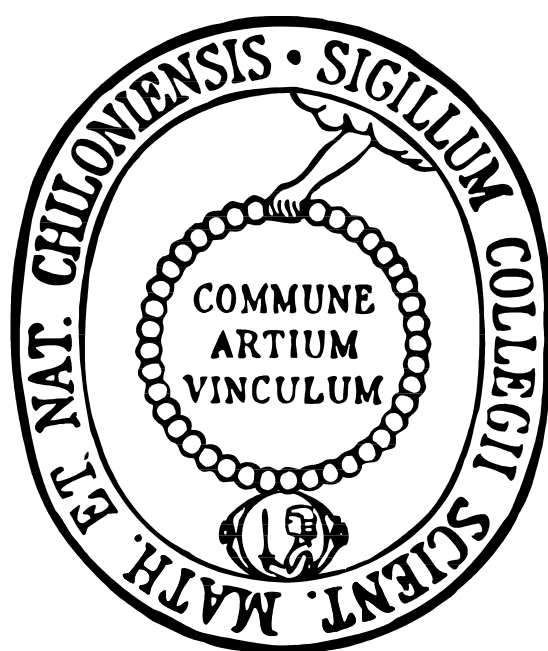


Synthese und Anwendung
neuer bifunktioneller
Säure-Base-Katalysatoren



Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades
der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

vorgelegt von

Frank Schleef

Kiel 2012

Referent: Prof. Dr. Ulrich Lüning

Korreferent: Prof. Dr. Anne Staubitz

Tag der mündlichen Prüfung: 27.06.2012

Zum Druck genehmigt: 27.06.2012

gez. (Prof. Dr. Lutz Kipp), Dekan

Die vorliegende Arbeit wurde auf Anregung und unter Anleitung von
Herrn Prof. Dr. Ulrich Lüning
am Otto Diels-Institut für Organische Chemie
der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel
in der Zeit von Dezember 2006 bis Mai 2012 angefertigt.

Vertraute Dinge zu vermischen und daraus etwas vollständig Neues schaffen, das ist das Wesen der Kochkunst wie das der Alchimie. In beiden Disziplinen spielen Topf und Flamme eine wichtige Rolle, es geht um das Aufeinanderabstimmen exakt bemessener Zutaten, das Reduzieren von Substanzen, das Kombinieren von Altvertrautem und Bahn brechend Neuem. Winzige Mengen der Zutaten und Sekunden der Garzeit können über Gelingen oder Misslingen entscheiden.

(Der Schreckenmeister von Walter Moers)

Danksagung

Mein allererster Dank gilt meinem Doktorvater Prof. Dr. Lüning für die Bereitstellung des interessanten Themas, den Freiraum bei dessen Bearbeitung und nicht zuletzt für die Geduld bei der Fertigstellung dieser Arbeit. Ich bedanke mich für die anregenden wissenschaftlichen Diskussionen und die guten Ratschläge, für die stets Zeit war.

In danke der gesamten Arbeitsgruppe für die freundliche und konstruktive Arbeitsatmosphäre. Meinen Laborkollegen Vittorio Saggiomo, Tim Reimers und Arne Klinkebiel möchte ich sowohl für die wissenschaftlichen Diskussionen und Anregungen als auch für die heiteren Momente innerhalb und außerhalb des Laboralltags danken. Jens Eckelmann danke ich für Kommentare und Korrekturen von Teilen dieser Arbeit und die netten Grillrunden, die wir hatten.

Den Angehörigen der spektroskopischen Abteilung gebührt mein Dank für die zügige und zuvorkommende Anfertigung der Spektren, ohne die diese Arbeit nicht zustande gekommen wäre. Die stets hilfsbereite Einstellung der Mitarbeiterinnen und der Mitarbeiter möchte ich hier besonders erwähnen. Allen Institutsangehörigen danke ich für die angenehme Arbeitsatmosphäre, die zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen hat.

Frau Cornelissen und Frau Pehlke aus dem Institut für Anorganische Chemie danke ich für die Messung der Elementaranalysen, ebenso Herrn Prof. Dr. Nähter und Frau Jess für die Anfertigung der Röntgenstrukturanalysen.

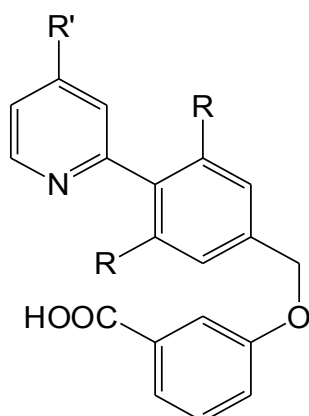
Meiner F3-Praktikantin Ellen Mak und meinen F3-Praktikanten Hauke Kobarg, Christoph Klinkowski und Arne Klinkebiel danke ich für ihre engagierte und intensive Mitarbeit, die ich als lehrreich, angenehm und kräftezehrend zugleich in Erinnerung habe.

Mein besonderer Dank gilt meinen Eltern und Maik, die mich stets unterstützt und mir den Rücken gestärkt haben.

Vielen Dank!

Zusammenfassung

Die Weiterentwicklung bifunktionaler Säure-Base-Katalysatoren führte im Rahmen dieser Dissertation zu fünf neuen Katalysatoren. Als neuen Vertreter bifunktionaler konkaver Säure-Base-Katalysatoren konnte **K1** synthetisiert werden, der über eine Pyridinbasen- und eine Nitrobenzoesäureeinheit verfügt. Die konkave Abschirmung der Pyridinbase besteht dabei aus zwei Octanbrücken, die zwischen den Arylbrücken-köpfen „aufgespannt“ sind.



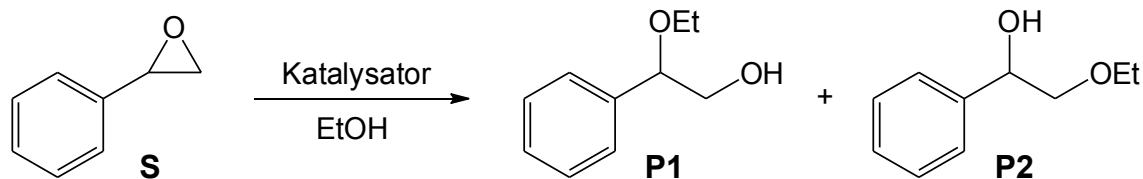
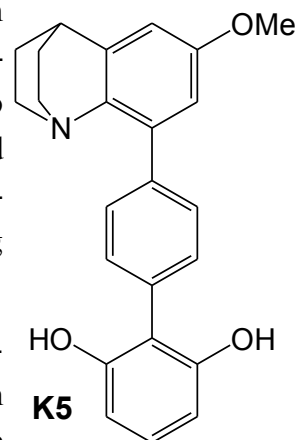
K2 R = R' = H

K3 R = OMe, R' = H

K4 R = OMe, R' = N(CH₃)₂

Abgeleitet von konkaven bifunktionalen Säure-Base-Katalysatoren wie **K1** wurden durch Weglassen der konkaven Abschirmung drei neue bifunktionelle Säure-Base-Katalysatoren mit vereinfachter Struktur erhalten, die Katalysatoren **K2** und **K3** mit Pyridinbaseneinheit sowie **K4** mit basischerer Dimethylaminopyridineinheit. In der Syntheseroute kamen unter anderem eine Suzuki-Kreuzkupplung und eine Mitsunobu-Veretherung zur Anwendung.

Eine Syntheseroute zu einem bifunktionalen Chinuclidinkatalysator mit phenolischer Säureeinheit wurde ebenfalls entwickelt und so der Katalysator **K5** synthetisiert. Ausgehend von Chinuclidin-2-on umfasste die Syntheseroute unter anderem eine Aldol-Kondensation, eine Variante der Robinson-Anellierung, eine Aromatisierung sowie eine Suzuki-Kreuzkupplung.

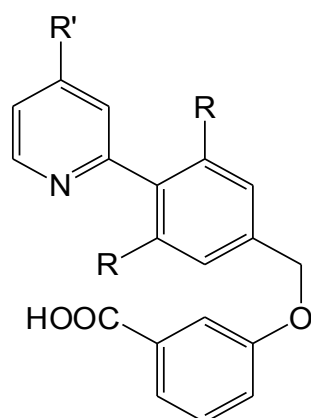
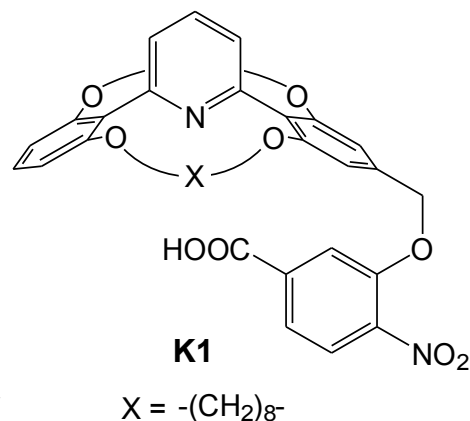


Die katalytische Wirksamkeit der hergestellten bifunktionalen Säure-Base-Katalysatoren wurde in unterschiedlichen Testreaktionen untersucht. Zu den Reaktionen gehörten: die Mutarotation bei einem Monosaccharid, die Hydrolyse eines cyclischen Orthoesters, die Öffnung eines cyclischen Anhydrids durch einen Alkohol sowie die Öffnung eines Epoxids durch einen Alkohol.

Der bifunktionelle Chinuclidinkatalysator **K4** zeigte anders als der konkave Katalysator **K1** und der vereinfachte Katalysator **K2** bei der Öffnung von Styroloxid (**S**) in Ethanol eine deutliche katalytische Wirkung mit hoher Anfangsreaktionsgeschwindigkeit und einer Selektivität für den primären Alkohol **P1** gegenüber dem sekundären Alkohol **P2**.

Abstract

The investigation of bifunctional acid-base catalysts in this thesis led to the development of five new catalysts. As a new representative of bifunctional concave acid-base catalysts, **K1** could be synthesized which contains a pyridine and a nitrobenzoic acid. The concave shield of the pyridine base is comprised of two octane bridges which "span" the aryl bridge heads.



K2

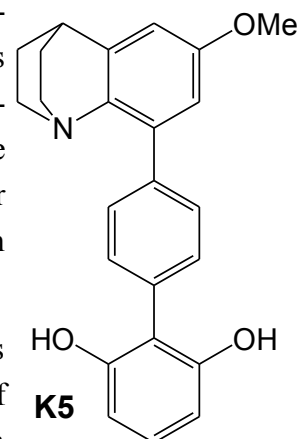
K3 R = R' = H

K4 R = OMe, R' = H

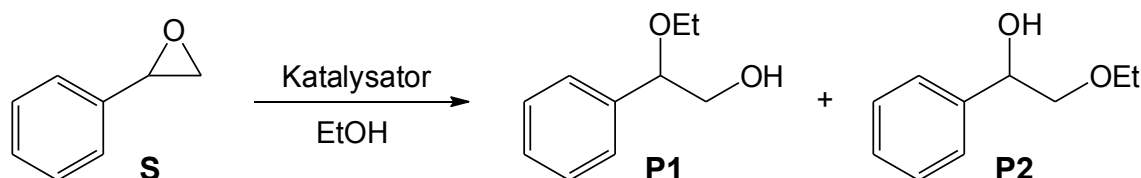
R = OMe, R' = N(CH₃)₂

Three new bifunctional acid-base catalysts with a simplified structure were obtained by omitting the concave shielding derived from concave bifunctional acid-base catalysts such as **K1**. Catalysts **K2** and **K3** contain a pyridine motif while **K4** contains the more basic dimethylamino-pyridine as the base. In the synthetic route, a Suzuki cross-coupling and a Mitsunobu etherification, among others, were applied.

A synthetic route to a bifunctional quinuclidine catalyst with a phenolic acid unit was also designed and catalyst **K5** was synthesized. Starting from quinuclidine-2-one, the synthetic route involved, among other reactions, an aldol condensation, a variant of the Robinson annulation, an aromatization as well as a Suzuki cross-coupling.



The catalytic activity of the prepared bifunctional acid-base catalysts was studied in different test reactions. The reactions included the mutarotation of a monosaccharide, the hydrolysis of a cyclic orthoester, the opening of a cyclic anhydride by an alcohol as well as the opening of an epoxide by an alcohol.



In contrast to the concave catalyst **K1** and the simplified catalyst **K2**, the bifunctional quinuclidine catalyst **K4** showed a marked catalytic effect in the opening reaction of styrene oxide (**S**) in ethanol with a high initial reaction rate and selectivity for the primary alcohol **P1** over the secondary alcohol **P2**.

Abkürzungsverzeichnis

aliph.	aliphatisch	kat.	katalytisch
Äq.	Äquivalent, Äquivalente	konz.	konzentriert
arom.	aromatisch	LDA	Lithiumdiisopropylamid
ATR (IR)	abgeschwächte Totalreflektion	LDMA	Lithium-2-(dimethylamino)-ethanolat
ber.	berechnet	Lit.	Literatur
br.	breit	m (NMR)	Multiplett
CI	Chemische Ionisation	m _c (NMR)	zentriertes Multiplett
d (NMR)	Dublett	NMBS	4-Nitro-3-methoxybenzoesäure
DC	Dünnschichtchromatographie	MS	Massenspektrometrie
DDQ	Dichlordicyanochinon	NIS	<i>N</i> -Iodsuccinimid
deion.	deionisiert	NMR	Nuclear Magnetic Resonance
DEPT	Distortionless Enhancement by Polarization Transfer	org.	organisch
DHP	3,4-Dihydro-2 <i>H</i> -pyran	Ph	Phenyl
DIAD	Diisopropylazodicarboxylat	<i>p</i> TsOH	4-Toluolsulfonsäure
DIBAL-H	<i>Di-iso</i> -butylaluminiumhydrid	Py	Pyridin/-yl
DME	1,2-Dimethoxyethan	Raumtemp.	Raumtemperatur
DMSO	Dimethylsulfoxid	RCM	Ring-closing Metathesis (Ringschlussmetathese)
EI	Elektronenstoß-Ionisation	R _f	Retentionsfaktor
ESI	Elektrospray-Ionisation	s (NMR)	Singulett
gef.	gefunden	Schmp.	Schmelzpunkt
ges.	gesättigt	t (NMR)	Triplett
halbkonz.	halbkonzentriert	TBDMS	<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl
HSQC	Heteronuclear Single Quantum Coherence	THF	Tetrahydrofuran
HR-MS	High Resolution Mass Spectrometry	THP	Tetrahydropyran/-yl
i. Vak.	im Vakuum	Tr.	Tropfen
IR	Infrarotspektroskopie	verd.	verdünnte
		wässr.	wässrig

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung.....	1
1.1	Katalytische Triaden.....	2
1.2	Organokatalyse.....	5
1.3	Bifunktionelle Organokatalyse.....	9
1.3.1	Kooperierende Katalysatoren.....	9
1.3.2	Bifunktionelle Katalysatoren.....	12
2	Aufgabenstellung.....	15
3	Synthesen.....	17
3.1	Vereinfachte Säure-Base-Katalysatoren.....	17
3.1.1	Katalysator mit Phenylabstandshalter.....	17
3.1.2	Katalysator mit Dimethoxyphenylabstandshalter.....	20
3.1.3	Katalysator mit Dimethoxyphenylabstandshalter und Dimethylaminopyridinbase.....	23
3.2	Konkave Säure-Base-Katalysatoren.....	27
3.2.1	Synthese von Boronsäuren für die Arylbrückenköpfe.....	28
3.2.2	Synthese eines konkaven Grundgerüsts.....	32
3.2.2.1	Syntheseroute I.....	33
3.2.2.2	Syntheseroute II.....	36
3.2.3	Synthese konkaver Basen mit zusätzlicher Säurefunktion.....	38
3.3	Säure-Base-Katalysator mit Chinuclidin-Baseneinheit.....	41
3.3.1	Aufbau des Kohlenstoffgrundgerüsts bis zum Phenylabstandshalter.....	42
3.3.2	Aromatisierung der cyclischen α,β -ungesättigten Carbonyleinheit.....	44
3.3.3	Kupplung mit der Säurekomponente.....	51
4	Versuche zur katalytischen Wirkung.....	55
4.1	Kinetische Aspekte chemischer Reaktionen.....	55
4.2	Mutarotation bei einem Monosaccharid.....	59
4.3	Hydrolyse eines cyclischen Orthoesters.....	63
4.4	Öffnung eines cyclischen Anhydrids durch einen Alkohol.....	68
4.5	Öffnung eines Epoxids durch einen Alkohol.....	72
4.5.1	Auswertung der Versuche I und II.....	74
4.5.2	Auswertung der Versuche III.....	75
4.5.3	Auswertung Versuche IV.....	79
5	Zusammenfassung und Ausblick.....	84
5.1	Zusammenfassung.....	84
5.1.1	Synthesen.....	84
5.1.2	Katalyseversuche.....	86
5.2	Ausblick.....	90
6	Hinweise zum Experimentellen Teil.....	91
6.1	Verwendete Geräte.....	91
6.2	Verwendete Chemikalien und Lösungsmittel.....	93
6.3	Hinweise zur Nomenklatur und zur Auswertung der $^1\text{H-NMR}$ -Spektren.....	97

7	Synthese der Säure-Base-Katalysatoren.....	100
7.1	Synthese vereinfachter Säure-Base-Katalysatoren.....	100
7.1.1	Säure-Base-Katalysator mit Phenylabstandshalter.....	100
7.1.1.1	1-Brom-4-(tetrahydropyran-2-yloxymethyl)-benzol (2).....	100
7.1.1.2	4-(Tetrahydropyran-2-yloxymethyl)-phenylboronsäure (3).....	100
7.1.1.3	2-[4-(Tetrahydropyran-2-yloxymethyl)-phenyl]-pyridin (4).....	101
7.1.1.4	4-(Pyridin-2-yl)-phenylmethanol (5).....	102
7.1.1.5	3-[4-(Pyridin-2-yl)-phenylmethoxy]-benzoesäuremethylester (6).....	102
7.1.1.6	3-[4-(Pyridin-2-yl)-phenylmethoxy]-benzoesäure (7).....	103
7.1.2	Säure-Base-Katalysator mit Dimethoxyphenylabstandshalter.....	104
7.1.2.1	4-Brom-3,5-dimethoxybenzoesäuremethylester (10).....	104
7.1.2.2	4-Brom-3,5-dimethoxyphenylmethanol (11).....	104
7.1.2.3	2-(4-Brom-3,5-dimethoxyphenylmethoxy)-tetrahydropyran (12).....	105
7.1.2.4	2,6-Dimethoxy-4-(tetrahydropyran-2-yloxymethyl)-phenyl- boronsäure (13).....	105
7.1.2.5	2-[2,6-Dimethoxy-4-(tetrahydropyran-2-yl-oxymethyl)-phenyl]- pyridin (16).....	106
7.1.2.6	3,5-Dimethoxy-4-(pyridin-2-yl)-phenylmethanol (18).....	107
7.1.2.7	3-[3,5-Dimethoxy-4-(pyridin-2-yl)-phenylmethoxy]-benzoesäure- methylester (20).....	107
7.1.2.8	3-[3,5-Dimethoxy-4-(pyridin-2-yl)-phenylmethoxy]-benzoesäure (22).....	108
7.1.3	Säure-Base-Katalysator mit Dimethoxyphenylabstandshalter und Dimethylaminopyridinbase.....	109
7.1.3.1	2-Brom-4-(dimethylamino)-pyridin (15).....	109
7.1.3.2	2-[2,6-Dimethoxy-4-(tetrahydropyran-2-yloxymethyl)-phenyl]- 4-(dimethylamino)-pyridin (17).....	110
7.1.3.3	{3,5-Dimethoxy-4-[4-(dimethylamino)-pyridin-2-yl]-phenyl}- methanol (19).....	111
7.1.3.4	3-{3,5-Dimethoxy-4-[4-(dimethylamino)-pyridin-2-yl]-phenyl- methoxy}-benzoesäuremethylester (21).....	112
7.1.3.5	3-{3,5-Dimethoxy-4-[4-(dimethylamino)-pyridin-2-yl]-phenyl methoxy}-benzoesäure (23).....	113
7.2	Synthesen eines konkaven Säure-Base-Katalysators.....	114
7.2.1	2,4,6-Tribromresorcin (30).....	114
7.2.2	2-Bromresorcin (31).....	114
7.2.3	2-Brom-1,3-bis(pent-4-enyloxy)-benzol (32).....	115
7.2.4	2,6-Bis(pent-4-enyloxy)-phenylboronsäure (33).....	115
7.2.5	4-Brom-3,5-dihydroxybenzoesäuremethylester (36).....	116
7.2.6	4-Brom-3,5-bis(pent-4-enyloxy)-benzoesäuremethylester (37).....	116
7.2.7	4-Brom-3,5-bis(pent-4-enyloxy)-phenylmethanol (38).....	117
7.2.8	2-Brom-1,3-bis(pent-4-enyloxy)-5-(2-tetrahydropyran-2-yloxymethyl)- benzol (39).....	117

7.2.9	2,6-Bis(pent-4-enyloxy)-4-(2-tetrahydropyranilyloxymethyl)-phenylboronsäure (40).....	118
7.2.10	2-[2,6-Bis(pent-4-enyloxy)-phenyl]-6-brompyridin (42).....	119
7.2.11	2-[2,6-Bis(pent-4-enyloxy)-phenyl]-6-[2,6-bis(pent-4-enyloxy)-4-(2-tetrahydropyranilyloxymethyl)-phenyl]-pyridin (43).....	120
7.2.12	2-[2,6-Bis(pent-4-enyloxy)-phenyl]-6-[2,6-bis(pent-4-enyloxy)-4-(hydroxymethyl)-phenyl]-pyridin (44).....	121
7.2.13	1 ⁵ -(Hydroxymethyl)-2,11,13,22-tetraoxa-1,12 (1,3,2)-dibenzena-23 (2,6)-pyridina bicyclo[10.10.1]tricosaphan-6,17-dien (45).....	122
7.2.14	1 ⁵ -(Hydroxymethyl)-2,11,13,22-tetraoxa-1,12 (1,3,2)-dibenzena-23 (2,6)-pyridinabicyclo[10.10.1]tricosaphan (47).....	122
7.2.15	1 ⁵ -(2-Tetrahydropyranilyloxymethyl)-2,11,13,22-tetraoxa-1,12 (1,3,2)-dibenzena-23 (2,6)-pyridinabicyclo[10.10.1]tricosaphan-6,17-dien (50).....	123
7.2.16	1 ⁵ -(2-Tetrahydropyranilyloxymethyl)-2,11,13,22-tetraoxa-1,12 (1,3,2)-dibenzena-23 (2,6)-pyridinabicyclo[10.10.1]tricosaphan (51).....	124
7.2.17	3-Hydroxy-4-nitrobenzoesäuremethylester (53).....	125
7.2.18	4-Nitro-3-{[2,11,13,22-tetraoxa-1,12 (1,3,2)-dibenzena-23 (2,6)-pyridinabicyclo[10.10.1]tricosaphan-15-yl]-methyloxy}-benzoesäuremethylester (54).....	125
7.2.19	4-Nitro-3-{[2,11,13,22-tetraoxa-1,12 (1,3,2)-dibenzena-23 (2,6)-pyridinabicyclo[10.10.1]tricosaphan-15-yl]-methyloxy}-benzoesäure (55).....	126
7.3	Synthese eines Säure-Base-Katalysator mit Chinuclidin-Baseneinheit.....	128
7.3.1	(Z)-2-(4-Bromphenylmethyl)-chinuclidin-3-on (57).....	128
7.3.2	1-Aza-3-(4-bromphenyl)-5-oxo-tricyclo[6.2.2.02,7]dodec-6-en-4-carbonsäureethylester (58).....	128
7.3.3	1-Aza-3-(4-bromphenyl)-tricyclo[6.2.2.02,7]dodec-6-en-5-on (59).....	129
7.3.4	1-Aza-3-(4-bromphenyl)-5-hydroxy-tricyclo[6.2.2.02,7]dodec-2,4,6-trien (60).....	130
7.3.5	1-Aza-3-(4-bromphenyl)-5-methoxy-tricyclo[6.2.2.02,7]dodec-2,4,6-trien (61).....	131
7.3.6	1,3-Bis(oxymethylphenyl)-2-brombenzol (78).....	132
7.3.7	2,6-Bis(oxymethylphenyl)-phenylboronsäure (79).....	132
7.3.8	1-Aza-3-{4-[2,6-bis(phenylmethyloxy)phenyl]-phenyl}-5-methoxy-tricyclo[6.2.2.02,7]-dodec-2,4,6-trien (80).....	133
7.3.9	1-Aza-3-[4-(2,6-dihydroxyphenyl)-phenyl]-5-methoxy-tricyclo[6.2.2.02,7]dodec-2,4,6-trien (81).....	134
8	Substrate und Vergleichssubstanzen für die Katalyseversuche.....	136
8.1	2-Methoxy-2-methyl-4-phenyl-1,3-dioxolan (84).....	136
8.2	2-Acetoxy-2-phenylethanol (85) und 2-Acetoxy-1-phenylethanol (86).....	136
8.3	Glutarsäureethylmethyldiester (89).....	137
8.4	3-Methoxy-4-nitrobenzoesäure (MNBS).....	137
8.5	2-Ethoxy-2-phenylethanol (91).....	138
8.6	2-Ethoxy-1-phenylethanol (92).....	138
9	Durchführung der Katalyseversuche.....	140
9.1	Mutarotation bei α -D-Glucose (82) in <i>N,N</i> -Dimethylformamid.....	140

9.2	Hydrolyse des cyclischen Orthoesters 2-Methoxy-2-methyl-4-phenyl-1,3-dioxolan (84).....	140
9.3	Öffnung von Glutarsäureanhydrid (87) durch Ethanol.....	142
9.4	Öffnung von Styroloxid (90) durch Ethanol.....	143
10	Einkristallstrukturdaten.....	147
10.1	Gewinnung der Einkristalle für die Röntgendiffraktometrie.....	147
10.2	Einkristallstrukturdaten von 3-[4-(Pyridin-2-yl)-phenylmethoxy]-benzoesäure (7).....	147
10.3	Einkristallstrukturdaten von 3-[3,5-Dimethoxy-4-(pyridin-2-yl)-phenylmethoxy]-benzoesäure (22).....	151
10.4	Einkristallstrukturdaten von 3-[3,5-Dimethoxy-4-(4-dimethylamino-pyridin-2-yl)-phenylmethoxy]-benzoesäure (23).....	155
10.5	Einkristallstrukturdaten von 1-Aza-3-(4-(2,6-dihydroxyphenyl)-phenyl)-5-methoxy-tricyclo[6.2.2.0 ^{2,7}]dodec-2,4,6-trien (81).....	161
11	Literatur.....	167

Theoretischer Teil

1 Einleitung

In der belebten Natur, in weiten Teilen der Grundlagen- und angewandten Forschung und in industriellen Prozessen spielen Katalysatoren eine wichtige Rolle. Doch was sind Katalysatoren eigentlich? Auch in dieser Arbeit soll ein kurzer historischer Rückblick nicht fehlen.

Das Phänomen der Katalyse ist schon seit der Antike bekannt, so etwa die durch Mikroorganismen hervorgerufene alkoholische Gärung oder die Essiggewinnung. Eine genauere Betrachtung und Beschreibung dieses Phänomens fand jedoch erst im 18. und 19. Jahrhundert statt.

Der Begriff der Katalyse geht auf den schwedischen Chemiker BERZELIUS zurück, der 1835 aus empirischen Studien zur Erkenntnis kam, dass bestimmte chemische Reaktionen nur dann ablaufen, wenn ein bestimmter Stoff zugegen war, der sich dabei selbst nicht verbrauchte. Die heute gängige Definition geht auf den deutsch-baltischen Chemiker OSTWALD zurück: „Ein Katalysator ist ein Stoff, der die Geschwindigkeit einer chemischen Reaktion erhöht, ohne selbst dabei verbraucht zu werden und ohne die endgültige Lage des thermodynamischen Gleichgewichts dieser Reaktion zu verändern.“ Für seine Forschungen auf dem Gebiet der Katalyse sowie für seine grundlegenden Untersuchungen über chemische Gleichgewichtsverhältnisse und Reaktionsgeschwindigkeiten erhielt OSTWALD 1909 den Nobel-Preis für Chemie.^[1]

Enzyme sind die Katalysatoren der belebten Natur. Ihre beeindruckende strukturelle Vielfalt ermöglicht erst die Realisierung komplexer Stoffwechselfvorgänge, wie die Photosynthese oder die Atmungskette.^[2] In chemischen Laboratorien kommt wohl die breiteste Vielfalt künstlich hergestellter Katalysatoren zum Einsatz, da die verschiedenen Reaktionen und Reaktanten eine breite Vielfalt verlangen. Ein Blick in Kataloge von Fachhändlern verdeutlicht dies durch eine große Auswahl.

Beim industriellen Einsatz der Katalyse kommen zwei Aspekte zum Tragen. Der Einsatz von Katalysatoren vermindert den Energiebedarf vieler Reaktionen drastisch. Durch selektiv wirkende Katalysatoren werden Abfälle beispielsweise durch die Bildung von Nebenprodukten stark minimiert, was auch eine Isolierung der gewünschten Produkte deutlich vereinfacht. Die Energieeinsparung und die Abfallvermeidung haben nicht nur ökonomische Vorteile, indem sie Kosten sparen, sie tragen auch zum Umweltschutz bei, indem weniger Ressourcen verbraucht werden, Abfälle vermieden oder wie bei der Rauchgasreinigung unschädlich gemacht werden.

Doch wie bewerkstelligen Katalysatoren eine Energieeinsparung und eine selektive Umsetzung der Edukte? Der Einsatz eines Katalysators ermöglicht einen neuen Reaktionspfad, der über einen Übergangszustand führt, der deutlich energieärmer ist als ein Reaktionspfad ohne Katalysator. Die Energiedifferenz der beiden Übergangszustände bedeutet einerseits, dass die reagierenden Teilchen weniger Energie zum Erreichen des Übergangszustandes mitbringen müssen, was einen direkten Einfluss auf die Reaktionstemperatur hat. Andererseits bedeutet dies eine Beschleunigung der Reaktion, da nun deutlich mehr Teilchen die notwendige Energie zum Erreichen des Übergangs-

zustandes mitbringen. Die Kinetik der Reaktion ist somit eine andere. Auf das thermodynamische Gleichgewicht der Reaktion hat ein Katalysator keinen Einfluss.^[3]

Wie aus der kurzen vorangegangenen Übersicht zu sehen ist, handelt es sich bei der Betrachtung katalytischer Prozesse um ein weites Feld. In den einzelnen Disziplinen wie chemischer Forschung, Biochemie oder Materialwissenschaften wurden mit zunehmender Zahl synthetischer und analytischer Methoden, die das wissenschaftliche Handwerkszeug darstellen, große Fortschritte erzielt.

Wie dem Titel der vorliegenden Arbeit zu entnehmen ist, geht es um die Entwicklung neuer bifunktionaler Organokatalysatoren. Die folgenden Kapitel geben einen Einblick in das Feld der Organokatalyse. Doch zunächst soll ein Blick auf biologische Prozesse geworfen werden, denn wie so häufig finden sich auch bei bifunktionaler Katalyse und Organokatalyse Vorbilder in der Natur.

1.1 Katalytische Triaden

In Sachen Katalyse sind Enzyme die Vorbilder aus der Natur. Unter den sehr vielfältigen Enzymtypen gibt es metallfreie Enzyme, also Enzyme die kein Metallion im aktiven Zentrum benötigen. Da es sich bei einer großen Zahl der Enzyme um Proteine handelt, stehen demzufolge meist nur die Aminosäurereste aus der Peptidkette als funktionelle Gruppen für eine Katalyse zur Verfügung. Erwähnt sei noch, dass Proteine beispielsweise mit kleinen organischen Molekülen, Kohlenhydraten oder Phosphat modifiziert werden können und die somit Einfluss auf Funktion und Wirkung der Proteinstruktur nehmen können.^[2]

In den aktiven Zentren vieler Enzyme kooperieren verschiedene Aminosäurereste direkt miteinander, um damit neue Reaktionspfade zu ermöglichen. Sie sind damit direkt am Reaktionsmechanismus beteiligt. Je nach Anzahl beteiligter Aminosäurereste werden die kaskadenartigen Reaktionsmechanismen als Diade oder Triade für zwei oder drei beteiligte Aminosäurereste bezeichnet.

Unter den Proteasen sind sowohl katalytische Diaden als auch Triaden anzutreffen. Die Funktion der Proteasen, auch Peptidasen oder Proteinasen genannt, besteht im Spalten von Peptidbindungen in Peptiden und Proteinen durch Hydrolyse.

In Serinproteasen bilden im aktiven Zentrum die drei Aminosäurereste von Aspartat (Asp), Histidin (His) und Serin (Ser) eine katalytische Triade. In den folgenden Abbildungen ist stufenweise der Reaktionsverlauf schematisch dargestellt.^[4]

Die Anordnung der drei Aminosäurereste Asp 102, His 57 und Serin 195 im aktiven Zentrum von Chymotrypsin ist in der Struktur **A** zu erkennen. Aspartat bildet eine Wasserstoffbrückenbindung zur N-H-Gruppe des Imidazolrings im Histidin aus. Das andere N-Atom im Imidazolring bildet eine Wasserstoffbrückenbindung zur OH-Gruppe im Serin aus. In Struktur **A** ist dies die Ausgangssituation im Enzym, wobei ein Peptid als Substrat in der Bindungstasche gebunden ist. Der Sauerstoff der OH-Gruppe im Serin ist durch die Wasserstoffbrücke soweit aktiviert, dass ein nucleophiler Angriff auf den Carboxylkohlenstoff des Amids ermöglicht wird. Das Substrat ist als tetraedrische

Zwischenstufe **B** kovalent an das Enzym gebunden. Aspartat wird nicht protoniert, sondern liegt eher als Anion vor, wie Neutronenbeugungsexperimente zeigten.^[4]

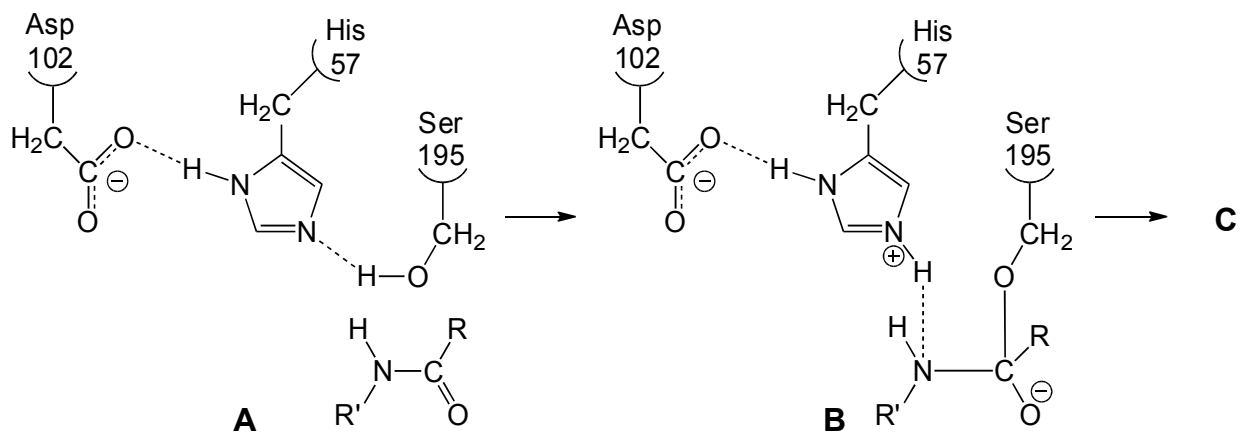


Abb. 1a: Katalytische Triade: Die Ausgangssituation in der Serinprotease nach Substratbindung ist in Struktur **A** gezeigt. Nach Angriff auf den Carboxylkohlenstoff wird der tetraedrische Zwischenstufe **B** durchlaufen.

In Struktur **C** wurde das Substrat durch einen N-C-Bindungsbruch in zwei Peptidketten gespalten. Der neu entstandene N-Terminus wird durch das Imidazolium protoniert, diffundiert aus der Bindungsstelle und wird durch ein Wassermolekül ersetzt, wie in der Struktur **D** zu sehen ist. Die andere Peptidkette bleibt über den C-Terminus an das Serin gebunden. Durch die H-Brücke zwischen Imidazolring und dem Wassermolekül in Struktur **D** kann ein nucleophiler Angriff des Sauerstoffs auf das Carboxylkohlenstoff der Estergruppe erfolgen, wobei wieder eine tetraedrische Zwischenstufe **E** durchlaufen wird.^[4]

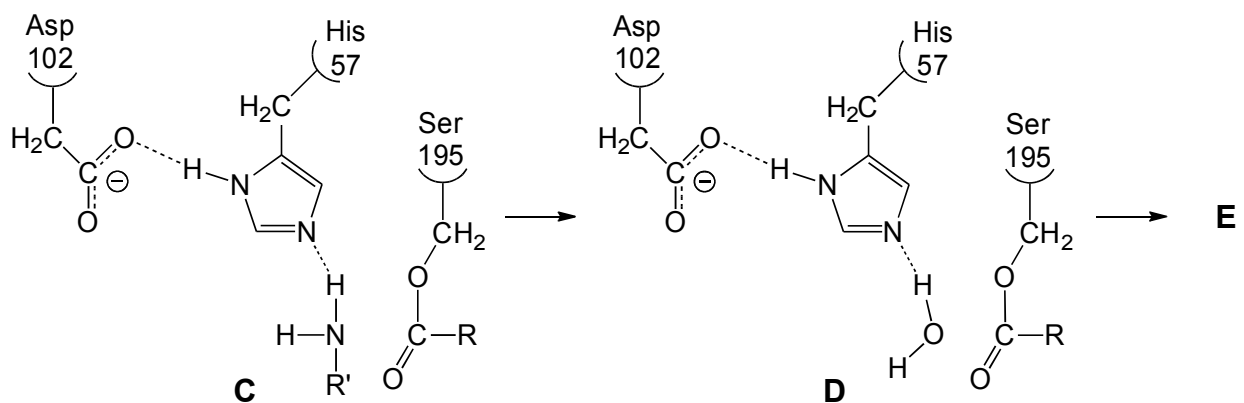


Abb. 1b: Katalytische Triade: Nach N-C-Bindungsbruch verbleibt der neu erhaltene C-Terminus kovalent an die Serinprotease gebunden, Struktur **C**. Der N-Terminus kann durch ein Wassermolekül ausgetauscht werden, wie in Struktur **D** zu erkennen.

Durch C-O-Bindungsbruch in Struktur **F** spaltet sich der neue C-Terminus vom Serin ab. Nach Verlassen der Bindungstasche und Reprotonierung des Serins liegen die an der Triade beteiligten Aminosäurereste wieder in ihrer Ausgangslage vor.^[4]

Der hier vorgestellte Mechanismus der Hydrolyse einer Peptidbindung durch eine Serinpeptidase in einer katalytischen Triade, der Kooperation von drei Aminosäureresten, ist jedoch nicht vollständig

wiedergegeben. Damit die katalytische Triade funktioniert, sind noch weitere Effekte notwendig. Der Serinrest liegt beispielsweise in einer für das Lösungsmittel unzugänglichen hydrophoben Tasche, was sich positiv auf die Nucleophilie des O-Atoms in der Serinseitenkette auswirkt. Ein wichtiger Effekt ist auch die Stabilisierung der tetraedrischen Übergangszustände **B** und **E**, bei der das Oxyanion im sogenannten Oxyanionen-Loch durch Wasserstoffbrückenbindungen zu N-H-Gruppen aus dem Peptidrückgrat des Enzyms stabilisiert wird.^[4]

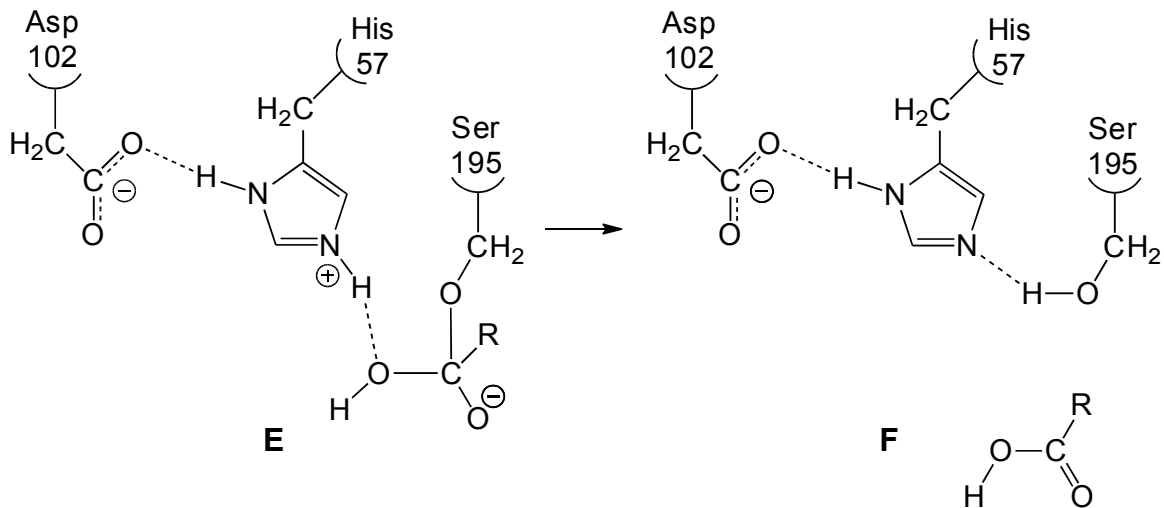


Abb. 1c: Katalytische Triade: Das aktivierte Wassermolekül greift den Carboxylkohlenstoff an, wobei der tetraedrische Übergangszustand **E** durchlaufen wird. In Struktur **F** kann der neue C-Terminus die Substratbindungstasche der Serinprotease verlassen und eine neue Peptidkette gebunden und gespalten werden.

Der dargestellte Mechanismus zeigt eindrucksvoll das Zusammenspiel verschiedener Aminosäurereste in einer enzymatischen Reaktion. In vielfältiger Weise ermöglichen Enzyme somit Reaktionen des Stoffwechsels, die in jeder Hinsicht an Spezifität und Geschwindigkeit beeindruckend sind.

1.2 Organokatalyse

Rund die Hälfte der in der Natur vorkommenden Enzyme enthalten im aktiven Zentrum Metallkationen. Diese Metallkationen fungieren häufig als *Lewis-Säure* und sind maßgeblich für die Reaktivität der sie enthaltenden Enzyme verantwortlich. Rund die andere Hälfte der bekannten Enzyme kommt dagegen ohne Metallkationen aus. Ihre Reaktivität beruht ausschließlich auf das Zusammenspiel organischer funktioneller Gruppen. Das Prinzip der Anwesenheit und Abwesenheit von Metallen in Katalysatoren bei katalytischen Prozessen spiegelt sich auch in ihrer Anwendung wieder.

Eine große Beachtung in Form von Forschung und Anwendung in der Industrie und Wissenschaft finden metallkatalysierte Reaktionen. Durch Variation der Metalle und der an ihnen koordinierten Liganden wurde eine Vielzahl von Katalysatoren für die unterschiedlichsten Anwendungen geschaffen. Bei all den Vorteilen, die die Verwendung von Metallen in der Katalyse mit sich bringen, wie hohe Ausbeuten und bei der asymmetrischen Synthese hohe Enantiomerenüberschüsse, so bleiben doch auch Nachteile. Die anfallenden Kosten für die in den Katalysatoren zur Anwendung kommenden Übergangsmetalle sind teils hoch, was ein Recycling der Metalle oder Katalysatoren zum Teil auffangen kann. Doch gerade bei der homogenen Katalyse, bei der sich der Katalysator und das Substrat in der gleichen Phase befinden, ist eine Abtrennung der Katalysatoren teilweise sehr aufwändig. Aufgrund ihrer Toxizität dürfen die entstehenden Produkte beispielsweise in der pharmazeutischen Industrie nur sehr geringe Spuren der Übergangsmetalle aufweisen. Durch Anwendung heterogener Katalyse, in der sich der Katalysator und das Substrat in unterschiedlichen Phasen befinden, kann dieser Umstand zwar umgangen werden, jedoch birgt die heterogene Katalyse gegenüber der in homogener Phase auch Nachteile. Gerade bei der asymmetrischen heterogenen Katalyse sind die erzielten Enantiomerenüberschüsse häufig kleiner als bei der homogenen Variante.

Der metallfreien Katalyse durch organische Moleküle, der sogenannten Organokatalyse, wurde in den letzten Jahren wachsende Aufmerksamkeit entgegengebracht.^[5-12] Zum einen grenzt sich die Organokatalyse durch die Abwesenheit von Metallen gegenüber den metallkatalysierten Reaktionen ab und zum anderen durch die deutlich kleineren Moleküle im Vergleich zur Enzymkatalyse. Die Vorteile gegenüber den etablierten metallhaltigen Katalysatoren sind die teils geringeren Kosten, die deutlich geringere oder nicht vorhandene Toxizität sowie die Toleranz gegenüber Sauerstoff und Feuchtigkeit, um nur einige Vorteile zu nennen.

Organokatalysatoren lassen sich nach unterschiedlichen Kriterien in unterschiedliche Klassen einteilen. Die aktiven funktionellen Gruppen der Organokatalysatoren lassen sich beispielsweise in *Lewis-Säuren* und *Lewis-Basen* sowie in *Brønsted-Säuren* und *Brønsted-Basen* einteilen. Eine Einteilung über die Katalysator-Substrat-Wechselwirkung ist ebenfalls möglich, wobei zwischen kovalenter und nicht-kovalenter Katalysator-Substrat-Wechselwirkung unterschieden werden kann. Bei der kovalenten Katalysator-Substrat-Wechselwirkung addiert der Katalysator an das Substrat

und bildet eine kovalente Bindung aus. Dieses Addukt ist im Vergleich zum Substrat aktiviert und kann somit leichter den gewünschten Reaktionspfad einschlagen. Bei der nicht-kovalenten Katalysator-Substrat-Wechselwirkung bildet sich über intermolekulare Wechselwirkungen ein Katalysator-Substrat-Komplex aus, in dem das Substrat aktiviert wird und so ebenfalls leichter die gewünschte Reaktion eingehen kann. Im Folgenden werden einige Beispiele aus der oben beschriebenen Einteilung für Organokatalysatoren vorgestellt.

Beginnt der Katalysezyklus mit der Addition des Katalysators an das Substrat, also bei einer kovalenten Katalysator-Substrat-Wechselwirkung, so agiert der Katalysator häufig als *Lewis-Base*. Unter den vielen Beispielen seien hier alle Reaktionen, die über Enamin- und Iminiumzwischenstufen ablaufen können, wie die durch Amine katalysierte Aldol-, Knoevenagel-, Michael- oder Baylis-Hillman-Reaktion, erwähnt.

Als *Lewis-Basen* kommen nicht nur Amine sondern auch andere Nukleophile wie Phosphine^[13-15] oder nukleophile Carbene^[16-20] zum Einsatz. Durch die Verwendung chiraler Katalysatoren kann eine chirale Induktion stattfinden, die in der asymmetrischen Katalyse ausgenutzt wird, wie das Beispiel in Abbildung 2 zeigt.

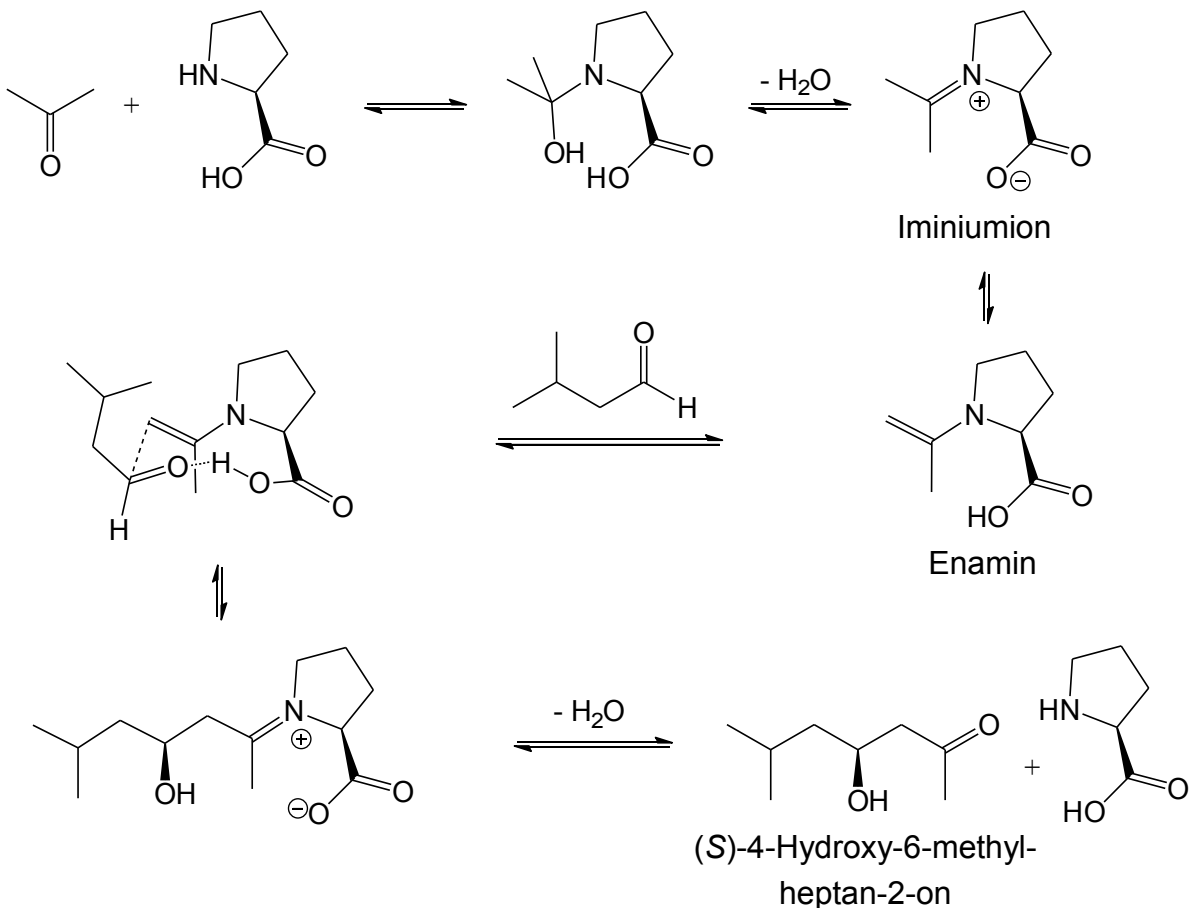


Abb. 2: Mechanismus der durch L-Prolin katalysierten Aldolreaktion, bei der das Iminiumion und das Enamin als reaktive Zwischenstufen miteinander im Gleichgewicht stehen.^[22]

(S)-4-Hydroxy-6-methylheptan-2-on dient als Ausgangsverbindung in der dreistufigen Synthese von (S)-Ipsenol,^[21] das ein Pheromon einiger Borkenkäferarten ist und als Lockstoff in Fallen eingesetzt wird.^[23]

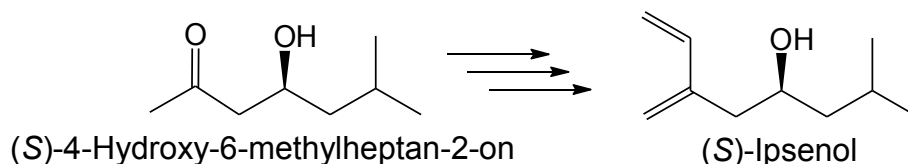


Abb. 3: Synthese von (S)-Ipsenol aus (S)-4-Hydroxy-6-methylheptan-2-on über eine dreistufige Synthese.

Typischerweise sind *Lewis-Säuren* in der Metallkatalyse anzutreffen. In der Organokatalyse gibt es jedoch ebenfalls Beispiele.^[24] Die durch Ketone katalysierte Epoxidierung von Olefinen mit Kaliumhydrogenperoxosulfat (Oxon) soll hier stellvertretend erwähnt werden. Das durch Oxidation mit Hydrogenperoxosulfat aus dem Keton entstehende Dioxiran ist das eigentliche Epoxidierungsreagenz und kann in seiner Wirkung als *Lewis-Säure* aufgefasst werden.^[8]

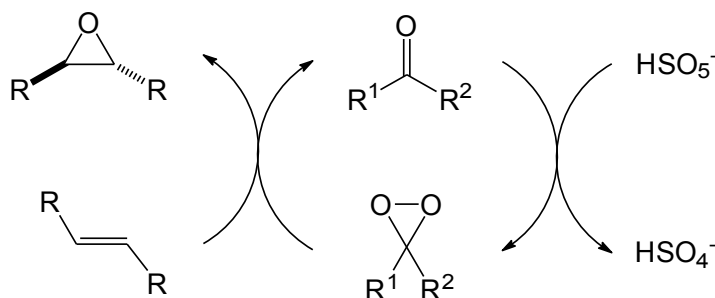


Abb. 4: Katalysezyklus der durch Ketone vermittelten Epoxidierung von Olefinen mit Kaliumhydrogenperoxosulfat.

Bei der asymmetrischen Epoxidierung kommen entsprechend chirale Ketone zum Einsatz. Durch Verwendung unterschiedlich substituierter und chiraler Ketone lassen sich Regio-, Stereo- und Chemoselektivitäten steuern.^[25-27] Die Shi-Epoxidierung verwendet Ketone auf Fructosebasis,^[28-30] auch andere Kohlenhydratderivate beispielsweise auf Glucosebasis lassen sich in der Shi-Epoxidierung einsetzen.^[31, 32]

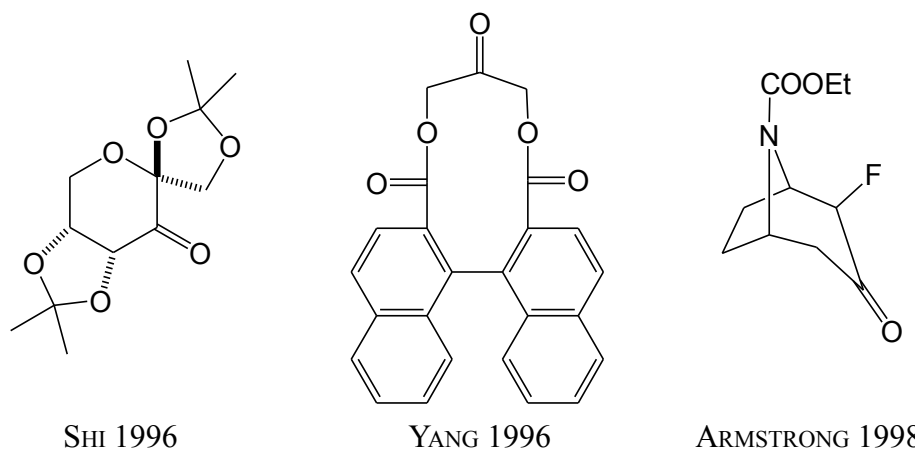


Abb. 5: Für die asymmetrische Epoxidierung verwendete Ketone: Das von SHI erstmals eingesetzte Keton auf Fructosebasis^[28], ein von YANG entwickeltes Binaphthylketon^[33] sowie ein von ARMSTRONG eingesetztes fluoriertes Keton.^[34]

Katalysen mit *Brønsted-Säuren* oder *Brønsted-Basen* gehen immer mit einem Protonentransfer einher. Dieser Protonentransfer kann dabei vollständig in der Art einer Protonierung und Deprotonierung sein oder in Form einer Wasserstoffbrückenbindung quasi nur partiell ausfallen. Zwar sind beispielsweise Harnstoffderivate als Wasserstoffbrückendonoren im engeren Sinne keine *Brønsted-Säuren*, doch sind die Grenzen fließend, sodass hier nur von *Brønsted-Säuren* und *-Basen* gesprochen werden soll.

Als *Brønsted-Basen* kommen beispielsweise tertiäre Amine zum Einsatz. Epoxide lassen sich beispielsweise in Wasser als Lösungsmittel durch Amine oder Thiole öffnen, wobei DABCO oder Triethylamin als Katalysatoren verwendet werden.^[35] Viel häufiger wird *Brønsted-Basen-Katalyse* kombiniert mit *Lewis-* oder *Brønsted-Säuren* angetroffen. Entsprechende Beispiele werden später vorgestellt.

Die vierte Gruppe stellen die *Brønsted-Säuren* dar. Zu dieser zählen beispielsweise chirale organische Phosphorsäurederivate auf BINOL-Basis, die als Katalysatoren breite Anwendung finden.^[36] So können sie in der Mannich-Reaktion zwischen geschützten Iminen und CH-aciden Komponenten eingesetzt werden.^[37] Auch β -Aminosäuren lassen sich mit ihnen herstellen.^[38, 39] Wie *Brønsted-Basen* werden auch *Brønsted-Säuren* häufig mit anderen Katalysatorklassen kombiniert eingesetzt.

Sowohl *Brønsted-Säuren* als auch *-Basen* reagieren dabei meist in einer allgemeinen Säure- bzw. Basenkatalyse. Im Gegensatz zur spezifischen Säure-Base-Katalyse wird hier ein Proton von der Säure auf das Substrat bzw. vom Substrat auf die Base vollständig übertragen, sodass die so aktivierte Spezies dann reagieren kann.^[40] Eine Aktivierung des Substrats kann auch durch die Ausbildung von Wasserstoffbrücken erfolgen oder es kommt zur Ausbildung eines Kontaktionspaares.

Harnstoffderivate können wie schon oben erwähnt im weiteren Sinne ebenfalls als *Brønsted-Säuren* aufgefasst werden, bei der zwar keine Protonen direkt übertragen werden, jedoch eine Wechselwirkung zwischen Substrat und Katalysator über Wasserstoffbrückenbindungen stattfinden kann. Ein viel zitiertes Beispiel ist die durch Diarylharnstoffderivate katalysierte Claisen-Umlagerung.^[41]

Wie oben angedeutet, können Katalysatoren verschiedenen Typs miteinander kooperieren. Der Anwendungsbereich solcher Systeme ist breit gefächert. Im folgenden Abschnitt sollen derartige Systeme anhand ausgewählter Beispiele näher betrachtet werden.

1.3 Bifunktionelle Organokatalyse

In der Literatur gibt es verschiedene Definitionen, was unter bifunktioneller Katalyse zu verstehen ist. Eine etwas weiter gefasste Definition geht auf die unterschiedlichen Aufgaben ein, die ein Katalysator bei einer Reaktion übernehmen kann.

Ein Katalysator kann beispielsweise in einer Reaktion zwischen einem Elektrophil und einem Nucleophil einen der beiden Reaktionspartner oder beide aktivieren, vorgelagerte Gleichgewichtseinstellungen beispielsweise durch Protonierung beschleunigen und die aktivierten Reaktionspartner in einer günstigen räumlichen Ausrichtung zusammenführen.

Bifunktionelle Organokatalysatoren, nach oben stehender Definition, können in drei Typen eingeteilt werden. Der einfachste Typ ist ein Katalysator mit nur einer an der Reaktion beteiligten funktionellen Gruppe, der bei der Reaktion mehr als eine Aufgabe übernehmen kann, wie folgendes Beispiel zeigt.

RUEPING et al. verwendeten 2008 eine chirale Phosphorsäure (*Brønsted-Säure*) auf BINOL-Basis in einer Aza-Henry-Reaktion. In dem vorgeschlagenen Mechanismus übernimmt der Phosphorsäurekatalysator neben der Aktivierung des Elektrophils auch die Beschleunigung der Gleichgewichtseinstellung zwischen Nitroalkan und Nitronat sowie die Zusammenführung der aktivierten Reaktionspartner.^[42]

Übernehmen unterschiedliche Katalysatoren in einer Reaktion verschiedene Aufgaben, so bilden sie ein System aus kooperierenden Katalysatoren. Das Zusammenspiel eines Katalysators mit einem Co-Katalysator ist ein Beispiel für eine derartige Kooperation.

Die Vereinigung der unterschiedlichen katalytisch wirksamen Gruppen in einem Katalysatormolekül stellt den dritten Typ dar. Dieses Prinzip ist bei vielen enzymatischen Reaktionen anzutreffen (siehe Kapitel 1.1). Wenn im folgenden von bifunktionellen Katalysatoren die Rede ist, dann ist dieser Typ von Katalysator gemeint.

In den beiden folgenden Kapiteln werden die beiden letzten Typen, also kooperierende Katalysatoren und Katalysatoren mit verschiedenen funktionellen Gruppen aus Sicht der Organokatalyse anschaulich anhand von Beispielen aus der Literatur erläutert. Der Einfachheit halber werden Katalysatoren mit verschiedenen an der Reaktion beteiligten funktionellen Gruppen als bifunktionelle Katalysatoren bezeichnet, auch wenn nach der gegebenen Definition dies eher einen Überbegriff darstellt.

1.3.1 Kooperierende Katalysatoren

SCHREINER et al. stellte 2008 ein System aus dem Thioharnstoff **I** und einer aromatischen α -Hydroxy-carbonsäure (Mandelsäure) **II** vor, dass in der Lage ist, Styroloxid regioselektiv durch Alkohole zu öffnen und so die entsprechenden primären Hydroxyverbindungen zu erhalten.^[43]

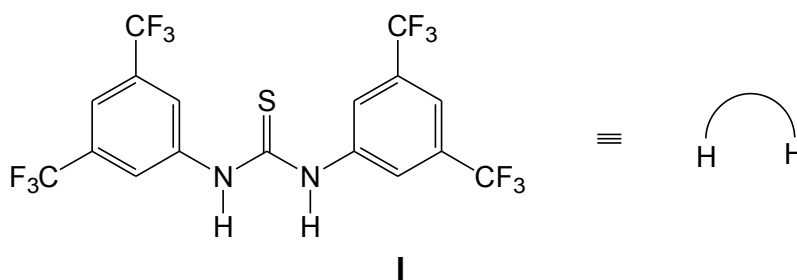


Abb. 6: Elektronenarmer symmetrischer Thioharnstoff nach SCHREINER, rechts vereinfacht dargestellt. Erstmals 2002 von SCHREINER et al. als Katalysator in einer Diels-Alder-Reaktion eingesetzt.^[44]

Bei einer Katalysatorkonzentration von jeweils 1 mol% von **I** und **II** konnte so ein Umsatz von >99% mit einer Regioselektivität von ebenfalls >99% erzielt werden. Kontrollexperimente zeigten dabei keinen nennenswerten Umsatz für die einzeln eingesetzten Katalysatoren, sodass ein kooperativer Effekt für die katalytische Aktivität verantwortlich sein muss. Der in Abbildung 7 dargestellte Mechanismus wird unter anderem durch DFT-Rechnungen gestützt, die eine hohe Stabilisierung des ternären Komplexes **III** ergaben.^[43] Vorläufige Messungen der Autoren lassen auf eine starke Bindung zwischen **I** und **II** schließen, die ein Hinweis auf die Kooperativität ist.

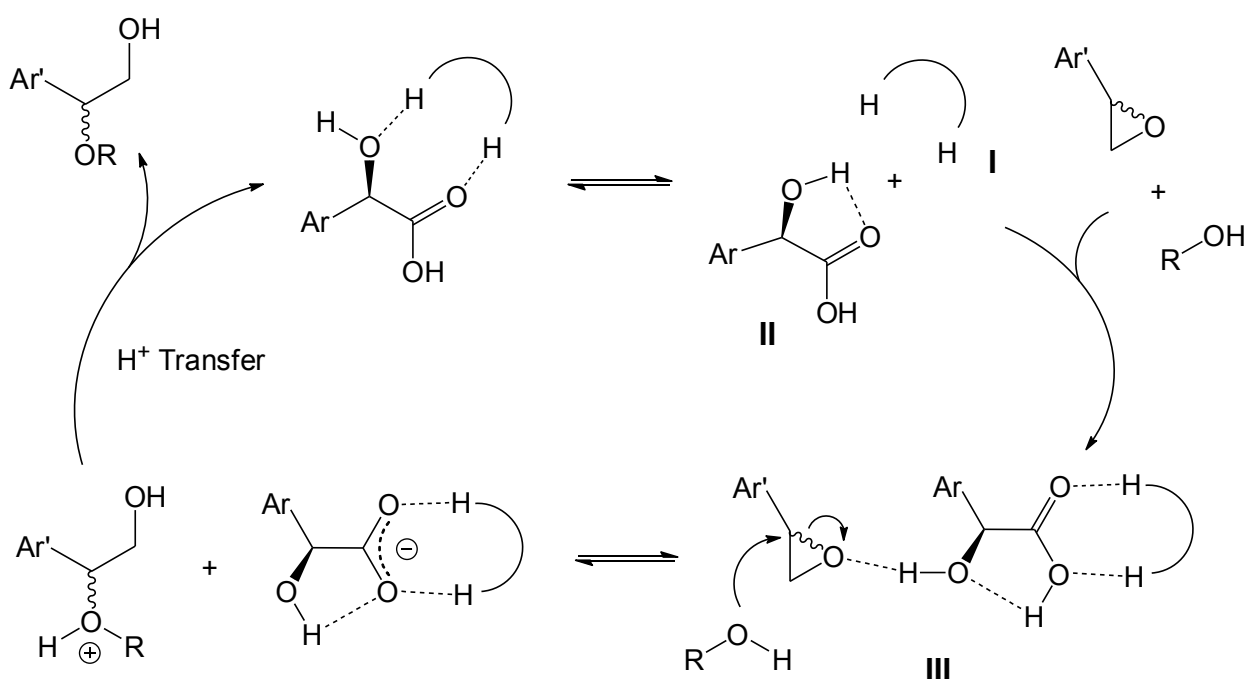


Abb. 7: Regioselektive Styroloxidöffnung durch Alkohole katalysiert durch den Thioharnstoff **I** und Mandelsäure **I** nach SCHREINER et al. mit vorgeschlagenem Mechanismus.^[43]

Ein weiteres interessantes Beispiel ist die Reaktion zwischen einer enolisierbaren Carbonyl- und einer Nitroverbindung in einer asymmetrischen Nitroso-Aldolreaktion, der sogenannten α -Aminooxylierung, die durch Prolin katalysiert wird. Typisch für Prolin-katalysierte Reaktionen ist ein Katalysecyclus, wie er in Abbildung 2 gezeigt ist. Die α -Aminooxylierung zeigt dagegen einen auto-katalytischen Verlauf, der mit dem oben erwähnten Mechanismus nicht zu erklären ist.

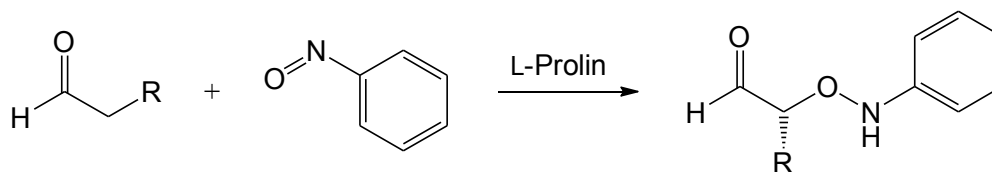


Abb. 8: Die Prolin-katalysierte Reaktion verschiedener Aldehyde mit Nitrosobenzol.

Neben anderen Arbeitsgruppen untersuchten MCQUADE et al. die Reaktion genauer und veröffentlichten 2009 ihre Ergebnisse.^[45] Grundsätzlich gibt es zwei Katalysezyklen, über die die Reaktion verlaufen kann, da ein Austausch zwischen den verschiedenen Prolin-Produkt- und Prolin-Edukt-Spezies auch ohne Hydrolyse möglich ist. Eine detaillierte Diskussion dieser Reaktionspfade soll hier jedoch nicht erfolgen. Vielmehr soll das Augenmerk auf das von MCQUADE et al. eingesetzte bifunktionelle Harnstoffderivat gelenkt werden.^[45]

Wie oben erwähnt, verlaufen Prolin-katalysierte Reaktionen über Iminium- oder Enamin-Zwischenstufen, die aus dem Katalysator und der Carbonylkomponente entstehen. Die Reaktion zum Enamin verläuft dabei unter Beteiligung der Carboxylgruppe des Prolins über eine cyclische Oxazolidinon-Zwischenstufe und ist laut den Autoren der geschwindigkeitsbestimmende Schritt der Gesamtreaktion und der Grund für den autokatalytischen Verlauf der Reaktion.

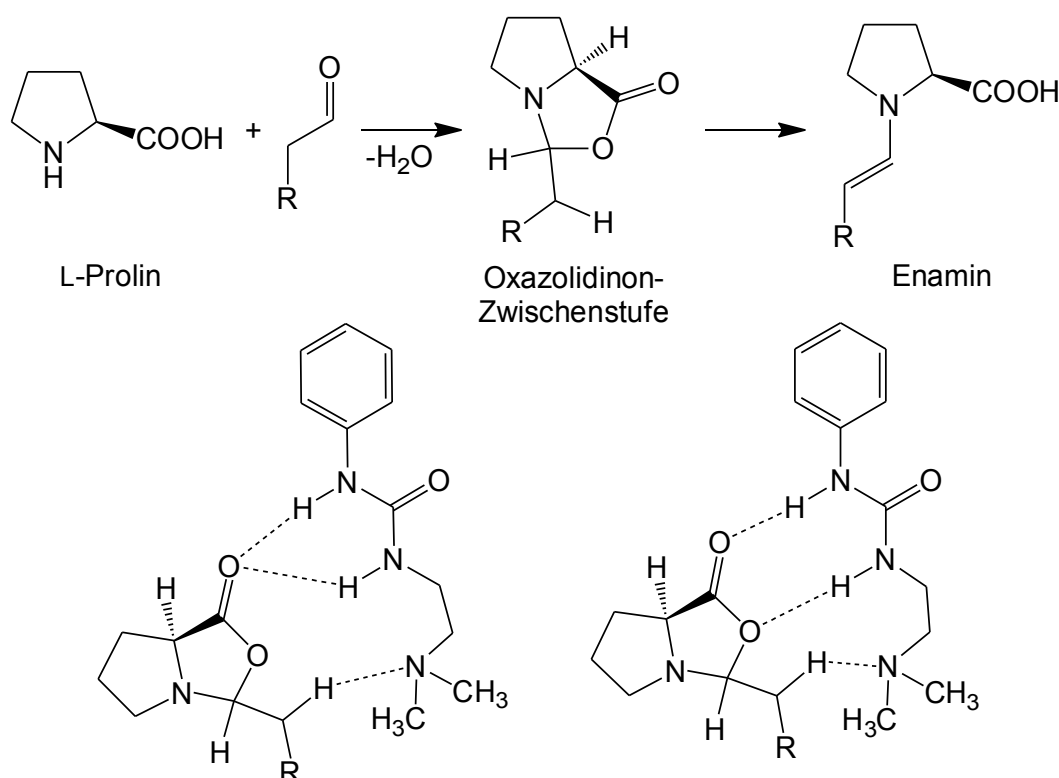


Abb. 9: Reaktion von L-Prolin mit einem Aldehyd über eine Oxazolidinon-Zwischenstufe zum Enamin (oben), das mit einem Elektrophil reagieren kann. Die von MCQUADE et al. postulierten Übergangszustände aus dem Oxazolidinon-Zwischenprodukt und einem bifunktionalem Harnstoffderivat sind ebenfalls abgebildet (unten).^[45]

Die Öffnung der Oxazolidinon-Zwischenstufe zum Enamin kann durch ein bifunktionelles Harnstoffderivat katalysiert werden (Abbildung 9), sodass der Zerfall des Oxazolidinons zum Enamin

für die Gesamtreaktion nicht länger geschwindigkeitsbestimmend ist. Die Reaktion wird durch den Einsatz des Cokatalysators stark beschleunigt und eine Autokatalyse ist nicht mehr zu beobachten.

Wie im letzten Beispiel gezeigt, wurde ein bifunktionales Harnstoffderivat als Cokatalysator verwendet. Derartige bifunktionelle Katalysatoren werden im folgenden Kapitel näher betrachtet.

1.3.2 Bifunktionelle Katalysatoren

Wie der einleitenden Definition (siehe Kapitel 1.3) zu entnehmen ist, werden kombiniert eingesetzte Katalysatoren als kooperierende Katalysatoren bezeichnet, wenn sie gemeinsam an einer katalytischen Reaktion beteiligt sind. Sind die zuvor in den einzelnen Katalysatormolekülen aktiven Zentren nun in einem Molekül vereinigt, so wird dieser Katalysator kurzerhand als bifunktioneller Katalysator bezeichnet. Das im vorangegangenen Beispiel verwendete bifunktionelle Harnstoffderivat, für sich genommen, ist ein solcher bifunktioneller Katalysator, denn er vereinigt eine Harnstoffeinheit, die in der Lage ist, als Wasserstoffbrückendonator zu agieren und ein tertiäres Amin, das als *Brønsted-Base* wirken kann.

Bifunktionelle Harnstoff- und Thioharnstoffderivate stellen vielseitig verwendbare Organokatalysatoren dar.^[6, 36, 46, 47] In Kombination mit einem sekundären oder tertiären Amin lassen sie sich beispielsweise in Michael-,^[48-50] Aza-Henry-^[51-53] und Morita-Baylis-Hillman-Reaktionen^[54] oder auch bei Cyano-Silylierungen von Ketonen einsetzen.^[55] In Abbildung 10 sind drei Katalysatoren abgebildet, die alle eine Thioharnstoffeinheit und eine Dimethylaminoeinheit aufweisen. Die Bis-(trifluormethyl)-phenyleinheit erniedrigt im Vergleich zur unsubstituierten Phenyleinheit die Elektronendichte in der Harnstoffeinheit, was die Wasserstoffbrückendonoreigenschaft positiv beeinflusst.

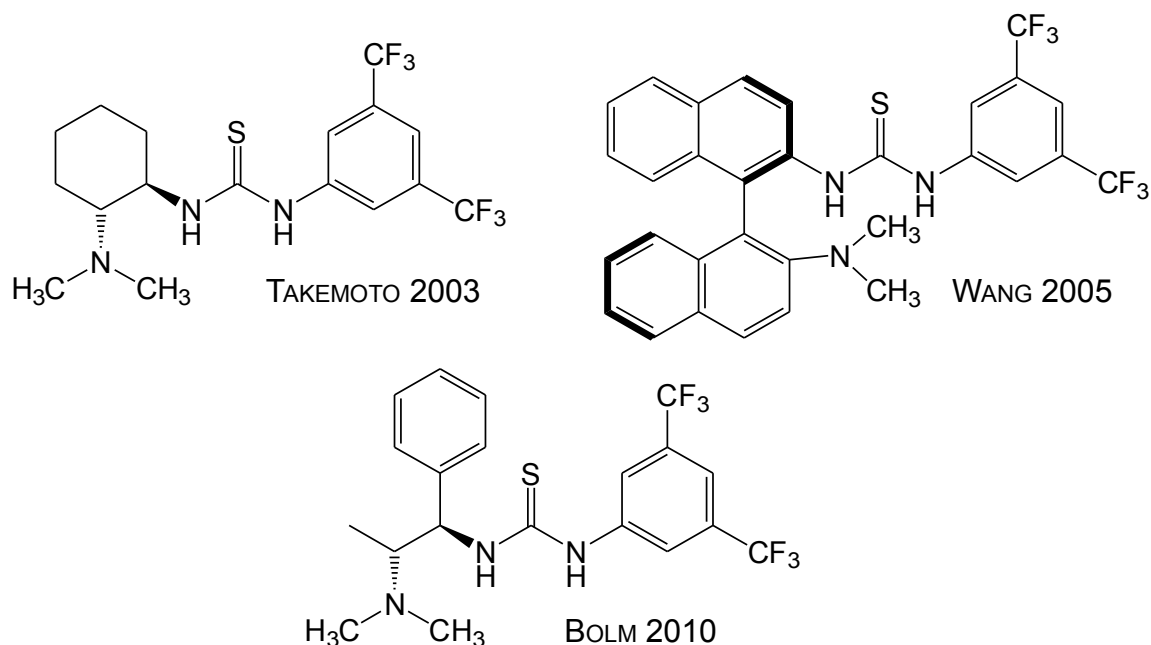


Abb. 10: Bifunktionelle Organokatalysatoren auf *tert.* Amin- und Thioharnstoffbasis von TAKEMOTO et al.,^[48] WANG et al.^[50] und BOLM et al.^[56]

Eine in den letzten Jahren zunehmend weiterentwickelte Gruppe bifunktioneller Organokatalysatoren nutzt die tertiäre Aminogruppe und die Stereoinformation von Chinaalkaloiden (Cinchonaalkaloide). Die zweite für eine Katalyse relevante funktionelle Gruppe, die dem Katalysator seine Bifunktionalität verleiht, kann dabei unterschiedlicher Natur sein.

CONNON et al.^[57] und DIXON et al.^[58] kombinierten 2005 unabhängig voneinander das Chinaalkaloidgerüst mit einer Thioharnstoffeinheit und setzten die so hergestellten Organokatalysatoren erfolgreich in einer Michael-Reaktion ein.

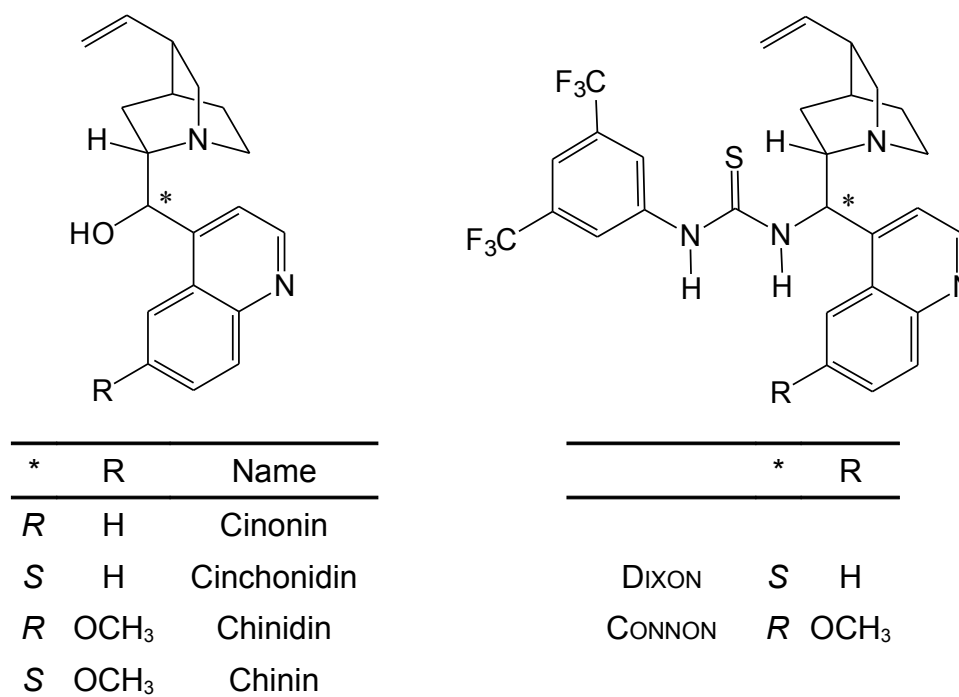


Abb. 11: Vier ausgewählte Chinaalkaloide (Cinchonaalkaloide) (links) zum Vergleichen mit den von DIXON^[58] und CONNON^[57] entwickelten bifunktionellen Organokatalysatoren mit Chinaalkaloideinheit (rechts).

Eine weitere synthetisch wertvolle Reaktion, in der Organokatalysatoren auf Chinaalkaloidbasis erfolgreich eingesetzt wurden, ist die Öffnung cyclischer Anhydride durch beispielsweise Alkohole. CONNON et al. setzte 2008 den in seiner Arbeitsgruppe entwickelten Chinaalkaloid-Thioharnstoff-Organokatalysator (Abbildung 11) erfolgreich in der Desymmetrisierung eines cyclischen Anhydrids ein.^[59] Dem vorgeschlagenen Mechanismus zufolge wirkt die Chinuclidineinheit des Chinaalkaloidgerüsts als *Brønsted-Base*, die das angreifende Nucleophil (hier ein Alkohol) deprotonieren und so aktivieren kann (generelle Basenkatalyse). Die Thioharnstoffeinheit kann die Carboxyl- bzw. die Anhydridgruppe aktivieren (generelle Säurekatalyse).

Eine Kombination des Chinaalkaloidgerüsts mit einer Sulfonamideinheit liefert Organokatalysatoren, mit denen eine Öffnung cyclischer Anhydride ebenfalls gelingt.^[60] Die Kombination aus Amin und Sulfonamid ist auch bei anderen Organokatalysatoren bekannt. Auch sie wurden erfolgreich in der Desymmetrisierung cyclischer *meso*-Anhydride eingesetzt.^[61, 62]

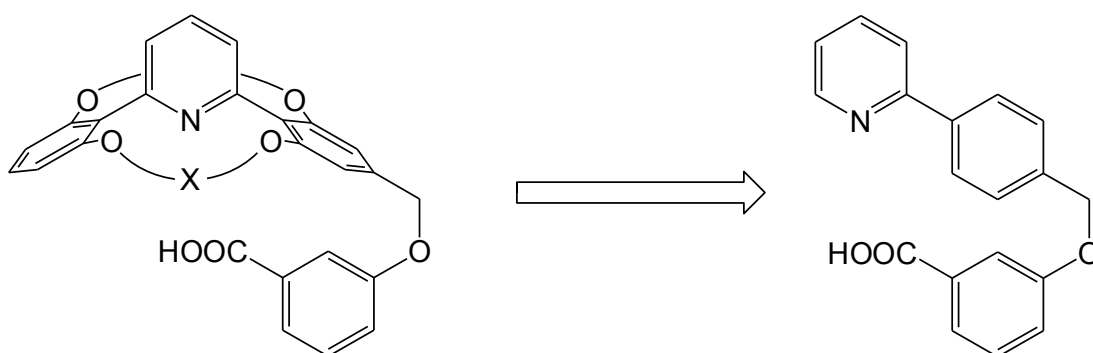
An dieser Stelle soll der kurze Einblick in das Feld der Organokatalyse beendet werden. Wie an Art und Anzahl der angeführten Beispiele in Form von Katalysatortypen und Reaktionen zu erkennen ist, handelt es sich um ein sehr weites Feld, das sich ständig weiter entwickelt.^[63, 64]

2 Aufgabenstellung

Im Arbeitskreis LÜNING werden seit 1987 konkave Reagenzien entwickelt, darunter konkave Pyridinbasen.^[65-70] Durch Kombination einer konkaven Pyridinbase mit einer Benzoesäureeinheit gelang LIEBIG im Rahmen seiner Dissertation^[71] 2006 die Synthese neuer bifunktionaler konkaver Säure-Base-Katalysatoren.^[72]

Konkrete Anwendungen derartiger Säure-Base-Katalysatoren mit Pyridinbasen- und Carbonsäureeinheit wurden bislang noch nicht untersucht. Im Rahmen dieser Dissertation sollen daher mögliche Reaktionen, bei der diese Klasse von Katalysatoren eingesetzt werden kann, getestet werden.

