

"Enabling Technologien" in der organischen Synthese:

Induktives Heizen und Durchflussreaktionen

-

Totalsynthese von Millingtonine A

Von der Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Gottfried Wilhelm Leibniz Universität Hannover

zur Erlangung des Grades

Doktor der Naturwissenschaften

Dr. rer. nat.

genehmigte Dissertation

von

Dipl.-Chem. Jens Wegner

geboren am 08.11.1982 in Nordhorn

2012

Referent: Prof. Andreas Kirschning

Korreferent: Prof. Mike Boysen

Tag der Promotion: 20.01.2012

Für Steffen

Zusammenfassung

Jens Wegner

"Enabling Technologien" in der organischen Synthese:

Induktives Heizen und Durchflussreaktionen - Totalsynthese von Millingtonine A

Schlagwörter:

Mikroreaktoren - Nanopartikel - magnetische Induktion - Gold - Oxidation - Mehrstufen-Mehrkomponenten-Synthese - Heterozyklen - Totalsynthese - Millingtonine A

Seit einigen Jahren werden integrierte Durchflusssysteme von diversen Herstellern angeboten. Dadurch haben sie in den organischen Syntheselaboratorien an den Universitäten und in der pharmazeutischen Industrie verbreitet Anwendung gefunden und gehören mittlerweile in vielen Laboratorien zur allgemeinen Laborausstattung. Die Durchflusssynthese bietet eine Vielzahl von Vorteilen gegenüber der absatzweisen Synthese im Kolben. Die Möglichkeit der Automation, und der gute Wärme- und Massentransfer wären zwei zu nennende Beispiele.

In der vorliegenden Dissertation wurde ein zuvor entwickeltes, induktiv beheizbares Durchflusssystem verwendet und punktuell optimiert. So wurde mit Stahlkugeln (0.8 mm) ein alternatives Heizmaterial für das ferritische nanoskalige MagSilica™ gefunden. Das Repertoire an Reaktionen, die durch magnetische Induktion geheizt werden können, wurde um verschiedene Heterozyklen-Synthesen, sowie Oxidationen mit festen anorganischen Oxidationsmitteln erweitert. Des Weiteren war es möglich Gold-Nanopartikel auf MagSilica™ zu immobilisieren und diese in der Gold-katalysierten Oxidation von Alkoholen mit Sauerstoff im induktiv beheizten Durchflussreaktor einzusetzen. Es konnte ebenso gezeigt werden, dass die Mehrstufen-Mehrkomponenten-Durchflusssynthese von hochsubstituierten Pyrrolen in einem kommerziell erhältlichen Durchflusssystem möglich ist.

Im zweiten Teil der Dissertation wurde die erste Totalsynthese von Millingtonine A, einem diglycosidierten Alkaloid, realisiert. Millingtonine A wurde erstmals aus den Blütenknospen des indischen Korkbaums *Millingtonia hortensis* 1996 in Thailand isoliert. Seine biologische Aktivität ist bisher unbekannt, aber aufgrund der sehr interessanten Struktur des Aglykons wurde die Totalsynthese entwickelt. Dazu wurde eine konvergente Retrosynthese entwickelt, welche das Aglykon über die Verknüpfung dreier Fragmente aufbaut. Während der Synthese stellte sich die Glycosidierung des vollständigen Aglykons als größte Herausforderung der Synthese heraus. Letztendlich konnte durch umfassende Studien diverser Glycosidierungsmethoden dieses Problem bewältigt werden. Schließlich wurden zwei Synthesewege zur Totalsynthese von Millingtonine A erfolgreich abgeschlossen.

Abstract

Jens Wegner

"Enabling Technologies" in Organic Synthesis:

Inductive Heating and Flow Reactions - Total Synthesis of Millingtonine A

key words:

microreactors - nanoparticles - magnetic induction - gold - oxidation - multistep-multicomponent-synthesis - heterocycles - total synthesis - millingtonine A

Since a couple of years integrated flow systems are commercially available from different suppliers. Therefore, these devices found their way into organic synthesis laboratories at university or pharmaceutical industry, beyond in many laboratories they are regarded as standard lab equipment. Flow chemistry supplies chemists with many advantages like feasible automation, an excellent heat- and mass-transfer compared to batch synthesis in a flask to only name two.

In this dissertation an inductively heated flow system which has been developed beforehand was used and selectively optimized. In this context steel beads (0.8 mm) were found to be an alternative heating medium for ferritic nanoscale MagSilica™. The repertoire of reactions heated by magnetic induction was expanded by several heterocycle syntheses, as well as oxidations with solid inorganic oxidants. Furthermore, gold nanoparticle could be immobilized at the MagSilica™ surface to employ them in gold catalyzed oxidation of alcohols using oxygen in an inductively heated flow reactor. Additionally, the multistep multicomponent flow synthesis of highly substituted pyrroles could be conducted in a commercially available flow system.

In the second part of this dissertation the first total synthesis of millingtonine A, a diglycosylated alkaloid, was disclosed. Millingtonine A was first isolated 1996 in Thailand from the flower buds of the Indian cork tree *Millingtonia hortensis*. The biological activity has yet not been investigated. Nevertheless, due to its highly interesting structure of the aglycone the total synthesis was performed. Hence, a convergent retrosynthetic strategy was developed, building up the aglycone from three main fragments. In the course of the synthesis the glycosylation of the completed aglycone appeared to be the biggest challenge of the synthesis. Eventually, this issue was overcome by copious investigations of diverse glycosylation protocols, gaining access to two different routes towards the total synthesis of millingtonine A.

Inhalt

1	Abkürzungen und Vorbemerkungen	1
1.1	Abkürzungen.....	1
1.2	Vorbemerkungen.....	4
2	Einleitung	5
2.1	„Enabling“ Technologien	6
2.1.1	Neue Heiztechnologien.....	6
2.1.2	Neue Lösungsmittelsysteme	9
2.1.3	Festphasen-unterstützte Synthese	10
2.1.4	Neue chemische Reaktoren	11
2.2	Millingtonine A.....	14
2.2.1	Isolation und biologisches Wirkprofil	14
2.2.2	Strukturaufklärung und Biogenese	16
3	Zielsetzung	19
3.1	Durchflusssynthese	19
3.2	Totalsynthese	20
4	Beschreibung und Diskussion der Ergebnisse	21
4.1	Durchflusssynthese	21
4.1.1	Vorarbeiten zum induktiven Heizen.....	21
4.1.2	Induktives Heizen	29
4.1.3	Konvektives Heizen.....	68
4.2	Totalsynthese von Millingtonine A	77
4.2.1	Synthetische Vorarbeiten.....	77
4.2.2	Retrosynthese.....	78
4.2.3	Synthetische Arbeiten.....	82
5	Zusammenfassung und Ausblick	116
5.1	Zusammenfassung.....	116

5.2	Ausblick	119
6	Experimenteller Teil.....	122
6.1	Generelle Aspekte	122
6.1.1	Allgemeine Hinweise	122
6.2	Durchflusssynthese induktives Heizen	127
6.2.1	Heterozyklen.....	128
6.2.2	Festphasen Oxidation mittels Nickelperoxid.....	137
6.2.3	Oxidationen mit Gold-Nanopartikel und Sauerstoff	140
6.3	Durchflusssynthese konvektives Heizen.....	144
6.3.1	Synthese von tetra- oder tri-substituierten Pyrrolen	144
6.4	Naturstoffsynthese	149
6.4.1	Totalsynthese von Millingtonine A	149
7	Anhang	186
7.1	Molecular Modelling	186
7.2	NMR-Spektren von ausgewählten Verbindungen	190

1 Abkürzungen und Vorbemerkungen

1.1 Abkürzungen

Ac	Acetyl
APCI	atmospheric pressure chemical ionization
aq.	wässrig
Äq.	Äquivalent
Ar	Aryl
Bn	Benzyl
Bu	Butyl
br.	breit
Bz	Benzoyl
bzw.	beziehungsweise
°C	Grad Celsius
c	Konzentration
COSY	correlation spectroscopy
m-CPBA	meta-Chlorperbenzoesäure
δ	chemische Verschiebung
d	Dublett
DAST	Diethylaminoschwefeltrifluorid
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en
DC	Dünnschichtchromatographie
DEPT	distorsionless enhancement by polarisation transfer
DIBAL-H	Diisobutylaluminiumhydrid
DIPEA	N,N-Diisopropylethylamin
Dipl. Chem.	Diplom Chemiker
DMAP	4-Dimethylamino-pyridin
DMF	N,N-Dimethylformamid
DMI	1,3-Dimethyl-2-imidazolidinon
DMP	Dess-Martin-Periodinan
DMSO	Dimethylsulfoxid
E/Z	entgegen/zusammen (Doppelbindungskonfiguration)

Abkürzungen und Vorbemerkungen

EE	Essigsäureethylester
ent	Enantiomer
ESI	Elektronenspray-Ionisierung
Et ₂ O	Diethylether
Et	Ethyl
et al.	et alii
g	Gramm
h	Stunde
Hex	Hexyl
c-Hex	Zyklohexyl
HMBC	heteronuclear multiple bond correlation
HMQC	heteronuclear multiple quantum coherence
HMTA	Hexamethylentetramin
HOBt	1-Hydroxybenzotriazol
HPLC	Hochleistungs-Flüssigchromatographie
HRMS	high resolution mass spectroscopy
HSQC	heteronuclear single quantum coherence
Hz	Hertz
HZI	Helmholtz Zentrum für Infektionsforschung
ⁱ Pr	iso-Propyl
IPr	Diisopropylphenylimidazolium-Derivat
J	skalare Kopplungskonstante
Kap.	Kapitel
konz.	konzentriert
LAH	Lithiumaluminiumhydrid
m	Multiplett
m	meta
M	mol/L (Lösung)
Me	Methyl
Mes	Mesityl
min	Minute(n)
mL	Milliliter
MOM	Methoxymethyl
MS	Massenspektrometrie

MTPA	α -Methoxy- α -trifluormethylphenylelessigsäure
N	normal
NHC	N-heterocyclisches Carben
NMO	N-Methylmorpholin-N-oxid
NMP	1-Methyl-3-phenylpiperazin
NMR	nuclear magnetic resonance
NOE	nuclear Overhauser effect
NOESY	nuclear Overhauser effect spectroscopy
o	ortho
p	para
p	primär
p	pseudo
PE	Petrolether
PG	protecting group (Schutzgruppe)
Ph	Phenyl
PKA	Proteinkinase A
PKC	Proteinkinase C
ppm	parts per million
PTSA	para-Toluolsulfonsäure
q	Quartett
q	quartär
R	(organischer) Rest
rac	racemisch
R _f	Retentionsfaktor
RT	Raumtemperatur
s	Singulett
s	sekundär
SAR	structure activity relationship
t	Triplett
t	tertiär
t _R	Retentionszeit (Verweilzeit)
TBAF	Tetrabutylammoniumfluorid
TBDPS	tert-Butyldiphenylsilyl

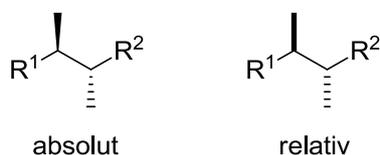
TBS	tert-Butyldimethylsilyl
TMEDA	N,N,N',N'-Tetramethylethyldiamin
Tf	Trifluormethylsulfonyl
TFA	Trifluoressigsäure
TOCSY	total correlated spectroscopy
Tr	Trityl
^t Bu	tert-Butyl
THF	Tetrahydrofuran
UPLC	ultra performance liquid chromatography
UV	ultraviolett

1.2 Vorbemerkungen

Die Nummerierung der Moleküle in dieser Arbeit folgt nicht den IUPAC-Regeln, sondern wurde pragmatisch festgelegt.

Darstellung von Stereochemie in Abbildungen und Schemata:

Zur Darstellung der absoluten Stereochemie werden Bindungen in Keilform dargestellt, zur Darstellung der relativen Stereochemie wurde die Balkenform für Bindungen verwendet.



2 Einleitung

Die chemische Industrie und somit auch die chemische Forschung stehen vor großen Herausforderungen für die Zukunft. Diese können in vier Bereiche, sogenannte Megatrends, unterteilt werden. Die Megatrends ergeben sich durch die immer stärker wachsende Weltbevölkerung, die steigende Mobilität der Menschen, den immer weiter ansteigenden Energiebedarf, sowie die Völkerbewegung in die Städte.

Im Jahr 2050 werden geschätzt über 9 Milliarden Menschen auf der Erde leben, demzufolge steht immer weniger agrarwirtschaftlich nutzbare Anbaufläche pro Mensch zur Verfügung. Daher muss der Ertrag pro Fläche gesteigert werden, um die Ernährung der Menschheit sicherzustellen. Dazu müssen immer effektivere Pflanzenschutzmittel dem Markt zur Verfügung gestellt werden, da die Bildung von Resistenzen eines der entscheidenden Probleme darstellt. Resistenzen spielen auch eine entscheidende Rolle auf dem Arzneimittelsektor und im speziellen bei den Antibiotika. Neben der Sicherstellung der Nahrungsmittelversorgung ist die Gesundheitsversorgung ebenso ein immer größer werdendes Problem. Wie bei den Pflanzenschutzmitteln müssen auch bei den Arzneimitteln immer neue hoch wirksame Substanzen erforscht und synthetisiert werden.

Mit der steigenden Weltbevölkerung steigt auch die Zahl, der in den Städten lebenden Menschen. Schon um 2025 werden mehr als 60 % der Menschen in Städten leben. Dadurch werden neue Ansprüche an Baustoffe, Polymere und Kunststoffe gestellt.

Eine weitere Folge der wachsenden Bevölkerung, sowie des steigenden Wohlstands in den großen Schwellenländern wie Indien und China, ist die ebenso wachsende Mobilität. So werden im Jahr 2020 ca. 1.2 Milliarden Autos die Erde befahren. Dabei stellt sich die Frage, wie diese Autos betrieben werden? Was ist der Weg zu einer sauberen Mobilität? Hierbei spielen chemische Innovationen eine entscheidende Rolle.

Neben diesen Problemen wirft auch der immens wachsende Energiebedarf eine Frage auf. Wie wird der Energiemix der Zukunft aussehen und wird es ein umweltgerechter Energiemix sein. Gerade die Chemie wird davon betroffen sein, da ein Großteil der eingesetzten Grundchemikalien und deren Folgeprodukte von der Verfügbarkeit von Öl und Gas abhängen.

Um diesen Herausforderungen gerecht zu werden, wurde schon früh an immer effizienteren Synthesemethoden geforscht. Dabei stand die Optimierung der Ausbeute, Selektivität (Chemo-, Regio- oder Stereoselektivität) und Effizienz im Vordergrund. Allerdings hat sich dabei die vom Chemiker verwendete Laborausstattung über die Jahrzehnte kaum geändert. So

werden Synthesen in vielen Laboratorien, aber häufig auch in verschiedenen Bereichen der chemischen Industrie, noch absatzweise in Rundkolben oder Rührkesseln gefahren.¹

In den letzten zwanzig bis dreißig Jahren wurden jedoch Technologien entwickelt, die sich auf die Steigerung der Ökoeffizienz, der sicheren Reaktionsführung und der Vermeidung von Nebenprodukten und toxischen Abfällen konzentrieren. Des Weiteren sollen die neuen Technologien die chemische Synthese beschleunigen und somit humane und natürliche Ressourcen effizienter genutzt werden.

2.1 „Enabling“ Technologien

Technologien, welche die oben genannten Kriterien erfüllen, werden häufig unter dem Begriff „enabling“ Technologien zusammengefasst.² Darunter fallen neue Heiztechnologien, neue Lösungsmittelsysteme, Festphasen-unterstützte Synthese und neue chemische Reaktoren. Um den größtmöglichen Effekt zu erzielen, sollen diese neuen Technologien aber nicht für sich alleine stehen, sondern eine kombinierte Nutzung mehrere angestrebt werden. Die „enabling“ Technologien sollen ebenfalls die Übertragung von in den akademischen Laboratorien neu entwickelten Prozessen auf die industrielle Produktion vereinfachen.

2.1.1 Neue Heiztechnologien

Im Hinblick auf die effiziente Nutzung der zur Verfügung stehenden Energie wurden in den letzten Jahrzehnten neue Techniken zum Heizen von Reaktionsgefäßen entwickelt, die sich von der Erwärmung durch ein heißes Fluid unterscheiden. Hierbei handelt es sich um das Heizen durch Mikrowellenstrahlung,³ magnetische Induktion⁴ oder elektrische Widerstandsheizung.⁵ Bei den beiden erst genannten Verfahren handelt es sich um Techniken eine Reaktionslösung von innen heraus zu erwärmen. Bei der Mikrowellentechnik ist die Temperatur von der Wechselwirkung zwischen den Mikrowellen und der Materie abhängig (dielektrische Verluste und Leitungsverluste).⁶ Es handelt sich somit um eine

¹ C. J. Li, B. M. Trost, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **2008**, 105, 13197-13202.

² a) K. M. Dawood, A. Kirschning, *Tetrahedron* **2005**, 12121-12130; b) A. Kirschning, W. Solodenko, K. Mennecke, *Chem. Eur. J.* **2006**, 12, 5972-5990.

³ a) T. Cablewski, A. F. Faux, C. R. Strauss, *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 3408-3412; b) A. Loupy, in *Microwaves in Organic Synthesis*, Wiley-VCH, New York, **2002**.

⁴ S. Ceylan, C. Friese, C. Lammel, K. Mazac, A. Kirschning, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 8950-8953.

⁵ a) U. Kunz, T. Turek, *Beilstein J. Org. Chem.* **2009**, 5, 70; b) B. Gutmann, T. N. Glasnov, T. Razzaq, W. Goessler, D. M. Roberge, C. O. Kappe, *Beilstein J. Org. Chem.* **2011**, 7, 503-517.

⁶ L. Perreux, A. Loupy, *Tetrahedron* **2001**, 57, 9199-9223.

materialabhängige Heiztechnik, die je nach eingesetztem Lösungsmittel stark schwanken kann. Das Heizen über magnetische Induktion ist unabhängig vom Lösungsmittel. Dabei wird ein leitfähiges Material (Ferrite, Metalle, Legierungen, etc.)⁷ in ein um einen Nullpunkt oszillierendes Magnetfeld gebracht. Das vom Induktor, zu meist eine Kupferspule, erzeugte oszillierende Magnetfeld, welches durch den im Induktor fließenden Wechselstrom erzeugt wird, generiert einen elektrischen Fluss (Wirbelstrom) in dem Material. Dieser ist nach der LENZ'schen Regel entgegengesetzt des induzierenden Stroms (Abbildung 1).

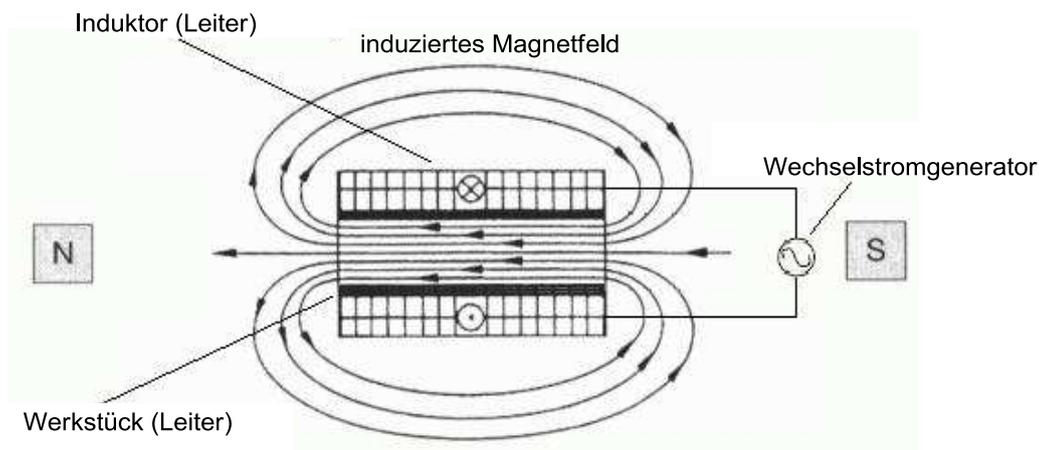


Abbildung 1: Induktiv erzeugtes Magnetfeld in einem Werkstück.⁸

Das Werkstück erwärmt sich sobald der induzierte Strom eine bestimmte Stärke überschritten hat. Die Effekte, die im Wesentlichen für diese Erwärmung verantwortlich sind, sind die Widerstands- und die Hysteresewärme. Bei der Widerstandsheizung erfolgt die Erwärmung aufgrund der durch den Wirbelstromverlust abgegebenen Wärmeenergie. Der Wärmeverlust P ist das Produkt aus Stromstärke I zum Quadrat und einer Stoffkonstanten R (Gleichung 1), außerdem ist er proportional der angelegten Frequenz des Wechselstromgenerators f (Gleichung 2). Der Wirkungsgrad der Erwärmung durch Wirbelstromverluste ist hoch, sofern nicht sehr gut leitenden Materialien wie Aluminium und Kupfer eingesetzt werden.

$$P = I^2 \cdot R \quad (1)$$

$$P \sim \sqrt{f} \quad (2)$$

⁷ V. Rudnev, in Steel Heat Treatment Handbook, Eds. G. E. Totten, M. A. H. Howes, Marcel Dekker, Inc., New York, 1997.

⁸ S. Zinn, S. L. Semiatin, in Elements of Induction Heating, Ed. S. Zinn, ASM, International, 1988.

Die Widerstandswärme tritt bei allen leitenden Materialien auf, die Hysteresewärme hingegen kann nur bei ferromagnetischen Materialien beobachtet werden. Wird ein ferromagnetischer Stoff in ein Magnetfeld mit der Magnetfeldstärke H gebracht, richten sich die Spins der Elektronen in den WEISS-Bezirken, die als Elementarmagnete angesehen werden können, parallel zu den Magnetfeldlinien aus und die magnetische Flussdichte B erhöht sich. Der Stoff erfährt eine Magnetisierung. Die Zunahme von B bis zur Sättigungsmagnetisierung M hängt von der Magnetfeldstärke H und der magnetischen Permeabilität des Materials μ_r ab (Gleichung 3). Wird ein oszillierendes Magnetfeld eingesetzt, beginnen die Elementarmagnete mit dessen Frequenz an zu schwingen und es kommt zu einer stetigen Neuausrichtung der Spins. Dadurch kommt es zur Abgabe von Wärmeenergie durch Reibungseffekte. Da dabei die magnetische Flussdichte B beim Durchlaufen des Nullpunkts der Magnetfeldstärke $H = 0$ eine remanente Magnetisierung B_R besitzt, wird dies Hysterese genannt. Die Ausgangsmagnetisierung ist nicht allein abhängig von der unabhängig veränderlichen Eingangsgröße der Magnetfeldstärke.

$$B = \mu_r \cdot H \quad (3)$$

Dabei ist die erzielte Erwärmung proportional zur Fläche innerhalb der Hystereseurve. Die Größe dieser Fläche hängt von der Remanenz B_R sowie der Koerzitivfeldstärke $-H_C$, also der negativen Magnetfeldstärke, die zur Entmagnetisierung des Materials nötig ist, ab. So kommt es bei Werkstoffen mit einer hohen Remanenz (hartmagnetisch) und einer hohen Koerzitivfeldstärke zu einer starken Erwärmung und bei Werkstoffen mit einer niedrigen Remanenz (weichmagnetisch) und einer niedrigen Koerzitivfeldstärke zu einer schwächeren Erwärmung. Des Weiteren ist die entstehende Reibungswärme proportional zur angelegten Frequenz f (Gleichung 4).

$$P \sim f \quad (4)$$

Der Grad der Erwärmung ist des Weiteren mit einigen weiteren Faktoren verknüpft, wie der Stärke und Homogenität des Magnetfelds, welche durch die Windungszahl des Induktors gesteuert werden, dem Werkstück, wobei hier das Material und die Dimension in Verbindung mit der anliegenden Frequenz entscheidend sind und abschließend dem Abstand zwischen Werkstück und Induktor.

Nur wenn diese Faktoren berücksichtigt werden, kann die magnetische Induktion als effektive, neue und lösungsmittelunabhängige Heiztechnologie in der Synthesechemie eingesetzt werden.

2.1.2 Neue Lösungsmittelsysteme

Um die Nachhaltigkeit von organischen Synthesen zu erhöhen, wobei hier speziell die Rückgewinnung der verwendeten Lösungsmittel oder die Abtrennung und Reisolierung von Katalysatoren oder eingesetzten Reagenzien eine Rolle spielt, wurden in den letzten Jahrzehnten drei unterschiedliche Konzepte erarbeitet.

So zeigten HORVÁTH und RÁBAI,⁹ dass die standardmäßig eingesetzten organischen Lösungsmittel nicht mit perfluorierten Lösungsmitteln mischbar sind. Diese Mischungslücken sind zwar temperaturabhängig,¹⁰ ermöglichen aber die Durchführung von organischen Reaktionen in zweiphasigen Systemen. Da auch die meisten organischen Reagenzien nicht in perfluorierten Lösungsmitteln löslich sind, müssen diese mit einer Perfluoralkylkette, dem sogenannten Perfluor-tag, versehen werden. Auf diese Weise können, je nachdem welche Reagenzien oder Katalysatoren einen Perfluor-tag im Molekül tragen, die nötigen Aufarbeitungsschritte den Anforderungen entsprechend angepasst werden.¹¹

Ein weiteres Konzept, das ebenfalls mit zweiphasigen Lösungsmittelsystemen arbeitet, ist das Konzept der ionischen Flüssigkeiten (ionic liquids).¹² Hierbei sind wiederum viele organische Lösungsmittel nicht mit den ionischen Flüssigkeiten mischbar. Dies beruht auf der stark polaren Natur der ionischen Flüssigkeiten. Nun sind zwei Szenarien denkbar, einerseits kann das Substrat in der organischen Phase vorliegen und die Reagenzien und Katalysatoren in der ionischen Flüssigkeit, sodass das umgesetzte Substrat am Ende leicht abgetrennt werden kann andererseits ist eine umgekehrte Reaktionsführung denkbar. Dabei hängt die Reaktionsführung abermals von den Anforderungen an die Reaktion ab, ob eine möglichst einfache Abtrennung des Produkts gefordert wird oder z. B. der eingesetzte Katalysator recycelt werden soll. Um bei nicht gegebener Löslichkeit diese zu erhöhen, können die

⁹ I. T. Horváth, J. Rábai, *Science* **1994**, 266, 72-75.

¹⁰ a) A. P. Dobbs, M. R. Kimberley, *J. Fluoresc.* **2002**, 12, 3-17; b) B. Betzemeier, P. Knochel, *Top. Curr. Chem.* **1999**, 206, 61-78.

¹¹ W. Zhang, *Current Opinion in Drug Discovery and Development* **2004**, 7, 784-797.

¹² a) T. Welton, *Chem. Rev.* **1999**, 99, 2071-2083; b) P. Wasserscheid, W. Keim, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 3772-3789; *Angew. Chem.* **2000**, 112, 3926-3945; c) J. Dupont, R. F. de Souza, P. A. Z. Suarez, *Chem. Rev.* **2002**, 102, 3667-3692.

Moleküle wie bei den perfluorierten Lösungsmitteln mit einem ionischen oder polaren tag versehen werden. Somit können anwendungsbezogene Systeme dargestellt werden.¹³

Neben diesen beiden Konzepten, die mit zweiphasigen Lösungsmittelsystemen arbeiten, ist die Verwendung von überkritischen Lösungsmitteln eine weitere Möglichkeit speziell die Abtrennung von homogen eingesetzten Katalysatoren¹⁴ sowie die Rückgewinnung des Lösungsmittels zu erleichtern. Dabei besteht trotzdem die Möglichkeit, mit zweiphasigen Lösungsmittelsystemen zu arbeiten.¹⁵ Überkritische Lösungsmittel werden schon seit längerem zur Extraktion¹⁶ und Chromatographie¹⁷ eingesetzt, finden aber erst seit einigen Jahren ihren Einsatz als Lösungsmittel in organischen Reaktionen. Als überkritische Lösungsmittel können neben normalen organischen Lösungsmitteln wie Wasser oder Methanol auch Gase wie Kohlenstoffdioxid¹⁸ eingesetzt werden.¹⁴ Gerade bei überkritischen Lösungsmitteln, die bei normal Druck und Raumtemperatur gasförmig vorliegen, stellt sich das Recycling einfacher dar. Da, um mit überkritischen Lösungsmitteln arbeiten zu können, oft bei Lösungsmitteln wie z. B. Methanol oder Wasser hohe Temperaturen und Drücke erforderlich sind, werden überkritische Lösungsmittel für organische Reaktionen häufig in Kombination mit Durchflussreaktoren eingesetzt. Denn hier können einfach und sicher hohe Temperaturen und Drücke angelegt werden,¹⁹ dies wird in Kapitel 2.1.4 genauer erläutert.

2.1.3 Festphasen-unterstützte Synthese

Die Festphasen-unterstützte Synthese wurde von MERRIFIELD für die Peptid-Synthese zum ersten Mal in den 60iger Jahren eingesetzt.²⁰ Besonders zur Hochzeit der kombinatorischen Chemie wurden Peptid- und Polynukleinsäure-Bibliotheken sowie Heterozyklen-

¹³ a) W. Bannwarth, *Top. Curr. Chem.* **2004**, 242, 43-77; b) A. Riisager, R. Fehrmann, M. Haumann, P. Wasserscheid, *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 4, 695-706.

¹⁴ A. Baiker, *Chem. Rev.* **1999**, 99, 453-473.

¹⁵ M. F. Sellin, P. B. Webb, D. J. Cole-Hamilton, *Chem. Commun.* **2001**, 781-782.

¹⁶ E. Reverchon, I. de Marco, *J. of Supercritical Fluids* **2006**, 38, 146-166.

¹⁷ S. T. Sie, G. W. A. Rijnders, *Anal. Chim. Acta.* **1967**, 38, 31-44.

¹⁸ M. G. Hitzler, M. Poliakov, *Chem. Commun.* **1997**, 1667-1668.

¹⁹ a) N. J. Meehan, A. J. Sandee, J. N. H. Reeck P. C. J. Kamer, P. W. N. M. van Leeuwen, M. Poliakov, *Chem. Commun.* **2000**, 1497-1499; b) P. B. Webb, M. F. Sellin, T. E. Kunene, S. M. Willianson, A. M. Z. Slawin D. J. Cole-Hamilton, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 15577-15588; c) P. B. Webb, D. J. Cole-Hamilton, *Chem. Commun.* **2004**, 612-613; d) P. B. Webb, T. E. Kunene, D. J. Cole-Hamilton, *Green Chem.* **2005**, 7, 373-380; e) S. Marre, A. Adamo, S. Basak, C. Aymonier, K. F. Jensen, *Ind. Eng. Chem. Res.* **2010**, 49, 11310-11320.

²⁰ R. B. Merrifield, *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, 85, 2149-2154.

Bibliotheken²¹ mittels der Festphasen-unterstützten MERRIFIELD-Synthese dargestellt.²² Daraus entwickelte sich im Folgenden auch die Nutzung von an Polymeren immobilisierten Katalysatoren und Reagenzien. Dabei wird im Gegensatz zur MERRIFIELD-Strategie das Substrat in Lösung gehalten und zu unterschiedlichen Ausmaßen die verwendeten Reagenzien und Katalysatoren an der festen Phase gebunden eingesetzt. Beide Varianten haben die vereinfachte Aufarbeitung gemein. Im zweiten Fall lässt sich jedoch auch der Reaktionsverlauf, wie bei nicht Festphasen-unterstützten Reaktionen verfolgen. Des Weiteren können die Festphasen-gebundenen Katalysatoren einfach regeneriert werden und idealerweise in mehreren Reaktionen verwendet werden, ohne an Aktivität zu verlieren. Speziell in den letzten zwanzig Jahren hat sich die Verwendung immer neuer Festphasen-gebundener Reagenzien und noch stärker der Einsatz von Festphasen-gebundenen Katalysatoren in den organischen chemischen Laboratorien etabliert.²³ Hierbei wird dies häufig mit der kontinuierlichen Durchflusssynthese verknüpft.²⁴

2.1.4 Neue chemische Reaktoren

Neben den zuvor erwähnten Möglichkeiten, die Reaktionsführungen durch die Immobilisierung von Substraten, Reagenzien oder Katalysatoren sowie durch die Verwendung neuer Lösungsmittelsysteme effektiver zu gestalten, oder durch neue Heiztechniken die Energie effizienter und effektiver zu nutzen, können auch die Reaktionsgefäße, welche für die Synthesen verwendet werden, modifiziert werden. Dabei können die seit Jahrhunderten eingesetzten Glasgefäße, die nur eine absatzweise Synthese erlauben, durch Rohrreaktoren unterschiedlicher Dimensionen ausgetauscht werden. Damit wird eine kontinuierliche Reaktionsführung möglich. Dies ist im Endeffekt keine neue Erfindung der organischen akademischen Chemiker der letzten zehn bis zwanzig Jahre. Der erste kontinuierlich geführte Prozess in einem Durchflussreaktor, das HABER-BOSCH Verfahren, das zugleich großtechnisch umgesetzt wurde und bis heute zu einem der

²¹ R. G. Franzén, *J. Comb. Chem.* **2000**, 2, 195-214.

²² A. Kirschning, H. Monenschein, R. Wittenberg, *Angew. Chem.* **2001**, 113, 670-701; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 650-679.

²³ a) J. Lu, P. H. Toy, *Chem Rev.* **2009**, 109, 815-838; b) *Recoverable and recyclable catalysts*, Ed. M. Benaglia, Wiley VCH, Weinheim, **2009**.

²⁴ a) S. Ceylan, A. Kirschning, *Flow reactors and membrane Reactors*, in *Recoverable and recyclable catalysts*, Ed. M. Benaglia, Wiley VCH, Weinheim, **2009**; b) C. G. Frost, L. Mutton, *Green Chem.* **2010**, 12, 1687-1703.

wichtigsten chemischen Prozesse gehört, wurde bereits 1910 durchgeführt.²⁵ Es war zudem der erste Prozess der unter hohem Druck und erhöhter Temperatur ablief. Neben diesem frühen industriellen Verfahren gibt es ein weiteres Beispiel aus dem akademischen Bereich von WHITMORE und KARNATZ aus dem Jahr 1932.²⁶ Viele kontinuierlich betriebene industrielle Prozesse, wie das HABER-BOSCH Verfahren, werden als Fest-Gas Reaktionen durchgeführt. Dies ist vielleicht mit ein Grund dafür, dass es bis zum Anfang des 21sten Jahrhundert gedauert hat, dass Durchflussreaktoren und damit auch die Entwicklung von Methodiken und Synthesen zugeschnitten auf Durchflussreaktoren, Einzug in die chemischen Laboratorien gefunden haben. Zunächst nahmen nur wenige chemische Arbeitsgruppen an der Entwicklung teil,^{22,27} aber in den letzten Jahren, auch aufgrund der kommerziellen Produktion von integrierten Durchflusssystemen,²⁸ wird die Zahl der Arbeitsgruppen, die sich mit der Entwicklung von Durchflussreaktionen und ebenfalls neuen Durchflusssystemen befassen, größer, dies zeigt sich in der steigenden Anzahl an Publikationen und im Besonderen an Übersichtsartikeln zu diesem Themengebiet.²⁹ Dabei besteht die Vision, dass durch die Verwendung von Durchflusssystemen, eine Übertragung von im Labor entwickelten Prozessen hin zu einer kommerziellen Nutzung dieser erleichtert wird.

Die Vorteile, die kontinuierlich betriebene Durchflussreaktoren gegenüber absatzweise betriebenen Reaktionsgefäßen mit sich bringen, sind sowohl vielfältig als auch je nach Reaktordimensionen unterschiedlich stark ausgeprägt. Bei den Reaktordimensionen wird im akademischen Bereich im Allgemeinen zwischen zwei verschiedenen Reaktortypen

²⁵ a) C. Bosch, A. Mittasch, G. Stern, H. Wolf, DRP 249447, **1910** mit Zusätzen DRP 258 146 und 262823, BASF; b) A. Mittasch, in *Geschichte der Ammoniaksynthese*, Verlag Chemie, Weinheim, **1951**.

²⁶ F. A. Karnatz, F. C. Whitmore, *J. Am. Chem. Soc.* **1932**, 54, 3461.

²⁷ a) S. V. Ley, I. R. Baxendale, R. B. Bream, P. S. Jackson, A. G. Leach, D. A. Longbottom, M. Nesi, J. S. Scott, R. I. Storer, S. J. Taylor, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2000**, 3815-4195; b) A. M. Hafez, A. E. Taggi, T. Dudding, T. Lectka, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 10853-10859; c) S. J. Haswell, R. J. Middleton, B. O'Sullivan, V. Skelton, P. Watts, P. Styring, *Chem. Commun.* **2001**, 391-398.

²⁸ Unternehmen die integrierte Durchflusssysteme anbieten: EHRFELD MIKROTECHNIK BTS, www.ehrfeld.com; SYRRIS LTD., www.syrris.com; THALESNANO NANOTECHNOLOGY GROUP INC.; www.thalesnano.com; VAPOURTEC LTD., www.vapourtec.co.uk; (Stand jeweils 30.10.11).

²⁹ a) J. Wegner, S. Ceylan, A. Kirschning, *Chem. Commun.* **2011**, 47, 4583-4592; b) J. P. McMullen, K. F. Jensen, *Annu. Rev. Anal. Chem.* **2010**, 3, 19-42; c) B. P. Mason, K. E. Price, J. L. Steinbacher, A. R. Bogdan, D. T. McQuade, *Chem. Rev.* **2007**, 107, 2300-2318; d) M. Baumann, I. R. Baxendale, S. V. Ley, *Molecular Div.* **2011**, 15, 613-630; e) D. Webb, T. F. Jamison, *Chem. Sci.* **2010**, 1, 675-680; f) J.-i. Yoshida, H. Kim, A. Nagaki, *ChemSusChem* **2011**, 4, 331 – 340.

unterschieden; den Mikroreaktoren (10-500 μm I.D.) und den Minireaktoren (500 μm – einige mm I.D.).

Durch den kontinuierlichen Strom an Produkt, welches den Durchflussreaktor verlässt, ist es möglich eine stetig gleichbleibende Qualität zu erhalten.

Ein großer Vorteil ist außerdem, dass in Durchflusssystemen leicht unter hohen Temperaturen und Drücken gearbeitet werden kann.³⁰ Neben Hochtemperaturreaktionen sind allerdings auch Tieftemperaturreaktionen besonders für Mikroreaktoren geeignet. Hier kommen das gute Verhältnis von Volumen zu Oberfläche und einhergehend damit die guten Wärme- und Massentransfercharakteristika zum Tragen. Diese ermöglichen es, gerade bei metallorganischen Reaktionen, neue Reaktionswege zu eröffnen, welche zuvor, aufgrund der schlechten Temperaturkontrolle unter Kolbenbedingungen, nicht durchführbar waren.³¹

Durch die Entwicklung integrierbarer Sensorik ist eine on-line Analyse des Reaktionsstroms in Bezug auf Konzentration, Stöchiometrie und Temperatur möglich,³² dies macht nicht nur eine Automation der Reaktionsführung denkbar, sondern gestattet auch die Verknüpfung mehrerer separater Reaktionsschritte zu einem kontinuierlichen, mehrstufigen Prozess.³³

Da der Reaktionsraum der standardmäßig verwendeten Durchflussreaktoren nur ein geringes Volumen zwischen ein paar Mikrolitern bis zu wenigen Millilitern umfasst, können hoch toxische oder explosive Zwischenprodukte wie HN_3 , O_3 oder F^+/F_2 sicher erzeugt und gehandhabt werden.^{32a,34}

Um schließlich den Schritt vom chemischen Labor zu einem großtechnischen Prozess verwirklichen zu können, müssen die zuvor gewonnenen Daten so schnell wie möglich übertragen werden können, dieser Vorgang wird scale-up genannt. Im Fall von Durchflussreaktoren wird auch häufig auch vom scale-out gesprochen, da es nicht wie bei Kolbenreaktionen notwendigerweise erforderlich ist, das Reaktionsgefäß also den Reaktor zu

³⁰ T. Razzaq, C. O. Kappe, *Chem. Asian. J.* **2010**, 5, 1274-1289.

³¹ Y. Tomida, A. Nagaki, J.-i. Yoshida, *Org. Lett.* **2009**, 11, 3614-3617.

³² a) C. F. Carter, H. Lange, I. R. Baxendale, S. V. Ley, J. Goode, N. Gaunt, B. Wittkamp, *Org. Proc. Res. Dev.* **2010**, 14, 393-404; b) S. Hübner, U. Bentrup, U. Budde, K. Lovis, T. Dietrich, A. Freitag, L. Küpper, K. Jähnisch, *Org. Process Res. Dev.* **2009**, 13, 952-960; c) S. A. Nair, T. Nozaki, K. Okazaki, *Ind. Eng. Chem. Res.* **2007**, 46, 3486-3496.

³³ M. D. Hopkin, I. R. Baxendale, S. V. Ley, *J. C. S. Chem. Commun.* **2010**, 46, 2450-2452.

³⁴ a) M. Baumann, I. R. Baxendale, L. J. Martin, S. V. Ley, *Tetrahedron* **2009**, 65, 6611-6625; b) C. J. Smith, I. R. Baxendale, H. Lange, S. V. Ley, *Org. Biomol. Chem.* **2011**, 9, 1938-1947; c) R. D. Chambers, D. Holling, R. C. H. Spink, G. Sandford, *Lab Chip* **2001**, 1, 132-137; d) C. B. McPake, C. B. Murray, G. Sandford, *Tetrahedron Lett.* **2009**, 50, 1674-1676.

vergrößern, sondern es kann die Laufzeit verlängert werden oder mehrere Reaktoren gebündelt werden, sodass sich das eigentliche Reaktionssystem nicht ändert.³⁵

Einer der vielleicht wichtigsten Vorteile der Durchflussreaktoren ist die mögliche Implementierung anderer „enabling“ *Technologien*, um auf diese Weise die Vorteile jeder einzelnen Technologie zu kombinieren und auf die beste Weise zu nutzen.

2.2 Millingtonine A

2.2.1 Isolation und biologisches Wirkprofil

Millingtonine A (**1a/b**) ist ein doppelt glycosidiertes Alkaloid, welches aus dem methanolischen Extrakt der Blütenknospen von *Millingtonia hortensis* erstmalig 1996 in Thailand von HASE et al.³⁶ isoliert wurde (Abbildung 2). Das genaue biologische Wirkprofil von Millingtonine A wurde bisher nicht aufgeklärt, ist aber Bestandteil aktueller Untersuchungen. Da aber *Millingtonia hortensis* ein Jasminbaum (oder auch Indischer Korkbaum) in Südost-Asien weitverbreitet ist und dessen Extrakte und Infusionen schon im Altertum ein wichtiger Bestandteil der pflanzlichen Medizin waren, können Vermutungen über das zu erwartende pharmakologische Wirkprofil von Millingtonine A getroffen werden.³⁷

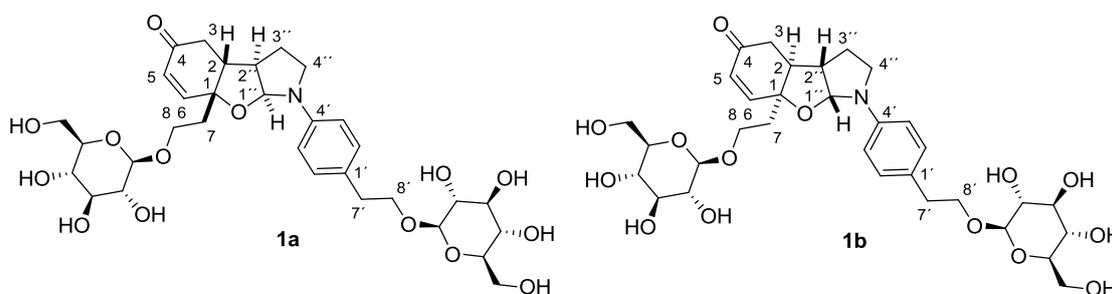


Abbildung 2: Vorgeschlagene Struktur von Millingtonine A (**1**).

So werden Extrakte aus den Blüten als Cholagoga (fördert den Gallenfluss) und Tonikum zur Behandlung von Asthma und Sinusitis (Nasennebenhöhlenentzündung) eingesetzt. Die Wurzel von *Millingtonia hortensis* wird ebenfalls oft zur Zubereitung eines Tonikums und für

³⁵ a) P. Chin, W. S. Barney, B. A. Pindzola, *Current Opinion in Drug Discovery & Development* **2009**, 12,848-861; b) F. Bergamelli, M. Iannelli, J. A. Marafie, J. D. Moseley, *Org. Proc. Res. Dev.* **2010**, 14, 926-930.

³⁶ T. Hase, K. Ohtani, R. Kasai, K. Yamasaki, C. Picheansoonthon, *Phytochemistry* **1996**, 41, 317-321.

³⁷ K. Anulakanapakorn, N. Bunyaphatsara, J. Satayavivad, *J. Sci. Soc. Thailand* **1987**, 13, 71-83.

die Behandlung von Tuberkulose verwendet.^{36,38} Die Baumrinde findet Anwendung als Antipyretikum (Fiebermittel); die wässrigen Extrakte der Baumrinde zeigten Aktivität bei der Einleitung der Apoptose in RKO Dickdarm Krebszellen.³⁹ Außerdem können die Blätter auch als Quelle für Antipyretika, Cholagoga und Tonika dienen. Im Laufe der Zeit wurden diverse pharmakologisch aktive Substanzen aus den verschiedenen Teilen des Baumes isoliert. Dabei handelt es sich um Flavanoide wie Scutellarin (**2**) und dessen 5-Galactosid (**3**) aus der Blüte, Hispidulin (**4**) (6-Methoxy-5,7,4'-trihydroxyflavon) aus den Blättern oder auch das Terpen β -Sitosterol (**5**) aus dem Kernholz oder der Rinde (Abbildung 3). Allerdings gibt es wenige detaillierte Studien zum tatsächlichen Wirkprofil der einzelnen Extrakte und die dafür verantwortlichen Verbindungen. In einer Studie von KHANNA et al. wurde der diuretische Effekt (wassertreibender Effekt) von Scutellarin-5-Glucuronid⁴⁰ untersucht. SATAYAVIVAD et al. analysierten den Rauch der Blüte von *Millingtonia hortensis* hinsichtlich eines Bronchodilator. Die vermutlich einzige Studie, die sich mit antimikrobieller Aktivität befasst, wurde von JETTY et al. durchgeführt.⁴¹ In dieser wurde die signifikante antimikrobielle Aktivität des Blattextraktes gegenüber Gram-negativen und auch Gram-positiven Bakterien, Fungi und Actinomyceten Stämmen studiert (Tabelle 1), aber die wirksamen Substanzen weder genauer untersucht noch isoliert.

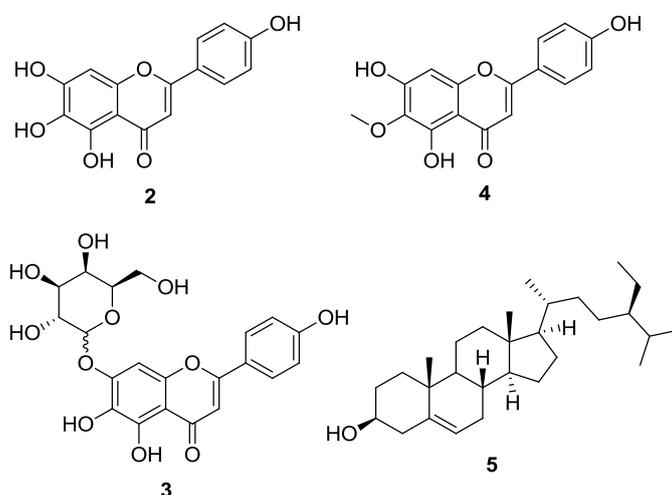


Abbildung 3: Aus *Millingtonia hortensis* isolierte Substanzen; Scutellarin (**2**), Scutellarin-5-Galactosid (**3**), Hispidulin (**4**) und β -Sitosterol (**5**).

³⁸ M. J. Chulasiri, *Toxicol. Sci.* **1998**, 23, 224-228.

³⁹ a) S. Tansuwanwong, H. Yamamoto, I. Kohzoh, U. Vinitketkumnuen, *Asian Pacific J. Cancer Prev.* **2006**, 7, 641; b) S. Tansuwanwong, H. Yamamoto, I. Kohzoh, U. Vinitketkumnuen, *Plant Foods Hum. Nutr.* **2009**, 64, 11.

⁴⁰ K. Kar, S. Singh, N. M. Khanna, *Indian J. Pharm.* **1975**, 38, 26.

⁴¹ A. Jetty, D. S. Iyengar, *Pharm. Biol.* **2000**, 38, 157.

Die methanolischen Blattextrakte weisen Aktivitäten gegen Bakterien auf, die vergleichbar sind mit Gentamycin, einem standardmäßig eingesetzten Antibiotikum.⁴¹ Die Aktivitäten der methanolischen und wässrigen Extrakte gegen Fungi können mit dem bekannten Fungizid Nystatin verglichen werden und sind sogar vierfach aktiver als Fluconazol.⁴²

Tabelle 1: Antimikrobakterielle Aktivität der Blattextrakte von *Millingtonia hortensis* (MIC, µg/mL).

Mikroorganismus	Blattextrakt (MeOH)	Blattextrakt (H ₂ O)	Gentamycin	Nystatin	Fluconazol
<i>B. polymyxa</i>	25	-	3.15	-	-
<i>B. subtilis</i>	12.5	-	3.125	-	-
<i>E. coli</i>	12.5	-	6.25	-	-
<i>Salmonella typhimurium</i>	12.5	-	3.13	-	-
<i>Nocardia sp.</i>	25	-	6.25	-	-
<i>Candida albicans</i>	50	-	-	1.56	-
<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	100	-	-	3.13	-
<i>C. krusei</i> 7661	4.3	4.3	-	-	16.2
<i>Saccharomyces cerevisiae</i> 250	4.2	2.3	-	-	8.3

2.2.2 Strukturaufklärung und Biogenese

Neben der vielversprechenden Aussicht auf eine interessante biologische Aktivität bietet die komplexe und einzigartige Struktur von Millingtonine A (**1a/b**) Anlass für einen totalsynthetischen Ansatz. Die planare Struktur sowie die Stereochemie wurden von YAMASAKI et al. durch chemische und spektroskopische Methoden (¹H-, ¹³C-NMR, COSY, HMQC, HMBC und NOE) aufgeklärt. Millingtonine A (**1a/b**) wurde aus der Pflanzenblüte als ein untrennbares Gemisch von Diastereomeren in einem Verhältnis von 1.1: 1 isoliert (**1a** und **1b**; im Weiteren nur noch als **1** bezeichnet). Dies resultiert aus der Kombination der zwei enantiomerenreinen β-D-Glycoside mit dem tricyclischen Aglykon, welches als Racemat vorliegt. Die beiden Zuckereinheiten sind über Ethylalkohole mit dem Kern verknüpft. Im tricyclischen Aglykon stehen die zwei äußeren Ringe trans zu einander. Das Aglykon besteht

⁴² M. Sharma, S. Puri, P. D. Sharma, *Indian J. Pharm. Sci.* **2007**, 69, 599.

aus jeweils einem Tetrahydropyrrol, einem Tetrahydrofuran und einem Zyκλοhex-2-enon, wobei das Tetrahydropyrrol und das Tetrahydrofuran so verknüpft sind, dass ein Aminoal im Aglykon enthalten ist.

Die racemische Form des Aglykons wurde von YAMASAKI et al. nach enzymatischer Hydrolyse von Millingtonine A (**1**) mit Mandel- β -Glycosidase verifiziert. Es wurde ein Gemisch von zwei racemischen Substanzen, die sie als Aminoal **6** und Tetrahydrofuran **7** identifizierten (Abbildung 4), sowie zwei Äquivalente Glucose nachgewiesen.³⁶

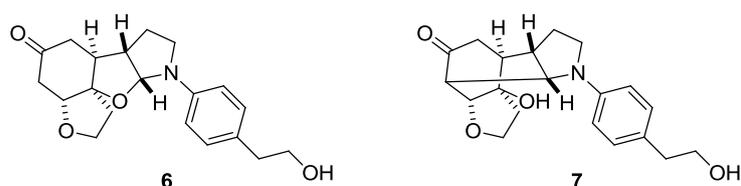
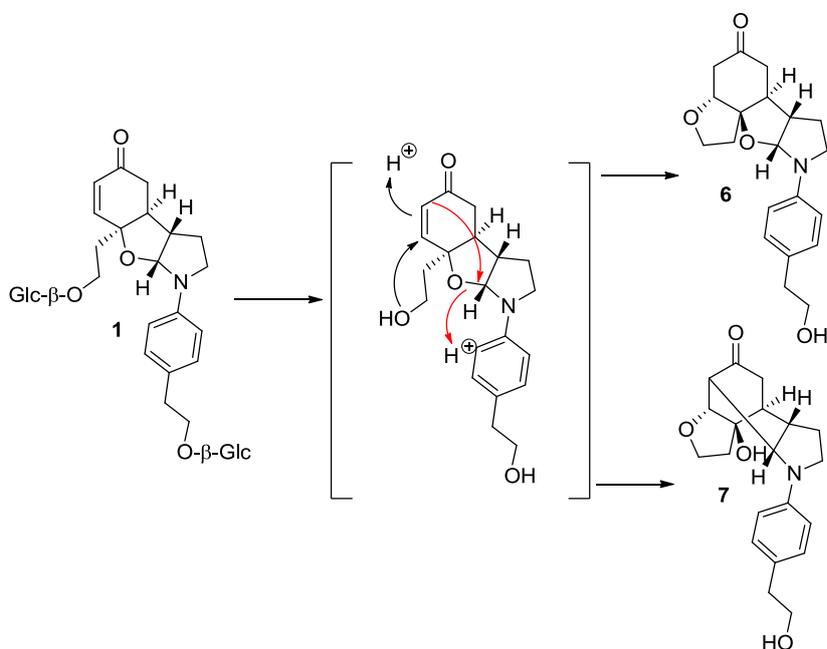


Abbildung 4: Racemische Aglykone **6** und **7** nach der Spaltung der glycosidischen Bindungen.

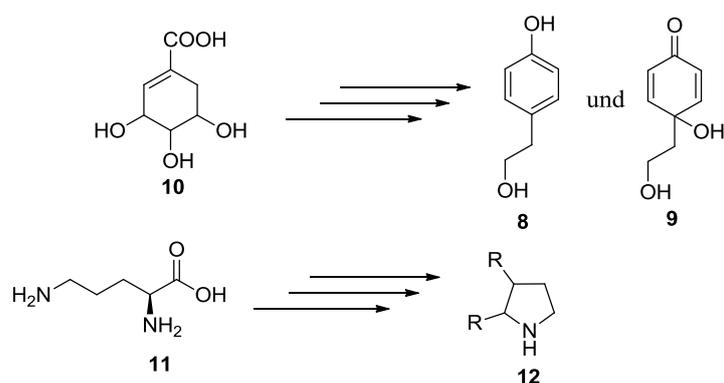
Das Aglykon **6** ist wahrscheinlich das Produkt einer 1,4-Michael-Addition des Ethylenalkohols an das Zyκλοhex-2-enon, wobei Aglykon **7** wahrscheinlich das Produkt einer auf die 1,4-Addition folgenden Umlagerung ist (Schema 1).



Schema 1: Postulierte Mechanismen für die Darstellung von **6** und **7**, die nach Hydrolyse von **1** erhalten wurden.

Neben der nicht aufgeklärten biologischen Aktivität von Millingtonine A (**1**) ist auch die Biogenese bisher unbekannt. Es kann aber spekuliert werden, dass sich die beiden C₆-C₂-Einheiten, der Phenethylalkohol (C-1'-C-8') (**8**) und die Zyκλοhexylethanol-Einheit (C-1-C-8) (**9**) aus Shikimisäure (**10**) über Zimtsäure oder ähnliche biologische Äquivalente

herleiten lassen. Dies wird auch durch die Analogie zu anderen aus *Millingtonia hortensis* isolierten C₆-C₂-Einheiten gestützt.⁴³ Der Ursprung der Pyrrolidin-Einheit **12** könnte Ornithin (**11**) sein, der Mechanismus der Insertion zwischen die zwei C₆-C₂-Bausteine ist allerdings noch vollkommen unbekannt. Auch der biogenetische Zeitpunkt der Glycosylierung ist nicht aufgeklärt.



Schema 2: Mögliche Biogenese für Fragmente von Millingtonine A (**1**).

⁴³ T. Hase, Y. Kawamoto, K. Ohtani, R. Kasai, K. Yamasaki, C. Pichansoonthon, *Phytochemistry* **1995**, 39, 235- 241.

3 Zielsetzung

Die vorliegende Arbeit befasst sich mit zwei unterschiedlichen Themengebieten der organischen Chemie. Im ersten Teil wird die Durchflusssynthese behandelt. Hierbei geht es im speziellen um die Weiterentwicklung des Konzepts zum induktiven Heizen für die Durchflusssynthese und die mehrstufige Mehrkomponenten-Synthese von hochsubstituierten Pyrrolen. Bei der Behandlung des Induktionskonzepts liegt der Schwerpunkt zum einen auf der technischen Weiterentwicklung und zum anderen auf der Etablierung neuer, organischer Reaktionen mit induktiver Erwärmung. Der zweite Teil der Arbeit befasst sich mit der ersten Totalsynthese von Millingtonine A; einem glycosidierten Alkaloid.

3.1 Durchflusssynthese

SASCHA V. CEYLAN hat im Rahmen seiner Diplom-⁴⁴ und Doktorarbeit⁴⁵ das Induktionskonzept für Durchflussreaktoren insofern entwickelt, dass Induktoren und Generatoren zusammen mit Glas- und PEEK-Reaktoren (Polyetheretherketon) zur Verfügung standen. Des Weiteren wurde MAGSILICA[®] als Heizmedium etabliert und genauer studiert. Basierend auf diesen Ergebnissen ergeben sich mehrere Aufgabenstellungen. Die zur Verfügung stehenden PEEK-Reaktoren sollen auf ihre Stabilität in unterschiedlichen Hochdruck-/Hochtemperaturreaktionen untersucht werden. Beispielhaft sollen dafür verschiedene Heterozyklen synthetisiert werden. Außerdem soll eine Alternative zu MAGSILICA[®] als Heizmedium gefunden werden. Dies ist notwendig, da zu Beginn der Arbeit nur unterschiedliche MAGSILICA[®]-Versuchsmuster zur Verfügung standen deren Heizeigenschaften sich voneinander unterschieden und andererseits ein alternatives Heizmedium vorhanden sein sollte, falls es zu Problemen aufgrund von ungewollten Wechselwirkungen zwischen Substraten/Reagenzien/Produkten und der MAGSILICA[®]-Oberfläche kommt. Außerdem soll die neue „enabling“ Technologie induktives Heizen mit anderen „enabling“ Technologien, wie Festphasen-Reagenzien und Festphasen-gebundenen Katalysatoren kombiniert werden und somit das Anwendungsspektrum des Induktionskonzepts für Durchflussreaktoren ausgeweitet werden. Im zweiten Teil, innerhalb des Themengebiets der Durchflusssynthese, soll eine Durchflussesequenz entwickelt werden, die den Zugang zu hochsubstituierten Pyrrolen ermöglicht. Hierbei soll die Synthesestrategie

⁴⁴ S. V. Ceylan, Diplomarbeit, 2007, Hannover.

⁴⁵ S. V. Ceylan, Dissertation, 2011, Hannover.

möglichst modular aufgebaut sein, damit schnell eine hohe Diversität an Pyrrolen erzielt werden kann.

3.2 Totalsynthese

In zweiten Teil dieser Dissertation soll die erste Totalsynthese von Millingtonine A (**1**) verwirklicht werden. Hierbei soll eine konvergente und flexible Synthesestrategie entwickelt werden, die den schnellen Zugang zu Millingtonine A (**1**) ermöglicht. Dabei sollen die Erkenntnisse, welche in den bereits bestehenden Vorarbeiten erzielt wurden in Betracht gezogen werden.⁴⁶ Zusätzlich soll neben der Totalsynthese von Millingtonine A (**1**) auch die Synthese des unnatürlichen cis-Millingtonine A (**13**), einem interessanten Konfigurationsisomer, durchgeführt werden, welches ebenfalls eine interessante biologische Aktivität aufweisen könnte.

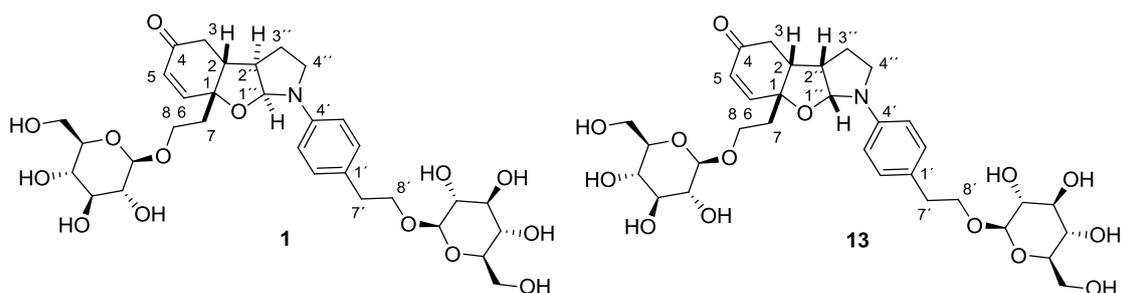


Abbildung 5: Struktur von Millingtonine A (**1**) und cis-Millingtonine A (**13**).

⁴⁶ I. R. Baxendale, S. V. Ley persönliche Korrespondenz.

4 Beschreibung und Diskussion der Ergebnisse

4.1 Durchflusssynthese

4.1.1 Vorarbeiten zum induktiven Heizen

4.1.1.1 Systementwicklung

Das Konzept des induktiven Heizens von Durchflusssystemen für die organische Synthese wurde anfänglich von SASCHA V. CEYLAN bearbeitet. Im Rahmen seiner Diplom-⁴⁴ und Doktorarbeit⁴⁵ wurde das in dieser Arbeit verwendete System entwickelt. Die Entwicklung der Induktoren und Generatoren wurde bei der Firma IFF⁴⁷ aus München durchgeführt. Hier wurden drei verschiedene Typen von Induktoren entwickelt, die passgenau für drei unterschiedliche Typen von Reaktoren gefertigt wurden und in Kombination mit dem passenden Generator geliefert wurden.

Zu Beginn wurden die Glasreaktoren in drei verschiedenen Größen **I-III** hergestellt, die allerdings aufgrund der verwendeten Dichtungen nur für Drücke <2 bar geeignet waren. Dementsprechend wurden später zwei verschieden große Reaktoren aus Polyetheretherketon (PEEK) entwickelt, die bei Drücken von 15-20 bar und 200 °C betrieben werden können. PEEK ist laut Herstellerangaben bis zu einer Temperatur von 250 °C stabil und zeigt keinerlei Verformungserscheinungen,⁴⁸ allerdings waren bei einer Betriebstemperatur von über 200 °C und unter Druck Alterungserscheinungen wahrzunehmen, die sich durch Ausdehnungen des Reaktors in einigen Bereichen bemerkbar machten. Deshalb sollten die Reaktoren aus Sicherheitsaspekten bei Temperaturen <200 °C betrieben werden. Im Falle des PEEK-Reaktors **I** wurden, um die Dichtigkeit zu gewährleisten, in die Verschraubungen O-Ringe aus Kalrez®⁴⁹ eingesetzt und das Gewinde zusätzlich mit Teflon-Band abgedichtet. Der größere PEEK-Reaktor **II** wurde so gefertigt, dass er an beiden Enden mit den Verschraubungen einer selbstbefüllbaren HPLC-Säule abgedichtet werden kann. Die genauen Maße der Reaktoren können Abbildung 6 und Abbildung 7 entnommen werden. Weitere Reaktordetails sind in der Diplom- und Doktorarbeit von SASCHA V. CEYLAN aufgeführt.^{44,45}

⁴⁷ IFF GmbH, Gutenbergstraße 6, 85737 Ismaning; siehe auch www.iff-gmbh.de.

⁴⁸ A. K. van der Vegt, *From Polymers to Plastics*, 2005, VSSD.

⁴⁹ Kalrez O-Ringe wurden von der ERIKS Holding Deutschland GmbH, Brönninghauser Straße 38, 33729 Bielefeld bezogen; siehe auch www.eriks.de.



Abbildung 6: Glas und PEEK-Reaktoren; von oben nach unten: PEEK-Reaktor **I** Heizzone: 12 cm, ID: 8.5 mm, AD: 11.0 mm; Glasreaktor **III** Heizzone 12 cm, ID: 5.3 mm, AD: 8.0 mm; Glasreaktor **II** Heizzone 12 cm, ID: 6.5 mm, AD: 8.0 mm; Glasreaktor **I** Heizzone 12 cm, ID: 8.5 mm, AD: 11.0 mm.



Abbildung 7: Reaktoren mit Verschraubungen; Glasreaktor **I** und PEEK-Reaktor **I** (links); PEEK-Reaktor **II** (rechts) Länge 31 cm, ID: 15 mm, AD: 20 mm.

Bei den entwickelten wassergekühlten Generatoren handelt es sich um die beiden Typen EW5 und EW5W. Bei beiden Generatoren kann sowohl die Anregungsfrequenz (f) als auch die Pulsweitenmodulation (PWM) reguliert werden. Die Frequenz kann bei beiden Mittelfrequenzgeneratoren zwischen 10 und 25 kHz stufenlos verändert werden. Hierbei wird eine hohe Frequenz eher wirksam bei kleineren Partikeln während eine niedrige Frequenz bei größeren Partikeln eingesetzt wird.



Abbildung 8: IFF Generatoren EW5 (links) und EW5W (rechts)

Die PWM lässt sich ebenfalls bei beiden Generatoren stufenlos zwischen 100 und 1000 Promille (prom; ppm) regeln. Die PWM gibt dabei, vereinfacht ausgedrückt, den Anteil der Zeit an, bei der ein Rechtecksignal bei konstanter Anregungsfrequenz eingeschaltet ist.⁵⁰ Weitere Details zu den verwendeten Generatoren können aus den allgemeinen Bemerkungen des experimentellen Teils (Kapitel 6.1) entnommen werden.

Die maßangefertigten Induktoren sind in Abbildung 9 gezeigt. Es wurden drei Induktoren entwickelt, die für verschiedene Verwendungszwecke bestimmt sind. Induktor **A** (Abbildung 9, links) wurde für die Glasreaktoren **I** und **II** und aufgrund der identischen Maße auch für PEEK-Reaktor **I** (Abbildung 6) angefertigt und wurde standardmäßig für kontinuierliche Prozesse und kleinere Testansätze verwendet; er besitzt einen Spaltdurchmesser von 12 mm. Von diesem Induktor-Typ wurde noch ein weiterer Induktor angefertigt.⁵¹ Da dieser aber mit einem leicht unterschiedlichen Ferritkern ausgerüstet wurde, unterscheidet sich seine Heizleistung um ca. 15 % vom ersten Induktor **A**. Dieser Leistungsunterschied wurde in Vergleichsheizexperimenten ermittelt. Die Versuchsreihen können Kapitel 4.1.2.1 entnommen werden. Die geringere Leistung, bei gleicher PWM, konnte durch Einstellen einer höheren PWM kompensiert werden. Induktor **B** wurde mit einem Spaltdurchmesser von 8 mm

⁵⁰ T. Beierlein, O. Hagenbruch, Taschenbuch Mikroprozessortechnik, Fachbuchverlag, Leipzig, 2004.

⁵¹ Dieser Induktor ist äußerlich nicht vom ersten Induktor **A** zu unterscheiden und wird daher nicht gesondert benannt.

für Glasreaktor **III** gefertigt, der nicht in dieser Arbeit zum Einsatz kam. Des Weiteren wurde Induktor **C** (Abbildung 9, rechts) mit einem Spaltdurchmesser von 21 mm für den größeren PEEK-Reaktor **II** gefertigt. Aufgrund seiner Größe und der damit erwarteten höheren Eigenwärmeentwicklung wurde der Reaktor mit einer integrierten Wasserkühlung geliefert. Dieser Reaktor ist für größere Ansätze und kontinuierliche Prozesse mit einer höheren Verweilzeit geeignet und kann auch für induktiv beheizte Reaktionen in Hochdruckgefäßen verwendet werden. Dieser wurde aber ebenfalls in dieser Arbeit nicht benutzt.

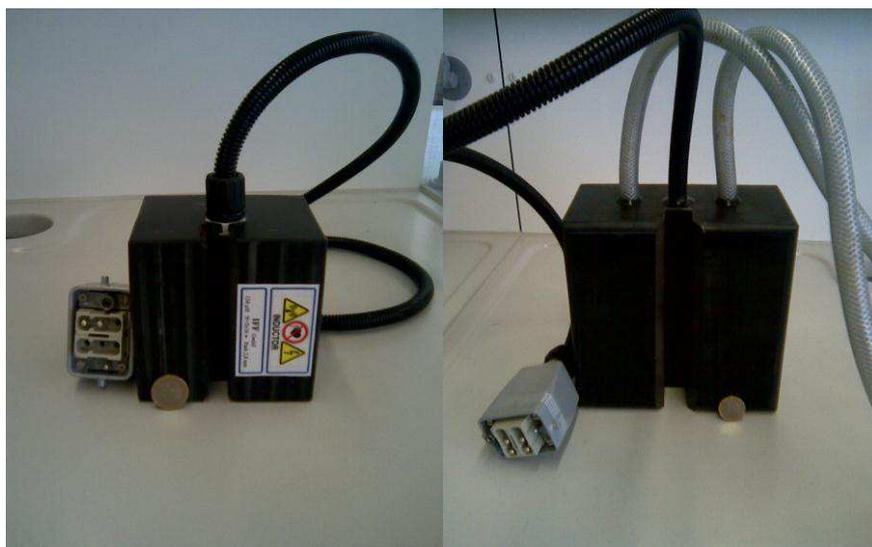


Abbildung 9: Induktor A (links) und Induktor C (rechts).

Der innere Aufbau der drei Induktoren besteht aus einem Ferritkern mit Spalt, der mit einer Kupferspule umwickelt ist und somit ein homogenes alternierendes Magnetfeld erzeugt.

Standardmäßig wurden zur Beförderung der Reaktionslösung durch das Induktionssystem HPLC-Pumpen der Firma KNAUER GMBH⁵² verwendet. HPLC-Pumpen bieten den Vorteil, dass sie in einem breiten Flussratenbereich, welcher abhängig von der Größe des Pumpenkopfs ist, kontinuierlich betrieben werden können und eine gute Stabilität gegenüber vielen Chemikalien zeigen. Allerdings neigen bei einigen Lösungsmitteln die Dichtungen zum Quellen und müssen je nach Lösungsmittelgebrauch von Zeit zu Zeit ausgetauscht werden. Nachteile der HPLC-Pumpen sind deren Anfälligkeit gegenüber Blasenbildung oder Partikelablagerungen im Pumpenkopfbereich oder in den Einwegeventilen. Dies kann zu einem pulsierenden Pumpen führen, zur Verminderung der Flussrate oder sogar zum Versagen der Pumpe. Zur Blasenbildung kann es kommen wenn es durch den Unterdruck in der ersten Pumpenkammer zum Verdampfen des Lösungsmittels kommt (bei Lösungsmitteln

⁵² Dr. Ing. Herbert Knauer GmbH, Hegauer Weg 38, 14163 Berlin; siehe auch www.knauer.net.

mit sehr niedrigem Siedepunkt, z.B. Dichlormethan). Dies kann in den meisten Fällen durch eine kurzzeitige Erhöhung der Flussrate behoben werden. Lagern sich hingegen Partikel im Pumpenkopf oder den Ventilen ab, muss der Pumpenkopf zumeist ausgebaut und gereinigt werden. Die eingesetzten HPLC-Pumpen können in einem Flussratenbereich von 0.05 ml/min bis 10 mL/min verwendet werden. Werden höhere Flussraten benötigt, muss ein größerer Pumpenkopf eingebaut werden, was aber auf Kosten der minimal einzustellenden Flussrate geht. Mehr Details zu den verwendeten HPLC-Pumpen sind bei den allgemeinen Bemerkungen des experimentellen Teils (Kapitel 6.1) aufgeführt.

Das Durchflusssystem wird komplettiert durch Rückdruckventile der Firma IDEX⁵³. Diese werden am Ende in das Durchflusssystem integriert und finden Anwendung bei Synthesetemperaturen die über dem Siedepunkt des verwendeten Lösungsmittels liegen. Die Rückdruckventile bestehen aus einem Kunststoffgehäuse mit passenden Verschraubungen für die Integration in das Durchflusssystem. Im Inneren des Gehäuses liegt das eigentliche variable Rückdruckventil. Dieses ist wiederum aus einem Kunststoffgehäuse aufgebaut, welches eine Goldfeder und einen Dichtungsring trägt (Abbildung 10). Die Federkonstante der Goldfeder bestimmt nun den auf das System aufbrachten Druck. In dieser Arbeit werden Rückdruckventile der Stärke 40-100 psi (1 psi = 0.06895 bar) benutzt.



Abbildung 10: Rückdruckventil der Firma IDEX (früher UPCHURCH) mit Innenleben.

Um ein induktiv beheizbares Durchflusssystem betreiben zu können, ist neben den technischen Aspekten, die in den vorherigen Abschnitten vorgestellt wurden, das induktiv beheizbare Material wichtig. In mehreren Testreihen wurde MAGSILICA[®] von EVONIK⁵⁴ als

⁵³ IDEX Health & Science LLC, Home of Upchurch Scientific, Ismatec Products, 619 Oak Street, Oak Harbor, WA 98277; siehe auch www.upchurch.com.

⁵⁴ Evonik Industries AG, Rellinghauser Straße 1-11, 45128 Essen; siehe auch www.evonik.com.

Material mit den besten Heizeigenschaft und der höchsten chemischen Stabilität identifiziert. Bei MAGSILICA[®] handelt es sich um Nanopartikel, die aus einem ferritischen Kern und einer Kieselgelhülle bestehen. Der ferritische Kern besteht hauptsächlich aus Maghemit (γ - Fe_2O_3) und Magnetit (Fe_3O_4) und besitzt aufgrund seiner Größe, von unter <40 nm superparamagnetische Eigenschaften.⁵⁵

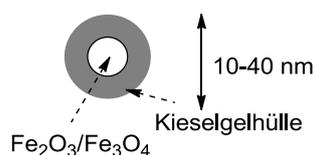


Abbildung 11: Schematischer Aufbau von MAGSILICA[®].

Die superparamagnetischen Eigenschaften des Ferritkerns werden durch die Kieselgelhülle stabilisiert, da diese ein Agglomerieren der Kerne verhindert. Neben dem Schutz vor Agglomeration bietet die Kieselgelhülle auch chemische Stabilität. In verschiedenen Experimenten konnte jedoch gezeigt werden, dass die Hülle die Partikel nicht vollständig umschließt, da beim Behandeln mit Mineral- und organischen Säuren die Lösung eine gelbe Farbe annahm. Die Stabilität gegenüber Basen scheint ausreichend zu sein. Es wurden allerdings keine Langzeittests durchgeführt.

Ein schematischer sowie ein möglicher realer Aufbau des entwickelten Durchflusssystems zum induktiven Heizen sind in Abbildung 12 zu sehen. Dabei werden zunächst die gelösten Reaktanden von einer HPLC-Pumpe in den Reaktor gepumpt. Wird jeder Reaktand durch eine separate Pumpe in das System eingebracht, kann die Stöchiometrie zueinander über die Flussraten der einzelnen Reaktanden eingestellt werden. Wird hingegen nur einer Pumpe verwendet, erfolgt die Einstellung der Stöchiometrie über die Konzentration der Reaktanden. Der mit dem induktiv beheizbaren Medium gefüllte Reaktor fungiert auf Grund seiner Festbettpackung als Mischer und ist somit für eine homogene Durchmischung der Reaktionslösung verantwortlich. Der Reaktor ist in den Spalt des Induktors eingebracht.

Nachdem die Reaktionslösung den Reaktor verlässt, kann sie direkt nach Passieren des Rückdruckventils dem System entnommen werden. Alternativ kann ein zweiter oder dritter Reaktor dahinter geschaltet werden, der mit einem Festphasen-Reagenz und/oder einem scavenger-Reagenz gefüllt ist. Diese Reagenzien können entweder einen weiteren Reaktionsschritt einleiten (Festphasen-Reagenz) oder die Reaktionslösung von Nebenprodukten oder nicht umgesetztem Startmaterial befreien (scavenger-Reagenz). Bei

⁵⁵ D. L. Leslie-Pelecky, R. D. Rieke, Chem Mater. **1996**, 8, 1770-1783.

vollständigem Umsatz nach einem Durchlauf kann die Reaktionslösung der Aufarbeitung oder Analyse unterzogen werden; ist der gewünschte Umsatz nicht erreicht, besteht die Möglichkeit die Reaktionslösung ein zweites Mal durch den Reaktor zu pumpen.

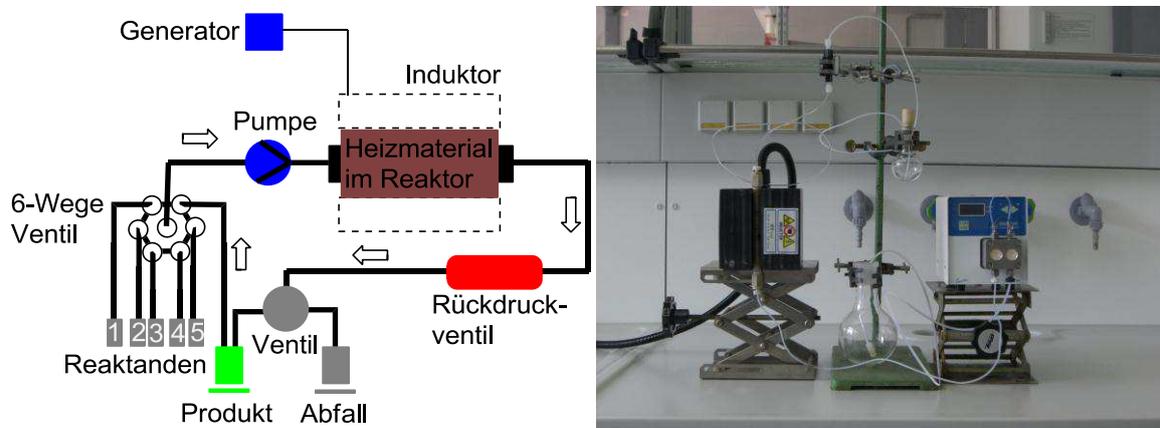


Abbildung 12: Schematischer Aufbau (links) und möglicher realer Aufbau (rechts).

Neben dem Durchflusssystem für induktiv beheizbare Reaktionen musste auch ein Verfahren zur Temperaturmessung ausgewählt werden. Hier ergeben sich zwei Probleme; zum einen ist es schwierig, die Temperatur bei Durchflusssystemen zu messen und zum anderen ist eine genaue Oberflächentemperaturmessung der Nanopartikel im Reaktor eine nicht einfache zu lösende Aufgabe, die bis jetzt noch nicht befriedigend zum Abschluss gebracht werden konnte. Standardmäßig werden drei Verfahren zur Temperaturmessung in Durchflusssystemen verwendet. Eine Möglichkeit besteht darin, ein PT-100-Widerstandsthermometer in den Reaktor oder den Kanal einzubringen. Dies ermöglicht die direkte Temperaturmessung des Fluids. Des Weiteren werden auch Pyrometer (Infrarotthermometer) speziell bei Mikrowellenreaktoren oder bei Durchflusssystemen der Firma SYRRIS⁵⁶ eingesetzt. Die optische Methode ermöglicht ein kontaktfreies Messverfahren. Ein weiteres Verfahren ist das Einbringen des Reaktors in ein Heizmedium, dessen Temperatur konstant gehalten wird. Im Rahmen dieser Arbeit wurde ein Pyrometer zur Oberflächentemperaturmessung verwendet. PT-100-Thermometer können bei Mikrowellen- sowie induktiv beheizten Reaktoren nicht eingesetzt werden, da im Thermometer ebenfalls eine Temperaturerhöhung induziert würde. Darum wurde die Temperaturmessung mit einem Pyrometer der Firma OPTRIS⁵⁷ (OPTRIS Lasersight) durchgeführt. Hierzu wurden die Reaktoren an der Oberfläche an drei Stellen geschwärzt, da dies einen Reflektionsfaktor von ca. 1.0 gewährleistete. Es ist davon auszugehen, dass die gemessene Temperatur von der

⁵⁶ Syrris Ltd., 27 Jarman Way, Royston, Herts SG8 5HW; siehe auch www.syrris.com.

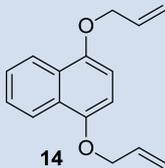
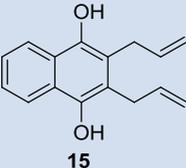
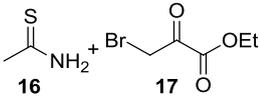
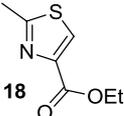
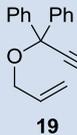
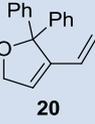
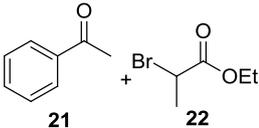
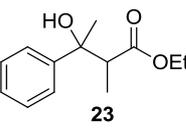
⁵⁷ Optris GmbH, Ferdinand-Buisson-Str. 14, 13127 Berlin; siehe auch www.optris.de.

tatsächlichen Partikeltemperatur abweicht, aber die Fluidtemperatur relativ genau bestimmt werden kann.

4.1.1.2 Synthesen

Nachdem ein komplettes Durchflusssystem inkl. induktiv beheizbarem Material und Temperaturmessung zur Verfügung stand, wurden erste Experimente von SASCHA V. CEYLAN durchgeführt.^{44,45} Dabei lag das Augenmerk auf thermisch induzierten Reaktionen ohne zusätzliche Festphasenreagenzien oder scavenger-Reagenzien. Eine Auswahl verschiedener induktiv beheizter Reaktionen ist in Tabelle 2 aufgeführt.

Tabelle 2: Ausgewählte thermische Reaktionen im induktiv beheizten Durchflusssystem.⁴⁵

Eintrag	Substrate	Produkt	Bedingungen ^a	Ausbeute ^b
1			170 °C, Dodekan, 0.5 mL/min	85 %
2			70 °C, trock. EtOH, 0.5 mL/min	85 %
3			90 °C, Toluol, Grubbs-II-Kat. (5 mol%), 0.5 mL/min	92 %
4			60 °C, THF, 0.1 mL/min ^c	70 %

^a Reaktionsbedingungen: MAGSILICA[®] (3 g), Glasreaktor I (4 mL Totvolumen), Induktionsheizung, 25 kHz.

^b isolierte Ausbeuten.

^c MAGSILICA[®] (3 g) wurde mit Zinkstaub (900 mg) vermengt und in den Reaktor gefüllt.

Bei allen Reaktionen wurde Glasreaktor I (4 mL Totvolumen) und MAGSILICA[®] als Heizmaterial verwendet. Es konnte gezeigt werden, dass das Induktionskonzept in diesen Fällen kompatibel mit den organischen Reaktionen ist, so dass es zu keinen ungewünschten Wechselwirkungen der Substrate mit den MAGSILICA[®]-Partikeln kommt. So war es möglich eine doppelte CLAISEN-Umlagerung (Tabelle 2, Eintrag 1) mit einer Flussrate von 0.5 mL/min bei 170 °C durchzuführen und Phenol **15** in einer Ausbeute von 85 % zu isolieren. Eine hohe Ausbeute von 85 % wurde auch bei der Thiazolsynthese ausgehend von Thioamid **16** und

Bromid **17** (Tabelle 2, Eintrag 2) erzielt. Ebenso war die En-In-Metathese mit dem homogen gelösten Grubbs-II-Katalysator möglich und Dihydrofuran **20** wurde in 92 % isolierter Ausbeute erhalten (Tabelle 2, Eintrag 3). Es konnte auch eine REFORMATZKY-Reaktion durchgeführt werden (Tabelle 2, Eintrag 4). Dabei wurde das labile Zinkorganyl in situ durch die Zugabe von Zinkstaub zum MAGSILICA[®] erzeugt und es gelang Alkohol **23** mit einer Ausbeute von 70 % zu isolieren.

Die hier gezeigten Ergebnisse und noch weitere Reaktionen in einem induktiven beheizten Durchflusssystem können den Arbeiten von SASCHA V. CEYLAN und LUDOVIC COUTABLE aus der Literatur entnommen werden.⁵⁸

4.1.2 Induktives Heizen

4.1.2.1 Induktorenvergleich

Wie in Kapitel 4.1.1.1 beschrieben, wurde aufgrund von Lieferengpässen ein technisch leicht abgewandelter Induktor für die Glasreaktoren **I** + **II** und den PEEK-Reaktor **I** gefertigt. Zur Untersuchung des Heizpotentials der unterschiedlich gefertigten Induktoren wurde ein Vergleichstest für MAGSILICA[®] zwischen dem ersten und dem zweiten Induktor (anderer Ferritkern) durchgeführt, hierbei wurde auch der Einfluss der beiden Generatoren auf die Heizleistung untersucht (Abbildung 13).

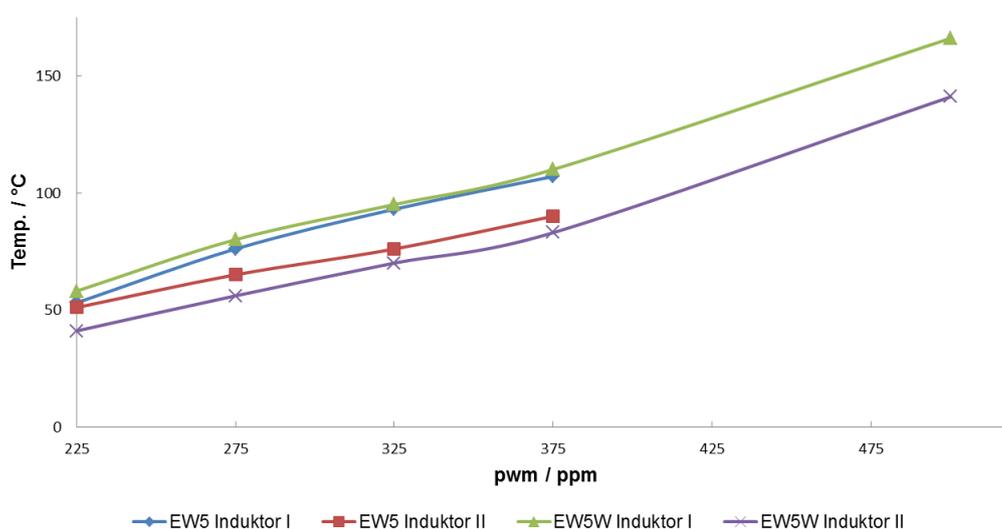


Abbildung 13: Leistungsvergleich der beiden Induktoren und Generatoren.

Bei den Untersuchungen wurde eine Differenz von ca. 15 % in den höheren PWM-Bereichen und von bis zu 25 % für die unteren PWM-Bereiche (<350 ppm) bei der

⁵⁸ S. Ceylan, L. Coutable, J. Wegner, A. Kirschning, Chem. Eur. J. **2011**, 17, 1884-1893.

Wärmeentwicklung gemessen. Da der Induktor **II** aber bei einer PWM von bis zu 750 ppm betrieben werden kann (Induktor **I** bis 600 ppm), wird die Diskrepanz bei der Wärmeentwicklung wieder egalisiert. Der Einfluss der beiden Generatoren kann vernachlässigt werden.

4.1.2.2 Systemweiterentwicklung

Das in Abschnitt 4.1.1 vorgestellte Durchflusssystem liefert für kontinuierlich geführte Reaktionen und Reaktionen im größeren Maßstab optimale Bedingungen. Werden allerdings kleinere Testansätze mit diesem System durchgeführt, kann es zu Problemen kommen. Bis jetzt wurde das Reagenz oder mehrere Reagenzien gelöst im Kolben vorgelegt und dann von der HPLC-Pumpe durch das System gefördert. Dies geschah so lange bis die gesamte Lösung angesaugt war. Danach wurde auf einen Kolben mit dem vorher verwendeten Lösungsmittel umgesteckt oder Lösungsmittel erneut in den Kolben gegeben. Hierbei besteht das Risiko, dass Luftblasen in die Pumpe gelangen können und so die Flussrate verringert wird oder die Pumpe keine Lösung mehr fördert (siehe auch Abschnitt 4.1.1.1). Dies tritt besonders häufig bei Testansätzen mit geringen Lösungsmittelmengen auf.

Aufgrund dieser Problematik wurde das Durchflusssystem um ein 6-Wege-Ventil mit Sample-Loop erweitert, welches zwischen die HPLC-Pumpe und den Reaktor eingebaut wurde. 6-Wege-Ventile mit Sample-Loops finden bei semi-präparativen und präparativen HPLCs und bei heutzutage kommerziell erhältlichen Durchflusssystemen z. B. der Firmen VAPOURTEC⁵⁹ und UNIQUIS⁶⁰ Anwendung und sind in unterschiedlichen Ausführungen erhältlich. In diesem Fall wurde ein RHEODYNE 6-Wege-Ventil mit Mittelinjektion und 5 mL Sample-Loop der Firma IDEX⁵³ eingebaut. Diese Reaktionsführung ermöglicht eine Beförderung der Reaktandenlösung durch den Reaktor ohne Eingreifen des Experimentators. Ein weiterer Vorteil dieser Methode ist, dass es nicht zur Ablagerung von Feststoffen aus der Reaktionslösung durch Unter- oder Überdruck kommen kann und der Pumpenkopf frei von aggressiven Chemikalien bleibt.

⁵⁹ Vapourtec Ltd, Park Farm Business Centre, Fornham St Genevieve, Bury St Edmunds, Suffolk IP28 6TS; siehe auch www.vapourtec.co.uk.

⁶⁰ Uniqsis Ltd, 29 Station Road, Shepreth, Cambridgeshire SG8 6GB; siehe auch www.uniqsis.com.



Abbildung 14: RHEODYNE 6-Wege-Ventil mit Sample-Loop und Mittelinjektion.⁶¹

4.1.2.3 Heizmaterialien

Um bei der Wahl der zur Verfügung stehenden Heizmaterialien flexibler zu sein, sollte neben den verschiedenen bereitstehenden MAGSILICA[®]-Versuchsmustern nach weiteren Alternativen gesucht werden. Diese müssen Leitfähigkeit und Magnetismus aufweisen sowie chemisch inert sein um eine gute induktive Heizbarkeit zu gewährleisten. Vorteilhaft wäre es zudem, wenn die Oberfläche eine von MAGSILICA[®] abweichende Struktur aufwiese. Der letztere Punkt ist von Bedeutung damit das neue Heizmaterial eingesetzt werden kann wenn es zu Nebenreaktionen aufgrund der Silanolgruppen auf der Oberfläche von MAGSILICA[®] kommt oder die Reaktion nicht mit der Oberfläche kompatibel ist.

Als eine Alternative wurden Kugeln aus rostfreiem Stahl mit verschiedenen Durchmessern bei identischer Materialzusammensetzung untersucht. Es wurden Stahlkugeln mit den Durchmessern 1.2 mm, 0.8 mm und 0.4 mm verwendet. Die genauen Angaben über Materialzusammensetzung können dem allgemeinen Teil des experimentellen Teils entnommen werden (Kapitel 6.1). Durch den Einsatz dieser deutlich größeren Objekte verringert sich die zum Wärmeaustausch verfügbare Oberfläche aber andererseits sollte sich die bereitgestellte Energie effizienter nutzen lassen. Des Weiteren ist ein direktes Aufbringen von Festphasenreagenzien auf die nicht funktionalisierte Oberfläche der Stahlkugeln nicht möglich. Allerdings besteht theoretisch die Möglichkeit die Oberfläche der Stahlkugeln zuvor zu funktionalisieren, dieser Aspekt wird in Kapitel 5.2 näher diskutiert. Dieser Oberflächenunterschied zu MAGSILICA[®] ist aber gewünscht, da die alternativen Heizmaterialien zum Einsatz kommen sollen, wenn es z. B. zu negativen Wechselwirkungen mit der polaren Oberfläche von MAGSILICA[®] kommt.

⁶¹ Quelle: www.idex-hs.com

Bei den ersten Untersuchungen mit den Stahlkugeln stellte sich heraus, dass diese mit einem Durchmesser von 0.4 mm eine nur sehr schwache Magnetisierung aufwiesen. Dieses spiegelt sich auch in ihren Heizeigenschaften wieder (Abbildung 15). Bei der höchsten einzustellenden PWM und einer Anregungsfrequenz von $f=10$ kHz lieferten die Stahlkugeln nur eine Temperatur von 115 °C. Die anderen beiden Typen mit 1.2 bzw. 0.8 mm AD (äußerer Durchmesser) ließen sich allerdings gut erwärmen und lieferten vergleichbare Ergebnisse zu MAGSILICA[®] und im Falle der 1.2 mm großen Stahlkugeln konnten Temperaturen von über 300 °C erreicht werden. Da die zur Verfügung stehenden Reaktoren jedoch nur für Temperaturen <200 °C ausgelegt waren, wurden für die in Kapitel 4.1.2.4 beschriebenen Reaktionen aufgrund des besseren Verhältnisses von Oberfläche zu Volumen die 0.8 mm großen Stahlkugeln eingesetzt. Außer den in Abbildung 15 untersuchten Stahlkugeln standen noch Stahlkugeln mit Durchmessern von 2 mm und 4.8 mm zur Verfügung. Aufgrund ihrer Größe würden diese sich nur für Synthesen in dem großen PEEK-Reaktor II eignen und wurden nicht in dieser Arbeit verwendet. Die Heizeigenschaften wurden aber von LUDOVIC COUTABLE untersucht.

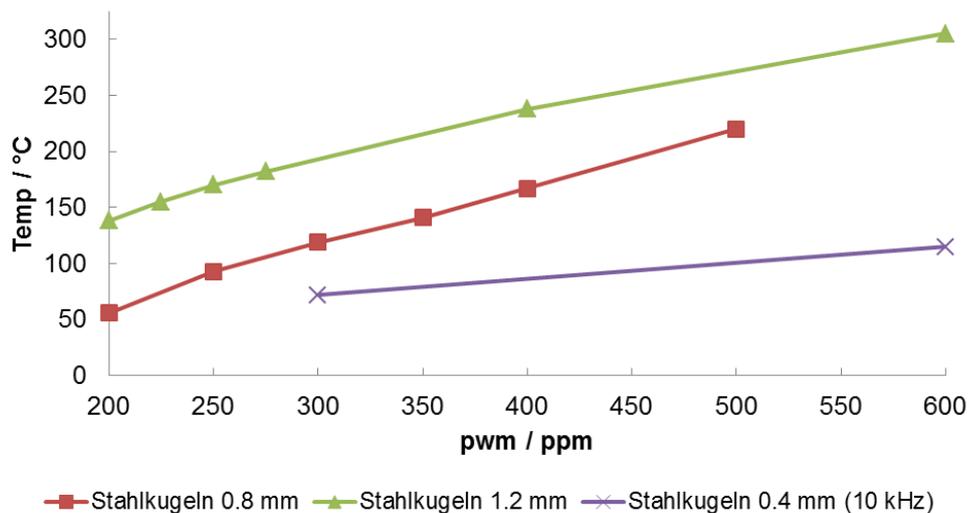


Abbildung 15: Heizprofile von Stahlkugeln verschiedener Größe.

Neben den Stahlkugeln wurden auch noch zwei Schleifschlämme genauer auf ihre Heizeigenschaften untersucht. Die Firma SCHAEFFLER KG⁶² stellte Schleifschlamm bestehend aus 100Cr6 Stahl, Edelkorund rosa und CUTMAX SH8.3 Kühlschmiermittel und einen Schlamm aus C80 M Stahl, Edelkorund weiß und Bio Kühlschmiermittel zur Verfügung. Generell sollten die Stähle gute Heizeigenschaften zeigen, wobei die Verwendung von

⁶² Schaeffler KG, Georg-Schäfer-Str. 30, 97421 Schweinfurt; siehe auch www.fag.com.

Stahlstäuben den zusätzlichen Vorteil einer größeren Oberfläche mit sich bringt. Um die Heizeigenschaften zu untersuchen wurden beide Schlämme jeweils zuvor mit Essigester und Aceton intensiv gespült um die Kühlschmiermittel zu entfernen. In den Heiztest zeigten beide Stahlsorten gute Heizfähigkeiten und es wurden Temperaturen über 250 °C erreicht.

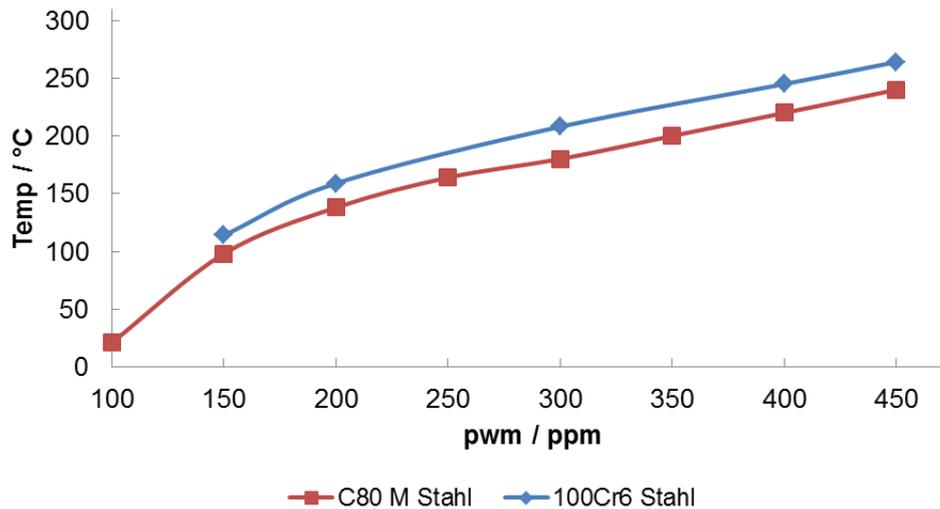


Abbildung 16: Heizprofile der Schleifschlämme aus C80 M Stahl und 100Cr6 Stahl.

Diese Ergebnisse übertreffen sowohl die zuvor getesteten Stahlkugel als auch die Heizfähigkeit von MAGSILICA[®]. Im Folgenden war die Beständigkeit der beiden potentiellen Heizmaterialien zu ermitteln, da aufgrund ihrer mechanisch bearbeiteten Oberfläche eine höhere Reaktivität gegenüber Chemikalien erwartet wurde. Diese Vermutung wurde in zwei Durchflussexperimenten einer bekannten Reaktion, der Darstellung von Betain **56**, bestätigt (Reaktion siehe Tabelle 12). Hierbei verließ eine braunschwarze Lösung den Reaktor, wobei nicht ermittelt werden konnte ob es zur Zersetzung der Reagenzien kam oder der Stahl angegriffen wurde und aus dem Reaktor gespült wurde. Aufgrund dieser negativen Reaktionskontrolle wurde auf eine Verwendung der Schleifschlämme als Heizmaterialien verzichtet und nur Stahlkugeln (AD: 0.8 mm) als Alternativheizmedium eingesetzt.

4.1.2.4 Reaktionen

Für die in diesem Kapitel durchgeführten Reaktionen werden, sofern sie in einem Durchflussreaktor ausgeführt wurden, keine Reaktionszeiten angegeben. Stattdessen werden die Flussgeschwindigkeit und das ungefähre Totvolumen des verwendeten Reaktors angezeigt. Hieraus kann eine ungefähre Verweilzeit abgeschätzt werden. In Folge der jeweilig eingesetzten Schläuche und Festbettreaktoren kommt es zu einer Rückvermischung der

Reaktionslösung und daher zu einer Verweilzeitverteilung.⁶³ Diese kann bei der Verwendung von MAGSILICA[®], polaren Reaktanden und unpolaren Lösungsmitteln relativ ausgeprägt sein.

4.1.2.4.1 Heterozyklen

Nicht übertragbare Reaktionen

Heterozyklen gehören zu den am häufigsten auftretenden Strukturmotiven bei pharmazeutischen Erzeugnissen und bei Pflanzenschutzmitteln. Allein unter den 200 meistverkauften Medikamenten des Jahres 2010 befinden sich weit über 50 auf Heterozyklen basierende Wirkstoffe.⁶⁴ Unter den Top 20 der pharmazeutischen Produkte mit den höchsten Umsätzen in 2010 befanden sich alleine 16 Medikamente die entweder aromatische oder nichtaromatische Heterozyklen als Strukturmotiv aufweisen. Darunter befinden sich mit Lipitor[™] (**24**) und Nexium[™] (**25**) die beiden Medikamente mit dem höchsten Umsatz weltweit. So vielfältig wie die Struktur der unterschiedlichen Heterozyklenklassen sind, so unterschiedlich sind auch ihre Synthesen.⁶⁵ In der Literatur werden stetig neue Synthesestrategien für Heterozyklen veröffentlicht und viele von diesen benötigen Wärme für ihre Synthese. Aus diesen Gründe wurde in der aktuellen Literatur nach modernen und teils komplexen Synthesestrategien verschiedener Heterozyklen gesucht und versucht diese auf das Durchflusssystem mit induktiver Heiztechnik zu übertragen.

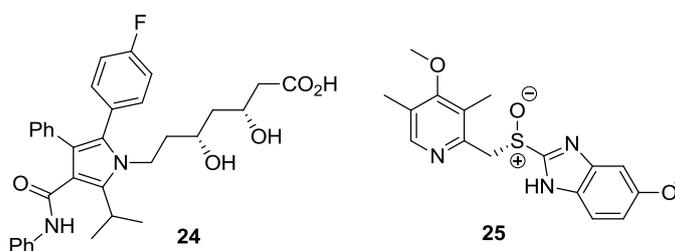


Abbildung 17: Die beiden umsatzstärksten pharmazeutisch aktiven Substanzen 2010.

Um die Synthesen im Durchflusssystem durchzuführen, müssen sie bestimmte Voraussetzungen erfüllen. So dürfen weder zu Beginn der Reaktion noch zum Ende Feststoffe in der Reaktionslösung vorliegen. Dies bedeutet, dass alle Reaktanden und Reagenzien in dem verwendeten Lösungsmittel löslich sein müssen und Produkte sowie Nebenprodukte nicht

⁶³ a) H. Lange, C. F. Carter, M. D. Hopkin, A. Burke, J. G. Goode, I. R. Baxendale, S. V. Ley, *Chem Sci.* **2011**, 2, 765–769; b) F. Trachsel, D. M. Fries, P. R. von Rohr, *Chemie Ingenieur Technik* **2006**, 78, 1209.

⁶⁴ a) N. A. McGrath, M. Brichacek, J. T. Njardarson, *J. Chem. Edu.* **2010**, 87, 1348-1349; b) www.drugs.com/top200.html (Stand 18.09.2011).

⁶⁵ M. Baumann, I. R. Baxendale, S. V. Ley, N. Nikbin, *Beilstein J. Org. Chem.* **2011**, 7, 442–495.

während der Reaktion aus der Reaktionslösung ausfallen dürfen. Dies würde zum Blockieren des Durchflusssystem führen. Generell ist das Befördern von Suspensionen im Durchflusssystem möglich, hierzu bedarf es jedoch eines speziellen Aufbaus, welcher für gesonderte Problemstellungen entwickelt wurde.⁶⁶ Da zu Beginn dieser Arbeit noch keine PEEK-Reaktoren **I** für die Synthesen unter Druck zur Verfügung standen, wurden die ersten Experimente mit Glasreaktor **I** durchgeführt, das heißt bei Drücken kleiner als zwei bar. Waren diese beiden Voraussetzungen erfüllt, wurde die Synthese zunächst im Kolben erprobt und dann auf das Durchflusssystem übertragen. Waren Voraussetzungen nicht erfüllt, wurden die Reaktionsparameter angepasst. Das bedeutet, dass bei unlöslichen Komponenten entweder das Lösungsmittel gewechselt oder z. B. bei unlöslichen Basen nach einer löslichen Alternative gesucht wurde. Das Gleiche trifft für Synthesetemperaturen oberhalb des Siedepunkts des Lösungsmittels zu ($T_R > T_{Sdp}$); hier wurde das Lösungsmittel meist gegen ein höher siedendes Lösungsmittel substituiert.

Zu Beginn wurde nach interessanten Synthesen unterschiedlichster Heterozyklen in der Literatur gesucht. In Tabelle 3 ist eine Auswahl der untersuchten Synthesen mit den jeweiligen Literaturbedingungen aufgelistet.

Das Dihydropyrazol **27** wird in der Literatur⁶⁷ ausgehend vom α,β -doppelt ungesättigtem Keton **26** in der Mikrowelle ohne Lösungsmittel synthetisiert. Für die Durchflusssynthese wurde Methylhydrazin aufgrund seiner ausgeprägten Toxizität gegen para-Methoxyphenylhydrazinhydrochlorid **42** ausgetauscht und als Lösungsmittel wurde Ethanol gewählt, da dieses im Allgemeinen Hydrazinsalze zu lösen vermag. Dies war jedoch nicht der Fall und Triethylamin musste als Base zugesetzt werden, um eine homogene Lösung zu erhalten. Somit konnte **43** bei 70 °C und 24 Stunden Reaktionszeit im Kolben in 77 % Ausbeute dargestellt werden. Bei der Übertragung auf das Durchflusssystem konnte allerdings kein Pyrazol **43** hergestellt werden, sowohl bei der Verwendung von MAGSILICA[®] als auch bei Stahlkugeln kam es zur Zersetzung. Dies kann wahrscheinlich auf die zu heiße Oberfläche der Heizmaterialien zurückgeführt werden. Die polare protische Oberfläche der

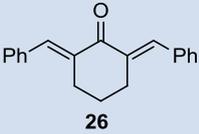
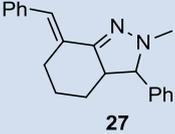
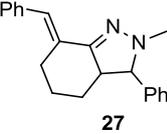
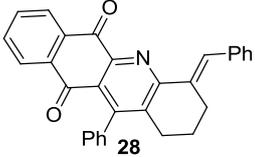
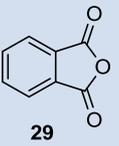
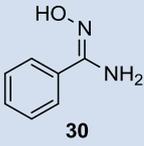
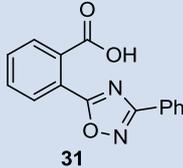
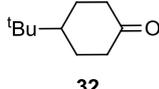
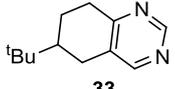
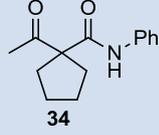
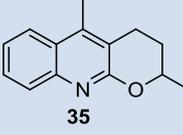
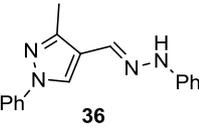
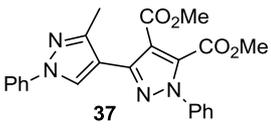
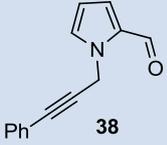
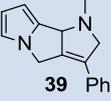
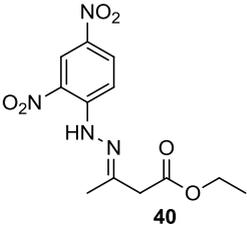
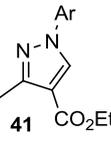
⁶⁶ a) M. Takagi, T. Maki, M. Miyahara, K. Mae, Chem. Eng. J. **2004**, 101, 269-276; b) C. Amador, A. Gavriilidis, P. Angeli, Chem. Eng. J. **2004**, 101, 379-390; c) B. Buisson, S. Donegan, D. Wray, A. Parracho, J. Gamble, P. Caze, J. Jorda, C. Guermeur, Chim. Oggi **2009**, 27, 12-14; d) N. Kockmann, J. Kastner, P. Woias, Chem. Eng. J. **2008**, 135S, 110-116; e) S. L. Poe, M. A. Cummings, M. P. Haaf, D. T. McQuade, Angew. Chem., Int. Ed. **2006**, 45, 1544-1548; f) D. L. Browne, B. J. Deadman, R. Ashe, I. R. Baxendale, S. V. Ley, Org. Process Res. Dev. **2011**, 15, 693-697.

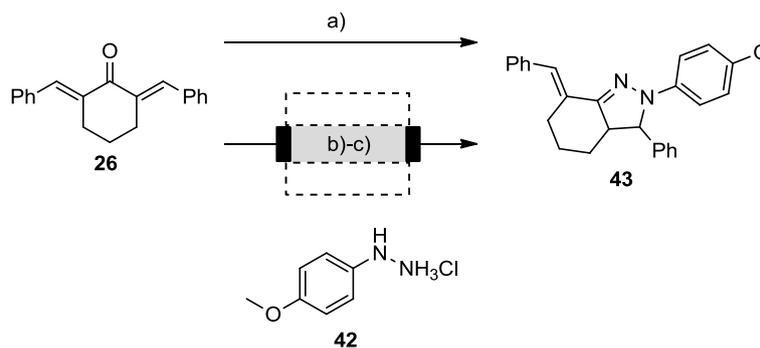
⁶⁷ F. Catti, P. S. Kiuru, A. M. Z. Slawin, N. J. Westwood, Tetrahedron **2008**, 64, 9561-9566.

Beschreibung und Diskussion der Ergebnisse

MAGSILICA[®]-Partikel sollte hingegen keinen negativen Einfluss auf die Reaktion haben, da mit Ethanol ebenfalls ein polar protisches Lösungsmittel eingesetzt wird.

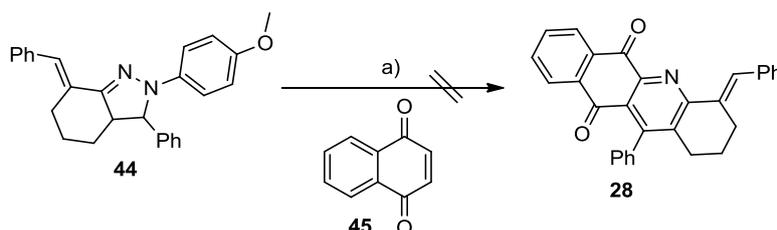
Tabelle 3: Ausgewählte Heterozyklensynthesen und deren Literaturbedingungen.

Eintrag	Substrate	Produkt	Literaturbedingungen	
1	 26	 27	MeNHNH ₂ , 65 °C μ w, 25 min	
2	 27	 28	Naphthalen-1,4-dion, Toluol, 110 °C, 6 d	
3	 29	 30	 31	neat, μ w
4	 32	 33	Formamidinacetat, nPropanol, 100 °C, 22 h	
5	 34	 35	H ₂ SO ₄ , 50 °C	
6	 36	 37	Dimethylfumarat, 155 °C μ w, 45 min	
7	 38	 39	Xylol, Rückfluss, 3 h	
8	 40	 41	DMF, POCl ₃ , 80 °C, 4 h	



Schema 3: Studien zur Synthese von Dihydropyrazol **43**; Reaktionsbedingungen: a) **42**, Et₃N, EtOH, 70 °C, 24 h, 77 %; b) **42**, Et₃N, EtOH, Glasreaktor **I**, MAGSILICA[®], 0.07 mL/min, 70 °C, 25 kHz, Zersetzung; c) **42**, Et₃N, EtOH, Glasreaktor **I**, Stahlkugeln, 0.05 mL/min, 70 °C, 15 kHz, Zersetzung.

Die mit der GHOSEZ-Reaktion verwandte Reaktion zu Pyridin **28** wird in der Literatur⁶⁷ mit Dion **45** in Toluol bei 110 °C über sechs Tage durchgeführt. Da in der Literatur der Pyrazolstickstoff methyliert ist, wurde ein anderes Reaktionsverhalten erwartet, aber nach sechs Tagen bei 110 °C konnte keinerlei Produkt nachgewiesen werden, sodass die Reaktion nicht auf das Durchflusssystem übertragen wurde.



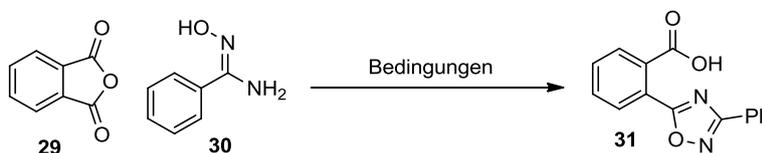
Schema 4: Synthese von Pyridin **28**; Reaktionsbedingungen: a) **45**, Toluol, 110 °C, 6 d, keine Reaktion.

Als nächstes wurde die Synthese von Oxadiazol **31** untersucht. Diese wird in der Literatur unter Mikrowellenheizung ohne Lösungsmittel durchgeführt.⁶⁸ Für die Übertragung auf das Durchflusssystem wurde Mesitylen als ein hochsiedendes unpolares Lösungsmittel, EtOH als polar protisches Lösungsmittel und DMF als polares Lösungsmittel untersucht (Tabelle 4). Hierbei konnte Mesitylen beide Reaktionspartner nicht lösen und somit konnte keine Reaktion erfolgen. Ethanol hingegen brachte beide Reaktanden in Lösung, reagierte aber bei erhöhter Temperatur mit dem Anhydrid **29**. Diese Reaktion war zu erwarten, es wurde aber spekuliert, dass die Reaktion des Amidoximes **30** mit Anhydrid **29** schneller verläuft. Mit DMF als Lösungsmittel ließ sich ebenfalls eine homogene Reaktionslösung herstellen, nach 20 Stunden bei 140 °C konnten jedoch nur Spuren des Produkts nachgewiesen werden. Da in der Literatur lediglich eine Reaktionszeit und die eingestrahelte Energie angegeben ist, aber keine

⁶⁸ R. A. W. Neves Filho, R. M. Srivastava, *Molecules* **2006**, 11, 318-324.

Reaktionstemperatur, ist es möglich, dass die Reaktion erst bei Temperaturen weit höher als 140 °C ausreichend schnell verläuft. Daher wurde diese Reaktion nicht auf das Durchflusssystem übertragen.

Tabelle 4: Studien zur Synthese von Oxadiazol **31**.

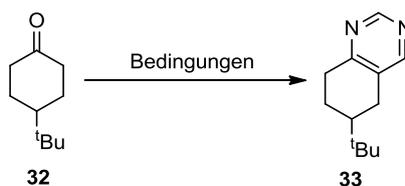


Eintrag	Lösungsmittel	Temperatur	Resultat
1	Mesitylen	130 °C	Löslichkeitsprobleme
2	EtOH	80 °C	Reaktion mit EtOH
3	DMF	140 °C	Produktspuren

BARAN et al. beschreiben die Synthese von 4,5-disubstituierten Pyrimidinen ausgehend von Ketonen und Formamidinacetat (FA).⁶⁹ Hierbei wurde Propanol als Lösungsmittel eingesetzt wobei im Allgemeinen Reaktionszeiten von 20 Stunden oder mehr beobachtet wurden. Zunächst wurden die von Baran et al. erzielten Ergebnisse reproduziert, wobei die Äquivalente an Formamidinacetat auf zuerst sieben reduziert wurden was zu einer isolierten Ausbeute von 38 % führte. Hierbei war FA in Propanol nicht löslich. Der Zusatz von Triethylamin sollte die Löslichkeit von FA verbessern (Tabelle 5, Eintrag 2). In Kombination mit 10 Äquivalenten FA konnte die Ausbeute auf 49 % gesteigert werden, auf die Löslichkeit von FA hatte dies aber keinen Einfluss. Als nächstes wurde *c*-Hexanol untersucht, da sich durch die höhere mögliche Reaktionstemperatur eine Reaktionsbeschleunigung ergeben sollte. Dabei wurden drei Tropfen Wasser hinzugefügt um FA in Lösung zu bringen. Wobei dieser Zusatz wahrscheinlich die Reaktion inhibierte.⁷⁰ Nach fünf Stunden bei 125 °C konnte kein Produkt nachgewiesen werden. Neben *c*-Hexanol wurden auch DMF und DMSO als Lösungsmittel untersucht. Diese lösten FA erst bei einer Temperatur von 95 °C, führten dann aber zu vollständigem Umsatz. Diese Bedingungen ließen sich somit ebenfalls nicht auf das Durchflusssystem übertragen.

⁶⁹ P. S. Baran, R. A. Shenvi, S. A. Nguyen, *Heterocycles* **2006**, 70, 581-586.

⁷⁰ Siehe dazu den möglichen Reaktionsmechanismus in Ref. 69.

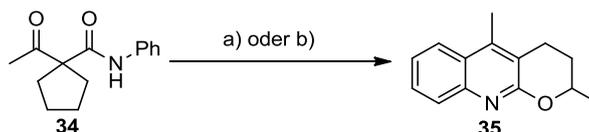
Tabelle 5: Synthese von 4,5-disubstituierten Pyrimidinen **33**.


