

**Nicotin-analoge Strukturen:  
Biologische Bedeutung, Synthese  
und Anwendung in der Organischen Chemie**

Vom Fachbereich Chemie  
der Universität Hannover

zur Erlangung des Grades  
**Doktor der Naturwissenschaften**

-Dr. rer. nat.-

genehmigte Dissertation  
von  
**Diplom-Chemikerin Vera Neitemeier**  
**geboren am 16.06.1972**  
**in Essen**

Hannover 1999

Hiermit versichere ich an Eides statt, daß ich die vorliegende Dissertation selbständig verfaßt und die benutzten Hilfsmittel vollständig angegeben habe.

Hannover, im Oktober 1999

Referent: Prof. H. M. R. Hoffmann, PhD, DSc

Korreferent: Priv. Doz. Dr. B. Schmidt

Datum der Prüfung 29.11.1999

# Kurzfassung

Neitemeier, Vera

## **Nicotin-analoge Strukturen: Biologische Bedeutung, Synthese und Anwendung in der Organischen Chemie**

Nicotin-analoge Strukturen zeigen ein weites Anwendungsfeld. Sie sind sowohl Strukturelemente in vielen Bereichen der biologischen und medizinischen Chemie, als auch wichtige Intermediate in der Organischen Synthese. Im Rahmen dieser Arbeit ist die Bedeutung Nicotin-analoger Strukturen in den verschiedenen Anwendungsbereichen vorgestellt worden.

Analoga im weitesten Sinne sind Pyridin- und Bipyridin-Derivate. Diese finden insbesondere als chirale Liganden in der asymmetrischen Katalyse Verwendung. Verschiedene Bipyridin-Liganden mit unterschiedlichen chiralen Motiven wurden mittels einer Stille-Kupplung in guten Ausbeuten synthetisiert. Die chiralen Motive sind dabei dem Beispiel der Natur folgend den Zuckern, Alkaloiden und Peptiden entnommen worden. Ihre Einsatzfähigkeit in der asymmetrischen Synthese wurde beispielhaft in verschiedenen organischen Grundreaktionen wie der allylischen Palladium-katalysierten Alkylierung oder der Asymmetrischen Dihydroxylierung getestet. Der auf dem Chinin basierende dimerisierte Ligand zeigt dabei eine besonders gute Lenkung bei der Dihydroxylierung eines *cis*-Olefins. Der Enantiomerenüberschuß ist mit 92% *ee* entschieden besser als der mit den gebräuchlichen Liganden erhaltene (72% *ee*). Weitere Untersuchungen auf dem Gebiet der asymmetrischen Katalyse und der 1,3-dipolaren Cycloaddition werden in Kooperationen durchgeführt.

Die Anwendung der Liganden in der supramolekularen Chemie und damit auch in der technischen Industrie ist ein weiterer interessanter Verwendungszweck.

Durch den Einsatz verschiedener Analysenmethoden konnte die Existenz von Metall-Komplexen in amorphem Material bewiesen werden. Die vorhandenen Probleme bei der Reinigung der Verbindungen können möglicherweise durch Kooperationen gelöst werden. Die Kooperation mit Dr. Lacour, Universität Genf, Schweiz, und Prof. Inoue, Universität Osaka, Japan, eröffnet die Möglichkeit, kristallines, enantiomerenreines Material zu erhalten.

Cyclische Heteroarylamine sind als potentielle Serotonin-Agonisten interessante medizinische Targets. Durch eine einfache, milde Reaktionsführung konnten cyclische Arylamine in guten Ausbeuten erhalten werden, ohne auf Metall-Katalysatoren zurückgreifen zu müssen. Die erhaltenen Verbindungen wurden in einem Cytotox-Assay auf ihre Toxizität getestet und als wesentlich toxischer als Nicotin eingestuft. Zwei der getesteten Liganden waren besonders toxisch, sie werden zur Zeit auf potentielle Insektizid-Wirkung überprüft. Die Serotonin-Tests, die noch Teil laufender Untersuchungen sind, sollen dann Aufschluß über die Bindungsaffinität und die Selektivität der Verbindungen gegenüber dem 5-HT<sub>3</sub>-Rezeptor geben.

Der analgetische Naturstoff Epibatidin besitzt einen Chlorpyridin-Rest als ungewöhnliches Strukturelement. Im Rahmen seiner Totalsynthese sind Ansätze zur Darstellung *via* Hetero-Diels-Alder gemacht worden. *cis*-4-(*para*-Methoxybenzylamino)-cyclohex-2-en-1-ol als Schlüsselintermediat konnte in guten Ausbeuten aus wohlfeilen Edukten gewonnen werden. Die Cyclisierung zum bicyclischen System erwies sich als schwierig, da die Doppelbindung im Aminoalkohol weitere Funktionalisierungen behinderte. Zur Untersuchung sterischer und elektronischer Faktoren wurden zwei Modellsysteme gewählt. Die Doppelbindung wurde durch Hydrierung entfernt oder durch Epoxidierung maskiert. Weiterführende Funktionalisierungen waren nun möglich.

Schlüsselbegriffe: Epibatidin, asymmetrische Katalyse, supramolekulare Chemie.

# Abstract

Neitemeier, Vera

## **Nicotine Analogues: Biological Relevance, Synthesis and Application in Organic Chemistry**

Nicotine analogues are of general interest for biological and medicinal chemistry and are important intermediates in organic synthesis.

In this thesis the scope and limitations of nicotine analogues are studied and evaluated.

Pyridine and bipyridine derivatives can be regarded as nicotine analogues, too. They can be applied as chiral ligands in asymmetric catalysis. Diverse bipyridine ligands with different chiral patterns have been synthesized *via* Stille coupling from carbohydrates, peptides and alkaloids.

They were used as chiral catalysts in Pd mediated allylic alkylation and asymmetric dihydroxylation. A quinone based ligand provided with a bipyridine spacer gave excellent results (92% *ee*) in the dihydroxylation of a *cis*-olefin. Previously reported *ee*'s do not exceed 72% .

Further studies of asymmetric catalysis will be developed in cooperation with Prof. Groundwater, University of Sunderland, UK, and Prof. Elsevier, University of Amsterdam, NL.

The potential of these ligands in supramolecular chemistry and chemical engineering is very interesting. The amorphous complexes were established by several analytic methods. A cooperation with Dr. Lacour, University of Genf, Swiss, and Prof. Inoue, University of Osaka, Japan, was initiated to obtain crystalline material.

Cyclic heteroaryl amines are potential serotonin agonists and are therefore an interesting pharmaceutical target. They can be obtained easily in good yield without metal catalysts. The compounds were tested on cytotoxicity. As they are more cytotoxic as nicotine itself, they are potential insecticides. Further studies are in progress. Serotonin tests show binding affinity and selectivity against 5-HT<sub>3</sub>-receptor.

The analgetic, natural product epibatidine includes a chloro pyridine as unusual structural moiety. As part of a total synthesis, a hetero Diels-Alder reaction was achieved. The new double bond in the heterocyclic ring played an important role in the synthetic route. As some problems derived from this structural element, some model syntheses were developed transferring the double bond into an epoxide or using an aliphatic model *via* hydrogenation.

Keywords: Epibatidine, Asymmetric Catalysis, Supramolecular Chemistry.

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit von September 1996 bis Oktober 1999 am Institut für Organische Chemie der Universität Hannover unter der Leitung von Herrn Professor H. M. R. Hoffmann, PhD, DSc und Herrn Priv. Doz. Dr. B. Schmidt angefertigt.

Herrn Dr. B. Schmidt danke ich für die Überlassung dieser interessanten Themenstellung, die stete Diskussionsbereitschaft und seine Begeisterungsfähigkeit für die Organische Chemie.

Herrn Professor H. M. R. Hoffmann danke ich für die freundliche Unterstützung während meiner Promotionszeit.

Bei Frau E. Mettig und Frau G. Haß bedanke ich mich für die freundliche Unterstützung in allen organisatorischen Belangen und ihr immer offenes Ohr für kleine und große Probleme.

Dr. Christiane Hansel, Medizinische Hochschule Hannover, danke ich für die Durchführung der Cytotoxizitätsmessungen.

Dr. Matthias Peters und Dr. Marc van Hooren vom Institut für Makromolekulare Chemie der Universität Hannover danke ich für die Anfertigung der Cyclovoltammogramme und die fachkundige Beratung.

Dipl.-Chem. Volker Badock, Max-Delbrück-Centrum Berlin, danke ich für die Durchführung der Electrospray-Messungen.

Herrn Dr. R. Wartchow vom Institut für Anorganische Chemie der Universität Hannover danke ich für die Durchführung der Röntgenstrukturanalysen.

Den Mitarbeitern der Spektroskopieabteilung danke ich für die Anfertigung der Spektren und für ihre stets freundliche Hilfsbereitschaft.

Bei dem Arbeitskreis von Professor Hoffmann möchte ich mich sehr herzlich für die Integration in ihren Arbeitskreis bedanken. Eine solche Gemeinschaft, bei der jeder jedem so bereitwillig hilft, ist selten zu finden. Mein besonderer Dank gilt Andrea Misske, Sven-Hendrik Lange und Lars-Ole Haustedt.

Besonders bedanken möchte ich mich bei Dr. Christian Kühn, Dr. Dennis Ehlert und Dipl.-Chem. Jan Jiricek für interessante Gespräche und die anregende Laboratmosphäre. Für wertvolle Diskussionen zu meiner Doktorarbeit möchte ich insbesondere Dr. Christian Kühn danken.

Mein herzlicher Dank gilt Dr. Olaf Schrake, Dr. Christian Kühn und Dipl.-Chem. Stefanie Röper für die Korrektur dieser Arbeit.

Meiner Familie und meinen Freunden danke ich für ihre Unterstützung während des ganzen Studiums.

Der größte Dank gilt meinem Freund Andreas Matz für seinen Glauben an mich, sein Verständnis und seine stete Unterstützung während des gesamten Studiums.

*Für Andreas*

*Auch aus den Steinen,  
die einem in den Weg gelegt werden,  
kann man etwas Schönes bauen.*

Erich Kästner

**Inhaltsverzeichnis**

<b>I</b>	<b>Einleitung</b>	1
I.1	Nicotin	1
I.2	Analgetika	2
I.2.1.	Hypnoanalgetika	2
I.2.2	Nicht-opioide Analgetika	3
I.3	Neurotransmitter und ihre biologische Bedeutung	4
I.3.1	Die synaptische Erregungsleitung	4
I.3.2	Der Neurotransmitter Acetylcholin	6
I.3.3	Der Neurotransmitter Serotonin	7
I.4	<i>Modeling</i> -Studien zu Nicotin-analogen Strukturen	8
<b>II</b>	<b>Aufgabenstellung</b>	9
<b>III</b>	<b>Potentielle Serotonin-Agonisten: Synthese und biologische Wirkung</b>	10
III.1	Einleitung	10
III.2	Cyclische Arylamine als Analoge des Quipazins	12
III.3	Synthese von potentiellen Serotonin-Agonisten oder –Antagonisten	13
III.3.1	Synthese von cyclischen Arylaminen mittels Metall-Katalyse	13
III.3.2	Synthese von cyclischen Arylaminen ohne Metall-Katalyse	16
III.3.3	Synthese von cyclischen Arylaminen aus Arylhalogeniden	16
III.4	Untersuchung der biologischen Aktivität	18
III.4.1	Wachstumsbeeinflussung durch cyclische Arylamine	19
III.4.2	Serotonin-Tests	21
III.5	Fazit	22
<b>IV</b>	<b>Komplexchemie Nicotin-analoger Strukturen</b>	23
IV. 1	Einleitung	23
IV.1.1	Definition der supramolekularen Chemie	23
IV.1.2	Intramolekulare Transferprozesse	24
IV.1.2.1.	Brückenligand, Spacer und ihre Bedeutung für den photoinduzierten Elektronentransfer	25
IV.2	Zusammenfassung der Ergebnisse der Diplomarbeit	26
IV.3	Optimierung der Ergebnisse der Diplomarbeit	28
IV.3.1	Gesetzte Ziele	28
IV.3.2	Optimierung der Oxidationsreaktion	29
IV.3.3	Optimierung der Chlorierung	31
IV.3.4	Optimierung der Kupplungsreaktion	32
IV.3.5	Ergebnisse der Komplexierungsversuche	34
IV.3.6	Vorversuche mit 2,2'-Bipyridin, Quecksilber- und Palladium-Komplexe	37
IV.3.8	Komplexierungsversuche mit Ruthenium(II)	39
IV.3.8.1	Spektroskopische Verfolgung der Komplexierung	41
IV.3.9	Komplexierungsversuche mit Europium	45
IV.3.10	Komplexierungsversuche mit Platin	46
IV.4	Fazit	49
<b>V</b>	<b>Chirale Stickstoff-Liganden in der asymmetrischen Synthese</b>	52
V.1	Einleitung	52
V.2	Chirale Stickstoff-Komplexe in der organischen Synthese	52
V.2.1	Asymmetrischer Hydridtransfer	53
V.2.2	Untersuchungen zum Hydridtransfer an eigenen Systemen	56
V.3	Synthese und Anwendung neuartiger chiraler Bipyridin-Liganden	58
V.3.1	Synthese chiraler Bipyridin-Liganden	58
V.3.2	Anwendung der synthetisierten Liganden in der asymmetrischen Synthese	61
V.3.2.1	Cyclopropanierung	61
V.3.2.2	Asymmetrische Palladium-katalysierte allylische Alkylierung	63



V.3.2.3	Asymmetrische Dihydroxylierung	66
V.4	Fazit	68
<b>VI</b>	<b>Epibatidin</b>	71
VI.1	Einleitung	71
VI.2.1	Der Naturstoff Epibatidin: Entdeckung und Charakterisierung	71
VI.2.2	Pharmakologische Wirkung	72
VI.3	Strategien literaturbekannter Synthesen	78
VI.3.1	Der retrosynthetische Ansatz	78
VI.3.2	Ausgewählte Totalsynthesen	79
VI.3.3	Synthesen höherer Homologe	85
VI.4	Aufgabenstellung	89
VI.5	Synthesestrategie	90
VI.6	Ansätze zur racemischen Epibatidin-Synthese	91
VI.6.1	Synthesestrategie I	91
VI.6.2	Synthesestrategie II: Die Mitsunobu- und die Tosylat-Strategie	101
VI.6.2.1	Die Tosylat-Strategie	102
VI.6.2.2	Die Mitsunobu-Strategie	104
VI.6.3	Modifikation der Schutzgruppenstrategie	108
VI.6.3.1	Palladium-katalysierte Ringschlußreaktion	108
VI.6.3.2	Aziridin-Synthese und weiterführende Reaktionen	109
VI.6.3.3	Die MTR-Schutzgruppe	115
VI.6.4	Das Epoxid- und das Dihydro-Modellsystem	116
VI.6.4.1	Das Epoxid-Modellsystem	116
VI.6.4.2	Das Dihydro-Modellsystem	120
VI.7	Fazit	122
<b>VII</b>	<b>Zusammenfassung und Ausblick</b>	126
<b>VIII</b>	<b>Experimenteller Teil</b>	131
VIII.1	Allgemeine Bemerkungen	131
VIII.2	Versuche zu Kapitel III.3.3	133
VIII.3	Versuche zu Kapitel III.4.1	139
VIII.4	Versuche zu Kapitel IV.4.1	140
VIII.5	Versuche zu Kapitel IV.4.5	142
VIII.6	Versuche zu Kapitel V.3.1	143
VIII.7	Versuche zu Kapitel V.3.2.2	155
VIII.8	Versuche zu Kapitel V.3.2.3	158
VIII.9	Versuche zu Kapitel VI.6.1	162
VIII.10	Versuche zu Kapitel VI.6.2.1	169
VIII.11	Versuche zu Kapitel VI.6.2.2	170
VIII.12	Versuche zu Kapitel VI.6.3.1	172
VIII.13	Versuche zu Kapitel VI.6.3.2	175
VIII.14	Versuche zu Kapitel VI.6.3.3	176
VIII.15	Versuche zu Kapitel VI.6.4.1	178
VIII.16	Versuche zu Kapitel VI.6.4.2	186
VIII.17	Röntgenstrukturdaten	195
<b>IX</b>	<b>Anhang</b>	
IX.1	Abkürzungsverzeichnis	
IX.2	Literaturangaben	
IX.2.1.	Übersicht über die medizinische Literatur zu Epibatidin	
IX.2.2	Einsatz von Epibatidin zur Detektion von Acetylcholin-Rezeptoren über Positrons-Emissions-Tomographie	
IX.2.3	Synthesen des Epibatidins	
IX.3	Lebenslauf	

# I Einleitung

## I.1 Nicotin

Der Naturstoff (*S*)-Nicotin (**1**, Abbildung 1) ist das Hauptalkaloid der Tabakpflanzen *Nicotiana rustica* und *Nicotiana tabacum*.<sup>1</sup> Die getrockneten Blätter enthalten 2-8% der natürlichen Verbindung. Es ist ein gängiges Pflanzenschutzmittel und auch die analogen Strukturen chlorierter Pyridine finden auf diesem Gebiet Verwendung.

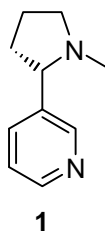


Abbildung 1 (*S*)-Nicotin.

Bereits seit dem 17. Jahrhundert werden Tabakbrühen zur Schädlingsbekämpfung eingesetzt.<sup>2</sup> Da die letale Dosis reinen Nicotins für einen erwachsenen Menschen 60 mg beträgt, wurde der Einsatz als Insektizid eingeschränkt. Bei schwerer Vergiftung kommt es zu Krämpfen, Koma, Atemlähmung und Herzstillstand.<sup>3</sup> Trotzdem besitzt Nicotin auch heute noch Vorteile gegenüber den synthetischen Giften. So sind wenige Resistenzerscheinungen bekannt, und die Gefahr toxischer Rückstände spielt eine untergeordnete Rolle. Die eigentliche Giftwirkung ist auf Inhalation der freien Base zurückzuführen. Dazu müssen die im Handel gebräuchlichen Salze erhitzt werden. In Form der Salze wird Nicotin häufig beim Räuchern von Gewächshäusern verwendet. Von den Enantiomeren ist nur das linksdrehende toxisch für Insekten. Nicotin wirkt als Acetylcholin-Agonist und blockiert die entsprechenden Rezeptoren. Die Erregungsleitung, die im folgenden näher erklärt werden soll, wird gehemmt, und es kommt zu den beschriebenen Vergiftungserscheinungen. Darüber hinaus wirkt das nicht gebundene Acetylcholin (**7**) in größeren Konzentrationen als Gift und erzeugt Krämpfe.<sup>4</sup>

Nicotin-analoge Strukturen sind durch ihr breites biologisches Wirkungsspektrum von besonderem Interesse. Die Fähigkeit zur Bindung an nicotinische Acetylcholin-Rezeptoren eröffnet Anwendungsmöglichkeiten für die Synthese von Analgetika. Die agonistische Hemmung der Erregungsleitung im tierischen Organismus erlaubt eine kommerzielle Nutzung im Pflanzenschutz. Durch die strukturelle Verwandtschaft zu Serotonin-Agonisten sind diese Analoga potentielle Verbindungen zur Behandlung von Depressionen und ZNS-Störungen.

Die im weitesten Sinne analogen Strukturen wie Pyridin- und Bipyridin-Derivate besitzen zudem auch eine wichtige Bedeutung in der organischen Synthese. Aufgrund ihrer Fähigkeit, als Liganden für Metall-katalysierte Reaktionen zu agieren, sind sie aus den Bereichen der Naturstoffsynthese (Kap. VI) sowie der supramolekularen Komplexchemie (Kap. IV) nicht mehr wegzudenken. Durch chirale Substituenten ist es möglich, sie in asymmetrischen Synthesen einzusetzen. (Kap. V).

<sup>1</sup> Roduit, J.-P.; Wellig, A.; Kiener, A. *Heterocycles* **1997**, *45*, 1687.

<sup>2</sup> Perkow, W. *Die Insektizide, Chemie, Wirkungsweise und Toxizität* **1968**, Hüthig Verlag GmbH, Heidelberg.

<sup>3</sup> Mutschler, E. *Arzneimittelwirkungen, Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie* **1991**, Stuttgart, Wiss.Verl.-Gesellschaft.

<sup>4</sup> Die enzymatische Spaltung des Acetylcholins wird durch die Bindung an den Rezeptor ausgelöst.

## I.2 Analgetika

Analgetika<sup>3</sup> sind Substanzen, die in therapeutischen Dosen die Schmerzempfindung verringern oder unterdrücken, ohne eine allgemeinnarkotische Wirkung zu besitzen. Man unterteilt in zwei verschiedene Gruppe von Analgetika, basierend auf Wirkmechanismus, Wirkungsstärke und Nebenwirkungen.

- Hypnoanalgetika (stark wirkende Analgetika, Opiate und Opioide) mit hauptsächlich zentraler Wirkung
- Nicht-opioide Analgetika (schwach bis mittelstark wirkende Analgetika) mit vorwiegend peripherer Wirkung und antipyretischen, meist auch antiphlogistischen und antirheumatischen Eigenschaften

Zu den Opiaten<sup>5</sup> gehören Morphin und pflanzliche Alkaloide des Opiums mit morphinartiger Wirkung. Als Opioide bezeichnet man körpereigene morphinähnliche Peptide sowie strukturell unterschiedliche synthetische Substanzen mit morphinartigen pharmakologischen Wirkmechanismen.

### I.2.1 Hypnoanalgetika

Hypnoanalgetika<sup>3</sup> binden an die Opiat-Rezeptoren im Gehirn. Man unterscheidet dabei die drei Subtypen  $\mu$ ,  $\delta$  und  $\chi$ . Der  $\mu$ -Opiat-Rezeptor ist vermutlich sowohl für die supraspinale Analgesie der Opiate als auch für die damit verbundenen Nebenwirkungen wie Euphorie, Atemdepression und Abhängigkeit verantwortlich. Der  $\delta$ -Rezeptor löst neben der analgetischen Wirkung Dysphorie und Halluzinationen aus, während der  $\chi$ -Rezeptor Miosis und Sedation hervorruft.

Aufgrund des gleichen Wirkmechanismus unterscheiden sich diese Analgetika in ihrer Wirkung nur quantitativ. Neben dem analgetischen Effekt werden folgende Erscheinungen beobachtet: Senkung der geistigen Aktivität, Beseitigung von Konflikt- und Angstgefühlen, Euphorie, atemdepressiver und antitussiver Effekt, emetische Wirkung, Miosis, antidiuretische Wirkung und erhöhtes Abhängigkeitspotential. Die peripheren Wirkungen sind Verringerung des Tonus der Blutgefäße, verstärkte Histaminfreisetzung, Obstipation und reduzierte Motilität des Gastrointestinaltraktes. Ein Beispiel für ein klassisches Hypnoanalgetika ist Morphin (**2**), ein Agonist der Opiat-Rezeptoren.

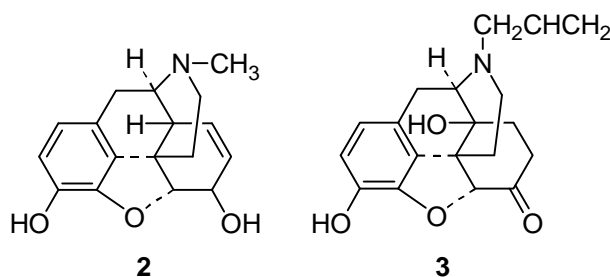


Abbildung 2 Morphin (**2**) und der Antagonist Naloxon (**3**).

Durch Variation der *N*-Methylgruppe verändert sich der Wirkmechanismus entscheidend, es können partielle Antagonisten oder Agonisten entstehen. Ersetzt man die Methylgruppe durch eine Allylfunktion, so erhält man den reinen Antagonisten Naloxon (**3**), der zur Behandlung von Vergiftungserscheinungen eingesetzt wird. Der exakte Wirkmechanismus der Hypno-

<sup>5</sup> Forth, W.; Henschler, D.; Rummel, W.; Starke, K. *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie für Studenten der Medizin, Veterinärmedizin, Pharmazie, Chemie, Biologie sowie für Ärzte, Tierärzte und Apotheker* 1996, Heidelberg, Berlin, Oxford.

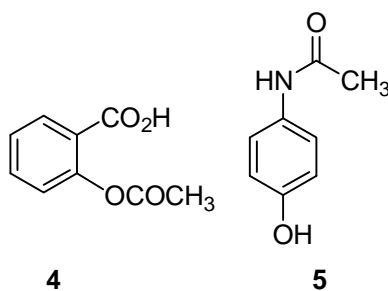
analgetika ist noch nicht aufgeklärt. Es ist nur bekannt, daß die Hemmung der neuronalen Adenylatcyclase durch Stimulation des Opiat-Rezeptors von Bedeutung ist. Die Erregungsleitung im nozizeptiven und protektiven System wird gehemmt, wodurch eine schmerzstillende Wirkung erzielt wird. Das nozizeptive System besteht aus Nozizeptoren, die durch Substanzen aktiviert werden, die bei der Zerstörung von Zellen freigesetzt werden. Verursacht wird diese Zerstörung durch chemische, mechanische oder thermische Noxen. Nur bei starken Schmerzzuständen wie durch Unfall bedingte, postoperative oder Tumor-Schmerzen werden Hypnoanalgetika eingesetzt, da sie viele Nebenwirkungen zeigen und insbesondere die Abhängigkeitsgefahr und die damit verbundenen Entzugserscheinungen zu große Risiken bergen.

### I.2.2 Nicht-opioide Analgetika

Der Vorteil der nicht-opioiden Analgetika<sup>3</sup> beruht auf den fehlenden psychotropen und sedierenden Wirkungen, so daß sie zu den am meisten verschriebenen Präparaten gehören. Darüber hinaus zeigen sie auch antipyretische und antiphlogistische Eigenschaften.

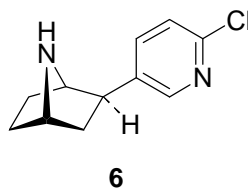
Der Wirkmechanismus basiert auf einer Hemmung des Cyclooxygenase-Systems, welches Arachidonsäure und andere ungesättigte C<sub>20</sub>-Säuren in cyclische Endoperoxide transformiert. Die Hemmung dieser Prostaglandin-Vorstufen erklärt die antipyretischen und antiphlogistischen Eigenschaften der nicht-opioiden Analgetika. Der größte Nachteil dieser Verbindungsklasse war früher die unspezifische, lokale Hemmung. Asthmatiker waren dadurch besonders gefährdet, da durch Hemmung der Cyclooxygenase weniger bronchodilatierende Prostaglandine und mehr bronchokonstriktorische Leukotriene gebildet werden. Heute existieren selektive Cyclooxygenase-Inhibitoren. Wechselwirkungen mit anderen Mediatorstoffen und Enzymsystemen sowie Beeinflussung von Immunreaktionen und Senkung der Produktion aktiver Sauerstoffspezies müssen allerdings weiterhin beachtet werden. Nebenwirkungen können gastrointestinale Störungen, Störungen der Blutbildung, Hautreaktionen, zentral nervöse Symptome und Nierenfunktionsstörungen sein.

Die Acetylsalicylsäure, oder auch Aspirin (4), ist ein klassisches Beispiel für ein nicht-opioides Analgetikum, welches sowohl analgetische als auch antipyretische, antiphlogistische und insbesondere thrombozytenaggregationshemmende Wirkung zeigt (Abbildung 3). Ein Beispiel für die Klasse der Anilinderivate ist das oft verschriebene Paracetamol (5).



*Abbildung 3 Aspirin (4) und Paracetamol (5).*

Ein weiteres nicht-opioides Analgetikum ist der Naturstoff Epibatidin (6). Die Nicotin-analoge Struktur, die an nicotinic Acetylcholin-Rezeptoren bindet, wird in Kapitel VI im Rahmen seiner Totalsynthese ausführlich behandelt.



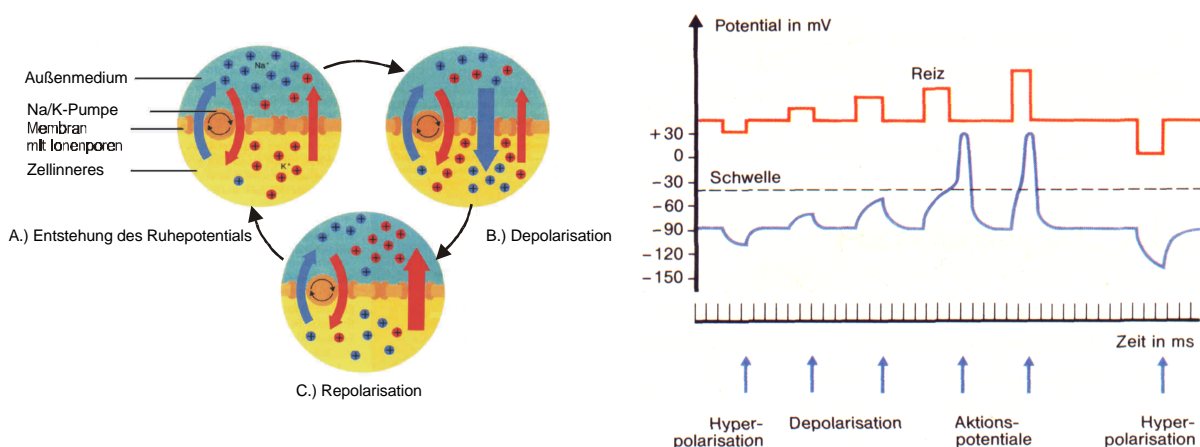
**Abbildung 4** Der analgetisch wirkende Acetylcholin-Agonist Epibatidin (**6**).

### I.3 Neurotransmitter und ihre biologische Bedeutung

Neurotransmitter sind synaptische Botenstoffe, die auf chemischem Weg Erregungen der Nervenzellen zur Informationsübertragung weiterleiten. Im folgenden soll näher auf die allgemeine Erregungsleitung eingegangen werden.

#### I.3.1 Die synaptische Erregungsleitung

An einer Nervenzelle liegt im Ruhezustand eine Potentialdifferenz von 60 bis 80 mV zwischen Außen- und Innenraum vor.<sup>6</sup> Die semipermeable Membran besitzt Ionenkanäle für Natrium- und Kaliumionen. Im Ruhezustand sind die Natriumkanäle geschlossen, die Kaliumkanäle hingegen sind teilweise geöffnet. Im Innenraum der Zelle befinden sich somit mehr Kaliumionen (Abbildung 5, A).<sup>7</sup> Durch einen chemischen oder auch physikalischen Anregungsimpuls verändert sich die Struktur der Eiweißmoleküle der Lipiddoppelschicht: die Natriumionen können nach Änderung der Porenweite ins Zellinnere diffundieren. Die größeren Anionen bleiben im Außenmedium, so daß der zuvor positiv aufgeladene Außenraum negativ wird. Die Depolarisation erzeugt ein exzitatorisches postsynaptisches Potential (EPSP). Überschreitet die Polarisationsumkehr eine Spannung von 20-30 mV, bezeichnet man dieses als Aktionspotential, dargestellt in dem Potentialdiagramm von Abbildung 6.<sup>7</sup>



**Abbildung 5** Schematische Darstellung eines Aktionspotentials. **Abbildung 6** Potentialdiagramm eines Aktionspotentials.<sup>7</sup>

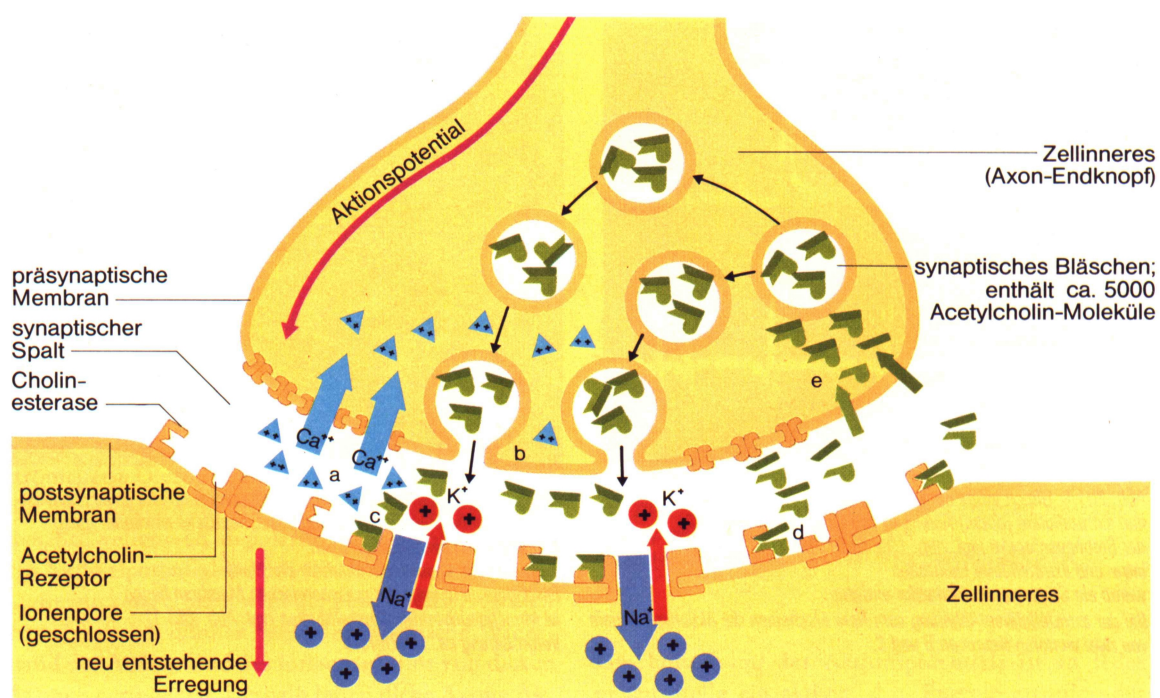
Aufgrund der Spannungsänderung einer Pore verändern sich auch benachbarte Poren in einer Kaskadenreaktion, bis der Schwellenwert erreicht ist, und mehr Natriumionen einströmen als Kaliumionen ausströmen (Abbildung 5, B). Während sich das Aktionspotential aufbaut, än-

<sup>6</sup> Scharf, K.-H.; Weber, W. *Stoffwechselphysiologie* **1987**, Schroedel-Verlag, Hannover.

<sup>7</sup> Abbildung entnommen aus: Knodel, H.; Bayrhuber, H. *Linder Biologie* **1983**, J. B. Metzlersche Verlagsbuchhandlung und Carl Ernst Poeschel Verlag GmbH, Stuttgart.

dert sich auch die Porenweite der Kalium-Schleusen, so daß verstärkt Kaliumionen aus der Zelle zum Ladungsausgleich ins Außenmedium treten. Das Aktionspotential, welches sich nach 0.5 msec aufgebaut hat, wird somit nach weiteren 0.5 msec in der sogenannten Refraktärphase wieder abgebaut. In dieser Phase kann die Zelle nicht weiter angeregt werden, was dazu führt, daß die kaskadenhafte Weiterleitung des Impulses nur in eine Richtung ablaufen kann. Anschließend muß unter Energieverbrauch die Ionenverteilung des Ruhepotentials wieder hergestellt werden (Abbildung 5, C).

Die Informationsübermittlung zwischen den einzelnen Nervenzellen erfolgt über Synapsen. Synapsenendköpfchen<sup>7</sup> sind kugelförmige Gebilde, die sich am Ende der Verzweigung eines Axons (Fortsatz des Zellkörpers) einer Nervenzelle befinden (Abbildung 7). Das Synapsenendköpfchen liegt dicht an der Membran der nächsten Nervenzelle an. Der Komplex aus Synapsenendköpfchen und der subsynaptischen Membran bildet die Synapse. Zwischen dieser und der Membran des Endköpfchens, der praesynaptischen Membran, liegt der synaptische Spalt, der ca. 20 nm breit ist. Die Vesikel innerhalb des Endköpfchens sind mit Transmitter-substanzen gefüllt.

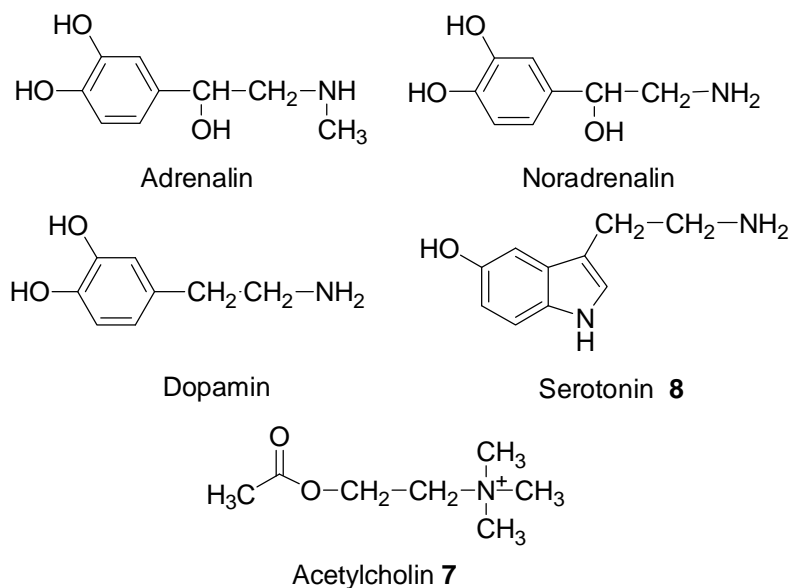


**Abbildung 7** Aufbau des Synapsenendköpfchens und Signalübertragung.<sup>7</sup>

Ensteht ein Aktionspotential, öffnen sich die Poren der präsynaptischen Membran, und die Neurotransmitter treten in den synaptischen Spalt. Auf der subsynaptischen Membran befinden sich die entsprechenden Rezeptoren. Durch die Bindung zum Rezeptor öffnen sich die Poren der subsynaptischen Membran, so daß die außerhalb der Zelle befindlichen Natriumionen eindringen und ein neues Aktionspotential aufbauen können.

Neurotransmitter werden entweder im Axoplasma oder in den Speicherorganellen, den Vesikeln, produziert. Das Axon ist der Achsenzylinder, der zusammen mit seiner Hülle die Nervenfaser aufbaut. Werden die Neurotransmitter im Axon selbst gebildet, so müssen sie durch einen Einstrom von Calciumionen und der damit verbundenen Erhöhung der Calciumionenkonzentration durch Exocytose freigesetzt werden, d. h. die den Transmitter enthaltene Synapsenbläschen verschmelzen mit der Zellmembran und entleeren den Transmitter in den synaptischen Spalt. Die Eliminierung des Neurotransmitters erfolgt entweder durch enzymatischen Abbau (z. B. Acetylcholinesterase), Wiederaufnahme in das Axon (Noradrenalin), postsynaptische Aufnahme oder Abdiffusion und extraneuronale Biotransformation. Zu den Neurotransmittern der Gruppe der Monoamine gehören die Catecholamine Noradrenalin, Ad-

renalin, Dopamin sowie Serotonin, die wichtige Funktionen im sympathischen ZNS übernehmen (Abbildung 8).



**Abbildung 8** Übersicht über die wichtigsten Neurotransmitter.

### I.3.2 Der Neurotransmitter Acetylcholin

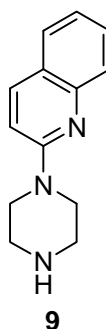
Einer der wichtigsten Überträgerstoffe ist Acetylcholin (7). Es wirkt an zahlreichen Synapsen des ZNS, insbesondere an den neuromuskulären. Es kontrolliert die Erregungsleitung an den parasympathischen und den sympathischen Ganglien, dem postganglionären Parasympathikus und an den Endplatten der quergestreiften Muskulatur. Sofort nach der Anregung der nächsten Zelle wird es durch die Cholinesterase gespalten, wodurch die subsynaptische Membran geschlossen wird. Die Bruchstücke des Transmitters diffundieren zurück ins Synapsenendköpfchen, wo sie regeneriert werden. Die Erregungsleitung an den Synapsen aller vegetativer Ganglien erfolgt cholinerg, d. h. mittels Acetylcholin. Nicotin wirkt in kleineren Konzentrationen wie Acetylcholin, höhere Dosen führen zu einer Dauerdepolarisation und letztendlich zur Blockierung der Ganglien. Durch diese Blockade ist es möglich, die einzelnen Rezeptortypen zu unterscheiden. Rezeptoren, die von dem selektiver wirkenden Muscarin – einem Pilzgift - angegriffen werden, nennt man Muscarin-Rezeptoren. Muscarin erregt Acetylcholin-Rezeptoren nur im Bereich parasympathischer Synapsen, nicht aber an der neuromuskulären Endplatte. Deren Aktivierung sowie Stimulation der parasympathischen Ganglien durch Nicotin führte zu der Bezeichnung nicotinsche Acetylcholin-Rezeptoren (nAChR).

Direkte agonistische Parasympathomimetika, die sich vom Acetylcholin ableiten, erregen zunächst in gleicher Weise wie Acetylcholin die Rezeptoren, können aber nur langsamer abgebaut werden und verhindern somit die sofortige erneute Erregung. Darauf basiert der schmerzstillende Effekt. Antagonistische Parasympatholytika blockieren hingegen die Erregungsübertragung und führen zu einer Erschlaffung der Muskulatur. Sie werden bei Spasmen, Herzrhythmusstörungen und zur Narkosevorbereitung eingesetzt. Desweiteren finden einige Präparate Anwendung in der Asthma-Therapie (Ipratropiumbromid, siehe Kap. VI). Als Beispiel für Nicotin-analoge Strukturen, die an Acetylcholin-Rezeptoren binden, ist der Naturstoff Epibatidin (6) anzuführen.

### I.3.3 Der Neurotransmitter Serotonin

Serotonin (**8**) gehört zu den Gewebshormonen, d. h. es besitzt spezielle Aufgaben in festgelegten Geweben, wird aber nicht lokal, sondern in dafür spezialisierten Zellen synthetisiert. Es ist weiterhin ein Mediator, d. h. wenn diese Substanz freigesetzt wird, wirkt sie unmittelbar auf benachbarte Zellen. Zu den Mediatoren gehören ebenfalls Histamin, die Stoffe der Arachidonsäurekaskade und die Kinine. Serotonin (5-HT) wird im Organismus durch Hydroxylierung der Aminosäure Tryptophan in 5-Position mit anschließender Decarboxylierung gebildet. Es wirkt als Neurotransmitter, kommt aber auch im extraneuronalen Bereich vor; seine Bedeutung ist dort noch nicht geklärt. Die Rezeptoren werden in 5-HT<sub>1</sub>, 5-HT<sub>2</sub> und 5-HT<sub>3</sub> unterteilt, wobei es für 5-HT<sub>1</sub> und 5-HT<sub>3</sub> noch weitere Subtypen gibt. Durch die weite Verbreitung der Rezeptoren im Körper ergibt sich ein komplexes Wirkungsspektrum, auf das nicht im Detail eingegangen werden soll. Serotonin spielt eine wichtige Rolle für Thermoregulation, Sexualverhalten und Schlaf. 5-HT<sub>1A</sub> ist vermutlich verantwortlich für Angst und Depression, während 5-HT<sub>1C</sub> an der Entstehung von Migräne beteiligt ist. Übelkeit, Angst und Psychosen sind wahrscheinlich auf 5-HT<sub>3</sub> zurückzuführen. Die Vorstufe 5-Hydroxytryptophan wird als Antidepressivum eingesetzt. Bis jetzt sind nur wenige selektive Agonisten bekannt. Verschiedene Serotonin-Agonisten befinden sich im Test, sie könnten Schlüsselmedikamente im Kampf gegen Depression und Migräne sein. Das Krankheitsbild der Depression beruht darauf, daß zu viele Serotonin-Rezeptoren im ZNS vorhanden sind. Ziel der Therapie ist demzufolge eine Steigerung der Neurotransmitter-Konzentration, die langfristig zu einer *down*-Regulation der Rezeptordichte führt. Damit tritt der Organismus einer Überreizung entgegen. Das Prinzip der zur Zeit eingesetzten Medikamente basiert zum einen auf Monoaminoxidaseinhibitoren (MAO-Hemmer), die den Neurotransmitterabbau durch Inhibierung des entsprechenden Enzyms verhindern und somit eine Antriebssteigerung erzielen. Tricyclische Antidepressiva hingegen hemmen die Monoamin-Wiederaufnahme-Pumpe, so daß die Neurotransmitter in dem Spalt verbleiben. Dadurch kann eine langfristige Stimmungsaufhellung erreicht werden.

Ein Beispiel für Nicotin-analoge Strukturen in dem Zusammenhang mit Serotonin-Agonisten ist Quipazin **9** (Abbildung 9).



**Abbildung 9** Der Serotonin-Agonist Quipazin (**9**).

Quipazin zeigt zum einen anticholinerge Wirkung ( $IC_{50} = 10.64 \text{ mol/mL}$  am Meerschweinchen),<sup>8</sup> zum anderen bindet es an 5-HT<sub>3</sub>, 5-HT<sub>2A</sub> (Ratte, Cortex), 5-HT<sub>1A</sub> (Ratte, Hippocampus) und 5-HT<sub>1B</sub>-Rezeptoren (Ratte, Striatum).<sup>9</sup>

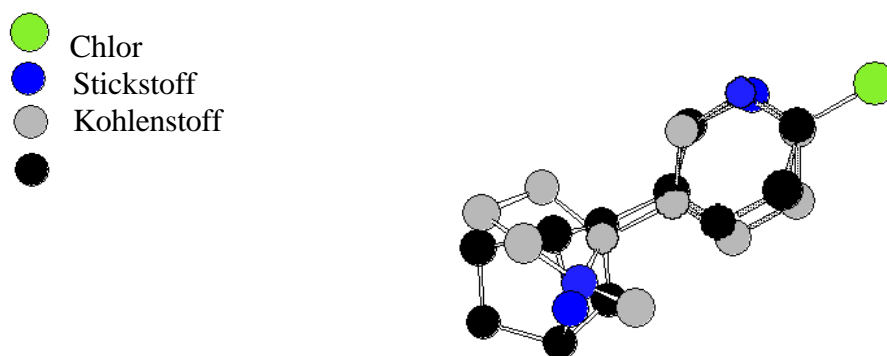
<sup>8</sup> Alhaider, A. A. *Arzneim. Forsch.* **1993**, *43*, 1141.

<sup>9</sup> Anzini, M.; Cappelli, A.; Vomero, S.; Giorgi, G.; Langer, T. *J. Med. Chem.* **1995**, *38*, 2692.

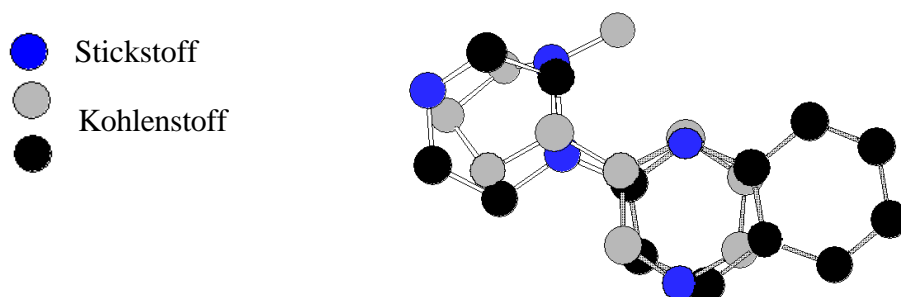


## I.4 Modeling-Studien zu Nicotin-analogen Strukturen

Die *Modeling*-Arbeiten mit MM2<sup>10</sup> verdeutlichen die strukturelle Ähnlichkeit zwischen Nicotin und dem Naturstoff Epibatidin (Abbildung 10) sowie dem Serotonin-Agonisten Quipazin und Nicotin (Abbildung 11). Zur Bestimmung des lokalen Energieminimums wurde zunächst mittels *Molecular dynamics* die konformative Anordnung ermittelt. Anschließend wurde eine MM2-Minimierung durchgeführt, indem um die Bindung zwischen Aromat und aliphatischem Ring als einzige frei drehbare Bindung in 20° Schritten gedreht wurde. Für jede Anordnung erfolgte eine Minimierung. Dargestellt ist die jeweils energieärmste Anordnung. Beide Verbindungen wurden dann superpositioniert.



**Abbildung 10** MM2-Strukturvergleich von Nicotin und Epibatidin. Die Wasserstoffatome wurden zur besseren Übersicht weggelassen, das Epibatidin-Grundgerüst hat schwarze Kugeln für den Kohlenstoff.



**Abbildung 11** MM2-Strukturvergleich von Nicotin und Quipazin. Die Wasserstoffatome wurden zur besseren Übersicht weggelassen, das Nicotin-Grundgerüst hat graue Kugeln für den Kohlenstoff.

<sup>10</sup> Die Berechnungen wurden mit dem Programm Chem3d ausgeführt, der RMS-Gradient betrug 0.1.

## II Aufgabenstellung

Die organische Chemie basiert auf zwei großen Teilbereichen. Dem präparativen Bereich kommt eine essentielle Bedeutung zu. Die Naturstoffsynthese vereint in sich Grundlagenforschung, insbesondere in der asymmetrischen Synthese, und die industrielle Umsetzung der gefundenen Ergebnisse. Der zweite Bereich, der Zweig der biologischen und medizinischen Chemie, gewann, unterstützt von der pharmazeutischen Industrie, im Verlauf der letzten Jahre immer mehr an Gewicht. Das Zusammenspiel von Synthese und biologischer Aktivität ermöglicht das Auffinden bedeutender medizinischer Leitstrukturen.

Das übergeordnete Ziel dieser Arbeit ist die Verbindung von Naturstoffsynthese und asymmetrischer Katalyse unter der Beachtung von biologischen Aspekten und Wirkungsspektren Nicotin-analoger Strukturen.

Die in der Diplomarbeit gemachten Ansätze auf dem Gebiet chiraler Liganden und ihrer Metall-Komplexe sollen weiter untersucht und komplettiert werden. Insbesondere Pyridin- und Bipyridin-Derivate sind in der supramolekularen Chemie und in der Übergangsmetall-katalysierten asymmetrischen Synthese von Bedeutung. Das Potential der in der Diplomarbeit synthetisierten Stickstoff-Heterocyclen soll im Rahmen dieser Arbeit in der asymmetrischen Katalyse untersucht werden. Desweiteren sollen neuartige Liganden mit verschiedenen chiralen Strukturmotiven entwickelt und in asymmetrischen Synthesen getestet werden. Weitere Struktur-Analoga des Nicotins sollen gefunden und entwickelt werden.

Der Naturstoff Epibatidin ist im Hinblick auf die Zielstellung von besonderem Interesse, da er in sich verschiedene biologische Funktionen vereinigt, die von Nicotin-Derivaten ausgeübt werden können. Er ist sowohl ein Agonist des nicotinischen Acetylcholin-Rezeptors als auch ein Analgetikum. Dieser neue analgetische Wirkmechanismus hat ein großes Interesse an diesem Naturstoff ausgelöst. Wegen seiner hohen Toxizität kann der Wirkstoff nicht als Pharmakon eingesetzt werden, doch gerade diese Toxizität ist ein typisches Merkmal für Nicotin-Analoga. Darauf beruht eine weitere Verwendung von diesen Strukturtypen als Pflanzenschutzmittel.

Darüber hinaus stellt die Synthese der neuartigen, ungewöhnlichen Leitstruktur eine interessante Herausforderung dar. Ziel dieser Arbeit ist somit auch die Entwicklung einer neuartigen Synthese für diesen Naturstoff.

Die in Kapitel I gezeigten MM2-Berechnungen verdeutlichen die konformative Ähnlichkeit von Nicotin-analogen Strukturen, die unterschiedliche biologische Aktivität besitzen. So finden diese Anwendung als Acetylcholin-Agonisten oder -Antagonisten, als Analgetika und als potentielle Serotonin-Agonisten. Pyridinhalogenide als übergeordnete Struktur motive sollen im Zusammenhang mit Serotonin-Agonisten synthetisiert werden. Die biologische Wirkung dieser Strukturen soll anschließend durch entsprechende biologische Assays untersucht werden.

### III Potentielle Serotonin-Agonisten: Synthese und biologische Wirkung

#### III.1 Einleitung

Serotonin-Rezeptoren sind wegen ihrer Beteiligung an Krankheitsbildern wie Migräne, Depression und ZNS-Störungen von großem medizinischen Interesse. Demzufolge gab es viele Versuche, selektive Agonisten zu entwickeln. Indes wurden allerdings meistens 5-HT<sub>3</sub>-Antagonisten entdeckt. Der erste wurde 1984 von Fozard *et al.* entwickelt.<sup>11</sup> Die meisten synthetisierten Verbindungen leiten sich dabei von Aryl- oder Heteroarylamidderivaten ab. Die einzig bekannten 5-HT<sub>3</sub>-Agonisten waren lange Zeit Serotonin selbst ( $K_i = \text{ca. } 750 \text{ nM}$ ) und das in 2-Position methylierte Derivat ( $K_i = 1350 \text{ nM}$ ).<sup>12</sup> Die Bindungsaffinitäten sind jedoch nicht besonders gut, wenn auch das methylierte Derivat etwas selektiver an 5-HT<sub>3</sub> bindet als Serotonin. Unter der Annahme, daß sich die Agonisten für 5-HT<sub>3</sub>-Rezeptoren in ihrer Struktur ähneln müßten, da sie nicht wie die anderen 5-HT-Rezeptoren an G-Proteine gekoppelt sind, sondern als Kanal-Rezeptoren fungieren, wurden Versuche unternommen, selektive Agonisten zu finden. Ein einheitliches Strukturmotiv erleichtert dabei die Erkennung geeigneter Verbindungen. So konnte von Glennon *et al.*<sup>13</sup> gezeigt werden, daß das quaternisierte Aminderivat des Serotonins als selektiver Agonist mit einer um den Faktor 10 höheren Affinität an den Rezeptor bindet. 1-Phenylbiguanidin (**10**) war lange Zeit die einzige Verbindung mit selektiver agonistischer Wirkung, die sich nicht direkt von Serotonin ableitet. Allerdings waren keine Struktur-Aktivitäts-Beziehungen untersucht worden, um neue potentielle Agonisten zu entwickeln.

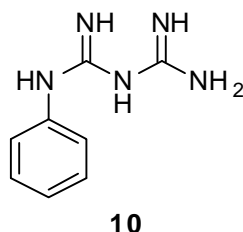


Abbildung 12 Serotonin-Agonist 1-Phenylbiguanidin (**10**).

Das bereits vorgestellte Quipazin<sup>14</sup> (**9**) war das erste Arylpiperazin, das als potentieller 5-HT<sub>3</sub>-Agonist entwickelt wurde. Allerdings ist diese Verbindung nur wenig selektiv und nur ein partieller Agonist, da sie in manchen Körperregionen sogar als Antagonist wirken kann. Auf der Basis des Quipazins untersuchten Dukat *et al.*<sup>12</sup> mittels Struktur-Aktivitäts-Beziehungen weitere Derivate, wobei [<sup>3</sup>H]-Quipazin als radioaktiv markierter Ligand verwendet wurde.<sup>15</sup> Es wurden zwar Verbindungen gefunden, die an den gewünschten Rezeptor banden, aber das Problem der Selektivität war nach wie vor ungelöst. Das von Ireland und Tyers<sup>16</sup> 1987 vorgestellte 1-Phenylbiguanidin blieb trotz seiner geringen Affinität ( $K_i > 100 \text{ nM}$ ) der einzige selektive Agonist. Anhand dieser Ergebnisse lag es nahe, die große Bindungsaffinität der Arylpiperazine mit der größeren Selektivität der Arylbiguanidine zu verbinden. Untersuchungen von Dukat *et al.*<sup>12</sup> in dieser Richtung resultierten zunächst in Verbindungen, die eine deutlich höhere Affinität aufwiesen.

<sup>11</sup> Fozard, J. R. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* **1984**, 326, 36.

<sup>12</sup> Dukat, M.; Abdel-Rahman, A. A.; Ismaiel, A. M.; Ingher, S.; Teitler, M. *J. Med. Chem.* **1996**, 39, 4017.

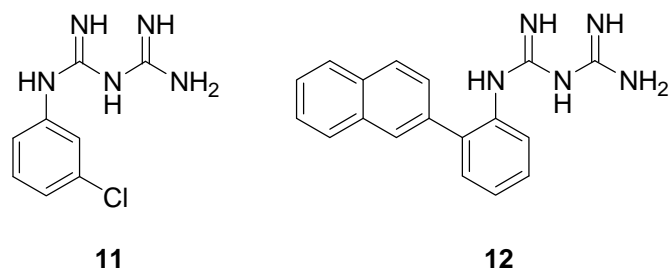
<sup>13</sup> Glennon, R. A.; Dukat, M. *Curr. Drugs: Serotonin* **1992**, 1.

<sup>14</sup> Kilpatrick, G. J.; Butler, A.; Burrigge, J.; Oxford, W. *Eur. J. Pharmacol.* **1990**, 182, 193.

<sup>15</sup> Glennon, R. A.; Ismaiel, A. M.; McCarthy, B. G.; Peroutka, S. J. *Eur. J. Pharmacol.* **1989**, 168, 387.

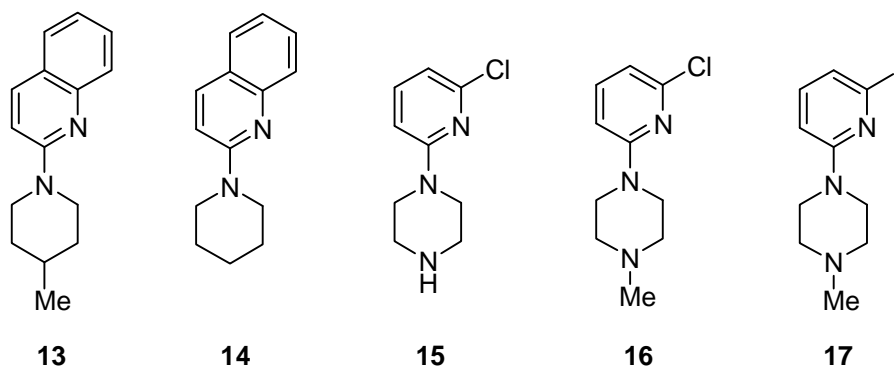
<sup>16</sup> Ireland, S. J.; Tyers, M. B. *Br. J. Pharmacol.* **1987**, 90, 229.

1-(3-Chlorophenyl)biguanid (**11**) und 1-(2-Naphthyl)biguanid (**12**) zeigten mit  $K_i$ -Werten von 17 bzw. 12 nM deutliche Affinitätssteigerungen (Abbildung 13).



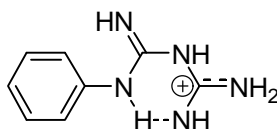
**Abbildung 13** Serotonin-Agonisten 1-(3-Chlorophenyl)biguanid (**11**) und 1-(2-Naphthyl)biguanid (**12**).

Interessante Ergebnisse lieferten bei den Arylpiperazinen insbesondere Pyridin-Derivate (Abbildung 14), wobei ein Halogen-Substituent in 6-Position die Affinität deutlich verbesserte. Die  $K_i$ -Werte variieren dabei von 2 nM und 3 nM bei **13** und **14** zu 15 nM (**15**) und 38 bzw. 48 nM (**16** und **17**).



**Abbildung 14** Serotonin-Agonisten auf der Basis der Arylpiperazine.

Aus den Untersuchungen ergab sich die Frage, worin die Übereinstimmungen zwischen den Arylpiperazinen und den Arylbiguanidinen bestehen. Arylbiguanidine können in protonierter Form durch das delokalisierte kationische Zentrum einen Stickstoff in 4-Position simulieren (Abbildung 15). *Modeling*-Arbeiten von Dukat *et al.*<sup>17</sup> belegen, daß bei einer graphischen Superposition der gemodellten Verbindungen ihre strukturelle Verwandtschaft verdeutlicht werden kann.<sup>18</sup> Ein direkter Beweis durch Röntgenstrukturanalyse konnte allerdings nicht erbracht werden.



**Abbildung 15** Protonierte Form eines Arylbiguanidins.

<sup>17</sup> Dukat, M.; Westkaemper, R. B.; Teitler, M.; Glennon, R. A. *Abstracts, 2<sup>nd</sup> International Symposium on Serotonin, From Cell Biology to Pharmacology and Therapeutics*, Houston, TX, Sept. 15-18, **1992**, 42.

<sup>18</sup> Weitere Modeling-Arbeiten über einen weiten Bereich von Verbindungen: Morreale, A.; Gálvez-Ruano, E.; Iriepa-Canalda, I.; Boyd, D. B. *J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 2029.

Die vorgestellten 3-Chloro- und 2-Naphthyl-Derivate des Arylbiguanidins verhalten sich im Bezold-Jarish-Assay<sup>19</sup> als Agonisten, während die entsprechenden Phenylpiperazine antagonistische Wirkung zeigen. Bisher konnte allerdings noch nicht geklärt werden, warum diese Verbindungen trotz struktureller Verwandtschaft teilweise als Agonisten oder als Antagonisten wirken. Die Literatur ist sich in diesem Fall uneinig, und widersprüchliche Ergebnisse wurden publiziert.

### III.2 Cyclische Arylamine als Analoge des Quipazins

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit sind Arylpiperazine und verwandte Strukturen synthetisiert worden, einen Überblick gibt Abbildung 16.

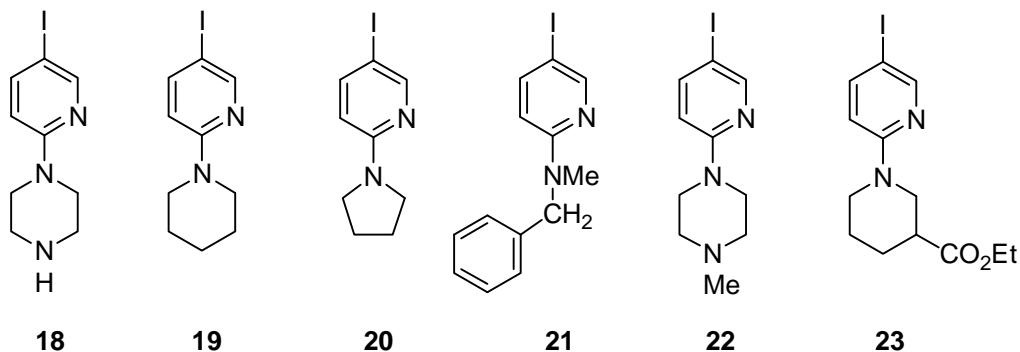


Abbildung 16 Synthetisierte, potentielle Serotonin-Agonisten.

Halogenierte Pyridine finden für verschiedene in dieser Arbeit angesprochene Themenbereiche Verwendung. Sie werden sowohl in der Kupplung zur Synthese chiraler Bipyridin-Liganden, für die asymmetrische Synthese, die supramolekulare Chemie, als auch als wesentliches Strukturmotiv bei der Darstellung des Naturstoffs Epibatidin eingesetzt.

Pyridinringe sind ebenfalls ein wesentliches Strukturmotiv bei der Synthese von Serotonin-Agonisten. Die Bindungsaffinität der Arylpiperazine von Dukat *et al.*<sup>12</sup> konnte durch Halogensubstitutionen positiv beeinflusst werden. Darüber hinaus erlaubt der Halogensubstituent weiterführende Funktionalisierungen, um eine größere Strukturvielfalt und Diversität zu ermöglichen. Ein Vergleich der in dieser Arbeit verwendeten halogenierten Pyridine mit Quipazin deutet auf eine potentielle agonistische Wirkung gegenüber Serotonin-Rezeptoren hin. Durch die gezielte Synthese von cyclischen Arylaminen auf der Basis halogenierter Pyridine könnten Serotonin-Agonisten entwickelt werden. Die strukturelle Ähnlichkeit der synthetisierten Arylamine zu Quipazin wird durch MM2-Berechnungen<sup>10</sup> verdeutlicht. In Abbildung 17 wird 1'-(5-Iodo-piperidin-2-yl)-pyridin (**19**) mit Quipazin graphisch superpositioniert. Desweiteren dient zur Verdeutlichung des übergeordneten Zusammenhangs eine entsprechende Superposition mit Nicotin (Abbildung 18).

<sup>19</sup> Die zu testende Substanz wird weißen Albino-Harlan-Ratten verabreicht (1-200 µg/kg). Gemessen wird die bradycarde Antwort in einem Zeitintervall von 15-20 min. Durch die Zugabe des 5-HT<sub>3</sub> Antagonisten Tropicsetron (5-10 µg/kg) nach 2 und 20 min kann herausgefunden werden, ob es sich um eine Agonisten oder Antagonisten handelt.

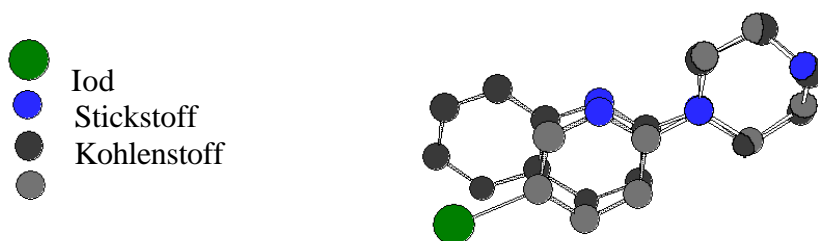


Abbildung 17 MM2-Superposition von Quipazin und 1'-(5-Iodo-piperidin-2-yl)-pyridin. Das Quipazin-Grundgerüst hat schwarze Kugeln für den Kohlenstoff; der Übersicht halber sind Wasserstoffatome und freie Elektronenpaare nicht berücksichtigt.

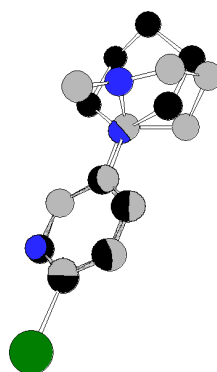


Abbildung 18 MM2-Superposition von Nicotin und 1'-(5-Iodo-piperidin-2-yl)-pyridin (19). Das Nicotin-Grundgerüst hat graue Kugeln für den Kohlenstoff; der Übersicht halber sind Wasserstoffatome und freie Elektronenpaare nicht berücksichtigt.

### III.3 Synthese von potentiellen Serotonin-Agonisten oder -Antagonisten

#### III.3.1 Synthese von cyclischen Arylaminen mittels Metall-Katalyse

Die Übergangsmetall-katalysierte Darstellung von Arylaminen aus Arylhalogeniden oder Aryltriflaten ist eine gängige Methode zur Darstellung von Monoalkyl- und Dialkylanilinen sowie gemischten Diaryl- und Triarylaminen.<sup>20</sup>

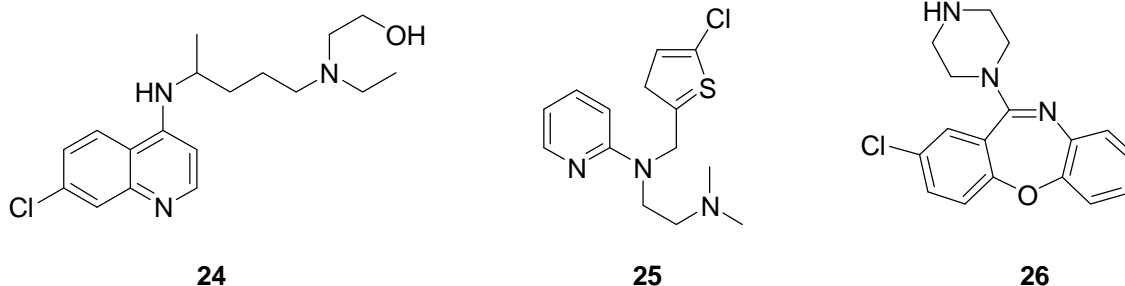


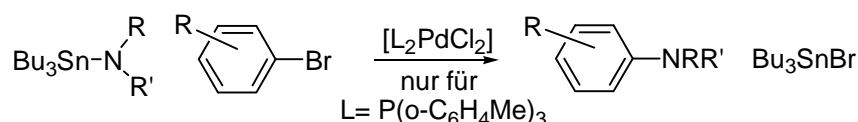
Abbildung 19 Arylamine und ihre Bedeutung in der Medizin.

Diese Amine sind Bestandteil einer Vielzahl von medizinisch bedeutsamen Strukturen und von Verbindungen mit interessanten elektronischen und mechanischen Eigenschaften. Als

<sup>20</sup> Hartwig, J. F. *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 2154.

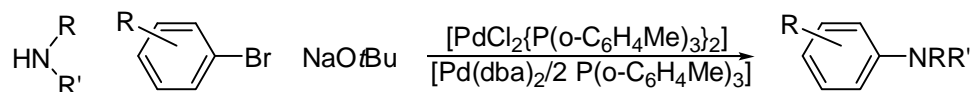
Beispiel seien verschiedene im menschlichen Organismus vorkommende Stickstoff- und Sauerstoffheterocyclen wie Indole und Benzofurane zu nennen. Anwendung in der Medizin finden z. B. die folgenden drei Arylamine: Hydroxychloroquine (**24**) als Antimalaria-Mittel, Chlorothalidon (**25**) mit vasodilatatorischer Wirkung und Amoxapin als Antidepressivum (**26**) (Abbildung 19). Aber auch thermisch stabile Polyarylether wie Polyphenylenoxid (PPO) und die in Bereich der Elektrochemie eingesetzten Triarylamine (TPD) zeigen das breite Anwendungsspektrum.

Die Problematik bei der Darstellung dieser Verbindungen ist nicht in ihren komplexen Strukturen, sondern in der Anzahl und Art ihrer funktionellen Gruppen zu sehen. Reduktive Aminierungen setzen eine bereits vorhandene C-N-Bindung eines Anilins voraus, die *Ullmann-Reaktion*<sup>21</sup> verläuft für empfindliche Substrate bei zu hohen Temperaturen. Desweiteren liefert diese Reaktion oft diarylierte Nebenprodukte und ist substratspezifisch. Die direkte nucleophile Substitution ist oft nicht das Mittel der Wahl, da sie zumeist hohe Reagenzüberschüsse, hochpolare Lösungsmittel, hohe Temperaturen und stark aktivierte Arylhalogenide erfordert.<sup>20</sup> Häufig ist eine Palladium-katalysierte Kupplungsreaktion die gängigste Methode. Die Literatur zu diesem Thema ist vielfältig, deshalb wird an dieser Stelle auf einen Übersichtsartikel von Hartwig *et al.*<sup>22</sup> verwiesen, worin die einzelnen Katalysatoren diskutiert werden. Frühere Ansätze basieren auf *in situ* gebildeten Aminstannanen.<sup>23</sup> Diese Reaktion ist jedoch eingeschränkt, da sie nur Arylbromide toleriert und außer bei sterisch nicht gehinderten Dialkylzinnamiden geringe Ausbeuten liefert (Schema 1).



**Schema 1** Darstellung von Arylaminen mittels Aminstannanen.

Die Generierung von Arylaminen mit Zinnorganyleen ist im größeren Synthesemaßstab für Pharmaka wegen ihrer Giftigkeit äußerst bedenklich, so daß die Suche nach Zinn-freien Methoden intensiviert wurde. Die *Buchwald-Reaktion*<sup>24</sup> basiert auf einer einfachen Palladium-katalysierten Umsetzung des entsprechenden Arylbromides mit einem geringen Überschuß an Amin und NaOtBu in Toluol bei 65-100°C (Schema 2).



**Schema 2** Beispiel einer Buchwald-Synthese.

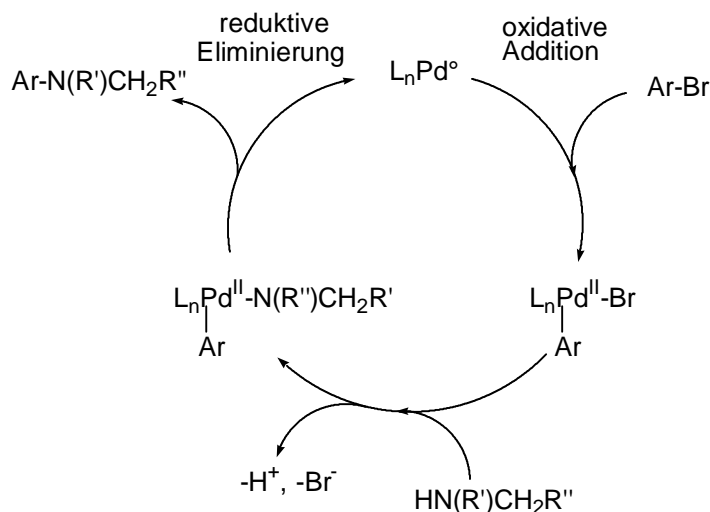
Diese Syntheseroute eröffnet den Weg zu verschiedenen Arylaminen, die sowohl  $\sigma$ -Akzeptoren als auch  $\sigma$ -Donoren tragen können. Die Aminofunktion kann dabei sowohl primär als auch sekundär sein, basenlabile Gruppen werden allerdings nicht toleriert. Der postulierte Mechanismus basiert auf einer oxidativen Addition einer Pd<sup>0</sup>-Spezies an ein Arylbromid, Bildung eines Palladium-Amin-Intermediates unter Austausch des Bromides gegen das Amin und schließlich reduktiver Eliminierung des Palladiums (Schema 3).

<sup>21</sup> a: Ullmann, F. *Liebigs Ann.* **1904**, 332, 38. b: Fanta, P. E. *Synthesis* **1974**, 9. c: Nelson, T. D.; Meyers, A. I. *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 2655.

<sup>22</sup> Barañano, D.; Mann, G.; Hartwig, J. F. *Curr. Org. Chem.* **1997**, 1, 287.

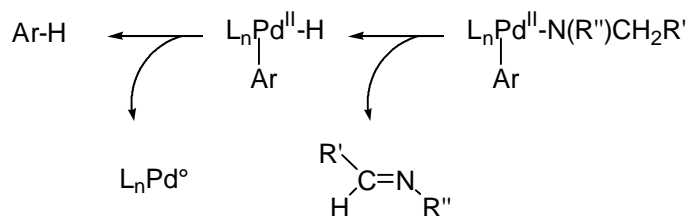
<sup>23</sup> Kosugi, M.; Kameyama, M.; Migata, T. *Chem. Lett.* **1983**, 927.

<sup>24</sup> Guram, A. S.; Rennels, R. A.; Buchwald, S. L. *Angew. Chem.* **1995**, 107, 1456.



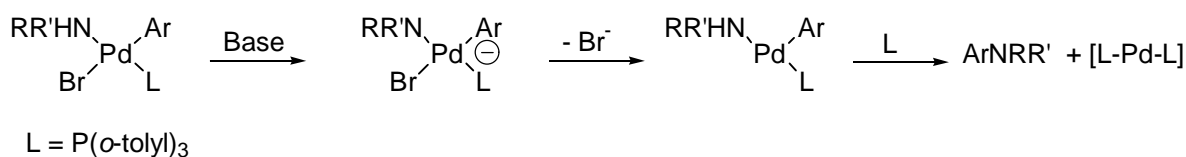
**Schema 3** Postulierter Katalysezyklus für die Buchwald-Synthese.<sup>24</sup>

Somit wird der Aufbau von 5 bis 7-gliedrigen Ringen durch intramolekulare Reaktion in guten Ausbeuten ermöglicht. Der Vorteil dieser Reaktion liegt in ihrer breiten Anwendungsmöglichkeit im Vergleich zu den früher gebräuchlichen Systemen. Limitiert wird diese Reaktion durch die entscheidende Wahl des Katalysators, da nur  $\text{P}(o\text{-Tol})_3$  bei den Untersuchungen von Buchwald als Ligand zufriedenstellende Ergebnisse lieferte.<sup>24</sup>  $\text{PPh}_3$ , dppf und dppe als Liganden führten bei einigen Substraten zu keinem positiven Ergebnis (mit Ausnahme der intramolekularen Reaktion). Die Liganden  $\text{PPh}_3$  und dppf lieferten z. B. mit 1-Brom-3,5-dimethylbenzol als Startmaterial *m*-Xylol als Hauptprodukt, während dppe keine Umsetzung ergab. Das Xylol entsteht durch  $\beta$ -Hydrideliminierung aus der Palladium-Amin-Spezies und anschließender reduktiver Eliminierung des Aromaten (Schema 4).



**Schema 4** Bildung von Nebenprodukten durch  $\beta$ -Hydrideliminierung.

Darüber hinaus ist die Reaktion basenabhängig; NaOMe führt zu dem  $\beta$ -Hydrideliminierungsprodukt, während es mit Kaliumcarbonat keine Umsetzung ergibt. Die Base unterstützt die Bildung von Arylaminen aus den Arylhalogenidkomplexen. Durch Deprotonierung wird ein negativ geladener Komplex erzeugt, dieser stabilisiert sich durch Abspaltung des Halogenides und schließlich durch Freisetzung des Arylamins (Schema 5).

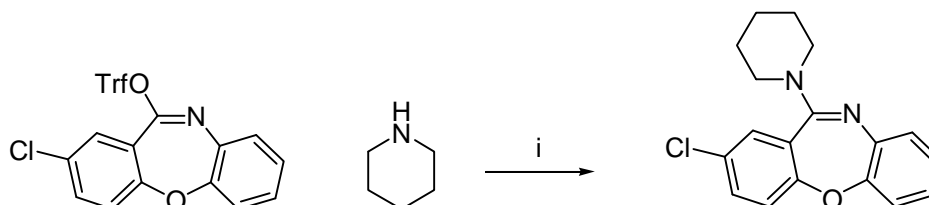


**Schema 5** Einfluß der Base in der Buchwald-Synthese.



### III.3.2 Synthese von cyclischen Arylaminen ohne Metall-Katalyse

Cacchi *et al.*<sup>25</sup> konnten zeigen, daß mit einer guten Fluchtgruppe die Darstellung von cyclischen Arylaminen auch ohne Palladium verlaufen kann. Mit Heteroaryltriflaten, die auch *in situ* erzeugt werden können, lassen sich primäre und sekundäre Amine in mittleren bis guten Ausbeuten unter relativ milden Bedingungen substituieren (Schema 6).



i: DMSO, 40°C, 0.5 h, 63%

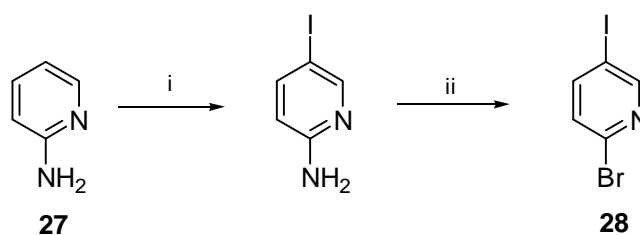
**Schema 6** Synthese von Arylaminen nach Cacchi.

Mittels dieser Methode war es möglich, die bereits vorgestellten Verbindungen **24-26** herzustellen. Die Reaktion wurde in polaren aprotischen Lösungsmitteln wie DMSO, MeCN und DMF bei 40°C bzw. für primäre Amine bei 100°C durchgeführt.

Die von Cacchi *et al.* vorgestellte Methode ist eine einfache und kostengünstige Synthese, gut geeignet für die Anwendung in der pharmazeutischen Industrie. Eine ähnliche Reaktion mit einem Halogenid als Fluchtgruppe war bis jetzt nicht bekannt.

### III.3.3 Synthese von cyclischen Arylaminen aus Arylhalogeniden

In der vorliegenden Arbeit konnte gezeigt werden, daß eine nicht durch Palladium katalysierte Reaktion auch mit einem Bromid als Fluchtgruppe funktioniert. Das benötigte 2-Bromo-5-iodopyridin **28** wurde aus 2-Aminopyridin (**27**) durch Iodierung in 5-Position (70%) und anschließender Diazotierung mit Natriumnitrit/HBr (34%) entsprechend der Literatur hergestellt (Schema 7).<sup>26</sup>



i: I<sub>2</sub>, 70%; ii: NaNO<sub>2</sub>, HBr, 34%.

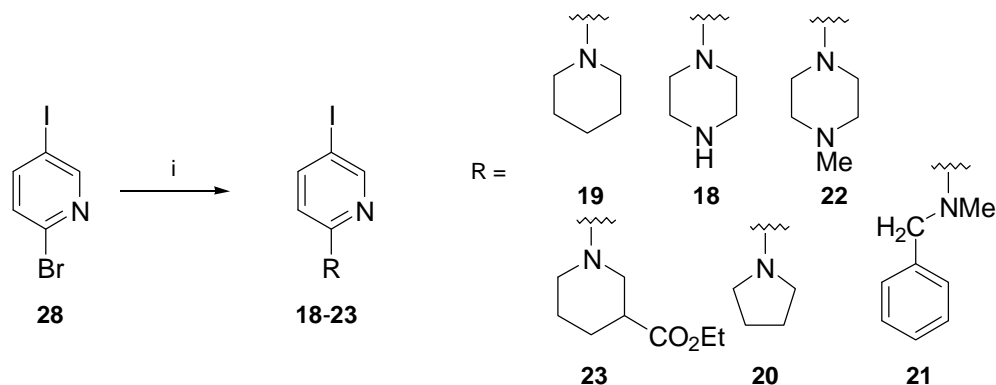
**Schema 7** Darstellung von 2-Bromo-5-iodopyridin.

Zur Darstellung der cyclischen Arylamine **18-23** wurde 2-Bromo-5-iodopyridin mit 5 eq. flüssigem Amin, oder mit 1.5 eq festem Amin in Acetonitril (1 ml /0.4 mmol), bei 70 °C für 18 Stunden erhitzt (Schema 8).

Die Ausbeuten sind dabei moderat bis sehr gut.

<sup>25</sup> Cacchi, S.; Carangio, A.; Fabrizi, G.; Moro, L.; Pace, P. *Synlett* **1997**, 1400.

<sup>26</sup> Hama, Y.; Nobuhara, Y. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1988**, *61*, 1683.



i: Methode A

5 eq Amin (fl.) oder 1.5 eq/MeCN (mL/0.4 mmol), 70°C, 18 h, 57-91%.

Methode B

5 eq Amin (fl.) oder 1.5 eq/MeCN (mL/0.4 mmol), 5 mol% Pd(OAc)<sub>2</sub>, 18 h, 70°C, 57-100%.

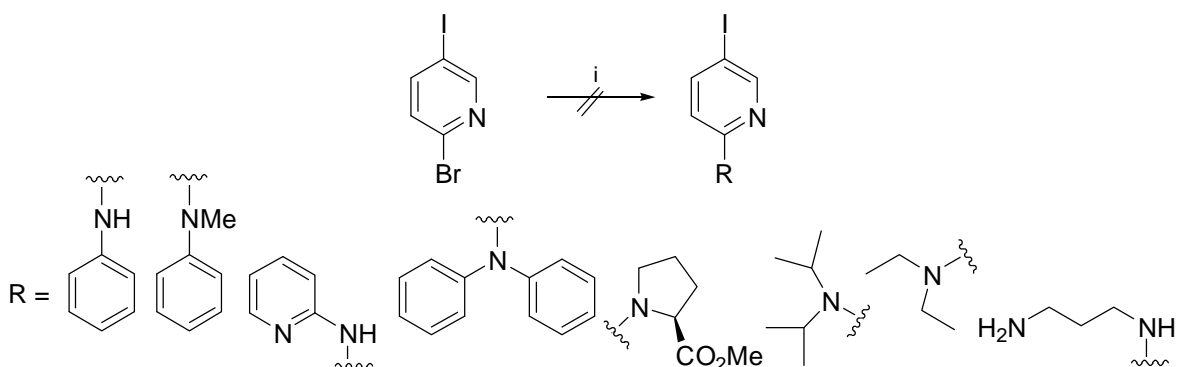
**Schema 8** Synthese von Arylaminen aus 2-Bromo-5-iodopyridin.

Um einen Vergleich zu der Palladium-katalysierten Reaktion zu haben, wurde die gleiche Reaktion mit jeweils 0.05 eq. Palladium(II)-acetat (Methode B, Tabelle 1) durchgeführt. Die Ausbeuten mit Palladium sind dabei nicht wesentlich besser.

Verbindung	Methode A, Ausbeute [%]	Methode B, Ausbeute [%]
18	57	57
19	76	78
20	91	100
21	78	89
22	73	97
23	85	81

**Tabelle 1** Vergleich der Ausbeuten bei verschiedenen Reaktionsführungen.

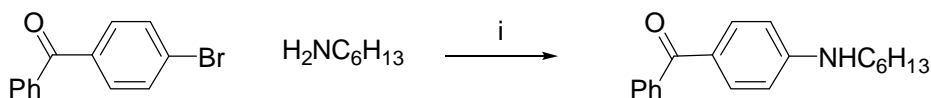
Der Schwachpunkt der unkatalysierten Reaktion liegt in ihrer Beschränkung auf ausgewählte sekundäre Amine. Versuche mit Prolinmethylester, Methylanilin, Diisopropylamin, Diethylamin, Diphenylamin und den primären Aminen 2-Aminopyridin, Anilin, und 1,4-Diaminobutan - durchgeführt ohne Palladium - zeigten keine Umsetzung oder erzeugten das gewünschte Produkt nur in Spuren (Schema 9).



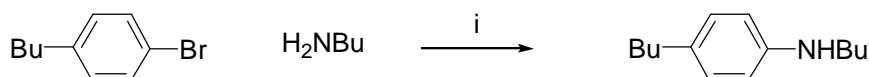
i: MeCN bei Feststoffen, 70°C, 1-2 d.

**Schema 9** Verwendete Amine, die zu keiner Kupplung geführt haben.

Primäre Amine sind, bestätigt durch die Ergebnisse von Cacchi, weniger geeignet, da sie eine Vielzahl von Nebenreaktionen zeigen. Sogar in der Palladium-katalysierten Reaktion<sup>24</sup> geben primäre Amine nur gute Reaktionen mit elektronenarmen Arylhalogeniden (Schema 10). Diphenylamin und Diisopropylamin sind wahrscheinlich sterisch zu stark gehindert, während Anilin und Dimethylanilin durch die Delokalisation des freien Elektronenpaares mit dem aromatischen Ring nicht nucleophil genug sind.



i:  $[\text{PdCl}_2\{\text{P}(\text{o-tolyl})_3\}_2]$ ,  $\text{NaOtBu}$ , 72%.



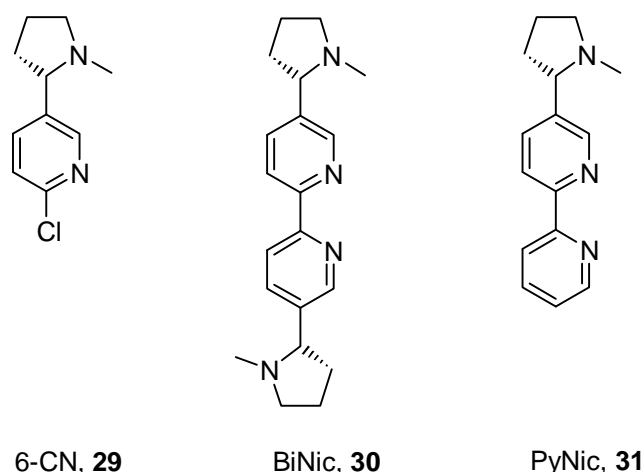
i:  $[\text{PdCl}_2\{\text{P}(\text{o-tolyl})_3\}_2]$ ,  $\text{LiHMDS}$ , <2%.

#### Schema 10 Zinn-freie Aminierung von Arylhalogeniden mit primären Aminen.

Nach den Beobachtungen von Hartwig *et al.* ermöglichen nur chelatisierende Liganden wie dppf oder binap die Umsetzung von primären Aminen und Anilin in guten Ausbeuten.<sup>27</sup> Die gleichen Liganden werden ebenfalls bevorzugt für die Synthese von Pyridylhalogeniden eingesetzt, um eine Verdrängung schwächerer Liganden durch das Pyridin zu verhindern.

### III.4 Untersuchung der biologischen Aktivität

Es stellte sich nun die Frage, ob die synthetisierten Verbindungen **18-23** an Serotonin-Rezeptoren binden, und ob sie möglicherweise als selektive Agonisten agieren können. In diesem Zusammenhang wurden zunächst Cytotoxizitätsuntersuchungen durchgeführt, um einen Vergleich zu dem strukturell verwandten, stark toxischen Nicotin herzustellen (siehe III.4.1).



6-CN, **29**

BiNic, **30**

PyNic, **31**

Abbildung 20 Die Nicotin-Derivate 6-CN, PyNic und BiNic.

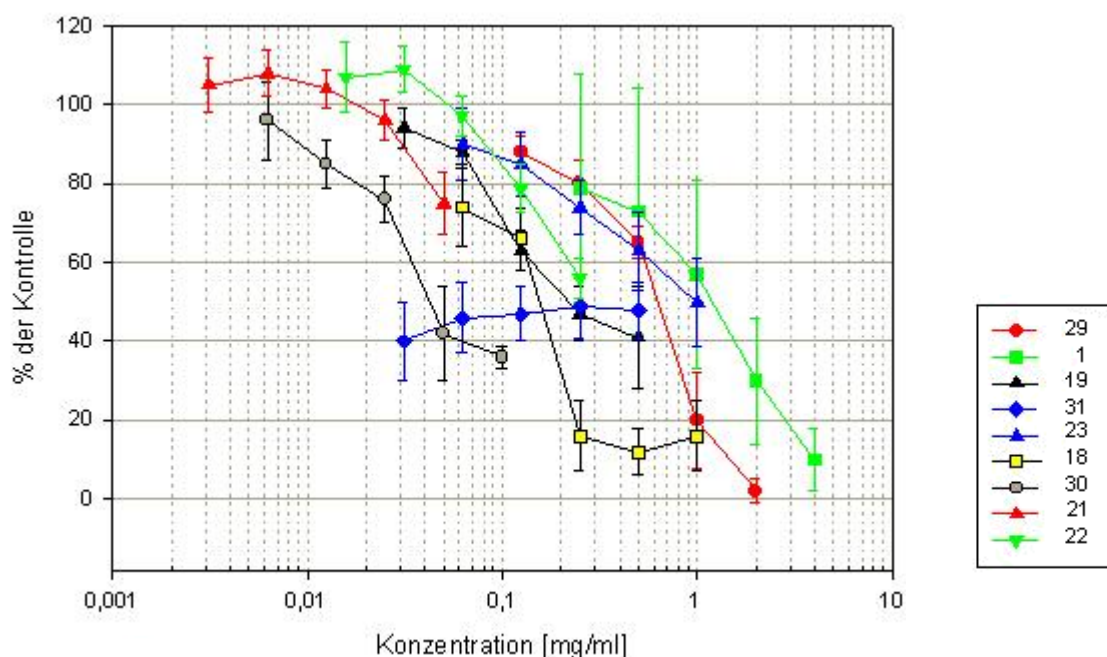
Verbindungen mit hoher Toxizität können trotz guter Bindungsaffinität im therapeutischen Bereich nicht eingesetzt werden, so daß Derivatisierungen zur Verminderung der toxischen Eigenschaften erfolgen müssen. Neben den Arylaminen **18-23** wurden die in der Diplom-

<sup>27</sup> a: Driver, M. S.; Hartwig, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 7217. b: Wolfe, J. P.; Wagaw, S.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 7215.

arbeit hergestellten Nicotin-Analoga 6-Chlornicotin (6-CN, **29**), Bis-6,6'-nicotin (BiNic, **30**) und 6-(2'-Pyridyl)-nicotin (PyNic, **31**) ebenfalls getestet (Abbildung 20).

### III.4.1 Wachstumsbeeinflussung durch cyclische Arylamine

Die Nicotin-Derivate wurden als Doppelbestimmungen in vier bis sechs unabhängigen Versuchen mit zwei auf Fluoreszenz basierenden Assays auf ihre Wirkung gegenüber 3T3 Maus-fibroblasten im Vergleich zu Kontrollzellen untersucht.<sup>28</sup> Der Fluoreszenzfarbstoff Bisbenzimid H 33342 (Hoechst) interkaliert in die DNA lebender Zellen (Abbildung 21), während Sulforhodamin 101 an Proteine bindet (Abbildung 22). Je geringer das Fluoreszenzsignal im Verhältnis zu den unbehandelten Kontrollzellen ist, um so mehr Zellen werden durch die Zugabe des Nicotin-Derivates geschädigt. Die Behandlungszeit beträgt 24 h. Der angegebene Konzentrationsbereich für die einzelnen Derivate ist dabei von ihrer Löslichkeit in DMSO abhängig. Verbindung **20** konnte wegen ihrer geringen Löslichkeit nicht vermessen werden.



**Abbildung 21** Zellwachstumshemmung in Abhängigkeit von der Konzentration, sichtbar gemacht durch den Fluoreszenzfarbstoff Bisbenzimid H 33342.

Als Referenz diente das natürliche Nicotin (**1**). Dieses ist in vielen verschiedenen Assays getestet worden; 50-60 mg, intravenös appliziert, sind für einen erwachsenen Menschen bereits tödlich. Die Tests zeigen, daß alle Verbindungen deutlich toxischer sind als Nicotin selbst. Besonders hervorstechen dabei im ersten Testverfahren die Nicotin-Derivate **30** und **31**, die schon bei einer Konzentration von 0.05 mg/mL bzw. 0.03 mg/mL 50% der Zellen in ihrem Wachstum hemmen, während Nicotin dies erst bei einer Konzentration von >1 mg/mL erreicht.<sup>29</sup> Diese Resultate sind für eine Anwendung im Pflanzenschutz sehr vielversprechend.<sup>30</sup>

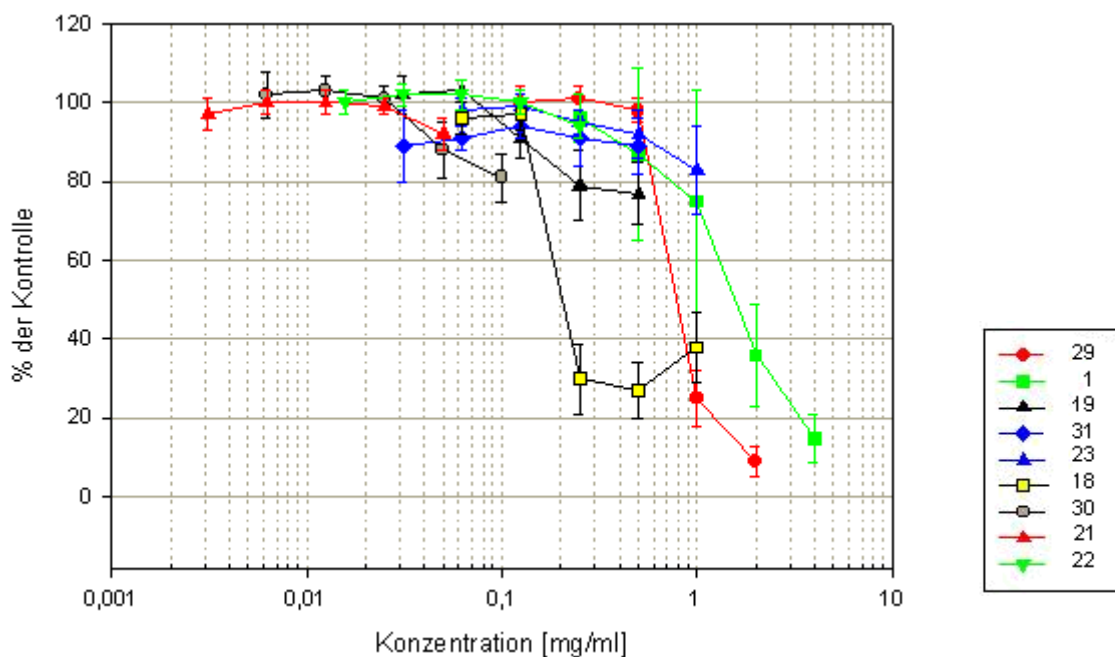
<sup>28</sup> Eine detaillierte Versuchsvorschrift befindet sich im experimentellen Teil. Die Versuche wurden von der Diplom-Biologin Dr. Christiane Hansel, MHH, durchgeführt.

<sup>29</sup> Nicotin zeigt in dem zuvor erwähnten Konzentrationsbereich noch keine toxische Wirkung.

<sup>30</sup> Die Verbindungen 6-CN, BiNic und PyNic werden zur Zeit von der Firma DuPont auf Aktivität im Pflanzenschutz getestet. Die Testreihen sind sehr langwierig, da ein allgemeines Screening für alle möglichen Arten des Wirkungsspektrums durchlaufen wird. Die Bindung als Acetylcholin-Agonist oder -Antagonist ist noch Teil fortlaufender Untersuchungen.

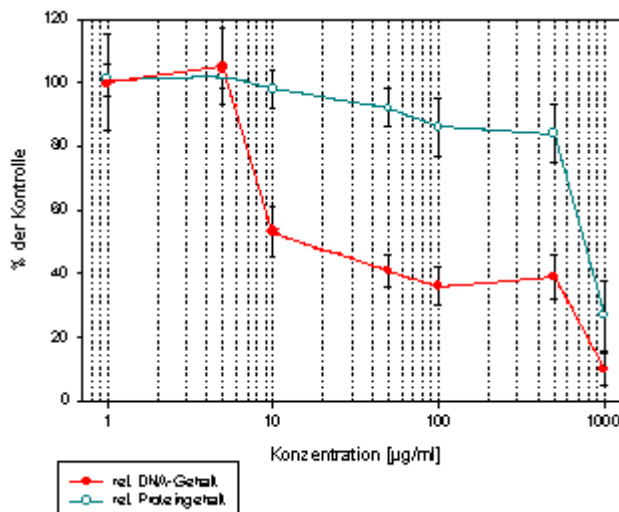
Verbindung **18** hemmt bei einer Konzentration von 0.15 mg/mL das Wachstum um 50%, für **22** liegt die Konzentration bei >0.25 mg/mL. Die Kurve von Verbindung **19** zeigt einen ähnlichen Verlauf wie die von Nicotin (50% Hemmung bei 1 mg/mL), allerdings liegen die entsprechenden Werte unterhalb von Nicotin, so daß bei gleicher Konzentration Substanz **19** das Wachstum um ca. 5-10% stärker hemmt.

Für die Testergebnisse, die mittels Sulforhodamin 101 gewonnen wurden, ergibt sich ein etwas differenziertes Bild. Zwar sind die Ergebnisse für **30** und **29** wieder ähnlich, doch zeigt **31** eine wesentlich schwächere toxische Wirkung. Die potentiellen Serotonin-Agonisten zeigen ebenfalls eine Abschwächung im Vergleich zu dem vorangegangenen Test. Dies ist auf das Testverfahren zurückzuführen, da der gesamte vorhandene Proteingehalt gemessen wird und keine Unterscheidung zwischen teilungsfähigen und nicht teilungsfähigen Zellen erfolgen kann. Insgesamt betrachtet sind die gemessenen Verbindungen aber alle toxischer als Nicotin, insbesondere in den höheren Konzentrationsbereichen.

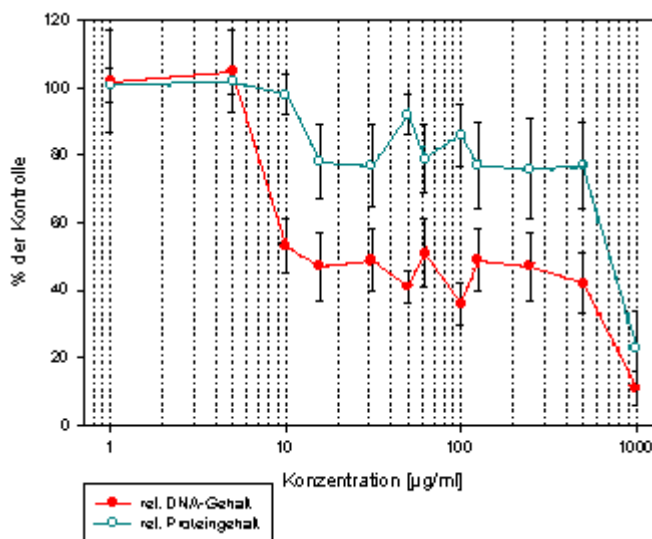


**Abbildung 22** Zellwachstumshemmung in Abhängigkeit von der Konzentration, sichtbar gemacht durch den Fluoreszenzfarbstoff Sulforhodamin 101.

Die Meßreihe von PyNic war insofern auffällig, als daß die Werte in dem gewählten Konzentrationsbereich stagnierten. Um auszuschließen, daß nicht die Konzentration des ebenfalls toxischen DMSO dafür verantwortlich war, erfolgte eine neue Testreihe mit unterschiedlicher Verdünnung (Abbildung 23 und 24). Dabei ergab sich über einen größeren Konzentrationsbereich das gleiche Bild wie für die Verbindungen **18-23**.



**Abbildung 23** Zellwachstumshemmung von PyNic in Abhängigkeit von der Konzentration; erweiterter Konzentrationsbereich (0.001-1mg/mL), sichtbar gemacht durch den Fluoreszenzfarbstoff Bisbenzimid H 33342 und den Fluoreszenzfarbstoff Sulforhodamin 101.



**Abbildung 24** Zellwachstumshemmung von PyNic in Abhängigkeit von der Konzentration; sichtbar gemacht durch die Fluoreszenzfarbstoffe Bisbenzimid und Sulforhodamin 101, Vergleich der zwei Meßreihen.

### III.4.2 Serotonin-Tests

Die Serotonin-Tests werden von der Firma Novartis in der Schweiz durchgeführt. Dabei ist aufgrund der Analogie zu Quipazin insbesondere die Affinität zu dem 5-HT<sub>3</sub>-Rezeptor interessant. Die Messungen sind noch Teil fortlaufender Untersuchungen.

### III.5 Fazit

Arylamine sind in der medizinischen Chemie von Bedeutung, da eine Vielzahl medizinischer Targets auf Piperazin-Analoga basieren (siehe **26** oder auch die Arbeiten von Barlocco *et al.*<sup>31</sup> Kap. VI). Die Darstellung der cyclischen Amine konnte bislang zumeist nur mit Palladium als Katalysator erfolgen. Die von Cacchi *et al.* vorgestellte Methode verzichtet zwar auf Palladium, doch müssen Heteroaryltriflate als Fluchtgruppen eingesetzt werden. Im Rahmen der vorliegenden Arbeit konnten die Arylamine **18-23** ohne Palladium als Katalysator in guten Ausbeuten realisiert werden. Es wurde gezeigt, daß weder sehr hohe Temperaturen, stark aktivierte Arylhalogenide, noch sehr hohe Reagenzüberschüsse benötigt werden. Statt Aryltriflate können die einfach zu synthetisierenden Arylhalogenide eingesetzt werden. Diese Reaktion bietet somit gute Möglichkeiten zur einfachen, kostengünstigen Synthese von cyclischen Arylaminen.

Die synthetisierten Arylamine zeigen strukturelle Ähnlichkeit zu Nicotin und Serotonin-Agonisten wie Quipazin. Ihre Fähigkeit zur Bindung an Serotonin-Rezeptoren ist noch Teil fortlaufender Untersuchungen, doch ihre größere Toxizität als Nicotin wird einen Einsatz als Pharmakon wohl verhindern

<sup>31</sup> Barlocco, D.; Cignarella, G.; Tondi, D.; Vianello, P.; Villa, S.; Bartolini, A.; Ghelardini, C.; Galeotti, N.; Anderson, D. J.; Kuntzweiler, T. A.; Colombo, D.; Toma. L. *J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 674.

