

Konrad Miroslaw Sommer

**Enantioselektive Synthese von Vitamin E
durch monoklonale Antikörper und
einen neuen Palladium-katalysierten
Domino-*Wacker-Heck*-Prozeß**



Cuvillier Verlag Göttingen

**Enantioselektive Synthese von Vitamin E
durch monoklonale Antikörper und
einen neuen Palladium-katalysierten
Domino-*Wacker-Heck*-Prozeß**

Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultäten
der Georg-August-Universität zu Göttingen

vorgelegt von
Konrad Miroslaw Sommer
aus Stettin

Göttingen 2002

Bibliografische Information Der Deutschen Bibliothek

Die Deutsche Bibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über <http://dnb.ddb.de> abrufbar.

1. Aufl. - Göttingen : Cuvillier, 2004
Zugl.: Göttingen, Univ., Diss., 2002
ISBN 3-89873-976-7

D 7

Referent: Prof. Dr. Dr. h.c. L. F. Tietze

Korreferent: Prof. Dr. H. Lackner

Tag der mündlichen Prüfung: 20. 06. 2002

© CUVILLIER VERLAG, Göttingen 2004
Nonnenstieg 8, 37075 Göttingen
Telefon: 0551-54724-0
Telefax: 0551-54724-21
www.cuvillier.de

Alle Rechte vorbehalten. Ohne ausdrückliche Genehmigung des Verlages ist es nicht gestattet, das Buch oder Teile daraus auf fotomechanischem Weg (Fotokopie, Mikrokopie) zu vervielfältigen.

1. Auflage, 2004

Gedruckt auf säurefreiem Papier

ISBN 3-89873-976-7

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit von Juni 1999 bis März 2002 im Institut für Organische Chemie der Georg-August-Universität zu Göttingen angefertigt.

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater, Herrn Prof. Dr. Dr. h.c. Lutz F. Tietze für die faszinierende Themenstellung, das stete Interesse am Fortgang der Arbeit und die vielen Anregungen in zahlreichen Diskussionen sowie für die Unterstützung und Förderung während dieser Arbeit.

Meiner Familie

INHALTSVERZEICHNIS**ALLGEMEINER TEIL**

1	Einleitung	1
2	Vitamin E	3
2.1	Biologische Wirksamkeit	5
2.2	Resorption und Transport	6
2.3	Bedarf an Vitamin E	6
2.4	Aktivitätsunterschiede	7
2.5	Biosynthese der Tocopherole und Tocotrienole	8
2.6	Synthesen von Vitamin E	10
2.6.1	Technische Synthesen	10
2.6.2	Enantioselektive Synthesen	11
2.6.2.1	Racematspaltung	11
2.6.2.2	Verwendung von Verbindungen aus dem <i>chiral pool</i> .	12
2.6.2.3	Auxiliarkontrollierte Reaktionen	13
2.6.2.4	Katalytische enantioselektive Synthesen	13
3	Monoklonale Antikörper	17
3.1	Eigenschaften und Struktur der monoklonalen Antikörper	17
3.2	Katalytische monoklonale Antikörper	18
3.3	Katalytische Antikörper zur Synthese von Vitamin E	20
4	Palladium-Katalyse in der Organischen Synthese	23
4.1	Die <i>Heck</i> -Reaktion	23
4.1.1	Mechanistische Betrachtungen und Reaktionsverlauf	24
4.1.2	Die <i>Heck</i> -Reaktion in der Naturstoffsynthese	27
4.2	Die <i>Wacker</i> -Oxidation	28
4.2.1	Reaktionsverlauf	29
4.2.2	<i>Wacker</i> -Reaktionen in der Naturstoffsynthese	30
4.2.3	Enantioselektive <i>Wacker</i> -Reaktionen	31
5	Problemstellung und Planung der Arbeit	35

6	Design der Haptene	41
7	Synthese des Chinazolin-Haptens 78	47
7.1	Synthese des Diamins 83	47
7.2	Synthese des Ketons 82	53
7.3	Synthese des Chinazolin-Haptens	54
7.4	Diskussion der ausgewählten spektroskopischen Daten	55
7.4.1	<i>Trimethylphenol-Derivate 109, 111, 113, 112, 90 und 83</i>	55
7.4.2	<i>Decenol-Derivate 129, 131, 132 und 82</i>	56
7.4.3	<i>Chinazolin-Haptene 133 und 78</i>	56
8	Synthese des Benzoxazin-Analogons 140	58
9	Synthese des Benzothiazin-Analogons 149	61
10	Synthese der Isochinolin-Haptene 79 und 157	64
10.1	Synthese des Isochinolins 152	64
10.2	Synthese des Isochinolin-Haptene 79 und 157	65
10.3	Diskussion der ausgewählten spektroskopischen Daten	67
10.3.1	<i>Isochinolin 152</i>	67
10.3.2	<i>Isochinolinmethbromid und -iodid 79 und 157</i>	67
11	Synthese des Benzodiazepin-Haptens 80	69
11.1	Diskussion der ausgewählten spektroskopischen Daten	72
11.1.1	<i>Benzodiazepinon 160</i>	72
11.1.2	<i>Benzodiazepin 162</i>	73
12	Synthese des azyklischen Haptens 81	74
12.1	Aufbau des Hydroxylgruppen-differenzierten Hydrochinon-iodides 166	74
12.2	Synthese des Dimethyl-(2-vinyloxy-ethyl)-amins 170	75
12.3	Die <i>Heck</i> -Reaktion zum Aldehyd 91	75
12.4	Synthese der atropisomeren Modellverbindung 174	77
12.5	Die Synthese des atropisomeren Haptens 81	78
12.6	Diskussion der ausgewählten spektroskopischen Daten	79
12.6.1	<i>Aldehyd 91</i>	79
12.6.2	<i>Ammoniumsalze 174 und 81</i>	79
13	Domino-Wacker-Heck-Reaktion	82
13.1	Konzept	82

13.2	Synthese der Substrate für die Domino- <i>Wacker-Heck</i> -Reaktion	84
13.3	Diskussion der ausgewählten spektroskopischen Daten	85
13.3.1	<i>Chromane 182, 183 und Chromanole 184, 185</i>	85
13.3.2	<i>Ketone 186 und 187</i>	86
13.3.3	<i>Acetate 188, 189 und Phenole 97, 93</i>	86
13.4	Die Untersuchung der Reoxidationssysteme	87
13.5	Die Domino- <i>Wacker-Heck</i> -Reaktion	88
13.6	Die enantioselektive Reaktionsführung	90
13.6.1	Synthese der Liganden	90
13.6.2	Enantioselektive Domino- <i>Wacker-Heck</i> -Reaktion	94
13.6.3	Bestimmung der absoluten Konfiguration	98
14	Zusammenfassung und Ausblick	101

EXPERIMENTELLER TEIL

1	Allgemeine Arbeitstechniken	121
2	Allgemeine Arbeitsvorschriften (AAV)	124
3	Synthese des Chinazolin-Haptens 78	126
3.1	Synthese des Amins 83	126
3.1.1	1-Methoxy-2,3,6-trimethyl-benzen (109)	126
3.1.2	1-Methoxy-2,3,6-trimethyl-4-nitro-benzen (111)	126
3.1.3	2-(3-Methoxy-2,4,5-trimethyl-6-nitro-benzyl)-isoindol-1,3-dion (112)	127
3.1.4	2-Chloro- <i>N</i> -(3-methoxy-2,4,5-trimethyl-6-nitro-benzyl)-acetamid (113)	128
3.1.5	3-Methoxy-2,4,5-trimethyl-6-nitro-benzylamin (90)	128
3.1.6	2-Aminomethyl-4-methoxy-3,5,6-trimethyl-phenylamin (83)	129
3.2	Alternative Synthesen des Amins 83	129
3.2.1	4-Methoxy-2,3,5-trimethyl-phenylamin (114)	129
3.2.2	<i>N</i> -(4-Methoxy-2,3,5-trimethyl-phenyl)-acetamid (117)	130
3.2.3	<i>N</i> -(Acetylamino-5-methoxy-3,4,6-trimethyl-benzyl)-2-chloro-acetamid (118)	130
3.2.4	2,2,2-Trichloro- <i>N</i> -(4-methoxy-2,3,5-trimethyl-phenyl)-acetamid (115)	131
3.2.5	2,2,2-Trichloro- <i>N</i> -{2-[(2-chloro-acetylamino)-methyl]-4-methoxy-3,5,6-trimethyl-phenyl}-acetamid (116)	131
3.2.6	2,2,2-Trifluoro- <i>N</i> -(4-methoxy-2,3,5-trimethyl-phenyl)-acetamid (119)	131

3.2.7	2,2,2-Trifluoro- <i>N</i> -{2-[(2,2,2-trifluoro-acetylamino)-methyl]}-(4-methoxy-2,3,5-trimethyl-phenyl)-acetamid (120)	132
3.2.8	<i>N</i> -(4-Methoxy-2,3,5-trimethyl-phenyl)-kohlen säure- <i>tert</i> -butyl-ester (124)	132
3.3	Synthese des Ketons 82	132
3.3.1	10-Hydroxy-decan-2-on (129)	132
3.3.2	Toluen-4-sulfonsäure-9-oxo-decyl-ester (131)	133
3.3.3	Methansulfonsäure-9-oxo-decyl-ester (130)	134
3.3.4	Thioessigsäure- <i>S</i> -(9-oxo-decyl)-ester (132)	134
3.3.5	10-Mercapto-decan-2-on (82)	135
3.4	Synthese des Chinazolin-Haptens 78	136
3.4.1	8-(6-Methoxy-2,5,7,8-tetramethyl-1,2,3,4-tetrahydro-chinazolin-2-yl)-octan-1-ol (133)	136
3.4.2	8(6-Methoxy-2,5,7,8-tetramethyl-1,2,3,4-tetrahydro-quinazolin-2-yl)-octan-1-thiol (78)	136
4	Synthese des Benzoxazin-Analogons 140	138
4.1	1,4-Dimethoxy-2,3,5-trimethylbenzol (134)	138
4.2	2,5-Dimethoxy-3,4,6-trimethylbenzaldehyd (135)	138
4.3	2-Hydroxy-5-methoxy-3,4,6-trimethyl-benzaldehyd (136)	139
4.4	2-Benzyloxy-5-methoxy-3,4,6-trimethyl-benzaldehyd (138)	139
4.5	2-Benzyloxy-5-methoxy-3,4,6-trimethyl-benzylamin (139)	140
4.6	2-Aminomethyl-4-methoxy-3,5,6-trimethyl-phenol (137)	141
5	Synthese des Benzothazin-Analogons 149	142
5.1	4-Methoxy-2,3,5-trimethyl-benzensulfuryl chlorid (141)	142
5.2	4-Methoxy-2,3,5-trimethyl-benzenthioI (142)	142
5.3	2-(4-Methoxy-2,3,5-trimethyl-phenylsulfanylmethyl)-isoindol-1,3-dion (144)	143
5.4	2-(2-Mercapto-5-methoxy-3,4,6-trimethyl-benzyl)-isoindol-1,3-dion (143) und <i>N</i> -(3-methoxy-6-phthalimido- <i>N</i> -methyl-2,4,5-trimethylphenyl-methyl)-phthalimid (143a)	144
5.5	4-Methoxy-2,3,5-trimethylphenyl-disulfid (145)	144
5.6	4-Methoxy-(2-phthalimido- <i>N</i> -methyl)-3,5,6-trimethylphenyl-disulfid (146)	145
6	Synthese der Isochinolin-Haptene 79 und 157	146
6.1	Synthese des Isochinolins 152	146
6.1.1	4-Methoxy-2,3,5-trimethylbenzaldehyd (85)	146
6.1.2	(2,2-Dimethoxy-ethyl)-(4-methoxy-2,3,5-trimethyl-benzyl)-amin (150)	146
6.1.3	6-Methoxy-5,7,8-trimethyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin (152)	147
6.2	Synthese des Tetrahydro-isochinolinium-bromids 79	148

6.2.1	6-Methoxy-2,5,7,8-tetramethyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin (153)	148
6.2.2	Thioessigsäure- <i>S</i> -(8-bromo-octyl)-ester (87)	149
6.2.3	2-(8-Acetylsulfanyl-octyl)-6-methoxy-2,5,7,8-tetramethyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolinium-bromid (154)	149
6.2.4	2-(8-Mercapto-octyl)-6-methoxy-2,5,7,8-tetramethyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolinium-bromid (79)	150
6.3	Synthese des Tetrahydro-isochinolinium-iodids 157	151
6.3.1	Thioessigsäure- <i>S</i> -[8-(6-methoxy-5,7,8-trimethyl-3,4-dihydro-1 <i>H</i> -isochinolin-2-yl)-octyl]-ester (155)	151
6.3.2	2-(8-Acetylsulfanyl-octyl)-6-methoxy-2,5,7,8-tetramethyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolinium-iodid (156)	152
6.3.3	2-(8-Mercapto-octyl)-6-methoxy-2,5,7,8-tetramethyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolinium-iodid (157)	152
7	Synthese des Benzodiazepin-Haptens 80	154
7.1	Synthese des Tetrahydro-benzodiazepins 162	154
7.1.1	2-(3-Methoxy-2,4,5-trimethyl-6-nitro-benzylamino)-2-methyl-malonsäure-diethylester (158)	154
7.1.2	2-(2-Amino-5-methoxy-3,4,6-trimethyl-benzylamino)-2-methyl-malonsäure-diethylester (159)	154
7.1.3	7-Methoxy-3,6,8,9-tetramethyl-2-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1 <i>H</i> -benzo[e][1,4]-diazepin-3-carbonsäure-ethyl-ester (160)	155
7.1.4	3-Hydroxymethyl-7-methoxy-3,6,8,9-tetramethyl-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[e][1,4]diazepin-2-on (161) und (7-Methoxy-3,6,8,9-tetramethyl-2,3,4,5-tetrahydro-1 <i>H</i> -benzo[e][1,4]diazepin-3-yl)-methanol (162)	156
8	Synthese des azyklischen Haptens 81	158
8.1	Synthese des Aldehydes 91	158
8.1.1	Pivalinsäure-4-hydroxy-2,3,5-trimethyl-phenylester (164)	158
8.1.2	Pivalinsäure-4-methoxy-2,3,5-trimethyl-phenylester (165)	158
8.1.3	Pivalinsäure-2-iodo-4-methoxy-3,5,6-trimethyl-phenylester (166)	159
8.1.4	4,4-Dimethyl-morpholin-4-ium-iodid (168)	160
8.1.5	Dimethyl-(2-vinyloxy-ethyl)-amine (170)	160
8.1.6	<i>E,Z</i> -2,2-Dimethyl-propionsäure-2-[2-(dimethylamino-ethoxy)-vinyl]-4-methoxy-3,5,6-trimethyl-phenyl-ester (2 Diastereomere) (171)	161
8.1.7	2,2-Dimethyl-propionsäure-4-methoxy-2,3,5-trimethyl-6-(2-oxo-ethyl)-phenyl-ester (91)	162
8.2	Synthese des Hydrochlorides 174	163

8.2.1	2,2-Dimethyl-propionsäure-2-[2-(hexyl-methyl-amino)-ethyl]-4-methoxy-3,5,6-trimethyl-phenyl-ester (172)	163
8.2.2	2-[2-(Hexyl-methyl-amino)-ethyl]-4-methoxy-3,5,6-trimethyl-phenol (173)	163
8.2.3	Hexyl-[2-(2-hydroxy-5-methoxy-3,4,6-trimethyl-phenyl)-ethyl]-methyl-ammonium-chlorid (174)	164
8.3	Synthese des Hydrochlorides 81	165
8.3.1	2,2-Dimethyl-propionsäure-4-methoxy-2,3,5-trimethyl-6-(2-methylamino-ethyl)-phenyl-ester (175)	165
8.3.2	2,2-Dimethyl-propionsäure-2-{2[8-acetylsulfanyl-octyl)-methyl-amino]-ethyl}-4-methoxy-3,5,6-trimethyl-phenyl-ester (176)	166
8.3.3	2-{2-[(Mercapto-octyl)-methyl-amino]-ethyl}-4-methoxy-3,5,6-trimethyl-phenol (177)	166
8.3.4	[2-(2-Hydroxy-5-methoxy-3,4,6-trimethyl-phenyl)-ethyl]-(8-mercapto-octyl)-methyl-ammonium-chlorid (81)	167
9	Domino-Wacker-Heck-Reaktion	168
9.1	Synthese der Edukte 93 und 97	168
9.1.1	2-Methoxy-2,5,7,8-tetramethylchroman-6-ol (181)	168
9.1.2	2,6-Dimethoxy-2,5,7,8-tetramethyl-chroman (182)	168
9.1.3	6-Methoxy-2,5,7,8-tetramethyl-chroman-2-ol (184)	169
9.1.4	Essigsäure-4-methoxy-2,3,5-trimethyl-6-(3-oxo-butyl)-phenylester (186)	170
9.1.5	Essigsäure-4-methoxy-2,3,5-trimethyl-6-(3-methyl-but-3-enyl)-phenyl-ester (188)	171
9.1.6	4-Methoxy-2,3,5-trimethyl-6-(3-methyl-but-3-enyl)-phenol (97)	171
9.1.7	6-Benzyloxy-2-methoxy-2,5,7,8-tetramethyl-chroman (183)	172
9.1.8	6-Benzyloxy-2,5,7,8-tetramethyl-chroman-2-ol (185)	173
9.1.9	Essigsäure-4-benzyloxy-2,3,5-trimethyl-6-(3-oxo-butyl)-phenylester (187)	173
9.1.10	Essigsäure-4-benzyloxy-2,3,5-trimethyl-6-(3-methyl-but-3-enyl)-phenyl-ester (189)	174
9.1.11	4-Benzyloxy-2,3,5-trimethyl-6-(3-methyl-but-3-enyl)-phenol (93)	174
9.2	Die Domino-Wacker-Heck-Reaktion	175
9.2.1	4-(6-Methoxy-2,5,7,8-tetramethyl-chroman-2-yl)-but-2-ensäure-methyl-ester (100)	175
9.2.2	4,4-Dimethoxy-2,3,5-trimethyl-6-(3-methyl-but-3-enyl)-cyclohexa-2,5-dienon (191)	176
9.2.3	4-(6-Benzyloxy-2,5,7,8-tetramethyl-chroman-2-yl)-but-2-enyl-säure-methyl-ester (99)	176
9.2.4	2-(6-Methoxy-2,5,7,8-tetramethyl-chroman-2-yl)-ethanol (57)	177
9.2.5	2-(6-Benzyloxy-2,5,7,8-tetramethyl-chroman-2-yl)-ethanol (58)	178

9.3	Synthese der BOXAX-Liganden	179
9.3.1	Synthese des <i>i</i> Pr-BOXAX-Ligandes	179
9.3.1.1	2,2'-Dibromo-[1,1']binaphthalen (193)	179
9.3.1.2	[1,1']Binaphthalenyl-2,2'-dicarbaldehyd (194)	180
9.3.1.3	[1,1']Binaphthalenyl-2,2'-dicarbonsäure (195)	180
9.3.1.4	(R,S)-[1,1']Binaphthalenyl-2,2'-dicarbonsäure-bis-(S)-[(1-hydroxymethyl-2-methyl-propyl)]-amid (196)	181
9.3.1.5	(S)-2,2'-Bis-((S)-4-isopropyl-oxazol-2-yl)-[1,1']binaphthalen und (R)-2,2'-Bis-((S)-4-isopropyl-oxazol-2-yl)-[1,1']binaphthalen (71)	182
9.3.2	Synthese der Bn- und <i>t</i> Bu-BOXAX-Liganden 72 und 104	183
9.3.2.1	1-Bromo-2-brommethyl-naphthalen (199)	183
9.3.2.2	1-Bromo-naphthalen-2-carbaldehyd (200)	184
9.3.2.3	1-Bromo-naphthalen-2-carbonsäure (201)	184
9.3.2.4	(S)-4-Benzyl-2-(1-bromo-naphthalen-2-yl)-4,5-dihydro-oxazol (202)	185
9.3.2.5	(S)-2,2'-Bis-((S)-4-benzyl-oxazol-2-yl)-[1,1']binaphthalen (72)	186
9.3.2.6	(S)-2-(1-Bromo-naphthalen-2-yl)-4- <i>tert</i> -butyl-4,5-dihydro-oxazol (203)	187
9.3.2.7	(S)-2,2'-Bis-((S)-4- <i>tert</i> -butyl-oxazol-2-yl)-[1,1']binaphthalen (104)	188
10	Verzeichnis der verwendeten Abkürzungen	191
11	Literaturverzeichnis	192

ALLGEMEINER TEIL

1 Einleitung

Die Chemie ist wie keine andere Naturwissenschaft allgegenwärtiger und unverzichtbarer Bestandteil unseres Lebens geworden. Innovative Entwicklungen in den Bereichen Pharmazie, Lebensmittel- oder Kunststoffchemie und nicht zuletzt in der Pflanzenschutz- und Düngemittelindustrie haben nicht nur zur hohen Lebensqualität der hochtechnisierten Nationen beigetragen, sondern liefern auch Voraussetzungen für die Befriedigung elementarer Grundbedürfnisse der gesamten Menschheit. Mit den Bedürfnissen der Gesellschaft steigen aber auch die Anforderungen an die chemische Forschung und so benötigt man neue Synthesemethoden, die effizienter und somit ressourcenschonender sind. Wesentliche Impulse zur Entwicklung innovativer Verfahren bezieht dabei die Organische Synthese aus der Notwendigkeit, die erforderliche Chemo-, Regio- und Stereoselektivität auf der einen Seite mit der Berücksichtigung ökologischer und nicht zuletzt ökonomischer Aspekte auf der anderen zu paaren. Lösungsansätze sind die Verwendung sequentieller Transformationen und katalytischer Prozesse.