Eintrag	Lösungsmittel	Äq. FA	Temperatur	Zusatz	Resultat
1	Propanol	7	100 °C	16 h	38 %*
2	Propanol	10	100 °C	16 h, Et ₃ N	49 %*
3	Propanol	10	100 °C	16 h	83 %*
4	c-Hexanol	10	125 °C	5 h, 3 Tr. H ₂ O	keine Reaktion
5	DMF/DMSO	10	140 °C	5 h	100 % Umsatz**

* Startmaterialien nicht löslich

** Startmaterialien erst ab 95 °C löslich

Pyranochinolin **35** lässt sich wie bei ZHANG et al. beschrieben⁷¹ aus Ketoamid **34**⁷² unter Behandlung mit konzentrierter Schwefelsäure herstellen. Die in der Literatur beschriebenen Ergebnisse ließen sich im Kolben reproduzieren, da die Pumpen aber konzentrierte Schwefelsäure nicht befördern können, wurde diese mit Dichlorethan als inertes Lösungsmittel verdünnt (H₂SO₄: DCE 1: 4). Dabei konnte erneut ein vollständiger Umsatz zu **35** beobachtet werden (Schema 5).



Schema 5: Synthese von Chinolin **35**; Reaktionsbedingungen: a) H₂SO₄, 50 °C, 2 h, vollständiger Umsatz; b) H₂SO₄, DCE, 50 °C, 2 h, vollständiger Umsatz.

Diese Reaktion wurde auf den Durchflussreaktor übertragen und es wurden Stahlkugeln als Heizmaterial eingesetzt. MAGSILICA[®] kommt auf Grund seiner Instabilität gegenüber starken Säuren nicht in Frage.⁴⁴ Die Stahlkugeln wurden in Glasreaktor I mit Watte fixiert und die Lösung aus **34** in DCE/H₂SO₄ durch den Reaktor gepumpt. Dabei kam es während der Reaktion zum Blockieren des Reaktors, da die Schwefelsäure die Watte zersetzt hatte. Die verwendete Watte wurde gegen Glaswolle getauscht, allerdings wurden die Stahlkugeln bei

⁷¹ Q. Zhang, Z. Zhang, Y. Yan, Q. Liu, T. Wang, Org. Lett. **2007**, 3651-3653.

⁷² Die Darstellung von **34** ist dem experimentellen Teil zu entnehmen.

50 °C von der Schwefelsäure korrodiert, so dass die Synthese von **35** im induktiv beheizten Durchflusssystem nicht möglich war.

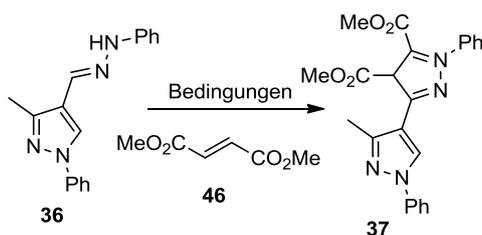
Die Synthese von Bipyrazol **37** (Tabelle 3, Eintrag 6) kann durch eine 1,3-dipolare Zykoaddition an Pyrazolhydrazon **36**⁷³ nach Tautomerisierung bei hohen Temperaturen erfolgen. MORENO et al. synthetisierten verschiedene Bipyrazole unter Mikrowellenheizung ohne Lösungsmittel.⁷⁴ Um diese Hochtemperaturreaktion im Durchflusssystem durchführen zu können, wurden Ethylenglykol und DMSO als hochsiedende Lösungsmittel gewählt. Diese lösten beide Substrate und des Weiteren wurde die Kombination von Ethanol und Ethylenglykol mit Brønsted-Säuren bei niedrigeren Temperaturen untersucht. Dabei sollen die Brønsted-Säuren die Tautomerisierung katalysieren und diese bei tieferen Temperaturen ermöglichen.⁷⁵ Wurden beide Substrate, gelöst in Ethylenglykol bei 155 °C, gerührt, kam es zur Zersetzung des Hydrazons **46**. Dies kann auf den Wasseranteil im Ethylenglykol zurückzuführen sein. In trockenem DMSO bei 155 °C wurde weder Zersetzung noch die Reaktion zum Bipyrazol **37** beobachtet. Reaktionen mit Ethylenglykol und TFA als Brønsted-Säuren bei niedrigeren Temperaturen brachten ebenfalls kein positives Ergebnis. Wurde Ethylenglykol gegen Ethanol getauscht, resultierte dieses in der Zersetzung des Hydrazons. Die Kombination aus Ethanol und PTSA führte ebenfalls nicht zu einer Reaktion. Die Darstellung von Bipyrazolen konnte somit nicht auf das Durchflusssystem übertragen werden. Mögliche Gründe dafür könnten sein, dass die eigentliche Temperatur in den Mikrowellenreaktionen von Moreno et al. wesentlich höher war als die gemessene Temperatur. Ein weiterer Grund könnte die Anwesenheit von polar, protischen Lösungsmitteln sein, die selbst mit dem elektronenarmen Dipolarophil reagieren und somit die Reaktion verhindern.⁷⁶

⁷³ Die Synthese von **36** kann dem experimentellen Teil entnommen werden.

⁷⁴ A. Arrieta, J. R. Carrillo, F. P. Cossio, A. Díaz-Ortiz, M. J. Gómez-Escalonilla, A. de la Hoz, F. Langa, A. Moreno, *Tetrahedron* **1998**, 54, 13167-13180.

⁷⁵ a) B. Sun, K. Adachi, M. Noguchi, *Tetrahedron* **1996**, 52, 901-914; b) B. Sun, K. Adachi, M. Noguchi, *Synthesis* **1997**, 53-56.

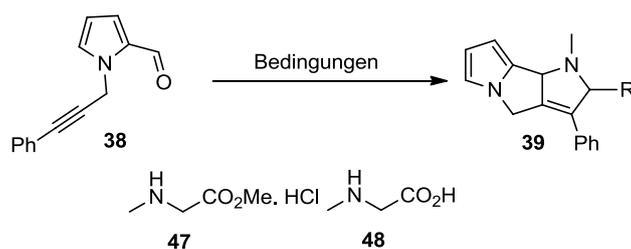
⁷⁶ R. Grigg, *Chem Soc. Rev.* **1987**, 16, 89-121.

Tabelle 6: Studien zur Darstellung von Bipyrazol **37**.


Eintrag	Lösungsmittel	Temperatur	Zusatz	Resultat
1	Ethylenglykol	155 °C	-	Zersetzung
2	DMSO	155 °C	24 h	keine Reaktion
3	Ethylenglykol	70 °C	TFA, 24 h	keine Reaktion
4	EtOH	70 °C	TFA	Zersetzung
5	EtOH	80 °C	PTSA, 12 h	keine Reaktion

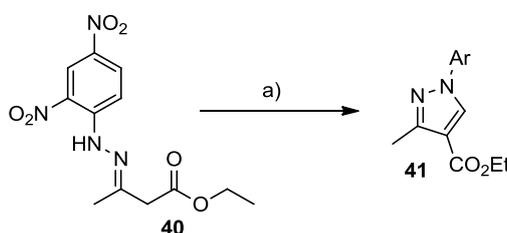
Verknüpfte Bipyrrrole wurden von BARBOT et al. aus Aldehyd **38**⁷⁷ und Glycinderivat **48** in einer 1,3-dipolaren Zykladdition synthetisiert. Als Lösungsmittel wurde von der Gruppe Xylol verwendet; da dies eine heterogene Reaktionslösung zur Folge hat, wurde nach alternativen Solventien gesucht. Die Lösungsmittel Dichlortoluol, NMP und DMF konnten die Aminosäure ebenfalls nicht lösen. Für weitere Untersuchungen wurde Methylester **47** in Form des Hydrochloridsalzes eingesetzt. Daher wurde der Reaktionslösung zunächst Triethylamin als Base zugefügt. Hierbei wurde sowohl in NMP als auch in DMF eine Suspension erhalten. Durch den Einsatz von DBU als Base konnte eine homogene Reaktionslösung in NMP und DMF erhalten werden. Allerdings zersetzte sich der Aldehyd **38** während der Reaktion bei 130 °C und eine Übertragung auf das induktiv beheizte Durchflusssystem war nicht möglich.

⁷⁷ Die Darstellung von **38** kann dem experimentellen Teil entnommen werden.

Tabelle 7: Studien zur Synthese von Bipyrrrol **39**.


Eintrag	Lösungsmittel	Temperatur	Zusatz	Resultat
1	DCT od. NMP od. DMF	130 °C	PP	Suspension
2	NMP od. DMF	130 °C	II, Et ₃ N	Suspension
3	DMF od. NMP	130 °C	II, DBU	Zersetzung

Ein interessanter Zugang zu Pyrazol **41** wurde von PERUMAL et al. veröffentlicht.⁷⁸ Sie verwendeten VILSMEIER Bedingungen⁷⁹ zur Zyklisierung von Hydrazonen **40**.⁸⁰ Die Literaturbedingungen ergaben eine homogene Reaktionslösung, wobei nach vier Stunden Reaktionszeit ein vollständiger Umsatz erzielt wurde.



Schema 6: Kolbensynthese von Pyrazol-4-ethylester **41**; Reaktionsbedingungen: a) DMF, POCl₃, 80 °C, 4 h, vollständiger Umsatz.

Die im Kolben erprobten Reaktionsbedingungen konnten auf das Durchflusssystem übertragen werden. Als Heizmaterial wurden Stahlkugeln gewählt, da von einer Reaktion zwischen der MAGSILICA[®]-Oberfläche und dem VILSMEIER Reagenz ausgegangen werden musste. Unter den in Tabelle 8, Eintrag 1 angegebenen Bedingungen kam es zur Zersetzung. Unter der Annahme, dass sich POCl₃ zersetzte, wurde zunächst das Bromäquivalent eingesetzt und das Vilsmeier Reagenz aus DMF und PBr₃ dargestellt.⁸¹ Wie zuvor wurde nur

⁷⁸ a) R. Sridhar, P. T. Perumal, *Tetrahedron* **2005**, 61, 2465-2470; b) R. Sridhar, P. T. Perumal, *Synth. Commun.* **2003**, 33, 1483-1488.

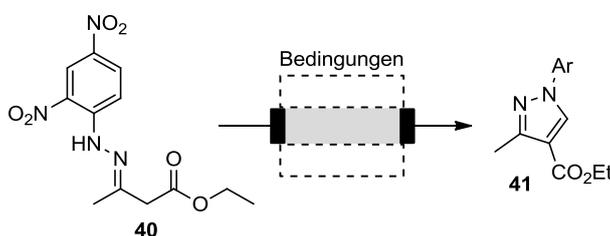
⁷⁹ a) O. Fischer, A. Müller, A. Vilsmeier, *J. Prakt. Chem.* **1925**, 109, 69-87; b) A. Vilsmeier, A. Haack, *Chem. Ber.* **1927**, 60, 119-122.

⁸⁰ Die Synthese von **40** kann dem experimentellen Teil entnommen werden.

⁸¹ C. M. Marson, *Tetrahedron* **1992**, 48, 3659-3726.

Zersetzung beobachtet. Die zu hohe Temperatur der Oberfläche der Stahlkugeln ist wahrscheinlich der Grund für die Zersetzung des Vilsmeier Reagenz. Daher wurde die Reaktion im nicht geheizten Reaktor durchgeführt wobei weder Zersetzung noch Produktbildung erfolgte. Folglich wurde die Temperatur langsam erhöht und ab einer Temperatur von 45 °C (Reaktoroberfläche) kam es zur Zersetzung der Substrate. Deshalb wurde untersucht, ob die Zersetzung in Folge der zu heißen Oberfläche der Stahlkugeln oder der Stahlkugeln selbst erfolgte. Dazu wurde die Reaktion im Kolben mit Stahlkugeln und Ölbadheizung bei 80 °C wiederholt, wobei es erneut zur Zersetzung kam.

Tabelle 8: Studien zur Durchflusssynthese von Pyrrol **41**.



Eintrag ^a	Vilsmeier Reagenz	Temperatur	Resultat
1	DMF, POCl ₃	80 °C	Zersetzung
2	DMF, PBr ₃	80 °C	Zersetzung
3	DMF, POCl ₃	RT	keine Reaktion
4	DMF, POCl ₃	45 °C	Zersetzung
5 ^b	DMF, POCl ₃	80 °C	Zersetzung

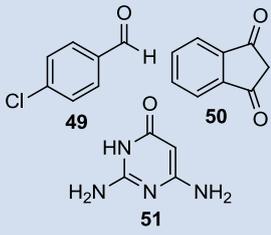
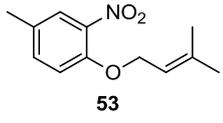
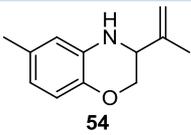
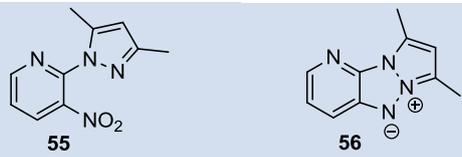
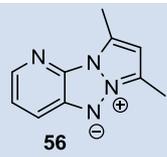
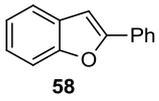
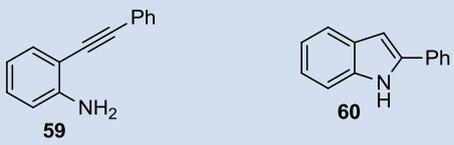
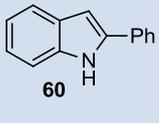
^a Bedingungen: **40** in DMF, Stahlkugeln, Glasreaktor I (3 mL Totvolumen), 0.2 mL/min.

^b Die Reaktion wurde im Kolben mit Stahlkugeln und Ölbadheizung durchgeführt.

Übertragbare Reaktionen

Nachdem die zuvor beschriebenen Heterozyklensynthesen sich entweder schon bei Versuchen im Kolben als nicht geeignet für die Durchflusssynthese herausstellten oder sie aufgrund der Heizmaterialien nicht erfolgreich im Durchfluss durchgeführt werden konnten, wurden weitere Synthesen untersucht. Die im Kolben durchgeführten Synthesen sind in Tabelle 9 aufgelistet. Bei diesen Reaktionen handelt es sich um eine Mehrkomponenten-Reaktion, zwei reduktive Zyklisierungen und zwei Palladium-katalysierte Zyklisierungen. Die Reaktionen wurden zunächst im Kolben für die Synthese im Durchfluss optimiert, woraufhin sie dann auf die ideale Flussrate und Temperatur hin optimiert wurden.

Tabelle 9: Kolbensynthesen für die Übertragung auf das induktive Durchflusssystem.

Eintrag	Substrate	Produkt	Bedingungen	Resultat
1			DMF (nass), 100 °C, 3 h	72 %
2			Mesitylen, P(OEt) ₃ , 157 °C, 28 h	64 %
3			DMF, P(OEt) ₃ , 150 °C, 6 h	50 %
4			Phenylacetylen, TBAA, PdCl ₂ , NMP 120 °C, 2 h	71 %
5			1) DCE oder EtOH, PdCl ₂ , FeCl ₃ ·6H ₂ O, 80 °C, 2 h 2) DCE/DMF, Pd(MeCN) ₄ (BF ₄) ₂ , 80 °C, 1 h	1) 100 % Umsatz 2) 50 %

Mehrkomponenten-Reaktionen ermöglichen die effiziente Synthese von strukturell hochkomplexen Molekülen. Hierbei werden zumeist Ressourcen und Arbeitszeit gespart, da gegenüber der mehrstufigen Synthese zeitraubende Aufarbeitungsschritte minimiert werden können. Bekannte Mehrkomponenten-Reaktionen, die meistens in der parallelen Hochdurchsatzsynthese von potentiellen Arzneimittelkandidaten zu finden sind,⁸² sind die PETASIS,⁸³ BIGINELLI⁸⁴ und die MANNICH⁸⁵ Reaktion. Diese wurden von LUDOVIC COUTABLE bearbeitet und sind bereits veröffentlicht.⁵⁸

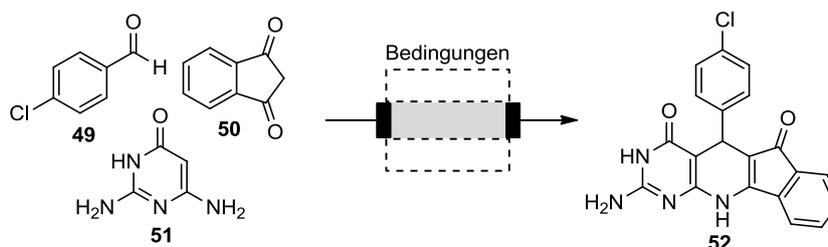
⁸² a) C. V. Galliford, K. A. Scheidt, *Angew. Chem.* **2007**, 119, 8902-8912; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 8748-8758; b) A. Dondoni, A. Massi, *Acc. Chem. Res.* **2006**, 39, 451-463.

⁸³ a) N. A. Petasis, I. A. Sayalero, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 445; b) N. A. Petasis, A. Goddman, I. A. Sayalero, *Tetrahedron Lett.* **1997**, 53, 16 463-16 470.

TU et al. untersuchten die Dreikomponenten-Reaktion zu Furopyridinen.²⁰⁷ Dieses ist ein sehr interessantes und häufig untersuchtes Strukturmotiv zur Entwicklung von pharmakologisch aktiven Substanzen mit diversen Wirkspektren.

Die Literatursynthese von TU et al. war nicht für die Durchflusssynthese geeignet, da sowohl Edukte wie auch Produkt in dem beschriebenen Lösungsmittel unlöslich sind. Wurde hingegen eine Mischung aus DMF und Wasser gewählt, ließen sich die Edukte lösen, am Ende der Reaktion schied sich jedoch das Produkt ab. Dieses eigentliche Problem für die Synthese im Durchfluss wurde dann zur Vereinfachung der Aufarbeitung genutzt und die Synthese in nicht trockenem DMF durchgeführt (Tabelle 9, Eintrag 1). Durch Wasserzugabe wurde anschließend das Produkt ausgefällt. Damit waren geeignete Bedingungen für die Übertragung auf das Durchflusssystem gefunden.

Tabelle 10: Mehrkomponenten-Reaktion zu **52** im induktiv beheizten Durchflusssystem.



Eintrag	Bedingungen ^a	Ausbeute ^b
1	100 °C, 0.2 mL/min	30 %
2	100 °C, 0.1 mL/min	50 %
3	100 °C, 0.05 mL/min	87 %

^a Bedingungen: **49**, **50**, **51** in DMF (0.1 M), MAGSILICA[®], Glasreaktor **I** (Totvolumen 4 mL), 25 kHz.

^b isolierte Ausbeute

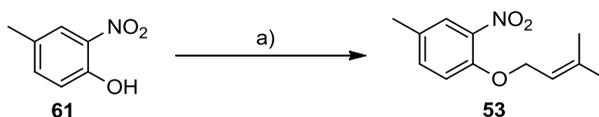
Da die Reaktion im Kolben nach drei Stunden einen vollständigen Umsatz erreichte, wurde sie zunächst mit einer Flussrate von 0.2 mL/min im mit MAGSILICA[®] gefüllten Glasreaktor **I** durchgeführt. Dabei wurde die Substanz in einer Ausbeute von 30 % isoliert (Tabelle 10, Eintrag 1). Daraufhin wurde die Flussrate auf 0.1 mL/min gesenkt; damit konnte die Ausbeute auf 50 % gesteigert werden (Eintrag 2). Eine weitere Steigerung auf 87 % Ausbeute für das isolierte Produkt konnte durch die weitere Erniedrigung der Flussrate auf 0.05 mL/min erzielt werden (Eintrag 3).

⁸⁴ C. O. Kappe, *Tetrahedron* **1993**, 49, 6937-6963.

⁸⁵ S. Mukherjee, J. W. Yang, S. Hoffmann, B. List, *Chem. Rev.* **2007**, 107, 5471-5569.

Als nächstes Teilprojekt wurde die Triethylphosphit vermittelte Zyklisierung zu Heterozyklen untersucht (Tabelle 9, Einträge 2 und 3). Hierbei sollte vor allem die Kompatibilität der reaktiven Reaktionsintermediate mit den Heizmaterialien im Durchflusssystem bestimmt werden, da in der Literatur postuliert wird, dass die mechanistisch komplexen Reduktionen über hochreaktive Zwischenstufen wie Arylnitren⁸⁶- oder Arylnitroso-Verbindungen⁸⁷ verlaufen.⁸⁸

Die Darstellung von Dihydrobenzoxazin **54** erfolgte ausgehend vom Nitroaren **53** in Gegenwart von P(OEt)₃ unter konventionellem Heizen oder einer Mischung aus P(OEt)₃ und Toluol in der Mikrowelle. Der für die Synthese von **54** benötigte Nitroarylether **53** wurde der Literaturvorschrift folgend aus Hydroxynitroaren **61** und Prenylbromid in quantitativer Ausbeute hergestellt.²⁰⁸



Schema 7: Synthese von Nitroaren **53** für die Durchflusssynthese; Reaktionsbedingungen: K₂CO₃, Aceton, Prenylbromid, 65 °C, 2h, >99 %.

Für die Synthese von Dihydrobenzoxazin **54** wurde in der Kolbensynthese analog der Literaturvorschrift zuerst Toluol als Lösungsmittel eingesetzt. Die Synthese wurde bei 110 °C durchgeführt, da kein geeignetes Hochdruckgefäß zur Verfügung stand. In Folge dessen wurde **53** vollständig reisoliert. Die Verwendung von Mesitylen ermöglichte es, die Synthese bei 157 °C durchzuführen und **54** konnte nach 28 h in 64 % Ausbeute isoliert werden. Dies entspricht, bis auf die Reaktionszeit, dem Literaturergebnis. Ein möglicher Grund für die längere Reaktionszeit könnte die geringere Konzentration an Triethylphosphit sein.

Zunächst wurde Mesitylen auch in der Durchflusssynthese eingesetzt (Tabelle 11, Einträge 1 und 2). Für die weiteren Experimente wurde hingegen Toluol verwendet. Dieses war möglich, da für diese Reaktionen der PEEK-Reaktor **I** und ein 100 psi Rückdruckventil verwendet wurden. In den Einträgen 1 und 2 wurde versucht, die Bedingungen der Kolbenreaktion auf das Durchflusssystem zu übertragen. Hierfür wurde Glasreaktor **I** mit MAGSILICA[®] gefüllt und entweder wurde mit einer Flussrate von 0.1 mL/min bei 155 °C (Eintrag 1) gearbeitet, oder es wurde die Reaktionslösung für zwei Stunden bei 155 °C durch

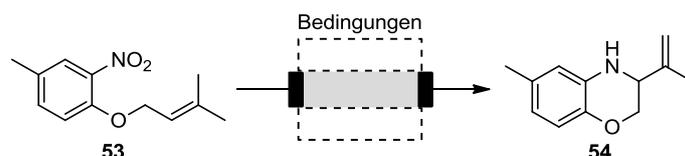
⁸⁶ B. C. G. Söderberg, *Curr. Org. Chem.* **2000**, 4, 727-764.

⁸⁷ W. Adam, O. Krebs, *Chem. Rev.* **2003**, 103, 4131-4146.

⁸⁸ J. Duchek, A. Vasella, *Helvetica Chimica Acta* **2011**, 94, 977-986 und darin enthaltene Referenzen.

den Reaktor im Kreislauf geführt (Eintrag 2). In beiden Fällen wurde ein Großteil des Startmaterials reisoliert.⁸⁹ Nach Abkühlen des Reaktors trat dabei eine braune Lösung aus. Dies ist entweder auf die Zersetzung der Substrate zurückzuführen oder auf die Tatsache, das MAGSILICA[®]-Partikel teils von P(OEt)₃ zersetzt und anschließend nach Abschaltung des magnetischen Felds aus dem Reaktor gespült wurden. Da somit kein P(OEt)₃ mehr vorhanden war, stand dieses Reagenz auch nicht mehr für die Synthese zur Verfügung, und es konnten keine Produktpuren nachgewiesen werden.

Tabelle 11: Studien zur induktiven Durchflusssynthese von Dihydrobenzoxazin **54**.



Eintrag ^{a/b}	Lösungsmittel	Bedingungen	Resultat
1 ^a	Mesitylen	155 °C, 0.1 mL/min	keine Reaktion ^c
2 ^a	Mesitylen	155 °C, 0.2 mL/min ^d	keine Reaktion ^c
3 ^b	Toluol	220 °C, 0.05 mL/min	Zersetzung
4 ^b	Toluol	145 °C, 0.05 mL/min	Spuren ^c
5 ^b	Toluol	200 °C, 0.05 mL/min	20 % ^e
6 ^b	Toluol	200 °C, 0.1 mL/min	17 % ^e
7 ^b	Toluol	180 °C, 0.05 mL/min	52 % ^e (58 %) ^f
8 ^b	Toluol	170 °C, 0.05 mL/min	34 % ^e (48 %) ^f

^a Bedingungen: **AL** in Mesitylen/P(OEt)₃ (1:3), MAGSILICA[®], Glasreaktor **I** (Totvolumen 4 mL), 25 kHz

^b Bedingungen: **AL** in Toluol/P(OEt)₃ (1:3), Stahlkugeln (0.8 mm), PEEK-Reaktor **I** (Totvolumen 3 mL)

^c Startmaterial reisoliert

^d mehrfacher Durchlauf für zwei Stunden

^e isolierte Ausbeute

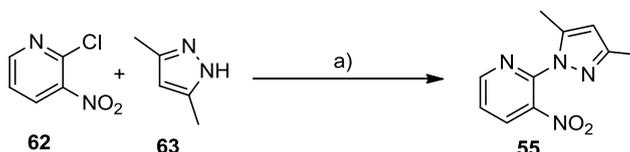
^f Ausbeute basierend auf reisoliertem Startmaterial

Da die Reaktion nicht kompatibel mit den MAGSILICA[®]-Partikeln war, wurden für weitere Versuche Stahlkugeln (0.8 mm) als Heizmedium verwendet. Aufgrund der in der Literatur durchgeführten Mikrowellensynthesen bei 200 °C wurde als erstes bei 220 °C und einer Flussrate von 0.05 mL/min (Eintrag 3) gearbeitet. Bei diesen Bedingungen konnte jedoch nur Zersetzung beobachtet werden. Wurde die Synthese bei 145 °C und 0.05 mL/min durchgeführt (Eintrag 4), konnten neben reisoliertem Startmaterial Spuren des Produkts

⁸⁹ Es konnte jeweils 76 % des Startmaterials reisoliert werden.

nachgewiesen werden. Damit konnte grundlegend die Kompatibilität zwischen den induktiv geheizten Stahlkugeln und der reduktiven Zyklisierungsreaktion nachgewiesen werden. Bei weiteren Untersuchungen (Einträge 5-8) wurden Temperaturen zwischen 170 °C und 200 °C eingestellt und bei einer Flussrate von 0.05 mL/min und 180 °C konnte Dihydrobenzoxazin **54** in 52 % Ausbeute isoliert werden. Bei sowohl höheren wie auch niedrigeren Temperaturen verringerte sich die Ausbeute. Das erzielte Ergebnis liegt im Bereich der Literaturbeispiele für Mikrowellenheizung und zeigt damit, dass auch Reaktionen, die über hochreaktive Zwischenstufen verlaufen, induktiv geheizt werden können.

Das zweite Beispiel für eine reduktive Zyklisierung ist die Synthese von Betain **56** aus Pyrazol **55**. Dieses wurde in moderater Ausbeute nach einer abgewandelten Literatursynthese aus Nitropyridin **62** und Pyrazol **63** dargestellt.²⁰⁹



Schema 8: Darstellung von **55**; Reaktionsbedingungen: a) Cs₂CO₃, MeCN, Rückfluss, 16 h, 62 %.

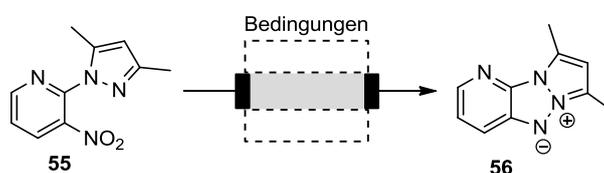
Die Literaturbedingungen sehen die Mikrowellensynthese von Betain **56** durch P(OEt)₃ bei 176 °C vor. Da **55** und P(OEt)₃ eine Suspension bilden, wurde die Kolbenreaktion in DMF bei 150 °C durchgeführt und **56** wurde in 50 % Ausbeute isoliert.

Aus den Experimenten zur Synthese von Dihydrobenzoxazin **54** war bekannt, dass es in Gegenwart von MAGSILICA[®] zur Zersetzung kommt. Nun sollte untersucht werden, ob eine Zersetzung des Triethylphosphits und der MAGSILICA[®]-Partikel oder eine Zersetzung des Startmaterials und/oder der Reaktionszwischenstufen zu den Ergebnissen führten. Dazu wurde Glasreaktor **I** mit MAGSILICA[®] befüllt und die Reaktionslösung bei jeweils 150 °C mit 0.2 mL/min oder 0.05 mL/min durch den Reaktor gepumpt (Tabelle 12, Einträge 1 und 2). In beiden Fällen ließen sich Produktpuren nachweisen, Edukt reisolieren und eine braune Lösung verließ den Reaktor. Dies bestätigt die oben getätigte Vermutung, dass es zu einer Reaktion zwischen P(OEt)₃ und der MAGSILICA[®]-Oberfläche kommt.

Aus diesen Gründen wurden erneut Stahlkugeln und PEEK-Reaktor **I** mit einem Rückdruckventil (100 psi) verwendet. Als erstes wurde bei 200 °C die Durchführbarkeit überprüft und anschließend die Temperatur in 10 °C Schritten erniedrigt, wobei immer mit einer Flussrate von 0.05 mL/min gearbeitet wurde. Bei 200 °C und 190 °C konnte nur Zersetzung festgestellt werden (Eintrag 3 und 4), was auch durch den Wechsel des Lösungsmittels zu DMSO nicht verhindert werden konnte (Eintrag 5). Nach Senkung der

Temperatur auf 180 °C, konnte **56** mit einer Ausbeute von 25 % isoliert werden. Dabei wies die stark braune Färbung der Lösung auf die Zersetzung von nicht umgesetztem Startmaterial oder gebildetem Produkt hin. Letztendlich wurde bei einer Reaktortemperatur von 155 °C bei nicht vollständigem Umsatz eine isolierte Ausbeute von 44 % erzielt (Eintrag 8). Da die Ausbeute bei niedrigerer Temperatur erneut sank, konnte für diese Reaktion keine hohe Ausbeute erzielt werden. Es konnte jedoch gezeigt werden, dass Reaktionen die über hochreaktive Zwischenstufen zu ungewöhnlichen Produkten wie Betain **56** führen, generell im induktiv beheizten Durchflusssystem durchführbar sind.

Tabelle 12: Studien zur induktiven Durchflusssynthese von Betain **56**.



Eintrag ^{a/b}	Lösungsmittel	Bedingungen	Resultat
1 ^a	DMF	150 °C, 0.2 mL/min	Spuren ^c + Zersetzung
2 ^a	DMF	150 °C, 0.05 mL/min	Spuren ^c + Zersetzung
3 ^b	DMF	200 °C, 0.05 mL/min	Zersetzung
4 ^b	DMF	190 °C, 0.05 mL/min	Zersetzung
5 ^b	DMSO	190 °C, 0.05 mL/min	Zersetzung
6 ^b	DMF	180 °C, 0.05 mL/min	25 % ^d + Zersetzung
7 ^b	DMF	170 °C, 0.05 mL/min	32 % ^d + Zersetzung
8 ^b	DMF	155 °C, 0.05 mL/min	44 % ^d (88 %) ^e
9 ^b	DMF	150 °C, 0.05 mL/min	37 % ^d (61 %) ^e

^a Bedingungen: **55** in DMF/P(OEt)₃ (1:3), MAGSILICA[®], Glasreaktor **I** (Totvolumen 4 mL), 25 kHz

^b Bedingungen: **55** in Lsm./P(OEt)₃ (1:3), Stahlkugeln, PEEK-Reaktor **I** (Totvolumen 3 mL), 6.8 bar

^c Startmaterial reisoliert

^d isolierte Ausbeute

^e Ausbeute basierend auf reisoliertem Startmaterial

Weitere Reaktionen die von großer Bedeutung für den organischen⁹⁰ und den Prozesschemiker⁹¹ sind, sind Übergangsmetall-katalysierte Heterozyklensynthesen. Versuche zur heterogenen Palladium-Katalyse mit auf MAGSILICA[®] immobilisierten Palladium-Nanopartikeln wurden bereits von SASCHA V. CEYLAN anhand von Heck- und Suzuki-

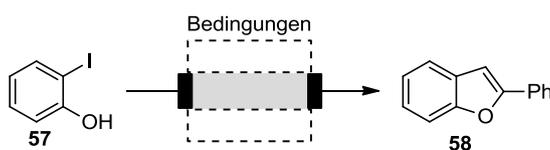
⁹⁰ G. Zeni, R. C. Larock, Chem Rev. **2006**, 106, 4644-4680.

⁹¹ C. Kalinski, M. Umkehrer, L. Weber, J. Kolb, C. Burdack, G. Ross, Mol. Divers. **2010**, 14, 513-522.

Reaktionen im Rahmen seiner Diplomarbeit erfolgreich studiert.⁴⁴ In dieser Arbeit sollte nun die Palladium-katalysierte Domino-Synthese von Benzofuran **58**⁹² und Indol **60**⁹³ untersucht werden. In der Literatur ist die Synthese beider Verbindungen ausgehend von 2-Iodphenol **57** bzw. 2-Iodanilin **64** mit Phenylacetylen beschrieben.

Benzofuran **58** konnte, wie in der Literatur⁹² beschrieben, ausgehend von 2-Iodphenol (**57**) und Phenylacetylen unter homogener Palladium-Katalyse in NMP als Lösungsmittel im Kolben dargestellt werden. Diese Bedingungen ließen eine Übertragung auf das Durchflusssystem zu. Aufgrund der polaren Natur der Reagenzien und der erwarteten Probleme mit der Kompatibilität mit MAGSILICA[®], wurden als Heizmedium Stahlkugeln (0.8 mm) eingesetzt. Im ersten Durchflussexperiment wurde eine Flussrate von 0.2 mL/min bei einer Temperatur von 110 °C gewählt. Die eingestellte Temperatur ist niedriger als die der Kolbensynthese (Tabelle 9, Eintrag 4), da die gemessene Temperatur unter der tatsächlichen Temperatur der Stahlkugeln liegt. Die Flussrate von 0.2 mL/min wurde gewählt, da die Reaktion im Kolben schon nach zwei Stunden vollständigen Umsatz anzeigte. Mit diesen Einstellungen konnte **58** in 77 % Ausbeute isoliert werden, was schon über dem Ergebnis der Kolbensynthese liegt. Durch die Erniedrigung der Pumprate auf 0.15 mL/min konnte die Ausbeute auf 82 % gesteigert werden. Eine weitere Verringerung der Flussrate auf 0.1 mL/min führte nicht zu einer verbesserten Ausbeute. Somit wurde Benzofuran **58** unter Durchflussbedingungen und induktivem Heizen in 82 % Ausbeute synthetisiert und lag damit elf Prozent über dem Ergebnis im Kolben, bei gleichzeitig geringerer Reaktionszeit.⁹⁴

Tabelle 13: Durchflusssynthese von Benzofuran **58**.



Eintrag	Bedingungen ^a	Ausbeute ^b
1	110 °C, 0.2 mL/min	77 %
2	110 °C, 0.15 mL/min	82 %
3	110 °C, 0.1 mL/min	82 %

^a Bedingungen: **57**, Phenylacetylen, TBAA, PdCl₂, NMP, Stahlkugeln (0.8 mm), Glasreaktor **I** (Totvolumen 3 mL), 15 kHz.

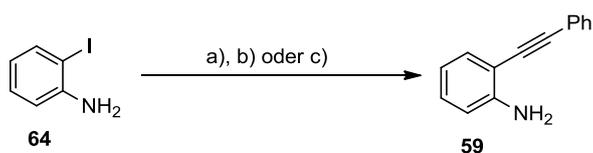
^b isolierte Ausbeute

⁹² J. Gil-Moltó, C. Nájera, Eur. J. Org. Chem. **2005**, 4073-4081.

⁹³ L. Djakovitsch, V. Dufaud, R. Zaidi, Adv. Synth. Catal. **2006**, 348, 715-724.

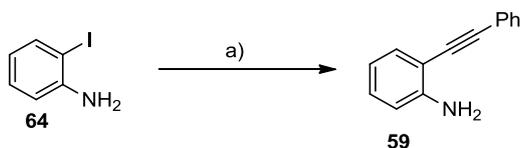
⁹⁴ ungefähre Verweilzeit ca. 20 min (3 mL Totvolumen / 0.15 mL/min)

Die direkte Synthese von Indol **60** über eine Domino-Reaktion bestehend aus SONOGASHIRA-Reaktion⁹⁵ und Heteroannulierung zwischen 2-Iodanilin **64** und Phenylacetylen lieferte in der Kolbensynthese das SONOGASHIRA-Produkts **59**. Somit war es nicht möglich, das Literaturergebnis (Schema 9, Reaktionsbedingung b) zu reproduzieren. Die Verwendung der erfolgreichen Bedingungen für die Benzofuransynthese (Schema 9, Reaktionsbedingungen c) führten ebenfalls zur ausschließlichen Bildung des SONOGASHIRA-Produkts **59**; dieses wurde allerdings für Acetat-geschützte Indole bereits veröffentlicht.



Schema 9: Darstellung von Anilinderivat **59**; Reaktionsbedingungen: a) Acetylen, Pd(OAc)₂, Et₃N, DMF, 80 °C; b) Acetylen, Pd(OAc)₂, Et₃N, DMF/H₂O, 80 °C; c) Acetylen, PdCl₂, NMP, TBAA, 110 °C oder 130 °C; in den jeweiligen Durchführungen wurde ein vollständiger Umsatz zu **59** erzielt.

In der Literatur finden sich weitere Beispiele für die Synthese von 2-Phenylindolen, dabei gehen sie jedoch von Tfa-geschützten Indolen unter Kupfer-Katalyse⁹⁶ aus, oder es wird ein Katalysatorsystem bestehend aus Indiumtribromid- und dem Palladium-Katalysator in einer zweistufigen Eintopf-Reaktion verwendet.⁹⁷ Daraufhin wurde Indol **60** anstatt in einer zweistufigen Domino-Synthese über eine einstufige Palladium-katalysierte Heteroannulierung aus dem Anilinderivat **59** dargestellt. Dazu wurde **59** in hoher Ausbeute aus 2-Iodanilin **64** synthetisiert.⁹⁸



Schema 10: Darstellung von Anilinderivat **59**; Reaktionsbedingungen: a) Phenylacetylen, Pd(PPh₃)₄, CuI, Et₂NH, RT, 98 %.

Zur Darstellung des Indols **60** wurde zunächst eine literaturbekannte Synthese, in der ein Katalysatorsystem aus Eisen(III)-chlorid Hexahydrat und Palladium(II)-chlorid eingesetzt

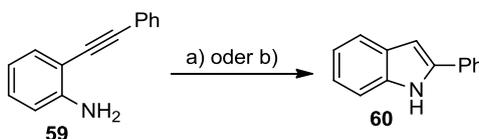
⁹⁵ K. Sonogashira, Y. Tohda, N. Hagihara, Tetrahedron Lett. **1975**, 16, 4467.

⁹⁶ S. Cacchi, G. Fabrizi, L. M. Parisi, Org Lett. **2003**, 5, 3843-3846.

⁹⁷ N. Sakai, K. Annaka, T. Konakahara, Org. Lett. **2004**, 6, 1527-1530.

⁹⁸ M. Hatano, K. Mikami, J. Am. Chem. Soc. **2003**, 125, 4704-4705.

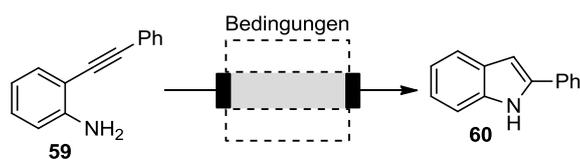
wird, untersucht.⁹⁹ In der Kolbensynthese konnte sowohl für die Reaktion in DCE als auch in Ethanol ein vollständiger Umsatz erzielt werden, wobei die Reaktion in Ethanol langsamer verlief (Schema 11).



Schema 11: Kolbensynthese von **60**; Reaktionsbedingungen a) DCE, PdCl₂, FeCl₃·6H₂O, 80 °C, 2 h; b) EtOH, PdCl₂, FeCl₃·6H₂O, 75 °C, 20 h; in beiden Fällen wurde ein vollständiger Umsatz erreicht.

Diese Reaktionsbedingungen wurden auf das Durchflusssystem übertragen. In Folge der guten Ergebnisse mit Stahlkugeln als Heizmaterial bei der Darstellung von Benzofuran **60**, wurden diese wiederum als Heizmaterial eingesetzt. Allerdings konnte bei einer Flussrate von 0.2 mL/min und 75 °C kein Produkt isoliert werden (Tabelle 14, Eintrag 1). Daraufhin wurden sowohl das Lösungsmittel (Tabelle 14, Einträge 2 und 4) als auch der Palladium-Katalysator variiert (Tabelle 14, Einträge 3 und 4). Es konnte ebenfalls keine Produktbildung nachgewiesen werden. Letztendlich konnte durch MAGSILICA[®] als Heizmaterial und die Verwendung von Pd(MeCN)₄(BF₄)₂ in DCE/DMF das gewünschte Produkt in einer Ausbeute von 70 % isoliert werden (Tabelle 14, Eintrag 6). Wurde hingegen DMF als alleiniges Lösungsmittel eingesetzt, wurde **60** in nur 50 % Ausbeute erhalten (Tabelle 14, Eintrag 5). Warum bei dieser Reaktion der Einsatz von Stahlkugeln zu keinem befriedigenden Ergebnis führte, kann nur vermutet werden. Die Abscheidung von Eisen(III)-chlorid auf der Metalloberfläche wäre eine Möglichkeit. Eisen(III)-chlorid ist in der Reaktion für die rapide Reoxidation von Pd(0) zu Pd(II) verantwortlich. Scheidet sich das Eisen in seiner reduzierten Form nun auf der heißen Metalloberfläche ab, steht es nicht mehr zur Verfügung und eine geringe Ausbeute oder bei kurzen Reaktionszeiten kein Umsatz wäre denkbar.

⁹⁹ V. Terrasson, J. Michaux, A. Gaucher, J. Wehbe, S. Marque, D. Prim, J.-M. Campagne, *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 5332–5335.

Tabelle 14: Durchflusssynthese von Indol **60**.

Eintrag	Bedingungen ^a	Resultat
1	PdCl ₂ , DCE, 0.2 mL/min, 75 °C	keine Reaktion
2	PdCl ₂ , EtOH, 0.15 mL/min, 70 °C	keine Reaktion
3	Pd(OAc) ₂ , DCE, EtOH, 0.1 mL/min, 70 °C	keine Reaktion
4	Pd(MeCN) ₄ (BF ₄) ₂ , DCE/DMF (5:1), 0.2 mL/min, 75 °C	keine Reaktion
5 ^c	Pd(MeCN) ₄ (BF ₄) ₂ , DMF, 0.1 mL/min, 75 °C	50 % ^b
6 ^c	Pd(MeCN) ₄ (BF ₄) ₂ , DCE/DMF (5:1), 0.1 mL/min, 75 °C	70 % ^b

^a Bedingungen: **60**, FeCl₃·6H₂O, Stahlkugeln (0.8 mm), Glasreaktor **I** (Totvolumen 3 mL).

^b isolierte Ausbeute

^c MAGSILICA[®] wurde als Heizmaterial eingesetzt.

Neben diesen thermischen Reaktionen, die im induktiv beheizten Durchflusssystem durchgeführt wurden, wurden weitere Reaktionen von SASCHA V. CEYLAN, LUDOVIC COUTABLE, YUTAKA TOMIDA¹⁰⁰ sowie LUKAS KUPRACZ durchgeführt. Diese sind teilweise bereits publiziert und der entsprechenden Literatur zu entnehmen.^{58,101}

4.1.2.4.2 Oxidationen

Oxidationen gehören zu den wichtigsten organischen Reaktionen; sie sind sehr bedeutsam in industriellen Prozessen. Ein Nachteil vieler im akademischen und pharmazeutischen Kontext genutzter Oxidationen ist die notwendige Entfernung der reduzierten Form des Oxidationsmittels. Des Weiteren besteht die Gefahr der Überoxidation und der Bildung von Nebenprodukten.¹⁰² In der großtechnischen Industrie werden Oxidationen häufig mit Sauerstoff an Festphasen-gebundenen Metall-Katalysatoren durchgeführt.¹⁰³ Dies stellt eine Möglichkeit dar, um die Reinigung der Oxidationsprodukte zu vereinfachen oder gänzlich überflüssig zu machen, wobei es sich in den meisten Fällen um Gasphasenoxidationen

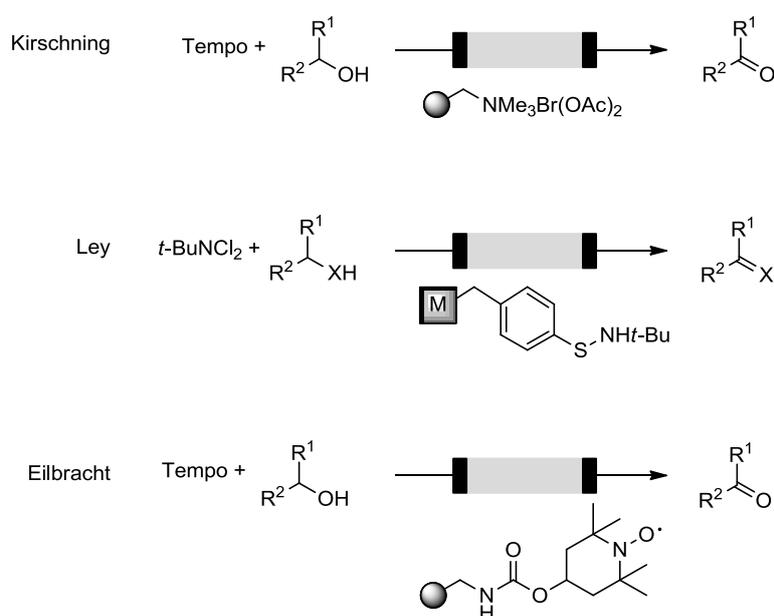
¹⁰⁰ unveröffentlichte Ergebnisse, Y. Tomida, S. Ceylan, A. Kirschning, **2011**.

¹⁰¹ L. Kupracz, J. Hartwig, J. Wegner, S. Ceylan, A. Kirschning, *Beil. J. Org. Chem.* **2011**, 7, 1441-1448.

¹⁰² S. V. Ley, „Oxidation“ in *Comprehensive Organic Synthesis*, Vol. 7, Ed. B. M. Trost, I. Fleming, Pergamon Press, New York, **1991**.

¹⁰³ H.-J. Arpe, in *Industrielle organische Chemie: bedeutende Vor- und Zwischenprodukte*, Vol. 6, Wiley-VCH, Weinheim, 2007.

handelt. Im Bereich der organischen Chemie in der Flüssigphase gibt es andere, einfacher umzusetzende, Ansätze. Hier wird oft die Strategie der Immobilisierung eines Oxidationsmittels verfolgt. Wird diese Strategie mit der Durchflusssynthese kombiniert, wird das immobilisierte Oxidationsmittel als Festbett eingesetzt und im Durchflussreaktor gehalten, wobei auf eine spätere Abtrennung verzichtet werden kann. Beispiele für Oxidationsreaktionen mit immobilisierten Oxidationsmitteln in Durchflusssystemen kommen von KIRSCHNING,¹⁰⁴ EILBRACHT¹⁰⁵ und LEY.¹⁰⁶



Schema 12: Beispiele für Festphasen-gebundene Oxidationsmittel in Durchflusssystemen.

Hierbei werden jeweils unterschiedliche Strategien verfolgt. KIRSCHNING et al. immobilisierten ihr Oxidationsmittel Diacetoxybromat(I)-Anionen über einen ionischen Linker an einen, mit Trimethylammonium-Gruppen funktionalisierten, Monolithen und nutzen TEMPO in katalytischen Mengen als eigentliches Oxidationsmittel in Lösung. EILBRACHT et al. hingegen immobilisierten TEMPO an Polyurethan oder Polystyrol über einen Carbamat-Linker und setzten Natriumhypochlorit oder Bisacetoxyiodbenzol (BIAB) als stöchiometrisches Oxidans ein. LEY et al. verfolgten eine ähnliche Strategie. Sie nutzen einen mit N-(t-Butyl)phenylsulfenamid modifizierten Monolithen in Kombination mit t-Butyl-N,N-dichloramin als Reoxidationsmittel für den verbrauchten Monolithen für die Oxidation

¹⁰⁴ A. Kirschning, C. Altwicker, G. Dräger, J. Harders, N. Hoffmann, U. Hoffmann, H. Schönfeld, W. Solodenko, U. Kunz, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 3995-3998.

¹⁰⁵ M. A. Subhani, M. Beigi, P. Eilbracht, *Adv. Synth. Catal.* **2008**, 350, 2903-2909.

¹⁰⁶ H. Lange, M. J. Capener, A. X. Jones, C. J. Smith, N. Nikbin, I. R. Baxendale, S. V. Ley, *Synlett* **2011**, 6, 869-873.

von primären und sekundären Alkoholen sowie sekundären Aminen. Diese drei Beispiele nutzen alle ein zweites in Lösung vorliegendes Oxidationsmittel, welches nach der Reaktion abgetrennt werden muss. Im Folgenden werden zwei Varianten vorgestellt, die diese Limitierung umgehen und eine Abtrennung von etwaigen Oxidationsmitteln nach der Reaktion vermeiden.

Feste anorganische Oxidationsmittel

Werden Metalloxide, deren niedervalente Form, ebenfalls eine in organischen Lösungsmitteln unlösliche Verbindung darstellt, eingesetzt, ist es möglich Oxidationen im Durchfluss durchzuführen, bei denen auf eine spätere Abtrennung des Oxidationsmittels verzichtet werden kann.

Nickelperoxid (NiO_2), Mangan(IV)-oxid (MnO_2) und Selendioxid (SeO_2) erfüllen diese Voraussetzung und wurden auf ihre Oxidationseigenschaften hin untersucht. Da diese drei Oxidationsmittel weder magnetisch noch elektrisch leitend sind, lassen sie sich nicht induktiv heizen und würden im Durchflusssystem im Gemisch mit MAGSILICA[®] eingesetzt werden. Es muss die Voraussetzung erfüllt sein, dass die Oxidationen bei erhöhter Temperatur erfolgen, da ansonsten die induktive Erwärmung nicht benötigt werden würde.

Dafür wurde zunächst versucht, diverse Substrate mit den jeweiligen Oxidationsmitteln zu oxidieren. Dazu wurden sie jeweils mit einer definierten Menge an Oxidationsmittel versetzt. In Folge der heterogenen Reaktionsmischung, der undefinierten Oberfläche und im Speziellen bei NiO_2 dem Anteil an Peroxidverbindungen im Feststoff wurde auf eine genaue Angabe der Äquivalente an Oxidationsmittel verzichtet.

Im Verlauf der Untersuchung wurde entgegen der Literaturangaben¹⁰⁷ in vielen Fällen bereits eine vollständige Oxidation bei Raumtemperatur beobachtet (Tabelle 15, Einträge 1-3; Tabelle 16, Einträge 1-5). In anderen Fällen wurde Zersetzung der Substrate (Tabelle 16, Einträge 6 und 7) oder keine Reaktion (Tabelle 15, Einträge 4-6; Tabelle 16 Einträge 8-10) beobachtet.

¹⁰⁷ für MnO_2 : a) D. L. Turner, J. Am. Chem. Soc. **1953**, 76, 5175-5176; b) M. Harfenist, A. Bavley, W. A. Lazier, J. Org. Chem. **1954**, 19, 1608-1616; c) O. H. Wheeler, D. Gonzale, Tetrahedron **1964**, 20, 189-193; für NiO_2 c) K. Akagawray, U. Onakaan, D. T. Kata, J. Org. Chem. **1962**, 27, 1597-1601.

Beschreibung und Diskussion der Ergebnisse

Tabelle 15: Kolbenoxidationen mit MnO₂ und SeO₂.

Eintrag	Substrate	Produkt	Temp.	Rkt. Zeit	Resultat
1 ^a			RT	2 h	vollst. Umsatz
2 ^a			RT	2 h	vollst. Umsatz
3 ^a			RT	1 h	vollst. Umsatz
4 ^a			100-130 °C	24 h	keine Reaktion
5 ^b			90 °C	16 h	keine Reaktion
6 ^c			110 °C	16 h	keine Reaktion

^a Bedingungen: 0.5 mmol Substrat, 1 g MnO₂, Toluol, Umsatzbestimmung über GC.

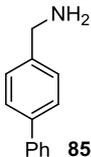
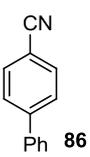
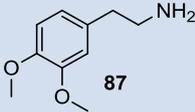
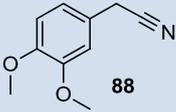
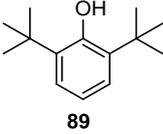
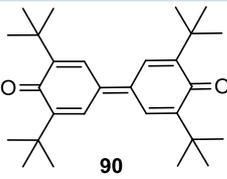
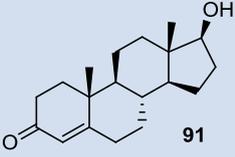
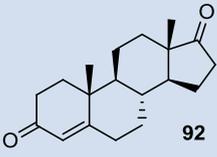
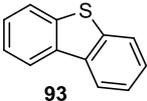
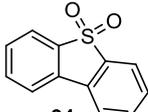
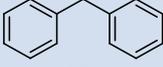
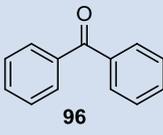
^b Bedingungen: 0.5 mmol Substrat, 1 g SeO₂, 1,4-Dioxan, Umsatzbestimmung über DC.

^c Bedingungen: 0.5 mmol Substrat, 1 g SeO₂, n-Butanol, Umsatzbestimmung über DC.

Tabelle 16: Kolbenoxidationen mit (Auswahl) mit NiO₂.

Eintrag ^a	Substrate	Produkt	Temp.	Rkt. Zeit	Resultat
1			RT	4 h	vollst. Umsatz
2			RT	1.5 h	vollst. Umsatz
3			RT	1 h	vollst. Umsatz
4			RT	3 h	vollst. Umsatz

Beschreibung und Diskussion der Ergebnisse

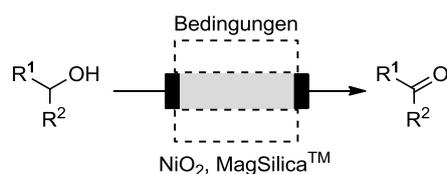
Eintrag ^a	Substrate	Produkt	Temp.	Rkt. Zeit	Resultat
5			RT	2 h	vollst. Umsatz
6			90 °C	4 h	Zersetzung
7			90 °C	2 h	Zersetzung
8			90 °C	24 h	keine Reaktion
9			90 °C	24 h	keine Reaktion
10 ^b			130 °C	24 h	keine Reaktion

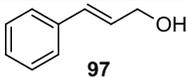
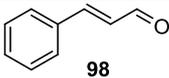
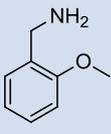
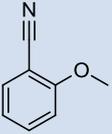
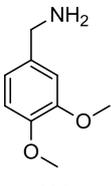
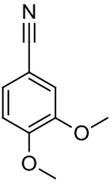
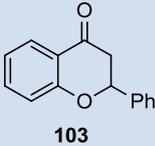
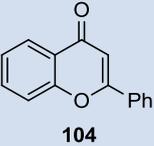
^a Bedingungen: 0.5 mmol Substrat, 1 g NiO₂, Toluol, Umsatzbestimmung über GC.

^b Xylol anstatt Toluol als Lösungsmittel.

Die Substrate die in den Kolbenreaktionen erfolgreich bei erhöhter Temperatur oxidiert wurden und in Folge dessen auf das Durchflusssystem übertragen wurden sind in Tabelle 17 aufgeführt.

Die Durchflusssynthesen wurden entweder im Glasreaktor **I** (Tabelle 17, Einträge 1-3) oder im PEEK-Reaktor **I** (Eintrag 4) durchgeführt. Dazu wurde eine Mischung aus Nickelperoxid und MAGSILICA[®] (1: 3) in den Reaktor eingebracht. Das für die Experimente verwendete Nickelperoxid wurde nach Literaturvorschrift^{107c)} frisch hergestellt und unter Argon-Atmosphäre und Lichtausschluss gelagert. Die Substrate wurden in Toluol gelöst durch den Reaktor gepumpt. Dabei wurde die Flussrate sowie die Temperatur erneut für die Durchflussoxidationen optimiert.

Tabelle 17: NiO₂-Oxidationen im induktiven Durchflusssystem.


Eintrag ^a	Substrate	Produkt	Temp.	Flussrate	Resultat ^b
1	 97	 98	60 °C	0.2 mL/min	78 %
2	 99	 100	75 °C	0.2 mL/min	78 %
3	 101	 102	75 °C	0.3 mL/min	82 %
4 ^c	 103	 104	135 °C	0.1 mL/min	57 %

^a Bedingungen: NiO₂/MAGSILICA[®] (1 g/ 3 g), Toluol, Glasreaktor I (4 mL Totvolumen), 25 kHz.

^b isolierte Ausbeute

^c PEEK-Reaktor I (4 mL Totvolumen), 100 psi Rückdruckventil

Auf diesem Weg war es möglich, Zimtsäurealkohol **97** zum Aldehyd **98** zu oxidieren. Des Weiteren konnten die Benzylamine **99** und **101** zu den korrespondierenden Arylnitrilen **100** und **102** in guten Ausbeuten oxidiert werden. Hierbei wurden in einigen Fällen die korrespondierenden Aldehyde als Nebenprodukte im Gemisch mit den Nitrilen isoliert. Auf Grund des Oxidationsverlaufs wurde wahrscheinlich das intermediär gebildete Imin durch Wasser, welches auf dem MAGSILICA[®] oder dem Nickelperoxid gebunden ist, zum Aldehyd hydrolysiert. Dieses Problem wurde durch zusätzliches Trocknen der Reagenzien unterdrückt. Für die Oxidation der schwach aktivierten C-H-Bindungen in **103** musste, um eine ausreichenden hohe Reaktionsgeschwindigkeit zu erreichen, bei Temperaturen über dem Siedepunkt von Toluol gearbeitet werden. Wie schon in Kapitel 4.1.2.4.1 beschrieben, sind Durchflusssysteme auf Grund der vorhandenen Rückdruckventile besonders für Hochdrucksynthesen geeignet.

Ein Nachteil stöchiometrisch eingesetzter Festphasenoxidationsmittel ist, dass sie während der Reaktion verbraucht werden. Werden sie dann noch als Festbett im Durchflussreaktor eingesetzt, kann ein Prozess nur effektiv und nachhaltig durchgeführt werden, wenn sich das Oxidationsmittel regenerieren lässt. Für Nickelperoxid ist eine Regenerierung in der Literatur für Kolbensynthesen beschrieben. Dazu wird das verbrauchte Nickelperoxid mit einem Überschuss an Natriumhypochlorit-Lösung gerührt.^{107c)} Natriumhypochlorit selbst ist ein günstiges Oxidationsmittel,¹⁰⁸ welches Anwendung als Desinfektions- oder Bleichmittel in Schwimmbädern oder in Haushaltsreinigern findet. Demzufolge wurde eine zehn prozentige Natriumhypochlorit-Lösung bei Raumtemperatur durch den Reaktor gepumpt. Dabei kam es auf Grund von Blasenbildung in den Pumpenköpfen zu Förderproblemen und eine Reoxidation war mit dem verfügbaren Equipment nicht möglich. Bei der Verwendung von HPLC-Pumpen mit größeren Pumpenköpfen sollte dieses Problem nicht auftreten und eine Regenerierung sollte durchführbar sein.

Die Verunreinigung von Syntheseprodukten mit Schwermetall-Ionen ist speziell in der Pharmaindustrie unerwünscht. Daher wurde abschließend der Austrag von Nickel und Eisen aus dem Festbett untersucht. Dafür wurde bei mehreren Versuchen ICP-OES-Proben entnommen und vermessen. Die ermittelten Durchschnittswerte für Nickel und Eisen lagen bei sehr niedrigen 0.15 ppm bzw. bei 4.15 ppm. Somit stellt dieses Verfahren eine neue Möglichkeit dar, mit Nickelperoxid im induktiv beheizten Durchflusssystem Oxidationen durchzuführen, ohne dass ein nennenswerter Eintrag von Verunreinigungen aus dem Festbett erfolgte.

Neben den Oxidationen mit Nickelperoxid wurden von SASCHA V. CEYLAN Oxidationen mit MagTrieve™ (CrO₂) als Oxidans bearbeitet. Die Ergebnisse können der Literatur entnommen werden.¹⁰⁹

Gold-Nanopartikel vermittelte Oxidationen mit Sauerstoff

Sauerstoff ist das umweltfreundlichste und preiswerteste Oxidationsmittel, da theoretisch Wasser das einzige Abfallprodukt ist. Selektive Oxidationen z.B. von Alkoholen zu Aldehyden oder Carbonsäuren mit Sauerstoff benötigen aber z. B. Metall-basierte Nanopartikel. Palladium-, Silber- oder Platin-Nanopartikel werden schon seit längerem in

¹⁰⁸ 60 € pro Liter; siehe www.aldrich.com

¹⁰⁹ J. Wegner, S. Ceylan, C. Friese, A. Kirschning, *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 4372-4375.

Kombination mit Sauerstoff für selektive Oxidationen verwendet.¹¹⁰ Gold hingegen wurde lange Zeit als nicht aktiv genug betrachtet. Diese Annahme wurde durch theoretische Berechnungen sowie Oberflächenuntersuchungen zunächst bestätigt.¹¹¹ So hat Gold einerseits voll besetzte d-Orbitale und andererseits ein relativ hohes Ionisierungspotential. Diese Kombination führt zu einer geringen Affinität gegenüber Molekülen und somit kommt es nicht zur dissoziativen Adsorption von Sauerstoff auf der glatten Goldoberfläche bei Temperaturen von unter 473 K.¹¹² Allerdings waren die ersten immobilisierten Gold-Nanopartikel nur gering dispergiert und besaßen normalerweise eine Größe von über 30 nm. Die Platin-Nanopartikel hingegen wurden generell mit einer Größe von etwa fünf Nanometern hergestellt. Dieser Unterschied der Partikelgrößen kann über den viel geringeren Schmelzpunkt von Gold gegenüber Platin und Palladium (Au: 1336K, Pt: 2042K, Pd: 1823K) und im Speziellen von Gold-Nanopartikeln (Au-NP 2 nm \rightarrow T_{Smp}: 573 K¹¹³) erklärt werden. Denn bei dem oft verwendeten Impregnationsverfahren für Gold-Nanopartikel auf einem festen Support wurden Kalzinierungstemperaturen von über 573 K verwendet. Die Entwicklung neuer Verfahren ermöglichte die Herstellung stabiler, aktiver Gold-Nanopartikel mit Größen von unter 10 nm, die bei vielen Oxidationen mit elementarem Sauerstoff eine höhere Selektivität zeigten. Die am häufigsten verwendeten Verfahren sind das deposition-precipitation Verfahren oder das co-precipitation Verfahren; diese werden zumeist bei basischen Supports eingesetzt. Des Weiteren gibt es Methoden zum Aufbringen von Gold-Nanopartikeln auf saure oder hydrophobe Supports, wie die Adsorption von zuvor synthetisiertem kolloidalen Gold.¹¹⁴ In dieser Arbeit wurde ausschließlich das deposition-precipitation Verfahren eingesetzt. Neben dem Verfahren spielen weitere Parameter für die Größe sowie Aktivität der Gold-Nanopartikel eine entscheidende Rolle, sowie der eingesetzte Support, die Struktur der Gold-Nanopartikel, der pH-Wert der Lösung, die Konzentration der ionischen Gold-Verbindung und die Kalzinierungstemperatur.

¹¹⁰ a) T. Nakano, Y. Ishii, M. Ogawa, J. Org. Chem. **1987**, 52, 4855-4859; b) K. Kaneda, M. Fujii, K. Morioka, J. Org. Chem. **1996**, 61, 4502-4503; c) S. Yamazaki, Y. Yamazaki, Chem. Lett. **1989**, 18, 1361-1364; d) A. F. Lee, J. J. Gee, H. J. Theyers, Green Chem. **2000**, 2, 279-282.

¹¹¹ a) A. G. Sault, R. J. Madix, C. T. Campbell, Surf. Sci. **1986**, 169, 347-356; b) B. Hammer, J. K. Norskov, Nature **1995**, 276, 238-240.

¹¹² M. Haruta, Catech **2002**, 6, 102-115.

¹¹³ P. Buffet, J.-P. Sermon, Phys. Rev. A **1976**, 13, 2287-2298.

¹¹⁴ N. Zheng, G. D. Stucky, J. Am. Chem. Soc. **2006**, 128, 14278-14280.

Immobilisierte Gold-Nanopartikel wurden bislang häufig zur selektiven Oxidation von Kohlenstoffmonoxid verwendet,¹¹⁵ jedoch finden sie mittlerweile immer häufiger Einsatz bei der selektiven Oxidation von Alkoholen,¹¹⁶ wobei des Öfteren Basen eingesetzt werden, um die Oxidation zu beschleunigen.¹¹⁷ Der Nachteil dabei ist, dass die eingesetzte Base nach beendeter Reaktion wieder abgetrennt werden muss, was wiederum Extraktions- und Reinigungsschritte bedarf, die erhöhten Lösungsmittel-, Arbeitszeit- und Energiebedarf bedingen. Auch die Rückgewinnung des heterogenen Katalysators nach der Reaktion durch Filtration ist unnötig und vermeidbar. In wenigen aktuellen Beispielen wird der Filtrationsschritt durch magnetische Separation des Katalysators ersetzt.¹¹⁸ Werden die Gold-Nanopartikel hingegen auf MAGSILICA[®] oder Magnetit (Fe₃O₄), zwei induktiv beheizbaren Materialien immobilisiert, können Oxidationen mit Sauerstoff im induktiv beheizten Durchflussreaktor durchgeführt werden.¹¹⁹

Um die Problematik des Sauerstoffeintrags in das Lösungsmittel im Durchflusssystem zu lösen, wurde das induktive Durchflusssystem um einen tube-in-tube Reaktor, welcher an der University of Cambridge in der Gruppe von LEY entwickelt wurde, erweitert. Dieser besteht aus einem Teflon AF-2400 Schlauch¹²⁰ (0.8 mm AD, 0.6 mm ID), welcher in einem PTFE Schlauch (3.2 mm AD, 1.6 mm ID) verläuft. Der Teflon AF-2400 Schlauch ist semipermeabel für Gase, aber undurchlässig für organische Lösungsmittel.¹²¹ Weitere Details sind Kapitel 6.1 zu entnehmen. Der tube-in-tube Reaktor wurde vor dem induktiv beheizten mit dem Katalysator befüllten Reaktor installiert. Eine schematische sowie eine reale Abbildung des verwendeten Systems sind in Abbildung 18 zu sehen.

¹¹⁵ J.-D. Grunwaldt, C. Kiener, C. Wögerbauer, A. Baiker, *J. of Catalysis* **1999**, 181, 223-232.

¹¹⁶ a) H. Tsunoyama, H. Sakurai, Y. Negeshi, T. Tsukuda, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 9374-9375; b) H. Sun, F. Su, J. Ni, Y. Cao, H. He, K. Fan, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 4390-4393.

¹¹⁷ T. Mallat, A. Baiker, *Chem. Rev.* **2004**, 104, 3037-3058.

¹¹⁸ R. L. Oliveira, D. Zanchet, P. K. Kiyohara, L. M. Rossi, *Chem. Eur. J.* **2011**, 17, 4626-4631.

¹¹⁹ weitere Beispiele für die Verwendung von Gold-Nanopartikeln in Durchflusssystem sind a) E. Cao, M. Sankar, S. Firth, K. Fung Lama, D. Bethell, D. K. Knight, G. J. Hutchings, P. F. McMillan, A. Gavriilidis, *Chem. Eng. J.* **2011**, 167, 734-743; b) N. Wang, T. Matsumoto, M. Ueno, H. Miyamura, S. Kobayashi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 4744-4746.

¹²⁰ Teflon AF-2400 Schläuche können bei Biogeneral Inc., 9925 Mesa Rim Road, San Diego, CA 92121-2911 erhalten werden; siehe auch www.biogeneral.com.

¹²¹ A. Polyzos, M. O'Brien, T. P. Petersen, I. R. Baxendale, S. V. Ley, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 1190-1193.

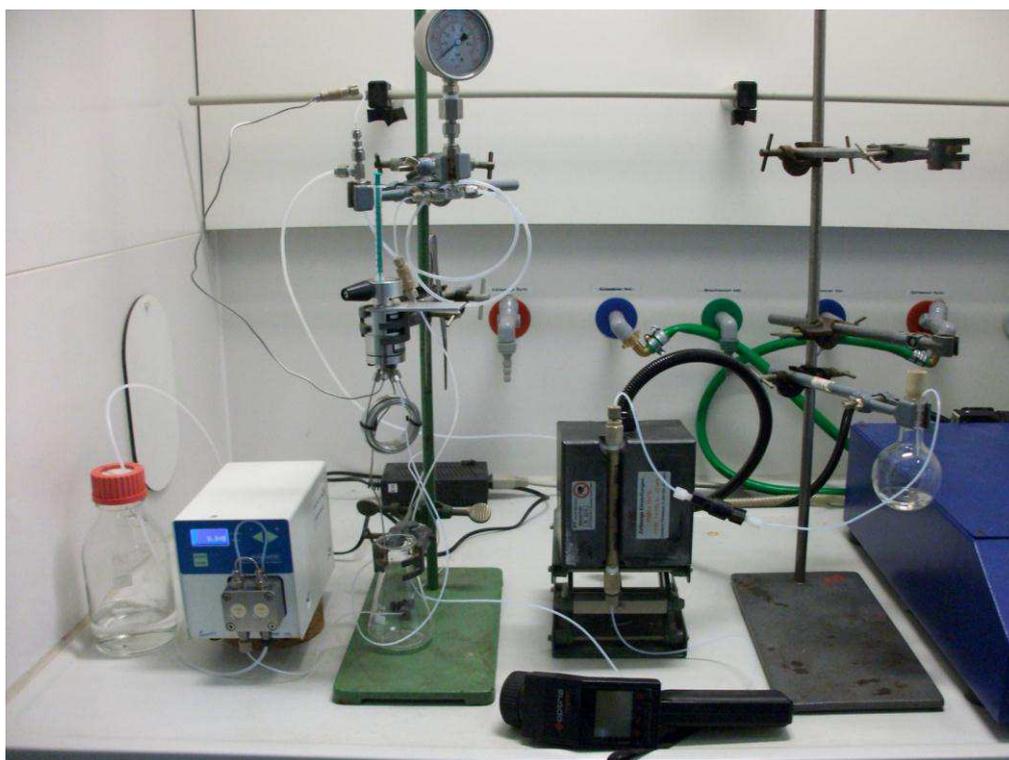
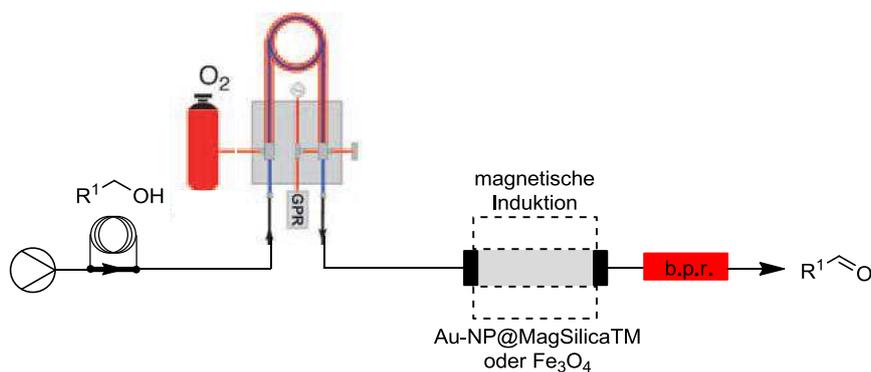


Abbildung 18: Schematische Aufbau (oben) und reales System (unten) für die AuNP katalysierte Oxidation von Alkoholen mit Sauerstoff.

Zunächst wurden Gold-Nanopartikel auf Magnetit immobilisiert, da nur geringe Mengen an MAGSILICA[®] zur Verfügung standen. Die hergestellten Katalysatoren wurden mit einer Modellreaktion, der Oxidation von p-Brombenzylalkohol in Toluol, evaluiert. Zur Immobilisierung wurden im Allgemeinen zwei Methoden verwendet bei denen sowohl die Konzentration an $HAuCl_4$ der pH-Wert, der Beladungsgrad, die Synthesetemperatur als auch in wenigen Fällen die Reduktionsbedingungen variiert wurden. Bei der ersten Methode wurde Harnstoff als Base sowie zur Stabilisierung der angelagerten ionischen Gold-Cluster eingesetzt.¹²² Die zweite Methode verwendete Natriumhydroxid-Lösung als Base.¹²³ Zur

¹²² A. Beck, G. Magesh, B. Kuppan, Z. Schay, O. Geszti, T. Benkó, R.P. Viswanath, P. Selvam, B. Viswanathan, L. Guzzi, *Catalysis Today* **2011**, 164, 325-331.

Reduktion der Gold-Cluster wurde entweder im Röhrenofen unter Formiergas oder im Autoklaven unter Wasserstoffdruck gearbeitet (Tabelle 18).

Tabelle 18: Hergestellte Gold-Nanopartikel auf Magnetit.

Eintrag	Base	Konz. ^a	BG ^b	Temp. ^c	Reduktion ^d	Bezeichnung
1	Urea	0.25 mM	1 wt%	80 °C	3 h, 400 °C, FG	AuNP@Fe ₃ O ₄ -A1
2	Urea	0.125 mM	2 wt%	80 °C	3 h, 400 °C, FG	AuNP@Fe ₃ O ₄ -A2
3	Urea	0.125 mM	1 wt%	80 °C	10 h, 400 °C, FG	AuNP@Fe ₃ O ₄ -A3
4	Urea	0.083 mM	0.5 wt%	80 °C	7 h, 400 °C, FG	AuNP@Fe ₃ O ₄ -A4
5	Urea	0.25 mM	1 wt%	80 °C	3 h, 300 °C, FG + 3 h, 80 °C, AK	AuNP@Fe ₃ O ₄ -A5
6 ^f	NaOH	2.5 mM	1 wt%	RT ^e	4 h, 400 °C, FG	AuNP@Fe ₃ O ₄ -B1
7 ^g	NaOH	0.12 mM	1 wt%	80 °C	5 h, 80 °C, AK	AuNP@Fe ₃ O ₄ -B2
8 ^h	NaOH	0.12 mM	1 wt%	80 °C	24 h, 80 °C, AK	AuNP@Fe ₃ O ₄ -B3
9 ^h	NaOH	0.1 mM	1 wt%	RT ^e	3 h, 300 °C, FG + 16 h, 80 °C, AK	AuNP@Fe ₃ O ₄ -B4

^a Konzentration von HAuCl₄

^b maximaler theoretischer Belegungsgrad (BG)

^c Synthesetemperatur, gehalten für drei Stunden

^d Reduktionsart: FG = Formiergas (97/3), AK = Autoklav mit 10 bar Wasserstoffdruck

^e für 24 h

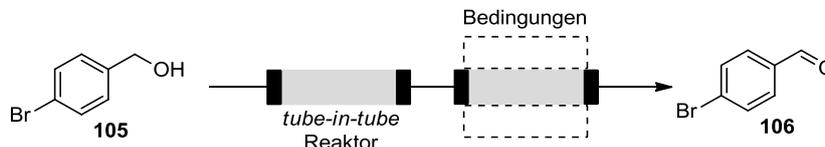
^f pH= 10; ^g pH= 8; ^h pH= 6

Die hergestellten immobilisierten Gold-Nanopartikel Katalysatoren wurden auf ihre Aktivität hin untersucht. Dazu wurden die Gold-Katalysatoren mit Magnetit vermengt und in einen PEEK-Reaktor **I** gefüllt. Auf dem tube-in-tube Reaktor wurde ein Sauerstoffdruck angelegt der an dem Manometer am Ende des Reaktors angezeigt wurde. Der p-Brombenzylalkohol (**105**) wurde in drei Millilitern Toluol gelöst und in den Sample-loop eingespritzt. Am Ende der Reaktion wurde das Lösungsmittel entfernt und der Umsatz durch ¹H-NMR Spektroskopie ermittelt. Jeder der in Tabelle 18 hergestellten Katalysatoren wurde auf einen maximalen Umsatz hin optimiert, dafür wurde neben der Flussrate die Temperatur variiert. Für die Optimierung wurde jeweils derselbe Reaktor eingesetzt, um somit Aussagen

¹²³ a) R. Juárez, H. Pennemann, H. García, *Catalysis Today* **2011**, 159, 25-28; b) R. L. Oliveira, P. K. Kiyohara, L. M. Rossi, *Green Chem.* **2010**, 12, 144-149.

über die Stabilität der Gold-Nanopartikel, sowie den Austrag an Gold aus dem Reaktor machen zu können.

Tabelle 19: Aktivitätstests der AuNP@Fe₃O₄-Katalysatoren.



Eintrag ^a	Katalysator	Masse ^b	Flussrate	Temp.	p (O ₂)/ psi ^c	Umsatz ^d
1	AuNP@Fe ₃ O ₄ -A1	400 mg	0.05 mL/min	150 °C	100	94 %
2	AuNP@Fe ₃ O ₄ -A2	300 mg	0.05 mL/min	155 °C	100	63 %
3	AuNP@Fe ₃ O ₄ -A3	400 mg	0.05 mL/min	155 °C	100	77 % ^e
4	AuNP@Fe ₃ O ₄ -A4	1 g	0.05 mL/min	130 °C	100	<<10 %
5	AuNP@Fe ₃ O ₄ -A5	1 g	0.05 mL/min	175 °C	120	80 %
6	AuNP@Fe ₃ O ₄ -B1	500 mg	0.05 mL/min	150 °C	100	36 %
7	AuNP@Fe ₃ O ₄ -B2	500 mg	0.05 mL/min	130 °C	100	3 %
8	AuNP@Fe ₃ O ₄ -B3	500 mg	0.05 mL/min	175 °C	120	90 %
9	AuNP@Fe ₃ O ₄ -B4	500 mg	0.05 mL/min	175 °C	120	98 %

^a Bedingungen: p-Bromobenzylalkohol (105) (50 mg, 0.27 mmol), Toluol 3 mL, PEEK-Reaktor I (Fe₃O₄, 11 g), 100 psi Rückdruck

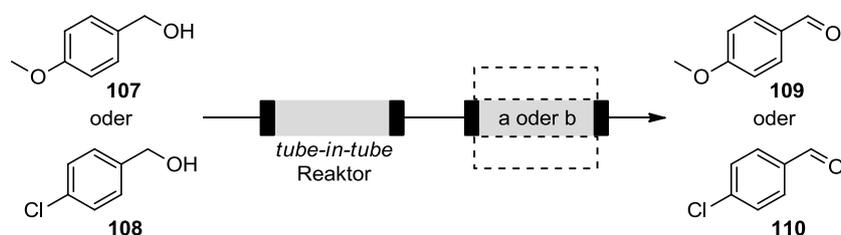
^b Menge an verwendetem Gold-Katalysator auf Magnetit.

^c Sauerstoffdruck im tube-in-tube Reaktor

^d Umsatz bestimmt durch Vergleich der ¹H-NMR Signale der benzyliischen Protonen mit dem Aldehyd- Proton
^e 2. Lauf unter identischen Bedingungen nur 48 %.

Tabelle 19 ist zu entnehmen, dass die Katalysatoren AuNP@Fe₃O₄-A1, AuNP@Fe₃O₄-B3 und AuNP@Fe₃O₄-B4 (Einträge 1, 8-9) den höchsten Umsatz zeigten. Bei den Katalysatoren AuNP@Fe₃O₄-A2/A3 (Einträge 2 und 3) wurde ein geringerer Umsatz gemessen. Bei diesen Katalysatoren wurde im Vergleich zu AuNP@Fe₃O₄-A1 die Konzentration von HAuCl₄ halbiert. Des Weiteren wurde bei AuNP@Fe₃O₄-A2 der Belegungsgrad verdoppelt und bei AuNP@Fe₃O₄-A3 die Reduktionszeit auf zehn Stunden erhöht. Ein höherer Belegungsgrad kann eine schlechtere Verteilung und somit größere Gold-Nanopartikel zur Folge haben. Durch die längere Reduktionszeit im Röhrenofen könnte es teils zur Koagulation der Gold-Nanopartikel gekommen sein, was wiederum größere weniger aktive Gold-Partikel zur Folge hätte. Das Gleiche trifft für Katalysator AuNP@Fe₃O₄-A4 zu, welcher für sieben Stunden reduziert wurde. Die beiden Katalysatoren AuNP@Fe₃O₄-B1/B2 (Einträge 6 und 7) zeigen

eine sehr geringe Aktivität, wahrscheinlich aufgrund der schlechten Anbindung der ionischen Gold-Cluster durch den zu hohen pH-Wert während der Synthese. Da der isoelektrische Punkt (IEP) von Fe_3O_4 bei $\text{IEP} = 6.5$ liegt,¹²⁴ ist eine Adsorption der $\text{Au}(\text{OH})_4^-$ -Komplexe an die negative geladene Oberfläche der Magnetit-Partikel bei hohen pH-Werten nicht begünstigt. Der Katalysator $\text{AuNP}@Fe_3O_4\text{-A5}$ (Eintrag 5) weist eine etwas geringere Aktivität als $\text{AuNP}@Fe_3O_4\text{-A1}$ (Eintrag 1), so dass ein Umsatz von 80 % erreicht werden konnte, dies könnte mit der geringeren Reduktionstemperatur zusammenhängen. Da die erzielten Umsätze allerdings relativ konstant über die Optimierung blieben, wurden zwei weitere Substrate mit diesem Katalysator oxidiert. Somit wurde p-Methoxybenzylalkohol (**107**) und p-Chlorbenzylalkohol (**108**) zu den korrespondierenden Aldehyden **109** und **110** mit 80 % respektive 83 % Umsatz.

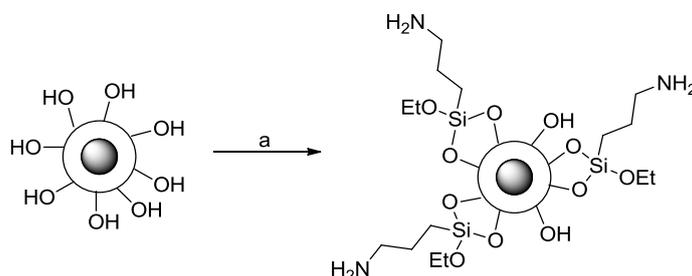


Schema 13: Synthese von **109** oder **110** über Gold-Nanopartikel vermittelte Oxidation mit Sauerstoff im Durchfluss; Reaktionsbedingungen: a) **107**, Toluol, 0.05 mL/min, 175 °C, $p_{\text{O}_2} = 120$ psi, $\text{AuNP}@Fe_3O_4\text{-A5}$, 80 % Umsatz; b) **108**, Toluol, 0.05 mL/min, 175 °C, $p_{\text{O}_2} = 120$ psi, $\text{AuNP}@Fe_3O_4\text{-A5}$, 83 % Umsatz; in beiden Fällen wurde der selbe Reaktor wie in Tabelle 19, Eintrag 5 verwendet.

In Folge der ersten vielversprechenden Ergebnisse, die mit den Gold-Nanopartikeln auf Magnetit erzielt wurden, wurde Gold auf MAGSILICA[®] immobilisiert. Zunächst wurde wiederum Harnstoff als Base eingesetzt (Tabelle 20, Eintrag 1). Damit wurden Gold-Nanopartikel mit einem maximalen Belegungsgrad von 2 wt% immobilisiert, wobei eine Konzentration von 1 mM von HAuCl_4 gewählt wurde. Dies sind die aus der Literatur übernommenen Bedingungen.¹²² Außerdem wurden ebenfalls Natronlauge als Base eingesetzt. Dabei wurde bei einem pH-Wert von $\text{pH} = 6$ gearbeitet, da dieser aber über dem isoelektrischen Punkt von SiO_2 liegt ($\text{IEP} = 2$)¹¹² und dem zu Folge keine stabile Adsorption der Gold-Hydroxid-Cluster auf der Oberfläche stattfinden würde, wurden die MAGSILICA[®]-Partikel zuvor mit Triethoxysilanpropylamin funktionalisiert, umso basische Amino-Gruppen auf der Partikeloberfläche zu binden (Schema 14).^{118, 123b} Durch die Amino-Gruppen ist die

¹²⁴ Q. Zhang, F. Yang, F. Tang, K. Zeng, K. Wu, Q. Cai, S. Yao, *Analyst* **2010**, 135, 2426-2433.

Oberfläche bei einem pH-Wert von pH= 6 positiv polarisiert und eine Anlagerung der negativ geladenen Gold-Hydroxid-Cluster ist begünstigt.



Schema 14: Oberflächenfunktionalisierung von MAGSILICA[®]; Reaktionsbedingungen: a) Triethoxysilanpropylamin, DBU, RT, 24 h.

Die MAGSILICA[®]-NH₂-Partikel wurden mit einer maximalen Beladung von 2 wt% hergestellt. Dabei wurden beide Reduktionsmethoden kombiniert. Die im Vergleich zu AuNP@Fe₃O₄-B3/B4 doppelte Beladung bei zweifacher HAuCl₄-Reaktionskonzentration wurde gewählt, um mehr Gold in den Reaktor einbringen zu können bei der gleichen Menge an MAGSILICA[®], da dies nicht unbegrenzt verfügbar war.

Tabelle 20: Hergestellte Gold-Nanopartikel auf MAGSILICA[®].

Eintrag	Base	Konz. ^a	BG ^b	Temp. ^c	Reduktion ^d	Bezeichnung
1	Urea	1 mM	2 wt%	80 °C	3 h, 300 °C, FG	AuNP@MagS-A1
2 ^{f,g}	NaOH	0.24 mM	2 wt%	RT ^e	3 h, 300 °C, FG + 16 h, 80 °C, AK	AuNP@MagS-NH ₂ - B1

^a Konzentration von HAuCl₄

^b maximaler theoretischer Belegungsgrad (BG)

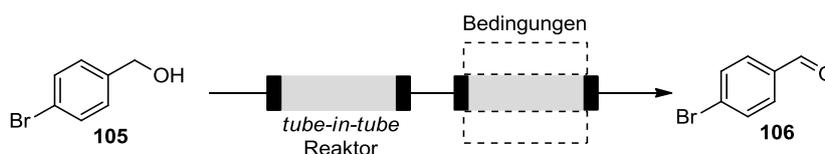
^c Synthesetemperatur, gehalten für drei Stunden

^d Reduktionsart: FG = Formiergas (97/3), AK = Autoklav mit 10 bar Wasserstoffdruck

^e für 24 h; ^f pH= 6; ^g MagSilicia wurde zuvor mit Triethoxysilanpropylamin modifiziert.

^f pH= 6; ^g MAGSILICA[®] wurde zuvor mit 3-Aminpropyltriethoxysilan modifiziert.

Beide auf MAGSILICA[®] basierenden Gold-Katalysatoren wurden wiederum anhand der Oxidation von p-Brombenzylalkohol (**105**) evaluiert, dabei wurde erneut Fe₃O₄ als Heizmedium eingesetzt. Bei der Verwendung von Katalysator AuNP@MagS-A1 wurde ein geringer Umsatz von 30 % nachgewiesen, wobei ebenfalls Zersetzungsprodukt isoliert wurde. Der Katalysator AuNP@MagS-NH₂-B1 zeigte eine wesentlich höhere Aktivität und so war er möglich nach erneuter Temperaturoptimierung einen Umsatz von 90 % zu erzielen.

Tabelle 21: Aktivitätstests der AuNP@MagS-Katalysatoren.

Eintrag ^a	Katalysator	Masse ^b	Flussrate	Temp.	p (O ₂)/ psi ^c	Umsatz ^d
1	AuNP@MagS-A1	125 mg	0.05 mL/min	150 °C	100	30 % ^e
2	AuNP@MagS-NH ₂ -B1	500 mg	0.05 mL/min	185 °C	120	90 %

^a Reaktionsbedingungen: p-Brombenzylalkohol (**105**) (50 mg, 0.27 mmol), Toluol 3 mL, PEEK-Reaktor **I** (Fe₃O₄, 11 g), 100 psi Rückdruck, 25 kHz.

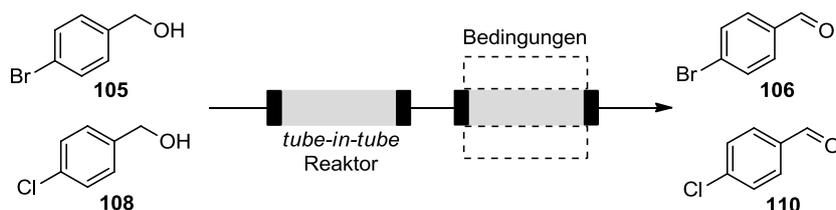
^b Menge an verwendetem Gold-Katalysator auf MAGSILICA[®].

^c Sauerstoffdruck im tube-in-tube Reaktor

^d Umsatz bestimmt durch Vergleich der ¹H-NMR Signale der benzyliischen Protonen mit dem Aldehyd-Proton

^e sehr dreieckiges Spektrum, hoher Anteil an Zersetzung.

Nach diesen vielversprechenden Ergebnissen wurde AuNP@MagS-NH₂-B1 mit MAGSILICA[®] als Heizmedium untersucht (Tabelle 22), was das angestrebte System für die Gold-Nanopartikel vermittelte Oxidation von Alkoholen mit Sauerstoff war. Dabei wurde sowohl die Oxidation von p-Brombenzylalkohol (**105**) als auch p-Chlorbenzylalkohol (**108**) durchgeführt. Es zeigte sich, dass mit MAGSILICA[®] als Heizmedium ein höherer Umsatz als bei Magnetit erzielt werden konnte (Eintrag 1), sich aber Nebenprodukte bildeten, dessen Struktur nicht aufgeklärt werden konnte. Wahrscheinlich handelt es sich dabei um Dehalogenierungsprodukte und Homokupplungsprodukte.¹¹⁹ Daher wurde zunächst die Temperatur abgesenkt (Einträge 2-3), wobei immer noch ein vollständiger Umsatz, bei noch vorhandenen Nebenprodukten, erzielt wurde. In Folge dessen wurde die Flussrate erhöht um die Verweilzeit zu verringern als auch erneut die Temperatur abgesenkt, um somit die Bildung der Nebenprodukte zu unterdrücken (Einträge 4-7). Dabei konnte bei einer Flussrate von 0.1 mL/min und einer Reaktortemperatur von 170 °C **106** mit einer isolierten Ausbeute von 98 % und **110** mit einer isolierten Ausbeute von 89 % bei vollständigem Umsatz erhalten werden. In beiden Fällen wurde keine 100prozentige Reinheit erreicht, da noch Nebenprodukte in Spuren vorhanden waren. Wurde die Temperatur jedoch auf 160 °C bei gleichbleibender Flussrate abgesenkt (Eintrag 8), verringerte sich der Umsatz auf 77 %, allerdings wurden keine Nebenprodukte gebildet.

Tabelle 22: Aktivitätstests von AuNP@MagS-NH₂-B1 mit MAGSILICA[®] als Heizmedium.


Eintrag ^a	Substrat	Flussrate	Temp.	p (O ₂)/ psi ^b	Umsatz ^c
1	105	0.05 mL/min	185 °C	120	100 % aber Nebenprodukte
2	105	0.05 mL/min	175 °C	120	100 % aber Nebenprodukte
3	108	0.05 mL/min	175 °C	120	100 % aber Nebenprodukte ^d
4	105	0.1 mL/min	175 °C	120	62 % isolierte Ausbeute ^e
5	108	0.1 mL/min	175 °C	120	100 % aber Nebenprodukte
6	105	0.1 mL/min	170 °C	120	98 % isolierte Ausbeute ^e
7	108	0.1 mL/min	170 °C	120	89 % isolierte Ausbeute ^f
8	105	0.1 mL/min	160 °C	120	77 %

^a Reaktionsbedingungen: **105** (50 mg, 0.27 mmol) oder **108** (40 mg, 0.27 mmol) in Toluol 3 mL, AuNP@MagS-NH₂-B1 (1.2 g), PEEK-Reaktor I (MAGSILICA[®], 4 g), 100 psi Rückdruck, 25 kHz.

^b Sauerstoffdruck im tube-in-tube Reaktor

^c Umsatz bestimmt durch Vergleich der ¹H-NMR Signale der benzylicchen Protonen mit dem Aldehyd-Proton

^d Nebenprodukte identisch zu Einträgen 1-2, konnten aber nicht identifiziert werden.

^e 100 % Umsatz aber kein sauberes Spektrum noch wenig Nebenprodukte enthalten.

^f 100 % Umsatz aber mehr Nebenprodukte enthalten als in Eintrag 6.

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass die ersten Vorarbeiten für die Gold-Nanopartikel-katalysierte Oxidation von Alkoholen mit Sauerstoff als Oxidationsmittel im induktiv beheizten Durchflusssystem abgeschlossen wurden. Es konnten Gold-Nanopartikel sowohl auf Magnetit als auch auf MAGSILICA[®] immobilisiert werden und in ersten Testreihen evaluiert werden. Dabei wurden erste Oxidationen erfolgreich durchgeführt. Die Bearbeitung weiterer Oxidationsbeispiele und die detaillierte Untersuchung der Gold-Nanopartikel stehen noch aus und werden von einem anderen Bearbeiter fortgeführt.

4.1.3 Konvektives Heizen

4.1.3.1 Hochsubstituierte Pyrrole

Die Arbeiten zur Synthese von hochsubstituierten Pyrrolen wurden während eines Auslandsaufenthalts an der University of Cambridge (UK) in der Gruppe von Prof. LEY durchgeführt.

Hochsubstituierte Pyrrolidine sowie Pyrrole spielen eine wichtige Rolle bei pharmazeutisch aktiven Substanzen. So befinden sich tetra-substituierte (1H)-Pyrrole beispielsweise in Blockbuster-Medikamenten wie LipitorTM¹²⁵ und SutentTM¹²⁶ die von der Firma Pfizer vertrieben werden oder sind Bestandteil biologisch aktiver Naturstoffe.¹²⁷ Des Weiteren wurden einige tri-substituierte (1H)-Pyrrole einer neuen Unterklasse von Histon-Deacetylase Inhibitoren mit Antitumor-Aktivität zugeordnet.¹²⁸ Die Synthese von Pyrrolen war häufig Bestandteil wissenschaftlicher Untersuchungen, weshalb eine Vielzahl von synthetischen Methoden bekannt ist.¹²⁹ So sind die bekanntesten Methoden die KNORR-,¹³⁰ PAAL-KNORR-¹³¹ und HANTZSCH-Pyrrol-Synthese,¹³² hierbei wird das Pyrrol zu meist in einer Zweikomponenten-Reaktion mit geringem Substitutionsgrad erzeugt. Dieses stellt ein wenig flexiblen Zugang zu Pyrrolen dar. Um einen modularen Zugang zu hoch substituierten Pyrrolen zu generieren und somit die Möglichkeit der rapiden Synthese verschieden substituerter Pyrrole zu ermöglichen, wurde eine neue, mehrstufige Mehrkomponenten-Reaktion im Durchflusssystem entwickelt.¹³³ Diese Arbeit baute auf der zuvor entwickelten Methode zur Synthese von 3-Nitropyrrolidinen über 1,3-dipolare Zykladdition im Durchfluss auf.¹³⁴ Bei dieser wurden 3-Nitropyrrolidine in einer Zykladdition zwischen Nitroalkenen und in situ durch TFA oder einen Fluorid-Monolith¹³⁵ aus Benzylamin **111** erzeugten 1,3-Dipolen im Durchflusssystem synthetisiert (Schema 15). Bei dem verwendeten

¹²⁵ J. A. Leonard, J. M. Miller, PCT Int. Appl. **2010**, WO 2007057755.

¹²⁶ C. M. Baum, PCT Int. Appl. **2008**, WO 2006120557.

¹²⁷ a) A. C Spivey, C. S. Frampton, A. R. Battersby, J. Chem. Soc. Perkin Trans. I **1996**, 2103; b) P. A. Jacobi, S. C. Buddhu, D. Fry, S. Rajeswari, J. Org. Chem. **1997**, 62, 2894; c) S. H. Leung, L. T. Nguyen, K. M. Smith, Heterocycl. Commun. **1996**, 2, 9.

¹²⁸ A. Zubia, S. Roperio, D. Otaegui, E. Ballestar, M. F. Fraga, M. Boix-Chornet, M. Berdasco, A. Martinez, L. Coll-Mulet, J. Gil, F. P. Cossío, M. Esteller, Oncogene **2009**, 28, 1477-1484.

¹²⁹ Reviews: a) R. J. Sundberg, Comprehensive Heterocyclic Chemistry, Vol. 2, Ed. A. R. Katritzky, C. W. Rees, E. F. V. Scriven, Pergamon, Oxford, 1996, 119-206; b) V. F. Ferreira, M. C. B. V. De Souza, A. C. Cunha, L. O. R. Pereira, M. L. G. Ferreira, Org. Prep. Proced. Int. **2001**, 33, 411-454.

¹³⁰ L. Knorr, Chem. Ber. **1884**, 17, 546-552; b) L. Knorr, Justus Liebigs Ann. Chem. **1886**, 236, 290-332.

¹³¹ A. R. Katritzky, Handbook of Heterocyclic Chemistry, 1st Ed., Pergamon Press, New York, **1985**.

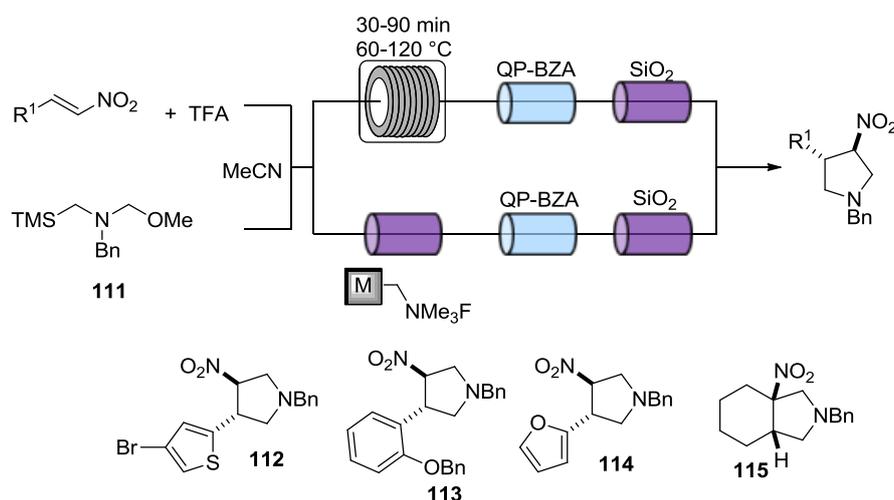
¹³² A. Hantzsch, Chem. Ber. **1890**, 23, 1474.

¹³³ weitere Mehrkomponenten-Reaktionen zu Pyrrolen: a) R. U. Braun, K. Zeitler, T. J. J. Müller, Org Lett. **2001**, 3, 3297-3300; b) R. Dhawan, B. A. Arndtsen, J. Am. Chem. Soc. **2004**, 126, 468-469; c) G. Balme, Angew. Chem. Int. Ed. **2004**, 43, 6238-6241.

¹³⁴ a) M. Baumann, I. R. Baxendale, S. V. Ley, Synlett **2010**, 749-752; b) M. Grafton, A. C. Mansfield, M. J. Fray, Tetrahedron Lett. **2010**, 51, 1026-1029.

¹³⁵ M. Baumann, I. R. Baxendale, L. J. Martin, S. V. Ley, Tetrahedron **2009**, 65, 6611-6625.

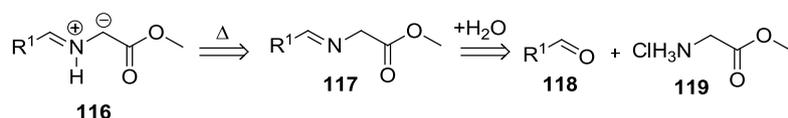
Durchflusssystem handelte es sich um das kommerziell erhältliche modulare Durchflusssystem R2+/R4 der Firma Vapourtec.⁵⁹ Diese wurde entweder mit einer 10 mL Konvektionsdurchflussspule (CFC) und zwei Omnifit-Reaktoren¹³⁶ gefüllt mit scavenger-Reagenzien betrieben (TFA-Methode) oder mit drei Omnifit-Reaktoren (TFA-freie Methode), wobei der erste Reaktor mit einem Fluorid-Monolithen bestückt wurde.



Schema 15: Durchflusssynthese von Nitropyrrolidinen mit TFA oder Fluorid-Monolith.

Da diese Methode nicht die gewünschte Modularität lieferte sowie nicht die Möglichkeit bestand auf einfachem Weg hochsubstituierte Pyrrole herzustellen,¹³⁷ wurde eine alternative Mehrkomponenten-Reaktion entwickelt, bei der zunächst die 3-Nitropyrrolidine ebenfalls über eine 1,3-dipolare Zykloaddition aufgebaut werden.

Um eine hohe Diversität zu garantieren, wurden stabilisierte Azomethinylide **116** als 1,3-Dipole für die Zykloadditionsreaktion gewählt. Diese lassen sich direkt aus Glyciniminen **117** erzeugen, welche wiederum durch die Kondensation von Glycin **119** und verschiedensten Aldehyden **118** dargestellt werden können (Schema 16).



Schema 16: Retrosynthese für stabilisierte Azomethinylide **116** als 1,3-Dipole.

¹³⁶ Diba Industries Ltd, 2 College Park, Coldhams Lane, Cambridge, CB1 3HD.

¹³⁷ N-(Methoxymethyl)-N-(trimethylsilyl)benzylamin **P1** ist käuflich erhältlich, nicht aber die substituierten Amine die zu tetra-substituierten Pyrrolidinen führen würden.

Die Verwendung von Glyciniminen in Zykloadditionreaktionen mit elektronenarmen Dipolarophilen in der absatzweisen Kolbensynthese wurde schon intensiv untersucht. Hier gibt es diverse Methoden, wo durch den Einsatz von Silber- oder Lithiumsalzen,¹³⁸ chiralen Auxiliaren,¹³⁹ oder Metallkomplexen wie Silber-(S)-Quinap,¹⁴⁰ Kupfer-(I)-Segphos¹⁴¹ oder Pd-Phosphoramidat¹⁴² diastereomeren- oder enantiomerenangereicherte Pyrrolidine erzeugt wurden. Der Nachteil dieser Methoden ist, dass sie häufig lange Reaktionszeiten von mehreren Stunden bis Tagen benötigen. Des Weiteren werden normalerweise unlösliche Reagenzien eingesetzt. Dem zu Folge können diese Reaktionen im Allgemeinen nicht in einem Durchflusssystem durchgeführt werden.

Daher wurden die Methoden in einer abgewandelten, für die Durchflusssynthese praktikableren Form adaptiert. Außerdem sollte der Schritt der Iminbildung mit der Zykloaddition verbunden werden. Aufgrund der Möglichkeiten, die die Durchflusssynthese bietet, konnte dies realisiert werden. Dazu wurde eine Lösung aus Nitroalken, Aldehyd, Glycinmethylester Hydrochlorid und Triethylamin in Acetonitril in den Sample-Loop des R2+/R4-Durchflusssystems geladen (Abbildung 19). Die Reaktionslösung wurde dann durch einen geheizten Glasreaktor (60-80 °C) befüllt mit trockenem Natrium- oder Magnesiumsulfat gepumpt, um die Iminbildung zu unterstützen. Der Glasreaktor wurde mit einem geheizten 10 mL CFC (100-120 °C) verbunden in welchem die Zykloadditionsreaktion durch die Temperatur-induzierte Protonenumlagerung des Glycinimins zum Azomethinylid ablief. Der CFC wurde wiederum mit einem weiteren Glasreaktor verbunden, der mit QUADRAPURE™ Benzylamin¹⁴³ (QP-BZA) als scavenger-Reagenz gefüllt wurde. Das Festphasen-gebundene Benzylamin reagiert mit nicht umgesetztem Startmaterial und entfernt es somit aus der Reaktionslösung.

¹³⁸ a) G. Galley, J. Liebscher, M. Pätzelt, *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 5005-5010; b) M. Ayerbe, A. Arrieta, F. P. Cossio, *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 1795-1805.

¹³⁹ a) J. S. Carey, *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 2526-2529; b) P. L. Kotian, T.-H. Lin, Y. El Kattan, P. Chand, *Org. Proc. Res. Dev.* **2005**, 9, 193- 197.

¹⁴⁰ C. Chen, X. Li, S. L. Schreiber, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 10174-10175.

¹⁴¹ R. Robles-Machín, M. González-Esguevillas, J. Adrio, J. C. Carretero, *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 233-236.

¹⁴² B. M. Trost, S. M. Silverman, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 8238-8240.

¹⁴³ QUADRAPURE™ Reagenzien werden von Sigma-Aldrich vertrieben; siehe auch www.aldrich.com.



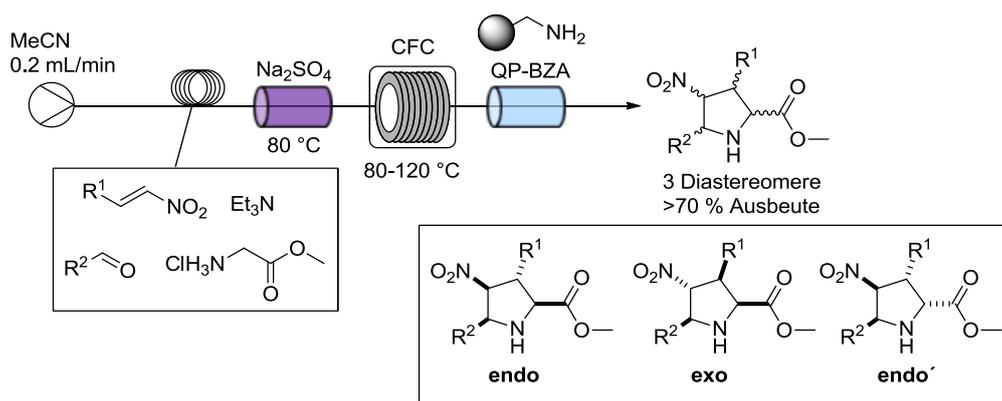
Abbildung 19: Integriertes Durchflusssystem R2+/R4 der Firma VAPOURTEC (links), CFC mit Heizmantel (rechts oben) und Glasreaktor mit Heizmantel (rechts unten).¹⁴⁴

Während dieser ersten Testversuche wurde eine ungefähre Verweilzeit von ca. 20 min im ersten Glasreaktor und ca. 45 min im CFC als ausreichende Reaktionszeit ausgemacht, was ungefähr einer Flussrate von 0.2 mL/min entspricht. Somit konnten 3-Nitropyrrolidine direkt nach dem mit QP-BZA gefüllten Glasreaktor in Ausbeuten von größer 70 % ohne weitere Reinigung isoliert werden. Allerdings wurden die 3-Nitropyrrolidine wie erwartet als Diastereomengemisch von typischerweise drei Diastereomeren isoliert, wobei die Regioselektivität vollständig kontrolliert werden konnte und nur ein mögliches Regioisomer gebildet wurde (Schema 17). Versuche die Synthese durch die Verwendung von Lithium- oder Silbersalzen (AgOAc, AgO, LiCl) auf Natriumsulfat dispergiert diastereoselektiv durchzuführen, wurden von MARCUS BAUMANN erfolglos bearbeitet.^{145,146} MARCUS BAUMANN konnte aber zeigen, dass im Fall von L-Prolinmethylester anstatt des Glycinmethylesters neue Nitropyrrolizine in guten Ausbeuten und hoher Diastereoselektivität dargestellt werden konnten.

¹⁴⁴ Quelle www.vapourtec.co.uk; mit Genehmigung von Duncan Guthrie, Director Vapourtec Ltd.

¹⁴⁵ M. Baumann, Dissertation, **2010**, Cambridge (UK).

¹⁴⁶ M. Baumann, I. R. Baxendale, A. Kirschning, S. V. Ley, J. Wegner, *Heterocycles* **2011**, 82, 1297–1316.



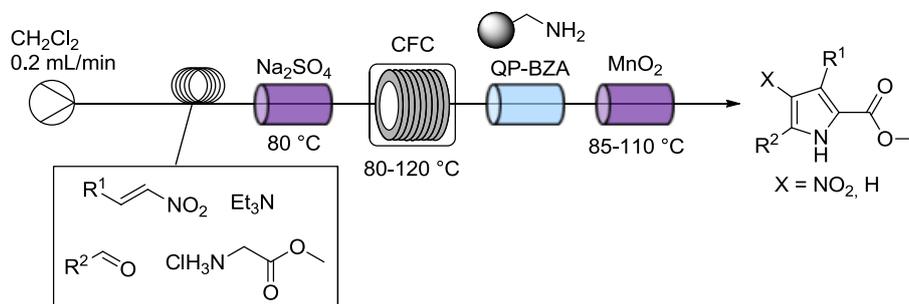
Schema 17: Durchflusssynthesesequenz zu 3-Nitropyrrolidinen.

Es konnte gezeigt werden, dass sich 3-Nitropyrrolidine mit diesem modularen Durchflussprotokoll in guten Ausbeuten synthetisieren lassen, aber eine diastereoselektive Synthese so nicht möglich ist. Daher wurde die Reaktionssequenz um eine Stufe erweitert und die erzeugten 3-Nitropyrrolidine wurden in einem weiteren beheizten Glasreaktor zu den korrespondierenden Pyrrolen aromatisiert. Dazu wurde zunächst nach einem geeigneten Oxidationsmittel gesucht. Aufgrund der bereits durchgeführten Oxidationen im induktiv beheizten Durchflusssystem mit Nickelperoxid und MagTrieve™ wurden diese beiden Oxidationsmittel zuerst untersucht, wobei keine Oxidation zum Pyrrol eintrat. Als weiteres anorganisches Festphasen-Oxidationsmittel wurde aktiviertes Mangandioxid (MnO₂, entweder wurde das käuflich erhältliche MnO₂ eingesetzt oder es wurde frisch hergestellt¹⁴⁷) eingesetzt. Dabei konnte der komplette Umsatz zum Pyrrol beobachtet werden. Allerdings ließ sich auch die Hydrolyse von Acetonitril zu Acetamid nachweisen. In Folge dessen wurde Dichlormethan als Lösungsmittel verwendet, was keine Nebenreaktionen oder eine niedrigere Ausbeute zur Folge hatte. Somit wurde die Dreikomponenten-Mehrstufen-Reaktion bestehend aus Iminbildung, thermisch induzierter Protonenumlagerung, Zykoaddition, scavenger-Reaktor und Aromatisierung mit Mangandioxid in Dichlormethan im Durchflusssystem durchgeführt (Schema 18). Bei der Analyse der Reaktionslösung mittels LC-MS-Analyse wurde die Bildung zweier Produkte angezeigt. Der Erfolg dieses Prozesses wurde durch ¹H-NMR-Analyse bestätigt. Bei dem zweiten Produkt handelte es sich um das des-Nitro-Derivat. Die Eliminierung der Nitro-Gruppe unter oxidativen Bedingungen in Gegenwart von Mangandioxid ist eine bekannte Reaktion¹⁴⁸ und verläuft wahrscheinlich über die

¹⁴⁷ E. F. Pratt, S. P. Suskind, *J. Org. Chem.* **1963**, 28, 638-642.

¹⁴⁸ a) A. Arrieta, D. Otaegui, A. Zubia, F. P. Cossío, A. Díaz-Ortiz, A. de la Hoz, M. A. Herrero, P. Prieto, C. Foces-Foces, J. L. Pizarro, M. I. Arriortua, *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 4313-4322; b) I. Fejes, L. Töke, G. Blaskó, M. Nyerges, C. S. Pak, *Tetrahedron* **2000**, 56, 8545-8553.

Eliminierung von salpetriger Säure. Die beiden gebildeten Pyrrole ließen sich allerdings mittels des automatisierten Chromatographiesystems Biotage SP2 trennen.



Schema 18: Mehrkomponenten Mehrstufen-Durchflusssynthese von tetra-substituierten Pyrrolen.

Aufgrund dieses Ergebnisses wurde nach alternativen Oxidationsmitteln, festphasengebunden oder in Lösung, gesucht. Dabei wurde Mangandioxid mit der festphasengebundenen Base QP-Bemp **121** (QuadraPure-N-Phenyl-tris(dimethylamino)iminophosphoran, Abbildung 20) oder Amberlite™ 900 MeO⁻-Form¹⁴⁹ kombiniert, um auf diesem Weg eine selektive Darstellung der des-Nitro-Verbindung **123** zu erreichen.

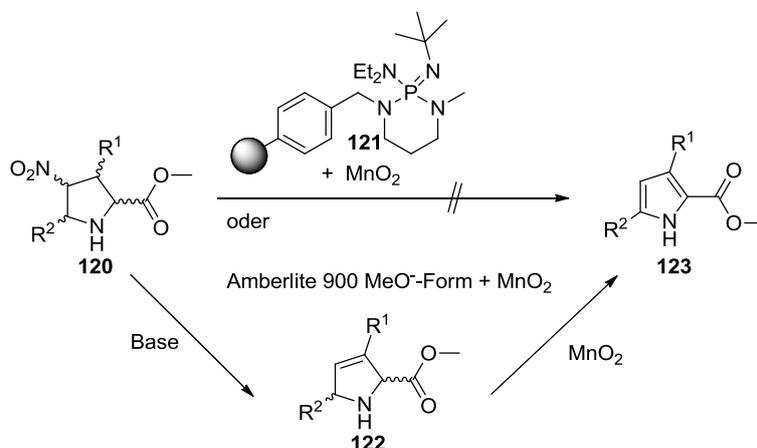


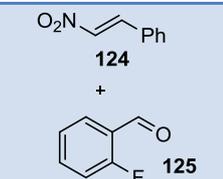
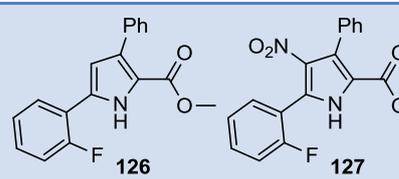
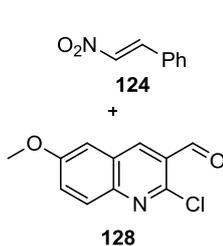
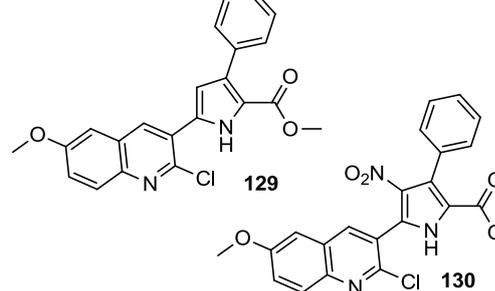
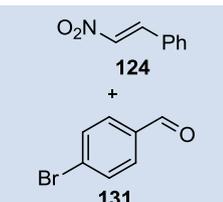
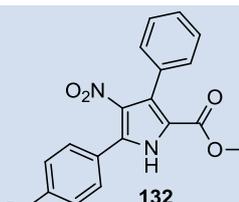
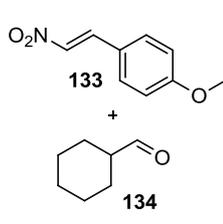
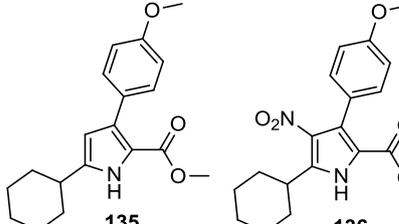
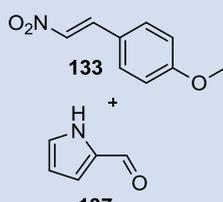
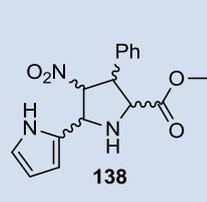
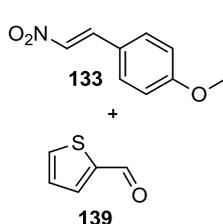
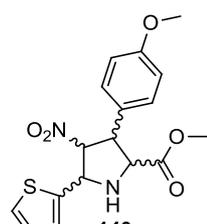
Abbildung 20: Basen-unterstützte Oxidation von Pyrrolidin **120** zu Pyrrol **123** via Dihydropyrrol **122**.