Bei der Suche nach möglichen Anwendungen könnte die Entwicklung vereinfachter Säure-Base-Katalysatoren von Vorteil sein, die über keine konkave Abschirmung verfügen, ansonsten gleich aufgebaut sind. Sie sollten über eine vergleichbare Reaktivität wie ihre konkaven Vertreter verfügen oder zumindest eine ähnliche Acidität und Basizität der funktionellen Gruppen aufweisen, dabei jedoch in der Synthese deutlich leichter zugänglich sein. Eine entsprechende Syntheseroute sollte im Rahmen dieser Arbeit entwickelt werden.



konkaver Säure-Base-Katalysator

vereinfachter Säure-Base-Katalysator

Abb. 12: Konkaver Säure-Base-Katalysator (Alkylketten sind durch X symbolisiert) und vereinfachter Säure-Base-Katalysator ohne konkave Abschirmung.

Die Reaktivität der Säure-Base-Katalysatoren soll durch Variation der Säure- und Basenstärke verändert werden, beispielsweise kann dies durch Verwenden einer saureren Nitrobenzoesäure oder eines basischeren Dimethylaminopyridins realisiert werden.

Jenseits konkaver oder vereinfachter Strukturen sollte ebenso die Verwendung anderer Säuren und Basen in Betracht gezogen werden, wie Phenole als schwache Säuren oder tertiäre Stickstoffbasen wie Chinuclidin. Es gilt dabei eine „Kurzschlussreaktion“ im bifunktionalen Säure-Base-Katalysator zu vermeiden, in der die Säure- und die Baseneinheit direkt miteinander reagieren und dadurch beispielsweise keinen Platz für mögliche Substrate lassen. Eine geeignete Syntheseroute soll dann zur Realisierung ausgearbeitet werden.

Als mögliche Reaktionen, die durch besagte bifunktionelle Säure-Base-Katalysatoren katalysiert werden, bieten sich naturgemäß solche an, die über einen Säure-Base-Mechanismus verlaufen. Im

Laufe der Reaktion wird ein Proton von einem Reaktionspartner abgespalten und an anderer Stelle ein Proton übertragen. Als Beispiel sei die Spaltung eines Carbonsäureanhydrids durch einen Alkohol erwähnt, wie in Abbildung 13 gezeigt.

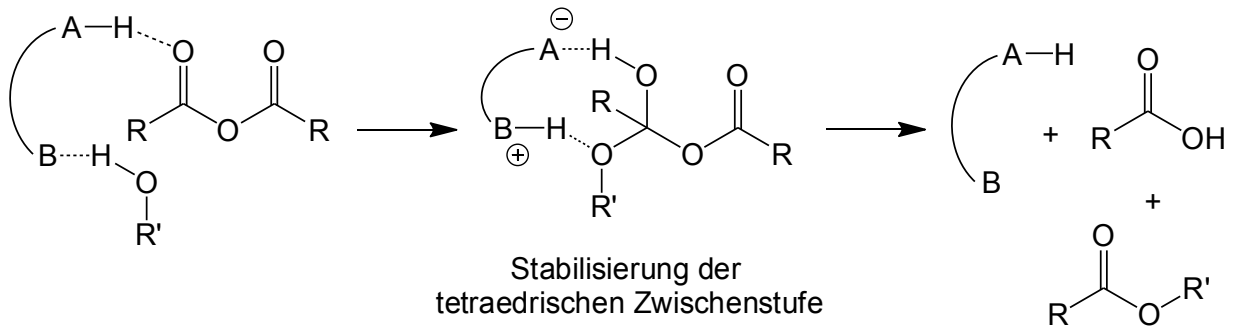


Abb. 13: Mögliche Stabilisierung der tetraedrischen Zwischenstufe bei der Reaktion eines Carbonsäureanhydrids mit einem Alkohol bei der Katalyse mit einem bifunktionellen Säure-Base-Katalysator.

Ein bifunktionaler Säure-Base-Katalysator könnte dabei beispielsweise die zu durchlaufende tetraedrische Zwischenstufe über Wasserstoffbrückenbindungen stabilisieren und die Reaktion so beschleunigen.

3 Synthesen

In Folgenden werden die Synthesewege der in dieser Arbeit hergestellten Säure-Base-Katalysatoren vorgestellt. Die Synthesen der Substrate und Vergleichssubstanzen für die Katalyseversuche sind in Kapitel 4 enthalten.

3.1 Vereinfachte Säure-Base-Katalysatoren

Die durch LIEBIG entwickelten konkave Säure-Base-Katalysator, die in Abbildung 23 dargestellt sind, lassen sich in einer elfstufigen Synthese herstellen, wie in Kapitel 3.2 beschrieben.^[72] Die konkave Abschirmung könnte dabei beispielsweise für eine Regioselektivität sorgen, wie sie für die schon früher entwickelten konkaven Basen beobachtet wurden.^[67, 69] Um die prinzipielle Wirksamkeit eines Säure-Base-Katalysators zu testen, sollte eine konkave Abschirmung jedoch nicht zwangsläufig notwendig sein.

Wird die konkave Abschirmung weggelassen, so bleibt die vereinfachte Struktur **6** übrig. In ihr sind nur noch die reaktiven Strukturen, also die Pyridinbasen- und die Carbonsäureeinheit sowie ein Abstandshalter enthalten, der dafür sorgt, dass beide Zentren nicht direkt miteinander reagieren. Die Vereinfachung der Struktur sollte auf die Säurestärke der Benzoessäureeinheit keinen Einfluss haben. Die Basizität der Pyridinbase sollte sich nur geringfügig ändern. Ohne den zweiten *ortho*-Substituenten ist der Pyridinstickstoff weniger abgeschirmt und somit für einen elektrophilen Angriff zugänglicher, infolgedessen nimmt auch die Nucleophilie zu. Dieser Effekt sollte bei einer möglichen Reaktion zwar mit bedacht werden, jedoch bei durch *Brønsted-Säuren-Basen* katalysierten Reaktionen nicht weiter ins Gewicht fallen. Mit dem Einsatz dieses vereinfachten Modells, so die Annahme, sollte abgeschätzt werden können, ob eine Reaktion durch einen Katalysator mit diesen funktionellen Gruppen überhaupt katalysiert werden kann.

3.1.1 Katalysator mit Phenylabstandshalter

Die sechs Stufen umfassende Synthesesequenz für den Säure-Base-Katalysator **6** ist in Abbildung 14 dargestellt. Sie ist damit wesentlich kürzer als die Synthesesequenz für die konkaven Säure-Base-Katalysator nach LIEBIG^[71, 72] und damit wesentlich zeitsparender (vergleiche Kapitel 3.2). Die durchgeführten Reaktionen beruhen auf den gleichen Syntheseschritten wie für die konkaven Vertreter.

Als Ausgangsverbindung, an der sowohl der Basen- als auch der Säurebaustein geknüpft werden sollte, diente kommerziell erhältlicher 4-Brombenzylalkohol (**1**). Die Hydroxyfunktion wurde vor Überführen in die Boronsäure **3** als Tetrahydropyranylether geschützt, um ein Mehrverbrauch an Lithierungsreagenz als auch Nebenreaktionen zu vermeiden. Der so geschützte Brombenzylalkohol **2** wurde mittels Brom-Lithium-Austausches mit *n*-Butyllithium und Abfangen des

Lithiumorganyls mit Trimethylborat und anschließender wässriger Aufarbeitung in die Boronsäure **3** überführt. Die Ausbeuten betragen nach chromatographischer Reinigung der jeweiligen Rohprodukte dabei 96% und 56%. Durch eine Suzuki-Kupplung mit kommerziell erhältlichem 2-Brompyridin (**14**) in 1,2-Dimethoxyethan / Wasser (6:1), mit Bariumhydroxid als Base und mit 5mol% Tetrakis(triphenylphosphin)-palladium(0) als Katalysator konnte das Kupplungsprodukt **4** mit der Pyridinbaseneinheit nach chromatographischer Reinigung in 63% Ausbeute erhalten werden. Abspalten der THP-Schutzgruppe unter stark sauren Bedingungen lieferte nach Chromatographie den Benzylalkohol **5** in 96% Ausbeute. Die durchgeführten Schutzgruppenoperationen ließen sich einfach durchführen und lieferten erwartungsgemäß sehr gute Ausbeuten von jeweils 96%.

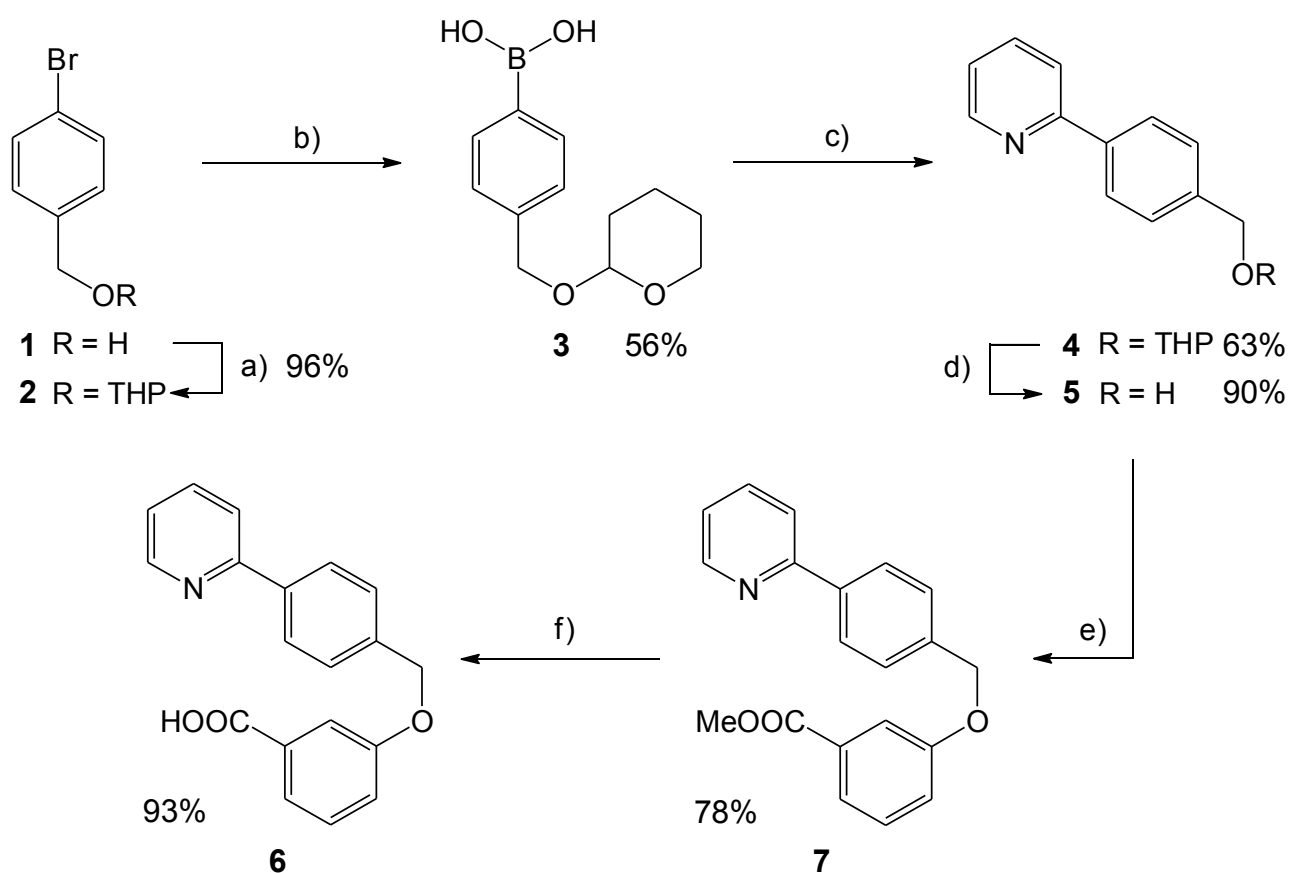


Abb. 14: Synthese von 3-[4-(Pyrid-2-yl)-phenylmethoxy]-benzoesäure (**6**) aus 4-Brombenzylalkohol (**1**) in einer sechsstufigen Synthesesequenz: a) DHP, *p*TsOH (kat.), CH₂Cl₂; b) i. *n*BuLi, THF, ii. B(OMe)₃, iii. H₂O; c) 2-Brompyridin (**14**), Pd(PPh₃)₄, Ba(OH)₂, DME / H₂O; d) HCl, MeOH / H₂O; e) 3-Hydroxybenzoesäuremethylester, PPh₃, DIAD, THF; f) LiOH, THF / MeOH / H₂O.

Auffällig sind die nur befriedigenden Ausbeuten für die Boronsäure **3** und das Kupplungsprodukt **4**. Die Boronsäuren zum Aufbau konkaver Verbindungen haben Alkenyloxy-Substituenten in *ortho*-Position. Deren Herstellung und Umsetzung verlaufen mit deutlich besseren Ausbeuten (siehe Kapitel 3.2.1). Ein möglicher Grund liegt in der Stabilität der verwendeten Boronsäure **3**, die in *ortho*-Position keine stabilisierenden Gruppen enthält. Eine weitere Möglichkeit besteht in der Bildung von Dimeren, cyclischen Trimeren als auch Oligomeren. Von Phenylboronsäure ist dies bekannt^[73] und auch bei *para*-substituierten Phenylboronsäuren ist dies wahrscheinlich, wie

$^1\text{H-NMR}$ - und massenspektrometrische Untersuchungen von EGGERS den Schluss nahe legen.^[74, 75] Somit besteht die Möglichkeit, dass sich die Boronsäure **3** nach ihrer Herstellung bei der Aufarbeitung oder bei der Kupplung zersetzt hat oder wahrscheinlicher bei der Chromatographie nur die monomere Boronsäure **3** isoliert wurde. Abhilfe könnte das Umgehen der freien Boronsäure sein, indem zum einen der nach dem Abfangen des Lithiumorganyls entstandene Dimethylboronsäureester nicht hydrolysiert wird, sondern nach Entfernen des Lösungsmittels als Rohprodukt zum Einsatz kommt. Zum anderen kann eine Umesterung des Dimethylboronsäureesters in der Reaktionsmischung mit Pinakol erfolgen. In beiden Fällen wird eine Kondensation der Boronsäuren verhindert und die Stabilität erhöht. Nachfolgende Kupplungsreaktion können mit beiden Varianten durchgeführt werden. Die Bedingungen sind dann entsprechend anzupassen.

Der Säurebaustein wird durch eine Mitsunobu-Veretherung des Benzylalkohols **5** mit kommerziell erhältlichem 3-Hydroxybenzoesäuremethylester unter Verwendung von Diisopropylazodicarboxylat und Triphenylphosphin eingeführt. Nach chromatographischer Reinigung konnte das Kupplungsprodukt **7** in 78% Ausbeute erhalten werden. Die Synthesesequenz wurde durch Verseifung des Methylesters **7** mittels Lithiumhydroxid abgeschlossen. Unter Berücksichtigung der Löslichkeit des Esters **7** wurde dabei ein Gemisch aus Tetrahydrofuran, Methanol und Wasser verwendet. Eine chromatographische Reinigung des so erhaltenen Produktes **6** an gängigen Adsorbentien wurde aufgrund seines stark polaren und amphoteren Charakters nicht versucht. Vielmehr wurde das Produkt durch Umfällen gereinigt, in dem es in verdünnter Natronlauge gelöst und durch Ansäuern mit Salzsäure wieder ausgefällt wurde. Der Säure-Base-Katalysator **6** konnte auf diese Weise elementaranalysenrein in 93% Ausbeute erhalten werden.

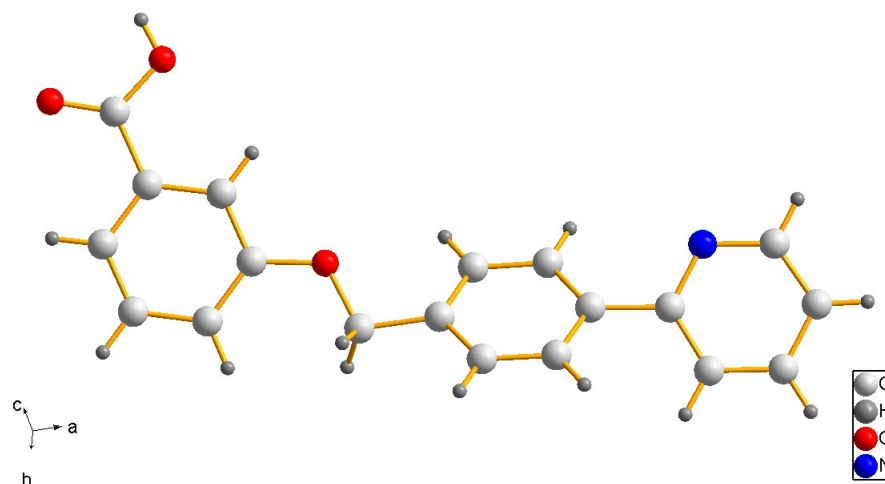


Abb. 15: Kristallstruktur des Säure-Base-Katalysators **6**.

Für den Katalysator **6** konnte eine Einkristallstrukturanalyse durchgeführt werden. Die Moleküle sind dabei gestreckt angeordnet (vergleiche Abbildung 15). Zwischen Pyridin und Phenylabstandhalter ergibt sich ein Torsionswinkel von 34.4° . Der N-O-Abstand zwischen Pyridinbase- und Carbonsäureeinheit beträgt 10.6 \AA . In Lösung kann sich der N-O-Abstand durch Drehungen der C-O-C-C-Bindungen in der Achse kleiner sein.

3.1.2 Katalysator mit Dimethoxyphenylabstandshalter

Dem vereinfachten Modell **6** fehlen im Vergleich mit den konkaven Katalysatoren in Abbildung 23 die Alkoxyketten, was die Synthesesequenz zwar stark verkürzt, jedoch geht diese Vereinfachung zu Lasten der Löslichkeit. Wird statt des nur in 1,4-Position substituierten Mittelbausteins (Phenylabstandshalter) ein weiter substituierter verwendet, sollte sich die Löslichkeit möglicherweise verbessern.^a

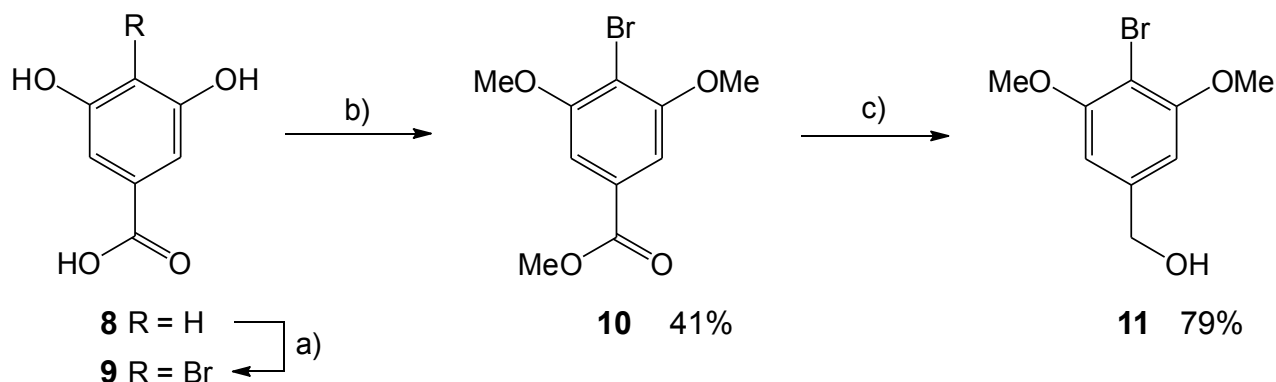


Abb. 16: Synthese der vielseitig verwendeten 4-Brom-3,5-dihydroxybenzoesäure (**9**) durch einfache Bromierung der Dihydroxybenzoesäure **8** und anschließende zweistufige Synthese zum 4-Brom-3,5-dimethoxybenzylalcohol (**11**): a) Br₂, CH₃COOH; b) (Me)₂SO₄, K₂CO₃, Aceton; c) i. (iBu)₂AlH, THF, ii. H₂O.

Gut zugänglich ist 4-Brom-3,5-dimethoxybenzylalcohol (**11**), der in 3,5-Position zwei Methoxysubstituenten enthält und dadurch den für die konkaven Varianten verwendeten Bausteinen etwas ähnlicher ist. Der Vorläufer 4-Brom-3,5-dihydroxybenzoesäure (**9**), der auch für die konkaven Varianten verwendet wurde, ist einfach durch Bromieren der kommerziell günstigen 3,5-Dihydroxybenzoesäure (**8**) nach einer Vorschrift von FILLION und FISHLOCK zugänglich.^[76]

Durch nachfolgende Permethylierung der Dihydroxybenzoesäure **9** mit Dimethylsulfat in Aceton und Kaliumcarbonat als Base konnte der Methylester **10** erhalten werden, wobei nach der gleichen Vorschrift gearbeitet wurde.^[76] Beide Synthesen sind mehrfach in Praktika in guten Ausbeuten durchgeführt worden.

Anschließende Reduktion des Methylesters **10** mit dem sterisch anspruchsvollen Reduktionsmittel Diisobutylaluminiumhydrid nach einer Vorschrift von LÜNING et al. lieferte den Benzylalcohol **11** in 79% Ausbeute.^[77] Die Verwendung des deutlich günstigeren Lithiumaluminiumhydrids für die Reduktion führte zur teilweisen Debromierung, woraufhin ein nur sehr schwer zu trennendes Gemisch aus 4-Brom-3,5-dimethoxybenzylalcohol (**11**) und 3,5-Dimethoxybenzylalcohol erhalten wurde und daher die Verwendung des teureren Diisobutylaluminiumhydrids diesen Nachteil bei weitem ausgleicht.

In den Abbildungen 17, 18 und 19 ist die Synthesesequenz für die Säure-Base-Katalysatoren **22** und **23** dargestellt. Die Synthesesequenz gleicht dabei in ihrer Abfolge wie oben beschrieben der für das vereinfachte Modell **6** und wird zuerst für den Katalysator **22** im Folgenden erläutert.

^a Ich danke Ellen Mak für die im Rahmen des OC-F3-Praktikums erzielten Synthesergebnisse.

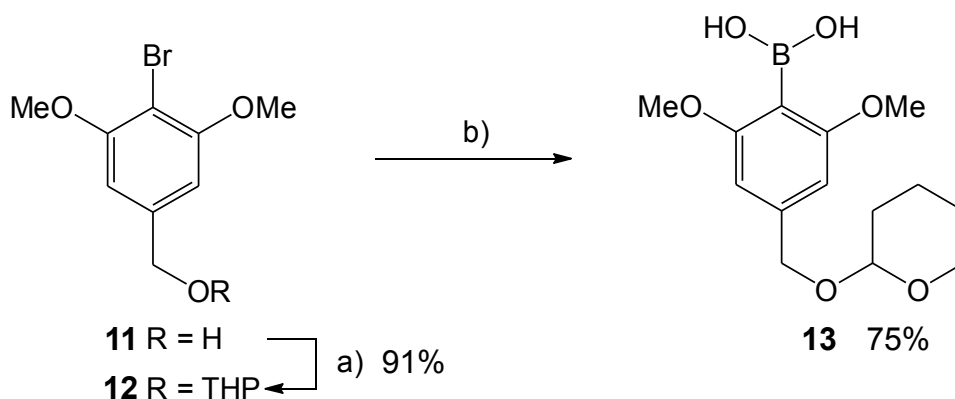


Abb. 17: Synthese von 2,6-Dimethoxy-4-(tetrahydropyran-2-ylmethoxy)-phenylboronsäure (**13**) ausgehend vom Benzylalkohol **11**: a) DHP, *p*TsOH (kat.), CH₂Cl₂; b) i. *n*BuLi, THF, ii. B(OMe)₃, iii. H₂O.

Nach erfolgter THP-Schutzung des Benzylalkohols **11** wurde dieser mittels Brom-Lithium-Austausches und Abfangen des Lithiumorganyls mit Trimethylborat mit anschließender wässriger Aufarbeitung in die Boronsäure **13** überführt.^[77] Die Reinigung beider Produkte erfolgte chromatographisch und ergab den THP-Ether **12** in 91% und die Boronsäure **13** in 75% Ausbeute. Da die hergestellte Boronsäure **13** zwei *ortho*-Substituenten trägt, gelang die Synthese und Reinigung ohne Schwierigkeiten, wie an der guten Ausbeute ersichtlich ist. Die folgende Suzuki-Kupplung mit 2-Brompyridin (**14**) in 1,2-Dimethoxyethan / Wasser (12:1), mit Bariumhydroxid als Base und 10 mol% Tetrakis(triphenylphosphin)-palladium(0) als Katalysator lieferte das Kupplungsprodukt **16** nach chromatographischer Reinigung in 84% Ausbeute.

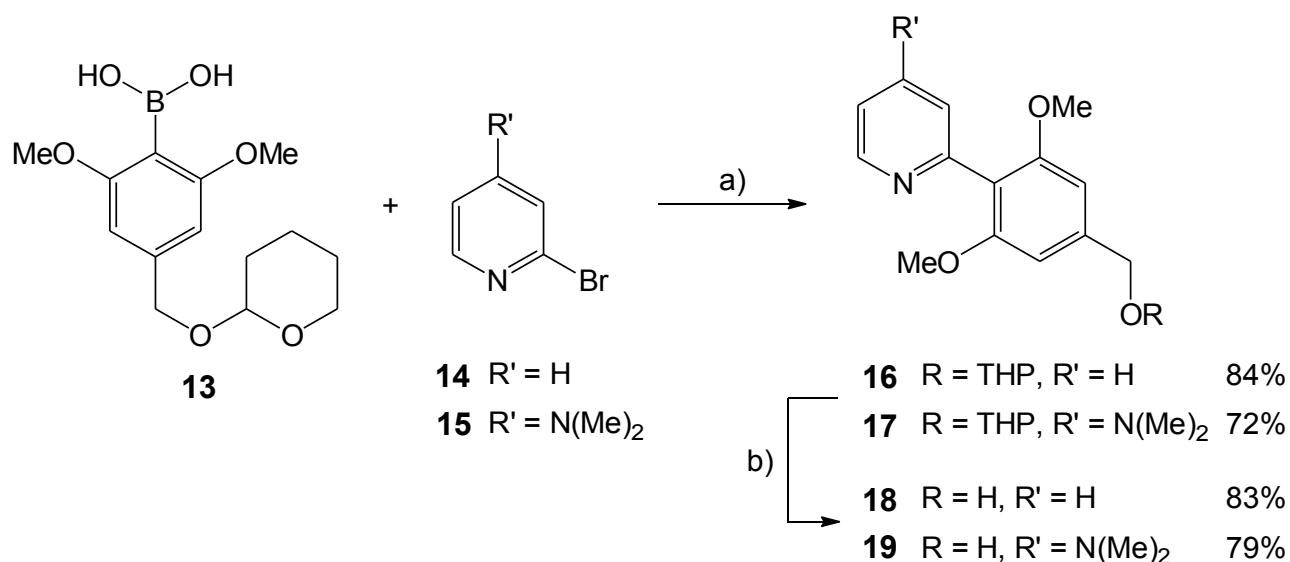


Abb. 18: Synthese von 3,5-Dimethoxy-4-(pyridin-2-yl)-phenylmethanol (**18**) und {3,5-Dimethoxy-4-[4-(dimethylamino)-pyridin-2-yl]-phenyl}-methanol jeweils ausgehend von Boronsäure **13**: a) Pd(PPh₃)₄, Ba(OH)₂, DME / H₂O; b) HCl, MeOH / H₂O.

Die Abspaltung der THP-Schutzgruppe erfolgte mit halbkonzentrierter Salzsäure und ergab den Benzylalkohol **18** nach Chromatographie in 83% Ausbeute. Die beiden durchgeführten Schutzgruppenoperationen verliefen erwartungsgemäß mit sehr guten Ausbeuten, lediglich die Entschützung schnitt mit unter 90% dabei etwas schlechter als erwartet ab.

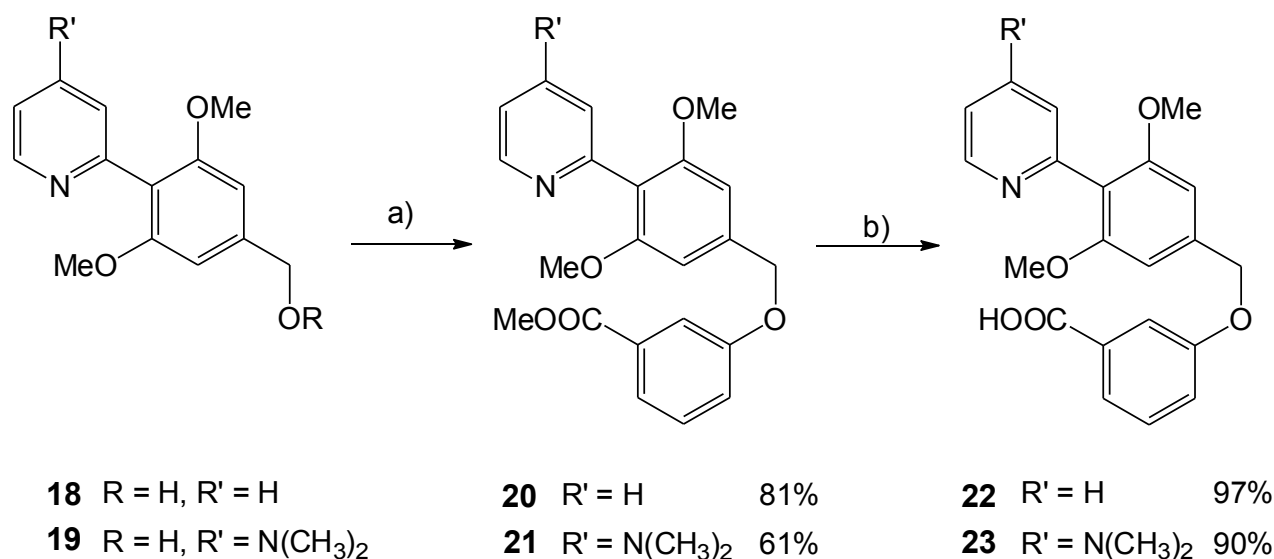


Abb. 19: Synthese von 3-[3,5-Dimethoxy-4-(pyrid-2-yl)-phenylmethoxy]-benzoesäure (**22**) und 3-[3,5-dimethoxy-4-(4-Dimethylaminopyrid-2-yl)-phenylmethoxy]-benzoesäure (**23**) ausgehend vom Benzylalkohol **18**:

a) 3-Hydroxybenzoesäuremethylester, PPh₃, DIAD, THF; b) LiOH, THF / MeOH / H₂O.

Auch an dieser Stelle wurde der Säurebaustein durch eine Mitsunobu-Veretherung des Benzylalkohols **18** mit kommerziell erhältlichem 3-Hydroxybenzoesäuremethylester unter Verwendung von Diisopropylazodicarboxylat und Triphenylphosphin eingeführt. Der Methylester **20** konnte nach Chromatographie in 81% Ausbeute erhalten werden. Abschließende Verseifung des Esters **20** mit Lithiumhydroxid in einer Mischung aus Tetrahydrofuran, Methanol und Wasser führte zum Säure-Base-Katalysator **22**. Auch hier wurde zur Reinigung statt einer Chromatographie eine Umfällung durchgeführt, indem das Rohprodukt vollständig in Natronlauge gelöst und anschließend mit Salzsäure ausgefällt wurde. Der Katalysator **22** konnte so elementaranalysenrein in 97% Ausbeute erhalten werden.

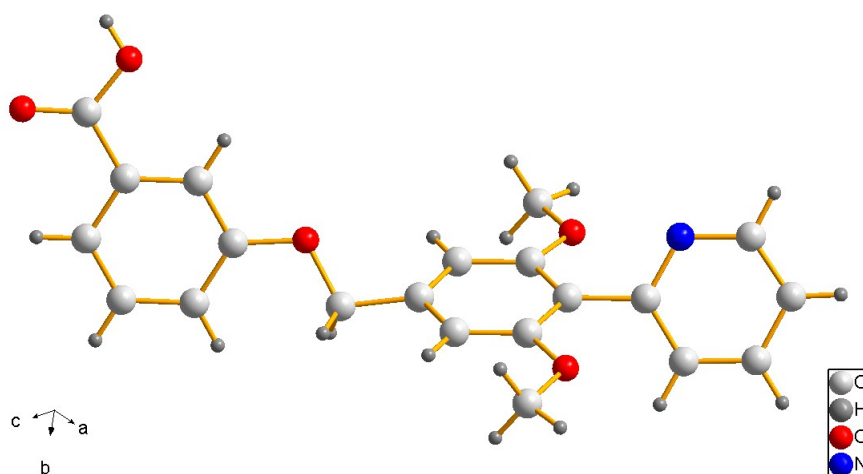


Abb. 20: Kristallstruktur des Säure-Base-Katalysators **22**.

Die Einkristallstrukturanalyse für Verbindung **22** zeigt gestreckt vorliegende Moleküle (vergleiche Abbildung 20), mit einem N-O-Abstand zwischen Pyridinbase- und Carbonsäureeinheit von 11.0 Å. In Lösung kann durch Drehungen der C-O-C-C-Bindungen in der Achse der N-O-Abstand kleiner

sein. Der Torsionswinkel zwischen Pyridin und Phenylabstandshalter ist mit 62.1° fast doppelt so groß wie im Katalysator **6** ohne Methoxysubstituenten am Phenylabstandshalter.

3.1.3 Katalysator mit Dimethoxyphenylabstandshalter und Dimethylaminopyridinbase

Durch Variation der Substituenten an der Pyridinbaseneinheit kann die Basizität am Pyridinstickstoff beeinflusst werden.^b Elektronenschiebende Substituenten, wie beispielsweise Aminosubstituenten, steigern die Elektronendichte im Aromaten besonders in α - und γ -Position und führen daher zu einer höheren Basizität des Pyridinstickstoffs. Die Verwendung eines 4-Dimethylaminopyridinbausteins in der Synthese des vereinfachten Modells **22** führt somit zum stärker basischen Säure-Base-Katalysator **23**, dessen Synthesesequenz der unter Kapitel 3.1.2 beschriebenen Sequenz folgt und in den Abbildungen 18 und 19 dargestellt ist.

An dieser Stelle stellte sich die Frage, wie der 4-Dimethylaminopyridinbaustein eingeführt werden kann. FORT et al. beschrieben 2002 eine einfache Methode zur selektiven α -Lithiierung von 4-Dimethylaminopyridin (**26**).^[78] Das dabei verwendete Lithierungsreagenz ist ein Komplex aus Lithium-2-(dimethylamino)-ethanolat und *n*-Butyllithium, kurz *n*BuLi-LDMAE. In *n*-Hexan, das als einfacher Kohlenwasserstoff nicht als Elektronenpaardonor oder -akzeptor auftreten kann, bildet sich dieser Komplex beim Zusammengeben aus.^[79-81] Durch die Kombination von *n*-Butyllithium mit Lithiumalkoholaten wird das Verhältnis von Basizität zu Nucleophilie beeinflusst. Nach CAUBÈRE und FORT können so Superbasen erhalten werden, wie beispielsweise *n*BuLi-LDMAE, das in der Lage ist, Pyridinderivate wie 4-Dimethylaminopyridin (**26**) nicht zuletzt durch einen dirigierenden Effekt des Pyridinstickstoffs selektiv in α -Position zu lithieren. In Abbildung 21 ist die Synthesesequenz mit den postulierten Strukturen der Lithium-Komplexe dargestellt.

FORT et al. zeigten, dass der so hergestellte 4-Dimethylaminopyrid-2-yllithium-Komplex mit verschiedenen Elektrophilen abgefangen werden kann.^[78] Auf diese Weise lässt sich eine Vielzahl α -substituierter 4-Dimethylaminopyridinderivate auf verhältnismäßig einfache Weise herstellen. Auch eine nachfolgende Funktionalisierung der anderen α -Position ist möglich. Insgesamt liefert diese Methode somit eine Anzahl nützlicher synthetischer Äquivalente für 4-Dimethylaminopyridinbausteine.

Mit Tetrabrommethan als Elektrophil kann so 2-Brom-4-dimethylaminopyridin (**15**) hergestellt werden, das analog der Synthesesequenz für **22** eingesetzt, hier den Säure-Base-Katalysator **23** ergibt. Nach der oben beschriebenen Methode nach FORT et al. konnte 2-Brom-4-dimethylaminopyridin (**15**) als braune gummiartige Substanz, wie in der Literatur beschrieben, hier in 69% Ausbeute erhalten werden.^[78] Bei der nun folgenden Suzuki-Kupplung konnte das Kupplungsprodukt **17** allerdings nur in nicht zufriedenstellender Ausbeute erhalten werden, erfreulicher Weise konnte der eingesetzte Bromaromat **15** als farbloser Feststoff in guter Reinheit zurückgewonnen werden. An dieser Stelle kamen Zweifel an der Reinheit des zuvor hergestellten Bromaromaten **15** und der publizierten Aufarbeitungsmethode auf. Im ¹H-NMR-Spektrum waren nur leichte Verunreinigungen zu erkennen, die auf den ersten Blick kein Problem darstellen sollten. Das ¹³C-NMR-

^b Ich danke Hauke Kobarg für die im Rahmen des OC-F3-Praktikums erzielten Syntheseergebnisse.

Spektrum zeigte auch keine weiteren Auffälligkeiten, bis der Messbereich weiter ins Hochfeld erweitert wurde. Nun zeigte sich ein Signal bei -29.6 ppm, dass Tetrabrommethan zugeordnet werden kann. Wider Erwarten wurde dieses bei der Chromatographie nicht oder zumindest nicht vollständig abgetrennt und ist ohne Erweiterung des Standardmessbereiches auch nicht als Verunreinigung auffindbar. Um eine Störung der Suzuki-Kupplung durch vorhandene Verunreinigungen zu vermeiden, wurde versucht, das Rohprodukt durch Extraktion im Basischen und Säuren sowie durch Chromatographie und durch Fällen als Hydrochlorid weiter zu reinigen, jedoch ohne Erfolg. Bei einem Sublimationsversuch zeigte sich zwar, dass eine Sublimation nicht durchführbar ist, jedoch dass das Brompyridin **15** im Vakuum destilliert werden kann. Eine Kugelrohrdestillation ergab somit nach der Chromatographie an Kieselgel zur Vorreinigung das gewünschte Produkt **15** als leicht gelblichen Feststoff in guter Reinheit in 44% Ausbeute, wobei diese durch weitere Optimierung der Aufarbeitungsmethode steigerungsfähig ist.

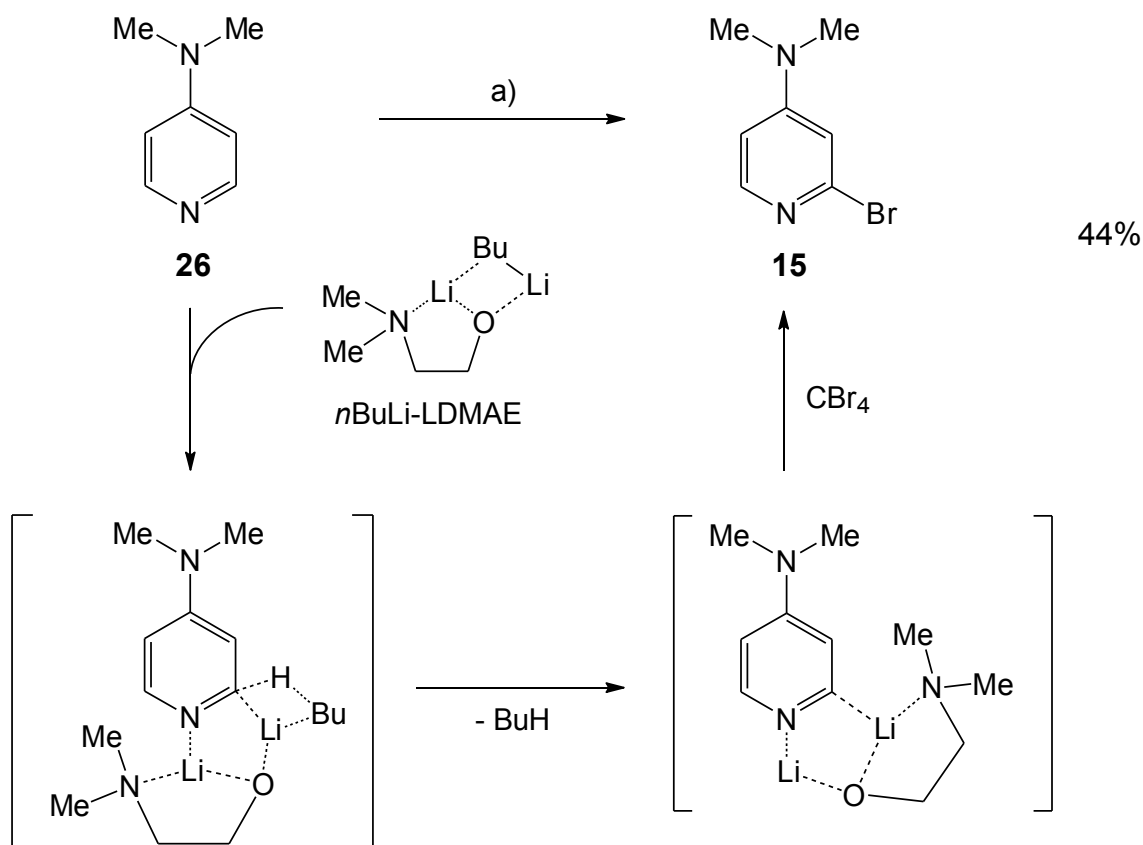


Abb. 21: Synthese von 2-Brom-4-dimethylaminopyridin (**15**) aus 4-Dimethylaminopyridin (**26**) nach einer Vorschrift von FORT et al.^[78], die von den Autoren postulierten Komplexe sind in eckigen Klammern dargestellt: a) i. 2-Dimethylaminoethanol, *n*BuLi, *n*-Hexan, ii. 4-Dimethylaminopyridin (**26**), iii. CBr₄, *n*-Hexan.

Mit dem durch Destillation gereinigten 2-Brom-4-dimethylaminopyridin (**15**) wurde erneut eine Suzuki-Kupplung durchgeführt. Dabei wurden wie bei den anderen Kupplungsversuchen mit dem Baustein **15** auch 1,2-Dimethoxyethan / Wasser (5:1), Natriumcarbonat als Base und 10mol% Tetrakis(triphenylphosphin)-palladium(0) als Katalysator verwendet. Das Kupplungsprodukt **17** konnte in 72% Ausbeute erhalten werden. Die folgende Entschützung mit halbkonzentrierter Salzsäure lieferte den Benzylalkohol **19** in 79% Ausbeute. Ein Umkristallisieren aus Toluol wurde

einer chromatographischen Reinigung vorgezogen, da die Löslichkeit des Benzylalkohols **19** in geeigneten Lösungsmitteln für die Säulenchromatographie nur begrenzt ist. Wie bei den zuvor hergestellten Säure-Base-Katalysatoren **6** und **22** erfolgte die Einführung des Säurebausteins durch Mitsunobu-Veretherung des Benzylalkohols **19** mit kommerziell erhältlichem 3-Hydroxybenzoesäuremethylester unter Verwendung von Diisopropylazodicarboxylat und Triphenylphosphin. Aufgrund der schlechten Löslichkeit von des Benzylalkohols **19** in Tetrahydrofuran wurde auf Chloroform als Lösungsmittel zurückgegriffen. Das Rohprodukt ließ sich nur schwer chromatographisch reinigen und lieferte schließlich den Methylester **21** in 49% Ausbeute. Die normalerweise bei Mitsunobu-Veretherungen erreichten Ausbeuten konnten hier nicht erzielt werden, möglicherweise lag dies an der Aufarbeitung und Reinigung. Dennoch wurde genug Methylester **21** erhalten, um diesen in bekannter Weise mit Lithiumhydroxid zu verseifen. Beim Ansäuern ist unerwarteter Weise statt eines feinen gut abfiltrierbaren Feststoffs eine gelartige Masse entstanden, die sich nur äußerst schwer abfiltrieren ließ. Ein Ausfällen aus heißer Lösung umgeht die Gelbildung, sodass der Säure-Base-Katalysator **23** elementaranalysenrein als farblos feinkristalliner Feststoff in 90% Ausbeute erhalten werden konnte. Ein Umkristallisieren aus Chloroform ist, falls notwendig, möglich.

Die für die Säure-Base-Katalysatoren **6** und **22** durchgeführten Synthesen haben gut funktioniert, sodass diese in guter Reinheit und Ausbeute erhalten werden konnten. Bei der Synthese von **23**, mit der 4-Dimethylaminopyridineinheit, sind einige Schwierigkeiten aufgetreten, die zweifellos auf die erhöhte Basizität und am Ende auf den amphoteren Charakter zurückzuführen sind, wie eine etwaige Gelbildung. Die begrenzte Löslichkeit und hohe Polarität verhindern eine chromatographische Reinigung, jedoch führt ein Ausfällen aus heißer alkalischer Lösung mit Salzsäure zu einem sauberen Produkt ohne Gelbildung. Trotz der Schwierigkeiten konnte auch der Säure-Base-Katalysator **23** in guter Reinheit und Ausbeute erhalten werden, sodass nun drei verschiedene vereinfachte Säure-Base-Katalysatoren mit unterschiedlicher Basizität für Reaktionen zur Verfügung stehen.

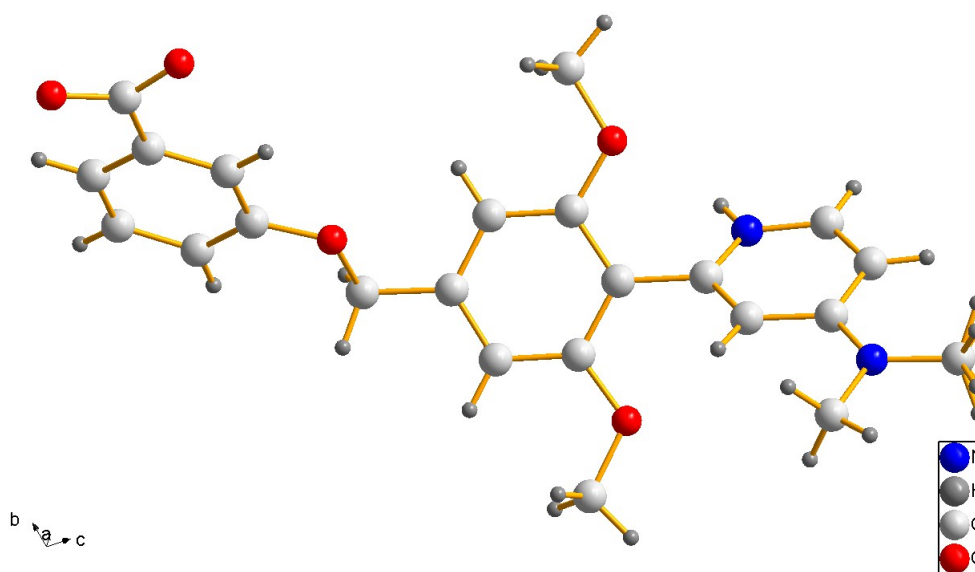


Abb. 22: Kristallstruktur des Säure-Base-Katalysators **23**.

Die Einkristallstrukturanalyse der Verbindung **23** zeigte wie bei den anderen vereinfachten Katalysatoren **6** und **22** gestreckte Moleküle im Kristall (vergleiche Abbildung 22). Im Unterschied zu den Verbindungen **6** und **22** liegen die Moleküle hier als Zwitterionen vor, in denen der Pyridinstickstoff protoniert und die Carbonsäure deprotoniert sind. Der N-O-Abstand zwischen Pyridinium- und Carboxylateinheit beträgt 10.8 Å. In gelöster Form kann der N-O-Abstand durch Drehungen der C-O-C-C-Bindungen in der Achse kleiner sein.

Der Torsionswinkel zwischen Pyridin und Phenylabstandshalter ist mit 51.1 ° deutlich kleiner als in Verbindung **22** ohne Dimethylaminogruppe. Eine intramolekulare Wasserstoffbrücke oder eine Ionen-Dipol-Wechselwirkung zwischen einer nahegelegenen Methoxygruppe und der Pyridiniumgruppe, O-H-Abstand beträgt 2.5 Å und der O-H-N-Winkel 99 °, könnte den kleineren Torsionswinkel erklären.

3.2 Konkave Säure-Base-Katalysatoren

Basierend auf dem von LÜNING 1987 entwickelten Konzept der konkaven Reagenzien^[65] wurden in den folgenden zwei Jahrzehnten unter anderem eine Reihe konkaver Basen mit Amidbrückenköpfen^[66, 70] und Arylbrückenköpfen^[68, 77, 82, 83] entwickelt.

Einen Vertreter aus der Gruppe der konkaven Pyridinbasen mit Arylbrückenköpfen erweiterten LÜNING und LIEBIG um eine Carbonsäureeinheit, welches zu den bifunktionellen Säure-Base-Katalysatoren **27** und **28** führte, die in Abbildung 23 gezeigt sind.^[71, 72]

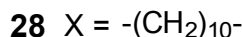
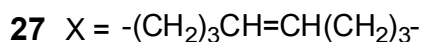
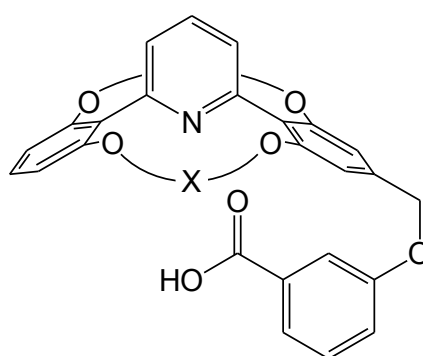


Abb. 23: Bifunktionelle Säure-Base-Katalysatoren **27** und **28** nach LÜNING und LIEBIG, die sich durch die hydrierten Doppelbindungen sowie in der Anzahl der C-Atome in den Alkyloxyketten unterscheiden.^[71, 72]

Die Arylbrückenköpfe werden hier durch zwei in 1,3-Position substituierte Phenylringe gebildet, zwischen denen Alkyloxyketten aufgespannt sind, die die konkave Abschirmung bilden. Die Schlüsselschritte der Synthese sind zum einen die Aryl-Aryl-Kupplungen zum Einführen der Arylbrückenköpfe, die Ringschlussmetathese (ring closing metathesis, RCM) zum Aufbau der konkaven Abschirmung sowie eine Mitsunobu-Veretherung zum Einführen des Säurebausteins.

Für anstehende Testreaktionen, in denen konkave Säure-Base-Katalysatoren wie **27** oder **28** eingesetzt werden sollen und um die Synthesesequenz im Hinblick auf eine Weiterentwicklung dieses Typs von Katalysator nachzuvollziehen, wurde die von LIEBIG entwickelte Synthesesequenz wiederholt und teils überarbeitet.

Der erste Teil in der Synthesesequenz umfasst die Synthese der einzelnen Komponenten, die im ersten Schlüsselschritt, der Aryl-Aryl-Kupplung benötigt werden. Ihre Synthese verläuft aufgrund der unterschiedlichen Arylbrückenköpfe zunächst konvergent und wird im Folgenden als erstes vorgestellt.

3.2.1 Synthese von Boronsäuren für die Arylbrückenköpfe

Eine Grundlage für die Synthese konkaver Säure-Base-Katalysatoren wie **27** bilden die Boronsäuren **33** und **40**, die als Syntheseäquivalente für die Arylbrückenköpfe dienen. Die Synthese dieser Bausteine wird im ersten Abschnitt beschrieben.

Ausgehend von Resorcin (**29**) wurde dieses in einer zweistufigen, literaturbekannten Synthese über 1,3,5-Tribrom-2,4-dihydroxybenzol (**30**)^[84] in 2-Brom-1,3-dihydroxybenzol (**31**)^[85] überführt. Die Ausbeuten betragen für den Tribromaromaten **30** nach Entfärben mit Aktivkohle 93% und für den Monobromaromaten **31** nach Umkristallisieren für die erste Kristallfraktion 59%. In einer Mitsunobu-Veretherung mit 4-Penten-1-ol wurde das Bromresorcin **31** in den Bromaromaten **32** überführt und nach Chromatographie in 95% Ausbeute erhalten.

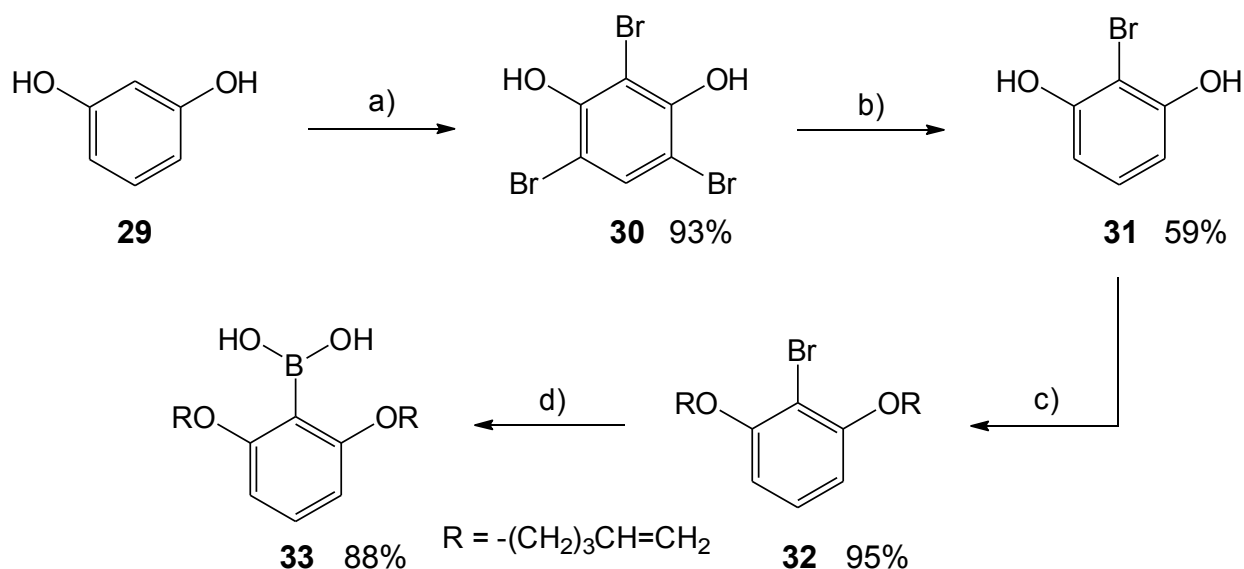


Abb. 24: Synthese von 2,6-Bis(pent-4-enyloxy)-phenylboronsäure (**33**) aus Resorcin (**29**) über vier Stufen: a) Br_2 , CHCl_3 ; b) NaOH , Na_2SO_3 , H_2O / MeOH ; c) 4-Penten-1-ol, PPh_3 , DIAD, THF; d) i. *n*BuLi, THF, ii. B(OMe)_3 , iii. H_2O .

Bislang wurde der Bromaromat **32** über eine Williamson-Ethersynthese mit Kaliumiodid und Kaliumcarbonat in *N,N*-Dimethylformamid hergestellt, die für den Bromaromaten **32** Ausbeuten von 82 – 93% lieferte.^[72, 77] Ein Vergleich beider Methoden zeigt, dass das als Halogenkomponente eingesetzte 5-Brom-1-penten viel teurer in der Beschaffung ist als das hier verwendete 4-Penten-1-ol und die Aufarbeitung der Reaktionsansätze ist im Falle der Mitsunobu-Veretherung weniger aufwendig. Aufgrund dieser Vorteile ist die Mitsunobu-Veretherung der Williamson-Ethersynthese in der hier vorgestellten Synthesesequenz vorzuziehen.

Die Herstellung der Boronsäure **33** gelang in bewährter Weise durch Brom-Lithium-Austausch mit *n*-Butyllithium und Abfangen des Lithiumorganyls mit Trimethylborat und anschließender wässriger Aufarbeitung nach Chromatographie in 88% Ausbeute. Damit liegt die hier erzielte Ausbeute nahe der in der Literatur beschriebenen 82 – 86%.^[60, 71]

Die Boronsäure **40**, mit der der zweite Arylbrückenkopf eingeführt und an den später der Säurebaustein geknüpft wird, wurde ausgehend von der kommerziell günstigen 3,5-Dihydroxy-

benzoesäure (**34**) hergestellt. Der Bromsubstituent in 4-Position lässt sich leicht durch Einfachbromierung nach einer Vorschrift von FILLION und FISHLOCK einführen, sodass dieser Baustein in guter Ausbeute und Reinheit aus den fortgeschrittenen Praktika bezogen wurde.^[76]

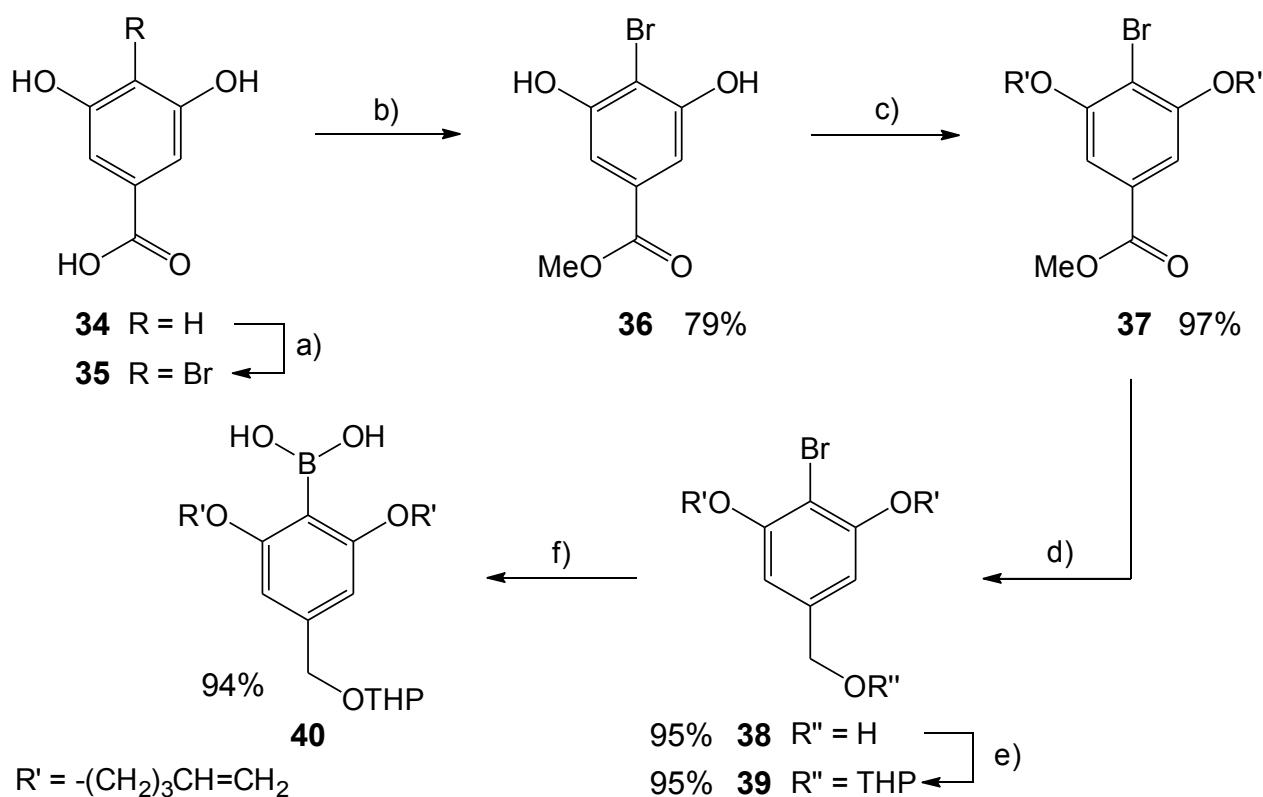


Abb. 25: Synthese von 2,6-Bis(pent-4-enyloxy)-4-(2-tetrahydropyranyloxymethyl)-phenylboronsäure (**40**) aus 3,5-Dihydroxybenzoesäure (**34**) über sechs Stufen: a) Br_2 , CH_3COOH ; b) $MeOH$, H_2SO_4 (kat.); c) 4-Penten-1-ol, PPh_3 , DIAD, THF; d) i. $(iBu)_2AlH$, THF, ii. H_2O ; e) DHP, $pTsOH$ (kat.), CH_2Cl_2 ; f) i. $nBuLi$, THF, ii. $B(OMe)_3$, iii. H_2O .

Vor der Einführung der Pentenyloxy-Seitenketten über eine Mitsunobu-Veretherung muss die Carboxylgruppe in der Dihydroxybenzoesäure **35** als Ester geschützt werden, um eine Reaktion bei der Mitsunobu-Veretherung und damit ein Mehrverbrauch an teurem 4-Penten-1-ol sowie den Kupplungsreagenzien zu vermeiden. Durch säurekatalysierte Veresterung mit Methanol wurde der Methylester **36** in 79% Ausbeute und ohne weitere Reinigung in ausreichender Reinheit erhalten. Die Mitsunobu-Veretherung mit 4-Penten-1-ol, Triphenylphosphin und Diisopropylazodicarboxylat in Tetrahydrofuran lieferte den Bromaromaten **37** in 97% Ausbeute nach chromatographischer Reinigung und damit in gleicher Ausbeute, wie von LIEBIG beschrieben.^[71, 72]

Eine Reduktion der Methylestergruppe in **37** mit Di-*iso*-butylaluminiumhydrid (DIBALH) in Tetrahydrofuran lieferte den Benzylalkohol **38** nach Chromatographie in 95% und damit in etwas besserer Ausbeute als in der Literatur angegeben.^[71, 54] Wichtig bei der Hydrolyse des Reaktionsansatzes ist die verhaltene Wasserzugabe, da die einsetzende Wasserstoffentwicklung zeitlich verzögert eintritt.

Die Boronsäureherstellung erfolgte über einen Brom-Lithium-Austausch mit *n*-Butyllithium wie für die Boronsäure **33**. Um einen Mehrverbrauch an *n*-Butyllithium sowie Nebenreaktionen zu

vermeiden, muss die Hydroxyfunktion des Benzylalkohols **38** geschützt werden. LIEBIG verwendete in seinen Synthesesequenzen sowohl die *tert*-Butyldimethylsilyl- (TBDMS-) Schutzgruppe als auch die Tetrahydropyryl- (THP-) Schutzgruppe.

Beide Schutzgruppen eignen sich gut hinsichtlich ihrer Stabilität bei den anstehenden Syntheseschritten. Das zur Einführung der TBDMS-Schutzgruppe verwendete TBDMS-Chlorid ist deutlich teurer in der Beschaffung als das für die THP-Schutzgruppe benötigte Dihydro-2 *H*-pyran, sodass in dieser Arbeit die THP-Schutzgruppe verwendet wurde. Die NMR-Spektren der Substanzen mit THP-Schutzgruppe sind infolge des in der THP-Gruppe vorhandenen Stereozentrums und der unterschiedlichen Methylengruppen deutlich komplizierter als die Spektren der Substanzen mit TBDMS-Schutzgruppe. Da die TBDMS-Schutzgruppe kein Stereozentrum aufweist, zeigen sich nur zwei Signale für die unterschiedlichen Methylprotonen in der Schutzgruppe.

Die Zuordnung der Signale der Methylenprotonen in den ¹H-NMR-Spektren der THP-Schutzgruppe stellt jedoch kein Problem dar. ABRAHAM veröffentlichte 1998 detaillierte Untersuchungen zur Signallage und Kopplung.^[86] Die Aufspaltung der Signale infolge des Stereozentrums in 2-Position der THP-Gruppe erstreckt sich in erster Linie auf die Protonensignale der THP-Schutzgruppe selbst und auf die der diastereotopen CH₂-Gruppe in Benzylstellung. Alle anderen Signale in den in dieser Arbeit hergestellten Verbindungen mit THP-Schutzgruppe, das sei vorweggenommen, erfahren keine wahrnehmbare Signalaufspaltung.

Die Einführung der THP-Schutzgruppe in den Benzylalkohol **38** gelang mit Dihydro-2 *H*-pyran und einer katalytischen Menge *p*-Toluolsulfonsäure in Dichlormethan, sodass der Bromaromat **39** nach chromatographischer Reinigung in 95% Ausbeute erhalten werden konnte.

Mit der Einführung der THP-Schutzgruppe an dieser Stelle für den Benzylalkohol **38** wurde von der Synthesesequenz nach LIEBIG abgewichen, der an dieser Stelle für den Baustein **38** die TBDMS-Schutzgruppe verwendete. Die THP-Schutzgruppe wurde von ihm in einem analogen Baustein verwendet, der jeweils um eine CH₂-Gruppe in den Alkenyloxyketten länger ist und dessen Synthese ihm in 88% Ausbeute gelang.^[72]

Analog zur Boronsäure **33** gelang die Synthese der Boronsäure **40** aus dem Bromaromaten **39** über einen Brom-Lithium-Austausch, Abfangen des Lithiumorganyls mit Trimethylborat und anschließender wässriger Aufarbeitung. Nach chromatographischer Reinigung konnte die Boronsäure **40** nach ausgiebiger Trocknung im Vakuum zwar nicht elementaranalysen-, jedoch spektroskopisch rein in 94% Ausbeute erhalten werden.

Ein-Topf-Synthese zweier Produkte in der Mitsunobu-Veretherung und der Boronsäure-Herstellung

Der Syntheseweg für die beiden Boronsäuren **33** und **40** umfasst unter anderem eine Mitsunobu-Veretherung der Diphenole **31** und **36** sowie die Boronsäureherstellung aus den Bromaromaten **32** und **39** wie oben beschrieben. Die Reaktionsbedingungen beider Reaktionen sind für beide Bausteinpaare **31** / **36** sowie **32** / **39** untereinander nahezu identisch, daher wurde ein Versuch unternommen, diese in jeweils einem gemeinsamen Reaktionsansatz gleichzeitig zu erhalten.

Sinnvoll erscheint dies jedoch nur dann, wenn beide Bausteine während der gemeinsamen Synthese nicht miteinander reagieren oder sich negativ gegenseitig beeinflussen. Außerdem muss sichergestellt sein, dass sich beide Produkte gleich gut aus dem Reaktionsansatz isolieren lassen sowie eine Trennung beider Produkte voneinander keinen Mehraufwand bedeutet. All diese Punkte sind für die Mitsunobu-Veretherung und die Boronsäuresynthese erfüllt.

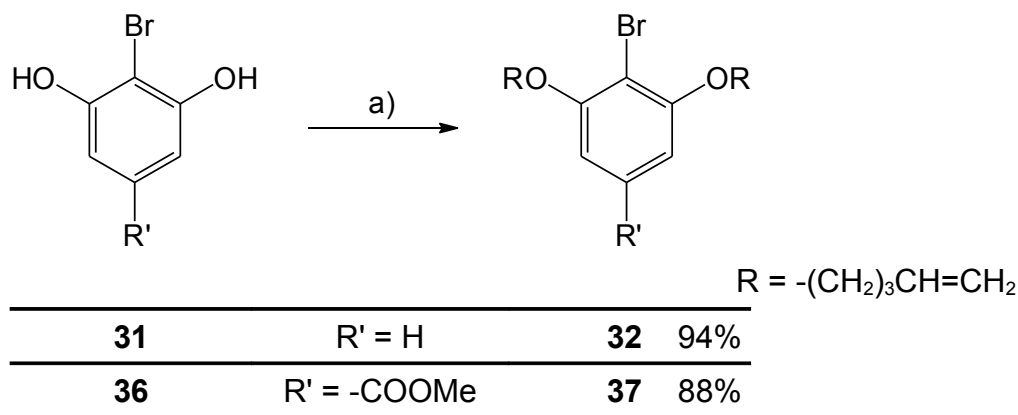


Abb. 26: Gemeinsame Mitsunobu-Veretherung der unterschiedlichen Diphenole **31** / **36** in einem Reaktionsansatz zu den Produkten **32** / **37**: a) 4-Penten-1-ol, PPh_3 , DIAD, THF.

Die Mitsunobu-Veretherung der beiden Diphenole **31** / **36** gelang jeweils in einem 6-mmol-Ansatz problemlos, sodass die beiden Produkte **32** / **37** nach Chromatographie an Kieselgel in Ausbeuten von 94 und 88% erhalten wurden. Aufgrund der unterschiedlichen Polaritäten von **32** / **37** konnten beide leicht chromatographisch getrennt werden.

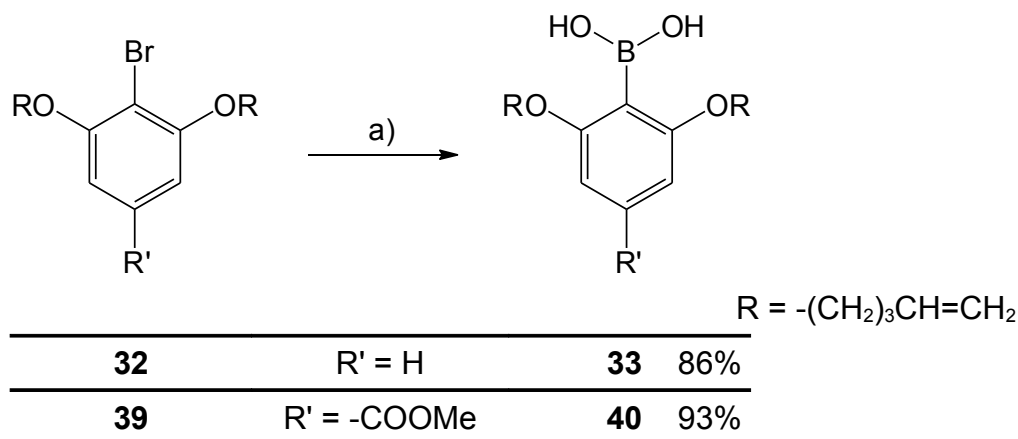


Abb. 27: Gemeinsame Boronsäuresynthese der unterschiedlichen Bromaromaten **32** / **39** in einem Reaktionsansatz zu den Produkten **33** / **40**: a) i. *n*BuLi, THF, ii. $\text{B}(\text{OMe})_3$, iii. H_2O .

Die Synthese der beiden Boronsäuren **33** / **40** aus den Bromaromaten **32** / **39** gelang in einem 5.6-mmol / 4.4-mmol-Ansatz ebenfalls problemlos. Auch hier konnten die beiden Produkte **33** / **40** einfach chromatographisch an Kieselgel getrennt und in 86 und 93% Ausbeute erhalten werden.

Ein Vergleich der in den gemeinsamen Ansätzen erzielten Ausbeuten mit den in den einzelnen Syntheseansätzen erzielten zeigt eine sehr gute Übereinstimmung. Abschließend lässt sich

feststellen, dass eine gemeinsame Synthese der Bromaromaten **32** / **37** und der Boronsäuren **33** / **40** nach den etablierten Methoden ohne Ausbeuteeinbußen in deutlich kürzerer Zeit möglich ist.

3.2.2 Synthese eines konkaven Grundgerüsts

Nun standen beide Boronsäuren **33** und **40**, über die die Arylbrückenköpfe eingebaut werden, zur Kupplung bereit. Da als Baseneinheit Pyridin gewählt wurde, dient 2,6-Dibrompyridin (**41**) als Kupplungsbaustein für die Boronsäuren in den anstehenden Suzuki-Kreuzkupplungen.

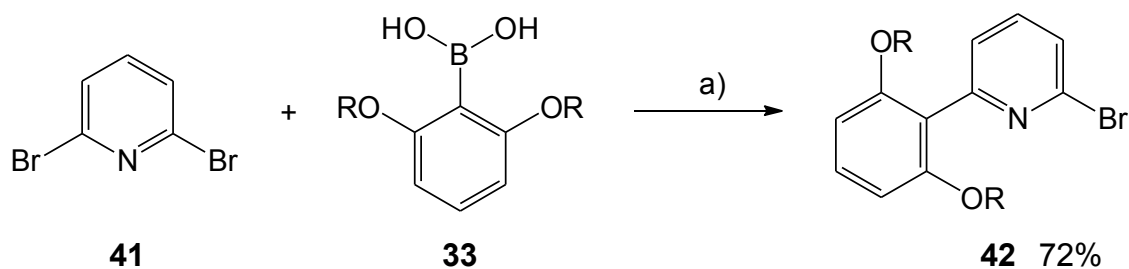


Abb. 28: Erste Suzuki-Kreuzkupplung zwischen 2,6-Dibrompyridin (**41**) und Boronsäure **33** zum Monoarylkupplungsprodukt **42**: a) $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, Na_2CO_3 , DME / H_2O .

Die erste Suzuki-Kreuzkupplung zwischen Dibrompyridin **41** und der Boronsäure **33** erfolgte unter Verwendung von 5 mol% Tetrakis(triphenylphosphin)-palladium(0) als Katalysator, Natriumcarbonat als Base und in 1,2-Dimethoxyethan / Wasser (24:1). Nach chromatographischer Reinigung wurde das Kupplungsprodukt **42** in Ausbeuten von 61 – 72% erhalten. Eine Ausbeute von 81%, wie sie LIEBIG erzielte,^[72] konnte nicht erreicht werden.

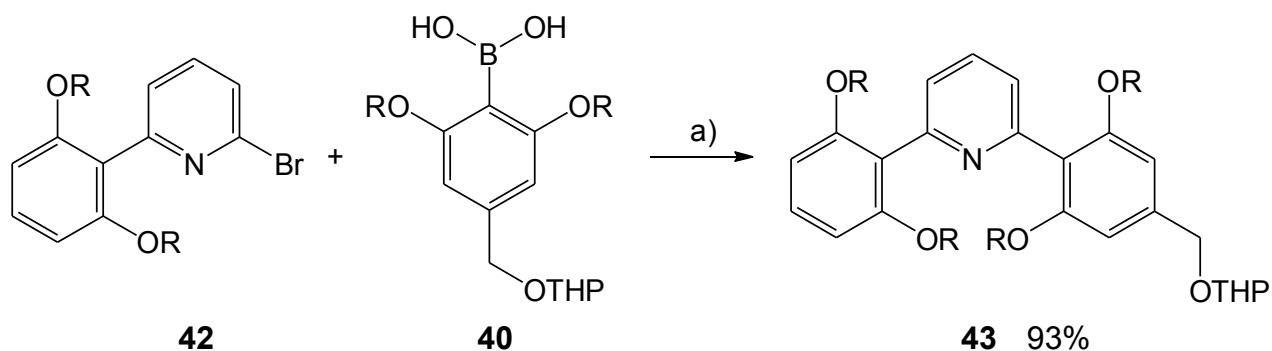


Abb. 29: Zweite Suzuki-Kreuzkupplung zwischen dem Monoarylkupplungsprodukt **42** und der Boronsäure **40** zum Diarylkupplungsprodukt **43**: a) $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, Na_2CO_3 , DME / H_2O .

Die zweite Suzuki-Kreuzkupplung zwischen dem Monoarylkupplungsprodukt **42** und der Boronsäure **40** unter Verwendung von 10 mol% Tetrakis(triphenylphosphin)-palladium(0) als Katalysator und Bariumhydroxid als Base in 1,2-Dimethoxyethan / Wasser (6:1) lieferte nach Chromatographie das Diarylkupplungsprodukt **43** in 93% Ausbeute in für eine weitere Umsetzung ausreichender Reinheit. Als farblose Flüssigkeit und spektroskopisch sehr rein konnte das Kupplungsprodukt **43**

jedoch erst nach dreimaliger Chromatographie erhalten werden, wobei die verwendete Menge an Kieselgel bei der ersten Chromatographie wenig Einfluss auf das Ergebnis hat.

Das Diarylkupplungsprodukt **43** kann als nichtkonkaver Vorläufer für den Aufbau des konkaven Grundgerüsts aufgefasst werden. Im folgenden Kapitel wird die von LIEBIG entwickelte Syntheseroute angewendet und diskutiert.^[72] Auftretende Probleme führten dann zu einer alternativen Route, die sich im Wesentlichen in der Reihenfolge der Reaktionsschritte unterscheidet und in Kapitel 3.2.2.2 vorgestellt und diskutiert wird.

3.2.2.1 Syntheseroute I

Als nächste Schritte in der Synthesesequenz stehen die Ringschlussmetathese als zweiter Schlüsselschritt sowie die Entschützung der benzylichen Hydroxygruppe und die Hydrierung der durch die Ringschlussmetathese entstandenen Doppelbindungen an. LIEBIG führte die Ringschlussmetathese mit zum offenkettigen konkaven Vorläufer **43** analogen Baustein sowohl mit freier OH-Gruppe als auch mit TBDMS-Schutzgruppe in dieser Syntheseroute erfolgreich durch, sodass eine Entschützung vor der Ringschlussmetathese kein Problem darstellen sollte.^[71, 72]

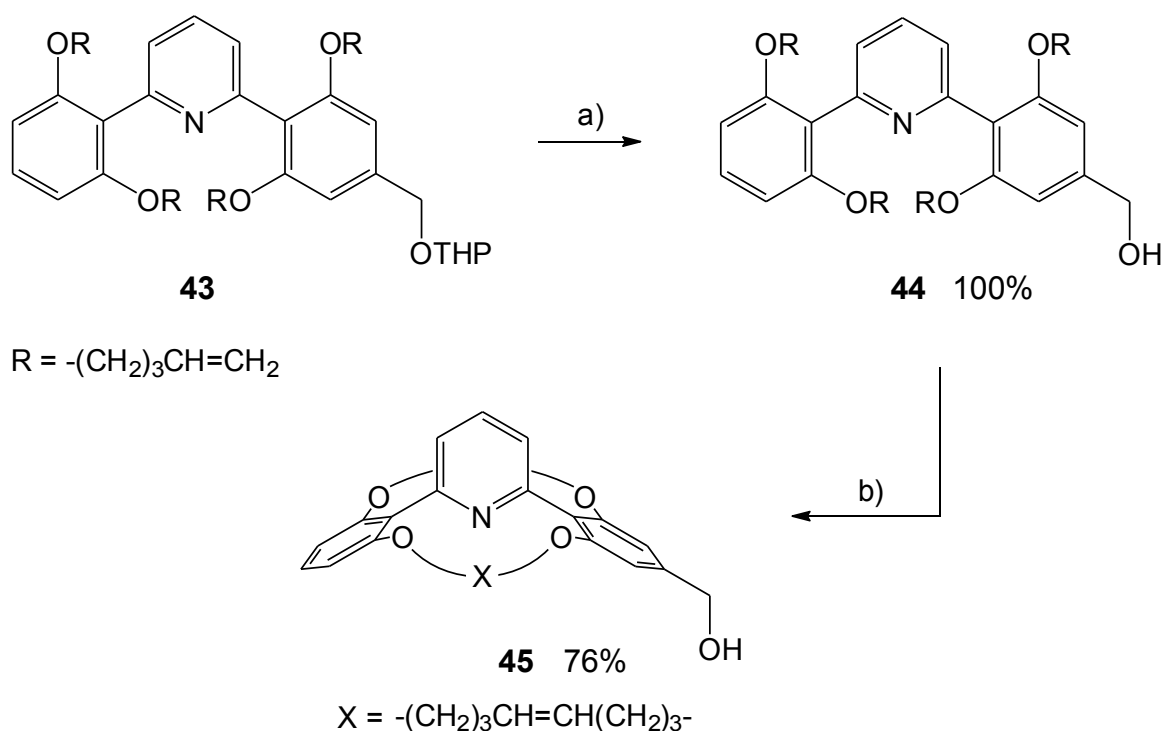


Abb. 30: Entschützung des THP-Ethers **43** zum Benzylalkohol **44** und anschließende RCM zum gewünschten konkaven Baustein **45**: a) *p*TsOH, MeOH; b) Benzylidenbis(tricyclohexylphosphin)-dichlorruthenium, CH₂Cl₂.

Anders liegt der Fall für die anstehende Hydrierung nach der Ringschlussmetathese. LIEBIG führte die Hydrierung der Doppelbindungen sowohl mit freier OH-Gruppe als auch mit TBDMS-Schutzgruppe aus. Während keine Probleme mit der freien OH-Gruppe auftraten, wurde im Falle der TBDMS-Schutzgruppe eine Defunktionalisierung oder anders ausgedrückt eine Hydrierung in Benzylstellung erreicht, wodurch eine weitere Funktionalisierung des konkaven Bausteins nicht

mehr ohne weiteres erfolgen kann. Mit dieser Erfahrung von LIEBIG sollte die Entschützung der benzylichen OH-Gruppe auf jeden Fall vor der Hydrierung durchgeführt werden.

Die Abspaltung der THP-Schutzgruppe in **43** wurde als nächster Schritt unternommen und gelang mit *p*-Toluolsulfonsäure in Methanol. Sie lieferte den offenkettigen Benzylalkohol **44** nach Chromatographie spektroskopisch rein in quantitativer Ausbeute.

Für die Ringschlussmetathese wurde Benzylidenbis(tricyclohexylphosphin)-dichlorruthenium (Grubbs-Katalysator 1. Generation) in Dichlormethan verwendet. Die Reinigung des Rohproduktes für die gewählte Ansatzgröße von 2.76 mmol erwies sich an dieser Stelle als schwierig und vor allem langwierig. Die von LIEBIG vorgeschlagene Säulenchromatographie wurde durch die schlechte Löslichkeit des konkaven Benzylalkohols **45** stark erschwert.^[72] Trotz der aufgetretenen Probleme konnte der konkave Benzylalkohol **45** als Isomergemisch (*cis/cis*, zweimal *cis/trans*, *trans/trans* der neu entstandenen C=C-Doppelbindungen) nach Säulenchromatographie in 80% Ausbeute erhalten werden. Damit liegt die hier erzielte Ausbeute um etwa 10% unter der, die LIEBIG bei seiner Syntheseroute erzielte.^[72]

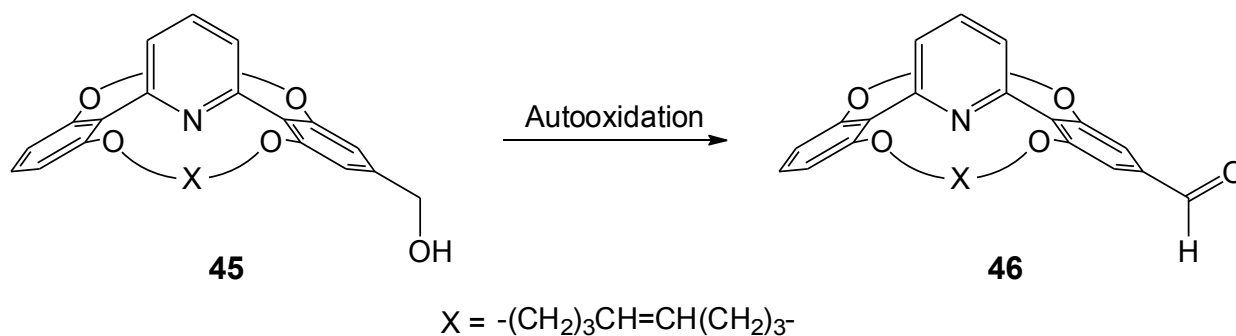


Abb. 31: Autooxidation des Benzylalkohols **45** zum Benzaldehyd **46** durch Luftsauerstoff.