Bei dem ersten Verfahren werden nach dem Vorbild der Biosynthesewege der Natur mehrere aufeinander folgende Reaktionsschritte ohne die Isolierung der Intermediate durchlaufen. Speziell Domino-Reaktionen sind dadurch gekennzeichnet, dass jede Transformation an der jeweils zuvor gebildeten Funktionalität erfolgt. Ihre Effizienz wird durch die wachsende Zahl erfolgreicher Naturstoffsynthesen bestätigt, während die Vorteile in Bezug auf Abfallvermeidung, Lösungsmittelbedarf, Energieverbrauch und Arbeitsaufwand offensichtlich sind.

Zum anderen stellt die Katalyse eine Methode der Synthesechemie dar, die nicht nur von akademischem Interesse, sondern auch in der großindustriellen Synthese unentbehrlich ist und ein derart großes Innovationspotential wie wohl kaum ein anderes Gebiet bietet. Dabei wird die Aktivierungsenergie zum Ablauf einer bestimmten Reaktion mit Hilfe der Katalysatoren herabgesetzt und dadurch die Reaktionsgeschwindigkeit erhöht. Als klassische Beispiele für die heterogene Katalyse seien hier exemplarisch die Ammoniaksynthese, die Synthesegas-Chemie sowie das katalytische Crackern von Ölen zur Herstellung von Treibstoffen genannt. Während bei der heterogenkatalytischen Reaktionsführung die einfache Katalysator-Rückgewinnung einen entscheidenden Vorteil bietet, zeigt die homogene Katalyse ihre Stärken in einem anderen Bereich. Der Katalysator kann hier durch gezielte

Ligandenvariation maßgeschneidert und reproduzierbar hergestellt werden. Interessante Anwendungen dieser Methodik sind neben der *Wacker*-Oxidation von Olefinen, der Hydroformylierung und der Hydrierung von Alkenen, auch die isotaktische Polymerisation.

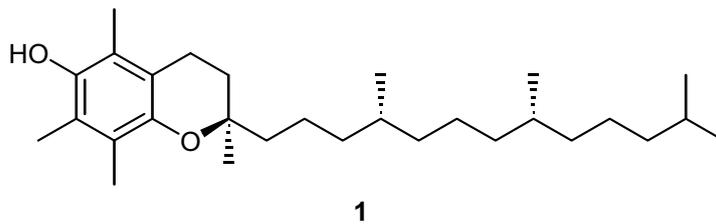
Aber auch im Fall der Katalyse, die nicht zuletzt aufgrund atomökonomischer Gesichtspunkte in der chemischen Industrie schon seit langem große Bedeutung besitzt, lassen sich Parallelen zur Natur ziehen. So stellen Enzyme das biologische Vorbild idealer Katalysatoren dar, die im wässrigem Medium in Gegenwart von Sauerstoff bei hoher Chemo- und Stereoselektivität unter milden Reaktionsbedingungen wirksam sind, wobei funktionelle Gruppen toleriert werden, so dass hochkomplexe Strukturen gebildet werden können. Mit Hilfe immobilisierter Enzyme, die durch Verankerung auf einem porösen Träger im Prinzip heterogenkatalytisch arbeiten, sind wichtige Anwendungen im industriellen Bereich wie die Produktion halbsynthetischer Penicilline möglich geworden.

Die heutige, interdisziplinär geprägte Katalysatorforschung geht allerdings noch einen Schritt weiter; durch das Design monoklonaler katalytischer Antikörper werden mittlerweile maßgeschneiderte biologische Katalysatoren erzeugt. Die Bildung und Charakterisierung dieser bahnbrechenden Makromoleküle ermöglicht obendrein nicht nur eine Einsicht in die Natur der molekularen Erkennung und der genetischen Information, sondern gibt auch einen Anstoß zur Entwicklung weiterer neuartiger Katalysatoren für chemische, biologische und medizinische Anwendungen.

In der vorliegenden Arbeit wird ein Beitrag zur Entwicklung innovativer Katalyseverfahren geleistet. Durch die Entwicklung neuer sequentiellen Palladium-Katalysierten Reaktionen und den Design und die Synthese von Antigenen (Haptenen) zur Darstellung katalytischen monoklonalen Antikörper sollten im Rahmen der Vitamin E-Synthese effiziente Synthese-Zugänge zu diesem Antioxidans aufgezeichnet werden.

2 Vitamin E

Vitamin E **1** gehört neben den Vitaminen A, D und K zur Gruppe der fettlöslichen Vitamine. Erste Hinweise auf den essentiellen Charakter einer bis dahin unbekannt Substanz lieferten *H. M. Evans* und *K. S. Bishop* im Jahr 1929, als sie Reproduktionsstörungen bei Ratten feststellten, in deren Futter bestimmte Fette fehlten.¹ Aus diesen Fetten konnte später eine Substanz isoliert und charakterisiert werden, die man als Vitamin E bezeichnete.²



Vitamin E ist ein Sammelbegriff für alle Tocopherol- und Tocotrienolderivate. Dazu zählen α -, β -, γ - und δ -Tocopherol mit je drei Stereozentren in 2-, 4'- und 8'-Position, sowie α -, β -, γ - und δ -Tocotrienol, welche neben dem Stereozentrum an C-2 drei *E*-konfigurierte Doppelbindungen an C-3', C-7' und C-11' aufweisen. Die Stereozentren der natürlich vorkommenden Isomere der Tocopherole und Tocotrienole sind alle *R*-konfiguriert.

Tocopherol	α -	β -	γ -	δ -
	<i>RRR</i> -	<i>RRR</i> -	<i>RRR</i> -	<i>RRR</i> -
Tocotrienol	α -	β -	γ -	δ -
	<i>R</i> -	<i>R</i> -	<i>R</i> -	<i>R</i> -

Tabelle 1: Nomenklatur der E-Vitamine.

Vitamin E ist in der Lage, positiv auf eine Vielzahl von Symptomatiken einzuwirken, z.B. allgemeine Leistungssteigerung, Stärkung des Binde- und Muskelgewebes, Vorbeugung vorzeitiger Alters- und Verschleißerscheinungen und Krankheiten, die mit Lipidperoxidation in Zusammenhang gebracht werden, wie Cardiovascularkrankheiten und Tumorerkrankungen. Die biologische Aktivität von

all-*S*- α -Tocopherol beträgt dabei nur ca. 25 % derjenigen, die die natürliche all-*R*-Form besitzt. Ferner konnte gezeigt werden, dass die unterschiedliche Aktivität fast ausschließlich von der absoluten Konfiguration an C-2 abhängt (Tabelle 2).³

Relative Vitamin E-Aktivität			
Tocopherol-Acetat-Derivate		Tocopherole/Tocotrienole	
<i>RRR</i> - (α)	100 %	<i>RRR</i> - (α)	100 %
<i>RRS</i> - (α)	90 %	<i>RRR</i> - (β)	57 %
<i>RSS</i> - (α)	73 %	<i>RRR</i> - (γ)	31 %
<i>SSS</i> - (α)	60 %	<i>RRR</i> - (δ)	1.4 %
<i>RSR</i> - (α)	57 %	<i>R</i> - (α)	30 %
<i>SRS</i> - (α)	37 %	Konzentrat aus	35-47 %
<i>SRR</i> - (α)	31 %	Palmenöl und	
<i>SSR</i> - (α)	21 %	Fettsäuren-Rückstand	

Tabelle 2: Relative Vitamin E-Aktivität von Stereoisomeren des α -Tocopherol-Acetats und der natürlichen Tocopherole und Tocotrienole ermittelt durch Fetal-Resorption-Gestation Test bei Ratten.

Natürliche Quellen für Vitamin E sind vor allem Ölsaaten. Öl aus Sonnenblumenkernen enthält dabei vorwiegend das α -Tocopherol **1**, während in Sojabohnenöl eine Mischung mehrerer Tocopherol-Homologs zu finden ist. Hauptbestandteil ist hier das γ -Tocopherol. Palmöle weisen neben α -Tocopherol **1** eine hohe Konzentration von Tocotrienolen auf.⁴

Verbindung	Sonnenblumenkerne [mg/100 g Öl]	Sojabohnen [mg/100 g Öl]	Palmenöl [mg/100 g Öl]
α -Tocopherol	59.5	11.0	18.3
β -Tocopherol	0	0	0
γ -Tocopherol	3.54	62.4	0
δ -Tocopherol	0	20.4	0
α - und γ -Tocopherol	0	0	17.2

Tabelle 3: Gehalt an Vitamin E in pflanzlichen Ölen.

2.1 Biologische Wirksamkeit

Vitamin E dient im Körper als Antioxidans und Radikalfänger und besitzt daher eine lebenswichtige Schutzfunktion. So genannte freie Radikale entstehen als Nebenprodukte des normalen oxidativen Stoffwechsels. Aber auch Umweltschadstoffe (Stickstoffdioxid, Ozon, Schwermetalle), ionisierende Strahlung, Zigarettenrauch, Pestizide, Herbizide und Metabolite verschiedener Arzneimittel können auf unterschiedlichen Wegen zur Belastung des Körpers mit freien Radikalen beitragen.⁵ Bei unzureichender Neutralisation dieser hochreaktiven Spezies kommt es zu Angriffen auf Nukleinsäuren, Proteine, Kohlenhydrate und Lipide. Es gilt als gesichert, dass oxidative Schäden durch freie Radikale eine Rolle in der Pathogenese verschiedener degenerativer Krankheiten spielen.⁶ Vitamin E ist das wichtigste Antioxidans in der Lipidphase⁷ und wird im Gewebe mit einer Konzentration von etwa einem Molekül Vitamin E auf 1000 Phospholipidmoleküle in die Zellmembranen und in die Membran bestimmter Zellorganellen, wie z. B. der Mitochondrien, eingebaut. Dort schützt es vor allem die mehrfach ungesättigten Fettsäuren (PUFA) der Zellmembranen vor dem Angriff freier Radikale.^{8,9} Der Mechanismus eines solchen Vorgangs ist in Abbildung 1 dargestellt.

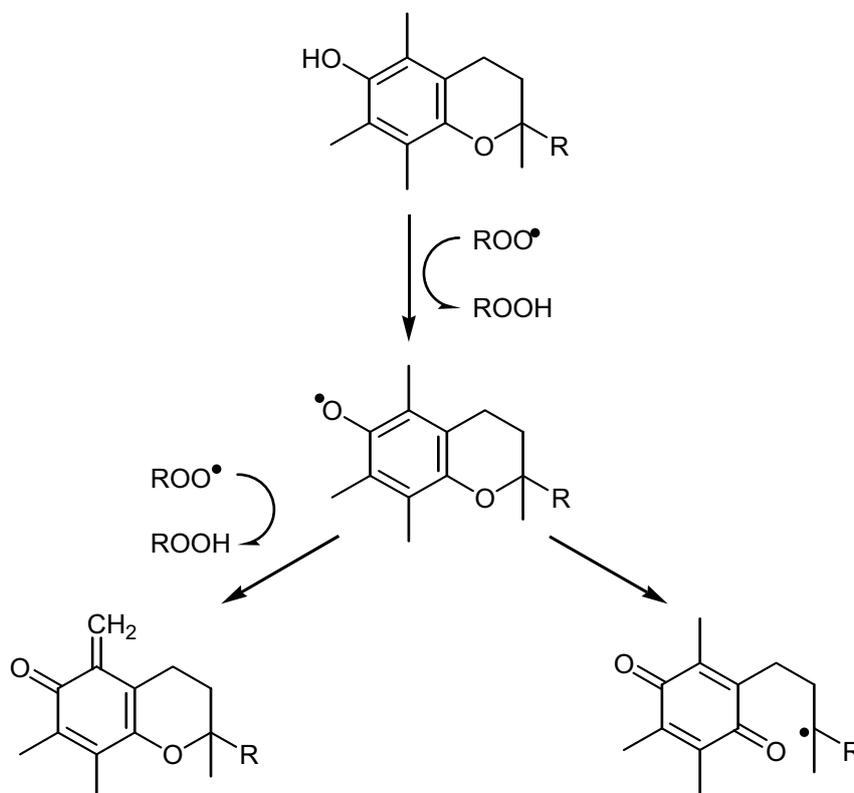


Abbildung 1: Funktion von Tocopherol als Radikalfänger.

Reagieren freie Radikale mit Sauerstoff, so entstehen Peroxyl-Radikale (ROO^\bullet), die Fettsäuren unter Bildung von Fettsäure-Peroxiden angreifen und auf diese Weise Struktur und Funktion von Zellmembranen irreversibel schädigen können. Das in die Lipiddoppelschicht eingelagerte α -Tocopherol verhindert eine solche spontane Oxidation der ungesättigten Fettsäuren durch Übertragung eines Wasserstoffradikals auf das Peroxyl-Radikal. Die anschließende Regeneration des Vitamin E erfolgt durch eine synergische Wechselwirkung mit Vitamin C, dieses wiederum wird durch ein NADH-abhängiges System zurückgebildet.¹⁰

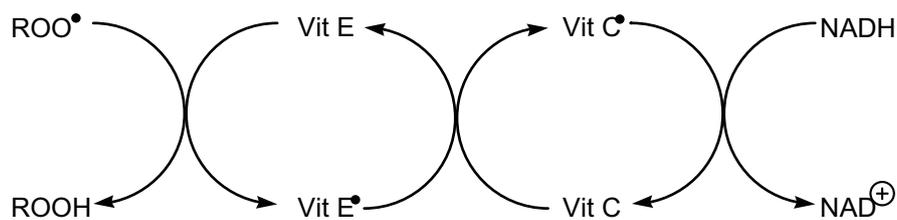


Abbildung 2: Die Regenerierung von Vitamin E durch Vitamin C.

Darüber hinaus schützt Vitamin E das Vitamin A vor Oxidation und reguliert die Trombozytenaggregation, indem es die Aktivität von Cyclooxygenase hemmt und dadurch die Synthese von Prostaglandin vermindert.¹¹

2.2 Resorption und Transport

Vitamin E wird im Dünndarm resorbiert und gelangt über das Lymphsystem ins Blut. Dort wird es von Lipoproteinen geringer Dichte (LDL, Low Density Lipoprotein) aufgenommen und mit Hilfe der so genannten Tocopherol-Transfer-Proteine (TTP) ins Gewebe transportiert. Dieses System ermöglicht einerseits eine Verteilung nach gewebespezifischem Bedarf, zum anderen verhindert es spontane Schwankungen der Vitamin-E-Konzentration im Blut. Diese verdoppelt sich erst bei Erhöhung der Vitamin-E-Zufuhr um etwa das Zehnfache der normalen Dosis.¹² Die Menge des in verschiedenen Organen, Geweben und Blutbestandteilen enthaltenen Vitamin E variiert beim Menschen erheblich.

2.3 Bedarf an Vitamin E

Der individuelle Vitamin-E-Bedarf bei gesunden Erwachsenen unterliegt einer Reihe von variablen Parametern und ist vor allem von Ernährungsgewohnheiten abhängig. Studien zufolge betrug die durchschnittliche tägliche Zufuhr von Vitamin E im Jahr 1997 in den USA bei Männern 10 mg, bei Frauen 7.6 mg, in Großbritannien bei Männern 11.7 mg, bei Frauen 8.6 mg und in Deutschland sowohl bei Männern als

auch bei Frauen 12.4 mg.¹³ Dabei sind pflanzliche Öle (vor allem Sonnenblumenöl, Sojaöl und Maiskeimöl), Nüsse, Vollkorn sowie Weizenkeimprodukte als wichtigste Lieferanten für Vitamin E zu nennen. Die Bestimmung der Vitamin-E-Konzentration im Körper erfolgt am häufigsten über die Messung des Vitamin-E-Gehalts im Blutserum, wobei die üblichen Werte zwischen 11.6 und 37.1 $\mu\text{mol/l}$ (0.5 bis 1.6 mg/dl) liegen. Da die Konzentration des mit Abstand am häufigsten auftretenden α -Tocopherols (87 % der Gesamtmenge von Vitamin E im Körper¹⁴) mit der Lipidkonzentration im Blut korreliert ist, wird das Verhältnis der Vitamin-E-Konzentration zur Gesamtlipidmenge als Standardmaß zur Festlegung des Normbereichs verwendet. Dabei setzt man einen Wert von 0.8 mg/g als unterste Grenze an. Eine tägliche Zufuhr von 10 bis 30 mg Vitamin E über die Nahrung reicht bei gesunden Erwachsenen aus, um die normalen Särumkonzentrationen aufrechtzuerhalten.¹⁵

2.4 Aktivitätsunterschiede

In der Regel sind Vitamine natürlicher und synthetischer Herkunft aufgrund ihrer identischen molekularen Struktur gleichwertig. Vitamin E bildet in dieser Hinsicht jedoch eine Ausnahme. Während die in der Natur vorkommende Form des α -Tocopherols nur aus einem einzigen Stereoisomer besteht, nämlich dem $2R,4'R,8'R$ - α -Tocopherol **1**, handelt es sich bei dem synthetisch hergestellten Vitamin E (*all-rac*- α -Tocopherol) um ein Gemisch aller acht möglichen Stereoisomere.

