalkon (**16**) unter *Weitz-Scheffer* Bedingungen mit einem Poly-*L*-Alaninpeptid wurde erstmals von Juliá und *Colonna* beschrieben und erbrachte gute Ausbeuten und Enantioselektivitäten bis zu 96 % (Schema 17).^[37]



Schema 17 Polyaminosäure katalysierte Epoxidierung von *trans*-Chalkon (**16**)

In der Grenzfläche zwischen den beiden Lösungsmitteln Wasser und Toluol wird die Polyaminosäure als eigene Phase angesehen. Eine Weiterentwicklung dieser dreiphasigen und sehr langsamen Umsetzung wurde durch von *Roberts* ermöglicht. Er stellte fest, dass in einer Zweiphasenreaktion der Gebrauch von Harnstoff-H₂O₂ mit DBU als Base in THF und der Polyaminosäure zu einer raschen Epoxidierung (30 min) mit hoher asymmetrischer Induktion führte.^[38] Durch die Festphasenanbindung der Polyaminosäure an Polystyrolharz^[39] und insbesondere an Kieselgel^[40] konnten Reaktivität und Katalysatorrecycling nochmals verbessert werden (Schema 18).



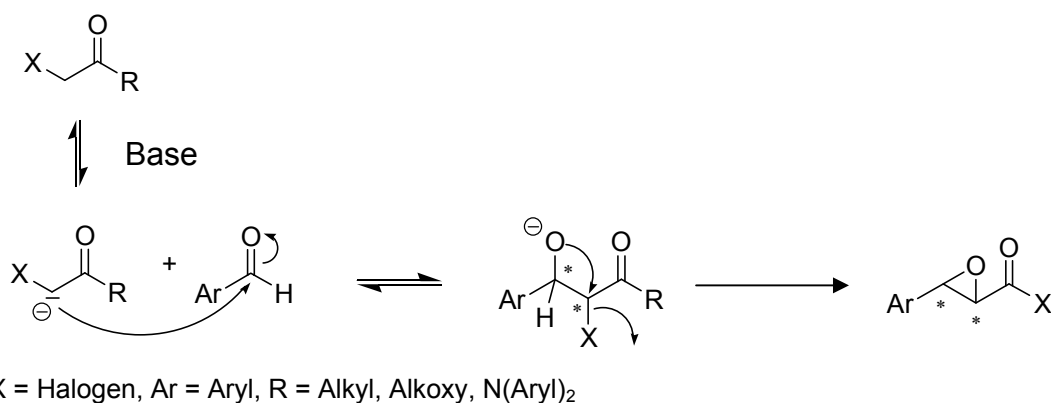
Schema 18 Festphasengebundenes Poly-*L*-Leucin zur Epoxidierung von *trans*-Chalkon (**16**)

Kürzlich konnte *Militzer* die Reaktionsgeschwindigkeit der dreiphasigen Reaktion durch den Zusatz eines nicht chiralen Phasentransfer-Cokatalysators in äquimolaren Mengen zur Polyaminosäure beschleunigen. Nach 1.5 Stunden Reaktionszeit konnte **17** in quantitativer Ausbeute und mit 95 % ee erhalten werden.^[41]

Weiterführende mechanistische Untersuchungen wurden von *Berkessel* wie auch von *Kelly* durchgeführt.^[42] Die Anwendungen bleiben bisher auf disubstituierte Enone beschränkt.

3.2 Darzens-Reaktion

Die *Darzens*-Reaktion ist die basenkatalysierte Umsetzung von α -Halogencarbonylverbindungen mit Aldehyden oder Ketonen zur Bildung von α,β -Epoxy-carbonylverbindungen. Zur Synthese der asymmetrischen *Darzens*-Produkte wurden häufig arylsubstituierte Carbonylverbindungen mit zumeist elektronenarmen α -Halogencarbonylverbindungen wie z. B. Estern, Nitrilen und Sulfonen oder auch α -Halogenketonen kondensiert.^[5]



Schema 19 Vereinfachte schematische Darstellung der *Darzens*-Reaktion

Schema 19 zeigt den Mechanismus der Reaktion, bei dem die Base zunächst die α -Halogen-carbonyl-Verbindung deprotoniert und so ein Enolat erzeugt, welches nukleophil am Carbonylkohlenstoff des Aldehyds angreift. Bei der anschließenden intramolekularen S_N2 -Reaktion des Alkoholatanions am α -Kohlenstoffatom wird unter Freisetzung des Halogenids der Epoxidring geformt.

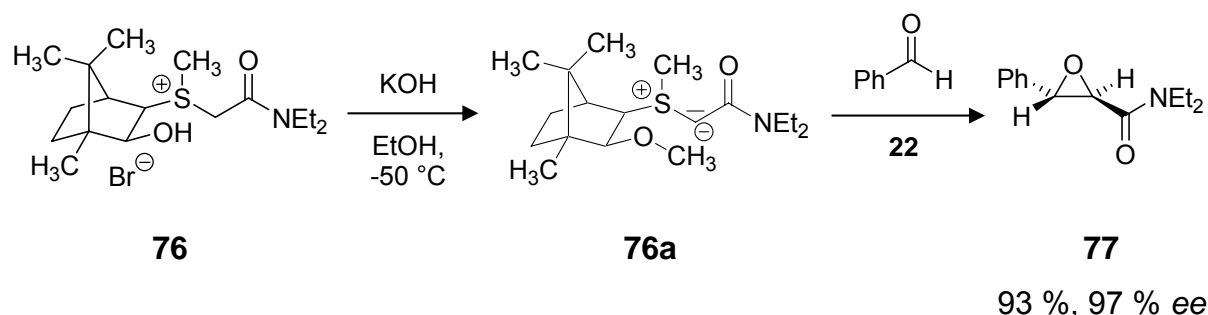
Da bei dieser Reaktion ebenfalls zwei Stereozentren gleichzeitig aufgebaut werden, galt das Interesse schon früh der Entwicklung einer katalytischen Variante unter gleichzeitiger möglichst vollständiger Stereokontrolle.

3.2.1 Asymmetrische *Darzens*-Reaktion mit chiralen Auxiliaren

Die Verwendung von Sulfonium-, Phosphonium- oder Ammonium-Yliden, umgesetzt mit geeigneten Aldehyden ist eine weitere bekannte Methode zur Erzeugung von Oxiranen. Beispielsweise wurden hoch *trans*-selektive Reaktionen von Ammonium-Yliden mit aromatischen Aldehyden zu Stilbenoxiden von *Jönczyk* und *Kimachi* publiziert.^[43]

Am Prominentesten ist aber die Verwendung von Sulfoniumyliden zur Epoxidsynthese.^[44] Nach der Entwicklung zu einer katalytischen, asymmetrischen Variante zur Stilbenoxidherstellung wurde die Synthese von chiralen 2,3-Epoxyzimzsäureamiden vorangetrieben.^[45] In 1999 publizierte *Hou* und 2002 *Aggarwal* die asymmetrische Synthese von 2,3-Epoxyamiden aus chiralen Sulfoniumyliden unter Phasentransfer-Bedingungen.^[46,47] Das Campher-basierte Salz **76** wurde durch Deprotonierung an der α -aciden Position in das Ylid **76a** überführt. Durch weitere Umsetzung mit Benzaldehyd (**22**) konnte das Epoxyamid **77** nach Abspaltung des Auxiliars bei tiefen

Temperaturen mit kompletter *trans*-Diastereoselektivität und in sehr hohen Enantiomerenüberschüssen von 97 % aufgebaut werden (Schema 20).^[47]



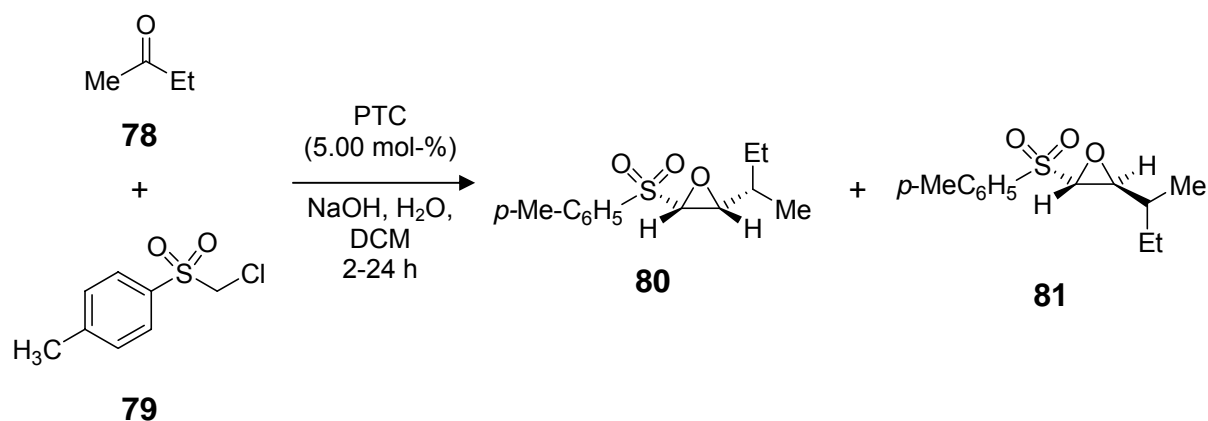
Schema 20 Asymmetrische Synthese des Epoxyamids **77** über das chirale Sulfoniumsalz **76**

Schwefelylide reagieren mit aromatischen Aldehyden bevorzugt zu den *trans*-Isomeren der Epoxide und können generell mit über 90 % Enantiomere Selektivität erhalten werden. Nachteilig ist die Substratlimitierung auf Seiten der Ylid Komponente, da fast ausschließlich nur Diethylamidsulfoniumsalze eingesetzt werden. Darüber hinaus müssen stöchiometrische Mengen Sulfoniumsalz verwendet werden, dessen Herstellung in vier Stufen aus Campher und abschließender Umkristallisation erfolgte.

Andere Auxiliare wurden weniger erfolgreich zur Synthese von Zimtsäureester-epoxiden und Epoxyketonen eingesetzt.^[48,49]

3.2.2 Phasentransfer-katalysierte *Darzens*-Reaktion

Colonna berichtete bereits 1978 über eine asymmetrische Induktion von chiralen Phasentransfer-Katalysatoren in der *Darzens*-Reaktion (Schema 21).^[50]



82: 96 %, *cis/trans* = 1:2.4, racemische Produkte

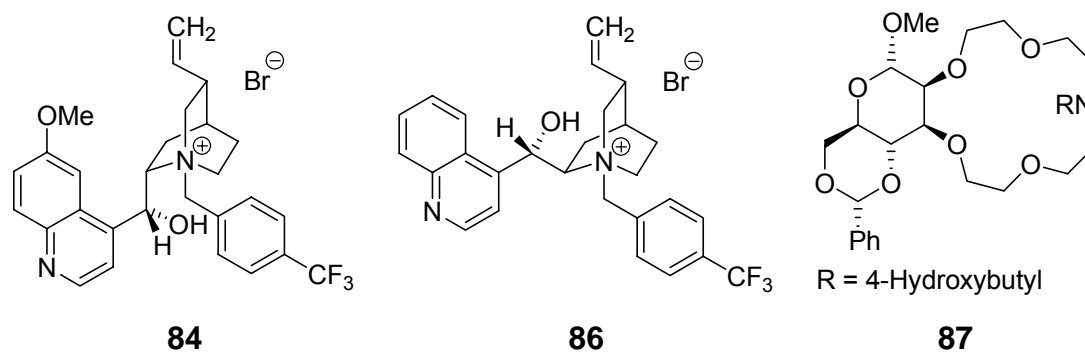
83: 40 %, *cis/trans* = 1:2.1, 23 % ee **80**, 20 % ee **81**



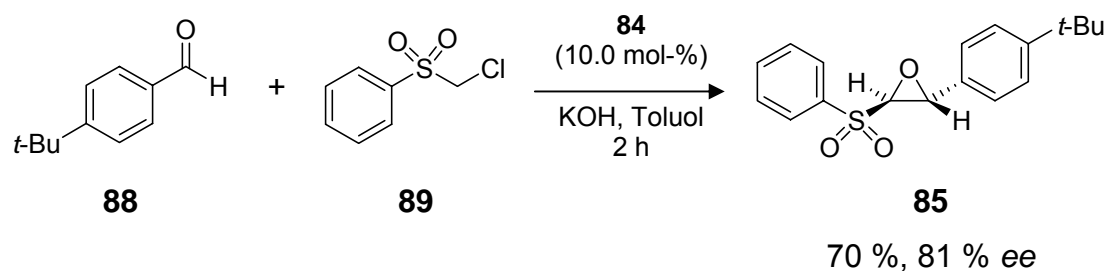
Schema 21 Erste enantioselektive *Darzens*-Reaktion zu Sulfonepoxiden nach *Colonna*

Die Umsetzung von Chloromethylsulfonen mit Ketonen in einem Zweiphasensystem mit dem auf Basis von Ephedrin entwickelten PTCs **82** lieferte in zwei Stunden die Epoxide **80** und **81** in racemischer Form und fast quantitativer Ausbeute. Das festphasengebundene Äquivalent **83** verlängerte die Reaktionszeit auf 24 Stunden bei nur 40 % Ausbeute, doch konnten die diastereomeren Epoxide **80** und **81** in 23 % und 20 % ee erhalten werden.

Durch systematische Studien von *Arai*, *Shioiri* und *Töke* zur Optimierung der Parameter Katalysator, Lösungsmittel und Base konnten weitere Epoxide zugänglich gemacht werden.^[48,51-54] *Arai* und *Shioiri* verwendeten als Basis für den Aufbau der verschiedenen quarternären Ammoniumsalze *Cinchona*-Alkaloide. Durch fortschreitende Optimierung der Katalysatoren ergab sich, dass PTC **84** (Schema 22) mit einer Trifluormethylgruppe in der *para*-Position des Phenylrings beim Aufbau von Sulfonepoxiden **85** die höchste chirale Induktion lieferte (Schema 23).

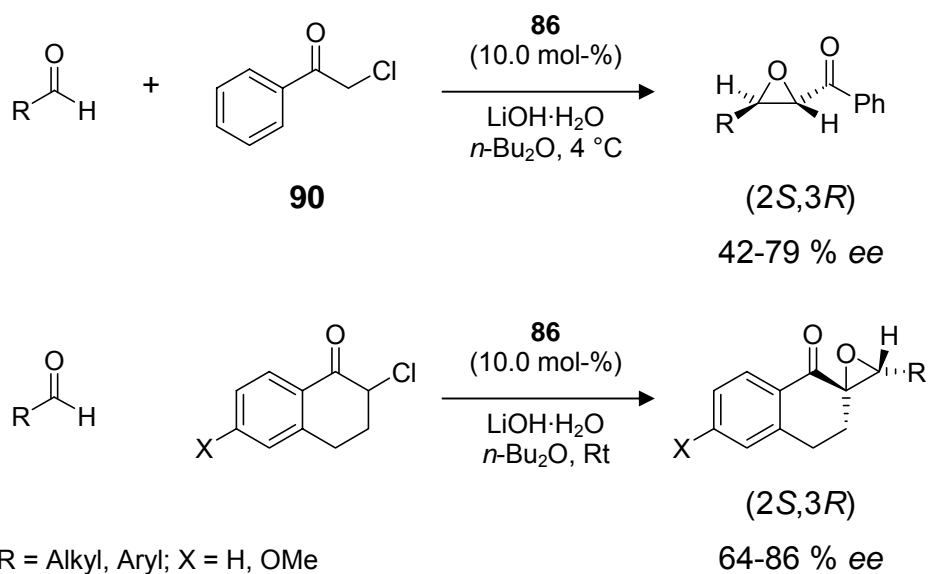


Schema 22 Strukturen verschiedener PTCs

Schema 23 Asymmetrische *Darzens*-Reaktion zu Sulfonepoxiden nach *Arai*

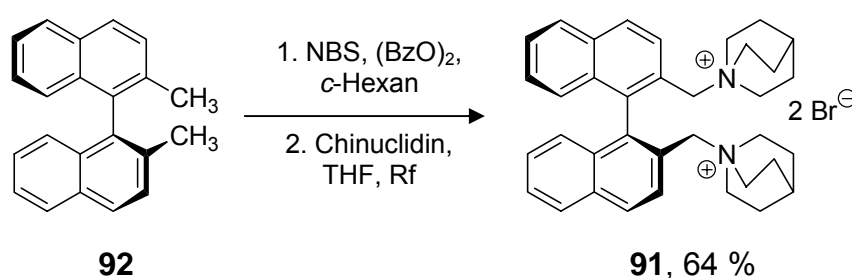
Die Reaktion von **88** mit **89** vermittelt durch 10.0 mol-% PTC **84** in Toluol lieferte selektiv das *trans*-Diastereomer **85** in 70 % Ausbeute und 81 % ee.

Als Substrate wurden weiterhin aromatische und aliphatische Aldehyde verwendet und deren Umsetzung mit Phenacylchlorid **90** oder einem Tetralonderivat zu *trans*-Chalkon- und Tetralonderivaten untersucht, wobei auch hier immer selektiv die *trans*-Diastereomere erhalten wurden (Schema 24).^[29,48,51,52,55]

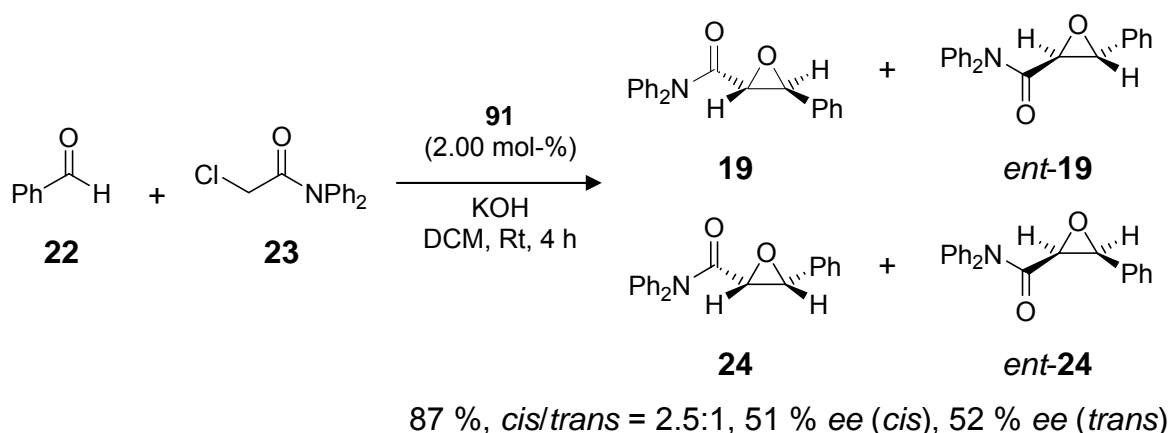
Schema 24 Asymmetrische *Darzens*-Reaktion zu Enonepoxiden

Der Cinchonin-PTC **86** (Schema 22, Seite 27) konnte bei beiden Testsystemen gute Enantioselektivitäten erzielen, wobei das (2*S*,3*R*)-Enantiomer im Überschuss gebildet wurde. Anspruchsvollere Substrate wie die Epoxide der Zimtsäureester, -amide und -nitrile konnten bisher nur diastereoselektiv und nicht enantioselektiv von *Arai* und *Shioiri* aufgebaut werden.^[56]

Arai konnte dieses Problem für die asymmetrische Synthese von Zimtsäureamidepoxiden durch die Verwendung eines neuen chiralen PTCs lösen.^[57] Das zweifache Salz **91** ist durch Quarternisierung von Chinuclidin mit dem auf (S)-BINOL basierenden Dimethylbinaphthyl **92** leicht zugänglich (Schema 25).



Schema 25 Katalysator für die asymmetrische *Darzens*-Reaktion von *Arai*



Schema 26 Enantioselektive *Darzens*-Reaktion zu Zimtsäureamidepoxiden nach *Arai*

Das Substratspektrum ist limitiert auf die Umsetzung von aromatischen Aldehyden mit dem α -Halogendiphenylamid **23**. Bei der in Schema 26 gezeigten Reaktion konnten beide Diastereomere mit 51 bzw. 52 % *ee* in guten Ausbeuten erhalten werden. Mit am Aromaten substituierten Aldehyden konnten sogar noch bessere Gesamtselektivitäten erzielt werden, wobei tiefe Temperaturen und lange Reaktionszeiten in Kauf genommen werden mussten. Das beste Resultat erzielte *ortho*-Methylbenzaldehyd mit $\text{RbOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ als Base nach fünf Tagen bei -30°C . Die Enantiomerenüberschüsse lagen bei 64 % für das *cis*- und bei 70 % für das *trans*-

Diastereomer. Die vorgestellten Methoden zeigen, dass es einige Möglichkeiten gibt, strukturell unterschiedliche Epoxide über die *Darzens*-Reaktion aufzubauen. Ein enantioselektiver Phasentransfer-vermittelter Zugang zu Zimtsäureesterepoxiden im Gegensatz zu den Amiden wurde bislang noch nicht realisiert.

3.3 Methoden zur Beschleunigung von organischen Reaktionen

In diesem Kapitel werden nach einer kurzen Einführung in Mikroemulsionen die wichtigsten Parameter zur Beschreibung einer Mikroemulsion definiert, gefolgt von einer Übersicht über das Phasenverhalten von ternären Systemen. Die Anwendung von Mikroemulsionen in der organischen Synthese sowie weitere Beispiele zur Reaktionsbeschleunigung werden gezeigt.

3.3.1 Definition von Mikroemulsionen

Mikroemulsionen sind makroskopisch betrachtet einphasige und thermodynamisch stabile Lösungen, die aus mindestens zwei nicht miteinander mischbaren Komponenten Wasser (A) und Öl (Lösungsmittel) (B) sowie einer amphiphilen Komponente (C) bestehen. Amphiphile Moleküle sind prinzipiell so aufgebaut, dass sie aus einem hydrophilen und hydrophoben Teil bestehen und eine wichtige Stoffklasse mit dieser Eigenschaft sind die Tenside. Die thermodynamische Stabilität von Mikroemulsionen ist auf die Adsorption des Tensids in der Grenzfläche zwischen Wasser und Öl zurückzuführen. Dadurch erniedrigt sich die Grenzflächenspannung so stark, dass die zur Ausbildung nötige Grenzflächenenergie aufgebracht werden kann. Dabei kommt es in Abhängigkeit von Druck, Temperatur, Zusammensetzung der Mischung und der molekularen Struktur des Tensids zur Ausbildung verschiedenartiger und unterschiedlich großer Mikrostrukturen. Diese reichen von Öltröpfchen, dispergiert in einer Wasserphase, über bikontinuierliche Netzwerke von Wasser und Öl bis zu in einer Ölphase dispergierten Wassertröpfchen. Die Mikrostrukturgröße kann dabei zwischen 1 bis 100 nm variieren.

Emulsionen haben im Vergleich dazu eine größere Tröpfchengröße. Sie werden durch kräftiges Vermischen der Inhaltsstoffe erzeugt und bleiben im Gegensatz zur Mikroemulsion nicht stabil, sobald die Vermischung aufhört.

3.3.1.1 *Verwendete Parameter*

Es ist sinnvoll, einige Parameter zur Zusammensetzung der Mikroemulsionsysteme einzuführen. Bei einem konstanten Druck müssen in einem ternären System bestehend aus Wasser (A), Öl (B) und Tensid (C) zwei Parameter charakterisiert werden. Der Massenbruch der Öl in Öl/Wasser Mischung (α) ist gegeben durch

$$\alpha = \frac{m_B}{m_A + m_B} \quad (3.1)$$

und der Tensidmassenbruch (γ) aller Komponenten in der Mischung ist

$$\gamma = \frac{\sum m_{C,i}}{m_A + m_B + \sum m_{C,i}} \quad (3.2)$$

Bei bekannter Dichte der Komponenten wird der Volumenbruch der Öl in Öl/Wasser Mischung (ϕ) wie folgt angegeben:

$$\phi = \frac{m_B/\rho_B}{m_A/\rho_A + m_B/\rho_B} \quad (3.3)$$

Wenn zusätzliche Komponenten hinzugefügt werden, muss ein weiterer Parameter definiert werden. Werden die Tenside (C) und (D) in der Mischung verwendet, ist der Massenbruch (δ) des Tensids (D) aufgeführt durch:

$$\delta = \frac{m_D}{m_C + m_D} \quad (3.4)$$

3.3.1.2 *Phasenverhalten von ternären Systemen*

Das Phasenverhalten von ternären und *pseudo*-ternären Systemen wird üblicherweise in der Form von T- γ Phasendiagrammen bei einem konstantem Volumenbruch ϕ von Öl zu Öl plus Wasser untersucht. Dieses Phasendiagramm ist ein repräsentativer Schnitt durch das entsprechende Phasenprisma, in dem das komplexe Phasenverhalten bei konstantem Druck als Funktion der Zusammensetzung und der Temperatur beschrieben wird. In Abbildung 12 wird ein solcher T- γ -Schnitt bei konstantem ϕ schematisch dargestellt.^[58]

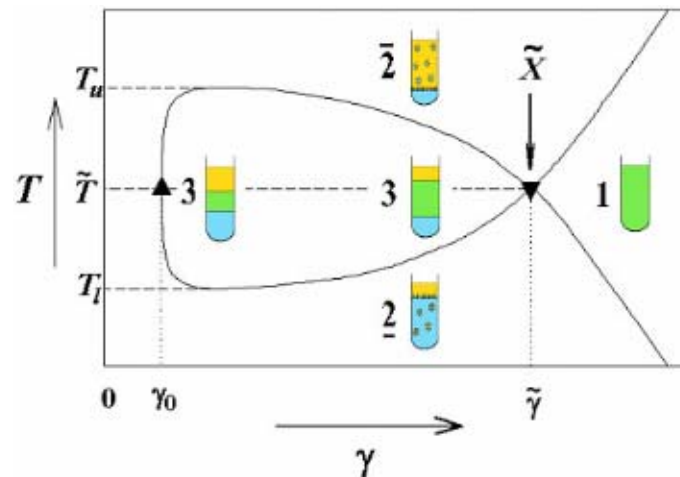


Abbildung 12 Schematischer $T(\gamma)$ -Schnitt des Systems Wasser-Öl-Tensid bei konstantem α

Darin wird ein Überblick über die auftretenden Phasen durch Veränderung der Temperatur und Zusammensetzung gegeben. Bei niedrigen Tensidmassenbrüchen ist alles Tensid monomer (ohne Ausbildung von Mikrostrukturen) in Wasser und Öl gelöst, so dass man ein einfaches Zweiphasengebiet 2 vorfindet. Erhöht man nun den Tensidmassenbruch γ über γ_0 hinaus, kommt es zur Ausbildung von Mikrostrukturen, wobei bei tiefen Temperaturen ein $\underline{2}$ -Phasengebiet vorliegt. Bei einem $\underline{2}$ -Phasengebiet besteht die untere Phase aus einer öl-in-wasser Mikroemulsion, welche im Gleichgewicht mit einer Überschussphase Öl vorliegt. Erhöht man die Temperatur, so findet man ein Dreiphasengebiet 3, in dem als mittlere Phase eine bikontinuierliche Mikroemulsion entsteht. Diese ist im Gleichgewicht mit einer Überschussphase Wasser (unten) und einer Überschussphase Öl (oben). Weitere Erhöhung der Temperatur führt in ein weiteres Zweiphasengebiet $\bar{2}$, das definiert ist durch eine wasser-in-öl Mikroemulsion als obere Phase, die im Gleichgewicht mit einer unteren Wasser Exzessphase vorliegt. Bei höheren Tensidmengen liegt allerdings ein ausgedehntes Einphasengebiet vor, bei dem Wasser und Öl komplett vom Tensid solubilisiert sind. Die Lage des \tilde{x} -Punktes ist ein geeignetes Maß, um die Effizienz eines Mikroemulsionssystems beurteilen zu können. Er gibt den minimalen Tensidmassenbruch $\tilde{\gamma}$ an, der bei der Temperatur \tilde{T} benötigt wird, um die vorgegebenen Mengen Öl und Wasser vollständig zu solubilisieren. Je geringer $\tilde{\gamma}$ ist, desto effizienter ist das Tensid.

Die für den Aufbau von Mikroemulsionen verwendeten Tenside sind nicht-ionischer, kationischer oder anionischer Natur. Fast alle Tenside besitzen als hydrophoben Teil eine Alkylkette, während der hydrophile Teil nicht-ionisch oder ionisch ist. Häufig

werden in technischen Anwendungen nicht-ionische Tenside der allgemeinen Struktur Polyethylenglycolalkylether (C_iE_j) benutzt. Der Index i beschreibt die Länge der Alkylkette, während j die Anzahl der Ethylenglycoleinheiten wiedergibt. Exemplarisch ist die Struktur von $C_{10}E_8$ **93** in Abbildung 13 dargestellt.

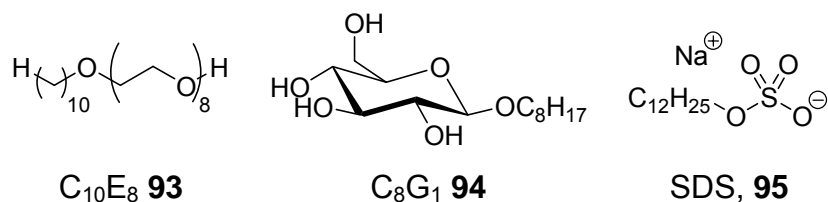
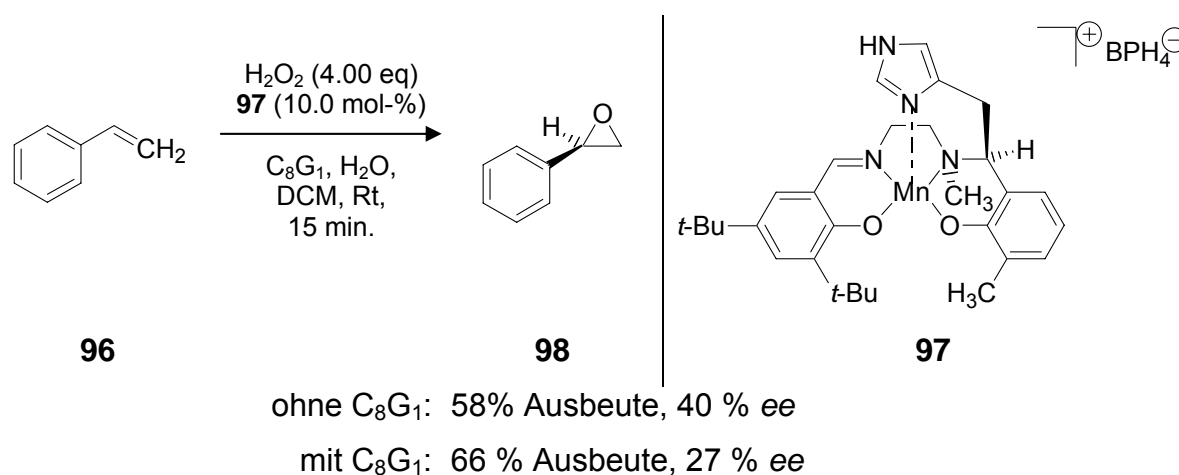


Abbildung 13 Beispiele von Strukturen zweier nicht-ionischer Tenside und eines anionischen Tensids

Andere, nicht ionische Tenside sind n -Alkylglycoside und ein Beispiel dafür ist ebenfalls in Abbildung 13 gezeigt. Zuckertenside haben die allgemeine Struktur C_mG_n , wobei m die Anzahl der Kohlenstoffatome und n die Anzahl der Zuckereinheiten beschreibt. Durch ihren hohen Anteil an Hydroxylgruppen sind diese Tenside recht hydrophil. Noch hydrophiler sind anionische Tenside wie Natriumdodecylsulfat SDS **95** (Abbildung 13).

3.3.2 Methoden zur Reaktionsbeschleunigung von Epoxidierungen

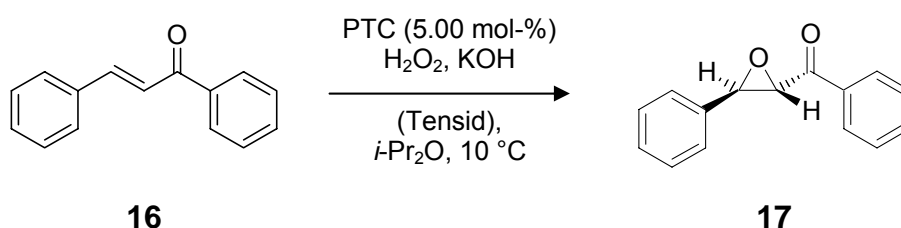
Einige Beispiele sind bekannt, bei denen einfache organische Transformationen in einem Mikroemulsionsmedium durchgeführt wurden: z.B. die Oxidierung verschiedener hydrophober Substrate von *Caron*, die Alkylierung von Phenol oder nukleophile Substitutionsreaktionen.^[59] Des Weiteren wurden Reaktionen in diesem Medium mit zusätzlichen Phasentransfer-Katalysatoren kombiniert, um erhöhte Reaktionsgeschwindigkeiten zu erhalten.^[60] Eine enantioselektive Olefinepoxidierung wurde von *Strey* und *Berkessel* vorgestellt. Ein Vergleich zwischen zweiphasiger und Mikroemulsionsreaktion zeigte, dass die Epoxidierung von Styrol (**96**) beschleunigt wurde, aber weniger enantioselektiv ablief (Schema 27).



Schema 27 Epoxidierung von Styrol (**96**) in einer Mikroemulsion

Bei den bisher vorgestellten Methoden zur Epoxidierung von Enonen war es notwendig bei tiefen Temperaturen zu arbeiten und dadurch lange Reaktionszeiten in Kauf zu nehmen. Diesen Nachteil konnten *Jew* und *Park* durch ihre Arbeit zur Erhöhung der Enantioselektivität bei 2,4-Diarylenonen durch den Zusatz (meist 5.00 mol%) von technischen Tensiden umgehen.^[61] Verschiedene technische Tenside wurden getestet und die besten Ergebnisse mit Span 20, einem Polyoxyethylen-sorbitatmonolaureat, erhalten. Dadurch verringerte die Reaktionszeit von 48 auf vier Stunden deutlich (Tabelle 7). Eine verkürzte Umsatzdauer unterdrückte die Hintergrundreaktion und *trans*-Chalkon (**16**) konnte mit exzellenten Enantiomerenüberschüssen von über 99 % durch den dimeren PTC **99** (Abbildung 14) epoxidiert werden.

Tabelle 7 Epoxidierung von *trans*-Chalkon mit *Cinchona*-Alkaloid PTCs und Tensiden



| Eintrag | PTC | Tensid | Zeit [h] | Ausbeute [%] | ee [%] |
|---------|------------|---------|----------|--------------|--------|
| 1 | 100 | - | 56 | 65 | - |
| 2 | 99 | - | 48 | 85 | 48 |
| 3 | 99 | Span 20 | 4 | 95 | > 99 |

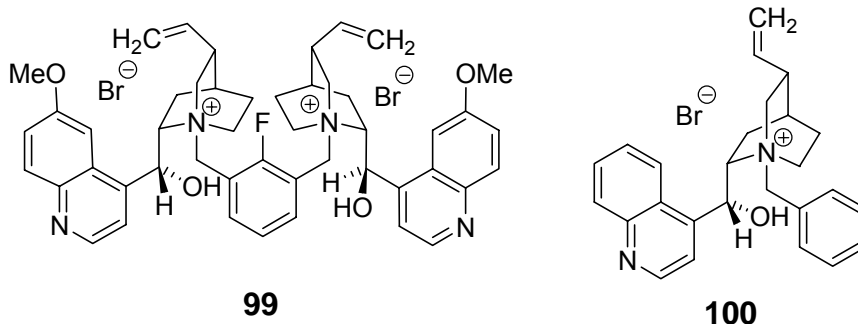
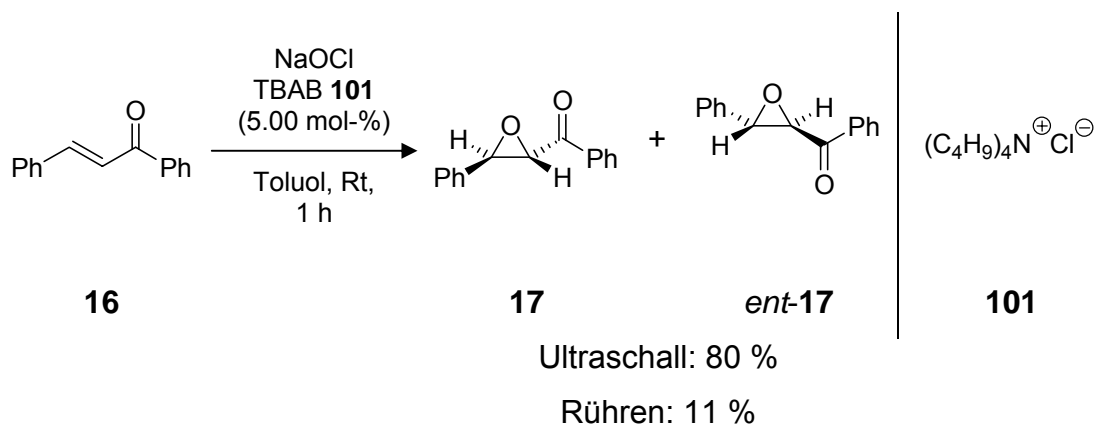


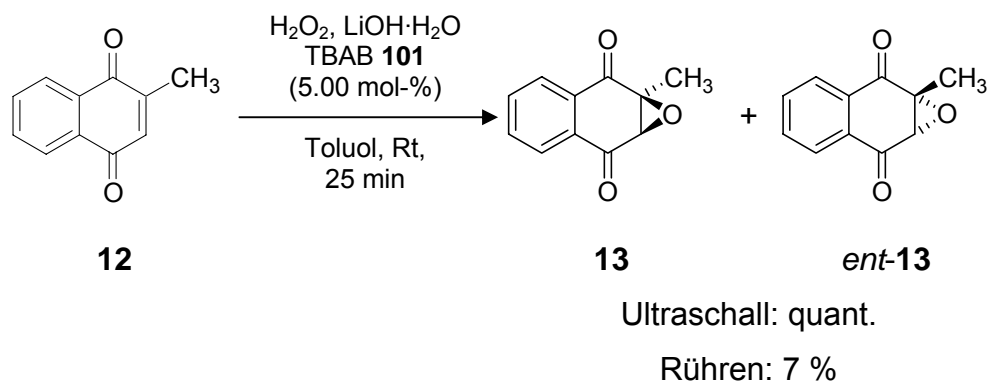
Abbildung 14 Ein monomerer und ein dimerer Phasentransfer-Katalysatoren nach Jew und Park

Durch die gewählte Kombination von Tensid und dimeren PTC konnten verschiedene 2,4-Diarylenone mit Enantioselektivitäten bis 99 % ee umgesetzt werden. Monomere PTCs (**100**, Abbildung 14), ebenso wie aliphatisch substituierte Enone führten zu keiner oder niedrigen Enantioselektivitäten.

Eine erhöhte Reaktionsgeschwindigkeit bei Phasentransfer-katalysierten Enonepoxidierungen erzielte Maruoka kürzlich durch die Verwendung von Ultraschall.^[62] Sowohl *trans*-Chalkon (**15**) als auch Vitamin-K₃ (**12**) ließen sich in Toluol mit 5.00 mol-% Tetrabutylammoniumbromid (TBAB **101**) und Wasserstoffperoxid bzw. Natriumhypochlorit als Oxidationsmittel nach kurzer Reaktionsdauer mit wesentlich höherer Ausbeute umsetzen (Schema 28 und Schema 29).



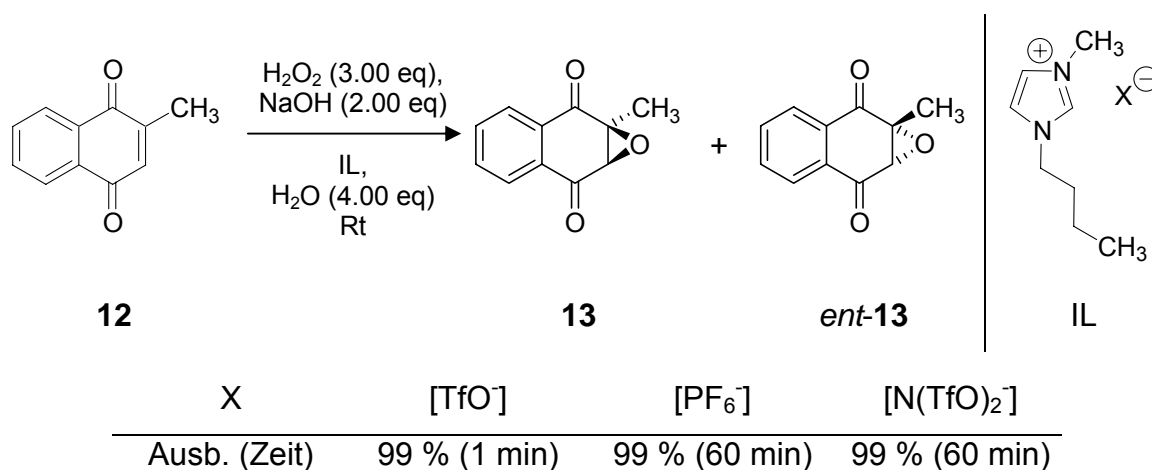
Schema 28 Epoxidierung von *trans*-Chalkon (**16**) unter Ultraschallbestrahlung



Schema 29 Epoxidierung von Vitamin-K₃ (**12**) unter Ultraschallbestrahlung

Unter Ultraschallbestrahlung konnten bei der Umsetzung von *trans*-Chalkon (**16**) 80 % Ausbeute erreicht werden, ohne nur 11 %. Bei der Umsetzung von Vitamin-K₃ (**12**) wurden 93 % mehr Ausbeute durch die Verwendung von Ultraschall erhalten. Über den Einsatz chiraler Phasentransfer-Katalysatoren in diesen beiden Reaktionen wurde nicht berichtet.

Der Austausch von klassischen Lösungsmitteln gegen Ionische Flüssigkeiten (IL) als Reaktionsmedium führte ebenfalls zu einer sehr effizienten und vollständigen Umsetzung von cyclischen Enonen in die Epoxide. Hier beispielhaft für Vitamin-K₃ (**12**) dargestellt, zeigten *Bortolini* und *Conte* 2003, dass abhängig von der Wahl des Gegenions der IL das Epoxid *rac-13* innerhalb einer Minute erhalten werden kann (Schema 30).^[63]



Schema 30 Epoxidierung von Vitmain-K₃ (**12**) in Ionischen Flüssigkeiten

Eine fast quantitative Isolierung des Epoxids *rac-13* aus dem Reaktionsmedium wurde durch Extraktion mit überkritischem Kohlenstoffdioxid erreicht. Die Ionische Flüssigkeit konnte anschließend wieder verwendet werden.

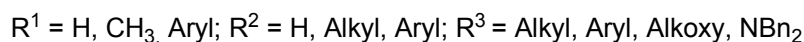
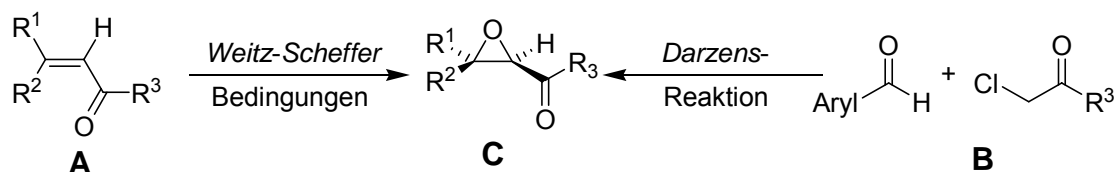
4 Motivation und Konzeption

4.1 Allgemeine Aufgabenstellung

Ziel dieser Arbeit war es, einfach und effizient enantiomerenangereicherte α,β -Epoxy-carbonylverbindungen zugänglich zu machen. Dabei sollte die Epoxidbildung und damit der stereogene Schritt über phasentransfer-vermittelte Reaktionen durchgeführt werden. Als Grundstruktur für die Katalysatoren war geplant, *Cinchona*-Alkaloide zu verwenden. Des Weiteren sollte eine neue Methodik etabliert werden, um Epoxidierungen in einer Mikroemulsion als Medium durchzuführen.

4.2 Motivation

Zur nicht racemischen Darstellung von Enonepoxiden mittels Phasentransfer-Katalyse existieren zwei unterschiedliche Ansätze (Schema 31).^[5] Zum einen ermöglicht die Oxidation der Enonvorstufe **A** unter *Weitz-Scheffer* Bedingungen und zum anderen die *Darzens*-Reaktion einen asymmetrischen Aufbau des Epoxids **C**.



Schema 31 Ausgewählte Syntheserouten zu α,β -Epoxy-carbonylverbindungen von Typ C

Chirale Epoxidverbindungen vom Typ **C** (Abbildung 15) sind wertvolle Intermediate zur Synthese von Arzneimitteln.^[10,64] So ist man z. B. bei der momentanen chemischen Produktion von **102**, einem Schlüsselschritt bei der Synthese des Calcium Antagonisten Diltiazim^[65], auf die kinetische Spaltung des Racemats durch eine lipase-katalysierte asymmetrische Hydrolyse angewiesen. Der Nachteil der Methode liegt neben der niedrigen Ausbeute von 42 % bei den durch das andere Enantiomer anfallenden hohen Abfallmengen.^[9]

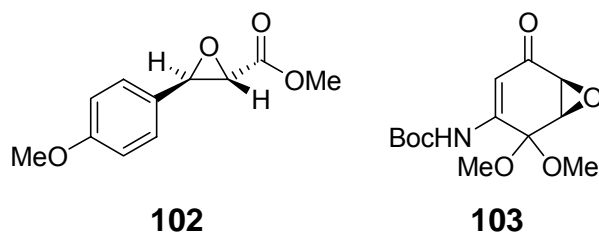


Abbildung 15 Pharmazeutisch interessante Epoxidintermediate **102** und **103**

Aus diesem Grunde ist eine katalytische und hoch enantioselective Synthese von Epoxiden der Zimtsäure- und Naphthochinonderivate (exemplarisch **102** und **103**, Abbildung 15) sehr wünschenswert und stellt die Herausforderung dieser Arbeit dar. Bisher konnten Katalysen unter *Weitz-Scheffer*-Bedingungen nur zum *trans*-Epoxid **17** hoch enantioselectiv ($> 90\%$ ee) ermöglicht werden (3.1.4.1, Seite 17).^[31-33] Die asymmetrische Synthese anderer Enone wurde auf diesem Wege für das cyclische Naphthoquinonepoxid (**13**) bisher mit 34 % ee und im besten Fall für Cyclohexanonepoxid **104** mit 63 % ee realisiert.^[35,66]

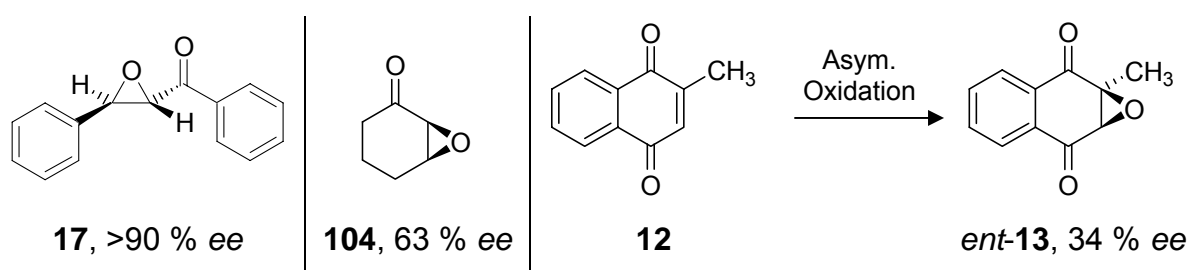


Abbildung 16 Interessante Epoxide

Somit stellt das kommerziell erhältliche Vitamin-K₃ (**12**) ein herausforderndes Substrat und Maß für die Katalysatorleistung dar, dessen hoch enantioselective Epoxidierung zu Produkt *ent-13* unter Verwendung von neuen, synthetisch leicht zugänglichen Phasentransfer-Katalysatoren angedacht ist.

Typisch für Epoxidierungen unter *Weitz-Scheffer* Bedingungen sind lange Reaktionszeiten im Stundenbereich, da bedingt durch die kleine Grenzfläche zwischen den Phasen der Phasentransfer-vermittelte Ionenaustausch nur langsam stattfindet. Interessant wäre es eine Methode zu finden, den Phasentransfer durch Erweiterung der Grenzfläche zu verstärken, um somit die Reaktionszeit unter gleichen Bedingungen reduzieren zu können. Zur Realisierung sollten Mikroemulsionen verwendet werden, die eine extrem große Grenzfläche zwischen den Phasen bieten.

Ein Aufbau von Epoxiden der entsprechenden Zimtsäurederivate durch eine asymmetrische Epoxidierung unter *Weitz-Scheffer* Bedingungen ist bisher nicht literaturbekannt. Einen alternativen Weg über eine *Darzens*-Reaktion zur Darstellung dieser Epoxide (z. B.: **19**, Abbildung 17) nutzte *Arai* und konnte zeigen, dass am Aromaten substituierte Aldehyde mit einer Enantioselektivität von bis zu 70 % unter optimierten Reaktionsbedingungen umgesetzt wurden (3.2.2, Seite 26).^[57]

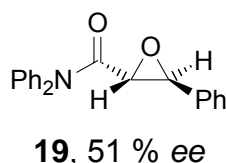


Abbildung 17 Struktur des Epoxids **19**

Deswegen wäre es attraktiv, das Potential der zu entwickelnden Phasentransfer-Katalysatoren beim Aufbau dieser Substratklasse durch eine asymmetrische *Darzens*-Reaktion demonstrieren zu können.

4.3 Konzeption

4.3.1 Aufbau neuer Phasentransfer-Katalysatoren

Als Grundgerüst für den Aufbau neuer PTCs wurden *Cinchona*-Alkaloide – im speziellen Chinin (**1**) und Chinidin (**2**) ausgewählt (3.1.4, Seite 16). Ihre Attraktivität kommt daher, dass sie verschiedene Voraussetzungen erfüllen: kommerziell erhältlich, preisgünstig, stabil, leicht zurückgewinnbar und ihre Struktur kann gut modifiziert werden.

Corey und *Lygo* haben gezeigt, dass bei der Epoxidierung von *trans*-Chalkon (**16**) durch die Verwendung von *Cinchona*-Alkaloid basierenden Phasentransfer-Katalysatoren der dritten Generation hohe Enantioselektivitäten erhalten wurden (3.1.4.1, Seite 17).^[31-33] Hingegen wurde bisher der Zusammenhang zwischen Katalysatorstruktur und Enantioselektivität in der Katalyse von Vitamin-K₃ (**12**) nicht systematisch untersucht.

Es sollte in dieser Arbeit überprüft werden, welchen Einfluss die Veränderung der elektronischen und sterischen Situation am Alkaloid auf die asymmetrische Epoxidie-

rung der genannten Substrate hat. Abbildung 18 zeigt die für die Variationen geeigneten Stellen exemplarisch für Chinin (**1**).

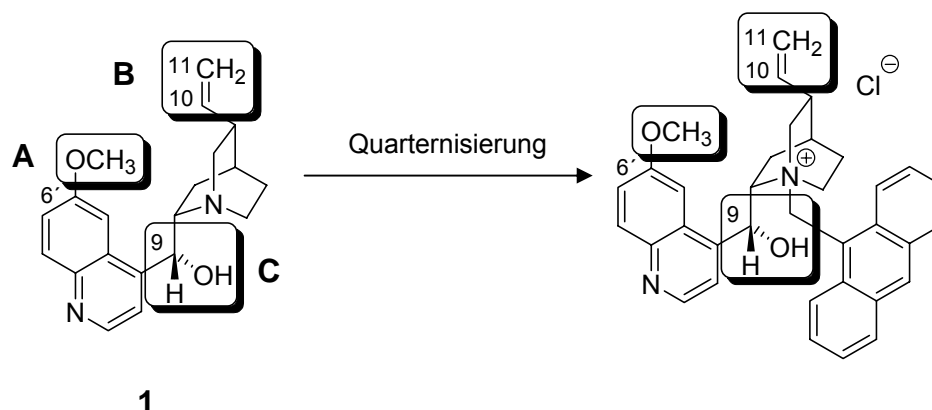


Abbildung 18 Angedachte Variationspositionen am Katalysatorgrundgerüst

Die Positionen **A-C** eignen sich gut zur schnellen Modifikation des Grundgerüsts und ermöglichen den modularen Aufbau der Katalysatoren. Es war beabsichtigt, den Methylether an Position C-6' (**A**) im Chinolinring sowohl in einen Alkohol als auch in andere Ether zu transformieren. Ein erhöhter sterischer Anspruch im Katalysator sollte durch die Hydrierung der vinyllischen Doppelbindung an C-10,11 (**B**) als auch durch die Schützung des Alkohols an C-9 (**C**) als Ether geschaffen werden.

Alle Modifikationen sollten einzeln oder auch in Kombination sowohl an Chinin (**1**) als auch an Chinidin (**2**) durchgeführt werden, um zu einer optimierten Katalysatorstruktur zu gelangen. Da literaturbekannt ist, dass die sperrige 9-Methylanthrylgruppe am quaternären Stickstoffatom zu verbesserten Enantioselektivitäten führte, sollten damit die abschließenden Alkylierungen durchgeführt werden.^[67]

4.3.2 Aufbau der Katalyseexperimente

4.3.2.1 Asymmetrische Weitz-Scheffer Epoxidierungen

Für die Epoxidierungen unter *Weitz-Scheffer* Bedingungen wurden die Substrate gemäß Abbildung 19 ausgewählt, von denen *trans*-Chalkon (**16**) und Vitamin-K₃ (**12**) kommerziell erhältlich sind.

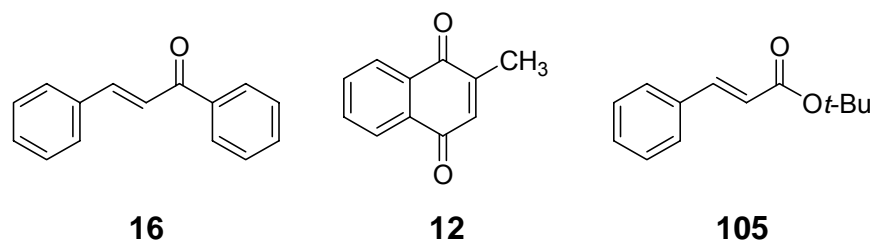


Abbildung 19 Testsubstrate für die asymmetrische Epoxidierung unter *Weitz-Scheffer* Bedingungen

Die neu synthetisierten PTCs sollten, da noch kein hoch enantioselektiver Zugang zu den Vitamin-K₃ Epoxiden bekannt ist, an diesem Substrat optimiert werden.

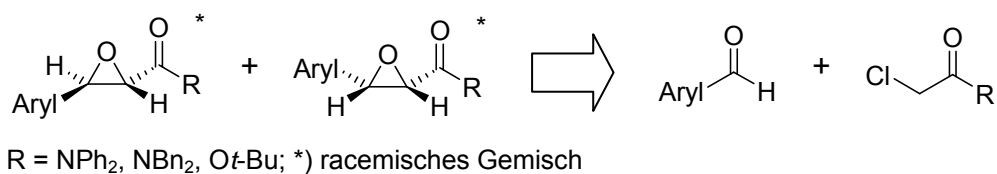
Die Methodik, Epoxidierungen in Mikroemulsionen durchführen zu können, sollte an einem in der Zweiphasenkatalyse etablierten und für Oxidationen leicht zugänglichen System entwickelt und getestet werden. Ein Schwerpunkt wurde auf die Erhöhung der Geschwindigkeit der ablaufenden Reaktion und auf die einfache Isolierung des Produktes aus der Mikroemulsion gelegt.

Als solches Testsystem unter *Weitz-Scheffer* Bedingungen ist *trans*-Chalkon (**16**) geeignet. Die Planung sah vor, die Mikroemulsion bei Raumtemperatur oder unter leichter Kühlung durch nicht-ionische Tenside einzustellen. Zur Oxidation sollte das billige, leicht zugängliche und äußerst umweltverträgliche Wasserstoffperoxid verwendet werden. Der Effekt von nicht chiralen als auch von asymmetrischen quaternären Ammoniumsalzen auf die Reaktionsgeschwindigkeit und ggf. auf die Enantioselektivität sollte untersucht werden. Als weitere Tenside sollten chirale nicht ionische *n*-Alkylglycoside eingesetzt werden, um zu überprüfen, ob eine asymmetrische Induktion bewirkt werden kann.

Es war angedacht nach Ausarbeitung der optimalen Bedingungen die Anwendung analog auf die Enone Vitamin-K₃ (**12**) und *trans*-Zimtsäure-*t*-butylester (**105**) auszuweiten. Bei ablaufender Reaktion in der eingestellten Mikroemulsion sollten Reaktionskinetiken bei unterschiedlicher Peroxid- und Basenkonzentrationen gemessen werden. Abschließend sollte ebenfalls überprüft werden, ob chirale Phasentransfer-Katalysatoren enantioselektiv in die Reaktion eingreifen können.

4.3.2.2 *Darzens-Reaktion*

Das Potential, der in dieser Arbeit neu aufgebauten PTCs, sollte beim Aufbau von Epoxiden der Zimtsäurederivate unter Beweis gestellt werden. Die Substratauswahl orientierte sich an dem von *Arai* bisher schon erfolgreich umgesetzten System aus substituierten Benzaldehyden und einem α -Chloramid. Neben den Zimtsäureepoxidamiden sollte versucht werden, den asymmetrischen Zugang zu esteranalogen Derivaten zu realisieren.



Schema 32 Retrosynthetische Betrachtung der *Darzens*-Reaktion

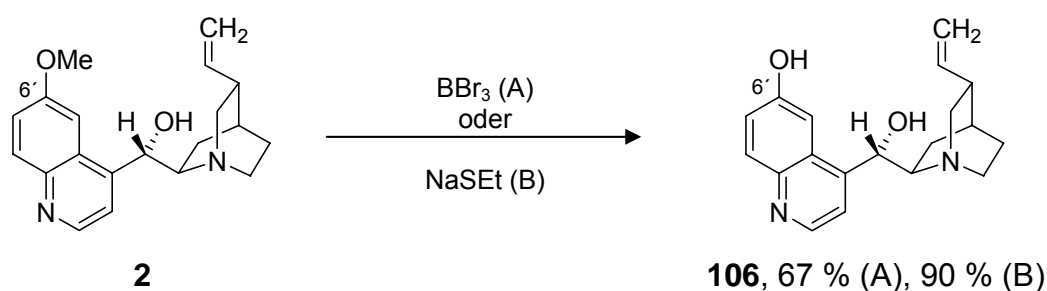
5 Durchführung und Ergebnisse

5.1 Darstellung neuer chiraler Phasentransfer-Katalysatoren

Die Synthesen zu den neuen Phasentransfer-Katalysatoren auf Basis der *Cinchona*-Alkaloide wurden zur Übersicht auf drei Abschnitte verteilt und strukturell verwandte Katalysatoren zusammengefasst.

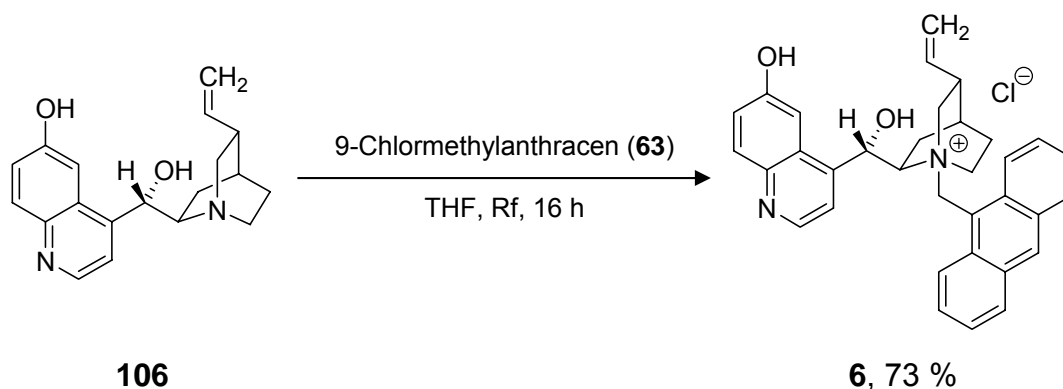
5.1.1 Variation der Katalysatorstruktur an C-6'

Im Fokus dieses Abschnittes stand die Synthese von Phasentransfer-Katalysatoren, deren funktionelle Gruppe am C-6' Atom des Chinolinringes modifiziert wurde. Der Methylether an dieser Position wurde entweder in einen Alkohol oder in einen sterisch anspruchsvolleren Ether umgewandelt. Ausgehend von Chinidin (**2**) erfolgte die Synthese der Verbindung **106** mit einer zusätzlichen Hydroxyfunktionalität an C-6' nach einer Vorschrift von *Small* durch eine elektrophile Demethylierung mit Bortribromid in 67 % Ausbeute (Schema 33). Eine nukleophile Etherspaltung, wie von *Deng* an *Cinchona*-Alkaloiden gezeigt, durch das preiswertere Ethylmercaptan erbrachte eine höhere Ausbeute von 90 %.^[68,69]



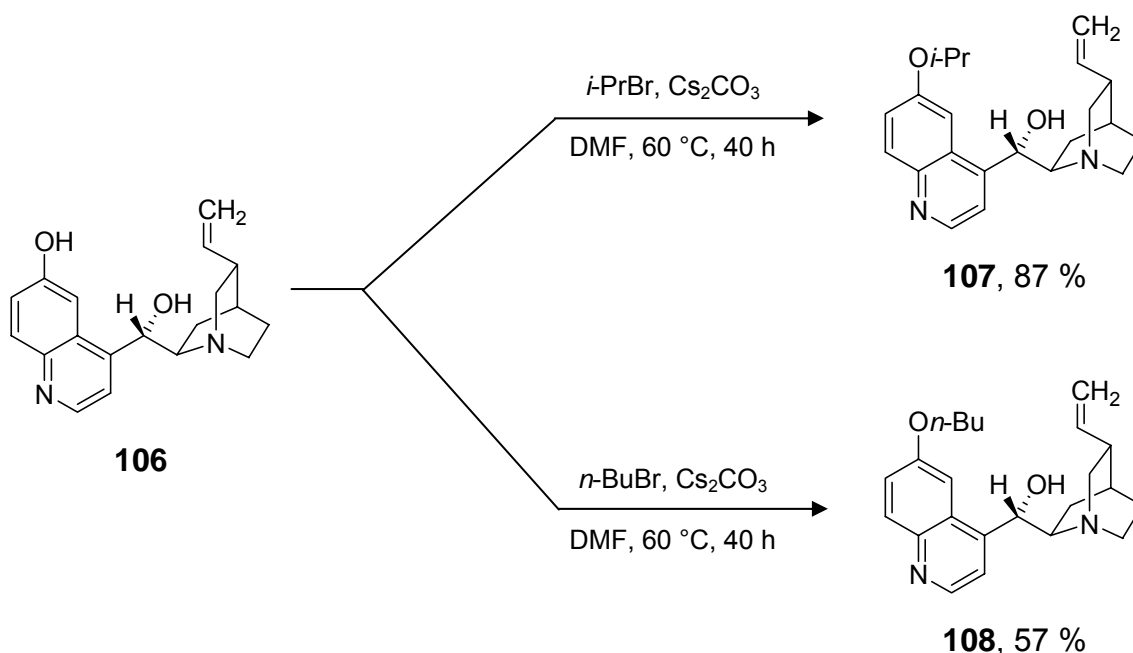
Schema 33 Abspaltung der Methylgruppe an C-6' durch (A): BBr_3 , DCM, 0 °C, 1 h, dann Rt, 16 h und (B): NaSEt, DMF, 110 °C, 16 h.

Anschließend wurde das literaturbekannte Salz **6** in Anlehnung an *Corey* durch Quarternisierung desamins **106** mit 9-Chlormethylantracen (**63**) in siedendem THF hergestellt.^[70, 71] Das gewünschte Produkt **6** fiel in 73 %-iger Ausbeute mit hoher Reinheit aus der Reaktionsmischung aus (Schema 34).



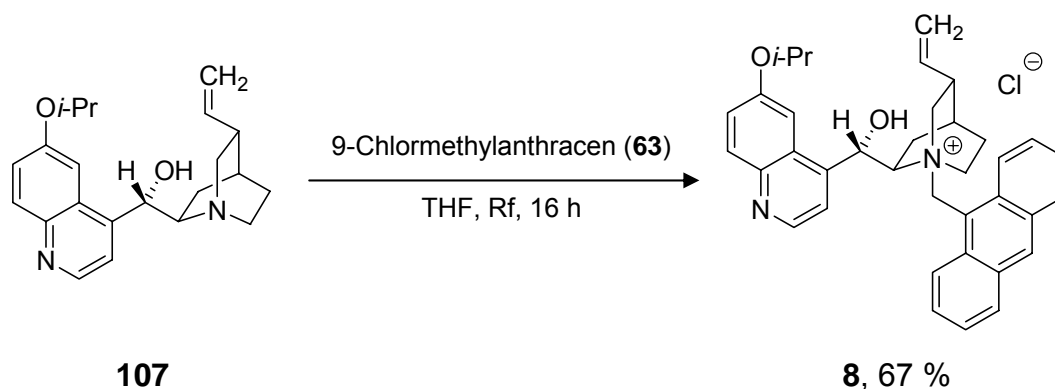
Schema 34 Quarternisierung zum Salz 6

Eine Veretherung des Phenols **106** gelang durch Substitution mit Halogenalkanen nach *Benaglia*^[72] und *Sharpless*^[73]. In DMF und mit Cäsiumcarbonat als Base wurde **106** mit 2-Brompropan in die Verbindung **107** und mit *n*-Brombutan in die Verbindung **108** mit Ausbeuten von 87 % bzw. 57 % überführt (Schema 35). NMR-spektroskopische Untersuchungen durch NOE Experimente belegten eindeutig, dass unter diesen Bedingungen eine Veretherung am Phenol und nicht am sekundären Alkohol stattgefunden hatte.



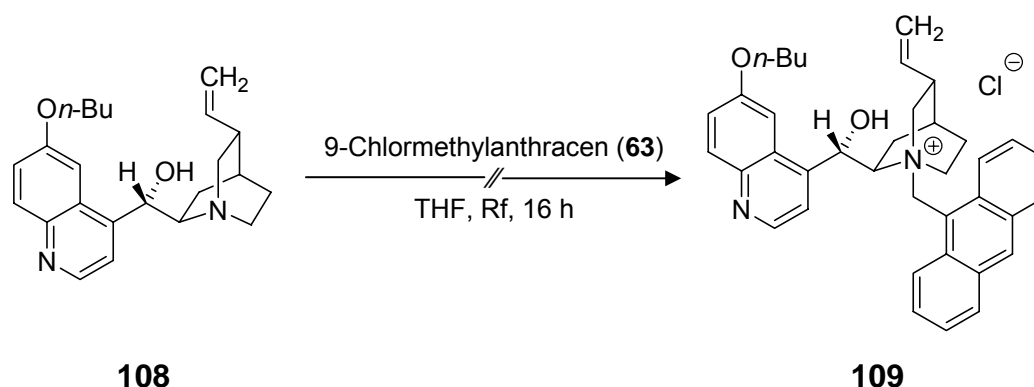
Schema 35 Veretherung des Phenols 106 mit Halogenalkanen

Wie in Schema 36 gezeigt, führte die Umsetzung von **107** mit 9-Chlormethylantracen (**63**) glatt zum Salz **8**, das nach säulenchromatographischer Aufarbeitung sauber in 67 %-iger Ausbeute erhalten werden konnte.



Schema 36 Umsetzung des Ethers **107** zum PTC **8**

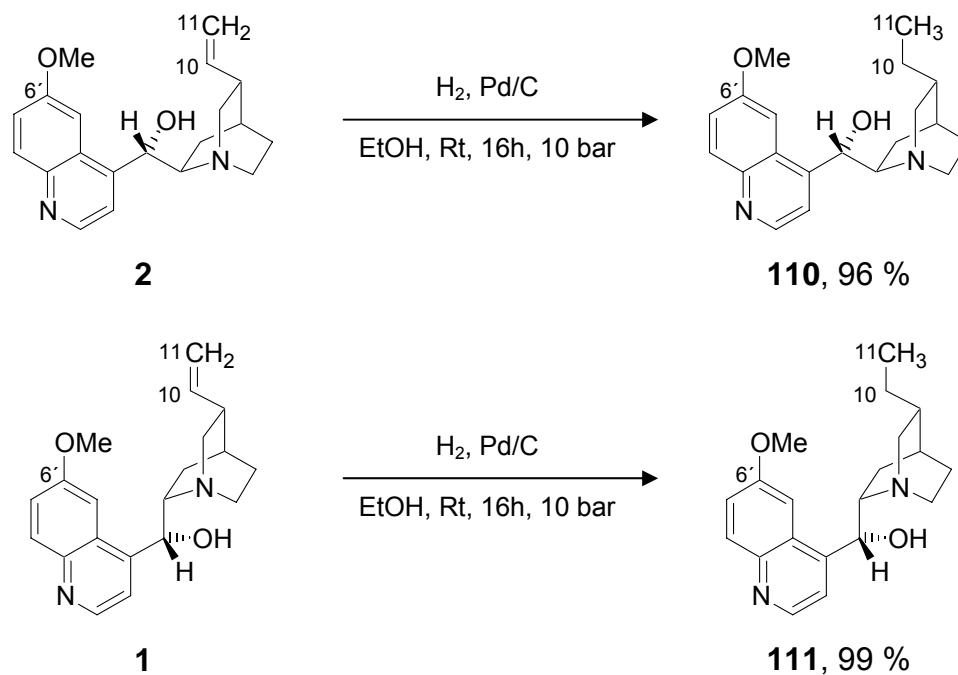
Bei dem Versuch, den Butylether **108** in siedendem THF zu quarternisieren, konnte weder der alkylierte Katalysator **109** detektiert, noch das Edukt **108** reisoliert werden (Schema 37). Aus diesem Grund wurde auf die Einführung weiterer sterisch anspruchsvollerer Substituenten am Phenol abgesehen.



Schema 37 Versuch zur Quarternisierung des alkylierten Phenols **108**

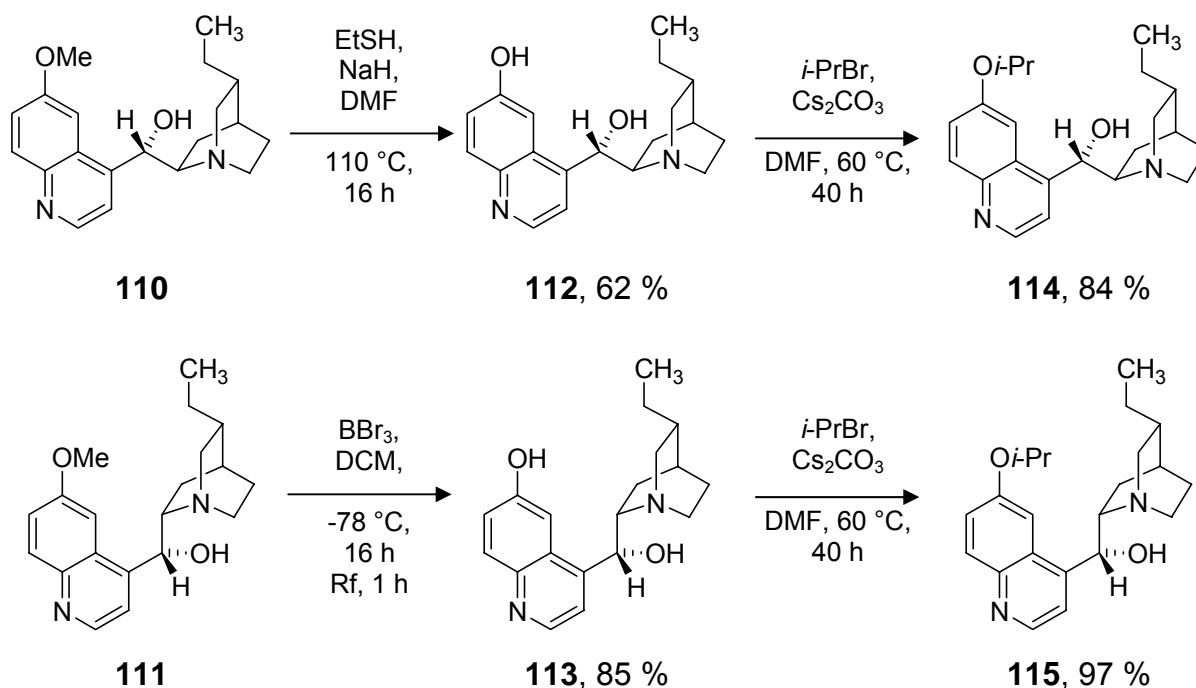
5.1.2 Variation der Katalysatorstruktur an C-6' und zusätzlich an C-10,11

Sowohl Chinin (**1**) als auch Chinidin (**2**) wurden strukturell an der vinylichen Doppelbindung C-10,11 und an Position C-6' des Chinolins verändert. Die Hydrierungen der Doppelbindung wurden in ethanolischer Lösung unter Wasserstoffatmosphäre durchgeführt. Die Produkte **110** und **111** wurden in 96 und 99%-iger Ausbeute (Schema 38) erhalten und konnten ohne Aufreinigung weiter eingesetzt werden.