## IV Komplexchemie Nicotin-analoger Strukturen

### IV.1 Einleitung

Übergangsmetalle zeichnen sich dadurch aus, daß sie eine Vielzahl von verschiedenen Oxidationszuständen annehmen und somit an Elektronentransferprozessen teilnehmen können, die in der Elektro-<sup>32</sup>, Photo-, Biochemie<sup>33</sup> und der medizinischen Chemie von Bedeutung sind. Kupfer, Ruthenium, Rhodium und Palladium werden dabei bevorzugt als Metalle verwendet. Bipyridine und verwandte Strukturen sind wichtige Liganden für die Bildung von Metallkomplexen<sup>34</sup> mit katalytischer Aktivität, elektrochemisch interessanten Fähigkeiten und für Wirt-Gast-Interaktionen. Die Selbstorganisation<sup>35</sup> der chiralen Übergangsmetallkomplexe ergibt supramolekulare Helices, die als photo- und redoxaktive Schalter und Sensoren sowie als elektronenleitende polymere Einheiten dienen können. Die Kommunikation der Metallzentren erfolgt dabei über ein verbindendes  $\pi$ -System von Arylgruppen oder über Polymethylengruppen.

#### IV.1.1 Definition der supramolekularen Chemie

Die supramolekulare Chemie beschäftigt sich mit komplexen Strukturen, die durch nichtkovalente schwache Wechselwirkungen entstehen. Ein Beispiel dafür sind biologische Makromoleküle wie die Nucleinsäuren und Proteine, die durch Kettenfaltung und Assoziation eine definierte Struktur aufbauen. Die Triebkraft ist das spontane Streben nach dem Minimum der freien Enthalpie  $G$  des Systems. Kronenether, Catenane und Rotaxane, Oligopyridine und Oligobipyridine sind genau definierte oligomere Spezies, die aus der Interaktion einiger weniger Komponenten resultieren. Durch diese Wechselwirkungen addieren sich die Fähigkeiten der einzelnen Komponenten, manche gehen verloren, aber es entstehen auch neue Eigenschaften wie intramolekulare Transferprozesse und kooperative Effekte bezüglich Koordination und Komplexierung. Bei Einwirkung von außen ergeben sich lokale Veränderungen einzelner Komponenten; der Gesamtkomplex aber bleibt im Gegensatz zu einfachen großen Molekülen (z. B. anorganische Cluster) erhalten. Ein Beispiel sind lokale Redoxprozesse. So wird bei Reduktion von großen Molekülen die entstehende Ladung über das gesamte Molekül delokalisiert, bei einer supramolekularen Gruppierung führt dies hingegen nur zur Veränderung des Oxidationszustandes eines Zentrums, z.B. eines Metallatoms. In diesem Sinne können auch Übergangsmetallkomplexe als supramolekulare Einheiten aufgefaßt werden, da sie bei der Fragmentierung in einem gewissen Ausmaß selbständig existieren können.

Die Fähigkeit der lokalen Intervention begründet das Interesse an den Supramolekülen, da sie mehr Fähigkeiten besitzen als einfache Moleküle. Diese können nur an chemischen Reaktionen teilnehmen, supramolekulare Systeme hingegen haben Funktionen - man denke nur an das Paradebeispiel der Natur, die Peptide mit all ihren multifunktionellen Aufgaben. Sie verhalten sich wie molekulare Werkzeuge, die Licht oder Redoxreaktionen benötigen, um ihre Funktion zu entfalten. Im Bereich der Photochemie hat man den Begriff *photochemical molecular device* (PMD) definiert. Einzelne Untereinheiten koordinieren sich zu einem funktionel-

<sup>32</sup> Halbleitertechnik: Kalyanasundaram, K.; Nazeeruddin, Md. K. *Inorganica Chimica Acta* **1994**, *226*, 213.

<sup>33</sup> a: Beer, P. D. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1996**, *6*, 689. b: Pyle, A. M.; Rehmman, J. P.; Meshoyrer, R.; Kumar, C. V.; Turro, N. J.; Barton, J. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 3051. c: Holmlin, R. E.; Stemp, E. D. A.; Barton, J. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118* (22), 5236.

<sup>34</sup> a: Seel, C.; Vögtle, F. *High-Affinity Ligands for the Complexation of Metal Cations and Molecules. Perspectives in Coordination Chemistry*, ed. Williams, A. F.; Floriani, C.; Merbach, A. E. **1992**, VHC/VCH, Basel, 31. b: Seel, C.; Vögtle, F. *Angew. Chem.* **1992**, *104*, 542.

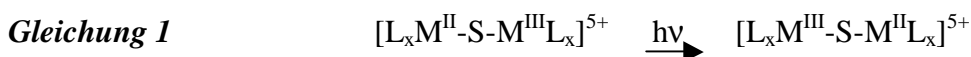
<sup>35</sup> Philp, D.; Stoddart, J. F. *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 1242.



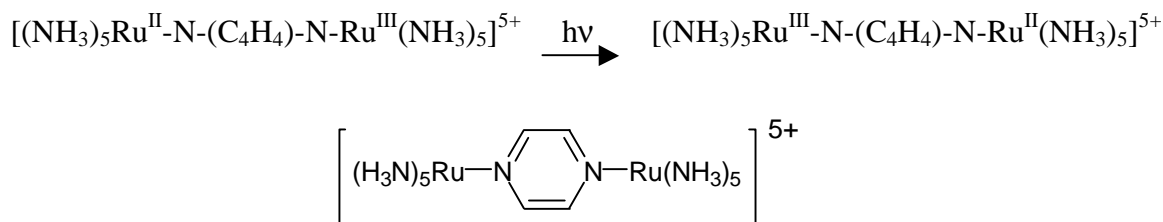
len Ganzen, da eine Untereinheit nur einfache Reaktionen wie Elektronentransfer, Bindungsbruch oder ähnliches durchführen kann. Die einzelnen Bereiche charakterisiert man als aktive Einheit, Kontrollzentrum und verbindende Komponente. Elementare Reaktionen des PMD sind Absorption und Emission von Licht, Abgabe und Aufnahme von Elektronen und Energie, Isomerisierung und strahlungsloser Zerfall. Die ausgeübten Funktionen sind photoinduzierter Energie- und Elektronentransport sowie photoinduzierte Strukturveränderungen.

#### IV.1.2 Intramolekulare Transferprozesse

Intramolekulare Elektronentransferprozesse bei Abläufen mit Orbital-Abständen jenseits der „through-space“-Kopplungsgrenze sind Elementarschritte des Lebens. Elektronentransportketten der Photosynthese und der Atmungskette innerhalb von Proteinstrukturen verdeutlichen dies eingehend. Es gibt drei Arten von elektronischen Übergängen: (1) Metall bezogene Übergänge (MC), die innerhalb des Metallfeldes zwischen den d-Orbitalen erfolgen; (2) Übergänge innerhalb des Liganden (LC); (3) Übergänge zwischen den verschiedenen Orbitalen, die elektronische Ladung vom Liganden zum Metall übertragen oder umgekehrt. Diese Übergänge bezeichnet man als charge transfer oder präziser als LMCT (ligand-to-metal-charge-transfer) oder MLCT (metal-to-ligand-charge-transfer). Polynukleare Komplexe<sup>36</sup> sind supramolekulare Gruppierungen, da sie eine übergreifende Verbindung der einzelnen Komponenten untereinander aufweisen. Nimmt man einen Komplex des Typs  $[L_xM^{II}-S-M^{III}L_x]^{5+}$  (S = Spacer, L = Ligand, M = Metall) an, so kann durch Einfluß von Licht ein sogenannter optischer IT-Übergang (intervalence-transfer, oder auch IVCT) ausgelöst werden (Gleichung 1). Als Konsequenz der Lichteinwirkung vertauschen die Metalle ihre Oxidationszustände.



Das Creutz-Taube-Ion (Abbildung 25) ist einer der Vorläufer der supramolekularen Übergangsmetallkomplexe.<sup>37</sup> Hier kann ebenfalls ein IVCT beobachtet werden.



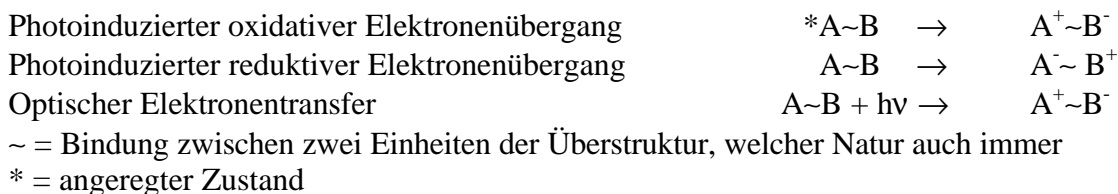
**Abbildung 25** Der Creutz-Taube-Komplex.

Eine elektronische Veränderung eines Metallatoms führt also zu einer Potentialveränderung am anderen, wenn der Abstand zwischen beiden nicht zu groß ist. In diesem Zusammenhang spricht man auch von *molekularen Drähten*. Die entscheidenden photochemischen Prozesse sind die, die zwischen den Komponenten der supramolekularen Gruppierung ablaufen. Dazu gehören die auf die Lichtanregung einer Komponente folgenden strahlungslosen Abläufe

<sup>36</sup> a: Balzani, V.; Scandola, F. *Supramolecular Photochemistry* **1991**, Ellis Horwood Limited, Chichester, England. b: Schubert, U. S. *Dissertation*, Bayreuth, **1995**. c: Piguët, C.; Rivara-Minten, E.; Hopfgartner, G.; Bünzli, J.-C. G. *Helvetica Chimica Acta* **1995**, *78*, 1541. d: Zelikovich, L.; Libman, J.; Shanzer, A. *Nature* **1995**, *374*, 790. f: Dietrich-Buchecker, C. O.; Sauvage, J.-P.; Armaroli, N.; Ceroni, P.; Balzani, V. *Angew. Chem.* **1996**, *108* (10), 1190. g: Vogler, C.; Hausen, H.-D.; Kaim, W.; Kohlmann, S.; Kramer, H. E. A.; Rieker, J. *Angew. Chem.* **1989**, *101* (12), 1734. h: Vogler, C.; Kaim, W.; Hausen, H.-D. *Z. Naturforsch. B* **1995**, *48* (2), 1470. i: Kaim, W.; Rall, J. *Angew. Chem.* **1996**, *108* (1), 47.

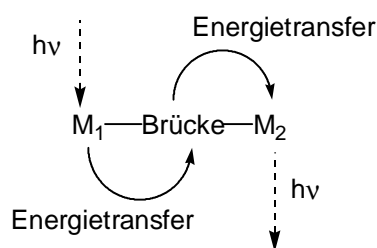
<sup>37</sup> Ward, M. D. *Chem. Soc. Rev.* **1995**, *24* (2), 121.

(photoinduzierter Elektronen- und Energietransfer) sowie die durch Licht direkt ausgelösten Elektronenübergänge (optischer Elektronentransfer).



Die Rückreaktion, die thermisch leicht ablaufen kann, wird als „back-electron-transfer“ bezeichnet. Entsprechende Aussagen gelten natürlich auch für den Fall der elektronischen Anregung, in dem eine Einheit der Überstruktur angeregt wird und nicht das gesamte Molekül. Die Übertragung innerhalb des Moleküls ist dabei ebenso möglich wie in dem zuvor beschriebenen Modell der Redoxprozesse. Der Elektronentransport kann sowohl elektrochemisch als auch durch die Variation des pH-Wertes geregelt werden. Bei pH-abhängigen Mechanismen wird einer der Liganden, vermutlich am Stickstoff, protoniert. Dies bewirkt veränderte Redoxpotentiale der beteiligten Metalle, was entweder einen Elektronentransfer zwischen den Metallen oder eine Redoxreaktion zwischen den protonierten Stickstoffen und den Metallen auslöst.

Bei Abständen von einigen Ångström ist die direkte Orbitalüberlappung gering, so daß direkte „through-bond“-Interaktionen der Metallatome vernachlässigt werden kann. Die elektronische Wechselwirkung der einzelnen Komponenten untereinander wird dann durch verbrückende Liganden ermöglicht (Abbildung 26).<sup>38</sup> Dabei ist ihre Ausdehnung und elektronische Struktur für das Ausmaß des Transfers wesentlich.



**Abbildung 26** Wechselwirkung zweier Untereinheiten durch einen verbrückenden Liganden.

Zwischen den Liganden befinden sich oftmals noch sogenannte Spacer,<sup>39</sup> die eine Platzhalterfunktion zur Kontrolle der intramolekularen Abstände der Metallatome sowie der Orientierung der Chromophore besitzen.

#### IV.1.2.1 Brückenligand, Spacer und ihre Bedeutung für den photoinduzierten Elektronentransfer

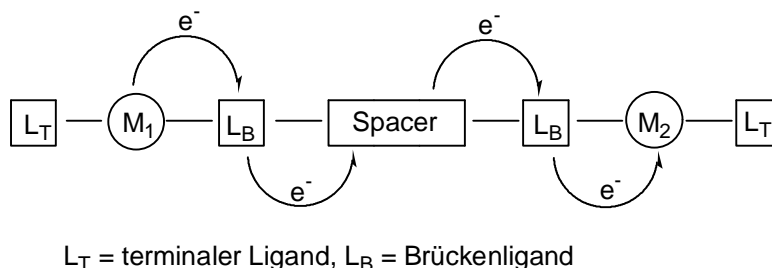
Brückenligand und Spacer bedingen die geometrische Struktur und somit die spektroskopischen und die Redox Eigenschaften der Metalleinheiten.

So entscheidet zum Beispiel die Anordnung der Spacer relativ zu den Koordinationsachsen darüber, ob der Komplex eine lineare Struktur aufweist oder nicht. Die Wahl des Liganden hat ebenfalls Auswirkungen auf die Kommunikation zwischen den beiden Metallzentren. Typische Liganden sind Pyridin-Derivate, insbesondere wenn sie chelatbildende Gruppen auf-

<sup>38</sup> Belser, P. *Chimia* **1994**, 48 (9), 347.

<sup>39</sup> a: De Cola, L. *Chimia* **1996**, 50, 214. b: von Zelewsky, A. *Chimia* **1994**, 48 (9), 331. c: Elliot, C. M.; Derr, D. L.; Ferrere, S.; Newton, M. D.; Liu, Y.-P. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 5221.

weisen wie Bipyridin (bipy) oder Terpyridin (tpy). Die Ligandenmotive können dabei durch eine große Vielzahl von Spacern verbunden sein.



**Abbildung 27** Schematische Darstellung des Spacers.

Um genauere Aussagen über Transferabläufe treffen zu können, ist es erforderlich, die Geometrie des Systems zu kennen, so daß starre Spacer mit definierter räumlicher Anordnung besser geeignet sind. In den letzten Jahren ist eine große Anzahl von Spacern synthetisiert worden, die zumeist aus mehreren Untereinheiten aufgebaut sind. Damit ist man in der Lage, die Abstände der Metallatome je nach Anforderung zu gestalten, ohne die Natur des Spacers zu ändern. Beispiele dafür sind Spacer des Typs tpy-Ar-tpy, tpy-Ar<sub>2</sub>-tpy und verwandte Strukturen. Es stellt sich nun die Frage, wie man gezielt Eigenschaften des Komplexes durch die Wahl von Spacer und Ligand steuern kann. Das Ausmaß der Metall-Metall-Wechselwirkung steigt mit der  $\pi$ -Überlappung zwischen den beiden Metallen und dem verbindenden Liganden. Der Überlappung könnte man durch Streckung oder Verdrillung der Brücke entgegenwirken. Zum gleichen Ziel gelangt man, wenn man zusätzliche Freiheitsgrade und ungesättigte Fragmente einbaut. Diese Steuerung des Elektronentransfers über den Brückenliganden definiert man über den Begriff des *molekularen Schalters*.

Im Zusammenhang mit optischen Transferprozessen ist auch der Begriff des *Sensors* von Fabrizzi *et al.*<sup>40</sup> definiert worden. Eine für Fluoreszenz geeignete Signaleinheit wird dabei genutzt, um den Elektronentransport sichtbar zu machen. Zusammen mit dem zur Signalerkennung befähigten Rezeptor bildet sie den *Sensor*. Für weiterführende Literatur zu diesem Thema und den allgemeinen photochemischen Prozessen der supramolekularen Chemie sei auf die Arbeiten von Kavarnos<sup>41</sup> und Balzani<sup>36</sup> sowie die Diplomarbeit und die darin zitierte Literatur verwiesen.<sup>42</sup>

## IV.2 Zusammenfassung der Ergebnisse der Diplomarbeit

Die photochemischen Eigenschaften der Bipyridin-Komplexe initiierten die Synthese artverwandter Liganden zur Synthese helicaler Komplexe.<sup>43</sup> Erster Schritt war die Synthese eines neuen Liganden. Der Ligand sollte eine chirale Information enthalten, die später enantioselektive Reaktionen ermöglicht. Außer dem üblichen Bipyridin-Gerüst mußte der Ligand noch eine weitere Koordinationsstelle zur Verfügung stellen. Die Wahl fiel auf ein chirales Pyridin-substituiertes Nicotin, welches durch den Pyrrolidinstickstoff zur Ausbildung dinuklearer Übergangsmetallkomplexe befähigt sein sollte.

Nach der erfolgreichen Darstellung des Liganden sollte dieser mit verschiedenen Übergangsmetallen komplexiert werden, um homopolynukleare und heteropolynukleare Komplexe zu generieren. Dabei findet das Prinzip des „Komplexes als Ligand“ Anwendung für die weitere

<sup>40</sup> Fabrizzi, L.; Poggi, A. *Chem. Soc. Rev.* **1995**, 24 (3), 197.

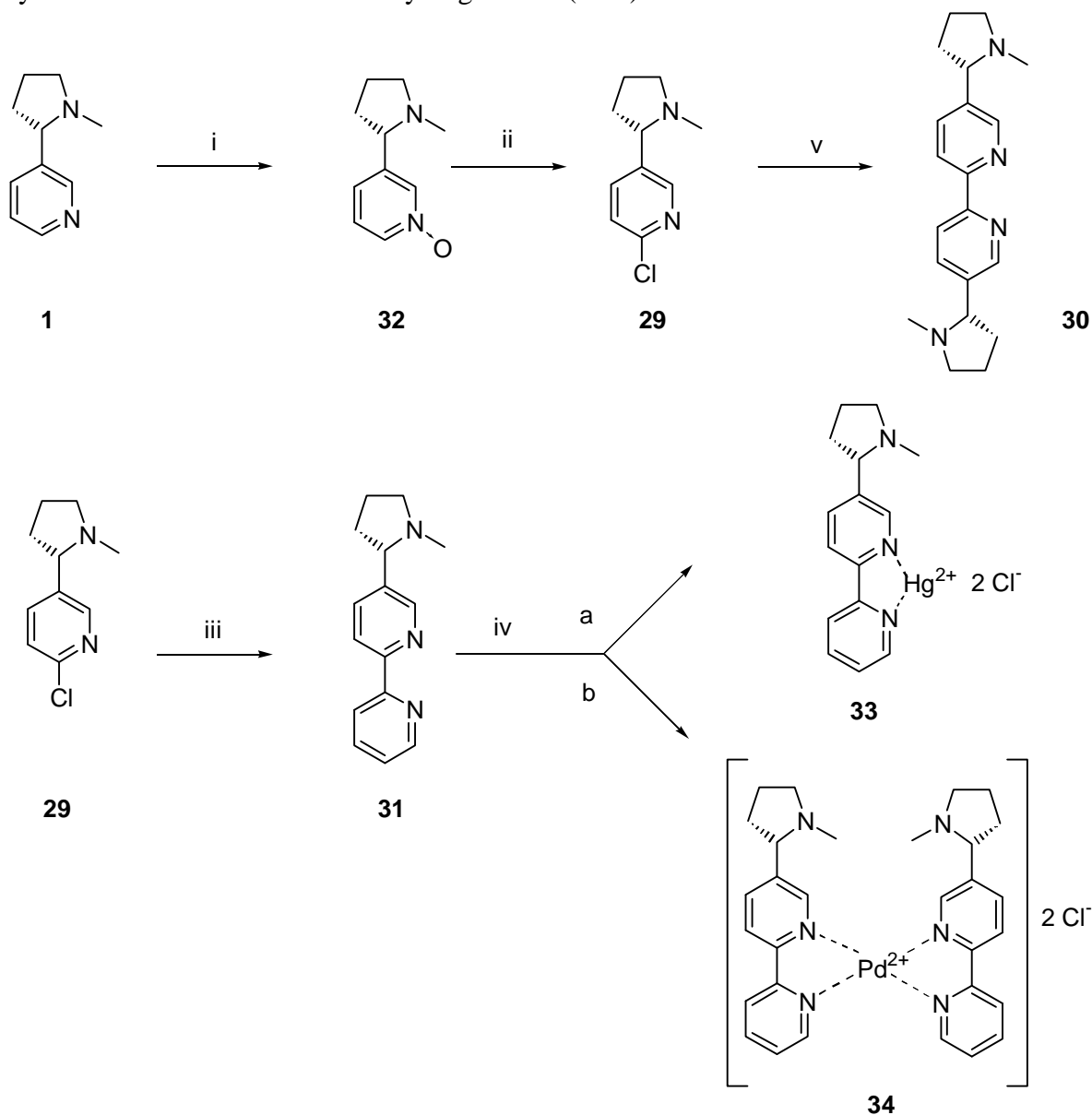
<sup>41</sup> Kavarnos, G. J. *Fundamentals of Photoinduced Electron Transfer* **1993**, VCH Publishers, New York.

<sup>42</sup> Neitemeier, V., Diplomarbeit, Hannover, August **1996**.

<sup>43</sup> Allgemeine Übersicht: a: Williams, A. *Chem Eur. J.* **1997**, 3, 15. b: Constable, E. C. *Tetrahedron*, **1992**, 48, 10013. c: Piguet, C.; Bernardinelli, G.; Hopfgartner, G. *Chem. Rev.* **1997**, 97, 2005.

Generierung der Homologen.<sup>43</sup> Helicale Metall-Komplexe können sich selbständig zu oligomeren Kettenstrukturen organisieren. Solche Komplexe sind in Form der Bipyridin-Komplexe<sup>39</sup> bekannt und sollten auf das synthetisierte Ligandensystem übertragen werden.

Die Synthese (Schema 11) der bereits vorgestellten Liganden BiNic (30) und PyNic (31) basiert auf einer Palladium-katalysierten *Stille-Kupplung* von 6-Chlornicotin (29) mit sich selbst bzw. mit 2-Tributylstannylpyridin. 6-Chlornicotin erhält man aus (*S*)-Nicotin durch Bildung des Bis-*N*-Oxides mit Wasserstoffperoxid in Eisessig und chemoselektiver Reduktion des Pyrrolidin-*N*-Oxides mit Natriumhydrogensulfit (40%).



i: 1.) 30%  $\text{H}_2\text{O}_2$ , HOAc, 2.) 40%ige  $\text{NaHSO}_3$ , 60°C, 24 h, 40%; ii:  $\text{POCl}_3$ ,  $(i\text{Pr})_2\text{NH}$ , 0°C, 3 h, 37%;  
 iii: 10 mol%  $\text{Pd}(\text{MeCN})_2\text{Cl}_2$ , 10 mol% dppe, 2 eq. TBT-Py, 1.5 eq. LiCl, DMF, 100°C, 3 d, 52%;  
 iv: a.)  $\text{HgCl}_2$ , MeOH, 50°C, 18 h, 62%; b.)  $\text{Pd}(\text{MeCN})_2\text{Cl}_2$ , MeCN, Cyclohexan, RT, 1 h, 74%;  
 v: 10 mol%  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ , 0.5 eq.  $(\text{TBT})_2$ , TEA, DMF, 100°C, 2 d, 34%.

**Schema 11** Übersicht über die Ergebnisse der Diplomarbeit.

Anschließend konnte **32** durch Phosphoroxychlorid in 2- und 6-Position durch die dirigierende Wirkung des *N*-Oxides<sup>44</sup> halogeniert werden. Die Problematik dieser Reaktion bestand in der

<sup>44</sup> Allgemeine Chemie der *N*-Oxide: Katritzky, A. R.; Lam, J. N. *Heterocycles* **1992**, *33*, 1011.

schwierigen chromatographischen Trennung der beiden Isomere. Durch den Zusatz von Diisopropylamin<sup>45</sup> im Überschuß konnte eine bevorzugte Bildung des in 6-Position chlorierten Isomeren erzielt werden, vermutlich ausgelöst durch Ausbildung einer Phosphoryl-Ammonium-Spezies. Diese lenkt durch sterische Effekte in 6-Position, da sie die mögliche Koordination zwischen dem Pyrrolidinstickstoff und dem Phosphoroxchlorid und damit auch die lenkende Wirkung des Pyrrolidinstickstoffs verhindert. Darüber hinaus wurde eine Steigerung der Ausbeute von 23% auf 37% erreicht.

**30** generiert man durch eine Dimerisierung, katalysiert durch Hexabutyldizinn<sup>46</sup> mit Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> als Pd<sup>0</sup>-Spezies in 34% Ausbeute. **31** erhält man durch Kupplung mit dem aus 2-Brompyridin gewonnenem 2-Tributylstannyropyridin<sup>47</sup> (52%), Pd(MeCN)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> als Katalysator und dppe als Ligand in 52% Ausbeute.<sup>48</sup> Zur Steigerung der Ausbeute wurden verschiedene Co-Faktoren<sup>49, 42</sup> getestet und die Ausbeute mittels GC-Tracer-Technik bestimmt. Dabei zeigte sich Cu(I)-Chlorid als außerordentlich vielversprechend.

Zur Darstellung der Komplexe wurden die Metalle Hg(I), Cu(I), Cu(II), Cr(III), Ru(II), Pd(II), Ni(II) und Fe(III) mit verschiedenen Anionen gewählt (Cl<sup>-</sup>, OAc<sup>-</sup>, PO<sub>4</sub><sup>3-</sup>, CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub><sup>-</sup>, PF<sub>6</sub><sup>-</sup>). Zunächst wurde versucht, die entsprechenden Komplexe mit 2,2'-Bipyridin (bipy) als Ligand herzustellen, um das Verhalten bezüglich Isolierung, Reinigung und Kristallisation zu untersuchen. Dabei ließen sich nur die nicht exakt charakterisierten monomeren Komplexe des Quecksilbers und die dimeren Komplexe des Palladiums mit bipy und PyNic jeweils mit Cl<sup>-</sup> als Gegenanion gewinnen, ebenso der Ni(bipy)<sub>2</sub>(CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-Komplex. In den anderen Versuchen wurden nur amorphe Pulver erhalten, die sich nicht eindeutig charakterisieren ließen. Insbesondere die Gewinnung von Cu(I)-Komplexen gestaltete sich schwierig, da unmittelbar nach der Zugabe des Lösungsmittels Oxidation des Kupfer-Salzes auftrat, sichtbar durch den Farbumschlag von dunkelrot nach hellblau.<sup>50</sup>

### IV.3 Optimierung der Ergebnisse der Diplomarbeit

#### IV.3.1 Gesetzte Ziele

Im Vordergrund dieser Arbeit stand zunächst die Optimierung der Ligandendarstellung, um genügend Material für Komplexierungsversuche zur Verfügung zu stellen. Zum einen mußten die Ausbeuten der Oxidation gesteigert werden, zum anderen die der Chlorierung, da beide mit 40 bzw. 37% die limitierenden Schritte der Synthese darstellten. Die Ausbeute der PyNic-Synthese ist ausreichend, wenn man bedenkt, daß man die unreaktivere Chlor-Spezies zum Kuppeln verwendet wurde.<sup>51, 52</sup> Die homo-Kupplung bedurfte hingegen einer Optimierung, wobei insbesondere der Einfluß von Co-Faktoren getestet werden sollte.

Ein weiterer Aspekt in diesem Zusammenhang war die schlechte Reproduzierbarkeit der Ausbeuten aufgrund von Schwierigkeiten während der Reinigung. Die starke Polarität der Ver-

<sup>45</sup> a: Zoltewicz, J. A.; Cruskie, Jr. M. P. *Tetrahedron* **1995**, *51* (42), 11401. b: Persönliche Mitteilung der Bayer AG.

<sup>46</sup> Hitchcock, S. A.; Mayhugh D. R.; Gregory, G. S. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36* (50), 9085.

<sup>47</sup> Guillier, F.; Nivoliers, F.; Godard, A.; Marsais, F.; Queguinier, G.; Siddiqui, M. A.; Snieckus, V. *J. Org. Chem.* **1995**, *60* (2), 292.

<sup>48</sup> Zoltewicz, J. A.; Cruskie, Jr. M. P. *Tetrahedron* **1995**, *51* (42), 11393.

<sup>49</sup> Gronowitz, S.; Björk, P.; Malm, J.; Hörnfeldt, A.-B. *J. Organomet. Chem.* **1993**, *460*, 127.

<sup>50</sup> Dies ist in Übereinstimmung mit der für bipy-Komplexe angegebenen Farbskala. McBryde, W. A. E. *A Critical Review of Equilibrium Data for Proton and Metal Complexes of 1,10-Phenanthroline, 2,2'-Bipyridyl and Related Compounds* **1978**, Pergamon Press Oxford.

<sup>51</sup> Die Herstellung von 6-Bromnicotin ist während der Diplomarbeit nicht gelungen und wird auch in der Literatur als äußerst schwierig beschrieben.

<sup>52</sup> a: van der Plas, H. C.; den Hertog, H. J.; van Ammers, M.; Haase, B. *Tetrahedron Lett.* **1961**, *1*, 32. b: van Ammers, M.; den Hertog, H. J.; Haase, B. *Tetrahedron* **1962**, *18*, 227.

bindungen führte zu einer schwierigen säulenchromatographischen Trennung. Mit EtOH-CHCl<sub>3</sub>-Gradientensäulen verlief die Reinigung am besten, war aber immer nur unvollständig. Alox N als Säulenmaterial lieferte nur teilweise gute, nicht reproduzierbare Ergebnisse. Demzufolge mußte auch in diesem Punkt eine neue Lösung gefunden werden.

Bei ausreichender Menge an Ligand sollte dann die Komplexbildung optimiert werden. Dies bedeutet Variation der Metallsalze, der Lösungsmittel und der Gegenionen sowie die Erprobung anderer Aufarbeitungs- und Isolierungstechniken sowie Verbesserung der Kristallisationstechnik. Desweiteren war es notwendig, eine geeignete Methode zur Charakterisierung der Komplexe zu finden, selbst wenn eine Kristallisation und somit Röntgenstrukturanalyse nicht möglich ist. UV-Messungen, durchgeführt in der Diplomarbeit, geben zwar deutliche Hinweise, sind aber kein eindeutiger Beweis. Massenspektroskopie ist wegen der hohen Massen nur mittels FAB<sup>53</sup> möglich, doch ist in den meisten Fällen Fragmentierung und kein beweiskräftiger M<sup>+</sup>-Peak zu finden. Elementaranalysen sind wegen möglicher polynuklearer Komplexe nicht zur Bestimmung geeignet, sie geben nur eindeutige Ergebnisse für monomere und dimer Komplexe (Hg, Pd). <sup>1</sup>H-NMR-Untersuchungen sind nicht immer das Mittel der Wahl, insbesondere wenn man paramagnetische Metalle verwendet. Geringe Verunreinigungen mit anderen Oxidationsstufen erschweren die Interpretation der Signale.

### IV.3.2 Optimierung der Oxidationsreaktion

Der erste Schritt in der Reaktionssequenz (Schema 11), die Oxidation zum *N*-Oxid **32**, verlief zunächst nicht mit vollständigem Umsatz. Die Reduktion des Bis-*N*-Oxides ist nicht so ausreichend selektiv wie in der Literatur<sup>54</sup> beschrieben. Noch während das Bis-*N*-Oxid auf der Dünnschicht zu sehen ist, konnte die gleichzeitige Bildung von Nicotin beobachtet werden. Zwar konnte die Ausbeute durch zügige Aufarbeitung bei gleichen Bedingungen bis zu 51% gesteigert werden, doch sie war zumeist Schwankungen von bis zu 20% unterworfen. Die Verwendung von 3.7 eq. statt 2.2 eq. 30%-iger H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> in Kombination mit 3.75 statt 3.0 eq. NaHSO<sub>3</sub> konnte die Gesamtausbeute auf 71% steigern.<sup>55, 56</sup> Der entscheidende Faktor scheint dabei die H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-Konzentration zu sein. Der Einsatz von 3.75 eq. NaHSO<sub>3</sub> führte zu einer saueren Reaktion mit nur geringen Verunreinigungen. Die nun erzielten Ausbeuten sind reproduzierbar.

Neben der Optimierung der Reaktion mit H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>/HOAc stellte sich die Frage, ob andere Oxidationsmittel eventuell bessere Ausbeuten liefern könnten. MCPBA war nicht das Mittel der Wahl, obwohl in der Literatur<sup>45</sup> höhere Ausbeuten berichtet wurden als die zunächst erreichten 40%. Im Hinblick auf eine geplante Maßstabsvergrößerung schien der Einsatz von MCPBA aus Kostengründen nicht sinnvoll. 65%-ige H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> oder 40%-ige Peressigsäure führten zu keiner Verbesserung.<sup>42</sup>

Natriumwolframat ist ein bekanntes Reagenz für die Darstellung von Nitronen<sup>57</sup> und *N*-Oxiden. Die Generierung des *N*-Oxides von *m*-Picolin erfolgt laut Literatur in 98% Ausbeute (Schema 12). Es stellte sich nun die Frage, ob bei Nicotin eine chemoselektive Oxidation am aromatischen Stickstoff erreicht werden könnte. Doch diese Methode versagte an Nicotin, es konnte kein Produkt isoliert werden. Eine entsprechende Vergleichsreaktion mit *m*-Picolin ergab das gewünschte Produkt in >77%.

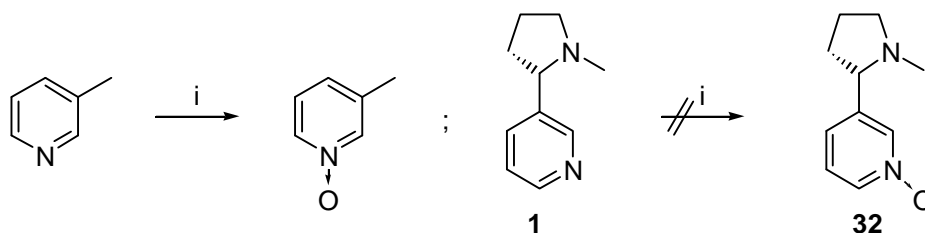
<sup>53</sup> ES-MS und MALDI-Messungen konnten zu diesem Zeitpunkt nicht erfolgen.

<sup>54</sup> Taylor, E. C.; Boyer, N. E. *J. Org. Chem.* **1959**, *24*, 275.

<sup>55</sup> Schmidt, B.; Neitemeier, V. *Synthesis*, **1998**, 42.

<sup>56</sup> Eine Verfolgung der Reaktion wurde erst durch die Verwendung eines stark polaren Laufmittels (H<sub>2</sub>O : HOAc : Propanol : Pyridin 8:5:8:2) möglich.

<sup>57</sup> Mitsui, H.; Zenki, S.-i.; Shiota, T.; Murahashi, S.-i. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1984**, 874.

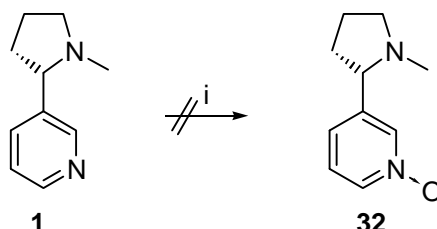


i: 10 eq.  $\text{Na}_2\text{WO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{H}_2\text{SO}_4$  (pH 1), 1.1 eq 48%-ige  $\text{H}_2\text{O}_2$ , 4 h,  $75^\circ\text{C}$ -rf, 98%.

**Schema 12** Durch Natriumwolframat katalysierte N-Oxid-Bildung.

Rhenium ist bekannt für seine Wirkung als Oxidationsmittel, da es Oxidationsstufen von  $-2$  bis  $+8$  annehmen kann. Ein für die Problemstellung potentiell geeignetes Oxidationsmittel ist MTO (Methyltrioxorhenium). So katalysiert MTO die Epoxidierung von Olefinen.<sup>58</sup> Desweiteren ist die Oxidation von Phosphinen, Arsinen, Arenen, Schwefelverbindungen und Benzaldehyd bekannt.<sup>59</sup> Murray *et al.*<sup>59</sup> berichten ebenso wie Copéret<sup>60</sup> *et al.* die Bildung von Pyridin-N-Oxid mit MTO in quantitativer Ausbeute. Manche aliphatischen tertiären Amine zeigen unter diesen Bedingungen ausgeprägte Reaktionsträgheit. So konnte Dibenzylamin in nur 10% Ausbeute in das entsprechende N-Oxid überführt werden. Demzufolge lag es nahe zu überprüfen, ob MTO chemoselektiv den Pyridinstickstoff im Nicotin oxidieren kann (Schema 13).

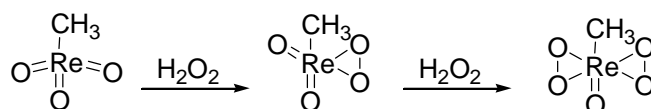
Nicotin wurde mit 3 eq. einer 1 molaren Lösung aus  $\text{H}_2\text{O}_2$  und *t*BuOH und mit 5 mol % MTO versetzt. Nur in einem NMR-Versuch mit  $\text{CDCl}_3$  konnte die Bildung des gewünschten Produktes beobachtet werden (1:1 mit Edukt). In Versuchen mit größeren Ansatzmengen konnte dieses Ergebnis nicht reproduziert werden. Auch mit  $\text{H}_2\text{O}_2$  als Oxidationsmittel wurde kein positives Resultat erzielt. Der Einsatz von wasserfreiem  $\text{H}_2\text{O}_2$  in EtOH<sup>59</sup> im Verhältnis Amin :  $\text{H}_2\text{O}_2$  : MTO 62.5 : 312.5 : 1 ergab weder bei RT noch bei  $78^\circ\text{C}$  das gewünschte Produkt.



i: MTO,  $\text{H}_2\text{O}_2$  oder *t*BuOOH.

**Schema 13** N-Oxid-Bildung durch MTO.

Nicotin verhält sich somit während der Oxidationsversuche mit Natriumwolframat und MTO deutlich anders als Pyridin. Elektronisch gesehen gibt es durch den schwachen Donoreffekt der Alkylgruppe keine starken Unterschiede.



**Schema 14** MTO/ $\text{H}_2\text{O}_2$ -Addukt.

<sup>58</sup> Herrmann, W. A.; Fischer, R. W.; Marz, D. W. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1991**, *30*, 1638.

<sup>59</sup> a: Murray, R. W.; Iyanar, K.; Chen, J.; Wearing, J. T. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 6415. b: Murray, R. W.; Iyanar, K.; Chen, J.; Wearing, J. T. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 809.

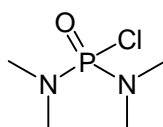
<sup>60</sup> Copéret, C.; Adolfsen, H.; Chiang, J. P.; Yudin, A. K.; Sharpless, K. B. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 761.

Wahrscheinlich wirkt der Pyrrolidin-Ring durch die Bereitstellung einer weiteren Koordinationsstelle als Inhibitor. Durch die Entstehung von di-, tri- oder oligomerer Nicotin-verbrückter Spezies würde die katalytische Aktivität des *in situ* gebildeten Metall-Komplexes (Schema 14) verloren gehen.

### IV.3.3 Optimierung der Chlorierung

Im zweiten Schritt der Reaktionssequenz (Schema 11) ist die Verwendung von Diisopropylamin problematisch. Die Zugabe desamins ist für die Steuerung der Stereoselektivität essentiell, jedoch fallen während der Reaktion durch den starken Überschuss große Mengen potentiell giftiges Phosphoramid an, das sich nicht durch Säure-Base-Trennung entfernen läßt. Darüber hinaus ist bei dieser Reaktion eine Maßstabsvergrößerung nicht praktikabel, da beim scale up die Ausbeute sinkt (5.6 mmol 37%, 47 mmol 25%). Außerdem wurde zumeist auch etwas Nicotin-*N*-Oxid und entstandenes Nicotin zurückgewonnen. Versuche, den Umsatz durch erhöhte Reaktionstemperatur zu steigern, ergaben kein positives Ergebnis. Erhitzen in Dichlorbenzol führte zu einer geringeren Ausbeute (33%).

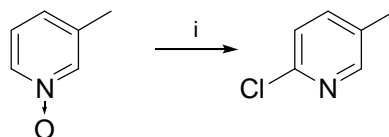
Um große Mengen des Phosphoramides zu vermeiden, wurden zwei verschiedene Lösungsansätze ausprobiert. Zuerst wurden die Äquivalente von 3.5 eq Amin und 10.6 eq. POCl<sub>3</sub> auf 1.2 eq. Amin und 3.5 eq. POCl<sub>3</sub> verringert; die Ausbeute sank auf 18%. Der Versuch, ein anderes sekundäres Amin als lenkende Einheit zu wählen, das keine stark giftige Phosphoramid-Spezies generieren würde, scheiterte. Weder Piperidin, noch Pyrrolidin führten zur Bildung des gewünschten Produktes. Auch die Verwendung einer bereits chlorierten Phosphoramid-Spezies (**35**) führte nicht zum Produkt (Abbildung 28).



**35**

Abbildung 28 Phosphoramid-Spezies.

Ein andere Möglichkeit zur Chlorierung von *N*-Oxiden ist die Behandlung mit Benzolsulfonsäurechlorid und Trimethylamin (TMA) und anschließender Einleitung von HCl-Gas (Schema 15).<sup>61</sup> Da diese Vorschrift nicht sehr praktikabel ist und apparative Probleme aufwirft, wurde statt Trimethylamin und HCl(g) Trimethylammoniumhydrochlorid verwendet. Allerdings konnte bei 0°C in DCM keine Produktbildung beobachtet werden.



i: 1.) 1,2-Dichlorethan, -30°C, 2.2 eq. TMA, 1.2 eq. Benzolsulfonsäurechlorid, 15 h bei RT, 2.) HCl (g), 35 °C, 32 h, 78%.

Schema 15 Chlorierungsvariante mit Benzolsulfonsäurechlorid/HCl.

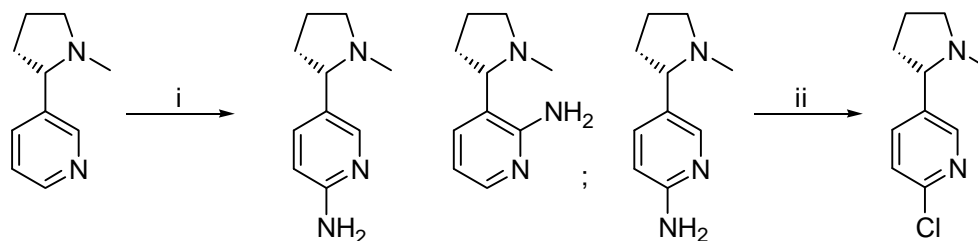
Sowohl Bortrichlorid als Chlorierungsreagenz, als auch der Versuch, daß Bis-*N*-Oxid zu isolieren und dieses mit Phosphortrichlorid umzusetzen, waren nicht erfolgreich. Die Durchführung der Reaktion in DMF als dem typischen Lösungsmittel der *Bökelheide-Reaktion*, führte zu keiner Produktbildung.<sup>62, 63</sup>

<sup>61</sup> Patent: EP 0556683 A 1, 1992

<sup>62</sup> Fontenas, C.; Bejan, E.; Ait Haddou, H.; Balavoine, G. G. A. *Synth. Commun.* **1995**, 25, 629.



Eine weitere Möglichkeit zur Darstellung des Chlornicotins **29** ergibt sich durch Diazotierung des entsprechenden Amins. Die *Tschitschibabin-Reaktion* von Pyridin<sup>64</sup> und Nicotin<sup>65</sup> ist bereits seit langem bekannt. Dazu wurde Nicotin zunächst mit Natriumamid in Xylol unter Rückfluß in die entsprechenden isomeren Amine überführt, die sich durch Kristallisation in kaltem Wasser trennen lassen sollten. Im nächsten Schritt wurde dann mit Natriumnitrit und konz. HCl diazotiert.



i: NaNH<sub>2</sub>, Xylol, rf, ~ 30%; ii: NaNO<sub>2</sub>, HCl, ~30%.

**Abbildung 29** Darstellung von 6-Chlornicotin mittels der *Tschitschibabin-Reaktion*.<sup>65</sup>

Trotz der schlechteren Literatursausbeuten von 30% ist das scale up unproblematisch. Man kann diese Methode auf größere Ansätze übertragen, und es fallen keine giftigen Nebenprodukte an.

Doch weder der Einsatz von frischem Natriumamid noch der Verzicht auf das Lösungsmittel bei 160°C Reaktionstemperatur führten zur Bildung des gewünschten Produktes. Auch mit Pyridin als Edukt konnte keine Umsetzung erzielt werden.

Insgesamt gesehen erwies sich die bereits verwendete Methode mit Phosphorochlorid/Diisopropylamin auch modernen Alternativen überlegen, so daß trotz intensiven Untersuchungen keine signifikante Verbesserung der Ausbeute erzielt werden konnte.

#### IV.3.4 Optimierung der Kupplungsreaktion

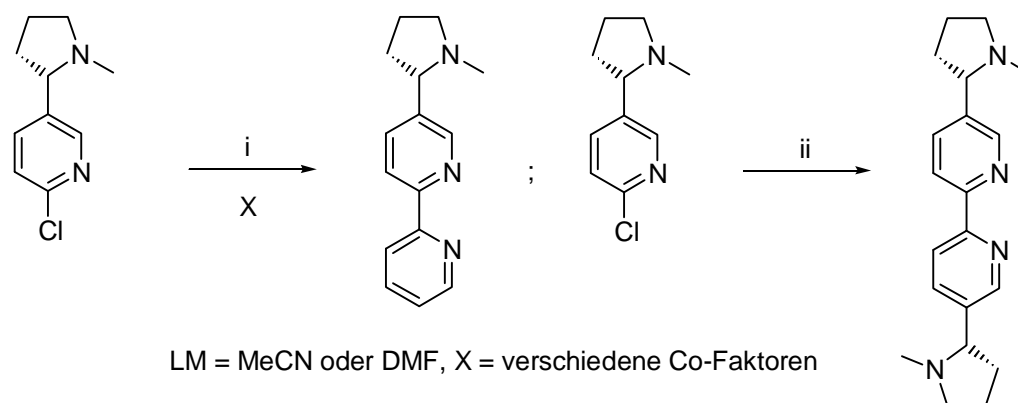
Das bereits angesprochene Problem der Isolierung und Reinigung der Kupplungsprodukte BiNic (**30**) und PyNic (**31**) konnte durch mit konz. Ammoniak desaktiviertem Kieselgel gelöst werden. Dazu wurde 1 mL konz. NH<sub>3</sub> gleichmäßig auf 10 g Kieselgel verteilt und die Säule wie üblich vorbereitet. Man konnte dann auf die polaren EtOH/CHCl<sub>3</sub>-Gemische verzichten und mit den unpolaren Petrolether-Essigester-Gemischen arbeiten. Die Reduktion der Kieselgelmenge auf 1:20 bzw. 1:30 (Produkt:Kieselgel) und Verwendung des polaren Pyridin-Mixes als Laufmittel für die DC-Analytik führten bei **30** zu einer Ausbeutesteigerung von 34 auf 58%, während gleichzeitig die Reinheit reproduzierbar bei 96% lag.

In der Diplomarbeit waren die Einflüsse von Co-Faktoren<sup>49, 48</sup> auf die Palladium-katalysierte *Stille-Kupplung* von 6-Chlornicotin zu **31** mittels GC-Tracer-Technik (Schema 16) untersucht worden (Tabelle 2).

<sup>63</sup> Zoltewicz J. A.; Cruskie, Jr. M. P. *Tetrahedron* **1995**, 51, 3103.

<sup>64</sup> Magidson, O.; Menschikoff, G. *Chem. Ber.* **1925**, 58, 113.

<sup>65</sup> Tschitschibabin, A. E.; Kirssanow, A. W. *Chem. Ber.* **1924**, 57, 1163.



i: 10 mol% Pd(MeCN)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 10 mol% dppe, 2 eq. TBT-Py, 1.5 eq. LiCl, 3 d;

ii: 10 mol% Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, 0.5 eq. (TBT)<sub>2</sub>, TEA, DMF, 100°C, 2 d.

### Schema 16 Einfluß der Co-Faktoren.

Es wurden die gebräuchlichsten Co-Faktoren getestet (Schema 16). Die Wirkungsweise der Co-Faktoren ist bis heute noch nicht verstanden, da sie bei ähnlichen Substraten oft gegenteilige Wirkung erzielen.

	Katalysator	Lösungsmittel	Co-Faktor	GC-Ausbeute
Versuch 1	Pd(dppe) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	Acetonitril	kein	63%
Versuch 2	Pd(dppe) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	DMF	kein	58%
Versuch 3	Pd(dppe) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	DMF	Bu <sub>4</sub> NCl	54%
Versuch 4	Pd(dppe) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	DMF	Cu(I)Cl	75%

**Tabelle 2** Einfluß von Co-Faktoren auf die Synthese von PyNic (**31**).<sup>66</sup>

Diese Ergebnisse sollten im Rahmen dieser Arbeit überprüft (Tabelle 3), auf andere Co-Faktoren ausgedehnt und auf die Synthese von BiNic (**30**) übertragen werden (Tabelle 4).

	Katalysator	Lösungsmittel	Co-Faktor	Ausbeute PyNic
Versuch 1	Pd(dppe) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	Acetonitril	kein	42%
Versuch 2	Pd(dppe) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	DMF	kein	58%
Versuch 3	Pd(dppe) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	DMF	Bu <sub>4</sub> NCl	13%
Versuch 4	Pd(dppe) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	DMF	Cu(I)Cl	57%
Versuch 5	Pd(dppe) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	DMF	Cu(I)I	- <sup>a</sup>
Versuch 6	Pd(dppe) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	DMF	Cu(II)O	62
Versuch 7	Pd(dppe) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	DMF	Ag <sub>2</sub> O	- <sup>a</sup>

**Tabelle 3** Einfluß von Co-Faktoren auf die Synthese von PyNic (**31**).<sup>67</sup>

<sup>66</sup> Die Ausbeuten wurden per GC ermittelt; die Versuchsvorschrift ist der Diplomarbeit<sup>42</sup> zu entnehmen, die Co-Faktoren wurden mit jeweils 2 eq. eingesetzt.

<sup>67</sup> a = zeigte im GC vernachlässigbaren Umsatz, so daß der Versuch abgebrochen wurde; die Versuchsvorschrift ist der Diplomarbeit<sup>42</sup> zu entnehmen, die Co-Faktoren wurden mit jeweils 2 eq. eingesetzt.

Erstaunlich ist, daß sich die Ergebnisse aus den GC-Versuchen nicht vollständig reproduzieren ließen. Die realen Ausbeuten für PyNic liegen deutlich unterhalb der GC-Ausbeuten. Die Ausbeuten mit dem Co-Faktor Cu(I)Cl sowie MeCN als Lösungsmittel sind nun vergleichbar bzw. niedriger als die 58% ohne Co-Faktor in DMF. Da nur Cu(I)Cl und Cu(II)O in DMF mit 57 bzw. 62% einen positiven Effekt zeigten, wurden auch nur diese neben Acetonitril als Lösungsmittel für die BiNic-Synthese getestet. Erklären könnte man sich dieses Ergebnis möglicherweise durch die Koordination des Kupfers mit dem bidentaten Liganden. Doch läßt sich nicht genau verstehen, warum dann Cu(I)I so schlechte Ergebnisse liefert. Die Existenz des Komplexes kann man durch schwach laufende bläuliche Spots auf der DC detektieren, auch ist bei der Aufarbeitung Waschen mit Ammoniak-Lösung notwendig, um das Kupfer zu komplexieren und den Liganden wieder freizusetzen. Möglicherweise erfolgt in Lösung eine Redoxreaktion zu der entsprechenden Cu(II)-Spezies. Kupfer(II)iodid hingegen ist nicht bständig, da das Iodidion das Kupfer zu Cu(I) reduziert.

	Katalysator	Lösungsmittel	Co-Faktor	Ausbeute BiNic
Versuch 1	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub>	DMF	kein	58%
Versuch 2	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub>	Acetonitril	kein	58%
Versuch 3	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub>	Acetonitril	Cu(I)Cl	24%
Versuch 4	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub>	Acetonitril	Cu(II)O	33%

**Tabelle 4** Einfluß der Co-Faktoren auf die Synthese von BiNic (30).<sup>67</sup>

Es wurden keine weiteren Optimierungsreaktionen durchgeführt, da das Ergebnis zufriedenstellend war. Die Ausbeute von PyNic wurde von 52% auf 62% durch Cu(II)O gesteigert; BiNic konnte nun in 58% statt 34% Ausbeute gewonnen werden.

### IV.3.5 Ergebnisse der Komplexierungsversuche

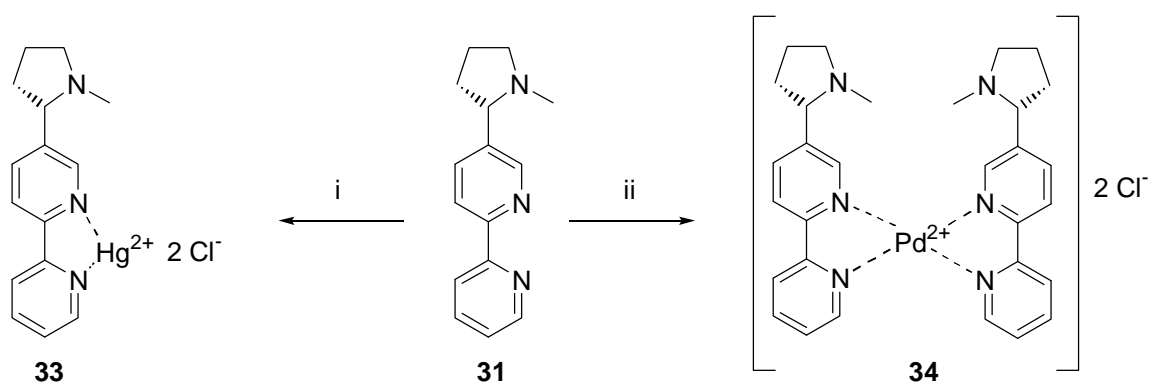
Während der Diplomarbeit stellte sich das Problem, daß die anfallenden Komplexe nur amorphe Pulver ergaben, die nicht exakt identifiziert werden konnten. Es galt nun Methoden zu entwickeln, die die Kristallisation des Materials ermöglichen würden. Zum einen sollte die sorgfältige Auswahl der Metallsalze und der verwendeten Lösungsmittel hilfreich sein, zum anderen könnten größere Gegenionen wie PF<sub>6</sub><sup>-</sup> die Kristallisation erleichtern. Acetonitril ist allein oder in Kombination mit Ether oder Methanol ein gängiges Lösungsmittel. Bei der Wahl des Gegenions muß darauf geachtet werden, daß dieses selbst nicht mit dem Metall komplexiert; PF<sub>6</sub><sup>-</sup> ist in diesem Fall gut geeignet. Desweiteren sollten Gegenionen vermieden werden, die sehr groß oder konformativ flexibel sind.<sup>43c</sup>

### IV.3.6 Vorversuche mit 2,2'-Bipyridin, Quecksilber- und Palladium-Komplexe

Als Modellsystem für die nachfolgenden Vorversuche wurde 2,2'-Bipyridin gewählt. Auswahlkriterien waren das gleiche Strukturmotiv und die zahlreiche Literatur zu diesem Liganden und seinen Komplexreaktionen. 2,2'-Bipyridin wurde mit den polaren Lösungsmitteln Acetonitril und/oder Wasser und verschiedenen Metallsalzen (Fe(II), Fe(III), Ni(II), Cr(III), Co(III) und Cu(II)) versetzt. Dann wurde versucht, durch wässrige  $\text{NH}_4\text{PF}_6$ -Lösung eine Fällung zu erzielen (Tabelle 5). Ergab das Metallsalz allein ebenfalls eine Fällung, so wurde auch diese notiert, um die Komplexbildung durch einen Farbumschlag zu erkennen. Da sich die Liganden BiNic (**30**) und PyNic (**31**) in der Farbskala<sup>50</sup> während der bisherigen Versuche entsprechend den bipy-Komplexen verhalten hatten, bestand die Hoffnung, so zumindest einen eindeutigen Hinweis auf einen bestehenden Komplex zu gewinnen, den man mit  $\text{NH}_4\text{PF}_6$  möglicherweise fällen könnte. Doch schon die Voruntersuchungen mit 2,2'-Bipyridin fielen nicht positiv aus und auch der Versuch, die vielversprechenden Ergebnisse auf den Liganden Pynic zu übertragen, war nicht erfolgreich. **31** wurde gewählt, da es zu diesem Zeitpunkt in größeren Mengen zur Verfügung stand.

Zwar ist eine Komplexbildung bei den meisten Systemen aufgrund des Farbumschlages wahrscheinlich, aber eine geeignete Fällung konnte nicht erzielt werden (Tabelle 5).

Erfolg konnte nur bei der Charakterisierung der monomeren Quecksilber-Komplexen und der dimeren Palladium-Komplexen verzeichnet werden, da vermutlich dort, bedingt durch die Elektronenkonfiguration der Metalle, nur begrenzte Anordnungsmöglichkeiten vorzufinden sind (siehe spätere Diskussion).  $\text{Hg}(\text{PyNic})\text{Cl}_2$  (**33**) konnte aus Quecksilberdichlorid in Acetonitril gewonnen werden. Bei dem in der Diplomarbeit verwendeten Methanol wurde vermutet, daß sich eventuell ein Metallalkoxid gebildet hatte. Mit MeCN hingegen wurde ein sauberer Komplex gewonnen, der sogar durch Elementaranalyse bestätigt werden konnte. Der Palladium-Komplex **34** entstand aus  $\text{Pd}(\text{MeCN})_2\text{Cl}_2$  und PyNic in Cyclohexan/MeCN. Durch zweimalige Umkristallisation in MeCN und anschließend in  $\text{H}_2\text{O}$ /Aceton konnte ebenfalls geeignetes Material für die Elementaranalyse gewonnen werden (Schema 17). Dadurch war die eindeutige Charakterisierung des Komplexes möglich, die in der Diplomarbeit nicht gelungen war.



i:  $\text{HgCl}_2$ , MeCN,  $50^\circ\text{C}$ , 28 h, 54%; ii:  $\text{Pd}(\text{MeCN})_2\text{Cl}_2$ , MeCN, Cyclohexan, RT, 1 h, 76%.

Schema 17  $\text{Hg}[\text{PyNic}]\text{Cl}_2$  und  $\text{Pd}[\text{PyNic}]_2\text{Cl}_2$ .

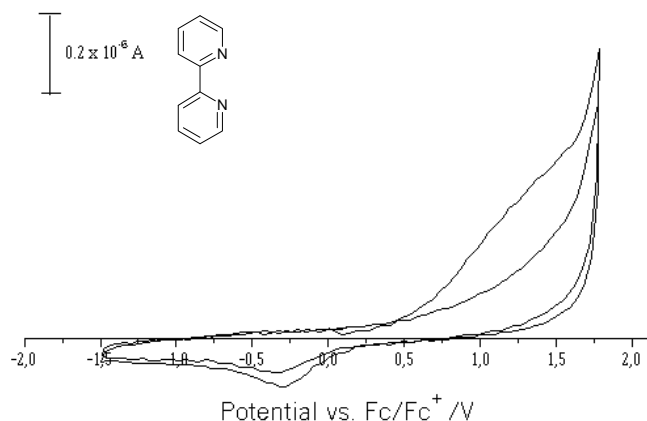
Lösungsmittel					
Metallsalz	bipy	H <sub>2</sub> O	Acetonitril	NH <sub>4</sub> PF <sub>6</sub> <sup>d</sup>	PyNic <sup>a</sup>
NiCl <sub>2</sub> · 6 H <sub>2</sub> O	-	grün, klar		keine Reaktion	in MeCN mit NH <sub>4</sub> PF <sub>6</sub> apricotfarbene Lsg. mit Spuren von weißem NS
NiCl <sub>2</sub> · 6 H <sub>2</sub> O	+	rosa, klar		rosa NS	
NiCl <sub>2</sub> · 6 H <sub>2</sub> O	-		grün-blau, klar	keine Reaktion	
NiCl <sub>2</sub> · 6 H <sub>2</sub> O	+		rosa, klar	schwacher NS	
FeCl <sub>3</sub> <sup>b</sup>	-		tiefrot, klar	Lsg. wird gelb	in MeCN mit NH <sub>4</sub> PF <sub>6</sub> tiefrote klare Lsg.
FeCl <sub>3</sub>	+		tiefrot, klar	NS, mit größeren Mengen NH <sub>4</sub> PF <sub>6</sub> Auflösung	
CrCl <sub>3</sub>	-		nicht löslich		
Cu(OAc) <sub>2</sub>	-		türkis, klar	himmelblau, wenig NS	- <sup>c</sup>
Cu(OAc) <sub>2</sub>	+		grün, klar	hellblau, wenig NS	
CuCl <sub>2</sub> · 2 H <sub>2</sub> O	-		grün-gelb, klar	himmelblau	in MeCN mit NH <sub>4</sub> PF <sub>6</sub> grüne klare Lsg.
CuCl <sub>2</sub> · 2 H <sub>2</sub> O	+		türkiser NS	Auflösung des NS	
FeCl <sub>2</sub> · 4 H <sub>2</sub> O	-		gelb, klar	Entfärbung, trübe	in MeCN mit NH <sub>4</sub> PF <sub>6</sub> kirschrote klare Lsg.
FeCl <sub>2</sub> · 4 H <sub>2</sub> O	+		kirschrot, klar	keine Reaktion	
Cr(acac) <sub>3</sub>	-		violett, klar	keine Reaktion	in MeCN mit NH <sub>4</sub> PF <sub>6</sub> violette
Cr(acac) <sub>3</sub>	+		violett	etwas Aufhellung, trüb	
Co(OAc) <sub>3</sub> · 4 H <sub>2</sub> O	-	rosa, klar	löst sich nicht	keine Reaktion	in MeCN mit NH <sub>4</sub> PF <sub>6</sub> gelb-braune klare Lsg.
Co(OAc) <sub>3</sub> · 4 H <sub>2</sub> O	+	gelb, klar		brauner NS	

**Tabelle 5** Komplexierungsversuche am Testsystem 2,2'-Bipyridin und Übertragung der Ergebnisse auf PyNic; a: der Versuch wird entsprechend der bipy-Variante durchgeführt, d. h. Metallsalz in MeCN vorlegen und Ligand in etwas MeCN hinzufügen, nach 2 h bei 60°C dann Zugabe von NH<sub>4</sub>PF<sub>6</sub>; b: Ausschluß von Luftsauerstoff; c: nicht durchgeführt, da nicht erfolgversprechend; d: Nach der Zugabe wurde versucht bei -20°C eine Fällung zu erhalten.

### IV.3.7 Komplexierungsversuche mit Cu(I)

Versuche, eine Komplexierung mit Kupfer(I) *via*  $\text{Cu}(\text{MeCN})_4\text{PF}_6$  zu erzielen, führten zu Problemen. Weder die Verwendung des käuflichen und einwandfreien Kupferkomplexes<sup>68</sup> noch der Gebrauch von entgastem Acetonitril (Aldrich) konnte ein „Umkippen“ der Reaktionslösung verhindern. Spätestens nach zwei Minuten färbte sich trotz aller Vorsichtsmaßnahmen die klare rote Lösung (MLCT-Absorption bei  $\lambda_{\text{max}} = 500 \text{ nm}$ <sup>69</sup>) hellblau mit gleichzeitigem Ausfall eines blauen Niederschlages, der sich nicht eindeutig zuordnen ließ. Chloroform, ein besseres Lösungsmittel für den Kupferkomplex, führte zum gleichen Ergebnis. Es stellte sich nun die Frage, ob die Bildung einer Kupfer (II)-Spezies durch den Liganden selbst erfolgt. Geklärt wurde diese Frage durch den Vergleich der Cyclovoltammogramme von 2,2'-Bipyridin mit dem des Liganden BiNic.<sup>70</sup> Da Komplexe von 2,2'-Bipyridin mit Cu(I) literaturbekannt<sup>50</sup> sind, sollte ein Vergleich der Potentialverläufe zeigen, ob die entsprechenden BiNic-Komplexe ebenfalls existieren könnten.<sup>71</sup>

Die Messungen sind in DCM mit  $\text{TBAPF}_6$  ( $1 \times 10^{-1} \text{ mol/L}$ ) als Elektrolyt und einer Pt-Elektrode (05 mm) als Referenzelektrode durchgeführt worden. Wie man sehen kann, sind die Cyclovoltammogramme von 2,2'-Bipyridin (Abbildung 30) und BiNic (Abbildung 31) bei einem Umkehrpotential von 1.8 V und  $-1.5 \text{ V}$  in ihrem Verlauf fast identisch



**Abbildung 30** Cyclovoltammogramm von 2,2'-Bipyridin in DCM.

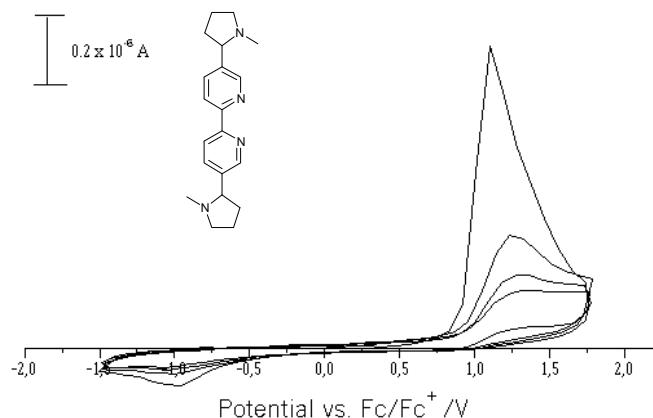
Aus beiden Kurven wird ersichtlich, daß die ablaufenden Prozesse nicht reversibel sind. Reduktion erfolgt bei bipy bei einer Spannung von ca.  $-0.5 \text{ V}$ , während BiNic bei ca.  $-1.2 \text{ V}$  reduziert wird. Bei einer Spannung von ca.  $1.5 \text{ V}$  erfolgt bei bipy Oxidation, bei BiNic bei ca.  $0.6 \text{ V}$ . Der Zahlenwert für das Reduktionspotential von bipy ist größer als der von BiNic, d. h. bipy hat eine größere oxidierende Wirkung als BiNic, so daß bipy leichter Cu(I) in Cu(II) überführen kann. Mit dem kleineren Zahlenwert für das Oxidationspotential wirkt BiNic stärker reduzierend als bipy. Daraus läßt sich der Schluß ziehen, daß die Cu(I)-BiNic-Komplexe stabil sein müßten. Um diese Ergebnisse weiter zu untermauern, wurde die Messung für BiNic ( $10^{-3} \text{ mol/L}$ ) in Acetonitril, dem Lösungsmittel für die Komplexierungsversuche, bei sonst gleichbleibenden Bedingungen wiederholt. In Acetonitril variieren die Werte leicht, Reduktion erfolgt bei  $-1.8 \text{ V}$ , Oxidation bei  $0.5 \text{ V}$ .

<sup>68</sup> Um eine mögliche Disproportionierung des Eduktes auszuschließen, wurde eine neue Charge verwendet.

<sup>69</sup> Pfeil, A.; Lehn, J.-M. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1992**, 838.

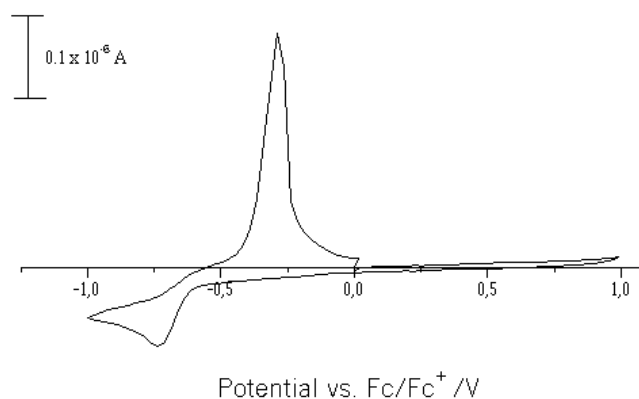
<sup>70</sup> Für diese Versuche wurde der BiNic-Ligand eingesetzt, da er durch seine kristalline Struktur leichter zu reinigen und zu handhaben ist.

<sup>71</sup> Die Cyclovoltammogramme wurden in Zusammenarbeit mit dem Institut für Makromolekulare Chemie, Universität Hannover, erstellt. Die Messungen wurden von Dipl.-Chem. Dr. Matthias Peters und Dipl.-Chem. Dr. Marc van Hooren durchgeführt.

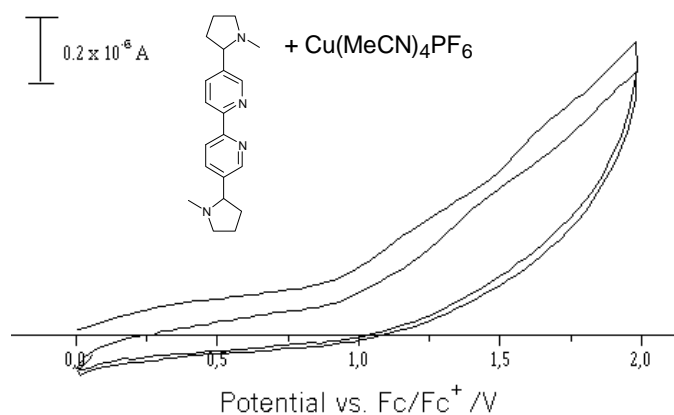


**Abbildung 31** Cyclovoltammogramm von BiNic in DCM.

Desweiteren wurde der verwendete Kupferkomplex  $\text{Cu}(\text{MeCN})_4\text{PF}_6$  ( $10^{-3}$  mol/L) ebenfalls in MeCN vermessen, um sein Oxidationspotential zu ermitteln (Abbildung 32). Anschließend wurde eine Messung von Ligand und Kupfersalz zusammen in MeCN durchgeführt (Abbildung 33).



**Abbildung 32** Cyclovoltammogramm von  $\text{Cu}(\text{MeCN})_4\text{PF}_6$  in MeCN.

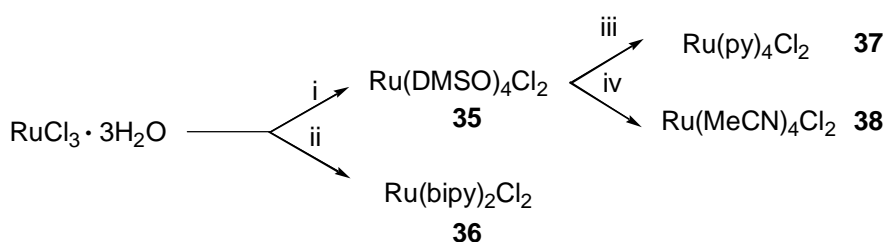


**Abbildung 33** Cyclovoltammogram von  $\text{Cu}(\text{MeCN})_4\text{PF}_6$  und BiNic in MeCN.

Das Kupfer-Salz wurde bei einer Spannung von  $-1.06$  V reduziert, Oxidation erfolgte bei  $-0.61$  V. Da die reduzierende Wirkung mit einem negativeren Potential zunimmt, wirkt BiNic auf den Kupfer-Komplex reduzierend, nicht oxidierend. Damit scheint eine Beeinflussung seitens des Liganden soweit ausgeschlossen zu sein. Die Kombination von Cu-Salz und BiNic liefert ein Reduktionspotential von  $-0.3$  V, Oxidation erfolgt bei  $1.6$  V. Durch das gesunkene Reduktionspotential ist es wenig wahrscheinlich, daß der Ligand für die Oxidation des Cu(I) verantwortlich ist. Allerdings könnte bei zu geringer Reaktionsgeschwindigkeit eine Redoxreaktion zwischen dem Komplex und dem Kupfer-Salz stattfinden und somit Disproportionierung ausgelöst werden. Trotz der Durchführung der Versuche unter Argon und absoluten Bedingungen konnte eine Oxidation nicht verhindert werden. Auffällig ist, daß in der gesamten Literatur zu den Kupfer-Komplexen<sup>72</sup> dieses Problem von keiner Arbeitsgruppe angesprochen wird. Die vorhandenen Probleme könnten sowohl durch Redoxreaktionen ausgelöst werden, als auch durch die gegebenen apparativen Bedingungen.<sup>73</sup> Die Reaktion kann vermutlich nur erfolgreich durchgeführt werden, wenn sich sofort ein schwerlöslicher Komplex bildet, der eine Disproportionierung des Cu(I) verhindert.

### IV.3.8 Komplexierungsversuche mit Ruthenium(II)

Während der Diplomarbeit war versucht worden, geeignete Rutheniumkomplexe aus Rutheniumtrichlorid herzustellen. Dazu wurde das Trihydrat in Ethanol zusammen mit dem Liganden erhitzt, um eine Ru(II)-Spezies zu generieren. Die Zugabe eines Überschusses an Lithiumchlorid oder auch  $\text{NH}_4\text{PF}_6$  in DMF als Lösungsmittel führte nur zu nicht identifizierbaren, roten amorphen Pulvern.<sup>74</sup> Diese Vorgehensweise besaß darüber hinaus durch die stark hygroskopischen Eigenschaften von Rutheniumtrichlorid den Nachteil, daß durch den Wassergehalt die für die Komplexierung benötigte exakte Berechnung der Stöchiometrie erschwert wurde. Um dieses Problem zu lösen, mußten bessere Rutheniumquellen gefunden werden. Die Wahl fiel im Rahmen dieser Arbeit auf die Ruthenium(II)-Komplexe von DMSO (**35**),<sup>75</sup> Pyridin (**37**), Acetonitril (**38**)<sup>76</sup> und 2,2'-Bipyridin (**36**),<sup>77</sup> die sich relativ leicht generieren ließen (Schema 18).



i: DMSO Überschuß, rf, 56%; ii: 2,2'-Bipyridin, LiCl, DMF, 10%; iii: Pyridin, Überschuß, rf, 59%; iv: MeCN, Überschuß, rf, Spuren.

**Schema 18** Darstellung anderer Rutheniumkomplexe aus  $\text{RuCl}_3$ .

<sup>72</sup> a: Munakata, M.; Kitagawa, S.; Asahara, A.; Masuda, H. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1987**, *60*, 1927. b: Constable, E. C.; Heirtzler, F. R.; Neuburger, M.; Zehnder, M. *Chem. Commun.* **1996**, 933. c: König, B.; Möller, O.; Zieg, H. *J. prakt. Chem.* **1996**, *338*, 549. d: Ghosh, P.; Shabatt, D.; Kumar, S.; Sinha, S. C.; Grynszpan, F.; Li, J.; Noodleman, L.; Keinan, E. *Nature* **1996**, *382*, 339. e: Constable, E. C.; Kulke, T.; Neuburger, M.; Zehnder, M. *Chem. Commun.* **1997**, 489.

<sup>73</sup> Die Benutzung einer Argon-Glove-Box war nicht möglich.

<sup>74</sup> Le Boudier, T.; Massiot, P.; Le Bozec, H. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 6869.

<sup>75</sup> Evans I. P., Spencer A., Wilkinson G. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1972**, 204.

<sup>76</sup> Hayoz, P.; von Zelewsky, A.; Stoeckli-Evans, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 5111.

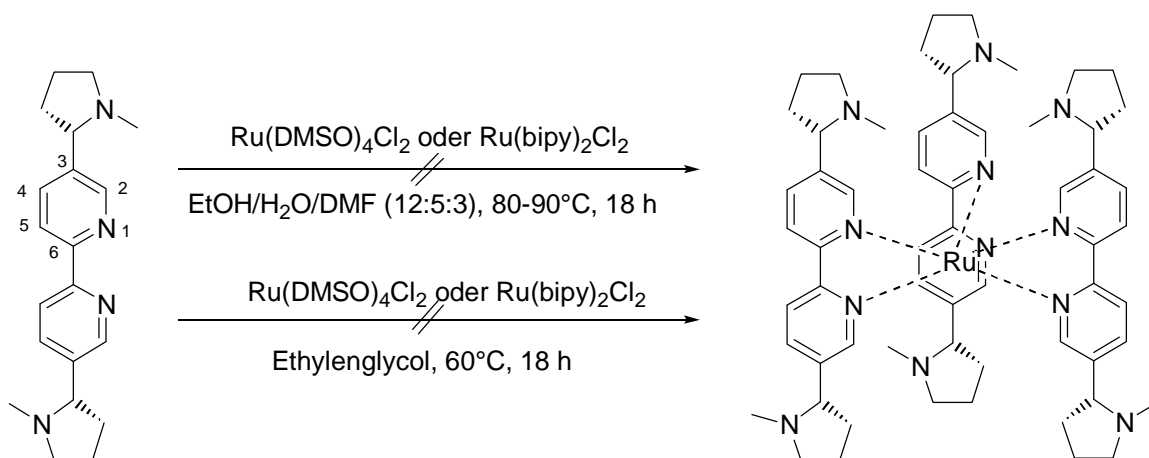
<sup>77</sup> Sprintschick, G.; Sprintschick, H. W.; Kirsch, P. P.; Whitten, D. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 4947.



Am geeignetesten erwies sich der Ruthenium-DMSO-Komplex **35**, da er nur in einer Stufe gewonnen werden kann und leicht durch Umkristallisation mit Aceton zu reinigen ist. Der Acetonitril-Komplex wurde durch Zugabe von Aceton nicht gefällt, so daß diese Ru(II)-Spezies nicht verwendet werden konnte.

In dem Fall des Ruthenium-Bipyridin-Komplexes ergab sich wieder das bekannte Problem der Reinigung und der Fällung der Kristalle. Der gewünschte Komplex ließ sich nicht vollständig von Verunreinigungen befreien. Auch eine säulenchromatographische Reinigung mittels Sephadex LH 20, einem Säulenmaterial, das nach Partikelgröße trennt, und Acetonitril als Laufmittel konnte keine Verbesserung bringen. Das Problem in diesem Zusammenhang ist das Fehlen der üblichen Kontrollmechanismen wie die Dünnschichtchromatographie. Die synthetisierten Komplexe sind so polar, daß sie selbst mit Wassergemischen nicht lauffähig sind.<sup>78</sup> Demzufolge ist eine Trennung der Produktfraktionen zumeist nur über Farbnuancen möglich. Die Schwierigkeiten bei der Darstellung des Ruthenium-Bipyridin-Komplexes **36** basieren wahrscheinlich auf der schlechten Qualität des verwendeten Rutheniumtrichlorides, welches vermutlich in verschiedenen Oxidationszuständen vorlag. Für nachfolgende Untersuchungen wurden ausschließlich der Ruthenium-DMSO-Komplex **35** und ein käuflich erworbener Ru(bipy)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-Komplex eingesetzt.

Zunächst wurde versucht, den gewünschten BiNic-Komplex aus dem *in situ* hergestellten Ru(DMSO)<sub>4</sub>Cl<sub>2</sub> gemäß der abgewandelten Vorschrift von Bossmann *et al.*<sup>79</sup> herzustellen. Nach der Generierung des DMSO-Komplexes wurde der Ligand **30** und eine equimolare Menge HCl in EtOH/H<sub>2</sub>O/DMF (12:5:3) zugefügt und bei 80-90°C über Nacht gerührt. Der Zusatz von DMF sollte laut den Beobachtungen von Bossmann eine Steigerung der Reaktionsgeschwindigkeit zur Folge haben. Jedoch konnte weder durch HCl noch durch die Zugabe von NH<sub>4</sub>PF<sub>6</sub> ein Niederschlag erzeugt werden. Kristallisationsversuche, Extraktionsversuche und säulenchromatographische Reinigung über Sephadex erzielten kein Ergebnis.



**Schema 19** Komplexierungsversuche mit Ruthenium.

Van Gijte *et al.*<sup>80</sup> und Deetz *et al.*<sup>81</sup> stellten Ethylenglycol als Lösungsmittel der Wahl für die Substitutionsreaktion mit Ru(bipy)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> vor. BiNic wurde sowohl mit Ru(bipy)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> als auch mit Ru(DMSO)<sub>4</sub>Cl<sub>2</sub> in Ethylenglycol über Nacht bei 60°C umgesetzt. Da die Dünnschicht

<sup>78</sup> von Zelewsky *et al.* konnten ihre unpolaren Chiragene in einem EtOH/H<sub>2</sub>O/NH<sub>4</sub>CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>-Gemisch (1:1:0.3) oder einem DMF/H<sub>2</sub>O-Gemisch (4:1) laufen lassen und per Dickschicht-Chromatographie trennen. Mürner, H.; Belser, P. von Zelewsky, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 7989. Fletcher, N. C.; Keene, F. R.; Viebrock, H.; von Zelewsky, A. *Inorg. Chem.* **1997**, *36*, 1113.

<sup>79</sup> Bossmann, S. H.; Ghatlia, N. D.; Ottaviani, M. F.; Turro, C.; Dürr, H. *Synthesis* **1996**, 1313.

<sup>80</sup> Van Gijte, O.; Tatibouët, A.; Demeunynck, M.; Lhomme, J.; Kirsch-De Mesmaeker, A. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 1567.

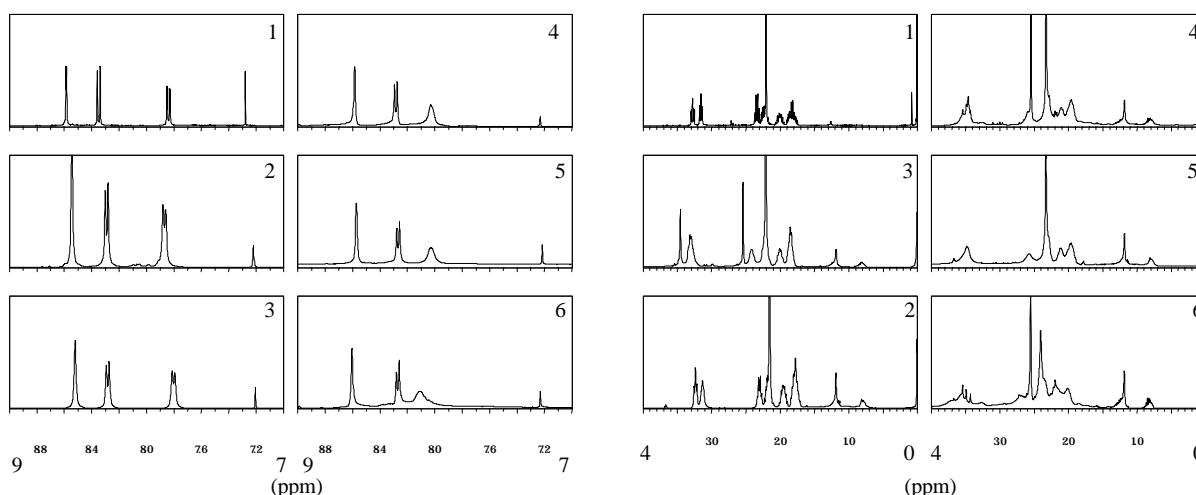
<sup>81</sup> Deetz, M. J.; Smith, B. D. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 6841.

keinen freien Liganden mehr anzeigte, wurden wieder Extraktionsversuche, säulenchromatographische Reinigung über Sephadex mit ges. NaCl-Lösung/Wasser 1:1 und Fällungsversuche mit  $\text{NH}_4\text{PF}_6$  unternommen. Allerdings konnte auf diese Weise das gewünschte Produkt nicht isoliert werden (Schema 19).

In diesem Zusammenhang sei kurz darauf hingewiesen, daß die Wahl des Liganden von dem zeitlichen Verlauf der Versuche abhängt. Da zunächst nur PyNic in den erforderlichen Mengen zur Verfügung stand, wurde bei den Vorversuchen hauptsächlich PyNic verwendet. Nach der Optimierung der BiNic-Synthese wurde bevorzugt BiNic eingesetzt, da dieser Ligand weniger Isomeriemöglichkeiten aufgrund seiner  $C_2$ -symmetrischen Struktur aufweist (siehe IV.4).

### IV.3.8.1 Spektroskopische Verfolgung der Komplexierung

Um sicher zu stellen, daß eine Komplexierung stattfindet, wurde der oben geschilderte Versuch mit  $\text{CDCl}_3$  (18 h bei  $55^\circ\text{C}$ ) als Lösungsmittel wiederholt, um die Substitutionsreaktion im NMR zu verfolgen. Die  $^1\text{H}$ -NMR-Messungen erfolgten im Abstand von 1-2 Tagen, das erste Spektrum zeigt den Liganden allein. Der Übersicht halber wurden die Spektren in zwei Bereiche aufgeteilt (7-10 ppm und 0-4 ppm) (Abbildung 34).



**Abbildung 34**  $^1\text{H}$ -NMR-kontrollierte Substitutionsreaktion von  $\text{Ru}(\text{DMSO})_4\text{Cl}_2$  mit BiNic in  $\text{CDCl}_3$  (von oben nach unten fortlaufende Reaktionszeit, Spektrum 1 freier Ligand).

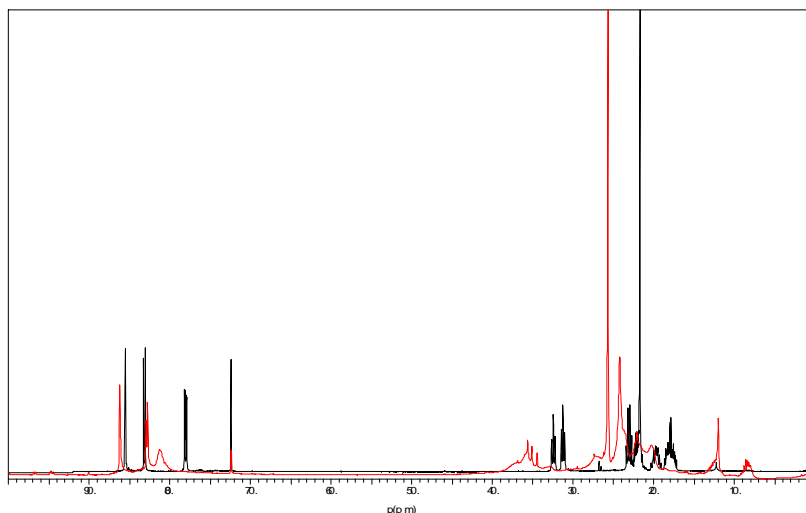
Bei dem Vergleich der Spektren wird deutlich, daß mit zunehmender Zeit die Signale immer unschärfer und breiter werden. Besonders offensichtlich wird dieses Phänomen an dem Signal bei 7.85 ppm (Spektrum 1), den Protonen in 4/4'-Position (Schema 18). Dieses ist am stärksten verbreitert und hat sein Maximum zu 8.1 ppm tieffeldverschoben (Spektrum 6).<sup>82</sup>

Alle drei bzw. 6 Protonen zeigen keine kleinen Kopplungskonstanten mehr; 4/4' ist nur noch ein breites Singulett. 2/2' ist nicht verschoben worden, 5/5' wurde von 8.35 zu 8.25 ppm hochfeldverschoben. Das ist um so bemerkenswerter, als daß die stärkste Tieffeldverschiebung für Position 2/2' erwartet wurde. Im aliphatischen Teil wird die Veränderung besonders deutlich an der Methylgruppe. Diese wird von 2.2 ppm zu 2.6 ppm tieffeldverschoben, während die anderen Signale immer breiter werden und schließlich teilweise überlagern.

Zur stärkeren Verdeutlichung des Unterschiedes wurde das letzte Spektrum nach 7 Tagen (rot) mit dem des freien Liganden (schwarz) übereinandergelegt (Abbildung 35). Insgesamt

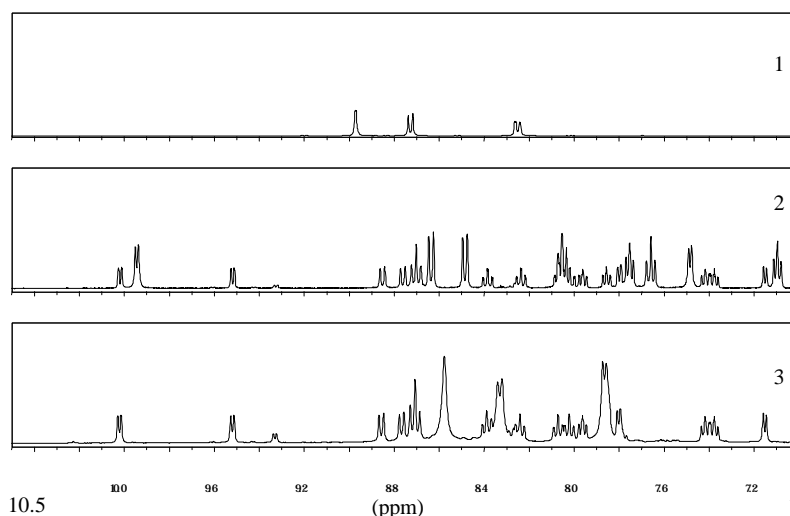
<sup>82</sup> Ähnliche Untersuchungen an Cu-Komplexen sind von Andersson *et al.* gemacht worden: Bedekar, A. V.; Koroleva, E. B.; Andersson, P. G. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 2518.

betrachtet, scheint die Substitution nicht einem „geregeltem“ Ablauf zu folgen, da die zuvor verschobene Methylgruppe in Spektrum 4 wieder zu 2.2 ppm zurückwandert. Komplexbildungen sind auch immer Gleichgewichtsreaktionen; die stattfindenden dynamischen Prozesse könnten auch die starke Verbreiterung der Signale erklären. Alles in allem ist die Verdrängungsreaktion im  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum ein deutlicher Hinweis auf die Existenz eines Komplexes oder einer Vielzahl von Komplexen und Komplexzwischenstufen. Das Vorliegen dieser Komplexzwischenstufen könnte die Schwierigkeiten bei der Isolierung erklären.



**Abbildung 35** Graphische Superposition von Spektrum 1 Abbildung 34 (freier Ligand, schwarz) mit Spektrum 6 (rot, Substitutionsreaktion nach 7 Tagen).

Eine ähnliche Versuchsreihe wurde mit Rutheniumbisbipydichlorid durchgeführt. Im Gegensatz zum ersten Versuch wurde die Komplexbildung in Abhängigkeit der Konzentration untersucht. Ein Testversuch in  $\text{CDCl}_3$  zeigte nach 18 h bei  $40^\circ\text{C}$  nur geringe Verschiebungen und sehr schwache Signale aufgrund geringer Löslichkeit. Statt  $\text{CDCl}_3$  wurde dann in DMSO gemessen, obwohl die Interpretation der Signale wie erwartet erschwert wurde. Die Menge an schwerlöslichem Rutheniumkomplex wurde konstant gehalten, die BiNic-Menge von 0.25-3 eq. variiert.



**Abbildung 36** Substitutionsreaktion von  $\text{Ru}(\text{bipy})_2\text{Cl}_2$  und BiNic in  $\text{DMSO-D}_6$  nach 30 min bei  $60^\circ\text{C}$ ; Spektrum 1 ist der freie Ligand, Spektrum 2 ist der Eduktkomplex, Spektrum 3 ist die Mischung mit 0.25 eq Ligand.

Die Anhäufung der Signale im aromatischen Bereich durch *cis*- und *trans*-Anordnung des Eduktkomplexes<sup>83</sup> und durch Komplexbildung zwischen dem Lösungsmittel und dem Rutheniumbipy-Komplex machte die eindeutige Zuordnung der Signale unmöglich. Die 8 Protonen im aromatischen Bereich beweisen die *cis*-Anordnung<sup>83</sup> im  $\text{Ru}(\text{bipy})_2\text{Cl}_2$  durch die Aufspaltung der vier Protonen durch die unterschiedliche Umgebung (Spektrum 2, Abbildung 36, Abbildung 37).

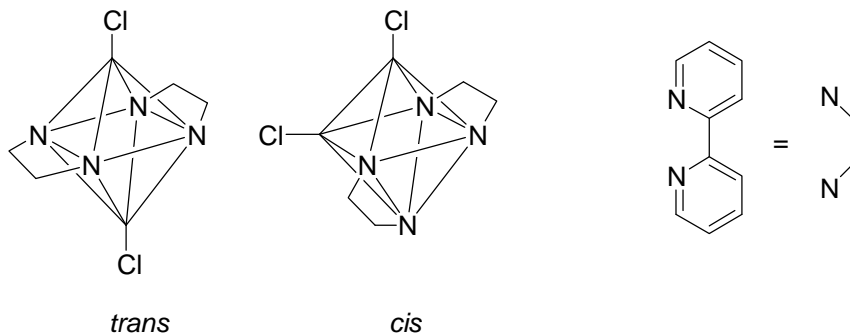


Abbildung 37 *cis*- und *trans*-Anordnung von  $\text{Ru}(\text{bipy})_2\text{Cl}_2$ .

Die Signale von BiNic im Spektrum 3 sind zwar im aromatischen Bereich verschoben, und es sind drei neue Signale bei 8.6 ppm, 8.35 ppm und 7.9 ppm zu sehen, aber eine eindeutige Zuordnung dieser Signale zu BiNic ist nicht möglich. Bei steigender BiNic-Konzentration ergibt sich keine weitere Verschiebung der Signale; die neuen Signale nehmen nur an Intensität zu. Das Verschwinden von 8 Signalen und die Neubildung der drei Signale deutet aber eindeutig auf eine Komplex hin.

Im aliphatischen Bereich ist eine Verschiebung der Methylgruppe bei 2.9 ppm zu beobachten, was in Anbetracht der Verschiebung der aromatischen Signale nicht überrascht.

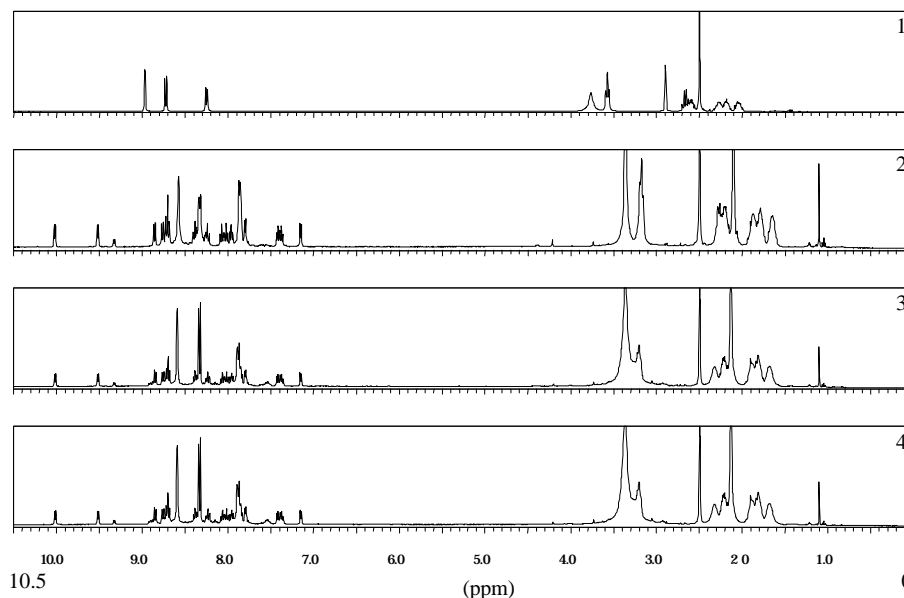


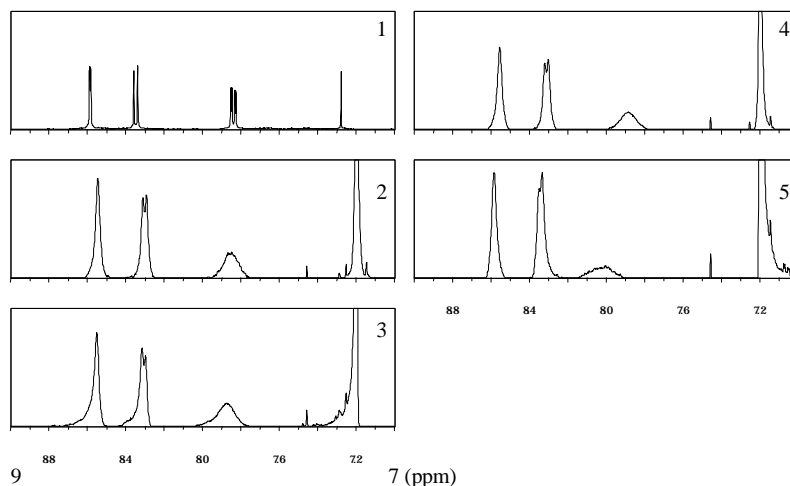
Abbildung 38 Spektren von  $\text{Ru}(\text{bipy})_2\text{Cl}_2$  in  $\text{DMSO}-D_6$  bei zunehmender BiNic-Konzentration (0.25 eq., 0.5 eq. und 2 eq. von oben, Spektrum 1 freier Ligand).

Eine Versuchsreihe mit  $\text{Ru}(\text{DMSO})_4\text{Cl}_2$  in DMSO ist nicht sinnvoll, da bei diesem Überschuß DMSO das Lösungsmittelsignal zu dominierend ist und aufgrund schneller Austauschprozes-

<sup>83</sup> Birchall, J. D.; O'Donoghue, T. D.; Wood, J. R. *Inorganica Chimica Acta* **1979**, *37*, L461.

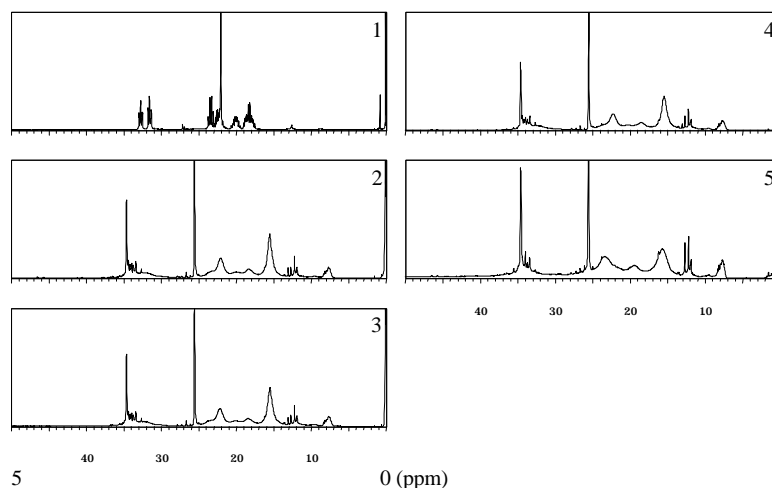
se keine detektierbare Verdrängung stattfinden kann. Messungen konnten zwar in  $\text{CDCl}_3$  erfolgen (0.25-2 eq.), doch die Signale sind nur von sehr geringer Intensität.

Im aromatischen Bereich (Abbildung 39) zeigt sich wieder das gleiche Bild wie bei der Messung 1 in Abhängigkeit von der Zeit: die Signale bei 8.6 und 8.35 bleiben nahezu unverändert in ihrer Lage, werden nur etwas verbreitert. Auffällig ist auch hier die Verschiebung des Signals bei 7.8 ppm zu 8.1 ppm.



**Abbildung 39** Substitutionsreaktion von  $\text{Ru}(\text{DMSO})_4\text{Cl}_2$  mit  $\text{BiNic}$  in  $\text{CDCl}_3$ , (0.25, 0.5, 1, 2 eq. von oben, Spektrum 2-5; Spektrum 1 freier Ligand), 7-9 ppm.

Der Verlauf im aromatischen Bereich deutet auf einen kontinuierlichen Ersatz des Chlorides durch  $\text{BiNic}$  hin, da die größte Verschiebung im aromatischen Bereich bei der Zugabe von 2 eq. Ligand erreicht wird.



**Abbildung 40** Substitutionsreaktion von  $\text{Ru}(\text{DMSO})_4\text{Cl}_2$  mit  $\text{BiNic}$  in  $\text{CDCl}_3$  (0.25, 0.5, 1, 2 eq. von oben, Spektrum 2-5; Spektrum 1 freier Ligand), 0-5 ppm.

Im aliphatischen Teil (Abbildung 40) beobachtet man wieder eine Verbreiterung der Signale und eine Verschiebung der Methylgruppe von 2.2 zu 2.6 ppm. Fraglich ist nur, warum die Methylgruppe sofort bei der Zugabe von 0.25 eq.  $\text{BiNic}$  verschoben ist, ohne dass noch freies  $\text{BiNic}$  zu sehen ist. Eine vollständige Komplexierung des gesamten Liganden würde man erst bei einem eq.  $\text{BiNic}$  erwarten. Dies könnte auf dynamische Austauschprozesse hindeuten. Diese Spektren können somit nicht als Beweis aber als deutlichen Hinweis auf die Existenz eines Komplexes bzw. eines Komplexgleichgewichtes gewertet werden.

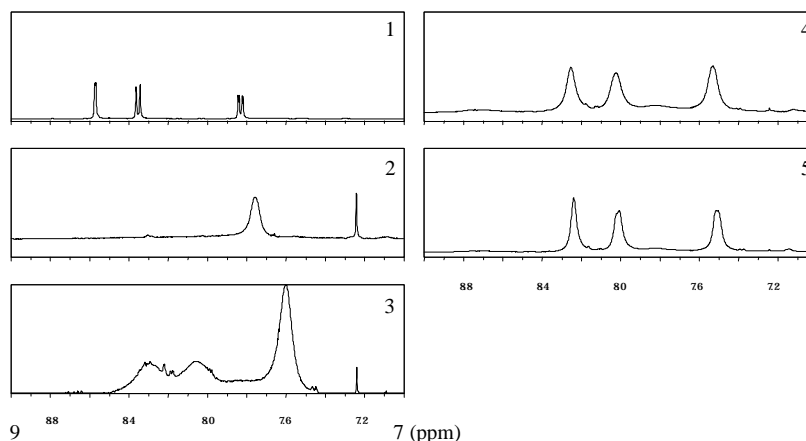
Da die Rutheniumansätze in der NMR-Untersuchung zwar Hinweise auf eine Komplexbildung gaben, jedoch weiterhin das Problem der Isolierung bestand, wurde statt  $\text{PF}_6^-$  ein anderes Gegenion getestet. Piguet *et al.*<sup>48c</sup> berichten, daß bei ihren Komplexbildungsversuchen das Hexafluorophosphat manchmal zu einer ungewollten „disorder“ geführt hat. Durch die Verwendung von Tetrafluoroborat konnte Piguet dieses Problem umgehen.

Demzufolge wurde zunächst Silber(I)tetrafluoroborat mit  $\text{Ru}(\text{bipy})_2\text{Cl}_2$  in DMSO über Nacht bei RT zu  $\text{Ru}[(\text{bipy})_2](\text{BF}_4)_2$  umgesetzt. Die kirschrote Lösung wurde von den ausfallenden Silbersalzen abkanülliert und zu BiNic gegeben. Doch eine Fällung konnte nicht erzielt werden, die Kristallisationsversuche scheiterten.

### IV.3.9 Komplexbildungsversuche mit Europium

Europiumsalze<sup>84</sup> werden in der Spektroskopie als Shift-Reagenzien verwendet. In diesem Zusammenhang lag es nahe, diese Komplexbildung auch für die eigenen Liganden zu nutzen. Europiumnitrattribydrat wurde in Acetonitril- $\text{D}_3$  mit 1-8 Äquivalenten BiNic versetzt. Zur Erhöhung der Löslichkeit wurden einige Tropfen  $\text{CDCl}_3$  dazugegeben.<sup>85</sup> Abbildung 41 gibt eine Übersicht über die Spektren von 9-7 ppm.