Bei einer Wiederholung der Ringschlussmetathese mit einem neuen Ansatz wurde versucht, die Reinigungsmethode zu überarbeiten, wobei das Rohprodukt erst aus Toluol umkristallisiert und der Rückstand der eingengten Mutterlauge dann einer Chromatographie unterworfen wurde. Das ¹H-NMR-Spektrum der umkristallisierten Fraktion zeigte neben den erwarteten Signalen auch ein Signal bei 9.23 ppm, das auf einen Aldehyd schließen lässt. Durch Integration der Signale konnte das Verhältnis von Benzylalkohol **45** zu Benzaldehyd **46** mit zehn zu eins ermittelt werden. Die Chromatographie des Rückstands lieferte neben dem erwarteten konkaven Benzylalkohol **45** auch den konkaven Benzaldehyd **46**, jedoch nicht spektroskopisch rein. Anscheinend wurde durch Autooxidation ein Teil des Benzylalkohols **45** zum Aldehyd **46** oxidiert. Das Umkristallisieren bei etwa 110 °C aus Toluol unter Luftzutritt könnte den an sich langsamen Autooxidationsprozess beschleunigt haben. Über beide Reinigungsschritte konnten insgesamt 76% Benzylalkohol **45** und 20% Benzaldehyd **46** erhalten werden, was einer Gesamtausbeute der Ringschlussmetathese von 96% entspricht.

Die nun folgende Hydrierung der Doppelbindungen in den Alkenyloxyseitenketten von **45** mit Palladium auf Aktivkohle in Methanol unter einer Wasserstoffatmosphäre bei Normaldruck beseitigt die bei der Ringschlussmetathese entstandenen Doppelbindungsisomere. Damit sollten alle vier

Isomere (*cis/cis*, zweimal *cis/trans*, *trans/trans*) in den konkaven Benzylalkohol **47** überführt werden, der gesättigte Alkyloxyketten als konkave Abschirmung der Pyridinbase besitzt.

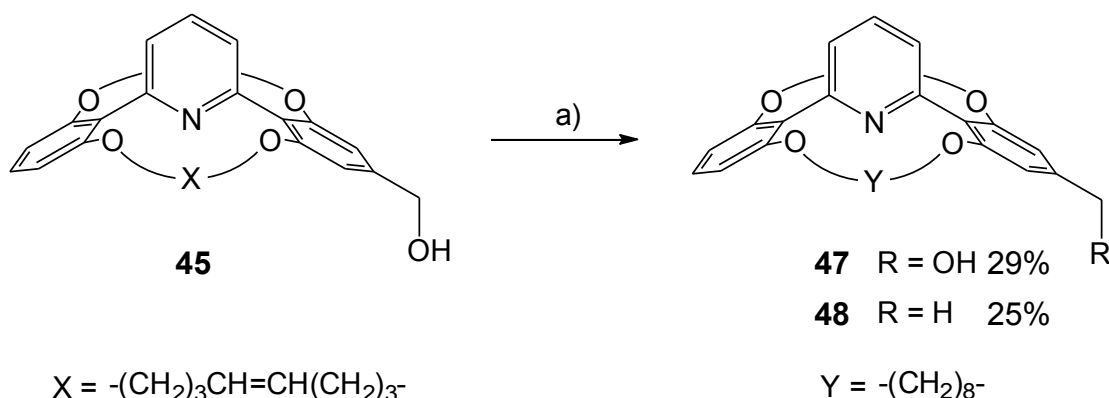


Abb. 32: Hydrierung der C=C-Doppelbindungen der Seitenketten in **45** zum gewünschten konkaven Baustein **47** und zur defunktionalisierten konkaven Base **48**: a) Pd/C, H₂, MeOH.

Wider Erwarten wurden nicht nur die olefinischen Doppelbindungen hydriert, sondern es wurde auch in erheblichem Maße die benzyliche OH-Funktion defunktionalisiert. Neben dem gewünschten Benzylalkohol **47**, der in 29% Ausbeute erhalten wurde, konnte das defunktionalisierte Produkt **48** in 25% Ausbeute nach etwa 24 h Reaktionszeit und Chromatographie an Kieselgel isoliert werden. Dieser Umstand konnte bei LIEBIG, der Reaktionszeiten von 16 – 24 h angibt, nur für die TBDMS-Schutzgruppe beobachtet werden, nicht jedoch für die freie OH-Gruppe, weshalb hier die Entschützung vor der Ringschlussmetathese durchgeführt wurde.^[71, 72]

Möglicherweise lässt sich dieses unerfreuliche Problem der Hydrierung in Benzylstellung durch eine Verkürzung der Reaktionszeit kombiniert mit einer Reaktionskontrolle umgehen oder durch den Einsatz einer anderen Charge des Katalysators ganz vermeiden. Nicht zurückgewonnenes Edukt **45** lässt die Frage nach den verbleibenden 46% eingesetzter Eduktmenge aufkommen, doch dazu später mehr.

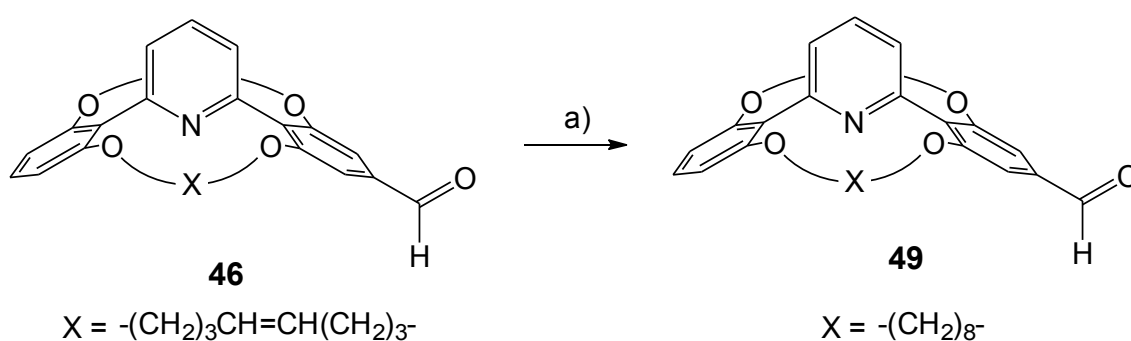


Abb. 33: Hydrierung der C=C-Doppelbindungen der Seitenketten im konkaven Aldehyd **46** zum konkaven Aldehyd **49**: a) Pd/C, H₂, MeOH.

Die Hydrierung wurde ein weiteres Mal mit einem Gemisch aus Benzylalkohol **45** und Benzaldehyd **46** wiederholt, wobei Palladium auf Aktivkohle eines anderen Herstellers als Hydrierkatalysator verwendet wurde. Eine Hydrierung in Benzylstellung konnte diesmal erfreulicherweise nicht beobachtet werden. Auch für diesen Durchlauf wurde wie von LIEBIG beschrieben eine

Chromatographie an Kieselgel mit Cyclohexan und Ethylacetat durchgeführt.^[72] Das Abtrennen des Benzaldehyds **49** erfolgte dabei problemlos, jedoch konnte nur ein kleiner Bruchteil des Benzylalkohols **47** nach dieser Methode aus dem Rohprodukt erhalten werden. Genau wie bei der chromatographischen Reinigung des ersten Ansatzes blieb ein Großteil des Produktes **47** am Kieselgel adsorbiert und ließ sich mit einem Eluenten auf Cyclohexan-Ethylacetat-Basis und selbst mit reinem Ethylacetat nicht eluieren. Ein zusätzliches Spülen der Säule mit einem Eluenten aus Dichlormethan, Ethanol 1:1 sowie 1% Triethylamin lieferte so den Benzylalkohol **47** zumindest in etwa 50% Ausbeute, jedoch nicht spektroskopisch rein. Auf weitere Reinigungsversuche sowie auf eine Charakterisierung der Verbindung **47** wurde an dieser Stelle verzichtet.

Die hier nachvollzogene Syntheseroute I aus Abspaltung der THP-Schutzgruppe, Aufbau der konkaven Struktur durch Ringschlussmetathese und Hydrierung der C=C-Doppelbindungen ergab zwar die gewünschte konkave Pyridinbase mit Benzylalkoholfunktionalität **47** jedoch nicht ohne empfindliche Einbußen bei der Reinigung der letzten Stufe von etwa 50%. Konkret lassen sich die Nachteile mit schlechter Löslichkeit der konkaven Benzylalkohole **45** und **47**, deren Autooxidation zu den Aldehyden **46** und **49** sowie irreversible Adsorption der Zielverbindung **47** an Kieselgel unter den gewählten Bedingungen benennen. Diese Nachteile führten zur Syntheseroute II, die im Folgenden vorgestellt wird.

3.2.2.2 Syntheseroute II

Die als Alternative entwickelte Syntheseroute II unterscheidet sich im Wesentlichen von der Syntheseroute I durch die Reihenfolge der durchgeführten Reaktionsschritte und der Reinigungsmethoden. Die Entschützung der Benzylalkoholfunktion erfolgt hierbei erst nach der Ringschlussmetathese und eine Stufe vor der Mitsunobu-Veretherung, über die der Säurebaustein eingeführt wird und die im folgenden Kapitel beschrieben wird. Der Vorteil liegt zum einen im wirksamen Schutz der Benzylalkoholfunktion gegen Autooxidation und zum anderen in der besseren Löslichkeit und erleichterten Chromatographie der Verbindungen mit THP-Schutzgruppe.

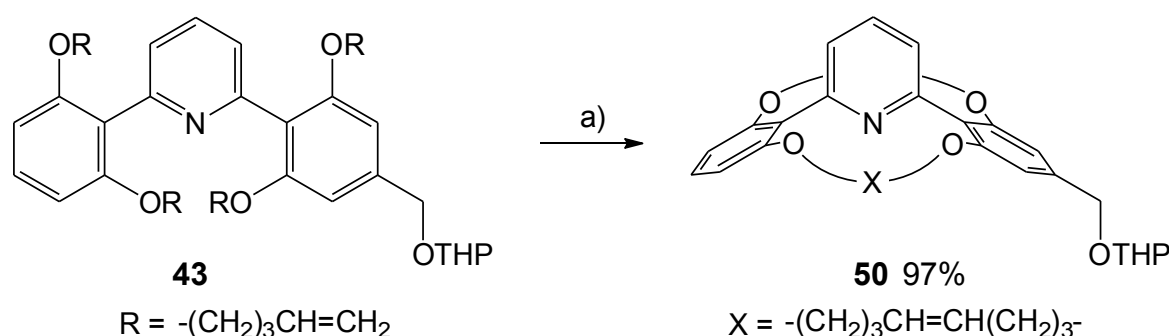


Abb. 34: Synthese der konkaven Base **50** aus der offenkettigen Verbindung **43** durch RCM:

a) Benzylidenbis(tricyclohexylphosphin)-dichlorruthenium, CH_2Cl_2 .

Aufgrund der negativen Erfahrung, die LIEBIG bei der Hydrierung seiner konkaven Verbindung mit TBDMS-Schutzgruppe gemacht hat,^[71] stellt sich die Frage, ob eine Hydrierung der THP-geschützten Verbindung **50** nicht ebenfalls zur Defunktionalisierung und damit zum Totalverlust

führt. Wie das überraschende Ergebnis bei der Hydrierung der Verbindung **45** mit freier OH-Gruppe zeigt, kommt es auf einen Versuch an. Generelle Voraussagen dazu können nicht zuverlässig getroffen werden.

Die Ringschlussmetathese der offenkettigen Verbindung **43** lieferte unter gleichen Reaktionsbedingungen, wie in der Syntheseroute I beschrieben, nach Chromatographie die konkave Verbindung **50** in 97% Ausbeute. Statt den Grubbs-Katalysator nach beendeter Reaktion mit Diisopropylamin zu deaktivieren und über eine Filtration über Alox abzutrennen, das Filtrat einzuengen und den Rückstand zu chromatographieren, wurde eine einfachere Methode entwickelt. Die gelösten Bestandteile des Reaktionsansatzes konnten durch Filtration über 10 g Kieselgel vollständig daran adsorbiert werden, da Dichlormethan für eine Chromatographie ein zu schwacher Eluent ist. Nach Auftragen des so präparierten Kieselgels auf eine Kieselgelsäule lieferte eine Chromatographie mit Cyclohexan / Essigester das Produkt **50** spektroskopisch rein in besagten 97% Ausbeute.

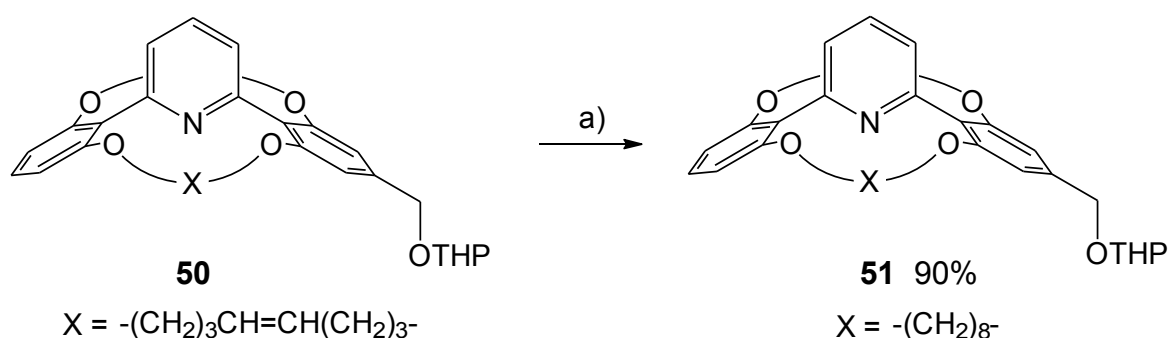


Abb. 35: Synthese der konkaven Base **51** durch Hydrierung der olefinischen C=C-Doppelbindungen der konkaven Verbindung **50**: a) Pd/C, H₂, MeOH.

Die nun anstehende Hydrierung der Verbindung **50** an Palladium auf Aktivkohle in Methanol unter einer Wasserstoffatmosphäre verlief in einem Testansatz problemlos. Eine Defunktionalisierung der Benzylalkoholfunktion konnte nicht festgestellt werden. Die Hydrierung in einem größeren Ansatz lieferte nach Chromatographie das Produkt **51** spektroskopisch rein in 90% Ausbeute. Auch bei diesem THP-geschütztem Benzylalkohol **51** gelang eine chromatographische Reinigung an Kieselgel problemlos.

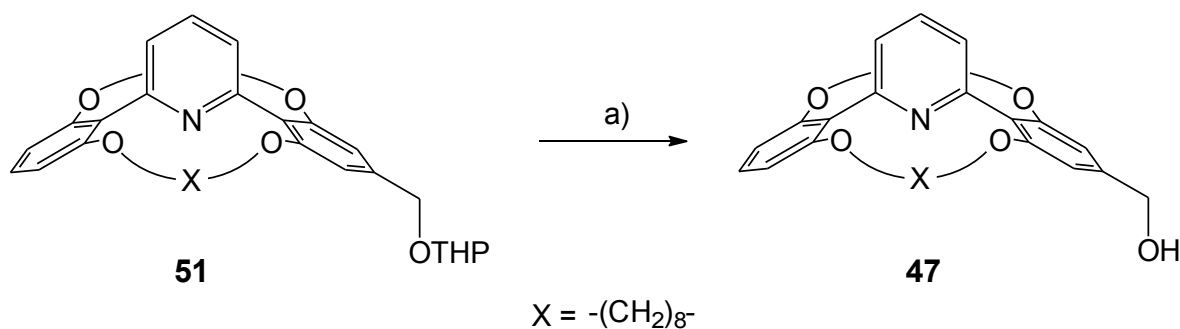


Abb. 36: Spaltung des THP-Ethers **51** zur konkaven Pyridinbase mit Benzylalkoholfunktion **47**: a) *p*TsOH, MeOH.

Nachdem die konkave Abschirmung vollständig aufgebaut wurde, fehlt noch die Entschützung der Benzylalkoholfunktion, damit der Säurebaustein angefügt werden kann. In bewährter Weise wurde

die Entschützung mit *p*-Toluolsulfonsäure in Methanol durchgeführt und der Ansatz wässrig aufgearbeitet. An dieser Stelle wurde auf eine weiterführende Reinigung des erhaltenen Benzylalkohols **47** aus den bei der Syntheseroute I dargelegten Gründen verzichtet. Das quantitativ erhaltene Produkt **47** wurde lediglich ausgiebig im Vakuum getrocknet und so für eine weitere Umsetzung in guter Reinheit erhalten.

Die Vorzüge des Synthesewegs II gegenüber Syntheseweg I werden durch einen Vergleich beider Wege deutlich. Die Stufen mit THP-Schutzgruppe lassen sich im Gegensatz zu den Stufen mit freier OH-Gruppe leichter chromatographisch reinigen und sind vor Autooxidation geschützt. Auf eine Reinigung nach der Entschützung, die die letzten Stufe im Weg II darstellt, kann verzichtet werden, da das Produkt für eine weitere Umsetzung in ausreichender Reinheit nach Aufarbeitung erhalten werden kann.

3.2.3 Synthese konkaver Basen mit zusätzlicher Säurefunktion

Der konkave Basenbaustein **47**, dessen Synthese in den beiden vorherigen Kapiteln vorgestellt wurde, stellt einen wichtigen Schlüsselbaustein auf dem Weg zu konkaven Säure-Base-Katalysatoren dar, an dem verschiedene Säurebausteine mittels Mitsunobu-Veretherung gekuppelt werden können. LIEBIG wählte 3-Hydroxybenzoesäure als Säurebaustein für seine konkaven Säure-Base-Katalysatoren, der über seine phenolische OH-Gruppe mit der Benzylalkoholfunktion der konkaven Pyridinbase verknüpft wird.^[71, 72]

Eine Nitrogruppe in *para*-Position zur Carboxylgruppe wie in 3-Hydroxy-4-nitrobenzoesäure (**52**) erhöht die Acidität der Carboxylgruppe deutlich. Ein Vergleich der pK_a -Werte in Wasser für Benzoesäure mit pK_a 4.17 und für 4-Nitrobenzoesäure mit pK_a 3.40 veranschaulicht dies. Die Verwendung eines höher aciden Säurebausteins sollte zu einem Säure-Base-Katalysator mit anderer Reaktivität führen.

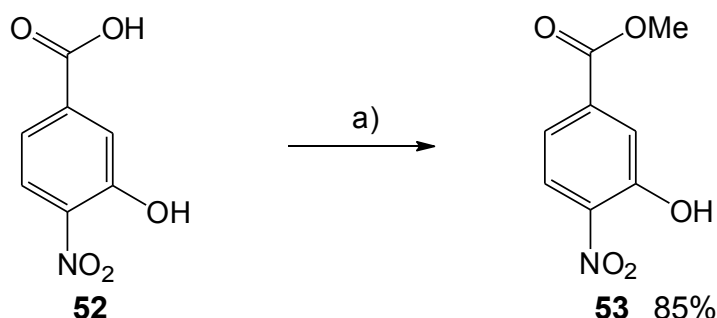


Abb. 37: Säurekatalysierte Veresterung von 3-Hydroxy-4-nitrobenzoesäure (**52**) zu 3-Hydroxy-4-nitrobenzoesäuremethylester (**53**): a) MeOH, kat. H₂SO₄.

Vor Einführung des kommerziell erhältlichen Säurebausteins **52** über eine Mitsunobu-Veretherung muss dessen Carboxylgruppe als Methylester geschützt werden. Eine säurekatalysierte Veresterung der Carbonsäure **52** lieferte den Methylester **53** nach Umkristallisieren aus Methanol in der ersten Kristallfraktion spektroskopisch rein in 85% Ausbeute.

Die Kupplung der geschützten Säure **53** mit dem konkaven Basenbaustein **47** erfolgte in bekannter Weise mittels Mitsunobu-Veretherung und lieferte das Kupplungsprodukt **54** nach Chromatographie spektroskopisch rein. Über die letzten beiden Stufen, die Entschützung des Benzylalkohols **51** und die gerade beschriebene Veretherung, betrug die Ausbeute 94%.

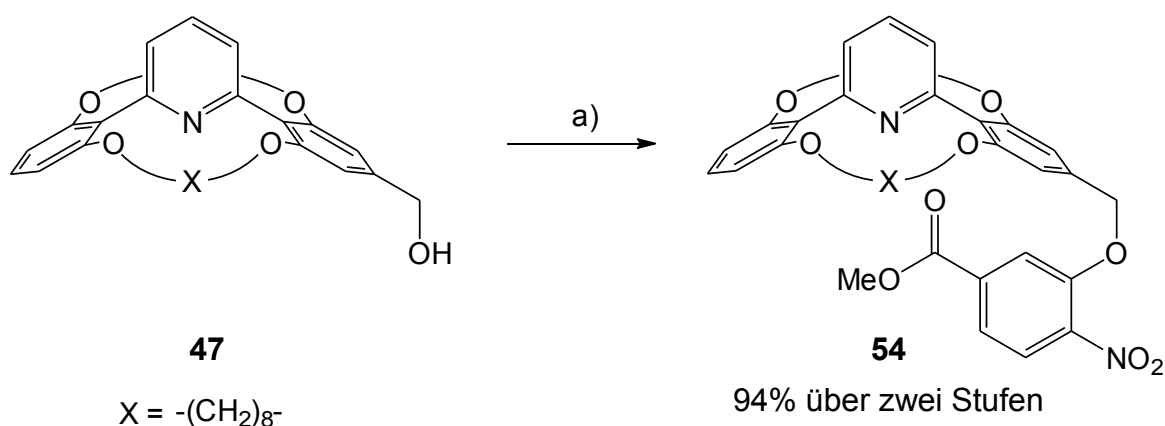


Abb. 38: Synthese des konkaven Methylester **54** durch Mitsunobu-Veretherung des konkaven Benzylalkohols **47**:
a) 3-Hydroxy-4-nitrobenzoesäuremethylester (**53**), PPh_3 , DIAD, THF.

Den Abschluss der Synthesesequenz bildet die Spaltung des Methylester **54**. Die Verseifung gelang, wie von LIEBIG für die Katalysatoren **27** und **28** beschrieben,^[71, 72] mit Lithiumhydroxid in einer Mischung aus Tetrahydrofuran, Methanol und Wasser, in der sich sowohl Lithiumhydroxid als auch der Methylester **54** lösten. Die Aufarbeitung erfolgte auf ähnliche Weise, indem nach Einengen der Lösung mit Wasser aufgenommen wurde. Nach Einstellen auf pH 6 schloss sich eine Extraktion mit Chloroform an, in dem sich der Säure-Base-Katalysator **55** gut löste.

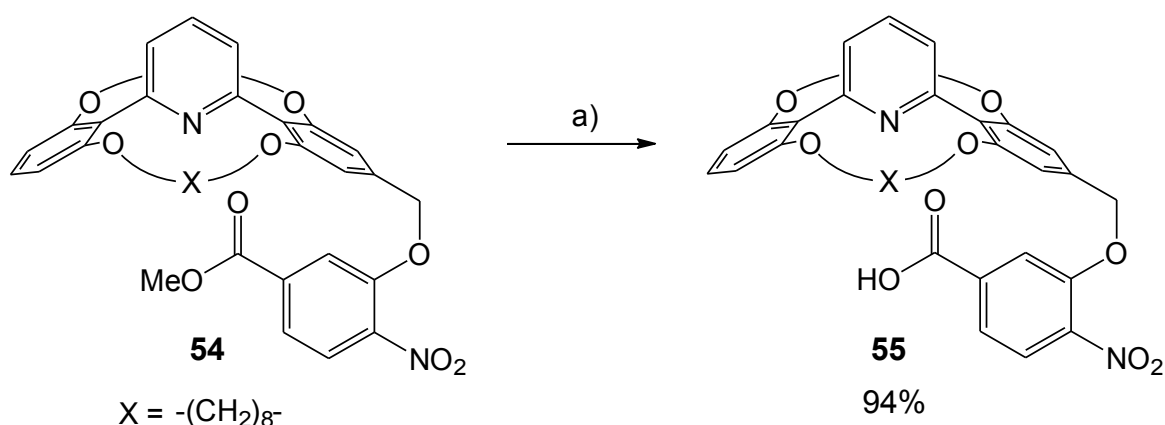


Abb. 39: Spaltung des Methylester **54** zum Säure-Base-Katalysator **55** als abschließenden Syntheseschritt:
a) LiOH , THF, MeOH, H_2O .

Die Anzahl geeigneter Reinigungsmethoden sind für derartig amphotere Moleküle begrenzt und eine Chromatographie, die häufig gute Dienste leistet, war trotz der guten Löslichkeit in Chloroform nicht durchführbar. Ein Kristallisieren erschien hier die Methode der Wahl, sodass, wie von LIEBIG für die Säure-Base-Katalysator **27** und **28** beschrieben,^[71, 72] der Säure-Base-Katalysator **55** in einer Diffusionskammer mit *n*-Pentan aus einer Chloroformlösung zum Kristallisieren gebracht wurde.

In den Kristallen waren Chloroform und *n*-Pentan eingebaut, was im ¹H-NMR-Spektrum einer luftgetrockneten Probe in deuteriertem Chloroform zu erkennen war. Durch Erhitzen im Vakuum wurde versucht, das in den Kristallen enthaltene Solvens zu entfernen, was nicht vollständig gelang. Für die Elementaranalyse wurde daher eine luftgetrocknete Probe eingesetzt und nachträglich wurden dann Chloroform und *n*-Pentan in die Ergebnisse eingerechnet.

Für eine Einkristallstrukturaufklärung waren die erhaltenen Kristalle leider nicht geeignet. Aus einer kleinen Probe des von LIEBIG hergestellten konkaven Säure-Base-Katalysators **28** konnten unter gleichen Bedingungen ebenfalls keine geeigneten Kristalle erhalten werden.

Die über 16 Stufen durchgeführte Synthese des neuen Säure-Base-Katalysator **55** konnte, basierend auf der Arbeit von LIEBIG,^[71, 72] erfolgreich mit der Esterspaltung abgeschlossen werden. Durch eine Änderung in der Reihenfolge der von LIEBIG entwickelten Syntheseroute,^[71, 72] sowie dadurch bedingte Erleichterungen in der Reinigung der betroffenen Stufen, konnte die Methode weiterentwickelt werden. Mit dem Säure-Base-Katalysator **55** steht ein neuer konkaver Säure-Base-Katalysator mit einer Nitrobenzoesäureeinheit für mögliche Katalysereaktionen zur Verfügung.

3.3 Säure-Base-Katalysator mit Chinuclidin-Baseneinheit

Die bislang in dieser Arbeit hergestellten Säure-Base-Katalysatoren **6**, **22**, **23** und **55** enthalten eine Baseneinheit auf Pyridinbasis. Grundlegend andere Eigenschaften hinsichtlich Nucleophilie und Basizität besitzen hingegen tertiäre Amine, was die Entwicklung eines Säure-Base-Katalysators mit einer tertiären Aminobase inspirierte. Die Wahl der Baseneinheit fiel auf Chinuclidin, wie es auch in den Alkaloiden des Chinarindenbaumes vorkommt, die so oder modifiziert erfolgreich als Organokatalysatoren eingesetzt werden, wie der Einleitung in Kapitel 1.3.2 zu entnehmen ist. Chinuclidin als bicyclisches tertiäres Amin ist im Gegensatz zu nicht bicyclischen Aminen konformationsstabil, sodass das freie Elektronenpaar am Stickstoff immer nach außen zeigt und somit gut zugänglich ist. Der Stickstoff kann zwar als Nucleophil wirken, die resultierenden quartären Zwischenstufen sind jedoch meist nicht sehr stabil und Imine können sich aufgrund der drei schon vorhandenen σ -Bindungen nicht bilden.

Als Säurefunktion wurde bislang eine aromatische Carbonsäure mit einem pK_a -Wert um 5 gewählt. Alternativ soll hier eine phenolische Hydroxyfunktion Verwendung finden, die mit einem pK_a -Wert um 10 deutlich weniger acide ist als die bislang verwendeten Carbonsäuren.

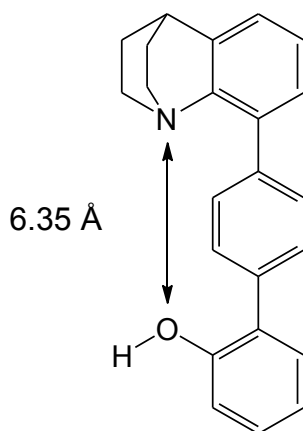


Abb. 40: Säure-Base-Katalysator mit Chinuclidin-Baseneinheit und phenolischer Säurefunktion. Der Abstand zwischen dem Stickstoff- und dem Sauerstoffatom wurde nach Geometrieoptimierung auf PM3-Niveau mit 6.35 Å bestimmt.

Beide Funktionalitäten werden durch einen Phenylring verbunden und gleichzeitig auf Abstand gehalten, um so eine direkte Reaktion zwischen Säure- und Baseneinheit zu verhindern, die beispielsweise in einem eng gebundenen Ionenpaar oder in einer intramolekularen Wasserstoffbrücke enden könnte und so eine Wechselwirkung mit den Reaktionspartnern erschwert oder verhindert. In Abbildung 40 ist die grundlegende Struktur des Säure-Base-Katalysators mit Chinuclidin-Baseneinheit gezeigt. Durch die direkt miteinander verknüpften Aromaten ist das Gerüst weniger flexibel als die bislang hergestellten Strukturen und beide funktionellen Gruppen sind gegenüberliegend aufgespannt. Die Geometrie der Struktur in Abbildung 40 wurde auf einem PM3-Niveau optimiert und der Abstand zwischen Stickstoff und Sauerstoff mit 6.35 Å berechnet. Durch die Drehung der

Phenoleinheit entlang der Aryl-Aryl-Aryl-Achse kann der Abstand sich etwas anpassen. Die Rigidität der Struktur sollte dabei größere Abstandsänderungen wie etwa das Wegdrehen der Säureeinheit von der Pyridineinheit bei den anderen Modellen verhindern.

Insgesamt gelang die Synthese eines Säure-Base-Katalysators mit Chinuclidin- und Phenoleinheit, ähnlich wie in Abbildung 40 dargestellt, in neun Stufen. In Abbildung 41 sind die ersten fünf Stufen vorweg dargestellt. Die verbleibenden Stufen zeigt Abbildung 52. Im Detail wird die Synthesesequenz in den folgenden drei Kapitel besprochen, die den Aufbau des Kohlenstoffgerüsts, die Aromatisierung mit Methylierung sowie die Kupplung mit dem Phenolbaustein mit Entschützung umfassen.

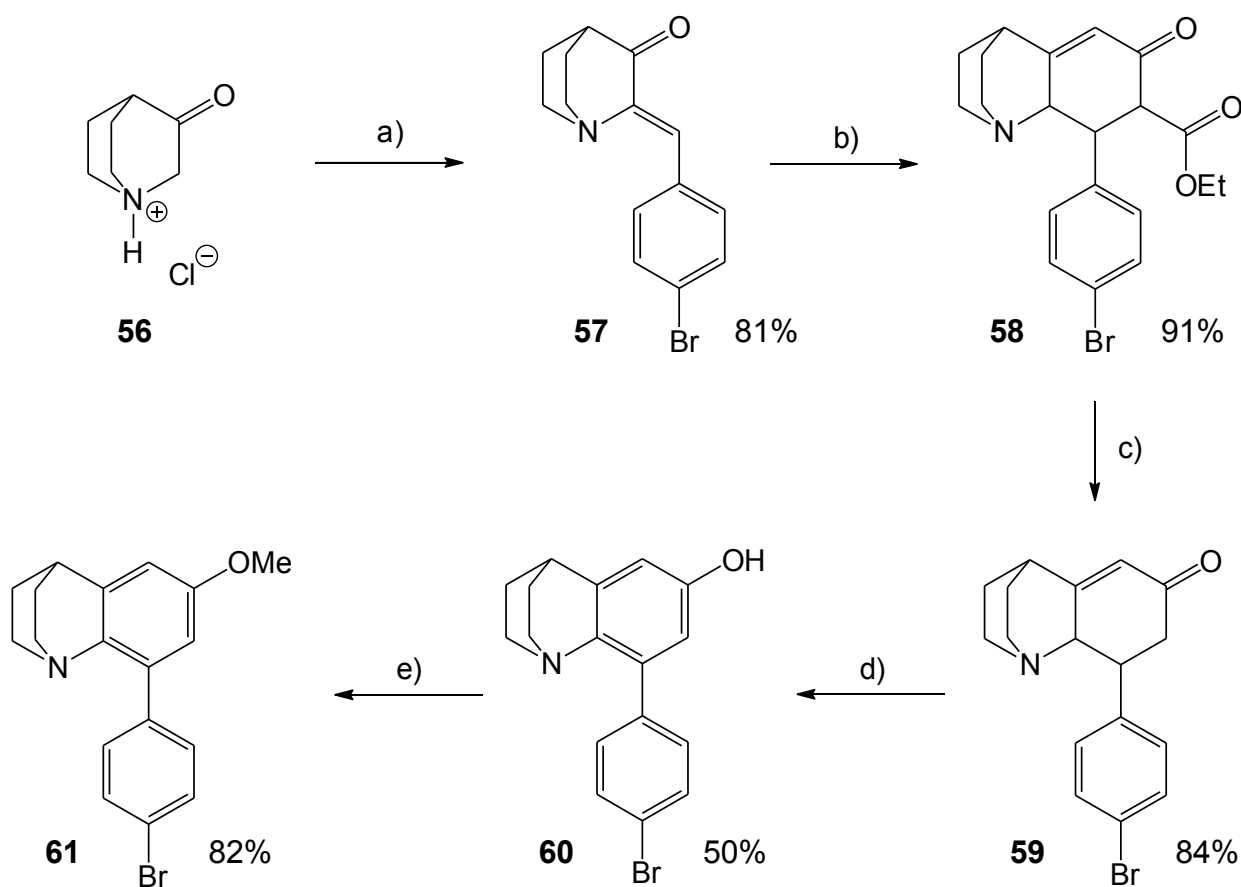


Abb. 41: Synthese der Katalysatorzwischenstufe **61** in einer fünfstufigen Synthese aus kommerziell erhältlichem Chinuclidin-2-on-Hydrochlorid (**56**): a) NaOH, 4-Brombenzaldehyd, EtOH; b) NaOEt, Acetessigsäureethylester (**63**), EtOH; c) HCl, H₂O; d) i. LDA, THF, ii. NIS; e) i. NaH, THF ii. (Me)₂SO₄.

3.3.1 Aufbau des Kohlenstoffgrundgerüsts bis zum Phenylabstandshalter

Der einfachste Weg, um künstliche chinuclidinhaltige Strukturen aufzubauen, erscheint in der Verwendung von Bausteinen, in denen die Chinuclidin-Einheit schon fertig vorgegeben ist. Da die Auswahl an kommerziell erhältlichen Chinuclidin-Bausteinen eher begrenzt ist, beginnt die Synthesesequenz mit der Verbindung zwischen Phenylabstandshalter und Chinuclidin-Einheit.

Ausgehend von kommerziell erhältlichem Chinuclidin-2-on-Hydrochlorid (**56**) und 4-Brombenzaldehyd wurde die α,β -ungesättigte Carbonylverbindung (**57**) durch eine Aldol-Kondensation erhalten. Dabei wurde nach einer literaturbekannten Vorschrift von WARAWA von 1974 gearbeitet,^[87] die jedoch nicht vom Hydrochlorid ausging. Somit musste die verwendete Menge an Base um ein Äquivalent erhöht werden. Das nach der Aufarbeitung erhaltene Rohprodukt enthielt Natriumchlorid, das sich durch Lösen des Rohproduktes in Dichlormethan und anschließende Filtration problemlos abtrennen ließ. Das Zwischenprodukt **57** konnte so in guter Reinheit in 81% Ausbeute erhalten werden.

Der sechsgliedrige, an die Chinuclidinstruktur kondensierte Ring, an dem der Phenylabstandshalter gebunden ist, kann auf verschiedenen Wegen aufgebaut werden. Rechnerisch fehlen noch drei Kohlenstoffatome, um den Sechsring zu vollenden, daher war es naheliegend, einen Ringschluss mit Aceton (**62**) zu versuchen, wie in Abbildung 42 dargestellt. Ein erster Versuch mit katalytischen Mengen Kaliummethanolat als Base in einer Mischung aus Ethanol und Tetrahydrofuran zeigte bei der DC-Kontrolle keinen Umsatz. Beim zweiten Versuch wurden 2.2 Äquivalente LDA als Base und Tetrahydrofuran eingesetzt. Nach Chromatographie konnte das gewünschte Produkt **59** in 31% Ausbeute isoliert werden.

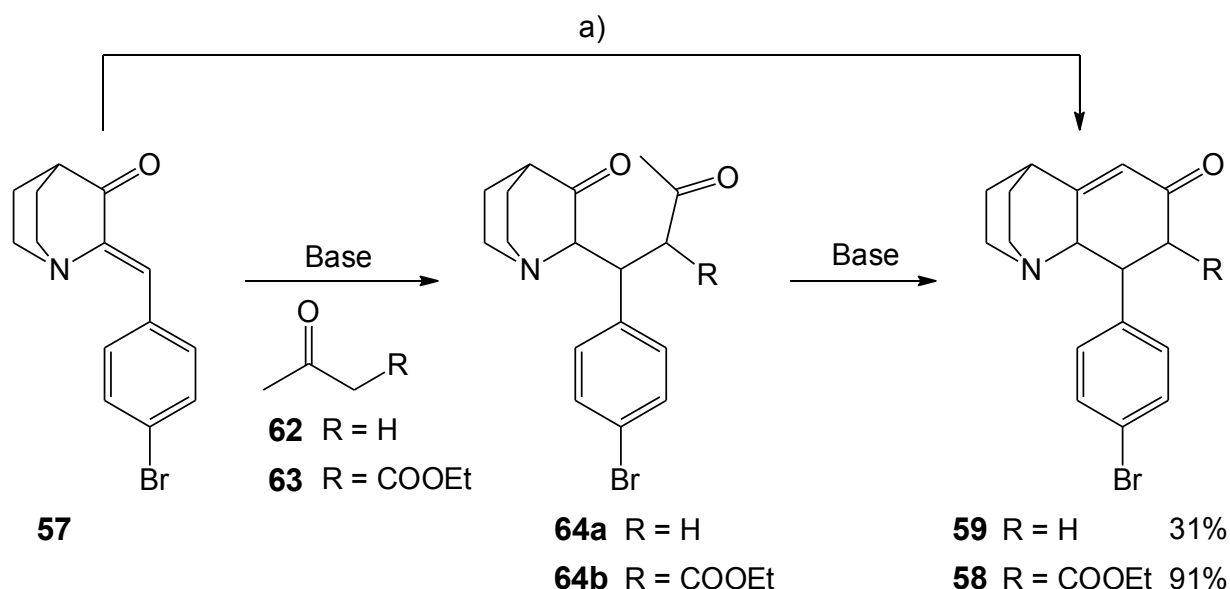


Abb. 42: Ringschluss zur cyclischen Carbonylverbindung **59**. Reaktion mit Aceton (**62**): a) Aceton (**62**), LDA, THF. Reaktion mit Acetessigester (**63**): Acetessigester (**63**), NaOEt, EtOH.

Die schlechte Ausbeute bei dieser Reaktion führte zur Suche nach einer Alternative. Acetessigester (**63**) enthält eine zusätzliche Ethoxycarbonyl-Gruppe, die im Vergleich zum Aceton (**62**) für eine erhöhte Acidität der Methylenprotonen sorgt. Im ersten Reaktionsschritt, einer Michael-Addition, erfolgt eine Deprotonierung der C-H-aciden Verbindung **63** durch Natriumethanolat mit anschließender Addition an die α,β -ungesättigte Carbonylverbindung **57** zum noch offenen Zwischenprodukt **64b**. Durch erneute Deprotonierung von **64b** und intramolekulare Aldolreaktion mit anschließender Wasserabspaltung wird die α,β -ungesättigte Carbonylverbindung **58** gebildet, wobei die Reaktion glatt ohne Isolierung von Zwischenprodukten verläuft. Diese Reaktionsfolge aus

Michael-Addition gefolgt von intramolekularer Aldolreaktion mit anschließender Wasserabspaltung unter Bildung eines Sechsrings stellt eine Art Robinson-Anellierung^c dar und lieferte das Produkt **58** nach Umkristallisieren aus Ethylacetat elementaranalysenrein in 91% Ausbeute.

Der Phenylring und die Estergruppe als sperrige Reste am anellierten Sechsring der Struktur **58** nehmen beide eine äquatoriale Position ein, wodurch die Verbindung **58** stereoisomerenrein vorliegt. Als Beweis sei auf den einfachen Signalsatz im ¹H-NMR-Spektrum sowie auf die Einkristallstruktur in Abbildung 53 verwiesen.

Erhitzen des Esters **58** in konz. Salzsäure führte zur Hydrolyse des Esters und zur Decarboxylierung der freien Säure, sodass die α,β -ungesättigte Carbonylverbindung **59** nach Umkristallisieren aus Toluol in 84% Ausbeute elementaranalysenrein erhalten werden konnte. Auch die Verbindung **59** liegt diastereomerenrein vor, wie der einfache Signalsatz im ¹H-NMR-Spektrum sowie die Kopplungskonstanten zwischen den Protonen in 2- und 3-Position zeigen.

Insgesamt lieferte diese zweistufige Reaktionsfolge das Cyclohexenon **59** in einer Ausbeute von 76%, was gegenüber der Reaktion mit Aceton (**62**), die in 31% Ausbeute verlief, ein gutes Ergebnis darstellt, auch wenn die Reaktion mit **62** nicht weiter optimiert war. Die Alkylierung mit Acetessigester (**63**) und anschließende Decarboxylierung stellt eine bekannte Synthesestrategie dar, die auch hier erfolgreich angewendet wurde.

3.3.2 Aromatisierung der cyclischen α,β -ungesättigten Carbonyleinheit

Der anellierte Sechsring wurde in dem Zwischenprodukt **59** wie oben beschrieben erfolgreich aufgebaut und soll nun durch Oxidation aromatisiert werden. In der Literatur sind je nach vorliegendem Substrat viele Methoden zur Aromatisierung bekannt. Grundsätzlich bestand im vorliegenden Fall die Möglichkeit, den Carbonylsauerstoff im Zwischenprodukt **59** im Zuge der Aromatisierung zu entfernen oder ihn in Form einer Alkoxygruppe zu erhalten. Das Ergebnis der durchgeführten Literaturrecherche zeigte, dass ein Erhalt des Sauerstoffatoms beispielsweise als Methoxygruppe der Desoxygenierung vorzuziehen ist, da bei der Desoxygenierung weitere synthetische Schritte erforderlich sind.^[89, 90] Der Verbleib des Sauerstoffs in Form einer Methoxygruppe sollte nicht weiter stören.

Eine durch ihre Einfachheit verlockende Methode stellt das Erhitzen der zu aromatisierenden Substanz in Toluol oder einem anderen höher siedenden Lösungsmittel mit Palladium auf Aktivkohle dar.^[91] Die Anwendung von Palladium auf Aktivkohle ist in der Regel bei Hydrierungen bekannt, in denen das Substrat in einem geeigneten Lösungsmittel mit dem Katalysator versetzt und in einer Wasserstoffatmosphäre gerührt wird. Derartige Reaktionen sind prinzipiell auch umkehrbar und durch Weglassen des Wasserstoffs kann so eine Dehydrierung durchgeführt werden. Besonders leicht gelingt dies, wenn der zu aromatisierende Ring Teil eines größeren aromatischen Systems wird oder ein Cyclohexadien vorliegt, in dem nur zwei Wasserstoffatome entfernt werden müssen. Diese Methode findet daher Verwendung im Aufbau von polycyclischen Kohlenwasserstoff-

^c Die klassische Robinson-Anellierung geht von cyclischen Ketonen aus, die mit Methylvinylketon zu α,β -ungesättigten Ketonen umgesetzt werden.^[88]

gerüsten.^[92] Das hier aufzubauende aromatische System im Substrat **59** ist weder Teil eines weiteren aromatischen Systems, noch liegt ein Dien vor, somit war es auch nicht verwunderlich, dass nach vier Tagen Reaktionszeit kein Umsatz zu beobachten war, wobei das Edukt vollständig zurückgewonnen werden konnte.

HAYASHI et al. modifizierten die auf Palladium gestützte Dehydrierungsmethode, indem sie Palladium(II)-acetat unter einer Ethylenatmosphäre einsetzten.^[93] Der bei der Dehydrierung entstehende Wasserstoff wird chemisch vom Ethen als Ethan gebunden und somit eine Rückreaktion verhindert. Cyclohex-2-enon (**65**) konnte so mit exzellenter Ausbeute in Phenol (**66**) überführt werden. Eine analoge Vorgehensweise für das Substrat **59**, einmal mit einem aufgesetzten Ballon und einmal in einem verschlossenen Schlenk-Rohr, ergab jedoch nur geringen Umsatz. Auch hier konnte nicht umgesetztes Edukt **59** zurückgewonnen werden.

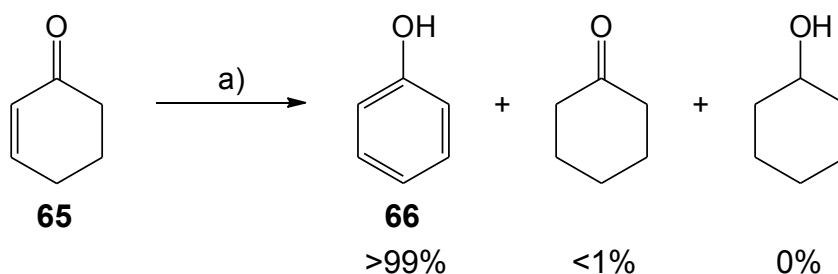


Abb. 43: Palladium-katalysierte Dehydrogenierung von Cyclohex-2-enon (**65**) zu Phenol (**66**) nach HAYASHI^[93]:
 a) Pd(OAc)₂ (5 mol%), C₂H₄, MeCN, 50 – 80°C. Mit Pd/C und C₂H₄ erzielten HAYASHI et al. ein gleiches Ergebnis.

Da, wie oben erwähnt, die Dehydrierung an cyclischen Hexadienen leichter zu erreichen sein sollte, wurde ein Versuch zur Erzeugung des Methylenolethers **68** unternommen. Bei der Alkylierung von Enolaten ist allgemein eine Konkurrenz zwischen O- und C-Alkylierung zu beobachten. Eine Trennung des Ionenpaares aus Enolat und Kation durch eine gute Solvatisierung durch das Lösungsmittel begünstigt dabei O-Alkylierung (DMSO besser als Tetrahydrofuran), genau wie der Einsatz großer Kationen (Na besser als Li). Auch die Wahl des Alkylierungsmittels beeinflusst die Position der Alkylierung. Im Sinne des HSAB-Prinzips weiche Alkylierungsmittel wie Alkyljodide alkylieren bevorzugt am weichen Kohlenstoff und harte wie Dimethylsulfat bevorzugt am Sauerstoff.

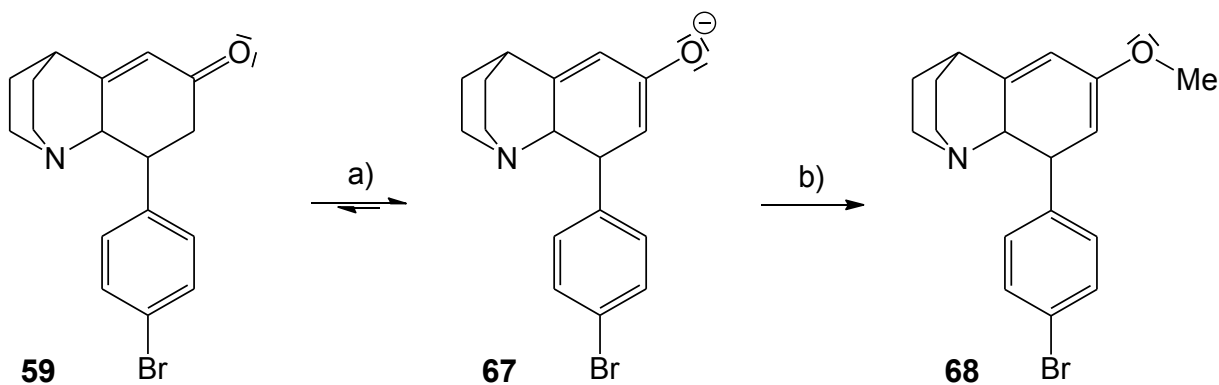


Abb. 44: Versuch zur Erzeugung und Methylierung des Enolats **67**: a) NaH, DMSO; b) (Me)₂SO₄.

Aufgrund dieser Überlegungen wurde die α,β -ungesättigte Carbonylverbindung **59** zur Erzeugung des Enolats **67** im Rahmen eines Testansatzes in Dimethylsulfoxid gelöst und mit Natriumhydrid versetzt. Als hartes Alkylierungsmittel wurde Dimethylsulfat eingesetzt. Nach Aufarbeiten des Reaktionsansatzes konnte mittels DC-Analyse eine geringe Menge eines Produkts neben viel Edukt nachgewiesen werden. Eine chromatographische Trennung des Gemisches gelang jedoch nicht. Nach Auswerten des $^1\text{H-NMR}$ -Spektrums der Mischung konnte das Vorhandensein einer geringen Menge des Methylenolethers **68** nicht ausgeschlossen werden.

Die im Vergleich zu anderen Testansätzen etwas geringere Menge an erhaltenem Rohprodukt könnte dabei noch auf ein anderes Problem schließen lassen. Neben der O- und C-Alkylierung kann der Chinuclidin-Stickstoff ebenfalls alkyliert werden. Im Allgemeinen werden Amine nach dem HSAB-Prinzip eher als weich eingestuft. Chinuclidin als konformationsstabiles tertiäres Amin ist jedoch deutlich nucleophiler als andere konformationslabile Amine. Entstehende Ammoniumionen sind nach wässriger Aufarbeitung in der Regel nicht im Rohprodukt vorhanden, was ein Grund für eine geringe Menge an Rohprodukt wäre.

Dieses eher enttäuschende Ergebnis wurde durch einen Deuterierungsversuch ergänzt. Die α,β -ungesättigte Carbonylverbindung **59** wurde in Tetrahydrofuran gelöst und mit Natriumhydrid und einer katalytischen Menge DMSO versetzt. Der Einsatz von Tetrahydrofuran an dieser Stelle sollte keinen Einfluss auf die Erzeugung des Enolats haben. Eine Trennung des Ionenpaares ist bei dieser Reaktion nicht entscheidend. Nach vollständigem Lösen wurde statt des Alkylierungsmittels deuteriertes Wasser zugesetzt.

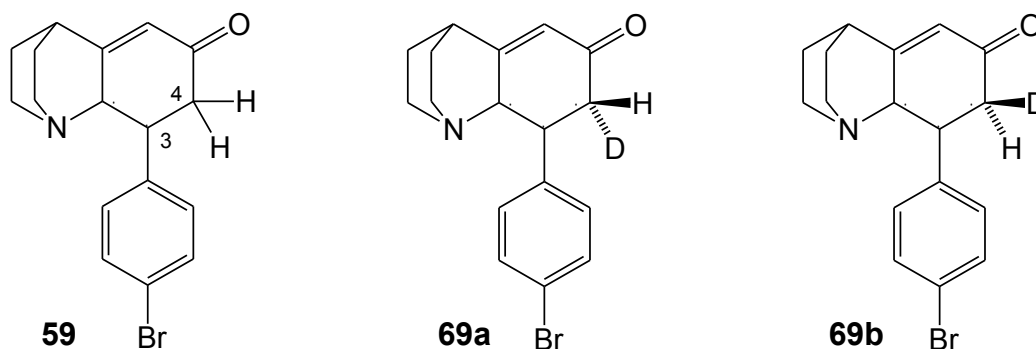


Abb. 45: Deuterierungsversuch für das Cyclohexenon **59**. Als Produkte werden die deuterierten Cyclohexenone **69** erwartet, die als Diastereomerengemisch vorliegen sollten. Stereozentren sind mit * markiert.

Aufgrund der Stereoisomerenreinheit des Enons **59** (siehe Kapitel 3.3.1) sollte die Deuterierung über das Enolat **67** zu einem weiteren Stereozentrum führen, sodass das deuterierte Enon **69** als Diastereomerengemisch vorliegen sollte. Das $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum dieser Mischung von **69** sollte eine vereinfachte Multiplizität für die Signale der Protonen in 3- und 4-Position zeigen, da ein Kopplungspartner wegfällt.

Tatsächlich blieben die Multipletts auf den ersten Blick unverändert. Erst bei genauerer Betrachtung ließ sich erkennen, dass unter den Signalen für die Ausgangsverbindung **59** noch andere Signale liegen müssen, die der deuterierten Verbindungen **69** zuzuordnen wären. Eine quantitative Auswer-

tung war aufgrund der Überlagerung der Protonensignale leider nicht möglich, nur dass deuterierte Verbindung vorhanden war.

Abschließend lässt sich feststellen, dass die Generierung des Enolats **67** als Schlüsselschritt vor der Methylierung nicht in erwarteter Weise erfolgte. Da dies möglicherweise in der Natur der Struktur **59** begründet ist, wurden keine weiteren Versuche zur Alkylierung des Enolats **67** unternommen.

Eine weitere Möglichkeit zur Einführung einer Methoxygruppe ist unten in Abbildung 47 gezeigt. Die in zwei Schritten ablaufende Variante könnte als Produkt wie im zuvor beschriebenen Versuch das Cyclohexadienderivat **68** liefern.

Im ersten Schritt könnte das Cyclohexenonderivat **59** in das Dimethylketal **72** überführt werden. WEINREB und JIN, die ein ähnlich komplexes Edukt **70** einsetzen, wandten dabei Trimethylorthoformiat und Toluol-4-sulfonsäure in Methanol bei 0 °C an und erzielten nach Chromatographie für das Dimethylketal **71** eine Ausbeute von 91%.^[94]

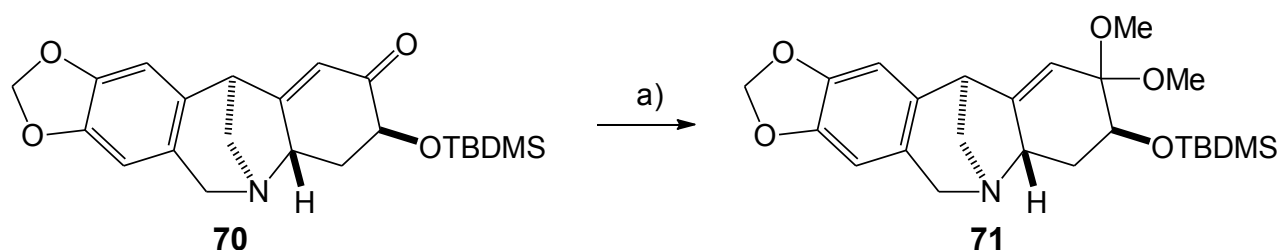


Abb. 46: Synthese des Dimethylketals **71** aus dem Enon **70** durch WEINREB und JIN: a) *p*TsOH, CH(OMe)₃, MeOH, 0 °C, 91% Ausbeute.^[94]

Im zweiten Schritt könnte eine basenkatalysierte Eliminierung von Methanol zum Cyclohexadienderivat **68** erfolgen. TASKINEN und NUMMELIN setzten unter anderem 1,1-Dimethoxycyclohex-2-en mit Natriummethanolat um und erzeugten so bei der Destillation der Reaktionsmischung die Eliminierungsprodukte 1-Methoxy-1,3-cyclohexadien und 2-Methoxy-1,3-cyclohexadien als Mischung in 52% Ausbeute.^[95]

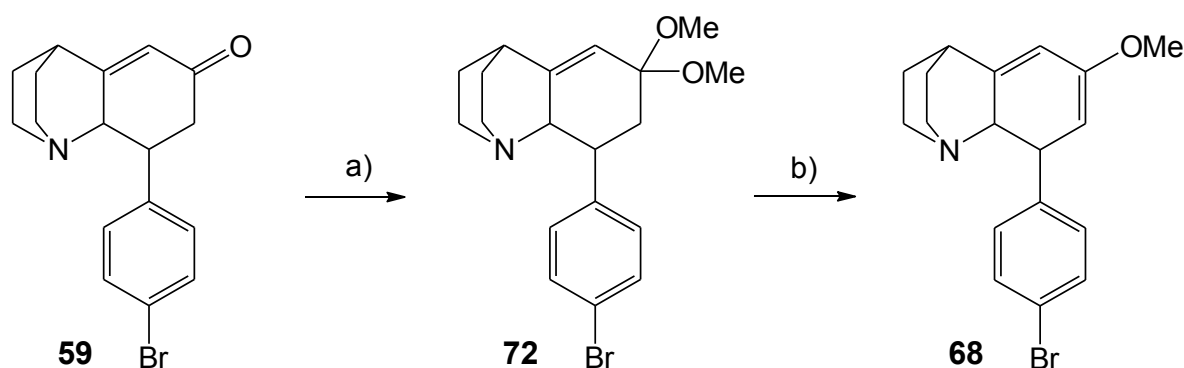


Abb. 47: Versuch zur Synthese des Methoxycyclohexadiens **68** über das Dimethylketal **72**: a) *p*TsOH, CH(OMe)₃, MeOH, 0 °C – Raumtemperatur. – Die Isolierung des Dimethylketals **72** gelang nicht, sodass ein Versuch zur basenkatalysierten Eliminierung nicht unternommen wurde.

Eine Testreaktion zur Gewinnung des Dimethylketals **72** aus dem Cyclohexenon **59** unter gleichen Bedingungen zeigte nach zwei Tagen jedoch keinen nennenswerten Umsatz. Weitere Versuche in

diese Richtung wie eine Variation der Art und Menge des eingesetzten Katalysators wurden nicht unternommen. Die basenkatalysierte Eliminierung im zweiten Reaktionsschritt konnte daher nicht untersucht werden.

Das als Oxidationsmittel vielseitig verwendete 2,3-Dichlor-5,6-dicyan-1,4-benzochinon (**73**) kann auch zur Aromatisierung eingesetzt werden. Bei der Reduktion von Chinonen wie **73** entstehen Hydrochinone wie **74**, auf die formal zwei Wasserstoffatome vom Substrat übertragen wurden.

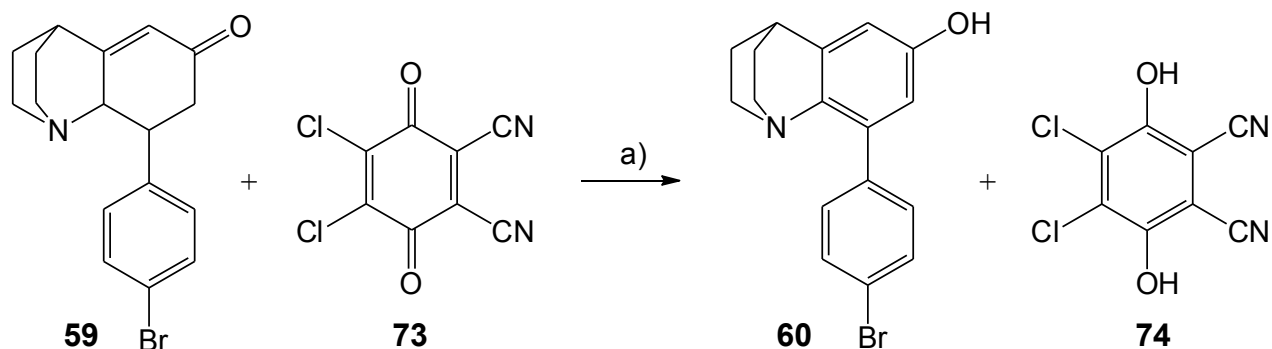


Abb. 48: Aromatisierung des Cyclohexenons **59** durch Oxidation mit 2,3-Dichlor-5,6-dicyan-1,4-benzochinon (DDQ, **73**): a) DDQ **73** (2.2 Äq.), Toluol (wasserfrei), Rückfluss, 3 d.

Ein Erhitzen unter Rückfluss des Cyclohexenons **59** mit Chinon **73** in Toluol lieferte nach wässriger Aufarbeitung und chromatographischer Reinigung des Rohproduktes neben 30% nicht umgesetztem Edukt **59** auch 13% des Phenols **60**. Die Reinigung des Rohproduktes gestaltete sich jedoch als schwierig, da eine Abtrennung überschüssigen Chinons **73** und der Chinonreaktionsprodukte wie dem Hydrochinon **74** vom gewünschten Produkt **60** nicht ohne Schwierigkeiten und Verluste zu bewerkstelligen war, was diese Methode unattraktiv macht.

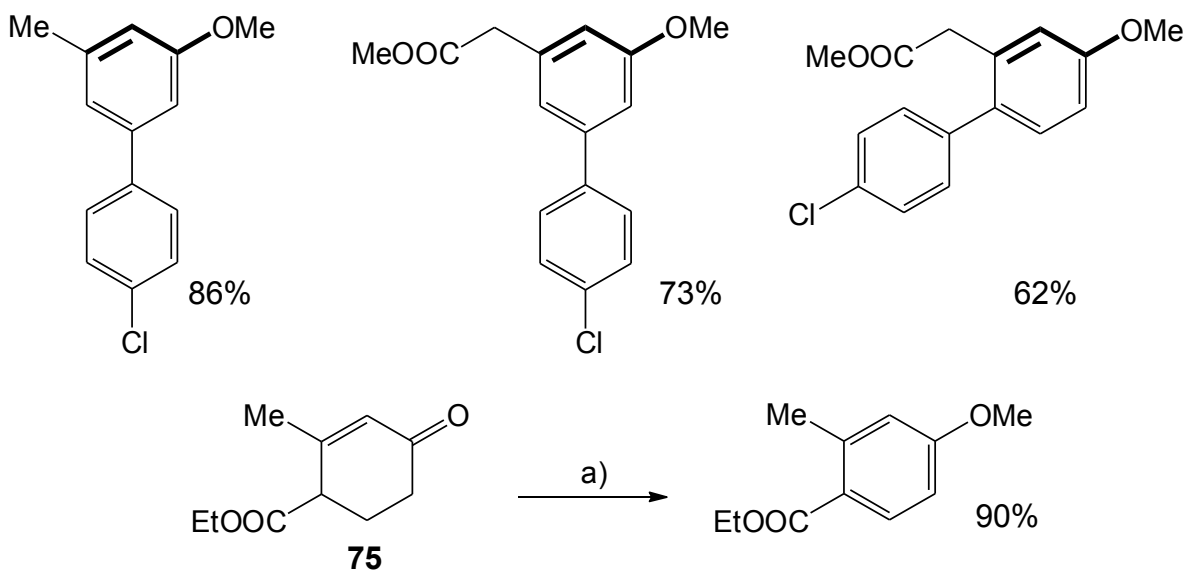


Abb. 49: Synthese substituierter Anisole aus entsprechenden Cyclohexenonen durch Iod in Methanol. Auswahl einiger Produkte nach TAMURA (oben),^[96] wobei das ursprünglich vorhandene Enonsystem hervorgehoben ist. Aromatisierung des Hagemann-Esters (**75**) nach Kotnis (unten)^[97]: a) I₂ (2 Äq.), MeOH, Rückfluss, 30 min.

Substituierte Anisole, wie in Abbildung 49 dargestellt, können aus den entsprechenden Cyclohexenonen durch Oxidation mit Iod in Methanol erhalten werden. TAMURA entwickelte eine entsprechende Methode,^[96] die von KOTNIS weiterentwickelt und deren Substratspektrum unter anderem um den so genannten Hagemann-Ester (**75**) und verwandte Strukturen erweitert wurde,^[97] die wichtige Bausteine in der Naturstoffsynthese darstellen.^[98]

Ließe sich die Reaktion erfolgreich auf die Carbonylverbindung **59** übertragen, so würden zwei entscheidende Veränderungen vollzogen werden können. Zum einen eine Aromatisierung des Sechsrings und zum anderen wäre der Carbonylsauerstoff erfolgreich in eine Methoxygruppe überführt, wie im Zwischenprodukt **61** dargestellt.

Das Substrat **59** unterscheidet sich in zwei Punkten wesentlich von den von TAMURA und KOTNIS eingesetzten Substraten. Es enthält in direkter Nachbarschaft zur Cyclohexenoneinheit eine Chinuclidinbase deren Kohlenstoffgerüst auch Teil des zu aromatisierenden Cyclohexenonrings ist. Eine Übertragung der Ergebnisse ist somit nicht ohne Einschränkung möglich. Der während der Reaktion gebildete Iodwasserstoff protoniert das Chinuclidinbase, sodass diese ausfällt und nicht weiter umgesetzt wird. Nach Zugabe eines Äquivalentes Kaliumcarbonat wurde als Hauptprodukt bei dreitägiger Umsetzung nach chromatographischer Aufarbeitung die phenolische Struktur **60** in 34% Ausbeute erhalten. Des Weiteren wurde neben 35% nicht umgesetztem Edukt **59** auch ein Gemisch aus Nebenprodukten isoliert. Wie ¹H-NMR-Spektroskopie und Massenspektrometrie zeigten, handelte es sich um die entsprechenden Mono- und Diiodaromaten **76**, deren Gehalt jedoch nicht genauer bestimmt wurde. Der entsprechende Methoxyaromat **61** konnte nicht erhalten werden. Die Ergebnisse dieser Methode lassen den Schluss zu, dass eine elektrophile Addition mit anschließender Eliminierung zu einem chinoiden System führt, das in das entsprechende Phenol **60** isomerisiert, und dass die bislang gewählten Bedingungen nicht optimal sind.

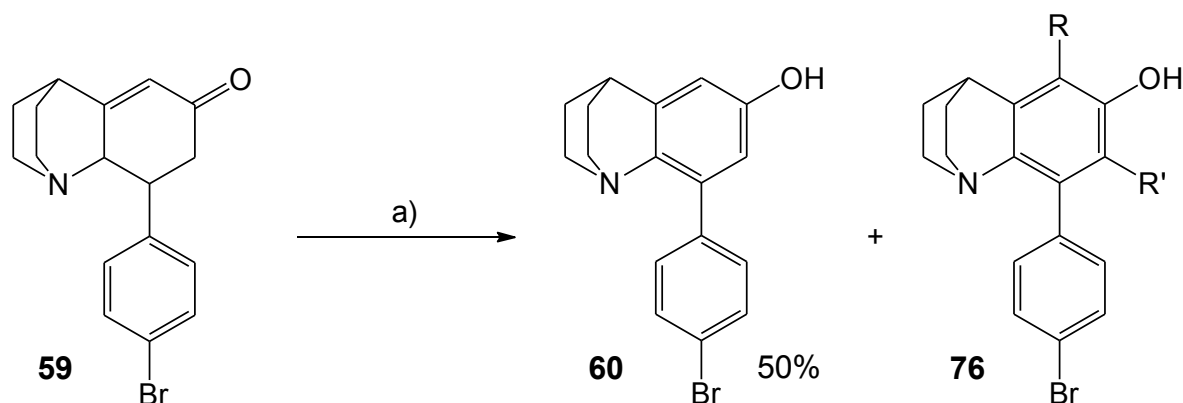


Abb. 50: Erfolgreiche Aromatisierung des Cyclohexenons **59** zum Phenol **60**: a) LDA, NIS, THF. Die iodierten Aromaten **76** (mit R bzw. R' = I bzw. H) fallen nur in sehr geringer Menge als Nebenprodukte an. Eine chromatographische Trennung der Monoiod- und Diiodspezies gelang nicht. An welcher Position sich der Iodsubstituent in der Monoiodspezies befindet, wurde nicht geklärt.

Der bei der Umsetzung mit elementarem Iod in Methanol angenommene Additions-Eliminierungs-Mechanismus wurde erneut aufgegriffen, mit der Überlegung, zu einer vollständigeren Umsetzung und damit einer besseren Ausbeute zu gelangen. Die α,β -ungesättigte Carbonylverbindung **59** lässt sich mit einer Base wie Lithiumdiisopropylamid deprotonieren. Das so erzeugte Enolat **67** sollte in

einer elektrophilen Addition mit einer Iodquelle besser reagieren können. Ein erster Versuch mit elementarem Iod ergab eine ähnlich hohe Ausbeute wie mit Iod und Methanol. Der Einsatz von *N*-Iodsuccinimid^d als stärker elektrophiler Iodquelle ergab das Phenol **60** in einer Ausbeute von 50%. Auch bei dieser Methode wurden die Iodaromaten als Nebenprodukte erhalten, allerdings in wesentlich geringerem Maße.

Die Umsetzung des Cyclohexenons **59** verlief jedoch nicht vollständig, sodass etwa die Hälfte der eingesetzten Menge zurückgewonnen werden konnte. Durch Veränderung der Basen- und *N*-Iodsuccinimidmenge konnte bislang keine bessere Ausbeute erzielt werden.

Die bei der Aromatisierung gerade mit elementarem Iod angefallenen iodierten Aromaten **76** sind nicht weiter zu verwendende Nebenprodukte. Eine geeignete Deiodierungsmethode könnte jedoch beide in das gewünschte Produkt **60** überführen. CHERN et al. stellten eine Methode zur Deiodierung von *ortho*-Iodhydroxyaromaten vor, indem diese in einer Wasser-Triethylamin-Mischung erhitzt werden.^[100] Die Anwendung dieser Methode führte jedoch nur zur Deiodierung der Diiodspezies hin zur Monoiodspezies. Die Umwandlung in das gewünschte Produkt **60** konnte somit nicht realisiert werden. Weitere Versuche wurden nicht unternommen, auch im Hinblick auf die bei der Aromatisierung mit Lithiumdiisopropylamid und *N*-Iodsuccinimid besseren Ausbeuten und nur in geringen Mengen anfallenden iodierten Aromaten **76**.

Nachdem das phenolische Zwischenprodukt **60** erfolgreich hergestellt wurde, folgte als nächster Schritt eine Methylierung der phenolischen Hydroxyfunktion mit einem geeigneten Methylierungsreagenz. Ein Testansatz in Chloroform mit Natriumhydrid als Base und Trimethyloxoniumtetrafluorborat, dem sogenannten Meerweinsalz als Methylierungsreagenz verlief auch nach wiederholter Zugabe von Base und Reagenz und verlängerter Reaktionszeit nicht vollständig und lieferte das methylierte Produkt **61** in etwa 20% Ausbeute. Die Verwendung von Methyljodid als Methylierungsreagenz in Tetrahydrofuran mit Natriumhydrid lieferte hingegen das Zwischenprodukt **61** nach Chromatographie in 66% Ausbeute. An dieser Stelle ist erwähnenswert, dass sich *N*-Methylchinucridinium-Iodid durch Umsetzen von Chinucridin mit Methyljodid in Ether oder Ethylacetat in 90 – 91% Ausbeute erhalten lässt.^[101, 102] Die O-Methylierung des Phenols **60**, das hier deprotoniert als Phenolat vorliegt, läuft viel schneller als die N-Methylierung ab, womit die gute Ausbeute zu erklären ist.

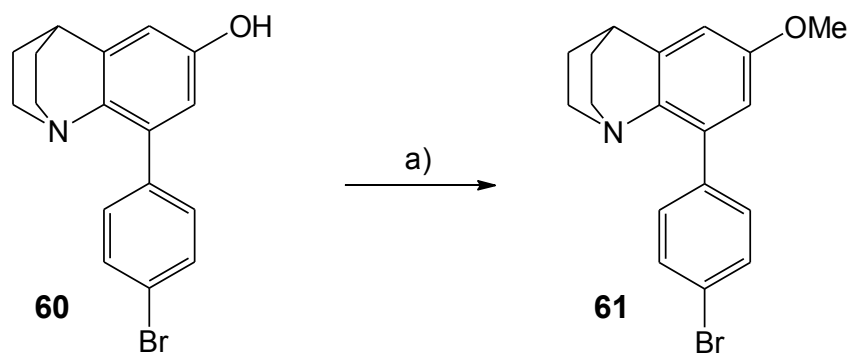


Abb. 51: Methylierung des Phenols **60** zum Methylether **61**: a) $(\text{Me})_2\text{SO}_4$, NaH, kat. DMSO, 82 °C.

^d *N*-Iodsuccinimid wurde teils kommerziell bezogen, teils durch Umsetzen von *N*-Bromsuccinimid mit elementarem Iod gewonnen.^[99]

Ein weiterer Ansatz in Tetrahydrofuran mit Dimethylsulfat als Methylierungsreagenz, Natriumhydrid als Base und Dimethylsulfoxid als Katalysator lieferte den Methylether **61** nach Chromatographie in 82% Ausbeute, womit eine praktikable Methode zur Methylierung gefunden wurde.

3.3.3 Kupplung mit der Säurekomponente

Die Baseneinheit samt Abstandshalter wurde, wie in den vorangegangenen Kapiteln beschrieben, erfolgreich aufgebaut. Als nächster Schritt erfolgte die Kupplung mit der Säureeinheit, wie dem zweiten Teil der Reaktionsübersicht in Abbildung 52 zu entnehmen ist.

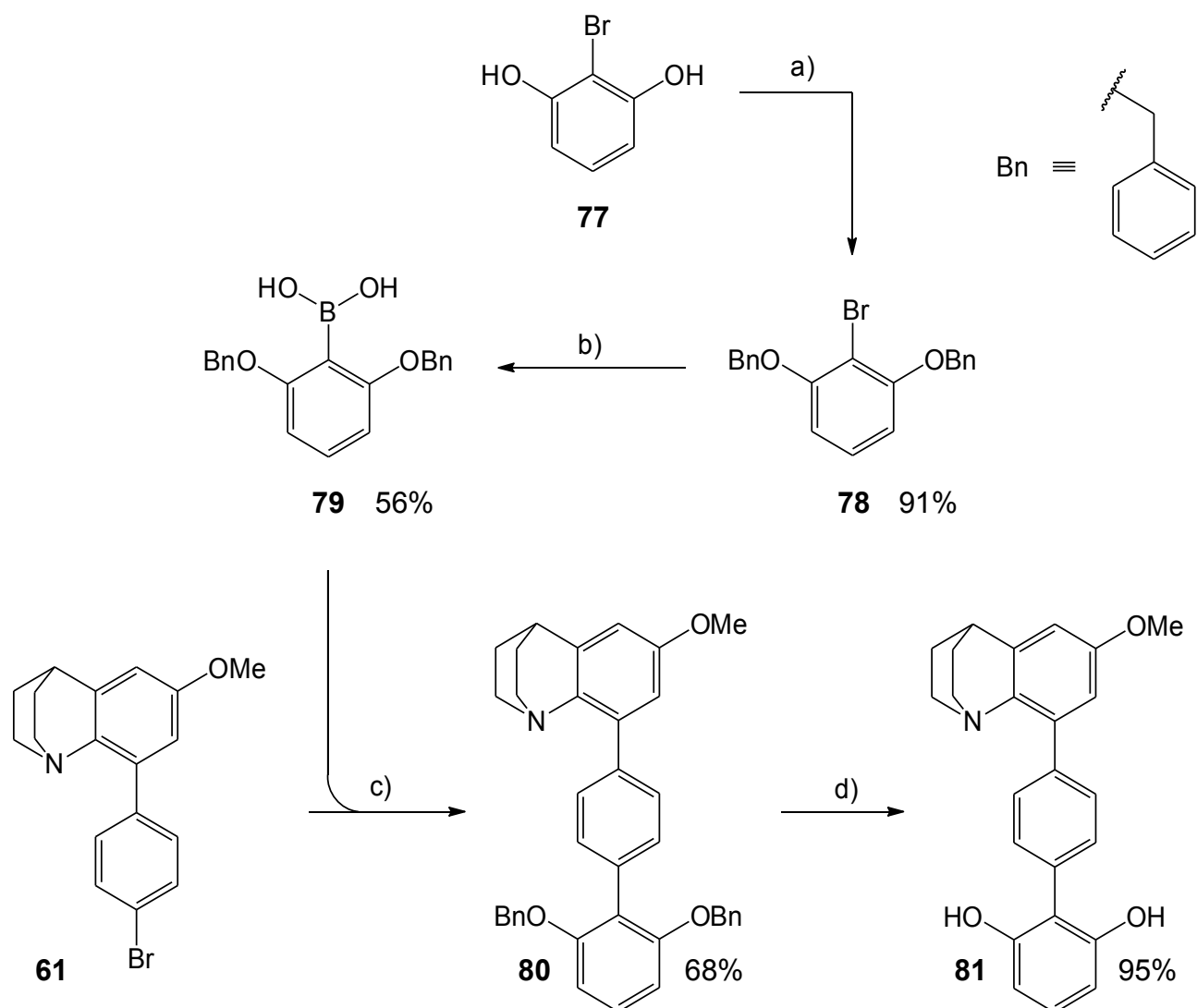


Abb. 52: Synthese des Säure-Base-Katalysator **81** ausgehend von 2-Bromresorcin (**77**) und vom Bromaromaten **61** in einer insgesamt vierstufigen Synthesesequenz: a) Benzylbromid, K_2CO_3 , Aceton; b) i. $nBuLi$, THF, ii. $B(OMe)_3$, iii. H_2O ; c) $Pd(PPh_3)_4$, Na_2CO_3 , DME / H_2O ; d) Pd/C , MeOH.

Ein Vergleich mit der am Anfang dieses Kapitels in Abbildung 40 gezeigten Struktur macht zwei Unterschiede deutlich: eine Methoxygruppe in 5-Position im oberen Molekülteil, die quasi ein Artefakt darstellt, und eine zweite Hydroxyfunktion im Säurebaustein. Bei einer Drehung der Säureeinheit um 180° entlang der Aryl-Aryl-Achse hat sich im Falle des Monohydroxybausteins die

OH-Gruppe von der Base abgewendet, während im Falle des Resorcinbausteins die zweite OH-Gruppe den Platz einnimmt und so der N-O-Abstand unverändert bleibt. Die der Base abgewandte zweite OH-Gruppe im Resorcinbaustein sollte aufgrund ihrer Entfernung zur Base nicht an einer möglichen Säure-Base-Katalyse teilnehmen noch aufgrund ihrer geringen Acidität eine mögliche Reaktion wesentlich beeinflussen. Aus diesen Gründen wurde ein Dihydroxy- statt eines Monohydroxybausteins verwendet.

Der Bromsubstituent am Phenylabstandshalter im Zwischenprodukt **61** eignet sich sehr gut für eine Suzuki-Kupplung. Das als Säurebaustein verwendete Resorcinderivat muss für die Kupplung in die Boronsäure **79** überführt werden. Da die in dieser Arbeit verwendeten Boronsäuren über einen Brom-Lithium-Austausch und Abfangen der Lithiumorganyle mit Trimethylborat mit anschließender Hydrolyse hergestellt werden, muss eine Schützung der beiden Hydroxyfunktion im Resorcinbaustein erfolgen. Als Schutzgruppe wurde die Benzyletherschutzgruppe gewählt, da sie unter den gegebenen Reaktionsbedingungen inert ist und ihre Einführung und Entfernung leicht durchzuführen ist.

Für die Einführung der Schutzgruppe wurde 2-Bromresorcin (**77**) mit Benzylbromid und Kaliumcarbonat als Base in wasserfreiem Aceton umgesetzt. Eine chromatographische Reinigung an Kieselgel blieb erfolglos, jedoch ließ sich das Produkt **78** aus Cyclohexan umkristallisieren. Aus der Mutterlauge konnte eine zweite Fraktion gewonnen werden, sodass die Bromverbindung **78** in einer Gesamtausbeute von 91% NMR-spektroskopisch sauber erhalten werden konnte. Die Boronsäure **79** wurde in oben beschriebener Weise aus dem Bromaromaten **78** nach Chromatographie in lediglich 56% Ausbeute erhalten. Unklar blieb, warum die Ausbeute unerwartet niedrig ausgefallen ist.

Für die Suzuki-Kupplung standen nun alle Ausgangsverbindungen bereit. Der Bromaromat **61** und die Boronsäure **79** wurden mit Natriumcarbonat als Base und Tetrakis(triphenylphosphin)-palladium(0) als Katalysator in 1,2-Dimethoxyethan miteinander verknüpft. Nach chromatographischer Reinigung konnte das Kupplungsprodukt **80** in 69% Ausbeute NMR-spektroskopisch rein erhalten werden.

Zur Vollendung der Synthesesequenz fehlt noch die Entfernung der Benzylschutzgruppen in **80**. Eine gängige Methode ist die hydrogenolytische Spaltung an Palladium mit Wasserstoff. Dazu wurde der Benzylether **80** in Methanol gelöst, mit Palladium auf Aktivkohle versetzt und unter einer Wasserstoffatmosphäre bei Raumtemperatur gerührt. Nach Abfiltrieren des Katalysators und Entfernen des Lösungsmittels konnte der Säure-Base-Katalysator **81** nach Umkristallisieren aus Methanol in 99% Ausbeute elementaranalysenrein erhalten werden.

Abschließend betrachtet konnte der Säure-Base-Katalysator **81** erfolgreich synthetisiert und mit seinen Zwischenstufen charakterisiert werden. Auch eine Einkristallstrukturanalyse der Struktur **81** nach Kristallisieren aus Methanol konnte erfolgreich durchgeführt werden (siehe Abbildung 53).

Die in dieser Arbeit entwickelte Synthesesequenz lieferte bezogen auf die sieben Stufen der Chinuclidinsynthese den Säure-Base-Katalysator **81** in einer Gesamtausbeute von 17%, wobei die

Aromatisierung des cyclischen Enons **59** mit 50% Ausbeute das „Nadelöhr“ in der Synthesesequenz darstellt.

Aufgrund der guten Kristallisationseigenschaften kann eine Reinigung aller Stufen prinzipiell über Umkristallisieren erfolgen. Eine Chromatographie des Phenols **60**, der Methoxyverbindung **68** und des Kupplungsproduktes **80** führt jedoch schneller zu saubereren Produkten. Eine Weiterentwicklung der chromatographischen Reinigungsmethoden gerade im Bezug auf Zusammensetzung und Basenzusatz im Eluenten sollte sich positiv auf Ausbeute, Reinigungserfolg und -dauer auswirken.

Auch wenn viele Methoden zur Aromatisierung des cyclischen Enons **59** ausprobiert wurden, so könnte durch weitere Optimierung der bestehenden Methode oder Einführen einer neuen Methode eine bessere Ausbeute erzielt werden.