Schema 38 Hydrierung der vinyliken Doppelbindung von Chinin (**1**) und Chinidin (**2**)

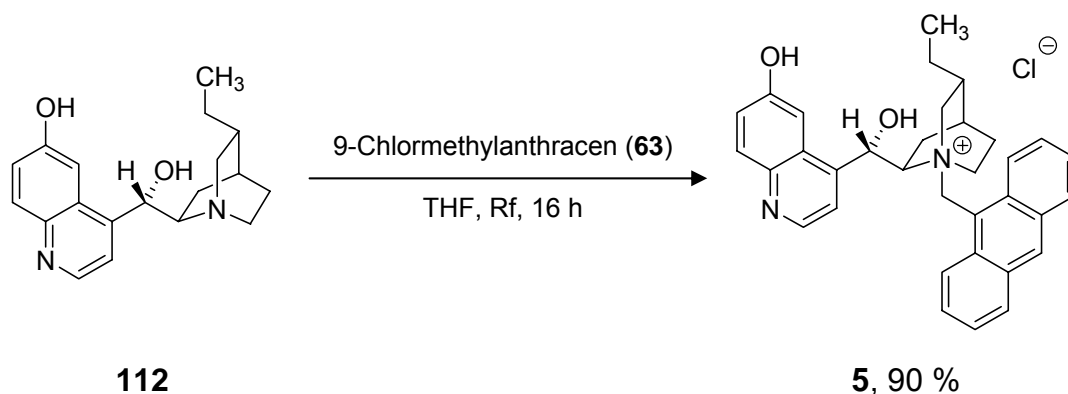
Analog zu der oben beschriebenen Synthesesequenz wurde zuerst eine Demethylierung an C-6' vorgenommen. Durch die Reaktion von Chinidin (**2**) mit *in-situ* generiertem Natriummethanthiolat konnte das Phenol **112** in 62 %iger Ausbeute erhalten werden (Schema 39). Die alternative Verwendung von Bortribromid in diesem Schritt lieferte **112** mit lediglich 57 % Ausbeute das entsprechende chininbasierten Phenol **113** jedoch in 85 %-iger Ausbeute.



Schema 39 Überführung von **110** und **111** in die Phenole **112** und **113** und in die Ether **114** und **115**

Problemlos konnten durch die Behandlung der Phenole **112** und **113** mit 2-Brompropan und Cäsiumcarbonat die Isopropylether **114** und **115** in guten bis sehr guten Ausbeuten erhalten werden (Schema 39).

Schema 40 zeigt die Alkylierung von **112** mit 9-Chlormethylantracen (**63**) in siedendem THF zum Salz **5**, das als gelber Feststoff aus der Reaktionslösung ausfiel und in 90 %iger Ausbeute isoliert werden konnte.



Schema 40 Quarternisierung von **112** zum 9-Anthrylmethylsalz **5**

Unter den exemplarisch für PTC **5** gezeigten Reaktionsbedingungen (Schema 40) konnten ausgehend vom Phenol **113**, sowie den Ethern **114** und **115** die Salze **3**, **4** und **7** durch Quarternisierung mit 9-Chlormethylantracen (**63**) in 67 bis 75 % Ausbeute als gelbe Feststoffe in hoher Reinheit erhalten werden (Abbildung 20).

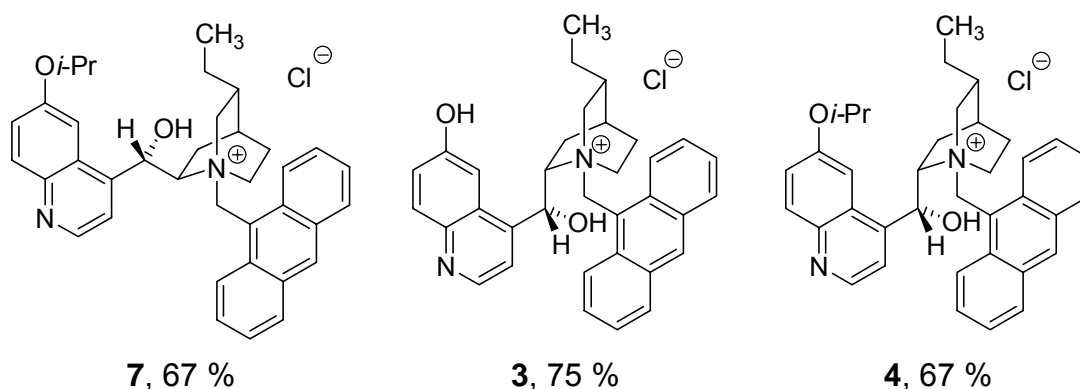


Abbildung 20 Struktur der PTCs **3**, **4** und **7**

Für die Röntgenstrukturanalyse geeignete Kristalle wurden durch Umkristallisation des PTCs **4** aus Aceton und Methanol im Verhältnis 1:1 und für das Salz **3** durch Überschichten einer Lösung von **3** in Dichlormethan mit *c*-Hexan gewonnen. Abbildung 21 zeigt, dass die postulierten Molekülstrukturen von **3** und **4** bestätigt werden konnten.

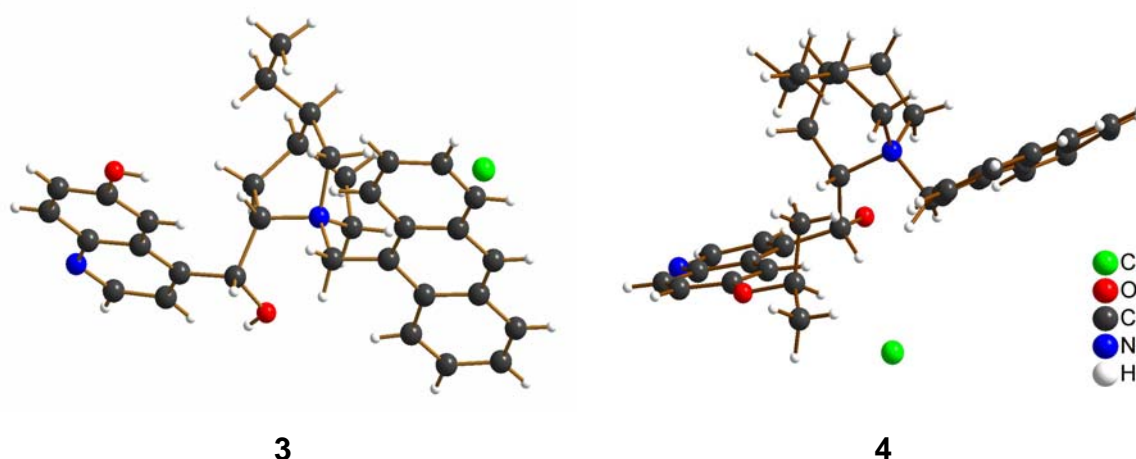
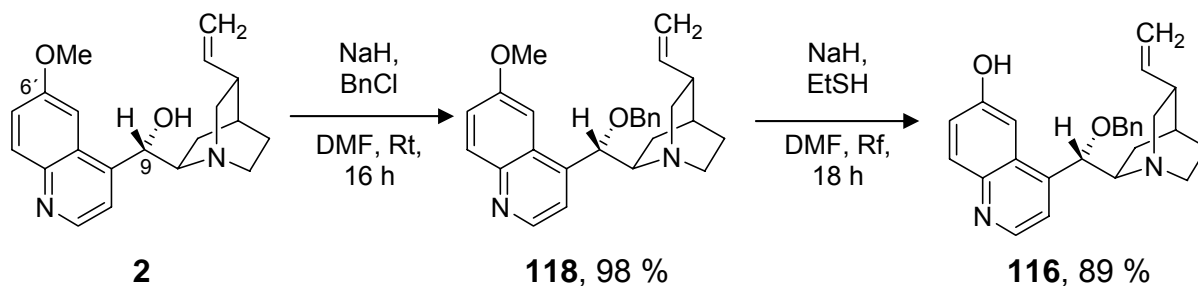


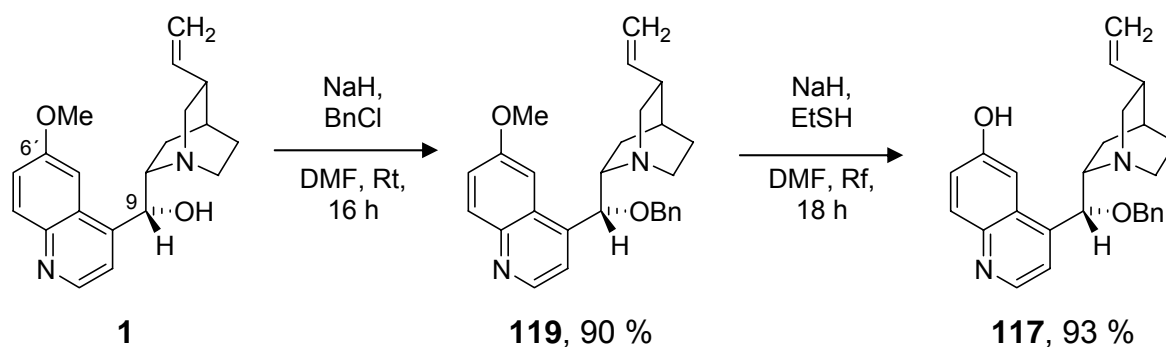
Abbildung 21 Struktur der Salze 3 und 4

5.1.3 Veränderung der Katalysatorstruktur an C-9

Dieses Kapitel beschreibt die Synthese einer Katalysatorserie mit Modifizierungen an C-6' und C-9. Zum einen wurde der Methylether an C-6' gespalten, zum anderen der sekundäre Alkohol (C-9) als Ether geschützt.

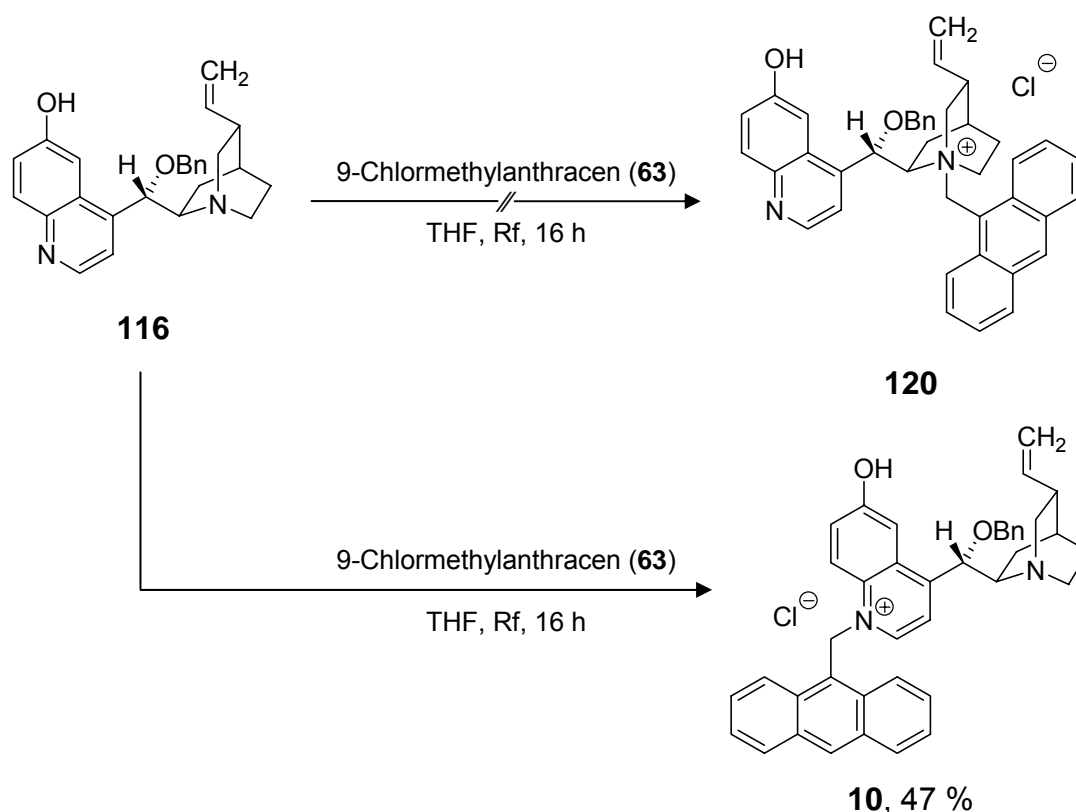
Die beiden Phenole **116** und **117** (Schema 41) wurden über die von *Deng* beschriebene Reaktionssequenz dargestellt.^[68,69] Die Benzilylierung von Chinin (**1**) und Chini-din (**2**) zu den hellgelben Ölen **118** und **119** erfolgte durch Deprotonierung des sekundären Alkohols mit Natriumhydrid und abschließender Alkylierung mit Benzylchlorid. Durch die Umsetzung mit Natriumhydrid und Ethanthiol in siedendem DMF konnten die Phenole **116** und **117** in 87 bzw. 84 % Ausbeute über beide Stufen als farblose Feststoffe hergestellt werden.



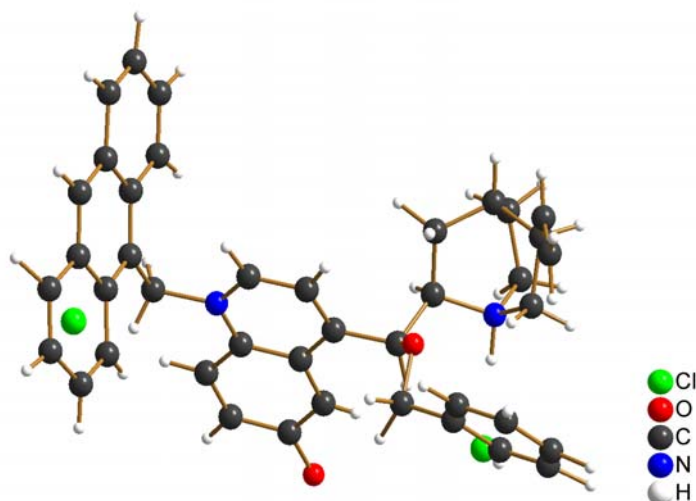


Schema 41 Reaktionssequenz zu den Alkoholen **116** und **117**

Zur Quarternisierung wurde die Verbindung **116** mit 9-Chlormethylantracen (**63**) in absolutem THF zum Rückfluss erhitzt (Schema 42). Nach säulenchromatographischer Aufarbeitung wurde ein gelbes Salz gewonnen, bei dessen Struktur es sich nicht um **120** handelte. Zweidimensionale ^{15}N -NMR spektroskopische Untersuchungen des Eduktes **116** und des Salzes zeigten eine Hochfeld-Verschiebung der Resonanz des Chinolin-Stickstoffatoms um 100 ppm. Folglich hatte die Quarternisierung nicht am Chinuclidin, sondern am Stickstoffatom des Chinolins (Schema 42) stattgefunden. Nach Umkristallisation der Verbindung **10** aus Aceton wurden die gelben Plättchen mittels Röntgenstrukturanalyse untersucht. Die in Abbildung 22 gezeigte Struktur bestätigt eindeutig dieses Ergebnis.



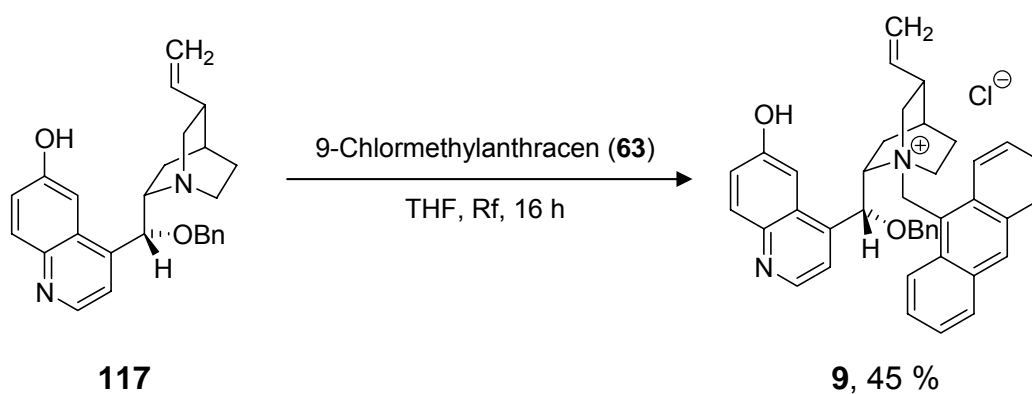
Schema 42 Umsetzung des benzylierten Chinidinderivates **116** mit 9-Chlormethylantracen (**63**)



10

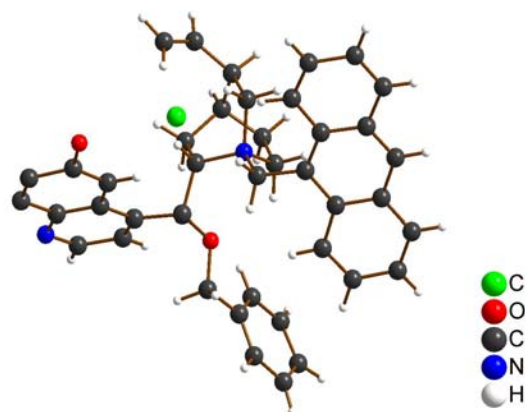
Abbildung 22 Röntgenkristallstruktur des Salzes 10

Die Umsetzung des von Chinin abgeleiteten Phenols **117** unter gleichen Reaktionsbedingungen führte zum gewünschten Produkt **9** in 45 %iger Ausbeute (Schema 43).



Schema 43 Abschließende Alkylierung zum Salz 9

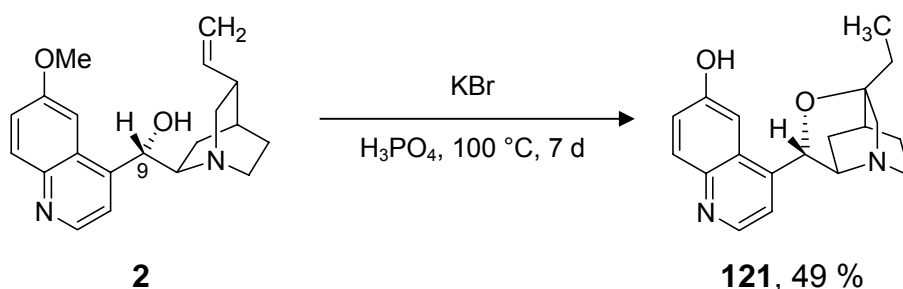
Hier belegte die Röntgenstrukturanalyse der durch Umkristallisation aus Aceton erhaltenen gelben Kristalle, dass die Quarternisierung am Stickstoffatom des Chinuclidins erfolgt war (Abbildung 23).



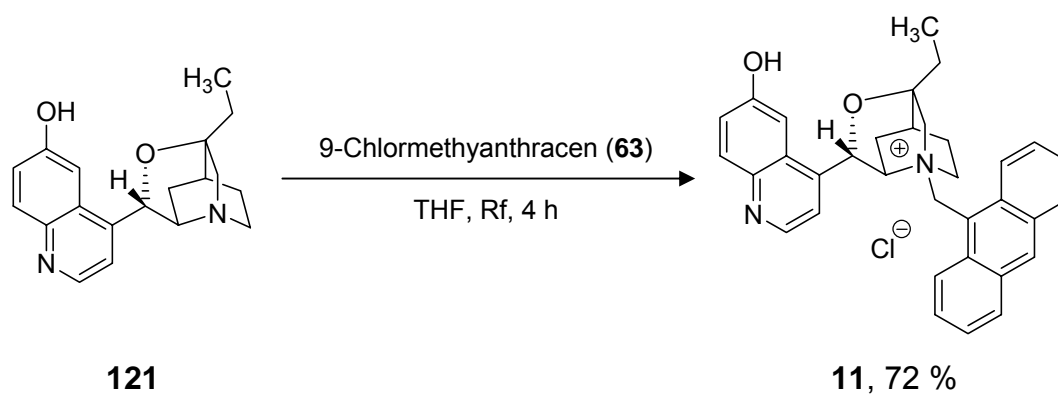
9

Abbildung 23 Röntgenkristallstruktur des Katalysators 9

Eine zweite Serie von Phasentransfer-Katalysatoren mit einer Etherfunktion an C-9 wurde auf dem von *Hatakeyama* beschriebenen Chinidinderivat **121** aufgebaut.^[74] Das β -Isocupreidin (**121**) wurde in einem Schritt aus Chinidin (**2**) durch Erhitzen mit zehn Äquivalenten Kaliumbromid in 85 %iger Phosphorsäure bei 100 °C für sieben Tage in 49 %iger Ausbeute synthetisiert (Schema 44).

Schema 44 Synthese zum *Hatakeyama* Phenol 121

Im zweiten Schritt konnte **121** durch Quarternisierung mit 9-Chlormethylanthracen (**63**) mit 72 % Ausbeute in das Salz **11** überführt werden (Schema 45). Nach säulenchromatographischer Aufarbeitung und Umkristallisation aus Aceton konnten Kristalle erhalten werden, die für die Röntgenstrukturanalyse geeignet waren. In Abbildung 24 lässt sich der rigide Aufbau des Tricyclus im Katalysator **11** gut erkennen.



Schema 45 Synthese des Katalysators 11

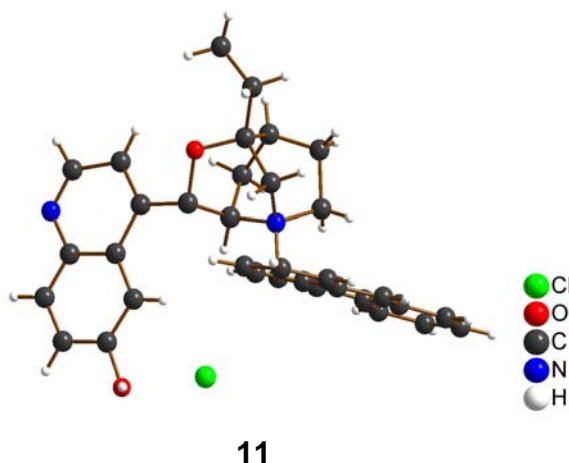


Abbildung 24 Röntgenkristallstruktur des Katalysators 11

5.2 Untersuchung neuer Phasentransfer-Katalysatoren in der Epoxidierung von Enonen unter Weitz-Scheffer Bedingungen

Die in Kapitel 5.1 (Seite 42) neu entwickelten Katalysatoren wurden in der asymmetrischen Synthese von chiralen α,β -Epoxy-carbonylverbindungen eingesetzt. Zur Untersuchung dieser PTCs wurde die asymmetrische Epoxidierung eines prochiralen, cyclischen Enons, dem Vitamin-K₃ (**12**), ausgewählt. Die in dieser Reaktion effektiven Katalysatoren sollten weiterhin in der Oxidation von Derivaten der Vitamin-K Reihe **14** und **71** erprobt (Abbildung 25) werden.

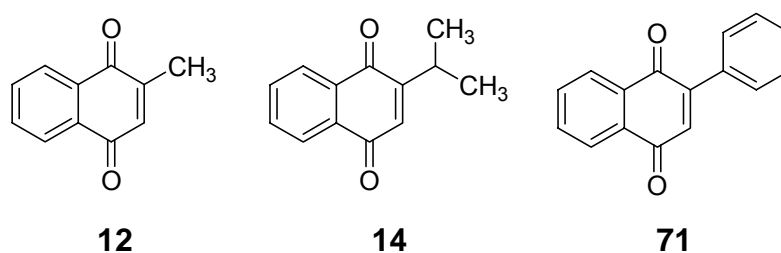


Abbildung 25 Ausgewählte Enone als Substrate zur Epoxidierung

Darüber hinaus wurden Bedingungen zur *Weitz-Scheffer* Epoxidierung in Mikroemulsionen etabliert. Katalysatoren, die erfolgreich zur asymmetrischen Oxidation von Vitamin-K₃ (**12**) verwendet wurden, sollten in diesem neuartigen System an denen in Abbildung 26 gezeigten Substraten **16** und **105** ebenfalls getestet werden.

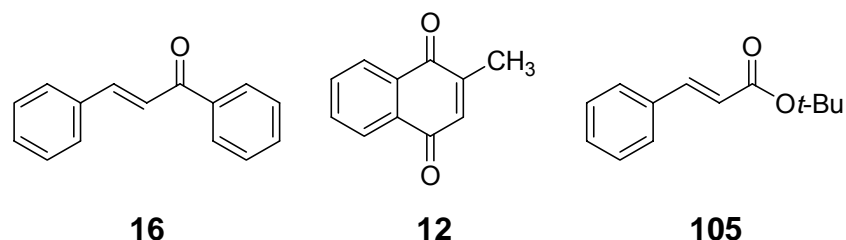
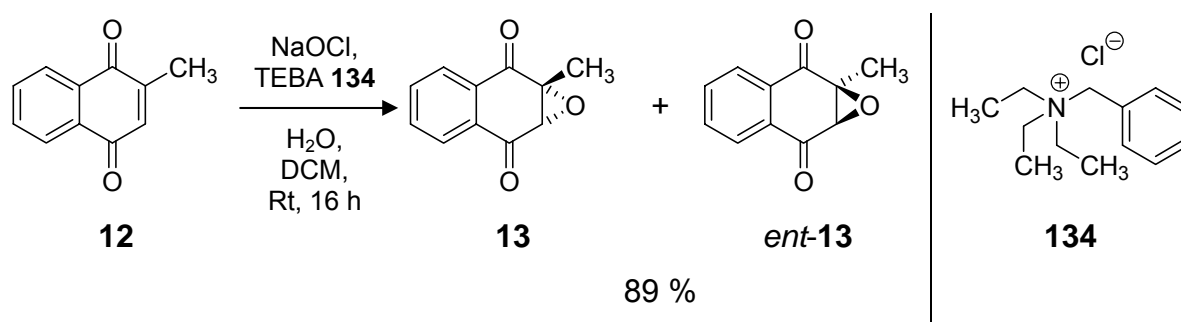


Abbildung 26 Substrate zur Epoxidierung in Mikroemulsionen

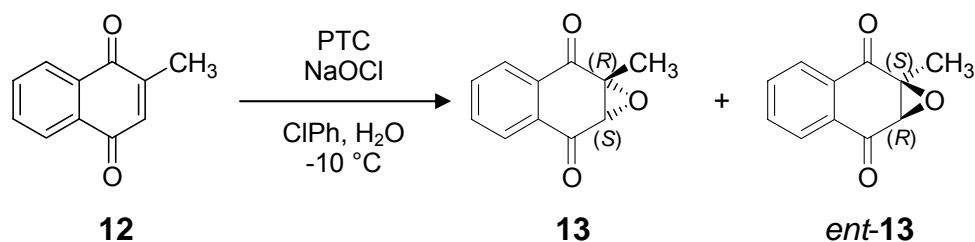
5.2.1 Asymmetrische katalytische Epoxidierung von Vitamin-K₃ (**12**)

Zur Darstellung des racemischen Epoxids *rac*-**13** wurde Vitamin-K₃ (**12**) einer Phasentransfer-katalysierten Umsetzung mit dem nicht chiralen Salz TEBA **134** mit basischem Natriumhypochlorit unterzogen. Das Produkt *rac*-**13** wurde nach Umkristallisation aus Ethanol in Form farbloser Kristalle erhalten (Schema 46).



Schema 46 Synthese zum racemischen Epoxid *rac*-**13**

Für die katalytische Umsetzung von Vitamin-K₃ (**12**) mit den neu entwickelten PTCs wurde auf die von *M. Guixà* optimierten Bedingungen zurückgegriffen (Schema 47).^[75] Die Verwendung einer 0.15 M Lösung von Vitamin-K₃ (**12**) in Chlorbenzol in Kombination mit Natriumhypochlorit als Oxidationsmittel bei -10 °C zeigte die besten Ergebnisse in Hinblick auf Ausbeute und Enantioselektivität. Die Umsatz-, Ausbeute- und Enantiomerenüberschuss-Bestimmung erfolgte mittels Gaschromatographie an chiraler stationärer Phase unter Einsatz eines internen Standards.



Schema 47 Reaktionsbedingungen für die katalytische Epoxidierung von Vitamin-K₃ (12)

5.2.2 PTCs auf Chinidinbasis mit Modifikationen an C-6' und C-10,11

Um festzustellen, wie eine weitere Hydroxy- oder eine sterisch anspruchsvollere Etherfunktionalität am Katalysator die Enantioselektivität beeinflusst, wurden die an C6' modifizierten und an C10,11 hydrierten PTCs **5-8** (Abbildung 27) mit der Chinidingrundstruktur (Abbildung 28) in der Epoxidierung von Vitamin-K₃ (**12**) unter optimierten Bedingungen (Schema 47) getestet. Zum Vergleich ist das Resultat des von *M. Guixà* untersuchten und am *Cinchona*-Grundgerüst nicht variierten PTCs **122** mit in Tabelle 8 aufgeführt.^[75]

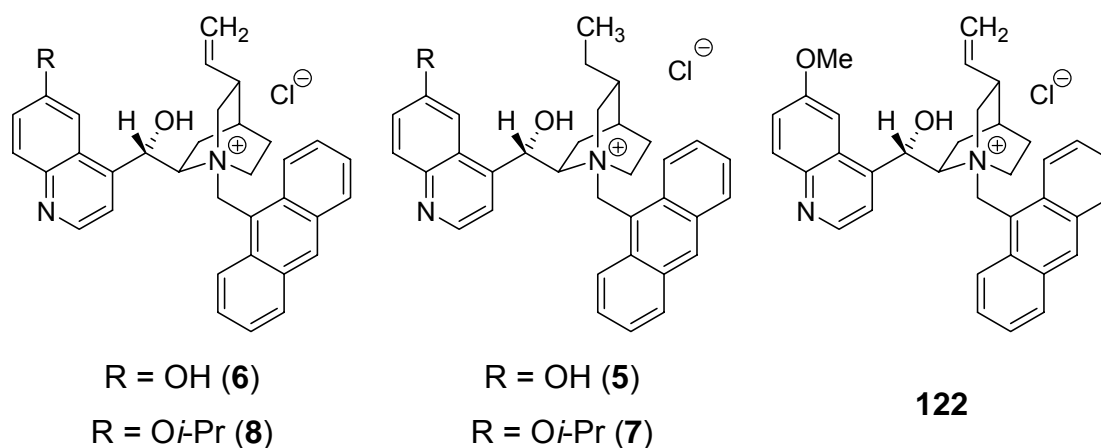


Abbildung 27 Struktur der PTCs 5-8 und 122

Tabelle 8 Ergebnisse der Vitamin-K₃ Epoxidierung mit den PTCs 5-8 und 122

| Eintrag | PTC | mol-% | Zeit [h] | Umsatz [%] | Ausbeute [%] | ee [%] ^{a)} |
|---------|------------|-------|----------|------------|--------------|----------------------|
| 1 | - | - | 10 | 4 | 3 | - |
| 2 | | 10.0 | 6 | 100 | 94 | 48 |
| 3 | 6 | 5.00 | 18 | 100 | 89 | 56 |
| 4 | | 2.50 | 24 | 79 | 68 | 54 |
| 5 | | 1.00 | 24 | 86 | 71 | 51 |
| 6 | | 10.0 | 7 | 100 | 78 | 48 |
| 7 | 5 | 5.00 | 12 | 100 | 79 | 60 |
| 8 | | 2.50 | 27.5 | 95 | 74 | 67 |
| 9 | | 10.0 | 3 | 100 | 88 | 62 |
| 10 | 8 | 5.00 | 4 | 100 | 97 | 64 |
| 11 | | 2.50 | 6 | 100 | 94 | 64 |
| 12 | | 1.00 | 24 | 100 | 89 | 62 |
| 13 | | 10.0 | 1.5 | 100 | 93 | 60 |
| 14 | 7 | 5.00 | 4 | 100 | 90 | 63 |
| 15 | | 2.50 | 7 | 100 | 89 | 63 |
| 16 | | 1.00 | 8 | 100 | 90 | 63 |
| 17 | 122 | 10.0 | 4 | 100 | 92 | 72 |

a) Die Konfiguration des im Überschuss gebildeten Enantiomers *ent-13* ist (2*S*,3*R*).

Tabelle 8 zeigt die Umsätze, Ausbeuten und Enantioselektivitäten der getesteten Katalysatoren bei unterschiedlicher Katalysatorkonzentration. Bei allen Phasentransfer-vermittelten Reaktionen (Tabelle 8, Einträge 2-17) wurde eine vollständige Umsetzung nach höchstens 27.5 Stunden zu den Epoxiden **13** und *ent-13* erreicht, während die Hintergrundreaktion nach zehn Stunden lediglich vier Prozent Umsatz lieferte (Tabelle 8, Eintrag 1). Die Konfiguration des bei den Katalysen im Überschuss gebildeten Enantiomers *ent-13* ist (2*S*,3*R*).

Alle Katalysatoren zeigten katalytische Aktivitäten, die wenig unter der des strukturverwandten PTCs **122** von 72 % liegen. Das beste Ergebnis mit den neu synthetisierten PTCs von 67 % ee wurde durch 2.50 mol-% des zweifach modifizierten

Salzes **5** erhalten. Zum einen weist dieser PTC eine Phenolfunktion an C-6' bzw. eine Hydroxylfunktion an C-9 auf und zum anderen ist die vinyliche Doppelbindung hydriert. Bei den beiden Salzen mit zwei Hydroxylfunktionen **5** und **6** stellte sich heraus, dass durch die Verringerung der Katalysatorkonzentration die Enantioselektivität steigt (Tabelle 8, Einträge 2-8). Am Drastischsten ist dieser Effekt bei PTC **5** ausgeprägt, der bei Verwendung von 10 mol-% bei guten Ausbeuten 48 % ee lieferte (Tabelle 8, Eintrag 6). Eine Reduktion der Katalysatormenge auf ein Viertel (2.50 mol-%) ließ die Enantioselektivität um 19 % auf 67 % ee ansteigen (Tabelle 8, Eintrag 8). Dieser Effekt kann auch bei PTC **6** weniger ausgeprägt beobachtet werden (Tabelle 8, Einträge 2-5). Bei den an C-6' veretheren PTCs **7** und **8** war keine Veränderung der Enantioselektivität durch Verringerung der Katalysatorkonzentration zu erkennen. Bei sehr guten Ausbeuten konnten jeweils Enantioselektivitäten von 62-64 % erhalten werden (Tabelle 8, Einträge 9-16).

Insgesamt lief die katalysierte Reaktion durch die an C-6' veretheren Salze **7**, **8** und **122** schneller und mit höheren Ausbeuten ab als durch die PTCs mit zwei Hydroxyfunktionalitäten **5** und **6**.

5.2.3 PTCs auf Chininbasis mit Modifikationen an C6' und C10,11

Die katalytische Aktivität der Salze mit Chiningrundstruktur (Abbildung 28) wurde ebenfalls in der Epoxidierung von Vitamin-K₃ (**12**) überprüft (Schema 47, Seite 53). Die Resultate sind in Tabelle 9 zusammengefasst und dem von *M. Guixà* getesteten PTC **123** (Abbildung 28) gegenübergestellt.

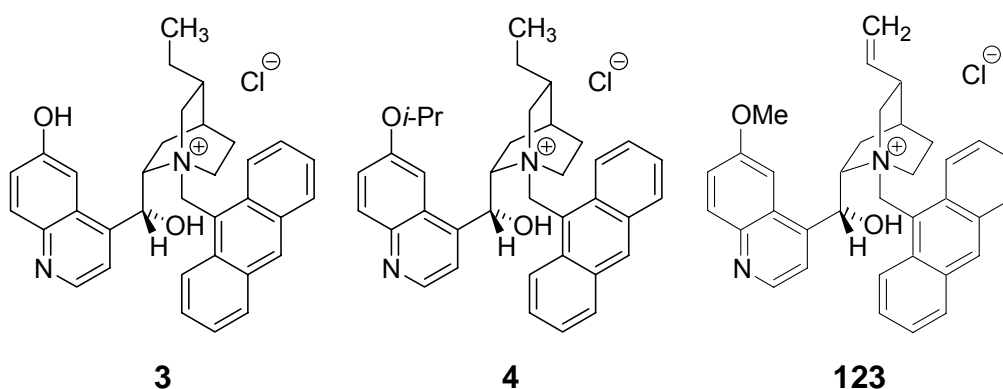


Abbildung 28 Struktur der PTCs **3**, **4** und **123**

Tabelle 9 Ergebnisse der Vitamin-K₃ 11 Epoxidierung mit den PTCs 3, 4 und 123

| Eintrag | PTC | mol-% | Zeit [h] | Umsatz [%] | Ausbeute [%] | ee [%] ^{a)} |
|---------|------------|-------|----------|------------|--------------|----------------------|
| 1 | | 10.0 | 6.5 | 96 | 90 | 76 |
| 2 | 3 | 5.00 | 20.5 | 100 | 72 | 82 |
| 3 | | 2.50 | 20.5 | 100 | 73 | 85 |
| 4 | | 1.00 | 44 | 100 | 68 | 85 |
| 5 | 123 | 10.0 | 6 | 100 | 90 | 67 |
| 6 | | 10.0 | 8 | 98 | 89 | 59 |
| 7 | 4 | 5.00 | 24 | 100 | 71 | 60 |
| 8 | | 2.50 | 24 | 100 | 72 | 58 |
| 9 | | 1.00 | 48 | 100 | 73 | 54 |

a) Die Konfiguration des im Überschuss gebildeten Enantiomers **13** ist (2*R*,3*S*).

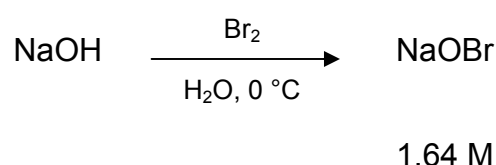
Alle drei getesteten Salze **3**, **4** und **123** zeigten eine gute katalytische Aktivität. Die Verwendung von 10.0 mol-% Katalysator führte nach sechs bis acht Stunden zu vollständigem Umsatz, während der Einsatz von 1.00 mol-% die Reaktionszeit auf bis zu 48 Stunden verlängerte. In allen Fällen konnten gute bis sehr gute Ausbeuten erzielt werden. Der Vergleich der Enantioselektivitäten mit jeweils 10.0 mol-% Katalysator zeigte eine Steigerung angefangen von 59 % für den Isopropylether **4** über 67 % für den Methylether **123** zu 76 % für den Alkohol **3** (Tabelle 9, Einträge 1, 5 und 6).

Wie für die von Chinidin abgeleiteten PTCs **5-8** in Abschnitt 5.2.2 gezeigt, verändert sich auch in der Chininserie die Enantioselektivität in Abhängigkeit von Katalysatorstruktur und -konzentration. Analog zu den isopropylsubstituierten PTCs **7** und **8** wurden für das entsprechende Chininsalz **4** ähnliche und konstante Enantioselektivitäten von 58-60 % erhalten, die allerdings bei niedrigen Konzentrationen von 1.00 mol-% auf 54 % absanken (Tabelle 9, Einträge 6-9). Für PTC **3**, dem Salz mit zwei Hydroxylfunktionen, verbesserte sich die Enantioselektivität von 76 % bei 10.0 mol-% zu 85 % bei Einsatz von 2.50 und 1.00 mol-% Katalysator.

Der Vergleich der Konfiguration des im Überschuss gebildeten Epoxidenantiomers konnte die literaturbekannte *pseudo*-enantiomere Eigenschaft der *Cinchona*-Alkaloide bestätigen. Die Phasentransfer-Katalysatoren auf Chinidinbasis lieferten

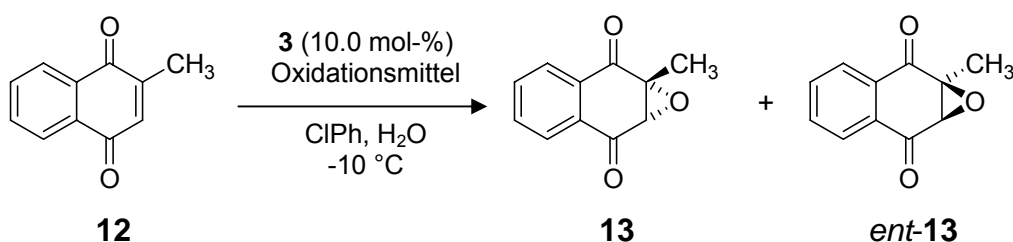
das (2*S*,3*R*)-Epoxid im Überschuss, die in Abbildung 28 (Seite 55) abgebildeten Chininsalze das Epoxid mit der (2*R*,3*S*)-Konfiguration.

Da mit dem PTC **3** in der Katalyse von Vitamin-K₃ (**12**) mit einer Enantioselektivität von 85 % die bisher besten publizierten Ergebnisse erzielt wurden, wurden mit diesem Katalysator weitere Oxidationsmittel in dieser Reaktion getestet. Neben Natriumhypochlorit wurde das verwandte Natriumhypobromit verwendet, das durch Zutropfen von elementarem Brom in eine konzentrierte Natriumhydroxid-Lösung hergestellt wurde (Schema 48).



Schema 48 Darstellung einer 1.64 M Natriumhypobromit-Lösung

Durch Titration konnte festgestellt werden, dass die Lösung 1.64 Molar in Natriumhypobromit war. Weiterhin wurden die kommerziell erhältlichen Peroxide *t*-Butylhydroperoxid als 70 %-ige wässrige Lösung und Wasserstoffperoxid als 35 %-ige Lösung getestet. Unter Standardbedingungen bei -10 °C in Chlorbenzol mit 10.0 mol-% des Katalysators **3** wurden die Reaktionen analog Schema 49 durchgeführt. Die Ergebnisse sind in Tabelle 10 dargestellt.



Schema 49 Reaktionsbedingungen für die Epoxidierung von Vitamin-K₃ (**12**) mit verschiedenen Oxidationsmitteln

Tabelle 10 Epoxidierung von Vitamin-K₃ (**12**) mit verschiedenen Oxidationsmitteln bei -10 °C unter Einsatz von 10.0 mol-% PTC 3

| Eintrag | Oxidationsmittel | Zeit [h] | Umsatz [%] | Ausbeute [%] | ee [%] ^{a)} |
|---------|-------------------------------|----------|------------|--------------|----------------------|
| 1 | NaOCl | 6.5 | 96 | 90 | 76 |
| 2 | NaOBr | 24 | 36 | 24 | 11 |
| 3 | <i>t</i> -BuOOH | 6 | 96 | 48 | 7 |
| 4 | H ₂ O ₂ | 6 | 84 | 31 | - |

a) Die Konfiguration des im Überschuss gebildeten Enantiomers **13** ist (2*R*,3*S*).

Nur mit den Oxidationsmitteln Natriumhypochlorit, -bromit und *t*-Butylhydroperoxid konnten Enantiomerenüberschüsse detektiert werden (Einträge 1-3, Tabelle 10). Deutlich zu sehen war der starke Abfall der Enantioselektivität von 76 über 11 zu 7 %, wenn anstelle von Natriumhypochlorit Natriumhypobromit oder *t*-Butylhydroperoxid verwendet wurden. Die Hydroperoxide zeigten dieselbe Umsatzgeschwindigkeit wie Natriumhypochlorit, jedoch bestand eine Diskrepanz zwischen Umsatz und Ausbeute von bis zu 53 % (Einträge 1, 3 und 4, Tabelle 10). Natriumhypobromit setzte Vitamin-K₃ (**12**) am langsamsten um. Nach 24 Stunden Reaktionszeit wurde lediglich ein Umsatz von 36 % bei 24 % Ausbeute erreicht (Eintrag 2, Tabelle 10).

5.2.4 PTCs mit einer Hydroxyfunktion an C-6' und einem Ether an C-9

Die Resultate in der Epoxidierung von Vitamin-K₃ (**12**) unter den Bedingungen laut Schema 47 (Seite 53) mit den Phasentransfer-Katalysatoren **9-11**, deren Gemeinsamkeit eine Hydroxyfunktion an C-6' und ein geschützter Alkohol an C-9 ist (Abbildung 29), sind in Tabelle 11 aufgelistet.

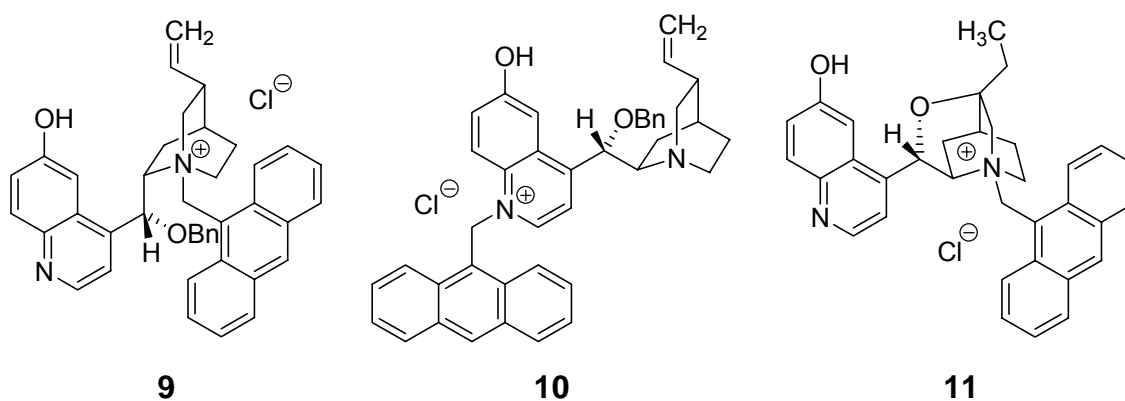


Abbildung 29 Struktur der PTCs 9-11

Tabelle 11 Ergebnisse der Vitamin-K₃ (12) Epoxidierung mit den PTCs 9-11

| Eintrag | PTC | mol-% | Zeit [h] | Umsatz [%] | Ausbeute [%] | ee [%] ^{a)} |
|---------|-----------|-------|----------|------------|--------------|----------------------|
| 1 | | 10.0 | 10 | 60 | 60 | 20 |
| 2 | 9 | 5.00 | 10 | 36 | 36 | 16 |
| 3 | | 2.50 | 48 | 65 | 65 | 18 |
| 4 | | 1.00 | 48 | 33 | 33 | - |
| 5 | 10 | 10.0 | 48 | 42 | 42 | - |
| 6 | 11 | 10.0 | 24 | 87 | 79 | 4 |

a) Die Konfiguration des im Überschuss gebildeten Enantiomers *ent*-**13** ist (2*S*,3*R*).

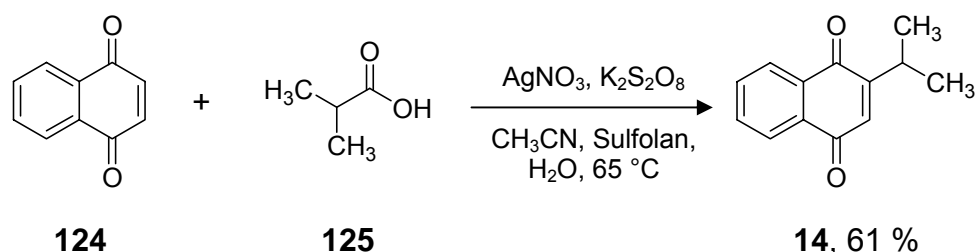
Lediglich mit den PTCs **9** und **11** konnte eine asymmetrische Induktion von bis zu 20 % bei Verwendung von 10.0 mol-% erzeugt werden (Tabelle 11, Einträge 1-4 und 6), während mit dem PTC **10** auf Chinidinbasis keine Enantiomerenüberschüsse erhalten werden konnten. Die Umsetzung ist in allen Fällen sehr langsam; keine Reaktion war nach 24 Stunden vollständig abgelaufen. Bemerkenswert ist, dass mit den Katalysatoren **9** und **11**, die auf dem Chinin- und dem Chinidingrundgerüst aufgebaut sind, entgegen der Erwartung dasselbe Enantiomer im Überschuss erhalten wurde.

Fazit:

Als Quintessenz lässt sich festhalten, dass die Enantioselektivitäten bei den gezeigten Katalysatoren weder durch eine Schützung des sekundären Alkohols an C-9, noch durch eine sterisch anspruchsvolle Derivatisierung an C-6' auf über 67 % gesteigert werden konnten. Der auf einem Chiningrundgerüst aufgebaute PTC **3** hatte durch seine zwei Hydroxylfunktionen im Molekül einen positiven Einfluss auf die Reaktion und erbrachte mit 85 % ee bei 73 % Ausbeute die bisher beste Enantioselektivität in dieser Reaktion. Durch PTC **10**, bei dem das Stickstoffatom des Chinolins mit Methylanthryl alkyliert ist, konnte geklärt werden, dass eine Quarternisierung über das Stickstoffatom des Chinuclidins unersetzlich ist für eine asymmetrische Induktion des Katalysators.

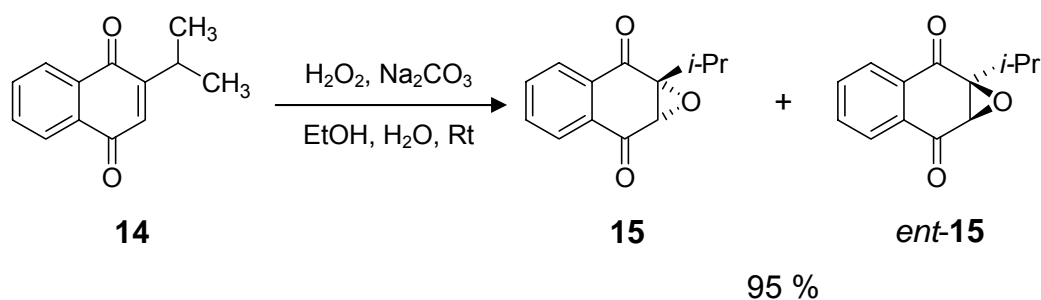
5.2.5 Asymmetrische katalytische Epoxidierung weiterer Vitamin-K Derivate

Die besten PTCs für die Epoxidierung des kommerziell erhältlichen Vitamin-K₃ (**12**) sollten weiterhin in der Reaktion von höher substituierten Vitamin-K Derivaten getestet werden. Die Synthesen von 2-Isopropyl-1,4-naphthochinon (**14**) und 2-Phenyl-1,4-naphthochinon (**71**) erfolgten über die von *Wynberg* zusammengestellten Routen ausgehend von 1,4-Naphthochinon (**124**) in einer Stufe.^[30] Die in Schema 50 gezeigte Methode beinhaltet die Decarboxylierung von Isobuttersäure (**125**) mit Persulfat. Das gebildete Alkylradikal wurde durch das Chinon **124** abgefangen und lieferte das 2-Isopropyl-1,4-naphthochinon (**14**) in 61 % Ausbeute als hellgelbes Öl.



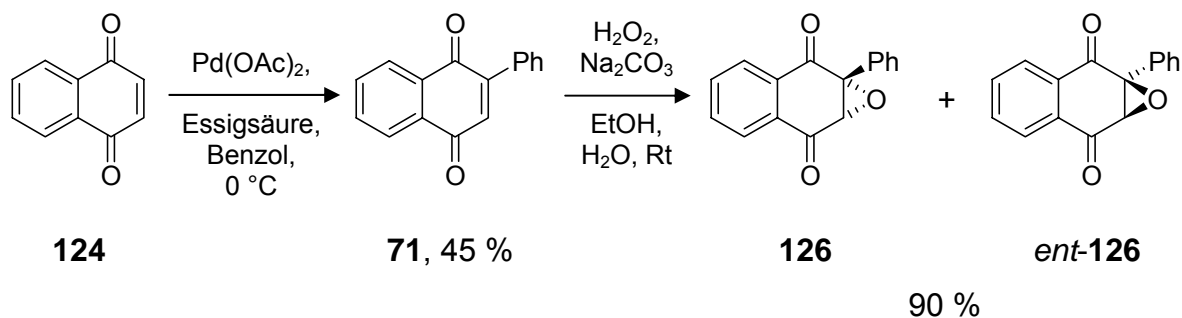
Schema 50 Darstellung von 2-Isopropoxy-1,4-naphthochinon (**14**)

Das Enon **14** wurde durch eine Epoxidierung mit Wasserstoffperoxid in einem Ethanol-Wassergemisch in das Epoxid *rac*-**15** überführt. Diese konnten in sehr guter Ausbeute nach säulenchromatographischer Aufarbeitung als hellgelbe Öle isoliert werden (Schema 51).



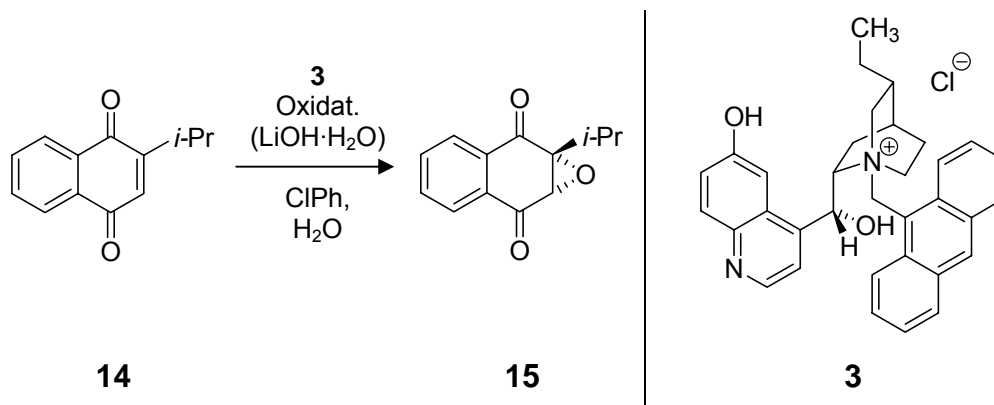
Schema 51 Synthese des Epoxids *rac*-**15**

Die literaturbekannte Herstellung der Epoxide **126** und *ent*-**126** erfolgte nach der Arylierung von 1,4-Naphthochinon (**124**) mit Benzol und Palladium(II)acetat in Essigsäure zum Enon **71** durch eine Epoxidierung mit Wasserstoffperoxid in 41 %-iger Gesamtausbeute nach säulenchromatographischer Aufreinigung (Schema 52).^[76]



Schema 52 Syntheseroute zum 2,3-Epoxy-2-phenyl-1,4-naphthochinon (*rac*-**126**)

Zur Überprüfung der katalytischen Aktivität von PTC **3** bei der asymmetrischen Epoxidierung dieser Vitamin-K Derivate wurden die Standardbedingungen für die Umsetzung von Vitamin-K₃ (**12**) laut Schema 47 (Seite 53) auf diese Substrate übertragen (Schema 53).



Schema 53 Bedingungen für die Umsetzung von 2-Isopropyl-1,4-naphthochinon (**14**)

Neben Natriumhypochlorit als Oxidationsmittel wurde *t*-Butylhydroperoxid mit Lithiumhydroxid-Monohydrat als Base getestet. Die Umsatz- und Ausbeutenanalytik erfolgte mittels GC an chiraler stationärer Phase unter Zuhilfenahme eines internen Standards. Zur Zuordnung der absoluten Konfiguration am Epoxid wurde eine Probe mit bekannter Zusammensetzung laut GC per HPLC vermessen und mit den literaturbekannten Retentionszeiten verglichen.^[35] Die Ergebnisse sind in Tabelle 12 zusammengestellt.

Tabelle 12 Ergebnisse der asymmetrischen Epoxidierung von 2-Isopropyl-1,4-naphthochinon (**14**) mit dem PTC **3**

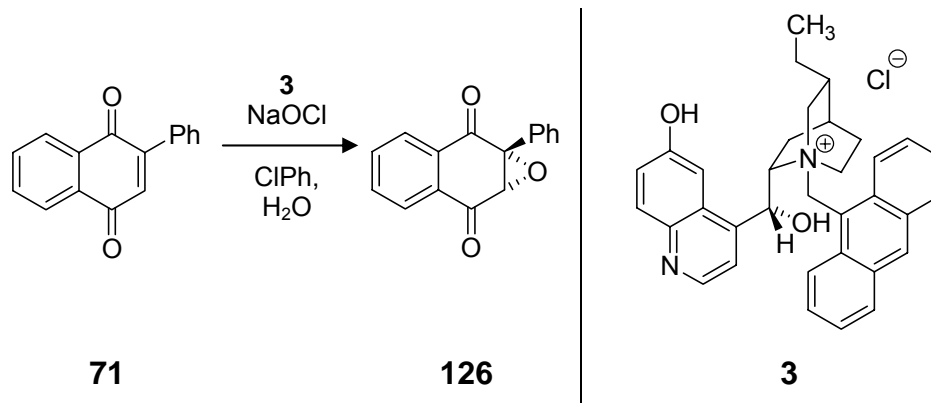
| Eintrag | Oxidat. | T [°C] | mol-% | Zeit [h] | Umsatz [%] | Ausbeute [%] | ee [%] ^{a)} |
|---------|-----------------|--------|-------|----------|------------|--------------|----------------------|
| 1 | NaOCl | -10 | 10.0 | 24 | 94 | 92 | 79 |
| 2 | NaOCl | -10 | 5.00 | 24 | 89 | 89 | 81 |
| 3 | NaOCl | -10 | 2.50 | 24 | 68 | 67 | 83 |
| 4 | NaOCl | -10 | 1.00 | 8 | 30 | 30 | 92 |
| 5 | NaOCl | -10 | 1.00 | 24 | 46 | 44 | 88 |
| 6 | NaOCl | 0 | 2.50 | 9 | 52 | 47 | 83 |
| 7 | <i>t</i> -BuOOH | 0 | 2.50 | 24 | 42 | 41 | 12 |

a) Die Konfiguration des im Überschuss gebildeten Enantiomers **15** ist (2*R*,3*S*).

Bei -10 °C wurden Salzkonzentrationen von 10.0 bis 1.00 mol-% verwendet (Tabelle 12, Einträge 1-5) und durch die Reduktion der Katalysatormenge konnte die Enantioselectivität von 79 auf 88 % gesteigert werden. Alle Reaktionen waren nach 24 Stunden noch nicht vollständig abgelaufen. Wie in Eintrag 4 (Tabelle 12) zu sehen, wurden bei einer kürzeren Reaktionszeit von acht Stunden eine höhere Enantioselectivitäten (92 %) erhalten. Durch Erhöhung der Temperatur auf 0 °C wurde die Reaktion etwas schneller und bei Einsatz von 2.50 mol-% blieb der Enantiomerenüberschuss konstant bei 83 % (Tabelle 12, Eintrag 6). Der Wechsel zum Oxidationsmittel *t*-Butylhydroperoxid zeigte eine Verringerung der Enantioselectivität auf 12 % bei langsamerer Umsetzung (Tabelle 12, Eintrag 7).

Bei der Umsetzung des 2-Phenyl-1,4-naphthochinons (**71**) wurde nur Natriumhypochlorit als Oxidationsmittel getestet. Die Enantiomere des 2,3-Epoxy-2-phenyl-1,4-naphthochinons **126** und *ent*-**126** konnten mittels HPLC an chiraler stationärer Phase getrennt werden. Die gewählte HPLC-Methode war nicht geeignet, das Enon **71** von dem Produktenantiomer **126** zu trennen. Es musste daher auf die Aufnahme einer Reaktionskinetik verzichtet werden. Nach vollständiger Umsetzung wurde die Reaktion aufgearbeitet, die enantiomerenangereicherten Produkte isoliert und der Enantiomerenüberschuss detektiert. In Tabelle 13 sind die Resultate aufgelistet.

Tabelle 13 Ergebnisse der Epoxidierung von 2-Phenyl-1,4-naphthochinon (71)



| Eintrag | T [°C] | mol-% | Zeit [h] | Ausbeute [%] | ee [%] ^{a)} |
|---------|--------|-------|----------|--------------|----------------------|
| 1 | -10 | 5.00 | 24 | 98 | 24 |
| 2 | -10 | 2.50 | 48 | 97 | 35 |
| 3 | 0 | 3.20 | 44 | 98 | 30 |

a) Die Konfiguration des im Überschuss gebildeten Enantiomers **126** ist (2*R*,3*S*).

Die isolierten Ausbeuten waren nach Reaktionszeiten von bis zu 48 Stunden sehr gut, wobei die Enantioselektivitäten bei moderaten 24-35 % lagen. Daher wurde auf weitere Versuche mit diesem Substrat verzichtet.

5.3 Kinetische Untersuchungen zur asymmetrischen Phasentransfer-katalysierten Epoxidierung von Vitamin-K₃ (12)

Der zeitabhängige Reaktionsverlauf einer typischen asymmetrischen Phasentransfer-katalysierten Epoxidierung von Vitamin-K₃ (12) mit basischer Natriumhypochlorit-Lösung in Chlorbenzol bei -10 °C ist in Abbildung 30 abgebildet.

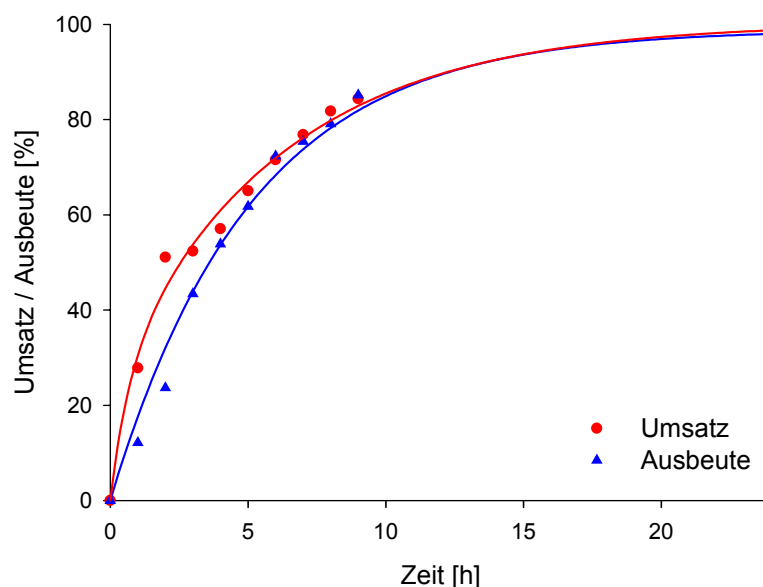


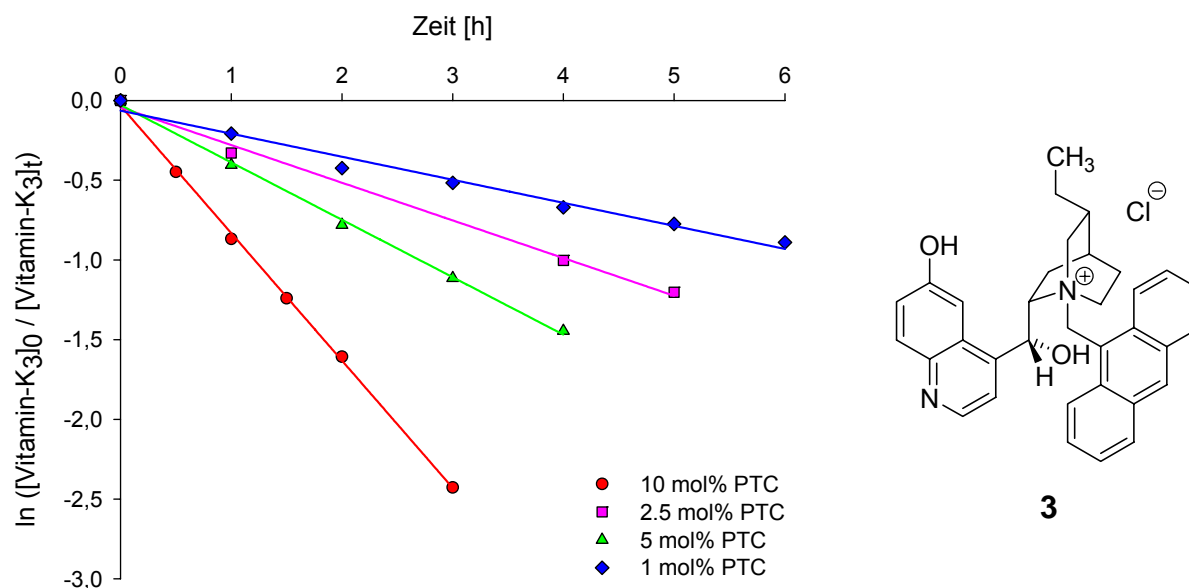
Abbildung 30 Reaktionsverlauf einer typischen asymmetrischen Epoxidierung von Vitamin-K₃ (12) unter Phasentransfer-Bedingungen mit Natriumhypochlorit in Chlorbenzol bei -10 °C

Nach 24 Stunden Reaktionszeit konnten die Epoxide **13** und *rac*-**13** bei vollständigem Umsatz mit sehr guter Ausbeute von 94 % erhalten werden.

Die Reaktionsgeschwindigkeit hängt von der chemischen Zusammensetzung und der Temperatur der Reaktionsmischung ab. Um zu klären, ob die Reaktion erster Ordnung in Bezug auf das Substrat ist, müsste Gleichung 5.1 erfüllt werden:

$$\frac{d[\text{Vitamin-K}_3]}{dt} = -k [\text{Vitamin-K}_3] \quad (5.1)$$

Eine Auftragung von $\ln ([\text{Vitamin-K}_3]_0 / [\text{Vitamin-K}_3]_t)$ gegen die Zeit müsste eine lineare Abhängigkeit zeigen, um das obige Geschwindigkeitsgesetz zu bestätigen. Der PTC **3** wurde mit vier verschiedenen Konzentrationen in der oben genannten Reaktion eingesetzt. Die logarithmierten Umsätze sind in Abbildung 31 gegen die Zeit aufgetragen und die für die jeweilige Katalysatorkonzentration resultierende Geschwindigkeitskonstante k in der angehängenen Tabelle aufgeführt.



| Eintrag | mol-% PTC 3 | k [h ⁻¹] | Fehler |
|---------|--------------------|-----------------------|----------|
| 1 | 10.0 | 0.7989 | ± 0.0119 |
| 2 | 5.00 | 0.3600 | ± 0.0094 |
| 3 | 2.50 | 0.2363 | ± 0.0123 |
| 4 | 1.00 | 0.1445 | ± 0.0093 |

Abbildung 31 Graphische Darstellung von $\ln([\text{Vitamin-K}_3]_0 / [\text{Vitamin-K}_3]_t)$ gegen die Zeit. Die Steigung der Gerade ist die Geschwindigkeitskonstante k [h⁻¹] der Reaktion.

In Abbildung 31 ist gut zu erkennen, dass die Punkte auf einer Geraden liegen und somit die Reaktion erster Ordnung bezüglich des Substrates ist. Für die verschiedenen Katalysatorkonzentrationen liefert die Geradensteigung die jeweilige Geschwindigkeitskonstante k . Das verwendete Oxidationsmittel Natriumhypochlorit wurde im Überschuss eingesetzt. Damit kann die Konzentration des Oxidationsmittels als konstant angesehen werden und somit bei einer weiteren kinetischen Betrachtung vernachlässigt werden.

Hinsichtlich der Reaktionsordnung des Katalysators in der Reaktion gibt die doppelt-logarithmische Auftragung der Geschwindigkeitskonstanten k gegen die Katalysatorkonzentration Aufschluss darüber, mit welcher Ordnung die Katalysatorkonzentration in das Geschwindigkeitsgesetz eingeht (Abbildung 32).

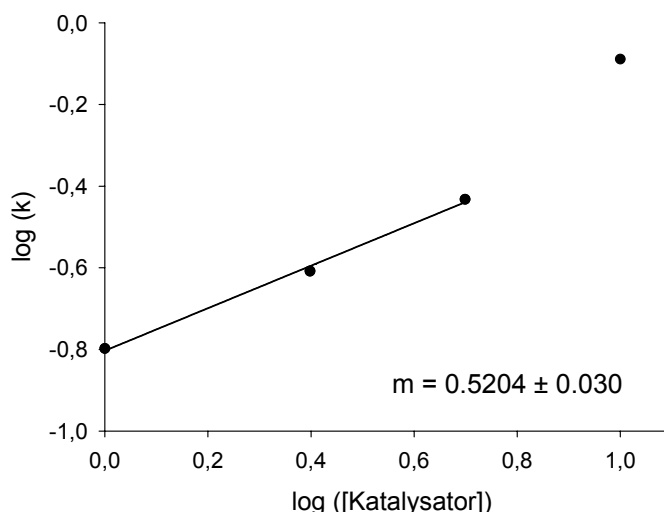


Abbildung 32 Doppeltlogarithmische Auftragung der Geschwindigkeitskonstante k gegen die Katalysatorkonzentration. Die Steigung m beträgt 0.5204.

Die Steigung m beträgt 0.52 und weist stark darauf hin, dass die Reaktion 0.5 ter Ordnung in Bezug auf diesen Katalysator ist. Entsprechend der eben gezeigten Methode wurden für die in Abbildung 33 gezeigten Katalysatoren **4**, **6** und **8** die Reaktionsordnungen bestimmt (Abbildung 33).

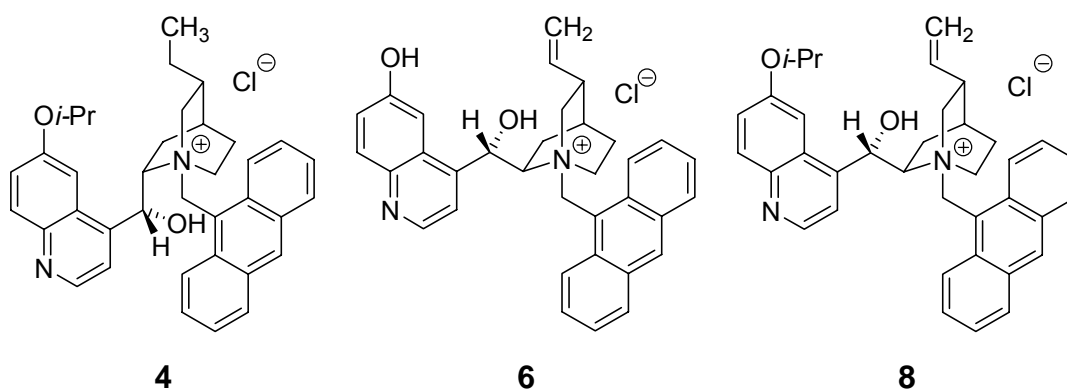
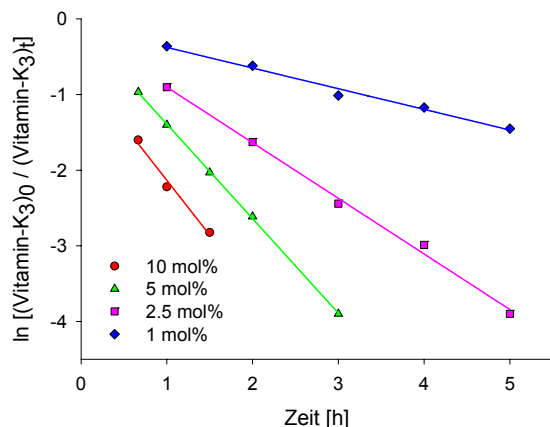
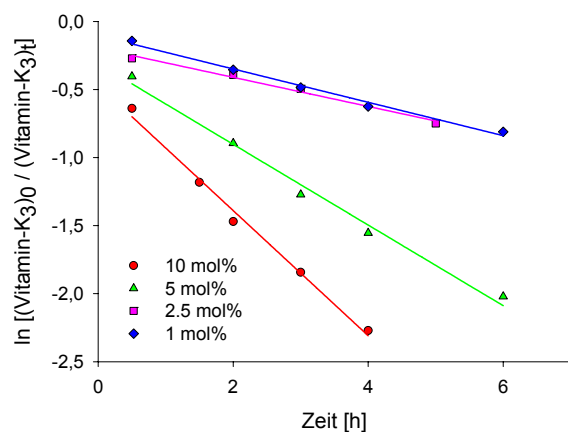


Abbildung 33 Struktur der Katalysatoren **4**, **6** und **8**

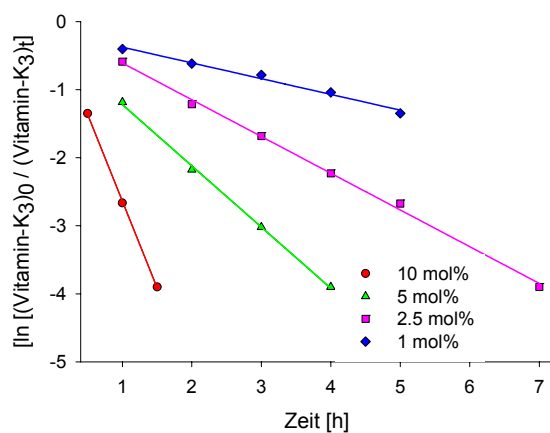
Die Auswahl der vier PTCs erfolgte so, dass sowohl von Chinin als auch von Chinidin abgeleitet die jeweiligen Verbindungen mit einem Alkohol und einem Isopropylether am Kohlenstoff C-6' im Chinolingerüst untersucht wurden. Die Auftragungen zur Bestimmung der Geschwindigkeitskonstanten k sind in Abbildung 34 gezeigt.



| mol-% 4 | k [h ⁻¹] | Fehler |
|----------------|-----------------------|---------|
| 10.0 | 1.4472 | ± 0.178 |
| 5.00 | 1.2505 | ± 0.011 |
| 2.50 | 0.7355 | ± 0.027 |
| 1.00 | 0.2733 | ± 0.019 |



| mol-% 6 | k [h ⁻¹] | Fehler |
|----------------|-----------------------|---------|
| 10.0 | 0.4599 | ± 0.024 |
| 5.00 | 0.2965 | ± 0.018 |
| 2.50 | 0.1070 | ± 0.009 |
| 1.00 | 0.1225 | ± 0.007 |

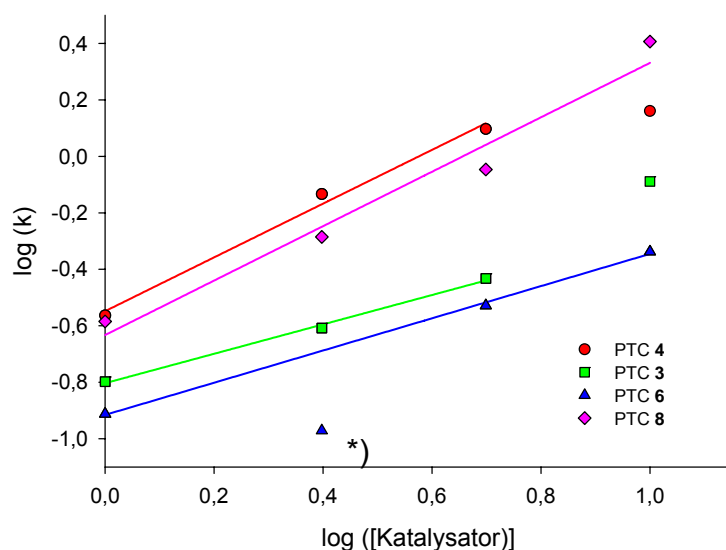


| mol-% 8 | k [h ⁻¹] | Fehler |
|----------------|-----------------------|---------|
| 10.0 | 2.5499 | ± 0.045 |
| 5.00 | 0.8993 | ± 0.022 |
| 2.50 | 0.5398 | ± 0.013 |
| 1.00 | 0.2314 | ± 0.015 |

Abbildung 34 Graphische Darstellung von $\ln([\text{Vitamin-K}_3]_0 / [\text{Vitamin-K}_3]_t)$ gegen die Zeit für die Katalysatoren **4**, **6** und **8**. Die Geschwindigkeitskonstante k [h⁻¹] ist in der neben gestellten Tabelle mit angegeben.