Die Signale sind bei höheren BiNic-Konzentrationen um ca. 0.4 ppm hochfeldverschoben<sup>86</sup> und zu Singulett verbreitert. Auffällig ist, daß in Spektrum 2 mit einem Verhältnis von 1:1 (Eu-Salz:BiNic) nur ein einzelnes breites Singulett bei 7.8 ppm im aromatischen Bereich zu finden ist.



**Abbildung 41** Substitutionsreaktion von  $\text{Eu}(\text{NO}_3)_3$  mit BiNic in  $\text{MeCN-D}_3$  (1, 2, 4, 8 eq. von oben nach unten, Spektrum 1 freier Ligand).

Ob dies ein Hinweis auf einen 1:1-Komplex ist, ist fraglich. Kristallisationsversuche in MeOH, MeCN oder DMF des eingeeengten Materials führten nur zu wenig amorphem grauem Pulver. Das gleiche Ergebnis wurde für einen größeren Ansatz in MeCN gefunden.

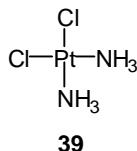
<sup>84</sup> Allgemeine Literatur zu Europium-Komplexen: a: Forsberg, J. H. *Coordination Chemistry Reviews* **1973**, *10*, 195. b: Galaup, C.; Carrié, M.-C.; Azéma, J.; Picard, C. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 1573. c: Piguet, C.; Rivara-Minten, E. *Helvetica Chimica Acta* **1995**, *78*, 1541.

<sup>85</sup> Etwas Niederschlag mußte trotzdem durch Watte abfiltriert werden.

<sup>86</sup> Die Signale sind in den Spektren 2-5 auf den Chloroform-Peak geeicht, während Spektrum 1 auf TMS geeicht ist, d.h. die Verschiebungen können nicht exakt verglichen werden.

### IV.3.10 Komplexierungsversuche mit Platin

Aus biologischer Sicht sind besonders *cis*-Platin-Komplexe interessant.<sup>87</sup> Das sogenannte *cis*-Platin, *cis*-Diaminodichloroplatinat (**39**), findet seit den 60er Jahren in der Anti-Tumor-Therapie von verschiedenen Krebsarten Verwendung.



**Abbildung 42** *cis*-Diaminodichloroplatinat.

Die biologische Wirkung basiert auf einer irreversiblen Interkalation in die DNA. *cis*-Platin bindet an den N7-Stickstoff zweier benachbarter Guanineinheiten und inhibiert somit die Zellteilung. Andere Metalle wie Nickel oder Palladium zeigen keine Aktivität, doch sind Aktivitätsuntersuchungen an verschiedenen Ligandensystemen durchgeführt und geeignetere Systeme gefunden worden. Toxische Nebenwirkungen wie Übelkeit, Gehörschäden, Gefühlsverlust in den Händen und vor allen Nierenfunktionsstörungen haben die Suche nach neuen Liganden intensiviert. Da die *cis*-Geometrie der beiden Aminofunktionen ein wesentliches Strukturmerkmal der aktiven Substanzen ist, lag es nahe, auch bidentate Systeme zu untersuchen und zu entwickeln. BiNic oder PyNic könnten in Form ihrer Platinkomplexe mit Chlorid als Gegenanion (leichte Austauschbarkeit) ebenfalls an die DNA binden. Neben der geeigneten *cis*-Anordnung besitzen die synthetisierten Liganden den Vorteil, daß sie cytotoxisch sind (Kap. III).

In diesem Zusammenhang wurde versucht, die entsprechenden Komplexe zu synthetisieren. Zunächst wurde Kaliumtetrachloroplatinat mit dem Liganden **31** im Verhältnis 1:1 in Acetonitril/Wasser (1:1) bei 70°C gemäß der Vorschrift von Schleede et al.<sup>88</sup> erhitzt. Es fiel ein kirschroter Niederschlag (43%) aus, der nicht kristallisiert werden konnte und nur in DMF oder DMSO löslich war. Mit **30** hingegen bildete sich kein Niederschlag, auch nicht bei der Zugabe unpolarerer Lösungsmittel wie Aceton. Um im Fall von PyNic doch noch Kristalle zu erhalten, wurde nach beendeter Reaktion eine Reinigung durch fraktionierte Extraktion vorgenommen, d. h. mit CHCl<sub>3</sub>, dann EtOAc, MeCN, und H<sub>2</sub>O. Der Chloroform-Extrakt schien interessantes Material zu enthalten. Um unpolarere Verunreinigungen zu entfernen, wurde mit Diethylether extrahiert. Anschließend erfolgte ein Kristallisationsversuch in H<sub>2</sub>O. Doch weder dieser Versuch, noch der in DMF oder Ansätze in einer Etherdampfathmosphäre ergaben Kristalle. Auch Fällungsversuche mit NH<sub>4</sub>PF<sub>6</sub> waren nicht erfolgreich. Um eine möglichst langsame Reaktion zu gewährleisten, wurden der Versuch in einem Zweiphasensystem wiederholt. Dazu wurden die Liganden in Chloroform aufgelöst und mit K<sub>2</sub>PtCl<sub>4</sub> in Wasser überschichtet. Doch auch nach mehreren Wochen konnte keine Kristallbildung an der Phasengrenze beobachtet werden.

An diesem Beispiel wird die Schwierigkeit der Charakterisierung des erhaltenen Materials deutlich. Im MS und im FAB wird nur der Ligandenpeak detektiert und im <sup>1</sup>H-NMR sind keine scharfen Signale zu beobachten, sondern nur extrem breite und schwache Multipletts. Letzteres resultiert vermutlich durch fünffach koordinierte Zwischenstufen, die bei vielen

<sup>87</sup> a: Takahara, P. M.; Frederick, C. A.; Lippard, S. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 12309. b: Reedijk, J. *Chem. Commun.* **1996**, 801.

<sup>88</sup> a: Rosenblatt, F.; Schleede, A. *Liebigs Annalen* **1933**, *505*, 51. b: Campbell, C. J.; Castineiras, A.; Nolan, K. B. *Inorganica Chimica Acta* **1996**, *245*, 257.

Substitutionsreaktionen durchlaufen werden.<sup>89</sup> In dem polaren Lösungsmittel DMSO-D<sub>6</sub> wird vermutlich das Chlorid gegen DMSO ausgetauscht.<sup>90</sup> Reversible und schnelle Austauschprozesse erklären dann die breiten Signale. Die Elementaranalyse deutet auf ein entsprechendes Hydrat hin ( $[\text{Pt}(\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{N}_3)\text{Cl}_2 \times \text{H}_2\text{O}]$  **40**), aber ein eindeutiger Hinweis fehlte.

Mittels neuer Meßtechniken wurde nun versucht, die Charakterisierung von amorphen Verbindungen zu ermöglichen. In den letzten Jahren stellte sich heraus, daß Electrospray(ES)<sup>91</sup>- und matrixunterstützte Laserdesorptions-Flugzeit-(MALDI-TOF)-Massenspektroskopie für organische Verbindungen in Lösung geeignet sind.<sup>92</sup> So gelang Stang *et al.*<sup>93</sup> die Charakterisierung ihrer Pt<sub>4</sub>-Quadrate (4 Platinzentren werden über 4,4'-Bipyridin-Einheiten zu einem Quadrat mit dem Platin in der jeweiligen Eckposition verknüpft) durch eine modifizierte Electrospray-MS-Messung. Lehn *et al.* konnten ihre pentanuklearen Cu(I)-Helicate in ihrer Entstehung beobachten, insbesondere da <sup>1</sup>H-NMR-Messungen aufgrund von Signalhäufung im aromatischen Bereich nicht zu interpretieren waren.<sup>94</sup> Das ES-MS dient zur Identifikation von Molekülen mit einer Masse >100 kDa. Die Probe wird in Wasser oder Alkohol aufgelöst, in einem elektrischen Feld versprüht und die geladenen Atome oder Moleküle durch Verdampfen des Lösungsmittels freigesetzt.<sup>95</sup> Bei MALDI-Messungen benutzt man einen geeigneten Laser, um Analytatomer aus der kondensierten Phase freizusetzen oder zu ionisieren. Die Matrixunterstützung dient dazu, die Analytatomer möglichst unzerstört in die Gasphase zu überführen. Die bei dieser Laserwellenlänge gut absorbierenden Matrixmoleküle liegen in großem Überschuß vor und werden somit hauptsächlich ionisiert.<sup>96</sup> Diese milden Ionisationsmethoden sind somit besonders für Metallkomplexe geeignet, da zum einen dynamische Prozesse in Lösung sichtbar werden und zum anderen verschiedene Spezies in Lösung einzeln sichtbar gemacht werden können, ohne sie mit Fragmentstücken zu verwechseln.

Durch Messungen mit einem MALDI-Gerät<sup>97</sup> konnten Untersuchungen an den amorphen Proben durchgeführt werden. Als Testsubstanzen leisteten dabei der bereits erwähnte eindeutig charakterisierte monomere Hg-PyNic-Komplex und Ru(DMSO)<sub>4</sub>Cl<sub>2</sub> gute Dienste. Als interner Standard diente dabei Substance  $\pi$  auf  $\alpha$ -Cyanozimtsäure, als Matrixen wurden  $\alpha$ -Cyanozimtsäure und 2,5-Dihydroxyacetophenon verwendet. Acetonitril/Wasser 1:2 war das Lösungsmittel der Wahl für die Komplexe. Mittels einer Verdünnungsreihe wurde eine Konzentration von 2  $\mu\text{g}/\text{mL}$  hergestellt. Ein Teil der Proben wurde in in MeCN 0.1% mit TFA vermessen. Diese Meßmethode ist allerdings nicht für die synthetisierten Komplexe geeignet, da bei allen Versuchen Fragmentierung beobachtet und nur der Ligand alleine detektiert wurde.

Electrospray-Messungen konnten in einer Kooperation mit Dipl. Chem. Volker Badock, Max-Delbrück-Centrum für Molekulare Medizin (Forschungsgruppe Proteinchemie), Berlin, durchgeführt werden. Dazu wurden die Substanzen in einem 1:1-Gemisch aus Methanol-Wasser gelöst.

<sup>89</sup> Greenwood, N. N.; Earnshaw, A. *Chemie der Elemente* **1990**, VCH Weinheim.

<sup>90</sup> Price, J. H.; Williamson, A. N.; Schramm, R. F.; Wayland, B. B. *Inorganic Chemistry* **1972**, *11*, 1280.

<sup>91</sup> Katta, V.; Chowdhury, S. K.; Chait, B. T. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 5348.

<sup>92</sup> a: Russel, K. C.; Leize, E.; van Dorsselaer, A.; Lehn, J.-M. *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 244, b: Small, J. H.; McCord, D. J.; Greaves, J.; Shea, K. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 11588. c: Leize, E.; van Dorsselaer, A.; Krämer, R.; Lehn, J.-M. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1993**, 990.

<sup>93</sup> Whiteford, J. A.; Rachlin, E. M.; Stang, P. J. *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 2643.

<sup>94</sup> Marquis-Rigault, A.; Dupont-Gervais, A.; Van Dorsselaer, A.; Lehn, J. M. *Chem. Eur. J.* **1996**, *2*, 1395.

<sup>95</sup> Fenn, J. B.; Mann, M.; Meng, C. K.; Wong, S. F.; Whitehouse, C. M. *Science* **1989**, *246*, 64.

<sup>96</sup> Karas, M.; Bachmann, D.; Bahr, U.; Hillenkamp, F. *Anal. Chem.* **1985**, *57*, 2935.

<sup>97</sup> Bereitgestellt durch das Institut für Technische Chemie, Universität Hannover.



Der Quecksilber-Komplex als Testsubstanz mit einer Masse von 510.81 g/mol wurde bei einer Masse von 476 gefunden, was dem Verlust von einem Chloridgegnion entspricht (Abbildung 43).

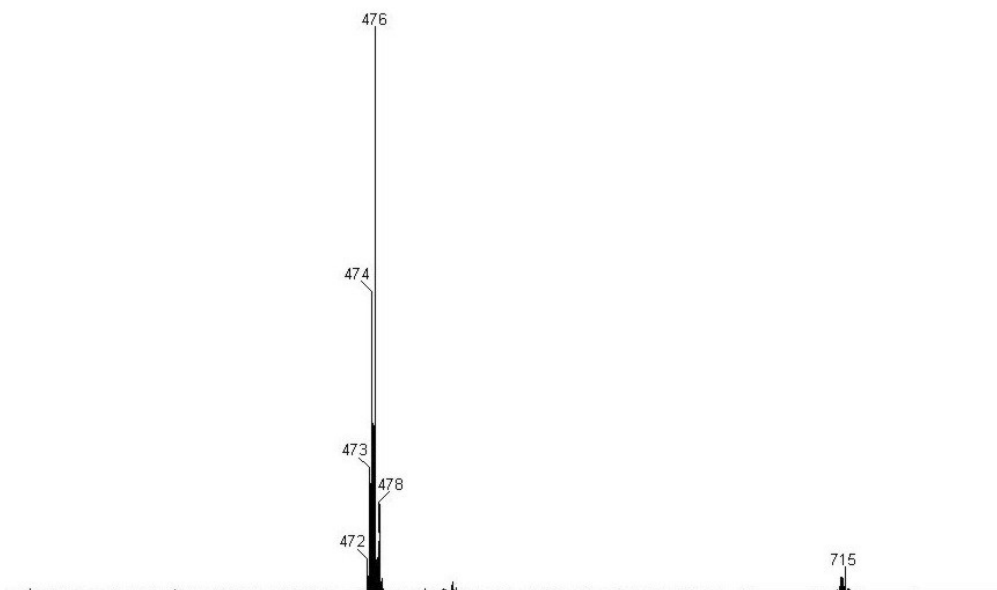
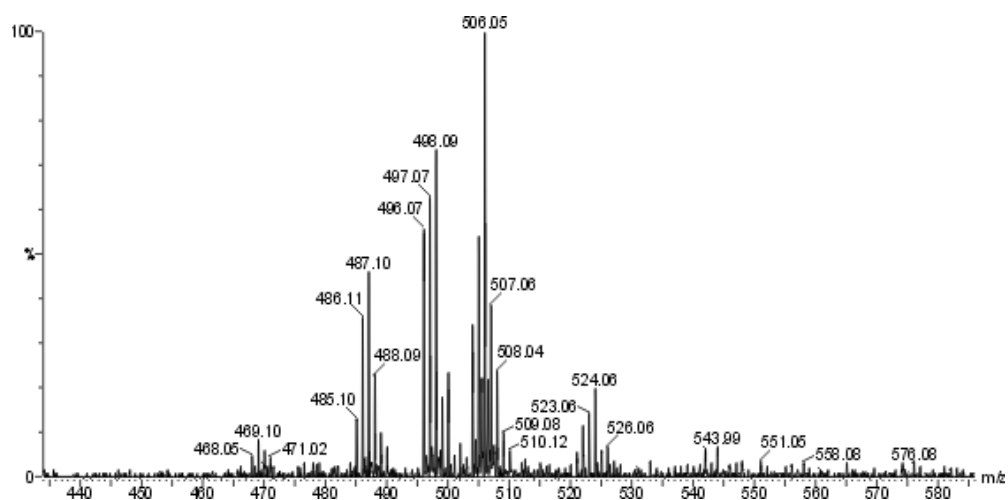


Abbildung 43 ES-MS von  $Hg(PyNic)Cl_2$ .

Der bereits erwähnte rote amorphe Feststoff **40** aus dem ersten Versuch mit  $K_2PtCl_4$  und Py-Nic als Ligand zeigt dabei den gewünschten Massenpeak bei 506, d.h.  $Pt[PyNic(+H)]Cl_2$  (Abbildung 44). Das zur Detektion benötigte Kation wurde in diesem Fall nicht durch Verlust



eines Gegenions gewonnen, sondern durch Protonierung des Stickstoffs.

Abbildung 44 ES-MS von  $Pt(PyNic)Cl_2$ .

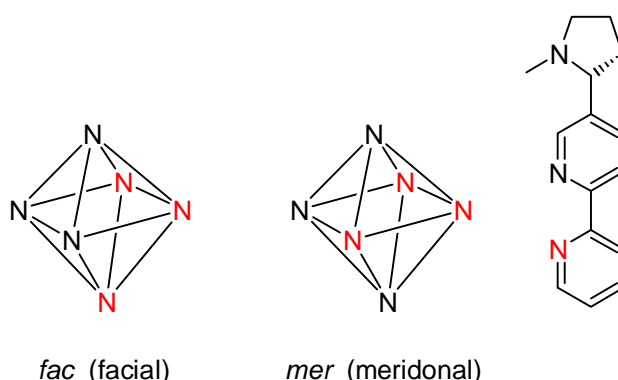
Die Messungen waren für die Komplexe in den höheren Massenbereichen mit  $M > 1000$  nicht erfolgreich. Die Proben aus den Ruthenium- und den Europiumansätzen zeigten bei dieser Methode keinen  $M^+$ -Peak.

#### IV.4 Fazit

Die Optimierung der Synthese der Liganden BiNic und PyNic konnte erfolgreich durchgeführt werden. Die Ausbeuten konnten durch ein verbessertes Säulensystem und die Verwendung von Cu(II)O im Fall von PyNic von 52 auf 62% verbessert werden. Die Darstellung von BiNic gelang schließlich in 58% statt 34% Ausbeute. Die Ausbeute und Reproduzierbarkeit der *N*-Oxid-Synthese konnte durch eine Variation des Äquivalente und der Verwendung polarer DC-Laufmittel entscheidend verbessert werden (71% statt 40%). Nur die Chlorierungsreaktion ließ sich nicht optimieren, doch ist die Verwendung von großen Überschüssen POCl<sub>3</sub>/*i*Pr<sub>2</sub>NH dem Problem der Isomerentrennung bei Verzicht auf Diisopropylamin vorzuziehen.

Auf dem Gebiet der Komplexchemie konnten ebenfalls Fortschritte erzielt werden. Sowohl ein Quecksilber-PyNic-Komplex als auch ein Palladium-PyNic-Komplex konnten isoliert, gereinigt und eindeutig charakterisiert werden. Die zum Ende der praktischen Arbeiten erhaltenen MS-Meßergebnisse zeigen, daß nun durch Electrospray-MS-Messungen eine Methode zur Identifikation der Komplexe gefunden wurde. Auch wenn in diesem Bereich noch weitere technische Verbesserungen für höhere Massenbereiche erforderlich sind, konnte mit Hilfe des Electrospray-MS die Existenz eines Pt-PyNic-Komplexes bewiesen werden. Dieser muß nun auf seine biologische Aktivität hin untersucht werden, zum Beispiel ob er in die DNA entsprechend dem *cis*-Platin interkalieren kann.

Die Ergebnisse der NMR-Untersuchungen zeigen das Potential der synthetisierten Liganden. Zwar konnten keine definierten Aussagen über die Komplexzusammensetzungen gemacht werden, doch deuten die Verschiebungen und Verbreiterungen der Signale eindeutig auf die Existenz komplexer Strukturen hin. Die Verwendung von Ru(DMSO)<sub>4</sub>Cl<sub>2</sub> statt Rutheniumtrichlorid hat sich als vorteilhaft für die Interpretation der Spektren erwiesen. Die Problematik besteht aber weiterhin in der Isolierung in Form von Kristallen, die eine eindeutige Charakterisierung erlauben würden. So ist der Kupfer-Komplex, dessen Existenz indirekt durch das Cyclovoltammogramm bestätigt wurde, zu oxidationsempfindlich. Bei anderen Metallsalzen waren die gebildeten Komplexe, sichtbar an der Farbskala, nicht schwerlöslich genug. Aufgrund der noch bestehenden Schwierigkeiten sind mit den in Kapitel V vorgestellten neuen Liganden **49-51**, **62** und **63** keine Komplexierungsversuche durchgeführt worden. Das Problem der Kristallbildung ist vermutlich auf isomere Gemische zurückzuführen. Aus geometrischen Gründen ist ein Ligand wie Terpyridin (tpy) besser geeignet als der bipy-Ligand, da er keine Isomeren durch die helicale symmetrische C<sub>2</sub>-Anordnung bildet.

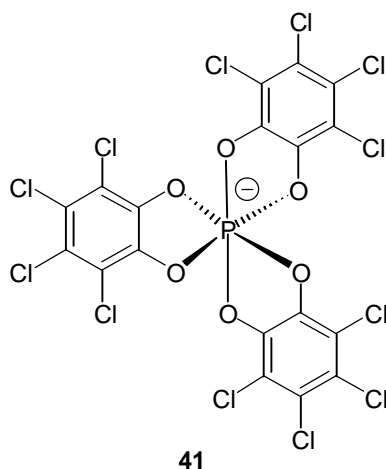


**Abbildung 45** Meridionale und faciale Anordnung beim PyNic-Liganden.

Sind die beiden koordinierenden Stickstoffe beim bpy nicht äquivalent, wie es bei monosubstituierten Bipyridinen (PyNic) vorkommt, so können sich zwei geometrische Isomere (*mer*- und *fac*-Form) bilden (Abbildung 45). Darüber hinaus kann jedes von ihnen ein Enantiomerenpaar bilden, welches aus der rechts oder der links gedrehten Anordnung der Helix resul-

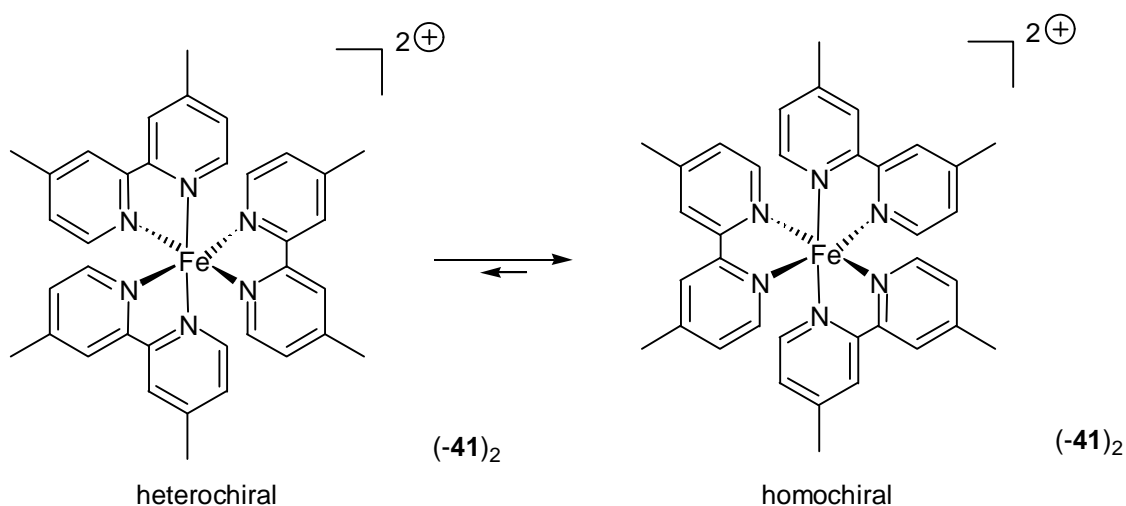
tiert. Der unsubstituierte tpy-Ligand zeigt nicht dieses Problem, da die sechsfach koordinierten Metallkomplexe achiral sind.

Um das Problem der geometrischen Isomerie zu vermeiden, ist BiNic bevorzugt in den späteren Komplexierungsversuchen eingesetzt worden. Die Bildung eines Enantiomerenpaares aufgrund dieser helicalen Anordnung könnte der Grund für die Schwierigkeiten bei der Kristallisation sein. Möglicherweise stört auch die gemischte helicale Anordnung, oder dynamische Prozesse in der Lösung verhindern die einheitliche Ausrichtung. Desweiteren sind die Komplexe nicht schwerlöslich genug, um sofort auszufallen. Große gängige Gegenionen wie  $\text{PF}_6^-$  oder  $\text{BF}_4^-$  konnten keine Verbesserung erzielen, so daß nach geeigneteren Gegenanionen gesucht werden muß. Beide Probleme, das fehlende geeignete Gegenion als auch die Enantiomerenbildung, könnten durch die Kooperation mit Jérôme Lacour von der Universität Genf gelöst werden. Durch den Einsatz des chiralen Anions TRISPHAT (**41**) (Abbildung 46) gelang Lacour *et al.*<sup>98</sup> die asymmetrische Induktion an einem Eisenkomplex (Abbildung 47).



**Abbildung 46** TRISPHAT.

Durch Zugabe von TRISPHAT konnte die Diastereomerenbildung der verschiedenen Helicate durch Verschiebung des Gleichgewichtes im  $^1\text{H-NMR}$  sichtbar gemacht werden. Außerdem konnten die reinen Komplexe durch Extraktion aus der Reaktionslösung mit TRISPHAT isoliert werden.



**Abbildung 47** Verschiebung des Gleichgewichts zugunsten des homochiralen diastereomeren Ionenpaares.

<sup>98</sup> a: Lacour, J.; Jodry, J. J.; Ginglinger, C.; Torche-Haldimann, S. *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 2522. b: Lacour, J.; Torche-Haldimann, S.; Jodry, J. J.; Ginglinger, C.; Favarger, F. *Chem. Commun.* **1998**, 1733.

Durch die Extraktion mit TRISPHAT könnten Komplexe mit den synthetisierten Liganden BiNic und PyNic in ihre Enantiomere aufgetrennt und somit kristallisiert werden, unterstützt durch das große Gegenanion. Die Forschungen dazu sind noch Teil laufender Untersuchungen.

Entsprechendes gilt für eine momentan beginnende Kooperation mit Prof. Y. Inoue aus Osaka, Japan. Inoue *et al.*<sup>99</sup> gelang die Synthese eines chiralen enantiomerenreinen Ru-DMSO-Komplexes-  $\Delta$ -[Ru(bpy)<sub>2</sub>(DMSO)Cl]PF<sub>6</sub>, mittels chiraler HPLC, der als Edukt für Ligandenaustauschprozesse verwendet werden kann. Dadurch können in einem Schritt neue Liganden enantiomerenrein eingeführt werden. Inoue gelang die Substitution mit 4,4'-Dimethyl-2,2'-bipyridin in 97% Ausbeute und 97% *ee*.

Die Synthese chiraler, selbstorganisierender Metall-Komplexe ist ein interessantes, zukunftsträchtiges Gebiet mit vielen Anwendungen in den verschiedensten Bereichen der Chemie. Die synthetisierten Liganden PyNic und BiNic zeigen ein deutliches Potential in dieser Richtung, doch fehlen noch die geeigneten Mittel, um dieses zu nutzen. Möglicherweise kann dieses Problem durch die Kooperation mit Prof. Inoue und Dr. Lacour gelöst werden, um dann im nächsten Schritt die Ergebnisse auf die übrigen Liganden übertragen zu können.

## **V Chirale Stickstoff-Liganden in der asymmetrischen Synthese**

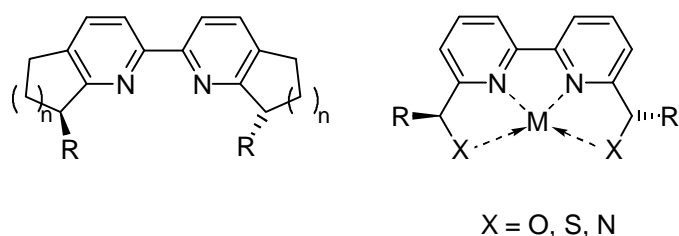
### **V.1 Einleitung**

<sup>99</sup> Heseck, D.; Inoue, Y.; Everitt, S. R. L.; Ishida, H.; Kunieda, M.; Drew, M. G. B. *Chem. Commun.* **1999**, 403.

Nicotin wird in größeren Mengen nur als Insektizid verwendet. 2800 t wurden pro Jahr für den Pflanzenschutz produziert.<sup>1</sup> Die eingeschränkte Nutzung des Nicotins resultiert aus seiner Toxizität und der Tatsache, daß selektive Funktionalisierungen an dem Pyridin- oder dem Pyrrolidinring schwierig zu kontrollieren sind. Bipyridine und andere Stickstoff-Liganden hingegen haben ein breites Anwendungsfeld in der organischen Chemie, da sie mit fast allen Metallen des Periodensystems Komplexverbindungen bilden können. Im Rahmen dieser Arbeit lag es nahe, die chirale Information des Nicotins mit den guten Komplexierungseigenschaften der Bipyridine zu kombinieren. Ergebnis waren zum einen die Liganden PyNic (**31**) und BiNic (**30**), deren Synthese im Rahmen dieser Arbeit optimiert werden konnte. Da allerdings eine Isolierung der synthetisierten Metall-Komplexe nicht möglich war, sollte nun versucht werden, die chiralen Komplexe *in situ* zu generieren und ihre Fähigkeit zur chiralen Lenkung zu untersuchen.<sup>100</sup>

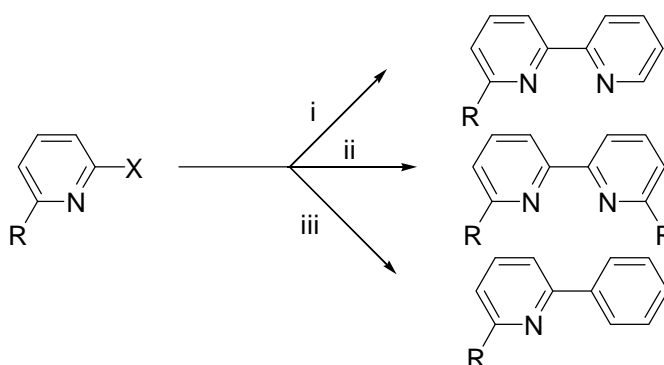
## V.2 Chirale Stickstoff-Komplexe in der organischen Synthese

Von den chiralen Bipyridinen werden in der Synthese bevorzugt  $C_2$ -symmetrische Liganden (Abbildung 48) eingesetzt, da die Symmetrieachse zu einer Reduzierung der möglichen diastereomeren Konformationen führt.



**Abbildung 48** Allgemeine Strukturen  $C_2$ -symmetrischer Bipyridine.

Die Darstellung dieser Liganden erfolgt durch eine Palladium-katalysierte Kupplung eines Pyridinhalogenides mit einem Stannylpyridin oder einem entsprechenden Zinkderivat, sowie unter Suzuki-Bedingungen mit der jeweiligen Borverbindung (Schema 20).

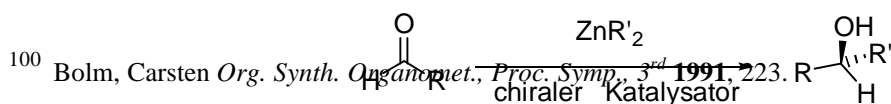


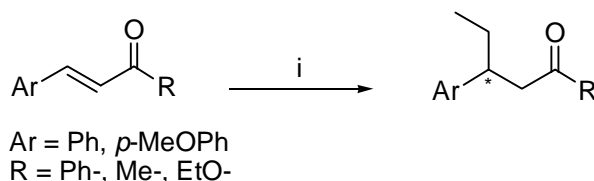
i: Py-ZnCl oder Py-SnBu<sub>3</sub>, Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>; ii: homo-Kupplung, (SnBu<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>; iii PhB(OH)<sub>2</sub>, Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>.

### Schema 20 Synthese von Bipyridin-Liganden.

Gemäß dieser Strategie sind ebenfalls die bereits vorgestellten Liganden BiNic (**30**) und PyNic (**31**) mittels einer Palladium-katalysierten *Stille-Kupplung* mit Hexabutyldizinn bzw. 2-Tri-*n*-butylstannylpyridin gewonnen worden (siehe Kapitel III).

Alkyl-Bipyridine können z. B. für enantioselektive Alkylierung von Aldehyden (Schema 21) oder enantioselektive Addition an Enone zur Generierung von  $\beta$ -substituierten Ketonen eingesetzt werden (Schema 22)



**Schema 21** Enantioselektive Alkylierung von Aldehyden.

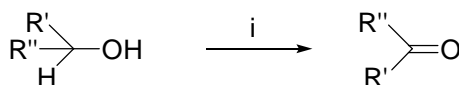
i: ZnEt<sub>2</sub>, Ligand, Ni(acac)<sub>2</sub>.

**Schema 22** Asymmetrische Addition von Diethylzink an Enone.

Es gibt eine Vielzahl von Anwendungsmöglichkeiten, auf einige soll in den folgenden Kapiteln im Detail eingegangen werden soll.

**V.2.1 Asymmetrischer Hydridtransfer**

Phenanthrolin wird als Ligand bei der Oxidation von sekundären Alkoholen mittels Kupferkomplexen verwendet. Außer dem Kupfersalz (als Chlorid, Acetat oder Triflat) verwendet man als Liganden ein Diamin und DEAD oder ein Derivat als Hydridakzeptor.<sup>101</sup> Als Lösungsmittel dienen apolare Solventien wie Benzol oder Toluol, der Sauerstoff-Donor ist Luft-sauerstoff (Schema 23). Der Vorteil der Reaktion liegt darin, daß sie unter milden katalytischen Bedingungen mit einem ungiftigen Oxidationsmittel abläuft.

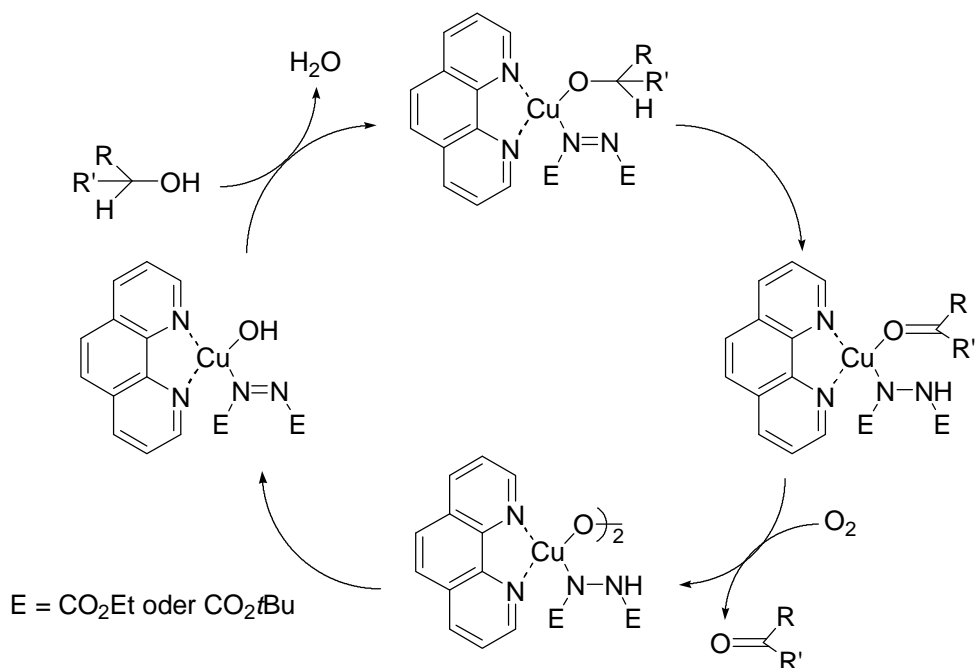


i: 5% CuCl, 5% Ligand, 2 eq. K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, 5% DBAD, O<sub>2</sub>, Toluol, 70-90°C.

**Schema 23** Kupfer-Komplex-katalysierte Oxidation sekundärer Alkohole.

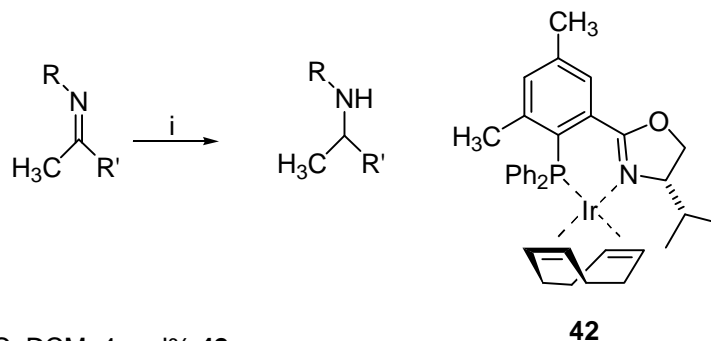
Der reaktive Komplex wird *in situ* erzeugt, wobei eine Koordinationsstelle durch den Alkohol besetzt wird. Im entscheidenden Schritt wird ein Wasserstoffatom des Alkohols auf das in *cis*-Position gebundene DEAD-Derivat übertragen (Schema 24). Der entstehende Alkohol wird im letzten Schritt durch Sauerstoff verdrängt, so daß ein Cu(II)-Peroxid-Komplex entsteht.

<sup>101</sup> Markó, I. E.; Giles, P. R.; Tsukazaki, M.; Brown, S. M.; Urch, C. J. *Science*, **1996**, 274, 2044.



**Schema 24** Hydridtransfer über einen Kupfer-Komplex.

Alkyl-2,2'-bipyridine werden in Form von Rhodium-Komplexen für Hydridübertragungen<sup>102</sup> eingesetzt. Aber auch Ruthenium(II)-Komplexe und Iridium(II)-Komplexe mit aromatischen Liganden und Stickstoff-Donoren können dazu verwendet werden, den asymmetrischen Hydridtransfer auf Ketone oder Imine mit organischen Wasserstoffdonoren wie Alkohole oder Ameisensäure zu katalysieren.



i: 100 bar H<sub>2</sub>, 23°C, DCM, 4 mol% **42**.

**Schema 25** Katalytische Hydrierung von Iminen mit einem Iridium-Komplex.

Für Imine sind Iridium-Komplexe aus Oxazolinen (**42**) eingesetzt worden, die in guten Ausbeuten und Selektivitäten katalytisch hydrieren (Schema 25).<sup>103</sup>

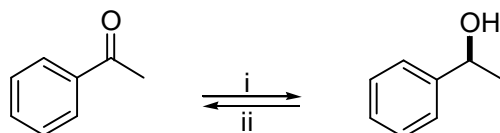
Haack *et al.* stellten 1997 einen Rutheniumkomplex vor, der Acetophenon in 98% und 97% *ee* in (*S*)-1-Phenylethanol überführen konnte.<sup>104</sup>

Als Katalysator wurde  $[\{\text{RuCl}_2(\eta^6\text{-Aren})\}_2]$  eingesetzt (Aren = *p*-Cymol), das zusammen mit dem chiralen Auxiliar (1*S*, 2*S*)-*N-p*-Toluolsulfonyl-1,2-diphenylethylendiamin ((1*S*, 2*S*)-TsDPEN)) die eigentliche reaktive Spezies bildet.

<sup>102</sup> a: Botteghi, C.; Chelucci, G.; Chessa, G.; Delogu, G.; Gladiali, S.; Soccolini, F. *J. Organomet. Chem.* **1986**, 304, 217. b: Gladiali, S.; Chelucci, G.; Soccolini, F.; Delogu, G.; Chessa, G. *ibid.* **1989**, 370, 285.

<sup>103</sup> Schnider, P.; Koch, G.; Prétôt, R.; Wang, G.; Bohnen, F. M.; Krüger, C.; Pfaltz, A. *Chem. Eur. J.* **1997**, 3, 887.

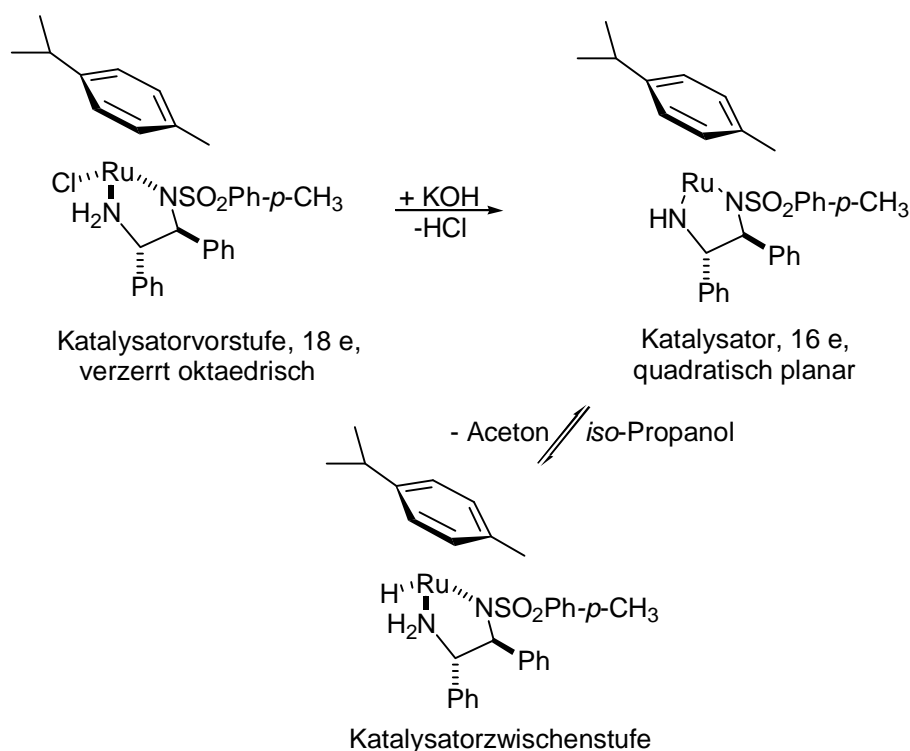
<sup>104</sup> Haack, K.-J.; Hashiguchi, S.; Fujii, A.; Ikariya, T.; Noyori, R. *Angew. Chem.* **1997**, 109, 297.



i:  $[\{\text{RuCl}_2(\eta^6\text{-Aren})\}_2]$ , (*S,S*)-TsDPEN, KOH (Keton:Ru:Diamin:KOH 200:1:1:2), *iso*-Propanol, 28°C, 10 h, 98%, 97%*ee*; ii: Aceton.

**Schema 26** Durch Ruthenium katalysierter asymmetrischer Hydridtransfer nach Haack.

Man unterscheidet in diesem Fall eine Katalysatorvorstufe, eine reaktive Zwischenstufe und den eigentlichen Katalysator (Schema 27).



**Schema 27** Asymmetrischer Hydridtransfer am Ruthenium-Komplex nach Haack.

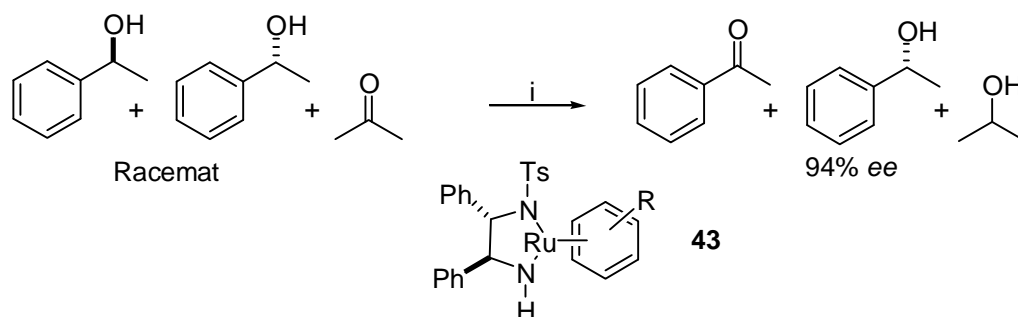
Alle drei Zustände konnten dabei in reiner Form isoliert werden, so daß sicher bewiesen werden konnte, daß der Hydridtransfer wirklich über ein Metallhydrid und nicht etwa über ein Metallalkoxid verläuft (siehe *Meerwein-Ponndorf-Reduktion*).<sup>105</sup> Der Hydriddonor ist *iso*-Propanol, doch auch andere Alkohole erzielen unabhängig ihres sterischen Anspruchs oder ihrer Chiralität die gleichen Enantiomerenüberschüsse. Da die Gleichgewichtslage von den Redoxeeigenschaften der gebildeten Alkohole abhängt, kann für Alkohole mit einem hohen Reduktionspotential (z. B. 1-Phenylethanol-Derivate mit einem Elektronendonator) kein hoher *ee*-Wert erzielt werden.

Diese Tatsache kann in der kinetischen Racematspaltung (Schema 28) genutzt werden.<sup>106</sup> Aufgrund der mikroskopischen Reversibilität wird (*S*)-1-Phenylethanol schneller dehydriert als das (*R*)-Enantiomer. In diesem Fall ist es sehr positiv, daß der Katalysator isoliert werden kann, da durch einen Basenüberschuß bei der Preparation *in situ* Nebenreaktionen wie Aldolreaktionen auftreten können.

<sup>105</sup> Kinetische Studien belegen diese Tatsache.

<sup>106</sup> Hashiguchi, S.; Fujii, A.; Haack, K.-J.; Matsumura, K.; Ikariya, T.; Noyori, R. *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 300.





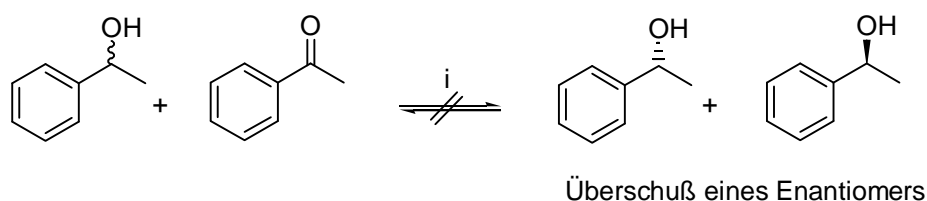
i: 0.2 mol% **43**, 28°C, 30 h, 51 % (S)-Phenylethanol (94% ee), 49% Acetophenon.

**Schema 28** Kinetische Racematspaltung via Ruthenium-Katalysatoren nach Haack.

Die Vorteile dieser Reaktion liegen der Reversibilität und im wohlfeilen Wasserstoffdonor *iso*-Propanol.

### V.2.2 Untersuchungen zum Hydridtransfer an eigenen Systemen

Da es sich bei BiNic (**30**) und PyNic (**31**) ebenfalls um chirale Diaminliganden handelt, lag es nahe, ihr Potential für den asymmetrische Wasserstofftransfer zu untersuchen. Angesichts der Ergebnisse der Komplexierungsversuche mit den Kupfersalzen wurden Untersuchungen in dieser Richtung verworfen. Stattdessen wurde Rutheniumtrichlorid als geeignetes Metallsalz gewählt. Zunächst wurde untersucht, ob sich *in situ* ein Ruthenium-Komplex für die Racematspaltung bildet. Das Phenylethanol/Acetophenon-System ist bereits weitreichend untersucht und somit gut geeignet für die Übertragung auf eigene Komplexsysteme. Dazu wurde eine 1:10 Mischung von Acetophenon und racemischen 1-Phenylethanol zusammen mit RuCl<sub>3</sub> und 2 Äquivalenten des jeweiligen Liganden für 16 Stunden in *iso*-Propanol unter Rückfluß erhitzt (Schema 29). Von den Liganden wurden nur zwei Äquivalente eingesetzt, um den Komplex nicht durch die entropisch begünstigten chelatisierenden Bipyridinderivate abzusättigen. Der Komplex wurde zunächst *in situ* generiert, indem Ligand und RuCl<sub>3</sub> in *iso*-Propanol 4 Stunden vor Zugabe der anderen Edukte unter Rückfluß erhitzt wurden. Nach einer Säulenfiltration zur Abtrennung des Komplexes wurde der Enantiomerenüberschuß mittels chiraalem GC ermittelt. Dabei konnte allerdings kein Effekt beobachtet werden, es handelte sich nach wie vor um ein Racemat.



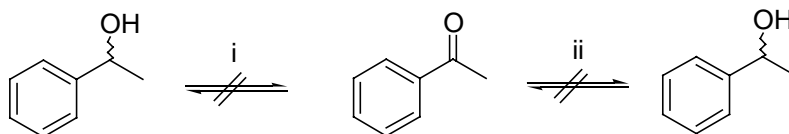
i: RuCl<sub>3</sub> · 3H<sub>2</sub>O, BiNic/PyNic, *i*-PrOH, 16 h, rf.

**Schema 29** Kinetische Racematspaltung von 1-Phenylethanol via Ruthenium-Katalysatoren.

Da die Untersuchungen von Haack *et al.* gezeigt haben, daß der sterische Anspruch der verwendeten Alkohole keinen entscheidenden Einfluß auf den Ablauf der Reaktion hat, wurde auf eine Variation der Alkohole verzichtet. Stattdessen wurde Natriumformiat als Hydriddonor eingesetzt.<sup>107</sup> Acetophenon wurde dazu mit einem Äquivalent Natriumformiat und dem *in situ* gebildeten Komplex bei 60 °C für zwei Tage gerührt. Wieder konnte keine Bildung von

<sup>107</sup> Palladium katalysierte Hydrogenolyse von Organohalogeniden mit Natriumformiat. a: Pri-Bar, I.; Buchman, O. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 734. b: Pandey, P. N. *Synthesis* **1982**, 876.

1-Phenylethanol beobachtet werden. Das gleiche Ergebnis erzielte man mit Natriumethanolat (Schema 30).<sup>108</sup>



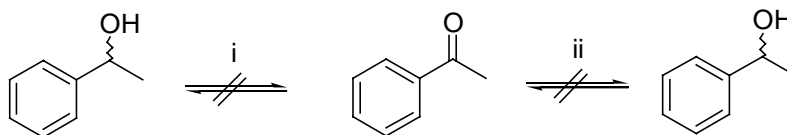
i:  $\text{RuCl}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ , BiNic/PyNic,  $\text{NaCHO}_2$ ,  $t\text{-BuOH}$ , 2 d,  $60^\circ\text{C}$ .

ii:  $\text{RuCl}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ , BiNic/PyNic,  $\text{NaOC}_2\text{H}_5$ ,  $t\text{-BuOH}$ , 2 d,  $60^\circ\text{C}$ .

**Schema 30** Hydridtransfer, katalysiert durch **31** und **30** mit  $\text{NaCHO}_2$  und  $\text{NaOC}_2\text{H}_5$ .

Die Komplexe basierend auf BiNic und PyNic könnten sich unter Umständen nicht zu einem dimeren Komplex umsetzen, wie es durch die Stöchiometrie vorgegeben ist, sondern aufgrund der guten chelatisierenden Eigenschaften der Bipyridine trimere Komplexe und nicht komplexiertes Ruthenium bilden. Dies würde eine Wasserstoffübertragung unmöglich machen, da keine freie Koordinationstelle durch einen leicht zu verdrängenden Liganden wie  $\text{X}^-$  zur Verfügung steht. Demzufolge sollte der Umsatz mit einem Ruthenium-Komplex fester Stöchiometrie Hinweise auf möglichen Hydridtransfer geben. Allerdings sind dabei in Lösung dynamische Austauschprozesse nicht auszuschließen, wenn diese wohl auch erst bei höheren Temperaturen stattfinden.<sup>109</sup>

Deshalb wurden die letzten beiden Versuche mit dem kommerziell erhältlichen Ruthenium-bisbipydichlorid-Komplex **36** wiederholt, um zu testen, ob diese Ergebnisse auf Schwierigkeiten seitens der Komplexbildung basieren. Neben der Wahl eines anderen Ruthenium-Komplexes wurde die Menge des verwendeten Hydriddonors auf drei Äquivalente erhöht. Doch konnte weder mit Natriumformiat noch mit Natriumethanolat eine Produktbildung beobachtet werden.



i:  $\text{Ru}(\text{bipy})_2\text{Cl}_2$ , 3 eq.  $\text{NaCHO}_2$ ,  $t\text{-BuOH}$ , 2 d,  $60^\circ\text{C}$ .

ii:  $\text{Ru}(\text{bipy})_2\text{Cl}_2$ , 3 eq.  $\text{NaC}_2\text{H}_5\text{O}$ ,  $t\text{-BuOH}$ , 2 d,  $60^\circ\text{C}$ .

**Schema 31** Durch  $\text{Ru}(\text{bipy})_2\text{Cl}_2$  katalysierter Hydridtransfer.

Das Ruthenium-Bipyridin-System scheint somit nicht für einen katalytischen Hydridtransfer-Prozess geeignet zu sein.

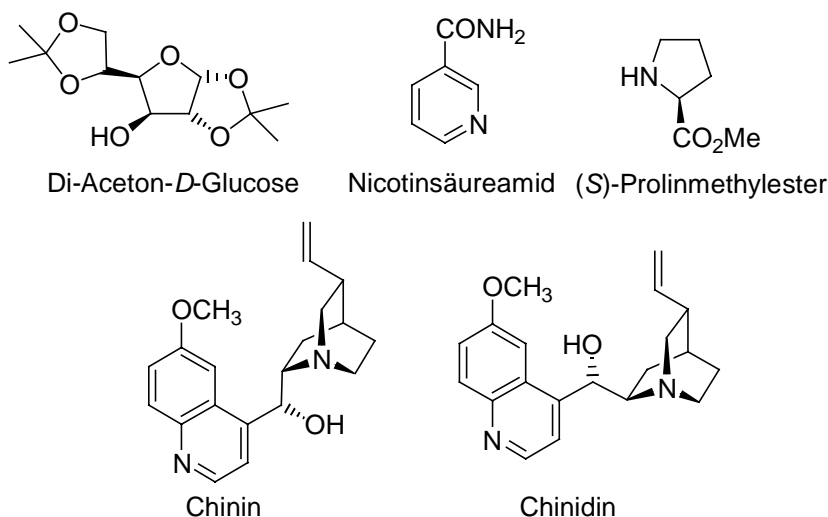
<sup>108</sup> Palladium katalysierte Hydrogenolyse von Organohalogeniden mit Natriumethanolat. Zask, A.; Helquist, P. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 1619.

<sup>109</sup> Es sei an den Austausch mit DMSO bei  $120^\circ\text{C}$  erinnert (Kapitel III).

### V.3 Synthese und Anwendung neuartiger chiraler Bipyridin-Liganden

#### V.3.1 Synthese chiraler Bipyridin-Liganden

Bipyridin-Komplexe sind elektronische Leiter, die auch in natürlichen Umgebungen wie z. B. Membranen<sup>110</sup> eingesetzt werden könnten. Diese Verwendung legte die Synthese von Bipyridin-Derivaten mit in der Natur vorkommenden chiralen Einheiten nahe, die ebenfalls zur Koordination befähigt sind. Als Einheiten könnten dabei Zucker, Peptide oder Alkaloide dienen. Aus diesem Grund sollte im Rahmen dieser Arbeit von jedem natürlichen Ausgangsprodukt ein entsprechendes Bipyridin-Derivat für weiterführende Untersuchungen dargestellt werden. Als chirale Einheit wurde zum einen als Aminosäure (*S*)-Prolinmethylester, als Zucker Di-Aceton-*D*-Glucose (1,2:5,6-Di-*O*-isopropyliden- $\alpha$ -*D*-glucofuranose) und als Alkaloid Chinin bzw. Chinidin gewählt (Abbildung 49). Desweiteren wurde versucht, 6-Chlor-nicotinsäureamid zu dimerisieren, um durch nachfolgende Reduktion der Amidfunktion und Kuppelung mit einer Aminosäure eine um einen Spacer verlängerte Aminosäure zu gewinnen (Schema 32).



**Abbildung 49** Ausgangsverbindungen für die Synthese chiraler Bipyridin-Liganden.

6-Chlornicotinsäureamid sollte durch *Stille-Kupplung* gemäß der BiNic-Synthese in das Dimer überführt werden.

Außerdem wurde eine Hetero-Kupplung mit 6-Chlornicotin in Gegenwart von Hexamethyldizinn angestrebt, um an der Pyrrolidin-Seite des Moleküls eine Koordinationsstelle für Metalle zu generieren, und um an der Amidfunktion eine Aminosäure zu kuppeln. Die Dimerisierung des Amides konnte nicht erfolgreich durchgeführt werden, es wurden hauptsächlich stanniierte Produkte gewonnen.

Das gleiche Problem ergab sich für die Kupplung zwischen dem Nicotinsäureamid und 6-Chornicotin **29**. Der Versuch basierte auf den Beobachtungen von Siegel *et al.*, die Arylhalogenide mittels Hexamethyldizinn in Toluol oder DME kuppelten, ohne homo-Kupplung als Nebenreaktion vorzufinden.<sup>111</sup> Mit Hexabutyldizinn hingegen fanden Siegel *et al.* hauptsächlich homo-Kupplung.

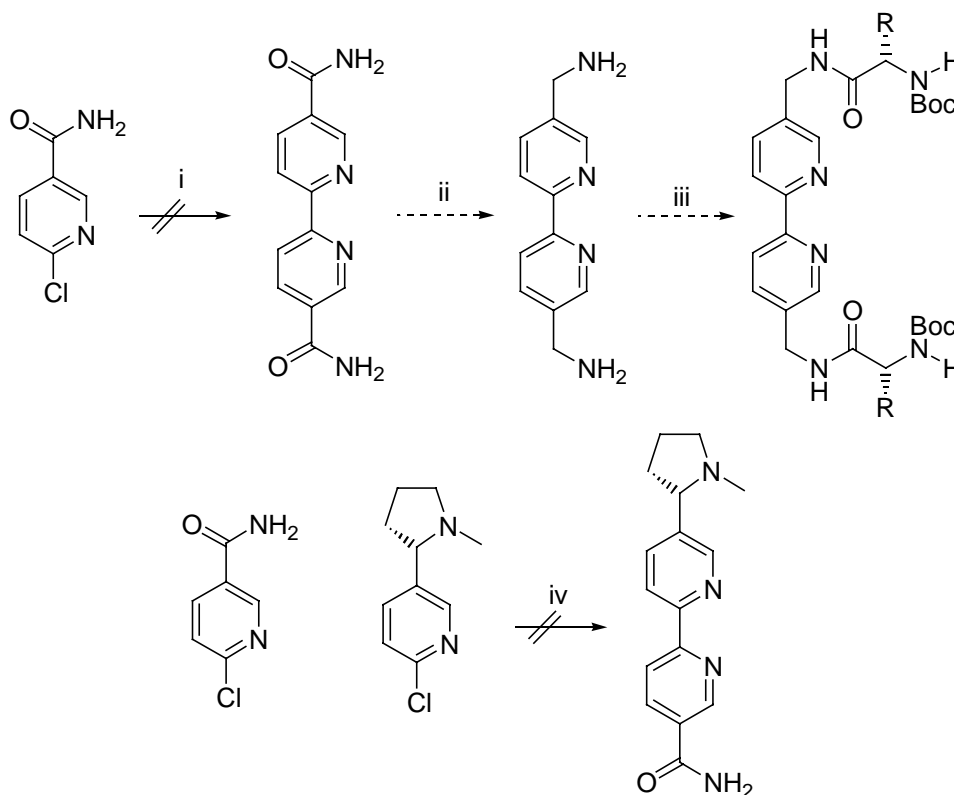
Das Nicotinsäureamidchlorid wurde zunächst zusammen mit dem Katalysator und dem Stannan in DME vorgelegt und über Nacht bei 80°C gerührt. Nach 3 Tagen war das Edukt noch nicht abreagiert, so daß die Temperatur in DMF kontinuierlich bis 120°C gesteigert

<sup>110</sup> Peptide und Polyether als Ionenkanäle: Koert, U. *Chemie in unserer Zeit* **1997**, *1*, 20.

<sup>111</sup> Benaglia, M.; Toyota, S.; Woods, C. R.; Siegel, J. S. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 4727-4740.

wurde. Anschließend wurde das 6-Chlornicotin in DMF bei gleichbleibender Temperatur zugegeben.

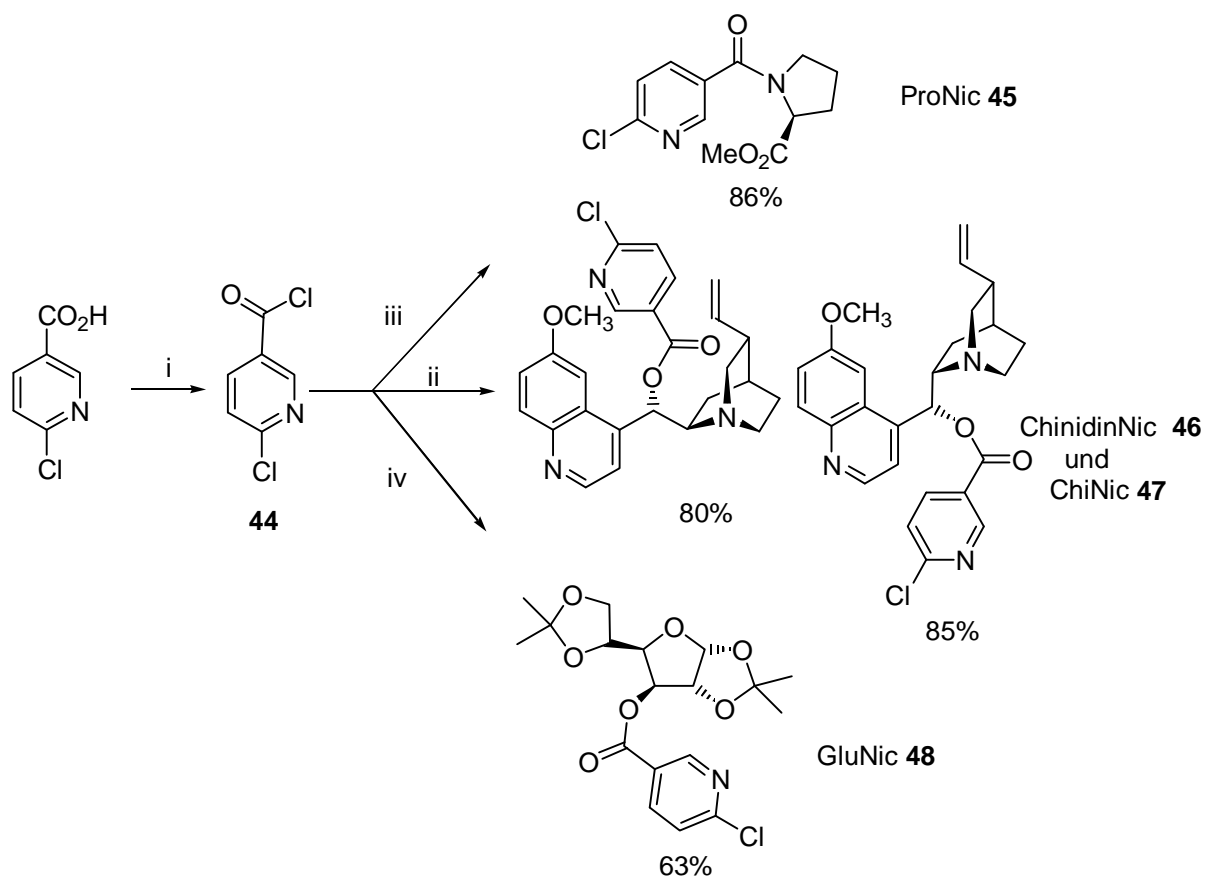
Nach der Aufarbeitung ergab sich ein komplexes Produktgemisch, aus dem nicht das gewünschte Produkt isoliert werden konnte.



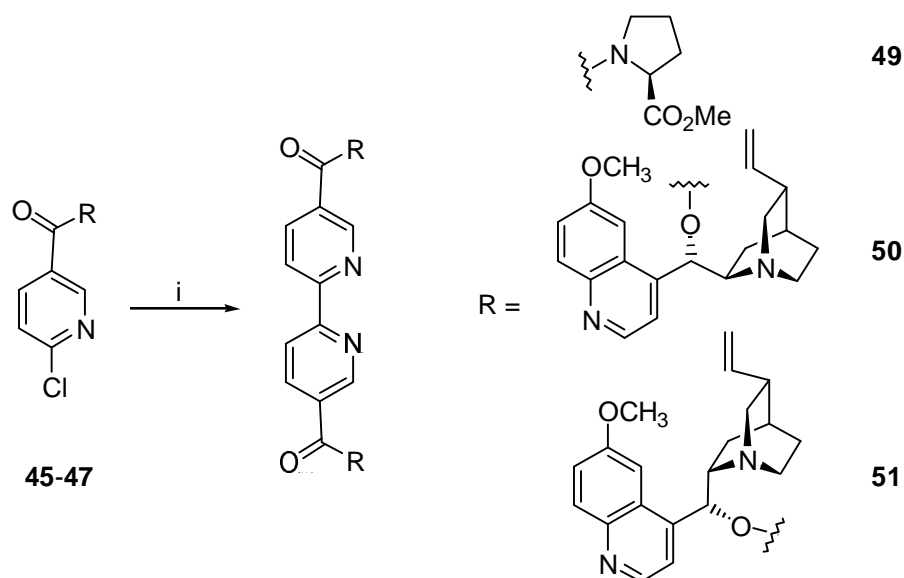
i:  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ , TEA,  $(\text{TBT})_2$ , DMF,  $120^\circ\text{C}$ , 6 d; ii:  $\text{LiAlH}_4$ ; iii: DCC, Boc-geschützte Aminosäure; iv:  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ ,  $(\text{Me}_3\text{Sn})_2$ , DME,  $80^\circ\text{C}$ , 4 d.

**Schema 32** *Syntheseplanung für Bipyridin-Liganden, basierend auf Nicotinsäureamid.*

Für die Darstellung der anderen Liganden mußte zunächst eine Pyridineinheit eingeführt werden. Dazu wurde 6-Chlornicotinsäurechlorid **44** aus der kommerziell erhältlichen 6-Chlornicotinsäure durch Behandlung mit Thionylchlorid in quantitativer Ausbeute gewonnen. Durch Veresterung mit dem C<sub>9</sub>-Alkohol des Chinins und Chinidins und der ungeschützten OH-Gruppe der Di-Aceton-D-Glucose sowie durch Amidbildung mit dem Prolinmethylester konnte der monomere Baustein für die nachfolgenden homo-Kupplungsreaktionen in guten Ausbeuten dargestellt werden (Schema 33). Die Reaktionen wurden in DCM bei RT durchgeführt, als Base wurde 1.1 eq TEA (im Fall des Prolinmethylesterhydrochlorides 2.2 eq) eingesetzt. Nur im Fall des Zuckers mußte auf Pyridin als Base ausgewichen werden, da TEA das Produkt in nur 3 % Ausbeute lieferte. Die nachfolgende Dimerisierung wurde entsprechend der Vorschrift für die BiNic-Synthese durchgeführt, allerdings mußte im Fall der Chinaalkaloide Palladium(II)acetat als Katalysator eingesetzt werden (Schema 34). Die Ausbeuten sind mit 50-70% für die Dimerisierung von Chlorpyridinen gut. Versuche, die Ausbeute durch CuO als Co-Faktor entsprechend der PyNic-Synthese zu steigern, führten nur zu einer Verringerung der Ausbeute (R = Chinin 61%, R = Prolin 50%).



**Schema 33** Darstellung der monomeren Vorläufer der Liganden.

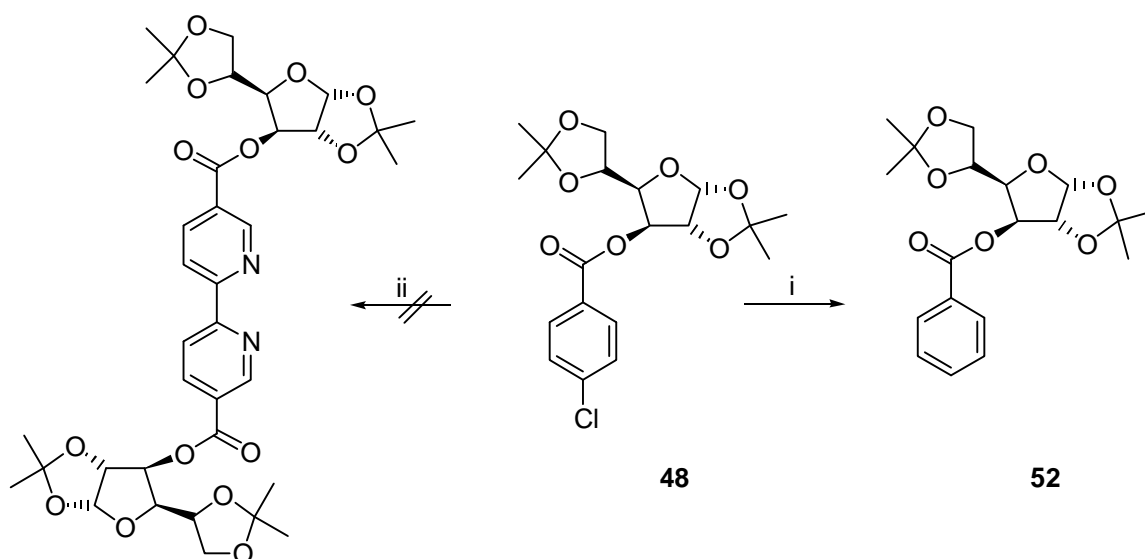


**Schema 34** Synthese chiraler Bipyridin-Liganden.

Anstatt des Zuckerdimerisierungsproduktes wurde hingegen nur das dehalogenierte monomere Derivat **52** erhalten (Schema 35). Erklären läßt sich dieser Befund durch die Beobachtung

gen von Stokker.<sup>112</sup> Bei der Umsetzung von Aryliodiden mit  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Lactonen fand er eine Michael-artige Addition an das ungesättigte System, katalysiert durch Pd(0) und TEA. Das Iodid der Alkylpalladiumiodid-Spezies wurde durch den Stickstoff des Triethylamins ersetzt. Anschließend wurde das Alkylpalladiumhydrid durch  $\beta$ -Hydrideliminierung freigesetzt. In der Dimerisierungsreaktion von **48** wird vermutlich ebenfalls das Chlorid durch ein Hydrid aus dem TEA ersetzt.

Um dieses Problem zu umgehen, wurde die Reaktion erneut ohne TEA durchgeführt. Statt Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) wurde ein *in situ* generierter Komplex aus dppp (Propylenbis(diphenylphosphin)) und Bisacetonitrilpalladiumdichlorid verwendet. Doch auch in diesem Fall konnte kein Produkt isoliert werden, die erhaltenen Fraktionen deuten auf einen Verlust des Aromaten (Schema 35).



i: Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, 0.5 eq. (TBT)<sub>2</sub>, TEA, DMF, 43%; ii: Pd(MeCN)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, dppp, LiCl, (TBT)<sub>2</sub>, DMF.

**Schema 35** Nebenreaktionen bei der Synthese von Bipyridin-Dimeren.

### V.3.2 Anwendung der synthetisierten Liganden in der asymmetrischen Synthese

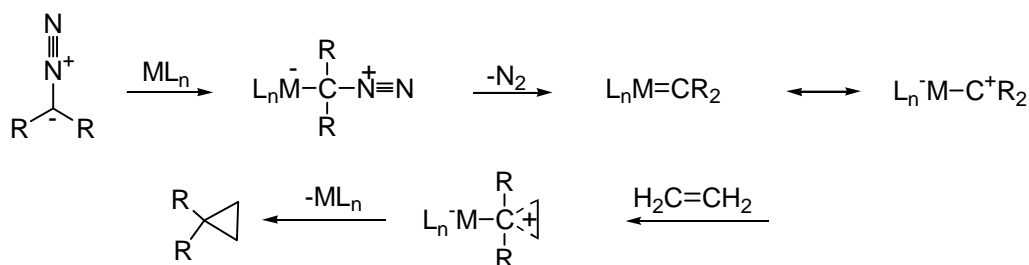
Außer dem bereits vorgestellten Hydridtransfer gibt es noch weitere Anwendungsmöglichkeiten von chiralen Bipyridinderivaten in der organischen Synthese. Neben der Katalyse bei Cyclopropanierungsreaktionen sind insbesondere die allylische Alkylierung und die Asymmetrische Dihydroxylierung von synthetischem Interesse. Im Rahmen dieser Arbeit sollte das Potential der synthetisierten Liganden **45**, **46** und **47** in der asymmetrischen Synthese an den drei ausgewählten Beispielen untersucht werden.

#### V.3.2.1 Cyclopropanierung

Cyclopropane werden aus Olefinen durch Umsetzung mit Carbenen oder Carbenoiden gewonnen. Unter Carbenoiden versteht man Metall-Komplex-Intermediate, die durch die Zersetzung von Diazoverbindungen in der Gegenwart von Übergangsmetallen gebildet werden. Die Stereochemie der Reaktion kann dabei über sterisch anspruchsvolle und chirale Liganden beeinflusst werden.<sup>113</sup> Man unterscheidet zwischen den Metall-Carbenoiden aus Dihalomethanen (*Simmons-Smith Reaktion* für X = I) und denen aus Diazoestern (Schema 36).

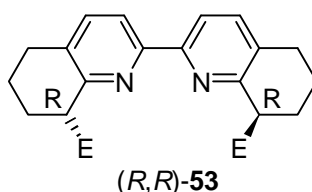
<sup>112</sup> Stokker, G. E. *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 3179.

<sup>113</sup> Singh, V. K.; DattaGupta, A.; Sekar, G. *Synthesis* **1997**, 137.



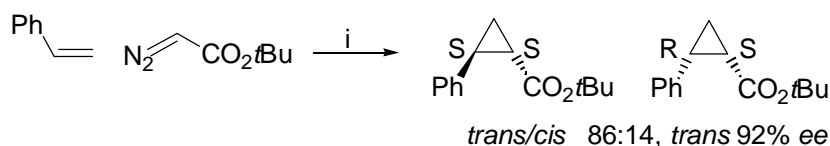
**Schema 36** Mechanismus der Cyclopropanierung via Diazoverbindungen.

Bei der Variante über eine Diazoverbindung wird nach dem nucleophilen Angriff auf den Metallkomplex Stickstoff eliminiert. Das entstehende, durch den Metallkomplex stabilisierte Carben kann nun mit elektronenreichen Olefinen unter Feisetzung des Metallkatalysators reagieren. Als Metallkatalysatoren mit freien Koordinationstellen dienen Ruthenium-, Rhodium- und Cobalt-Komplexe. Besonders geeignet sind Kupfer-Komplexe. CuOTf ist als Metallsalz für diese Reaktion aufgrund seiner guten Abgangsgruppe entdeckt worden. Darüber hinaus liegen Kupfersalze auch in nicht wässrigen Lösungsmitteln ionisiert vor. Als Liganden finden unter anderem Bisoxazoline,<sup>114</sup> Bis(oxazoliny)pyridine<sup>115</sup> und Derivate des Semicorrins<sup>116</sup> Verwendung. Besonders interessant sind im Zusammenhang mit dieser Arbeit die von Ito *et al.* entwickelten Liganden **53** auf Bipyridin-Basis.<sup>117</sup>



**Schema 37** Von Ito *et al.* entwickelter Bipyridin-Ligand für chirale Cyclopropanierung.

Der Komplex aus Kupfer(I)triflat zeigte mit Styrolderivaten gute Enantiomerenüberschüsse und Ausbeuten. Als Beispiel soll die Cyclopropanierung von Styrol mit dem Komplex (R, R)-**53** und *tert.*-Butyldiazoester vorgestellt werden (Schema 38).



i: (R, R)-**53** (E = SiMe<sub>3</sub>), CuOTf, DCM, RT, 2 h, 75-85%.

**Schema 38** Cyclopropanierung nach Ito.

Um die im Rahmen dieser Arbeit dargestellten Liganden in einer Cyclopropanierung zu testen,<sup>118</sup> wurde ebenfalls das gut untersuchte Styrol-System gewählt. Als Carbenquelle diente Diazoessigester und als Kupfersalz Cu(MeCN)<sub>4</sub>PF<sub>6</sub>. Das Kupfer-Salz wurde unter Argon zusammen mit dem Liganden **31** in DCM vorgelegt, bei der Zugabe des Styrols färbte sich die

<sup>114</sup> Lowenthal, R. E.; Abiko, A.; Masamune, S. *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 6005.

<sup>115</sup> DattaGupta, A.; Bhuniya, D.; Singh, V. K. *Tetrahedron* **1994**, 50, 13725.

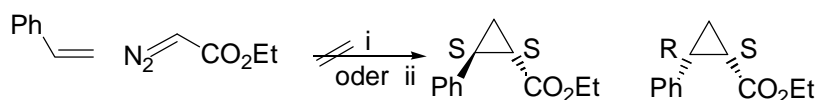
<sup>116</sup> Fritschi, H.; Leutenegger, U.; Pfaltz, A. *Angew. Chem.* **1986**, 98, 1028.

<sup>117</sup> Ito, K.; Tabuchi, S.; Katsuki, T. *Synlett* **1992**, 575.

<sup>118</sup> Ito, K.; Katsuki, T. *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 2661.

rote Lösung gelb. Bei Zugabe des Diazoessigesters war eine Gastentwicklung zu beobachten. Nach der Aufarbeitung konnte allerdings kein Produkt isoliert werden. Um zu klären, ob dieses Ergebnis durch den Liganden oder durch andere Reaktionsparameter hervorgerufen worden ist, wurde der Versuch erneut mit 2,2'-Bipyridin als Ligand unter den gleichen Bedingungen wiederholt. Auch in diesem Fall konnte das Produkt nur in Spuren erhalten werden. Daraufhin wurde in einem neuen Versuch die von Ito *et al.* vorgegebene Stöchiometrie verändert.

Ito verwendete ein Verhältnis von 1:5 von Styrol zu Diazoverbindung und 1 mol % Katalysator, bezogen auf die Diazoverbindung. Stattdessen wurde nun der Diazoessigester im Überschuß eingesetzt und die Katalysatormenge auf 5 mol % erhöht. Jedoch auch unter diesen Bedingungen konnte das Produkt nur in Spuren erhalten werden.



i: 1 mol % **31**, 1 mol % Cu(MeCN)<sub>4</sub>PF<sub>6</sub>, 0.2 eq. N<sub>2</sub>CHCO<sub>2</sub>Et, DCM, RT, 2 h; ii: 1 mol % bipy, 1 mol % Cu(MeCN)<sub>4</sub>PF<sub>6</sub>, 0.2 eq. N<sub>2</sub>CHCO<sub>2</sub>Et, DCM, RT, 2 h, bzw. 5 mol % bipy, 5 mol % Cu(MeCN)<sub>4</sub>PF<sub>6</sub>, 2 eq. N<sub>2</sub>CHCO<sub>2</sub>Et.

### Schema 39 Cyclopropanierung mit dem Liganden **31**.

Aufgrund der Tatsache, daß die Reaktion im racemischen Fall mit den zur Verfügung stehenden Mitteln nicht zum Erfolg gebracht werden konnte, wurde diese Versuchsreihe abgebrochen. Das Problem lag vermutlich an dem verwendeten Kupferkomplex. Im Zusammenhang mit den Bisoxazolin-Liganden ist die Erfahrung gemacht worden, daß andere Kupferquellen wie Halogenide, Cyanide, Acetate und Perchlorate geringe oder gar keine katalytische Aktivität zeigen. Es liegt die Vermutung nahe, daß diese Beobachtung auch auf andere Liganden zu übertragen ist.

### V.3.2.2 Asymmetrische Palladium-katalysierte allylische Alkylierung

Die Palladium-katalysierte allylische Alkylierung gehört zu den am besten untersuchten Metall-katalysierten Reaktionen.<sup>119</sup> Um diese Reaktion für die asymmetrische Synthese zu nutzen, benötigt man prochirale  $\pi$ -Allyl-Intermediate und diastereomere Übergangszustände, hervorgerufen durch chirale Liganden. Verschiedene Ligandenklassen<sup>120</sup> sind an diesem System getestet worden und einige zeigen Enantioselektivitäten bis zu 98%. Starke  $\pi$ -Akzeptoren wie Phosphine und Phosphite generieren hoch reaktive Palladiumkomplexe.<sup>121</sup> Stickstoffliganden sind ebenfalls weit verbreitet und liefern gute Enantioselektivitäten.<sup>122, 120</sup> Schema 40 zeigt den Katalysekreislauf der Reaktion. Das allylische Acetat addiert sich oxidativ an den Palladium-Komplex. Der kationische  $\pi$ -Allyl-Palladium(II)-Komplex kann nun leicht durch weiche Nucleophile mit einem  $pK_a < 16$  reagieren. Durch reduktive Eliminierung werden das allylische Produkt und der regenerierte Palladium(0)-Komplex freigesetzt.

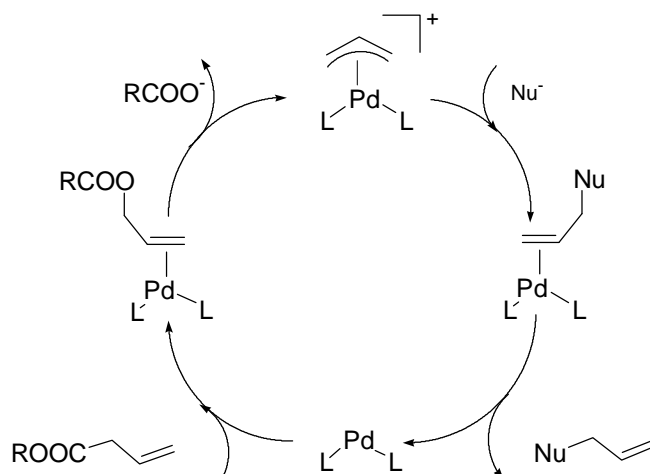
<sup>119</sup> Theoretische Betrachtungen des Übergangszustandes in Abhängigkeit des Solvents: Hagelin, H.; Åkermark, B.; Norrby, P.-O. *Chem. Eur. J.* **1999**, *5*, 902.

<sup>120</sup> Peña-Cabrera, E.; Norrby, P.-O.; Sjögren, M.; Vitagliano, A.; De Felice, V.; Oslob, J.; Ishii, S.; O'Neil, D.; Åkermark, B.; Helquist, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 4299.

<sup>121</sup> Longmire, J. M.; Zhu, G.; Zhang, X. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 375.

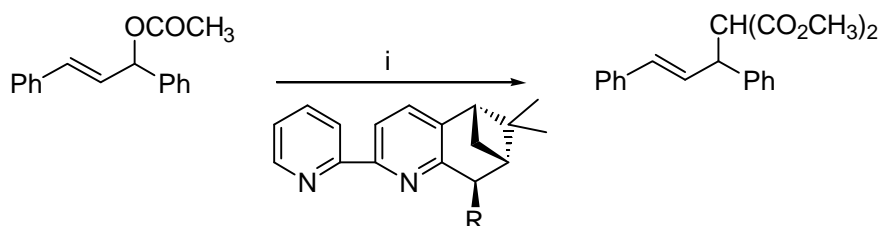
<sup>122</sup> Allen, J. V.; Coote, S. J.; Dawson, G. J.; Frost, C. G.; Martin, C. J.; Williams, J. M. J. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1994**, 2065.





**Abbildung 40** Der Katalysezyklus der Pd-katalysierten allylischen Alkylierung.

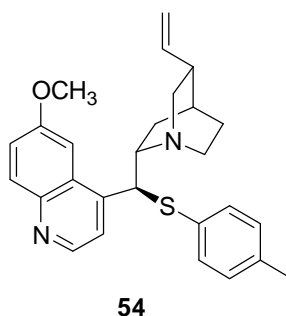
Bipyridin-Analoga wurden auf ihr Potential in dieser Reaktion von Chelucci *et al.* untersucht.<sup>123</sup> Sie verwendeten C<sub>1</sub>-symmetrische Bipyridine für die allylische Substitution von 1,3-Diphenylpro-2-enylacetat mit Dimethylmalonat gemäß der Methode nach Trost *et al.* (Schema 40).<sup>124</sup> Die gefundenen Enantioselektivitäten für das untersuchte System variieren zwischen 11 und 89% *ee* (abhängig von dem sterischen Anspruch des Restes R).



i: CH<sub>2</sub>(CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), [Pd(η<sup>3</sup>-C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>)Cl]<sub>2</sub>, BSA, KOAc, DCM, RT oder rf, 68-95%.

**Schema 40** Allylische Alkylierung nach Chelucci.

Die Ergebnisse von Chelucci *et al.* ließen auf ein entsprechendes Potential der eigenen Liganden schließen.



**Abbildung 50** Chinaalkaloid-Ligand (1*S*, 3*R*, 4*S*, 8*S*, 9*S*)-9-*p*-Tolylsulfanyl-6'-methoxychinonan.

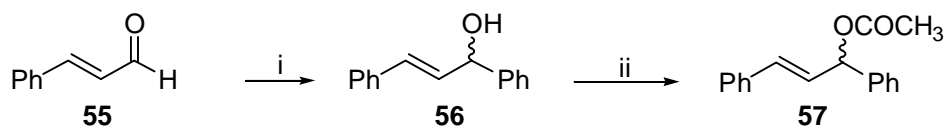
Demzufolge wurde das gut untersuchte System der allylischen Alkylierung von 1,3-Diphenylpro-2-enylacetat mit Dimethylmalonat für den Test der Liganden BiNic, PyNic und

<sup>123</sup> Chelucci, G.; Pinna, G. A.; Saba, A. *Tetrahedron Asymm.* **1998**, *9*, 531.

<sup>124</sup> Trost, B. M.; Murphy, D. J. *Organometallics* **1985**, *4*, 1143.

der Dimere ProNicdimer (**49**), ChiNicdimer (**51**) sowie dem Chinaalkaloid **54**<sup>125</sup> herangezogen. Zunächst mußte das Startmaterial entsprechend der Literatur<sup>126</sup> synthetisiert werden. In einer Grignard-Reaktion von Zimtaldehyd **55** mit Phenylmagnesiumbromid wurde 1,3-Diphenylprop-2-en-1-ol in 67% Ausbeute erhalten. Umsatz mit Acetanhydrid in Pyridin generierte das gewünschte Acetat in 60% Ausbeute (Schema 41).

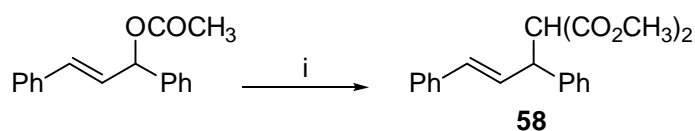
Die allylische Alkylierung wurde entsprechend der Vorschrift von Chelucci *et al.*<sup>123</sup> mit jeweils 10 mol% Ligand durchgeführt.



i: Mg, PhBr, 1,2-Dibromethan, Et<sub>2</sub>O, rf, 2.5 h, 67%; ii: (AcO)<sub>2</sub>O, Py, RT, 3 d, 60%.

**Schema 41** Darstellung des 1,3-Diphenylprop-2-enylacetates.

Die *ee*-Werte wurden über den Drehwert bestimmt, nur im Fall des vielversprechendsten Liganden **54** wurde eine Shiftmessung mit HFC durchgeführt (Schema 42). Die Angabe der *ee*-Werte soll nur einen Richtwert darstellen, da die Konzentrationen der gemessenen Lösungen nicht exakt mit der Literaturangabe<sup>127</sup> übereinstimmen.



i: CH<sub>2</sub>(CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), [Pd(η<sup>3</sup>-C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>)Cl]<sub>2</sub>, 10 mol% Ligand (L), BSA, KOAc, DCM, RT.

L = BiNic (**30**), 97%, 7%*ee*; L = PyNic (**31**), 86%, 3%*ee*; L = ChiNicdimer (**51**), <33%, 7%*ee*; L = ProNicdimer (**49**), 99%, 12%*ee*; L = **54**, <42%, 40%*ee*.

**Schema 42** Allylische Alkylierung mit den synthetisierten Liganden.

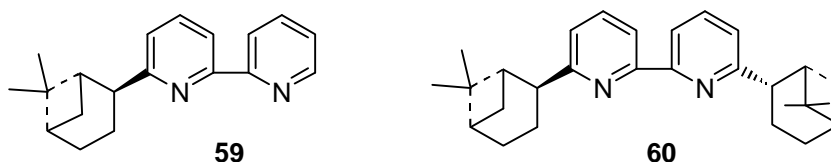
Bei der Ermittlung der Enantiomerenüberschüsse hob sich der monomere Chinaalkaloid-Ligand **54** von Dr. Braje mit moderaten 40% *ee* deutlich von den anderen ab. Das könnte darauf hindeuten, daß das Chinaalkaloiddimer **51** zu groß ist und durch seine sperrigen Substituenten eine geeignete Annäherung an den Metallkatalysator nicht zuläßt. Oder die Koordination verläuft nicht über die Bipyridin-Stickstoffe, sondern über den Brückenkopfstickstoff. Dann bestände die Möglichkeit, daß die reaktiven Zentren zu weit voneinander entfernt sind, um einen dirigierenden Einfluß zu haben. Für diese Tatsache könnte das gute Ergebnis des monomeren Liganden sprechen. Eventuell liegt dies aber auch an der unterschiedlichen Konfiguration, da es sich beim Dimer um eine natürliche Verbindung handelt. Im Arbeitskreis von Prof. Hoffmann ist die Beobachtung gemacht worden, daß die *epi*-Verbindungen, zu denen auch **54** gehört, im allgemeinen reaktiver sind als die natürlichen Verbindungen.

Auffällig ist auch, daß **31** als einziger nicht C<sub>2</sub>-symmetrischer Ligand neben **54** den schlechtesten *ee*-Wert aufweist. Die C<sub>2</sub>-Symmetrie scheint im Fall dieser Liganden wichtig zu sein, wenn auch Chelucci *et al.* mit C<sub>1</sub>-symmetrischen Liganden sehr wohl gute Enantiomerenüberschüsse erzielten. Chelucci *et al.* haben allerdings bei ihren Experimenten festgestellt, daß eine Rigidisierung des Stereozentrums des Liganden zu einer geordneteren Anordnung am Metallzentrum und somit zu einer Erhöhung des Enantiomerenüberschusses führt.

<sup>125</sup> Die Verbindung wurde von Dr. W. M. Braje zur Verfügung gestellt, *Dissertation*, Hannover, **1999**.

<sup>126</sup> a: Mischnitz, M.; Kroutil, W.; Wandel, U.; Faber, K. *Tetrahedron* **1995**, *6*, 1261. b: Auburn, P. R.; Mackenzie, P. B.; Bosnich, B. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 2033.

<sup>127</sup> a: Brown, J. M.; Hulmes, D. I.; Guiry, P. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 4493. b: Von Matt, P.; Pfaltz, A. *Angew. Chem.* **1993**, *105*, 614.



**Abbildung 51** Rigidisierung als Kriterium für gute Enantiomerenüberschüsse.

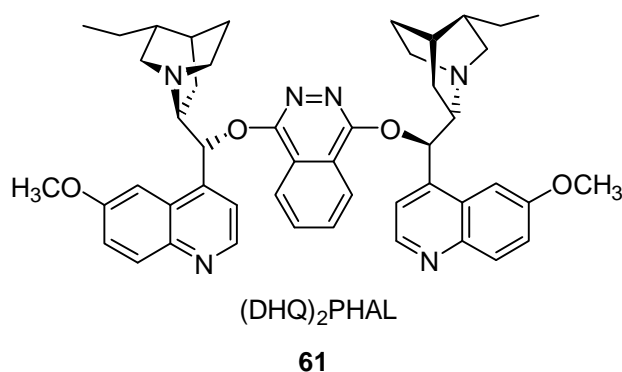
So ergibt Ligand **59** einen *ee* von 32%, der Ligand **60** mit zwei frei drehbaren Bindungen hingegen gar keinen, während die bereits vorgestellten Liganden **53** gute Enantiomerenüberschüsse (bis zu 89% *ee*) liefern.

Möglicherweise tritt das Problem der Rigidität auch bei den getesteten Liganden auf.

### V.3.2.3 Asymmetrische Dihydroxylierung

Das Potential der Chinaalkaloide<sup>128</sup> in der organischen Chemie ist seit langem bekannt. Neben der Bedeutung dieser Substanzklasse in der pharmazeutischen Industrie finden Chinaalkaloide Verwendung als chirale Auxiliare in asymmetrischen Hetero-Diels-Alder-Reaktionen,<sup>129</sup> in [2+2]-Cycloadditionen von Ketenen mit Aldehyden,<sup>130</sup> asymmetrischen Protonierungen<sup>131</sup> und Micheal-Additionen.<sup>132</sup> Die größte Bedeutung kommt den Chinaalkaloiden wohl als chirale Liganden in der Asymmetrischen Dihydroxylierung (AD) von Alkenen durch Osmiumtetroxid zu,<sup>133</sup> da die chiralen Aminliganden verschiedener Arbeitsgruppen nur in stöchiometrischen Mengen Erfolge erzielen konnten.

Die von Sharpless kommerziell in dem AD-Mix  $\alpha$  und dem AD-Mix  $\beta$  vertriebenen Liganden (DHQ)<sub>2</sub>PHAL (**61**, Abbildung 52) und (DHQD)<sub>2</sub>PHAL sind für eine große Bandbreite von Alkenen geeignet und erzeugen hohe Enantioselektivitäten.<sup>134</sup> Bei dem Mix handelt es sich um ein Gemisch aus dem entsprechenden Liganden, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, K<sub>3</sub>[Fe(CN)<sub>6</sub>] und OsO<sub>4</sub>.



**Abbildung 52** Der Sharpless-Ligand (DHQ)<sub>2</sub>PHAL.

<sup>128</sup> Allgemeiner Überblick über das Vorkommen, die pharmazeutische Bedeutung und die Anwendung der Chinaalkaloide siehe <sup>125</sup> und die darin zitierte Literatur.

<sup>129</sup> Kagan, H. B.; Riant, O. *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 7403.

<sup>130</sup> Wynberg, H.; Staring, E. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, 104, 166.

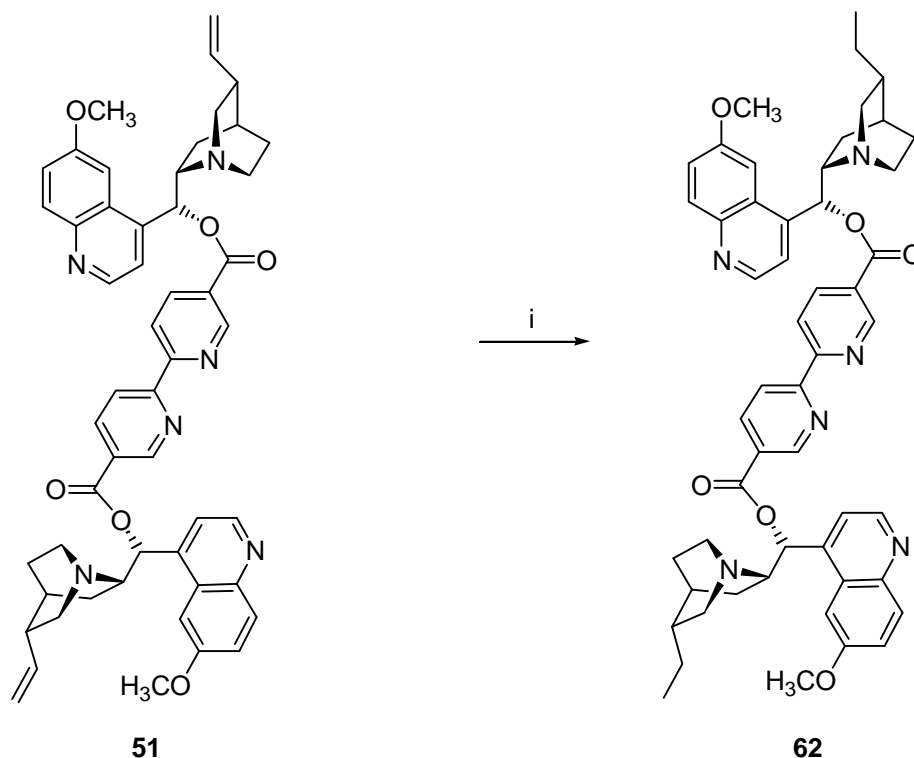
<sup>131</sup> Kumar, A.; Salunkhe, R. V.; Rane, R. A.; Dike, S. Y. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1991**, 485.

<sup>132</sup> Takagi, K.; Sera, A.; Katayama, H.; Yamasa, H. *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 1157.

<sup>133</sup> Kolb, H. C.; VanNieuwenhze, M. S.; Sharpless, K. B. *Chem. Rev.* **1994**, 94, 2483.

<sup>134</sup> Übersicht über den mechanistischen Ablauf und die Anwendungsmöglichkeiten, siehe Sharpless *et al.*<sup>133</sup>

Die Sharpless-Liganden und die davon abgeleiteten Pyrimidin-Derivate decken zwar einen Großteil der Alkenklassen ab, doch geben einzelne Problemfälle wie terminale Alkene, tri- und tetrasubstituierte oder *cis*-substituierte Alkene immer wieder Anlaß zur Synthese neuer Liganden. Aufgrund des größeren Spacers zwischen den Stickstoff-Bicyclen lag die Annahme nahe, daß der synthetisierte Ligand ChiNicdimer (**51**) für Problemfälle, basierend auf sterischer Überfrachtung des Übergangszustandes, die Lösung sein könnte. Zu Vergleichszwecken wurde der Ligand zunächst an *trans*-Stilben untersucht. Desweiteren waren 2-Phenyl-3-methylbut-2-en als tetrasubstituiertes Alken (39% *ee*), *cis*-Phenylpropen (72% *ee*),<sup>135</sup> 1-Methyl-1-cyclohexen als trisubstituiertes Alken (52% *ee*) und 2-Methylhepten als terminales Alken (76% *ee*) von Interesse, da die Enantiomerenüberschüsse mit den gängigen Liganden, angegeben in Klammern, nicht besonders gut sind. Bevor der Ligand allerdings in der AD-Reaktion eingesetzt werden konnte, mußte die Doppelbindung des Bicyclus hydriert werden, um Dihydroxylierungen an dieser Position auszuschließen.



i: H<sub>2</sub>, Pd/C, EtOH, RT, 18 h, 78%.

#### Schema 43 Synthese des DihydroChiNicdimers **62**.

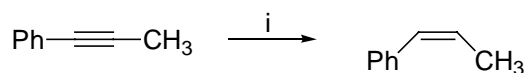
Die Hydrierung erfolgte mit Palladium auf Kohle in Ethanol zu **62** (Schema 44). Entsprechendes gilt für das ChinidinNicdimer **50** (**63**, 67%).

Desweiteren mußten zunächst zwei der benötigten Alkene synthetisiert werden. *cis*-Phenylpropen konnte durch Hydrierung des entsprechenden Alkins unter Lindlar-Bedingungen quantitativ erhalten werden.<sup>136</sup> Das tetrasubstituierte Alken **64** erhielt man durch Addition von *tert.*-Butylmagnesiumchlorid an *tert.*-Butylphenylketon und durch Thionylchlorid ausgelöste anschließende Umlagerung (Schema 44).<sup>137</sup>

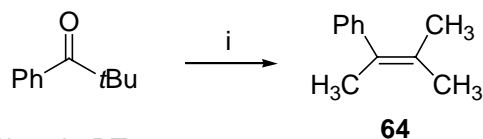
<sup>135</sup> Wang, L.; Sharpless, K. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 7568.

<sup>136</sup> Lindlar, H. *Helv.* **1952**, *35*, 446.

<sup>137</sup> Olah, G. A.; Wu, A.-h.; Farooq, O.; Prakash, G. K. S. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 1792.



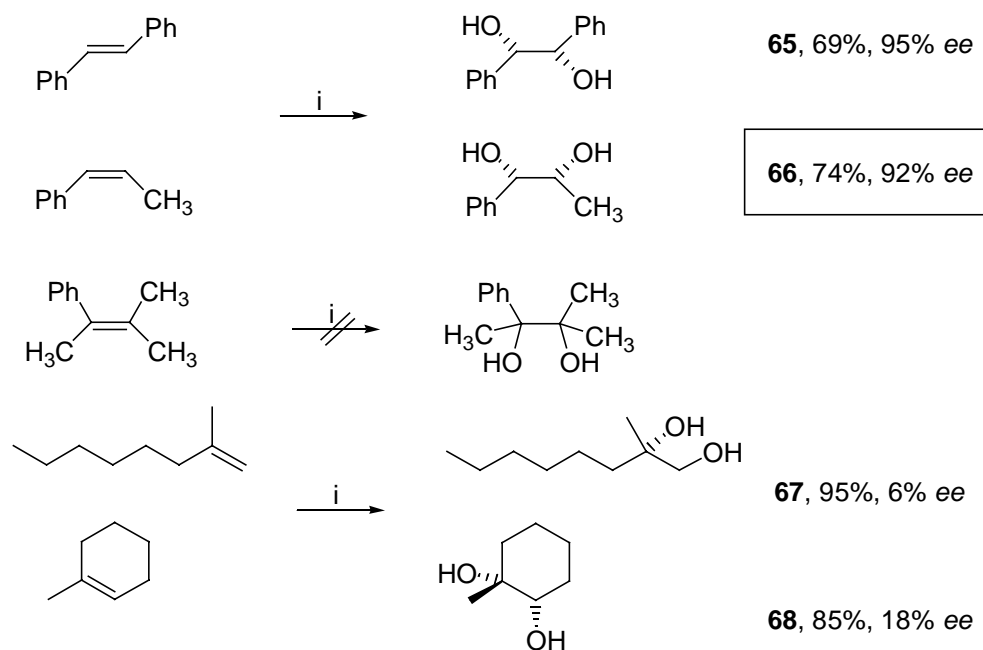
i: H<sub>2</sub>, Lindlar-Kat, PE, 3 mol % Chinolin, RT, 18 h, 98%.



i: tBuMgCl, Et<sub>2</sub>O, -78°C, SOCl<sub>2</sub>, 2 h, RT, 100%.

#### Schema 44 Darstellung der Alkene.

Die Umsetzung von *trans*-Stilben zu **65** verlief vielversprechend. Bei einer Ausbeute von 69% wurde ein Enantiomerenüberschuß von 95% *ee* erhalten. Entgegen der Erwartungen verliefen die AD-Reaktionen mit den sterisch anspruchsvollen Alkenen und auch dem terminalen Alken nicht zufriedenstellend. Das tetrasubstituierte Alken **64** setzte sich gar nicht um, auch nicht im racemischen Fall. Das terminale und das trisubstituierte Alken zeigten nur einen schwachen Enantiomerenüberschuß von 6% *ee* und 18% *ee*. Doch das *cis*-Alken erzielte mit 92% *ee* einen wesentlich besseren Enantiomerenüberschuß als die gängigen Sharpless-Liganden mit 72% *ee* (Schema 45).



i: 3 eq. K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, 3 eq. K<sub>3</sub>[Fe(CN)<sub>6</sub>], 4 mol% OsO<sub>4</sub>, 1 eq. MeSO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, **62**, 0°C-RT, tBuOH/H<sub>2</sub>O 1:1.

#### Schema 45 AD-Reaktion an verschiedenen Alkenklassen mit DihydroChiNicdimer **62**.

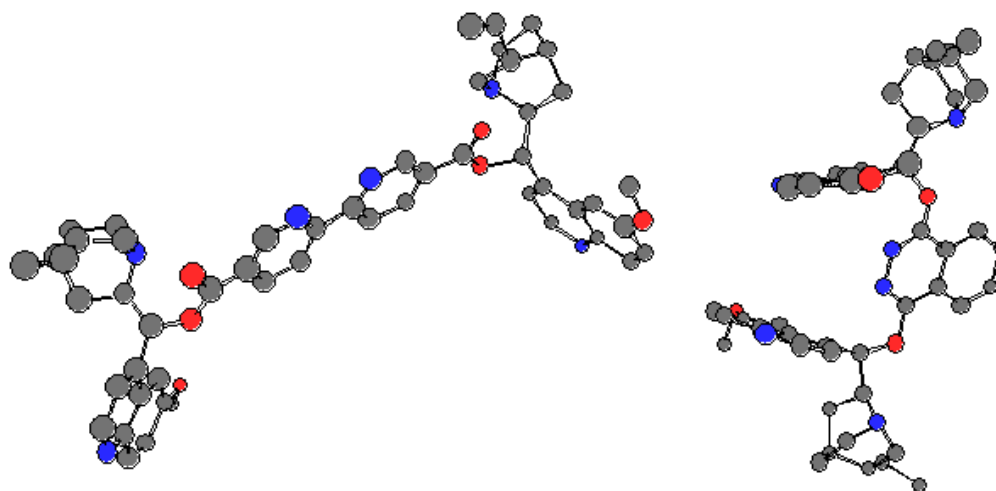
## V.4 Fazit

Durch *Stille-Kupplung* konnten neue Liganden, basierend auf dem Bipyridin-Motiv, in guten Ausbeuten synthetisiert werden. Das Potential in der asymmetrischen Synthese wurde an Hydridtransfer-Reaktionen, an der allylischen Alkylierung und der asymmetrischen Dihydroxylierung getestet.