Am Ende dieses Kapitels soll noch ein kurzer Blick auf die Kristallstrukturen des Ethylcarboxylats **58**^e und des fertigen Säure-Base-Katalysators **81** geworfen werden, die in Abbildung 53 verglichen werden. Im Zwischenprodukt **58** ist eine deutliche Verdrillung innerhalb der Chinuclidineinheit zu erkennen, die wegen der erfolgten Aromatisierung in der anderen Struktur **81** nicht mehr vorhanden ist. Im nicht aromatisierten Zwischenprodukt **58** sorgen die sp³-hybridisierten Kohlenstoffatome C-2,3,4 für eine Halbsesselkonformation im anellierten Sechsering, in der das bromphenyl-substituierte C-3 nicht in der Ringebene liegt.

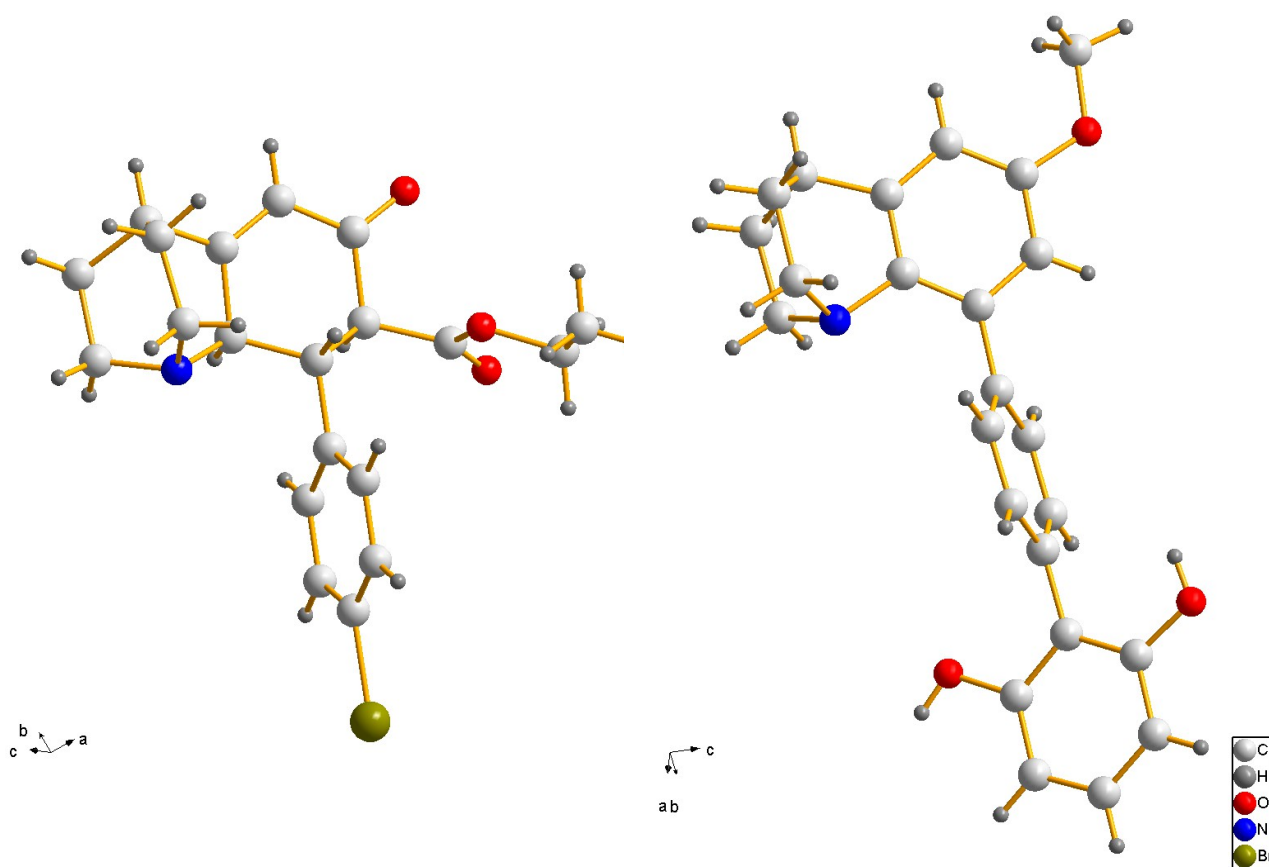


Abb. 53: Kristallstrukturen des Zwischenprodukts **58**^e (links) und des Säure-Base-Katalysators **81** (rechts). In den Kristallen eingelagerte Lösungsmittel sind nicht gezeigt.

^e Ich danke Arne Klinkebiel für die Bereitstellung der Kristallstrukturdaten für das Zwischenprodukt **58**.

Die Substituenten am Sechsring nehmen jeweils äquatoriale Positionen ein, was zu einer minimalen Abstoßung untereinander führt. Zusammen mit dem sp^2 -hybridisierten Kohlenstoffatom C-7 bildet C-2 eine C_2 -Brücke im Chinuclidinbimakrocyclus. Die unterschiedliche Hybridisierung sorgt für eine unterschiedliche Verdrillung aller drei C_2 -Brücken, sodass der Chinuclidinbimakrocyclus nicht mehr symmetrisch ist.

Der N-O-Abstand im Säure-Base-Katalysator **81** beträgt in der Kristallstruktur 6.30 Å. Für das Modell in Abbildung 40 wurde ein Abstand von 6.35 Å berechnet. Ein Vergleich beider Werte zeigt eine gute Übereinstimmung.

Da die Baseneinheit und die Phenoleinheit über einen linearen Abstandshalter verbunden sind, trägt die Orientierung der Phenoleinheit zur Stickstoffbase zum Abstand bei. Der anellierte Aromat mit dem N-Atom der Chinuclidineinheit und die Phenoleinheit bilden zwei Ebenen, deren Diederwinkel in der Einkristallstruktur 40.2 ° beträgt. Für das optimierte Modell in Abbildung 40 ergaben sich 33.2 ° in guter Näherung zur Einkristallstruktur.

4 Versuche zur katalytischen Wirkung

Die im Rahmen dieser Arbeit synthetisierten fünf neuen Säure-Base-Katalysatoren **6**, **22**, **23**, **55** sowie **81**, deren Synthese im vorangegangenen Kapitel 3 beschrieben wurde, wurden auf ihre katalytische Wirksamkeit getestet. Die bei der Hydrierung des konkaven Benzylalkohols **47** als Nebenprodukt aufgetretene konkave Base **48**, die eine Methyl- statt einer Hydroxymethylengruppe enthält, wurde als konkave Referenzbase verwendet. Auch ein Restbestand an konkavem Säure-Base-Katalysator **28** nach LIEBIG^[71, 72] wurde eingesetzt. Als Testreaktionen dienten die Mutarotation bei einem Monosaccharid, die Hydrolyse eines cyclischen Orthoesters, die Öffnung eines cyclischen Anhydrids durch einen Alkohol und die Öffnung eines Epoxids durch einen Alkohol. Da die Synthesen der Katalysatoren und die Suche nach geeigneten Testreaktionen parallel verlief, wurden nicht alle Katalysatoren in allen Reaktionen untersucht. Synthesen für Edukte, Referenz- und Vergleichssubstanzen, falls diese erforderlich waren, sowie Details zu den Katalyseversuchen sind im Experimentellen Teil in den Kapitel 8 und 9 angegeben. Zu Beginn soll jedoch noch ein kurzer Abstecher in die Kinetik chemischer Reaktionen gemacht werden, da dies für die Untersuchung katalytischer Reaktionen hilfreich erscheint.

4.1 Kinetische Aspekte chemischer Reaktionen

Der Erfolg einer Reaktion kann aus verschiedenen Blickwinkeln betrachtet werden. Zum einen durch die Angabe einer Ausbeute an gewünschtem und ungewünschtem Produkt oder durch schlichten Umsatz, d. h. durch Angabe von umgesetztem Edukt ohne genauere Berücksichtigung der Produkte. Für eine Reaktion können auch thermodynamische Parameter bestimmt werden, wie Reaktionsenthalpie und -entropie oder die Änderung der freien Enthalpie. Ebenso lassen sich kinetische Parameter einer Reaktion bestimmen, indem die zeitliche Veränderung der Konzentration eines oder mehrerer beteiligter Stoffe beobachtet wird.

Für die in dieser Arbeit durchgeführten katalytischen Reaktionen wurden zum Teil kinetische Parameter bestimmt, um beobachtete Reaktionsabläufe besser beschreiben zu können. Aus diesem Grund sollen in diesem Kapitel Geschwindigkeitsgesetze und die daraus resultierenden Zeitgesetze sowie die Auswertung kinetischer Experimente vorgestellt werden.

Geschwindigkeits- und Zeitgesetze

Jede Reaktion folgt einem Geschwindigkeitsgesetz, mit dessen Hilfe sich die Reaktionsgeschwindigkeit zu jedem Zeitpunkt berechnen lässt. Geschwindigkeitsgesetze lassen sich nach der Reaktionsordnung einteilen, die in einfachen Fällen die Summe der Exponenten der Konzentrationen der im Geschwindigkeitsgesetz vorkommenden Spezies entspricht. Für die bimolekulare Reaktion



könnte das Geschwindigkeitsgesetz folgendermaßen aussehen:

$$v = - \frac{d[A]}{dt} = - \frac{d[B]}{dt} = + \frac{d[C]}{dt} = - k \cdot [A]^m \cdot [B]^n,$$

mit der Reaktionsgeschwindigkeit v , der Zeit t , der Geschwindigkeitskonstanten k , den Konzentrationen der einzelnen Spezies in eckigen Klammern sowie den Exponenten m und n der jeweiligen Spezies. Für den Fall, dass m und n jeweils eins sind, handelt es sich um ein Geschwindigkeitsgesetz zweiter Ordnung, da die Summe der Exponenten zwei beträgt.

Tab. 1: Geschwindigkeitsgesetze mit den dazugehörigen Zeitgesetzen in Abhängigkeit der Reaktionsordnung.

Reaktionsordnung	0	1	2 ^a
Geschwindigkeitsgesetz	$v = k$	$v = k \cdot [A]$	$v = k \cdot [A] \cdot [B]$
Zeitgesetz	$[A] = [A]_0 - k \cdot t$	$[A] = [A]_0 \cdot e^{-k \cdot t}$	$\frac{1}{[A]} - \frac{1}{[A]_0} = k \cdot t$

^a Angegeben ist hier nur eine mögliche Variante für das Geschwindigkeits- und das dazugehörige Zeitgesetz.

Integration über die Zeit führt zum entsprechenden Zeitgesetz, das für eine Bestimmung kinetischer Größen wichtig ist. In Tabelle 1 sind Geschwindigkeitsgesetze nullter, erster und zweiter Ordnung mit ihren Zeitgesetzen angegeben. Für komplexere Reaktionen können die Geschwindigkeitsgesetze komplizierter aussehen und die Reaktionsordnung kann dabei größer sowie ungeradzahlig werden.

Erfassung und kinetische Auswertung von Messreihen

Die Änderung der Konzentration eines Stoffes während einer Reaktion kann durch geeignete Messmethoden, wie der Spektroskopie oder mittels gaschromatographischer Analyse eines Aliquoten, erfasst werden. Einzige Voraussetzung ist, dass die Reaktion durch das Messverfahren nicht gestört wird und sich so für die Reaktion relevante Bedingungen nicht ändern.

Eine graphische Auftragung der Messwerte in einem Konzentrations-Zeit-Diagramm und anschließendes Anpassen einer mathematischen Funktion an die Messpunkte ergibt je nach betrachteter Spezies einen fallenden oder steigenden Graphen. Der Verlauf dieses Graphen hängt dabei von der zu untersuchenden Reaktion und ihrem Geschwindigkeitsgesetz ab. Bei Reaktionen einfacherer Reaktionsordnung haben die Graphen spezifische Verläufe. An dieser Stelle kommen die integrierten Zeitgesetze zum Einsatz.

Ergibt sich aus der Auftragung eine Gerade, so handelt es sich um eine Reaktion nullter Ordnung, wie ein Vergleich mit dem dazugehörigen Zeitgesetz zeigt. Die Konzentration ist direkt proportional zur Zeit und die Proportionalitätskonstante ist die Reaktionskonstante, die sich direkt aus der Steigung der Geraden ergibt.

Liegt dagegen eine Kurve vor, so liegt ein Geschwindigkeitsgesetz anderer Ordnung vor. Eine Auftragung des Logarithmus der Konzentration gegen die Zeit würde eine Gerade ergeben, wenn ein Zeitgesetz einer Reaktion erster Ordnung vorliegt. Die Steigung der Geraden gibt direkt die Geschwindigkeitskonstante an.

Eine Auftragung der reziproken Konzentration gegen die Zeit ergibt für Reaktionen zweiter Ordnung eine Gerade, wie ein Vergleich mit dem Zeitgesetz zeigt. Auch hier entspricht die Steigung der Geraden der Geschwindigkeitskonstanten.

Durch diese Verfahren lassen sich Reaktionen nullter, erster und zweiter Ordnung leicht identifizieren und die dazugehörigen Geschwindigkeitskonstanten bestimmen. Liefert dagegen keine der oben beschriebenen Methoden eine Gerade, so liegt ein komplizierteres Geschwindigkeitsgesetz vor, das mit einfachen Mitteln, wie sie hier beschrieben wurden, nicht zu lösen ist und auch über den Anspruch dieser Arbeit hinausgeht.

Geschwindigkeitsgesetz pseudo-erster Ordnung

Ein Geschwindigkeitsgesetz beispielsweise zweiter Ordnung kann sich unter bestimmten Voraussetzungen vereinfachen lassen, sodass eine Auswertung nach einem Geschwindigkeitsgesetz erster Ordnung möglich ist. Wenn ein Reaktionspartner im großen Überschuss eingesetzt wird, dann kann vereinfacht angenommen werden, dass sich die Konzentration dieses Stoffes auch am Ende der Reaktion nicht wesentlich verändert hat, quasi konstant geblieben ist.

Für die oben beschriebene bimolekulare Reaktion würde sich das Geschwindigkeitsgesetz zweiter Ordnung (m und n jeweils eins) wie folgt vereinfachen, wenn die Komponente B im großen Überschuss eingesetzt wird:

$$v = - \frac{d[A]}{dt} = - k' \cdot [A], \text{ mit } k' = k \cdot [B].$$

Die quasi konstante Konzentration von B ist dann in der bestimmbar (observierbaren) Geschwindigkeitskonstanten k' enthalten. Da kein echtes Geschwindigkeitsgesetz erster Ordnung vorliegt, wird es Geschwindigkeitsgesetz pseudo-erster Ordnung genannt.

Allgemein lässt sich diese Methode zur Bestimmung der Teilreaktionsordnung der Unterschusskomponente einsetzen, denn das resultierende Geschwindigkeitsgesetz lässt sich wie oben beschrieben aus dem Verlauf der Messwerte in den entsprechenden Auftragungen ableiten. Dieses Verfahren kann für alle beteiligten Reaktanden angewandt werden, sodass sich ein vollständiges Geschwindigkeitsgesetz aufstellen lässt. Auch hier gilt eine Einschränkung für komplizierte Geschwindigkeitsgesetze, für die zum Teil andere Verfahren angewendet werden müssen.

Bestimmung der Anfangsreaktionsgeschwindigkeit

Unmittelbar zu Beginn der Reaktion sind die Produkte quasi noch nicht vorhanden, sodass sie die Reaktion noch nicht beeinflussen können. Die Edukte sind zu diesem Zeitpunkt quasi noch nicht verbraucht, sodass ihre Konzentration zu Beginn als konstant angesehen werden kann. Die in diesem Zeitraum vorliegende Anfangsreaktionsgeschwindigkeit v_0 hängt unter gegebenen Bedingungen somit nur von der Anfangskonzentration der Edukte ab, sie ist damit pseudo-nullter Ordnung und zu diesem Zeitpunkt unabhängig von der eigentlichen Reaktionsordnung. Für alle Reaktionen lässt sich somit eine Anfangsgeschwindigkeit bestimmen.

Die an die Messwerte in einem Konzentrations-Zeit-Diagramm angepasste mathematische Funktion lässt sich nach der Zeit ableiten, was die Steigung der Funktion liefert. Die Steigung zum Zeitpunkt $t = 0$ entspricht der Anfangsreaktionsgeschwindigkeit v_0 . Da sie abgesehen von den Reaktionsbedingungen nur von den Anfangskonzentrationen abhängt, werden für unterschiedliche Anfangskonzentrationen somit unterschiedliche Anfangsreaktionsgeschwindigkeiten bestimmt.

Eine Auftragung der Logarithmen der Anfangsgeschwindigkeiten gegen die Logarithmen der Anfangskonzentrationen ergibt Geraden, deren Steigung die Teilreaktionsordnung der variierten Spezies wiedergibt.

Katalytische Reaktionen

Katalysatoren beschleunigen eine Reaktion durch Herabsetzen der Aktivierungsenergie. Sehr viel langsamere parallel ablaufende Reaktionen haben damit kaum noch Einfluss auf die Reaktionsgeschwindigkeit. Wenn die Edukte im Vergleich zum Katalysator im großen Überschuss vorliegen, quasi konstant bleiben und die Katalysatorkonzentration ebenfalls konstant bleibt, kann der Reaktionsverlauf durch ein Geschwindigkeitsgesetz pseudo-nullter Ordnung beschrieben werden.

Dieser Fall gilt nicht mehr, wenn beispielsweise ein Edukt nicht mehr im Überschuss vorliegt. Die katalytisch ablaufende Reaktion könnte dann beispielsweise durch ein Geschwindigkeitsgesetz pseudo-erster Ordnung beschrieben werden.

Nebenreaktionen, die mit ihrem Beitrag zur Reaktionsgeschwindigkeit nicht mehr zu vernachlässigen sind, führen ebenso wie eine Änderung der Katalysatorkonzentration während der Reaktion zu einer Abweichung vom Verlauf pseudo-nullter Ordnung. Eine Beschreibung des Reaktionsverlaufes durch ein einfaches Geschwindigkeitsgesetz ist dann nicht mehr möglich. Das zugrunde liegende Geschwindigkeitsgesetz kann unter Umständen kompliziert sein.

4.2 Mutarotation bei einem Monosaccharid

Monomere Zucker liegen als Halbacetale vor, die je nach Anordnung der OH-Gruppe am C-1-Atom, dem Anomerenzentrum, in α -Anomere (axial) und β -Anomere (äquatorial) unterteilt werden. Die Umwandlung der Anomere untereinander wird als Epimerisierung bezeichnet und ist genau genommen eine 1-Epimerisierung. Sie kann sowohl durch Säuren oder Basen als auch durch eine Kombination beider katalysiert werden. In der belebten Natur werden Epimerisierungen von Enzymen katalysiert.^[103-105] Mutarotasen, oder auch 1-Epimerasen genannt, übernehmen speziell die 1-Epimerisierung.^[106, 107] Die Gruppe der Aldose-1-epimerasen (EC 5.1.3.3.) epimerisiert, wie der Name verrät, Aldosen wie D-Glucose oder D-Galactose.

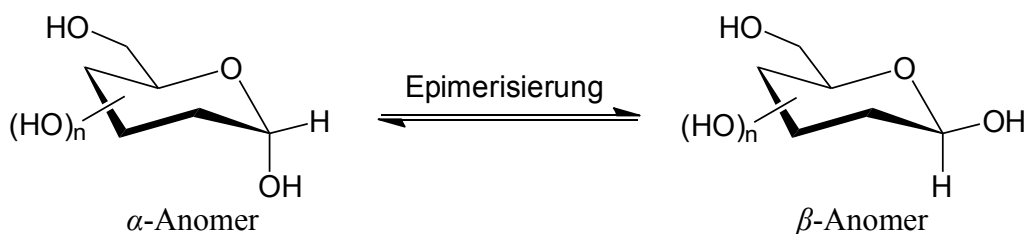


Abb. 54: Epimerisierung bezeichnet die Umwandlung eines Epimers in ein anderes, hier die Umwandlung einer α -Aldohexose in eine β -Aldohexose und umgekehrt durch 1-Epimerisierung.

Der in diesem Zusammenhang verwendete Begriff der Mutarotation beschreibt die Änderung des Drehwertes einer Lösung eines optisch aktiven Isomers bei dessen Epimerisierung. In der Literatur wird zum Teil nicht zwischen Mutarotation und Epimerisierung unterschieden. Mutarotation ist jedoch die Folge einer Epimerisierung und bezieht sich wie oben erläutert auf die Änderung des Drehwertes.

Eine wässrige Lösung von α -D-Glucose (**82**) startet mit einem spezifischen Drehwert von 112° , der sich mit der Zeit auf 52.7° im Gleichgewicht beider Anomere einstellt. Da β -D-Glucose (**83**) einen spezifischen Drehwert von 18.7° zeigt, kann im Gleichgewicht ein α - β -Anomerenverhältnis von 36% zu 64% berechnet werden, wobei auch noch 0.02% offenkettige Glucose in wässriger Lösung vorliegt. Über die Änderung des Drehwinkels einer Lösung kann also auf die Änderung in den Konzentrationen der gelösten Stoffe geschlossen werden.

In organischen Lösungsmitteln wie Benzol wurde Mutarotation bei 2,3,4,6-Tetramethyl- α -D-glucose beim Einsatz organischer Säuren, Basen und ihrer Kombination untersucht.^[108-110] Bifunktionelle Verbindungen wie 2-Hydroxypyridin waren ebenfalls geeignete Katalysatoren.^[111-113] Theoretische Untersuchungen mit der Modellverbindung 2-Tetrahydropyranol und bifunktionellen Katalysatoren wie 2-Hydroxypyridin oder Benzamidin in Benzol stützen einen konzertiert ablaufenden Mechanismus.^[114, 115]

Einer allgemeinen Säure-Base-Katalyse folgend, verläuft der Mechanismus synchron über einen doppelten Protonentransfer und einen endocyclischen Bindungsbruch zur offenkettigen Carbonyl-

verbindung. Nach Drehung der Carbonylfunktion erfolgt ebenfalls synchron der Ringschluss ebenfalls über einen doppelten Protonentransfer zum anderen Anomer (vergleiche Abbildung 55).

Da die zu untersuchenden Katalysatoren nur schlecht in Benzol löslich waren, stellten polare Lösungsmittel wie *N,N*-Dimethylformamid eine Alternative dar. Glucose ist aufgrund ihrer polaren Hydroxygruppen nur in wenigen organischen Lösungsmitteln löslich, darunter Alkohole und *N,N*-Dimethylformamid. In der Literatur konnte die Mutarotation bei α -D-Glucose (**82**) in *N,N*-Dimethylformamid erfolgreich untersucht werden,^[116, 117] sodass auch hier auf diese Kombination von Substrat und Lösungsmittel als Testreaktion für bifunktionelle Säure-Base-Katalysatoren zurückgegriffen wurde. Im Folgenden werden die Experimente und Ergebnisse vorgestellt.

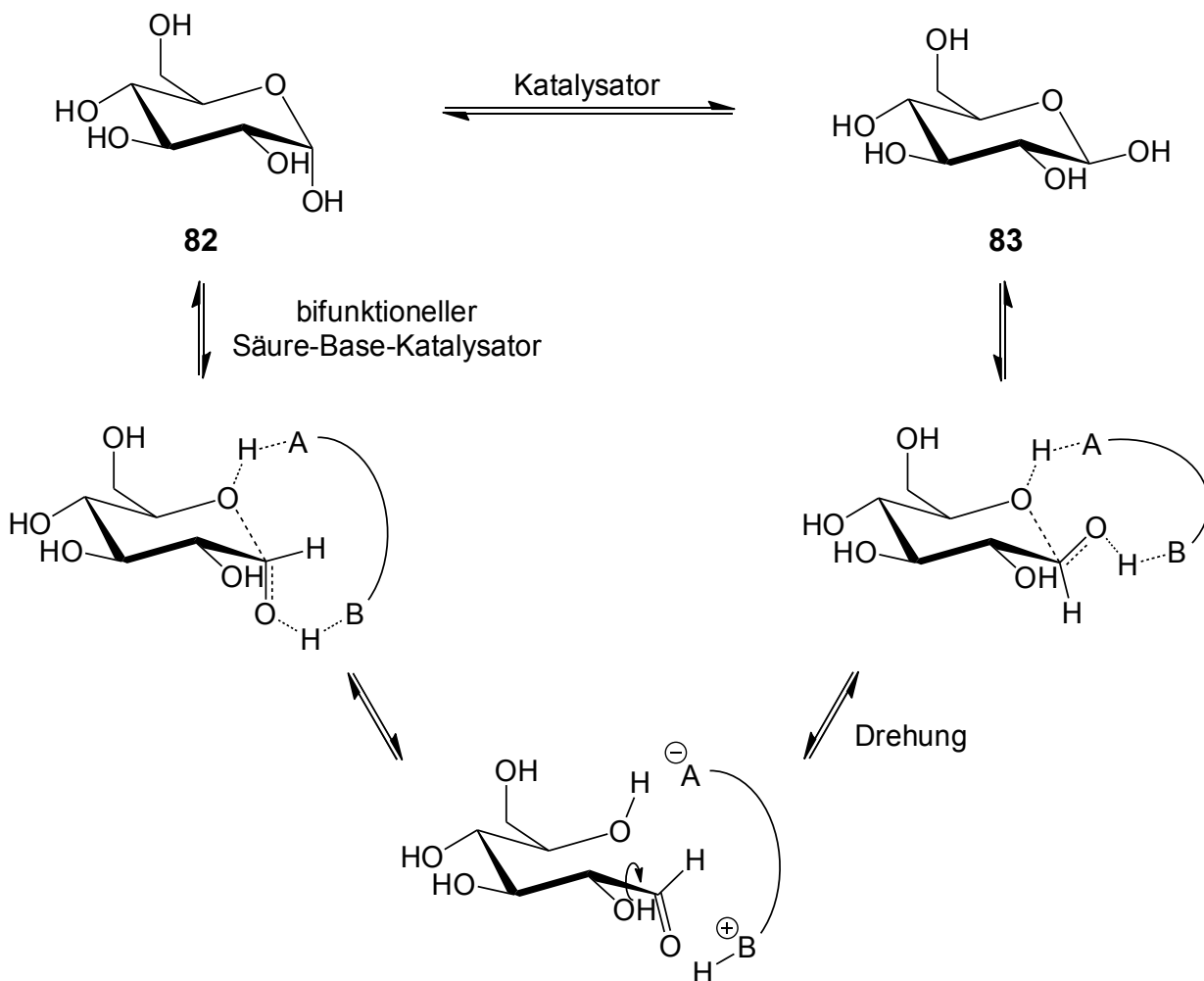


Abb. 55: Epimerisierung von α -D-Glucose (**82**) zu β -D-Glucose (**83**) und umgekehrt, nach einem im Sinne einer allgemeinen Säure-Base-Katalyse ablaufendem Mechanismus mit einem bifunktionellen Säure-Base-Katalysator.

Durchführung und Analyse der Versuche

Die einzelnen Ansätze in wasserfreiem *N,N*-Dimethylformamid enthielten 10 mg/mL (entsprechend 56 mM) α -D-Glucose sowie 10mol% Katalysator. Nach Zusammengabe der Komponenten wurden die Ansätze in Messzellen abgefüllt und bei 20 °C temperiert und der Drehwert gemessen. Untersucht wurde ein Ansatz ohne Katalysator als Blindversuch, jeweils einer mit den vereinfachten

Katalysatoren **6** und **22**, einer mit *m*-Anissäure und ein Ansatz mit einer Kombination aus *m*-Anissäure und Pyridin. In zu Anfang kurzen und später größeren Zeitabständen wurde die Drehwertmessung der Ansätze wiederholt.

Auswertung der Versuche

Die Gleichgewichtseinstellung zwischen α -D-Glucose (**82**) und β -D-Glucose (**83**) folgt einem Geschwindigkeitsgesetz pseudo-erster Ordnung.^[108-113, 116-119] Eine Bestimmung der Geschwindigkeitskonstanten erfolgte mit der Formel

$$k \cdot t = -\ln \frac{(\alpha_t - \alpha_\infty)}{(\alpha_0 - \alpha_\infty)} ,$$

mit den gemessenen Drehwerten α_t , dem Anfangsdrehwert α_0 und dem Drehwert α_∞ nach Gleichgewichtseinstellung.^[117]

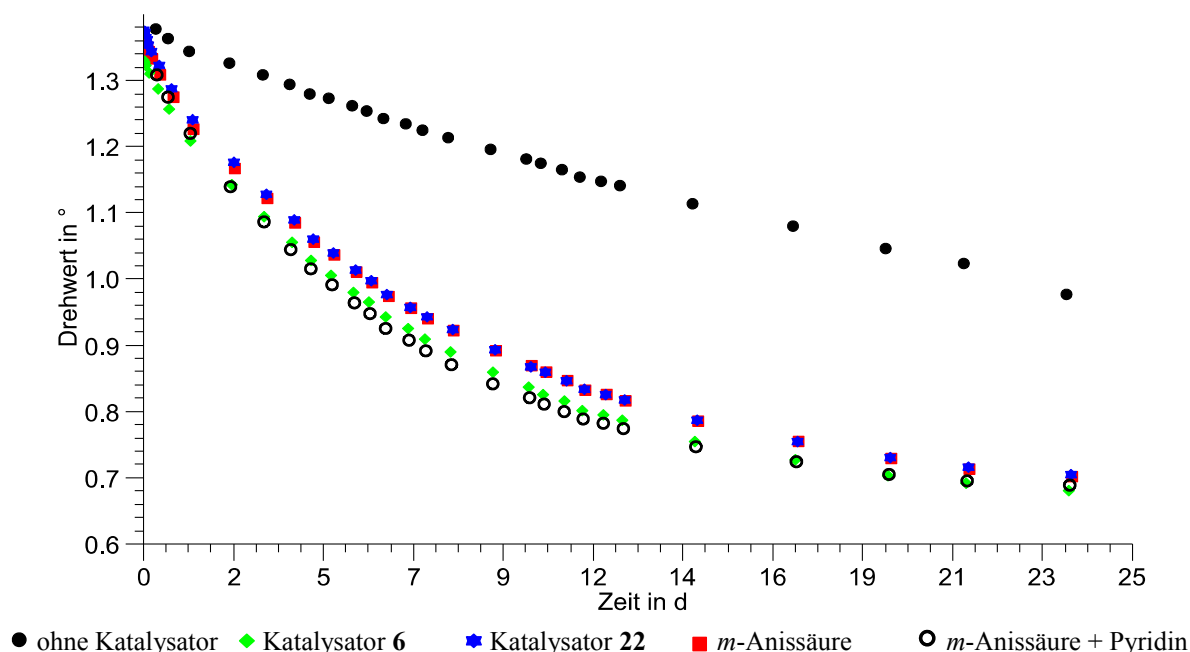


Abb. 56: Auftragung der Drehwerte gegen die Reaktionszeit für die Mutarotationsexperimente bei α -D-Glucose (**82**) in *N,N*-Dimethylformamid bei 20 °C.

Nach graphischer Auftragung der Drehwerte gegen die Zeit ergaben sich für jedes Experiment exponentiell abfallende Kurven (siehe Abbildung 56), an die jeweils Exponentialfunktionen erster Ordnung angepasst wurden. Der Anfangsdrehwert α_0 und der Drehwert α_∞ nach Gleichgewichtseinstellung wurden mit den erhaltenen Exponentialfunktionen berechnet. Eine Auftragung der Messwerte nach oben stehender Formel lieferte nach linearer Regression die Geschwindigkeitskonstanten k als Steigungen der Geraden (siehe Abbildung 57). In Tabelle 2 sind die ermittelten Werte zusammengefasst.

Die Betrachtung der Geschwindigkeitskonstanten k zeigt erwartungsgemäß für den Versuch ohne Katalysator den niedrigsten Wert von $0.42 \cdot 10^{-6} \cdot \text{s}^{-1}$. Die Referenzsäure *m*-Anissäure und die beiden vereinfachten Säure-Base-Katalysatoren **6** und **22** zeigten ähnliche Werte von $1.5 \cdot 10^{-6} \cdot \text{s}^{-1}$ und

$1.6 \cdot 10^{-6} \cdot \text{s}^{-1}$. Etwas besser schnitt die Kombination von Referenzsäure und -base, *m*-Anissäure und Pyridin, mit $1.8 \cdot 10^{-6} \cdot \text{s}^{-1}$ ab.

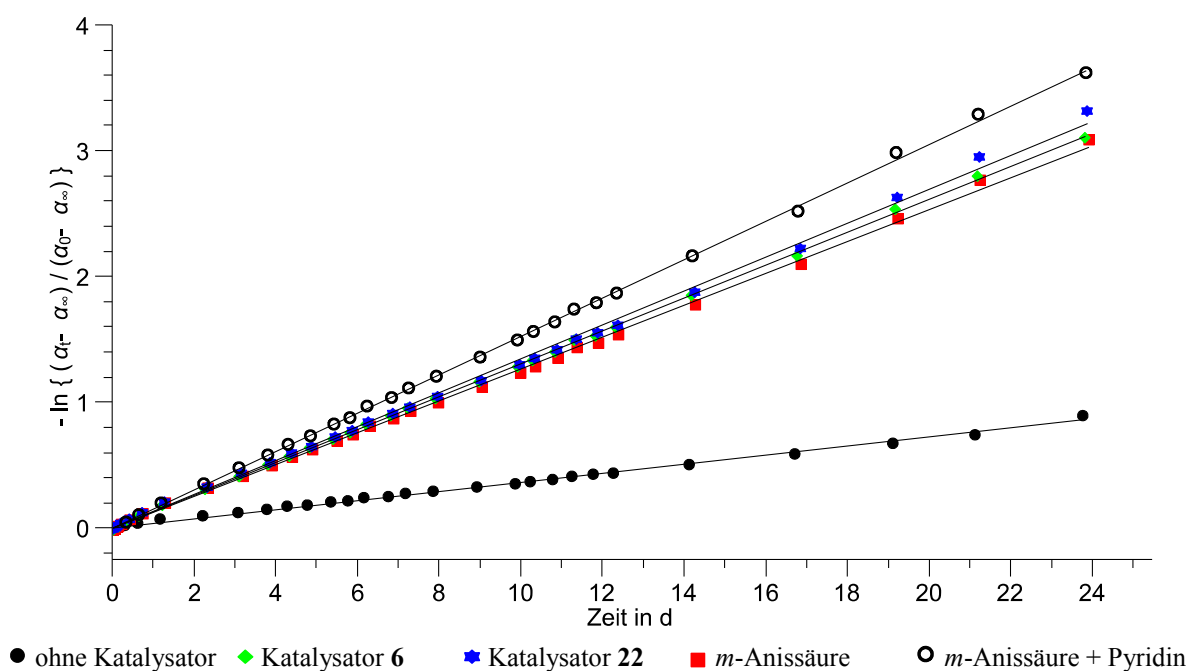


Abb. 57: Auftragung zur Bestimmung der Geschwindigkeitskonstanten für Reaktionen pseudo-erster Ordnung für die Mutarotationsexperimente.

Die Geschwindigkeitskonstanten, die mit den vereinfachten Katalysatoren erzielt wurden, sind etwas kleiner als die, die mit *m*-Anissäure und Pyridin erreicht wurden. Möglicherweise führt die eingeschränkte Beweglichkeit der Säure- und Baseneinheit in den bifunktionellen Katalysatoren im Vergleich zur Kombination aus Einzelkomponenten zu einer weniger günstigen Positionierung und damit zu einer langsameren Reaktionsgeschwindigkeit.

Tab. 2: Aus den Messreihen der einzelnen Versuche ermittelte Anfangsdrehwerte α_0 , Drehwerte α_∞ nach Gleichgewichtseinstellung sowie Geschwindigkeitskonstanten k bei 20 °C in *N,N*-Dimethylformamid.

Eintrag	Katalysator	α_0	α_∞	$k \cdot 10^{-6} [\text{s}^{-1}]$
1	ohne	1.39	0.69	0.42
2	<i>m</i> -Anissäure	1.35	0.67	1.5
3	6	1.32	0.65	1.5
4	22	1.37	0.68	1.6
5	<i>m</i> -Anissäure und Pyridin	1.34	0.67	1.8

Im Vergleich zum Blindversuch steigerten die Katalysatoren **6** und **22** die Reaktionsgeschwindigkeit lediglich um etwa Faktor vier. Möglicherweise sind neben der räumlichen Anordnung auch die Reaktivitäten der Benzoesäure- und Pyridinbaseneinheit in den verwendeten bifunktionellen Katalysatoren **6** und **22** für die Reaktion nicht optimal gewählt.

4.3 Hydrolyse eines cyclischen Orthoesters

In der Organischen Chemie finden Orthoester vielseitige Verwendung.^[120] Einfache Orthoester, wie Trimethylorthoformiat und -acetat beispielsweise werden als wasserentziehende Reagenzien oder als Kohlenstoffquelle beim Aufbau von Heterocyclen verwendet. Cyclische Orthoester treten beispielsweise als nicht isolierte Intermediate bei der selektiven Acylierung von Diolen auf^[121] oder sie lassen sich zu acylierten Cyanhydrinen umsetzen.^[122] Bicyclische Orthoester fungieren beispielsweise als Schutzgruppe für Carbonsäuren, wobei gleichzeitig die Acidität vorhandener α -ständiger Protonen stark herabgesetzt wird.^[123] In der Synthese chiraler α -Hydroxycarbonsäuren lassen sich bicyclische Orthoester als chirale Auxiliare einsetzen.^[124]

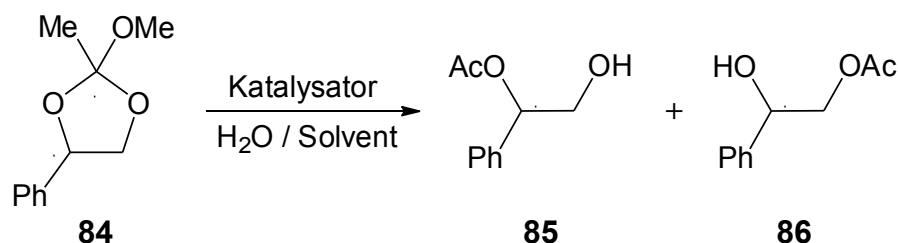


Abb. 58: Hydrolyse des cyclischen Orthoester **84** zu den monoacylierten Diolen **85** und **86**.

Die Hydrolyse cyclischer Orthoester in Wasser oder gepufferten wässrigen Systemen wurde unter anderem intensiv in der Arbeitsgruppe um McCLELLAND untersucht.^[125-127] Der Mechanismus verläuft dabei über vier Stufen ausgehend vom Orthoester über ein stabilisiertes Carbokation (vergleiche Abbildung 59). Nach Addition von Wasser entsteht ein Hemiorthoester, der nach Ringöffnung das Hydrolyseprodukt, ein monoacyliertes Diol bildet. Für viele Orthoester ist je nach pH-Wert die Carbokationenbildung oder die Hydrolyse des Hemiorthoesters der geschwindigkeitsbestimmende Schritt. Die Ringöffnung des Hemiorthoesters ist auch durch einen bifunktionellen Säure-Base-Katalysator denkbar, was sie als Testreaktion im Rahmen dieser Arbeit interessant macht. Der in dieser Arbeit hergestellte bifunktionelle Säure-Base-Katalysator **22** wurde in der Hydrolyse von 2-Methoxy-2-methyl-4-phenyl-1,3-dioxolan (**84**) in seiner katalytischen Eigenschaften untersucht, wobei drei verschiedene organische Lösungsmittel verwendet wurden. Bei der Hydrolyse des als Diastereomeregemisch verwendeten unsymmetrischen Orthoesters **84** werden zwei regioisomere Hydroxycarbonsäureester **85** und **86** erhalten, die eine Untersuchung der Regioselektivität dieser Reaktion erlaubt. Unter den gegebenen Reaktionsbedingungen können sich die Regioisomere je nach Reaktivität des Esters ineinander umwandeln, sodass in ungünstigen Fällen Regioselektivität verloren gehen kann. Im Folgenden werden die durchgeführten Experimente und die gewonnen Erkenntnisse vorgestellt.

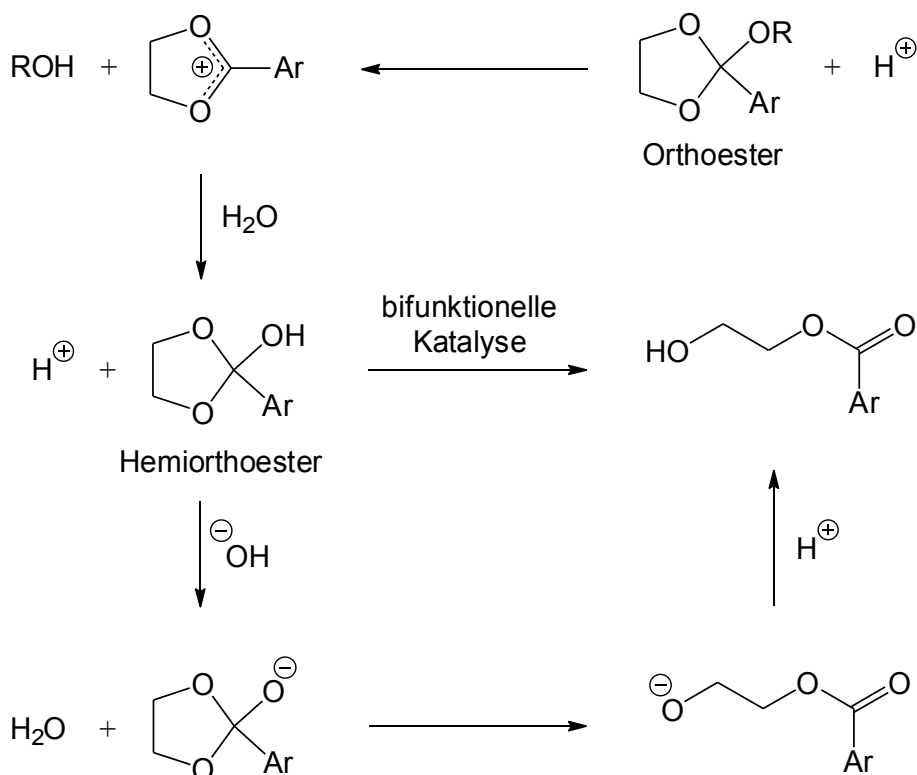


Abb. 59: Mechanismus der Hydrolyse eines cyclischen Orthoesters über vier Stufen.

Durchführung und Analyse der Versuche

In Vorversuchen zur Hydrolyse des Orthoesters **84** in organischen Lösungsmitteln zeigte sich allgemein ein sehr langsamer Reaktionsverlauf bei Raumtemperatur. Bei 50 °C verlief die Hydrolyse zwar etwas schneller, doch erst eine weitere Erhöhung der Temperatur auf den Siedepunkt der jeweils verwendeten Lösungsmittel ergab eine annehmbare Reaktionsgeschwindigkeit.

In den folgenden Versuchen wurden 0.025 mmol Katalysator, 0.50 mmol Orthoester **84** und 20 μL *n*-Hexadecan als internen Standard in Rundkolben genau eingewogen und mit 10 mL Lösungsmittel und einer den Versuchen angepassten Menge Wasser (100 oder 1 Äquivalent) versetzt. Unter Stickstoffatmosphäre wurden die Ansätze unter Rühren unter Rückfluss erhitzt und nach 24 h ihre Zusammensetzung untersucht. Als aprotische Lösungsmittel wurden Tetrahydrofuran und Acetonitril und als protisches Lösungsmittel Methanol verwendet. Bei Siedetemperatur der entsprechenden Lösungsmittel stellte die bei Raumtemperatur geringe Löslichkeit des Katalysators **22** kein Problem dar.

Die Analyse der einzelnen Ansätze erfolgte mittels Gaschromatographie. Da das Substrat **84** als Diastereomergemisch zum Einsatz kam, wurden bei der gaschromatographischen Analyse zwei Signale im Chromatogramm erwartet, ebenso für die beiden regioisomeren Produkte **85** und **86**. Eine bevorzugte Reaktion eines Diastereomers oder die bevorzugte Bildung eines Regioisomers könnte so leicht erkannt werden. Für eine zuverlässige quantitative Auswertung ist eine saubere Trennung der Analyten im Chromatogramm hilfreich, doch leider ließ sich eine annehmbare Trennung der diastereomeren Edukte **84** und der regioisomeren Produkte **85** und **86** mit einer einzelnen gaschromatographischen Analyse nicht realisieren.

Die beiden Produkte **85** und **86** ließen sich am Gaschromatographen auf einer unpolaren Säule zwar nicht basisliniengetreunt auflösen, jedoch reichte die Trennleistung für eine ausreichend genaue Quantifizierung. Das Diastereomergemisch **84** wurde hingegen nicht aufgelöst und erschien als ein einzelnes Signal.

Die Verwendung einer längeren, polaren Trennsäule ergab nur eine geringe Trennung der Diastereomeren **84**, sodass eine quantitative Bestimmung der einzelnen Diastereomeren **84** sich als nicht zuverlässig erwies. Die Trennung der regioisomeren Produkte **85** und **86** gelang mit dieser Methode ebenfalls nicht ausreichend.

Für die Analyse der Katalyseversuche wurde somit nur eine gaschromatographische Analyse-methode angewendet, mit der das Eduktgemisch **84** als Summe und die regioisomeren Produkte **85** und **86** getrennt erfasst werden konnten. Die aus den gaschromatographischen Analysen ermittelten Umsätze, also die Abnahme der Eduktkonzentration, und die Produktselektivitäten in den einzelnen Versuchen sowie einige Details zur Reaktion sind in Tabelle 3 zusammengefasst und werden im folgenden vorgestellt.

Auswertung der ermittelten Reaktionsumsätze

In den ersten Versuchen (Tabelle 3, Eintrag 1 – 5) wurden Tetrahydrofuran als Lösungsmittel und 100 Äquivalente Wasser als Reaktionspartner eingesetzt. Für den Ansatz ohne Katalysator wurde ein Umsatz von 11% beobachtet, wohingegen die Referenzbase Pyridin einen vollständigen Umsatz bewirkte. In den Ansätzen mit *m*-Anissäure als Referenzsäure und dem Säure-Base-Katalysator **22** wurden vergleichbare Umsätze von 80 und 82% beobachtet. Für die Kombination aus *m*-Anissäure und Pyridin ergab sich ein deutlich kleinerer Umsatz von 54%. Ein Vergleich der Umsätze aus den Versuchen mit Katalysator **22** und der Kombination zeigt ein deutlich besseres Abschneiden für den bifunktionellen Katalysator **22**, der eine vergleichbare Säure und Base nur intramolekular aufweist.

Die ermittelten Regioselektivitäten sind insgesamt klein und zeigen für die Versuche ohne Katalysator, mit Katalysator **22** und mit Pyridin eine vergleichbare Selektivität von 2.2 – 2.5. Für *m*-Anissäure und die Kombination lagen die Selektivitäten bei etwa 1.5.

Die Herabsetzung der Wassermenge auf ein Äquivalent führte zu grundlegend anderen Ergebnissen (Tabelle 3, Eintrag 6 – 10). Ohne Katalysator wurde ein Umsatz von 17% ermittelt, ein etwas höherer Wert als im Kontrollversuch der ersten Versuchsreihe. Für die beiden Referenzversuche mit *m*-Anissäure und Pyridin ergaben sich diesmal Umsätze von jeweils 8% und für Katalysator **22** lediglich 2%. Die Kombination aus *m*-Anissäure und Pyridin lieferte mit 48% Umsatz das beste Ergebnis unter diesen Versuchsbedingungen.

Die Selektivitäten waren in dieser Versuchsreihe nur geringfügig höher. In den Versuchen ohne Katalysator, mit Katalysator **22** und mit Pyridin lagen sie zwischen 2.9 – 3.1. Für *m*-Anissäure wurde eine Selektivität von etwa 1.7 ermittelt, die sich im Vergleich zum entsprechenden Versuch der vorherigen Reihe nur unmerklich verändert hat. Die Kombination aus Referenzsäure und -base führte zu einer Selektivität von etwa 2.5 und hat sich in Relation zum gleichen Versuch der ersten Versuchsreihe etwas erhöht.

Die ermittelten Umsätze sind für die einzeln zugesetzten Katalysatoren mit äquimolarer Wassermenge im Vergleich zur ersten Versuchsreihe mit 100fachem Wasserüberschuss stark herabgesetzt. Nur für die Kombination aus Säure und Base hat sich der Umsatz kaum verändert. Durch den äquimolaren Wassereinsatz wird eine spezifische Säure-Base-Katalyse durch H_3O^+ und OH^- , zumal im aprotischen Lösungsmittel Tetrahydrofuran gearbeitet wurde, stark erschwert, wodurch sich die geringen Umsätze erklären ließen.

Tab. 3: Ergebnisse der Versuche zur Hydrolyse des cyclischen Orthoesters **84**: 0.50 mmol 2-Methoxy-2-methyl-4-phenyl-1,3-dioxolan (**84**), 0.025 mmol Katalysator, 10 mL wasserfreies Lösungsmittel, 900 μL oder 9 μL Wasser, 20 μL *n*-Hexadecan, Rückfluss, 24 h. Der Umsatz wurden mittels GC-Analyse bestimmt.

Eintrag	Katalysator	Lösungsmittel	Äqu. Wasser	Umsatz in %	85/86
1	ohne	THF	100	11	2.5
2	22	THF	100	80	2.3
3	<i>m</i> -Anissäure	THF	100	82	1.4
4	Pyridin	THF	100	100	1.5
5	<i>m</i> -Anissäure und Pyridin	THF	100	54	1.6
6	ohne	THF	1	17	3.1
7	22	THF	1	2	-
8	<i>m</i> -Anissäure	THF	1	8	1.7
9	Pyridin	THF	1	8	2.9
10	<i>m</i> -Anissäure und Pyridin	THF	1	48	2.5
11	ohne	Acetonitril	1	21	2.3
12	22	Acetonitril	1	75	2.2
13	<i>m</i> -Anissäure	Acetonitril	1	68	1.8
14	Pyridin	Acetonitril	1	42	2.1
15	<i>m</i> -Anissäure und Pyridin	Acetonitril	1	88	2.3
16	ohne	Methanol	1	0	-
17	22	Methanol	1	87	1.9
18	<i>m</i> -Anissäure	Methanol	1	93	1.9
19	Pyridin	Methanol	1	0	-
20	<i>m</i> -Anissäure und Pyridin	Methanol	1	91	1.5

Der Wechsel von Tetrahydrofuran zu Acetonitril unter Verwendung von einem Äquivalent Wasser lieferte wiederum deutlich andere Ergebnisse (Tabelle 3, Eintrag 11 – 15). Der Versuch ohne Katalysator lieferte einen Umsatz von 21%. Für Pyridin wurde ein Wert von 42%, für *m*-Anissäure und Katalysator **22** ähnliche Werte von 68% und 75% erzielt. Auch mit Acetonitril konnte für die Kombination aus Säure und Base das in dieser Reihe beste Ergebnis von hier 88% erreicht werden.

Die erzielten Selektivitäten lagen in dieser Versuchsreihe mit 2.1 – 2.3 dicht beieinander und nur für *m*-Anissäure bei 1.8. Bis auf den Wert für *m*-Anissäure sind die Selektivitäten im Vergleich zur vorigen Versuchsreihe mit Tetrahydrofuran geringfügig niedriger.

Die Umsätze in Acetonitril lagen im Vergleich zu Tetrahydrofuran deutlich höher. Der Unterschied von rund 16 °C in den Siedepunkten könnte einen Beitrag dazu leisten. Viel eher liegt wohl eine Erklärung in den unterschiedlichen Polaritäten der aprotischen Lösungsmittel. Das deutlich polarere Acetonitril kann bei der Reaktion auftretende geladene Spezies besser solvatisieren und stabilisieren als Tetrahydrofuran.

Der Einsatz von Methanol als Lösungsmittel führte zu etwas extremeren Ergebnissen (Tabelle 3, Eintrag 15 – 20). Im Kontrollversuch ohne Katalysator als auch im Versuch mit Pyridin konnte kein Umsatz beobachtet werden. Für *m*-Anissäure, den Katalysator **22** sowie die Kombination aus *m*-Anissäure und Pyridin ergaben sich Umsätze von 87 – 93%.

Die Selektivitäten sind auch in dieser Versuchsreihe gering und wenig unterschiedlich. Mit *m*-Anissäure und Katalysator **22** lagen sie bei 1.9. Für die Kombination wurde ein Wert von 1.5 ermittelt.

Bei der Verwendung von Methanol als Lösungsmittel scheint Pyridin als Katalysator keinen Einfluss auf die Reaktion zu haben, wie der Vergleich mit dem Versuch ohne Katalysator zeigt. Sowohl die Kombination aus *m*-Anissäure und Pyridin als auch der Säure-Base-Katalysator **22** lieferten einen vergleichbaren Umsatz wie *m*-Anissäure allein. Aus den Werten könnte vermutet werden, dass Pyridin als solches und als Baseneinheit im Säure-Base-Katalysator **22** ebenfalls inaktiv ist. Abschließend lässt sich diese Vermutung durch die wenigen durchgeführten Versuche nicht klären. Ein möglicher Grund für die hohen Umsätze in den drei Versuchen mit einer Säure könnte in der deutlich leichteren Protonenübertragung in protischen Lösungsmitteln zu finden sein.

Der bei der vorliegenden Hydrolysereaktion getestete Säure-Base-Katalysator **22** unterschied sich in den hohen Reaktionsumsätzen kaum von der Referenzsäure, bis auf den Versuch in Tetrahydrofuran mit äquimolarer Wassermenge, in dem beide niedrige Umsätze lieferten. In Acetonitril und Methanol schnitt Katalysator **22** besser ab als die Referenzbase. Nur im Versuch mit Wasserüberschuss in Tetrahydrofuran lieferte Pyridin ein eindeutig besseres Ergebnis. Im Vergleich mit der Kombination aus Referenzsäure und -base ergab sich ein ebenso uneinheitliches Bild. In Tetrahydrofuran mit Wasserüberschuss war der Umsatz für Katalysator **22** größer, bei äquimolarer Wassermenge schnitt die Kombination wesentlich besser ab. In Methanol waren die Umsätze vergleichbar und in Acetonitril lieferte die Kombination ein etwas höheren Umsatz.

Ein positiver Effekt bei der Hydrolyse des cyclischen Orthoesters **84** durch den Säure-Base-Katalysator **22**, der auf eine bifunktionelle Säure-Base-Katalyse hinweist, konnte nicht eindeutig gefunden werden. Auch die geringen Selektivitäten boten keinen Ansatzpunkt, diese Versuche noch weiter fortzuführen.

4.4 Öffnung eines cyclischen Anhydrids durch einen Alkohol

Die Öffnung cyclischer Anhydride durch Alkohole und Alkoholate führt zu Halbestern, deren zweite freie Carboxylgruppe einer weiteren Funktionalisierung leicht zugänglich ist. Durch den Einsatz geeigneter Katalysatoren kann die Ringöffnung unter milden Bedingungen durchgeführt und beschleunigt werden. Als Katalysatoren für den Umsatz mit Alkoholen im Sinne einer allgemeinen Säure- oder Basenkatalyse können *Lewis-Säuren*, wie Bortrifluorid-Etherat,^[128] oder *Lewis-Basen*, wie tertiäre Amine und Pyridinderivate eingesetzt werden. Je nach pK_a -Wert katalysieren *Brønsted-Säuren*, wie stark saure Kationentauscher, im Sinne einer spezifischen Säurekatalyse dagegen auch die Veresterung der gebildeten Carboxylgruppe und sind daher nur bedingt einsetzbar.

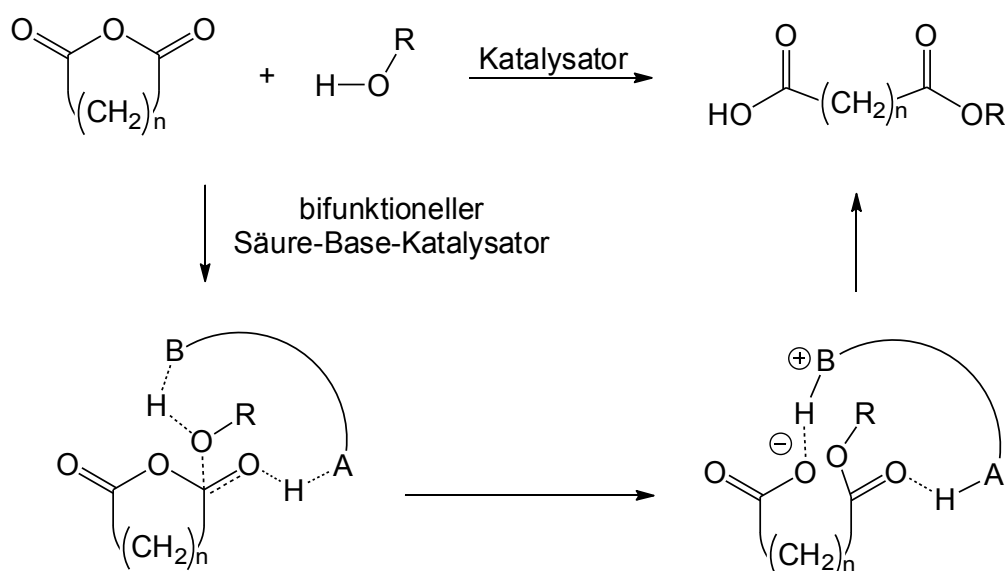


Abb. 60: Säure- oder basekatalysierte Öffnung eines cyclischen Anhydrids durch einen Alkohol unter Bildung eines Halbesters (oben). Möglicher Mechanismus mit einem bifunktionellen Säure-Base-Katalysator im Sinne einer allgemeinen Säure-Base-Katalyse (unten).

Durch den Einsatz chiraler Katalysatoren kann eine Desymmetrisierung von *meso*-Anhydriden erfolgen, die zu chiralen Halbestern führt. In der Naturstoffsynthese und zur Herstellung biologisch aktiver Substanzen finden chirale Halbestere eine Anwendung.^[129-131]

Im Jahre 1985 veröffentlichte ODA erstmals eine Methode zur Anhydridöffnung mit Methanol, in der Cinchona-Alkaloide eingesetzt wurden.^[132] Seitdem und besonders in den vergangenen Jahren wurden auf dem Gebiet der Organokatalyse verschiedene Katalysatoren zur asymmetrischen Desymmetrisierung von *meso*-Anhydriden erfolgreich eingesetzt.^[59, 60, 62, 133-135]

Ein durch einen bifunktionellen Säure-Base-Katalysator katalysierter Mechanismus ist ebenfalls denkbar, da ein Proton der Hydroxyfunktion im angreifenden Alkohol entfernt und ein Proton für die entstehende Carboxylfunktion zur Verfügung gestellt werden muss (vergleiche Abbildung 60).

Durchführung und Analyse der Versuche

Für die Reaktion wurden Glutarsäureanhydrid (**87**) als cyclisches Anhydrid und Ethanol als angreifender Alkohol gewählt. Asymmetrische Anhydride wurden nicht untersucht, da bei dieser Testreaktion nur die Reaktivität der bifunktionellen Säure-Base-Katalysatoren im Vergleich zu den Referenzsäuren und -basen im Vordergrund stand. Aufgrund der geringeren Ringspannung im Anhydrid **87** verglichen mit den kleineren Homologen sollte die Hintergrundreaktion ohne Katalysator langsam verlaufen. Erste Tests bestätigten dies zumindest bei Raumtemperatur. Bei höherer Temperatur erfolgte erwartungsgemäß ein deutlich schnellerer Umsatz.

Auch bei dieser katalytischen Testreaktion stellte sich die Frage nach geeigneten Reaktionsbedingungen. Besonders die Wahl des Lösungsmittels kann entscheidend sein. SANO^[62] und CONNON^[59] verwendete für ihre Versuche aprotische Lösungsmittel, vorzugsweise verschiedene Ether und setzten den Alkohol in 5 und 10 Äquivalenten ein.

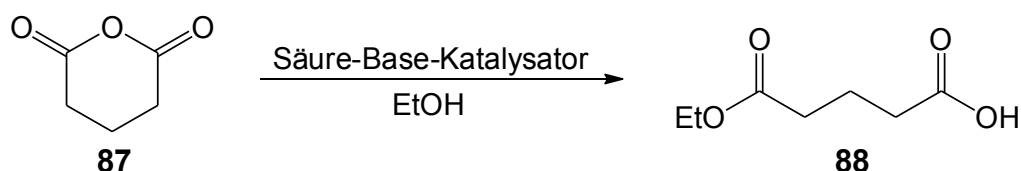


Abb. 61: Öffnung von Glutarsäureanhydrid (**87**) durch Ethanol zu Glutarsäuremonoethylester (**88**) unter Verwendung einiger in dieser Arbeit hergestellter bifunktioneller Säure-Base-Katalysatoren.

Da die Löslichkeit der in dieser Arbeit untersuchten Säure-Base-Katalysatoren in verschiedenen Lösungsmitteln recht unterschiedlich und in aprotischen Lösungsmitteln tendenziell eher gering ist, wurde der Alkohol selbst als Lösungsmittel gewählt. Die Katalysereaktionen wurden somit in wasserfreiem Ethanol durchgeführt, das als Reaktant und als protisches Lösungsmittel gleichermaßen fungierte.

Ein Erwärmen der Reaktionsansätze führte zwar zu einer besseren Löslichkeit der Katalysatoren, jedoch trat die Hintergrundreaktion deutlich zum Vorschein. Als Kompromiss wurde eine Katalysatormenge von 2 mol% gewählt bei einer Reaktionstemperatur von 25 °C.

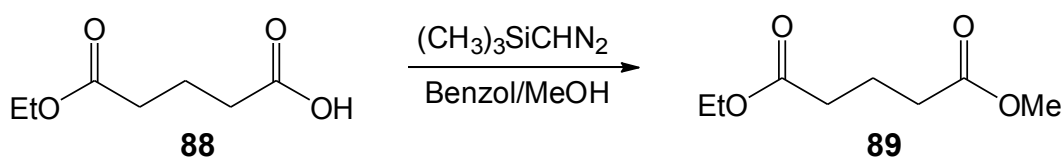


Abb. 62: Derivatisierung des Halbesters **88** mit Trimethylsilyldiazomethan zum Diester **89** für eine quantitative GC-Analyse.

Eine direkte quantitative Analyse des Halbesters **88** oder des nicht umgesetzten Anhydrids **87** zur Ausbeute- oder Umsatzbestimmung war mittels der zur Verfügung stehenden gaschromatographischen Methoden nicht zuverlässig möglich. Somit wurde auf eine von SANO durchgeführte und in der gaschromatographischen Analytik geläufige Derivatisierung polarer funktioneller Gruppen wie die Methylierung von Carboxylgruppen zurückgegriffen. Die Derivatisierung erfolgte hier nach

Aufarbeiten der Katalyseansätze mit Trimethylsilyldiazomethan^f und führte zum Glutarsäureethylmethyldiester (**89**), dessen quantitative Bestimmung ohne Schwierigkeiten gelang.

Die notwendige Derivatisierung erschwerte eine zeitaufgelöste Untersuchung des Reaktionsverlaufes erheblich, sodass auf eine kinetische Auswertung der Versuche gänzlich verzichtet wurde. Nach einer Reaktionszeit von 24 h wurde nach Derivatisierung lediglich die Ausbeute bestimmt. In Tabelle 4 sind die Ausbeuten zusammengestellt und werden im Folgenden diskutiert.

Tab. 4: Ergebnisse der Versuche zur Öffnung von Glutarsäureanhydrid (**87**) durch Ethanol: 0.50 mmol Glutarsäureanhydrid (**87**), 0.01 mmol Katalysator, 10 mL wasserfreier Ethanol, 50 °C, 24 h. Die Ausbeuten wurden nach Methylierung als Glutarsäureethylmethyldiester (**89**) mittels GC-Analyse bestimmt.

Eintrag	Katalysator	Ausbeute in %
1	ohne	12
2	vereinfachter Katalysator 22	12
3	<i>m</i> -Anissäure	9
4	Pyridin	12
5	<i>m</i> -Anissäure + Pyridin	12
6	vereinfachter Katalysator 23	14
7	4-Dimethylaminopyridin	15
8	<i>m</i> -Anissäure + 4-Dimethylaminopyridin	14
9	Katalysator 81	12
10	Chinuclidin	14
11	Resorcin	8
12	Resorcin + Chinuclidin	12

Auswertung der ermittelten Ausbeuten

Die im Blindversuch ohne Katalysator erzielten 12% Ausbeute sind ein guter Ausgangswert, um potentielle Katalysatoren daran zu messen. Ein Blick auf die Ausbeuten für die einzelnen Versuche in Tabelle 4 zeigt jedoch keinen großen Unterschied zum Blindversuch.

Die eingesetzten Referenzsäuren *m*-Anissäure und Resorcin lieferten mit 9% und 8% etwas geringere Ausbeuten im Vergleich zum Blindversuch. Die eingesetzte Referenzbase Pyridin war gleich auf mit dem Blindversuch. Die Referenzbasen 4-Dimethylaminopyridin und Chinuclidin lieferten mit 15% und 14% etwas höhere Ausbeuten.

Die Kombination aus Referenzsäure und -base ergab für *m*-Anissäure und Pyridin keinen Unterschied zum Blindversuch oder zu Pyridin. Für die Kombination aus *m*-Anissäure und 4-Dimethylaminopyridin sowie für Resorcin und Chinuclidin lagen die Ausbeuten mit 14% und 12% nur knapp unter der für die entsprechenden Referenzbasen.

^f Trimethylsilyldiazomethan ist kommerziell erhältlich und eine sichere Alternative zu Diazomethan.

Die Ausbeuten in den Versuchen mit den bifunktionellen Säure-Base-Katalysatoren **22**, **23** und **81** unterschieden sich nicht von den Versuchen, in denen eine Kombination aus entsprechender Referenzsäure und -base verwendet wurde. Ein positiver Effekt beim Einsatz der bifunktionellen Säure-Base-Katalysatoren konnte somit unter den gewählten Reaktionsbedingungen nicht festgestellt werden.

Ein Wechsel von einem protischen zu einem aprotischen Lösungsmittel könnte sich entscheidend auf den Katalysemechanismus und damit auf die Reaktivität auswirken. Aufgrund der geringen Löslichkeiten der Katalysatoren in aprotischen Lösungsmitteln konnten jedoch keine weiteren Versuche auf diesem Gebiet unternommen werden.

4.5 Öffnung eines Epoxids durch einen Alkohol

Epoxide stellen vielseitige und wichtige Ausgangsverbindungen dar, sodass viele Methoden zur Epoxidierung als auch zur Ringöffnung durch verschiedene Nukleophile entwickelt wurden, die zu unterschiedlichen Produkten führen. Ausgewählte organokatalytische Methoden zur enantio-selektiven Epoxidierung als auch zur stereoselektiven Epoxidöffnung wurden eingangs in den Kapiteln 1.2 und 1.3.1 vorgestellt. Auch ein Teil der in dieser Arbeit hergestellten Säure-Base-Katalysatoren wurde auf seine katalytische Wirkung bei der Epoxidringöffnung hin getestet, doch dazu später mehr.

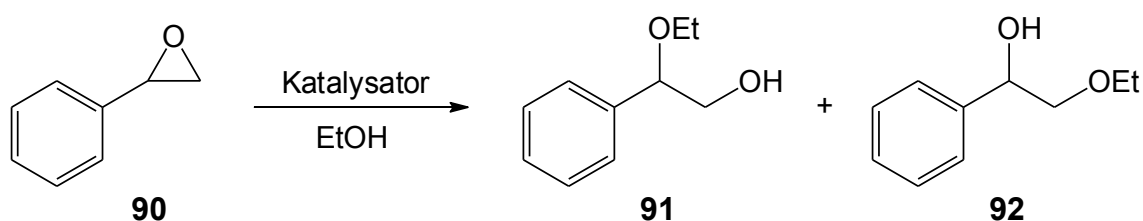


Abb. 63: Öffnung von Styroloxid (**90**) durch Ethanol unter Bildung der regioisomeren Produkte 2-Ethoxy-2-phenylethanol (**91**) und 2-Ethoxy-1-phenylethanol (**92**).

Die Öffnung von Epoxiden kann prinzipiell sowohl durch Säuren als auch durch Basen katalysiert werden. Durch diese unterschiedlichen Reaktionswege entstehen unterschiedliche Zwischenstufen oder Übergangszustände, die zu verschiedenen regioisomeren Produkten führen.

Erfolgt die Ringöffnung durch einen Alkohol, so ist die Reaktion mit einem Protonentransfer verbunden. Das Proton der Hydroxylgruppe des angreifenden Alkohols ist im entstehenden Ether nicht mehr vorhanden, muss also vorher, im Übergangszustand oder danach entfernt werden. Andererseits wird der Ringsauerstoff des Epoxids im Produkt zur Hydroxylgruppe und muss daher protoniert werden. Ein Säure-Base-Katalysator, der sowohl eine Base als auch eine Säure enthält, könnte sowohl die Deprotonierung als auch die Protonierung übernehmen. Die formale Addition eines Alkohols an ein Epoxid unter Ringöffnung könnte so beispielsweise katalysiert werden, indem Säure- und Baseneinheit gemeinsam wechselwirken.

Wie in Kapitel 1.3.1 vorgestellt, entwickelten SCHREINER et al. ein System aus einer α -Hydroxycarbonsäure und einem Thioharnstoff, das in der Lage ist, die Addition eines Alkohols an ein (aromatisches) Epoxid zu katalysieren.^[43] Der Thioharnstoff aktiviert dabei die α -Hydroxycarbonsäure, die dadurch das Epoxid für einen nukleophilen Angriff durch den Alkohol aktiviert. Sowohl die Deprotonierung des Ethers als auch die Protonierung des Katalysators am Ende des Katalysezyklus übernimmt dabei das Lösungsmittel bzw. der Alkohol, der als Lösungsmittel dient.

Eine Säure-Base-Katalyse, in der ein zugesetzter Katalysator oder eine Katalysatorkombination die Rolle einer Säure und einer Base im Katalysezyklus übernimmt, liegt in diesem Beispiel zwar nicht vor, jedoch konnte gezeigt werden, dass besagte Ringöffnung organokatalytisch durch eine durch einen Co-Katalysator aktivierte Carbonsäure erfolgen kann.

Ohne weitere Zusätze reagieren Ethanol und Styroloxid (**90**) selbst unter Rückfluss nur langsam, sodass ein mehrtägiges Erhitzen für einen vollständigen Umsatz erforderlich ist. Dabei entsteht ein Gemisch aus 2-Ethoxy-2-phenylethanol (**91**) und 2-Ethoxy-1-phenylethanol (**92**). Bei der säurekatalysierten Ringöffnung entsteht 2-Ethoxy-2-phenylethanol (**91**) als Hauptprodukt, da die höher substituierte Position des protonierten Epoxidringes die entstandene positive Ladung besser stabilisiert. Das Hauptprodukt bei der basenkatalysierten Reaktion ist hingegen 2-Ethoxy-1-phenylethanol (**92**), da hier der Epoxidring nicht aktiviert wird und die weniger sterisch gehinderte Position bevorzugt angegriffen wird.

Die Reaktion von Ethanol mit Styroloxid wurde mit einem Teil der in dieser Arbeit hergestellten Säure-Base-Katalysatoren untersucht. Zwei Dinge waren im Wesentlichen dabei zu klären. Zum einen ist interessant, wie sich die Reaktionsgeschwindigkeit oder die Ausbeute im Vergleich zu den Kontrollversuchen ohne Katalysator, nur mit Säure und mit einem Gemisch aus Säure und Base verhält. Aus den Ergebnissen kann auf die katalytische Aktivität geschlossen werden. Zum anderen war zu klären, in wie weit die Katalysatoren Einfluss auf die Produktverteilung und damit Regioselektivität der Reaktion nehmen.

Tab. 5: Details für die Versuchsreihen I – IV zur Untersuchung der katalytischen Wirkung bei der Reaktion von Styroloxid (**90**) mit Ethanol.

	Katalysator ^a	90	Ethanol	Temperatur	
Versuche I	1 mol%	1.6 mmol	19 mmol (12 Äquivalente)	Raumtemperatur	GC-Vials
	ohne Katalysator, <i>m</i> -Anissäure, Kombination <i>m</i> -Anissäure + Pyridin, konkaver Katalysator 28 , vereinfachter Katalysator 6				
Versuche II	1 mol%	1.75 mmol	19 mmol (11 Äquivalente)	Raumtemperatur	GC-Vials
	ohne Katalysator, 3-Methoxy-4-nitrobenzoesäure (MNBS), Kombination MNBS + Pyridin, konkaver Katalysator 55 , Kombination MNBS + konkave Base 48				
Versuche III	5 mol%	2.5 mmol	240 mmol (96 Äquivalente)	50 °C	Stickstoffatmosphäre
	ohne Katalysator, Katalysator 6 , <i>m</i> -Anissäure, Pyridin, Katalysator 81				
Versuche IV	5 mol%	2.5 mmol	240 mmol (96 Äquivalente)	50 °C	Stickstoffatmosphäre
	Chinuclidin, Resorcin (27), Kombination Chinuclidin + 27 , bifunktioneller Chinuclidinkatalysator 81				

^a bezogen auf Styroloxid

Zur Klärung dieser Aspekte wurden vier Versuchsreihen durchgeführt, die sich in einigen Punkten voneinander unterscheiden. Details sind der Tabelle 5 und dem Experimentellen Teil zu entnehmen.

Eine in Abständen durchgeführte GC-Analyse der einzelnen Katalyseansätze ermöglichte das zeitlich aufgelöste Verfolgen des Reaktionsverlaufes. Die Zugabe eines internen Standards erleichterte ein Vergleich der Ansätze innerhalb einer Messreihe als auch gegebenenfalls eine Quantifizierung einzelner Komponenten. Die erhaltenen Ergebnisse werden im Folgenden für die einzelnen Versuchsreihen vorgestellt. Eine detailliertere Diskussion findet am Ende der Kapitel 4.5.2 und 4.5.3 statt.

4.5.1 Auswertung der Versuche I und II

Auf eine detaillierte zeitlich aufgelöste Analyse der Versuche I und II wurde an dieser Stelle verzichtet. Wie noch gezeigt wird, verliefen die Reaktionen unter diesen Bedingungen nur sehr langsam.

Versuche I

Die Versuche I umfassten einen Versuch ohne Katalysator als Blindversuch, einen mit *m*-Anissäure als Referenzsäure, einen mit der Referenzsäure und Pyridin als Referenzbase in Kombination, einen mit dem konkaven Säure-Base-Katalysator **28** nach LIEBIG^[71, 72] und einen mit dem vereinfachten Säure-Base-Katalysator **6**. Für eine einfachere gaschromatographische Analyse wurden die Versuche direkt in GC-Vials durchgeführt. Bei allen Ansätzen zeigte sich nur ein sehr geringer Umsatz bezogen auf Styroloxid (**90**), sodass eine Auswertung über die Abnahme der Styroloxidkonzentration mit einer zu großen Unsicherheit behaftet war.

Als Hauptprodukt wurde bei allen Ansätzen 2-Ethoxy-2-phenylethanol (**91**) gebildet, das auch das Hauptprodukt eines säurekatalysierten Reaktionsweges ist und auf das das Hauptaugenmerk gerichtet werden soll. Das andere Regioisomer 2-Ethoxy-1-phenylethanol (**92**) wurde nur in sehr kleinen Mengen gebildet. In Tabelle 6 sind die Ausbeuten an Hauptprodukt **91** nach einer Reaktionszeit von vier Tagen zusammengestellt.

Tab. 6: Ausbeuten an 2-Ethoxy-2-phenylethanol (**91**) bezogen auf Styroloxid (**90**) für die Versuche I nach vier Tagen.

Katalysator	ohne	<i>m</i> -Anissäure	<i>m</i> -Anissäure + Pyridin	28	6
Ausbeute	0.54%	1.6%	0.29%	0.32%	0.80%

Die Referenzsäure *m*-Anissäure war mit Abstand am aktivsten, gefolgt vom einfachen Säure-Base-Katalysator **6**. Beide Ausbeuten liegen über dem für den Blindversuch. Für den konkaven Säure-Base-Katalysator **28** nach LIEBIG^[71, 72] lag der Wert deutlich unter dem für den Säure-Base-Katalysator **6**, der sich nur durch die fehlende konkave Abschirmung vom Katalysator **28** unterscheidet. Die Kombination aus Referenzsäure und -base, lieferte eine ebenso kleine Ausbeute. Warum die Werte für die Kombination und den Katalysator **28** unter dem Blindversuch lagen, konnte nicht geklärt werden.

Versuche II

Die Versuche II umfassten unter ähnlichen Bedingungen wie bei den Versuchen I einen Versuch ohne Katalysator als Blindversuch, einen mit 3-Methoxy-4-nitrobenzoesäure (**MNBS**) als Referenzsäure, einen aus Referenzsäure **MNBS** und Pyridin in Kombination, einen mit dem Säure-Base-Katalysator **55** und einen Versuch mit der Referenzsäure **MNBS** und der konkaven Base **48** in Kombination.

Auch bei diesen Versuchen wurde der, sonst durch Säure bevorzugt gebildete, primäre Alkohol **91** als Hauptprodukt erhalten. In Tabelle 7 sind die Ausbeuten nach einer Reaktionszeit von sieben Tagen zusammengestellt.

Tab. 7: Ausbeuten an 2-Ethoxy-2-phenylethanol (**91**) bezogen auf Styroloxid (**90**) für die Versuche II nach sieben Tagen.

Katalysator	ohne	Säure MNBS	Säure MNBS + Pyridin	55	Base 48 + Säure MNBS
Ausbeute	1.2%	38%	1.9%	0.40%	1.4%

Auch in dieser Versuchsreihe lag die Referenzsäure **MNBS** in der Ausbeute vorn, diesmal mit sehr großem Abstand. Die Kombinationen aus Referenzsäure **MNBS** und Pyridin sowie die Kombination aus konkaver Base **48** und Referenzsäure **MNBS** liegen nur knapp über dem Ergebnis für den Blindversuch. Für den konkaven Säure-Base-Katalysator **55** liegt der Wert unter dem des Blindversuchs.

4.5.2 Auswertung der Versuche III

Die Versuche III wurden zur Erhöhung der Reaktionsgeschwindigkeit bei 50 °C und mit 5mol% statt 1mol% Katalysator durchgeführt. Da eine Temperierung der GC-Vials schwierig war und auch eine Dichtigkeit gegenüber Luftzutritt und Verdunstung nicht über den gesamten Messzeitraum gewährleistet werden konnte, kamen größere Gefäße zum Einsatz, sodass die Ansätze unter Stickstoffatmosphäre durchgeführt werden konnten. Auch wurde das Verhältnis der Edukte verändert, sodass Ethanol nun in größerem Überschuss vorlag. Untersucht wurden Ansätze ohne Katalysator, mit vereinfachtem Säure-Base-Katalysator **6**, mit *m*-Anissäure als Referenzsäure, mit Pyridin als Referenzbase und mit dem bisher noch nicht eingesetzten bifunktionellen Chinuclidinkatalysator **81** mit Chinuclidin- und Phenoleinheit. Details sind wieder der Tabelle 5 und dem Experimentellen Teil zu entnehmen. Die Ergebnisse für den Säure-Base-Katalysator **81** werden detailliert in Kapitel 4.5.3 vorgestellt.

Abnahme des Edukts **90**

In dieser Versuchsreihe konnten durch den schnelleren Umsatz der Reaktion die Änderungen in den Konzentrationen von Styroloxid (**90**) und den beiden Produkten **91** und **92** verfolgt werden. Die Änderung der Styroloxidkonzentration und damit der Umsatz der Reaktion ist graphisch in Abbil-

Abbildung 64 zeigt die Abnahme der Styroloxidkonzentration in zwei verschiedenen Diagrammen dargestellt. Statt der Konzentrationen sind die normierten (Peak-)Flächen und eine logarithmische Auftragung (vergleiche Kapitel 4.2) gegen die Reaktionszeit aufgetragen.^g

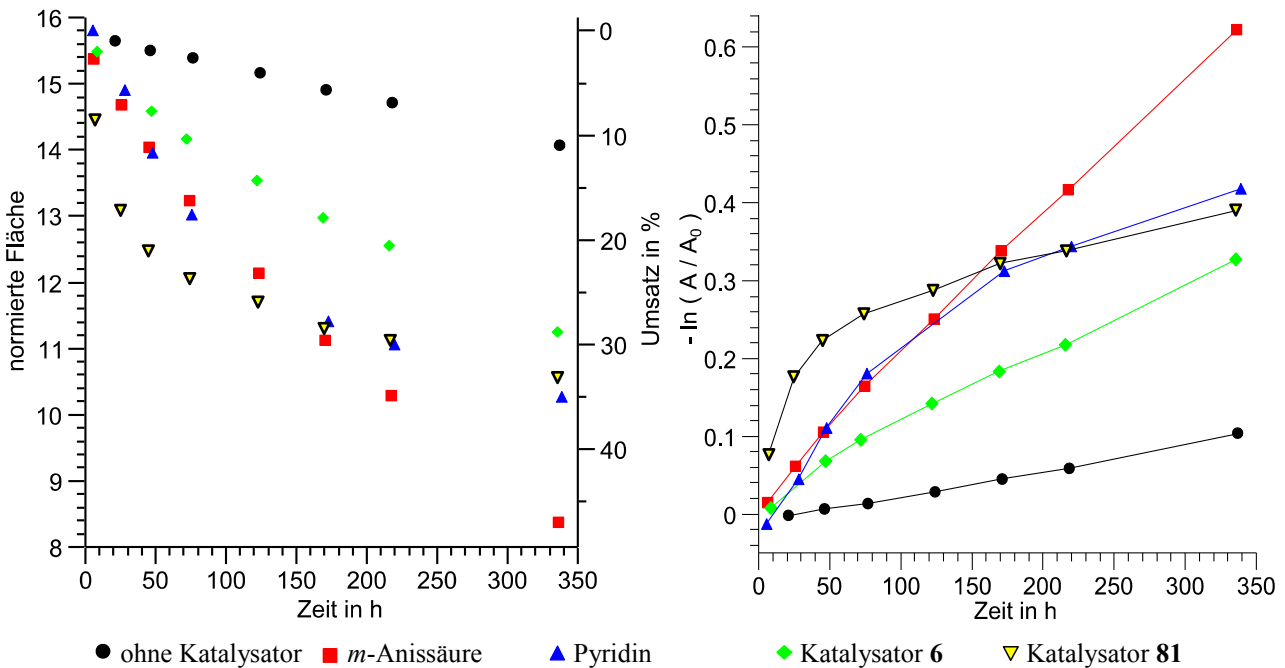


Abb. 64: Abnahme der Styroloxidkonzentration in der Versuchsreihe III bei der katalysierten Reaktion von Styroloxid (90) mit Ethanol. Links: normierte Flächen bzw. Reaktionsumsatz versus Zeit, rechts: Auswertung nach pseudo-erster Ordnung, mit der normierten Peakfläche A.^g

Der stark unterschiedliche Verlauf der Styroloxidabnahme fällt dabei sofort auf. Für die Werte aus dem Blindversuch könnte eine Reaktion nullter Ordnung angenommen werden, für die eine Gerade im linken Diagramm erwartet wird. Wahrscheinlicher ist jedoch eine Reaktion pseudo-erster Ordnung, da Ethanol im starken Überschuss vorliegt und die einen exponentiellen Abfall der Eduktkonzentration zeigen würde. Da die Reaktionsgeschwindigkeit der unkatalysierten Reaktion gering ist und sich die Konzentration nur wenig über die Versuchszeit von 14 Tagen geändert hat, ist ein exponentieller Verlauf jedoch nur schwer zu erkennen.