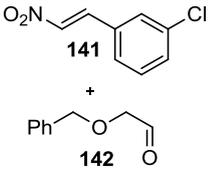
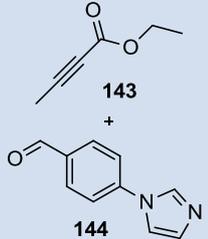
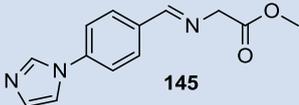
Die Basen sollten die Eliminierung der salpetrigen Säure unterstützen und zunächst das Dihydropyrrol **122** bilden, welches dann zum des-Nitropyrrol **123** oxidiert würde (Abbildung 20).^{148b)} In beiden Fällen wurde jedoch kein Oxidationsprodukt isoliert. Die Behandlung von Pyrrolidin **121** mit weiteren Oxidationsmitteln wie DDQ, Natriumpercarbonat oder NBS konnte ebenfalls nicht das Oxidationsprodukt bereitstellen. Somit wurde trotz der zwei

¹⁴⁹ Amberlite sind auf Polystyrol basierende Ionenaustauscherharze und z.B. bei Sigma-Aldrich erhältlich; www.aldrich.com.

gebildeten Produkte weiter mit Mangandioxid als Oxidationsmittel gearbeitet. Die so durchgeführten Durchflussreaktionen sind in Tabelle 23 aufgeführt.

Tabelle 23: Reaktionsschema ist in Schema 18 zu sehen.

Eintrag ^a	Substrate	Produkte	Resultat ^b
1	 <p>124 + 125</p>	 <p>126, 127</p>	<p>126: 22 % 127: 20 %</p>
2	 <p>124 + 128</p>	 <p>129, 130</p>	<p>129: 20 % 130: 24 %</p>
3	 <p>124 + 131</p>	 <p>132</p>	<p>132: 40 %</p>
4	 <p>133 + 134</p>	 <p>135, 136</p>	<p>135: 10 % 136: 21 %</p>
5 ^c	 <p>133 + 137</p>	 <p>138</p>	<p>Zersetzung von 138 im MnO₂- Reaktor</p>
6 ^c	 <p>133 + 139</p>	 <p>140</p>	<p>Zersetzung von 140 im MnO₂- Reaktor</p>

Eintrag ^a	Substrate	Produkte	Resultat ^b
7		-	keine Iminbildung
8 ^c			keine Zykladdition

^a Bedingungen: R2+/R4, Startmaterialien in CH₂Cl₂ gelöst, Temperatur Na₂SO₄-Reaktor 80 °C, CFC 120 °C und MnO₂-Reaktor 85 °C, 0.2 mL/min.

^b isolierte Ausbeute.

^c Nachweis von **138**, **140** und **145** über LC-MS-Analyse.

Mit dem Durchflussprotokoll war es möglich, eine kleine Bibliothek von tetra-substituierten 3-Nitropyrrolen und tri-substituierten Pyrrolen zu synthetisieren (Tabelle 23, Einträge 1-5). Die Gesamtausbeuten lagen dabei immer bei ca. 40 %. Die eher moderate Ausbeute für die Mehrstufensynthese und die geringe Ausbeute von nur 50-60 % für den Oxidationsschritt bei vollständigem Umsatz und keinem Nachweis von Nebenprodukten kann mit der sehr großen Oberfläche des Mangandioxids und der daraus folgenden hohen Affinität für organische Verbindungen begründet werden. Ähnliches wurde in einigen Fällen auch für Aktivkohle beschrieben.¹⁵⁰ Nichts desto trotz wurden hochsubstituierte Pyrrole mit Substituenten wie Arylfluoriden (Eintrag 1), substituierten Chinolinen (Eintrag 2), Arylbromiden (Eintrag 3) und Zyklohexyl-Substituenten (Eintrag 4) synthetisiert werden. Als Pyrrolcarbaldehyd **137** (Eintrag 5) oder Thiophencarbaldehyd **139** (Eintrag 6) verwendet wurden, konnte jeweils zwar das Pyrrolidin **138** bzw. **140** durch LC-MS-Analyse nachgewiesen werden, allerdings kam es im nächsten Schritt zur Zersetzung am Mangandioxid. Zu keiner Iminbildung ist es beim Aldehyd **142** mit Nitroalken **141** gekommen, so dass kein Umsatz erzielt wurde. Wenn Aldehyd **144** anstatt mit Nitroalkenen mit Alkin **143** umgesetzt wurde, konnte mit LC-MS-Analyse Imin **145** nachgewiesen werden, aber es wurde kein Zykladditionprodukt isoliert.

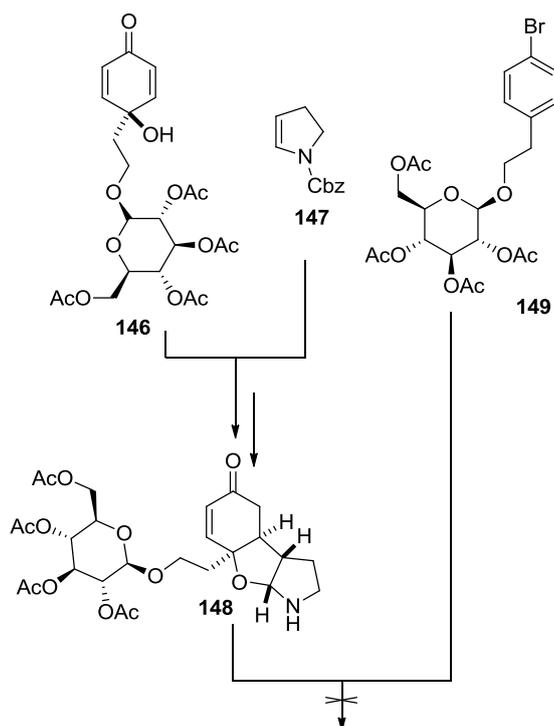
¹⁵⁰ F. S. Baker, C. E. Miller, A. J. Repik, E. D. Tolles, „Activated Carbons“ in EnZyklopedia of Separation Technology, Vol. 1, Ed. D. M. Ruthven, Wiley Interscience, New York, **1997**, 72-93.

Nichts desto trotz stellt dieses Durchflussprotokoll einen flexiblen sowie schnellen Zugang zu hochsubstituierten Pyrrolen dar. Die Optimierung der Aromatisierung würde die Synthesesequenz jedoch verbessern und noch attraktiver machen.

4.2 Totalsynthese von Millingtonine A

4.2.1 Synthetische Vorarbeiten

Das Teilprojekt zur Totalsynthese von Millingtonine A (**1**) wurde zunächst während eines Auslandsaufenthalts an der University of Cambridge (UK) in der Gruppe von Prof. LEY bearbeitet und darauf folgend in Hannover fertiggestellt. Bevor dieses Projekt begonnen wurde, lagen schon synthetische Vorarbeiten vor, die im folgenden Abschnitt kurz vorgestellt werden sollen.

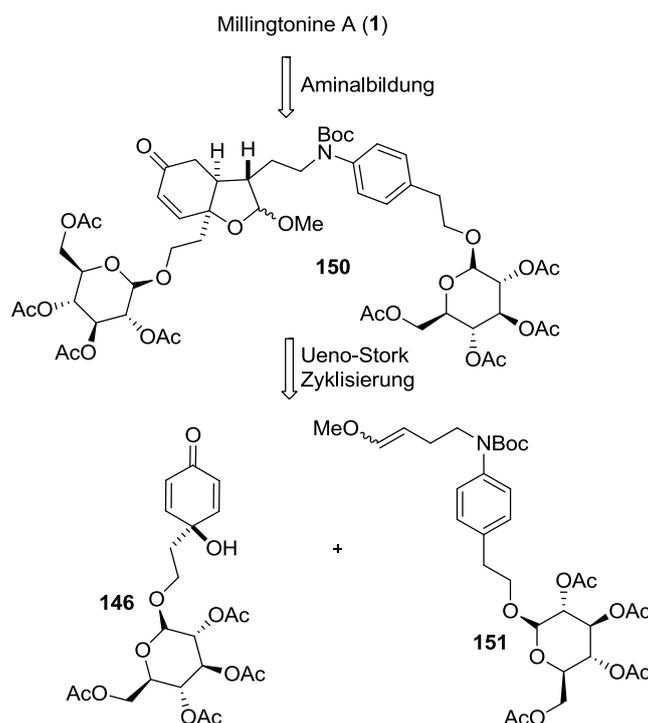


Schema 19: Erste Synthesestrategien zu Millingtonine A.

Die erste Strategie (Schema 19) beinhaltete die Synthese der Bausteine **146**, **147** und **149** bei denen die Glucoseeinheiten schon frühzeitig im Molekül implementiert wurden. Es wurde auf eine Schutzgruppe für das Keton verzichtet. Nach der Kupplung der Bausteine **146** und **147**, die zwar in geringer Ausbeute, aber erfolgreich zu **148** umgesetzt werden konnten, sollte anschließend **149** über eine HARTWIG-BUCHWALD Kreuzkupplung ins Molekül eingebracht werden. Hierbei kam es aufgrund der verwendeten Base und der daraus folgenden

Enolisierung des ungeschützten Ketons zur Zersetzung des Substrats. Wurden hingegen schwächere Basen eingesetzt, führten die benötigten hohen Temperaturen für die Kreuzkupplung zur Spaltung der glycosidischen Bindungen. Trotz Optimierungen des Katalysatorsystems bzw. der Base konnte diese Synthesesequenz nicht erfolgreich abgeschlossen werden.

Die zweite Strategie (Schema 20) beinhaltete auch die frühe Installation der Glucoseeinheiten im Molekül. Dazu sollte vom bekannten, glycosidierten Zyklohexdienon **146** ausgegangen werden, welches zunächst mit dem glycosidierten N-Boc-Anilin **151** in einer UENO-STORK Zyklisierung zum Acetal **150** umgesetzt werden sollte. Nach Boc-Entschützung wurde die Aminalbildung erwartet. Globale Acetat-Entschützung sollte Millingtonine A (**1**) liefern. Diese Synthesestrategie umgeht die Probleme der HARTWIG-BUCHWALD Reaktion in Anwesenheit der Glucoseeinheiten. Allerdings wurde diese Strategie nur modelhaft verfolgt und **151** wurde nie synthetisiert.



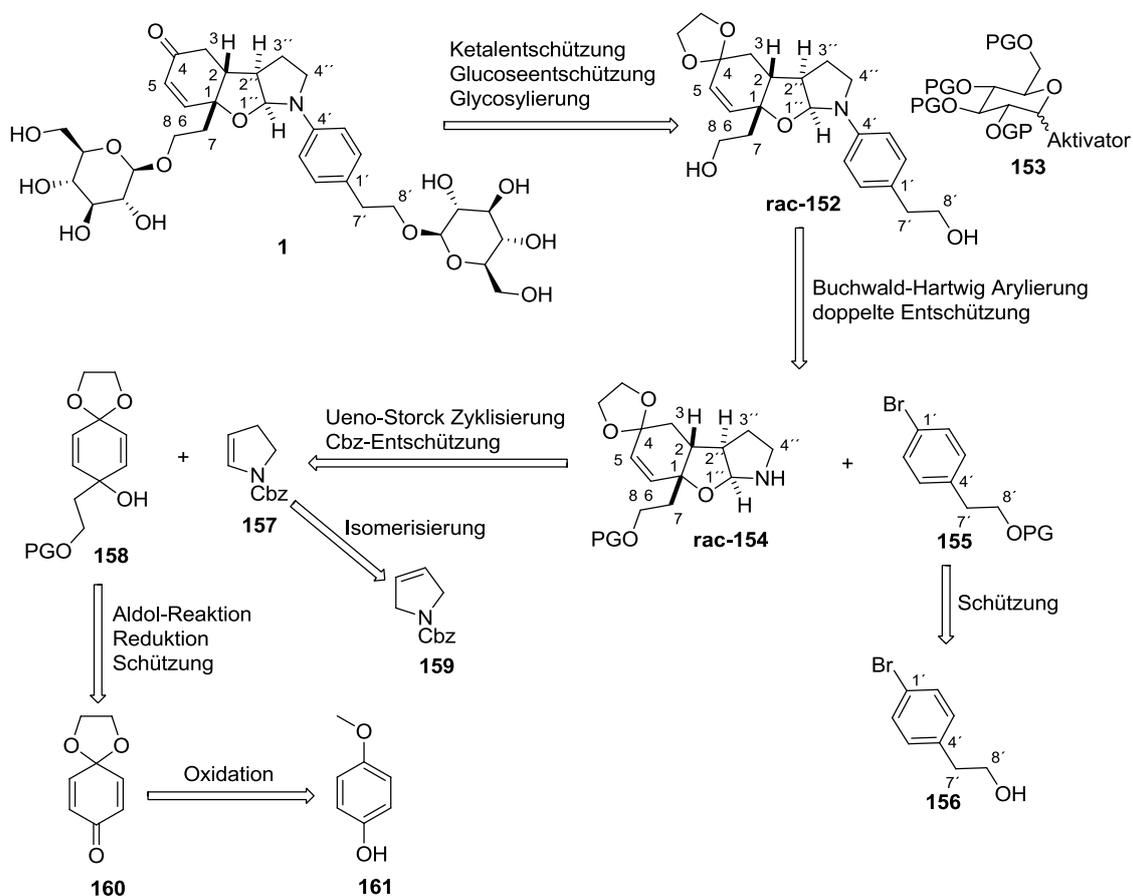
Schema 20: Retrosynthese zur zweiten Synthesestrategie.

4.2.2 Retrosynthese

Aufbauend auf den Erkenntnissen und Schlüssen, die aus der ersten Synthesestrategie gezogen wurden, wurde in dieser Arbeit eine von IAN BAXENDALE entworfene Synthesestrategie verfolgt, die in einzelnen Schritten abgewandelt und optimiert wurde.¹⁵¹

¹⁵¹ persönliche Korrespondenz

Millingtonine A (**1**) kann retrosynthetisch in vier Fragmente zerlegt werden (Schema 21), was eine konvergente Synthese ermöglicht. Ausgehend von den Fragmenten **156**, **159** und **161** sollte Diol **152** aufgebaut werden, welches dann in einer Glycosylierung mit Glucose-Donor **153** umgesetzt werden könnte. Nach der Entschützung der Glucoseeinheiten und des Ketals sollte Millingtonine A (**1**) erhalten werden. Bei den letzten drei Stufen muss untersucht werden, welche Reaktionsreihenfolge sich am effektivsten verwirklichen lässt. Für die Glycosylierung von Diol **152** sind eine Vielzahl von Methoden mit unterschiedlichen Aktivatoren und Schutzgruppen in der Literatur beschrieben.¹⁵²



Schema 21: Retrosynthese von Millingtonine A (**1**).

Da im Zielmolekül beide Glucoseeinheiten als β -Anomere vorliegen, sollten Schutzgruppen gewählt werden, die einen dirigierenden Effekt haben oder die Reaktionsbedingungen sollten so gewählt werden, dass der Mechanismus nur β -anomere Glucoseeinheiten als Produkte zulässt. Eine Auswahl möglicher Kandidaten ist in Abbildung 21 zusammen gefasst. Diese

¹⁵² Review: X. Zhu, R. R. Schmidt, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 1900-1934.

können aus verschiedenen Vorläufern und oft nach kurzen Synthesesequenzen hergestellt werden.¹⁵³

Es war geplant, das für die Glycosylierung benötigte Diol **152** über eine HARTWIG-BUCHWALD¹⁶³ Kupplung aus dem sekundären Amin **154** und dem Arylbromid **155** zu synthetisieren. Arylbromid **155** könnte aus dem käuflich erhältlichen Alkohol **156** durch Schützung mit einer geeigneten Schutzgruppe dargestellt werden. Dafür eignen sich als Schutzgruppen verschiedene Silylether (TES, TBDMS, TBDPS).

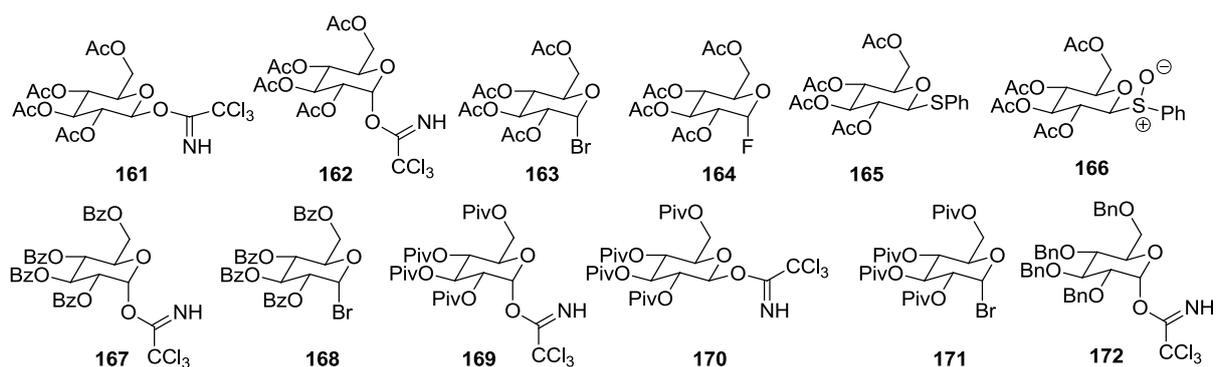


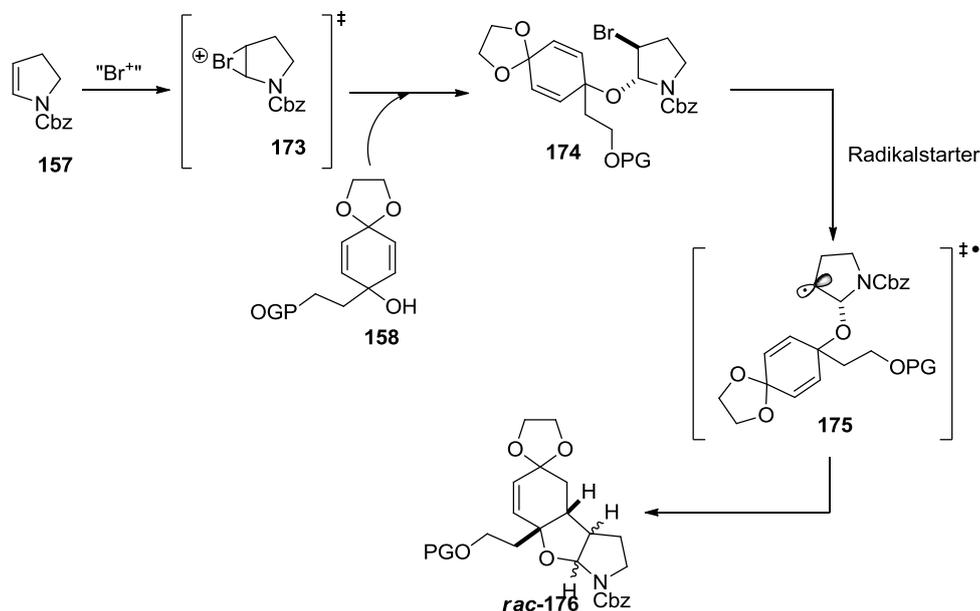
Abbildung 21: Verschiedene mögliche Glucose-Donoren.

Der Zugang zu dem sekundären Amin **rac-154** sollte die Schlüsselsequenz der Synthese darstellen. Die Verknüpfung des tertiären Alkohols **158** mit 1-Cbz-2,3-Dihydro-1H-pyrrol (**157**) sollte über eine Sequenz aus Bromierung mit anschließender Öffnung des Bromonium-Ions durch den tertiären Alkohol und anschließender radikalischer Zyklisierung geschehen (UENO-STORK Zyklisierung¹⁵⁴). Im dabei entstehenden Trizyklus sollten aufgrund der sterischen Hinderung und des intermediär gebildeten sp^2 -Radikals **175**, jeweils die bei verknüpften Fünfringen bevorzugten cis-Konfiguration entstehen. Die Triebkraft der radikalischen Zyklisierung von **175** zu **rac-176** ist die Bildung der C-C- σ -Bindung mit einer

¹⁵³ a) R. R. Schmidt, K.-H. Jung, „Chemical Synthesis of Glycosides and Glycomimetics: Trichloroacetimidates” in Carbohydrates in Chemistry and Biology, Vol 1, Part I, Ed. B. Ernst, G. W. Hart, P. Sinaÿ, Wiley-VCH, New York, **2000**, 5-53; b) S. Oscarson, „Chemical Synthesis of Glycosides and Glycomimetics: Thioglycosides” in Carbohydrates in Chemistry and Biology, Vol 1, Part I, Ed. B. Ernst, G. W. Hart, P. Sinaÿ, Wiley-VCH, New York, **2000**, 93-113; c) L. G. Green, S. V. Ley, „Chemical Synthesis of Glycosides and Glycomimetics: Protecting Groups: Effects on Reactivity, Glycosylation, Stereoselectivity, and Coupling Efficiency” in Carbohydrates in Chemistry and Biology, Vol 1, Part I, Ed. B. Ernst, G. W. Hart, P. Sinaÿ, Wiley-VCH, New York, **2000**, 427-465.

¹⁵⁴ a) Y. Ueno, K. Chino, M. Wantanabe, O. Moyira, M. Okawara, J. Am. Chem. Soc. **1982**, 104, 5564; b) G. Stork, R. Mook Jr., S. A. Biller, S. D. Rychnovsky, J. Am. Chem. Soc. **1983**, 105, 3741.

höheren Bindungsenergie im Vergleich zur gebrochenen C-C- π -Bindung in **175**.¹⁵⁵ Die Anordnung der beiden äußeren Ringe, die im Zielmolekül **rac-176** trans zueinander stehen, war zunächst unklar. Die Wahl der Schutzgruppe im Diol **158** könnte später einen entscheidenden Einfluss auf die Selektivität der Reaktion haben. Diese Punkte sollten Bestandteil einer eingehenden Untersuchung sein (Schema 22). Das für die Schlüsselsequenz benötigte Dihydropyrrol **157** könnte durch Isomerisierung mit dem WILKINSON'S Katalysator¹⁵⁶ ((Ph₃P)₃RhCl) oder Fe(CO)₅ aus 1-Cbz-2,5-Dihydro-1H-pyrrol (**159**) dargestellt werden. Das geschützte Diol **158** könnte in einer dreistufigen Synthese, ausgehend von p-Hydroxyanisol (**161**), bereitgestellt werden. Dazu sollte p-Hydroxyanisol (**161**) in einer Iod(III)-vermittelten Oxidation¹⁵⁷ mit in situ Schützung zum Ketoketal **160** umgesetzt werden. Dieses könnte dann in einer Aldol-Reaktion mit einem Essigesterenolat zum 3-Hydroxyester reagieren, welcher dann mittels Hydrid-vermittelter Reduktion zum 1,3-Diol umgesetzt wird. Nach erfolgreicher Schützung sollte das einfach geschützte Diol **158** zur Verfügung stehen. Mögliche Schutzgruppen, die die erforderliche Robustheit für die Synthese besitzen und sich für eine Studie über den Einfluss der Schutzgruppe auf den Ausgang der radikalischen Zyklisierung eignen, wären TBS-, TBDPS- und TES-Silylether, Fmoc sowie Tritylether.



Schema 22: Reaktionsverlauf der Schlüsselsequenz.

¹⁵⁵ Die Bindungsenergie einer σ -Einfachbindung liegt bei ca. 350 kJ/mol, die einer Doppelbindung bei ca. 600 kJ/mol, daraus lässt sich schließen, dass eine π -Bindung schwächer ist als eine σ -Bindung.

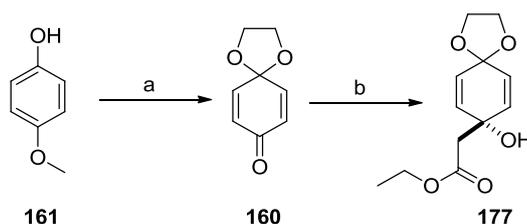
¹⁵⁶ J. A. Osborn, F. H. Jardine, J. F. Young, G. Wilkinson, J. Chem. Soc. A **1966**, 1711–1732.

¹⁵⁷ M. E. Tran-Huu-Dau, R. Wartchow, E. Winterfeldt, Y. Wong, Chem. Eur. J. **2001**, 7, 2349.

4.2.3 Synthetische Arbeiten

4.2.3.1 Darstellung unterschiedlich geschützter Diole 8

Die Darstellung des p-Ketoketals **160** erfolgte aus p-Hydroxyanisol (**161**) durch die Iod-(III) vermittelte Oxidation gemäß des Protokolls von WONG und Mitarbeitern.¹⁵⁷ Das Keton **160** konnte in 88 % Ausbeute isoliert werden. Es war ebenfalls möglich, die Reaktion im 100 mmol-Maßstab durchzuführen, wobei die Temperatur und die Zugabegeschwindigkeit der p-Hydroxyanisol/Ethylenglykol-Lösung genau gesteuert werden mussten. Die im experimentellen Teil (Kapitel 6.4.1) angegebene Pumprate der Spritzenpumpe gibt die ermittelte optimale Pumprate an. Andererseits kann es zu unerwünschten Nebenreaktionen kommen, die die isolierte Ausbeute auf ca. 50 % des p-Ketoketals **160** senkten. In der nächsten Stufe wurde Keton **160** mit dem Enolat des Essigesters in einer Aldolreaktion zum tertiären Alkohol **177** umgesetzt (Schema 23). Dabei wurde das Hexadien **177** ohne säulenchromatographische Reinigung, nur durch Extraktion, in ausreichender Reinheit (>95 %) isoliert.



Schema 23: Synthesesequenz zu Ester **177**; Reaktionsbedingungen: a) PIFA, DCM, Ethylenglykol, 0°C, 88 %; b) Ethylacetat, LiHMDS, THF, -78 °C, 99 %.

Diese Reaktion konnte auch erstmalig in einem Tieftemperaturdurchflussreaktor durchgeführt werden (Abbildung 22). Der von der Firma CAMBRIDGE REACTOR DESIGN¹⁵⁸ hergestellte Tieftemperaturreaktor besteht aus einem Gehäuse, welches mit einem Thermostaten ausgestattet ist. Dies ermöglicht die Einstellung von Reaktionstemperaturen von -40 °C bis 70 °C bei entsprechend verwendeten Kühlmedien (H₂O, Ethanol, Ethylenglykol). Im Gehäuse befinden sich vier Edelstahl oder PEEK-Durchflussspulen. Ein schematischer Aufbau ist in Schema 24 zu sehen. Das Gesamtvolumen der vier verbauten Durchflussspulen beträgt 31.5 mL. Dabei dienen zwei Spulen mit jeweils 6.3 mL Volumen dem Vorkühlen der Reaktandenlösungen. Die beiden Ströme werden dann in einem Y-Mischer vereinigt, dem direkt ein Temperatursensor, welcher mit dem Thermostaten

¹⁵⁸ Cambridge Reactor Design Ltd, Unit D2 Brookfield Business Centre, Twentypence Road, Cottenham, Cambridgeshire, CB24 8PS; siehe auch www.cambridgereactor.com.

verbunden ist, nachgeschaltet ist. Hier können Temperaturänderungen aufgrund von Mischungsprozessen beobachtet werden. Die anschließende Durchflussspule hat ein Volumen von 12.6 mL. An dieser Stelle ist es möglich, einen dritten Reaktionspartner über einen T-Mischer zu zuführen. Ein weiterer Temperatursensor sowie die letzte Spule mit einem Volumen von 6.3 mL sind nachgeschaltet. Direkt nach dem Verlassen der Kältezone (des Gehäuses) kann die Reaktionslösung bei Raumtemperatur oder auch durch eine weitere externe Kühlung hydrolysiert werden.

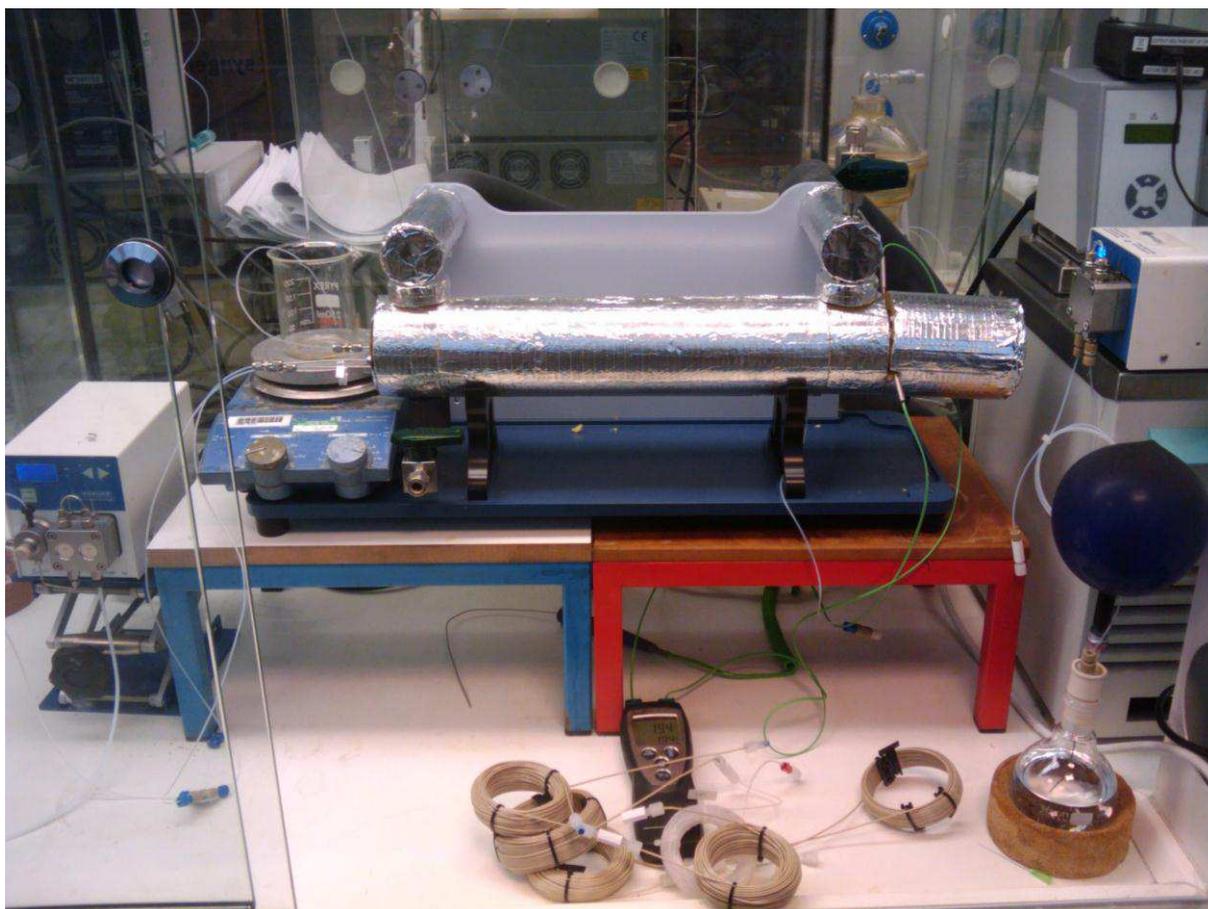
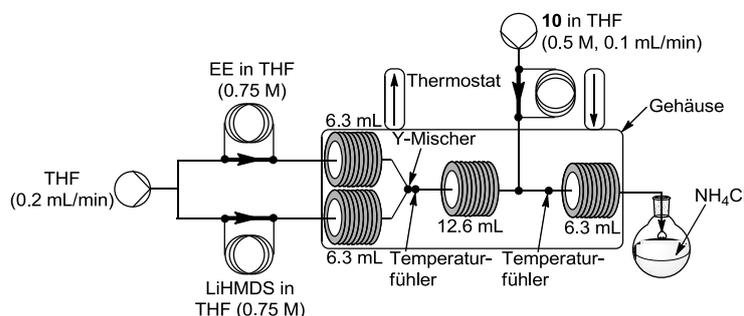


Abbildung 22: Tieftemperatur-Durchflussreaktor von CAMBRIDGE REACTOR DESIGN mit zwei KNAUER HPLC Pumpen und Temperatursensoren.

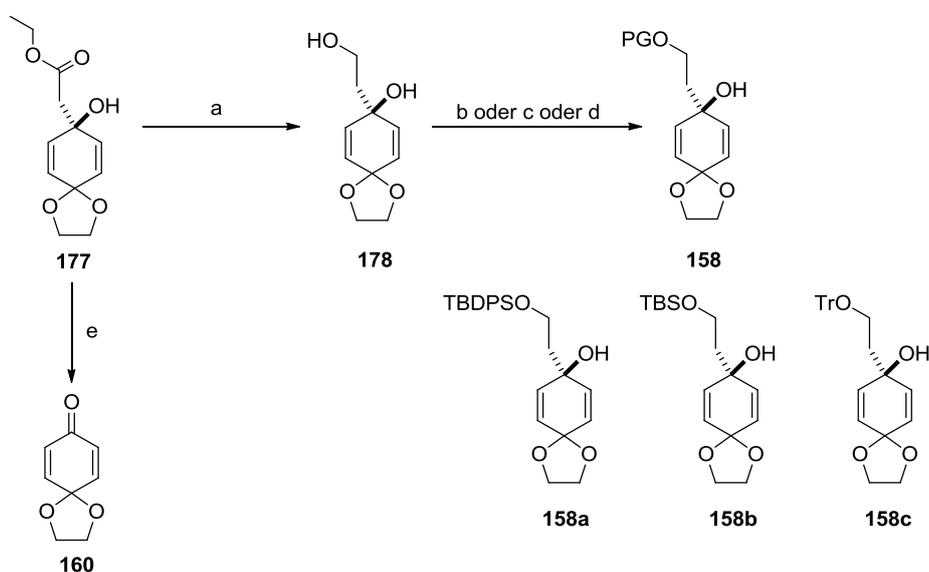
Die Darstellung von Alkohol **177** erfolgte mit verbauten Edelstahlsulen. Nach erfolgter Aufarbeitung konnte Alkohol **17** erfolgreich isoliert werden; wobei die Reinheit jedoch weit unter der der Kolbenreaktion lag. Ein Grund hierfür könnte der Temperaturunterschied zwischen Kolben- und Durchflussreaktion sein [-78 °C (Kolben) und -40 °C (Durchfluss)], weshalb es zu Nebenreaktionen kommen kann. Ein weiteres Problem könnte sich durch die Reaktion der LiHMDS-Lösung mit den Edelstahlsulen ergeben. Diese Möglichkeit sollte durch den Einbau von PEEK-Sulen ausgeschlossen werden. Allerdings kam es zu einer

erheblichen Verzögerung bei der Fertigung der PEEK-Spulen, sodass diese zwar noch eingebaut, aber nicht mehr in einer Reaktion erprobt werden konnten.



Schema 24: Schematische Zeichnung des Tieftemperatur-Durchflussreaktors.

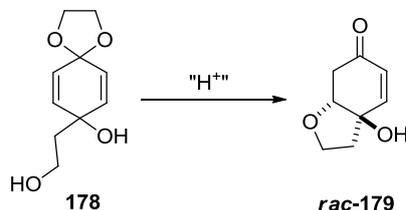
Als vorläufiges Ergebnis kann festgehalten werden, dass die Synthese von Alkohol **177** im Tieftemperaturreaktor möglich ist, aber noch weitere Optimierungsarbeit notwendig ist. Das Durchflussverfahren stellt allerdings bereits eine Alternative zum komplexen und langwierigen Batchverfahren dar, bei dem das Essigesterenolat zunächst vorgelegt wird, um anschließend durch sehr langsame Zugabe des Ketons **10** abreagieren zu können.



Schema 25: Darstellung des geschützten Alkohols **158**; Reaktionsbedingungen: a) LiBH_4 , THF, MeOH, 0°C , 2 h, 72 %; b) TBDPSCI, DIPEA, DCM, $0^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$, 48 h, 94 %; c) TBSCl, DIPEA, DCM, RT, 16 h, 80 %; d) TrCl, DMAP, Pyridin, DCM, 60 %; e) LiAlH_4 , THF, 0°C , vollständiger Umsatz.

Im nächsten Schritt wurde das zuvor eingeführte Estermotiv mittels LiBH_4 zum Alkohol **178** reduziert. Die Reduktion mit LiBH_4 führte im Gegensatz zum zunächst verwendeten LiAlH_4 zu einer sauberen Reduktion ohne Nebenprodukte. Die Reduktion mit LiAlH_4 in THF führte zu einer Retroaldol-Reaktion und es konnte als einziges Produkt das Keton **160** isoliert

werden. Die Ausbeuten bei der LiBH_4 -Reduktion schwankten zwischen quantitativer Ausbeute bei kleinen Ansätzen (<1 mmol) und 72 % bei großen Ansätzen (70 mmol). Das Diol **177** wurde nach Extraktion ohne weitere Reinigungsschritte mit hoher Reinheit (>95 %) isoliert.



Schema 26: Säure-katalysierte Zyklisierung zu Tetrahydrofuran **179**.

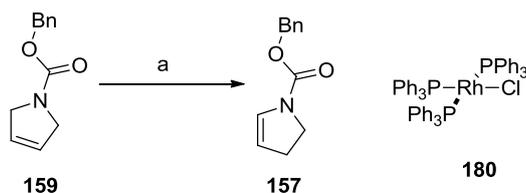
Diol **178** war extrem säurelabil und neigte schon in Anwesenheit von kleinen Mengen Säure, wie z.B. bei Aufbewahrung in deuteriertem Chloroform, zur Bildung von Tetrahydrofuran **rac-179** (Schema 26). Um diese Nebenreaktion zu vermeiden, musste in der nächsten Stufe darauf geachtet werden, dass die Reaktionslösung immer leicht basisch war.

Im folgenden Schritt wurden drei verschiedene Schutzgruppen eingeführt, um deren Einfluss auf den stereochemischen Ausgang bei der später erfolgenden radikalischen Zyklisierung zu untersuchen. Als Schutzgruppen wurden die TBS-, Trityl- und die TBDPS-Gruppe gewählt. Die TBDPS-Schutzgruppe wurde mit TBDPSCI und DIPEA als Base eingeführt und Alkohol **158a** konnte in 94 % Ausbeute isoliert werden. Es wurde ebenfalls Imidazol als Base erprobt; dies führte jedoch nur zu unvollständigen Umsätzen. Auch die TBS-Schutzgruppe konnte in Anwesenheit von DIPEA als Base eingeführt werden und Silylether **158b** konnte in einer akzeptablen Ausbeute von 80 % dargestellt werden. Die Trityl-Gruppe wurde mittels Tritylchlorid, Pyridin und DMAP eingeführt und **158c** konnte in 60 % isoliert werden.

4.2.3.2 Studien zur radikalischen Cyclisierung

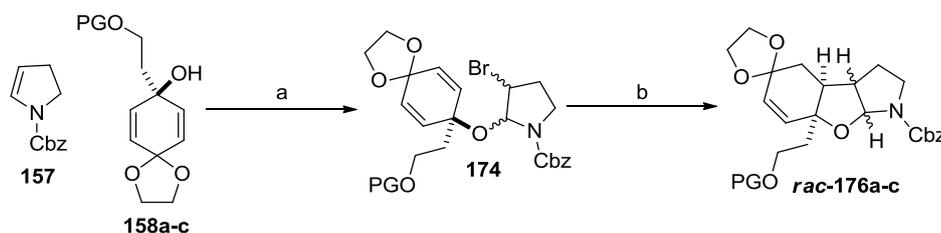
Um die geschützten Alkohole **158a-c** in der radikalischen Zyklisierung zu untersuchen, wurde 1-Cbz-2,3-dihydro-1H-pyrrol (**157**) aus 1-Cbz-2,5-dihydro-1H-pyrrol (**159**) dargestellt. Für die Isomerisierung, wurde WILKINSON'S Katalysator (**180**) eingesetzt, der auch Anwendung bei Hydrierungen findet (Schema 27).¹⁵⁹

¹⁵⁹ W. A. Herrmann, B. Cornils, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, 36, 1048-1067.



Schema 27: Isomerisierung mit WILKINSON'S Katalysator **180**; Reaktionsbedingungen: a) **180**, Toluol, 145 °C MW, 60 min, >99 %.

Durch die Wahl von Mikrowellenstrahlung als Heiztechnik, konnte die Reaktionszeit je nach Ansatzgröße von mehreren Stunden auf 30 bis 60 min, verkürzt werden. In den 20 mL Mikrowellengefäßen der Firma Biotage konnten Ansätze im 25 mmol Maßstab realisiert werden. Mit der erfolgreichen Synthese der Fragmente **157** und **158a-c** konnte nun die zweistufige UENO-STORK Zyklisierung zu den racemischen Substraten **rac-176a-c** (im Weiteren nur noch als **176a-c** bezeichnet) untersucht werden (Schema 28). Zunächst wurde der Einfluss der Schutzgruppe auf das cis/trans Verhältnis der beiden äußeren Ringe zueinander in bestimmt (Tabelle 24).



Schema 28: UENO-STORK Zyklisierungssequenz zu Trizyklus **rac-176a-c**.

Tabelle 24: Ergebnisse der UENO-STORK Zyklisierungssequenz zu Schema 28.

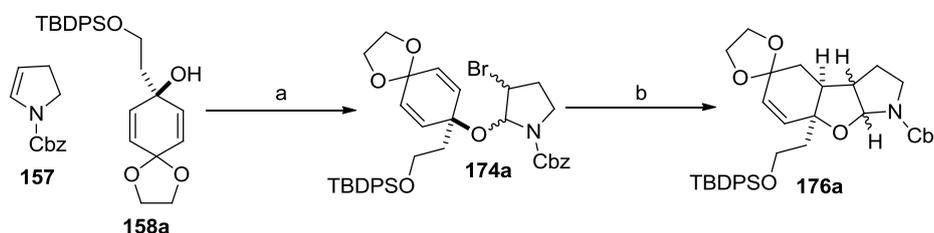
Eintrag ^a	OPG	Pyrrolin	Diol	Ausbeute ^b	cis / trans
1	OTBS	1 Eq.	1.2 Eq.	50-60 %	1 / 1.3
2	OTrityl	1 Eq.	1.2 Eq.	40 %	1 / 1.7
3	OTBDPS	1 Eq.	1.2 Eq.	45 %	1 / 2.7

^a Reaktionsbedingungen: a) **157**, Br₂ (1.05 Eq.), DCM, 0 °C dann **158a-c**, DIPEA (1.2 Eq.), DCM, 0 °C -> rt; b) AIBN, Bu₃SnH, Toluol/tBuOH, 85 °C.

^b isolierte Ausbeute

Beim Einsatz einer größeren Schutzgruppe (TBS < Trityl < TBDPS) steigerte sich das Verhältnis von der ungewünschten cis- zur benötigten trans-Orientierung der äußeren Ringe von zunächst 1 : 1.3 auf 1 : 2.7. Die Einführung sterisch noch anspruchsvoller

Schutzgruppen, wie z.B. die Tris(trimethylsilyl)silyl-Schutzgruppe¹⁶⁰ oder auch deren Triethylsilyl Äquivalent wäre denkbar, jedoch müssten diese erst in mehrstufigen Synthesen erzeugt werden oder zu einem hohen Preis in einer einstufigen Synthese, ausgehend vom käuflich erhältlichen Tris(trimethylsilyl)silan, hergestellt werden. Somit wurde der TBDPS-Silylether als Schutzgruppe, der eine ausreichende Selektivität ausübt, für die Totalsynthese von Millingtonine A (**1**) gewählt. Trotz ausreichend guter Selektivität für die Zyklisierung von Alkohol **158a** war die Gesamtausbeute über beide Stufen mit ~45 % zu gering, dass diese Reaktionssequenz optimiert werden musste. Zunächst wurde ermittelt, welche der beiden Stufen oder ob sogar beide Stufen für die niedrige Ausbeute verantwortlich sind. Es zeigte sich, dass die erste Tandemreaktion, bestehend aus Bromierung des Dihydropyrrols **157** mit anschließender Öffnung des Bromonium-Ions durch den tertiären Alkohol **158** zum Aminal **174a**, für die niedrige Ausbeute verantwortlich ist. Diese konnte bei identischem cis/trans-Verhältnis durch Änderung des Äquivalentenverhältnisses von Dihydropyrrol zu Alkohol von zuvor 1: 1.2 auf 1.5: 1 auf 91 % für diese Stufe und 85 % über beide Stufen gesteigert werden (Schema 29). Das Aminal **174a** lässt sich zwar unzersetzt isolieren, zersetzt sich aber auch bei -20 °C unter Argon-Atmosphäre, sodass es direkt weiterverwendet wurde.



Schema 29: Darstellung von Trizyklus **rac-176a**; Reaktionsbedingungen: **157** (1.5 Eq.), Br₂ (1.55 Eq.), DCM, 0 °C dann **158a**, DIPEA (1.6 Eq.), DCM, 0 °C -> rt, 91 %; b) AIBN, Bu₃SnH, Toluol, 85 °C, 68 % für trans, 25 % für cis, gesamt 93 %.

4.2.3.3 Strukturaufklärung der Zyklisierungsprodukte

Die Strukturaufklärung der aus der UENO-STORK Zyklisierung (Kapitel 4.2.3.2) isolierten Produkte erwies sich als schwierig. So konnte die bevorzugte cis-Verknüpfung der jeweiligen Fünfringe, sowohl bei der trans-Anordnung (im Naturstoff vorhanden) als auch der cis-Anordnung der äußeren Ringe zueinander, im Fall des Tetrahydrofuran/Tetrahydropyrrol-Bizyklus über die Kopplungskonstante zwischen H-1'' und H-2'' bestimmt werden, die J = 6.4 Hz bzw. J = 6.5 Hz betrug (Abbildung 23).

¹⁶⁰ M. A. Brook, C. Gottardo, S. Balduzzi, M. Mohamed, Tetrahedron Letters **1997**, 38, 6997-7000.

Durch Molekülmodellrechnungen wurde ein dihedraler Winkel zwischen H-1''-C-1''-C-2''-H-2'' von $\phi = -5.1^\circ$ für **176-trans** respektive $\phi = -15.6^\circ$ für **176-cis** berechnet, was ebenfalls im Bereich für eine cis-Anordnung liegt. Diese beiden aus den NMR-Experimenten und den Berechnungen gewonnenen Ergebnisse stehen in guter Übereinstimmung mit den Literaturangaben für cis-verknüpfte Fünfringsysteme.¹⁶¹ Gestützt wurden diese Annahmen durch nOe-Experimente mit **176c-trans** und **176c-cis** in Pyridin-d₅. Diese Verbindung wurde gewählt, weil nur hier die für die nOe-Experimente relevanten Signale isoliert vorlagen und somit eindeutige Aussagen über die Struktur von **176** getroffen werden können. In beiden Fällen lagen eindeutige nOe-Kontakte zwischen H1'' und H2'' vor, was nur bei einer cis-Verknüpfung möglich ist. Die cis-Verknüpfung des Zyklhexen/Tetrahydrofuran-Bizyklus ergibt sich dagegen aus dem Reaktionsmechanismus, da eine Zyklisierung von der Seite des Ethers erfolgt (Schema 22).

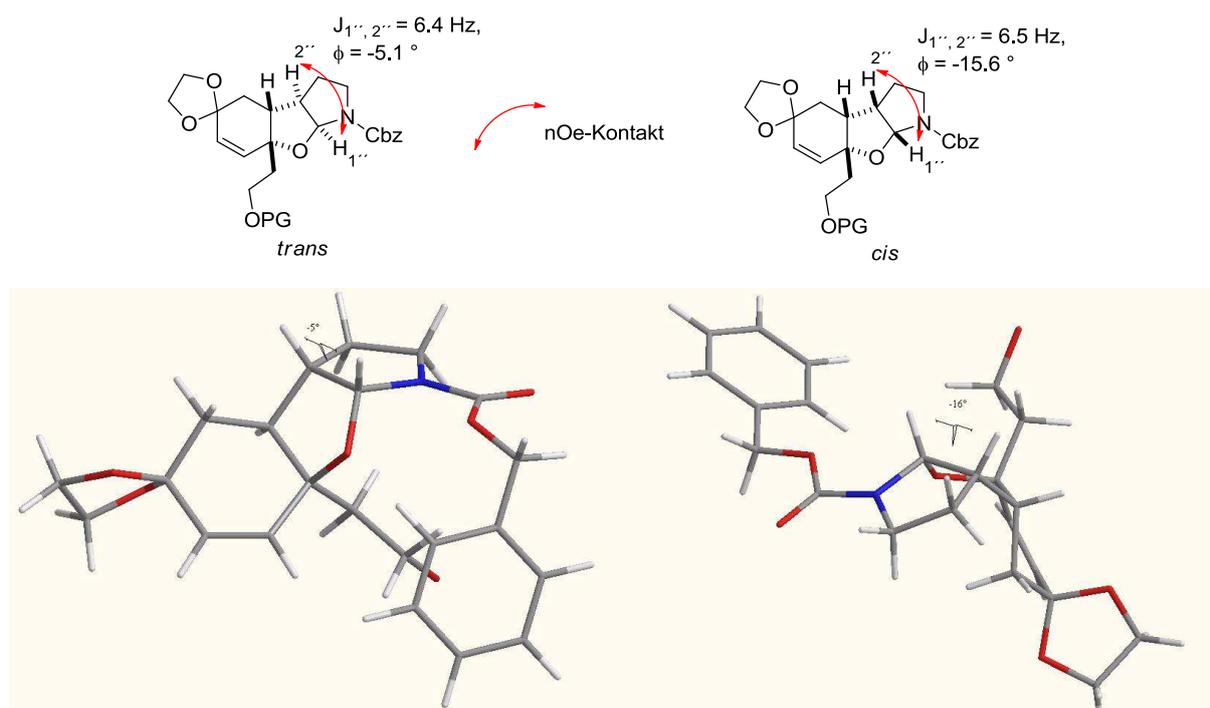


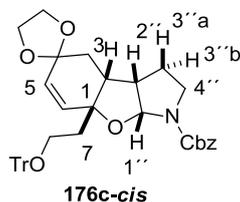
Abbildung 23: H,H-Kopplungskonstanten und berechneter dihedraler Winkel ϕ (oben); energieminierte Konformationen der trans/cis-Anordnung; bei der Darstellung wurde auf die Abbildung der Schutzgruppe verzichtet, die allerdings bei den Berechnungen berücksichtigt wurde.

Die relative Anordnung der beiden äußeren Ringe zueinander wurde über nOe-Experimente bestimmt. Dabei konnten für die cis-Verbindung die in Tabelle 25 gezeigten nOe-Kontakte

¹⁶¹ J. G. Napolitano, J. A. Gavín, C. García, M. Norte, J. J. Fernández, A. Hernández Daranas, Chem. Eur. J. **2011**, 17, 6338-6347.

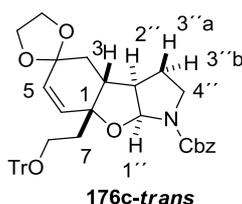
ermittelt werden. Im Besonderen weisen die nOe-Kontakte zwischen H-7, H-2, H-1'' und H-2'' auf eine all-cis-Anordnung hin.

Tabelle 25: nOe-Kontakte für **176c-cis**; gemessen in Pyridin-d₅ bei RT.



Eingestrahlt	nOe-Kontakt
H-1''	H-2'', H-7
H-2''	H-1'', H-2, H-7, H-3''a
H-2	H-2'', H-3, H-7
H-3	H-2, (H-3''b, H-4''b)
H-3''b	H-3''a, (H-3), H-4''b
H-3''a	H-3''b, H-2'', H-4''a
H-7	H-1'', H-2, H-2'', H-6, H-8

Dies wird besonders deutlich, wenn die Ergebnisse aus Tabelle 25 mit den nOe-Ergebnissen für die trans-Verbindung **176c-trans**, die in Tabelle 26 aufgeführt sind, verglichen werden. Die deutlichen nOe-Kontakte zwischen H-1'', H-2'', H-2 und H-7, sowie der nOe-Kontakt zwischen H-2 und H-2'' sind hier nicht vorhanden. Die nOe-Kontakte zwischen H-1'' und H-2'' sowie der sehr schwache Kontakt zwischen H-7 und H-2 deuten an, dass diese Protonen jeweils auf einer Seite des Moleküls liegen. Die relative Anordnung zwischen diesen Protonen ist dagegen trans.

Tabelle 26: nOe-Kontakte für **176c-trans**; gemessen in Pyridin-d5 bei RT.


Eingestrahlt	nOe-Kontakt
H-1''	H-2''
H-2''/ H-8	H-1'', H-3''b/ H-7
H-3''b	H-2'', H-3''a
H-3''a	(H-2), H-3''b
H-7	H-6, H-8, (H-2)

4.2.3.4 Synthese von Amin **154** und HARTWIG-BUCHWALD Kupplung

Nachdem eine der Schlüsselreaktionen der Synthese erfolgreich durchgeführt und Trizyklus **176a** in ausreichenden Quantitäten bereitgestellt werden konnte, wurde die Freisetzung der Aminogruppe durch hydrogenolytische Abspaltung der Cbz-Schutzgruppe erprobt. Dieses sollte in einem H-Cube™ der Firma THALESNANO erfolgen (Schema 30).¹⁶² Der H-Cube™ wurde für die Durchflusschemie entwickelt und kann z.B. mit HPLC-Pumpen betrieben werden. Die Anlage erzeugt per Elektrolyse Wasserstoff, kann also ohne extern angeschlossene Wasserstoffdruckflasche betrieben werden. Sie bietet daher einige Sicherheitsvorteile und erhöhte Mobilität. Der jeweils benötigte Katalysator wird in einer Katusche, genannt CatCart™, bereitgestellt und ist käuflich erhältlich.

Zur Darstellung der Amins **154** in Schema 30 wurde Pd(OH)₂ auf Kohle als Katalysator verwendet. Wie in Tabelle 27, Einträge 3 und 4 beschrieben, konnte kein vollständiger Umsatz zum Amin **154** erzielt werden, wobei es auch durch das Altern des Katalysators zu Inkonsistenzen bei den Ergebnissen kam. Wenn der "full H₂ mode" als Programm für die Bereitstellung des Wasserstoffs gewählt wurde, dies bedeutet, dass die höchst mögliche Sättigung der Reaktionslösung mit Wasserstoff erreicht wird, folgte die Überreduktion zum Amin **181** (Einträge 1-2). Wurde das "controlled 10 bar" Programm gewählt, konnte entweder nur Amin **30** (Einträge 5-6) oder bei höherer Flussrate neben Amin **181**, nicht umgesetztes Startmaterial **176a** (Eintrag 7) nachgewiesen werden. Da kein

¹⁶² ThalesNano Nanotechnology Inc, Graphisoft Park, H-1031 Budapest, Záhony u. 7; siehe auch www.thalesnano.com.

zufriedenstellendes Ergebnis für die Entschützung von **176a** im Durchfluss erzielt wurde, was wahrscheinlich auf einen zu hohen Wasserstoffdruck im Durchflusssystem zurückzuführen ist, welcher zur Überreduktion führte, wurde die Reaktion auf ein Batch-Verfahren übertragen. Hierbei wurde erneut Pd(OH)₂/C als Katalysator verwendet, da dieser bereits erfolgreich unter Durchflussbedingungen zur Entschützung der Cbz-Gruppe führte.



Schema 30: Untersuchung zur Darstellung von Amin **154** mit dem H-Cube von THALESNANO.

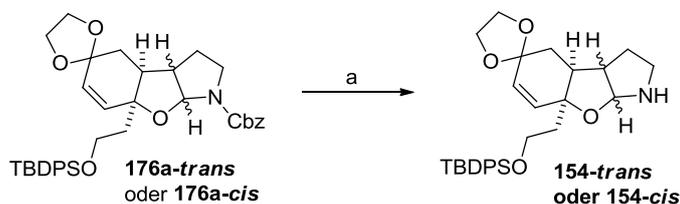
Tabelle 27: H-Cube Hydrogenolyse von Carbamat **176a** zu Schema 30.

Eintrag	Flussrate	H ₂ -Programm	Verhältnis 154 : 181 : 176a ^a
1	0.1 mL/min	full H ₂ mode	0 : 1 : 0
2	0.5 mL/min	full H ₂ mode	0 : 1 : 0
3	0.75 mL/min	full H ₂ mode	3 : 0 : 2
4	1.0 mL/min	full H ₂ mode	3 : 0 : 1
5	0.5 mL/min	10 bar	0 : 1 : 0
6	0.75 mL/min	10 bar	0 : 1 : 0
7	1.25 mL/min	10 bar	0 : 1 : 9

^a bestimmt durch LC-MS-Analyse.

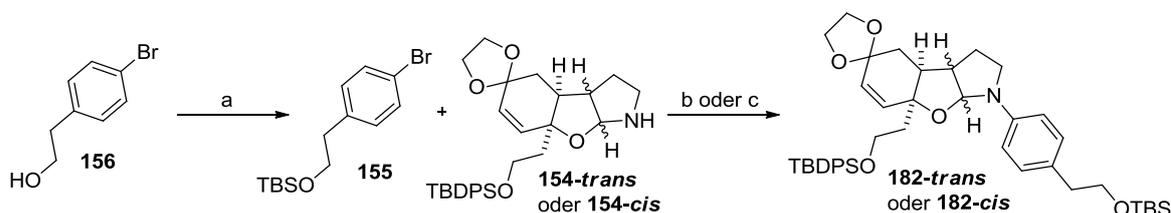
In einem ersten Experiment, bei dem Wasserstoffdruck durch einen mit Wasserstoff gefüllten Luftballon auf das System gegeben wurde, verlief die Reaktion sehr langsam und nach ca. 20 Stunden Reaktionszeit wurde neben dem Amin **154** auch das Amin **181** isoliert. Diese Nebenreaktion konnte unterdrückt werden, indem die Reaktionslösung erst 15-30 min

mit Wasserstoff gesättigt und darauf weitere 30 Minuten gerührt wurde. Durch diese Vorgehensweise konnte das Amin **154** in einer Ausbeute 99 % isoliert werden (Schema 31).



Schema 31: Abspaltung der Cbz-Schutzgruppe; Reaktionsbedingungen: a) $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$, $\text{H}_2 < 1 \text{ bar}$, MeOH, rt, 60 min, 99 % für **154-trans** bzw. 95 % für **154-cis**.

Nachdem das Amin **154** erfolgreich dargestellt werden konnte, musste für die geplante, sich anschließende HARTWIG-BUCHWALD Kupplung auch das Arylbromid **155** synthetisiert werden. Ausgehend von p-Bromphenylenalkohol **156** wurde die freie Hydroxy-Gruppe mittels TBSCl und Imidazol geschützt und Silylether **155** konnte in quantitativer Ausbeute erhalten werden (Schema 32). Der TBS-Silylether wurde als Schutzgruppe gewählt, da nach erfolgreicher Kupplung die Freisetzung beider Hydroxy-Gruppen in einem Schritt möglich ist.



Schema 32: Darstellung von Bromid **155** und die darauf folgende HARTWIG-BUCHWALD Kupplung zu Fragment **182**; Reaktionsbedingungen: a) TBSCl, Imidazol, rt, 16 h, >99 %; b) $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, $\text{P}(\text{tBu})_3$, NaOtBu, Toluol, $130 \text{ }^\circ\text{C}$ μw , 3 h, 76 % für **182-trans**; c) $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, S-Phos, NaOtBu, Toluol, $90 \text{ }^\circ\text{C}$ μw , 3 h, 39 % für **182-cis**.

Die HARTWIG-BUCHWALD Kupplung von Bromid **155** mit dem Amin **154** lieferte in 76 % Ausbeute das Fragment **182-trans** und in 39 % das Fragment **182-cis**. Obwohl Aminierungen von Arylbromiden mit zyklischen, sekundären Aminen wie Pyrrolen oder Pyrrolidinen in der Literatur eher selten sind, erwies sich das Katalysatorsystem, bestehend aus $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ -Komplex und $\text{P}(\text{tBu})_3$ als Phosphanligand und mit NaOtBu als Base, für die Umsetzung der trans-Verbindung **154-trans** als geeignet.¹⁶³ Im Gegensatz zu den bei HARTWIG und BUCHWALD beschriebenen Temperaturen von $20 \text{ }^\circ\text{C}$ - $100 \text{ }^\circ\text{C}$, musste in diesem Fall die Reaktionstemperatur auf $130 \text{ }^\circ\text{C}$ erhöht werden. Nachdem die Heiztechnik von der

¹⁶³ a) J. F. Hartwig, M. Kawatsura, S. I. Hauck, K. H. Shaughnessy, C. M. Alcazar-Roman, J. Org. Chem. **1999**, 64, 5575-5580; b) S. Wagaw, R. A. Rennels, S. L. Buchwald, J. Am. Chem. Soc. **1997**, 119, 8451-8458.

konventionellen Ölbadheizung auf Mikrowellenheizung umgestellt wurde, konnte die Reaktionszeit drastisch auf drei Stunden verkürzt werden. Im Fall der cis-Verbindung **154-cis** wurde auf diese Weise nur ein geringer Umsatz erzielt (Reaktionskontrolle durch LC-MS-Analyse), da die elektronischen Effekte in beiden Verbindungen in etwa gleich sein sollten, müssen die unterschiedlichen sterischen Effekte beider Verbindungen den Ausschlag geben. Wie den beiden Strukturmodellen (Abbildung 24) zu entnehmen ist könnte im Fall der trans-Verbindung die TBDPS-Gruppe einen hindernden Einfluss haben, was offensichtlich nicht eintritt. Wird die cis-Verbindung betrachtet, könnte die konkave Struktur die Kupplung von der konkaven Seite behindern und die TBDPS-Gruppe einen hindernden Einfluss auf der konvexen Seite ausüben.

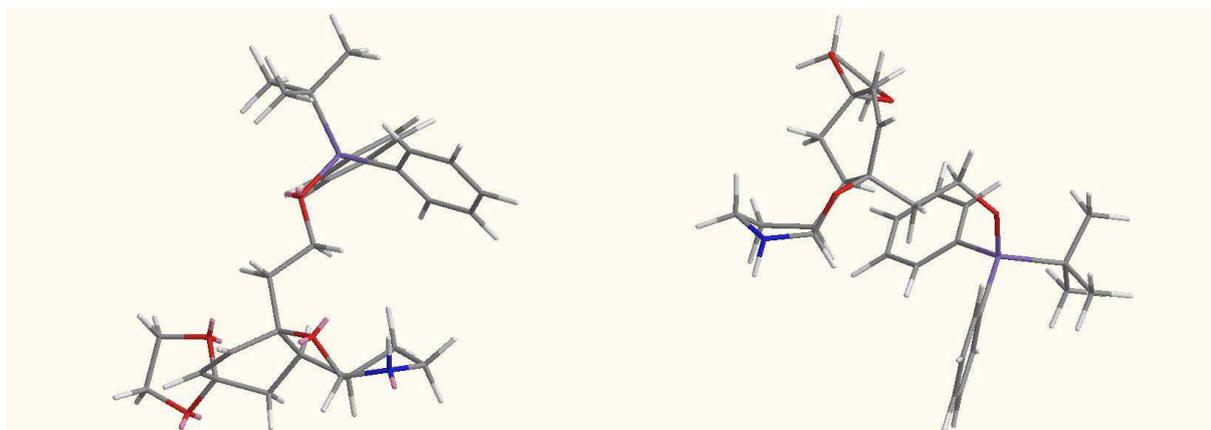


Abbildung 24: Strukturmodelle der beiden Amine **154-trans** (links) und **154-cis** (rechts) für die HARTWIG-BUCHWALD Kupplung.

Neben dem beschriebenen Katalysatorsystem aus $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ -Komplex und $\text{P}(\text{tBu})_3$ wurde auch die Kombination aus $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ und S-Phos [(*o*-Biphenyl)PCy₂] erfolgreich in der HARTWIG-BUCHWALD Reaktion eingesetzt.^{163b, 164} Mit diesem System und NaOtBu als Base wurde in Toluol bei 90 °C in der Mikrowelle nach drei Stunden das Kupplungsprodukt **154-cis** in einer akzeptablen Ausbeute von 39 % gebildet. Für die trans-Verbindung konnte die Ausbeute allerdings auf diesem Wege nicht gesteigert werden.

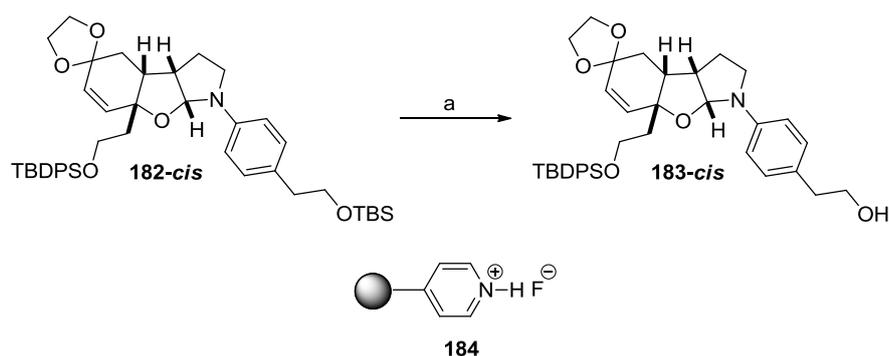
4.2.3.5 Globale Silyl-Entschützung

Der Disilylether **182** musste anschließend vollständig zum Diol **152** entschützt werden, um die nachstehende doppelte Glycosylierung zu realisieren. Zunächst wurde versucht, beide Silyl-Schutzgruppen mittels immobilisiertem HF/Pyridin-Komplex **184** zu entfernen.¹⁶⁵ Der

¹⁶⁴ J. P. Wolfe, S. L. Buchwald, S. L., *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 2413-2416.

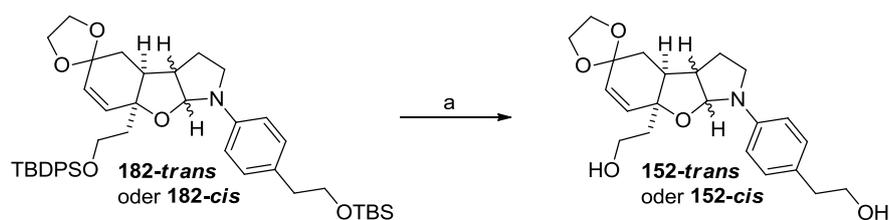
¹⁶⁵ A. Gregorcic, M. Zupan, *J. of Fluorine Chemistry* **1984**, 24, 291-302.

nicht immobilisierte HF-Pyridin-Komplex wird in der Literatur auch als Reagenz zur Entschützung von TBDPS-Silylethern beschrieben;¹⁶⁶ daher sollte eine Entschützung beider Schutzgruppen mit der immobilisierten Variante möglich sein und es könnten so die Vorteile der Synthese mit immobilisierten Reagenzien genutzt werden.¹⁶⁷ In diesem Fall sollte die Nutzung von flüssigem HF vermieden werden, was die Aufarbeitung erleichtert. Entgegen der gemachten Annahme konnte allerdings nicht das Diol **152** isoliert werden, sondern es konnte nur der einfach entschützte Alkohol **183-cis** isoliert werden (Schema 33).



Schema 33: Darstellung von Alkohol **183-cis** mittels funktionalisiertem Polymer **184**; Reaktionsbedingungen: a) **184**, THF, rt, 16 h.

Das Diol **152** konnte schließlich durch den Einsatz von TBAF in THF erfolgreich in 87 % bzw. 72 % isolierter Ausbeute dargestellt werden (Schema 34).



Schema 34: Darstellung von Diol **152**; Reaktionsbedingungen: TBAF (1M in THF), THF, 0 °C -> rt, 3 h, 87 % für **152-trans**, 72 % für **152-cis**.

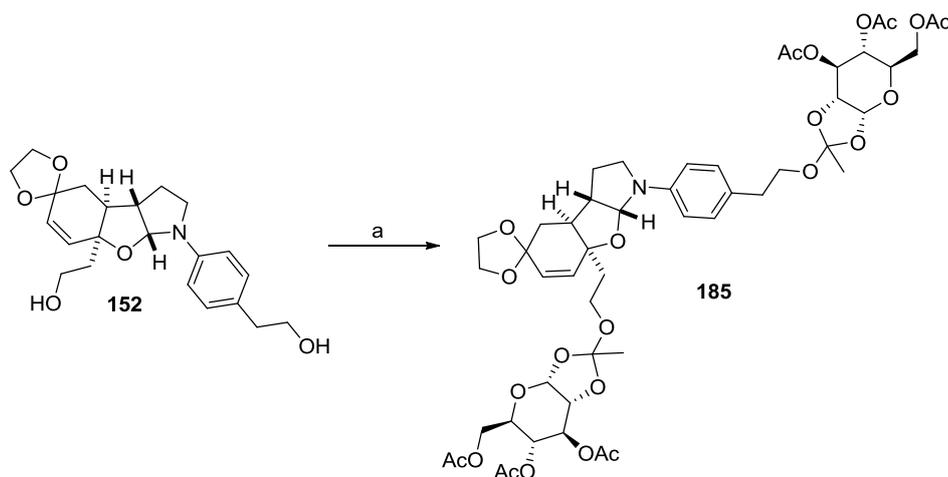
4.2.3.6 Studien zur Diglycosylierung von Diol **152**

Die verbleibenden drei Stufen der Synthese von Millingtonine A umfassten die Einführung von zwei Glucoseeinheiten als β -Glycoside, sowie die globale Entschützung. Für die Glycosylierung stehen verschiedene Glycosyl-Donoren zur Verfügung (Abbildung 21). Des

¹⁶⁶ D. Takahashi, S. Hirono, C. Hayashi, M. Igarashi, Y. Nishimura, K. Toshima, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49, 10096-10100.

¹⁶⁷ A. Kirschning, R. Wittenberg, H. Monenschein, *Angew. Chem.* **2001**, 113, 670-701; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 650-679.

Weiteren werden für diese verschiedenen Donoren eine Vielzahl von Aktivierungsmethoden in der Literatur beschrieben.¹⁶⁸ Zunächst wurde Glycosyl-Donor **161**, die als β -Trichloracetimidat aktivierte tetra-substituierte Glucose, in der Glycosylierungen untersucht. Die Acetat-Schutzgruppen eignen sich zur Hydrolyse unter milden Bedingungen und durch den Nachbargruppeneffekt der Acetatgruppe an C-2 ist eine sehr gute β -Selektivität zu erwarten.¹⁶⁹ Als Lewis-Säure wurde Silbertriflat gewählt, welches die milde Aktivierung des Glycosyl-Donors ohne weitere Nebenreaktion erlaubt, sodass die oben beschriebene Umlagerung nicht eintreten sollte. Die Reaktion wurde in Dichlormethan bei $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ und durch die zweifache Zugabe von jeweils zwei Äquivalenten des Glycosyl-Donors durchgeführt, um vollständigen Umsatz zu garantieren. Die Reaktion verlief sehr sauber, und es konnte die Bildung einer neuen Verbindung per DC und durch LC-MS-Analyse beobachtet werden. Es wurde allerdings anstatt des zweifach glycosidierten Produkts nur der ortho-Ester **185** isoliert, wie durch ^1H - und ^{13}C -NMR Analyse eindeutig nachgewiesen werden konnte (Schema 21).



Schema 35: Ortho-Ester **185** Synthese; Reaktionsbedingungen: a) AgOTf , Glycosyl-Donor **161**, DCM, $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ \rightarrow RT, 76 %.

In der Literatur sind mehrere Methoden zur Umlagerung von ortho-Estern zu β -Glycosiden beschrieben. Standardmäßig werden BF_3 -Etherat¹⁷⁰ bzw. TMS-Triflat¹⁷¹ als Lewis-Säuren

¹⁶⁸ X. Zhu, R. R. Schmidt, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 1900-1934.

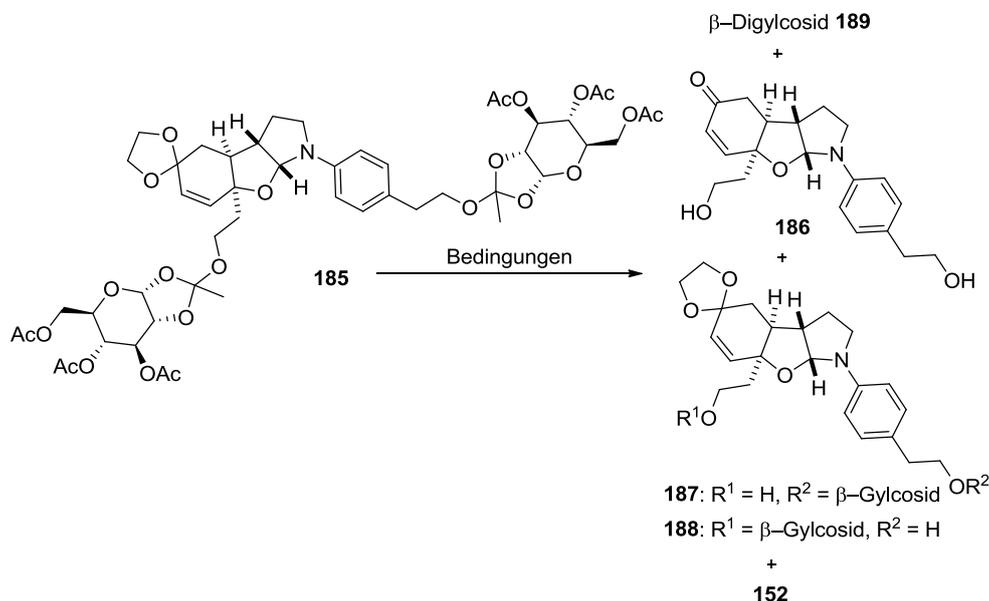
¹⁶⁹ M. Herczeg, L. Lázár, A. Borbás, A. Lipták, S. Antus, *Org. Letters* **2009**, 11, 2619-2622.

¹⁷⁰ a) R U. Lemieux, W- P. Shyhk, *Can. J. Chem.* **1953**, 31, 528-535; b) T. Ogawa, M. Matsui, *Carbohydrate Res.* **1976**, 51, C13-C18.

¹⁷¹ a) W. Wang, F. Kong, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 1247-1250; *Angew. Chem.* **1999**, 111, 1330-1333; b) G.-J. Boons, S. Isles, *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 4262-4271.

oder Perchlorat als Brønsted-Säure verwendet. Perchlorat wurde nicht in Betracht gezogen, da die Säurelabilität der Verbindung aus den vorhergehenden Untersuchungen belegt war.

Tabelle 28: Studien zur ortho-Esterumlagerung von **185** mit TMS-Triflat.



Eintrag ^a	Bedingungen	Resultat ^b
1	TMSOTf (0.1 Äq.), CH ₂ Cl ₂ , 0 °C	Zersetzung
2	TMSOTf (0.1 Äq.), CH ₂ Cl ₂ , -78 °C	keine Reaktion
3	TMSOTf (0.5 Äq.), CH ₂ Cl ₂ , -78 °C-> RT	186 + Zersetzung
4	TMSOTf (1 Äq.), CH ₂ Cl ₂ , -20 °C, 48 h	186
5 ^c	TMSOTf (0.6 Äq.), CH ₂ Cl ₂ , -40 °C, 20 h	185 + 152
6	TMSOTf (0.6 Äq.), CH ₂ Cl ₂ , -50 °C, 48 h	185 + 187 oder 188

^a Alle Reaktionen wurden in Gegenwart von Molekularsieb 3 Å durchgeführt.

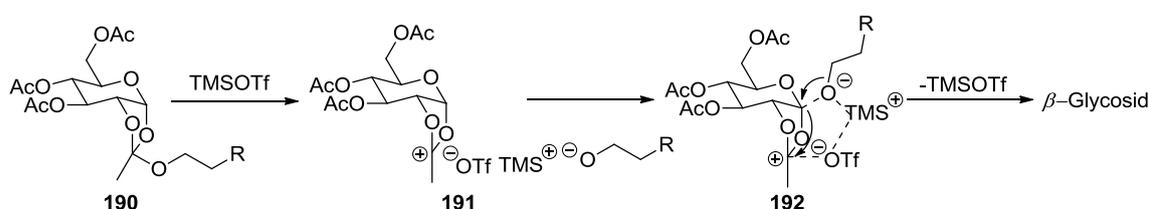
^b Die Reaktion wurde durch LC-MS-Analyse kontrolliert.

^c Die Reaktion wurde in Gegenwart von Molekularsieb 4 Å durchgeführt

Der Versuch, die Umlagerung durch BF₃-Etherat zu katalysieren, führte bei 0 °C sowie bei -78 °C zur Zersetzung des ortho-Esters. Versuche mit TMS-Triflat bei 0 °C führten ebenfalls zur Zersetzung (Tabelle 28, Eintrag 1). Wurde die Reaktion bei -78 °C durchgeführt, wurde kein Umsatz beobachtet (Eintrag 2). Ebenfalls wurde keine Produktbildung nachgewiesen, wenn die Reagenzien zunächst bei -78 °C zugegeben wurden und darauf folgend langsam auf Raumtemperatur erwärmt wurden. Dabei wurde wiederum Zersetzung beobachtet und nur Ketodiol **186** per LC-MS-Analyse nachgewiesen (Eintrag 3). Ein weiterer Versuch bei -20 °C und 48 Stunden Reaktionszeit mit einem Äquivalent TMS-Triflat führte ebenso zur Ketalentschützung und Spaltung der glycosidischen Bindung, so dass lediglich Ketodiol **186**

isoliert wurde (Eintrag 4). Die Versuche bei $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ bzw. $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$ (Einträge 5 und 6) führten ebenfalls nicht zur Umlagerung. Bei diesen Temperaturen wurde nur ein geringer Umsatz zu Ketodiol **186** bzw. dem Monoglycosid **187** oder **188** nachgewiesen.

Der von WANG et al.^{171a} vorgeschlagene Mechanismus für die Umlagerung ist in Schema 36 beschrieben.



Schema 36: Vorgeschlagener Mechanismus für die ortho-Esterumlagerung.^{171a}

Dabei wird zunächst der ortho-Ester **190** durch das TMS-Triflat geöffnet und es entsteht ein doppeltes Ionenpaar **191**. Im nächsten Schritt erfolgt die Darstellung des β -Glycosids durch Umlagerung. Das Carbokation und das Oxoanion werden durch das Triflatanion und das TMS-Kation in dem sechsgliedrigen Übergangszustand **192** fixiert. Die Stereochemie wird wahrscheinlich durch sterische Faktoren gelenkt.

Da die Umlagerung des ortho-Esters **185** aber nicht die β -Glycoside lieferte, wurden alternative Glycosylierungsmethoden in Betracht gezogen. Hierzu wurde zunächst, ausgehend vom Bromid **163**, das β -Phenylthioglycosid **165** synthetisiert (Schema 37).²¹⁵ Der Einsatz von Thioglycosiden als Glycosyl-Donatoren bietet den Vorteil, dass diese einerseits einfach zu synthetisieren sind und andererseits für sie eine große Anzahl von Aktivatoren beschrieben sind. So dienen z.B. NIS-TfOH¹⁷² oder MeOTf¹⁷³ als thiophile Reagenzien, aber auch Substanzen die den Klassen der Sulfenyl- oder Sulfonium-Reagenzien angehören sind bekannt. Hierzu zählen Dimethyl(methylthio)sulfoniumtriflat (DMTST) oder auch MeSOTf aus MeSBr-AgOTf,¹⁷⁴ PhSOTf aus PhSCl-AgOTf¹⁷⁵ und p-TolSOTf aus p-TolSCl-AgOTf,¹⁷⁶ die alle eine Aktivierung bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ ermöglichen. Sulfenylchloride sind jedoch nicht käuflich erhältlich und müssen zuvor synthetisiert werden. Es empfiehlt sich, die Sulfenylchloride aufgrund ihrer Instabilität vor dem Gebrauch frisch zu destillieren. Stabile Varianten sind z.B.

¹⁷² P. Konradsson, U. E. Udodong, B. Fraser-Reid, Tetrahedron Lett. **1990**, 31, 4313–4316.

¹⁷³ H. Lönn, Carbohydr. Res. **1985**, 139, 105–113.

¹⁷⁴ F. Dasgupta, P. J. Garegg, Carbohydr. Res. **1988**, 177, C13–C17.

¹⁷⁵ a) V. Martichonok, G. M. Whitesides, J. Org. Chem. **1996**, 61, 1702–1706; b) D. Crich, S. Sun, Tetrahedron **1998**, 54, 8321–8348.

¹⁷⁶ X. Huang, L. Huang, H. Wang, X.-S. Ye, Angew. Chem. Int. Ed. **2004**, 43, 5221–5224.

Diphenylsulfoxid (DPSO)-Tf₂O¹⁷⁷ oder Dimethyldisulfid-Tf₂O.¹⁷⁸ Eine neuere Methode, die von CRICH und Mitarbeitern¹⁷⁹ entwickelt wurde, basiert auf der Kombination von stabilem und käuflich erhältlichem p-Nitrobenzolsulfenylchlorid und AgOTf. Diese Variante wurde für die Herstellung von **189** in Dichlormethan bei -78 °C untersucht, lieferte aber kein Produkt. Das Startmaterial konnte jedoch reisoliert werden (Tabelle 29, Eintrag 1). Daraufhin wurde die Aktivierung mit N-Iodsuccinimid (NIS) und AgOTf bei 0 °C bzw. bei Raumtemperatur durchgeführt (Einträge 2 und 3). Nach der säulenchromatographischen Reinigung konnte nur nicht umgesetzter Glycosyl-Donor reisoliert werden, wobei Edukt **152** nicht mehr nachgewiesen wurde. Ein Grund dafür könnte sein, dass das NIS schneller mit der Doppelbindung in **152** reagierte als mit dem Thioglycosid selbst und sich die Verbindung daraufhin zersetzte. Des Weiteren wurde die Kombination aus Bismut(III)-triflat [Bi(OTf)₃] und NBS verwendet (Eintrag 5), um ein weiches Gegenion für das Triflatanion zu haben und den Einfluss des Halogenids am Succinimid zu untersuchen.¹⁸⁰ Es konnte wiederum kein Umsatz beobachtet werden. Eine von THIEM und Mitarbeitern¹⁸¹ entwickelte Methode verwendet ebenfalls NIS, aber in Kombination mit einer katalytischen oder stöchiometrischen Menge von TfOH. Bei einer Temperatur von -78 °C fand in der hier untersuchten Reaktion kein Umsatz statt. Die Temperatur wurde auf -40 °C erhöht und es wurde ein Farbumschlag der Reaktionslösung beobachtet. Zwar zeigte die Reaktionskontrolle per DC und durch LC-MS-Analyse die Entstehung von **152** an; dieses konnte jedoch nicht isoliert werden. Der Austausch von TfOH gegen TMS-Triflat oder Silbertriflat führte ebenfalls nicht zum gewünschten Erfolg (Einträge 4 und 6-8). Bei der Aktivierung des Thioglycosids durch das hypervalente Iod-Reagenz PIFA {[Bis(trifluoracetoxy)iod]benzol} kam es wie bei den Triflat-unterstützten NIS-aktivierten Glycosylierungen bei einer Temperatur von oberhalb von -25 °C zur Reaktion; dabei konnte das gewünschte Produkt jedoch nicht isoliert werden (Eintrag 9).

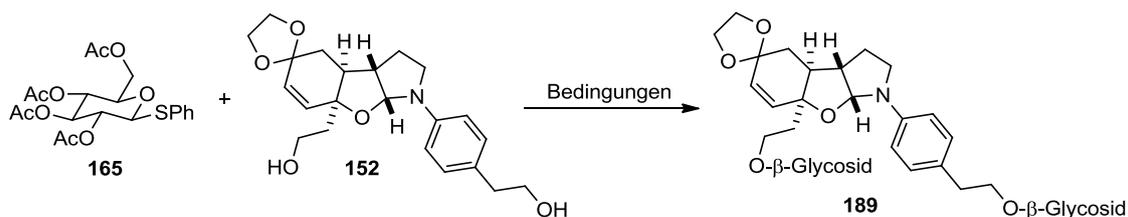
¹⁷⁷ a) B. A. Garcia, J. L. Poole, D. Y. Gin, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 7597–7598; b) J. D. C. Codée, R. E. J. N. Litjens, R. den Heeten, H. S. Overkleeft, J. H. van Boom, G. A. van der Marel, *Org. Lett.* **2003**, 5, 1519-1522.

¹⁷⁸ J. Tatai, P. Füegedi, *Org. Lett.* **2007**, 9, 4647–4650.

¹⁷⁹ D. Crich, F. Cai, F. Yang, *Carbohydr. Res.* **2008**, 343, 1858-1862.

¹⁸⁰ S. Valerio, A. Iadonisi, M. Adinolfi, A. Ravidá, *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 6097-6106.

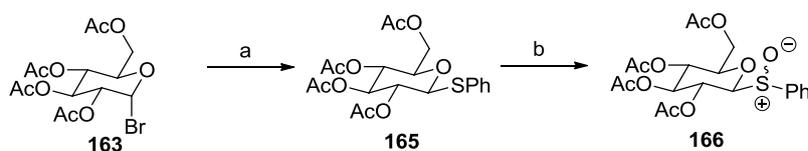
¹⁸¹ P. Greimel, S. Jabs, S. Storch, S. Cherif, K. Honke, T. Bräulke, J. Thiem, *Carbohydrate Res.* **2006**, 341, 918-924.

Tabelle 29: Studien zur Glycosylierung von Diol **152** mit Thioglycosid **165**.

Eintrag	Bedingungen	Resultat ^a
1	p-Nitrobenzenesulfonylchloride, AgOTf, CH ₂ Cl ₂ , -78 °C	keine Reaktion
2	NIS, AgOTf, CH ₂ Cl ₂ , RT	Zersetzung von 152
3	NIS, AgOTf, CH ₂ Cl ₂ , 0 °C	Zersetzung von 152
4	NIS, AgOTf, CH ₂ Cl ₂ , -40 °C	Zersetzung von 152
5	Bi(OTf) ₃ , NBS, CH ₂ Cl ₂ , RT	keine Reaktion
6	NIS, TfOH (kat. oder 1 Äq.), CH ₂ Cl ₂ , -78 °C	keine Reaktion
7	NIS, TfOH (kat. oder 1 Äq.), CH ₂ Cl ₂ , -40 °C	Zersetzung
8	NIS, TMSOTf, CH ₂ Cl ₂ , -40 °C	Zersetzung
9	PIFA, CH ₂ Cl ₂ , > -25 °C	Zersetzung

^a Reaktionskontrolle durch LC-MS-Analyse.

Nachdem die Versuche zur Glycosylierung der Thioglycosid-Donoren nicht zum Erfolg führten, wurde das korrespondierende Glycosylsulfoxid **166** erprobt, welches durch Oxidation mit m-CPBA in einem Schritt aus dem entsprechenden Thioglycosid **165** dargestellt wurde (Schema 37).¹⁸²



Schema 37: Darstellung von Thioglycosid **165** und Sulfoxid **166**; Reaktionsbedingungen: a) Thiophenol, Tetrabutylammoniumhydrogensulfat, Na₂CO₃ (aq.) (1 mol/L), Essigester, 16 h, 79 %; b) m-CPBA (1.2 Äq.), CH₂Cl₂, -30 °C, 24 h, 80 %.

Glycosylsulfoxide lassen sich durch den Einsatz von Trifluormethansulfonsäureanhydrid entweder bei säurelabilen Verbindungen¹⁸² in Kombination mit einer sterisch anspruchsvollen Pyridinbase (z.B. 2,6-Di-tertbutylpyridin) oder auch ohne Hilfsbase unter milden

¹⁸² D. J. Lee, R. Kowalczyk, V. J. Muir, P. M. Rendle, M. A. Brimble, Carbohydrate Res. 2007, 342, 2628-2634.

Bedingungen aktivieren.¹⁸³ Dabei kann auf thiophile Aktivatoren wie NIS verzichtet werden. Allerdings konnte auch bei Einsatz dieser Bedingungen kein Produkt isoliert werden. In den meisten Fällen wurde der Glycosyl-Donor reisoliert, während sich das Diol **152** zersetzte.

Da anscheinend die Aktivierungsmethoden sowohl für Thioglycoside als auch für Glycosylsulfoxide zu harsch für das eingesetzte Diol **152** sind, wurde die Glycosylierungsstrategie neu ausgerichtet und erneut auf Trichloracetimidate sowie auf Bromide gesetzt. Die Glycosyl-Schutzgruppen wurden nun geändert, um so die Bildung des ortho-Esters zu unterbinden. Zunächst wurden Benzoat bzw. Pivaloat als Schutzgruppen für den Glucosebaustein geprüft (Abbildung 25). Die größeren Esterreste sollten die Bildung der ortho-Ester durch ihren größeren sterischen Raumanpruch unterbinden.

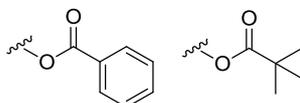
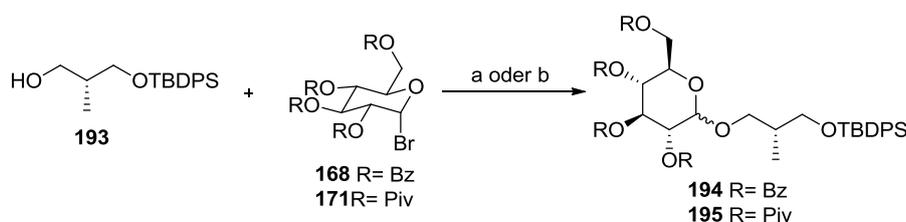


Abbildung 25: Benzoat (links) bzw. Pivaloat (rechts) als Schutzgruppen für den Glucosebaustein.

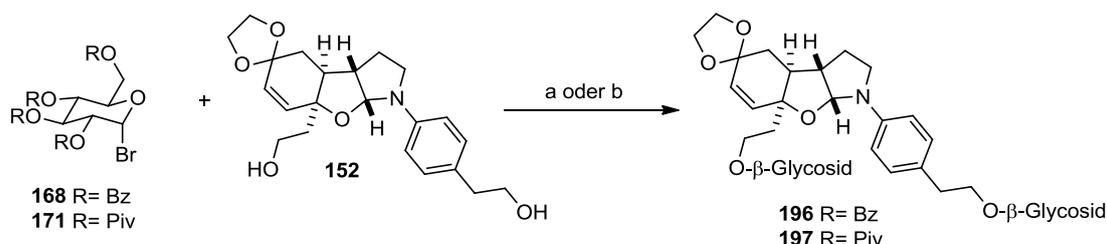
Zunächst wurden die käuflich erhältlichen α -Bromglycoside **168** und **171** am Testsubstrat **193** unter Aktivierung mit Silbercarbonat bzw. Silbertriflat untersucht (Schema 38). Der Erfolg beider Varianten wurden mittels LC-MS-Analyse kontrolliert. Es fand lediglich ein geringer Umsatz bei schlechter β -Selektivität statt.



Schema 38: Glycosylierung von Testsubstrat **37** mit Glycosyl-Donoren **168** bzw. **171**; Reaktionsbedingungen: a) **168** oder **171**, MS 4 Å, Ag₂CO₃, CH₂Cl₂ oder Et₂O, RT, 1 d; b) **168** oder **171**, MS 4 Å, AgOTf, CH₂Cl₂, RT, 1 d.

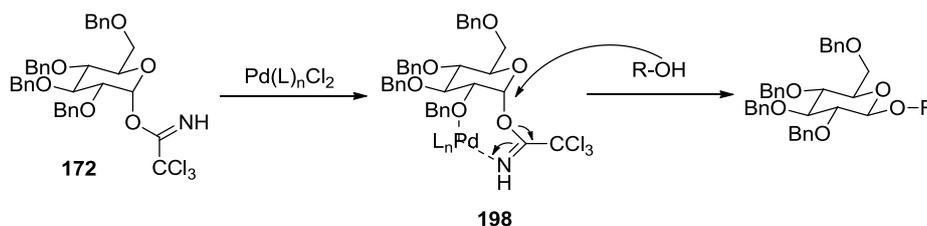
Der schlechten Ergebnisse der Testreaktion zum Trotz wurden die Bromide **168** und **171** jeweils mit Diol **152** umgesetzt. Dabei wurden wiederum Silbercarbonat und Silbertriflat als Aktivatoren eingesetzt. Es konnte erneut nur ein geringer Umsatz zum Monoglycosid nach diesmal 48 Stunden beobachtet werden, so dass diese Glycosylierungsvarianten nicht weiter verfolgt wurden.

¹⁸³ D. Kahne, S. W. Yuan Cheng, D. Van Engen, J. Am. Chem. Soc. **1989**, 111, 6881–6882.



Schema 39: Glycosylierung von Diol **152** mit Glycosyl-Donor **168** bzw. **171**; Reaktionsbedingungen: a) **168** oder **171**, MS 4 Å, Ag₂CO₃, CH₂Cl₂ oder Et₂O, RT, 48 h; b) **168** oder **171**, MS 4 Å, AgOTf, CH₂Cl₂, RT, 48 h. In beiden Fällen laut LC-MS-Analyse nur geringer Umsatz zum Monoglycosid.

Da sich die klassischen Aktivierungsmethoden bei den Glycosylbromide nicht zur selektiven Darstellung der zweifach glycosidierten Produkte eignen, wurde eine erst kürzlich in der Literatur beschriebene Methode von NGUYEN et al.¹⁸⁴ erprobt. Dabei wurden α -Trichloracetimidate von Benzyl- oder Benzoat- geschützten Glycosyl-Donatoren durch kationische, Lewis-saure Palladium(II)-Komplexe aktiviert. Intensive Optimierungen ermittelten Pd(MeCN)₄(BF₄)₂ und Pd(PhCN)₂Cl₂ als die aktivsten Katalysatoren. Nach NGUYEN et al. wird der Glycosyl-Donor aktiviert, indem das kationische Palladium an den Stickstoff des Trichloracetimidats und das äquatorial liegenden Sauerstoffatom an C-2 koordiniert und so den siebengliedrigen intermediären Komplex **198** formt. Damit verläuft die Reaktion nicht über ein Oxoniumion, sondern über einen S_N2-Mechanismus, der auch bei Schutzgruppen, die keinen Nachbargruppeneffekt ausüben (z.B. Benzyl) zu hoher β -Selektivität führen soll (Schema 40).

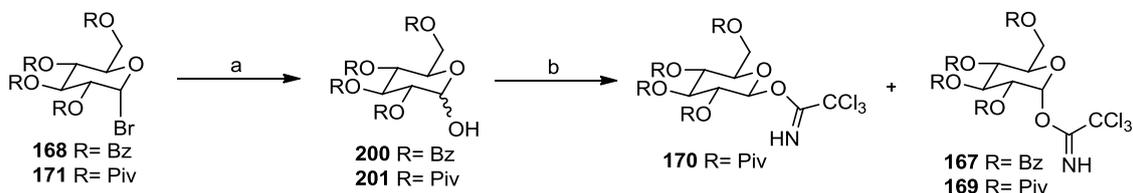


Schema 40: Vorgeschlagener Mechanismus nach NGUYEN et al..

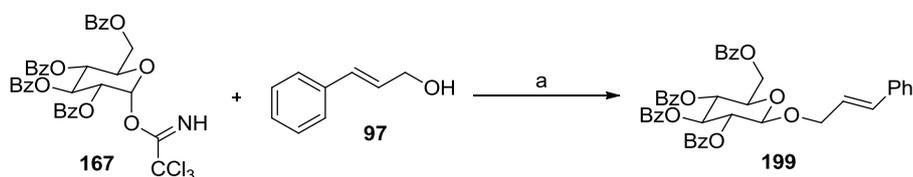
Bei der Verwendung von Zimtalkohol **97** als Modells substanz für **152** und dem Glycosyl-Donor **167**, welcher in zwei literaturbekannten Stufen aus dem α -Bromid synthetisiert wurde (Schema 41), konnte das β -Anomer des Glycosids **199** in 76 % Ausbeute isoliert werden (Schema 42). Daraufhin wurde das Spektrum an tolerierbaren Schutzgruppen für diese Reaktion untersucht, indem die Glycosyl-Donatoren **162** und **169** mit Acetyl bzw. Pivaloyl-

¹⁸⁴ a) J. Yang, C. Cooper-Vanosdell, E. A. Mensah, H. M. Nguyen, J. Org. Chem. **2008**, 73, 794-800; b) E. A. Mensah, J. M. Azzarelli, H. M. Nguyen, J. Org. Chem. **2009**, 74, 1650-1657.

Schutzgruppen eingesetzt wurden. Glycosyl-Donor **169** wurde analog zu **167** aus dem korrespondierenden α -Bromid dargestellt. Beide Schutzgruppen wurden jedoch nicht unter den Reaktionsbedingungen toleriert und es konnte kein Produkt isoliert werden.

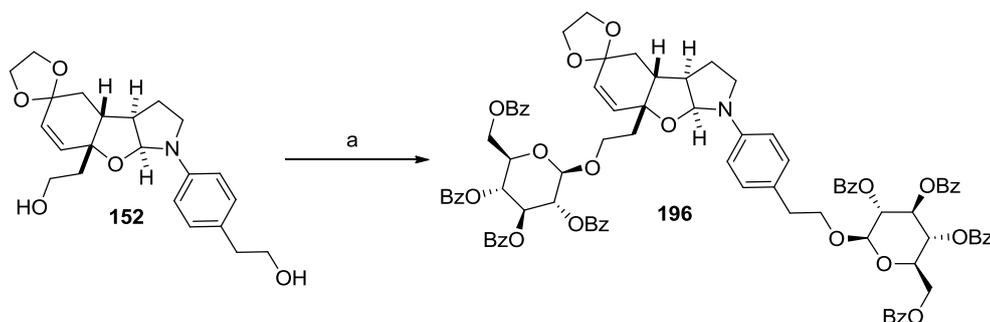


Schema 41: Darstellung der Trichloroacetimidate; Reaktionsbedingungen: a) Ag_2CO_3 , Aceton, H_2O , 0°C , 4 h; b) Trichloroacetonitril, K_2CO_3 , CH_2Cl_2 , RT, 16 h, 79 % für **167**, 36 % für **169** und 40 % für **170** (jeweils über 2 Stufen).



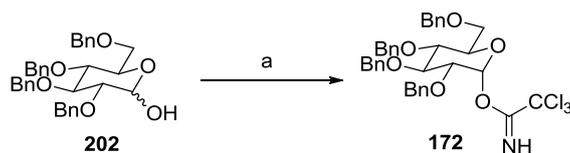
Schema 42: Glycosylierung von Testsubstrat **97**; Reaktionsbedingungen: a) $\text{Pd}(\text{MeCN})_4(\text{BF}_4)_2$ (5 mol%), CH_2Cl_2 , RT, 3.5 h, 76 %.

Die Übertragung der Reaktionsbedingungen auf Diol **152** lieferte das Diglycosid **196** nur in einer geringen Ausbeute von 20 %, aber mit einer exzellenten β -Selektivität von >20:1 (Schema 43). Bei der Reaktion wurde beobachtet, dass sich wenige Minuten nach Zugabe des Palladium-Katalysators ein schwarzer Feststoff aus der Reaktionslösung abschied. Dabei handelt es sich wahrscheinlich um Palladiumschwarz $[\text{Pd}(0)]$. Es kann daraus geschlossen werden, dass es, entgegen der Beobachtungen bei der Modellreaktion zu einer Unterbrechung des Katalysezyklus kam, was die geringe Ausbeute erklärt.



Schema 43: Synthese von Diglycosid **196**; Reaktionsbedingungen: **167**, $\text{Pd}(\text{MeCN})_4(\text{BF}_4)_2$ (5 mol%), CH_2Cl_2 , RT, 16 h, ~20 %.

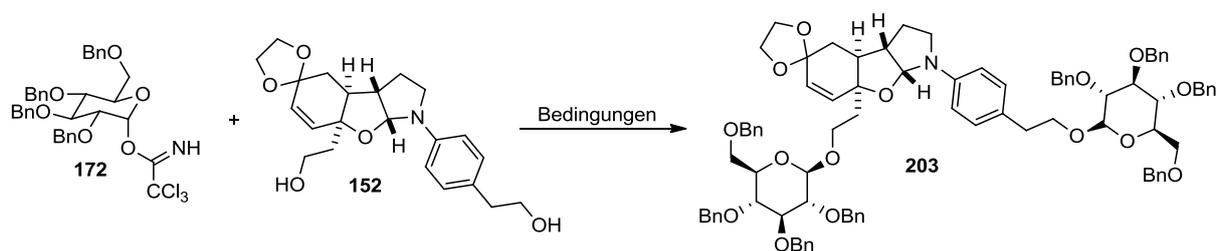
Versuche, das Abscheiden von Palladiumschwarz durch Änderung des Lösungsmittels (DMF, DMSO, MeCN, NMP, 1,4-Dioxan) oder Lösungsmittelgemischs ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{DMF}$, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{DMSO}$, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeCN}$, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{NMP}$, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/1,4\text{-Dioxan}$) zu unterbinden, führten zwar dazu, dass in den Fällen von DMF, DMSO, NMP und auch Gemische von diesen mit Dichlormethan kein Palladiumschwarz ausfiel. Die isolierte Ausbeute stieg trotzdem nicht. Auch das Absenken der Reaktionstemperatur auf $-78\text{ }^\circ\text{C}$ bei Zugabe des Palladium-Katalysators und der darauffolgende Anstieg der Temperatur auf $0\text{ }^\circ\text{C}$ führte zu keiner höheren Ausbeute. Die wiederholte Zugabe des Palladium-Katalysators in Abständen von vier Stunden resultierte in einer Nebenreaktion, was zur Zersetzung des Diols **152** führte. Die Nebenreaktion wurde auch beobachtet, wenn der Katalysator in stöchiometrischer Menge eingesetzt wurde. Bei der Nebenreaktion handelt es sich wahrscheinlich um die oben beschriebene Umlagerung des monoglycosidierten Aglykons, die schon bei den Säurevermittelten Reaktionen beobachtet wurde (Kapitel 4.2.3.1). Das Produkt konnte allerdings nicht in sauberer Form isoliert werden und die Analyse wurde durch das Vorhandensein von Schwingungsisomere, und der Tatsache, dass ein Diastereomeregemisch vorlag, erschwert. Die Schwingungsisomere sind die Folge des im Aglykon enthaltenen Pyrrols, wobei der Stickstoff, aufgrund seines freien Elektronenpaars, durchschwingen kann. Dieser Konformationswechsel ist generell schneller als die mittlere Austauschrate der NMR-Zeitskala, wird aber wahrscheinlich in den Fällen des glycosylierten Diols **152** durch den sterischen Anspruch der beiden Glycosid-Einheiten an C-8 und C-8' je nach Schutzgruppe unterschiedlich stark verlangsamt, sodass vermutlich Schwingungsisomere in den NMR-Spektren vorliegen. Die Vorkomplexierung des Glycosyl-Donors **167** mit dem Palladium-Katalysator und anschließender Zugabe des Diols **152** führte zu einem sofortigen Abscheiden von Palladiumschwarz und daher zu einer Verringerung der Ausbeute auf unter 20 %. Da anscheinend das Diol **152** nicht mit dem Palladium-Katalysator $[\text{Pd}(\text{MeCN})_4(\text{BF}_4)_2]$ kompatibel ist, wurde in den weiteren Experimenten $\text{Pd}(\text{PhCN})_2\text{Cl}_2$ verwendet. Dieser Katalysator wurde ebenfalls von NGUYEN et al.^{184b} in Kombination mit Benzyl-geschütztem D-Glucose- α -trichloracetimidat **172** eingesetzt. Das Trichloracetimidat **172** kann in einer Stufe aus Tetrabenzyl-D-glucose **202** unter DBU-Katalyse²²⁰ als α -Anomer dargestellt werden (Schema 44).



Schema 44: Darstellung des Trichloracetimidats **172**; Reaktionsbedingungen: a) Trichloracetonitril, DBU, CH_2Cl_2 , $0\text{ }^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$, 2 h, 93 %.

$\text{Pd}(\text{PhCN})_2\text{Cl}_2$ stellt lediglich einen Präkatalysator dar; in situ wird dieser mit Silbertriflat umgesetzt, um die aktive Form $\text{Pd}(\text{PhCN})_2\text{OTf}_2$ zu generieren. Zunächst wurde die Reaktion mit Glycosyl-Donor **167** getestet; diese Vorgehensweise lieferte aber kein Produkt. Wird dieser Katalysator mit Diol **152** und Donor **172**, wie in der Literatur beschrieben, bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ umgesetzt, kommt es ebenfalls zu keiner Produktbildung. Die Umsetzung bei Raumtemperatur lieferte das Glycosid **203** als Anomerengemisch in einem Verhältnis von 1 : 1 (Tabelle 30, Eintrag 2). Nach Optimierung der Reaktionstemperatur, konnte $-66\text{ }^\circ\text{C}$ als niedrigste Temperatur bestimmt werden, bei der Umsatz beobachtet wurde (Tabelle 30, Eintrag 5).

Tabelle 30: Glycosylierung von Diol **152** mit Donor **172**.



Eintrag	Bedingungen	Resultat
1 ^a	$\text{Pd}(\text{PhCN})\text{Cl}_2$, AgOTf , CH_2Cl_2 , $-78\text{ }^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$, 56 h	keine Reaktion
2	$\text{Pd}(\text{PhCN})\text{Cl}_2$, AgOTf , CH_2Cl_2 , $-78\text{ }^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$ über 3h, 16 h	$\alpha/\beta = 1 : 1$ ^b
3	$\text{Pd}(\text{PhCN})\text{Cl}_2$, AgOTf , CH_2Cl_2 , $-78\text{ }^\circ\text{C}$, 20 h	keine Reaktion
4	$\text{Pd}(\text{PhCN})\text{Cl}_2$, AgOTf , CH_2Cl_2 , $-50\text{ }^\circ\text{C}$, 3 h	geringer Umsatz ^b
5	$\text{Pd}(\text{PhCN})\text{Cl}_2$, AgOTf , CH_2Cl_2 , $-66\text{ }^\circ\text{C}$, 24 h	62 %; $\alpha/\beta = 1 : 3$ ^b

^a Reaktion wurde mit Glycosyl-Donor **167** durchgeführt.

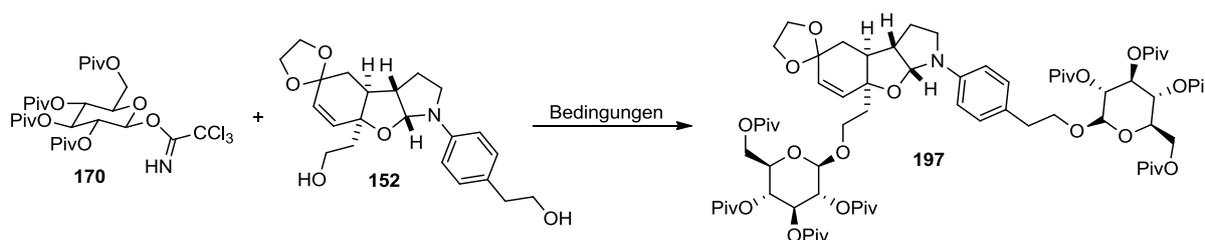
^b Reaktionskontrolle durch LC-MS-Analyse.

Zusätzlich wurde auch das β -Trichloracetimidat **170** (Darstellung siehe Schema 41) der Pivaloyl-geschützten D-Glucose als Glycosyl-Donor untersucht. Hierzu wurde erneut Silbertriflat als Aktivator eingesetzt, wobei die Reaktionsbedingungen identisch zu denen für Glycosyl-Donor **161** waren. Somit konnte **197** zunächst mit einer Ausbeute von 31 % bei

vollständiger β -Selektivität dargestellt werden (Tabelle 31, Eintrag 1). Durch Erhöhung der Äquivalente des Glycosyl-Donors **170** und von Silbertriflat wurde die Ausbeute auf 41 % gesteigert (Tabelle 31, Eintrag 2). Eine erneute Erhöhung der Äquivalente von **170** und Silbertriflat (Eintrag 3) führte zu einem Ausbeuteeinbruch, wobei **197** nur noch in einer Ausbeute von 14 % isoliert wurde. Die geringe Ausbeute der Glycosylierung kann vermutlich dadurch erklärt werden, dass nur eines der beiden Enantiomere des racemischen Diols **152** bevorzugt mit dem enantiomerenreinen Glycosyl-Donor **170** reagiert und es bei dem anderen Enantiomer zu einer sterischen Hinderung kommt. Dieses lässt sich auch an dem nicht äquivalenten Diastereomerenverhältnis beobachten.

Die Glycosylierung des cis-Diols **152-cis** unter den gleichen Bedingungen wie in Tabelle 31, Eintrag 2 lieferte jedoch nicht das Diglycosid **197-cis**. Um eine Glycosylierung des cis-Diols **152-cis** durchzuführen, müssten weitere Optimierungsstudien durchgeführt werden, welche aufgrund von Substanzmangel nicht möglich waren.

Tabelle 31: Glycosylierung von Diol **152** mit Donor **170**.



Eintrag	Bedingungen	Ausbeute ^a
1	170 (2 x 2 Äq.), AgOTf (0.28 Äq.), CH ₂ Cl ₂ , -20 °C-> RT, 16 h	31 % (nur β)
2	170 (2 x 2.2 Äq.), AgOTf (0.5 Äq.), CH ₂ Cl ₂ , -20 °C-> RT, 16 h	41 % (nur β)
3	170 (2x 3 Äq.), AgOTf (0.8 Äq.), CH ₂ Cl ₂ , -20 °C-> RT, 16 h	14 % (nur β)

^a isolierte Ausbeute

4.2.3.7 Studien zur globalen Entschützung der Verbindungen **196**, **197**, **203**

Zur Fertigstellung der Totalsynthese von Millingtonine A (**1**) standen die drei geschützten Millingtonine-Vorläufer **196**, **197** und **203** zur Verfügung (Abbildung 26).

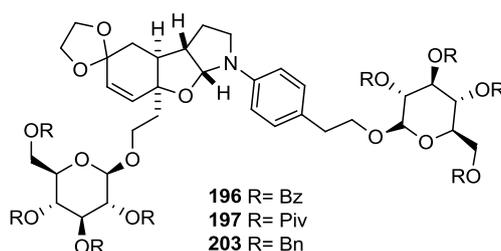
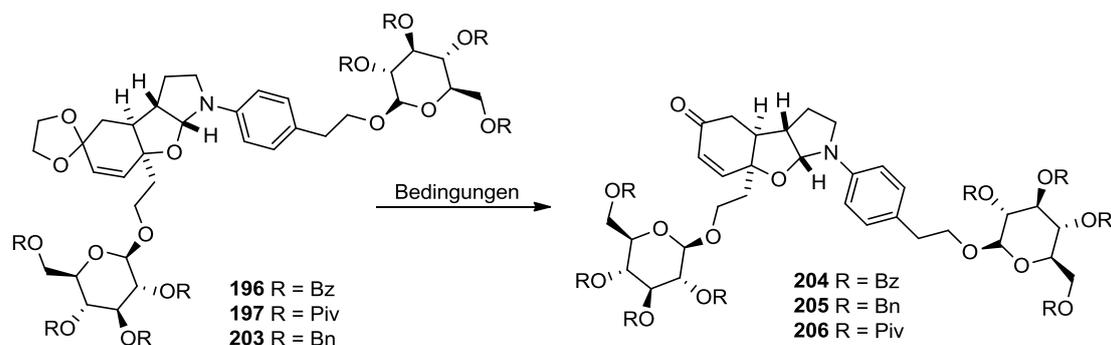


Abbildung 26: Geschützte Millingtonine-Vorläufer.

Zunächst wurde bei allen drei Verbindungen die Ketal-Schutzgruppe entfernt. In der Literatur sind eine Vielzahl von Methoden¹⁸⁵ zur Entschützung von 1,3-Dioxolanen beschrieben. Die meisten dieser Methoden wurden allerdings nicht an Molekülen durchgeführt, die glycosidische Bindungen enthalten.

Tabelle 32: Studien zur Entschützung des Ketals in **196**, **197** und **203**.



Eintrag	Bedingungen	Resultat ^{a,b}
1	196 , Et ₂ O/CH ₂ Cl ₂ (3:1), H ₂ O (kat.), AcOH (kat.), RT, 48 h	keine Reaktion
2	196 , MgSO ₄ , Benzol, H ₂ O (kat.), RT für 72 h, 80 °C für 24 h	keine Reaktion
3	196 , PPTS, Aceton/H ₂ O (9:1), 60 °C, 2 h	50 %
4	197 , PPTS, Aceton/H ₂ O (9:1), 60 °C, 2 h	93 %
5	203 , PPTS, Aceton/H ₂ O (9:1), 60 °C, 2 h	89 %

^a Reaktionskontrolle durch LC-MS-Analyse.

^b isolierte Ausbeute.

Die literaturbekannten Reaktionsvorschriften wurden zunächst an Vorläufer **196** evaluiert. Sowohl die Entschützung mit einer katalytischen Menge an Essigsäure in Kombination mit einer katalytischen Menge von Wasser in einem Gemisch bestehend aus Diethylether und Dichlormethan als auch Magnesiumsulfat in Benzol mit einer katalytischen Menge von Wasser bei Raumtemperatur oder 80 °C führte zu keinem Umsatz (Tabelle 32, Einträge 1 und 2).¹⁸⁶ Allerdings konnte unter PPTS-Katalyse in einem Aceton/Wasser-Gemisch¹⁸⁷ bei 60 °C **196** entschützt werden wobei Keton **204** in 50 % Ausbeute erhalten wurde (Eintrag 3). Diese geringe Ausbeute ist nicht auf die Entschützung selbst zurückzuführen, sondern auf die

¹⁸⁵ T. W. Greene, P. G. M. Wuts, *Protecting Groups in Organic Synthesis*, Second Ed., Wiley, New York, **1991**.

¹⁸⁶ a) A. Yajima, Y. Oono, R. Nakagawa, T. Nukada, G. Yabuta, *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, *17*, 189-194; b) F. Villar, T. Kolly-Kovac, O. Equey, P. Renaud, *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 1566-1577.

¹⁸⁷ C. Li, L. P. Budge, C. D. Driscoll, B. M. Willardson, G. W. Allman, P. B. Savage, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 931-940.

Reinheit des Startmaterials **196**. Dieses wurde zwar mit einer angegebenen Ausbeute von ca. 20 % aus der vorhergehenden Stufe isoliert, aber dabei konnte nie ein hoher Reinheitsgrad erzielt werden. Die Ausbeuten für die Entschützungen der beiden anderen Vorläufer **197** bzw. **203** verliefen in wesentlich höheren, isolierten Ausbeuten von 93 % respektive 81 % (Einträge 4 und 5).

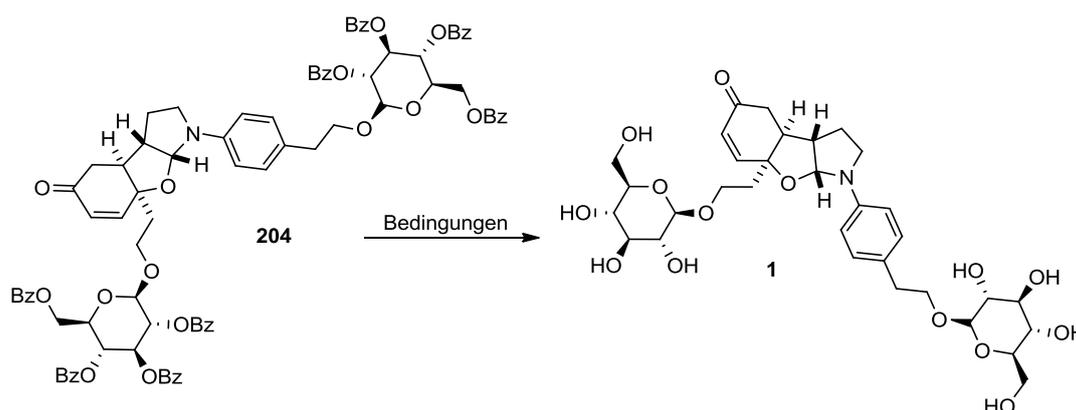
Nachdem das 1,3-Dioxolan erfolgreich gespalten werden konnte, mussten abschließend die jeweiligen Schutzgruppen der Glucose-Einheiten entfernt werden. Hierbei wurde zunächst mit Keton **204** gearbeitet, wobei verschiedene Bedingungen zur Hydrolyse der Benzoate untersucht wurden. In der Literatur finden sich vielfältige Methoden zur Hydrolyse von Benzoaten.¹⁸⁵ Eine der gängigsten Methoden ist die Entschützung durch Umesterung mit Natriummethanolat in Methanol. Allerdings ist Keton **204** nicht in Methanol löslich, sodass ein Gemisch aus Methanol und Dichlormethan eingesetzt wurde (Tabelle 33, Einträge 1-3). Der Reaktionsverlauf wurde durch LC-MS-Analyse verfolgt. Im Fall der Einträge 1-3 wurde der vollständige Umsatz beobachtet; jedoch stellte sich die Aufarbeitung der Reaktionen als problematisch dar. In der Kohlenhydratchemie wird, nach dem unter basischen Bedingungen entschützt wird, häufig mit sauren Ionenaustauschern wie Amberlyst™ 15¹⁸⁸ oder Dowex™¹⁸⁹ aufgearbeitet. Dies hat den Vorteil, dass nach der Neutralisation die Ionenaustauscher abfiltriert werden können. Nach der Behandlung der Reaktionsmischung mit Amberlyst™ 15 konnte im vorliegenden Fall kein Produkt isoliert werden (Eintrag 1 und 2). Vermutlich wird durch das basische tertiäre Stickstoffatom in Millingtonine A (1) das Molekül ionisch am Polymer gebunden. Daher wurde das Polymer mit einer Mischung aus Salzsäure (2N in Et₂O) in Methanol gewaschen, was aber nicht die Isolierung des Produkts erlaubte. Deshalb wurde auf die Neutralisation mit sauren Ionenaustauschern verzichtet. Aber sowohl die Aufarbeitung mit Salzsäure (2N in Et₂O) (Eintrag 3) als auch mit gesättigter Ammoniumchlorid Lösung (Eintrag 4) führten nicht zum Produkt. Im ersten Fall konnte das gewünschte Produkt im Roh-NMR-Spektrum nachgewiesen werden, aber bei der anschließenden Reinigung mittels präparativer HPLC kam es zur Zersetzung. Dies lässt sich auf die Säure-katalysierte Hydrolyse der glycosidischen Bindung durch Methanol und die darauffolgende Umlagerung

¹⁸⁸ Amberlyst™ Ionenaustauscher bestehen aus Styrol-Divinylbenzol Copolymeren mit, im Fall von Amberlyst™ 15, Sulfonsäure-Gruppen auf der Oberfläche. Amberlyst Ionenaustauscher werden von Rohm und Haas Company, 100 Independence Mall West Philadelphia, PA 19106-2399 vertrieben; siehe auch www.amberlyst.com.