Aus den Geschwindigkeitskonstanten aus Abbildung 31 und Abbildung 34 lässt sich gut erkennen, dass die Reaktionen mit den veretherten PTCs **4** und **8** schneller ablaufen als mit den Phenolen **3** und **6**. Die Reaktionsordnungen der vier Salze wurden durch die doppellogarithmische Auftragung der Geschwindigkeitskonstante

gegen die Katalysatorkonzentration ermittelt (Abbildung 35) und die Resultate in einer Tabelle nebenstehend aufgeführt.



| PTC | m | Fehler |
|-----|--------|---------|
| 3 | 0.5204 | ± 0.030 |
| 4 | 0.9520 | ± 0.089 |
| 6 | 0.5701 | ± 0.019 |
| 8 | 0.9637 | ± 0.124 |

*) Dieser Wert wurde aufgrund experimenteller Ungenauigkeiten nicht für die Berechnung der Geradensteigung verwendet.

Abbildung 35 Doppeltlogarithmische Auftragung der Geschwindigkeitskonstante k gegen die Katalysatorkonzentration für die vier Katalysatoren 3, 4, 6 und 8

PTC 3 und 6 zeigen beide eine Steigung von ca. 0.55. Vermutlich gehen beide 0.5 ter Ordnung in das Geschwindigkeitsgesetz ein. Im Gegensatz dazu haben die beiden veretherten PTCs 4 und 8 eine Steigung von ca. 0.95. Dies bedeutet, dass beide Katalysatoren erster Ordnung in das Geschwindigkeitsgesetz eingehen.

5.4 Enonepoxidierung in Mikroemulsionen

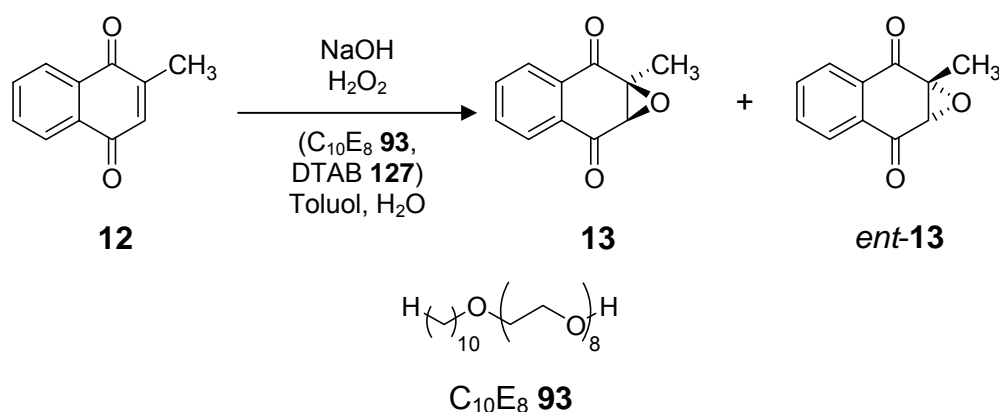
Die Einstellung der Mikroemulsion zur Oxidation von Enonen wurde zuerst an dem Substrat *trans*-Chalkon (**16**) mit den beiden nicht-mischbaren Lösemitteln *n*-Octan und Wasser vorgenommen. Bei dieser Testreaktion wurde sowohl der Einfluss von verschiedenen Tensiden als auch von unterschiedlichen Basen- und Wasserstoffperoxidkonzentrationen auf die Reaktionsgeschwindigkeit überprüft und mit der entsprechenden Zweiphasenreaktion verglichen. Die Wirkung eines zusätzlich zur Mikroemulsion zugefügten nicht chiralen Phasentransfer-Katalysators DTAB **127** wurde ebenfalls untersucht.

Schema 54 zeigt die gewählten Reaktionsbedingungen für das Substrat **16** zur Umsetzung mit basischer Wasserstoffperoxid-Lösung in *n*-Octan. Um bei der Einstel-

Der Reaktionsverlauf wurde per HPLC verfolgt und die Ausbeuten nach Kalibrierung über einen Peakflächenvergleich der Edukte mit den Produkten ermittelt. In beiden Mikroemulsionen kam eine vollständige Umsetzung zum Epoxid *rac*-**17** zustande (Tabelle 14, Einträge 3-7). Bei Verwendung der C₁₀E₄/C₁₀E₅-Tensidmischung war die Reaktion nach acht Stunden beendet, während in der Zweiphasenreaktion nach 24 Stunden kein Produkt detektiert werden konnte (Tabelle 14, Einträge 1 und 3). Der Zusatz von 10.0 mol-% des Phasentransfer-Katalysators **127** zur Mikroemulsion beschleunigte die Umsetzung um das 1.5fache (Tabelle 14, Eintrag 4) und war mit 5.5 Stunden Reaktionszeit ebenfalls 1.5mal schneller als die Zweiphasenreaktion (Tabelle 14, Eintrag 2). Bei der Epoxidierung in der Mikroemulsion, die aus dem Zuckertensid **94** und dem Cotensid 1-Octanol (**130**) gebildet wurde, war die Umsetzung nach vier Stunden Reaktionszeit vollständig. Durch DTAB **127** wurde keine Reaktionsbeschleunigung erzielt (Tabelle 14, Einträge 5 und 6). Die Erhöhung des Wasserstoffperoxidanteils auf 30.0 eq erbrachte für die Epoxidierung in der Zuckermikroemulsion die schnellste Umsetzung und lieferte die Epoxide *rac*-**17** nach 2.50 Stunden in quantitativer Ausbeute. Das auf chiralen Zuckermolekülen basierende Tensid **94** konnte in der Epoxidierung von **16** laut HPLC keine asymmetrische Induktion erzeugen.

Alle aus den Mikroemulsionsansätzen erhaltenen Ausbeuten waren sehr gut. Zur Bestätigung der aus den HPLC-Messungen erhaltenen Werte wurde Reaktionsansatz Nr. 5 laut Tabelle 14 aufgearbeitet und das Produkt isoliert. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung konnte das Epoxid *rac*-**17** mit 99 % Ausbeute in hoher Reinheit gewonnen werden.

Aufgrund der schlechten Löslichkeit von Vitamin-K₃ (**12**) in *n*-Octan wurde die Mikroemulsion für dieses Substrat in einem Wasser/Toluolgemisch hergestellt. Das ternäre System Wasser/Toluol/C₁₀E₈ **93** wurde bereits von *Burauer* erforscht und konnte für die Einstellung der Mikroemulsion verwendet werden (Schema 55).^[77] Der gewählte Temperaturbereich lag zwischen 14 und 22.7 °C mit $\alpha = 0.412$ (9.3, Seite 214).



Schema 55 Umsetzung von Vitamin-K₃ (12) zum Epoxid *rac*-13

Weiterhin wurden Untersuchungen über den Einfluss verschiedener Basen- (0.10-3.00 eq) und Wasserstoffperoxidkonzentrationen (3.00-30.0 eq) durchgeführt, sowie die Wirkung von 10.0 mol-% DTAB **127** auf das System untersucht und mit der korrespondierenden Zweiphasenreaktion verglichen. Die Ergebnisse sind in Tabelle 15 aufgelistet.

Tabelle 15 Ergebnisse der Epoxidierung von Vitamin-K₃ (12) in der Mikroemulsion mit C₁₀E₈ als Tensid unter Weitz-Scheffer Bedingungen

| Nr. | Äquivalente von | | | T [°C] | γ^a | Zeit | Ausb. [%] | DTAB 127 [mol-%] |
|-----------------|-----------------|------|-------------------------------|--------|------------|--------|---------------------|-------------------------|
| | 12 | NaOH | H ₂ O ₂ | | | | | |
| 1 | 1.00 | 3.00 | 30.0 | 14.0 | - | 8 h | 25 ^{b,c)} | - |
| 2 | 1.00 | 0.50 | 3.00 | 22.7 | - | 2 h | 30 ^{b,d)} | - |
| 3 ^{e)} | 1.00 | 3.00 | 30.0 | 14.0 | 0.13 | 3 min | 100 | - |
| 4 ^{e)} | 1.00 | 3.00 | 30.0 | 14.0 | 0.13 | 3 min | 100 | 10.0 |
| 5 ^{e)} | 1.00 | 0.50 | 3.00 | 22.7 | 0.15 | 5 min | 100 ^{f,g)} | - |
| 6 ^{e)} | 1.00 | 0.25 | 3.00 | 23.5 | 0.15 | 12 min | 100 ^{f)} | - |
| 7 ^{e)} | 1.00 | 0.10 | 3.00 | 24.0 | 0.15 | 90 min | 100 ^{f)} | - |

a) $\gamma = (m_{\text{Tenside}})/(m_{\text{Tenside}} + m_{\text{Lösungsmittel}} + m_{\text{Wasser}})$; b) Umsatz und Ausbeute wurden mittels GC bestimmt; c) 43 % Umsatz; d) 37 % Umsatz; e) $\alpha = 0.412$; f) die Ausbeute wurde UV-Vis spektroskopisch ermittelt; g) 94 % isolierte Ausbeute.

In den Fällen, in denen die Epoxidierung in der Mikroemulsion durchgeführt wurde, konnte im Vergleich zur Zweiphasenreaktion eine starke Reaktionsbeschleunigung festgestellt werden.

Wie in den Einträgen 1, 3 und 4 in Tabelle 15 zu sehen ist, wurde mit 30.0 eq ein hoher Überschuss an Wasserstoffperoxid verwendet. Der Vergleich der Reaktionszeiten zeigt, dass in der Mikroemulsionsreaktion nach drei Minuten quantitativ das

Epoxid *rac*-**13** gebildet wurde (Tabelle 15, Eintrag 3), während die Hintergrundreaktion 25 % Ausbeute nach acht Stunden lieferte (Tabelle 15, Eintrag 1). Eine weitere Beschleunigung durch den Zusatz von 10.0 mol-% DTAB **127** blieb aus (Tabelle 15, Eintrag 4).

Durch eine Reduktion der Wasserstoffperoxidmenge von 30.0 auf 3.00 Äquivalente lief die Reaktion nach fünf Minuten vollständig ab. Die Einträge 5-7 (Tabelle 15) verdeutlichen, dass die Reaktion katalytisch in Base durchgeführt werden kann. Die Umsetzungen 5-7 (Tabelle 15) wurden UV-Vis spektroskopisch bei $\lambda = 415$ nm verfolgt. Vorausgehende Messungen belegten, dass in der Mikroemulsion das Edukt Vitamin-K₃ (**12**) eine Transmission von 50 % und das Epoxid *rac*-**13** nahezu 100 % aufweisen (Abbildung 36).

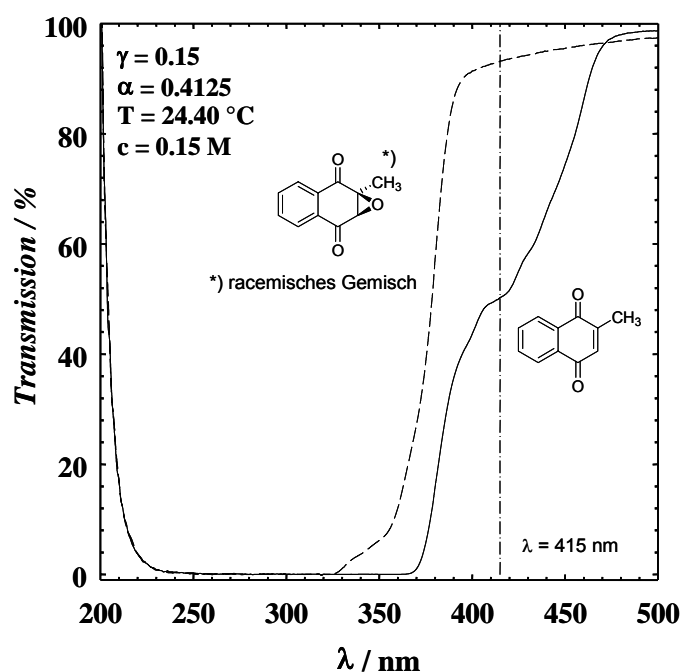


Abbildung 36 UV-Vis Spektren der reinen Komponenten in der Mikroemulsion

Daher lässt sich die Reaktion qualitativ UV-vis spektroskopisch verfolgen. In Abbildung 37 sind die normierten Transmissionen gegen die Zeit aufgetragen.

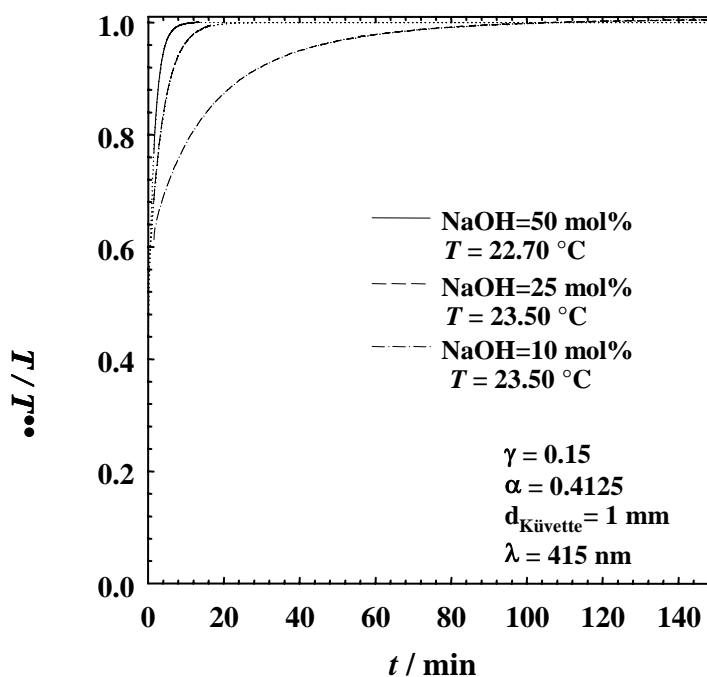
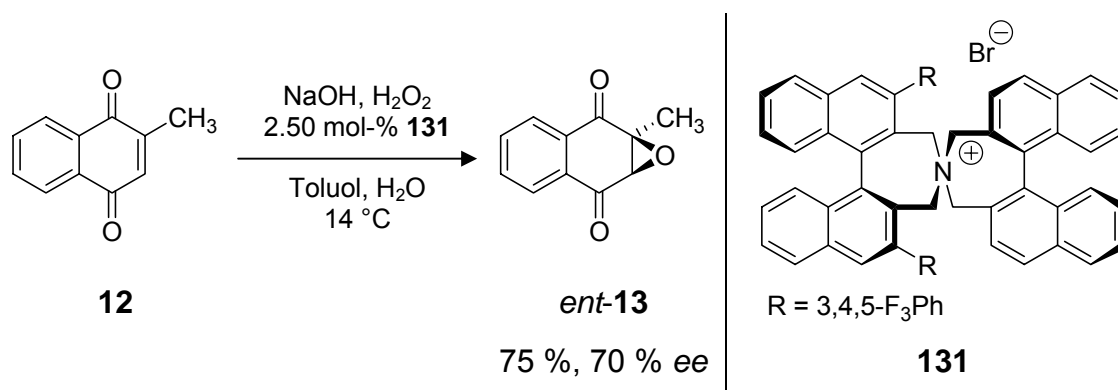


Abbildung 37 Normierte Reaktionsprofile der Epoxidierung von Vitamin-K₃ (12) in der Mikroemulsion mit katalytischen Mengen Base

Durch den Einsatz von 50.0 mol-% an Natriumhydroxid verlief die Reaktion am schnellsten (fünf Minuten), eine Verringerung der Basenmenge auf 25.0 mol-% erhöhte die Reaktionszeit auf 15 Minuten, mit 10.0 mol-% belief sich die Reaktionszeit auf 90 Minuten.

Zur Aufarbeitung und Quantifizierung der GC-Ausbeuten für Reaktionsansatz 6 laut Tabelle 15 wurde die Mikroemulsion nach der Reaktion durch Zugabe eines großen Überschusses an Wasser und Ethylacetat zerstört. Die organische Phase wurde säulenchromatographisch aufgearbeitet und das Epoxid *rac*-**13** mit 94 %-iger Ausbeute isoliert.

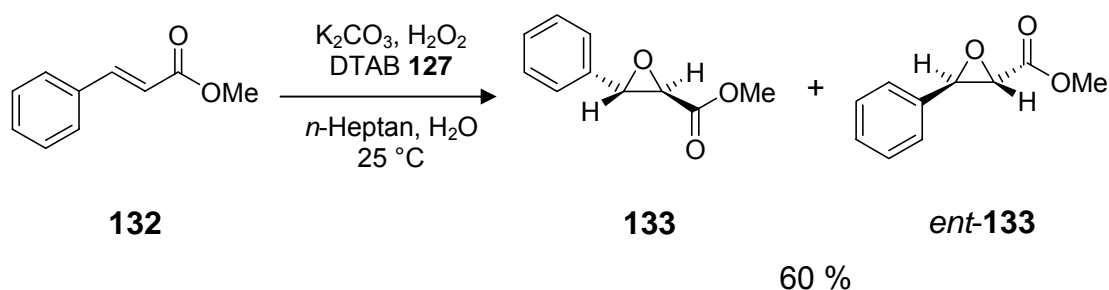
Zur Mikroemulsion sollte ein chiraler Phasentransfer-Katalysator zugesetzt werden, dessen Aktivität und Selektivität in der entsprechenden Zweiphasenreaktion vorher ermittelt wurde. In der durch 2.50 mol-% des kommerziell erhältlichen *Maruoka*-Salzes **131** katalysierten Zweiphasenreaktion wurde Vitamin-K₃ (**12**) mit 30.0 eq basischer Wasserstoffperoxid-Lösung in 75 % Ausbeute zu dem Produkt *rac*-**13** umgesetzt. Es konnte durch diesen PTC ein Enantiomerenüberschuss von 70 % erhalten werden (Schema 56), wobei die in dieser Arbeit synthetisierten Katalysatoren auf Basis der *Cinchona*-Alkaloide unter diesen Reaktionsbedingungen keine chirale Induktion erzeugten.



Schema 56 Katalytische Epoxidierung von Vitamin-K₃ (**12**) mit dem *Maruoka*-Katalysator **131**

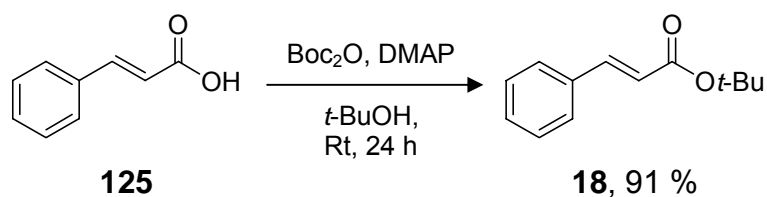
Der Zusatz von 2.50 mol-% des Katalysators **131** zu der in Tabelle 15, Eintrag 3 aufgeführten Mikroemulsion zur Epoxidierung von Vitamin-K₃ (**12**) lieferte nur racemisches Produkt. Der Katalysator **131** konnte nicht enantioselektiv in die Reaktion eingreifen. Weitere Versuche zur asymmetrischen Epoxidierung von Vitamin-K₃ (**12**) in Mikroemulsionen wurden nicht durchgeführt.

In der Literatur wurde von *Roque* eine Möglichkeit beschrieben, den *trans*-Zimtsäuremethylester (**132**) unter *Weitz-Scheffer* Bedingungen in einem durch DTAB **127** induzierten micellenartigen Zweiphasenmedium zu epoxidieren (Schema 57).^[78]



Schema 57 Epoxidierung von Zimtsäuremethylester (**132**) in einem micellenartigen Zweiphasenmedium bei 25 °C laut *Roque*

Eine Reproduktion dieser Ergebnisse gelang nicht, da bei den eigenen Versuchen unter den gezeigten Bedingungen keine Umsetzung des Enons **132** stattfand. Für weitere Versuchsreihen wurde der laut *K. Glaubitz* hydrolysestabilste Ester, der *trans*-Zimtsäure-*t*-butylester (**18**), verwendet, der durch eine DMAP-katalysierte Veresterung von *trans*-Zimtsäure (**125**) in *t*-Butanol nach einer Vorschrift von *Takeda* in 91 %-iger Ausbeute synthetisiert wurde (Schema 58).^[79]



Schema 58 Synthese des Enons **18** aus *trans*-Zimtsäure (**125**)

Die Versuche zur zweiphasigen Katalyse wurden 0.16 M in *n*-Heptan, Toluol, Dichlormethan und Acetonitril durchgeführt. Als Phasentransfer-Katalysatoren wurden jeweils 10.0 mol-% der nicht chiralen Salze TEBA **134**, DTAB **127** oder des chiralen Chininsalzes **3** verwendet.

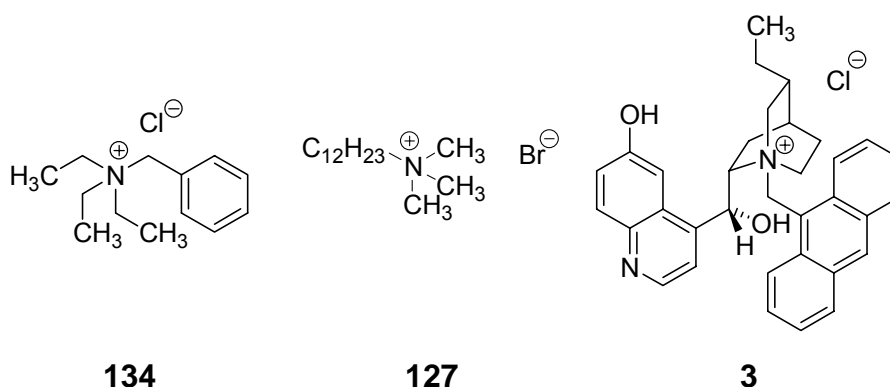
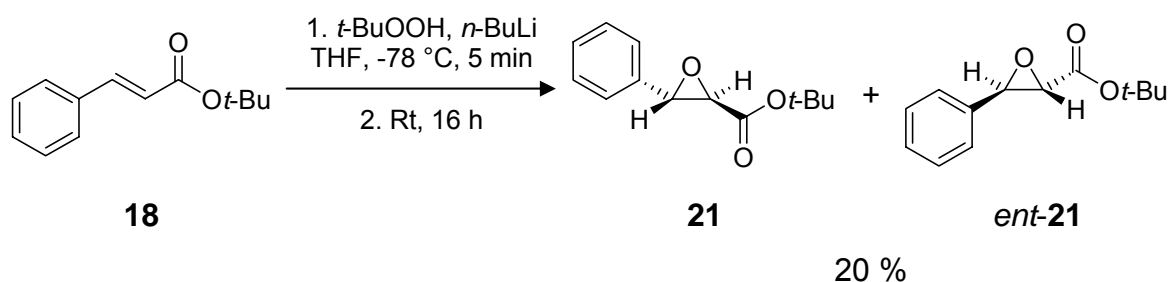


Abbildung 38 Strukturen der verwendeten Phasentransfer-Katalysatoren

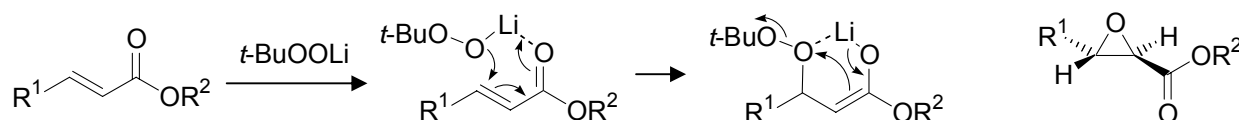
Als Oxidationsmittel wurden Natriumhypochlorit, *t*-Butyl- und Wasserstoffperoxid im Überschuss (2.00 eq) eingesetzt; die beiden letzten in Kombination mit Lithiumhydroxid-Monohydrat als Base (2.20 eq). Alle Versuche zeigten nach Reaktionszeiten von bis zu drei Tagen keinen Umsatz. Das Enon blieb unverändert in der Reaktionsmischung erhalten. Die Zugabe von Additiven wie z.B. (*R*)-BINOL oder Octansäure zeigte, dass diese keinen Einfluss auf die Katalyse hatten.

Neben einem Zugang unter *Weitz-Scheffer* Bedingungen kann das Epoxid *rac*-**21** stereokontrolliert unter wasserfreien Bedingungen nach *Meth-Cohn* aufgebaut werden. Eine Reproduktion dieser Transformation lieferte 20 % Ausbeute.^[80]



Schema 59 Reaktionsbedingungen nach *Meth-Cohn* zu *trans*-Zimtsäureepoxiden

Bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ wird aus *t*-Butylhydroperoxid und *n*-Butyllithium das reaktive Peroxidation gebildet, das nukleophil an der β -Position des Enons angreift, wobei das Lithium am Carbonylkohlenstoff koordiniert. Die vollständige Stereokontrolle beruht laut *Meth-Cohn* auf der Tatsache, dass die Geometrie des Übergangszustandes über ein Chelat stabilisiert wird (Schema 60).



Schema 60 Mechanismus der wasserfreien Epoxidierung laut *Meth-Cohn*

Zur Realisierung einer asymmetrischen Reaktionsführung wurde versucht, durch die Zugabe von leicht überstöchiometrischen Mengen (1.10 eq) (-)-Sparteïn (**135**) eine stereodifferenzierende Koordination zwischen (-)-Sparteïn (**135**) und Lithium im Übergangszustand zu erreichen (Abbildung 39).

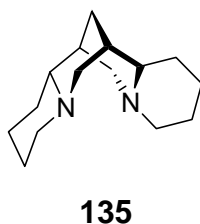
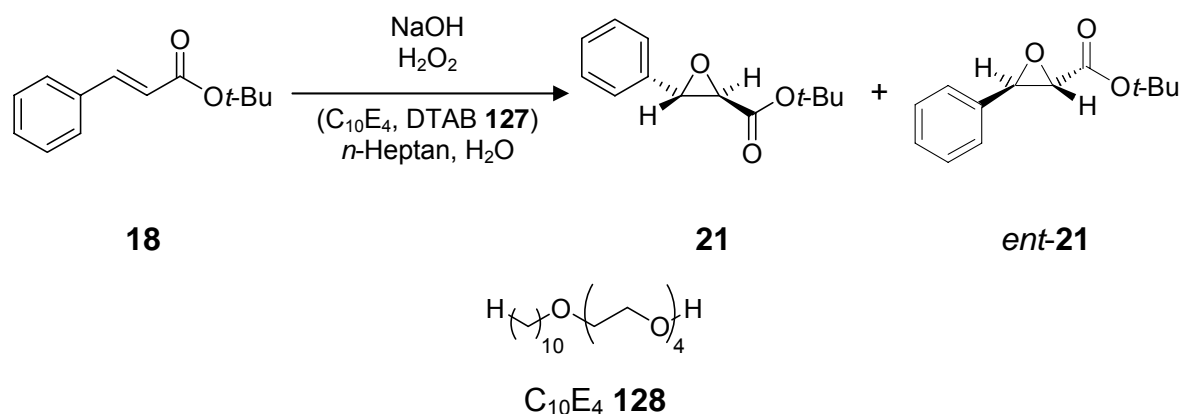


Abbildung 39 Struktur von (-)-Sparteïn **135**

Nach 60 Stunden Reaktionszeit konnten die nicht enantiomerenangereicherten Epoxide **21** und *ent*-**21** in lediglich 10 % Ausbeute erhalten werden. Im Vergleich konnte bei der Reaktion ohne (-)-Sparteïn (**135**) die doppelte Ausbeute erhalten werden.

Die erfolgreich für das Substrat *trans*-Chalkon (**16**) angewandete Methode zur Enonepoxidierung in Mikroemulsionen sollte nutzbar gemacht werden, um einen Phasentransfer-katalysierten Zugang zu den schwer synthetisierbaren Epoxiden der Zimtsäureester zu ermöglichen. In Analogie zu *Roque's* Reaktionsführung wurde die Mikroemulsion auf dem gut verstandenen Dreiphasensystem *n*-Heptan, Wasser und dem Tensid C_{10}E_4 **128** mit $\gamma = 0.10$ aufgebaut (Schema 61) (9.3, Seite 214).



Schema 61 Epoxidierung von *trans*-Zimtsäure-*t*-butylester (**18**) in der Mikroemulsion

Die Umsetzungen wurden bei verschiedenen Temperaturen und Konzentrationen von Base und Oxidationsmittel durchgeführt. Tabelle 16 fasst die Versuche zusammen und legt dar, dass in keinem Fall eine Umsetzung des Esters **18** stattgefunden hatte. Weder lange Reaktionszeiten (bis zu 144 Stunden) noch hohe Wasserstoffperoxid-Konzentrationen (Tabelle 16, Eintrag 4) oder der Zusatz von DTAB **127** führten zum Erfolg (Tabelle 16, Einträge 3 und 4).

Tabelle 16 Ergebnisse der *Weitz-Scheffer* Epoxidierung von *trans*-Zimtsäure-*t*-butylester (**18**) in der Mikroemulsion mit C₁₀E₄ als Tensid

| Nr. | Äquivalente von | | | T [°C] | γ^{a} | Zeit [h] | Ausb. [%] ^{b)} | DTAB 127 [mol-%] |
|-----|-----------------|------|-------------------------------|--------|---------------------|----------|-------------------------|-------------------------|
| | 18 | NaOH | H ₂ O ₂ | | | | | |
| 1 | 1.00 | 5.00 | 5.00 | 25.0 | - | 48 | - | - |
| 2 | 1.00 | 2.50 | 2.50 | 12.1 | 0.10 | 48 | - | - |
| 3 | 1.00 | 2.50 | 2.50 | 25.0 | 0.10 | 144 | - | 10.0 |
| 4 | 1.00 | 5.00 | 20.0 | 25.0 | 0.10 | 28 | - | 10.0 |

a) $\gamma = (m_{\text{Tensid}} + m_{\text{Lösungsmittel}} + m_{\text{Wasser}}) / (m_{\text{Tensid}})$; b) der Umsatz wurde über einen internen Standard mittels GC bestimmt.

Weitere Versuche, dieses System nutzbar zu machen, wurden aufgrund der Hydrolyseempfindlichkeit des Epoxids *rac*-**21** nicht durchgeführt. Der Einsatz von reinem Produkt *rac*-**21** führte unter Mikroemulsionsbedingungen nach 48 Stunden zur vollständigen Zersetzung des Epoxids laut GC. Dieses Ergebnis steht im Einklang mit der von *Jonczyk* publizierten basenkatalysierten Zersetzung von *trans*-2,3-Epoxyzimtsäurederivaten unter Phasentransfer-Bedingungen.^[81]

5.5 Phasentransfer-katalysierte asymmetrische *Darzens*-Reaktion

In diesem Kapitel werden die Versuche zur Phasentransfer-katalysierten asymmetrischen *Darzens*-Reaktion beschrieben. Die in der Epoxidierung von Vitamin-K₃ (**12**) erfolgreichen Katalysatoren wurden zuerst in der Reaktion von Benzaldehyd (**22**) und der α -Chlorcarbonylverbindung **23** getestet, bevor weitere Kupplungssubstrate untersucht wurden (Abbildung 40).

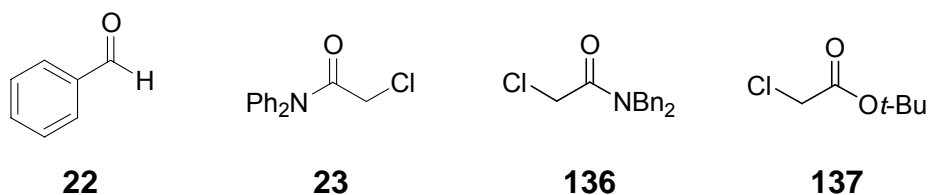
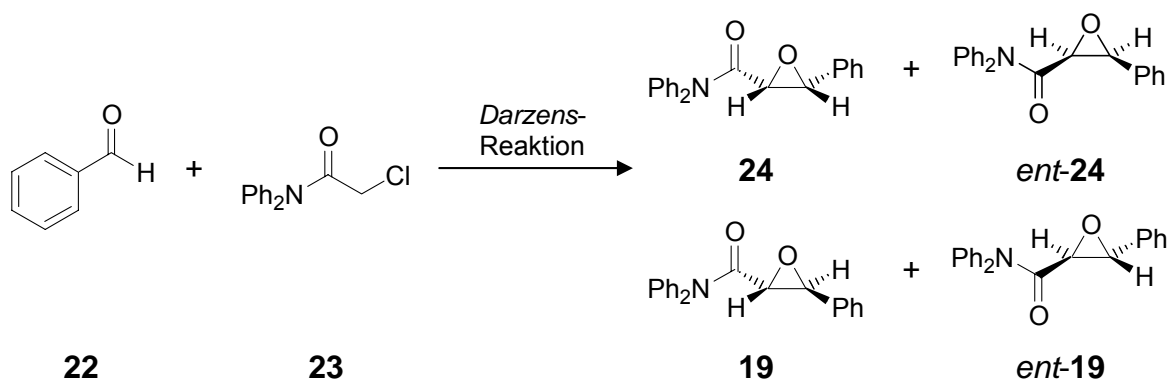


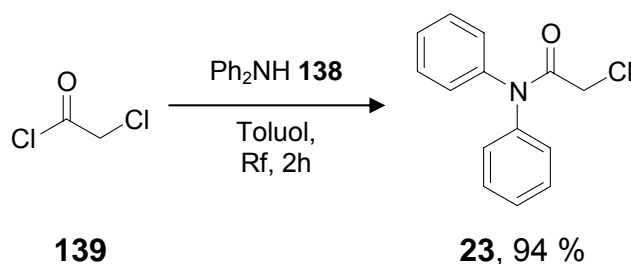
Abbildung 40 Ausgewählte Substrate für die *Darzens*-Reaktion

Arai publizierte 2004 die erste erfolgreiche Phasentransfer-katalysierte und asymmetrische Führung der *Darzens*-Reaktion zu Zimtsäureepoxidamiden.^[57] Mit bis zu 70 % ee unter optimierten Bedingungen wurde ein aromatischer Aldehyd erfolgreich mit einer α -Halogencarbonylverbindung kondensiert. Angelehnt an diese Resultate wurde das in Schema 62 gezeigte System aus Benzaldehyd (**22**) und N,N -Diphenylchloracetamid (**23**) als Testsystem für die neu synthetisierten PTCs ausgewählt.



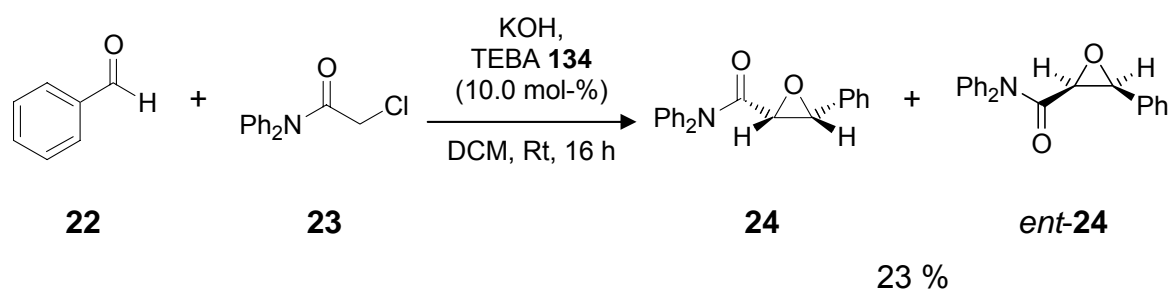
Schema 62 Testsystem zur Entwicklung einer katalytischen und asymmetrischen Variante der *Darzens*-Reaktion

Im ersten Schritt wurden die Testverbindungen synthetisiert. Das Kondensationssubstrat **23** wurde in einem Schritt durch Reaktion von Diphenylamid (**137**) mit Chloroacetylchlorid (**139**) nach Umkristallisation aus Ethanol mit 94 % Ausbeute erhalten (Schema 63).



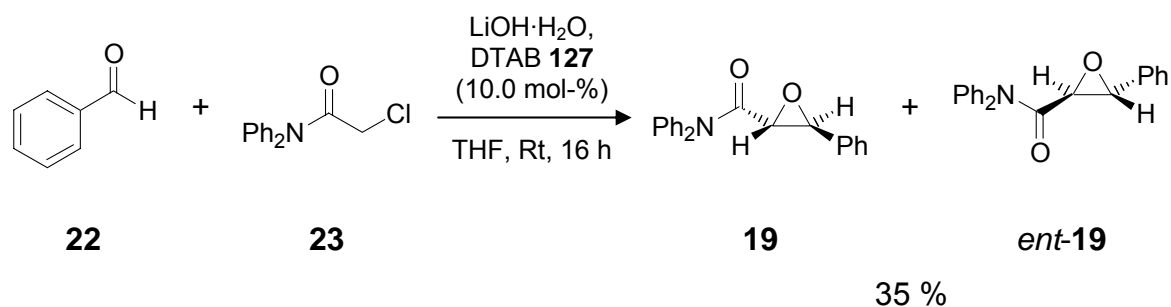
Schema 63 Reaktion von Diphenylamin (138) mit Chloroacetylchlorid (139)

Die diastereoselektive Synthese der Epoxide *rac*-**19** und *rac*-**24** konnte anschließend über eine *Darzens*-Kondensationen unter den von *Arai* publizierten Bedingungen realisiert werden.^[56] Bei der Reaktion von Benzaldehyd (**22**) mit dem Chlorid **23** führte der Einsatz von Kaliumhydroxid als Base und TEBA **134** als Phasentransfer-Katalysator in Dichlormethan zu den Epoxiden *rac*-**24** mit ausschließlicher *cis*-Konfiguration am Epoxidring (Schema 64).



Schema 64 *Darzens*-Reaktion zu den *cis*-Zimtsäureamiden *rac*-**24**

Schema 65 zeigt, dass bei Einsatz von Lithiumhydroxid-Monohydrat und DTAB **127** selektiv die *trans*-Diastereomere *rac*-**19** in 35 % Ausbeute isoliert werden konnten.

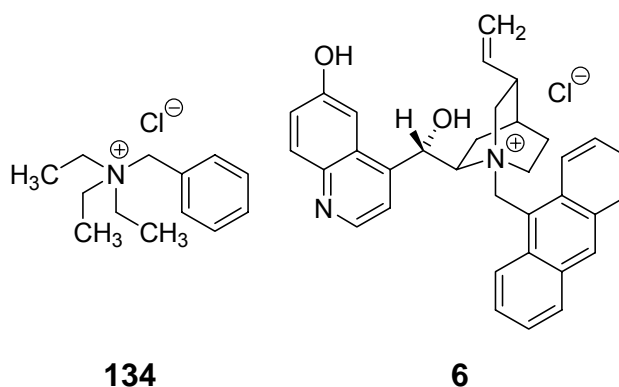


Schema 65 *Darzens*-Reaktion zu den *trans*-Zimtsäureamiden *rac*-**19**

Durch Kristallisation aus *c*-Hexan konnten für die Verbindungen *rac*-**19** und *rac*-**24** farblose Nadeln erhalten werden und somit die Konfiguration am Epoxidring durch Röntgenstrukturanalyse bestätigt werden (Abbildung 41).

Tabelle 17 Ergebnisse der einphasigen *Darzens*-Reaktion in Dichlormethan bei Rt nach 24 Stunden

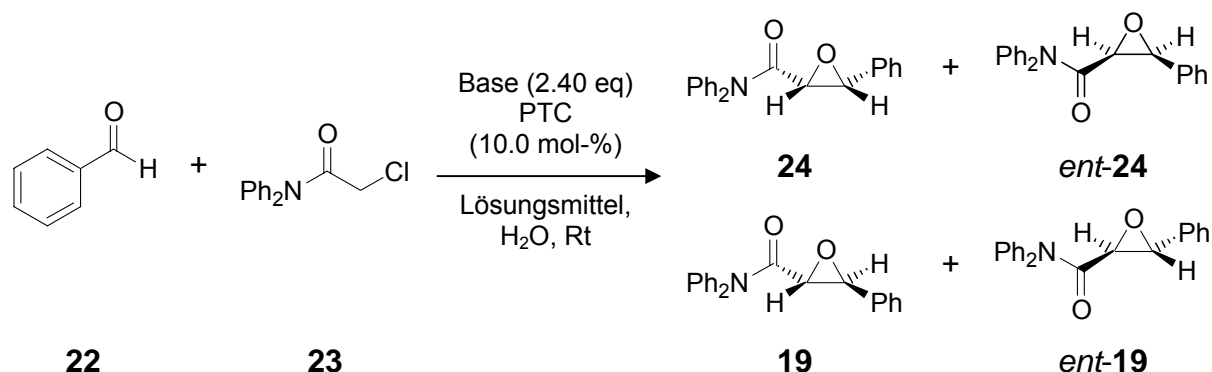
| Eintrag | Base | PTC | Ausbeute [%] | <i>cis/trans</i> | <i>ee</i> |
|---------|---------------------------------|------------|--------------|------------------|-----------|
| 1 | KOH | - | 53 | 1:1.2 | - |
| 2 | KOH | 134 | 100 | 1:0.2 | - |
| 3 | KOH | 6 | 80 | 1:0.6 | - |
| 4 | Cs ₂ CO ₃ | - | - | - | - |
| 5 | Cs ₂ CO ₃ | 134 | 8 | nur <i>cis</i> | - |
| 6 | Cs ₂ CO ₃ | 6 | - | - | - |

Abbildung 42 Ausgewählte Katalysatoren für die *Darzens*-Reaktion

Bei allen Reaktionen – außer mit dem nicht chiralen PTC **134** unter Verwendung von Kaliumhydroxid als Base (Tabelle 17, Eintrag 2) – war die Reaktion nach 24 Stunden noch nicht vollständig. Die Hintergrundreaktion mit der Base Kaliumhydroxid lieferte 53 % Ausbeute (Tabelle 17, Eintrag 1). Mit dem chiralen PTC **6** konnten 90 % Ausbeute erzielt werden (Tabelle 17, Eintrag 3). Das Diastereomenverhältnis von 1:1.2 (*cis/trans*) der Hintergrundreaktion wurde durch die Katalysatoren verschoben. Als Hauptprodukt wurde durch den Einsatz von TEBA **134** mit einem Diastereomenüberschuss von 67 % de das *cis*-Diastereomer erhalten. Mit der Base Cäsiumcarbonat lief sowohl die Hintergrundreaktion als auch die Katalyse mit PTC **6** gar nicht ab (Tabelle 17, Einträge 4 und 6). Lediglich 8 % Ausbeute konnten durch TEBA **134** mit ausschließlicher Bildung des *cis*-Diastereomers erreicht werden (Tabelle 17, Eintrag 5). In keinem Fall konnte bei Einsatz eines chiralen PTCs ein Enantiomenüberschuss erhalten werden.

Da beim Einsatz von Kaliumhydroxid die Hintergrundreaktion sehr stark ausgeprägt war und mit Cäsiumcarbonat keine Reaktion stattfand, wurde von weiteren Katalysen unter einphasigen Bedingungen abgesehen.

Unter den in Schema 67 gezeigten Bedingungen wurde die *Darzens*-Reaktion von Benzaldehyd (**22**) mit dem Chloracetamid **23** im Zweiphasensystem (Lösungsmittel / Wasser) durchgeführt.



Schema 67 *Darzens*-Reaktion unter zweiphasigen Bedingungen

Zur Optimierung der Reaktionsbedingungen wurden die drei Lösungsmittel Dichlormethan, Toluol und Chlorbenzol getestet, da diese schon erfolgreich bei anderen asymmetrischen, katalytischen *Darzens*-Reaktionen und zweiphasigen Reaktionen eingesetzt werden konnten.^[54,57] Mit jedem Lösungsmittel wurden die Basen Kaliumhydroxid und Cäsiumcarbonat bei Raumtemperatur getestet. Die Ergebnisse mit Dichlormethan und Chlorbenzol nach 40 Stunden Reaktionszeit sind in Tabelle 18 zusammengestellt.

Tabelle 18 Ergebnisse der *Darzens*-Reaktion mit verschiedenen Basen in einem Dichlormethan/Wasser- und einem Chlorbenzol/Wasser-Gemisch nach 40 Stunden bei Raumtemperatur

| Eintrag | Lösungsmittel | PTC | Base | Ausbeute [%] | <i>cis</i> / <i>trans</i> | <i>ee</i> (<i>cis</i>) [%] | <i>ee</i> (<i>trans</i>) [%] |
|---------|---------------|-------------------|---------------------------------|--------------|------------------------------|------------------------------|--------------------------------|
| 1 | DCM | - oder 134 | KOH | - | - | - | - |
| 2 | DCM | - oder 134 | Cs ₂ CO ₃ | - | - | - | - |
| 3 | DCM | 6 | KOH | < 3 % | - | - | - |
| 4 | DCM | 6 | Cs ₂ CO ₃ | - | - | - | - |
| 5 | CIPh | - oder 134 | KOH | - | - | - | - |
| 6 | CIPh | - oder 134 | Cs ₂ CO ₃ | - | - | - | - |
| 7 | CIPh | 6 | KOH | 67 | 1:0.6 | 7 | 2 |
| 8 | CIPh | 6 | Cs ₂ CO ₃ | 12 | 1:0.8 | 4 | 5 |

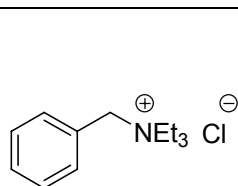
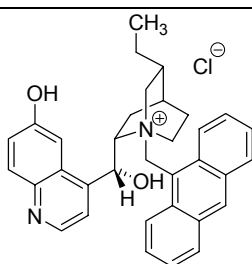
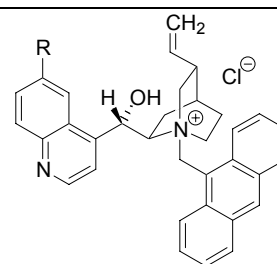
Unabhängig von Base und Lösungsmittel zeigte es sich, dass weder die Hintergrundreaktion ablief, noch, dass der nicht chirale PTC TEBA **134** die Reaktion katalysieren konnte (Tabelle 18, Einträge 1-2, 5-6). Ausschließlich durch die Verwendung der

chiralen *Cinchona*-Salze konnten Umsätze detektiert werden (Tabelle 18, Einträge 3, 7 und 8). Mit dem PTC **6** wurden bis zu 67 % Ausbeute mit der Base Kaliumhydroxid in Chlorbenzol erzielt (Tabelle 18, Eintrag 7). Das Diastereomerenverhältnis verschob sich zugunsten des *cis*-Isomers, das mit einem Enantiomerenüberschuss von bestenfalls 7 % erhalten werden konnte (Tabelle 18, Eintrag 7).

Bessere Aktivitäten und Selektivitäten konnten in Toluol erlangt werden. Die Ergebnisse auch mit weiteren chiralen Phasentransfer-Katalysatoren sind in Tabelle 19 zusammengestellt.

Tabelle 19 Ergebnisse der *Darzens*-Reaktion mit verschiedenen Basen in einem Toluol/Wassergemisch bei Raumtemperatur

| Eintrag | T [°C] | Zeit [h] | PTC | Base | Ausbeute [%] ^{a)} | <i>cis</i> / <i>trans</i> | <i>ee</i> (<i>cis</i>) | <i>ee</i> (<i>trans</i>) |
|---------|--------|----------|-------------------|---------------------------------|----------------------------|------------------------------|-----------------------------|-------------------------------|
| 1 | RT | 40 | - oder 134 | KOH | - | - | - | - |
| 2 | RT | 40 | 6 | KOH | 35 | 1:0.9 | 22 ^{b)} | 7 ^{b)} |
| 3 | 10 | 72 | 6 | KOH | 46 | 1:1.1 | 31 ^{b)} | - |
| 4 | RT | 60 | 3 | KOH | 63 | 1:1 | 37 ^{c)} | 17 ^{c)} |
| 5 | 10 | 72 | 3 | KOH | 55 | 1:1.1 | 25 ^{c)} | 20 ^{c)} |
| 6 | RT | 24 | 140 | KOH | 91 | 1:0.9 | 18 ^{b)} | - |
| 7 | RT | 24 | 141 | KOH | 67 | 1:0.9 | 22 ^{b)} | 13 ^{b)} |
| 8 | RT | 40 | - oder 134 | Cs ₂ CO ₃ | - | - | - | - |
| 9 | RT | 40 | 6 | Cs ₂ CO ₃ | 13 | 1:1.1 | - | - |
| 10 | RT | 60 | 3 | Cs ₂ CO ₃ | 14 | 1:0.8 | - | - |

**134****3**

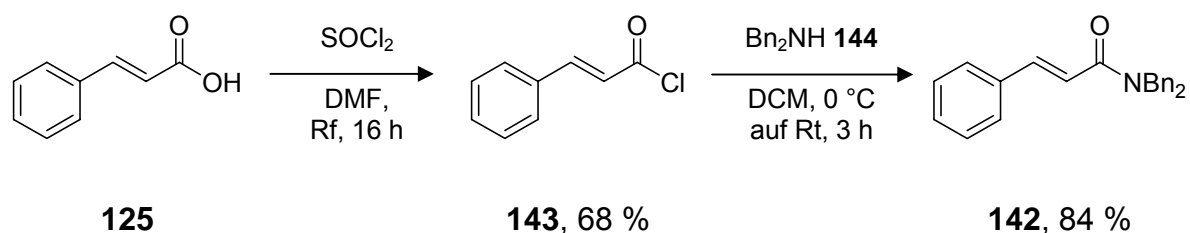
R = H (**140**), R = OH (**6**),
R = OMe (**141**)

a) Die Reaktion ist nach dieser Zeit noch nicht vollständig abgelaufen; b) Die Zuordnung der Enantiomere erfolgte willkürlich; HPLC: Chiralpak AD, *n*-Hexan/*i*-Propanol 4:1, Fluss: 1.0 ml/min; τ_R = 20.0 min (**24**, Hauptmengenantiomer (HE)), 24.2 min (*ent*-**24**, Mindermengenantiomer (ME)), 40.0 min (**19**, HE), 53.0 min (*ent*-**19**, ME); c) Die Zuordnung der Enantiomere erfolgte willkürlich; HPLC: Chiralpak AD, *n*-Hexan/*i*-Propanol 4:1, Fluss: 1.0 ml/min; τ_R = 20.0 min (**24**, ME), 24.2 min (*ent*-**24**, HE), 40.0 min (**19**, ME), 53.0 min (*ent*-**19**, HE).

Ausschließlich die chiralen PTCs zeigten katalytische Aktivität, wobei bis zu 91 % Ausbeute mit **140** und durch PTC **3** eine Enantioselektivität von bis zu 37 % für das *cis*-Diastereomer erreicht werden konnten (Tabelle 19, Einträge 2 und 6). Dabei etablierte sich die Kombination aus Toluol und Kaliumhydroxid, da mit Cäsiumcarbonat keine Enantiomerenüberschüsse erzielt wurden (Tabelle 19, Einträge 8-10). Bei den Katalysen wurde kein Diastereomer bevorzugt gebildet, jedoch lagen in Toluol die Enantioselektivitäten für das *cis*-Diastereomer grundsätzlich höher als für das *trans*-Diastereomer (Tabelle 19, Einträge 2-7). Der neue PTC **3** bildete das *cis*-Epoxid mit dem höchsten Enantiomerenüberschuss in dieser Reaktion von 37 % und das *trans*-Enantiomer mit 17 % ee. Die Einträge 2 und 4 (Tabelle 19) zeigen, dass das *pseudo*-enantiomere Verhalten der *Cinchona*-Alkaloide auch in dieser Reaktion bestätigt werden konnte. Der auf Chinidin basierende PTC **6** führte, am Beispiel des *cis*-Enantiomers gezeigt, zu einem Überschuss von **23**, der auf Chinin basierende PTC **3** lieferte hauptsächlich *ent*-**24**. Durch die Verwendung der beiden literaturbekannten PTCs **140** und **141** konnten bis zu 22 % ee erhalten werden.

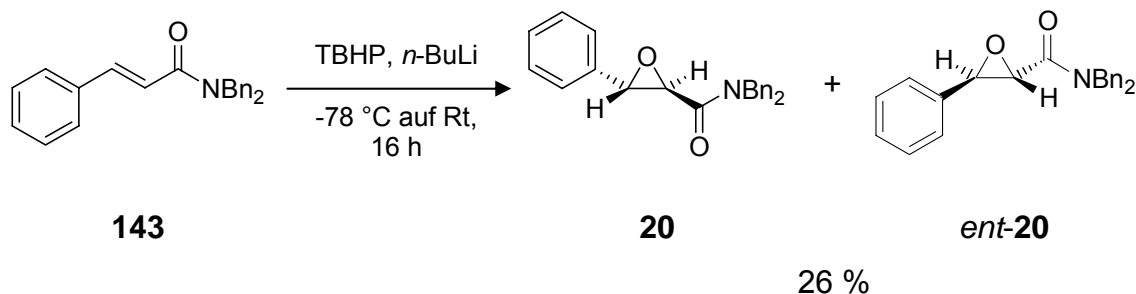
Zur Bestätigung der mittels HPLC bestimmten Ausbeute von 63 % bei der Umsetzung **4** laut Tabelle 19 mit dem PTC **3** wurde diese Reaktion wiederholt und die Produkte isoliert. Nach 60 Stunden Reaktionszeit konnten die Epoxide **24** und *ent*-**24** in 67 % Ausbeute isoliert werden und somit die HPLC-Ausbeute reproduziert werden.

Unter den optimierten zweiphasigen Reaktionsbedingungen in Toluol mit Kaliumhydroxid und durch Verwendung von 10.0 mol-% an PTC **3** sollten nun weitere α -acide Komponenten getestet werden. Dazu wurde das strukturell verwandte *trans*-Zimtsäuredibenzylamid ausgewählt. Der Aufbau des *trans*-Epoxids *rac*-**20** konnte über drei Stufen realisiert werden. Die Vorstufe **142** konnte ausgehend von *trans*-Zimtsäure (**125**) nach Überführung in das Säurechlorid **143** mit 68 %-iger Ausbeute durch eine Substitutionsreaktion mit Dibenzylamin (**144**) dargestellt werden (Schema 68).



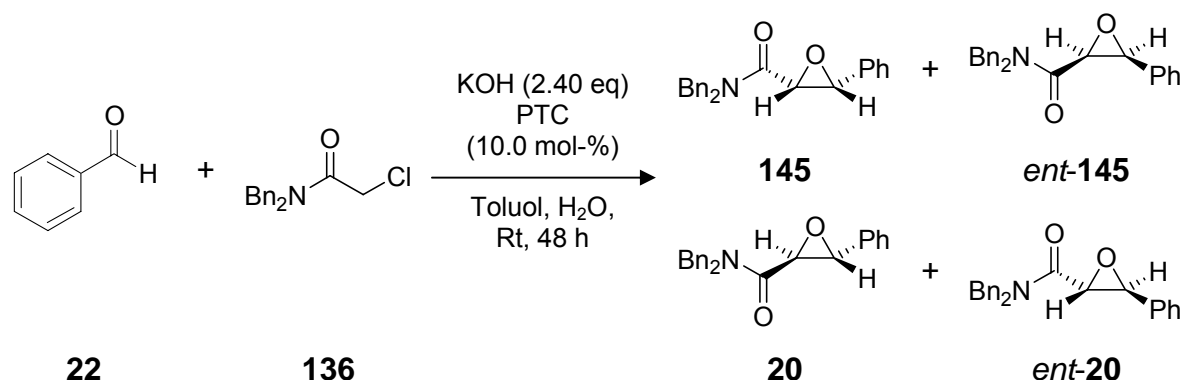
Schema 68 Synthesesequenz ausgehend von *trans*-Zimtsäure (**125**) zum *trans*-Zimtsäure-*N,N*-dibenzylamid (**142**)

Die von *Meth-Cohn* literaturbekannte Vorschrift zur einphasigen Epoxidierung von Enonen mit *t*-Butylhydroperoxid unter wasserfreien Bedingungen führte zum *trans*-Diastereomer *rac*-**20**, das mit 26 %-iger Ausbeute erhalten wurde.



Schema 69 Epoxidierung des *trans*-Zimtsäurederivates **143** nach *Meth-Cohn*

Die Trennung der Stereoisomere konnte ebenfalls mittels HPLC gelöst werden, die Bestimmung der Ausbeute erfolgte analog zum vorher gezeigten Substrat über einen Vergleich der Peakflächen des *trans*-Diastereomers *rac*-**20** mit der α -Chlorverbindung **136** nach Kalibrierung. Die optimierten Bedingungen wurden genutzt, um die Katalyse unter den in Schema 70 gezeigten Bedingungen durchzuführen.



Schema 70 *Darzens*-Reaktion von Benzaldehyd (**22**) mit 2-Chloro-*N,N*-dibenzylacetamid (**136**) unter optimierten Bedingungen

Bei allen Reaktionen von Benzaldehyd (**22**) mit dem α -Chloramid **136** konnte weder in der Hintergrundreaktion noch mit dem nicht chiralen TEBA **134** ein Umsatz nach 48 Stunden detektiert werden. Die chiralen *Cinchona*-Katalysatoren **3**, **6**, **117**, **141** und **146** (siehe Abbildung 43, Seite 86) lieferten in allen Fällen nach 48 Stunden weniger als 5 % Ausbeute. Enantiomerenüberschüsse wurden nicht detektiert. Da nach langen Reaktionszeiten nur geringe Mengen der Epoxide entstanden waren, wurde auf eine Isolierung und Charakterisierung der *cis*-Diastereomere *rac*-**145** verzichtet.

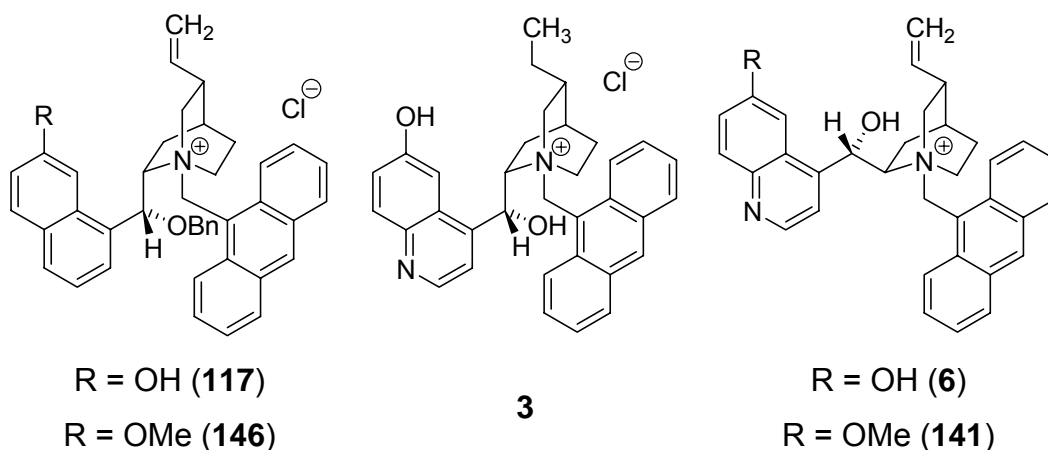
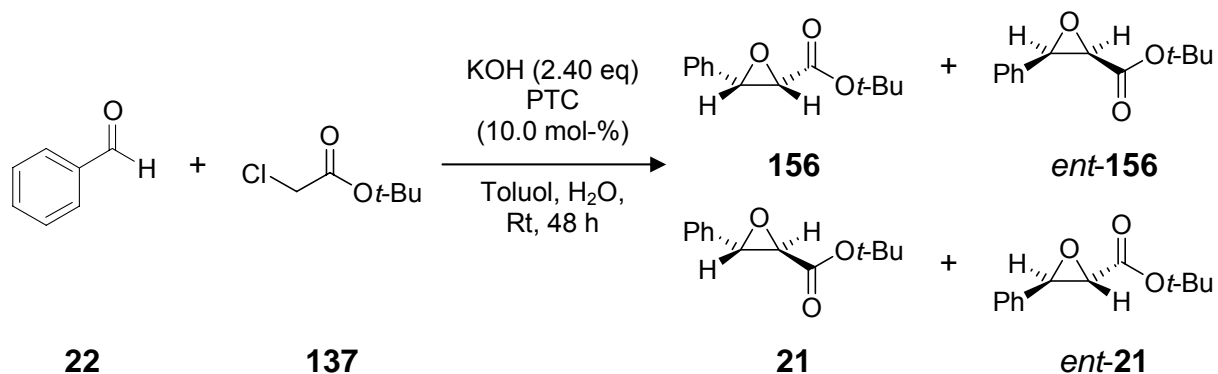


Abbildung 43 Strukturen der verwendeten PTCs

Die in Schema 71 gezeigte Kondensation von Benzaldehyd (**21**) mit 2-Chloroessigsäure-*t*-butylester (**137**) als weiterem α -aciden Substrat sollte zu den Zimtsäureestern **156**, *ent*-**156**, **21** und *ent*-**21** führen. Sowohl die Hintergrundreaktion als auch die Katalyse mit TEBA **134** und dem PTC **6** erbrachten keinen Umsatz nach 48 Stunden.



Schema 71 *Darzens*-Reaktion von Benzaldehyd (**22**) mit 2-Chloroessigsäure-*t*-butylester (**137**) unter optimierten Reaktionsbedingungen.

6 Diskussion

6.1 Katalyseergebnisse

6.1.1 Epoxidierung von Naphthochinonen

6.1.1.1 Vitamin-K₃ (12)

Der Einsatz der neu synthetisierten Phasentransfer-Katalysatoren auf Basis der *Cinchona*-Alkaloide führte bei der Epoxidierung von Vitamin-K₃ (12) unter den in Abbildung 44 gezeigten Bedingungen bei vollständigem Umsatz zu Ausbeuten zwischen 68 und 94 % und zu Enantioselektivitäten bis zu 85 %.

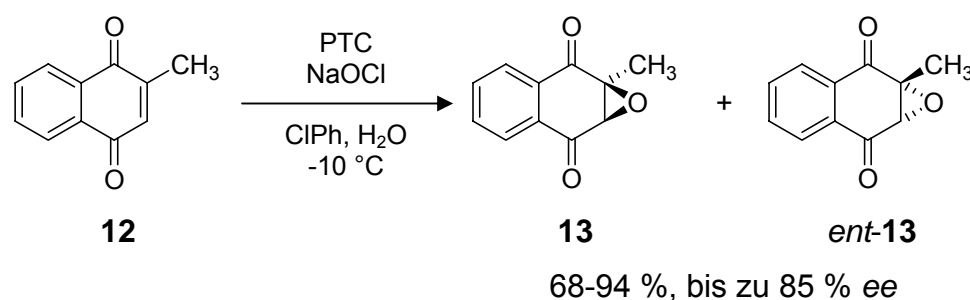


Abbildung 44 Epoxidierung von Vitamin-K₃ (12)

Damit liegen die Ausbeuten im selben Rahmen wie die in den Arbeiten von *Arai* und *Wynberg* beschriebenen für die asymmetrische, Phasentransfer-katalysierte Umsetzung dieses Substrates mit Wasserstoffperoxid.^[2,30,82] Dagegen gibt es bei den erzielten Enantioselektivitäten keine Übereinstimmung. Die mit dem PTC **3** erreichten Selektivitäten von 85 % sind mehr als doppelt so hoch wie die literaturbeschriebenen 34 % durch PTC **73** (Abbildung 45).^[2,82]

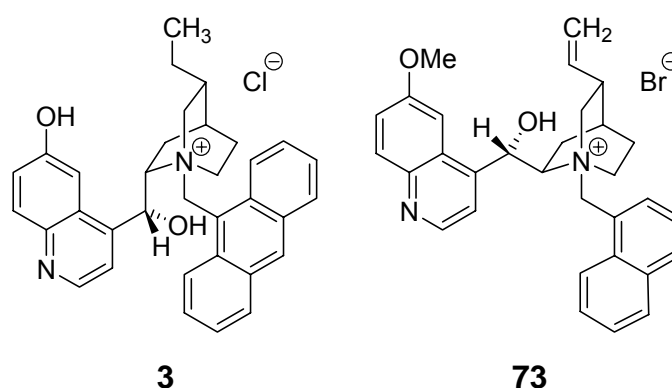


Abbildung 45 Struktur der Katalysatoren **3** und **73**

Beide Salze leiten sich von den *Cinchona*-Alkaloiden ab und sind strukturell nur wenig verschieden. Der Erfolg bei der hier gezeigten Epoxidierung kam durch die systematischen Variationen der Katalysatorstrukturen und durch die Kombination mit den nach *M. Guixà*^[75] optimierten Reaktionsbedingungen zustande. Mit Natriumhypochlorit als Oxidationsmittel und dem effektivsten Katalysator **3** konnten diese sehr guten Enantioselektivitäten realisiert werden.

Bei den katalysierten Reaktionen von Vitamin-K₃ (**12**) fällt auf, dass durch die Verwendung der zwei Salze (**3** und **6**) die Enantioselektivitäten durch Verringerung der Katalysatorkonzentration anstieg, während dieser Effekt bei den anderen getesteten PTCs nicht zu beobachten war. Man könnte annehmen, dass diese beiden Katalysatoren, die sich von den anderen strukturell nur minimal unterscheiden, sich anders in der Reaktion verhalten.

Um einen Einblick in den Mechanismus dieser Epoxidierung zu bekommen, wurden mit den vier in Abbildung 46 ausgewählten Katalysatoren kinetische Untersuchungen durchgeführt.

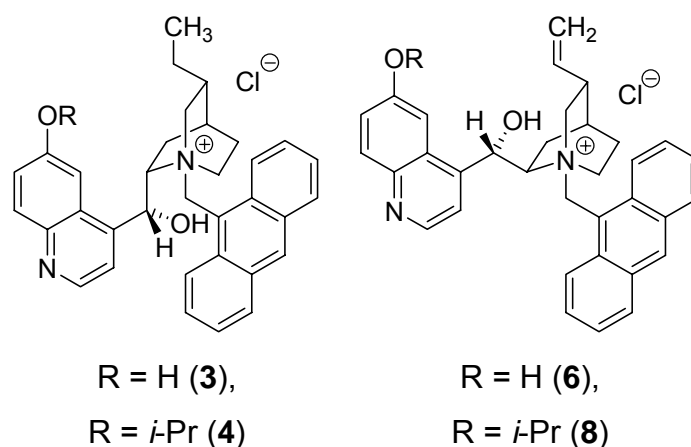


Abbildung 46 Struktur der ausgewählten Katalysatoren **3**, **4**, **6** und **8**

Bestimmung der Reaktionsordnung des Substrates

Frühere kinetische Arbeiten zur *Weitz-Scheffer* Epoxidierung von Enonen, speziell von Mesityloxid **147** und Ethylidenaceton **148**, von *Bunton* und *Minkoff* zeigten, dass die Reaktion erster Ordnung bezogen auf das Substrat ist und dass keine Reaktionsordnung für das im Überschuss eingesetzte Oxidationsmittel Wasserstoffperoxid angegeben werden kann.^[83]

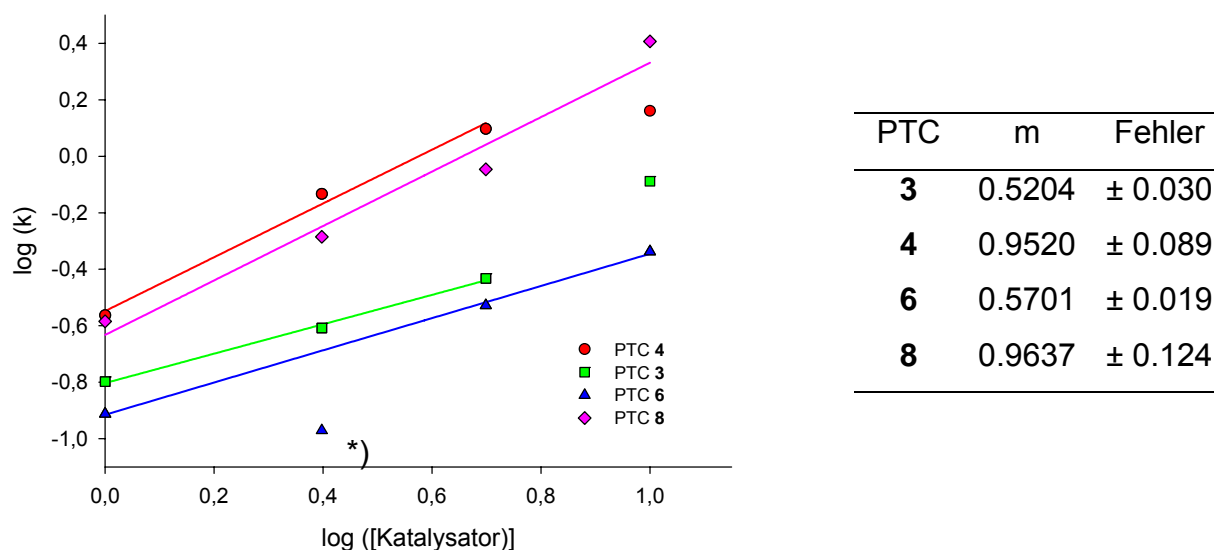


Abbildung 47 Untersuchte Substrate von *Bunton* und *Minkoff*

Das ist in Einklang mit den hier experimentell ermittelten Werten für die Epoxidierung von Vitamin-K₃ (**12**) durch das im Überschuss eingesetzte Natriumhypochlorit (5.3, Seite 64).

Bestimmung der Reaktionsordnung des Katalysators

Die Reaktionsordnung der Katalysatoren wurde durch die bilogarithmische Auftragung der jeweiligen Geschwindigkeitskonstante gegen die Katalysatorkonzentration ermittelt (Abbildung 35).

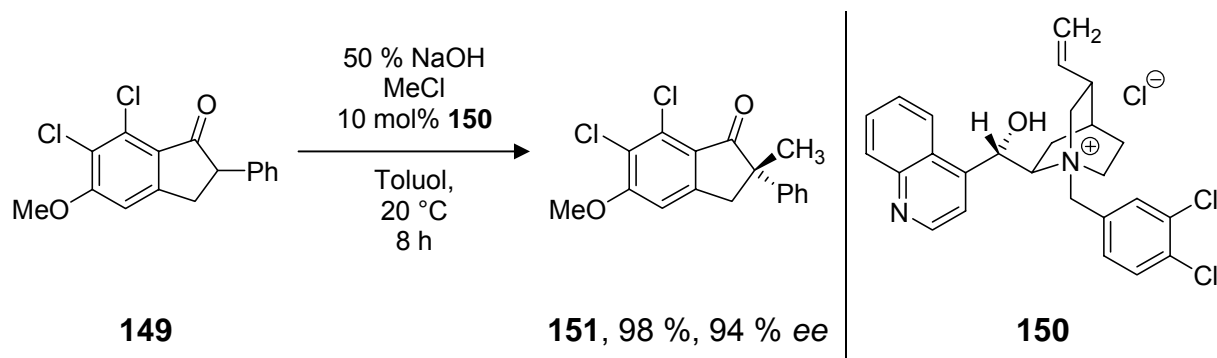


*) Dieser Wert wurde aufgrund experimenteller Ungenauigkeiten nicht für die Berechnung der Geradensteigung verwendet.