Im rechten Diagramm zeigen Reaktionen pseudo-erster Ordnung aufgrund der logarithmischen Auftragung einen geraden Verlauf. Neben dem Versuch ohne Katalysator zeigt nur die Messreihe für die Referenzsäure *m*-Anissäure einen annähernd geraden Verlauf. Für den Säure-Base-Katalysator 6 ergibt sich eine sehr flache Kurve und für die Referenzbase Pyridin und den Säure-Base-Katalysator 81 ergeben sich ausgeprägte Kurven, sodass Reaktionen pseudo-erster Ordnung ausgeschlossen werden können.

^g Eine normierte Peakfläche ist der Quotient aus der Peakfläche eines Analyten und der Peakfläche eines internen Standards. Um zur eigentlichen Konzentration zu gelangen, muss der Flächenquotient mit einem Flächenkorrelationskoeffizienten multipliziert werden, der einen Proportionalitätsfaktor zwischen der Konzentration und dem Flächenquotienten darstellt.

Zunahme der Produkte **91** und **92**

In der Abbildung 65 sind die gemessenen Ausbeuten für 2-Ethoxy-2-phenylethanol (**91**) gegen die Reaktionszeit für die Ansätze ohne Katalysator, mit *m*-Anissäure, mit Pyridin und mit dem Säure-Base-Katalysator **6** aufgetragen.

Die Ausbeuten für das Produkt **91** betragen nach 14 Tagen für den Blindversuch 9%, für *m*-Anissäure 50%, für Pyridin 12% und für den Säure-Base-Katalysator **6** 28%. Pyridin lieferte aufgrund des anders verlaufenden Reaktionsmechanismus 2-Ethoxy-1-phenylethanol (**92**) als Hauptprodukt.

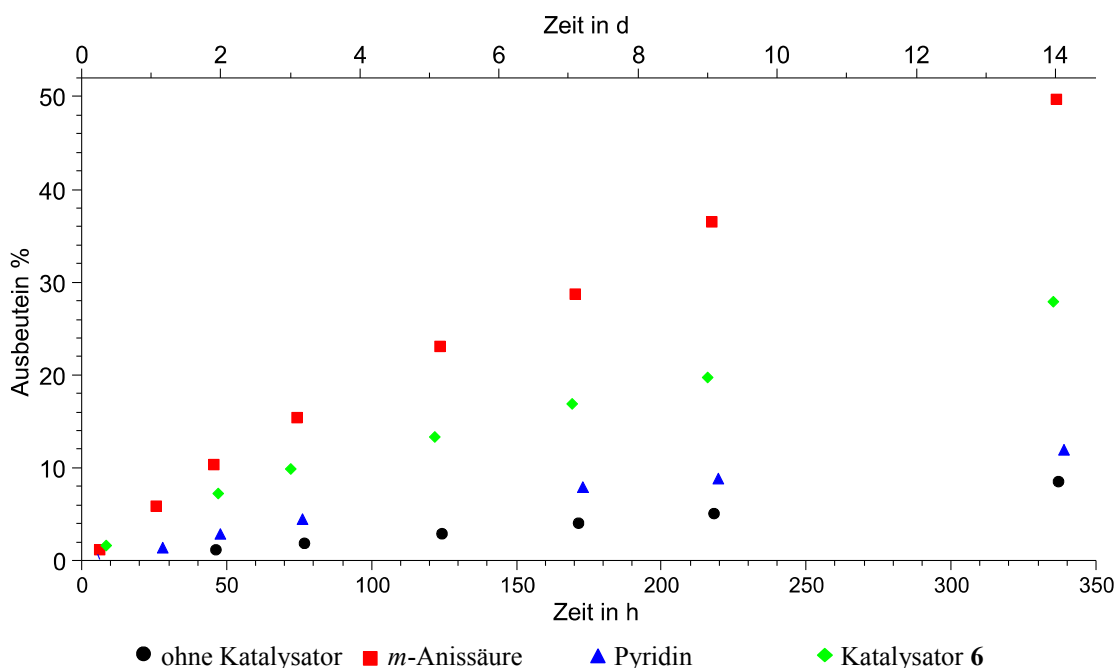


Abb. 65: Ausbeute an 2-Ethoxy-2-phenylethanol (**91**) versus Zeit in der Versuchsreihe III, bei der Reaktion von Styroloxid (**90**) mit Ethanol.

Die Auftragung der Werte für 2-Ethoxy-1-phenylethanol (**92**) der Versuche III sind in Abbildung 66 gezeigt. In allen Ansätzen bis auf den Ansatz mit Pyridin bildet das Produkt **92** das Nebenprodukt. Die Ausbeuten nach 14 Tagen für diese drei Ansätze liegen bei 3 – 4% und unterscheiden sich daher nicht signifikant voneinander. Mit Pyridin wurde eine Ausbeute von 22% erzielt. Wie eingangs erwähnt, erfolgt der nukleophile Angriff bevorzugt an der sterisch weniger gehinderten Seite, was zu Produkt **92** führt.

In Tabelle 8 sind die Mengenverhältnisse der gebildeten Produkte **91** zu **92** angegeben, die ein Maß für die Regioselektivität der Reaktion sind. Ausgehend vom Versuch ohne Katalysator, der etwa zweimal mehr primären Alkohol **91** als sekundären Alkohol **91** lieferte, lag die Selektivität in Abhängigkeit des Katalysamechanismus für *m*-Anissäure deutlich auf der Seite des primären Alkohols **91** und bei Pyridin auf Seiten des sekundären Alkohols **92**. Der vereinfachte Säure-Base-Katalysator **6** lag zwischen dem Wert ohne Katalysator und dem Wert für *m*-Anissäure.

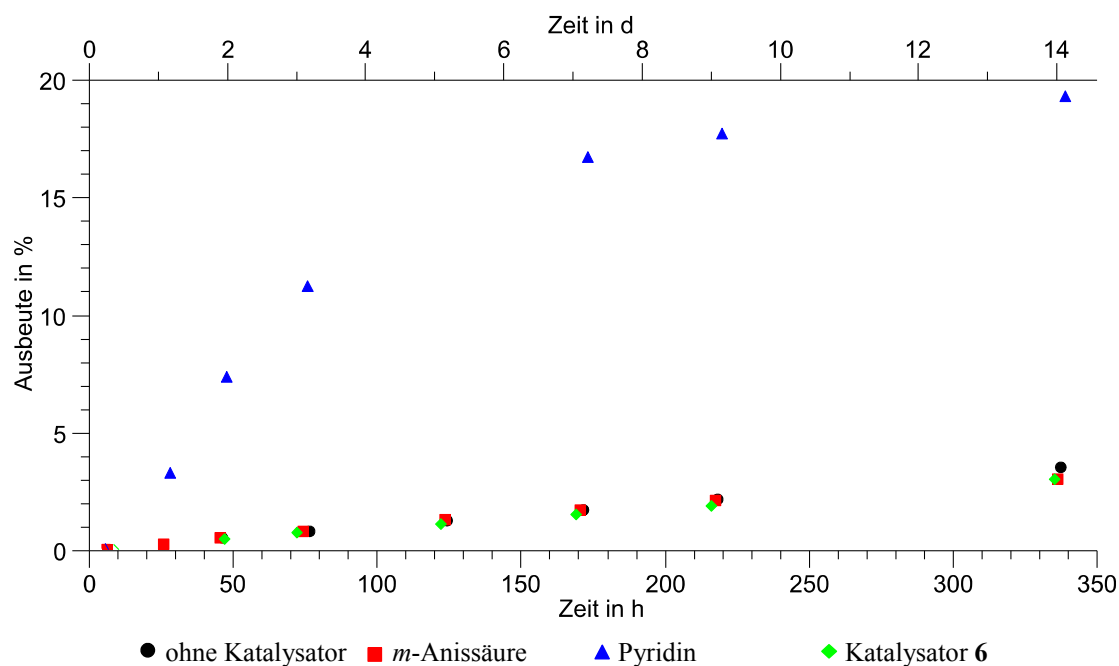


Abb. 66: Ausbeute an 2-Ethoxy-1-phenylethanol (**92**) versus Zeit in der Versuchsreihe III bei der Reaktion von Styroloxid (**90**) mit Ethanol.

Tab. 8: Mengenverhältnisse der gebildeten Produkte **91** und **92** nach 14 Tagen für die Versuche III als Maß für die Regioselektivität.

Katalysator	ohne	<i>m</i> -Anissäure	Pyridin	6
Mengenverhältnis $\frac{\mathbf{91}}{\mathbf{92}}$	2.2	14.7	0.5	8.2

Über alle drei Versuchsreihen lässt sich feststellen, dass die eingesetzten Referenzsäuren *m*-Anissäure und 3-Methoxy-4-nitrobenzoesäure (**MNBS**) am aktivsten die Reaktion katalysierten. Die Nitrobenzoesäure **MNBS** war gemäß ihrer stärkeren Acidität mit Abstand am effektivsten.

Die Kombination einer Referenzsäure mit einer Referenzbase lieferte durchweg nur Ausbeuten, die sich nur geringfügig vom Blindversuch ohne Katalysator unterscheiden. Eine mögliche Erklärung wäre, dass Säure und Base ein enges Ionenpaar bilden oder als wasserstoffbrückenverknüpfter Komplex vorliegen, dessen katalytische Wirkung deutlich geringer ausfällt. Warum in den Versuchsreihen I und II Werte unterhalb des Blindversuchs erzielt wurde, konnte nicht geklärt werden.

Ein Vergleich des vereinfachten Säure-Base-Katalysator **6** mit der Kombination aus entsprechender Referenzsäure *m*-Anissäure und Referenzbase Pyridin zeigte eine deutlich größere Aktivität für den bifunktionalen Katalysator **6** als für die Kombination. Für den konkaven Säure-Base-Katalysator **28** nach LIEBIG zeigte ein Vergleich mit der gleichen Kombination keinen signifikanten Unterschied.

Der konkave Säure-Base-Katalysator **55** mit einer Nitrobenzoesäureeinheit zeigt im Vergleich mit der Kombination aus Referenzsäure 3-Methoxy-4-nitrobenzoesäure (**MNBS**) und Referenzbase

Pyridin eine geringere Aktivität. Im Vergleich mit der Kombination aus konkaver Referenzbase **48** und Referenzsäure **MNBS** gilt das gleiche.

Den Ergebnissen für die beiden Katalysatoren **6** und **28** zur Folge führt ein Weglassen der konkaven Abschirmung, die ein sterisches Hindernis darstellt, zu einer höheren katalytischen Wirkung. Ein Vergleich der Kombinationen aus *m*-Anissäure und Pyridin sowie der Säure **MNBS** und der konkaven Base **48**, in der die letztgenannte Kombination etwas schlechter abschneidet, stützt diese Vermutung.

Der Wechsel zu einer höher aciden Säureeinheit im konkaven Säure-Base-Katalysatoren **55** führt dagegen im Vergleich mit dem konkaven Katalysator **28** zu keinem größeren Unterschied. Möglicherweise ist ein intramolekularer Komplex in den konkaven Katalysatoren **28** und **55** stabiler als in der nicht konkaven Variante, sodass beide gegenüber der vereinfachten Variante **6** schlechter abschneiden.

Für die eingesetzten bifunktionalen Katalysatoren **6**, **28** und **55** lassen sich aus den erhaltenen Daten weder Reaktionen nullter noch pseudo-erster Ordnung ableiten. Mögliche Erklärungen wären beispielsweise ein komplizierterer Mechanismus, der eine andere Reaktionsordnung bedingt oder eine Überlagerung verschiedener Mechanismen und Reaktionen die zu einem komplexeren Geschwindigkeitsgesetz führen.

Die für eine Katalyse zur Verfügung stehende Katalysatormenge könnte sich durch eine Produktinhibierung ändern, sodass die Katalyse schließlich zum Erliegen kommt. Da dies über Wasserstoffbrücken und schwache Wechselwirkungen geschehen müsste und in Ethanol als Lösungsmittel gearbeitet wurde, ist dieser Fall eher unwahrscheinlich.

Die direkte Reaktion der Katalysatoren hin zu inaktiven oder weniger aktiven Katalysatorreaktionsprodukten ist da eher wahrscheinlich. Durch einen nukleophilen Angriff der Stickstoffbaseneinheit oder der Carbonsäure bzw. eher dem Carboxylat würden alkylierte Produkte entstehen, die in beschriebener Weise nicht mehr die Reaktion katalysieren könnten.

Eine MALDI-Untersuchung eines Reaktionsansatzes mit dem Katalysator **6** und Norharnan, einer nicht sauren Matrix, lieferte neben Signalen für den intakten Katalysator $[6+H]^+$ und $[6+Na]^+$ auch ein starkes Signal bei $m/z = 426$, das entweder für den protonierten und alkylierten Katalysator **6** oder für einen Komplex aus protoniertem Katalysator **6** und Styroloxid (**90**) steht. Die MALDI-Messung konnte somit auch keinen Aufschluss über das Vorhandensein von inaktiven Katalysator-spezies geben.

4.5.3 Auswertung Versuche IV

In der Reihe der Versuche IV wurde der bifunktionelle Chinuclidinkatalysator **81** untersucht, der eine Chinuclidin- und Phenoleinheit enthält. Die einzelnen Versuche wurden analog der Versuche III durchgeführt und umfassten Ansätze mit Chinuclidin als Referenzbase, Resorcin (**27**) als Referenzsäure, die Kombination aus Chinuclidin und Resorcin (**27**) und natürlich den Säure-Base-Katalysator **81**.

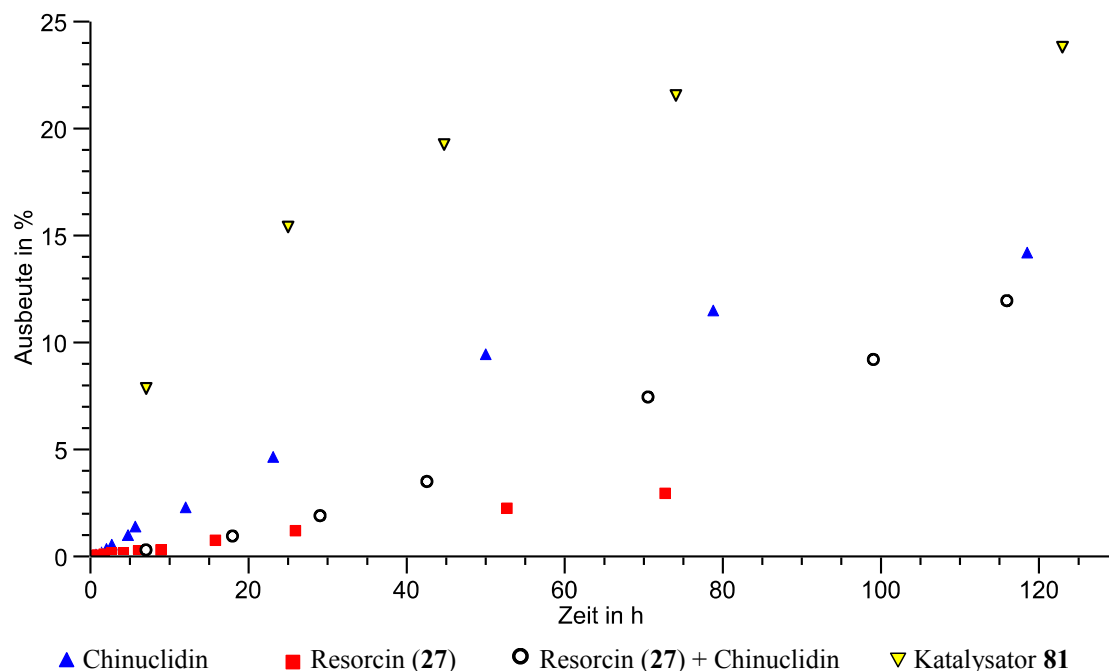


Abb. 67: Ausbeute an 2-Ethoxy-2-phenylethanol (91) versus Zeit in der Versuchsreihe IV, bei der Reaktion von Styroloxid (90) mit Ethanol.

Der Reaktionsumsatz ist anhand der Abnahme der Styroloxidkonzentration in Abbildung 64 in Kapitel 4.5.2 zu erkennen und zeigt einen stark gekrümmten Verlauf. Unter den getesteten bifunktionellen Säure-Base-Katalysatoren ist Katalysator 81 der mit der größten Anfangsreaktionsgeschwindigkeit (siehe Kapitel 4.1), wie ein Vergleich der Kurvenverläufe aller Versuche zeigte. Die Konzentrationszunahme für die Produkte 91 und 92 sind in den Abbildungen 67 und 68 gezeigt.

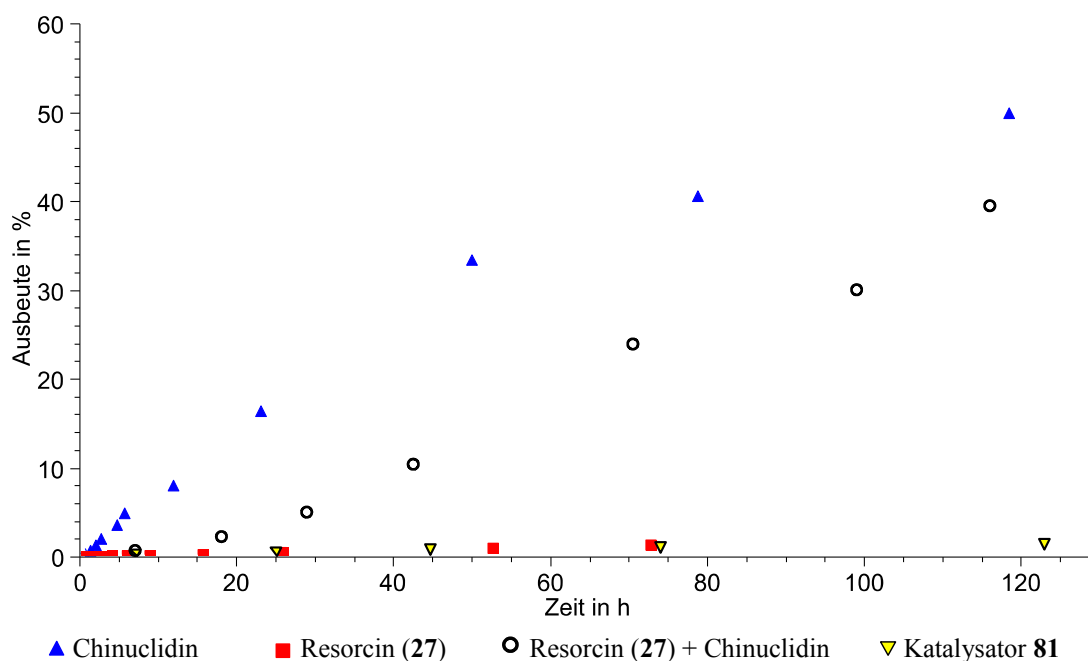


Abb. 68: Ausbeute an 2-Ethoxy-1-phenylethanol (92) versus Zeit in der Versuchsreihe IV, bei der Reaktion von Styroloxid (90) mit Ethanol.

Die Referenzbase Chinuclidin sollte eine vergleichbar starke Basizität aufweisen, wie die Chinuclidineinheit im Säure-Base-Katalysator **81**. Chinuclidin bildet das Produkt **91** gegenüber dem zuvor getesteten Pyridin, das eine schwächere Base ist, wesentlich schneller. Nach 14 Tagen lieferte Pyridin Produkt **91** in 12% Ausbeute, was Chinuclidin in 80 – 100 Stunden schaffte.

Der sekundäre Alkohol **92** wurde mit Chinuclidin dem Reaktionsmechanismus folgend als Hauptprodukt gebildet. Auch hier zeigte sich eine erwartungsgemäß höhere Aktivität im Vergleich zu Pyridin. Die schwache Vergleichssäure Resorcin sollte eine ähnliche Acidität wie die Diphenoleinheit im bifunktionalen Katalysator **81** zeigen. Im Vergleich mit der höher aciden *m*-Anissäure bildete Resorcin wesentlich langsamer den primären Alkohol **91**. Die Kombination aus Chinuclidin und Resorcin bildete Produkt **92** in stärkerem Maße wie Produkt **91** und folgte damit der Tendenz beim Chinuclidin, dessen Aktivität es jedoch nicht erreichte.

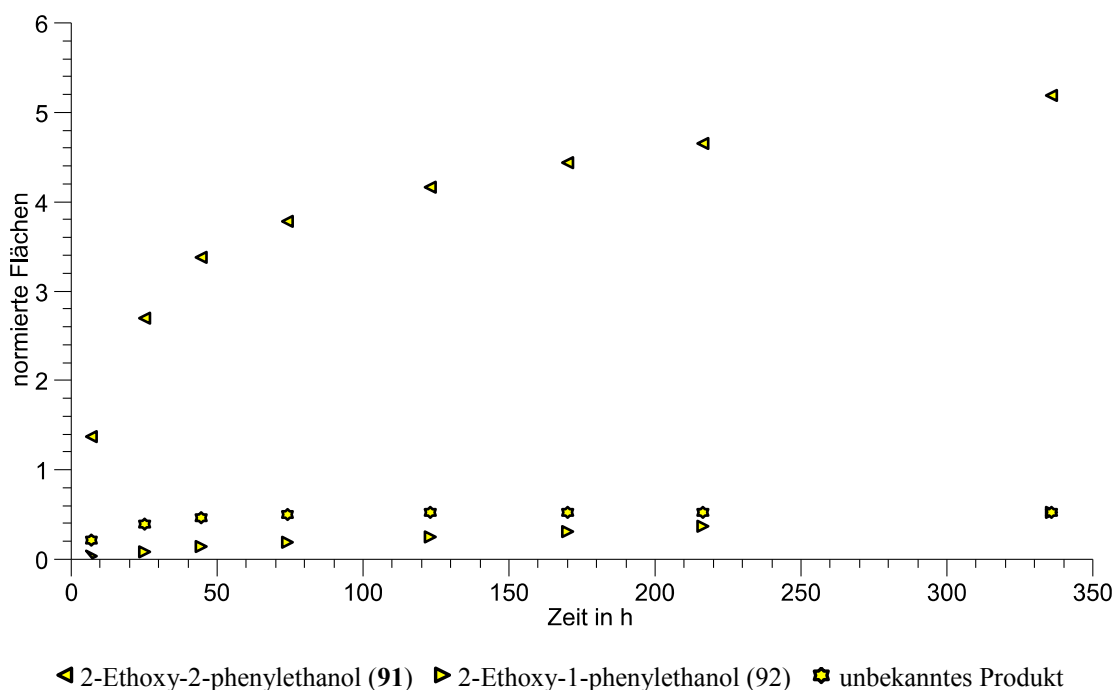


Abb. 69: Produktbildung für den Katalysator **81** bei der Reaktion von Styroloxid (**90**) mit Ethanol. Neben den bekannten Produkte **91** und **92** konnte ein drittes nicht identifiziertes Produkt beobachtet werden.

In Abbildung 69 ist die Produktbildung nur mit Katalysator **81** dargestellt. Bei der Auswertung der Gaschromatogramme der Messreihe fiel ein bisher nicht identifiziertes drittes Produkt auf. Zu Anfang der Reaktion wird es schneller als Produkt **92** gebildet, stagniert dann jedoch bei niedrigem Wert, während die Produkte **91** und **92** mit langsamerer Geschwindigkeit als zuvor gebildet werden. Versuche dieses Produkt zu isolieren oder durch eine GC-MS-Analyse zu charakterisieren gelangen nicht, sodass die Struktur dieses Produkts unklar bleibt.

In Tabelle 9 sind die Produktverhältnisse für die Versuche IV im Zeitraum zwischen 70 und 80 h angegeben. Interessant ist, dass der bifunktionelle Säure-Base-Katalysator **81** mit Abstand Produkt **91** bevorzugt bildet, was hier sonst nur für Säuren wie *m*-Anissäure zu beobachten war. Die Selektivität der Kombination aus Chinuclidin und Resorcin liegt auf der Seite von Produkt **92**, das hier bevorzugt von Basen gebildet wird.

Tab. 9: Mengenverhältnisse der gebildeten Produkte **91** und **92** nach 70 – 80 h für die Versuche IV als Maß für die Regioselektivität.

Katalysator	Chinuclidin	Resorcin (27)	Chinuclidin + Resorcin	Katalysator 81
Mengenverhältnis $\frac{\mathbf{91}}{\mathbf{92}}$	0.28	2.3	0.31	14

Der Säure-Base-Katalysator **81** überraschte mit einem sehr steilen Kurvenverlauf zu Anfang in der Zunahme von Produkt **91**. Eine Häufung der Messungen zu Anfang der Reaktion (siehe Abbildungen 67 und 70) ermöglichte eine Abschätzung der Anfangsreaktionsgeschwindigkeiten (siehe Kapitel 4.1), die in Tabelle 10 für Chinuclidin, Resorcin und Katalysator **81** angegeben sind.

Tab. 10: Abgeschätzte Anfangsreaktionsgeschwindigkeiten ($\times 10^{-9} \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}\cdot\text{s}^{-1}$) bei der Bildung von Produkt **91** für die Versuche IV.

Katalysator	Chinuclidin	Resorcin (27)	81
Anfangsreaktionsgeschwindigkeit	86	13	3400

Im Vergleich zum Katalysator **81** entspricht dies gerundet einer Zunahme um Faktor 40 und 260. Die Zunahme von Produkt **92** verläuft für den Katalysator **81** genau wie für Referenzsäure **27** sehr langsam. Über den Messzeitraum konnte eine Ausbeute von 2% nicht erreicht werden.

Bei der Betrachtung des Reaktionsverlauf mit dem Katalysator **81** fällt neben der schon beschriebenen hohen Anfangsreaktionsgeschwindigkeit noch etwas anderes auf. Eine starke Abnahme der Reaktionsgeschwindigkeit lässt sich anhand eines Abflachens der Kurven in den Abbildungen 64 und 69 beobachten, obwohl die Reaktion noch weit von ihrem Gleichgewicht entfernt ist. Dieser Effekt kann verschiedene Ursachen haben. Eine Abnahme der Katalysatormenge könnte eine Ursache sein.

Eines der gebildeten Produkte könnte zwar den Katalysator inhibieren, doch wie schon in Kapitel 4.5.2 erwähnt, ist Ethanol ein guter Wasserstoffbrückendonator und -akzeptor und steht damit in Konkurrenz mit möglichen Inhibitoren. Ein chelatartiger Komplex zwischen einem Produkt und dem Katalysator ist dennoch denkbar. Da eine ausreichende Menge an Produkt **91** zur Verfügung stand, wurde ein Versuch zur Inhibierung mit diesem unternommen.

Einem Ansatz wurden vor Beginn der Reaktion etwa 10mol% 2-Ethoxy-2-phenylethanol (**91**) zugesetzt. In der Abbildung 70 sind die gemessenen Konzentrationen für Produkt **91** im Vergleich mit einem Kontrollversuch ohne Zusatz dargestellt. Für beide Messreihen wurde eine Polynomalfunktion angepasst und deren Verlauf mit abgebildet. Beide Kurven zeigen keinen signifikanten Unterschied in der Steigung und damit in der Reaktionsgeschwindigkeit. Ein Einfluss durch das Produkt **91** konnte über den Messzeitraum somit nicht festgestellt werden.

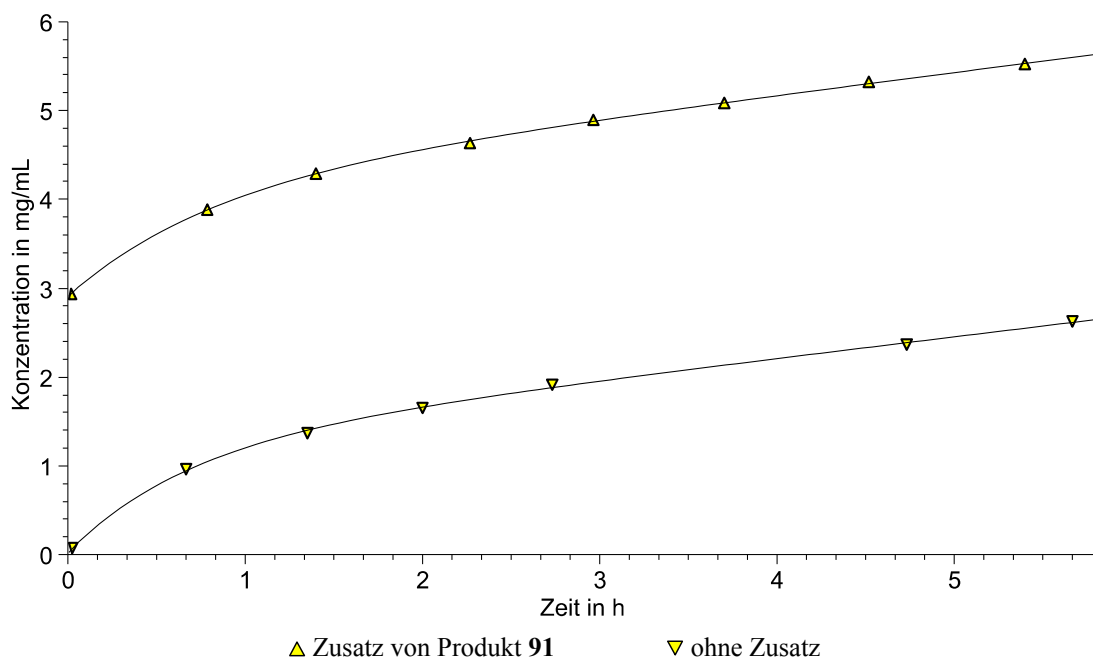


Abb. 70: Versuch zur Produktinhibierung in der durch den Säure-Base-Katalysator **81** katalysierten Reaktion von Styroloxid (**90**) mit Ethanol. Abgebildet ist die Zunahme der Konzentration des Hauptprodukts **91**, oben: unter Zusatz von 2.95 mg/mL (etwa 10mol%) 2-Ethoxy-2-phenylethanol (**91**), unten: Kontrollversuch ohne Zusatz.

Eine Reaktion des Katalysators mit Styroloxid (**90**) zu einer katalytisch inaktiven Spezies ist für den phenolische Hydroxylgruppen enthaltenen Katalysator **81** aufgrund dessen höherer Nukleophilie noch wahrscheinlicher als bei den carbonsäurehaltigen Katalysatoren. Massenspektrometrische Untersuchungen könnten möglicherweise über die Anwesenheit alkylierter Katalysatorspezies Auskunft geben. Dazu wurden MALDI-Untersuchungen ohne Matrix und mit der nicht sauren Matrix Nornarhan durchgeführt.

In beiden Fällen konnte intakter Katalysator $[\mathbf{81}+\text{H}]^+$ und $[\mathbf{81}+\text{Na}]^+$ nachgewiesen werden. Auch das Signal bei $m/z = 494$, das zum protonierten und alkylierten Katalysator passt, konnte erhalten werden. Hier ist jedoch wie bei den vorangegangenen Experimenten für den vereinfachten Katalysator **6** nicht sicher, ob ein Komplex aus protoniertem Katalysator und Styroloxid (**90**) mit der selben Masse vorliegt. Eine ESI-Messung ergab ein ähnliches Bild. Abschließend betrachtet, konnten die durchgeführten massenspektrometrischen Untersuchungen keinen Beitrag zur Aufklärung über die Abnahme der Reaktionsgeschwindigkeit leisten.

Die hohe Anfangsreaktionsgeschwindigkeit sowie die deutliche Selektivität für den primären Alkohol **91** in der Katalyse durch den bifunktionellen Chinuclidinkatalysator **81** kann weder der Basen- noch der Säureeinheit alleine zugeschrieben werden, wie ein Vergleich mit der Referenzsäure und -base zeigt. Viel eher scheint das Zusammenspiel beider Einheiten in einem säure-base-katalytisch ablaufenden Mechanismus zu diesem Ergebnis zu führen.

5 Zusammenfassung und Ausblick

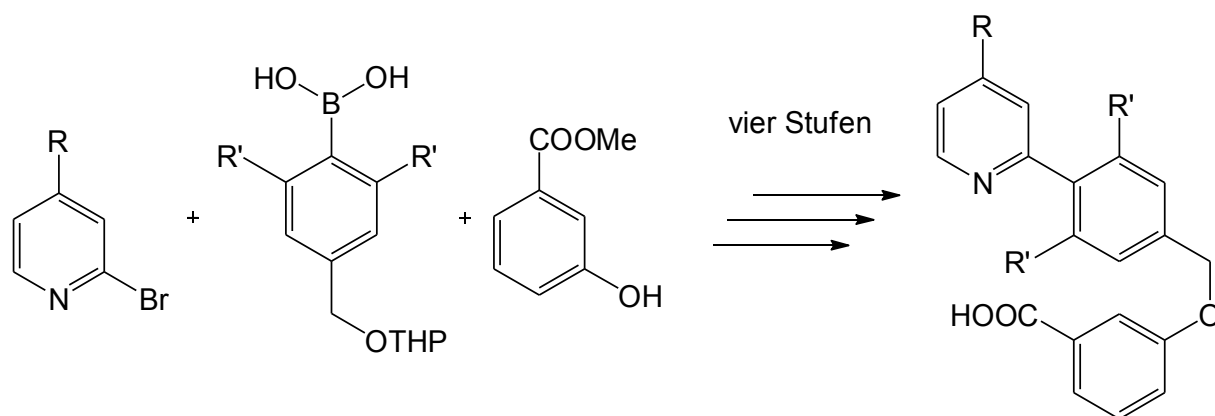
5.1 Zusammenfassung

5.1.1 Synthesen

Vereinfachte Säure-Base-Katalysatoren

Auf Basis konkaver Säure-Base-Katalysatoren mit Arylbrückenköpfen nach LIEBIG^[71, 72] wurden in dieser Arbeit vereinfachte Varianten ohne konkave Abschirmung entwickelt und so drei neue Säure-Base-Katalysatoren **6**, **22** und **23** synthetisiert und charakterisiert. Die Benzoesäureeinheit ist sowohl in der konkaven als auch in der vereinfachten Variante entlang der Pyridin-Aryl-Achse frei drehbar und daher vergleichsweise flexibel. Eine direkte Reaktion zwischen der Säure- und der Baseneinheit sollte durch den dazwischenliegenden Aromaten verhindert werden.

Als wichtigste Reaktionen kamen bei der Synthese eine Suzuki-Kreuzkupplung zwischen einem Brompyridin und einer Boronsäure sowie eine Mitsunobu-Veretherung eines Benzylalkohols mit einem Phenol zur Anwendung.



Brompyridin	Boronsäure	R	R'	Katalysator	Ausbeute ^a
14	3	H	H	6	41%
14	13	H	OMe	22	55%
15	13	N(Me) ₂	OMe	23	31%

^a bezogen auf vier Stufen

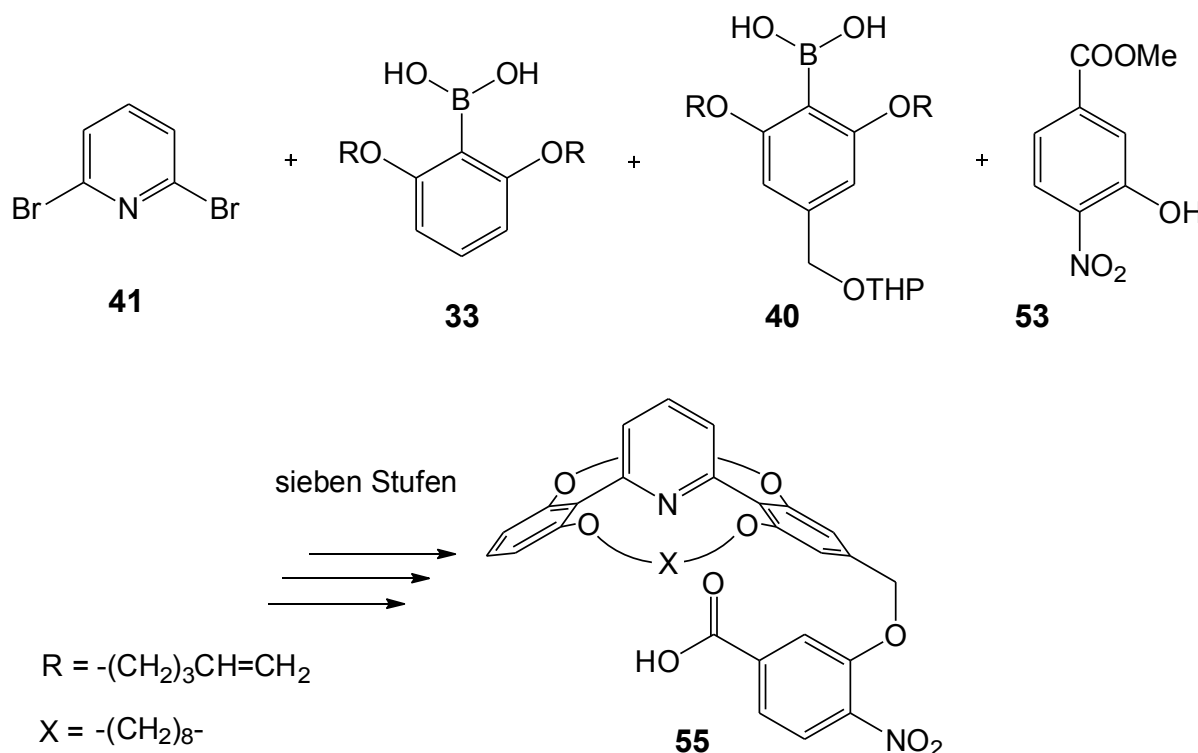
Die Synthese von Brompyridin **15** und der als Kupplungspartner verwendeten Boronsäuren **3** und **13** stand am Beginn der Synthesesequenz. Nach Abschluss der Sequenz konnten die vereinfachten Säure-Base-Katalysatoren **6**, **22** und **23** elementaranalysenrein erhalten werden.

Konkaver Säure-Base-Katalysator

Mit der Synthese eines neuen konkaven Säure-Base-Katalysators **55** mit Nitrobenzoesäureeinheit konnte ein Katalysator mit stärker acider Säureeinheit erhalten und charakterisiert werden.

Für die Synthese wurde ein Syntheseweg analog zu LIEBIG beschrieben.^[71, 72] Durch eine Weiterentwicklung der Synthesesequenz konnte eine effizientere Reinigung und höhere Stabilität der Zwischenprodukte erzielt werden.

Die wichtigsten Reaktionsschritte waren dabei die erste und zweite Suzuki-Kreuzkupplung zur Einführung der Arylbrückenköpfe, eine Ringschlussmetathese zum Aufbau der konkaven Abschirmung mit anschließender Hydrierung der entstandenen C=C-Doppelbindungen sowie eine Entschützung der Benzylalkoholfunktion mit anschließender Mitsunobu-Veretherung zur Einführung des Säurebausteins. Den Abschluss der Synthesesequenz bildete eine Esterhydrolyse, durch die die freie Carbonsäure erhalten wurde.



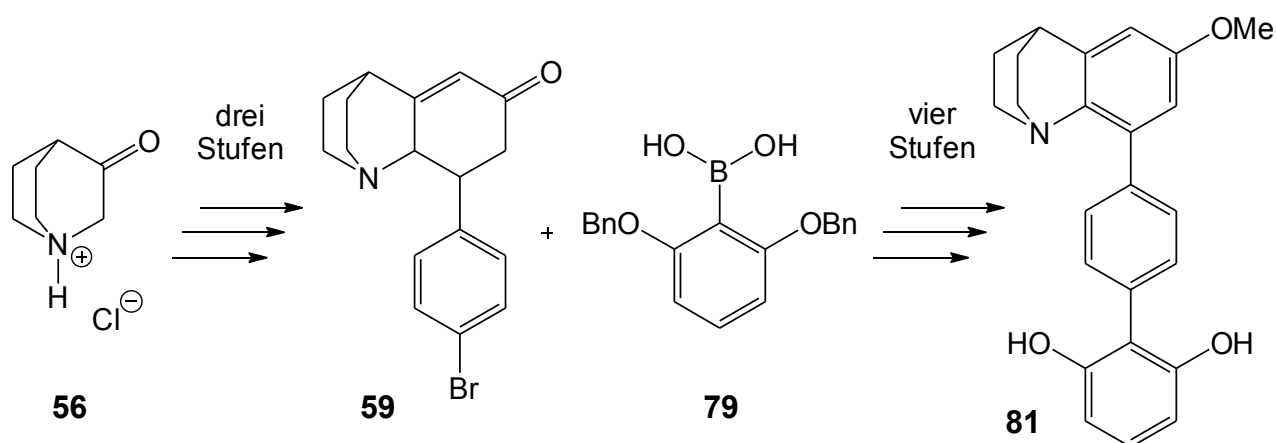
Die Gesamtausbeute über sieben Stufen betrug 52%. Geeignete Kristalle für eine Einkristallstrukturanalyse konnten weder für die in dieser Arbeit synthetisierte Verbindung **55** noch für die von LIEBIG synthetisierte Verbindung **28**^[71, 72] erhalten werden.

Bifunktionaler Chinuclidinkatalysator

Ein neuer bifunktionaler Säure-Base-Katalysator **81** mit Chinuclidinbaseneinheit und diphenolischer Säureeinheit konnte ebenfalls im Rahmen dieser Arbeit entwickelt, synthetisiert und charakterisiert werden. Im Vergleich zu den bislang hergestellten vereinfachten und konkaven Katalysatoren verfügt dieser über eine rigidiere Struktur. Bei Rotation innerhalb der Aryl-Aryl-Achse kann sich die Säureeinheit weit weniger von der Baseneinheit entfernen, als es bei den anderen hergestellten

Katalysatoren der Fall ist. Die OH-Gruppen tauschen bei Rotation um 180° ihre Plätze, sodass der Abstand zwischen Säure- und Baseneinheit unverändert bleibt.

Die neu entwickelte Syntheseroute ging vom kommerziell erhältlichen Chinuclidinbaustein **56** aus, über den der Katalysator **81** in sieben Stufen aufgebaut wurde. Als wichtigste Reaktionen kamen eine Aldol-Kondensation zwischen der Carbonylverbindung **56** und 4-Brombenzaldehyd, eine Variante der Robinson-Anellierung, eine Aromatisierung eines Cyclohexenonrings sowie eine Suzuki-Kreuzkupplung zum Einführen des Säurebausteins zum Einsatz. Die verwendete Boronsäure **79** wurde zuvor in vier Stufen hergestellt.



Eine besondere Herausforderung in der Synthesesequenz stellte die Aromatisierung der Cyclohexenon-Zwischenstufe **59** dar, bei der insgesamt sieben verschiedene Methoden zur Aromatisierung getestet wurden. Das bislang beste Ergebnis mit 50% Ausbeute konnte mit Lithiumdiisopropylamid und *N*-Iodsuccinimid in Tetrahydrofuran erzielt werden. Den Abschluss der Synthesesequenz bildete auch in dieser Synthesesequenz die Entschützung der Säureeinheit, sodass der Säure-Base-Katalysator **81** elementaranalysenrein erhalten werden konnte. Die Gesamtausbeute über sieben Stufen betrug 16%. Eine Einkristallstrukturanalyse konnte für die Verbindung **81** erfolgreich durchgeführt werden.

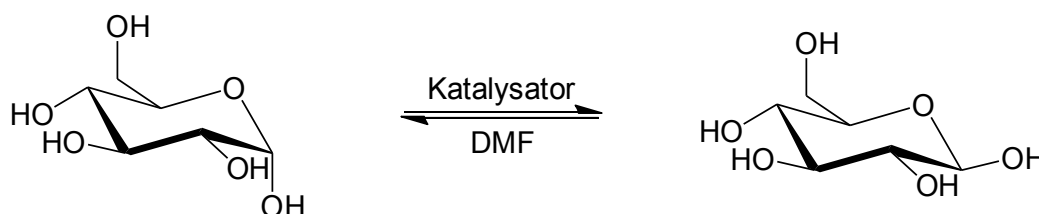
5.1.2 Katalyseversuche

Die Katalysefähigkeit der in dieser Arbeit synthetisierten bifunktionellen Säure-Base-Katalysatoren **6**, **22**, **23** sowie **55** und **81** wurde in vier Testreaktionen untersucht, wobei in einem Fall auch der von LIEBIG hergestellte Katalysator **28** eingesetzt wurde.^[71, 72] Als Reaktionen dienten die Mutarotation bei einem Monosaccharid, die Hydrolyse eines cyclischen Orthoesters, die Öffnung eines cyclischen Anhydride durch Alkoholen sowie die Öffnung eines Epoxids durch einen Alkohol. Tabelle 11 gibt Auskunft darüber, welcher Katalysator in welcher Testreaktion untersucht wurde.

Tab. 11: In den Testreaktionen verwendete Säure-Base-Katalysatoren.

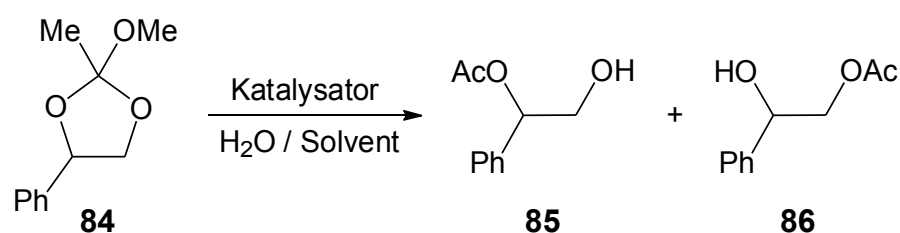
Katalysator	Mutarotation bei α -D-Glucose	Hydrolyse des cyclischen Orthoesters 84	Öffnung von Glutarsäureanhydrid (87) durch Ethanol	Öffnung von Styroloxid (90) durch Ethanol
6	✓			✓
22	✓	✓	✓	
23			✓	
28				✓
55				✓
81			✓	✓

Mutarotation bei α -D-Glucose



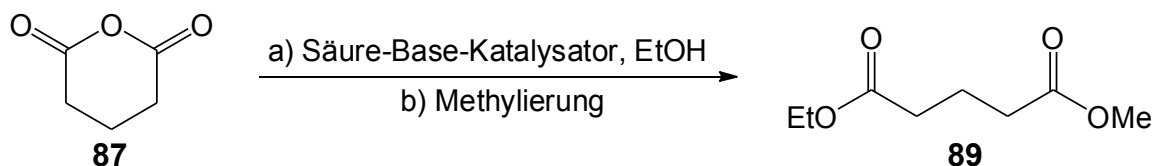
Die Mutarotation im Falle α -D-Glucose wurde bei 20 °C in *N,N*-Dimethylformamid untersucht. Durch zeitaufgelöste Messungen konnten Geschwindigkeitskonstanten für die Reaktion pseudoerster Ordnung bestimmt werden. Die vereinfachten Katalysatoren **6** und **22** zeigten im Vergleich mit der Kombination aus Referenzsäure- und -base beide eine geringere Reaktionsgeschwindigkeit.

Hydrolyse des cyclischen Orthoesters **84**



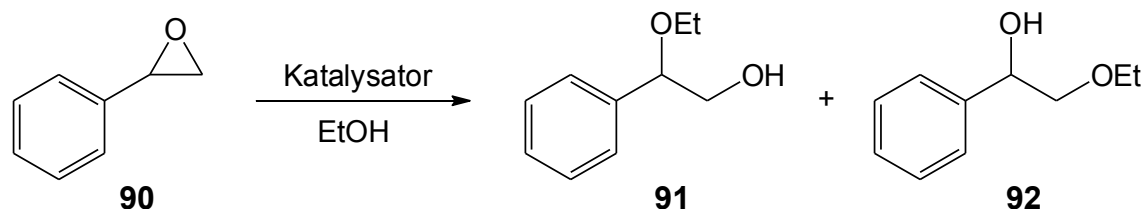
Die Hydrolyse Orthoesters (**84**) wurde mit dem vereinfachten Säure-Base-Katalysator **22** in Tetrahydrofuran, Acetonitril und Methanol untersucht. Für die einzelnen Lösungsmittel ergaben sich recht unterschiedliche Ergebnisse. Ein positiver Effekt beim Einsatz des bifunktionellen Katalysators **22** gegenüber der Kombination aus Pyridin und *m*-Anissäure konnte jedoch in keinem Fall festgestellt werden. Für die Kombination konnte im Vergleich zu den Versuchen mit nur *m*-Anissäure oder nur Pyridin in Tetrahydrofuran eine Beschleunigung der Reaktion festgestellt werden. In Acetonitril war dieser Effekt etwas weniger ausgeprägt.

Öffnung von Glutarsäureanhydrid (87) durch Ethanol



Die Öffnung des Anhydrids **87** durch Ethanol wurde mit den vereinfachten Katalysatoren **22** und **23** sowie mit dem bifunktionellen Chinuclidinkatalysator **81** untersucht. Die erzielten Ausbeuten lagen bei allen Versuchen bei 8 – 15% und damit dicht beieinander. Ein Vorteil der eingesetzten bifunktionellen Katalysatoren im Vergleich mit der entsprechenden Kombinationen aus Referenzsäure und -base konnte ebenso wenig festgestellt werden wie ein Vorteil der Kombination gegenüber den einzelnen Referenzverbindungen.

Öffnung von Styroloxid (90) durch Ethanol



Die Öffnung des Epoxids **90** durch Ethanol erfolgte für die konkaven Katalysatoren **28** und **55** sowie für den vereinfachten Katalysator **6** bei Raumtemperatur. Als Hauptprodukt wurde der primäre Alkohol **91** gebildet, der auch das Hauptprodukt bei säurekatalysierter Reaktionsführung ist. Die beiden konkaven Katalysatoren **28** und **55** lieferten ähnliche Ausbeuten und katalysierten die Reaktion wesentlich schlechter als entsprechende Kombinationen aus Referenzsäure- und -base. Der vereinfachte Katalysator **6** lieferte dagegen im Vergleich zur Kombination aus Referenzsäure- und -base eine höhere Ausbeute. Aufgrund der geringen Ausbeuten für den sekundären Alkohol **92** konnten Aussagen zur Selektivität nicht getroffen werden.

Der vereinfachte Katalysator **6** wurde auch bei einer Reaktionstemperatur von 50 °C eingesetzt, bei der die Reaktion wesentlich schneller verläuft. Zeitaufgelöste Analyse ergaben keine Reaktion pseudo-erster Ordnung. Die Reaktionsgeschwindigkeit nahm im Vergleich zur Referenzsäure im Laufe der Reaktion schneller ab. Die erzielte Selektivität für den Katalysator **6** lag zwischen der Selektivität für die Referenzsäure und der Referenzbase.

Der bifunktionelle Chinuclidinkatalysator **81** zeigte im Vergleich mit der Referenzsäure Resorcin und der Referenzbase Chinuclidin ein überraschendes Ergebnis. Sowohl Chinuclidin alleine als auch in Kombination mit Resorcin lieferten einem basenkatalysierten Mechanismus zufolge den sekundären Alkohol **92** als Hauptprodukt. Die Reaktionsgeschwindigkeiten in den Ansätzen mit der Kombination lag dabei stets niedriger als bei Chinuclidin. Resorcin als schwache Säure katalysierte die Reaktion kaum.

Tab. 12: Anfangsreaktionsgeschwindigkeiten ($\times 10^{-9} \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}\cdot\text{s}^{-1}$) für die Bildung des primären Alkohols **91** und Selektivitäten bei der Öffnung von Styroloxid (**90**) durch Ethanol bei 50 °C.

Katalysator	Chinuclidin	Resorcin (27)	Chinuclidin + Resorcin	Katalysator 81
Anfangsreaktions- geschwindigkeit	86	13	-	3400
Mengenverhältnis $\frac{\mathbf{91}}{\mathbf{92}}$	0.28	2.3	0.31	14

Der Säure-Base-Katalysator **81** lieferte den primären Alkohol **91** als Hauptprodukt. Ein Vergleich der Anfangsreaktionsgeschwindigkeiten und Reaktionsverläufe für die einzelnen Katalysatoren zeigte für den bifunktionellen Chinuclidinkatalysator **81** die größte Reaktionsgeschwindigkeit. Auch bei der Selektivität der Produktbildung wurde für Katalysator **81** das beste Ergebnis erzielt.

Die Ergebnisse dieser Versuchsreihen lassen auf eine bifunktionelle Säure-Base-Katalyse durch die Säure-Base-Katalysatoren **6** und **81** schließen.

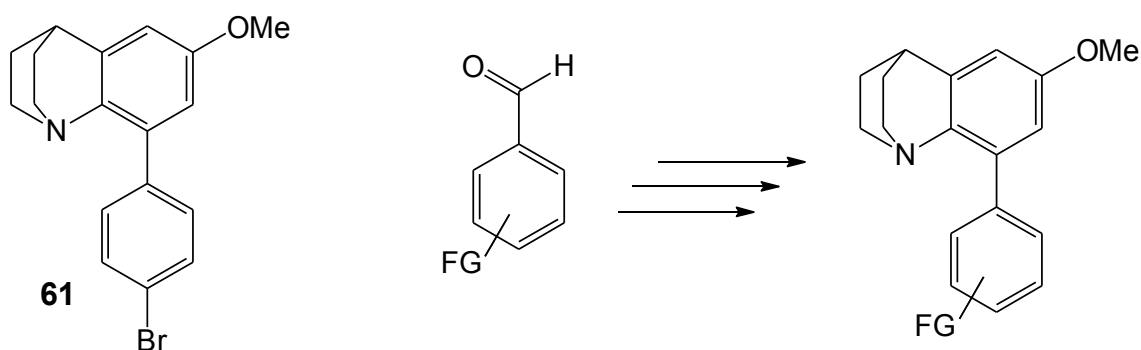
5.2 Ausblick

Unter den in dieser Arbeit hergestellten bifunktionellen Säure-Base-Katalysatoren lieferte der bifunktionelle Chinuclidinkatalysator **81** bei der Reaktion von Styroloxid (**90**) mit Ethanol ein viel versprechendes Ergebnis. Die Kombination eines tertiärenamins in Form einer Chinuclidinbase mit einem Phenol in einem bifunktionellen Katalysator schien eine gute Wahl zu sein.

Im Rahmen dieser Arbeit konnte jedoch der Grund für die starke Abnahme der Reaktionsgeschwindigkeit weit vor Reaktionsende nicht geklärt werden. Für ein besseres Verständnis der Wirkung des Katalysators und der Faktoren, die seine Reaktivität beeinflussen, trägt eine Klärung dieses Phänomens wesentlich bei und sollte daher zukünftig untersucht werden.

Alternativ zu Phenolsäuren könnten andere weniger nucleophile Sauerstoffsäuren eingesetzt werden, wie beispielsweise ein durch eine Trifluormethylgruppe aktivierter Alkohol. Auch der Einsatz eines (Thio-)Harnstoffs, der über zwei N-H-Gruppen ein Substrat durch zwei Wasserstoffbrücken aktivieren kann, ist denkbar.

Für eine gute katalytische Wirkung eines bifunktionellen Organokatalysators ist neben der Wahl geeigneter funktioneller Gruppen auch deren Anordnung im Katalysator entscheidend. Die Zwischenstufe **61** als aromatische Bromverbindung stellt einen möglichen Ansatzpunkt für eine Änderung in Art und Anordnung der Säureeinheit dar. Durch den Einsatz anders substituierter aromatischer Aldehyde beim Aufbau des Kohlenstoffgerüsts des Chinuclidinkatalysators **81**, kann die Struktur weiter verändert werden, sodass andere andere Abstände und Geometrien realisiert werden können.



Experimenteller Teil

6 Hinweise zum Experimentellen Teil

6.1 Verwendete Geräte

Elementaranalysen

EuroEA3000, Elemental Analyzer, Fa. EuroVector.

Die Elementaranalysen wurden am Institut für Anorganische Chemie der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel gemessen.

Flash-Aufreinigungssystem

Isolera One™ Flash Purification System, Fa. Biotage.

Säulen: Biotage SNAP Cartridge, KP-Sil (25 g, 50 g, 100 g),

Vorsäulen: Biotage SNAP Samplet (1 g, 3 g, 10 g).

Gaschromatographie

Gas Chromatograph 6890N, Fa. Agilent Technologies.

Injektortemperatur: 250 °C,

Detektor: Flammen-Ionisations-Detektor,

Detektortemperatur: 300 °C,

Trägergas: Stickstoff,

Injektionsvolumen: 0.2 µL.

Erläuterung zu den Temperaturprogrammen:

80 °C – 5 °/min → 200 °C (36 min).

Beginnend mit 80 °C Starttemperatur erfolgt ein Aufheizen mit 5 °C pro Minute auf 200 °C

Endtemperatur, die für 36 min gehalten wird.

IR-Spektren

1600 Series FT-IR-Spektrometer, Fa. Perkin-Elmer.

Spectrum 100 FT-IR-Spektrometer, Fa. Perkin-Elmer, mit

MKII Golden Gate™ Single Reflection ATR System, Fa. Specac.

Kugelrohrdestillation

Büchi Glass Oven B-580 Kugelrohr mit Büchi Drive Unit, Büchi Labortechnik AG.

Massenspektrometer

Massenspektrometer MAT 8230, Fa. Finnigan.

Massenspektrometer MAT 8200, Fa. Finnigan.

Elektrospray-Massenspektrometer Mariner™, Applied Biosystems.

Mikrowellenreaktor

Discover System 908010, Fa. CEM.

NMR-Spektren

FT-NMR-Spektrometer AC 200 (¹H: 200 MHz, ¹³C: 50 MHz), Fa. Bruker.

FT-NMR-Spektrometer ARX 300 (¹H: 300 MHz, ¹³C: 75 MHz), Fa. Bruker.

FT-NMR-Spektrometer DRX 500 (¹H: 500 MHz, ¹³C: 125 MHz), Fa. Bruker.

FT-NMR-Spektrometer AV 600 (¹H: 600 MHz, ¹³C: 150 MHz), Fa. Bruker.

Als interner Standard für ¹H- und ¹³C-Messungen wurde Tetramethylsilan benutzt, und die Absicherung der Zuordnung der OH- beziehungsweise NH-Protonen erfolgte mittels D₂O-Austausch. Bei Messungen in [D₆]Dimethylsulfoxid und [D₇]Methanol diente das Signal des nicht vollständig deuterierten Lösungsmittels als Referenz. Die Multiplizität der ¹³C-Signale wurde aus DEPT- und HSQC-Spektren abgeleitet. Alle Werte wurden in ppm angegeben.

Polarimeter

PerkinElmer 141 mit Natriumlicht ($\lambda = 589 \text{ nm}$) und Quarzmesszellen (100 mm, 10 mL).

Röntgenstrukturanalyse

STOE Imaging Plate Diffraction System (IPDS).

Die Strukturverfeinerung führte Herr Prof. Dr. C. Näther vom Institut für Anorganische Chemie der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel durch.

Schmelzpunkte

Schmelzpunktbestimmungsgerät nach Dr. Tottoli, Fa. Büchi (bis 250 °C).

Electrothermal Melting Point Apparatus IA6301, Fa. Electrothermal Engineering Ltd. (bis 400 °C).

6.2 Verwendete Chemikalien und Lösungsmittel

Die kommerziell bezogenen Chemikalien wurden ohne weitere Reinigung eingesetzt, wenn in den Synthesvorschriften nicht anders vermerkt. Alle Lösungsmittel wurden in der Regel vor Verwendung destillativ gereinigt.

Chemikalien

Anorganika		Firma
Ammoniumchlorid		Laborbestand
Bariumhydroxid-Octahydrat	reinst	Merck
Brom	99.99%	Merck
Kaliumcarbonat		Laborbestand
Lithiumaluminiumhydrid	95%	Merck
Lithiumhydroxid	98%	Merck
Natrium	99%	Merck
Natriumcarbonat		Laborbestand
Natriumchlorid	99.5%	Grüssing
Natriumhydrid, 60% in Mineralöl		Merck
Natriumhydrogencarbonat		Laborbestand
Natriumhydroxid	rein	Merck
Natriumsulfit	97%	Riedel-de Haen
Palladium auf Aktivkohle	10% Pd	AlfaAesar
Salzsäure, 32%	pro analysis	Merck
Schwefelsäure	98%	Merck
Organika		Firma
Acetessigsäureethylester	98%	Fluka
Benzophenon	99%	Merck
Benzylbromid	98%	Fluka
Benzylidenbis(tricyclohexylphosphin)- dichlororuthenium	97%	Aldrich

4-Brombenzylalkohol	99%	Aldrich
4-Brom-3,5-dihydroxybenzoesäure	Präparat aus Fortgeschrittenen-Praktika	
2-Brompyridin	99%	Acros
<i>n</i> -Butyllithium in Hexanfraktion	2.5 M	Acros
Chinuclidin	97%	Fluka
3-Chinuclidinon-Hydrochlorid	98%	AlfaAesar
2,6-Dibrompyridin	98%	Lancaster
3,4-Dihydro-2 <i>H</i> -pyran	97%	Fluka
Diisobutylaluminiumhydrid in Hexanfraktion	1 M	Aldrich
Diisopropylazodicarboxylat	94%	Aldrich
2-Dimethylaminoethanol	98%	Fluka
4-Dimethylaminopyridin	98%	Fluka
Dimethylsulfat	99%	Acros
Dimethylsulfoxid	99.99%	Fisher Scientific
α -D-Glucose	96%	Aldrich
Glutarsäureanhydrid	96%	Fluka
<i>n</i> -Hexadecan	$\geq 99\%$	Sigma-Aldrich
3-Hydroxybenzoesäuremethylester	99%	Aldrich
3-Hydroxy-4-nitrobenzoesäure	97%	Acros
<i>N</i> -Iodsuccinimid	zur Synthese	Merck
Kaliummethanolat	95%	Aldrich
Lithiumdiisopropylamid in Tetrahydrofuran	2 M	Fisher Scientific
4-Penten-1-ol	99%	AlfaAesar
1-Phenyl-1,2-ethandiol	97%	Merck
Pyridin	99%	Acros
Resorcin	98%	Riedel-de Haen
Styroloxid	$\geq 97\%$	Fluka
Tetrabrommethan	98%	Fluka
Tetrakis(triphenylphosphin)-palladium(0)	99%	AlfaAesar
Toluol-4-sulfonsäure-Monohydrat	zur Synthese	Merck
Triethylamin	99.5%	Merck

Trimethylborat	99%	Fluka
Trimethylorthoacetat	99%	Merck
Trimethylsilyldiazomethan in Diethylether	2.0 M	Aldrich
Triphenylmethan	99%	Aldrich
Triphenylphosphin	95%	Fluka

Adsorbentien und Trockenmittel**Firma**

Aktivkohle	zur Analyse	Merck
Aluminiumoxid für die Säulenchromatographie (Alox), Korngröße 0.05 - 0.15 mm, pH = 6.0		Fluka
Aluminiumoxid für die Säulenchromatographie (Alox), Korngröße 0.05 - 0.15 mm, pH = 7.0		Fluka
Aluminiumoxid für die Säulenchromatographie (Alox), Korngröße 0.05 - 0.15 mm, pH = 9.5		Fluka
Calciumchlorid, wasserfrei	99.9%	Merck
Celite®		Acros
Kaliumhydroxid	rein	Merck
Kieselgel für die Säulenchromatographie, Korngröße 0.063 – 0.040 mm		Macherey-Nagel
Lithiumaluminiumhydrid	95%	Acros
Magnesium	zur Synthese	Merck
Magnesiumsulfat, wasserfrei	99%	Grüssing
Natriumsulfat, wasserfrei	99%	Grüssing
Phosphorpentoxid	97%	Merck

Lösungsmittel

Bezeichnung		Trocknungsmittel	Firma
Aceton	technisch	Phosphorpentoxid	Biesterfeld
Acetonitril	≥ 99%	Phosphorpentoxid	Acros
Benzol, wasserfrei	99.8%		VWR
<i>tert</i> -Butylmethylether			Biesterfeld

Chloroform	reinst	Phosphorpentoxid	Biesterfeld
Cyclohexan	reinst		Biesterfeld
Dichlormethan	reinst	Calciumhydrid	Biesterfeld
Diethylether	> 99%	Kaliumhydroxid/ Triphenylphosphin	Biesterfeld
1,2-Dimethoxyethan	99%		ABCR
Ethanol	reinst	Natrium	Walther
Ethylacetat	technisch		Biesterfeld
<i>n</i> -Hexan	> 95%	Natriumhydrid	Sigma-Aldrich
Methanol	pro analysis	Magnesium	Merck
Petrolether 30/60	technisch		Biesterfeld
Tetrahydrofuran	reinst	Lithiumaluminiumhydrid/ Triphenylmethan	Merck
Toluol	technisch		Biesterfeld

6.3 Hinweise zur Nomenklatur und zur Auswertung der $^1\text{H-NMR}$ -Spektren

Um eine einfache Zuordnung zwischen den NMR-Signalen und den Strukturelementen der hergestellten Verbindungen zu gewährleisten, wurden die charakteristischen Strukturelemente bei allen aufeinanderfolgenden oder ähnlichen Stufen in immer gleicher Weise bezeichnet. Die Zählweise der einzelnen Atome leitet sich dabei vom Namen der Verbindung ab.

Vereinfachte Modellkatalysatoren

Für die vereinfachten Modellkatalysatoren und ihre Zwischenprodukte (siehe Kapitel 3.1 und 7.1) wird die Pyridineinheit mit Py, die an sie geknüpfte Aryleinheit, die als Abstandshalter dienen soll, mit Ar1 und die Benzoessäureinheit mit Ar2 abgekürzt.

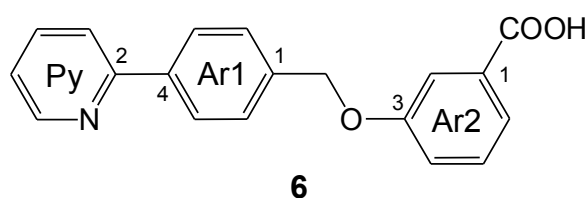


Abb. 71: Abkürzende Bezeichnungen für die aromatischen Systeme in den vereinfachten Modellkatalysatoren am Beispiel des Säure-Base-Katalysators **6**. Die Zahlen geben die jeweiligen Positionen an.

Konkaver Katalysator

Für den konkaven Katalysator **55** und seine konkaven und nicht konkaven Vorläufer (siehe Kapitel 3.2 und 7.2) wird die Pyridineinheit mit Py, der höher substituierte Arylbrückenkopf mit Ar1 und der zweite Arylbrückenkopf mit Ar2 sowie die Benzoessäureinheit mit Ar3 bezeichnet.

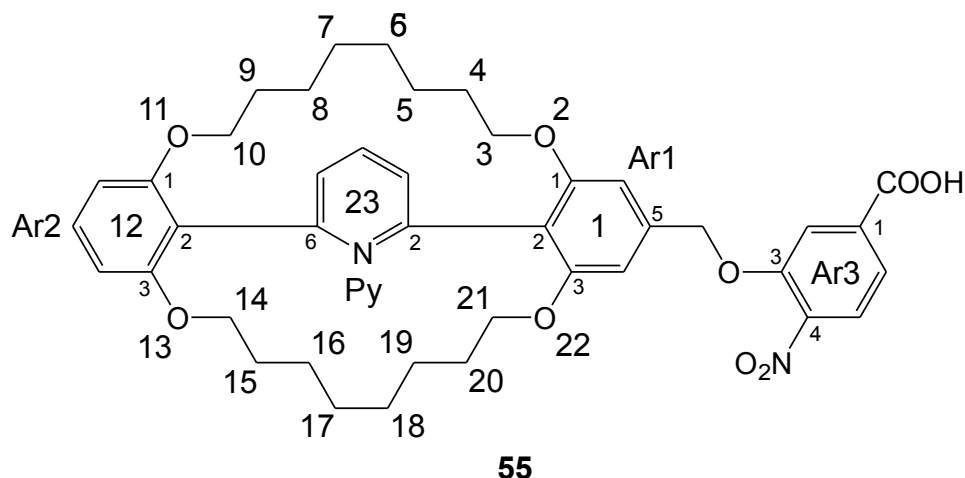
Die Nomenklatur und Positionsbezeichnung aller konkaver Strukturen folgt dabei der Phannomenklatur,^[136-138] die speziell für die in dieser Arbeit hergestellten konkaven Moleküle erläutert werden soll.

Die Arylbrückenköpfe und die Pyridinbaseneinheit als Teil der konkaven Struktur werden ungeachtet ihrer eigenen Atomanzahl als Superatome bezeichnet. In der Summe besteht das konkave Grundgerüst aus 23 Atomen und Superatomen und kann aufgrund seiner beiden Arylbrückenköpfe als makrobicyclisch bezeichnet werden. Die Darstellung des konkaven Moleküls **55** in Abbildung 72 veranschaulicht dies.

Die Nummerierung beginnt am höchst substituierten Brückenkopf Ar1 und folgt der längsten Kette also einer der beiden gleichlangen Alkyloxyketten zum nächsten Brückenkopf Ar2. Von da geht es über die andere Alkyloxykette zurück zum ersten Brückenkopf Ar1. Über die kurze Kette, die nur aus einem Superatom, dem Pyridinring Py besteht, folgt die Zählung wieder in Richtung zweitem Brückenkopf Ar2.

Der systematische Name konstruiert sich aus der Anzahl der Atome und Superatome im bicyclischen Grundgerüst mit der Endung -phan also Tricosaphan. Da es sich um ein bicyclisches

System mit Kettenlängen von zweimal zehn Atomen für die beiden Alkyloxyketten und einmal einem Superatom, der Pyridinbrücke, handelt, lautet der Stammmname Bicyclo[10.10.1]tricosaphan.



55

Abb. 72: Abkürzende Bezeichnung der aromatischen Systeme im konkaven Katalysator **55**. Die Nummerierung des konkaven Grundgerüsts nach der Phan-Nomenklatur ist mit großen Zahlen dargestellt. Die kleinen Zahlen geben die jeweiligen Positionen an.

Die Aromaten, die als Superatome bezeichnet wurden, finden samt ihrer Positionsbezeichnung im konkaven Grundgerüst vorneweg mit 1,12(1,3,2)-dibenzena für die beiden Arylbrückenköpfe und 23(2,6)-pyridina für die Pyridineinheit in alphabetischer Reihenfolge Einzug in den systematischen Namen. In Klammern werden die Verknüpfungsstellen an den Aromaten mit angegeben, wobei für die Brückenköpfe absteigend nach der Länge der Ketten sortiert wird.

Für das konkave Grundgerüst der Struktur **55** ergibt sich somit die Bezeichnung 2,11,13,22-Tetraoxa-1,12 (1,3,2)-dibenzena-23 (2,6)-pyridina-bicyclo[10.10.1]tricosaphan, wobei die vier Sauerstoffatome in den Ketten gemäß der Austauschnomenklatur als Substituenten dem Namen vorweg gestellt sind.

Die höchste Priorität besitzt die Benzooesäureeinheit Ar3, die damit auch namensgebend ist. Aus dem Tricosaphan wird als Substituent Tricosaphan-1⁵-yl, der über eine Methoxy-Brücke mit der Benzooesäure verbunden ist. Die erste Zahl als Positionsangabe steht für den ersten Arylbrückenkopf als Superatom und die hochgestellte Zahl bezeichnet die substituierte Position am Aromaten. Für das Molekül **55** ergibt somit der vollständige Name 4-Nitro-3-{[2,11,13,22-tetraoxa-1,12 (1,3,2)-dibenzena-23 (2,6)-pyridinabicyclo[10.10.1]tricosaphan-1⁵-yl]-methoxy}-benzooesäure.

Chinuclidin-Säure-Base-Katalysator

Für den Katalysator **81** mit Chinuclidineinheit ist die Gerüststruktur in Abbildung 73 links dargestellt. In Verbindung **81** sowie in allen Zwischenprodukten (siehe Kapitel 3.3 und 7.3) wird der Phenylabstandshalter mit Ar1 und die an ihn gebundene Resorcineinheit mit Ar2 bezeichnet. Für die Verbindungen mit Benzylschutzgruppen werden die Phenylreste mit Ph abgekürzt. Die Benennung der Strukturen erfolgt dabei nach der Polycyclennomenklatur,^[138] die kurz anhand der Chinuclidineinheit mit anelliertem Aromaten (siehe Abbildung 73, rechts) erläutert wird.

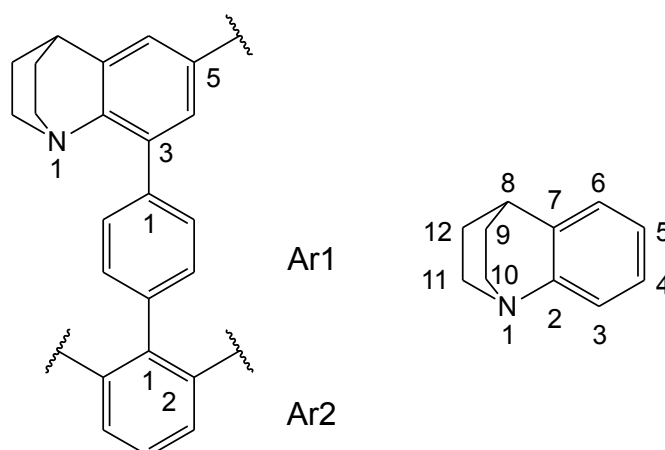


Abb. 73: Abkürzende Bezeichnung der aromatischen Systeme im Grundgerüst des Katalysators **81** mit Positionsbezeichnungen (links). Nummerierung nach der Polycyclennomenklatur für Chinuclidin mit anelliertem Benzolring (rechts).

Die Chinuclidineinheit mit dem anellierten Aromaten besteht aus 12 Atomen in drei Cyclen und bildet somit ein Tricyclododecangrundgerüst. Die Nummerierung beginnt hier am Stickstoffatom, das zugleich einen der beiden Hauptbrückenköpfe bildet, von denen zwei Brücken mit je zwei Kohlenstoffatomen sowie eine Brücke mit sechs Kohlenstoffatomen abgehen. Entlang der längsten Brücke folgt die Nummerierung zum zweiten Hauptbrückenkopf, von dort über eine der beiden gleich langen Ketten zurück zum Stickstoffatom und dann wieder zurück zum zweiten Hauptbrückenkopf über die dritte Brücke. Die längste Brücke mit den Atomen C-2 und C-7 als sekundäre Brückenköpfe schließt den anellierten Aromaten ein.

Der Gerüstname Tricyclo[6.2.2.0^{2,7}]dodecan setzt sich wie bei den konkaven Verbindungen zum einen aus dem Stammnamen für das Kohlenwasserstoffgerüst sowie den Bezeichnungen für die enthaltenen Brücken zusammen. Die ersten drei Zahlen geben die Länge der Brücken zwischen den Brückenköpfen wieder. Die Null mit den zwei hochgestellten Zahlen bezeichnet die direkte Verbindung zwischen C-2 und C-7, die formal über eine Brücke aus null Atomen verbunden sind. Unter Berücksichtigung der Austauschnomenklatur für den Stickstoffbrückenkopf und der formal gesehen drei Doppelbindungen des anellierten Aromaten ergibt sich der vollständige Name 1-Aza-tricyclo[6.2.2.0^{2,7}]dodeca-2,4,6-trien.

Auswertung von ¹H-NMR-Spektren

Die Signale in den gemessenen ¹H-NMR-Spektren wurden, soweit dies zulässig war, nach den Regeln für Spektren nullter und erster Ordnung ausgewertet. Die in der Auswertung angegebene Multiplizität wurde dabei direkt dem Spektrum entnommen. In den Fällen, in denen Spektren höherer Ordnung vorlagen, erfolgte eine Auswertung dem zugrundeliegenden Spinsystem entsprechend zum Teil durch Simulation unter Angabe der zu erwartenden Multiplizität gefolgt von der Angabe des Spinsystems in eckigen Klammern. Wenn eine Auswertung dennoch nicht möglich war, erfolgte die Angabe der Multiplizität als nicht näher definiertes Multipllett m oder zentriertes Multipllett m_c.

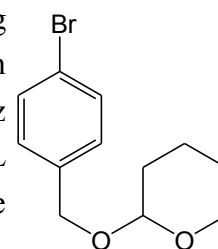
7 Synthese der Säure-Base-Katalysatoren

7.1 Synthese vereinfachter Säure-Base-Katalysatoren

7.1.1 Säure-Base-Katalysator mit Phenylabstandshalter

7.1.1.1 1-Brom-4-(tetrahydropyran-2-yloxymethyl)-benzol (2)

Eine Lösung aus 2 mg (0.01 mmol) 4-Toluolsulfonsäure-Monohydrat und 1.06 g (5.67 mmol) 4-Brombenzylkohol (1) in 12 mL wasserfreiem Dichlormethan wurde mit 1.03 mL (11.3 mmol) 3,4-Dihydro-2 *H*-pyran versetzt. Der Ansatz rührte bei Raumtemp. unter Stickstoffatmosphäre 18 h. Nach Zugabe von 10 mL ges. Natriumhydrogencarbonatlösung wurde die org. Phase abgetrennt und die wässr. Phase zweimal mit je 15 mL Petrolether extrahiert. Die vereinigten org.



Phasen trockneten über Natriumsulfat. Nach Entfernen des Lösungsmittel i. Vak. lieferte eine Flash-Chromatographie (Kieselgel, Cyclohexan / Ethylacetat, 10:1 → 8:1) des gelben Rohproduktes das Produkt 2 als eine farblose Flüssigkeit. Das ¹H-NMR-Spektrum ist identisch zur Literatur.^[139]

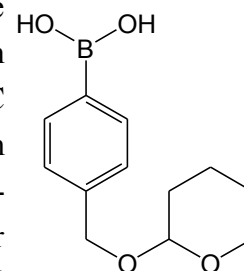
Ausbeute: 1.48 g (96%)

(Lit.^[139]: 94%).

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 7.49 – 7.44 (m, 2H, Ar-2,6-H), 7.26 – 7.21 (m, 2H, Ar-3,5-H), 4.73 (d, ²*J* = 12.3 Hz, 1H, ArCH₂), 4.69 (dd, ³*J* ≈ 4.4 Hz, ³*J* ≈ 3.1 Hz, 1H, THP-2-H), 4.46 (d, ²*J* = 12.3 Hz, 1H, ArCH₂), 3.89 (ddd, ²*J* ≈ 11.5 Hz, ³*J* ≈ 8.3 Hz, ³*J* ≈ 3.1 Hz, 1H, THP-6-H), 3.59 – 3.48 (m, 1H, THP-6-H), 1.91 – 1.81 (m, 1H, THP-4-H), 1.78 – 1.70 (m, 1H, THP-3-H), 1.68 – 1.49 (m, 4H, THP-3,4,5-H).

7.1.1.2 4-(Tetrahydropyran-2-yloxymethyl)-phenylboronsäure (3)

In einem ausgeheizten Schlenk-Kolben wurden unter Stickstoffatmosphäre 2.49 g (9.20 mmol) 1-Brom-4-(tetrahydropyran-2-yloxymethyl)-benzol (2) in 23 mL wasserfreiem Tetrahydrofuran vorgelegt. Nach Abkühlen auf -78 °C tropften 4.05 mL (10.1 mmol) *n*-Butyllithium (2.5 M in *n*-Hexan) langsam hinzu. Nach beendeter Zugabe rührte der Ansatz 1 h bei -78 °C, und anschließend tropften 2.1 mL (18 mmol) Trimethylborat hinzu. Der Ansatz taute über 16 h hinweg auf Raumtemp. auf. Nach Zugabe von 25 mL deion. Wasser und



Phasentrennung wurde die wässr. Phase dreimal mit je 25 mL *tert*-Butylmethylether extrahiert. Die vereinigten org. Phasen trockneten über Magnesiumsulfat, und nach Entfernen des Lösungsmittels

i. Vak. lieferte eine Flash-Chromatographie (Kieselgel, Cyclohexan / Ethylacetat, 3:1 → 1:2) des Rohproduktes das Produkt **3** als einen farblosen Feststoff.

Ausbeute: 1.22 g (56%)

(Lit.^[139]: nicht isoliert).

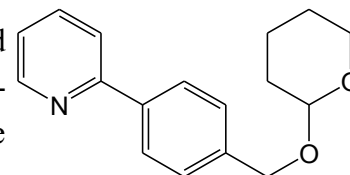
Schmp.: 142.5 – 143.5 °C.

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 8.28 – 8.15 (m, 2H, Ar-2,6-H), 7.56 – 7.46 (m, 2H, Ar-3,5-H), 4.89 (d, ²J = 12.7 Hz, 1H, Ar-CH₂), 4.75 (dd, ³J ≈ 4.1 Hz, ³J ≈ 3.3 Hz, 1H, THP-2-H), 4.61 (d, ²J = 12.7 Hz, 1H, Ar-CH₂), 4.06 – 3.82 (m, 1H, THP-6-H), 3.67 – 3.46 (m, 1H, THP-6-H), 2.10 – 1.43 (m, <8H, THP-3,4,5-H, OH).

MS (ESI, MeOH): *m/z* (%) = 273 (100) [M + OCH₃ + Na]⁺, 259 (9) [M + Na]⁺.

7.1.1.3 2-[4-(Tetrahydropyran-2-yloxymethyl)-phenyl]-pyridin (**4**)

Zu 1.26 g (5.34 mmol) 4-(Tetrahydropyran-2-yloxymethyl)-phenylboronsäure (**3**), 3.37 g (10.7 mmol) Bariumhydroxid-Octahydrat und 560 μL (5.87 mmol) 2-Brompyridin (**14**) wurden im Stickstoffgegenstrom 120 mL 1,2-Dimethoxyethan und 20 mL deion. Wasser sowie 308 mg (267 μmol) Tetrakis(triphenylphosphin)-palladium(0) gegeben.



Unter Stickstoffatmosphäre und Rühren wurde der Ansatz für 72 h unter Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen und Zugabe von je 100 mL deion. Wasser und Chloroform wurden die Phasen getrennt. Die wässr. Phase wurde dreimal mit je 50 mL Chloroform extrahiert. Nach Trocknen der vereinigten org. Phasen über Magnesiumsulfat wurde das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Das Rohprodukt wurde mittels Flash-Chromatographie (Kieselgel, Cyclohexan / Ethylacetat, 4:1 → 3:1) gereinigt und lieferte das Produkt **4** als leicht gelbliche Flüssigkeit^h.