In verschiedenen Studien konnte gezeigt werden, dass die biologisch-physiologische Aktivität von Vitamin E natürlicher Herkunft größer ist als die des synthetisch erzeugten Isomerengemisches. Diese Tatsache ist auf ein spezifisches Transportprotein (α -Tocopherol Transfer Protein, TTP) zurückzuführen, welches bevorzugt an $2R,4'R,8'R$ - α -Tocopherol **1** bindet und daher die anderen Tocopherole bedeutend langsamer in die verschiedenen Gewebe des Körpers transportiert.¹⁶ Die Bioverfügbarkeit (d. h. die Möglichkeit zur direkten Einbindung einer Substanz in den Stoffwechsel ohne vorherige Transformation) der unterschiedlichen Formen von Vitamin E wurde über den Anstieg der α -Tocopherol-Konzentration im Blut in den einzelnen Versuchsperioden extrapoliert. Dabei ergab sich, dass eine Bioverfügbarkeit des Vitamin E natürlicher Herkunft von 100 mg/Tag derjenigen von 300 mg/Tag bei synthetischem Vitamin E entspricht.¹⁷

2.5 Biosynthese der Tocopherole und Tocotrienole

Die grundlegenden Untersuchungen zur Biosynthese von Vitamin E wurden von *Threlfall*,¹⁸ *Janiszowska*,¹⁹ *Woggon*,²⁰ *Pennock* und *Schulz*²¹ durchgeführt. Der aromatische Ring entsteht aus Shikimisäure **2**, wahrscheinlich über Chorisminsäure **3** und Prephensäure **4** als Zwischenstufen.

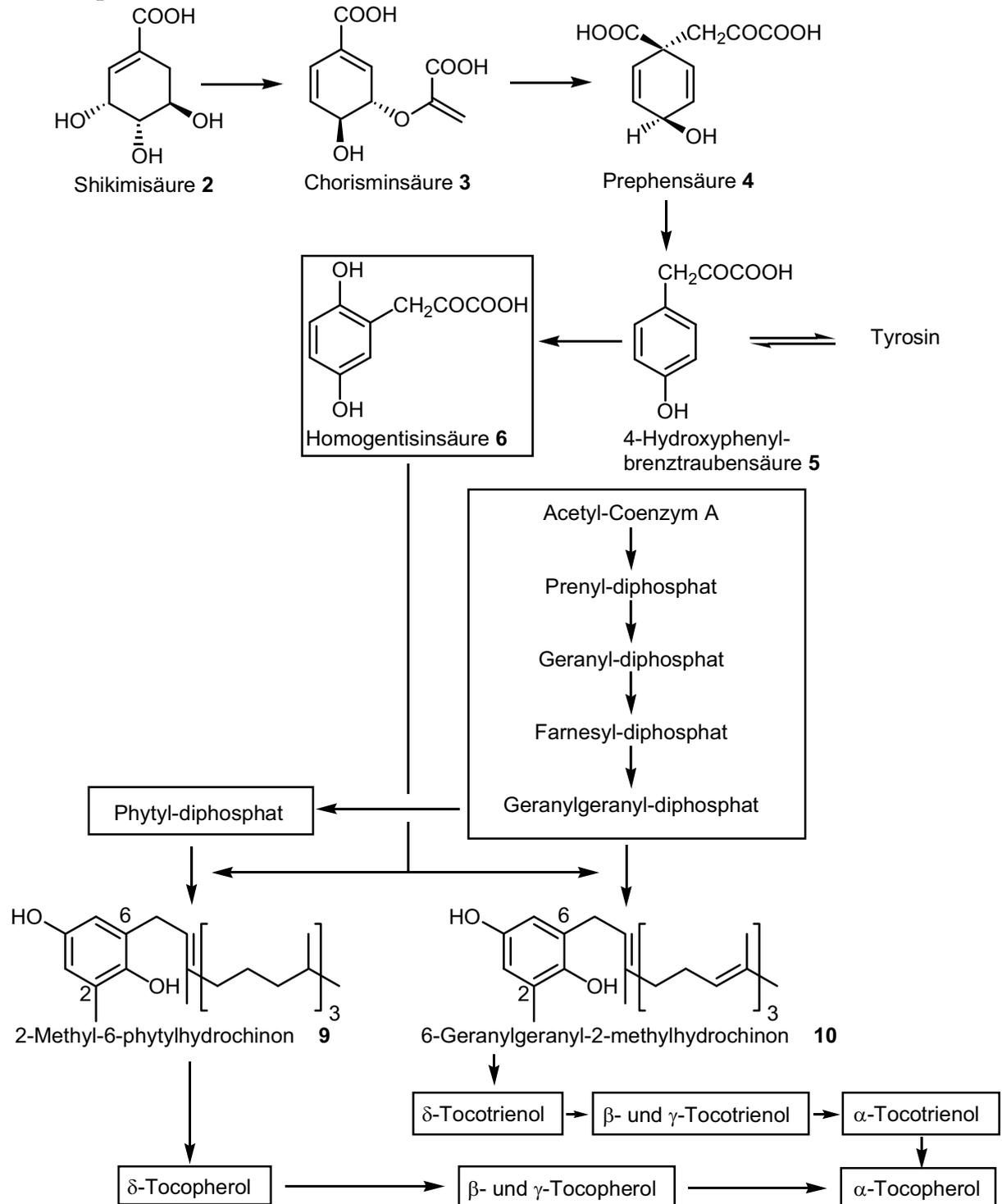


Abbildung 3: Die Biosynthese der Tocopherole und Tocotrienole.

Die Biosynthese der Seitenkette folgt zunächst dem üblichen Weg der Terpen-Synthese bis zum Geranylgeranyldiphosphat (C₂₀) und spaltet sich hier in den Tocopherol- und den Tocotrienol-Weg. Im Tocopherol-Weg, den man in den meisten Blättern und im Gewebe vieler Pflanzen und Algen antrifft, wird die C₂₀-Terpen-Kette zunächst zum Phytyl-diphosphat hydriert und darauf mit der Homogentisinsäure **6** (oder einem ihrer Derivate) zum 2-Methyl-6-phytyl-hydrochinon **9** kondensiert. Allgemein glaubte man, dass die Cyclisierung sowie zwei Methylierungen mittels S-Adenosylmethionin über β-, γ- oder δ-Tocopherol zum α-Tocopherol führen, und dass die Hydrierung der terpenoiden C₁₆-Seitenkette in diesem Nebenweg der Schlussschritt der Biosynthese des α-Tocopherols ist. Mehrere Beobachtungen zeigen aber, dass die Biosynthese nicht einsinnig über δ-Tocopherol und δ-Tocotrienol verläuft, und dass die Reihenfolge der Zyklisierung und der Methylierungen andersartig verlaufen kann. *Soll* und *Schulz* stellten beim Arbeiten mit Spinat-Chloroplasten fest, dass das erste Kondensationsprodukt 2-Methyl-6-phytylhydrochinon **9** zunächst zum 2,3-Dimethyl-6-phytylhydrochinon methyliert wird; dieses zyklisiert zum γ-Tocopherol und gibt durch erneute Methylierung α-Tocopherol. Sie postulierten für die Tocotrienol-Reihe die analoge Reaktionsfolge: Kondensation, Methylierung, Zyklisierung und Methylierung und schlugen vor, dass die C₁₆-Seitenkette auf der Stufe des γ-Tocotrienols zum γ-Tocopherol hydriert wird. *Woggon* untersuchte die Zyklisierung des Alkenylhydrochinons **11** zum deuterierten γ-Tocopherol **12**. Er verwendete dazu das Enzym Tocopherol-Zyklase, das aus der Grünalge *Anabaena variabilis* Kützing isoliert wurde. Der Mechanismus der Zyklisierung besteht aus folgenden Schritten: Zuerst erfolgt die Protonierung des Alkens von der *Si*-Seite und nachfolgend der nukleophile Angriff der phenolischen OH-Gruppe von der *Re*-Seite. Dabei wird der tertiäre Ether an C-2 mit der (*R*)-Konfiguration gebildet.

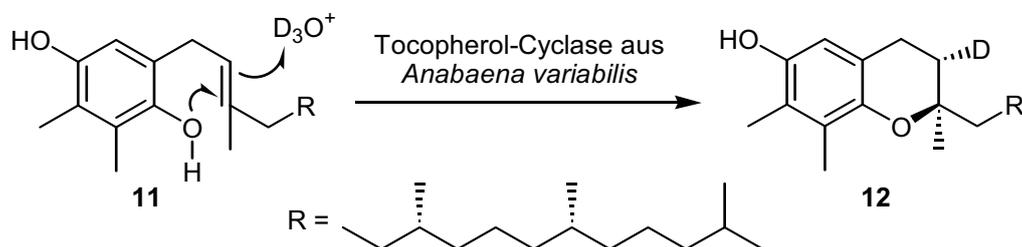


Abbildung 4: Der Mechanismus der Zyklisierung nach *Woggon*.

2.6 Synthesen von Vitamin E

2.6.1 Technische Synthesen

Im technischen Verfahren wird Trimethylhydrochinon **13** säurekatalytisch mit all-*rac*-Isophytol **14** zum all-*rac*- α -Tocopherol **15** in einem Maßstab von 15000 - 20000 t pro Jahr kondensiert.²² Das Rohprodukt wird zur besseren Reinigung acetyliert und dann destilliert. Hauptproduzenten sind *BASF* (Deutschland), *Rhône-Poulenc* (Frankreich), *Eisai* (Japan) und *Roche* (Schweiz).

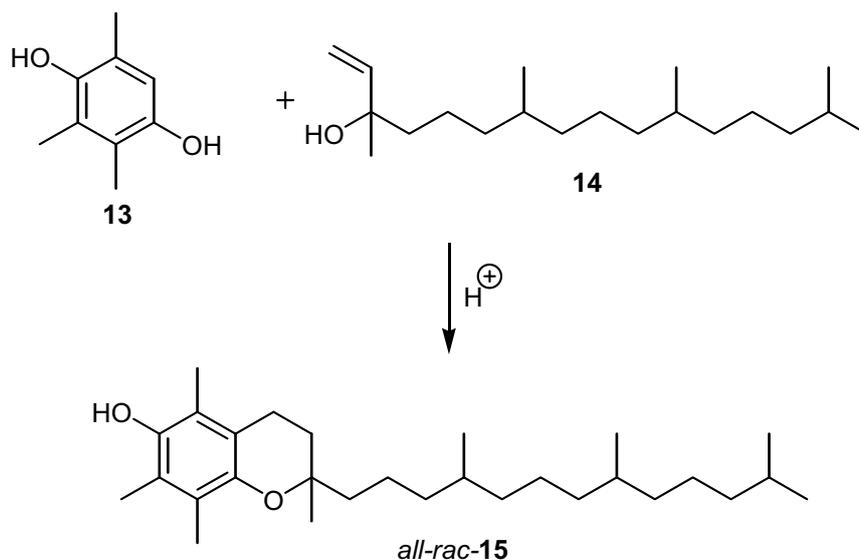


Abbildung 5: Säurekatalysierte Kondensationsreaktion zum all-*rac*-Tocopherol.

Die wichtigsten natürlichen Tocopherol-Quellen sind Wasserdampfdestillate, die bei der Raffinierung von Speiseölen anfallen. Da das so gewonnene α -Tocopherol meist mit den weniger wertvollen β -, γ - oder δ -Tocopherolen sowie Tocotrienolen vermischt ist, erfolgt deren Umwandlung in α -Tocopherol **1** durch Einführung von Methylgruppen und Hydrierung. Zur Methylierung werden verschiedene Methoden eingesetzt. Bevorzugt sind dabei die Chlormethylierung, die Aminomethylierung und die Formylierung oder Hydroxymethylierung. Dieses semisynthetische Vitamin E wird in einem Volumen von 1500 - 2000 t pro Jahr hauptsächlich von *Henkel* (Deutschland), *ADM* (USA) und *Eisai* (Japan) hergestellt.

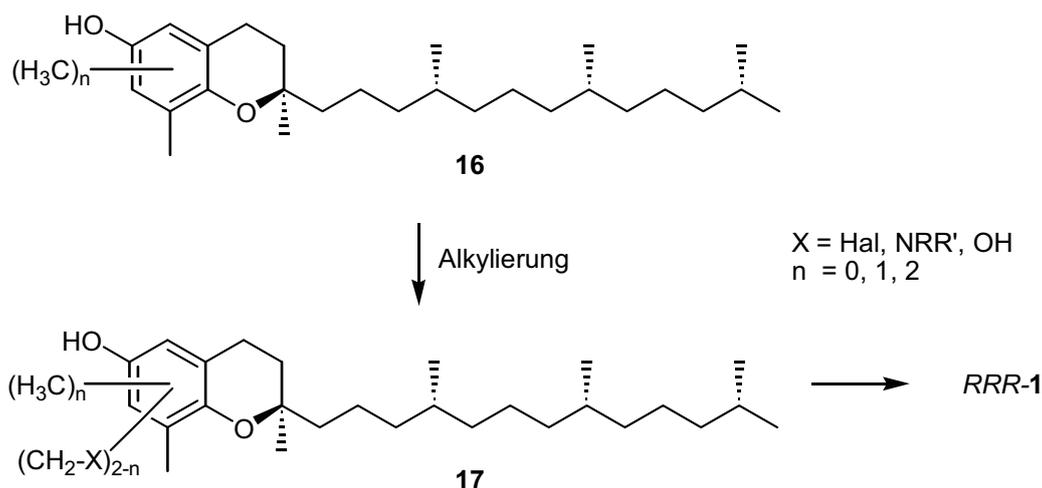


Abbildung 6: Semisynthetisches Vitamin E-Herstellungsverfahren.

2.6.2 Enantioselektive Synthesen

Da synthetisches Vitamin E zum heutigen Zeitpunkt nur als Mischung aller acht möglichen Isomere angeboten wird, besteht ein reges Interesse an neuen, auch im großtechnischen Maßstab einsetzbaren Synthesen, die zum enantiomerenreinen Naturstoff führen. Ansätze dazu nutzen unterschiedlichste Möglichkeiten der Organischen Synthese. So bediente man sich beispielsweise der Racematspaltung, Verbindungen aus dem *chiral pool* der Natur, auxiliarkontrollierter Reaktionen oder auch katalytischer Methoden.

2.6.2.1 Racematspaltung

Die erste Synthese von *RRR-1* und *SRR-1* veröffentlichten Mayer *et al.* im Jahr 1963.²³ Dabei wurde Trimethylhydrochinon **13** in acht Stufen in die racemische Acetylcyclohexancarbonsäure **18** überführt und anschließend mit (-)-Chinin zu den diastereomeren Salzen umgesetzt, von denen eines bevorzugt kristallisierte.

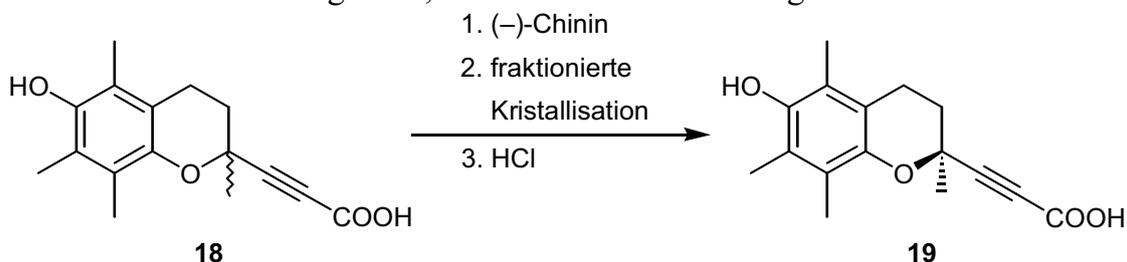


Abbildung 7: Racematspaltung über Chinin-Salze.

Nach Spaltung des Salzes konnte so die enantiomerenreine Verbindung **19** gewonnen werden, die sich dann über bekannte Stufen in das *RRR-α*-Tocopherol **1** umwandeln lässt.

Eine weitere Möglichkeit einer Racematspaltung bietet die enantiomerdifferenzierende Veresterung oder Esterspaltung mit Hilfe von Enzymen. Nach der Umesterung von Vinylacetat mit *rac*-**20** unter Katalyse von Lipase B konnte der nicht umgesetzte Alkohol *S*-**20** in 36 % Ausbeute und > 99 % *ee* reisoliert werden.²⁴ In einem anderen Beispiel führte die Reaktion des Alkohols *rac*-**21** mit Bernsteinsäureanhydrid **22** in Gegenwart von Lipase PS-30 zu dem Ester **23** mit 94 % der theoretischen Ausbeute und 96.5 % *ee*.²⁵

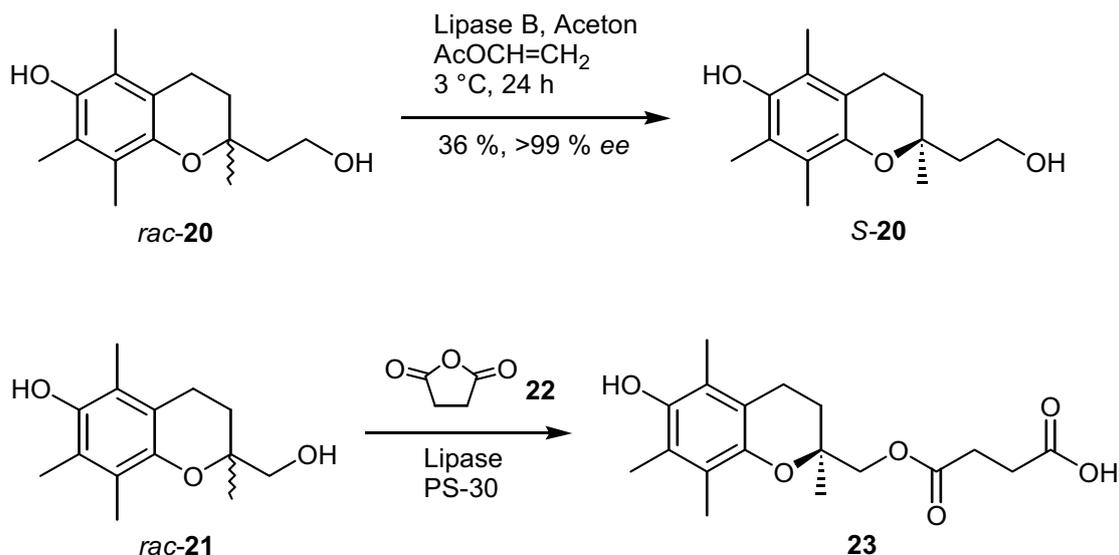


Abbildung 8: Enzymatische Racematspaltungen.