Abbildung 48 Doppeltlogarithmische Auftragung der Geschwindigkeitskonstante k gegen die Katalysatorkonzentration für die vier Katalysatoren **3**, **4**, **6** und **8**

Wie bereits in der Durchführung (5.3, Seite 64) beschrieben, gehen die diastereomeren Katalysatoren **4** und **8** mit einer Reaktionsordnung von eins in das Geschwindigkeitsgesetz ein, während die diastereomeren PTCs **3** und **6** eine Reaktionsordnung von 0.5 aufweisen. Daraus folgt, dass für die jeweiligen Katalysatorenpaare unter den Bedingungen unterschiedliche Reaktionsmechanismen zugrunde gelegt werden müssen.

Eine Bewertung der hier erhaltenen Ergebnisse sollte vor allem anhand der Beobachtungen von *Hughes* erfolgen. Im Jahre 1987 publizierte er eine kinetische und mechanistische Studie zur enantioselektiven Alkylierung des Indanonderivates **149**.^[84] Durch die Phasentransfer-katalysierte Methylierung von **149** in Toluol mit 50 %-iger Natriumhydroxid-Lösung durch das substituierte *N*-Benzylcinchoninium Salz **150** konnte das Produkt **151** mit 98 % Ausbeute und mit einer Enantioselektivität von 94 % erhalten werden (Schema 72).



Schema 72 Asymmetrische, Phasentransfer-katalysierte Alkylierung des Indanonderivates **149**

Neben dem Einfluss von Lösungs- und Alkylierungsmittel sowie Temperatur wurden verschiedene Katalysatorkonzentrationen anhand des in Abbildung 49 gezeigten chiralen Salzes auf Cinchoninbasis **86** untersucht und die Reaktion an diesem System optimiert.

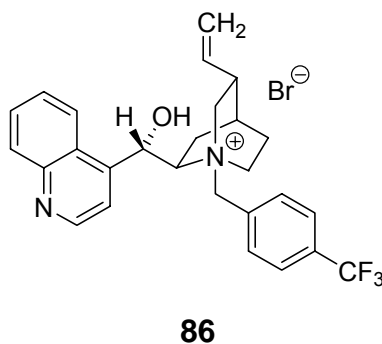


Abbildung 49 Struktur des Salzes auf Cinchoninbasis **86**

Eine wichtige Eigenschaft der Phasentransfer-Katalysatoren ist, dass sie sowohl in Wasser als auch in organischen Lösungsmitteln zu einem gewissen Grad löslich sind. Die Untersuchungen zeigten, dass die Löslichkeit des PTCs **86** in reinem Toluol unter 10^{-5} M liegt, während das Salz unter Phasentransfer-Bedingungen (ein Gemisch aus Toluol und Natriumhydroxid-Lösung) nach einiger Zeit in millimolaren Mengen detektiert werden konnte. Es wurde vermutet, dass eine Transformation

aufgetreten sein muss, die den Katalysator in der organischen Phase löslicher macht. Die Autoren konnten nachweisen, dass die Hälfte des Katalysators als zwitterionisches Alkoholat **86a** vorlag und konnten darüber hinaus zeigen, dass sich aus **86** und **86a** ein isolierbares Dimer gebildet hatte (Abbildung 50).

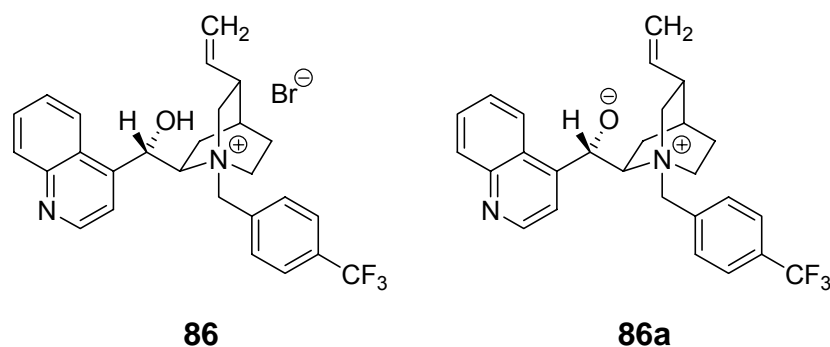


Abbildung 50 Monomere **86** und **86a** aus denen die Dimere gebildet werden

Bei Einsatz des Katalysators **86** in der Alkylierung von **149** (Schema 72, Seite 90) zeigten sich weitere ungewöhnliche Ergebnisse: die Enantioselektivität stieg bei zunehmender Verdünnung des Katalysators und bei konstantem molaren Verhältnis der Reaktanten an (Tabelle 20).

Tabelle 20 Ergebnisse der Reaktion des Indanonderivates **149** mit Methylchlorid (7.00 eq) in 30 %-iger Natriumhydroxid-Lösung und Toluol bei 20 °C nach acht Stunden mit verschiedenen Konzentrationen des PTCs **86**

| Eintrag | mol-% | [86] [mM] | $10^6 k_0, \text{M s}^{-1}$ | ee [%] |
|---------|-------|--------------------|-----------------------------|--------|
| 1 | 50.0 | 13.0 | 2.20 | 55 |
| 2 | 10.0 | 6.50 | 1.60 | 64 |
| 3 | 5.00 | 3.30 | 0.90 | 70 |
| 4 | 2.50 | 1.80 | 0.54 | 78 |

Bei Einsatz von 50.0 mol-% Salz **86** wurde eine Enantioselektivität von 55 % erhalten, die um 23 % anstieg, wenn 2.50 mol-% des Katalysators verwendet wurden.

Die doppeltlogarithmische Auftragung der Methylierungsrate gegen die Katalysatorkonzentration ergab eine Reaktionsordnung von 0.56 ± 0.05 in Bezug auf den Katalysator. Der Vergleich mit dem nicht chiralen PTC Aliquat 336 (Methyltridecylammonium chlorid) zeigte, dass die Reaktionsordnung in Bezug auf diesen Katalysator eins und somit doppelt so groß war. *Hughes* et al. postulierten, dass die Reaktionsordnung von 0.5 für den chiralen PTC **86** durch die Existenz des Dimers bewirkt

wurde. Wenn die Reaktionsrate eine Abhängigkeit erster Ordnung für einen monomeren Katalysator zeigt, wäre die Menge an monomerem PTC **86** unter diesen Bedingungen relativ klein. Um auf den ermittelten Wert von 0.5 zu kommen, muss eine Gleichgewichtseinstellung zwischen Dimer und Monomer existieren. Sie schlussfolgerten, dass der Katalysator in Toluol als Dimer oder höheres Aggregat vorliegt. Dieses Dimer würde eine nicht stereoselektive Reaktion bewirken und muss erst dissoziieren, bevor eine enantioselektive Komplexierung mit dem Indanon **149** stattfinden kann.

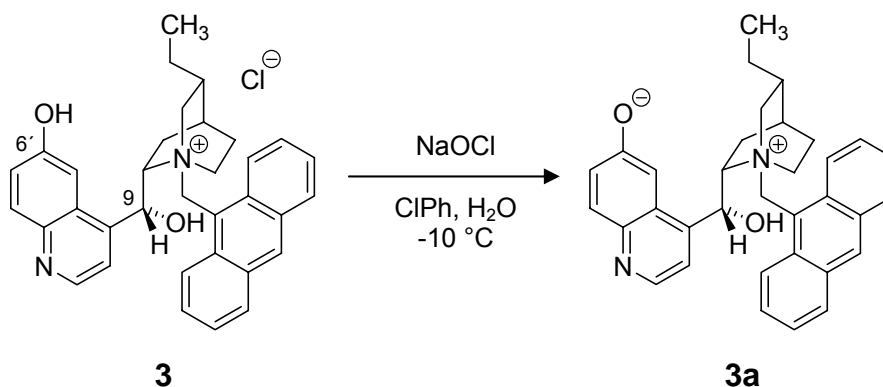
Ebenso wie von *Hughes* dargelegt, zeigten die in Abbildung 46 (Seite 88) abgebildeten Katalysatoren **3** und **6** in Gegensatz zu den veretherten Salzen **4** und **8** höhere Enantioselektivitäten bei niedriger Katalysatorkonzentration (Tabelle 21).

Tabelle 21 Zusammenfassung der Enantioselektivitäten der Katalysatoren **3**, **4**, **6** und **8** bei unterschiedlichen Katalysatorkonzentrationen

| PTC | mol-% | ee | PTC | mol-% | ee |
|----------|-------|----|----------|-------|----|
| 3 | 10.0 | 76 | 4 | 10.0 | 59 |
| | 5.00 | 82 | | 5.00 | 60 |
| | 2.50 | 85 | | 2.50 | 58 |
| | 1.00 | 85 | | 1.00 | 54 |
| 6 | 10.0 | 48 | 8 | 10.0 | 62 |
| | 5.00 | 56 | | 5.00 | 64 |
| | 2.50 | 54 | | 2.50 | 64 |
| | 1.00 | 51 | | 1.00 | 62 |

Die Schlussfolgerungen aus dieser kinetischen und mechanistischen Untersuchung können auf die hier vorliegenden Ergebnisse übertragen werden und so eine plausible Erklärung für die erhaltenen Enantioselektivitäten liefern.

Die Katalysatoren **3** und **6** lösen sich durch die zweite Hydroxyfunktion an C-6' im Gegensatz zu den lipophileren Salzen **4** und **8** nicht gut in Chlorbenzol. Da Protonen von Phenolderivaten sehr acide sind, werden diese unter den Reaktionsbedingungen durch die basische Natriumhypochlorit-Lösung höchstwahrscheinlich an der Phasengrenze sofort deprotoniert. Es könnte ein Zwitterion wie in Schema 73 abgebildet entstehen.



Schema 73 Möglicher Deprotonierungsschritt gezeigt an PTC 3

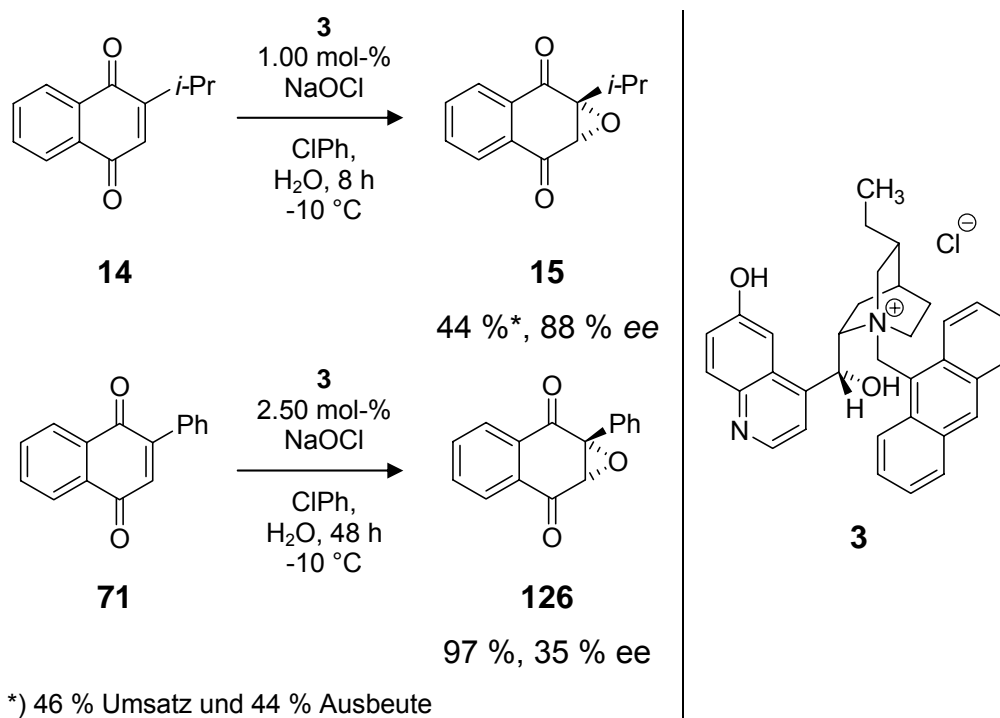
Wenn man die Ergebnisse von *Hughes* zugrunde legt, müsste das Zwitterion **3a** als Dimer oder als höheres Aggregat vorliegen, um eine gewisse Löslichkeit in der organischen Phase zu haben. Dort könnte es wieder dissoziieren, um katalytisch aktiv zu werden oder als höheres Aggregat eine unselektive Reaktion bewirken. In der Folge würde eine hohe Katalysatorkonzentration von 10.0 mol-% zu einem hohen Anteil an Aggregaten und darüber hinaus zu einer vermehrten nicht selektiven Reaktion führen. Umso niedriger die Katalysatorkonzentration ist, desto unwahrscheinlicher würde die Bildung von Aggregaten und der Anteil der hoch enantio-selektiven Reaktion nimmt zu. Dies würde die erhaltenen Resultate gut erklären.

Grundsätzlich wäre es unter den Reaktionsbedingungen denkbar, dass ebenso eine Deprotonierung des sekundären Alkohols stattfindet. Aufgrund der Acidität würde die Deprotonierung an C-6' jedoch viel eher erfolgen, so dass die Deprotonierung an C-9 eher eine untergeordnete Rolle spielt.

Bei den Katalysatoren mit einer Etherfunktion an C-6' wie **4** und **8**, die bei allen Konzentrationen denselben Enantiomerenüberschuss liefern, ist eine Reaktionsordnung von ungefähr eins beobachtet worden. Es besteht bei diesen Salzen keine Möglichkeit zur Deprotonierung an C-6'. Eine Deprotonierung an C-9 würde im Unterschied zu dem *Hughes*-PTC **150** aufgrund der guten Löslichkeit in Chlorbenzol weitestgehend verhindert werden. Somit wäre die Bildung von Dimeren kaum ausgeprägt und diese Katalysatoren könnten direkt als Monomere katalytisch aktiv werden. Dieses Verhalten würde erklären, warum die Enantioselektivitäten unabhängig von der Katalysatorkonzentration sind.

6.1.1.2 Andere Vitamin-K Derivate

Katalysator **3** konnte bei der asymmetrischen Epoxidierung der beiden in Schema 74 gezeigten Vitamin-K Derivate **14** und **71** unter den für Vitamin-K₃ (**12**) optimierten Bedingungen zum Teil sehr gute Enantioselektivitäten erzielen.



Schema 74 Ergebnisse der asymmetrischen Epoxidierung der Vitamin-K Derivate **14** und **71**

Durch die Verwendung von 1.00 mol-% des Katalysators **3** wurde das Epoxid *ent*-**15** bei 46 % Umsatz und 44 % Ausbeute mit 88 % ee erhalten. Diese sehr gute Enantioselektivität liegt weit über den von *Arai* bisher beschriebenen besten 70 %, die ebenfalls durch eine asymmetrische Phasentransfer-katalysierte Reaktion mit 5.00 mol-% des in Abbildung 45 (rechts, Seite 87) gezeigten PTC **73** erreicht wurden.^[2,82] Ein Vergleich der Aktivitäten zeigt bei *Arai* eine sehr schnelle Reaktion mit 93 % Ausbeute nach fünf Stunden, während bei dem hier vorgestellten System nach acht Stunden lediglich 17 % Umsatz erzielt wurden. Wenn die zehnfache Menge an Salz (10.0 mol-%) eingesetzt wurde, lagen Umsatz und Ausbeute bei 60 % und die Enantioselektivität bei 79 %.

Auch bei der Umsetzung dieses Enons stieg die Enantioselektivität unter Verwendung geringerer Katalysatormengen. Diese Resultate bekräftigen die für die Epoxi-

dierung von Vitamin-K₃ (**12**) aufgestellte Hypothese der Bildung von Dimeren bei hohen Katalysatorkonzentrationen.

Im Gegensatz dazu ließ sich das Enon **71** durch 2.50 mol-% **3** zwar mit sehr guten Ausbeuten von 94 %, jedoch mit moderaten Enantioselektivitäten von 34 % epoxidieren, während Arai dieses Substrat mit 76 % umsetzen konnte. Die niedrigen Enantioselektivitäten sind unerwartet, da im Allgemeinen mit dem sterischen Anspruch des Substituenten an der Position C-2 die Enantioselektivität steigt. Für eine Phenylgruppe in dieser Position hätte sich auf Basis der von Arai erhaltenen Ergebnisse für die durch *Cinchona*-Alkaloide vermittelte Epoxidierung dieser Substrate eine ähnliche Selektivität erwarten lassen als für einen Methyl- oder Isopropylsubstituenten.

Dieselbe Tendenz für die Enantioselektivitäten bei der Epoxidierung von verschiedenen 1,4-Naphthochinonen hatte Lattanzi 2004 beschrieben.^[20] Mit einem Norcampher basierten Hydroperoxid konnten für Vitamin-K₃ (**12**) 51 % ee und für das 2-Isopropyl-1,4-naphthochinon (**14**) ein leicht erhöhter Wert von 58 % erhalten werden. Bei anderen Substituenten wie *n*-Propyl oder Phenyl am C-2 Atom des Naphthochinons brach die Enantioselektivität ein und 20 bzw. 17 % ee wurden detektiert.

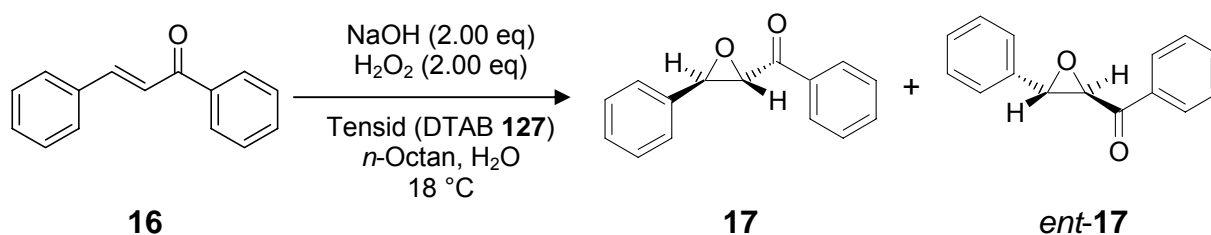
6.2 Epoxidierung von Enonen in Mikroemulsionen

Die Epoxidierungen von *trans*-Chalkon (**16**) und Vitamin-K₃ (**12**) konnten unter Weitz-Scheffer Bedingungen in Mikroemulsionsmedien durchgeführt werden. Dabei wurden im Vergleich zu den entsprechenden Zweiphasenreaktionen hoch beschleunigte Umsätze festgestellt.

Die Beobachtung, dass die Reaktionsraten im heterogenen Zweiphasensystem und in der Mikroemulsion stark unterschiedlich waren, indiziert, dass der geschwindigkeitslimitierende Prozess nicht die Epoxidierung an sich, sondern das Zusammenreffen zwischen Hydroperoxid-Anion und Substrat im Reaktionsgemisch ist. Im Unterschied zum Zweiphasensystem vergrößert das Tensid in der Mikroemulsion die Grenzfläche zwischen dem Lösungsmittel und dem Wasser stark und bietet so eine größere Oberfläche, an der die Reaktion ablaufen konnte. Somit erfolgten die

Umsetzungen schneller. Diese Annahme kann noch weiter bestätigt werden, da bei der Epoxidierung von *trans*-Chalkon (**16**) der Zusatz von 10.0 mol-% DTAB **127** zur Mikroemulsion die Reaktion weiter beschleunigte (Tabelle 22, Einträge 1 und 2), DTAB **127** fungiert hier als zusätzlicher Phasentransferkatalysator, der weitere Hydroxid-Ionen in die organische Phase transportiert.

Tabelle 22 Ergebnisse der Epoxidierung von *trans*-Chalkon (**16**) in der Mikroemulsion



| Eintrag | Tensid | Zeit [h] | Ausbeute [%] | DTAB 127 [mol-%] |
|---------|--|-------------|-----------------|----------------------------|
| 1 | C ₁₀ E ₄ /C ₁₀ E ₅ | 8.00 | 96 | - |
| 2 | C ₁₀ E ₄ /C ₁₀ E ₅ | 5.50 | 98 | 10.0 |
| 3 | C ₈ G ₁ /1-Octanol | 4.00 | 97 | - |
| 4 | C ₈ G ₁ /1-Octanol | 4.00 | 96 | 10.0 |
| 5* | C ₈ G ₁ /1-Octanol | 2.50 | 100 | - |

*) 3.00 eq NaOH und 30.0 eq H₂O₂ wurden verwendet.

Die Umsetzung von *trans*-Chalkon (**16**) wurde noch schneller, wenn ein hydrophileres Tensid, das Zuckertensid **94**, zum Aufbau der Mikroemulsion verwendet wird (Tabelle 22, Einträge 3 bis 5). Dies deutet darauf hin, dass eine Korrelation zwischen Reaktionsgeschwindigkeit und der Zusammensetzung der Grenzfläche besteht. Eine Grenzfläche wird einerseits durch die Menge an Tensid und ggf. Cotensid und andererseits durch die molekulare Zusammensetzung charakterisiert. Die spezifische Grenzfläche S/V lässt sich über 6.1 berechnen:

$$\frac{S}{V} = \sum_m \frac{a_{C,m}}{v_{C,m}} \phi_{C,i,m} + \sum_n \frac{a_{D,n}}{v_{D,n}} \phi_{D,i,n} \quad (6.1)$$

Hierbei sind $a_{C,m}$ und $a_{D,m}$ die molekularen Flächen, $v_{C,m}$ und $v_{D,m}$ die molekularen Volumina des Tensids und des Cotensids und $\phi_{C,i,m}$ und $\phi_{D,i,m}$ sind die Gesamtvolumenbrüche des Tensids und des Cotensid in der amphiphilen Grenzfläche.^[85,86]

Somit resultiert ein Wert für die Mikroemulsionen aus den Tensiden ($C_{10}E_4/C_{10}E_5$) von $S/V = 122 \text{ m}^2\text{ml}^{-1}$ und für die Tenside (C_8G_1/C_8G_0) von $177 \text{ m}^2\text{ml}^{-1}$ (Tabelle 23, Einträge 1 und 2 sowie 3 bis 5).

Tabelle 23 Spezifische Grenzfläche S/V [m^2ml^{-1}] für die Epoxidierung von *trans*-Chalkon (**16**) in verschiedenen Mikroemulsionen

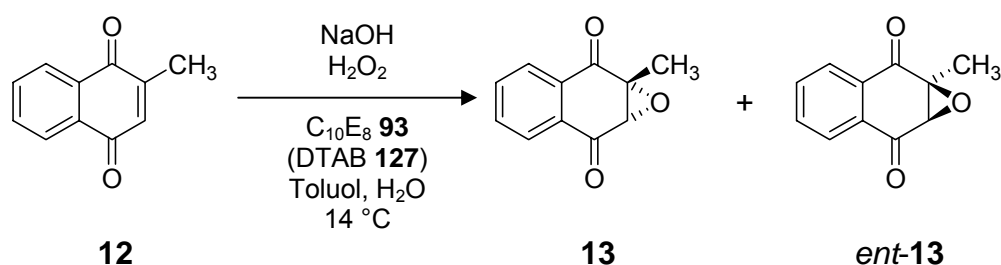
| Nr. | System | DTAB [mol-%] | Grenzfläche [m^2ml^{-1}] | Zeit [h] ^{a)} | Äquivalente von | | |
|-----|---|-----------------|---|---------------------------|------------------------|------|----------|
| | | | | | H_2O_2 | NaOH | Substrat |
| 1 | $\text{H}_2\text{O}/n\text{-Octan}/C_{10}E_4/C_{10}E_5$ | 10.0 | 121.63 | 8.00 | 2.00 | 2.00 | 1.00 |
| 2 | $\text{H}_2\text{O}/n\text{-Octan}/C_{10}E_4/C_{10}E_5$ | - | 121.63 | 5.50 | 2.00 | 2.00 | 1.00 |
| 3 | $\text{H}_2\text{O}/n\text{-Octan}$ | 10.0 | - | 8.00 | 2.00 | 2.00 | 1.00 |
| 4 | $\text{H}_2\text{O}/n\text{-Octan}/C_8G_1/C_8E_0$ | - | 177.28 | 4.00 | 30.0 | 3.00 | 1.00 |
| 5 | $\text{H}_2\text{O}/n\text{-Octan}/C_8G_1/C_8E_0$ | 10.0 | 177.28 | 4.00 | 2.00 | 2.00 | 1.00 |
| 6 | $\text{H}_2\text{O}/n\text{-Octan}/C_8G_1/C_8E_0$ | - | 177.28 | 2.50 | 2.00 | 2.00 | 1.00 |

a) Vollständiger Umsatz nach angegebener Zeit

Aus diesen Ergebnissen kann man schließen, dass die erhöhte Reaktionsgeschwindigkeit im Zuckertensidsystem aus der größeren Grenzfläche resultiert. Der Phasentransferkatalysator DTAB **127** erhöht die Geschwindigkeit in diesem System nicht.

Für die Epoxidierung von Vitamin-K₃ (**12**) ist der beschleunigende Effekt durch die Verwendung von Mikroemulsionen noch ausgeprägter. Nach acht Stunden Reaktionszeit mit 25 % Ausbeute unter zweiphasigen Bedingungen wird in der Mikroemulsion eine quantitative Ausbeute nach 3 Minuten erreicht (Tabelle 24, Eintrag 1).

Tabelle 24 Ergebnisse der Epoxidierung von Vitamin-K₃ (**12**) in der Mikroemulsion



| Eintrag | Zeit [h] | Ausbeute [%] | DTAB 127 [mol%] |
|---------|----------|--------------|------------------------|
| 1 | 3 min | quant. | - |
| 2 | 3 min | quant. | 10.0 |

Dieses Ergebnis resultiert aus der extrem vergrößerten Grenzfläche zwischen Toluol und Wasser. Die spezifische interne Grenzfläche S/V bei $\gamma = 0.13$ von $55 \text{ m}^2\text{ml}^{-1}$ bzw. $74 \text{ m}^2\text{ml}^{-1}$ bei $\gamma = 0.15$ für dieses System ist weniger als halb so groß wie im Vergleich zum *trans*-Chalkon System (Tabelle 25, Einträge 1-4). Eine alleinige Betrachtung der Grenzfläche reicht daher nicht aus, um die Resultate zu erklären.

Tabelle 25 Grenzfläche der Mikroemulsion zur Epoxidierung von Vitamin-K₃ (**12**)

| Eintrag | System | Grenzfläche [m ² ml ⁻¹] | Zeit [h] ^{a)} | Äquivalente von | | |
|-----------------|--|---|---------------------------|-------------------------------|------|-----------|
| | | | | H ₂ O ₂ | NaOH | 12 |
| 1 ^{b)} | H ₂ O/Toluol/C ₁₀ E ₈ | 55.08 | 3 min | 35.5 | 3.50 | 1.00 |
| 2 ^{c)} | H ₂ O/Toluol/C ₁₀ E ₈ | 73.77 | 5 min | 3.00 | 0.50 | 1.00 |
| 3 ^{c)} | H ₂ O/Toluol/C ₁₀ E ₈ | 73.77 | 12 min | 3.00 | 0.25 | 1.00 |
| 4 ^{c)} | H ₂ O/Toluol/C ₁₀ E ₈ | 73.77 | 90 min | 3.00 | 0.10 | 1.00 |

a) Vollständiger Umsatz nach angegebener Zeit; b) $\gamma = 0.13$; c) $\gamma = 0.15$.

Berücksichtigt werden sollte, dass die Löslichkeit des Tensids C₁₀E₈ **93** in Toluol wesentlich höher ist als in *n*-Octan. *Burauer* und *Strey* konnten zeigen, dass der Massenbruch von C₁₀E₈ zu monomer gelösten C₁₀E₈ in Toluol $\gamma = 0.156$ ist. Im Gegensatz dazu liegt γ für C₁₀E₈ in *n*-Octan bei 0.02.^[86] Die molekulare Struktur des *n*-Alkylpolyglycolethers (**93**) kann als offenkettiges Analogon zu Kronenethern betrachtet werden, die für ihre hervorragenden Phasentransfer-katalytischen Eigenschaften bekannt sind (Abbildung 51).

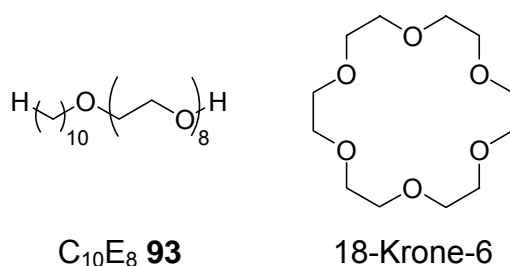


Abbildung 51 Beispiel für einen *n*-Alkylpolyglycolether und einen Kronenether

Diese Tensidklasse könnte daher in Toluol eine Doppelfunktion übernehmen und neben der Erzeugung der Mikroemulsionsstruktur gleichzeitig als Phasentransfer-Katalysator arbeiten. Dies steht in Übereinstimmung mit dem Ergebnis, dass zusätzliches DTAB **127** zu keiner weiteren Reaktionsbeschleunigung führte. Als Konsequenz lässt sich auch erklären, warum der hier eingesetzte chirale PTC **131** (Abbildung 52) keine Enantioselektivität induzieren konnte.

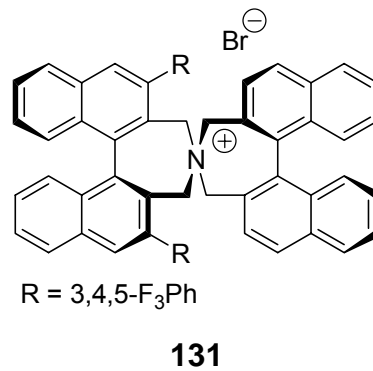


Abbildung 52 Struktur des Salzes 131

Um eine hohe Ausbeute in einer Mikroemulsion zu erzielen ist es für die Epoxidierung von Vitamin-K₃ (**12**) entscheidend in welcher Zusammensetzung Base und Oxidationsmittel verwendet werden. Wie in Abbildung 53 dargestellt ist für die Epoxidierung nur eine katalytische Menge an Base notwendig.

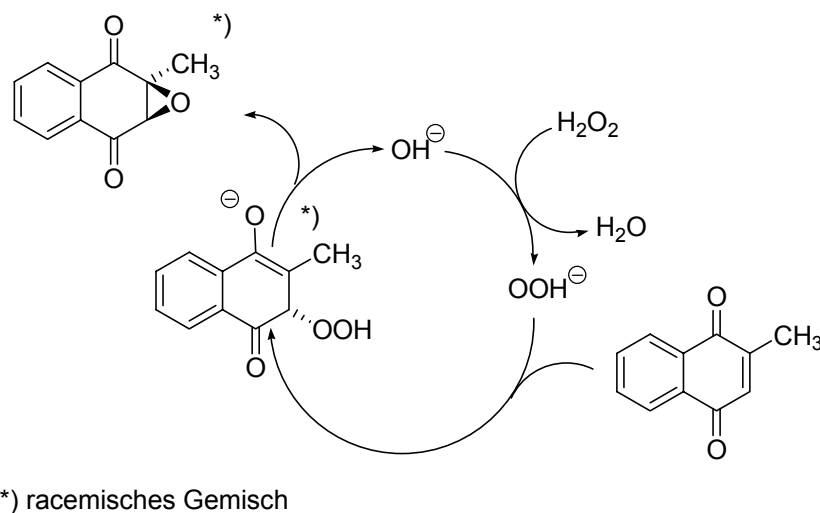


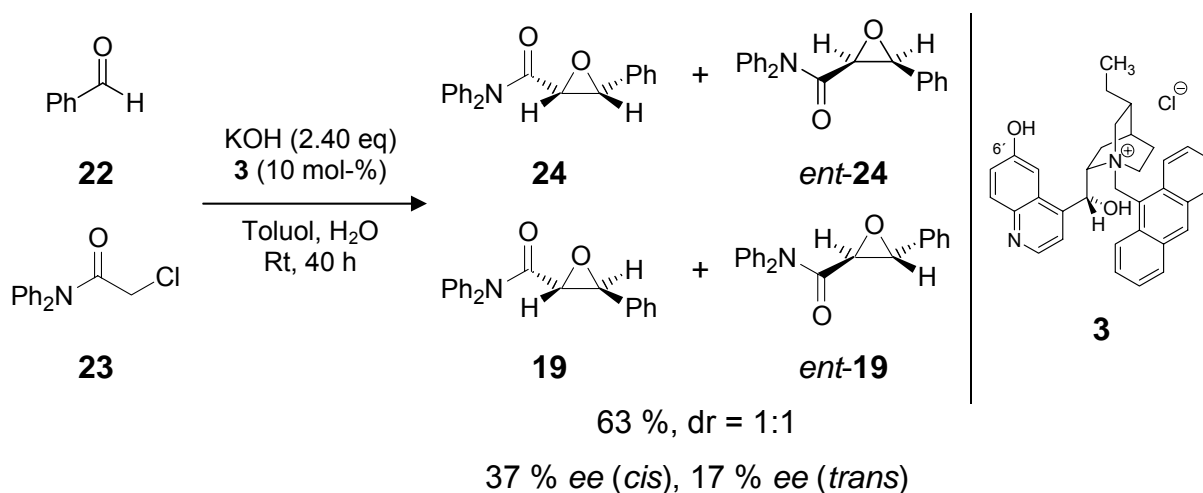
Abbildung 53 Basenkatalysierte Epoxidierung von Vitamin-K₃ (**12**)

Die Deprotonierung von Wasserstoffperoxid durch Natriumhydroxid ist eine Gleichgewichtsreaktion, die auf der Seite des Hydroperoxid-Anions liegt. Nach Epoxidierung des Substrats wird die Base regeneriert und der Cyclus beginnt von neuem. Eigene Untersuchungen dieses Systems zeigten die basenkatalysierte Epoxidringöffnung als Nebenreaktion, sobald die Base kein weiteres Wasserstoffperoxid deprotonieren konnte. Bei Verwendung von jeweils drei Äquivalenten Base und Peroxid konnten bei vollständigem Umsatz nach fünf Minuten Reaktionszeit zwischen 24 und 73 % an Epoxid *rac*-**13** isoliert werden, während ein großer Teil des Epoxids *rac*-**13** bereits zersetzt war. Die Peroxidäquivalente sollten daher in dieser Reaktion immer so gewählt werden, dass nach der Reaktion überschüssiges Peroxid zum Abfangen

der Base vorhanden ist. Somit wurden die sehr guten isolierten Ausbeuten von 94 % für das Epoxid *rac*-**13** ermöglicht.

6.3 Darzens-Reaktion

In Anlehnung an *Arai* konnten in der katalytischen, asymmetrischen *Darzens*-Reaktion zu 2,3-Epoxyzimtsäureamiden unter optimierten zweiphasigen Bedingungen bis zu 37 % ee mit dem PTC **3** erreicht werden (Schema 75).



Schema 75 Ergebnisse der optimierten *Darzens*-Reaktion

Während des Screenings verschiedener chiraler Phasentransfer-Katalysatoren auf *Cinchona*-Alkaloid Basis stellte sich heraus, dass der Katalysator **3** die besten Enantioselektivitäten lieferte. Der strukturelle Unterschied zwischen diesem und den anderen getesteten Katalysatoren ist die Funktionalisierung an C-6'. Eine Hydroxyfunktionalität an dieser Position erbrachte eine um 15 % höhere Enantioselektivität als ein Methylether und 19 % mehr als ein Proton.

Während der Optimierungsphase stellte es sich heraus und konnte NMR-spektroskopisch nachgewiesen werden, dass Katalysatoren mit einer Hydroxyfunktion an C-6' (wie PTC **3**) unter den Reaktionsbedingungen umfunktionalisiert werden. Durch die basische Umgebung wird das sehr acide Proton an C-6' abstrahiert und das entstehende Phenolat von der α -Chlorcarbonylverbindung abgefangen. Diese Umsetzung erfolgt quantitativ und selektiv an der phenolischen Position. Das in den *Darzens*-Reaktionen *in-situ* gebildete katalytisch wirksame Salz **152** hatte die in Abbildung 54 gezeigte Struktur.

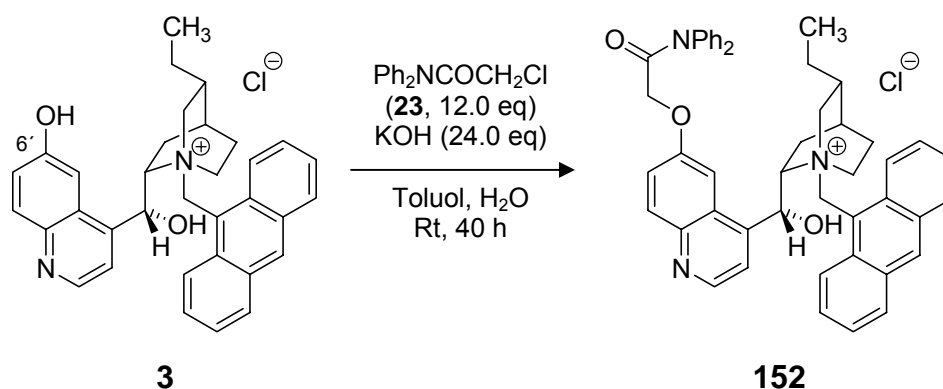
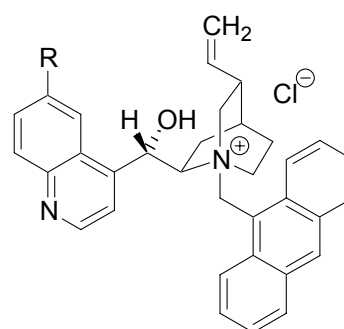


Abbildung 54 Derivatisierung des Katalysators **3** unter den Reaktionsbedingungen

Legt man nun die Struktur des Katalysators **152** zugrunde, so muss der zum PTC **3** analoge Chinidin-Katalysator ebenso substituiert sein und als PTC **153** vorliegen (Tabelle 26). Daraus ergibt sich für die drei in Tabelle 26 gezeigten Katalysatoren **140**, **141** und **153** eine Abhängigkeit der erhaltenen Enantioselektivitäten vom sterischen Raumanpruch des Katalysators. Betrachtet man die Enantioselektivität des *cis*-Diastereomers, so wurde der höchste ee von 37 % mit dem sterisch anspruchsvollsten PTC **152** erhalten. Mit einer Abnahme des räumlichen Anspruchs sank die Selektivität von 22 % für den Methylether **141** auf 18 % für den unsubstituierten PTC **140**.

Tabelle 26 Enantioselektivitäten der *Darzens*-Reaktion für verschiedene PTCs

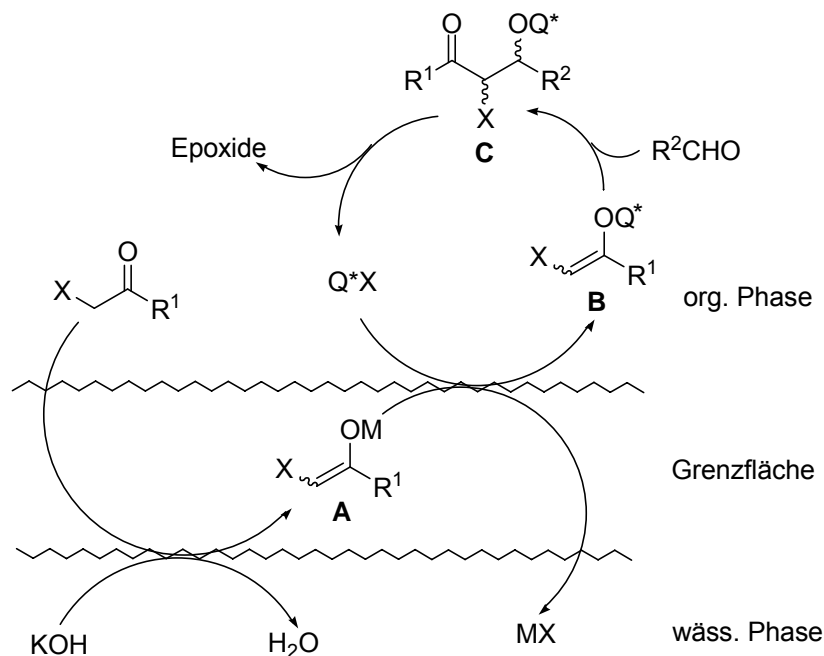
| Eintrag | PTC | ee (<i>cis</i>) [%] | ee (<i>trans</i>) [%] |
|---------|------------|--------------------------|----------------------------|
| 1 | 153 | 31 | - |
| 2 | 141 | 22 | 13 |
| 3 | 140 | 18 | - |



R = H (**140**), R = OCH₂CONPh₂ (**153**), R = OMe (**141**)

Mechanistische Untersuchungen könnten helfen, die erhaltenen Ergebnisse besser zu deuten. So sind die ersten beiden Schritte nicht enantioselektiver *Darzens*-Reaktionen im weitesten Sinne analog zur Aldol-Addition. Nach der basenkatalysierten Bildung des Enolats erfolgt der nukleophile Angriff des Enolats am Carbonylkohlenstoff des Aldehyds unter Knüpfung der Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindung. Doch

anders als bei organokatalytisch vermittelten asymmetrischen Aldol-Reaktionen bindet der Phasentransfer-Katalysator nicht kovalent an das Substrat.^[4] Zur Erklärung der Enantioselektivität in der *Darzens*-Reaktion schlug *Arai* einen Mechanismus vor. (Schema 76).



X = Halogen; M = Alkali-Metall; R¹, R² = Aryl, Alkyl
 Q*X = chiraler Phasentransfer-Katalysator

Schema 76 Von *Arai* vorgeschlagener Mechanismus zur enantioselektiven Phasentransfer-katalysierten *Darzens*-Reaktion

Laut *Arai* findet nach der baseninduzierten Bildung des Enolates (**A**) ein Austausch des Metallkations gegen das quaternäre Stickstoffatom statt (**B**). Die Addition des Enolats an den Aldehyd erfolgt unter Knüpfung der Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindung zum Zwischenprodukt (**C**). Nach ggf. nötiger Drehung um die neu gebildete Bindung zur *anti*-periplanaren Anordnung des Alkoholats und des Halogenids wird nach der Abspaltung des Halogenids das Epoxid gebildet und der Katalysator regeneriert.

Arai postulierte, dass die Konfiguration an den beiden neu generierten Stereozentren durch die Reaktion des Aldehyds mit dem chiralen Ammoniumenolat kontrolliert wird. Daraus folgend könnte die räumliche Anordnung des chiralen Enolat-Katalysator-Komplexes so aussehen, dass das Sauerstoffanion des Enolates zum einen durch *van-der-Waals*-Wechselwirkungen mit dem Stickstoffkation des Katalysators koordiniert und zum anderen über Wasserstoffbrücken-Bindungen zum sekundären Alkohol des Katalysators komplexiert wird. Aus diesem Komplex heraus würde nun die

stereogene Addition an den Aldehyd erfolgen, wobei anzunehmen ist, dass dieser über π - π -Wechselwirkungen mit dem Katalysator zusätzlich stabilisiert wird.

Tabelle 27 zeigt, dass bei der in Schema 75 (Seite 100) abgebildeten Reaktion nur mit chiralen *Cinchona*-Alkaloid-Katalysatoren überhaupt eine Umsetzung erreicht werden konnte (Tabelle 27, Eintrag 1). Eine Hintergrundreaktion oder eine durch das nicht chirale TEBA **134** katalysierte Reaktion fand nicht statt (Tabelle 27, Einträge 1 und 2). Diese Ergebnisse sind analog bei der von *Arai* publizierten Untersuchung zu finden.

Tabelle 27 Ergebnisse der *Darzens*-Reaktion mit verschiedenen Katalysatoren

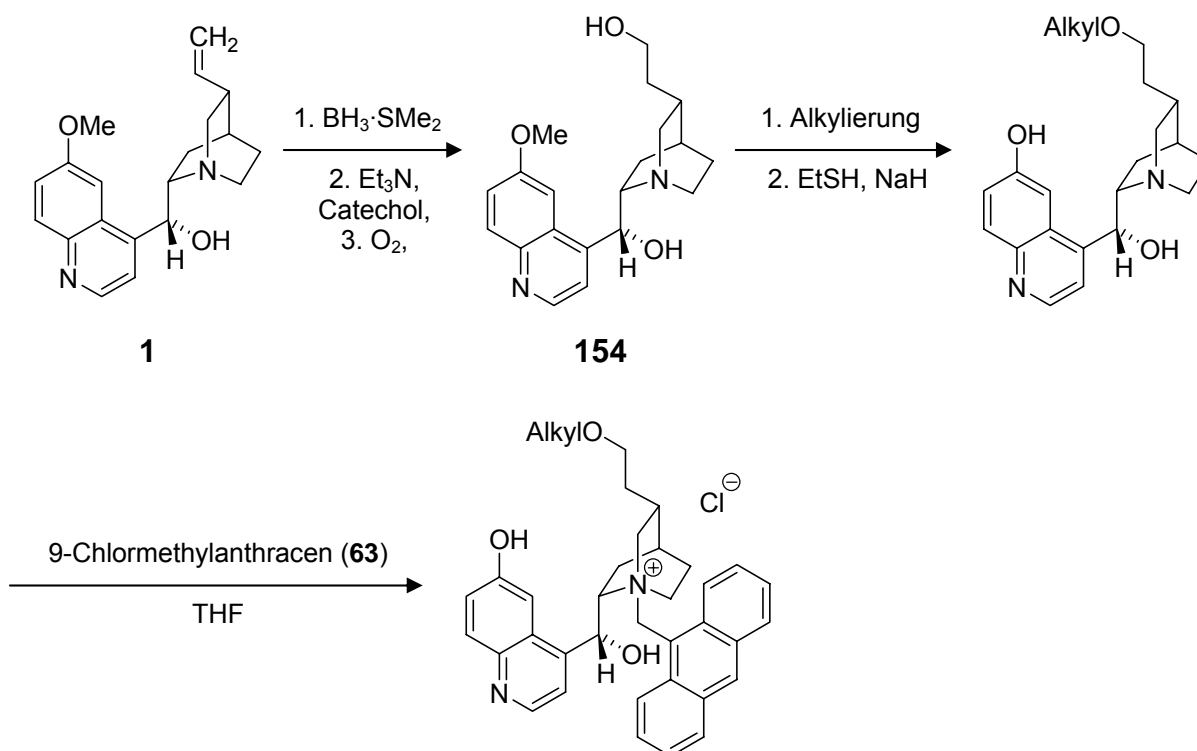
| Eintrag | Zeit [h] | PTC | Base | Ausbeute [%] | <i>cis</i> / <i>trans</i> | <i>ee</i> (<i>cis</i>) | <i>ee</i> (<i>trans</i>) |
|---------|----------|------------|------|--------------|------------------------------|--------------------------|----------------------------|
| 1 | 40 | - | KOH | - | - | - | - |
| 2 | 40 | 134 | KOH | - | - | - | - |
| 3 | 60 | 3 | KOH | 63 | 1:1 | 37 | 17 |

Man könnte spekulieren, dass ohne einen Phasentransfer-Katalysator die Reaktion an der Grenzfläche nur sehr langsam abläuft. Die Gegenwart eines Katalysators würde den Transport des Enolats in die organische Phase ermöglichen. Allerdings weisen die Ergebnisse mit TEBA **134** darauf hin, dass der strukturelle Aufbau des Katalysators eine entscheidende Rolle spielt. TEBA **134** oder ähnlich strukturierte PTCs wären zwar in der Lage einen Katalysator-Enolat Komplex auszubilden. Allerdings sind sie durch ihren Aufbau nicht dazu geeignet, den angreifenden Aldehyd durch Wasserstoffbrücken oder π - π -Wechselwirkungen zu stabilisieren. Diese zusätzliche Stabilisierung würde durch die Katalysatoren **3** oder dem von *Arai* eingesetzte PTC **91** (3.2.2, Seite 26) ermöglicht werden und wäre die Ursache für die abgelaufene Reaktion.

7 Ausblick

7.1 Vorschläge zu verbesserten Katalysatoren für die Epoxidierung von Naphthochinonen

Die in dieser Arbeit durchgeführten kinetischen Untersuchungen zur Epoxidierung unter *Weitz-Scheffer* Bedingungen zeigten, dass PTC **3** in höheren Katalysatorkonzentrationen als Dimer und nur in niedrigeren als Monomer vorlag. Der Grund dafür war wahrscheinlich die niedrige Löslichkeit des Katalysators im Chlorbenzol. Da das Monomer wie gezeigt katalytisch selektiver arbeitet, ist zu vermuten, dass eine weitere Unterdrückung der Dimerbildung zu einer Selektivitätserhöhung führen sollte. Gleichzeitig würde das höhere Katalysatormengen erlauben, was zu kürzeren Reaktionsdauern führen würde. Dies könnte durch Verbesserung der Löslichkeit des PTCs erreicht werden, indem die Lipophilie des Katalysators erhöht wird. Zur Derivatisierung würde sich hier die vinylische Doppelbindung eignen, da dieser Teil des Katalysators nur einen geringen Einfluss auf die Enantioselektivität hat. Schema 77 zeigt eine mögliche Synthesesequenz für einen entsprechenden Chinin-basierten Katalysator.



Schema 77 Angedachte Synthesesequenz zu einem lipophilen PTC

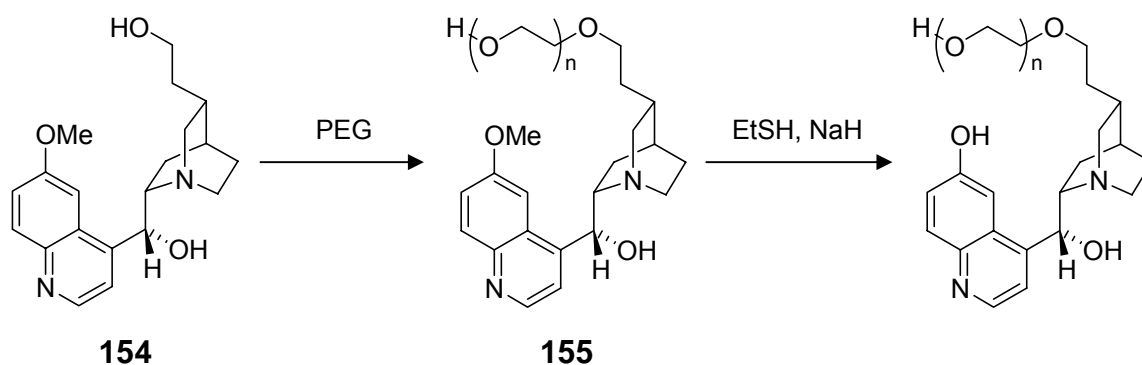
Dalko und Cossy haben gezeigt, dass ausgehend von Chinidin (**2**) durch Hydroborierung der vinylischen Doppelbindung mit abschließender oxidativer Aufarbeitung der primäre Alkohol in 62 % Ausbeute erhalten werden konnte.^[87] Analog sollte Verbindung **154** zugänglich sein, die dann selektiv am primären Alkohol alkyliert werden müsste und nach Entschützung des Methylethers an C-6' mit 9-Chlormethylanthracen (**63**) zu quarternisieren wäre. Der resultierende Katalysator sollte somit eine erhöhte Lipophilie aufweisen.

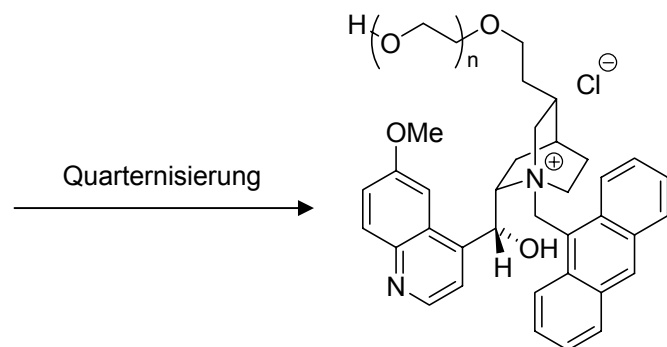
7.2 Verbesserungsvorschläge zur Epoxidierung von Enonen in Mikroemulsionen

Aufgrund der hohen Reaktionsbeschleunigungen ist es wünschenswert, asymmetrische Epoxidierungen in Mikroemulsionen durchzuführen. Es wäre daher zu überlegen, ob nicht ein dem Problem angepasstes chirales Tensid eine enantioselective Reaktion ermöglichen könnte. Dieses Tensid müsste dann eine Doppelfunktion ausüben: zum einen sollte es in der Lage sein, eine Mikroemulsion bilden zu können und zum anderen eine chirale Induktion ausüben.

PTCs auf Basis der *Cinchona*-Alkaloide sind sehr gut geeignet, enantioselective Epoxidierungen von prochiralen Enonen zu katalysieren. Dies sollte ausgenutzt werden, da ausgehend von Chinin bzw. Chinidin ein chirales Tensid aufgrund der strukturellen Gegebenheiten leicht zugänglich wäre.

Um *Cinchona*-Alkaloiden die nötigen Eigenschaften zu geben, müssten die in Schema 78 exemplarisch gezeigten Modifikationen durchgeführt werden. Ausgehend von **154** (Schema 77, Seite 104) wäre die primäre Alkoholfunktion zunächst mit einer bestimmten Anzahl von Polyethylenglycoleinheiten (PEG) zu versehen. Anschließend sollte dann ggf. an C-6' demethyliert und zuletzt quarternisiert werden.





Schema 78 Angedachte vierstufige Synthesesequenz zu einem chiralen Tensid

Damit wäre in vier Stufen ein ionisches Tensid erzeugt, welches möglicherweise im Stande sein sollte, asymmetrische Epoxidierungen schnell durchzuführen.

Darüber hinaus bietet sich als zusätzliche Option an, Verbindungen, bei denen basenkatalysierte Epoxidringöffnungen als unerwünschte Nebenreaktionen bekannt sind, oder sehr langsame Reaktionen in der Mikroemulsion zu testen. Geeignet könnte z.B. die Epoxidierung von Cyclohexenonen oder die *Darzens*-Reaktion sein.

7.3 Verbesserte PTCs zur asymmetrischen Darzens-Reaktion

Bei der asymmetrischen katalytischen *Darzens*-Reaktion wurden steigende Enantioselektivitäten bei zunehmender Größe des Substituenten am Chinolinring festgestellt. Als Konsequenz sollte ein sterisch anspruchsvoller, vielleicht sogar chiraler Substituent eine Steigerung der Selektivität bewirken. Daher könnten beispielsweise Verbindungen, wie in Abbildung 55 gezeigt, mit dem sterisch anspruchsvollen Octahydrodimethanoanthracengerüst einen positiven Effekt erzielen.

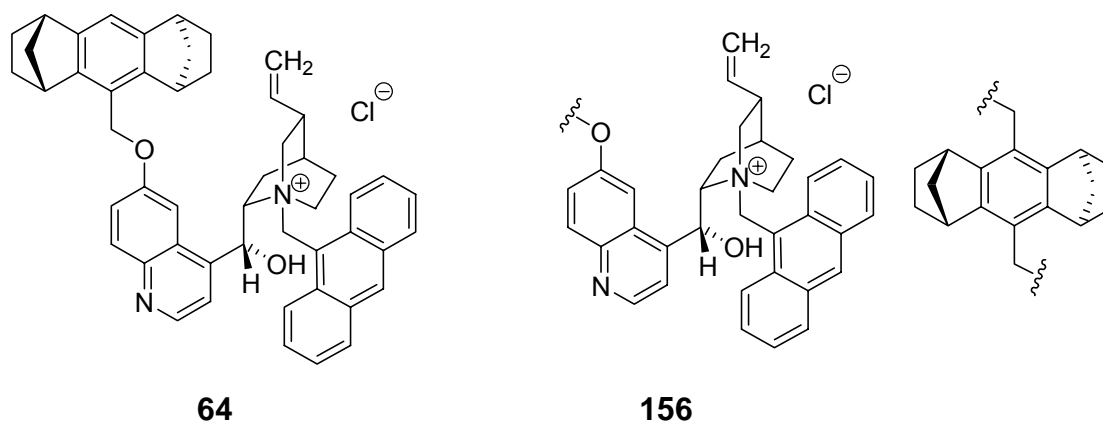


Abbildung 55 Strukturen potentieller PTCs

Bei Verbindung **156** handelt es sich um einen dimeren Phasentransfer-Katalysator. Ähnliche Systeme konnten schon bei Epoxidierungen und Alkylierungsreaktionen erfolgreich eingesetzt werden.^[66, 88] Allerdings ist eine Verknüpfung über das Chino-
lengerüst bisher noch nicht bekannt.

8 Experimenteller Teil

8.1 Allgemeine experimentelle Bedingungen

8.1.1 Reagenzien

Die verwendeten Chemikalien wurden von den Firmen *Acros*, *Aldrich*, *Fluka* und *Lancaster* erworben und wurden, sofern nicht anders vermerkt, ohne Reinigung eingesetzt. Die *Cinchona*-Alkaloide wurden von der Firma *Buchler GmbH-Chininfabrik*, Braunschweig, als kostenfreie Muster zur Verfügung gestellt. Alle technisch erworbenen Lösungsmittel wurden vor Gebrauch destilliert. Die Konzentration von Lithiumorganyl- und Peroxid-Lösungen wurden vor Gebrauch durch Titration wie folgt bestimmt:

Von **Peroxid**-haltigen Lösungen wurden zur iodometrischen Titration 10.0 ml abgenommen und mit Wasser auf 250 ml aufgefüllt. Von dieser verdünnten Prüflösung wurden 25.0 ml abgenommen, 5.00 ml einer 10 %igen Kaliumiodid-Lösung und 10.0 ml 10 %ige Salzsäure zugefügt. Das ausgefallene Iod wurde mit einer 0.5 M Natriumthiosulfat-Lösung bis zum Farbumschlag nach farblos titriert.

Zur Bestimmung der Konzentration von **Lithiumorganylen** wurden unter Argonatmosphäre in einem Schlenkkolben eine genau eingewogene Menge (-)-Menthol (250 bis 300 mg) zusammen mit einigen Krümeln 9,10-Phenantrolin (max. 0.5 mg) in 1.50 ml THF gelöst. Unter Eiskühlung wurden dann 250 µl der zu titrierenden Lösung unter Rühren zugetropft, bis sich ein dauerhafter Farbumschlag einstellte. Aus den benötigten Volumen und der eingesetzten Stoffmenge des (-)-Menthols wurde der Titer bestimmt.

8.1.2 Wasserfreie Lösungsmittel

Tetrahydrofuran (THF) wurde in einer Argonatmosphäre von Natrium/Benzophenon vor Gebrauch frisch abdestilliert. Dichlormethan (DCM) und *N,N*-Dimethylformamid (DMF) wurden von Calciumhydrid (CaH_2) abdestilliert und unter Argonatmosphäre über Molsieb (3 Å) gelagert.

8.1.3 Arbeiten unter Schutzgasatmosphäre

Es wurde eine Schutzgas/Ölpumpenvakuum-Doppelanlage verwendet. Als Schutzgas wurde Argon (4.6 oder 4.8) der Firma *Linde* (99.996 % bzw. 99.998 %) verwendet, welches vor Benutzung durch Blaugel und Phosphorpentoxid getrocknet und durch den BTS-Katalysator der Firma *BASF* von Sauerstoff befreit wurde. Vor Beginn der Arbeiten unter Schutzgasatmosphäre wurden die Apparaturen im Ölpumpenvakuum evakuiert, ausgeheizt und nach dem Erkalten mit Argon belüftet.

8.1.4 Analytik

Dünnschichtchromatographie (DC)

Die Dünnschichtchromatogramme wurden mit den POLYGRAM[®] SIL G/UV₂₅₄ Fertigfolien der Firma *Macherey-Nagel* (40 x 80 mm Folien, 0.20 mm Schichtdicke) aufgenommen. Die Detektion erfolgte entweder mittels UV-Licht ($\lambda = 254$ nm) oder durch Anfärben mit einer Cer-Molybdänlösung (2.00 g Phosphormolybdänsäure und 1.00 g Cer(IV)sulfat wurden in 10.0 ml konzentrierter Schwefelsäure gelöst und mit 90.0 ml Wasser verdünnt) oder durch Anfärben mit Kaliumpermanganat-Lösung (3.00 g Kaliumpermanganat und 20.0 g K₂CO₃ wurden mit 5.00 ml 5 %iger wässriger NaOH-Lösung und 300 ml Wasser gelöst). Alle Eluenten sind in Volumenanteilen angegeben und bei den jeweiligen Versuchsvorschriften angehängen.

Flash-Säulenchromatographie

Zur säulenchromatographischen Aufreinigung kam Kieselgel der Firma *Macherey-Nagel* (MN Kieselgel 60, 0.04 – 0.063 mm, 230 – 400 mesh ASTM) zum Einsatz. Es wurden Säulen unterschiedlichen Durchmessers und Länge verwendet. Die Fließgeschwindigkeit des Laufmittels wurde durch eine Handpumpe beschleunigt (*Flash-Chromatographie*). Alle Eluenten sind in Volumenanteilen angegeben und bei den jeweiligen Versuchsvorschriften angehängen.

Analytische Hochleistungs-Flüssigkeits-Chromatographie (HPLC)

Die Messungen wurden auf einem Gerät der Firma *Merck-Hitachi* (L-7250 Intelligent Pump), angeschlossen an einem L-7455 Dioden-Array-Detektor und einem LC-Orga-

nizer durchgeführt. Als stationäre Phasen wurden Säulen der Firma *Daicel* Chiralpak AD (4.60 mm i.D. x 250 mm) und (S,S)-Whelk O1 (4.00 mm i.D. x 250 mm) verwendet. Alle genutzten Laufmittel waren handelsübliche Lösungsmittel in HPLC-Qualität, die ohne weitere Vorbehandlung eingesetzt wurden. Bei den jeweiligen Versuchsvorschriften sind alle Eluenten in Volumenanteilen, der Fluss in ml/min und die Retentionszeiten (τ_R) mit angegeben.

Analytische Gas-Chromatographie (GC)

Die Chromatogramme wurden mit einem *Hewlett-Packard* Gaschromatographen (HP 5890 Series II) mit Flammenionisationsdetektor (Trärgas: Helium 5.0) aufgenommen. Zur Bestimmung von Enantiomerenüberschüssen wurden die folgenden Säulen benutzt:

- 1) CP-Chirasil-Dex CB der Firma *Varian*: Oktakis-(2,6-di-O-pentyl-3-O-butyryl)- γ -cyclodextrin Kapillarsäule, 25 m x 0.25 mm i.D., 0.125 μ m Filmdicke
- 2) Chiraldex γ -TA Kapillarsäule der Firma *astec*: 20 m x 0.25 mm i.D., 0.125 μ m Filmdicke
- 3) HP-5 Kapillarsäule der Firma *Hewlett-Packard*: 30 m x 0.32 mm i.D., 0.25 μ m Filmdicke

Die verwendeten Temperaturprogramme, sowie die Retentionszeiten (τ_R) sind bei den jeweiligen Versuchen mit angegeben.

Gas-Chromatographie mit Massendetektion (GC-MS)

Ein *Hewlett Packard* Gaschromatograph (HP 6890 Series) mit massenselektivem Detektor 5973 und HP 6890 Series Injektor wurde mit folgender Kapillarsäule zur Aufnahme der Chromatogramme verwendet: *Agilent* HP-5 (Crosslinked Silicone Gum, 30 m Länge, 0.25 mm Innendurchmesser, 0.35 μ m Schichtdicke). Einlass-temperatur: 300 °C, Detektor: 300 °C, Temperaturprogramm Standard: 100 °C (5 min), 20 °C/min auf 200 °C (25 min), 20 °C/min auf 280 °C (10 min); Quick: 100 °C (5 min), 20 °C/min auf 280 °C (10 min). Als Trärgas wurde Helium 5.0 der Firma *Linde* verwendet.

Massen-Spektroskopie (MS)

Elektrospray Ionisation (ESI): die ESI-Massenspektren wurden mit einem *Finnigan* MAT 900 ST, bei einem Fluss von 2 μ l/min und einer Kapillarspannung von 3.6 kV gemessen.

Hochaufgelöste Massen-Spektroskopie (HR-MS)

Die Messungen wurden mit *Finnigan* MAT 900S unter Elektronenstoßionisation (EI) mit einem Ionisierungspotential von 70 eV durchgeführt.

Kernspinresonanz-Spektroskopie (NMR)

Die Spektren wurden mit den Geräten *Bruker* AM 500 (500 MHz), *Bruker* DPX 300 (300 MHz), *Bruker* AC 300 (300 MHz) und *Bruker* 200 (250 MHz) gemessen. Als Lösungsmittel wurden Deuteriochloroform (CDCl_3), Deuterodimethylsulfoxid (DMSO-d_6) und Deuteracetone (Aceton-d_6) verwendet. Deren als Verunreinigung enthaltene, nicht deuterierte Anteile wurden als interner Standard herangezogen. Alle chemischen Verschiebungen (δ) sind in parts per million [ppm] und die Kopplungen in Hertz (Hz) angegeben. Bei der Aufnahme von ^{14}N -Spektren wurde das Gerät mit Hilfe von Nitromethan kalibriert. Zur Beschreibung der Feinstruktur der Signale von ^1H -Spektren gilt: s = Singulett, d = Dublett, t = Triplett, q = Quartett, sep = Septett und m = Multiplett. Ein in runden Klammern nach der Feinstruktur eingefügtes br zeigt ein verbreitertes, strukturloses Signal an. Der Verschiebung der jeweiligen Signale ist die Multiplizität, die Protonenanzahl, die Angabe der Kopplungskonstante (J) in Hertz und die Zuordnung in Klammern hinzugefügt. Die ^{13}C -Kernresonanzspektren wurden unter Breitbandentkopplung aufgenommen. Die Signalmultiplizität der ^{13}C -Spektren wurde durch APT-Experimente ermittelt. Es gelten die folgenden Angaben: s = quarternäres C-Atom, d = tertiäres C-Atom, t = sekundäres C-Atom, q = primäres C-Atom.^[65]

Fourier-Transform-Infrarotspektroskopie (IR)

Alle Messungen wurden mit dem FT-IR Spektrometer Paragon 1000 der Firma *Perkin-Elmer* unter Verwendung der ATR-Technik (ATR = Attenuated Total Reflectance) vorgenommen. Die Lagen der Banden sind in Wellenzahlen [cm^{-1}] angegeben, ihre Intensitäten werden bezeichnet durch: s = sehr intensiv, m = mittel intensiv und w = wenig intensiv. Für die Zuordnung der jeweiligen Banden gilt: ν_{as} = asym-

metrische Streckschwingung, ν = Streckschwingung, δ = Deformationsschwingung, r = rocking. Die Signaluordnung erfolgte auf der Grundlage bekannter Literatur.^[65,66]

Elementaranalysen (EA)

Die Elementaranalysen wurden mittels eines Vario EL der Firma *Elementar* Analysensysteme GmbH auf den Massenprozentgehalt der Elemente Kohlenstoff, Stickstoff und Wasserstoff bestimmt.

Röntgenkristallstrukturanalyse (x-ray)

Gemessen wurde mit dem *Nonius* KappaCCD-Vierkreisdiffraktometer unter Verwendung des Steuerprogramms *Denzo* (*Nonius*). Die Strukturberechnungen wurden mit dem Programm *ShelXS86* vorgenommen und mit dem Programm *ShelXL93* verfeinert.

Spezifische optische Rotation (Drehwert)

Die Werte der optischen Rotation (α) wurden mit dem Polarimeter *Perkin-Elmer* 343 bestimmt (Schichtdicke von 100 mm). Die verwendete Temperatur und Wellenlänge sind in einer eckigen Klammer vorangestellt. Das verwendete Lösungsmittel und die Probenkonzentration (c) in g/100 ml sind in Klammern nachgestellt.

Schmelzpunktbestimmung (Fp)

Die Messung der Schmelzpunkte erfolgte mit einer *Büchi* Schmelzpunktbestimmungsapparatur nach *Dr. Tottoli* in offenen Glaskapillaren. Die gemessenen Werte sind unkorrigiert.

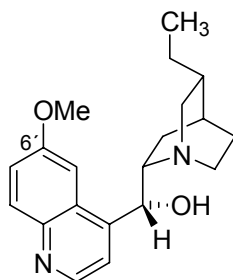
8.1.5 Sonstiges

Angaben zu den Laborjournalnummern

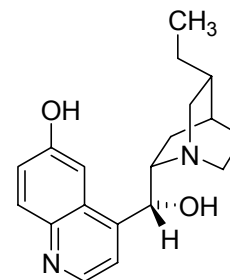
Bei den in eckigen Klammern angegebenen Nummern handelt es sich um Verweise auf die entsprechenden Laborjournale. Die vorangestellte römische Zahl kennzeichnet die Nummer des Laborjournals, die drei Buchstaben das Namenskürzel und die angefügte arabische Zahl die Ansatznummer.

8.2 Allgemeine Vorschriften

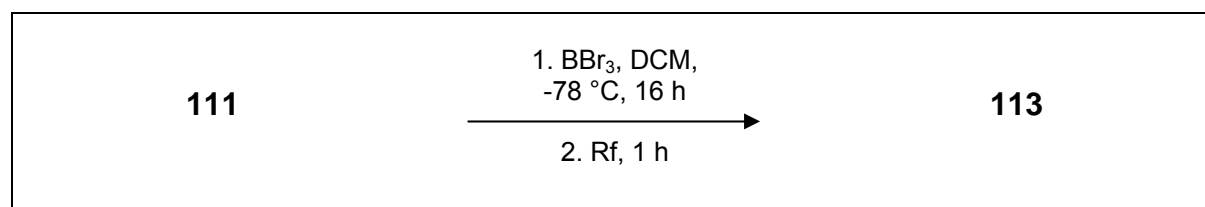
8.2.1 Vorschrift 1: Spaltung des Methylethers an C-6' im Chinolingerüst der *Cinchona*-Alkaloide^[70]



111



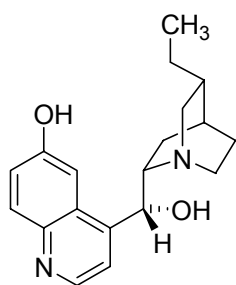
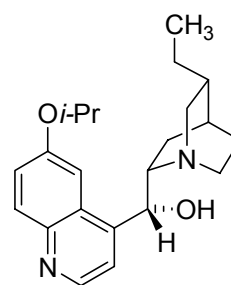
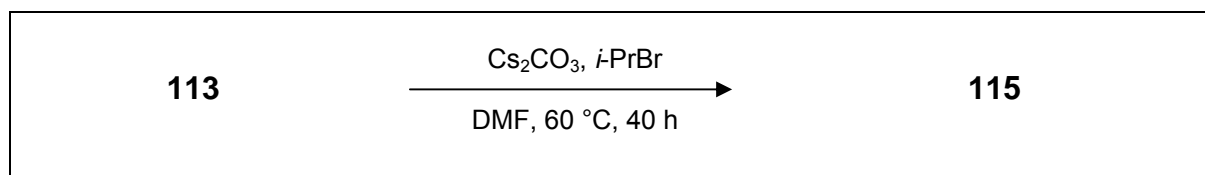
113



Exemplarisch gezeigt für 10,11-Dihydrochinin (111)

Unter Argonatmosphäre wurden in einem Schlenkkolben 1.00 eq des Ethers (0.03 M in Dichlormethan) vorgelegt und auf -78°C gekühlt. Unter Rühren wurden 4.00 eq Bortribromid (1.0 M in Dichlormethan) langsam zugetropft. Die Reaktionsmischung wurde über Nacht auf Raumtemperatur erwärmt, für eine Stunde zum Rückfluss erhitzt und anschließend auf 5°C gekühlt. Unter Rühren wurde die Reaktion durch langsames Zutropfen soviel einer 10 %-igen Natriumhydroxid-Lösung gestoppt, bis zwei klare Phasen entstanden waren. Die wässrige, alkalische Lösung wurde noch einmal mit derselben Menge an Dichlormethan gewaschen und Salzsäure (2M) solange zugetropft, bis sich ein weißer Niederschlag entwickelte (ca. pH 10). Extraktion mit einem großen Überschuss an Chloroform, mehrfaches Wiederholen der Extraktionsprozedur und Entfernen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck lieferten das gewünschte Produkt als hellgelben Feststoff.