Ausbeute: 910 mg (63%).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3051, 3008 (arom. C-H), 2940, 2868, 2865 (aliph. C-H), 1587, 1562, 1466, 1435 (arom. C=C), 1118, 1025, 1014 (C-O), 775, 744 (arom. C-H) cm⁻¹.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 8.70 – 8.67 (m, 1H, Py-6-H), 8.01 – 7.94 (m, 2H, Ar-2,6-H), 7.77 – 7.69 (m, 2H, Py-4,3-H), 7.50 – 7.45 (m, 2H, Ar-3,5-H), 7.22 (ddd, ³J = 6.4 Hz, ³J = 4.9 Hz, ⁴J = 2.0 Hz, 1H, Py-5-H), 4.84 (d, ²J = 12.3 Hz, 1H, Ar-CH₂), 4.73 (dd, ³J ≈ 4.1 Hz, ³J ≈ 3.2 Hz, 1H, THP-2-H), 4.58 (d, ²J = 12.3 Hz, 1H, Ar-CH₂), 3.94 (ddd, ²J ≈ 11.4 Hz, ³J ≈ 8.3 Hz, ³J ≈ 3.2 Hz, 1H, THP-6-H), 3.60 – 3.51 (m, 1H, THP-6-H), 1.94 – 1.82 (m, 1H, THP-4-H), 1.80 – 1.71 (m, 1H, THP-3-H), 1.71 – 1.49 (m, 4H, THP-3,4,5-H).

MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 269 (17) [M]⁺, 168 (100) [M - C₅H₉O₂]⁺.

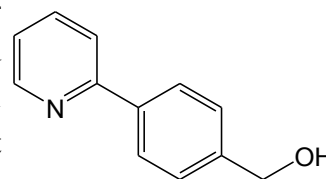
MS (CI, Isobutan): *m/z* (%) = 270 (100) [M + H]⁺, 168 (25) [M - C₅H₉O₂]⁺.

Analyse: C ₁₇ H ₁₉ NO ₂	ber.	C 75.81	H 7.11	N 5.20
	gef.	C 75.92	H 7.45	N 5.38.

^h Die Substanz war für eine weitere Umsetzung sauber genug. Für analytische Zwecke erfolgte eine zweite Flash-Chromatographie mit einer gestaffelten Säule (Kieselgel, Cyclohexan / Ethylacetat, 4:1).

7.1.1.4 4-(Pyridin-2-yl)-phenylmethanol (**5**)

Eine Lösung aus 490 mg (1.82 mmol) 2-[4-(Tetrahydropyran-2-yloxy-methyl)-phenyl]-pyridin (**4**) in 3 mL Methanol, 1 mL deion. Wasser und 1 mL konz. Salzsäure wurde bei Raumtemp. 24 h stehen gelassen. Durch Zugabe von Natronlauge (2 M) wurde der Ansatz auf pH 10 eingestellt und anschließend viermal mit insgesamt 60 mL *tert*-Butylmethylether extrahiert. Nach Trocknen der vereinigten org. Phasen über Magnesiumsulfat wurde das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Eine Chromatographie (Kieselgel, Cyclohexan / Ethylacetat, 1:1 → 1:2) lieferte **5** als eine farblose Flüssigkeit.



Ausbeute: 304 mg (90%).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3276 (O-H), 3086, 3057, 3013 (arom. C-H), 2925, 2859 (aliph. C-H), 1588, 1561, 1467, 1435 (arom. C=C), 848, 839, 772, 741 (arom. C-H) cm^{-1} .

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ = 8.66 (ddd, ³J = 4.8 Hz, ⁴J = 1.7 Hz, ⁴J = 1.0 Hz, 1 H, Py-6-H), 7.95 – 7.91 (m, 2 H, Ar-2,6-H), 7.75 – 7.71 (m, 1 H, Py-4-H), 7.71 – 7.68 (m, 1 H, Py-3-H), 7.44 – 7.40 (m, 2 H, Ar-3,5-H), 7.21 (ddd, ³J = 7.8 Hz, ³J = 4.8 Hz, ⁴J = 1.4 Hz, 1 H, Py-5-H), 4.72 (s, 2 H, Ar-CH₂), 2.64 (br. s, 1 H, OH).

¹³C-NMR (150 MHz, CDCl₃): δ = 157.3 (s, Py-2-C), 149.6 (d, Py-6-C), 142.0 (s, Ar-4-C), 138.5 (s, Ar-1-C), 136.8 (d, Py-4-C), 127.2 (d, Ar-3,5-C), 127.1 (d, Ar-2,6-C), 122.1 (d, Py-5-C), 120.6 (d, Py-3-C), 64.8 (t, Ar-CH₂).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 185 (100) [M]⁺, 168 (9) [M - OH]⁺, 156 (88) [M - CHO]⁺.

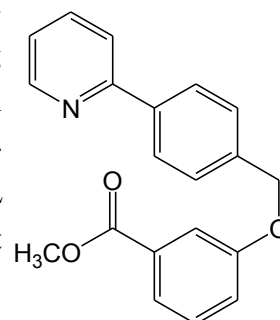
MS (CI, Isobutan): m/z (%) = 186 (100) [M + H]⁺, 168 (46) [M - OH]⁺, 156 (6) [M - CHO]⁺.

Analyse: C₁₂H₁₁NO

ber.	C 77.81	H 5.99	N 7.56
gef.	C 77.62	H 6.10	N 7.62

7.1.1.5 3-[4-(Pyridin-2-yl)-phenylmethoxy]-benzoesäuremethylester (**7**)

Unter Stickstoffatmosphäre wurden 223 mg (1.20 mmol) 4-(Pyridin-2-yl)-phenylmethanol (**5**), 346 mg (1.32 mmol) Triphenylphosphin und 228 mg (1.50 mmol) 3-Hydroxybenzoesäuremethylester in 10 mL wasserfreiem Tetrahydrofuran gelöst. Nach Abkühlen auf 0 °C mittels Eis-Wasser-Kühlung tropften 360 μL (1.83 mmol) Diisopropylazodicarboxylat in 1 mL wasserfreiem Tetrahydrofuran langsam hinzu. Die Kühlung wurde entfernt und der Ansatz rührte 2 d bei Raumtemp. Nach Zugabe von 20 mL deion. Wasser und 20 mL Diethylether wurden die Phasen getrennt und die wässr.



Phase dreimal mit je 20 mL Diethylether extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden dreimal mit je 10 mL Natronlauge (2 M) und einmal mit 25 mL ges. Natriumchloridlösung gewaschen. Nach Trocknen über Magnesiumsulfat wurde das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Eine Chromatographie (Kieselgel, Cyclohexan / Ethylacetat, 4:1 → 3:1) lieferte **7** als einen farblosen Feststoff.

Ausbeute: 298 mg (78%).

Schmp.: 84.5 – 85.5 °C.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3080, 3054, 3009 (arom. C-H), 2953, 2933, 2877, 2843 (aliph. C-H), 1717 (C=O), 1586, 1579, 1566 (arom. C=C), 1467, 1434 (aliph. C-H), 1284 (C-O), 775, 756, 746 (arom. C-H) cm^{-1} .

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ = 8.70 – 8.68 (m, 1 H, Py-6-H), 8.04 – 8.00 (m, 2 H, Ar1-3,5-H), 7.77 – 7.71 (m, 2 H, Py-4,3-H), 7.67 (dd, ⁴J = 2.5 Hz, ⁴J = 1.4 Hz, 1 H, Ar2-2-H), 7.65 (ddd, ³J = 7.6 Hz, ⁴J = 1.0 Hz, ⁴J = 1.5 Hz, 1 H, Ar2-6-H), 7.56 – 7.52 (m, 2 H, Ar1-2,6-H), 7.37 – 7.32 (m, 1 H, Ar2-5-H), 7.23 (ddd, ³J = 6.6 Hz, ³J = 4.8 Hz, ⁴J = 1.9 Hz, 1 H, Py-5-H), 7.18 (ddd, ³J = 8.2 Hz, ⁴J = 2.7 Hz, ⁴J = 1.0 Hz, 1 H, Ar2-4-H), 5.17 (s, 2 H, Ar1-CH₂), 3.91 (s, 3 H, CH₃).

¹³C-NMR (150 MHz, CDCl₃): δ = 166.9 (COOCH₃), 158.7 (Ar2-3-C), 157.0 (Py-2-C), 149.7 (Py-6-C), 139.2 (Ar1-4-C), 137.4 (Ar1-1-C), 136.8 (Py-4-C), 131.6 (Ar2-1-C), 129.5 (Ar2-5-C), 127.8 (Ar1-2,6-C), 127.2 (Ar1-3,5-C), 122.4 (Ar2-6-C), 122.2 (Py-5-C), 120.5 (Py-3-C), 120.3 (Ar2-4-C), 115.3 (Ar2-2-C), 69.9 (CH₂), 52.2 (COOCH₃).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 319 (4) [M]⁺, 168 (100) [M - C₈H₇O₃]⁺.

MS (CI, Isobutan): m/z (%) = 320 (100) [M + H]⁺, 168 (75) [M - C₈H₇O₃]⁺.

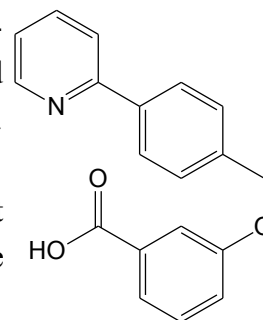
HR-MS (ESI, MeOH): C₂₀H₁₇NO₃ (319.12),

C₂₀H₁₇NO₃+H ber. 320.1281 gef. 320.1252 (Δ = -9.06 ppm),

¹³C₂₀H₁₇NO₃+H ber. 321.1314 gef. 321.1272 (Δ = -13.1 ppm).

7.1.1.6 3-[4-(Pyridin-2-yl)-phenylmethoxy]-benzoesäure (6)

Eine Lösung aus 686 mg (2.15 mmol) 3-[4-(Pyridin-2-yl)-phenylmethoxy]-benzoesäuremethylester (7), 15 mL Tetrahydrofuran, 15 mL Methanol und 5 mL Wasser wurde mit 462 mmol (11.0 mmol) Lithiumhydroxid versetzt. Der Ansatz rührte 6 d bei 40 °C. Nach Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. wurde der Rückstand in wenig Natronlauge (1 M) aufgenommen und mit Salzsäure (2 M) neutralisiert. Der ausgefallene farblose Feststoff **6** wurde abgesaugt und dreimal mit wenig Wasser gewaschen und i. Vak. getrocknet.



Ausbeute: 600 mg (93%).

Schmp.: 179.0 – 179.5 °C.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3087, 3030 (arom. C-H), 2391 (O-H), 1696 (C=O), 1586, 1563 (arom. C=C), 1462, 1434 (aliph. C-H), 1278 (C-O), 774, 753 (arom. C-H) cm^{-1} .

¹H-NMR (600 MHz, DMSO-d₆): δ = 13.01 (br. s, 1 H, COOH), 8.69 – 8.65 (m, 1 H, Py-6-H), 8.14 – 8.09 (m, 2 H, Ar1-3,5-H), 7.99 – 7.95 (m, 1 H, Py-3-H), 7.88 (ddd, ³J \approx 8.0 Hz, ³J \approx 7.4 Hz, ⁴J = 1.8 Hz, 1 H, Py-4-H), 7.60 – 7.57 (m, 2 H, Ar1-2,6-H), 7.57 – 7.54 (m, 2 H, Ar2-2,6-H), 7.43

(dd, $^3J \approx 8.2$ Hz, $^3J \approx 8.0$ Hz, 1 H, Ar2-5-H), 7.36 (ddd, $^3J = 7.4$ Hz, $^3J = 4.8$ Hz, $^4J = 0.9$ Hz, 1 H, Py-5-H), 7.30 (ddd, $^3J = 8.2$ Hz, $^4J = 2.5$ Hz, $^4J = 1.0$ Hz, 1 H, Ar2-4-H), 5.25 (s, 2 H, CH₂).

¹³C-NMR (150 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 167.0$ (s, COOH), 158.2 (s, Ar2-3-C), 155.6 (s, Py-2-C), 149.5 (d, Py-6-C), 138.2 (s, Ar1-4-C), 137.7 (s, Ar1-1-C), 137.2 (d, Py-4-C), 132.2 (s, Ar2-1-C), 129.7 (d, Ar2-5-C), 127.8 (d, Ar1-2,6-C), 126.5 (d, Ar1-3,5-C), 122.6 (d, Py-5-C), 121.8 (d, Ar2-6-C), 120.2 (d, Py-3-C), 119.7 (d, Ar2-4-C), 115.0 (d, Ar2-2-C), 69.0 (t, CH₂).

MS (ESI, Methanol): m/z (%) = 306 (100) [M + H]⁺.

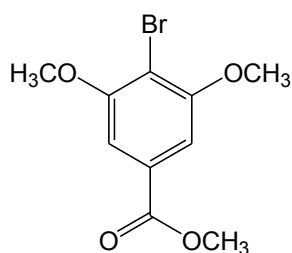
Analyse:	C ₁₉ H ₁₅ NO ₃	ber.	C 74.74	H 4.95	N 4.59
		gef.	C 74.43	H 4.99	N 4.65.

7.1.2 Säure-Base-Katalysator mit Dimethoxyphenylabstandshalter

7.1.2.1 4-Brom-3,5-dimethoxybenzoesäuremethylester (10)

In 300 mL Aceton wurden 14.2 g (60.9 mmol) 4-Brom-3,5-dihydroxybenzoesäure (**9**), 18.0 mL (189 mmol) Dimethylsulfat sowie 26.1 g (189 mmol) Kaliumcarbonat unter Stickstoffatmosphäre 4 h unter Rückfluss erhitzt. Nach Entfernen des Lösungsmittels wurde der Rückstand in 200 mL deion. Wasser und 200 mL Diethylether aufgenommen. Die wässr. Phase wurde nach Phasentrennung dreimal mit je 50 mL Diethylether extrahiert.

Nach Trocknen der vereinigten org. Phasen über Magnesiumsulfat wurde das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Umkristallisieren des Rohproduktes aus Methanol lieferte den Ester **10** als farblosen Feststoff. Das ¹H-NMR-Spektrum ist identisch zur Literatur.^[77]



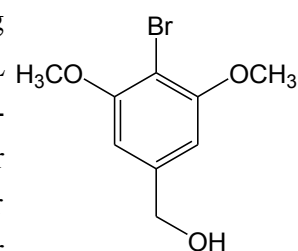
Ausbeute: 6.86 g (41%)ⁱ (Lit.^[77]: 76%).

Schmp.: 117 – 119 °C (Lit.^[77]: 114 – 116 °C).

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.25$ (s, 2 H, Ar-2,6-H), 3.95 (s, 6 H, Ar-OCH₃), 3.93 (s, 3 H, COOCH₃).

7.1.2.2 4-Brom-3,5-dimethoxyphenylmethanol (11)

In einer ausgeheizten Apparatur wurden unter Stickstoffatmosphäre 4.8 g (18 mmol) 4-Brom-3,5-dimethoxybenzoesäuremethylester (**10**) in 22 mL wasserfreiem Tetrahydrofuran vorgelegt. Unter Eis-Wasser-Kühlung tropften 43.6 mL (43.6 mmol) Diisobutylaluminiumhydrid (1 M in Hexan) unter Rühren langsam zum Ansatz. Die gelbe Lösung rührte nach beendeter Zugabe 2 h bei Raumtemp. Anschließend tropften 6.5 mL deion. Wasser wieder unter Eis-Wasser-Kühlung hinzu (Gas- und Wärmeentwicklung!). Der entstandene gelartige



ⁱ Bezogen auf die erste Kristallfraktion.

Feststoff wurde über ein Rundfilter abgesaugt und der abgepresste Filterkuchen ausgiebig mit Ethylacetat gewaschen. Nach Entfernen des Lösungsmittels der vereinigten Filtrate konnte Produkt **11** als farbloser Feststoff erhalten werden. Eine weitere Reinigung war nicht erforderlich. Das ¹H-NMR-Spektrum ist identisch zur Literatur.^[77]

Ausbeute: 3.5 g (79%)

(Lit.^[77]: 81%).

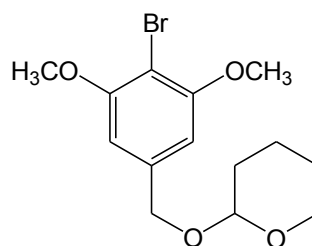
Schmp.: 120 – 122 °C

(Lit.^[77]: 119 – 121 °C).

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 6.59 (s, 2 H, Ar-2,6-H), 4.67 (s, 2 H, CH₂), 3.90 (s, 6 H, OCH₃), 1.79 (s, 1 H, OH).

7.1.2.3 2-(4-Brom-3,5-dimethoxyphenylmethoxy)-tetrahydropyran (**12**)

In 88 mL Dichlormethan wurden 3.54 mg (14.3 mmol) 4-Brom-3,5-dimethoxyphenylmethanol (**11**) gelöst und zu der Lösung 3.3 mL (36 mmol) 3,4-Dihydro-2*H*-pyran und 48 mg 4-Toluolsulfonsäure-Monohydrat gegeben. Die Lösung rührte unter Stickstoffatmosphäre 16 h bei Raumtemp. Nach Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. und Reinigung des Rohproduktes mittels Säulenchromatographie (Kieselgel, Dichlormethan) konnte Produkt **12** als farbloser Feststoff erhalten werden. Das ¹H-NMR-Spektrum ist identisch zur Literatur.^[77]



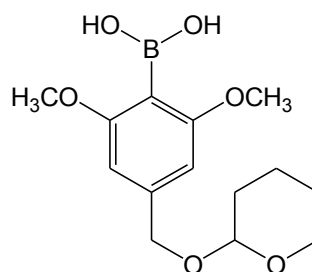
Ausbeute: 4.354 g (91%)

(Lit.^[77]: 77%).

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 6.60 (s, 2 H, Ar-3,5-H), 4.74 (d, ²J = 12.3 Hz, 1 H, Ar-CH₂), 4.69 (dd, ³J ≈ 4.2 Hz, ³J ≈ 3.0 Hz, 1 H, THP-2-H), 4.49 (d, ²J = 12.3 Hz, 1 H, Ar-CH₂), 3.97 – 3.86 (m, 1 H, THP-6-H), 3.90 (s, 6 H, OCH₃), 3.60 – 3.51 (m, 1 H, THP-6-H), 1.93 – 1.81 (m, 1 H, THP-4-H), 1.81 – 1.71 (m, 1 H, THP-3-H), 1.71 – 1.49 (m, 4 H, THP-3,4,5-H).

7.1.2.4 2,6-Dimethoxy-4-(tetrahydropyran-2-yloxymethyl)-phenylboronsäure (**13**)

In einem ausgeheizten Dreihalskolben wurden unter Stickstoffatmosphäre 4.28 g (12.9 mmol) 2-(4-Brom-3,5-dimethoxyphenylmethoxy)-tetrahydropyran (**12**) in 95 mL wasserfreiem Tetrahydrofuran vorgelegt. Nach Abkühlen auf -70 °C tropften 5.73 mL (14.3 mmol) *n*-Butyllithium (2.5 M in *n*-Hexan) langsam hinzu. Nach beendeter Zugabe rührte der Ansatz 1 h bei -70 °C. Anschließend tropften 4.46 mL (38.2 mmol) Trimethylborat hinzu woraufhin der Ansatz über 16 h auf Raumtemp. auftaute. Nach Zugabe von 90 mL deion. Wasser und Phasentrennung wurde die wässr. Phase dreimal mit je 90 mL Diethylether extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden zweimal mit je 30 mL ges. Natriumchloridlösung gewaschen und anschließend über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. lieferte eine säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel, Cyclohexan / Ethylacetat, 4:3) das Produkt **13** als farblosen Feststoff.



Ausbeute: 2.86 (75%)

(Lit.^[77]: nicht isoliert).

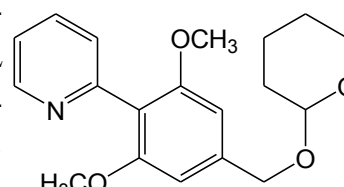
¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ = 7.16 (s, 2 H, OH), 6.65 (s, 2 H, Ar-3,5-H), 4.78 (d, ²J = 12.8 Hz, 1 H, Ar-CH₂), 4.70 (dd, ³J \approx 4.3 Hz, ³J \approx 3.0 Hz, 1 H, THP-2-H), 4.52 (d, ²J = 12.8 Hz, 1 H, Ar-CH₂), 3.94 – 3.88 (m, 1 H, THP-6-H), 3.92 (s, 6 H, OCH₃), 3.58 – 3.54 (m, 1 H, THP-6-H), 1.92 – 1.84 (m, 1 H, THP-4-H), 1.80 – 1.74 (m, 1 H, THP-3-H), 1.71 – 1.53 (m, 4 H, THP-3,4,5-H).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 296 (2) [M]⁺, 196 (100) [M - C₅H₈O₂]⁺.

MS (CI, Isobutan): m/z (%) = 297 (100) [M + H]⁺, 196 (4) [M - C₅H₈O₂]⁺.

7.1.2.5 2-[2,6-Dimethoxy-4-(tetrahydropyran-2-yl-oxymethyl)-phenyl]-pyridin (16)

Im Stickstoffgegenstrom wurden 1.50 g (5.07 mmol) 2,6-Dimethoxy-4-(tetrahydropyran-2-yloxymethyl)-phenylboronsäure (**13**), 0.48 mL (5.1 mmol) 2-Brompyridin (**14**) und 3.20 g (10.1 mmol) Bariumhydroxid-Octahydrat mit 50 mL 1,2-Dimethoxyethan, 4.2 mL deion. Wasser und 586 mg (507 μ mol) Tetrakis(triphenylphosphin)-palladium(0)



versetzt. Der Ansatz wurde unter Stickstoffatmosphäre 16 h unter Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen wurden je 30 mL deion. Wasser und Dichlormethan zugesetzt und die Phasen getrennt. Die wässr. Phase wurde dreimal mit je 30 mL Dichlormethan extrahiert. Nach Trocknen der vereinigten org. Phasen über Magnesiumsulfat wurde das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Eine Säulenchromatographie (Kieselgel, Cyclohexan / Essigester, 3:1) lieferte das Kupplungsprodukt **16** als farblose Flüssigkeit.

Ausbeute: 1.40 g (84%).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3056, 3004, (arom. C-H), 2938, 2868, 2842 (aliph. C-H), 1611, 1582, 1563, 1456, 1414 (arom. C=C), 1117 (C-O), 719, 695 (arom. C-H) cm⁻¹.

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ = 8.72 (ddd, ³J = 4.9 Hz, ⁴J = 1.8 Hz, ⁵J = 1.0 Hz, 1 H, Py-6-H), 7.72 (ddd, ³J = 7.8 Hz, ³J = 7.6 Hz, ⁴J = 1.8 Hz, 1 H, Py-4-H), 7.31 (ddd, ³J = 7.8 Hz, ⁴J = 1.2 Hz, ⁵J \approx 1.0 Hz, 1 H, Py-3-H), 7.22 (ddd, ³J = 7.6 Hz, ³J = 4.9 Hz, ⁴J = 1.2 Hz, 1 H, Py-5-H), 6.67 (s, 2 H, Ar-3,5-H), 4.81 (d, ²J = 12.3 Hz, 1 H, Ar-CH₂), 4.72 (dd, ³J = 4.1 Hz, ³J = 3.2 Hz, 1 H, THP-2-H), 4.57 (d, ²J = 12.3 Hz, 1 H, Ar-CH₂), 3.95 (ddd, ²J \approx 11.3 Hz, ³J \approx 7.9 Hz, ³J \approx 3.2 Hz, 1 H, THP-6-H), 3.73 (s, 6 H, OCH₃), 3.60 – 3.53 (m, 1 H, THP-6-H), 1.95 – 1.83 (m, 1 H, THP-4-H), 1.81 – 1.72 (m, 1 H, THP-3-H), 1.72 – 1.52 (m, 4 H, THP-3,4,5-H).

¹³C-NMR (150 MHz, CDCl₃): δ = 157.9 (s, Ar-2,6-C), 154.3 (s, Py-2-C), 149.1 (d, Py-6-C), 140.3 (s, Ar-4-C), 135.8 (d, Py-4-C), 126.3 (d, Py-3-C), 121.6 (d, Py-5-C), 118.2* (s, Ar-1-C), 103.6 (d, Ar-3,5-C), 97.5 (THP-2-C), 68.9 (t, Ar-CH₂), 62.4 (t, THP-6-C), 56.0 (q, OCH₃), 30.6 (t, THP-3-C), 25.4 (t, THP-5-C), 19.5 (t, THP-4-C).

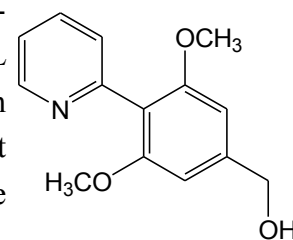
* Kein ¹³C-Signal im breitbandentkoppelten Spektrum, Identifizierung über HMBC.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 329 (14) [M]⁺, 229 (100) [M - C₅H₈O₂]⁺.

MS (CI, Isobutan): m/z (%) = 330 (100) [M + H]⁺, 229 (8) [M - C₅H₈O₂]⁺.

7.1.2.6 3,5-Dimethoxy-4-(pyridin-2-yl)-phenylmethanol (**18**)

Eine Lösung aus 1.92 g (5.83 mmol) 2-[2,6-Dimethoxy-4-(tetrahydropyran-2-yloxymethyl)-phenyl]-pyridin (**16**) und 15 mL Methanol wurde mit 3 mL deion. Wasser und 3 mL konz. Salzsäure versetzt und bei Raumtemp. 1 h stehen gelassen. Nach Zugabe von 45 mL deion. Wasser wurde mit Natronlauge (2 M) ein alkalischer pH-Wert eingestellt und dreimal mit je 30 mL Dichlormethan extrahiert. Nach Trocknen der vereinigten org. Extrakte über Magnesiumsulfat wurde das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Eine säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel, Ethylacetat) ergab das Produkt **18** als farblosen Feststoff.



Ausbeute: 1.18 g (83%).

Schmp.: 184.5 – 185 °C.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3165 (O-H), 3084, 3002 (arom. C-H), 2957, 2938, 2839 (aliph. C-H), 1581, 1462 (arom. C=C), 1123 (C-O), 821, 795 (arom. C-H) cm^{-1} .

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 8.71 (ddd, ³J = 5.0 Hz, ⁴J = 1.7 Hz, ⁵J = 0.9 Hz, 1 H, Py-6-H), 7.74 (ddd, ³J \approx 7.8 Hz, ³J \approx 7.6 Hz, ⁴J \approx 1.8 Hz, 1 H, Py-4-H), 7.30 (ddd, ³J = 7.8 Hz, ⁴J \approx 1.2 Hz, ⁵J \approx 0.8 Hz, 1 H Py-H-3), 7.25 (ddd, ³J = 7.6 Hz, ³J = 5.0 Hz, ⁴J = 1.2 Hz, 1 H, Py-5-H), 6.53 (s, 2 H, Ar-3,5-H), 4.67 (s, 2 H, ArCH₂), 4.24 (br s, < 1 H, OH), 3.68 (s, 6 H, OCH₃).

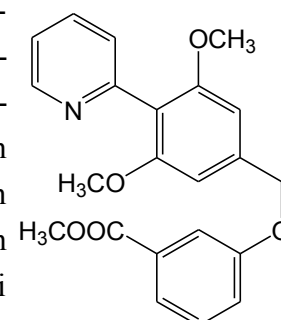
¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 158.0 (s, Ar-3,5-C), 154.4 (s, Py-2-C), 148.9 (d, Py-6-C), 144.5 (s, Ar-1-C), 136.4 (d, Py-4-C), 126.8 (d, Py-3-C), 122.0 (d, Py-5-C), 117.1 (s, Ar-4-C), 101.8 (d, Ar-2,6-C), 64.6 (t, CH₂), 56.0 (q, OCH₃).

MS (CI, Isobutan): m/z (%) = 246 (100) [M + H]⁺, 228 (16) [M - OH]⁺.

Analyse:	C ₁₄ H ₁₅ NO ₃	ber.	C 68.56	H 6.16	N 5.71
		gef.	C 68.23	H 6.27	N 5.81.

7.1.2.7 3-[3,5-Dimethoxy-4-(pyridin-2-yl)-phenylmethoxy]-benzoesäuremethylester (**20**)

Unter Stickstoffatmosphäre wurden 996 mg (4.08 mmol) 3,5-Dimethoxy-4-(pyridin-2-yl)-phenylmethanol (**18**), 1.18 g (4.49 mmol) Triphenylphosphin und 776 mg (5.10 mmol) 3-Hydroxybenzoesäuremethylester (**7**) vorgelegt und mit 34 mL wasserfreiem Tetrahydrofuran versetzt. Nach dem Lösen wurde der Ansatz auf 0 °C abgekühlt und unter Zutropfen langsam mit einer Lösung aus 1.19 mL (6.12 mmol) Diisopropylazodicarboxylat in 2.2 mL wasserfreiem Tetrahydrofuran versetzt. Der Ansatz rührte 16 h bei Raumtemp. und wurde anschließend mit 30 mL deion. Wasser versetzt. Nach dreimaliger Extraktion mit je 30 mL Diethylether wurden die vereinigten org. Extrakte dreimal mit je 15 mL Natronlauge (2 M) und einmal mit 15 mL ges. Natriumchloridlösung gewaschen. Trocknen über Natriumsulfat und Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. mit anschließender



Chromatographie (Kieselgel, Toluol / Ethylacetat, 2:1) lieferte das Produkt **20** als farblosen Feststoff.

Ausbeute: 1.26 g (81%).

Schmp.: 149.5 – 150.5 °C.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3012 (arom. C-H), 2968, 2948, 2910, 2863 (aliph. C-H), 1716 (C=O), 1583, 1455, 1417 (arom. C=C), 1230, 1118 (C-O), 867, 823, 801, 790, 755, 747 (arom. C-H) cm^{-1} .

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ = 8.71 (ddd, ³J = 4.9 Hz, ⁴J = 1.8 Hz, ⁵J = 1.0 Hz, 1 H, Py-6-H), 7.71 (ddd, ³J \approx 7.8 Hz, ³J \approx 7.6 Hz, ⁴J \approx 1.9 Hz, 1 H, Py-4-H), 7.69 (dd, ⁴J \approx 2.7 Hz, ⁴J \approx 1.5 Hz, 1 H, Ar2-2-H), 7.68 (ddd, ³J = 7.7 Hz, ⁴J = 1.5 Hz, ⁴J = 1.0 Hz, 1 H, Ar2-6-H), 7.36 (ddd, ³J = 8.2 Hz, ³J = 7.7 Hz, ⁵J \approx 0.4 Hz, 1 H, Ar2-5-H), 7.30 (ddd, ³J = 7.8 Hz, ⁴J \approx 1.2 Hz, ⁵J \approx 1.0 Hz, 1 H, Py-3-H), 7.22 (ddd, ³J = 7.6 Hz, ³J = 4.9 Hz, ⁴J = 1.2 Hz, 1 H, Py-5-H), 7.19 (ddd, ³J = 8.2 Hz, ⁴J = 2.7 Hz, ⁴J = 1.0 Hz, 1 H, Ar2-4-H), 6.73 (s, 2 H, Ar1-3,5-H), 5.14 (s, 2 H, Ar1-CH₂), 3.92 (s, 3 H, COOCH₃), 3.73 (s, 6 H, OCH₃).

¹³C-NMR (150 MHz, CDCl₃): δ = 166.9 (s, COOCH₃), 158.6 (s, Ar2-3-C), 158.2 (s, Ar1-3,5-C), 154.3 (s, Py-2-C), 149.3 (d, Py-6-C), 138.9 (s, Ar1-1-C), 135.7 (d, Py-4-C), 131.6 (s, Ar2-1-C), 129.5 (d, Ar2-5-C), 126.2 (d, Py-3-C), 122.4 (d, Ar2-6-C), 121.7 (d, Py-5-C), 120.2 (d, Ar2-4-C), 118.8 (d, Ar1-4-C), 115.3 (d, Ar2-2-C), 103.3 (d, Ar1-2,6-C), 70.4 (t, CH₂), 56.0 (q, OCH₃), 52.2 (q, COOCH₃).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 379 (31) [M]⁺, 228 (100) [M - C₈H₇O₃]⁺.

MS (CI, Isobutan): m/z (%) = 380 (100) [M + H]⁺, 230 (77) [M - C₈H₅O₃]⁺.

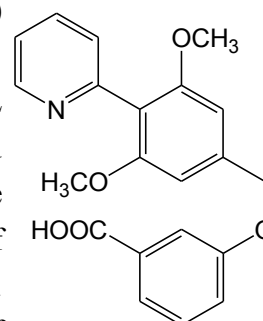
Analyse:	C ₂₂ H ₂₁ NO ₅	ber.	C 69.64	H 5.58	N 3.69
		gef.	C 69.42	H 5.64	N 3.74.

7.1.2.8 3-[3,5-Dimethoxy-4-(pyridin-2-yl)-phenylmethoxy]-benzoesäure (**22**)

In 19 mL Tetrahydrofuran und 19 mL Methanol wurden 1.03 g (2.73 mmol) 3-[3,5-Dimethoxy-4-(pyridin-2-yl)-phenylmethoxy]-benzoesäuremethylester (**20**) gelöst und mit 573 mg (13.7 mmol) Lithiumhydroxid und 6.4 mL deion. Wasser versetzt. Der Ansatz rührte 16 h bei Raumtemp. Anschließend wurde das Lösungsmittel i. Vak. entfernt und der Rückstand in Natronlauge (2 M) gelöst. Der pH-Wert der Lösung wurde mit halbkonz. Salzsäure auf 4 – 5 eingestellt und der entstandene Niederschlag abgesaugt und mit deion. neutral gewaschen. Nach Trocknen i. Vak. konnte **22** als farbloser Feststoff erhalten werden.

Ausbeute: 967 mg (97%).

Schmp.: 238 – 239 °C.



IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3076, 3012 (arom. C-H), 2975, 2941, 2843 (aliph. C-H), 1683 (C=O), 1581, 1464, 1417 (arom. C=C), 1227, 1123 (C-O), 825, 798, 781, 760 (arom. C-H) cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ = 13.0 (br. s, <1 H, COOH), 8.58 (ddd, 3J = 4.9 Hz, 4J \approx 1.9 Hz, 5J \approx 1.0 Hz, 1 H, Py-6-H), 7.76 (ddd, 3J \approx 7.8 Hz, 3J \approx 7.6 Hz, 4J \approx 1.9 Hz, 1 H, Py-4-H), 7.59 (ddd, 4J = 2.7 Hz, 4J = 1.5 Hz, 5J \approx 0.3 Hz, 1 H, Ar2-2-H), 7.56 (ddd, 3J = 7.6 Hz, 4J \approx 1.5 Hz, 4J \approx 1.0 Hz, 1 H, Ar2-6-H), 7.45 (ddd, 3J \approx 8.2 Hz, 3J \approx 7.6 Hz, 5J \approx 0.3 Hz, 1 H, Ar2-5-H), 7.32 (ddd, 3J = 8.2 Hz, 4J = 2.7 Hz, 4J = 1.0 Hz, 1 H, Ar2-4-H), 7.28 (ddd, 3J = 7.6 Hz, 3J = 4.9 Hz, 4J = 1.2 Hz, 1 H, Py-5-H), 7.24 (ddd, 3J = 7.8 Hz, 4J \approx 1.2 Hz, 5J \approx 1.0 Hz, 1 H, Py-3-H), 6.87 (s, 2 H, Ar1-3,5-H), 5.20 (s, 2 H, CH_2), 3.65 (s, 6 H, OCH_3).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): δ = 167.6 (s, COOH), 158.8 (s, Ar2-3-C), 158.0 (s, Ar1-2,6-C), 154.5 (s, Py-2-C), 149.4 (d, Py-6-C), 139.2 (s, Ar1-4-C), 136.2 (d, Py-4-C), 132.7 (s, Ar2-1-C), 130.3 (d, Ar2-5-C), 126.4 (d, Py-3-C), 122.35 (d, Py-5-C)*, 122.31 (d, Ar2-6-C)*, 120.2 (d, Ar2-4-C), 118.8 (s, Ar1-1-C), 115.6 (d, Ar2-2-C), 104.2 (d, Ar1-3,5-C), 70.1 (t, CH_2), 56.2 (q, OCH_3).

* Signale können vertauscht sein.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 365 (2) $[\text{M}]^+$, 321 (68) $[\text{M} - \text{CO}_2]^+$, 228 (100) $[\text{M} - \text{C}_7\text{H}_5\text{O}_3]^+$.

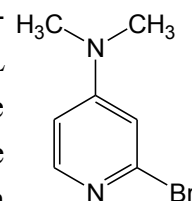
MS (CI, Isobutan): m/z (%) = 366 (100) $[\text{M} + \text{H}]^+$, 321 (7) $[\text{M} - \text{CO}_2]^+$, 230 (66) $[\text{M} - \text{C}_7\text{H}_3\text{O}_3]^+$, 139 (36) $[\text{C}_7\text{H}_7\text{O}_3]^+$.

Analyse:	$\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{NO}_5$	ber.	C 69.03	H 5.24	N 3.83
		gef.	C 69.19	H 5.45	N 3.84.

7.1.3 Säure-Base-Katalysator mit Dimethoxyphenylabstandshalter und Dimethylaminopyridinbase

7.1.3.1 2-Brom-4-(dimethylamino)-pyridin (15)

Eine Lösung aus 2.0 mL (20 mmol) 2-(Dimethylamino)-ethanol in 25 mL wasserfreiem *n*-Hexan wurde bei -5 bis -10 °C unter Stickstoffatmosphäre mit 16.5 mL (41.0 mmol) *n*-Butyllithium (2.5 M in *n*-Hexan) tropfenweise versetzt. Nach Zugabe von 1.22 g (10 mmol) 4-Dimethylaminopyridin (**26**) im Stickstoffgegenstrom rührte der Ansatz 1 h bei 0 °C. Bei -78 °C wurden 8.3 g (25 mmol) Tetrabrommethan in 60 mL wasserfreiem *n*-Hexan tropfenweise zugegeben. Der Ansatz taute über 16 h auf Raumtemp. auf. Nach Zugabe von 60 mL halbkonz. Salzsäure wurde die org. Phase abgetrennt. Die wässr. Phase wurde mit konz. Natronlauge unter Eis-Wasser-Kühlung auf pH 10 eingestellt und anschließend dreimal mit je 100 mL Ethylacetat extrahiert. Nach Trocknen der vereinigten Ethylacetatextrakte über Magnesiumsulfat wurde das Lösungsmittel i. Vak. soweit entfernt, bis eine noch flüssige Masse übrig blieb. Eine Chromatographie (Kieselgel, Ethylacetat) zur Vorreinigung ergab einen braunen Feststoff. Nach Kugelrohrdestillation (Endtemperatur 180 °C bei 6 mbar) konnte das



Produkt **15** als farbloser bis gelblicher Feststoff erhalten werden. Das NMR-Spektren sind identisch zur Literatur.^[78]

Ausbeute: 879 mg (44%) (Lit.^[78]: 86%^j).

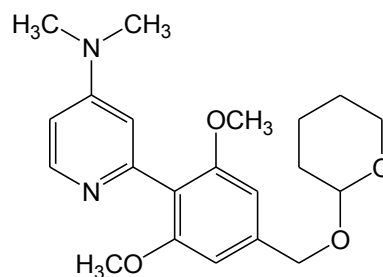
Schmp.: 53 – 55 °C (Lit.^[140]: 54 – 55 °C).

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 7.94 (d, ³J = 6.0 Hz, 1 H, Py-6-H), 6.63 (d, ⁴J = 2.5 Hz, 1 H, Py-3-H), 6.43 (dd, ³J = 6.0 Hz, ⁴J = 2.5 Hz, 1 H, Py-3-H), 2.99 (s, 6 H, CH₃).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 155.9 (s, Py-4-C), 149.4 (d, Py-6-C), 143.3 (s, Py-2-C), 109.3 (d, Py-3-C), 106.3 (d, Py-5-C), 39.3 (q, CH₃).

7.1.3.2 2-[2,6-Dimethoxy-4-(tetrahydropyran-2-yloxymethyl)-phenyl]-4-(dimethylamino)-pyridin (**17**)

Zu einem Ansatz aus 1.10 g (5.47 mmol) 2-Brom-4-(dimethylamino)-pyridin (**15**), 1.62 g (5.47 mmol) 2,6-Dimethoxy-4-(tetrahydropyran-2-yloxymethyl)-phenylboronsäure (**13**), 22 mL (44 mmol) Natriumcarbonatlösung (2 M) sowie 110 mL 1,2-Dimethoxyethan wurden im Stickstoffgegenstrom 632 mg (547 μ mol) Tetrakis(triphenylphosphin)-palladium(0) gegeben. Unter Stickstoffatmosphäre und Rühren wurde der Ansatz für 72 h unter Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen und Zugabe von je 100 mL deion. Wasser und Chloroform wurden die Phasen getrennt. Die wässr. Phase wurde dreimal mit je 50 mL Chloroform extrahiert. Nach Trocknen der vereinigten org. Phasen über Magnesiumsulfat wurde das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Zwei aufeinanderfolgende Flash-Chromatographien (Kieselgel, Ethylacetat mit 1% Triethylamin) lieferten das Kupplungsprodukt **17** als farblosen Feststoff.



Ausbeute: 1.47 g (72%).

Schmp.: 94.5 – 95.5 °C.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3003 (arom. C-H), 2933, 2871, 2839 (aliph. C-H), 1612, 1583, 1537 (arom. C=C), 1454, 1412 (aliph. C-H), 1220, 1115 (C-O), 832, 811 (arom. C-H) cm⁻¹.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 8.34 (dd, ³J = 6.0 Hz, ⁵J \approx 0.5 Hz, 1 H, Py-6-H), 6.65 (s, 2 H, Ar-3,5-H), 6.53 (dd, ⁴J = 2.7 Hz, ⁵J \approx 0.4 Hz, 1 H, Py-3-H), 6.48 (dd, ³J = 6.0 Hz, ⁴J = 2.7 Hz, 1 H, Py-5-H), 4.79 (d, ²J = 12.3 Hz, 1 H, Ar-CH₂), 4.71 (dd, ³J = 4.4 Hz, ³J = 3.0 Hz, 1 H, THP-2-H), 4.56 (d, ²J = 12.3 Hz, 1 H, Ar-CH₂), 3.95 (ddd, ²J \approx 11.3 Hz, ³J \approx 7.9 Hz, ³J \approx 3.2 Hz, 1 H, THP-6-H), 3.74 (s, 6 H, OCH₃), 3.59 – 3.53 (m, 1 H, THP-6-H), 2.99 (s, 6 H, N(CH₃)₂), 1.94-1.83 (m, 1 H, THP-4-H), 1.80-1.72 (m, 1 H, THP-3-H), 1.70-1.52 (m, 4 H, THP-3,4,5-H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 158.1 (s, Ar-2,6-C), 154.4 (s, Py-4-C), 154.3 (s, Py-2-C), 149.4 (d, Py-6-C), 139.7 (s, Ar-4-C), 119.5 (s, Ar-1-C), 108.8 (d, Py-3-C), 105.2 (d, Py-5-C), 103.7 (d, Ar-

^j Nach chromatographischer Reinigung wurde ein brauner Feststoff, der nach eigenen Untersuchungen noch Tetrabrommethan enthielt, was u. a. die hohe Ausbeute erklärt.

3,5-C), 97.5 (d, THP-2-C), 69.0 (t, CH₂), 62.5 (t, THP-6-C), 56.1 (q, OCH₃), 39.1 (q, N(CH₃)₂), 30.7 (t, THP-3-C), 25.5 (t, THP-5-C), 19.6 (t, THP-4-C).

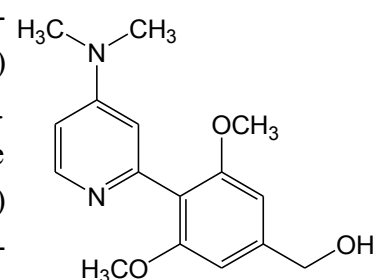
MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 372 (100) [M]⁺, 341 (11) [M - OCH₃]⁺, 287 (8) [M - C₅H₉O]⁺, 271 (24) [M - C₅H₉O₂]⁺.

MS (CI, Isobutan): m/z (%) = 373 (100) [M + H]⁺, 271 (26) [M - C₅H₉O₂]⁺.

Analyse: C₂₁H₂₈N₂O₄ ber. C 67.72 H 7.58 N 7.52
 gef. C 67.77 H 7.63 N 7.52.

7.1.3.3 {3,5-Dimethoxy-4-[4-(dimethylamino)-pyridin-2-yl]-phenyl}-methanol (**19**)

Eine Lösung aus 1.37 g (3.66 mmol) 2-[2,6-Dimethoxy-4-(tetrahydropyran-2-yloxymethyl)-phenyl]-4-(dimethylamino)-pyridin (**17**) in 30 mL Methanol wurde mit 2 mL konz. Salzsäure und 2 mL deion. Wasser versetzt. Der Ansatz rührte 1 d bei Raumtemp. und wurde anschließend mit 30 mL deion. verdünnt. Mit Natronlauge (2 M) wurde ein alkalischer pH-Wert eingestellt. Nach dreimaligem Extrahieren mit je 20 mL Ethylacetat wurden die vereinigten org. Phasen



über Magnesiumsulfat getrocknet und daraufhin das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Umkristallisieren des gelblichen Rohproduktes aus Toluol lieferte das Produkt **19** als farblosen Feststoff.

Ausbeute: 879 mg (79%).

Schmp.: 201.5 – 202.0 °C.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3527 (O-H), 3009 (arom. C-H), 2939, 2888, 2835 (aliph. C-H), 1598, 1582 1538 (arom. C=C), 1453, 1411 (aliph. C-H), 1223, 1116 (C-O), 835, 808, 750 (arom. C-H) cm⁻¹.

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ = 8.31 (dd, ³J = 6.0 Hz, ⁵J ≈ 0.5 Hz, 1 H, Py-6-H), 6.50 (dd, ³J = 6.0 Hz, ³J = 2.7 Hz, 1 H, Py-5-H), 6.49 (dd, ³J = 2.7 Hz, ⁵J ≈ 0.5 Hz, 1 H, Py-3-H), 6.46 (s, 2 H, Ar-2,6-H), ~4.9 (br. s, <1 H, OH), 4.63 (s, 2 H, CH₂), 3.67 (s, 6 H, OCH₃), 3.00 (s, 6 H, N(CH₃)₂).

¹³C-NMR (150 MHz, CDCl₃): δ = 157.7 (s, Ar-3,5-C), 154.7 (s, Py-4-C), 153.7 (s, Py-2-C), 148.3 (d, Py-6-C), 145.0 (s, Ar-1-C), 117.1 (s, Ar-4-C), 108.9 (d, Py-3-C), 105.2 (d, Py-5-C), 101.2 (d, Ar-2,6-C), 63.7 (t, CH₂), 55.9 (q, OCH₃), 39.2 (q, N(CH₃)₂).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 288 (96) [M]⁺, 257 (33) [M - CH₃O]⁺, 213 (12) [M - CH₃O - N(CH₃)₂]⁺.

MS (CI, Isobutan): m/z (%) = 289 (100) [M + H]⁺, 271 (22) [M - OH]⁺.

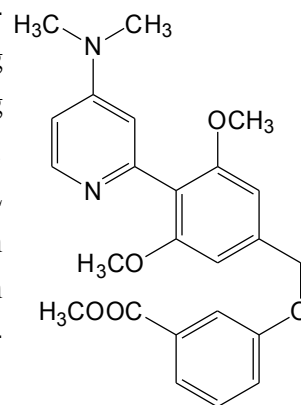
HR-MS (ESI, MeOH): C₁₆H₂₀N₂O₃ (288.15),

C₁₆H₂₀N₂O₃+H ber. 289.1547 gef. 289.1558 (Δ = 3.80 ppm),

¹³C₁₆H₂₀N₂O₃+H ber. 290.1578 gef. 290.1594 (Δ = 5.51 ppm).

7.1.3.4 3-{3,5-Dimethoxy-4-[4-(dimethylamino)-pyridin-2-yl]-phenylmethoxy}-benzoesäuremethylester (21)

Unter leichtem Erwärmen wurden 636 mg (2.21 mmol) {3,5-Dimethoxy-4-[4-(dimethylamino)-pyridin-2-yl]-phenyl}-methanol (**19**), 420 mg (2.76 mmol) 3-Hydroxybenzoesäuremethylester (**7**) und 638 mg (2.43 mmol) Triphenylphosphin in 20 mL wasserfreiem Chloroform gelöst. Nach Abkühlen auf 0 °C wurden unter Stickstoffatmosphäre 660 µL (3.3 mmol) Diisopropylazodicarboxylat in 2 mL wasserfreiem Chloroform langsam zugetropft. Der Reaktionsansatz rührte 2 d bei Raumtemp. Nach Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. lieferte eine zweimalige Chromatographie des Rückstandes **21** als farblosen Feststoff.



Ausbeute: 570 mg (61%).

Schmp.: 168 – 169 °C.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3089, 3015 (arom. C-H), 2949, 2864 (aliph. C-H), 1714 (C=O), 1610, 1594, 1583, 1538 (arom. C=C), 1454, 1430, 1417 (aliph. C-H), 1230, 1116 (C-O), 818, 796, 755 (arom. C-H) cm^{-1} .

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ = 8.35 (dd, ³J = 6.0 Hz, ⁵J ≈ 0.4 Hz, 1 H, Py-6-H), 7.69 (dd, ⁴J = 2.7 Hz, ⁴J = 1.5 Hz, 1 H, Ar2-2-H), 7.66 (ddd, ³J = 7.6 Hz, ⁴J ≈ 1.5 Hz, ⁴J ≈ 1.0 Hz, 1 H, Ar2-6-H), 7.36 (ddd, ³J ≈ 8.2 Hz, ³J ≈ 7.6 Hz, ⁵J ≈ 0.4 Hz, 1 H, Ar2-5-H), 7.19 (ddd, ³J = 8.2 Hz, ⁴J = 2.7 Hz, ⁴J ≈ 1.0 Hz, 1 H, Ar2-6-H), 6.71 (s, 2 H, Ar1-3,5-H), 6.53 (dd, ⁴J = 2.7 Hz, ⁵J ≈ 0.4 Hz, 1 H, Py-3-H), 6.48 (dd, ³J = 6.0 Hz, ⁴J = 2.7 Hz, 1 H, Py-5-H), 5.14 (s, 2 H, Ar-CH₂), 3.92 (s, 3 H, COOCH₃), 3.74 (s, 6 H, Ar-OCH₃), 3.00 (s, 6 H, N(CH₃)₂).

¹³C-NMR (150 MHz, CDCl₃): δ = 166.9 (s, COOCH₃), 158.7 (s, Ar2-3-C), 158.3 (s, Ar1-2,6-C), 154.4 (s, Py-4-C), 154.0 (s, Py-2-C), 149.3 (d, Py-6-C), 138.0 (s, Ar1-4-C), 131.5 (s, Ar1-1-C), 129.5 (d, Ar2-5-C), 122.3 (d, Ar2-6-C), 120.2 (d, Ar2-4-C), 119.8 (s, Ar1-1-C), 115.3 (d, Ar2-2-C), 108.7 (d, Py-3-C), 105.3 (d, Py-5-C), 103.2 (d, Ar1-3,5-C), 70.5 (t, CH₂), 56.1 (q, OCH₃), 52.2 (q, COOCH₃), 39.1 (q, N(CH₃)₂).

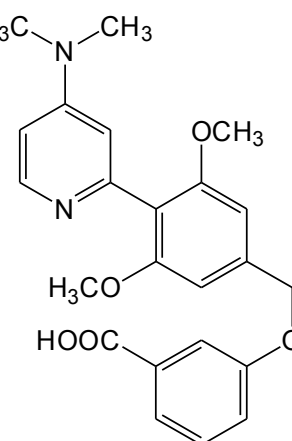
MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 422 (100) [M]⁺, 271 (75) [M - C₈H₇O₃]⁺.

MS (CI, Isobutan): m/z (%) = 423 (100) [M + H]⁺, 273 (22) [M - C₈H₇O₃ + 2 H]⁺.

Analyse: C ₂₄ H ₂₆ N ₂ O ₅	ber.	C 68.23	H 6.20	N 6.63
	gef.	C 68.15	H 6.11	N 6.50.

7.1.3.5 3-{3,5-Dimethoxy-4-[4-(dimethylamino)-pyridin-2-yl]-phenylmethoxy}-benzoesäure (23)

Eine Lösung aus je 10 mL Methanol und Tetrahydrofuran, 527 mg (1.25 mmol) 3-{3,5-Dimethoxy-4-[4-(dimethylamino)-pyridin-2-yl]-phenylmethoxy}-benzoesäuremethylester (**21**) und 2 mL Natronlauge (2 M) rührte 24 h bei Raumtemp. Nach Zugabe von 10 mL deion. Wasser wurde das org. Lösungsmittelgemisch i. Vak. entfernt und die verbleibende Lösung nahe des Siedepunktes erhitzt. Mit Salzsäure (2 M) wurde neutralisiert woraufhin ein kristalliner Feststoff ausfiel. Nach Abkühlen der Suspension wurde der Feststoff abgesaugt, mit 2 mL deion Wasser gewaschen und i. Vak. getrocknet. Das Produkt **23** konnte als farbloser kristalliner Feststoff erhalten werden.



Ausbeute: 461 mg (90%).

Schmp.: ab 260 °C Zersetzung.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3078, 3053, 3006 (arom. C-H), 2963, 2934, 2839 (aliph. C-H), 1623 (C=O), 1592, 1582, 1539 (arom. C=C), 1456, 1437, 1417 (aliph. C-H), 1235, 1130 (C-O), 825, 794, 768 (arom. C-H) cm^{-1} .

¹H-NMR (600 MHz, CD₃OD): δ = 8.10 – 8.06 (m, 1 H, Py-6-H), 7.61 – 7.59 (m, 1 H, Ar2-2-H), 7.58 – 7.54 (m, 1 H, Ar2-6-H), 7.28 (t, ³J = 7.9 Hz, 1 H, Ar2-5-H), 7.09 – 7.06 (m, 1 H, Ar2-4-H), 6.95 – 6.91 (m, 4 H, Ar1-2,6-H, Py-3-H, Py-5-H), 5.23 (s, 2 H, CH₂), 3.81 (s, 6 H, OCH₃), 3.24 (s, 6 H, N(CH₃)₂).

¹³C-NMR (150 MHz, CD₃OD): δ = 174.8 (s, COOH), 159.5 (s, Ar1-3,5-C, Ar2-3-C), 159.0 (s, Py-4-C), 147.1 (s, Py-2-C), 144.7 (s, Ar1-1-C), 140.6 (s, Ar2-1-C), 140.1 (d, Py-6-C), 129.8 (d, Ar2-5-C), 123.3 (d, Ar2-6-C), 118.7 (d, Ar2-4-C), 116.3 (Ar2-2-C), 111.1 (s, Ar1-4-C), 111.0 (d, Py-3-C), 106.7 (d, Py-5-C), 104.0 (d, Ar1-2,6-C), 70.6 (t, CH₂), 56.6 (q, OCH₃), 40.2 (q, N(CH₃)₂).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 408 (55) [M]⁺, 364 (100) [M - CO₂]⁺, 271 (75) [M - C₈H₇O₃]⁺.

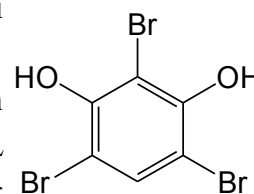
MS (CI, Isobutan): m/z (%) = 409 (12) [M + H]⁺, 273 (78) [M - C₈H₅O₃]⁺, 153 (100) [unbekannt].

Analyse: C ₂₃ H ₂₄ N ₂ O ₅	ber.	C 67.63	H 5.92	N 6.86
	gef.	C 67.82	H 5.89	N 6.93.

7.2 Synthesen eines konkaven Säure-Base-Katalysators

7.2.1 2,4,6-Tribromresorcin (**30**)

In 150 mL Chloroform wurden 11.0 g (100 mmol) Resorcin (**29**) vorgelegt. Bei 0 – 5 °C wurden 16.0 mL (312 mmol) Brom in 20 mL Chloroform zugetropft, wobei entstandener Bromwasserstoff in Natronlauge absorbiert wurde. Nach Rühren bei Raumtemp. über 18 h wurde die klare Lösung dreimal mit je 50 mL ges. Natriumhydrogencarbonatlösung und einmal mit 50 mL deion. Wasser gewaschen. Nach Trocknen der org. Phase über Magnesiumsulfat wurde mit 0.5 g Aktivkohle aufgekocht, filtriert und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Als Produkt konnte **30** als ein gräulicher, für weitere Umsetzungen ausreichend sauberer Feststoff erhalten werden.



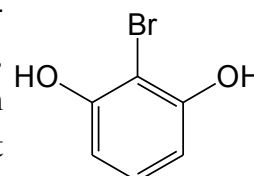
Ausbeute: 32.4 g (93%) (Lit.^[71]: 84%).

Schmp.: 103 – 105 °C (Lit.^[84]: 111 °C).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.60 (s, 1 H, Ar-5-H), 5.92 (s, 2 H, OH).

7.2.2 2-Bromresorcin (**31**)

Aus 233 mL deion. Wasser, 47 mL Methanol, 7.47 g (187 mmol) Natriumhydroxid und 23.5 g (187 mmol) Natriumsulfit wurde eine Lösung hergestellt, zu der 32.4 g (93.4 mmol) 2,4,6-Tribromresorcin (**30**) gegeben wurden. Nach 30 min Rühren bei Raumtemp. wurde mit Salzsäure (2 M) ein saurer pH-Wert eingestellt. Der bräunliche Ansatz wurde viermal mit je 40 mL Diethylether extrahiert. Nach Trocknen der org. Phase über Magnesiumsulfat konnte als Rohprodukt eine braune Masse erhalten werden. Umkristallisieren aus Toluol in der Hitze unter Zuhilfenahme von Aktivkohle lieferte nach ausgiebiger Trocknung i. Vak. das Produkt **31** als farblosen kristallinen Feststoff. Das ¹H-NMR-Spektrum ist identisch zur Literatur.^[77]



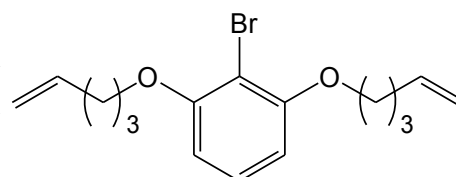
Ausbeute: 10.4 g (59%)^k (Lit.^[85]: 98%).

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 7.10 (t [AM₂], ³J = 8.2 Hz, 1 H, Ar-5-H), 6.60 (d [AM₂], ³J = 8.2 Hz, 2 H, Ar-4,6-H), 5.42 (s, 2 H, OH).

^k Bezogen auf die erste Kristallfraktion.

7.2.3 2-Brom-1,3-bis(pent-4-enyloxy)-benzol (**32**)

Unter Stickstoffatmosphäre wurden 4.73 g (25.0 mmol) 2-Bromresorcin (**31**), 15.7 g (60.0 mmol) Triphenylphosphin und 5.38 g (62.5 mmol) 4-Penten-1-ol in 100 mL wasserfreiem Tetrahydrofuran gelöst. Nach Abkühlen der Lösung auf 0 °C



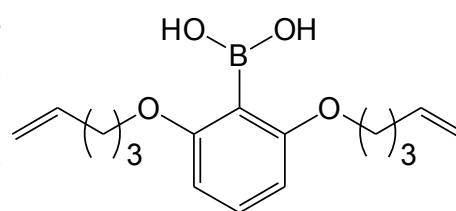
wurde bei dieser Temperatur eine Lösung von 15.2 g (62.5 mmol) Diisopropylazodicarboxylat in 10 mL wasserfreiem Tetrahydrofuran zugetropft. Der Ansatz rührte 2 d bei Raumtemp. Nach Zugabe von 60 mL deion. Wasser und 20 mL Diethylether wurden die Phasen getrennt und die wässr. Phase dreimal mit je 20 mL Diethylether extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden dreimal mit je 20 mL Natronlauge (2 M) und einmal mit 20 mL ges. Natriumchloridlösung gewaschen. Nach Trocknen über Magnesiumsulfat wurde das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Reinigen des Rückstands mittels Säulenchromatographie (Kieselgel, Cyclohexan / Ethylacetat, 9:1) lieferte das Produkt **32** als eine farblose Flüssigkeit. Das ¹H-NMR-Spektrum ist identisch zur Literatur.^[77]

Ausbeute: 7.70 g (95%).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.16 (t [AM₂], ³J = 8.3 Hz, 1H, Ar-5-H), 6.53 (d [AM₂], ³J = 8.3 Hz, 2H, Ar-4,6-H), 5.86 (ddt, ³J_t = 6.7 Hz, ³J_{cis} = 10.2 Hz, ³J_{trans} = 16.9 Hz, 2H, -CH=CH₂), 5.07 (ddt, ⁴J_t = 1.6 Hz, ²J = 2.0 Hz, ³J = 17.2 Hz, 2H, -CH=CH_{trans}H), 5.00 (ddt, ⁴J_t = 1.2 Hz, ²J = 2.0 Hz, ³J = 10.2 Hz, 2H, -CH=CH_{cis}H), 4.03 (t, ³J = 6.4 Hz, 4H, -OCH₂), 2.35 – 2.25 (m, 4H, -CH₂CH=CH₂), 2.00 – 1.87 (m, 4H, -OCH₂CH₂).

7.2.4 2,6-Bis(pent-4-enyloxy)-phenylboronsäure (**33**)

In 40 mL wasserfreiem Tetrahydrofuran wurden unter Stickstoffatmosphäre 5.10 g (15.7 mmol) 2-Brom-1,3-bis(pent-4-enyloxy)-benzol (**32**) vorgelegt und auf -78 °C abgekühlt. Unter Rühren wurden langsam 6.90 mL (17.3 mmol) *n*-Butyllithium (2.5 M in *n*-Hexan) zugetropft. Nach 1 h Rühren bei



-78 °C wurden bei dieser Temperatur 3.50 mL (31.4 mmol) Trimethylborat in 3.5 mL wasserfreiem Tetrahydrofuran zugetropft. Der Reaktionsansatz taute über 16 h auf Raumtemp. auf und wurde mit 50 mL deion. Wasser versetzt. Nach Phasentrennung wurde die wässr. Phase dreimal mit je 25 mL Diethylether extrahiert. Die vereinigten org. Extrakte wurden mit 25 mL ges. Natriumchloridlösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittel i. Vak. wurde das Rohprodukt mittels Flash-Chromatographie (Kieselgel, Cyclohexan / Ethylacetat, 6:1) gereinigt und das Produkt **33** als farbloser Feststoff erhalten. Das ¹H-NMR-Spektrum ist identisch zur Literatur.^[77]

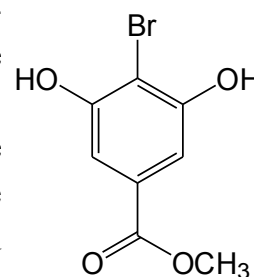
Ausbeute: 4.00 g (88%)

(Lit.^[77]: 86%).

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 7.34 (t [AM₂], J = 8.4 Hz, 1 H, Ar-4-H), 7.32 (s, 2 H, OH), 6.60 (d [AM₂], J = 8.4 Hz, 2 H, Ar-3,5-H), 5.82 (ddt, 3J_t = 6.7 Hz, $^3J_{cis}$ = 10.2 Hz, $^3J_{trans}$ = 17.1 Hz, 2 H, CH=CH₂), 5.08 (ddt, 4J_t \approx 1.6 Hz, 2J \approx 2.0 Hz, 3J = 17.1 Hz, 2 H, -CH=CH_{trans}H), 5.03 (ddt, 4J_t \approx 1.3 Hz, 2J \approx 2.0 Hz, 3J \approx 10.2 Hz, 2 H, -CH=CH_{cis}H), 4.09 (t, 3J = 6.5 Hz, 4 H, -OCH₂), 2.28 – 2.21 (m, 4 H, -CH₂CH=CH₂), 2.00 – 1.92 (m, 4 H, -OCH₂CH₂).

7.2.5 4-Brom-3,5-dihydroxybenzoesäuremethylester (36)

Der Ansatz bestehend aus 10.0 g (42.9 mmol) 4-Brom-3,5-dihydroxybenzoesäure (35), 100 mL wasserfreiem Methanol und 2.5 mL konz. Schwefelsäure wurde für 72 h unter Rühren und Stickstoffatmosphäre unter Rückfluss erhitzt. Nach Einengen der Reaktionsmischung i. Vak. auf die Hälfte wurde die Suspension auf 200 mL Eiswasser gegeben. Der ausgefallene Feststoff wurde abgesaugt, dreimal mit je 25 mL eiskaltem deion. Wasser gewaschen und trocken gesaugt. Nach Trocknen i. Vak. über Phosphorpentoxid konnte 36 als leicht braun-roter Feststoff erhalten werden.



Ausbeute: 8.34 g (79%)

(Lit.^[72]: 64%).

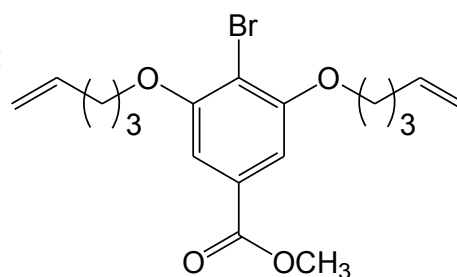
Schmp.: 227 – 229 °C

(Lit.^[72]: 230 °C).

¹H-NMR (200 MHz, CD₃OD): δ = 7.04 (s, 2 H, Ar-2,6-H), 3.86 (s, 3 H, OCH₃).

7.2.6 4-Brom-3,5-bis(pent-4-enyloxy)-benzoesäuremethylester (37)

Unter Stickstoffatmosphäre wurden 5.96 g (24.1 mmol) 4-Brom-3,5-dihydroxybenzoesäuremethylester (36), 15.8 g (60.3 mmol) Triphenylphosphin und 4.56 g (53.0 mmol) 4-Penten-1-ol in 90 mL wasserfreiem Tetrahydrofuran gelöst. Nach Abkühlen der Lösung auf 0 °C wurde bei dieser Temperatur eine Lösung von 14.2 mL (72.3 mmol) Diisopropylazodicarboxylat in 10 mL wasserfreiem Tetrahydrofuran



zugetropft. Der Ansatz rührte 24 h bei Raumtemp. und wurde anschließend mit 100 mL deion. Wasser und 50 mL *tert*-Butylmethylether versetzt. Nach Phasentrennung wurde die wässr. Phase dreimal mit je 50 mL *tert*-Butylmethylether extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden dreimal mit je 25 mL Natronlauge (2 M) und einmal mit 50 mL ges. Natriumchloridlösung gewaschen. Nach Trocknen über Magnesiumsulfat wurde das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Eine Flash-Chromatographie (Kieselgel, Cyclohexan / Ethylacetat, 5:1) des Rohproduktes lieferte 37 als farblose Flüssigkeit. Das ¹H-NMR-Spektrum ist identisch zur Literatur.^[72]

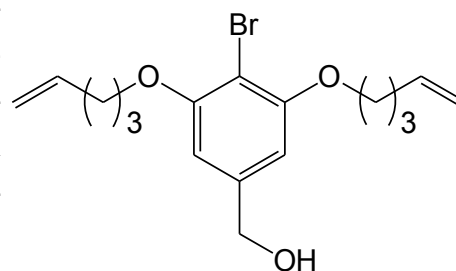
Ausbeute: 8.95 (97%)

(Lit.^[72]: 97%).

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 7.20 (s, 2H, Ar-2,6-H), 5.87 (ddt, ³J_t = 6.7 Hz, ³J_{cis} = 10.2 Hz, ³J_{trans} = 17.1 Hz, 2H, CH=CH₂), 5.16 – 4.94 (m, 4H, CH=CH₂), 4.10 (t, ³J = 6.3 Hz, 4H, -OCH₂), 3.92 (s, 3H, OCH₃), 2.41 – 2.21 (m, 4H, -CH₂CH=CH₂), 2.06 – 1.85 (m, 4H, -OCH₂CH₂).

7.2.7 4-Brom-3,5-bis(pent-4-enyloxy)-phenylmethanol (**38**)

In einer ausgeheizten Apparatur wurden unter Stickstoffatmosphäre 5.75 g (15.0 mmol) 4-Brom-3,5-bis(pent-4-enyloxy)-benzoesäuremethylester (**37**) in 30 mL wasserfreiem Tetrahydrofuran vorgelegt. Unter Eis-Wasser-Kühlung wurden langsam unter Rühren 33 mL (33 mmol) Diisobutylaluminiumhydrid (1 M in Hexan) zugetropft. Der Ansatz rührte nach beendeter Zugabe 2 h bei Raumtemp. Anschließend



wurden unter Eis/Wasser-Kühlung 10 mL deion. Wasser langsam zugetropft (Gas- und Wärmeentwicklung!). Die gelartige Mischung wurde über ein Rundfilter abgesaugt und der abgepresste Filterkuchen ausgiebig mit Ethylacetat gespült. Das Lösungsmittelgemisch wurde i. Vak. entfernt und eine Flash-Chromatographie (Kieselgel, Cyclohexan / Ethylacetat, 2:1) des erhaltenen Rohprodukts lieferte **38** als farblose Flüssigkeit. Das ¹H-NMR-Spektrum ist identisch zur Literatur.^[72]

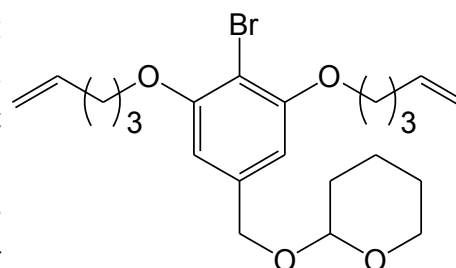
Ausbeute: 5.08 g (95%)

(Lit.^[72]: 90%).

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 6.55 (s, 2H, Ar-2,6-H), 5.87 (ddt, ³J_{trans} = 17.2 Hz, ³J_{cis} = 10.2 Hz, ³J_t = 6.7 Hz, 2H, CH=CH₂), 5.15 – 4.94 (m, 4H, CH=CH₂), 4.63 (s, 2H, Ar-CH₂), 4.04 (t, J = 6.3 Hz, 4H, -OCH₂), 2.39 – 2.20 (m, 4H, -CH₂CH=CH₂), 2.03 – 1.83 (m, 4H, -OCH₂CH₂), 1.70 (br s, >1H, OH, H₂O).

7.2.8 2-Brom-1,3-bis(pent-4-enyloxy)-5-(2-tetrahydropyranlyloxymethyl)-benzol (**39**)

In 30 mL wasserfreiem Dichlormethan wurden 5.07 g (14.3 mmol) 4-Brom-3,5-bis(pent-4-enyloxy)-phenylmethanol (**38**) und 7 mg (0.04 mmol) *p*-Toluolsulfonsäure-Monohydrat gelöst. Nach Zugabe von 2.6 mL (29 mmol) 3,4-Dihydro-2*H*-pyran rührte die klare Lösung 20 h unter Feuchtigkeitsausschluss (Calciumchlorid-Trockenrohr) bei Raumtemp. Der Ansatz wurde mit 15 mL ges. Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen und die org. Phase über Natriumsulfat getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. wurde das Rohprodukt mittels Flash-Chromatographie (Kieselgel, Cyclohexan / Ethylacetat, 6:1) gereinigt und lieferte **39** als farblose Flüssigkeit.



Ausbeute: 5.83 g (95%).

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 6.55 (s, 2H, Ar-2,6-H), 5.86 (ddt, ³J_{trans} = 16.9 Hz, ³J_{cis} = 10.2 Hz, ³J_t = 6.7 Hz, 2H, CH=CH₂), 5.07 (ddd, ⁴J_t \approx 1.6 Hz, ²J \approx 2.0 Hz, ³J \approx 17.1 Hz, 2H, -CH=CH_{trans}H),

5.00 (ddt, $^4J_t \approx 1.2$ Hz, $^2J \approx 2.0$ Hz, $^3J \approx 17.1$ Hz, 2H, -CH=CHH_{cis}), 4.71 (d, $^2J = 12.3$ Hz, 1H, Ar-CH₂), 4.67 (dd, $^3J \approx 3.2$ Hz, $^3J \approx 4.1$ Hz, 1H, THP-2-H), 4.45 (d, $^2J = 12.3$ Hz, 1H, Ar-CH₂), 4.04 (3t , $J = 6.3$ Hz, 4H, -OCH₂), 3.91 (ddd, $^3J = 3.2$ Hz, $^3J = 8.1$ Hz, $^2J = 11.3$ Hz, 1H, THP-6-H), 3.58 – 3.51 (m, 1H, THP-6-H), 2.34 – 2.25 (m, 4H, -CH₂CH=CH₂), 1.97 – 1.89 (m, 4H, -OCH₂CH₂), 1.89 – 1.82 (m, 1H, THP-4-H), 1.79 – 1.70 (m, 1H, THP-3-H), 1.69 – 1.50 (m, 4H, THP-3,4,5-H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): $\delta = 165.0$ (s, Ar-2,6-C), 144.0 (s, Ar-4-C), 137.0 (d, CH=CH₂), 115.9 (t, CH=CH₂), 104.3 (d, Ar-3,5-C), 98.0 (d, THP-2-C), 68.5 (t, Ar-CH₂), 68.3 (t, OCH₂CH₂), 62.4 (t, THP-6-C), 30.6 (t, THP-3-C), 30.0 (t, CH₂CH=CH₂), 28.3 (t, OCH₂CH₂), 25.4 (t, THP-5-C), 19.5 (t, THP-4-C).

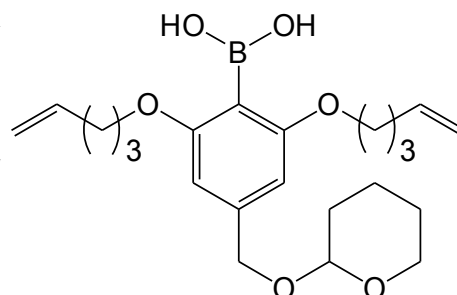
Aufgrund von Relaxationseffekten mit dem ¹¹Bor-Isotop ist das Ar-1-C-Signal sehr intensitätsschwach und dem Spektrum nicht zu entnehmen.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 440, 438 (7, 6) [M]⁺, 359 (72) [M - Br]⁺, 340, 338 (94, 100) [M - C₅H₈O₂]⁺.

MS (CI, Isobutan): m/z (%) = 441, 439 (53, 52) [M + H]⁺, 339, 337 (100, 95) [M - C₅H₉O₂]⁺.

7.2.9 2,6-Bis(pent-4-enyloxy)-4-(2-tetrahydropyranloxymethyl)-phenylboronsäure (40)

Unter Stickstoffatmosphäre wurden in 33 mL wasserfreiem Tetrahydrofuran 5.82 g (13.2 mmol) 2-Brom-1,3-bis(but-4-enyloxy)-5-(2-tetrahydropyranloxymethyl)-benzol (**39**) vorgelegt. Nach Abkühlen auf -78 °C wurden unter Rühren 6.0 mL (15 mmol) *n*-Butyllithium (2.5 M in *n*-Hexan) langsam zuge tropft und für 45 min rührte der Ansatz weiter bei dieser Temperatur. Anschließend wurden 3.0 mL (26 mmol) Trimethylborat zuge tropft. Der Ansatz taute über 16 h auf Raumtemp. auf. Nach Zugabe von 30 mL



deion. Wasser wurden die Phasen getrennt und die wässr. Phase dreimal mit je 25 mL *tert*-Butylmethylether extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Das Rohprodukt wurde mittels Flash-Chromatographie (Kieselgel, Cyclohexan / Ethylacetat, 3:1) gereinigt und **40** als eine farblose Flüssigkeit erhalten.

Ausbeute: 4.99 g (94%).

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3516$ (O-H), 3077 (arom. C-H), 2942, 2874, 2852 (aliph. C-H), 1610, 1568 (arom. C=C), 1329 (B-O), 1097 (C-O) cm⁻¹.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.29$ (s, < 2H, OH), 6.61 (s, 2H, Ar-3,5-H), 5.82 (ddt, $^3J_t = 6.7$ Hz, $^3J_{cis} = 10.2$ Hz, $^3J_{trans} = 17.1$ Hz, 2H, -CH=CH₂), 5.07 (ddt, $^4J_t = 1.6$ Hz, $^2J \approx 1.9$ Hz, $^3J \approx 17.1$ Hz, 2H, -CHCH_{trans}H), 5.03 (ddt, $^4J_t \approx 1.3$ Hz, $^2J \approx 1.9$ Hz, $^3J \approx 10.2$ Hz, 2H, -CHCH_{cis}H), 4.75 (d, $^2J = 12.8$ Hz, 1H, Ar-CHH), 4.71 – 4.67 (m, 1H, THP-2-H), 4.50 (d, $^2J = 12.8$ Hz, 1H, Ar-CHH), 4.10 (t, $^3J = 6.5$ Hz, 4H, -OCH₂CH₂), 3.91 (ddd, $^3J = 3.2$ Hz, $^3J = 8.3$ Hz, $^2J = 11.2$ Hz, 1H, THP-6-H), 3.59 – 3.52 (m_c, 1H, THP-6-H), 2.28 – 2.21 (m, 4H, -CH₂CH=CH₂), 2.00 – 1.92

(m, 4H, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2$), 1.91 – 1.82 (m, 1H, THP-4-H), 1.81 – 1.73 (m, 1H, THP-3-H), 1.71 – 1.51 (m, 4H, THP-3,4,5-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 165.0$ (s, Ar-2,6-C), 144.0 (s, Ar-4-C), 137.0 (d, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 115.9 (t, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 104.3 (d, Ar-3,5-C), 98.0 (d, THP-2-C), 68.5 (t, Ar- CH_2), 68.3 (t, OCH_2CH_2), 62.4 (t, THP-6-C), 30.6 (t, THP-3-C), 30.0 (t, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 28.3 (t, OCH_2CH_2), 25.4 (t, THP-5-C), 19.5 (t, THP-4-C).

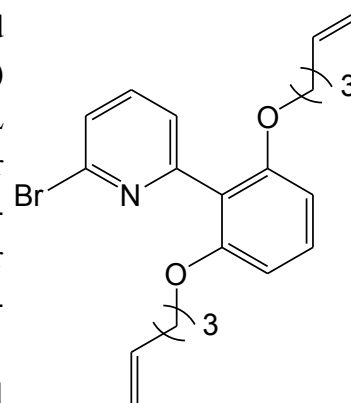
Aufgrund von Relaxationseffekten mit dem ^{11}B -Isotop ist das Ar-1-C-Signal sehr intensitätsschwach und dem Spektrum nicht zu entnehmen.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 404 (5) $[\text{M}]^+$, 304 (100) $[\text{M} - \text{C}_5\text{H}_8\text{O}_2]^+$.

MS (CI, Isobutan): m/z (%) = 405 (100) $[\text{M} + \text{H}]^+$, 303 (24) $[\text{M} - \text{C}_5\text{H}_9\text{O}_2]^+$.

7.2.10 2-[2,6-Bis(pent-4-enyloxy)-phenyl]-6-bromopyridin (42)

Nach Vorlage von 948 mg (4.00 mmol) 2,6-Dibrompyridin (41) und 1.16 g (4.00 mmol) 2,6-Bis(pent-4-enyloxy)-phenylboronsäure (33) wurden diese in 100 mL 1,2-Dimethoxyethan gelöst und mit 4.0 mL (8.0 mmol) Natriumcarbonatlösung (2 M) versetzt. Nach Spülen der Apparatur mit Stickstoff wurden 231 mg (0.200 mmol) Tetrakis(triphenylphosphin)-palladium⁰ im Gegenstrom hinzugefügt. Unter Stickstoffatmosphäre und Rühren wurde der Ansatz 4 d unter Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde der Ansatz mit 100 mL deion. Wasser und 100 mL Chloroform in einen Scheidetrichter überführt und die Phasen getrennt. Die wässr. Phase wurde dreimal mit je 80 mL Chloroform extrahiert und die vereinigten org. Phasen mit 50 mL ges. Natriumchloridlösung gewaschen. Nach Trocknen über Magnesiumsulfat wurde das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Zweimalige Reinigung des Rohproduktes mittels Flash-Chromatographie (Kieselgel, Cyclohexan / Ethylacetat, 9:1 und 10:1) lieferte das Produkt 42 als eine farblose Flüssigkeit. Das $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum ist identisch zur Literatur.^[72]

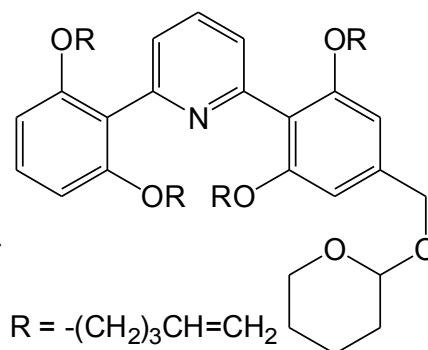


Ausbeute: 1.16 g (72%) (Lit.^[72]: 81%).

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.56$ (t, $^3J_{\text{O}} = 7.7$ Hz, 1H, Py-4-H), 7.41 (dd, $^4J \approx 0.7$ Hz, $^3J = 7.9$ Hz, 1H, Py-3-H), 7.30 (dd, $^4J \approx 0.7$ Hz, $^3J = 7.5$ Hz, 1H, Py-5-H), 7.25 (t, $^3J = 8.4$ Hz, 1H, Ar-4-H), 6.58 (d, $^3J = 8.4$ Hz, 2H, Ar-3,5-H), 5.74 (ddt, $^3J_{\text{t}} = 6.7$ Hz, $^3J_{\text{cis}} = 10.2$ Hz, $^3J_{\text{trans}} = 16.9$ Hz, 2H, $-\text{CH}=\text{CH}_2$), 4.97 (ddt, $^4J_{\text{t}} = 1.6$ Hz, $^2J = 2.0$ Hz, $^3J = 17.1$ Hz, 2H, $-\text{CHCH}_{\text{trans}}\text{H}$), 4.92 (ddt, $^4J_{\text{t}} = 1.2$ Hz, $^2J = 2.0$ Hz, $^3J = 10.2$ Hz, 2H, $-\text{CHCH}_{\text{cis}}\text{H}$), 3.93 (t, $^3J = 6.2$ Hz, 4H, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2$), 2.09 – 2.00 (m, 4H, $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 1.74 – 1.66 (m, 4H, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2$).