Im Fall des asymmetrischen Hydridtransfers und der Cyclopropanierung konnte keine Umsetzung erreicht werden.

Die allylische Palladium-katalysierte Alkylierung ist in moderaten bis weniger guten Ausbeuten verlaufen. Bei den Liganden läßt sich eine Tendenz im Hinblick auf die Größe der chiralen Reste erkennen. Genauere Erkenntnisse ließen sich über ein *Modeling* des Übergangszustandes gewinnen.

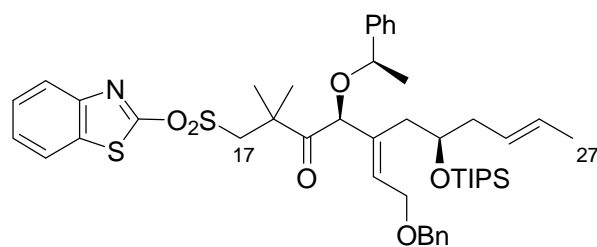
Die synthetisierten Chinaalkaloidderivate sind von besonderem Interesse. Zwar konnten die sterisch gehinderten Olefine wider Erwarten nicht mit guten Enantiomerenüberschüssen umgesetzt werden, doch das getestete *cis*-Olefin zeigte einen excellenten Enantiomerenüberschuß im Vergleich zu den gebräuchlichen Liganden (92% *ee* statt 72% *ee* im günstigsten Fall). Die Überprüfung weiterer *cis*-Alkene war im Rahmen dieser Arbeit nicht mehr möglich, soll aber Ziel zukünftiger Untersuchungen sein. Zur Klärung, warum das *cis*-Olefin gute *ee*-Werte liefert, müßten spezielle Computerprogramme herangezogen werden. Im Rahmen dieser Arbeit war eine exakte Berechnung allerdings nicht möglich. Die MM2-Berechnung von dem DihydrochiNicdimer **62** und dem Sharpless-Liganden **61** in Abbildung 53 soll nur einen Eindruck geben. Es soll kein Anspruch auf absolute Werte erhoben werden, da eine Berechnung von so großen Molekülen unter Berücksichtigung aller Freiheitsgrade einen enormen Rechenaufwand und spezielle Programme erfordert. Da die Möglichkeiten zur Berechnung solcher Systeme in Zukunft gegeben sein werden, soll dann eine erneute Berechnung zur exakten Bestimmung des Energieminimums durchgeführt werden. Vor der Berechnung wurde die Bindung um C<sub>2</sub>-C<sub>60</sub> im DihydroChiNicdimer soweit manuell gedreht, bis die Brückenkopfstickstoffe in eine Richtung zeigten. Somit sollte in grober Näherung eine Koordination mit einem Metall simuliert werden. Entsprechendes gilt für den Sharpless-Liganden. Der N-N-Abstand im Sharpless-Ligand wurde dann zu 11.087Å bestimmt, in **62** zu 13.446 Å Damit wird das Potential von **62** für Problemfälle mit großer Reaktionstasche offensichtlich. Weitere Untersuchungen sind nötig, um diese grobe Näherung zu untermauern und an Beispielen zu belegen.



**Abbildung 53** Modeling von DihydroChiNicdimer (**62**, links) und dem Sharpless-Liganden (**61**, rechts). Die Wasserstoffatome sind wegen der besseren Übersicht weggelassen.

Im Zusammenhang mit diesen Untersuchungen wird der entsprechende DihydroChinidinNicdimer-Ligand **63** zur Zeit in einer AD- Reaktion eines disubstituierten, durch Nachbargruppen sterisch gehinderten Alkens (**69**, Schema 45), von C. B. W. Stark getestet.<sup>138</sup> Die gängigen Sharpless-Liganden haben nur ein Diastereomerenverhältnis von 1:1 erreicht. Einzig der monomere Chlorbenzoat-Ligand (CBL) hat eine Verbesserung auf 2:1 erzielt. Demzufolge soll nun das Potential des Chinidin-Liganden mit seinem längeren Spacer an diesem System getestet werden.

<sup>138</sup> Stark, C. B. W. *Dissertation in Vorbereitung*, Hannover.



69

**Abbildung 54** Das C<sub>17</sub>-C<sub>27</sub>-Fragment des C-Ringes von Byrostatin.

Im Rahmen einer Kooperation soll das Potential der Liganden **30** und **31** im Hinblick auf weitere asymmetrische Reaktionen untersucht werden. In Zusammenarbeit mit P. W. Groundwater, England, und C. J. Elsevier, Schweiz, werden die beiden Liganden in der asymmetrischen Hydrierung<sup>139</sup> und der 1,3-dipolaren Cycloaddition<sup>140</sup> getestet. Die Tests sind noch Teil laufender Untersuchungen.

<sup>139</sup> a: Arany, A.; Groundwater, P. W.; Nyerges, M. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 3267. b: Groundwater, P. W.; Nyerges, M. *Adv. Het. Chem.*, in press.

<sup>140</sup> a: Teunissen, H. T.; Elsevier, C. J.; *J. Chem. Commun.* **1998**, 1367. b: van Belzen, R.; Klein, R. A.; Kooijman, H.; Veldman, N.; Spek, A. L.; Elsevier, C. J. *Organometallics* **1998**, 17, 1812.

## VI Epibatidin

### VI.1 Epibatidin als Nicotin-analoge Struktur

Die in Kapitel III vorgestellten Verbindungen zeigen eine strukturelle Ähnlichkeit zu Nicotin und somit auch zu dem Naturstoff Epibatidin. Deutlich wird das an der graphischen Superposition der beiden Verbindungen in Kapitel I. Diese Ähnlichkeit wurde schon von Barlocco *et al.*<sup>31</sup> an aromatisch substituierten Diazabicyclooctanderivaten (Abbildung 55) untersucht.

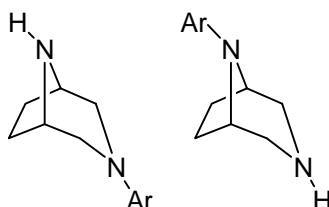


Abbildung 55 Diazabicyclooctanderivate nach Barlocco.

Neben der strukturellen Ähnlichkeit der Diazabicyclooctanderivate mit Epibatidin konnte auch eine dem Epibatidin entsprechende biologische Wirkung als Analgetikum und Affinität zu nicotinischen Acetylcholin-Rezeptoren beobachtet werden. Die Syntheseplanung basierte dabei auf der konformativen Ähnlichkeit zu Epibatidin, die zuvor durch Computer-Modelle gezielt ermittelt wurde.

### VI.2 Einleitung

#### VI.2.1 Der Naturstoff Epibatidin: Entdeckung und Charakterisierung

1977 isolierten John W. Daly und Charles W. Myers aus den Froschhäuten der Spezies *Epipedobates tricolor* das neuartige Alkaloid Epibatidin ((-)**6**), (1*R*, 2*S*, 4*S*)-*exo*-2-(2'-Chloro-5'-pyridinyl)-7-azabicyclo[2.2.1]heptan.<sup>141</sup> Dieser ecuadoranische Baumfrosch (Abbildung 56) aus der Familie der *Dendrobatidae* nimmt durch den Verzehr von Insekten mehrere Alkaloide auf, die er in seiner Haut als passiven chemischen Schutz vor seinen eigenen Freßfeinden speichert.



Abbildung 56 *Epipedobates tricolor*.

<sup>141</sup> Müller, C. E. *Pharmazie in unserer Zeit* **1996**, 25, 85.



Neben bekannten pflanzlichen Toxinen wie Curare dienten die Froschhäute in Mittelamerika als Pfeilgifte. Trotz dieser wohlbekannten Verwendung und der starken analgetischen Wirkung isolierter Fraktionen gelang es Daly erst 1992, die für diese Wirkung verantwortliche Substanz zu charakterisieren.<sup>142</sup> Die Gewinnung des analgetischen Epibatidins gestaltete sich als äußerst schwierig, da aus 750 Fröschen nur 1 mg isoliert werden konnte. Die Umweltveränderungen in den tropischen Wäldern Mittelamerikas und die daraus resultierende Dezimierung der Froschpopulation führte dazu, daß diese Spezies unter Naturschutz gestellt werden mußte. Darüber hinaus wurde eine Abnahme der Alkaloid-Konzentration in der Haut der freilebenden Frösche beobachtet, die ebenfalls auf Eingriffe in das natürliche Umfeld zurückgeführt wird. Die das Alkaloid produzierenden Insekten, vermutlich Ameisen, sind ebenfalls durch die Zerstörung ihres Lebensraumes in ihrer Population dezimiert. Die im Labor gezüchteten Tiere besaßen allenfalls geringe Konzentrationen der aktiven Substanz in der Haut. So war es Daly in den 70er Jahren mit den geringen gewonnenen Mengen nicht möglich, eine Strukturbestimmung durchzuführen. Deshalb mußte die Charakterisierung des Naturstoffes bis in die 90er Jahre auf Hochfeld-NMR-Analytik warten; die Kombination mit der Röntgenstrukturanalyse des Mosher Amides belegte schließlich die absolute Konfiguration der einzigartigen, analgetischen Leitstruktur.<sup>143</sup> Sowohl der Chlorpyridinrest als auch der Bicyclus sind ungewöhnliche Strukturelemente. Dabei überrascht, daß von den möglichen 4 Diastereomeren nur die *exo*-Enantiomere aktiv sind (Abbildung 57). Überdies zeigen sowohl das (+)- als auch das natürliche (-)-Enantiomer gleichstarke analgetische Wirkung.<sup>144</sup> Die ähnlich wirkenden Acetylcholin-Agonisten wie z. B. Nicotin oder Anatoxin sind hingegen nur durch eines ihrer Enantiomere wirksam.

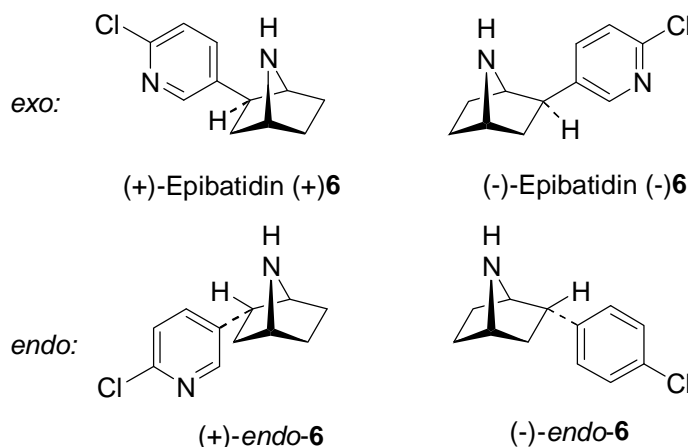


Abbildung 57 Die Enantiomere und Diastereomere des Epibatidins.

## VI.2.2 Pharmakologische Wirkung

Epibatidin ist ein Analgetikum<sup>145</sup> mit hoher Affinität an neuronale Nicotin-Rezeptoren. Seine Wirksamkeit ist durch eine Vielzahl medizinischer Studien belegt.<sup>146</sup> Der analgetische Wirkungsbereich reicht von akuten und chronischen Entzündungen bis zu neuropathologischen

<sup>142</sup> Daly, J. W. *J. Nat. Prod.* **1998**, *61*, 162.

<sup>143</sup> Spande, T. F.; Garraffo, H. M.; Edwards, M. W.; Yeh, H. J. C.; Pannell, L.; Daly, J. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 3475.

<sup>144</sup> Damaj, M. I.; Creasy, K. R.; Grove, A. D.; Rosecrans, J. A.; Martin, B. R. *Brain Res.* **1994**, *664* (1-2), 34.

<sup>145</sup> Traynor, J. R. *Bri. J. Anaesthesia* **1998**, *81*, 69.

<sup>146</sup> Die Zahl der medizinischen Artikel ist sehr groß, deswegen befindet sich eine Zusammenfassung der Veröffentlichungen zu diesem Thema im Anhang.

Schmerzzuständen. Zusätzlich zum analgetischen Effekt wirkt Epibatidin in Mäusen temperatursenkend, stimuliert die Vasopressinausschüttung und beeinflusst weitere Körperfunktionen.<sup>147</sup> Der schmerzstillende Effekt hält beim Epibatidin nicht lange an; nach 2-5 min ist die maximale Wirkung erreicht, und der Effekt klingt nach 20-30 min bereits ab.<sup>1</sup> Morphin, das an den  $\mu$ -Opiat-Rezeptor im limbischen System des Gehirns bindet, wirkt zwar über 2 Stunden hinweg, doch der analgetische Effekt ist deutlich schwächer. Dennoch ist Epibatidin wegen seiner hohen Toxizität, der geringen therapeutischen Breite und der Nebenwirkungen wie Atemdepression und Konstipation nicht als Pharmakon einsetzbar. Die drei bis zehnfache analgetische Dosis erzeugt bei Mäusen Krämpfe und Bluthochdruck, höhere Konzentrationen führen zum Tod durch Lähmung.

Daly isolierte den Naturstoff anhand des *Straub-tail*-Tests, der signifikant aber nicht spezifisch für die Opiataktivität ist. Dabei legt sich der Schwanz der Testmaus infolge eines Krampfes der Perianal-Muskulatur S-förmig über den Rücken. Ein weiteres Assay war der *Hot-Plate*-Test, in dem gemessen wird, wie eine mit Testsubstanz behandelte Maus auf eine heiße Platte reagiert, d. h. wie hoch sie ihren Schwanz über der Platte hält. In diesen beiden Tests zeigte sich, daß Epibatidin 200 bis 500 mal stärker wirkt als Morphin.

	Straub'sches Schwanzphänomen ED (Maus) [mg/kg]	Hot plate-Analgesie ED <sub>50</sub> [mg/kg]	[ <sup>3</sup> H]Dihydromorphin-Bindungsstudie, IC <sub>50</sub> (Meerschweinchen), [nM]
Morphin	10	1	1.1 nM
Epibatidin	0.020	0.05	8800 nM

**Tabelle 6** Straub'scher Schwanz-Effekt, analgetische Wirkung und Opioid-Bindung von Epibatidin im Vergleich zu Morphin.<sup>141</sup>

Das Analgetikum zeigt opioide Wirkung, läßt sich aber nicht durch Opiat-Rezeptorantagonisten wie Naloxon **3** inhibieren. Die Wirkung wird somit über einen anderen Mechanismus erzielt, so daß kein Abhängigkeitspotential besteht.<sup>148, 149</sup> Man fand heraus, daß diese neue Leitstruktur an nicotinsche Acetylcholin-Rezeptoren bindet. Die Affinität ist allerdings um das 30 fache höher ( $K_i(\text{Epibatidin}) = 0.055 \text{ nM}$ ,  $K_i(\text{Nicotin}) = 1.5 \text{ nM}$ ) als beim Nicotin, trotz des verlängerten N-N-Abstandes von 5.51 Å bei Epibatidin im Vergleich zu den 4.87 Å im Nicotin.<sup>150</sup> Üblicherweise liegt der angenommene N-N-Abstand für nicotinsche Rezeptorliganden bei 4.5-5.1 Å. Ungeachtet der verlängerten Bindung zeigt Epibatidin keine Abschwächung der Bindungsaffinität. nAChR finden sich in den Muskeln, wo Agonisten wie Curare angreifen, und in den Nervenzellen. Epibatidin wirkt bevorzugt an den neuronalen Rezeptoren im Gehirn und den Ganglien. Die Affinität zu den Rezeptoren der quergestreiften Muskulatur ist wesentlich geringer und erst bei erhöhten Konzentrationen von Bedeutung. Dies wird daraus ersichtlich, daß Epibatidin nur den nAChR-Kanalblocker Mecamylamin **70** verdrängt, nicht aber den peripher wirkenden Nicotin-Rezeptoragonisten Hexamethonium **71**

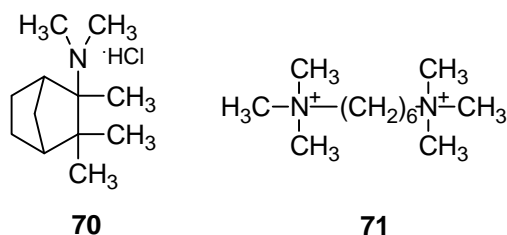
<sup>147</sup> a: Gallardo, K. A.; Leslie, F. M. *J. Neurochem.* **1998**, *70* (2), 663. b: White, T. D.; Semba, K. A. *Neurosci. Lett.* **1997**, *235* (3), 125. c: Krause, W.; Micheal, N.; Lubke, C.; Livett, B. G.; Oehme, P. *Eur. J. Pharmacol.* **1997**, *328* (2-3), 249. d: Khan, I. M.; Marsala, M.; Printz M. P.; Yaksh, T. L. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **1996**, *278* (1), 97.

<sup>148</sup> Bonhaus, D. W.; Bley, K. R.; Broka, C. A.; Fontana, D. J.; Leung, E.; Lewis, R.; Shieh, A.; Wong, E. H. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **1995**, *272* (3), 1199.

<sup>149</sup> Rasmussen, T.; Swedberg, M. D. *Pharmacol. Biochem. Behav.* **1998**, *60* (2), 567.

<sup>150</sup> Dukat, M.; Damaj, M. I.; Glassco, W.; Dumas, D.; May, E. L.; Martin, B. R.; Glennon, R. A. *Med. Chem. Res.* **1994**, *4*, 131.

(Abbildung 58). Daraus wurde der Schluß gezogen, daß Epibatidin den Rezeptorkanal und nicht den Rezeptor selber blockiert.



**Abbildung 58** Mecamylamin (**70**) und Hexamethonium (**71**).

Die neuronalen nicotinischen Rezeptoren sind nur aus zwei Subtypen aufgebaut, während die peripheren Rezeptoren außer  $\alpha$  und  $\beta$  noch einen  $\gamma$ - und einen  $\delta$ -Subtyp besitzen.<sup>151</sup> Diese ordnen sich zu einem pentameren Ionenkanal (zwei  $\alpha$ -Einheiten), der bei der Aktivierung durch einen Agonisten Natrium, Kalium oder Calcium im Konzentrationsgefälle durchläßt. In Nagetieren und Hühnern findet man acht  $\alpha$ - und drei  $\beta$ -Typen, wobei Epibatidin bevorzugt an den  $\alpha$ -4- und den  $\beta$ -2-Subtyp bindet.<sup>152, 153</sup> Testreihen mit radioaktiv markierten Agonisten (Tabelle 7) wie [<sup>3</sup>H]-(-)-Nicotin und [<sup>3</sup>H]-(-)-Cytisin, die an  $\alpha$ -4- und  $\beta$ -2-Rezeptoren im Säugetiergehirn binden, zeigten, daß Epibatidin eine hohe Affinität zu dem [<sup>3</sup>H]-(-)-Cytisin-Rezeptor besitzt ( $K_i = 0.042 \pm 0.001$  nM). Zu der  $\alpha$ -7-Untereinheit, die hauptsächlich in den peripheren Bereichen vorhanden ist und mit Hilfe von [<sup>125</sup>I]- $\alpha$ -Bungarotoxin ([<sup>125</sup>I] $\alpha$ -bgt) nachgewiesen wird, besteht hingegen im Vergleich zu den neuronalen Rezeptoren nur eine schwache Affinität ( $K_i = 2.4 \pm 0.5$  nM). Im Bezug auf andere Agonisten wie Nicotin ist die Bindung an periphere Rezeptoren allerdings immer noch sehr gut, was die starken Nebenwirkungen von Epibatidin erklärt.

Komponente	[ <sup>3</sup> H]-Cytisin, $K_i$ [nM]	[ <sup>125</sup> I] $\alpha$ -bgt $K_i$ [nM]
(-)-Nicotin	$1.0 \pm 0.1$	> 10.000
( $\pm$ )-Epibatidin	$0.042 \pm 0.001$	$2.4 \pm 0.5$
Morphin	> 10.000	> 10.000

**Tabelle 7** Bindungsassays für nAChR-Subtypen;<sup>154</sup> [<sup>3</sup>H]-Cytisin: gemessen in Rattenhirnmembranen, [<sup>125</sup>I] $\alpha$ -bgt: gemessen in Zellmembranen von *Torpedo californica*

Trudell *et al.*<sup>155</sup> konnten zeigen, daß die Rigidisierung der C<sub>2</sub>-Brücke durch die Bindung von 2 $\beta$ -(6-Chloropyridyl) eine wichtige strukturelle Eigenschaft für die molekulare Erkennung an den Nicotin-Rezeptor ist; dies erklärt die geringere Affinität der von ihnen dargestellten höheren Homologen. Auf die Beteiligung des Aromaten an der K<sup>+</sup>-Kanal-Selektivität wiesen Dougherty *et al.*<sup>156</sup> hin. Struktur-Aktivitätsbeziehungen wurden von Holloday *et al.*<sup>157</sup> an ver-

<sup>151</sup> Kellar, K. J. *Neurotransmissions* **1995**, XI, 1.

<sup>152</sup> a: Marutle, A.; Warpman, U.; Bogdanovic, N.; Nordberg, A. *Brain. Res.* **1998**, 801 (1-2), 143. b: Marks, M. J.; Smith, K. W.; Collins, A. C. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **1998**, 285 (1), 377. c: Perry, D. C.; Kellar, K. J. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **1995**, 275 (2), 1030.

<sup>153</sup> Parker, M. J.; Beck, A.; Luetje, C. W. *Mol. Pharmacol.* **1998**, 54 (6), 1132.

<sup>154</sup> Bannon, A. W.; Decker, M. W.; Hollady, M. W.; Curon, P.; Donnelly-Roberts, D. L.; Puttfarcken, P. S.; Bitner, R. S.; Diaz, A.; Dickenson, A. H.; Porsolt, R. D.; Williams, M.; Arneric, S. P. *Science* **1998**, 279, 77.

<sup>155</sup> Zhang, C.; Gyermek, L.; Trudell, M. L. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 5619.

<sup>156</sup> Dougherty, D. A. *Science* **1996**, 271, 163.

schiedenen Rezeptortypen untersucht. Dabei stellte sich heraus, daß die Methylierung von **6** zu einem 2-6-fachen Verlust der Bindungsaffinität führt, je nachdem, ob es sich um das (-)- oder das (+)-Enantiomer handelt. Im *Hot-Plate*-Test hingegen ähneln sich **6** und das *N*-methylierte Analogon. Für das Epibatidinderivat ohne Chlorsubstituent ergibt sich das umgekehrte Bild: die Bindungsaffinität ist vergleichbar, aber das Derivat schneidet im *Hot-Plate*-Test wesentlich schlechter ab.<sup>158</sup>

Die Toxizität des Epibatidins initiierte die Suche nach einem analgetisch wirksamen Derivat mit geringeren Nebenwirkungen. Seitdem sind eine Vielzahl von Derivaten und Homologen dargestellt worden, die hier im Detail nicht aufgeführt werden sollen.<sup>159</sup> Fast alle seit 1992 synthetisierten Derivate zeigten allerdings einen starken Aktivitätsverlust. Beispiele dafür sind die Homologen **72-76** (Tabelle 8, Abbildung 59).<sup>160, 161, 155</sup>

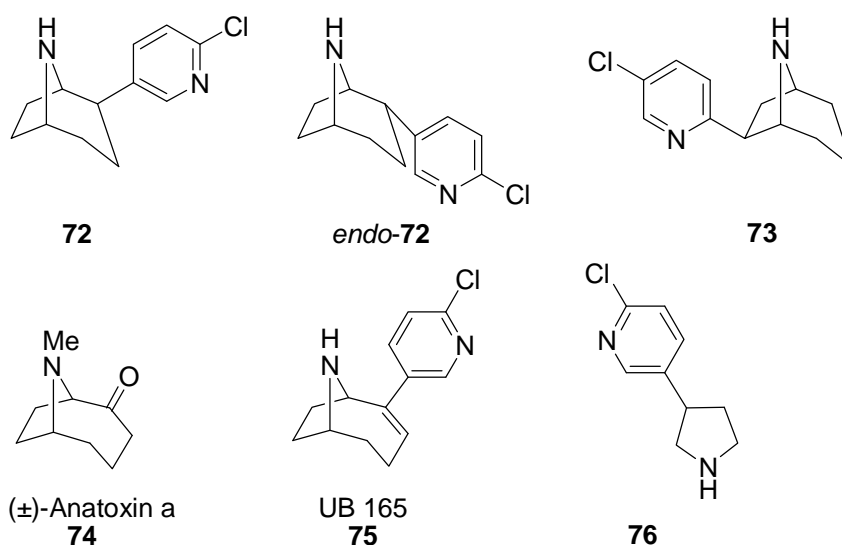


Abbildung 59 Epibatidin-Homologe und -Analoga.

Einzigste Ausnahme dabei sind die neuen strukturell abweichenden Analoga ABT-594 (**77**) [(*R*)-5-(2-Azetidinylmethoxy)-2-chloropyridin], A-85380 (**77a**) [3-(2(*S*)-Azetidylmethoxy)pyridin]<sup>162</sup> und Epiboxidin (**77b**) [*exo*-2-(3-Methyl-5-isoxazolyl)-7-azbicyclo[2.2.1]heptan]<sup>163</sup> (Abbildung 60), die ebenfalls an  $\alpha$ -4- und  $\beta$ -2-Rezeptoren binden.<sup>154, 164, 165</sup>

<sup>157</sup> Holladay, M. W.; Dart, M. J.; Lynch, J. K. *J. Med. Chem.* **1997**, *40*, 4169.

<sup>158</sup> Scheffel, U.; Taylor, G. F.; Kepler, J. A.; Carroll, F. I.; Kuhar, M. J. *Neuroreport* **1995**, *6* (18), 2483.

<sup>159</sup> a: Zhang, X.; Gong, Z. H.; Fath, K. J.; Langstrom, B.; Nordberg, A. *Neurochem. Int.* **1998**, *32* (5-6), 435. b: Bencherif, M.; Schmitt, J. D.; Bhatti, B. S.; Crooks, P.; Caldwell, W. S.; Lovette, M. E.; Fowler, K.; Reeves, L.; Lippiello, P. M. *J. Neurosci.* **1996**, *16* (24), 7892. c: Seerden, J. P.; Tulp, M. T.; Scheeren, H. W.; Kruse, C. G. *Bioorg. Med. Chem.* **1998**, *6* (11), 2103. d: Rupniak, N. M.; Patel, S.; Marwood, R.; Webb, J.; Traynor, J. R.; Elliott, J.; Freedman, S. B.; Fletcher, S. R.; Hill, R. G. *Br. J. Pharmacol.* **1994**, *113* (4), 1487. e: Papke, R. L.; Thinschmidt, J. S.; Moulton, B. A.; Meyer, E. M.; Poirier, A. *Br. J. Pharmacol.* **1997**, *120*, 429. f: Garvey, D. S.; Wasicak, J. T.; Decker, M. W.; Brioni, J. D.; Buckley, M. J.; Sullivan, J. P.; Carrera, G. M.; Holladay, M. W.; Arneric, S. P.; Williams, M. *J. Med. Chem.* **1994**, *37*, 1055.

<sup>160</sup> Wright, E.; Gallagher, T.; Sharpless, C. G. V.; Wonnacott, S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1997**, *22*, 2867.

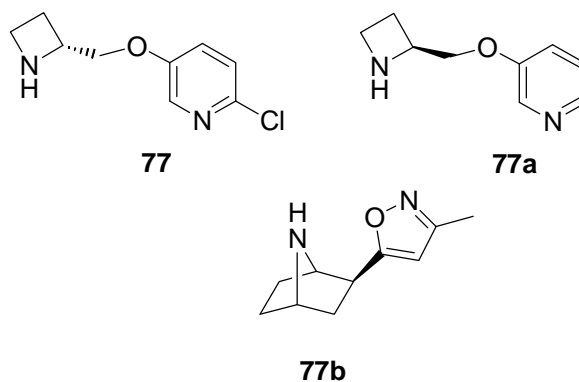
<sup>161</sup> Xu, R.; Bai, D.; Chu, G.; Tao, J.; Zhu, X. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1996**, *6*, 279.

<sup>162</sup> a: Abreo, M. A.; Lin, N. H.; Garvey, D. S.; Gunn, D. E.; Hettinger, A. M.; Wasicak, J. T.; Pavlik, P. A.; Martin, Y. C.; Donnelly-Roberts, D.; Anderson, D. J.; Sullivan, J. P.; Williams, M.; Arneric, S. P.; Holladay, M. W. *J. Med. Chem.* **1996**, *39*, 817. b: Koren, A. O.; Horti, A. G.; Mukhin, A. G.; Gundisch, D.; Kimes, A. S.; Dannals, R. F.; London, E. D. *J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 3690. c: Sullivan, J. P.; Donnelly-Roberts, D.; Briggs, C. A.; Anderson, D. J.; Gopalakrishnan, M.; Piattoni-Kaplan, M.; Campbell, J. E.; McKenna, D. G.;

Derivat	IC <sub>50</sub> [nM]	K <sub>i</sub> [nM]	IC <sub>50</sub> [µg/ml]	ED <sub>30</sub> [µg/kg]	ED <sub>50</sub> [µg/kg]
(±)- <b>74</b>	2.49 ± 0.41	1.25			
(±)- <b>6</b>	0.041 ± 0.01	0.021	0.06	0.8	10
(±)- <b>75</b>	0.34 ± 0.02	0.27			
(-)- <b>75</b>	0.34 ± 0.02	0.17			
(+)- <b>75</b>	8.79 ± 1.06	4.40			
(±)- <b>73</b>					40
<b>76</b>					10.000
<b>72</b>			1.6	25	
<i>endo</i> - <b>72</b>			150	90	

**Tabelle 8** Inhibierungskonstanten für die Interaktion mit [<sup>3</sup>H]-Nicotin im Gehirn von Ratten (IC<sub>50</sub> (nM), K<sub>i</sub>), Inhibierungskonstanten für die Interaktion mit [<sup>3</sup>H]-Epibatidin im Gehirn von Ratten (IC<sub>50</sub> [mg/ml]) an nicotinische Rezeptoren, in vivo nicotinerge stimulierende Effekte auf den arteriellen Blutdruck (ED<sub>30</sub>) sowie Hot-Plate-Tests (ED<sub>50</sub>) von Epibatidinhomologen und -derivaten.<sup>155, 160, 161</sup>

Der Vorteil dieser drei Verbindungen liegt darin, daß sie selektiver bei der Neuronenauswahl sind, da sie eine schwächere Affinität zu den Rezeptoren der Skelettmuskulatur aufweisen (siehe [<sup>125</sup>I]α-bgt K<sub>i</sub> in Tabelle 9).



**Abbildung 60** ABT-594 (**77**), A 85380 (**77a**) und Epiboxidin (**77b**).

So besitzt Epibatidin eine um ein bis zwei Zehnerpotenzen größere Affinität zu den peripheren Rezeptoren (Tabelle 9). Die Bindung von ABT-594 und A-85380 an α-2, β-4-

Molinari, E.; Hettinger, A. M.; Garvey, D. S.; Wasicak, J. T.; Holloday, M. W.; Williams, M.; Arneric, S. P. *Neuropharmacology* **1996**, 35, 725.

<sup>163</sup> Badio, B.; Garraffo, H. M.; Plummer, C. V.; Padgett, W. L.; Daly, J. W. *Eur. J. Pharmacol.* **1997**, 321 (2), 189.

<sup>164</sup> Holladay, M. W.; Wasicak, J. T.; Lin, N.-H.; He, Y.; Ryther, K. B.; Bannon, A. W.; Buckley, M. J.; Kim, D. J. B.; Decker, M. W.; Anderson, D. J.; Campbell, J. E.; Kuntzweiler, T. A.; Donnelly-Roberts, D. L.; Piattoni-Kaplan, M.; Briggs, C. A.; Williams, M.; Arneric, S. P. *J. Med. Chem.* **1998**, 41, 407.

<sup>165</sup> Donnelly-Roberts, D. L.; Puttfarcken, P. S.; Kuntzweiler, T. A.; Briggs, C. A.; Anderson, D. J.; Campbell, J. E.; Piattoni-Kaplan, M.; McKenna, D. G.; Wasicak, J. T.; Holladay, M. W.; Williams, M.; Arneric, S. P. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **1998**, 285 (2), 777.

Rezeptoren entspricht zwar der des Epibatidins (siehe Tabelle 3), doch im *Hot-Plate-Test* ist Epibatidin mit 0.5 µg/kg dem ABT-594 mit 6.2 µg/kg deutlich überlegen.<sup>164</sup>

	[ <sup>3</sup> H]Cytisin K <sub>i</sub> [nM] Ratte, α4β2	[ <sup>3</sup> H]Cytisin K <sub>i</sub> [nM] Mensch, α4β2	[ <sup>125</sup> I]α-bgt K <sub>i</sub> [nM] Mensch α7	[ <sup>3</sup> H]Nicotin K <sub>i</sub> [nM] Ratte, α4β2
ABT-594 ( <b>77</b> )	0.04±0.03	0.055±0.005	2060±950	
A-85380 ( <b>77a</b> )	0.052±0.01	0.04±0.001	148±13	
Epiboxidin ( <b>77b</b> )				0.6±0.1
(±)- <b>6</b>	0.043	0.05	21	0.042±0.001

**Tabelle 9** Bindungsaffinitäten der equipotenten Epibatidinanaloga ABT-594, A 85380 und Epiboxidin<sup>163, 164</sup>. [<sup>3</sup>H]-Cytisin: beim Menschen an K117-Zellen getestet.

Die Vorteile von **77**, **77a** und **77b** liegen jedoch nicht nur in ihrer Selektivität, sondern auch in den damit verbundenen geringeren Nebenwirkungen begründet. So erhöht sich der diastolische Blutdruck (Hund, 10 nmol/kg iv) bei der Gabe von **6** um 110.7 ± 10.4 mm Hg, während **77** nur eine Erhöhung um 23.2 ± 4.6 mm Hg bewirkt.<sup>164</sup> Ein ähnliches Bild ergibt sich bei der Erhöhung der Herzfrequenz bei Hunden (10 nmol/kg iv): **6** 91.6 ± 41 Schläge pro min, **77** 7.8 ± 2.9 Schläge pro min. Bei einer Gabe von 10 µg/kg Epibatidin sterben 10 von 10 Mäusen an dieser Dosis, bei Epiboxidin hingegen stirbt bei einer Dosis von 100 µg/kg nur eine einzige Maus.<sup>163</sup> Demzufolge muß man den Nutzen gegenüber den Nachteilen abwägen und so bei einer besseren Verträglichkeit einen Verlust an analgetischer Wirkung in Kauf nehmen.

Aus den gefundenen Ergebnissen wird geschlußfolgert, daß die Bindung an den α-4, β-2-Subtyp nicht allein über die analgetische Wirkung entscheidet, da sonst die Substanz **72** im *Hot-Plate-Test* bei ähnlicher Affinität an den Subtyp eine entsprechende Wirkung zeigen müßte. Der Effekt ist demzufolge auf einen weiteren nicht identifizierten Subtyp zurückzuführen. Untersuchungen zu diesem Aspekt haben bisher nur den „spinal cord“ als möglichen Aufenthaltsort identifiziert.<sup>166</sup>

Der nAChR ist auch an den Krankheitsbildern von Alzheimer und Parkinson involviert. Eine Verringerung der Rezeptordichte wurde im Krankheitsverlauf beobachtet. Nicotin kann jedoch als neuroprotektives Reagenz wirken und die Rezeptordichte wieder erhöhen.<sup>167</sup> Epibatidin ist schon in einer Vielzahl von Studien zur Erforschung dieser Krankheiten eingesetzt worden, um die beteiligten Subtypen zu ermitteln.<sup>168</sup> In diesem Zusammenhang wird es auch zur Detektion von Acetylcholin-Rezeptoren über Positron-Emissions-Tomographie eingesetzt.<sup>169</sup>

<sup>166</sup> Damaj, M. I.; Fei-Yin, M.; Dukat, M.; Glassco, W.; Glennon, R. A.; Martin, B. R. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **1998**, *284* (3), 1058.

<sup>167</sup> a: Mochizuki, T.; Villemagne, V. L.; Scheffel, U.; Dannals, R. F.; Finley, P.; Zhan, Y.; Wagner H. N. Jr.; Musachio, J. L. *Synapse*, **1998**, *30* (1), 116. b: Ulrich, Y. M.; Hargreaves, K. M.; Flores, C. M. *Neuropharmacology* **1997**, *36* (8), 1119.

<sup>168</sup> a: Whiteaker, P.; Sharples, C. G.; Wonnacott, S. *Mol. Pharmacol.* **1998**, *53*, 950. b: Warpman, U.; Friberg, L.; Gillespie, A.; Hellstrom-Lindahl, E.; Zhang, X.; Nordberg, A. *J. Neurochem.* **1998**, *70*, 2028. c: Flores, C. M.; Davila-Garcia, M. I.; Ulrich, Y. M.; Kellar, K. J. *J. Neurochem.* **1997**, *69*, 2216. d: Gopalakrishnan, M.; Molinari, E. J.; Sullivan, J. P. *Mol. Pharmacol.* **1997**, *52*, 524. e: Warpman, U.; Nordberg, A. *Neuroreport* **1995**, *6*, 2419. f: Sullivan, J. P.; Decker, M. W.; Donnelly-Roberts, D.; Brioni, J. D.; Bannon, A. W.; Holladay, M. W.; Anderson, D. J.; Briggs, C. A.; Williams, M.; Arneric, S. P. *Proc. West Pharmacol. Soc.* **1995**, *38*, 127.

<sup>169</sup> Die gesammelte Literatur zu diesem Thema befindet sich im Anhang.

Das strukturverwandte Ipratropiumbromid (Abbildung 61, **78**) findet Anwendung bei der Behandlung von Asthma und Bronchitis. Es ist bereits von Pfister *et al.*<sup>170</sup> das Derivat RS-11635 (**79**) synthetisiert worden, das in der Asthmatherapie eingesetzt wird ( $ED_{50(Ipra.)} = 2 \mu\text{g/kg}$ ,  $ED_{50(RS-11635)} = 1.1 \mu\text{g/kg}$ ; Inhibierung des trachealen Druckes).

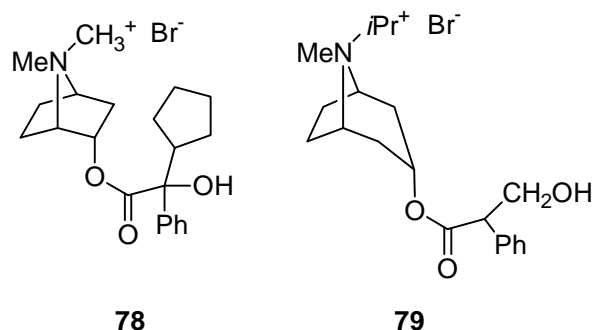


Abbildung 61 Ipratropiumbromid (**78**) und RS-11635 (**79**).

Die strukturellen Übereinstimmungen von **78** und **79** mit Epibatidin lassen auf einen Einsatz von Epibatidin-Derivaten auf diesen Gebieten hoffen. Die *Modeling*-Arbeiten, z. B. von Dukat *et al.*<sup>150</sup> oder Campillo *et al.*,<sup>171</sup> über die strukturelle Verwandtschaft zu anderen Acetylcholin-Agonisten verdeutlichen die mögliche Anwendbarkeit von Derivaten in verschiedenen Krankheitsbildern, insbesondere in der Alzheimer- oder der Parkinson-Therapie.

### VI.3 Strategien literaturbekannter Synthesen

#### VI.3.1 Der retrosynthetische Ansatz

Die limitierten natürlichen Ressourcen und die hohe analgetische Wirkung haben seit der Charakterisierung des Epibatidins eine Vielzahl von Totalsynthesen initiiert.<sup>172, 173, 174</sup>

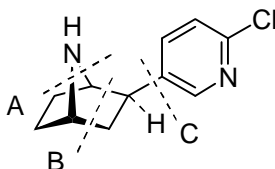


Abbildung 62 Der retrosynthetische Ansatz.

Die Mehrzahl der Arbeiten folgt einem der drei wesentlichen retrosynthetischen Konzepte (Abbildung 62), die sich wie folgt klassifizieren lassen:

- A: Ringschluß eines *N*-substituierten 2-Pyridyl-4-X-cyclohexylamins mit geeigneter Stereochemie; X = TsO, Hal.
- B: Diels-Alder-Reaktion zwischen einem Pyrrolderivat und einem aktivierten Pyridylalkin (oder -alken); 1,3-dipolare Addition eines Azomethinylids an ein aktiviertes Pyridylalken.

<sup>170</sup> Pfister, J.; Wyman, W. E.; Weissberg, R. M. *J. Pharm. Sci.* **1986**, 74, 208.

<sup>171</sup> a: Campillo, N.; Páez, J. A.; Alkorta, I.; Goya, P. A. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1998**, 2665. b: Brandt, W.; Barth, A. *SAR QSAR Environ Res.* **1993**, 1 (14), 345.

<sup>172</sup> Dehmlow, E. V. *J. Prakt. Chem.* **1995**, 337, 167.

<sup>173</sup> Bai, D.; Xu, R.; Zhu, X. *Drugs of the Future* **1997**, 22, 1210.

<sup>174</sup> Die Literaturstellen der nicht im Detail behandelten Synthesen befinden sich im Anhang.

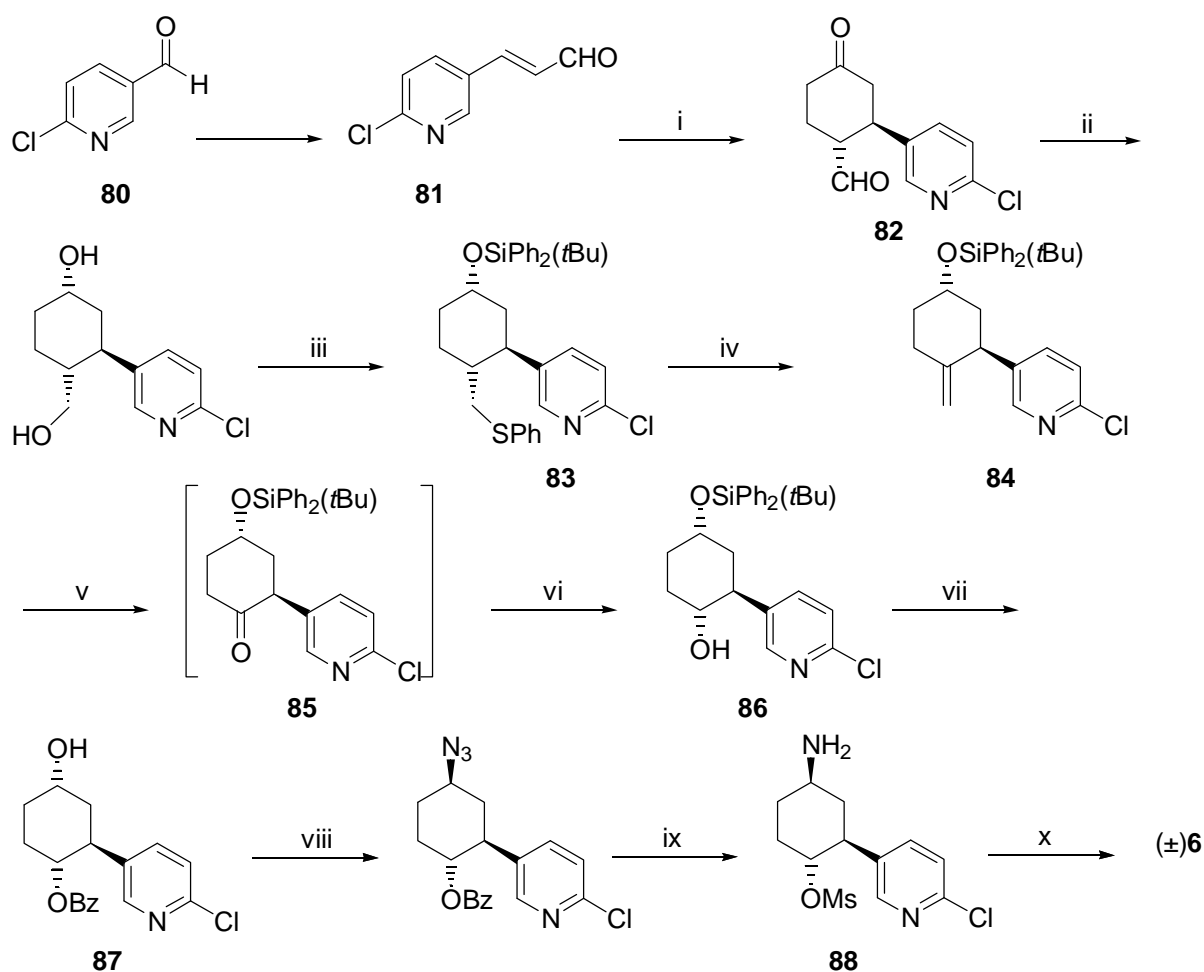
C: Kupplung zwischen 7-Azabicyclo[2.2.1]heptan-2-on und einem halogenierten Pyridin unter Verwendung von BuLi oder Pd-Katalyse; reduktive Heck-Kupplung zwischen 7-Azabicyclo[2.2.1]heptan-2-en und einem metallierten Pyridin.

### VI.3.2 Ausgewählte Totalsynthesen

Im folgenden werden Beispiel für die drei verschiedenen Strategien vorgestellt. Darüber hinaus wird die Synthese von Corey vorgestellt, die bis jetzt immer noch die effektivste ist, und die erste asymmetrische Synthese von Trost.

Die größte Zahl der racemischen Totalsynthesen Synthesen basiert auf der Strategie A, die bislang von 12 verschiedenen Arbeitsgruppen eingesetzt wurde.

Die erste Totalsynthese von Epibatidin veröffentlichte Broka<sup>175</sup> 1993 (Schema 46).



i: 1.) 150°C, 10 h, 6 eq. 2-(Trimethylsilyloxy)-1,3-butadien, 2.) HCl in H<sub>2</sub>O-THF-MeOH, 75%; ii: L-Selectrid, 3 eq., 51%; iii: 1.) TsCl, Py, 2.) PhSK 1.2 eq., DMF/THF.3.) (tBu)Ph<sub>2</sub>SiCl, 1.2 eq, Imidazol, DMF, 73%; iv: 1.) MCPBA 1.1 eq., DCM, 2.) Xylol, 200°C, 86%; v: 1.) OsO<sub>4</sub>, cat. NMO, Aceton/H<sub>2</sub>O 9:1, 2.) Pb(OAc)<sub>4</sub> in Benzol; vi: NaBH<sub>4</sub>, MeOH, 0°C, 63%; vii: 1.) BzCl, Py 2.) TBAF, THF, 84%; viii: 1.) MsCl, TEA, DCM, 0°C, 45 min, 2.) LiN<sub>3</sub> (Überschuß), DMF, 65%; ix: 1.) NaOH in H<sub>2</sub>O/THF/MeOH, 2.) MsCl, TEA, DCM, 3.) SnCl<sub>2</sub> (Überschuß), MeOH/THF, 59%; x: CHCl<sub>3</sub>, 55°C, 4 d, 84%.

#### Schema 46 Totalsynthese von Broka.

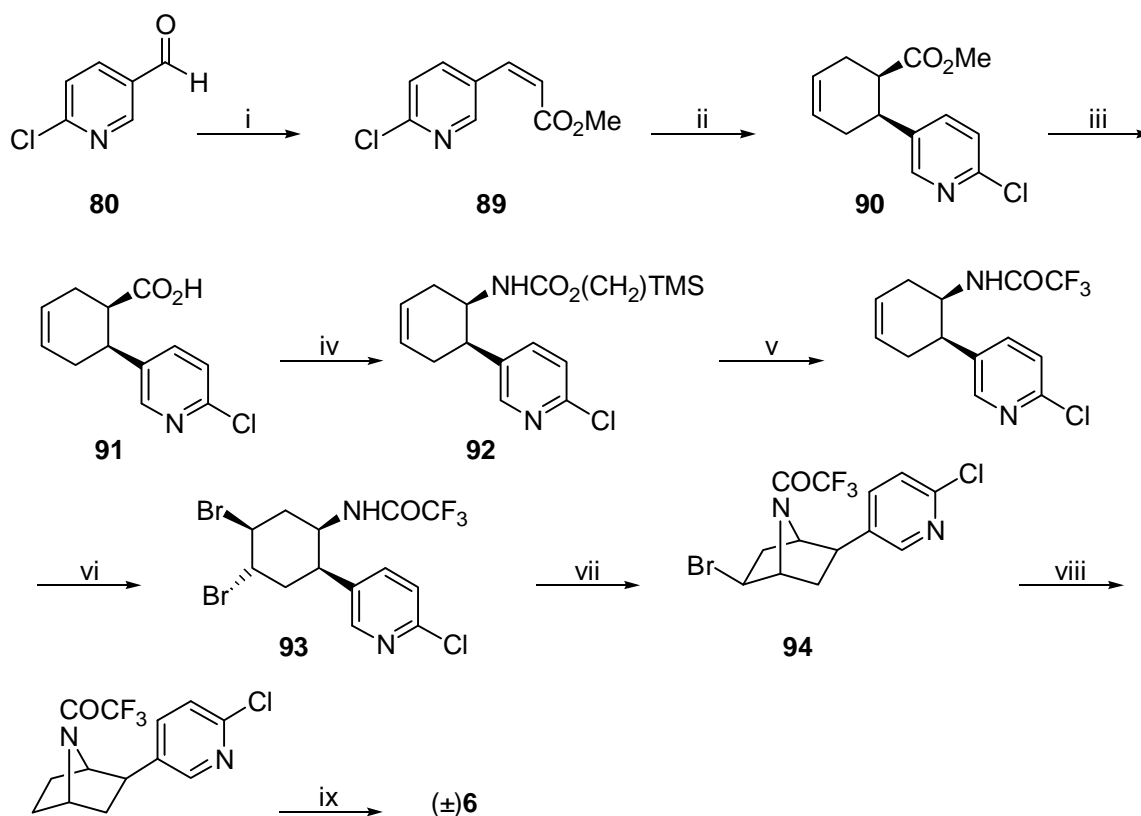
Sie begann mit 6-Chlornicotinaldehyd (**80**), der in einer *Wittig-Reaktion* zu *trans*-3-(2-Chlor-5-pyridyl)-propenal **81** umgesetzt wurde. In der nachfolgenden *Diels-Alder-Reaktion* mit 2-

<sup>175</sup> Broka, C. A. *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 3251.



Trimethylsilyloxybutadien erhielt man nach Hydrolyse **82** in 75% Ausbeute. Die beiden Carbonylgruppen wurden mit L-Selectrid® in 51% Ausbeute reduziert, anschließend wurde der primäre Alkohol tosyliert und durch Thiophenolat substituiert. Der sekundäre Alkohol wurde mit *tert.*-Butyldiphenylsilylchlorid geschützt. Die Gesamtausbeute betrug dabei 73%. Durch die Oxidation von **83** mit MCPBA und anschließender Sulfoxideliminierung bei 200°C bildete sich das Alken **84** in 86% Ausbeute über 2 Stufen. Über eine Dihydroxylierung mit OsO<sub>4</sub> und darauffolgender Oxidation mit Bleitetraacetat erhielt man das Zwischenprodukt **85**, welches mit NaBH<sub>4</sub> in 63% Gesamtausbeute zu dem Diol **86** reduziert wurde. Das axiale Epimer entstand dabei im Verhältnis 1:5. Der entstandene Alkohol wurde benzyliert und die Silylschutzgruppe mit Tetrabutylammoniumfluorid entfernt (84%). Der freie Alkohol **87** wurde ins Mesylat überführt, um die Fluchtgruppenqualität zu erhöhen, und mit Lithiumazid in 65% substituiert. Der Benzylester wurde dann mit verdünnter Natronlauge verseift und erneut mesyliert. Das Azid reduzierte man mit einem Überschuß Zinndichlorid zum Amin **88**, welches in 59% Ausbeute erhalten wurde. Der Ringschluß zu ( $\pm$ )-**6** erfolgte in CHCl<sub>3</sub> bei 55°C in 84% Ausbeute.

Corey *et al.*<sup>176</sup> gehen in ihrer Synthese (Schema 47) von dem gleichen Edukt wie Broka aus.



i: (CF<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>2</sub>POCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Me, KHMDS, 18-Krone-6, 89%; ii: 1,3-Butadien, 96%; iii: LiOH, THF, 100%; iv: 1.) TEA, (PhO)<sub>2</sub>PON<sub>3</sub>, Toluol, 2.) TMSCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, 95%; v: 1.) TBAF, THF, 2.) (CF<sub>3</sub>CO)<sub>2</sub>O, TEA, DCM, 80%; vi: 10 eq. Et<sub>4</sub>N<sup>+</sup>Br<sup>-</sup>, Br<sub>2</sub>, DCM, 96%; vii: KO<sup>t</sup>Bu, THF, 75%; viii: Bu<sub>3</sub>SnH, AIBN, Benzol, 95%; ix: NaOMe, MeOH, 96%.

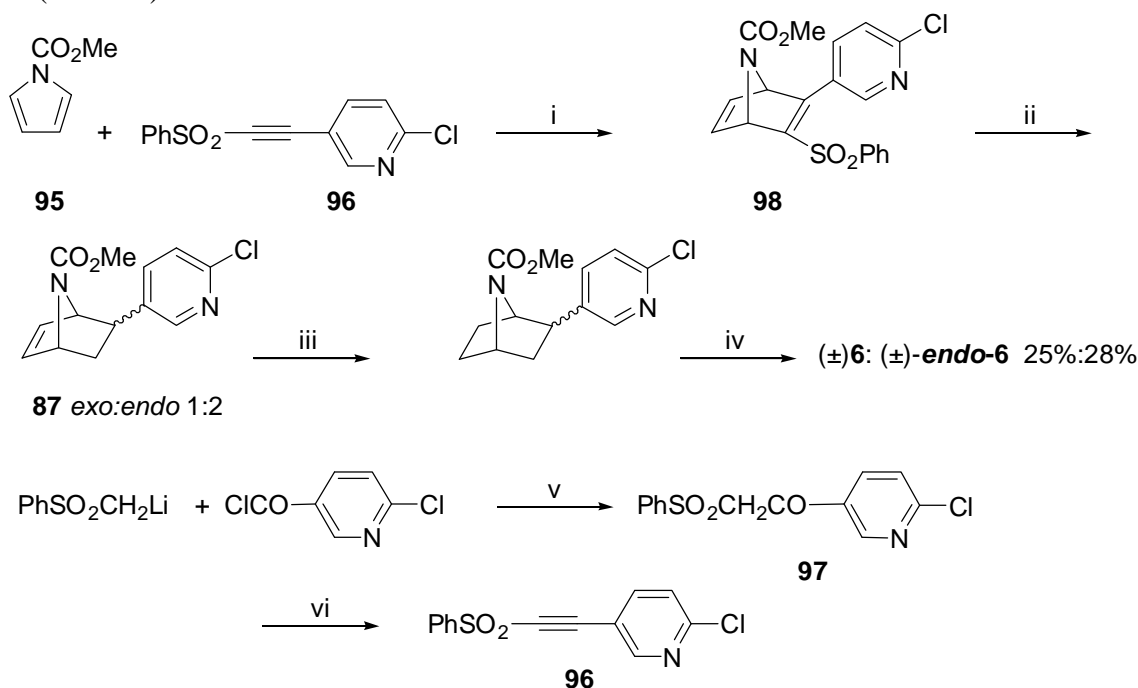
#### Schema 47 Totalsynthese von Corey.

Coreys Synthese ist aber eleganter als die Methode von Broka, da er die zunächst zu viel eingeführte C<sub>1</sub>-Einheit leicht über einen *Curtius-Abbau* in das Nucleophil umwandeln kann, während Broka in 5 Schritten diese C<sub>1</sub>-Einheit eliminieren muß.

<sup>176</sup> Corey, E. J.; Loh, T.-P.; AchyuthaRao, S.; Daley, D. C.; Sarshar, S. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 5600.

**80** wurde in einer modifizierten *Wittig-Horner-Reaktion* mit Bis(trifluorethyl)phosphonoester und dem stark dissoziierten Basensystem Kaliumhexamethyldisilazid/18-Krone-6 zu dem *cis*- $\alpha,\beta$ -ungesättigten Ester **89** umgesetzt (89%). Das *cis*-Cyclohexenderivat **90** wurde daraus in 90% Ausbeute durch *Diels-Alder-Reaktion* mit 1,3-Butadien und anschließender Verseifung des Esters gewonnen. Dabei erhielt man durch die stereospezifische *Diels-Alder-Reaktion* die für den späteren Ringschluß benötigte *cis*-Anordnung. Über einen *Curtius-Abbau* wurde **92** synthetisiert, indem man zunächst **91** mit Diphenylazidophosphoridat und Triethylamin in das Azid überführte. Dieses lagerte sich ins Isocyanat um und bildete durch Addition von Trimethylsilylethanol in 95% **92**. Es erfolgte in 80% eine Umschüttung des Amins durch Abspaltung der Trimethylsilylgruppe mit Tetrabutylammoniumfluorid und anschließender Trifluoracetylierung. Zur Einführung einer Fluchtgruppe in geeigneter Konfiguration für den darauffolgenden Ringschluß wurde die Doppelbindung in **93** bromiert (96%). Unter Einwirkung der Base KO<sup>t</sup>Bu cyclisierte **93** in 75% Ausbeute zu dem bicyclischen Grundgerüst **94**. Mit Tributylzinnhydrid in Gegenwart von AIBN wurde radikalisch debromiert (95%) und in alkalischer Lösung in 96% zu ( $\pm$ )-**6** entschützt.

Die Strategie B, d. h. die Einführung des Chlorpyridinrestes und der Aufbau des Bicyclus über eine Cycloaddition, wird von drei Arbeitsgruppen angewendet. Cycloadditionen sind gängige Methoden zur Synthese von Azabicyclen.<sup>177</sup> Die Synthese von Huang *et al.*<sup>178</sup> (Schema 48) basiert auf der *Diels-Alder-Reaktion* von Pyrrol **95** mit dem acetylenischen Sulfon **96** (50-78%).



i:  $\Delta$ , 50-78%, ii: Na/Hg, 36-42%; iii: H<sub>2</sub>, Pd/C, 92%; iv: HBr/HOAc; iv: THF, 50%; vi: 1.) TEA, CIPO(OEt<sub>2</sub>)<sub>2</sub>, DCM, 2.) <sup>t</sup>BuOK, THF, 75%.

#### Schema 48 Totalsynthese von Huang.

Letzteres wurde durch Umsetzung von lithiiertem Methylphenylsulfon mit 2-Chlorpyridin-5-carbonsäure (50%) gewonnen. **97** ergab mit Diethylphosphorchloridat und Triethylamin den

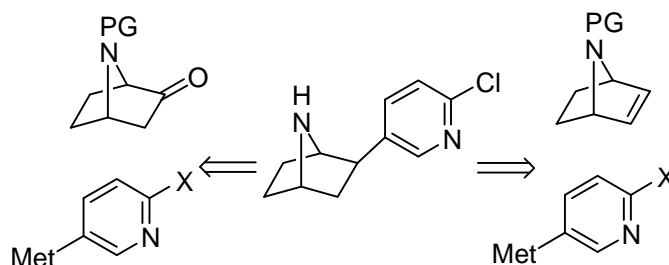
<sup>177</sup> a: Leung-Toung, R.; Liu, Y.; Muchowski, J. M.; Wu, Y.-L. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 3235. b: Chen, Z.; Trudell, M. L. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 9649. c: Chen, Z.; Trudell, M. L. *Chem. Rev.* **1996**, 96, 1179. d: Williams, R. V.; Chauhan, K.; Gadgil, V. R. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1994**, 1739. e: Marchand, A. P.; Allen, R. W. *J. Org. Chem.* **1975**, 40 (17), 2551.

<sup>178</sup> Huang, D. F.; Shen, T. Y. *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 4477.

Enolester, der bei Zugabe von Kalium-*tert.*-butylat unter Bildung des Alkins **96** den Phosphorsäureester eliminierte (75%). Die Sulfonylgruppe in **98** wurde zusammen mit der konjugierten Doppelbindung durch Natriumamalgam reaktiv in einem Schritt entfernt (36-42%). Dabei entstand ein *exo-endo*-Gemisch im Verhältnis 1:2. Die verbleibende Doppelbindung in **99** wurde mit Palladium auf Kohle in 92% Ausbeute hydriert. Die Schutzgruppe wurde mit HBr/Eisessig entfernt, da eine alkalische Aufarbeitung mit Kaliumhydroxid zur Substitution des Chloratoms am Pyridinring führte. Nach chromatographischer Trennung erhielt man ein Gemisch von racemischen *exo*- (25%) und *endo*-Produkt (28%).

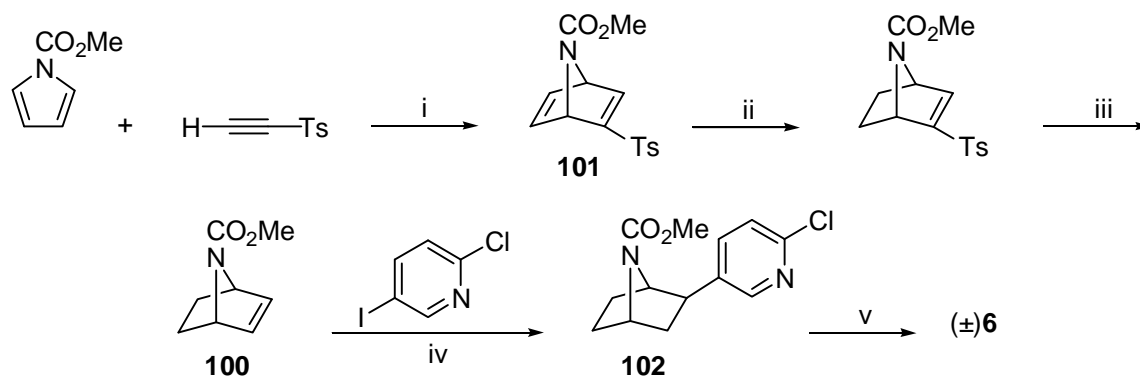
Trotz des kurzen Weges, der durch die konvergente Bildung des mit dem aromatischen Rest substituierten Bicyclus resultiert, besteht hier der Nachteil, daß ein Isomergemisch gebildet wird. Es müßte sich an dieser Stelle noch ein Epimerisierungsschritt anschließen.

Die Strategie C wird über zwei verschiedene Ansätze verwirklicht: 1.) die reduktive *Heck-Kupplung* zwischen einem metallierten Pyridin und dem Azabicyclus; 2.) die Metallkatalysierte Umsetzung zwischen einem halogenierten Pyridinderivat und einem bicyclischen Keton



**Schema 49** Synthesestrategien gemäß Schnittstelle C.

Der Weg über die reduktive *Heck-Kupplung* wurde von 7 Arbeitsgruppen vorgeschlagen. Als erste veröffentlichten Clayton *et al.*<sup>179</sup> 1993 die Pd-katalysierte Reaktion (Schema 50) zwischen 2-Chlor-5-iodopyridin und dem Azabicyclus **100** (35%), bei der nur das gewünschte *exo*-Produkt entsteht.



i:  $\Delta$ , 36%; ii:  $H_2$ , Pd/C, MeCN, 99%; iii: Na/Hg, MeOH/THF,  $Na_2HPO_4$ ,  $NaH_2PO_4$ ; iv:  $(Ph_3P)Pd(OAc)_2$ , DMF, Piperidin,  $HCO_2H$ , 35%; v: HBr-AcOH, 74%.

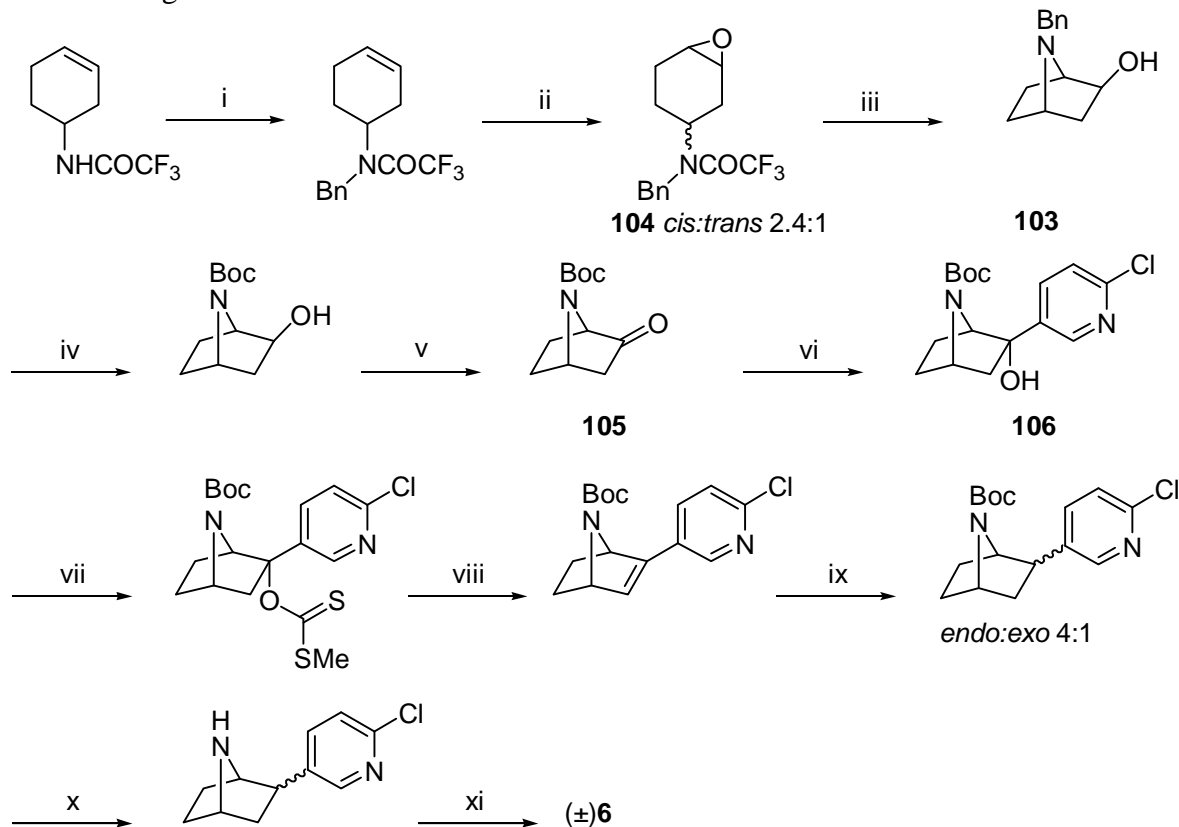
**Schema 50** Totalsynthese von Clayton.

Der Bicyclus **100** entstand durch *Diels-Alder-Reaktion* zwischen *N*-Methoxycarbonylpyrrol und Tosylacetylen (36%). Der Bicyclus **101** wurde an der unsubstituierten Doppelbindung mit Palladium auf Kohle hydriert (99%). Die Tosylatgruppe entfernte man mit Natriumamalgam

<sup>179</sup> Clayton, S. C.; Regan, A. C. *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 7493.

in einem mit Natriumphosphat gepufferten Medium, ohne gleichzeitig die zweite Doppelbindung zu reduzieren. Im Anschluß an die *Heck-Kupplung* und Reduktion der Doppelbindung mit Ameisensäure wurde **102** mit HBr in Eisessig in 74% Ausbeute entschützt. Diese ältere Variante hat gegenüber der jüngeren und kürzeren Cycloadditions-Methoden von Huang *et al.* den Vorteil, daß hier der aromatische Rest gleich in der richtigen *exo*-Orientierung eingeführt werden kann, so daß eine Diastereomerentrennung entfällt. Nachteilig wirken sich die geringen Ausbeuten sowohl bei der Cycloaddition als auch bei der *Heck-Kupplung* aus.

Fletcher *et al.*,<sup>180, 181</sup> als Beispiel für eine Synthese basierend auf dem bicyclischen Keton, bauten das Grundgerüst aus einem Cyclohexenderivat auf (Schema 51). *N*-(Trifluoracetyl)-4-aminocyclohexen als Startmaterial konnte durch *Curtius-Abbau* aus Cyclohexen-4-carbonsäure gewonnen werden.



i: BnBr,  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ , DMF, 66%; ii: MCPBA, DCM, 74%; iii: 1.)  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , MeOH, 88%, 2.) *N*-Methylpyrrolidinon, 61%; iv: 1.)  $\text{Pd}(\text{OH})_2$ , EtOH, HCl,  $\text{H}_2$ , 2.)  $(\text{Boc})_2\text{O}$ , Dioxan, 1N NaOH, 79%; v:  $(\text{COCl})_2$ , DMSO, DCM, TEA, 90%; vi: *n*-BuLi,  $\text{Et}_2\text{O}/\text{THF}$ , 2-Cl-5-I-Py, 67%; vii: KH, THF,  $\text{CS}_2$ , MeI, 96%; viii: Toluol,  $\Delta$ , 73%; ix:  $\text{PtO}_2$ ,  $\text{H}_2$ , 68%; x: HCl, EtOAc, 100%; xi: *t*BuOH/*t*BuOK, 100%.

#### Schema 51 Totalsynthese von Fletcher.

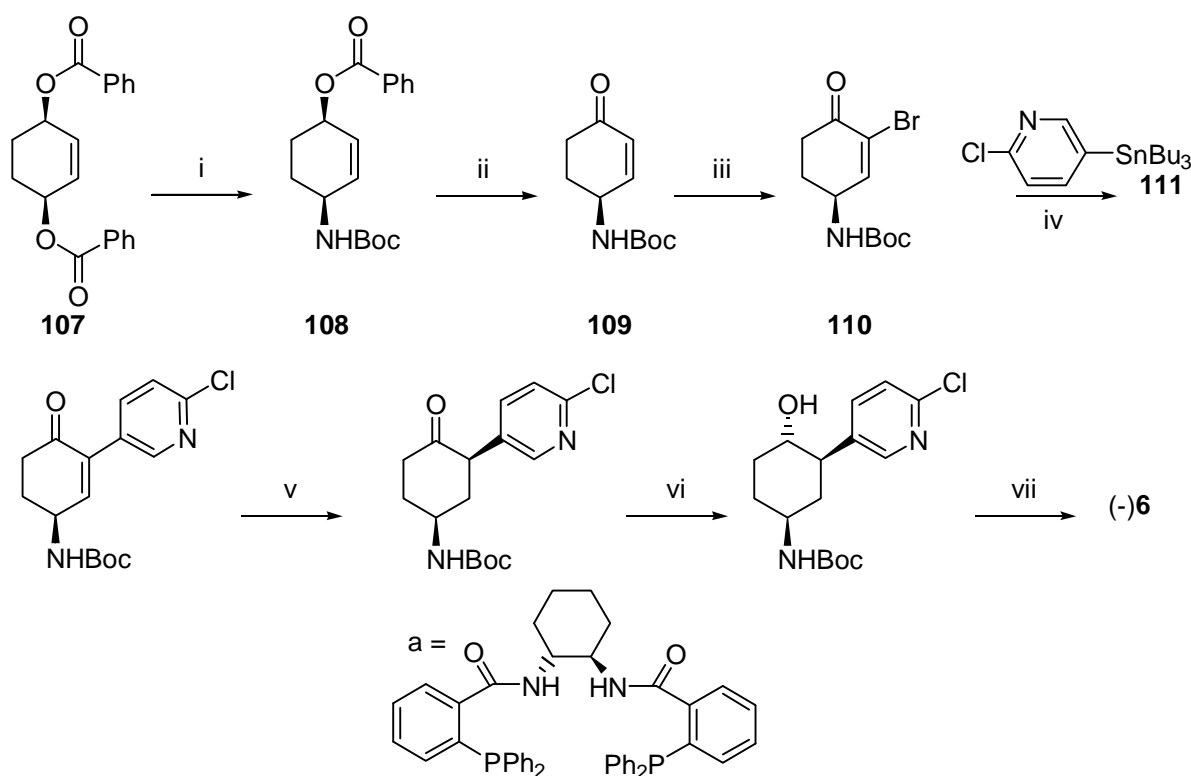
Der Amidstickstoff wurde vollständig benzyliert (66%); bei der anschließenden Epoxidierung mit MCPBA ergab sich bei 74% Ausbeute ein *cis:trans*-Verhältnis von 2.4:1, das durch die Koordination der MCPBA mit der Stickstoff-Funktion zu erklären ist. Durch die Hydrolyse des Trifluoracetats mit Kaliumcarbonat (88%) und Cyclisierung durch Kochen in *N*-Methylpyrrolidinon (61%) bildete sich aus dem *cis*-Epoxid der *exo*-Alkohol **103**. Das benzylierte *trans*-Epoxid ergab den *endo*-Alkohol, doch konnte gezeigt werden, daß sich unter den

<sup>180</sup> Fletcher, S. R.; Baker, R.; Chambers, M. S.; Hobbs, S. C.; Mitchell, P. J. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1993**, 1216.

<sup>181</sup> Fletcher, S. R.; Baker, R.; Chambers, M. S.; Herbert, R. R.; Hobbs, S. C.; Thomas, S. R.; Verrier, H. M.; Watt, A. P.; Ball, R. G. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 1771.

identischen Bedingungen mit *N*-Methylpyrrolidinon nicht das benzylierte *trans*-Epoxid als Vorläufer bildet. Stattdessen erhielt man eine Carbamat-Spezies, die sich beim Erhitzen zersetzte, so daß nur das *cis*-Epoxid **104** zum Produkt führen konnte. Das Amin wurde für die nachfolgende *Swern-Oxidation* umgeschützt, indem zunächst die Benzylschutzgruppe mit Palladiumhydroxid als Katalysator hydrogenolytisch gespalten und danach das Amin Boc-geschützt (79%) wurde. Die *Swern-Oxidation* (90%) ergab schließlich die Schlüssolverbindung **105**. Bei der Addition von 2-Chlor-5-iodopyridin in Gegenwart von *n*-Butyllithium an das Keton entstand das *exo*-Isomer **106** in 67% Ausbeute. Die Hydroxylgruppe wurde über eine Xanthogenatpyrolyse eliminiert (70%). Die entstehende Doppelbindung hydrierte man mit Platinoxid in 68% Gesamtausbeute zu einem *endo:exo*-Gemisch im Verhältnis 4:1. Quantitative saure Entschützung und Epimerisierung mit Kalium-*tert.*-butylat in *tert.*-Butanol ergab racemisches Epibatidin. Die Identifizierung und Trennung der Enantiomeren erfolgte über die Bildung der Mosher-Ester.

Die erste asymmetrische Synthese des Epibatidins wurde 1996 von Trost *et al.*<sup>182</sup> veröffentlicht. Die Synthese (Schema 52) startete mit *cis*-Dibenzoyloxy-2-cyclohexen.



i: 1.) 0.25 mol% [ $\eta$ -C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>PdCl]<sub>2</sub>, 0.75 mol% **a**, 1.2 eq. TMSN<sub>3</sub>, THF, 2.) (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>P, THF/H<sub>2</sub>O 2:1, (t-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>OCO)<sub>2</sub>O, TEA, 81%; ii: K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, MeOH, Dess-Martin, 90%; iii: Br<sub>2</sub>, TEA, DCM, 80%; iv: 2.5 mol% (dba)<sub>3</sub>Pd, 15 mol% Ph<sub>3</sub>As, THF; v: K-Selectrid, THF, DBU, -78°C-0°C, 76%; vi: NaBH<sub>4</sub>, MeOH, 67%; vii: 1.) MsCl, TEA, DCM, 2.) CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H, H<sub>2</sub>O, MeCN, 45%.

### Schema 52 Asymmetrische Totalsynthese nach Trost.

**107** wurde über Allyl-Palladium-Substitution mit chiralen Aminliganden (**a**) durch Überführung in das *cis*-Azid (98%, >95% *ee*) desymmetrisiert. Durch Zugabe von Triethylamin, Triphenylphosphin und Di-*tert*-butyldicarbonat erhielt man **108** in 81% Gesamtausbeute. Direkte Arylierungen von Verbindung **108** schlugen fehl, da die verwendeten aromatischen Lithium- und Kupfer-Spezies zu instabil waren. Nach basischer Hydrolyse des Benzoates wurde **108** unter *Dess-Martin*-Bedingungen in das ungesättigte Keton **109** überführt (90%).

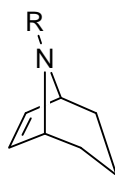
<sup>182</sup> Trost, B. M.; Cook, G. R. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 7485.

Das Vinylbromid **110** erzeugt man in 80% mit Brom. Der aromatische Rest wurde durch Pd-katalysiertes *Stille-Cross-Coupling* mit dem Stannan **111** und Triphenylarsin als Ligand eingeführt. Das Stannan ließ sich in 93% Ausbeute aus 5-Bromo-2-chloropyridin, *n*-BuLi und Tri-*n*-butylzinnchlorid darstellen. Die Doppelbindung wurde chemoselektiv mit K-Selectrid<sup>®</sup> in 88% Ausbeute zu einem 4:1 *cis:trans* Gemisch reduziert. Die *cis*-Verbindung konnte durch Umkristallisieren und Epimerisierung mit DBU in 76% isoliert werden. Diese reduzierte man mit Natriumborhydrid zum *trans*-Aminoalkohol (67%). In einer Einstufenreaktion wurde der Alkohol anschließend mesyliert und das Amin mit Trifluoressigsäure entschützt, so daß der Ring intramolekular mit einer Gesamtausbeute von 45 % geschlossen werden konnte. Durch entsprechende Wahl der chiralen Aminliganden kann auch das andere Enantiomer gewonnen werden.

### VI.3.3 Synthesen höherer Homologe

Da die Strategie der *Hetero-Diels-Alder-Reaktion* für die eigene Syntheseroute entscheidend ist, sollen im folgenden die Arbeiten zu diesem Thema an den höheren Homologen kurz vorgestellt werden.

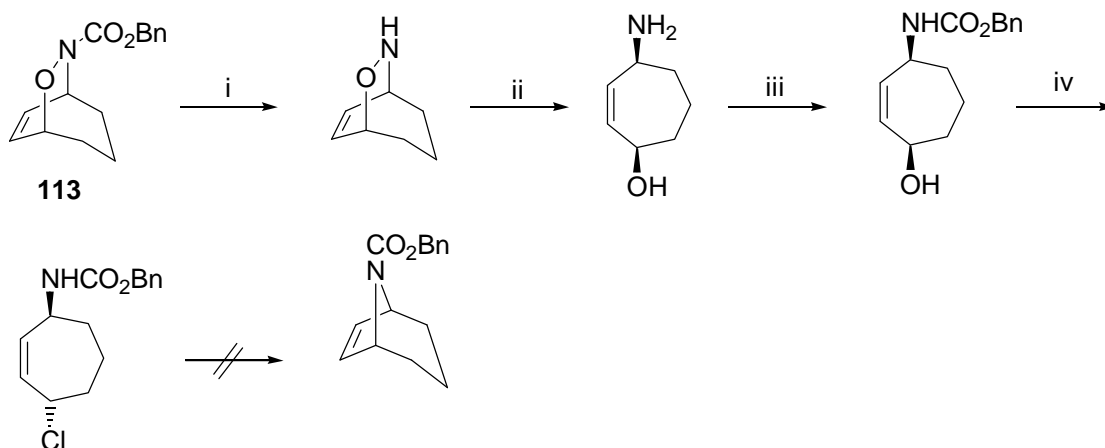
Das Konzept der *Hetero-Diels-Alder* ist für die Synthese höherer Epibatidin-Homologe nicht neu. 1993 stellten Naylor *et al.*<sup>183</sup> eine formale Synthese für geschütztes 8-Azabicyclo-[3.2.1]oct-6-en (**112**) mittels *Hetero-Diels-Alder* vor.



**112**

**Schema 53** Höhere homologe Epibatidin-Vorstufe von Naylor.

Naylor *et al.* beginnen ihre Synthese mit dem als Carbamat geschützten Cycloaddukt **113** (Schema 54). Da die reduktive Spaltung der N,O-Bindung in nur 7% möglich war, mußte ein Umweg auf sich genommen werden, um den Carbamat geschützten Aminoalkohol zu generieren.

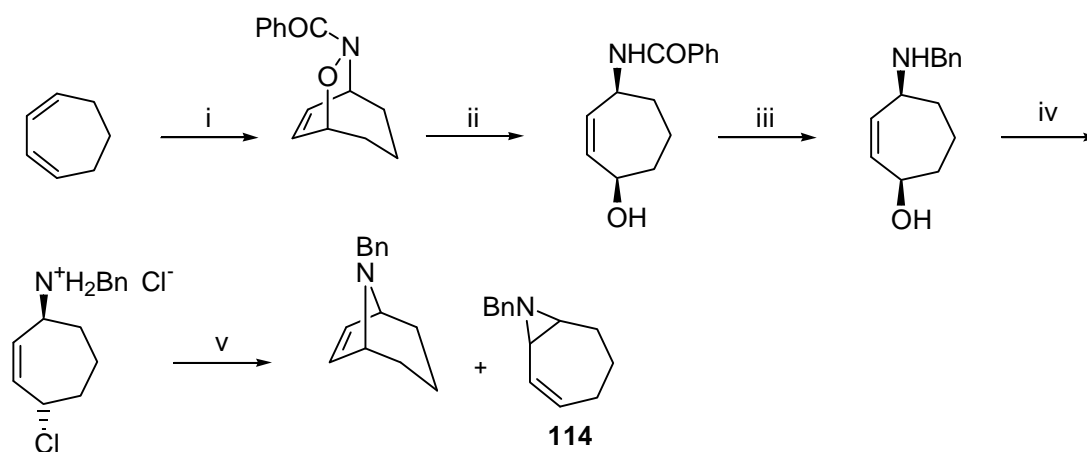


i: HBr, HOAc, 89%; ii: Zn, HOAc, 50-60°C, 64%; iii: NaH, Benzylchloroformiat, Et<sub>2</sub>O, 0°C-RT, 95%; iv: SOCl<sub>2</sub>, CHCl<sub>3</sub>, Py, 0°C, 78%.

**Schema 54** Synthese des Carbamat-geschützten Homologen **112** nach Naylor.

<sup>183</sup> Naylor, A.; Howarth, N.; Malpass, J. R. *Tetrahedron* **1993**, *49*, 451.

Die Schutzgruppe wurde durch HBr in Eisessig abgespalten, eine reduktive Öffnung mit Zink in Eisessig war nun in 64% Ausbeute möglich. Im Anschluß wurde die Carbamatgruppe durch Natriumhydrid und Benzylchloroformiat wieder eingeführt (95%). Die Hydroxy-Funktion konnte dann für den nachfolgenden Ringschluß unter Standardmethoden mit Thionylchlorid und Pyridin unter Inversion substituiert werden (78%). Doch der Ringschluß konnte trotz der Variation der Basen und der Lösungsmittel nicht erzielt werden. Auch das entsprechende Bromid cyclisierte nicht. Demzufolge wurde die Schutzgruppenstrategie geändert. Statt der Carbamatschutzgruppe wurde die Reaktion mit einem Benzoyl-geschützten Derivat durchgeführt (Schema 55).



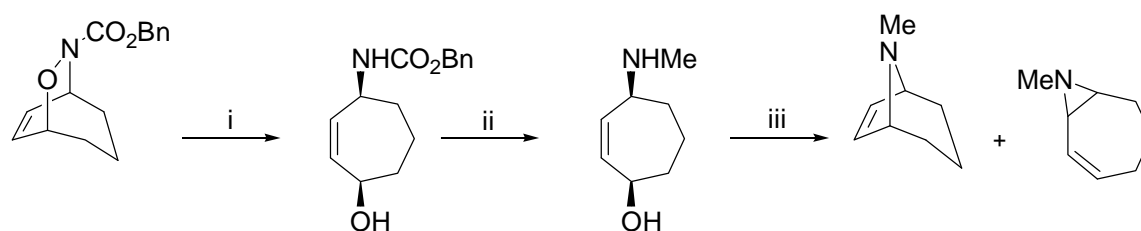
i: 99%; ii: Al/Hg, H<sub>2</sub>O/THF, 92%; iii: LiAlH<sub>4</sub>, Et<sub>2</sub>O, 94%; iv: SOCl<sub>2</sub>/CHCl<sub>3</sub>/LiCl/0°C/Ultraschall; v: K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, Ultraschall, 65%, 10% Aziridin.

#### Schema 55 Variante der Synthese von Naylor.

Die Schlüsselschritte sind wieder die selben, außer daß mit Aluminiumamalgam reduziert wurde. Durch Reduktion der Benzoylgruppe mit Lithiumaluminiumhydrid erhielt man das Benzylderivat (94%). Die Substitution der Hydroxyfunktion verlief dann allerdings nicht unter Standardbedingungen. Die Reaktion mußte mit SOCl<sub>2</sub>/LiCl im Ultraschallbad ausgeführt werden. Nach Zugabe von K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> als Base und weiterer Behandlung im Ultraschallbad erhielt man das gewünschte Cyclisierungsprodukt in 65% Ausbeute, begleitet von 10% Aziridin **114** aus einer 1,2-Cyclisierung.

1998 wurde von Howarth *et al.*<sup>184</sup> ein weiteres Derivat veröffentlicht (Schema 56). Die zunächst verwendete Carbamatschutzgruppe wurde in eine Methylgruppe durch Reduktion mit LiAlH<sub>4</sub> umgewandelt (95%). Es hatte sich herausgestellt, daß höhere Ausbeuten resultieren, wenn erst die N,O-Bindung reaktiv gespalten wird und danach die Reduktion zum Methylderivat stattfindet. In dieser Synthese versagte die zuvor für die Chlorierung verwendete Methode mit SOCl<sub>2</sub> im Ultraschallbad. Zwar konnte mit Diisopropylamin als Base im <sup>1</sup>H-NMR Produktbildung beobachtet werden, doch eine säulenchromatographische Reinigung war nicht möglich. Mit der Base 1,5,7-Azabicyclo[4.4.0]dec-5-en (TABD) auf Polystyrol, vernetzt mit 2% Divinylbenzol, konnte das Cyclisierungsprodukt schließlich in 14% Ausbeute, zusammen mit 14% Aziridin, gewonnen werden.

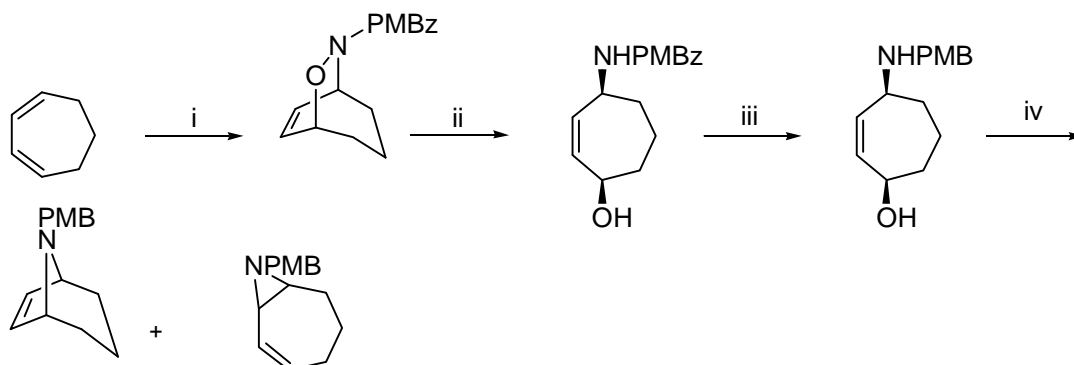
<sup>184</sup> Howarth, N. M.; Malpass, J. R.; Smith, C. R. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 10899.



i: Na/Hg 90%; ii: LiAlH<sub>4</sub>, Et<sub>2</sub>O, 95%; iii: SOCl<sub>2</sub>, CHCl<sub>3</sub>, TABD, 14%, 14% Aziridin.

**Schema 56** Cyclisierung zum Methyl-geschützten Homologen **112** gemäß Howarth.

Desweiteren wurde auch zeitgleich mit dieser Arbeit *para*-Methoxybenzylanaloga bei 7-gliedrigen Ringen entwickelt und untersucht (Schema 57).<sup>184</sup>



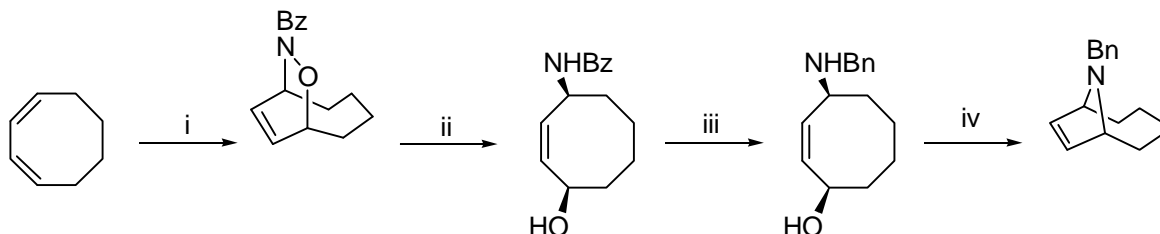
i: PMBzNO, 100%; ii: Al/Hg, H<sub>2</sub>O/THF, 65%; iii: LiAlH<sub>4</sub>, Et<sub>2</sub>O, 85%; iv: SOBr<sub>2</sub>/CDCl<sub>3</sub>, Aceton, TMP, 0°C-55°C, 48%, 12% Aziridin.

**Schema 57** Synthese von Howarth mit der PMB-Schutzgruppe.

Die PMB-Gruppe zeigte im Vergleich zu der Benzylschutzgruppe geringere Ausbeuten. Die Cyclisierung erfolgte am PMB-geschützten Derivat in diesem Fall erneut über eine andere Variante. Mit Thionylbromid in CDCl<sub>3</sub> wurde zunächst das Hydrobromid gefällt. Nach Ersatz des Lösungsmittels durch Aceton und Erhitzen mit 2,2,6,6-Tetramethylpiperidin (TMP) auf 55°C konnte das gewünschte Produkt in 48% Ausbeute erhalten werden, zusammen mit 12% Aziridin.

Diese Beispiele zeigen deutlich die Abhängigkeit der Cyclisierung von der Schutzgruppenstrategie.

Ähnliche Ergebnisse zeigen sich bei der Synthese von acht-gliedrigen Ringen. Smith *et al.*<sup>185</sup> erhielten über die Variante mit SOBr<sub>2</sub>/TMP sowohl einen Methyl- als auch einen Benzoyl-geschützten Azabicyclus (Schema 58) in guten Ausbeuten.



i: BzNO, 92%; ii: Al/Hg, H<sub>2</sub>O/THF, 99%; iii: LiAlH<sub>4</sub>, Et<sub>2</sub>O, 99%; iv: SOBr<sub>2</sub>, DCM, TMP, 65%.

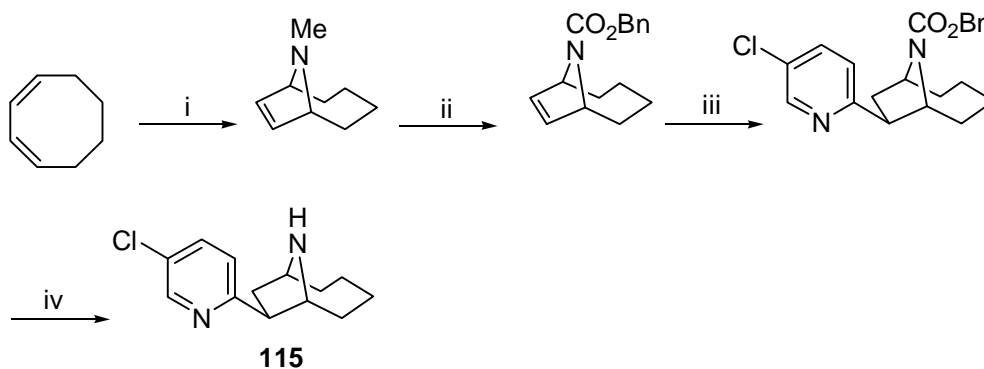
**Schema 58** Synthese von 8-Ring-Analoga nach Smith.

<sup>185</sup> Smith, C. R.; Justice, D.; Malpass, J. R. *Tetrahedron* **1993**, *49*, 11037



Allerdings war in diesem Fall kein Wechsel des Lösungsmittels nötig. Die Ausbeuten sind im allgemeinen bei den 8-gliedrigen Ringen wesentlich besser, die Cyclisierung konnte ohne die Bildung eines Aziridin-Nebenproduktes in 65% erfolgen.

Eine vollständige Synthese des höheren Homologen des Epibatidins wurde von Malpass *et al.*<sup>186</sup> vorgestellt. Aufbauend auf der Synthese von Smith *et al.* konnte ein Methylazabicyclus durch *Heck-Kupplung* in das Bis-Homoepibatidin **115** überführt werden (Schema 59).



i: 36%; ii: 1.) ClCOCHClCH<sub>3</sub>, 2.) MeOH, 99%, 3.) ClCO<sub>2</sub>Bn, 57%; iii: 2-I-5-Cl-Py, Pd(Ph<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, DMF, 53%; iv: Me<sub>3</sub>Sil, >90%.

**Schema 59** Synthese von Bis-Homoepibatidin gemäß Malpass.

Diese positiven Ergebnisse lassen darauf hoffen, daß eine Übertragung der *Hetero-Diels-Alder*-Strategie von höheren Ringsystemen auf das 6-Ring-System möglich sein sollte. Allerdings mußte mit Schwierigkeiten bei der Cyclisierung gerechnet werden, insbesondere dadurch, daß der 6-Ring weniger flexibel ist als größere Ringe.

<sup>186</sup> Malpass, J. R.; Hemmings, D. A.; Wallis, A. L. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 3911.

## VI.4 Aufgabenstellung

Um den Naturstoff Epibatidin eingehender zu untersuchen, insbesondere um Struktur-Aktivitäts-Beziehungen zu erkennen und auf weniger toxische Derivate zu übertragen, ist es notwendig, eine Synthese zu entwickeln, die die Produktion in größeren Mengen ermöglicht. Darüber hinaus sollte sie Ansatzpunkte zur asymmetrischen Synthese und Derivatisierungsmöglichkeiten bieten. Da die bislang veröffentlichten Synthesen bis auf wenige Ausnahmen einem der drei vorgestellten Konzepte folgen und dabei im Schnitt nur Ausbeuten von wesentlich weniger als 10% erzielen (bei 6-16 Stufen),<sup>187</sup> sollte eine Synthese entwickelt werden, die sich von den anderen in ihrem Schlüsselschritt unterscheidet. Dabei sollte die Möglichkeit einer asymmetrischen Synthese gegeben sein.

*Hetero-Diels-Alder-Reaktionen*<sup>188</sup> sind gängige Syntheseschritte in der organischen Chemie, die sich leicht im größeren Maßstab und auch asymmetrisch<sup>189</sup> durchführen lassen. Ein weiterer Vorteil dieser Reaktionen liegt in der Tatsache begründet, daß in einem Schritt nicht nur der Bicyclus aufgebaut, sondern auch der Stickstoff und eine weitere funktionelle Gruppe eingeführt werden können. Für höhere homologe Systeme des Epibatidins ist diese Reaktion bereits durchgeführt worden, allerdings nicht an sechsgliedrigen Ringsystemen.

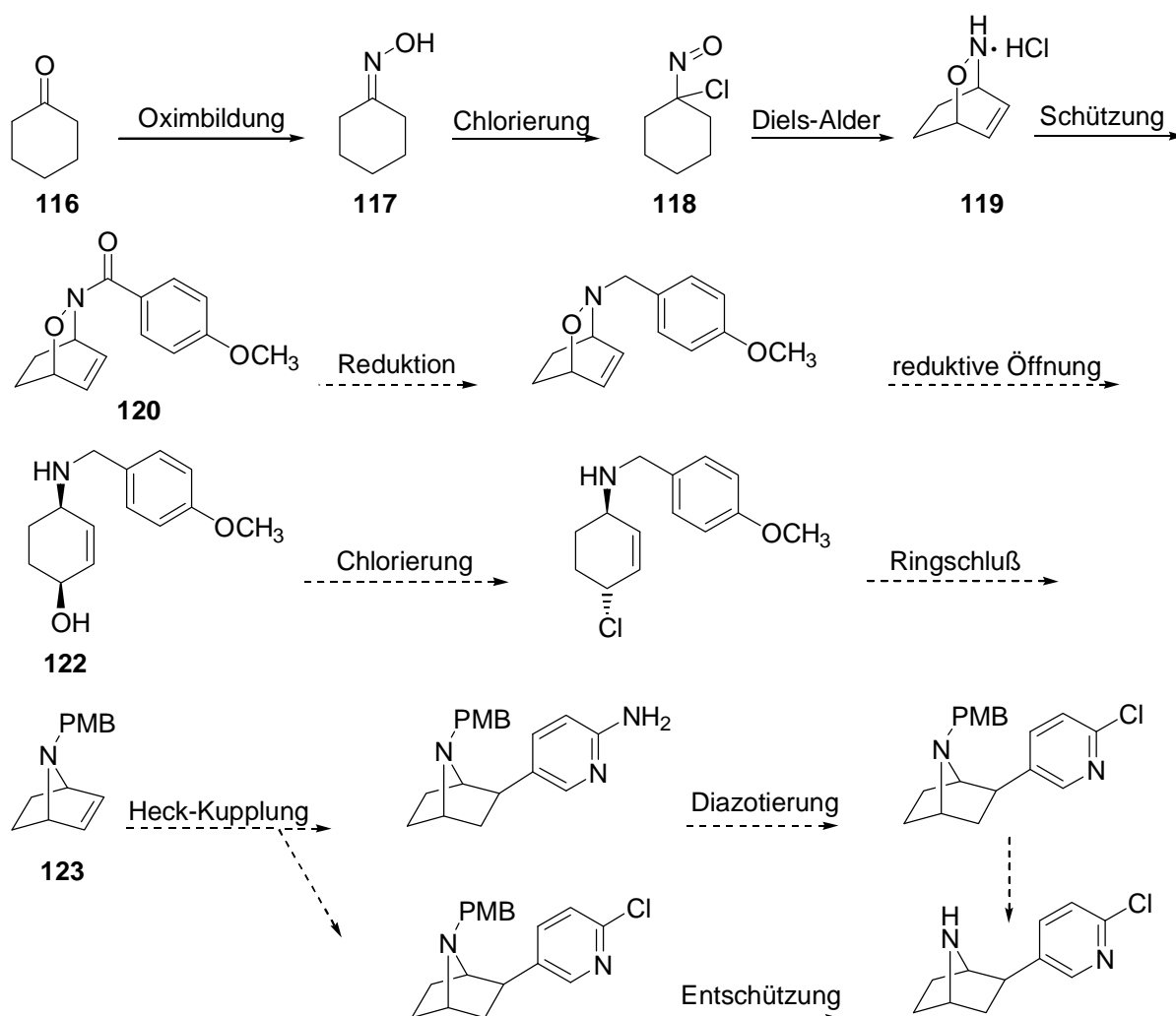
<sup>187</sup> Neitemeier, V.; Schmidt, B. „Epibatidin – Isolierung, Wirkung und Synthese“; Review in Vorbereitung.

<sup>188</sup> Carruthers, W. *Cycloaddition Reactions in Organic Synthesis* **1990**, Pergamon Press, Oxford.

<sup>189</sup> a: Vogt, P. F.; Miller, M. J. *Tetrahedron*, **1998**, *54*, 1317. b: Zhang, D.; Süling, C.; Miller, M. J. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 885.

## VI.5 Synthesestrategie

Cyclohexanon als wohlfeiles Edukt wird in ein Oxim überführt, das durch Chlorierung mit Chlorgas leicht in das entsprechende Chornitrosyl transformiert werden kann (Schema 60). *Hetero-Diels-Alder-Reaktion* mit 1,3-Cyclohexadien liefert den entsprechenden Bicyclus mit einer N,O-Bindung als Sollbruchstelle. Nach erfolgter Schützung mit *para*-Methoxybenzoylchlorid, Reduktion der Ketofunktion und reduktiver Spaltung der N,O-Bindung erhält man einen *cis*-substituierten Aminoalkohol. Die Schutzgruppenstrategie basiert darauf, daß sich die Benzoylgruppe leicht in eine Benzylschutzgruppe überführen läßt, die für den später notwendigen Ringschluß eine größere Nucleophilie aufweist als die bis dato verwendeten Carbamat- und Tosylatschutzgruppen.<sup>190</sup> Dieser Effekt wird durch die Methoxygruppe in der *para*-Position noch verstärkt. Desweiteren erlaubt die *para*-Methoxybenzoylschutzgruppe eine einfache Detektion des sonst nicht UV-aktiven Materials und eine leichte Lokalisierung in den NMR-Spektren über die signifikante Methoxygruppe.

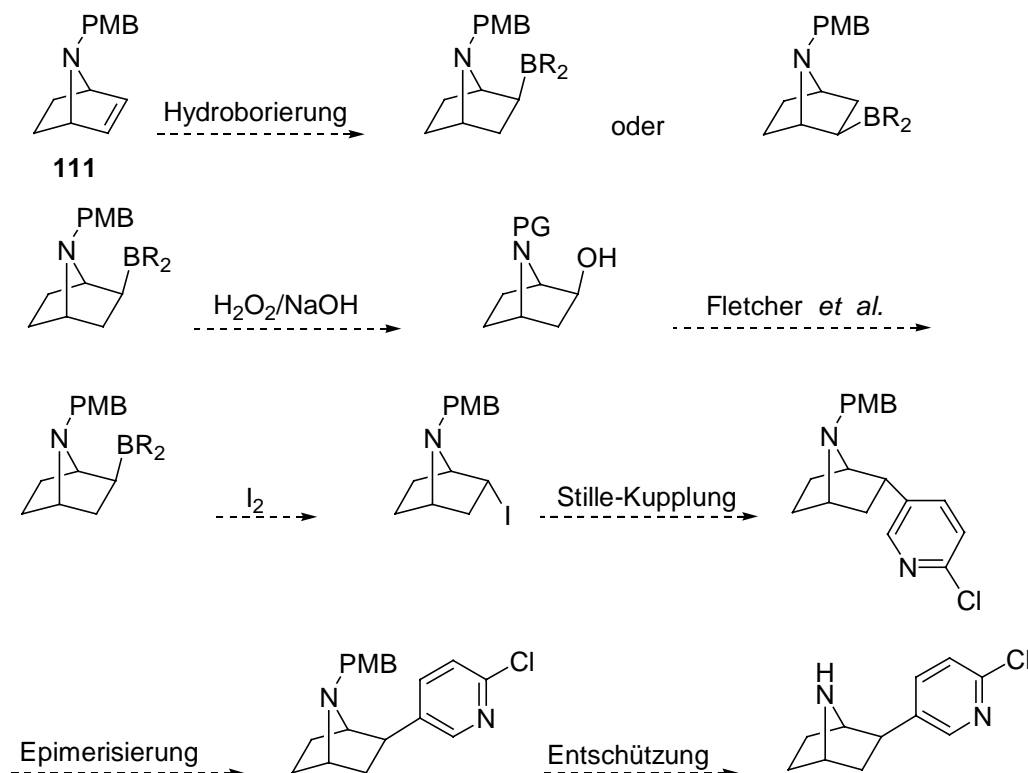


**Schema 60** Synthesestrategie für die Darstellung von racemischen Epibatidin.

Um die geeignete Stereochemie für den Ringschluß zu bewerkstelligen, muß an Position 1 invertiert werden. Dies soll durch eine Chlorid-Substitution nach den gängigen Verfahren erreicht werden. Der basenkatalysierte Ringschluß generiert ein bicyclisches Alken, welches gemäß der bekannten Strategie der *Heck-Kupplung*<sup>179</sup> mit dem Aromaten verknüpft werden kann. Diese kann zum einen direkt mit 2-Chlor-5-iodopyridin erfolgen, oder aber wegen den

<sup>190</sup> Siehe auch die Literaturstellen im Anhang.

schlechten Ausbeuten in der Literatur mit dem entsprechenden Amin in 2-Position. Durch anschließende Diazotierung und Entschützung erhält man racemisches Epibatidin.