¹⁸⁹ Dowex™ Ionenaustauscher sind im generellen Aufbau und der Funktionsweise mit den Ionenaustauschern Amberlyst™ und Amberlite™ identisch. Dowex™ wird von Dow Deutschland Anlagengesellschaft mbH, Am Kronberger Hang 4, 65824 Schwalbach/Ts. vertrieben; siehe auch www.dow.com.

des freigesetzten Aglycons¹⁹⁰ zurückführen. Im zweiten Fall, der Aufarbeitung mit gesättigter, wässriger Ammoniumchlorid-Lösung wurde ebenfalls kein Produkt isoliert. Vermutlich ließ sich das sehr polare Millingtonine A (**1**) nicht aus der wässrigen Phase extrahieren. Schließlich wurde **1** nach der Entschützung von **204** durch ein Gemisch aus Tetrahydrofuran, Methanol, Wasser und Triethylamin¹⁹¹ in 50 % dargestellt. Dabei erfolgte die Reinigung durch semi-präparative HPLC (Eintrag 5 und 6).

Tabelle 33: Studien zur Entschützung von **204** zu Millingtonine A (**1**).



Eintrag	Bedingungen	Resultat ^{a,b}
1	NaOMe, MeOH/DCM (5:1), 4 d, dann Amberlyst 15	keine Produkt Isolierung ^c
2	NaOMe, MeOH/DCM (5:1), 16 h, dann Amberlyst 15 und waschen mit MeOH und 2N HCl in Et ₂ O	keine Produkt Isolierung ^c
3	NaOMe, MeOH/DCM (5:1), 4 d, dann mit 2N HCl in Et ₂ O neutralisiert	Zersetzung während HPLC
4	NaOH (Pulver), MeOH/CH ₂ Cl ₂ (5:1), 5 h	keine Produkt Isolierung ^d
5	MeOH/THF/H ₂ O/Et ₃ N (5:6:1:2), 55 °C, 114 h	keine Produkt Isolierung ^c
6	MeOH/THF/H ₂ O/Et ₃ N (5:6:1:2), 55 °C, 130 h	50 %

^a Reaktionskontrolle durch LC-MS-Analyse.

^b isolierte Ausbeute.

^c kein Produkt nach Amberlyst Behandlung.

^d kein Produkt nach Hydrolyse mit NH₄Cl (aq.).

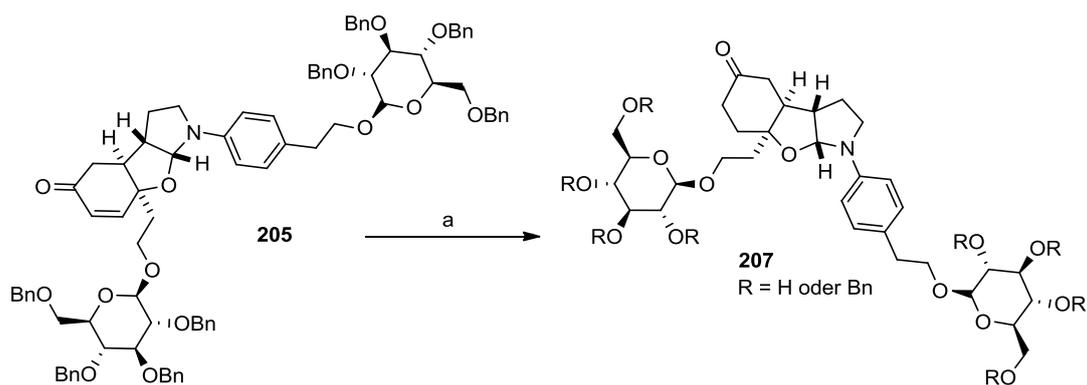
^e kein Produkt nach Biotage SP1 Säulenchromatographie.

Die Entschützung der Benzyl-Gruppen in **205** kann hydrogenolytisch oder radikalisch erfolgen.¹⁸⁵ Durch die Experimente zur Hydrogenolyse der Cbz-Schutzgruppe mittels

¹⁹⁰ siehe Isolierungspaper: Fussnote 43.

¹⁹¹ F. S. Ekholm, P. Eklund, R. Leino, Carbohydr. Res. **2010**, 345, 1963-1967.

Palladiumhydroxid auf Kohle war bekannt, dass unter diesen Bedingungen auch die olefinische Doppelbindung betroffen ist. Deshalb wurde zunächst unter den identischen Bedingungen gearbeitet, wie bereits für die Verbindung **176a** beschrieben (vergl. Schema 31). Dabei wurde für eine Stunde ein Strom von Wasserstoff durch die Reaktionslösung geleitet. Als Lösungsmittel wurde aufgrund der Unlöslichkeit von **205** in Methanol ein Gemisch aus Methanol und Dichlormethan verwendet. Jedoch konnte nach einer Stunde kein Umsatz beobachtet werden. Daher wurde für weitere drei Stunden unter leicht erhöhtem Wasserstoffdruck gearbeitet. Dies führte allerdings zur Reduktion der olefinischen Doppelbindung bei nicht vollständiger Reduktion der Benzyl-Gruppen **207**, so dass nur ein komplexes Produktgemisch isoliert wurde (Schema 45). Da die Reaktivität des α,β -ungesättigten Ketons zu hoch gegenüber der Palladium-katalysierten hydrogenolytischen Benzyl-Entschützung war, wurde für die weitere Evaluierung der hydrogenolytischen Entfernung der Benzyl-Gruppen das Ketal **203** genutzt.



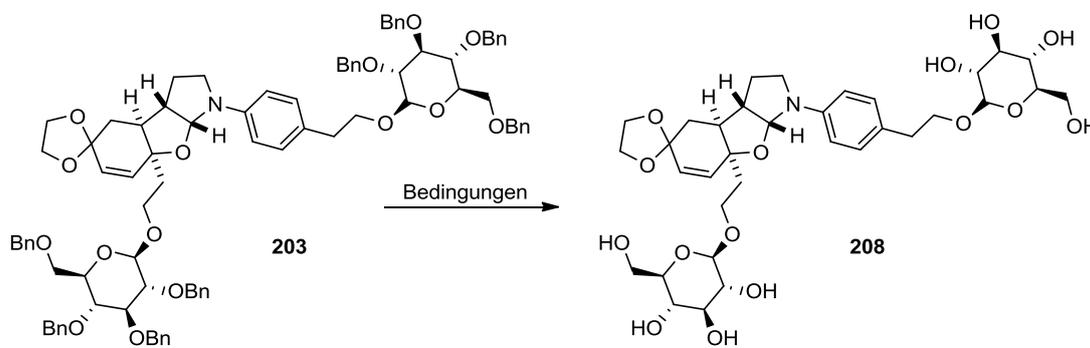
Schema 45: Hydrogenolyse von **205**; Reaktionsbedingungen: a) $Pd(OH)_2/C$, MeOH/ CH_2Cl_2 , H_2 , RT, 4 h, Produktgemisch.

Für die Debenzylierung von **203** wurden zuerst unterschiedliche hydrogenolytische Methoden angewendet. So wurden die ersten Untersuchungen mit $Pd(OH)_2$ auf Kohle als Katalysator in Ethanol und THF mit Wasserstoff durchgeführt. Das Gas wurde für zwei Stunden durch die Lösung geleitet. Der Reaktionsverlauf wurde per LC-MS-Analyse verfolgt. Es zeigte sich, dass das Edukt vollständig umgesetzt wurde; allerdings konnte weder Produkt **208** noch eine Zwischenstufe nachgewiesen werden (Tabelle 34, Eintrag 1). Die Hydrogenolyse mittels $Pd(OAc)_2$ und Triethylsilan¹⁹² in Dichlormethan bei 40 °C für zunächst 40 Stunden führte zu keinem Umsatz. Wurden weitere Äquivalente von Triethylsilan zugefügt und für weitere 72 Stunden bei 40 °C gerührt, konnte nur Zersetzung festgestellt werden

¹⁹² R. S. Coleman, J. A. Shah, *Synthesis* **1999**, 1399-1400.

(Einträge 2 und 3). Auch die Transferhydrierung mit Pd(OH)₂ auf Kohle und Triethylsilan bzw. Ammoniumformiat als Wasserstoffdonoren führte entweder zu keiner Reaktion bei Raumtemperatur (Eintrag 5) oder zur Zersetzung bei 60 °C bzw. 70 °C (Einträge 4 und 6). Nachdem unter hydrogenolytische Bedingungen keine Entschützung und Bildung von **208** realisiert werden konnte bzw. in den meisten Fällen entweder Zersetzung oder kein Umsatz beobachtet wurde, wurde die radikalische Entschützung mittels freier Elektronen untersucht.¹⁸⁵ Hierbei wurde zum einen unter BIRCH Bedingungen¹⁹³ mit Calcium als Elektronenquelle gearbeitet und zum anderen wurde das aus Lithium und 4,4-tert-Butylbiphenyl erzeugte Radikalanion¹⁹⁴ eingesetzt (Einträge 7 und 8).

Tabelle 34: Studien zur Entschützung von **203**.



Eintrag	Bedingungen	Resultat ^a
1	Pd(OH) ₂ /C, EtOH/THF, H ₂ , 2 h (blubbern)	keine Isolierung
2	Pd(OAc) ₂ , Et ₃ SiH, Et ₃ N, CH ₂ Cl ₂ , 40 h	keine Reaktion
3	Pd(OAc) ₂ , Et ₃ SiH, Et ₃ N, CH ₂ Cl ₂ , 40 °C, 72 h	Zersetzung
4	Pd(OH) ₂ /C, Et ₃ SiH, MeOH/THF, 60 °C, 12 h	Zersetzung
5	Pd(OH) ₂ /C, MeOH/CHCl ₃ , NH ₄ HCO ₂ , RT, 3 d	keine Reaktion
6	Pd(OH) ₂ /C, MeOH/CHCl ₃ , NH ₄ HCO ₂ , 70 °C, 1 d	Zersetzung
7	NH ₃ , Ca, THF, -78 °C, 2 h	keine Isolierung/Zersetzung
8	Li, 4,4-t-Butylbiphenyl, THF, -78 °C	keine Isolierung/Zersetzung

^a Reaktionskontrolle durch LC-MS-Analyse.

Verglichen mit Lithium und Natrium kann Calcium bei BIRCH Reduktionen aufgrund seines geringeren Oxidationspotentials in flüssigem Ammoniak eingesetzt werden, vor allem

¹⁹³ a) C. B. Wooster, K. L. Godfrey, J. Am. Chem. Soc. **1937**, 59, 596-597; b) A. J. Birch, Q. Rev. Chem. Soc. 1950, 4, 69-93.

¹⁹⁴ P. K. Freeman, L. L. Hutchinson, J. Org. Chem. **1980**, 45, 1924-1930.

wenn andere leicht zu reduzierende Gruppen wie Alkine vorliegen.¹⁹⁵ Ebenso lässt sich das Lithium-4,4-tert-Butylbiphenyl Radikalanion zur Entschützung von Benzyl-Gruppen in Gegenwart von niedrig substituierten Doppelbindungen verwenden.¹⁹⁶ In beiden Fällen gestalteten sich allerdings sowohl die Analytik wie auch die Aufarbeitung als schwierig. Wie aus Vorexperimenten bekannt war, lässt sich die Verbindung mit acht freien Hydroxy-Gruppen nicht aus einer wässrigen Phase extrahieren, sodass in beiden Fällen die großen Mengen der ausgefallenen Salze nicht abgetrennt werden konnten. Es wurde jeweils weder das Edukt reisoliert noch gelang die Isolierung von **208**.

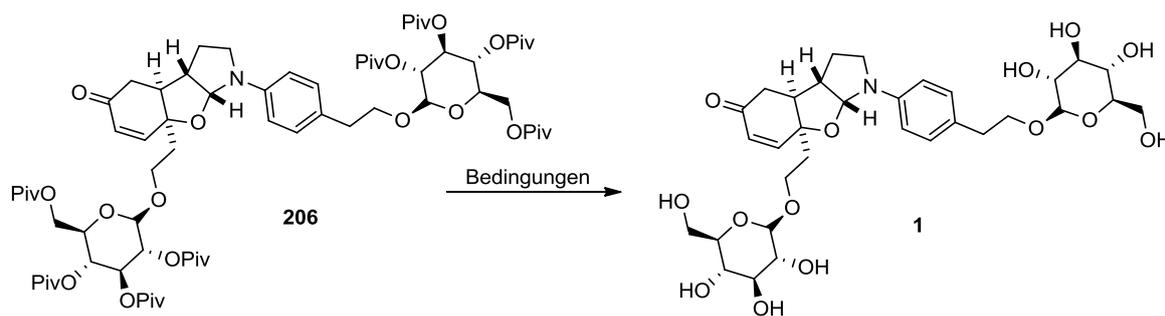
Nachdem alle Versuche zur Darstellung von **208** aus Glycosid **203** nicht erfolgreich waren sowie in den meisten Fällen die Isolierung entweder aufgrund von Zersetzung oder zu hohem Salzgehalt nicht möglich war, wurde dieser Zugang zu Millingtonine A (**1**) nicht weiter verfolgt.

Abschließend wurde die Freisetzung von Millingtonine A (**1**) ausgehend vom Keton **206**, welches Pivaloyl-Ester trägt, untersucht. Zunächst wurde die bereits bei Keton **204** erfolgreich eingesetzte Methode mit einem Gemisch aus Methanol, Tetrahydrofuran, Wasser und Triethylamin bei 55 °C für 48 Stunden erprobt (Tabelle 35, Eintrag 1). Dabei war kein Umsatz zu beobachten, was auf den höheren sterischen Anspruch der Pivaloyl-Ester verglichen mit den Benzoat-Estern zurückzuführen ist. Daher wurde versucht, durch Umesterung bei Raumtemperatur, aber bei einem Druck von 11400 bar, in einem Gemisch aus entweder MeOH und Acetonitril mit Triethylamin oder MeOH und THF mit Triethylamin Millingtonine A (**1**) darzustellen (Einträge 2 und 3).¹⁹⁷ Im ersten Fall konnte nur Zersetzung beobachtet werden, welche entweder durch Säure katalysiert wurde, die durch die Hydrolyse von Acetonitril entstanden ist, oder es wurde durch die Michael-Addition von Methanol an das Zyklohexenon eingeleitet. Im zweiten Fall wurde dagegen mit trockenen Lösungsmitteln gearbeitet; es wurde jedoch kein Produkt gefunden. Im Roh-NMR-Spektrum fehlten die charakteristischen Signale am Zyklohexenon für die olefinischen Protonen. Auch bei Einsatz von Tetrabutylammoniumhydroxid oder Kaliumcarbonat wurde Zersetzung beobachtet (Einträge 4 und 5). In beiden Fällen wurde diese wahrscheinlich durch eine Michael-Addition ausgelöst.

¹⁹⁵ J. R. Hwu, V. Chua, J. E. Schroeder, R. E. Barrans, Jr., K. P. Khoudary, N. Wang, J. M. Wetzel, *J. Org. Chem.* **1986**, 51, 4731-4733.

¹⁹⁶ R. E. Ireland, M. G. Smith, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 854-860.

¹⁹⁷ W. Kroszczyński, E. Olszewska, P. Sądowski, J. Jurczak, *Helvetica Chim. Acta* **2004**, 87, 1488-1492.

Tabelle 35: Studien zur Entschützung von **206** zu Millingtonine A (**1**).


Eintrag	Bedingungen	Resultat ^a
1	MeOH/THF/H ₂ O/Et ₃ N (5:6:1:2), 55 °C, 48 h	keine Reaktion
2 ^{b,c}	MeCN/MeOH/Et ₃ N, RT, 11400 bar, 8 d	Zersetzung
3 ^{b,d}	THF/MeOH/Et ₃ N, RT, 11400 bar, 3 d	Michael-Addition ^e
4	Bu ₄ NOH (40 wt% in H ₂ O), THF, MeOH, RT, 24 h	Zersetzung
5	K ₂ CO ₃ , MeOH/THF (5:1), RT, 24 h	Zersetzung

^a Reaktionskontrolle durch LC-MS-Analyse.

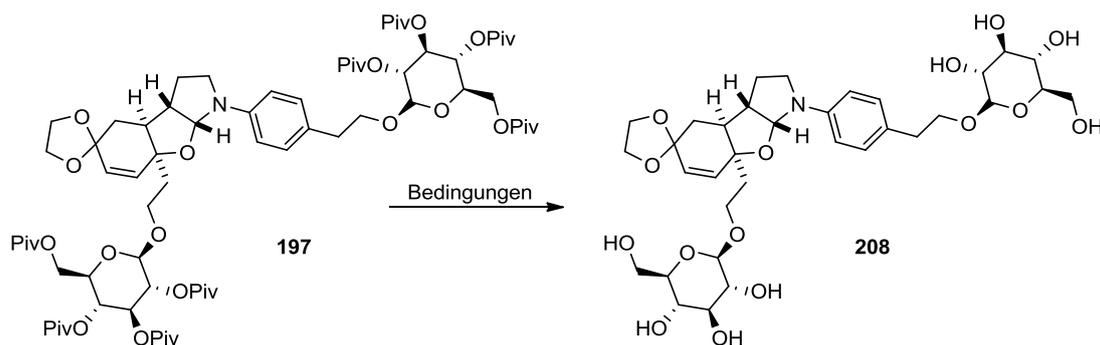
^b Reaktion wurde in einer Hochdruckanlage der Firma Hofer Hochdrucktechnik GmbH, Ruhrorter Straße 45, 45478 Mülheim an der Ruhr durchgeführt; siehe auch www.andreas-hofer.de.

^c Es wurden keine trockenen Lösungsmittel verwendet.

^d Es wurde mit trockenen Lösungsmitteln und unter Argon-Atmosphäre gearbeitet.

^e Doppelbindungssignale fehlen im Roh-NMR-Spektren, kein sauberes Spektrum.

Aufgrund der unter basischen Bedingungen auftretenden Probleme mit dem Zyklohexenon-System wurde im Folgenden mit dem Ketal **197** gearbeitet. Zunächst wurde wiederum ein Gemisch aus Methanol, Tetrahydrofuran, Wasser und Triethylamin bei 100 °C in einem Mikrowellengefäß verwendet; allerdings ohne Erfolg (Tabelle 36, Eintrag 1). Bei der Reduktion des Pivaloyl-Esters mit Diisobutylaluminiumhydrid (Eintrag 2), konnte über HR-Massen Spektrometrie und ¹H-NMR-Spektroskopie nachgewiesen werden, dass neben der Reduktion der Ester auch das Aminoaldehyd reduziert wurde. Die besten Ergebnisse wurden bei der Verseifung mit Lithiumhydroxid in einem Gemisch aus Tetrahydrofuran, Methanol und Wasser bei 60 °C gefunden. Dabei wurde bei einer Reaktionszeit von 16 Stunden **208** nur in 42 % isoliert; allerdings binnen zwei Stunden Reaktionszeit wurde dagegen eine Ausbeute von 75 % erzielt. Das legt den Schluss nahe, dass es unter den gegebenen Reaktionsbedingungen langsam zur Zersetzung kommt.

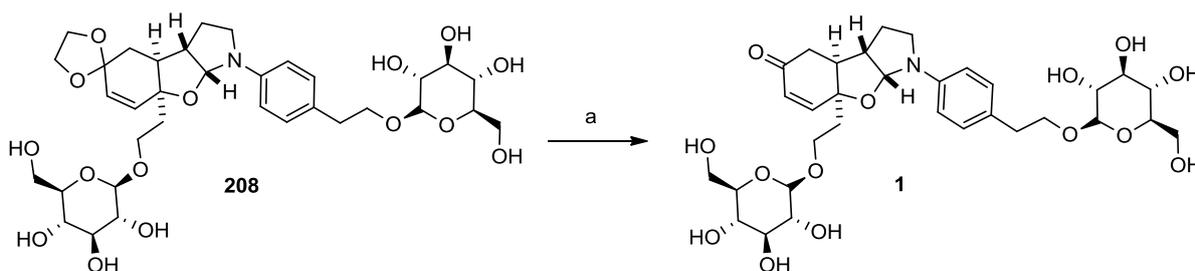
Tabelle 36: Studien zur Entschützung von **197** zu **208**.

Eintrag	Bedingungen	Resultat ^{a,b}
1	MeOH/THF/H ₂ O/Et ₃ N (5:6:1:2), 100 °C, 5 d	keine Reaktion
2	DibAl-H (1M in Hexan), CH ₂ Cl ₂ , -78 °C, 2.5 h	Aminalreduktion
3	LiOH (1M in H ₂ O), MeOH/THF (2:1), 60 °C, 16 h	42 %
4	LiOH (1M in H ₂ O), MeOH/THF (2:1), 60 °C, 2 h	75 %

^a Reaktionskontrolle durch LC-MS-Analyse.

^b isolierte Ausbeute.

Nachdem die Pivaloyl-Ester erfolgreich verseift wurden, musste abschließend noch das 1,3-Dioxolan entfernt werden. Dazu wurde das zuvor optimierte System aus PPTS in Aceton und Wasser bei 55 °C verwendet. Millingtonine A (**1**) wurde auf diesem Weg mit einer Ausbeute von 85 % isoliert.



Schema 46: Finale Ketal-Entschützung zu Millingtonine A (**1**); Reaktionsbedingungen: a) PPTS (kat.), Aceton/H₂O (9:1), 55 °C, 2 h, 85 %.

Millingtonine A (**1**) konnte somit zum ersten Mal synthetisch dargestellt werden. Es wurden zwei mögliche Routen in dieser Arbeit beschrieben; die Route über die Pivaloyl-geschützte D-Glucose erwies sich jedoch der über Benzoyl-geschützte Intermediate als überlegen, da sowohl die erzielten Ausbeuten bei der Pivaloyl-Strategie wie auch die Reinheit der Produkte nach der Glycosylierung höher sind.

Tabelle 37: NMR-Daten des isolierten und des synthetischen Millingtonine A im Vergleich.

#	isoliertes Millingtonine A ^a		synthetisches Millingtonine A ^a	
	$\delta^{13}\text{C}$ [ppm]	$\delta^1\text{H}$ [ppm], m, J [Hz]	$\delta^{13}\text{C}$ [ppm]	$\delta^1\text{H}$ [ppm], m, J [Hz]
1	82.01, 81.97		82.00, 81.98	
2	46.06, 45.93		46.02, 45.88	
3	37.64, 37.58		37.64, 37.58	
4	197.53, 197.47		197.43, 197.45	
5	128.65, 128.53	6.07, 6.06, d, 10.3	128.66, 128.56	6.05, d, 10.3
6	152.44, 152.34	6.78, 6.70, d, 10.3	152.46, 152.35	6.75, d, 10.3
7	37.40, 37.26		37.43, 37.38	
8	65.19, 64.92		65.22, 64.92	
1'	127.74, 127.72		127.72	
2', 6'	129.93	7.16, 7.15, d, 7.9	129.93	7.14, d, 8.5
3', 5'	114.04, 114.01	6.90, 6.89, d, 7.9	114.03, 114.00	6.89, d, 8.5
4'	144.55, 144.33		144.55	
7'	35.88, 35.86		35.90, 35.88	
8'	71.24, 71.22		71.29, 71.26	
1''	92.27, 92.19	5.38, d, 5.5	92.21, 92.14	5.56, d, 5.4
2''	48.97, 48.93		48.95	
3''	28.31, 28.22		28.28, 28.20	
4''	45.61, 45.53		45.48	
1'''	104.66, 104.56, 104.26	4.89, 4.70, d, 7.7	104.78, 104.68, 104.33	4.90, 4.71, d, 7.7
2'''	75.14, 74.99		75.23, 75.07	
3'''	78.58, 78.52		78.68, 78.61	
4'''	71.66, 71.53, 71.49		71.67, 71.52, 71.49	
5'''	78.46, 78.28		78.44	
6'''	62.79, 62.65, 62.61		62.80, 62.64, 62.60	

^a Spektren wurden in Pyridin-d₅ aufgenommen. Die synthetische Probe wurde an einem 500 MHz NMR-Spektrometer gemessen. In der Literatur wurden keine Angaben über das verwendete NMR-Spektrometer gemacht.

Das synthetisch hergestellte Millingtonine A (**1**) wurde NMR-spektroskopisch untersucht, konnte jedoch, da keine Substanzprobe zur Verfügung stand, nicht mit einer natürlichen Probe

verglichen werden. Des Weiteren ist neben dem vollständigen ^{13}C -NMR nur ein Vergleich mit den ^1H -NMR-Daten für Signale mit einer Verschiebung von $\delta > 4.60$ ppm möglich, da in der Literatur⁴³ auf die Angabe weitere Signale verzichtet wurde (Tabelle 37).

5 Zusammenfassung und Ausblick

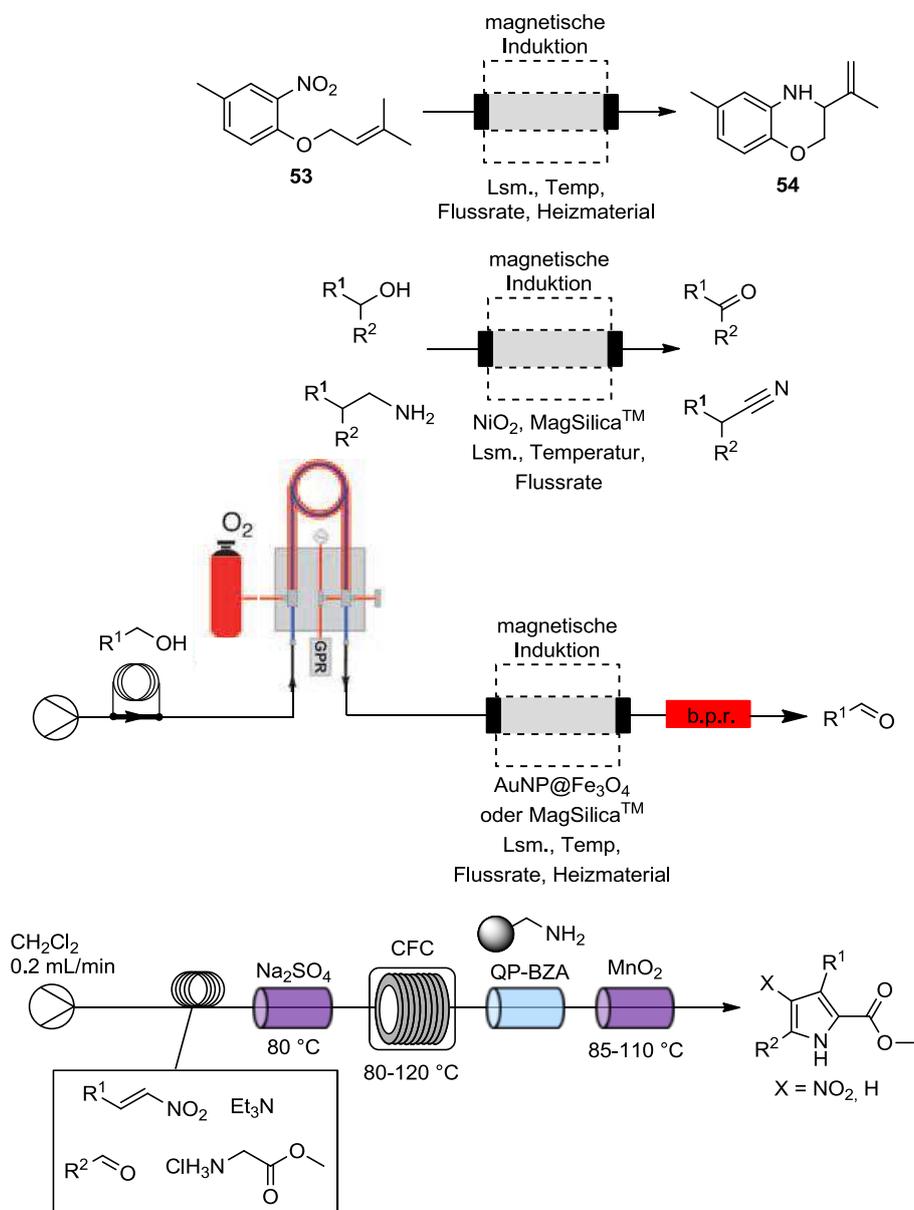
5.1 Zusammenfassung

Im ersten Teil dieser Arbeit konnte das zuvor entwickelte, induktiv heizbare Durchflusssystem punktuell verbessert werden. So konnte ein Sample-loop in das System integriert werden und durch Heizversuche wurde die Heizdifferenz der beiden Induktoren B bestimmt. Außerdem wurde mit den Stahlkugeln ein alternatives Heizmedium für Reaktionen, die für MAGSILICA[®] nicht kompatibel sind, gefunden. Mit diesem System war es möglich, eine Vielzahl wichtiger, organischer Reaktionen (Mehrkomponenten Reaktionen, Pd-katalysierte Heterozyklensynthesen, reduktive Synthesen von Heterozyklen) durchzuführen. Dabei wurde besonderes Augenmerk auf die Heterozyklensynthese gelegt. Die Belastbarkeit der neuen PEEK-Reaktoren bezüglich Temperatur und Druck bei Einsatz verschiedener Lösungsmittel und Reagenzien zeigte sich gerade bei Arbeiten über dem Lösungsmittelsiedepunkt.

Des Weiteren konnten Oxidationen, sowohl mit einem festen Oxidationsmittel (NiO₂) im Festbett gemischt mit MAGSILICA[®] als Heizmaterial, als auch mit auf MAGSILICA[®] bzw. Fe₃O₄ abgelegten Gold-Nanopartikeln und Sauerstoff als Oxidans durchgeführt werden. Im ersten Fall wurden mit Nickelperoxid verschiedene funktionelle Gruppen (Benzylamine, Allylalkohole und schwach aktivierte C-H-Bindungen) oxidiert. Im zweiten Fall wurde dafür das induktive Durchflusssystem um einen tube-in-tube Reaktor erweitert. Dieser bestand aus einem äußeren PTFE-Schlauch und einem inneren semipermeablen gasdurchlässigen Teflon-AF-2400 Schlauch und hatte die Aufgabe, die Lösung mit Sauerstoff zu sättigen. Mit diesem System und den immobilisierten Gold-Nanopartikeln wurden erste Oxidationen verschiedener Benzyl- und Allylalkohole durchgeführt.

In einem weiteren Durchflussprojekt wurde ein mehrstufiges Dreikomponentenprotokoll für die Synthese von tri- und tetra-substituierten Pyrrolen entwickelt. Dieses wurde mit vier in Reihe geschalteten konvektiv beheizten Durchflussreaktoren durchgeführt. Im ersten Reaktor, welcher mit Na₂SO₄ befüllt war, kam es zur Iminbildung zwischen verschiedenen Aldehyden und Glycinmethylester. Das gebildete Imin reagierte dann im zweiten CFC nach Protonen-Umlagerung in einer 1,3-dipolaren Zykladdition mit unterschiedlichen Nitroalkenen zu 3-Nitropyrrolidinen. Im mit QP-BZA befüllten dritten Reaktor wurde nicht umgesetztes Startmaterial aus der Reaktionslösung entfernt. Abschließend wurde im letzten Reaktor, der mit Mangandioxid bestückt war, die Oxidation zu den Pyrrolen abgeschlossen.

Dabei entstanden in den meisten Fällen zwei Produkte, das 3-Nitropyrrol und das des-Nitropyrrol.



Schema 47: Erfolgreich durchgeführte Durchflusssynthesen.

Im zweiten Teil der Arbeit wurde die erste Totalsynthese von Millingtonine A (**1**) umgesetzt. Hierzu wurde eine zuvor von IAN R. BAXENDALE entwickelte, konvergente Retrosynthese genutzt, die punktuell optimiert wurde. Die Synthese der vier Ausgangsbausteine wurde in wenigen Stufen und in den meisten Fällen hohen Ausbeuten verwirklicht (Abbildung 27). Ausgehend von den Bausteinen **158a-c** und **157** wurde der Schlüsselschritt, die zweistufige Darstellung des Trizyklus über eine UENO-STORK Zyklisierung, untersucht. Dabei ergab Baustein **158a** mit der TBDPS-Schutzgruppe die bei

Weitem beste cis/trans-Selektivität. Des Weiteren wurden die Reaktionsbedingungen bis hin zu einer Ausbeute von 85 % für den zweistufigen Prozess optimiert.

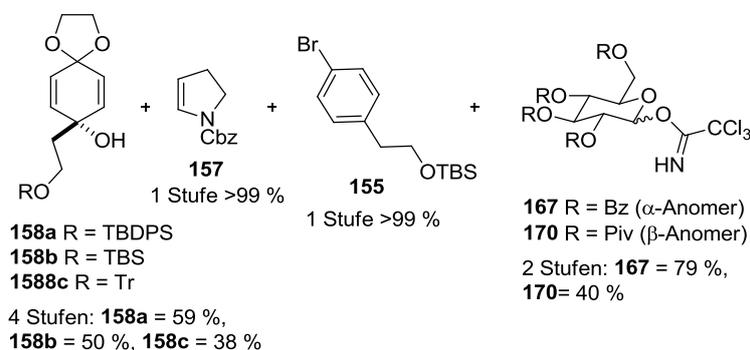
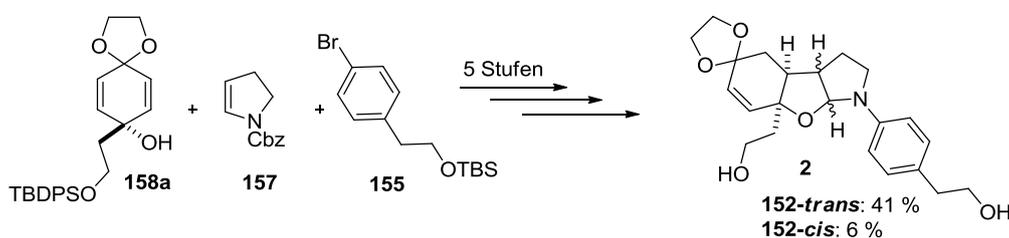


Abbildung 27: Anzahl der Syntheseschritte sowie die Ausbeuten der vier Ausgangsbausteine für die Synthese von Millingtonine A (**1**).

Das Aglykon **152** konnte, ausgehend von den Bausteinen **158a**, **157** und **155**, als trans- bzw. cis-Isomer mit einer Ausbeute von 41 % respektive 6 % über fünf Stufen für die nachfolgende Glycosylierung bereitgestellt werden (Schema 48). Dabei wurde durch den Einsatz der Mikrowellenheiztechnik die Reaktionszeit für die HARTWIG-BUCHWALD Kupplung dramatisch reduziert.



Schema 48: Synthese des Diols **152-trans** und **152-cis** mit den erzielten Ausbeuten.

Das Diol **152-trans** wurde dann in den Glycosylierungsreaktionen eingesetzt. Hierbei musste die umfänglichste Optimierungsarbeit der vorliegenden Arbeit unternommen werden. Es wurden Bedingungen für die erfolgreiche β -selektive Diglycosylierung gefunden, welche sich allerdings als nicht anwendbar auf das Diol **152-cis** erwiesen. Dabei wurden neben den Reaktionsbedingungen vor allem unterschiedliche Glycosyl-Donatoren evaluiert. Das größte Problem dabei war die hohe Reaktivität des Diols **152** gegenüber Lewis-Säuren, die in den meisten Fällen zur Zersetzung des Substrats führte. Schließlich wurden mit den Donatoren **167** bzw. **170** zwei Substrate gefunden, die in der Glycosylierung erfolgreich einsetzbar sind.

Abschließend wurde die Totalsynthese zu Millingtonine A (**1**) durch die Hydrolyse der Ester-Schutzgruppen und die Säure-katalysierte Entschützung des 1,3-Dioxolans

abgeschlossen. Die finalen Synthesewege wurden dabei in unterschiedlicher Reihenfolge durchgeführt. Somit stehen zwei Synthesevarianten für die Totalsynthese von Millingtonine A (**1**) zur Verfügung.

Die erste Route ermöglicht die Synthese von Millingtonine A in insgesamt 16 Stufen (12 linear) mit einer Gesamtausbeute von 1.2 %, was einer durchschnittlichen Ausbeute von 77 % entspricht. Bei der zweiten bevorzugten Sequenz wurde Millingtonine A wiederum nach insgesamt 16 Stufen (12 linear) und einer Gesamtausbeute von 2.5 % dargestellt. Dies entspricht einer durchschnittlichen Ausbeute von 83 %.

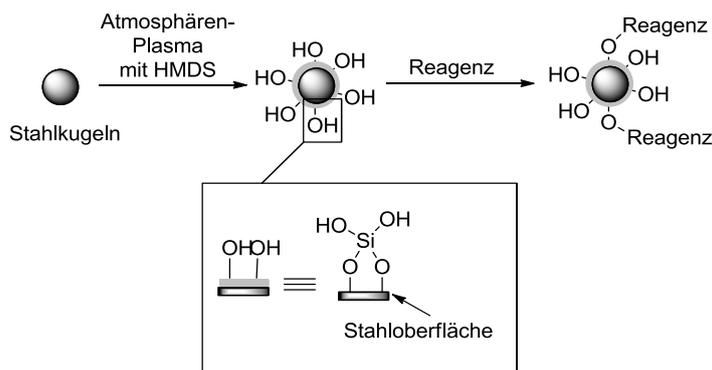
5.2 Ausblick

Das Themengebiet des induktiven Heizens in Durchflussreaktoren wurde mittlerweile intensiv bearbeitet. Dabei konnte eine große Diversität von Reaktionen verwirklicht werden. Nun sollten die Arbeiten stärker auf die Katalyse durch Festphasen-gebundene Reagenzien fokussiert werden. Diese Katalysatoren sollten idealerweise direkt auf dem Heizmaterial immobilisiert werden, wie es schon an den Beispielen von Gold- bzw. Palladium-Nanopartikeln gezeigt wurde. Hierbei sollte sich aber nicht ausschließlich auf die Funktionalisierung der MAGSILICA[®]-Partikel konzentriert werden. Es sollte auch über die Immobilisierung von Katalysatoren auf z.B. Stahlkugeln nachgedacht werden. Diese sind zwar nicht auf direktem Wege funktionalisierbar, allerdings besteht die Möglichkeit die Oberfläche der Stahlkugel zunächst durch atmosphärisches Plasma mit HMDS-Zusatz mit Siliziumhydroxid-Gruppen zu versehen, welche dann für die Anbindung von Katalysatoren genutzt werden könnten.¹⁹⁸ Die Oberflächenfunktionalisierung von Titanplatten sowie Polymethylpenten-Folien wurde von LENA MÖLLER bereits erfolgreich durchgeführt.¹⁹⁹ Durch die Übertragung ihrer Protokolle auf die sphärischen Stahlkugeln wäre eine Funktionalisierung gegebenenfalls möglich.

¹⁹⁸ a) C. Tendero, C. Tixier, P. Tristant, J. Desmaison, P. Leprince, *Spectrochimica Acta Part B* **2006**, 61, 2-30;

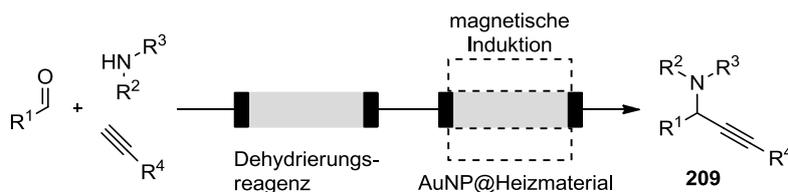
b) F. S. Denes, S. Manolache, *Prog. Polym. Sci.* **2004**, 29, 815-885.

¹⁹⁹ L. Möller, A. Kirschning, unveröffentlichte Ergebnisse.



Schema 49: Mögliche Funktionalisierung durch Plasma-Chemie.

Neben der Suche nach neuen, heterogenisierten Katalysatorsystemen sollten die bereits geleisteten Arbeiten auf dem Feld der durch Gold-Nanopartikel vermittelten Oxidationen ausgeweitet werden. Zunächst sollte das Spektrum an umsetzbaren Substraten vergrößert werden. Außerdem ist eine genaue Analytik der hergestellten Gold-Nanopartikel durch Transmissionen Elektronen Spektroskopie (TEM) notwendig, um die Größe der Nanopartikel zu bestimmen. Außerdem muss die Stabilität der Gold-Nanopartikel untersucht werden und in diesem Zusammenhang der Austrag an Gold aus dem Reaktor; dies kann wie schon bei den Festphasen Oxidationen über ICP-OES Messungen geschehen. Des Weiteren wären weitere Gold-katalysierte Reaktionen denkbar. So können sekundäre Propargylamine **209** durch einen Dreikomponenten-Zweistufen-Prozess hergestellt werden, bei dem die zweite Stufe durch Gold katalysiert wird.²⁰⁰

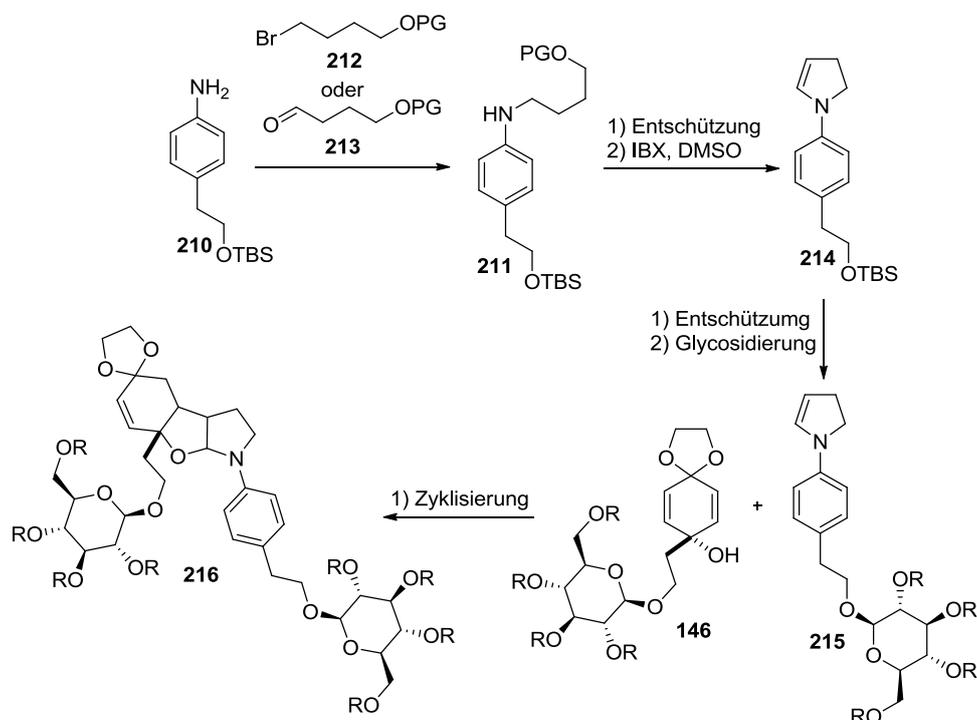


Schema 50: Mögliche Gold-katalysierte Dreikomponenten Reaktion.

Die Synthese von Millingtonine A ist weitestgehend ausgearbeitet. Optimierungsbedarf besteht bei der Synthese des Trizyklus sowie der Glycosylierung. Diese beiden Probleme könnten umgangen werden in dem die Glycosyl-Einheiten, wie schon in den ersten beiden Strategien geplant, früh im Molekül installiert werden. Da aus dem ersten Syntheserversuch bekannt ist, dass es unter den HARTWIG-BUCHWALD Reaktionsbedingungen zur Spaltung der glycosidischen Bindungen kommt, müsste Pyrrolidin zuvor an den Aromaten gekuppelt werden. Dazu könnte Dihydropyrrol **214** aus Anilin **211** über eine IBX-vermittelte oxidative

²⁰⁰ L. Abahmane, J. M. Köhler, G. A. Groß, Chem. Eur. J. **2011**, 17, 3005-3010.

Zyklisierung dargestellt werden.²⁰¹ **211** wiederum könnte aus Anilin **210** und Bromid **212** über eine nucleophile Substitution oder aus **210** und Aldehyd **213** über eine reduktive Aminierung synthetisiert werden. Nach der Glycosylierung von **214** zu **215** könnte dann mit der bereits bekannten Verbindung **146** gekuppelt werden. Die UENO-STORK Zyklisierung sollte aufgrund der großen Glycosyl-Substituenten eine gute trans-Selektivität geben.



Schema 51: Alternative Synthese von Millingtonine A.

Da das biologische Wirkprofil von Millingtonine A (**1**) noch unbekannt ist, sollte die abgeschlossene Totalsynthese, die die Möglichkeit der Synthese von Derivaten bietet, Anlass für detaillierte biologische Untersuchungen sein. Hierbei ist das *cis*-Millingtonine A **13** besonders interessant. Erste Versuche zur Glycosylierung von Diol **152-cis** wurden bereits, allerdings erfolglos durchgeführt (siehe Kapitel 4.2.3.6). Detaillierte Studien zur Glycosylierung von Diol **152-cis** müssten durchgeführt werden, wozu **152-cis** zunächst neu hergestellt werden müsste.

²⁰¹ Ö. D. Ekici, M. G. Götz, K. E. James, Z. Z. Li, B. J. Rukamp, J. L. Asgian, C. R. Caffrey, E. Hansell, J. Dvorák, J. H. McKerrow, J. Potempa, J. Travis, J. Mikolajczyk, G. S. Salvesen, J. C. Powers, *J. Med. Chem.* **2004**, 47, 1889-1892.

6 Experimenteller Teil

6.1 Generelle Aspekte

6.1.1 Allgemeine Hinweise

Die in den Reaktionen verwendeten Reagenzien und Lösungsmittel wurden wie gekauft verwendet und nicht weiter gereinigt. Wenn anders verfahren wurde, ist dies angegeben. Die Lösungsmittel Petrolether, Methanol und Essigsäureethylester wurden generell vor Benutzung destilliert. Zyklohexen, THF und Diethylether wurden über Natriumdraht getrocknet (mit Benzophenon als Indikator) und jeweils frisch destilliert. Dichlormethan, Toluol und Dimethylformamid wurden aus einer mit einer Trocknungskartusche versehenen MB SPS-Apparatur der Firma M. BRAUN (Garching) entnommen. Alle Reaktionen mit luft- oder feuchtigkeitsempfindlichen Substanzen wurden unter Luftausschluss mit im Vakuum ausgeheizten Glasgeräten unter einer Inertgasatmosphäre durchgeführt.

Kernresonanzspektroskopie: ^1H -NMR- und ^{13}C -NMR-Spektren wurden mit den Geräten WP-200 SY (200 MHz) sowie AM-400 (400 MHz) der Firma BRUKER DALTONIK GMBH (Bremen) aufgenommen. Die chemischen Verschiebungen (δ) sind in parts per million (ppm) im Vergleich zum Lösungsmittelsignal angegeben. Die jeweiligen Lösungsmittel sind bei den analytischen Daten angegeben. Die Kopplungen (J) sind in Hertz (Hz) angegeben. In den ^1H -NMR-Spektren ist die Multiplizität der Signale in Klammern mitangegeben und ist wie folgt abgekürzt: s = Singulett, d = Dublett, t = Triplett, q = Quartett, m = Multiplett. In den ^{13}C -NMR-Spektren ist der Bindungsgrad der Kohlenstoffkerne ebenfalls in Klammern angegeben und wie folgt abgekürzt: p = primär, s = sekundär, t = tertiär, q = quartär. Die Anzahl der an den jeweiligen Kernen α -ständigen Wasserstoffatome wurde nach der DEPT 135 Methode bestimmt. Sofern nötig wurden zusätzliche NMR Experimente wie ^1H - ^1H -Korrelationsspektren (COSY) oder ^1H - ^{13}C -Experimente (HMOC, HMBC, HSQC) durchgeführt.

Gaschromatographie (GC): Gaschromatographische Analysen wurden mit dem Gerät HP 6890-II der Firma HEWLETT PACKARD GMBH (Böblingen) mit einer SE-54-Kapillarsäule (25 m, Firma MACHEREY-NAGEL, Düren) durchgeführt. Als Trägergas wurde Stickstoff verwendet und zur Detektion ein Flammenionisationsdetektor. Als Temperaturprogramm wurden folgende Einstellungen verwendet: Das Heizprogramm wurde bei 50 °C begonnen und diese Temperatur wurde 1 min fixiert. Anschließend wurde mit einer Heizrate von 20 °C

pro Minute bis auf 300 °C erhitzt. Diese Temperatur wurde 6.5 min gehalten. Die quantitative Auswertung der erhaltenen Spektren wurde ohne internen Standard als relativer Vergleich von Edukt- zu Produkt-Signal durchgeführt.

Gaschromatographische Massenanalyse (GC-MS): GC-MS-Spektren wurden auf den Geräten GC-17 und QP-500 mit einer Optima-5-MS-Kapillarsäule (0.25 mm, 30 m 0.32 mm, Firma MACHEREY-NAGEL, Düren) der Firma SHIMADZU EUROPA GMBH (Duisburg) gemessen.

Chirale gaschromatographische Analyse: Gaschromatographische Analysen wurden mit dem Gerät HP 5890-II der Firma HEWLETT PACKARD GMBH (Böblingen) mit einer Hydrodex-b PM-Kapillarsäule (50 m, 0.25 mm, 723370, Firma MACHEREY-NAGEL, Düren) durchgeführt. Als Trägergas wurde Wasserstoff verwendet sowie zur Detektion ein Flammenionisationsdetektor. Als Temperaturprogramm wurden folgende Einstellungen verwendet: Das Programm beginnt bei 70 °C und hält diese Temperatur für 1 min. Anschließend wird mit einer Heizrate von 0.5 °C pro Minute bis auf 180 °C erhitzt. Diese Temperatur wird für 6.5 min gehalten. Die quantitative Auswertung der erhaltenen Spektren wurde ohne internen Standard als relativer Vergleich der Stereoisomere durchgeführt.

Schmelzpunkte: Die gemessenen Schmelzpunkte sind unkorrigiert. Die Messung erfolgte mit einem IA 9200 Heiztischmikroskop der Firma ELECTROTHERMAL bzw. vom Typ Optimelt der Firma SRS (STANFORD RESEARCH SYSTEMS, Sunnyvale, USA).

Säulenchromatographie: Säulenchromatographie wurde mit Kieselgel der Firmen FLUKA (Korngröße 40-63 µm) und MACHEREY-NAGEL (Korngröße 40-63 µm, Düren) bei leichtem Überdruck durchgeführt. Die verwendeten Lösungsmittel wurden einfach destilliert; das Eluentenverhältnis ist in den entsprechenden Versuchsvorschriften angegeben.

In den Fällen bei dem die Flash-Chromatographie-Anlage Biotage SP1 (Firma Biotage AB, Box 8, SE-751 03 Uppsala, Sweden) eingesetzt wurde, wurden vorgepackte Säulen und Vorsäulen verwendet, die bei der Firma Biotage erhältlich sind. Die verwendeten Lösungsmittel wurden einfach destilliert; das Eluentenverhältnis ist in den entsprechenden Versuchsvorschriften angegeben.

HPLC: Für reversed phase-HPLC Anwendungen wurde membran-filtriertes und danach bidestilliertes Wasser verwendet, sowie kommerziell erhältliche HPLC-Qualitäts-Lösungsmittel der Firma ACROS. Diese wurden vor der Anwendung im Ultraschallbad für 15-30 min entgast.

Analytische LC-MS wurde an einer HEWLETT PACKARD Series 1050 HPLC-Anlage mit UV-Detektion ($\lambda = 305$ nm) durchgeführt. Als stationäre Phase wurde eine LiChrospher™

100 RP-18 (5 μ , 125 mm, \varnothing 4 mm, mit Vorfilter) Säule der Firma MERCK benutzt. Zur Massendetektion wurde ein LCT Massenspektrometer der Firma MICROMASS eingesetzt.

Semi-präparative HPLC wurde an einer MERCK HITACHI LaChrome HPLC-Anlage (Pumpe L-7100, Interface L-7000, Diode Array Detector L-7455 [λ = 220-400 nm]) durchgeführt. Hierfür kamen folgende stationäre Phasen zum Einsatz: C-18 (TRENTEC Reprisil-Pur 120 C18 AQ 5 μ m, 250 mm, \varnothing 8 mm, mit entsprechender Vorsäulenkartusche, 40 mm, \varnothing 8 mm); CN (MACHEREY-NAGEL Nucleodur CN-RP 5 μ m, 250mm, \varnothing 8 mm, mit entsprechender Vorsäulenkartusche, 40 mm, \varnothing 8 mm).

Präparative HPLC wurde an einer VARIAN HPLC-Anlage (Pumpen Prepstar Model 218, Variabler Wellenlängendetektor Prostar [λ = 248 nm]) mit paralleler Massendetektion (Micromass Typ ZMP ESI-Quad-Spektrometer) unter Verwendung der stationären Phase C-18-Isis (MACHEREY-NAGEL Nucleodur 5 μ m, 250 mm, \varnothing 25 mm, mit entsprechender Vorsäulenkartusche, 30 mm, \varnothing 20 mm) durchgeführt.

Dünnschichtchromatographie (DC): Analytische Chromatographie wurde auf mit Kieselgel beschichteten Aluminium-Folien 60F254 (Schichtdicke 0.2 mm) der Firma MERCK KGAA (Darmstadt) durchgeführt. Die Analyse erfolgte mit UV-Licht (254 nm) sowie mit unterschiedlichen Färbereagenzien (Anisaldehyd-, Kaliumpermanganat- oder Ninhydrinreagenz) und anschließender Wärmebehandlung.

Drehwerte: Spezifische optische Rotationen [α] wurden bei 20 °C mit einem Polarimeter Typ 341 der Firma PERKIN-ELMER (Waltham, USA) in einer 10 cm Quarzglaszelle bei λ = 589.3 nm (Natrium-D-Linie) gemessen. Die Angabe der Drehwerte erfolgt in $10^{-1} \cdot \text{cm}^2 \cdot \text{g}^{-1}$, wobei die Konzentration c definitionsgemäß in 10 mg mL^{-1} angegeben ist.

Massenspektrometrie: Hocho aufgelöste Massenspektren (HRMS) wurden mit einem MICROMASS LCT mit Lock-Spray-Einheit gemessen. Die Injektion erfolgte im Loop-Modus in einer HPLC-Anlage der Firma WATERS (Alliance 2695, Milford, USA). Alternativ wurden die Messungen an einer Acquity-UPLC Anlage (WATERS) gekoppelt mit einem Q-ToF Premier Massenspektrometer (WATERS) im Lock-Spray-Modus gemessen. Die Ionisierung erfolgte durch Elektrospray-Ionisation (ESI) oder durch chemische Ionisation bei Atmosphärendruck (APCI). Angegeben sind die berechnete und die gefundene Masse. Des Weiteren wurden Massenspektren von solchen Verbindungen die nicht über eine ESI-Analytik vermessen werden konnte mit einem Gerät des Typs FINNIGAN MAT 312 (EI) bei einem Ionisierungspotential von 70 eV aufgenommen.

Mikrowellengerät: Mikrowellenreaktionen wurden mit einer Discover S-Class Mikrowelle der Firma CEM GMBH (Kamp-Lintfort) mit einer maximalen Leistung von 300 Watt durchgeführt.

ICP-OES Spurenanalyse: Metallionen wurden mittels ICP-OES-Analyse mit dem Gerät ICPOES Thermo X7 ICP-MS Spektrometer der Firma THERMO ELECTRON GMBH (THERMOFISHER SCIENTIFIC, Waltham, USA) nachgewiesen. Die Analysen wurden am Institut für Analytische Chemie der LU Hannover durchgeführt. Die Probenvorbereitung erfolgte mittels Königswasseraufschluss.

Durchflusssystemkomponenten:

Spritzenpumpen/HPLC-Pumpen: Als HPLC-Pumpen wurden die Geräte HPLC PUMP K-1001 und Smartline Pump 100 der Firma KNAUER (Berlin) verwendet. Als Spritzenpumpen wurden die Geräte des Typs Model 540060 der Firma TSE SYSTEMS, INC. (Chesterfield, USA) verwendet.

Temperaturmessung: Die Temperaturmessung bei Durchflussexperimenten im induktiven Magnetfeld erfolgte mit einem Infrarot-Digitalthermometer des Typs GIM 3590 optris LaserSight der Firma GREISINGER ELECTRONIC GMBH (Regenstauf). Dabei wurden drei Messpunkte jeweils am Reaktor markiert und gemessen (unten, mitte, oben). Die Markierung erfolgte mit einem schwarzen Lack, um eine möglichst große Genauigkeit zu gewährleisten. Der Emissionsfaktor wurde entsprechend auf 1.0 eingestellt.

Induktoren/Generatoren: Als Generatoren wurden die Geräte EW5 mit einer Maximalleistung von 7.0 kW und EW5W mit einer Maximalleistung von 10.0 kW verwendet (IFF GMBH, Ismaning). Beide Geräte wurden wassergekühlt und sind bei der verwendeten Frequenz stufenlos von 8 bis 25 kHz einstellbar. Die verwendete Pulsweitenmodulation ist stufenlos von 100 bis 1000 Promille einstellbar, wobei Werte von 750 Promille nicht überschritten werden sollten. Als Induktoren wurde ein Induktor mit den Leistungsmerkmalen 368 mH, $N = 20$ w, $\text{Pack} = 2.9 \text{ mm}^2$ bzw. 134 mH, $N = 2 \cdot 16$ w, $\text{Pack} = 2.8 \text{ mm}^2$ mit Luftkühlung, sowie ein Induktor des Typs TUH IV ebenfalls mit Luftkühlung verwendet (Seriennummer IS-0214). Des Weiteren wurde ein wassergekühlter Induktor mit der Seriennummer IS-0166 eingesetzt. Bei allen drei Induktoren handelt es sich um Prototypen, so dass keine einheitlichen Typen- oder Seriennummern vorliegen.

Heizmaterialien: Verschiedene MAGSILICA[®]-Chargen (hydrophil: MAGSILICA[®] 50/85TM: FO018-10, FO042-07/11, FO049-90) wurden von der Firma EVONIK INDUSTRIES AG (Essen) erhalten. Alle MAGSILICA[®]-Chargen wurden vor der Verwendung für Durchflussreaktionen in dest. Wasser aufgeschlämmt und 2 h unter

Rückfluss erhitzt. Anschließend wurde das Wasser im Vakuum entfernt und die entsprechenden Pulver über Nacht im Hochvakuum getrocknet. Die anderen Heizmaterialien ohne eine Silicahülle (Fe_3O_4 , 30-200 nm, Firma DKSH) wurden ohne weitere Behandlung verwendet. Verschiedene Stahlkugeln (2.8, 0.8, 0.4 mm Durchmesser, Material: 1.3541/1.4034) wurden von den Firmen REDHILL (Prag, Tschechien) und SUSTECH (Darmstadt) erhalten.

Rückdruckventile: Um einen definierten Überdruck auf das System geben zu können wurden in-line Kartuschenventile des Typs BPR Assembly der Firma UPCHURCH SCIENTIFIC (Oak Harbor, USA) verwendet. Dabei kamen Ventile mit definierten Drücken von 75 (5.17 bar), 100 (6.89 bar) und 250 (17.24 bar) psi zum Einsatz.

Reaktoren: Für die verwendeten Glasreaktoren wurden Glasrohre mit den entsprechenden inneren und äußeren Durchmessern bestellt und bei einem Glasbläser (PFEUFFER, Hannover) mit Glasverschraubungen an beiden Enden versehen. Entsprechende Verschraubungskappen mit Reduziereinheiten (Bezeichnung: GL 14, \varnothing 1.6 mm) für HPLC-Schläuche wurden von der Firma BOHLENDER GMBH (Grünsfeld) verwendet. Dabei wurden die enthaltenen Dichtringe auf Grund von Inkompatibilitäten mit aggressiven Chemikalien durch O-Ringe aus Kalrez® (ERIKS NORDOST GMBH, Hannover, Compound 6375, 2.57 x 1.78 mm) ersetzt. Für die verwendeten PEEK-Reaktoren wurden PEEK Stangen bestellt (ARTHUR KRÜGER KG, Barsbüttel, Stab Ketron PEEK 1000 Natur 1m, \varnothing 30 mm) und in der Werkstatt des Instituts für Technische Chemie der LU Hannover zu den entsprechenden Reaktoren und Verschraubungen verarbeitet. Die Verschraubungen wurden dabei so konzipiert, dass sie mit herkömmlichen HPLC-Fittings verbunden werden können. Als Dichtungen wurde O-Ringe aus Kalrez® (ERIKS NORDOST GMBH, Hannover, Compound 6375, 8.10 x 1.60 mm) in die Schraubkappen eingesetzt.

Schlauchmaterial: Als Schlauchmaterial wurden standardmäßig PTFE-Schläuche der Firma BOHLENDER GMBH (Grünsfeld) mit den Maßen 1 x 2 x 0.5 mm und 1.6 x 1 x 0.3 mm verwendet.

tube-in-tube Reaktor: Der tube-in-tube Reaktor besteht aus zwei Schläuchen. Der innere ist ein Teflon AF-2400-Schlauch (0.8 mm AD, 0.6 mm ID, Länge 80 cm) der Firma BIOGENERAL INC. (San Diego), der äußere ein PTFE-Schlauch (3.2 mm AD, 1.6 mm ID) der Firma BOHLENDER GMBH (Grünsfeld). Beide Enden des inneren, semipermeablen Teflon AF-2400-Schlauchs werden jeweils mit einer Metallkapillare (Länge 2 cm), die im inneren des Schlauchs sitzt, verstärkt. Die Enden des äußeren PTFE-Schlauchs werden mit einem 1/8“ Rohrfitting aus rostfreiem Stahl (SWAGELOK) verbunden. Beide Enden des Teflon AF-2400-

Schlauchs mit den Metallkapillaren werden jeweils durch ein T-Stück geführt (SWAGELOK 2 x 1/8“, 1 x 1/16“ Fitting) und mit zwei PTFE-Schläuchen (1/16“ AD) über Verbindungsstücke verknüpft. Dies bildet die Einströmungsöffnung und die Ausströmungsöffnung für die flüssige Phase. Der PTFE-Schlauch (3.2 mm AD, 1.6 mm ID), versehen mit den Rohrfittings, wird jeweils auf das eine Ende des T-Stücks (1/8“) geschraubt. Auf der Seite der Einströmungsöffnung für die flüssige Phase wird das T-Stück über den verbliebenen 1/8“-Anschluss mit der Gasflasche verbunden, sodass ein Gasdruck im äußeren Schlauch anliegt und auf den inneren Schlauch drückt. Das andere T-Stück, an der Ausströmungsöffnung für die flüssige Phase, wurde über den verbliebenen 1/8“-Anschluss mit einem Manometer verbunden.

6.2 Durchflusssynthese induktives Heizen

Allgemeine Hinweise

Die im induktiv beheizten Durchflusssystem durchgeführten Reaktionen wurden zunächst im Glaskolben mit Ölbadheizung durchgeführt. Daher sind für die meisten Reaktionen in diesem Kapitel zwei Darstellungsmethoden angegeben.

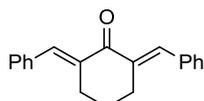
Für die im Durchfluss durchgeführten Reaktionen wurden entweder Glass- oder PEEK-Reaktoren verwendet. Diese wurden mit dem verwendeten Heizmaterial gefüllt sowie evtl. mit einem weiteren Festphasenreagenz. An beide Enden des gefüllten Reaktors wurde Watte eingebracht und der Reaktor wurde dann mit Schraubkappen und Dichtungen versehen. Darauf folgend wurde der Reaktor in den Induktor eingespannt und mit der HPLC-Pumpe oder mit einem dazwischen geschalteten Substrat-Loop und auf der anderen Seite bei Bedarf mit einem Rückdruckventil und/oder mit einem weiteren Reaktor, der entweder mit einem scavenger-Polymer oder anderer Füllung bestückt ist, verbunden. Zunächst wurde das System mit dem entsprechenden Lösungsmittel gespült bis sich ein konstanter Fluss eingestellt hatte. Danach wurde die benötigte Temperatur über die PWM am Generator eingestellt und erneut auf Konstanz gewartet. Nun wurde die Reaktionslösung entweder direkt über die HPLC-Pumpe durch das System gepumpt oder es wurde der Substrat-Loop mit der Reaktionslösung bestückt und anschließend durch das System befördert. Es wurde dann so lange Lösungsmittel gepumpt bis das gesamte Reaktionsvolumen den Reaktor wieder verlassen hatte. Abschließend wurden die in den Reaktionsdurchführungen angegebenen Aufarbeitungsschritte oder die entsprechende Analytik absolviert.

Die in diesem Abschnitt vorgenommenen Synthesen führen in den meisten Fällen zu literaturbekannten bzw. käuflich erhältlichen Produkten, daher sind bei diesen Verbindungen standardmäßig nur $^1\text{H-NMR}$ -Daten und niedrigaufgelöste Massen angegeben.

6.2.1 Heterozyklen

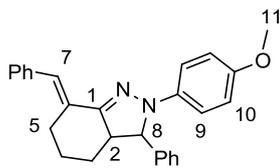
6.2.1.1 Nicht übertragbare Synthesen

(2E,6E)-2,6-Dibenzylidenzyklohexanon (**26**)



(2E,6E)-2,6-Dibenzylidenzyklohexanon (**26**) wurde nach einer Vorschrift von DIMMOCK et al. aus Zyklohexanon und Benzaldehyd dargestellt.²⁰²

(E)-7-Benzyliden-2-(4-methoxyphenyl)-3-phenyl-3,3,4,5,6,7-hexahydro-2H-indazol (**43**)

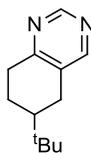


Zyklohexanon **26** (10 mg, 0.036 mmol, 1 Äq.) wurde in Ethanol (1 mL) gelöst und mit p-Methoxyphenylhydrazin Hydrochlorid (47.2 mg, 0.27 mmol, 7.5 Äq.) und Triethylamin (37 μL , 0.27 mmol, 7.5 Äq.) versetzt. Die Reaktionslösung wurde 16 Stunden bei 70 °C gerührt und dann mit NH_4Cl (aq.) hydrolysiert. Die wässrige Phase wurde mit CH_2Cl_2 extrahiert und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch (PE / EE 10 : 1) über Kieselgel gereinigt. Die Titelverbindung **43** wurde als neongelber Feststoff (11 mg, 0.028 mmol, 77 %) isoliert.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , $\text{CHCl}_3 = 7.26$ ppm): $\delta = 7.46\text{-}7.25$ (11H, m, Ar-H und 7-H), 7.01 (2H, d, $J = 8.9$ Hz, 10-H), 6.74 (2H, d, $J = 8.9$ Hz, 9-H), 4.50 (1H, d, $J = 12.6$ Hz, 8-H), 3.72 (3H, s, 11-H), 3.09-2.91 (2H, m, 5-H), 2.52-2.36 (1H, m, 2-H), 2.22-2.13 (1H, m, 3-H), 1.98-1.89 (1H, m, 3-H), 1.66 (1H, m, 4-H), 1.44 (1H, m, 4-H) ppm. **HRMS** (ESI): m/z : berechnet für $\text{C}_{27}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}$: 395.2123 $[\text{M}+\text{H}]^+$, gefunden: 395.2107 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

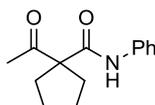
²⁰² H. N. Pati, U. Das, J. W. Quail, M. Kawase, H. Sakagami, J. R. Dimmock, Eur. J. Med. Chem. **2008**, 43, 1-7.

6-(t-Butyl)-5,6,7,8-tetrahydroquinazoline (33)



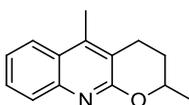
6-(t-Butyl)-5,6,7,8-tetrahydroquinazoline (**33**) wurde nach einer Vorschrift von BARAN et al. aus 4-(t-Butyl)-Zyklohexanon und Formamidinacetat dargestellt.⁶⁹

1-Acetyl-N-phenylZyklopentancarboxamid (34)



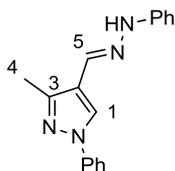
1-Acetyl-N-phenylcyclopentanecarboxamid (**34**) wurde nach einer Vorschrift von ZHANG et al. aus 3-Oxo-N-phenylbutanamid und 1,4-Dibrombutan dargestellt.⁷¹³

2,5-Dimethyl-3,4-dihydro-2H-pyrano[2,3-b]quinolon (35)



2,5-Dimethyl-3,4-dihydro-2H-pyrano[2,3-b]quinolon (**35**) wurde nach einer Vorschrift von ZHANG et al. aus 1-Acetyl-N-phenylcyclopentanecarboxamid (**34**) dargestellt.⁷¹³

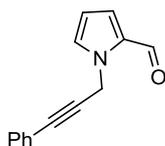
(E)-3-Methyl-1-phenyl-4-[(2-phenylhydrazon)methyl]-1H-pyrazol (36)



3-Methyl-1-phenyl-1H-pyrazol-4-carbaldehyd (1.86 g, 10 mmol, 1 Äq.) wurde in Diethylether (50 mL) gelöst und bei 0 °C mit Phenylhydrazin (2 mL, 20 mmol, 2 Äq.) und Molekularsieb 5 Å (2.5 g) versetzt. Die Reaktionslösung wurde nach zwei Stunden mit PE versetzt und filtriert. Der Rückstand wurde unter vermindertem Druck getrocknet und die Titelverbindung **36** wurde als farbloser Feststoff (2.13 g, 7.8 mmol, 78 %) erhalten.

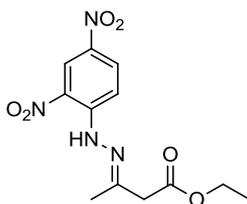
Smp.: 150-153 °C; **¹H-NMR** (200 MHz, CDCl₃, CHCl₃ = 7.26): δ = 8.05 (1H, s, 5-H), 7.73-7.66 (3H, m, 1-H, Ar-H), 7.48-7.41 (2H, m, Ar-H), 7.36-7.24 (4H, m, Ar-H), 7.09-7.05 (2H, m, N-H, Ar-H), 6.90-6.83 (1H, m, Ar-H), 2.57 (3H, s, 4-H) ppm; **HRMS** (ESI): m/z: berechnet für C₁₇H₁₇Na₄: 277.1453 [M+H]⁺, gefunden: 277.1453 [M+H]⁺.

1-(3-Phenylprop-2-yn-1-yl)-1H-pyrrol-2-carbaldehyd (38)



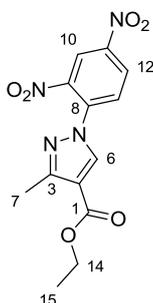
1-(3-Phenylprop-2-yn-1-yl)-1H-pyrrol-2-carbaldehyd (**38**) wurde nach einer Vorschrift von VANDERWERJ et al. aus Pyrrol-2-carbaldehyd und 3-Phenylpropargylbromid dargestellt.²⁰³

(E)-Ethyl 3-[2-(2,4-dinitrophenyl)hydrazon]butanoat (40)



(E)-Ethyl 3-[2-(2,4-dinitrophenyl)hydrazon]butanoat (**40**) wurde nach einer Vorschrift von PERUMAL et al. aus Ethyl-3-oxobutanoat und (2,4-Dinitrophenyl)hydrazin dargestellt.⁷⁸

Ethyl-1-(2,4-dinitrophenyl)-3-methyl-1H-pyrazol-4-carboxylat (41)



Ethyl-1-(2,4-dinitrophenyl)-3-methyl-1H-pyrazol-4-carboxylat (**41**) wurde nach einer Vorschrift von PERUMAL et al. aus (E)-Ethyl 3-[2-(2,4-dinitrophenyl)hydrazon]butanoat (**40**) und VILSMEIER Reagenz dargestellt.⁷⁸

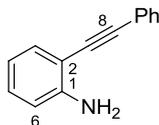
¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃, CHCl₃ = 7.26): δ = 8.72 (1H, d, J = 2.4 Hz, 10-H), 8.53 (1H, dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 12-H), 8.22 (1H, s, 6-H), 7.83 (1H, d, J = 8.8 Hz, 13-H), 4.33 (2H, q, J = 7.1 Hz, 14-H), 2.51 (3H, s, 7-H), 1.37 (3H, t, J = 7.1 Hz, 15-H) ppm.

Die analytischen Daten stimmen mit den in der Literatur angegebenen überein.

²⁰³ C. F. Hoobs, C. K. McMikkin, E. P. Papadopoulos, C. A. Vanderwerj, J. Am. Chem. Soc. **1962**, 84, 43-55.

6.2.1.2 Homogene Palladiumkatalyse

2-(Phenylethynyl)anilin (**59**)

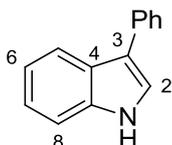


o-Iodanilin (**64**) (1.096 g, 5 mmol, 1 Äq.) und Phenylacetylen (0.82 mL, 7.5 mmol, 1.5 Äq.) wurden in DMF (0.7 mL) und Diethylamin (3.6 mL) gelöst. Pd(PPh₃)₄ (29 mg, 0.025 mmol, 2.5 mol%) und CuI (9.6 mg, 0.05 mmol, 5 mol%) wurden zugegeben und die Reaktionslösung wurde für zwei Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von 1N HCl und Diethylether beendet und die organische Phase wurde mit gesättigter NaCl (aq.) gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch (Petrolether : Essigester 20: 1) über Kieselgel gereinigt. Anilin **59** wurde als blass gelblicher Feststoff (945 mg, 4.89 mmol, 98 %) isoliert.

Smp.: 87-88 °C; **¹H-NMR** (200 MHz, CDCl₃, CHCl₃ = 7.26): δ = 7.56-7.50 (2H, m, A-H), 7.41-7.31 (4H, m, Ar-H), 7.15 (1H, ddd, J = 7.7, 7.7, 1.5 Hz, 5-H), 6.76-6.68 (2H, m, 4-H, 6-H), 4.28 (2H, br. s, N-H) ppm.

Die analytischen Daten stimmen mit den in der Literatur angegebenen überein.²⁰⁴

2-Phenylindol (**60**)



Kolbenreaktion: 2-(Phenylethynyl)anilin (**59**) (20 mg, 0.104 mmol, 1.0 eq.), Pd(MeCN)₄(BF₄)₂ (2.3 mg, 5.2 μmol, 5 mol%) und FeCl₃·6H₂O (2.8 mg, 0.01 mmol, 10 mol %) wurden in (ClCH₂)₂/DMF 5:1 (1.5 mL) und im Ölbad auf 80 °C erwärmt. Nach einer Stunde wurde die Reaktion durch Zugabe von gesättigter NH₄Cl (aq.) hydrolysiert und die wässrige Phase mit Essigester (3x) extrahiert. Die vereinigten, organischen Phasen wurden mit wenig gesättigter NaCl (aq.) gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Das erhaltene Rohprodukt wurde säulenchromatographisch (Petrolether : Essigester 10:1) über Kieselgel gereinigt. Indol **60** wurde als farbloser Feststoff (10 mg, 0.05 mmol, 50 %) erhalten.

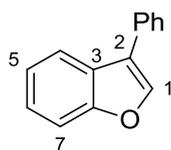
²⁰⁴ Z. Shen, X. Lu, Adv. Syn. Catal. **2009**, 351, 3107 – 3112.

Durchflussreaktion: Die Reaktion wurde mit dem Glasreaktor **I** gefüllt mit MAGSILICA[®] (~4.5 g) als Heizmedium durchgeführt. Die Reaktion wurde mit 2-(Phenylethynyl)anilin (**59**) (50 mg, 0.26 mmol, 1.0 eq.), Pd(MeCN)₄(BF₄)₂ (5.7 mg, 0.013 mmol, 5 mol%) und FeCl₃·6H₂O (7.1 mg, 0.026 mmol, 10 mol %) in (ClCH₂)₂/DMF 5:1 [2.5 mL ≡ 0.11 M bezogen auf 2-(Phenylethynyl)anilin (**59**)] durchgeführt. Als Flussrate wurde 0.1 mL/min und als Temperatur 80 °C (25 kHz) eingestellt. Die den Reaktor verlassene Lösung wurde mit gesättigter NH₄Cl (aq.) hydrolysiert und die wässrige Phase mit Essigester (3x) extrahiert. Die vereinigten, organischen Phasen wurden mit wenig gesättigter NaCl (aq.) gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Das erhaltene Rohprodukt wurde säulenchromatographisch (Petrolether : Essigester 10:1) über Kieselgel gereinigt. Indol **60** wurde als farbloser Feststoff (35 mg, 0.181 mmol, 70 %) erhalten.

Smp.: 188-193 °C (Lit.: 189-190 °C); **¹H-NMR** (200 MHz, CDCl₃, CHCl₃ = 7.26 ppm): δ = 8.43 (1H, br. s, N-H), 7.70-7.61 (3H, m, Ar-H), 7.49-7.28 (4H, m, Ar-H), 7.20 (1H, ddd, J = 7.5, 7.2, 1.4 Hz, 6/7-H), 7.1 (1H, ddd, J = 7.2, 7.2, 1.3 Hz, 6/7-H), 6.84 (1H, dd, J = 2.2, 0.9 Hz, 2-H) ppm.

Die analytischen Daten stimmen mit den in der Literatur angegebenen überein.²⁰⁵

2-Phenylbenzofuran (XX)



Kolbenreaktion: 2-Iodphenol (**57**) (110 mg, 0.50 mmol, 1.0 Äq.), Phenylacetylen (82 µL, 0.75 mmol, 1.5 Äq.), TBAA (302 mg, 1.0 mmol, 2 Äq.) und Palladiumdichlorid (1.5 mg, 7 µmol, 1 mol%) wurden in NMP (1.5 mL ≡ 0.33 M bezogen auf 2-Iodophenol) gelöst. Die Reaktion wurde bei 120 °C für zwei Stunden gerührt. Die Reaktionslösung wurde mit Wasser hydrolysiert und die wässrige Phase mit Essigester (3x) extrahiert. Die vereinigten, organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Das erhaltene Rohprodukt wurde säulenchromatographisch (Petrolether : Essigester 1:0 -> 30 :1) über Kieselgel gereinigt. Benzofuran **59** wurde als farbloser Feststoff (69 mg, 0.35 mmol, 71 %) erhalten.

²⁰⁵ V. Terrasson, J. Michaux, A. Gaucher, J. Wehbe, S. Marque, D. Prim, J.-M. Campagne, Eur. J. Org. Chem. **2007**, 5332-5335.

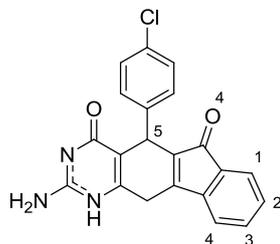
Durchflussreaktion: Die Reaktion wurde mit dem Glasreaktor **I** gefüllt mit Stahlkugeln (0.8 mm) als Heizmedium durchgeführt. Die Reaktion wurde mit 2-Iodphenol (**57**) (110 mg, 0.50 mmol, 1.0 Äq.), Phenylacetylen (82 µL, 0.75 mmol, 1.5 Äq.), TBAA (302 mg, 1.0 mmol, 2 Äq.) und Palladiumdichlorid (1.5 mg, 0.007 mmol, 1 mol%) in NMP (1.5 mL \equiv 0.33 M bezogen auf 2-Iodphenol [**57**]) durchgeführt. Als Flussrate wurde 0.15 mL/min und als Temperatur 110 °C (15 kHz) eingestellt. Die den Reaktor verlassene Lösung wurde mit Wasser hydrolysiert und die wässrige Phase mit Essigester (3x) extrahiert. Die vereinigten, organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Das erhaltene Rohprodukt wurde säulenchromatographisch (Petrolether : Essigester 1:0 \rightarrow 30 :1) über Kieselgel gereinigt. Benzofuran **58** wurde als farbloser Feststoff (80 mg, 0.41 mmol, 82 %) erhalten.

Smp.: 121-122 °C (Lit.: 120-123 °C); **¹H-NMR** (200 MHz, CDCl₃, CHCl₃ = 7.26 ppm): δ = 7.91-7.87 (2H, m, Ar-H), 7.62-7.20 (7H, m, Ar-H), 7.04 (1H, s, 1-H) ppm.

Die analytischen Daten stimmen mit den in der Literatur angegebenen überein.²⁰⁶

6.2.1.3 Mehrkomponenten Reaktionen

2-Amino-5-(4-chlorphenyl)-3H-indeno[2',1':5,6]pyrido[2,3-d]pyrimidine-4,6(5H,11H)-dione (**52**)



Kolbenreaktion: p-Chlorbenzaldehyd (**49**) (70 mg, 0.50 mmol, 1 Äq.), Indandion (**50**) (73 mg, 0.50 mmol, 1 Äq.) und 2,6-Diaminopyrimidin-4(3H)-on (**51**) (63 mg, 0.50 mmol, 1 Äq.) wurden in nassem DMF (5 mL) gelöst und für drei Stunden bei 100 °C gerührt. Die Titelverbindung wurde durch Zugabe von Wasser ausgefällt, abfiltriert und mit Wasser gewaschen. Nach der Trocknung unter Hochvakuum wurde die Titelverbindung **52** als orange-farbener Feststoff (135 mg, 0.35 mmol, 70 %) erhalten.

Durchflussreaktion: Die Reaktion wurde mit dem Glasreaktor **I** gefüllt mit MAGSILICA[®] (~4.5 g) als Heizmedium durchgeführt. Die Reaktion wurde mit p-Chlorbenzaldehyd (**49**) (70 mg, 0.50 mmol, 1 Äq.), Indandion (**50**) (73 mg, 0.50 mmol, 1 Äq.) und 2,6-

²⁰⁶ F. Colobert, A.-S. Castanet, O. Abillard, Eur. J. Org. Chem. **2005**, 3334-3341.

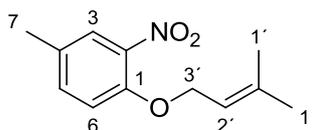
Diaminopyrimidin-4(3H)-on (**51**) (63 mg, 0.50 mmol, 1 Äq.) in nassem DMF [5 mL \equiv 0.10 M bezogen auf p-Chlorbenzaldehyd (**49**)] durchgeführt. Als Flussrate wurde 0.05 mL/min und als Temperatur 100 °C (25 kHz) eingestellt. Die Titelverbindung wurde durch Zugabe von Wasser ausgefällt, abfiltriert und mit Wasser gewaschen. Nach der Trocknung unter Hochvakuum wurde die Titelverbindung **52** als orange-farbener Feststoff (164 mg, 0.43 mmol, 87 %) erhalten.

Smp.: 275 °C (Farbumschlag zu braun), 340 °C, Zersetzung; **¹H-NMR** (200 MHz, DMSO-d₆, DMSO = 2.50 ppm): δ = 10.76 (1H, s, N-H), 10.63 (1H, s, N-H), 7.75 (1H, d, J = 7.2 Hz, 1-H), 7.40 (1H, pt, J = 7.2 Hz, 3-H), 7.32 (1H, pt, J = 7.2 Hz, 2-H), 7.26-7.21 (5H, m, 4-H, Ar-H), 6.46 (2H, br. s, N-H), 4.71 (1H, s, 5-H) ppm.

Die analytischen Daten stimmen mit den in der Literatur angegebenen überein.²⁰⁷

6.2.1.4 Reduktive Zyklisierungen

4-Methyl-1-[(3-methylbut-2-en-1-yl)oxy]-2-nitrobenzol (**53**)

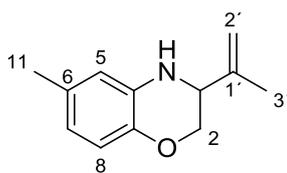


Nitrophenol **61** (0.62 mL, 5 mmol, 1 Äq.) wurde in Aceton (5 mL) gelöst und mit Kaliumcarbonat (691 mg, 5 mmol, 1 Äq.) und Prenylbromid (90% tech., 0.65 mL, 5 mmol, 1 Äq.) versetzt. Die Reaktionslösung wurde zwei Stunden bei 65 °C gerührt und nach Abkühlen mit Wasser (15 mL) hydrolysiert. Die wässrige Phase wurde mit Diethylether (3x) extrahiert und die vereinigten, organischen Phasen wurden mit 2N NaOH gewaschen und über K₂CO₃ getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und die Titelverbindung **53** ohne weitere Reinigung als braunes Öl (1.13 g, 5 mmol, >99 %) isoliert.

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃, CHCl₃ = 7.26 ppm): δ = 7.62 (1H, d, J = 1.6 Hz, 3-H), 7.29 (1H, dd, J = 8.6, 1.7 Hz, 5-H), 6.96 (1H, d, J = 8.6 Hz, 6-H), 5.5 (1H, ptt, J = 6.7, 1.4 Hz, 2'-H), 4.63 (2H, d, J = 6.7 Hz, 3'-H), 2.33 (3H, s, 7-H), 1.77 (3H, s, 1'-H), 1.73 (3H, s, 1'-H) ppm.

Die analytischen Daten stimmen mit den in der Literatur angegebenen überein.²⁰⁸

²⁰⁷ S.-J. Tu, Y. Zhang, H. Jiang, B. Jiang, J.-Yong Zhang, R.-H. Jia, F. Shi, Eur. J. Org. Chem. **2007**, 1522-1528.

6-Methyl-3-(prop-1-en-2-yl)-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4]oxazin (54)


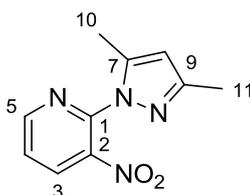
Kolbenreaktion: In diesem Fall wird die Reaktion, anders als die darauf folgende Durchflussreaktion, in Mesitylen durchgeführt, um bei einer Temperatur von 157 °C arbeiten zu können. 4-Methyl-1-[(3-methylbut-2-en-1-yl)oxy]-2-nitrobenzol (**53**) (22.1 mg, 0.1 mmol, 1 Äq.) wurde in Mesitylen/Triethylphosphit 10:1 (1.1 mL) gelöst. Die Reaktion wurde für 30 Stunden bei 157 °C gerührt. Das Lösungsmittel und Triethylphosphit wurden durch Kugelrohrdestillation entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch (Petrolether: Essigester 1:0 -> 20:1) über Kieselgel gereinigt. Titelverbindung **54** wurde als gelbes Öl (12 mg, 0.064 mmol; 64 %) erhalten.

Durchflussreaktion: Die Reaktion wurde mit dem PEEK-Reaktor **I** gefüllt mit Stahlkugeln (0.8 mm) als Heizmedium durchgeführt. Die Reaktion wurde mit 4-Methyl-1-[(3-methylbut-2-en-1-yl)oxy]-2-nitrobenzol (**53**) (100 mg, 0.45 mmol, 1 Äq.) in Toluol/Triethylphosphit 1:3 [2 mL \equiv 0.23 M bezogen auf 4-Methyl-1-[(3-methylbut-2-en-1-yl)oxy]-2-nitrobenzol (**53**)] durchgeführt. Als Flussrate wurde 0.05 mL/min und als Temperatur 175 °C (15 kHz) eingestellt. Das Lösungsmittel und Triethylphosphit wurden durch Kugelrohrdestillation entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch (Petrolether: Essigester 1:0 -> 20:1) über Kieselgel gereinigt. Titelverbindung **54** wurde als gelbes Öl (44 mg, 0.23 mmol; 52 %, 58 % brsm) erhalten.

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃, CHCl₃ = 7.26 ppm): δ = 6.69 (1H, d, J = 8.6 Hz, 8-H), 6.47-6.43 (2H, m, 5-H, 7-H), 5.09 (1H, s, 2'-H), 5.00 (1H, s, 2'-H), 4.23 (1H, dd, J = 14.0, 6.4 Hz, 2-H), 3.95-3.82 (2H, m, 2-H, 3-H), 3.72 (1H, br. s, N-H), 2.22 (3H, s, 11-H), 1.82 (3H, s, 3'-H) ppm.

Die analytischen Daten stimmen mit den in der Literatur angegebenen überein.²⁰⁸

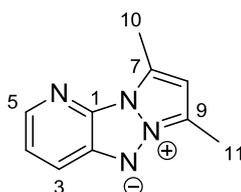
²⁰⁸ E. Merisor, J. Conrad, I. Klaiber, S. Mika, U. Beifuss, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 3353-3355.

2-(3,5-Dimethyl-1H-pyrazol-1-yl)-3-nitropyridin (55)


Trockenes Cäsiumcarbonat (1.95 g, 6 mmol, 1.5 Äq.) und Pyrazol (**63**) (577 mg, 6 mmol, 1.5 Äq.) wurden in Acetonitril suspendiert und 20 min bei Raumtemperatur gerührt. Dann wurde 2-Chlor-3-nitropyridin (**62**) (634 mg, 4 mmol, 1 Äq.) zugegeben und das Reaktionsgemisch über Nacht unter Rückfluss gerührt. Die abgekühlte Suspension wurde filtriert und der Filterkuchen wurde mit einem Gemisch aus H₂O/Essigester (1:2) gewaschen. Die beiden Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase wurde mehrmals mit Essigester extrahiert. Die vereinigten, organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch (Petrolether: Essigester = 10:1 -> 5:1) über Kieselgel gereinigt. Pyridinderivat **55** wurde als orangefarbener Feststoff erhalten (542 mg, 2.48 mmol, 62 %).

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃, CHCl₃ = 7.26 ppm): δ = 8.64 (1H, dd, J = 4.6, 1.5 Hz, 5-H), 8.16 (1H, dd, J = 8.1, 1.5 Hz, 3-H), 7.39 (1H, dd, J = 8.1, 4.6 Hz, 4-H), 6.04 (1H, s, 8-H), 2.51 (3H, s, 10/11-H), 2.22 (3H, s, 10/11-H) ppm.

Die analytischen Daten stimmen mit den in der Literatur angegebenen überein.²⁰⁹

Betain 56


Kolbenreaktion: 2-(3,5-Dimethyl-1H-pyrazol-1-yl)-3-nitropyridin (**55**) (44 mg, 0.2 mmol, 1 Äq.) wurde in DMF/Triethylphosphit 1:3 (2 mL) gelöst. Die Reaktion wurde für sechs Stunden bei 150 °C gerührt. Das Lösungsmittel und Triethylphosphit wurden per Kugelrohrdestillation entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch (CH₂Cl₂: Essigester 1 : 0 -> 10 : 1) über Kieselgel gereinigt. Titelverbindung **56** wurde als gelber Feststoff (19 mg, 0.1 mmol, 50 %) erhalten.

Durchflussreaktion: Die Reaktion wurde mit dem PEEK-Reaktor **I** gefüllt mit Stahlkugeln (0.8 mm) als Heizmedium durchgeführt. Die Reaktion wurde mit 2-(3,5-Dimethyl-1H-

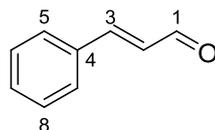
pyrazol-1-yl)-3-nitropyridin (**55**) (100 mg, 0.46 mmol, 1 Äq.) in DMF/Triethylphosphit 1:3 [2 mL \equiv 0.23 M bezogen auf 2-(3,5-Dimethyl-1H-pyrazol-1-yl)-3-nitropyridin (**55**)] durchgeführt. Als Flussrate wurde 0.05 mL/min und als Temperatur 155 °C (15 kHz) eingestellt. Das Lösungsmittel und Triethylphosphit wurden per Kugelrohrdestillation entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch (CH₂Cl₂: Essigester 1 : 0 -> 10 : 1) über Kieselgel gereinigt. Titelverbindung **56** wurde als gelber Feststoff (38 mg, 0.20 mmol, 44 %, 88 % brsm).

Smp.: 80-82 °C (Lit.: 83 °C); **¹H-NMR** (200 MHz, CDCl₃, CHCl₃ = 7.26 ppm): δ = 7.88 (1H, dd, J = 4.6, 1.1 Hz, 5-H), 7.57 (1H, dd, J = 8.3, 1.1 Hz, 3-H), 7.20 (1H, dd, J = 8.3, 4.6 Hz, 4-H), 6.31 (1H, s, 8-H), 2.85 (3H, s, 10/11-H), 2.54 (3H, s, 10/11-H).

Die analytischen Daten stimmen mit denen in der Literatur angegebenen überein.²⁰⁹

6.2.2 Festphasen Oxidation mittels Nickelperoxid

Zimtsäurealdehyd (**98**)



Kolbenreaktion: Zimtsäurealkohol (**97**) (247.8 mg, 1.85 mmol) wurde in Toluol (7.5 mL) gelöst und mit NiO₂ (1 g) versetzt. Die Suspension wurde 2 h bei 60 °C gerührt und anschließend wurden die unlöslichen Bestandteile abfiltriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch (Petrolether : Essigester 20:1) über Kieselgel gereinigt. Aldehyd **98** wurde als farbloses Öl (176 mg, 1.33 mmol, 72 %) erhalten.

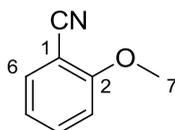
Durchflussreaktion: Die Reaktion wurde mit dem Glasreaktor **I** gefüllt mit MAGSILICA® (~3 g) als Heizmedium und NiO₂ (1 g) durchgeführt. Die Reaktion wurde mit Zimtsäurealkohol (**97**) (175 mg, 1.3 mmol) und Toluol (5 mL) durchgeführt. Als Flussrate wurde 0.2 mL/min und als Temperatur 60 °C (25 kHz) eingestellt. Das erhaltene Rohprodukt wurde säulenchromatographisch (Petrolether : Essigester 20:1) über Kieselgel gereinigt. Aldehyd **98** wurde als farbloses Öl (133 mg, 1.04 mmol, 78 %) erhalten.

²⁰⁹ C. Nyffenegger, E. Pasquinet, F. Suzenet, D. Poullain, C. Jarry, J.-M. Léger, G. Guillaumet, Tetrahedron **2008**, 64, 9567-9573.

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃, CHCl₃ = 7.26): δ = 9.71 (1H, d, J = 7.7 Hz, 1-H), 7.60-7.42 (6H, m, 5-9-H, 3-H), 6.73 (1H, dd, J = 16.0, 7.7 Hz, 2-H) ppm; **LRMS (GC-MS)**: berechnet für C₉H₈O⁺: 132.0570 [M]⁺, gefunden: 132.

Die analytischen Daten stimmen mit denen der käuflich erhältlichen Verbindung überein.

2-Methoxybenzonitril (100)



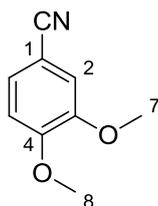
Kolbenreaktion: Benzylamin **99** (0.13 mL, 1 mmol) wurde in Toluol (6 mL) gelöst und mit NiO₂ (1 g) versetzt. Die Suspension wurde 6 h bei 90 °C gerührt und anschließend wurden die unlöslichen Bestandteile abfiltriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch (Petrolether : Essigester 20:1) über Kieselgel gereinigt. Nitril **100** wurde als farbloses Öl (95 mg, 0.71 mmol, 72 %) erhalten.

Durchflussreaktion: Die Reaktion wurde mit Glasreaktor **I** mit MAGSILICA[®] (~3 g) als Heizmedium und NiO₂ (1 g) durchgeführt. Die Reaktion wurde mit Benzylamin **99** (0.11 mL, 0.85 mmol) und Toluol (5 mL) durchgeführt. Als Flussrate wurde 0.2 mL/min und als Temperatur 75 °C (25 kHz) eingestellt. Das erhaltene Rohprodukt wurde säulenchromatographisch (Petrolether : Essigester 10:1) über Kieselgel gereinigt. Nitril **100** wurde als farbloses Öl (89 mg, 0.66 mmol, 78 %) erhalten.

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃, CHCl₃ = 7.26): δ = 7.58-7.50 (2H, m, 4-H, 6-H), 7.04-6.85 (2H, m, 3-H, 5-H), 3.93 (3H, s, 7-H) ppm; **LRMS (GC-MS)**: berechnet für C₈H₇NO⁺: 133.0522 [M]⁺, gefunden: 133.

Die analytischen Daten stimmen mit denen in der Literatur angegebenen überein.²¹⁰

3,4-Dimethoxybenzonitril (102)



Kolbenreaktion: Benzylamin **101** (0.15 mL, 1 mmol) wurde in Toluol (6 mL) gelöst und mit NiO₂ (1 g) versetzt. Die Suspension wurde 4 h bei 90 °C gerührt und anschließend wurden die unlöslichen Bestandteile abfiltriert und das Lösungsmittel unter vermindertem

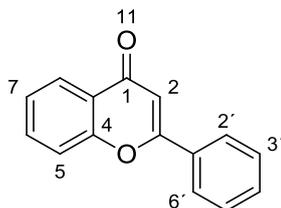
Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch (Petrolether : Essigester 10:1) über Kieselgel gereinigt. Nitril **102** wurde als farbloses Öl (114 mg, 0.70 mmol, 70 %) erhalten.

Durchflussreaktion: Die Reaktion wurde mit dem Glasreaktor **I** gefüllt mit MAGSILICA[®] (~3 g) als Heizmedium und NiO₂ (1 g) durchgeführt. Die Reaktion wurde mit Benzylamin **101** (0.125 mL, 0.85 mmol) und Toluol (5 mL) durchgeführt. Als Flussrate wurde 0.3 mL/min und als Temperatur 75 °C (25 kHz) eingestellt. Das erhaltene Rohprodukt wurde säulenchromatographisch (Petrolether : Essigester 10:1) über Kieselgel gereinigt. Nitril **102** wurde als farbloses Öl (114 mg, 0.70 mmol, 82 %) erhalten.

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃, CHCl₃ = 7.26): δ = 7.27 (1H, dd, J = 8.3, 1.8 Hz, 6-H), 7.06 (1H, d, J = 1.8 Hz, 2-H), 6.89 (1H, d, J = 8.3 Hz, 5-H), 3.92 (3H, s, 7/8-H), 3.88 (3H, s, 7/8-H) ppm; LRMS (GC-MS): berechnet für C₉H₉NO₂⁺: 163.0628 [M]⁺, gefunden: 163.

Die analytischen Daten stimmen mit denen in der Literatur angegebenen überein.²¹⁰

2-Phenyl-4H-chromen-4-on (**104**)



Kolbenreaktion: 2-Phenylchroman-4-on (**103**) (224 mg, 1 mmol) wurde in Toluol (6 mL) gelöst und mit NiO₂ (1 g) versetzt. Die Suspension wurde 24 h bei 90 °C gerührt und anschließend wurden die unlöslichen Bestandteile abfiltriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch (Petrolether : Essigester 10:1) über Kieselgel gereinigt. Die Titelverbindung **104** wurde als farbloser Feststoff (94 mg, 0.42 mmol, 42 %) erhalten.

Durchflussreaktion: Die Reaktion wurde mit dem PEEK-Reaktor **I** gefüllt mit MAGSILICA[®] (~3 g) als Heizmedium und NiO₂ (1 g) durchgeführt. Die Reaktion wurde mit Chromanon **103** (112 mg, 0.5 mmol) und Toluol (4 mL) durchgeführt. Als Flussrate wurde 0.1 mL/min und als Temperatur 125 °C (25 kHz) eingestellt. Das erhaltene Rohprodukt wurde säulenchromatographisch (Petrolether : Essigester 10:1) über Kieselgel gereinigt. Chromenon **104** wurde als farbloses Öl (62 mg, 0.28 mmol, 57 %) erhalten.

²¹⁰ S. Chiba, L. Zhang, G. Y. Ang, B. W.-Q. Hui, Organic Letters **2010**, 12, 2052 – 2055.

Smp.: 95-97 °C; **¹H-NMR** (200 MHz, CDCl₃, CHCl₃ = 7.26): δ = 8.24 (1H, dd, J = 7.9, 1.6 Hz, 8-H), 7.98-7.89 (2H, m, 2'/6'-H), 7.71 (1H, ddd, J = 8.5, 7.0, 1.6 Hz, 6-H), 7.60-7.50 (4H, m, 5-H, 3'-H, 4'-H, 5'-H), 7.43 (1H, ddd, J = 7.9, 7.0, 1.1 Hz, 7-H), 6.84 (1H, s, 2-H) ppm; **LRMS (GC-MS):** berechnet für C₁₅H₁₀O₂⁺: 222.0675 [M]⁺, gefunden: 222.

Die analytischen Daten stimmen mit denen der käuflich erhältlichen Verbindung überein.

6.2.3 Oxidationen mit Gold-Nanopartikel und Sauerstoff

Darstellung von Gold-Nanopartikeln auf Fe₃O₄

Methode A: Fe₃O₄ (1 g, DKSH 30-200 nm) wurde in bidest. H₂O (mL) suspendiert und wurde mit H₂AuCl₄·3H₂O und Harnstoff versetzt. Die Suspension wurde langsam über zwei Stunden auf 80 °C erwärmt und für zweieinhalb Stunden bei 80 °C gehalten. Nach dem Abkühlen wurden die MAGSILICA[®]-Partikel mit einem Magneten im Kolben fixiert und die überstehende Lösung abgesaugt. Die Partikel wurden dann drei Mal mit bidest. H₂O gewaschen und bei 60 °C im Hochvakuum für 16 Stunden getrocknet. Danach wurden die Partikel für die angegebene Zeit bei der eingestellten Temperatur in einem Röhrenofen unter Formiergas (97/3; 7 L/h) reduziert.

AuNP@Fe₃O₄-A1: H₂O (200 mL); H₂AuCl₄·3H₂O (20 mg, 0.05 mmol -> 0.25 mM Lösung, max. 1 wt%); Harnstoff (1.25 mg, 0.042 mmol); 3 Stunden bei 400 °C

AuNP@Fe₃O₄-A2: H₂O (800 mL); H₂AuCl₄·3H₂O (39 mg, 0.1 mmol -> 0.125 mM Lösung, max. 2 wt%); Harnstoff (2.5 mg, 0.042 mmol); 3 Stunden bei 400 °C

AuNP@Fe₃O₄-A3: 2 g Fe₃O₄; H₂O (800 mL); H₂AuCl₄·3H₂O (40 mg, 0.1 mmol -> 0.125 mM Lösung, max. 1 wt%); Harnstoff (2.5 mg, 0.042 mmol); 10 Stunden bei 400 °C

AuNP@Fe₃O₄-A4: H₂O (300 mL); H₂AuCl₄·3H₂O (10 mg, 0.025 mmol -> 0.083 mM Lösung, max. 0.5 wt%); Harnstoff (0.625 mg, 0.011 mmol); 7 Stunden bei 400 °C

Methode B (AuNP@Fe₃O₄-B1): Fe₃O₄ (2.5 g, DKSH 30-200 nm) wurde in bidest. H₂O (12.5 mL) suspendiert. In einem anderen Kolben wurde H₂AuCl₄·3H₂O (50 mg, 0.125 mmol, max. 1 wt%) in bidest. H₂O (10 mL) gelöst und mit Natronlauge (0.2 M) auf pH= 10 eingestellt. Diese Lösung wurde zur Fe₃O₄-Suspension gegeben und der pH-Wert wurde wiederum auf pH= 10 eingestellt. Die Suspension wurde für 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Dann wurden die MAGSILICA[®]-Partikel mit einem Magneten im Kolben fixiert und die überstehende Lösung abgesaugt. Die Partikel wurden drei Mal mit bidest. H₂O gewaschen und bei 60 °C im Hochvakuum für 16 Stunden getrocknet. Danach wurden die Partikel für vier Stunden bei 400 °C im Röhrenofen unter Formiergas (97/3; 7 L/h) reduziert.

Methode C (AuNP@Fe₃O₄-B2): HAuCl₄·3H₂O (20 mg, 0.05 mmol, max. 1 wt%) wurde in bidest. H₂O (425 mL) gelöst und mit Natronlauge (0.2 M) auf pH= 8 eingestellt. Dann wurde Fe₃O₄ (1 g, DKSH 30-200 nm) zugegeben. Die Suspension wurde für drei Stunden bei 80 °C gerührt. Dann wurden die MAGSILICA[®]-Partikel mit einem Magneten im Kolben fixiert und die überstehende Lösung abgesaugt. Die Partikel wurden drei Mal mit bidest. H₂O gewaschen und bei 60 °C im Hochvakuum für 16 Stunden getrocknet. Danach wurden die Partikel für fünf Stunden bei 80 °C und 10 bar Wasserstoffdruck in Zyklohexan im Autoklaven reduziert sowie für weitere 48 Stunden bei Raumtemperatur.

Methode D (AuNP@Fe₃O₄-B3): HAuCl₄·3H₂O (20 mg, 0.05 mmol, max. 1 wt%) wurde in bidest. H₂O (425 mL) gelöst und mit Natronlauge (0.2 M) auf pH= 6 eingestellt. Dann wurde Fe₃O₄ (1 g, DKSH 30-200 nm) zugegeben. Die Suspension wurde für drei Stunden bei 80 °C gerührt. Dann wurden die MAGSILICA[®]-Partikel mit einem Magneten im Kolben fixiert und die überstehende Lösung abgesaugt. Die Partikel wurden drei Mal mit bidest. H₂O gewaschen und bei 60 °C im Hochvakuum für 16 Stunden getrocknet. Danach wurden die Partikel für 24 Stunden bei 80 °C und 10 bar Wasserstoffdruck in Zyklohexan im Autoklaven reduziert sowie für weitere vier Tage bei Raumtemperatur.

Methode E (AuNP@Fe₃O₄-B4): HAuCl₄·3H₂O (20 mg, 0.05 mmol, max. 1 wt%) wurde in bidest. H₂O (500 mL, 0.1 mM an HAuCl₄) gelöst und mit Natronlauge (0.2 M) auf pH= 6 eingestellt. Dann wurde Fe₃O₄ (1 g, DKSH 30-200 nm) zugegeben. Die Suspension wurde für 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Dann wurden die MAGSILICA[®]-Partikel mit einem Magneten im Kolben fixiert und die überstehende Lösung abgesaugt. Die Partikel wurden drei Mal mit bidest. H₂O gewaschen und bei 60 °C im Hochvakuum für 16 Stunden getrocknet. Zunächst wurden die Partikel für drei Stunden bei 300 °C im Röhrenofen unter Formiergas (97/3; 7 L/h) reduziert und darauffolgend für 16 Stunden bei 80 °C und 10 bar Wasserstoffdruck in Zyklohexan im Autoklaven erneut reduziert.

Methode F (AuNP@Fe₃O₄-A5): siehe Methode A (HAuCl₄·3H₂O (20 mg, 0.05 mmol -> 0.25 mM Lösung, max. 1 wt%); Harnstoff (1.25 mg, 0.042 mmol); drei Stunden bei 300 °C) + drei Stunden reduzieren in Zyklohexan bei 80 °C und 10 bar Wasserstoffdruck im Autoklaven.

Darstellung von Gold-Nanopartikeln auf MAGSILICA[®]

Methode A: MAGSILICA[®] (1 g, FO018-10, nicht refluxiert) wurde in bidest. H₂O (mL) suspendiert und wurde mit H₂AuCl₄·3H₂O und Harnstoff versetzt. Die Suspension wurde langsam über zwei Stunden auf 80 °C erwärmt und für zweieinhalb Stunden bei 80 °C gehalten. Nach dem Abkühlen wurden die MAGSILICA[®]-Partikel mit einem Magneten im Kolben fixiert und die überstehende Lösung abgesaugt. Die Partikel wurden dann drei Mal mit bidest. H₂O gewaschen und bei 60 °C im Hochvakuum für 16 Stunden getrocknet. Danach wurden die Partikel für die angegebene Zeit bei der eingestellten Temperatur in einem Röhrenofen unter Formiergas (97/3; 7 L/h) reduziert.

AuNP@MagS-A1: H₂O (100 mL); H₂AuCl₄·3H₂O (39 mg, 0.1 mmol -> 1 mM Lösung, max. 2 wt%); Harnstoff (2.5 mg, 0.042 mmol); 2.5 Stunden bei 300 °C

Methode B (AuNP@MagS-NH₂-B1): MAGSILICA[®] (1 g, FO018-10, nicht refluxiert) wurde in Toluol (167 mL) gelöst und mit Triethoxysilanpropylamin (1.5 mL) und Triethylamin (0.4 mL) versetzt. Die Suspension wurde für 48 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, bevor die MAGSILICA[®]-Partikel mit einem Magneten fixiert und die Reaktionslösung abgesaugt wurde. Die MAGSILICA[®]-Partikel wurden mit Toluol (1x), Essigester (2x) und Methanol (1x) gewaschen und im Hochvakuum getrocknet.

Dann wurde H₂AuCl₄·3H₂O (40 mg, 0.1 mmol, max. 2 wt%) in bidest. H₂O (425 mL, 0.24 mM in H₂AuCl₄) gelöst und mit Natronlauge (0.2 M) auf pH= 6 eingestellt. Dann wurde das zuvor funktionalisierte MAGSILICA-NH₂ zugegeben und die Suspension wurde für 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Dann wurden die MAGSILICA[®]-Partikel mit einem Magneten im Kolben fixiert und die überstehende Lösung abgesaugt. Die Partikel wurden drei Mal mit bidest. H₂O gewaschen und bei 60 °C unter Hochvakuum für 16 Stunden getrocknet. Zunächst wurden die Partikel für drei Stunden bei 300 °C im Röhrenofen unter Formiergas (97/3; 7 L/h) reduziert und darauffolgend für 16 Stunden bei 80 °C und 10 bar Wasserstoffdruck in Zyklohexan im Autoklaven erneut reduziert.

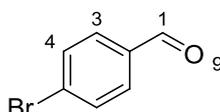
Aktivitätstests der hergestellten Gold-Nanopartikel Katalysatoren

Allgemeine Vorschrift für die Gold-Nanopartikel vermittelte Oxidation von Alkoholen durch Sauerstoff im induktiv beheizten Durchflusssystem mit tube-in-tube Reaktor

Der Substrat-Loop (5 mL Volumen) wurde mit dem Alkohol **105** oder **108** (0.27 mmol, 1 Äq.) in Toluol (3 mL) befüllt. Am Manometer des tube-in-tube Reaktors wurde der entsprechende Sauerstoffdruck (psi) eingestellt. Der Reaktor wurde mit der angegebenen

Menge an Katalysator und entweder Fe₃O₄ (11 g) oder MAGSILICA[®] (4 g) befüllt. Nach Erreichen der benötigten Synthesetemperatur im Reaktor wurde der Alkohol in Toluol in das System injiziert und mit der angegebenen Flussrate zunächst durch den tube-in-tube Reaktor und dann durch den induktiv erwärmten Reaktor gepumpt. Nachdem die Reaktionslösung das 100 psi Rückdruckventil passiert hat, wurde sie aufgefangen und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Umsatz und die Reinheit der Probe wurden direkt ohne weitere Reinigungs- oder Filtrationsschritte ¹H-NMR-spektroskopisch bestimmt.

4-Brombenzaldehyd (106)

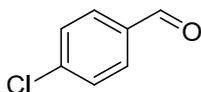


Die Flussrate betrug 0.1 mL/min bei 120 psi Sauerstoffdruck und 170 °C Reaktortemperatur. Als Katalysator wurde AuNP@MagS-NH₂-B1 (1.2 g mit 2 wt% maximaler Goldbeladung) mit MAGSILICA[®] als Heizmedium eingesetzt. Das Produkt **106** wurde als blass gelblicher Feststoff (49 mg, 0.265 mmol, 98 %) isoliert. Es ist anzumerken, dass dieser Versuch bereits der sechste Durchlauf durch diesen Reaktor war.

Smp.: 55-57 °C; ¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃, CHCl₃ = 7.26): δ = 9.97 (1H, s, 1-H), 7.79 (2H, dd, J = 6.6, 2.0 Hz, 3-H), 7.72 (2H, dd, J = 6.6, 1.8 Hz, 4-H) ppm.

Die analytischen Daten stimmen mit denen in der Literatur angegebenen überein.²¹¹

4-Chlorbenzaldehyd (110)



Die Flussrate betrug 0.1 mL/min bei 120 psi Sauerstoffdruck und 170 °C Reaktortemperatur. Als Katalysator wurde AuNP@MagS-NH₂-B1 (1.2 g mit 2 wt% maximaler Goldbeladung) mit MAGSILICA[®] als Heizmedium eingesetzt. Das Produkt **110** wurde als leicht gelblicher Feststoff (33.7 mg, 0.24 mmol, 89 %) isoliert. Es ist anzumerken, dass dieser Versuch bereits der siebte Durchlauf durch diesen Reaktor war.

Smp.: 47-49 °C; ¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃, CHCl₃ = 7.26): δ = 9.99 (1H, s, 1-H), 7.83 (2H, d, J = 8.4 Hz, 3-H), 7.52 (2H, d, J = 8.4 Hz, 4-H) ppm.

Die analytischen Daten stimmen mit denen in der Literatur angegebenen überein.²¹¹

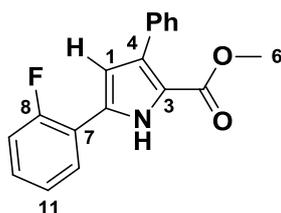
6.3 Durchflusssynthese konvektives Heizen

6.3.1 Synthese von tetra- oder tri-substituierten Pyrrolen

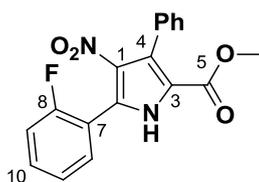
Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Mehrkomponenten mehrstufige Durchflusssynthese von tetra- oder tri-substituierten Pyrrolen

Für die Pyrrolsynthese wird das Durchflusssystem R2+/R4 von der Firma Vapourtec Ltd. verwendet. Diese ist mit drei Omnifit Glasreaktoren und einem 10 mL CFC (convection flow coil) ausgerüstet. Der erste Omnifit Glasreaktor (15 mm ID) wurde mit Natriumsulfat befüllt und mit dem CFC verbunden. Der Ausgang des CFC wurde wiederum mit dem zweiten Omnifit Glasreaktor verbunden (15 mm ID). Dieser wurde mit QP-BZA (QuadraPure Benzylamin) befüllt (ca. 5 g) und dessen Ausgang wurde mit dem dritten Omnifit Glasreaktor (15 mm ID) verbunden. Der mit MnO_2 befüllt wurde (ca. 5 g). Zunächst wurde das ganze System mit CH_2Cl_2 gespült und die Reaktoren aufgewärmt. Der mit Na_2SO_4 befüllte Glasreaktor wurde auf 80 °C, der CFC auf 120 °C und der mit MnO_2 befüllte Reaktor auf 90 °C über Konvektionsheizen geheizt. Die Glycinethylester.Hydrochlorid (1 mmol, 1 Äq.), Nitroalken (1.5 mmol, 1.5 Äq.), Aldehyd (1 mmol, 1 Äq.) und Triethylamin (1.1 mmol, 1.1 Äq.) wurden in CH_2Cl_2 (2 mL) gelöst und in einen der zwei Sample Loops (2.5 mL Volumen) gefüllt. Sobald sich die Temperaturen stabilisierten und das System komplett gespült war, wurden die Startmaterialien injiziert und mit einer Durchflussrate von 0.2 mL/min durch das System gepumpt. Nach beendeter Reaktion wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und die Rohprodukte mittel automatischer Säulenchromatographie (Biotage SP2 System, EtOAc-Hexan) gereinigt und jeweils als Feststoffe isoliert.

²¹¹ J. C. Lee, J. Kim, S. B. Lee, S.-U. Chang, Y. J. Jeong, *Synth. Commun.* **2011**, 41, 1947-1951.