2.6.2.2 Verwendung von Verbindungen aus dem *chiral pool*.

Der Aufbau von Vitamin E durch Verknüpfung eines enantiomerenreinen C_4 - oder C_5 -Synthons mit dem aromatischen Grundgerüst ist ein häufig gewählter Ansatz gewesen.²⁶ Dabei wurden die Vorläuferverbindungen entweder durch Racematspaltung oder aus dem *chiral pool* gewonnen. Stellvertretend wird hier die Synthese ausgehend von (*R*)-Citramal-säure **24** beschrieben.²⁷

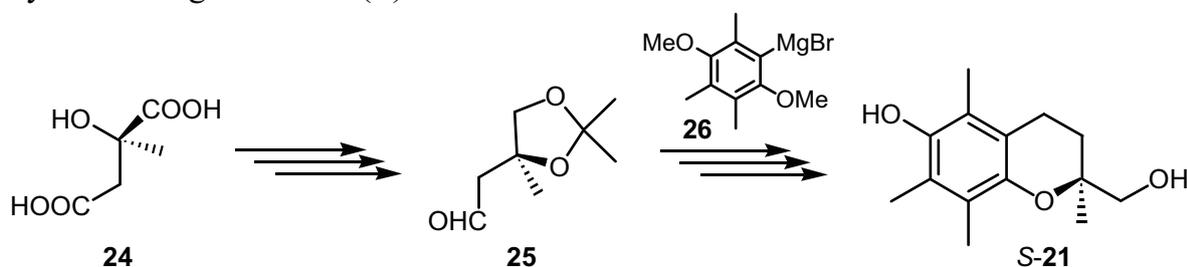


Abbildung 9: Einsatz von Verbindungen aus dem *chiral pool*.

Durch Reduktion von **24** mit $\text{BH}_3 \cdot \text{SMe}_2$, nachfolgender Acetalisierung und Oxidation wurde der Aldehyd **25** erhalten. Reaktion mit dem Grignard-Reagenz **26**, Eliminierung

der gebildeten Hydroxylgruppe und Zyklisierung ergab **21** in enantiomerenreiner Form.

2.6.2.3 Auxiliarkontrollierte Reaktionen

Eine Weiterentwicklung stellt die asymmetrische Allylierung von Ketonen nach der im Arbeitskreis *Tietze* entwickelten Methode dar.²⁸ Durch Umsetzung des in einer *Heck*-Isomerisierungssequenz nach *Jeffery*²⁹ erhaltenen Ketons **27** mit Allyltrimethylsilan **29** in Gegenwart des Norpseudoephedrinderivates **28** und Trifluormethansulfonsäure als Katalysator erhielt man den Homoallylether **30** mit einer Selektivität von 9 : 1 (¹³C-NMR). Die Birch-Reduktion von **30** führte unter Abspaltung des Auxiliars zum Alkohol **31** in 94 % Ausbeute.³⁰

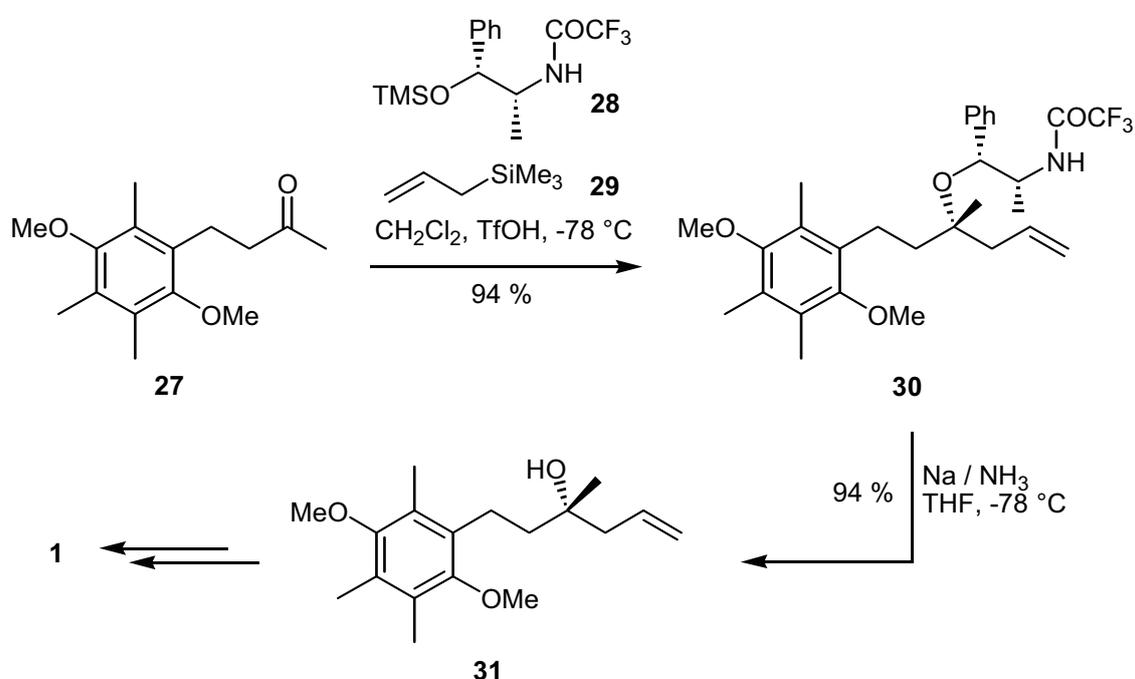


Abbildung 10: Auxiliarkontrolle mit dem Norpseudoephedrinderivat **28**.

2.6.2.4 Katalytische enantioselektive Synthesen

Eine weitere Verbesserung stellt die katalytische asymmetrische Alkylierung nach *Noyori* in Gegenwart des Aminoalkohols **34** dar. Das Zinkreagenz **32** addiert stereoselektiv (92 % *ee*) an Phytanal **33**. Im weiteren Verlauf greift die proximale Hydroxylgruppe unter Verlust des Methoxymethylrestes (MOM) die Doppelbindung an. Dabei lagert sich die Doppelbindung unter Extrusion der benzylicischen OH-Gruppe bei gleichzeitigem Chiralitätstransfer um.

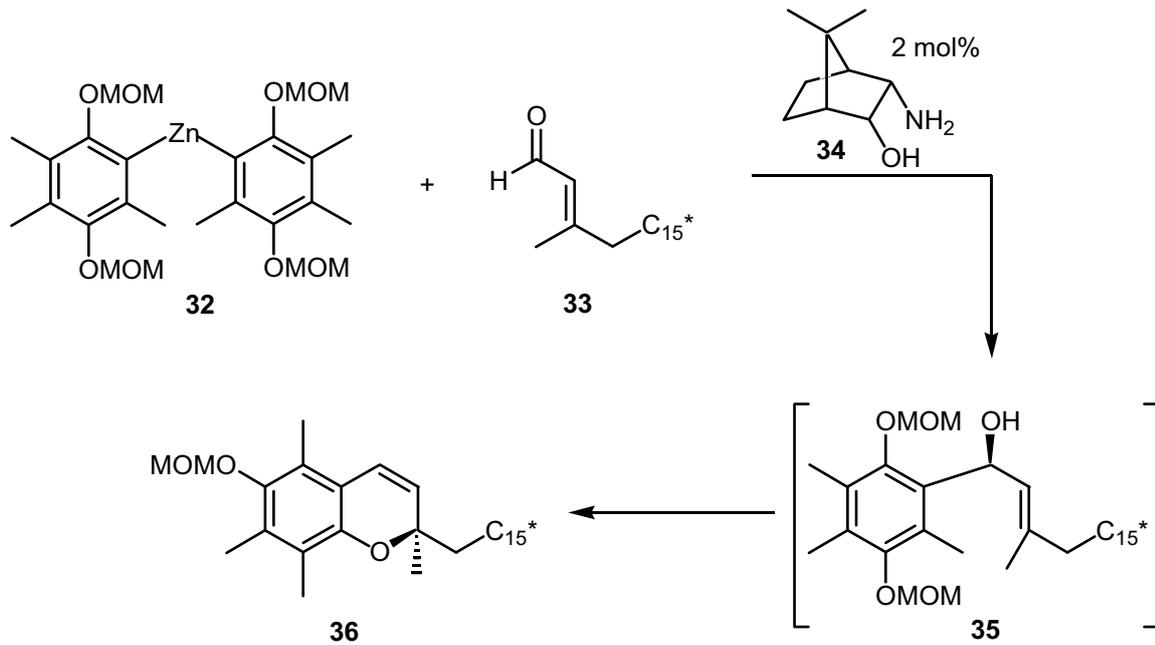


Abbildung 11: Katalytische asymmetrische Alkylierung nach *Noyori*.

Die von *Sharpless* entwickelten asymmetrischen Oxidationen eignen sich beide, um das Stereozentrum an C-2 aufzubauen. *Takabe*³¹ setzte den Allylalkohol **37** durch *Sharpless*-Epoxidierung zum entsprechenden Epoxyalkohol mit > 95 % *ee* um, der mit LiAlH₄ zum Diol **38** geöffnet wurde.

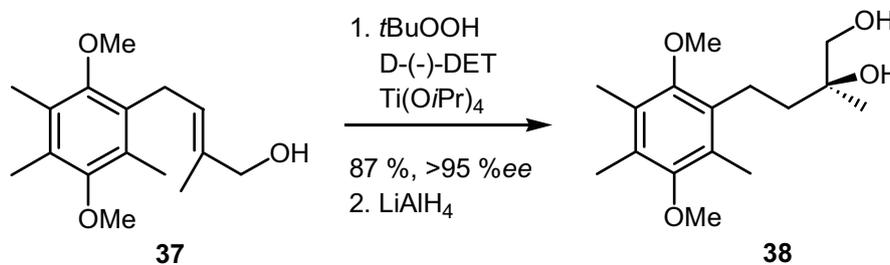


Abbildung 12: Einsatz der *Sharpless*-Epoxidierung

Trost bediente sich einer enantioselektiven Palladium-katalysierten allylischen Alkylierung, um das Phenol **39** in den Allylalkohol **42** zu überführen. Der Ringschluss zum Chromansystem **43** erfolgte durch chemoselektive Hydroborierung der terminalen Doppelbindung mit Catecholboran in Anwesenheit des *Wilkinson*-Katalysators und anschließender elektrophiler aromatischer Substitution des als Triflat aktivierten primären Alkohols.³²

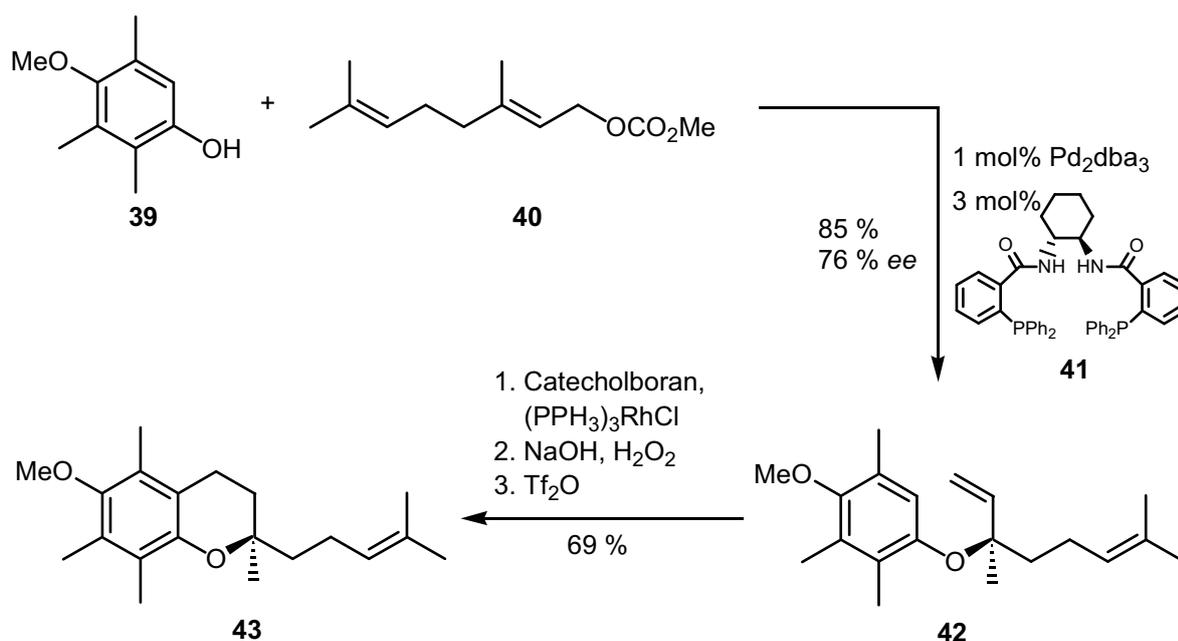


Abbildung 13: Enantioselective Synthese des Chromangerüsts von Vitamin E nach *Trost I*.

Eine interessante Weiterentwicklung dieser Synthesestrategie gelang der gleichen Arbeitsgruppe mit der intramolekularen Variante der enantioselectiven allylischen Alkylierung. So konnte das Phenol **44** unter analogen Bedingungen zum literaturbekannten Vinylchroman **45** in 89 % Ausbeute und mit 86 % ee zyklisiert werden.³³

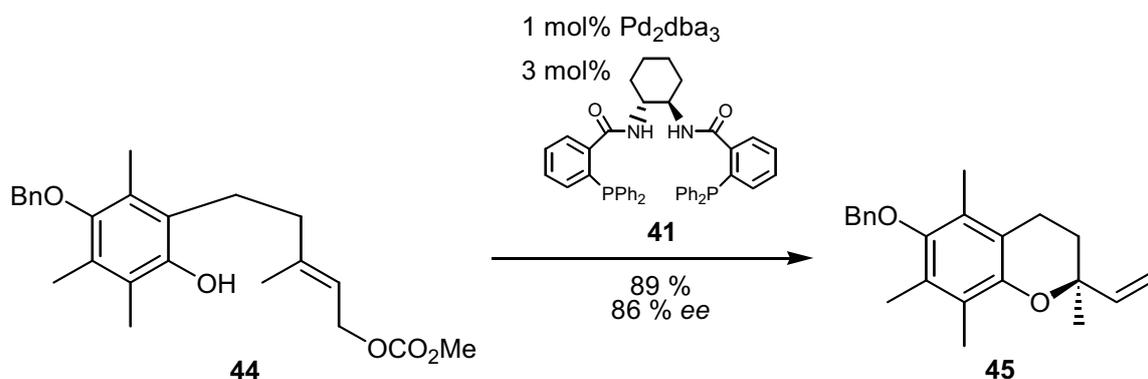


Abbildung 14: Enantioselective Synthese des Chromangerüsts von Vitamin E nach *Trost II*.

Eine weitere katalytische Synthesestrategie wurde im Arbeitskreis *Tietze* entwickelt. Die Alkinkupplung des Aryliodids **46** mit dem Alkohol **47** nach *Sonogashira* und nachfolgende Dehydratisierung unter sauren Bedingungen führten zum Enin **48**. Die enantioselective *Sharpless*-Bishydroxylierung lieferte das Diol **49**. Den Abschluss der Synthese bildete die katalytische Reduktion der Dreifachbindung mit anschließender Überführung in das Dioxolan **38**, eine literaturbekannte Vorstufe von Vitamin E.³⁴

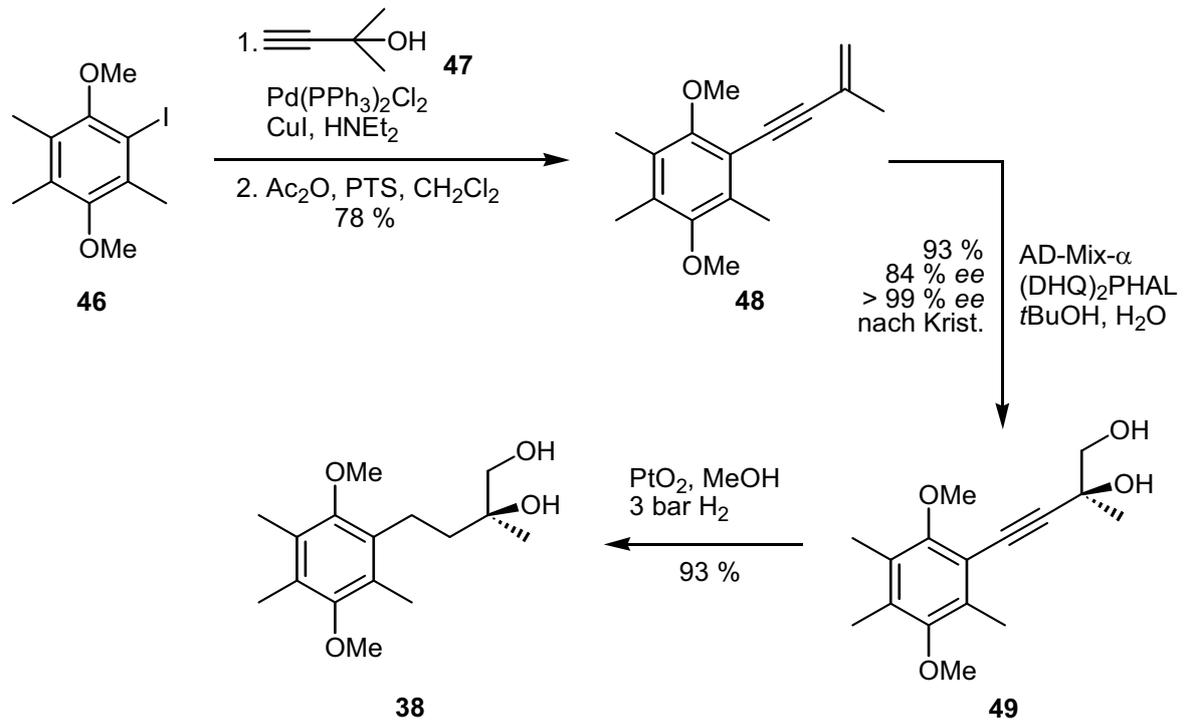


Abbildung. 15: Katalytische Synthesestrategie zur Darstellung von Vitamin E nach Tietze.