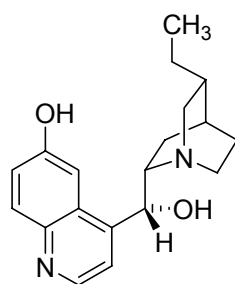
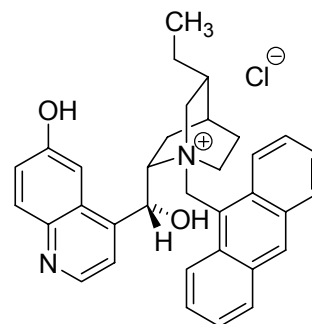
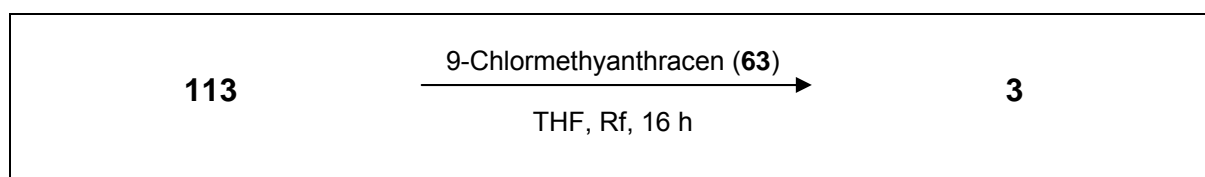
8.2.2 Vorschrift 2: Veretherung von Phenolen bei *Cinchona*-Alkaloiden^[72, 73]

**113****115**

Exemplarisch gezeigt für 10,11-Dihydrocuprein (**113**)

In einem Einhalskolben wurde das Alkaloid (1.00 eq, zwischen 161 μmol und 1.00 mmol) 0.02 M in DMF (99 %-ig) vorgelegt. Dazu wurden 2.50 eq Cäsiumcarbonat und 2.00 eq des Bromalkans gegeben und die Reaktionsmischung für 40 h bei 60 C gerührt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde filtriert, das Lösungsmittel des Filtrats unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt für zwei Stunden im Ölpumpenvakuum getrocknet. Der Feststoff wurde mit Chloroform (dreifacher Volumenanteil zu DMF) aufgenommen und dreimal mit Wasser (jeweils einfacher Volumenanteil zu DMF) gewaschen. Die organische Phase wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Produkt wurde als hellgelber bis brauner Feststoff erhalten und wurde säulenchromatographisch weiter aufgereinigt.

8.2.3 Vorschrift 3: Quarternisierung von *Cinchona*-Alkaloiden mit 9-Chlormethylantracen (**63**)^[71]

**113****3**

Exemplarisch gezeigt für 10,11-Dihydrocuprein (**113**)

In einem Schlenkkolben wurde unter Argonatmosphäre zu einer Lösung des *Cinchona*-Alkaloidderivates (1.00 eq) in möglichst wenig absolutem THF festes 9-Chlormethylantracen (**63**) (1.10 eq) gegeben. Nach Erhitzen der Reaktionsmischung zum Rückfluss für vier bis 16 Stunden wurde die Lösung auf Raumtemperatur abgekühlt.

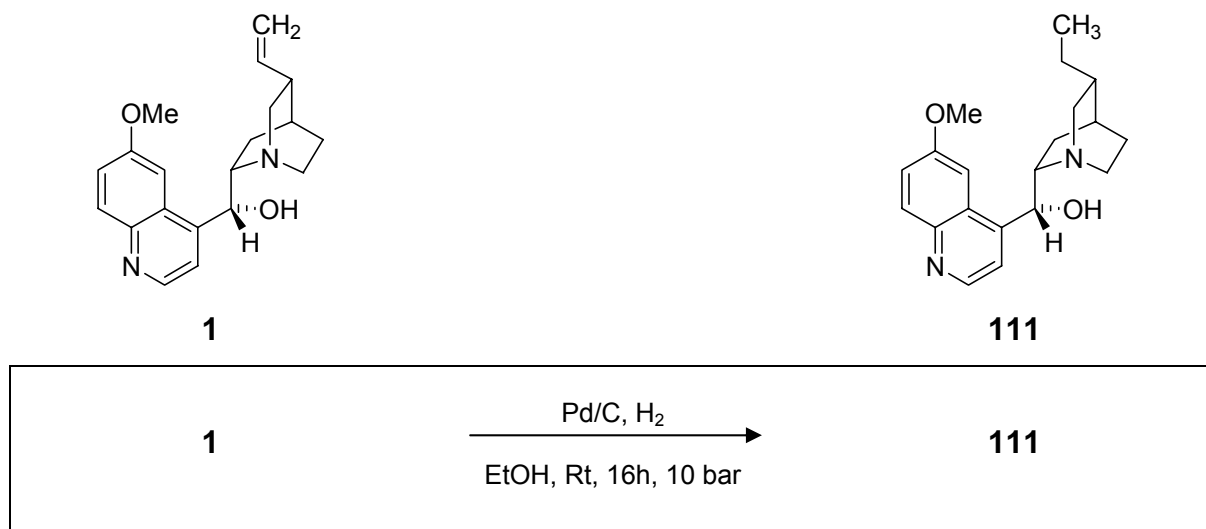
Aufarbeitung 1 (Produkt unlöslich in THF): Die kalte Lösung wurde zentrifugiert und der Überstand abpipettiert. Der Rückstand wurde mit demselben Volumenanteil an absolutem THF versetzt und die Prozedur wiederholt. Lösen des erhaltenen Feststoffes in Chloroform und Entfernen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck lieferten das gewünschte Salz als hellgelben Feststoff.

Aufarbeitung 2 (Produkt löslich in THF): Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Es folgte eine säulenchromatographische Aufarbeitung (CHCl₃/MeOH 9:1; nach Elution des überschüssigen 9-Chlormethylantracens (**62**) mit Gradient auf 1:1). Nach Entfernen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck wurde das gewünschte Salz als hellgelber Feststoff erhalten.

8.3 Darstellung von neuen, auf Chinin basierenden Phasentransfer-Katalysatoren

8.3.1 Synthese von 10,11-Dihydrochinin (**111**)^[89]

[III-FRS-129]



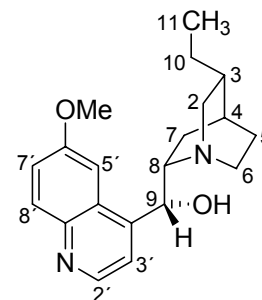
In einem 50 ml Einhalskolben wurden 5.00 g (15.4 mmol, 1.00 eq) Chinin (**1**) in 40.0 ml Ethanol gelöst. Nach Zugabe von 400 mg Palladium auf Kohle (5 %-ig, 55 % in Wasser) wurde die Reaktionsmischung über Nacht unter 10 bar Wasserstoffatmosphäre gerührt. Das Palladium auf Kohle wurde über Celite abfiltriert, das Filtrat eingengt und für zwei Stunden am Ölpumpenvakuum getrocknet. Dihydrochinin **111** wurde als farbloser Feststoff in 99 %iger Ausbeute erhalten und ohne weitere Aufreinigung weiter verwendet.

111 $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_2$, $M = 326.43 \text{ g/mol}$

Ausbeute 4.97 g (15.2 mmol, 99 %); Lit.: 99 %^[89]

Schmelzpunkt 167 °C; Lit.: 170-171 °C^[90]

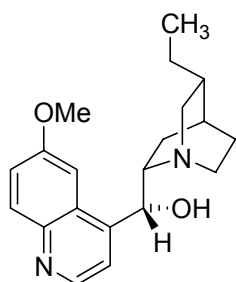
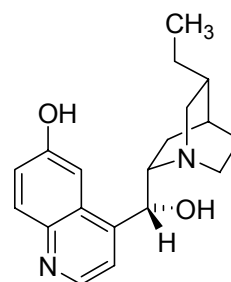
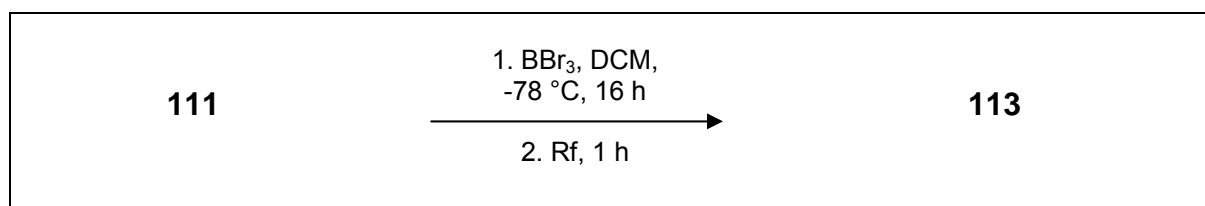
DC $R_f = 0.48$ (DCM/MeOH 9:1)

**111**

| | |
|---------------------------|--|
| Drehwert | $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -124.5^{\circ}$ (c = 2.40, EtOH); Lit.: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -142.2^{\circ}$ (c = 2.40, EtOH) ^[91] |
| ¹H-NMR | (300 MHz, CDCl ₃): $\delta = 0.75$ (t; $J = 7.3$ Hz, 3H, H-C11), 1.11-1.23 (m; 2H, H-C10), 1.29-1.45 (m; 3H, H-C4, C5, C7), 1.63-1.78 (m; 3H, H-C3, C5, C7), 2.24-2.37 (m; 1H, H-C6), 2.49-2.64 (m; 1H, H-C2), 2.94-3.06 (m; 2H, H-C6, C2), 3.39-3.52 (m; 1H, H-C8), 3.82 (s; 3H, OMe), 5.49 (d; $J = 3.6$ Hz, 1H, H-C9), 7.19 (dd; $J = 2.7$ Hz und 9.2 Hz, 1H, H-C7'), 7.24 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H, H-C5'), 7.44 (d; $J = 4.5$ Hz, 1H, H-C3'), 7.87 (d; $J = 9.2$ Hz, 1H, H-C8'), 8.47 (d; $J = 4.5$ Hz, 1H, H-C2'). Das alkoholische Proton konnte nicht detektiert werden. Die Zuordnung erfolgte mittels ein- und zweidimensionaler NMR-Spektroskopie. |
| ¹³C-NMR | (75 MHz, CDCl ₃): $\delta = 12.0$ (q; C11), 21.1 (t; C7), 25.4 (d; C4), 27.6 (t, C6), 28.2 (t; C10), 37.4 (d; C3), 43.3 (t; C5), 55.7 (q; OCH ₃), 58.4 (t; C6), 59.6 (d; C2), 71.6 (d; C9), 101.3 (d; C5'), 118.4 (d; C3'), 121.3 (d; C7'), 126.5 (s; C10'), 131.2 (d; C8'), 143.9 und 147.9 (s; C4', C9') 148.2 (d; C2'), 157.6 (s; C6'). Die Zuordnung erfolgte mittels ein- und zweidimensionaler NMR-Spektroskopie. |
| IR | (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm ⁻¹] = 3242 [s(br); ν (OH)], 2930 [s; ν_{as} (CH ₂)], 2872 [m; ν_{s} (CH ₃)], 1621 [s; ν (C=O)], 1590 [s], 1500 [s], 1459 [s], 1432 [s], 1366 [m], 1328 [m], 1301 [m], 1239 und 1227 [s; δ (C-O)], 1150 [m], 1110 [m], 1080 [m], 1027 [s], 1000 [w], 938 [m], 919 [m], 856 [s], 830 [s], 753 [s], 718 [s], 694 [m]. |
| MS (ESI) | m/z = 327.2 [M+H] ⁺ |

8.3.2 Synthese von 6'-Hydroxy-10,11-dihydrochinin (**113**)^[92]

[III-FRS-132]

**111****113**

Nach Vorschrift 1 (8.2.1, Seite 113) wurden 470 mg (1.44 mmol) des Chinins **111** mit 6.13 ml (4.00 eq, 6.13 mmol, 1.53 g) Bortribromid (1.00 M in Dichlormethan) umgesetzt. Das gewünschte Produkt **113** konnte als hellgelber Feststoff in 96 % Ausbeute erhalten werden.

113 C₁₉H₂₄N₂O₂, M = 312.41 g/mol

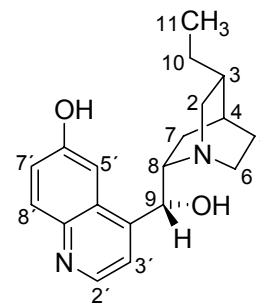
Ausbeute 430 mg (1.38 mmol, 96 %)

Schmelzpunkt 172 °C; Lit.:168-170 °C^[91]

DC R_f = 0.56 (DCM/MeOH 9:1)

Drehwert [α]_D²⁰ = -139.3 ° (c = 1.00, EtOH);

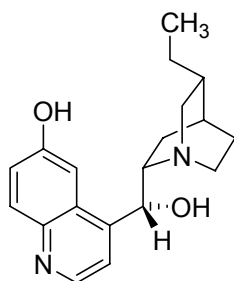
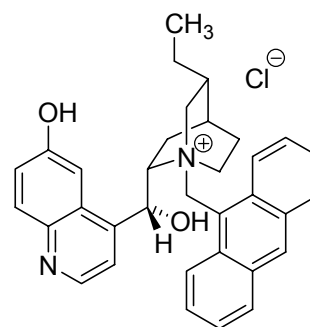
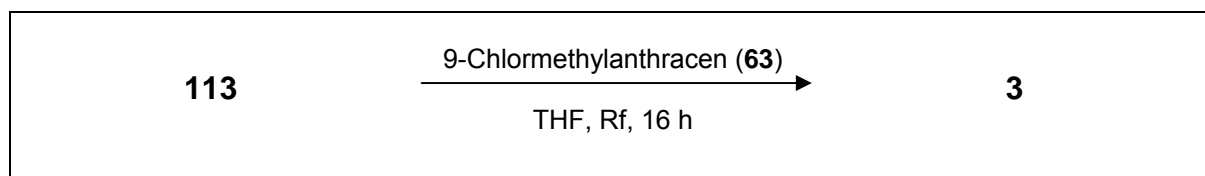
Lit.: [α]_D²³ = -148.7 ° (c = 1.00, EtOH)^[93]

**113**

| | |
|---------------------------|--|
| ¹H-NMR | <p>(300 MHz, DMSO-d₆): δ = 0.76 (t; J = 7.2 Hz, 3H, H-C11), 1.21-1.41 (m; 4H, H-C3, C5, C10), 1.52-1.74 (m; 4H, H-C7, C4, C5), 2.02-2.17 (m; 1H, H-C2), 2.32-2.45 (m; 1H, H-C6), 2.73-2.86 (m; 1H, H-C2), 2.94-3.07 (m; 1H, H-C8), 3.09-3.28 (m; 1H, H-C6), 5.11 (d; J = 6.4 Hz, 1H, H-C9), 7.26 (dd; J = 5.6 und 9.0 Hz, 1H, H-C7'), 7.26 (d; J = 4.4 Hz, 1H, H-C3'), 7.42 (dd, J = 2.5 und 8.3 Hz, 1H, H-C5'), 7.85 (d; J = 9.1 Hz, 1H, H-C8'), 8.59 (d; J = 4.4 Hz, 1H, H-C2').</p> <p>Die alkoholischen Protonen konnten nicht detektiert werden. Die Zuordnung erfolgte mittels ein- und zweidimensionaler NMR-Spektroskopie.</p> |
| ¹³C-NMR | <p>(75 MHz, DMSO-d₆): δ = 12.0 (q; C11), 23.4 (t; C5), 25.2 (d; C4), 27.1 (t; C10), 28.1 (t; C6), 37.0 (d; C3), 41.9 (t; C7), 57.8 (t; C2), 60.0 (d; C8), 71.2 (d; C9), 104.8 (d; C5'), 118.8 (d; C3'), 121.1 (d; C7'), 127.1 (s; C10'), 131.0 (d; C8'), 143.1 und 148.2 (s; C4', C9'), 146.5 (d; C2'), 155.1 (s; C6').</p> <p>Die Zuordnung erfolgte mittels ein- und zweidimensionaler NMR-Spektroskopie.</p> |
| IR | <p>(ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 2931 [m; ν(CH₂)], 2869 [m; ν(CH₃)], 1615 [m; ν(C-C)], 1466 [s; δ(CH₃)], 1405 [m], 1335 [m], 1239 und 1227 [s; δ(C-O)], 1112 [m], 1083 [m], 1040 [m], 979 [w], 932 [m], 915 [w], 883 [m], 857 [s], 825 [s], 751 [s; δ(C-H)], 693 [m], 662 [m], 645 [m].</p> |
| MS (ESI) | <p>m/z: [M+H]⁺ = 313.2</p> |
| HR-MS | <p>exakte Masse: [M+H]⁺ = 313.192 gemessene Masse: [M+H]⁺ = 313.191 (\pm 0.005)</p> |

8.3.3 Synthese von 1*N*-(9-Anthrylmethyl)-6'-hydroxy-10,11-dihydrocinchonidinium chlorid (**3**)

[III-FRS-143]

**113****3**

Nach Vorschrift 3, Aufarbeitung 1 (8.2.3, Seite 115) wurden 500 mg (1.00 eq, 1.60 mmol) des Cupreins **113** und 399 mg (1.10 eq, 1.76 mmol) 9-Chlormethylantracenen (**63**) umgesetzt. 665 mg (1.21 mmol, 75 %) des gewünschten Produktes **3** konnten als hellgelber Feststoff erhalten werden.

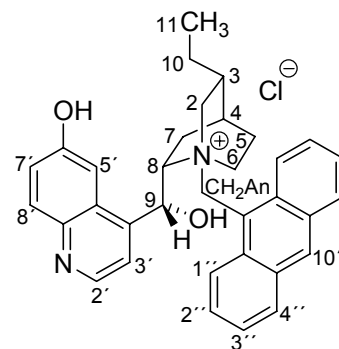
3 $\text{C}_{34}\text{H}_{35}\text{ClN}_2\text{O}_2$, $M = 539.11 \text{ g/mol}$

Ausbeute 665 mg (1.21 mmol, 75 %)

Schmelzpunkt Zersetzung > 195 °C

DC $R_f = 0.45$ (DCM/MeOH 9:1)

Drehwert $[\alpha]_D^{20} = -413.0^\circ$ ($c = 1.00$, MeOH)

**3**

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 0.54 (t; J = 7.3 Hz, 3H, H-C11), 0.87-1.32 (m; 5H, H-C3, C5, C7, C10), 1.58-1.83 (m; 3H, H-C4, C5, C7), 2.03-2.19 (m; 1H, H-C6), 2.74-2.60 (m; 1H, H-C2), 3.36-3.45 (m; 1H, H-C2), 4.35-4.62 (m; 2H, H-C6, C8), 6.23 (d; J = 13.4 Hz, 1H, H-CH₂An), 6.37 (d; J = 13.4 Hz, 1H, H-CH₂An), 6.63-6.78 (m; 2H, H-C7', H-C9), 6.88-6.99 (m; 1H, H-Caryl), 6.99-7.11 (m; 1H, H-Caryl), 7.20-7.29 (m; 1H, H-Caryl), 7.31-7.48 (m; 4H, H-Caryl), 7.56-7.65 (m, 1H, H-Caryl), 7.78-7.85 (m; 1H, H-C3'), 7.85-7.93 (m; 1H, OH), 8.04-8.15 (m; 1H, H-C5'), 8.25-8.38 (m; 1H, H-Caryl), 8.66-8.75 (m; 1H, H-C2'), 8.86-8.96 (m; 1H, H-Caryl), 9.15-9.31 (m; 1H, OH).

Die Zuordnung erfolgte mittels ein- und zweidimensionaler NMR-Spektroskopie.

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 11.0 (t; C11), 22.6 (t; C7), 23.0 (d; C4), 26.0 (t; C6), 26.8 (d; C10), 37.0 (d; C3), 50.4 (t; C5), 54.5 (t; CH₂An), 64.9 (t; C2), 66.8 (d; C8), 66.8 (d; C9), 77.2 (d; Caryl), 102.9 (d; C5'), 116.9 (d; C3'), 120.5 (d; C7'), 124.2 (d; Caryl), 124.4 (d; Caryl), 124.5 (s; Caryl), 124.9 (d; Caryl), 126.2 (d; Caryl), 127.3 (d; Caryl), 127.7 (d; Caryl), 128.5 (d; Caryl), 128.5 (s; Caryl), 129.9 (s; Caryl), 130.3 (s; Caryl), 131.0 (d; C8'), 131.2 (d; Caryl), 132.5 (s; Caryl), 132.6 (s; Caryl), 141.7 (s; C4'), 142.1 (s; C9'), 146.5 (d; C2'), 155.1 (s; C6').

Die Zuordnung erfolgte mittels ein- und zweidimensionaler NMR-Spektroskopie.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3132 [m(br); ν (C-H)], 2956 [m; ν (CH₃)], 1618 [s; ν (C-C)], 1519 [w], 1526 [m; ν (C-C)], 1509 [w], 1464 [s; ν (C-C)], 1448 [m], 1395 [m], 1329 [w], 1283 [m], 1258 [m], 1237 und 1223 [s; ν (C-O)], 1158 [w], 1129 [m], 1061 [m], 1047 [m], 1011 [m], 990 [w], 962 [w], 931 [w], 913 [m], 895 [m], 859 [m], 831 [m], 791 [m], 743 [s], 705 [m], 663 [m], 625 [m].

MS (ESI) m/z = 503.3 [M]⁺

HR-MS exakte Masse: $[M]^+ = 503.2698$
 gemessene Masse: $[M]^+ = 503.269 (\pm 0.005)$

EA Für $C_{34}H_{35}ClN_2O_2 \cdot H_2O$ (557.12)
 Berechnet: C 73.30, H 6.69, N 5.03
 Gefunden: C 73.55, H 7.01, N 4.85

Für die Röntgenstrukturanalyse geeignete Kristalle wurden durch Überschichten einer konzentrierten Lösung von **3** in Dichlormethan mit *c*-Hexan erhalten.

Kristalldaten

| | | | |
|---------------------------------------|---|-----------------------|-----------------|
| Summenformel | $C_{34}H_{35}ClN_2O_2 \cdot \frac{1}{2} CH_2Cl_2$ | Molekulargewicht | 581.55 g/mol |
| Kristallisation | Dichlormethan/ <i>c</i> -Hexan | | |
| Kristallgröße [mm] | 0.2 x 0.2 x 1.0 | Kristallform | gelbe Kristalle |
| Raumgruppe | $P2_1$ | Kristallklasse | monoklin |
| Gitterkonstanten | $a = 12.2383(8)$ | $\alpha = 90^\circ$ | |
| | $b = 17.028(2)$ | $\beta = 109.4^\circ$ | |
| | $c = 14.6009(18)$ | $\gamma = 90^\circ$ | |
| Z | 4 | V [\AA^3] | 2870.3(5) |
| D_{calc} [mg/m^3] | 1.346 | | |

Messdaten

| | | | |
|----------------------|------------------------|---|---------------------|
| Messtemperatur [K] | 100 (2) | Θ -Bereich der Datensammlung | 1.76 bis 27.00 ° |
| Indexbereich | $-11 \leq h \leq 15$, | Gemessene Reflexe | 13825 |
| | $-21 \leq k \leq 19$, | Unabhängige Reflexe | 10440 |
| | $-15 \leq l \leq 18$ | Beobachtete Reflexe [$I > 2s(I)$] | 6127 |
| Absorptionskorrektur | keine | Absorptionskoeffizient μ [mm^{-1}] | 0.262 |

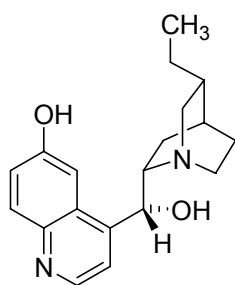
Lösung und Verfeinerung

| | |
|----------------------------|---------------------------|
| Lösungsverfahren | Direkte Methode |
| Verfeinerung (F^2) | Full-matrix least-squares |
| Daten/restraints/Parameter | 10440 / 1 / 732 |
| Goodness-of-fit on F^2 | 0.988 |

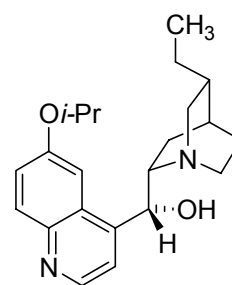
| | |
|---|---------|
| R-Indizes [$I > 2s(I)$] | 0.1660 |
| Alle Reflexe | 0.0729 |
| wR(F^2) [$I > 2s(I)$] | 0.1965 |
| Alle Reflexe | 0.1413 |
| Absolute Strukturparameter | 0.00(8) |
| Max. neg. Restelektronendichte [$e\text{\AA}^{-3}$] | -0.467 |
| Max. Restelektronendichte [$e\text{\AA}^{-3}$] | 0.618 |

8.3.4 Synthese von 6'-Isopropoxy-10,11-dihydrocinchonidin (**115**)^[72, 73]

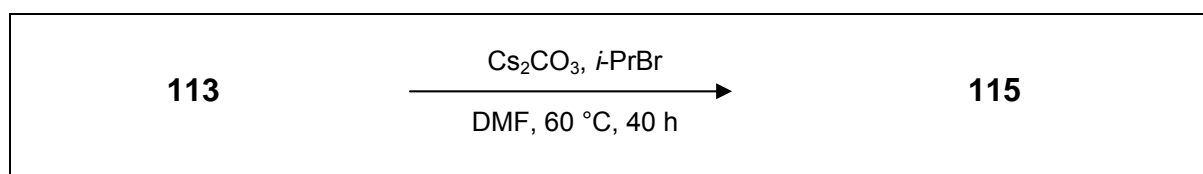
[IV-FRS-271]



113



115



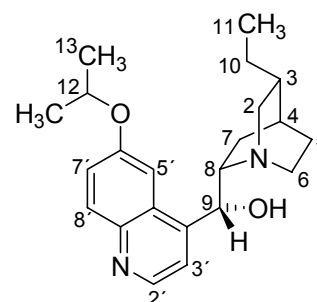
Nach Vorschrift 2 (8.2.2, Seite 114) wurden 1.10 g (1.00 eq, 3.52 mmol) des Phenols **113** mit 661 μl (2.00 eq, 7.04 mmol, 866 mg) 2-Brompropan zu 1.21 g (3.41 mmol, 97 %) des hellgelben Produkts **115** umgesetzt.

115 $\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_2$, M = 354.49 g/mol

Ausbeute 1.21 g (3.41 mmol, 97 %)

Schmelzpunkt 84 $^\circ\text{C}$

DC $R_f = 0.05$ ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ 9:1)

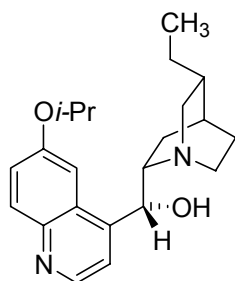
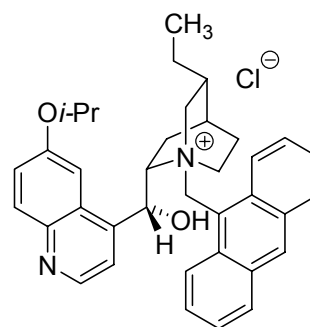
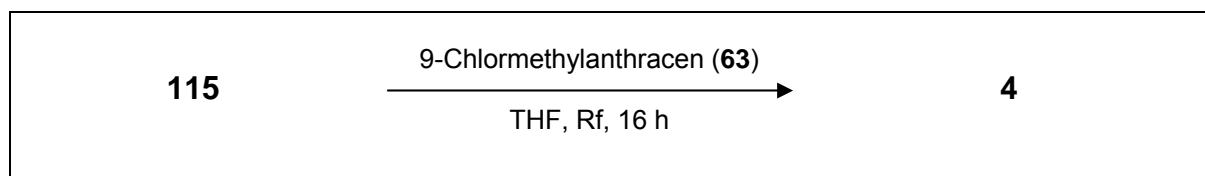


115

| | |
|---------------------------|--|
| Drehwert | $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -115.8^\circ$ (c = 1.00, EtOH); Lit.: -226° (c = 0.9, aq. H ₂ SO ₄) ^[94] |
| ¹H-NMR | <p>(300 MHz, CDCl₃): $\delta = 0.68$ (t; $J = 7.2$ Hz, 3H, H-C11), 1.01-1.17 (m; 2H, H-C10), 1.20-1.40 (m; 9H, H-C3, C5, C7, C13), 1.55-1.69 (m; 3H, H-C4, C5, C7), 2.17-2.30 (m; 1H, H-C2), 2.39-2.58 (m; 1H, H-C6), 2.83-3.02 (m; 2H, H-C8, C2), 3.27-3.46 (m; 1H, H-C6), 4.57 (sep; $J = 6.0$ Hz, 1H, H-C12), 4.96 (s(br), 1H, OH), 5.39 (d; $J = 3.7$ Hz, 1H, H-C9), 7.08-7.22 (m; 2H, H-C5', C7'), 7.35 (d; $J = 4.5$ Hz, 1H, H-C3'), 7.79 (d; $J = 8.9$ Hz, 1H, H-C8'), 8.38 (d; $J = 4.3$ Hz, 1H, H-C2').</p> <p>Die Zuordnung erfolgte mittels ein- und zweidimensionaler NMR-Spektroskopie.</p> |
| ¹³C-NMR | <p>(75 MHz, CDCl₃): $\delta = 12.0$ (q; C11), 21.3 und 28.3 (beide t; C5, C7), 21.3 (q; C13), 21.5 (q, C13), 25.4 (d; C4), 27.6 (t; C10), 37.8 (d, C3), 43.3 (t; C6), 57.8 (t; C2), 59.8 (d; C8), 70.0 (d; C12), 72.0 (d; C9), 103.8 (d; C5'), 118.4 (d; C3'), 122.5 (d; C7'), 126.6 (t; C10'), 131.2 (d; C8'), 143.8 und 148.1 (s; C4', C9'), 147.2 (d; C2'), 155.7 (s; C6').</p> <p>Die Zuordnung erfolgte mittels ein- und zweidimensionaler NMR-Spektroskopie.</p> |
| IR | <p>(ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3172 [m], 2927 [m; $\nu(\text{CH}_2)$], 2869 [m; $\nu(\text{CH}_3)$], 1617 [m; $\nu(\text{C-C})$], 1588 [m], 1504 [s], 1455 [s; $\delta(\text{CH}_3)$], 1381 [m], 1375 [m], 1328 [m], 1237 und 1222 [s; $\delta(\text{C-O})$], 1195 [m], 1135 [m], 1135 [m], 1112 [m], 1086 [m], 1043 [m], 968 [m], 938 [w], 880 [w], 853 [m], 828 [m], 764 [w], 731 [w], 692 [w], 642 [m].</p> |
| MS (ESI) | $[\text{M}+\text{H}]^+ = 355.2$ |
| HR-MS | <p>exakte Masse: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 355.239$ gemessene Masse: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 355.238 (\pm 0.005)$</p> |

8.3.5 Synthese von 1*N*-(9-Anthrylmethyl)-6'-isopropoxy-10,11-dihydro-cinchonidinium chlorid (**4**)

[IV-FRS-277]

**115****4**

Nach Vorschrift 3, Aufarbeitung 2 (8.2.3, Seite 115) wurden 500 mg (1.00 eq, 1.41 mmol) des Amins **115** mit 352 mg (1.10 eq, 1.55 mmol) 9-Chlormethylantracen (**63**) zum Salz **4** umgesetzt. Das Produkt konnte in 67 %iger Ausbeute (545 mg, 938 μmol) erhalten werden.

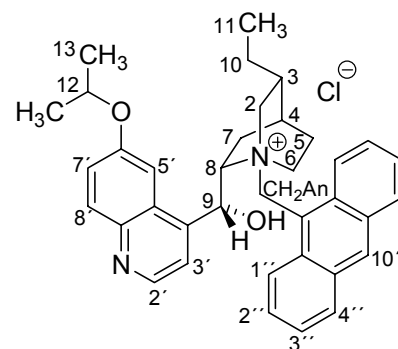
4 $\text{C}_{37}\text{H}_{41}\text{ClN}_2\text{O}_2$, $M = 581.19 \text{ g/mol}$

Ausbeute 545 mg (938 μmol , 67 %)

Schmelzpunkt Zersetzung $>150 \text{ }^\circ\text{C}$

Drehwert $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -409.0 \text{ }^\circ$ ($c = 1.00$, MeOH)

DC $R_f = 0.20$ ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH } 9:1$)

**4**

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 0.42 (t; J = 7.2 Hz, 3H, H-C11), 0.92-1.12 (m; 2H, H-C10), 1.13-1.44 (m; 9H, H-C3, C5, C7, C13), 1.67-1.78 (m; 1H, H-C4), 2.02-2.27 (m; 2H, H-C5, C7), 2.29-2.59 (m; 2H, H-C2, OH), 2.68-2.84 (m; 1H, H-C6), 2.85-2.98 (m; 1H, H-C2), 4.08-4.22 (m; 1H, H-C8), 4.81 (sep; J = 6.0 Hz, 1H, H-C12), 4.93-5.10 (m; 1H, H-C6), 5.84 (d; J = 13.7 Hz, 1H, CH₂An), 6.84 (d; J = 13.7 Hz, 1H, CH₂An), 6.95 (d; J = 6.0 Hz, 1H, H-C9), 7.28 (dd; J = 2.5 und 9.2 Hz, 1H, H-C7'), 7.33-7.42 (m; 2H, H-Caryl), 7.44-7.54 (m; 1H, H-Caryl), 7.58-7.67 (m; 1H, H-Caryl), 7.73 (d; J = 2.3 Hz, 1H, H-C5'), 7.75-7.84 (m; 1H, H-Caryl), 7.85-7.93 (m; 2H, H-C3', Caryl), 7.96 (d; J = 9.2 Hz, 1H, H-C8'), 7.75-7.84 (m; 2H, H-C10'', Caryl), 8.52 (d; J = 4.5 Hz, 1H, H-C2'), 9.09 (d; J = 9.1 Hz, 1H, H-Caryl).

Die Zuordnung erfolgte mittels ein- und zweidimensionaler NMR-Spektroskopie.

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 11.0 (q; C11), 21.8 und 25.8 (t; C5, C7), 22.1 (q; 2x C13), 23.3 (t, C4), 26.3 (t; C10), 36.5 (d, C3), 52.7 (t; C6), 57.1 (t; CH₂An), 63.3 (t; C8), 65.7 (d; C9), 70.7 (d; C12), 71.3 (d; C2), 105.5 (d; C5'), 118.0 (s; Caryl), 120.1 (d; C3'), 121.2 (d; C7'), 123.6 (d; Caryl), 125.0 (d; Caryl), 125.7 (d; Caryl), 125.9 (d; Caryl), 126.5 (s; Caryl), 127.7 (d; Caryl), 128.5 (d; Caryl), 128.8 (d; Caryl), 129.9 (d; Caryl), 130.8 (s; Caryl), 131.1 (s; Caryl), 131.9 (d; C10''), 132.0 (d; C8'), 132.8 (s; Caryl), 133.2 (s; Caryl), 143.5 (s; Caryl), 144.0 (s; Caryl), 147.6 (d; C2'), 156.2 (s; C6').

Die Zuordnung erfolgte mittels ein- und zweidimensionaler NMR-Spektroskopie.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3050 [m], 2961 [m; ν (CH₃)], 1669 [w], 1616 [s; ν (C-C)], 1588 [m], 1505 [m], 1457 [m; δ (CH₃)], 1382 [m], 1329 [m], 1259 [s], 1237 [s; ν (C-O)], 1221 [s; ν (C-O)], 1197 [m], 1109 [s], 1047 [m], 966 [m], 897 [m], 860 [m], 824 [m], 793 [s], 730 [s], 699 [s], 621 [s].

MS (ESI) m/z : [M]⁺ = 545.3

HR-MS exakte Masse: $[M]^+ = 545.317$
 gemessene Masse: $[M]^+ = 545.317 (\pm 0.005)$

EA Für $C_{37}H_{41}ClN_2O_2 \cdot 1/2 H_2O$ (590.2)
 Berechnet: C 75.30, H 7.17, N 4.75
 Gefunden: C 74.83, H 6.97, N 4.61

Für die Röntgendiffraktometrie geeignete Kristalle wurden durch Überschichten einer Lösung von **4** mit einer 1:1 Mischung aus Aceton und Methanol erhalten.

Kristalldaten

| | | | |
|---------------------------------------|---------------------------------------|----------------------|-----------------|
| Summenformel | $C_{37}H_{41}ClN_2O_2 \cdot 1/2 H_2O$ | Molekulargewicht | 590.18 g/mol |
| Kristallisation | Aceton/Methanol | | |
| Kristallgröße [mm] | 0.3 x 0.3 x 0.1 | Kristallform | gelbe Kristalle |
| Raumgruppe | $P2_12_12_1$ | Kristallklasse | orthorhombisch |
| Gitterkonstanten | a = 10.2695(3) | $\alpha = 90^\circ$ | |
| | b = 15.1599(6) | $\beta = 90^\circ$ | |
| | c = 39.3492(15) | $\gamma = 90^\circ$ | |
| Z | 8 | V [\AA^3] | 6126.1(4) |
| D_{calc} [g/cm^3] | 1.280 | | |

Messdaten

| | | | |
|----------------------|---------------|---|---------------------|
| Messtemperatur [K] | 100 (2) | Θ -Bereich der Datensammlung | 1.44 bis 23.44 ° |
| Indexbereich | -11 ≤ h ≤ 11, | Gemessene Reflexe | 22289 |
| | -16 ≤ k ≤ 16, | Unabhängige Reflexe | 8713 |
| | -43 ≤ l ≤ 43 | Beobachtete Reflexe [$I > 2s(I)$] | 6311 |
| Absorptionskorrektur | keine | Absorptionskoeffizient μ [mm^{-1}] | 0.163 |

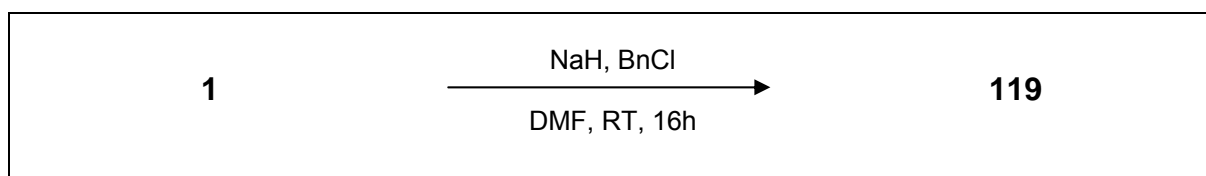
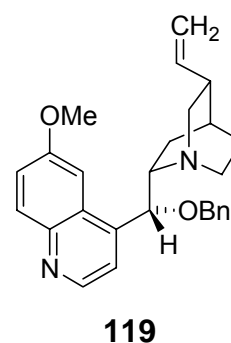
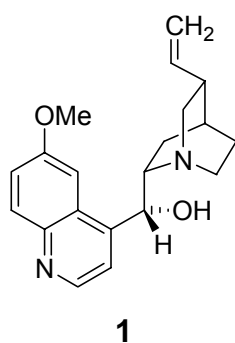
Lösung und Verfeinerung

| | |
|----------------------------|---------------------------|
| Lösungsverfahren | Direkte Methode |
| Verfeinerung (F^2) | Full-matrix least-squares |
| Daten/restraints/Parameter | 8713 / 0 / 846 |

| | |
|---|----------|
| Goodness-of-fit on F^2 | 0.909 |
| R-Indizes [$I > 2s(I)$] | 22289 |
| Alle Reflexe | 8713 |
| wR(F^2) [$I > 2s(I)$] | 0.0944 |
| Alle Reflexe | 0.1596 |
| Absolute Strukturparameter | -0.02(9) |
| Max. neg. Restelektronendichte [$e\text{\AA}^{-3}$] | -0.456 |
| Max. Restelektronendichte [$e\text{\AA}^{-3}$] | 0.671 |

8.3.6 Synthese von 9-O-Benzylchinin (**119**)^[95]

[IV-FRS-207]



Zu einer Lösung von 2.00 g Chinin (**1**) (1.00 eq, 6.16 mmol) in 20.0 ml absolutem DMF wurden unter Argonatmosphäre 673 mg (2.50 eq, 15.4 mmol) Natriumhydrid (55 %ige Dispersion in Mineralöl) zugegeben und bei Raumtemperatur für zwei Stunden gerührt. Innerhalb von zehn Minuten wurden über ein Septum 859 mg (1.10 eq, 6.78 mmol, 781 μl) Benzylchlorid zugetropft. Die Reaktionsmischung wurde über Nacht gerührt. Nach Beendigung der Reaktion wurden 20.0 ml gesättigte Natriumchlorid-Lösung vorsichtig hinzugegeben und die resultierende Lösung mit 100 ml Essigsäureethylester extrahiert. Die organische Phase wurde mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung (dreimal je 50.0 ml) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Säulenchromato-

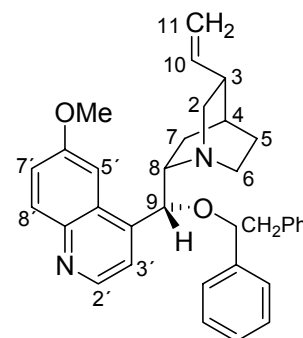
graphische Aufreinigung lieferte das Produkt **119** in Form eines hellgelben Öls in 89 % Ausbeute.

119 $C_{27}H_{30}N_2O_2$, $M = 414.54$ g/mol

Ausbeute 2.27 g (5.48 mmol, 89 %); Lit.: 99 %^[68]

DC $R_f = 0.39$ (EE/MeOH 9:1)

Drehwert $[\alpha]_D^{20} = -70.7^\circ$ (c 0.86 $CHCl_3$)



119

¹H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 1.40$ - 1.55 (m; 1H, H-C5), 1.56 - 1.89 (m; 4H, H-C4, C5, C7), 2.17 - 2.30 (m; 1H, H-C3), 2.51 - 2.75 (m; 2H, H-C2, C6), 2.98 - 3.23 (m; 2H, H-C2, C8), 3.27 - 3.49 (m; 1H, H-C6), 3.89 (s; 3H, OMe), 4.37 (d; $J = 11.4$ Hz, 1H, H- CH_2Ph), 4.44 (d; $J = 11.4$ Hz, 1H, H- CH_2Ph), 4.81 - 5.01 (m; 2H, H-C11), 5.10 - 5.28 (m; 1H, H-C9), 5.64 - 5.80 (m; 1H, H-C10), 7.26 - 7.42 (m; 7H, H-C5', C7', Caryl), 7.46 (d; $J = 4.4$ Hz, 1H, H-C3'), 8.03 (d; $J = 9.2$ Hz, 1H, H-C8'), 8.74 (d; $J = 4.5$ Hz, 1H, H-C2').

Die Zuordnung erfolgte mittels ein- und zweidimensionaler NMR-Spektroskopie.

¹³C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 22.9$ (t; C7), 27.9 (d; C4), 27.9 (t; C5), 40.0 (t; C3), 43.1 (t; C6), 55.7 (q; OMe), 57.1 (d; C2), 60.4 (d; C8), 71.2 (CH_2Ph), 81.1 (d; C9), 101.5 (d; C5'), 114.1 (d; C11), 119.1 (d; C3'), 121.6 (d; Caryl), 127.5 (s; Caryl), 127.7 (d; 2x Caryl), 128.4 (d; 2x Caryl), 131.9 (d; C8'), 137.9 (d; Caryl), 141.9 (d; C10), 141.7 (s; Caryl), 144.7 (s; Caryl), 144.8 (s; Caryl), 147.6 (d; C2'), 157.8 (s; C6').

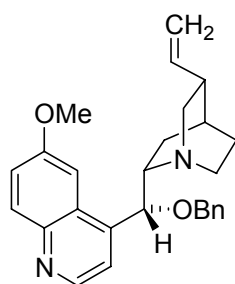
Die Zuordnung erfolgte mittels ein- und zweidimensionaler NMR-Spektroskopie.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3064 [w], 3027 [w; $\nu(\text{C-H})$], 2926 [s; $\nu(\text{CH}_2)$], 2860 [m; $\nu(\text{CH}_3)$], 1675 [m], 1633 [m], 1617 [s; $\nu(\text{C-C})$], 1588 [m], 1505 [s; $\nu(\text{C-C})$], 1470 [s; $\delta(\text{CH}_3)$], 1452 [m; $\nu(\text{C-C})$], 1430 [m], 1378 [m], 1358 [m], 1320 [m], 1305 [m], 1256 [s], 1238 und 1226 [s; $\nu(\text{C-O})$], 1170 [m], 1131 [m], 1100 [s], 1072 [s], 1026 [s; $\nu(\text{C-O})$], 991 [s], 909 [s], 878 [m], 854 [s], 830 [s], 730 [s; $\delta(\text{C-H})$], 716 [s], 697 [s], 669 [s], 645 [s].

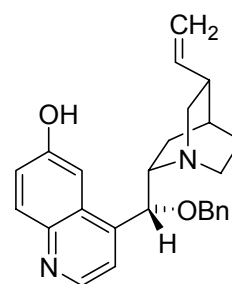
MS (ESI) $m/z = 415.2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

8.3.7 Synthese von 9-O-Benzyl-6'-hydroxycinchonidin (**117**)^[68]

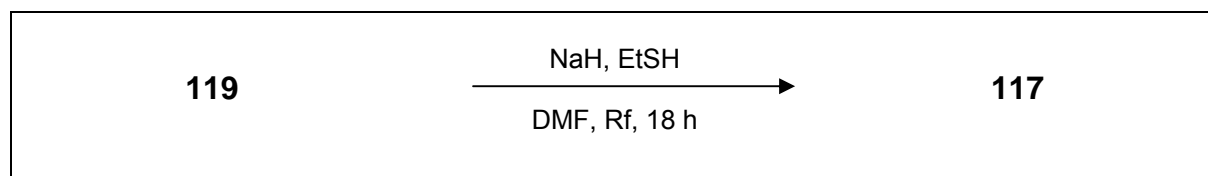
[IV-FRS-269]



119



117



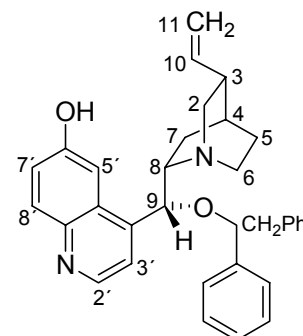
Unter Argonatmosphäre wurden zu einer Mischung von 3.37 g (8.00 eq, 77.2 mmol) Natriumhydrid (55 %ige Dispersion in Mineralöl) in 20.0 ml absolutem DMF über ein Septum langsam 5.71 ml (8.00 eq, 77.2 mmol, 4.80 g) Ethanthiol zugegeben und bei Raumtemperatur gerührt, bis keine Gasentwicklung mehr auftrat. Dazu wurde eine Lösung von 4.00 g (1.00 eq, 9.65 mmol) des Chininderivates **119** in 20.0 ml absolutem DMF zugegeben und die Reaktionsmischung über Nacht bei 110 °C gerührt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurden das überschüssige Ethanthiol sowie das Lösungsmittel abdestilliert und das farblose Rohprodukt aus einer 1:1 Mischung

von Methanol/Essigester umkristallisiert. Nach Kristallisation über Wochen wurde das Produkt **117** als farbloser Feststoff in 80 %iger Ausbeute erhalten.

117 $C_{26}H_{28}N_2O_2$, M = 400.51 g/mol

Ausbeute 3.08 g (7.71 mmol, 80 %); Lit.: 77 %^[68]

Schmelzpunkt > 230 °C



117

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 1.36-1.53 (m; 1H, H-C5), 1.55-1.70 (m; 2H, H-C5, C7), 1.70-1.90 (m; 2H, H-C4, C7), 2.13-2.27 (m; 1H, H-C3), 2.31-2.48 (m; 2H, H-C2, C6), 2.77-2.93 (m; 1H, H-C2), 3.03-3.14 (m; 2H, H-C6, C8), 4.25-4.42 (m; 2H, CH₂Ph), 4.89-5.06 (m; 3H, H-C9, C11), 5.77-5.95 (m; 1H, H-C10), 7.23-7.38 (m; 6H, H-Caryl), 7.42 (d; *J* = 4.4 Hz, 1H H-C3'), 7.49-7.58 (m; 1H, H-Caryl), 7.91 (d; *J* = 9.1 Hz, 1H, H-C8'), 8.64 (d; *J* = 4.4 Hz, 1H, H-C2'), 9.56-10.2 (s(br), 1H, OH).

Die Zuordnung erfolgte mittels ein- und zweidimensionaler NMR-Spektroskopie.

¹³C-NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 24.5 (t; C5), 27.2 (t; C7), 27.1 (d; C4), 38.6 (d; C3), 41.4 (t; C6), 55.6 (t; C2), 59.7 (d; C8), 70.3 (t; CH₂Ph), 104.6 (d; C5'), 113.7 (d; C11), 121.1 (d; C3'), 127.1 (d; Caryl), 127.2 (d; 2x Caryl), 127.4 (s; Caryl), 127.9 (d; 2x Caryl), 131.0 (d; Caryl), 137.8 (s; C10'), 142.1 (d; C10), 143.2 (s; C4'), 144.0 (s; C9'), 146.3 (d; C2'), 155.1 (s; C6').

Durch Verbreiterung der Kohlenstoff-Atome konnten C9 und C7' nicht detektiert werden. Die Zuordnung erfolgte mittels ein- und zweidimensionaler NMR-Spektroskopie.

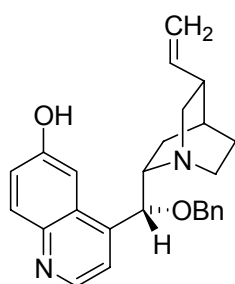
IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3064 [m], 3055 [m], 2934 [s; ν (CH₂)], 2865 [s; ν (CH₂)], 1615 [s], 1589 [m], 1508 [m], 1496 [m], 1466 [s], 1452 [m; δ (CH₂)], 1404 [m], 1354 [m], 1239 [s], 1098 [s], 1048 [s], 1026 [m], 991 [m], 913 [m], 878 [s], 855 [s], 822 [m], 760 [m], 734 [s], 698 [m], 647 [m].

MS (ESI) m/z: [M+H]⁺ = 401.1

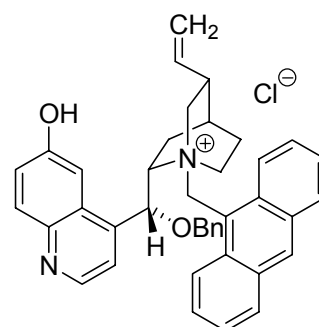
HR-MS exakte Masse: [M+H]⁺ = 401.223
gemessene Masse: [M+H]⁺ = 401.223 (± 0.005)

8.3.8 Synthese von 1*N*-(9-Anthrylmethyl)-6'-hydroxy-9-*O*-benzyl-cinchonidinium chlorid (**9**)

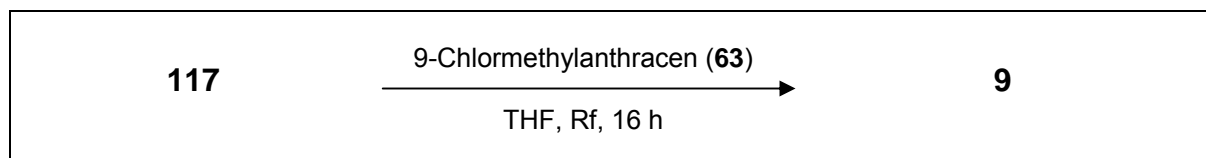
[IV-FRS-250]



117



9



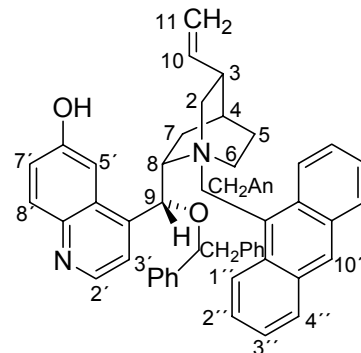
Nach Vorschrift 3, Aufarbeitung 2 (8.2.3, Seite 115) wurden 1.00 g (1.00 eq, 2.50 mmol) des Amins **117** mit 623 mg (1.10 eq, 2.75 mmol) 9-Chlormethylantracen (**63**) umgesetzt. Das Produkt **9** wurde nach säulenchromatographischer Aufarbeitung (CHCl₃/MeOH 9:1) als gelber Feststoff in 45 %iger Ausbeute (713 mg, 1.14 μ mol) erhalten.

9 $C_{41}H_{39}ClN_2O_2$, $M = 627.21$ g/mol

Ausbeute 713 mg (1.14 μ mol, 45 %)

Schmelzpunkt Zersetzung >147 °C

Drehwert $[\alpha]_D^{20} = -345$ ° ($c = 0.50$, $CHCl_3$)



DC $R_f = 0.48$ ($CHCl_3/MeOH$ 9:1)

9

1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 1.11$ - 1.39 (m; 2H, H-C5, C7), 1.72 - 1.94 (m; 2H, H-C4, C5), 1.95 - 2.13 (m; 1H, H-C7), 2.15 - 2.29 (m; 1H, H-C3), 2.29 - 2.54 (m; 1H, H-C6), 2.77 - 2.93 (m; 1H, H-C2), 4.37 - 4.52 (m; 1H, H-C2), 4.52 - 4.64 (m; 1H, H-C6), 4.81 - 5.01 (m; 2H, H-C8, C11), 5.12 (d; 1H, $J = 12.5$ Hz, H- CH_2Ph), 5.24 (m; 1H, H-C11), 5.37 (d; 1H, $J = 12.6$ Hz, H- CH_2Ph), 5.46 - 5.68 (m; 1H, H-C10), 6.05 (d; 1H, $J = 13.7$ Hz, H- CH_2An), 6.59 - 6.77 (m; 2H, H- CH_2An , H-Caryl), 6.88 (d; 1H, $J = 2.5$ Hz, H-C9), 6.97 - 7.21 (m; 3H, H-Caryl), 7.25 - 7.37 (m; 2H, H-Caryl), 7.41 - 7.60 (m; 4H, H-Caryl), 7.60 - 7.76 (m; 3H, H-Caryl), 7.77 - 8.03 (m; 3H, H-Caryl), 8.26 (s; 1H, OH), 8.65 (d; 1H, $J = 2.2$ Hz, H-C5'), 8.69 (d; 1H, $J = 4.5$ Hz, H-C2'), 9.34 (d; 1H, $J = 8.9$ Hz, H-C8').

Die Zuordnung erfolgte mittels ein- und zweidimensionaler NMR-Spektroskopie.

^{13}C -NMR (75 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 23.3$ (t; C7), 25.5 (t; C5), 25.8 (d; C4), 38.1 (d; C3), 50.5 (t; C6), 55.6 (t; CH_2An), 61.9 (t; C2), 66.0 (d; C8), 70.8 (t; CH_2Ph), 75.6 (d; C9), 105.5 (d; C5'), 117.8 (t; C11), 118.0 (s; Caryl), 118.2 (d; Caryl), 122.7 (d; Caryl), 123.4 (d; Caryl), 124.7 (d; Caryl), 125.2 (d; Caryl), 126.0 (s; Caryl), 126.3 (d; 2x Caryl), 126.6 (d; Caryl), 127.3 (d; Caryl), 127.8 (d; Caryl), 128.2 (d; Caryl), 128.4 (d; Caryl), 129.0 (d; 2x Caryl), 129.6 (d; Caryl), 130.6 (s; Caryl), 130.8 (s; Caryl), 130.9 (d; Caryl), 131.8 (d; Caryl), 133.2 (q;

2x Caryl), 136.2 (d; C10), 137.0 (s; Caryl), 137.6 (s; Caryl), 143.6 (s; Caryl), 145.8 (d; C2'), 157.2 (s; C6').

Die Zuordnung erfolgte mittels ein- und zweidimensionaler NMR-Spektroskopie.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3041 [m], 2949 [m], 1617 [s], 1590 [w], 1526 [w], 1496 [w], 1465 [m], 1448 [m], 1395 [w], 1354 [w], 1287 [m], 1258 [m], 1237 [m] und 1226 [s, $\nu(\text{C-O})$], 1158 [w], 1134 [m], 1095 [w], 1066 [m], 1039 [m], 1025 [m], 986 [w], 916 [w], 859 [m], 831 [m], 790 [m], 780 [m], 738 [s], 706 [m], 662 [m], 643 [m].

MS (ESI) m/z: $[\text{M}]^+ = 591.3$

HR-MS exakte Masse: $[\text{M}]^+ = 591.301$
gemessene Masse: $[\text{M}]^+ = 591.301 (\pm 0.005)$

EA $\text{C}_{41}\text{H}_{39}\text{ClN}_2\text{O}_2 \cdot 2\text{CDCl}_3$ (868.0)*
Berechnet C 59.50, H 4.99, N 3.23
Gefunden C 59.54, H 4.87, N 3.13

* Die Probe wurde durch Kristallisation im NMR-Röhrchen erhalten.

Für die Röntgendiffraktometrie geeignete Kristalle wurden durch Überschichten von **9** mit Chloroform erhalten.

Kristalldaten

| | | | |
|-----------------------------------|---|---------------------|-----------------|
| Summenformel | $\text{C}_{41}\text{H}_{37}\text{ClN}_2\text{O}_2 \cdot 2\text{CDCl}_3$ | Molekulargewicht | 863.91 g/mol |
| Kristallisation | Aceton/Methanol | | |
| Kristallgröße [mm] | 0.4 x 0.4 x 0.4 | Kristallform | gelbe Kristalle |
| Raumgruppe | $P4_12_12$ | Kristallklasse | tetragonal |
| Gitterkonstanten | $a = 13.8514(14) \text{ \AA}$ | $\alpha = 90^\circ$ | |
| | $b = 13.8514(14) \text{ \AA}$ | $\beta = 90^\circ$ | |
| | $c = 42.803(4) \text{ \AA}$ | $\gamma = 90^\circ$ | |
| Z | 8 | $V [\text{\AA}^3]$ | 8212.2(14) |
| $D_{\text{calc}} [\text{g/cm}^3]$ | 1.397 | | |

Messdaten

| | | | |
|----------------------|--|---|-------------------|
| Messtemperatur [K] | 100 (2) | Θ-Bereich der Datensammlung | 1.55 bis 25.00 |
| Indexbereich | -12<=h<=16, -16<=k<=15, -48<=l<=41 | Gemessene Reflexe | 16978 |
| | | Unabhängige Reflexe | 6241 |
| | | Beobachtete Reflexe [$I > 2s(I)$] | 2838 |
| Absorptionskorrektur | keine | Absorptionskoeffizient μ [mm^{-1}] | 0.523 |

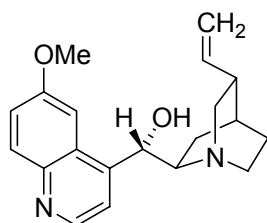
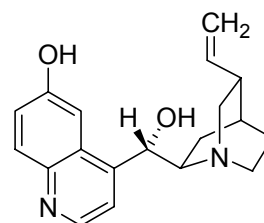
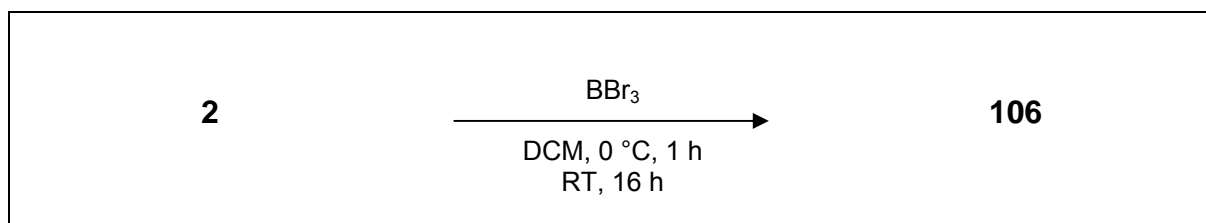
Lösung und Verfeinerung

| | |
|--|---------------------------|
| Lösungsverfahren | Direkte Methode |
| Verfeinerung (F^2) | Full-matrix least-squares |
| Daten/restraints/Parameter | 6241 / 0 / 487 |
| Goodness-of-fit on F^2 | 0.912 |
| R-Indizes [$I > 2s(I)$] | 0.0703 |
| Alle Reflexe | 0.1402 |
| $wR(F^2)$ [$I > 2s(I)$] | 0.1908 |
| Alle Reflexe | 0.1792 |
| Absolute Strukturparameter | 0.13(12) |
| Max. neg. Restelektronendichte [$\text{e}\text{\AA}^{-3}$] | -0.403 |
| Max. Restelektronendichte [$\text{e}\text{\AA}^{-3}$] | 0.441 |

8.4 Darstellung von neuen, auf Chinidin basierenden Phasentransfer-Katalysatoren

8.4.1 Synthese von 6'-Hydroxycinchonin (106)

[IV-FRS-209]

**2****106**

Nach der Allgemeinen Versuchsvorschrift 1 (8.2.1, Seite 113) wurden 2.00 g (1.00 eq, 6.17 mmol) Chinidin (**2**) zu 1.46 g Produkt **106** (4.70 mmol, 76 %) in Form eines gelben Feststoffes umgesetzt.

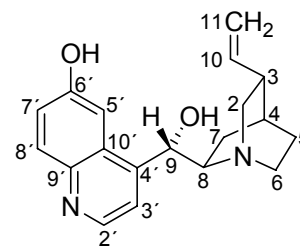
106 $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2$, M = 310.39 g/mol

Ausbeute 1.46 g (4.70 mmol, 76 %); Lit.: 95 %^[92]

Schmelzpunkt Zers. > 165 °C, Lit.: Zers.: 167-171 °C^[92]

Drehwert $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = 287^\circ$ (c = 0.30, CHCl_3);

Lit.: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = 225^\circ$ (c = 0.41, EtOH)^[96]

**106**

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 0.89-1.05 (m; 1H, H-C3), 1.36-1.54 (m; 2H, H-C7), 1.61-1.75 (m; 1H, H-C4), 2.19-2.36 (m; 2H, H-C3 und C5), 2.36-2.51 (m; 1H, H-C8), 2.67-2.81 (m; 1H, H-C8), 2.80-2.93 (m; 1H, H-C6), 3.03-3.18 (m; 1H, H-C2), 3.72-3.88 (m; 1H, H-C6), 4.95-5.15 (m; 2H, H-C11), 5.99 (s; 1H, H-C9), 5.95-6.04 (m; 1H, H-C10), 7.34 (dd; J = 2.5 und 9.1 Hz, 1H, H-C7'), 7.52 (d; J = 2.4 Hz, 1H, H-C5'), 7.66 (d; J = 4.4 Hz, 1H, H-C3'), 7.94 (d; J = 9.1 Hz, 1H, H-C8'), 8.68 (d; J = 4.4 Hz, 1H, H-C2').

Die alkoholischen Protonen konnten nicht detektiert werden. Die Zuordnung erfolgte mittels ein- und zweidimensionaler NMR-Spektroskopie.

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 21.0 (t; C7), 27.3 (t; C6), 30.2 (d; C4), 45.6 (d, C3), 50.8 und 51.1 (t; C2 und C5), 61.2 (d; C8), 72.5 (d; C9), 105.9 (d; C5'), 116.4 (t; C11), 120.0 (d; C3'), 123.8 (d; C7'), 128.6 (s; C10'), 133.5 (d; C8'), 142.4 (d; C10), 145.4 (d; C9'), 148.5 (s; C2') 149.1 (s; C4'), 158.7 (s; C6').

Die Zuordnung erfolgte mittels ein- und zweidimensionaler NMR-Spektroskopie.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = ~3000 [s(br); OH], 3070 [s; ν (C-H)], 2936 [s; ν (CH₂)], 2872 [m; ν (CH₃)], 1708 [s], 1664 [m], 1614 [s], 1590 [m], 1509 [s], 1467 [s], 1408 [s], 1359 [s], 1333 [s], 1300 [m], 1227 [s; ν (C-O)], 1133 [s], 1103 [s], 1048 [s], 1021 [m], 931 [s], 885 [s], 859 [s], 831 [s], 798 [s], 778 [s], 761 [s], 736 [s], 693 [m], 665 [s], 643 [s].

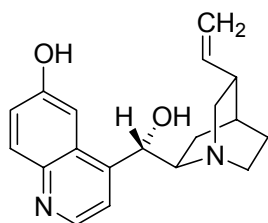
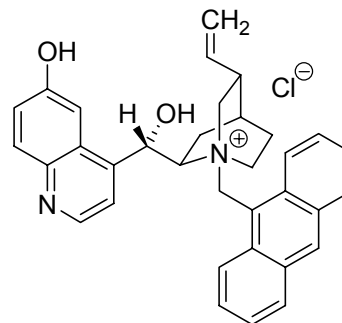
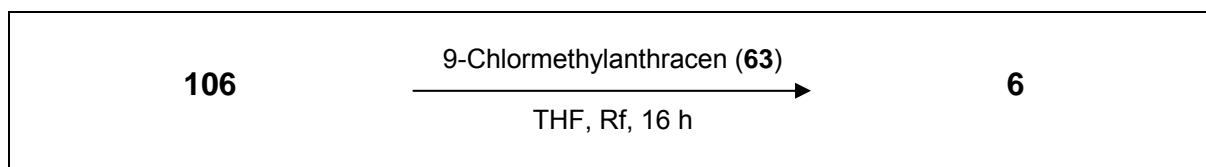
MS (ESI) m/z : [M+H]⁺ = 311.2

HR-MS exakte Masse: [M+H]⁺ = 311.176

gemessene Masse: [M+H]⁺ = 311.175 (\pm 0.005)

8.4.2 Synthese von 1*N*-(9-Anthrylmethyl)-6'-hydroxycinchoninium chlorid (**6**)

[IV-FRS-212]

**106****6**

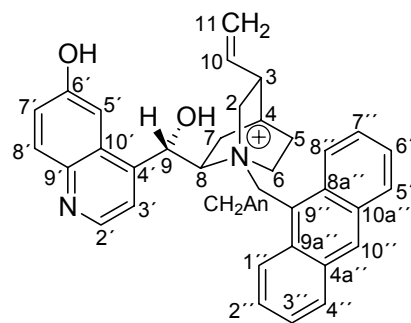
Nach Allgemeinen Vorschrift 3 und Aufarbeitung 2 (8.2.3, Seite 115) wurden 500 mg (1.00 eq, 1.61 mmol) des Chinidinderivates **106** mit 401 mg (1.10 eq, 1.77 mmol) 9-Chlormethylantracenen (**63**) zu 633 mg (1.18 mmol, 73 %) des gelben Salzes **6** umgesetzt.

6 $\text{C}_{34}\text{H}_{33}\text{ClN}_2\text{O}_2$, $M = 537.09 \text{ g/mol}$

Ausbeute 633 mg (1.18 mmol, 73 %);
Lit.: 81 %^[72]

Schmelzpunkt Zers. > 170 °C; Lit.: Zers. > 160 °C^[72]

Drehwert $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = 348.0^\circ$ ($c = 0.30$, CHCl_3);
Lit.: $[\alpha]_{\text{D}}^{22} = 320.7^\circ$ ($c = 0.30$, CHCl_3)^[72]

**6**

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 0.60-0.80 (m; 1H, H-C7), 1.30-1.53 (m; 1H, H-C5), 1.50-1.61 (m; 1H, H-C4), 1.61-1.78 (m; 2H, H-C3, C5), 1.90-2.07 (m; 1H, H-C7), 2.30-2.45 (m; 2H, H-C2, C6), 3.90-4.10 (m; 1H, H-C6), 4.24-4.39 (m; 1H, H-C2), 4.39-4.55 (m; 1H, H-C8), 4.78-4.92 (m; 1H, H-C11), 4.96-5.09 (m; 1H, H-C11), 5.45-5.68 (m; 1H, H-C10), 6.23 (d; 1H, J = 13.2 Hz, H- CH_2Ph), 6.39 (d; 1H, J = 13.2 Hz, H- CH_2Ph), 6.63-6.81 (m; 2H, H-C9, C7'), 6.89-7.01 (m; 1H, H-Caryl), 7.01-7.14 (m; 1H, H-Caryl), 7.20-7.33 (m; 1H, H-Caryl), 7.35-7.52 (m; 3H, H-Caryl, OH), 7.53 (d; 1H, J = 9.1 Hz, H-C8'), 7.58-7.67 (m; 1H, H-Caryl), 7.80-7.93 (d; 1H, J = 4.5 Hz, H-C3'), 7.93-8.03 (s; 1H, H-C10''), 8.06-8.23 (m; 2H, H-C5', Caryl), 8.72 (d; J = 4.5 Hz, 1H, H-C2'), 9.07 d; J = 9.1 Hz, 1H, H-C8'), 9.17 (s(br); 1H, OH).

Die Zuordnung erfolgte mittels ein- und zweidimensionaler NMR-Spektroskopie.

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ = 22.0 (t; C7), 24.1 (t; C5), 26.9 (d, C4), 37.9 (d; C3), 54.0 (t; CH_2An), 54.4 (t; C2), 58.1 (t; C6), 66.7 (d; C8), 67.2 (d; C9), 103.3 (s; C5'), 116.7 (t; C11), 117.6 (s; Caryl), 119.5 (d; C3'), 120.6 (d; C7'), 123.7 (d; Caryl), 124.4 (d; Caryl), 124.5 (d; Caryl), 124.9 (d; Caryl), 126.2 (d; Caryl), 127.5 (d; Caryl), 127.8 (d; Caryl), 128.5 (d; Caryl), 128.6 (d; Caryl), 129.8 (s; Caryl), 130.3 (s; Caryl), 130.7 (d; C8'), 131.3 (d; C10''), 132.3 (s; Caryl), 132.6 (s; Caryl), 135.1 (d; C10), 141.7 (s; Caryl), 141.8 (s; Caryl), 146.4 (d; C2'), 156.1 (s; C6').

Die Zuordnung erfolgte mittels ein- und zweidimensionaler NMR-Spektroskopie.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3161 [s], 1652 [m], 1617 [s], 1526 [m], 1464 [s], 1447 [m], 1398 [m], 1237 [s; $\nu(\text{C-O})$], 1223 [s; $\nu(\text{C-O})$], 1131 [m], 998 [m], 924 [m], 854 [s], 792 [m], 737 [s], 707 [s], 618 [s].

MS (ESI) m/z : $[\text{M}]^+$ = 501.2

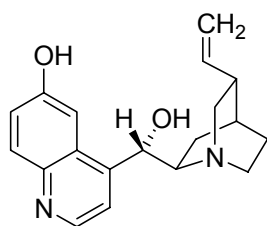
HR-MS exakte Masse $[\text{M}]^+$ = 501.254

gemessene Masse $[\text{M}]^+$ = 501.255 (\pm 0.005)

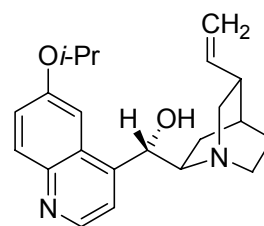
EA $C_{34}H_{33}ClN_2O_2 \cdot H_2O$ (555.11)
 Berechnet: C 73.56, H 6.36, N 5.05
 Gefunden: C 73.41, H 6.15, N 5.00

8.4.3 Synthese von 6'-Isopropoxycinchonin (107)

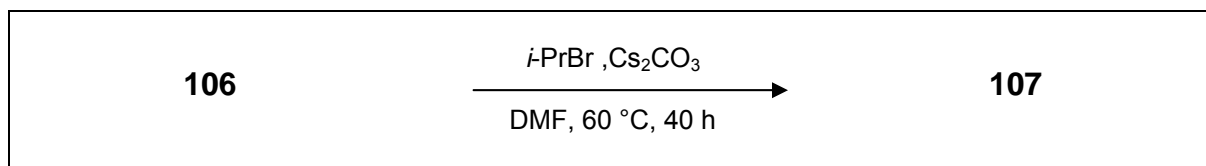
[IV-FRS-211]



106



107



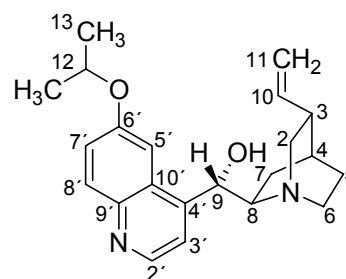
Nach der Allgemeinen Versuchsvorschrift 2 (8.2.2, Seite 114) wurden 415 mg (1.00 eq, 1.34 mmol) des Chinidinderivates **106** mit 252 μl (2.00 eq, 2.68 mmol, 330 mg) 2-Brompropan zu 372 mg (1.06 mmol, 79 %) des alkylierten Produktes **107** in Form eines gelben Feststoffes umgesetzt.