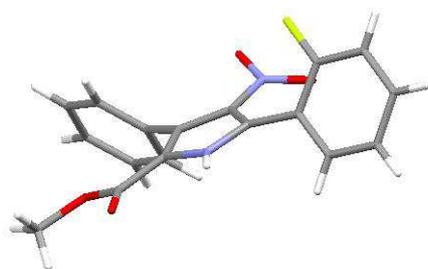
Methyl-5-(2-fluorophenyl)-3-phenyl-1H-pyrrole-2-carboxylat (126)

Beiger Feststoff (65.0 mg, 0.22 mmol, 22 %); $t_{\text{Ret}} = 5.06$ min, $m/z = 318.2$ ($M+Na^+$); **Smp.:** 115-116 °C; **$^1\text{H-NMR}$** (600 MHz, CDCl_3 , $\text{CHCl}_3 = 7.26$): $\delta = 9.73$ (1H, br. s, N-H), 7.67 (1H, ddd, $J = 1.3, 7.8, 7.8$ Hz, 10-H), 7.62-7.60 (2H, m, Ar-H), 7.41 (2H, pt, $J = 7.6$ Hz, Ar-H), 7.34 (1H, pt, $J = 7.4$ Hz, Ar-H), 7.29 (1H, dd, $J = 13.2, 6.0$ Hz, Ar-H), 7.23-7.16 (2H, m, Ar-H), 6.75 (1H, d, $J = 2.9$ Hz, 1-H), 3.82 (3H, s, 6-H) ppm; **$^{13}\text{C-NMR}$** (150 MHz, CDCl_3 , $\text{CDCl}_3 = 77.17$): $\delta = 161.3$ (q, C-5), 159.3 (q, d, $J = 247$ Hz, C-8), 134.9 (q, C-Ar), 133.0 (q, C-Ar), 130.2 (q, d, $J = 2$ Hz, C-Ar), 129.6 (t, 2x C-Ph), 129.2 (t, d, $J = 9$ Hz, C-Ar), 128.0 (t, 2x C-Ph), 127.5 (t, d, $J = 4$ Hz, C-Ar), 127.3 (t, C-Ar), 125.0 (t, d, $J = 3$ Hz, C-Ar), 118.8 (q, d, $J = 11$ Hz, C-Ar), 118.6 (q, d, $J = 2$ Hz, C-Ar), 116.7 (t, d, $J = 23$ Hz, C-Ar), 111.6 (t, d, $J = 2$ Hz, C-1), 51.6 (p, C-6). IR (neat) $\nu = 3462$ (bw), 3287 (bw), 2985 (m), 1715 (s), 1687 (s), 1492 (m), 1471 (s), 1453 (s), 1234 (s), 1124 (m), 1107 (m), 1067 (m), 1009 (m), 946 (w), 817 (m), 761 (s), 698 (m) cm^{-1} . **HRMS** (ESI): m/z : berechnet für $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{NO}_2\text{F}$: 296.1081 [$M+H$] $^+$, gefunden: 296.1070 [$M+H$] $^+$.

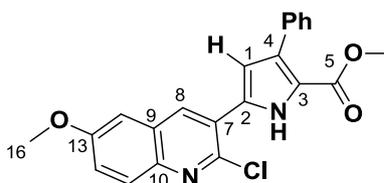
Methyl-5-(2-fluorophenyl)-4-nitro-3-phenyl-1H-pyrrole-2-carboxylat (127)

Gelber Feststoff (68 mg, 0.2 mmol, 20 %); $t_{\text{Ret}} = 4.78$ min, $m/z = 339.1$ ($M-H^+$); **Smp.:** 189-191 °C; **$^1\text{H-NMR}$** (600 MHz, CDCl_3 , $\text{CHCl}_3 = 7.26$): $\delta = 10.21$ (1H, br. s, N-H), 7.54 (1H, t, $J = 7.3$ Hz, Ar-H), 7.49-7.45 (1H, m, Ar-H), 7.41-7.36 (5H, m, Ar-H), 7.26 (1H, dd, $J = 6.9, 8.1$ Hz, Ar-H), 7.20 (1H, t, $J = 9.2$ Hz, Ar-H), 3.54 (3H, s, 6-H); Hz, Ar-H), 7.23-7.16 (2H, m, Ar-H), 6.75 (1H, d, $J = 2.9$ Hz, 1-H), 3.82 (3H, s, 6-H) ppm; **$^{13}\text{C-NMR}$** (150 MHz, CDCl_3 , $\text{CDCl}_3 = 77.17$): $\delta = 161.3$ (q, C-5), 160.1 (q, d, $J = 251$ Hz, C-8), 134.6 (q, C-Ar), 132.1 (t, d, $J = 9$ Hz, C-Ar), 131.0 (q, C-Ar), 130.9 (t, C-Ar), 129.9 (t, 2x, C-Ph), 128.6 (q, C-Ar), 128. (t, C-Ar), 127.8 (t, 2x C-Ph), 127.4 (q, C-Ar), 124.5 (t, d, $J = 4$ Hz, C-Ar), 119.1 (q, C-Ar), 117.2 (q, d, $J = 14$ Hz, C-Ar), 116.3 (t, d, $J = 22$ Hz, C-Ar), 52.2 (p, C-6) ppm; **IR** (neat) $\nu = 3258$ 145

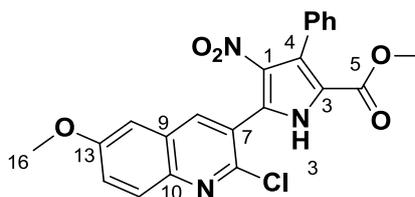
(w), 2955 (w), 1677 (s), 1621 (w), 1584 (w), 1560 (w), 1496 (s), 1449 (s), 1409 (m), 1365 (m), 1338 (m), 1298 (s), 1279 (s), 1236 (m), 1206 (m), 1168 (w), 1104 (w), 1033 (w), 945 (s), 912 (w), 859 (m), 814 (m), 757 (s), 738 (s), 697 (s) cm^{-1} ; **HRMS** (ESI): m/z : berechnet für $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_4\text{F}$: 341.0938 $[\text{M}+\text{H}]^+$, gefunden: 341.0936 $[\text{M}+\text{H}]^+$; **Röntgenstrukturanalyse** Daten: SL 1026; space group P2(1)/n; Unit cell parameters: $a = 14.1489 \text{ \AA}$, $b = 11.6603 \text{ \AA}$, $c = 19.3413 \text{ \AA}$, $\alpha = 90^\circ$, $\beta = 100.28^\circ$, $\gamma = 90^\circ$.



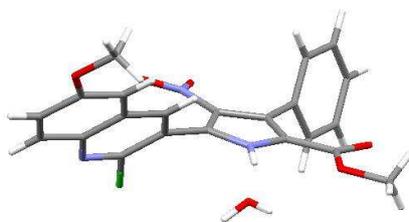
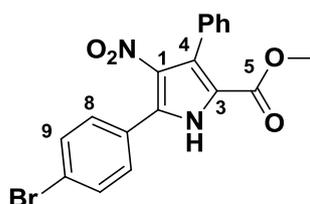
Methyl-5-(2-chloro-6-methoxyquinolin-3-yl)-3-phenyl-1H-pyrrole-2-carboxylat (129)



Farbloser Feststoff (80.0 mg, 0.204 mmol, 20 %); $t_{\text{Ret}} = 5.30 \text{ min}$, $m/z = 393.1 (\text{M}+\text{H}^+)$; **Smp.:** 215-218 $^\circ\text{C}$; **$^1\text{H-NMR}$** (600 MHz, CDCl_3 , $\text{CHCl}_3 = 7.26$): $\delta = 9.91$ (1H, br. s, N-H), 8.25 (1H, s, 8-H), 7.92 (1H, d, $J = 9.2 \text{ Hz}$, 15-H), 7.62 (2H, d, $J = 7.2 \text{ Hz}$, Ar-H), 7.43-7.40 (2H, m, Ar-H), 7.39 (1H, dd, $J = 2.7, 9.2 \text{ Hz}$, 14-H), 7.37-7.35 (1H, m, Ar-H), 7.08 (1H, d, $J = 2.7 \text{ Hz}$, 12-H), 6.01 (1H, d, $J = 3.1 \text{ Hz}$, 1-H), 3.94 (3H, s, 16-H), 3.82 (3H, s, 6-H) ppm; **$^{13}\text{C-NMR}$** (150 MHz, CDCl_3 , $\text{CDCl}_3 = 77.16$): $\delta = 161.2$ (q, C-6), 158.7 (q, C-13), 144.2 (q, C-11), 142.7 (q, C-10), 136.3 (t, C-Ar), 134.5 (q, C-Ar), 132.8 (q, C-Ar), 130.4 (q, C-Ar), 129.7 (t, C-Ar), 129.4 (t, 2x C-Ph), 128.2 (q, C-Ar), 127.9 (t, 2x C-Ph), 127.3 (t, C-Ar), 124.4 (q, C-Ph), 123.8 (t, C-14), 119.1 (q, C-3), 114.0 (t, C-1), 104.8 (t, C-12), 55.6 (p, C-16), 51.6 (p, C-6) ppm; **IR** (neat) $\nu = 3292$ (m), 2949 (w), 1662 (s), 1621 (m), 1604 (w), 1562 (w), 1496 (m), 1480 (m), 1455 (m), 1364 (w), 1346 (s), 1279 (s), 1206 (m), 1165 (m), 1138 (m), 1036 (s), 1006 (w), 957 (w), 909 (w), 827 (m), 809 (m), 763 (s), 699 (s) cm^{-1} ; **HRMS** (ESI): m/z : berechnet für $\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_3\text{Cl}$: 393.1006 $[\text{M}+\text{H}]^+$, gefunden: 393.1005 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Methyl-5-(2-chlor-6-methoxyquinolin-3-yl)-4-nitro-3-phenyl-1H-pyrrol-2-carboxylat (130)


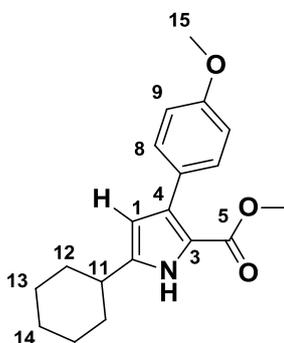
Gelber Feststoff (105.0 mg, 0.24 mmol, 24 %); $t_{\text{Ret}} = 5.07$ min, $m/z = 438.1$ ($M+H^+$); **Smp.:** 238-240 °C Zersetzung; **$^1\text{H-NMR}$** (600 MHz, CDCl_3 , $\text{CHCl}_3 = 7.26$): $\delta = 10.31$ (1H, br. s, N-H), 8.16 (1H, s, 8-H), 7.94 (1H, d, $J = 9.2$ Hz, 15-H), 7.46-7.38 (6H, m, Ph-H und 14-H), 7.03 (1H, d, $J = 2.3$ Hz, 12-H), 3.93 (3H, s, 16-H), 3.53 (3H, s, 6-H) ppm; **$^{13}\text{C-NMR}$** (150 MHz, CDCl_3 , $\text{CDCl}_3 = 77.16$): $\delta = 160.9$ (q, C-5), 158.7 (q, C-13), 146.2 (q, C-11), 143.7 (q, C-10), 139.2 (t, C-Ar), 134.6 (q, C-Ar), 130.6 (q, C-Ar), 130.1 (q, C-Ar), 129.9 (t, 2x C-Ph), 129.8 (t, C-Ar), 128.2 (t, C-Ar), 127.7 (t, 2x C-Ph), 127.2 (t, C-Ar), 127.1 (q, C-Ar), 124.7 (t, C-14), 123.0 (q, C-Ar); 119.3 (q, C-3), 105.3 (t, C-12), 55.7 (p, C-16), 52.1 (p, C-6) ppm; **IR** (neat) $\nu = 3676$ (w), 2988 (s), 2901 (s), 1705 (w), 1620 (w), 1495 (m), 1451 (m), 1404 (m), 1354 (m), 1275 (m), 1228 (s), 1159 (w), 1079 (s), 1066 (s), 907 (w), 834 (m), 725 (m), 696 (m) cm^{-1} ; **HRMS** (ESI): m/z : berechnet für $\text{C}_{22}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_5\text{Cl}$: 438.0857 [$M+H$] $^+$, gefunden: 438.0855 [$M+H$] $^+$; **Röntgenstrukturanalyse** Daten: SL 1028; space group P-1; Unit cell parameters: $a = 9.5144$ Å, $b = 9.6002$ Å, $c = 12.5135$ Å, $\alpha = 75.501^\circ$, $\beta = 86.354^\circ$, $\gamma = 75.572^\circ$.


Methyl 5-(4-bromophenyl)-4-nitro-3-phenyl-1H-pyrrole-2-carboxylat (132)


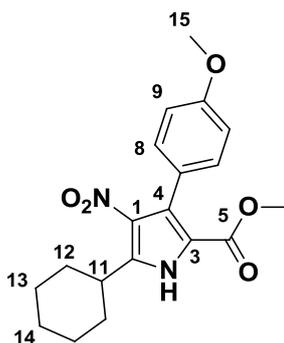
Blass gelber Feststoff (160.5 mg, 0.4 mmol, 40 %); $t_{\text{Ret}} = 5.15$ min, $m/z = 423.0$ ($M+Na^+$); **Smp.:** 174-177 °C; **$^1\text{H-NMR}$** (600 MHz, CDCl_3 , $\text{CHCl}_3 = 7.26$): $\delta = 9.79$ (1H, br. s, N-H), 7.62 (2H, d, $J = 8.5$ Hz, 8-H), 7.48 (2H, d, $J = 8.5$ Hz, 9-H), 7.42-7.40 (3H, m, Ph-H), 7.36-

7.34 (2H, m, Ph-H), 3.61 (3H, s, 6-H) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (150 MHz, CDCl_3 , $\text{CDCl}_3 = 77.16$): $\delta = 161.2$ (q, C-5), 133.5 (q, C-Ph), 132.1 (t, C-9), 131.0 (q, C-Ar), 130.7 (t, C-8), 129.8 (t, 2x C-Ph), 128.3 (t, C-Ar), 127.9 (t, 2x C-Ph), 127.8 (q, C-Ar), 127.7 (q, C-Ar), 124.8 (q, C-Ar), 118.8 (q, C-3), 52.2 (p, C-6) ppm; **IR** (neat) $\nu = 3355$ (w), 3314 (w), 3171 (w), 2924 (w), 1708 (m), 1683 (s), 1658 (s), 1619 (s), 1563 (m), 1492 (s), 1449 (m), 1384 (m), 1358 (s), 1197 (m), 1101 (m), 1068 (s), 1010 (s), 951 (w), 843 (m), 831 (m), 765 (s), 699 (s) cm^{-1} ; **HRMS** (ESI): m/z: berechnet für $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_4\text{Br}$: 401.0137 $[\text{M}+\text{H}]^+$, gefunden: 401.0152 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Methyl-5-Zyklohexyl-3-(4-methoxyphenyl)-1H-pyrrole-2-carboxylat (135)



Gelber Feststoff (65.8 mg, 0.21 mmol, 21 %); $t_{\text{Ret}} = 5.20$ min, m/z = 314.2 ($\text{M}+\text{H}^+$); **Smp.:** 92-95 °C; $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3 , $\text{CHCl}_3 = 7.26$): $\delta = 8.84$ (1H, br. s, N-H), 7.50 (2H, d, $J = 8.5$ Hz, 8-H), 6.91 (2H, d, $J = 8.5$ Hz, 9-H), 6.05 (1H, d, $J = 2.7$ Hz, 1-H), 3.84 (3H, s, 15-H), 3.76 (3H, s, 6-H), 2.61-2.58 (1H, m, 11-H), 2.03 (2H, d, $J = 11.3$ Hz, 12- $\text{H}_{\text{äq.}}$), 1.84 (2H, d, $J = 12.3$ Hz, 13- $\text{H}_{\text{äq.}}$), 1.74 (1H, d, $J = 12.2$ Hz, 14- $\text{H}_{\text{äq.}}$), 1.46-1.35 (4H, m, 12/13- $\text{H}_{\text{ax.}}$), 1.29-1.23 (1H, m, 14- $\text{H}_{\text{ax.}}$) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (150 MHz, CDCl_3 , $\text{CDCl}_3 = 77.16$): $\delta = 161.5$ (q, C-5), 158.7 (q, C-10), 142.5 (q, C-2), 132.5 (q, C-4), 130.4 (t, C-8), 127.9 (q, C-7), 115.4 (q, C-3), 113.2 (t, C-9), 108.3 (t, C-1), 55.2 (p, C-15), 51.0 (p, C-6), 36.8 (t, C-11), 32.7 (s, C-12), 26.1 (s, C-13), 25.9 (s, C-14) ppm. **IR** (neat) $\nu = 3307$ (w), 2926 (m), 2851 (w), 1664 (s), 1611 (w), 1523 (s), 1449 (s), 1364 (w), 1246 (s), 1177 (s); 1100 (m), 908 (m), 835 (m), 806 (m), 731 (s) cm^{-1} . **HRMS** (ESI): m/z: berechnet für $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{NO}_3$: 314.1756 $[\text{M}+\text{H}]^+$, gefunden: 314.1758 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

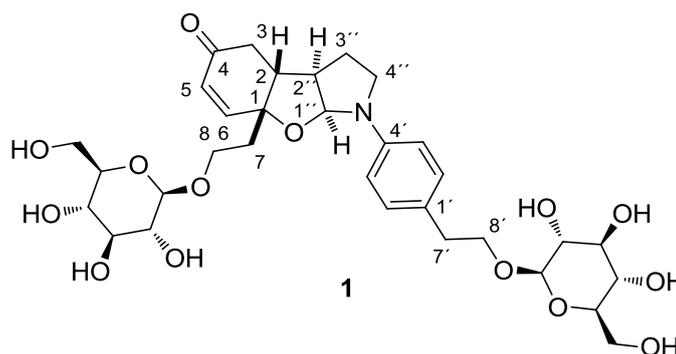
Methyl 5-Zyklohexyl-3-(4-methoxyphenyl)-4-nitro-1H-pyrrole-2-carboxylate (136)

Gelber Feststoff (35.8 mg, 0.1 mmol, 10 %); $t_{\text{Ret}} = 5.05$ min, $m/z = 381.19$ ($M+\text{Na}^+$); **Smp.**: 48-151 °C; **$^1\text{H-NMR}$** (600 MHz, CDCl_3 , $\text{CHCl}_3 = 7.26$): $\delta = 9.09$ (1H, br. s, N-H), 7.23 (2H, d, $J = 8.6$ Hz, 8-H), 6.92 (2H, d, $J = 8.6$ Hz, 9-H), 3.85 (3H, s, 15-H), 3.69 (3H, s, 6-H), 3.47 (1H, tt, $J = 2.84, 11.7$ Hz, 11-H), 2.11 (2H, d, $J = 11.7$ Hz, 12- $\text{H}_{\text{äq.}}$), 1.90 (2H, d, $J = 13.1$ Hz, 13- $\text{H}_{\text{äq.}}$), 1.82 (1H, d, $J = 13.1$ Hz, 14- $\text{H}_{\text{äq.}}$), 1.52-1.46 (2H, m, 12- $\text{H}_{\text{ax.}}$), 1.41 (2H, ddd, $J = 2.4, 12.1, 15.2$ Hz, 13- $\text{H}_{\text{ax.}}$), 1.27-1.25 (1H, m, 14- $\text{H}_{\text{ax.}}$) ppm; **$^{13}\text{C-NMR}$** (150 MHz, CDCl_3 , $\text{CDCl}_3 = 77.16$): $\delta = 160.9$ (q, C-5), 159.2 (q, C-10), 142.7 (q, C-2), 131.0 (t, C-8), 127.3 (q, C-4), 123.4 (q, C-7), 116.9 (q, C-3), 113.1 (t, C-9), 55.2 (p, C-15), 51.9 (p, C-6), 36.1 (t, C-11), 31.6 (s, C-12), 26.1 (s, C-13), 25.8 (s, C-14). **IR** (neat) $\nu = 3295$ (w), 2930 (m), 2854 (w), 1695 (s), 1613 (w), 1528 (m), 1493 (s), 1446 (s), 1358 (s), 1245 (s), 1176 (m), 1096 (w), 1034 (m), 909 (m), 846 (m), 830 (m), 782 (m), 729 (s) cm^{-1} ; **HRMS** (ESI): m/z : berechnet für $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_5$: 359.1607 $[\text{M}+\text{H}]^+$, gefunden: 359.1617 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

6.4 Naturstoffsynthese**6.4.1 Totalsynthese von Millingtonine A****NMR-Daten Millingtonine A (1)**

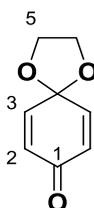
Veröffentlichung zur Isolierung von Millingtonine A: T. Hase, K. Ohtani, R. Kasai, K. Yamasaki, C. Picheansoonthon, *Phytochemistry* **1996**, 41, 317-321.

Veröffentlichte Struktur:



NMR-Daten: $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, Pyridin- d_5 , Pyridin = 8.74, 7.58, 7.22): δ = 7.155 (2H, d, J = 7.9 Hz, 2'/6'-H), 6.895 (2H, d, J = 7.9 Hz, 3'/5'-H), 6.74 (1H, d, J = 10.3 Hz, 6-H), 6.07 (1H, d, J = 10.3 Hz, 5-H), 5.38 (1H, d, J = 5.5 Hz, 1''-H), 4.89 (1H, d, J = 7.7 Hz, Glc-1-H), 4.70 (1H, d, J = 7.7 Hz, Glc-1-H) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, Pyridin- d_5 , Pyridin- d_5 = 150.3, 135.9, 123.9): Aglycon δ = 197.5 und 197.4 (q, C-4), 152.4 und 152.3 (t, C-6), 144.6 und 144.5 (t, C-4'), 129.9 (t, C-2'/6'), 128.7 und 128.5 (t, C-5), 127.74 und 127.72 (q, C-1'), 114.1 und 114.0 (t, C-3'/5'), 92.3 und 92.2 (t, C-1''), 82.0 und 81.9 (q, C-1), 71.24 und 71.22 (s, C-8'), 65.2 und 64.9 (s, C-8), 49.0 und 48.9 (t, C-2'), 46.1 und 45.9 (t, C-2), 45.6 und 45.5 (s, C-4'), 37.64 und 37.58 (s, C-3), 37.4 und 37.3 (s, C-7), 35.88 und 35.86 (s, C-7'), 28.3 und 28.2 (s, C-3'') ppm; Glycosyl δ = 104.7 und 104.5 und 104.3 (t, C-1), 78.6 und 78.5 (t, C-3), 78.46 und 78.3 (t, C-5), 75.1 und 75.0 (t, C-2), 71.7 und 71.5 und 71.49 (t, C-4), 62.8 und 62.7 und 62.6 (s, C-6) ppm.

1,4-Dioxaspiro[4.5]deca-6,9-dien-8-on **160**

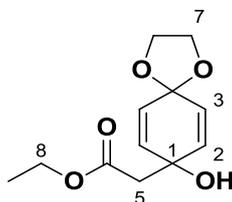


PIFA (45 g, 104.6 mmol, 1.3 equiv.) wurde in CH_2Cl_2 (1 L) gelöst und auf 0 °C gekühlt. In einem zweiten Kolben wurde p-Hydroxyanisol (**161**) (10 g, 80.6 mmol, 1 equiv.) und trockenes Ehtylenglycol (6.8 mL, 131 mmol, 1.5 equiv.) in CH_2Cl_2 (80 mL) gelöst und tropfenweise zur PIFA-Lösung bei 0 °C über 80 min gegeben. Nach weiteren 40 min bei 0 °C wird die gelbe Reaktionslösung durch die Zugabe von K_2CO_3 (aq.) (500 mL) hydrolysiert. Die wässrige Phase wird mit CH_2Cl_2 (3x) extrahiert und die vereinigten, organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt. Die Reinigung erfolgt per Biotage SP1 Chromatographie-System (100 g snap Säule,

Essigester : Hexan = 1 : 3) und liefert Keton **160** als farbloser Feststoff (10.8 g, 70.9 mmol, 88 %).

Smp.: 51 °C; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , $\text{CHCl}_3 = 7.26$): $\delta = 6.61$ (2H, d, $J = 10.1$ Hz, 2-H), 6.15 (2H, d, $J = 10.1$ Hz, 3-H), 4.13 (4H, s, 5-H) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , $\text{CHCl}_3 = 77.16$): $\delta = 185.3$ (q, C-1), 143.2 (t, C-2), 129.0 (t, C-3), 98.3 (q, C-4), 65.9 (s, C-5) ppm; **IR** (ATR): $\nu = 2903$ (w), 1673 (m), 1635 (m), 1613 (w), 1385 (m), 1306 (m), 1180 (m), 1112 (m), 1069 (m), 1004 (m), 972 (s), 946 (s), 850 (s) cm^{-1} . Die spektroskopischen Daten stimmen mit den in der Literatur veröffentlichten Daten über.¹⁵⁷

Ethyl-2-(8-hydroxy-1,4-dioxaspiro[4.5]deca-6,9-dien-8-yl)acetat (177)

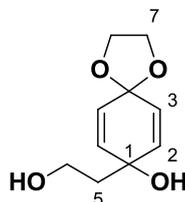


LiHMDS (1M in THF, 120.5 mL, 120.5 mmol, 1.7 Äq.) wurde mit THF (120.5 mL) verdünnt und auf -78 °C gekühlt. Trockener Essigester (10.5 mL, 106.4 mmol, 1.5 Äq.) in THF (210 mL) wurde via Kanüle über 90 min zu der LiHMDS-Lösung getropft. Nach 30 min bei -78 °C wurde Benzochinon **160** (10.8 g, 70.9 mmol, 1 Äq.) in THF (240 mL) per Kanüle über 120 min zugegeben. Nach erfolgter Zugabe wurde die Reaktion durch Zugabe von NH_4Cl (aq.) bei -78 °C beendet und auf Raumtemperatur erwärmt. Die wässrige Phase wurde mit Essigester (3x) extrahiert und die vereinigten, organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Ester **177** konnte ohne weitere Reinigungsschritte als farbloser Feststoff isoliert werden (17 g, 70.6 mmol, 99 %).

Smp.: 81-82 °C; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , $\text{CHCl}_3 = 7.26$): $\delta = 6.10$ (2H, d, $J = 9.9$ Hz, 3-H), 5.76 (2H, d, $J = 9.9$ Hz, 2-H), 4.12 (2H, q, $J = 7.1$ Hz, 8-H), 3.99 (4H, m, 7-H), 3.60 (1H, br. s, OH), 2.54 (2H, s, 5-H); 1.22 (3H, t, $J = 7.1$ Hz, 9-H) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , $\text{CDCl}_3 = 77.16$): $\delta = 171.1$ (q, C-6), 135.2 (t, C-3), 127.2 (t, C-2), 98.9 (q, C-4), 66.0 (q, C-1), 65.3 (s, C-7), 65.1 (s, C-7), 60.9 (s, C-8), 45.0 (s, C-5), 14.1 (p, C-9) ppm; **IR** (ATR): $\nu = 3408$ (m), 2979 (w), 2892 (w), 1729 (s), 1433 (w), 1418 (m), 1366 (m), 1342 (w), 1244 (m), 1164 (s), 1111 (s), 1061 (m), 1044 (m), 1005 (m), 963 (s), 944 (s), 927 (w), 781 (w)

cm⁻¹; **HRMS** (ESI): m/z: berechnet für C₁₂H₁₆O₅Na: 263.0895 [M+Na]⁺, gefunden: 263.0894 [M+Na]⁺.

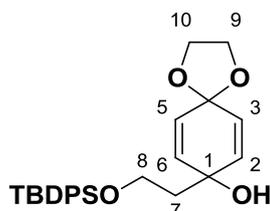
8-(2-Hydroxyethyl)-1,4-dioxaspiro[4.5]deca-6,9-dien-8-ol (178)



Der Ester **177** (17 g, 70.6 mmol, 1 equiv.) wurde in Diethylether (700 mL) und Methanol (9.3 mL, 227 mmol, 3.2 Äq.) gelöst und auf 0 °C gekühlt. LiBH₄ (3.3 g, 151 mmol, 2.1 equiv.) wurde zugegeben und die Reaktionslösung wurde 2.5 h bei 0 °C gerührt. Dann wurde Wasser (12.8 mL) zugegeben und die Lösung für 20 min bei Raumtemperatur gerührt. Dann wurde über Kieselgur filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Diol **178** wurde ohne weitere Reinigung als grünlischer Feststoff isoliert (10.3 g, 50.6 mmol, 72 %).

Smp.: 76-78 °C; **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃, CHCl₃ = 7.26): δ = 6.07 (2H, d, J = 10.1 Hz, 3-H), 5.75 (2H, d, J = 10.1 Hz, 2-H), 4.03-3.98 (4H, m, 7-H), 3.69 (2H, t, J = 5.9 Hz, 6-H), 3.49 (1H, br. s, OH), 2.96 (1H, br. s, OH), 1.82 (2H, t, J = 5.9 Hz, 5-H) ppm; **¹³C-NMR** (100 MHz, CDCl₃, CDCl₃ = 77.16): δ = 136.7 (t, C-3), 126.6 (t, C-2), 99.2 (q, C-4), 68.0 (q, C-1), 65.3 (s, C-7), 65.0 (s, C-7), 59.2 (s, C-6), 42.2 (s, C-5) ppm; **IR** (ATR): ν = 3667 (br w), 3434 (br. m), 3309 (br m), 2958 (br. m), 2887 (m), 1413 (m), 1371 (br. w), 1320 (w), 1208 (w), 1111 (s), 1066 (m), 1037 (s), 1002 (m), 957 (s), 943 (s), 783 (m), 767 (m), 698 (m) cm⁻¹; **HRMS** (ESI): m/z: berechnet für C₁₀H₁₄O₄Na: 221.0790 [M+Na]⁺, gefunden: 221.0791 [M+Na]⁺.

8-[2-(tert-butyldiphenylsilyloxy)ethyl]-1,4-dioxaspiro[4.5]deca-6,9-dien-8-ol (158a)

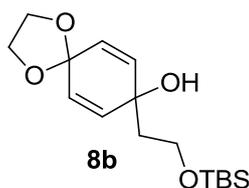


Diol **178** (1 g, 5.05 mmol, 1 Äq.) wurde in CH₂Cl₂ (4 mL) gelöst und auf 0 °C gekühlt. DIPEA (3 mL, 12.6 mmol, 2.5 Äq.) und TBDPSCl (2 mL, 7.6 mmol, 1.5 Äq.) gelöst in CH₂Cl₂ (8 mL) werden hinzugegeben und die Reaktionslösung wurde auf Raumtemperatur aufgewärmt und über Nacht gerührt. Die Reaktionslösung wurde erneut auf 0 °C gekühlt und

weiteres DIPEA (1 mL, 4.2 mmol, 0.83 Äq.) und TBDPSCl (0.65 mL, 2.5 mmol, 0.5 Äq.) wurden zugegeben. Nach einer Stunde bei Raumtemperatur wurde die Reaktionslösung in NaHCO₃ (aq.) (150 mL) geschüttelt und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde mit CH₂Cl₂ (3x) extrahiert. Die vereinigten, organischen Phasen wurden mit NaHCO₃ (aq.) und NH₄Cl (aq.) gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und die Reinigung erfolgte per Biotage SP1 Chromatographie-System [100 g snap Säule, Essigester : Hexan (1 % Et₃N) = 1 : 4 (5 CV), 3 : 7 (5 CV) und 1 : 0 (3 CV)] lieferte Silylether **158a** als farblosen Feststoff (2.08 g, 4.77 mmol, 94 %).

Smp.: 75-76 °C; **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃, CHCl₃ = 7.26): δ = 7.69-7.67 (4H, m, Ar-H), 7.46-7.38 (6H, m, Ar-H), 6.11 (2H, d, J = 10.2 Hz, 5-H, 3-H), 5.76 (2H, d, J = 10.2 Hz, 6-H, 2-H), 4.07 (4H, m, 9/10-H), 3.85 (2H, t, J = 6.1 Hz, 7-H), 3.37 (1H, s, OH), 1.89 (2H, t, J = 6.1 Hz, 8-H), 1.06 (9H, s, TBDPS) ppm; **¹³C-NMR** (100 MHz, CDCl₃, CDCl₃ = 77.16): δ = 136.7 (t, C-3/5), 135.6 (t, C-Ar), 133.0 (q, C-Ar), 129.9 (t, C-Ar), 127.8 (t, C-Ar), 126.5 (t, C-2/6), 99.2 (q, C-4), 67.8 (q, C-1), 65.3 (s, C-9/10), 65.0 (s, C-9/10), 61.2 (s, C-8), 42.4 (s, C-7), 26.9 (p, C-TBDPS), 19.1 (q, C-TBDPS) ppm; **IR** (ATR): ν = 3420 (br w), 3039 (w), 2931 (w), 2883 (w), 2857 (w), 1472 (w), 1427 (m), 1411 (w), 1361 (w), 1265 (w), 1199 (m), 1110 (s), 1007 (m), 962 (s), 822 (m), 737 (m), 703 (s), 688 (m) cm⁻¹; **HRMS** (ESI): m/z: berechnet für C₂₆H₃₂O₄SiNa: 459.1968 [M+Na]⁺, gefunden: 459.1963 [M+Na]⁺.

8-[2-(tbutyldimethylsilyloxy)ethyl]-1,4-dioxaspiro[4.5]deca-6,9-dien-8-ol (1%)(B)

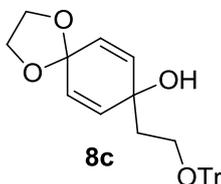


Diol **178** (1.64 g, 8.4 mmol, 1 Äq.) wurde in CH₂Cl₂ (60 mL) gelöst und auf 0 °C gekühlt und DIPEA (2.16 g, 2.92 mL, 16.8 mmol, 2 Äq.) wurde zugetropft. Nach 15 min bei 0 °C wurde TBSCl (1.9 g, 12.6 mmol, 1.5 Äq.) gelöst in CH₂Cl₂ (10 mL) tropfenweise zugesetzt und die Reaktionslösung wurde langsam auf Raumtemperatur erwärmt und über Nacht gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von NaHCO₃ (aq.) hydrolysiert und die organische Phase wurde mit NaHCO₃ (aq.) und NH₄Cl (aq.) gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt wurde per Biotage SP1 Chromatographie-System [50 g snap Säule,

Essigester : Hexan (1 % Et₃N) = 1 : 4 (5 CV), 3 : 7 (5 CV) und 1 : 0 (3 CV)] gereinigt und lieferte Alkohol **158b** als farblosen Feststoff (2.1 g, 6.72 mmol, 80 %).

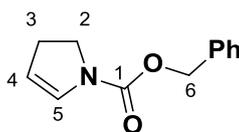
Smp.: 119-122 °C; **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃, CHCl₃ = 7.26): δ = 6.13 (2H, d, J = 10.2 Hz, 2/6-H), 5.77 (2H, d, J = 10.2 Hz, 3/5-H), 4.03 (4H, m, 9/10-H), 3.85 (2H, t, J = 6.1 Hz, 8-H), 1.85 (2H, t, J = 6.1 Hz, 7-H), 0.91 (9H, s, TBS), 0.09 (6H, s, TBS) ppm; **¹³C-NMR** (100 MHz, CDCl₃, CDCl₃ = 77.16): δ = 136.6, 127.3, 99.1, 67.8, 65.3, 64.9, 60.4, 42.1, 25.8, 18.0, -5.6; **HRMS** (ESI): m/z: berechnet für C₁₆H₂₈O₄SiNa: 335.1655 [M+Na]⁺, gefunden 335.1639 [M+Na]⁺.

8-2-Trityloxyethyl-1,4-dioxaspiro[4.5]deca-6,9-dien-8-ol (**158c**)



Diol **178** (1 g, 5.05 mmol, 1 Äq.) wurde in CH₂Cl₂ (85 mL) gelöst und mit DMAP (62 mg, 0.505 mmol, 0.1 Äq.) und Pyridin (0.65 mL, 8.08 mmol, 1.6 Äq.) versetzt. Dann wurde Tritylchlorid (1.83 g, 6.57 mmol, 1.3 Äq.) zugegeben und die Reaktion über Nacht gerührt. Da der Umsatz noch unvollständig war, wurden DMAP (0.05 Äq.), Pyridin (0.8 Äq.) und Tritylchlorid (0.65 Äq.) erneut zugegeben und für weitere 24 h gerührt. Die Reaktionslösung wurde in NaHCO₃ (aq.) (200 mL) gegossen und die wässrige Phase mit CH₂Cl₂ (2x) und mit EtOAc (1x) extrahiert. Die vereinigten, organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Die Reinigung erfolgte per Biotage SP1 Chromatographie-System [50 g snap Säule, Essigester : Hexan (1 % Et₃N) = 1 : 4 (5 CV), 3 : 7 (5 CV) und 1 : 0 (3 CV)] und lieferte Tritylalkohol **158c** als farbloses Öl (1.33 g, 3.03 mmol, 60 %).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, CHCl₃ = 7.26): δ = 7.45-7.22 (15H, m, Ar-H), 5.96 (2H, d, J = 10.2 Hz, 2/6-H), 5.70 (2H, d, J = 10.2 Hz, 3/5-H), 4.04-3.96 (4H, m, 9/10-H), 3.33 (2H, t, J = 6.2 Hz, 8-H), 1.93 (2H, d, J = 6.2 Hz, 7-H) ppm.

Benzyl-2,3-dihydro-1H-pyrrol-1-carboxylat (157)

Ein ausgeheiztes 20 mL Mikrowellenglas wurde mit 2,5-Dihydropyrrol **159** (4.4 mL, 24.6 mmol, 1 Äq.), Wilkinson's Katalysator (**180**) (550 mg, 0.6 mmol, 2.5 mol%) und Toluol (13 mL) gefüllt und in der Mikrowelle für 30 min bei 145 °C geheizt. Nach dieser Zeit wurde weiterer Wilkinson's Katalysator (**180**) (275 mg, 0.3 mmol, 1.25 mol%) zugegeben und erneut für 30 min bei 145 °C geheizt. Die Reaktionslösung wurde unter vermindertem Druck konzentriert und mit Hexan (250 mL) versetzt. Die resultierende Suspension wurde über Kieselgur filtriert und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Die Reinigung erfolgte per Biotage SP1 Chromatographie-System [100 g snap Säule, Essigester : Hexan = 1 : 4 (5 CV), 3 : 7 (5 CV)] und lieferte Dihydropyrrol **157** als farbloses Öl (4.6 g, 22.6 mmol, quant.).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, CHCl₃ = 7.26, Rotamere vorhanden): δ = 7.37-7.31 (10H, m, Ar-H), 6.63 und 6.55 (2H, br s, 5-H), 5.18 (4H, s, 6-H), 5.09 und 5.04 (2H, br. s, 4-H), 3.79 (4H, pdd, J = 8.74, 8.41 Hz, 2-H), 2.66-2.64 (4H, m, 3-H) ppm; ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, CDCl₃ = 77.16, Rotamere vorhanden): δ = 152.8 und 152.2 (q, C-1), 136.7 (br, q, C-Ar), 129.8 und 129.1 (t, C-5), 128.5 (t, C-Ar), 128.1 (t, C-Ar), 128.0 (t, C-Ar), 127.9 (t, C-Ar), 108.8 und 108.6 (t, C-4), 67.1 und 66.9 (s, C-6), 45.3 und 45.1 (s, C-2), 29.8 und 28.7 (s, C-3) ppm; IR (ATR): ν = 3032 (w), 2955 (w), 2862 (w), 1698 (s), 1618 (m), 1498 (w), 1415 (s), 1338 (s), 1283 (w), 1212 (m), 1122 (s), 1091 (m), 1029 (w), 959 (w), 913 (w), 882 (w), 850 (w), 754 (m), 695 (s) cm⁻¹; HRMS (ESI): m/z: berechnet für C₁₂H₁₄NO₂: 204.1025 [M+H]⁺, gefunden: 204.1032 [M+H]⁺.

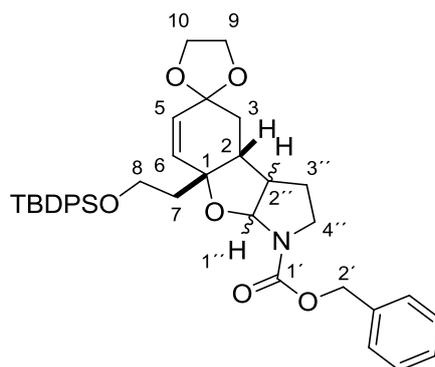
Allgemeine Vorschrift für die zweistufige Zyklisierung von 158a-c und 157:

Pyrrolin **157** wurde in CH₂Cl₂ gelöst und auf 0 °C gekühlt. In einem anderen Kolben wurde Silylether **158a-c** in CH₂Cl₂ gelöst und bei 0 °C wurde DIPEA zugegeben. Die Pyrrolin-Lösung wurde tropfenweise mit Brom versetzt. Fünf Minuten nach beendeter Bromzugabe wurde die Silylether-Lösung mittels Spritzenpumpe (45 mL/min) zugetropft. Nach der Zugabe wurde die Reaktionslösung langsam auf Raumtemperatur erwärmt und über Nacht gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von NaHCO₃ (aq.) beendet und die wässrige Phase mit CH₂Cl₂ extrahiert (3x). Die vereinigten, organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Die

Reinigung erfolgte per Biotage SP1 Chromatographie-System [100 g snap Säule, Essigester : Hexan (1 % Et₃N) = 1 : 9 (5 CV), 1 : 9 -> 1 : 3 (5 CV), 1 : 3 -> 3 : 1 (5 CV)] und lieferte das instabile Bromo-hemiaminal **174a-c**, welches direkt in die nächste Stufe eingesetzt wurde.

Das Bromo-hemiaminal **174a-c** wurde in Toluol gelöst und auf 85 °C erwärmt. In einem anderen Kolben wurde Tributylzinnhydrid und AIBN in Toluol gelöst und per Spritzenpumpe (25 mL/h) zugetropft. Die Reaktionslösung wurde über Nacht bei 85 °C gerührt und durch Zugabe von NaOH (aq.) (1 mol/L, 50 mL) beendet. Die resultierende Suspension wurde für eine Stunde stark gerührt und die wässrige Phase mit CH₂Cl₂ extrahiert (3x). Die vereinigten, organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Die beiden gebildeten Diastereomere wurden per Biotage SP1 Chromatographie-System getrennt [100g snap column, ethyl acetate : hexane = 1 : 9 (10 CV), 1.5 : 8.5 (5 CV), 2 : 8 (5 CV), 2 : 8 -> 1 : 1 (5 CV)].

Trizyklus 176a



Ansatzgröße 1. Stufe: Pyrrolin **157** (1.49 g, 7.33 mmol, 1.6 Äq.) in CH₂Cl₂ (70 mL); Silylether **158a** (2g, 4.58 mmol, 1 Äq.) in CH₂Cl₂ (23 mL); DIPEA (1.35 mL, 7.79 mmol, 1.7 Äq.); Brom (0.4 mL, 7.79 mmol, 1.7 Äq.). Als Zwischenprodukt wurde Bromo-hemiaminal **174a** als farbloses Öl (2.98 g, 4.15 mmol, 91 %) isoliert.

Ansatzgröße 2. Stufe: Bromo-hemiaminal **174a** (2.98 g, 4.15 mmol, 1 Äq.) in Toluol (25 mL); Tributylzinnhydrid (2.24 mL, 8.3 mmol, 2 Äq.) und AIBN (70 mg, 0.42 mmol, 0.1 Äq.) in Toluol (15 mL).

Trizyklus 176a-trans: Isoliert als leicht gelbes Öl (1.81 g, 2.84 mmol, 68 %).

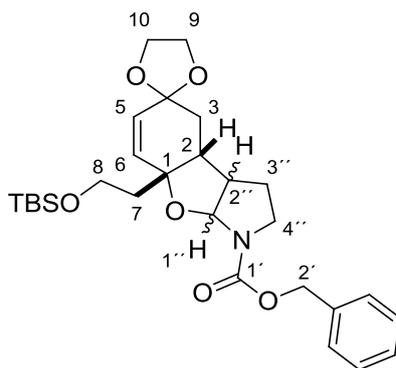
¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆, DMSO = 2.50, 90 °C): δ = 7.63-7.62 (4H, m, Ar-H), 7.46-7.27 (11H, m, Ar-H), 5.58 (2H, s, 5/6-H), 5.46 (1H, d, J = 6.4 Hz, 1''-H), 5.11 (1H, d, J = 12.91 Hz, 2'-H), 5.07 (1H, d, J = 12.91 Hz, 2'-H), 3.99-3.92 (4H, m, 9/10-H), 3.85-3.77 (2H, m, 8-H), 3.56 (1H, ddd, J = 10.6, 8.4, 1.9 Hz, 4''-H), 3.28 (1H, ddd, J = 10.6, 10.6, 6.5 Hz,

4''-H), 3.19 (1H, m, 2''-H), 2.21 (1H, dt, $J = 8.4, 4.1$ Hz, 2-H), 1.98 (2H, d, $J = 4.1$ Hz, 3-H), 1.89 (1H, dt, $J = 13.2, 6.6$ Hz, 7-H), 1.94-1.88 (1H, m, 3''-H), 1.83 (1H, dt, $J = 13.2, 6.5$ Hz, 7-H), 1.68-1.63 (1H, m, 3''-H), 1.03 (9H, s, TBDPS-H) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, DMSO-d₆, DMSO = 39.52, 90 °C): $\delta = 154.1$ (q, C-1'), 137.6 (q, C-Ar), 135.5 (t, C-Ar), 134.6 (t, C-6), 134.0 (q, C-Ar), 133.9 (q, C-Ar), 130.1 (t, C-Ar), 128.7 (t, C-Ar), 128.2 (t, C-Ar), 128.1 (t, C-Ar), 128.0 (t, C-Ar), 127.9 (t, C-5), 127.7 (t, C-Ar), 103.4 (q, C-4), 90.6 (t, C-1''), 82.0 (q, C-1), 66.4 (t, C-2'), 64.9 (s, C-9/10), 63.9 (s, C-9/10), 60.2 (s, C-8), 46.5 (t, C-2''), 44.6 (s, C-4'), 44.3 (t, C-2), 41.1 (s, C-7), 33.0 (s, C-3), 28.6 (s, C-3''), 27.2 (p, C-TBDPS), 19.1 (q, C-TBDPS) ppm; **IR** (ATR): $\nu = 2953.0$ (w), 2882.6 (w), 1705.4 (s), 1472.8 (w), 1411.3 (m), 1354.5 (m), 1284.4 (w), 1176.7 (w), 1105.7 (bs), 1085.5 (bs), 1011.4 (s), 734.7 (s), 700.0 (s) cm^{-1} ; **HRMS** (ESI): m/z : berechnet für $\text{C}_{38}\text{H}_{45}\text{NO}_6\text{SiNa}$: 662.2914 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, gefunden: 662.2910 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

Trizyklus 176a-cis: Isoliert als leicht gelbes Öl (672 mg, 1.05 mmol, 25 %).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , $\text{CHCl}_3 = 7.26$, 2 Rotamere): $\delta = 7.68$ -7.66 (4H, m, TBDPS), 7.43-7.34 (11H, m, TBDPS und Cbz), 5.85-5.61 (3H, m, 6-H, 5-H und 1''-H), 5.26-5.06 (2H, m, 2'-H), 4.00-3.85 (4H, m, 9/10-H), 3.80-3.75 (2H, m, 8-H), 3.69-3.62 (1H, m, 4''-H), 3.40-3.33 (1H, m, 4''-H), 3.12-3.05 (1H, m, 2''-H), 2.68-2.53 (1H, m, 2-H), 1.91-1.76 (6H, m, 3-H, 3''-H und 7-H), 1.03 (9H, s, TBDPS) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , $\text{CDCl}_3 = 77.16$, 2 Rotamere): $\delta = 154.7$ und 154.3 (q, C-1'), 136.9 und 136.6 (q, C-Ar), 135.6 (t, C-Ar), 133.8 (q, C-Ar), 133.4 und 133.1 (t, C-5/6), 129.6 und 129.5 (t, C-Ar), 128.5 und 128.4 (t, C-5/6), 127.7 und 127.6 (t, C-Ar), 105.1 (q, C-4), 92.1 und 91.3 (t, C-1''), 82.8 und 82.4 (q, C-1), 67.0 und 66.9 (s, C-2'), 64.7 und 64.5 (s, C-9/10), 60.2 und 60.1 (s, C-8), 47.5 und 47.3 (s, C-4'), 46.1 und 45.1 (t, C-2''), 41.7 und 41.6 (s, C-7), 40.7 und 40.2 (t, C-2), 31.8 (s, C-3), 26.9 (p, TBDPS), 24.9 und 24.4 (s, C-3''), 19.1 (q, TBDPS) ppm; **IR** (ATR): $\nu = 2932$ (m), 2884 (m), 2857 (m), 1706 (s), 1408 (s), 1354 (m), 1324 (w), 1184 (w), 1105 (s), 991 (s), 944 (m), 822 (m), 736 (s), 699 (s) cm^{-1} ; **HRMS** (ESI): m/z : berechnet für $\text{C}_{38}\text{H}_{46}\text{NO}_6\text{Si}$: 640.3089 $[\text{M}+\text{H}]^+$, gefunden: 640.3107 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Trizyklus 176b



Ansatzgröße 1. Stufe: Pyrrolin **157** (813 mg, 4.0 mmol, 1 Äq.) in CH_2Cl_2 (10 mL); Silylether **158b** (1.5 g, 4.81 mmol, 1.2 Äq.) in CH_2Cl_2 (22.4 mL); DIPEA (0.83 mL, 4.81 mmol, 1.2 Äq.); Brom (0.11 mL, 4.2 mmol, 1.05 Äq.). Als Zwischenprodukt wurde Bromohemiaminal **174b** als farbloses Öl (1.07 g, 1.81 mmol, 60 %) isoliert und Quinol **158b** (945 mg, 3.0 mmol) wurde reisoliert.

Ansatzgröße 2. Stufe: Bromo-hemiaminal **174b** (1.07 g, 1.81 mmol, 1 Äq.) in Toluol (12 mL); Tributylzinnhydrid (1.03 mL, 3.62 mmol, 2 Äq.) und AIBN (29 mg, 0.18 mmol, 0.1 Äq.) in Toluol (15 mL).

Trizyklus 176b-trans: Isoliert als leicht gelbes Öl (639.5 mg, 1.24 mmol, 31 %).

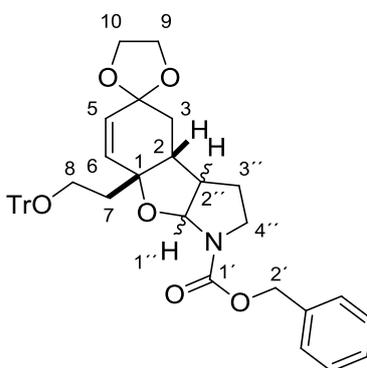
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , $\text{CHCl}_3 = 7.26$, Rotamerengemisch): $\delta = 7.38$ (5H, m, Cbz-H), 5.71–5.17 (5H, m, 5-H, 6-H, 1''-H, Benzyl-H), 3.96 (4H, m, 9/10-H), 3.81–3.67 (3H, m, 8-H, 4''-H), 3.41 (1H, m, 4''-H), 3.31 (1H, m, 2''-H), 2.38 (1H, dt, $J = 4.2, 20.0$ Hz, 2-H), 2.14 (1H, dd, $J = 4.0, 14.7$ Hz, 3-H), 2.01 (1H, d, $J = 14.9$ Hz, 3-H), 1.94–1.87 (2H, m, 3''-H, 7-H), 1.81–1.75 (1H, m, 7-H), 1.68 (1H, dd, $J = 5.4, 12.3$ Hz, 3''-H), 0.88 (9H, s, TBS-H), 0.04 (6H, s, TBS-H) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , $\text{CDCl}_3 = 77.16$, Rotamerengemisch): $\delta = 154.6, 137.1, 135.4, 129.8, 128.4, 128.0, 127.7, 126.6, 103.6, 90.6, 82.4, 66.8, 64.8, 58.5, 46.2, 44.1, 43.5, 40.2, 32.3, 28.9, 25.8, 18.0, -5.4$ (Rotamer 1); 154.3, 136.6, 135.3, 129.2, 128.3, 127.9, 127.5, 126.5, 103.5, 90.0, 82.2, 66.6, 63.9, 58.5, 45.2, 44.0, 43.2, 39.8, 32.3, 28.4, 25.8, 18.0, -5.4 (Rotamer 2); **HRMS** (ESD): m/z : berechnet für $\text{C}_{28}\text{H}_{41}\text{NO}_6\text{SiNa}$: $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 538.2601, gefunden 538.2601 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

Trizyklus 176b-cis: Isoliert als leicht gelbes Öl (0.495 mg, 0.96 mmol, 24%).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , $\text{CHCl}_3 = 7.26$, Rotamerengemisch): $\delta = 7.33$ (5H, m, Cbz-H), 5.99–5.06 (5H, m, 5-H, 6-H, 1''-H, Benzyl-H), 4.02–3.82 (4H, m, 9/10-H), 3.76 – 3.61 (3H, m, 4''-H, 8-H), 3.37 (1H, m, 4''-H), 3.20 (1H, m, 2''-H), 2.78–2.51 (1H, m, 2-H), 2.00–1.79

(6H, m, H-3'', H-3, H-73''-H, 3-H, 7-H), 0.87 (9H, s, TBS-H), 0.04 (6H, s, TBS-H) ppm; ¹³C-NMR (100 Mhz, CDCl₃, CDCl₃ = 77.16, Rotamerengemisch): δ = 154.6, 136.7, 133.0, 129.5, 128.3, 128.0, 127.8, 105.0, 91.9, 82.6, 66.9, 64.8, 59.1, 47.4, 45.9, 41.9, 40.6, 36.9, 31.6, 25.8, 24.9, 18.1, -5.4 (Rotamer 1); 154.2, 136.4, 132.8, 129.3, 128.3, 127.9, 127.6, 104.9, 91.2, 82.2, 66.8, 64.6, 58.0, 47.2, 44.9, 41.7, 40.2, 36.9, 31.6, 25.8, 24.4, 18.1, -5.4 (Rotamer 2) ppm; **HRMS** (ESI): m/z: berechnet für C₂₈H₄₁NO₆SiNa [M+Na]⁺ 538.2601, gefunden 538.2603 [M+Na]⁺.

Trizyklus 176c



Ansatzgröße 1. Stufe: Pyrrolin **157** (116 mg, 0.571 mmol, 1 Äq.) in CH₂Cl₂ (3.5 mL); Tritylether **158c** (302 mg, 0.686 mmol, 1.2 Äq.) in CH₂Cl₂ (2 mL); DIPEA (118 µL, 0.686 mmol, 1.2 Äq.); Brom (16 µL, 0.599 mmol, 1.05 Äq.). Als Zwischenprodukt wurde Brom-hemiaminal **174c** als farbloses Öl (217 mg, 0.3 mmol, 52 %) isoliert und Quinol **158c** (153 mg, 0.35 mmol) wurde reisoliert.

Ansatzgröße 2. Stufe: Brom-hemiaminal **174c** (217 mg, 0.3 mmol, 1 Äq.) in Toluol (3 mL); Tributylzinnhydrid (162 µL, 0.6 mmol, 2 Äq.) und AIBN (5 mg, 0.03 mmol, 0.1 Äq.) in Toluol (3 mL).

Trizyklus 176c-trans: Isoliert als leicht gelbes Öl (86 mg, 0.134 mmol, 23.5 %).

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃, CHCl₃ = 7.26, Rotamerengemisch): δ = 7.43-7.18 (20H, m, H-Cbz, H-Trityl), 5.67 (0.5H, d, J = 12.0 Hz, 6-H), 5.65 (0.5H, d, J = 12.0 Hz, 6-H), 5.57-5.49 (2H, m, 5-H, 1''-H), 5.23 (0.5H, d, J = 12.6 Hz, Benzyl-H), 5.13 (0.5H, d, J = 12.6 Hz, Benzyl-H), 5.07 (0.5H, d, J = 12.6 Hz, Benzyl-H), 5.02 (0.5H, d, J = 12.6 Hz, Benzyl-H), 4.04-3.91 (4H, m, 9/10-H), 3.60 (0.5H, dd, J = 10.2, 10.2 Hz, 4''-H), 3.51 (0.5H, dd, J = 9.9, 9.9 Hz, 4''-H), 3.29-3.18 (3H, m, 8-H, 2''-H), 3.02 (0.5H, ddd, J = 10.2, 10.2, 6.2 Hz, 4''-H), 2.96 (0.5H, ddd, J = 9.9, 9.9, 6.2 Hz, 4''-H), 2.24-2.13 (2H, m, 2-H, 3-H), 2.03-1.82 (4H, m, 3-H, 7-H, 3''-H), 1.55 (0.5H, d, J = 6.2 Hz, 3''-H), 1.53 (0.5H, d, J = 6.2 Hz, 3''-H) ppm;

¹³C-NMR (150 Mhz, CDCl₃, CDCl₃ = 77.16, Rotamerengemisch): δ = 154.5 (q, C-Cbz), 144.2 (q, C-Trityl), 137.1 (q, C-Cbz), 135.5 (t, C-6), 128.7, 128.4, 128.0, 127.7, 127.5 (t, C-Trityl, C-Cbz), 126.6 (t, C-5), 103.7 (q, C-4), 90.5 (t, C-1''), 87.0 (q, C-Trityl), 82.2 (q, C-1), 66.8 (s, C-Benzyl), 64.9 (s, C-9/10), 59.7 (s, C-8), 46.1 (t, C-2''), 44.0 (s, C-4''), 43.6 (t, C-2), 37.3 (s, C-7), 32.5 (s, C-3), 29.2 (s, C-3'') ppm (Rotamer 1); 154.2 (q, C-Cbz), 144.2 (q, C-Trityl), 136.7 (q, C-Cbz), 135.3 (t, C-6), 128.6, 128.3, 127.8, 127.6, 126.9 (t, C-Trityl, C-Cbz), 126.5 (t, C-5), 103.6 (q, C-4), 90.0 (t, C-1''), 87.0 (q, C-Trityl), 82.0 (q, C-1), 66.6 (s, C-Benzyl), 63.9 (s, C-9/10), 59.6 (s, C-8), 45.0 (t, C-2''), 43.9 (s, C-4''), 43.2 (t, C-2), 36.8 (s, C-7), 32.5 (s, C-3), 28.4 (s, C-3'') ppm (Rotamer 2) ppm; **HRMS** (ESI): m/z: berechnet für C₄₁H₄₁NO₆SiNa [M+Na]⁺ 666.2832, gefunden 666.2852 [M+Na]⁺.

Trizyklus 176c-cis: Isoliert als leicht gelbes Öl (37 mg, 0.058 mmol, 10 %)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, CHCl₃ = 7.26, Rotamerengemisch): δ = 7.44-7.21 (20H, m, Cbz-H, Trityl-H), 5.80-5.62 (3H, m, 5-H, 6-H, 1''-H), 5.24-5.01 (2H, m, Benzyl-H), 3.99-3.84 (4H, m, 9/10-H), 3.70-3.60 (1H, m, 4''-H), 3.35 (1H, m, 2''-H), 3.27-3.21 (2H, m, 8-H), 3.13-3.08 (1H, m, 4''-H), 2.58 (1H, m, 2-H), 1.99-1.75 (6H, m, 3-H, 3''-H, 7-H) ppm; **¹³C-NMR** (100 Mhz, CDCl₃, CDCl₃ = 77.16, Rotamerengemisch): δ = 154.7 (q, C-Cbz), 144.4 (q, C-Trityl), 137.1 (q, C-Cbz), 133.4 (t, C-6), 129.4 (t, C-5), 128.8, 128.5, 128.1, 127.8 (t, C-Trityl, C-Cbz), 105.1 (q, C-4), 92.2 (t, C-1''), 87.2 (q, C-Trityl), 82.8 (q, C-1), 67.1 (s, C-Benzyl), 64.8 (s, C-9/10), 60.3 (s, C-8), 47.6 (t, C-4''), 46.2 (s, C-2''), 40.8 (t, C-2), 39.5 (s, C-7), 31.9 (s, C-3), 25.1 (s, C-3'') ppm (Rotamer 1); 154.4 (q, C-Cbz), 144.4 (q, C-Trityl), 136.7 (q, C-Cbz), 133.1 (t, C-6), 129.2 (t, C-5), 128.6, 128.2, 127.9, 127.0 (t, C-Trityl, C-Cbz), 105.1 (q, C-4), 91.4 (t, C-1''), 87.2 (q, C-Trityl), 82.4 (q, C-1), 66.9 (s, C-Benzyl), 64.5 (s, C-9/10), 60.1 (s, C-8), 47.3 (t, C-4''), 45.2 (s, C-2''), 40.5 (t, C-2), 39.4 (s, C-7), 31.9 (s, C-3), 24.6 (s, C-3'') ppm (Rotamer 2) ppm; **HRMS** (ESI): m/z: berechnet für C₄₁H₄₁NO₆SiNa [M+Na]⁺ 666.2832, gefunden 666.2830 [M+Na]⁺.

NMR-Daten für **176c-trans/cis** in Pyridine-d₅ für die Strukturaufklärung durch nOe-Experimente

Trizyklus 176c-trans: **¹H-NMR** (400 MHz, Pyridin-d₅, Pyridin = 7.19, 7.55, 8.71, Rotamerengemisch): δ = 7.66-7.17 (20H, m, Cbz-H, Trityl-H), 5.83 (0.41H, d, J = 6.5 Hz, 1''-H), 5.74-6.62 (2.59H, m, 5-H, 6-H, 1''-H), 5.30 (1H, pdd, J = 12.5, 7.8 Hz, Benzyl-H), 5.16 (1H, pdd, J = 12.5, 7.9 Hz, Benzyl-H), 3.95-3.78 (4H, m, 9/10-H), 3.70 (0.58H, dd, J =

9.9, 9.0 Hz, 4''-H), 3.53 (0.42H, dd, J = 9.3, 9.2 Hz, 4''-H), 3.48-3.35 (3H, m, 8-H, 2''-H), 3.26-3.09 (1H, m, 4''-H), 2.32-2.23 (1H, m, 3-H), 2.22-2.16 (1H, m, 2-H), 2.15-2.08 (1H, m, 3-H), 2.08-1.98 (2H, m, 7-H), 1.77-1.60 (1H, m, 3''a-H), 1.55-1.43 (1H, m, 3''b-H) ppm; ¹³C-NMR (100 MHz, Pyridin-d₅, Pyridin-d₅ = 123.5, 135.5, 149.9, Rotamerengemisch): δ = 154.4 (q, C-Cbz), 144.9 (q, C-Trityl), 137.9 (q, C-Cbz), 134.9 (t, C-6), 129.1, 128.3, 127.8 (t, C-Trityl, C-Cbz), 127.4 (t, C-5), 103.9 (q, C-4), 91.1 (t, C-1''), 87.4 (q, C-Trityl), 82.3 (q, C-1), 66.8 (s, C-Benzyl), 65.1, 64.1 (s, C-9/10), 60.3 (s, C-8), 46.6 (t, C-2''), 45.7 (t, C-2), 44.5 (t, C-4''), 38.1 (s, C-7), 33.1 (s, C-3), 29.5 (s, C-3'') ppm (Rotamer 1); 154.3 (q, C-Cbz), 144.9 (q, C-Trityl), 137.6 (q, C-Cbz), 134.8 (t, C-6), 128.8, 128.0, 127.7 (t, C-Trityl, C-Cbz), 127.4 (t, C-5), 103.8 (q, C-4), 90.6 (t, C-1''), 87.3 (q, C-Trityl), 82.2 (q, C-1), 66.6 (s, C-Benzyl), 65.1, 64.1 (s, C-9/10), 60.2 (s, C-8), 46.6 (t, C-2''), 44.7 (t, C-2), 44.4 (t, C-4''), 38.0 (s, C-7), 32.9 (s, C-3), 28.3 (s, C-3'') ppm (Rotamer 2) ppm;

nOe-Experimente:

Eingestrahlt bei	nOe-Kontakt
5.83 ppm (H-1'')	H-2''
3.40 ppm (H-2''/ H-8)	H-1'', H-3''b/ H-7
1.68 ppm (H-3''b)	H-2'', H-3''a
1.48 ppm (H-3''a)	(H-2), H-3''b
2.04 ppm (H-7)	H-6, H-8, (H-2)

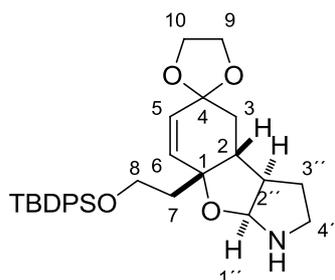
Trizyklus 176c-cis: ¹H-NMR (400 MHz, Pyridin-d₅, Pyridin = 7.19, 7.55, 8.71, Rotamerengemisch): δ = 7.64-7.24 (20H, m, Cbz-H, Trityl-H), 6.02 (0.43H, d, J = 6.5 Hz, 1''-H), 5.91 (1H, d, J = 10.2 Hz, 6-H), 5.83 (0.57H, d, J = 6.7 Hz, 1''-H), 5.77 (1H, d, J = 10.2 Hz, 5-H), 5.37-5.17 (2H, m, Benzyl-H), 3.94-3.77 (4H, m, 9/10-H), 3.70 (0.56H, dd, J = 9.7, 9.5 Hz, 4''-H), 3.53 (0.44H, dd, J = 9.6, 9.0 Hz, 4''-H), 3.46-3.19 (3H, m, 8-H, 4''-H), 3.10-3.00 (1H, m, 2''-H), 2.60-2.50 (1H, m, 2-H), 2.12-2.00 (2H, m, 7-H), 1.95-1.83 (2H, m, 3-H), 1.80-1.71 (1H, m, 3''b-H), 1.71-1.59 (1H, m, 3''a-H) ppm; ¹³C-NMR (100 MHz, Pyridin-d₅, Pyridin-d₅ = 123.5, 135.5, 149.9, Rotamerengemisch): δ = 154.6 (q, C-Cbz), 145.0 (q, C-Trityl), 137.9 (q, C-Cbz), 133.3 (t, C-6), 130.2 (t, C-5), 129.2, 128.3, 127.9 (t, C-Trityl, C-Cbz), 105.4 (q, C-4), 92.6 (t, C-1''), 87.4 (q, C-Trityl), 82.7 (q, C-1), 66.9 (s, C-Benzyl), 64.9, 64.7 (s, C-9/10), 60.6 (s, C-8), 47.8 (t, C-4''), 46.3 (t, C-2''), 41.0 (t, C-2), 39.8 (s, C-7), 32.1 (s, C-3), 25.1 (s, C-3'') ppm (Rotamer 1); 154.4 (q, C-Cbz), 145.0 (q, C-Trityl), 137.5 (q, C-Cbz), 133.1 (t, C-6), 130.2 (t, C-5), 128.8, 128.1, 127.4 (t, C-Trityl, C-Cbz), 105.4

(q, C-4), 91.8 (t, C-1''), 87.4 (q, C-Trityl), 82.7 (q, C-1), 66.7 (s, C-Benzyl), 64.9, 64.7 (s, C-9/10), 60.6 (s, C-8), 47.6 (t, C-4''), 45.3 (t, C-2''), 40.9 (t, C-2), 39.7 (s, C-7), 32.1 (s, C-3), 24.4 (s, C-3'') ppm (Rotamer 2).

nOe-Experimente:

Eingestrahlt bei	nOe-Kontakt
6.02 ppm (H-1'')	H-2'', H-7
3.06 ppm (H-2'')	H-1'', H-2, H-7, H-3''a
2.50 ppm (H-2)	H-2'', H-3, H-7
1.88 ppm (H-3)	H-2, (H-3''b, H-4''b)
1.74 ppm (H-3''b)	H-3''a, (H-3), H-4''b
1.64 ppm (H-3''a)	H-3''b, H-2'', H-4''a
2.04 ppm (H-7)	H-1'', H-2, H-2'', H-6, H-8

Amin 154-trans

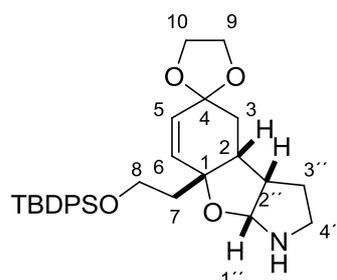


Pd(OH)₂ auf Kohle (20 w/w%, 330 mg, 0.47 mmol, 0.2 Äq.) wurde unter Hochvakuum getrocknet und nach 30 min mit Methanol (50 mL) und Amin **176a-trans** (1.5 g, 2.34 mmol, 1 Äq.) versetzt. Wasserstoff wurde für 10 min durch die Lösung geleitet und anschließend wurde das Reaktionsgefäß mit einem Wasserstoffballon versehen. Nach fünf Stunden wurde die Reaktion beendet und die Reaktionslösung über Kieselgur filtriert und mit CH₂Cl₂ gespült. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Amin **154-trans** konnte ohne weitere Reinigung als gelbes Öl isoliert werden (1.18 g, 2.325 mmol, 99 %).

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃, CHCl₃ = 7.26): δ = 7.67-7.63 (4H, m, Ar-H), 7.42-7.35 (6H, m, Ar-H), 5.60 (1H, dd, J = 10.4, 0.6 Hz, 6-H), 5.54 (1H, dd, J = 10.4, 1.1 Hz, 5-H), 5.09 (1H, d, J = 6.1 Hz, 1''-H), 4.05-3.74 (7H, m, 9/10-H und 8-H), 3.11 (1H, dd, J = 14.5, 7.6 Hz, 2''-H), 2.95-2.91 (2H, m, 4''-H), 2.11-1.97 (4H, m, 2-H, 3-H und 7-H), 1.94-1.76 (3H, m, 7-H und 3''-H), 1.03 (9H, s, TBDPS-H) ppm; ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃, CDCl₃ = 77.16): δ = 135.6 (t, C-6), 135.5 (t, 2x TBDPS), 133.8 und 133.7 (q, TBDPS), 129.6 und 129.5 (t,

TBDPS), 127.7 und 127.6 (t, TBDPS), 127.1 (t, C-5), 103.9 (q, C-4), 94.1 (t, C-1''), 80.0 (q, C-1), 64.9 (s, C-9/10), 63.9 (s, C-9/10), 59.7 (s, C-8), 46.3 (t, C-2), 45.5 (t, C-2''), 43.9 (s, C-4''), 40.1 (s, C-7), 33.3 (s, C-3), 32.5 (s, C-3''), 26.8 (p, TBDPS), 19.1 (q, TBDPS) ppm; **IR** (ATR): $\nu = 2931$ (m), 2857 (m), 1472 (w), 1427 (m), 1398 (w), 1361 (w), 1239 (w), 1110 (s), 1083 (s), 996 (m), 946 (m), 909 (m), 867 (w); 822 (m), 731 (s), 700 (s) cm^{-1} ; **HRMS** (ESI): m/z : berechnet für $\text{C}_{30}\text{H}_{40}\text{NO}_4\text{Si}$: 506.2721 $[\text{M}+\text{H}]^+$, gefunden: 506.2738 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Amin **154-cis**

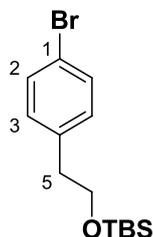


$\text{Pd}(\text{OH})_2$ auf Kohle (20 w/w%, 180 mg, 0.47 mmol, 0.2 Äq.) wurde unter Hochvakuum getrocknet und nach 30 min mit Methanol (30 mL) und Amin **176a-cis** (815 mg, 1.27 mmol; 1 Äq.) versetzt. Wasserstoff wurde für 10 min durch die Lösung geleitet und anschließend wurde das Reaktionsgefäß mit einem Wasserstoffballon versehen. Nach fünf Stunden wurde die Reaktion beendet und die Reaktionslösung über Kieselgur filtriert und mit CH_2Cl_2 gespült. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Amin **154-cis** konnte ohne weitere Reinigung als gelber Schaum isoliert werden (608 mg, 1.202 mmol, 95 %).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , $\text{CHCl}_3 = 7.26$, Rotamerengemisch): $\delta = 7.71$ -7.66 (4H, m, TBDPS-H), 7.48-7.38 (6H, m, TBDPS-H), 5.84 (0.5H, d, $J = 10.2$, 6-H), 5.69 (0.5H, d, $J = 10.2$ Hz, 5-H), 5.62 (0.5H, dd, $J = 10.2$, 1.2 Hz, 6-H), 5.56 (0.5H, dd, $J = 10.2$, 1.4 Hz, 5-H), 5.21 (0.5H, d, $J = 6.1$ Hz, 1''-H), 5.09 (0.5H, d, $J = 6.5$ Hz, 1''-H), 4.08-3.72 (6H, m, 9/10-H und 8-H), 3.25-3.08 (1H, m, 2''-H), 3.01-2.89 (2H, m, 4''-H), 2.53-2.46 (1H, m, 2-H), 2.13-1.52 (6H, m, 7-H, 3-H, 3''-H), 1.05 (9H, s, TBDPS-H) ppm; **$^{13}\text{C-NMR}$** (100 MHz, CDCl_3 , $\text{CDCl}_3 = 77.16$, Rotamerengemisch): $\delta = 135.7$ (t, C-TBDPS), 133.8 und 133.7 (q, TBDPS), 132.9 (t, C-6), 129.7 und 129.7 (t, C-TBDPS), 129.4 (t, C-5), 128.0 und 127.8 (t, TBDPS), 105.6 und 104.0 (q, C-4), 95.7 und 94.1 (t, C-1''), 81.1-80.3 (q, C-1), 65.02, 64.8, 64.6 und 64.0 (s, C-9/10), 60.2 und 59.8 (s, C-8), 46.4 (s, C-4''), 45.6 (t, C-2''), 44.9 (s, C-4''), 44.0 (t, C-2''), 41.6 (t, C-2), 41.0 und 40.2 (s, C-7), 33.4 und 32.6 (s, C-3 und C-3''), 26.9 (p, TBDPS), 19.2 (q, TBDPS) ppm; **IR** (ATR): $\nu = 2931$ (m), 2857 (m), 1472 (w), 1427 (m), 1398 (w), 1361 (w), 1239 (w), 1110 (s), 1083 (s), 996 (m), 946 (m), 909 (m), 867 (w); 822

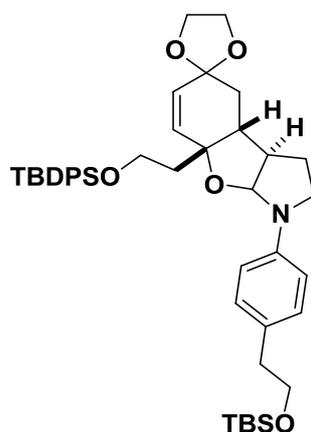
(m), 731 (s), 700 (s) cm^{-1} ; **HRMS** (ESI): m/z: berechnet für $\text{C}_{30}\text{H}_{40}\text{NO}_4\text{Si}$: 506.2721 $[\text{M}+\text{H}]^+$, gefunden: 506.2734 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

(4-Bromophenethoxy)(t-butyl)dimethylsilan (155)



4-Bromphenethylalkohol **156** (7 mL, 49.7 mmol, 1 Äq.) und Imidazol (5.08 g, 74.6 mmol, 1.5 Äq.) wurden in DMF (50 mL) gelöst und TBSCl (9 g, 59.7 mmol, 1.2 Äq.) wurde hinzugegeben. Die Reaktionslösung wurde über Nacht gerührt und dann auf 0 °C gekühlt und durch die Zugabe von Wasser beendet. Die wässrige Phase wurde mit Diethylether extrahiert (3x) und die vereinigten, organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und die Reinigung erfolgte per Boitage SP1 Chromatographie-System [100 g snap Säule, Hexan (15 CV)] und lieferte TBS-Ether **155** als farbloses Öl (16.0 g, 49.7 mmol, quant.).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , $\text{CHCl}_3 = 7.26$): $\delta = 7.39$ (2H, d, $J = 8.3$ Hz, 2-H), 7.08 (2H, d, $J = 8.3$ Hz, 3-H), 3.78 (2H, t, $J = 6.8$ Hz, 6-H), 2.76 (2H, t, $J = 6.8$ Hz, 5-H), 0.87 (9H, s, TBS), -0.02 (6H, s, TBS) ppm; **$^{13}\text{C-NMR}$** (100 MHz, CDCl_3 , $\text{CDCl}_3 = 77.16$): $\delta = 138.5$ (q, C-4), 131.4 (t, C-2), 131.0 (t, C-3), 120.0 (q, C-1), 64.1 (s, C-6), 38.9 (s, C-5), 25.9 (p, TBS), 18.3 (q, TBS), -5.4 (p, TBS) ppm; **IR** (ATR): $\nu = 2954$ (m), 2928 (m), 2857 (m), 1684 (m), 1488 (m), 1471 (w), 1404 (w), 1384 (w), 1254 (m), 1093 (s), 1072 (s), 1011 (m), 939 (w), 917 (w), 862 (w), 829 (s), 812 (s), 774 (s) cm^{-1} ; **HRMS** (ESI): m/z: berechnet für $\text{C}_{14}\text{H}_{24}\text{BrOSi}$: 315.0774 $[\text{M}+\text{H}]^+$, gefunden: keine Elemente wurden gefunden.

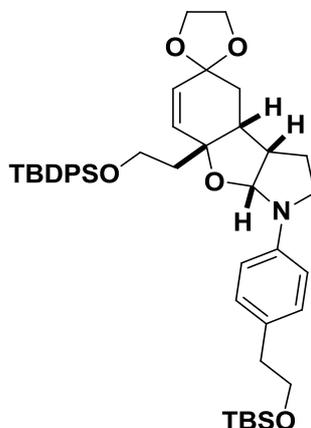
Bissilylether 182-trans

NaO^tBu (450 mg, 4.64 mmol, 2 Äq.) und Pd₂(dba)₃ (152 mg, 0.166 mmol, 5 mol%) wurden in ein ausgeheiztes Mikrowellenglas gefüllt und für 10 min unter Hochvakuum getrocknet. Dann wurde P(^tBu)₃ in Toluol (1M, 0.23 mL, 0.23 mmol, 10 mol%) und Amin **154-trans** (1.15 g, 2.32 mmol, 1 Äq.) in Toluol (18 mL) zugegeben. Danach wurde TBS-Ether **155** (2.2 g, 6.96 mmol, 3 Äq.) zugegeben und die Reaktionslösung für drei Stunden bei 130 °C in der Mikrowelle geheizt. Die Reaktionslösung wurde dann über Kieselgel filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Die Reinigung erfolgte per Biotage SP1 Chromatographie-System [100 g snap Säule, Essigester : Hexan = 0 : 1 (5 CV), 1 : 9 (2.5 CV), 1.5 : 8.5 (2.5 CV), 2 : 8 (5 CV)] und lieferte Bissilylether **182-trans** als weißgrauen Schaum (1.3 g, 1.76 mmol, 76 %).

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃, CHCl₃ = 7.26): δ = 7.60-7.59 (4H, m, TBDPS), 7.41-7.39 (2H, m, TBDPS), 7.35-7.32 (4H, m, TBDPS), 7.04 (2H, d, J = 8.30 Hz, 2'/6'-H), 6.69 (2H, d, J = 8.3 Hz, 3'/5'-H), 5.69 (1H, d, J = 10.3 Hz, 6-H), 5.59 (1H, d, J = 10.3 Hz, 5-H), 5.46 (1H, d, J = 6.2 Hz, 1''-H), 4.05-3.91 (4H, m, 9/10-H), 3.74 (3H, t, J = 7.5 Hz, 8'-H und 8-H), 3.68-3.64 (1H, m, 8-H), 3.38-3.34 (2H, m, 4''-H), 3.26-3.22 (1H, m, 2''-H), 2.74 (2H, t, J = 7.5 Hz, 7'-H), 2.44-2.43 (1H, m, 2-H), 2.10 (1H, dd, J = 14.5, 4.7 Hz, 3-H), 2.07-2.01 (2H, m, 3-H und 3''-H), 1.89-1.78 (3H, m, 3''-H und 7-H) ppm; ¹³C-NMR (150 MHz, CDCl₃, CDCl₃ = 77.16): δ = 144.3 (q, C-4'), 135.9 (t, C-6), 135.5 (t, TBDPS), 133.8 (q, TBDPS), 133.7 (q, TBDPS), 129.5 (t, C-2'/6'), 127.6 (t, TBDPS), 127.4 (q, C-1'), 126.6 (t, C-5), 113.1 (t, C-3'/5'), 103.9 (q, C-4), 92.7 (t, C-1''), 81.8 (q, C-1), 65.2 (s, C-9/10), 64.8 (s, C-9/10), 63.9 (s, C-8'), 59.8 (s, C-8), 46.4 (t, C-2''), 46.3 (s, C-4'), 44.3 (t, C-2), 40.4 (s, C-7), 38.9 (s, C-7'), 33.1 (s, C-3), 28.9 (s, C-3''), 26.8 (p, TBDPS), 26.0 (p, TBS), 19.0 (q, TBDPS), 18.4 (q, TBS), -5.3 (p, TBS) ppm; IR (ATR): ν = 2929 (m), 2886 (m), 2856 (m), 1616 (w), 1519 (s), 1471 (m), 1428 (m), 1370 (m), 1321 (w), 1252 (m), 1189 (w), 1084 (s), 1007 (s), 946 (m),

832(s), 774 (s), 736 (m), 701 (s) cm^{-1} ; **HRMS** (ESI): m/z: berechnet für $\text{C}_{44}\text{H}_{62}\text{NO}_5\text{Si}_2$: 740.4161 $[\text{M}+\text{H}]^+$, gefunden: 740.4180 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Bissilylether **182-cis**

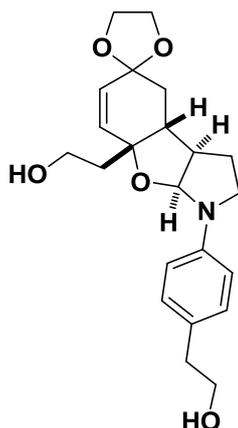


NaO^tBu (220 mg, 2.29 mmol, 2 Äq.) und $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (26 mg, 0.114 mmol, 10 mol%) wurden in ein ausgeheiztes Mikrowellenglas gefüllt und für 10 min unter Hochvakuum getrocknet. Dann wurde S-Phos (52 mg, 0.126 mmol, 11 mol%) und Amin **154-cis** (578 mg, 1.14 mmol, 1 Äq.) in Toluol (10 mL) und schließlich der TBS-Ether **155** (1.08 g, 3.43 mmol, 3 Äq.) zugegeben und die Reaktionslösung für drei Stunden bei 90 °C in der Mikrowelle geheizt. Die Reaktionslösung wurde dann über Kieselgel filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Die Reinigung erfolgte per Biotage SP1 Chromatographie-System [100 g snap Säule, Essigester : Hexan = 1 : 20 (5 CV), 1 : 9 (4 CV), 2 : 8 (4 CV), 1 : 1 (4 CV)] und lieferte Bissilylether **182-cis** als weißgrauen Schaum (290 mg, 0.29 mmol, 39 %).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , $\text{CHCl}_3 = 7.26$): $\delta = 7.74\text{-}7.73$ (4H, m, TBDPS-H), 7.45-7.40 (6H, m, TBDPS-H), 7.04 (2H, d, $J = 8.2$ Hz, 2'/6'-H), 6.66 (2H, d, $J = 8.2$ Hz, 3'/5'-H), 5.86 (1H, d, $J = 10.2$ Hz, 6-H), 5.64 (1H, d, $J = 10.2$ Hz, 5-H), 5.50 (1H, d, $J = 6.6$ Hz, 1''-H), 4.03-3.85 (6H, m, 9/10-H, 8-H), 3.75 (2H, t, $J = 7.7$ Hz, 8'-H), 3.41 (2H, pt, $J = 6.9$ Hz, 4''-H), 3.17-3.12 (1H, m, 2''-H), 2.75 (2H, d, $J = 7.7$ Hz, 7'-H), 2.61 (1H, pdd, $J = 17.0, 8.8$ Hz, 2-H), 2.12-2.07 (1H, m, 3''-H), 2.03-1.94 (3H, m, 3'''-H, 7-H), 1.90-1.88 (2H, m, 3-H), 1.09 (9H, s, TBDPS-H), 0.93 (9H, s, TBS-H), 0.06 (6H, s, TBS-H) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (150 MHz, CDCl_3 , $\text{CDCl}_3 = 77.16$): $\delta = 144.4$ (q, C-4'), 135.7, 135.7 (t, TBDPS), 134.1 (t, C-6), 134.0, 133.9 (q, TBDPS), 129.7 (t, C-2'/6'), 129.6 (t, TBDPS), 128.5 (t, C-5), 127.8 (t, TBDPS), 127.7 (q, C-1'), 113.2 (t, C-3'/5'), 105.4 (q, C-4), 93.9 (t, C-1''), 82.1 (q, C-1), 65.3 (s, C-8'), 64.7, 64.5 (s, C-9/10), 60.4 (s, C-8), 48.9 (t, C-4'), 45.9 (s, C-2'), 42.5 (s, C-7), 40.9 (t, C-2),

39.0 (s, C-7'), 32.2 (s, C-3), 27.0, 26.9 (p, TBDPS), 26.1 (p, TBS), 24.4 (s, C-3''), 19.3 (q, TBDPS), 18.5 (q, TBS), -5.1 (p, TBS) ppm; **IR** (ATR): $\nu = 2929$ (m), 2856 (m), 1616 (w), 1519 (s), 1472 (m), 1428 (m), 1381 (m), 1361 (w), 1253 (w), 1186 (w), 1084 (s), 998 (s), 944 (s), 827 (s), 774 (s), 736 (s), 701 (s) cm^{-1} ; **HRMS** (ESI): m/z: berechnet für $\text{C}_{44}\text{H}_{62}\text{NO}_5\text{Si}_2$: 740.4161 $[\text{M}+\text{H}]^+$, gefunden: 740.4173 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Diol **152-trans**

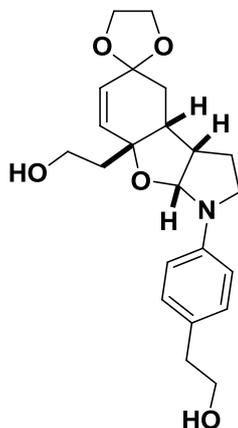


Der Bissilylether **182-trans** (1.24 g, 1.68 mmol, 1 Äq.) wurde in THF (17 mL) gelöst und auf 0 °C gekühlt. TBAF in THF (1M, 6.7 mL, 6.7 mmol, 4 Äq.) wurden zugegeben und die Reaktionslösung auf Raumtemperatur erwärmt. Nach drei Stunden wurde die Reaktion mit NaHCO_3 (aq.) hydrolysiert und die wässrige Phase wurde mit Essigester extrahiert (3x). Die vereinigten, organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Die Reinigung erfolgte per Biotage SP1 Chromatographie-System [100 g snap Säule, Essigester (1 % Et_3N) (20 CV)] und lieferte Diol **152-trans** als gelben Schaum (564 mg, 1.46 mmol, 87 %).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , $\text{CHCl}_3 = 7.26$): $\delta = 7.08$ (2H, d, $J = 8.5$ Hz, 2'/6'-H), 6.75 (2H, d, $J = 8.5$ Hz, 3'/5'-H), 5.81 (1H, dd, $J = 10.3, 1.2$ Hz, 6-H), 5.62 (1H, dd, $J = 10.3, 1.2$ Hz, 5-H), 5.57 (1H, d, $J = 6.3$ Hz, 1''-H), 4.07-3.91 (4H, m, 9/10-H), 3.78 (2H, t, $J = 6.4$ Hz, 8'-H), 3.72-3.60 (2H, m, 8-H), 3.49-3.40 (2H, m, 4''-H), 3.34 (1H, ddd, $J = 14.5, 8.4, 2.9$ Hz, 2''-H), 2.76 (3H, t, $J = 6.4$ Hz, 7'-H und OH), 2.27-2.23 (1H, m, 2-H), 2.17-2.08 (2H, m, 3-H), 2.04 (1H, m, 7-H), 1.95-1.85 (2H, m, 7-H und 3''-H), 1.73 (1H, ddd, $J = 14.5, 6.2, 4.3$ Hz, 3''-H) ppm; **$^{13}\text{C-NMR}$** (100 MHz, CDCl_3 , $\text{CDCl}_3 = 77.16$): $\delta = 144.1$ (q, C-4'), 134.7 (t, C-6), 129.8 (t, C-2'/6'), 127.4 (q, C-1'), 127.2 (t, C-5), 113.6 (t, C-3'/5'), 103.7 (q, C-4), 92.9 (t, C-1'), 83.2 (q, C-1), 65.0 (s, C-9/10), 64.1 (s, C-9/10), 64.0 (s, C-8'), 59.1 (s, C-8), 46.1 (s, C-4'), 45.8 (t, C-2'), 45.1 (t, C-2), 39.1 (s, C-7), 38.3 (s, C-7'), 32.9 (s, C-3), 28.8 (s, C-3'')

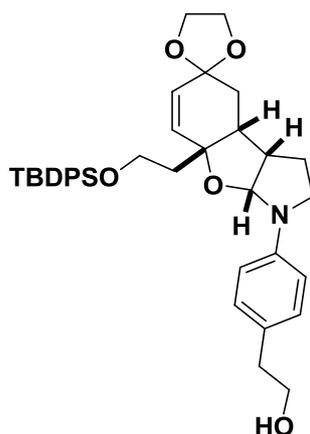
ppm; **IR** (ATR): $\nu = 3405$ (br. w), 2884 (br. m), 1614 (m), 1518 (s), 1480 (w), 1398 (m), 1371 (s), 1319 (w), 1116 (s), 1037 (s), 1005 (s), 946 (s), 895 (m), 805 (m) cm^{-1} ; **HRMS** (ESI): m/z : berechnet für $\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{NO}_5\text{Na}$: 410.1943 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, gefunden: 410.1955 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

Diol 152-cis



Der Bissilylether **182-cis** (290 mg, 0.392 mmol, 1 Äq.) wurde in THF (4 mL) gelöst und DIPEA (10 μL , 0.039 mmol, 0.1 Äq.) wurde zugegeben. Die Reaktionslösung wurde HF-Pyridin-Komplex **184** (500 mg) versetzt und bei Raumtemperatur gerührt. Nach 16 Stunden wurde erneut HF-Pyridin-Komplex **184** (250 mg) zugegeben und über Nacht gerührt. Die Reaktionslösung wurde filtriert und die organische Phase mit NaHCO_3 (aq.) gewaschen. Das Rohprodukt wurde direkt $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopisch vermessen und es zeigte sich, dass nur der TBS-Silylether entschützt war.

$^1\text{H-NMR}$ -Daten Rohprodukt 183-cis:



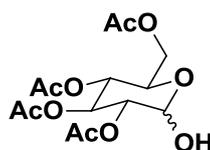
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , $\text{CHCl}_3 = 7.26$): $\delta = 7.72\text{-}7.70$ (4H, m, TBDPS-H), 7.45-7.38 (6H, m, TBDPS-H), 7.04 (2H, d, $J = 8.4$ Hz, 2'/6'-H), 6.67 (2H, d, $J = 8.4$ Hz, 3'/5'-H), 5.83 (1H, d, $J = 10.2$ Hz, 6-H), 5.62 (1H, d, $J = 10.2$ Hz, 5-H), 5.50 (1H, d, $J = 6.6$ Hz, 1''-H), 4.02-3.83 (6H, m, 9/10-H, 8-H), 3.78 (2H, t, $J = 6.6$ Hz, 8'-H), 3.40 (2H, pt, $J = 7.0$ Hz, 4''-

H), 3.18-3.11 (1H, m, 2''-H), 2.76 (2H, t, J = 6.6 Hz, 7'-H), 2.64-2.57 (1H, m, 2-H), 2.12-1.82 (6H, m, 3-H, 3''-H, 7-H) ppm.

Das Rohprodukt **183-cis** wurde in THF (3 mL) gelöst und mit TBAF in THF (1M, 0.8 mL, 0.8 mmol, 2 Äq.) versetzt. Nach 16 h wurde die Reaktion durch Zugabe von NaHCO₃ (aq.) beendet und die wässrige Phase mit EtOAc (3x) extrahiert. Die vereinigten, organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Die Reinigung erfolgte per Biotage SP1 Chromatographie-System [25 g snap Säule, Essigester (1 % Et₃N) (20 CV)] und lieferte Diol **152-cis** als gelben Schaum (110 mg, 0.284 mmol, 72 %).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, CHCl₃ = 7.26): δ = 7.08 (2H, d, J = 9.0 Hz, 2'/6'-H), 6.72 (2H, d, J = 9.0 Hz, 3'/5'-H), 5.96 (1H, d, J = 10.2 Hz, 6-H), 5.73 (1H, d, J = 10.2 Hz, 5-H), 5.70 (1H, d, J = 6.2 Hz, 1''-H), 4.04-3.83 (6H, m, 9/10-H, 8-H), 3.78 (2H, t, J = 6.6 Hz, 8'-H), 3.46-3.38 (2H, m, 4''-H), 3.22 (1H, dddd, J = 9.0, 9.0, 6.2, 5.7 Hz, 2''-H), 2.76 (2H, t, J = 6.6 Hz, 7'-H), 2.70 (1H, ddd, J = 9.5, 9.5, 7.0 Hz, 2-H), 2.17-1.89 (6H, m, 3-H, 7-H, 3''-H) ppm; **¹³C-NMR** (100 MHz, CDCl₃, CDCl₃ = 77.16): δ = 144.5 (q, C-4'), 133.9 (t, C-6), 130.0 (t, C-2'/6'), 129.2 (t, C-5), 127.4 (q, C-1'), 113.5 (t, C-3'/5'), 105.3 (q, C-4), 94.1 (t, C-1'), 83.1 (q, C-1), 65.0, 64.6 (s, C-9/10), 64.1 (s, C-8'), 59.7 (s, C-8), 48.8 (s, C-4''), 46.1 (t, C-2''), 42.1 (s, C-7), 41.6 (t, C-2), 38.4 (s, C-7'), 32.2 (s, C-3), 24.6 (s, C-3'') ppm; **HRMS** (ESI): m/z: berechnet für C₂₂H₂₉NO₅Na: 410.1943 [M+Na]⁺, gefunden: 410.1955 [M+Na]⁺.

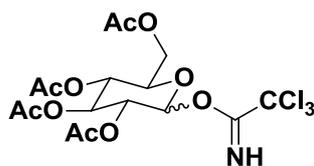
D-Glucosetetraacetat **217**



D-Glucosetetraacetat **217** wurde nach einer Vorschrift von WANG und Mitarbeitern²¹² aus α-D-Glucosepentaacetat (6.6 g, 16.9 mmol, 1 Äq.) mit Benzylamin (2 mL, 18.6 mmol, 1.1 Äq.) in THF (76 mL) synthetisiert und als weiß-schaumiges α/β-Anomerengemisch isoliert (5.07 g, 14.6 mmol, 86.1 %). Das ¹H-NMR-Spektrum stimmt mit den in der Literatur veröffentlichten Daten überein.

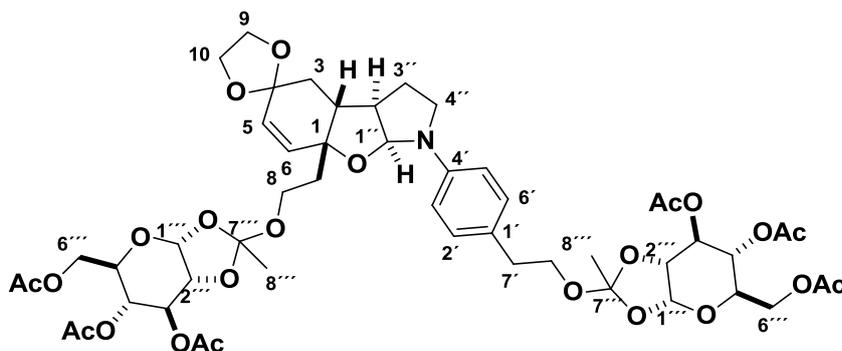
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, CHCl₃ = 7.26): δ = 4.41 (1H, d, J = 5.5 Hz, 1-H des β-Anomer), 3.89 (1H, d, J = 3.9 Hz, 1-H des α-Anomer) ppm.

²¹² T. B. Cai, D. Lu, X. Tang, Y. Zhang, M. Lunderholm, P. G. Wang, J. Org. Chem. **2005**, 70, 3518-3524.

β -D-Glucosetetraacetat-O-trichloracetimidat 161/162


β -D-Glucosetetraacetat-1-trichloracetimidat wurde nach einer Vorschrift von Schmidt und Mitarbeitern²¹³ aus D-Glucosetetraacetat (8.9 g, 25.6 mmol, 1 Äq.), K₂CO₃ (13.8 g) und Trichloracetonitril (13.8 mL) in CH₂Cl₂ (138 mL) dargestellt und als gelbes Öl als α/β -Gemisch in einem Verhältnis von 1 : 1.43 isoliert (11.2 g, 22.8 mmol, 89 %). Das ¹H-NMR-Spektrum stimmt mit den in der Literatur veröffentlichten Daten überein.²¹⁴

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, CHCl₃ = 7.26): **β -Anomer 161**: δ = 8.72 (1H, s, N-H), 5.88 (1H, d, J = 7.6 Hz, 1-H), 5.32-5.16 (3H, m, 2-H, 3-H, 4-H), 4.31 (1H, dd, J = 12.5, 4.4 Hz, 6-H), 4.17 (1H, dd, J = 12.5, 2.3 Hz, 6'-H), 3.91 (1H, ddd, J = 9.6, 4.4, 2.3 Hz, 5-H), 2.05 (12H, m, 4 x OAc) ppm; **α -Anomer 162**: δ = 8.69 (1H, s, N-H), 6.56 (1H, d, J = 3.7 Hz, 1-H), 5.56 (1H, pt, J = 10.0 Hz, 3-H), 5.17 (1H, pt, J = 10.0 Hz, 4-H), 5.13 (1H, dd, J = 10.0, 3.7 Hz, 2-H), 4.27 (1H, dd, J = 12.3, 4.2 Hz, 6-H), 4.24-4.18 (1H, m, 5-H), 4.13 (1H, dd, J = 12.3, 1.9 Hz, 6'-H), 2.07, 2.04, 2.02, 2.01 (12H, s, 4 x OAc) ppm.

Ortho-Ester 185


AgOTf (18 mg, 0.07 mmol, 0.28 Äq.) wurde in der Glove-Box in einem Schlenk-Kolben eingewogen. Der Glycosyl-Donor **161** (247 mg, 0.5 mmol, 2 Äq.) wurde hinzugefügt und CH₂Cl₂ (10 mL) wurde zugegeben. Die Suspension wurde auf -20 °C gekühlt und mit dem Diol **152-trans** (97 mg, 0.25 mmol, 1 Äq.) versetzt. Dann wurde die Reaktionslösung auf Raumtemperatur erwärmt und nach 30 min wurde weiterer Glycosyl-Donor **161** (124 mg,

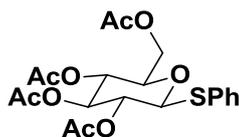
²¹³ R. R. Schmidt, J. Michel, Tetrahedron Lett. **1984**, 25, 821-824.

²¹⁴ B. N. Cook, S. Bhakta, T. Biegel, K. G. Bowman, J. I. Armstrong, S. Hemmerich, C. R. Bertozzi, J. Am. Chem. Soc. **2000**, 122, 8612-8622.

0.25 mmol, 1 Äq.) zugegeben. Die Reaktion wurde nach 16 h bei Raumtemperatur durch die Zugabe von Wasser beendet und über Kieselgur filtriert. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Die Reinigung erfolgte per Biotage SP1 Chromatographie-System [25 g snap Säule, Essigester : Hexan (1 % Et₃N) 1 : 9 (5 CV), 1 : 9 – 2 : 8 (1 CV), 2 : 8 (3 CV), 2 : 8 – 4 : 6 (3 CV), 4 : 6 (10 CV)] und lieferte Ortho-Ester **185** als farblosen Schaum (195 mg, 0.186 mmol, 75 %).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, CHCl₃ = 7.26): δ = 7.04 (2H, d, J = 8.3 Hz, 2'/6'-H), 6.70 (2H, dd, J = 8.3, 2.2 Hz, 3'/5'-H), 5.69 (1H, dd, J = 10.2, 2.9 Hz, 5-H), 5.65-5.60 (1H, m, 6-H), 5.54-5.52 (2H, m, 2x 4'''-H), 5.47-5.43 (1H, m, 1''-H), 5.14 (2H, br s, 2x 5'''-H), 4.86 (2H, d, J = 9.3 Hz, 2x 1''-H), 4.20-4.11 (6H, m, 2x 3'''-H, 2x 6'''-H), 4.04-3.90 (6H, m, 2x 2'''-H, 9/10-H), 3.63 (2H, t, J = 7.0 Hz, 8'-H), 3.48 (2H, t, J = 6.8 Hz, 8-H), 3.43-3.34 (2H, m, 4''-H), 3.24-3.20 (1H, m, 2''-H), 2.73 (2H, t, J = 7.0 Hz, 7'-H), 2.23-2.19 (1H, m, 3''-H), 2.10-1.99 (20H, m, 3''/3-H, 6x OAc), 1.90-1.75 (4H, m, 3'/7/2-H), 1.67 (3H, s, 8'''-H), 1.60 (3H, s, 8'''-H) ppm; **¹³C-NMR** (100 MHz, CDCl₃, CDCl₃ = 77.16): δ = 170.8 (q, OAc), 170.7 (q, OAc), 169.8 (q, OAc), 169.7 (q, OAc), 169.3 (q, OAc), 169.1 (q, OAc), 144.6 und 144.5 (q, C-4'), 135.2 und 135.1 (t, C-6), 129.6 (t, C-2'/6'), 127.5 (t, C-5), 127.2 (q, C-1'), 121.5 und 121.3 (q, 2x C-7'''), 113.3 und 113.2 (t, C-3'/5'), 103.9 (q, C-4), 97.1 und 97.0 (t, 2x C-4'''), 93.0 (t, C-1'), 81.6 und 81.5 (q, C-1), 73.5 und 73.2 (t, C-3'''), 70.6, 70.5, 70.2 und 70.1 (t, 2x C-5'''), 68.4, 68.3, 68.3 und 68.2 (t, 2x C-1'''), 67.3, 67.2 und 67.0 (t, C-2'''), 65.0 (s, C-8'), 64.1 (s, 2x C-6'''), 63.3 und 63.2 (s, C-9/10), 59.4 (s, C-8), 46.7 und 46.6 (t, C-2''), 45.2 und 45.1 (s, C-4'), 38.0 und 37.9 (s, C-7), 35.5 (s, C-7'), 33.1 und 33.0 (s, C-3), 28.9 und 28.8 (s, C-3'), 21.4 (p, 2x C-8'''), 20.9 (p, 6x OAc) ppm; IR (ATR): ν = 3676 (br. w), 2972 (m), 2901 (m), 1738 (s), 1616 (w), 1520 (w), 1368 (s), 1217 (s), 1036 (s), 981 (w), 897 (m), 824 (m), 728 (w) cm⁻¹; **HRMS** (ESI): m/z: berechnet für C₅₀H₆₅NO₂₃Na: 1070.3845 [M+Na]⁺, gefunden: 1070.3817 [M+Na]⁺.

Phenyl-2,3,4,6-tetra-O-acetyl-1-thio-β-D-glucopyranosid (165)

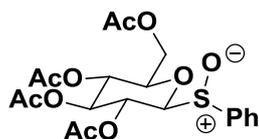


Pentaacylierte α-Bromo-D-glucose **163** (2 g, 4.9 mmol, 1 Äq.) wurde in Essigester (20 mL) gelöst und Na₂CO₃ (aq.) (1 mol/L, 20 mL), Tetrabutylammoniumhydrogensulfat (1.6 g, 4.9 mmol, 1 Äq.) und Thiophenol (1.5 mL, 14.6 mmol, 3 Äq.) wurden zugegeben. Die Reaktionslösung wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Die wässrige Phase wurde

mit Essigester (3x) extrahiert und die vereinigten, organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt wurde aus Ethanol umkristallisiert. Phenyl-2,3,4,6-tetra-O-acetyl-1-thio- β -D-glucopyranosid (**165**) wurde als farbloser Feststoff erhalten (1.7 g, 3.86 mmol, 79 %). Die analytischen Daten stimmen mit den in der Literatur veröffentlichten Daten überein.²¹⁵

Smp.: 117.5-118 °C (lit.²¹⁵ 118-120 °C); **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃, CHCl₃ = 7.26): δ = 7.51-7.49 (2H, m, Ar-H), 7.33-7.30 (3H, m, Ar-H), 5.23 (1H, t, J = 9.3 Hz, 4-H), 5.04 (1H, pt, J = 9.8 Hz, 2-H), 4.98 (1H, t, J = 9.7 Hz, 3-H), 4.71 (1H, d, J = 10.0 Hz, 1-H), 4.23 (1H, dd, J = 12.3, 5.0 Hz, 6-H), 4.18 (1H, dd, J = 12.3, 2.6 Hz, 6'-H), 3.73 (1H, ddd, J = 10.0, 5.0, 2.6 Hz, 5-H), 2.09 (3H, s, Ac-H), 2.08 (3H, s, Ac-H), 2.02 (3H, s, Ac-H), 1.99 (3H, s, Ac-H) ppm; **¹³C-NMR** (100 MHz, CDCl₃, CDCl₃ = 77.16): δ = 170.6, 170.2, 169.4 und 169.2 (q, 4x C-OAc), 133.2 (t, 2x C-Ar), 131.7 (q, C-Ar), 128.9 (t, 2x C-Ar), 128.4 (t, C-Ar), 85.8 (t, C-1), 75.9 (t, C-5), 74.0 (t, C-3), 70.0 (t, C-2), 68.3 (t, C-4), 62.2 (s, C-6), 20.8, 20.7, 20.6 und 20.5 (p, 4x C-OAc) ppm; IR (ATR): ν = 2947 (w), 2161 (br. w), 1740 (s), 1584 (w), 1480 (w), 1439 (w), 1367 (m), 1251 (s), 1215 (s), 1028 (s), 979 (m), 912 (m), 824 (w), 742 (m), 687 (m) cm⁻¹; **HRMS** (ESI): m/z: berechnet für C₂₀H₂₄O₉S: 463.1042 [M+Na]⁺, gefunden: 463.1033 [M+Na]⁺.

2,3,4,6-Tetra-O-acetyl-D-glucosyl- β -phenylsulfoxid **166**



2,3,4,6-Tetra-O-acetyl-D-glucosyl- β -phenylsulfoxid **166** wurde nach einer Vorschrift von BRIMBLE und Mitarbeitern²¹⁶ aus Phenyl-2,3,4,6-tetra-O-acetyl-1-thio- β -D-glucopyranosid **165** (670 mg, 1.52 mmol, 1 Äq.), mCPBA (296 mg, 1.83 mmol, 1.2 Äq.) in CH₂Cl₂ (14 mL) dargestellt und als farbloser Feststoff isoliert (552 mg, 1.21 mmol, 80 %). Das ¹H-NMR-Spektrum stimmt mit den in der Literatur veröffentlichten Daten überein.

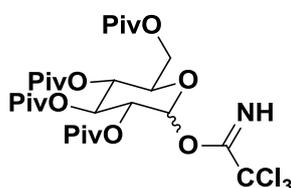
Smp.: 120-124 °C; Diastereomerenmischung: **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃, CHCl₃ = 7.26): δ = 7.68-7.62 (2H, m, Ar-H), 7.52-7.51 (3H, m, Ar-H), 5.33-5.20 (2H, m, 2/3-H), 5.01-4.92

²¹⁵ S.-S. Weng, Tetrahedron Lett. **2009**, 50, 6414-6417.

²¹⁶ D. J. Lee, R. Kowalczyk, V. J. Muir, P. M. Rendleb, M. A. Brimble, Carbohydrate Res. **2007**, 342, 2628-2634.

(1H, m, 4-H), 4.43 (0.58H, d, J = 9.2 Hz, 1-H), 4.27 (0.42H, J = 9.2 Hz, 1-H), 4.15-4.00 (2H, m, 6-H), 3.69 (0.6H, pdt, J = 10.1, 3.3 Hz, 5-H), 3.60 (0.4H, ddd, J = 10.1, 5.6, 2.2 Hz, 5-H), 2.05-1.89 (12H, m, 4x OAc) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , $\text{CDCl}_3 = 77.17$): $\delta = 170.2$, 169.5, 169.3, 169.2 und 169.1 (q, 4x C-OAc), 139.1 und 138.7 (q, C-Ar), 131.8 (t, C-Ar), 129.0 (t, C-Ar), 125.9 und 125.8 (t, C-Ar), 92.4 (t, C-5), 90.0 (t, C-1), 76.7 und 76.4 (t, C-3), 73.9 und 73.7 (t, C-4), 67.8 und 67.6 (t, C-2), 61.8 und 61.4 (s, C-6), 20.7, 20.7, 20.6 und 20.6 (p, 4x, C-OAc) ppm; **HRMS** (ESI): m/z: berechnet für $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{O}_{10}\text{SNa}$: 479.0988 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, gefunden: 479.0971 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

α/β -Trichloracetimide 169/170



α/β -Trichloracetimide **169/170** wurden nach einer Vorschrift von KUNZ und Mitarbeitern²¹⁷ in zwei Stufen ausgehend von per-pivaloylierter Bromoglucose **171** (1.5 g, 2.59 mmol, 1 Äq.) und Ag_2CO_3 (714 mg, 2.59 mmol, 1 Äq.) in Aceton (10 mL) und H_2O (0.18 mL) in der ersten Stufe und Trichloracetonitril (0.75 mL, 7.5 mmol, ~3 Äq.) und K_2CO_3 (0.59 g) in CH_2Cl_2 (8 mL) nach Filtration über Kieselgur dargestellt. Das α -Anomer **169** (620 mg, 0.94 mmol, 36 %) und das β -Anomer **170** (680 mg, 1.03 mmol, 40 %) wurden jeweils als farbloser Feststoff isoliert. Die $^1\text{H-NMR}$ -Spektren stimmen mit den in der Literatur veröffentlichten Daten überein.²¹⁸

α -Anomer 169:

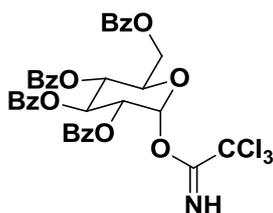
Smp.: 161 °C; $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3 , $\text{CHCl}_3 = 7.26$): $\delta = 8.72$ (1H, s, N-H), 6.61 (1H, d, J = 3.8 Hz, 1-H), 5.70 (1H, pt, J = 9.8 Hz, 3-H), 5.27 (1H, pt, J = 9.8 Hz, 4-H), 5.20 (1H, dd, J = 9.8, 3.8 Hz, 2-H), 4.23 (1H, ddd, J = 9.8, 4.9, 1.8 Hz, 5-H), 4.18 (1H, dd, J = 12.4, 1.8 Hz, 6-H), 4.08 (1H, dd, J = 12.4, 4.9 Hz, 6'-H), 1.20-1.23 (36H, m, OPiv-H) ppm; **HRMS** (ESI): m/z: berechnet für $\text{C}_{28}\text{H}_{44}\text{NO}_{10}\text{NaCl}_3$: 682.1929 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, gefunden: 682.1929 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

²¹⁷ M. Obwald, U. Lang, S. Friedrich-Bochnitschek, W. Pfrengle, H. Kunz, Zeitschrift für Naturforschung **2003**, 58b, 764-774.

²¹⁸ G. Boehm, H. Waldmann, Liebigs Annalen **1996**, 4, 621-626.

β -Anomer 170:

Smp.: 152.5-154 °C; **$^1\text{H-NMR}$** (200 MHz, CDCl_3 , $\text{CHCl}_3 = 7.26$): $\delta = 8.73$ (1H, s, N-H), 6.00 (1H, d, $J = 7.8$ Hz, 1-H), 5.45-5.17 (3H, m, 2/3/4-H) 4.26 (1H, dd, $J = 12.3, 2.2$ Hz, 6-H), 4.14 (1H, dd, $J = 12.3, 5.3$ Hz, 6'-H), 3.95 (1H, ddd, $J = 5.2, 9.9, 2.2$ Hz, 5-H), 1.25-1.17 (36H, m, Piv-H) ppm; **HRMS** (ESI): m/z: berechnet für $\text{C}_{28}\text{H}_{44}\text{NO}_{10}\text{NaCl}_3$: 682.1929 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, gefunden: 682.1929 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

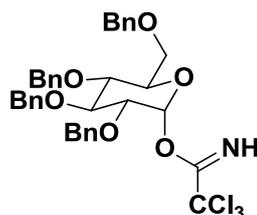
2,3,4,6-Tetra-O-benzoyl-D-glucopyranose-O-trichloracetimidat (167)

2,3,4,6-Tetra-O-benzoyl-D-glucopyranose-O-trichloracetimidat (**167**) wurde nach einer Vorschrift von KUNZ und Mitarbeitern²¹⁷ in zwei Stufen ausgehend von per-benzoylierter Bromoglucose **168** (1 g, 1.52 mmol, 1 Äq.) und Ag_2CO_3 (420 mg, 1.52 mmol, 1 Äq.) in Aceton (6 mL) und H_2O (0.11 mL) in der ersten Stufe und Trichloracetonitril (0.44 mL, 4.4 mmol, ~3 Äq.) und K_2CO_3 (0.35 g) in CH_2Cl_2 (5 mL) nach Filtration über Kieselgur dargestellt. Das α -Anomer **167** (893 mg, 1.21 mmol, 79 %) war zu <10 % mit dem β -Anomer verunreinigt und wurde als farbloser Feststoff isoliert. Das $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum stimmt mit den in der Literatur veröffentlichten Daten überein.²¹⁹

 α -Anomer 167:

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , $\text{CHCl}_3 = 7.26$): $\delta = 8.63$ (1H, s, N-H), 8.08-7.86 (8H, m, Ar-H), 7.58-7.28 (12H, m, Ar-H), 6.84 (1H, d, $J = 3.8$ Hz, 1-H), 6.28 (1H, pt, $J = 9.9$ Hz, 3-H), 5.82 (1H, pt, $J = 9.9$ Hz, 4-H), 5.62 (1H, dd, $J = 9.9, 3.8$ Hz, 2-H), 4.67-4.61 (2H, m, 5/6-H), 4.49 (1H, dd, $J = 12.8, 5.3$ Hz, 6'-H) ppm; **HRMS** (ESI): m/z: berechnet für $\text{C}_{36}\text{H}_{28}\text{NO}_{10}\text{NaCl}_3$: 762.0676 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, gefunden: 762.0684 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

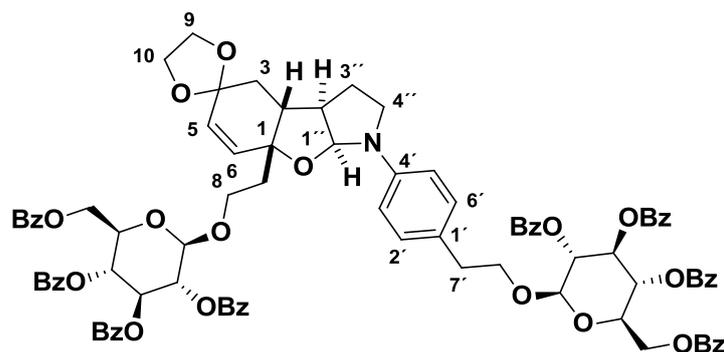
²¹⁹ T.Ziegler, C.Juisch, *Tetrahedron Asymm.* **2000**, 11, 3403.

2,3,4,6-Tetra-O-benzyl-D-glucopyranose-O-trichloracetimidat (172)

2,3,4,6-Tetra-O-benzyl-D-glucopyranose-O-trichloracetimidat (**172**) wurde nach einer Vorschrift von KIM und Mitarbeitern²²⁰ ausgehend von 2,3,4,6-Tetra-O-benzyl-D-glucopyranose **202** (1 g, 1.85 mmol, 1 Äq.), Trichloracetonitril (1.78 mL, 17.75 mmol, ~10 Äq.) und DBU (0.14 mL, 0.93 mmol, 0.5 Äq.) in DCM (25 mL) synthetisiert. Das α -Anomer **172** (1.17 g, 1.72 mmol, 93 %) wurde als farbloses Öl isoliert.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, CHCl₃ = 7.26): δ = 8.58 (1H, s, N-H), 7.32-7.27 (18H, m, Ar-H), 7.17-7.15 (2H, m, Ar-H), 6.53 (1H, d, J = 3.4 Hz, 1-H), 4.97 (1H, d, J = 10.8 Hz, Bn-H), 4.85 (2H, pt, J = 10.8 Hz, Bn-H), 4.75 (1H, d, J = 11.9 Hz, Bn-H), 4.68 (1H, d, J = 11.9 Hz, Bn-H), 4.61 (1H, d, J = 11.9 Hz, Bn-H), 4.52 (1H, d, J = 10.8 Hz, Bn-H), 4.47 (1H, d, J = 10.8 Hz, Bn-H), 4.06 (1H, pt, J = 9.2 Hz, 3-H), 3.99 (1H, pd, J = 10.2 Hz, 5-H), 3.82-3.75 (3H, m, 2/4/6-H), 3.67 (1H, dd, J = 10.9, 1.7 Hz, 6'-H) ppm; **¹³C-NMR** (100 MHz, CDCl₃, CDCl₃ = 77.17): δ = 161.5 (q, C-N), 138.8 (q, C-Ar), 138.2 (q, C-Ar), 138.1 (q, C-Ar), 138.0 (q, C-Ar), 128.6 (t, C-Ar), 128.5 (t, C-Ar), 128.4 (t, C-Ar), 128.2 (t, C-Ar), 128.1 (t, C-Ar), 128.1 (t, C-Ar), 128.0 (t, C-Ar), 127.9 (t, C-Ar), 127.8 (t, C-Ar), 127.7 (t, C-Ar), 127.7 (t, C-Ar), 94.5 (t, C-1), 91.4 (q, C-CCl₃), 81.5 (t, C-3), 79.5 (t, C-2), 77.0 (t, C-4), 75.9 (s, C-Bn), 75.5 (s, C-Bn), 73.6 (s, C-Bn), 73.3 (t, C-5), 73.0 (s, C-Bn), 68.2 (s, C-6) ppm; **HRMS** (ESI): m/z: berechnet für C₃₆H₃₆NO₆NaCl₃: 706.1506 [M+Na]⁺, gefunden: 706.1500 [M+Na]⁺.