3 Monoklonale Antikörper

3.1 Eigenschaften und Struktur der monoklonalen Antikörper

Die Antikörper gehören zur Familie der Plasmaproteine, der so genannten Immunglobuline. Sie kommen in den flüssigen Bestandteilen des Blutes (Plasma) und in extrazellulären Flüssigkeiten vor und sind ein wichtiger Bestandteil des Immunsystems, indem sie Fremdstoffe erkennen und bestimmte Effektormechanismen zu ihrer Beseitigung auslösen. Antikörper können auf drei verschiedene Arten an der Immunabwehr beteiligt sein. Die einfachste Möglichkeit ist die Bindung an Krankheitserreger oder an deren toxische Stoffwechselprodukte, um eine Wechselwirkung mit Zellen, die sie infizieren oder zerstören würden, zu verhindern. Dieser Vorgang wird als Neutralisation bezeichnet und ist für die Abwehr bakterieller Toxine und Viren von Bedeutung. Um die Replikation von Bakterien zu stoppen, die sich außerhalb von Zellen vermehren und häufig einer direkten Erkennung durch Phagozyten (Fresszellen) entgehen, müssen die Antikörper es letzteren ermöglichen, ein Bakterium aufzunehmen und zu zerstören. Dies geschieht durch komplettes Einhüllen der Krankheitserreger oder der Fremdpartikel, der so genannten Oponierung. Dadurch wird das Antigen für die Phagozyten als körperfremd erkennbar, aufgenommen und verdaut. Die dritte Funktion von Antikörpern ist die Aktivierung des so genannten Komplementsystems. Hierbei handelt es sich um ein System von Plasmaproteinen, deren Hauptfunktion darin besteht, den Phagozyten die Aufnahme und Zerstörung von extrazellulären Krankheitserregern zu ermöglichen, die sonst nicht erkannt würden. In der Regel findet eine Stimulierung durch die Bindung von Immunglobulinen an den Erreger statt, der dann von den Komplementproteinen eingehüllt und von den Fresszellen phagozytiert wird.³⁵

Alle Immunglobuline sind aus vier Polypeptidketten aufgebaut. Man unterscheidet allerdings biochemisch und funktionell fünf Hauptklassen von Antikörpern, die als Isotypen bezeichnet werden: IgM, IgD, IgG, IgA und IgE. Die allgemeinen strukturellen Merkmale seien hier am Beispiel des IgG-Moleküls, des am häufigsten im Plasma vorkommenden Isotyps, erläutert. Antikörper vom Typ IgG sind aus zwei verschiedenen Polypeptidketten zusammengesetzte Moleküle mit einer Molmasse von etwa 150 kD (1D = 1 g/mol). Jedes IgG-Molekül enthält zwei schwere (H von *heavy*, 50 kD) und zwei leichte (L von *light*, 25 kD) Aminosäureketten, die jeweils identisch sind und über Disulfidbrücken miteinander verknüpft werden. Sie bilden eine flexible Y-förmige Struktur, wobei sich jeder Arm des Ypsilon aus einer leichten Kette und der aminoterminalen Hälfte einer schweren Kette zusammensetzt. Das Bein besteht aus den aneinander gelagerten carboxyterminalen Hälften der beiden schweren Ketten,

die den Isotyp und damit die funktionellen Eigenschaften des Moleküls bestimmen. Eine flexible Gelenkregion verbindet die Teilstücke miteinander.

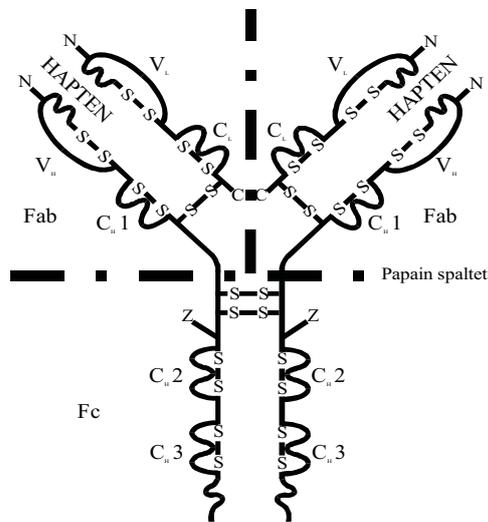


Abbildung 16: Der IgG Antikörper mit zwei identischen „leichten“ Ketten (V_L , C_L) und zwei identischen „schweren“ Ketten (V_H , C_{H1} , C_{H2} , C_{H3}), welche über Disulfidbrücken miteinander verknüpft sind. Die gebundenen Haptene werden immer zwischen den „variablen“ Domänen V_L und V_H am Anfang der leichten bzw. schweren Kette lokalisiert. In diesen Domänen finden die Mutationen statt, die für die Anpassung erforderlich sind.

Sowohl leichte wie auch schwere Ketten besitzen an ihrem Aminoende eine variable Region von 110 Aminosäuren (V_L bzw. V_H), welche von Antikörper zu Antikörper erheblich differiert. Die carboxyterminalen Sequenzen beider Ketten bilden die konstanten Domänen (C_L bzw. C_H), die bei Immunglobulinen desselben Isotyps identisch sind. Durch Paarung der variablen Regionen V_L und V_H entstehen zwei identische Antigenbindungsstellen pro Molekül, die eine hochspezifische Erkennung von antigenen Determinanten, auch als Epitope bezeichnet, ermöglichen. Die anderen Isotypen unterscheiden sich von einem IgG vor allem in der Position und Anzahl der kettenverknüpfenden Disulfidbrücken. So besitzen beispielsweise weder IgM noch IgE eine Gelenkregion, dafür jedoch eine zusätzliche carboxyterminale Domäne in der schweren Kette. Darüber hinaus variiert auch die Verteilung der N-verknüpften Kohlenhydratseitenketten, die in jedem Antikörper auftreten. IgM und IgG sind zudem in der Lage, Multimere auszubilden. IgM-Moleküle liegen im Serum in der Regel als Pentamere vor, IgA erscheint in Schleimhautabsonderungen als Dimer.³⁶

3.2 Katalytische monoklonale Antikörper

Ein hochaktuelles Forschungsgebiet der Organischen Chemie ist die Entwicklung asymmetrischer, katalytischer Synthesemethoden, um einen ressourcenschonenden Zugang zu enantiomerenreinen Verbindungen zu ermöglichen. Dass dies prinzipiell in einer Vielzahl von Fällen möglich sein sollte, lehrt uns die Natur. Sie hat mit den Enzymen hocheffiziente Katalysatoren geschaffen, die in der Regel mit hoher Substratspezifität sowie Enantioselektivität biochemische Transformationen überhaupt erst ermöglichen. Die katalytische Wirkung beruht dabei auf der Herabsetzung der

Aktivierungsenergie einer Reaktion. *W. P. Jencks* postulierte dass, falls das aktive Zentrum eines Enzyms strukturell zum Übergangszustand der von ihm katalysierten Reaktion tatsächlich komplementär sei, man bei bekanntem Übergangszustand auch ein katalytisch wirksames Protein für die entsprechende Reaktion entwickeln können müsste.³⁷ *K. Landsteiner* konnte zeigen, dass das Immunsystem in der Lage ist, gegen fast jede mögliche Substanz Antikörper zu erzeugen.³⁸ Entspreche die Struktur der Substanz dem Übergangszustand einer bestimmten chemischen Reaktion, so sollten gegen dieses Antigen erzeugte Immunglobuline katalytische Aktivität aufweisen. Anfängliche Versuche in diese Richtung scheiterten jedoch, weil man nur polyklonale Seren gewinnen konnte, in denen die Konzentration der katalytisch wirksamen Antikörper zu gering war. Erst die Entwicklung der Hybridomtechnologie durch *G. Köhler* und *C. Milstein* erlaubte den Zugang zu monoklonalen Antikörpern höchster Reinheit und Spezifität in ausreichenden Mengen.³⁹ Die ersten katalytisch wirksamen monoklonalen Antikörper wurden so von *R. A. Lerner et al.*⁴⁰ und *P. G. Schultz et al.*⁴¹ 1986 vorgestellt. Seitdem sind immer wieder Reaktionen mit Hilfe derartiger Immunglobuline beschrieben worden. Unter anderem wurden zwei monoklonale Antikörper entwickelt, die sowohl Aldol- wie auch Retro-Aldolreaktionen katalysieren.⁴²

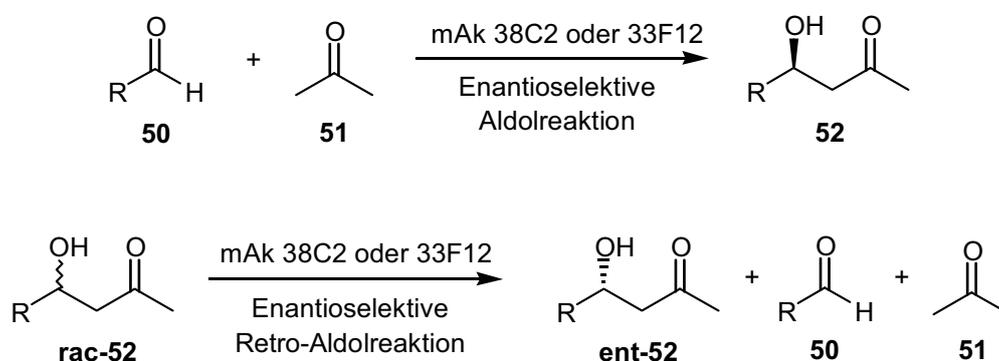


Abbildung 17: Durch die Antikörper 38C2 und 33F12 katalysierte Aldolreaktionen.

Eine große Schwierigkeit bei der Erzeugung katalytisch wirksamer monoklonaler Antikörper ist das Design eines geeigneten Haptens für die Immunisierung. Dieses sollte nach bisheriger Meinung ein Analogon des geschwindigkeitsbestimmenden Übergangszustandes sein.⁴³ Da die Strukturaufklärung der in einer Reaktion auftretenden Übergangsstrukturen nicht möglich ist, muss man hierbei auf Berechnungen und Plausibilitätsabschätzungen zurückgreifen. Wesentlich ist allerdings, dass eine strukturelle Differenzierung zum entstehenden Produkt vorliegt,⁴⁴ um eine Inhibition des Immunglobulins durch das Produkt zu vermeiden. Katalytische monoklonale Antikörper sind zunehmend auch von medizinischem⁴⁵ und physiologischem⁴⁶ Interesse. Es ist daher zu erwarten, dass in Zukunft innovative

Entwicklungen und Verbesserungen insbesondere auch der Analysenmethoden erfolgen werden.

3.3 Katalytische Antikörper zur Synthese von Vitamin E

Katalytische Antikörper, die eine enantioselektive Synthese von Vitamin E ermöglichen, wurden erstmals von *Tietze* und *Petersen* entwickelt. Die Grundlage für das Haptendesign bildeten die Arbeiten von *Woggon* über die Biosynthese von Vitamin E.⁴⁷ Es wurde hierbei gezeigt, dass die aus der Algenart *Anabaena variabilis* KUETZING isolierte Tocopherol-Zyklase die Bildung des γ -Tocopherols **12** aus dem Cyclodextrin-Komplex von **11** in Gegenwart von Ascorbinsäure stereospezifisch katalysiert.

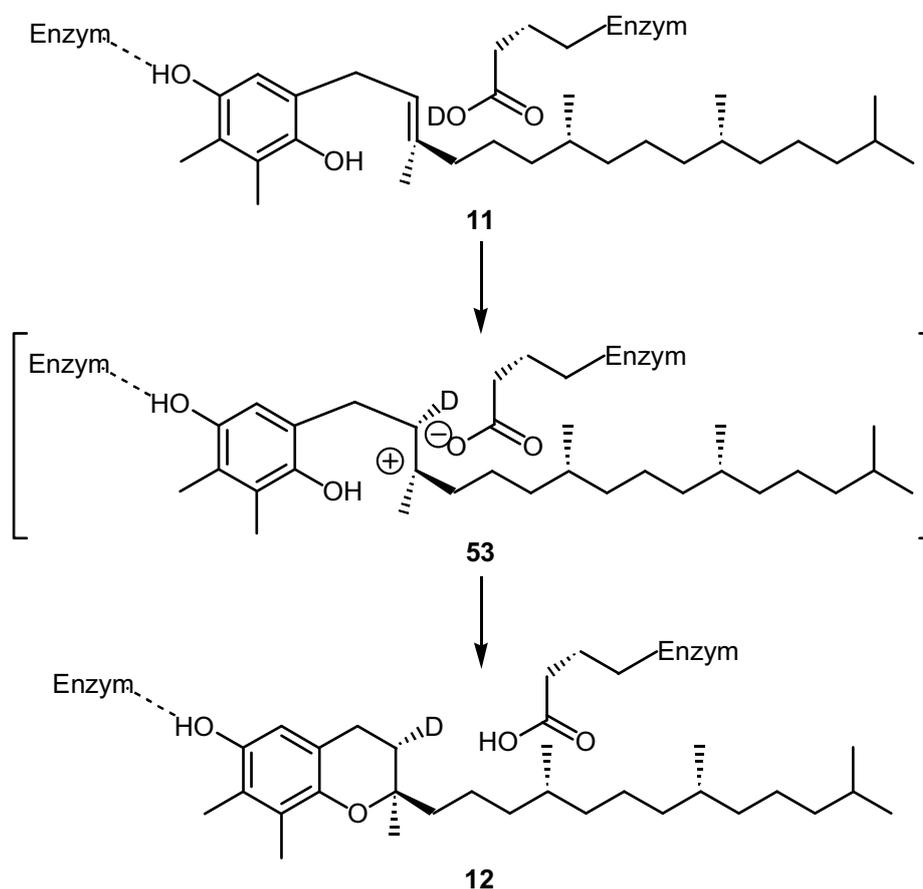


Abbildung 18: Der Mechanismus der Zyklisierung nach *Woggon*.

Mechanistische Untersuchungen mit dem ¹⁸O-markierten Substrat **11** in D₂O ergaben, dass die Protonierung des Alkens von der *Si*-Seite und der Angriff der phenolischen OH-Gruppe von der *Re*-Seite erfolgen.⁴⁸ Dabei wird der tertiäre Ether an C-2 mit der (*R*)-Konfiguration gebildet. Für die chemische Zyklisierung von **11** zu racemischem **12** sind starke Säuren erforderlich, wohingegen das Epoxid von **11** spontan im

Einklang mit Baldwin-Regeln zum entsprechenden Dihydrobenzofuran zyklisiert. In diesem Zusammenhang postulierte *Woggon* einen nicht konzertiert ablaufenden Mechanismus der Enzymkatalyse, und zwar die Bildung eines Carbokations **53** entlang der Reaktionskoordinate, welches wegen der engen Orientierung im aktiven Zentrum nur durch den darauf folgenden *Re*-Angriff der phenolischen Hydroxylgruppe zyklisieren kann.

Weitere Untersuchungen von *Woggon* zum Verständnis der Substrat-Enzym-Wechselwirkung im aktiven Zentrum ergaben, dass die Länge der Phytolseitenkette, eine *E*-Konfiguration der Doppelbindung und eine freie 4-OH-Gruppe am Aromaten für die Erkennung des Substrats essentiell sind, wobei sich das Edukt mit der hydrophoben Seitenkette dem aktiven Zentrum nähert (Abb. 19).⁴⁹ Dies wurde durch das Design des Übergangstrukturanalogons in Form des Tetrahydroisochinolinium-Derivates **54** bestätigt, welches sich als geeigneter Inhibitor der enzymatischen Zyklisierung herausgestellt hat.⁵⁰

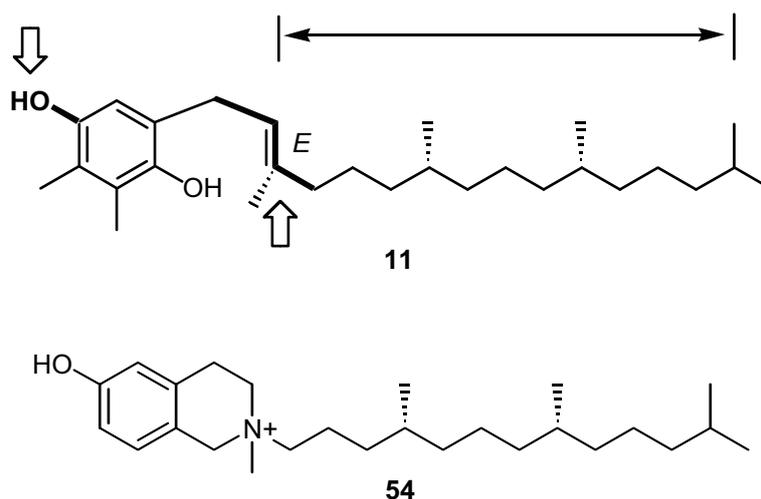


Abbildung 19: Entscheidende Substrat-Enzym-Wechselwirkungen und Inhibitor **54** der Tocopherol-Zyklase.

Der Aufbau des stereogenen Zentrums an C-2 in Vitamin E kann theoretisch auch mit einem katalytischen Antikörper entsprechend der Biosynthese durch Addition einer phenolischen Hydroxylgruppe an ein intermediär gebildetes Carbokation enantiofacial differenzierend erfolgen. Dazu ist es notwendig, dass die Antikörper die zu zyklisierenden Substrate erkennen und protonieren. Nach erfolgter stereoselektiver Ringschlussreaktion muss eine Dissoziation des Produktes vom monoklonalen Antikörper erfolgen. Somit sind bei der Auswahl der Haptene die geometrischen und elektronischen Faktoren des Übergangszustandes der Protonierung und der Zyklisierung und des postulierten, intermediär gebildeten Carbokations zu berücksichtigen, um ein komplementäres aktives Zentrum im Antikörper zu induzieren. Dem ungeachtet gelang es allerdings *Tietze*, mangels geeigneter

Übergangszustand-Analoga das produktähnliche Hapten-Carrierprotein-Konjugat **55** in einer Immunisierung erfolgreich einzusetzen.⁵¹ Auf diese Weise ist es erstmalig errungen, einen monoklonalen Antikörper zu erhalten, der die Bildung des Chromansystems **57** aus dem Substrat **56** mit einer Enantioselektivität von 42 % und < 5 % Ausbeute katalysiert. Zugleich stellte man fest, dass die produktähnliche Geometrie des in **55** involvierten Haptens offensichtlich eine erschwerte Dissoziation der Produkte **57** und **58** vom monoklonalen Antikörper bzw. Produktinhibition zur Folge hat und auch nur beschränkt den Einsatz von modifizierten Substraten wie **57** erlaubt.⁵² Schließlich stellten sich diese Ergebnisse, womöglich aufgrund der Alterung des Antikörpers als nicht reproduktionsfähig heraus.⁵³

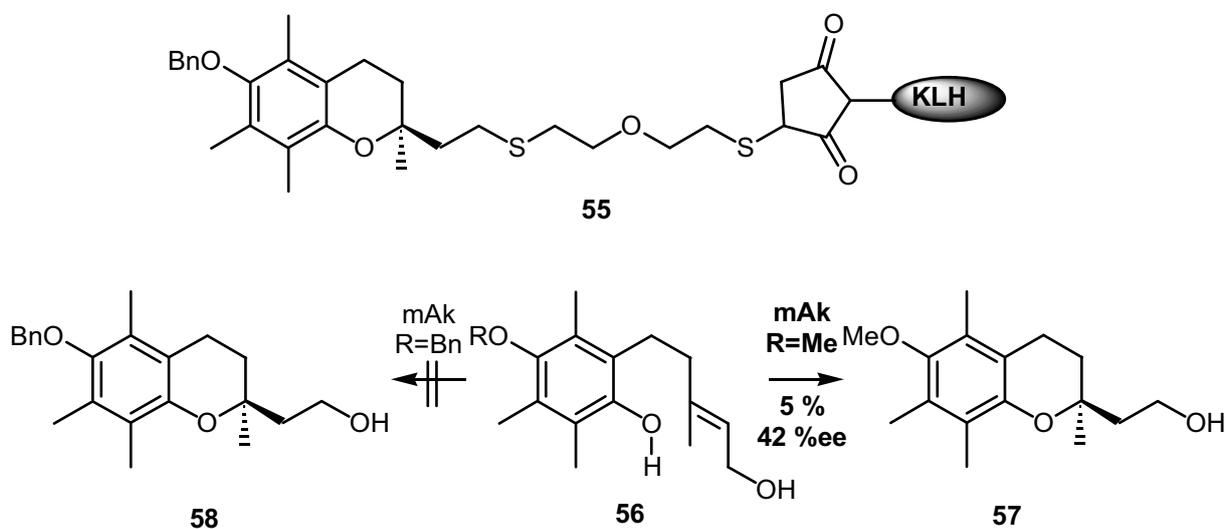


Abbildung 20: Hapten-Carrierprotein-Konjugat **55** nach *Tietze* und Antikörper-katalysierte Bildung des Chromansystems **57**.