107 $C_{22}H_{28}N_2O_2$, M = 352.47 g/mol

Ausbeute 372 mg (1.06 mmol, 79 %)

Schmelzpunkt 166 $^\circ\text{C}$

Drehwert $[\alpha]_D^{20} = +180^\circ$ (c = 0.30, CHCl_3)

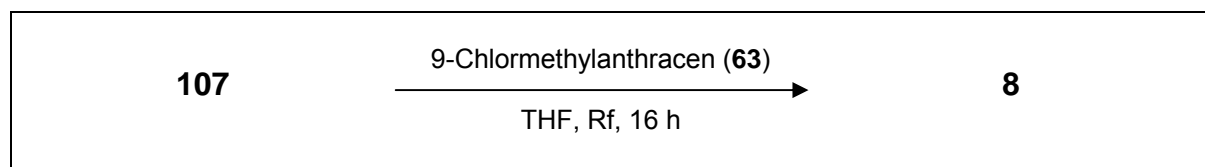


107

- ¹H-NMR** (300 MHz, CHCl₃): δ = 1.00-1.15 (m; 1H, H-C7), 1.28 und 1.30 (beide s; 6H, H-C13), 1.35-1.57 (m; 2H, H-C5), 1.63-1.76 (m; 1H, H-C4), 1.92-2.08 (m; 1H, H-C7), 2.10-2.28 (m; 1H, H-C3), 2.62-2.72 (m; 1H, H-C6), 2.73-2.92 (m; 2H, H-C2, H-C6), 2.93-3.08 (m; 1H, H-C8), 3.22-3.42 (m; 1H, H-C2), 4.58 (sep; 1H, J = 6.0 Hz, H-C12), 4.94-5.08 (m; 2H, H-C11), 5.54 (d; J = 4.1 Hz, 1H, H-C9), 5.92-6.10 (m; 1H, H-C10), 7.11-7.24 (m; 2H, H-C5', C7'), 7.45 (d; J = 4.6 Hz, 1H, H-C3'), 7.87 (d; J = 9.1 Hz, 1H, H-C8'), 8.49 (d; J = 4.5 Hz, 1H, H-C2').
- Das alkoholische Proton konnte nicht detektiert werden. Die Zuordnung erfolgte mittels ein- und zweidimensionaler NMR-Spektroskopie.
- ¹³C-NMR** (75 MHz, CDCl₃): δ = 21.1 (t; C7), 21.6 und 22.0 (q; C13), 26.4 (t; C5), 28.2 (d; C4), 40.1 (d; C3), 49.6 (t; C2), 50.2 (t; C6), 59.7 (d; C8), 70.0 (d; C12), 71.9 (d; C9), 103.5 (d; C5'), 144.4 (t; C11), 118.4 (d; C3'), 122.5 (d; Caryl), 126.6 (s; Caryl), 131.3 (d; C8'), 140.6 (d; C10), 143.8 (s; Caryl), 147.3 (d; C2'), 147.7 (s; Caryl), 155.7 (s; C6').
- Die Zuordnung erfolgte mittels ein- und zweidimensionaler NMR-Spektroskopie.
- IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3070 [s; ν (C-H)], 2973 [m; ν (CH₃)], 2933 [s; ν (CH₂)], 2869 [m; ν (CH₃)], 1712 [w], 1635 [w], 1617 [s], 1588 [m], 1505 [s], 1455 [s], 1383 [m], 1371 [m], 1326 [m], 1300 [w], 1238 und 1222 [s; ν (C-O)], 1197 [m], 1134 [m], 1110 [s], 1048 [w], 1019 [w], 998 [w], 968 [s], 909 [m], 860 [m], 829 [s], 798 [w], 761 [w], 731 [w], 663 [w], 639 [w].
- MS (ESI)** m/z : [M+H]⁺ = 353.2
- HR-MS** exakte Masse: [M+H]⁺ = 353.223
gemessene Masse: [M+H]⁺ = 353.223 (\pm 0.005)

8.4.4 Synthese von 1*N*-(9-Anthrylmethyl)-6'-isopropoxycinchonin chlorid (**8**)

[IV-FRS-214]



Nach der Allgemeinen Versuchsvorschrift 3, Aufarbeitung 2 (8.2.3, Seite 115) wurden 200 mg (1.00 eq, 567 μmol) des Chinidinderivates **107** mit 142 mg (1.10 eq, 624 μmol) 9-Chlormethylantracenen (**63**) zu 219 mg (378 μmol , 67 %) des alkylierten Produktes **8** in Form eines gelben Feststoffes umgesetzt.

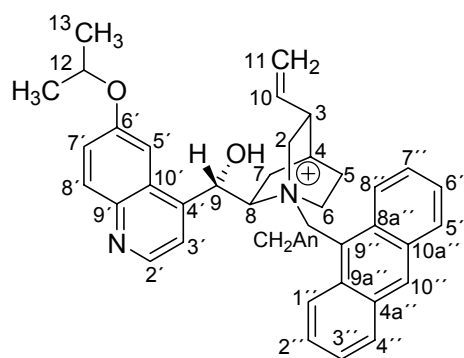
8 $\text{C}_{37}\text{H}_{39}\text{ClN}_2\text{O}_2$, $M = 579.17 \text{ g/mol}$

Ausbeute 219 mg (378 μmol , 67 %)

Schmelzpunkt Zers. > 165 °C;
Lit.: Zers. > 167-171 °C^[92]

Drehwert $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = 368^\circ (c = 0.30, \text{CHCl}_3)$

¹H-NMR (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.89\text{-}1.04$ (m, 1H, H-C5), 1.14-1.30 (m, 1H, H-C7), 1.33 (d, $J = 6.0 \text{ Hz}$, 3H; H-C13), 1.39 (d, $J = 6.0 \text{ Hz}$, 3H; H-C13), 1.56-1.64 (m, 1H, H-C4), 1.64-1.78 (m, 1H, H-C5), 1.78-1.92 (m, 1H, H-C3), 2.10-2.24 (m, 1H, H-C2), 2.25-2.39 (m, 1H,

**8**

H-C7), 2.75-2.88 (m, 1H, H-C6), 3.92-4.08 (m, 1H, H-C2), 4.43-4.63 (m, 2H, H-C6, C8), 4.66-4.80 (sep, $J = 6.0$ Hz, 1H; H-C12), 4.89-5.07 (m, 2H; H-C11), 5.63-5.80 (m, 1H; H-C10), 6.41-6.58 (s, 2H; H-CH₂An), 6.93-7.06 (m, 1H; H-C9), 7.19-7.27 (m, 2H; Caryl), 7.27-7.34 (m, 1H; H-Caryl), 7.37-7.45 (m, 2H; H-Caryl), 7.59-7.64 (m, 1H; H-Caryl), 7.66-7.75 (m, 1H; H-Caryl), 7.90-7.96 (m, 1H; H-Caryl), 7.99-8.03 (m, 1H; H-Caryl), 8.04-8.13 (m, 2H; H-Caryl), 8.17-8.28 (m, 1H; H-Caryl), 8.53-8.60 (m, 1H; H-Caryl), 8.77-8.89 (m, 1H; H-Caryl).

Das alkoholische Proton konnte nicht detektiert werden. Die Zuordnung erfolgte mittels ein- und zweidimensionaler NMR-Spektroskopie.

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): $\delta =$ 22.1 (q; C13), 22.3 (t; C5), 24.3 (q; C13), 24.3 (t; C7), 26.3 (d; C4), 38.2 (d; C3), 54.7 (t; CH₂An), 54.7 (t; C2), 56.8 (t; C6), 69.0 (d; C8), 69.5 (d(br); C9), 70.6 (d; C12), 106.8 (d; Caryl), 117.6 (d; Caryl), 118.0 (t; C11), 121.3 (d; Caryl), 121.7 (d; Caryl), 124.9 (d; Caryl), 125.1 (d; 2x Caryl), 126.0 (d; Caryl), 127.4 (d; Caryl), 127.5 (s; Caryl), 128.0 (d; Caryl), 128.8 (d; Caryl), 129.0 (d; Caryl), 130.5 (s; Caryl), 130.6 (s; Caryl), 131.2 (d; 2x Caryl), 132.8 (s; Caryl), 133.1 (s; Caryl), 133.5 (d; C10), 135.8 (s; Caryl), 143.2 (s; Caryl), 144.1 (s; Caryl), 156.0 (s; Caryl).

Die Zuordnung erfolgte mittels ein- und zweidimensionaler NMR-Spektroskopie.

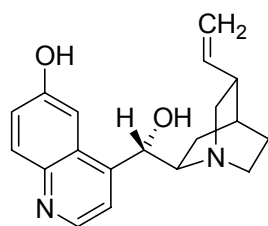
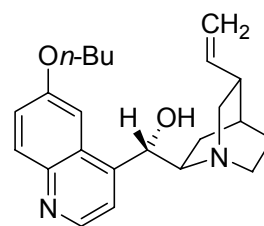
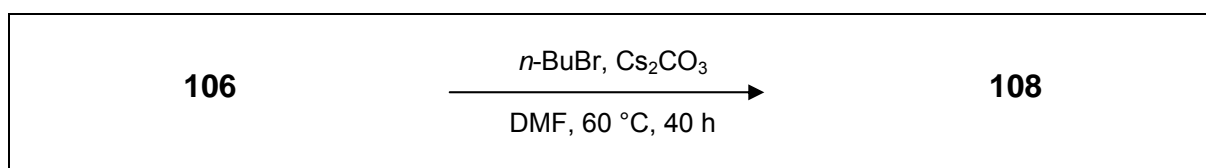
IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3152 [m], 2972 [m; ν (CH₃)], 1669 [m], 1616 [s], 1505 [s], 1457 [s], 1372 [m], 1310 [s], 1275 [s], 1238 [s; ν (C-O)], 1200 [s], 1108 [s], 1048 [s], 999 [s], 966 [s], 928 [s], 866 [s], 827 [s], 792 [s], 731 [s], 699 [s].

MS (ESI) m/z : [M]⁺ = 543.3

HR-MS exakte Masse: [M]⁺ = 543.301
gemessene Masse: [M]⁺ = 543.302 (± 0.005)

8.4.5 Synthese von 6'-*n*-Butoxycinchonin (**108**)

[IV-FRS-223]

**106****108**

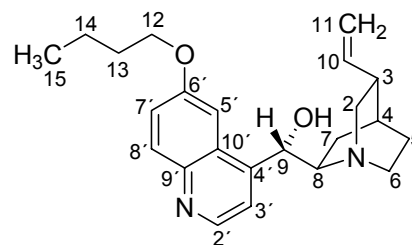
Nach der Versuchsvorschrift 2 (8.2.2, Seite 114) wurden 250 mg (1.00 eq, 805 μmol) des Chinidinderivates **106** mit 173 μl (2.00 eq, 1.61 mmol, 220 mg) *n*-Butylbromid zu 167 mg (456 μmol , 57 %) des alkylierten Produktes **108** in Form eines gelben Feststoffes umgesetzt.

108 $\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_2$, $M = 366.50 \text{ g/mol}$

Ausbeute 167 mg (456 μmol , 57 %)

Schmelzpunkt 194 $^\circ\text{C}$

Drehwert $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = 120.5$ ($c = 0.50$, CHCl_3)

**108**

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 0.93 (t; 3H, H-C15), 0.96-1.07 (m; 1H, H-C7), 1.32-1.78 (m; 6H, H-C5, C13, C14), 1.79-1.91 (m; 1H, H-C4), 2.07-2.10 (m; 1H, H-C7), 2.12-2.30 (m; 1H, H-C3), 2.50-2.84 (m; 1H, H-C6), 3.01-3.25 (m; 3H, H-C2, C6, C8), 3.67-4.00 (m; 3H, H-C2, C12), 5.01-5.21 (m; 2H, H-C11), 5.90-6.10 (m; 1H, H-C10), 6.10-6.18 (s (br); 1H, H-C9), 7.04 (d; *J* = 2.5 Hz, 1H, C5'), 7.13 (dd; *J* = 2.5 und 9.2 Hz, 1H, H-C7'), 7.56 (d; *J* = 4.5 Hz 1H, H-C3'), 7.91 (d; *J* = 9.2 Hz, 1H, H-C8'), 7.82 (d; *J* = 4.4 Hz, 1H, H-C2').

Das alkoholische Proton konnte nicht detektiert werden. Die Zuordnung erfolgte mittels ein- und zweidimensionaler NMR-Spektroskopie.

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 10.3 (q; C15), 19.3 (t; C7), 19.4 (t; C14), 24.6 (t; C5), 27.9 (d; C4), 31.2 (t; C13), 38.6 (d; C3), 48.9 (t; C2), 49.7 (t; C6), 59.8 (d; C8), 68.8 (d; C9), 68.9 (t; C12), 101.0 (d; C5'), 116.3 (t; C11), 118.5 (d; C3'), 122.4 (d; C7'), 125.9 (s; Caryl), 131.2 (s; C8'), 138.1 (d; C10), 143.8 (s; Caryl), 145.6 (s; Caryl), 147.0 (d; C2'), 157.5 (s; C6').

Die Zuordnung erfolgte mittels ein- und zweidimensionaler NMR-Spektroskopie.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3263 (s(br), OH), 3071 [w; ν (C-H)], 2933 [s; ν (CH₂)], 2870 [m; ν (CH₃)], 2790 [m], 2737 [m], 2575 [m], 2527 [m], 1671 [m], 1617 [s], 1589 [m], 1506 [s], 1456 [s], 1440 [m], 1390 [m], 1361 [m], 1299 [m], 1239 und 1224 [s; ν (C-O)], 1198 [s], 1133 [m], 1101 [m], 1077 [m], 1022 [m], 999 [s], 973 [m], 910 [s], 885 [m], 860 [s], 829 [s], 798 [m], 757 [m], 726 [s], 640 [m].

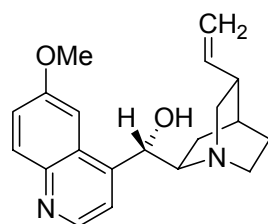
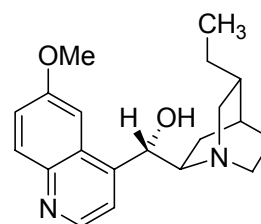
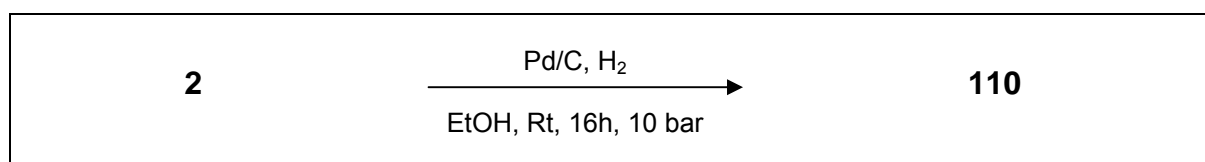
MS (ESI) m/z = 367.2 [M+H]⁺

HR-MS Berechnete Masse: [M+H]⁺ = 367.2385

Gefundene Masse: [M+H]⁺ = 367.239 (± 0.005)

8.4.6 Synthese von 10,11-Dihydrochinidin (**110**)

[III-FRS-160]

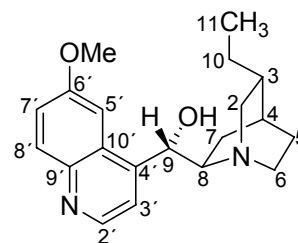
**2****110**

In einem 50 ml Einhalskolben wurden 500 mg (1.54 mmol, 1.00 eq) Chinidin (**2**) in 40.0 ml Ethanol gelöst. Nach Zugabe von 400 mg (5 %-ig Pd/C, 55 % Wasser) wurde die Reaktionsmischung über Nacht bei 10 bar Wasserstoffatmosphäre gerührt. Das Palladium auf Kohle wurde über Celite abfiltriert, das Filtrat eingeeignet und für zwei Stunden am Ölpumpenvakuum getrocknet. Dihydrochinidin **110** wurde als farbloser Feststoff in 96 %-iger Ausbeute erhalten und wurde ohne weitere Aufreinigung verwendet.

110 $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_2$, M = 326.43 g/mol

Ausbeute 478 mg (1.46 mmol, 96 %)

Schmelzpunkt 166-167 °C; Lit.: 168 °C^[97]

**110**

¹H-NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 0.83 (t; J = 7.0 Hz, 3H, H-C11), 0.91-1.09 (m; 1H, H-C7), 1.28-1.51 (m; 5H, H-C3, C5, C10), 1.55-1.70 (m; 1H, H-C4), 1.85-2.07 (m; 1H, H-C7), 2.57-2.73 (m; 1H, H-C2), 2.73-2.86 (m; 2H, H-C2, C6), 2.87-2.97 (m; 1H, H-C8), 3.01-3.18 (m; 1H, H-C6), 3.74 (s; 3H, OMe), 5.53 (d; J = 3.5 Hz, 1H, H-C9), 7.07 (d; J = 2.6 Hz, 1H, H-C5'), 7.19 (dd, J = 2.6 und 9.2 Hz, 1H, H-C7'), 7.48 (d; J = 4.5 Hz, 1H, H-C3'), 7.87 (d; J = 9.2 Hz, 1H, H-

C8'), 8.51 (d; $J = 4.5$ Hz, 1H, H-C2').

Das alkoholische Proton konnte nicht detektiert werden. Die Zuordnung erfolgte mittels ein- und zweidimensionaler NMR-Spektroskopie.

 $^{13}\text{C-NMR}$

(75 MHz, CDCl_3): $\delta = 12.0$ (q; C11), 20.5 (t; C7), 25.1 (t; C10), 26.3 (d; C4), 27.1 (t; C5), 37.3 (d; C3), 50.2 (t; C6), 55.1 (t; C2), 55.4 (q; OMe), 59.6 (d; C8), 71.6 (d; C9), 101.1 (d; C7'), 118.4 (d; C3'), 121.3 (d; C7'), 126.4 (s; Caryl), 131.2 (d; C8'), 143.9 (d; Caryl), 147.3 (s; C2') 148.1 (d; Caryl), 157.5 (s; C6').

Die Zuordnung erfolgte mittels ein- und zweidimensionaler NMR-Spektroskopie.

IR

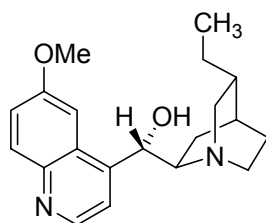
(ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3177 [m(br); $\nu(\text{C-H})$], 2931 [s; $\nu(\text{CH}_2)$], 2868 [m; $\nu(\text{CH}_3)$], 1619 [s], 1589 [m], 1506 [s], 1465 [m], 1462 [m], 1430 [m], 1663 [m], 1329 [m], 1301 [m], 1239 und 1126 [s; $\nu(\text{C-O})$], 1201 [m], 1113 [m], 1082 [m], 1029 [s; $\nu(\text{C-O})$], 998 [m], 976 [w], 956 [w], 939 [m], 917 [m], 883 [m], 859 [m], 829 [m], 785 [m], 750 [s], 716 [s], 690 [m], 661 [m], 640 [m], 617 [m].

MS (ESI)

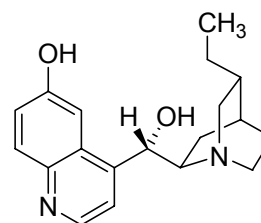
$m/z = 327.2$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$

8.4.7 Synthese von 6'-Hydroxy-10,11-dihydrocinchonin (Dihydrocupreidin) (112)

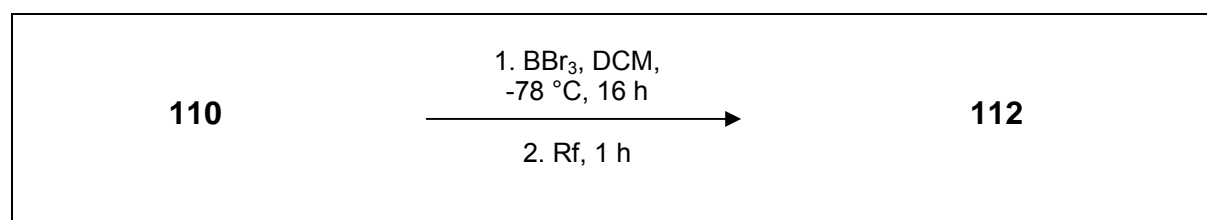
[III-FRS-162]



110



112



Nach Vorschrift 1 (8.2.1, Seite 113) wurden 419 mg (1.00 eq, 1.28 mmol) Dihydrochinin **110** mit 5.13 ml (4.00 eq, 5.13 mmol, 1.23 g) Bortribromid (1.0 M in Dichlormethan) umgesetzt. Es wurden 227 mg (727 μmol , 57 %) des Produktes **112** als hellgelber Feststoff erhalten.

112 $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_2$, $M = 312.41 \text{ g/mol}$

Ausbeute 227 mg (727 μmol , 57 %)

Schmelzpunkt 172 °C; Lit.: 170 °C^[98]

DC $R_f = 0.11$ ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ 3:1)

Drehwert $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = 230.4^\circ$ ($c = 1.00$, MeOH),

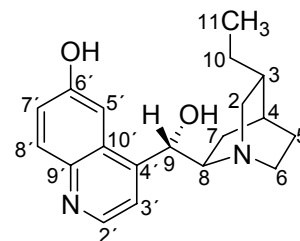
Lit.: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = 242.5^\circ$ ($c = 1.00$, EtOH)^[93]

¹H-NMR (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.64\text{-}0.94$ (m, 4H; H-C7, C11), 1.13-1.34 (m, 3H; H-C3, C5), 1.36-1.53 (m, 2H; H-C10), 1.58-1.66 (m, 1H; H-C4), 2.12-2.36 (m, 2H; H-C2, C7), 2.40-2.61 (m, 1H; H-C2), 2.72-2.90 (m, 1H; H-C6), 2.92-3.06 (m, 1H; H-C8), 3.46-3.63 (m, 1H; H-C6), 5.94-6.09 (m, 1H; H-C9), 6.83-7.15 (m(br), 2H; OH), 7.19 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H; H-C7'), 7.30 (s, 1H; H-C5'), 7.48 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H; H-C3'), 7.80 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H; H-C8'), 8.49 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H; H-C2').

Die Zuordnung erfolgte mittels ein- und zweidimensionaler NMR-Spektroskopie.

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 11.8$ (q; C11), 18.1 (t; C7), 24.7 (t; C10), 25.5 (d; C4), 25.9 (t; C5), 36.5 (d; C3), 49.3 (t; C2), 50.4 (t; C6), 59.5 (d; C8), 69.9 (d; C9), 103.9 (d; C5'), 117.7 (d; C3'), 123.6 (d; C7'), 126.6 (s; Caryl), 131.4 (d; C8'), 142.8 (s; Caryl), 146.0 (d; C2'), 146.5 (s; Caryl), 158.5 (s; C6').

Die Zuordnung erfolgte mittels ein- und zweidimensionaler NMR-Spektroskopie.



112

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3177 [m(br); OH], 1948 [s; ν (CH₃)], 2928 [s; ν (CH₂)], 2869 [m; ν (CH₃)], 1615 [s], 1585 [m], 1463 [m], 1329 [m], 1239 und 1126 [s; ν (C-O)], 1113 [m], 1051 [m], 1024 [m], 997 [m], 931 [m], 917 [m], 831 [m], 734 [s], 698 [m], 643 [m], 618 [m].

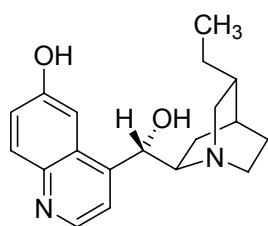
MS (ESI): $m/z = 313.2$ [M+H]⁺

HR-MS exakte Masse: [M+H]⁺ = 313.192

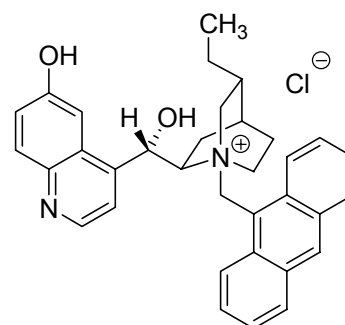
gemessene Masse: [M+H]⁺ = 313.192 (\pm 0.005)

8.4.9 Synthese von 1*N*-(9-Anthrylmethyl)-6'-hydroxy-10,11-dihydrocinchoninium chlorid (**5**)

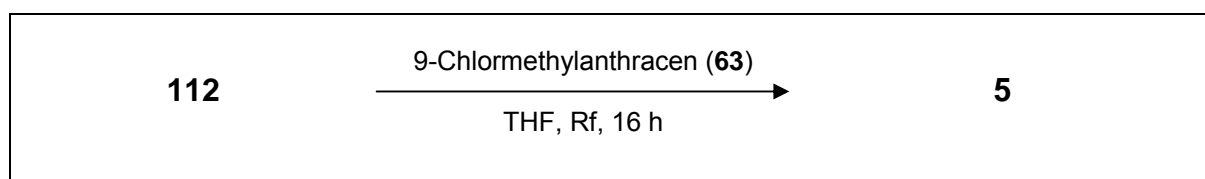
[III-FRS-163]



112



5



Nach Vorschrift 3, Aufarbeitung 1 (8.2.3, Seite 115) wurden 500 mg (1.00 eq, 640 μ mol) des Cupreidins **5** mit 160 mg (1.10 eq, 704 μ mol) 9-Chlormethylantracen (**63**) umgesetzt. Die Reaktion lieferte 310 mg (575 μ mol) des Produktes **5** als hellgelben Feststoff.

5 $C_{34}H_{35}ClN_2O_2$, M = 539.11 g/mol

Ausbeute 310 mg (575 μ mol, 90 %)

Schmelzpunkt Zersetzung > 200 °C

DC $R_f = 0.41$ ($CHCl_3/MeOH$ 9:1)

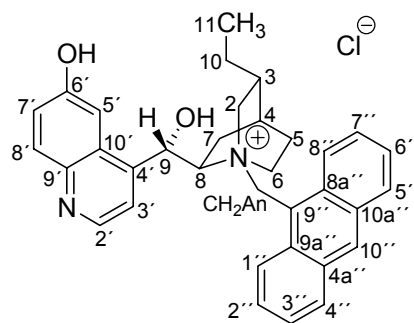
Drehwert $[\alpha]_D^{20} = 361.1^\circ$ (c = 0.50, MeOH)

1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 0.43$ (t; $J = 7.3$ Hz, 3H, H-C11), 0.61-0.77 (m; 1H, H-C7), 0.79-1.00 (m; 1H, H-C3), 1.06-1.42 (m; 3H, H-C5, C10), 1.44-1.57 (m; 1H, H-C4), 1.59-1.77 (m; 1H, H-C5), 1.82-2.06 (m; 1H, H-C7), 2.23-2.50 (m; 2H, H-C2, C6), 3.81-4.14 (m; 2H, H-C2, C6), 4.28-4.48 (m; 1H, H-C8), 6.07-6.24 (d; $J = 13.1$ Hz, 1H, H- CH_2An), 6.34 (d; $J = 13.1$ Hz, 1H, H- CH_2An), 6.59-6.82 (m; 2H, H-C7', C9), 6.87-7.12 (m; 2H, H-Caryl), 7.17-7.32 (m; 1H, H-Caryl), 7.35-7.53 (m; 4H, H-Caryl, OH), 7.59 (d; $J = 8.2$ Hz, 1H, H-Caryl), 7.80-7.94 (m; 2H, H-Caryl), 8.04-8.22 (m; 2H, H-Caryl), 7.70 (d; $J = 4.5$ Hz, 1H, H-Caryl), 9.06 (d; $J = 9.0$ Hz, 1H, H-Caryl), 9.16 (s(br); 1H, OH).

Die Zuordnung erfolgte mittels ein- und zweidimensionaler NMR-Spektroskopie.

^{13}C -NMR (75 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 10.9$ (q; C11), 21.9 (t; C7), 23.8 (d; C4), 24.0 (t, C10), 24.7 (t; C5), 36.0 (d; C3), 53.8 (t; CH_2An), 56.3 (t; C2), 58.2 (t; C6), 66.8 (d; C8), 67.3 (d; C9), 103.2 (d; Caryl), 116.9 (s; Caryl), 119.5 (d; Caryl), 120.8 (d; Caryl), 123.8 (d; Caryl), 124.4 (d; Caryl), 124.5 (s; Caryl), 125.0 (d; Caryl), 126.3 (d; Caryl), 127.5 (d; Caryl), 127.6 (d; Caryl), 128.5 (d; Caryl), 128.6 (d; Caryl), 129.8 (s; Caryl), 130.3 (s; Caryl), 130.5 (d; Caryl), 131.2 (d; Caryl), 132.4 (s; Caryl), 132.6 (s; Caryl), 141.1 (s; Caryl), 142.1 (s; Caryl), 146.1 (d; Caryl), 156.2 (s; C6').

Die Zuordnung erfolgte mittels ein- und zweidimensionaler NMR-Spektroskopie.



5

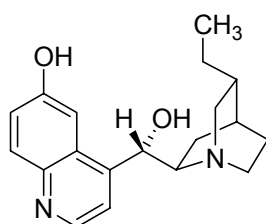
IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3087 [m(br); $\nu(\text{C-H})$], 2956 [m; $\nu(\text{CH}_3)$], 2931 [m; $\nu(\text{CH}_2)$], 1618 [m], 1591 [w], 1525 [m], 1506 [w], 1463 [m], 1447 [m], 1394 [m], 1258 [m], 1236 [m], 1223 [m], 1158 [w], 1129 [m], 1047 [m], 1023 [m], 1007 [m], 992 [m], 961 [w], 907 [s], 864 [m], 829 [m], 791 [m], 726 [s], 663 [m], 641 [s], 623 [m].

MS (ESI) $m/z = [\text{M}]^+ = 503.3$

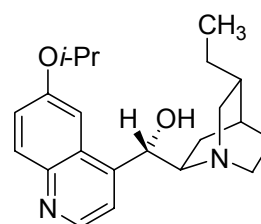
HR-MS exakte Masse: $[\text{M}]^+ = 503.2698$
gemessene Masse: $[\text{M}]^+ = 503.269 (\pm 0.005)$

8.4.10 Synthese von 6'-Isopropoxy-10,11-dihydrocinchonin (**114**)

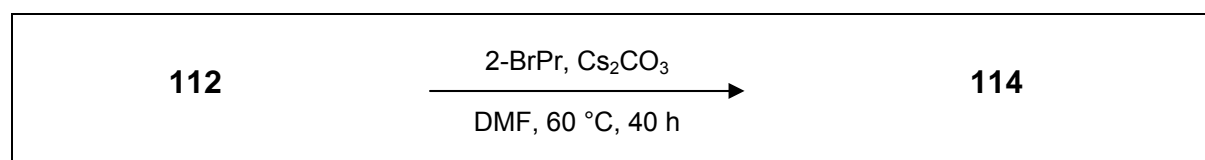
[III-FRS-189]



112



114



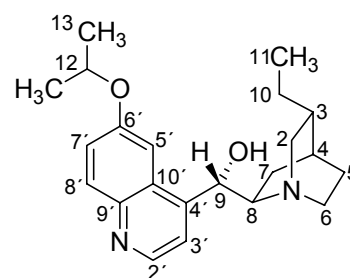
Nach Vorschrift 2 (8.2.2, Seite 114) wurden 900 mg (1.00 eq, 2.88 mmol) des Diols **112** mit 541 μl (2.00 eq, 5.76 mmol, 708 mg) 2-Brompropan umgesetzt. Es wurden 990 mg (2.79 mmol, 97 %) **114** als farbloser Feststoff erhalten.

114 $\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_2$, $M = 354.23 \text{ g/mol}$

Ausbeute 990 mg (2.79 mmol, 97 %)

Schmelzpunkt 177 $^\circ\text{C}$, Lit.: 181 $^\circ\text{C}$ ^[99]

DC $R_f = 0.56$ (DCM/MeOH 9:1)

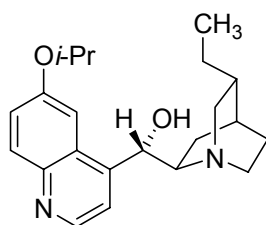
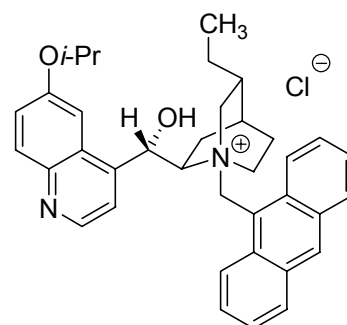
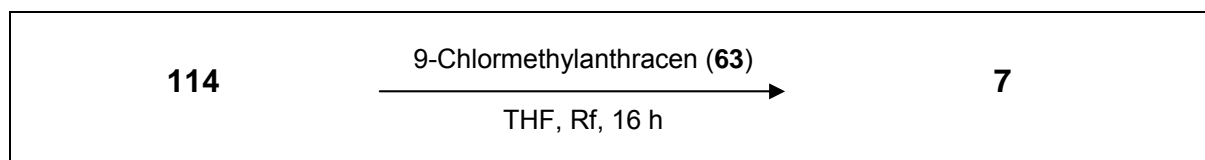


114

| | |
|---------------------------|---|
| Drehwert | $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = 188.0^\circ$ (c = 2.00, EtOH); Lit.: $[\alpha]_{\text{D}}^{30} = 206.3^\circ$ (c = 2.00, EtOH) ^[99] |
| ¹H-NMR | (300 MHz, CDCl ₃): $\delta = 0.83$ (t; $J = 6.9$ Hz, 3H, H-C11), 0.97-1.09 (m; 1H, H-C7), 1.17-1.32 (m; 6H, H-C13), 1.32-1.53 (m; 5H, H-C3, C5, C10), 1.63-1.71 (m; 1H, H-C4), 1.88-2.01 (m; 1H, H-C7), 2.59-2.93 (m; 3H, H-C2, C6), 2.94-3.06 (m; 1H, H-C8), 3.06-3.20 (m; 1H, H-C6), 4.56 (sep; $J = 6.0$ Hz, 1H, H-C12), 5.63 (d; $J = 5.6$ Hz, 1H, H-C9), 7.19 (dd; $J = 2.4$ und 7.6 Hz, 1H, H-C7'), 7.24 (d; $J = 3.6$ Hz, 1H, H-C5'), 7.49 (d; $J = 4.4$ Hz, 1H, H-C3'), 7.90 (d; $J = 9.1$ Hz, 1H, H-C5'), 8.57 (d; $J = 4.5$ Hz, 1H, H-C2'). Das alkoholische Proton konnte nicht detektiert werden. Die Zuordnung erfolgte mittels ein- und zweidimensionaler NMR-Spektroskopie. |
| ¹³C-NMR | (75 MHz, CDCl ₃): $\delta = 11.9$ (s; C11), 20.6 (t; C7), 21.5 (d; C13), 22.0 (d; C13), 25.0 (t; C10), 26.2 (d; C4), 26.9 (t; C5), 37.2 (d; C3), 50.2 (t; C2), 51.8 (t; C6), 59.8 (d; C8), 70.0 (d; C12), 71.4 (d; C9), 103.4 (d; C5'), 118.5 (d; C3'), 122.6 (d; C7'), 126.5 (s; Caryl), 131.4 (d; C8'), 143.8 (s; Caryl), 147.3 (d; C2'), 147.6 (s; Caryl), 155.8 (s; C6'). Die Zuordnung erfolgte mittels ein- und zweidimensionaler NMR-Spektroskopie. |
| IR | (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm ⁻¹] = 3156 [m], 2929 [s], 2869 [s], 1711 [w], 1616 [s], 1588 [s], 1503 [s], 1454 [s], 1382 [s], 1371 [s], 1328 [s], 1237 [s], 1221 [s], 1198 [s], 1135 [s], 1111 [s], 1047 [m], 967 [s], 939 [m], 883 [m], 859 [s], 829 [s], 732 [s], 701 [m], 639 [s]. |
| MS (ESI) | m/z: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 355.2$ |
| HR-MS | exakte Masse: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 355.239$ gemessene Masse: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 355.239 (\pm 0.005)$ |
| EA | C ₂₂ H ₃₀ N ₂ O ₂ , (354.23) Berechnet C 74.54, H 8.53, N 7.90 Gefunden C 74.30, H 8.22, N 7.79 |

8.4.11 Synthese von 1*N*-(9-Anthrylmethyl)-6'-hydroxy-10,11-dihydro-cinchoninium chlorid (**7**)

[III-FRS-190]

**114****7**

Nach Vorschrift 3, Aufarbeitung 2 (8.2.3, Seite 115) wurden 300 mg (1.00 eq, 846 μmol) des tertiären Amins **114** mit 211 mg (1.10 eq, 931 μmol) 9-Chlormethylantracen (**63**) umgesetzt. Es wurde das Produkt **7** in 67 %-iger Ausbeute (329 mg, 566 μmol) als hellgelber Feststoff erhalten.

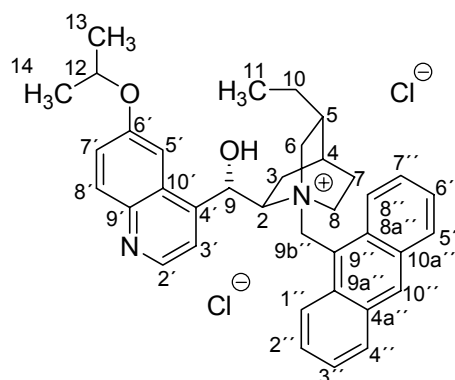
7 $\text{C}_{37}\text{H}_{41}\text{ClN}_2\text{O}_2$,
 M = 581.19 g/mol

Ausbeute 329 mg (566 μmol , 67 %)

DC $R_f = 0.21$ (DCM/MeOH 9:1)

Schmelzpunkt Zersetzung >150 °C

Drehwert $[\alpha]_D^{20} = 362.8$ (c = 1.00, MeOH)

**7**

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 0.50 (t, J = 7.3 Hz, 3H; H-C11), 0.88-1.09 (m, 2H; H-C3, C7), 1.19-1.44 (m, 9H; H-C5, C10, C13), 1.49-1.58 (m, 1H; H-C4), 1.59-1.72 (m; 1H, H-C5), 2.01-2.19 (m, 1H; H-C6), 2.20-2.37 (m, 1H; H-C7), 2.72-2.90 (m, 1H; H-C2), 3.81-3.98 (m, 1H; H-C6), 4.13-4.28 (m, 1H; H-C2), 4.39-4.52 (m, 1H; H-C8), 4.75 (sep, J = 6.0 Hz, 1H; H-C12), 6.37 (d, J = 13.6 Hz, 1H, CH₂An), 6.43 (d, J = 13.4 Hz, 1H, CH₂An), 6.97 (s(br), 1H; H-C9), 7.17-7.31 (m, 3H; H-Caryl), 7.32-7.44 (m, 2H; H-Caryl), 7.56-7.64 (m, 1H; H-Caryl), 7.64-7.72 (m, 1H; H-Caryl), 7.89-7.95 (m, 1H; H-Caryl), 7.95-8.01 (m, 1H; H-Caryl), 8.01-8.06 (m, 1H; H-Caryl), 8.12 (m(br), 3H; H-Caryl, OH), 8.49-8.58 (m, 1H; H-Caryl), 8.70-8.82 (m, 1H; H-Caryl).

Die Zuordnung erfolgte mittels ein- und zweidimensionaler NMR-Spektroskopie.

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 11.1 (q; C11), 22.0 (t; C7), 22.1 (q; C13), 22.4 (q; C13), 23.9 (d; C4), 24.3 (t; C10), 24.8 (t; C5), 36.2 (d; C3), 54.6 (t; CH₂An), 56.8 (t; C2), 56.9 (t; C6), 69.1 (d; C8), 69.5 (d(br); C9), 70.6 (d; C12), 106.7 (d; Caryl), 118.1 (s; Caryl), 121.2 (d; Caryl), 121.5 (d; Caryl), 124.9 (d; Caryl), 125.0 (d; Caryl), 125.2 (d; Caryl), 125.3 (d; Caryl), 127.4 (s; Caryl), 127.5 (d; Caryl), 127.7 (d; Caryl), 128.8 (d; Caryl), 129.0 (d; Caryl), 130.6 (s; 2x Caryl), 131.2 (d; Caryl), 131.6 (d; Caryl), 132.7 (s; Caryl), 133.0 (s; Caryl), 143.1 (s; Caryl), 144.4 (s; Caryl), 147.4 (d; Caryl), 155.94 (s; C6').

Die Zuordnung erfolgte mittels ein- und zweidimensionaler NMR-Spektroskopie.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3062 [m], 2968 [m], 1706 [m], 1670 [m], 1616 [s], 1588 [m], 1505 [s], 1457 [s], 1382 [m], 1238 [s], 1222 [s], 1200 [s], 1109 [s], 1047 [m], 966 [s], 929 [m], 895 [m], 866 [s], 828 [m], 732 [s], 700 [s], 618 [s].

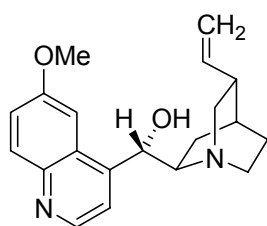
MS (ESI) m/z : [M]⁺ = 545.3

HR-MS (ESI) exakte Masse: [M]⁺ = 545.317
gemessene Masse: [M]⁺ = 545.316 (\pm 0.005)

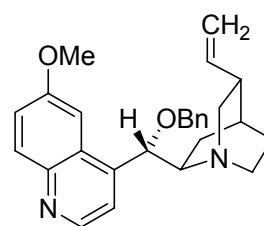
| | |
|-----------|---|
| EA | $C_{37}H_{41}ClN_2O_2 \cdot H_2O$ (581.2) |
| | Berechnet C 74.16, H 7.23, N 4.68 |
| | Gefunden C 74.12, H 7.68, N 4.39 |

8.4.12 Synthese von 9-O-Benzylchinidin (**118**)^[95]

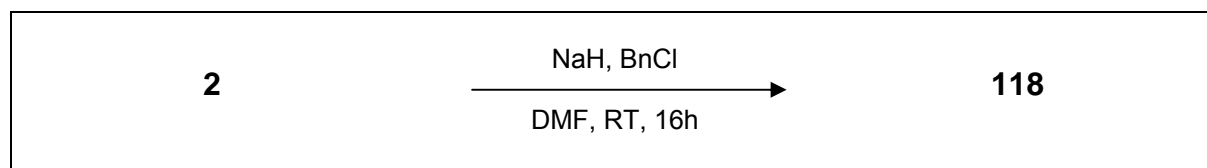
[IV-FRS-208]



2



118



Zu einer Lösung von 2.00 g Chinidin (**2**) (1.00 eq, 6.16 mmol) in 20.0 ml absolutem DMF wurden unter Argonatmosphäre 673 mg (2.50 eq, 15.4 mmol) Natriumhydrid (55 %ige Dispersion in Mineralöl) zugegeben und bei Raumtemperatur für zwei Stunden gerührt. Innerhalb von zehn Minuten wurden über ein Septum 859 mg (1.10 eq, 6.78 mmol, 781 μ l) Benzylchlorid zugetropft. Die Reaktionsmischung wurde über Nacht gerührt. Nach Beendigung der Reaktion wurden 20.0 ml gesättigte Natriumchlorid-Lösung vorsichtig hinzugegeben und die resultierende Lösung mit 100 ml Essigsäureethylester extrahiert. Die organische Phase wurde mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung (dreimal je 50.0 ml) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Säulenchromatographische Aufreinigung lieferte das Produkt **118** in Form eines hellgelben Öls in 67 % Ausbeute.

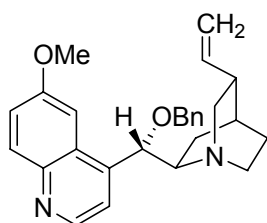
| | | |
|---------------------------|--|------------|
| 118 | $C_{27}H_{30}N_2O_2$, M = 414.54 g/mol | |
| Ausbeute | 1.72 g (4.14 mmol, 67 %); Lit.: 90 % ^[95] | |
| DC | $R_f = 0.26$ (DCM/EE/Et ₃ N = 9:1:0.1) | 118 |
| Drehwert | $[\alpha]_D^{20} = 150.9$ (c = 0.86, CHCl ₃); Lit.: $[\alpha]_D^{20} = 137.4$ (c = 0.86, CHCl ₃) ^[95] | |
| ¹H-NMR | <p>(300 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.12$-1.37 (m; 1H, H-C7), 1.41-1.57 (m; 2H, H-C5), 1.66-1.80 (m; 1H, H-C4), 1.97-2.13 (m; 1H, H-C7), 2.13-2.30 (m; 1H, H-C3), 2.61-2.98 (m; 3H, H-C2, C6), 3.00-3.14 (m; 1H, H-C8), 3.16-3.33 (m; 1H, H-C2), 3.87 (s; 3H, OMe), 4.36 (d; $J = 11.4$ Hz, 1H, H-CH₂Ph), 4.46 (d; $J = 11.4$ Hz, 1H, H-CH₂Ph), 4.89-5.05 (m; 2H, H-C11), 5.21 (s; 1H, H-C9), 5.83-6.04 (m; 1H, H-C10), 7.25-7.42 (m; 7H, H-Caryl), 7.46 (d; $J = 4.5$ Hz, 1H, H-C3'), 8.03 (d; $J = 9.2$ Hz, 1H, H-C8'), 8.76 (d; $J = 4.5$ Hz, 1H, H-C2').</p> <p>Die Zuordnung erfolgte mittels ein- und zweidimensionaler NMR-Spektroskopie.</p> | |
| ¹³C-NMR | <p>(75 MHz, CDCl₃): $\delta = 22.1$ (t; C7), 26.3 (t; C5), 28.0 (d; C4), 39.9 (d; C3), 49.3 (t; C6), 49.7 (d; C8), 55.5 (q; OMe), 59.9 (d; C2), 71.2 (t; CH₂Ph), 80.5 (d; C9), 101.1 (d; C5'), 114.3 (t; C11), 119.0 (d; C3'), 121.7 (d; C7'), 127.4 (s; Caryl), 127.7 (d; Caryl), 127.9 (d; 2x Caryl), 128.2 (d; 2x Caryl), 131.7 (d; C8'), 137.7 (s; Caryl), 140.5 (d; C10), 144.5 (s; Caryl), 144.6 (s; Caryl), 147.5 (d; C2'), 157.7 (s; C6').</p> <p>Die Zuordnung erfolgte mittels ein- und zweidimensionaler NMR-Spektroskopie.</p> | |
| IR | <p>(ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3065 [w], 3027 [w; ν(C-H)], 2928 [s; ν(CH₂)], 2866 [m; ν(CH₃)], 1633 [m], 1618 [s; ν(C-C)], 1588 [m], 1505 [s; ν(C-C)], 1470 [s; δ(CH₃)], 1452 [s; ν(C-C)], 1430 [s], 1358 [s], 1321 [m], 1302 [m], 1256 [s], 1238 und 1225 [s; ν(C-O)], 1204 [s], 1181</p> | |

[m], 1130 [m], 1100 [s], 1069 [s], 1026 [s; $\nu(\text{C-O})$], 992 [s], 911 [s], 881 [m], 859 [s], 846 [s], 826 [s], 732 [s], 716 [s], 698 [s], 663 [m], 643 [s].

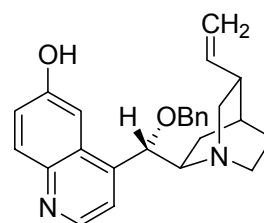
MS (ESI) $m/z = 415.2 [\text{M}+\text{H}]^+$

8.4.13 Synthese von 9-O-Benzyl-6'-hydroxycinchonin (**116**)^[69]

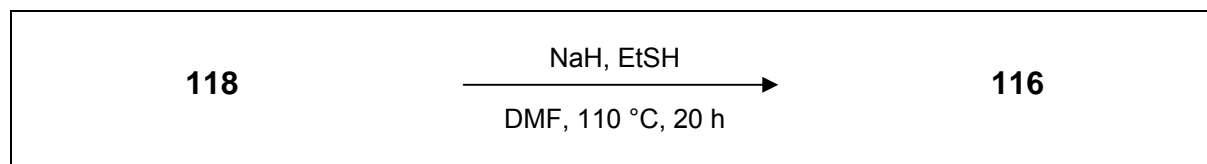
[IV-FRS-208, 262]



118



116

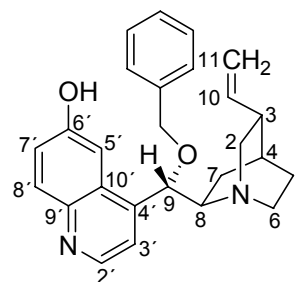


Unter Argonatmosphäre wurden zu einer Mischung von 3.37 g (8.00 eq, 77.2 mmol) Natriumhydrid (55 %ige Dispersion in Mineralöl) in 20.0 ml absolutem DMF über ein Septum langsam 5.71 ml (8.00 eq, 77.2 mmol, 4.80 g) Ethanthiol zugegeben und bei Raumtemperatur gerührt, bis keine Gasentwicklung mehr auftrat. Dazu wurde eine Lösung von 4.00 g (1.00 eq, 9.65 mmol) des Chininderivates **118** in 20.0 ml absolutem DMF zugegeben und die Reaktionsmischung über Nacht bei 110 °C gerührt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurden das überschüssige Ethanthiol sowie das Lösungsmittel abdestilliert und das farblose Rohprodukt aus einer 1:1 Mischung von Methanol/Essigester umkristallisiert. Nach Kristallisation über Wochen wurde das Produkt **116** als farbloser Feststoff in 89 %iger (3.46 g, 8.63 mmol) Ausbeute erhalten.

116 $C_{26}H_{28}N_2O_2$, M = 400.51 g/mol

Ausbeute 3.46 g (8.63 mmol, 89 %) Lit.: 87 %^[69]

DC $R_f = 0.33$ (EE/MeOH 5:1)



Drehwert $[\alpha]_D^{20} = 143.4$ (c = 1.00, $CHCl_3$);

116

Lit.: $[\alpha]_D^{20} = 154.7$ (c = 1.05, $CHCl_3$)^[69]

¹H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 0.97$ -1.15 (m; 1H, H-C7), 1.28-1.59 (m; 2H, H-C5), 1.63-1.77 (m; 1H, H-C4), 2.10-2.31 (m; 2H, H-C3, C7), 2.64-2.91 (m; 2H, H-C6, C2), 2.92-3.13 (m; 2H, H-C2, C6), 3.32-3.65 (m; 1H, H-C2), 4.14-4.36 (m; 2H, CH_2Ph), 4.80-5.01 (m; 2H, H-C11), 5.45 (s(br), 1H, H-C9), 5.79-5.99 (m; 1H, H-C10), 7.22-7.30 (m; 6H, H-Car), 7.30-7.37 (dd, $J = 2.1$ und 9.0 Hz, 1H, H-C7'), 7.46 (d; $J = 4.3$ Hz, 1H, H-C3'), 8.03 (d; $J = 9.0$ Hz, 1H, H-C5'), 8.76 (d; $J = 4.4$ Hz, 1H, H-C2'), 8.90 (s(br), 1H, OH).

Die Zuordnung erfolgte mittels ein- und zweidimensionaler NMR-Spektroskopie.

¹³C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 20.3$ (t; C7), 25.8 (t, C5), 28.1 (d, C4), 39.6 (d, C3), 49.2 (t, C2), 49.7 (t, C6), 59.1 (d, C8), 71.4 (t; CH_2Ph), 79.5 (d, C9), 106.5 (d; C5'), 115.2 (t; C11), 118.2 (d; C3'), 123.3 (d, C7'), 127.7-128.3 (d, 5x Caryl), 131.5 (d; C8'), 137.6 (s, Caryl), 139.8 (d; C10), 143.4 (s, Caryl), 143.8 (s, Caryl), 146.7 (d; C2'), 156.9 (s; C6').

Ein quarternäres C-Atom konnte nicht detektiert werden. Die Zuordnung erfolgte mittels ein- und zweidimensionaler NMR-Spektroskopie.

¹⁵N-NMR (30.4 MHz, CH_3CN): $\delta = -78.2$ (N1')

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3062 [w], 3027 [w; ν (C-H)], 2933 [s; ν (CH₂)], 2868 [m; ν _s(CH₃)], 2708 [w], 2629 [w], 1710 [m], 1615 [s], 1589 [m], 1508 [s], 1466 [s], 1453 [s], 1406 [m], 1356 [s], 1239 und 1228 [s; ν (C-O)], 1112 [s], 1068 [s], 1054 [s], 1026 [s; ν (C-O)], 992 [s], 930 [m], 910 [m], 881 [m], 860 [s], 848 [s], 829 [s], 761 [s], 732 [s], 698 [s], 665 [m], 645 [s].

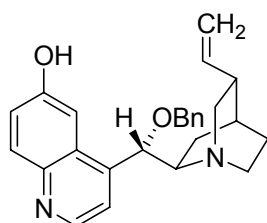
MS (ESI) m/z: [M+H]⁺ = 401.2

HR-MS exakte Masse: [M+H]⁺ = 401.223

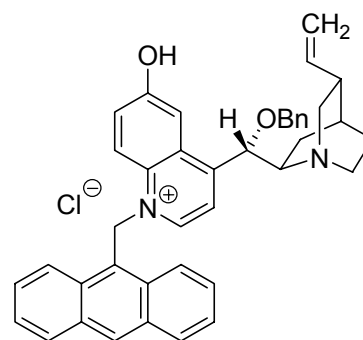
gemessene Masse: [M+H]⁺ = 401.223 (± 0.005)

8.4.14 Synthese von (8*R*,9*S*)-1*N*-(9-Anthrylmethyl)-4-[benzyloxy-(5-vinyl-1-aza-bicyclo[2.2.2]oct-2-yl)-methyl]-6'-ol-chinolininium chlorid (**10**)

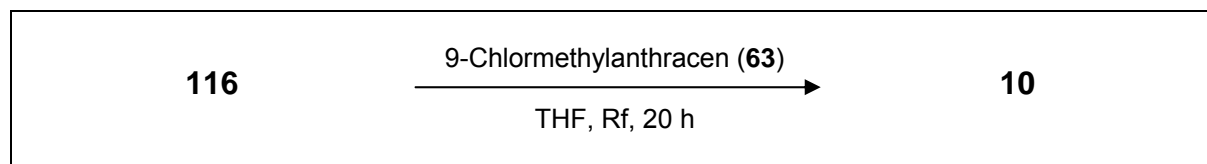
[IV-FRS-264]



116



10



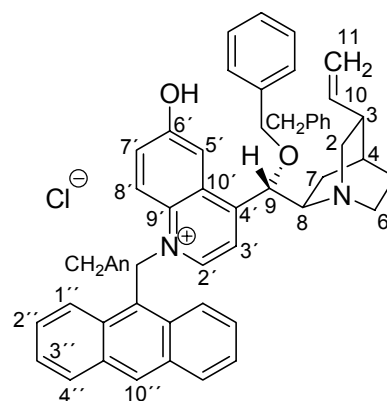
Nach Vorschrift 3, Aufarbeitung 2 (6.2.3, Seite 115) wurden 1.40 g des Amins **116** (1.00 eq, 3.50 mmol) mit 872 mg (1.10 eq, 3.85 mmol) 9-Chlormethylantracen (**63**) umgesetzt. Die säulenchromatographische Aufreinigung (CHCl₃/MeOH 9:1) lieferten 1.02 g (1.63 mmol, 47 %) des Produktes **10** als gelber Feststoff.

10 $C_{41}H_{39}ClN_2O_2$, $M = 627.21$ g/mol

Ausbeute 1.02 g (1.63 mmol, 47 %)

DC $R_f = 0.05$ ($CHCl_3/MeOH = 9:1$)

Schmelzpunkt Zersetzung > 165 °C



10

1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 1.45$ - 1.67 (m; 2H, H-C4, C5), 1.69 - 1.86 (m; 1H, H-C7), 1.90 - 2.09 (m; 2H, H-C7, C5), 2.30 - 2.46 (m; 1H, H-C3), 3.13 - 3.34 (m; 2H, H-C2, C6), 3.73 - 3.91 (m; 2H, H-C8, C2), 4.00 - 4.19 (m; 1H, H-C6), 4.28 (d; $J = 10.9$ Hz, 1H, H- CH_2Ph), 4.70 - 4.93 (m; 3H, H- CH_2Ph , C11), 5.47 - 5.63 (m; 1H, H-C10), 6.75 (d; $J = 15.2$ Hz, 1H, H- CH_2An), 6.91 - 7.11 (m; 7H, C9, H- CH_2An , H-Caryl), 7.46 (d; $J = 6.2$ Hz, 1H, H-Caryl), 7.51 - 7.62 (m; 2H, H-Caryl), 7.48 (d; $J = 6.2$ Hz, 1H, H-C3'), 7.54 - 7.58 (m; 3H, H-C3''), 7.70 - 7.75 (m; 3H, H-C2''), 7.80 (d; $J = 6.20$ Hz, 1H, H-2'), 7.88 - 8.00 (m; 3H, H-C4'', H-C5'), 8.15 - 8.33 (m; 2H, H-C1''), 8.36 (dd; $J = 2.2$ und 9.6 Hz, 1H, H-C7'), 8.42 (s; 1H, H-C10''), 9.02 (d; $J = 9.6$ Hz, 1H, H-C8').

Die Zuordnung erfolgte mittels ein- und zweidimensionaler NMR-Spektroskopie. Das Alkoholproton an C6' konnte nicht detektiert werden.

^{13}C -NMR (75 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 18.3$ (t; C5), 22.8 (d; C3), 27.2 (t; C4), 37.0 (t; C7), 48.1 (t; C2), 50.8 (C6), 52.9 (t; CH_2An), 59.5 (d; C8), 72.3 (CH_2Ph), 75.5 (d; C9), 107.9 (d; C5'), 116.6 (t; C11), 118.0 (d; C3'), 119.5 (s; Caryl), 120.0 (d; C8'), 123.3 (d; 2x Caryl), 126.1 (d; 2x C3''), 127.8 (d; 3x Caryl), 128.0 (d; Caryl), 128.4 (d; 3x Caryl), 129.3 (d; C7'), 129.3 (d; 2x C4''), 129.5 (d; Caryl), 130.2 (s; C9'),

131.1 (s; 2x Caryl), 131.3 (d; C10''), 132.0 (s; Caryl), 134.0 (s; C10'), 136.4 (s; Caryl), 136.4 (t; C10), 140.1 (d; C2'), 153.6 (s; C4'), 160.1 (s; C6').

Die Zuordnung erfolgte mittels ein- und zweidimensionaler NMR-Spektroskopie.

¹⁵N-NMR (30.4 MHz, CH₃CN): $\delta = -181.7$ (N1')

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3380 [s], 3058 [m], 2928 [m], 1613 [s], 1530 [s], 1453 [s], 1383 [m], 1296 [m], 1257 [s], 1122 [m], 1058 [m], 1024 [m], 987 [w], 921 [w], 856 [m], 800 [s], 756 [s].

MS m/z = 591.2 [M⁺]

HR-MS exakte Masse: [M]⁺ = 591.3011
gemessene Masse: [M]⁺ = 591.301 (± 0.005)

Für die Röntgendiffraktometrie geeignete Kristalle wurden durch Lösen von **10** in Methanol und Überschichten mit Aceton (1:1) erhalten.

Kristalldaten

| | | | |
|--|---|---|-----------------|
| Summenformel | C ₄₁ H ₃₉ Cl ₂ N ₂ O ₂ | Molekulargewicht | 331.32 g/mol |
| Kristallisation | Aceton/Methanol | | |
| Kristallgröße [mm] | 2.0 x 0.2 x 0.1 | Kristallform | farblose Nadeln |
| Raumgruppe | <i>P</i> 2 ₁ | Kristallklasse | monoklin |
| Gitterkonstanten | a = 12.2928(11) Å b = 8.6768(4) Å c = 16.1918(15) Å | $\alpha = 90^\circ$ $\beta = 98.982(2)^\circ$ $\gamma = 90^\circ$ | |
| Z | 4 | V [Å ³] | 1705.9(2) |
| D _{calc} [mg/m ³] | 1.290 | | |

Messdaten

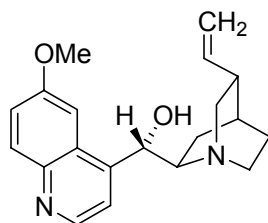
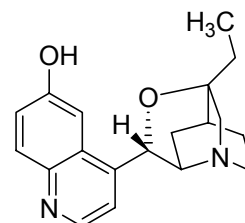
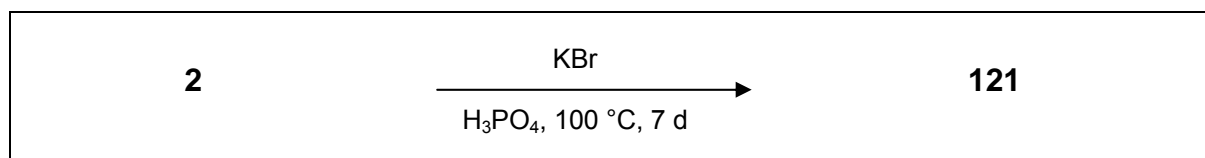
| | | | |
|----------------------|-------------|--|----------------|
| Messtemperatur [K] | 100 (2) | Θ-Bereich der Datensammlung | 1.27 bis 26.99 |
| | | [°] | |
| Indexbereich | -15<=h<=15, | Gemessene Reflexe | 12481 |
| | -10<=k<=8, | Unabhängige Reflexe | 6697 |
| | -20<=l<=20 | Beobachtete Reflexe [$l > 2s(l)$] | 4451 |
| Absorptionskorrektur | keine | Absorptionskoeffizient μ [mm ⁻¹] | 0.229 |

Lösung und Verfeinerung

| | |
|--|---------------------------|
| Lösungsverfahren | Direkte Methode |
| Verfeinerung (F ²) | Full-matrix least-squares |
| Daten/restraints/Parameter | 6697 / 1 / 576 |
| Goodness-of-fit on F ² | 0.982 |
| R-Indizes [$l > 2s(l)$] | 0.0501 |
| Alle Reflexe | 0.1001 |
| wR(F ²) [$l > 2s(l)$] | 0.0903 |
| Alle Reflexe | 0.1096 |
| Absolute Strukturparameter | 0.01(6) |
| Max. neg. Restelektronendichte [eÅ ⁻³] | -0.275 |
| Max. Restelektronendichte [eÅ ⁻³] | 0.272 |

8.4.15 Synthese von (3*S*,8*R*,9*S*)-5,9-Epoxy-10,11-dihydrochinonan-6'-ol (121)^[100]

[III-FRS-161]

**2****121**

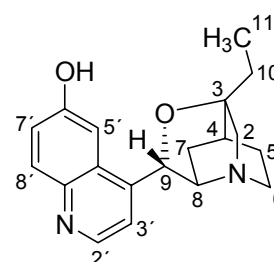
Es wurden 2.00 g (1.00 eq, 6.16 mmol) Chinidin (**2**) portionsweise zu einer Lösung aus 7.34 g (10.0 eq, 61.6 mmol) Kaliumbromid in 30.0 ml konzentrierter Phosphorsäure (85 %) gegeben. Die Reaktionsmischung wurde sieben Tage bei 100 °C gerührt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde die Mischung in 200 ml 25 %iger Kaliumhydroxid-Lösung (Eisbad) getropft und mit Ammoniak auf pH 8 eingestellt. Die Lösung wurde dreimal mit je 50.0 ml Chloroform extrahiert, die wässrige Phase über Kaliumcarbonat getrocknet und das Lösungsmittel unter Vakuum entfernt. Säulenchromatographische Aufarbeitung (DCM/MeOH 9:1 mit Gradient auf 9:4) lieferte 930 mg (3.00 mmol, 49 %) des Produktes **121** als gelben Feststoff.

121 $C_{19}H_{20}N_2O_2$, M = 310.39 g/mol

Ausbeute 930 mg (3.00 mmol, 49 %); Lit.: 61 %^[100]

Schmelzpunkt > 200 °C; Lit.: 258-259 °C^[100]

DC $R_f = 0.34$ (DCM/MeOH 9:1)



121

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.01$ (t; $J = 7.4$ Hz, 3H, H-C11), 1.13-1.24 (m; 1H, H-C7), 1.47-1.60 (m; 1H, H-Calkyl), 1.60-1.74 (m; 3H, H-C10, Calkyl), 1.75-1.87 (m; 1H, H-Calkyl), 2.11-2.24 (m; 1H, H-C4), 2.68-2.81 (d; $J = 13.6$ Hz, 1H, H-Calkyl), 2.81-2.97 (d; $J = 6.1$ Hz, 1H, H-Calkyl), 3.61-3.71 (d; $J = 13.6$ Hz, 1H, H-Calkyl), 5.53 (s; 1H, H-C9), 7.23 (dd; $J = 2.5$ und 9.1 Hz, 1H, H-C7'), 7.61 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H, H-C3'), 7.86 (d; $J = 2.1$ Hz, 1H, H-C5'), 7.94 (d; $J = 9.1$ Hz, 1H, H-C8'), 8.67 (d; $J = 4.5$ Hz, 1H, H-C2').

Das alkoholische Proton konnte nicht detektiert werden. Die Zuordnung erfolgte mittels ein- und zweidimensionaler NMR-Spektroskopie.

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.21$ (s; C11), 23.0 (t; Calkyl), 23.2 (t; Calkyl), 27.3 (t; Calkyl), 32.6 (d; Calkyl), 46.2 (t; Calkyl), 52.3 (t; Calkyl), 56.2 (d; Calkyl), 72.5 (d; Calkyl), 76.9 (s; C3), 105.3 (d; Caryl), 118.9 (d; Caryl), 122.4 (d; Caryl), 127.0 (s; Caryl), 131.2 (d; Caryl), 141.8 (s; Caryl), 142.9 (s; Caryl), 146.6 (d; Caryl), 156.7 (q).

Die Zuordnung erfolgte mittels ein- und zweidimensionaler NMR-Spektroskopie.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 2960 [m; $\nu(\text{CH}_2)$], 2879 [m; $\nu(\text{CH}_3)$], 1614 [s], 1591 [m], 1508 [s], 1469 [m], 1433[m], 1406 [m], 1378 [m], 1351 [m], 1232 [s], 1178 [m], 1131 [m], 1097 [m], 1078 [m], 1064 [m], 1052 [m], 1037 [m], 1015 und 1006 [s; $\nu(\text{C-O})$], 975 [m], 933 [m], 909 [s], 1029 [s; $\nu(\text{C-O})$], 998 [m], 976 [w], 956 [w], 939 [m], 917 [m], 883 [m], 853 [s], 826 [s], 800 [s], 784 [m], 746 [s], 708 [s], 665 [m], 643 [m], 613 [m], 605 [m].

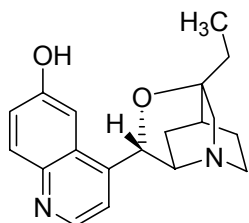
MS (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+ = 311.2$

HR-MS exakte Masse: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 311.176$

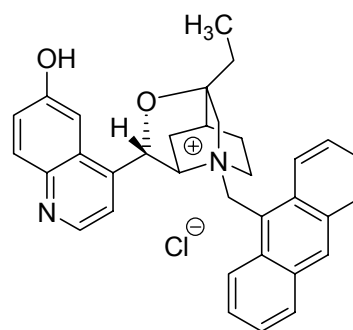
gemessene Masse: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 311.176 (\pm 0.005)$

8.4.16 Synthese von (3S)-1N-(9-Anthrylmethyl)-10,11-dihydroxy-3,9-epoxy-6'-hydroxycinchoninium chlorid (**11**)

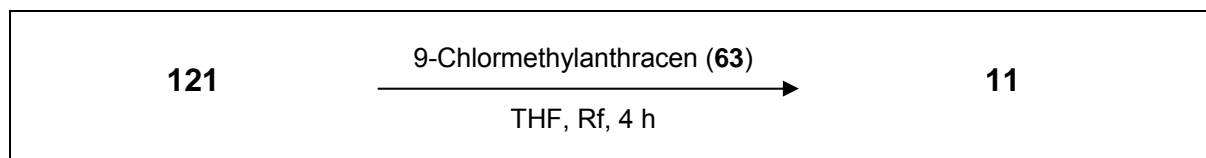
[III-FRS-163]



121



11



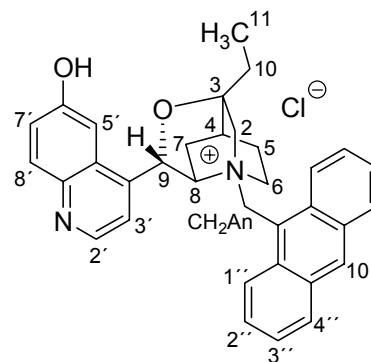
Nach Vorschrift 3, Aufarbeitung 1 (0, Seite 115) wurden 400 mg (1.00 eq, 1.29 mmol) des β -Isocupreidins (**121**) mit 474 mg (1.10 eq, 2.09 mmol) 9-Chlormethylantracen (**63**) umgesetzt. Die Reaktion lieferte 500 mg (930 μmol , 72 %) des gewünschten Salzes **11** als hellgelben Feststoff.

11 $C_{34}H_{33}ClN_2O_2$, $M = 537.09$ g/mol

Ausbeute 500 mg (930 μ mol, 72 %)

DC $R_f = 0.08$ ($CHCl_3/MeOH$ 9:1)

Schmelzpunkt Zersetzung >200 °C



11

Drehwert $[\alpha]_D^{20} = -25.6$ ° ($c = 1.00$, MeOH)

1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 0.74$ (t; $J = 7.3$ Hz, 3H, H-C11), 0.99-1.17 (m; 1H, H-C5), 1.21-1.51 (m; 2H, H-C10), 1.58-1.74 (m; 1H, H-C5), 1.89-2.00 (d; $J = 12.8$ Hz, 1H, H-C2), 2.15-2.42 (m; 3H, H-C4, C7), 2.76-2.92 (m; 1H, H-C6), 3.99 (d; $J = 12.7$ Hz, 1H, H-C2), 4.65-4.86 (m; 1H, H-C6), 5.39 (m; 1H, H-C8), 5.93-6.03 (m; 1H, H-Caryl), 6.27 (dd; $J = 2.1$ und 9.1 Hz, 1H, H-C7'), 6.36 (d; $J = 14.3$ Hz, 1H, H- CH_2An), 6.47 (s; 1H, H-C9), 6.66-6.75 (m; 1H, H-Caryl), 6.92 (d; $J = 14.3$ Hz, 1H, H- CH_2An), 7.43-7.49 (m; 1H, H-Caryl), 7.50-7.57 (m; 1H, H-Caryl), 7.62 (d; $J = 9.1$ Hz, 1H, H-C8'), 7.66 (d; $J = 4.5$ Hz, 1H, H-C3'), 7.70-7.79 (m; 1H, H-Caryl), 7.92 (d; $J = 2.2$ Hz, 1H, H-C5'), 7.97-8.04 (m; 1H, H-Caryl), 8.22-8.31 (m; 2H, H-C10'', Caryl), 8.77 (d; $J = 4.5$ Hz, 1H, H-C2'), 8.81-8.89 (m; 1H, H-Caryl), 10.88 (s(br); 1H, OH).

Die Zuordnung erfolgte mittels ein- und zweidimensionaler NMR-Spektroskopie.

^{13}C -NMR (75 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 6.70$ (q; C11), 22.8 (t; C5), 23.1 (t; C7), 26.5 (t; C10), 32.0 (d; C4), 53.5 (t; C6), 55.8 (t; CH_2An), 60.9 (t; C2), 70.2 (d; C8), 71.2 (d; C9), 75.7 (s; C3), 102.4 (d; C5'), 118.2 (s; Caryl), 119.4 (d; C3'), 121.9 (d; C7'), 124.4 (d; Caryl), 124.7 (d; Caryl), 124.8 (d; Caryl), 125.4 (d; Caryl), 126.0 (s; Caryl), 126.9 (d; Caryl), 127.6 (d; Caryl), 126.7 (d; Caryl), 129.3 (d; Caryl), 130.7 (s; Caryl), 131.1 (s; Caryl), 131.3 (d; C10''), 132.1 (d; C8''), 132.5 (s;

Caryl), 133.1 (s; Caryl), 138.5 (s; Caryl), 142.9 (s; Caryl), 145.7 (d; C2'), 158.8 (s; C6').

Die Zuordnung erfolgte mittels ein- und zweidimensionaler NMR-Spektroskopie.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 2968 [m; $\nu(\text{CH}_2)$], 1669 [w], 1617 [s], 1591 [m], 1525 [m], 1509 [s], 1463 [s], 1446 [m], 1396 [m], 1353 [m], 1331 [m], 1282 [m], 1228 [s], 1146 [m], 1098 [m], 1074 [m], 1041 [m], 1014 [m], 981 [m], 937 [m], 924 [m], 903 [m], 892 [m], 853 [s], 830 [m], 792 [m], 746 [s], 704 [s], 661 [m], 616 [m].

MS (ESI) m/z: [M]⁺ = 501.3

HR-MS exakte Masse: [M]⁺ = 501.254

gemessene Masse: [M]⁺ = 501.255 (\pm 0.005)

Für die Röntgendiffraktometrie geeignete Kristalle wurden durch Umkristallisation von **10** aus Aceton erhalten.