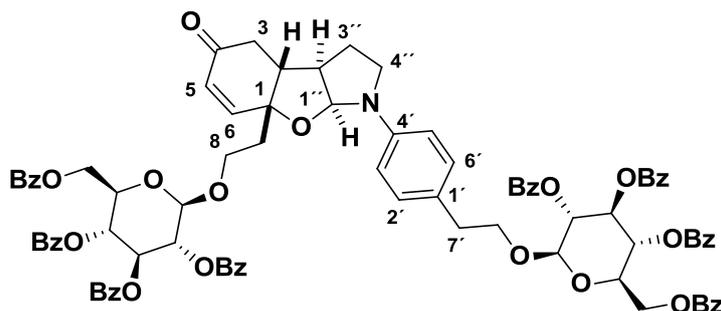
²²⁰ S. Kim, S. Song, T. Lee, S. Jung, D. Kim, *Synthesis* **2004**, 847-850.

8,8'-Bis(Tetra-O-benzoyl- β -D-gluco-hexopyranosyl)-millingtonine 196

Diol **152** (10 mg, 0.026 mmol, 1 Äq.) und Trichloracetimidat **167** (48 mg, 0.065 mmol, 2.5 Äq.) wurden in CH_2Cl_2 (1 mL) gelöst und mit $\text{Pd}(\text{MeCN})_4(\text{BF}_4)_2$ (4 mg, 9.0 μmol , 0.34 Äq.) versetzt. Die Reaktionslösung wurde für 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt bevor sie über Kieselgur filtriert wurde. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt wurde durch präparativer HPLC (C18 RP, $\text{MeCN-H}_2\text{O}$, Gradienten Eluierung) gereinigt. Die Titelverbindung **196** wurde als farbloses Öl erhalten (9.4 mg, 6.1 μmol , 23 %). Das Produkt liegt als nicht trennbares Diastereomerengemisch vor.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , $\text{CHCl}_3 = 7.26$): $\delta = 8.05\text{-}7.80$ (16H, m, Ar-H), $7.55\text{-}7.25$ (24H, m, Ar-H), $6.93\text{-}6.91$ (2H, m, 2'/6'-H), $6.48\text{-}6.645$ (2H, m, 3'/5'-H), $5.90\text{-}5.81$ (2H, m, 2x 3'''-H), $5.70\text{-}5.63$ (2H, m, 2x 4'''-H), $5.60\text{-}5.45$ (4H, m, 2x 2'''-H, 6-H und 5-H), 5.32 (1H, pt, $J = 6.7$ Hz, 1''-H), 4.86 (1H, d, $J = 7.9$ Hz, 1'''-H), $4.72\text{-}4.39$ (5H, m, 1'''-H und 2x 6'''-H), $4.15\text{-}4.11$ (1H, m, 5'''-H), $4.09\text{-}4.03$ (1H, m, 8'-H), $4.01\text{-}3.93$ (1H, m, 5'''-H und 8-H), $3.92\text{-}3.81$ (4H, m, 9/10-H), $3.70\text{-}3.64$ (1H, m, 8'-H), $3.62\text{-}3.46$ (1H, m, 8-H), $3.34\text{-}3.27$ (0.5H, m, 4''-H), $3.22\text{-}3.16$ (1H, m, 4''-H), $3.12\text{-}3.03$ (1.5H, m, 2''-H und 4''-H), $2.78\text{-}2.70$ (2H, m, 7'-H), $2.27\text{-}2.23$ (0.3H, m, 2-H), $2.15\text{-}2.12$ (0.7H, m, 2-H), $2.00\text{-}1.67$ (5H, m, 7-H, 3-H und 3''-H), $1.43\text{-}1.36$ (1H, m, 3''-H) ppm; **$^{13}\text{C-NMR}$** (100 MHz, CDCl_3 , $\text{CDCl}_3 = 77.17$): $\delta = 165.3, 165.2$ (q, 8x C-Bz), 145.0 (q, C-4'), $133.5, 133.4, 133.3, 133.2$ (q, 8x C-Bz), $130.0, 129.9, 129.8, 129.6, 129.5, 129.0, 128.5, 128.4$ (t, 40x C-Bz), 128.9 (t, C-2'/6'), $127.4, 126.9$ (q, C-1'), 113.1 (t, C-3'/5'), $103.9, 103.8$ (q, C-4), $101.3, 101.1$ (t, 2x C-1'''), 92.8 (t, C-1''), $81.8, 81.5$ (q, C-1), 73.1 (t, 2x C-3'''), $72.3, 72.1, 72.0$ (t, 2x C-2'''; t, 2x C-5'''; s, C-8'), $69.9, 69.8$ (t, 2x C-4'''), $64.9, 64.8$ (s, C-8), $64.1, 63.4$ (s, C-9/10), $63.3, 63.2$ (s, 2x C-6'''), $46.5, 46.3$ (s, C-4''; t, C-2''), 44.0 (t, C-2), 37.3 (s, C-7), 35.2 (s, C-7'), 28.4 (s, C-3'') ppm; **HRMS** (ESI): m/z: berechnet für $\text{C}_{90}\text{H}_{82}\text{NO}_{23}$: 1544.5278 $[\text{M}+\text{H}]^+$, gefunden: 1544.5248 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Zyklohexenon 204

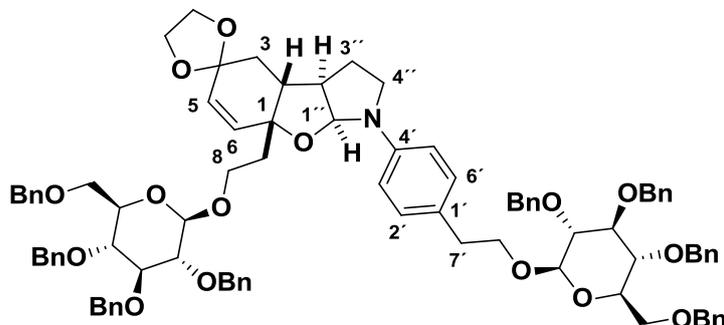


Das Ketal **196** (2.9 mg, 0.0019 mmol, 1 Äq.) wurde in Aceton (1 mL) gelöst und mit Wasser (0.1 mL) und einer katalytischen Menge PPTS (<1 mg) versetzt. Die Reaktionslösung wurde für zwei Stunden bei 55 °C gerührt bevor sie mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung hydrolysiert wurde. Die wässrige Phase wurde mit CH₂Cl₂ extrahiert (3x) und die vereinigten, organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt wurde mittels präparativer HPLC (C18 RP, MeCN-H₂O, Gradienten Eluierung) gereinigt. Die Titelverbindung **204** wurde als farbloses Öl (1.4 mg, 0.9 µmol, 50 %) erhalten.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, CHCl₃ = 7.26): δ = 8.04-7.79 (16H, m, Ar-H), 7.58-7.30 (24H, m, Ar-H), 6.94, 6.93 (2H, d, J = 8.5 Hz, 2'/6'-H), 6.51, 6.50 (1H, d, J = 10.2 Hz, 6-H), 6.46, 6.45 (2H, d, J = 8.5 Hz, 3'/5'-H), 5.92-5.84 (2H, m, 3'''-H, 5-H), 5.73-5.64 (2H, m, 3'''-H, 4'''-H), 5.59-5.45 (3H, m, 2x 2'''-H, 4'''-H), 5.38 (0.7H, d, J = 6.1 Hz, 1''-H), 5.33 (0.3H, d, J = 6.1 Hz, 1''-H), 4.84, 4.83 (1H, d, J = 7.5 und 7.9 Hz, 1'''-H), 4.73, 4.70 (1H, d, J = 7.9 und 8.2 Hz, 1'''-H), 4.67-4.55 (2H, m, 6'''-H), 4.53-4.39 (2H, m, 6'''-H), 4.17-4.01 (3.3H, m, 2x 5'''-H, 8'-H, 8-H), 3.93-3.84 (0.7H, m, 8-H), 3.73-3.57 (2H, m, 8'-H, 8-H), 3.55-3.48 (0.22H, m, 4''-H), 3.34-3.21 (0.48H, m, 4''-H), 3.13-3.03 (1.3H, m, 4''-H), 2.81-2.69 (2H, m, 7'-H), 2.63-2.48 (2.2H, m, 2''-H, 3-H), 2.41-2.33 (1H, m, 2-H), 2.32-2.24 (0.8H, m, 3-H), 1.95-1.88 (2H, m, 7-H), 1.86-1.53 (2H, m, 3''-H) ppm; ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃, CDCl₃ = 77.17): δ = 197.9 (q, C-4), 166.3, 166.0, 165.3, 165.3, 165.2, 165.2, 165.2 (q, 8x C-Bz), 152.3, 152.2 (t, C-6), 143.7 (q, C-4'), 133.8, 133, 7, 133.6, 133.5, 133.4, 133.3, 133.2 (q, 8x C-Bz), 130.0, 130.0, 129.9, 129.8, 129.7, 129.6, 129.5, 129.0, 128.9, 128.8, 128.7, 128.6, 128.5, 128.4 (t, 40x C-Bz; t, C-2'/6'), 127.2, 127.0 (q, C-1'), 125.8 (t, C-5), 113.2 (t, C-3'/5'), 101.3, 101.1, 101.0 (t, 2x C-1'''), 92.0 (t, C-1''), 81.8, 81.4 (q, C-1), 73.1, 73.0, 72.9, 72.8 (t, 2x C-3'''), 72.3, 72.2, 72.0, 71.9 (t, 2x C-2'''; t, 2x C-5'''), 71.5, 71.4 (s, C-8'), 69.9, 69.7, 69.6 (t, 2x C-4'''), 65.2, 65.0 (s, C-8), 63.3, 63.0 (s, 2x C-6'''), 48.3, 48.2 (t, C-2'), 45.3, 45.3, 45.2, 45.2 (s, C-4'), 44.4 (t, C-2), 37.2, 36.8 (s, C-3), 35.8 (s, C-7), 35.2 (s, C-7'), 29.9

(s, C-3'') ppm; **HRMS** (ESI): m/z: berechnet für C₈₈H₇₈NO₂₂: 1500.5015 [M+H]⁺, gefunden: 1500.5017 [M+H]⁺.

8,8'-Bis(2,3,4,6-Tetra-O-benzyl-β-D-gluco-hexopyranosyl]-millingtonine 203

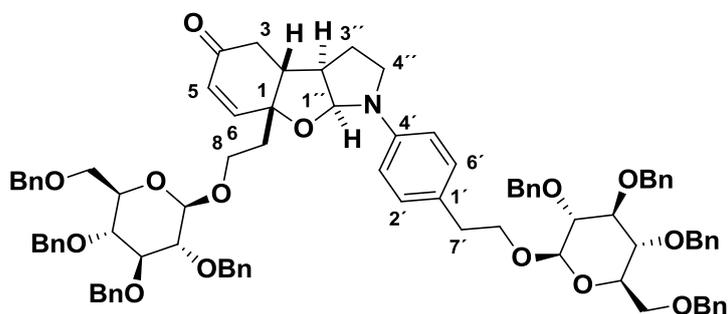


Diol **152** (25 mg, 0.065 mmol, 1 Äq.) und Benzyl-trichloracetimidat **172** (110 mg, 0.16 mmol, 2.5 Äq.) wurden in CH₂Cl₂ (0.5 mL) gelöst und auf -60 °C gekühlt. In einem anderen Schlenk-Kolben wurden Silber(I)-triflat (2.7 mg, 0.014 mmol) und Pd(PhCN)₂Cl₂ (2 mg, 0.0052 mmol) in CH₂Cl₂ (0.7 mL) gelöst und für 5 min gerührt. Dann wurden 0.43 mL der Katalysatorlösung (3.3 μmol, 5 mol%) bei -60 °C zugetropft und die Reaktionslösung über Nacht gerührt und dann durch Zugabe einer Natriumhydrogencarbonat-Lösung hydrolysiert. Die wässrige Phase wurde mit CH₂Cl₂ (3x) extrahiert. Die vereinigten, organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Die Reinigung erfolgte mittels präparativer HPLC (C18 RP, MeCN-H₂O, Gradienten Eluierung) und das Diglycosid **203** wurde als farbloses Öl erhalten (42 mg, 0.03 mmol, 46 %). Das Produkt liegt als nicht trennbares Diastereomerengemisch vor. Dies macht eine genaue Zuordnung aller Signale im ¹H/¹³C-NMR-Spektrum nicht möglich.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, CHCl₃ = 7.26): δ = 7.33-7.26 (36H, m, Ar-H), 7.17-7.15 (4H, m, Ar-H), 7.09-7.06 (2H, m, 2'/6'-H), 6.70-6.67 (2H, m, 3'/5'-H), 5.73 und 5.72 (1H, d, J = 10.2 Hz, 6-H), 5.61 und 5.59 (1H, d J = 10.2 Hz, 5-H), 5.42 und 5.39 (1H, d, J = 6.4 Hz, 1''-H), 4.93-4.50 (16H, m, Bn-H), 4.41 (1H, d, J = 7.5 Hz, 1'''-H), 4.27 (1H, d, J = 7.5 Hz, 1'''-H), 4.17-4.11 (1H, m, 8'-H), 4.04-3.90 (5H, m, 9/10-H und 8-H), 3.76-3.57 (10H, m, 8'-H, 8-H, 2x 3'''-H, 2x 5'''-H und 2x 6'''-H), 3.47-3.35 (6H, m, 2x 2'''-H, 2x 4'''-H und 4''-H), 3.32-3.29 (1H, m, 2''-H), 2.88 (2H, t, J = 7.0 Hz, 7'-H), 2.31-2.28 (1H, m, 2-H), 2.11-1.90 (5H, m, 3''-H, 3-H und 7-H), 1.84-1.70 (1H, m, 3''-H) ppm; **¹³C-NMR** (100 MHz, CDCl₃, CDCl₃ = 77.17): δ = 144.6, 144.5 (q, C-4'), 138.8, 138.8, 138.7, 138.7, 138.4, 138.3 (q, 8x C-Ar), 135.5, 135.3 (t, C-6), 129.6, 129.6 (t, C-2'/6'), 128.5, 128.4, 128.3, 128.1, 128.0, 127.9,

127.8, 127.7, 127.6, 127.5, 127.3, 127.2 (t, 40x C-Ar und t, C-5 und q, C-1'), 113.4, 113.3 (t, C-3'/5'), 104.0, 103.9, 103.8 (t, 2x C-1''), 103.7, 103.6 (q, C-4), 93.1, 92.9 (t, C-1'), 84.8 (Glucose), 82.5, 82.4 (Glucose), 81.6, 81.5 (q, C-1), 78.0, 77.9 (Glucose), 75.8 (Glucose), 75.1, 75.0, 74.9, 74.8, 74.7 (Glucose), 73.6 (s, 8x C-Bn), 71.5, 71.4 (s, C-8'), 65.9, 65.8 (s, C-8), 65.0, 64.9, 64.1 (s, C-9/10), 46.7, 46.6 (s, C-4'' und C-2''), 45.1, 44.7 (t, C-2), 38.4, 38.0 (s, C-7), 35.5 (s, C-7'), 33.3, 33.2 (s, C-3), 29.3, 29.1 (s, C-3') ppm; **HRMS** (ESI): m/z: berechnet für C₉₀H₉₈NO₁₅: 1432.6931 [M+H]⁺, gefunden: 1432.6927 [M+H]⁺.

Benzyl-Zyklohexenon **205**

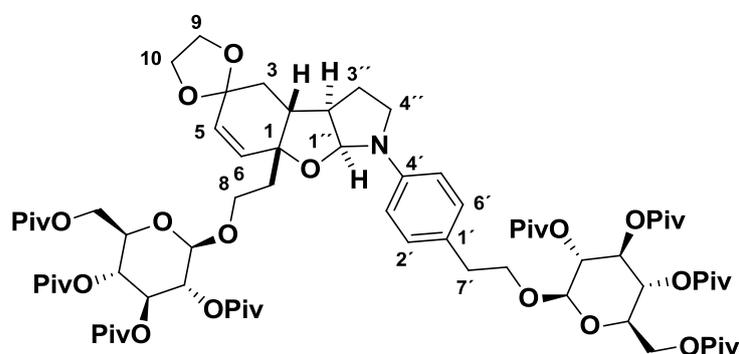


Doppelt glycosyliertes Millingtonine-Derivat **203** (10 mg, 7.0 μmol , 1 Äq.) wurde in Aceton/H₂O (9:1, 1 mL) gelöst und mit einer katalytischen Menge PPTS (<1 mg) versetzt. Die Reaktionslösung wurde 16 h bei 60 °C gerührt. Dann wurde die Reaktion mittels Zugabe von Natriumhydrogencarbonat-Lösung beendet und die wässrige Phase wurde mit CH₂Cl₂ (3x) extrahiert. Die vereinigten, organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Die Reinigung erfolgte mittels semi-präparativer HPLC (C18 RP, MeCN-H₂O, Gradienten Eluierung). Das Keton **205** wurde als farbloses Öl erhalten (5 mg, 3.6 μmol , 52 %). Das Produkt liegt als nicht trennbares Diastereomerenmisch vor.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, CHCl₃ = 7.26): δ = 7.34-7.23 (36H, m, Ar-H), 7.15-7.13 (4H, m, Ar-H), 7.10-7.07 (2H, m, 2'/6'-H), 6.70-6.62 (3H, m, 3'/5'-H und 6-H), 5.95 und 5.90 (1H, d, J = 10.2 Hz, 5-H), 5.49 und 5.42 (1H, d, J = 6.6 Hz, 1''-H), 4.91-4.69 (9H, m, Bn-H), 4.62-4.47 (7H, m, Bn-H), 4.40 und 4.39 (1H, d, J = 7.8 Hz, 1'''-H), 4.28 und 4.27 (1H, d, J = 7.8 Hz, 1'''-H), 4.17-4.12 (1H, m, 8'-H), 4.04-3.90 (1H, m, 8-H), 3.75-3.54 (10H, m, 8'-H, 8-H, 2x 3'''-H, 2x 5'''-H und 2x 6'''-H), 3.46-3.31 (6H, m, 2x 2'''-H, 2x 4'''-H und 4'''-H), 2.88 (2H, t, J = 7.0 Hz, 7'-H), 2.76-2.72 (0.5H, m, 3-H), 2.67-2.61 (1.5H, m, 2''-H und 3-H), 2.57-2.48 (2H, m, 3-H und 2-H), 2.10-1.85, (3H, m, 7-H, und 3''-H), 1.76-1.60 (1H, m, 3''-H) ppm; **¹³C-NMR** (100 MHz, CDCl₃, CDCl₃ = 77.17): δ = 197.9 (q, C-4), 152.5, 152.4 (t, C-

6), 144.0 (q, C-4'), 138.3, 138.2, 138.1 (q, 8x Bn), 129.7 (t, C-2'/6'), 128.6, 128.5, 128.4, 128.3, 128.2, 128.1, 128.0, 127.9, 127.8, 127.7, 127.6, 127.5 (t, 40x C-Bn, t, C-5 und q, C-1'), 113.5, 113.4 (t, C-3'/5'), 103.8, 103.7 (t, 2x C-1'''), 92.3 (t, C-1''), 84.9, 84.8, 84.7 (t, 2x C-3'''), 82.5, 82.4 (t, 2x C-2'''), 81.8 (q, C-1), 78.0, 77.9, 77.8 (t, 2x C-5'''), 75.8, 75.2 (t, 2x C-4'''), 75.0, 74.9, 74.8 (s, 8x C-Bn), 71.3 (s, C-8'), 69.1, 69.0 (s, 2x C-6'''), 65.5, 65.1 (s, C-8), 48.6, 45.9 (t, C-2''), 45.7, 45.6, 45.4 (t, C-2 und s, C-4'), 37.5, 37.3, 37.2, 36.9 (s, C-3 und C-7), 35.5 (s, C-7'), 28.5, 27.9 (s, C-3'') ppm; **HRMS** (ESI): m/z: berechnet für C₈₈H₉₄NO₁₄: 1388.6674 [M+H]⁺, gefunden: 1388.6669 [M+H]⁺.

8,8'-Bis(2,3,4,6-Tetra-O-pivaloyl-β-D-gluco-hexopyranosyl)-millingtonine 197

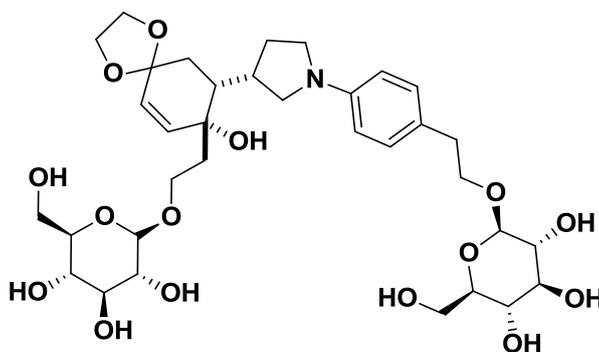


Silber(I)-triflat (2 mg, 7.3 μmol, 0.28 Äq.) wurde in der Glove-Box in einen Schlenk-Kolben eingewogen und danach unter Lichtausschluss ausgeheizt. Das per-pivaloylierte Trichloracetimidat **170** (35 mg, 0.052 mmol, 2 Äq.) wurde hinzugegeben und die Feststoffe in CH₂Cl₂ (1 mL) gelöst und auf -20 °C gekühlt. Dann wurde Diol **152** (10 mg, 0.026 mmol, 1 Äq.) zugegeben und die Lösung anschließend auf Raumtemperatur erwärmt. Nach 30 min bei Raumtemperatur wurde erneut per-pivaloyliertes Trichloracetimidat **170** (35 mg, 0.052 mmol, 2 Äq.) zugegeben und die Reaktionslösung wurde über Nacht gerührt (16 h). Die Reaktion wurde durch Zugabe von Wasser (0.5 mL) beendet und die Reaktionslösung wurde über Kieselgur filtriert und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Die Reinigung erfolgte mittels präparativer HPLC (C18-Isis RP, MeCN-H₂O, Gradienten Eluierung). Produkt **197** wurde als Diastereomeregemisch als farbloser Schaum isoliert (13.6 mg, 9.8 μmol, 38 %). Zur Signalzuweisung in den ¹H/¹³C-NMR-Spektren wurde ein geringer Teil als reines Diastereomer isoliert. Die Zuordnung, um welches Diastereomer es sich dabei handelt, konnte und musste nicht getroffen werden, da der Naturstoff als Diastereomeregemisch isoliert wurde.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, CHCl₃ = 7.26): δ = 7.00 (2H, d, J = 8.6 Hz, 2'/6'-H), 6.68 (2H, d, J = 8.6 Hz, 3'/5'-H), 5.64 (1H, dd, J = 10.2, 1.0 Hz, 6-H), 5.58 (1H, dd, J = 10.2, 1.4 Hz,

5-H), 5.44 (1H, d, $J = 6.1$ Hz, 1''-H), 5.30 (1H, dd, $J = 9.6, 9.6$ Hz, 3'''-H), 5.22 (1H, dd, $J = 9.4, 9.4$ Hz, 3'''-H), 5.11 (2H, ddd, $J = 9.7, 9.7, 3.4$ Hz, 2x4'''-H), 5.03 (1H, dd, $J = 9.7, 7.9$ Hz, 2'''-H), 4.95 (1H, dd, $J = 9.7, 7.9$ Hz, 2'''-H), 4.54 (1H, d, $J = 7.9$ Hz, 1'''-H), 4.32 (1H, d, $J = 7.9$ Hz, 1'''-H), 4.20 (1H, dd, $J = 12.3, 1.7$ Hz, 6'''-H), 4.13 (1H, dd, $J = 12.3, 1.7$ Hz, 6'''-H), 4.07 (1H, dd, $J = 12.3, 1.7$ Hz, 6'''-H), 4.06 (1H, d, $J = 12.3$ Hz, 6'''-H), 4.05-3.89 (6H, m, 9/10-H, 8'-H und 8-H), 3.73 (1H, ddd, $J = 10.1, 5.6, 1.9$ Hz, 5'''-H), 3.64-3.55 (2H, m, 8'-H und 5'''-H), 3.48-3.33 (3H, m, 4''-H und 8-H), 3.24 (1H, ddd, $J = 14.2, 8.0, 3.2$ Hz, 2''-H), 2.83-2.72 (2H, m, 7'-H), 2.33-2.30 (1H, m, 2-H), 2.07-1.96 (3H, m, 3-H und 3''-H), 1.87-1.72 (3H, m, 7-H und 3''-H), 1.21-1.10 (72H, m, Piv-H) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , $\text{CDCl}_3 = 77.17$): $\delta = 177.3, 176.6, 176.5$ (q, 8x C-Piv), 144.6 (q, C-4'), 135.7 (t, C-6), 129.6 (t, C-2'/6'), 127.3 (t, C-5), 126.5 (q, C-1'), 113.3 (t, C-3'/5'), 103.9 (q, C-4), 101.4, 101.3 (t, 2x C-1''), 92.8 (t, C-1''), 81.5 (q, C-1), 72.4, 72.3 (t, C-3''' und C-5'''), 72.2 (s, C-8'), 71.5, 71.3 (t, 2x C-2''), 68.2, 67.8 (t, 2x C-4'''), 66.0 (s, C-8), 65.0, 64.1 (s, C-9/10), 62.2, 61.9 (s, 2x C-6'''), 46.3 (s, C-4'), 46.3 (t, C-2'), 43.9 (t, C-2), 39.0, 38.9, 38.8 (q, C-Piv), 37.1 (s, C-7), 35.4 (s, C-7'), 32.8 (s, C-3), 29.0 (s, C-3'), 27.3 (p, 24x C-Piv) ppm; **HRMS** (ESI): m/z : berechnet für $\text{C}_{74}\text{H}_{114}\text{NO}_{23}$: 1384.7782 $[\text{M}+\text{H}]^+$, gefunden: 1384.7783 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Alkohol 217

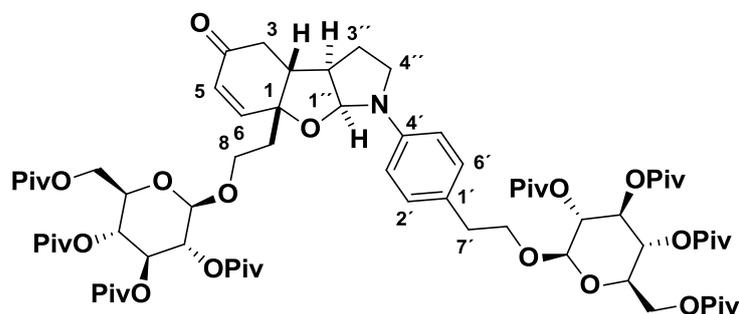


8,8'-Bis(Tetra-O-pivaloyl- β -D-glucopyranosyl)-millingtonine **197** (5 mg, 3.73 μmol , 1 Äq.) wurde in CH_2Cl_2 (0.8 mL) und auf -78 °C gekühlt. Dann wurde DiBAL-H (1M in Hexan, 75 μL , 0.075 mmol, 20 Äq.) zugegeben und für drei Stunden bei -78 °C gerührt und mit Natriumsulfat Decahydrat die Reaktion hydrolysiert. Die hydrolysierte Suspension wurde für eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt bevor sie filtriert wurde. Der Filterkuchen wurde mit Methanol gewaschen und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde durch semi-präparative HPLC (C18 RP, $\text{MeOH-H}_2\text{O}$, Gradienten Eluierung) gereinigt. Der Alkohol **217** konnten in Spuren isoliert werden, so dass keine genaue Signalzuordnung möglich war. Die Substanz konnte aber massenspektrometrisch

nachgewiesen werden; außerdem wurden charakteristische Signale im ^1H -NMR-Spektrum gefunden.

^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3 , $\text{CHCl}_3 = 7.26$): $\delta = 7.08$ (2H, d, $J = 8.5$ Hz, $2'/6'$ -H), 6.53 (2H, d, $J = 8.5$ Hz, $3'/5'$ -H), 5.80 (1H, d, $J = 10.2$ Hz, 6-H), 5.70 (1H, d, $J = 10.2$ Hz, 5-H), 4.31 (1H, d, $J = 7.9$ Hz, $1''''$ -H), 4.28 (1H, d, $J = 7.9$ Hz, $1''''$ -H) ppm; HRMS (ESI): m/z : berechnet für $\text{C}_{34}\text{H}_{52}\text{NO}_{15}$: 714.3337 $[\text{M}+\text{H}]^+$, gefunden: 714.3337 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Zyklohexenon 206

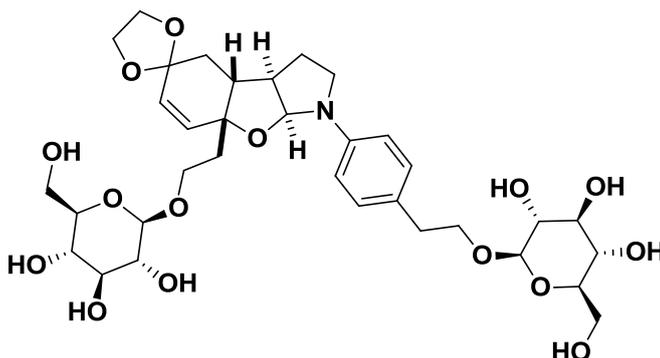


8,8'-Bis(Tetra-O-pivaloyl- β -D-glucopyranosyl)-millingtonine **197** (6 mg, 4.33 μmol , 1 $\text{\AA}q$.) wurde in Aceton/ H_2O (9:1, 1 mL) gelöst und mit einer katalytischen Menge PPTS (<1 mg) versetzt. Die Reaktionslösung wurde 16 h bei 60 $^\circ\text{C}$ gerührt. Dann wurde die Reaktion mittels Zugabe von Natriumhydrogencarbonat-Lösung beendet und die wässrige Phase wurde mit CH_2Cl_2 (3x) extrahiert. Die vereinigten, organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Die Reinigung erfolgte mittels semi-präparativer HPLC (C18 RP, MeCN- H_2O , Gradienten Eluierung). Keton **206** wurde als farbloses Öl erhalten (4.7 mg, 3.5 μmol , 81 %). Das Produkt liegt als Diastereomerengemisch vor. Zur Signalzuweisung in den $^1\text{H}/^{13}\text{C}$ -NMR-Spektren wurde ein geringer Teil als reines Diastereomer isoliert. Die Zuordnung, um welches Diastereomer es sich dabei handelt, konnte und musste nicht getroffen werden, da der Naturstoff als Diastereomerengemisch isoliert wurde.

^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3 , $\text{CHCl}_3 = 7.26$): $\delta = 7.02$ (2H, d, $J = 8.5$ Hz, $2'/6'$ -H), 6.69 (2H, d, $J = 8.5$ Hz, $3'/5'$ -H), 6.58 (1H, d, $J = 10.3$ Hz, 6-H), 5.95 (1H, d, $J = 10.3$ Hz, 5-H), 5.55 (1H, d, $J = 6.6$ Hz, $1''$ -H), 5.30 (1H, dd, $J = 9.5, 9.5$ Hz, $3''''$ -H), 5.25 (1H, dd, $J = 9.5, 9.5$ Hz, $3''''$ -H), 5.14 (1H, dd, $J = 9.7, 9.7$ Hz, $4''''$ -H), 5.11 (1H, dd, $J = 9.7, 9.7$ Hz, $4''''$ -H), 5.03 (1H, dd, $J = 9.5, 8.1$ Hz, $2''''$ -H), 4.97 (1H, dd, $J = 9.5, 8.0$ Hz, $2''''$ -H), 4.54 (1H, d, $J = 8.1$ Hz, $1''''$ -H), 4.36 (1H, d, $J = 8.0$ Hz, $1''''$ -H), 4.21 (1H, dd, $J = 12.1, 1.6$ Hz, $6''''$ -H), 4.16

(1H, dd, $J = 12.4, 1.4$ Hz, 6'''-H), 4.13-4.04 (2H, m, 2x 6'''-H), 4.00-3.94 (2H, m, 8'-H und 8-H), 3.72 (1H, ddd, $J = 9.7, 5.6, 1.6$ Hz, 5'''-H), 3.65-3.60 (2H, m, 5'''-H und 8'-H), 3.46-3.42 (3H, m, 4''-H und 8-H), 2.82-2.70 (3H, m, 7'-H und 2''-H), 2.63 (3H, m, 2-H und 3-H), 2.02-1.95 (2H, m, 3''-H und 7-H), 1.87-1.81 (2H, m, 3''-H und 7-H) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , $\text{CDCl}_3 = 77.17$): $\delta = 197.8$ (q, C-4), 178.2, 178.1, 177.4, 177.3, 176.7, 176.6, 176.6, 176.4 (q, 8x C-Piv), 152.3 (t, C-6), 144.0 (q, C-4'), 129.7 (t, C-2'/6'), 128.3 (t, C-5), 127.0 (q, C-1'), 113.4 (t, C-3'/5'), 101.5 (t, C-1'''), 101.3 (t, C-1'''), 92.2 (t, C-1''), 81.6 (q, C-1), 72.4 (t, C-3'''), 72.4 (t, 2x C-5'''), 72.1 (t, C-3'''), 71.3 (s, C-8'), 71.2 (t, C-2'''), 71.2 (t, C-2'''), 68.2 (t, C-4'''), 67.7 (t, C-4'''), 65.4 (s, C-8), 62.1 (s, C-6'''), 61.8 (s, C-6'''), 48.4 (t, C-2''), 45.4 (s, C-4'), 44.9 (t, C-2), 39.0, 39.0, 38.9, 38.9, 38.8, 38.8 (q, 8x C-Piv), 37.2 (s, C-3), 36.2 (s, C-7), 35.4 (s, C-7'), 28.2 (s, C-3'), 27.3, 27.2, 27.2 (p, 24x C-Piv) ppm; **HRMS** (ESI): m/z : berechnet für $\text{C}_{72}\text{H}_{110}\text{NO}_{22}$: 1340.7520 $[\text{M}+\text{H}]^+$, gefunden: 1340.7520 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

8,8'-Bis(β -D-gluco-hexopyranosyl)-millingtonine **208**

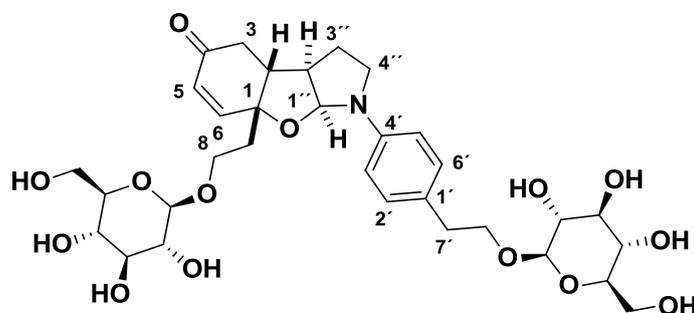


8,8'-Bis(Tetra-O-pivaloyl- β -D-gluco-hexopyranosyl)-millingtonine **197** (10 mg, 7.46 μmol , 1 Äq.) wurde in THF (0.1 mL), MeOH (0.45 mL) gelöst und mit Lithiumhydroxid-Lösung (1M, 0.15 mL, 0.15 mmol) versetzt. Die milchige Reaktionslösung wurde 16 Stunden bei 60 $^{\circ}\text{C}$ gerührt. Die Lösungsmittel wurden unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand durch semi-präparative HPLC (C18 RP, MeOH- H_2O , Gradienten Eluierung) gereinigt. Die Titelverbindung **208** wurde als farbloser Schaum (4.0 mg, 5.62 μmol , 75 %) erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, MeOH- d_4 , MeOH = 3.31): $\delta = 7.10$ (2H, d, $J = 8.3$ Hz, 2'/6'-H), 6.74 (2H, d, $J = 8.3$ Hz, 3'/5'-H), 5.72 (1H, dd, $J = 10.2, 1.0$ Hz, 6-H), 5.66 (1H, d, $J = 10.2$ Hz, 5-H), 5.48 (1H, d, $J = 6.1$ Hz, 1''-H), 4.31 (1H, d, $J = 7.9$ Hz, 1'''-H), 4.12 (1H, d, $J = 7.9$ Hz, 1'''-H), 4.09-3.91 (6H, m, 8'-H, 8-H, 9/10-H), 3.86 (2H, ddd, $J = 18.5, 11.7, 1.8$ Hz, 6'''-H), 3.75-3.64 (3H, m, 8'-H, 6'''-H), 3.58-3.25 (9H, m, 8-H, 4''-H, 3'''-H, 5'''-H, 2''-H, 4'''-H),

3.20 (2H, m, 4''''-H, 2''''-H), 3.11 (1H, dd, J = 8.4, 8.4 Hz, 2''''-H), 2.88-2.81 (2H, m, 7'-H), 2.38-2.31 (1H, m, 2-H), 2.14-2.05 (3H, m, 3-H, 3''-H), 1.99-1.85 (3H, m, 3''-H, 7-H) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, MeOH-d₄, MeOH-d₄ = 49.00): δ = 145.8 (q, C-4'), 136.0 (t, C-6), 130.5 (t, C-2'/6'), 128.7 (t, C-5), 128.5 (q, C-1'), 114.5 (t, C-3'/5'), 105.0 (q, C-4), 104.4, 104.3 (t, C-1'''), 93.9 (t, C-1''), 82.9 (q, C-1), 78.1, 78.0, 77.9, 77.8 (t, C-3''', C-5'''), 75.1, 75.0 (t, C-2'''), 72.2 (s, C-8'), 71.6, 71.5 (t, C-4'''), 66.5 (s, C-8), 65.9, 65.0 (s, C-9/10), 62.7, 62.6 (s, C-6'''), 47.8 (t, C-2''), 47.3 (s, C-4''), 45.9 (t, C-2), 38.7 (s, C-7), 36.4 (s, C-7'), 33.9 (s, C-3), 29.8 (s, C-3'') ppm; **HRMS** (ESI): m/z: berechnet für C₃₄H₅₀NO₁₅: 712.3180 [M+H]⁺, gefunden: 712.3201 [M+H]⁺.

Millingtonine A (1)



Methode A: Zylohexenon **204** (6 mg, 4.0 μmol , 1 Äq.) wurde in MeOH (0.5 mL), THF (0.6 mL) und Wasser (0.1 mL) gelöst und mit Triethylamin (0.2 mL) versetzt und 110 h bei 60 °C gerührt. Die Lösungsmittel wurden unter vermindertem Druck entfernt und die Reinigung erfolgte mittels semi-präparativer HPLC (C18 RP, MeOH-H₂O, Gradienten Eluierung). Das synthetische Millingtonine A (**1**) konnte als farbloser Feststoff isoliert werden (1.3 mg, 0.002 mmol, 50 %) und liegt als nicht trennbares Diastereomeregemisch vor.

Methode B: Diglycosid **208** (2.6 mg, 3.7 mmol, 1 Äq.) wurde in MeOH (0.1 mL) gelöst und mit Aceton (0.9 mL) und Wasser (0.1 mL) versetzt. Zu der Lösung wurde dann PPTS (<< 1 mg) gegeben und die Reaktionslösung für zwei Stunden bei 55 °C gerührt. Die Lösungsmittel wurden unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand mittels semi-präparativer HPLC (C18 RP, MeOH-H₂O, Gradienten Eluierung) gereinigt. Die Titelverbindung (**1**) wurde als farbloser Feststoff (2.1 mg, 3.1 μmol , 85 %) erhalten.

Spektren in MeOH-d₄:

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, MeOH-d₄, MeOH = 3.31): δ = 7.09 (2H, d, J = 8.2 Hz, 2'/6'-H), 6.79 (1H, dd, J = 10.9, 1.7 Hz, 6-H), 6.76 (2H, d, J = 8.2 Hz, 3'/5'-H), 5.97 (1H, dd, J = 10.2, 1.7 Hz, 5-H), 5.61 (1H, d, J = 6.1 Hz, 1''-H), 4.29 (1H, d, J = 7.9 Hz, 1'''-H), 4.16 (1H, d, J = 7.9

Hz, 1'''-H), 4.07-3.98 (2H, m, 8'-H und 6'''-H), 3.88-3.79 (2H, m, 8'-H und 6'''-H), 3.74-3.57 (4H, m, 6'''-H, 4'''-H, 8-H), 3.49-3.41 (2H, m, 4'''-H und 5'''-H), 3.37-3.08 (6H, m, 3'''-H, 5'''-H, 8-H und 2'''-H), 2.91-2.82 (3H, m, 7'-H und 4''-H), 2.76-2.61 (4H, m, 2''-H, 3-H und 4''-H), 2.09-1.97 (3H, m, 7-H und 3''-H), 1.93-1.88 (1H, m, 3''-H) ppm; **¹³C-NMR** (100 MHz, MeOH-d₄, MeOH-d₄ = 49.20): δ = 200.4, 200.3 (q, C-4), 154.5, 154.4 (t, C-6), 145.4 (q, C-4'), 130.5 (t, C-2'/6'), 129.1, 128.9, 128.7 (t, C-5 und q, C-1'), 114.7, 114.6 (t, C-3'/5'), 104.5, 104.4, 104.2 (t, 2x C-1''), 93.3 (t, C-1''), 83.0, 82.9 (q, C-1), 78.1, 78.0, 77.9, 77.8 (t, 2x C-3''' und 2x C-5'''), 75.1, 75.0 (t, C-2'''), 72.2 (s, C-8'), 71.6, 71.5 (t, 2x C-4'''), 66.2, 65.9 (s, C-8), 62.7 (s, 2x C-6'''), 50.0 (t, C-2''), 46.7 (t, C-2), 46.4 (s, C-4'), 38.1, 38.0 (s, C-3), 37.6, 37.5 (s, C-7), 36.4 (s, C-7'), 29.1, 28.9 (s, C-3'') ppm.

Spektren in Pyridin-d₅:

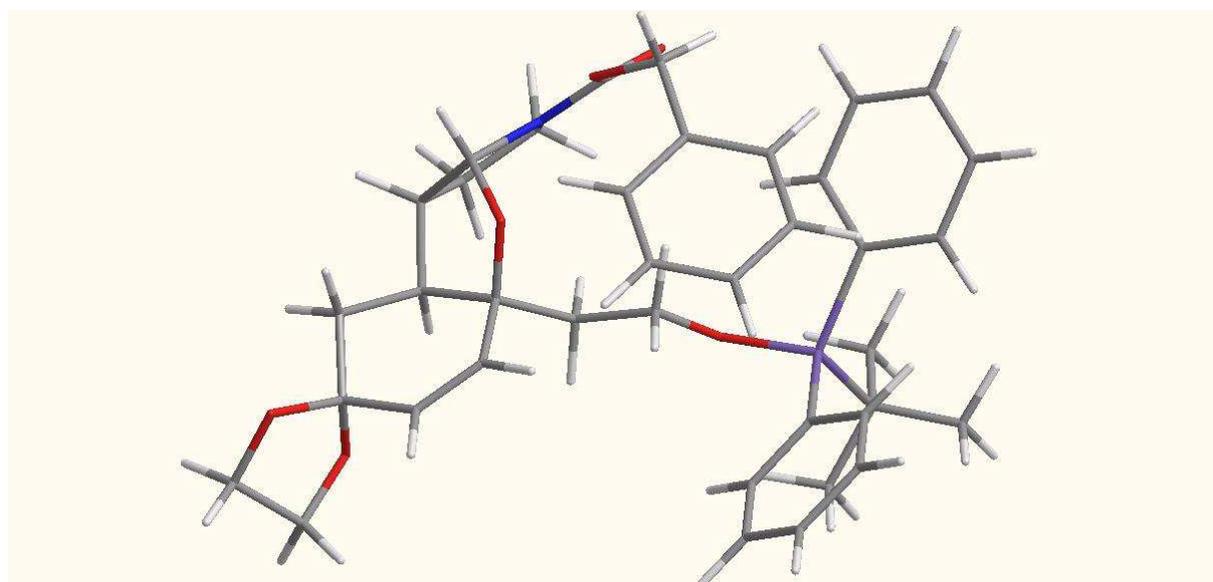
¹H-NMR (500 MHz, Pyridin-d₅, Pyridin = 8.71, 7.55, 7.19): δ = 7.14 (2H, d, J = 8.5, 2'/6'-H), 6.89 (2H, d, J = 8.5 Hz, 3'/5'-H), 6.75 (1H, d, J = 10.3 Hz, 6-H), 6.05 (1H, d, J = 10.3 Hz, 5-H), 5.56 (1H, d, J = 5.4 Hz, 1''-H), 4.90 (1H, d, J = 7.7 Hz, 1'''-H), 4.71 (1H, d, J = 7.7 Hz, 1'''-H), 4.59-4.55 (1H, m, 6'''-H), 4.50-4.46 (1H, m, 6'''-H), 4.45-4.33 (2H, m, 6'''-H), 4.32-4.14 (6H, m, 3'''-H, 4'''-H, 8-H, 8'-H), 4.11-4.03 (1H, m, 2'''-H), 4.00-3.92 (2H, m, 2'''-H, 5'''-H), 3.90-3.81 (2H, m, 5'''-H, 8'-H), 3.80-3.72 (1H, m, 8-H), 3.43-3.29 (2H, m, 4''-H), 3.01-2.90 (3H, m, 7'-H, 3-H), 2.17-2.00 (3H, m, 2-H, 2''-H, 3-H), 2.17-2.00 (2H, m, 7-H), 1.76-1.62 (1H, m, 3''-H), 1.58-1.50 (1H, m, 3''-H) ppm; **¹³C-NMR** (125 MHz, Pyridin-d₅, Pyridin-d₅ = 149.9, 135.5, 123.5): δ = 197.53, 197.45 (q, C-4), 152.46, 153.35 (t, C-6), 144.55 (q, C-4'), 130.21, 129.97 (t, C-2'/6'), 128.66, 128.56 (t, C-5), 127.72 (q, C-1'), 114.04, 114.00 (t, C-3'/5'), 104.78, 104.67, 104.34 (t, 2x C-1''), 92.21, 92.14 (t, C-1''), 82.00, 82.98 (q, C-1), 78.69, 78.63, 78.44 (t, 2x C-3''' und 2x C-5'''), 75.24, 75.07 (t, C-2'''), 71.66, 71.52, 71.49 (t, 2x C-4'''), 71.29, 71.25 (s, C-8'), 65.22, 64.92 (s, C-8), 62.79, 62.64, 62.60 (s, 2x C-6'''), 48.95 (t, C-2''), 46.02, 45.88 (t, C-2), 45.50 (s, C-4'), 37.65, 37.58 (s, C-3), 37.43, 37.38 (s, C-7), 35.90, 35.87 (s, C-7'), 28.28, 28.20 (s, C-3'') ppm; **HRMS** (ESI): m/z: berechnet für C₃₂H₄₆NO₁₄: 668.2918 [M+H]⁺, gefunden: 668.2926 [M+H]⁺.

7 Anhang

7.1 Molecular Modelling

Molecular modelling Studien der möglichen cis- und trans-Verbindung von Trizyklus **176a** wurden mit Hilfe von Maestro (Version 9.0), dem OPLS_2005 Kraftfeld mit Chloroform als Lösungsmittel, der Minimierung nach der PRCG-Methode und der Konformationsuche nach dem mixed torsion/low-mode sampling Verfahren (6000 Stufen, 500 Stufen pro rotierbare Bindung durchgeführt.

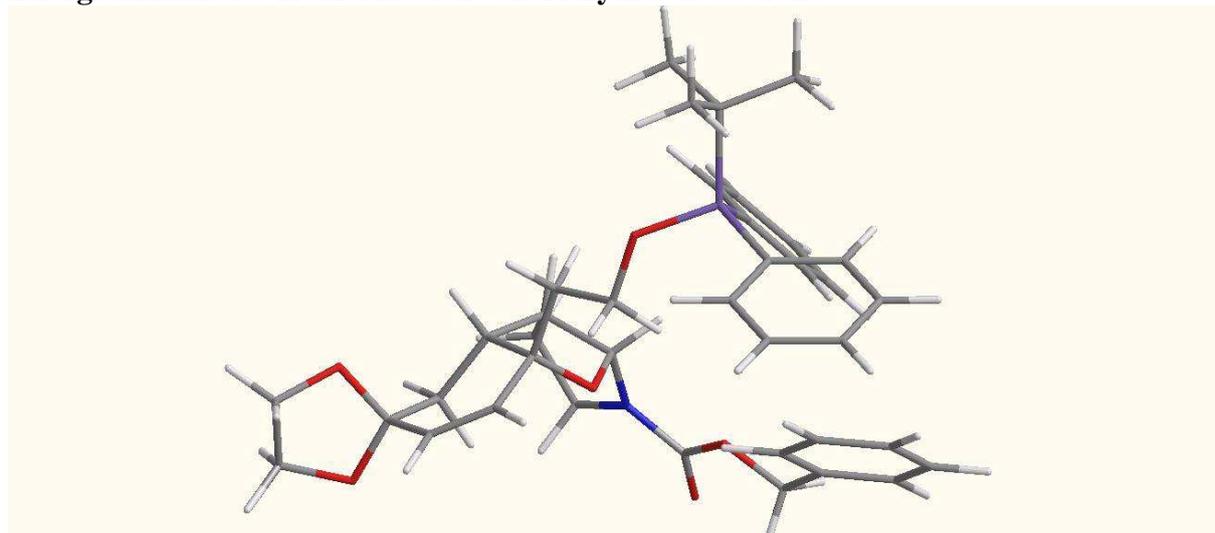
Energieminimierte Konformation von Trizyklus 176a-trans



```
REMARK 888
REMARK 888 WRITTEN BY MAESTRO (A PRODUCT OF SCHRODINGER, LLC)
TITLE ****
MODEL 1
HETATM 1 C UNK 1 -18.274 8.931 5.406 1.00 0.00 C
HETATM 2 C UNK 1 -18.209 7.667 4.958 1.00 0.00 C
HETATM 3 C UNK 1 -16.984 7.061 4.282 1.00 0.00 C
HETATM 4 C UNK 1 -15.781 8.039 4.237 1.00 0.00 C
HETATM 5 C UNK 1 -15.776 9.073 5.384 1.00 0.00 C
HETATM 6 C UNK 1 -17.085 9.871 5.392 1.00 0.00 C
HETATM 7 O UNK 1 -17.096 10.665 6.530 1.00 0.00 O
HETATM 8 C UNK 1 -17.260 12.003 6.099 1.00 0.00 C
HETATM 9 C UNK 1 -17.803 11.850 4.686 1.00 0.00 C
HETATM 10 O UNK 1 -17.120 10.689 4.272 1.00 0.00 O
HETATM 11 O UNK 1 -16.487 5.988 5.068 1.00 0.00 O
HETATM 12 C UNK 1 -15.100 5.847 4.951 1.00 0.00 C
HETATM 13 C UNK 1 -14.541 7.142 4.342 1.00 0.00 C
HETATM 14 N UNK 1 -14.788 4.794 3.947 1.00 0.00 N
HETATM 15 C UNK 1 -14.002 5.262 2.794 1.00 0.00 C
HETATM 16 C UNK 1 -13.865 6.773 2.998 1.00 0.00 C
HETATM 17 C UNK 1 -15.163 3.447 4.080 1.00 0.00 C
HETATM 18 O UNK 1 -15.814 3.230 5.230 1.00 0.00 O
HETATM 19 O UNK 1 -14.914 2.604 3.218 1.00 0.00 O
HETATM 20 C UNK 1 -16.639 2.087 5.390 1.00 0.00 C
HETATM 21 C UNK 1 -17.370 6.570 2.863 1.00 0.00 C
HETATM 22 C UNK 1 -18.342 5.380 2.803 1.00 0.00 C
HETATM 23 C UNK 1 -18.110 2.465 5.396 1.00 0.00 C
```

Anhang

HETATM	24	C	UNK	1	-18.543	3.636	6.056	1.00	0.00	C
HETATM	25	C	UNK	1	-19.904	3.993	6.051	1.00	0.00	C
HETATM	26	C	UNK	1	-20.843	3.176	5.392	1.00	0.00	C
HETATM	27	C	UNK	1	-20.419	1.999	4.745	1.00	0.00	C
HETATM	28	C	UNK	1	-19.056	1.642	4.751	1.00	0.00	C
HETATM	29	O	UNK	1	-18.637	5.139	1.437	1.00	0.00	O
HETATM	30	C	UNK	1	-21.410	4.574	1.808	1.00	0.00	C
HETATM	31	Si	UNK	1	-19.838	4.085	0.866	1.00	0.00	Si
HETATM	32	C	UNK	1	-19.167	2.337	1.169	1.00	0.00	C
HETATM	33	C	UNK	1	-22.365	3.618	2.220	1.00	0.00	C
HETATM	34	C	UNK	1	-23.543	4.014	2.883	1.00	0.00	C
HETATM	35	C	UNK	1	-23.784	5.377	3.138	1.00	0.00	C
HETATM	36	C	UNK	1	-22.846	6.341	2.724	1.00	0.00	C
HETATM	37	C	UNK	1	-21.671	5.939	2.060	1.00	0.00	C
HETATM	38	C	UNK	1	-17.803	2.147	1.478	1.00	0.00	C
HETATM	39	C	UNK	1	-17.277	0.853	1.663	1.00	0.00	C
HETATM	40	C	UNK	1	-18.114	-0.271	1.536	1.00	0.00	C
HETATM	41	C	UNK	1	-19.471	-0.098	1.210	1.00	0.00	C
HETATM	42	C	UNK	1	-19.989	1.198	1.019	1.00	0.00	C
HETATM	43	C	UNK	1	-20.025	4.408	-1.018	1.00	0.00	C
HETATM	44	C	UNK	1	-21.123	3.500	-1.600	1.00	0.00	C
HETATM	45	C	UNK	1	-20.398	5.883	-1.249	1.00	0.00	C
HETATM	46	C	UNK	1	-18.682	4.111	-1.711	1.00	0.00	C
HETATM	47	H	UNK	1	-15.788	8.601	3.302	1.00	0.00	H
HETATM	48	H	UNK	1	-13.797	7.556	5.024	1.00	0.00	H
HETATM	49	H	UNK	1	-14.617	5.524	5.875	1.00	0.00	H
HETATM	50	H	UNK	1	-19.182	9.297	5.861	1.00	0.00	H
HETATM	51	H	UNK	1	-19.079	7.036	5.048	1.00	0.00	H
HETATM	52	H	UNK	1	-14.939	9.766	5.293	1.00	0.00	H
HETATM	53	H	UNK	1	-15.682	8.568	6.347	1.00	0.00	H
HETATM	54	H	UNK	1	-16.284	12.490	6.083	1.00	0.00	H
HETATM	55	H	UNK	1	-17.923	12.570	6.754	1.00	0.00	H
HETATM	56	H	UNK	1	-18.880	11.675	4.690	1.00	0.00	H
HETATM	57	H	UNK	1	-17.588	12.708	4.048	1.00	0.00	H
HETATM	58	H	UNK	1	-13.028	4.771	2.782	1.00	0.00	H
HETATM	59	H	UNK	1	-14.512	5.025	1.859	1.00	0.00	H
HETATM	60	H	UNK	1	-12.811	7.053	3.019	1.00	0.00	H
HETATM	61	H	UNK	1	-14.306	7.312	2.159	1.00	0.00	H
HETATM	62	H	UNK	1	-16.400	1.622	6.346	1.00	0.00	H
HETATM	63	H	UNK	1	-16.454	1.335	4.622	1.00	0.00	H
HETATM	64	H	UNK	1	-17.808	7.405	2.315	1.00	0.00	H
HETATM	65	H	UNK	1	-16.484	6.297	2.297	1.00	0.00	H
HETATM	66	H	UNK	1	-17.894	4.495	3.252	1.00	0.00	H
HETATM	67	H	UNK	1	-19.258	5.584	3.355	1.00	0.00	H
HETATM	68	H	UNK	1	-17.826	4.274	6.553	1.00	0.00	H
HETATM	69	H	UNK	1	-20.227	4.898	6.545	1.00	0.00	H
HETATM	70	H	UNK	1	-21.886	3.456	5.376	1.00	0.00	H
HETATM	71	H	UNK	1	-21.136	1.374	4.234	1.00	0.00	H
HETATM	72	H	UNK	1	-18.739	0.745	4.239	1.00	0.00	H
HETATM	73	H	UNK	1	-22.197	2.570	2.038	1.00	0.00	H
HETATM	74	H	UNK	1	-24.263	3.271	3.197	1.00	0.00	H
HETATM	75	H	UNK	1	-24.687	5.683	3.646	1.00	0.00	H
HETATM	76	H	UNK	1	-23.029	7.390	2.912	1.00	0.00	H
HETATM	77	H	UNK	1	-20.956	6.682	1.737	1.00	0.00	H
HETATM	78	H	UNK	1	-17.147	3.002	1.563	1.00	0.00	H
HETATM	79	H	UNK	1	-16.230	0.728	1.899	1.00	0.00	H
HETATM	80	H	UNK	1	-17.711	-1.264	1.675	1.00	0.00	H
HETATM	81	H	UNK	1	-20.113	-0.960	1.093	1.00	0.00	H
HETATM	82	H	UNK	1	-21.024	1.313	0.734	1.00	0.00	H
HETATM	83	H	UNK	1	-21.270	3.687	-2.665	1.00	0.00	H
HETATM	84	H	UNK	1	-20.871	2.446	-1.486	1.00	0.00	H
HETATM	85	H	UNK	1	-22.080	3.666	-1.102	1.00	0.00	H
HETATM	86	H	UNK	1	-20.461	6.119	-2.311	1.00	0.00	H
HETATM	87	H	UNK	1	-19.658	6.551	-0.806	1.00	0.00	H
HETATM	88	H	UNK	1	-21.364	6.125	-0.804	1.00	0.00	H
HETATM	89	H	UNK	1	-18.733	4.301	-2.783	1.00	0.00	H
HETATM	90	H	UNK	1	-18.385	3.071	-1.575	1.00	0.00	H
HETATM	91	H	UNK	1	-17.883	4.732	-1.302	1.00	0.00	H
ENDMDL										
END										

Energieminimierte Konformation von Trizyklus 176a-trans

REMARK 888

REMARK 888 WRITTEN BY MAESTRO (A PRODUCT OF SCHRODINGER, LLC)

TITLE ****

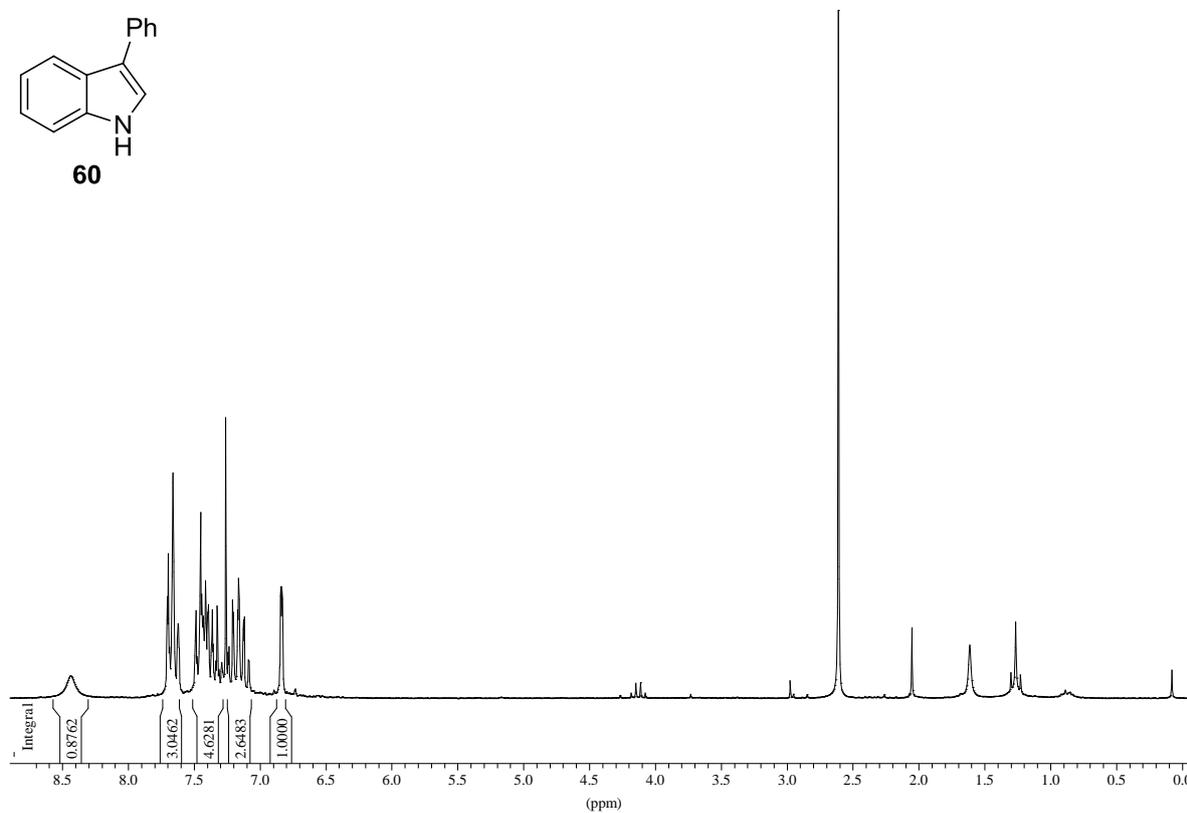
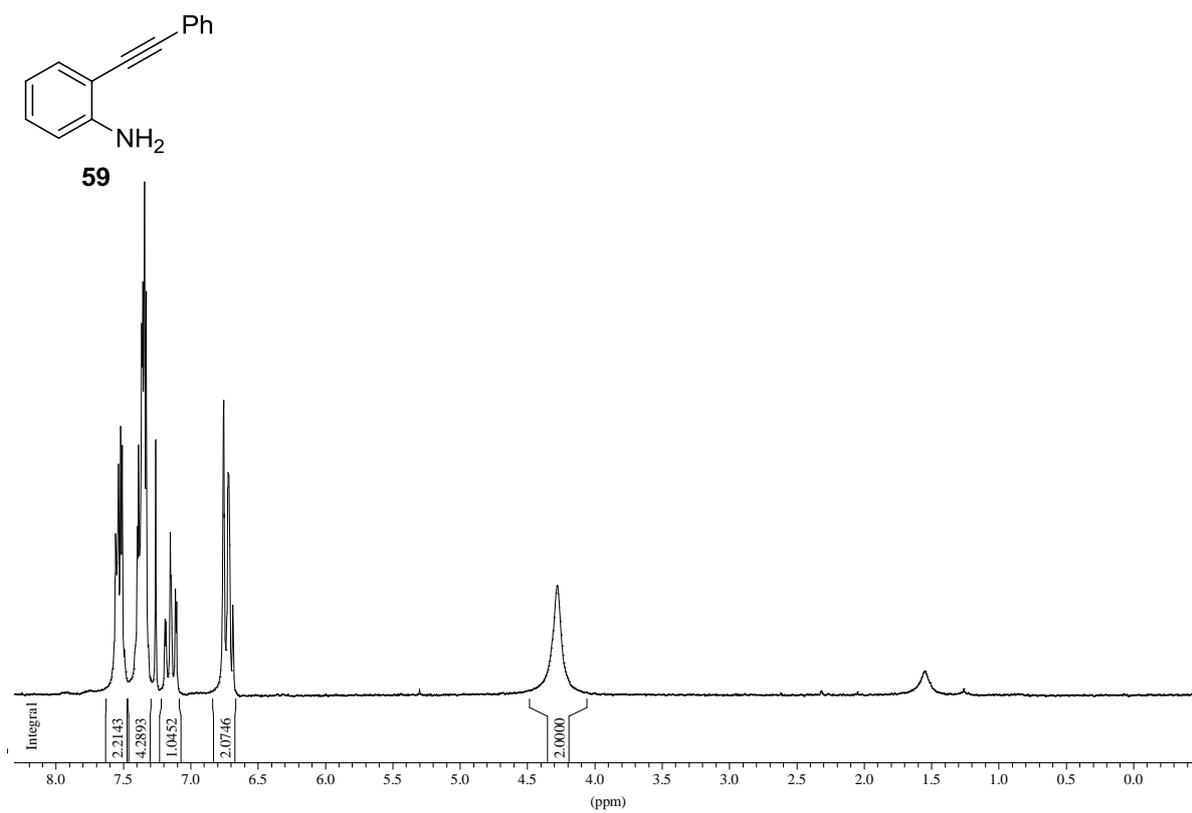
MODEL 1

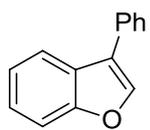
HETATM	1	C	UNK	1	-14.748	-3.328	1.440	1.00	0.00	C
HETATM	2	C	UNK	1	-14.414	-2.231	0.741	1.00	0.00	C
HETATM	3	C	UNK	1	-13.125	-2.093	-0.059	1.00	0.00	C
HETATM	4	C	UNK	1	-12.230	-3.353	0.017	1.00	0.00	C
HETATM	5	C	UNK	1	-12.361	-4.099	1.366	1.00	0.00	C
HETATM	6	C	UNK	1	-13.819	-4.514	1.602	1.00	0.00	C
HETATM	7	O	UNK	1	-14.150	-5.518	0.702	1.00	0.00	O
HETATM	8	C	UNK	1	-15.024	-6.373	1.402	1.00	0.00	C
HETATM	9	C	UNK	1	-14.387	-6.347	2.783	1.00	0.00	C
HETATM	10	O	UNK	1	-13.917	-5.018	2.893	1.00	0.00	O
HETATM	11	O	UNK	1	-12.292	-1.102	0.523	1.00	0.00	O
HETATM	12	C	UNK	1	-10.968	-1.309	0.127	1.00	0.00	C
HETATM	13	C	UNK	1	-10.828	-2.788	-0.273	1.00	0.00	C
HETATM	14	N	UNK	1	-10.081	-1.177	1.315	1.00	0.00	N
HETATM	15	C	UNK	1	-9.392	-2.424	1.697	1.00	0.00	C
HETATM	16	C	UNK	1	-9.613	-3.350	0.500	1.00	0.00	C
HETATM	17	C	UNK	1	-9.883	0.018	2.022	1.00	0.00	C
HETATM	18	O	UNK	1	-9.151	0.091	3.011	1.00	0.00	O
HETATM	19	O	UNK	1	-10.563	1.032	1.480	1.00	0.00	O
HETATM	20	C	UNK	1	-13.437	-1.706	-1.529	1.00	0.00	C
HETATM	21	C	UNK	1	-14.080	-0.323	-1.710	1.00	0.00	C
HETATM	22	C	UNK	1	-10.506	2.307	2.092	1.00	0.00	C
HETATM	23	O	UNK	1	-14.173	-0.042	-3.096	1.00	0.00	O
HETATM	24	C	UNK	1	-14.454	2.779	-3.271	1.00	0.00	C
HETATM	25	Si	UNK	1	-13.435	1.290	-3.841	1.00	0.00	Si
HETATM	26	C	UNK	1	-11.652	1.270	-3.190	1.00	0.00	C
HETATM	27	C	UNK	1	-15.729	2.594	-2.693	1.00	0.00	C
HETATM	28	C	UNK	1	-16.510	3.699	-2.301	1.00	0.00	C
HETATM	29	C	UNK	1	-16.024	5.006	-2.495	1.00	0.00	C
HETATM	30	C	UNK	1	-14.761	5.204	-3.084	1.00	0.00	C
HETATM	31	C	UNK	1	-13.984	4.095	-3.471	1.00	0.00	C
HETATM	32	C	UNK	1	-11.165	2.320	-2.381	1.00	0.00	C
HETATM	33	C	UNK	1	-9.843	2.306	-1.897	1.00	0.00	C
HETATM	34	C	UNK	1	-8.986	1.237	-2.219	1.00	0.00	C
HETATM	35	C	UNK	1	-9.461	0.177	-3.013	1.00	0.00	C
HETATM	36	C	UNK	1	-10.789	0.191	-3.482	1.00	0.00	C
HETATM	37	C	UNK	1	-13.592	1.087	-5.749	1.00	0.00	C
HETATM	38	C	UNK	1	-15.088	1.058	-6.115	1.00	0.00	C
HETATM	39	C	UNK	1	-12.909	2.270	-6.457	1.00	0.00	C
HETATM	40	C	UNK	1	-12.944	-0.231	-6.209	1.00	0.00	C
HETATM	41	C	UNK	1	-11.397	3.314	1.391	1.00	0.00	C
HETATM	42	C	UNK	1	-12.638	2.917	0.848	1.00	0.00	C
HETATM	43	C	UNK	1	-13.467	3.863	0.215	1.00	0.00	C
HETATM	44	C	UNK	1	-13.063	5.209	0.127	1.00	0.00	C
HETATM	45	C	UNK	1	-11.829	5.611	0.675	1.00	0.00	C
HETATM	46	C	UNK	1	-10.999	4.665	1.308	1.00	0.00	C
HETATM	47	H	UNK	1	-12.510	-4.056	-0.769	1.00	0.00	H
HETATM	48	H	UNK	1	-10.638	-2.831	-1.346	1.00	0.00	H
HETATM	49	H	UNK	1	-10.605	-0.591	-0.609	1.00	0.00	H

Anhang

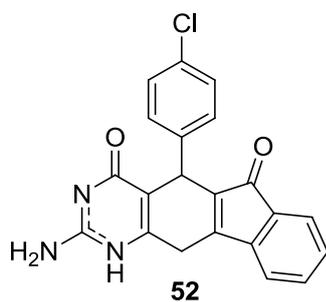
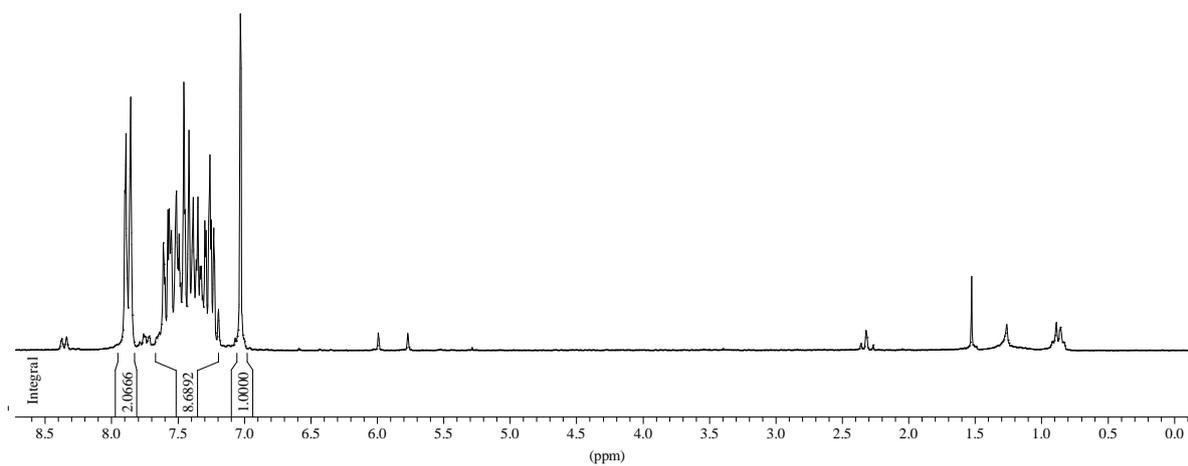
HETATM	50	H	UNK	1	-15.685	-3.364	1.974	1.00	0.00	H
HETATM	51	H	UNK	1	-15.101	-1.400	0.714	1.00	0.00	H
HETATM	52	H	UNK	1	-11.744	-4.995	1.403	1.00	0.00	H
HETATM	53	H	UNK	1	-12.061	-3.448	2.188	1.00	0.00	H
HETATM	54	H	UNK	1	-16.031	-5.952	1.421	1.00	0.00	H
HETATM	55	H	UNK	1	-15.066	-7.371	0.966	1.00	0.00	H
HETATM	56	H	UNK	1	-13.535	-7.028	2.824	1.00	0.00	H
HETATM	57	H	UNK	1	-15.082	-6.608	3.581	1.00	0.00	H
HETATM	58	H	UNK	1	-8.331	-2.262	1.893	1.00	0.00	H
HETATM	59	H	UNK	1	-9.847	-2.824	2.604	1.00	0.00	H
HETATM	60	H	UNK	1	-9.700	-4.400	0.776	1.00	0.00	H
HETATM	61	H	UNK	1	-8.737	-3.281	-0.147	1.00	0.00	H
HETATM	62	H	UNK	1	-12.527	-1.727	-2.125	1.00	0.00	H
HETATM	63	H	UNK	1	-14.088	-2.461	-1.970	1.00	0.00	H
HETATM	64	H	UNK	1	-13.494	0.442	-1.197	1.00	0.00	H
HETATM	65	H	UNK	1	-15.081	-0.296	-1.282	1.00	0.00	H
HETATM	66	H	UNK	1	-10.819	2.231	3.135	1.00	0.00	H
HETATM	67	H	UNK	1	-9.476	2.666	2.086	1.00	0.00	H
HETATM	68	H	UNK	1	-16.114	1.593	-2.560	1.00	0.00	H
HETATM	69	H	UNK	1	-17.484	3.544	-1.860	1.00	0.00	H
HETATM	70	H	UNK	1	-16.623	5.855	-2.198	1.00	0.00	H
HETATM	71	H	UNK	1	-14.389	6.207	-3.241	1.00	0.00	H
HETATM	72	H	UNK	1	-13.018	4.255	-3.929	1.00	0.00	H
HETATM	73	H	UNK	1	-11.810	3.144	-2.113	1.00	0.00	H
HETATM	74	H	UNK	1	-9.490	3.117	-1.275	1.00	0.00	H
HETATM	75	H	UNK	1	-7.970	1.228	-1.851	1.00	0.00	H
HETATM	76	H	UNK	1	-8.810	-0.651	-3.254	1.00	0.00	H
HETATM	77	H	UNK	1	-11.152	-0.640	-4.068	1.00	0.00	H
HETATM	78	H	UNK	1	-15.237	0.932	-7.188	1.00	0.00	H
HETATM	79	H	UNK	1	-15.601	0.237	-5.611	1.00	0.00	H
HETATM	80	H	UNK	1	-15.589	1.981	-5.822	1.00	0.00	H
HETATM	81	H	UNK	1	-12.962	2.169	-7.542	1.00	0.00	H
HETATM	82	H	UNK	1	-11.855	2.341	-6.183	1.00	0.00	H
HETATM	83	H	UNK	1	-13.380	3.218	-6.196	1.00	0.00	H
HETATM	84	H	UNK	1	-11.860	-0.201	-6.111	1.00	0.00	H
HETATM	85	H	UNK	1	-13.312	-1.078	-5.628	1.00	0.00	H
HETATM	86	H	UNK	1	-13.159	-0.434	-7.258	1.00	0.00	H
HETATM	87	H	UNK	1	-12.951	1.884	0.909	1.00	0.00	H
HETATM	88	H	UNK	1	-14.412	3.556	-0.210	1.00	0.00	H
HETATM	89	H	UNK	1	-13.701	5.931	-0.362	1.00	0.00	H
HETATM	90	H	UNK	1	-11.521	6.644	0.610	1.00	0.00	H
HETATM	91	H	UNK	1	-10.055	4.980	1.730	1.00	0.00	H
ENDMDL										
END										

7.2 NMR-Spektren von ausgewählten Verbindungen

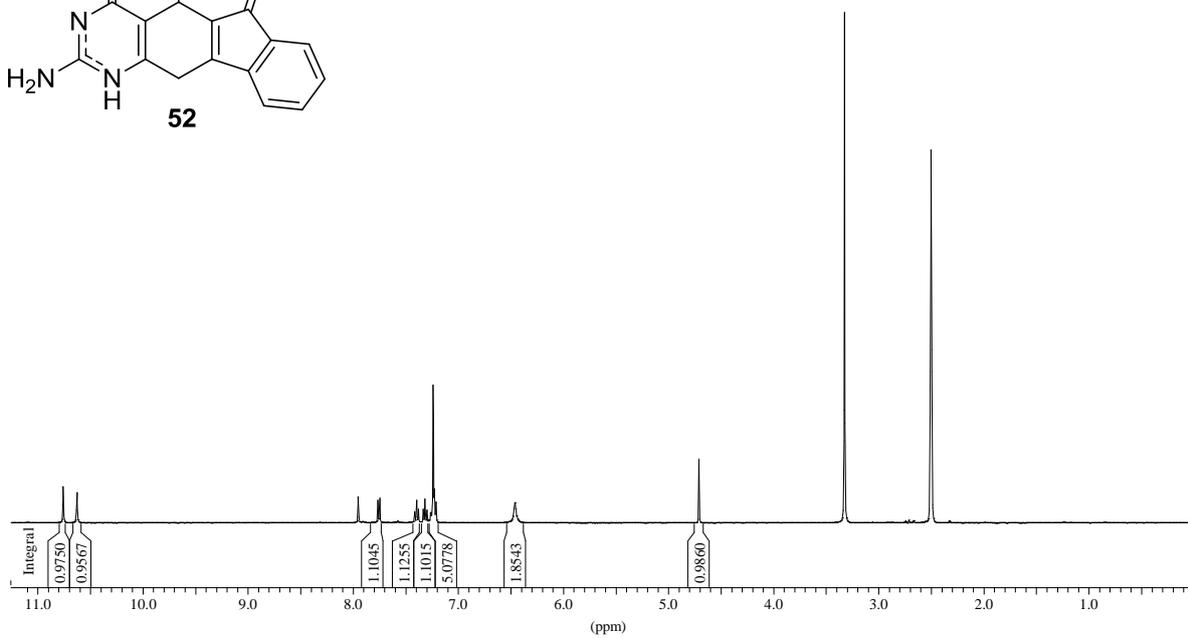


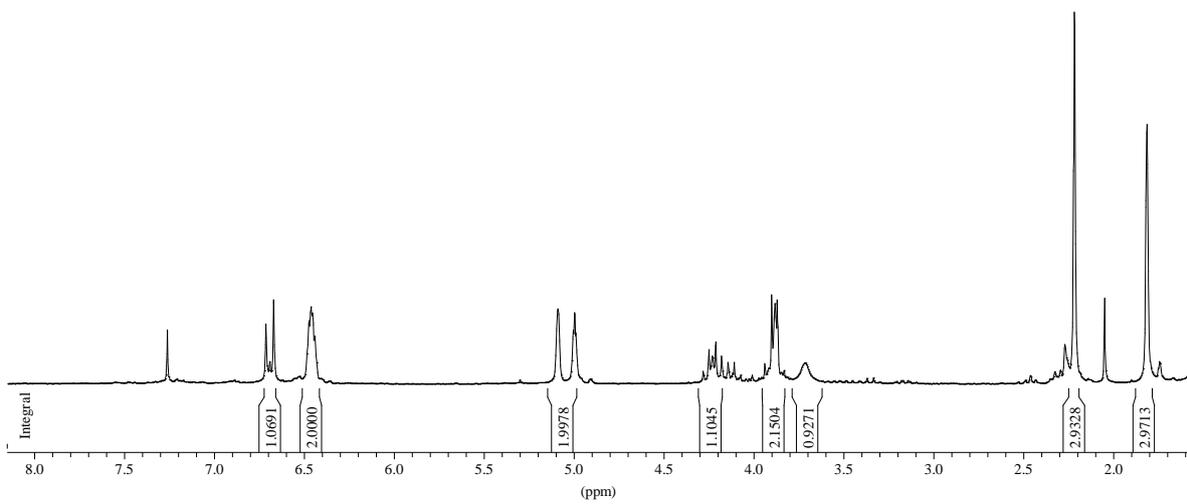
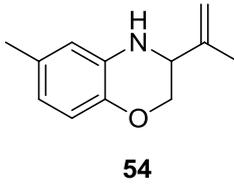
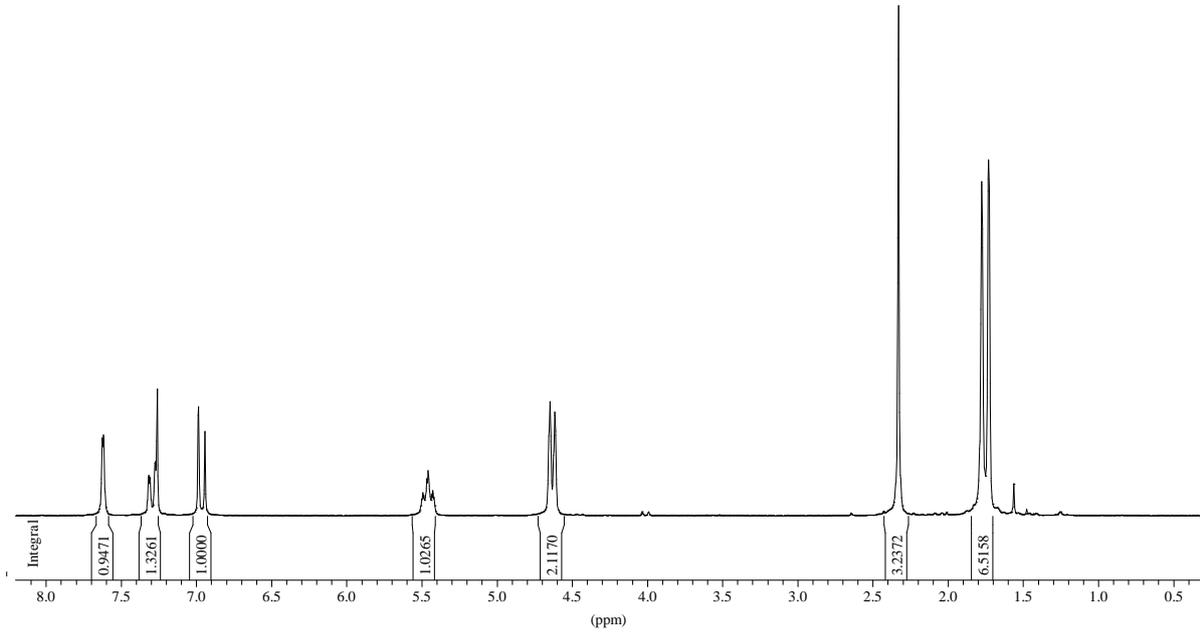
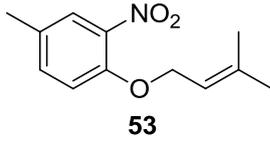


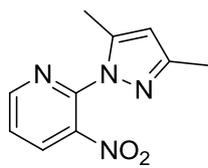
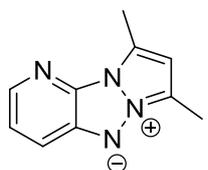
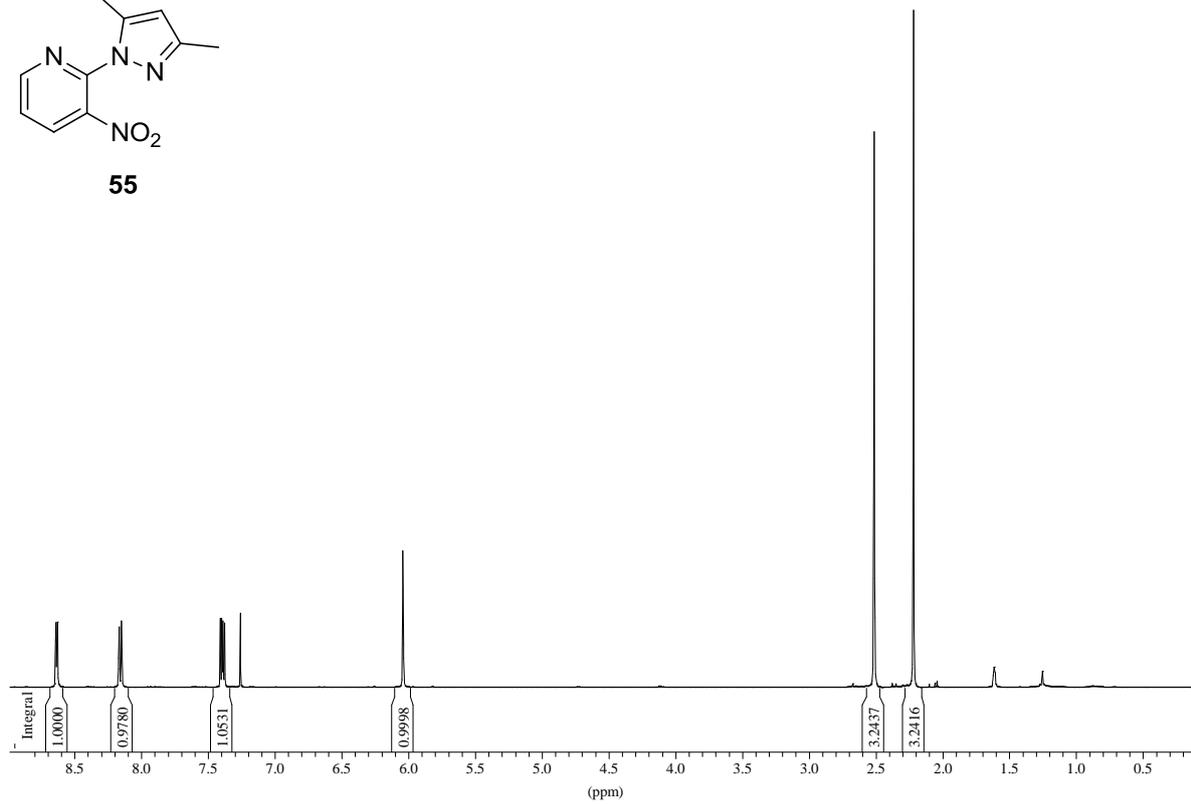
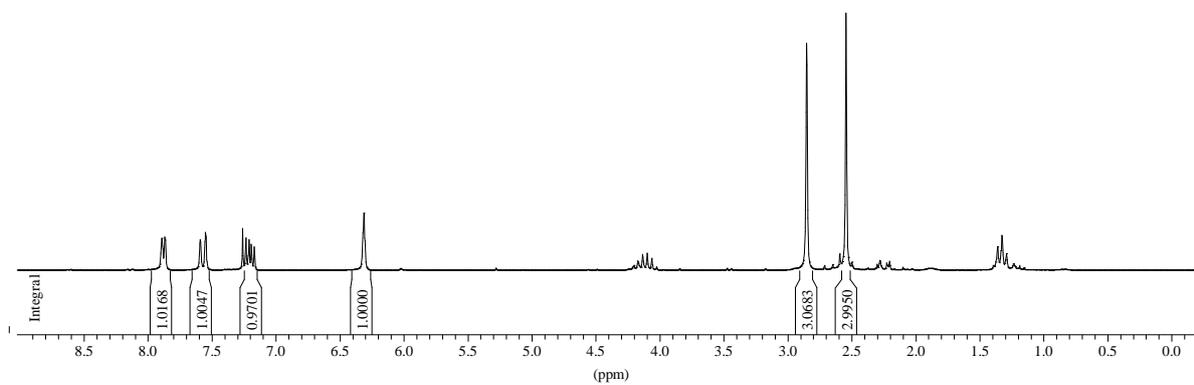
58

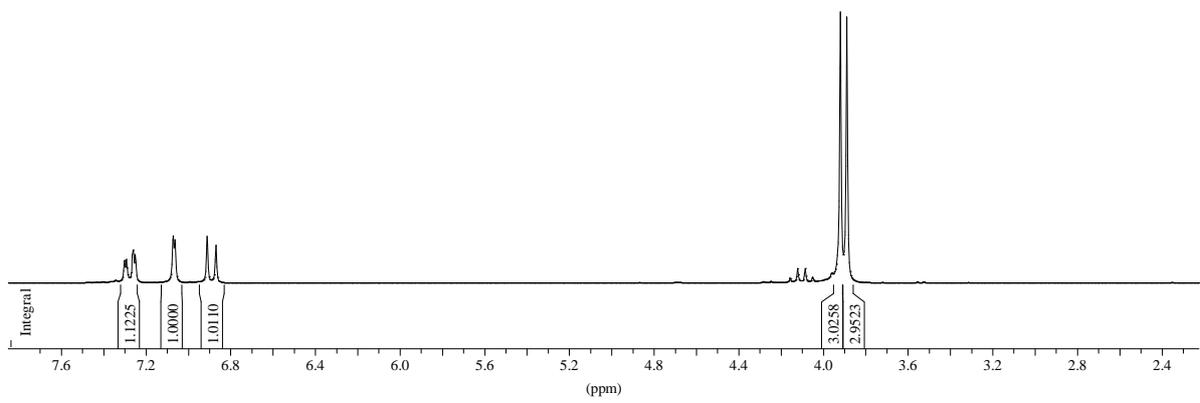
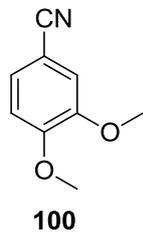
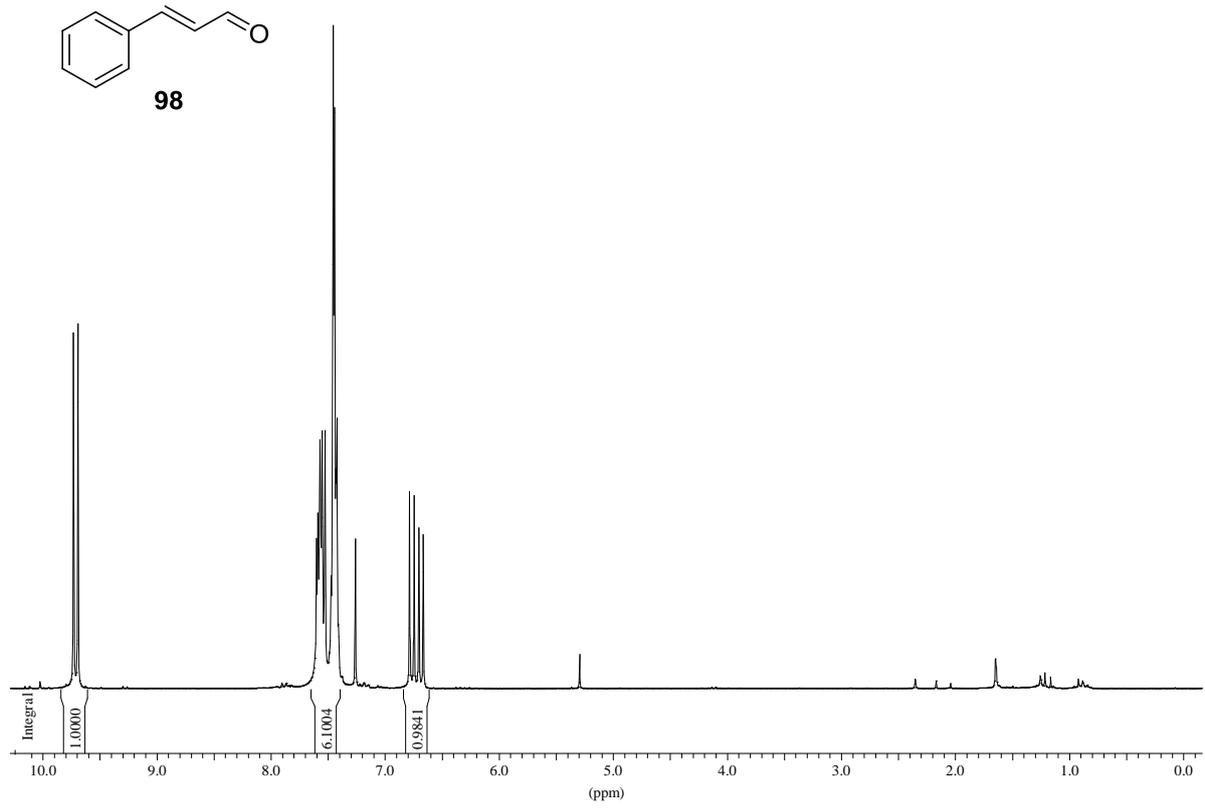


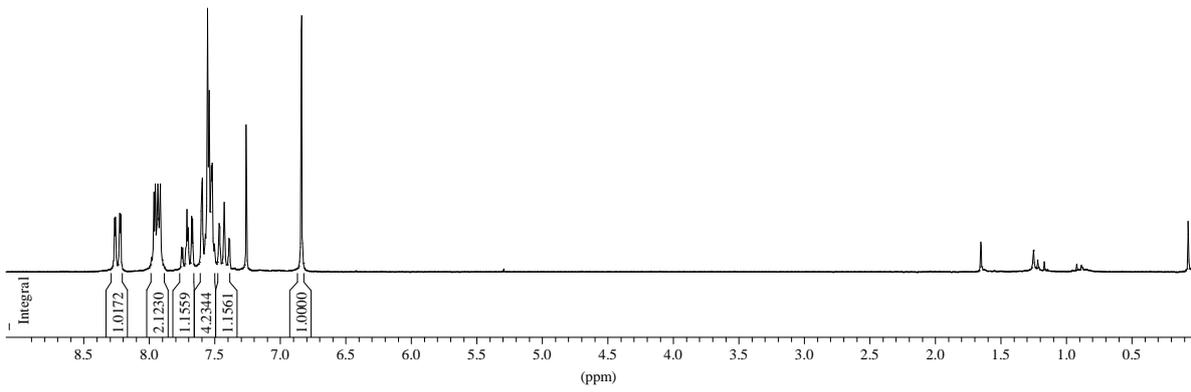
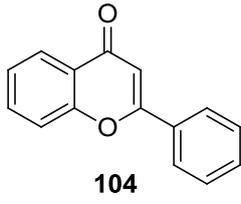
52

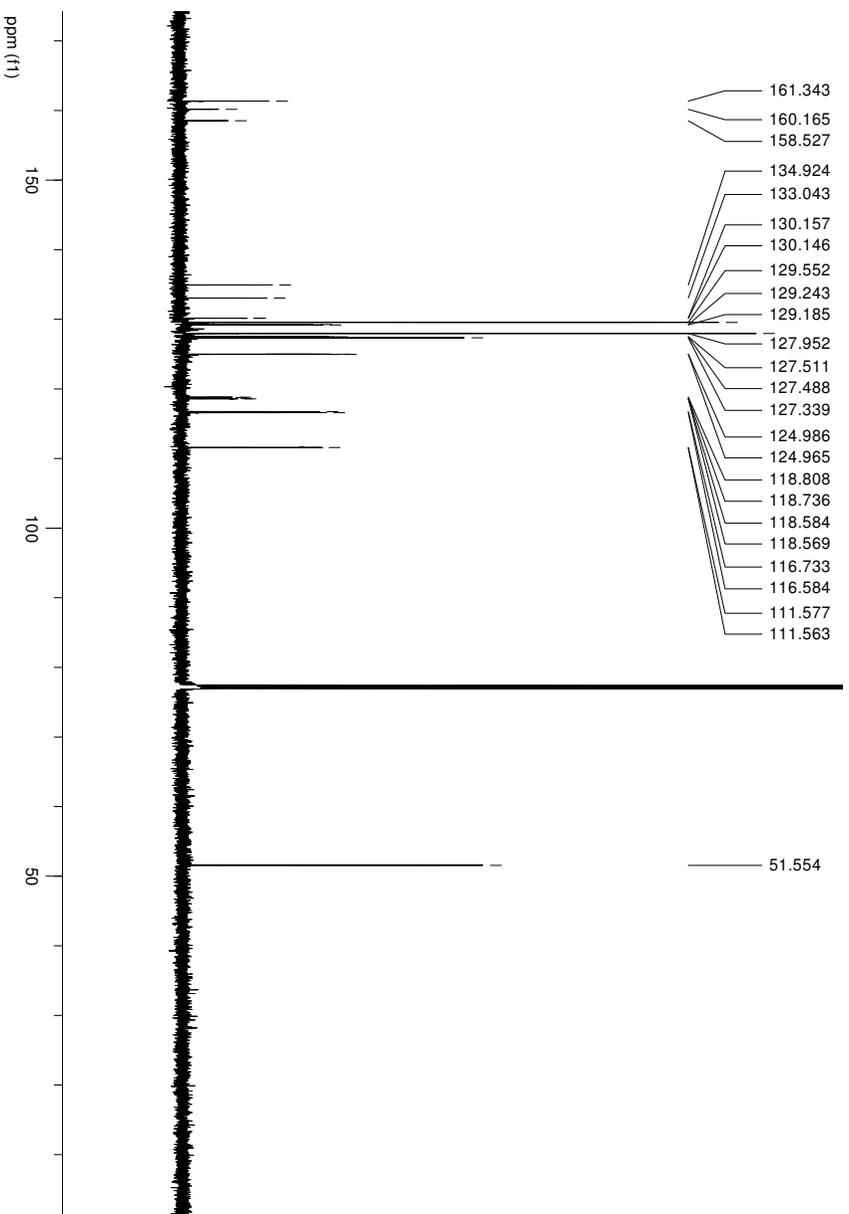
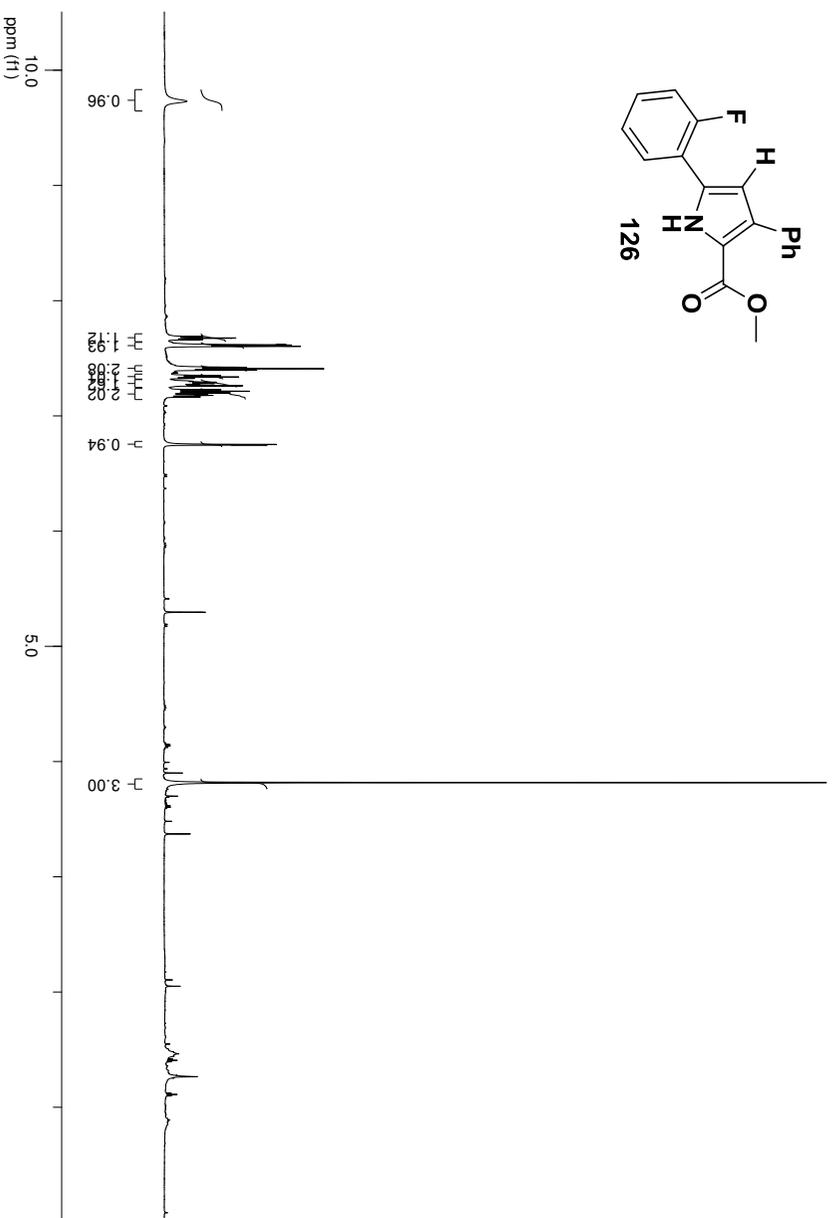
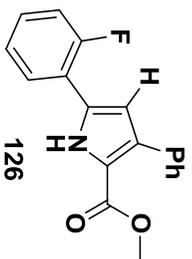


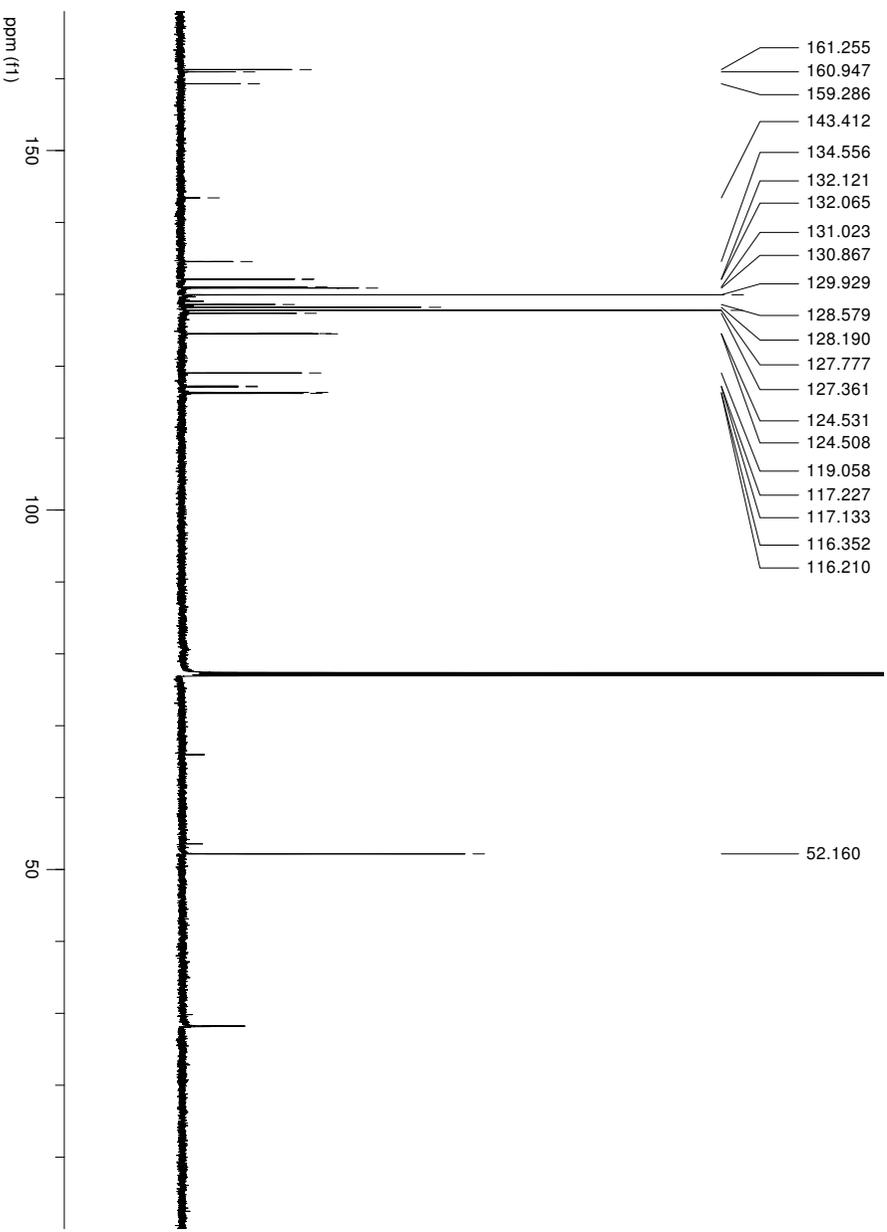
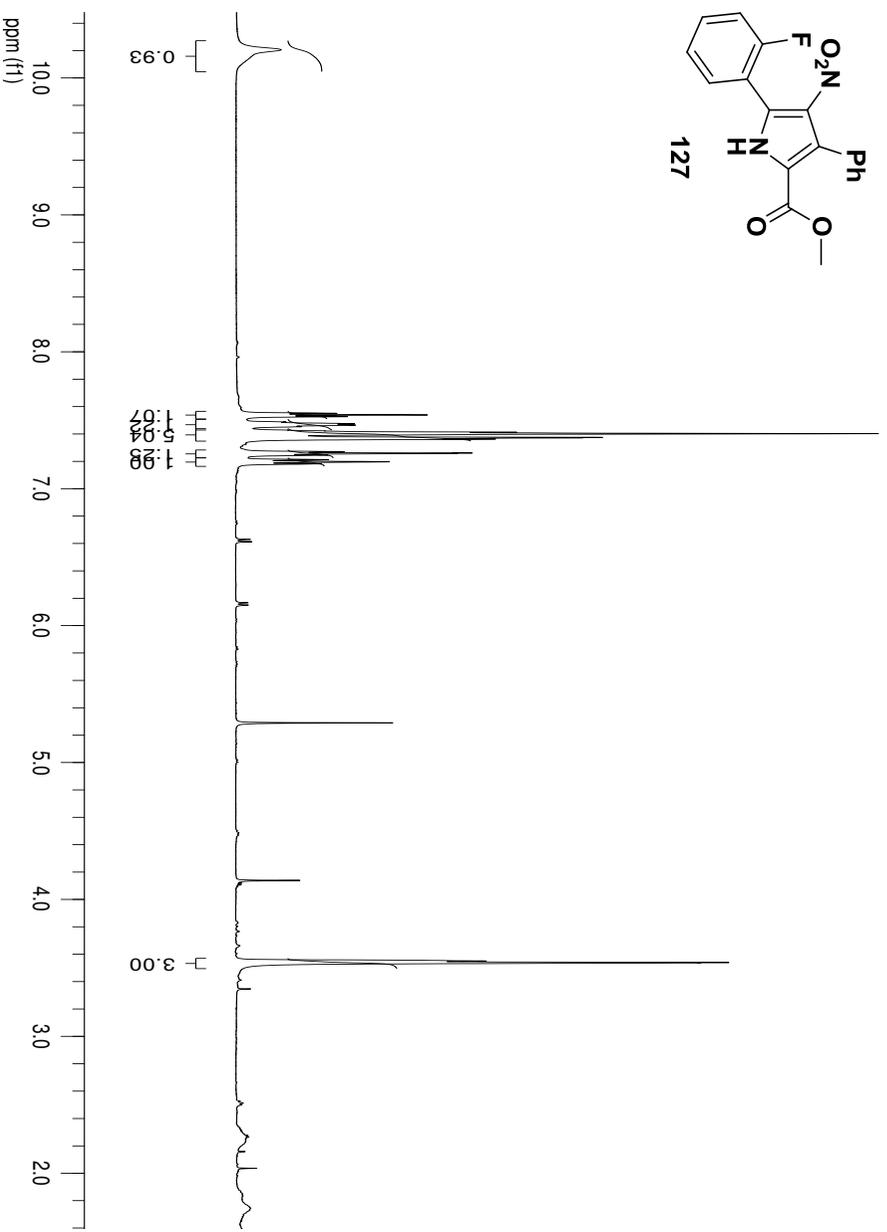


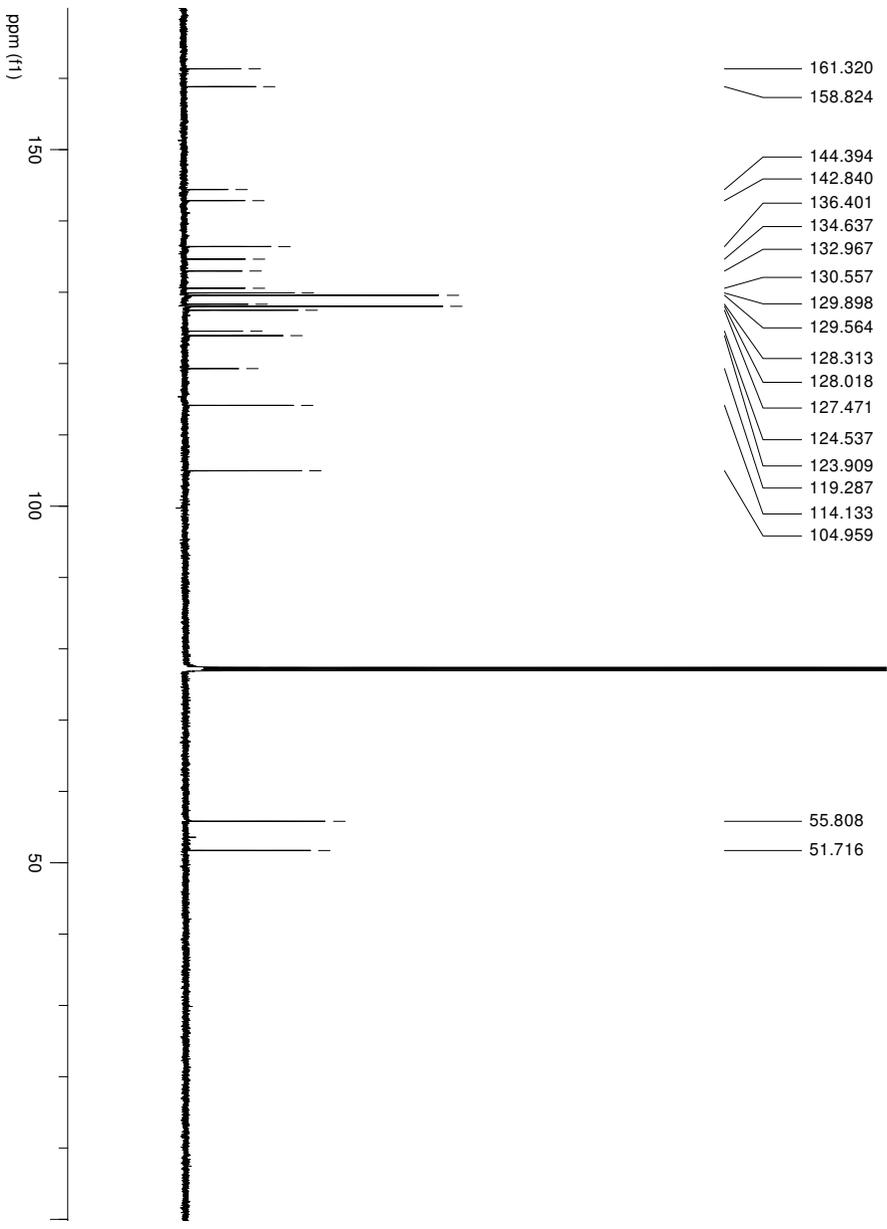
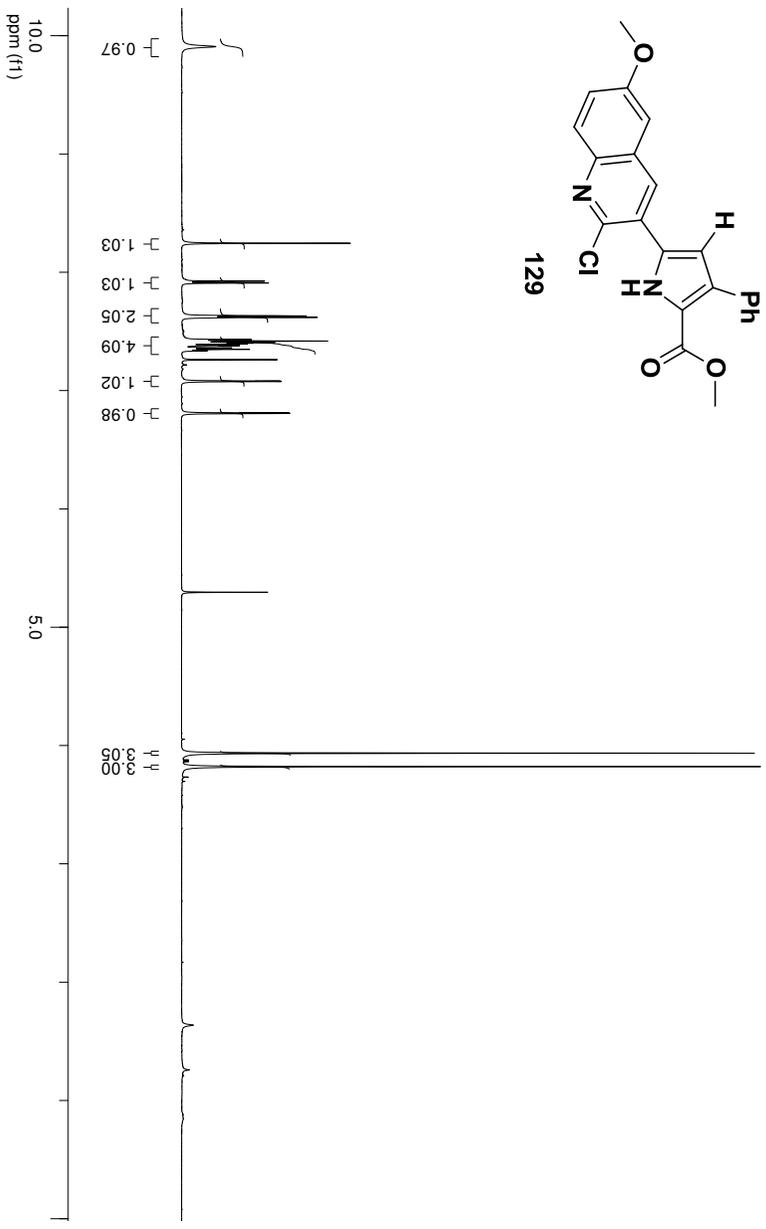
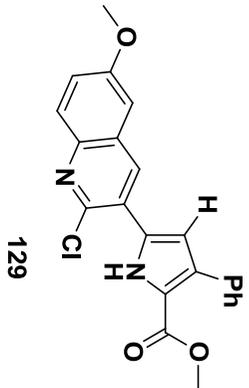
**55****56**