7.2.11 2-[2,6-Bis(pent-4-enyloxy)-phenyl]-6-[2,6-bis(pent-4-enyloxy)-4-(2-tetrahydropyranyl oxymethyl)-phenyl]-pyridin (43)

Eine Lösung aus 592 mg (1.46 mmol) 2,6-Bis(pent-4-enyloxy)-4-(2-tetrahydropyranlyloxymethyl)-phenylboronsäure (**40**) und 468 mg (1.16 mmol) 2-[2,6-Bis(pent-4-enyl-oxy)-phenyl]-6-brompyridin (**42**) in 71 mL 1,2-Dimethoxyethan wurde mit 740 mg (2.35 mmol) Bariumhydroxid-Octahydrat und 12 mL deion. Wasser versetzt. Nach Spülen der Apparatur mit Stickstoff wurden 134 mg (116 μ mol) Tetrakis(triphenylphosphin)-palladium⁰ im Gegenstrom hinzugefügt. Unter Stickstoffatmosphäre



und Rühren wurde der Ansatz 2 d unter Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde der Ansatz mit je 30 mL deion. Wasser und Chloroform in einen Scheidetrichter überführt. Die wässr. Phase wurde nach Phasentrennung dreimal mit je 20 mL Chloroform extrahiert und die vereinigten org. Phasen mit 20 mL ges. Natriumchloridlösung gewaschen. Nach Trocknen über Magnesiumsulfat und Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. konnte nach Flash-Chromatographie (Kieselgel, Toluol / Ethylacetat, 8:1) das Kupplungsprodukt **43** als farblose Flüssigkeit erhalten werden.

Ausbeute: 738 mg (93%).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3074 (arom. C-H), 2939, 2870 (aliph. C-H), 1588, 1581, 1567 (arom. C=C), 1457, 1432 (aliph. C-H), 1246, 1100 (C-O), 906, 814, 728 (arom. C-H) cm^{-1} .

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 7.70 (t, ³J = 7.7 Hz, 1 H, Py-4-H), 7.23 – 7.14 (m, 3 H, Py-3-H, Py-5-H, Ar2-4-H), 6.58 (s, 2 H, Ar1-3,5-H), 6.56 (d [AX₂], ³J \approx 8.4 Hz, 2 H, Ar2-3,5-H), 5.70 (ddt, ³J_t = 6.7 Hz, ³J_{cis} = 10.2 Hz, ³J_{trans} = 16.9 Hz, 4 H, -CH=CH₂), 4.92 (ddt, ⁴J_t \approx 1.6 Hz, ²J \approx 2.0 Hz, ³J \approx 17.1 Hz, 2 H, -CH=CH_{trans}H), 4.89 (ddt, ⁴J_t \approx 1.3 Hz, ²J \approx 2.0 Hz, ³J \approx 10.1 Hz, 2 H, -CH=CH_{cis}H), 4.74 (d, ²J = 12.3 Hz, 1 H, Ar-CHH), 4.67 (dd, ³J = 3.1 Hz, ³J = 4.4 Hz, 1 H, THP-2-H), 4.52 (d, ²J = 12.3 Hz, 1 H, Ar-CHH), 3.93 (ddd, ³J = 3.2 Hz, ³J = 7.9 Hz, ²J = 11.4 Hz, 1 H, THP-6-H), 3.90 – 3.84 (m, 8 H, -OCH₂CH₂), 3.58 – 3.49 (m, 1 H, THP-6-H), 2.04 – 1.95 (m, 8 H, -CH₂CH=CH₂), 1.92 – 1.80 (m, 1 H, THP-4-H), 1.79 – 1.69 (m, 1 H, THP-3-H), 1.69 – 1.48 (m, > 13 H, -OCH₂CH₂, THP-3,4,5-H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 157.8 (s, Ar1-2,6-C)*, 157.7 (s, Ar2-2,6-C)*, 154.1 (s, Py-2-C)**, 154.0 (s, Py-6-C)**, 139.4 (s, Ar1-4-C), 138.1 (d, CH=CH₂), 134.6 (d, Py-4-C), 129.0 (d, Ar2-4-C), 123.8 (d, Py-3-C)***, 123.7 (d, Py-5-C)***, 121.1 (s, Ar1-1-C), 120.0 (s, Ar2-1-C), 114.8 (t, CH=CH₂), 105.6 (d, Ar2-3,5-C), 105.3 (d, Ar1-3,5-C), 97.2 (d, THP-2-C), 68.9 (t, Ar1-CH₂-O), 67.9 (t, OCH₂CH₂), 62.5 (t, THP-6-C), 30.7 (t, THP-3-C), 30.0 (t, CH₂CH=CH₂), 28.3 (t, OCH₂CH₂), 25.5 (t, THP-5-C), 19.6 (t, THP-4-C).

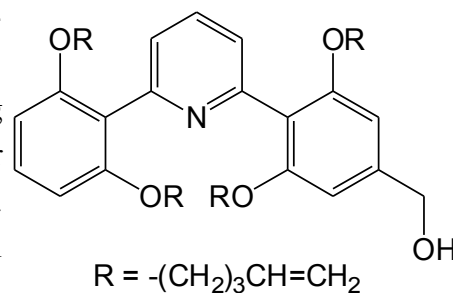
*, **, *** Signale können vertauscht sein.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 681 (100) $[M]^+$, 640 (88) $[M - C_3H_5]^+$, 626 (69) $[M - C_4H_7]^+$, 612 (16) $[M - C_5H_9]^+$, 580 (13) $[M - C_5H_9O_2]^+$.

MS (CI, Isobutan): m/z (%) = 682 (100) $[M + H]^+$.

7.2.12 2-[2,6-Bis(pent-4-enyloxy)-phenyl]-6-[2,6-bis(pent-4-enyloxy)-4-(hydroxymethyl)-phenyl]-pyridin (44)

In 50 mL Methanol wurden 738 mg (1.08 mmol) 2-[2,6-Bis(pent-4-enyloxy)-phenyl]-6-[2,6-bis(pent-4-enyloxy)-4-(2-tetrahydropyranoxymethyl)-phenyl]-pyridin (**43**) und 226 mg (1.19 mmol) Toluol-4-sulfonsäure-Monohydrat für 3 h unter Rückfluss erhitzt. Nach Einengen des Reaktionsansatzes i. Vak. um die Hälfte wurde der Rückstand mit je 30 mL Chloroform und ges. Natriumhydrogencarbonatlösung sowie 5 mL deion.



Wasser in einen Scheidetrichter überführt und die Phasen getrennt. Die wässr. Phase wurde dreimal mit je 25 ml Chloroform extrahiert. Nach Waschen der vereinigten org. Phasen mit 10 mL ges. Natriumchloridlösung wurde die org. Phase über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Eine Chromatographie (Kieselgel, Cyclohexan / Ethylacetat, 1:3) lieferte den Benzylalkohol **44** als farblosen Feststoff.

Ausbeute: 647 mg (100%).

Schmp.: 75.0 – 75.5 °C.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3156 (O-H), 3075 (arom. C-H), 2940, 2915, 2868 (aliph. C-H), 1598, 1584, 1567 (arom. C=C), 1457, 1430 (aliph. C-H), 1249, 1103 (C-O), 907, 823, 732 (arom. C-H) cm^{-1} .

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ = 7.70 (t, 3J = 7.7 Hz, 1 H, Py-4-H), 7.21 (t, 3J = 8.3 Hz, 1 H, Ar2-4-H), 7.19 (dd, $^4J \approx 0.9$ Hz, 3J = 7.7 Hz, 1 H, Py-3-H)*, 7.17 (dd, $^4J \approx 0.9$ Hz, 3J = 7.7 Hz, 1 H, Py-5-H)*, 6.57 (d, 3J = 8.4 Hz, 2 H, Ar2-3,5-H), 6.53 (s, 2 H, Ar1-3,5-H), 5.70 (m_c, 4 H, CH=CH₂), 4.95 – 4.87 (m, 8 H, CH=CH_{trans}H, CH=CH_{cis}H), 4.61 (d, 3J = 5.8 Hz, 2 H, Ar1-CH₂), 3.87 (m_c, 8 H, OCH₂CH₂), 2.31 (t, 3J = 5.8 Hz, 1 H, OH), 2.05 – 1.95 (m, 8 H, CH₂CH=CH₂), 1.70 – 1.60 (m, 8 H, OCH₂CH₂).

¹³C-NMR (150 MHz, CDCl₃): δ = 157.7 (d, Ar1-2,6-C, Ar2-2,6-C), 154.1 (s, Py-2-C)*, 154.0 (s, Py-6-C)*, 142.7 (s, Ar1-4-C), 138.0 (d, CH=CH₂), 134.7 (d, Py-4-C), 129.0 (d, Ar2-4-C), 123.8 (d, Py-3-C)**, 123.7 (d, Py-5-C)**, 120.9 (s, Ar1-1-C), 119.8 (s, Ar2-1-C), 114.8 (t, CH=CH₂), 105.6 (d, Ar2-3,5-C), 104.8 (d, Ar1-3,5-C), 67.8 (t, OCH₂CH₂), 65.3 (t, Ar1-CH₂), 29.9 (t, CH₂CH=CH₂), 28.3 (t, OCH₂CH₂).

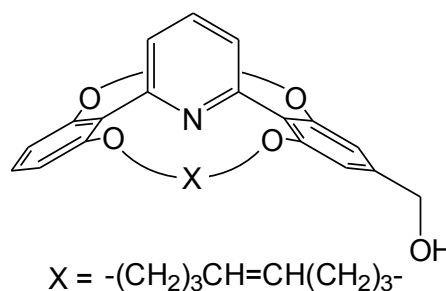
*, ** Signale können vertauscht sein.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 597 (73) $[M]^+$, 556 (100) $[M - C_3H_5]^+$, 542 (74) $[M - C_4H_7]^+$, 528 (26) $[M - C_5H_9]^+$.

MS (CI, Isobutan): m/z (%) = 598 (100) $[M + H]^+$, 580 (21) $[M - OH]^+$.

7.2.13 1⁵-(Hydroxymethyl)-2,11,13,22-tetraoxa-1,12 (1,3,2)-dibenzena-23 (2,6)-pyridina bicyclo[10.10.1]tricosaphan-6,17-dien (45)

Unter Stickstoffatmosphäre wurden 646 mg (1.08 mmol) 2-[2,6-Bis(pent-4-enyloxy)-phenyl]-6-[2,6-bis(pent-4-enyloxy)-4-(hydroxymethyl)-phenyl]-pyridin (**44**) in 432 mL wasserfreiem Dichlormethan gelöst und mit 71 mg (86 μ mol) Benzylidenbis(tricyclohexylphosphin)-dichlororuthenium versetzt. Der Ansatz rührte 2 d bei Raumtemp. Nach Filtration über basischem Alox und gründlichem Spülen des Adsorbens



(Dichlormethan mit 5% Methanol) wurde das Lösungsmittelgemisch i. Vak. entfernt. Der braune Rückstand wurde aus Toluol in der Siedehitze umkristallisiert und lieferte nach Trocknen i. Vak. bei 75 °C einen leicht grauen Feststoff, laut ¹H-NMR-Analyse bestehend aus den Produkten **45** und **46**, 10:1. Die Mutterlauge wurde i. Vak. zur Trockne eingeeengt. Eine chromatographische Reinigung (Kieselgel, Cyclohexan / Ethylacetat, 1:3) lieferte jeweils die Produkte **45** und **46** als Isomerenmisch als farblosen beziehungsweise grau-braunen Feststoff. Das ¹H-NMR-Spektrum von **45** ist identisch zur Literatur.^[54] Die Verbindung **46** konnte nicht spektroskopisch rein erhalten werden.

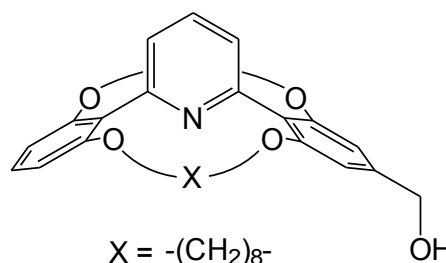
Ausbeute: 444 mg (76%).

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃/CD₃OD): $\delta = 7.81$ (t, $^3J = 7.7$ Hz, 1 H, Py-4-H), 7.28 (d, $^3J = 7.7$ Hz, 1 H, Py-3-H)*, 7.27 (d, $^3J = 7.7$ Hz, 1 H, Py-5-H)*, 7.24 (t, $^3J = 8.4$ Hz, 1 H, Ar2-5-H), 6.60 (s, 2 H, Ar1-4,6-H), 6.58 (d, $^3J = 8.4$ Hz, 2 H, Ar2-4,6-H), 5.37 – 5.27 (m, 4 H, CH=CH, *cis/trans*), 4.62 (s, 2 H, Ar-CH₂), 3.99 – 3.77 (m, 8 H, OCH₂CH₂), 2.03 – 1.76 (m, 8 H, CH₂CH=CH), 1.73 – 1.45 (m, 8 H, OCH₂CH₂).

* Signale können vertauscht sein.

7.2.14 1⁵-(Hydroxymethyl)-2,11,13,22-tetraoxa-1,12 (1,3,2)-dibenzena-23 (2,6)-pyridina bicyclo[10.10.1]tricosaphan (47)

Eine Lösung aus 1.19 g (2.20 mmol) 15[Hydroxymethyl]-2,11,13,22-tetraoxa-1,12-(1,3,2)-dibenzena-23-(2,6)-pyridinabicyclo-[10.10.1]tricosaphan-6,17-dien (**45**) in 200 mL Methanol wurde mit 470 mg Palladium auf Aktivkohle (10 % Pd) versetzt. Der Ansatz rührte 24 h unter Wasserstoffatmosphäre. Nach Filtration wurde das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Eine Säulenchromatographie (Kieselgel, Cyclohexan / Ethylacetat, 1:2) lieferte die Produkte **47** und **48** als farblose Feststoffe.



Ausbeute: 351 mg (29 %).

¹H-NMR (500 MHz, CD₃OD): $\delta = 7.80$ (t, $^3J = 7.7$ Hz, 1 H, Py-4-H), 7.29 – 7.07 (m, 3 H, Py-3,5-H, Ar2-5-H), 6.67 – 6.61 (m, 4 H, Ar1-4,6-H, Ar2-4,6-H), 4.61 (s, 2 H, Ar-CH₂), 4.01 – 3.83 (m, 8 H, OCH₂), 1.66 – 1.48 (m, 8 H, OCH₂CH₂), 1.40 – 1.05 (m, 16 H, CH₂).

MS (ESI, MeOH): m/z (%) = 546 (100) $[M + H]^+$.

1⁵-(Methyl)-2,11,13,22-tetraoxa-1,12 (1,3,2)-dibenzena-23 (2,6)-pyridina bicyclo[10.10.1]-tricosaphan (48)

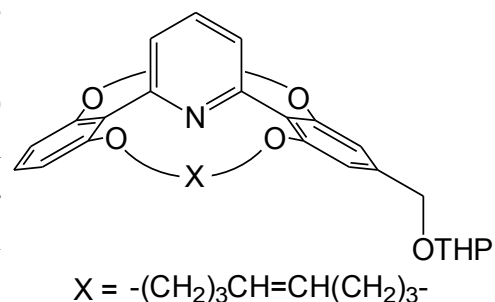
Ausbeute: 293 mg (25 %).

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 7.65 (s br, 1 H, Py-4-H), 7.25 – 7.07 (m, 3 H, Py-3,5-H, Ar2-5-H), 6.54 (d, 3J = 8.3 Hz, 2 H, Ar2-4,6-H), 6.37 (s, 2 H, Ar1-4,6-H), 4.05 – 3.74 (m, 8 H, OCH₂), 2.34 (s, 3 H, CH₃), 1.64 – 1.44 (m, 8 H, OCH₂CH₂), 1.32 – 1.04 (m, >16H, CH₂).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 529 (100) $[M]^+$.

7.2.15 1⁵-(2-Tetrahydropyranoxymethyl)-2,11,13,22-tetraoxa-1,12 (1,3,2)-dibenzena-23 (2,6)-pyridinabicyclo[10.10.1]tricosaphan-6,17-dien (50)

Der Ansatz bestehend aus 426 mg (620 μ mol) 2-[2,6-Bis-(pent-4-enyloxy)-phenyl]-6-[2,6-bis(pent-4-enyloxy)-4-(hydroxymethyl)-phenyl]-pyridin (**44**) und 41 mg (49 μ mol) Benzylidenbis(tricyclohexylphosphin)-dichlororuthenium in 248 mL wasserfreiem Dichlormethan wurde unter Stickstoffschutzgasatmosphäre 2 d bei Raumtemperatur gerührt. Nach beendeter Reaktion wurde der Ansatz über eine Vorsäule (10 g Kieselgel) filtriert und diese mit 50 mL Dichlormethan gespült. Die Vorsäule wurde in eine Fertigsäule (50 g Kieselgel, konditioniert mit Cyclohexan und 5% Essigester) eingebaut, an die Isolera angeschlossen und mit Luft unter Zugabe von Cyclohexan gespült. Nach Chromatographie mit einem Gradienten aus Cyclohexan und Essigester (5 – 75%) wurde das Produkt **50** als farblose Flüssigkeit erhalten.



Ausbeute: 375 mg (97%).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3004 (arom. C-H), 2926, 2868 (aliph. C-H), 1599, 1584, 1568 (arom. C=C), 1456, 1432 (aliph. C-H), 1246, 1101 (C-O), 904, 814, 726 (arom. C-H) cm^{-1} .

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 7.71 (t, 3J = 7.7 Hz, 1 H, Py-4-H), 7.26 – 7.23 (m, 1 H, Py-3-H*), 7.22 – 7.17 (m, 2 H, Ar2-5-H, Py-5-H*), 6.63 – 6.50 (m, 4 H, Ar1-4,6-H, Ar2-4,6-H), 5.41 – 5.25 (m, 4 H, CH=CH, *cis/trans*), 4.74 (d, 2J = 12.3 Hz, 1 H, Ar-CHH), 4.70 – 4.65 (m, 1 H, THP-2-H), 4.51 (d, 2J = 12.3 Hz, 1 H, Ar-CHH), 4.09 – 3.79 (m, 1 H, THP-6-H), 3.97 – 3.79 (m, 8 H, OCH₂), 3.57 – 3.50 (m, 1 H, THP-6-H), 2.03 – 1.44 (m, >20H, CH₂CH=CH, THP-3,4,5-H, OCH₂CH₂).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 157.6 (s, Ar1-1,3-C*), 157.5 (s, Ar2-1,3-C*), 154.3 (s, Py-2-C**), 154.2 (s, Py-6-C**), 139.3 (s, Ar1-4-C), 134.6 (d, Py-4-C), 130.0, 129.9 (d, CH=CH), 128.9 (d, Ar2-5-C), 123.7 (d, Py-3-C), 123.6 (d, Py-5-C), 120.3 (s, Ar1-2-C), 119.5 (s, Ar2-2-C), 104.3 (d, Ar2-4,6-C), 104.0 (d, Ar1-4,6-C), 97.2 (d, THP-2-C), 68.9 (t, Ar-CH₂), 66.6, 66.5 (t, OCH₂), 62.4 (t, THP-6-C), 30.7 (THP-3-C), 29.5, 29.4 (t, OCH₂CH₂), 25.5 (t, THP-5-C), 23.3, 23.2 (t, CH₂CH=CH), 19.5 (t, THP-4-C).

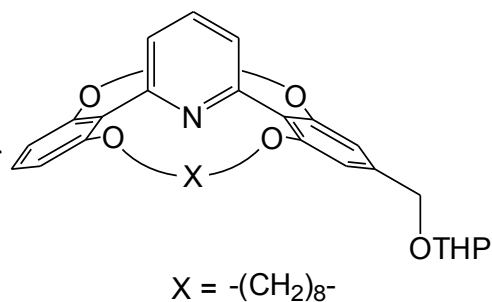
*, ** Signale können vertauscht sein.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 625 (100) $[M]^+$, 541 (66) $[M - C_5H_8O]^+$.

MS (CI, Isobutan): m/z (%) = 626 (47) $[M + H]^+$, 542 (100) $[M - C_5H_7O]^+$, 524 (31) $[M - C_5H_8O_2]^+$.

7.2.16 1⁵-(2-Tetrahydropyranyloxymethyl)-2,11,13,22-tetraoxa-1,12 (1,3,2)-dibenzena-23(2,6)-pyridinabicyclo[10.10.1]tricosaphan (51)

Eine Lösung aus 364 mg (0.58 mmol) 1⁵-(2-Tetrahydropyranyloxymethyl)-2,11,13,22-tetraoxa-1,12 (1,3,2)-dibenzena-23(2,6)-pyridinabicyclo[10.10.1]tricosaphan-6,17-dien (**50**) in 30 mL Methanol wurde mit 12 mg Palladium auf Aktivkohle (10 % Pd) versetzt. Der Ansatz rührte 24 h bei Raumtemp. unter einer Wasserstoffatmosphäre. Nach Filtration wurde das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Eine Chromatographie (Kieselgel, Cyclohexan / Ethylacetat - Gradient) des Rückstandes lieferte das Produkt **51** als farblose Flüssigkeit.



Ausbeute: 329 mg (90%).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3060 (arom. C-H), 2928, 2859 (aliph. C-H), 1598, 1582, 1569 (arom. C=C), 1456, 1432 (aliph. C-H), 1246, 1228, 1103, 1079 (C-O), 904, 814, 726 (arom. C-H) cm^{-1} .

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 7.66 (t, 3J = 7.6 Hz, 1 H, Py-4-H), 7.20 (t, 3J = 8.4 Hz, 1 H, Ar2-4-H), 7.18 – 7.13 (m, 2 H, Py-3,5-H), 6.60 – 6.50 (m, 4 H, Ar1-4,6-H, Ar2-4,6-H), 4.74 (d, 2J = 12.1 Hz, 1 H, Ar-CHH), 4.69 (dd, $^3J \approx 3.1$ Hz, $^3J \approx 4.4$ Hz, 1 H, THP-2-H), 4.51 (d, 2J = 12.1 Hz, 1 H, Ar-CHH), 4.02 – 3.77 (m, 9 H, OCH₂, THP-6-H), 3.58 – 3.50 (m, 1 H, THP-6-H), 1.93 – 1.81 (m, 1 H, THP-4-H), 1.78 – 1.69 (m, 1 H, THP-3-H), 1.68 – 1.45 (m, 12 H, THP-3,4,5-H, OCH₂CH₂), 1.32 – 1.04 (m, 16 H, CH₂).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 157.9 (s, Ar1-1,3-C*), 157.7 (s, Ar2-1,3-C*), 154.1 (s, Py-6-C**), 154.0 (s, Py-2-C**), 139.2 (s, Ar1-5-C), 134.2 (d, Py-4-C), 128.8 (d, Ar2-5-C), 123.8 (d, Py-3-C***), 123.7 (d, Py-5-C***), 120.3 (s, Ar1-2-C), 119.4 (s, Ar2-2-C), 104.35, 104.31, 104.16, 103.97 (d, Ar1-4,6-C, Ar2-4,6-C), 97.2 (d, THP-2-C), 69.0 (t, Ar-CH₂), 67.7, 67.6 (t, OCH₂), 62.4 (t, THP-6-C), 30.7 (t, THP-3-C), 28.7, 28.6 (t, CH₂), 26.8, 26.7 (OCH₂CH₂), 25.5 (t, THP-5-C), 23.82, 23.81 (t, CH₂), 19.6 (t, THP-4-C).

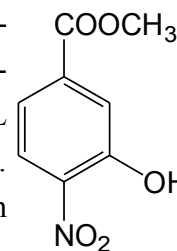
*, **, *** Signale können vertauscht sein.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 629 (100) $[M]^+$, 545 (75) $[M - C_5H_8O]^+$, 528 (47) $[M - C_5H_9O_2]^+$

MS (CI, Isobutan): m/z (%) = 630 (38) $[M + H]^+$, 546 (100) $[M - C_5H_7O]^+$, 529 (28) $[M - C_5H_8O_2]^+$.

7.2.17 3-Hydroxy-4-nitrobenzoesäuremethylester (53)

In 100 mL trockenem Methanol wurden 9.17 g (50.0 mmol) 3-Hydroxy-4-nitrobenzoesäure (**52**) und 0.5 mL konz. Schwefelsäure gegeben und unter Stickstoffatmosphäre und Rühren 16 h unter Rückfluss erhitzt. Nach Zugabe von 200 mL deion. Wasser wurde der entstandene gelbe Feststoff abgesaugt und mit deion. Wasser gewaschen. Umkristallisieren aus Methanol lieferte den Methylester **53** in gelben nadelförmigen Kristallen. Das ¹H-NMR-Spektrum ist identisch zur Literatur.^[113]



Ausbeute: 8.41 g (85%)

(Lit.^[141]: 99%).

Schmp.: 89.5 – 90.0 °C

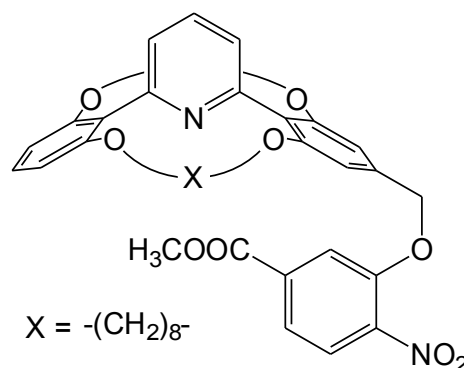
(Lit.^[107]: 86 – 88 °C),

(Lit.^[142]: 90 – 91 °C).

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 10.51 (s, 1 H, Ar-OH), 8.18 (d, ³J = 8.8 Hz, 1 H, Ar-5-H), 7.83 (d, ⁴J = 1.8 Hz, 1 H, Ar-2-H), 7.62 (dd, ⁴J = 1.8 Hz, ³J = 8.8 Hz, 1 H, Ar-6-H), 3.97 (s, 3 H, COOCH₃).

7.2.18 4-Nitro-3-{{2,11,13,22-tetraoxa-1,12 (1,3,2)-dibenzena-23 (2,6)-pyridinabicyclo[10.10.1]tricosaphan-1⁵-yl]-methoxy}-benzoesäuremethylester (54)

Unter Stickstoffatmosphäre wurden 94 mg (358 μmol) Triphenylphosphin, 80 mg (406 μmol) 3-Hydroxy-4-nitrobenzoesäuremethylester (**53**) und 204 mg (325 μmol) 1⁵-(2-Tetrahydropyranoxymethyl)-2,11,13,22-tetraoxa-1,12 (1,3,2)-dibenzena-23(2,6)-pyridinabicyclo[10.10.1]-tricosaphan (**51**) in 20 mL wasserfreiem Tetrahydrofuran gelöst. Bei 0 °C wurden 96 μL (0.488 mmol) Diisopropylazodicarboxylat zugegeben. Der Ansatz rührte 16 h bei Raumtemp. Nach Zugabe von je 40 mL deion Wasser und *tert*-Butylmethylether wurden die Phasen getrennt und die wässr. Phase dreimal mit je 25 mL *tert*-Butylmethylether extrahiert. Die vereinigten org. Extrakte wurden dreimal mit je 20 mL Natronlauge (2 M) sowie einmal mit 25 mL ges. Natriumchloridlösung gewaschen. Nach Trocknen über Magnesiumsulfat wurde das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Eine Chromatographie des Rohproduktes (ISOLERA, 50 g Kieselsäule mit Vorsäule, Gradient Cyclohexan / Essigester) lieferte das Kupplungsprodukt **54** als gelben Feststoff.



Ausbeute: 222 mg (94% über zwei Stufen).

Schmp.: 92 – 95 °C.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3058 (arom. C-H), 2980, 2929, 2859 (aliph. C-H), 1723 (C=O), 1585, 1570, 1526 (arom. C=C), 1457, 1436 (aliph. C-H), 1230, 1108 (C-O), 746, 720, 694 (arom. C-H) cm⁻¹.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 7.78 (d, ³J = 8.3 Hz, 1 H, Ar3-5-H), 7.76 (d, ⁴J = 1.5 Hz, 1 H, Ar3-2-H), 7.63 (dd, ⁴J = 1.5 Hz, ³J = 8.3 Hz, 1 H, Ar3-6-H), 7.60 (t, ³J = 7.8 Hz, 1 H, Py-4-H), 7.12

(t, $^3J = 8.3$ Hz, 1 H, Ar2-5-H), 7.11 – 7.07 (m, 2 H, Py-3,5-H), 6.60 (s, 2 H, Ar1-4,6-H), 6.46 (d, $^3J = 8.3$ Hz, 2 H, Ar2-4,6-H), 5.22 (s, 2 H, Ar-CH₂), 3.94 – 3.71 (m, 11 H, OCH₂, COOCH₃), 1.59 – 1.38 (m, 8 H, OCH₂CH₂), 1.26 – 0.98 (m, 16 H, CH₂).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): $\delta = 165.2$ (s, COOCH₃), 158.1 (s, Ar1-1,3-C), 157.9 (s, Ar2-1,3-C), 154.1 (s, Py-6-C*), 153.6 (s, Py-2-C*), 151.4 (s, Ar3-3-C), 142.8 (s, Ar3-4-C), 134.9 (s, Ar3-1-C), 134.3 (d, Py-4-C), 136.0 (s, Ar1-5-C), 128.9 (d, Ar2-5-C), 125.4 (d, Ar3-5-C), 123.9 (d, Py-3-C**), 123.7 (d, Py-5-C**), 121.6 (d, Ar3-6-C), 120.1 (s, Ar2-2-C), 120.0 (s, Ar1-2-C), 116.2 (d, Ar3-2-C), 104.3 (d, Ar2-4,6-C), 103.0 (d, Ar1-4,6-C), 71.5 (t, Ar-CH₂), 67.8, 67.7 (t, OCH₂), 52.8 (q, OCH₃), 28.6, 28.5 (t, CH₂), 26.78, 26.77 (t, OCH₂CH₂), 23.79, 23.77 (t, CH₂).

*, ** Signale können vertauscht sein.

MS (ESI, MeOH): m/z (%) = 725 (100) [M]⁺.

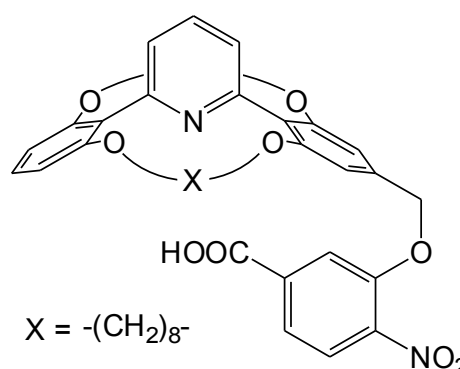
HR-MS (ESI, MeOH): C₄₂H₄₈N₂O₉ (324.34),

C₄₂H₄₈N₂O₉+H ber. 725.3433 gef. 725.3443 ($\Delta = 1.38$ ppm),

C₄₂¹³H₄₈N₂O₉+H ber. 726.3466 gef. 726.3454 ($\Delta = -1.65$ ppm).

7.2.19 4-Nitro-3-{[2,11,13,22-tetraoxa-1,12 (1,3,2)-dibenzena-23 (2,6)-pyridinabicyclo-[10.10.1]tricosaphan-1⁵-yl]-methyloxy}-benzoesäure (55)

In einer Mischung aus je 5 mL Methanol und Tetrahydrofuran wurden 230 mg (317 μ mol) 4-Nitro-3-{[2,11,13,22-tetraoxa-1,12(1,3,2)-dibenzena-23(2,6)-pyridinabicyclo-[10.10.1]-tricosaphan-15-yl]-methyloxy}-benzoesäuremethylester (**54**) gelöst und mit 200 mg (4.76 mmol) Lithiumhydroxid in 3 mL deion. Wasser versetzt. Nach 4 h Rühren bei 40 °C und 16 h bei Raumtemp. jeweils unter Stickstoffatmosphäre wurde das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Der Rückstand wurde mit 20 mL deion. Wasser aufgenommen und mittels Salzsäure



(2 M) auf pH 6 eingestellt und mit 20 mL Chloroform extrahiert. Nach Phasentrennung wurde die wässr. Phase noch sechsmal mit je 60 mL Chloroform extrahiert. Die vereinigten org. Extrakte wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Der Rückstand wurde in wenig Chloroform gelöst und in einer Diffusionskammer mit *n*-Pentan kristallisiert. Als Produkt **55** wurde ein oranger kristalliner Feststoff erhalten.

Ausbeute: 212 mg (94%).

Schmp.: 196 – 200 °C.

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3080$ (arom. C-H), 2930, 2859 (aliph. C-H), 1694 (C=O), 1581, 1522 (arom. C=C), 1456, 1435 (aliph. C-H), 1239, 1100, 1086 (C-O), 815, 780, 747, 729 (arom. C-H) cm⁻¹.

¹H-NMR (600 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 7.91$ (d, $^3J = 8.3$ Hz, 1 H, Ar3-5-H), 7.89 (s, 1 H, Ar3-2-H), 7.73 (t, $^3J = 7.7$ Hz, 1 H, Ar2-4-H), 7.61 (d, $^3J = 8.2$ Hz, 1 H, Ar3-6-H), 7.25 (t, $^3J = 8.4$ Hz, 1 H, Py-4-H), 7.12 (d, $^3J = 6.7$ Hz, 1 H, Ar2-3-H*), 7.10 (d, $^3J = 6.7$ Hz, 1 H, Ar2-5-H*), 6.81 (s, 2 H, Ar1-

4,6-H), 6.66 (d, $^3J = 8.5$ Hz, 1 H, Py-3,5-H), 5.36 (s, 2 H, Ar-CH₂), 3.98 – 3.87 (m, 4 H, OCH₂), 3.86 – 3.76 (m, 4 H, OCH₂), 1.54 – 1.40 (m, 8 H, OCH₂CH₂), 1.22 – 1.11 (m, 12 H, CH₂), 1.10 – 0.99 (m, 4 H, CH₂).

* Signale können vertauscht sein.

¹³C-NMR (150 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 166.8$ (s, COOH), 157.5 (s, Py-2,6-C), 153.5 (s, Ar1-1,3-C, Ar2-1,3-C), 151.0 (s, Ar3-3-C), 141.1 (s, Ar3-4-C), 137.6 (s, Ar1-5-C), 134.8 (d, Ar2-5-C), 129.6 (d, Py-4-C), 124.9 (d, Ar3-5-C), 123.7 (d, Ar2-4,6-C), 121.7 (d, Ar3-6-C), 119.9 (s, Ar2-2C), 119.6 (s, Ar1-2-C), 115.9 (d, Ar3-2-C), 104.9 (d, Py-3,5-C), 104.0 (d, Ar1-4,6-C), 71.0 (t, Ar-CH₂), 67.83 (t, OCH₂), 28.2 (t, OCH₂CH₂), 26.0 (t, CH₂), 23.9 (t, CH₂), 23.5 (t, CH₂).

Ar3-1-C konnte aus den Spektren nicht identifiziert werden.

MS (ESI, MeOH): m/z (%) = 711 (100) [M]⁺.

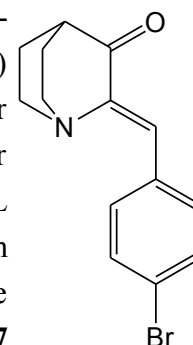
HR-MS (ESI, MeOH): C₄₁H₄₆N₂O₉ (710.32),
 C₄₁H₄₆N₂O₉+H ber. 711.3276 gef. 711.3310 ($\Delta = 4.78$ ppm),
¹³C₄₁H₄₆N₂O₉+H ber. 712.3309 gef. 712.3326 ($\Delta = 2.39$ ppm).

Analyse: C₄₁H₄₆N₂O₉ ber. C 69.28 H 6.52 N 3.94
 C₄₁H₄₆N₂O₉ + 0.33 CHCl₃ + 0.23 C₅H₁₂
 ber. C 66.54 H 6.46 N 3.65
 gef. C 66.53 H 6.53 N 3.79.

7.3 Synthese eines Säure-Base-Katalysator mit Chinuclidin-Baseneinheit

7.3.1 (Z)-2-(4-Bromphenylmethyliden)-chinuclidin-3-on (57)

Unter Stickstoffatmosphäre wurden 9.70 g (60.0 mmol) 3-Chinuclidinon-Hydrochlorid (**56**), 11.1 g (60.0 mmol) 4-Brombenzaldehyd und 2.8 g (70 mmol) Natriumhydroxid mit 35 mL wasserfreiem Ethanol versetzt. Der Ansatz wurde für 3.5 h unter Rückfluss erhitzt und rührte anschließend 16 h bei Raumtemp. Der ausgefallene Feststoff wurde abgesaugt (Glasfritte G 3) und sechsmal mit je 5 mL kaltem Ethanol gewaschen. Nach Trocknen i. Vak. wurde das gelbe Rohprodukt in 100 mL Dichlormethan aufgenommen und der unlösliche Teil abgesaugt (Glasfritte G 3) abgetrennt. Nach Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. wurde das Produkt **57** als gelber Feststoff erhalten.



Ausbeute: 14.2 g (81%)

(Lit.^[87]: 91%).

Schmp.: 124.5 – 125.0 °C.

(Lit.^[87]: 125 – 126 °C).

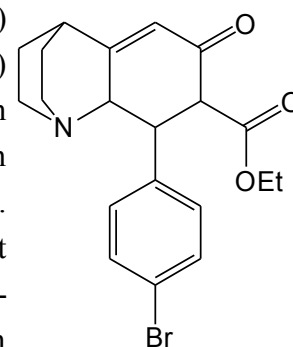
¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 7.96 – 7.85 (m, 1 H, Ar-3,5-H), 7.55 – 7.41 (m, 1 H, Ar-2,6-H), 6.94 (s, 1 H, C=CH), 3.28 – 2.85 (m, 4 H, (CH₂)₂N), 2.68 – 2.59 (m, 1 H, C_{tert}H), 2.11 – 1.94 (m, 4 H, (CH₂)₂C).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 193, 191 (37, 67) [M]⁺, 263, 265 (37, 26) [M – CO]⁺, 235, 237 (16, 12) [M – C₃H₄O]⁺, 184 (100) [C₇H₅BrO], 156 (40) [M – CO – Br]⁺.

MS (CI, Isobutan): m/z (%) = 294, 292 (100, 95) [M + H]⁺.

7.3.2 1-Aza-3-(4-bromphenyl)-5-oxo-tricyclo[6.2.2.0^{2,7}]dodec-6-en-4-carbonsäureethylester (58)

Unter Stickstoffatmosphäre wurden bei Raumtemp. 14.1 g (48.3 mmol) (Z)-2-(4-Brombenzyliden)chinuclidin-3-on (**57**) und 18.8 mL (149 mmol) Acetessigsäureethylester zu einer Lösung aus 1.70 g (73.4 mmol) Natrium in 295 mL wasserfreiem Ethanol gegeben und der Ansatz 2 h unter Rühren unter Rückfluss erhitzt. Anschließend wurde das Lösungsmittel i. Vak. entfernt, der Rückstand in 160 mL Dichlormethan aufgenommen und mit 340 mL deion. Wasser in einen Scheidetrichter überführt. Nach Phasentrennung wurde die wässr. Phase viermal mit je 120 mL Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden mit 100 mL ges. Natriumchloridlösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. und Umkristallisieren des Rohprodukts aus Ethylacetat konnte das Produkt **58** als farbloser Feststoff erhalten werden.



Ausbeute: 17.9 g (91%).

Schmp.: 205 – 206 °C.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 2965, 2938, 2925, 2911, 2868 (aliph. C-H), 1733, 1662 (C=O), 1627 (arom. C=C), 1487 (aliph. C-H), 1254 (C-O), 820 (arom. C-H) cm^{-1} .

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ = 7.46 – 7.41 (m, 2 H, Ar-3,5-H), 7.15 – 7.10 (m, 2 H, Ar-2,6-H), 5.99 (d, ⁴J = 1.9 Hz, 1 H, H-6), 4.02 (q, ³J = 7.1 Hz, 2 H, COO-CH₂-), 3.77 – 3.68 (m, 2 H, H-2, H-3), 3.66 – 3.61 (m, 1 H, H-4), 3.01 – 2.90 (m, 3 H, (CH₂)₂N), 2.80 – 2.73 (m, 1 H, (CH₂)₂N), 2.72 – 2.67 (m, 1 H, H-8), 1.97 – 1.89 (m, 1 H, (CH₂)₂C), 1.88 – 1.81 (m, 1 H, (CH₂)₂C), 1.80 – 1.71 (m, 2 H, (CH₂)₂C), 1.04 (t, ³J = 7.1 Hz, 3 H, CH₃).

¹³C-NMR (150 MHz, CDCl₃): δ = 192.4 (s, C-5), 175.9 (s, C-7), 168.7 (s, C=O-O), 137.9 (s, Ar-1-C), 131.9 (d, Ar-3,5-C), 129.3 (d, Ar-2,6-C), 121.5 (s, Ar-4-C), 121.3 (d, C-6), 64.1 (d, C-2), 61.8 (d, C-4), 61.1 (t, OCH₂), 49.2 (t, (CH₂)N), 48.0 (d, C-3), 42.2 (t, (CH₂)N), 32.6 (d, C-8), 31.4 (t, (CH₂)C), 23.3 (t, (CH₂)C), 14.0 (q, CH₃).

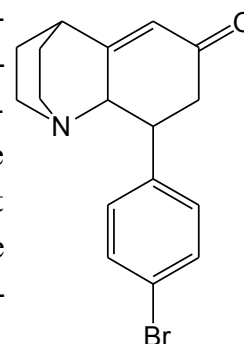
MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 405, 403 (16, 14) [M]⁺, 360, 358 (3, 3) [M - C₂H₅O]⁺, 332, 330 (18, 19) [M - C₃H₅O₂]⁺, 149 (100) [M - C₁₁H₁₁BrO₂]⁺.

MS (CI, Isobutan): m/z (%) = 406, 404 (73, 68) [M + H]⁺, 326 (100) [M - Br + 2H]⁺.

Analyse: C ₂₀ H ₂₂ BrNO ₃	ber.	C 59.42	H 5.48	N 3.46
	gef.	C 59.27	H 5.60	N 3.49.

7.3.3 1-Aza-3-(4-bromphenyl)-tricyclo[6.2.2.0^{2,7}]dodec-6-en-5-on (59)

In 90 mL konz. Salzsäure wurden 10.5 g (26.0 mmol) 1-Aza-3-(4-bromphenyl)-4-ethyloxycarbonyl-5-oxo-tricyclo[6.2.2.0^{2,7}]dodec-6-en (**58**) unter Stickstoffatmosphäre 12 h unter Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde der pH-Wert der Reaktionsmischung mittels festem Natriumhydroxid und Natronlauge (2 M) auf pH 10 – 11 eingestellt. Der Ansatz wurde dreimal mit insgesamt 120 mL Dichlormethan extrahiert. Nach Trocknen der vereinigten org. Extrakte über Magnesiumsulfat wurde das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Umkristallisieren des Rückstandes aus Toluol lieferte das Produkt **59** als farblosen Feststoff.



Ausbeute: 7.26 g (84%).

Schmp.: 148 – 155 °C.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3046 (arom. C-H), 2938, 2871 (aliph. C-H), 1657 (C=O), 1640 (C=C), 1484 (aliph. C-H), 812 (arom. C-H) cm^{-1} .

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 7.48 – 7.43 (m, 2 H, Ar-3,5-H), 7.15 – 7.09 (m, 2 H, Ar-2,6-H), 5.94 (m_c, 1 H, H-6), 3.72 (br. d, ³J ≈ 11.2 Hz, 1 H, H-2), 3.37 (ddd, ³J = 4.2 Hz, ³J = 11.4 Hz, ³J = 13.2 Hz, 1 H, H-3), 3.02 – 2.96 (m, 2 H, (CH₂)₂N), 2.95 – 2.86 (m, 1 H, (CH₂)₂N), 2.80 – 2.73

(m, 1 H, (CH₂)₂N), 2.72 – 2.66 (m, 2 H, H-4, H-8), 2.58 (dd, ²J = 16.8 Hz, ³J = 13.2 Hz, 1 H, H-4), 1.96 – 1.87 (m, 1 H, (CH₂)₂C), 1.85 – 1.72 (m, 3 H, (CH₂)₂C).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 197.3 (s, C-5), 175.6 (s, C-7), 140.3 (s, Ar-1-C), 131.9 (d, Ar-3,5-C), 128.8 (d, Ar-2,6-C), 122.0 (d, C-6), 121.0 (s, Ar-4-C), 64.6 (d, C-2), 49.1 (t, (CH₂)N), 46.4 (t, C-4), 45.0 (d, C-3), 42.3 (t, (CH₂)N), 32.7 (d, C-8), 31.4 (t, (CH₂)C), 23.5 (t, (CH₂)C).

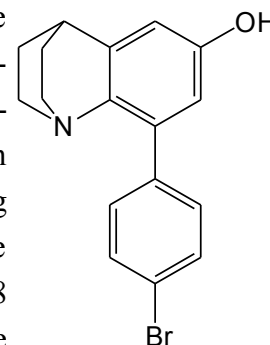
MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 333, 331 (20, 21) [M]⁺, 304, 302 (6, 5) [M - C₂H₃]⁺, 149 (100) [M - C₈H₇Br]⁺.

MS (CI, Isobutan): m/z (%) = 334, 332 (100, 96) [M + H]⁺, 254 (27) [M - Br + 2 H]⁺.

Analyse:	C ₁₇ H ₁₈ BrNO	ber.	C 61.46	H 5.46	N 4.22
		gef.	C 61.22	H 5.36	N 4.24.

7.3.4 1-Aza-3-(4-bromphenyl)-5-hydroxy-tricyclo[6.2.2.0^{2,7}]dodec-2,4,6-trien (60)

In 15 mL wasserfreiem Tetrahydrofuran wurden unter Stickstoffatmosphäre 332 mg (1.00 mmol) 8-(4-Bromphenyl)-1,4-ethano-2,3,6,7,8,8a-hexahydrochinolin-6-on (**59**) gelöst. Bei 0 °C wurden 1.0 mL (2.0 mmol) Lithiumdiisopropylamid (2 M in Tetrahydrofuran) hinzugegeben. Nach 15 min wurden 270 mg (1.2 mmol) *N*-Iodsuccinimid zugegeben. Die Reaktionsmischung rührte 24 h bei Raumtemp. Nach Zugabe von 100 mL deion. Wasser wurde die org. Phase abgetrennt und die wässr. Phase mit Salzsäure (2 M) auf pH 8 eingestellt und viermal mit je 125 mL *tert*-Butylmethylether extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Eine säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel, Toluol / Ethylacetat, 3:1) ergab das Produkt **60** als gelblichen Feststoff.¹



Ausbeute: 164 mg (50%).

Schmp.: 235 – 236 °C.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3053, 3024 (arom. C-H), 2942, 2870 (aliph. C-H), 1608, 1594 (C=C), 1456 (aliph. C-H), 1178 (C-O), 824, 812, 734 (arom. C-H) cm⁻¹.

¹H-NMR (600 MHz, DMSO-d₆): δ = 9.36 (s, 1 H, OH), 7.62 – 7.53 (m, 2 H, Ar-3,5-H), 7.46 – 7.39 (m, 2 H, Ar-2,6-H), 6.68 (d, 1 H, ⁴J = 2.6 Hz, H-6), 6.62 (d, 1 H, ⁴J = 2.6 Hz, H-4), 3.06 – 3.03 (m, 1 H, H-8), 3.02 – 3.95 (m, 2 H, (CH₂)₂N), 2.48 – 2.41 (m, 2 H, (CH₂)₂N), 1.82 – 1.74 (m, 2 H, (CH₂)₂C), 1.45 – 1.37 (m, 2 H, (CH₂)₂C).

¹³C-NMR (150 MHz, DMSO-d₆): δ = 155.1 (s, C-5), 146.4 (s, C-7), 138.6 (s, C-2), 137.8 (s, Ar-1-C), 134.6 (s, C-3), 131.5 (d, Ar-2,6-C), 130.7 (d, Ar-3,5-C), 120.2 (s, Ar-4-C), 112.6 (d, C-4), 111.1 (d, C-6), 49.1 (t, (CH₂)N), 30.8 (d, C-8), 28.0 (t, (CH₂)C).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 331, 329 (93, 100) [M]⁺, 302, 300 (27, 24) [M - C₂H₅]⁺.

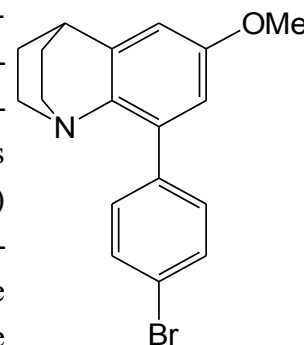
¹ Durch Umkristallisieren aus Toluol kann eine weitere Reinigung erfolgen.

MS (CI, Isobutan): m/z (%) = 332, 330 (92, 100) $[M + H]^+$, 252 (23) $[M - Br + 2 H]^+$.

Analyse: C ₁₆ H ₁₇ BrNO	ber.	C 61.83	H 4.88	N 4.24
	gef.	C 61.85	H 4.95	N 4.23.

7.3.5 1-Aza-3-(4-bromphenyl)-5-methoxy-tricyclo[6.2.2.0^{2,7}]dodec-2,4,6-trien (61)

In 10 mL wasserfreiem Tetrahydrofuran wurden unter Stickstoffatmosphäre 100 mg (303 μ mol) 1-Aza-3-(4-bromphenyl)-5-hydroxy-tricyclo[6.2.2.0^{2,7}]dodec-2,4,6-trien (**60**) gelöst und mit 7.3 mg (300 μ mol) Natriumhydrid (60% Suspension in Paraffin) versetzt. Nach Zugabe eines Tropfens Dimethylsulfoxid als Katalysator wurden 29 μ L (7.9 mmol) Dimethylsulfat in 5 mL wasserfreiem Tetrahydrofuran zugegeben. Der Reaktionsansatz rührte 20 h bei Raumtemp. Anschließend wurden weitere 2 μ L (0.5 mmol) Dimethylsulfat zugegeben und der Ansatz rührte weitere 20 h bei Raumtemp. Nach Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. wurde der Rückstand mit Toluol versetzt. Eine säulenchromatographische Reinigung (Aluminiumoxid, neutral, Toluol / Essigester, 0 - 10%)^m des überstehenden Lösung lieferte das Produkt **61** als farblosen Feststoff.



Ausbeute: 85 mg (82%).

Schmp.: 128.0 – 128.5 °C.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3074 (arom. C-H), 2944, 2932, 2863, 2838 (aliph. C-H), 1603 (C=C), 1464 (aliph. C-H), 1165 (C-O), 1040 (arom. C-Br), 819, 809, 731 (arom. C-H) cm^{-1} .

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 7.55 – 7.50 (m, 2 H, Ar-3,5-H), 7.42 – 7.36 (m, 2 H, Ar-2,6-H), 6.79 (d, ⁴J = 2.8 Hz, 1 H, H-6), 6.77 (d, ⁴J = 2.8 Hz, 1 H, H-4), 3.83 (s, 3 H, OCH₃), 3.18 – 3.07 (m, 3 H, (CH₂)₂N, H-8), 2.68 – 2.56 (m, 2 H, (CH₂)₂N), 1.90 – 1.80 (m, 2 H, (CH₂)₂C), 1.62 – 1.50 (m, 2 H, (CH₂)₂C).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 157.3 (s, C-5), 146.6 (s, C-7), 140.5 (s, C-2), 138.0 (s, Ar-1-C), 135.8 (s, C-3), 131.11 (d, Ar1-3,5-C*), 131.08 (d, Ar1-2,6-C*), 121.3 (s, Ar-4-C), 111.9 (d, C-4), 109.8 (d, C-6), 55.5 (q, OCH₃), 49.6 (t, (CH₂)N), 31.9 (d, C-8), 28.4 (t, (CH₂)C).

* Signale können vertauscht sein.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 345, 343 (96, 100) $[M]^+$, 330, 328 (18, 19) $[M - CH_3]^+$, 316, 314 (23, 25) $[M - C_2H_5]^+$.

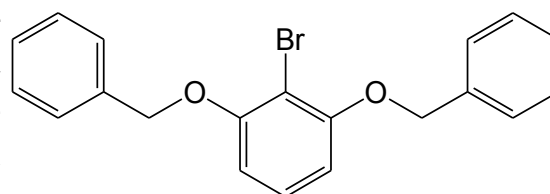
MS (CI, Isobutan): m/z (%) = 346, 344 (94, 100) $[M + H]^+$.

Analyse: C ₁₈ H ₁₈ BrNO	ber.	C 62.80	H 5.27	N 4.07
	gef.	C 62.85	H 5.19	N 4.10.

^m Alternativ kann eine Chromatographie an Kieselgel mit Toluol / Chloroform, 1:1 und 0.1 – 1% Ethylacetat erfolgen.

7.3.6 1,3-Bis(oxymethylphenyl)-2-brombenzol (78)

Der Ansatz bestehend aus 1.89 g (10.0 mmol) 2-Bromresorcin (77), 3.04 g (22.0 mmol) Kaliumcarbonat und 2.61 mL (22.0 mmol) Benzylbromid in 50 mL wasserfreiem Aceton wurde unter Stickstoffatmosphäre 16 h unter Rückfluss erhitzt. Nach Entfernen des Lösungsmittels wurde der Rückstand mit je 25 mL Dichlormethan und deion. Wasser aufgenommen und die Phasen getrennt. Die wässr. Phase wurde dreimal mit je 25 mL Dichlormethan extrahiert. Nach Trocknen der vereinigten org. Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Der sirupöse Rückstand lieferte nach Umkristallisieren aus Cyclohexan das Produkt 78 einen farblosen Feststoff.



Der Ansatz bestehend aus 1.89 g (10.0 mmol) 2-Bromresorcin (77), 3.04 g (22.0 mmol) Kaliumcarbonat und 2.61 mL (22.0 mmol) Benzylbromid in 50 mL wasserfreiem Aceton wurde unter Stickstoffatmosphäre 16 h unter Rückfluss erhitzt. Nach Entfernen des Lösungsmittels wurde der Rückstand mit je 25 mL Dichlormethan und deion. Wasser aufgenommen und die Phasen getrennt. Die wässr. Phase wurde dreimal mit je 25 mL Dichlormethan extrahiert. Nach Trocknen der vereinigten org. Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Der sirupöse Rückstand lieferte nach Umkristallisieren aus Cyclohexan das Produkt 78 einen farblosen Feststoff.

Ausbeute: 3.38 g (91%).

Schmp.: 95.0 – 96.5 °C.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3088, 3066, 3033 (arom. C-H), 2925, 2925, 2863, 2839 (aliph. C-H), 1593, 1572 (arom. C=C), 1473, 1449 (aliph. C-H), 1256, 1111 (C-O), 1035 (arom. C-Br), 760, 727, 692 (arom. C-H) cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ = 7.53 – 7.45 (m, 4 H, Ph-2,6-H), 7.42 – 7.35 (m, 4 H, Ph-3,5-H), 7.34 – 7.28 (m, 2 H, Ph-4-H), 7.14 (t, $^3J = 8.3$ Hz, 1 H, Ar-5-H), 6.60 (d, $^3J = 8.3$ Hz, 2 H, Ar-3,6-H), 5.16 (s, 4 H, CH_2).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): δ = 156.5 (s, Ar-1,3-C), 136.7 (s, Ph-1-C), 128.6 (d, Ph-3,5-C), 128.1 (d, Ar-5-C), 127.9 (d, Ph-4-C), 127.0 (d, Ph-2,6-C), 106.8 (d, Ar-4,6-C), 102.8 (s, Ar-2-C), 71.0 (t, CH_2).

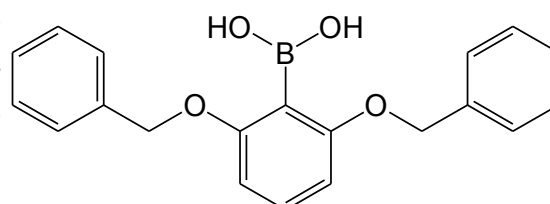
MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 370, 368 (21, 25) $[\text{M}]^+$, 181 (100) $[\text{M} - \text{Br} - \text{C}_7\text{H}_8\text{O}]^+$.

MS (CI, Isobutan): m/z (%) = 371, 369 (100, 70) $[\text{M} + \text{H}]^+$, 181 (58) $[\text{M} - \text{Br} - \text{C}_7\text{H}_8\text{O}]^+$.

Analyse: $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{BrO}_2$ ber. C 65.05 H 4.64
gef. C 65.35 H 4.73.

7.3.7 2,6-Bis(oxymethylphenyl)-phenylboronsäure (79)

Eine Lösung aus 3.69 g (10 mmol) 1,3-Bis(oxymethylphenyl)-2-brombenzol (78) in 25 mL wasserfreiem Tetrahydrofuran wurde bei -78 °C unter Stickstoffatmosphäre tropfenweise mit 4.4 mL (11 mmol) *n*-Butyllithium (2.5 M in *n*-Hexan) versetzt. Nach 45 min Rühren bei -78 °C wurden langsam 2.3 mL (20 mmol) Trimethylborat zugegeben. Der Ansatz taute über 16 h auf Raumtemp. auf. Nach Zugabe von je 25 mL deion. Wasser und *tert*-Butylmethylether wurden die Phasen getrennt. Die wässr. Phase wurde dreimal mit je 25 mL



45 min Rühren bei -78 °C wurden langsam 2.3 mL (20 mmol) Trimethylborat zugegeben. Der Ansatz taute über 16 h auf Raumtemp. auf. Nach Zugabe von je 25 mL deion. Wasser und *tert*-Butylmethylether wurden die Phasen getrennt. Die wässr. Phase wurde dreimal mit je 25 mL

tert-Butylmethylether extrahiert. Die vereinigten org. Extrakte wurden über Natriumsulfat getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. lieferte eine Chromatographie (Kieselgel, Cyclohexan / Ethylacetat, 3:1) das Produkt **79** als farblosen Feststoff.

Ausbeute: 1.88 g (56%).

Schmp.: 124 – 127 °C.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3499 (O-H), 3030 (arom. C-H), 2954, 2889 (aliph. C-H), 1591, 1574 (arom. C=C), 1473, 1455 (aliph. C-H), 1319 (B-O), 1232, 1091 (C-O), 790, 745, 691 (arom. C-H) cm^{-1} .

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 7.48 – 7.30 (m, 11 H, Ph-2,6-H, Ph-3,5-H, Ph-4-H, Ar-5-H), 7.19 (s, 2 H, OH), 6.71 (d, ³J = 8.4 Hz, 2 H, Ar-3,5-H), 5.14 (s, 4 H, CH₂).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 164.8 (s, Ar-1,3-C), 135.6 (s, Ph-1-C), 132.9 (d, Ar-5-C), 129.0 (d, Ph-3,5-C), 128.7 (d, Ph-4-C), 127.8 (Ph-2,6-C), 105.9 (d, Ar-4,6-C), 71.3 (t, CH₂).

Aufgrund von Relaxationseffekten mit dem ¹¹Bor-Isotop ist das Ar-1-C-Signal sehr intensitätsschwach und dem Spektrum nicht zu entnehmen.

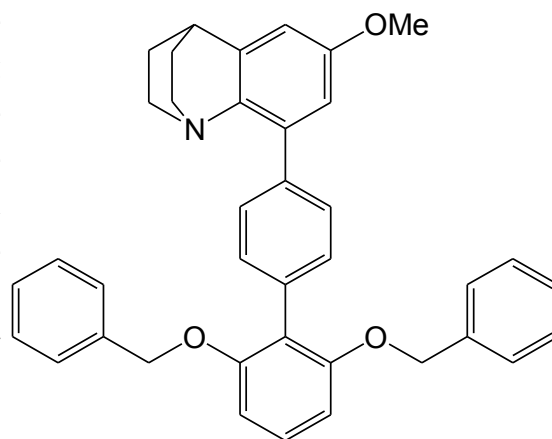
MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 334 (37) [M]⁺, 243 (35) [M - C₇H₇]⁺, 181 (100) [M - B(OH)₂ - C₇H₈O]⁺.

MS (CI, Isobutan): m/z (%) = 335 (100) [M + H]⁺.

Analyse: C ₂₀ H ₁₉ BO ₄	ber.	C 71.88	H 5.73
	gef.	C 72.12	H 6.08.

7.3.8 1-Aza-3-{4-[2,6-bis(phenylmethoxy)phenyl]-phenyl}-5-methoxy-tricyclo[6.2.2.0^{2,7}]-dodec-2,4,6-trien (**80**)

Nach Vorlage von 530 mg (1.60 mmol) 2,6-Bis-(phenylmethoxy)-phenylboronsäure (**79**) und 500 mg (1.45 mmol) 1-Aza-3-(4-bromphenyl)-5-methoxytricyclo-[6.2.2.0^{2,7}]-dodec-2,4,6-trien (**61**) unter Stickstoffatmosphäre in 36 mL 1,2-Dimethoxyethan wurden 2.9 mL (5.8 mmol) Natriumcarbonatlösung (2 M) sowie 167 mg (145 μmol) Tetrakis(triphenylphosphin)-palladium(0) zugegeben. Der Ansatz wurde unter Stickstoffatmosphäre 2 d unter Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen wurden 40 mL deion. Wasser, 10 mL ges.



Natriumchloridlösung und 50 mL *tert*-Butylmethylether zugesetzt und die Phasen getrennt. Die wässr. Phase wurde dreimal mit je 25 mL *tert*-Butylmethylether extrahiert. Nach Waschen der vereinigten org. Phasen mit 50 mL ges. Natriumchloridlösung und Trocknen über Magnesiumsulfat wurde das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Eine Chromatographie (Kieselgel, Cyclohexan / Ethylacetat, 9:1 mit 1-2% Triethylamin → 8:1 ohne Triethylamin) des braunen Rückstandes lieferte das Produkt **80** als farblosen Feststoff.

Ausbeute: 543 mg (68%).

Schmp.: 137.0 – 137.5 °C.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3089, 3062, 3028 (arom. C-H), 2937, 2863, 2835 (aliph. C-H), 1589 (arom. C=C), 1450 (aliph. C-H), 1095 (C-O), 1039 (arom. C-Br), 833, 734, 724 (arom. C-H) cm^{-1} .

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ = 7.64 – 7.60 (m, 2H, Ar1-2,6-H), 7.54 – 7.50 (m, 2H, Ar1-3,5-H), 7.32 – 7.16 (m, 11H, Ar2-4-H, Ph-2,6-H, Ph-3,5-H, Ph-4-H), 6.93 (d, ⁴J = 2.8 Hz, 1H, H-4), 6.79 (d, ⁴J = 2.8 Hz, 1H, H-6), 6.70 (d, ³J = 8.4 Hz, 2H, Ar2-3,5-H), 5.05 (s, 4H, OCH₂Ph), 3.86 (s, 3H, OCH₃), 3.20 – 3.14 (m, 2H, (CH₂)₂N), 3.14 – 3.11 (m, 1H, H-8), 2.75 – 2.68 (m, 2H, (CH₂)₂N), 1.92 – 1.82 (m, 2H, (CH₂)₂C), 1.66 – 1.55 (m, 2H, (CH₂)₂C).

¹³C-NMR (150 MHz, CDCl₃): δ = 157.2 (s, C-5), 157.0 (s, Ar2-2,6-C), 146.5 (s, C-7), 140.8 (s, C-2), 137.5 (s, Ph-1-C), 137.3 (s, Ar1-1-C), 137.2 (s, C-3), 132.6 (s, Ar1-4-C), 130.7 (d, Ar1-3,5-C), 128.7 (d, Ar1-2,6-C), 128.4 (d, Ar2-4-C), 128.3 (d, Ph-3,5-C), 127.4 (d, Ph-4-C), 126.6 (d, Ph-2,6-C), 121.4 (s, Ar2-1-C), 112.1 (d, C-4), 109.4 (d, C-6), 106.9 (d, Ar2-3,5-C), 70.6 (t, OCH₂Ph), 55.5 (q, OCH₃), 49.6 (t, (CH₂)N), 32.0 (d, C-8), 28.6 (t, (CH₂)C).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 553 (100) [M]⁺, 462 (26) [M - C₇H₇]⁺, 434 (8) [M - C₇H₇ - C₂H₄]⁺, 371 (21) [M - 2C₇H₇]⁺, 343 (18) [M - 2C₇H₇ - C₂H₄]⁺.

MS (CI, Isobutan): m/z (%) = 554 (11) [M + H]⁺, 97 (100) [unbekannt].

Analyse: C ₃₈ H ₃₅ NO ₃	ber.	C 82.43	H 6.37	N 2.53
	gef.	C 82.28	H 6.32	N 2.60.

7.3.9 1-Aza-3-[4-(2,6-dihydroxyphenyl)-phenyl]-5-methoxy-tricyclo[6.2.2.0^{2,7}]dodec-2,4,6-trien (81)

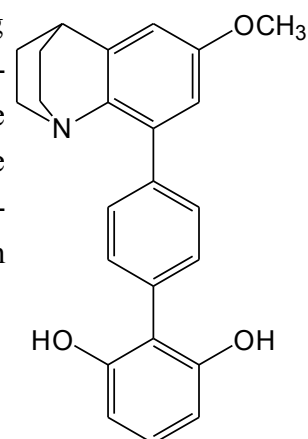
Eine Suspension aus 110 mg Palladium auf Aktivkohle (10%) und 543 mg (0.98 mmol) 1-Aza-3-(4-(2,6-bis(phenylmethoxy)-phenyl)-phenyl)-5-methoxy-tricyclo[6.2.2.0^{2,7}]-dodec-2,4,6-trien (**80**) in 30 mL Methanol rührte 2 d unter einer Wasserstoffatmosphäre. Nach Filtration über Celite wurde das Lösungsmittel i. Vak. entfernt und der Rückstand aus Methanol umkristallisiert. Nach Trocknung i. Vak. bei 50 °C konnte als Produkt **81** ein farbloser kristalliner Feststoff erhalten werden.

Ausbeute: 346 mg (95%).

Schmp.: 238 – 240 °C.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3534 (O-H), 3047, 3030, 3014 (arom. C-H), 2937, 2911, 2869 (aliph. C-H), 1585, 1606 (arom. C=C), 1463, 1456 (aliph. C-H), 1166, 1146 (C-O), 834, 790 (arom. C-H) cm^{-1} .

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ = 7.72 – 7.62 (m, 2H, Ar1-2,6-H), 7.50 – 7.42 (m, 2H, Ar1-3,5-H), 7.15 (t, ³J = 8.2 Hz, 1H, Ar2-4-H), 6.84 (d, ⁴J ≈ 2.6 Hz, 1H, 6-H), 6.83 (d, ⁴J ≈ 2.6 Hz, 1H, 4-H), 6.59 (d, ³J = 8.2 Hz, 2H, Ar2-3,5-H), 5.20 (br. s, 2H, OH), 3.86 (s, 3H, OCH₃), 3.23 – 3.09 (m, 3H, 8-H, (CH₃)₂N), 2.75 – 2.62 (m, 2H, (CH₃)₂N), 1.96 – 1.83 (m, 2H, (CH₃)₂C), 1.65 – 1.54 (m, 2H, (CH₃)₂C).



$^{13}\text{C-NMR}$ (150 MHz, CDCl_3): $\delta = 157.4$ (s, C-5), 153.7 (s, Ar2-2,6-C), 146.4 (s, C-7), 140.5 (s, C-2), 140.2 (s, Ar1-1-C), 136.1 (s, C-3), 131.1 (d, Ar1-2,6-C), 130.7 (d, Ar1-3,5-C), 129.5 (d, Ar2-4-C), 129.2 (s, Ar1-4-C), 115.3 (s, Ar2-1-C), 112.0 (d, C-4), 110.0 (d, C-6), 107.6 (d, Ar2-3,5-C), 55.5 (q, OCH_3), 49.7 (t, $(\text{CH}_2)\text{N}$), 31.8 (d, C-8), 28.3 (t, $(\text{CH}_2)\text{C}$).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 373 (100) $[\text{M}]^+$, 344 (17) $[\text{M} - \text{CHO}]^+$, 330 (12) $[\text{M} - \text{CHO} - \text{CH}_3]^+$.

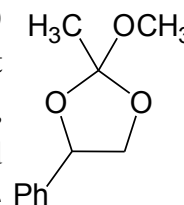
MS (CI, Isobutan): m/z (%) = 374 (100) $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Analyse: $\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{NO}_3$	ber.	C 77.19	H 6.21	N 3.75
	gef.	C 77.28	H 6.16	N 3.81.

8 Substrate und Vergleichssubstanzen für die Katalyseversuche

8.1 2-Methoxy-2-methyl-4-phenyl-1,3-dioxolan (**84**)

Eine Mischung aus 27.6 g (200 mmol) 1-Phenyl-1,2-ethandiol, 30 mL (240 mmol) Trimethylorthoacetat und 0.3 mL konz. Schwefelsäure wurde in einem Kolben mit angeschlossener Vigreux-Kolonnen bei Normaldruck langsam bis 160 °C erhitzt, wobei entstehendes Methanol über die Kolonne entfernt wurde. Der Rückstand wurde anschließend einer fraktionierenden Destillation bei 2 mbar unterworfen, die drei Fraktionen unterschiedlicher Reinheit lieferte.



Fraktion 1: 6.84 g, 108 – 110 °C, farblose Flüssigkeit, wenig Verunreinigungen.

Fraktion 2: 13.7 g, 111 – 118 °C, farblose Flüssigkeit, deutlicher Gehalt an 1-Phenyl-1,2-ethandiol.

Fraktion 3: 4.90 g, 119 – 142 °C, farbloser Feststoff, überwiegend 1-Phenyl-1,2-ethandiol.

Mit Fraktion 1 konnte das Produkt **84** in ausreichender Reinheit erhalten werden. Fraktion 2 eignet sich zur Synthese der Hydrolyseprodukte **85** und **86**.

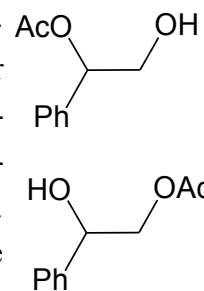
Ausbeute: 6.84 g (18%)

(Lit.^[143]: 93%).

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 7.46 – 7.27 (m, 10 H, Ph-H), 5.25 (t, ³J = 7.2 Hz, 1 H, *unlike* PhCH), 5.13 (dd, ³J = 6.4 Hz, ³J = 9.6 Hz, 1 H, *like* PhCH), 4.45 (dd, ³J = 6.9 Hz, ³J = 8.0 Hz, 1 H, *unlike* OCHH), 4.32 (dd, ³J = 6.4 Hz, ³J = 8.0 Hz, 1 H, *like* OCHH), 3.86 (dd, ³J = 8.0 Hz, ³J = 9.6 Hz, 1 H, *like* CHH), 3.78 (dd, ³J = 7.6 Hz, ³J = 8.0 Hz, 1 H, *unlike* OCHH), 3.41 (s, 3 H, *like* OCH₃), 3.38 (s, 3 H, *unlike* OCH₃), 1.71 (s, 3 H, *unlike* CH₃), 1.66 (s, 3 H, *like* CH₃).

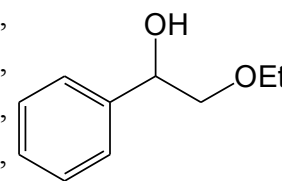
8.2 2-Acetoxy-2-phenylethanol (**85**) und 2-Acetoxy-1-phenylethanol (**86**)

Bei Raumtemp. rührte ein Ansatz aus 2.0 g (10 mmol) 2-Methoxy-2-methyl-4-phenyl-1,3-dioxolan (**84**) und 0.25 mL Salzsäure (2 M) in 10 mL deion. Wasser für 16 h. Der Reaktionsansatz wurde viermal mit je 25 mL Dichlormethan extrahiert. Nach Trocknen der vereinigten org. Phasen über einer Mischung aus gleichen Teilen Natriumsulfat und Natriumcarbonat wurde das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Eine Chromatographie (Kieselgel, Cyclohexan / Ethylacetat, 2:1) lieferte ein Gemisch der Produkte **85** und **86**. Das ¹H-NMR-Spektrum ist identisch zur Literatur.^[144]



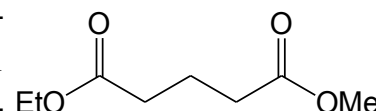
Ausbeute: 1.64 g (91%).

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 7.43 – 7.28 (m, 8.2 H, **85**-Ph-H, **86**-Ph-H), 5.85 (dd, ³*J* = 4.1 Hz, ³*J* = 7.6 Hz, 1 H, **85**-CH), 4.96 (dd, ³*J* = 3.3 Hz, ³*J* = 8.4 Hz, 0.64 H, **86**-CH), 4.29 (dd, ³*J* = 3.3 Hz, ²*J* = 11.6 Hz, 0.64 H, **86**-CHH), 4.16 (dd, ³*J* = 8.4 Hz, ²*J* = 11.6 Hz, 0.64 H, **86**-CHH), 3.89 (dd, ³*J* = 7.6 Hz, ²*J* = 12.0 Hz, 1 H, **85**-CHH), 3.82 (dd, ³*J* = 4.1 Hz, ²*J* = 12.0 Hz, 1 H, **85**-CHH), 2.14 (s, 3 H, **85**-CH₃), 2.11 (s, 1.9 H, **86**-CH₃).



8.3 Glutarsäureethylmethyldiester (**89**)

Unter Stickstoffatmosphäre rührten 228 mg (2.00 mmol) Glutarsäureanhydrid (**87**) in 10 mL wasserfreiem Ethanol 2 d bei 50 °C. Nach Entfernen des Lösungsmittels wurden 553 mg (4.00 mmol) Kaliumcarbonat, 10 mL Aceton und 380 μ L (4.00 mmol) Dimethylsulfat zum Rückstand gegeben. Der Ansatz wurde 16 h unter Wasserausschluss (CaCl₂) unter Rückfluss erhitzt. Nach Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. ergab eine Chromatographie (Kieselgel, Cyclohexan / Ethylacetat, 6:1) des Rückstandes den Diester **89** in spektroskopischer Reinheit.



Ausbeute: 253 mg (73%).

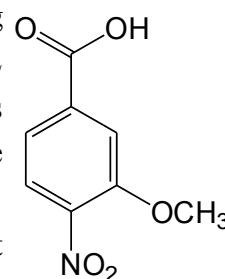
¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 4.13 (q, ³*J* = 7.1 Hz, 2 H, CH₂CH₃), 3.68 (s, 3 H, OCH₃), 2.38 (dt, ³*J* = 4.0 Hz, ³*J* \approx 7.3 Hz, 4 H, CH₂CH₂CH₂), 2.04 – 1.86 (m, 2 H, CH₂CH₂CH₂), 1.26 (t, ³*J* = 7.1 Hz, 3 H, CH₂CH₃).

MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 143 (40) [M - OCH₃]⁺, 129 (100) [M - OCH₂CH₃]⁺, 115 (28) [M - CO₂CH₃]⁺, 101 (60) [M - CO₂CH₂CH₃]⁺.

MS (CI, Isobutan): *m/z* (%) = 175 (13) [M + H]⁺, 143 (61) [M - OCH₃]⁺, 129 (100) [M - OCH₂CH₃]⁺, 115 (4) [M - CO₂CH₃]⁺, 101 (15) [M - CO₂CH₂CH₃]⁺.

8.4 3-Methoxy-4-nitrobenzoesäure (MNBS)

Ein Ansatz aus 1.83 g (10.0 mmol) 3-Hydroxy-4-nitrobenzoesäure (**52**) 2.90 g (21.0 mmol) Kaliumcarbonat und 2.1 g (22 mmol) Dimethylsulfat in 40 mL wasserfreiem Aceton wurde unter Stickstoffatmosphäre 4 h unter Rückfluss erhitzt. Nach Zugabe von 200 mL deion. Wasser zu der erkalteten Lösung wurde der entstandene Niederschlag abfiltriert und mit dreimal mit je 4 mL deion. Wasser gewaschen. Nach Lösen des Filterkuchens in 60 mL Methanol wurde mit einer Lösung aus 0.50 g (13 mmol) Natriumhydroxid in 11 mL deion. Wasser versetzt. Der Ansatz wurde 2 h unter Rückfluss erhitzt. Nach Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. wurde der Rückstand auf 100 mL deion. Wasser gegeben. Mit konz. Salzsäure wurde auf pH 1 eingestellt. Der entstandene Niederschlag wurde abgesaugt und dreimal mit je 5 mL kaltem deion.



Wasser gewaschen. Nach Umkristallisieren aus 20 mL Methanol wurde das Produkt als gelber kristalliner Feststoff erhalten. Das $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum ist identisch zur Literatur.^[145]

Ausbeute: 1.59 g (81%) (Lit.^[146]: 95%).

Schmp.: 234.5 – 235.5 °C (Lit.^[147]: 230 – 233 °C).

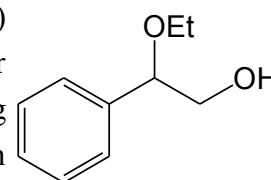
$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO- d_6): δ = 13.7 (br. s, 1 H, Ar-COOH), 7.97 (d, 3J = 8.3 Hz, 1 H, Ar-5-H), 7.77 (d, 4J = 1.5 Hz, 1 H, Ar-2-H), 7.65 (dd, 4J \approx 1.5 Hz, 3J = 8.3 Hz, 1 H, Ar-6-H), 3.99 (s, 3 H, Ar-OCH₃).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 197 (100) [M]⁺, 167 (37) [M - CH₂O]⁺, 150 (47) [M - HNO₂]⁺,

MS (CI, Isobutan): m/z (%) = 198 (100) [M + H]⁺.

8.5 2-Ethoxy-2-phenylethanol (**91**)

Ein Ansatz aus 20.0 mL (175 mmol) Styroloxid (**90**), 100 mL (1.72 mol) wasserfreiem Ethanol und 0.2 mL konz. Schwefelsäure wurde 24 h unter Stickstoffatmosphäre unter Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen der Lösung wurden 5 g Natriumhydrogencarbonat zugegeben und der Ansatz 3 min geschwenkt. Der Feststoff wurde abgesaugt und das Lösungsmittel des Filtrats i. Vak. (40 °C, \geq 100 mbar) entfernt. Der Rückstand wurde anschließend einer fraktionierenden Destillation bei 20 mbar unterworfen, die drei Fraktionen unterschiedlicher Reinheit lieferte. Das $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum ist identisch zur Literatur.^[148]



Fraktion 1: 8.92 g, 106 – 110 °C, farblose Flüssigkeit, deutliche Verunreinigungen.

Fraktion 2: 10.9 g, 110 – 111 °C, farblose Flüssigkeit, sehr wenig Verunreinigungen.

Fraktion 3: 1.67 g, 111 °C, farbloser Feststoff, sehr wenig Verunreinigungen.

Mit den Fraktionen 2 und 3 konnte das Produkt **91** in ausreichender Reinheit als GC-Referenzsubstanz erhalten werden.

Ausbeute: 12.6 g (43%).

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl₃): δ = 7.40 – 7.28 (m, 5 H, Ar-H), 4.41 (dd, 3J = 3.9 Hz, 3J = 8.6 Hz, 1 H, CH), 3.66 (dd, 3J = 8.6 Hz, 2J = 11.6 Hz, 1 H, CHCHH), 3.61 (dd, 3J = 3.9 Hz, 2J = 11.6 Hz, 1 H, CHCHH), 3.50 (dq, 3J = 7.0 Hz, 2J = 9.3 Hz, 1 H, OCHH), 3.41 (dq, 3J = 7.0 Hz, 2J = 9.3 Hz, 1 H, OCHH), 2.01 (br. s, 1 H, OH), 1.22 (t, 3J = 7.0 Hz, 3 H, CH₃).

8.6 2-Ethoxy-1-phenylethanol (**92**)

Ein Ansatz aus 3.6 mg (43 μ mol) Kaliummethanolat und 200 μ L (1.75 mmol) Styroloxid (**90**) in 2.0 mL wasserfreiem Ethanol wurde im Mikrowellenreaktor (150 W, 120 °C) unter Rühren 1 h

erhitzt. Nach Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. wurde der Rückstand in 1 – 2 mL Dichlormethan aufgenommen und über saurem Alox (0.5 cm in einer Glaspasteurpipette) filtriert. Das Lösungsmittel des Filtrats wurde i. Vak. entfernt und als Produkt **92** konnte eine farblose aromatisch riechende Flüssigkeit erhalten werden. Das $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum zeigte neben wenig 2-Ethoxy-2-phenylethanol (**91**) als Nebenprodukt noch weitere Verunreinigungen, die jedoch bei einer weiteren Verwendung als Standard nicht störten. Die Protonensignale für Produkt **92** sind zur Literatur identisch.^[149]

Ausbeute: 285 mg (Rohprodukt).

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): 7.42 – 7.27 (m, 5 H, Ar-H), 4.89 (dd, $^3J = 3.1$ Hz, $^3J = 9.1$ Hz, 1 H, CH), 3.64 – 3.52 (m, 3 H, CHCHH, OCH_2), 3.44 (dd, $^3J \approx 9.1$ Hz, $^2J \approx 9.7$ Hz, 1 H, CHCHH), 2.89 (br. s, 1 H, OH), 1.24 (dt, $^3J \approx 7.0$ Hz, $^3J \approx 7.1$ Hz, 3 H, CH_3).

9 Durchführung der Katalyseversuche

Nach der Synthese benötigter Edukte und Vergleichssubstanzen (siehe Kapitel 8) werden im Folgenden experimentelle Details der durchgeführten Katalyseversuche (vergleiche Kapitel 4) inklusive der verwendeten gaschromatographischen Methoden beschrieben. Die Zugabe flüssiger Substrate, von Lösungen und von *n*-Hexadecan als internem Standard erfolgte mittels einer sog. Direktverdrängungspipette des Typs Microman[®] der Firma Gilson. Die verschiedenen Lösungsmittel für die Versuche wurden mit handelsüblichen Einwegspritzen zugegeben, die vorher mit dem jeweiligen Lösungsmittel gespült wurden.

9.1 Mutarotation bei α -D-Glucose (**82**) in *N,N*-Dimethylformamid

In fünf 20-mL-Messkolben wurden je 200 mg (1.11 mmol) α -D-Glucose (**82**) und 111 μ mol Katalysator eingewogen. Nach Auffüllen der Messkolben mit wasserfreiem *N,N*-Dimethylformamid wurden die Lösungen in Quarzmesszellen (passend zum Polarimeter) gefüllt, die Öffnungen der Messzellen verschlossen und die Ansätze so bei 20 °C gelagert. Der Drehwert der Ansätze wurde bei 20 °C wenige Minuten nach Ansetzen der Lösungen und dann in größer werdenden Abständen gemessen.

9.2 Hydrolyse des cyclischen Orthoesters 2-Methoxy-2-methyl-4-phenyl-1,3-dioxolan (**84**)

In einem 25-mL-Rundkolben wurden 0.025 mmol Katalysator auf 0.1 mg genau eingewogen. Nach Zugabe von 20.0 μ L *n*-Hexadecan, dessen Gewicht zusätzlich auf 0.1 mg genau bestimmt wurde, und von 100 μ L 2-Methoxy-2-methyl-4-phenyl-1,3-dioxolan (**84**) wurden 10 mL des wasserfreien Lösungsmittels sowie ein Magnetührstab und 0.90 mL oder 9.0 μ L Wasser zugegeben. Der Ansatz wurde an einen Dimroth-Kühler angeschlossen und unter Rühren und Stickstoffatmosphäre 24 h unter Rückfluss erhitzt. Ein Teil der Lösung wurde entnommen und nach Abkühlen mittels Gaschromatographie analysiert.