**Schema 61** Asymmetrische Synthesestrategie.

Ein asymmetrischer Ansatz ergibt sich durch Hydroborierung der bicyclischen Doppelbindung in **123** mit Ipc-Boran (Schema 61). Die Koordination mit dem Stickstoff sollte dabei die Borgruppierung in die *exo*-Position lenken, die chirale Information des Borans sollte dann die Darstellung der enantiomerenreinen *exo*-Alkohole erlauben. Die Aufarbeitung nach der Boraddition kann dabei wahlweise mit  $\text{H}_2\text{O}_2$  zum *exo*-Alkohol führen, oder mit Iod unter Inversion zum *endo*-Iodid. Dieses kann nach erfolgter *Stille-Kupplung* mit 2-Chlor(Brom)-5-iodopyridin mit Kalium-*tert.*-butylat zu der entsprechenden *exo*-Verbindung epimerisiert werden. Der *exo*-Alkohol kann in ein Keton überführt und danach weiter nach der Methode von Fletcher *et al.* umgesetzt werden.

## VI.6 Ansätze zur racemischen Epibatidin-Synthese

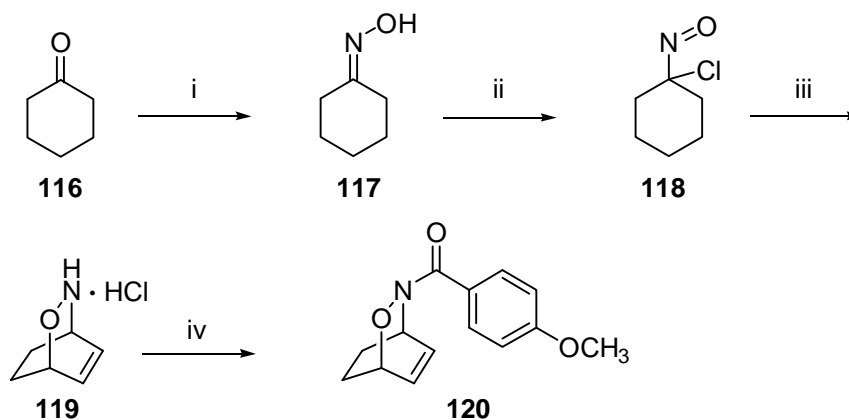
### VI.6.1 Synthesestrategie I

Die Synthese des geschützten Bicyclus **120** ist einfach und mit wohlfeilen Edukten durchzuführen (Schema 62). Nachteilig ist nur die Giftigkeit des Nitrosylderivates **118**. Cyclohexanon wurde mit Hydroxylammoniumchlorid und Natriumacetat in Wasser bei  $0^\circ\text{C}$  umgesetzt.<sup>191</sup> Über Nacht fiel bei  $5^\circ\text{C}$  das Oxim **117** als weißer Niederschlag, das Produkt wurde in 91% Ausbeute gewonnen. Durch Chlorierung mit Chlorgas in Ether unter Eiskühlung<sup>192</sup> erhielt man das Chlornitrosyl **118** als blaue tränenreizende Flüssigkeit in 80%. Diese wurde sofort nach der Destillation mit 1,3-Cyclohexadien in einem  $\text{Et}_2\text{O}/\text{EtOH}$ -Gemisch (2.5:1) bei  $0^\circ\text{C}$  in

<sup>191</sup> *Organikum*, VEB Deutscher Verlag der Wissenschaften **1977**, Berlin, 707.

<sup>192</sup> Müller, E.; Metzger, H.; Fries, D. *Chem. Ber.* **1954**, *87*, 1434.

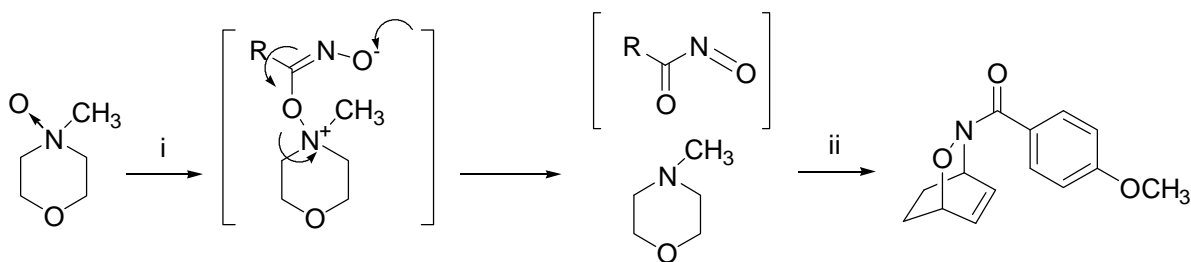
einer *Hetero-Diels-Alder-Reaktion* umgesetzt, da das Nitrosyl unbeständig ist.<sup>193</sup> Über Nacht fiel das Hydrochlorid **119** bei 5°C aus (84%). Das bicyclische Salz **119** konnte relativ leicht mit Pyridin als Base in das *para*-Methoxy-benzoyl-geschützte Derivat **120** überführt werden (84%). Mit Triethylamin als Base<sup>193</sup> erhielt man das Produkt in weniger als einem Prozent.



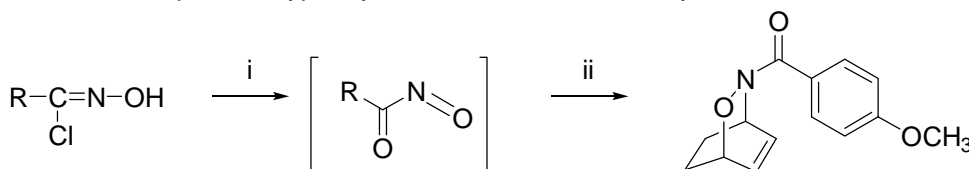
i:  $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ ,  $\text{NaOAc}\cdot 3\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{H}_2\text{O}$ , 0°C-5°C, 18 h, 91%; ii:  $\text{Cl}_2$ ,  $\text{Et}_2\text{O}$ , 0°C, 1 h, 80%; iii: 1,3-Cyclohexadien,  $\text{Et}_2\text{O}/\text{EtOH}$ , 0°C-5°C, 18 h, 84%; iv: *p*-Methoxybenzoylchlorid, Py, DCM, RT, 3 d, 83%.

**Schema 62** Synthese des geschützten Bicyclus **120**.

Diese Darstellung weicht von der Literatursynthese von Quadrelli *et al.*<sup>194</sup> (Schema 63) in soweit ab, als daß erst die Nitrosylgruppe erzeugt, dann die Hetero-Diels-Alder (HDA) und schließlich die Schützung durchgeführt wurde. Quadrelli *et al.* hingegen erzeugten eine Nitroso-Carbonylverbindung *in situ* aus *N*-Methylmorpholin-*N*-Oxid und einem Nitriloxid, die dann in einem Schritt in einer HDA weiter reagiert. Die Nitroso-Carbonylverbindung konnte *in situ* auch aus dem entsprechenden Hydroximoylchlorid gewonnen werden, eine Variante, die von Quadrelli *et al.* bevorzugt wurde.



i:  $\text{R-CNO}$ ,  $\text{R} = p\text{-Methoxyphenyl}$ , DCM, RT, 12 h; ii: 1,3-Cyclohexadien.



i:  $\text{R} = p\text{-Methoxyphenyl}$ , NMO, TEA, DCM, RT, 12 h; ii: 1,3-Cyclohexadien, 77%.

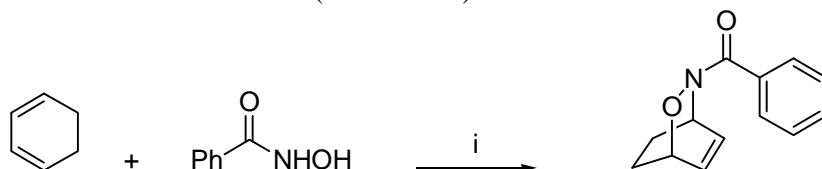
**Schema 63** Darstellung des bicyclischen geschützten Intermediates **120** nach Quadrelli.

<sup>193</sup> Nelsen, S. F.; Thompson-Colon, J. A.; Kirste, B.; Rosenhouse, A.; Kaftory, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 7128.

<sup>194</sup> Quadrelli, P.; Invernizzi, A. G.; Caramella, P. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 1909.

Da die Ausbeuten von Quadrelli (77%) etwas geringer sind und die Darstellung des Chlor-nitrosyls nicht vermieden wird, gibt es keinen Grund, seine Synthese vorzuziehen. Darüber hinaus ist der Vorteil der geplanten Synthese gegenüber der Methode von Quadrelli die Verwendung von günstigen Intermediaten, die schnell und in guten Ausbeuten herzustellen und die vor allem im 40-50 g Maßstab zu handhaben sind.

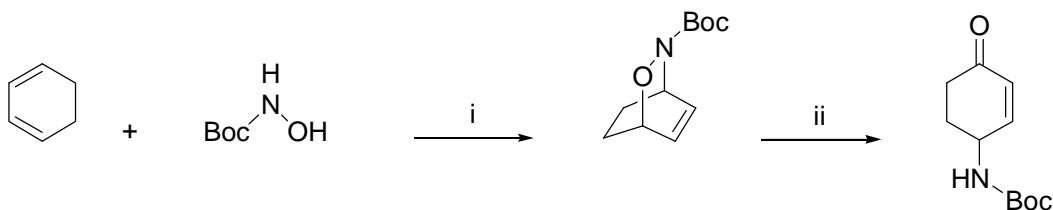
Die Synthese des Bicyclus **120** ließ sich noch einfacher gestalten. Die HDA konnte in einem Schritt mit dem entsprechenden Hydroxamsäure-Derivat erfolgen.<sup>195</sup> *In situ* wurde von Keck *et al.* aus einer Hydroxamsäure durch ein Periodat eine Nitrosoverbindung generiert, die dann an 1,3-Cyclohexadien addiert wurde (Schema 64).



i:  $\text{N}^+(\text{Pr})_4\text{IO}_4^-$ , DMF, RT, 65-70%

**Schema 64** Darstellung eines Oxa-azabicyclus nach Keck.

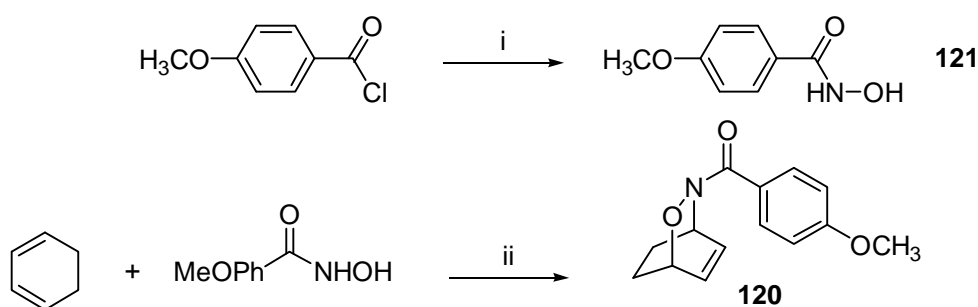
Ein Boc-geschütztes Hydroxylamin wurde von Sirisoma *et al.* 1998 zeitgleich zu dieser Arbeit in der Epibatidin-Synthese verwendet.<sup>196</sup> Als Oxidationsmittel diente in diesem Fall *tert.*-Butylammoniumperiodat in DCM/MeOH bei  $-25^\circ\text{C}$  (Schema 65).



i:  $\text{N}^+(\text{Bu})_4\text{IO}_4^-$ , DCM, MeOH,  $-25^\circ\text{C}$ , 89%; ii:  $\text{Mo}(\text{CO})_6$ ,  $\text{H}_2\text{O}$ , MeCN, 91%;  $\text{MnO}_2$ , 88%.

**Schema 65** Darstellung eines Oxa-azabicyclus nach Sirisoma.

Durch die direkte Reaktion zwischen *para*-Methoxyphenylhydroxamsäure und 1,3-Cyclohexadien unter Phasentransferkatalyse in einer „one-pot-reaction“ wurde der Bicyclus **120** erhalten und so den Umgang mit dem giftigen Chlornitrosyl vermieden. (Schema 66).



i:  $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ ,  $\text{K}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{Et}_2\text{O}$ ,  $\text{H}_2\text{O}$ ,  $0^\circ\text{C}$ -RT, 2 d, 62%; ii:  $\text{NaIO}_4^-$ , 18-Krone-6, DMF/ $\text{CHCl}_3$ , RT, 97%.

**Schema 66** Anwendung der Hydroxamsäure-Variante.

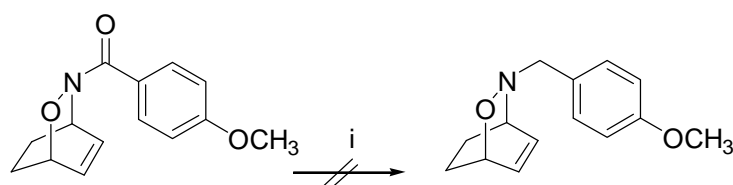
Die Hydroxamsäure **121** wurde zuvor aus Hydroxylammoniumchlorid und *para*-Methoxybenzoylchlorid gewonnen (62%).<sup>197</sup> Die zunächst in DCM durchgeführte Reaktion lieferte

<sup>195</sup> Keck, G. E.; Fleming, S. A. *Tetrahedron* **1978**, 48, 4763.

<sup>196</sup> Sirisoma, N.; Johnson, C. R. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 2059.

schlechte Ausbeuten. Der Wechsel zu dem Lösungsmittelgemisch DMF/CHCl<sub>3</sub><sup>184</sup> erzielte eine Steigerung auf exzellente Ausbeuten von 97%.

Probleme ergaben sich im nächsten Schritt der geplanten Synthese (Schema 60). Die Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid in THF unter Rückfluß ergab nicht das Benzylderivat, sondern es fand eine Kohlenstoff-Stickstoff-Spaltung mit anschließender Reduktion des gebildeten Aldehydes zum Benzylalkohol statt.<sup>198</sup> Zwar ist dies eine bekannte Nebenreaktion aromatischer sekundärer Amine,<sup>199</sup> die besonders bei drastischen Bedingungen auftritt, doch in Anbetracht der Ergebnisse der höheren Homologen war dieser Befund nicht zu erwarten.<sup>185, 186</sup> Die erneute Durchführung des Versuches bei mildereren Bedingungen, d. h. bei Raumtemperatur, konnte an dem Reaktionsablauf nichts ändern.



i: LiAlH<sub>4</sub>, THF oder AlH<sub>3</sub>, THF

**Schema 67** Reduktionsversuche mit LiAlH<sub>4</sub> und AlH<sub>3</sub>.

Brown *et al.*<sup>200</sup> machten die Erfahrungen, daß das Verhältnis von C-N- zu C-O-Bindungsbruch von der Hydridmenge, der Art der Zugabe, der Reaktionstemperatur, der Reaktionszeit, der Struktur des Moleküls und den sterischen und elektronischen Eigenschaften des Amides abhängt. In Anbetracht der vollständigen C-N-Spaltung ist eine Optimierung der Reaktion so vielen verschiedenen Parametern unterworfen, daß es sinnvoller erschien, auf ein anderes Reagenz zurückzugreifen. Laut Literatur<sup>199</sup> ist eine milde Reduktion in diesem Fall nur mit Diboran, 9-BBN<sup>201</sup> oder mit Aluminiumhydrid möglich. Da Diboran und 9-BBN wegen der im Molekül vorhandenen Doppelbindung nicht geeignet waren, wurde versucht, mit Aluminiumhydrid zu reduzieren. Neben AlH<sub>3</sub> gibt es noch das Reduktionssystem LiAlH<sub>4</sub>/AlCl<sub>3</sub> (3:1) in Et<sub>2</sub>O, doch sind mit diesem Reagenz die Ausbeuten im allgemeinen schlechter als mit AlH<sub>3</sub> in THF.

AlH<sub>3</sub> ist in THF unter Schutzgas in konzentrierterer Form für längere Zeit haltbar.<sup>202</sup> Hergestellt wird es entweder aus Lithiumaluminiumhydrid und Aluminiumchlorid<sup>203</sup> oder durch Umsetzung von Lithiumaluminiumhydrid mit 100%iger Schwefelsäure.<sup>204</sup> Da Aluminiumchlorid mit Ethern heftig reagieren kann und selbst auch extrem feuchtigkeitsempfindlich ist, wurde die Variante mit Schwefelsäure bevorzugt.<sup>205</sup>

Bei der Durchführung des Versuches ergaben sich einige apparative Probleme. Die Umsetzung von Lithiumaluminiumhydrid mit der Schwefelsäure verlief nie quantitativ, so daß trotz Filtration in THF lösliches Lithiumaluminiumhydrid mit in das Reaktionsgemisch gelangte.

<sup>197</sup> Defoin, A.; Fritz, H.; Schmidlin, C.; Streith, J. *Helvetica Chimica Acta* **1987**, 70, 554.

<sup>198</sup> Das Produkt konnte nur in Spuren im NMR des Benzylalkohols beobachtet werden.

<sup>199</sup> Houben-Weyl, *Methoden der Organischen Chemie*, Georg Thieme Verlag, Stuttgart **1962**, Band 11.1, 576.

<sup>200</sup> Yoon, N. M.; Brown, H. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, 90, 2927.

<sup>201</sup> Godjoian, G.; Singaram, B. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 1717.

<sup>202</sup> Houben-Weyl, *Methoden der Organischen Chemie*, Georg Thieme Verlag, Stuttgart **1962**, Band 41d, 9.

<sup>203</sup> Finholt, A. E.; Bond, Jr. A. C.; Schlesinger, H. I. *J. Am. Chem. Soc.* **1947**, 69, 1199.

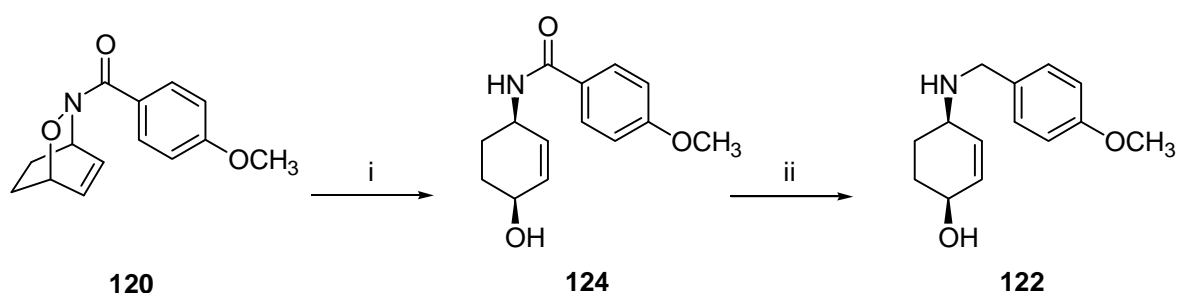
<sup>204</sup> Ashby, E. C.; Sanders, J. R.; Claudy, P.; Schwartz, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, 95, 6485.

<sup>205</sup> Darüber hinaus wird AlH<sub>3</sub> mit AlCl<sub>3</sub> in Diethylether prepariert, doch die Löslichkeit in diesem Solvens ist nicht besonders gut und es kommt zu Einschlußverbindungen, die sich beim Erwärmen zersetzen. Die Löslichkeitsprobleme würden die exakte Konzentrationseinstellung erschweren.

Bei dem verwendeten Überschuß an Reduktionsmittel wurde demzufolge erneut nur der Benzylalkohol isoliert (Schema 67).

Aus diesem Grund wurde eine alternative Syntheseroute verfolgt. Der Tausch der Reaktionsschritte nach der *Diels-Alder-Reaktion* hatte bei den Synthesen der höheren Homologen zu einer Verbesserung der Ausbeute geführt.<sup>184</sup> Somit wurde zunächst erst der Bicyclus reaktiv geöffnet und dann im zweiten Schritt die Amidfunktion reduziert. Die reduktive Öffnung mußte allerdings nach der Schützung der Aminofunktion erfolgen, da Untersuchungen von B. Schmidt<sup>206</sup> gezeigt hatten, daß schon ein Methyl-geschütztes Derivat zu flüchtig ist. Das primäre Amid bereitete nun bei der Reduktion keine Schwierigkeiten mehr.

Die reduktive Spaltung der N,O-Bindung zum Amid **124** verlief mit verschiedenen Reduktionsmitteln in moderaten bis sehr guten Ausbeuten (Schema 68). Mit Natriumamalgam wurde die geringste Ausbeute mit 45% erzielt, Zink in Eisessig<sup>185</sup> ergab 68%. Aluminiumamalgam<sup>207</sup> produzierte das gewünschte Produkt in 87%, doch die besten Ausbeuten von 97% wurden mit Molybdänhexacarbonyl<sup>208</sup> erreicht.



i: Zn/HOAc, 60°C, 68% oder Na/Hg, Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>, EtOH, RT, 45% oder Al/Hg, THF/H<sub>2</sub>O, RT, 87% oder Mo(CO)<sub>6</sub>, MeCN/H<sub>2</sub>O, rf, 97%. ii: LiAlH<sub>4</sub>, Et<sub>2</sub>O, rf, 65%.

#### Schema 68 Synthese des Aminoalkohols **122**.

Der Mechanismus der Reduktion mit Mo(CO)<sub>6</sub> ist noch nicht vollständig geklärt,<sup>209</sup> doch scheint sicher zu sein, daß die katalytische Spezies Mo(CO)<sub>5</sub> ist. Der Brückenstickstoff addiert sich koordinativ an das Molybdän unter Verdrängung von Kohlenmonoxid. Dabei steht der Bicyclus-Komplex mit der geöffneten Form im Gleichgewicht. Durch eine noch nicht aufgeklärte Hydrolysereaktion wird das Pentacarbonyl für einen weiteren Katalysezyklus wieder freigesetzt.

Miller *et al.* zeigten, daß bei einer Spaltung der N,O-Bindung mit Eisentrichlorid invertierte Alkohole gebildet werden (Schema 69).<sup>210</sup> Die Koordination mit dem Eisen als Lewis-Säure ermöglicht einen bevorzugten Rückseitenangriff des Nucleophils. Zu einem gewissen Prozentsatz isolierten Miller *et al.* aber auch immer das entsprechende 1,4-*syn*-Produkt, zusammen mit einem *anti*-1,2-Produkt.

<sup>206</sup> Schmidt, B., unveröffentlichte Ergebnisse.

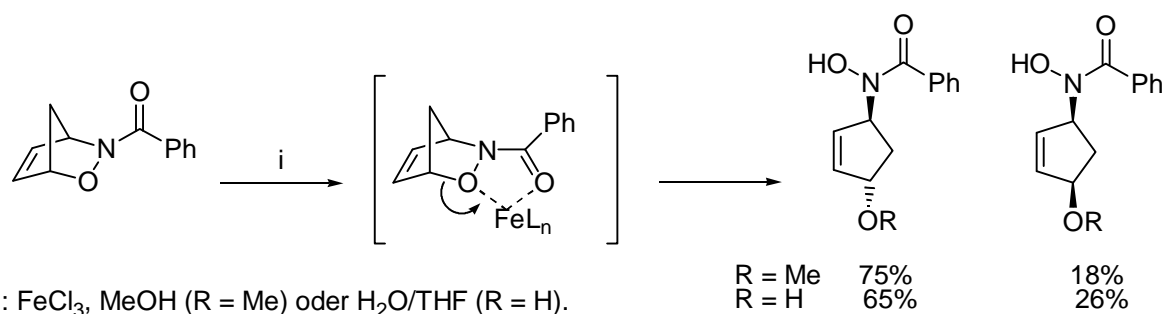
<sup>207</sup> Tschaen, D. M.; Whittle, R. R.; Weinreb, S. M. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 2604.

<sup>208</sup> Brandi, A.; Cicchi, S.; Goti, A.; Pietrusiewicz, K. M. *Tetrahedron: Asymm.* **1991**, *2*, 1063.

<sup>209</sup> Nitta, M.; Kobayashi, T. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1982**, 877.

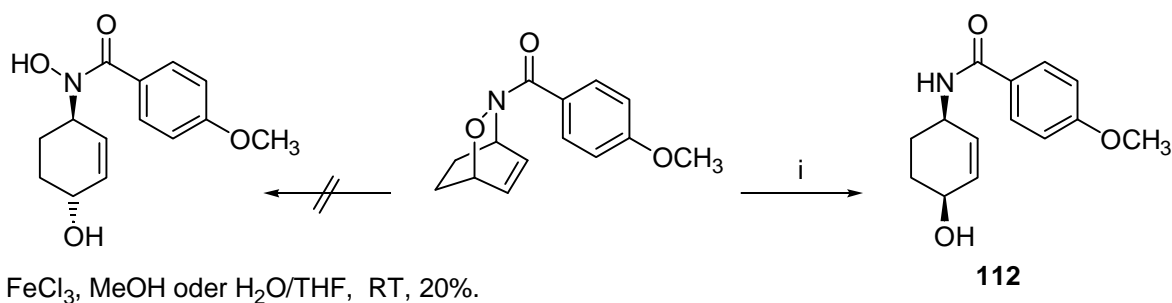
<sup>210</sup> Mulvihill, M. J.; Surman, M. D.; Miller, M. J. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 4874.





**Schema 69** Reduktive Öffnung mit  $\text{FeCl}_3$  nach Miller.

Diese Methode konnte nicht auf das eigene System übertragen werden (Schema 70). Aus einer Vielzahl von Produkten konnte nur das Amid **124** in einer Ausbeute von 20% identifiziert werden. Möglicherweise ist der elektronenreichere Aromat im Vergleich mit der von Miller verwendeten Schutzgruppe für die Zersetzungsreaktion verantwortlich. Desweiteren deutet die Isolierung des Amides sowohl mit Wasser als auch mit Methanol als Nucleophil eher auf eine reduktive Spaltung hin. Mit der oxidierenden Eigenschaft von Fe(III) steht dieses Ergebnis allerdings nicht im Einklang.



**Schema 70** Variante von Miller.

Die Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid zum Benzylalkohol **122** im nächsten Schritt der Reaktionssequenz konnte erfolgreich durchgeführt werden. Die Variation der Reaktionsbedingungen ergab, daß die Reaktion am effektivsten mit 2 Äquivalenten  $\text{LiAlH}_4$  in  $\text{Et}_2\text{O}$  unter Rückfluß verläuft. Mit diesen Bedingungen konnte eine Ausbeute von 65% erreicht werden. Zunächst war die Reaktion entsprechend der Vorschrift von Smith *et al.*<sup>185</sup> durchgeführt worden, d. h. 4 eq.  $\text{LiAlH}_4$  in rückflussierendem THF. Die so erhaltene Ausbeute von 39% war nicht zufriedenstellend. Diethylether als Lösungsmittel ergab mit 4 eq. Reduktionsmittel auch nur eine Ausbeute von 40%. Im folgenden Versuch wurde dann die Abhängigkeit von der Temperatur und dem Lösungsmittel bei 2 Äquivalenten  $\text{LiAlH}_4$  untersucht (Tabelle 10).

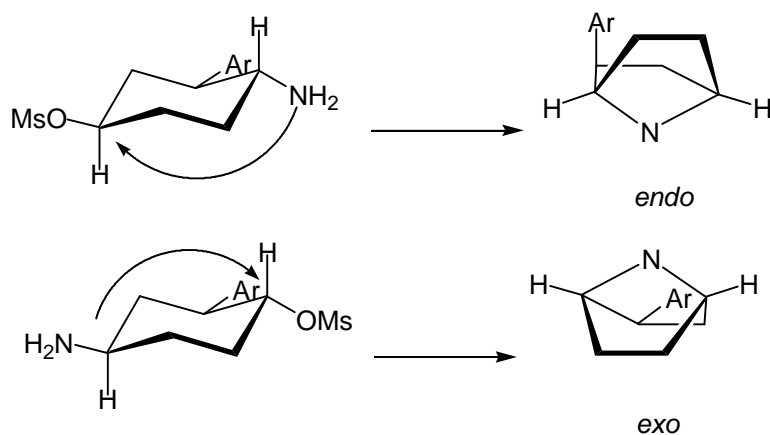
Temperaturprogramm	Lösungsmittel	
	$\text{Et}_2\text{O}$ [Ausbeute, in%]	THF [Ausbeute, in%]
RT	40	>4
Rückfluß	65	46

**Tabelle 10** Optimierung der Reduktion mit  $\text{LiAlH}_4$ .

Grundsätzlich führte die Reaktion bei Raumtemperatur zu niedrigeren Ausbeuten. Der Tabelle 10 ist zu entnehmen, daß eine Reduzierung des Reduktionsmittels auf 2 eq. die Ausbeute im Vergleich zu den zuvor erzielten 39 bzw. 40% steigerte, wobei der Effekt für  $\text{Et}_2\text{O}$  deutlicher ausfiel als für THF.

Im nächsten Schritt der Syntheseroute sollte in Position 1 des Aminoalkohols **122** invertiert werden, um für den späteren Ringschluß die notwendige Stereochemie zu erhalten.

Der Vorteil der gewählten Synthesestrategie liegt darin, daß es in diesem Fall unerheblich ist, ob das Nucleophil oberhalb der Ringebene liegt, oder unterhalb.<sup>211</sup> Dies erlaubt mehr Spielraum für die Funktionalisierung an C<sub>1</sub>. Wäre der aromatische Rest schon eingeführt, müßte dieser Punkt beachtet werden, um beim Ringschluß das *exo*-Produkt zu erhalten. Befindet sich das Nucleophil im 1,2-Abstand zum äquatorial angeordneten aromatischen Rest und somit unterhalb der Ringebene, kann nur das *endo*-Produkt entstehen. Steht das Nucleophil aber im 1,3-Abstand zum aromatischen Rest und somit oberhalb der Ringebene, erfolgt der Ringschluß zum *exo*-Produkt (Schema 71).



**Schema 71** Stereochemie der Ringschluß-Reaktion.

Die Syntheseplanung sah nun die Substitution der Alkoholfunktion durch ein Chlorid oder Bromid vor, eventuell mit einem Ringschluß in einer Eintopfreaktion. Die Einführung der Halogenfunktion konnte allerdings mit keiner der verwendeten Methoden erzielt werden.

Für Halogenierungsreaktionen stehen eine Vielzahl von Reagenzien zur Verfügung.<sup>212</sup> Neben Chlorwasserstoff und chlorwasserstoffentwickelnden Verbindungen wie den Phosphorhalogeniden  $PX_3$ ,  $PX_5$  sowie  $SOX_2$  als gängige Halogenierungsmittel, finden noch mehrere Zwei-Komponenten-Systeme nach Appel Verwendung.

Der Einsatz von Phosphorhalogeniden erschien nicht sinnvoll, da sich  $PBr_5$  und  $PCl_5$  an die Doppelbindung addieren können. Die entsprechenden Trihalogenide sind ebenfalls nicht geeignet, da sie bekanntermaßen bei allylischen sekundären Alkoholen zu Umlagerungen führen können.<sup>213</sup> Außerdem bilden sie Imidoylhalogenide mit Amidinen und Phosphite mit Aminen. Die Verwendung von Oxyphosphoniumsalzen und Thionylbromid schien für den allylischen sekundären Alkohol am sinnvollsten. Eingesetzt wurden folgende Systeme:  $BrCCl_2CCl_2Br/PPh_3$ ,<sup>214</sup>  $CBr_4/PPh_3$ <sup>215</sup> sowie  $CCl_4/PPh_3$ <sup>216</sup> und  $PPh_3/Br_2$ .<sup>217</sup> Da auch Thionylchlorid zu Umla-

<sup>211</sup> Diese Tatsache zwang Szántay *et al.* zur Umstellung ihrer Synthese. a: Szántay, C.; Kardos-Balogh, Z.; Moldvai, I.; Szántay Jr. C.; Temesvári-Major, E.; Blaskó, G. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 3171. b: Szántay, C.; Kardos-Balogh, Z.; Moldvai, I.; Szántay Jr. C.; Temesvári-Major, E.; Blaskó, G. *Tetrahedron* **1996**, 52, 11053.

<sup>212</sup> Eine Übersicht bieten: Houben-Weyl, *Methoden der Organischen Chemie*, Georg Thieme Verlag, Stuttgart **1962**, Band V/3, 503. *Organic Reactions*, J. Wiley, New York **1983**, 29, 1.

<sup>213</sup> Celmer, W. D.; Solomons, I. *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, 75, 3430.

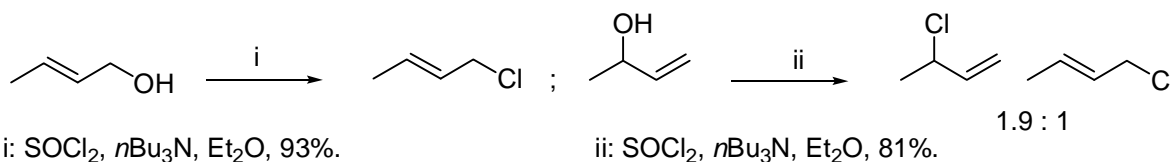
<sup>214</sup> Bringmann, G.; Schneider, S. *Synthesis*, **1983**, 139.

<sup>215</sup> Axelrod, E. H.; Milne, G. M.; Tamelen, E. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, 92, 2139.

<sup>216</sup> Verheijden, J. P. H.; Moffat, J. G. *J. Org. Chem.* **1972**, 37, 2289.

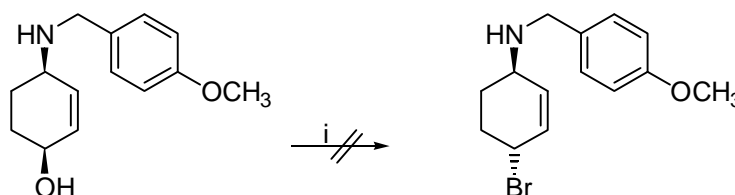
<sup>217</sup> a: Wiley, G. A.; Hershkowitz, R. L.; Rein, B. M.; Chung, B. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, 86, 964. b: Machinek, R.; Lüttke, W. *Synthesis* **1975**, 255.

gerungen in allylischen Verbindungen führen kann,<sup>218</sup> wurde Thionylbromid, bzw. Thionylchlorid in Kombination mit TMP, entsprechend den Vorschriften von Smith *et al.*<sup>185</sup> und Malpass *et al.*<sup>186</sup> eingesetzt. Zwar soll Tributylamin<sup>219</sup> als Base Umlagerungen bei Halogenierungen mit  $\text{SOCl}_2$  unterdrücken können, doch ist dieser Effekt nur bei primären allylischen Alkoholen zu beobachten; bei sekundären allylischen Alkoholen treten Umlagerungen verstärkt auf (Schema 72).



**Schema 72** Allylische Umlagerung bei der Verwendung von  $\text{SOCl}_2$ .

Beide Methoden mit Thionylbromid führten allerdings nicht zum gewünschten Produkt. Die Ansätze mit  $\text{SOBr}_2$ /TMP zeigten sowohl in DCM als auch in der von Malpass *et al.* vorgestellten Variante mit DCM/Aceton bei  $55^\circ\text{C}$  nur Zersetzungsprodukte (Schema 73).

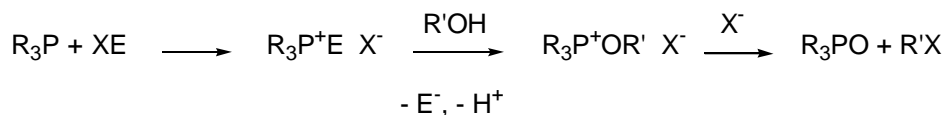


i: a: 1.2 eq.  $\text{SOBr}_2$ , DCM,  $0^\circ\text{C}$ -RT; b:  $\text{SOBr}_2$ , TMP, DCM,  $0^\circ\text{C}$ -RT; c:  $\text{SOBr}_2/\text{CHCl}_3$ , Aceton, TMP,  $0^\circ\text{C}$ - $55^\circ\text{C}$ .

**Schema 73** Bromierungsversuche mit Thionylbromid.

Im folgenden soll auf die Versuche mit Oxyphosphoniumsalzen eingegangen werden, die durch ihre milden Reaktionsbedingungen insbesondere für allylische Alkohole geeignet sein sollten.

Dreiwertige Phosphorverbindungen bilden mit elektrophilen Halogenierungsmitteln ein Ylid, welches sich mit einem Alkohol zu einem Alkoxyphosphoniumsalz umsetzt. Ein Nucleophil oder das Gegenion kann dann unter Substitution eines Phosphinoxides addiert werden (Schema 74). Durch die Phosphor-Spezies ist die Fluchtgruppenqualität des Alkohols heraufgesetzt worden; die Triebkraft der Reaktion ist die starke Phosphor-Sauerstoff-Bindung.



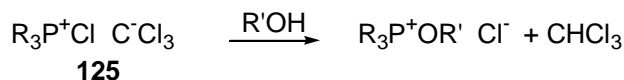
**Schema 74** Halogenierung via Oxyphosphoniumsalze.

Als dreiwertige Phosphorverbindungen können Triphenylphosphin, Triphenylphosphit oder Tris(dimethylamino)phosphin verwendet werden. Als Elektrophil kommen molekulares Chlor, Alkylchloride, Tetrachlorkohlenstoff, N-Chloramide, N-Chloramine und Diethylazodicarboxylat (DEAD) in Frage.

<sup>218</sup> Caserio, F. F.; Dennis, G. E.; DeWolfe, R. H.; Young, W. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, *77*, 4182.

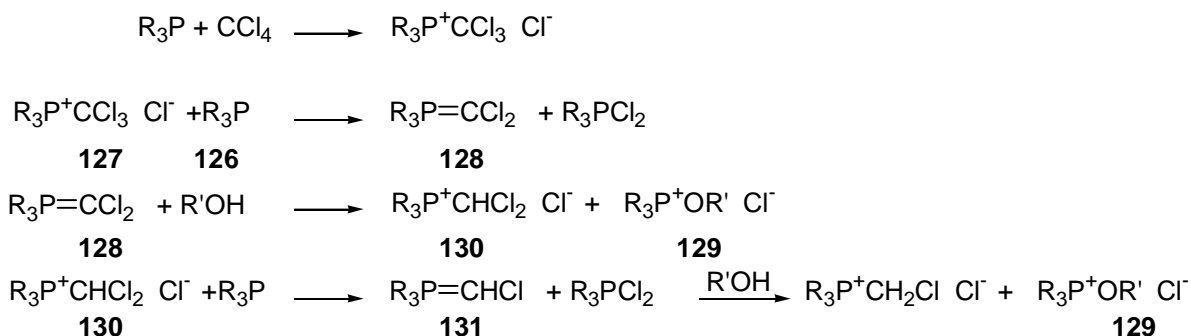
<sup>219</sup> Young, W. G.; Caserio, F. F. Jr.; Brandon, D. D. Jr. *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82*, 6163.

Der Mechanismus der *Appel-Reaktion* kann nach zwei verschiedenen Routen erfolgen, der „Chloroform-Route“ und der „Ylid-Route“.<sup>220</sup> Welche der beiden Routen durchlaufen wird, ist vom Lösungsmittel abhängig. Polare Lösungsmittel unterstützen die „Chloroform-Route“, unpolare die „Ylid-Route“. In der „Chloroform-Route“ reagiert der Alkohol direkt mit dem Salz **125** unter Freisetzung von Chloroform (Schema 75).



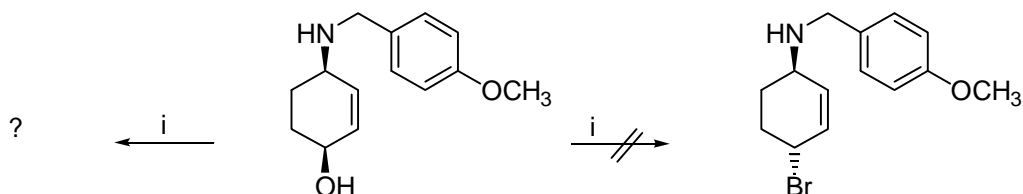
**Schema 75** „Chloroform-Route“.

Der Mechanismus der „Ylid-Route“ verläuft über viele Zwischenstufen (Schema 76). Zunächst reagiert das Phosphin **126** mit dem Phosphoniumsalz **127** zu einem Ylid (**128**) und dem Triphenylphosphin-Chloro-Komplex. Das Ylid reagiert mit dem Alkohol weiter zu einem Oxophosphoniumsalz **129**. Das als Nebenprodukt gebildete Chlormethylphosphoniumchlorid **130** wird durch  $\text{R}_3\text{P}$  zum Triphenylphosphin-Chlorolomplex **131** dehalogeniert. Dieser ergibt zusammen mit dem Alkohol wieder das Oxyphosphoniumsalz. Demzufolge muß bei diesem Reaktionstyp mit einem Überschuß Triphenylphosphin gearbeitet werden.



**Schema 76** „Ylid-Route“.

Die durchgeführten Versuche sollten nach der „Chloroform-Route“ verlaufen, da entweder in MeCN oder DCM gearbeitet wurde, um die Reaktion zu beschleunigen. Das Phosphoniumsalz wurde vor der Zugabe des Alkohols generiert, indem  $\text{PPh}_3$  und  $\text{CBr}_4$  in geringem Überschuß in dem jeweiligen Lösungsmittel bei  $0^\circ\text{C}$  10 min vorgelegt wurden (Schema 77). Es konnte bei dieser Bromierung eine Verbindung isoliert werden, doch eine Identifizierung war nicht eindeutig möglich



i: 2 eq.  $\text{CBr}_4/\text{PPh}_3$ , DCM oder MeCN,  $0^\circ\text{C}$ -RT, ü.N..

**Schema 77** Bromierungsversuche mit  $\text{CBr}_4$ .

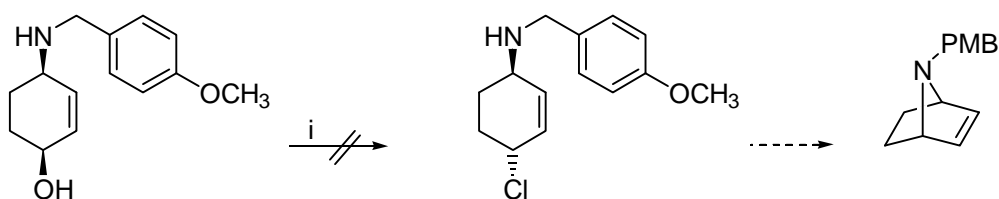
Das  $^1\text{H}$ -NMR zeigte zwar die erwarteten Signale, doch eine Zuordnung über ein MS konnte nicht erfolgen, da ein entsprechender  $\text{M}^+$ -Peak und ein charakteristisches Isotopenmuster für

<sup>220</sup> *Organic Reactions*, J. Wiley, New York **1983**, 29, 5.

ein Bromid nicht gefunden wurden. Nachfolgende Cyclisierungsversuche führten nur zur Zersetzung.

Um Umlagerungen sekundärer Allylalkohole in  $\text{CCl}_4$  zu vermeiden, empfiehlt sich die Reaktion bei niedrigeren Temperaturen durchzuführen. Im rückflussierendem MeCN wird die Reaktionsgeschwindigkeit gesteigert, aber es kann auch eine Dehydrierung zum Alken auftreten. Dies ist in Anbetracht der möglichen Konjugation der Doppelbindungen eine ernst zu nehmende Nebenreaktion. Aus diesem Grund wurde  $\text{CCl}_4$  als Lösungsmittel gewählt, auch wenn sich die Reaktionszeit dadurch deutlich verlängern sollte.

Bei dem Versuch, den Aminoalkohol **122** nach einer Vorschrift von Hassner *et al.*<sup>221</sup> in das korrespondierende Chlorid zu transformieren, konnte nur ein nicht zu identifizierendes Produktgemisch isoliert werden (Schema 78).

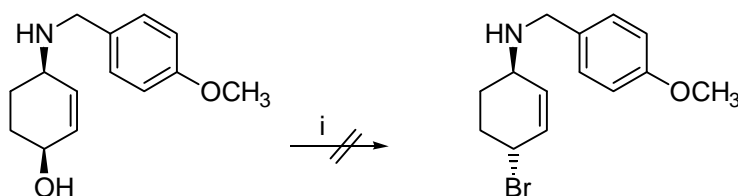


i: 2 eq.  $\text{PPh}_3$ ,  $\text{CCl}_4$  im Überschuß, TEA, 2 h.

#### Schema 78 Chlorierungsversuch mit $\text{CCl}_4$

Die Kombination  $\text{BrCCl}_2\text{CCl}_2\text{Br}/\text{PPh}_3$  wurde von Bringmann *et al.*<sup>214</sup> zur Synthese langkettiger primärer Alkohole verwendet. Aber auch allylische Alkohole können auf diesem Weg erhalten werden. Die Reaktivität ist aufgrund der erhöhten Fluchtgruppenqualität von  $\text{CCl}_2\text{CCl}_2\text{Br}^-$  gegenüber dem Appel-Reagenz noch gesteigert.

Das Phosphoniumsalz wurde zuerst generiert und der Alkohol dann nach 10 min zugefügt. Sowohl der Versuche bei  $-10^\circ\text{C}$  als auch der bei RT lieferten nur ein komplexes Reaktionsgemisch, aus dem kein definiertes Produkt isoliert werden konnte (Schema 79).



i: 2 eq.  $\text{BrCCl}_2\text{CCl}_2\text{Br}$ ,  $\text{PPh}_3$ , DCM,  $-10^\circ\text{C}$  oder RT.

#### Schema 79 Bromierungsversuch nach Bringmann.

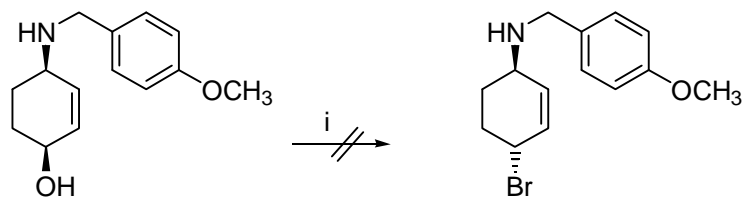
Ein weiteres mildes Bromierungsreagenz ist  $\text{Ph}_3\text{PBr}_2$ , bei dessen Verwendung weder Umlagerungen noch Eliminierungen in der Literatur beschrieben worden sind. So konnten z.B. Alkindiole<sup>222</sup> und Cyclopropylcarbinole<sup>223</sup> ohne Umlagerung in die korrespondierenden Bromide überführt werden.

Doch auch dieses Reagenz führte (Schema 81) zu keiner erfolgreichen Umsetzung.

<sup>221</sup> Hassner, A.; Belostotskii, A. M. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 1709.

<sup>222</sup> Machinek, R.; Lüttke, W. *Synthesis*, **1975**, 255.

<sup>223</sup> Hrubiec, R. T.; Smith, M. B. *J. Org. Chem.* **1984**, 49, 431.



i: 1 eq. Br<sub>2</sub>, 1.1 eq. PPh<sub>3</sub>, MeCN, 0°C.

**Schema 80** Bromierungsversuche mit Ph<sub>3</sub>PBr<sub>2</sub>.

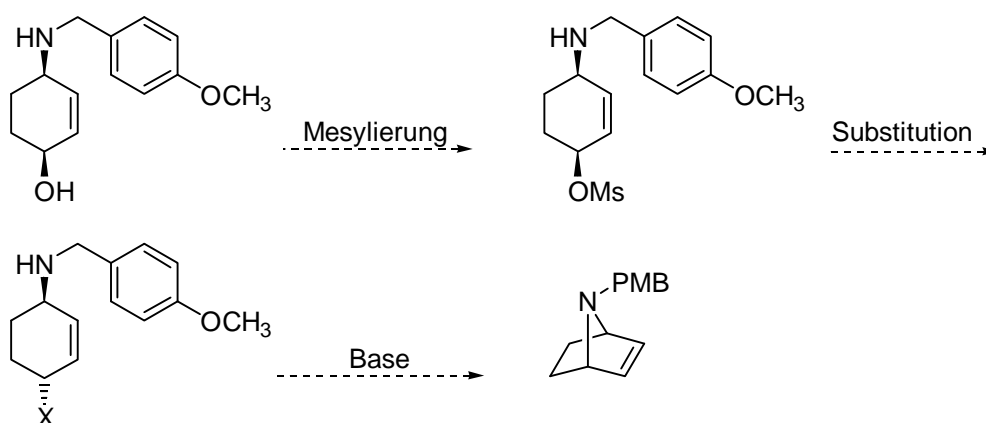
Da selbst das mildeste Bromierungsreagenz an dieser Stelle versagte, wurden die Halogenierungsversuche eingestellt.

Die Schwierigkeiten sind entweder auf die Allylposition, da sie die gängigsten Halogenierungsverfahren nicht erlaubt, oder auf das sekundäre Amin zurückzuführen. Eine Koordination mit dem Phosphor könnte die Ausbildung eines Phosphoniumsalzes behindern und somit die eigentliche Reaktion stören. Doch am wahrscheinlichsten ist eine Wechselwirkung mit der Doppelbindung, auch wenn keine Eliminierungsprodukte entdeckt werden konnten. An gesättigten Systemen werden Halogenierungen in der Literatur als relativ problemlos beschrieben.

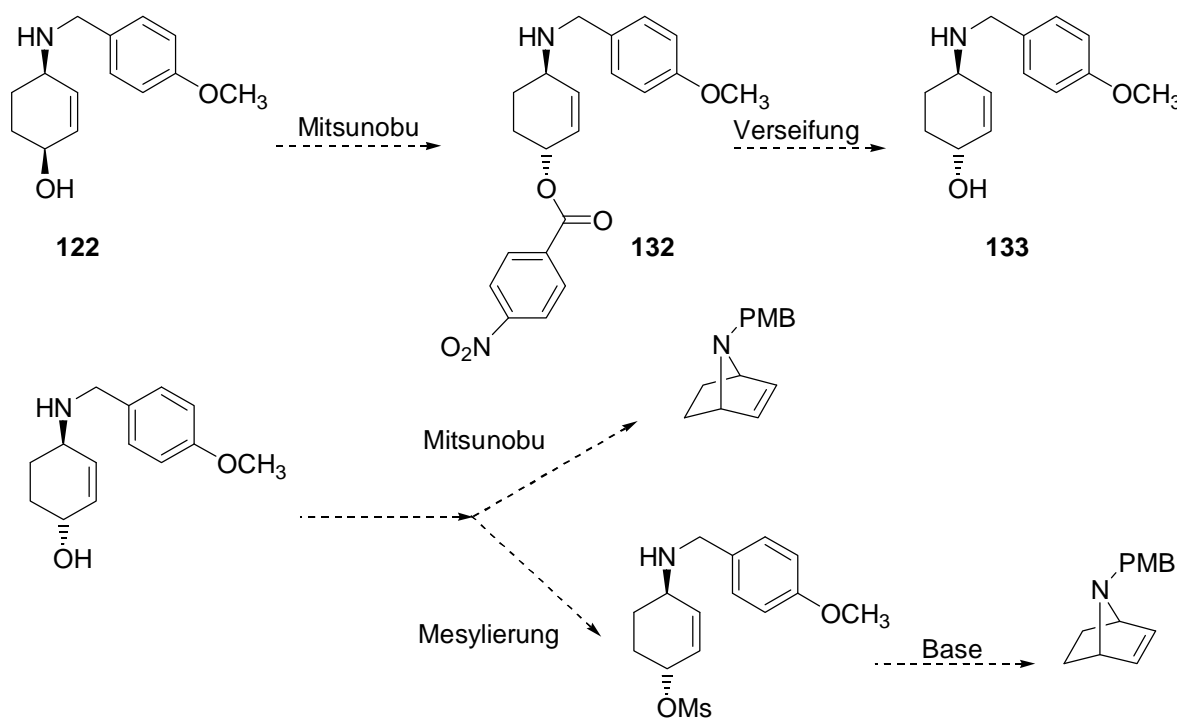
Eine weitere Schützung des Amins schien in Anbetracht der ursprünglichen Synthesestrategie zu diesem Zeitpunkt nicht sinnvoll. Spätere Untersuchungen zu anderen Schutzgruppenstrategien werden in Kap. IV.6.3 beschrieben.

## VI.6.2 Synthesestrategie II: Die Mitsunobu- und die Tosylat-Strategie

Die Erfahrungen aus den Halogenierungsversuchen, aber auch die Schwierigkeiten anderer Arbeitsgruppen auf diesem Gebiet, führten zu einer Modifikation der Synthese. Es mußte eine andere Strategie entwickelt werden, um die richtige Stereochemie an der C<sub>1</sub>-Position einzustellen. Dies sollte über zwei verschiedene Ansätze verwirklicht werden. Zum einen könnte die Transformation der Hydroxyfunktion in ein Mesylat oder Tosylat die Fluchtgruppenqualität so erhöhen, daß die Substitution mit anorganischen Chloriden unter S<sub>N</sub>2-Bedingungen erfolgt (Schema 81). Zum anderen sollte die Inversion des Alkohols an C<sub>1</sub> durch eine *Mitsunobu-Reaktion* möglich sein (Schema 82).



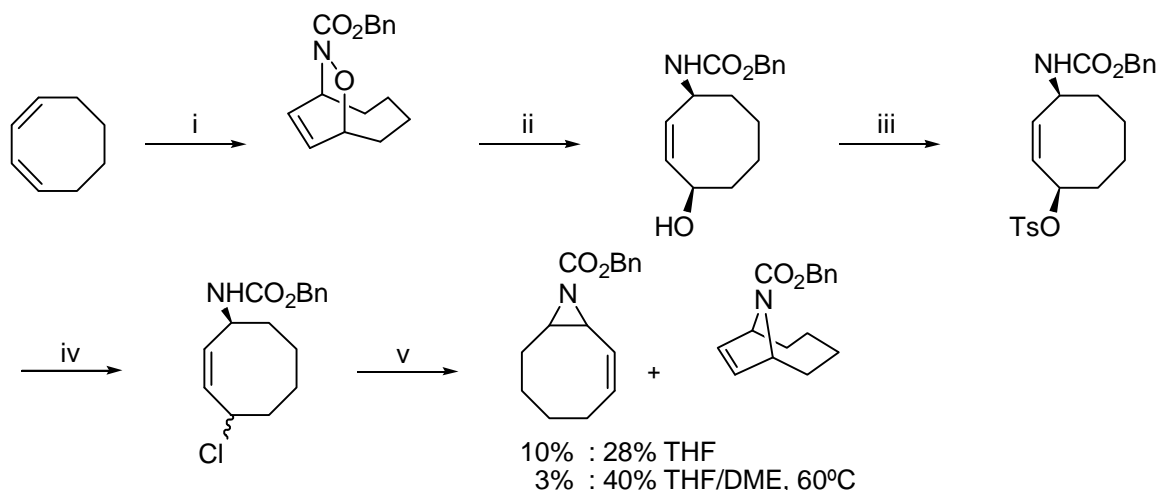
**Schema 81** Modifizierte Synthesepanung II, die Tosylat-Strategie.



Schema 82 Modifizierte Synthesepanung II, die Mitsunobu-Strategie.

### VI.6.2.1 Die Tosylat-Strategie

Der Reaktionsablauf über ein Mesylat oder Tosylat mit anschließender Substitution durch Lithiumbromid oder Lithiumchlorid in DMSO ist eine milde Methode und somit besonders für allylische Alkohole geeignet.<sup>224</sup> Da sekundäre allylische Tosylate sogar reaktiver sind als primäre, sollte die nachfolgende Halogenierung keine Probleme bereiten. An den höheren Homologen ist dies ein erprobtes Verfahren, Justice *et al.*<sup>225</sup> synthetisierten auf diesem Weg Bis-Homoepibatidin (Schema 83).



Schema 83 Synthese des Bis-Homoepibatidins nach Justice.

<sup>224</sup> a: Houben-Weyl, *Methoden der Organischen Chemie*, Georg Thieme Verlag, Stuttgart **1962**, Band IX, 620, 674. b: Waykole, L.; Paquette, L. A. *Org. Synthesis* **1989**, 67, 149.

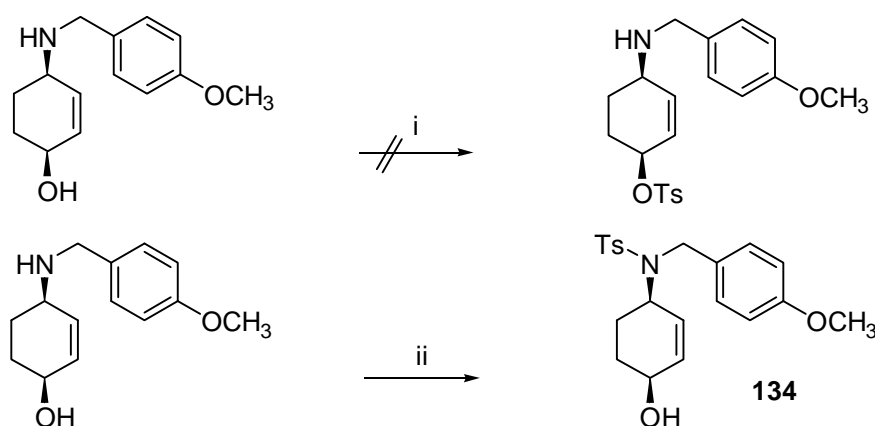
<sup>225</sup> Justice, D. E.; Malpass, J. R. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 52, 11947.

Die Schwierigkeit, an C<sub>1</sub> durch ein Halogenid zu invertieren, ergab sich auch für Justice *et al.* Versuche, z.B. mit Thionylchlorid oder CCl<sub>4</sub>/PPh<sub>3</sub>, das Chlorid ausschließlich in *trans*-Position einzuführen, blieben erfolglos. Mit Tosylchlorid in Gegenwart von *n*-Butyllithium erhielten die Autoren das Tosylat (66%), das mit Lithiumchlorid in Dimethylsulfoxid in 45% Ausbeute unter Epimerisierung (*cis:trans* 3:7) substituiert werden konnte. Mit Natriumhydrid als Base cyclisierte der Aminoalkohol in Abhängigkeit des Lösungsmittels in 40% Ausbeute. Als Nebenprodukt bildete sich durch 1,2-Cylierung ein Aziridin in 3%.

Trotz der geringen Aussichten (45% Ausbeute, Verlust durch Epimerisierung) sollte versucht werden, diese Variante auf den Aminoalkohol **122** zu übertragen.

Die Strategie ließ sich aber nicht verwirklichen, sie scheiterte an der Darstellung des Tosylates. Die Konkurrenzreaktion der Tosylierung des Sauerstoffes war größer als erwartet.

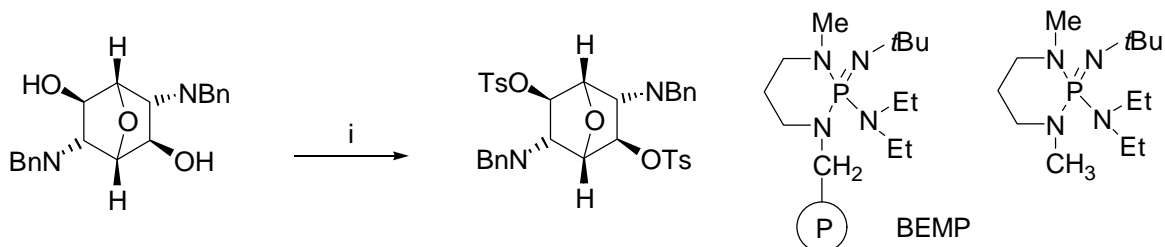
Die Standardreaktion zur Bildung eines Allyltosylates ist die Veresterung mit Arylsulfochloriden in Gegenwart tertiärer Basen, insbesondere Pyridin. Da der sekundäre Alkohol einen pK<sub>s</sub>-Wert von ca. 16.5 und das sekundäre Amin von ca. 34 hat, konnte Pyridin nicht als Base verwendet werden. Statt dessen wurden Natriumhydrid, TEA und *n*-BuLi getestet. NaH und TEA erzeugten eine Vielzahl von Verbindungen, doch keiner konnte das gewünschte Produkt zugeordnet werden. Einzig *n*-BuLi produzierte eine charakterisierbare Verbindung, doch wurde das Tosylat am Stickstoff (**134**) und nicht am Sauerstoff eingeführt (>18%) (Schema 84).



i: TsCl, NaH oder TEA, 0°C-RT, THF; ii: TsCl, *n*-BuLi, -78°C, THF, <18%.

**Schema 84** Tosylierungsversuche gemäß der Synthesestrategie II.

Schwesinger *et al.*<sup>226</sup> verwendeten in einer Tosylierungsreaktion eine Phosphazenenbase zur selektiven Deprotonierung eines Alkohols in Anwesenheit eines Benzylamines. Als Tosylierungsreagenz diente Toluolsulfonsäureanhydrid (Schema 85).



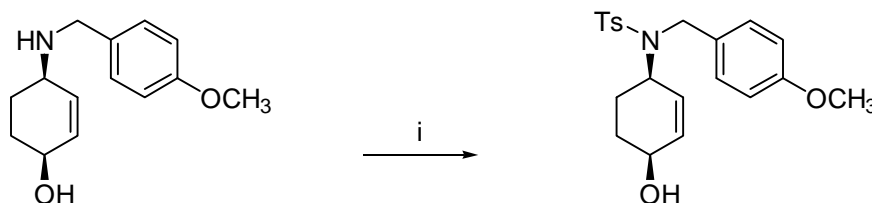
i: 4 eq. BEMP, 4 eq. (TsO)<sub>2</sub>O, MeCN, RT, 6 h, 92%.

**Schema 85** Phosphazenenbasen in der selektiven Tosylierung nach Schwesinger.

<sup>226</sup> Trupp, B.; Fritz, H.; Prinzbach, H.; Irgartinger, H.; Reifensahl, U. *Chem. Ber.* **1991**, *124*, 1777.



Phosphazenenbasen sind sehr starke, extrem sterisch gehinderte, kinetisch reaktive Basen, die für die Alkylierung von Carbanionen und Amiden eingesetzt werden.<sup>227</sup> Aufgrund der sehr geringen Lewis Acidität des Kations werden Nebenreaktionen, die mit den üblichen Metallorganen auftreten, unterdrückt (Aldol- und Esterkondensation,  $\beta$ -Eliminierung). Die Base BEMP kann als freie Base, aber auch gebunden an ein Merrifield-Harz, kommerziell erworben werden. Um zu testen, ob eine O-Tosylierung auch mit einem allylischen System möglich ist, wurde der Versuch mit den entsprechenden Reaktionsbedingungen für den Aminoalkohol **122** durchgeführt. Doch auch in diesem Fall wurde das N-Tosylat **134** isoliert (in 33% Ausbeute, Schema 86). Vermutlich ist das O-Tosylat, wie schon von Justice *et al.* beobachtet, zu instabil.

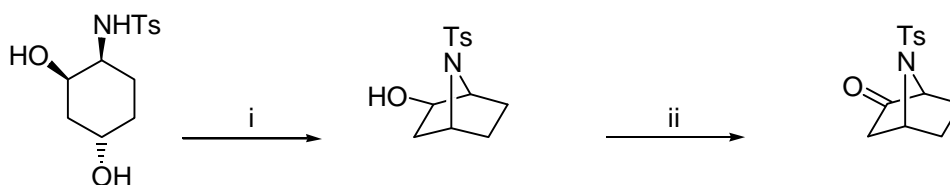


i: 4 eq. BEMP, 4 eq. (TsO)<sub>2</sub>O, MeCN, RT, 18 h, 33%.

**Schema 86** Versuch einer O-Tosylierung mit einer Phosphazenenbase.

### VI.6.2.2 Die Mitsunobu-Strategie

Die Invertierung des C<sub>1</sub>-Zentrums *via Mitsunobu-Reaktion* sollte über eine Veresterung mit *para*-Nitrobenzoesäure als gutem Nucleophil mit anschließender Verseifung stattfinden. *para*-Nitrobenzoesäure bietet gegenüber der herkömmlich verwendeten Benzoesäure mehrere Vorteile. Die Basizität und die Nucleophilie sind größer im Vergleich zur Benzoesäure und die entstehenden kristallinen Ester sind leichter zu verseifen. Die Verseifung mittels LiOH ist eine Standardreaktion. Der Ringschluß über eine *Mitsunobu-Reaktion* ist zeitgleich mit dieser Arbeit von Cabanal-Duvillard *et al.* (Schema 87) bei einem dehalogenierten System zur Generierung eines bicyclischen Ketons (Schnittstelle C) in der Epibatidin-Synthese durchgeführt worden.<sup>228</sup>



i: PPh<sub>3</sub>, DEAD, THF, RT, 90%; ii: (COCl)<sub>2</sub>, DMSO, TEA, 88%.

**Schema 87** Ringschluß nach Cabanal-Duvillard.

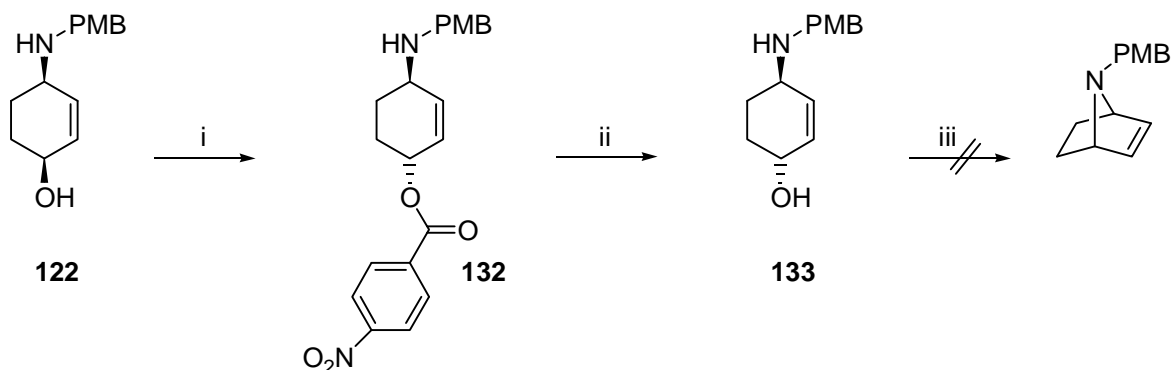
Da es sich hier aber um ein allylisches System handelt, war es nicht sicher, ob sich die Ergebnisse von Cabanal-Duvillard übertragen lassen würden.

Die *Mitsunobu-Reaktion* führte an dem Aminoalkohol zu einem Teilergebnis. Zwar bildete sich der Ester **132** und auch die Verseifung ergab das gewünschte Produkt, doch die zweite *Mitsunobu-Reaktion* produzierte nicht den gewünschten Bicyclus (Schema 88). Eine Mesylier-

<sup>227</sup> Eine Übersicht bieten: a: Schwesinger, R. *Nachr. Chem. Tech. Lab.* **1990**, 38, 1214. b: Schwesinger, R.; Willaredt, J.; Schlemper, H.; Keller, M.; Schmitt, D.; Fritz, H. *Chem. Ber.* **1994**, 127, 2435. c: Schwesinger, R.; Hasenfratz, C.; Schlemper, H.; Walz, L.; Peters, E.-M.; Peters, K.; von Schnering, H. G. *Angew. Chem.* **1993**, 105, 1420. d: Schwesinger, R.; Schlemper, H. *Angew. Chem.* **1987**, 99, 1212.

<sup>228</sup> Cabanal-Duvillard, I.; Berrien, J.-F.; Royer, J.; Husson, H.-P. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 5181.

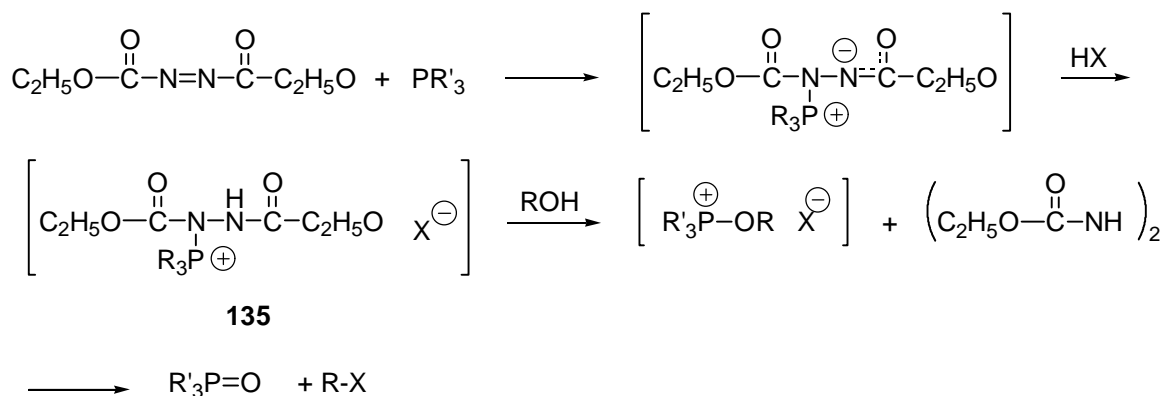
rung oder Tosylierung war in Anbetracht der erhaltenen Ergebnisse bei der Tosylierung des *cis*-Aminoalkohols nicht mehr sinnvoll.



i: 1.2 eq. PPh<sub>3</sub>, 2 eq. *p*-NO<sub>2</sub>PhCO<sub>2</sub>H, 1.2 eq. DEAD, Benzol, 0°C-RT, 18 h, 36%; ii: LiOH, H<sub>2</sub>O, THF, RT, 1 d, 54%; iii: 1.2 eq. PPh<sub>3</sub>, 1.2 eq. DEAD, THF.

**Schema 88** Mitsunobu-Reaktion zur Invertierung an C<sub>1</sub>.

Die *Mitsunobu-Reaktion* ist eine häufig angewendete Reaktion in der organischen Synthese, um verschiedene Nucleophile unter Inversion einzuführen (Schema 89).<sup>229</sup>



**Schema 89** Der Mechanismus der Mitsunobu-Reaktion.

Triphenylphosphin addiert sich an DEAD unter Bildung des quartären Phosphoniumsalzes **135**. Dieses wird durch Säure protoniert. Durch Zugabe des Alkohols bildet sich ein Alkoxyposphoniumsalz. Das Nucleophil substituiert dann den Alkohol in einer S<sub>N</sub>2-Reaktion unter Freisetzung von Triphenylphosphinoxid. Neuere Erkenntnisse zeigen, daß das Säueanion bei geeignetem pK<sub>a</sub>-Wert den Alkohol vor der Substitution deprotoniert.<sup>233</sup>

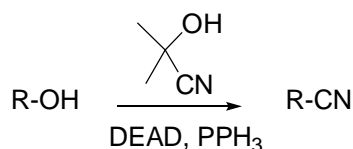
Dieser Mechanismus sollte besonders für den Aminoalkohol **122** geeignet sein, da bei allylischen Alkoholen keine Umlagerung beobachtet wird.<sup>229</sup> Für weiterführende Theorie und die verschiedenen Anwendungsmöglichkeiten sei auf die zitierte Literatur verwiesen.

Die Optimierung der *Mitsunobu-Reaktion* ist hauptsächlich von der Variation der Reihenfolge der Zugabe abhängig. In der Variante A werden PPh<sub>3</sub>, der Alkohol und das Nucleophil in dem Lösungsmittel vorgelegt und DEAD langsam dazu getropft. In der Variante B wird zunächst das quartäre Phosphoniumsalz aus DEAD und PPh<sub>3</sub> generiert, dann erfolgt die Zugabe des Alkohols und der Säure.

Laut Mitsunobu<sup>229</sup> sollte sich kein Unterschied durch die Verwendung einer der beiden Reaktionsführungen ergeben. Doch konnte von anderen Arbeitsgruppen durchaus eine Abhängig-

<sup>229</sup> Mitsunobu, O. *Synthesis* **1981**, 1.

keit bei verschiedenen Substraten beobachtet werden. Wilk<sup>230</sup> synthetisierte Nitrile aus Alkoholen mit Acetoncyanhydrinen als Nucleophil (Schema 90).



**Schema 90** Synthese von Nitrilen nach Wilk.

Er folgte der Variante A mit geringer Modifikation. DEAD wurde zu einer Lösung von PPh<sub>3</sub> und Alkohol gegeben, danach folgte das Nucleophil. Die entsprechenden Nitrile konnten für den Fall R = Bn, CH<sub>2</sub>Bn in guten Ausbeuten erhalten werden. Szántay *et al.* konnten diese Ergebnisse für allylische Alkohole nicht reproduzieren.<sup>231</sup> Hingegen erzeugte die Anwendung von Methode B die allylischen Nitrile in guten bis mittleren Ausbeuten.

Dieses Beispiel belegt deutlich die Abhängigkeit der Ausbeute von der Reihenfolge der Zugabe. Ähnliche Erfahrungen sind im Zusammenhang mit der eigenen Synthese gemacht worden, wenn die Steigerung der Ausbeute auch nur gering war (Tabelle 11).

Ansatz	Methode	Äquivalente PPh <sub>3</sub> :DEAD:HX	Konzentration [mol/L]	Ausbeute [%]
1	A	1.5:1.5:1.5	0.02	23
2	A	1.5:1.5:1.5	0.7	22
3	A	1.5:1.5:2	0.08	30
4	A	1.2:1.2:2	0.13	29
5	B	1.2:1.2:2	0.08	36
6	B	1.2:1.2:2	0.08	Kein Umsatz

**Tabelle 11** Optimierung der Mitsunobu-Reaktion. Alle Reaktionen sind in Benzol erst bei 0°C und dann bei RT durchgeführt worden.

Zunächst wurde die am meisten praktizierte Methode A verwendet, d. h. alle Reagenzien wurden vorgelegt und DEAD wurde als letztes dazugegeben. Nach einer Vorschrift von Dodge *et al.* für sekundäre Alkohole wurden 1.5 eq. PPh<sub>3</sub>/DEAD und 1.5 eq. der Säure eingesetzt.<sup>232</sup> Der gewünschte Ester wurde in nur 23% Ausbeute erhalten (Ansatz 1, Tabelle 11). Equimolares Verhältnis der Reaktanden wird für die Reaktion mit Carbonsäuren auch von Mitsunobu empfohlen. Der deutliche Überschuss an Alkohol war allerdings in der eigenen Syntheseroute strategisch ungünstig.

Da die Ausbeute nicht zufriedenstellend war, wurde im folgenden versucht, durch Modifikation der Reaktionsbedingungen die Ausbeute zu erhöhen.

Als Lösungsmittel der Wahl wurde Benzol gefunden, da die Verwendung eines polareren Lösungsmittels wie THF (Ansatz 6) auch bei höheren Temperaturen keinen Umsatz ergab. In Anbetracht der geringen Ausbeute wurden Et<sub>2</sub>O und DCM als Lösungsmittel nicht mehr getestet. Eine Erhöhung der Konzentration (Ansatz 2) zeigte keinen Effekt.

Grabowski *et al.*<sup>233</sup> konnten zeigen, daß das Verhältnis zwischen der Säure und PPh<sub>3</sub>/DEAD oder DIAD (Diisopropylazodicarboxylat) entscheidend ist. Liegen alle drei Reaktanden equi-

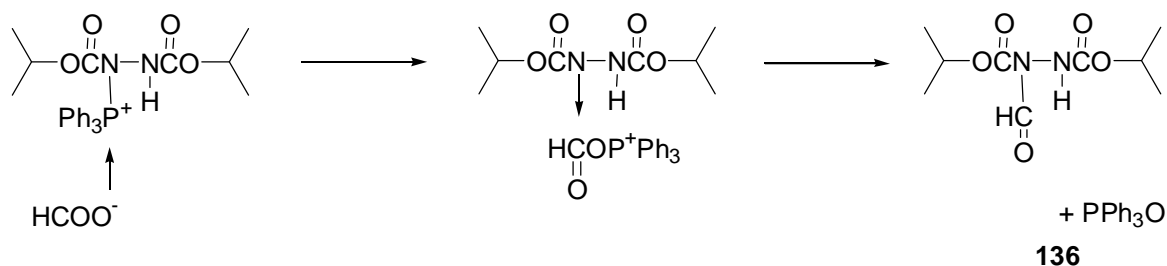
<sup>230</sup> Wilk, B. K. *Synthetic Commun.* **1993**, 23, 2481.

<sup>231</sup> Aesa, M. C.; Baán, G.; Novák, L.; Szántay, C. *Synthetic Commun.* **1995**, 25, 1545.

<sup>232</sup> Dodge, J. A.; Martin, S. F. *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 3017.

<sup>233</sup> Hughes, D. L.; Reamer, R. A.; Bergan, J. J.; Grabowski, E. J. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 6487.

molar vor, so tritt verstärkt die N-Formylierung oder N-Acetalisierung zu Verbindung **136** auf, der gewünschte Ester wird kaum gebildet (Schema 91).



**Schema 91** Bildung von N-Formiaten als Nebenprodukte der Mitsunobu-Reaktion.

Dabei greift das Säureanion, in diesem Fall das Formiat, den Phosphor nucleophil an, so daß keine Reaktion mit dem Alkohol stattfindet. Verwendet man aber einen größeren Überschuß an der Säure, so ist das im ersten Schritt der Reaktion gebildete quartäre Phosphoniumsalz **135** (Schema 89) wesentlich stabiler. Diese Tatsache kann durch die Ausbildung von Wasserstoffbrückenbindungen erklärt werden. Bei einem equimolaren Verhältnis wird die ganze Säure durch das quartäre Phosphoniumsalz deprotoniert und somit aktiviert. Befindet sich aber noch ein Überschuß an Säure in der Reaktionsmischung, so kann dieser mit der deprotonierten Säure Wasserstoffbrückenbindungen ausbilden. Dadurch ist keine N-Formylierung mehr möglich. Mehr als 2 eq. Säure sollten allerdings nicht verwendet werden, da sonst die Nucleophilie der Säureanions zu weit herabgesetzt wird und eine Deprotonierung des Alkohols vor der Übertragung der PPh<sub>3</sub>-Gruppe auf den Alkohol nicht mehr stattfinden kann.

Die Ausbeute steigerte sich bei der Verwendung von 2 eq. Säure auf 30% (Ansatz 3). Um mögliche Nebenreaktionen zu minimieren, wurde versucht, die Ausbeute durch eine Senkung der Äquivalente an verwendetem PPh<sub>3</sub>/DEAD zu erhöhen. Um die Reaktion aber nicht durch Verdünnung zu verlangsamen, wurde gleichzeitig die Konzentration erhöht (Ansatz 4). Auch in diesem Fall konnte die Ausbeute nicht weiter verbessert werden.

Im letzten Versuch (Ansatz 5) wurden die Reagenzien nach Methode B zusammengegeben. Als Lösungsmittel diente aus Löslichkeitsgründen ein Gemisch aus Benzol und THF.<sup>234</sup> Die Ausbeute von 36% war das beste erreichte Ergebnis.

Die Verseifung des Esters konnte trotz Standardbedingungen in nur geringen Ausbeuten (54%) durchgeführt werden (Schema 88). Die nachfolgende Mitsunobu-Reaktion ergab nicht das gewünschte Produkt, selbst unter verschärften Reaktionsbedingungen (79°C, Benzol) konnte kein Umsatz beobachtet werden.

Die Optimierungsmöglichkeiten sind nicht gänzlich ausgeschöpft worden, doch eine weiterführende Optimierung der Reaktionen der Mitsunobu-Strategie schien in Anbetracht der geringen Ausbeuten und vor allem der geringen Änderungen derselben nach Modifikationen der Reaktionsführung nicht sinnvoll. Die Literaturrecherche zu diesem Thema ergab, daß die Ausbeute der Mitsunobu-Reaktion von 36% wesentlich besser einzuschätzen ist, als vermutet. Bäckvall *et al.*<sup>235</sup> konnten mit dem analogen Benzyl-geschützten Aminoalkohol kein Mitsunobu-Produkt gewinnen. Selbst die von Bäckvall durchgeführte Blockierung des Stickstoffs mittels einer Boc-Schutzgruppe zeigte keine Verbesserung.

Die vorgestellten Reaktionen zeigen, daß sich die in der Literatur beschriebenen Reaktionen nicht ohne weiteres auf einen Allylaminoalkohol übertragen lassen. Im folgenden sollen der Einfluß der Schutzgruppe und der Doppelbindung näher untersucht werden.

<sup>234</sup> Die Säure ist nicht in Benzol löslich und mußte somit in einem 2:1-Gemisch Benzol:THF zugefügt werden.

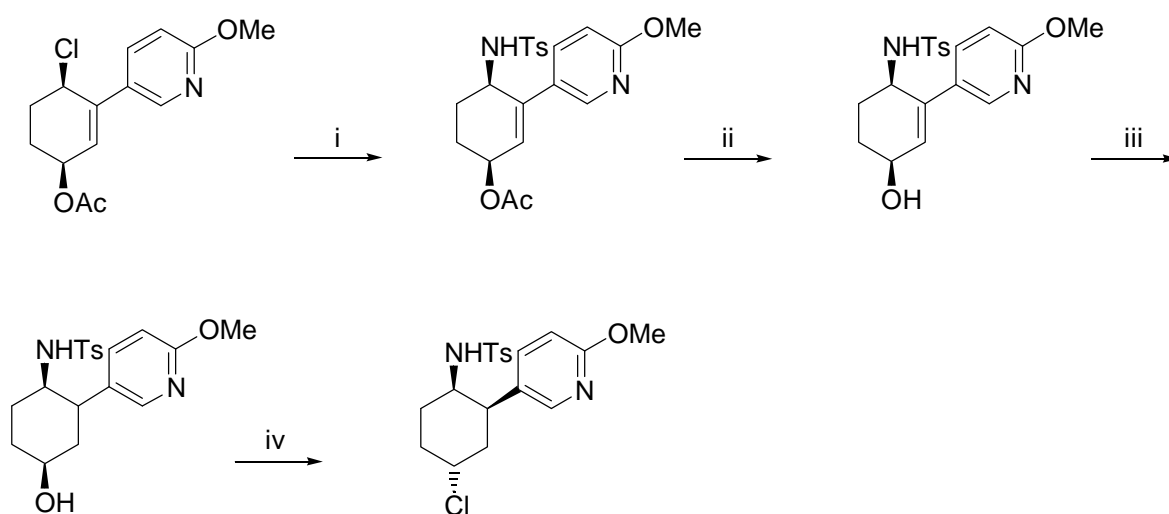
<sup>235</sup> Gatti, R. G. P.; Larsson, A. L. E.; Bäckvall, J.-E. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1997**, 577.

### VI.6.3 Modifikation der Schutzgruppenstrategie

Die Schwierigkeiten bei den verschiedenen Reaktionen zur Invertierung an Position C<sub>1</sub> könnten auf das sekundäre Amin zurückzuführen sein. Um dies genauer zu untersuchen, sollte nun in den nachfolgenden Schritten mit einer *para*-Methoxybenzoyl- an Stelle der Benzylschutzgruppe gearbeitet werden. Die Basizität des Stickstoffs ist durch die Amidbindung deutlich eingeschränkt, so daß eine Tosylierung oder eine Halogenierung möglich sein sollten.

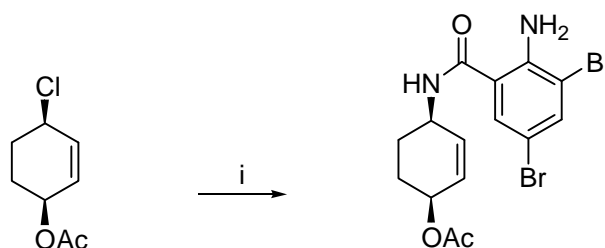
#### VI.6.3.1 Palladium-katalysierte Ringschlußreaktion

Die Einführung von Nucleophilen über Palladium-katalysierte Reaktionen an allylischen Acetaten ist eine gängige und mechanistisch<sup>236</sup> gut untersuchte Reaktion in der Organischen Chemie. Bäckvall *et al.*<sup>237</sup> nutzten diese Strategie zur Synthese von Epibatidin (Schema 92). Weiterhin konnten sie mit dieser Methode Analoga des Aminoalkohols Ambroxol (Schema 93) synthetisieren.<sup>238</sup>



i: Pd<sup>0</sup>, NaNHTs, MeCN, 71%; ii: K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>; iii: PtO<sub>2</sub>/H<sub>2</sub>, EtOH, 93%; iv: SOCl<sub>2</sub>, CHCl<sub>3</sub>, 65%.

**Schema 92** Ausschnitt aus der Epibatidin-Synthese nach Bäckvall.



i: Pd(dba)<sub>2</sub>, PPh<sub>3</sub>, TEA, 2-Amino-3,5-dibromobenzylamin, THF, 61%.

**Schema 93** Ein Schlüsselschritt der Synthese von Ambroxol.

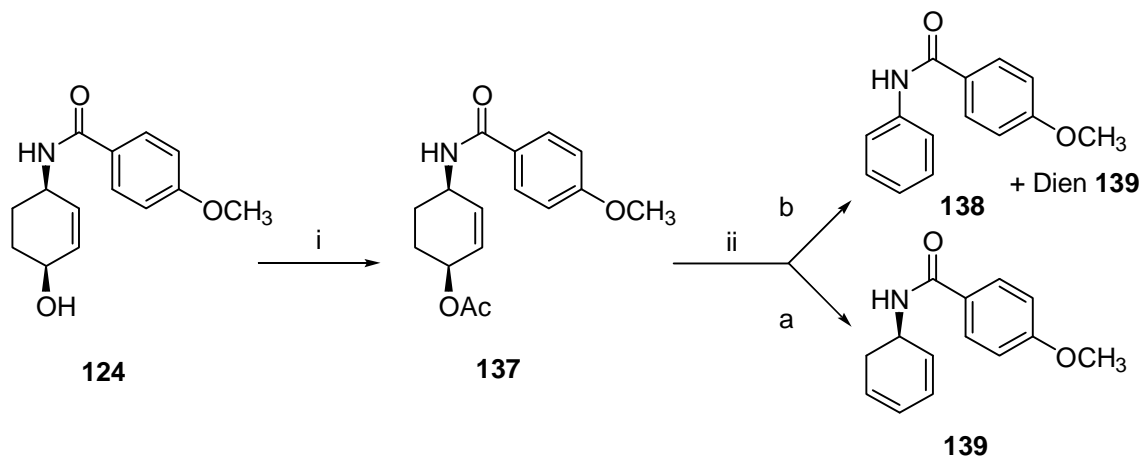
In der Epibatidin-Synthese wird die Palladium-Katalyse zur Einführung der für den Ringschluß nötigen Stickstoff-Funktion benötigt. In der Ambroxol-Synthese wird auf diesem Weg ein Benzylamin-Derivat eingebaut.

<sup>236</sup> Farthing, C. N.; Kocovsky, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 6661.

<sup>237</sup> Palmgren, A.; Larsson, A. L. E.; Bäckvall, J.-E. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 836.

<sup>238</sup> Larsson, A. L. E.; Gatti, R. G. P.; Bäckvall, J.-E. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1997**, 2873.

Diese beiden Reaktionen wurden zum Anlaß genommen, eine intramolekulare, Palladium-katalysierte Cyclisierungsreaktion durchzuführen. Das Acetat des Amides **124** sollte mit Pd<sup>0</sup>, einer Base und mit dem Benzoylstickstoff als Nucleophil cyclisiert werden. Das Acetat **137** ließ sich unter Standardbedingungen in sehr guten Ausbeuten (91%) herstellen. Bei der nachfolgenden Cyclisierung mit Natriumhydrid oder Kaliumcarbonat als Base wurde allerdings nicht das gewünschte Produkt erhalten, sondern durch  $\beta$ -Hydrideliminierung das entsprechende Dien **139** und bei Verwendung von K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> zusätzlich der Aromat **138** (Schema 94).



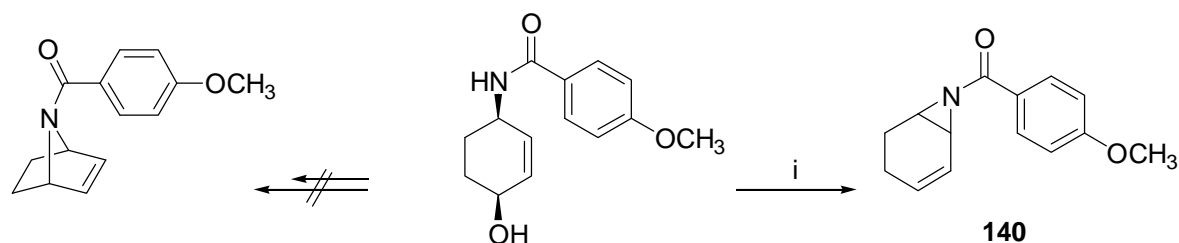
i: (AcO)<sub>2</sub>O, Py, 2 d, RT, 91%; ii: a: Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, NaH, THF, 4 d, 14% Aziridin, 75% Dien; b: Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, THF, 4 d, 42% Dien, 25% Aromat.

#### Schema 94 Versuch einer Pd-katalysierten Cyclisierung.

Dieses Ergebnis wurde durch die Untersuchungen von Naylor *et al.*<sup>183</sup> bestätigt. Ihre Versuche, einen Carbamat-geschützten oder einen Benzyl-geschützten, 7-8-gliedrigen cyclischen Aminoalkohol mit Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>/TEA zu bilden, ergaben auch nur das entsprechende Dien. Die weitere Variation der Reaktionsbedingungen gemäß Bäckvall *et al.*<sup>237</sup> mit Pd(dppp)Cl<sub>2</sub> als Katalysator und einem Zusatz an PPh<sub>3</sub> und LiCl ohne Base ergab gar keinen Umsatz. In einem weiteren Versuch wurde Benzylamin als intermolekulares Nucleophil eingesetzt, um zu sehen, ob sich der  $\pi$ -Palladium-Komplex nucleophil abfangen läßt. Das Amin addierte sich aber nicht in Allylposition, sondern fungierte als Base für die  $\beta$ -Hydrideliminierung. Neben zurückgewonnenem Edukt waren nur Dien und Spuren vom aromatischen System zu finden.

### VI.6.3.2 Aziridin-Synthese und weiterführende Reaktionen

Die mit dem Amid **124** durchgeführte *Mitsunobu-Reaktion* ergab in guter Ausbeute (84%) ein Produkt, welches zunächst nicht eindeutig zu identifizieren war. Analyse mit zweidimensionaler <sup>1</sup>H-NMR und <sup>13</sup>C-NMR (HMBC, HMQC) ergab, daß es sich hier um das Aziridin **140** handelte (Schema 95).

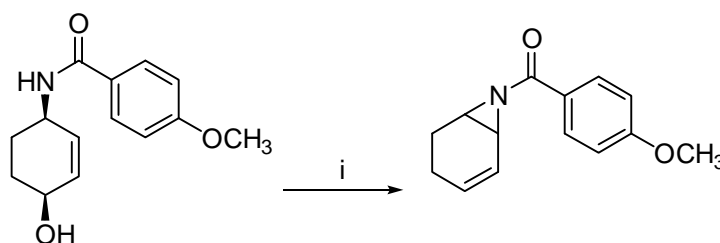


i: 1.5 eq. PPh<sub>3</sub>, 2 eq. *p*-NO<sub>2</sub>PhCO<sub>2</sub>H, 1.5 eq. DEAD, Benzol, RT, 21 h, 84%.

#### Schema 95 Synthese des Aziridins **140** unter Mitsunobu-Bedingungen.

Die Nucleophilie des in dem Reaktionsmedium entstandenen Amidanions reichte aus, um den *in situ* gebildeten invertierten Ester vinylog durch Verschiebung der Doppelbindung zu eliminieren. Ähnliche Beobachtungen wurden unabhängig von dieser Arbeit zeitgleich von Olivio *et al.*<sup>239</sup> gemacht, allerdings konnten sie ein entsprechendes Benzoylderivat ohne Zusatz eines Nucleophils in nur 68% generieren.

In Übereinstimmung mit den Ergebnissen von Olivio *et al.* konnte gezeigt werden, daß in Anwesenheit einer geeigneten Fluchtgruppe<sup>240</sup> die Nucleophilie des Amidstickstoffes zur Aziridinbildung führt (Schema 96). Bromierungsversuche<sup>241</sup> am Amid **124** führten entweder in sehr guten Ausbeuten zum Aziridin, oder aber zeigten keinen Umsatz. Mesylierung erzeugte ebenfalls das Aziridin in guten Ausbeuten (88%). In der Peptidchemie ist es ein bekanntes Verfahren, eine Amidfunktion mit Kupfersalzen zu komplexieren, wenn weitere im Molekül vorhandene Aminofunktionen modifiziert werden sollen. Die Amidfunktion in **124** ließ sich aber nicht bei einem entsprechendem Versuch mit Cu(I) komplexieren, es bildete sich wieder das Aziridin in 60% Ausbeute (Schema 96).



- i: a: PPh<sub>3</sub>, CBr<sub>4</sub>, MeCN, 0°C-RT, 2 d, Spuren.  
 b: PPh<sub>3</sub>, (BrCCl<sub>2</sub>)<sub>2</sub>, DCM, -10°C, 1 d, 95%.  
 c: MsCl, TEA, DCM, 0°C, 1 h, 88%  
 d: MsCl, Py, Cu(MeCN)<sub>4</sub>PF<sub>6</sub>, THF, 0°C, 5 d, 60%

#### Schema 96 Substitutionsreaktionen an dem Amid **124**.

Aziridine sind als vielseitige Intermediate in der organischen Synthese vertreten, auch Umlagerungsreaktionen über ionische oder radikalische Zwischenstufen sind bekannt.<sup>242</sup> Die Transformation in einen [2.2.1]-Bicyclus ist bis jetzt noch nicht berichtet worden. Im folgenden sollte versucht werden, das synthetisierte Aziridin in den gewünschten Bicyclus umzuwandeln.

Die am weitesten verbreitete Methode zur Umwandlung von Aziridinen ist die nucleophile Öffnung mit diversen Reagenzien. Diese Methoden schienen in diesem Fall nicht sinnvoll, da durch sie neue funktionelle Gruppen eingeführt werden würden, die für den weiteren Syntheseverlauf überflüssig sind und somit erst aufwendig entfernt werden müßten.

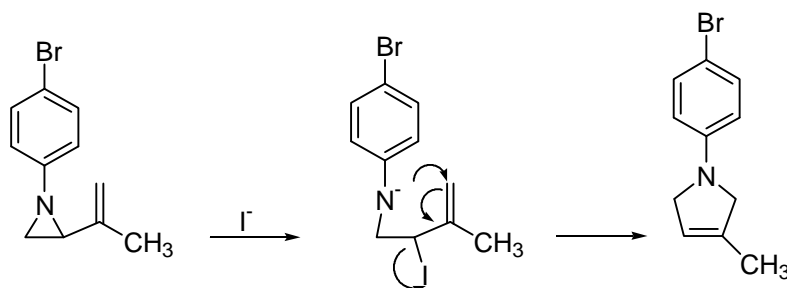
P. Scheiner konnte durch Iodid-Katalyse ein aromatisch substituiertes Aziridin in 91% Ausbeute umlagern (Schema 97).

<sup>239</sup> Olivo, H. F.; Hemenway, M. S.; Gezginci, M. H. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 1309.

<sup>240</sup> In ihren Fall entsteht die Fluchtgruppe durch die Bildung eines Alkoxyphosphoniumsalzes.

<sup>241</sup> Fraglich ist nur, warum mit CBr<sub>4</sub> kein Umsatz zum Aziridin beobachtet wurde, wo doch bei Olivio *et al.* das Phosphoniumsalz für die Reaktion ausreichte. Vermutlich war die verwendete Menge PPh<sub>3</sub> zu gering.

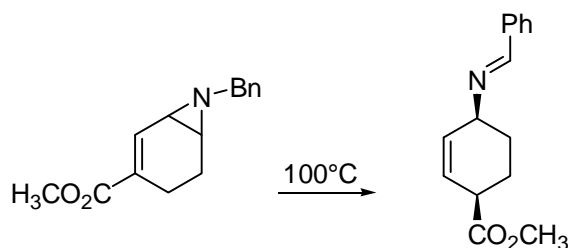
<sup>242</sup> a: Huisgen, R. *Angew. Chem.* **1980**, 92, 979. b: Eberbach, W.; Carré, J. C. *Chem. Ber.* **1983**, 563. c: Tanner, D. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, 33, 599.



**Schema 97** Iodid-katalysierte Aziridin-Umlagerung nach Scheiner.

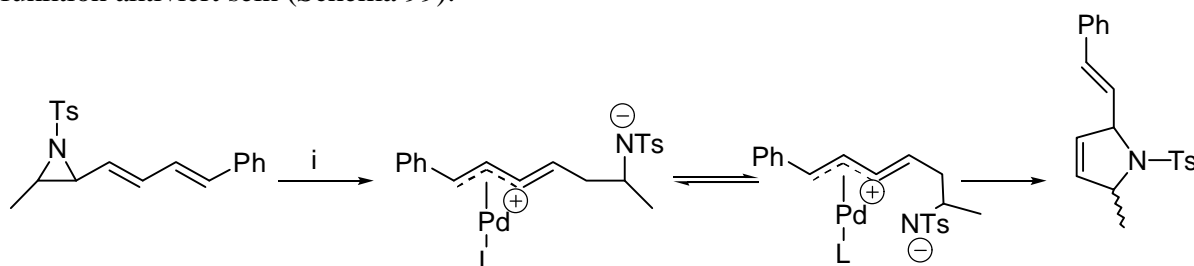
Aziridin **140** ergab mit NaI in DME unter Rückfluß nicht das gewünschte Produkt. Statt dessen wurde Dien **139** in 44% Ausbeute isoliert. Das Stickstoffanion des geöffneten Aziridins hat in diesem Fall nicht nucleophil an die Doppelbindung addiert, sondern in  $\alpha$ -Position zur Doppelbindung deprotoniert. Bei Wiederholung des Versuches sowohl mit NaI als auch mit LiI in Aceton oder Dioxan konnte kein Umsatz erzielt werden.

Die von Scheiner und auch von Carré<sup>242</sup> (Schema 98) vorgestellte thermische Umlagerung von Aziridinen, die entgegen den sonst sehr hohen Temperaturen von  $>300^\circ\text{C}$ <sup>243</sup> schon bei niedrigen Temperaturen verlief, konnte an **140** nicht realisiert werden. Weder Erhitzen unter Rückfluß in Toluol noch in *o*-Xylol bei  $142^\circ\text{C}$  konnte eine Umlagerung erzwingen (Schema 103). Erhitzen in deuteriertem Benzol<sup>244</sup> sowie die Behandlung mit Ultraschall führten zu keiner Umsetzung.



**Schema 98** Thermische Umlagerung von Aziridinen nach Carré.

Nozaki *et al.*<sup>245</sup> stellten eine Palladium-katalysierte Umlagerung von Aziridinen vor. 1,3-Butadienylaziridine können durch  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  in DMSO bei  $50^\circ\text{C}$  zu Vinylpyrrolinen oder Vinylylpiperidinen umgewandelt werden. Die Aziridine müssen allerdings durch eine Tosylatfunktion aktiviert sein (Schema 99).



i:  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ , DMSO,  $50^\circ\text{C}$ , 78%.

**Schema 99** Pd-katalysierte Umlagerung von Aziridinen nach Nozaki.

<sup>243</sup> Hudlicky, T.; Frazier, J. O.; Seoane, G.; Tiedje, M.; Seoane, A.; Kwart, L. D.; Beal, C. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 3755.

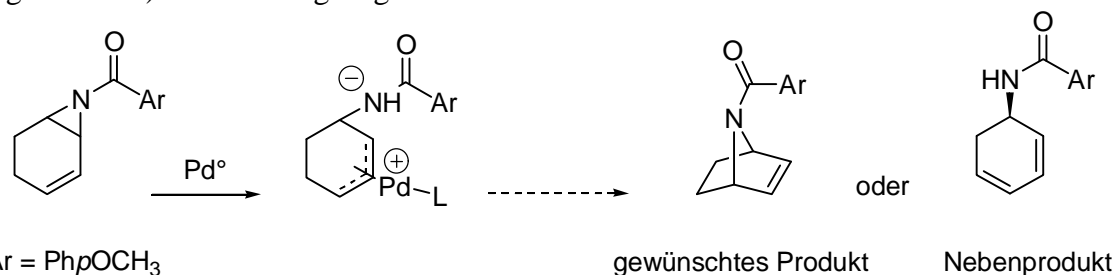
<sup>244</sup> Edukt und Produkt sollten ein geringfügig unterschiedliches Laufverhalten zeigen. Deshalb sollten mögliche Reaktionen im NMR verfolgt werden.

<sup>245</sup> Fugami, K.; Miura, K.; Morizawa, Y.; Oshima, K.; Utimoto, K.; Nozaki, H. *Tetrahedron* **1989**, *45*, 3089.



Diese Reaktion kann auch auf Azacyclobutane zur Darstellung von 6-Ringen angewendet werden, doch die Tosylat-Funktion und die Dien-Einheit sind essentielle Strukturmerkmale. Der Mechanismus wird durch einen nucleophilen Angriff von  $\text{Pd}^\circ$  auf das Dien unter Ausbildung eines Zwitterions aus einer Alkenyl- $\pi$ -allylpalladium-Spezies und einem Tosylamid-anion erklärt. Dieses Intermediat stabilisiert sich dann durch Ausbildung eines 5-gliedrigen Ringes.

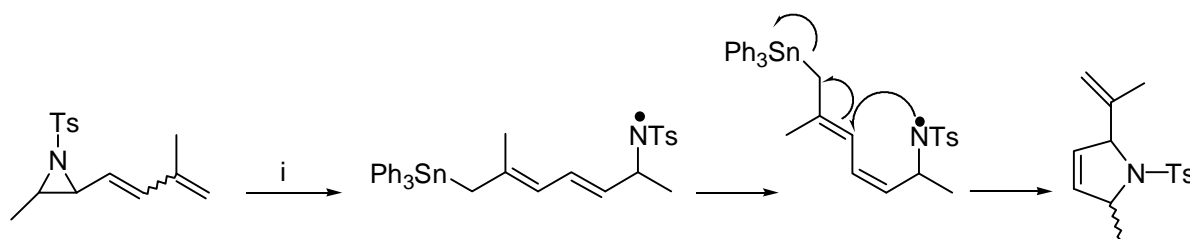
Aufgrund der guten Akzeptoreigenschaften der Amidfunktion lag die Vermutung nahe, daß diese Methode auch auf das Aziridin **140** übertragen werden könnte. Die Doppelbindung sollte mit dem Palladium einen  $\pi$ -Allyl-Komplex bilden, der auf der gegenüberliegenden Seite des Amidats liegt (Schema 100). Das Amidanion könnte dann von der entgegengesetzten Seite als Nucleophil agieren. Als mögliche Nebenreaktion mußte die  $\beta$ -Hydrideliminierung (vgl. VI.6.3.1) in Betracht gezogen werden.