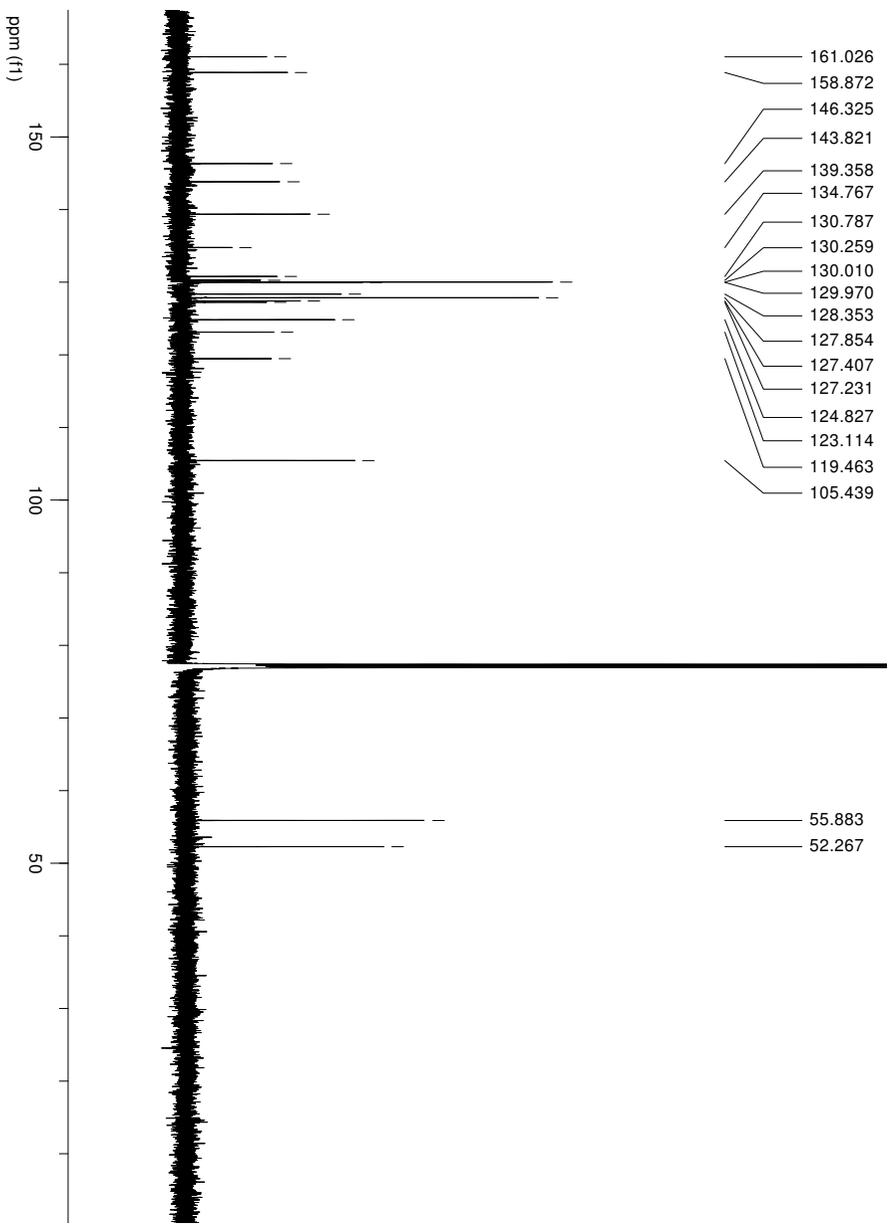
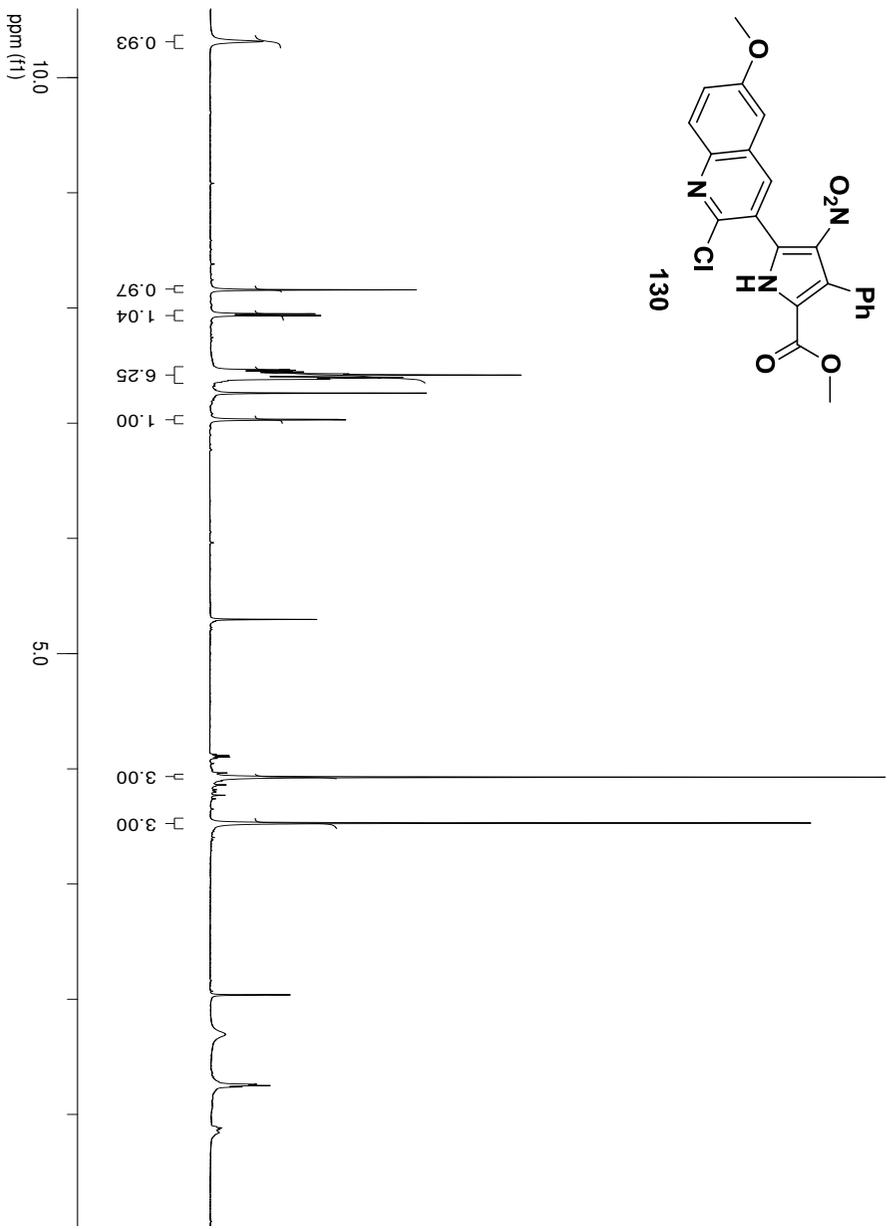
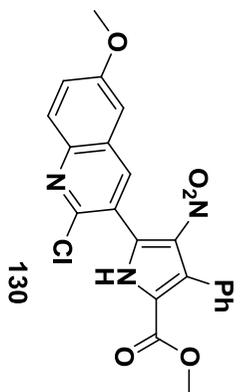


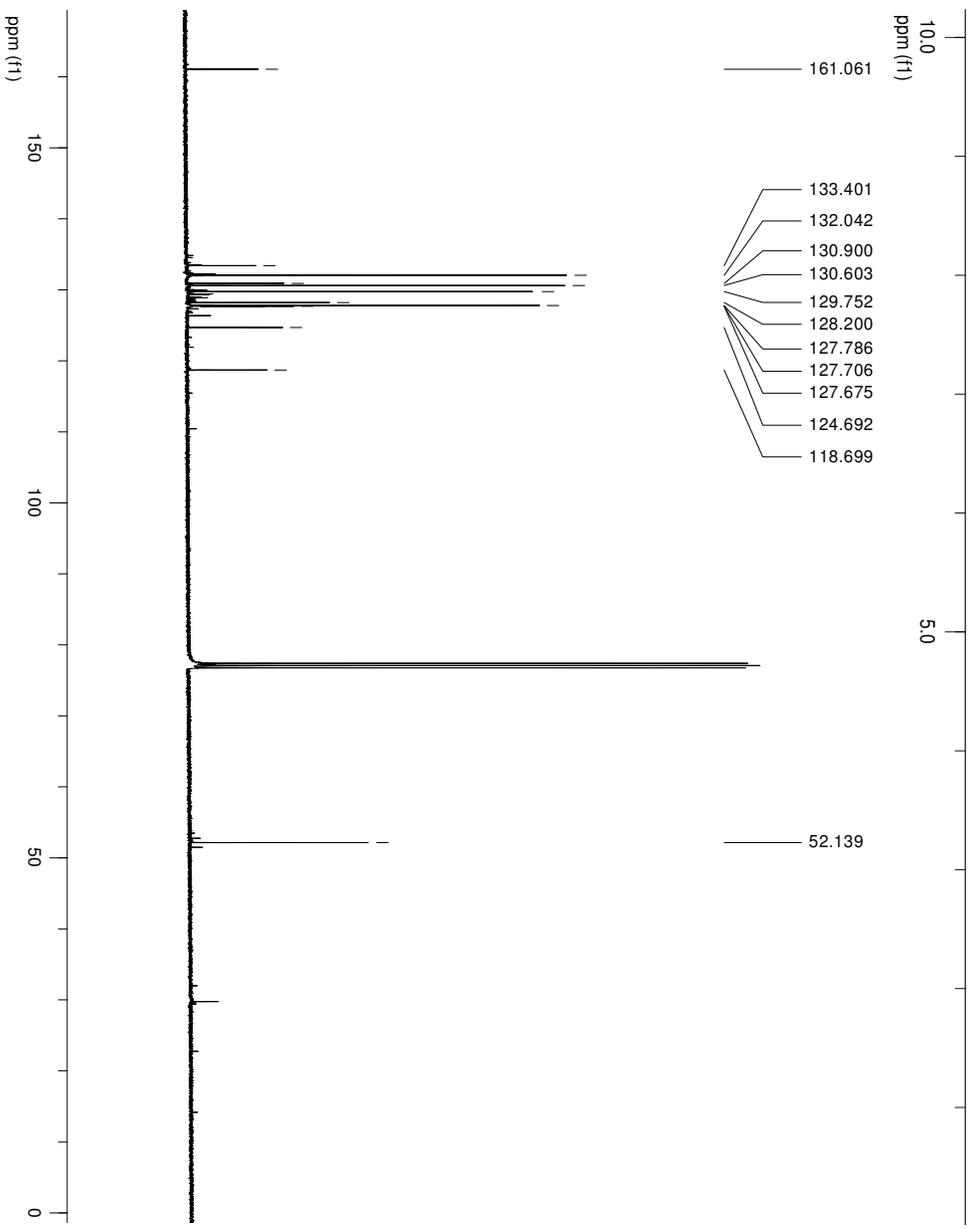
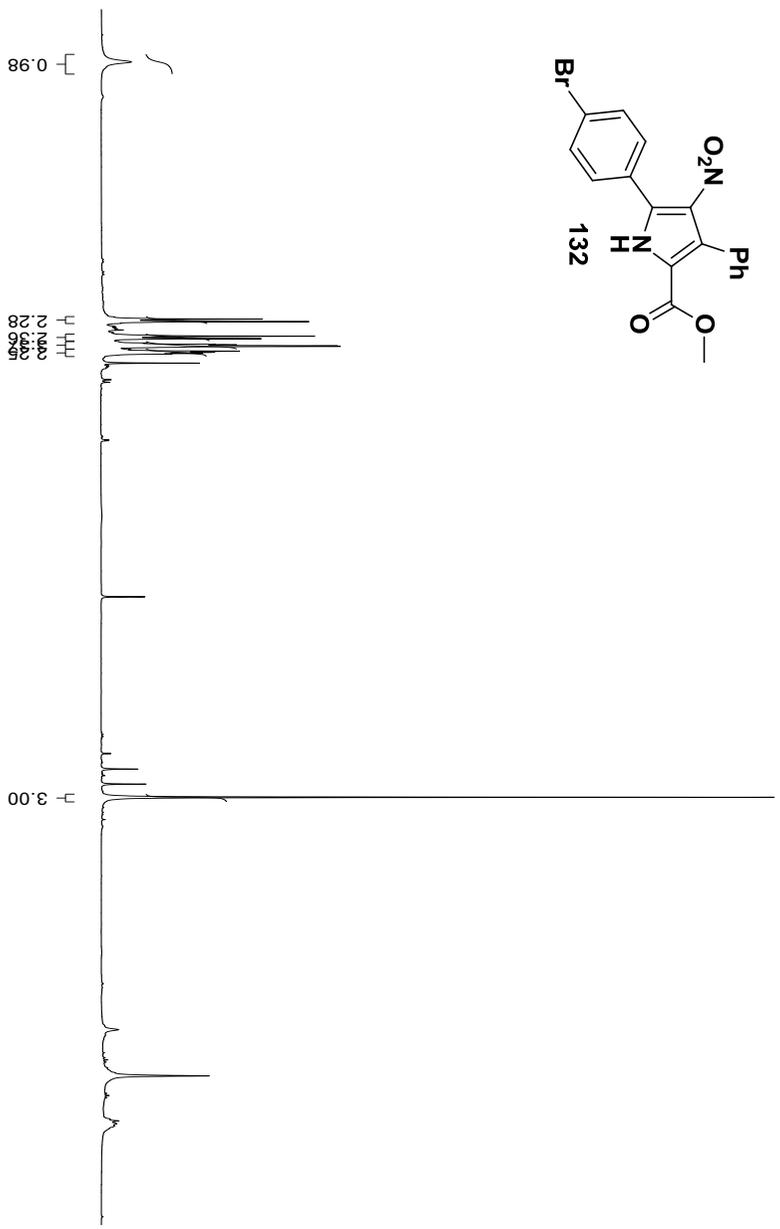
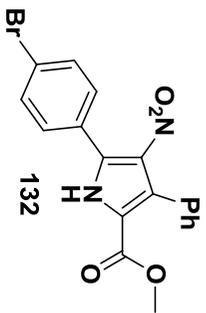


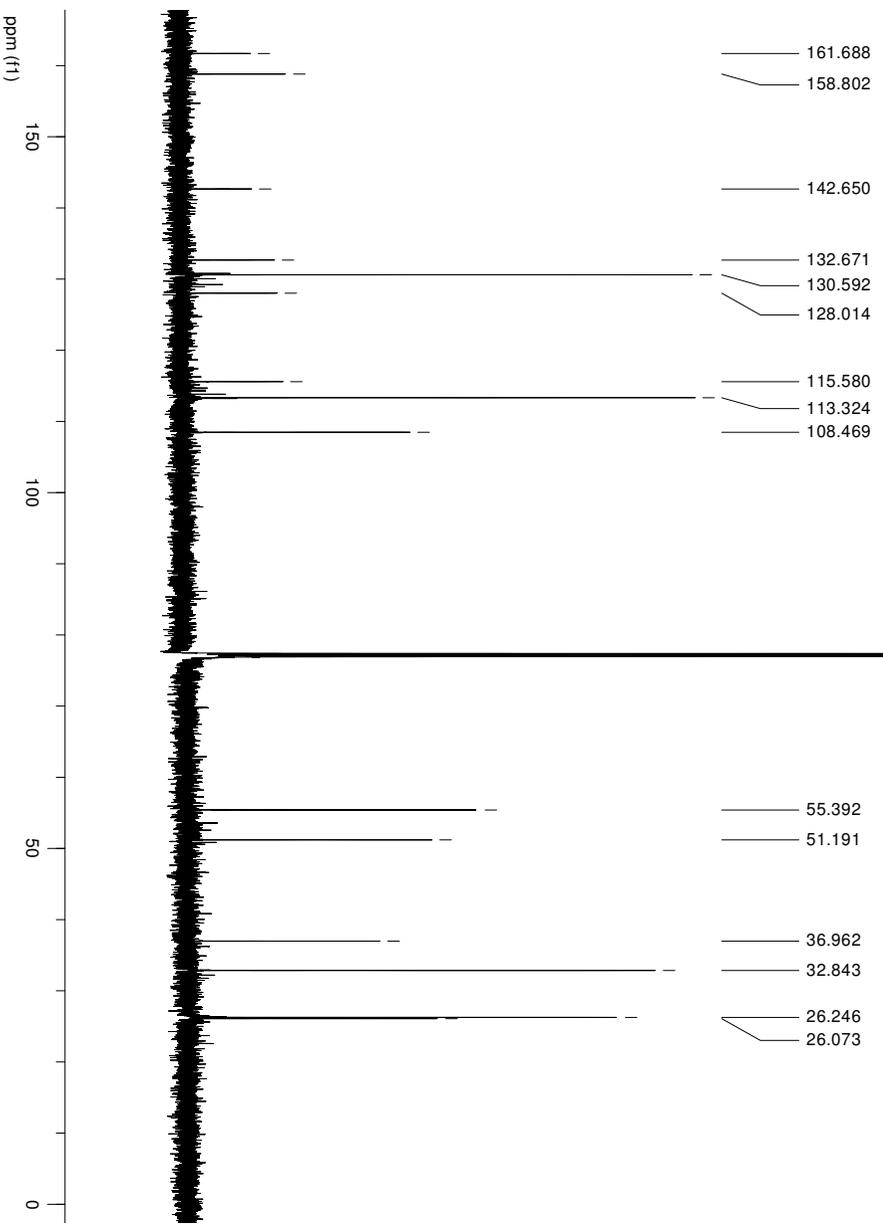
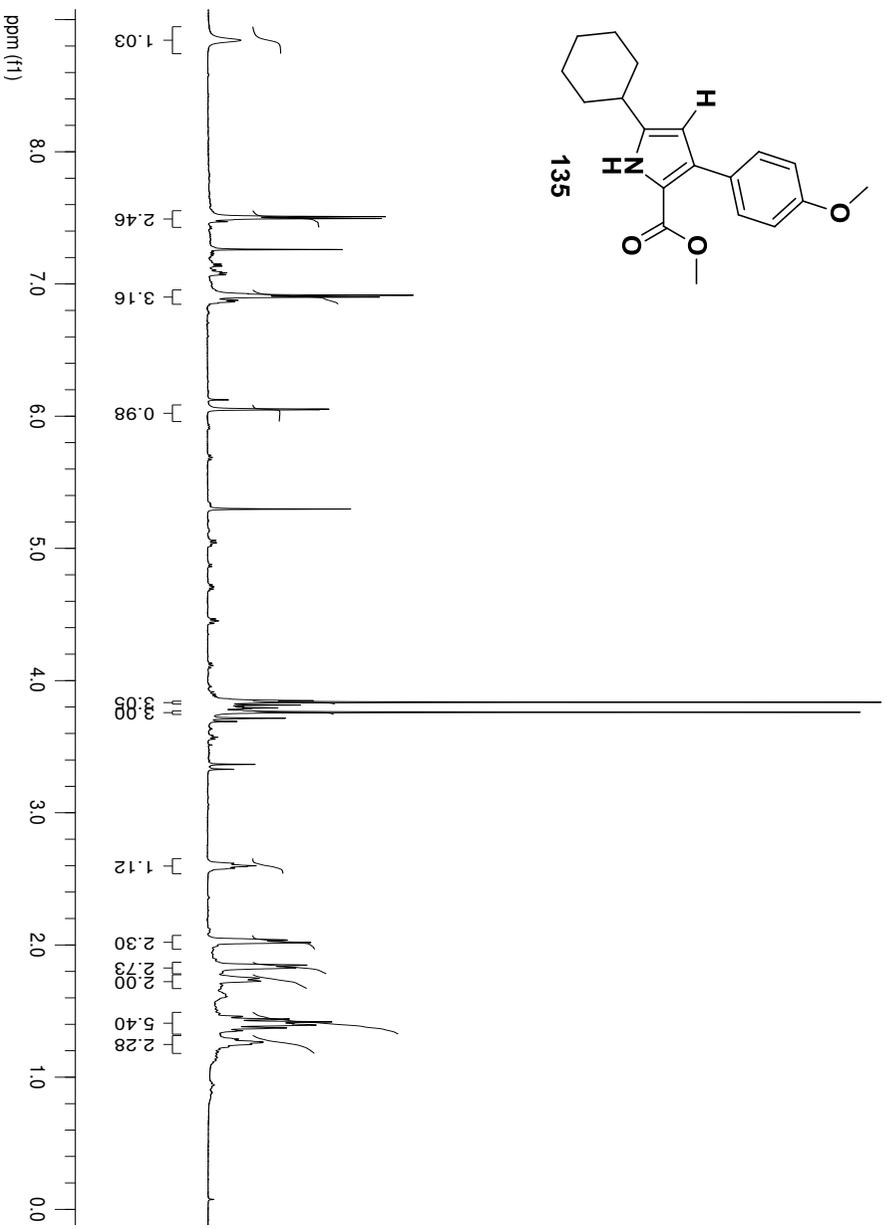
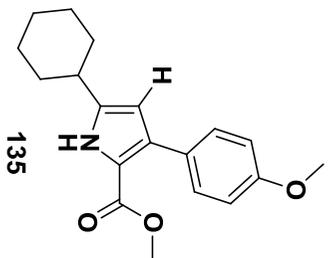


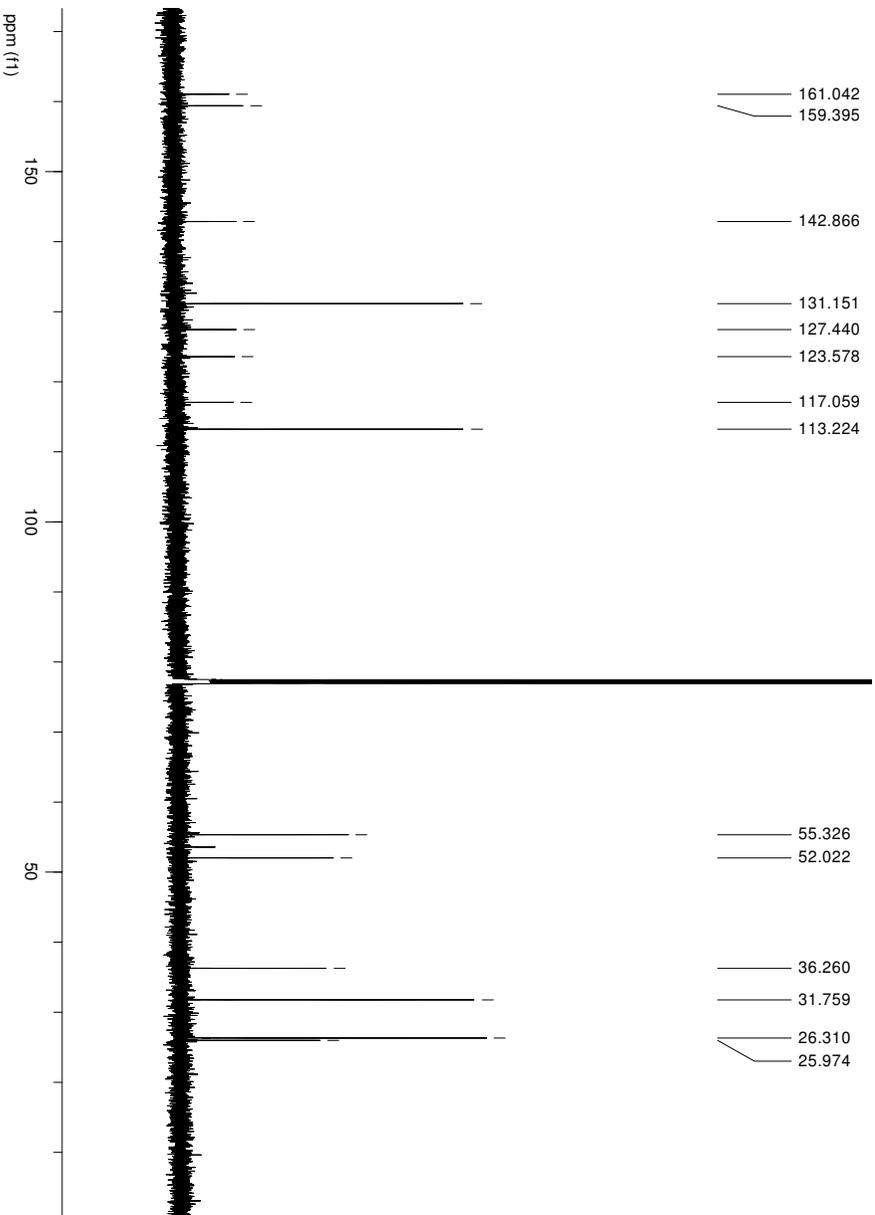
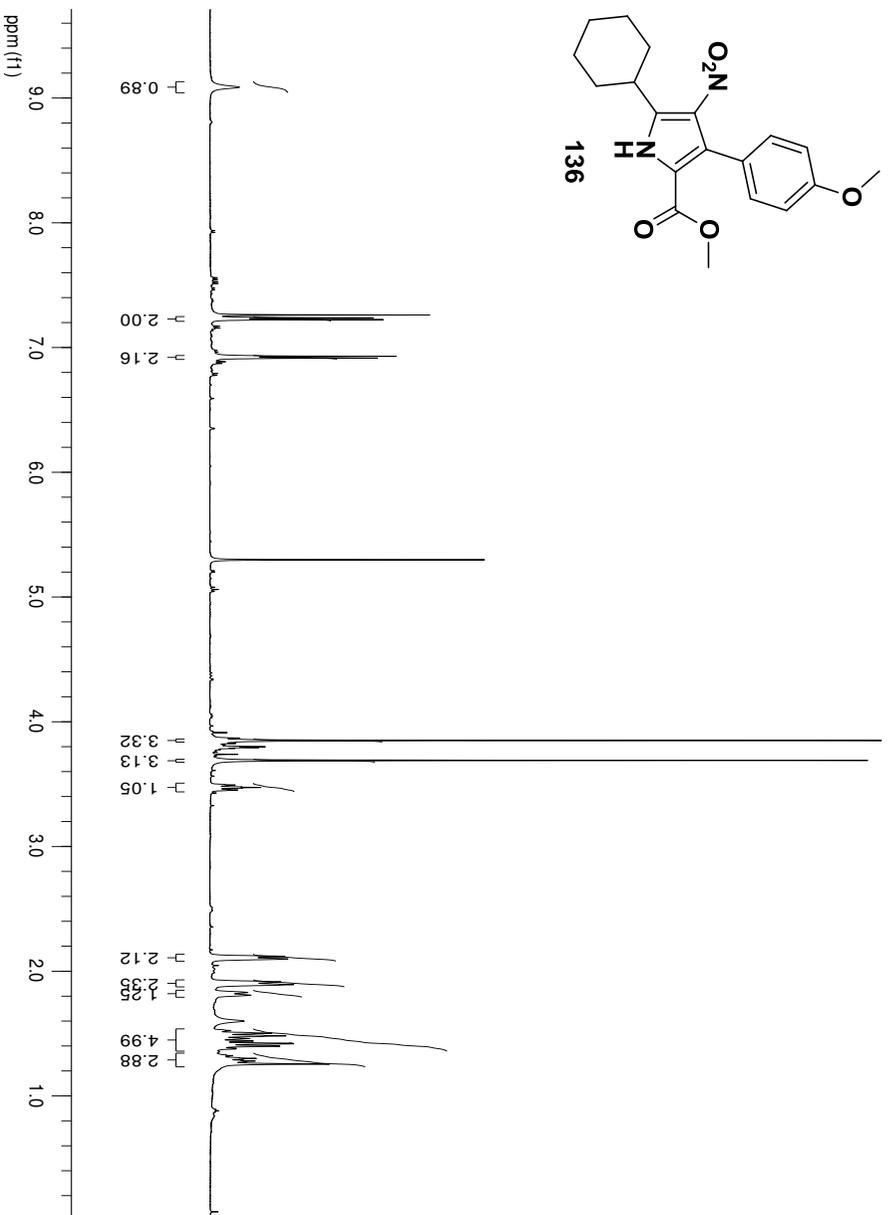
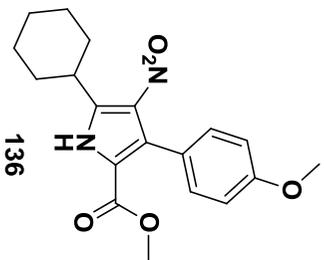


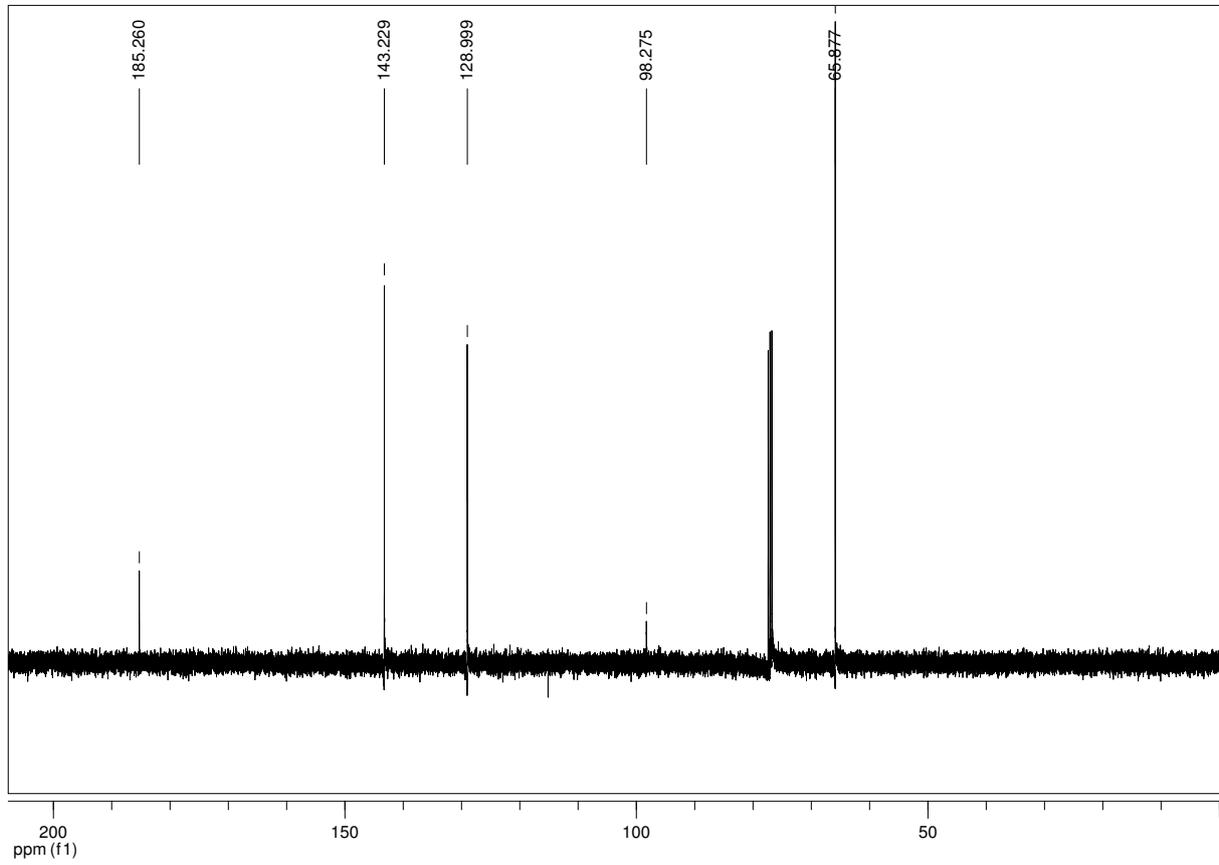
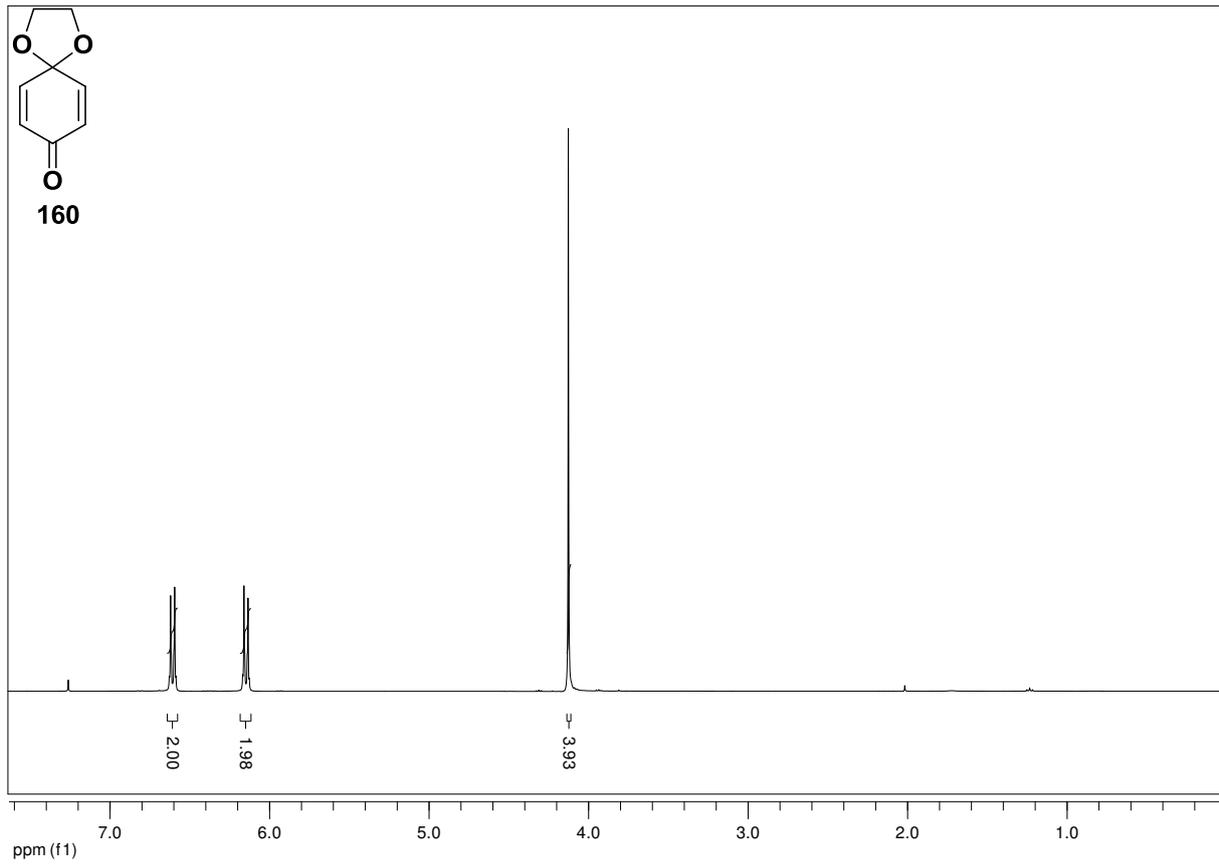


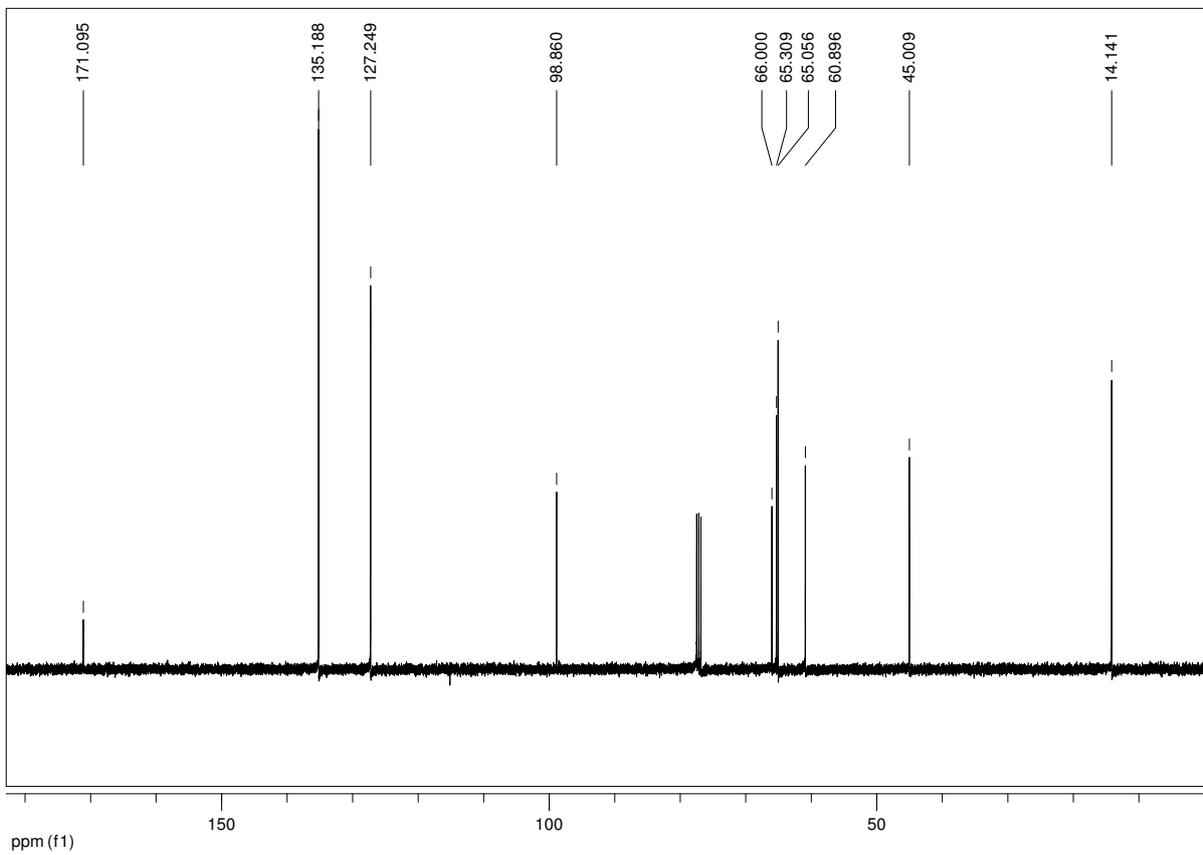
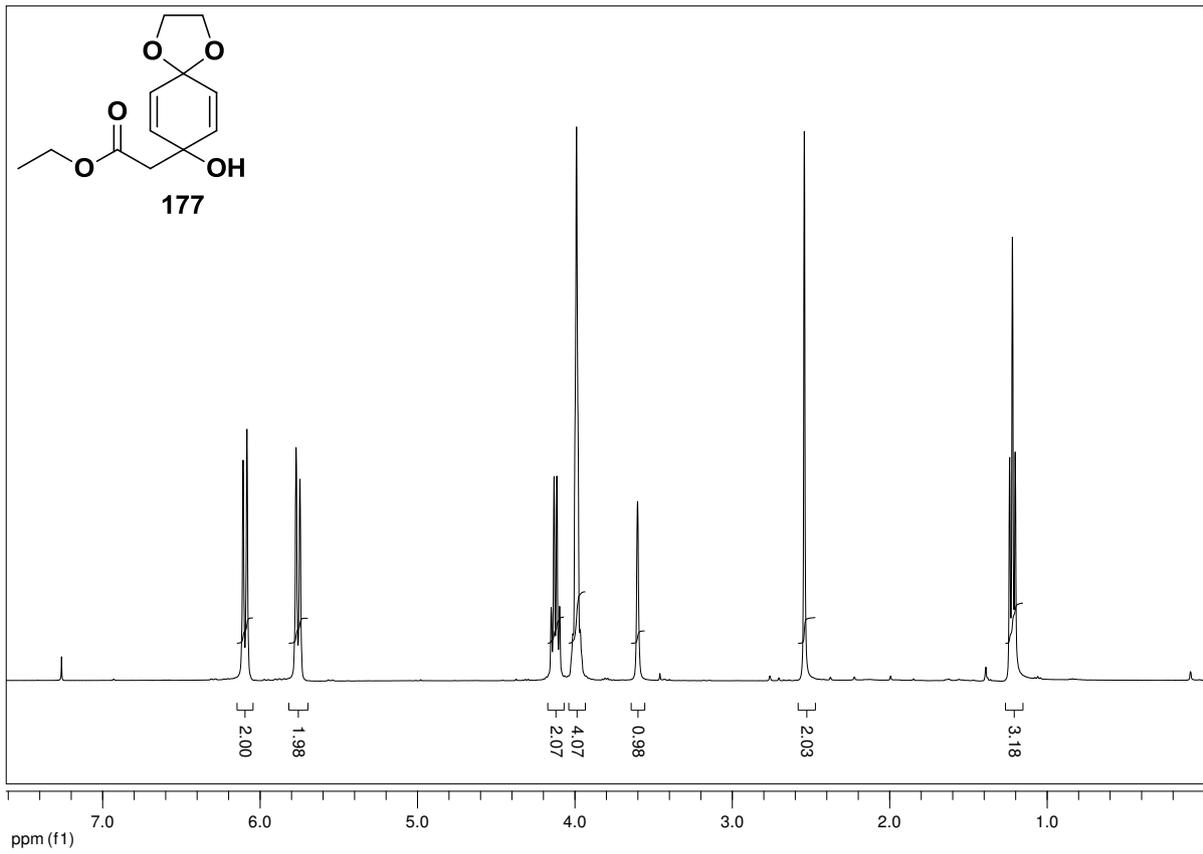


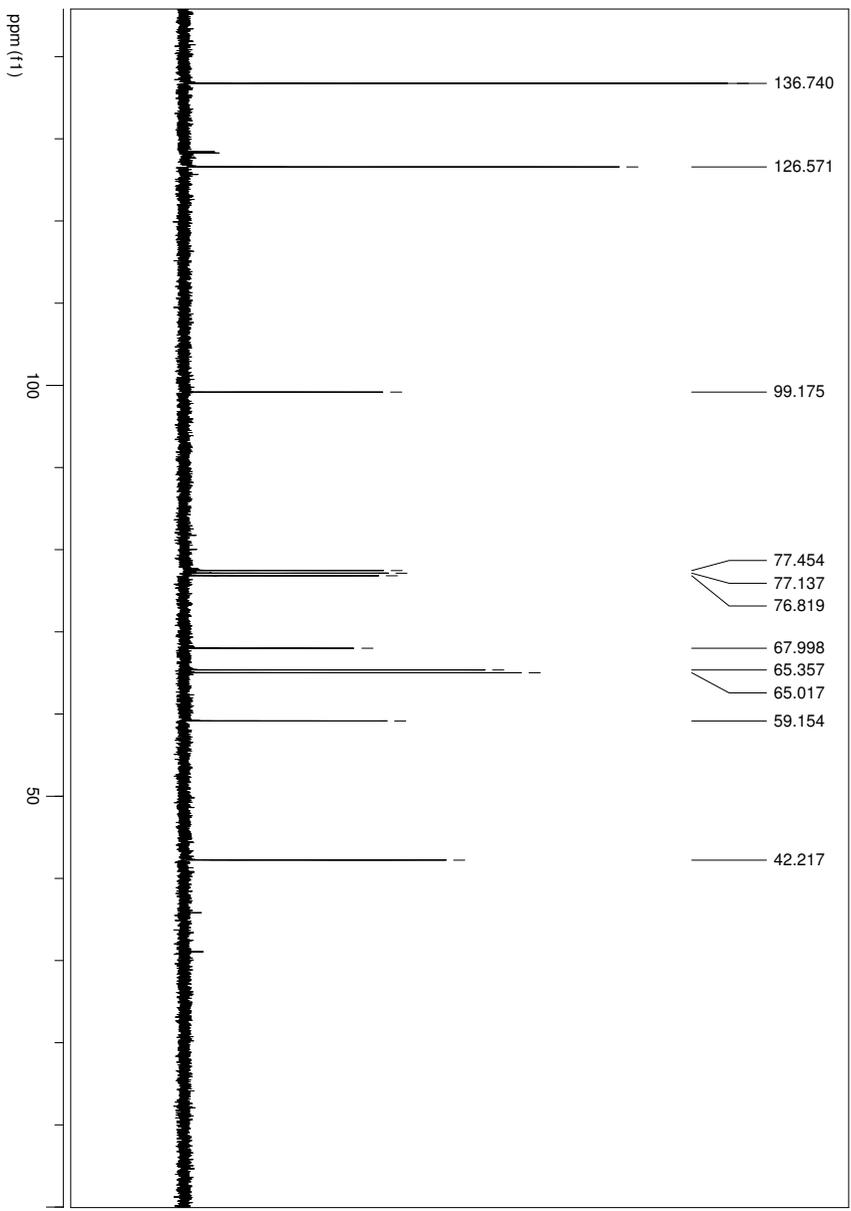
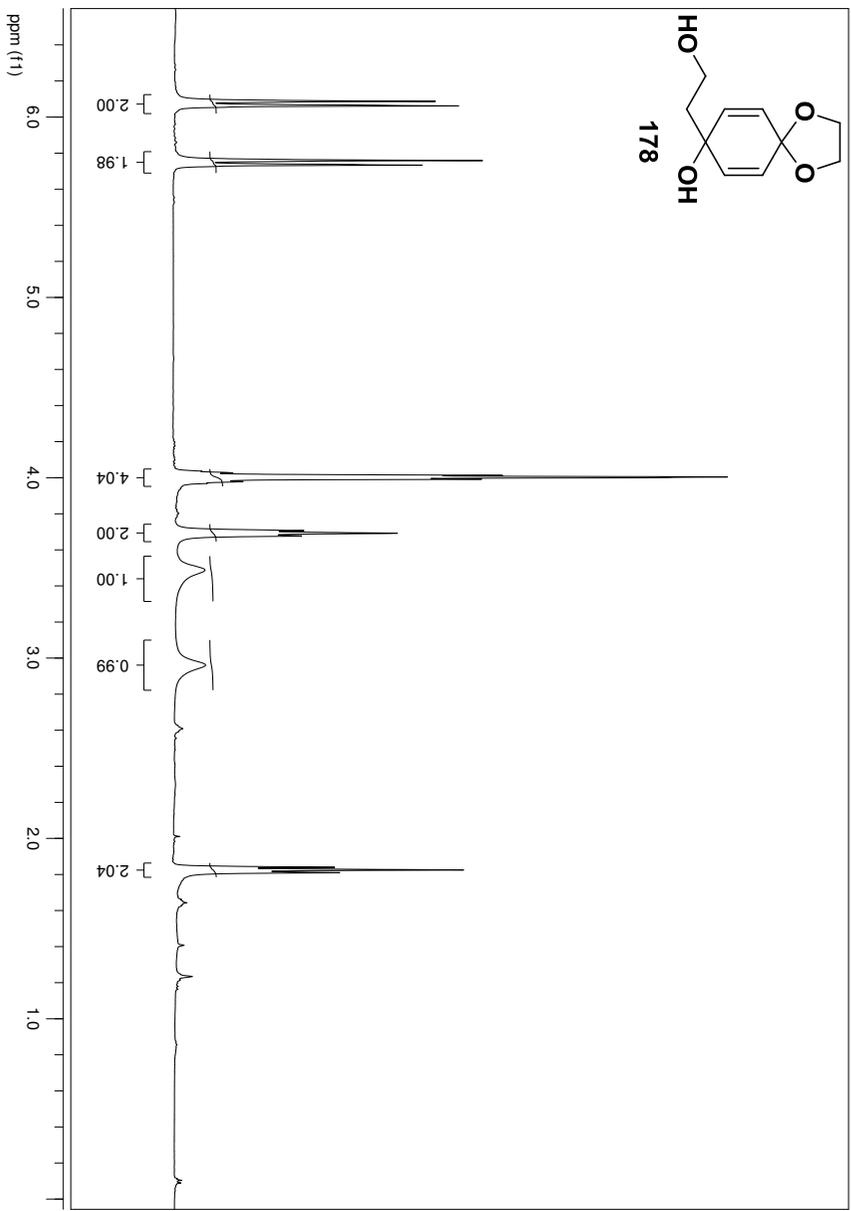


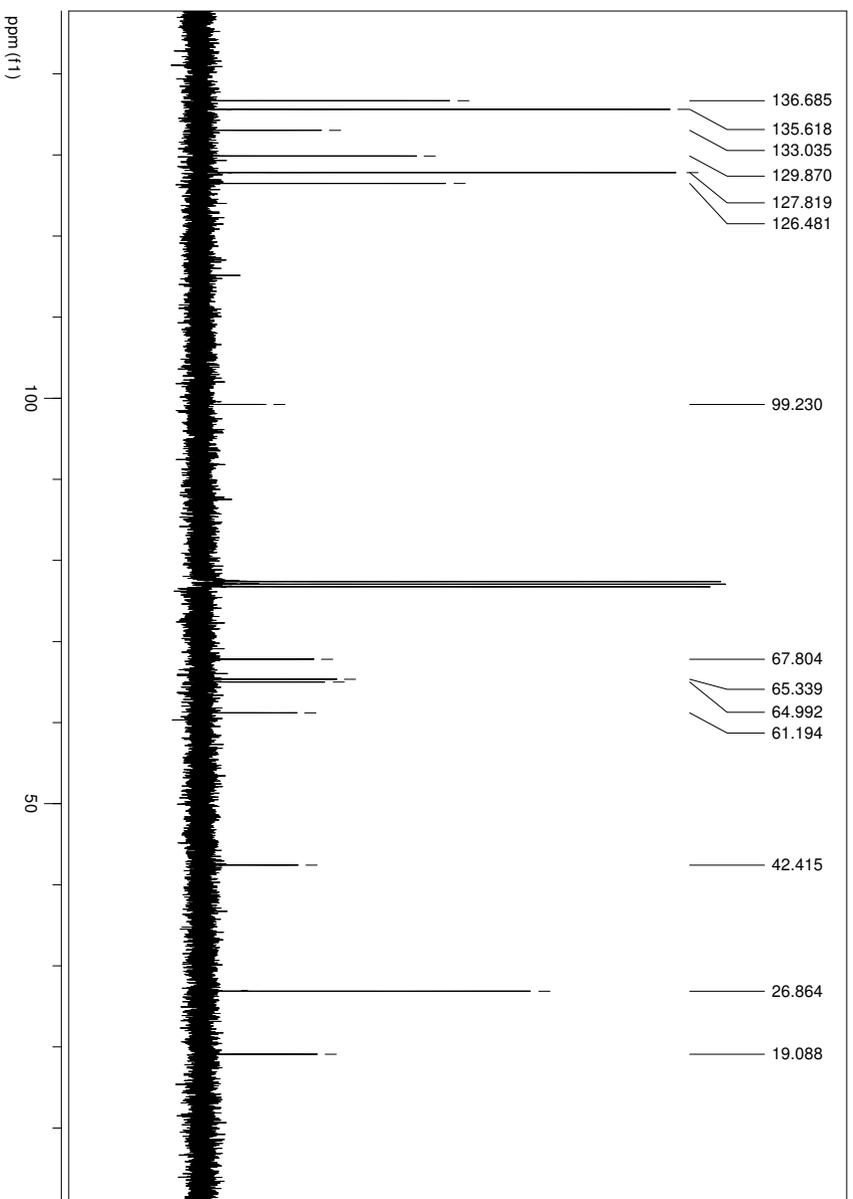
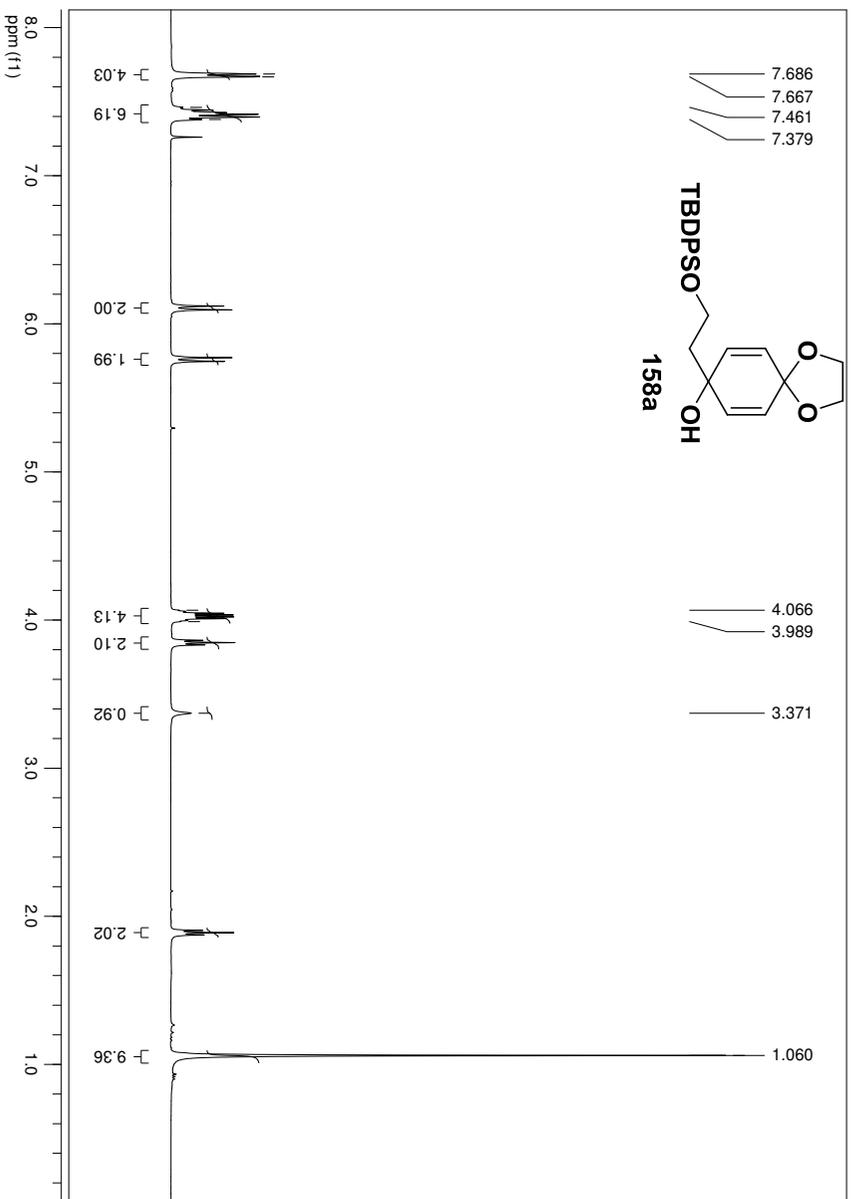


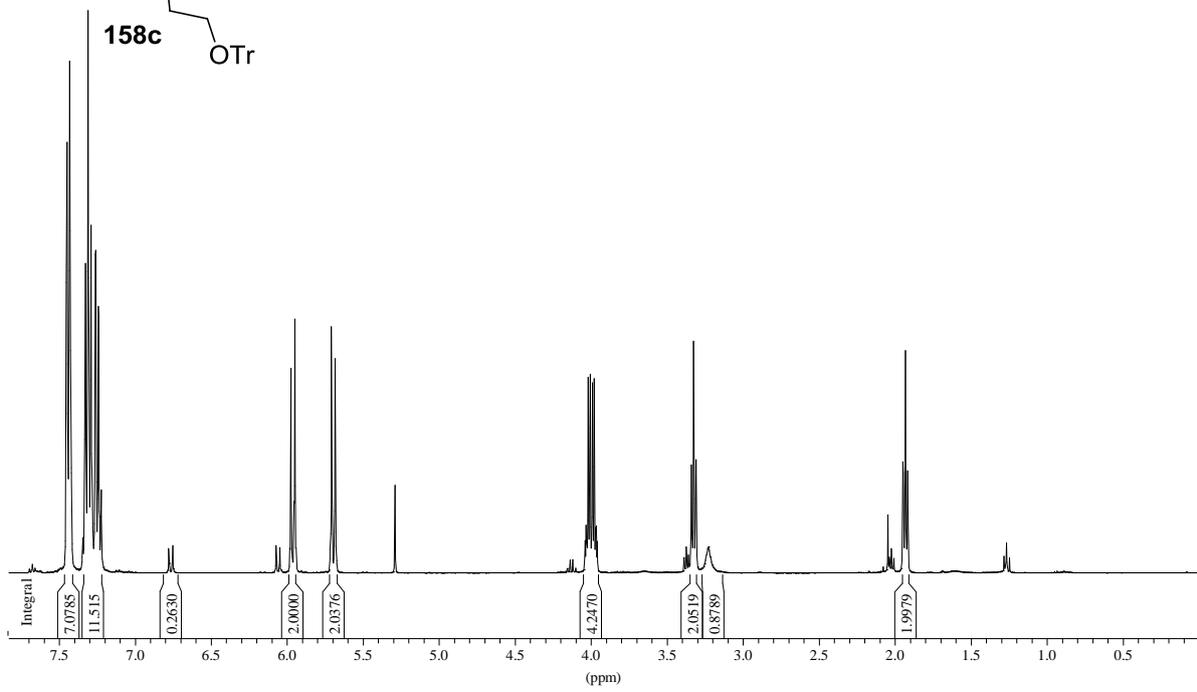
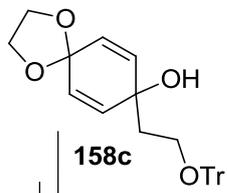
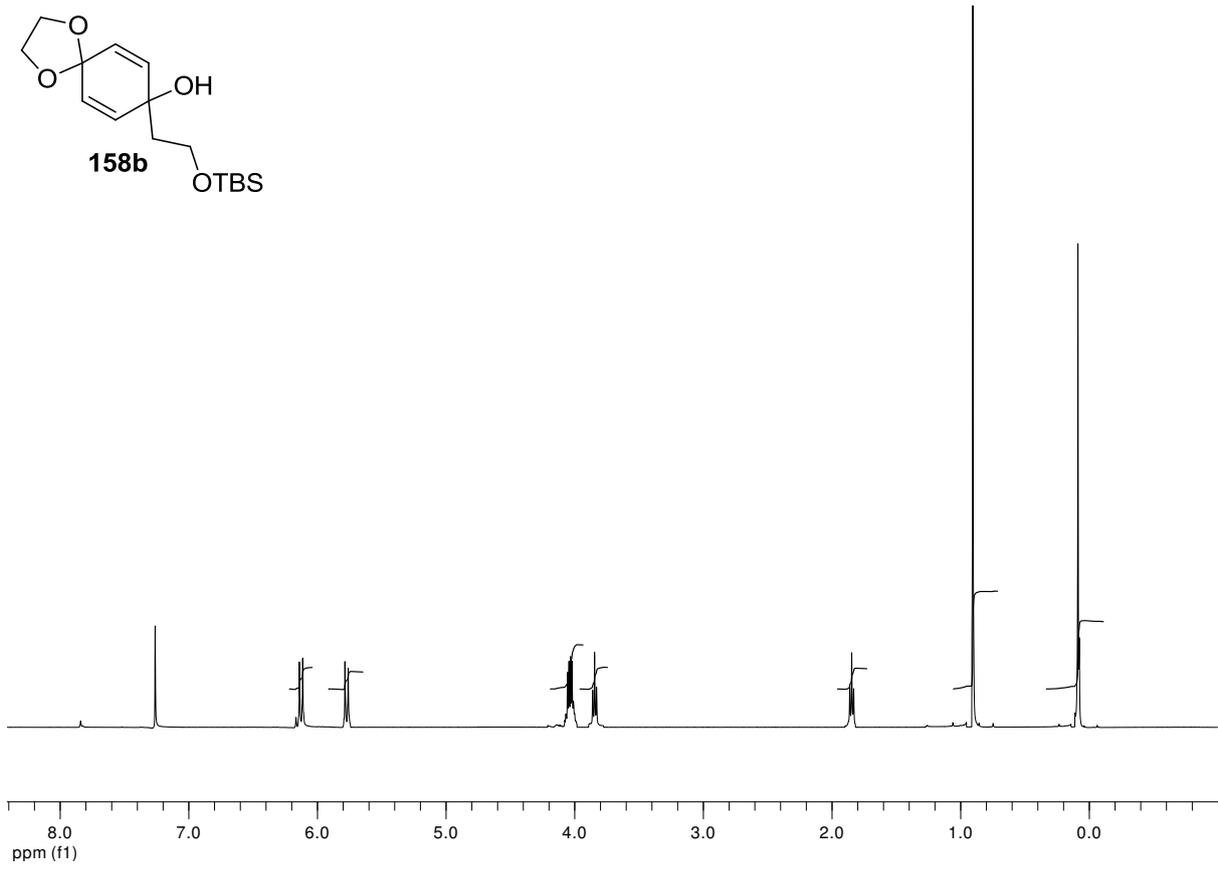
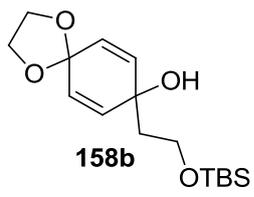


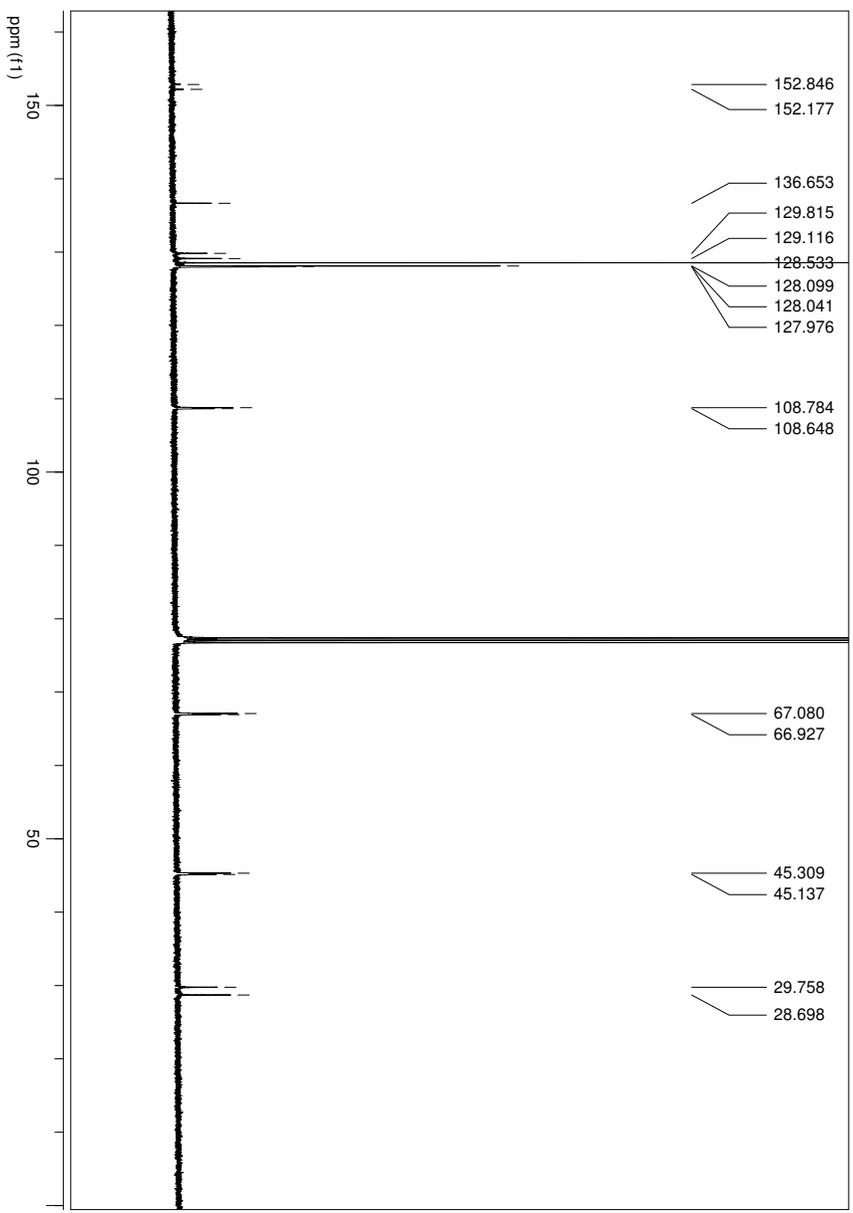
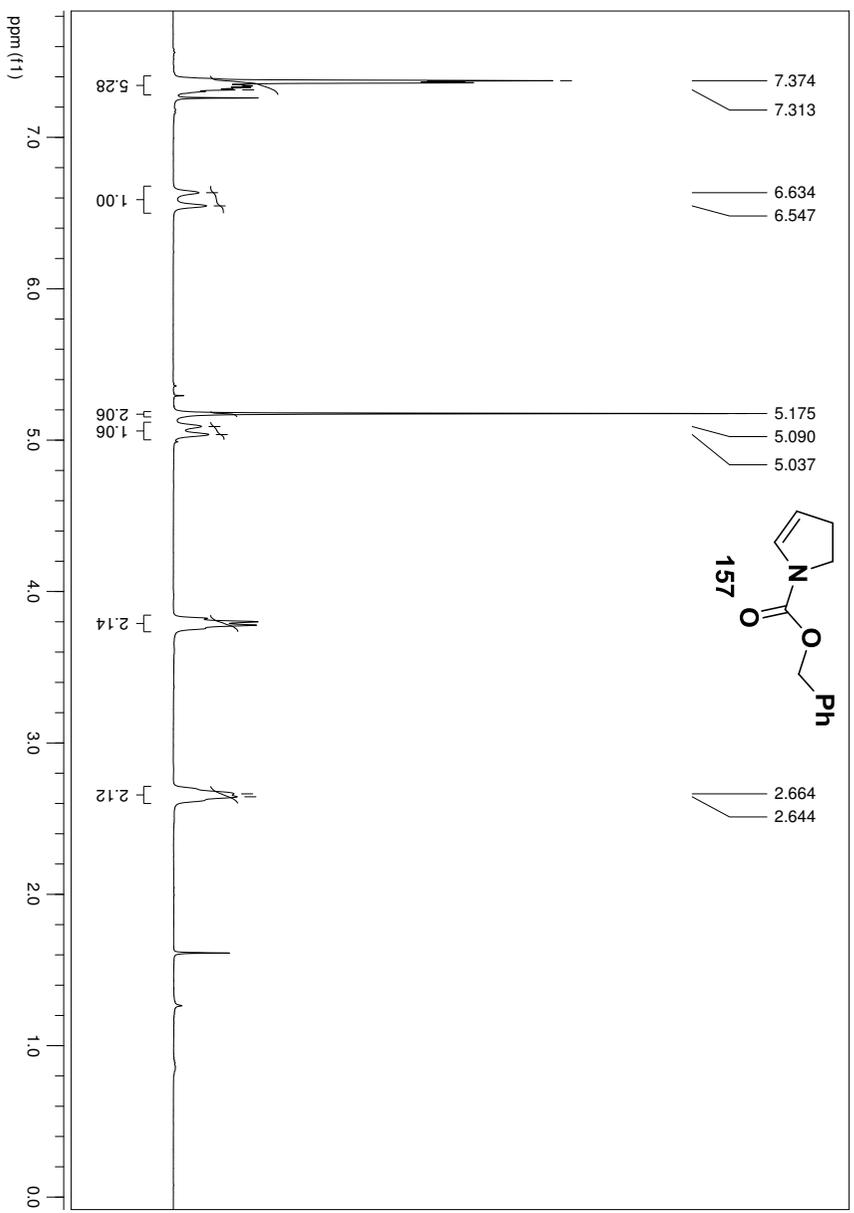


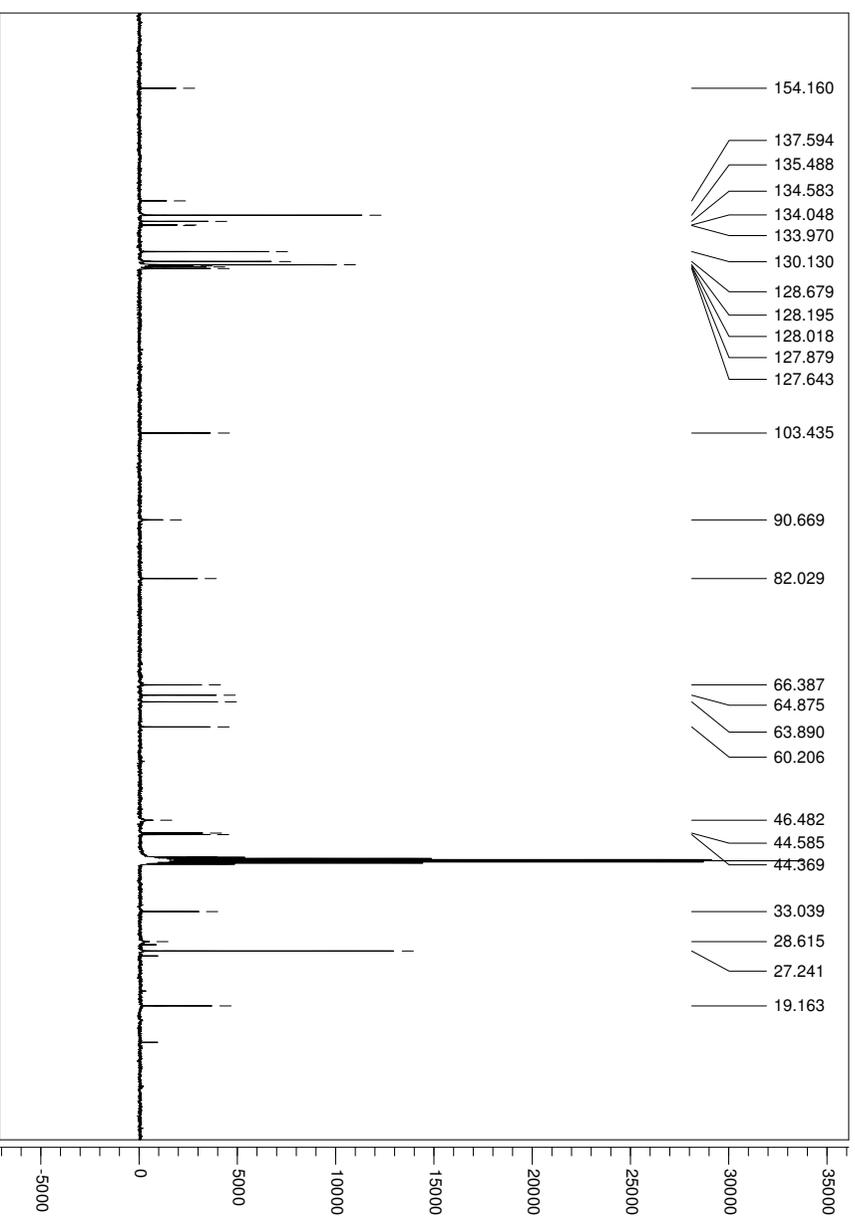
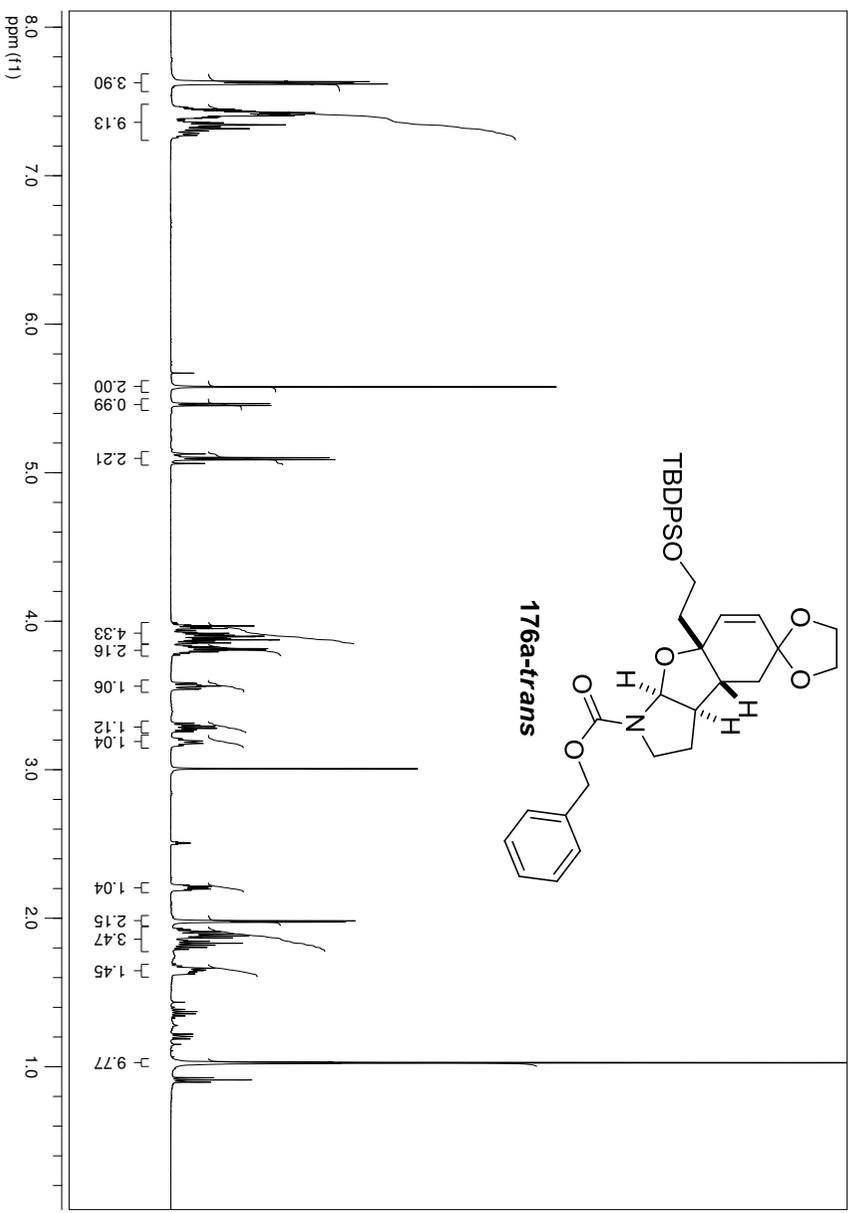


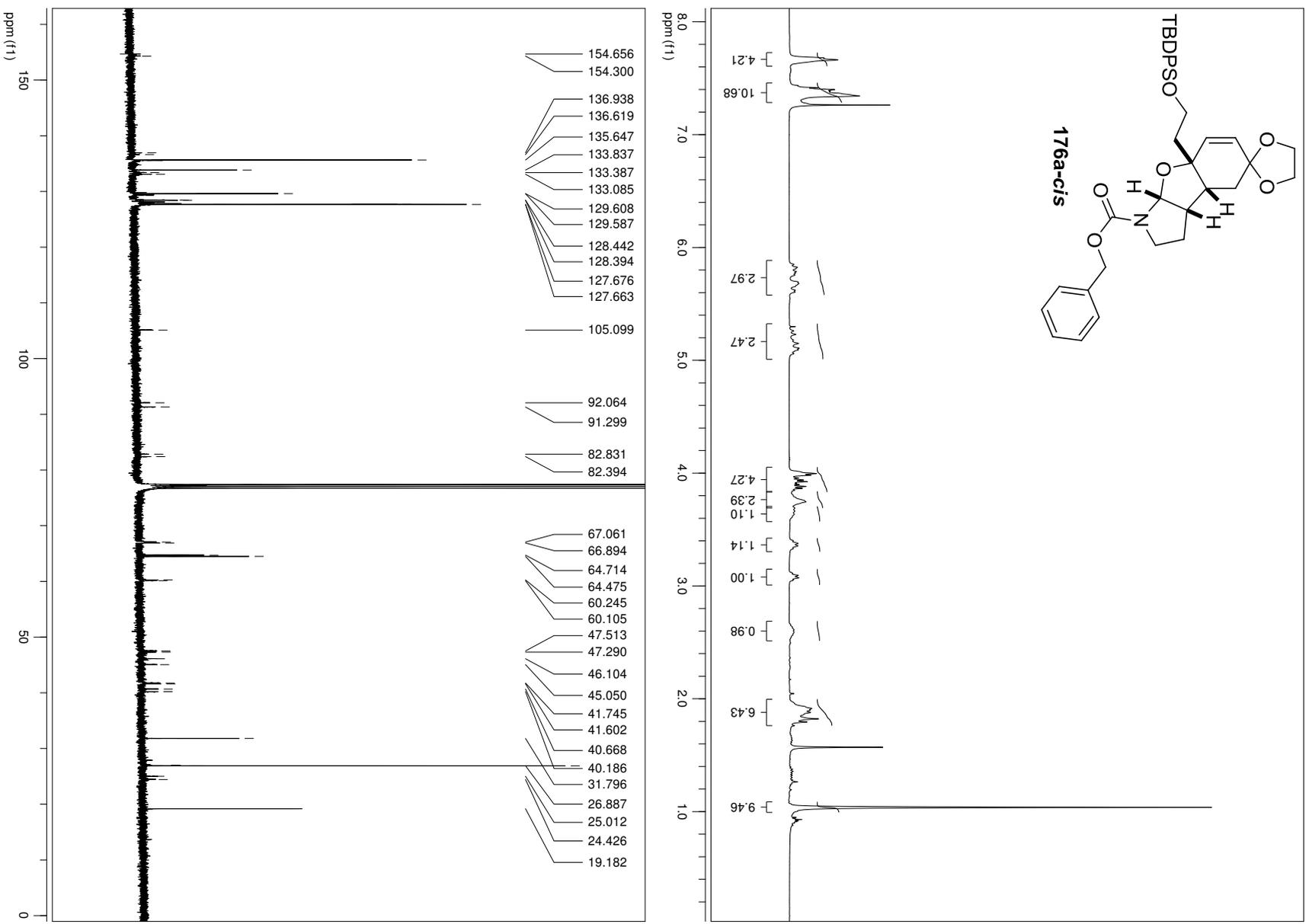


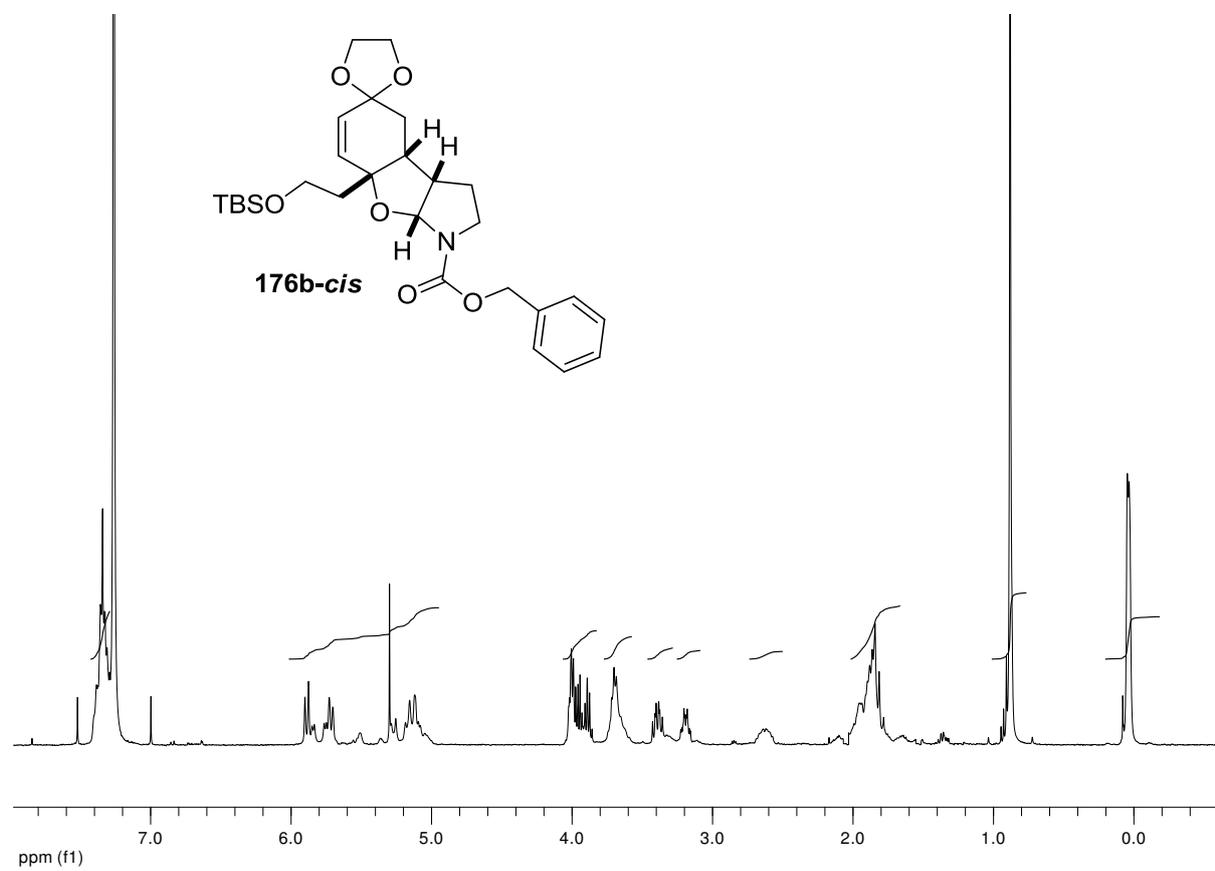
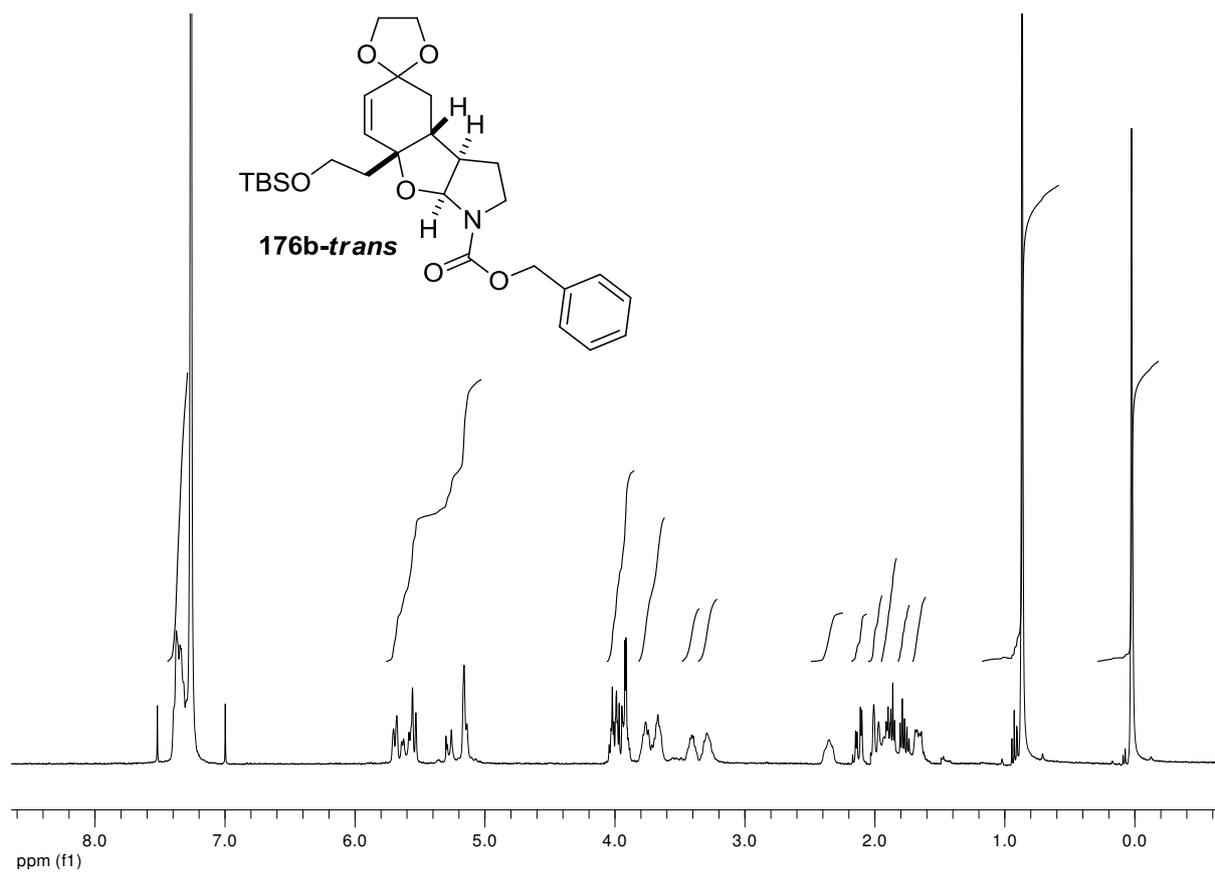




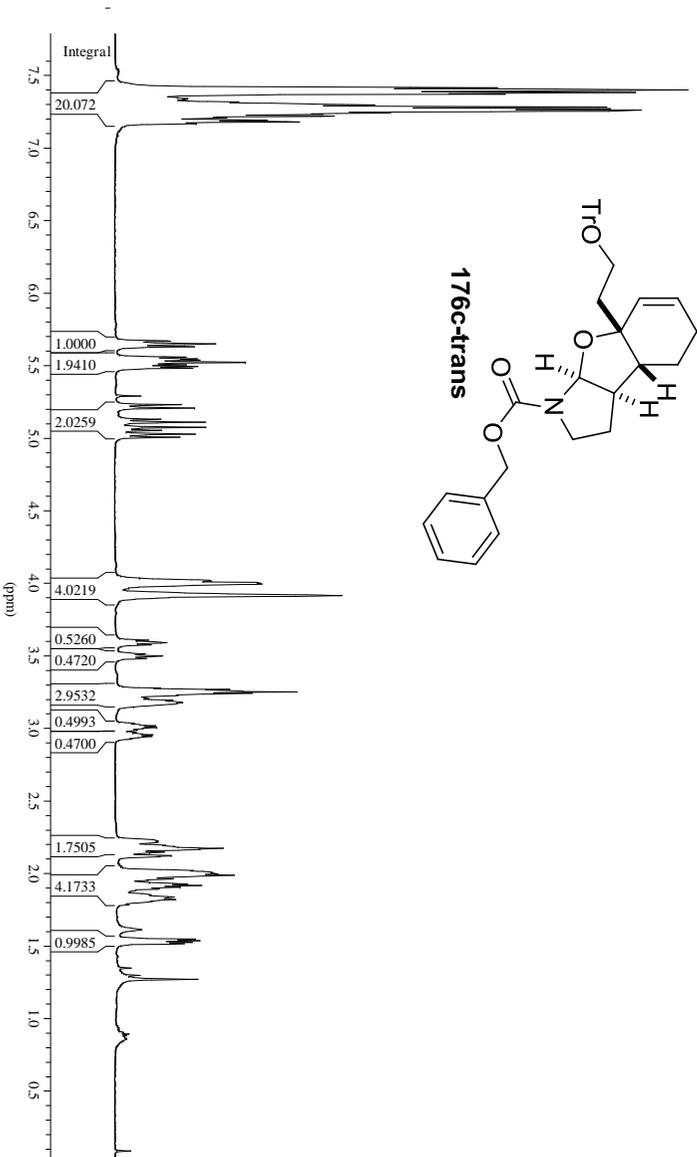
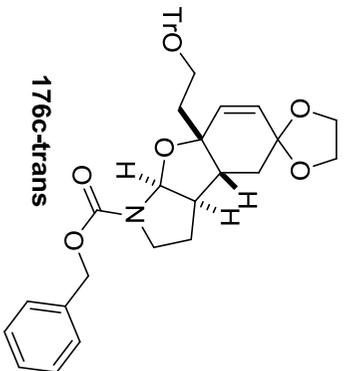




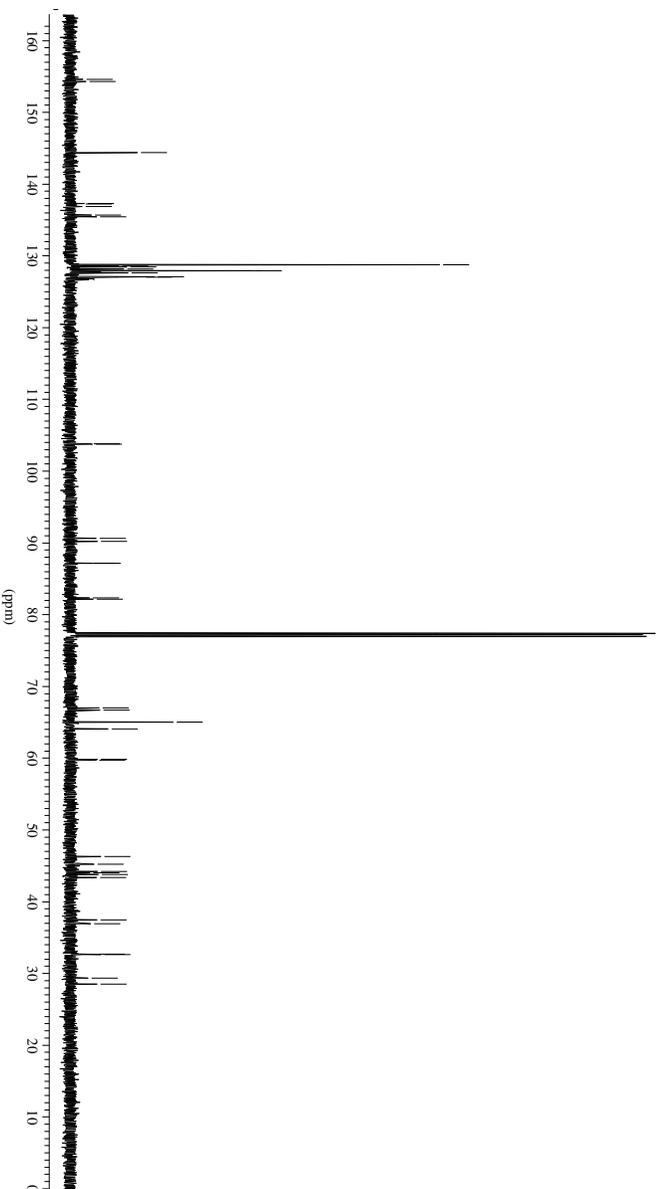


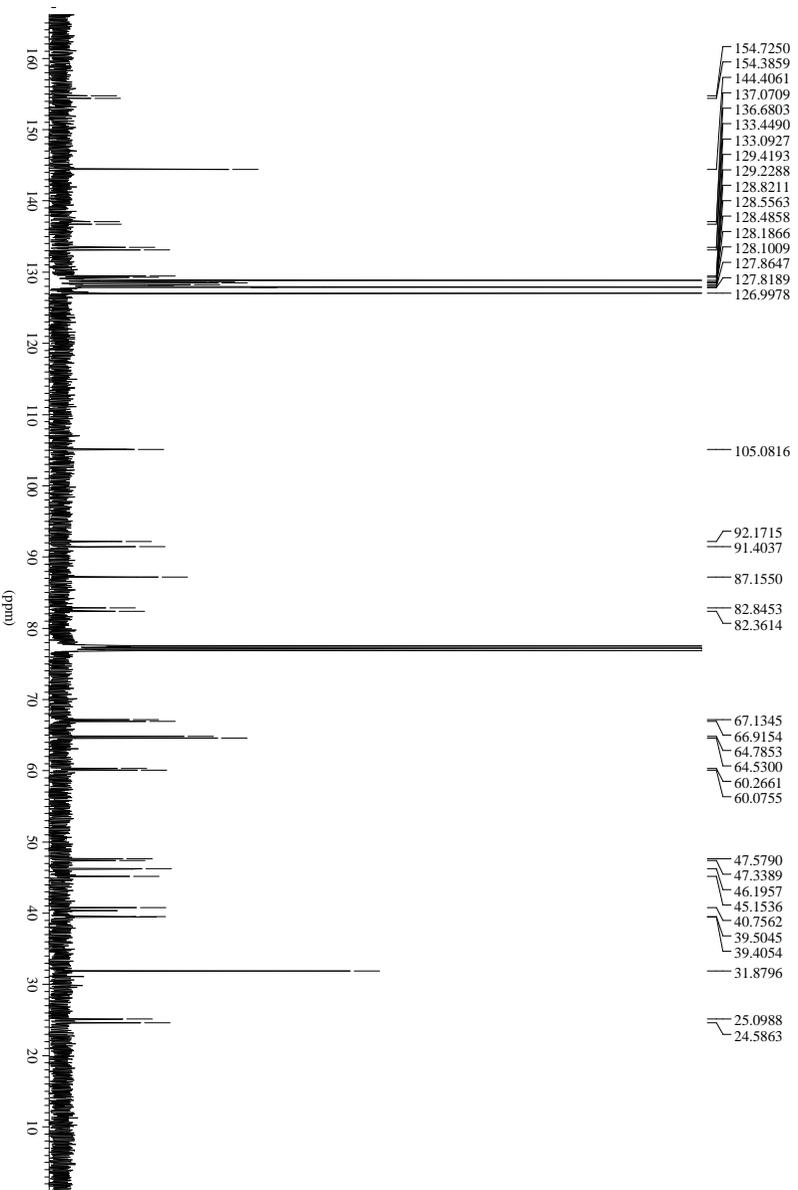
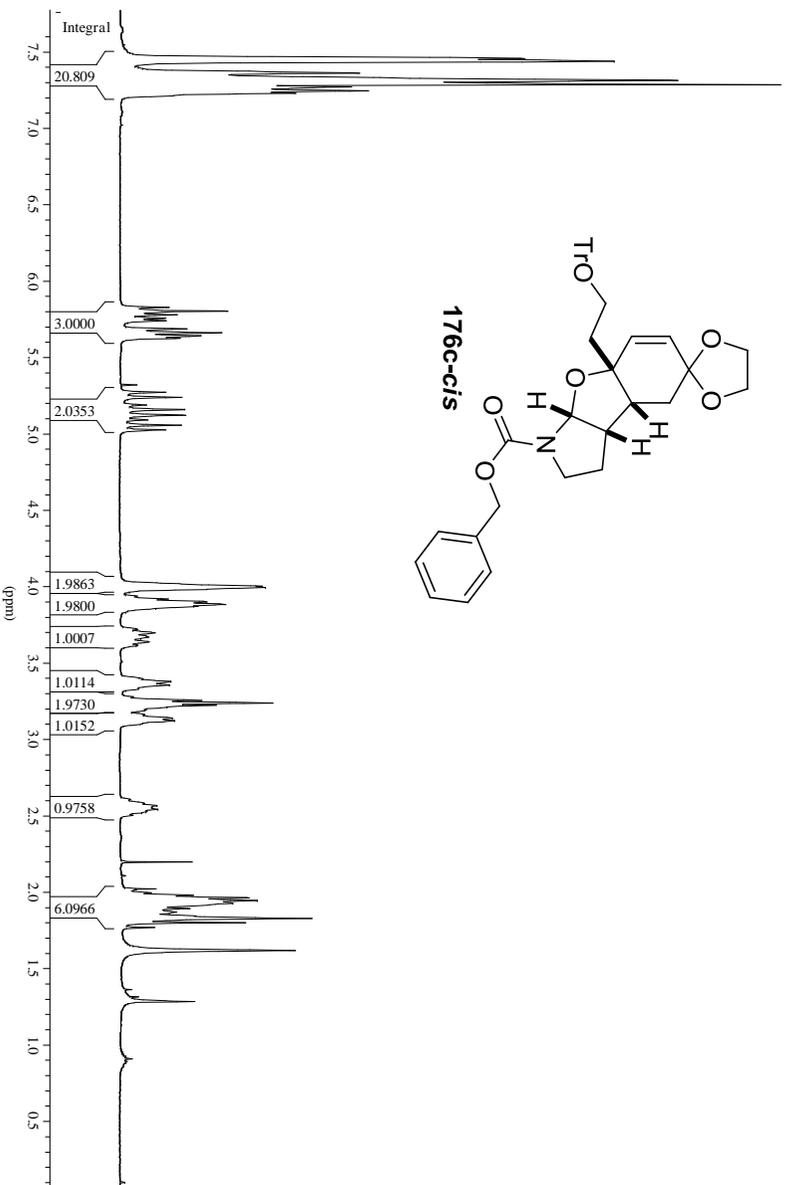


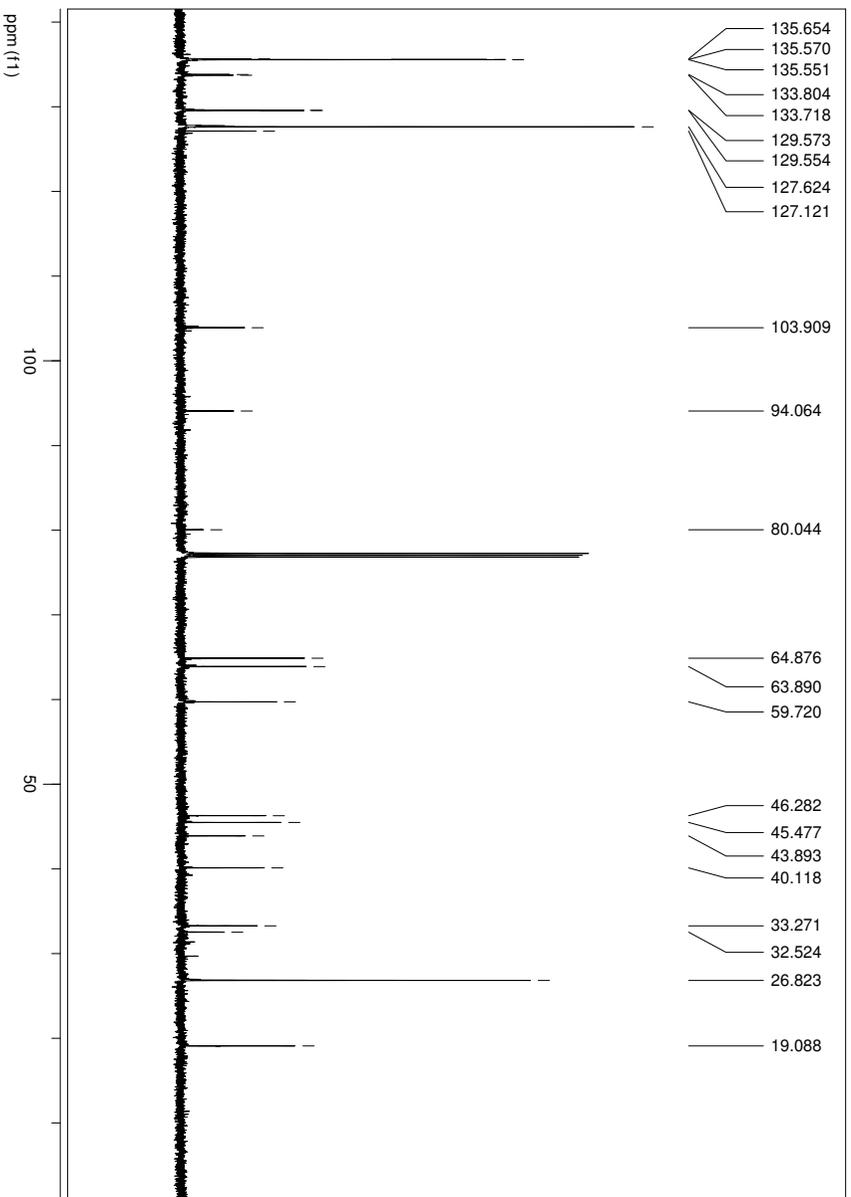
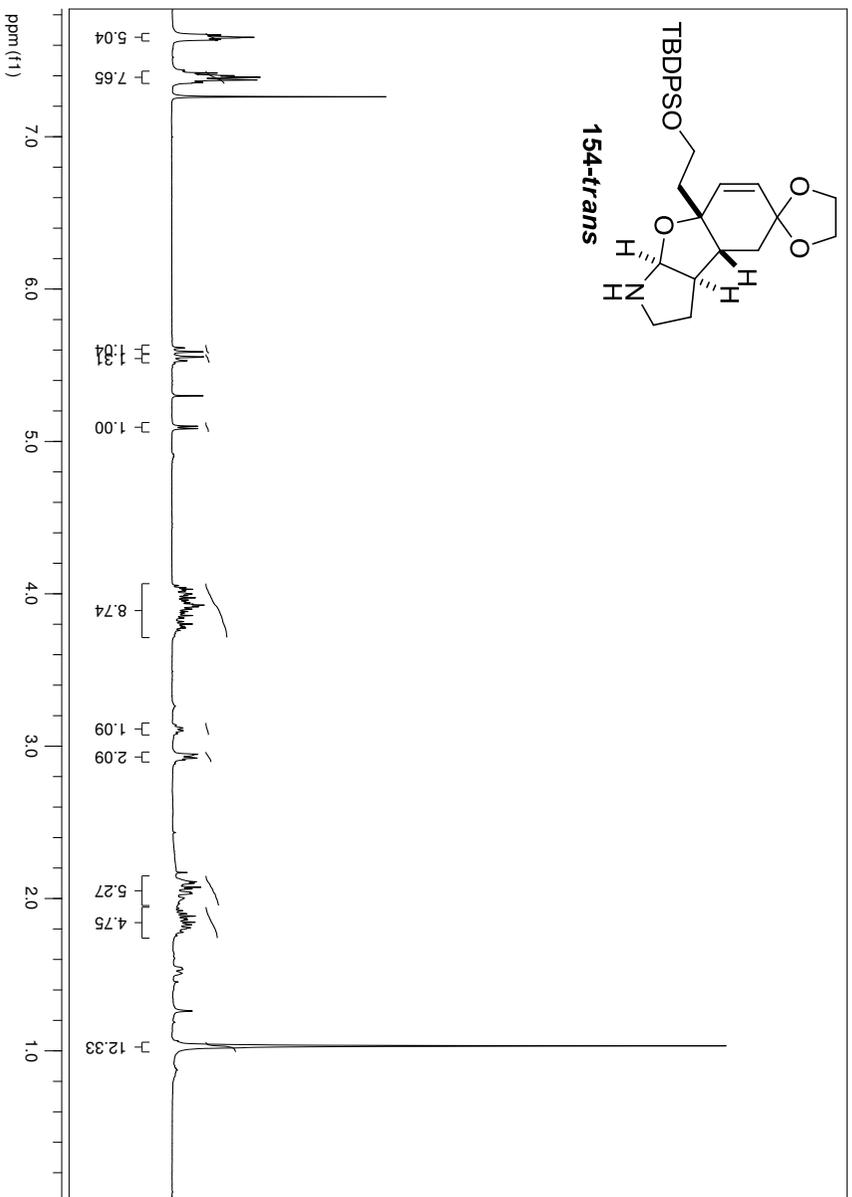
Standard 1H DMSO-d6

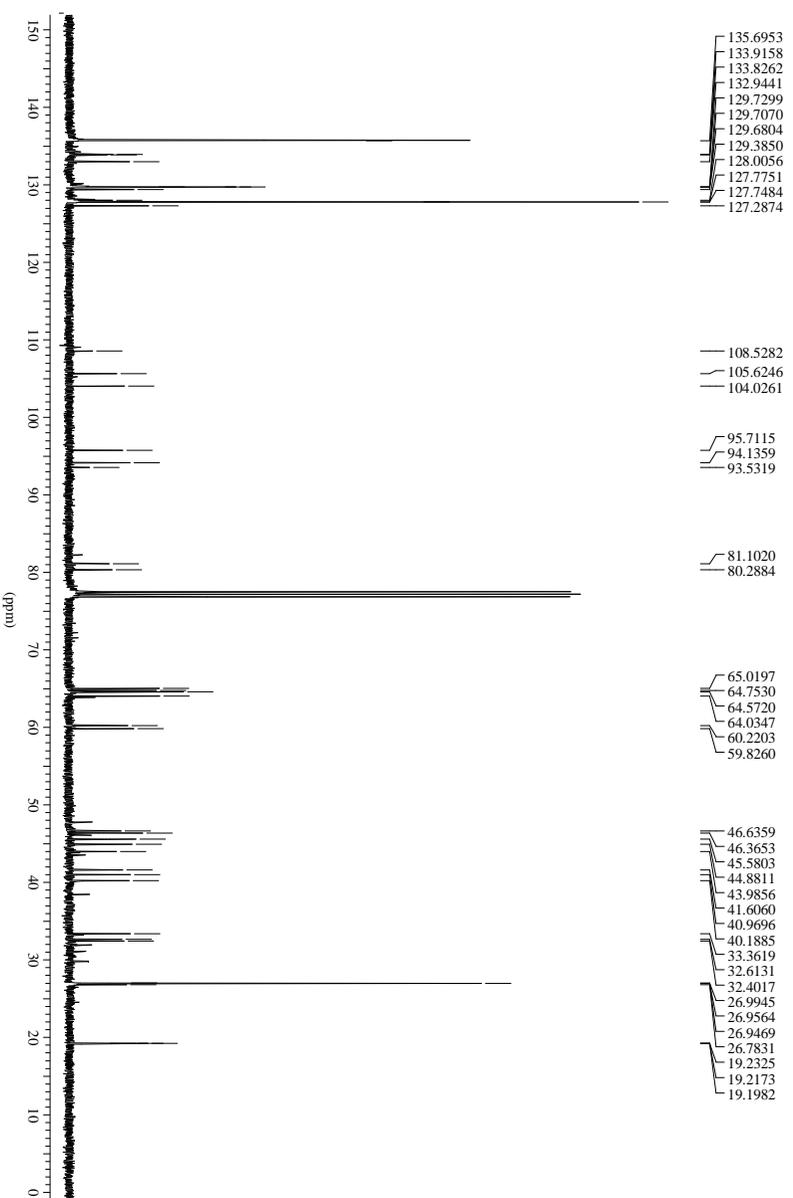
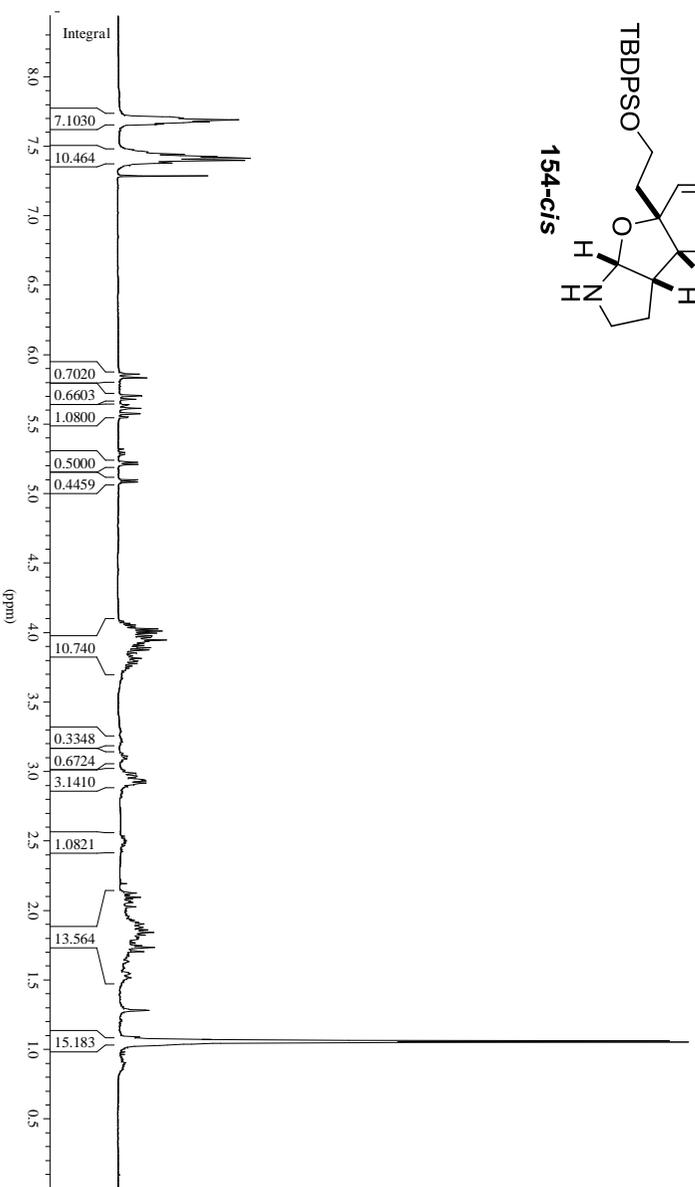
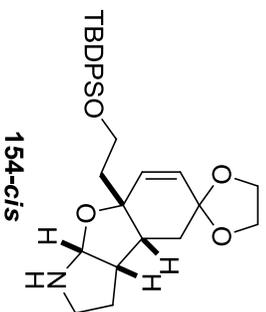


154.5903
154.2938
144.3418
137.2522
137.2256
136.8378
135.6518
135.4237
128.7371
128.5660
128.4216
128.1175
127.9122
127.8818
127.6081
127.0455
127.0037
103.8001
103.7088
90.6283
90.1797
87.1614
87.1196
82.3033
82.1588
66.9723
66.6910
65.0070
64.0604
59.7915
59.7231
46.2776
45.1904
44.1792
44.0006
43.7839
43.3315
37.4432
36.9148
32.6649
32.6192
29.3501
28.5062

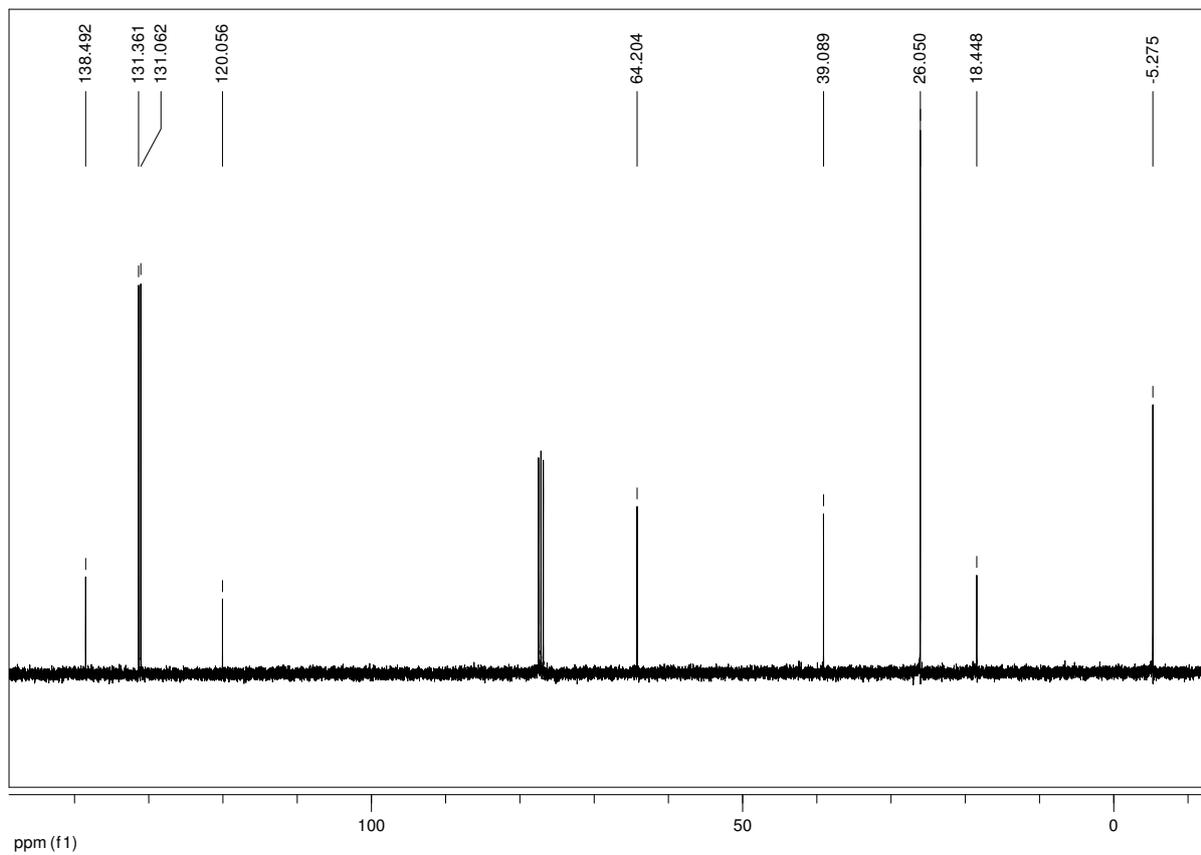
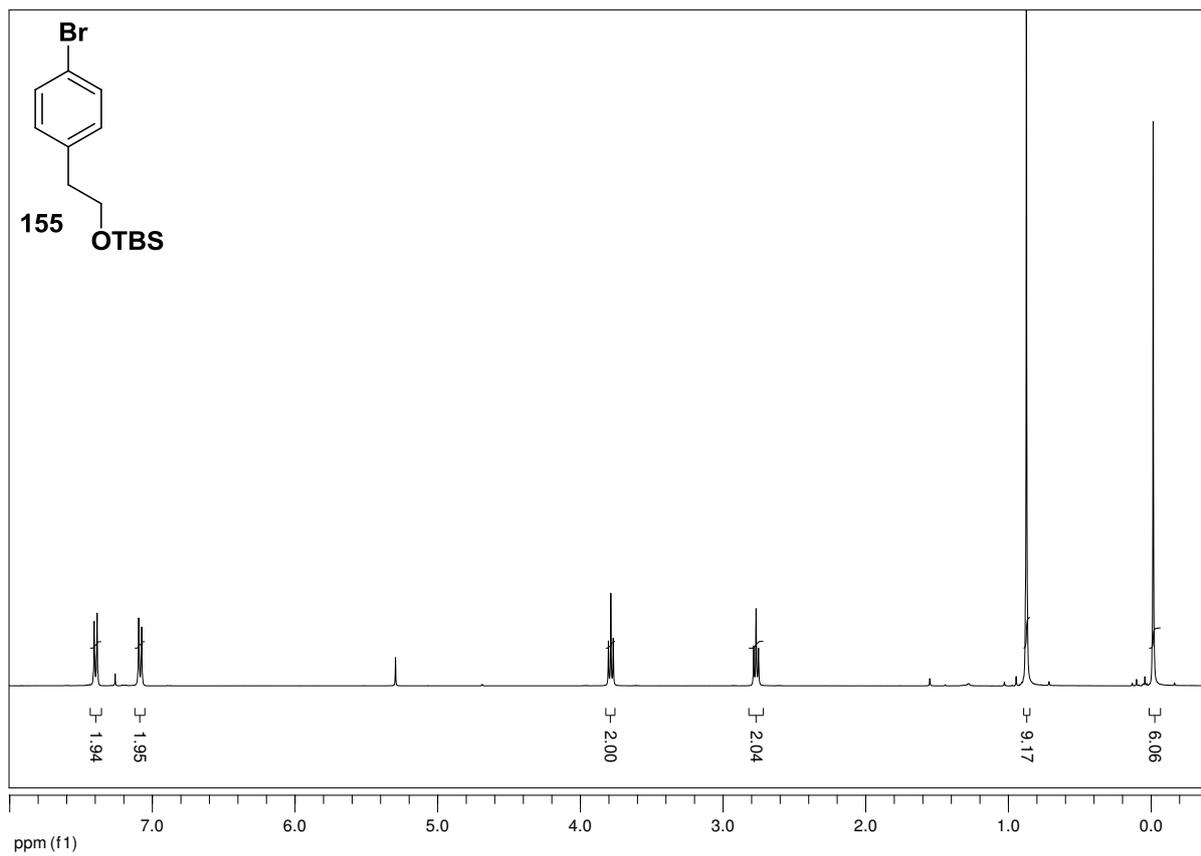


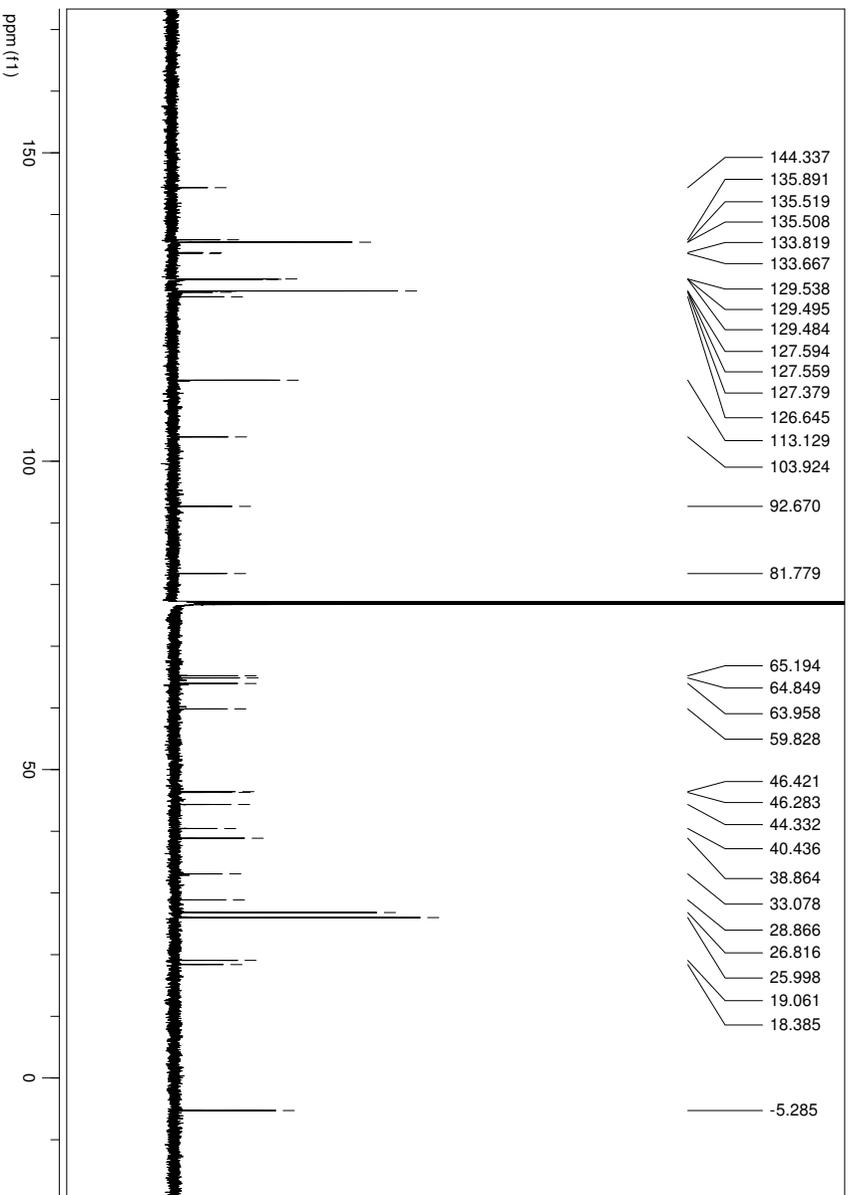
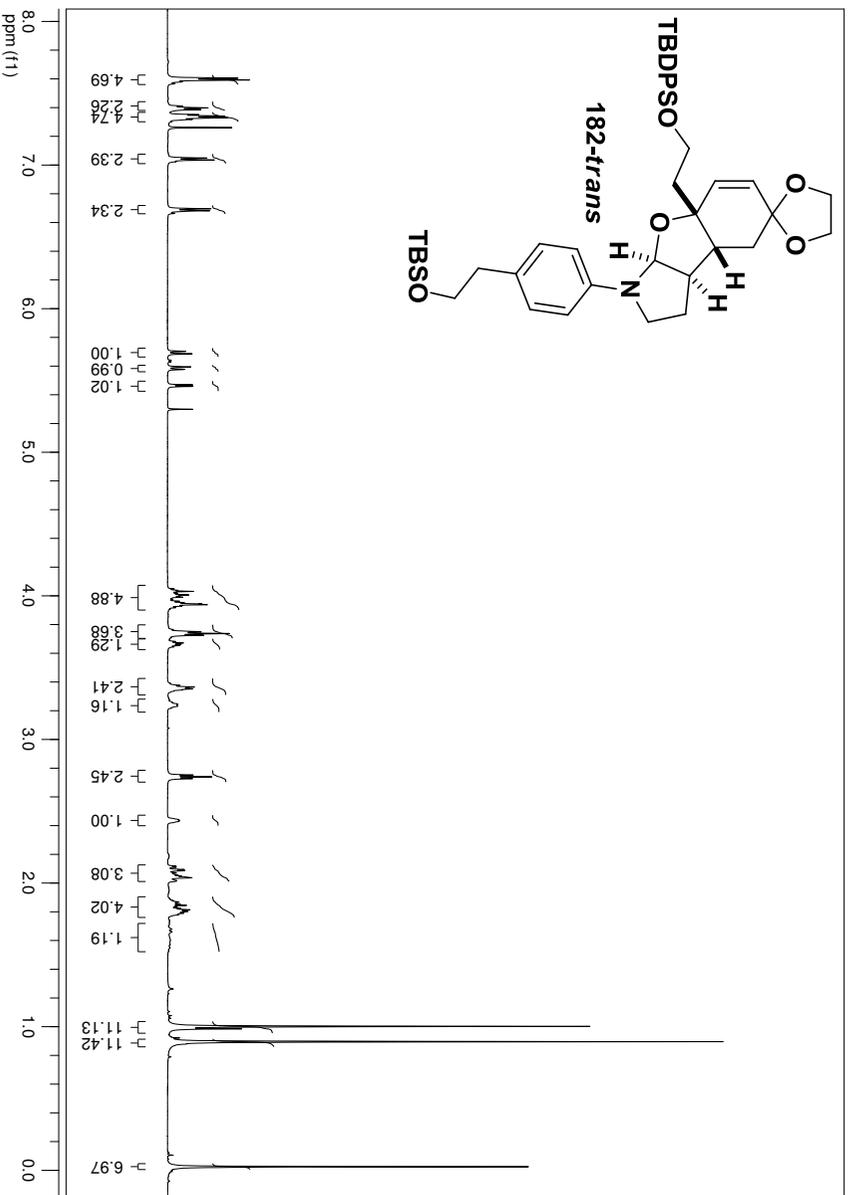