4 Palladium-Katalyse in der Organischen Synthese

Palladium-katalysierte C-C-Verknüpfungsreaktionen sind in den letzten Jahren zu einem wichtigen Werkzeug der Organischen Synthese geworden.⁵⁴ Insbesondere in der Naturstoffsynthese haben sich Reaktionen, wie beispielsweise die *Heck*-, *Wacker*-, *Sonogashira*-, *Stille*- und *Suzuki*-Reaktion, durch effiziente Zugänge zu komplexen Verbindungen als überaus leistungsfähig erwiesen. Beeindruckend sind auch die Erfolge, die durch Kombination verschiedener dieser Reaktionstypen zu einer Palladium-vermittelten Dominosequenz zum einstufigen Aufbau mehrerer Bindungen erzielt wurden.⁵⁵ Im Folgenden sollen die *Heck*- und die *Wacker*-Reaktion genauer betrachtet werden, da beide Reaktionen wichtige Transformationen in der vorliegenden Arbeit darstellen.

4.1 Die *Heck*-Reaktion

Die unter dem Namen *Heck*-Reaktion bekannt gewordene Palladium-katalysierte Arylierung und Alkenylierung von Olefinen wurde von *Heck* sowie von *Mizoroki*, *Mori* und *Ozaki* erstmals beschrieben.^{56,57} *Heck* entwickelte diese Reaktion in den darauf folgenden Jahren zu einer relativ breit anwendbaren katalytischen C-C-Verknüpfungsmethode.

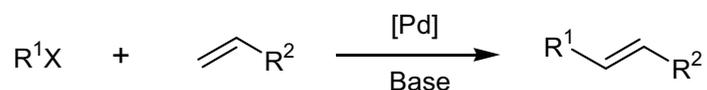


Abbildung 21: Die *Heck*-Reaktion.

Das Spektrum der *Heck*-Reaktion reicht von chemo- und regioselektiven Einfachkupplungen über Dominoreaktionen mit bis zu acht neuen C-C-Bindungen, bis hin zum enantioselektiven Aufbau komplexer Naturstoffmoleküle mit quartären stereogenen Zentren. Die breite Anwendbarkeit dieser Reaktion ist auch durch die Tolerierung einer Vielzahl von funktionellen Gruppen und der vielfältig variierbaren und milden Reaktionsbedingungen bedingt. Neuere Entwicklungen von hochreaktiven Katalysatoren, die den Einsatz von unreaktiveren Substraten wie z. B. Chloraromaten ermöglichen, und nicht zuletzt die Möglichkeit der enantioselektiven Reaktionsführung durch den Einsatz chiraler Liganden eröffnen der *Heck*-Reaktion neue Einsatzmöglichkeiten und lassen sie auch für eine potentielle industrielle Anwendung immer interessanter werden.

4.1.1 Mechanistische Betrachtungen und Reaktionsverlauf

Die Durchführbarkeit der Heck-Reaktion ist in der Fähigkeit von Pd⁰-Spezies zur oxidativen Addition in verschiedene Kohlenstoff-Heteroatom-Bindungen und der Addition der dabei gebildeten Intermediate an ungesättigte Bindungen begründet. Der detaillierte Mechanismus der Heck-Reaktion ist nach wie vor Gegenstand intensiver Forschung, wobei jedoch zumindest über die grundlegenden Schritte des Katalysezyklus Einigkeit herrscht (Abb. 22).⁵⁸

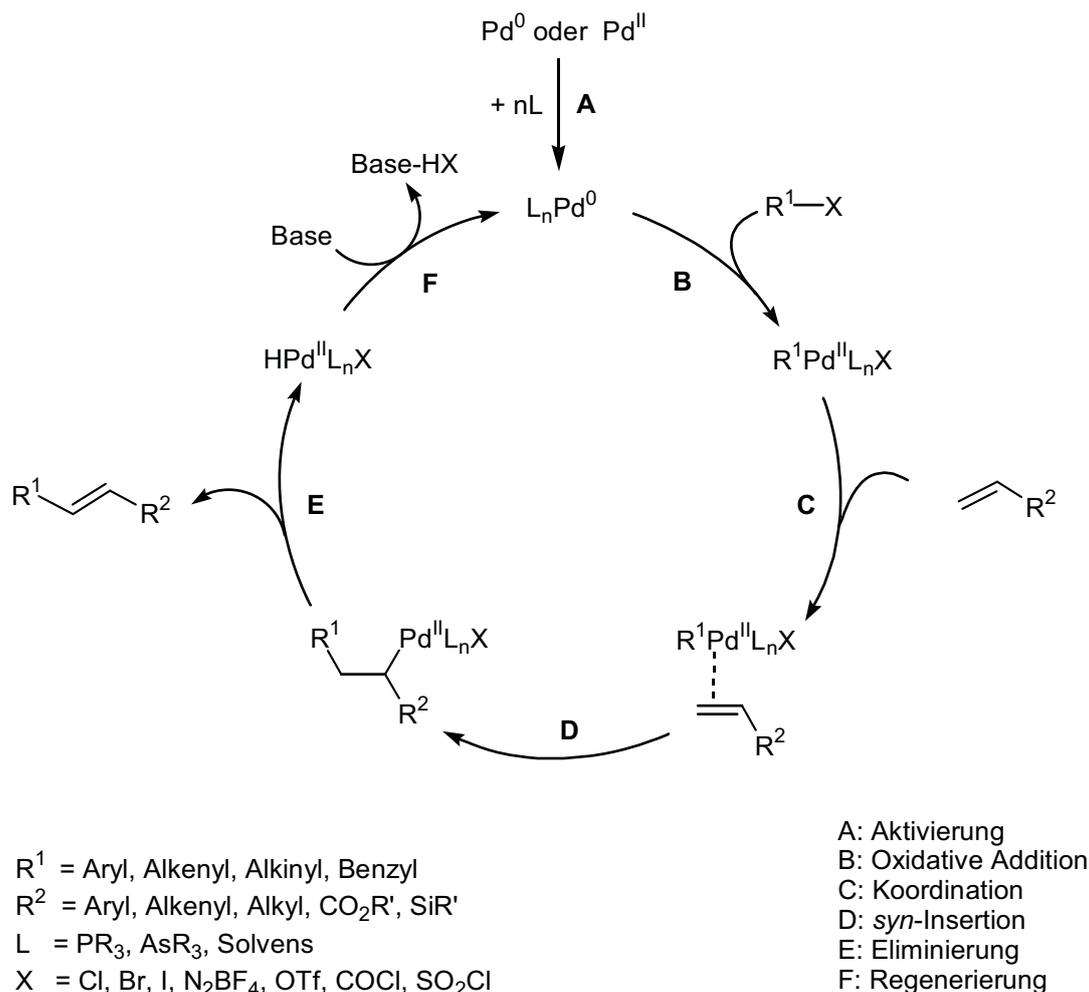


Abbildung 22: Postulierter Katalysezyklus der Heck-Reaktion.

Als katalytisch aktive Spezies wird im Allgemeinen ein koordinativ ungesättigter 14-Elektronen-Palladium(0)-Komplex angenommen, der normalerweise durch schwache Donorliganden stabilisiert ist. Dieser muss zunächst durch eine Voraktivierung gebildet werden, die über eine Vielzahl von Ligandenaustausch-Gleichgewichten verläuft, wiederum abhängig von der Art des verwendeten Katalysatorsystems.⁵⁹ Dabei kann die Reduktion von Pd(II) zu Pd(0) auf mehreren Wegen erfolgen, wobei in diesem Zusammenhang Phosphane, Amine und Olefine als wichtigste

Reduktionsmittel zu nennen sind. Entscheidend für den Eintritt der Pd(0)-Spezies in den Katalysezyklus ist, dass sich in der Koordinationssphäre des Palladiums nicht mehr als zwei fest gebundene Liganden befinden. Der nächste Schritt, die oxidative Addition, erfolgt als konzertierter Prozess, dessen Geschwindigkeit von der Natur von X sowie den Bindungsstärken C-X und M-X abhängt. In der nachfolgenden migratorischen Insertion findet die Bildung der neuen C-C-Bindung statt. Dieser Schritt ist von entscheidender Bedeutung für die in einer gegebenen *Heck*-Reaktion beobachtete Regio- und Stereokontrolle, so dass hier ein Schlüssel für die Vorhersagbarkeit von *Heck*-Reaktionen zu finden ist. Voraussetzung für diesen Schritt ist die Generierung einer freien Koordinationsstelle am Palladium unter Verlust eines Liganden. Für die gut untersuchten Katalysatorsysteme mit Phosphanen wurden zwei mögliche Wege vorgeschlagen, die sich in der Natur des abdissoziierten Liganden unterscheiden und in der Literatur als neutraler sowie kationischer Reaktionspfad bezeichnet werden.⁶⁰

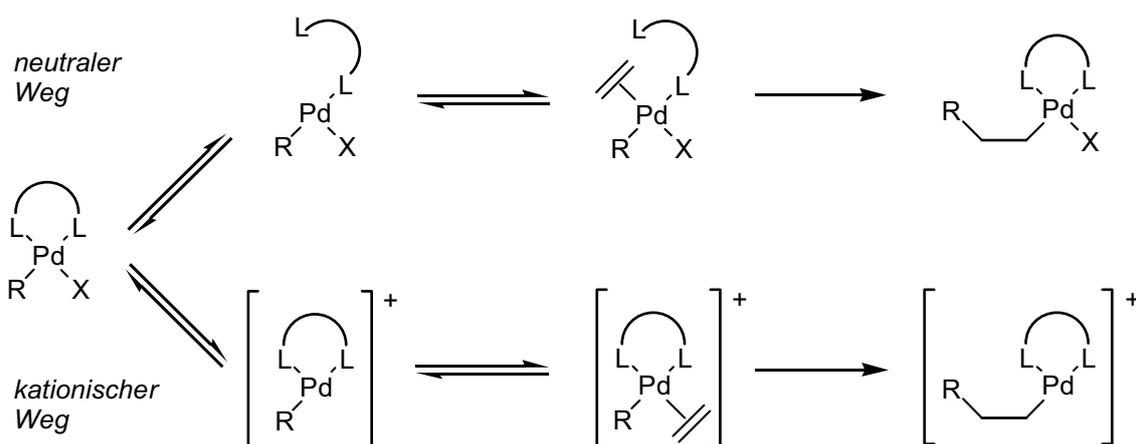


Abbildung 23: Mögliche Reaktionspfade für den Koordinations-Insertions-Mechanismus.

Beide können im Fall monodentaler Phosphanliganden durchlaufen werden, während die bei bidentalen Phosphankomplexen gemachten Beobachtungen hauptsächlich mit einem zugrunde liegenden kationischen Reaktionspfad in Einklang gebracht werden können.

Die Regioselektivität der Olefininsertion wird bei elektronenarmen Alkenen eher durch sterische Faktoren bestimmt, d. h. der organische Rest wird an der geringer substituierten Position eingeführt. Bei elektronenreichen Olefinen bindet das Palladium bevorzugt an das Kohlenstoff mit höherer Elektronendichte. Allerdings beeinflussen sich beide Faktoren gegenseitig, so dass eine Vorhersage daher schwierig wird.

Im an die Insertion anschließenden Terminationsschritt wird Pd(0) regeneriert und dadurch der nächste Katalysezyklus ermöglicht. Dafür gibt es verschiedene

Möglichkeiten. Der häufigste Fall ist die *syn*- β -Palladiumhydrid-Eliminierung. Zum gleichen Ergebnis führt auch die Eliminierung eines Pd-Metallkomplexes, wobei hier als wichtigstes Beispiel die Eliminierung von Pd-SiX₃ zu nennen ist.⁶¹ Weiterhin kann durch einen palladotropen Shift ein neues Intermediat mit einer völlig eigenständigen Chemie entstehen. Fehlt ein eliminierbares β -Hydrid, weil die erforderliche *syn*-Orientierung des Palladiums und des β -ständigen Wasserstoffatoms aus stereochemischen Gründen nicht eingenommen werden kann, so kann die Termination auch durch nucleophile Substitution am Palladium oder durch reduktive Eliminierung eines Liganden erfolgen. Für Dominoreaktionen von großer Bedeutung ist die Möglichkeit einer Weiterreaktion des eben beschriebenen Alkyl-Palladiumkomplexes in weiteren C-C-Verknüpfungsschritten. Die nach der Eliminierung an das Alken koordinierte PdH-Spezies muss nachfolgend durch eine Base abgefangen werden, da sonst Readditions-gleichgewichte zur Bildung von normalerweise unerwünschten Doppelbindungsisomeren führen würden.

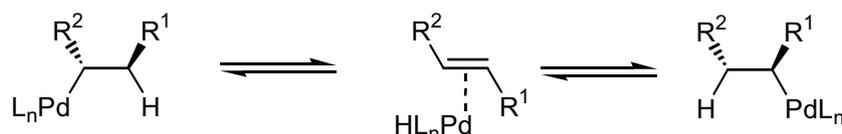


Abbildung 24: Dehydropalladierungs-Hydropalladierungs-Gleichgewicht.

Die experimentellen und theoretischen Daten sprechen für eine konzertierte *syn*-Eliminierung einer Palladiumhydrid-Spezies unter Beteiligung agostischer Wechselwirkungen des Palladiums mit dem Wasserstoff ohne direkte Beteiligung der Base.⁶² Diese *syn*-Eliminierung ist kinetisch kontrolliert und führt bis auf wenige Ausnahmen stereospezifisch zum *E*-Isomer.

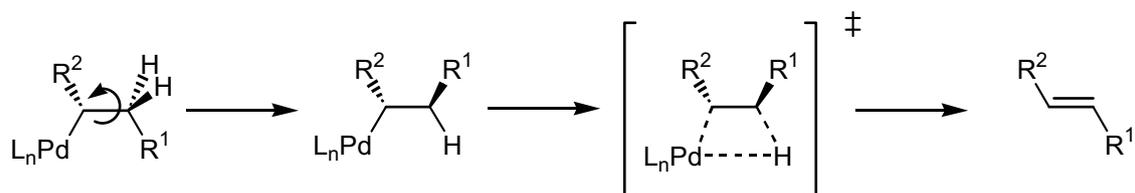


Abbildung 25: Konzertierte *syn*-Eliminierung.

Die zugesetzte Base ermöglicht durch Protonabstraktion von L_nPdH die Regenerierung der aktiven Katalysatorspezies und somit den Eintritt in den nächsten Katalysezyklus. Der Reaktionsverlauf der *Heck*-Reaktion wird von der mittlerweile unübersehbaren Zahl von einsetzbaren Katalysatoren, Alkenen, Basen, Liganden, Additiven, dem Lösungsmittel sowie der Art der Abgangsgruppe stark beeinflusst.

4.1.2 Die Heck-Reaktion in der Naturstoffsynthese

Die Bedeutung der *Heck*-Reaktion wird an den zahlreichen Naturstoffsynthesen deutlich, in denen der Aufbau selbst kompliziertester Verbindungen möglich war. Einige Beispiele seien hier kurz vorgestellt.

Eine elegante Synthese von Steroiden und Steroid-Analoga, in der die beiden durch die *Heck*-Reaktionen generierten Stereozentren jeweils hochdiastereoselektiv erhalten wurden, gelang *L. F. Tietze* und seiner Arbeitsgruppe.⁶³ In der ersten intermolekularen Reaktion konnte aufgrund der höheren Reaktivität von Vinylbromiden gegenüber Bromaromaten das Vinylbromid **59** mit dem Inden-Derivat **60** verknüpft werden. In der anschließender intramolekularen *Heck*-Reaktion wurde mit dem von *Herrmann* und *Beller* entwickelten Palladazyklus **62**⁶⁴ als Katalysator das Steroid-Derivat **61** erhalten.

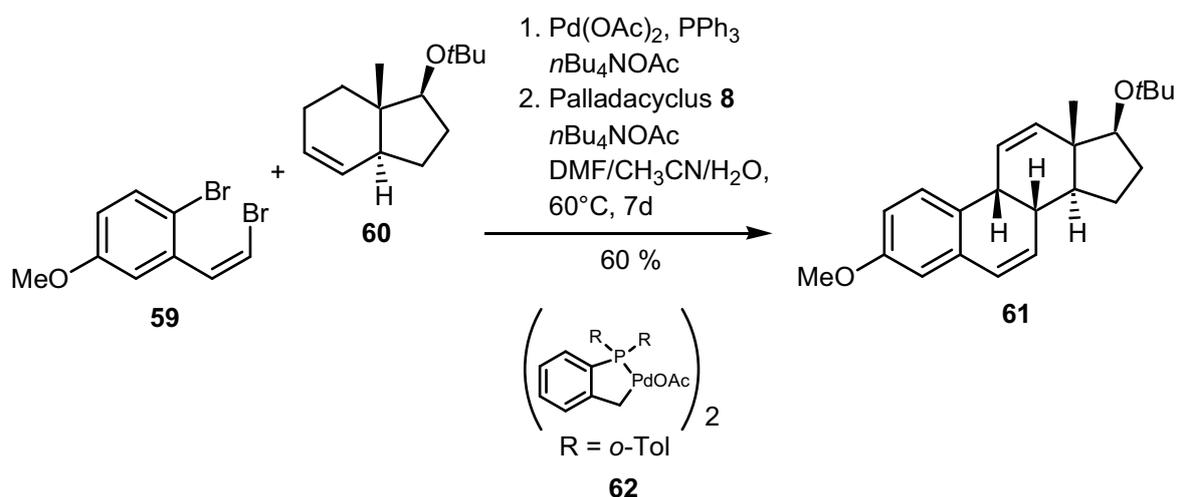


Abbildung 26: Steroidsynthese durch doppelte Heck-Reaktion nach *Tietze*.