GC-Methode:

Säule: HP-1 HS – 0.25 μ m, 30 m x 0.32 mm der Fa. Agilent,

Ofen: 120 °C (15 min) – 10°/min → 150 °C – 20°/min → 250 °C (7 min),

Split: 25:1, Säulenvordruck: 8 psi (27 cm/min).

Retentionszeiten:

Substanz	
2-Methoxy-2-methyl-4-phenyl-1,3-dioxolan (84) (Diastereomerenmischung)	11.9 min
2-Acetoxy-2-phenylethanol (85)	14.2 min
2-Acetoxy-1-phenylethanol (86)	13.3 min
<i>n</i> -Hexadecan	20.1 min

Kalibrierung zur Umsatzberechnung:

In ein 10-mL-Messkolben wurden 20.0 μL (15.5 mg) *n*-Hexadecan und 100 μL (110 mg) 2-Methoxy-2-methyl-4-phenyl-1,3-dioxolan (**84**) gegeben und mit Dichlormethan aufgefüllt. Nach gaschromatographischer Doppelbestimmung der Mischung ergab sich die in Abbildung 74 abgebildete Einpunktkalibrierung.

Messung	Fläche(84)	Fläche(STD)	c(84) / c(STD)
1	1199	293.4	7.10
2	1273	318.2	7.10
Durchschnitt	1236	305.8	7.10

$$\text{Kalibrierfunktion: } \frac{y_A}{y_{STD}} = b \cdot \frac{c_A}{c_{STD}}$$

$$\text{Umsatz} = \left(1 - \frac{y_A}{y_{STD}} \cdot c_{STD} \cdot \frac{1}{b} \cdot \frac{1}{c_{0A}}\right) \cdot 100\%$$

mit $b = 0.569$

Abb. 74: Kalibrierung mit 2-Methoxy-2-methyl-4-phenyl-1,3-dioxolan (**84**) und *n*-Hexadecan als internem Standard zur Umsatzbestimmung von **84** aus den Gaschromatogrammen, mit der Bedeutung A für Analyt **84**, STD für *n*-Hexadecan, y für Peakfläche im Gaschromatogramm, c für Konzentration sowie c_0 für Anfangskonzentration.

Kalibrierung für das Produktverhältnis 85 zu 86:

Integrale	85	86
$^1\text{H-NMR-Spektrum}$	1	0.64
Gaschromatogramm	238.8	105.1

$$\text{Kalibrierfunktion: } \frac{y_{A1}}{y_{A2}} = b \cdot \frac{x_{A1}}{x_{A2}}$$

$$\text{Analysefunktion: } \frac{n_{A1}}{n_{A2}} = b \cdot \frac{x_{A1}}{x_{A2}}$$

mit $b = 0.687$

Abb. 75: Einpunktkalibrierung zur Ermittlung der Stoffmengenverhältnisse von 2-Acetoxy-2-phenylethanol (**85**) zu 2-Acetoxy-1-phenylethanol (**86**) aus den Gaschromatogrammen, mit der Bedeutung Analyt A1 = **85** und A2 = **86**, y für Peakfläche im $^1\text{H-NMR-Spektrum}$, x für Peakfläche im Gaschromatogramm. Das Verhältnis der Protonensignale der Verbindungen **85** zu **86** im $^1\text{H-NMR-Spektrum}$ entspricht ihrem Stoffmengenverhältnis.

Ein $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum und ein Gaschromatogramm wurden von einem Gemisch aus 2-Acetoxy-2-phenylethanol (**85**) und 2-Acetoxy-1-phenylethanol (**86**) aufgenommen und die Signale der beiden Komponenten integriert. Mit den Werten wurde eine Einpunktkalibrierung durchgeführt, die in Abbildung 75 wiedergegeben ist.

9.3 Öffnung von Glutarsäureanhydrid (**87**) durch Ethanol

In ein 50-mL-Schnappdeckelglas wurden 0.01 mmol Katalysator eingewogen oder als Lösung in wasserfreiem Ethanol dazugegeben. Das Reaktionsgefäß wurde mit einem Magnetrührstab sowie mit wasserfreiem Ethanol (Gesamtmenge 10 mL) versetzt. Nach Zugabe von 57 mg (0.50 mmol) Glutarsäureanhydrid (**87**) wurde das Reaktionsgefäß mit einem Siliconseptum verschlossen und mit Stickstoff gespült. Bei 25 °C rührte der Ansatz 24 h. Nach Zugabe von 5 mL 10%ige Salzsäure und Rühren für 10 min wurde der Ansatz mit 10 – 15 mL deion. Wasser in einen 100-mL-Scheidetrichter überführt und einmal mit 10 mL und zweimal mit je 5 mL Chloroform extrahiert. Die vereinigten org. Extrakte wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt.

Der Rückstand wurde in 4.5 mL wasserfreier Benzol-Methanol-Mischung (7:2) aufgenommen und unter Stickstoff mit 0.5 mL (1.0 mmol) (Trimethylsilyl)-diazomethan (2 M in Diethylether) versetzt. Nach 15 min Rühren bei Raumtemp. wurde das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Der Rückstand wurde in wenig Chloroform aufgenommen und über Kieselgel (2 cm in einer Glaspasteurpipette) in einen mit 10.0 μL *n*-Hexadecan versetzten 20-mL-Messkolben filtriert. Der Kolben mit dem Rückstand und das Kieselgel wurden jeweils zweimal mit je 2 mL Chloroform gespült. Anschließend wurde der Messkolben mit Chloroform aufgefüllt und die Ausbeute gaschromatographisch nach unten stehender Methode bestimmt.

GC-Methode:

Säule: OV-1701 – 0.25 μm , 50 m x 0.32 mm der Macherey-Nagel,

Ofen: 80 °C – 5°/min \rightarrow 200 °C (36 min),

Split: 10:1, Säulenvordruck: 12 psi (26 cm/min).

Retentionszeiten:

Substanz

Glutarsäureethylmethyldiester (**89**) 15.8 min

n-Hexadecan 22.9 min

Kalibration:

In fünf 10-mL-Messkolben wurden unterschiedliche Mengen Glutarsäureethylmethyldiester (**89**) auf 0.1 mg genau eingewogen und mit 5.00 μL *n*-Hexadecan versetzt. Nach Auffüllen der Kolben

mit Chloroform erfolgte die gaschromatographische Analyse nach obenstehender Methode. Die Auswertung der Integrale ergab die in Abbildung 76 aufgeführte Kalibrationsfunktion.

Standard	c(89)	Fläche(89)	c(STD)	Fläche(STD)
1	4.74	1415	0.50	265.9
2	3.37	1018	0.50	270.6
3	2.03	592.9	0.50	266.8
4	1.41	413.9	0.50	270.5
5	0.80	226.9	0.50	273.8

$$\text{Kalibrierfunktion: } \frac{y_A}{y_{STD}} = b_0 + b_1 \cdot \frac{c_A}{c_{STD}}$$

nach linearer Regression ergaben sich:

$$R^2 = 0.99999$$

$$b_0 = -0.079 \text{ und } b_1 = 0.569$$

$$\text{Analysefunktion: } c_A = \frac{c_{STD}}{b_1} \cdot \left(\frac{y_A}{y_{STD}} - b_0 \right)$$

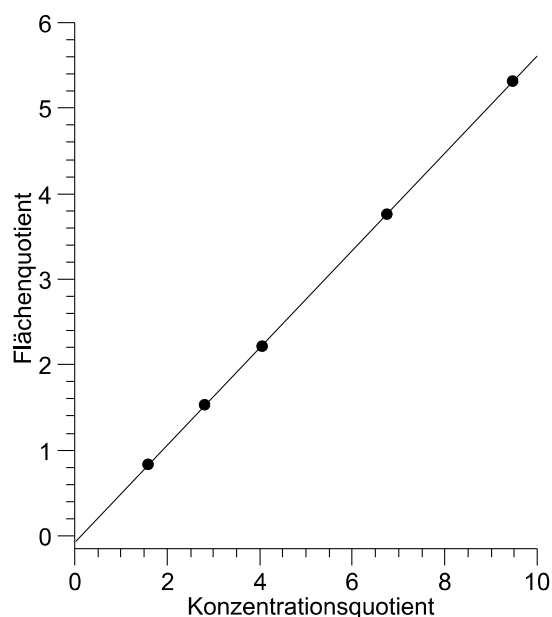


Abb. 76: Kalibrierung mit Glutarsäureethylmethyldiester (89) und *n*-Hexadecan als internem Standard, mit der Bedeutung A für Analyt 89, STD für *n*-Hexadecan, y für Peakfläche, c für Konzentration.

9.4 Öffnung von Styroloxid (90) durch Ethanol

Versuche in GC-Vials

In ein 1.5-mL-GC-Vial mit aufschraubbarem Septum wurden 0.016 mmol Katalysator auf 0.1 mg genau eingewogen und mit 50 μ L *n*-Hexadecan versetzt. Nach Zugabe von 1.2 mL (19 mmol) wasserfreiem Ethanol und 0.20 mL (1.6 mmol) Styroloxid (90, i. Vak. destillativ gereinigt) wurde das Vial mit einem Schraubdeckel mit Septum verschlossen und geschüttelt. Die gaschromatographische Analyse erfolgte direkt aus den Vials (Methode A).

GC-Methode A:

Säule: OV 1701 – 0.25 μ m, 50 m x 0.32 mm der Fa. Macherey-Nagel,

Ofen: 70 $^{\circ}$ C – 15 $^{\circ}$ /min \rightarrow 250 $^{\circ}$ C,

Split: 50:1, Säulenvordruck: 14.5 psi (31 cm/min).

Versuche unter Stickstoffatmosphäre in Schnappdeckelgläsern

In ein 50-mL-Schnappdeckelglas wurden 0.125 mmol Katalysator auf 0.1 mg genau eingewogen und mit 20.0 μ L *n*-Hexadecan, dessen Gewicht zusätzlich auf 0.1 mg genau bestimmt wurde, sowie mit 14.0 mL wasserfreiem Ethanol versetzt. Unter Stickstoffatmosphäre wurde die Lösung bei 50 °C temperiert. Nach Zugabe von 0.285 mL (2.50 mmol) Styroloxid (**90**) rührte der Ansatz unter Stickstoffatmosphäre bei 50 °C. Zur Analyse wurden etwa 0.2 mL mit einer (Glas-)Spritze entnommen und direkt gaschromatographisch analysiert (Methode B).

GC-Methode B:

Säule: OV 1701 – 0.25 μ m, 50 m x 0.32 mm der Fa. Macherey-Nagel,

Ofen: 125 °C – 5 °/min \rightarrow 170 °C (10 min) – 20 °/min \rightarrow 250 °C (12 min),

Split: 50:1, Säulenvordruck: 14.5 psi (28 cm/min).

Retentionszeiten:

Substanz	Methode A	Methode B
Styroloxid (90)	7.57 min	6.12 min
2-Ethoxy-2-phenylethanol (91)	9.83 min	9.42 min
2-Ethoxy-1-phenylethanol (92)	11.28 min	10.58 min
<i>n</i> -Hexadecan	11.61 min	14.30 min

Kalibrierung (Produkt 91 gegen internen Standard):

In zwei 25-mL-Messkolben wurden jeweils 2-Ethoxy-2-phenylethanol (**91**) und *n*-Hexadecan als internem Standard auf 0.1 mg genau eingewogen und mit wasserfreiem Ethanol aufgefüllt. Nach doppelter gaschromatographischer Analyse ergab sich nach Integration der Signale die in Abbildung 77 dargestellte Kalibrierfunktion.

Standard	c(91)	Fläche(91)	c(STD)	Fläche(STD)
1	1.83	145.5	0.716	80.34
1	1.83	146.0	0.716	81.16
2	2.82	224.5	1.27	146.0
2	2.82	219.9	1.27	143.1

$$\text{Kalibrierfunktion: } \frac{y_A}{y_{STD}} = b_0 + b_1 \cdot \frac{c_A}{c_{STD}}$$

nach linearer Regression ergaben sich:

$$R^2 = 1$$

$$b_0 = -0.259 \text{ und } b_1 = 0.807$$

$$\text{Analysefunktion: } c_A = \frac{c_{STD}}{b_1} \cdot \left(\frac{y_A}{y_{STD}} - b_0 \right)$$

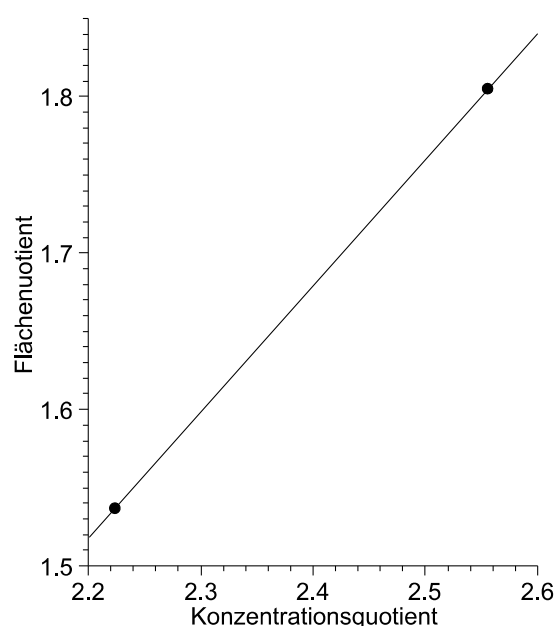


Abb. 77: Kalibrierung mit 2-Ethoxy-2-phenylethanol (91) und *n*-Hexadecan als internem Standard zur Konzentrationsbestimmung von 91 aus den Gaschromatogrammen, mit der Bedeutung A für Analyt 91, STD für *n*-Hexadecan, y für Peakfläche im Gaschromatogramm, c für Konzentration.

Kalibrierung (Produkt 92 gegen Produkt 91):

In ein GC-Vial wurden 5 mg 2-Ethoxy-2-phenylethanol (91) und 11 mg 2-Ethoxy-1-phenylethanol (92) als Rohprodukt eingewogen und in ein zweites Vial 11 mg 2-Ethoxy-2-phenylethanol (91) und 6 mg 2-Ethoxy-1-phenylethanol (92) als Rohprodukt. Nach Zugabe von 1 mL [D]Chloroform pro Vial wurden von beiden Mischungen jeweils ein ¹H-NMR-Spektrum als auch ein Gaschromatogramm (Methode A) aufgenommen und die entsprechenden Peakflächen ermittelt. Aus den Werten ergab sich die in Abbildung 78 gezeigte Kalibrierung.

Standard	¹ H-NMR-Spektrum		Gaschromatogramm	
	91	92	91	92
1	1.00	0.441	231.2	338.8
2	1.00	14.5	473.8	188.6

$$\text{Kalibrierfunktion: } \frac{y_{A2}}{y_{A1}} = b0 + b1 \cdot \frac{x_{A2}}{x_{A1}}$$

$$\text{mit } b0 = 1.825 \text{ und } b1 = -0.941$$

$$\text{Analysefunktion: } c_{A2} = \left(b0 + b1 \cdot \frac{x_{A2}}{x_{A1}} \right) \cdot c_{A1}$$

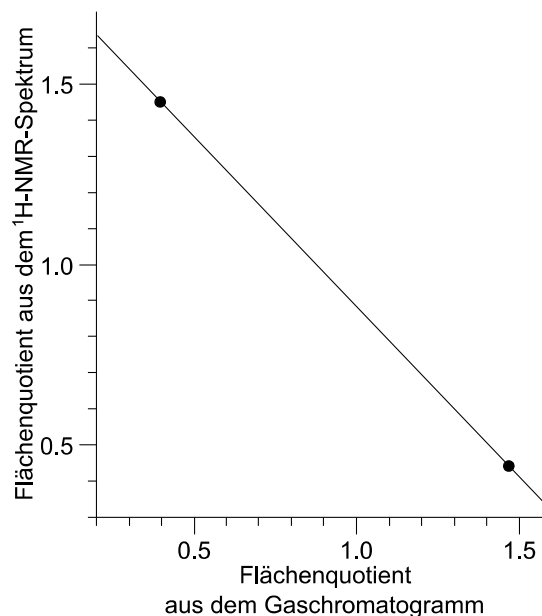


Abb. 78: Kalibrierung mit 2-Ethoxy-2-phenylethanol (**91**) und 2-Ethoxy-1-phenylethanol (**92**) zur Konzentrationsbestimmung von **92** aus den Gaschromatogrammen, mit der Bedeutung Analyt A1 = **91** und A2 = **92**, y für Peakfläche im ¹H-NMR-Spektrum, x für Peakfläche im Gaschromatogramm. Das Verhältnis der Protonensignale der Verbindungen **92** zu **91** im ¹H-NMR-Spektrum entspricht ihrem Konzentrationsverhältnis.

10 Einkristallstrukturdaten

10.1 Gewinnung der Einkristalle für die Röntgendiffraktometrie

In der Regel wurden Einkristalle in einer Diffusionskammer, einem verschlossenen Schraubdeckelglas, in dem offen ein kleines Schnappdeckelglas steht, mit *n*-Pentan aus möglichst konzentrierten Lösungen der Verbindungen in einem geeigneten Lösungsmittel gewonnen. Für die Verbindungen **6**, **22** und **23** wurde Aceton als Lösungsmittel verwendet. Für die Verbindung **81** konnten geeignete Kristalle ohne Diffusionskammer durch Kristallisieren aus Methanol gewonnen werden.

10.2 Einkristallstrukturdaten von 3-[4-(Pyridin-2-yl)-phenylmethoxy]-benzoesäure (**6**)

Tab. 13: Kristalldaten und Strukturverfeinerung.

Formel	$C_{19}H_{15}NO_3$
Molekulargewicht	305.32
Temperatur	170(2) K
Wellenlänge	0.71073 Å
Kristallsystem	monoklin
Raumgruppe	$P2_1/c$
Elementarzellendimensionen	$a = 15.5412(11)$ Å $\alpha = 90^\circ$ $b = 14.4810(7)$ Å $\beta = 94.564(8)^\circ$ $c = 6.6016(5)$ Å $\gamma = 90^\circ$
Volumen	1480.99(17) Å ³
Z	4
Dichte (berechnet)	1.369 g/cm ³
Absorptionskoeffizient	0.093 mm ⁻¹
F(000)	640
Kristallgröße	0.5 x 0.3 x 0.1 mm ³
θ -Bereich für Datensammlung	2.98 bis 28.03°
Index-Bereiche	$-20 \leq h \leq 20, -19 \leq k \leq 15, -8 \leq l \leq 8$
Gemessene Reflexe	11838
Unabhängige Reflexe	3516 [R(int) = 0.0371]
Vollständigkeit für $\theta = 28.03^\circ$	98.1%
Strukturverfeinerung	Full-matrix least-squares gegen F ²

Tab. 13: Fortsetzung.

Daten / Einschränkungen / Parameter	3516 / 0 / 210
Goodness-of-fit gegen F ²	1.047
Finale R Indizes [I > 2sigma(I)]	R1 = 0.0462, wR2 = 0.1217
R Indizes (alle Daten)	R1 = 0.0601, wR2 = 0.1282
Extinktionskoeffizient	0.036(5)
Largest diff. peak and hole	0.249 und -0.246 e.Å ⁻³

Kommentare: Alle Nicht-Wasserstoffatome wurden anisotropisch verfeinert. Alle Wasserstoffatome wurden mit idealer Geometrie auf der Differenz-Karte lokalisiert (O-H-Wasserstoffatome konnten drehen aber nicht kippen) und unter Verwendung eines Reitermodells verfeinert.

Tab. 14.: Atomkoordinaten [$\times 10^4$] und äquivalente isotrope Auslenkungsparameter [$\text{Å}^2 \times 10^3$]. U(eq) wurde als ein Drittel der Spur des orthogonalisierten U^{ij}-Tensors verfeinert.

	x	y	z	U(eq)
C(1)	1821(1)	5827(1)	9365(2)	17(1)
C(2)	2653(1)	5871(1)	8727(2)	18(1)
C(3)	2799(1)	6303(1)	6903(2)	18(1)
C(4)	2116(1)	6709(1)	5724(2)	20(1)
C(5)	1286(1)	6662(1)	6388(2)	23(1)
C(6)	1130(1)	6221(1)	8178(2)	21(1)
O(1)	3643(1)	6283(1)	6410(2)	25(1)
C(7)	1650(1)	5338(1)	11284(2)	20(1)
O(2)	2352(1)	4983(1)	12258(2)	23(1)
O(3)	931(1)	5265(1)	11874(2)	32(1)
C(8)	3805(1)	6552(1)	4401(2)	25(1)
C(9)	4747(1)	6394(1)	4111(2)	20(1)
C(10)	5381(1)	6450(1)	5720(2)	22(1)
C(11)	6252(1)	6384(1)	5371(2)	21(1)
C(12)	6507(1)	6272(1)	3411(2)	18(1)
C(13)	5869(1)	6180(1)	1805(2)	24(1)
C(14)	5001(1)	6236(1)	2167(2)	26(1)
C(15)	7437(1)	6287(1)	3006(2)	17(1)
N(1)	8015(1)	5931(1)	4438(2)	19(1)
C(16)	8857(1)	5946(1)	4093(2)	23(1)
C(17)	9164(1)	6319(1)	2361(3)	25(1)
C(18)	8575(1)	6694(1)	906(2)	25(1)
C(19)	7702(1)	6679(1)	1235(2)	22(1)

Tab. 15: Bindungslängen [Å].

C(1)-C(2)	1.3925(18)	C(9)-C(10)	1.392(2)
C(1)-C(6)	1.3997(19)	C(10)-C(11)	1.3942(19)
C(1)-C(7)	1.494(2)	C(11)-C(12)	1.393(2)
C(2)-C(3)	1.391(2)	C(12)-C(13)	1.400(2)
C(3)-O(1)	1.3761(16)	C(12)-C(15)	1.4903(18)
C(3)-C(4)	1.3951(18)	C(13)-C(14)	1.390(2)
C(4)-C(5)	1.397(2)	C(15)-N(1)	1.3525(17)
C(5)-C(6)	1.382(2)	C(15)-C(19)	1.391(2)
O(1)-C(8)	1.4240(19)	N(1)-C(16)	1.3461(18)
C(7)-O(3)	1.2167(17)	C(16)-C(17)	1.383(2)
C(7)-O(2)	1.3255(17)	C(17)-C(18)	1.384(2)
C(8)-C(9)	1.5091(19)	C(18)-C(19)	1.391(2)
C(9)-C(14)	1.391(2)		

Tab. 16: Bindungswinkel [°].

C(2)-C(1)-C(6)	120.11(13)	C(10)-C(9)-C(8)	121.92(14)
C(2)-C(1)-C(7)	120.67(12)	C(9)-C(10)-C(11)	120.48(14)
C(6)-C(1)-C(7)	119.20(12)	C(12)-C(11)-C(10)	120.90(13)
C(3)-C(2)-C(1)	120.12(12)	C(11)-C(12)-C(13)	118.51(13)
O(1)-C(3)-C(2)	114.82(12)	C(11)-C(12)-C(15)	121.13(12)
O(1)-C(3)-C(4)	124.99(13)	C(13)-C(12)-C(15)	120.31(13)
C(2)-C(3)-C(4)	120.19(13)	C(14)-C(13)-C(12)	120.20(14)
C(3)-C(4)-C(5)	119.00(13)	C(13)-C(14)-C(9)	121.24(14)
C(6)-C(5)-C(4)	121.37(13)	N(1)-C(15)-C(19)	121.23(12)
C(5)-C(6)-C(1)	119.19(13)	N(1)-C(15)-C(12)	117.89(12)
C(3)-O(1)-C(8)	117.24(11)	C(19)-C(15)-C(12)	120.85(12)
O(3)-C(7)-O(2)	123.54(14)	C(16)-N(1)-C(15)	118.40(13)
O(3)-C(7)-C(1)	122.83(13)	N(1)-C(16)-C(17)	123.42(14)
O(2)-C(7)-C(1)	113.63(12)	C(16)-C(17)-C(18)	118.22(13)
O(1)-C(8)-C(9)	108.81(12)	C(17)-C(18)-C(19)	119.06(14)
C(14)-C(9)-C(10)	118.54(13)	C(15)-C(19)-C(18)	119.66(14)
C(14)-C(9)-C(8)	119.44(13)		

Tab. 17: Anisotrope Auslenkungsparameter ($\text{\AA}^2 \times 10^3$). Der Exponent des anisotropen Auslenkungsfaktors hat die Form: $-2\pi^2[h^2 a^{*2} U^{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U^{12}]$.

	U^{11}	U^{22}	U^{33}	U^{23}	U^{13}	U^{12}
C(1)	16(1)	18(1)	17(1)	-4(1)	1(1)	1(1)
C(2)	16(1)	19(1)	19(1)	-1(1)	1(1)	2(1)
C(3)	14(1)	19(1)	20(1)	-1(1)	2(1)	0(1)
C(4)	18(1)	22(1)	21(1)	3(1)	1(1)	1(1)
C(5)	17(1)	27(1)	24(1)	4(1)	-1(1)	4(1)
C(6)	15(1)	26(1)	23(1)	0(1)	1(1)	2(1)
O(1)	14(1)	40(1)	23(1)	9(1)	5(1)	2(1)
C(7)	17(1)	23(1)	20(1)	-2(1)	2(1)	3(1)
O(2)	18(1)	33(1)	20(1)	7(1)	3(1)	4(1)
O(3)	18(1)	53(1)	27(1)	11(1)	9(1)	8(1)
C(8)	17(1)	36(1)	22(1)	10(1)	2(1)	0(1)
C(9)	15(1)	24(1)	22(1)	5(1)	3(1)	-1(1)
C(10)	18(1)	32(1)	17(1)	2(1)	3(1)	2(1)
C(11)	17(1)	27(1)	17(1)	1(1)	1(1)	1(1)
C(12)	17(1)	17(1)	19(1)	2(1)	4(1)	1(1)
C(13)	22(1)	33(1)	17(1)	1(1)	3(1)	1(1)
C(14)	20(1)	37(1)	20(1)	2(1)	-2(1)	-3(1)
C(15)	18(1)	16(1)	18(1)	-1(1)	4(1)	2(1)
N(1)	17(1)	21(1)	17(1)	-1(1)	3(1)	2(1)
C(16)	18(1)	26(1)	26(1)	0(1)	5(1)	3(1)
C(17)	20(1)	26(1)	32(1)	-1(1)	11(1)	2(1)
C(18)	29(1)	23(1)	25(1)	3(1)	14(1)	1(1)
C(19)	24(1)	21(1)	21(1)	4(1)	6(1)	4(1)

Tab. 18: Wasserstoffkoordinaten ($\times 10^4$) und isotrope Auslenkungsparameter ($\text{\AA}^2 \times 10^3$).

	x	y	z	U(eq)
H(2)	3121	5606	9539	21
H(4)	2215	7014	4489	24
H(5)	819	6940	5593	28
H(6)	560	6185	8597	25
H(102)	2215	4698	13293	35
H(8A)	3661	7213	4190	30
H(8B)	3442	6185	3399	30
H(10)	5219	6534	7065	27

Tab. 18: Fortsetzung.

	x	y	z	U(eq)
H(11)	6677	6417	6485	25
H(13)	6028	6078	464	29
H(14)	4574	6166	1067	31
H(16)	9260	5688	5091	28
H(17)	9764	6318	2176	30
H(18)	8763	6957	-299	30
H(19)	7288	6935	255	26

10.3 Einkristallstrukturdaten von 3-[3,5-Dimethoxy-4-(pyridin-2-yl)-phenylmethoxy]-benzoesäure (**22**)

Tab. 19: Kristalldaten und Strukturverfeinerung.

Formel	$C_{21}H_{19}NO_5$
Molekulargewicht	365.37
Temperatur	220(2) K
Wellenlänge	0.71073 Å
Kristallsystem	monoklin
Raumgruppe	$P2_1/c$
Elementarzellendimensionen	$a = 13.8108(10)$ Å $\alpha = 90^\circ$ $b = 10.9140(7)$ Å $\beta = 90.131(10)^\circ$ $c = 11.9884(11)$ Å $\gamma = 90^\circ$
Volumen	1807.0(2) Å ³
Z	4
Dichte (berechnet)	1.343 g/cm ³
Absorptionskoeffizient	0.096 mm ⁻¹
F(000)	768
Kristallgröße	0.2 x 0.1 x 0.1 mm ³
θ -Bereich für Datensammlung	2.52 bis 25.00°
Index-Bereiche	$-15 \leq h \leq 16, -12 \leq k \leq 12, -11 \leq l \leq 14$
Gemessene Reflexe	7058
Unabhängige Reflexe	3073 [R(int) = 0.0509]
Vollständigkeit für $\theta = 25.00^\circ$	96.5%
Strukturverfeinerung	Full-matrix least-squares gegen F ²
Daten / Einschränkungen / Parameter	3073 / 0 / 248

Tab. 19: Fortsetzung.

Goodness-of-fit gegen F^2	1.005
Finale R Indizes [$I > 2\sigma(I)$]	$R1 = 0.0448$, $wR2 = 0.0994$
R Indizes (alle Daten)	$R1 = 0.0797$, $wR2 = 0.1127$
Extinktionskoeffizient	0.017(5)
Largest diff. peak and hole	0.226 und -0.177 e.Å ⁻³

Kommentare: Alle Nicht-Wasserstoffatome wurden anisotropisch verfeinert. C-H- und O-H-Wasserstoffatome wurden mit idealer Geometrie auf der Differenz-Karte lokalisiert (O-H-Wasserstoffatome konnten drehen aber nicht kippen) und unter Verwendung eines Reitermodells verfeinert.

Tab. 20: Atomkoordinaten [$\times 10^4$] und äquivalente isotrope Auslenkungsparameter [$\text{Å}^2 \times 10^3$]. U(eq) wurde als ein Drittel der Spur des orthogonalisierten U^{ij} -Tensors verfeinert.

	x	y	z	U(eq)
C(1)	5001(2)	7327(2)	7602(2)	36(1)
C(2)	4153(2)	6647(2)	7583(2)	34(1)
C(3)	3468(2)	6796(2)	8410(2)	31(1)
C(4)	3635(2)	7619(2)	9279(2)	39(1)
C(5)	4480(2)	8289(2)	9290(2)	44(1)
C(6)	5162(2)	8157(2)	8458(2)	42(1)
C(7)	2545(2)	6077(2)	8392(2)	33(1)
O(1)	2494(1)	5302(1)	7559(1)	41(1)
O(2)	1913(1)	6215(1)	9088(1)	45(1)
O(3)	5640(1)	7106(1)	6746(1)	46(1)
C(8)	6353(2)	8019(2)	6584(2)	45(1)
C(9)	6962(2)	7749(2)	5579(2)	38(1)
C(10)	7067(2)	8646(2)	4768(2)	38(1)
C(11)	7728(2)	8490(2)	3916(2)	35(1)
C(12)	8285(1)	7420(2)	3836(2)	32(1)
C(13)	8156(2)	6519(2)	4662(2)	32(1)
C(14)	7500(2)	6679(2)	5519(2)	37(1)
O(4)	7891(1)	9352(1)	3108(1)	47(1)
C(15)	7323(2)	10444(2)	3139(2)	61(1)
O(5)	8763(1)	5536(1)	4578(1)	40(1)
C(16)	8752(2)	4660(2)	5463(2)	47(1)
C(17)	8998(2)	7252(2)	2926(2)	31(1)
N(1)	8873(1)	6306(1)	2217(1)	31(1)
C(18)	9483(2)	6165(2)	1362(2)	35(1)

Tab. 20: Fortsetzung.

	x	y	z	U(eq)
C(19)	10252(2)	6926(2)	1168(2)	41(1)
C(20)	10399(2)	7885(2)	1902(2)	46(1)
C(21)	9772(2)	8048(2)	2780(2)	44(1)

Tab. 21: Bindungslängen [Å].

C(1)-O(3)	1.376(3)	C(11)-O(4)	1.369(3)
C(1)-C(6)	1.386(3)	C(11)-C(12)	1.401(3)
C(1)-C(2)	1.387(3)	C(12)-C(13)	1.406(3)
C(2)-C(3)	1.382(3)	C(12)-C(17)	1.484(3)
C(3)-C(4)	1.394(3)	C(13)-O(5)	1.365(2)
C(3)-C(7)	1.496(3)	C(13)-C(14)	1.383(3)
C(4)-C(5)	1.377(3)	O(4)-C(15)	1.427(3)
C(5)-C(6)	1.381(3)	O(5)-C(16)	1.428(3)
C(7)-O(2)	1.219(3)	C(17)-N(1)	1.348(3)
C(7)-O(1)	1.310(2)	C(17)-C(21)	1.389(3)
O(3)-C(8)	1.415(3)	N(1)-C(18)	1.337(3)
C(8)-C(9)	1.500(3)	C(18)-C(19)	1.369(3)
C(9)-C(14)	1.386(3)	C(19)-C(20)	1.382(3)
C(9)-C(10)	1.387(3)	C(20)-C(21)	1.376(3)
C(10)-C(11)	1.383(3)		

Tab. 22: Bindungswinkel [°].

O(3)-C(1)-C(6)	124.4(2)	O(4)-C(11)-C(12)	115.70(19)
O(3)-C(1)-C(2)	115.88(18)	C(10)-C(11)-C(12)	121.05(19)
C(6)-C(1)-C(2)	119.7(2)	C(11)-C(12)-C(13)	117.68(19)
C(3)-C(2)-C(1)	120.31(19)	C(11)-C(12)-C(17)	121.20(18)
C(2)-C(3)-C(4)	120.0(2)	C(13)-C(12)-C(17)	121.11(18)
C(2)-C(3)-C(7)	120.80(18)	O(5)-C(13)-C(14)	123.79(18)
C(4)-C(3)-C(7)	119.24(19)	O(5)-C(13)-C(12)	114.81(19)
C(5)-C(4)-C(3)	119.2(2)	C(14)-C(13)-C(12)	121.29(19)
C(4)-C(5)-C(6)	121.1(2)	C(13)-C(14)-C(9)	119.78(19)
C(5)-C(6)-C(1)	119.7(2)	C(11)-O(4)-C(15)	117.63(19)
O(2)-C(7)-O(1)	124.3(2)	C(13)-O(5)-C(16)	117.68(18)
O(2)-C(7)-C(3)	122.46(19)	N(1)-C(17)-C(21)	119.82(19)
O(1)-C(7)-C(3)	113.24(18)	N(1)-C(17)-C(12)	118.28(17)

Tab. 22: Fortsetzung.

C(1)-O(3)-C(8)	115.26(16)	C(21)-C(17)-C(12)	121.89(18)
O(3)-C(8)-C(9)	111.33(18)	C(18)-N(1)-C(17)	119.47(17)
C(14)-C(9)-C(10)	120.1(2)	N(1)-C(18)-C(19)	123.3(2)
C(14)-C(9)-C(8)	120.6(2)	C(18)-C(19)-C(20)	117.7(2)
C(10)-C(9)-C(8)	118.9(2)	C(21)-C(20)-C(19)	119.5(2)
C(11)-C(10)-C(9)	120.1(2)	C(20)-C(21)-C(17)	120.1(2)
O(4)-C(11)-C(10)	123.24(19)		

Tab. 23: Anisotrope Auslenkungsparameter ($\text{\AA}^2 \times 10^3$). Der Exponent des anisotropen Auslenkungsfaktors hat die Form: $-2\pi^2[h^2 a^{*2} U^{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U^{12}]$.

	U^{11}	U^{22}	U^{33}	U^{23}	U^{13}	U^{12}
C(1)	35(1)	41(1)	31(1)	-2(1)	10(1)	-2(1)
C(2)	36(1)	34(1)	33(1)	-4(1)	7(1)	-3(1)
C(3)	31(1)	32(1)	31(1)	3(1)	6(1)	2(1)
C(4)	40(1)	44(1)	33(1)	-4(1)	10(1)	1(1)
C(5)	47(2)	50(1)	34(1)	-13(1)	7(1)	-7(1)
C(6)	39(1)	48(1)	37(1)	-8(1)	5(1)	-11(1)
C(7)	32(1)	36(1)	32(1)	1(1)	6(1)	3(1)
O(1)	36(1)	43(1)	43(1)	-5(1)	12(1)	-8(1)
O(2)	35(1)	55(1)	45(1)	-7(1)	14(1)	-5(1)
O(3)	43(1)	52(1)	44(1)	-15(1)	20(1)	-15(1)
C(8)	41(1)	46(1)	49(2)	-7(1)	15(1)	-9(1)
C(9)	32(1)	44(1)	38(1)	-6(1)	11(1)	-8(1)
C(10)	36(1)	40(1)	38(1)	-7(1)	4(1)	2(1)
C(11)	39(1)	39(1)	28(1)	-1(1)	3(1)	-2(1)
C(12)	31(1)	37(1)	28(1)	-3(1)	5(1)	-5(1)
C(13)	29(1)	35(1)	32(1)	-3(1)	3(1)	-3(1)
C(14)	38(1)	41(1)	32(1)	-1(1)	9(1)	-8(1)
O(4)	66(1)	41(1)	33(1)	5(1)	13(1)	12(1)
C(15)	90(2)	50(1)	42(1)	3(1)	10(1)	26(1)
O(5)	43(1)	42(1)	35(1)	5(1)	11(1)	6(1)
C(16)	60(2)	43(1)	40(1)	9(1)	11(1)	2(1)
C(17)	33(1)	35(1)	26(1)	0(1)	2(1)	-1(1)
N(1)	30(1)	33(1)	31(1)	0(1)	5(1)	0(1)
C(18)	38(1)	36(1)	33(1)	0(1)	8(1)	2(1)

Tab. 23: Fortsetzung.

	U ¹¹	U ²²	U ³³	U ²³	U ¹³	U ¹²
C(19)	38(1)	51(1)	36(1)	2(1)	14(1)	0(1)
C(20)	41(1)	56(1)	42(1)	1(1)	11(1)	-18(1)
C(21)	47(1)	47(1)	37(1)	-5(1)	7(1)	-15(1)

Tab. 24: Wasserstoffkoordinaten ($\times 10^4$) und isotrope Auslenkungsparameter ($\text{\AA}^2 \times 10^3$).

	x	y	z	U(eq)
H(2)	4043	6083	7004	41
H(4)	3176	7715	9850	47
H(5)	4595	8845	9875	53
H(6)	5731	8628	8471	50
H(1)	2058	4797	7681	61
H(8A)	6769	8064	7246	54
H(8B)	6038	8816	6490	54
H(10)	6688	9360	4799	45
H(14)	7419	6063	6060	45
H(15A)	6645	10237	3043	91
H(15B)	7524	10988	2544	91
H(15C)	7414	10848	3852	91
H(16A)	8847	5077	6170	71
H(16B)	9268	4070	5352	71
H(16C)	8134	4238	5469	71
H(18)	9377	5509	867	42
H(19)	10666	6800	558	50
H(20)	10924	8422	1802	56
H(21)	9868	8699	3281	52

10.4 Einkristallstrukturdaten von 3-[3,5-Dimethoxy-4-(4-dimethylamino-pyridin-2-yl)-phenylmethoxy]-benzoesäure (**23**)

Tab. 25: Kristalldaten und Strukturverfeinerung.

Formel	C ₂₃ H ₂₄ N ₂ O ₅
Molekulargewicht	408.44
Temperatur	200(2) K

Tab. 25: Fortsetzung.

Wellenlänge	0.71073 Å
Kristallsystem	monoklin
Raumgruppe	P2 ₁ /c
Elementarzellendimensionen	a = 8.0772(5) Å α = 90° b = 18.0361(9) Å β = 103.225(7)° c = 14.2504(9) Å γ = 90°
Volumen	2021.0(2) Å ³
Z	4
Dichte (berechnet)	1.342 g/cm ³
Absorptionskoeffizient	0.095 mm ⁻¹
F(000)	864
Kristallgröße	0.3 x 0.2 x 0.12 mm ³
θ-Bereich für Datensammlung	2.90 bis 25.00°
Index-Bereiche	-9 ≤ h ≤ 9, -21 ≤ k ≤ 21, -16 ≤ l ≤ 16
Gemessene Reflexe	13826
Unabhängige Reflexe	3535 [R(int) = 0.0799]
Vollständigkeit für θ = 25.00°	99.0%
Strukturverfeinerung	Full-matrix least-squares gegen F ²
Daten / Einschränkungen / Parameter	3535 / 0 / 276
Goodness-of-fit gegen F ²	1.036
Finale R Indizes [I > 2σ(I)]	R1 = 0.0498, wR2 = 0.0916
R Indizes (alle Daten)	R1 = 0.0629, wR2 = 0.0982
Extinktionskoeffizient	0.012(5)
Largest diff. peak and hole	0.154 und -0.176 e.Å ⁻³

Kommentare: Alle Nicht-Wasserstoffatome wurden anisotropisch verfeinert. Die C-H- und N-H-Wasserstoffatome wurden mit idealer Geometrie auf der Differenz-Karte lokalisiert (CH₃-Wasserstoffatome konnten drehen aber nicht kippen) und mit U_{iso}(H) = 1.2 x U_{eq}(C,N) (1.5 für Methylprotonen) unter Verwendung eines Reitermodells verfeinert. Die Wasserstoffatome einer Methylgruppe waren ungeordnet und wurden mit einem Splitmodell verfeinert.

Tab. 26: Atomkoordinaten [$\times 10^4$] und äquivalente isotrope Auslenkungsparameter [$\text{Å}^2 \times 10^3$]. U(eq) wurde als ein Drittel der Spur des orthogonalisierten U^{ij}-Tensors verfeinert.

	x	y	z	U(eq)
N(1)	6608(2)	4849(1)	13150(1)	26(1)
C(1)	4932(2)	4842(1)	12705(1)	25(1)
C(2)	3781(2)	4529(1)	13159(1)	27(1)

Tab. 26: Fortsetzung.

	x	y	z	U(eq)
C(3)	4312(2)	4190(1)	14078(1)	28(1)
C(4)	6068(2)	4244(1)	14522(1)	30(1)
C(5)	7150(2)	4574(1)	14047(1)	29(1)
N(2)	3203(2)	3842(1)	14500(1)	37(1)
C(6)	1421(2)	3767(1)	14021(2)	50(1)
C(7)	3755(3)	3478(1)	15427(1)	55(1)
C(8)	4414(2)	5176(1)	11730(1)	25(1)
C(9)	3345(2)	4790(1)	10972(1)	25(1)
C(10)	2809(2)	5104(1)	10060(1)	26(1)
C(11)	3377(2)	5808(1)	9897(1)	26(1)
C(12)	4442(2)	6202(1)	10632(1)	27(1)
C(13)	4937(2)	5895(1)	11543(1)	25(1)
O(1)	2912(1)	4087(1)	11185(1)	32(1)
C(14)	1618(2)	3718(1)	10498(1)	42(1)
O(2)	5885(1)	6265(1)	12314(1)	33(1)
C(15)	6517(2)	6981(1)	12149(1)	37(1)
C(16)	2857(2)	6157(1)	8916(1)	29(1)
O(3)	2207(1)	6874(1)	9061(1)	33(1)
C(17)	1871(2)	7358(1)	8298(1)	25(1)
C(18)	2131(2)	7215(1)	7386(1)	29(1)
C(19)	1744(2)	7767(1)	6686(1)	31(1)
C(20)	1089(2)	8443(1)	6885(1)	29(1)
C(21)	811(2)	8579(1)	7797(1)	26(1)
C(22)	1217(2)	8037(1)	8500(1)	27(1)
C(23)	-7(2)	9288(1)	8047(1)	32(1)
O(4)	-794(2)	9682(1)	7354(1)	41(1)
O(5)	104(2)	9419(1)	8915(1)	48(1)

Tab. 27: Bindungslängen [Å].

N(1)-C(5)	1.3474(19)	C(11)-C(16)	1.5027(19)
N(1)-C(1)	1.3576(18)	C(12)-C(13)	1.384(2)
C(1)-C(2)	1.369(2)	C(13)-O(2)	1.3611(17)
C(1)-C(8)	1.4847(19)	O(1)-C(14)	1.4233(19)
C(2)-C(3)	1.420(2)	O(2)-C(15)	1.4283(19)

Tab. 27: Fortsetzung.

C(3)-N(2)	1.343(2)	C(16)-O(3)	1.4286(17)
C(3)-C(4)	1.418(2)	O(3)-C(17)	1.3710(17)
C(4)-C(5)	1.359(2)	C(17)-C(18)	1.388(2)
N(2)-C(7)	1.451(2)	C(17)-C(22)	1.389(2)
N(2)-C(6)	1.451(2)	C(18)-C(19)	1.394(2)
C(8)-C(9)	1.403(2)	C(19)-C(20)	1.384(2)
C(8)-C(13)	1.408(2)	C(20)-C(21)	1.390(2)
C(9)-O(1)	1.3675(17)	C(21)-C(22)	1.384(2)
C(9)-C(10)	1.393(2)	C(21)-C(23)	1.519(2)
C(10)-C(11)	1.387(2)	C(23)-O(5)	1.2424(19)
C(11)-C(12)	1.389(2)	C(23)-O(4)	1.2639(19)

Tab. 28: Bindungswinkel [°].

C(5)-N(1)-C(1)	120.81(12)	C(12)-C(11)-C(16)	118.70(13)
N(1)-C(1)-C(2)	119.70(13)	C(13)-C(12)-C(11)	119.97(13)
N(1)-C(1)-C(8)	118.08(12)	O(2)-C(13)-C(12)	123.41(13)
C(2)-C(1)-C(8)	122.22(13)	O(2)-C(13)-C(8)	115.87(12)
C(1)-C(2)-C(3)	121.23(14)	C(12)-C(13)-C(8)	120.68(13)
N(2)-C(3)-C(4)	122.23(13)	C(9)-O(1)-C(14)	117.79(12)
N(2)-C(3)-C(2)	121.49(14)	C(13)-O(2)-C(15)	117.80(11)
C(4)-C(3)-C(2)	116.28(13)	O(3)-C(16)-C(11)	106.19(11)
C(5)-C(4)-C(3)	119.92(13)	C(17)-O(3)-C(16)	118.35(11)
N(1)-C(5)-C(4)	121.85(14)	O(3)-C(17)-C(18)	125.38(13)
C(3)-N(2)-C(7)	121.41(14)	O(3)-C(17)-C(22)	114.38(12)
C(3)-N(2)-C(6)	121.65(14)	C(18)-C(17)-C(22)	120.24(13)
C(7)-N(2)-C(6)	116.79(14)	C(17)-C(18)-C(19)	118.71(14)
C(9)-C(8)-C(13)	118.04(13)	C(20)-C(19)-C(18)	121.09(13)
C(9)-C(8)-C(1)	120.74(13)	C(19)-C(20)-C(21)	119.87(14)
C(13)-C(8)-C(1)	121.20(13)	C(22)-C(21)-C(20)	119.33(13)
O(1)-C(9)-C(10)	122.90(13)	C(22)-C(21)-C(23)	117.96(13)
O(1)-C(9)-C(8)	115.65(12)	C(20)-C(21)-C(23)	122.64(13)
C(10)-C(9)-C(8)	121.42(13)	C(21)-C(22)-C(17)	120.74(13)
C(11)-C(10)-C(9)	118.95(13)	O(5)-C(23)-O(4)	125.42(15)
C(10)-C(11)-C(12)	120.90(13)	O(5)-C(23)-C(21)	117.27(13)
C(10)-C(11)-C(16)	120.40(13)	O(4)-C(23)-C(21)	117.27(14)

Tab. 29: Anisotrope Auslenkungsparameter ($\text{\AA}^2 \times 10^3$). Der Exponent des anisotropen Auslenkungsfaktors hat die Form: $-2\pi^2[h^2 a^*^2 U^{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U^{12}]$.

	U^{11}	U^{22}	U^{33}	U^{23}	U^{13}	U^{12}
N(1)	28(1)	26(1)	23(1)	0(1)	4(1)	-2(1)
C(1)	28(1)	23(1)	22(1)	-2(1)	3(1)	1(1)
C(2)	28(1)	29(1)	24(1)	-1(1)	4(1)	0(1)
C(3)	36(1)	26(1)	23(1)	-2(1)	7(1)	-1(1)
C(4)	38(1)	29(1)	20(1)	1(1)	1(1)	-1(1)
C(5)	31(1)	28(1)	24(1)	0(1)	-1(1)	0(1)
N(2)	42(1)	41(1)	28(1)	5(1)	10(1)	-7(1)
C(6)	37(1)	57(1)	58(1)	12(1)	16(1)	-7(1)
C(7)	69(1)	65(1)	32(1)	15(1)	13(1)	-17(1)
C(8)	27(1)	25(1)	22(1)	1(1)	5(1)	3(1)
C(9)	27(1)	23(1)	26(1)	1(1)	5(1)	2(1)
C(10)	28(1)	27(1)	23(1)	-1(1)	3(1)	3(1)
C(11)	29(1)	26(1)	23(1)	1(1)	6(1)	7(1)
C(12)	34(1)	22(1)	26(1)	2(1)	7(1)	2(1)
C(13)	28(1)	25(1)	23(1)	-3(1)	4(1)	2(1)
O(1)	39(1)	26(1)	28(1)	3(1)	-1(1)	-7(1)
C(14)	40(1)	37(1)	41(1)	1(1)	-2(1)	-12(1)
O(2)	45(1)	25(1)	24(1)	-2(1)	0(1)	-6(1)
C(15)	44(1)	29(1)	35(1)	-2(1)	2(1)	-7(1)
C(16)	38(1)	24(1)	24(1)	1(1)	5(1)	7(1)
O(3)	50(1)	28(1)	23(1)	6(1)	10(1)	14(1)
C(17)	28(1)	25(1)	21(1)	4(1)	2(1)	2(1)
C(18)	35(1)	25(1)	26(1)	-1(1)	6(1)	1(1)
C(19)	38(1)	34(1)	22(1)	1(1)	7(1)	-4(1)
C(20)	31(1)	29(1)	24(1)	6(1)	1(1)	-2(1)
C(21)	23(1)	26(1)	28(1)	2(1)	0(1)	1(1)
C(22)	29(1)	28(1)	21(1)	1(1)	3(1)	4(1)
C(23)	29(1)	29(1)	35(1)	3(1)	1(1)	4(1)
O(4)	45(1)	39(1)	40(1)	13(1)	8(1)	18(1)
O(5)	62(1)	44(1)	34(1)	-6(1)	-1(1)	24(1)

Tab. 30: Wasserstoffkoordinaten ($\times 10^4$) und isotrope Auslenkungsparameter ($\text{\AA}^2 \times 10^3$).

	x	y	z	U(eq)
H(1)	7351	5035	12849	31
H(2)	2606	4539	12852	33
H(4)	6487	4049	15151	36
H(5)	8320	4612	14356	34
H(6A)	959	4253	13792	75
H(6B)	790	3567	14476	75
H(6C)	1310	3428	13472	75
H(7A)	4468	3818	15884	82
H(7B)	4412	3034	15352	82
H(7C)	2759	3337	15669	82
H(7D)	3291	2974	15387	82
H(7E)	3347	3759	15918	82
H(7F)	5000	3456	15601	82
H(10)	2066	4841	9557	32
H(12)	4831	6681	10509	33
H(14A)	588	4024	10356	62
H(14B)	1366	3240	10760	62
H(14C)	2009	3636	9904	62
H(15A)	7227	6942	11679	56
H(15B)	7196	7179	12757	56
H(15C)	5559	7315	11900	56
H(16A)	3847	6200	8619	34
H(16B)	1972	5854	8489	34
H(18)	2564	6749	7241	35
H(19)	1934	7679	6062	37
H(20)	829	8813	6400	35
H(22)	1047	8130	9127	32

10.5 Einkristallstrukturdaten von 1-Aza-3-(4-(2,6-dihydroxyphenyl)-phenyl)-5-methoxy-tricyclo[6.2.2.0^{2,7}]dodec-2,4,6-trien (**81**)

Tab. 31: Kristalldaten und Strukturverfeinerung.

Formel	C ₂₅ H ₂₇ NO ₄
Molekulargewicht	405.48
Temperatur	293(2) K
Wellenlänge	0.71073 Å
Kristallsystem	monoklin
Raumgruppe	P2 ₁ /c
Elementarzellendimensionen	a = 20.2857(8) Å α = 90° b = 7.0145 Å β = 92.642(3)° c = 14.2836(6) Å γ = 90°
Volumen	2030.31(13) Å ³
Z	4
Dichte (berechnet)	1.327 g/cm ³
Absorptionskoeffizient	0.089 mm ⁻¹
F(000)	864
Kristallgröße	0.4 x 0.08 x 0.08 mm ³
θ-Bereich für Datensammlung	2.01 bis 26.00°
Index-Bereiche	-25 ≤ h ≤ 25, -7 ≤ k ≤ 8, -17 ≤ l ≤ 17
Gemessene Reflexe	18508
Unabhängige Reflexe	3984 [R(int) = 0.0382]
Vollständigkeit für θ = 26.00°	99.6%
Strukturverfeinerung	Full-matrix least-squares gegen F ²
Daten / Einschränkungen / Parameter	3984 / 0 / 276
Goodness-of-fit gegen F ²	1.110
Finale R Indizes [I > 2σ(I)]	R1 = 0.0472, wR2 = 0.0953
R Indizes (alle Daten)	R1 = 0.0608, wR2 = 0.1003
Largest diff. peak and hole	0.137 and -0.138 e.Å ⁻³

Kommentare: Alle Nicht-Wasserstoffatome wurden anisotropisch verfeinert. Die C-H-Wasserstoffatome wurden mit idealer Geometrie positioniert und mit einem Reitermodell verfeinert. Die O-H-Wasserstoffatome wurden mit idealer Geometrie auf der Differenz-Karte lokalisiert (O-H-Wasserstoffatome konnten drehen aber nicht kippen) und unter Verwendung eines Reitermodells verfeinert.

Tab. 32: Atomkoordinaten [$\times 10^4$] und äquivalente isotrope Auslenkungsparameter [$\text{\AA}^2 \times 10^3$]. U(eq) wurde als ein Drittel der Spur des orthogonalisierten U^{ij} -Tensors verfeinert.

	x	y	z	U(eq)
C(1)	8877(1)	6582(2)	8187(1)	34(1)
C(2)	9088(1)	7769(2)	7472(1)	38(1)
C(3)	9608(1)	9026(3)	7613(1)	45(1)
C(4)	9928(1)	9100(3)	8486(1)	53(1)
C(5)	9736(1)	7956(3)	9206(1)	51(1)
C(6)	9209(1)	6717(2)	9062(1)	40(1)
O(1)	9046(1)	5673(2)	9825(1)	56(1)
O(2)	8757(1)	7598(2)	6622(1)	50(1)
C(7)	8326(1)	5197(2)	7991(1)	33(1)
C(8)	7674(1)	5788(2)	7945(1)	35(1)
C(9)	7166(1)	4502(2)	7756(1)	35(1)
C(10)	7294(1)	2581(2)	7605(1)	32(1)
C(11)	7948(1)	1998(2)	7631(1)	42(1)
C(12)	8454(1)	3285(2)	7829(1)	43(1)
C(13)	6738(1)	1207(2)	7458(1)	32(1)
C(14)	6271(1)	1036(2)	8138(1)	35(1)
C(15)	5732(1)	-179(2)	8031(1)	33(1)
C(16)	5631(1)	-1236(2)	7217(1)	35(1)
C(17)	6089(1)	-1063(2)	6527(1)	34(1)
C(18)	6042(1)	-1966(2)	5572(1)	39(1)
C(19)	6673(1)	-3120(3)	5447(1)	45(1)
C(20)	7267(1)	-1782(3)	5629(1)	42(1)
N(1)	7059(1)	190(2)	5866(1)	34(1)
C(21)	6640(1)	100(2)	6654(1)	32(1)
C(22)	6036(1)	-345(3)	4847(1)	44(1)
C(23)	6644(1)	931(3)	5064(1)	39(1)
O(3)	5325(1)	-189(2)	8772(1)	42(1)
C(24)	4761(1)	-1378(3)	8705(1)	49(1)
O(4)	8184(1)	3016(2)	10174(1)	70(1)
C(25)	8250(1)	1057(3)	10166(2)	81(1)

Tab. 33: Bindungslängen [Å].

C(1)-C(6)	1.396(2)	C(13)-C(21)	1.393(2)
C(1)-C(2)	1.400(2)	C(14)-C(15)	1.389(2)
C(1)-C(7)	1.498(2)	C(15)-O(3)	1.3720(18)
C(2)-O(2)	1.365(2)	C(15)-C(16)	1.386(2)
C(2)-C(3)	1.382(2)	C(16)-C(17)	1.390(2)
C(3)-C(4)	1.380(3)	C(17)-C(21)	1.389(2)
C(4)-C(5)	1.375(3)	C(17)-C(18)	1.503(2)
C(5)-C(6)	1.385(2)	C(18)-C(19)	1.532(2)
C(6)-O(1)	1.366(2)	C(18)-C(22)	1.538(2)
C(7)-C(8)	1.385(2)	C(19)-C(20)	1.540(2)
C(7)-C(12)	1.388(2)	C(20)-N(1)	1.490(2)
C(8)-C(9)	1.386(2)	N(1)-C(21)	1.4437(19)
C(9)-C(10)	1.391(2)	N(1)-C(23)	1.483(2)
C(10)-C(11)	1.386(2)	C(22)-C(23)	1.543(2)
C(10)-C(13)	1.492(2)	O(3)-C(24)	1.416(2)
C(11)-C(12)	1.387(2)		
C(13)-C(14)	1.393(2)	O(4)-C(25)	1.380(3)

Tab. 34: Bindungswinkel [°].

C(6)-C(1)-C(2)	117.51(14)	C(14)-C(13)-C(10)	119.49(14)
C(6)-C(1)-C(7)	122.48(14)	C(21)-C(13)-C(10)	123.63(13)
C(2)-C(1)-C(7)	119.99(14)	C(15)-C(14)-C(13)	122.20(14)
O(2)-C(2)-C(3)	121.77(16)	O(3)-C(15)-C(16)	125.03(14)
O(2)-C(2)-C(1)	116.24(14)	O(3)-C(15)-C(14)	114.59(13)
C(3)-C(2)-C(1)	121.99(16)	C(16)-C(15)-C(14)	120.37(14)
C(4)-C(3)-C(2)	118.65(17)	C(15)-C(16)-C(17)	118.06(14)
C(5)-C(4)-C(3)	121.11(17)	C(21)-C(17)-C(16)	121.25(14)
C(4)-C(5)-C(6)	119.88(17)	C(21)-C(17)-C(18)	112.54(13)
O(1)-C(6)-C(5)	115.60(16)	C(16)-C(17)-C(18)	126.13(14)
O(1)-C(6)-C(1)	123.55(15)	C(17)-C(18)-C(19)	108.04(13)
C(5)-C(6)-C(1)	120.85(16)	C(17)-C(18)-C(22)	107.37(14)
C(8)-C(7)-C(12)	117.90(14)	C(19)-C(18)-C(22)	106.97(14)
C(8)-C(7)-C(1)	121.20(14)	C(18)-C(19)-C(20)	108.03(14)
C(12)-C(7)-C(1)	120.89(14)	N(1)-C(20)-C(19)	112.17(13)
C(7)-C(8)-C(9)	120.89(15)	C(21)-N(1)-C(23)	106.50(12)

Tab. 34: Fortsetzung.

C(8)-C(9)-C(10)	121.23(14)	C(21)-N(1)-C(20)	108.62(12)
C(11)-C(10)-C(9)	117.84(14)	C(23)-N(1)-C(20)	107.83(13)
C(11)-C(10)-C(13)	122.00(15)	C(17)-C(21)-C(13)	121.19(14)
C(9)-C(10)-C(13)	120.12(14)	C(17)-C(21)-N(1)	115.03(13)
C(10)-C(11)-C(12)	120.81(16)	C(13)-C(21)-N(1)	123.56(13)
C(11)-C(12)-C(7)	121.30(15)	C(18)-C(22)-C(23)	108.23(13)
C(14)-C(13)-C(21)	116.85(14)	N(1)-C(23)-C(22)	111.82(14)
C(15)-O(3)-C(24)	117.66(13)		

Tab. 35: Anisotrope Auslenkungsparameter ($\text{\AA}^2 \times 10^3$). Der Exponent des anisotropen Auslenkungsfaktors hat die Form: $-2\pi^2[h^2 a^{*2} U^{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U^{12}]$.

	U^{11}	U^{22}	U^{33}	U^{23}	U^{13}	U^{12}
C(1)	29(1)	32(1)	42(1)	-6(1)	5(1)	-2(1)
C(2)	32(1)	34(1)	48(1)	0(1)	3(1)	2(1)
C(3)	39(1)	38(1)	59(1)	4(1)	9(1)	-7(1)
C(4)	44(1)	49(1)	65(1)	-6(1)	3(1)	-20(1)
C(5)	47(1)	55(1)	49(1)	-9(1)	-4(1)	-16(1)
C(6)	39(1)	40(1)	41(1)	-5(1)	6(1)	-6(1)
O(1)	64(1)	63(1)	41(1)	0(1)	0(1)	-25(1)
O(2)	46(1)	56(1)	48(1)	13(1)	-5(1)	-8(1)
C(7)	31(1)	35(1)	32(1)	0(1)	2(1)	-5(1)
C(8)	37(1)	30(1)	39(1)	0(1)	4(1)	-2(1)
C(9)	29(1)	38(1)	37(1)	1(1)	2(1)	-2(1)
C(10)	34(1)	36(1)	26(1)	-1(1)	2(1)	-5(1)
C(11)	39(1)	32(1)	54(1)	-7(1)	3(1)	-1(1)
C(12)	30(1)	39(1)	59(1)	-7(1)	3(1)	-1(1)
C(13)	33(1)	33(1)	31(1)	1(1)	-2(1)	-3(1)
C(14)	39(1)	37(1)	30(1)	-3(1)	1(1)	-6(1)
C(15)	34(1)	34(1)	32(1)	2(1)	3(1)	-2(1)
C(16)	33(1)	33(1)	40(1)	-1(1)	0(1)	-8(1)
C(17)	35(1)	32(1)	33(1)	-2(1)	-2(1)	-3(1)
C(18)	40(1)	41(1)	35(1)	-7(1)	-2(1)	-7(1)
C(19)	54(1)	39(1)	43(1)	-9(1)	2(1)	0(1)
C(20)	42(1)	42(1)	42(1)	-5(1)	4(1)	5(1)
N(1)	36(1)	37(1)	30(1)	-2(1)	3(1)	0(1)
C(21)	33(1)	32(1)	30(1)	0(1)	2(1)	-2(1)

Tab. 35: Fortsetzung.

	U ¹¹	U ²²	U ³³	U ²³	U ¹³	U ¹²
C(22)	44(1)	53(1)	34(1)	-3(1)	-4(1)	2(1)
C(23)	45(1)	42(1)	31(1)	2(1)	2(1)	2(1)
O(3)	40(1)	48(1)	39(1)	-4(1)	10(1)	-12(1)
C(24)	43(1)	48(1)	57(1)	-4(1)	14(1)	-13(1)
O(4)	68(1)	51(1)	95(1)	13(1)	40(1)	3(1)
C(25)	98(2)	52(1)	93(2)	10(1)	12(2)	5(1)

Tab. 36: Wasserstoffkoordinaten ($\times 10^4$) und isotrope Auslenkungsparameter ($\text{\AA}^2 \times 10^3$).

	x	y	z	U(eq)
H(3)	9739	9807	7129	54
H(4)	10279	9937	8588	63
H(5)	9959	8014	9789	61
H(101)	8747	4932	9673	84
H(201)	8930	8283	6239	75
H(8)	7575	7066	8042	42
H(9)	6732	4931	7730	41
H(11)	8048	729	7515	50
H(12)	8889	2857	7854	51
H(14)	6321	1760	8682	42
H(16)	5268	-2037	7134	42
H(18)	5647	-2767	5492	46
H(19A)	6675	-3630	4816	54
H(19B)	6695	-4177	5885	54
H(20A)	7545	-2287	6141	50
H(20B)	7525	-1743	5075	50
H(22A)	5635	398	4881	52
H(22B)	6054	-868	4220	52
H(23A)	6906	1002	4514	47
H(23B)	6498	2211	5207	47
H(24A)	4477	-975	8187	74
H(24B)	4528	-1292	9274	74
H(24C)	4895	-2673	8610	74
H(104)	7906	3320	10544	105

Tab. 36: Fortsetzung.

	x	y	z	U(eq)
H(25A)	8647	718	9866	121
H(25B)	7877	502	9829	121
H(25C)	8271	590	10799	121

Tab. 37: Wasserstoffbindungen mit $H..A < r(A) + 2.000 \text{ \AA}$ und DHA-Winkel $> 110^\circ$.

D-H	d(D-H)	d(H..A)	DHA-Winkel	d(D..A)	A
O1-H1O1	0.820	1.922	142.14	2.618	O4
O2-H2O1	0.820	2.171	152.48	2.923	O1 [x, -y+3/2, z-1/2]
O4-H1O4	0.820	2.080	150.90	2.825	N1 [x, -y+1/2, z+1/2]

11 Literatur

- [1] E. Hintsches, *Max Planck Forschung* **2002**, *4*, 48.
- [2] P. A. Frey, A. D. Hegeman, *Enzymatic Reaction Mechanism*, 1. Aufl., Oxford University Press, New York, **2007**.
- [3] P. W. Atkins, *Physikalische Chemie*, 3. Aufl., Wiley-VCH, Weinheim, **2001**.
- [4] D. Voet, J. G. Voet, *Biochemistry*, 4. Aufl., Wiley, Hoboken, **2011**.
- [5] P. I. Dalko, L. Moisan, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 3840 – 3864; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 3726 – 3748.
- [6] P. I. Dalko, L. Moisan, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 5248 – 5286; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *43*, 5138 – 5175.
- [7] A. Dondoni, A. Massi, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 4716 – 4739; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 4638 – 4660.
- [8] B. List, J. Seayad, *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 719 – 724.
- [9] H. Pellissier, *Tetrahedron* **2007**, *63*, 9267 – 9331.
- [10] C. Nájera, G. Guillena, D. J. Ramón, *Tetrahedron Asymm.* **2007**, *18*, 2249 – 2293.
- [11] E. N. Jacobsen, D. W. C. MacMillan, *Proceedings of the National Academy of Sciences* **2010**, *107*, 20618 – 20619.
- [12] F. Giacalone, M. Gruttadauria, P. Agrigento, R. Noto, *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 2406 – 2447.
- [13] M. Benaglia, S. Rossi, *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 3824 – 3830.
- [14] A. Marinetti, A. Voituriez, *Synlett* **2010**, 174 – 194.
- [15] W. R. Roush, J. L. Methot, *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 1035 – 1050.
- [16] D. Enders, T. Balensiefer, *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 534 – 541.
- [17] D. Enders, O. Niemeier, A. Henseler, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5606 – 5655.
- [18] S. P. Nolan, S. Díez-González, N. Marion, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 3046 – 3058; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 2988 – 3000.
- [19] F. Glorius, K. Hirano, I. Piel, *Chem. Lett.* **2011**, *40*, 786 – 791.
- [20] D. Enders, A. Grossmann, *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 320 – 332; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 314 – 325.
- [21] B. List, P. Pojarliev, C. Castello, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 573 – 575.
- [22] B. List, R. A. Lerner, C. F. Barbas, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 2395 – 2396.

- [23] J. P. Vité, W. Francke, *Chem. Unserer Zeit* **1985**, *19*, 11 – 21.
- [24] O. Sereda, S. Tabassum, R. Wilhelm, *Top. Curr. Chem.* **2009**, *291*, 349 – 393.
- [25] Y. Shi, M. Frohn, *Synthesis* **2000**, 1979 – 2000.
- [26] Y. Shi, O. A. Wong, *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3958 – 3987.
- [27] Y. Shi, O. Wong, *Top. Curr. Chem.* **2009**, *291*, 201 – 232.
- [28] Y. Shi, Y. Tu, Z.-X. Wang, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 9806 – 9807.
- [29] Y. Shi, Z.-X. Wang, Y. Tu, M. Frohn, J.-R. Zhang, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 11224 – 11235.
- [30] A. Vidal-Ferran, N. Nieto, I. J. Munslow, H. Fernández-Pérez, *Synlett* **2008**, 2856 – 2858.
- [31] Y. Shi, C. P. Burke, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 4093 – 4097.
- [32] J. M. Vega-Pérez, F. Iglesias-Guerra, M. Vega Holm, M. L. Martínez, E. Blanco, *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 6018 – 6009.
- [33] D. Yang, Y.-C. Yip, M.-W. Tang, M.-K. Wong, J.-H. Zheng, K.-K. Cheung, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 491 – 492.
- [34] A. Armstrong, *Chem. Comm.* **1998**, 621 – 622.
- [35] J. Wu, H.-G. Xia, *Green Chem.* **2005**, 708 – 710.
- [36] T. Akiyama, J. Itoh, K. Fuchibe, *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 999 – 1010.
- [37] M. Terada, D. Uraguchi, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 5356 – 5357.
- [38] T. Akiyama, J. Itoh, K. Yokota, K. Fuchibe, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 1592 – 1594; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 1566 – 1568.
- [39] M. Yamanaka, J. Itoh, K. Fuchibe, T. Akiyama, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 6756 – 6764.
- [40] H. Maskill, *The Physical Basis of Organic Chemistry*, 1. Aufl., Oxford University Press, Oxford, New York, **1993**.
- [41] D. P. Curran, H. K. Lung, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 6647 – 6650.
- [42] M. Rueping, A. P. Antonchick, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1731 – 1734.
- [43] P. R. Schreiner, T. Weil, M. Kotke, C. M. Kleiner, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1513 – 1516.
- [44] P. R. Schreiner, A. Wittkopp, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 217 – 220.
- [45] D. T. McQuade, S. L. Poe, A. R. Bogdan, B. P. Mason, J. L. Steinbacher, S. M. Opalka, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 1574 – 1580.
- [46] S. J. Connon, *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 5418 – 5427.
- [47] S. J. Connon, *Synlett* **2009**, 354 – 376.
- [48] Y. Takemoto, T. Okino, Y. Hoashi, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 12672 – 12673.

- [49] Y. Takemoto, T. Okino, Y. Hoashi, T. Furukawa, X. Xu, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 119 – 125.
- [50] W. Wang, J. Wang, H. Li, W. Duan, L. Zu, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4713 – 4716.
- [51] Y. Takemoto, T. Okino, S. Nakamura, T. Furukawa, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 625 – 627.
- [52] Z. Zhou, C. Wang, C. Tang, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1707 – 1710.
- [53] Y.-C. Chen, R. Li, B. Han, Q.-P. Liu, X. Tian, X.-F. Xiong, J.-G. Deng, *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 8094 – 8097.
- [54] W. Wang, J. Wang, H. Li, X. Yu, L. Zu, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4293 – 4296.
- [55] E. N. Jacobsen, S. J. Zuend, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 15872 – 15883.
- [56] C. Bolm, A. Flock, A. Krebs, *Synlett* **2010**, 1219 – 1222.
- [57] S. J. Connon, S. H. McCooney, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 6525 – 6528; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 6367 – 6370.
- [58] D. J. Dixon, J. Ye, P. S. Hynes, *Chem. Commun.* **2005**, 4481 – 4483.
- [59] S. J. Connon, A. Peschiulli, Y. Gun'k, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 2454 – 2457.
- [60] C. E. Song, S. H. Oh, H. S. Rho, J. W. Lee, J. E. Lee, S. H. Youk, J. Chin, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 7990 – 7993; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 7872 – 7875.
- [61] Y. Nagao, T. Honjo, S. Sano, M. Shiro, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 5988 – 5991; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 5838 – 5841.
- [62] S. Sano, T. Honjo, T. Tsumura, Y. Nagao, K. Yamaguchi, Y. Sei, *Synlett* **2009**, 3279 – 3282.
- [63] S. S. Chimni, P. Chauhan, *RSC Advances* **2012**, *2*, 737 – 758.
- [64] W.-J. Xiao, L.-Q. Lu, X.-L. An, J.-R. Chen, *Synlett* **2012**, *23*, 490 – 508.
- [65] U. Lüning, *Liebigs Ann. Chem.* **1987**, 949 – 955.
- [66] U. Lüning, R. Baumstark, K. Peters, H. G. von Schnering, *Liebigs Ann. Chem.* **1990**, 129 – 143.
- [67] U. Lüning, R. Baumstark, W. Schyja, *Liebigs Ann. Chem.* **1991**, 999 – 1002.
- [68] U. Lüning, R. Baumstark, W. Schyja, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 5063 – 5066.
- [69] U. Lüning, S. Petersen, W. Schyja, W. Hacker, T. Marquardt, K. Wagner, M. Bolte, *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, 1077 – 1084.
- [70] U. Lüning, O. Storm, *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 3680 – 3685.
- [71] T. Liebig, *Dissertation*, Christian-Albrechts-Universität zu Kiel, **2006**.
- [72] U. Lüning, T. Liebig, M. Abbass, *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 972 – 980.
- [73] D. G. Hall, *Boronic Acids*, 1. Aufl., Wiley-VCH, Weinheim, **2005**.

- [74] F. Eggers, *Dissertation*, Christian-Albrechts-Universität zu Kiel, **2007**.
- [75] U. Lüning, F. Eggers, *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 2328 – 2341.
- [76] E. Fillion, D. Fishlock, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 13144 – 13145.
- [77] U. Lüning, M. Abbass, F. Fahrenkrug, *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 3294 – 3303.
- [78] Y. Fort, D. Cuperly, P. Gros, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 238 – 241.
- [79] P. Caubère, P. Gros, Y. Fort, G. Queguiner, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 4791 – 4794.
- [80] P. Caubère, P. Gros, Y. Fort, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1997**, 3071 – 3080.
- [81] Y. Fort, J. Mathieu, P. Gros, *Chem. Commun.* **2000**, 951 – 952.
- [82] U. Lüning, M. Müller, *Chem. Ber.* **1990**, *123*, 643 – 645.
- [83] U. Lüning, M. Müller, M. Gelbert, K. Peters, H. G. V. Schnering, M. Keller, *Chem. Ber.* **1994**, *127*, 2297 – 2306.
- [84] T. L. Davis, J. W. Hill, *J. Am. Chem. Soc.* **1929**, *51*, 493 – 504.
- [85] E. Kiehlmann, R. W. Lauener, *Can. J. Chem.* **1989**, *67*, 335 – 344.
- [86] R. J. Abraham, M. A. Warne, L. Griffiths, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1998**, 1751 – 1757.
- [87] E. J. Warawa, J. R. Campbell, *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 3511 – 3516.
- [88] W. S. Rapson, R. Robinson, *J. Chem. Soc.* **1935**, 1285 – 1288.
- [89] W. G. Dauben, M. E. Lorber, N. D. Vietmeyer, R. H. Shapiro, J. H. Duncan, K. Tomer, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 4762 – 4763.
- [90] G. Radivoy, F. Alonso, Y. Moglie, C. Vitale, M. Yus, *Tetrahedron* **2005**, *61*, 3859 – 3864.
- [91] J. Daunis, R. Jacquier, H. Lopez, P. Viallefont, *J. Chem. Res., Synop.* **1981**, *2*, 45.
- [92] R. G. Harvey, C. Yang, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 4155 – 4158.
- [93] M. Hayashi, K. Yamada, S.-z. Nakayama, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2000**, 1501 – 1503.
- [94] S. M. Weinreb, J. Jin, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 5773 – 5784.
- [95] E. Taskinen, K. Nummelin, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 4844 – 4847.
- [96] Y. Tamaru, Y. Yoshimoto, *Chem. Ind. (London)* **1980**, 888 – 889.
- [97] A. S. Kotnis, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 481 – 484.
- [98] Über Carl Hagemann und dem nach ihm benannten Ester: F. Eiden, *Chem. Unserer Zeit* **2007**, *41*, 316 – 323.
- [99] V. K. Chaikovskii, V. I. Skorokhodov, V. D. Filimonov, *Russ. J. Org. Chem.* **2001**, *37*, 1503 – 1504.
- [100] J.-W. Chern, R. S. Talekar, G. S. Chen, S.-Y. Lai, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 8590 – 8593.
- [101] N. Bodor, J. J. Kaminski, K. W. Knutson, *Tetrahedron* **1978**, *34*, 2857 – 2859.

- [102] J.-Y. Kazock, M. Taggougui, B. Carré, P. Willmann, D. Lemordant, *Synthesis* **2007**, 3776 – 3778.
- [103] J. H. Naismith, S. T. M. Allard, M. F. Giraud, *Cell. Mol. Life Sci.* **2001**, 58, 1650 – 1665.
- [104] M. E. Tanner, J. Samuel, *Nat. Prod. Rep.* **2002**, 19, 261 – 277.
- [105] S. Ito, *J. Appl. Glycosci.* **2010**, 57, 1 – 6.
- [106] S. Kinoshita, K. Kadota, H. Taguchi, *Biochim. Biophys. Acta, Enzymol.* **1981**, 662, 285 – 290.
- [107] B. Andersen, *Acta Chem. Scand. Ser. B* **1984**, 38, 415 – 418.
- [108] C. G. Swain, J. F. Brown, *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, 74, 2534 – 2537.
- [109] P. R. Rony, W. E. McCormack, S. W. Wunderly, *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, 91, 4244 – 4251.
- [110] P. R. Rony, R. O. Neff, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, 95, 2896 – 2905.
- [111] C. G. Swain, J. F. Brown, *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, 74, 2538 – 2543.
- [112] P. R. Rony, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, 90, 2824 – 2831.
- [113] M. Kuzuya, A. Noguchi, T. Okuda, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1984**, 57, 3461 – 3465.
- [114] S. Morpurgo, M. Bossa, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2003**, 5, 1181 – 1189.
- [115] S. Morpurgo, A. Grandi, C. Zazza, M. Bossa, *THEOCHEM* **2005**, 729, 71-82.
- [116] B. G. Cox, R. Natarajan, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1977**, 2021 – 2024.
- [117] K. Fujimori, *Markomol. Chem.* **1978**, 179, 625 – 632.
- [118] G. Westphal, J. Vogel, C. Pippig, *Food / Nahrung* **1988**, 32, 709 – 714.
- [119] C. O. da Silva, A. M. Silva, E. C. da Silva, *Carbohydr. Res.* **2006**, 341, 1029 – 1040.
- [120] P. Wipf, T. Tsuchimoto, H. Takahashi, *Pure Appl. Chem.* **1999**, 71, 415 – 421.
- [121] S. Kusumoto, M. Oikawa, A. Wada, F. Okazaki, *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 4469 – 4471.
- [122] M. S. Newman, C. H. Chen, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, 95, 278 – 279.
- [123] T. W. Greene, P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3. Aufl., Wiley, New York, **1999**.
- [124] D. Dubé, D. Deschênes, J. Tweddell, H. Gagnon, R. Carlini, *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 1827 – 1830.
- [125] R. A. McClelland, S. Gedge, J. Bohonek, *J. Org. Chem.* **1981**, 46, 886 – 891.
- [126] R. A. McClelland, L. J. Santry, S. Azer, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 2909 – 2914.
- [127] R. A. McClelland, S. Steenken, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 5860 – 5866.
- [128] G. Sabitha, R. Srividya, J. S. Yadav, *Tetrahedron* **1999**, 55, 4015 – 4018.
- [129] E. M. Carreira, J. T. Starr, G. Koch, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 8793 – 8794.

- [130] M. Johansson, D. Röme, O. Sterner, *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 635 – 638.
- [131] F.-E. Chen, J. Huang, F. Xiong, *Tetrahedron Asymm.* **2008**, *19*, 1436 – 1443.
- [132] J. Oda, J. Hiratake, Y. Yamamoto, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1985**, 1717 – 1719.
- [133] C. E. Song, J. Chin, H. S. Rho, S. H. Oh, J. W. Lee, J. Y. Lee, *Chem. Comm.* **2008**, 1208 – 1210.
- [134] L. Deng, Y. Chen, P. McDaid, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2965 – 2984.
- [135] C. Bolm, I. Atodiresei, I. Schiffers, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5683 – 5712.
- [136] W. H. Powell, *Pure Appl. Chem.* **1998**, *70*, 1513 – 1545.
- [137] H. A. Favre, W. H. Powell, D. Hellwinkel, H. A. Smith, S. S.-C. Tsay, **2002**, *74*, 809 – 834.
- [138] D. Hellwinkel, *Die systematische Nomenklatur der organischen Chemie*, 5. Aufl., Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, **2006**.
- [139] Y. Kobayashi, Y. Tokoro, K. Watatani, *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 3825 – 3834.
- [140] R. Breinbauer, M. Peters, *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 6622 – 6625.
- [141] B. N. Rogers, D. P. Walker, D. G. Wishka, D. W. Piotrowski, S. Jia, S. C. Reitz, K. M. Yates, J. K. Myers, T. N. Vetman, B. J. Margolis, E. J. Jacobsen, B. A. Acker, V. E. Groppi, M. L. Wolfe, B. A. Thornburgh, P. M. Tinholt, L. A. Cortes-Burgos, R. R. Walters, M. R. Hester, E. P. Seest, L. A. Dolak, F. Han, B. A. Olson, L. Fitzgerald, B. A. Staton, T. J. Raub, M. Hajos, W. E. Hoffmann, K. S. Li, N. R. Higdon, T. M. Wall, R. S. Hurst, E. H. F. Wong, *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 8219 – 8248.
- [142] A. J. Wilson, J. Plante, F. Campbell, B. Malkova, C. Kilner, S. L. Warriner, *Org. Biomol. Chem.* **2008**, *6*, 138 – 146.
- [143] H. S. Mosher, R. L. Elsenbaumer, *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 600 – 604.
- [144] M. Shi, W. Wang, F. Wang, *Organometallics* **2010**, *29*, 928 – 933.
- [145] P. Baret, G. Serratrice, V. Beaujolais, C. Béguin, D. Gaude, J.-L. Pierre, *Eur. J. Inorg. Chem.* **1998**, *1998*, 613 – 619.
- [146] R. Y. Tsien, S. R. Adams, J. P. Y. Kao, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 7957 – 7968.
- [147] M. R. Chedekel, I. A. Ismail, D. E. Sharp, *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 2243 – 2246.
- [148] D. B. G. Williams, M. Lawton, *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 3269 – 3272.
- [149] M. Yus, A. Guijarro, B. Mancheño, J. Ortiz, *Tetrahedron* **1996**, *52*, 1643 – 1650.

Eidesstattliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, Frank Schleef, an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation selbständig und nur mit den angegebenen Hilfsmitteln angefertigt habe. Die Arbeit entstand unter Einhaltung der Regeln guter wissenschaftlicher Praxis der Deutschen Forschungsgemeinschaft. Inhalt und Form der Arbeit sind von mir eigenständig erarbeitet und verfasst worden. Weder die gesamte Arbeit noch Teile davon habe ich an anderer Stelle im Rahmen eines Prüfungsverfahrens eingereicht. Dies ist mein erster Promotionsversuch.

Kiel, den 25.06.2012

Frank Schleef