**Schema 100** Pd-katalysierte Umlagerung an **140**.

In DMSO bei 50°C konnte kein Umsatz verzeichnet werden, bei 80°C wurde der Aromat **138** in 70% Ausbeute isoliert (Schema 103). Das bedeutet, daß sich das Palladium an das zuvor gebildete Dien-System erneut addiert und eine weitere  $\beta$ -Hydrideliminierung ausgelöst hat. Die schon bei dem Acetat **137** angewandten Bäckvall-Bedingungen ( $\text{LiCl}$ ,  $\text{Pd}(\text{dppp})_2\text{Cl}_2$ ,  $\text{PPh}_3$ , THF, RT-55°C) ergaben keinen Umsatz.

Neben der Palladium-katalysierten Reaktion konnte die Umlagerung auch radikalisch mit  $\text{SnHPh}_3/\text{AIBN}$  von Nozaki initiiert werden.<sup>245</sup> Das *in situ* gebildete  $\text{SnPh}_3$ -Radikal addierte sich an die Dien-Einheit. Die radikalische Zwischenstufe zerfiel dann in einem 5-*exo-trig*-Ringschluß unter Ausbildung einer neuen C-N-Bindung (Schema 101).

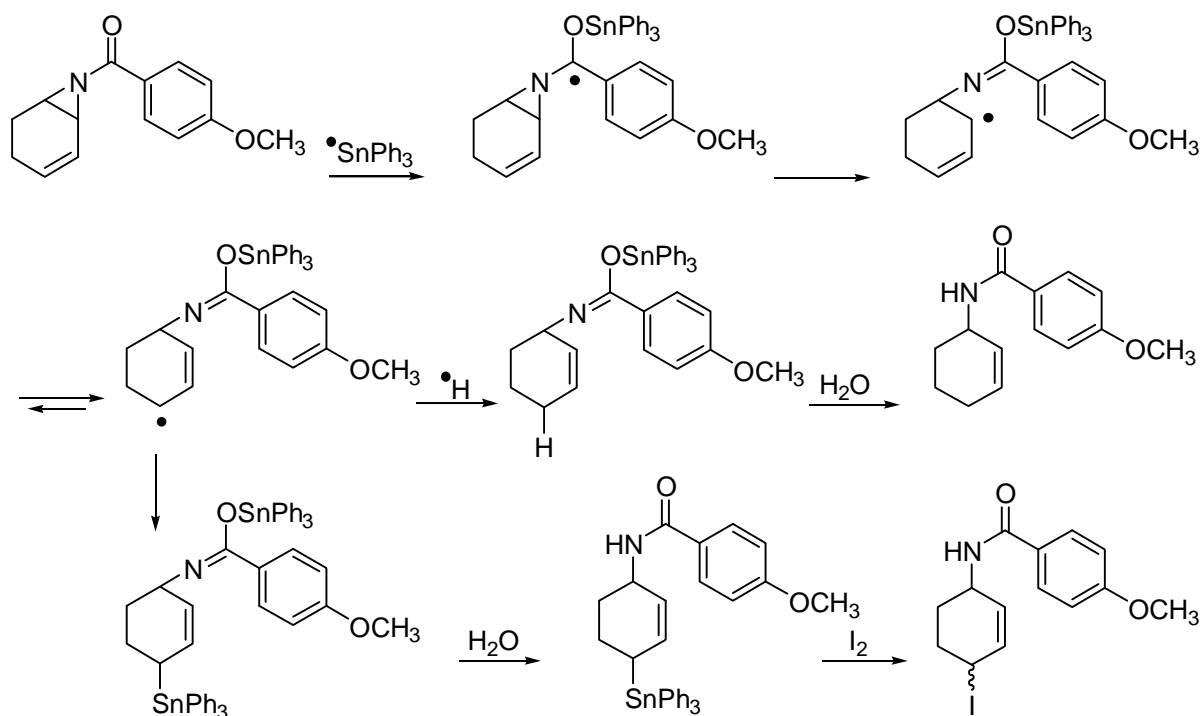


i:  $\text{SnHPh}_3$ , AIBN, Benzol, 80°C, 4 h, 76%.

**Schema 101** Radikalische Umlagerung nach Nozaki.

Der Mechanismus an den eigenen System wird aufgrund der Amidbindung anders verlaufen. Studien zu diesem Thema an acyclischen Aziridinen wurden von Werry et al. angefertigt.<sup>246</sup> Das Radikal addiert sich an die C,O-Bindung und löst damit eine Umlagerung unter Öffnung des Aziridin-Ringes aus (Schema 102). Das Radikal wird sich dabei von den zwei möglichen Anordnungen bevorzugt in Allylstellung orientieren.

<sup>246</sup> Werry, J.; Stamm, H.; Lin, P.-Y.; Falkenstein, R.; Gries, S.; Irgangtinger, R. *Tetrahedron* **1989**, *45*, 5015.



**Schema 102** Radikalischer Mechanismus der Aziridin-Umlagerung.

Das Radikal kann dann entweder durch Kombination mit einem Hydridonor abgefangen werden oder sich zuvor noch einmal umlagern. Hydrolyse setzt dann die Amidfunktion wieder frei. Das entstehende Olefin ist kein Intermediat, das für die nachfolgende Synthese verwendet werden könnte, doch besteht auch die Möglichkeit der Rekombination mit einem Zinnradikal. Die stannylierte Verbindung hingegen könnte durch Behandlung mit Iod in das korrespondierende Iodid überführt werden, welches ein sinnvolles Intermediat in der Synthese ist. Möglicherweise leitet das Allyl-Radikal stereochemische Informationen weiter und es entsteht bevorzugt das *anti*-Produkt.

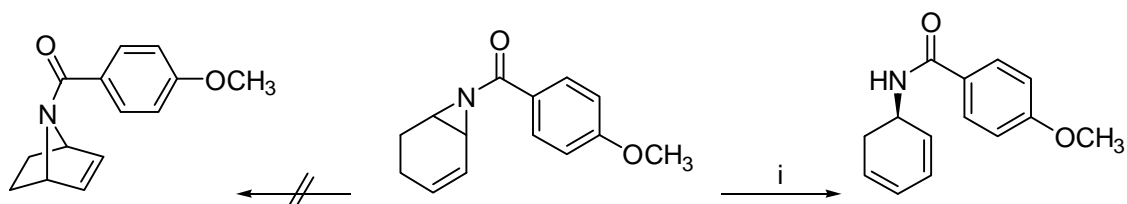
Unter den Bedingungen von Nozaki *et al.* konnte weder das Olefin noch das stannylierte Produkt erhalten werden; es fand kein Umsatz statt (Schema 103). Ähnliche Erfahrungen waren von Werry *et al.*<sup>246</sup> bei der Umsetzung von Tosylaziridinen gemacht worden.

Schema 103 zeigt eine Übersicht über die Umlagerungsversuche.

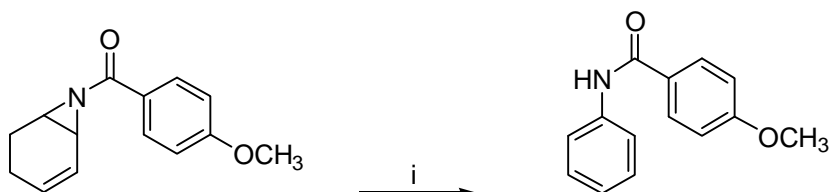
Photochemische Öffnungen von 1-Aziridinyl-1,2-dibenzoylalkenen sind von Barik *et al.*<sup>247</sup> untersucht worden. Doch die Vielzahl der möglichen Nebenprodukte und die geringen Ausbeuten bei den verwandten Vinylcyclopropan-Umlagerungen<sup>248</sup> sprachen gegen den Einsatz in photochemischen Reaktionen.

<sup>247</sup> Barik, R.; Kumar, C. V.; Das, P. K.; George, M. V. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 4309.

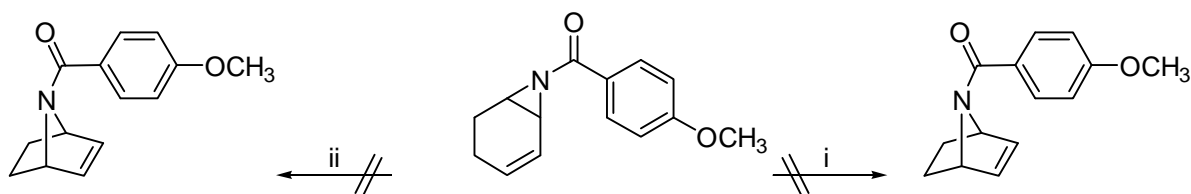
<sup>248</sup> Goldschmidt, Z.; Crammer, B. *Chem. Soc. Rev.* **1988**, *17*, 229.



i: 8 eq. NaI, DME, rf, 4 h, 18% Edukt, 44% Dien.



i: 3 mol% Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, DMSO, 80°C, 70%.



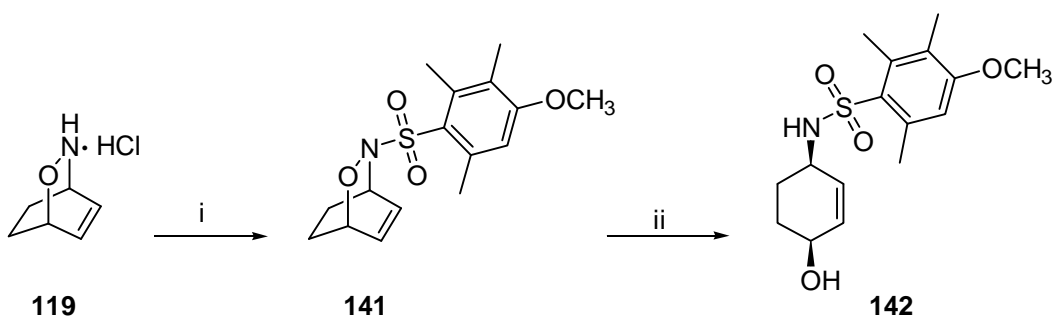
i: AIBN, SnHPh<sub>3</sub>, Benzol, 80°C, 3 d; ii: Toluol, rf oder o-Xylol, rf oder Benzol-D<sub>6</sub>, rf und Ultraschall.

### Schema 103 Umlagerungsversuche an Aziridin 140.

#### VI.6.3.3 Die MTR-Schutzgruppe

Angesichts der Schwierigkeiten bei der Verwendung des Benzyl- oder Benzoyl-geschützten Systems sollte im folgenden eine weitere Schutzgruppe getestet werden. 4-Methoxy-2,3,6-trimethylbenzolsulfonsäurechlorid (MTR-Cl) ist in der Peptidchemie eine gängige Schutzgruppe, da sie sich leicht durch TFA abspalten läßt.

Eingeführt wurde diese Schutzgruppe wie zuvor die Benzoylschutzgruppe. Das bicyclische Salz **119** wurde mit dem entsprechenden Chlorid und TEA umgesetzt (Schema 104).



i: MTR-Cl, Py, DCM, RT, 24 h, 93%; ii: Al/Hg, THF/H<sub>2</sub>O, 55°C, 24 h, 75%.

### Schema 104 Einführung der MTR-Schutzgruppe.

Im Anschluß wurde die N,O-Bindung des Bicyclus mit Aluminiumamalgam in 75% gespalten. Molybdänhexacarbonyl lieferte Nebenprodukte und eine geringere Ausbeute.

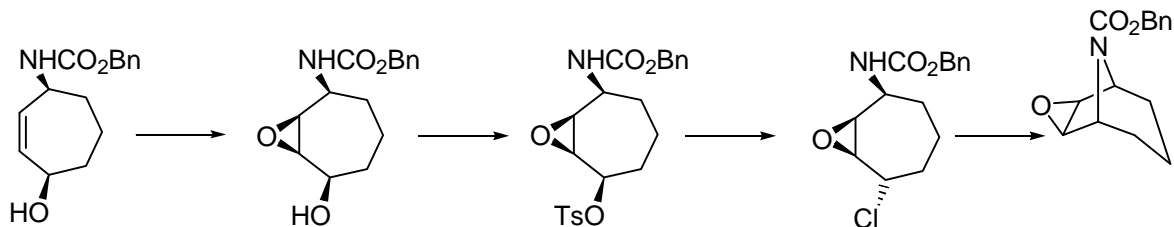
Weitere Funktionalisierungen an diesem System konnten nicht erfolgreich durchgeführt werden. Entweder wurde kein Umsatz beobachtet wie im Fall der Tosylierung, oder es trat eine vollständige Zersetzung, wie im Fall der Bromierungsversuche, auf. Demzufolge wurden weitere Reaktionen an diesem System nicht mehr in Betracht gezogen.

#### VI.6.4 Das Epoxid- und das Dihydro-Modellsystem

Da eine Cyclisierung zum Heterobicyclus weder mit dem Benzyl-geschützten noch dem Benzoyl-geschützten Aminoalkohol erreicht werden konnte, sollte an einem Modellsystem der Einfluß der Doppelbindung untersucht werden, um sowohl sterische als auch elektronische Faktoren zu prüfen. Dazu wurde die Doppelbindung zum einen durch Hydrierung entfernt, zum anderen durch Epoxidierung maskiert. Im Anschluß sollten dann die zu dem Aminoalkohol **122** korrespondierenden Reaktionen durchgeführt werden.

##### VI.6.4.1 Das Epoxid-Modell-System

Die Epoxide der höheren Homologen sind bekannt. Durch Behandlung mit MCPBA oder VO(acac)<sub>2</sub> konnte die jeweilige Doppelbindung in das Epoxid überführt werden. Malpass *et al.*<sup>225</sup> konnten mit MCPBA einen 8-gliedrigen Carbamat-geschützten Aminoalkohol in 95% Ausbeute in das *trans*-Epoxid umwandeln. Bei dem entsprechenden 7-gliedrigen Ring<sup>249</sup> erzeugte MCPBA ein Isomeren-Gemisch im Verhältnis 1.6:1 (*cis:trans*), während VO(acac)<sub>2</sub> das *cis*-Produkt in >95% lieferte. In den nachfolgenden Schritten wurde der Alkohol tosyliert, durch LiCl substituiert und schließlich erfolgte der basenkatalysierte Ringschluß (Schema 105).



i: MCPBA, 62%; ii: *n*-BuLi/TsCl, 99%; iii: LiCl, DMSO, 85%; iv: NaH, THF/DME, 87%.

##### Schema 105 Epoxidierung nach Malpass.

Das Epoxid konnte dann im nächsten Schritt durch ein Zn/Cu-Paar unter Ausbildung einer Doppelbindung desoxygeniert werden. Das *trans*-ständige Epoxid konnte zwar ebenfalls in das Chlorid überführt werden, doch die anschließende Cyclisierung fand nicht statt.

Der Vorteil dieser Route liegt gegenüber der bereits vorgestellten Variante über ein Tosylat darin, daß bei der Chlorierung keine Epimerisierung mehr auftritt (Schema 84).

Die Übertragung der Epoxidierungsstrategie auf das eigene System war bis auf den Ringschluß erfolgreich (Schema 106).

In Übereinstimmung mit der Literatur<sup>250</sup> lieferten sowohl MCPBA (99%) als auch VO(acac)<sub>2</sub> (95%) das *cis*-Epoxid **143**, dessen Anordnung durch Röntgenstrukturanalyse<sup>251</sup> bestätigt wer-

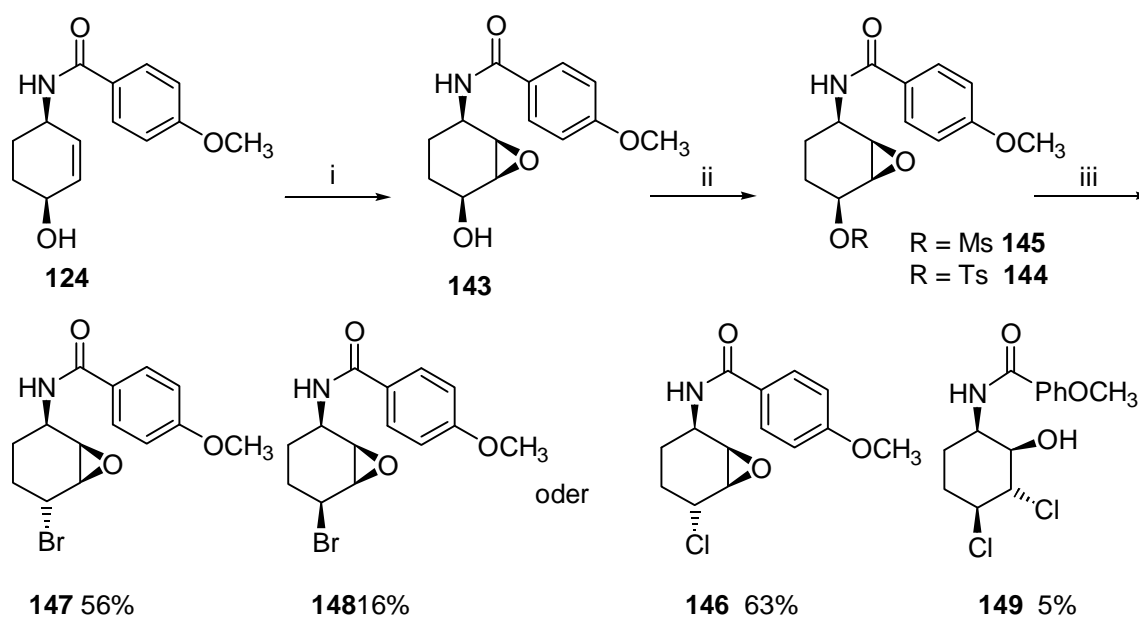
<sup>249</sup> Justice, D. E.; Malpass, J. R. *Tetrahedron* **1996**, 52, 11963.

<sup>250</sup> Itoh, T.; Jitsukawa, K.; Kaneda, K.; Teranishi, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, 101, 159.

<sup>251</sup> Röntgenstrukturanalysen wurden von Dr. R. Wartchow, Institut für Anorganische Chemie, Universität Hannover, durchgeführt. Sie sind in Kap. IX.17 aufgeführt.

den konnte (Schema 106). Tosylierung mit Tosylchlorid und *n*-BuLi als Base (andere Basen ergaben kein Produkt) erzeugte das Produkt **144** in 76% bei nicht vollständigem Umsatz, das Mesylat **145** konnte mit Mesylchlorid und TEA in 88% gewonnen werden. Die Substitution mit LiCl bzw. LiBr produzierte die invertierten Chloride **146** und Bromide **147** (X = Cl 63%; X = Br 56%), doch waren neben dem *trans*-Halogeniden auch zu einem gewissen Prozentsatz die *cis*-Halogenide (X = Cl Spur; X = Br 16%, **148**) zu finden. Die Reaktion verlief also nicht nach einem reinen S<sub>N</sub>2-Mechanismus wie bei den höheren Homologen.

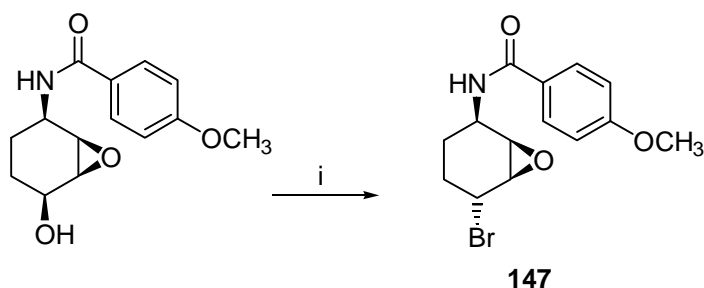
Mit MeCN als Lösungsmittel konnte kein Umsatz beobachtet werden. Bei der Substitution mit LiCl konnte das *cis*-Chlorid nur als Spur im NMR beobachtet werden. Als Nebenprodukt wurde eine Verbindung (**149**) isoliert, in der der Epoxidring durch ein Chloridion nucleophil geöffnet worden ist. Die Anordnung der Substituenten konnte über eine Röntgenstruktur bestimmt werden.<sup>251</sup> Ein entsprechendes Nebenprodukt entstand nicht bei der Bromierung.



i: VO(acac)<sub>2</sub>, *t*BuOOH, Benzol, 3 d, RT, 95%, oder MCPBA, DCM, 5 h, RT, 99%; ii: R = Ms: MsCl, TEA, 12 h, RT, 88%; R = Ts: TsCl, *n*-BuLi, THF, 0°C-RT, ü.N., 100%; iii: 6 eq. LiCl oder LiBr, DMSO, 55°C, 1 d.

**Schema 106** Übersicht über die Epoxid-Strategie.

Allerdings konnte entgegen den Beobachtungen von Malpass *et al.* die Bromierung auch direkt durchgeführt werden. CBr<sub>4</sub>/PPh<sub>3</sub> konnte das Epoxid **143** in 32% Ausbeute direkt in das *trans*-Epoxidbromid **147** überführen (Schema 107).



i: 2 eq. CBr<sub>4</sub>, 2 eq. PPh<sub>3</sub>, CHCl<sub>3</sub>, RT, 10 h, 32%.

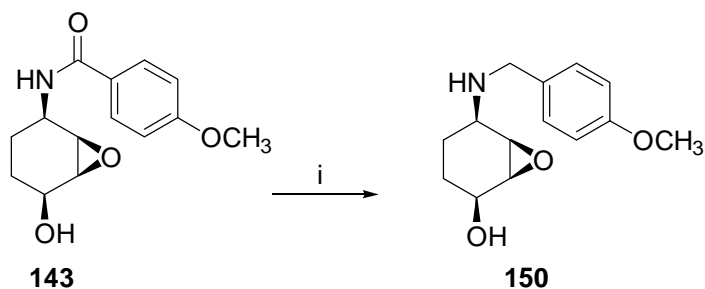
**Schema 107** Direkte Darstellung des *trans*-Bromides.

$\text{BrCCl}_2\text{CCl}_2\text{Br}$  in Kombination mit  $\text{PPh}_3$  hingegen erzeugte kein Produkt. Eine Optimierung der Reaktion konnte im Rahmen dieser Arbeit nicht mehr durchgeführt werden, doch ist eine Ausbeute von 32% mit  $\text{CBr}_4$  in Anbetracht der Ergebnisse der anderen Arbeitsgruppen<sup>249</sup> schon sehr vielversprechend.

Die Zuordnung der Stereochemie führte zu einigen Problemen. Das Chlorid konnte kristallisiert werden, so daß eine Röntgenstruktur die Stereochemie einwandfrei belegen konnte. Das Bromid hingegen mußte über NMR-spektroskopische Methoden zugeordnet werden. Die Signale im Zweidimensionalen  $^1\text{H-NMR}$  sind nicht aussagekräftig genug für eine eindeutige Zuordnung, und eine NOE-Messung ergab bei der Einstrahlung auf die Protonen der Position 1 und 4 sowie der beiden Epoxid-Brückenköpfe ein gleiches Signalmuster mit nur minimal unterschiedlichen Werten. Dies kann man nur dadurch erklären, daß das *trans*-Produkt durch konformative Änderungen im Ring eine ähnliche Umgebung wie das *cis*-Produkt besitzt. Die Zuweisung der Stereochemie erfolgt somit in Anbetracht der Reaktionsführung, ein exakter Beweis durch Röntgenstrukturanalyse steht noch aus.

Eine *Mitsunobu-Reaktion* ergab in Übereinstimmung mit den Ergebnissen von Malpass *et al.*<sup>249</sup> nicht das gewünschte Produkt, sondern nur Zersetzungsprodukte unter Öffnung des Epoxidringes.

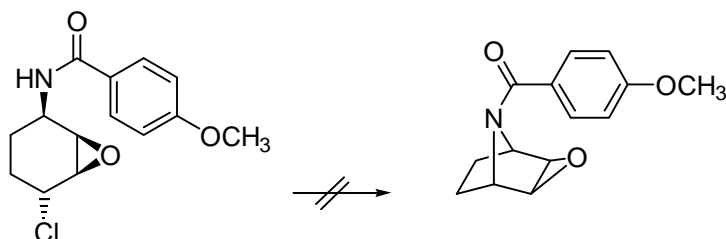
Desweiteren wurde versucht, die Benzoylgruppe analog zu den Homologen durch Lithiumaluminiumhydrid zur Benzylgruppe (**150**) zu reduzieren, um vergleichbares Material zum Aminoalkohol **122** zu haben. Die Reduktion war zwar erfolgreich, doch eine Ausbeute von 15% war nicht sehr vielversprechend für weiterführende Reaktionen (Schema 108).



i: 2 eq.  $\text{LiAlH}_4$ , THF, rf, 3 d, 15%.

**Schema 108** Reduktion der Benzoylgruppe des Epoxides **143**.

Die Cyclisierung der *trans*-Halogenide konnte selbst mit diversen Basen unter verschiedenen Bedingungen nicht erfolgreich durchgeführt werden (Schema 109).



**Schema 109** Cyclisierung zum Bicyclus.

Tabelle 12 zeigt die Kombination der Basen und der Bedingungen.<sup>252</sup>

<sup>252</sup>THF wurde als Lösungsmittel gewählt, da es zum einen bei den höheren Homologen positive Ergebnisse erzeugt hatte, zum anderen da es für Ultraschall- und Hochdruck-Untersuchungen geeignet ist. Die Reaktion unter Rückfluß wurde wegen der höheren Reaktionstemperatur in Dioxan durchgeführt. Wegen der extremen hygroskopischen Eigenschaften des BEMP wurde auf den Einsatz in der Hochdruckreaktion verzichtet.

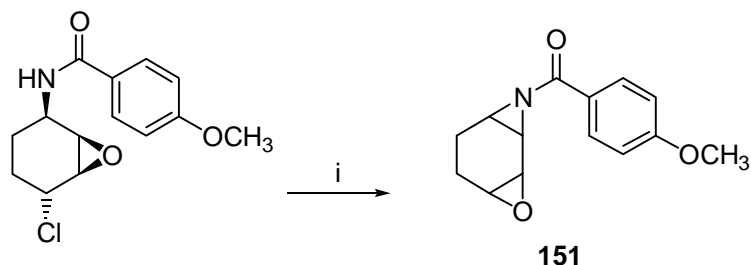
	NaH	KHMDS	KOtBu	BEMP	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> <sup>a</sup>
RT	-	-	-	-	b
rf <sup>a</sup>	-	-	-	-	78% <b>151</b>
Ultraschall	-	-	-	b	
Hochdruck	-	-	-	b	b

**Tabelle 12** Übersicht über die Cyclisierungsversuche. Die Versuche sind alle mit 1.1 eq. Base in THF durchgeführt worden. a: in Dioxan, b: nicht durchgeführt, - = kein Umsatz.

Da die Reaktionen bei RT keinen Umsatz zeigten, wurden die Bedingungen schrittweise verschärft. Doch unabhängig von der Stärke der Basen konnte weder unter Rückfluß noch im Ultraschallbad ein Umsatz erreicht werden. NaH und KOtBu sind in verschiedenen in der Literatur beschriebenen Cyclisierungsreaktionen erfolgreich eingesetzt worden.<sup>253</sup> KHMDS und BEMP als nicht nucleophile Basen sollten im Falle möglicher Eliminierungsreaktionen von Vorteil sein. Doch selbst BEMP als sehr starke Base erzeugte keine Cyclisierung.

Der Hochdruck-Versuch war durchgeführt worden, damit die Boot-Konformation im Übergangszustand für die Cyclisierung energetisch günstiger wird und somit der sterischen Hinderung durch die *cis*-orientierte Epoxid-Funktion entgegengewirkt werden könnte. Es wurde allerdings kein Umsatz nach der Hochdruckbehandlung (14 kbar, 1 Woche) beobachtet.

Einzig durch Kaliumcarbonat als Base konnte ein Umsatz erreicht werden, doch entstand nicht das gewünschte Produkt, sondern das Aziridin-Epoxid **151** in 78% Ausbeute (Schema 110). Die Stereochemie konnte durch NMR-Analyse nicht bestimmt werden.



i: 1 eq. K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, Dioxan, rf, 24 h, 78%.

**Schema 110** Darstellung eines Aziridin-Epoxides als Nebenprodukt der Cyclisierung.

Ein weiterer Versuch mit *n*-BuLi als Base zeigte ebenfalls kaum Umsatz. Es konnten Spuren einer nicht identifizierten Verbindung erhalten werden, die auf einen Verlust des Epoxides hindeuten.

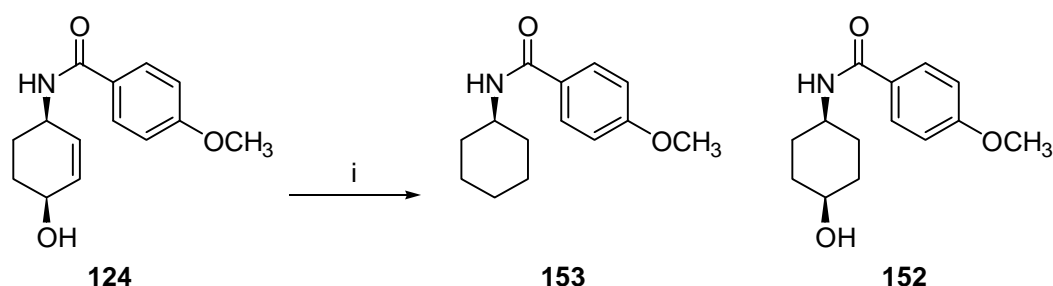
Durch die Maskierung der Doppelbindung konnten Reaktionen erfolgreich durchgeführt werden, die beim Allylalkohol **122** nicht möglich waren. Dies zeigt, daß die Doppelbindung die entscheidende Funktionalität der ursprünglichen Synthesestrategie darstellt. Aufgrund sterischer Hinderung konnte jedoch keine Cyclisierung erzielt werden, da die Epoxidfunktion zum Nucleophil *cis*-orientiert ist. Der Sechsring ist in diesem Fall nicht so flexibel wie die höheren Ringsysteme.

<sup>253</sup> Als Beispiel dienen die Synthesen höherer Homologe und die im Anhang aufgeführten Epibatidin-Synthesen.

### VI.6.4.2 Das Dihydro-Modellsystem

Um das Problem der sterischen Hinderung zu umgehen, sollte nun die Cyclisierung am hydrierten System durchgeführt werden.

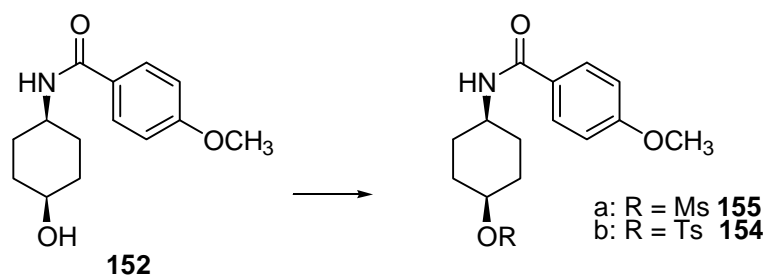
Die Hydrierung der Doppelbindung führte zu mehreren Produkten. Mit Palladium auf Kohle wurde neben dem Produkt **152** (14%) noch die desoxygenierte Verbindung **153** als Hauptprodukt (50%) und eine weitere, nicht identifizierte Verbindung isoliert (Schema 111). Die Verwendung von Platinoxid<sup>237</sup> konnte die Ausbeute des gewünschten Produktes auf 62% steigern, die desoxygenierte Verbindung entstand zu 5%. Wieder bildete sich eine neue, nicht identifizierte Verbindung. Eine Hydrierung mit dem Wilkinson-Katalysator zeigte keinen Umsatz.



i: a: 10% Pd/C, H<sub>2</sub>, EtOAc, RT, ü.N., 50% : 14%; b: Pt<sub>2</sub>O, H<sub>2</sub>, EtOH, RT, 2 d, 5% : 62%.

**Schema 111** Hydrierung zum Dihydro-Modellsystem **152**.

Die Ergebnisse der nächsten Schritte ähneln denen der Epoxid-Strategie. Die Tosylierung (**154**, 58%) und die Mesylierung (**155**, 90%) konnten erfolgreich durchgeführt werden (Schema 112). Die Mitsunobu-Reaktion an diesem System ergab kein Produkt, die Reduktion der Benzoylschutzgruppe zum Benzyl-geschützten Derivat lieferte das gewünschte Produkt **156** ohne Optimierung in 45%.

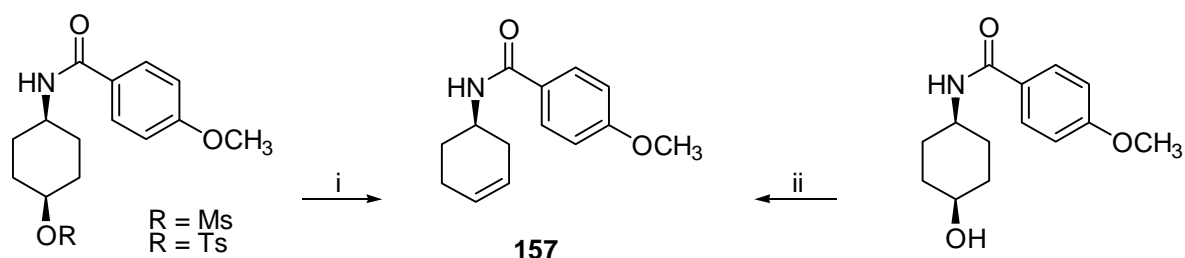


i: a: TsCl, n-BuLi, THF, 0°C-RT, ü. N., 58%; b: MsCl, TEA, 0°C-RT, 2 d, 90%.

**Schema 112** Tosylierung und Mesylierung des Dihydro-Modellsystems **152**.

Die Einführung eines Halogenides auf direktem Weg mit BrCCl<sub>2</sub>CCl<sub>2</sub>Br/PPh<sub>3</sub>, CBr<sub>4</sub>/PPh<sub>3</sub> oder SOCl<sub>2</sub>/SOBr<sub>2</sub> sowie die Substitution des Mesylates mit Lithiumhalogeniden war nur in Spuren möglich. Stattdessen erfolgte entweder keine Umsetzung oder es bildete sich das Eliminierungsprodukt **157**. Auch die Wiederholung der Versuche bei -10°C-RT änderte nichts an diesem Ergebnis, da ein Umsatz überhaupt erst deutlich oberhalb von 0°C zu beobachten war. Nur der Ansatz mit Thionylchlorid zeigte Produkt in geringen Spuren, die allerdings für eine weiterführende Synthese nicht geeignet waren. Ähnliche Beobachtungen sind auch von anderen Arbeitsgruppen gemacht worden. Olivio *et al.*<sup>239</sup> und Malpass *et al.*<sup>183</sup> berichten bei ihren Versuchen, 6-Ring-Systeme zu halogenieren, trotz unterschiedlicher Bedingungen und Methoden von den gleichen Schwierigkeiten.

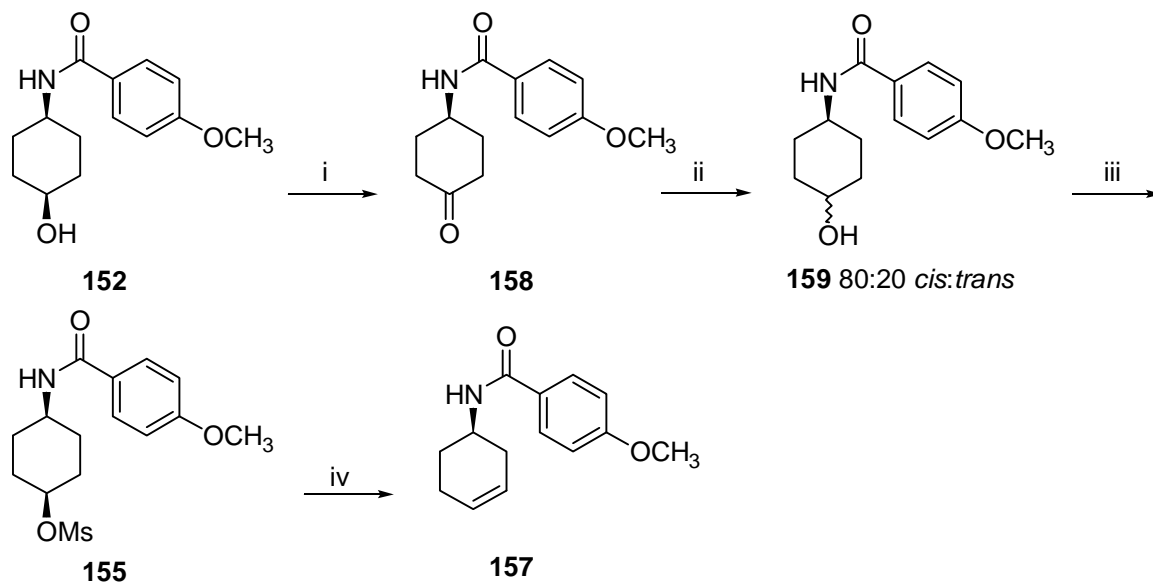




i: LiCl oder LiBr, DMSO, 55°C, ü. N., 85%. ii: a: BrCCl<sub>2</sub>CCl<sub>2</sub>Br, PPh<sub>3</sub>, THF, -10°C-RT, 74%; b: CBr<sub>4</sub>, PPh<sub>3</sub>, DCM, 0°C-RT, 20%; c: SOCl<sub>2</sub>/SOBr<sub>2</sub>, Py, 0% oder 100%.

### Schema 113 Halogenierungsversuche am hydrierten System **152**.

Aus diesem Grund wurde die Synthesestrategie geändert. Oxidation der Alkoholfunktion mit dem *Dess-Martin-Periodat*<sup>254</sup> lieferte das Keton **158** in sehr guten Ausbeuten. Die anschließende Reduktion mit L-Selectrid<sup>®</sup> nach einer Vorschrift von Avenoza *et al.*<sup>255</sup> lieferte ein Isomerenmisch (159) von 4:1. Aufgrund der Verschiebungen im <sup>1</sup>H-NMR und durch den Vergleich mit dem Spektrum des *syn*-Alkohols **152** wurde angenommen, daß der invertierte Alkohol das Hauptprodukt bildet. Das Gemisch wurde nach erfolgter Mesylierung getrennt; daß als Hauptfraktion erhaltene Produkt ist laut der spektroskopischen Untersuchung aber mit dem *syn*-Mesylat **155** identisch. Die zweite Produktfraktion konnte nur in Spuren isoliert werden, so daß eine spektroskopische Analyse nicht möglich war.



i: Dess-Martin, DCM, RT, 2 h, 94%; ii: L-Selectrid, THF, -78°C, 1 h, 91%, *trans:cis* 20:80; iii: MsCl, TEA, DCM, 0°C-RT, ü. N., 64%; iv: KOtBu, THF, >72%.

### Schema 114 Ringschluß im hydrierten System über das invertierte Mesylat.

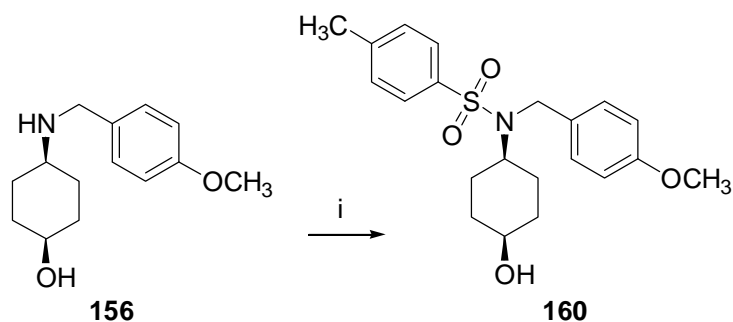
Eine nachfolgende Cyclisierungsreaktion des Hauptproduktes (Schema 114) mit Kalium-*tert.*-butylat führte allerdings bei nicht vollständigem Umsatz zu dem Olefin **157** (>72%). Diese Tatsache bestätigt das Ergebnis, daß entgegen den Beobachtungen in der Literatur<sup>255</sup> der *cis*-Alkohol als Hauptprodukt bei der Reduktion des Ketons **158** entstanden ist.

<sup>254</sup> Marshall, J. A.; Luke, G. P. *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 6231.

<sup>255</sup> Avenoza, A.; Busto, J. H.; Cativiela, C.; Peregrina, J. M. *Synthesis* **1998**, 1335.

Weitere Optimierungen waren im Rahmen dieser Arbeit nicht mehr möglich, doch zeigt die Literatur, daß ein Ringschluß bei hydrierten Systemen im Gegensatz zu den Beobachtungen an epoxidierten Systemen ohne Schwierigkeiten verläuft. Die problematische Funktion im Aminoalkohol **122** scheint somit die Doppelbindung zu sein.

Um im Zusammenhang bei der Tosylierung des Aminoalkohols **122** diese Problematik noch eingehender zu untersuchen, wurde der hydrierte Aminoalkohol **156** mit der Base BEMP und *para*-Toluolsulfonsäureanhydrid in MeCN umgesetzt. Doch auch in diesem Fall wurde der Stickstoff und nicht die Sauerstofffunktion tosyliert (**160**, 9% Ausbeute, Schema 115).



i: (TsO)<sub>2</sub>O, BEMP, MeCN, 20 h, RT, 9%.

**Schema 115** Tosylierung des Aminoalkohols **152** mit BEMP.

Demzufolge scheinen die Selektivitäts-Schwierigkeiten bei der Tosylierung mit BEMP nur zum Teil auf die Doppelbindung zurückzuführen zu sein.

## VI.7 Fazit

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit sollte zunächst eine racemische und darauf aufbauend eine asymmetrische Totalsynthese des Epibatidins mittels einer *Hetero-Diels-Alder-Reaktion* entwickelt werden. Dieses Ziel konnte in Ansätzen erreicht werden. Als Schutzgruppe war eine *para*-Methoxybenzylgruppe gewählt worden, um die nachfolgende Cyclisierung durch die erhöhte Nucleophilie im Vergleich zu den gängigen Carbamatgruppen zu erleichtern.<sup>256</sup> Die Darstellung des Aminoalkohols **122** als Schlüsselintermediat konnte in guten Ausbeuten realisiert werden (32% über 6 Stufen), eine weiterführende Funktionalisierung an diesem System war nicht möglich. Die Halogenierungsversuche erzielten nur Zersetzungsprodukte, Tosylierungen fanden nur am Stickstoff statt und die Mitsunobu-Strategie mußte aufgrund zu geringer Ausbeuten verlassen werden. Diese Ergebnisse stehen im Einklang mit den vergleichbaren Synthesen höherer Homologe. Dort wurden ebenfalls entweder keine Halogenierung oder Cyclisierung erzielt, oder aber nur mit Schwierigkeiten und in kleinen Ausbeuten. Die Schwierigkeitsstufe ist in dem hier vorgestellten Fall noch erhöht, da ein Cyclohexenring wesentlich unflexibler ist als ein entsprechender 7- oder 8-Ring.

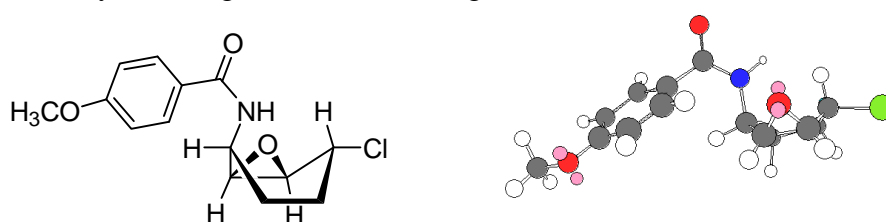
Möglicherweise könnte eine Blockierung des Stickstoffs mit einer weiteren Alkylgruppe hilfreich sein. Farthing *et al.*<sup>236</sup> konnten mit dieser Strategie Palladium-katalysiert Nucleophile einführen, eine Reaktion, die an **137** zur  $\beta$ -Hydrideliminierung geführt hat.

Um die Schwachstelle des Moleküls zu finden, wurde zunächst die Schutzgruppenstrategie geändert. Statt der Benzylgruppe wurde die Benzoylgruppe auf ihre Eignung hin untersucht. Durch die Blockierung des sekundären Stickstoffs über Amidmesomerie wurde eine Verbes-

<sup>256</sup> Die Route von Howarth *et al.* mit der gleichen Schutzgruppe an einem höheren, homologen System ist zeitgleich und unabhängig von dieser Arbeit entwickelt worden.

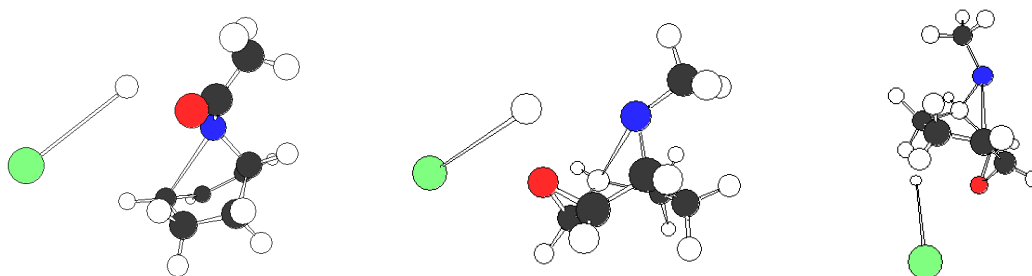
serung der Halogenierungsreaktionen erwartet. Die unerwartete Bildung eines Aziridins in hohen Ausbeuten bei Erhöhung der Fluchtgruppenqualität bewies zwar indirekt die Möglichkeit der Einführung eines Halogens, doch konnte das Produkt an sich in der Synthese nicht weiter verwendet werden. Weder thermische, Metall-katalysierte, ionische noch radikalische Mechanismen konnten eine Umlagerung in irgendeiner Form erzwingen.

Um zu untersuchen, ob sich die Probleme bei der Cyclisierung und Halogenierung auf die Doppelbindung zurückführen lassen, wurde diese zum einen durch Epoxidierung maskiert, zum anderen durch Hydrierung völlig entfernt. Die dann glatt verlaufenden, nachfolgenden Reaktionen bestätigen die Vermutung, daß die Anwesenheit der Doppelbindung die Transformation der sekundären Hydroxygruppe erschwert. Die Strategie über das Epoxid konnte bis zum invertierten Halogenid erfolgreich durchgeführt werden. Die Cyclisierung allerdings war trotz der Variation der Reaktionsbedingungen nicht realisierbar. Die sterische Hinderung im Boot-Übergangszustand scheint durch die zur Amidgruppe *cis*-ständige Epoxidfunktion zu groß für eine Cyclisierung zu sein (Abbildung 63).



**Abbildung 63** Boot-Übergangszustand der Cyclisierung von **146**.

Ersehen läßt sich dies auch durch die energetische Gegenüberstellung der Übergangszustände von Modellsystemen. Die Übergangszustände für die Cyclisierungen des Epoxides **161**, des Cyclohexans **162** und des Cyclohexens **163**<sup>257</sup> sind mittels einem „Transition state guess“ mit dem Programm MacSpartan Plus berechnet worden (Abbildung 64).<sup>258</sup> Die Berechnungen gelten nur für die Gasphase und S<sub>N</sub>2-artige Übergangszustände; die Werte sind nicht absolut, sondern nur im Vergleich untereinander zu sehen. Für das Cyclohexan **162** ergibt sich ein Übergangszustand bei 210 kcal/mol, für das Cyclohexen **163** bei 230 kcal/mol und für das Epoxid **161** bei *anti*-Orientierung des Epoxidringes zum Stickstoff ein Übergangszustand bei 264 kcal/mol und 275 kcal/mol bei *syn*-Orientierung (Abbildung 64). Diese Ergebnisse zeigen, daß die Cyclisierung für ein Cyclohexen im Vergleich zum Cyclohexan schon deutlich erschwert ist. Für das Epoxid-Derivat muß insbesondere bei dem *syn*-orientierten Epoxid schon mit sehr großen Schwierigkeiten gerechnet werden. Dieses Ergebnis konnte anhand präparativer Untersuchungen bestätigt werden.



**Abbildung 64** Berechnung der Übergangszustände der Cyclisierungen für das Cyclohexenderivat **162** und die Epoxide *syn*-**161** und *anti*-**161** (*syn* und *anti* im Bezug auf die Orientierung zum Stickstoff).

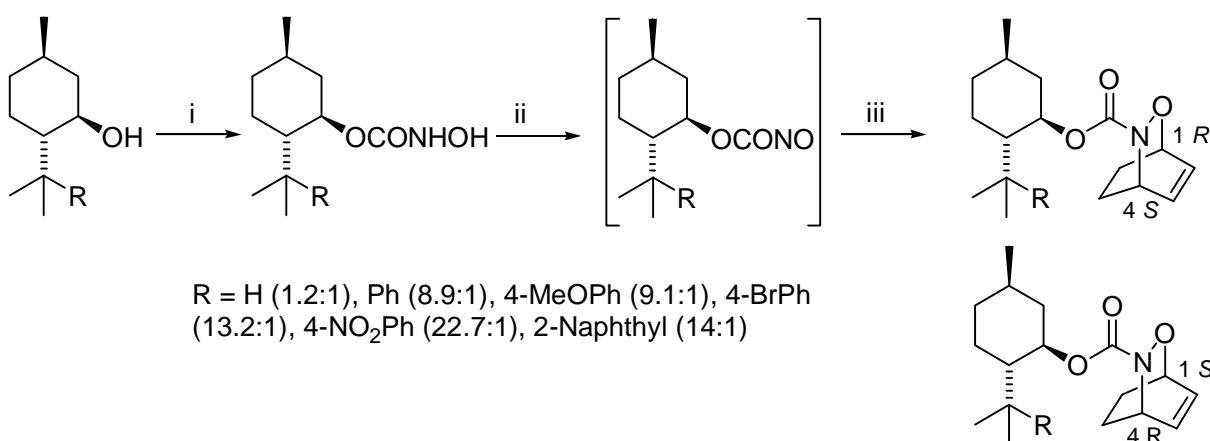
<sup>257</sup> Zur Vereinfachung der Berechnungen wurde eine Methylgruppe als Schutzgruppe verwendet.

<sup>258</sup> Die Rechnungen wurden von Priv. Doz. Dr. B. Schmidt durchgeführt.

Der hydrierte Alkohol **152** konnte zwar ohne Probleme in ein Mesylat oder Tosylat transformiert werden, doch die Substitution mit einem anorganischen Halogenid als auch Halogenierung auf direktem Weg führte nur zu dem Eliminierungsprodukt **157**. Die Cyclisierung der hydrierten Verbindung konnte auch über den Umweg einer Oxidations-Reduktions-Sequenz nicht realisiert werden. Oxidation und anschließende Reduktion mit L-Selectrid® erzeugten den invertierten Alkohol in nur 20%, Hauptprodukt war der *cis*-Alkohol. Das entsprechende *trans*-Mesylat konnte nur in Spuren erhalten werden.

In der Literatur<sup>190</sup> wurden Cyclisierungen in Abwesenheit einer Doppelbindung vorgestellt. Die erfolgten Berechnungen bestätigen, daß eine Cyclisierung an einem hydrierten System ohne weiteres möglich sein sollte. In Übereinstimmung damit konnte durch Untersuchungen an den Modellsystemen gezeigt werden, daß die Doppelbindung für die Problematik dieser Syntheseroute verantwortlich ist.

Daraus läßt sich schlußfolgern, daß es für die Synthesestrategie sinnvoller ist, die Doppelbindung bereits am Anfang der Synthese in geeigneter Weise zu transformieren. Möglicherweise ließe sich die Doppelbindung für eine nachfolgende *Stille-Kupplung*<sup>259</sup> iodieren, oder aber in einer asymmetrischen Route nach erfolgter *Diels-Alder-Reaktion* durch eine *Heck-Kupplung* gemäß Huang *et al.* weiter umsetzen.<sup>260</sup> Parallel zu dieser Arbeit wurden von Hall *et al.*<sup>261</sup> und Aoyagi *et al.*<sup>262</sup> zwei asymmetrische Totalsynthesen des Epibatidins veröffentlicht, die auf einer *Hetero-Diels-Alder* basieren.



i: 1.) (Cl<sub>3</sub>CO)<sub>2</sub>CO, Py, 2.) TMSNHOTMS, HCl, 85-94%; ii: (COCl)<sub>2</sub>, DMSO, TEA, DCM, -78°C; iii: 1,3-Cyclohexadien, 94-96%.

#### Schema 116 Asymmetrische Synthese nach Aoyagi.

Aoyagi *et al.* verwendeten ein Menthol-Derivat zur sterischen Lenkung (Schema 116). Die Nitroso-Verbindung wurde *in situ* aus der entsprechenden Hydroxamsäure unter *Swern*-Bedingungen hergestellt. Durch Verwendung von 2-Chlor-5-(1,5-cyclohexadienyl)pyridin als Dien konnte in einem Schritt der Aromat mit eingeführt werden.

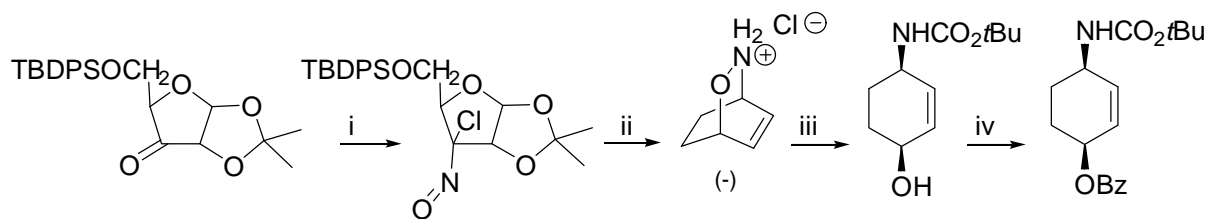
Zur stereochemischen Lenkung wurde von Hall *et al.* 1,2-*O*-Isopropyliden- $\alpha$ -*D*-xylofuranose verwendet, die an der primären Hydroxy-Funktion silyliert ist und deren ungeschützte OH-Funktion mit PCC oxidiert worden war (Schema 117).

<sup>259</sup> Barros M. T.; Maycock, C. D.; Ventura, M. R. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 557.

<sup>260</sup> Bei einer racemischen Synthese wäre diese Vorgehensweise aufgrund der Isomergemische nicht sinnvoll.

<sup>261</sup> Hall, A.; Bailey, P. D.; Rees, D. C.; Wightmann, R. H. *Chem. Commun.* **1998**, 2251.

<sup>262</sup> a: Aoyagi, S.; Tanaka, R.; Naruse, M.; Kibayashi, C. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 8397. b: Aoyagi, S.; Tanaka, R.; Naruse, M.; Kibayashi, C. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 4513.



i: 1.)  $\text{NH}_2\text{OH} \cdot \text{HCl}$ ,  $\text{NaHCO}_3$ ,  $\text{EtOH}/\text{H}_2\text{O}$ , 2.)  $t\text{BuOCl}$ ,  $\text{DCM}$ , 69% ii: Cyclohexadien,  $\text{CHCl}_3$  -  $i\text{PrOH}/\text{H}_2\text{O}$  (100:100:1),  $0^\circ\text{C}$ , 94%, 96%ee; iii: 1.)  $\text{Zn}$ ,  $\text{AcOH}$ , 2.)  $(\text{Boc})_2\text{O}$ ,  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ , Aceton,  $\text{MeOH}$ , 67%;  $\text{BzCl}$ ,  $\text{DMAP}$ ,  $\text{Py}$ ,  $\text{DCM}$ .

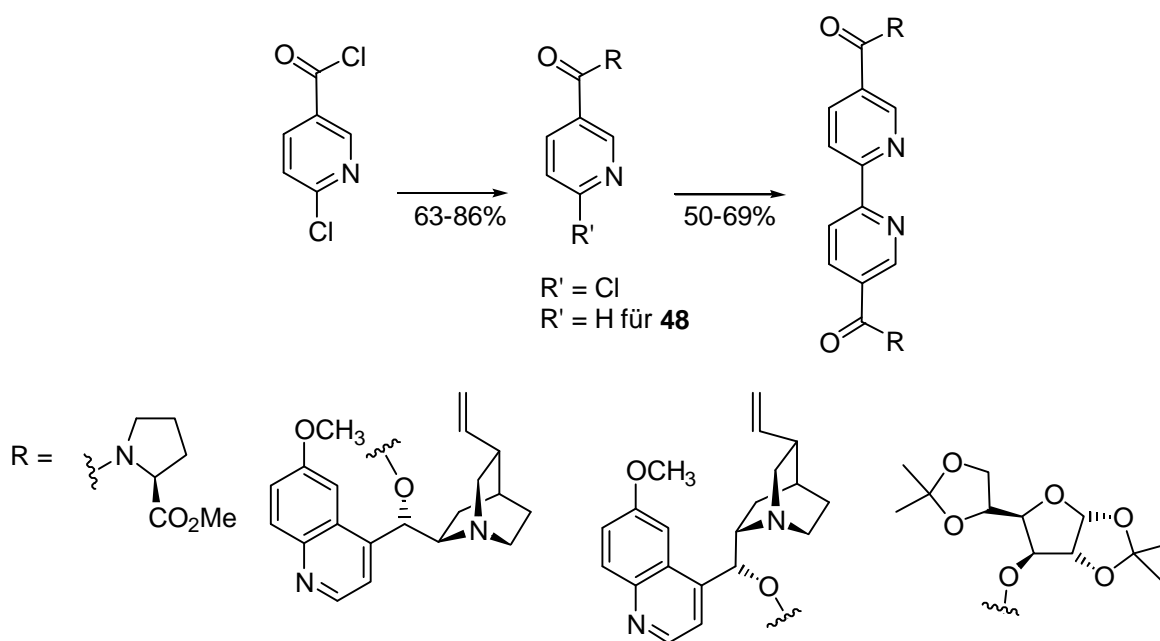
**Schema 117** Asymmetrische Epibatidin-Synthese nach Hall.

Im Anschluß an die Oxim- und Chlornitrosylbildung konnte dann durch *Diels-Alder-Reaktion* das bicyclische Salz in enantiomerenreiner Form erhalten werden. Reduktive Öffnung und Schützung ergaben ein Intermediat, das nach der Strategie von Trost *et al.* weiter reagieren kann. Diese beiden Synthesen verdeutlichen das Potential der asymmetrischen Hetero-Diels-Alder-Reaktion und könnten auch auf das eigene System übertragen werden.

## VII Zusammenfassung und Ausblick

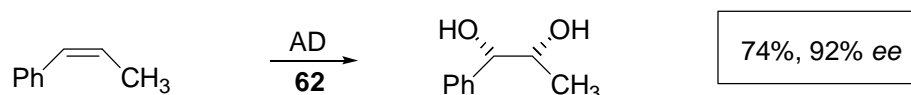
Im Rahmen dieser Arbeit konnte die Vielfältigkeit Nicotin-analoger Strukturen gezeigt werden. Neben den interessanten biologischen Eigenschaften als Analgetika und Serotonin-Agonisten bzw. -Antagonisten, ist die Anwendung in der organischen Synthese breit gefächert.

Insbesondere als chirale Liganden in der asymmetrischen Synthese finden Pyridin- und Bipyridin-Analoga Verwendung. In diesem Zusammenhang sind Bipyridin-Liganden mit unterschiedlichem chiralen Motiv in guten Ausbeuten synthetisiert worden (Schema 118).



**Schema 118** Synthese chiraler Bipyridin-Liganden.

Ihre Einsatzfähigkeit in der asymmetrischen Synthese ist in Grundreaktionen wie dem Komplex-katalysierten Hydridtransfer, der allylischen Palladium-katalysierten Alkylierung oder der Asymmetrischen Dihydroxylierung getestet worden. Der von Chinin abgeleitete dimere Ligand **62** zeigt dabei eine besonders gute Lenkung bei der Dihydroxylierung eines *cis*-Olefins (Schema 119). Weitergehende Untersuchungen sind Teil gegenwärtiger Arbeiten.



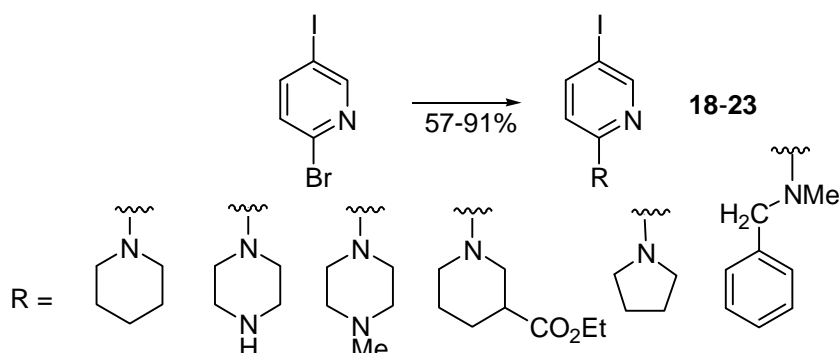
**Schema 119** Asymmetrische Dihydroxylierung eines *cis*-Olefins.

Die Zahl der durch Pyridin- oder Bipyridin-Liganden unterstützten Metall-katalysierten Reaktionen ist groß, so daß sich auf diesem Gebiet noch eine Vielzahl weiterer Möglichkeiten finden lassen. Als Beispiel sei die asymmetrische Hydrierung und die 1,3-Dipolare Cycloaddition genannt, deren Erforschung mit den Liganden BiNic (**30**) und PyNic (**31**) in Kooperation mit Prof. Groundwater, University of Sunderland, und Prof. Elsevier, Universität Amsterdam, erfolgt.<sup>263</sup>

<sup>263</sup> Siehe auch Fazit in Kapitel IV.

Die Anwendung solcher Liganden in der supramolekularen Chemie und damit auch in der technischen Industrie ist ein weiterer interessanter Verwendungszweck. Die in der Diplomarbeit gemachten Voruntersuchungen zu diesem Gebiet konnten innerhalb dieser Arbeit vertieft und die Ausbeuten der Liganden BiNic und PyNic optimiert werden. Zwar konnte bei den Komplexen noch kein exakter Beweis in Form von Kristallen erbracht werden, doch die Verbesserung der Analysemethoden und die damit gezeigte Existenz der Komplexe, sind sehr gute Ansätze. Durch den Einsatz von NMR-Spektroskopie, Cyclovoltammographie und Electrospray-Massenspektroskopie konnte ein PyNic-Platin-Komplex ( $[\text{Pt}(\text{PyNic})_2]\text{Cl}_2$ , **40**) charakterisiert und die Existenz von Ruthenium- und Kupfer(I)-Komplexen bewiesen werden. Die Problematik auf diesem Gebiet liegt in der Isolierung kristalliner Komplexe. Die Kristallisation ist durch dynamische Austauschprozesse, das Vorhandensein verschiedener Komplexzwischenstufen in Lösung sowie durch die Entstehung isomerer und enantiomerer Helicate erschwert. Besonders interessant in diesem Zusammenhang ist die Kooperation mit Dr. Lacour, Universität Genf, und Prof. Inoue, Universität Osaka, die möglicherweise enantiomerenreine Kristalle liefern kann.<sup>264</sup>

Halogenierte Pyridine sind innerhalb dieser Arbeit ein immer wiederkehrendes Strukturmotiv. Durch Strukturvergleich mit dem Serotonin-Rezeptoragonisten Quipazin zeigte sich ein mögliches Potential für die selektive Aktivität als Serotonin-Agonist. Durch eine einfache Reaktionsführung konnten die cyclischen Arylamine **18-23** in guten Ausbeuten erhalten werden, ohne auf Metall-Katalysatoren zurückgreifen zu müssen. Somit konnten unter atomökonomischen, milden Bedingungen potentielle Serotonin-Agonisten synthetisiert werden (Schema 120).



**Schema 120** Darstellung sekundärer cyclischer Arylamine.

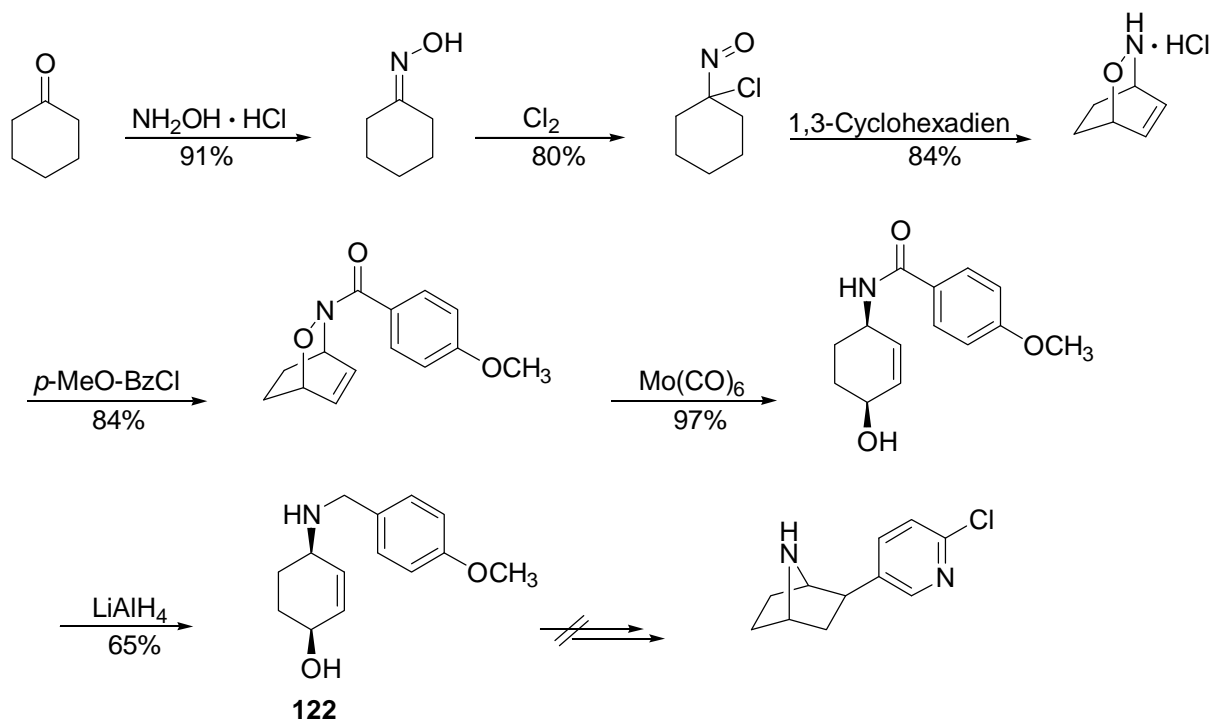
Arylpiperazine und ihre Derivate sind interessante medizinische Targets mit unterschiedlicher biologischer Funktion. Deshalb wurden die synthetisierten Verbindungen **18-23** zunächst in einem Cytotoxizitäts-Assay auf ihre Toxizität getestet und als wesentlich toxischer als Nicotin eingestuft. Die ebenfalls getesteten Liganden BiNic und PyNic haben sich dabei besonders hervorgehoben, sie werden zur Zeit auf potentielle Insektizid-Wirkung getestet. Die noch laufenden Serotonin-Tests sollen dann Aufschluß über die Bindungsaffinität und die Selektivität der Verbindungen gegenüber dem 5-HT<sub>3</sub>-Rezeptor geben.<sup>265</sup> Für die Verwendung als Pharmakon allerdings sind diese Verbindungen aufgrund der hohen Toxizität nicht geeignet.

Ziel dieser Arbeit war unter anderem die Kombination von biologischen Aspekten und Naturstoffsynthese. Pyridin-Einheiten sind ebenfalls wichtige Strukturmerkmale interessanter Naturstoffe mit starker biologischer Aktivität. Zu diesen Naturstoffen gehört das Analgetikum Epibatidin, dessen Chlorpyridin-Einheit ein ungewöhnliches Strukturmerkmal ist.

<sup>264</sup> Siehe auch Fazit in Kapitel III

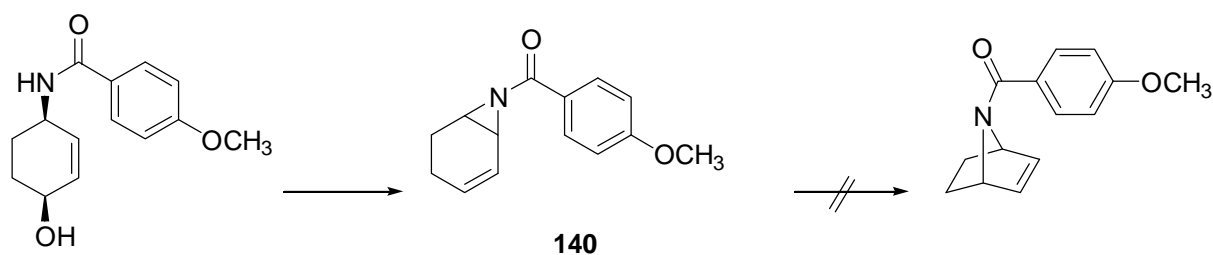
<sup>265</sup> Siehe auch Fazit in Kapitel II

Bei der Darstellung des Naturstoffs Epibatidin bzw. seiner Vorstufen über eine *Hetero-Diels-Alder-Reaktion* aus wohlfeilen Edukten ergaben sich verschiedene Schwierigkeiten. Die Synthesestrategie sah die Darstellung des Aminoalkohols *cis*-4-(*para*-Methoxy-benzyl-amino)cyclohex-2-en-1-ol vor, der nach Invertierung an C<sub>1</sub>-Position zum Heterobicyclus cyclisieren sollte. Der Aminoalkohol **122** konnte in guten Ausbeuten erhalten werden. Eine weiterführende Funktionalisierung an der Aminoalkohol-Vorstufe **122** über verschiedene Strategien und Schutzgruppentechniken war jedoch nicht möglich (Schema 121).



**Schema 121** Ansätze zur Epibatidin-Synthese.

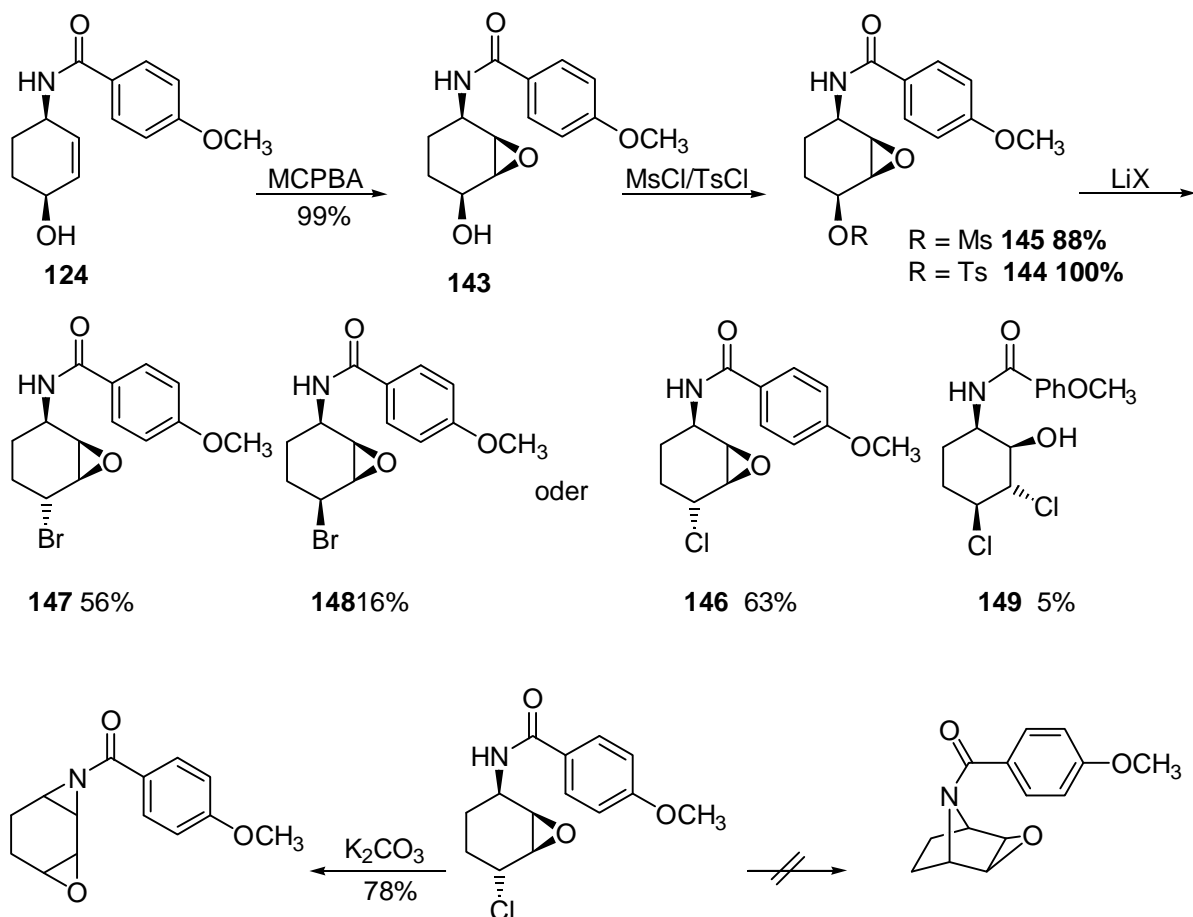
Die Verwendung der *para*-Methoxy-benzoylschutzgruppe führte bei den durchgeführten Funktionalisierungen zu dem Aziridin **140**, das sich weder thermisch, ionisch, noch radikalisch oder Metall-katalysiert umlagern ließ.



**Schema 122** Aziridin **140**.

Die Darstellung eines Modellsystems, in dem die Doppelbindung des Aminoalkohols „stillgelegt“ wurde, konnte in guten Ausbeuten realisiert werden. Durch die Entfernung der Doppelbindung durch Hydrierung oder durch Maskierung als Epoxid konnte gezeigt werden, daß die Doppelbindung die problematische Funktionsgruppe des Moleküls ist und ohne sie die nötigen Funktionalisierungen in guten Ausbeuten durchgeführt werden können. Im Fall des Epoxides konnte aufgrund sterischer Hinderung kein Cyclisierungsprodukt erhalten werden, da der Epoxid-Ring zu dem Nucleophil *syn*-orientiert ist (Schema 123).



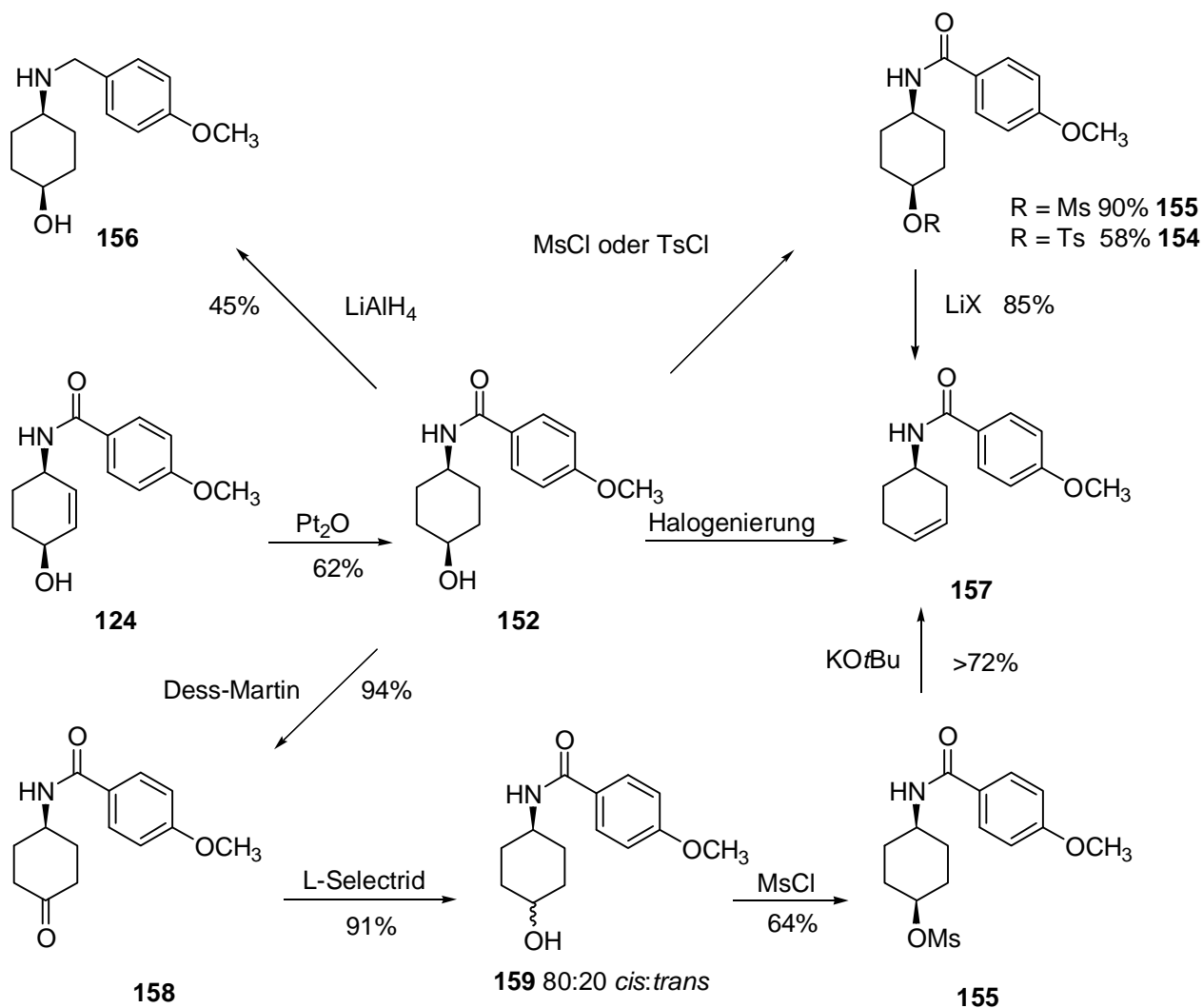


**Schema 123** Ergebnisse des Epoxid-Modellsystems.

Die hydrierte Verbindung (Schema 125) konnte ebenfalls nicht cyclisiert werden. Halogenierungsversuche führten in Übereinstimmung mit den Erfahrungen anderer Arbeitsgruppen nur zu dem Eliminierungsprodukt. Eine Oxidations-Reduktion-Sequenz mit *Dess-Martin-Periodat* und *L-Selectrid*<sup>®</sup> lieferte entgegen der Literatur nicht die für den Ringschluß nötige Stereochemie.

Beispiele in der Literatur und die durchgeführten Berechnungen in Kapitel IV.7 zeigen aber, daß ein Ringschluß an diesem Modellsystem möglich sein sollte. Demzufolge müßte die Doppelbindung am Anfang der Synthese strategisch günstig transformiert werden.<sup>266</sup>

<sup>266</sup> Siehe auch Fazit in Kapitel VI.



*Schema 124 Ergebnisse des Dihydro-Modellsystems.*

Im Rahmen dieser Arbeit konnte das weite Anwendungsgebiet Nicotin-analoger Strukturen aufgezeigt und um weitere Möglichkeiten erweitert werden. Diese vielversprechenden Ansätze werden in Form verschiedener Kooperationen in anderen Arbeiten aufgegriffen und sind so Gegenstand aktueller, fortlaufender Untersuchungen.

## VIII Experimenteller Teil

### VIII.1.1 Allgemeine Bemerkungen

**Infrarotspektren (IR)** wurden mit dem FT-Spektralphotometer 1710 der Firma Perkin-Elmer, dem Elektrophotometer 580 oder mit dem IFS-25 der Firma Bruker aufgenommen. Golden Gate-ATR-Messungen wurden mit dem Vector 22 der Firma Bruker durchgeführt. Die Angabe charakteristischer Banden erfolgt in Wellenzahlen [ $\text{cm}^{-1}$ ], ihre Intensitäten und Formen werden wie folgt angegeben: s = stark, m = mittel, w = wenig, b = breit. Die unterschiedlichen Aufnahmetechniken sind gekennzeichnet durch:  $\text{CHCl}_3$  = Lösung in Chloroform, KBr = KBr-Preßling, Kap.-Film = Kapilarfilm, G. G. ATR = Golden Gate ATR. Soweit nicht anders angegeben, wurde in  $\text{CHCl}_3$  gemessen.

**$^1\text{H-NMR-Spektren}$**  wurden mit den Spektrometern AVS 400 (400.13 MHz) und AVS 500 der Firma Bruker gemessen. Die Messungen erfolgten bei Raumtemperatur mit Tetramethylsilan (TMS) oder  $\text{CHCl}_3$  (7.24 ppm) als internem Standard. Die chemischen Verschiebungen sind in parts per million (ppm) auf der  $\delta$ -Skala angegeben. Die Charakterisierung der Signale erfolgt durch Angabe der Multiplizität (s = Singulett, d = Dublett, t = Triplett, q = Quartett, qu = Quintett, m = Multipllett, b = breites Signal und Kombination dieser Bezeichnungen), der Kopplungskonstanten  $J$  (Hz) und der Integrationsverhältnisse. Soweit nicht anders angegeben, wurde in  $\text{CDCl}_3$  gemessen.

**$^{13}\text{C-NMR-Spektren}$**  wurden mit den oben genannten Spektrometern mit TMS als internem Standard bei 50.3 oder 100.61 MHz gemessen. Die angegebenen Multiplizitäten beziehen sich auf teilentkoppelte Spektren. Die Angabe der chemischen Verschiebung erfolgt durch Angabe der  $\delta$ -Werte in ppm. Soweit nicht anders angegeben, wurde in  $\text{CDCl}_3$  gemessen.

**Massenspektren (MS, MS-FAB) und Hochauflösungen (HR-MS)** wurden mit dem Spektrometer MAT 312 der Firma Finnigan oder dem VG Autospec aufgenommen. Die Messungen erfolgten mit einem Ionisierungspotential von 70 eV und, soweit nicht anders angegeben, bei Raumtemperatur. Die Signalintensitäten sind in Prozent des Basispeaks angegeben.

**MALDI-Messungen** wurden mit einem Er-YAG Laser (Schwartz Electro-Optics, Model SEO 1-2-3, USA) mit einer Wellenlänge von  $\lambda = 2.94 \mu\text{m}$  durchgeführt. Es wird ein Hochvakuum von  $2\text{-}4 \times 10^{-4}$  Pa verwendet. Der mit einer Lithiumniobat-Pockelszelle gütegeschaltete Laser ist eingestellt auf eine maximale Impulsenergie von ca. 5 mJ ( $\pm 5\%$ ) bei einer Impulsdauer von 150-170 ns. Der Laserstrahl wird unter einem Winkel von  $45^\circ$  mit einer ZnSe-Linse auf einen Strahldurchmesser von ca. 180  $\mu\text{m}$  auf den Probenteller fokussiert. Die freigesetzten Ionen werden durch ein Time-Of-Flight-MS (TOF-MS) getrennt.

**Elektrospray-Messungen** sind mit einem Q-Tof (Micromas, Manchester, UK) mit einer nanoflow Z-Spray Ionenquelle bei  $30^\circ\text{C}$  mit Stickstoff als Trägergas (180 L/h) durchgeführt worden. An die Borosilicat Glaskapillare wird ein Potential von 1.4 kV angelegt, die Flußrate beträgt 30 nL/min. Die Kalibrierung erfolgt mit [Glu]-Fibrinopeptid (Sigma, Deisenhoven, Deutschland).

**Drehwerte** ( $[\alpha]$ ) wurden mit dem Polarimeter Perkin-Elmer 341 gemessen. Die benutzte Wellenlänge, die Temperatur, das Lösungsmittel und die Konzentration der Meßsubstanz sind angegeben.

**Schmelzpunkte** (Smp.) wurden in einer Heidolph-Apparatur (Schwabach, Typ 20) gemessen und sind nicht korrigiert.

**Cyclovoltamogramme** wurden mit einem Potentiostaten der Firma HEKA ELECTRONIC, Modell PG 285 aufgenommen. Der Potentiostat wurde mittels der Messwerterfassungssoftware LAB VIEW 3.1 der Firma National Instruments gesteuert. Verwendete Lösungsmittel und Elektrolyten sind angegeben.

**Hochdruck**-Messungen wurden mit der Hochdruckapparatur der Firma Hofer, Hochdrucktechnik Mühlheim GmbH, bei 14 kbar und RT durchgeführt.

**Gaschromatogramme** (GC): Chirale GCs wurden an einem Hewlett Packard 5890 mit Flammenionisationsdetektor und Wasserstoff als Trägergas durchgeführt. Es wurde eine Säule des Typs Macherey Nagel Hydrodex  $\beta$ -PM SE (0.25  $\mu\text{m}$ , 50 m x 0.25 mm) verwendet. Die Integration der Signale erfolgte mit dem Integrator Chem Station. Standard GCs wurden an einem HP 6890 GC System der Firma Hewlett Packard mit Stickstoff als Trägergas durchgeführt. Bei der Säule handelt es sich um eine HP5-Säule mit 5% Phenylmethylsiloxan (30 m, 0.25  $\mu\text{m}$  Filmdicke und einem Durchmesser von 0.32 mm).

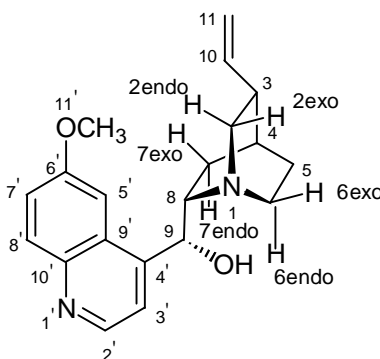
**Säulenchromatographie** (LC) wurde mit dem Kieselgel 60 H (0.04-0.06 mm Korndurchmesser) der Firma Baker, durchgeführt. Diese erfolgte drucklos oder mit schwachem Überdruck. Das Verhältnis von Kieselgel zu Rohprodukt wird zusammen mit dem Laufmittel angegeben.

**Analytische Dünnschichtchromatographie** wurde mit Fertigfolien 60F-254 der Firma Merck (0.25 mm) durchgeführt. Die Indikation erfolgte mit UV-Licht und Tauchreagenzien.

**Lösungsmittel** wurden destilliert und gegebenenfalls getrocknet. Tetrahydrofuran (THF) und Diethylether ( $\text{Et}_2\text{O}$ ) wurden frisch über Natrium/Benzophenon und Dichlormethan (DCM) über Calciumhydrid destilliert. Der verwendete Petrolether hatte einen maximalen Siedepunkt von 70°C. Die für die Komplexierungsversuche verwendeten Lösungsmittel Acetonitril und Methanol wurden im Stickstoffstrom entgast. Alle Reaktionen, die unter Verwendung von absoluten (abs.) Lösungsmitteln verliefen, wurden in sorgfältig ausgeheizten Glasgeräten unter Inertgasatmosphäre (Argon) durchgeführt.

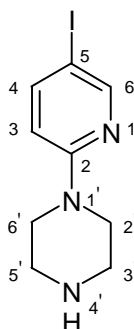
**UV/VIS-Spektren** wurden mit dem Spectrophotometer 3600 und dem Recorder der Firma Beckmann aufgenommen.

**Nomenklatur** und **Numerierung** erfolgte für die Chinaalkaloidderivate nach Rabe und wird am Beispiel des Chinins exemplarisch angegeben.



## VIII.2 Versuche zu Kapitel III.3.3

## 1'-(5-Iodo-pyridin-2-yl)-piperazin (18)

**Methode A:**

2-Bromo-5-iodopyridin (200 mg, 0.71 mmol), Pd(OAc)<sub>2</sub> (7.9 mg, 0.04 mmol) und Piperazin (91 mg, 1.06 mmol) werden im 2 ml abs. MeCN bei 70 °C für 2 Wochen gerührt. Der Umsatz beträgt 90%.

**Methode B:**

2-Bromo-5-iodopyridin (200 mg, 0.71 mmol) und Piperazin (91 mg, 1.06 mmol) werden im 2 ml abs. MeCN bei 70 °C für 2 Wochen gerührt. Der Umsatz beträgt 94%.

Zur Aufarbeitung wird das Lösungsmittel abgezogen. Der Rückstand wird säulenchromatographisch gereinigt (1:100, EtOH/CHCl<sub>3</sub> 1:1). Die Umkristallisation in EtOH ergibt einen cremefarbenen Feststoff.

*Ausbeute:*                    **A:** 109 mg (57%), cremefarbener Feststoff    C<sub>9</sub>H<sub>12</sub>N<sub>3</sub>I (289.00 g/mol)  
                                       **B:** 104 mg (57%)

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, DMSO-D<sub>6</sub> mit TMS):

1.75 (s, 1 H, NH), 2.70 (dd, *J* = 5.0, *J* = 5.0, 4 H, H-2'/H-3'), 3.30 (dd, *J* = 5.0, *J* = 5.0, 4 H, H-1'/H-4'), 6.61 (d, *J* = 9.0, 1 H, H-2), 7.65 (dd, *J* = 2.4, *J* = 9.0, 1 H, H-3), 8.14 (dd, *J* = 1.9, *J* = 0.5, 1 H, H-5)

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, DEPT, DMSO-D<sub>6</sub> mit TMS):

45.0 (t, C-4, C-1'), 45.2 (t, C-3', C-2'), 77.6 (s, C-4), 109.9 (d, C-2), 144.9 (d, C-3), 152.9 (d, C-5), 158.1 (s, C-1)

**IR:**

2950 (w), 2918 (w), 2847 (w), 1574 (s), 1477 (s), 1457 (s), 1377 (s), 814 (m)

**MS** (70°C):

289 (50%), 247 (86%), 233 (100%), 205 (18%), 120 (15%), 106 (8%), 78 (11%)

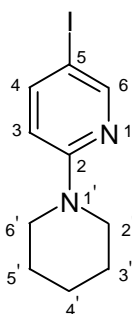
**HR-MS:**

[C<sub>9</sub>H<sub>12</sub>N<sub>3</sub>I] ber.: 289.0076, gef.: 289.0075

**Elementaranalyse:**

ber.: H 4.184 %; C 37.390 %; N 14.534 %, gef.: H 4.340 %; C 37.264 %; N 13.235 %

**Smp.:** 107°C (EtOH)

**1'-(5-Iodo-pyridin-2-yl)-piperidin (19)****Methode A:**

2-Bromo-5-iodopyridin (300 mg, 1.06 mmol), Pd(OAc)<sub>2</sub> (11.9 mg, 0.053 mmol) und Piperidin (0.52 mL, 5.3 mmol) werden für 48 h bei 70 °C gerührt.

**Methode B:**

2-Bromo-5-iodopyridin (300 mg, 1.01 mmol) und Piperidin (0.52 mL, 5.3 mmol) werden für 48 h bei 70 °C gerührt.

Zur Aufarbeitung wird das Amin unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch gereinigt (1:100, CHCl<sub>3</sub>). Die Umkristallisation in EtOH ergibt das Produkt.

*Ausbeute:*                    **A** 237 mg (78%), gelbe Nadeln                    C<sub>10</sub>H<sub>13</sub>N<sub>2</sub>I (288.13 g/mol)  
     **B** 231 mg (76%)

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub> mit TMS):

1.53-1.63 (bm, 6 H, H-3'/H-4'/H-5'), 3.40-3.48 (bm, 4 H, H-2'/H-6'), 6.43 (d, *J* = 9.04, 1 H, H-3), 7.55 (dd, *J* = 2.4, *J* = 9.0, 1 H, H-4), 8.24 (dd, *J* = 0.6, *J* = 2.4, 1 H, H-6)

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, DEPT, CDCl<sub>3</sub> mit TMS):

24.5 (t, C-4'), 25.3 (t, C-3', C-5'), 46.1 (t, C-2', C-6'), 76.0 (d, C-5), 109.2 (d, C-3), 144.6 (d, C-4), 153.4 (s, C-6), 158.2 (s, C-2)

**IR:**

2940 (s), 2856 (s), 1576 (s), 1484 (s), 1448 (s), 1248 (s)

**MS:**

289 (12%, [M<sup>+13</sup>C]), 288 (100%), 259 (51%), 84 (67%, [C<sub>5</sub>H<sub>10</sub>N]), 120 (15%), 106 (8%), 78 (11%)

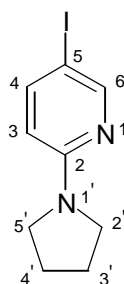
**HR-MS:**

[C<sub>10</sub>H<sub>13</sub>N<sub>2</sub>I] ber.: 288.0125, gef.: 288.0124

**Elementaranalyse:**

ber.: H 4.548 %; C 41.687 %; N 9.723 %, gef.: H 4.458 %; C 41.713 %; N 9.588 %

**Smp.:** 44 °C (EtOH)

**5-Iodo-2-pyrrolidin-1'-yl-pyridin (20)****Methode A:**

2-Bromo-5-iodopyridin (300 mg, 1.06 mmol), Pd(OAc)<sub>2</sub> (11.9 mg, 0.053 mmol) und Piperidin (0.44 mL, 5.3 mmol) werden für 48 h bei 70 °C gerührt.

**Methode B:**

2-Bromo-5-iodopyridin (300 mg, 1.01 mmol) und Piperidin (0.44 mL, 5.3 mmol) werden für 48 h bei 70 °C gerührt.

Zur Aufarbeitung wird das Amin unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch gereinigt (1:100, CHCl<sub>3</sub>). Die Umkristallisation in EtOH ergibt gelbe Nadeln.

*Ausbeute:*                    **A:** 290 mg (100%), gelbe Nadeln                    C<sub>8</sub>H<sub>11</sub>N<sub>2</sub>I (274.00 g/mol)  
    **B:** 261 mg (91%)

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub> mit TMS):

1.95 (m, 4 H, H-3'/H-4'), 3.35 (dd, *J* = 6.7, *J* = 6.7, 4 H, H-2'/H-5'), 6.15 (dd, *J* = 8.9, *J* = 0.6, 1 H, H-3), 7.54 (dd, *J* = 2.4, *J* = 8.9, 1 H, H-4), 8.22 (dd, *J* = 2.4, *J* = 0.6, 1 H, H-6)

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, DEPT, CDCl<sub>3</sub> mit TMS):

25.5 (t, C-2'/C-5'), 46.7 (t, C-3', C-4'), 74.6 (s, C-5), 108.8 (d, C-3), 144.2 (d, C-4), 153.6 (d, C-6), 155.82 (s, C-1)

**IR:**

2976 (w), 2860 (m), 1584 (m), 1480 (s), 1460 (s), 1412 (m)

**MS:**

274 (M<sup>+</sup>, 100%), 245 (94%), 232 (15%), 78 (11%)

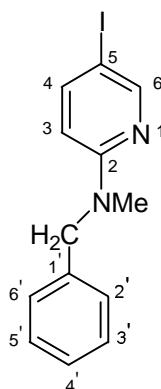
**HR-MS:**

[C<sub>8</sub>H<sub>11</sub>N<sub>2</sub>I] ber.: 273.9967, gef.: 273.9966

**Elementaranalyse:**

ber.: H 4.045 %; C 39.438 %; N 10.220 %, gef.: H 3.942 %; C 39.608 %; N 9.9895 %

**Smp.:** 78°C (EtOH)

**Benzyl-(5-iodo-pyridin-2-yl)-methylamin (21)****Methode A:**

2-Bromo-5-iodopyridin (300 mg, 1.06 mmol), Pd(OAc)<sub>2</sub> (11.9 mg, 0.053 mmol) und *N*-Methylbenzylamin (0.68 mL, 5.3 mmol) werden für 48 h bei 70 °C gerührt.

**Methode B:**

2-Bromo-5-iodopyridin (300 mg, 1.01 mmol) und *N*-Methylbenzylamin (0.68 mL, 5.3 mmol) werden für 48 h bei 70 °C gerührt.

Zur Aufarbeitung wird das Amin unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch gereinigt (1:100, CHCl<sub>3</sub>). Die Umkristallisation in EtOH ergibt das Produkt.

*Ausbeute:*                    **A:** 306 mg (89%), gelbe Blättchen                    C<sub>13</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>I (323.15 g/mol)  
                                       **B:** 268 mg (78%)

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub> mit TMS):

3.00 (s, 3 H, N-CH<sub>3</sub>), 4.70 (s, 2 H, N-CH<sub>2</sub>), 6.32 (dd, *J* = 0.6, *J* = 9.0, 1 H, H-3), 7.15-7.30 (m, C-2' - C-6', 5 H), 7.58 (dd, *J* = 2.4, *J* = 9.0, 1 H, H-4), 8.28 (dd *J* = 0.6, *J* = 2.4, 1 H, H-6)

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, DEPT, CDCl<sub>3</sub> mit TMS):

36.2 (s, N-CH<sub>3</sub>), 53.2 (t, N-CH<sub>2</sub>), 75.7 (s, C-5), 108.1 (d, C-3), 126.0 (d, C-2'/C-6'), 128.6 (d, C3'/C-5'), 138.1 (s, C-1'), 144.7 (d, C-4), 153.5 (s, C-6), 157.6 (s, C-2)

**IR:**

2999 (w), 1580 (s), 1496 (s), 1453 (m), 1395 (s), 1354 (m), 1237 (m)

**MS:**

324 (100%, M<sup>+</sup>+ H), 309 (64%), 296 (17%), 233 (68%), 120 (34%), 91 (61%)

**HR-MS:**

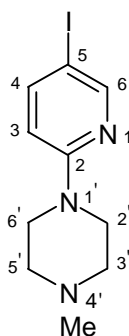
[C<sub>13</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>I] ber.: 323.0045, gef.: 323.0046

**Elementaranalyse:**

ber.: H 3.743 %; C 48.319 %; N 8.669 %, gef.: H 4.018 %; C 48.450 %; N 8.481 %

**Smp.:** 50°C (EtOH)



5-Iodo-2-(*N*-methyl)-piperazin-1'-yl-pyridin (22)**Methode A:**

2-Bromo-5-iodopyridin (300 mg, 1.06 mmol), Pd(OAc)<sub>2</sub> (11.9 mg, 0.053 mmol) und *N*-Methylpiperazin (0.59 mL, 5.3 mmol) werden für 48 h bei 70 °C gerührt.

**Methode B:**

2-Bromo-5-iodopyridin (300 mg, 1.01 mmol) und *N*-Methylpiperazin (0.59 ml, 5.3 mmol) werden für 48 h bei 70 °C gerührt.

Zur Aufarbeitung wird das Amin unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch gereinigt (1:100, EtOH/CHCl<sub>3</sub> 1:2). Die Umkristallisation in EtOH ergibt einen cremefarbenen Feststoff.

*Ausbeute:*                    **A:** 312 mg (97%), cremefarbener Feststoff    C<sub>10</sub>H<sub>14</sub>N<sub>3</sub>I (303.14 g/mol)  
                                       **B:** 234 mg (73%)

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, DMSO-D<sub>6</sub> mit TMS):

2.20 (s, CH<sub>3</sub>, 3 H), 2.36 (t, *J* ~ 5, 4 H, H-3'/H-5'), 3.44 (t, *J* ~ 5, 4 H, H-2'/H-6'), 6.74 (d, *J* = 9.0, 1 H, H-3), 7.75 (dd, *J* = 2.4, *J* = 9.0, 1 H, H-4), 8.24 (dd, *J* = 0.6, *J* = 2.4, 1 H, H-6)

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, DEPT, DMSO-D<sub>6</sub> mit TMS):

44.5 (t, C-3', C-5'), 45.9 (s, N-CH<sub>3</sub>), 54.3 (t, C-2', C-6'), 77.7 (s, C-5), 110.0 (d, C-3), 144.9 (d, C-4), 152.9 (s, C-6), 158.0 (s, C-2)

**IR:**

2944 (m), 2848 (m), 2804 (m), 1576 (s), 1476 (s), 1452 (m), 1248 (s)

**MS** (70°C):

303 (M<sup>+</sup>, 38%), 288 (8%), 259 (7%), 233 (100%), 83 (30%)

**HR-MS:**

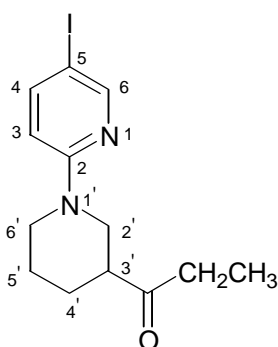
[C<sub>10</sub>H<sub>14</sub>N<sub>3</sub>I] ber.: 303.0232, gef.: 303.0231

**Elementaranalyse:**

ber.: H 4.655 %; C 39.622 %; N 13.862 %, gef.: H 4.504 %; C 39.223 %; N 13.610 %

**Smp.:** 80-81°C (EtOH)

## 5-Iodo-2-(3'-ethoxycarbonyl)-piperidin-1'-yl-pyridin (23)

**Methode A:**

2-Bromo-5-iodopyridin (200 mg, 0.71 mmol), Pd(OAc)<sub>2</sub> (7.9 mg, 0.04 mmol) und Piperidin-3-carbonsäureethylester (0.55 mL, 3.6 mmol) werden für 48 h bei 100 °C gerührt.

**Methode B:**

2-Bromo-5-iodopyridin (200 mg, 0.71 mmol) und Piperidin-3-carbonsäureethylester (0.55 mL, 3.6 mmol) werden für 48 h bei 100 °C gerührt.

Zur Aufarbeitung wird das Amin unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch gereinigt (1:100, PE/EE 10:1).

*Ausbeute:*            **A:** 205 mg (81%), farbloses Öl    C<sub>13</sub>H<sub>17</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>I (360.19 g/mol)  
                               **B:** 217 mg (85%)

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub> mit TMS):

1.25 (t, *J* = 7.2, 3 H, CH<sub>3</sub>), 1.45-1.57 (m, 1 H, H-5'), 1.65-1.75 (m, 2 H, H-4'), 2.03 (m, 1H, H-5'), 2.50 (m, 1 H, H-3'), 2.97 (ddd, *J* = 3.0, *J* = 10.2, *J* = 13.2, 1 H, H-6'), 3.11 (dd, *J* = 10.2, *J* = 13.2, 1H, H-6'), 3.96 (m, 1 H, H-2'), 4.11 (q, *J* = 7.15, 1 H, O-CH<sub>2</sub>), 4.23 (m, 1 H, H-2'), 6.49 (dd, *J* = 0.6, *J* = 8.9, 1 H, H-3), 7.59 (dd, *J* = 2.4, *J* = 8.9, 1 H, H-4), 8.25 (dd, *J* = 2.4, *J* = 0.6, 1 H, H-6)

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, DEPT, CDCl<sub>3</sub> mit TMS):

14.2 (q, CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 23.7 (t, C-5'), 27.4 (t, C-4'), 40.9 (d, C-3'), 45.5 (t, C-6'), 47.3 (t, 2'), 60.5 (t, CH<sub>2</sub>-O), 76.8 (s, C-5), 109.4 (d, C-3), 144.8 (d, C-4), 153.5 (d, C-6), 157.8 (s, C-2), 173.6 (s, C=O)

**IR:**

2984 (m), 2944 (m), 1724 (s), 1578 (s), 1482 (s), 1247 (s), 1182 (s)

**MS** (70°C):

360 (M<sup>+</sup>, 62%), 315 (10%), 287 (100%), 205 (14%), 85 (9%)

**HR-MS:**

[C<sub>13</sub>H<sub>17</sub>O<sub>2</sub>N<sub>2</sub>I] ber.: 360.0335, gef.: 360.0337

**Elementaranalyse:**

ber.: H 4.757 %; C 43.350 %; N 7.777, gef.: H 4.923 %; C 43.508 %; N 7.616 %

### VIII.3 Versuche zu Kapitel III.4.1

#### Stammhaltung und Kultivierung der Zellen<sup>267</sup>

Für die Cytotoxizitätsassays wurde eine Dauerzelllinie von Fibroblasten (NIH-3T3-Zellen, DSM ACC 59, Braunschweig) eingesetzt, die ursprünglich aus kontaktinhibierten NIH Schweizer Mausembryos isoliert wurde.