Kristalldaten

| | | | |
|--|---|---------------------|-----------------|
| Summenformel | C ₃₄ H ₃₃ ClN ₂ O ₂ | Molekulargewicht | 537.09 g/mol |
| Kristallisation | Aceton | | |
| Kristallgröße [mm] | 0.3 x 0.3 x 0.2 | Kristallform | gelbe Kristalle |
| Raumgruppe | <i>P</i> 2 ₁ 2 ₁ 2 ₁ | Kristallklasse | orthorhombisch |
| Gitterkonstanten | a = 14.0917(10) | $\alpha = 90^\circ$ | |
| | b = 14.2702(10) | $\beta = 90^\circ$ | |
| | c = 31.912(3) | $\gamma = 90^\circ$ | |
| Z | 4 | V [Å ³] | 6417.2(9) |
| D _{calc} [mg/m ³] | 1.608 | | |

Messdaten

| | | | |
|----------------------|-------------|---|---------------------|
| Messtemperatur [K] | 293(2) K | Θ-Bereich der Datensammlung | 1.76 bis 27.00 ° |
| Indexbereich | -17<=h<=17, | Gemessene Reflexe | 9363 |
| | -10<=k<=10, | Unabhängige Reflexe | 9363 |
| | -40<=l<=40 | Beobachtete Reflexe [$I > 2s(I)$] | 4519 |
| Absorptionskorrektur | keine | Absorptionskoeffizient μ [mm^{-1}] | 0.180 |

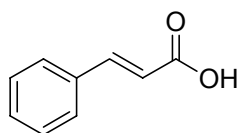
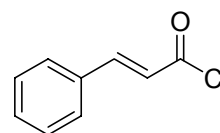
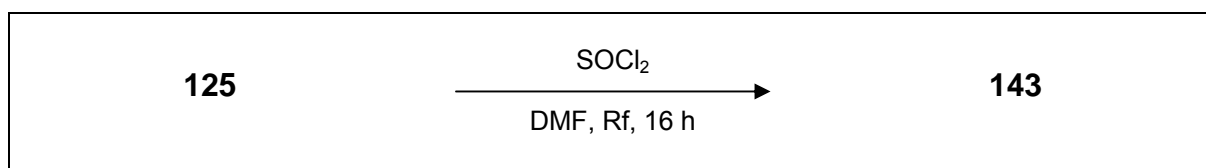
Lösung und Verfeinerung

| | |
|--|---------------------------|
| Lösungsverfahren | Direkte Methode |
| Verfeinerung (F^2) | Full-matrix least-squares |
| Daten/restraints/Parameter | 9363 / 0 / 707 |
| Goodness-of-fit on F^2 | 3.167 |
| R-Indizes [$I > 2s(I)$] | 0.5398 |
| Alle Reflexe | 0.2573 |
| $wR(F^2)$ [$I > 2s(I)$] | 0.5677 |
| Alle Reflexe | 0.3604 |
| Absolute Strukturparameter | -0.2(4) |
| Max. neg. Restelektronendichte [$\text{e}\text{\AA}^{-3}$] | -1.098 |
| Max. Restelektronendichte [$\text{e}\text{\AA}^{-3}$] | 3.499 |

8.5 Synthese von Katalysesubstraten

8.5.1 Synthese von *trans*-Zimtsäurechlorid (**143**)^[101]

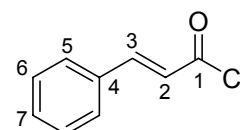
[IV-FRS-248]

**125****143**

In einem 10 ml Einhalskolben wurden 5.00 g (1.00 eq, 33.7 mmol) *trans*-Zimtsäure (**125**) in 10 Tropfen DMF gelöst. Die Zugabe von 6.02 g (1.50 eq, 50.6 mmol, 3.68 ml) Thionylchlorid erfolgte rasch. Nachdem die Gasentwicklung aufgehört hatte, wurde für eine Stunde zum Rückfluss erhitzt. Die Reaktionsmischung wurde bis zur Trockne eingeeengt und das orange, ölige Rohprodukt über Kugelrohrdestillation aufgereinigt. Es wurden 3.81 g (22.9 mmol, 68 %) des Produktes **143** als farbloser Feststoff erhalten.

143 $\text{C}_9\text{H}_7\text{ClO}$, $M = 166.6 \text{ g/mol}$

Ausbeute 3.81 g (22.9 mmol, 68 %), Lit.: 80 %^[101]

**143**

Schmelzpunkt 36 °C; Lit.: 35-37 °C^[102]

¹H-NMR (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 6.63$ (d; $J = 15.6 \text{ Hz}$, 1H, H-C2), 7.36-7.51 (m; 3H, H-Caryl), 7.51-7.63 (m; 2H, H-Caryl), 7.83 (d; $J = 15.6 \text{ Hz}$, 1H, H-C3).

NMR Daten stimmen mit Literaturwerten überein.^[103]

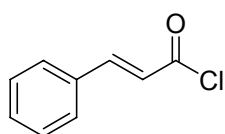
$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 122.3$ (d; C3), 129.0 und 129.2 (beide d; 2x C5, 2x C6), 132.0 (d; C7), 133.0 (s; C4), 150.7 (d; C3), 166.1 (s; C1).

NMR Daten stimmen mit Literaturwerten überein.^[103]

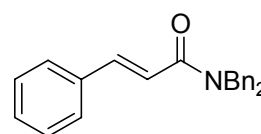
IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3060 [w; $\nu(\text{C-H})$], 3026 [w; $\nu(\text{C-H})$], 1745 [s; $\nu(\text{C=O})$], 1730 [s], 1692 [m], 1681 [m], 1624 [s], 1607 [s], 1573 [s], 1494 [m], 1448 [s], 1416 [w], 1327 [m], 1300 [m], 1264 [m], 1183 [m], 1159 [m], 1111 [s], 1071 [s], 1032 [s], 998 [s], 972 [s], 873 [s], 740 [s; $\nu(\text{C-Cl})$], 686 [s], 632 [s], 606 [s].

8.5.2 Synthese von *trans*-Zimtsäure-*N,N*-dibenzylamid (**142**)

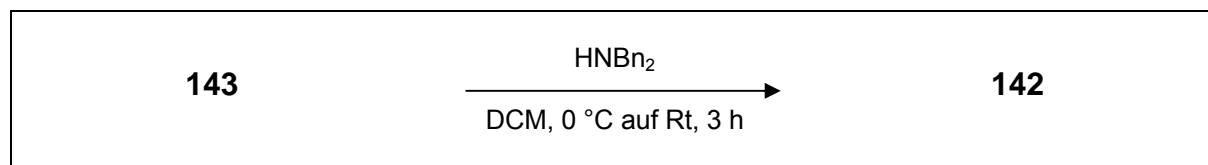
[IV-FRS-249]



143



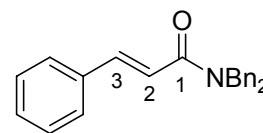
142



In einem 25 ml Einhalskolben wurden 1.50 g (1.00 eq, 9.00 mmol) des Chlorids **143** in 15.0 ml Dichlormethan vorgelegt und auf 0 °C gekühlt. Über ein Septum wurden 3.73 g (2.10 eq, 18.9 mmol, 3.64 ml) Dibenzylamin (**144**) langsam zugetropft. Innerhalb von drei Stunden wurde die Reaktionsmischung auf Raumtemperatur erwärmen gelassen und anschließend 10 ml Natriumhydroxid-Lösung (10 %ig) zugegeben. Es erfolgte Extraktion mit dreimal je 50.0 ml Dichlormethan, Trocknen der organischen Phase über Magnesiumsulfat und Entfernen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck. Das farblose Rohprodukt wurde aus 20 ml Ethanol umkristallisiert. Es wurden 2.53 g (7.74 mmol, 86 %) des Amins **142** als farblose Kristalle erhalten.

142 $C_{23}H_{21}NO$, M = 327.42 g/mol

Ausbeute 2.53 g (7.74 mmol, 86 %), Lit.: 84 %^[104]



142

Schmelzpunkt 127 °C; Lit.: 128-131 °C^[104]

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 4.53 (s; 2H, CH₂Ph), 4.64 (s; 2H, CH₂Ph), 6.83 (d; J = 15.3 Hz, 1H, H-C2), 7.05-7.85 (m; 15H, H-Caryl), 7.79 (d; J = 15.3 Hz, 1H, H-C3).

NMR Daten stimmen mit Literaturwerten überein.^[104]

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 48.8 (t; CH₂Ph), 50.0 (t; CH₂Ph), 117.2 (d; C3), 119.9 (d; C2), 119.9 (s; Caryl), 126.5-129.7 (d; 14x Caryl), 135.2 (s; Caryl), 137.3 (s; Caryl), 143.8 (d; Caryl), 167.2 (s; C1).

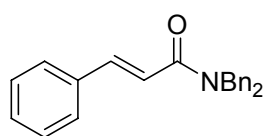
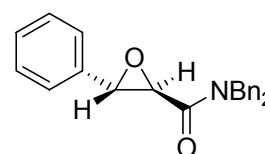
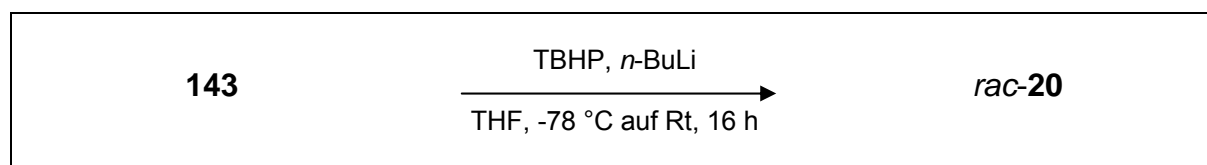
NMR Daten stimmen mit Literaturwerten überein.^[104]

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3059 [m], 3029 [m], 2919 [w], 1647 [s; ν (C=O)], 1602 [s; ν (C=O)], 1576 [s], 1493 [s], 1449 [s], 1419 [s], 1359 [s], 1325 [m], 1300 [m], 1278 [m], 1200 [s], 1079 [s], 1027 [m], 999 [m], 976 [m], 956 [m], 886 [m], 853 [m], 819 [m], 762 [s], 751 [s], 728 [s], 696 [s].

MS (ESI) m/z = 350.1 [M+Na]⁺

8.5.3 Synthese von *trans*-2,3-Epoxyzimtsäuredibenzylamid (*rac*-**20**)^[80]

[IV-FRS-253]

**143****20**

Unter Argonatmosphäre wurden 206 mg (1.50 eq, 2.29 mmol, 573 μ l) *t*-Butylhydroperoxid (4.0 M in *n*-Decan) bei -78 $^\circ$ C in 4.00 ml absolutem THF vorgelegt. Über ein Septum wurden dann 108 mg (1.10 eq, 1.68 mmol, 1.40 ml) *n*-Butyllithium (1.2 M in *n*-Hexan) zugetropft und anschließend eine Lösung von 500 mg (1.00 eq, 1.53 mmol) des Olefins **143** in 1.20 ml absolutem THF zugegeben. Die Lösung wurde über Nacht unter Rühren auf Raumtemperatur aufwärmen gelassen und die Reaktion anschließend durch Zugabe einer Natriumthiosulfat-Lösung gestoppt. Die Reaktionsmischung wurde über Celite filtriert und das Filtrat unter verminderten Druck bis zur Trockne eingengt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (*c*-Hexan/Ethylacetat 4:1) konnten 202 mg (588 μ mol, 26 %) des Produktes *rac*-**20** als farbloser Feststoff erhalten werden.

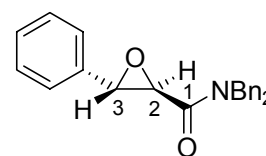
rac-**20** $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{NO}_2$, M = 343.42 g/mol

Ausbeute 202 mg (588 μ mol, 26 %); Lit.: 91 %^[80]

Schmelzpunkt 120 $^\circ$ C; Lit.: 122-122.5 $^\circ$ C^[80]

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 3.67 (d; J = 1.9 Hz, 1H, H-C3), 4.12 (d; J = 1.9 Hz, 1H, H-C2), 4.53 (t; 2H, H- CH_2Ph), 4.65 (t; 2H, H- CH_2Ph), 7.09-7.21 (m; 4H, H-Caryl), 7.21-7.39 (m; 11H, H-Caryl).

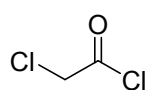
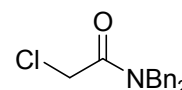
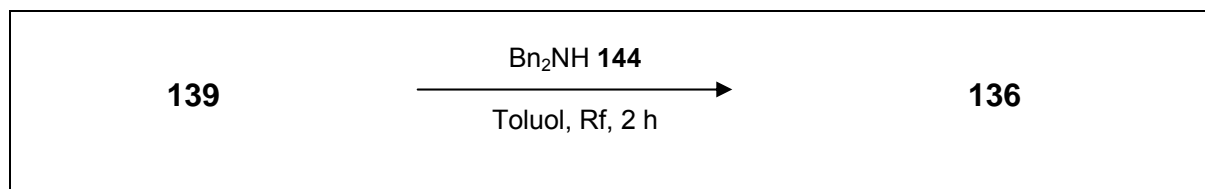
NMR Daten stimmen mit Literaturwerten überein.^[80]

**20**

| | |
|---------------------------------------|--|
| $^{13}\text{C-NMR}$ | <p>(75 MHz, CDCl_3): $\delta = 48.7$ (t; CH_2Ph), 49.3 (t; CH_2Ph), 57.4 (d; C3), 58.0 (d; C2), 125.6 (d; 2x Caryl), 126.6 (d; 2x Caryl), 127.7 (d; Caryl), 127.9 (d; Caryl), 128.5 (d; 3x Caryl), 128.6 (d; Caryl), 128.7 (d; 3x Caryl), 129.0 (d; 2x Caryl), 135.3 (s; Caryl), 135.8 (s; Caryl), 136.5 (s; Caryl), 167.2 (s; C1).</p> <p>Die Zuordnung erfolgte mittels ein- und zweidimensionaler NMR-Spektroskopie.</p> |
| IR | <p>(ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3059 [w], 3027 [w], 2927 [w], 1653 [s, $\nu(\text{C}=\text{O})$], 1649 [s; $\nu(\text{C}=\text{O})$], 1603 [m], 1583 [w], 1493 [s], 1469 [s], 1449 [s], 1402 [m], 1359 [m], 1300 [m], 1218 [s; $\nu(\text{C}-\text{O})$], 1191 [m], 1079 [m], 1027 [m], 1000 [w], 951 [m], 901 [m], 847 [m], 818 [m], 751 [s], 695 [s].</p> |
| MS (ESI) | <p>$m/z = 344.1$ [$\text{M}+\text{H}$]$^+$</p> |
| HPLC | <p>$\tau_{\text{R}} = 34.2$ min (20) und 48.7 min (<i>ent</i>-20)</p> <p>Säule: Chiralcel AD; Methode: <i>n</i>-Hexan/<i>i</i>-Propanol 9:1, Fluss: 1.0 ml/min.</p> <p>Die Zuordnung der Enantiomere erfolgte willkürlich.</p> |
| EA | <p>$\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{NO}_2$ (343.2)</p> <p>Berechnet C 80.44, H 6.16, N 4.08</p> <p>Gefunden C 80.32, H 6.30, N 4.06</p> |

8.5.4 Synthese von 2-Chloro-*N,N*-dibenzylacetamid (**136**)^[105]

[IV-FRS-284]

**139****136**

In einem 50 ml Einhalskolben wurden 4.87 ml (1.00 eq, 25.3 mmol, 5.00 g) Dibenzylamin (**144**) in 30.0 ml Toluol vorgelegt. Unter Rühren wurden 5.72 g (2.00 eq, 50.7 mmol, 4.03 ml) Chloracetylchlorid (**139**) langsam zugetropft und die trübe Mischung zwei Stunden zum Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen der Reaktionsmischung wurde das Rohprodukt säulenchromatographisch (*c*-Hexan/Ethylacetat 3:1) aufgereinigt. Es konnten 6.75 g (24.6 mmol, 97 %) des Produktes **136** als hellgelbes Öl erhalten werden.

136 C₁₆H₁₆ClNO, M = 273.76 g/mol

Ausbeute 6.75 g (24.6 mmol, 97 %)

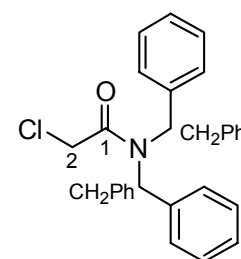
DC R_f = 0.58 (CH/EE 3:1)

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 4.13 (s; 2H, H-C2), 4.50 (s; 2H, CH₂Ph), 4.60 (s; 2H, CH₂Ph), 7.09-7.23 (m; 4H, H-Caryl), 7.26-7.42 (m; 6H, H-Caryl).

Die Zuordnung erfolgte mittels ein- und zweidimensionaler NMR-Spektroskopie.

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 41.4 (t; C2), 48.6 (t; CH₂Ph), 50.2 (t; CH₂Ph), 126.4 (d; 2x Caryl), 127.6 (d; Caryl), 128.0 (d; Caryl), 128.2 (d; 2x Caryl), 128.7 (d; 2x Caryl), 129.1 (d; 2x Caryl), 135.7 (q, Caryl), 136.4 (q; Caryl), 167.2 (q; C1).

Die Zuordnung erfolgte mittels ein- und zweidimensionaler NMR-Spektroskopie.

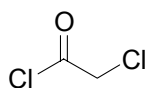
**136**

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3060 und 3027 [w, $\nu(\text{C-H})$], 2941 [m; $\nu(\text{CH}_2)$], 1649 [m; $\nu(\text{C=O})$], 1603 [m], 1584 [w], 1493 [s], 1448 [s], 1422 [s], 1360 [m], 1328 [m], 1301 [m], 1240 [m], 1207 [s], 1164 [m], 1138 [m], 1107 [w], 1079 [m], 1027 [m], 1001 [w], 949 [m], 793 [m], 730 [s], 695 [s], 669 [s], 642 [m], 618 [m].

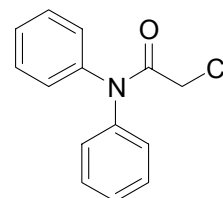
MS (ESI) $m/z = 274.0$ [M^+]

8.5.5 Synthese von *N,N*-Diphenylchloracetamid (**23**)^[105]

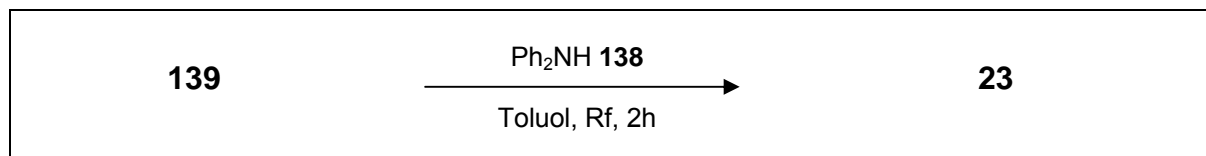
[III-FRS-170]



139



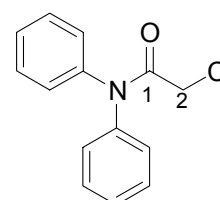
23



Eine Lösung aus 4.66 g (1.00 eq, 27.5 mmol) Diphenylamin (**138**) und 4.38 ml (6.22 g, 2.00 eq, 55.1 mmol) Chloracetylchlorid (**139**) in 30 ml Toluol wurde in einem 100 ml Einhalskolben für zwei Stunden zum Rückfluss erhitzt. Die Reaktionsmischung wurde auf Raumtemperatur abkühlen gelassen, Toluol und das unreaktierte Chloracetylchlorid unter vermindertem Druck entfernt. Umkristallisation aus Ethanol lieferten 6.34 g (25.8 mmol, 94 %) des Amids **23** als farblosen Feststoff.

23 $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{ClNO}$, $M = 245.70$ g/mol

Ausbeute 6.34 g (25.8 mmol, 94 %); Lit.: 92 %^[105]



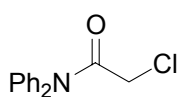
23

Schmelzpunkt 118 °C; Lit.: 119-120 °C^[105]

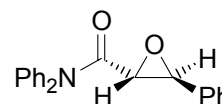
| | |
|---------------------------|--|
| ¹H-NMR | (300 MHz, CDCl ₃): δ = 4.01 (s; 2H, H-C2), 7.10-7.51 (m; 10H, Caryl). NMR Daten stimmen mit Literaturwerten überein. ^[103] |
| ¹³C-NMR | (75 MHz, CDCl ₃): δ = 42.6 (t; C2), 129.0-189.8 (d; 10x Caryl), 141.8 (s; 2x Caryl), 166.0 (s; C1). NMR Daten stimmen mit Literaturwerten überein. ^[103] |
| IR | (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm ⁻¹] = 3082 [w], 3055 [w], 3022 [w; ν (C-H)], 3003 [m], 2943 [s; ν (CH ₂)], 1675 [s; ν (C=O)], 1588 [s], 1489 [s], 1449 [m], 1418 [s], 1361 [s], 1309 [s], 1290 [m], 1263 [s], 1175 [w], 1160 [m], 1072 [m], 1029 [m], 1002 [m], 984 [m], 968 [w], 939 [m], 908 [w], 839 [w], 782 [s], 751 [s], 731 [m], 698 [s], 690 [s]. |
| MS (ESI) | m/z = 268.0 [M+Na ⁺] |

8.5.6 Synthese von *trans*-2,3-Epoxy-3-phenyl-propionsäure-*N,N*-diphenylamid (*rac*-**19**)^[56]

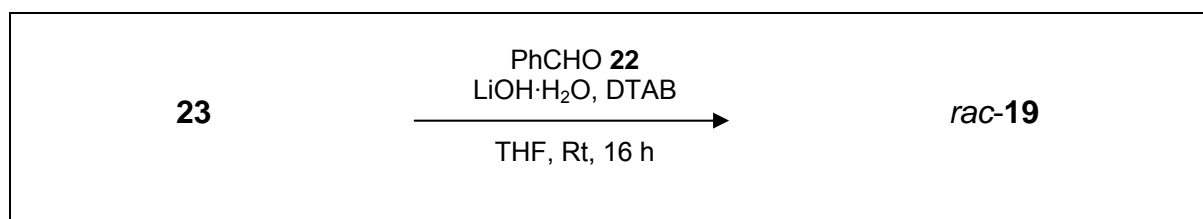
[IV-FRS-202]



23



19

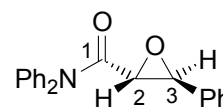


Zu einer Lösung aus 737 mg (1.00 eq, 3.00 mmol) Amid **23** und 366 μ l (1.20 eq, 3.60 mmol, 382 mg) Benzaldehyd (**22**) in 9.00 ml THF wurden 92.5 mg (10 mol-%, 300 μ mol) DTAB und 151 mg (1.20 eq, 3.60 mmol) festes Lithiumhydroxid-Monohydrat gegeben und unter starkem Rühren über Nacht belassen. Nach Zugabe weiterer 1.20 eq der Base wurde für weitere 24 Stunden nachgerührt. Die Reaktion

wurde durch Zugabe von Wasser gestoppt und die wässrige Phase dreimal mit je 15.0 ml Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit 20.0 ml gesättigter Natriumchlorid-Lösung und 10.0 ml Wasser gewaschen und unter vermindertem Druck vom Lösungsmittel befreit. Das farblose Rohprodukt wurde selektiv als *trans*-Diastereomer *rac*-**19** erhalten und konnte aus einer 1:1 Mischung aus Diethylether und *c*-Hexan umkristallisiert werden. Es wurden 328 mg (1.04 mmol, 35 %) der farblosen Kristalle erhalten.

rac-**19** C₂₁H₁₇NO₂, M = 315.37 g/mol

Ausbeute 328 mg (1.04 mmol, 35 %); Lit.: 91 %^[56]



Schmelzpunkt 112-114 °C, Lit.: 110.5-111.5^[80]

19

DC R_f = 0.33 (*c*-Hexan/Ethylacetat 3:1)

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 3.39 (d; *J* = 1.8 Hz, 1H, H-C3), 4.26 (d; *J* = 1.9 Hz, 1H, H-C2), 7.17-7.46 (m; 15H, H-Caryl).

Die Zuordnung erfolgte mittels ein- und zweidimensionaler NMR-Spektroskopie.

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 57.7 (d; C3), 58.7 (d; C2), 125.7 (d; 2x Caryl), 128.5 (d; 2x Caryl), 128.7 (d; Caryl), 129.1-129.7 (d; 10x Caryl), 135.2 (s; C4), 166.5 (C1).

Die Zuordnung erfolgte mittels ein- und zweidimensionaler NMR-Spektroskopie.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3061 [w; ν(C-H)], 3041 [w; ν(C-H)], 1687 [s], 1680 [s], 1591 [s], 1487 [s], 1453 [s], 1421 [s], 1357 [s], 1297 [s], 1268 [s], 1239 [s], 1178 [m], 1164 [m], 1109 [w], 1074 [m], 1027 [m], 1004 [m], 988 [w], 909 [s], 880 [s], 812 [m], 747 [s; ν(C-Cl)], 731 [s], 691 [s], 669 [s].

HPLC τ_R = 40.0 min (**19**) und 53.0 min (*ent*-**19**)

Säule: Chiralpak AD, *n*-Hexan/*i*-Propanol 4:1, Fluss: 1.0 ml/min.

Die Zuordnung der Enantiomere erfolgte willkürlich.

| | |
|-----------------|--|
| MS (ESI) | m/z = 338.1 [M+Na] ⁺ |
| EA | C ₂₁ H ₁₇ NO ₂ (315.37) |
| | Berechnet C 79.98, H 5.43, N 4.44 |
| | Gefunden C 79.84, H 5.46, N 4.43 |

Für die Röntgendiffraktometrie geeignete Kristalle wurden durch Umkristallisation von *rac*-**19** mit *c*-Hexan erhalten.

Kristalldaten

| | | | |
|--|---|-----------------------------------|--------------------|
| Summenformel | C ₂₁ H ₁₇ NO ₂ | Molekulargewicht | 315.36 g/mol |
| Kristallisation | <i>c</i> -Hexan | | |
| Kristallgröße [mm] | 0.3 x 0.2 x 0.2 | Kristallform | farblose Kristalle |
| Raumgruppe | <i>P</i> 2 ₁ / <i>c</i> | Kristallklasse | monoklin |
| Gitterkonstanten | a = 18.4962(8) b = 8.4361(2) c = 21.320 | α = 90 ° β = 104 ° γ = 90 ° | |
| Z | 8 | V [Å ³] | 3227.90(16) |
| D _{calc} [mg/m ³] | 1.298 | | |

Messdaten

| | | | |
|----------------------|---|---|-----------------------|
| Messtemperatur [K] | 100 (2) | Θ-Bereich der Datensammlung | 1.13 bis 27.00 ° |
| Indexbereich | -23 ≤ h ≤ 11, -7 ≤ k ≤ 7, - 27 ≤ l ≤ 26 | Gemessene Reflexe Unabhängige Reflexe Beobachtete Reflexe [I > 2σ(I)] | 13576 6078 3276 |
| Absorptionskorrektur | keine | Absorptionskoeffizient μ [mm ⁻¹] | 0.163 |

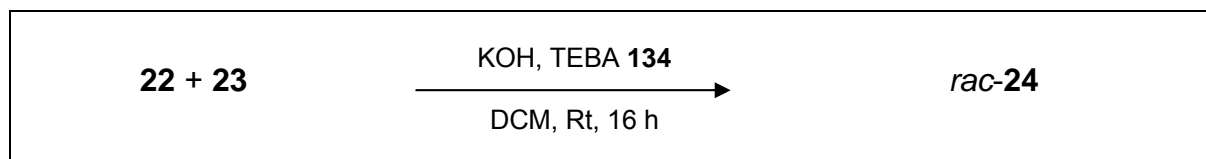
Lösung und Verfeinerung

| | |
|-----------------------------------|---------------------------|
| Lösungsverfahren | Direkte Methode |
| Verfeinerung (F ²) | Full-matrix least-squares |
| Daten/restraints/Parameter | 6078 / 0 / 580 |
| Goodness-of-fit on F ² | 0.902 |
| R-Indizes [I > 2σ(I)] | 0.0460 |

| | |
|--|----------|
| Alle Reflexe | 0.0816 |
| wR(F ²) [I > 2σ(I)] | 0.0952 |
| Alle Reflexe | 0.1869 |
| Absolute Strukturparameter | -0.02(9) |
| Max. neg. Restelektronendichte [eÅ ⁻³] | -0.242 |
| Max. Restelektronendichte [eÅ ⁻³] | 0.232 |

8.5.7 Synthese von *cis*-2,3-Epoxy-3-phenyl-propionsäurediphenylamid (*rac*-**24**)^[57]

[IV-FRS-205]



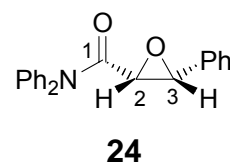
Zu einer Lösung aus 500 mg (1.20 eq, 2.04 mmol) des Amid **23** und 172 µl (1.00 eq, 1.70 mmol, 180 mg) Benzaldehyd (**22**) in 8.50 ml DCM wurden 38.7 mg (10.0 mol-%, 170 µmol) TEBA **134** und 236 mg (2.40 eq, 4.08 mmol) festes Kaliumhydroxid gegeben und unter starkem Rühren über Nacht belassen. Aus der Mutterlauge fielen hellgelbe Kristalle aus, die nach NMR-spektroskopischer Untersuchung als das *cis*-Produkt *rac*-**24** identifiziert werden konnten. Es ergab sich eine Ausbeute von 23 % (151 mg, 479 µmol).

rac-**24** C₂₁H₁₇NO₂, M = 315.37 g/mol

Ausbeute 151 mg (479 µmol, 23 %)

Schmelzpunkt 102-103 °C

DC R_f = 0.26 (c-Hexan/Ethylacetat 3:1)



- ¹H-NMR** (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 3.90 (d; J = 4.6 Hz, 1H, H-C3), 3.98 (d; J = 4.6 Hz, 1H, H-C2), 6.96-7.05 (m; 4H, H-Caryl), 7.23-7.43 (m; 11H, H-Caryl).
Die Messung erfolgte bei einer Gerätetemperatur von 60 °C. Die Zuordnung erfolgte mittels ein- und zweidimensionaler NMR-Spektroskopie.
- ¹³C-NMR** (75 MHz, DMSO-d₆): δ = 57.1 (d; C2), 57.9 (d; C3), 126.1 (d; 2x Caryl), 126.5 (d; 6x Caryl), 127.2 (d; 2x Caryl), 127.7 (d; Caryl), 128.5 (d; 4x Caryl), 132.6 (s; Caryl), 140.8 (s; Caryl), 164.6 (s; C1).
Die Messung erfolgte bei einer Gerätetemperatur von 60 °C. Die Zuordnung erfolgte mittels ein- und zweidimensionaler NMR-Spektroskopie.
- IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3058 [w], 2915 [w], 2847 [w], 1681 [s; ν (C=O)], 1592 [m], 1488 [s], 1452 [m], 1411 [m], 1379 [m], 1293 [s; ν (C-O)], 1264 [s; ν (C-O)], 1165 [w], 1074 [w], 1028 [w], 1003 [w], 982 [w], 913 [m], 812 [w], 730 [s], 696 [s], 639 [m].
- HPLC** τ_R = 20.0 min (**24**) und 24.2 min (*ent-24*)
Säule: Chiralpak AD, *n*-Hexan/*i*-Propanol 4:1, Fluss: 1.0 ml/min. Die Zuordnung der Enantiomere erfolgte willkürlich.
- MS (ESI)** m/z = 653 [2M+Na]⁺

Es konnten durch Umkristallisation aus *c*-Hexan farblose Kristalle der Verbindung *rac-24* erhalten werden, die zur Röntgenstrukturanalyse geeignet waren.

Kristalldaten

| | | | |
|--|---|---------------------|--------------------|
| Summenformel | C ₂₁ H ₁₇ NO ₂ | Molekulargewicht | 315.36 g/mol |
| Kristallisation | c-Hexan | | |
| Kristallgröße [mm] | 0.3 x 0.2 x 0.2 | Kristallform | farblose Kristalle |
| Raumgruppe | P ₁ | Kristallklasse | triklin |
| Gitterkonstanten | a = 9.3566(10) | α = 81.5 ° | |
| | b = 10.5872(9) | β = 86.6 ° | |
| | c = 24.918(2) | γ = 88.3 ° | |
| Z | 6 | V [Å ³] | 2436.7(4) |
| D _{calc} [mg/m ³] | 1.289 | | |

Messdaten

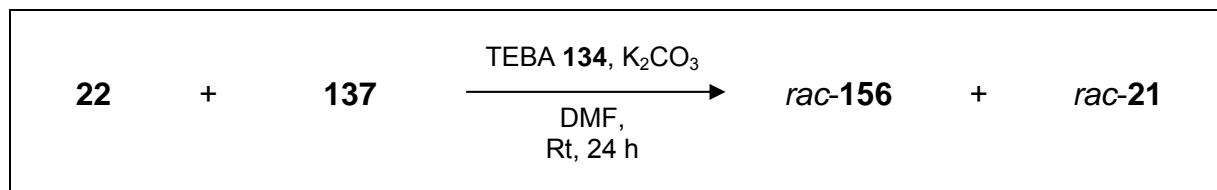
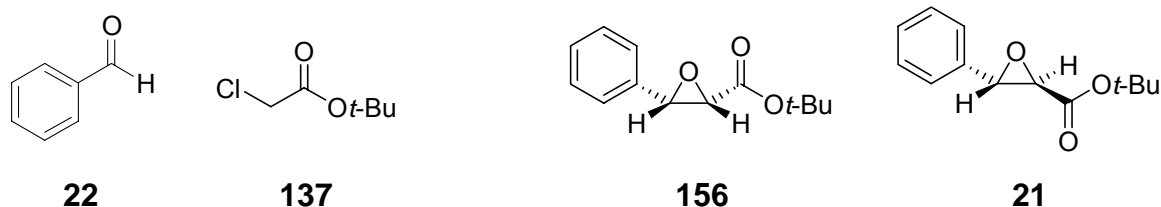
| | | | |
|----------------------|---|--|------------------|
| Messtemperatur [K] | 100 (2) | Θ-Bereich der Datensammlung | 1.76 bis 27.00 ° |
| Indexbereich | -8 ≤ h ≤ 11, -13 ≤ k ≤ 12, -31 ≤ l ≤ 30 | Gemessene Reflexe | 12128 |
| | | Unabhängige Reflexe | 9591 |
| | | Beobachtete Reflexe [I > 2s(I)] | 4094 |
| Absorptionskorrektur | keine | Absorptionskoeffizient μ [mm ⁻¹] | |

Lösung und Verfeinerung

| | |
|--|---------------------------|
| Lösungsverfahren | Direkte Methode |
| Verfeinerung (F ²) | Full-matrix least-squares |
| Daten/restraints/Parameter | 9591 / 0 / 673 |
| Goodness-of-fit on F ² | 0.845 |
| R-Indizes [I > 2s(I)] | 0.0635 |
| Alle Reflexe | 0.1161 |
| wR(F ²) [I > 2s(I)] | 0.1603 |
| Alle Reflexe | 0.1869 |
| Absolute Strukturparameter | 0.00(8) |
| Max. neg. Restelektronendichte [eÅ ⁻³] | -0.274 |
| Max. Restelektronendichte [eÅ ⁻³] | 0.259 |

8.5.8 Synthese von *cis*- und *trans*-2,3-Epoxyzimtsäure-*t*-butylester (*rac*-156) und (*rac*-21)^[56]

[III-FRS-115]



In einem 10 ml Rundkolben wurden in 5.80 ml DMF 5.21 g (37.7 mmol, 2.00 eq) Kaliumcarbonat suspendiert. Nach der Zugabe von 2.00 g (18.9 mmol, 1.00 eq) Benzaldehyd (**22**), 3.77 ml (3.97 g, 26.4 mmol, 1.40 eq) Chloressigsäure-*t*-butylester (**137**) und 160 mg (756 μ mol, 4 mol-%) TEBA **134** wurde 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wurde in 50.0 ml Wasser gegeben und dreimal mit je 50.0 ml Diethylether extrahiert. Die organische Phase wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und unter reduziertem Druck vom Lösungsmittel befreit. Das erhaltene, farblose Produkt wurde durch Kugelrohrdestillation (0.2 mbar, 120 °C Ofentemperatur) weiter aufgereinigt. Es wurden 2.71 g (14.2 mmol, 75 %) eines diastereomeren Gemisches im Verhältnis 2:1 (*rac*-**156** : *rac*-**21**) in Form eines farblosen Öls erhalten.

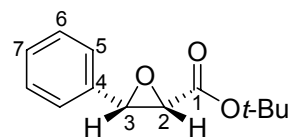
rac-**156** + *rac*-**21** C₁₃H₁₆O₃, M = 220.26 g/mol

Ausbeute 2.71 g (14.2 mmol, 75 %); Lit.: 61 %^{a)} [56]

a) nur das *cis*-Isomer *rac*-**155** wurde hergestellt

MS (ESI) m/z = 243.1 [M+Na]⁺

rac-**156** *cis*-Diastereomer

**156**

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.15 (s; 9H, CH₃), 3.69 (d; J = 4.7 Hz, 1H, H-C2), 4.21 (d; J = 4.7 Hz, 1H, H-C3), 7.25-7.40 (m; 5H, H-Caryl).

NMR Daten stimmen mit Literaturwerten überein.^[56]

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 27.6 (q; 3x CH₃), 55.9 (d; C3), 57.0 (d; C2), 82.3 (s; C(CH₃)₃), 126.7 (d; 2x Caryl), 127.8 (d; 2x Caryl), 128.2 (d; Caryl), 130.1 (d; Caryl), 165.8 (s; C1).

NMR Daten stimmen mit Literaturwerten überein.^[56]

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 2977 [m], 2932 [m], 1743 [s; ν (C=O)], 1717 [s; ν (C=O)], 1495 [m], 1477 [m], 1456 [s], 1412 [m], 1392 [m], 1366 [s], 1305 [s], 1246 [s; ν (C-O)], 1221 [s; ν (C-O)], 1151 [s], 1109 [s], 1050 [s], 964 [m], 915 [s], 869 [m], 839 [s], 819 [s], 741 [s], 696 [s].

GC-MS τ_R = 10.07 min; [M-C₄H₉]⁺ = 164

Methode: Quick

GC τ_R = 12.1 min (**156**) und 12.3 min (*ent*-**156**)

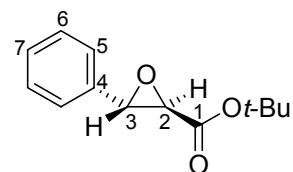
Säule: Chiraldex γ -TA; Methode: 120 °C (20 min), 10 °C/min auf 150 °C (5 min).

Die Zuordnung der Enantiomere erfolgte willkürlich.

HPLC τ_R = 8.35 min (**156**) und (*ent*-**156**)

Säule: Chiralcel AD; Methode: *n*-Hexan/*i*-Propanol 95:5, Fluss: 0.5 ml/min.

rac-**21** *trans*-Diastereomer



21

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.49 (s; 9H, CH₃), 3.38 (d; J = 1.8 Hz, 1H, H-C2), 3.99 (d; J = 1.8 Hz, 1H, H-C3), 7.25-7.40 (m; 5H, H-Caryl).

NMR Daten stimmen mit Literaturwerten überein.^[56]

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 27.9 (q; 3x CH₃), 57.4 (d; C2), 57.5 (d; C3), 82.6 (q; C(CH₃)₃), 125.8 (d; 2x Caryl), 128.5 (d; 2x Caryl), 128.8 (d; Caryl), 135.2 (s; Caryl), 167.1 (s; C1).

NMR Daten stimmen mit Literaturwerten überein.^[56]

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 2976 [m; ν (CH₃)], 2932 [m; ν (CH₃)], 1739 [s; ν (C=O)], 1495 [m], 1477 [m], 1456 [s], 1420 [s], 1392 [m], 1367 [s], 1343 [s], 1304 [s], 1243 [s], 1217 [s], 1147 [s; ν (C-O)], 1084 [m], 1068 [m], 1027 [m], 1000 [w], 967 [s], 891 [s], 870 [s], 840 [s], 817 [s], 773 [s], 741 [s], 694 [s].

GC-MS τ_R = 10.55 min; [M-C₄H₉]⁺ = 164 (Methode: Quick)

GC τ_R = 19.7 min (**21**) und (*ent*-**21**)

Säule: Chiraldex γ -TA; Methode: 120 °C (20 min), 10 °C/min auf 150 °C (5 min).

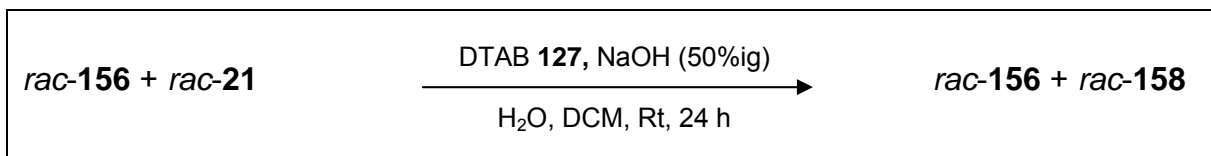
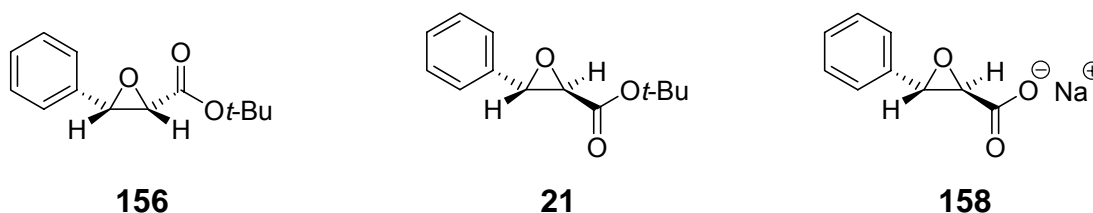
HPLC τ_R = 11.1 min (**21**) und 13.1 min (*ent*-**21**)

Säule: Chiralcel AD; Methode: *n*-Hexan/*i*-Propanol 95:5, Fluss: 0.5 ml/min. Die Zuordnung der Enantiomere erfolgte willkürlich.

Die Zuordnung der Enantiomere erfolgte willkürlich.

8.5.9 Versuch zur Stabilität von *cis*- und *trans*-2,3-Epoxyzimtsäure-*t*-butylester (*rac*-156) und (*rac*-21)^[81]

[III-FRS-116]

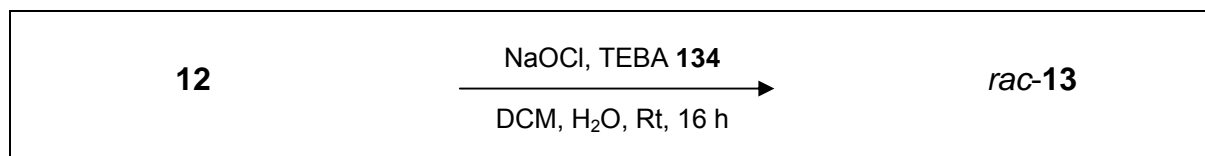
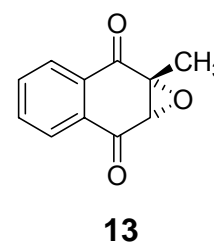
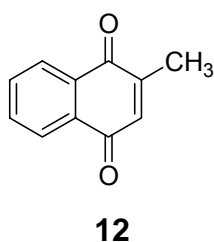


In einem 10 ml Einhalskolben wurden 550 mg (1.00 eq, 2.50 mmol) der Epoxide *rac*-156 und *rac*-21 (*cis/trans* 2:1) sowie 38.5 mg (5.00 mol-%, 125 μmol) DTAB 127 in 2.00 ml Dichlormethan vorgelegt. Zu dieser Lösung wurden 2.00 ml einer 50 %igen Natriumhydroxid-Lösung gegeben und die Reaktionsmischung solange kräftig gerührt, bis nach 16 Stunden wurde das *trans*-Diastereomer *rac*-156 gaschromatographisch nicht mehr detektiert werden konnte. Die organische Phase wurde abgetrennt und die Rohproduktmischung säulenchromatographisch (*c*-Hexan/Ethylacetat 3:1) aufgereinigt. Es konnten 247 mg (1.12 mmol, 45 %) des *cis*-Diastereomers *rac*-156 reisoliert werden.

Analytik siehe 8.5.8, Seite 181.

8.5.10 Synthese von 2,3-Epoxy-2-methyl-1,4-naphthochinon (*rac*-13)

[V-FRS-363]



In einem 50 ml Einhalskolben wurden 1.10 g (1.00 eq, 6.37 mmol) Vitamin-K₃ (**12**) und 145 mg (10.0 mol-%, 637 μmol) TEBA **134** in einem Gemisch aus 20.0 ml Dichlormethan und 10.0 ml Natriumhypochlorit-Lösung (14 %-ig) über Nacht gerührt. Die wässrige Phase wurde zweimal mit Dichlormethan extrahiert (je 20.0 ml) und die organische Phase über Magnesiumsulfat getrocknet. Entfernen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck erbrachte nach säulenchromatographischer Aufreinigung (*c*-Hexan/Diethylether) das Epoxid *rac*-**13** als farblosen Feststoff in 89 %-iger (5.67 mmol, 89 %) Ausbeute.

rac-**13** C₁₁H₈O₃, M = 188.18 g/mol

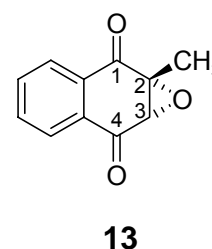
Ausbeute 1.07 g (5.67 mmol, 89 %)

Schmelzpunkt 96 °C; Lit.: 96-97 °C^[106]

DC R_f = 0.40 (*c*-Hexan/Diethylether 3:1)

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.71 (s; 3H, CH₃), 3.83 (s; 1H, H-C3), 7.67-7.76 (m; 2H, H-Caryl), 7.89-7.95 (m; 1H, H-Caryl), 7.96-8.02 (m; 1H, H-Caryl).

NMR Daten stimmen mit Literaturwerten überein.^[106]



$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 14.7$ (q; CH_3), 61.4 (d; C3), 61.4 (s; C2), 126.8 (d; Caryl), 127.4 (d; Caryl), 132.0 (s; Caryl), 132.1 (s; Caryl), 134.3 (d; Caryl), 134.5 (d; Caryl), 191.7 (s; C=O), 191.9 (s; C=O).
Die Zuordnung erfolgte mittels ein- und zweidimensionaler NMR-Spektroskopie.

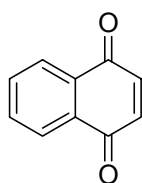
IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 2936 [w], 1692 [s; $\nu(\text{C}=\text{O})$], 1593 [m], 1450 [w], 1402 [w], 1334 [m], 1297 [s; $\nu(\text{C}-\text{O})$], 1248 [m], 1188 [m], 1095 [w], 1067 [w], 1049 [w], 947 [m], 855 [m], 790 [w], 749 [m], 718 [s], 701 [s], 631 [m].

GC-MS $\tau_{\text{R}} = 10.3$ min; $[\text{M}]^+ = 188$
Methode: Quick

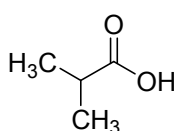
GC $\tau_{\text{R}} = 17.0$ (**13**) und 18.2 (*ent*-**13**)
Säule: CP-Chirasil-Dex CB, Methode: 145 °C (20 min), 10°C/min, 160 °C (3 min); Injektor 180 °C (split Modus), Detektor (FID) 180 °C.
Die Zuordnung der Enantiomere erfolgte nach Literatur.^[35, 75, 106]

8.5.11 Synthese von 2-Isopropyl-1,4-naphthochinon (**14**)^[30]

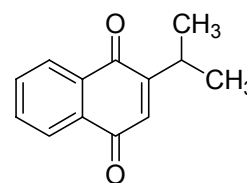
[V-FRS-346]



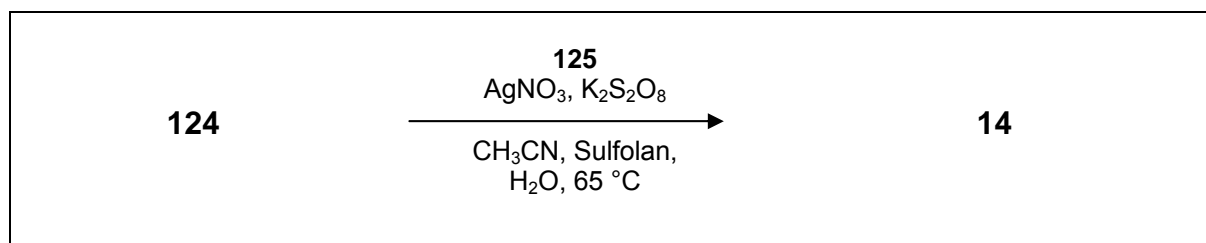
124



125



14

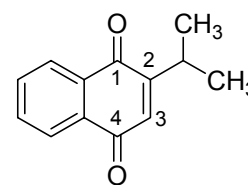


Eine Lösung bestehend aus 4.00 g (1.00 eq, 25.3 mmol) Naphthochinon **124**, 2.23 g (1.00 eq, 25.3 mmol, 2.35 ml) Isobuttersäure (**125**) und 773 mg (0.18 eq, 4.55 mmol) Silbernitrat in einem Acetonitril-, Sulfolan-, Wasser-Lösungsmittelgemisch (1:3:7,

65 ml) wurde bis zur vollständigen Lösung auf 65 °C erhitzt. Bei dieser Temperatur wurde unter starkem Rühren eine Lösung aus 8.21 g (1.20 eq, 30.4 mmol) Kaliumperoxodisulfat in 10 ml Wasser innerhalb einer Stunde zugetropft und für weitere zehn Minuten gerührt. Die Reaktionsmischung wurde in einem Eisbad gekühlt und dreimal mit je 50 ml Diethylether extrahiert. Zweimaliges Waschen der organischen Phase mit 10 %iger Natriumhydrogencarbonat-Lösung (je 70 ml), dreimal mit Wasser (je 50 ml), Trocknen mit Magnesiumsulfat und Einengen unter vermindertem Druck lieferte nach säulenchromatographischer Aufreinigung (*c*-Hexan/Ethylacetat 3:1) 3.07 g (15.3 mmol, 61 %) des gewünschten Produktes **14** als hellgelbes Öl.

14 C₁₃H₁₂O₂, M = 200.23 g/mol

Ausbeute 3.07 g (15.3 mmol, 61 %), Lit.: 50 %^[30]



DC R_f = 0.76 (*c*-Hexan/Ethylacetat 3:1)

14

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.17 (s; 3H, CH₃), 1.19 (s; 3H, CH₃), 3.23 (sep; *J* = 6.9 Hz, 1H, CH), 6.75 (s; 1H; H-C3), 7.64-7.75 (m; 2H, H-Caryl), 7.98-8.12 (m; 2H, H-Caryl).

Die Zuordnung erfolgte mittels ein- und zweidimensionaler NMR-Spektroskopie.

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 21.6 (q; 2x CH₃), 27.1 (d; CH), 125.9 (d; Caryl), 126.7 (d; Caryl), 131.9 (s; Caryl), 132.5 (s; Caryl), 132.6 (d; C3), 133.6 (d; 2x Caryl), 157.3 (s; C2), 184.7 (s; C1, C4).

Die Zuordnung erfolgte mittels ein- und zweidimensionaler NMR-Spektroskopie.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3312 [w], 3069 [w], 2961 [s], 2928 [m], 2871 [m], 1653 [s; ν (C=O)], 1613 [s; ν (C=O)], 1592 [s], 1461 [s], 1373 [s], 1327 [s], 1299 [s], 1250 [s], 1230 [s], 1158 [m], 1128 [s], 1105 [s], 1068 [s], 1025 [s], 961 [m], 932 [s], 906 [s], 841 [m], 777 [s], 755 [s], 717 [s], 668 [s].

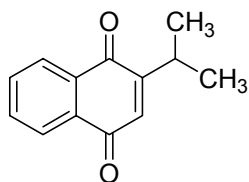
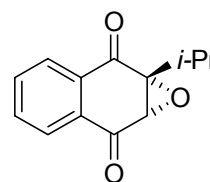
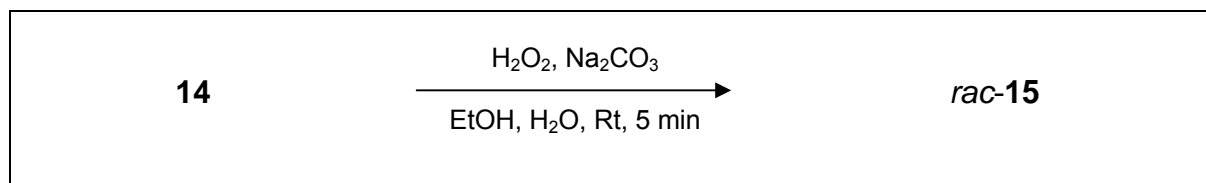
GC $\tau_R = 17.8 \text{ min (14)}$

Säule: CP-Chirasil-Dex CB, Methode: 150 °C (20 min), 10 °C/min, 160 °C (2 min),
 Injektor 180 °C (split Modus), Detektor (FID) 180 °C.

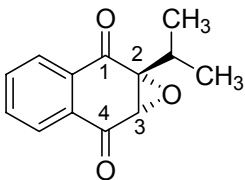
MS (ESI) $m/z = 201.0 [M]^+$

8.5.12 Synthese von 2,3-Epoxy-2-isopropyl-1,4-naphthochinon (*rac*-**15**)^[107]

[V-FRS-347]

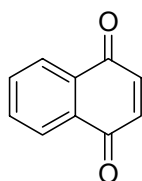
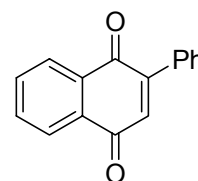
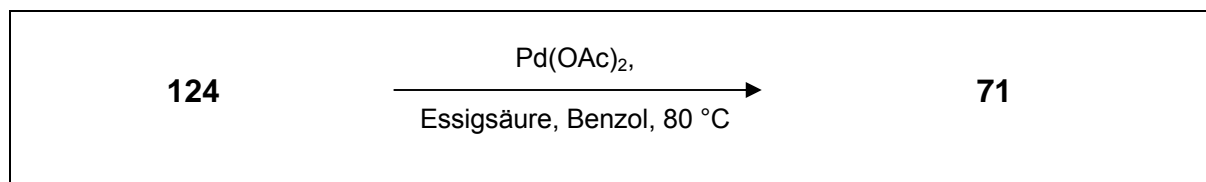
**14****15**

In einem 100 ml Einhalskolben wurde 1.00 g (1.00 eq, 5.00 mmol) 2-Isopropyl-1,4-naphthochinon (**14**) mit einer Mischung aus 5.10 ml Wasserstoffperoxid-Lösung (10.0 eq, 50.0 mmol, 5.67 g, 35 %-ige wässrige Lösung) und 582 mg Natriumcarbonat (1.10 eq, 5.50 mmol) in 10.0 ml Wasser umgesetzt. Nach fünf Minuten wurde die Reaktionsmischung in 50 ml Wasser überführt und zweimal mit je 50 ml Diethylether extrahiert. Die organische Phase wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch aufgereinigt und lieferte das Epoxid *rac*-**15** als gelbes Öl in 95 %-iger Ausbeute (1.03 g, 4.75 mmol).

| | | |
|---------------------------|---|---|
| rac-15 | C ₁₃ H ₁₂ O ₃ , M = 216.23 g/mol |  |
| Ausbeute | 1.03 g (4.75 mmol, 95 %); Lit.: 95 % ^[107] | |
| DC | R _f = 0.72 (c-Hexan/Ethylacetat 3:1) | 15 |
| ¹H-NMR | (300 MHz, CDCl ₃): δ = 1.00 (d; J = 6.9 Hz, 3H, CH ₃), 1.11 (d; J = 6.9 Hz, 3H, CH ₃), 2.76 (sep; J = 6.9 Hz, 1H, CH), 3.84 (s; 1H, H-C3), 7.68-7.76 (m; 2H, H-Caryl), 7.89-7.96 (m; 1H, H-Caryl), 7.96-8.03 (m; 1H, H-Caryl). NMR Daten stimmen mit Literaturwerten überein. ^[107] | |
| ¹³C-NMR | (75 MHz, CDCl ₃): δ = 16.2 (q; CH ₃), 18.8 (q; CH ₃), 25.6 (d; CH), 57.9 (d; C3), 67.0 (s; C2), 126.7 (d; Caryl), 127.5 (d; Caryl), 131.7 (s; Caryl), 132.9 (s; Caryl), 134.3 (d; Caryl), 134.5 (d; Caryl), 191.1 (s; CO), 192.2 (s; CO). Die Zuordnung erfolgte mittels ein- und zweidimensionaler NMR-Spektroskopie. | |
| IR | (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm ⁻¹] = 3372 [w], 3069 [w], 2966 [s], 2876 [m], 1690 [s; ν (C=O)], 1684 [s, ν (C=O)], 1594 [s; ν (C-C)], 1469 [s], 1386 [m], 1367 [m], 1321 [s], 1289 [s], 1251 [s], 1197 [m], 1184 [m], 1145 [s], 1106 [m], 1067 [m], 1044 [m], 1024 [m], 967 [m], 935 [s], 890 [s], 858 [s], 828 [s], 790 [s], 754 [s], 722 [s], 700 [s], 632 [s]. | |
| MS (ESI) | m/z = 216.0 [M] ⁺ | |
| GC | τ_R = 18.9 (<i>ent</i> -15) und 19.3 min (15) Säule: CP-Chirasil-Dex CB, Methode: 150 °C (20 min), 10 °C/min, 160 °C (2 min), Injektor 180 °C (split Modus), Detektor (FID) 180 °C. Die Zuordnung der Enantiomere erfolgte nach Literaturdaten. ^[2] | |

8.5.13 Synthese von 2-Phenyl-1,4-naphthochinon (**71**)^[76]

[V-FRS-345]

**124****71**

In einem 500 ml Einhalskolben wurden unter Argonatmosphäre 633 mg (1.00 eq, 5.00 mmol) Naphthochinon **124** in 120 ml Benzol und 120 ml Essigsäure vorgelegt. Nach Zugabe von 1.12 g (1.00 eq, 5.00 mmol) Palladium(II)acetat wurde die Reaktionsmischung für 14 Stunden bei 80 °C gerührt und anschließend die Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der orange Rückstand wurde säulenchromatographisch (*c*-Hexan/Ethylacetat 3:1) aufgearbeitet. Das Produkt **71** konnte nach Umkristallisation aus *c*-Hexan in 45 %iger Ausbeute (530 mg, 2.26 mmol) als gelber Feststoff erhalten werden.

71 C₁₆H₁₀O₂, M = 234.25 g/mol

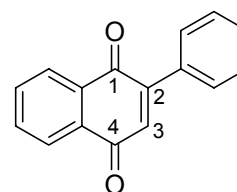
Ausbeute 530 mg (2.26 mmol, 45 %); Lit.: 85 %^[76]

Schmelzpunkt 108 °C; Lit.: 109-110 °C^[108]

DC R_f = 0.61 (*c*-Hexan/Ethylacetat 3:1)

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.05 (s; 1H, H-C3), 7.39-7.50 (m; 3H, H-Caryl), 7.50-7.61 (m; 2H, H-Caryl), 7.69-7.77 (m; 2H, H-Caryl), 8.03-8.10 (m; 1H, H-Caryl), 8.10-8.19 (m; 1H, H-Caryl).

NMR Daten stimmen mit Literaturwerten überein.^[108]

**71**

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 126.0$ (d; Caryl), 127.1 (d; Caryl), 128.5 (d; 2x Caryl), 129.5 (d; 2x Caryl), 130.1 (d; Caryl), 132.1 (s; Caryl), 132.5 (s; Caryl), 133.4 (s; Caryl), 133.8 (d; Caryl), 133.9 (d; Caryl), 135.3 (d; C3), 148.2 (s; C2), 184.4 und 185.2 (s; C1, C4).

NMR Daten stimmen mit Literaturwerten überein.^[108]

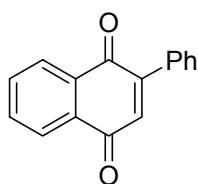
IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3057 [w; $\nu(\text{C-H})$], 1772 [w], 1661 [s; $\nu(\text{C=O})$], 1656 [s; $\nu(\text{C=O})$], 1594 [s], 1570 [s], 1490 [m], 1443 [s], 1347 [s], 1303 [s], 1247 [s], 1207 [s], 1157 [m], 1117 [s], 1081 [m], 1051 [m], 1029 [m], 1018 [s], 1000 [m], 906 [s], 896 [m], 850 [s], 815 [m], 808 [m], 782 [s], 758 [s], 715 [s], 707 [s], 693 [s], 669 [s].

GC-MS $\tau_{\text{R}} = 13.9$ min; $[\text{M}]^+ = 234$

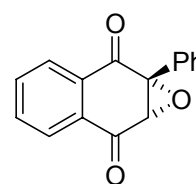
Methode: Quick

8.5.14 Synthese von 2,3-Epoxy-2-phenyl-1,4-naphthochinon (*rac*-126)^[107]

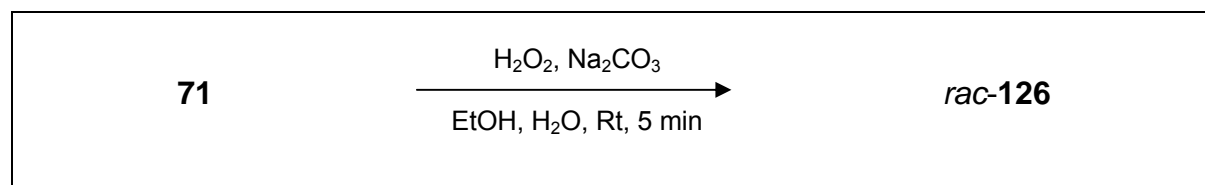
[V-FRS-356]



71



126



In einem 100 ml Einhalskolben wurden 120 mg (1.00 eq, 512 μmol) 2-Phenyl-1,4-naphthochinon (**71**) mit einer Mischung aus 580 mg einer Wasserstoffperoxid-Lösung (10.0 eq, 5.12 mmol, 523 μl , 35 %-igen wässrige Lösung) und 59.7 mg Natriumcarbonat (1.10 eq, 564 μmol) in 1.00 ml Wasser umgesetzt. Nach fünf Minuten wurde die Reaktionsmischung in 20 ml Wasser überführt und zweimal mit je 20 ml

Diethylether extrahiert. Die organische Phase wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch (*c*-Hexan/Diethylether 9:1) aufgereinigt und lieferte das Epoxid *rac*-**126** als gelbes Öl in 90 %iger Ausbeute (115 mg, 461 μmol).

rac-**126** C₁₆H₁₀O₃, M = 250.25 g/mol.

Ausbeute 115 mg (461 μmol, 90 %); Lit.: 92 %^[30]

Schmelzpunkt 61 °C; Lit.: 62-63 °C^[30]

DC R_f = 0.29 (*c*-Hexan/Diethylether 9:1)

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 3.95 (s; 1H, H-C3), 7.39-7.51 (m; 5H, H-Caryl), 7.73-7.82 (m; 2H, H-Caryl), 7.96-8.04 (m; 1H, H-Caryl), 8.05-8.12 (m; 1H, H-Caryl).

NMR Daten stimmen mit Literaturwerten überein.^[2]

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 63.0 (d; C3), 64.6 (s; C2), 126.9 (d; Caryl), 127.6 (d; 2x Caryl), 127.9 (d; Caryl), 128.5 (d; 2x Caryl), 129.4 (d; Caryl), 130.8 (s; Caryl), 131.9 (s; Caryl), 132.5 (s; Caryl), 134.6 (d; Caryl), 134.7 (d; Caryl), 190.2 (s; C=O), 191.0 (s; C=O).

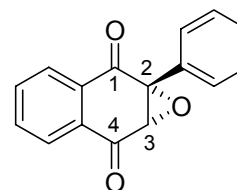
NMR Daten stimmen mit Literaturwerten überein.^[2]

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3162 [w], 1692 [s; ν(C=O)], 1592 [s], 1497 [w], 1447 [m], 1390 [m], 1327 [s], 1295 [s; ν(C-O)], 1264 [s; ν(C-O)], 1197 [s], 1160 [m], 1120 [m], 1074 [m], 1029 [m], 1010 [m], 970 [w], 898 [m], 872 [m], 836 [m], 804 [m], 791 [m], 749 [s], 716 [s], 693 [s].

HPLC τ_R = 11.5 (*ent*-**126**) und 18.3 min (**126**)

Säule: Chiralcel AD, *n*-Hexan/*i*-Propanol 95:5, Fluss: 1.0 ml/min.

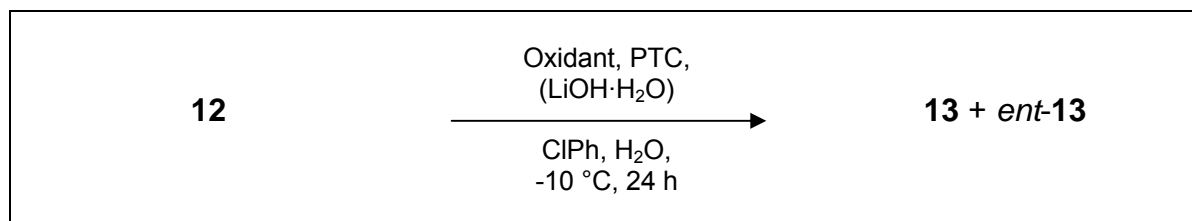
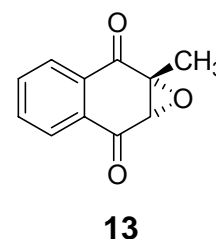
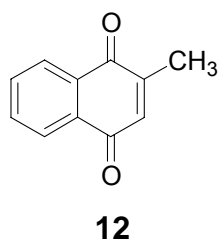
Die Zuordnung der Enantiomere erfolgte nach Literaturdaten.^[2]



126

8.6 Vorschriften für die Katalysen

8.6.1 Allgemeine Vorschrift zur Phasentransfer-vermittelten asymmetrischen Epoxidierung von 2-Methyl-1,4-naphthochinon (Vitamin-K₃ **12**)



A Herstellung der Substrat-Maßlösung

Zur Anfertigung einer 0.15 M Substrat-Lösung wurden 258 mg (1.50 mmol) Vitamin-K₃ (**12**) und 238 µl (1.50 mmol) Diphenylether (**157**) (interner Standard) mit Chlorbenzol zu 10.0 ml aufgefüllt.

B Herstellung der Oxidationsmittel-Maßlösung

Angegebene Mengen des Peroxids, d.h. 340 mg (306 µl, 3.00 mmol) einer Wasserstoffperoxid-Lösung (35 %-ig in Wasser) oder 309 mg (330 µl, 2.40 mmol) einer *t*-Butylhydroperoxid-Lösung (70 %-ig in Wasser) wurden zu 126 mg (3.00 mmol) Lithiumhydroxid-Monohydrat gegeben und mit Wasser auf 10.0 ml aufgefüllt. Im Falle von Natriumhypochlorit als Oxidationsmittel wurde eine kommerziell erhältliche Hypochlorit-Lösung (14 %-ig in Wasser) verwendet und unverdünnt eingesetzt; bei Gebrauch von Natriumhypobromit wurde die hergestellte Lösung pur verwendet (0, Seite 194).

C Durchführung der Katalysen

Die Reaktionen wurden in einem temperierbaren 10 ml Rundkolben durchgeführt. Von der Substrat-Maßlösung wurden 1.50 ml vorgelegt und auf -10 °C gekühlt. Zu

den in der Maßlösung enthaltenen 39.7 mg (1.00 eq, 225 μmol) Vitamin-K₃ (**12**) und den 38.3 mg (35.7 μl , 1.00 eq, 225 μmol) Diphenylether (**157**) wurde die jeweilige Menge des PTCs (1.00 bis 10.0 mol-%) gegeben. Gestartet wurden die Katalysen durch Zugabe von 1.50 ml der entsprechenden Oxidationsmittel-Maßlösung – (2.00 eq, 450 μmol) Wasserstoffperoxid mit (2.00 eq, 450 μmol) Lithiumhydroxid-Monohydrat, (1.60 eq, 360 μmol) *t*-Butylhydroperoxid-Lösung mit (2.00 eq, 450 μmol) Lithiumhydroxid-Monohydrat, (15.7 eq, 3.53 mmol) Natriumhypochlorit-Lösung oder (11.0 eq, 2.46 mmol) Natriumhypobromit-Lösung. Nach den angegebenen Zeitintervallen wurden 150 μl der organischen Phase entnommen und die Reaktion durch die Zugabe von 20 mg Natriumdithionit in 1.00 ml Wasser gestoppt. Die mit 1.00 ml Ethylacetat verdünnte organische Phase wurde über Aluminiumoxid filtriert und das Filtrat gaschromatographisch an chiraler stationärer Phase untersucht.

Die Retentionszeiten (τ_R) der detektierten Substanzen unter Angabe von Säule und Temperaturprogramm sind in Tabelle 28 zusammengefasst.

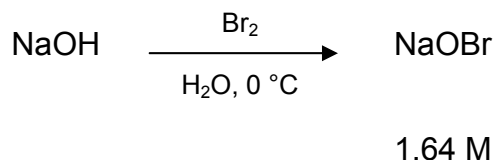
Tabelle 28 Retentionszeiten von Vitamin-K₃ (**12**), den Epoxiden **13** und *ent*-**13** sowie dem internen Standard **157**

| Eintrag | Substanz | τ_R [min] ^{a)} |
|---------|---|------------------------------|
| 1 | Vitamin-K ₃ (12) | 15.9 |
| 2 | (2 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-2,3-Epoxy-2-methyl-1,4-naphthochinon (<i>ent</i> - 13) | 17.0 ^{b)} |
| 3 | (2 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-2,3-Epoxy-2-methyl-1,4-naphthochinon (13) | 18.2 ^{b)} |
| 4 | Diphenylether (157) | 6.80 |

a) CP-Chirasil-Dex CB, Methode: 145 °C (20 min), 10 °C/min, 160 °C (3 min), Injektor 180 °C (split Modus), Detektor (FID) 180 °C, b) Die Zuordnung der Enantiomere erfolgte nach Literatur.^[35,75,106]

8.6.1.1 Herstellung der Natriumhypobromit-Lösung

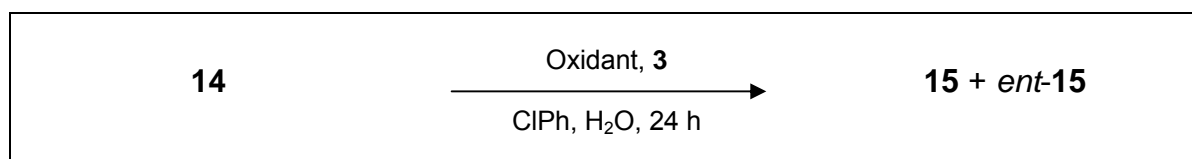
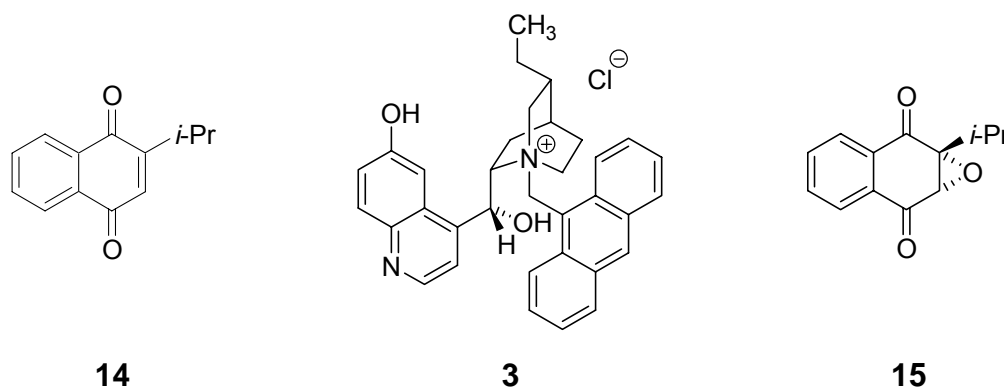
[III-FRS-172]



23.6 g (2.00 eq, 589 mmol) Natriumhydroxid wurden in 220 ml Wasser gelöst und auf 0 °C abgekühlt. Über einen Zeitraum von 30 Minuten wurden 15.1 ml (1.00 eq,

294 mmol, 46.9 g) elementares Brom zugetropft und die entstandene Natriumhypobromit-Lösung bei -20 °C aufbewahrt.

8.6.2 Allgemeine Vorschrift zur Phasentransfer-vermittelten asymmetrischen Epoxidierung von 2-Isopropyl-1,4-naphthochinon (**14**) mit Natriumhypochlorit und *t*-Butylhydroperoxid als Oxidationsmittel



A Herstellung der Substrat-Maßlösung

300 mg (1.50 mmol) 2-Isopropyl-1,4-naphthochinon (**14**) und 238 µl (1.50 mmol) Diphenylether (**157**) (interner Standard) wurden mit Chlorbenzol zu 10.0 ml aufgefüllt.

B Herstellung der Oxidationsmittel-Maßlösung

Angegebene Mengen des Peroxids, d.h. 309 mg (330 µl, 2.40 mmol) einer *t*-Butylhydroperoxid-Lösung (70 %-ig in Wasser) wurden zu 126 mg (3.00 mmol) Lithiumhydroxid-Monohydrat gegeben und mit Wasser auf 10.0 ml aufgefüllt. Im Falle von Natriumhypochlorit als Oxidationsmittel wurde eine kommerziell erhältliche Hypochlorit-Lösung (14 %-ig in Wasser) verwendet und unverdünnt eingesetzt.

C Durchführung der Katalysen

Die Reaktionen wurden in temperierbaren 10 ml Rundkolben bei der angegebenen Temperatur durchgeführt. Von der Substrat-Maßlösung wurden 1.50 ml vorgelegt und auf die angegebene Temperatur gekühlt. Zu den 45.1 mg (1.00 eq, 225 µmol) an

2-Isopropyl-1,4-naphthochinon (**14**) und den 38.3 mg (35.7 μ l, 1.00 eq, 225 μ mol) an Diphenylether (**157**) wurden 12.1 mg an PTC **3** (22.5 μ mol, 10.0 mol-%) gegeben. Gestartet wurde die Katalyse durch Zugabe von 1.50 ml (15.7 eq, 3.53 mmol) Natriumhypochlorit-Lösung oder durch 1.50 ml der Maßlösung, die (1.60 eq, 360 μ mol) *t*-Butylhydroperoxid-Lösung und (2.00 eq, 450 μ mol) Lithiumhydroxid-Monohydrat enthält. Nach den angegebenen Zeitintervallen wurden 150 μ l der organischen Phase entnommen und die Reaktion durch die Zugabe von 20 mg Natriumdithionit in 1.00 ml Wasser gestoppt. Die mit 1.00 ml Ethylacetat verdünnte organische Phase wurde über Aluminiumoxid filtriert und das Filtrat gaschromatographisch an chiraler stationärer Phase untersucht.