Mit Domino-Reaktionen lassen sich komplexe Moleküle in einem Reaktionsschritt aufbauen. Durch die Wahl geeigneter Substrate finden auch *Heck*-Reaktionen in solchen Prozessen Anwendung. Ein eindrucksvolles Beispiel ist eine Synthese von *de Meijere*, in der durch zwei aufeinander folgende 6-*exo-trig*-Cyclisierungen, eine 5-*exo-trig*-Cyclisierung sowie eine abschließende 3-*exo-trig*-Cyclisierung, ausgehend von **63** vier neue Ringe drei verschiedener Ringgrößen einstufig aufgebaut werden.⁶⁵

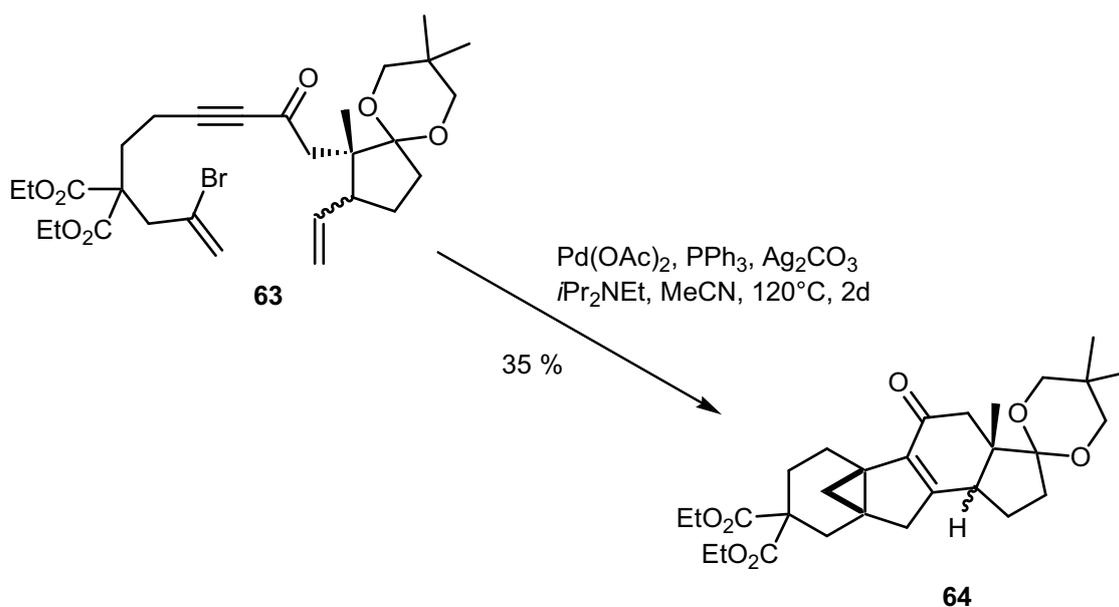


Abbildung 27: Domino-Heck-Reaktion nach *de Meijere*.

4.2 Die Wacker-Oxidation

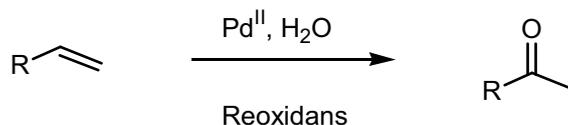


Abbildung 28: Die *Wacker*-Reaktion.

Die als *Wacker*-Oxidation bezeichnete Palladium(II)-katalysierte oxidative Funktionalisierung von Alkenen gehört seit Ende der 50er Jahre zu den leistungsfähigsten Übergangsmetall-katalysierten Reaktionen in der Organischen Synthese und wurde mit dem *Wacker-Hoechst*-Acetaldehydprozess zur ersten industriell eingesetzten Palladium-katalysierten Reaktion.⁶⁶ Das in den letzten Jahren ständig gewachsene Interesse an der *Wacker*-Oxidation, insbesondere hinsichtlich der oxidativen Zyklisierung zur Synthese von Sauerstoff- und Stickstoffheterozyklen, wird durch zahlreiche Naturstoffsynthesen demonstriert.⁶⁷ Die Entwicklung neuer chiraler Katalysatorsysteme gestattete kürzlich auch die enantioselektive Variante der *Wacker*-Oxidation und lässt noch spannende Weiterentwicklungen erwarten.

4.2.1 Reaktionsverlauf

Die *Wacker-Oxidation* terminaler Alkene führt zu Methyl-ketonen⁶⁸ und wird im Folgenden beispielhaft zur Diskussion des Reaktionsverlaufs herangezogen. Die übereinstimmenden Forschungsergebnisse weisen auf einen Mechanismus hin, in welchem der Schlüsselschritt die elektrophile Aktivierung der Doppelbindung des Alkens durch Komplexierung an die Pd(II)-Spezies, unmittelbar gefolgt von der Addition eines Nucleophils wie Wassers darstellt.⁶⁹

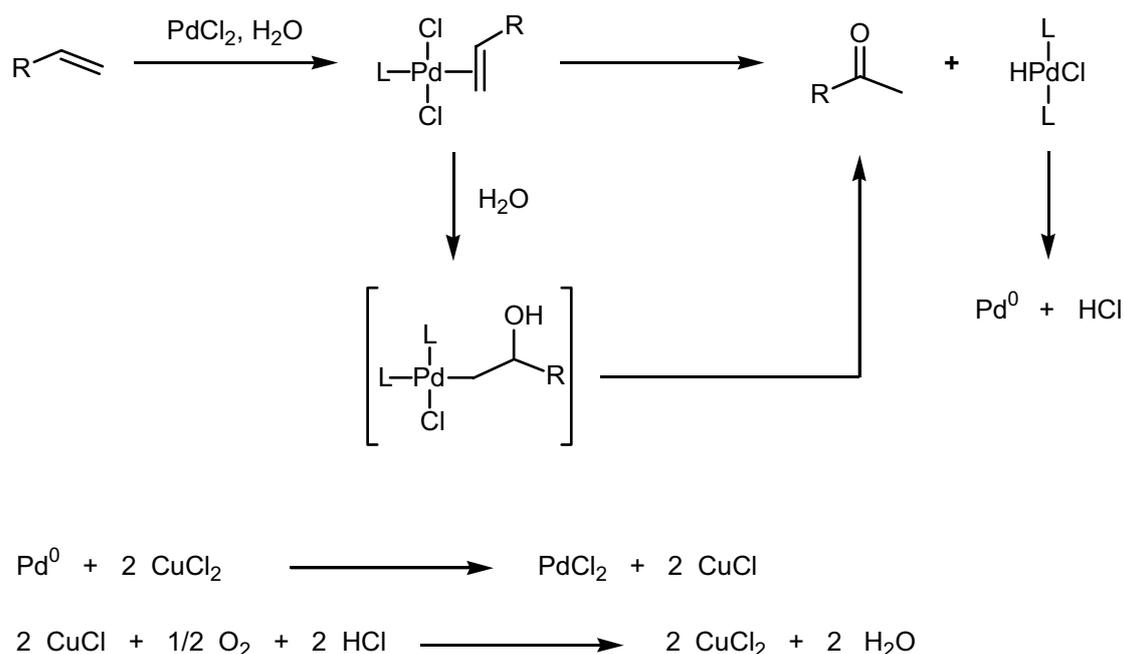


Abbildung 29: Vereinfachter Mechanismus der *Wacker-Oxidation*.

Im darauf folgenden Schritt erfolgt die β -Hydrideliminierung zum Enol welches weiter zum Keton isomerisiert. Der Katalysezyklus der Oxidation der Alkene mit Sauerstoff erfordert allerdings zwei zusätzliche Schritte; die Reoxidation von Pd(0) zu Pd(II) mit $CuCl_2$ und die Verwendung von Sauerstoff, um $CuCl$ zu reoxidieren.

In der intramolekularen Variante der *Wacker-Oxidation* hat das Alkylpalladium-Intermediat verschiedene Möglichkeiten weiterzureagieren.⁷⁰ Der einfachste Fall ist die *syn*- β -Palladiumhydrid-Eliminierung. Weiterhin kann durch CO-Insertion ein neues Intermediat entstehen, das nach Alkoholyse eine Esterfunktionalität ergibt. Fehlt ein eliminierbares β -Hydrid oder kann die erforderliche *syn*-Orientierung des Palladiums und des β -ständigen Wasserstoffatoms aus stereochemischen Gründen nicht eingenommen werden, so kann die Termination auch nach einem weiteren C-C-Verknüpfungsschritt durch die Insertion des Alkyl-Palladiumkomplexes in ein Alken erfolgen.

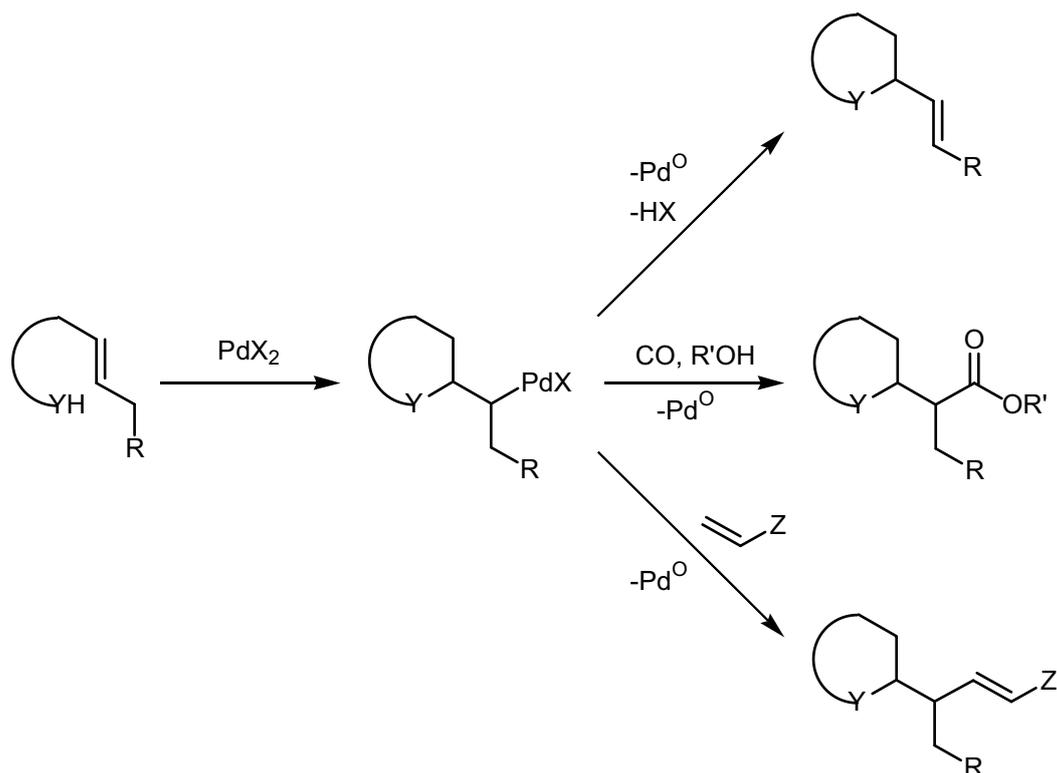


Abbildung 30: Terminationsmöglichkeiten der *Wacker*-Reaktion.

Die Anwendung der Palladium(II)-Katalyse für die Oxidation von Alkenen erfordert aufgrund der schlechten Löslichkeit der Alkene unter Standard-*Wacker*-Bedingungen den Einsatz von polaren Lösungsmitteln. Während das Dimethylformamid sich als Solvent der Wahl zur Durchführung regioselektiver Oxidationen herausgestellt hat, führen Alkohole hierbei oft zu Gemischen. Alternativ lässt sich die Oxidation unter Phasen-Transfer-Katalyse oder unter Verwendung von Polymer-gebundenen Katalysatoren durchführen. Der kritische Punkt ist die Wahl des geeigneten Reoxidationssystems. Kupfer(II)-Verbindungen sind zwar gute Reoxidanzien, dennoch führt Kupfer(II)chlorid oft zu Chlorierung von Carbonylverbindungen. Diese Nebenreaktion kann allerdings beim Einsatz von Kupfer(I)chlorid / O₂ weitgehend reduziert werden. Eine Alternative bietet die Verwendung von stöchiometrischen Mengen Benzochinon⁷¹ oder eines DMSO / O₂-Systems.⁷² Katalytische Mengen an Benzochinon in Verbindung mit elektrochemischer Reoxidation, Co(salem) / O₂, Heteropolysäuren, Alkylnitrite und Palladiumacetat / H₂O₂ stellen weitere Möglichkeiten dar.^{73,74}

4.2.2 *Wacker*-Reaktionen in der Naturstoffsynthese

Zahlreiche Naturstoffsynthesen, in denen eine *Wacker*-Oxidation als Schlüsselschritt verwendet wurde, belegen die Vielseitigkeit dieser Reaktion und demonstrieren ihre

große Anwendungsbreite. Außer der Funktionalisierung der Alkene zu Methylketonen, Aldehyden und Acetalen hat insbesondere die Alkoxy palladierung und Aminopalladierung von Alkenen zur Synthese von Sauerstoff- und Stickstoffheterozyklen beigetragen.

Die effiziente Synthese des Tetrahydropyran-Bausteins **66** von Tetronomycin gelang *Murahashi* in einer intramolekularen Alkoxy palladierung des δ,ϵ -ungesättigten Alkohols **65** mit Palladiumacetat als Katalysator und Kupfer(II)acetat unter einer Sauerstoffatmosphäre gefolgt von einer β -Hyrideliminierung.⁷⁵

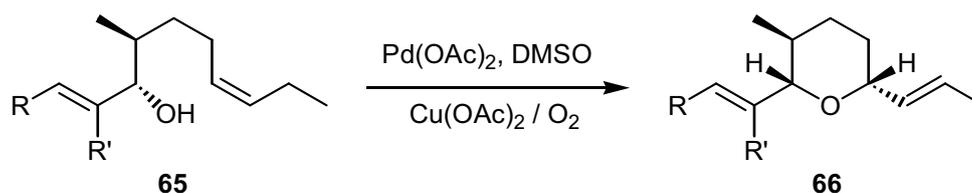


Abbildung 31: Intramolekulare Alkoxy palladierung in der Synthese von Tetronomycin.

Wenn die intramolekulare Alkoxy palladierung unter einer Kohlenmonoxid-Atmosphäre durchgeführt wird, erfolgt die Carbonylierung des σ -Komplexes, und nach Termination mit einem Alkohol können tetrahydrofuran- oder tetrahydropyran-substituierte Ester erhalten werden. Ist bei der intramolekularen Variante dieser Reaktion wie im Edukt **67** noch eine weitere Hydroxylgruppe enthalten, kann das Acylpalladiumintermediat mit dieser unter Bildung des bicyklischen Lactons **68** abgefangen werden. Diese Strategie wurde zur Synthese des (-)-Goniofufurons verwendet.⁷⁶

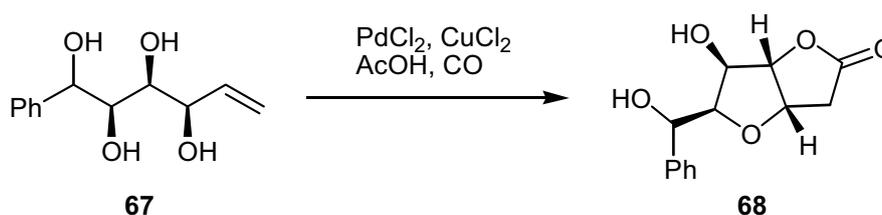


Abbildung 32: Wacker-Reaktion in der Synthese von (-)-Goniofufuron.

4.2.3 Enantioselektive Wacker-Reaktionen

Verglichen mit der beeindruckenden Entwicklung asymmetrischer Reaktionen mit Palladium(0) als Katalysator, wurde den asymmetrischen Palladium(II)-katalysierten Reaktionen relativ wenig Aufmerksamkeit geschenkt. Seit den Pionierarbeiten von *Hosokawa* und *Murahashi* zur intramolekularen Zyklisierung von *o*-Allylphenolen mit

Enantiomerenüberschüssen von max. 29 % wurden erst in den letzten fünf Jahren hoehenantioselektive *Wacker*-Reaktionen möglich. Es besteht dabei ein reges Interesse an neuen chiralen Liganden und Katalysatoren. *Hayashi* und *Uozumi* beschäftigten sich mit der intramolekularen Zyklisierung von *o*-Alkenylphenolen, welche einen effizienten Zugang zu Dihydrobenzofuranen und -pyranen darstellt.⁷⁷ Unter Verwendung des Palladium(II)-trifluoracetates als Katalysator und der BOXAX-Liganden **71** bzw. **72** konnte nach Termination der Reaktion durch intramolekulare β -Hydrideliminierung das Produkt **70** erstmals hoehenantioselektiv erhalten werden.

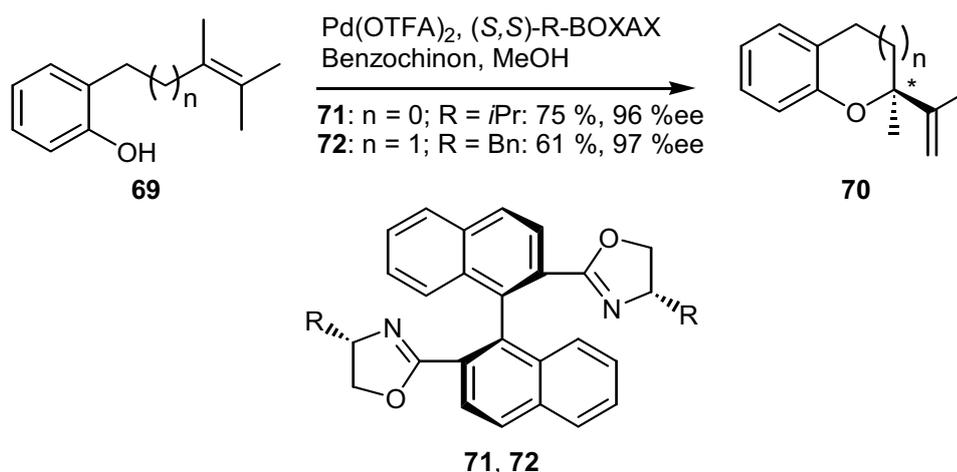


Abbildung 33: Hoehenantioselektive Zyklisierung von *o*-Alkenylphenolen nach *Hayashi*.

In einer vergleichbaren enantioselektiven *Wacker*-Reaktion beschrieb kürzlich *Sasai*⁷⁸ den Einsatz eines neuen Liganden (*M,S,S*)-SPRIX **75**. Seine Verwendung in der *Wacker*-Zyklisierung vom prochiralen Diol **73** lieferte das Dihydrobenzopyran **74**. Beachtenswert ist dabei die Regioselektivität der Zyklisierung. Aufgrund der Neigung der Palladium-Spezies, eine Bindung zum weniger substituierten Kohlenstoffatom der Doppelbindung auszubilden, kommt es zur selektiven Bildung von **74** und nicht eines Furan-Derivates. Der gleichen Arbeitsgruppe gelang es, mit einer neuen Domino-*Wacker*-Reaktion das Potential des neuen Katalysators unter Beweis zu stellen. Intramolekularer nucleophiler Angriff der Hydroxylgruppe auf die aktivierte Doppelbindung in **76** lieferte ein Palladium-Intermediat, das nach einer intramolekularen Insertion in die zweite Doppelbindung und β -Hydrideliminierung den Bicyklus **77** ergab.