Die Stammkonservierung der Zelllinien erfolgte als Kryokonserven in flüssigem Stickstoff bei  $-196^{\circ}\text{C}$ . Monolayerkulturen wurden in Dulbecco's modified Eagles medium (DMEM, Biochrom Art. T040-01) mit 10% fötalem Kälberserum (PAN Systems Art. 69093), Penicillin in einer Endkonzentration von 100.000 IU/L und Streptomycin in einer Endkonzentration von 100 mg/L (Boehringer Mannheim Art. 210 404) subkultiviert. Die Inkubation erfolgte bei  $37^{\circ}\text{C}$ , 10%  $\text{CO}_2$ , 2-3 d. Danach mußten die entstandenen subkonfluenten Monolayerkulturen gesplittet werden. Konzentrationsreihen der Verbindungen: Die Nicotin-Derivate wurden in Dimethylsulfoxid (DMSO, Sigma Art. D-8779) gelöst. Aus diesen Stammlösungen wurden Konzentrationsreihen mit DMSO hergestellt, die zur Verwendung in den Assays im Verhältnis 1:100 mit DMEM verdünnt wurden. Die DMSO-Konzentration war demzufolge in den Assays immer gleich hoch und lag bei 1%.

#### Durchführung der Cytotoxizitäts-Assays in Mikrotiterplatten

Zur Durchführung der Cytotoxizitäts-Assays (Zellwachstum bzw. Proteingehalt) in Mikrotiterplatten wurde eine Einzelzellsuspension hergestellt und mit einer Zellzahl von  $1 \times 10^4$  Zellen/Vertiefung in Mikrotiterplatten ausgesät. Nach einer Anheftungszeit von 24 h bei  $37^{\circ}\text{C}$ , 10%  $\text{CO}_2$  im Brutschrank erfolgte die Behandlung der Zellen. Dazu wurde das alte Medium abgesaugt. Stattdessen wurde ein Kulturmedium dazupipettiert, welches mit den gelösten Nicotin-Derivaten (Konzentrationsreihen) versetzt worden war. Die Zellen wurden danach wiederum 24h im Brutschrank inkubiert. Anschließend wurden die Cytotoxizitäts-Assays durchgeführt. Als Kontrollen dienten Zellen, bei denen mit 1% DMSO versetztes Medium dazugegeben wurde. Nach der Behandlungs- bzw. Wachstumszeit der Zellen wurde das Medium gegen die Inkubationslösung (DMEM mit 10 mg/L Bisbenzimid H 33342, Riedel-de Haën Art. 33270) ausgetauscht. Dieser Farbstoff interkaliert in die DNA lebender Zellen und ist somit ein Marker für Zellwachstum (rel. DNA-Gehalt). Anschließend folgte eine Inkubationszeit von 30 min bei  $37^{\circ}\text{C}$  im Brutschrank. Nach der Inkubation wurde die Fluoreszenz des an die DNA der Zellen gebundenen Farbstoffes im Fluoreszenzmeßgerät (CytoFluor 2350, PerSeptive Biosystems GmbH, Freiburg) gemessen. Die Anregung der Fluoreszenz erfolgte bei 360 nm mit einer Emission bei 460 nm. Als Blindwert wurde die Emission der Inkubationslösung in Vertiefungen ohne Zellen gemessen und von den Werten der Proben abgezogen.

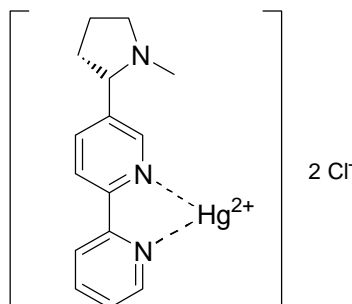
Im Anschluß daran wurde der Proteingehalt der Fibroblasten gemessen. Dieser Test basiert auf einer quantitativen elektrostatischen Bindung zwischen dem kationischen Sulforhodamin 101 (Sigma Art. S-7635) und den Proteinen der Zellen. Die Fibroblasten wurden mit Ethanol/Essigsäure fixiert. Danach wurden die Proteine mit der Sulforhodaminlösung (0,5 g/L Sulforhodamin in 1%iger Essigsäure) gefärbt und die Fluoreszenz gemessen. Die Anregung der Fluoreszenz erfolgte bei 530 nm mit einer Emission bei 620 nm. Als Blindwert wurde die Emission der Inkubationslösung in Vertiefungen ohne Zellen gemessen und von den Werten der Proben abgezogen.

Zur Auswertung wurden die arithmetischen Mittelwerte gebildet und auf die Kontrolle bezogen.

<sup>267</sup> Die Messungen wurden von Dr. Christiane Hansel, Medizinische Hochschule Hannover, durchgeführt.

## VIII.4 Versuche zu Kapitel IV.4.1

## [(-)-6-(2'-Pyridyl)-nicotin]-quecksilberdichlorid (33)



Pynic (**31**) (10 mg, 0.042 mmol) wird mit  $\text{HgCl}_2$  (5.7 mg, 0.021 mmol) in 2 mL abs. MeCN suspendiert und 28 h bei  $50^\circ\text{C}$  gerührt. Die überstehende Lösung wird abgenommen, und 5 ml Pentan und 1 ml  $\text{Et}_2\text{O}$  werden hinzugefügt. Das Solvens wird dekantiert und der Rückstand dreimal mit vier mL MeCN gewaschen. Durch Trocknen im Vakuum erhält man einen cremefarbenen Feststoff.

*Ausbeute:* 42 mg (54%), cremefarbener Feststoff  $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{HgCl}_2$  (510.82 g/mol)

**$^1\text{H-NMR}$**  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$  mit TMS):

1.70-2.10 (m, 4 H), 2.20 (s, 3 H, N- $\text{CH}_3$ ), 2.20-2.40 (m, 2 H), 3.30 (m, 2 H), 7.63 (ddd,  $J = 1.2$ ,  $J = 5.2$ ,  $J = 7.5$ , 1 H, H-5'), 8.03 (ddd,  $J = 1.7$ ,  $J = 7.5$ ,  $J = 8.3$ , 1 H, H-4'), 8.06 (ddd,  $J = 2.0$ ,  $J = 8.2$ , 1 H, H-4), 8.19 (ddd,  $J = 0.5$ ,  $J = 0.5$ ,  $J = 8.2$ , 1 H, H-3), 8.21 (ddd,  $J = 0.9$ ,  $J = 0.9$ ,  $J = 8.0$ , 1 H, H-3'), 8.67 (d,  $J = 1.5$ , 1 H, H-6), 8.74 (ddd,  $J = 0.9$ ,  $J = 1.7$ ,  $J = 5.2$ , 1 H, H-6')

**IR** (KBr):

2964 (m), 2872 (w), 2776 (w), 1592 (s), 1472 (s), 1436 (s), 764 (s)

**MS** ( $95^\circ\text{C}$ ):

511 (4%, [ $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{N}_3^{202}\text{Hg}^{35}\text{Cl}_2$ ]), 461 (6%, [ $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_3^{202}\text{Hg}^{35}\text{Cl}_2$ ])

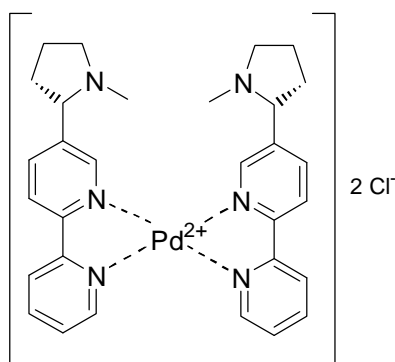
**UV-VIS** (MeCN):

$\lambda_{\text{max}}$  ( $\log \epsilon$ ) = 281 (5.777), 240 (5.993), 236 (5.938), 210 (5.789) nm.

**Elementaranalyse:**

ber.: H 3.35 %; C 35.27 %; N 8.23 %, gef.: H 3.26 %; C 34.87 %; N 8.04 %

**Smp.:**  $137^\circ\text{C}$  (MeCN) unter Zersetzung

Bis-[-6-(2'-pyridyl)-nicotin]-palladiumdichlorid (**34**)

$\text{Pd}(\text{MeCN})_2\text{Cl}_2$  (20 mg, 77  $\mu\text{mol}$ ) wird in 2 mL abs. MeCN gelöst. Diese Lösung wird überschichtet mit PyNic (**31**) (41 mg, 170  $\mu\text{mol}$ ) in 1.2 mL Cyclohexan. Für 1 h wird bei RT gerührt, dann läßt man den gelben Niederschlag absetzen. 0.5 ml Pentan werden hinzugefügt und für kurze Zeit gerührt. Den Überstand wird abgenommen und der Rückstand in 2.5 ml MeCN bei 50°C umkristallisiert. Der cremefarbenen Komplex wird unter vermindertem Druck getrocknet.

*Ausbeute:* 41 mg (76%), cremefarbener Feststoff  $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{PdCl}_2$  (416.83 g/mol)

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $\text{D}_6$  mit TMS):

1.70-2.10 (m, 4 H), 2.20 (s, 3 H, N- $\text{CH}_3$ ), 2.20-2.40 (m, 2 H), 3.30 (m, 2 H), 7.63 (ddd,  $J = 1.2$ ,  $J = 5.2$ ,  $J = 7.5$ , 1 H, H-5'), 8.03 (ddd,  $J = 1.7$ ,  $J = 7.5$ ,  $J = 8.3$ , 1 H, H-4'), 8.06 (ddd,  $J = 2.0$ ,  $J = 8.2$ , 1 H, H-4), 8.19 (ddd,  $J = 0.5$ ,  $J = 0.5$ ,  $J = 8.2$ , 1 H, H-3), 8.21 (ddd,  $J = 0.9$ ,  $J = 0.9$ ,  $J = 8.0$ , 1 H, H-3'), 8.67 (d,  $J = 1.5$ , 1 H, H-6), 8.74 (ddd,  $J = 0.9$ ,  $J = 1.7$ ,  $J = 5.2$ , 1 H, H-6')

**IR** (KBr):

2940 (m), 2872 (m), 2780 (m), 1464 (s), 1444 (s)

**FAB:**

380 (4%, [ $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{N}_3$  $^{106}\text{Pd}^{35}\text{Cl}$ ])

**UV-VIS** (MeCN):

$\lambda_{\text{max}}$  (log  $\epsilon$ ) = 318 (6.205), 308 (6.151), 303 (6.090), 262 (6.248), 252 (6.235) nm.

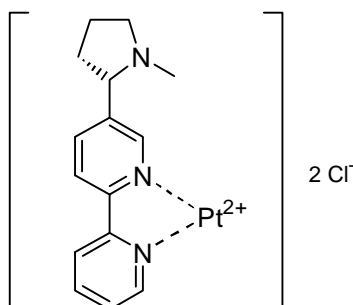
**Elementaranalyse:**

ber.: H 4.11 %; C 43.24 %; N 10.09 %, gef.: H 4.12 %; C 41.99 %; N 9.18 %

**Smp.:** 180°C (MeCN) unter Zersetzung

## VIII.5 Versuche zu Kapitel IV.4.5

## [(-)-6-(2'-Pyridyl)-nicotin]-platindichlorid (40)



$\text{K}_2\text{PtCl}_4$  (52 mg, 0.13 mmol) und PyNic (**31**) (30 mg, 0.13 mmol) werden in 2 mL MeCN/ $\text{H}_2\text{O}$  (1:1) bei  $70^\circ\text{C}$  1 Stunde gerührt. Aus der hellroten klaren Lösung fällt ein kirschroter Niederschlag. Dieser wird abgetrennt und mit MeCN gewaschen. Umkristallisationsversuche in MeCN und MeCN/ $\text{H}_2\text{O}$  scheitern, es wird nur ein amorphes Pulver erhalten.

*Ausbeute:* 27 mg (43%), roter Feststoff  $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{PtCl}_2$  (504.99 g/mol)

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $\text{D}_6$  mit TMS):  
Ist nicht zu interpretieren, da keine definierten Signale.

**IR** (KBr):  
3416 (s), 2940 (w), 2872 (w), 2780 (w), 1634 (m), 1616 (m), 1468 (s)

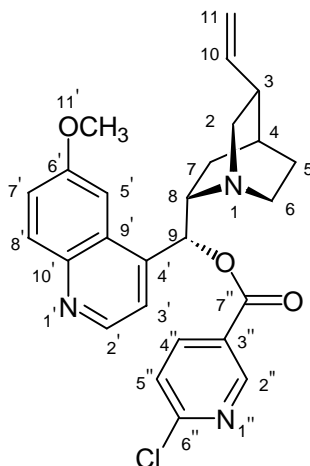
**Electrospray-MS:**  
506 (100%,  $[\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{N}_3^{195}\text{Pt}^{35}\text{Cl}]$ ,  $\text{M}^+\text{+H}$ )  
Abbildung siehe Kapitel IV.4.5

**UV-VIS:**  
Konnte nicht durchgeführt werden, da nur löslich in DMF oder DMSO.

**Elementaranalyse:**  
 $[\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{N}_3^{195}\text{Pt}^{35}\text{Cl} \cdot \text{H}_2\text{O}]$ , ber.: H 3.27 %; C 34.43 %; N 8.03 %, gef.: H 3.34 %; C 33.96 %; N 7.72 %

**Smp.:**  $>190^\circ\text{C}$  (MeCN) unter Zersetzung

## VIII.6 Versuche zu Kapitel V.3.1

(1*S*, 3*R*, 4*S*, 8*S*, 9*R*)-9-(6''-Chloro-2''-carboxypyridin)-6'-methoxy-chinonan (47)  
(ChiNic)

Das benötigte 6-Chlornicotinsäurechlorid **44** wird für den Versuch frisch hergestellt, indem 4.7 g (30 mmol) 6-Chlornicotinsäure und katalytische Mengen abs. DMF (0.75 mL) unter Eiskühlung mit überschüssigem Thionylchlorid (28 mL, 46 g, 390 mmol) versetzt werden. Es wird über Nacht bei RT gerührt. Die Reaktion ist beendet, wenn die braune Reaktionslösung klar wird. Das überschüssige SOCl<sub>2</sub> wird abdestilliert und letzte Reste werden durch Zugabe von CHCl<sub>3</sub> rausgeschleppt. Durch kurze Trocknung an der Pumpe erhält man 5.4 g (100%) eines hellbraunen Feststoffes.

Chinin (1.26 g, 3.88 mmol) und Säurechlorid **44** (750 mg, 4.26 mmol) werden vorgelegt, mit TEA (0.54 mL, 395 mg, 3.88 mmol) und 3 mL abs. DCM versetzt und 2 d bei RT gerührt.

Die Reaktionsmischung wird in DCM aufgenommen, zweimal mit ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung, einmal mit H<sub>2</sub>O gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und unter Vakuum eingeeengt. Der braune Feststoff wird in Ethanol umkristallisiert.

*Ausbeute:* 1.52 g (85%), cremefarbener Feststoff C<sub>26</sub>H<sub>26</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>Cl (463.97 g/mol)

Aufgrund der Koaleszenz treten H-5', H-3', H-2', H-9 und H-8 im <sup>1</sup>H-NMR als breite Banden auf; im <sup>13</sup>C-NMR sind zusätzlich C-6', C-7 und C-6 klein und verbreitert.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub> mit TMS):

1.51-1.64 (m, 2 H, H-5), 1.67-1.76 (m, 1 H, H-7-*exo*), 1.84-1.97 (m, 2 H, H-7-*endo*/H-4), 2.23-2.32 (bm, 1 H, H-3), 2.60-2.72 (m, 2 H, H-6-*exo* /H-2-*endo*), 3.00-3.17 (m, 2 H, H-6-*endo*/H-2-*exo*), 3.49 (bq, *J* ~ 8, 1 H, H-8), 3.95 (s, 3 H, H-11'), 4.97 (d, *J* = 1.1, 1 H, H-11-*trans*), 5.01 (d, *J* = 7.7, 1 H, H-11-*cis*), 5.81 (ddd, *J* = 7.3, *J* = 10.5, *J* = 16.8, 1 H, H-10), 6.70 (d, *J* = 6.5, 1 H, H-9), 7.33-7.46 (m, 3 H, H-3'/H-5'/H-7'), 7.40 (dd, *J* = 0.6, *J* = 8.3, 1 H, H-4'), 7.99 (d, *J* = 9.3, 1 H, H-8'), 8.20 (dd, *J* = 2.4, *J* = 9.3, 1 H, H-5''), 8.70 (d, *J* = 4.7, 1 H, H-2'), 9.02 (dd, *J* = 0.6, *J* = 2.5, 1 H, H-2'')

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, DEPT, CDCl<sub>3</sub> mit TMS):

24.5 (t, C-7), 27.6 (d, C-4), 27.9 (t, C-5), 39.5 (d, C-3), 42.5 (t, C-6), 55.7 (q, C-11'), 56.6 (t, C-2), 59.3 (d, C-8), 75.3 (d, C-9), 101.3 (d, C-5'), 114.7 (t, C-11), 118.7 (d, C-3'), 121.9 (d, C-5''), 124.5 (d, C-7'), 124.6 (s, C-3''), 126.8 (s, C-9'), 132.0 (d, C-8'), 139.6 (d, C-4''),

141.5 (d, C-10), 142.8 (s, C-4'), 144.8 (s, C-10'), 147.4 (d, C-2'), 151.0 (d, C-2''), 156.2 (s, C-6''), 158.1 (s, C-6'), 163.6 (s, C-7'')

**IR:**

2951 (m), 1730 (s), 1622 (m), 1588 (s), 1509 (m), 1290 (s), 1272 (s), 1121(s)

**MS** (160°C):

463 (M<sup>+</sup>, 1%), 307 (3%), 211 (1%), 188 (6%), 166 (2%), 136 (100%)

**HR-MS:**

[C<sub>26</sub>H<sub>26</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>Cl] ber.: 463.1662, gef.: 463.1661

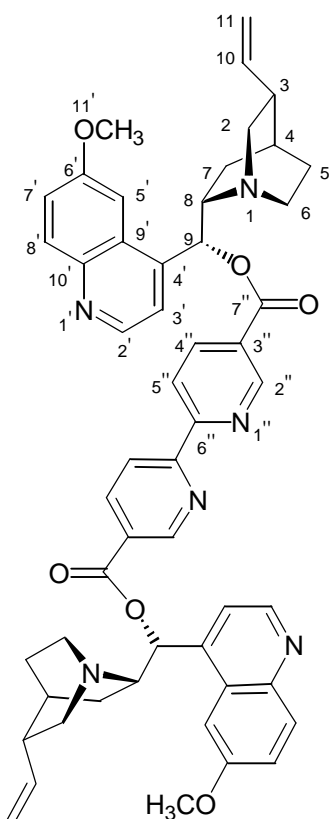
**Elementaranalyse:**

ber.: H 5.443 %; C 67.455 %; N 9.077, gef.: H 5.588 %; C 66.792 %; N 8.865%

**Smp.:** 155°C (EtOH)

[α<sub>D</sub>]<sup>20</sup>: 126.0° (c = 1, CHCl<sub>3</sub>)

**(1*S*, 3*R*, 4*S*, 8*S*, 9*R*)-9-(2''-carboxypyridin)-6'-methoxy-chinonandimer (51)**  
(ChiNicdimer)



ChiNic **47** (300mg, 0.65 mmol) und Palladium(II)acetat (3.65 mg, 0.016 mmol) werden in 3 mL abs. DMF gelöst, mit TEA (0.018 mL, 137 mg, 0.14 mmol) und Hexabutyldizinn ((TBT)<sub>2</sub>) (0.16 mL, 189 mg, 0.33 mmol) versetzt und 4 d bei 100°C gerührt. Die Reaktionslösung wird in DCM aufgenommen und einmal mit ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung, einmal mit ges. NaCl-Lösung und einmal mit H<sub>2</sub>O gewaschen.



Die vereinigten organischen Phasen werden über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, filtriert und unter vermindertem Druck eingengt. Die Reinigung erfolgt säulenchromatographisch (1:100,  $\text{CHCl}_3/\text{EtOH}$  1:1.5); gegebenenfalls kann in Essigester umkristallisiert werden.

*Ausbeute:* 168 mg (61%), weißer Schaum  $\text{C}_{52}\text{H}_{52}\text{N}_6\text{O}_6$  (857.02. g/mol)

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$  mit TMS):

1.47-1.57 (m, 2 H, H-5), 1.65-1.79 (m, 4 H, H-5/H-7-*exo*), 1.80-1.87 (m, 4 H, H-7-*endo*/H-4), 2.30-2.30 (bm, 2 H, H-3), 2.57-2.70 (m, 4 H, H-6-*exo*/H-2-*endo*), 3.00-3.18 (m, 2 H, H-2-*exo*), 3.15-3.23 (m, 2 H, H-6-*endo*), 3.40 (bq,  $J \sim 8$ , 2 H, H-8), 3.93 (s, 6 H, H-11'), 4.94 (dd,  $J = 1.5$ ,  $J = 5.0$ , 2 H, H-11-*trans*), 4.98 (dd,  $J = 1.5$ ,  $J = 11.9$ , 2 H, H-11-*cis*), 5.78 (ddd,  $J = 7.3$ ,  $J = 10.5$ ,  $J = 16.8$ , 2 H, H-10), 6.45 (dd,  $J = 0.6$ ,  $J = 9.0$ , 2 H, H-5''), 6.66 (d,  $J = 6.2$ , 2 H, H-9), 7.33 (dd,  $J = 2.6$ ,  $J = 9.0$ , 2 H, H-7'), 7.36 (d,  $J = 4.5$ , 2 H, H-3'), 7.45 (d,  $J = 2.4$ , 2 H, H-5'), 7.96 (dd,  $J = 2.4$ ,  $J = 9.3$ , 2 H, H-4''), 7.97 (d,  $J = 9.3$ , 2 H, H-8'), 8.67 (d,  $J = 4.5$ , 2 H, H-2'), 8.90 (dd,  $J = 0.6$ ,  $J = 2.6$ , 2 H, H-2'')

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (100 MHz, DEPT,  $\text{CDCl}_3$  mit TMS):

23.9 (t, C-7), 27.7 (d, C-4), 27.9 (t, C-5), 39.7 (d, C-3), 42.6 (t, C-6), 55.7 (q, C-11'), 56.7 (t, C-2), 59.4 (d, C-8), 73.9 (d, C-9), 101.4 (d, C-5'), 104.8 (d, C-3'), 113.0 (s, C-3''), 114.5 (t, C-11), 118.5 (d, C-5''), 121.9 (d, C-7'), 126.9 (s, C-9'), 131.8 (d, C-8'), 138.2 (d, C-4'), 141.7 (d, C-10), 144.1 (s, C-4'), 144.7 (s, C-10'), 147.4 (d, C-2'), 151.1 (d, C-2''), 157.9 (s, C-6''), 161.0 (s, C-6'), 165.1 (s, C-7'')

**IR:**

2949 (m), 1708 (m), 1604 (s), 1525 (m), 1509 (m), 1400 (m), 1267 (s), 1230 (m), 1110 (m)

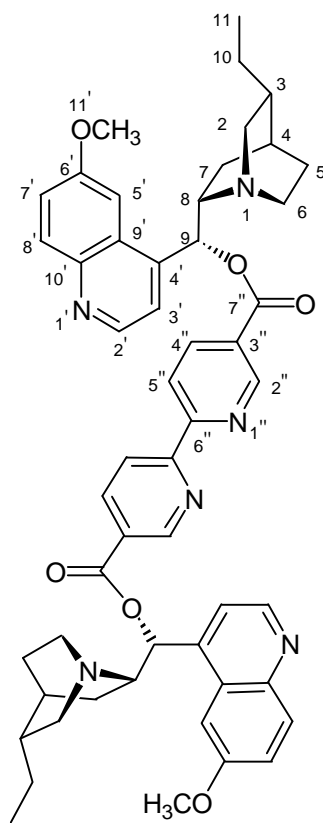
**MS-FAB:**

472 (100%), 310 (10%), 284 (31%), 133 (82%)

$[\alpha_D]^{20}$ : 204.3.0° (c = 1.01,  $\text{CHCl}_3$ )

**Smp.:** 73°C (EtOH)

(1*S*, 3*R*, 4*S*, 8*S*, 9*R*)-9-(2''-carboxypyridin)-6'-methoxy-11, 10-dihydrochinonandimer  
(62) (DihydroChiNicdimer)



ChiNicdimer **51** (50 mg, 0.058 mmol) wird mit 10% Pd/C in einem mL abs. Ethanol bei RT und Normaldruck über Nacht hydriert.

Das Lösungsmittel wird unter Vakuum abgezogen. Die Reinigung erfolgt säulenchromatographisch (1:100, EE/MeOH 5:1).

*Ausbeute:* 39 mg (78%), gelbliches Wachs  $C_{52}H_{54}N_6O_6$  (859.04 g/mol)

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$  mit TMS):

0.80 (t,  $J \sim 7$ , 6 H, H-11), 1.21 (t,  $J = 7.2$ , 4 H, H-10), 1.24-1.80 (m, 10 H, H-5-*exo*/H-5-*endo*/H-7-*exo*/H-7-*endo*/H-3), 1.80-1.85 (m, 2 H, H-4), 2.37 (bd,  $J \sim 3$ , 2 H, H-2-*endo*), 2.63-2.75 (bm, 2 H, H-6-*exo*), 3.04-3.10 (m, 2 H, H-2-*exo*), 3.17-3.29 (m, 2 H, H-6-*endo*), 3.39 (bq,  $J \sim 8$ , 2 H, H-8), 3.95 (s, 6 H, H-11'), 6.45 (dd,  $J = 0.6$ ,  $J = 9.0$ , 2 H, H-5''), 6.75 (bs, 2 H, H-9), 7.33 (dd,  $J = 2.8$ ,  $J = 9.3$ , 2 H, H-7'), 7.35 (d,  $J = 4.1$ , 2 H, H-3'), 7.47 (d,  $J = 2.4$ , 2 H, H-5'), 7.97 (d,  $J = 9.2$ , 2 H, H-4''), 7.98 (d,  $J = 9.3$ , 2 H, H-8'), 8.65 (d,  $J = 4.5$ , 2 H, H-2'), 8.90 (dd,  $J = 0.6$ ,  $J = 2.6$ , 2 H, H-2'')

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (100 MHz, DEPT,  $\text{CDCl}_3$  mit TMS):

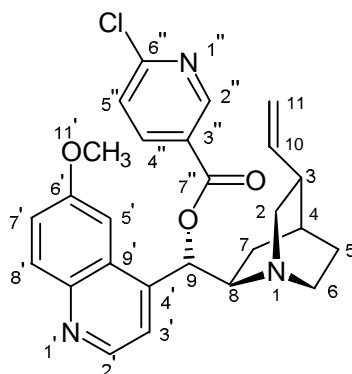
12.0 (q, C-11), 23.2 (t, C-10), 25.3 (d, C-4), 27.8 (t, C-5), 28.2 (t, C-7), 38.0 (d, C-3), 42.7 (t, C-6), 55.8 (q, C-11'), 58.2 (t, C-2), 59.2 (d, C-8), 73.9 (d, C-9), 101.3 (d, C-5'), 104.8 (d, C-5''), 113.0 (s, C-3''), 118.3 (d, C-3'), 122.0 (d, C-7'), 126.7 (s, C-9'), 131.8 (d, C-8'), 138.2 (d, C-4'), 144.7 (d, C-2'), 147.3 (s, C-4'), 151.0 (d, C-2''), 158.1 (s, C-10'), 161.0 (s, C-6'), 164.9 (s, C-6'), 171.1 (s, C-7'')

**IR:**

2958 (m), 1710 (m), 1604 (s), 1525 (m), 1509 (m), 1400 (m), 1265 (s), 1230 (m), 1110 (m)

**MS-FAB:**

475 (100%), 309 (20%), 165 (8%), 149 (27%)

**Smp.:** 64°C (EtOH)[ $\alpha_D$ ]<sup>20</sup>: 204.8° (c = 1, CHCl<sub>3</sub>)**(1S, 3R, 4S, 8R, 9S)-9-(6''-Chloro-2''-carboxypyridin)-6'-methoxy-chinonan (46)**  
(ChinidinNic)

Das benötigte 6-Chlornicotinsäurechlorid **44** wird für den Versuch frisch hergestellt, indem 4.7 g (30 mmol) 6-Chlornicotinsäure und katalytische Mengen abs. DMF (0.75 mL) unter Eiskühlung mit überschüssigem Thionylchlorid (28 mL, 46 g, 390 mmol) versetzt werden. Es wird über Nacht bei RT gerührt. Die Reaktion ist beendet, wenn die braune Reaktionslösung klar wird. Das überschüssige wird SOCl<sub>2</sub> abdestilliert und letzte Reste werden durch Zugabe von CHCl<sub>3</sub> rausgeschleppt. Durch kurze Trocknung an der Pumpe erhält man 5.4 g (100%) eines hellbraunen Feststoffes.

Chinidin (300 mg, 0.92 mmol) und Säurechlorid **44** (179 mg, 1.02 mmol) werden vorgelegt, mit TEA (0.13 mL, 102 mg, 1.02 mmol) und 8 mL abs. DCM versetzt und 2 d bei RT gerührt. Die Reaktionsmischung wird in DCM aufgenommen, zweimal mit ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung, einmal mit H<sub>2</sub>O gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und unter Vakuum eingeeengt. Die Reinigung erfolgt säulenchromatographisch (1:10, CHCl<sub>3</sub>).

**Ausbeute:** 341 mg (80%), weißes Wachs C<sub>26</sub>H<sub>26</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>Cl (463.97 g/mol)

Aufgrund der Koaleszenz treten H-5, H-3', H-2', H-9 und H-8 im <sup>1</sup>H-NMR als breite Banden auf, im <sup>13</sup>C-NMR sind zusätzlich C-6', C-7 und C-6 klein und verbreitert.

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub> mit TMS):

1.57-1.67 (m, 3 H, H-5, H-7-endo), 1.86-1.97 (m, 2 H, H-7-exo/H-4), 2.28-2.35 (bm, 1 H, H-3), 2.71-3.00 (m, 4 H, H-6/H-2), 3.45 (bq, *J* ~ 8, 1 H, H-8), 3.95 (s, 3 H, H-11'), 4.99 (ddd, *J* = 1.5, *J* = 1.5, *J* = 17.2, 1 H, H-11-trans), 5.15 (ddd, *J* = 1.5, *J* = 1.5, *J* = 10.4, 1 H, H-11-cis), 6.00 (ddd, *J* = 6.7, *J* = 10.4, *J* = 17.2, 1 H, H-10), 6.77 (d, *J* = 7.2, 1 H, H-9), 7.37-7.42 (m, 4 H, H-3'/H-7'), 7.44 (dd, *J* = 0.75, *J* = 8.3, 1 H, H-4''), 7.47 (d, *J* = 2.6, 2 H, H-5'), 8.03 (d, *J* = 9.2, 1 H, H-8'), 8.26 (dd, *J* = 2.4, *J* = 8.3, 1 H, H-5''), 8.73 (d, *J* = 4.6, 1 H, H-2'), 9.08 (dd, *J* = 0.6, *J* = 2.4, 1 H, H-2'')

$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz, DEPT,  $\text{CDCl}_3$  mit TMS):

23.8 (t, C-7), 26.3 (t, C-5), 27.5 (d, C-4), 39.3 (d, C-3), 42.2 (t, C-6), 49.8 (t, C-2), 55.6 (q, C-11'), 59.3 (d, C-8), 74.9 (d, C-9), 101.3 (d, C-5'), 115.1 (t, C-11), 118.5 (d, C-3'), 121.9 (d, C-5''), 124.4 (d, C-7'), 124.6 (s, C-3''), 126.9 (s, C-9'), 131.9 (d, C-8'), 139.7 (d, C-4''), 140.0 (d, C-10), 143.1 (s, C-4'), 144.8 (s, C-10'), 147.4 (d, C-2'), 151.1 (d, C-2''), 156.2 (s, C-6''), 158.1 (s, C-6'), 163.6 (s, C-7'')

**IR:**

2942 (m), 1729 (s), 1584 (m), 1509 (m), 1289 (s), 1265 (s), 1244 (s), 1121(s)

**FAB:**

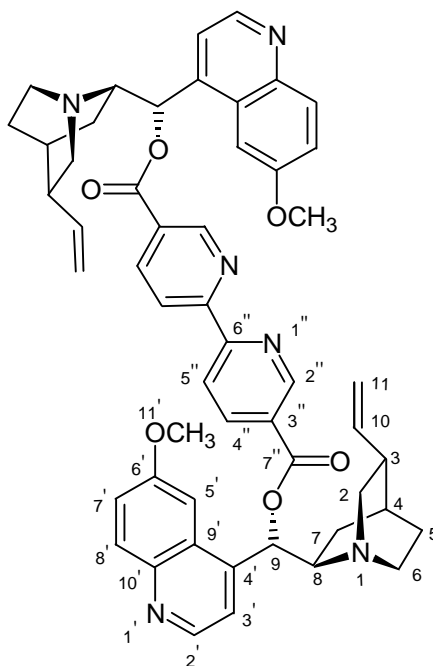
464 ( $\text{M}^+$ , 100%), 307 (36%), 197 (17%), 188 (9%), 154 (68%), 136 (81%)

**HR-MS:**

$[\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{N}_3\text{O}_3\text{Cl}]$  ber.: 463.1662, gef.: 463.1661

$[\alpha_D]^{20}$ :  $-38.5^\circ$  ( $c = 0.99$ ,  $\text{CHCl}_3$ )

(1*S*, 3*R*, 4*S*, 8*R*, 9*S*)-9-(2''-carboxypyridin)-6'-methoxy-chinonandimer (50)  
(ChinidinNicdimer)



ChinidinNic **46** (155 mg, 0.33 mmol) und Palladium(II)acetat (1.9 mg, 0.008 mmol) werden in 1.5 mL abs. DMF gelöst, mit TEA (0.009 mL, 6.8 mg, 0.07 mmol) und Hexabutyldizinn ((TBT)<sub>2</sub>) (0.08 mL, 97 mg, 0.17 mmol) versetzt und 4 d bei 100°C gerührt.

Die Reaktionslösung wird in DCM aufgenommen und einmal mit ges.  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung, einmal mit ges.  $\text{NaCl}$ -Lösung und einmal mit  $\text{H}_2\text{O}$  gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen werden über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, filtriert und unter vermindertem Druck eingeeengt. Die Reinigung erfolgt säulenchromatographisch (1:100,  $\text{CHCl}_3/\text{EtOH}$  1:1.5).

*Ausbeute:* 70 mg (50%), gelbes Öl

$\text{C}_{52}\text{H}_{52}\text{N}_6\text{O}_6$  (857.02. g/mol)

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub> mit TMS):

1.38-1.95 (m, 8 H, H-5/H-4/H-7-*endo*), 2.34 (bt,  $J \sim 11$ , 2 H, H-7-*exo*), 2.49 (bq,  $J \sim 9$ , 2 H, H-3), 2.94-3.04 (m, 2 H, H-2-*exo*), 3.30 (d,  $J = 9.3$ , 4 H, H-2-*endo*/H-8), 3.39-3.46 (m, 2 H, H-6-*endo*), 4.05 (s, 6 H, H-11'), 5.14 (dd,  $J = 1.4$ ,  $J = 17.3$ , 2 H, H-11-*trans*), 5.27 (dd,  $J = 1.3$ ,  $J = 10.7$ , 2 H, H-11-*cis*), 6.05 (ddd,  $J = 6.3$ ,  $J = 10.4$ ,  $J = 16.9$ , 2 H, H-10), 6.51 (dd,  $J = 0.6$ ,  $J = 9.2$ , 2 H, H-5''), 7.17 (bd,  $J = 2.8$ , 2 H, H-9), 7.37 (d,  $J = 4.6$ , 2 H, H-3'), 7.41 (dd,  $J = 2.6$ ,  $J = 9.2$ , 2 H, H-7'), 7.60 (d,  $J = 2.6$ , 2 H, H-5'), 8.03 (dd,  $J = 2.4$ ,  $J = 9.0$ , 2 H, H-4''), 8.05 (d,  $J = 9.3$ , 2 H, H-8'), 8.68 (d,  $J = 4.5$ , 2 H, H-2'), 8.96 (dd,  $J = 0.6$ ,  $J = 2.4$ , 2 H, H-2'')

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, DEPT, CDCl<sub>3</sub> mit TMS):

21.1 (t, C-7), 24.8 (t, C-5), 27.4 (d, C-4), 38.1 (d, C-3), 48.7 (t, C-6), 56.1 (q, C-11'), 58.1 (d, C-8), 60.3 (t, C-2), 71.3 (d, C-9), 100.9 (d, C-5'), 104.8 (d, C-3'), 112.5 (s, C-3''), 116.3 (t, C-11), 117.7 (d, C-5''), 122.9 (d, C-7'), 126.3 (s, C-9'), 131.0 (d, C-8'), 138.3 (d, C-4''), 138.3 (d, C-10), 143.2 (s, C-4'), 144.0 (s, C-10'), 146.5 (d, C-2'), 151.3 (d, C-2''), 158.7 (s, C-6'), 160.9 (s, C-6''), 164.2 (s, C-7'')

**IR** (G. G. ATR):

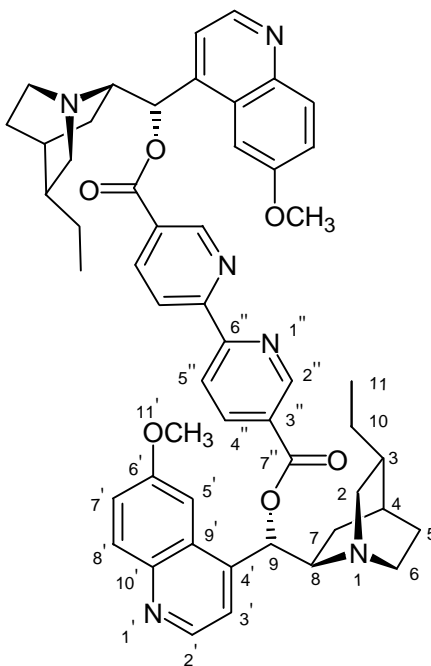
2930 (w), 2871 (w), 1708 (m), 1599 (s), 1556 (m), 1509 (m), 1398 (m), 1262 (s), 1241 (s), 1229 (s), 1110 (s)

**MS-FAB:**

557 (37%), 505 (19%), 473 (100%), 307 (11%), 149 (19%)

$[\alpha_D]^{20}$ : -117.6° (c = 1.02, CHCl<sub>3</sub>)

**(1S, 3R, 4S, 8R, 9S)-9-(-2''-carboxypyridin)-6'-methoxy-11, 10-dihydrochinonandimer (63)** (DihydroChinidinNicdimer)



ChinidinNicdimer **50** (45 mg, 0.053 mmol) wird mit 10% Pd/C in 0.5 mL abs. Ethanol bei RT und Normaldruck über Nacht hydriert.

Das Lösungsmittel wird unter Vakuum abgezogen. Die Reinigung erfolgt säulenchromatographisch (1:100, EE/MeOH 5:1).

*Ausbeute:* 23mg (67%, 76% Umsatz), gelbes Wachs C<sub>52</sub>H<sub>54</sub>N<sub>6</sub>O<sub>6</sub> (859.04 g/mol)

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub> mit TMS):

0.93 (t, *J* = 7.2, 4 H, H-10), 1.20-1.68 (m, 10 H, H-5-*exo*/H-5-*endo*/H-7-*exo*/H-7-*endo*/H-3), 1.83-1.89 (bs, 2 H, H-4), 1.99 (q, 6 H, H-11), 2.15-2.25 (m, 2 H, H-2-*endo*), 2.81-3.11 (m, 6 H, H-6/ H-2-*exo*), 3.35-3.44 (m, 2 H, H-8), 4.04 (s, 6 H, H-11'), 6.50 (dd, *J* = 0.6, *J* = 9.2, 2 H, H-5''), 7.05 (bd, *J* = 3.6, 2 H, H-9), 7.39 (d, *J* = 4.0, 2 H, H-3'), 7.40 (dd, *J* = 2.6, 2 H, H-7'), 7.59 (d, *J* = 2.5, 2 H, H-5'), 8.03 (d+d, *J* = 9.0, *J* = 9.2, 4 H, H-8'/H-4''), 8.65 (d, *J* = 4.7, 2 H, H-2'), 8.90 (dd, *J* = 0.6, *J* = 2.4, 2 H, H-2'')

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, DEPT, CDCl<sub>3</sub> mit TMS):

11.7 (q, C-11), 21.6 (t, C-10), 22.0 (d, C-4), 25.2 (t, C-5), 25.8 (t, C-7), 36.5 (d, C-3), 49.7 (t, C-6), 56.1 (q, C-11'), 58.5 (d, C-8), 60.4 (t, C-2), 72.0 (d, C-9), 101.1 (d, C-5'), 104.8 (d, C-5''), 112.8 (s, C-3''), 117.9 (d, C-3'), 122.5 (d, C-7'), 126.5 (s, C-9'), 131.5 (d, C-8'), 138.2 (d, C-4''), 144.5 (s, C-4'), 147.0 (d, C-2'), 151.1 (d, C-2''), 158.5 (s, C-10'), 161.0 (s, C-6'), 164.5 (s, C-6''), 171.1 (s, C-7'')

**IR** (G. G. ATR):

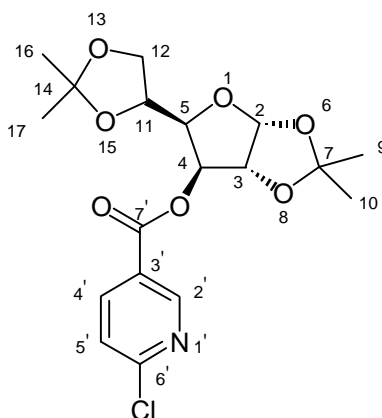
2931 (w), 1707 (m), 1599 (s), 1524 (m), 1509 (m), 1400 (m), 1263 (s), 1242 (s), 1228 (m), 1101 (s)

**MS-FAB:**

475 (73%), 473 (100%), 309 (61%), 165 (40%), 149 (79%)

[α<sub>D</sub>]<sup>20</sup>: -121.7° (c = 1.06, CHCl<sub>3</sub>)

**4-(6'-Chlor-nicotinoyl)-diaceton-D-glucose (48)**  
(GluNic)



Das benötigte 6-Chlornicotinsäurechlorid **44** wird für den Versuch frisch hergestellt (siehe ChiNic).

Di-Aceton-D-Glucose (894 mg, 3.40 mmol) und Säurechlorid **44** (665 mg, 3.80 mmol) werden vorgelegt, mit TEA (0.47 mL, 433 mg, 3.4 mmol) und 4 mL abs. DCM versetzt und 2 d bei RT gerührt.

De Reaktionsmischung wird in DCM aufgenommen, zweimal mit NaHCO<sub>3</sub>-Lösung, einmal mit H<sub>2</sub>O gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und unter Vakuum eingengt. Die Reinigung erfolgt säulenchromatographisch (1:50, EE/PE, beginnend mit PE/EE 4:1).

*Ausbeute:* 856 mg (63%), weißer Feststoff C<sub>18</sub>H<sub>22</sub>NO<sub>7</sub>Cl (399.82 g/mol)

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub> mit TMS):

1.20 (s, 3 H, H-16), 1.27 (s, 3 H, H-17), 1.35 (s, 3 H, H-9), 1.50 (s, 3 H, H-10), 3.99-4.04 (m, 1 H, H-11), 4.04-4.12 (m, 1 H, H-5), 4.21-4.29 (m, 2 H, H-12), 4.59 (d, *J* = 3.8, 1 H, H-3), 5.46 (d, *J* = 2.3, 1 H, H-4), 5.90 (d, *J* = 3.8, 1 H, H-2), 7.39 (dd, *J* = 0.8, *J* = 8.4, 1 H, H-5'), 8.18 (dd, *J* = 2.4, *J* = 8.4, 1 H, H-4'), 8.93 (dd, *J* = 0.8, *J* = 2.4, 1 H, H-2')

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, DEPT, CDCl<sub>3</sub> mit TMS):

25.1 (q, C-16), 26.2 (q, C-17), 26.6 (q, C-9), 26.8 (q, C-10), 67.4 (t, C-12), 72.4 (d, C-5), 77.3 (d, C-4), 79.9 (d, C-11), 83.2 (d, C-3), 105.1 (d, C-2), 109.5 (s, C-7), 112.5 (s, C-14), 124.3 (d, C-5'), 124.5 (s, C-3'), 139.5 (d, C-4'), 151.1 (d, C-2'), 156.2 (s, C-6'), 163.1 (s, C-7')

**IR:**

2988 (m), 1732 (s), 1588 (s), 1456 (m), 1342 (m), 1272 (s), 1164 (m), 1124 (s), 1076 (s), 1020 (s)

**MS** (100°C):

399 (M<sup>+</sup>, 1%), 386 (M<sup>+</sup>[<sup>37</sup>Cl]-15, 21%), 384 (M<sup>+</sup>[<sup>35</sup>Cl]-15, 55%), 299 (15%), 142 (24%), 140 (71%), 101 (100%)

**HR-MS:**

[C<sub>18</sub>H<sub>22</sub>NO<sub>7</sub>Cl] ber.: 399.1084, gef.: 399.1083

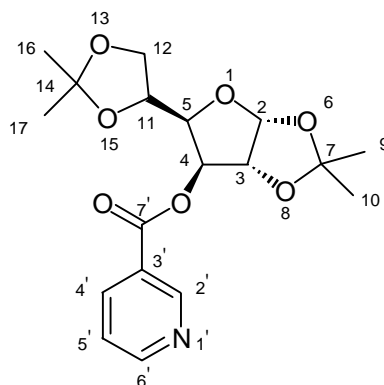
**Elementaranalyse:**

ber.: H 5.546 %; C 54.073 %; N 3.504 %, gef.: H 5.486 %; C 54.200 %; N 3.369 %

[α<sub>D</sub>]<sup>20</sup>: -55.3° (c = 1, CHCl<sub>3</sub>)

**Smp.:** 82°C (EE)

## 4-(Nicotinoyl)-diaceton-D-glucose (52)



GluNic **48** (354 mg, 0.89 mmol) und Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (25.6 mg, 0.022 mmol) werden in 8 mL abs. DMF gelöst, mit TEA (0.026 mL, 198 mg, 0.20 mmol) und (TBT)<sub>2</sub> (0.22 mL, 256 mg, 0.44 mmol) versetzt und 4 d bei 100°C gerührt.

Die Reaktionslösung wird in DCM aufgenommen und einmal mit ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung, einmal mit ges. NaCl-Lösung und einmal mit H<sub>2</sub>O gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und unter vermindertem Druck eingengt. Die Reinigung erfolgt säulenchromatographisch (1:100, EE/PE 1:1); gegebenenfalls kann in Ethanol umkristallisiert werden.

*Ausbeute:* 140 mg (43%), gelblicher Feststoff C<sub>18</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>7</sub> (365.38 g/mol)

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub> mit TMS):

1.20 (s, 6 H, H-16), 1.27 (s, 6 H, H-17), 1.35 (s, 6 H, H-9), 1.50 (s, 6 H, H-10), 4.00-4.10 (m, 4 H, H-5/H-11), 4.23-4.32 (m, 4 H, H-12), 4.59 (d, *J* = 3.8, 2 H, H-3), 5.46 (d, *J* = 2.8, 2 H, H-4), 5.90 (d, *J* = 3.8, 2 H, H-2), 7.37 (dd, *J* = 7.9, *J* = 7.9, 1 H, H-5'), 8.24 (ddd, *J* = 1.9, *J* = 3.8, *J* = 8.0, 2 H, H-4'), 8.75 (d, *J* = 3.8, 1 H, H-6'), 9.17 (s, 2 H, H-2')

Die Zuordnung ist aufgrund der nicht eindeutigen Kopplungskonstanten nicht exakt möglich.

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, DEPT, CDCl<sub>3</sub> mit TMS):

25.1 (q, C-16), 26.2 (q, C-17), 26.7 (q, C-9), 26.8 (q, C-10), 67.4 (t, C-12), 72.5 (d, C-5), 77.1 (d, C-4), 79.9 (d, C-11), 83.3 (d, C-3), 105.1 (d, C-2), 109.5 (s, C-8), 112.4 (s, C-15), 125.6 (s, C-3'), 137.1 (d, C-4'), 150.8 (d, C-2'), 153.8 (d, C-6'), 163.9 (s, C-7')

**IR:**

2991 (m), 1733 (s), 1592 (m), 1275 (s), 1111 (s), 1124 (s), 1077 (s), 1024 (s)

**MS** (80°C):

365 (M<sup>+</sup>, 100%), 350 (81%), 265 (23%), 232 (13%), 206 (13%), 142 (10%), 124 (43%), 106 (100%), 101 (82%), 84 (45%)

**HR-MS:**

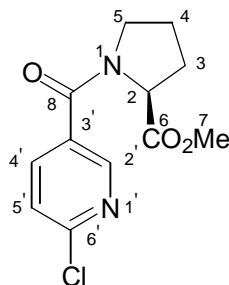
[C<sub>18</sub>H<sub>23</sub>N<sub>1</sub>O<sub>7</sub>] ber.: 365.1474, gef.: 365.1473

[α<sub>D</sub>]<sup>20</sup>: -5.27° (c = 1.12, CHCl<sub>3</sub>)

**Smp.:** 73°C (EE)



**1-(6'-Chlorpyridin-3-carbonyl)-pyrrolidin-2-carbonsäuremethylester (46)**  
(ProNic)



Das benötigte 6-Chlornicotinsäurechlorid **44** wird für den Versuch frisch hergestellt (siehe ChiNic).

(S)-Prolinmethylesterhydrochlorid (327 mg, 1.97 mmol) und Säurechlorid **44** (382 mg, 2.17 mmol) werden vorgelegt, mit TEA (0.63 mL, 459 mg, 4.5 mmol) und 4 mL abs. DCM versetzt und 2 d bei RT gerührt.

Die Reaktionsmischung wird in DCM aufgenommen, zweimal mit ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung, einmal mit H<sub>2</sub>O gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und unter Vakuum eingedunstet. Die Reinigung erfolgt säulechromatographisch (1:50, EE/PE).

*Ausbeute:* 453 mg (86%), farbloses Öl C<sub>12</sub>H<sub>13</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>Cl (268.70 g/mol)

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub> mit TMS):

1.85-2.07 (m, 3 H, H-3/H-4), 2.20-2.35 (m, 1 H, H-3), 3.47-3.65 (m, 2 H, H-5), 3.73 (s, 3 H, H-7), 4.60 (dd, *J* = 4.9, *J* = 8.4, 1 H, H-2), 7.35 (d, *J* = 8.3, 1 H, H-5'), 7.83 (dd, *J* = 2.4, *J* = 8.3, 1 H, H-4'), 8.57 (d, *J* = 2.0, 1 H, H-2')

In dem <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum ist zu ca. 20% die entsprechende *syn*-Verbindung zu sehen.

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, DEPT, CDCl<sub>3</sub> mit TMS):

25.3 (t, C-4), 29.2 (t, C-3), 49.8 (t, C-5), 52.4 (q, C-7), 59.3 (d, C-2), 124.1 (d, C-5'), 130.7 (s, C-3'), 138.0 (d, C-4'), 148.4 (d, C-2'), 153.0 (s, C-6'), 166.0 (s, C-8), 172.2 (s, C-6)

**IR:**

2999 (m), 1744 (s), 1634 (s), 1587 (m), 1419 (s), 1364 (m), 1176 (m)

**MS** (60°C):

268 (M<sup>+</sup>, 7%), 209 (67%), 140 (100%), 112 (18%), 76 (5%)

**HR-MS:**

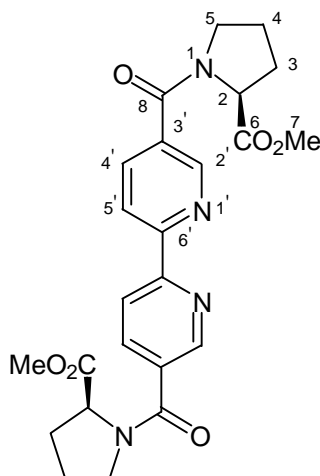
[C<sub>12</sub>H<sub>13</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>Cl] ber.: 268.0614, gef.: 268.0614

**Elementaranalyse:**

ber.: H 4.880 %; C 53.640 %; N 10.430 %, gef.: H 4.790 %; C 52.850 %; N 9.860 %

[α<sub>D</sub>]<sup>20</sup>: -82.08° (c = 1.01, CHCl<sub>3</sub>)

**6'-Bis-[1-(pyridin-3-carbonyl)]-pyrrolidin-2-carbonsäuremethylester (49)**  
(ProNicDimer)



ProNic **45** (200 mg, 0.74 mmol) und  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (21.50 mg, 0.019 mmol) werden in 2 mL abs. DMF gelöst, mit TEA (0.021 mL, 160 mg, 0.16 mmol) und  $(\text{TBT})_2$  (0.19 mL, 216 mg, 0.37 mmol) versetzt und 6 d bei 70°C gerührt.

Die Reaktionslösung wird in DCM aufgenommen und einmal mit ges.  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung, einmal mit ges.  $\text{NaCl}$ -Lösung und einmal mit  $\text{H}_2\text{O}$  gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen werden über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, filtriert und unter vermindertem Druck eingengt. Die Reinigung erfolgt säulenchromatographisch (1:100, EE/MeOH 10:1).

*Ausbeute:* 120 mg (69%), weißer Schaum  $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_6$  (466.49 g/mol)

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$  mit TMS):

1.85-2.07 (m, 6 H, H-3/H-4), 2.20-2.35 (m, 2 H, H-3), 3.50-3.73 (m, 4 H, H-5), 3.75 (s, 6 H, H-7), 4.65 (dd,  $J = 4.9$ ,  $J = 8.3$ , 2 H, H-2), 8.00 (dd,  $J = 2.0$ ,  $J = 8.2$ , 2 H, H-5'), 8.45 (d,  $J = 8.2$ , 2 H, H-4'), 8.85 (s, 2 H, H-2')

In dem  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum ist die entsprechende *syn*-Verbindung zu 20% enthalten.

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (100 MHz, DEPT,  $\text{CDCl}_3$  mit TMS):

25.4 (t, C-4), 29.3 (t, C-3), 49.8 (t, C-5), 52.3 (q, C-7), 59.3 (d, C-2), 120.9 (d, C-5'), 132.0 (s, C-3'), 136.2 (d, C-4'), 148.0 (d, C-2'), 156.5 (s, C-6'), 167.1 (s, C-8), 172.4 (s, C-6)

**IR:**

2999 (m), 1744 (s), 1633 (s), 1593 (s), 1420 (s), 1368 (m), 1230 (m), 1177 (s)

**MS** (190°C):

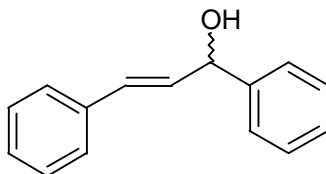
466 ( $\text{M}^+$ , 9%), 407 (36%), 338 (100%), 182 (27%), 140 (10%)

**HR-MS:**

$[\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_6]$  ber.: 466.1852, gef.: 466.1852

**Smp.:** 149°C (EE)

$[\alpha_D]^{20}$ : -73.37° ( $c = 1.01$ , EtOH)

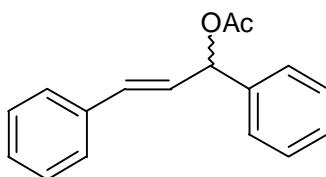
**VIII.7 Versuche zu Kapitel V.3.2.2****1,3-Diphenylprop-2-en-1-ol (56)**

Der für die Reaktion verwendete Zimtaldehyd muß zunächst im Ölpumpenvakuum destilliert werden ( $K_{p_{2\text{mm}}}$  85-90°C). Phenylmagnesiumbromid wird wie folgt generiert: In einer ausgeheizten Apparatur wird Magnesium (34.7 g, 1.4 mol) mit 50 mL abs. Et<sub>2</sub>O, 1,2-Dibromethan (0.38 mL, 828 mg, 4.41 mmol) und Brombenzol (9.4 mL, 14 g, 89 mmol) in 10 mL abs. Et<sub>2</sub>O versetzt und eine weitere Stunde nach Beginn der Reaktion unter Rückfluß erhitzt. Die Hälfte der Reaktionslösung wird nach dem Absetzen des überschüssigen Magnesiums zu Zimtaldehyd (5.6 mL, 5.9 g, 44.5 mmol) in 40 mL abs. Et<sub>2</sub>O gegeben. Es wird 1.5 Stunden bei RT gerührt.

Die Reaktion wird durch Zugabe von ges. NH<sub>4</sub>Cl-Lösung beendet. Die organische Phase wird zweimal mit H<sub>2</sub>O gewaschen und die wäßrige Phase mit Et<sub>2</sub>O reextrahiert. Trocknung über MgSO<sub>4</sub>, Filtration und Konzentrierung unter vermindertem Druck ergibt ein gelbes Öl, welches säulenchromatographisch gereinigt wird (1:25, PE/EE 5:1). Gegebenenfalls kann in PE/EE umkristallisiert werden.

*Ausbeute:* 6.23 g (67%), weißer Feststoff C<sub>15</sub>H<sub>14</sub>O (210.28 g/mol)

Die spektroskopischen Daten entsprechen der Literatur.<sup>126</sup>

**1,3-Diphenylprop-2-enylacetat (57)**

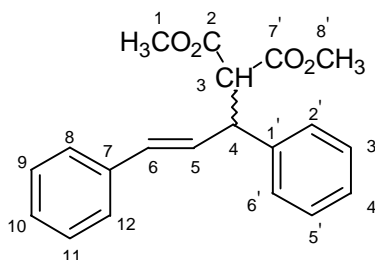
Eine Lösung des Alkohols **56** (4.3 g, 20.5 mmol) in Acetanhydrid (2.31 mL, 2.3 g, 22.5 mmol) und Pyridin (8.24 mL, 8.1 g, 102 mmol) wird 3 d bei RT gerührt.

Das Reaktionsgemisch wird in H<sub>2</sub>O aufgenommen und mehrfach mit Et<sub>2</sub>O extrahiert. Die vereinigten organische Phasen werden mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und unter Vakuum konzentriert. Das gelbe Öl wird als erste Reinigungsstufe einer Säulenfiltration unterzogen (EE/PE 1:5). Anschließend wird im Ölpumpenvakuum destilliert, das Produkt geht bei 155°C über.

*Ausbeute:* 3.1 g (60%), gelbes Öl C<sub>17</sub>H<sub>16</sub>O<sub>2</sub> (252.31 g/mol)

Die spektroskopischen Daten entsprechen der Literatur.<sup>126</sup>

### 2-(1,3-Diphenyl-allyl)malonsäuredimethylester (58)



Zu  $[\text{Pd}(\eta^3\text{-C}_3\text{H}_5)\text{Cl}]_2$  (7.25 mg, 0.019 mmol) und Kaliumacetat (2.12 mg, 0.027 mmol) wird 2,2'-Bipyridin (12.38 mg, 0.079 mmol) als Ligand in 2.5 mL abs. DCM gegeben. Nach 15 min bei RT gibt man Acetat **57** (200 mg, 0.79 mmol) in 2.5 ml abs. DCM, Dimethylmalonat (0.27 mL, 313 mg, 2.37 mmol) und BSA (0.58 mL, 483.76 mg, 2.37 mmol) hinzu und rührt 3 h bei RT.

Die Reaktionslösung wird durch Zugabe von  $\text{Et}_2\text{O}$  verdünnt, zweimal mit ges.  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lösung gewaschen, über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, filtriert und unter vermindertem Druck eingengt. Das resultierende Öl wird säulenchromatographisch gereinigt (1:100, PE/ $\text{Et}_2\text{O}$  3:1). Kristallisation in PE ergibt einen weißen Feststoff.<sup>123</sup>

*Ausbeute:* 228 mg (89%), weißer Feststoff  $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{O}_4$  (324.14 g/mol)

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$  mit TMS):

3.52 (s, 3 H, H-1), 3.72 (s, 3 H, H-8'), 3.97 (d,  $J = 10.9$ , 1 H, H-3), 4.30 (dd,  $J = 8.7$ ,  $J = 10.9$ , 1 H, H-4), 6.35 (dd,  $J = 8.7$ ,  $J = 15.7$ , 1 H, H-5), 6.50 (d,  $J = 15.7$ , 1 H, H-6), 7.20-7.39 (m, 10 H, H-7 - H-12/H-1' - H-6')

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (100 MHz, DEPT,  $\text{CDCl}_3$  mit TMS):

49.2 (d, C-4), 52.4 (q, C-8'), 52.7 (q, C-1), 57.6 (d, C-3), 126.4 (d, C-5), 127.1 (d), 127.5 (d), 127.8 (d, C-6), 128.4 (d), 128.7 (d), 129.1 (d), 131.8 (d), 136.8 (s, C-7), 140.2 (s, C-1'), 167.7 (s, C-2), 168.2 (s, C-7')

**IR:**

2954 (w), 1756 (s), 1735 (s), 1435 (m), 1259 (m), 1163 (m)

**MS** (140°C):

324 ( $\text{M}^+$ , 10%), 292 (6%), 205 (63%), 193 (93%), 115 (100%), 91 (43%), 77 (14%)

**HR-MS:**

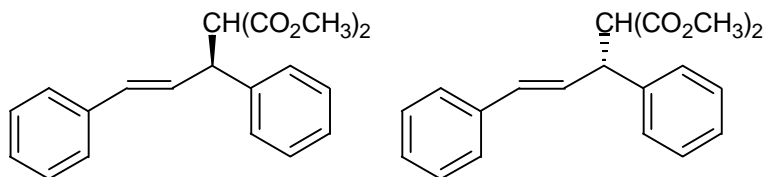
$[\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{O}_4]$  ber.: 324.1361, gef.: 324.1360

**Elementaranalyse:**

ber.: H 6.214 %; C 74.056 %, gef.: H 6.365 %; C 73.680 %

**Smp.:** 82°C (EE)

(*S*)-2-(1,3-Diphenyl-allyl)malonsäuredimethylester (*S*)-**58**  
 (*R*)-2-(1,3-Diphenyl-allyl)malonsäuredimethylester (*R*)-**58**



Der Versuch wird entsprechend der racemischen Variante durchgeführt. Statt 2,2'-Bipyridin werden die aufgeführten Liganden in entsprechenden Konzentration eingesetzt.

PyNic	<b>31</b> (9.47 mg)	Ausbeute: 103 mg, 86% (93% Umsatz)
BiNic	<b>30</b> (12.76 mg)	Ausbeute: 124 mg, 97%
ChiNicdimer	<b>51</b> (33.97 mg)	Ausbeute: 16 mg, <33% (38% Umsatz)
ProNicdimer	<b>49</b> (18.49 mg)	Ausbeute: 119 mg, 99% (92% Umsatz)
	<b>54</b> (17 mg)	Ausbeute: 48 mg, <42% (28% Umsatz)

PyNic  $[\alpha_D]^{20}(\text{EtOH})$ : + 0.49° (c = 1.01)

BiNic  $[\alpha_D]^{20}(\text{EtOH})$ : + 1.30° (c = 1.01)

ChiNicdimer  $[\alpha_D]^{20}(\text{EtOH})$ : + 1.29° (c = 0.16)

ProNicdimer  $[\alpha_D]^{20}(\text{EtOH})$ : - 2.12° (c = 1.04)

**54**  $[\alpha_D]^{20}(\text{EtOH})$ : + 9.02° (c = 1.03)

Literaturdaten: +(*R*)-**58**: +17.9° (EtOH; c = 1.1)<sup>268</sup>; (*S*)-**58**: -18.4° (EtOH; c = 1.1)<sup>269</sup>

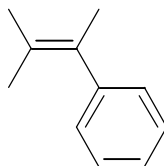
Der *ee*-Überschuß für den vielversprechendsten Liganden **54** ist durch Shift-Messung mit HFC bestimmt worden. Bei einer Konzentration von 6 mg Shift-Reagenz auf 10 mg Substrat spaltet die Methylgruppe bei 3.52 ppm auf; es ergibt sich ein Enantiomerenüberschuß von 40%. Bestimmung des Enantiomerenüberschusses mittels chiraalem GC ist aufgrund der hohen Meßtemperatur nicht möglich.

<sup>268</sup> Brown J. M.; Hulmes, D. I.; Guiry, P. *Tetrahedron* **1994**, 50, 4493.

<sup>269</sup> Von Matt, P.; Pfaltz, A. *Angew. Chem.* **1993**, 105, 614.

## VIII.8 Versuche zu Kapitel V.3.2.3

## 2-Phenyl-3-methylbut-2-en (64)

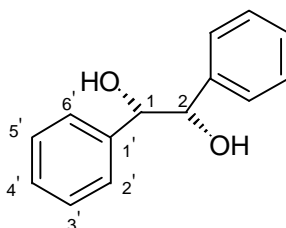


*tert.*-Butylphenylketon (0.33 mL, 325 mg, 2.0 mmol) wird in 4 mL abs. Et<sub>2</sub>O bei -78°C vorgelegt. Über 5 min hinweg fügt man *tert.*-BuMgCl (2 M in Et<sub>2</sub>O, 1.2 mL, 2.4 mmol) zu. Es wird ein halbe Stunde bei gleichbleibender Temperatur gerührt, dann gibt man SOCl<sub>2</sub> (0.22 mL, 359 mg, 3.0 mmol) über 5 min hinweg dazu. Nach einer weiteren halben Stunde läßt man auf RT kommen und rührt noch weitere 2 h.

Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt. Die Reinigung erfolgt säulenchromatographisch (1:100, PE/EE 1:1).

*Ausbeute:* 320 mg (100%), farblose Flüssigkeit C<sub>11</sub>H<sub>14</sub> (146.23 g/mol)

Die spektroskopischen Daten entsprechen der Literatur.<sup>137</sup>

(1*S*, 2*S*)-1,2-Diphenylethan-1,2-diol (65)

DihydroChiNicdimer **62** (8.6 mg, 0.01 mmol), Kaliumcarbonat (415 mg, 3 mmol) und K<sub>3</sub>Fe(CN)<sub>6</sub> (927.78 mg, 3 mmol) werden in 2.5 mL *t*BuOH/H<sub>2</sub>O (1:1) vorgelegt. Man fügt Osmiumtetroxid (Lösung in *t*BuOH, 2.5 Gew.%, 1.02 mg, 0.004 mmol) und MeSO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub> (93 mg, 1 mmol) hinzu und kühlt auf 0°C. *trans*-Stilben (108 mg, 0.6 mmol) wird zur Reaktionslösung gegeben und anschließend wird bei RT über Nacht gerührt. Das gebildete Zweiphasensystem bleibt die ganze Zeit erhalten.

Die Reaktion wird bei 0°C durch Zugabe von Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> (1.5 g, 12 mmol) beendet. Nachdem 60 min bei RT gerührt wurde, wird das Reaktionsgemisch mit Essigester viermal extrahiert, die organische Phase zweimal mit 2 N KOH gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und unter vermindertem Druck eingengt. Die Reinigung erfolgt säulenchromatographisch (1:100, PE/EE 2:1). Der Feststoff kann in PE umkristallisiert werden.

*Ausbeute:* 89 mg (69%), weißer Feststoff C<sub>14</sub>H<sub>14</sub>O<sub>2</sub> (214.10 g/mol)

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub> mit TMS):

5.40 (bs, 2 H, H-1/H-2), 9.65 (dd, *J* ~3, 4 H, H-2'/H-6'), 9.75 (m, *J* ~3, 6 H, H-3'/H-4'/H-5')

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (100 MHz, DEPT,  $\text{CDCl}_3$  mit TMS):

79.1 (d, C-1/C-2), 126.9 (d, C-5'), 127.9 (d, C-4'/C-6'), 128.1 (d, C-3'/C-7'), 139.9 (s, C-2')

**IR:**

3499 (s), 3398 (s), 2895 (m), 1198 (m), 1044 (s), 1012 (s), 777 (m), 705 (m), 696 (m)

**MS** (110°C):

214 ( $\text{M}^+$ , 3%), 180 (2%), 107 (100%), 79 (45%)

**HR-MS:**

$[\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{O}_2]$  ber.: 214.0993, gef.: 214.0993

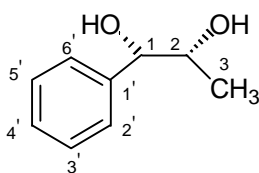
$[\alpha_{\text{D}}]^{20}$ : -88.02 ( $c = 1.01$ , EtOH)

Literaturwert (1*S*,2*S*)-1,2-Diphenyl-ethan-1,2-diol:  $94.1^\circ$  (EtOH,  $c = 1$ )<sup>270</sup>

Das Enantiomerenverhältnis ist mittels chiralem GC zu 97.7% : 2.3% ermittelt worden, d. h. 95% *ee*.

**Smp.:** 135°C (EE)

**(1*S*, 2*R*)-1-Phenyl-propan-1,2-diol (66)**



DihydroChinidimer **62** (3.6 mg, 0.004 mmol), Kaliumcarbonat (175 mg, 1.27 mmol) und  $\text{K}_3\text{Fe}(\text{CN})_6$  (393 mg, 1.27 mmol) werden in einem mL *t*BuOH/ $\text{H}_2\text{O}$  (1:1) vorgelegt. Man fügt Osmiumtetroxid (Lösung in *t*BuOH, 2.5 Gew.%, 0.43 mg, 0.002 mmol) und  $\text{MeSO}_2\text{NH}_2$  (40 mg, 0.42 mmol) hinzu und kühlt auf 0°C. *cis*-Phenylpropen (50 mg, 0.42 mmol) wird zur Reaktionslösung gegeben und anschließend wird bei RT über Nacht gerührt. Das gebildete Zweiphasensystem bleibt die ganze Zeit erhalten.

Die Reaktion wird bei 0°C durch Zugabe von  $\text{Na}_2\text{SO}_3$  (630 mg, 5 mmol) beendet. Nachdem 60 min bei RT gerührt wurde, wird das Reaktionsgemisch mit Essigester viermal extrahiert, die organische Phase zweimal mit 2 N KOH gewaschen, über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, filtriert und unter vermindertem Druck eingeeengt. Die Reinigung erfolgt säulenchromatographisch (1:100, PE/EE 3:1). Der Feststoff kann in PE umkristallisiert werden.

**Ausbeute:** 47 mg (74%), weißer Feststoff

$\text{C}_9\text{H}_{12}\text{O}_2$  (152.18 g/mol)

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$  mit TMS):

1.04 (d,  $J = 6.4$ , 3 H, H-3), 2.20-3.00 (bs, 2 H, OH), 3.94 –4.01 (m, 1 H, H-2), 4.65 (d,  $J = 4.3$ , 1 H, H-1), 7.25-7.37 (m, 5 H, H-1' – H-6')

<sup>270</sup> Prasad, K. R. K.; Joshi, N. N. *J.Org. Chem* **1996**, *61* (11), 3888.

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (100 MHz, DEPT,  $\text{CDCl}_3$  mit TMS):

17.1 (q, C-3), 71.3 (d, C-2), 77.4 (d, C-1), 126.6 (d, C-3'/C-5'), 127.7 (d, C-4'), 128.3 (d, C-2'/C-6'), 140.3 (s, C-1')

**IR:**

3607 (s), 3067 (s), 2891 (w), 1602 (m), 1198 (m), 1230 (s), 1191 (s), 8.094 (m)

**MS** (110°C):

152 ( $\text{M}^+$ , 2%), 134 (2%), 119 (3%), 108 (100%), 107 (86%), 91, (8%), 80 (68%)

**HR-MS:**

$[\text{C}_9\text{H}_{12}\text{O}_2]$  ber.: 152.0837, gef.: 152.8299

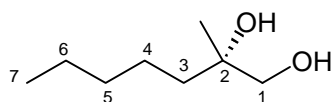
$[\alpha_D]^{20}$ : 5.84° (c = 1.01,  $\text{CHCl}_3$ ), Literaturwert: 18.1° (c = 3.8 g/100 mL, EtOH)<sup>271</sup>

Ein exakter Vergleich mit Literaturdaten ist nicht möglich. Einen negativen Drehwert liefert allerdings nur noch die (1*S*, 2*S*)-Verbindung, die bei der *cis*-dirigierenden Dihydroxylierung nicht gebildet werden kann.

Der Enantiomerenverhältnis ist mittels chiralem GC zu 96.2% : 3.8% ermittelt worden, d. h. 92.4% *ee*.

**Smp.:** 81°C (EE)

### 2-(*S*)-Methylhepten-1,2-diol (**67**)



DihydroChiNicdimer **62** (8.6 mg, 0.01 mmol), Kaliumcarbonat (414 mg, 3.0 mmol) und  $\text{K}_3\text{Fe}(\text{CN})_6$  (928 mg, 3.0 mmol) werden in einem mL *t*BuOH/ $\text{H}_2\text{O}$  (1:1) vorgelegt. Man fügt Osmiumtetroxid (Lösung in *t*BuOH, 2.5 Gew.%, 1.02 mg, 0.004 mmol) und  $\text{MeSO}_2\text{NH}_2$  (93 mg, 1.0 mmol) hinzu und kühlt auf 0°C. 2-Methylhepten (112 mg, 1.0 mmol) wird zur Reaktionslösung gegeben und anschließend wird bei RT über Nacht gerührt. Das gebildete Zweiphasensystem bleibt die ganze Zeit erhalten.

Die Reaktion wird bei 0°C durch Zugabe von  $\text{Na}_2\text{SO}_3$  (1.85 g, 5 mmol) beendet. Nachdem 60 min bei RT gerührt wurde, wird das Reaktionsgemisch mit Essigester viermal extrahiert, die organische Phase zweimal mit 2 N KOH gewaschen, über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, filtriert und unter vermindertem Druck eingengt. Die Reinigung erfolgt säulenchromatographisch (1:100, PE/EE 3:1).

**Ausbeute:** 141 mg (95%), farbloses Öl

$\text{C}_8\text{H}_{20}\text{O}_2$  (146.25 g/mol)

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$  mit TMS):

0.90 (*pseudo-t*,  $J \sim 7$ , 3 H, H-7), 1.15 (s, 3 H,  $\text{CH}_3$ ), 1.25-1.40 (m, 6 H, H-4/H-5/H-6), 1.42-1.52 (m, 2 H, H-3), 2.88 (s, 2 H, OH), 3.38 (d,  $J = 11.2$ , 2 H, H-1), 3.42 (d,  $J = 11.2$ , 2 H, H-1)

<sup>271</sup> Cervinka, O.; Struzka, V. *Collect. Czech. Chem. Commun.* **1990**, *55*, 2685.



**$^{13}\text{C-NMR}$**  (100 MHz, DEPT,  $\text{CDCl}_3$  mit TMS):

14.0 (d, C- $\text{CH}_3$ ), 22.6 (t, C-6), 23.0 (d, C-5), 23.4 (q, C-7), 32.41 (t, C-4), 38.6 (t, C-3), 69.60 (d, C-2), 73.1 (t, C-1)

**IR:**

3609 (m), 2959 (s), 2934 (s), 2862 (m), 1230 (m), 1035 (m)

**MS** (110°C):

( $\text{M}^+$ , 3%), 180 (2%), 107 (100%), 79 (45%)

**HR-MS:**

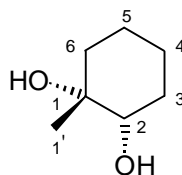
[ $\text{C}_8\text{H}_{19}\text{O}_1$ ,  $\text{M}^+ - \text{OH}$ ] ber.: 131.1072, gef.: 131.1069

$[\alpha_D]^{20}$ : -0.61 (c = 1,  $\text{CHCl}_3$ )

Literaturwert für 2-(S)-Methylheptan-1,2-diol: -3.25 (c = 3.6 g/100 mL,  $\text{CHCl}_3$ )<sup>272</sup>

Der Enantiomerenverhältnis ist mittels chiralem GC zu 53.3% : 46.7% ermittelt worden, d. h. 6% *ee*.

**(R)-1-Methyl-cyclohexan-1,2-diol (68)**



DihydroChiNicdimer **62** (13.4 mg, 0.016 mmol), Kaliumcarbonat (647 mg, 4.68 mmol) und  $\text{K}_3\text{Fe}(\text{CN})_6$  (1.45 g, 4.68 mmol) werden in 4 mL *t*BuOH/ $\text{H}_2\text{O}$  (1:1) vorgelegt. Man fügt Osmiumtetroxid (Lösung in *t*BuOH, 2.5 Gew.%, 1.58 mg, 0.0062 mmol) und  $\text{MeSO}_2\text{NH}_2$  (145 mg, 1.56 mmol) hinzu und kühlt auf 0°C. 1-Methyl-1-cyclohexen (0.19 mL, 150 mg, 1.56 mmol) wird zur Reaktionslösung gegeben und anschließend wird bei RT über Nacht gerührt. Das gebildete Zweiphasensystem bleibt die ganze Zeit erhalten.

Die Reaktion wird bei 0°C durch Zugabe von  $\text{Na}_2\text{SO}_3$  (2.89 g, 23 mmol) beendet. Nachdem 60 min bei RT gerührt wurde, wird das Reaktionsgemisch mit Essigester viermal extrahiert, die organische Phase zweimal mit 2 N KOH gewaschen, über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, filtriert und unter vermindertem Druck eingeeengt. Die Reinigung erfolgt säulenchromatographisch (1:100, PE/EE 3:1). Der Feststoff kann in PE umkristallisiert werden.

*Ausbeute:* 176 mg (85%), weißer Feststoff  $\text{C}_7\text{H}_{15}\text{O}_2$  (131.19 g/mol)

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$  mit TMS):

1.20 (q, 3 H, H-1'), 1.25-1.80 (m, 8 H-3/H-4/H-5/H-6), 2.48 (s, 2 H, OH), 3.39 (dd,  $J = 3.9$ ,  $J = 9.2$ , 1 H, H-2)

<sup>272</sup> Mischitz, M.; Kroutil, W.; Wandel, U.; Faber, K. *Tetrahedron* **1995**, 6, 1261.

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (100 MHz, DEPT,  $\text{CDCl}_3$  mit TMS):

21.5 (t, C-5), 23.1 (t, C-4), 26.5 (q, C-1'), 30.3 (t, C-2), 36.8 (t, C-6), 71.5 (d, C-1), 74.7 (d, C-2)

**IR:**

3610 (m), 3571 (m), 2939 (s), 2862 (m), 1230 (m), 1043 (m)

**MS** (110°C):

130 ( $\text{M}^+$ , 18%), 112 (23%), 97 (20%), 84 (12%), 71 (100%)

**HR-MS:**

$[\text{C}_7\text{H}_{15}\text{O}_2]$  ber.: 130.0994, gef.: 130.0993

$[\alpha_D]^{20}$ :  $-0.2^\circ$  ( $c = 1$ ,  $\text{CHCl}_3$ ),

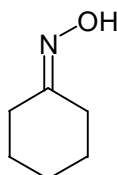
Literaturwert für (*R*)-1-Methylcyclohexan-1,2-diol:  $-0.8^\circ$  ( $c = 0.4$  g/100 mL,  $\text{CHCl}_3$ )<sup>273</sup>

Der Enantiomerenverhältnis ist mittels chiralem GC zu 58.6% : 41.4% ermittelt worden, d. h. 18% *ee*.

**Smp.:** 67°C (EE)

## VIII.9 Versuche zu Kapitel VI.6.1

### Cyclohexanoxim (117)



Natriumacetat trihydrat (138.7 g, 1.0 mol) und Hydroxylammoniumchlorid (90 g, 1.3 mol) werden in 360 mL  $\text{H}_2\text{O}$  gelöst und auf 0°C gekühlt. Cyclohexanon (88.7 mL, 84 g, 0.86 mol) wird dazugefügt. Es wird 3 h bei RT gerührt und über Nacht bei 5°C gelagert.

Der weiße ausgefallene Niederschlag wird durch Zugabe von  $\text{Et}_2\text{O}$  aufgelöst, die wässrige Phase abgetrennt und mehrfach mit  $\text{Et}_2\text{O}$  extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer konzentriert.<sup>191</sup>

**Ausbeute:** 88.34 g (91%), weißer Feststoff  $\text{C}_6\text{H}_{11}\text{NO}$  (324.14 g/mol)

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$  mit TMS):

1.65 (m, 6 H, H-3/H-4/H-5), 2.20 (t,  $J \sim 6$ , 2 H, H-2/H-6), 2.50 (t,  $J \sim 6$ , 2 H, H-2/H-6), 8.85 (bs, 1 H, OH)

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (100 MHz, DEPT,  $\text{CDCl}_3$  mit TMS):

24.5 (t, C-4), 25.5 (t, C-3), 25.7 (t, C-5), 26.8 (t, C-6), 32.1 (t, C-2), 160.6 (s, C-1)

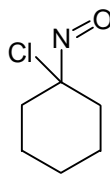
<sup>273</sup> Tamura, Y.; Yasumitsu, A.; Annoura, H.; Kondo, H.; Fuji, M.; Yoshida, T.; Fujioka, H. *Chem. Pharm. Bull.* **1987**, *35*, 2305.

**IR:**

3588 (m), 3280 (bm), 2940 (s), 2860 (m), 1700 (w), 1448 (m)

**MS:**113 ( $M^+$ , 100%), 98 (28%), 72 (46%)**HR-MS:**[ $C_6H_{11}NO$ ] ber.: 113.0840; gef.: 113.0841**Elementaranalyse:**

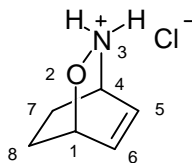
ber.: H 9.798 %; C 63.686 %; N 12.378 %, gef.: H 9.889 %; C 63.531 %; N 12.305 %

**Smp.:** 84.5°C (EtOH)**1-Chloro-1-nitrosocyclohexan (118)**

Durch eine Lösung von Oxim **117** (34.4 g, 304 mmol) in 250 mL  $Et_2O$  wird eine Stunde Chlorgas geleitet. Nachdem die Apparatur mit Argon gespült worden ist, wird die blaue Lösung unter Eiskühlung viermal mit je 100 mL 1 N NaOH gewaschen. Die organische Phase wird über  $MgSO_4$  getrocknet, filtriert und vorsichtig eingeeengt. Dabei muß mit möglichst wenig Unterdruck gearbeitet werden, da die Substanz leicht flüchtig und tränenreizend ist. Die Reinigung erfolgt über eine Kugelrohrdestillation im Wasserstrahlvakuum, das Produkt geht zwischen 70°C und 80°C über.

*Ausbeute:* 35.8 g (80%), blaue Flüssigkeit  $C_6H_{10}NOCl$  (147.62 g/mol)

Auf eine spektroskopische Untersuchung ist aufgrund der Instabilität und Toxizität der Substanz verzichtet worden.<sup>192</sup>

**2-Oxa-3-azabicyclo[2.2.2]oct-5-enhydrochlorid (119)**

Eine Lösung des Chlornitrosyls **118** (32.22 g, 0.22 mol) in 110 mL  $Et_2O$  und 44 mL EtOH wird auf 0°C gekühlt, bevor 1,3-Cyclohexadien (25 mL, 21 g, 0.26 mmol) dazugegeben wird. Nach 15 min bei 0°C wird über Nacht bei 5°C gelagert. Die ausgefallenen weißen Kristalle werden abfiltriert, mit kaltem  $Et_2O$  gewaschen und unter vermindertem Druck getrocknet.<sup>193</sup>

*Ausbeute:* 26.45 g (84%), weißer Feststoff  $C_6H_{10}NOCl$  (147.62 g/mol)

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz, DMSO- $\text{D}_6$  mit TMS):

1.33-1.50 (m, 2 H, H-7/H-8), 2.06-2.16 (m, 1 H, H-8), 2.20-2.32 (m, 1 H, H-7), 4.54 (m, 1H, H-4), 4.98 (m, 1 H, H-1), 6.60 (ddd,  $J = 1.5$ ,  $J = 6.3$ ,  $J = 7.3$ , 1 H, H-5), 6.85 (ddd,  $J = 1.5$ ,  $J = 5.8$ ,  $J = 7.0$ , 1 H, H-6)

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (100 MHz, DEPT, DMSO- $\text{D}_6$  mit TMS):

16.8 (t, C-8), 22.0 (t, C-7), 47.8 (d, C-4), 70.3 (d, C-1), 129.3 (d, C-5), 135.9 (d, C-6)

**IR** (KBr):

2924 (s), 2880 (s), 2724 (m), 2608 (m), 1416 (m), 944 (s)

**MS:**

149 ( $\text{M}^+ + 2$ , 1%), 111 (11%), 79 (100%)

**HR-MS:**

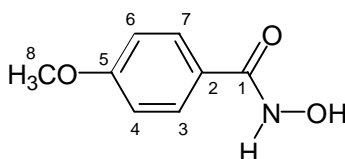
auf Grund der geringen Signalintensität nicht meßbar

**Elementaranalyse:**

ber.: H 6.828 %; C 48.824 %; N 9.489 %, gef.: H 6.861 %; C 48.877 %; N 9.350 %

**Smp.:** 154°C (EtOH)

### *N*-Hydroxy-*para*-methoxybenzamid (121)



Zu einer auf 0°C gekühlten Suspension von Hydroxylammoniumchlorid (771 mg, 11.1 mmol) und Kalimcarbonat (1538 mg, 11.1 mmol) in 10 mL Et<sub>2</sub>O und 0.083 mL H<sub>2</sub>O wird *para*-Methoxybenzoylchlorid (1706 mg, 10 mmol) getropft. Nach 7 h bei 0°C wird über Nacht bei RT gerührt. Es bildet sich von Beginn an ein weißer Niederschlag.

Der Feststoff wird abfiltriert und mit heißem Essigester extrahiert. Die organische Phase wird über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und unter vermindertem Druck eingeeengt. Der erhaltene Feststoff wird mit Et<sub>2</sub>O gewaschen.

**Ausbeute:** 970 mg (58%), weißer Feststoff

C<sub>8</sub>H<sub>9</sub>NO<sub>3</sub> (167.16 g/mol)

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz, CDCl<sub>3</sub> mit TMS):

6.12 (s, 3 H, H-8), 7.21 (s, 2 H, NH/OH), 9.25 (dd,  $J = 2.9$ ,  $J = 9.0$ , 2 H, H-4/H-6), 10.02 (d,  $J = 2.9$ , 2 H, H-3/H-7)

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (100 MHz, DEPT, CDCl<sub>3</sub> mit TMS):

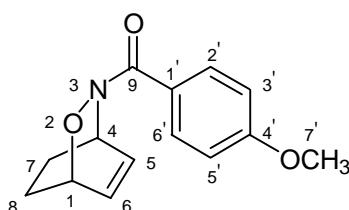
55.9 (q, C-8), 114.8 (d, C-4/C-6), 125.5 (s, C-2), 129.9 (d, C-3/C-7), 163.9 (s, C-5), 168.1 (s, C-1)

**IR** (KBr):

3016 (m), 2765 (m), 1644 (s), 1611 (s), 1568 (s), 1508 (s), 1305 (m), 1254 (s)

**MS:**167 (M<sup>+</sup>, 13%), 151 (3%), 135 (100%), 107 (9%), 77 (14%)**HR-MS:**[C<sub>8</sub>H<sub>9</sub>NO<sub>3</sub>] ber.: 167.0582, gef.: 167.0581**Elementaranalyse:**

ber.: H 5.426 %; C 57.481 %; N 8.379 %, gef.: H 5.699 %; C 57.199 %; N 8.196 %

**Smp.:** 152°C (EtOH) unter Zersetzung**(*para*-Methoxyphenyl)-(2-oxa-3-azabicyclo[2.2.2]oct-5-en-3-yl)methanon (120)****Methode A:**

Der Bicyclus **119** (295 mg, 2 mmol) wird in 2 mL DCM suspendiert und auf 0°C gekühlt. Nach der Zugabe von Pyridin (0.35 mL, 348 mg, 4.4 mmol) wird 10 min gerührt, dann wird *para*-Methoxybenzoylchlorid (0.3 mL, 375 mg, 2.2 mmol) dazugegeben und anschließend 3 d bei RT gerührt.

Zur Aufarbeitung wird mit DCM verdünnt, zweimal mit ges. NaCl-Lösung gewaschen und die wäßrige Phase mit DCM reextrahiert. Die vereinigten organische Phasen werden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und unter vermindertem Druck konzentriert. Die Reinigung erfolgt säulenchromatographisch (1:100, EE/PE, beginnend mit 1:1). Gegebenenfalls kann in EE umkristallisiert werden.

**Methode B:**

Zu einer Lösung von NaIO<sub>4</sub> (119.93 mg, 0.90 mmol) und 18-Krone-6 (237 mg, 0.90 mmol) in 4.2 mL CHCl<sub>3</sub> gibt man 1,3-Cyclohexadien (0.06 mL, 51 mg, 0.63 mmol) und **121** (150 mg, 0.90 mmol) in DMF/CHCl<sub>3</sub> (1.4/1.8 mL) und rührt 2 d bei RT.

Das Lösungsmittel wird abgezogen und der Rückstand in Et<sub>2</sub>O aufgenommen, zweimal mit H<sub>2</sub>O gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und unter vermindertem Druck konzentriert. Die Reinigung erfolgt säulenchromatographisch (1:100, EE)

**Ausbeute:**                    **A:** 405 mg (83%), weißer Feststoff                    C<sub>14</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>3</sub> (245.28 g/mol)  
    **B:** 152 mg (97%), weißer Feststoff

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub> mit TMS):

1.46-1.58 (m, 2 H, H-5), 2.15-2.32 (m, 2 H, H-6), 3.82 (q, 3 H, H-7'), 4.80 (bs, 1 H, H-4), 5.20 (bs, 1 H, H-1), 6.49-6.55 (m, 1 H, H-5), 6.58-6.71 (bs, 1 H, H-6), 6.88 (dd, *J* = 2.8, *J* = 9.0, 2 H, H-3'/H-5'), 7.69 (bd, *J* ~ 8, 2 H, H-2'/H-6')

**<sup>13</sup>C-MNR** (100 MHz, DEPT, CDCl<sub>3</sub> mit TMS):

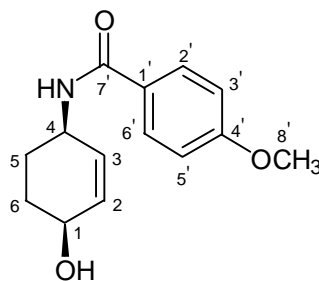
21.0 (t, C-8), 23.5 (t, C-7), 55.2 (q, 7'), 71.8 (d, C-1/C-4), 113.1 (d, C-5/C-6), 126.3 (s, C-1'), 130.7 (d, C-3'/C-5'), 131.6 (d, C-2'/C-6'), 161.6 (s, C-4'), 169.3 (s, C-9)

**IR** (KBr):

3472 (s), 3416 (s), 2940 (m), 1636 (s), 1612 (s), 1512 (m), 1268 (s), 1168 (m)

**MS:**245 ( $M^+$ , 10%), 167 (6%), 135 (100%), 107 (8%), 77 (19%)**HR-MS:**[ $C_{14}H_{15}NO_3$ ] ber.: 245.1052, gef.: 245.1052**Elementaranalyse:**

ber.: H 6.164 %; C 68.557 %; N 5.711 %, gef.: H 6.174 %; C 68.281 %; N 5.635 %

**Smp.:** 74.5°C (EtOH)***cis*-4-(*para*-Methoxy-benzoylamino)cyclohex-2-enol (**124**)****Methode A:**

Zu einer Lösung des Bicyclus **120** (2 g, 8.2 mmol) in 120 mL MeCN und 12 mL H<sub>2</sub>O gibt man Molybdänhexacarbonyl (2.16 g, 8.2 mmol) und erhitzt für 2 h unter Rückfluß.

Das Lösungsmittel wird abgezogen und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (1:100, EE). Der erhaltene Feststoff wird in Essigester umkristallisiert.

**Methode B:**

Zu einer Suspension von Zink (267 mg, 4.1 mmol) in 2 mL Eisessig gibt man Bicyclus **120** (200 mg, 0.8 mmol) und erwärmt für 24 h auf 60°C.

Die Reaktion wird durch Zugabe von Eiswasser beendet. Der pH-Wert wird mit NaHCO<sub>3</sub> auf 8 eingestellt, die wäßrige Phase mit DCM mehrfach extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und unter vermindertem Druck konzentriert. Der Rückstand wird säulenchromatographisch gereinigt (1:100, EE/PE 1:1). Der erhaltene Feststoff wird in Essigester umkristallisiert.

**Methode C:**

Zunächst stellt man Aluminiumamalgam her, indem man Aluminium (1.1 g, 41 mmol) 20 sec. in 1 N KOH-Lösung aktiviert, in Wasser wäscht und dann nacheinander in 0.5%ige HgCl<sub>2</sub>-Lösung, H<sub>2</sub>O und THF eintaucht.

Zu einer auf 0°C gekühlten Lösung von Bicyclus **120** (500 mg, 2.0 mmol) in 12 mL THF/H<sub>2</sub>O (10:1) wird das frisch hergestellte Aluminiumamalgam gegeben und bei RT 4 d gerührt.

Die Reaktion wird durch Zugabe von Wasser beendet, das anfallende Aluminiumhydroxid wird abfiltriert und mit heißem Essigester gewaschen. Die wäßrige Phase wird mehrfach mit EE extrahiert. Die vereinigten organische Phasen werden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und unter vermindertem Druck konzentriert. Der Rückstand wird säulenchromatographisch gereinigt (1:100, EE). Der erhaltenen Feststoff wird in Essigester umkristallisiert.

*Ausbeute:*                    **A:** 1.96 g (97%), weißer Feststoff                    C<sub>14</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>3</sub> (247.29 g/mol)  
                                  **B:** 138 mg (68%)  
                                  **C:** 440 mg (87%)

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub> ohne TMS):

1.65-1.90 (m, 4 H, H-5/H-6), 3.79 (q, 3 H, H-8'), 4.17 (bm, 1 H, H-1), 4.57 (bs, 1 H, H-4), 5.76 (ddd, *J* = 1.0, *J* = 3.1, *J* = 10.0, 1 H, H-2), 5.91 (ddd, *J* = 1.8, *J* = 3.4, *J* = 10.0, 1 H, H-3), 6.18 (bd, *J* = 8.3, 1 H, NH), 6.86 (dd, *J* = 2.9, *J* = 8.9, 2 H, H-3'/H-5'), 7.67 (dd, *J* = 2.9, *J* = 8.9, 2 H, H-2'/H-6')

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, DEPT, CDCl<sub>3</sub> mit TMS):

25.3 (t, C-5), 28.9 (t, C-6), 45.0 (d, C-4), 55.3 (q, C-8'), 64.3 (d, C-1), 113.7 (d, C-3'/C-5'), 126.5 (s, C-1'), 128.7 (d, C-2'/C-5'), 130.5 (d, C-3), 132.9 (d, C-2), 162.1 (s, C-4'), 166.5 (s, C-9)

**IR:**

3608 (w), 3444 (w), 3000 (m), 1648 (s), 1608 (s), 1524 (m), 1492 (s), 1252 (s), 1032 (m)

**MS:**

247 (M<sup>+</sup>, 6%), 229 (8%), 151 (17%), 135 (100%), 107 (6%), 77 (13%)

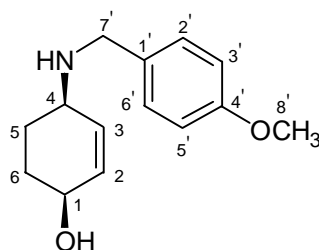
**HR-MS:**

[C<sub>14</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>3</sub>] ber.: 247.1208, gef.: 247.1208

**Elementaranalyse:**

ber.: H 6.929 %; C 67.998 %; N 5.664 %, gef.: H 6.792 %; C 67.657 %; N 5.583 %

**Smp.:** 115°C (EE)

***cis*-4-(*para*-Methoxy-benzylamino)cyclohex-2-en-1-ol (122)**

Zu einer Suspension von Lithiumaluminiumhydrid (92 mg, 2.4 mmol) in 10 mL abs. Et<sub>2</sub>O wird Amid **124** (300 mg, 1.2 mmol) in 6 mL THF/Et<sub>2</sub>O (1:1) zugegeben und 7 d unter Rückfluß erhitzt.

Durch Zugabe von mit H<sub>2</sub>O gesättigtem Et<sub>2</sub>O wird die Reaktion beendet, das ausfallende Aluminiumhydroxid wird abfiltriert und mit heißem Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und unter reduziertem Druck eingengt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch gereinigt (1:100, CHCl<sub>3</sub>/EtOH 1:1) und im Vakuum getrocknet.

**Ausbeute:** 138 mg (65%), braunes viskoses Öl C<sub>14</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>2</sub> (233.31 g/mol)

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub> ohne TMS):

1.65-1.82 (m, 4 H, H-5/H-6), 3.18 (bm, 1 H, H-4), 3.85-3.60 (q, 3 H, H-8' + m, 2 H, H-7'), 4.05 (bs, 1 H, H-1), 5.77 (dd, *J* = 2.1, *J* = 10.0, 1 H, H-2), 5.89 (dd, *J* = 2.4, *J* = 10.0, 1 H, H-3), 6.81 (d, *J* = 8.7, 2 H, H-3'/H-5'), 7.25 (d, *J* = 8.7, 2 H, H-2'/H-6')

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, DEPT, CDCl<sub>3</sub> mit TMS):

23.4 (t, C-5), 28.8 (t, C-6), 49.2 (t, C-7'), 51.6 (d, C-4), 55.2 (q, C-8'), 63.9 (d, C-1), 114.0 (d, C-3'/C-5'), 128.8 (s, C-1'), 129.5 (d, C-3), 130.1 (d, C-2'/C-5'), 132.7 (d, C-2), 159.2 (s, C-4')

**IR:**

3604 (w), 3444 (w), 3000 (m), 1612 (m), 1512 (s), 1248 (s), 1180 (m), 1036 (m)

**MS** (80°C):

233 (M<sup>+</sup>, 4%), 217 (7%), 189 (13%), 163 (12%), 121 (100%), 77 (5%)

**HR-MS:**

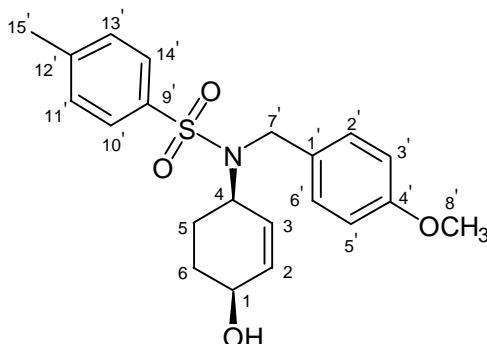
[C<sub>14</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>2</sub>] ber.: 233.1416, gef.: 233.1418

**Elementaranalyse:**

ber.: H 8.208 %; C 72.073 %; N 6.003 %; läßt sich wegen seiner öligen Konsistenz nicht vermessen



## VIII.10 Versuche zu Kapitel VI.6.2.1

*cis*-4-(*para*-Methoxy-benzylamino)-*N*-toluensulfonyl-cyclohex-2-en-1-ol (134)**Methode A:**

Der Alkohol **122** (100 mg, 0.43 mmol) wird bei  $-78^{\circ}\text{C}$  in 2 mL abs. THF vorgelegt. *n*-BuLi (0.35 mL einer 1.6 molaren Lösung in Hexan, 0.58 mmol) wird tropfenweise zugegeben und nach 15 min bei gleichbleibender Temperatur fügt man Tosylchlorid (106 mg, 0.58 mmol) in 2 mL abs. THF hinzu. Die Reaktionsmischung läßt man auf RT kommen und rührt bei dieser Temperatur noch eine weitere Stunde.

Durch Zugabe von mit  $\text{H}_2\text{O}$  gesättigtem  $\text{Et}_2\text{O}$  wird die Reaktion beendet. Die organische Phase wird über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, filtriert und unter reduziertem Druck eingengt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch gereinigt (1:100, EE) und im Vakuum getrocknet.

**Methode B:**

Der Alkohol **122** (54 mg, 0.23 mmol) wird in einem ausgeheizten Kolben mit Toluolsulfonsäureanhydrid (91 mg, 0.27 mmol) und BEMP auf Polystyrol (120 mg, 0.27 mmol) in 1.2 mL abs. Acetonitril bei  $0^{\circ}\text{C}$  suspendiert und 20 h bei RT gerührt.

Durch Zugabe von  $\text{H}_2\text{O}$  wird die Reaktion beendet. Die organische Phase wird zweimal mit ges.  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung gewaschen, wird über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, filtriert und unter reduziertem Druck eingengt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch gereinigt (1:100, EE/PE 2:1) und im Vakuum getrocknet.

*Ausbeute:*                   **Methode A:** 29 mg (<18%), braunes Öl     $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{NO}_4\text{S}$  (387.49 g/mol)  
**Methode B:** 29 mg (33%)

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$  mit TMS):

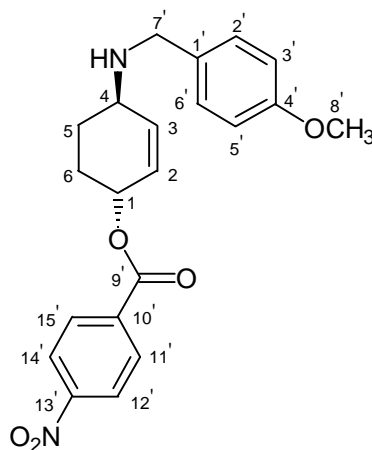
1.53-1.73 (m, 4 H, H-5/H-6), 2.44 (s, 3 H, H-15'), 3.79 (q, 4 H, H-8'), 3.99 (bs, 1 H, H-4), 4.18 + 4.46 (d,  $J = 15.7$ , 2 H, H-7') 4.42 (m, 1 H, H-1), 5.29 (bd,  $J = 10.17$ , 1 H, H-3), 5.77-5.82 (m, 1 H, H-2), 6.83 (dd,  $J = 3.0$ ,  $J = 8.7$ , 2 H, H-3'/H-5'), 7.26-7.32 (m, 4 H, H-2'/H-6'/H-11'/H-13'), 7.69 (dd,  $J = 1.8$ ,  $J = 6.5$ , 2 H, H-10'/H-14')

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (100 MHz, DEPT,  $\text{CDCl}_3$  mit TMS):

21.5 (q, C-15'), 23.0 (t, C-5), 30.0 (t, C-6), 47.7 (t, C-7'), 55.2 (q, C-8'), 55.4 (d, C-4), 62.3 (d, C-1), 113.7 (d, C-3'/C-5'), 127.0 (d, C-2'/C-5'), 129.3 (d, C-10'/C-14'), 129.7 (d, C-11'/C-13'), 130.2 (s, C-1'), 131.7 (d, C-3), 131.9 (d, C-2), 138.0 (s, C-9'), 143.2 (s, C-12'), 159.0 (s, C-8')

**IR:**

3605 (w), 2934 (w), 1613 (m), 1513 (s), 1337 (m), 1265 (s), 1247 (s), 1160 (s), 1092 (m)

**FAB:**387 ( $M^+$ , 6%), 370 (18%), 307 (30%), 289 (16%), 184 (9%), 165 (8%), 154 (100%), 137 (70%), 121 (70%)**HR-MS:**[ $C_{21}H_{25}NO_4S$ ] ber.: 387.1504; gef.: 387.1504**VIII.11 Versuche zu Kapitel VI.6.2.2*****cis*-1-*para*-Nitro-benzoesäure-[4-(*para*-methoxybenzylamino)]-cyclohex-2-enylester (132)**

Zu einer Suspension von Alkohol **122** (200 mg, 0.86 mmol), Triphenylphosphin (337 mg, 1.29 mmol) und *para*-Nitrobenzoesäure (286 mg, 1.71 mmol) in 10 mL abs. Benzol wird DEAD (0.2 mL, 224 mg, 1.29 mmol) tropfenweise zugegeben. Die Reaktionsmischung wird 24 h bei RT gerührt.