Die Retentionszeiten (τ_R) der detektierten Substanzen unter Angabe der Analytikmethode und –bedingungen sind in Tabelle 29 zusammengefasst.

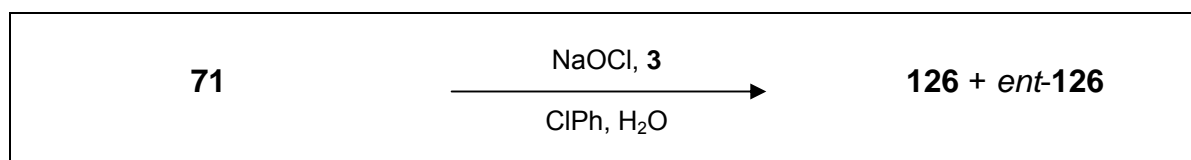
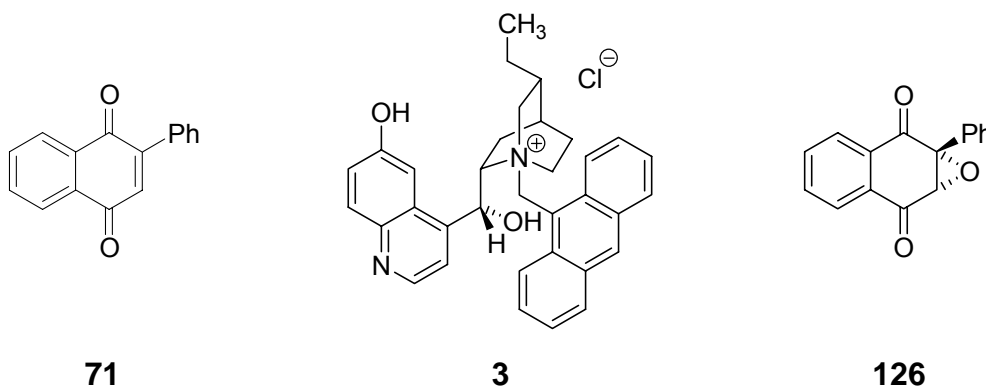
Tabelle 29 Retentionszeiten von 2-Isopropyl-1,4-naphthochinon (**14**), den Epoxiden **15** und *ent*-**15** sowie dem internen Standard **157**

| Eintrag | Substanz | τ_R [min] |
|---------|--|--------------------|
| 1 | 2-Isopropyl-1,4-naphthochinon (14) | 17.8 ^{a)} |
| 2 | (2 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-2,3-Epoxy-2-isopropyl-1,4-naphthochinon (<i>ent</i> - 15) | 18.9 ^{a)} |
| 3 | (2 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-2,3-Epoxy-2-isopropyl-1,4-naphthochinon (15) | 19.3 ^{a)} |
| 4 | Diphenylether (157) | 6.46 ^{a)} |

a) Säule: CP-Chirasil-Dex CB, Methode: 150 °C (20 min), 10 °C/min, 160 °C (2 min), Injektor 180 °C (split Modus), Detektor (FID) 180 °C.

Die Zuordnung der Enantiomere erfolgte nach Literatur.^[2]

8.6.3 Allgemeine Vorschrift zur Phasentransfer-vermittelten asymmetrischen Epoxidierung von 2-Phenyl-1,4-naphthochinon (**71**) mit Natriumhypochlorit als Oxidationsmittel



A Herstellung der Substrat-Maßlösung

352 mg (1.50 mmol) 2-Phenyl-1,4-naphthochinon (**71**) wurden mit Chlorbenzol zu 10.0 ml aufgefüllt.

B Herstellung der Oxidationsmittel-Maßlösung

Natriumhypochlorit wurde als kommerziell erhältliche Hypochlorit-Lösung (14 %-ig in Wasser) unverdünnt eingesetzt.

C Durchführung der Katalysen

Die Reaktionen wurden in temperierbaren 10 ml Rundkolben bei der angegebenen Temperatur durchgeführt. Von der Substrat-Maßlösung wurden 1.50 ml vorgelegt und auf die entsprechende Temperatur gekühlt. Zu den 52.7 mg (1.00 eq, 225 μmol) an 2-Phenyl-1,4-naphthochinon (**71**) wurden 12.1 mg an PTC **3** (10.0 mol-%, 22.5 μmol) gegeben. Die Katalyse wurde durch Zugabe von 1.50 ml (15.7 eq, 3.53 mmol) Natriumhypochlorit-Lösung gestartet. Nach vollständigem Umsatz (Reaktionskontrolle per DC) wurden die Phasen getrennt und die organische Phase zweimal mit Wasser extrahiert (je 5.00 ml). Trocknen der organischen Phase über Magnesiumsulfat und Entfernen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck lieferte die Epoxide **126** und *ent*-**126**, deren Enantiomerenüberschuss mittels HPLC an chiraler stationärer Phase untersucht wurden.

Die Retentionszeiten (τ_R) der detektierten Substanzen unter Angabe der Analytikmethode und -bedingungen sind in Tabelle 30 zusammengefasst.

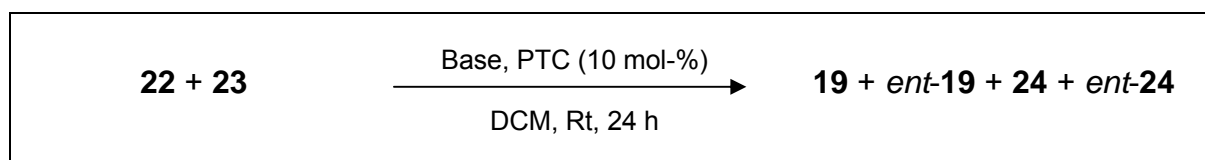
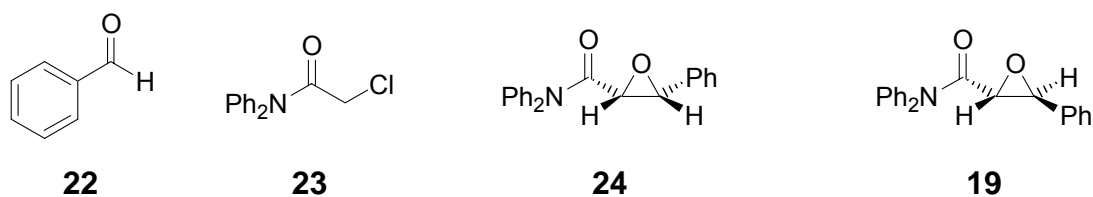
Tabelle 30 Retentionszeiten von 2-Phenyl-1,4-naphthochinon (**71**) sowie den Epoxiden **126** und *ent*-**126**

| Eintrag | Substanz | τ_R [min] ^{a)} |
|---------|--|------------------------------|
| 1 | 2-Phenyl-1,4-naphthochinon (71) | 10.5 |
| 2 | (2 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-2,3-Epoxy-2-phenyl-1,4-naphthochinon (<i>ent</i> - 126) | 11.5 |
| 3 | (2 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-2,3-Epoxy-2-phenyl-1,4-naphthochinon (126) | 18.3 |

a) HPLC-Säule: Chiralpak AD, *n*-Hexan/*i*-Propanol 95:5, Fluss: 1.0 ml/min.

Die Zuordnung der Enantiomere erfolgte nach Literatur.^[2]

8.6.4 Allgemeine Vorschrift zur asymmetrischen, Phasentransfer-katalysierten *Darzens*-Reaktion unter einphasigen Reaktionsbedingungen^[57]



A Herstellung der Substrat-Maßlösung

102 μ l (106 mg, 1.00 mmol) Benzaldehyd (**22**) und 295 mg (1.20 mmol) des Amids **23** wurden mit Dichlormethan zu 10.0 ml aufgefüllt.

B Durchführung der Katalyse

1.00 ml der Substrat-Maßlösung, die 10.2 μ l (1.00 eq, 100 μ mol, 10.6 mg) Benzaldehyd (**22**) und 29.5 mg (1.20 eq, 120 μ mol) des Amids **23** enthält, wurden in einem 5.00 ml Rollrandgläschen vorgelegt und der PTC (10 mol-%) zugegeben. Zum Start der Reaktion wurden 240 μ mol Base (13.9 mg, 2.40 eq, Kaliumhydroxid oder 78.2 mg, 2.40 eq, Cäsiumcarbonat) zugefügt. Die Reaktionsmischung wurde für 24 Stunden kräftig gerührt. 200 μ l der organischen Phasen wurden abgenommen,

filtriert und mittels HPLC an chiraler, stationärer Phase analysiert. Die Bestimmung von Ausbeute und Enantiomerenüberschüssen erfolgte über Peakflächenvergleich.

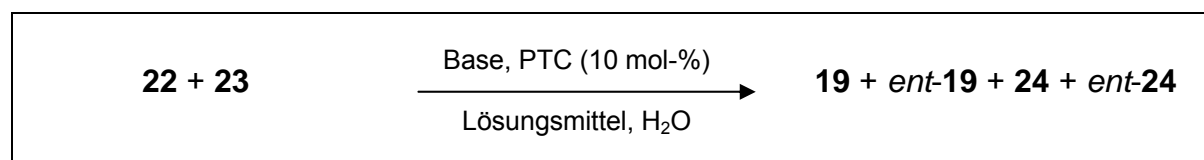
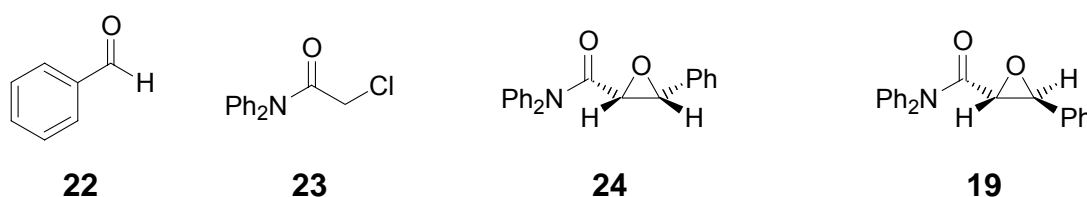
Die Retentionszeiten (τ_R) der detektierten Substanzen unter Angabe der Analytikmethode und -bedingungen sind in Tabelle 31 zusammengefasst.

Tabelle 31 Retentionszeiten der *Darzens*-Substrate: Benzaldehyd (**22**), Chloroacetamid **23** und der Epoxide **24**, *ent*-**24**, **19** und *ent*-**19**

| Eintrag | Substrat | τ_R [min] ^{a)} |
|---------|--|------------------------------|
| 1 | Benzaldehyd (22) | 4.91 |
| 2 | <i>N,N</i> -Diphenylchloroacetamid (23) | 15.0 |
| 3 | <i>cis</i> -2,3-Epoxy-zimtsäure- <i>N,N</i> -diphenylamid (24) | 20.0 ^{b)} |
| 4 | <i>cis</i> -2,3-Epoxy-zimtsäure- <i>N,N</i> -diphenylamid (<i>ent</i> - 24) | 24.2 ^{b)} |
| 5 | <i>trans</i> -2,3-Epoxy-zimtsäure- <i>N,N</i> -diphenylamid (19) | 40.0 ^{b)} |
| 6 | <i>trans</i> -2,3-Epoxy-zimtsäure- <i>N,N</i> -diphenylamid (<i>ent</i> - 19) | 53.0 ^{b)} |

a) HPLC: Chiralpak AD, *n*-Hexan/*i*-Propanol 4:1, Fluss: 1.0 ml/min, Druck: 25 bar; b) Die Zuordnung der Enantiomere erfolgte willkürlich.

8.6.5 Allgemeine Vorschrift zur asymmetrischen, Phasentransfer-katalysierten *Darzens*-Reaktion unter zweiphasigen Reaktionsbedingungen



A Herstellung der Substrat-Maßlösung

102 μl (106 mg, 1.00 mmol) Benzaldehyd (**22**) und 295 mg (1.20 mmol) des Amids **23** wurden mit dem angegebenen Lösungsmittel zu 10.0 ml aufgefüllt.

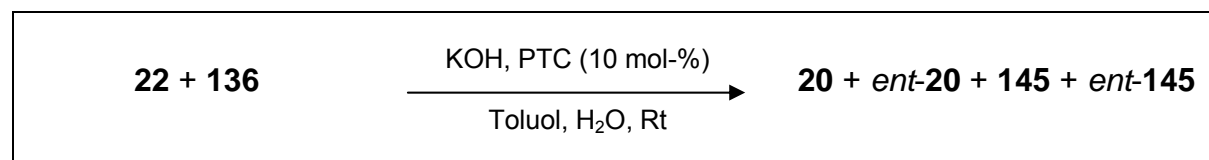
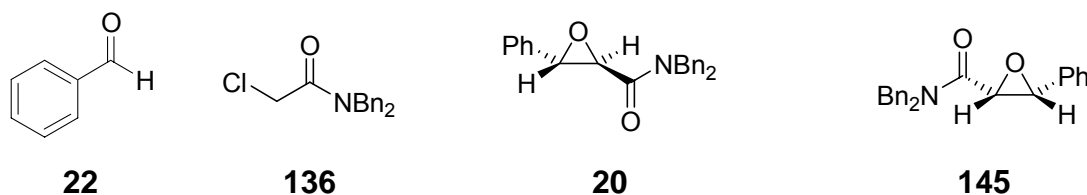
B Herstellung der Basen-Maßlösung

2.40 mmol der Base (139 mg Kaliumhydroxid, 782 mg Cäsiumcarbonat) wurden in 10.0 ml Wasser gelöst.

C Durchführung der Katalyse

1.00 ml der Substrat-Maßlösung, die 10.2 μl (1.00 eq, 100 μmol , 10.6 mg) Benzaldehyd (**22**) und 29.5 mg (1.20 eq, 120 μmol) des Amids **23** enthält, wurden in einem 5.00 ml Rollrandgläschen vorgelegt und der PTC (10.0 mol-%) zugegeben. Zum Start der Reaktion wurden 1.00 ml der Basen-Maßlösung (13.9 mg, 2.40 eq, 240 μmol Kaliumhydroxid oder 78.2 mg bzw. 2.40 eq, 240 μmol Cäsiumcarbonat) zugefügt. Die Reaktionsmischung wurde solange kräftig gerührt, bis der Benzaldehyd (**22**) vollständig umgesetzt war (Reaktionskontrolle per DC). 200 μl der organischen Phase wurden abgenommen und mittels HPLC an chiraler, stationärer Phase analysiert. Die Bestimmung von Ausbeute und Enantiomerenüberschüssen erfolgte über Peakflächenvergleich.

8.6.6 Allgemeine Vorschrift zur asymmetrischen, Phasentransfer-katalysierten *Darzens*-Reaktion unter zweiphasigen Reaktionsbedingungen



A Herstellung der Substrat-Maßlösung

102 μl (106 mg, 1.00 mmol) Benzaldehyd (**22**) und 329 mg (1.20 mmol) des Amids **136** wurden mit dem angegebenen Lösungsmittel zu 10.0 ml aufgefüllt.

B Herstellung der Basen-Maßlösung

2.40 mmol Kaliumhydroxid (139 mg) wurden in 10.0 ml Wasser gelöst.

C Durchführung der Katalyse

1.00 ml der Substrat-Maßlösung, die 10.2 μl (1.00 eq, 100 μmol , 10.6 mg) Benzaldehyd (**22**) und 32.9 mg (1.20 eq, 120 μmol) des Amids **136** enthält, wurden in einem 5.00 ml Rollrandgläschen vorgelegt und der PTC (10.0 mol-%) zugegeben. Zum Start der Reaktion wurden 1.00 ml der Kaliumhydroxid-Maßlösung (13.9 mg, 2.40 eq, 240 μmol) zugefügt. Die Reaktionsmischung wurde solange kräftig gerührt, bis der Benzaldehyd (**22**) vollständig umgesetzt war (Reaktionskontrolle per DC). 200 μl der organischen Phase wurden abgenommen und mittels HPLC an chiraler, stationärer Phase analysiert. Die Bestimmung von Ausbeute und Enantiomerenüberschüssen erfolgte über Peakflächenvergleich.

Die Retentionszeiten (τ_R) der detektierten Substanzen unter Angabe der Analytikmethode und -bedingungen sind in Tabelle 32 zusammengefasst.

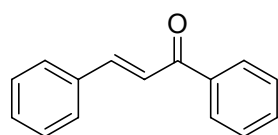
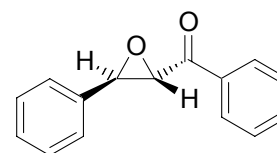
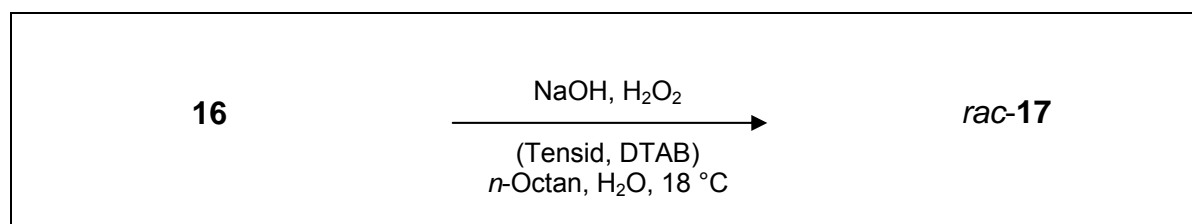
Tabelle 32 Retentionszeiten von Benzaldehyd (**22**), 2-Chloro-*N,N*-dibenzylacetamid (**15**), *trans*-2,3-Epoxyzimtsäuredibenzylamid (**20**) und (*ent*-**20**) und von *cis*-2,3-Epoxyzimtsäuredibenzylamid (**145**) und (*ent*-**145**)

| Eintrag | Substanz | τ_R [min] |
|---------|--|--------------------|
| 1 | Benzaldehyd (22) | 4.7 ^{a)} |
| 2 | 2-Chloro- <i>N,N</i> -dibenzylacetamid (15) | 11.0 ^{a)} |
| 3 | (2 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)- <i>cis</i> -2,3-Epoxyzimtsäuredibenzylamid (145) | 25.1 ^{a)} |
| 4 | (2 <i>S</i> ,3 <i>S</i>)- <i>cis</i> -2,3-Epoxyzimtsäuredibenzylamid (<i>ent</i> - 145) | 31.1 ^{a)} |
| 5 | (2 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)- <i>trans</i> -2,3-Epoxyzimtsäuredibenzylamid (20) | 35.0 ^{a)} |
| 6 | (2 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)- <i>trans</i> -2,3-Epoxyzimtsäuredibenzylamid (<i>ent</i> - 20) | 44.0 ^{a)} |

Säule: Chiralpak AD, *n*-Hexan/*i*-Propanol 9:1, Fluss: 1.0 ml/min; Die Zuordnung der Enantiomere erfolgte willkürlich.

8.7 Vorschriften für Epoxidierungen in der Mikroemulsion

8.7.1 Epoxidierung von *trans*-Chalkon (**16**)

**16****17**

A Herstellung der Substrat-Maßlösung

Die 0.15 M Maßlösung wurde durch Lösen von 261 mg (1.25 mmol) *trans*-Chalkon (**16**) in 8.34 ml *n*-Octan hergestellt.

B Herstellung der wässrigen Maßlösungen (Base und Oxidans)

Natriumhydroxid-Lösung (0.60 M): 240 mg (6.00 mmol) Natriumhydroxid in 10.0 ml Wasser; Natriumhydroxid-Lösung (0.90 M): 360 mg (9.00 mmol) Natriumhydroxid in 10.0 ml Wasser; Wasserstoffperoxid-Lösung (0.60 M): 526 μl (584 mg, 6.00 mmol) Wasserstoffperoxid (35 %ige Lösung) in 10.0 ml Wasser; Wasserstoffperoxid-Lösung (9.00 M): 7.88 ml (8.75 g, 90.0 mmol) Wasserstoffperoxid (35 %ige Lösung) in 10.0 ml Wasser.

C Durchführung der Reaktion (exemplarisch)

Zu 1.45 ml der Substrat-Maßlösung (0.15 M), die 45.2 mg (1.00 eq, 217 μmol) *trans*-Chalkon (**16**) enthält, wurden 723 μl (2.00 eq, 434 μmol) der NaOH-Stammlösung (0.60 M) und 723 μl (2.00 eq, 434 μmol) der Wasserstoffperoxid-Stammlösung (0.60 M) zugegeben ($\phi = 0.5$, $\alpha = 0.412$). Zum Start der Reaktion bei 18 $^\circ\text{C}$ wurden 231 mg des Tensids *n*-Octyl- β -D-glucopyranosid (**94**, $m_{\text{C}_8\text{G}_1} / \sum m = 0.155$) und 8.95 mg des Cotensids 1-Octanol ($m_{1\text{-Octanol}} / \sum m = 0.06$) und in einigen Fällen 10.0 mol-%

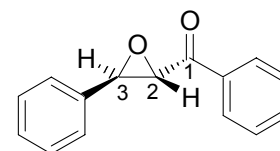
DTAB **127** (21.7 μmol , 6.08 mg) zugegeben. Die Reaktionslösung wurde kräftig gerührt, bis *trans*-Chalkon (**16**) verbraucht war (Reaktionskontrolle per DC).

Zur Analyse wurden 500 μl Probenlösung aus der Mikroemulsion entnommen und jeweils 10.0 ml Wasser und Ethylacetat zugegeben. Die organische Phase wurde per HPLC untersucht.

Zur Isolierung des Produktes wurde die Lösungsmittel der Mikroemulsion unter verminderten Druck entfernt und die Rohmischung säulenchromatographisch aufgearbeitet (*c*-Hexan/Diethylether 9:1). Das 2,3-Epoxy-1,3-diphenylpropanon *rac*-**17** konnte in 99 %iger Ausbeute (48.2 mg, 215 μmol) als farbloser Feststoff isoliert werden.

rac-**17** $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{O}_2$, $M = 224.25 \text{ g/mol}$

Ausbeute 48.2 mg (215 μmol , 99 %)



Schmelzpunkt 88 $^{\circ}\text{C}$; Lit.: 90 $^{\circ}\text{C}$ ^[8]

17

DC $R_f = 0.42$ (*c*-Hexan/Diethylether 9:1)

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 4.06$ (d; $J = 1.9 \text{ Hz}$, 1H, H-C3), 4.29 (d; $J = 1.9 \text{ Hz}$, 1H, H-C2), 7.31-7.47 (m; 5H, H-Caryl), 7.43-7.52 (m; 2H, H-Caryl), 7.56-7.65 (m; 1H, H-Caryl), 7.97-8.03 (m; 2H, H-Caryl).

NMR Daten stimmen mit Literaturwerten überein.^[51]

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 59.4$ (d; C3), 61.0 (d; C2), 125.8 (d; 2x Caryl), 128.3 (d; 2x Caryl), 128.7 (d; 2x Caryl), 128.8 (d; 2x Caryl), 129.0 (d; Caryl), 140.0 (d; Caryl), 135.4 (s; 2x Caryl), 193.0 (s; C1).

NMR Daten stimmen mit Literaturwerten überein.^[51]

IR (ATR): ν [cm^{-1}] = 3063 [w], 2922 [w], 1726 [w], 1686 [s]; $\nu(\text{C}=\text{O})$, 1596 [m], 1579 [m], 1448 [s], 1406 [m], 1345 [m], 1291 [m], 1227 [s]; $\nu(\text{C}-\text{O})$, 1177 [m], 1158 [w], 1073 [m], 1028 [m], 1006 [m], 981 [m], 831 [m], 804 [m], 770 [m], 747 [s], 691 [s], 664 [s].

HPLC $\tau_{\text{R}} = 15.5$ (**17**) und 17.4 min (*ent*-**17**)
 Säule: (S,S)-Whelk, *n*-Hexan/*i*-Propanol 4:1, Fluss: 0.75 ml/min
 Die Zuordnung der Enantiomere erfolgte nach Literaturdaten.^[2]

Die Retentionszeiten (τ_{R}) der detektierten Substanzen unter Angabe der Analytikmethode und -bedingungen sind in Tabelle 33 zusammengefasst.

Tabelle 33 Retentionszeiten von *trans*-Chalkon (**16**) sowie den Epoxiden **17** und *ent*-**17**

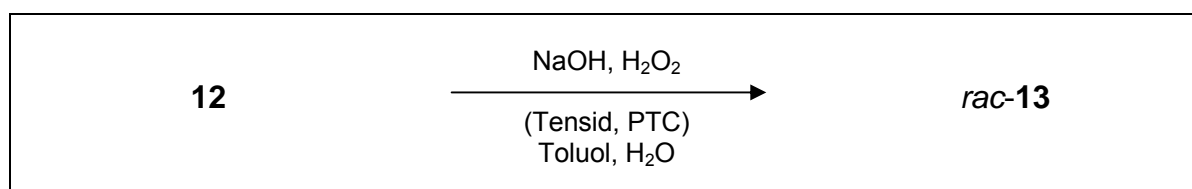
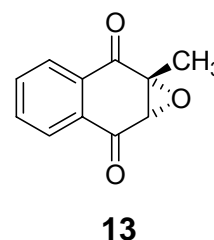
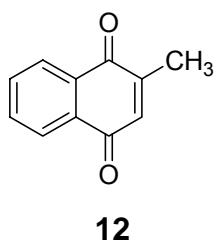
| Eintrag | Substanz | τ_{R} [min] |
|---------|--|-------------------------|
| 1 | <i>trans</i> -Chalkon (16) | 9.7 ^{a)} |
| 2 | <i>trans</i> -(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-Epoxy-1,3-diphenyl-1-on (17) | 15.4 ⁾ |
| 3 | <i>trans</i> -(2 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-Epoxy-1,3-diphenyl-1-on (<i>ent</i> - 17) | 17.3 ^{a)} |

a) Säule: (S,S)-Whelk-01, *n*-Hexan/*i*-Propanol 9/1, Fluss: 1.0 ml/min

Die Zuordnung erfolgte nach Literatur^[79]

Bei der Epoxidierung von *trans*-Chalkon (**16**) wurden die Tenside C₁₀E₄/C₁₀E₅ und das chirale Zuckertensid C₈G₁ in Kombination mit dem Cotensid 1-Octanol eingesetzt. Bei Verwendung der Tensidmischung C₁₀E₄/C₁₀E₅ wurde auf $\gamma = 0.155$ eingestellt mit $\delta(\text{C}_{10}\text{E}_5) = 0.239$ (9.3, Seite 214).

8.7.2 Epoxidierung von Vitamin-K₃ (**12**)



A Herstellung der Substrat-Maßlösung

Die 0.15 M Maßlösung wurde durch Lösen von 215 mg (1.25 mmol) Vitamin-K₃ (**12**) in 8.34 ml Toluol hergestellt.

B Herstellung der wässrigen Maßlösungen (Base und Oxidant)

Natriumhydroxid-Lösung (0.73 M): 290 mg (725 mmol) Natriumhydroxid in 10.0 ml Wasser; Natriumhydroxid-Lösung (0.12 M): 48.0 mg (1.20 mmol) Natriumhydroxid in 10.0 ml Wasser; Natriumhydroxid-Lösung (0.06 M): 24.0 mg (600 μ mol) Natriumhydroxid in 10.0 ml Wasser; Natriumhydroxid-Lösung (12.0 mM): 9.60 mg (240 μ mol) Natriumhydroxid in 10.0 ml Wasser; Wasserstoffperoxid-Lösung (0.72 M): 630 μ l (700 mg, 7.20 mmol) Wasserstoffperoxid (35 %-ige Lösung) in 10.0 ml Wasser; Wasserstoffperoxid-Lösung (7.25 M): 6.35 ml (7.04 g, 7.25 mmol) Wasserstoffperoxid (35 %-ige Lösung) in 10.0 ml Wasser.

C Durchführung der Reaktion (exemplarisch)

Bei 14.0 °C wurden zu 1.90 ml der Substrat-Maßlösung (0.15 M), die 49.1 mg (1.00 eq, 285 μ mol) Vitamin-K₃ (**12**) enthält, 1.18 ml (30.0 eq, 8.55 mmol) der Wasserstoffperoxid-Stammlösung (7.25 M) und 1.18 ml (3.00 eq, 855 μ mol) der NaOH-Stammlösung (0.73 M) zugegeben ($\alpha = 0.412$). Zum Start der Reaktion wurden 711 mg des Tensids C₁₀E₈ **93** ($\gamma = 0.13$) und bei Bedarf 10 mol-% PTC (28.5 μ mol) zugegeben. Die Reaktionslösung wurde kräftig gerührt, bis das Vitamin-K₃ (**12**) verbraucht war (Reaktionskontrolle per DC).

Zur Analyse wurden 500 μl Probenlösung aus der Mikroemulsion entnommen und jeweils 10.0 ml Wasser und Ethylacetat zugegeben. Die organische Phase wurde gaschromatographisch untersucht.

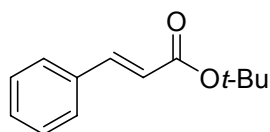
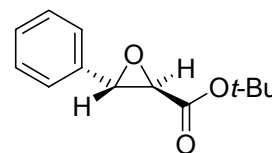
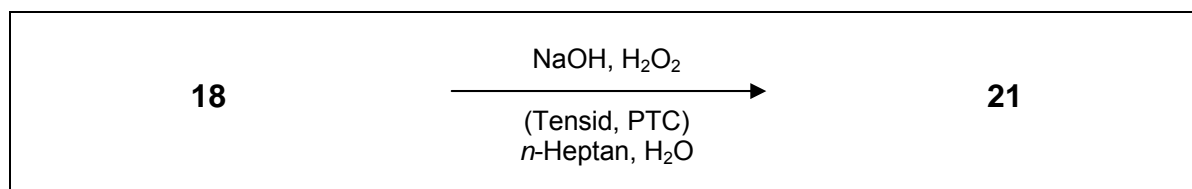
Zur Isolierung des Produktes *rac*-**13** wurde nach Zugabe von jeweils 200 ml Wasser und Ethylacetat die wässrige Phase noch einmal mit 50.0 ml Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phase wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und säulenchromatographisch aufgearbeitet (*c*-Hexan/Diethylether 9:1). Das Epoxid *rac*-**13** konnte in 93 %iger Ausbeute als farbloser Feststoff isoliert werden.

Bei Verwendung von substöchiometrischen Mengen an Natriumhydroxid wurde die Reaktionskontrolle durch UV-Vis Messungen durchgeführt. Bei der angegebenen Temperatur (22.7-24.0 °C) wurden zu 1.90 ml der Substrat-Maßlösung (0.15 M), die 49.1 mg (1.00 eq, 285 μmol) Vitamin-K₃ (**12**) enthält, 1.18 ml einer 0.12 M Natriumhydroxid-Lösung (0.50 eq, 143 μmol) oder 1.18 ml einer 0.06 M Natriumhydroxid-Lösung (0.25 eq, 71.3 μmol) oder 1.18 ml einer 12.0 mM Natriumhydroxid-Lösung (0.10 eq, 28.5 μmol) und 1.18 ml (3.00 eq, 855 μmol) der Wasserstoffperoxid-Stammlösung (0.72 M) gegeben ($\alpha = 0.412$). Zum Start der Reaktion wurden 711 mg des Tensids C₁₀E₈ **93** ($\gamma = 0.13$) hinzugefügt. Die Reaktionsmischung wurde kräftig gerührt, bis das Vitamin-K₃ (**12**) verbraucht war. Die Reaktionskontrolle erfolgte UV-Vis spektroskopisch in einer thermostatisierten Küvette (d = 0.1 cm) bei einer Wellenlänge von $\lambda = 415$ nm.

Analytik für das Epoxid *rac*-**13** siehe: 8.5.10, Seite 185 und 8.6.1, Seite 193.

Für die Epoxidierung von Vitamin-K₃ (**12**) wurde das Tensid C₁₀E₈ **93** eingesetzt.

8.7.3 Epoxidierung von *trans*-Zimtsäure-*t*-butylester (**18**)

**18****21**

A Herstellung der Substrat-Maßlösung

Die 0.10 M Maßlösung wurde durch Lösen von 220 mg (1.00 mmol) Zimtsäure-*t*-butylester (**18**) in 10.0 ml *n*-Heptan hergestellt.

B Herstellung der wässrigen Maßlösungen (Base und Oxidant)

Natriumhydroxid-Lösung (1.00 M): 400 mg (1.00 mmol) Natriumhydroxid in 10.0 ml Wasser; Wasserstoffperoxid-Lösung (1.00 M): 875 μ l (971 mg, 10.0 mmol) Wasserstoffperoxid (35 %ige Lösung) in 10.0 ml Wasser, Wasserstoffperoxid-Lösung (4.00 M): 3.50 ml (3.87 g, 40.0 mmol) Wasserstoffperoxid (35 %ige Lösung) in 10.0 ml Wasser.

C Durchführung der Reaktion (exemplarisch)

Bei 25 °C wurden zu 1.36 ml der Substrat-Maßlösung (0.10 M), die 27.8 mg (1.00 eq, 136 μ mol) *trans*-Zimtsäure-*t*-butylester (**18**) enthält, 680 μ l (2.50 eq, 340 μ mol) der Wasserstoffperoxid-Stammlösung (1.00 M) und 680 μ l (2.50 eq, 340 μ mol) der NaOH-Stammlösung (1.00 M) zugegeben ($\phi = 0.5$). Zum Start der Reaktion wurden 373 mg des Tensids C₁₀E₄ **128** ($\gamma = 0.10$) und ggf. 10.0 mol-% DTAB (13.6 μ mol, 3.82 mg) zugegeben. Die Reaktionslösung wurde kräftig für die angegebene Zeitspanne gerührt. Nach Entnahme von Proben wurden diese unaufgearbeitet gaschromatographisch an nicht chiraler stationärer Phase untersucht. In keinem Fall konnte das Epoxid *rac*-**21** detektiert werden.

Die Retentionszeiten (τ_R) der Substanzen unter Angabe der Analytikmethode und -bedingungen sind in Tabelle 34 zusammengefasst.

Tabelle 34 Retentionszeiten von *trans*-Zimtsäure-*t*-butylester (**18**) und den *trans*-2,3-Epoxyzimtsäure-*t*-butylestern (**21**) und (*ent*-**21**)

| Eintrag | Substanz | τ_R [min] |
|---------|---|--------------------|
| 1 | <i>trans</i> -Zimtsäure- <i>t</i> -butylester (18) | 12.4 ^{a)} |
| 2 | <i>trans</i> -2,3-Epoxyzimtsäure- <i>t</i> -butylester (<i>rac</i> - 21) | 12.9 ^{a)} |

a) Säule: HP5, Methode: 100 °C (5 min), mit 20 °C auf 250 °C (5 min), mit 50 °C auf 250 °C (5 min)

Bei der Epoxidierung von *trans*-Zimtsäure-*t*-butylester (**18**) wurde das Tensid C₁₀E₄ **128** eingesetzt.

9 Anhang

9.1 Literaturverzeichnis

- [1] A. Bundu, N. G. Berry, C. D. Gill, C. L. Dwyer, A. V. Stachulski, R. J. K. Taylor, J. Whittall, *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 283-293.
- [2] S. Arai, H. Tsuge, M. Oku, M. Miura, T. Shioiri, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 1623-1630.
- [3] <http://www.nobel.se/chemistry/laureates/2001/public.html>
- [4] J. Seayad, B. List, *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 719-724.
- [5] A. Berkessel, H. Gröger, *Asymmetric Organocatalysis*, WILEY-VCH, Weinheim, **2005**.
- [6] P. I. Dalko, L. Moisan, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 5248-5286.
- [7] N. Prileschajew, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1909**, *2*, 4811-4815.
- [8] E. Weitz, A. Scheffer, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1921**, *42*, 2327-2344.
- [9] M. Breuer, K. Ditrich, T. Habicher, B. Hauer, M. Keßeler, R. Stürmer, T. Zelinski, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 806-843.
- [10] E. N. Jacobsen, L. Deng, Y. Furukawa, L. E. Martinez, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 4323-4334.
- [11] D. Enders, J. Zhu, G. Raabe, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 1827-1829.
- [12] C. L. Elston, R. F. W. Jackson, P. Macdonald, J. Murray, *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 379-381; C. L. Elston, R. F. W. Jackson, P. Macdonald, J. Murray, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1997**, *36*, 410-412; O. Jacques, S. J. Richards, R. F. W. Jackson, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **2001**, 2712-2713.
- [13] S. Watanabe, T. Arai, H. Sasai, M. Bougauchi, M. Shibasaki, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 8090-8091; M. Bougauchi, S. Watanabe, A. Takayoshi, H. Sasai, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 2329-2330; T. Nemoto, T. Ohshima, K. Yamaguchi, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 2725-2732.
- [14] T. Nemoto, T. Ohshima, K. Yamaguchi, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 2725-2732; S. Matsunaga, T. Kinoshita, S. Okada, S. Harada, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 7559-7570.
- [15] T. Nemoto, H. Kakei, V. Gnanadesikan, S.-y. Tosaki, T. Ohshima, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 14544-14545; T. Ohshima, T. Nemoto, S.-y. Tosaki, H. Kakei, V. Gnanadesikan, M. Shibasaki, *Tetrahedron* **2003**, *59*, 10485-10497; S.-y. Tosaki, R. Tsuji, T. Ohshima, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 2147-2155.
- [16] H. Kakei, R. Tsuji, T. Ohshima, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 8962-8963.
- [17] W. Adam, P. Bheema Rao, H. G. Degen, C. R. Saha-Möller, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 5654-5655.
- [18] M. Aoki, D. Seebach, *Helv. Chim. Acta.* **2001**, *84*, 187-207.
- [19] W. Adam, P. Bheema Rao, H. G. Degen, C. R. Saha-Möller, *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 630-639.
- [20] A. Lattanzi, M. Cocilova, P. Iannece, A. Scettri, *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 3751-3755.
- [21] R. Curci, M. Fiorentino, M. R. J. Serio, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1984**, 155-156.
- [22] Y. Shi, *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 488-496.

- [23] Z.-X Wang, S. Miller, O. P. Anderson, Y. Shi, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 6443-6458.
- [24] X.-Y. Wu, X. She, Y. Shi, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 8792-8793.
- [25] T. K. M. Shing, Y. C. Leung, T. Luk, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 7279-7289.
- [26] A. Solladié-Cavallo, L. Bouérat, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 3531-3534; A. Armstrong, B. R. Hayter, *Chem. Commun.* **1998**, 621-622.
- [27] R. Imashiro, M. Seki, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 4216-4226.
- [28] R. Helder, J. C. Hummelen, R. W. P. M. Laane, J. S. Wiering, H. Wynberg, *Tetrahedron Lett.* **1976**, *21*, 1831-1834; H. Wynberg, B. Greijdanus, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1978**, 427-428; H. Wynberg, B. Marsman, *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 158-161; H. Wynberg, *Top. Stereochem.* **1986**, *16*, 87-129; D. Y. Kim, Y. J. Choi, H. Y. Park, C. U. Joung, K. O. Koh, J. Y. Mang, K. Y. Jung, *Synth. Commun.* **2003**, *33*, 435-443.
- [29] J. C. Hummelen, H. Wynberg, *Tetrahedron Lett.* **1978**, *12*, 1089-1092.
- [30] H. Pluim, H. Wynberg, *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 2498-2502.
- [31] E. J. Corey, F.-Y. Zhang, *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1287-1290.
- [32] S. Arai, H. Tsuge, T. Shioiri, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 7563-7566.
- [33] B. Lygo, P. G. Wainwright, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 1599-1602; B. Lygo, P. G. Wainwright, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 6289-6300.
- [34] T. Ooi, D. Ohara, M. Tamura, K. Maruoka, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 6844-6845.
- [35] S. Arai, H. Tsuge, M. Oku, M. Miura, T. Shioiri, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 1623-1630.
- [36] E. V. Dehmlow, S. Duttmann, B. Neumann, H. G. Stammer, *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 2087-2093.
- [37] S. Juliá, J. Masana, J. C. Vega, *Angew. Chem.* **1980**, *92*, 968-969; S. Julia, J. Guixer, J. Masana, J. Rocas, S. Colonna, R. Annunziata, H. Molinari, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1982**, 1317-1324.
- [38] B. M. Adger, J. V. Barkley, S. Bergeron, M. W. Cappi, B. E. Flowerdew, M. P. Jackson, R. McCague, T. C. Nugent, S. M. Roberts, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1997**, 3501-3507; P. A. Bentley, S. Bergeron, M. W. Cappi, D. E. Hibbs, M. B. Hursthouse, T. C. Nugent, R. Pulido, S. M. Roberts, L. E. Wu, *Chem. Commun.* **1997**, 739-740.
- [39] S. Itsuno, M. Sakakura, K. Ito, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 6047-6049.
- [40] L. Carde, H. Davies, T. P. Geller, S. M. Roberts, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 5421-5424; T. Geller, S. M. Roberts, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1999**, 1397-1398.
- [41] T. Geller, A. Gerlach, C. M. Kruger, H. C. Militzer, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 5065-5067.
- [42] A. Berkessel, N. Gasch, K. Glaubitz, C. Koch, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3839-3842; D. R. Kelly, E. Caroff, R. W. Flood, W. Heal, S. M. Roberts, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **2004**, 2016-2017; D. R. Kelly, S. M. Roberts, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **2004**, 2018-2020.
- [43] T. Kimachi, H. Kinoshita, K. Kusaka, Y. Takeuchi, M. Aoe, M. Ju-ichi, *Synlett* **2005**, 842-844; A. Jonczyk, A. Konarska, *Synlett* **1999**, 1085-1087; A. Kowalkowska, D. Sucholbiak, A. Jönczyk, *Eur. J. Chem.* **2005**, 925-933.
- [44] V. K. Aggarwal, C. L. Winn, *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 611-620.
- [45] M. V. Fernandez, P. Durantelanes, F. J. Lopezherrera, *Tetrahedron* **1990**, *46*, 7911-7922; K. W. Ratts, A. N. Yao, *J. Org. Chem.* **1966**, *31*, 1689-1692.
- [46] Y. G. Zhou, X. L. Hou, L. X. Dai, L. J. Xia, M. H. Tang, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1999**, 77-80.

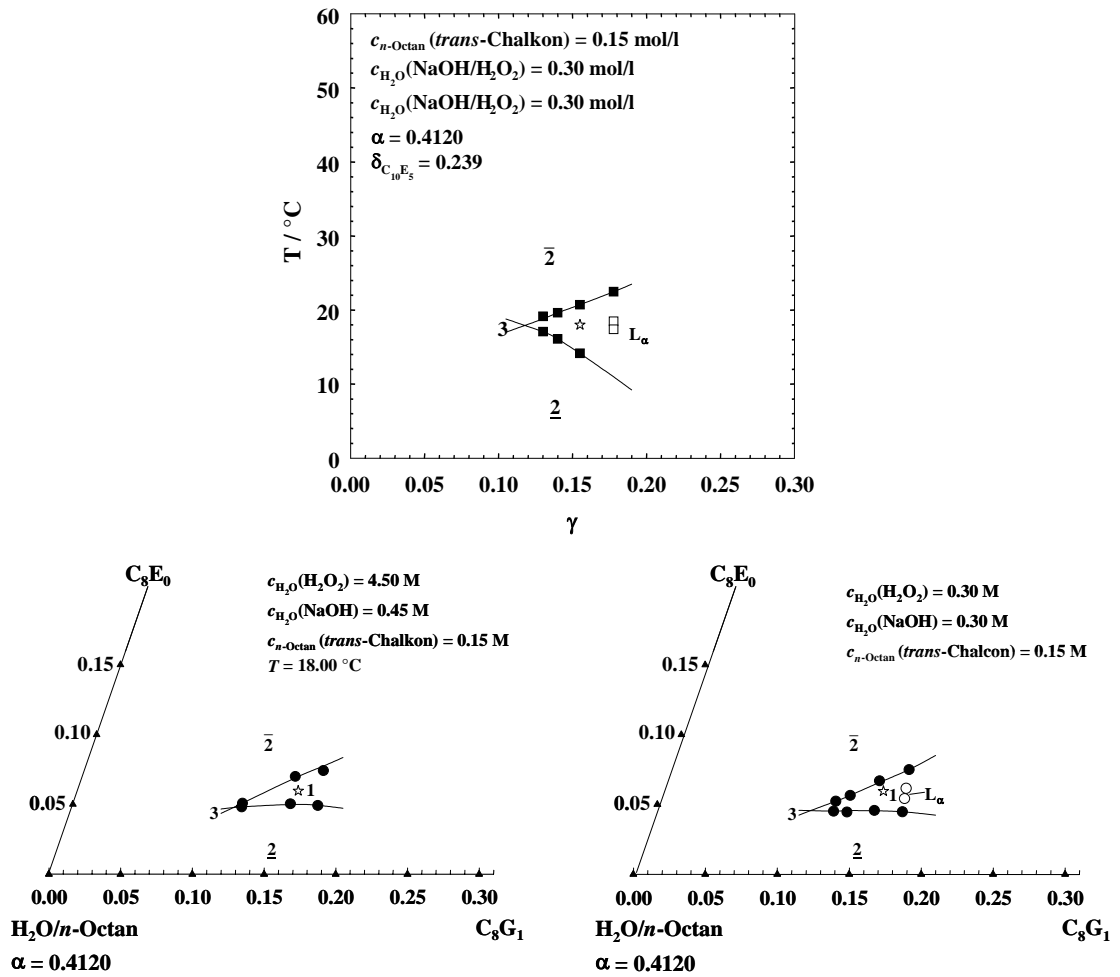
- [47] V. K. Aggarwal, G. Hynd, W. Picoul, J. L. Vasse, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 9964-9965.
- [48] K. Ohkata, J. Kimura, Y. Shinohara, R. Takagi, Y. Hiraga, *Chem. Commun.* **1996**, 2411-2412.
- [49] C. Palomo, M. Oiarbide, A. K. Sharma, M. C. González-Rego, A. Linden, J. M. García, A. González, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 9007-9012; R. Takagi, J. Kimura, Y. Shinohara, Y. Ohba, K. Takezono, Y. Hiraga, S. Kojima, K. Ohkata, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1998**, 689-698.
- [50] S. Colonna, R. Fornasier, U. Pfeiffer, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1978**, 8-11.
- [51] S. Arai, Y. Shirai, T. Ishida, T. Shioiri, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 6375-6386.
- [52] S. Arai, T. Shioiri, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 2145-2148.
- [53] S. Arai, T. Ishida, T. Shioiri, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 8299-8302; P. Bakó, A. Makó, K. György, M. Kubinyi, K. Pál, *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 1861-1871.
- [54] S. Arai, T. Shioiri, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 1407-1413.
- [55] S. Arai, Y. Shirai, T. Ishida, T. Shioiri, *Chem. Commun.* **1999**, 49-50.
- [56] S. Arai, Y. Suzuki, K. Tokumaru, T. Shioiri, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 833-836.
- [57] S. Arai, K. Tokumaru, T. Aoyama, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 1845-1848.
- [58] <http://strey.pc.uni-koeln.de>
- [59] M. Häger, K. Holmberg, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 1245-1248; M. Häger, F. Currie, K. Holmberg, *Top. Curr. Chem.* **2003**, 53-74; L. Caron, V. Nardello, J. Mugge, E. Hoving, P. L. Alsters, J.-M. Aubry, *J. Colloid Interface Sci.* **2005**, *282*, 478-485.
- [60] M. Häger, K. Holmberg, *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 5460-5466.
- [61] S. Jew, J. H. Lee, B. S. Jeong, M. S. Yoo, M. J. Kim, Y. J. Lee, J. Lee, S. H. Choi, K. Lee, M. S. Lah, H. Park, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 1407-1409.
- [62] T. Ooi, E. Tayama, K. Doda, M. Takeuchi, K. Maruoka, *Synlett* **2000**, *10*, 1500-1502.
- [63] O. Bortolini, S. Campestrini, V. Conte, G. Fantin, M. Fogagnolo, S. Maietti, *Eur. J. Chem.* **2003**, 4804-4809.
- [64] G. Macdonald, L. Alcaez, N. J. Lewis, R. J. K. Taylor, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 5433-5436; L. Alcaez, G. Macdonald, J. R. Ragot, N. J. Lewis, R. J. K. Taylor, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 3526-3527.
- [65] L. Deng, E. N. Jacobsen, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 4320; C. Bonini, G. Righi, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 4981-5021.
- [66] N. Baba, J. Oda, M. Kawaguchi, *Agric. Biol. Chem.* **1986**, *50*, 3113-3117.
- [67] K. Kacprzak, J. Gawronski, *Synthesis* **2001**, 961-998; P. I. Dalko, L. Moisan, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 5138-5175.
- [68] X. F. Liu, H. M. Li, L. Deng, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 167-169.
- [69] H. M. Li, Y. Wang, L. Tang, L. Deng, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 9906-9907.
- [70] L. D. Small, H. Rosenberg, P. U. Nwangwu, T. L. Holcslaw, S. J. Stohs, *J. Med. Chem.* **1979**, *22*, 1014-1016.
- [71] E. J. Corey, Feng Xu, M. C. Noe, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 12414-12415.
- [72] T. Danelli, R. Annunziata, M. Benaglia, M. Cinquini, F. Cozzi, G. Tocco, *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 461-467.
- [73] M. P. Arrington, Y. L. Bennani, T. Gobel, P. Walsh, S. H. Zhao, K. B. Sharpless, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 7375-7378.
- [74] Y. Iwabuchi, M. Nakatani, N. Yokoyama, S. Hatakeyama, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 10219-10220.
- [75] M. Guixà, Dissertation, Universität zu Köln (Köln), **2005**.
- [76] T. Itahara, *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* **1981**, 859-960.

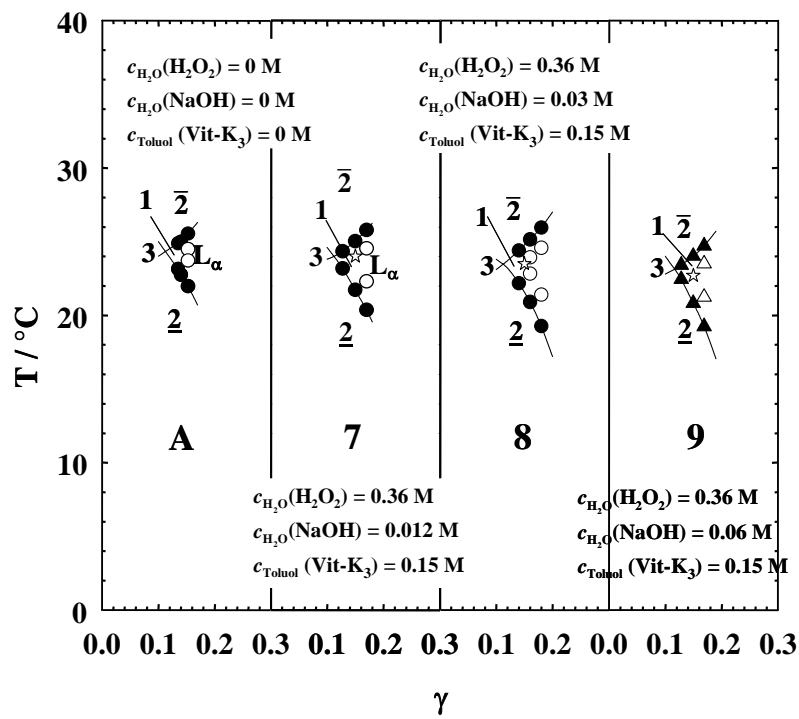
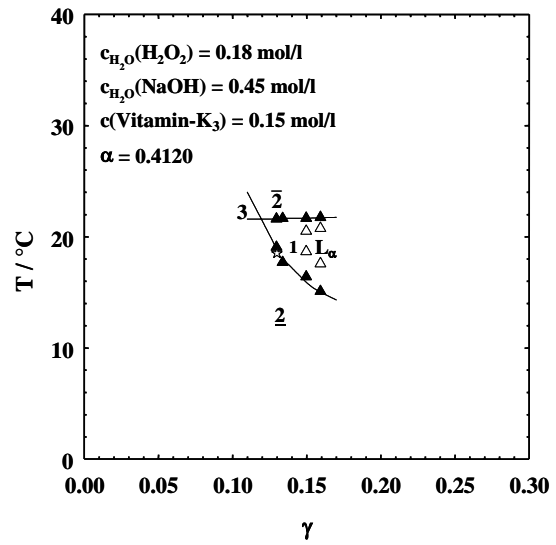
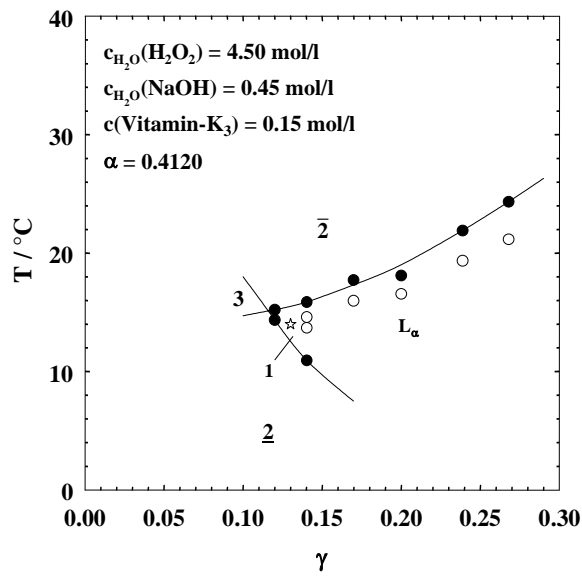
- [77] S. Burauer, T. Sottmann, R. Strey, *Tenside Surf. Det.* **2000**, *37*, 8-12.
- [78] B. Boyer, A. Hambardzoumian, G. Lamaty, A. Leydet, J. P. Roque, P. Bouchet, *New J. Chem.* **1996**, *20*, 985-988; B. Boyer, A. Hambardzoumian, J. P. Roque, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 6147-6152.
- [79] K. Glaubitz, Dissertation, Köln, **2003**.
- [80] O. Meth-Cohn, C. Moore, H. Taljaard, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1988**, 2663-2674.
- [81] A. Jonczyk, T. Zomerfeld, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 2359-2361.
- [82] S. Arai, M. Oku, M. Miura, T. Shioiri, *Synlett* **1998**, 1201-1202.
- [83] C. A. Bunton, G. J. Minkoff, *J. Chem. Soc.* **1949**, 665-670.
- [84] D. L. Hughes, U.-H. Dolling, K. M. Ryan, E. F. Schoenewaldt, E. J. J. Grabowski, *J. Org. Chem.* **1986**, *52*, 4745-4752.
- [85] T. Sottmann, R. Strey, *J. Phys.-Cond. Matter* **1996**, *8*, A39-A48; J. Reimer, O. Södermann, T. Sottmann, T. Kluge, R. Strey, *Langmuir* **2003**, *19*, 10692-10702; S. Burauer, T. Sottmann, R. Strey, *Tenside Surf. Det.* **2000**, *37*, 8-16.
- [86] S. Burauer, T. Sachert, T. Sottmann, R. Strey, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **1999**, *1*, 4299-4306.
- [87] C. Cadot, P. I. Dalko, J. Cossy, C. Ollivier, R. Chuard, P. Renaud, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 7193-7202.
- [88] S. S. Jew, B. S. Jeong, M. S. Yoo, H. Huh, H. G. Park, *Chem. Commun.* **2001**, 1244-1245; H. G. Park, B. S. Jeong, M. S. Yoo, J. H. Lee, B. S. Park, M. G. Kim, S. S. Jew, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 3497-3500.
- [89] Y. Yanuka, S. Yosselsonsuperstine, A. Geryes, E. Superstine, *J. Pharm. Sci.* **1981**, *70*, 679-682.
- [90] G. Grethe, H. L. Lee, T. Mitt, M. R. Uskokovic, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 581-588.
- [91] O. Hesse, *Lieb. Ann. Chem.* **1887**, *241*, 255-287.
- [92] L. D. Small, H. Rosenberg, P. U. Nwangwu, T. L. Holcslaw, S. J. Stohs, *J. Med. Chem.* **1979**, *22*, 1014-1016.
- [93] M. Heidelberger, W. A. Jacobs, *J. Am. Chem. Soc.* **1919**, *41*, 817-833.
- [94] A. Buttle, *Biochem. J.* **1938**, *32*, 47-52.
- [95] H. Li, Y. Wang, L. Tang, L. Deng, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 9906-9907.
- [96] H. Hiemstra, H. Wynberg, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 417-430.
- [97] O. Hesse, *Chem. Ber.* **1882**, 854-859.
- [98] T. A. Henry, W. Solomon *J. Chem. Soc.* **1934**, 1923-1929.
- [99] N. C. Ghosh, I. B. Chatterjee, *J. Ind. Chem.* **1931**, *8*, 257, 258.
- [100] Y. Iwabuchi, M. Nakatani, N. Yokoyama, S. Hatakeyama, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 10219-10220.
- [101] H. G. Becker, W. Berger, G. Domschke, E. Fanghänel, J. Faust, M. Fischer, S. Gentz, K. Gewalt, R. Gluch, R. Mayer, K. Müller, D. Pavel, H. Schmidt, K. Schollberg, K. Schwetlick, E. Seiler, G. Zeppenfeld, *Organikum, Vol. 20. Auflage*, WILEY-VCH, Weinheim, **1999**.
- [102] H. M. R. Hoffmann, K. Haase, *Synthesis* **1981**, 715-719.
- [103] M. S. Wadia, D. V. Patil, *Synth. Commun.* **2003**, *33*, 2725-2736.
- [104] S. Kojima, H. Inai, T. Hidaka, T. Fukuzaki, K. Ohkata, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 4093-4099.
- [105] E. J. Hennessy, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 12084-12085.
- [106] G. Snatzke, H. Wynberg, B. Feringa, B. Marsman, B. Greydanus, H. Pluim, *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 4094-4096.
- [107] J. Carduff, D. G. Leppard, *J. Chem. Soc., Perkin 1* **1977**, 1325-1329.
- [108] E. J. Hutchinson, W. J. Kerr, E. J. Magennis, *Chem. Commun.* **2002**, 2262-2263.

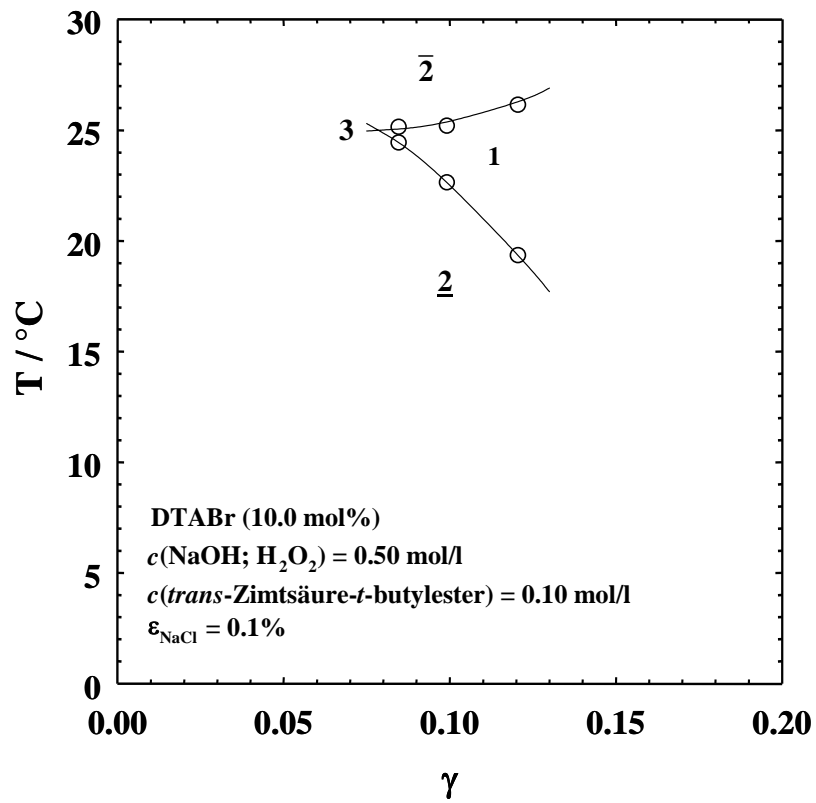
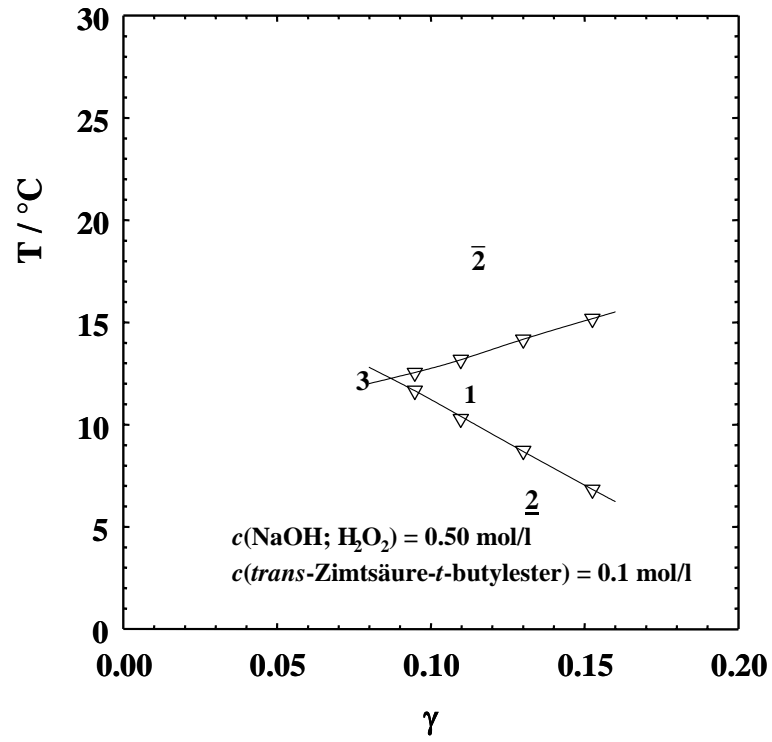
9.2 Abkürzungsverzeichnis

| | | | |
|----------|--|---------------------|-------------------------------|
| ° | Grad | Kat. | Katalysator |
| Ac | Acetyl | μ | Mikro |
| BINOL | Binaphthol | <i>m</i> | meta |
| DBU | 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en | M | molar |
| C | Celsius | ME | Mindermengenenantiomer |
| ca. | circa | Me | Methyl |
| CHP | Cumolhydroperoxid | mg | Milligramm |
| DC | Dünnschichtchromatographie | mol-% | mol-Prozent |
| DCE | 1,2-Dichlorethan | MHz | Megahertz |
| de | Diastereomerenüberschuss | min | Minuten |
| DMF | <i>N,N</i> -Dimethylformamid | mmol | Millimol |
| DMSO | Dimethylsulfoxid | NBS | <i>N</i> -Bromsuccinimid |
| dr | Diastereomerenverhältnis | NMR | Kernresonanzspektroskopie |
| EA | Elementaranalyse | N(TfO) ₂ | Bis(trifluormethansulfon)imid |
| ee | enantiomeric excess | Oxida. | Oxidationsmittel |
| eq | Äquivalent(e) | Ph | Phenyl |
| ESI | Electrospray-Ionisation | quant. | quantitativ |
| Et | Ethyl | PTC | Phasentransferkatalysator |
| Fp | Schmelzpunkt | R | organischer Rest |
| g | Gramm | <i>rac</i> | racemisch |
| GC | Gaschromatographie | R _f | Retentionsfaktor |
| GCMS | Gaschromatographie mit massenselektiver Detektion | R _t | Raumtemperatur |
| ggf. | gegebenenfalls | THF | Tetrahydrofuran |
| h | Stunde(n) | Tf | Trifluormethansulfonat |
| HE | Hauptmengenenantiomer | T | Temperatur |
| HPLC | Hochdruckflüssigkeitschromatographie | TBHP | <i>t</i> -Butylhydroperoxid |
| Hz | Hertz | τ _R | Retentionszeit |
| <i>i</i> | iso | z. B. | zum Beispiel |
| IL | Ionische Flüssigkeit | | |
| IR | Infrarot | | |

9.3 Phasendiagramme







9.4 Zusammenfassung im Sinne der Promotionsordnung der Universität zu Köln

Kurzzusammenfassung

Die hier vorliegende Arbeit beschreibt die Synthesen neuartiger chiraler Phasentransfer-Katalysatoren auf Basis der *Cinchona*-Alkaloide Chinin und Chinidin und deren Anwendung zur Darstellung von α,β -Epoxy-carbonylverbindungen. Die erhaltenen Ergebnisse bei der Epoxidierung von 1,4-Naphthochinonen, speziell Vitamin-K₃, sind bislang die besten hinsichtlich der erzielten Enantioselektivitäten. Erste kinetische Studien lieferten Hinweise auf die reale Katalysatorstruktur in der Reaktionsmischung. Durch die entwickelten PTCs konnte auch eine asymmetrische Induktion bei der *Darzens*-Reaktion zu 2,3-Epoxyzimtsäureamiden bewirkt werden. Dies stellt die erste Anwendung von *Cinchona*-Alkaloid abgeleiteten PTCs zum asymmetrischen Aufbau dieser Verbindungsklasse dar. Des Weiteren konnte erstmalig eine Methodik zur Epoxidierung von elektronenarmen Enonen unter *Weitz-Scheffer*-Bedingungen in Mikroemulsionen etabliert werden. Mit dieser Methodik wurden beachtliche Reaktionsbeschleunigungen bei sehr guten Ausbeuten realisiert.

Abstract

In this work, the synthesis of novel chiral phase-transfer catalysts based on the *Cinchona* alkaloids quinine and quinidine and their application in the synthesis of asymmetric α,β -epoxycarbonyl compounds is described. The results of the epoxidation of 1,4-naphthoquinones, especially vitamin K₃, are the best reported so far with respect to enantioselectivity. First kinetic investigations provided an indication of the real catalyst structure present in the reaction mixture. The ptc's developed induced enantioselectivity in the catalytic *Darzens* reaction to glycidic acid amides. This is the first application of *Cinchona* alkaloid ptc's for this substrate class. Furthermore, a novel methodology for the epoxidation of electron deficient enones under *Weitz-Scheffer* conditions in a microemulsion medium was established. Remarkable increase in the reaction rate in combination with very good yields were achieved.

9.5 Erklärung

„Ich versichere, dass ich die von mir vorgelegte Dissertation selbstständig angefertigt, die benutzten Quellen und Hilfsmittel vollständig angegeben und die Stellen der Arbeit – einschließlich Tabellen, Karten und Abbildungen –, die anderen Werken im Wortlaut oder dem Sinn nach entnommen sind, in jedem Einzelfall als Entlehnung kenntlich gemacht habe, dass diese Dissertation noch keiner anderen Fakultät oder Universität zur Prüfung vorgelegen hat; dass sie noch nicht veröffentlicht worden ist, sowie, dass ich eine solche Veröffentlichung vor Abschluss des Promotionsverfahrens nicht vornehmen werde. Die Bestimmungen dieser Promotionsordnung sind mir bekannt. Die von mir vorgelegte Dissertation ist von Herrn Prof. Dr. Albrecht Berkessel betreut worden.“

Köln, 2005

Friederike Schmidt

9.6 Lebenslauf

Zur Person

| | |
|---------------------|--------------------|
| Name | Friederike Schmidt |
| Geburtstag | 18. November 1976 |
| Geburtsort | Kassel |
| Familienstatus | ledig |
| Staatsangehörigkeit | deutsch |

Schulbildung

| | |
|-----------|---------------------------------|
| 1983-1987 | Hupfeldgrundschule, Kassel |
| 1987-1996 | Friedrichsgymnasium, Kassel |
| Juni 1996 | Abschluss mit dem Abitur |

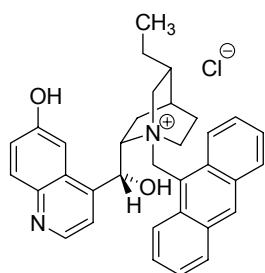
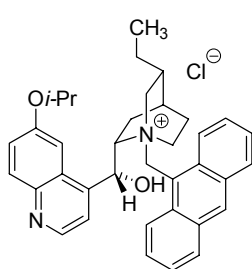
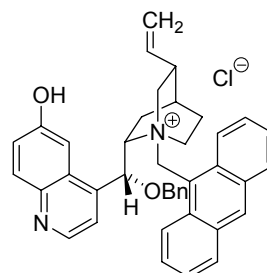
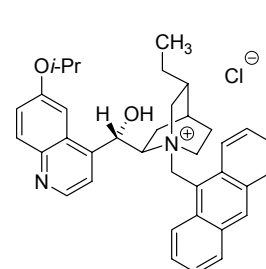
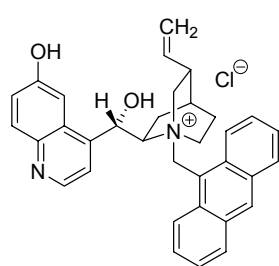
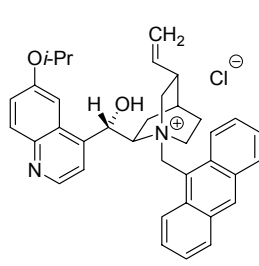
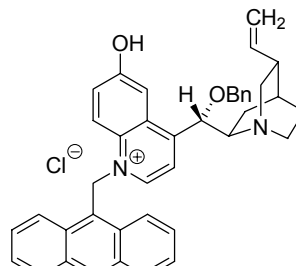
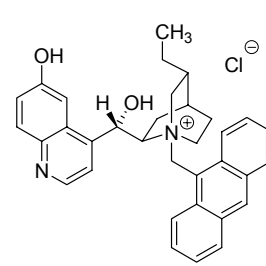
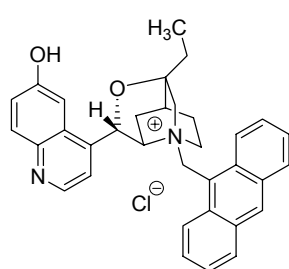
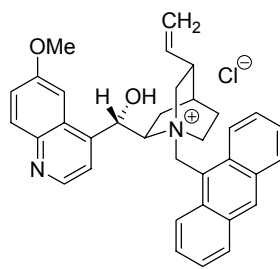
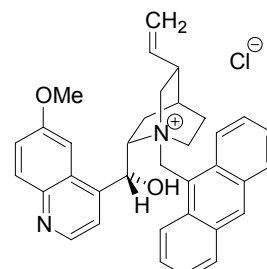
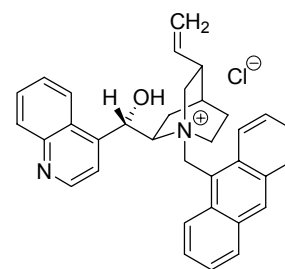
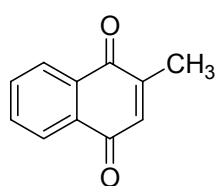
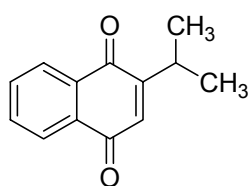
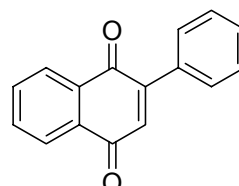
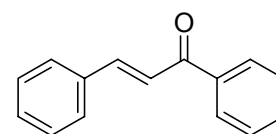
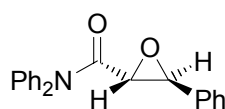
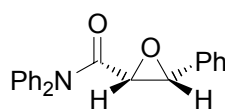
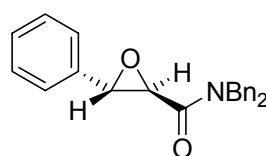
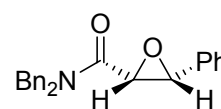
Hochschulstudium

| | |
|-------------------|--|
| 10/1996 - 06/2002 | Studium der Chemie an der Universität zu Köln; Abschluss als Diplom-Chemikerin mit der Note sehr gut |
| 08/2000 - 10/2000 | Praktikum im Bereich der Elektrochemie und der geschmolzenen Salze im Magnesium Research Institute der Dead Sea Magnesium LTD in Beer-Sheva, Israel |
| 11/2001 - 07/2002 | Diplom-Arbeit in Organischer Chemie an der Universität zu Köln mit dem Titel „Neue Methoden für die High-Throughput Enantiomeren-Analytik“ unter der Anleitung von Prof. Dr. A. Berkessel |

Promotion

| | |
|--------------|---|
| seit 08/2002 | Anfertigung der Dissertation im Bereich der Organischen Chemie mit dem Titel „Chirale Phasentransfer-Katalysatoren zur asymmetrischen Darstellung von α,β -Epoxy-carbonylverbindungen“ unter Anleitung von Herrn Prof. Dr. A. Berkessel am Institut für Organische Chemie der Universität zu Köln |
|--------------|---|

9.7 Überblick zentraler Strukturen

**3****4****9****7****6****8****10****5****11****122****123****140****12****14****71****16****19****24****20****145**