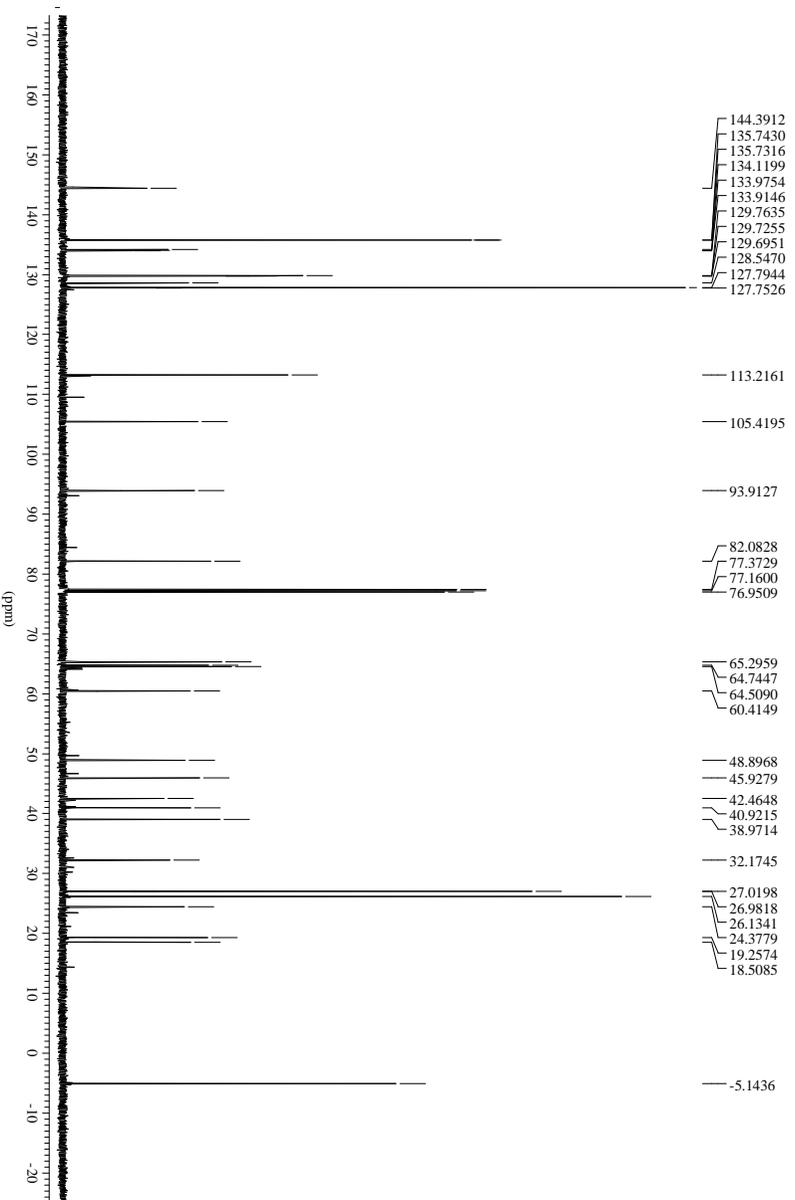
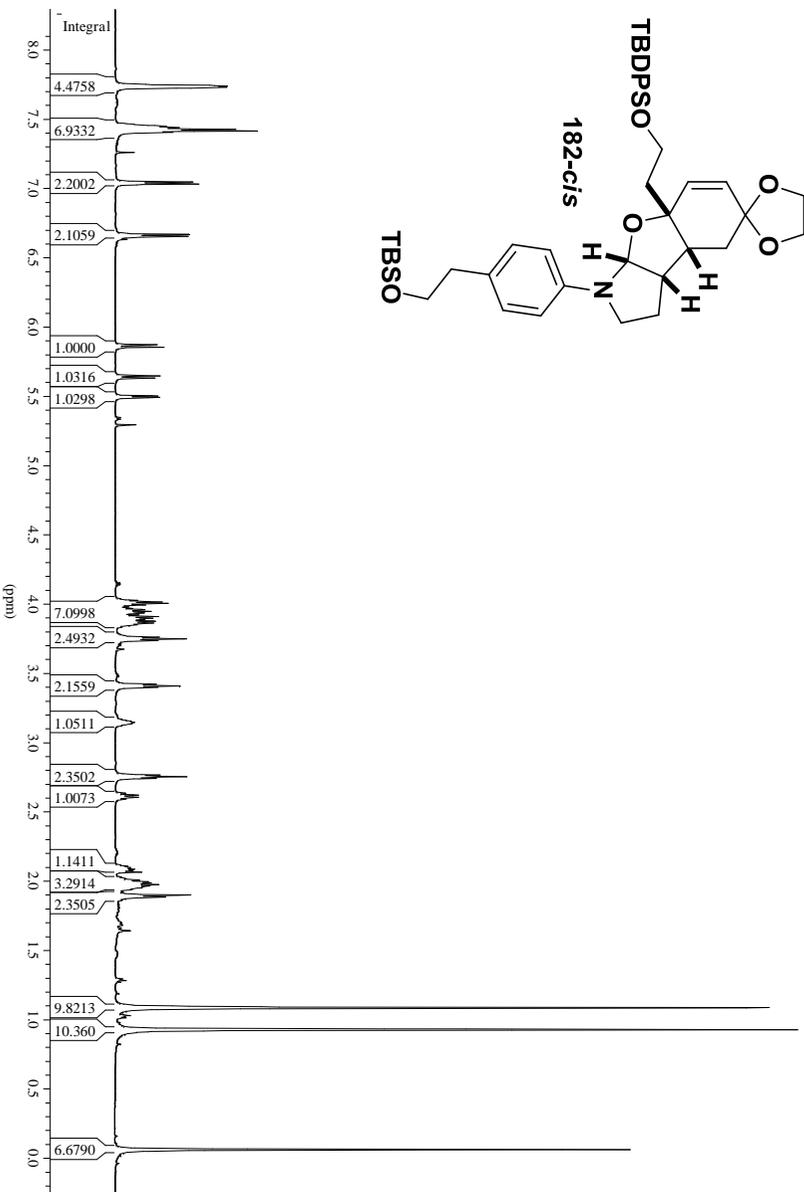
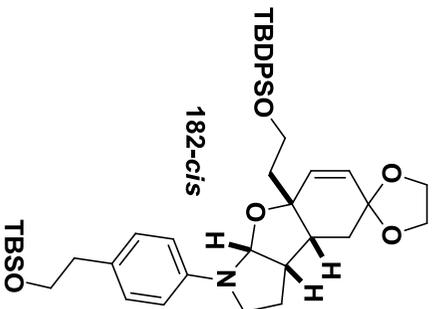


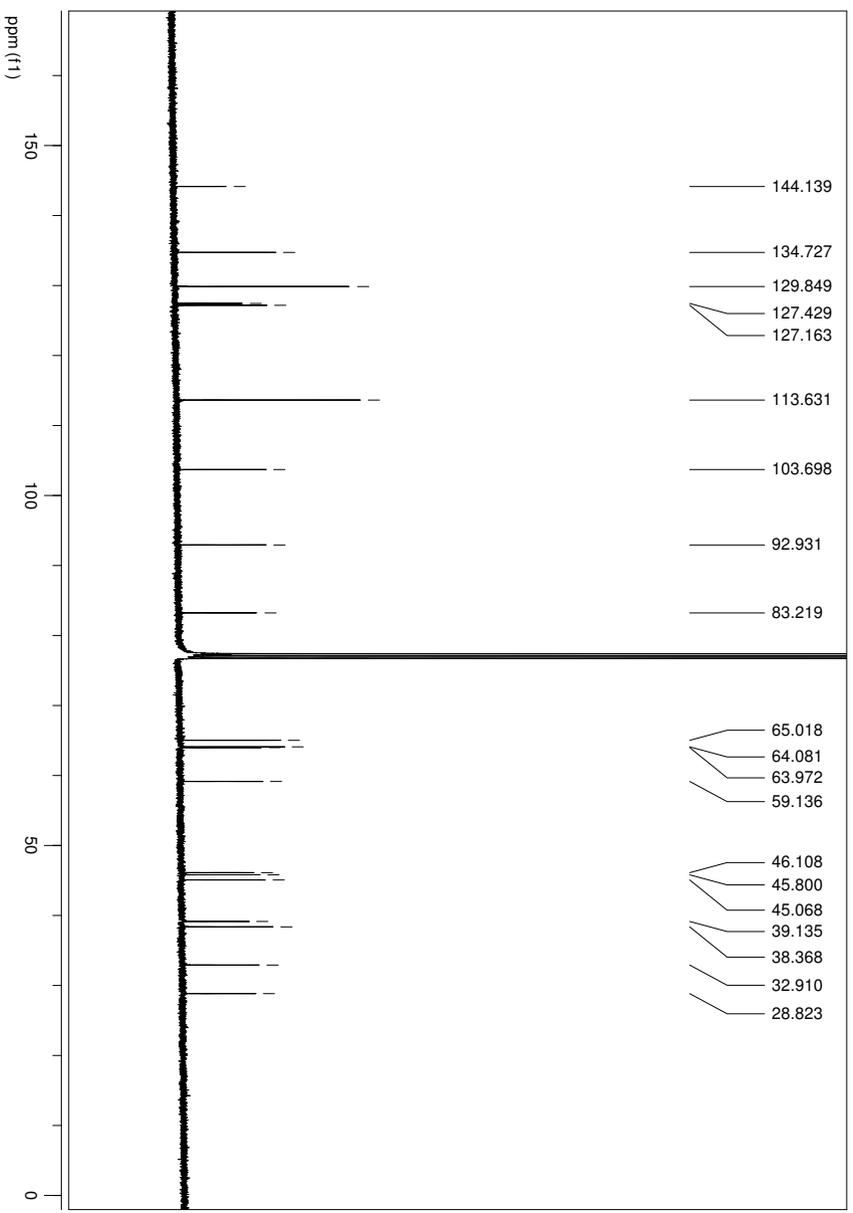
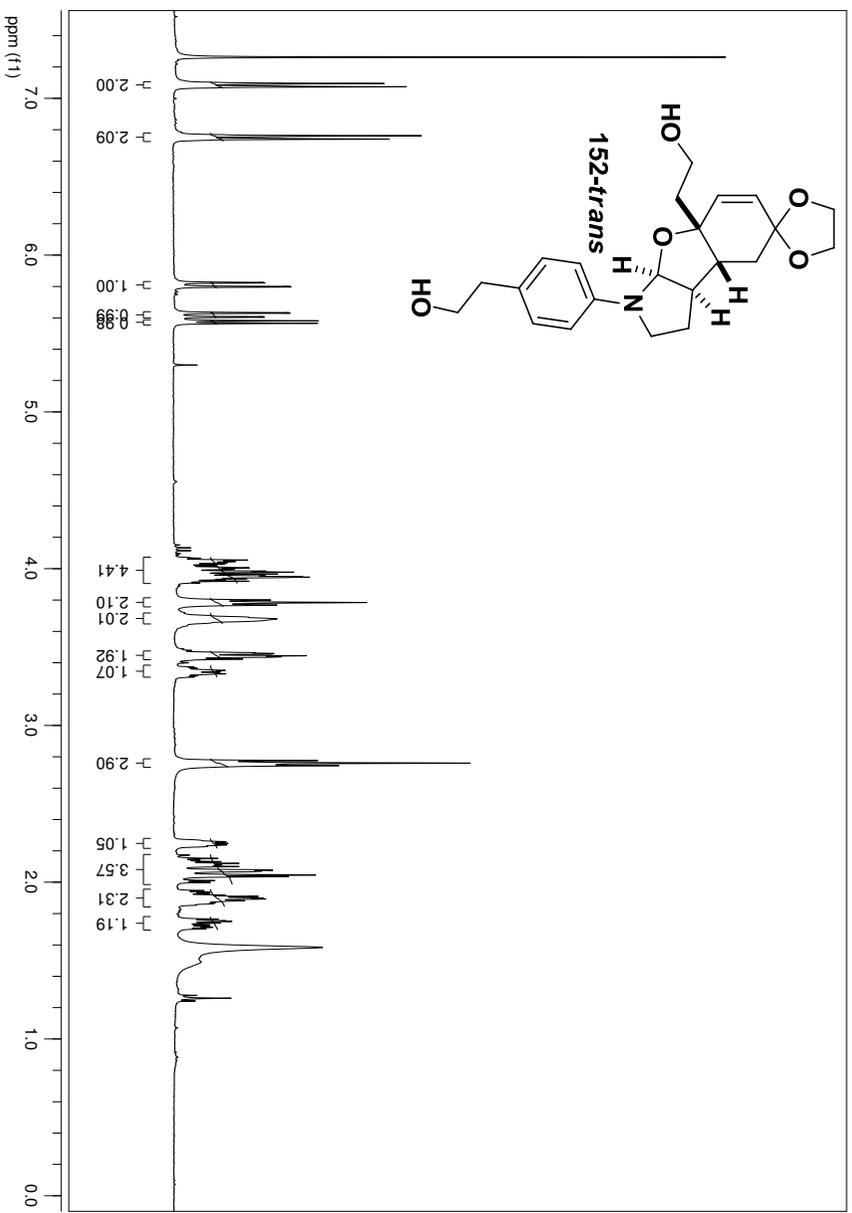


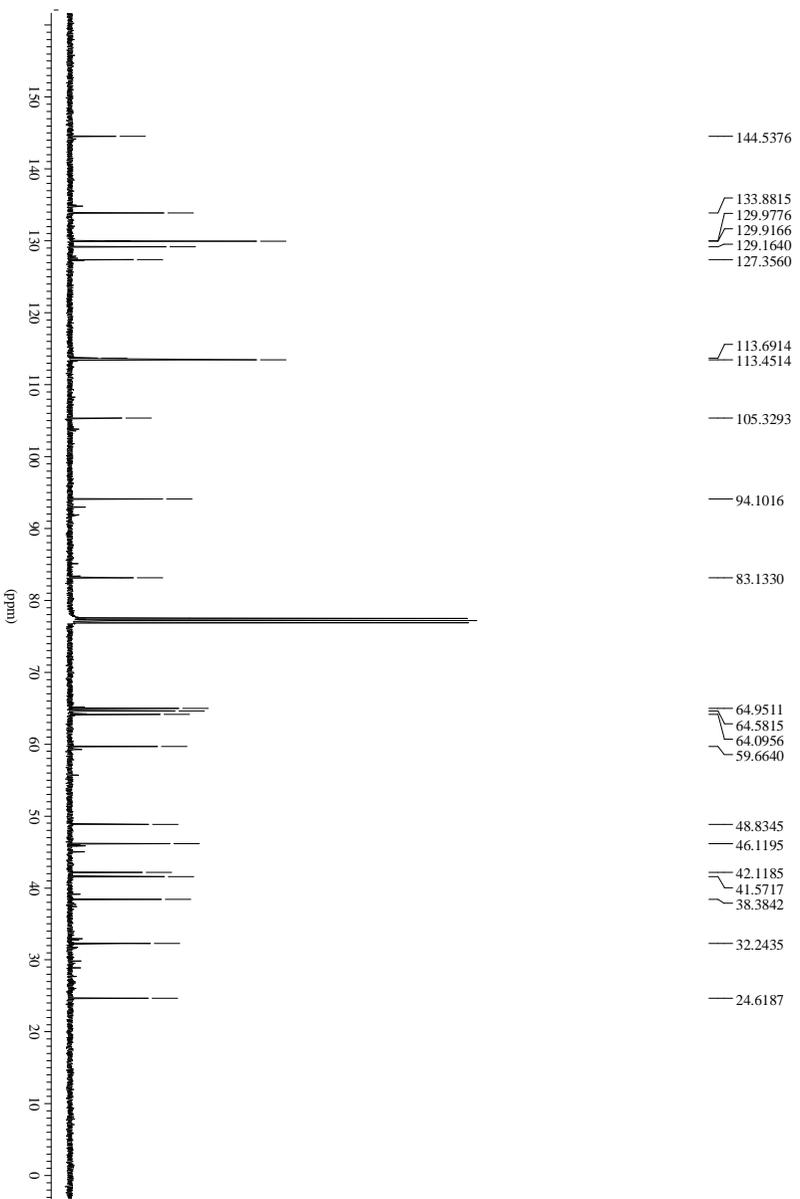
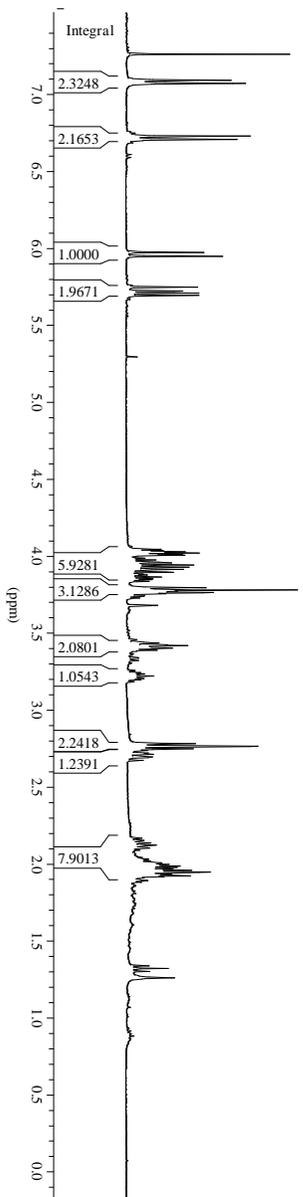
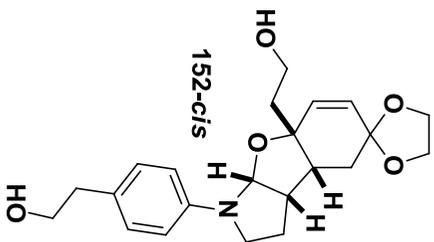
Anhang

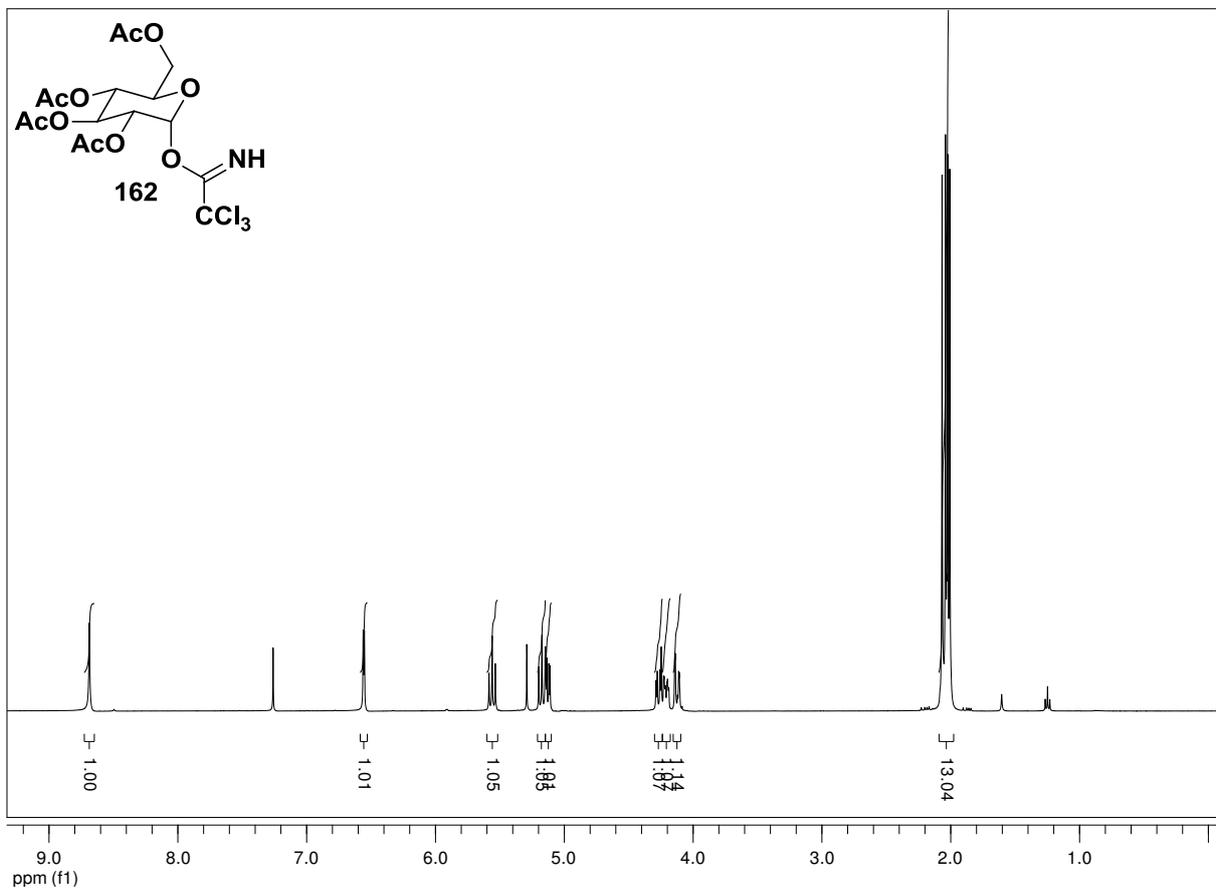
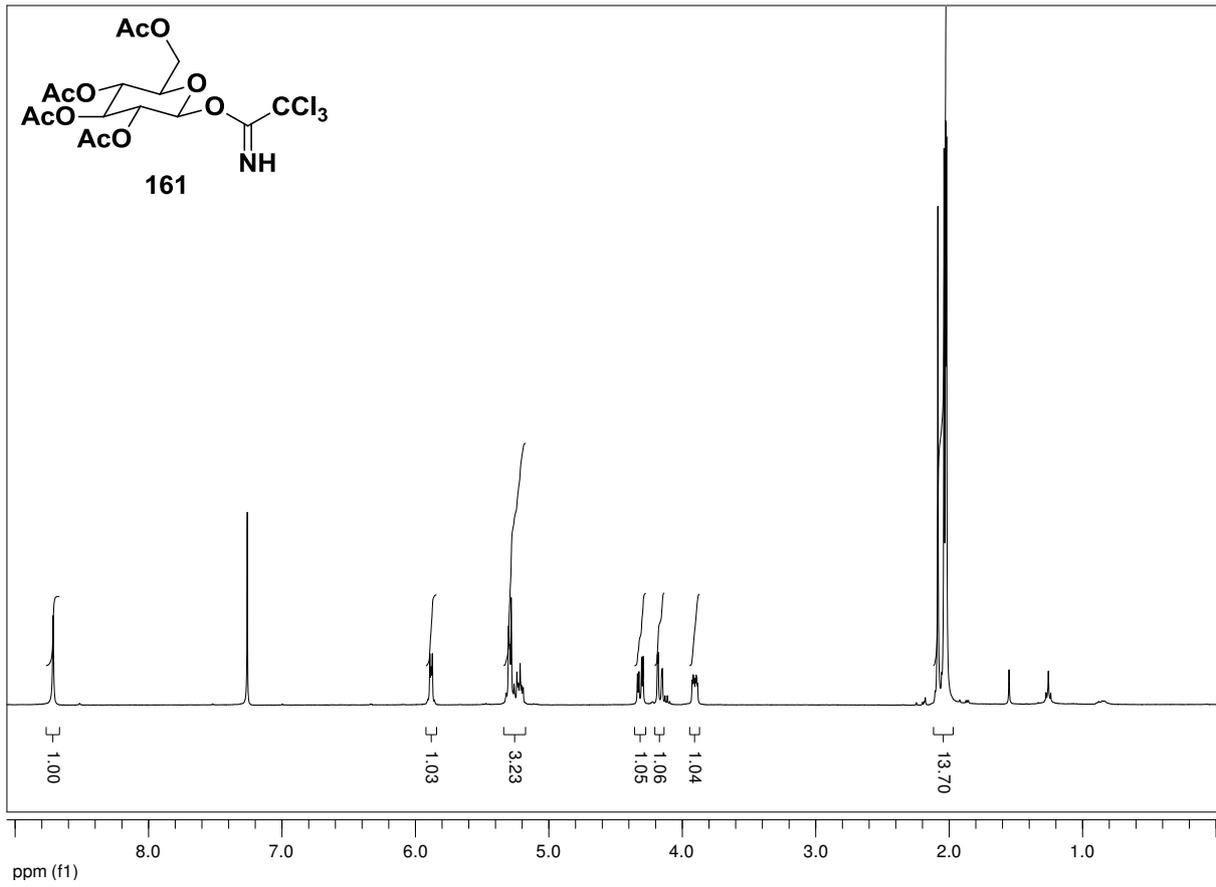


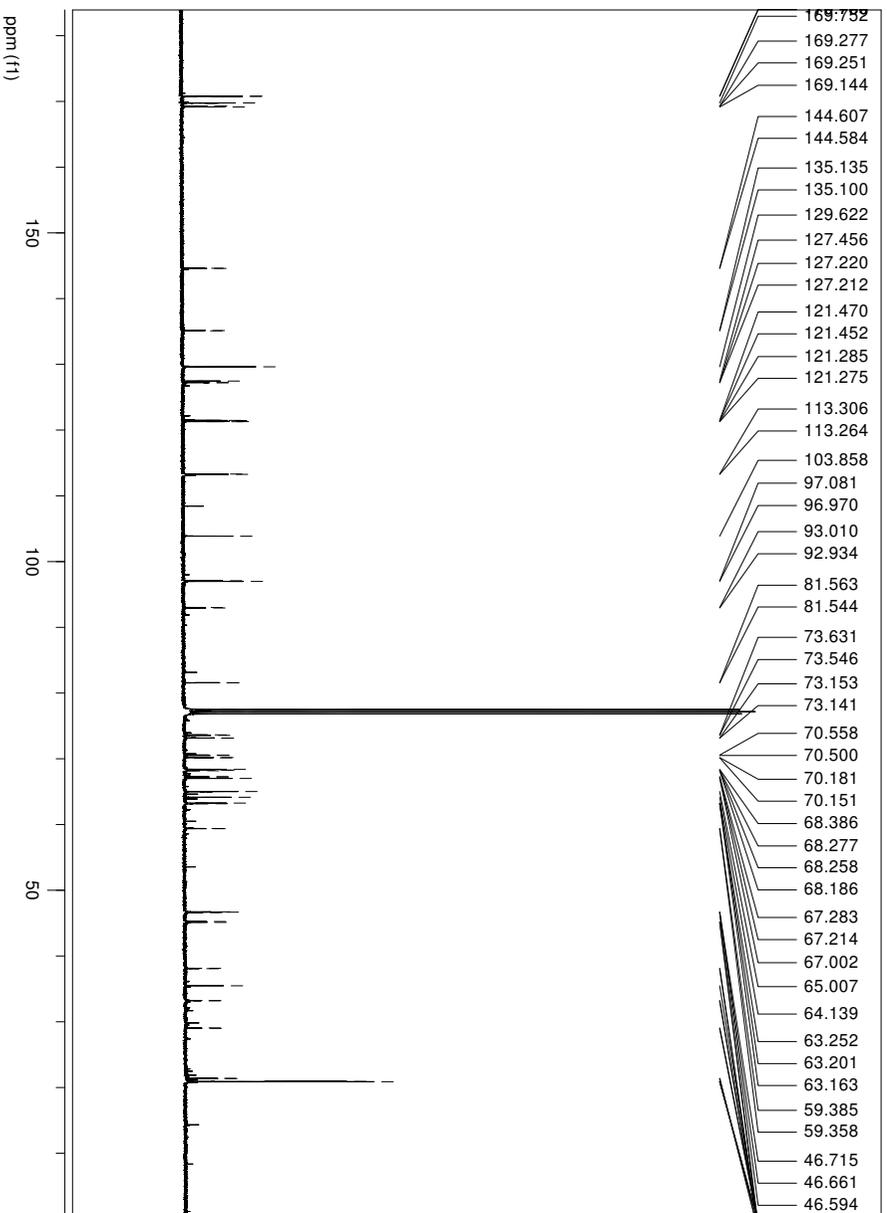
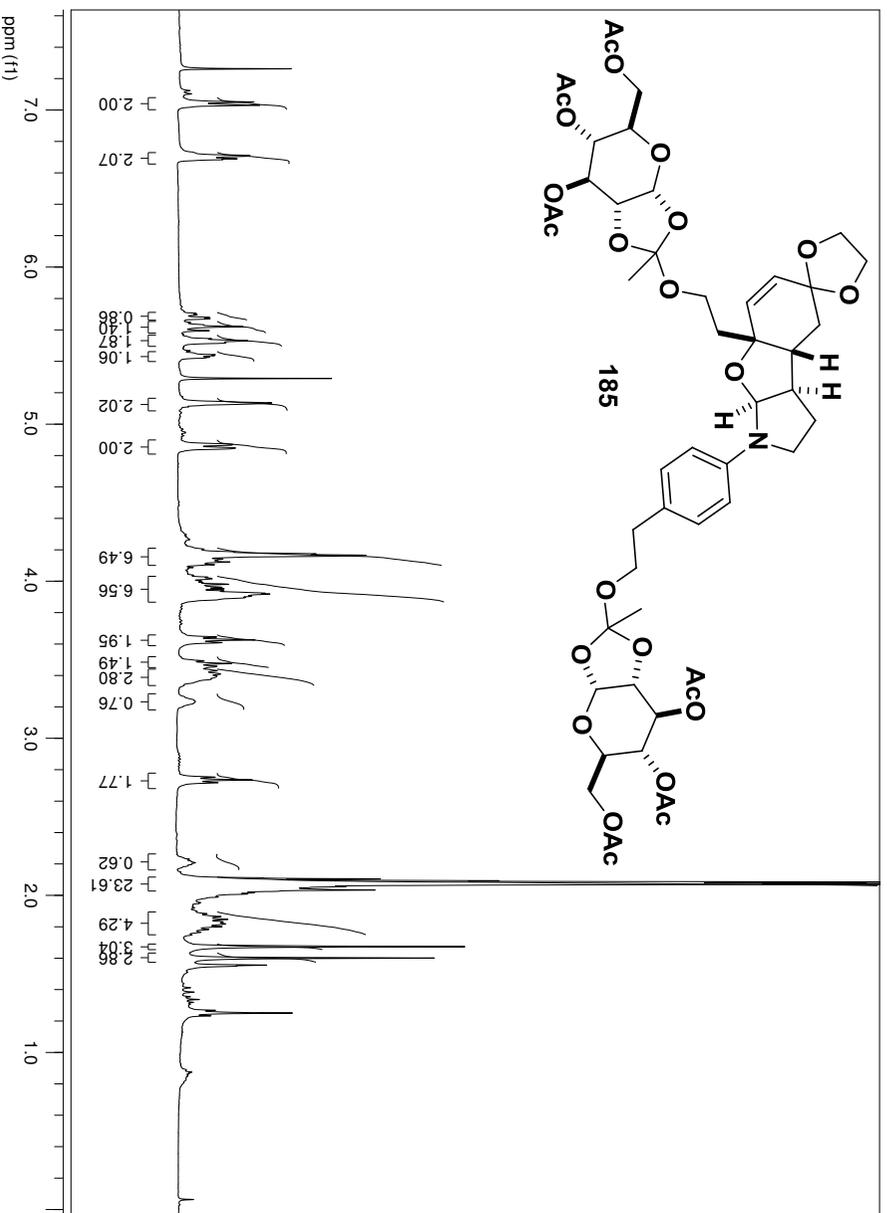


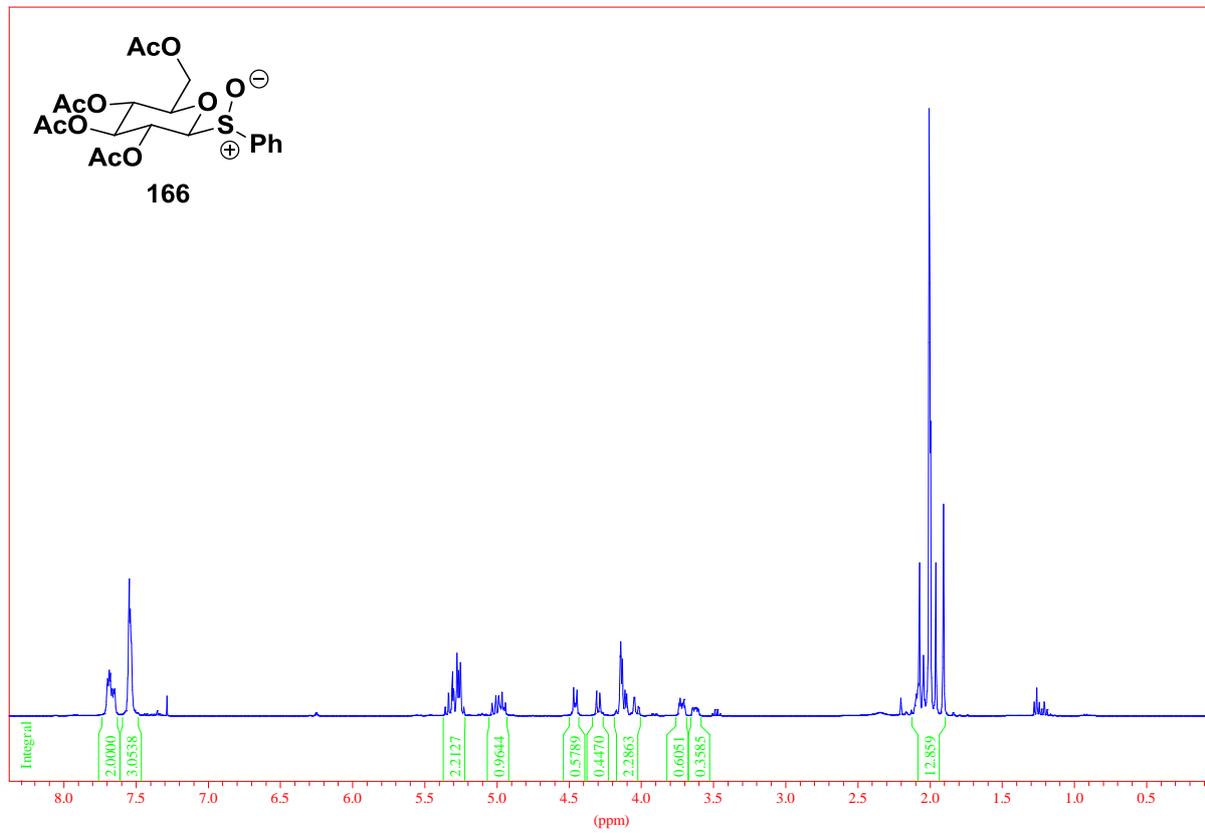
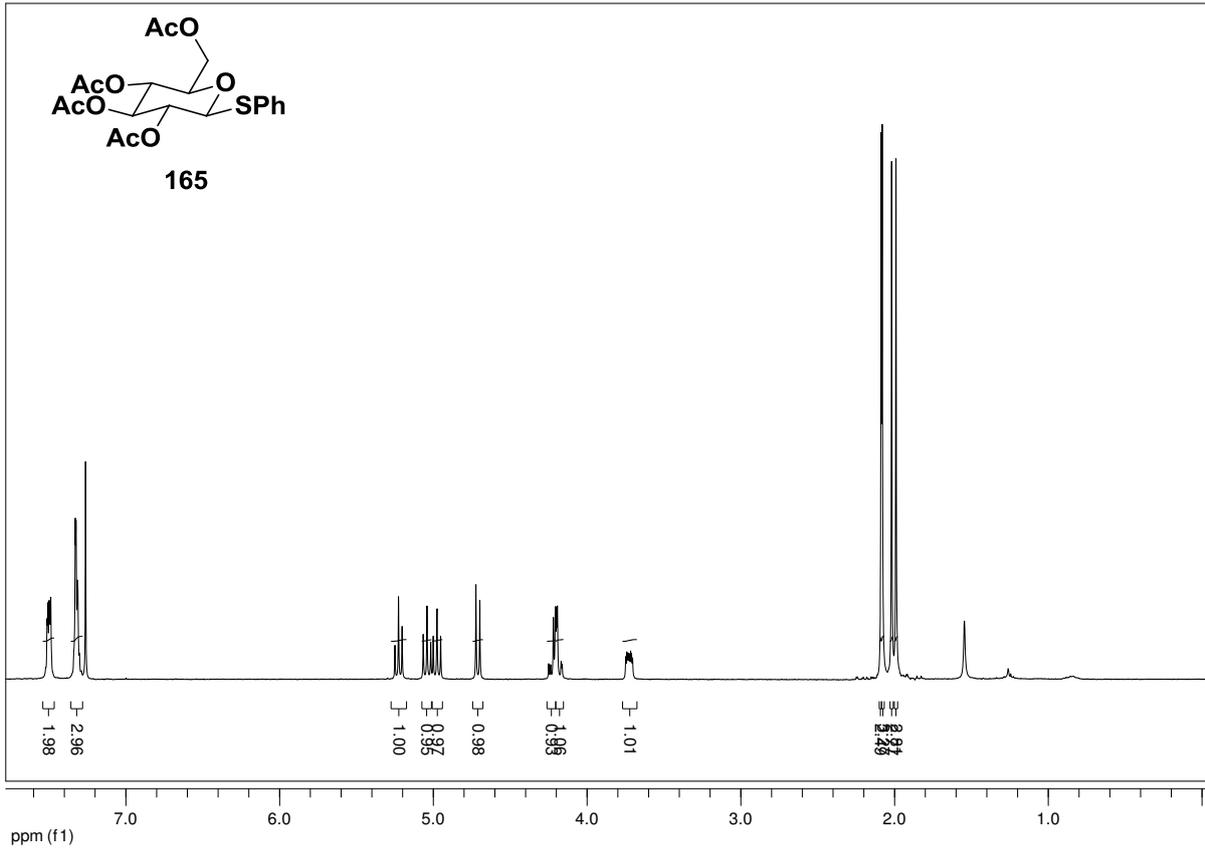


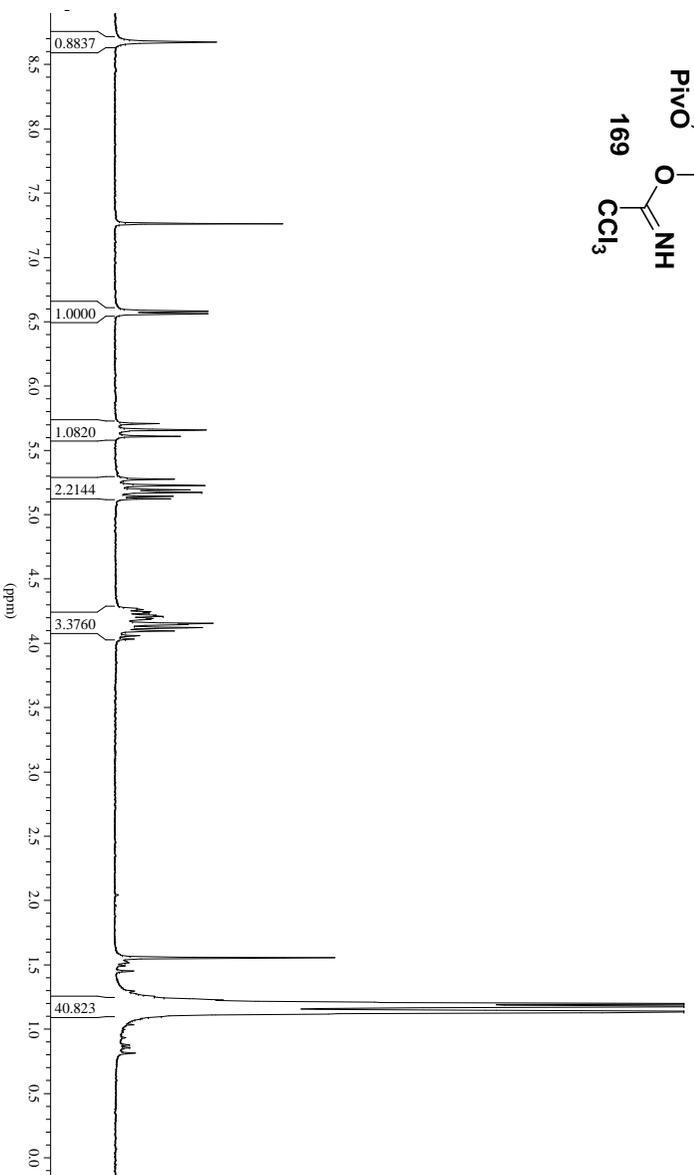
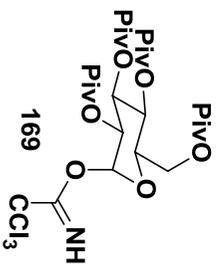
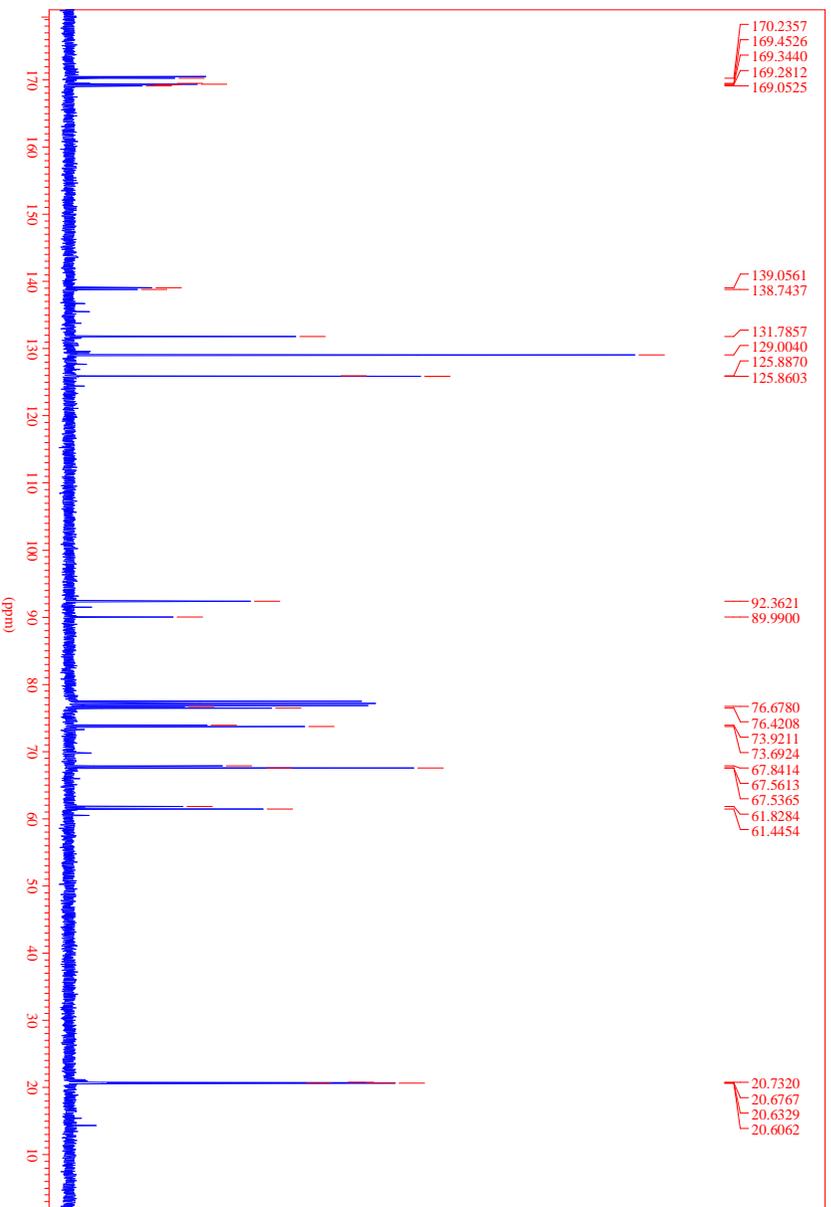


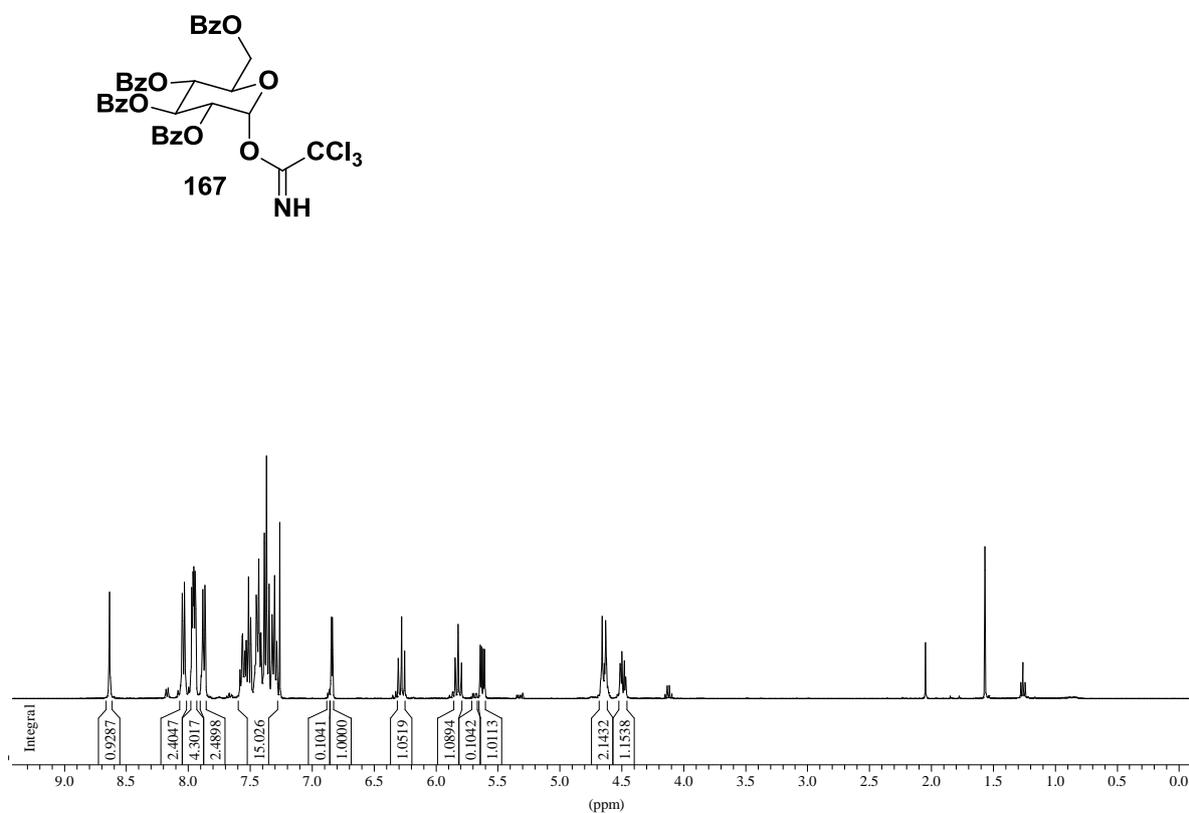
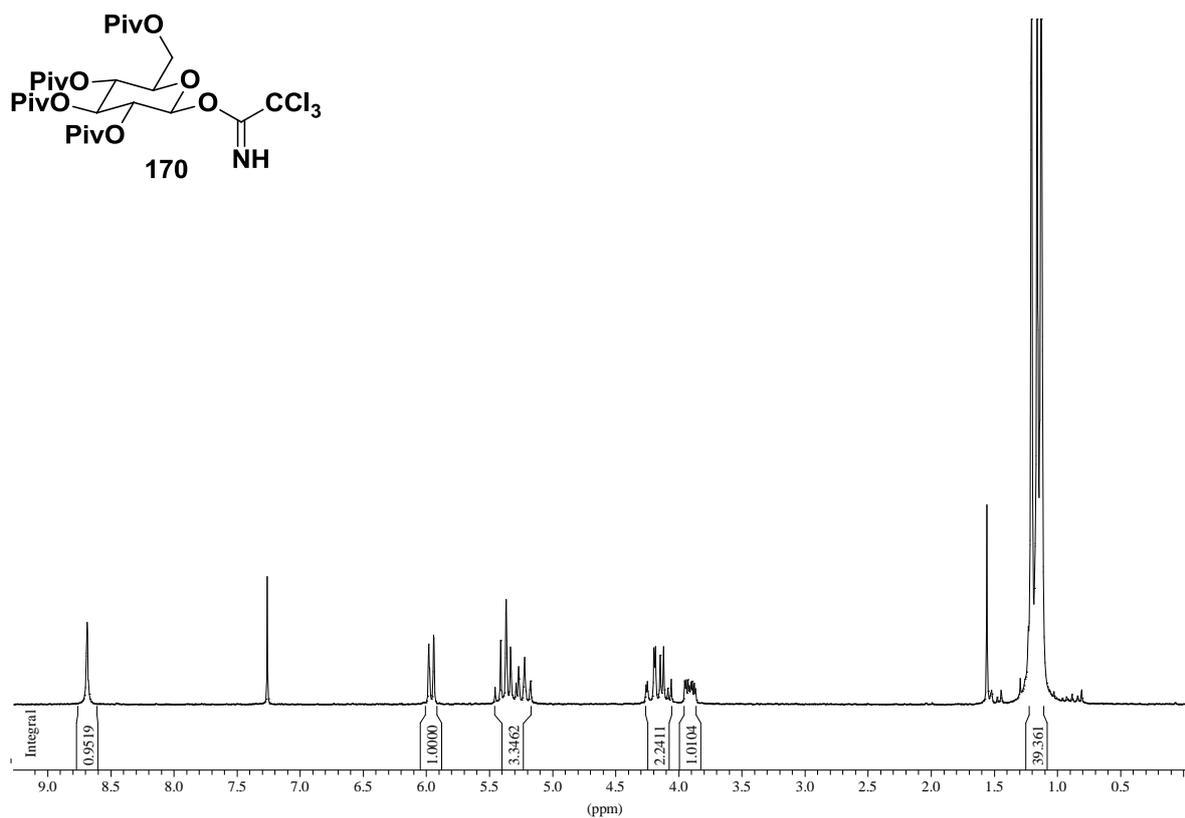


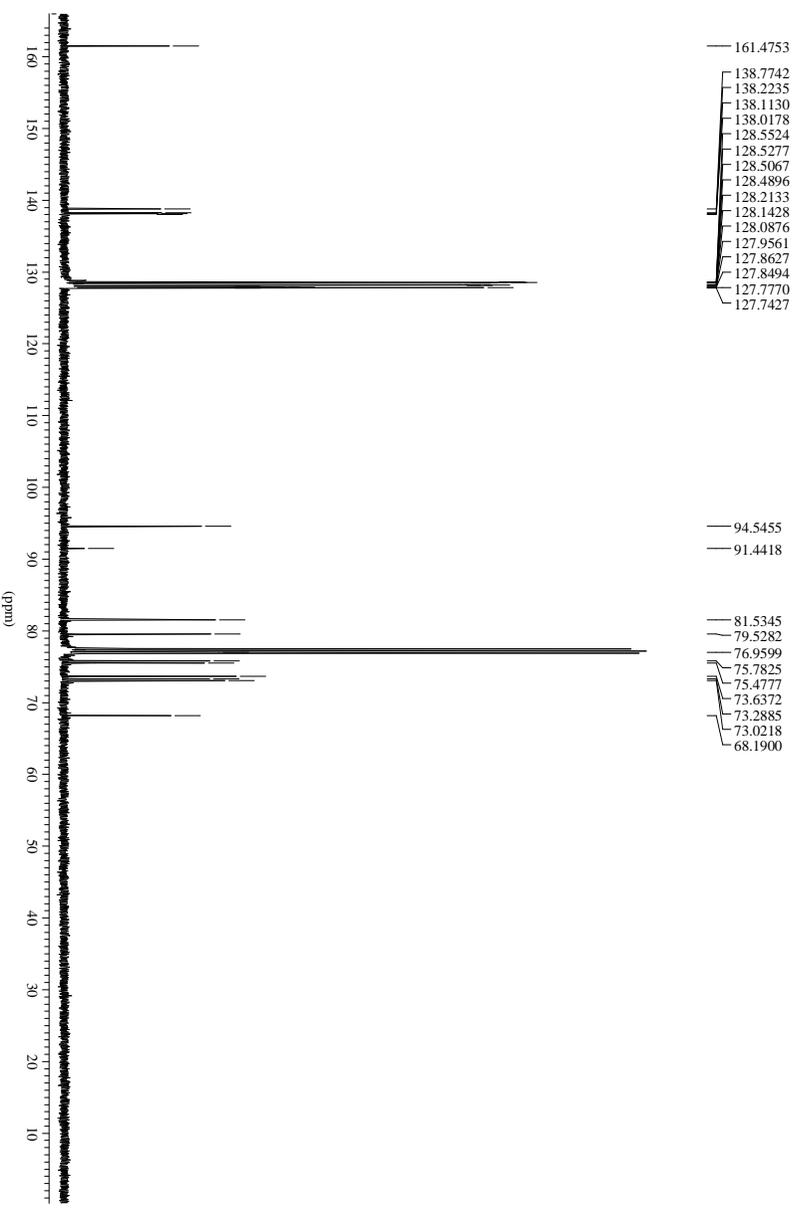
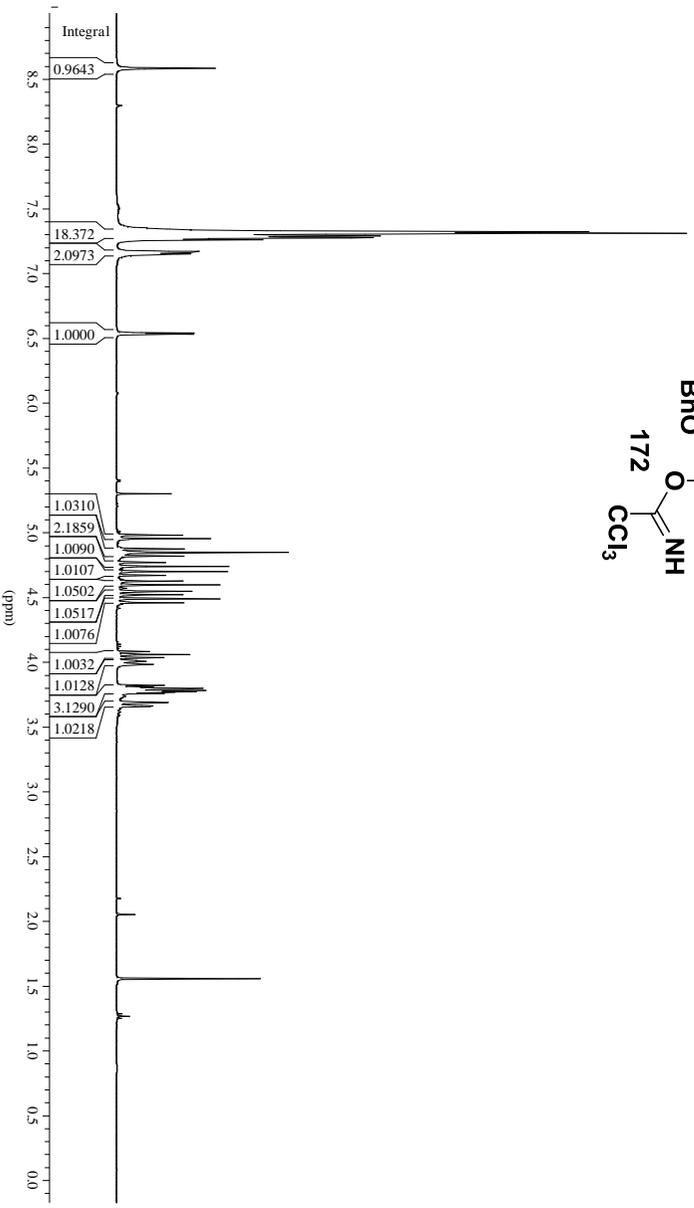
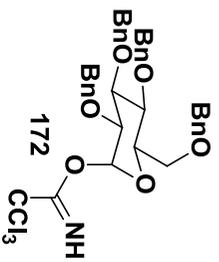


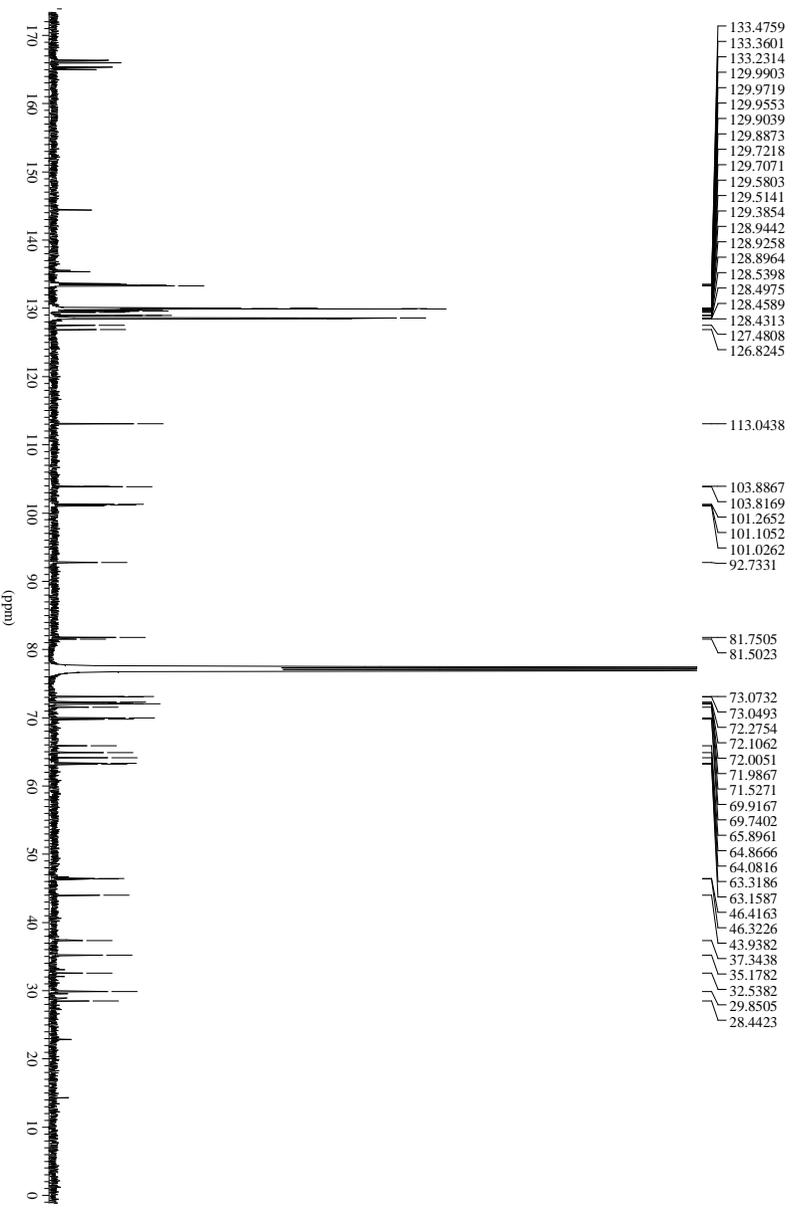
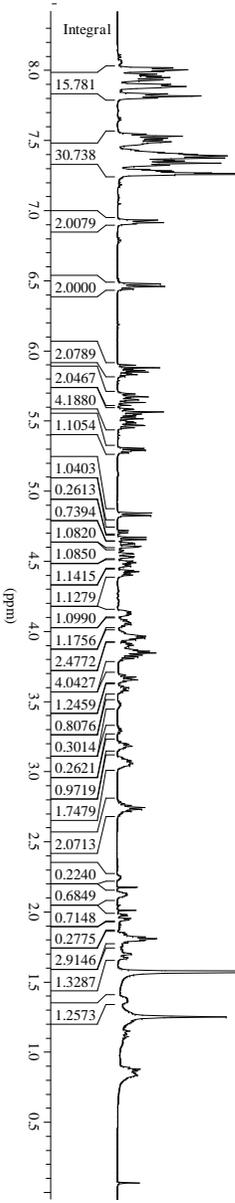
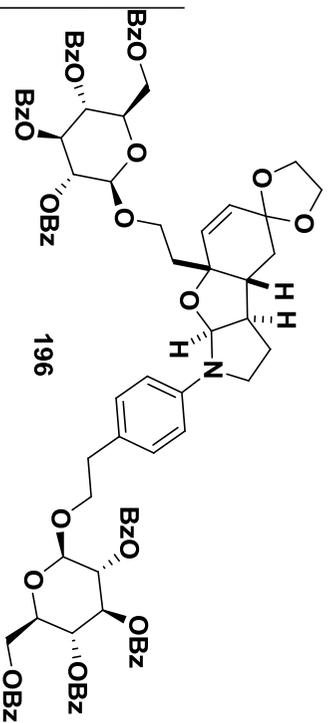


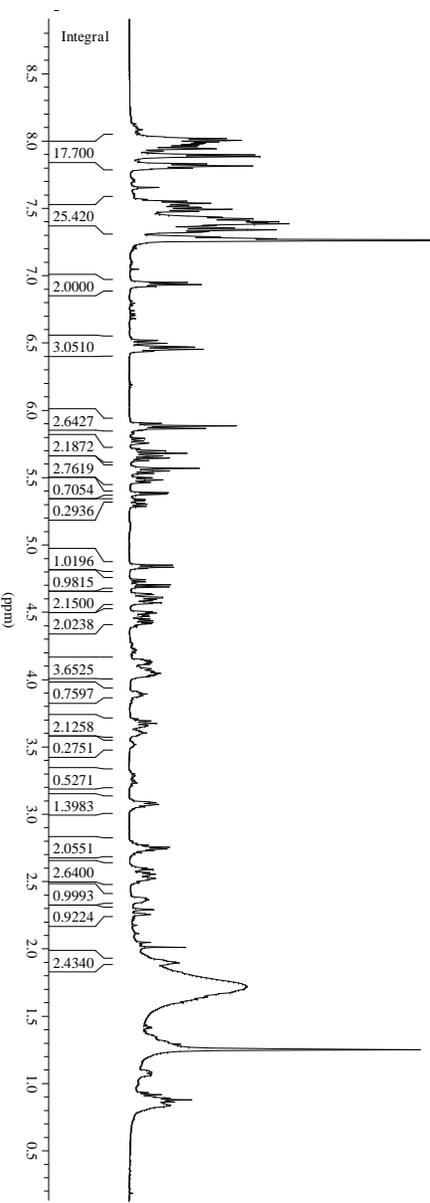
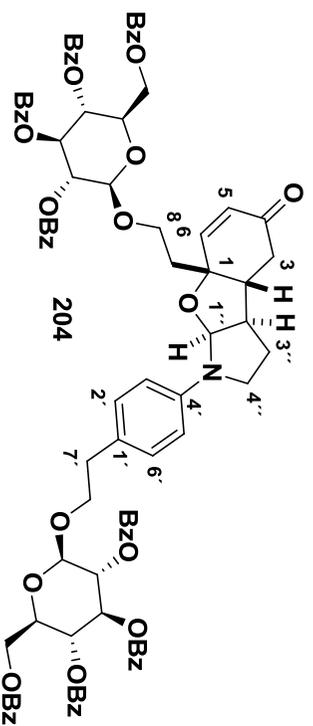




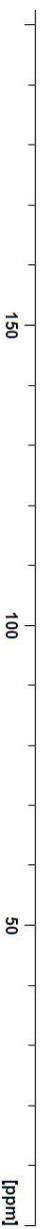


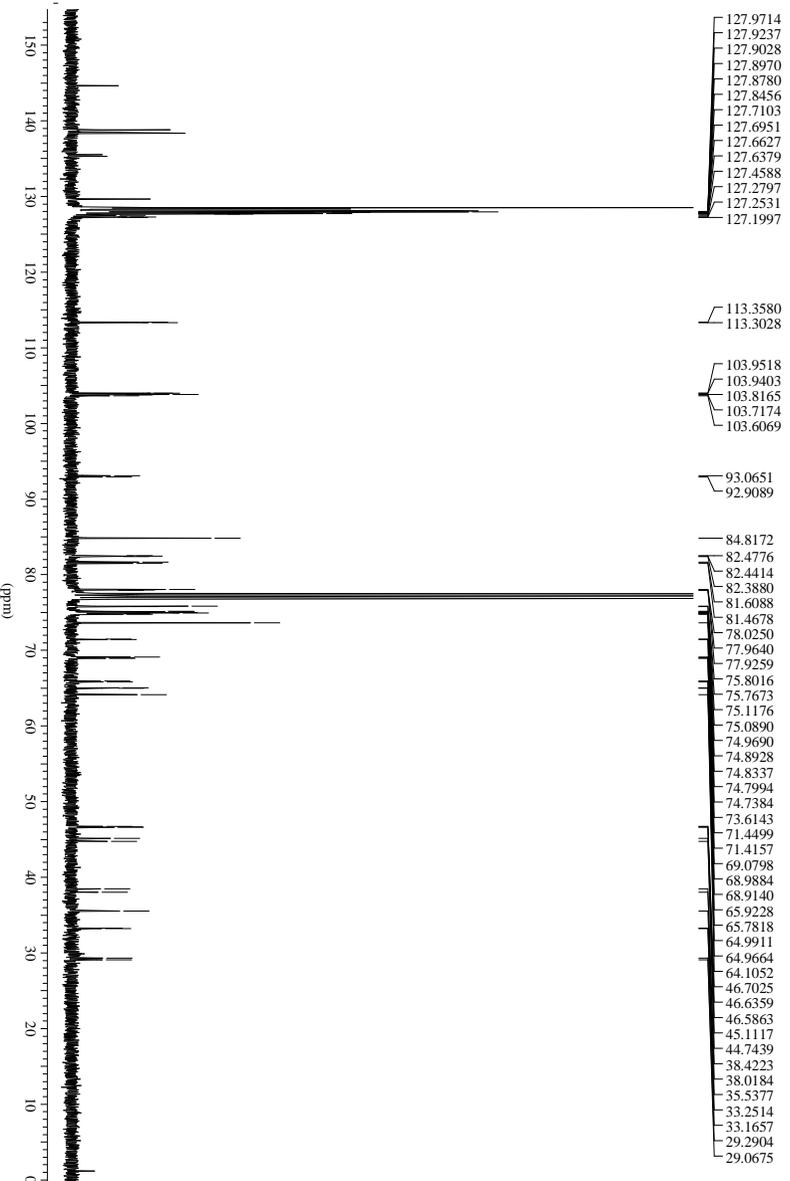
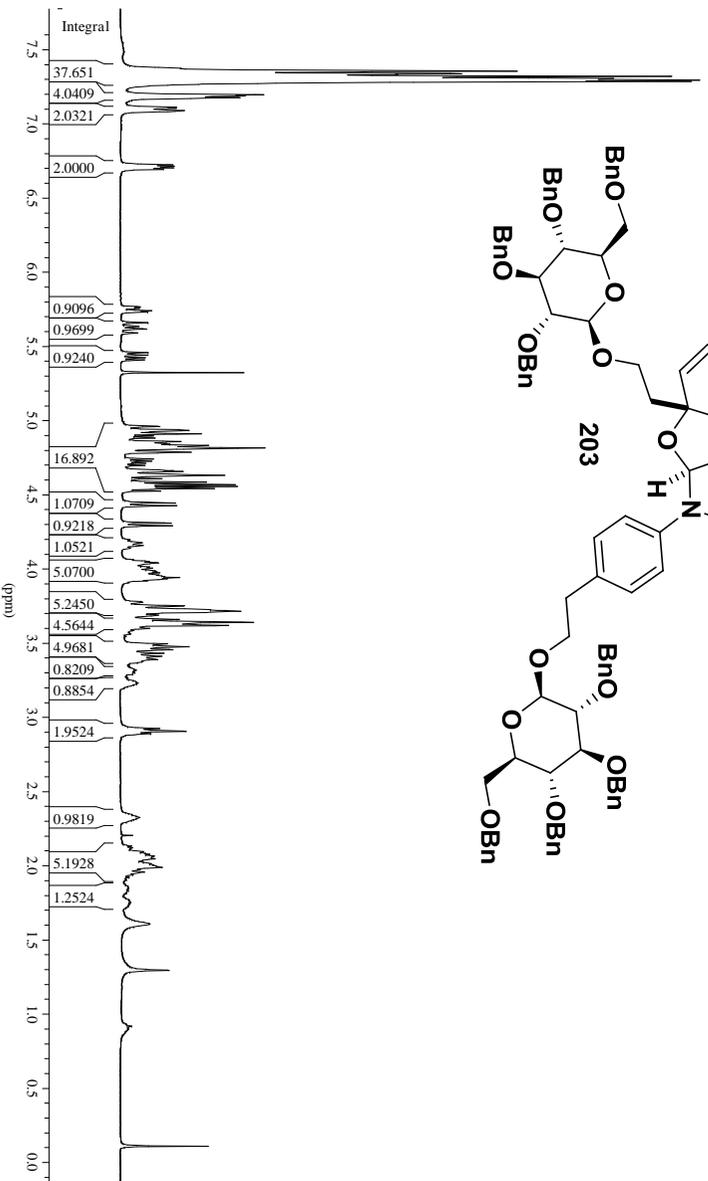
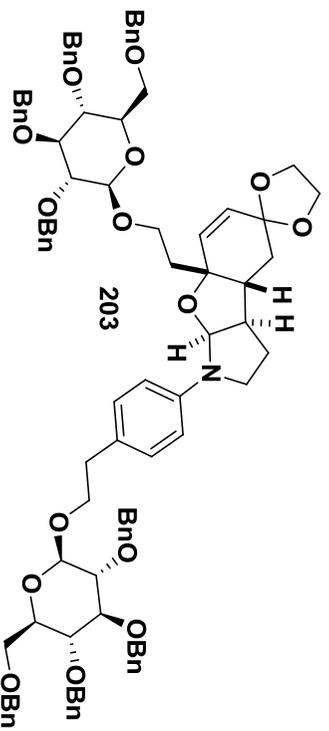


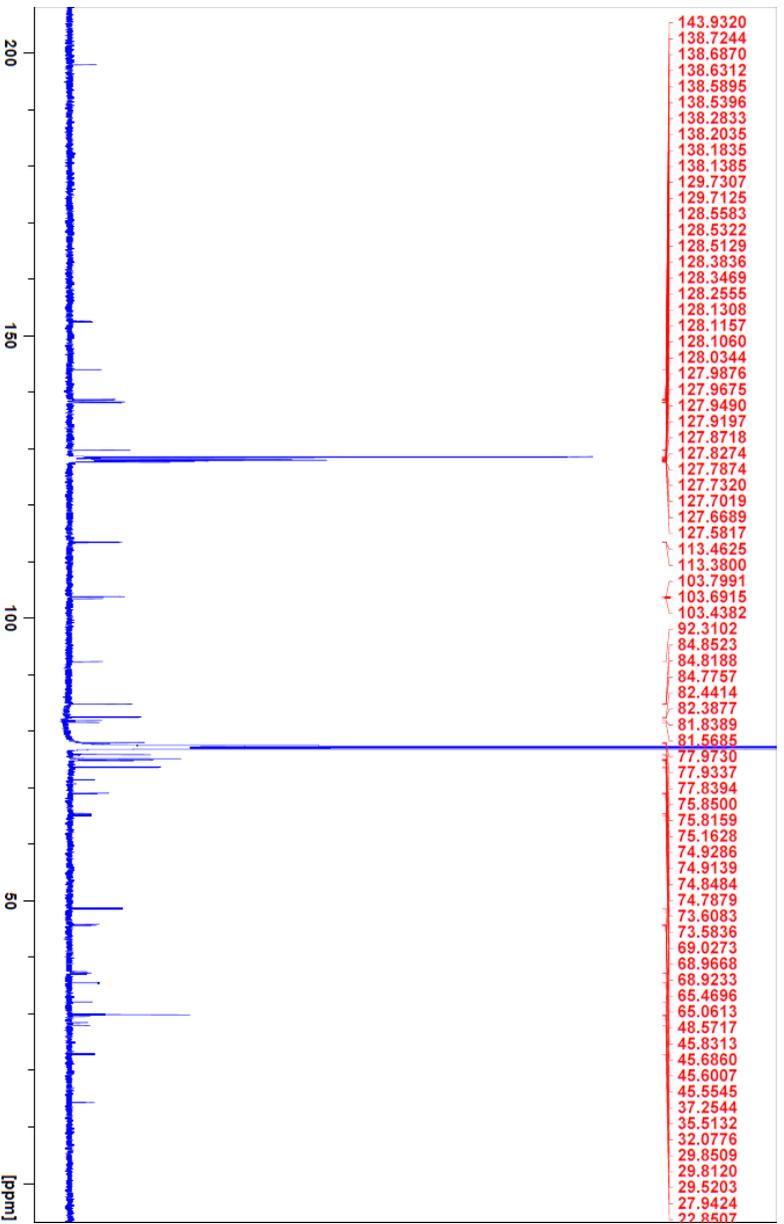
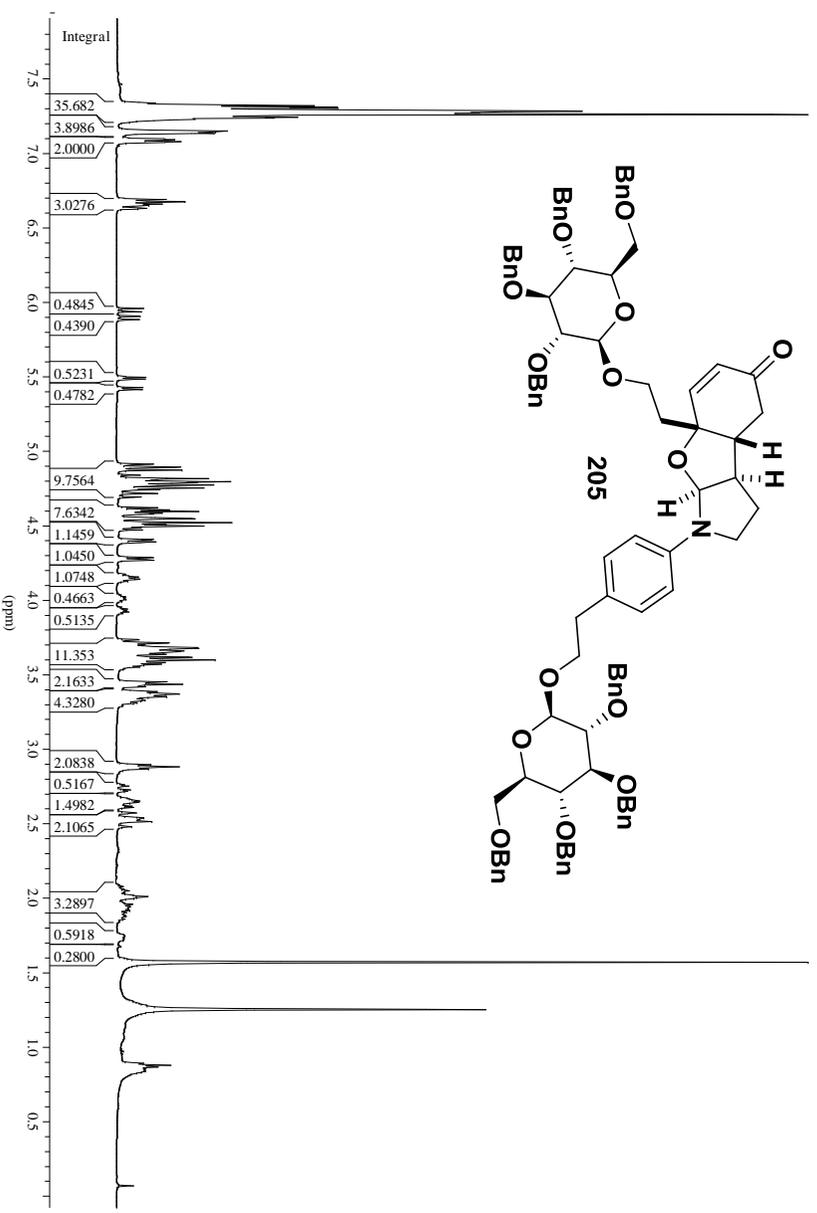


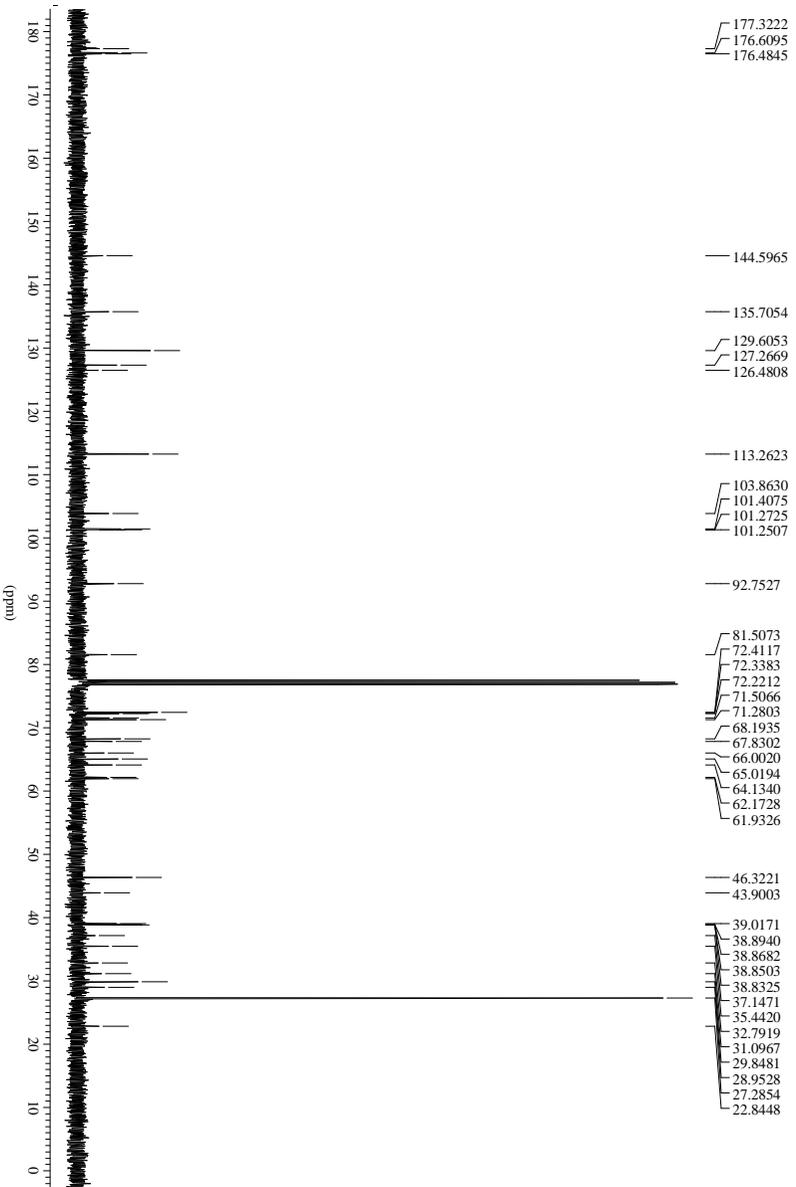
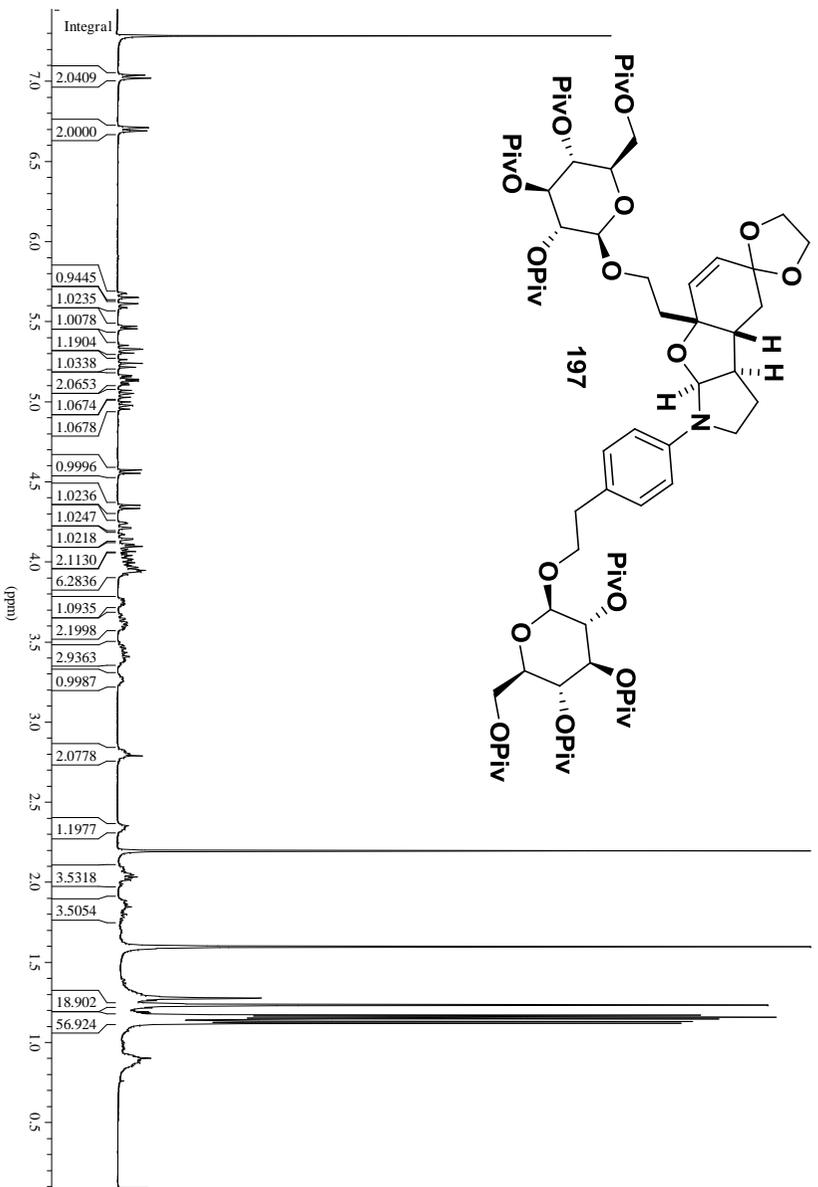


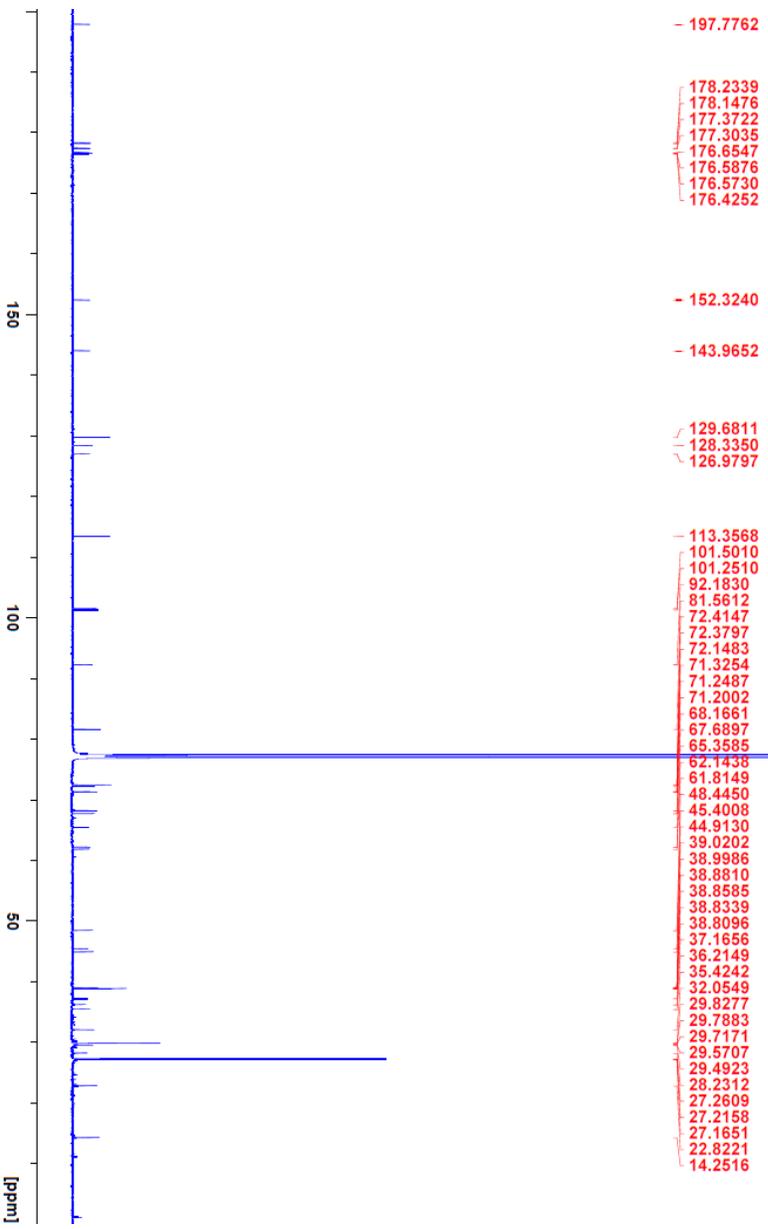
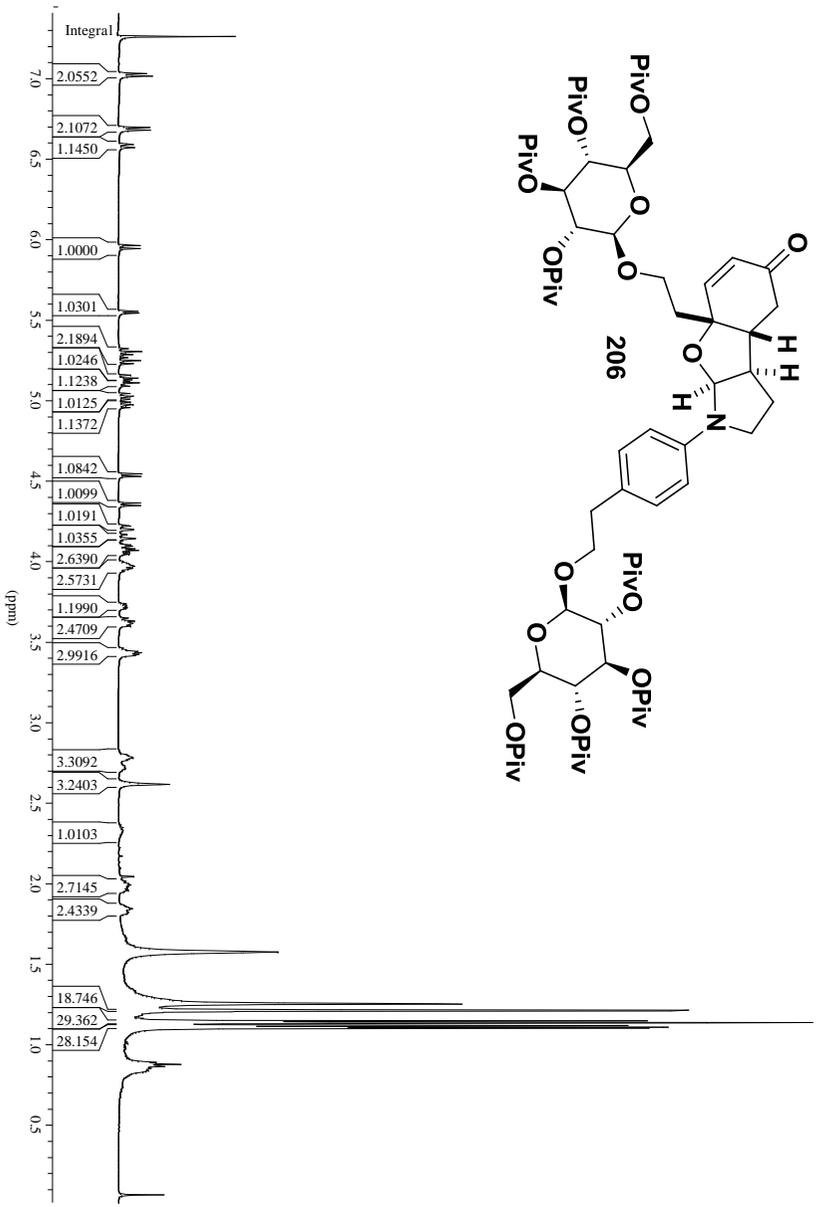
197.8775
166.2675
165.9505
165.3344
165.2834
165.2699
165.2442
165.2182
152.3066
152.2598
143.6763
133.7517
133.6255
133.5761
133.4554
133.3786
133.3347
133.2414
133.2085
129.9941
129.9534
129.8924
129.8518
129.6823
129.6077
129.5061
128.9570
128.8892
128.7807
128.7197
128.5503
128.5164
128.4418
127.2081
127.0454
125.8185
115.1502
113.1702
101.3385
101.1461
101.0519
91.9598
81.8115
81.4267
73.0583
73.0286
72.8840
72.8433
72.2513
72.2100
71.9983
71.9544
71.5102
71.4256
69.8833
69.6845
69.5941
65.1835
65.0389
63.3035
62.9962
54.1440
48.3214
48.2278
45.3259
45.2965
45.2323
45.1971
44.4085
37.1709
36.8239
35.8800
35.1860
32.0630
29.8561
29.7867

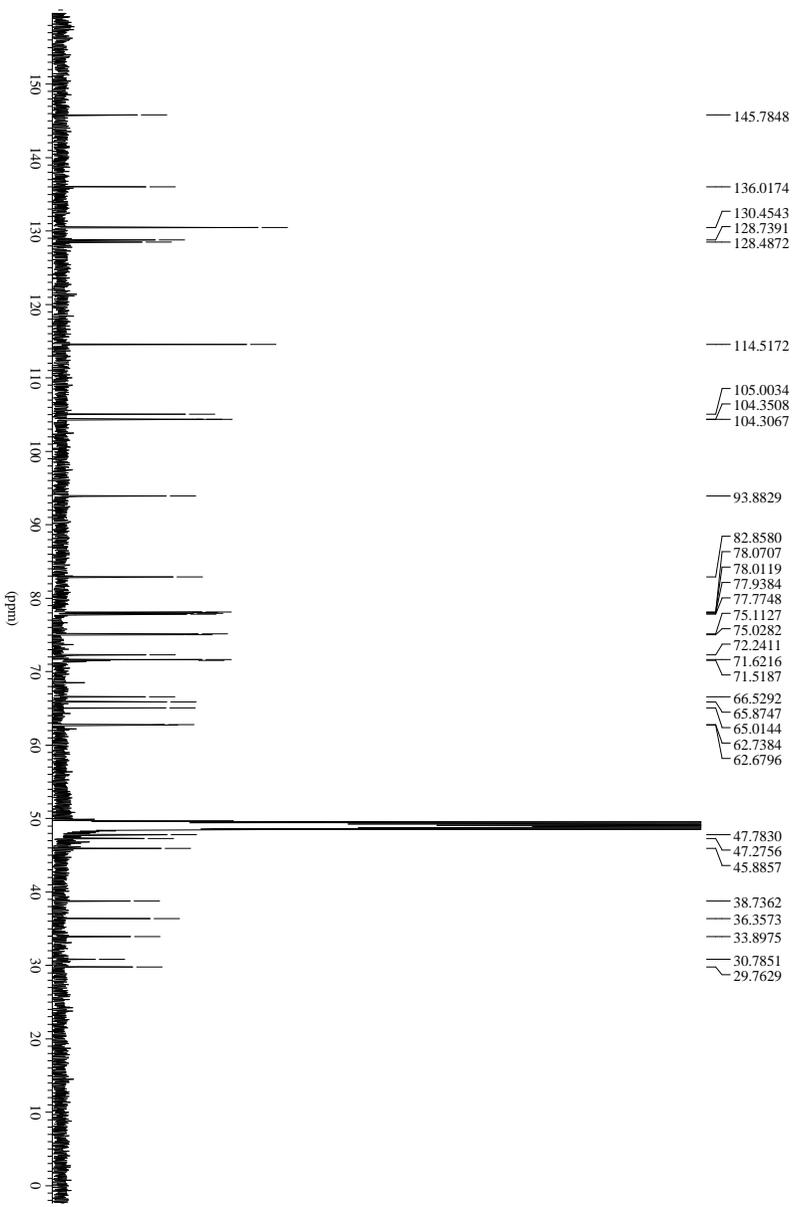
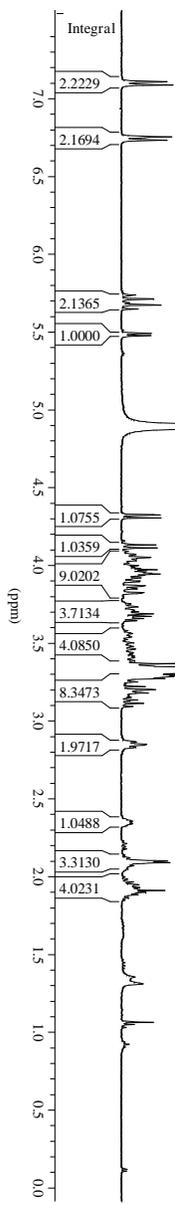
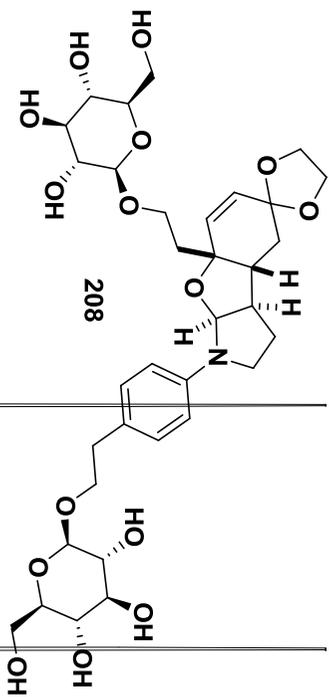


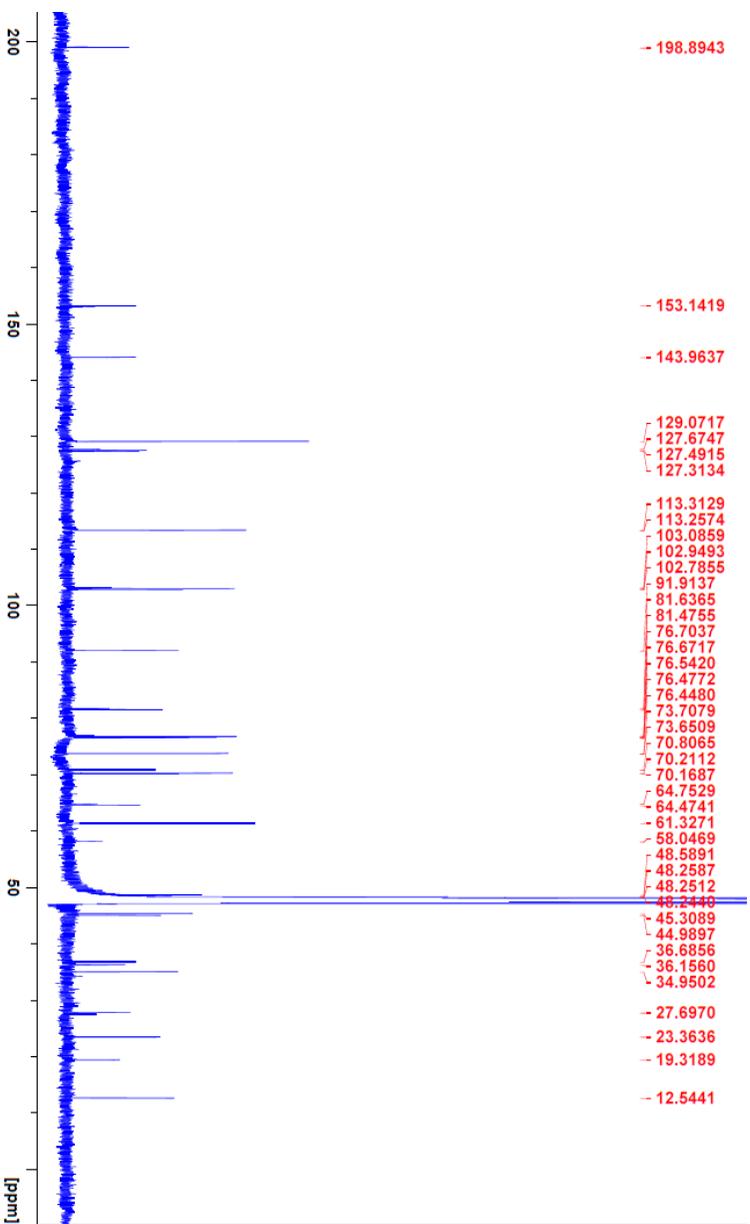
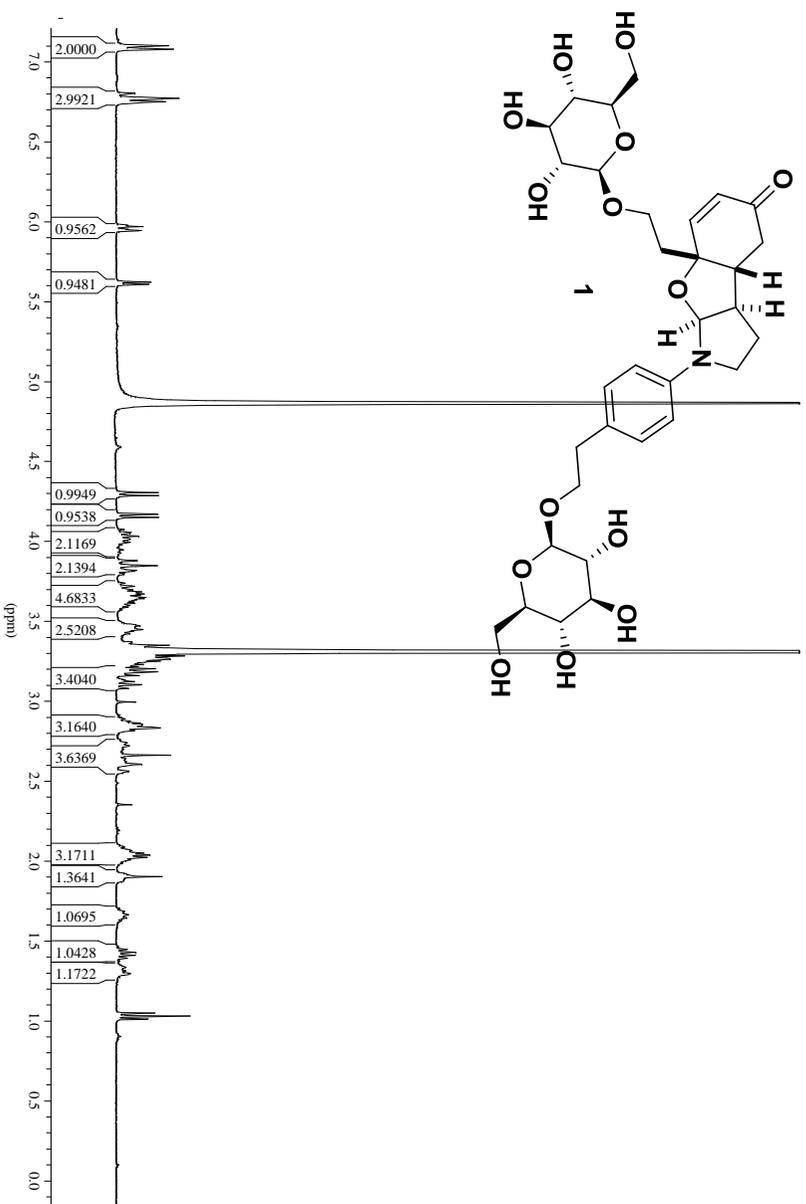


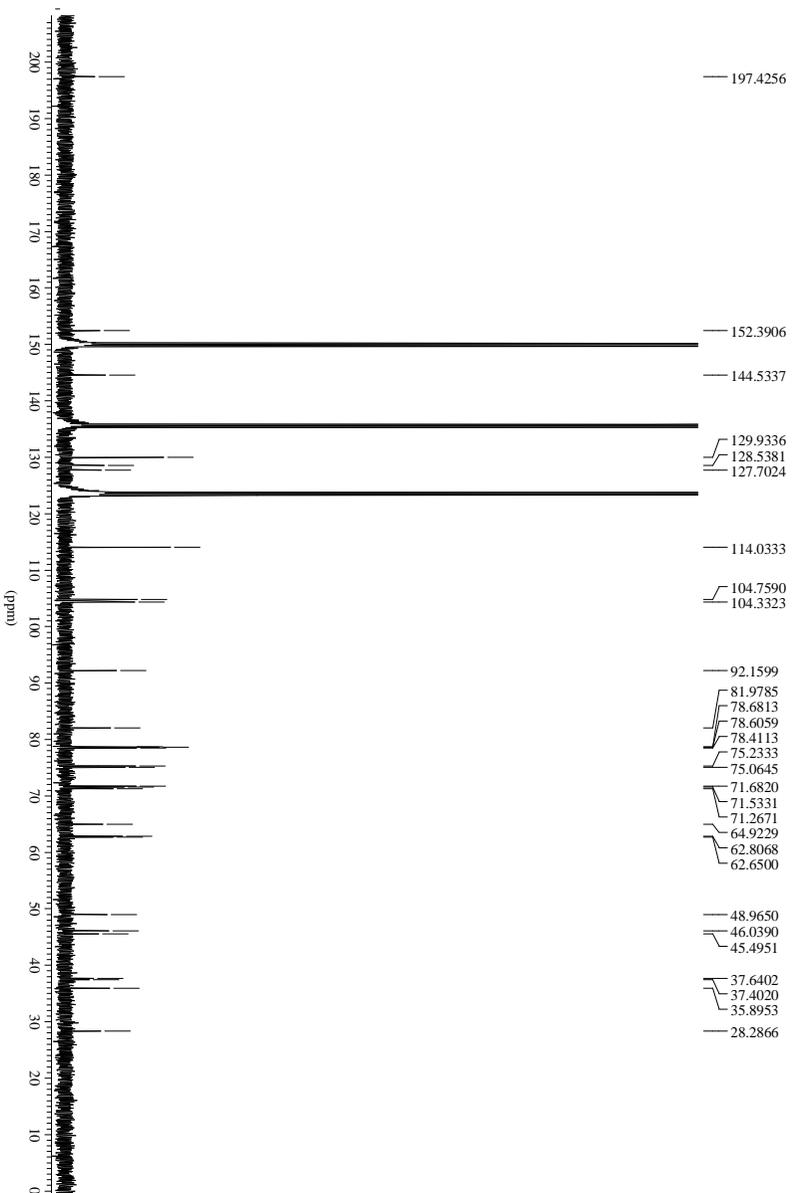
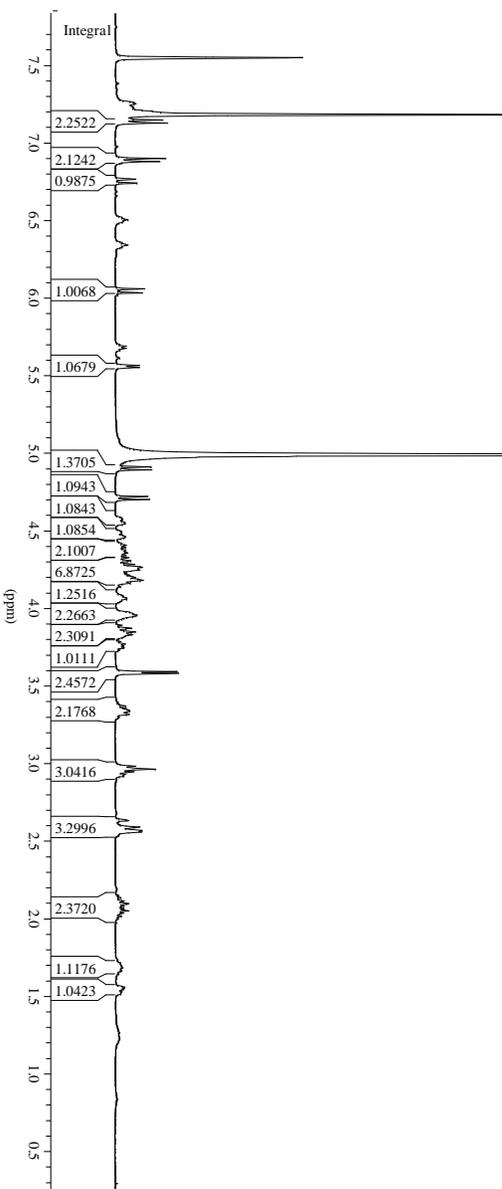
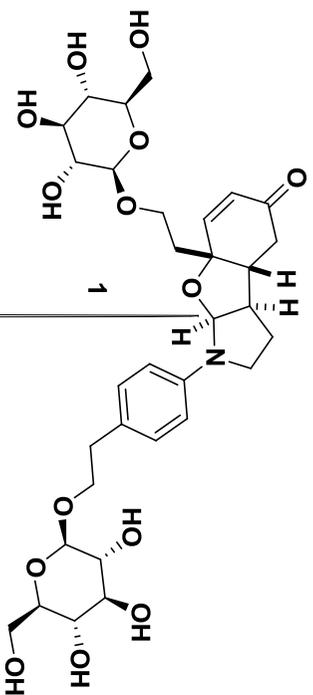












Danksagung

Diese Arbeit wäre ohne die Hilfe von Vielen nicht möglich gewesen. Bei diesen Personen möchte ich mich nun bedanken. Falls ich jemanden vergessen sollte, der Dank erwartet hätte, nehmt es mir bitte nicht böse. Es ist keine Absicht!

Mein größter Dank gilt meiner ganzen Familie und im Besonderen meinen Eltern, die mich über das ganze Studium unterstützt haben und ohne die ein so sorgenfreies Studium nicht möglich gewesen wäre. Auch bei Patricia möchte ich mich auf das Tiefste bedanken. Du hast mir auch in den schweren Zeiten zur Seite gestanden und mir immer Halt gegeben.

Meinem Doktorvater Prof. Dr. Andreas Kirschning danke ich nicht nur für die freundliche Aufnahme in seiner Gruppe, die interessante, innovative und immer wieder fordernde Themenstellung sondern auch für das immer offene Ohr für neue Ideen, die Freiheit bei der Umsetzung der Arbeit und natürlich die Ermöglichung eines Auslandsaufenthalts, was sicherlich nicht jeder gemacht hätte.

Für die Übernahme des Korreferats und den Prüfungsvorsitz möchte ich mich bei Prof. Mike Boysen bedanken.

Ebenso möchte ich mich bei Prof. Jürgen Caro für die Übernahme des Drittprüfers bedanken.

Dank gilt auch Dr. Gerald Dräger für seine stete Hilfsbereitschaft, sein MacGyver-haftes Reparieren aller möglichen technischen Geräte und natürlich für das „Drägern“ diverser Utensilien, die die Laborroutine erleichterten.

Bedanken möchte ich mich auch bei Prof. Steve Ley, Dr. Ian Baxendale und dem ITC-Team für die unvergessliche Zeit im Labor, den vielen Pubs und indischen Restaurants in England. Dabei möchte ich mich besonders bei Dr. Anastasios Polyzos für die Bereitstellung von Durchflussreaktoren für die Arbeit hier in Hannover bedanken.

Dem gesamten Arbeitskreis Kirschning, ehemaligen und aktuellen Mitgliedern, danke ich für die immer wieder spaßige und diskussionsreiche (fachlich und oft außer fachlich) Zeit im Kaffeeraum, die den Arbeitsalltag das eine oder andere Mal erleichtert hat. Die diversen Aktivitäten außerhalb des Labors, wie all die Paddel-Touren, das Gruppen-Bowling (auch wenn ich nur einmal gewinnen konnte), das Grillen, usw. waren immer wieder schön.

Ein ganz besonderer Dank gilt meinen ehemaligen Laborkollegen Dr. Sascha V. Ceylan und Dr. Ludovic Coutable. Ich denke wir waren ein gutes und produktives Team und konnten den vielen Skeptikern zeigen, was alles in der induktiven Durchflusssynthese steckt. Neben der

freundschaftlichen Arbeitsatmosphäre vermisse ich bereits die vielen Aktivitäten außerhalb des Labors mit euch.

Meinen jetzigen Laborkollegen Lukas Kupracz und Jan Hartwig danke ich für die kollegiale und immer wieder lustige Zeit im Labor. Ich hoffe ihr werdet noch viel Freude mit dem Thema haben.

Andreas Krause, Lena Möller, Dr. Sascha V. Ceylan, Simone Eichner, Thomas Schmidt, Andreas Kipke, Anja Heutling möchte ich aus verschiedensten Gründen danken.

Andreas Krause, Lena Möller, Jana Franke, Andreas Kipke, Thomas Schmidt und Dr. Sascha V. Ceylan danke ich für das Korrekturlesen meiner Arbeit, mit den vielen Füllwörtern ;).

Den hauptamtlichen Mitarbeitern des Sekretariats, der spektroskopischen und spektrometrischen Abteilungen möchte ich für die unkomplizierte sowie schnelle Abwicklung aller Anliegen, die ich im Laufe der Jahre hatte, danken.

Allen Leidensgenossen aus R309 danke ich für die angenehme Arbeitsatmosphäre trotz aller Unannehmlichkeiten durch den Umbau.

Andreas, Caro, Clarissa, Florian, Georg, Janosch (Cravallo), Melanie und Thomas möchte ich für die unvergesslichen letzten acht Jahre und das jährliche Plätzchen backen danken.

Zu guter Letzt danke ich der Ballsportgruppe Fußball für die Freitagnachmittage.

Lebenslauf

Jens Wegner

Persönliche Daten Geburtsdatum/-ort: 08.11.1982 / Nordhorn
 Nationalität: deutsch
 Familienstand: ledig

Akademischer Werdegang

01.2010-07.2010 **Forschungsaufenthalt** bei Prof. S. V. Ley, „*Flow Supported Total Synthesis of Millingtonine A and Synthesis of Nitropyrroles via Multicomponent-Multistep Sequences within a Flow Reactor*“
seit 08.2008 **Leibniz Universität Hannover:** Promotion im Arbeitskreis von Prof. Dr. A. Kirschning, „*Enabling Technologien*“ in der organischen Synthese: induktives Heizen und Durchflussreaktionen; Totalsynthese von *Millingtonine A*“
07.2008 Diplom-Chemiker, Gesamtnote: „Mit Auszeichnung“
01.2008-07.2008 **Leibniz Universität Hannover:** Diplomarbeit im Arbeitskreis von Prof. Dr. A. Kirschning, „Studien zur Strukturaufklärung und Totalsynthese von *Noricumazol A*“
12.2007 Diplomprüfungen
08.2007-12.2007 **Leibniz Universität Hannover:** Diplomstudiengang Chemie
03.2007-08.2007 **University of Cambridge (UK):** Auslandssemester in der Arbeitsgruppe von Dr. M. G. Smith, „*An Approach to Catalytic Asymmetric Electrocyclisation*“
09.2005-03.2007 **Leibniz Universität Hannover:** Diplomstudiengang Chemie
09.2005 Vordiplom, Gesamtnote: sehr gut
10.2003-09.2005 **Leibniz Universität Hannover:** Diplomstudiengang Chemie

Ersatzdienst

07.2002-04.2003 Dienst beim Deutschen Roten Kreuz im Bereich des betreuten Wohnen in Nordhorn

Schule

08.1988-06.2002 Schulausbildung
06.2002 **Gymnasium Nordhorn:** Abitur

Auszeichnungen und Stipendien

03.2009-02.2011 Doktorandenstipendium von der „Stiftung Stipendien-Fonds des Verbandes der Chemischen Industrie e. V.“
07.2008 Honeywell Preis für herausragende Leistungen in den Diplomsprüfungen
03.2007-08.2007 ERASMUS-Auslandsstipendium der Leibniz Universität Hannover

- 06.2006 Teilnahme am Treffen der Nobelpreisträger in Lindau
 12.2005 Christian-Kuhlemann-Preis der Universität Hannover für herausragende Leistungen in den Vordiplomprüfungen
 09.2005 Honeywell Preis für herausragende Leistungen in den Vordiplomprüfungen

Berufliche Tätigkeiten

- 08.2008-11.2011 Betreuung von Studierenden der Chemie
 10.2006-03.2007 Praktikumsassistent im chemischen Grundpraktikum von Studierenden der Chemie, sowie Betreuung der Übung zur Vorlesung Allgemeine Chemie
 11.2004-10.2006 Studentische Hilfskraft im Arbeitskreis von Prof. Dr. P. Behrens.
 04.2001 Betreuer des internationalen Jugendaustauschs des Landkreises Bad Bentheim mit der Slowakei
 08.2000-10-2003 Fussballtrainer mehrerer Jugendmannschaften beim VFL Weisse Elf Nordhorn 1919 e.V.

Publikationen

- J. Wegner, S. Ceylan, C. Friese, A. Kirschning, Inductively heated oxides inside microreactors - facile oxidations under flow conditions, Eur. J. Org. Chem. **2010**, 4372-4375.
 S. Ceylan, L. Coutable, J. Wegner, A. Kirschning, Inductive Heating with Magnetic Materials inside Microreactors, Chem. Eur. J. **2011**, 17, 1884-1893.
 M. Baumann, I. R. Baxendale, A. Kirschning, S. V. Ley, J. Wegner, Synthesis of Highly Substituted Nitropyrrolidines, Nitropyrrolizines and Nitropyrroles via Multicomponent-Multistep Sequences within a Flow Reactor, Heterocycles **2011**, 82, 1297-1316.
J. Wegner, S. Ceylan, A. Kirschning, Ten Key Issues in Modern Flow Chemistry, Chem. Commun. **2011**, 47, 4583-4592.
 L. Kupracz, J. Hartwig, J. Wegner, S. Ceylan, A. Kirschning, Multistep Flow Synthesis of Vinyl Azides and their Use in the Copper-Catalyzed Huisgen-Type Cycloaddition under Inductive Heating Conditions, Beilstein J. Org. Chem. **2011**, 7, 1441-1448.
J. Wegner, S. Ceylan, A. Kirschning, Flow chemistry - a key enabling technology for (multistep) organic synthesis, Adv. Synth. Catal. **2012**, 354, 17-57.
J. Wegner, S. V. Ley, A. Kirschning, A.-L. Hansen, J. Montenegro Garcia, I. R. Baxendale, A Total Synthesis of Millingtonine A, Org Lett. **2012**, 14, 696-699.
 J. Barbier, R. Jansen, H. Irschik, S. Benson, K. Gerth, B. Böhlendorf, G. Höfle, H. Reichenbach, J. Wegner, C. Zeilinger, A. Kirschning, R. Müller, Icumazoles and Noricumazoles - New Antifungal Antibiotics and Cation Channel Blockers from *Sorangium cellulosum*: Isolation,

Structure Elucidation, and Total Synthesis, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51, 1256-1260.

Wissenschaftliche Präsentationen

- 09.2008 Posterpräsentation auf der ORCHEM 2008, Weimar: Chemistry and Biology of Noricumazol A – A new Secondary Metabolite from Myxobacteria.
- 07.2009 Posterpräsentation auf dem 21st International Symposium: Synthesis in Organic Chemistry 2009, Oxford: Chemistry and Biology of Noricumazol A – A new Secondary Metabolite from Myxobacteria.
- 10.2009 Posterpräsentation auf dem Stipendiatentreffen des Fonds der Chemischen Industrie 2009, Göttingen: Chemical Synthesis in Inductively Heated Micro Flow Reactors.
- 07.2010 Vortrag auf der ICHIC2010 – 3rd International Conference on Hypervalent Iodine Chemistry, Bordeaux: Hypervalent Iodine in Natural Product Synthesis.
- 11.2010 Posterpräsentation auf dem 1st RSC/SCI Symposium on Continuous Processing and Flow Chemistry 2010, Stevenage: Inductive Heating with Magnetic Materials inside Microreactors.
- 03.2011 Posterpräsentation auf der 1st International Conference of The Flow Chemistry Society 2011, München: Inductive Heating with Magnetic Materials inside Microreactors.
- 09.2011 Vortrag auf dem NanoDay 2011, Hannover: Superparamagnetische Nanopartikel als induktiv heizbare Materialien in der Mikrodurchflusssynthese

Sprachen Deutsch (Muttersprache), Englisch (fließend in Wort und Schrift), Französisch (Grundkenntnisse)

Hobbies Fussball, Squash, Basketball, Badminton, Lesen, Computer Anwendungen