Zur Aufarbeitung wird die organische Phase dreimal mit ges.  $NaHCO_3$ -Lösung gewaschen und die wäßrige Phase mit Essigester reextrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über  $MgSO_4$  getrocknet, filtriert und unter reduziertem Druck eingengt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch gereinigt (1:100, EE) und im Vakuum getrocknet. Der Feststoff kann in Essigester umkristallisiert werden.

*Ausbeute:* 50 mg (37%), cremefarbener Feststoff  $C_{21}H_{22}N_2O_5$  (382.42 g/mol)

 **$^1H$ -NMR (400 MHz,  $CDCl_3$  ohne TMS):**

1.52-1.62 (m, 1 H, H-5), 1.69-1.80 (m, 1 H, H-5), 2.07-2.16 (m, 1 H, H-6), 2.21-2.30 (m, 1 H, H-6), 3.29-3.35 (m, 1 H, H-4), 3.75-3.83 (q, 3 H, H-8' + m, 2 H, H-7'), 5.54-5.60 (m, 1 H, H-1), 5.82 (ddd,  $J = 1.9$ ,  $J = 1.9$ ,  $J = 10.3$ , 1 H, H-2), 5.99 (ddd,  $J = 1.3$ ,  $J = 1.3$ ,  $J = 10.3$ , 1 H, H-3), 6.84 (dd,  $J = 2.9$ ,  $J = 8.7$ , 2 H, H-3'/H-5'), 7.24 (dd,  $J = 2.9$ ,  $J = 8.7$ , 2 H, H-2'/H-6'), 8.17 (dd,  $J = 2.0$ ,  $J = 8.9$ , 2 H, H-11'/H-15'), 8.25 (dd,  $J = 2.0$ ,  $J = 8.9$ , 2 H, H-12'/H-14')

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (100 MHz, DEPT,  $\text{CDCl}_3$  mit TMS):

26.8 (t, C-6), 27.3 (t, C-5), 50.2 (t, C-7'), 52.1 (d, C-4), 55.3 (q, C-8'), 70.8 (d, C-1), 113.9 (d, C-3'/C-5'), 123.5 (d, C-12'/C-14'), 127.1 (d, C-11'/C-15'), 128.1 (s, C-1'), 129.3 (d, C-2'/C-6'), 130.7 (d, C-3), 134.7 (s, C-10'), 135.9 (d, C-2), 150.5 (s, C-13'), 158.8 (s, C-4'), 164.3 (s, C-9')

**IR:**

2952 (w), 1720 (s), 1608 (m), 1528 (s), 1512 (s), 1348 (m), 1272 (s), 1248 (m), 1116 (m)

**MS** (150°C):

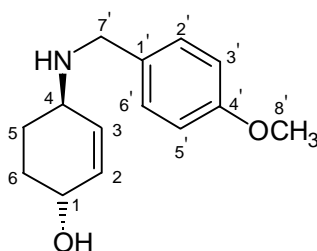
381( $\text{M}^+ - 1$ , 1%), 277 (29%), 215 (19%), 150 (12%), 122 (100%), 77 (7%)

**HR-MS:**

$[\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_5]$  ber.: 381.1450, gef.: 381.1445

**Smp.:** 79°C (EtOH)

***trans*-4-(*para*-Methoxybenzylamino)cyclohex-2-en-1-ol (133)**



Ester **132** (110 mg, 0.29 mmol) und Lithiumhydroxidmonohydrat (13.27 mg, 0.32 mmol) werden in 2.5 mL THF und 0.006 mL  $\text{H}_2\text{O}$  24 h unter Rückfluß erhitzt.

Das Reaktionsgemisch wird in Essigester aufgenommen, dreimal mit ges.  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung gewaschen und die wäßrige Phase mit Essigester reextrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, filtriert und unter reduziertem Druck eingedunstet. Der Rückstand wird säulenchromatographisch gereinigt (1:100,  $\text{CHCl}_3/\text{EtOH}$  1:1) und im Vakuum getrocknet.

**Ausbeute:** 40 mg (60%), braunes viskoses Öl  $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{NO}_2$  (233.31 g/mol)

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$  ohne TMS):

1.62-1.82 (m, 4 H, H-5/H-6), 3.19 (bs, 1 H, H-4), 3.73 (q, 3 H, H-8'), 3.80 (d,  $J = 13.1$ , 2 H, H-7'), 4.05 (bd,  $J = 3.5$ , 1 H, H-1), 5.77 (dd,  $J = 2.3$ ,  $J = 10.0$ , 1 H, H-2), 5.89 (dd,  $J = 2.4$ ,  $J = 10.0$ , 1 H, H-3), 6.82 (d,  $J = 8.7$ , 2 H, H-3'/H-5'), 7.25 (d,  $J = 8.7$ , 2 H, H-2'/H-6')

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (100 MHz, DEPT,  $\text{CDCl}_3$  mit TMS):

27.7 (t, C-5), 31.1 (t, C-6), 50.0 (t, C-7'), 52.5 (d, C-4), 55.3 (q, C-8'), 66.7 (d, C-1), 113.9 (d, C-3'/C-5'), 129.5 (d, C-2'/C-5'), 131.5 (d, C-3), 131.6 (s, C-1'), 132.5 (d, C-2), 158.8 (s, C-4')

**IR:**

3604 (w), 3444 (w), 3000 (m), 1612 (m), 1512 (s), 1248 (s), 1180 (m), 1036 (m)

**MS** (100°C):

233 ( $M^+$ , 3%), 215 (2%), 189 (23%), 121 (100%), 77 (8%)

**HR-MS:**

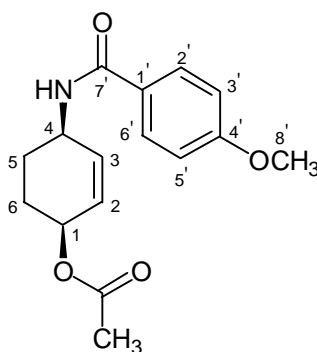
[ $C_{14}H_{19}NO_2$ ] ber.: 233.1415, gef.: 233.1415

**Elementaranalyse:**

ber.: H 8.208 %; C 72.073 %; N 6.003 %; läßt sich wegen seiner öligen Konsistenz nicht vermessen

## VIII.12 Versuche zu Kapitel VI.6.3.1

### *cis*-4-(*para*-Methoxybenzoylamino)cyclohex-2-en-1-acetat (**137**)



Amid **124** (300 mg, 1.21 mmol) wird in einem mL Pyridin vorgelegt. Man fügt Acetanhydrid (0.13 mL, 138 mg, 1.34 mmol) hinzu und rührt 2 d bei RT.

Die Reaktionslösung wird zur Aufarbeitung in  $CHCl_3$  aufgenommen und zweimal mit ges.  $NaHCO_3$ -Lösung gewaschen. Die organische Phase wird über  $MgSO_4$  getrocknet, filtriert und unter reduziertem Druck eingeeengt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch gereinigt (1:50, PE/EE 1:1) und im Vakuum getrocknet. Der weiße Feststoff wird im PE/EE-Gemisch umkristallisiert.

*Ausbeute:* 319 mg (91%), weißer Feststoff  $C_{16}H_{19}NO_4$  (289.33 g/mol)

**$^1H$ -NMR** (400 MHz,  $CDCl_3$  ohne TMS):

1.69-2.00 (m, 4 H, H-5/H-6), 2.05 (s, 3 H,  $CH_3$ ), 3.80 (q, 3 H, H-8'), 4.66 (bm, 1 H, H-4), 5.20 (bm, 1 H, H-1), 5.83-5.92 (m, 2 H, H-2/H-3), 6.10 (bd,  $J = 8.2$ , 1 H, NH), 6.88 (dd,  $J = 2.9$ ,  $J = 8.9$ , 2 H, H-3'/H-5'), 7.70 (dd,  $J = 2.9$ ,  $J = 8.9$ , 2 H, H-2'/H-6')

**$^{13}C$ -NMR** (100 MHz, DEPT,  $CDCl_3$  ohne TMS):

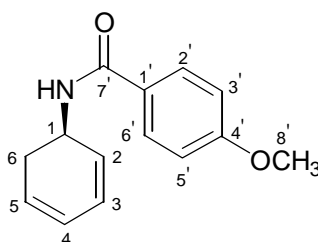
21.2 (q,  $CH_3$ ), 25.5 (t, C-6), 25.9 (t, C-5), 45.0 (d, C-4), 55.4 (q, C-8'), 66.8 (d, C-1), 113.7 (d, C-3'/C-5'), 126.6 (s, C-1'), 128.6 (d, C-3), 128.7 (d, C-2'/C-5'), 133.3 (d, C-2), 162.2 (s, C-4'), 166.3 (s, C-7'), 170.4 (s,  $CH_3-C=O$ )

**IR:**

3477 (w), 2999 (m), 1727 (s), 1651 (s), 1607 (s), 1523 (m), 1492 (s), 1249 (s), 1176 (m), 1032 (m)

**MS** (120°C):289 ( $M^+$ , 1%), 230 (38%), 152 (13%), 135 (100%), 107 (4%), 77 (9%)**HR-MS:**[ $C_{16}H_{19}NO_4$ ] ber.: 289.1314, gef.: 289.1315**Elementaranalyse:**

ber.: H 6.619 %; C 66.421 %; N 4.841 %, gef.: H 6.480 %; C 66.035 %; N 4.729 %

**Smp.:** 99.5°C (EE)***N*-Cyclohexa-2,4-dienyl-*para*-methoxy-benzamid (139)**

Acetat **137** (50 mg, 0.17 mmol),  $Pd(PPh_3)_4$  (20 mg, 0.02 mmol) und 60%iges NaH (6.9 mg, 0.17 mmol) werden in einem mL abs. THF bei RT für 4 d gerührt.

Das Reaktionsgemisch wird mit gleichem Volumen Wasser gequench, in Essigester aufgenommen, dreimal mit ges.  $NaHCO_3$ -Lösung gewaschen, über  $MgSO_4$  getrocknet, filtriert und unter reduziertem Druck eingengt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch gereinigt (1:100, EE) und im Vakuum getrocknet.

**Ausbeute:** 23 mg (46%), weißer Feststoff, Edukt  
 3 mg (14%), weißer Feststoff, Aziridin **140**  
 16 mg (75%), weißer Feststoff  $C_{14}H_{15}NO_2$  (229.28 g/mol)

 **$^1H$ -NMR** (400 MHz,  $CDCl_3$  ohne TMS):

2.41-2.50 (m, 1 H, H-6), 2.52-2.62 (m, 1 H, H-6), 3.79 (q, 3 H, H-8'), 4.74-4.81 (m, 1H, H-4), 5.80-5.87 (m, 2 H, H-3/H-5), 5.96-6.01 (m, 1 H, H-1), 6.08 (dd,  $J = 5.4$ ,  $J = 9.4$ , 1 H, H-2), 6.13 (bd,  $J \sim 8$ , 1 H, NH), 6.86 (dd,  $J = 2.9$ ,  $J = 8.9$ , 2 H, H-3'/H-5'), 7.67 (dd,  $J = 2.9$ ,  $J = 8.9$ , 2 H, H-2'/H-6')

 **$^{13}C$ -NMR** (100 MHz, DEPT,  $CDCl_3$  mit TMS):

29.8 (t, C-6), 41.9 (d, C-1), 55.3 (q, C-8'), 113.7 (d, C-3'/C-5'), 123.7 (d, C-2), 125.6 (d, C-3), 125.6 (d, C-4), 126.3 (d, C-5), 126.8 (s, C-1'), 128.7 (d, C-2'/C-5'), 162.1 (s, C-4'), 166.1 (s, C-7')

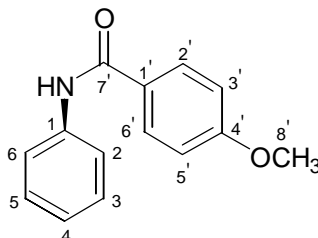
**IR** (KBr):

3301 (m), 1616 (s), 1606 (s), 1539 (m), 1504 (s), 1250 (s), 1177 (m)

**MS:**229 ( $M^+$ , 9%), 228 (19%), 152 (21%), 135 (100%), 107 (4%), 77 (1%)**HR-MS:**[ $C_{14}H_{15}NO_2$ ] ber.: 229.1103, gef.: 229.1103

Smp.: 86°C (EE)

*para*-Methoxy-*N*-phenyl-benzamid (**138**)



Acetat **137** (100 mg, 0.35 mmol), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (40 mg, 0.04 mmol) und Kaliumcarbonat (48 mg, 0.35 mmol) werden in vier mL abs. THF bei RT für 4 d gerührt.

Das Reaktionsgemisch wird mit gleichem Volumen Wasser gequenchet, in Essigester aufgenommen, dreimal mit ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und unter reduziertem Druck eingengt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch gereinigt (1:100, PE/EE 1:3) und im Vakuum getrocknet.

*Ausbeute:* 33 mg (42%), weißer Feststoff, **139** C<sub>14</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>2</sub> (229.28 g/mol)  
20 mg (25%), weißer Feststoff, **138** C<sub>14</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>2</sub> (227.26 g/mol)

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub> ohne TMS):

3.89 (q, 3 H, H-8'), 6.96 (dd, *J* = 2.9, *J* = 8.9, 2 H, H-3'/H-5'), 7.13 (dddd, *J* = 1.1, *J* = 1.1, *J* = 7.5, *J* = 7.5, 1 H, H-4), 7.36 (dddd, *J* = 1.9, *J* = 1.9, *J* = 7.5, *J* = 7.5, 2 H, H-3/H-5), 7.63 (dd, *J* = 1.1, *J* = 7.3, 2 H, H-2/H-6), 7.84 (dd, *J* = 2.9, *J* = 8.9, 2 H, H-2'/H-6')

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, DEPT, CDCl<sub>3</sub> mit TMS):

55.5 (q, C-8'), 114.0 (d, C-3'/C-5'), 120.1 (d, C-2/C-6), 124.3 (d, C-4), 127.2 (s, C-1'), 128.9 (d, C-2'/C-5'), 129.0 (d, C-3/C-5), 138.1 (s, C-1), 162.5 (s, C-4'), 165.2 (s, C-7')

**IR:**

3441 (w), 2999 (m), 1667 (m), 1606 (m), 1526 (m), 1506 (s), 1438 (m), 1253 (s), 1175 (m)

**MS** (120°):

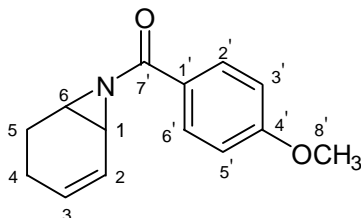
227 (M<sup>+</sup>, 21%), 152 (2%), 135 (100%), 92 (8%), 77 (10%)

**HR-MS:**

[C<sub>14</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>2</sub>] ber.: 227.0946, gef.: 227.0945

Smp.: >90°C unter Zersetzung (EE)

## VIII.13 Versuche zu Kapitel VI.6.3.2

*N*-(*para*-Methoxybenzoyl)-1, 5-aziridincyclohexa-2-en (140)

Zu einer auf  $-10^{\circ}\text{C}$  gekühlten Lösung von Amid **124** (50 mg, 0.2 mmol) und Triphenylphosphin (106 mg, 0.4 mmol) in 4 mL abs. DCM wird  $\text{BrCl}_2\text{CCl}_2\text{Br}$  (132 mg, 0.4 mmol) in 2 mL abs. DCM zugefügt und eine Stunde bei gleichbleibender Temperatur gerührt.

Die Reaktionslösung wird mit DCM verdünnt, zweimal mit ges.  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung gewaschen, über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, filtriert und konzentriert. Die Reinigung erfolgt säulenchromatographisch (1:100, EE).

*Ausbeute:* 44 mg (95%), cremefarbener Feststoff  $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{NO}_2$  (229.23 g/mol)

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$  mit TMS):

1.62-1.71 (m, 1 H, H-5), 1.86-1.95 (m, 1 H, H-4), 1.95-2.04 (m, 1 H, H-5), 2.11-2.24 (m, 1 H, H-4), 3.79 (q, 3 H, H-8'), 4.27 (ddd,  $J = 4.8$ ,  $J = 8.4$ ,  $J = 8.4$ , 1 H, H-6), 4.88 (ddd,  $J \sim 1$ ,  $J \sim 3.5$ ,  $J \sim 8.5$ , 1 H, H-1), 5.87 (dddd,  $J = 1.8$ ,  $J = 1.8$ ,  $J = 3.5$ ,  $J = 10.0$ , 1 H, H-2), 6.10 (dddd,  $J \sim 1$ ,  $J \sim 3.5$ ,  $J \sim 3.5$ ,  $J = 10.0$ , 1 H, H-3), 6.85 (dd,  $J = 2.9$ ,  $J = 8.9$ , 2 H, H-3'/H-5'), 7.84 (dd,  $J = 2.9$ ,  $J = 8.9$ , 2 H, H-2'/H-6')

$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz, DEPT,  $\text{CDCl}_3$  mit TMS):

21.6 (t, C-5), 26.2 (t, C-4), 55.3 (q, C-8'), 63.3 (d, C-6), 75.0 (d, C-1), 113.6 (d, C-3'/C-5'), 120.8 (s, C-1'), 123.6 (d, C-3), 129.8 (d, C-2'/C-6'), 134.3 (d, C-2), 162.0 (s, C-4'), 163.9 (s, C-7')

Die Zuordnung der Signale erfolgte mit Hilfe von zweidimensionaler  $^1\text{H}$ - und  $^{13}\text{C}$ -Spektroskopie (HH-Cosy, HMBC, HMQC)

**IR:**

2956 (m), 1636 (s), 1608 (s), 1512 (s), 1256 (s), 1168 (m), 1032 (m)

**MS:**

229 ( $\text{M}^+$ , 36%), 214 (14%), 151 (56%), 135 (100%), 107 (6%), 77 (12%)

**HR-MS:**

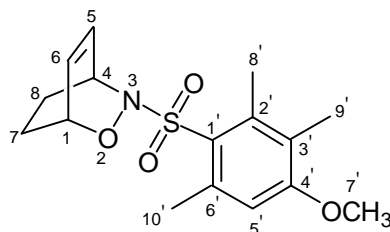
$[\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{NO}_2]$  ber.: 229.1103, gef.: 229.1103

**Elementaranalyse:**

ber.: H 6.589 %; C 73.340 %; N 6.109 %, gef.: H 5.959 %; C 72.947 %; N 6.427 %

**Smp.:**  $53^{\circ}\text{C}$  (EE)

## VIII.14 Versuche zu Kapitel VI.6.3.3

***N*-(4-Methoxy-2,3,6-trimethylbenzonsulfonyl)-(2-oxa-3-aza-bicyclo[2.2.2]oct-5-en-3-yl)-methanon (141)**

Bicyclus **119** (400 mg, 2.71 mmol) und 4-Methoxy-2,3,6-trimethylbenzonsulfonylchlorid (741 mg, 2.98 mmol) werden in abs. Pyridin (0.48 mL, 472 mg, 5.96 mmol) und 4 mL abs. DCM 24 h bei RT gerührt.

Die trübe Reaktionslösung wird in DCM aufgenommen und mit zweimal mit ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung gewaschen; die wäßrige Phase wird mit DCM reextrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und unter reduziertem Druck eingengt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch gereinigt (1:100, EE) und im Vakuum getrocknet.

*Ausbeute:* 820 mg (93%), cremefarbener Feststoff C<sub>16</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>4</sub>S (323.41 g/mol)

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub> mit TMS):

1.27-1.35 (m, 1 H, H-8), 1.42-1.50 (m, 1 H, H-8), 2.05-2.17 (m, 5 H, CH<sub>3</sub>/H-7), 2.52 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>), 2.62 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>), 3.79 (q, 3 H, H-7'), 4.62-4.68 (m, 1 H, H-1), 4.74-4.79 (m, 1 H, H-1), 6.52-6.57 (m, 3 H, H-5/H-6/H-5')

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, DEPT, CDCl<sub>3</sub> mit TMS):

12.0 (q, C-9'), 18.3 (q, C-8'), 21.4 (t, C-8), 23.2 (t, C-7), 24.2 (q, C-10'), 49.2 (d, C-4), 55.4 (q, 7'), 71.0 (d, C-1), 111.9 (d, C-5'), 125.1 (s, C-3'), 126.8 (s, C-6'), 131.0 (d, C-5), 131.6 (d, C-6), 140.9 (s, C-1'), 141.1 (s, C-2'), 160.0 (s, C-4')

**IR:**

2941 (m), 1585 (m), 1561 (m), 1465 (m), 1373 (m), 1324 (s), 1309 (s), 1146 (s), 1122 (s)

**MS** (110°C):

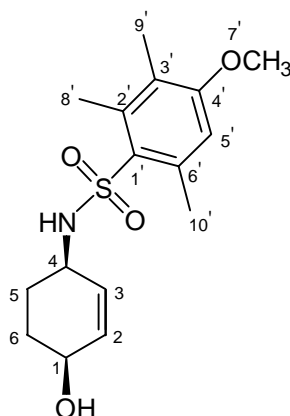
323 (M<sup>+</sup>, 8%), 293 (2%), 213 (93%), 149 (100%), 119 (44%), 79 (36%)

**HR-MS:**

[C<sub>16</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>4</sub>S] ber.: 323.1191, gef.: 323.1189

**Smp.:** 93°C (EtOH)



4-(*para*-Methoxy-2,3,6-trimethylbenzensulfonyl)-aminocyclohexan-1-ol (**142**)

Zunächst stellt man Aluminiumamalgam her, indem man Aluminium (1.37 g, 51 mmol) 20 sec. in 1 N KOH-Lösung aktiviert, in Wasser wäscht und dann nacheinander in 0.5%ige HgCl<sub>2</sub>-Lösung, H<sub>2</sub>O und THF eintaucht.

Zu einer auf 0°C gekühlten Lösung von Bicyclus **141** (790 mg, 2.53 mmol) in 32 mL THF/H<sub>2</sub>O (10:1) wird das frisch hergestellte Aluminiumamalgam gegeben und bei 55°C 24 h gerührt.

Die Reaktion wird durch Zugabe von Essigester beendet, das anfallende Aluminiumhydroxid wird abfiltriert und mit heißem Essigester gewaschen. Die wäßrige Phase wird mehrfach mit EE extrahiert. Die vereinigten organische Phasen werden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und unter vermindertem Druck konzentriert. Der Rückstand wird säulenchromatographisch gereinigt (1:100, EE). Der erhaltenen Feststoff wird in Essigester umkristallisiert.

*Ausbeute:* 501 mg (75%), cremefarbener Feststoff C<sub>16</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>4</sub>S (325.43 g/mol)

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, DMSO-D<sub>6</sub> mit TMS):

1.36-1.59 (m, 4 H, H-5/H-6), 2.19 (s, 3 H, H-9'), 2.58 (s, 3 H, H-8'), 3.35 (s, 3 H, H-10'), 3.42-3.45 (bm, 1H, H-4), 3.82 (q, 3 H, H-7'), 3.84-3.90 (bm, 1 H, H-1), 4.73 (d, *J* = 4.4, 1 H, H-), 5.33 (dd, *J* = 1.9, *J* = 10.2, 1 H, H-3), 5.65 (ddd, *J* = 2.1, *J* = 2.6, *J* = 10.2, 1 H, H-2), 6.77 (s, 1 H, NH), 7.65 (d, *J* = 8.5, 1 H, H-5')

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, DEPT, DMSO-D<sub>6</sub> mit TMS):

12.0 (q, C-9'), 17.9 (q, C-8'), 24.0 (q, C-10'), 25.7 (t, C-5), 28.7 (t, C-6), 48.2 (d, C-4), 55.6 (q, 7'), 62.7 (d, C-1), 112.4 (d, C-5'), 124.2 (s, C-3'), 129.3 (d, C-3), 130.9 (s, C-6'), 133.5 (d, C-2), 137.9 (s, C-1'), 138.5 (s, C-2'), 158.5 (s, C-4')

**IR** (KBr):

3229 (s), 2939 (m), 1586 (m), 1563 (m), 1466 (m), 1379 (m), 1309 (s), 1146 (s), 1138 (s), 1122 (s)

**MS** (130°C):

325 (M<sup>+</sup>, 1%), 279 (3%), 249 (2%), 181 (6%), 159 (12%), 135 (5%), 91 (100%)

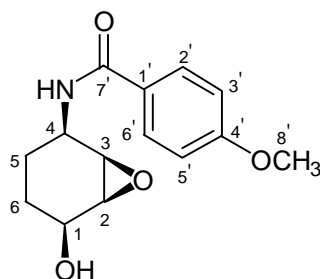
**HR-MS:**

[C<sub>16</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>4</sub>S] ber.: 325.1347, gef.: 325.1345

**Smp.:** >100°C unter Zersetzung (EtOH)

## VIII.15 Versuche zu Kapitel VI.6.4.1

## 1a-Hydroxy-2a, 3a-epoxy-4a[-(para-methoxy-benzoyl)amino]-cyclohexan (143)

**Methode A:**

Amid **124** (100 mg, 0.40 mmol) und katalytische Mengen VO(acac)<sub>2</sub> (5.4 mg, 0.02 mmol) werden 5 min bei RT in 8 mL abs. Benzol gerührt. Zu der grünen Lösung gibt man *t*BuOOH (4.5 mol/l in DCM, 0.21 mL, 0.93 mmol) und rührt weitere drei Tage bei RT. Die bei Zugabe von *t*BuOOH zunächst dunkelrote Lösung hellt sich mit der Zeit immer mehr auf.

Zur Aufarbeitung wird in Essigester aufgenommen, zweimal mit ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und unter vermindertem Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch gereinigt (1:100, EE) und im Vakuum getrocknet.

**Methode B:**

Amid **124** (300 mg, 1.20 mmol) und 70%ige MCPBA (362 mg, 1.47 mmol) werden bei RT in 6 mL abs. DCM für 5 h gerührt.

Zur Aufarbeitung wird in Essigester aufgenommen, zweimal mit ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und unter vermindertem Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch gereinigt (1:100, EE) und im Vakuum getrocknet.

*Ausbeute:*                    **A:** 100 mg (95%), weißer Feststoff                    C<sub>14</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>4</sub> (263.29 g/mol)  
                                       **B:** 312 mg (99%)

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub> mit TMS):

1.53-1.71 (m, 4 H, H-5/H-6), 3.50 (t, *J* ~ 3.5, 1 H, H-2), 3.54 (t, *J* ~ 3.5, 1H, H-3), 3.82 (q, 3 H, H-8'), 4.07-4.13 (bm, 1 H, H-1), 4.52-4.59 (bm, 1 H, H-4), 6.80 (d, *J* = 8.3, 1 H, NH), 6.91 (dd, *J* = 2.9, *J* = 8.9, 2 H, H-3'/H-5'), 7.78 (dd, *J* = 2.9, *J* = 8.9, 2 H, H-2'/H-6')

Die Stereochemie des Epoxidringes ergibt sich durch Röntgenstrukturanalyse (siehe Kap. VIII.17)

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, DEPT, CDCl<sub>3</sub> mit TMS):

24.5 (t, C-5), 26.9 (t, C-6), 43.9 (d, C-4), 55.3 (q, C-8'), 56.5 (d, C-3), 57.0 (d, C-2), 65.3 (d, C-1), 113.6 (d, C-3'/C-5'), 126.2 (s, C-1'), 128.8 (d, C-2'/C-5'), 162.2 (s, C-4'), 166.5 (s, C-7')

**IR:**

3444 (w), 2999 (m), 1650 (s), 1607 (s), 1524 (m), 1494 (s), 1253 (s), 1177 (m), 1032 (m)

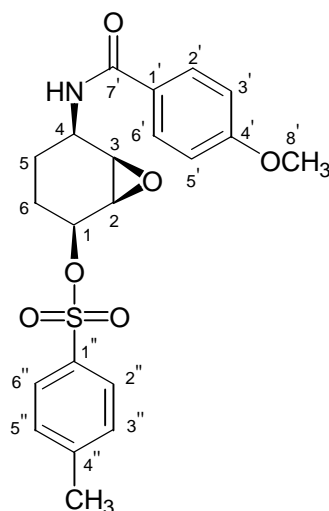
**MS** (120°C):

263 (M<sup>+</sup>, 6%), 245 (2%), 176 (5%), 151 (26%), 135 (100%), 77 (8%)

**HR-MS:**[C<sub>14</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>4</sub>] ber.: 263.1157, gef.: 263.1157**Elementaranalyse:**

ber.: H 6.508%; C 63.866%; N 5.320%, gef.: H 6.342%; C 63.538%; N 5.145%

Smp.: 142°C (EE)

**1a-[(*para*-Toluensulfonyl)oxy]-2a, 3a-epoxy-4a-[(*para*-methoxybenzoyl)amino]cyclohexan (144)**

Zu einer Lösung von Epoxid **143** (50 mg, 0.19 mmol) in einem mL abs. THF wird bei 0°C *n*-BuLi (0.15 mL einer 1.6 molaren Lösung in Hexan, 0.23 mmol) getropft. Nach 10 min bei gleichbleibender Temperatur gibt man Tosylchlorid (47 mg, 0.25 mmol) in einem mL abs. THF dazu und rührt bei RT über Nacht.

Das Reaktionsgemisch wird mit gleichem Volumen Wasser gequencht, in Essigester aufgenommen, einmal mit ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung, einmal mit Wasser gewaschen, die wäßrige Phase mit Essigester reextrahiert, die vereinigten organische Phasen über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und unter reduziertem Druck eingengt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch gereinigt (1:100, EE) und im Vakuum getrocknet.

*Ausbeute:* 60 mg (100%) weißer Feststoff C<sub>21</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>6</sub>S (417.48g/mol)

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub> mit TMS):

1.52-1.65 (m, 2 H, H-6), 1.67-1.84 (m, 2 H, H-5), 2.45 (s, 3 H, H-CH<sub>3</sub>), 3.40 (dd, *J* ~ 2.6, *J* ~ 3.7, 1 H, H-2), 3.48 (t, *J* ~ 3.5, 1 H, H-3), 3.82 (q, 3 H, H-8'), 4.52-4.59 (bm, 1 H, H-1), 4.87-4.92 (bm, 1 H, H-4), 6.59 (bd, *J* = 8.3, 1 H, NH), 6.91 (dd, *J* = 2.9, *J* = 8.9, 2 H, H-3'/H-5'), 7.36 (d, *J* = 8.3, 2 H, H-3''/H-5''), 7.74 (dd, *J* = 2.9, *J* = 8.9, 2 H, H-2'/H-6'), 7.84 (dd, *J* = 1.9, *J* = 8.3, 2 H, H-2''/H-6'')

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, DEPT, CDCl<sub>3</sub> mit TMS):

21.6 (q, C-CH<sub>3</sub>), 23.5 (t, C-5), 25.7 (t, C-6), 42.6 (d, C-4), 54.2 (d, C-2), 55.3 (q, C-8'), 55.9 (d, C-3), 76.5 (d, C-1), 113.7 (d, C-3'/C-5'), 126.1 (s, C-1'), 127.7 (d, C-2''/C-6''), 128.8 (d, C-2'/C-5'), 129.9 (d, C-3''/C-5''), 133.9 (s, C-1''), 145.0 (s, C-4''), 162.2 (s, C-4'), 166.3 (s, C-7')

**IR:**

3444 (w), 2999 (w), 1652 (s), 1607 (s), 1524 (m), 1493 (s), 1254 (s), 1176 (s), 1032 (m), 977 (m)

**MS** (180°C):

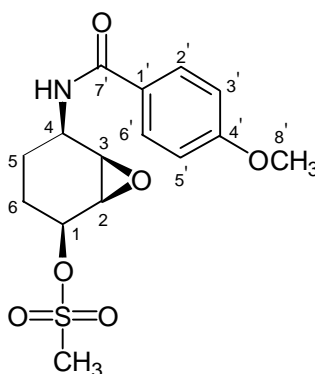
417 ( $M^+$ , 7%), 245 (10%), 176 (5%), 152 (10%), 135 (100%), 77 (10 %)

**HR-MS:**

[ $C_{21}H_{23}NO_6S$ ] ber.: 417.1246, gef.: 417.1245

**Smp.:** 94°C (EE)

**1a-[(Methylsulfonyl)-oxy]-2a, 3a-epoxy-4a-[(para-methoxy-benzoyl)amino]-cyclohexan (145)**



Epoxid **143** (200 mg, 0.76 mmol) wird bei 0°C in 8 mL DCM vorgelegt. Nacheinander werden TEA (0.16 mL, 115 mg, 1.14 mmol) und Mesylchlorid (77  $\mu$ L, 113 mg, 0.99 mmol) zugegeben. Es wird bei RT für 12 h gerührt.

Durch Zugabe von Wasser wird die Reaktion beendet. Man wäscht einmal mit  $H_2O$  und reextrahiert die organische Phase mit Essigester. Die vereinigten organische Phasen werden über  $MgSO_4$  getrocknet, filtriert und unter vermindertem Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch gereinigt (1:100, EE) und im Vakuum getrocknet.

**Ausbeute:** 228 mg (88%), weißer Feststoff  $C_{15}H_{19}NO_6S$  (341.38 g/mol)

**$^1H$ -NMR** (400 MHz,  $CDCl_3$  mit TMS) :

1.62-1.95 (m, 4 H, H-5/H-6), 3.57 (t,  $J \sim 3.5$ , 1 H, H-2), 3.62 (t,  $J \sim 3.5$ , 1 H, H-3), 3.86 (q, 3 H, H-8'), 4.58-4.65 (bm, 1 H, H-1), 5.09-5.13 (bm, 1 H, H-4), 6.54 (bd,  $J = 8.2$ , 1 H, NH), 6.94 (dd,  $J = 2.9$ ,  $J = 8.9$ , 2 H, H-3'/H-5'), 7.77 (dd,  $J = 2.9$ ,  $J = 8.9$ , 2 H, H-2'/H-6')

**$^{13}C$ -NMR** (100 MHz, DEPT,  $CDCl_3$  mit TMS):

24.0 (t, C-5), 25.4 (t, C-6), 38.9 (q, S- $CH_3$ ), 42.9 (d, C-4), 54.3 (d, C-2), 55.4 (q, C-8'), 56.0 (d, C-3), 75.9 (d, C-1), 113.8 (d, C-3'/C-5'), 126.2 (s, C-1'), 128.8 (d, C-2'/C-5'), 162.4 (s, C-4'), 166.4 (s, C-7')

**IR:**

3445 (w), 2999 (w), 1653 (s), 1607 (s), 1523 (m), 1492 (s), 1252 (s), 1175 (s), 1032 (m), 939 (s)

**MS** (140°C):

341 ( $M^+$ , 5%), 246 (7%), 152 (5%), 135 (100%), 77 (9%)

**HR-MS:**

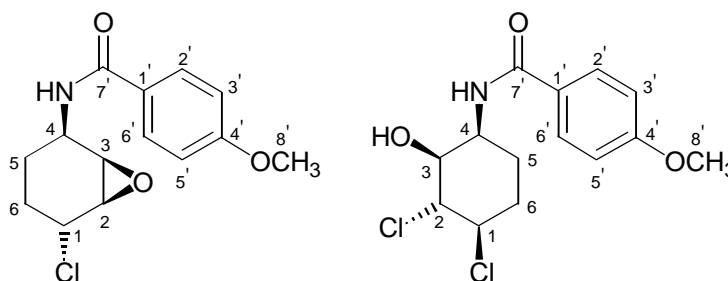
[ $C_{15}H_{19}NO_6S$ ] ber.: 341.0933, gef.: 341.0932

**Elementaranalyse:**

ber.: H 5.610%; C 52.776%; N 4.103%, gef.: H 5.514%; C 52.726%; N 3.983%

**Smp.:** 157°C (EE)

**1b-Chlor-2a, 3a-epoxy-4a-[(para-methoxy-benzoyl)amino]-cyclohexan (146)**  
**1a-Chlor-2b-chlor-3a-hydroxy-4a-[(para-methoxy-benzoyl)amino]-cyclohexan (149)**



Epoxid-Mesylat **145** (300 mg, 0.88 mmol) und Lithiumchlorid (224 mg, 5.28 mmol) werden in 8 mL DMSO bei 55°C für 24 h gerührt.

Die Reaktionslösung wird in Wasser aufgenommen und mehrfach mit Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über  $MgSO_4$  getrocknet, filtriert und unter reduziertem Druck eingengt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch gereinigt (1:100, PE/EE 3:1) und im Vakuum getrocknet.

*Ausbeute:* 155 mg (63%), weißer Feststoff (**144**)  $C_{14}H_{16}NO_3Cl$  (281.74 g/mol)  
 13 mg (5%), weißer Feststoff (**147**)  $C_{14}H_{17}NO_3Cl_2$  (318.20 g/mol)

**1b-Chlor-2a, 3a-epoxy-4a-[(para-methoxy-benzoyl)amino]-cyclohexan**

**$^1H$ -NMR** (400 MHz,  $CDCl_3$  mit TMS):

1.42-1.50 (m, 1 H, H-6), 1.64-1.74 (m, 1 H, H-6), 1.88-1.97 (m, 1 H, H-5), 2.07-2.16 (m, 1 H, H-5), 3.47 (*pseudo-t*,  $J \sim 3.5$ , 1 H, H-2), 3.51 (dd,  $J = 1.13$ ,  $J = 3.6$ , 1 H, H-3), 3.85 (q, 3 H, H-8'), 4.31 (*pseudo-t*, 1 H, H-1), 4.64-4.72 (m, 1 H, H-4), 6.43 (bd,  $J = 8.3$ , 1 H, NH), 6.93 (dd,  $J = 2.9$ ,  $J = 8.9$ , 2 H, H-3'/H-5'), 7.76 (dd,  $J = 2.9$ ,  $J = 8.9$ , 2 H, H-2'/H-6')

**$^{13}C$ -NMR** (100 MHz, DEPT,  $CDCl_3$  mit TMS):

22.8 (t, C-6), 27.6 (t, C-5), 44.0 (d, C-4), 52.6 (d, C-1), 54.6 (d, C-3), 55.4 (q, C-8'), 57.5 (d, C-2), 113.7 (d, C-3'/C-5'), 126.3 (s, C-1'), 128.8 (d, C-2'/C-5'), 162.3 (s, C-4'), 166.4 (s, C-7')

**IR:**

3299 (m), 1621 (s), 1608 (s), 1541 (m), 1505 (s), 1260 (s), 1185 (m), 1030 (m)

**MS** (110°C):

281 ( $M^+$ , 4%), 246 (7%), 228 (2%), 176 (1%), 152 (4%), 135 (100%), 77 (7%)

**HR-MS:**

[ $C_{14}H_{16}NO_3Cl$ ] ber.: 281.0818, gef.: 281.0819

**Smp.:** 127°C (EE)

**1a-Chlor-2a-chlor-3b-hydroxy-4a-[(para-methoxy-benzoyl)amino]-cyclohexan**

**$^1H$ -NMR** (400 MHz, DMSO- $D_6$  mit TMS):

0.69-0.80 (m, 1 H, H-6), 0.95-1.17 (m, 3 H, H5/H-6), 2.90 (q, 3 H, H-8'), 3.15 (bs, 1 H, H-4), 3.46-3.55 (m, 1 H, H-1), 3.56 (bs, 1 H, H-2), 3.74-3.80 (m, 1 H, H-3), 5.00 (bs, 1 H, NH), 6.08 (dd,  $J = 2.9$ ,  $J = 8.9$ , 2 H, H-3'/H-5'), 6.97 (dd,  $J = 2.9$ ,  $J = 8.9$ , 2 H, H-2'/H-6')

**$^{13}C$ -NMR** (100 MHz, DEPT, DMSO- $D_6$  mit TMS):

35.4 (t, C-5), 39.5 (t, C-6), 49.9 (d, C-4), 50.2 (d, C-1), 65.5 (q, C-8'), 75.7 (d, C-2), 81.1 (d, C-3), 123.5 (d, C-3'/C-5'), 136.8 (s, C-1'), 139.5 (d, C-2'/C-5'), 171.7 (s, C-4'), 175.6 (s, C-7')

**IR**(KBr):

3233 (bw), 1607 (s), 1531 (s), 1505 (s), 1253 (s), 1179 (s), 1114 (s), 1080 (m), 1025 (s)

**MS** (110°C):

281 (3%), 246 (45%), 216 (5%), 176 (5%), 152 (5%), 135 (100%), 78 (9%)

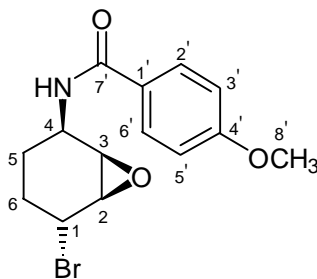
**HR-MS:**

[ $C_{14}H_{16}NO_3Cl$ ,  $M^+ - HCl$ ] ber.: 281.0818, gef.: 281.0818

**Smp.:** 162°C (EE)

Die Stereochemie der Verbindungen ist durch Röntgenstruktur belegt (siehe Kap. VIII.17)

**1b-Bromo-2a, 3a-epoxy-4a-[(para-methoxy-benzoyl)amino]-cyclohexan (147)**



$CBr_4$  (126 mg, 0.38 mmol) und Triphenylphosphin (100 mg, 0.38 mmol) werden in einem mL  $CHCl_3$  vorgelegt und 10 min bei RT gerührt. Epoxid **143** (50 mg, 0.19 mmol) wird in einem mL  $CHCl_3$  zugefügt und das Reaktionsgemisch weitere 10 h bei RT gerührt.

Die Reaktionslösung wird in Essigester aufgenommen und zweimal mit ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung gewaschen. Die organische Phase wird über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und unter reduziertem Druck eingengt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch gereinigt (1:100, EE) und im Vakuum getrocknet.

*Ausbeute:* 18 mg (32%), weißer Feststoff C<sub>14</sub>H<sub>16</sub>NO<sub>3</sub>Br (326.19 g/mol)

Die Zuordnung der Stereochemie basiert auf der Reaktionsführung. Spektroskopische Untersuchungen mittels NOE-Messungen (eindimensional und zweidimensional) ermöglichen keine eindeutige Zuordnung. Bei Einstrahlung auf das Proton 4 ergibt sich für die *trans*-Verbindung **147** ein NOE von 7.4 auf das benachbarte Proton 3, in der *cis*-Verbindung **148** findet man einen NOE von 7.5. Ähnlich gleiche Werte für die beiden Verbindungen ergeben sich bei der Einstrahlung auf die Protonen 1, 2 und 3.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub> mit TMS):

1.46-1.55 (m, 1 H, H-5), 1.75-1.85 (m, 1 H, H-5), 1.90-2.00 (m, 1 H, H-6), 2.09-2.20 (m, 1 H, H-6), 3.50 (*pseudo*-t, *J* ~ 4, 1 H, H-3), 3.64 (dd, *J* = 1.4, *J* = 3.6, 1 H, H-2), 3.85 (q, 3 H, H-8'), 4.41 (*pseudo*-t, 1 H, H-4), 4.66-4.73 (m, 1 H, H-1), 6.44 (bd, *J* = 8.3, 1 H, NH), 6.93 (dd, *J* = 2.9, *J* = 8.9, 2 H, H-3'/H-5'), 7.76 (dd, *J* = 2.9, *J* = 8.9, 2 H, H-2'/H-6')

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, DEPT, CDCl<sub>3</sub> mit TMS):

23.8 (t, C-6), 27.1 (t, C-5), 43.5 (d, C-1), 44.7 (d, C-4), 54.8 (d, C-3), 55.4 (q, C-8'), 57.5 (d, C-2), 113.8 (d, C-3'/C-5'), 126.3 (s, C-1'), 128.8 (d, C-2'/C-5'), 162.3 (s, C-4'), 166.3 (s, C-7')

IR (KBr):

2951 (w), 1635 (s), 1606 (s), 1536 (m), 1503 (s), 1254 (s), 1177 (m)

MS (110°C):

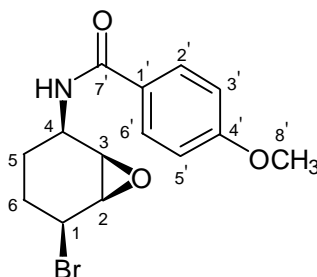
327 (M<sup>+</sup> [Br<sup>79</sup>], 2%), 325 (M<sup>+</sup> [Br<sup>81</sup>], 2%), 246 (6%), 228 (12%), 152 (5%), 135 (100%), 77 (8%)

HR-MS:

[C<sub>14</sub>H<sub>16</sub>NO<sub>3</sub>Br] ber.: 325.0313, gef.: 325.0312

Smp.: 125°C (EE)

### 1a-Bromo-2a, 3a-epoxy-4a-[(*para*-methoxy-benzoyl)amino]-cyclohexan (**148**)



Epoxid-Mesylat **145** (300 mg, 0.88 mmol) und Lithiumbromid (459 mg, 5.28 mmol) werden in 8 mL DMSO bei 55°C für 24 h gerührt.

Die Reaktionslösung wird in Wasser aufgenommen und mehrfach mit Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, filtriert und unter reduziertem Druck eingengt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch gereinigt (1:100, PE/EE 3:1) und im Vakuum getrocknet.

**Ausbeute:** 162 mg (56%), weißer Feststoff (**145**)  $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{NO}_3\text{Br}$  (326.19 g/mol)  
47 mg (16%), weißer Feststoff (**146**)

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$  mit TMS):

1.57-1.67 (m, 1 H, H-5), 1.74-1.84 (m, 1 H, H-5), 1.95-2.10 (m, 2 H, H-6), 3.59 (*pseudo-t*,  $J \sim 3.5$ , 1 H, H-2), 3.65 (*pseudo-t*,  $J \sim 3.7$ , 1 H, H-3), 3.85 (q, 3 H, H-8'), 4.38-4.44 (m, 1 H, H-4), 4.62-4.70 (m, 1 H, H-1), 6.59 (bd,  $J = 8.3$ , 1 H, NH), 6.93 (dd,  $J = 2.9$ ,  $J = 8.9$ , 2 H, H-3'/H-5'), 7.77 (dd,  $J = 2.9$ ,  $J = 8.9$ , 2 H, H-2'/H-6')

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (100 MHz, DEPT,  $\text{CDCl}_3$  mit TMS):

27.3 (t, C-6), 28.4 (t, C-5), 43.0 (d, C-1), 46.5 (d, C-4), 55.4 (q, C-8'), 57.3 (d, C-3), 59.1 (d, C-2), 113.8 (d, C-3'/C-5'), 126.2 (s, C-1'), 128.8 (d, C-2'/C-5'), 162.4 (s, C-4'), 166.4 (s, C-9)

**IR** (KBr):

2951 (w), 1635 (s), 1606 (s), 1536 (m), 1503 (s), 1254 (s), 1177 (m)

**MS** (110°C):

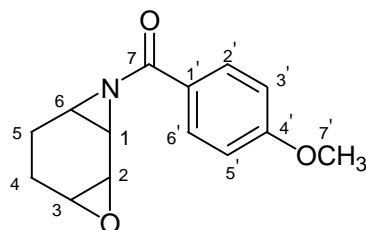
327 ( $\text{M}^+$  [ $\text{Br}^{79}$ ], 3%), 325 ( $\text{M}^+$  [ $\text{Br}^{81}$ ], 3%), 246 (7%), 228 (7%), 152 (5%), 135 (100%), 77 (8%)

**HR-MS:**

$[\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{NO}_3\text{Br}]$  ber.: 325.0313, gef.: 325.0312

**Smp.:** 118°C (EE)

### 2, 3-Epoxy-*N*-(*para*-methoxy)-1, 6-aziridinyl-cyclohexan (**151**)



Epoxid-Chlorid **146** (71 mg, 0.25 mmol) und Kaliumcarbonat (35 mg, 0.25 mmol) werden in 3 mL abs. Dioxan 24 h unter Rückfluß erhitzt.

Die Reaktionslösung wird in Essigester aufgenommen und zweimal mit  $\text{H}_2\text{O}$  gewaschen; die wäßrige Phase wird mit Essigester reextrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, filtriert und unter reduziertem Druck eingengt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch gereinigt (1:100, EE) und im Vakuum getrocknet.

**Ausbeute:** 23 mg (40%, 48% Umsatz), weißer Feststoff  $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{NO}_3$  (229.23 g/mol)



**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub> mit TMS):

1.49-1.62 (m, 1 H, H-5), 1.76-1.94 (m, 2 H, H-4/H-5), 2.14-2.22 (m, 1 H, H-4), 3.43 (t,  $J \sim 3.5$ , 1 H, H-3), 3.57 (t,  $J \sim 3.5$ , 1 H, H-2), 3.84 (q, 3 H, H-7'), 3.99-4.08 (m, 1 H, H-6), 4.85 (dd,  $J = 3.3$ ,  $J = 10.0$ , 1 H, H-1), 6.91 (dd,  $J = 2.9$ ,  $J = 8.9$ , 2 H, H-3'/H-5'), 7.91 (dd,  $J = 2.9$ ,  $J = 8.9$ , 2 H, H-2'/H-6')

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, DEPT, CDCl<sub>3</sub> mit TMS):

21.5 (t, C-5), 23.4 (t, C-4), 49.9 (d, C-3), 52.5 (d, C-2), 55.3 (q, C-7'), 62.5 (d, C-6), 76.5 (d, C-1), 113.6 (d, C-3'/C-5'), 120.1 (s, C-1'), 130.0 (d, C-2'/C-6'), 162.1 (s, C-4'), 163.2 (s, C-7)

Die Zuordnung der Signale erfolgte mit Hilfe von zweidimensionaler <sup>1</sup>H- und <sup>13</sup>C-Spektroskopie (HH-Cosy, HMBC, HMQC). Die eindeutige Stereochemie konnte nicht bestimmt werden.

**IR:**

2964 (m), 1644 (s), 1610 (s), 1513 (s), 1332 (m), 1259 (s), 1171 (s), 1082 (s), 1032 (s)

**MS** (80°C):

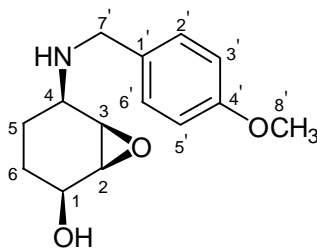
245 (M<sup>+</sup>, 51%), 216 (53%), 188 (9%), 176 (14%), 135 (100%), 107 (4%), 77 (9%)

**HR-MS:**

[C<sub>14</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>3</sub>] ber.: 245.1051, gef.: 245.1051

**Smp.:** 115°C (EE)

### 1a-Hydroxy-2a, 3a-epoxy-4a-[(*para*-methoxy-benzyl)amino]-cyclohexan (150)



Zu einer Suspension von Lithiumaluminiumhydrid (58 mg, 1.5 mmol) in 4 mL abs. THF wird Amid **143** (200 mg, 0.76 mmol) in 4 mL THF gegeben und 3 d unter Rückfluß erhitzt.

Durch Zugabe von mit H<sub>2</sub>O gesättigtem Et<sub>2</sub>O wird die Reaktion beendet, das ausfallende Aluminiumhydroxid wird abfiltriert und mit heißem Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und unter reduziertem Druck eingengt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch gereinigt (1:100, beginnend mit EE/MeOH 10:1) und im Vakuum getrocknet.

**Ausbeute:** 29 mg (15%), braunes Öl C<sub>14</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>2</sub> (249.31 g/mol)

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub> mit TMS):

1.47-1.55 (m, 2 H), 1.80-1.91 (m, 2 H), 2.16-2.25 (m, 1 H, H-3), 2.60-2.70 (m, 1 H, H-2), 3.85 (q, 3 H, H-8' + 2 H, H-7'), 3.92-3.96 (bm, 1 H, H-4), 4.01-4.06 (bm, 1 H, H-1), 6.89 (dd,  $J = 2.9$ ,  $J = 8.9$ , 2 H, H-3'/H-5'), 7.25 (dd,  $J = 2.9$ ,  $J = 8.9$ , 2 H, H-2'/H-6')

$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz, DEPT,  $\text{CDCl}_3$  mit TMS):

31.2 (t, C-5), 34.9 (t, C-6), 49.6 (t, C-7'), 55.4 (q, C-8'), 57.5 (d, C-4), 66.1 (d, C-2), 66.6 (d, C-3), 70.9 (d, C-1), 114.0 (d, C-3'/C-5'), 129.5 (d, C-2'/C-5'), 130.1 (s, C-1'), 158.9 (s, C-4')

**IR:**

3471 (bw), 2999 (m), 2935 (s), 1612 (s), 1513 (s), 1456 (m), 1444 (m), 1302 (m), 1249 (s), 1175 (m), 1035 (m)

**MS:**

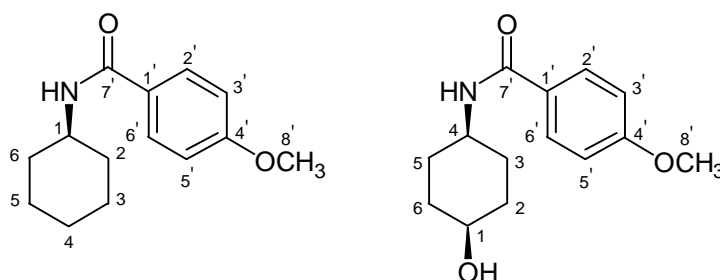
250 ( $\text{M}^+ + 1$ , 1%), 206 (1%), 176 (27%), 136 (9%), 121 (100%), 78 (4%)

**HR-MS:**

$[\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{NO}_2, \text{M}^+ + \text{H}]$  ber.: 250.1443; gef.: 250.1442

### VIII.16 Versuche zu Kapitel VI.6.4.2

***N*-Cyclohexyl-*para*-methoxybenzamid (153)  
*cis*-4-(*para*-Methoxybenzoyl)-aminocyclohexan-1-ol (152)**



**Methode A:**

Amid **124** (100 mg, 0.4 mmol) wird mit 10% Pd/C in einem mL Essigester bei RT und Normaldruck über Nacht hydriert.

Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt. Die Reinigung erfolgt säulenchromatographisch (1:100, EE).

<i>Ausbeute:</i>	47 mg (50%), weißer Feststoff, <b>151</b>	$\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{NO}_2$ (233.31 g/mol)
	14 mg (14%), weißer Feststoff, <b>150</b>	$\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{NO}_3$ (249.30 g/mol)
	32 mg, weißer nicht identifizierter Feststoff	

**Methode B:**

Amid **124** (600 mg, 2.4 mmol) wird mit  $\text{Pt}_2\text{O}$  (46 mg, 0.2 mmol) in 5 mL Ethanol bei RT und Normaldruck über Nacht hydriert.

Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt. Die Reinigung erfolgt säulenchromatographisch (1:200, PE/EE 1:1).

<i>Ausbeute:</i>	29 mg (5%), weißer Feststoff, <b>153</b>	$\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{NO}_2$ (233.31 g/mol)
	373 mg (62%), weißer Feststoff, <b>152</b>	$\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{NO}_3$ (249.30 g/mol)
	116 mg, weißer nicht identifizierter Feststoff	

***N*-Cyclohexyl-*para*-methoxybenzamid****<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub> ohne TMS):1.11-1.23 (m, 3 H), 1.28-1.41 (m, 2 H), 1.55-1.63 (m, 1 H), 1.64-1.73 (m, 2 H), 1.90-2.00 (m, 2 H), 3.78 (q, 3 H, H-8'), 3.85-3.96 (m, 1 H, H-1), 6.02 (bd, *J* = 7.3, 1 H, NH), 6.85 (dd, *J* = 2.9, *J* = 8.9, 2 H, H-3/H-5), 7.66 (dd, *J* = 2.9, *J* = 8.9, 2 H, H-2'/H-6')**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, DEPT, CDCl<sub>3</sub> mit TMS):

24.9 (t, C-4), 25.5 (t, C-3/C-5), 33.2 (t, C-2/C-6), 48.5 (d, C-1), 55.3 (q, C-8'), 113.6 (d, C-3'/C-5'), 127.2 (s, C-1'), 128.6 (d, C-2'/C-5'), 161.9 (s, C-4'), 166.1 (s, C-7')

**IR:**

3445 (w), 2999 (m), 2935 (s), 2856 (m), 1648 (s), 1607 (s), 1526 (m), 1497 (s), 1254 (s), 1176 (s), 1032 (m)

**MS** (90°C):233 (M<sup>+</sup>, 24%), 152 (21%), 151 (40%), 135 (100%), 77 (10%)**HR-MS:**[C<sub>14</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>2</sub>] ber.: 233.1415, gef.: 233.1415**Smp.:** 150°C (EE)***cis*-4-(*para*-Methoxybenzoyl)-aminocyclohexan-1-ol****<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub> mit TMS):1.70-1.85 (m, 8 H, H-2/H-3/H-5/H-6), 3.85 (q, 3 H, H-8'), 3.95-4.01 (bs, 1 H, H-1), 4.02-4.11 (bs, 1 H, H-4), 5.97 (bd, *J* ~ 7, 1 H, NH), 6.92 (dd, *J* = 2.9, *J* = 8.9, 2 H, H-3/H-5), 7.72 (dd, *J* = 2.9, *J* = 8.9, 2 H, H-2'/H-6')**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, DEPT, CDCl<sub>3</sub> mit TMS) :

27.2 (t, C-2/C-6), 31.2 (t, C-3/C-5), 47.1 (d, C-4), 55.3 (q, C-8'), 66.2 (d, C-1), 113.7 (d, C-3'/C-5'), 127.0 (s, C-1'), 128.6 (d, C-2'/C-5'), 162.1 (s, C-4'), 166.5 (s, C-7')

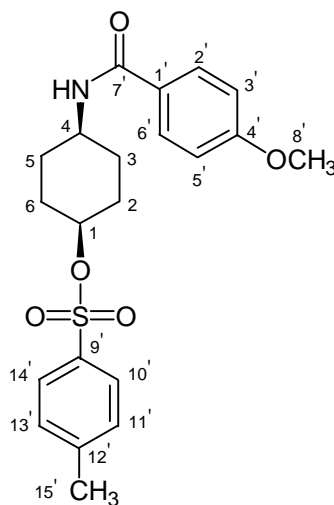
**IR:**

3613 (w), 3446 (w), 2999 (m), 2938 (m), 1649 (s), 1607 (s), 1525 (m), 1496 (s), 1254 (s), 1176 (m), 1031 (m)

**MS** (120°C):249 (M<sup>+</sup>, 6%), 231 (4%), 151 (29%), 135 (100%), 77 (7%)**HR-MS:**[C<sub>14</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>3</sub>] ber.: 249.1364, gef.: 249.1365**Elementaranalyse:**

ber.: H 7.681 %; C 67.448 %; N 5.618 %; gef.: H 7.459 %; C 67.042 %; N 5.532 %

**Smp.:** 167°C (EE)

***cis*-1-[(*para*-Toluensulfonyl)-oxy]-4-[(*para*-methoxy-benzoyl)amino]-cyclohexan (**154**)**

Zu einer Lösung von Dihydroamid **152** (113 mg, 0.49 mmol) in 2 mL abs. THF wird bei 0°C *n*-BuLi (0.46 mL einer 1.6 molaren Lösung in Hexan, 0.74 mmol) getropft. Nach 10 min bei gleichbleibender Temperatur gibt man Tosylchlorid (141 mg, 0.74 mmol) in 3 mL abs. THF dazu und rührt bei RT über Nacht.

Das Reaktionsgemisch wird mit gleichem Volumen Wasser gequencht, in Essigester aufgenommen, einmal mit ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung, einmal mit Wasser gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und unter reduziertem Druck eingengt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch gereinigt (1:100, PE/EE 1:2) und im Vakuum getrocknet. Der Feststoff kann gegebenenfalls in Ethanol umkristallisiert werden.

*Ausbeute:* 93 mg (58%), weißer Feststoff C<sub>21</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>5</sub>S (403.49 g/mol)

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub> mit TMS):

1.58-1.70 (m, 4 H, H-2/H-6), 1.81-1.98 (m, 4 H, H-2/H-5), 2.45 (q, 1 H, H-15'), 3.84 (q, 3 H, H-8'), 3.95-4.10 (bm, 1 H, H-1), 4.65-4.73 (bm, 1 H, H-4), 5.95 (bd, *J* ~ 8, 1 H, NH), 6.92 (dd, *J* = 2.9, *J* = 8.9, 2 H, H-3'/H-5'), 7.34 (d, *J* = 7.9, 2 H, H-11'/H-13'), 7.70 (dd, *J* = 2.9, *J* = 8.9, 2 H, H-2'/H-6'), 7.80 (d, *J* = 8.3, 2 H, H-10'/H14')

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, DEPT, CDCl<sub>3</sub> mit TMS):

21.2 (q, C-15'), 27.0/27.0 (t, C-2/C-6), 29.4/29.6 (t, C-3/C-5), 46.9 (d, C-4), 55.4 (q, C-8'), 77.9 (d, C-1), 113.8 (d, C-3'/C-5'), 126.8 (s, C-1'), 127.6 (d, C-10'/C-14'), 128.6 (d, C-2'/C-5'), 129.9 (d, C-11'/C-13'), 134.3 (s, C-9'), 144.6 (s, C-12'), 162.2 (s, C-4'), 166.3 (s, C-9)

**IR:**

3445 (w), 2999 (w), 2962 (m), 1653 (s), 1607 (s), 1523 (m), 1493 (s), 1254 (s), 1176 (s)

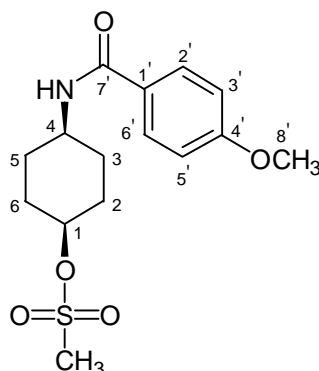
**MS** (100°C):

403 (M<sup>+</sup>, 2%), 265 (2%), 231 (12%), 152 (64%), 135 (100%)

**HR-MS:**

[C<sub>21</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>5</sub>S] ber.: 403.1453, gef.: 403.1451

**Smp.:** 135°C (EE)

***cis*-1-[(Methylsulfonyl)-oxy]-4-[(*para*-Methoxybenzoyl)amino]-cyclohexan (155)**

Zu einer Lösung von Dihydroamid **152** (100 mg, 0.40 mmol) und TEA (84  $\mu$ L, 6.1 mg, 0.6 mmol) in 4 mL abs. DCM wird bei 0°C Mesylchlorid (41  $\mu$ L, 60 mg, 0.52 mmol) getropft. Es wird zwei Tage bei RT gerührt.

Das Reaktionsgemisch wird mit gleichem Volumen Wasser gequencht, in Essigester aufgenommen, einmal mit ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung, einmal mit Wasser gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und unter reduziertem Druck eingengt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch gereinigt (1:100, EE) und im Vakuum getrocknet.

**Ausbeute:** 99 mg (90%, 84% Umsatz), weißer Feststoff C<sub>15</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>5</sub>S (327.39 g/mol)

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub> mit TMS):

1.63-1.84 (m, 4 H, H-3/H-5), 1.90-1.98 (m, 2 H, H-6), 2.08-2.16 (m, 2 H, H-2), 3.02 (q, 1 H, H-9'), 3.84 (q, 3 H, H-8'), 3.98-4.10 (bm, 1 H, H-1), 4.81-4.96 (bm, 1 H, H-4), 6.07 (bd,  $J \sim 8$ , 1 H, NH), 6.92 (dd,  $J = 2.9$ ,  $J = 8.9$ , 2 H, H-3'/H-5'), 7.73 (dd,  $J = 2.9$ ,  $J = 8.9$ , 2 H, H-2'/H-6')

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, DEPT, CDCl<sub>3</sub> mit TMS):

27.0 (t, C-2/C-6), 29.9 (t, C-3/C-5), 38.6 (q, C-9'), 46.9 (d, C-4), 55.4 (q, C-8'), 77.9 (d, C-1), 113.7 (d, C-3'/C-5'), 126.8 (s, C-1'), 128.6 (d, C-2'/C-5'), 162.2 (s, C-4'), 166.3 (s, C-7')

**IR:**

3445 (w), 2999 (w), 2946 (m), 1650 (s), 1607 (s), 1525 (m), 1495 (s), 1254 (s), 1174 (s)

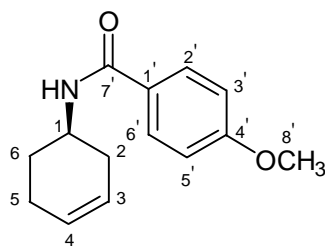
**MS** (120°C):

327 (M<sup>+</sup>, 2%), 231 (9%), 152 (56%), 135 (100%), 77 (11%)

**HR-MS:**

[C<sub>15</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>5</sub>S] ber.: 327.1140, gef.: 327.1139

**Smp.:** 146°C (EE)

***N*-Cyclohex-3-enyl-*para*-methoxybenzamid (157)**

Mesylat **155** (50 mg, 0.15 mmol) und Lithiumchlorid (39 mg, 0.91 mmol) werden in 2 mL DMSO 24 h bei 55°C gerührt.

Zur Aufarbeitung wird in Essigester aufgenommen, zweimal mit ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung gewaschen, die wäßrige Phase mit Essigester reextrahiert, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und unter vermindertem Vakuum eingengt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch gereinigt (1:100, PE/EE 1:2) und im Vakuum getrocknet.

*Ausbeute:* 34 mg (85%), weißer Feststoff C<sub>14</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>2</sub> (231.29 g/mol)

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub> mit TMS):

1.63-1.76 (m, 1 H, H-6), 1.91-2.04 (m, 2 H, H-6/H-5), 2.10-2.27 (m, 2 H, H-5/H-2), 2.45-2.55 (m, 1 H, H-2), 3.84 (q, 3 H, H-8'), 4.27-4.38 (bm, 1 H, H-1), 5.63-5.77 (m, 2 H, H-3/H-4), 6.04 (bd, *J* ~ 8, 1 H, NH), 6.92 (dd, *J* = 2.9, *J* = 8.9, 2 H, H-3/H-5), 7.72 (dd, *J* = 2.9, *J* = 8.9, 2 H, H-2'/H-6')

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, DEPT, CDCl<sub>3</sub> mit TMS) :

23.4 (t, C-5), 28.0 (t, C-2), 31.8 (t, C-6), 44.8 (d, C-1), 55.4 (q, C-8'), 113.7 (d, C-3'/C-5'), 124.4 (d, C-3), 127.1 (d, C-4), 127.2 (s, C-1'), 128.6 (d, C-2'/C-5'), 162.0 (s, C-4'), 166.4 (s, C-9)

**IR:**

3445 (w), 2999 (m), 1648 (s), 1607 (s), 1526 (m), 1495 (s), 1255 (s), 1176 (s)

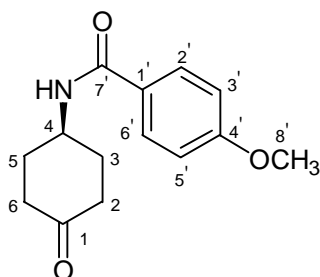
**MS** (60°C):

231 (M<sup>+</sup>, 15%), 152 (72%), 135 (100%), 77 (10%)

**HR-MS:**

[C<sub>14</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>2</sub>] ber.: 231.1259, gef.: 231.1259

**Smp.:** 124°C (EE)

4-(*para*-Methoxybenzoyl)-aminocyclohexan-1-on (158)

Amid **124** (200 mg, 0.80 mmol) und *Dess-Martin*-Periodat (459 mg, 0.96 mmol) werden in 8 mL abs. DCM suspendiert und 2 h bei RT gerührt.

Zur Aufarbeitung wird mit  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$  (1.37 g, 5.5 mmol) in ges.  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung versetzt und so lange stark gerührt, bis die zwei Phasen klar sind. Die organische Phase wird einmal mit ges.  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung und einmal mit  $\text{H}_2\text{O}$  gewaschen, über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, filtriert und unter vermindertem Vakuum eingengt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch gereinigt (1:100, EE) und im Vakuum getrocknet.

*Ausbeute:* 185 mg (94%), weißer Feststoff  $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{NO}_3$  (247.29 g/mol)

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$  mit TMS):

1.71-1.82 (m, 2 H, H-3/H-5), 2.29-2.38 (m, 2 H, H-3/H-5), 2.40-2.55 (m, 4 H, H-2/H-6), 3.84 (q, 3 H, H-8'), 4.38-4.48 (m, 1 H, H-4), 6.25 (bd,  $J \sim 7$ , 1 H, NH), 6.91 (dd,  $J = 2.9$ ,  $J = 8.9$ , 2 H, H-3/H-5), 7.74 (dd,  $J = 2.9$ ,  $J = 8.9$ , 2 H, H-2'/H-6')

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (100 MHz, DEPT,  $\text{CDCl}_3$  mit TMS):

32.1 (t, C-3/C-5), 39.2 (t, C-2/C-6), 46.8 (d, C-4), 55.4 (q, C-8'), 113.7 (d, C-3'/C-5'), 126.5 (s, C-1'), 128.7 (d, C-2'/C-5'), 162.2 (s, C-4'), 166.6 (s, C-7'), 209.8 (s, C-1)

**IR:**

3445 (w), 2999 (w), 1649 (s), 1717 (s), 1652 (s), 1606 (s), 1525 (s), 1495 (s), 1323 (m), 1256 (s), 1176 (s), 1031 (m)

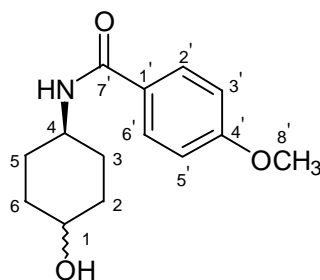
**MS** (120°C):

247 ( $\text{M}^+$ , 9%), 199 (7%), 152 (47%), 135 (100%), 107 (7%), 77 (8%)

**HR-MS:**

$[\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{NO}_3]$  ber.: 247.1208, gef.: 247.1206

**Smp.:** 176°C (EE)

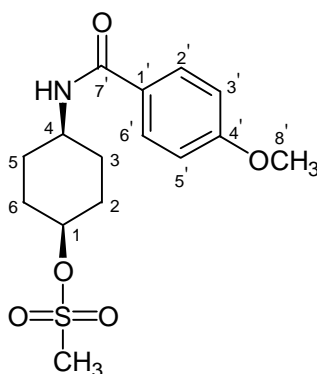
4-(*para*-Methoxy-benzylamino)cyclohex-2-en-1-ol (**159**)

Keton **158** wird in 6 mL THF bei  $-78^{\circ}\text{C}$  vorgelegt. L-Selectrid<sup>®</sup> wird langsam zugetropft. Es wird bei gleichbleibender Temperatur eine Stunde gerührt.

Die Reaktion wird durch Zugabe von ges.  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lösung beendet. Die wässrige Phase wird mit Essigester extrahiert, die organische Phase über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, filtriert und unter vermindertem Vakuum eingedunstet. Der Rückstand wird säulenchromatographisch gereinigt (1:100, EE) und im Vakuum getrocknet.

*Ausbeute:* 137 mg (91%), weißer Feststoff  $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{NO}_3$  (249.31 g/mol)

Das Verhältnis von *cis*- zu *trans*-Alkohol läßt sich laut  $^1\text{H-NMR}$  zu ca. 80:20 bestimmen.

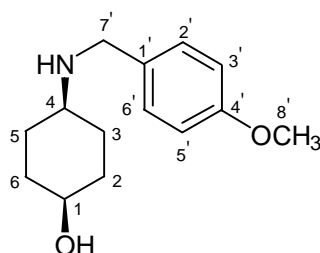
*cis*-1-[(Methylsulfonyl)-oxy]-4-[(*para*-methoxy-benzoylamino)]-cyclohexan (**155**)

Zu einer Lösung des gemischten Dihydroamids **157** (110 mg, 0.44 mmol) und TEA (73  $\mu\text{L}$ , 54 mg, 0.73 mmol) in 5 mL abs. DCM wird bei  $0^{\circ}\text{C}$  Mesylchlorid (41  $\mu\text{L}$ , 61 mg, 0.53 mmol) getropft. Es wird zwei Tage bei RT gerührt. Da nach einem Tag noch viel Edukt vorhanden ist, werden noch Mesylchlorid (10  $\mu\text{L}$ , 19 mg, 0.13 mmol) und TEA (0.04 mL, 29 mg, 0.29 mmol) zugefügt. Über Nacht ist die Reaktion beendet.

Das Reaktionsgemisch wird mit gleichem Volumen Wasser gequenchet, in Essigester aufgenommen, einmal mit ges.  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung, einmal mit Wasser gewaschen, über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, filtriert und unter reduziertem Druck eingedunstet. Der Rückstand wird säulenchromatographisch gereinigt (1:100, EE) und im Vakuum getrocknet.

*Ausbeute:* 92 mg (64%), weißer Feststoff  $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{NO}_5\text{S}$  (327.39 g/mol)



**cis-4-(para-Methoxy-benzylamino)-cyclohexan-1-ol (156)**

Zu einer Suspension von Lithiumaluminiumhydrid (114 mg, 3.01 mmol) in 8 mL abs. THF wird Amid **152** (250 mg, 1.00 mmol) in 2 mL THF zugegeben und 5 d unter Rückfluß erhitzt. Durch Zugabe von mit H<sub>2</sub>O gesättigtem Et<sub>2</sub>O wird die Reaktion beendet, das ausfallende Aluminiumhydroxid wird abfiltriert und mit heißem Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und unter reduziertem Druck eingengt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch gereinigt (1:100, EE/MeOH, beginnend mit 5:1) und im Vakuum getrocknet.

**Ausbeute:** 172 mg (73%), hellbrauner Feststoff C<sub>14</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>2</sub> (235.33 g/mol)

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub> mit TMS):

139-1.50 (m, 2 H), 1.70-1.87 (m, 6 H), 2.68-2.78 (m, 1 H, H-4), 3.74 (q, 3 H, H-8'), 3.83-3.92 (bm, 3 H, H-1/H-7'), 6.84 (dd, *J* = 2.9, *J* = 8.9, 2 H, H-3/H-5), 7.33 (dd, *J* = 2.9, *J* = 8.9, 2 H, H-2'/H-6')

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, DEPT, CDCl<sub>3</sub> mit TMS):

24.3 (t, C-3/C-5), 30.7 (t, C-2/C-6), 47.6 (t, C-7'), 53.8 (d, C-4), 55.1 (q, C-8'), 64.8 (d, C-1), 113.9 (d, C-3'/C-5'), 126.4 (s, C-1'), 130.6 (d, C-2'/C-5'), 159.4 (s, C-4')

**IR:**

3612 (w), 2999 (m), 1613 (m), 1585 (m), 1558 (m), 1514 (s), 1403 (m), 1252 (s), 1035 (m)

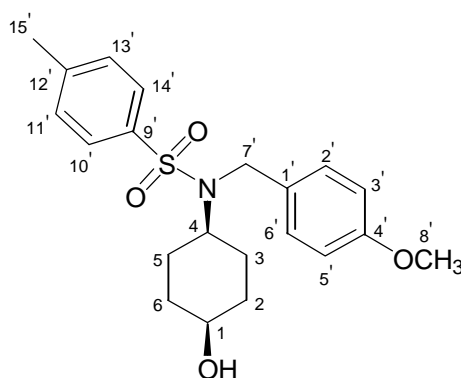
**MS:**

235 (M<sup>+</sup>, 20%), 190 (9%), 176 (38%), 121 (100%), 78 (4%)

**HR-MS:**

[C<sub>14</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>2</sub>] ber.: 235.1572; gef.: 235.1571

**Smp.:** 93°C (EE)

***cis*-4-(*para*-Methoxy-benzylamino)-*N*-toluensulfonyl-cyclohexan-1-ol (160)**

Der Alkohol **156** (50 mg, 0.21 mmol) wird in einem ausgeheizten Kolben mit Toluolsulfonsäureanhydrid (83 mg, 0.26 mmol) und BEMP auf Polystyrol (92 mg, 0.26 mmol) in 1.2 mL abs. Acetonitril suspendiert und 20 h bei RT gerührt.

Durch Zugabe von H<sub>2</sub>O wird die Reaktion beendet. Die organische Phase wird zweimal mit ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und unter reduziertem Druck eingengt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch gereinigt (1:100, EE/MeOH 5:1) und im Vakuum getrocknet.

*Ausbeute:* 7 mg (9%), hellbraunes Wachs C<sub>21</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>4</sub>S (389.51 g/mol)

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub> mit TMS):

1.22-1.32 (m, 4 H, H-2/H-6), 1.62-1.74 (m, 4 H, H-3/H-5), 2.41 (s, 3 H, H-15'), 3.70-3.79 (m, 1 H, H-1), 3.80 (q, 3 H, H-8'), 3.92 (bs, 1 H, H-4), 4.38 (bs, 2 H, H-7'), 6.83 (dd, *J* = 3.0, *J* = 8.7, 2 H, H-3'/H-5'), 7.32 (m, 4 H, H-2'/H-6'/H-11'/H-13'), 7.68 (dd, *J* = 1.8, *J* = 8.3, 2 H, H-10'/H-14')

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, DEPT, CDCl<sub>3</sub> mit TMS):

21.5 (q, C-15'), 25.0 (t, C-3/C-5), 32.4 (t, C-2/C-6), 46.7 (t, C-7'), 55.2 (q, C-8'), 57.7 (d, C-4), 64.4 (d, C-1), 113.7 (d, C-3'/C-5'), 126.8 (d, C-10'/C-14'), 129.1 (d, C-2'/C-5'), 129.6 (d, C-11'/C-13'), 130.8 (s, C-1'), 138.65 (s, C-9'), 142.9 (s, C-12'), 159.8 (s, C-4')

**IR:**

3494 (m), 2927 (m), 1614 (w), 1513 (m), 1440 (m), 1325 (s), 1241 (s), 1162 (s), 1144(s), 1032 (s), 814 (s)

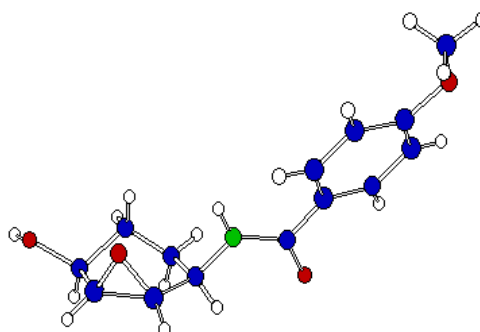
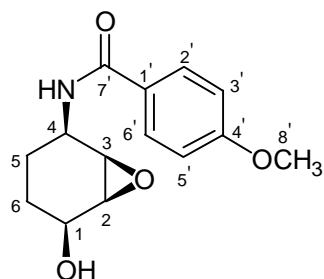
**MS:**

389 (M<sup>+</sup>, 2%), 235 (24%), 217 (5%), 121 (100%), 91 (9%), 77 (3%)

**HR-MS:**

[C<sub>21</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>4</sub>S] ber.: 389.1660; gef.: 389.1662

## VIII.17 Röntgenstrukturdaten

**1a-Hydroxy-2a,3a-epoxy-4a-[(para-methoxy-benzoyl)amino]-cyclohexan 143***Kristalldaten*

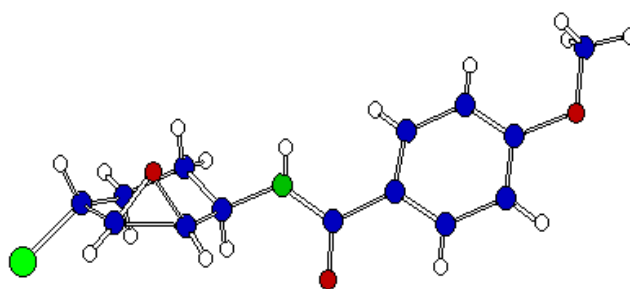
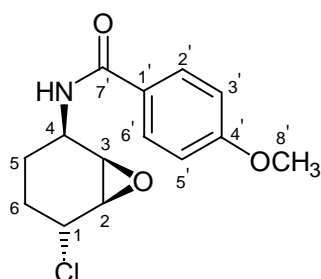
Summenformel	C <sub>14</sub> H <sub>17</sub> NO <sub>4</sub>		
Molmasse	263.29 g/mol		
Kristallsystem	monoklin		
Raumgruppe	P 21/c		
a, b, c [Å]	5.205 (1)	23.262 (2)	10.714 (2)
α, β, γ [deg]	90	94.23 (1)	90
V [Å <sup>3</sup> ]	1293.7 (4)		
Z	4		
D (obs), D (calc) [g/cm <sup>3</sup> ]	0.000,	1.352	
F (000) [Elektronen]	560		
Mu (MoK) [cm <sup>-1</sup> ]	1.0		
Kristallgröße	0.33 x 0.15 x 0.09		

*Messbedingungen*

Temperatur [K]	300
Bestrahlung [Å]	MoKa 0.71073

*Zusätzlich sind verfügbar*

- Details der Strukturbestimmung
- Koordinaten und äquivalente isotropische thermische Parameter der nicht-Wasserstoffatome
- Atompositionen und isotropische thermische Parameter der Wasserstoffatome
- (An)isotropische thermische Parameter
- Bindungslängen
- Bindungswinkel
- Torsionswinkel

**1b-Chlor-2a, 3a-epoxy-4a-[(para-methoxy-benzoyl)amino]-cyclohexan 146***Kristalldaten*

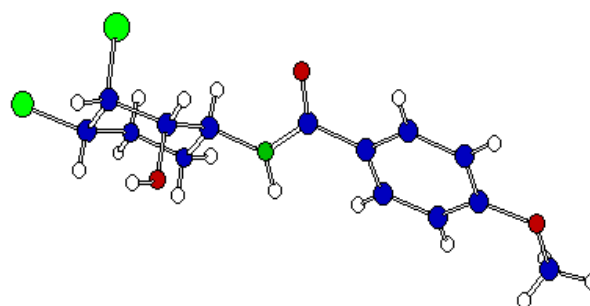
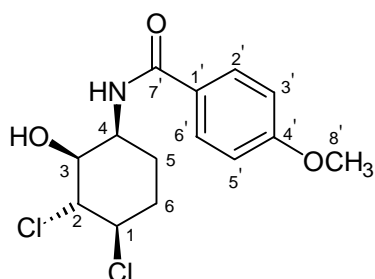
Summenformel	C <sub>14</sub> H <sub>16</sub> NO <sub>3</sub> Cl		
Molmasse	281.74 g/mol		
Kristallsystem	monoklin		
Raumgruppe	P 21/a		
a, b, c [Å]	9.585 (1)	10.003 (2)	14.678 (2)
α, β, γ [deg]	90	92.88 (1)	90
V [Å <sup>3</sup> ]	1405.5 (4)		
Z	4		
D (obs), D (calc) [g/cm <sup>3</sup> ]	0.000,	1.332	
F (000) [Elektronen]	592		
Mu (MoK) [cm <sup>-1</sup> ]	2.7		
Kristallgröße	1.22 x 0.11 x 0.07		

*Messbedingungen*

Temperatur [K]	300
Bestrahlung [Å]	MoKa 0.71073

*Zusätzlich sind verfügbar*

- Details der Strukturbestimmung
- Koordinaten und äquivalente isotropische thermische Parameter der nicht-Wasserstoffatome
- Atompositionen und isotropische thermische Parameter der Wasserstoffatome
- (An)isotropische thermische Parameter
- Bindungslängen
- Bindungswinkel
- Torsionswinkel

**1a-Chlor-2b-chlor-3a-hydroxy-4a-[(para-methoxy-benzoyl)amino]-cyclohexan 149***Kristalldaten*

Summenformel	C <sub>14</sub> H <sub>17</sub> NO <sub>3</sub> Cl <sub>2</sub>		
Molmasse	318.20 g/mol		
Kristallsystem	triklin		
Raumgruppe	P-1		
a, b, c [Å]	9.058 (2)	12.986 (3)	14.449 (3)
α, β, γ [deg]	68.21 (2)	77.04 (2)	82.06
V [Å <sup>3</sup> ]	1535.1 (7)		
Z	4		
D (obs), D (calc) [g/cm <sup>3</sup> ]	0.000,	1.377	
F (000) [Elektronen]	664		
Mu (MoK) [cm <sup>-1</sup> ]	4.3		
Kristallgröße	1.30 x 0.18 x 0.06		

*Messbedingungen*

Temperatur [K]	300
Bestrahlung [Å]	MoKa 0.71073

*Zusätzlich sind verfügbar*

- Details der Strukturbestimmung
- Koordinaten und äquivalente isotropische thermische Parameter der nicht-Wasserstoffatome
- Atompositionen und isotropische thermische Parameter der Wasserstoffatome
- (An)isotropische thermische Parameter
- Bindungslängen
- Bindungswinkel
- Torsionswinkel

## IX Anhang

### IX.1 Abkürzungsverzeichnis

abs.	absolut
acac	Acetylacetonid
BiNic	Bis-(6,6')-nicotin
Bn	Benzyl
Boc	<i>tert.</i> -Butoxycarbonyl
bipy	2,2'-Bipyridin
BuLi	Butyllithium
[ <sup>125</sup> I]α-bgt	[ <sup>125</sup> I]-α-Bungarotoxin
Bz	Benzoyl
6-CN	6-Chlornicotin
2-CN	2-Chlornicotin
d	Tage
DC	Dünnschichtchromatographie
DEAD	Diethylazodicarboxylat
DIAD	Diisopropylazodicarboxylat
DCM	Dichlormethan
DME	Dimethoxyethan
DMF	Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
dppb	Butylenbis(diphenylphosphin)
dppe	Ethylenbis(diphenylphosphin)
dppf	Ferrocenbis(diphenylphosphin)
dppp	Propylenbis(diphenylphosphin)
EE	Essigester
<i>ee</i>	Enantiomerenüberschuß
eq.	Equivalent
Et	Ethyl
Et <sub>2</sub> O	Diethylether
ES-MS	Electrospray-Massenspektroskopie
EtOH	Ethanol
FAB	fast atom bombardement
FT	Fouriertransformation
GC	Gaschromatographie
ges.	gesättigt
h	Stunde
HDA	Hetero-Diels-Alder
HMPA	Hexamethylphosphorsäuretriamid
HR-MS	high resolution mass spectroscopy
5-HT	5-Hydroxytryptophan, Serotonin
Ipc	Isopinocampheyl
IVCT	intervalence charge transfer
KHMDS	Kaliumhexamethyldisilazan
konz.	konzentriert

---

LC	Säulenchromatographie
LC	ligand-centered
LMCT	ligand-to-metal-charge-transfer
MALDI	matrixunterstützte Laserdesorption- Massenspektroskopie
MAO	Monoaminoxidase
MC	metal-centered
MCPBA	<i>meta</i> -Chlorperbenzoesäure
Me	Methyl
MeCN	Acetonitril
MeOH	Methanol
min	Minute
MLCT	metal-to-ligand-charge-transfer
MS	Massenspektroskopie
Ms	Mesyl
nAChR	nicotinsche Acetylcholin-Rezeptor
NMR	nuclear magnetic resonance
NMO	<i>N</i> -Methylmorpholin
NNO	Nicotin- <i>N</i> -oxid
NOE	Nuclear Overhauser Effect
PE	Petrolether
Ph	Phenyl
PMB	<i>para</i> -Methoxybenzyl
PMD	photochemical molecular device
PPO	Polyphenylenoxid
PyNic	6-(2'-Pyridyl)-nicotin
rf	Rückfluß
RT	Raumtemperatur
Smp.	Schmelzpunkt
TABD	1,5,7-Azabicyclo[4.4.0]dec-5-en
(TBT) <sub>2</sub>	Hexabutylidzinn
TBT-Py	2-Tributylstannylpyridin
TBAF	Tetrabutylammoniumfluorid
<i>t</i> Bu	<i>tert.</i> -Butyl
TEA	Triethylamin
TFA	Trifluoressigsäure
THF	Tetrahydrofuran
TMA	Trimethylamin
TMP	2,2,6,6-Tetramethylpiperidin
TPD	<i>N,N'</i> -Diphenyl- <i>N,N'</i> -bis-(3-methyl-phenyl)-1,1'-biphenyl-4,4'-diamin
tpy	Terpyridin
Trf	Triflat
Ts	Tosyl
TsDPEN	<i>N-p</i> -Toluolsulfonyl-1,2-diphenylendiamin
ü. N.	über Nacht

## IX.2 Literaturangaben

### IX.2.1 Übersicht über die medizinische Literatur zu Epibatidin

- (1) Bannon, A. W.; Gunther, K. L.; Decker, M. W. *Pharmacol. Biochem. Behav.* **1995**, 51 (4), 693.
- (2) Kawai, H.; Carlson, B. J.; Okita, D. K.; Raftery, M. A. *Biochemistry* **1999**, 38 (1), 134.
- (3) Khan, I. M.; Buerkle, H.; Taylor, P.; Yaksh, T. L. *Neuropharmacology* **1998**, 37, 1515.
- (4) Curzon, P.; Nikkel, A. L.; Bannon, A. W.; Arneric, S. P.; Decker, M. W. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **1998**, 287 (3), 847.
- (5) Zhang, Y.; Xiao, Y.; Kellar, K. J.; Wainer, I. W. *J. Med. Chem.* **1998**, 41 (22), 4199.
- (6) Prince, R. J.; Sine, S. M. *Biophys. J.* **1998**, 75 (4), 1817.
- (7) Prince, R. J.; Sine, S. M. *J. Biol. Chem.* **1998**, 273 (14), 7843.
- (8) Watanabe, K.; Hashimoto, K.; Nisimura, T.; Tsunashima, K.; Minabe, Y. *Brain Res.* **1998**, 797 (1), 135.
- (9) Lloyd, G. K.; Menzaghi, F.; Bontempi, B.; Suto, C.; Siegel, R.; Akong, M.; Stauderman, K.; Velicelebi, G.; Johnson, E.; Harpold, M. M.; Rao, T. S.; Sacaan, A. I.; Chavez-Noriega, L. E.; Washburn, M. S.; Vernier, J. M.; Cosford, N. D.; Mc Donald, L. A. *Life Sci.* **1998**, 62 (17-18), 1601.
- (10) Stauderman, K. A.; Mahaffy, L. S.; Akong, M.; Velicelebi, G.; Chavez-Noriega, L. E.; Crona, J. H.; Johnson, E.; Elliott, K. J.; Gillespie, A.; Reid, R. T.; Adams, P.; Harpold, M. M.; Corey-Naeve, J. J. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **1998**, 284 (2), 777.
- (11) Puttfarcken, P. S.; Manelli, A. M.; Arneric, S. P.; Donnelly-Roberts, D. L. *J. Neurochem.* **1997**, 69 (3), 930.
- (12) Khan, I. M.; Yaksh, T. L.; Taylor, P. *Brain Res.* **1997**, 753 (2), 269.
- (13) Sershen, H.; Balla, A.; Laitha, A.; Vizi, E. S. *Neuroscience* **1997**, 77 (1), 121.
- (14) Kittila, C. A.; Massey, S. C. *J. Neurophysiol.* **1997**, 77 (2), 675.
- (15) Rao, T. S.; Correa, L. D.; Lloyd, G. K. *Neuropharmacology* **1997**, 36 (1), 39.
- (16) Delbono, O.; Gopalakrishnan, M.; Renganathan, M.; Monteggia, L. M.; Messi, M. L.; Sullivan, J. P. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **1997**, 280 (1), 428.
- (17) Cooper, J. C.; Gutbrod, O.; Witzemann, V.; Methfessel, C. *Eur. J. Pharmacol.* **1996**, 309 (3), 287.
- (18) Wang, F.; Gerzanich, V.; Wells, G. B.; Anand, R.; Peng, X.; Keyser, K.; Lindstrom, J. *J. Biol. Chem.* **1996**, 271 (30), 17656.
- (19) Marks, M. J.; Robinson, S. F.; Collins, A. C. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **1996**, 277 (3), 1383.
- (20) Damaj, M. I.; Martin, B. R. *Eur. J. Pharmacol.* **1996**, 300 (1-2), 51.
- (21) Rao, T. S.; Correa, L. D.; Reid, R. T.; Lloyd, G. K. *Neuropharmacology* **1996**, 35 (4), 393.
- (22) Sacaan, A. I.; Menzaghi, F.; Dunlop, J. L.; Correa, L. D.; Whelan, K. T.; Lloyd, G. K. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **1996**, 276 (2), 509.
- (23) Lendvai, B.; Sershen, H.; Lajtha, A.; Santha, E.; Baranyi, M.; Vizi, E. S. *Neuropharmacology* **1996**, 35 (12), 1769.
- (24) Gopalakrishnan M.; Monteggia, L. M.; Anderson, D. J.; Molinari, E. J.; Piattoni-Kaplan, M.; Donnelly-Roberts, D.; Arneric, S. P.; Sullivan, J. P. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **1996**, 276 (1), 289.
- (25) Gerzanich, V.; Peng, X.; Wang, F.; Wells, G.; Anand, R.; Fletcher, S.; Lindstrom, J. *Mol. Pharmacol.* **1995**, 48 (4), 774.
- (26) Houghtling, R. A.; Davila-Garcia, M. I.; Kellar, K. J. *Mol. Pharmacol.* **1995**, 48 (2), 280.
- (27) Alkondon, M.; Albuquerque, E. X. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **1995**, 274 (2), 771.



- (28) Briggs, C. A.; McKenna, D. G.; Piattoni-Kaplan, M. *Neuropharmacology* **1995**, *34*, 583.
- (29) Bannon, A. W.; Gunther, K. L.; Decker, M. W.; Arneric, S. P. *Brain Res.* **1995**, *678*, 244.
- (30) Sullivan, J. P.; Decker, M. W.; Brioni, J. D.; Donnelly-Roberts, D.; Anderson, D. J.; Bannon, A. W.; Kang, C. H.; Adams, P.; Piattoni-Kaplan, M.; Buckley, M. J. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **1994**, *271* (2), 624.
- (31) Fisher, M.; Huangfu, D.; Shen, T. Y.; Guyenet, P. G. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **1994**, *270* (2), 702.
- (32) Badio, B.; Daly, J. W. *Mol. Pharmacol.* **1994**, *45* (4), 563.
- (33) Qian, C.; Li, T.; Libertine-Garahan, L.; Eckman, J.; Biftu, T.; Ip, S. *Eur. J. Pharmacol.* **1993**, *250* (3), 13.

### IX.2.2 Einsatz von Epibatidin zur Detektion von Acetylcholin-Rezeptoren über Positron-Emissions-Tomographie

- (1) Horti, A. G.; Scheffel, U.; Kimes, A. S.; Musachio J. L.; Ravert, H. T.; Mathews, W. B.; Zhan, Y.; Finley, P. A.; London, E. D.; Dannals, R. F. *J. Med. Chem.* **1998**, *22* (4), 4199.
- (2) Villemagne, V. L.; Horti, A. G.; Scheffel, U.; Ravert, H. T.; Finley, P. A.; Clough, D. J.; London, E. D.; Wagner, H. N. Jr.; Dannals, R. F. *J. Nucl. Med.* **1997**, *38* (11), 1737.
- (3) Horti, A. G.; Scheffel, U.; Stathis, M.; Finley, P. A.; Ravert, H. T.; London, E. D.; Dannals, R. F. *J. Nucl. Med.* **1997**, *38* (8), 1260.
- (4) Musachio, J. L.; Villemagne, V. L.; Scheffel, U.; Stathis, M.; Finley, P. A.; Horti, A. G.; London, E. D.; Dannals, R. F. *Synapse* **1997**, *26* (4), 392.
- (5) Davilla-Garcia, M. I.; Musachio, J. L.; Perry, D. C.; Xiao, Y.; Horti, A. G.; London, E. D.; Dannals, R. F.; Kellar, K. J. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **1997**, *282* (1), 445.
- (6) London, E. D.; Scheffel, U.; Kimes, A. S.; Kellar, K. J. *Eur. J. Pharmacol.* **1995**, *278*, R 1.
- (7) Silver, W.; Fasth, K. J.; Ogren, M.; Bivehed, H.; Bergstrom, M.; Nordberg, A.; Watanabe, Y.; Langstrom, B. *J. Neurochem.* **1998**, *71* (4), 1750.
- (8) Gatley, S. J.; Ding, Y. S.; Brady, D.; Gifford, A. N.; Dewey, S. L.; Carrol, F. I.; Fowler, J. S.; Volkow, N. D. *Nucl. Med. Biol.* **1998**, *25* (5), 449.
- (9) Molina, P. E.; Ding, Y. S.; Carroll, F. I.; Liang, F.; Volkow, N. D.; Pappas, N.; Kuhar, M.; Abumrad, N.; Gatley, S. J.; Fowler, J. S. *Nucl. Med. Biol.* **1997**, *24* (8), 743.
- (10) Shiver W.; Gillberg, P. G.; Nordberg, A. *Neuroscience* **1998**, *85* (4), 1121.
- (11) Kassiou, M.; Scheffel, U.; Ravert, H. T.; Mathews, W. B.; Musachio J. L.; London, E. D.; Dannals, R. F. *Life Sci.* **1998**, *63* (1), PL 13-8.

### IX.2.3 Synthesen des Epibatidins

- (1) Sestanj, K.; Melenski, E.; Jirkovsky, I. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 5417.
- (2) Ko, S. Y.; Lerpiniere, J.; Linney, I. D.; Wrigglesworth, R. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1994**, 1775.
- (3) Albertini, E.; Barco, A.; Benetti, S.; De Risi, C.; Pollini, G. P.; Romagnoli, R.; Zanirato, V. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 9297.
- (4) Hiroya, K.; Uwai, K.; Osagawara, K. *Chem. Pharm. Bull.* **1995**, *43*, 901.
- (5) Pandey, G.; Bagul, T. D.; Lakshmaiah, G. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 7439.
- (6) Pandey, G.; Bagul, T. D.; Sahoo, A. K. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 760.
- (7) Gonzalez, J.; Koontz, J. I.; Hodges, L. M.; Nilsson, K. R.; Neely, L. K.; Myers, W. H.; Sabat, M.; Harman, W. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 3405.

- (8) Kotian, P. L.; Carroll, F. I. *Synth. Commun.* **1995**, *25*, 63.
- (9) Bai, D.; Xu, R.; Chu, G.; Zhu, X. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 4600.
- (10) Xu, R.; Chu, G.; Bai, D. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 1463.
- (11) a: Giblin, G. M. P.; Jones, C. D.; Simpkins, N. S. *Synlett* **1997**, 589. b: Giblin, G. M. P.; Jones, C. D.; Simpkins, N. S. *Chem. Soc., Perkin Trans.* **1998**, 3689.
- (12) Liang, F.; Navarro, H. A.; Abraham, P.; Kotian, P.; Ding, Y.-S.; Fowler, J.; Volkow, N.; Kuhar, M. J.; Carroll, F. I. *J. Med. Chem.* **1997**, *40*, 2293.
- (13) Otten, A.; Namyslo, J. C.; Stoermer, M.; Kaufmann, D. E. *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, 1997.
- (14) Namyslo, J. C.; Kaufmann, D. E. *Synlett* **1999**, *1*, 114.
- (15) Brieady, L. E.; Liang, F.; Abraham, P.; Lee, J. R.; Carroll, F. I. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 5321.
- (16) Senokuchi, K.; Nakai, H.; Kawamura, M.; Katsube, N.; Nonaku, S.; Sawaragi, H.; Hamanaka, N. *Synlett* **1994**, 343.
- (17) Okabe, K.; Natsume, M. *Chem. Pharm. Bull.* **1994**, *42*, 1432.
- (18) Zhang, C.; Trudell, M. L. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 7189.
- (19) Pavri, N. P.; Trudell, M. L. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 7993.
- (20) Ikeda, M.; Kugo, Y.; Kondo, Y.; Yamazaki, T.; Sato, T. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1997**, 3339.
- (21) Clive, D. L. J.; Yeh, V. S. C. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 4789.
- (22) Kosugi, H.; Abe, M.; Hatsuda, R.; Uda, H.; Kato, M. *Chem. Commun.* **1997**, 1857.
- (23) a: Jones, C. D.; Simpkins, N. S.; Giblin, G. M. P. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 1021. b: Jones, C. D.; Simpkins, N. S.; Giblin, G. M. P. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 1023.
- (24) Node, M.; Nishide, K.; Fujiwara, T.; Ichihashi, S. *Chem. Commun.* **1998**, *21*, 2363.

**IX.3 Lebenslauf**

<i>Name</i>	Vera Neitemeier	
<i>geboren am</i>	16.06.1972 in Essen	
<i>Eltern</i>	Vater: Johann Dieter Neitemeier Mutter: Monika Isenberg, geb. Holzgreve	
<i>Familienstand</i>	ledig	
<b><i>Schulbildung</i></b>	1978-1982	Grundschule Holzhausen, Bad Pyrmont
	1982-1984	Orientierungsstufe Bad Pyrmont
	1984-1991	Humboldt-Gymnasium Bad Pyrmont, Schulabschluß mit dem Abitur für die allgemeine Hochschulreife
<b><i>Studium</i></b>	10/1991-08/1996	Studium an der Universität Hannover im Studiengang Chemie Diplom
	09/1993	Vordiplom-Prüfungen
	02/1996	Diplom-Prüfungen
	02/1996-08/1996	Anfertigung der Diplomarbeit im Arbeitskreis von Professor H. M. R. Hoffmann, PhD, DSc; Thema: „Synthese und Anwendung chiraler Pyridyl-substituierter Alkylamine“
<b><i>Promotion</i></b>	09/1996	Dissertation unter der Leitung von Prof. H. M. R. Hoffmann, Institut für Organische Chemie der Universität Hannover. Thema: „Nicotin-analoge Strukturen: Biologische Bedeutung, Synthese und Anwendung in der Organischen Chemie.“
<b><i>Promotionsprüfung</i></b>	29.11.1999	Hauptfach: Organische Chemie Nebenfach: Technische Chemie
<b><i>Veröffentlichungen</i></b>	Poster; IADR Vancouver 1999, „Extractable residual monomers/additives from resin-modified GIC and a polyacid-modified resin“, B. Schmidt, P. Bubeck, C. Theilig, M. Schmidt-Rosiecka, V. Neitemeier, J. Munack, G. Leyhausen, W. Guertsen.	
	Schmidt, B.; Neitemeier, V. <i>Synthesis</i> <b>1998</b> , <i>1</i> , 42.	
	Schmidt, B.; Neitemeier, V.; Ehlert, D. K.; Backhaus-Ehlert, A. <i>Electronic Conference on Heterocyclic Chemistry</i> , ECHET 1998, ( <a href="http://www.ch.ic.ac.uk/ectoc/echet98/pub/008/index.htm">http://www.ch.ic.ac.uk/ectoc/echet98/pub/008/index.htm</a> ).	