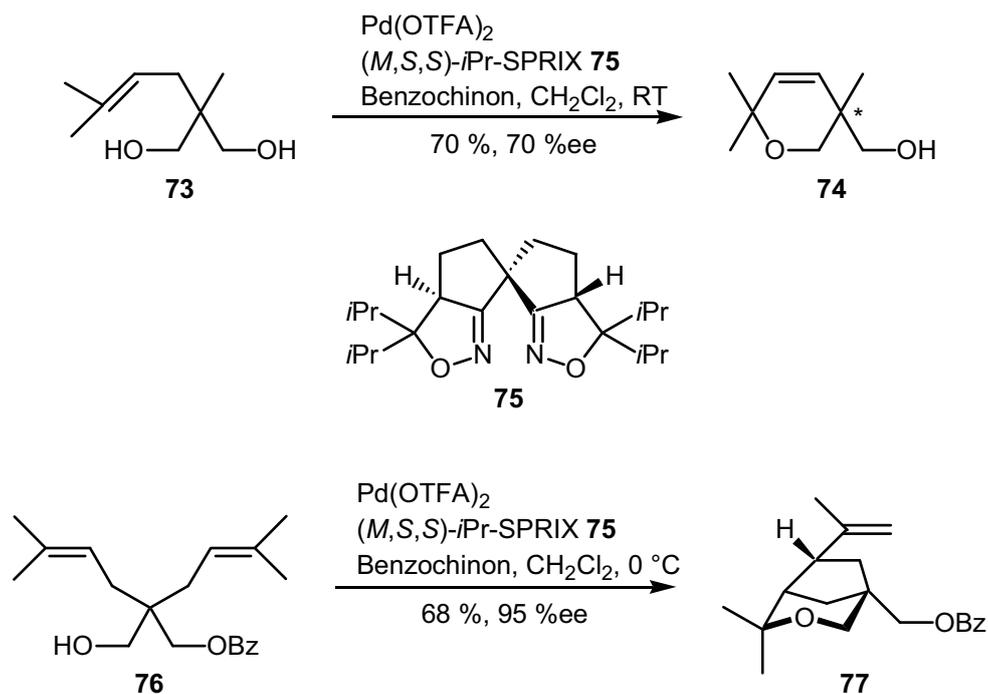
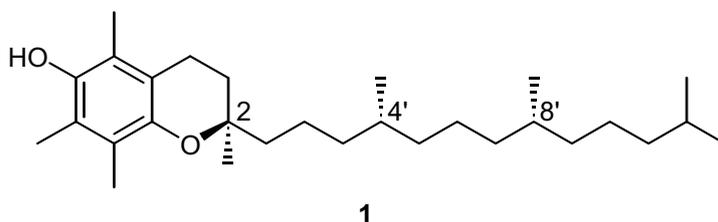


Abbildung 34: Enantioselektive Domino-*Wacker*-Reaktion nach *Sasai*.

5 Problemstellung und Planung der Arbeit

Vitamin E **1** (Tocopherol) dient im Körper als Antioxidans und Radikalfänger und übernimmt damit eine lebenswichtige Schutzfunktion. Im Rahmen biochemischer Transformationen, aber auch durch Umwelteinflüsse werden im Körper kontinuierlich Radikale gebildet. Bei ungenügender Neutralisierung dieser Radikale oder deren aggressiver Folgeprodukte durch das Immunsystem tritt der so genannte oxidative Stress auf, welcher zu drastischen Schädigungen von Lipopeptiden, Kohlenhydraten und Nukleinsäuren führen kann. Die moderne Molekularmedizin bringt freie Radikale gegenwärtig mit über 50 Krankheiten in Verbindung, die teilweise schwer oder überhaupt nicht therapierbar sind. Der Einsatz von Vitamin E als Radikalfänger wirkt sich auf eine Vielzahl von Symptomatiken positiv aus, so wird beispielsweise eine prophylaktische Gabe gegen Tumor- und Kardiovaskulärerkrankungen empfohlen, welche mit Lipidperoxidation in Zusammenhang gebracht werden. Man beobachtet bei Verabreichung von Vitamin E aber auch eine Steigerung der Leistungsfähigkeit, Stärkung des Binde- und Muskelgewebes und eine Vorbeugung vorzeitiger Alters- und Verschleißerscheinungen. Insofern besteht eine große Nachfrage nach Vitamin E, die sich in einer Jahresproduktion von etwa 25 000 t und einem jährlichen Umsatzvolumen von einer Milliarde Euro widerspiegelt.

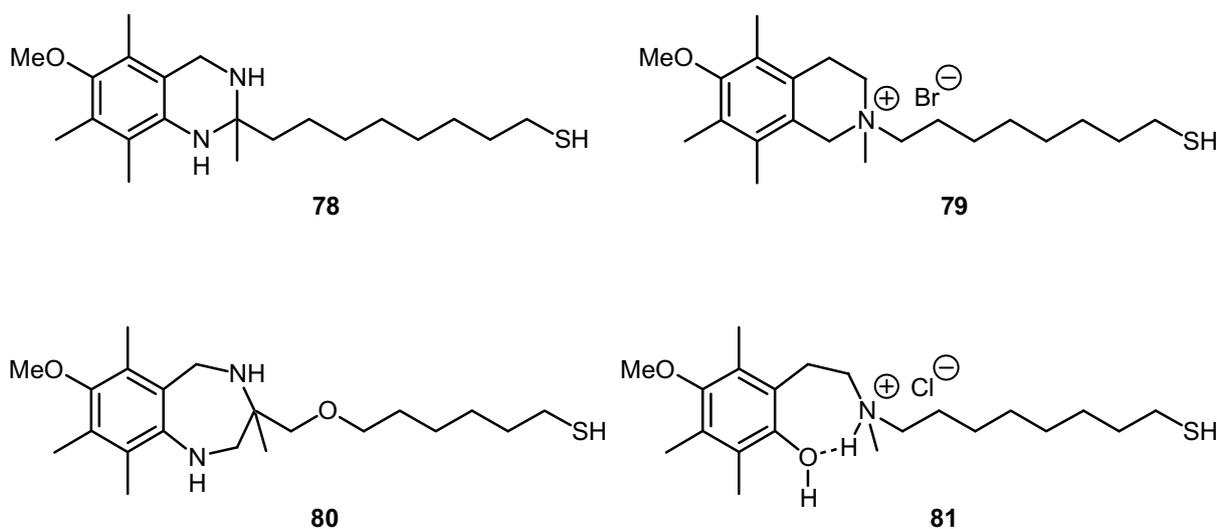


Das α -Tocopherol **1** besitzt drei stereogene Zentren und kann daher in Form von acht Stereoisomeren auftreten, wobei das natürlich vorkommende ($2R, 4'R, 8'R$)-Isomer die höchste biologische Aktivität aufweist. Alle anderen Formen sind weit weniger aktiv. Industriell produziertes, synthetisches Vitamin E ist aber üblicherweise ein Gemisch aller möglichen Stereoisomere, insofern besteht reges Interesse an der Erforschung von neuen effizienten Verfahren zur Darstellung von enantiomerenreinem ($2R, 4'R, 8'R$)- α -Tocopherol. Das Ziel der vorliegenden Arbeit war daher die Entwicklung von neuen enantioselektiven Synthesen von Vitamin E.

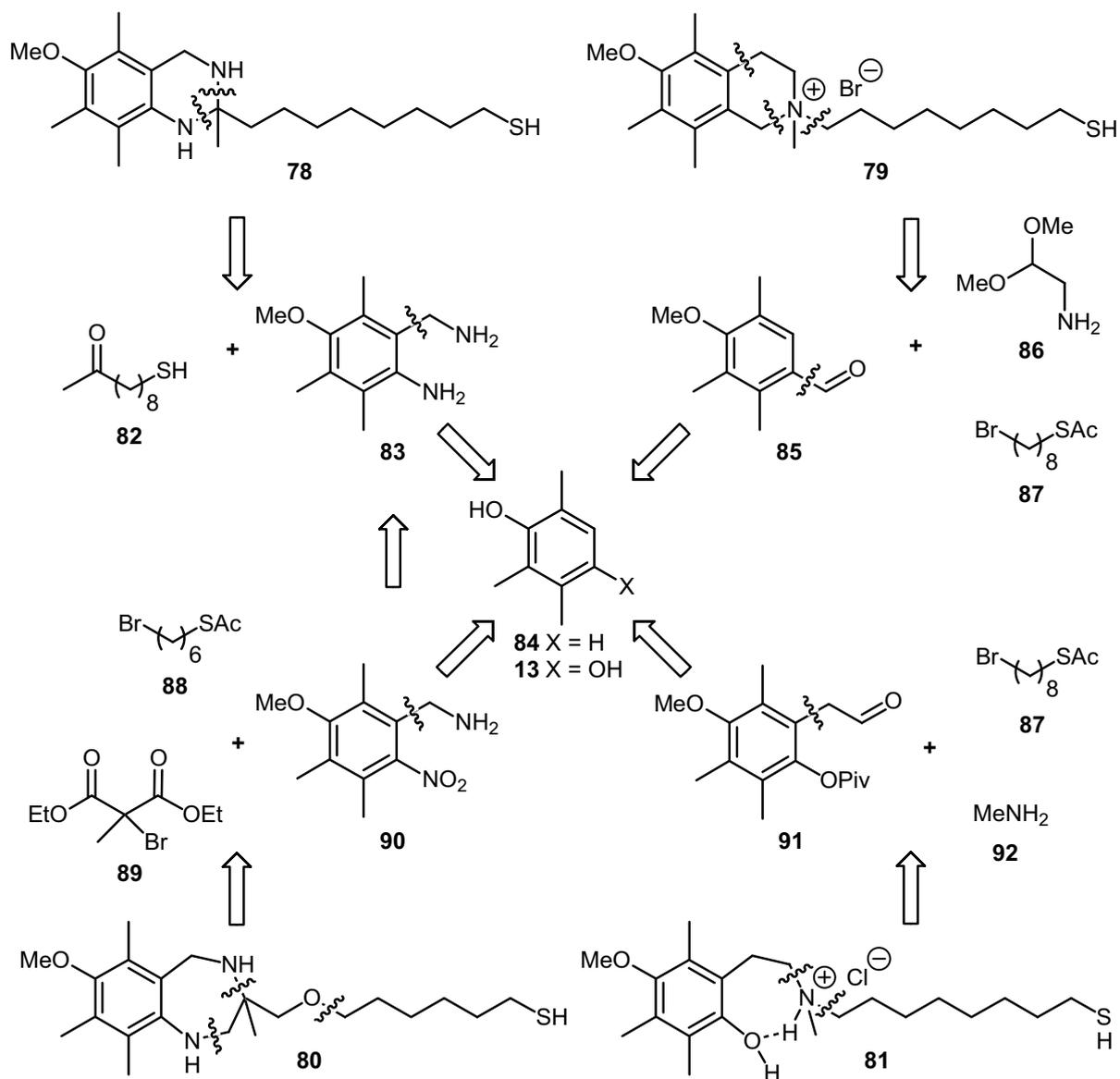
a) Antikörper-katalysierte Synthese

Ein neuer Ansatz ist die Verwendung von katalytischen Antikörpern als künstliche Enzyme, mit deren Hilfe im Arbeitskreis *Tietze* erstmals das Chromangerüst des

α -Tocopherols mit einem Enantiomerenüberschuss von 42 % ee aufgebaut werden konnte. Zugleich stellte man erwartungsgemäß fest, dass die produktähnliche Geometrie des eingesetzten Haptens offensichtlich eine erschwerte Dissoziation der Produkte vom monoklonalen Antikörper bzw. Produktinhibition zu Folge hat. Im Rahmen der vorliegenden Arbeit sollten daher neue Haptene, die die *Transition-State*-Strategie und die *Bait-and-Switch*-Strategie in einer heterologen Immunisierung vereinen, entwickelt und für Immunisierungen bereitgestellt werden. Vorgreifend auf die im Folgenden beschriebenen Überlegungen zum Design der Haptene und *semi*-empirische Rechnungen galt es Verbindungen **78** – **81** zu synthetisieren.

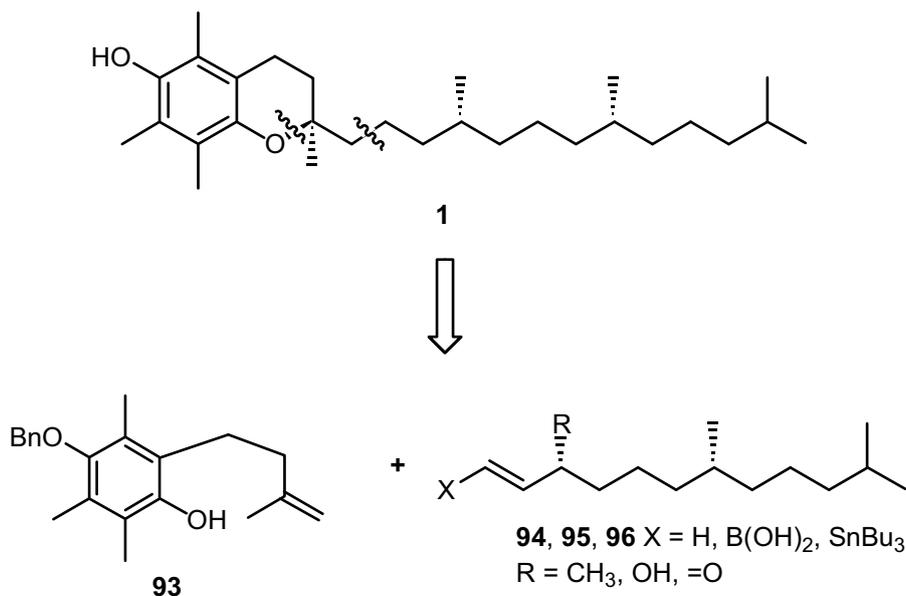


Retrosynthetisch betrachtet ist das Chinazolin-Hapten **78** formal ein N,N-Acetal und kann daher aus dem Anilin **83** und dem Keton **82** synthetisiert werden. Das Isochinolin-Hapten **79** sollte sich ausgehend vom Aldehyd **85** und Acetal **86** in einer *Pommeranz-Fritsch*-Synthese, gefolgt von der Einführung des Linkers **87** aufbauen lassen. Das Benzodiazepin-Hapten **80** sollte durch Kondensation des Nitroaromaten **90** mit dem Malonat **89**, Reduktion und Etherbildung mit dem Linker **88** zugänglich sein. Zur Synthese des atropisomeren Haptens **81** bietet sich an, vom Aldehyd **91** auszugehen, so dass die Seitenkette in einer reduktiven Aminierung mit Methylamin **92** und anschließender Substitution des Bromides **87** aufgebaut werden sollte. Die Aromaten **83**, **85**, **90** und **91** lassen sich ausgehend vom Trimethylphenol **84** oder Trimethyhydrochinon **13** synthetisieren.



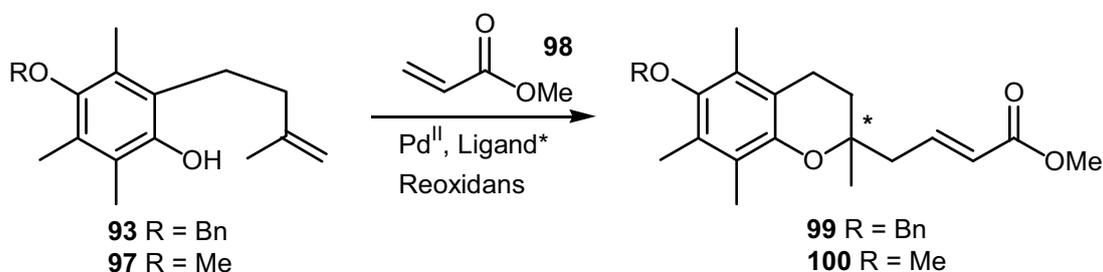
b) Palladium-katalysierte Synthese

Neue Palladium-katalysierte Synthesemethoden sind insbesondere dann von Interesse, wenn sie frühere Verfahren an Eleganz und Effizienz übertreffen und eine industrielle Nutzung der Synthesestrategie erlauben. Diesem Anspruch genügt der nachfolgend vorgestellte retrosynthetische Ansatz. In Anlehnung an die Arbeiten von *Hayashi* zur enantioselektiven *Wacker-Oxidation* sollte in einer intermolekularen *Domino-Wacker-Heck-Reaktion* zwischen dem *o*-Homoallylphenol **93** und einem Alkenderivat vom Typ **94** die Bildung des Chromangerüsts unter selektiver Generierung des Stereozentrums an C-2 und gleichzeitiger Einführung der Seitenkette möglich sein. Die Hydrogenolyse der Schutzgruppe und die Hydrierung der Doppelbindung würde dann die Totalsynthese vom enantiomerenreinen Vitamin E **1** abschließen.

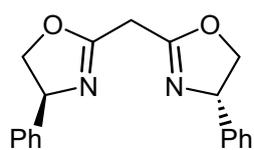


Die Wahl fiel auf diese konvergente Dominosequenz, weil sie einerseits den Anforderungen einer potentiellen industriellen Nutzung entgegen kommt, und andererseits ein vollkommen neues Konzept der Totalsynthese von Vitamin E darstellt. Im Widerspruch zu der Oxidationsempfindlichkeit der Tocopherole, welche gerade die Grundlage für deren protektive Wirkung gegen den oxidativen Stress darstellt, sollte einer der Teilschritte dieser Dominoreaktion, die Reoxidation des Katalysators mit einem geeignetem Oxidationssystem erfolgen, ohne das Substrat bzw. Produkt selbst zu oxidieren.

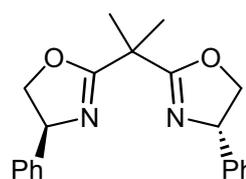
Die Durchführbarkeit dieser Reaktion sollte zunächst an einem Modellsystem unter Verwendung von den zu synthetisierten Alkenen **93** und **97** und Acrylester **98** anstatt des voll funktionalisierten Alkens **94** untersucht werden. Da die Ozonolyse des Chromans **99** die literaturbekannte Zwischenverbindung **58** zum Aufbau von Vitamin E liefert, entspräche auch schon die enantioselective Synthese von **99** einer formalen Totalsynthese von Vitamin E.



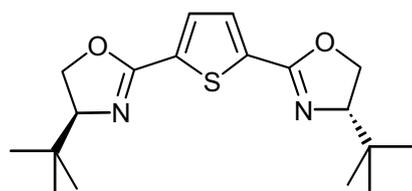
Neben den käuflichen *Pfaltz*-Liganden **101** bzw. **102** und dem zur Verfügung stehendem neuen *BOXTP*-Ligand **103** von *Tietze* sollten dafür die von *Hayashi* verwendeten *BOXAX*-Liganden **71**, **72** und **104** synthetisiert und eingesetzt werden.



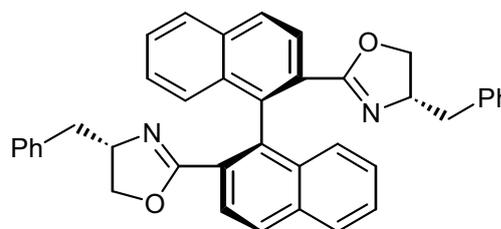
(S)-101



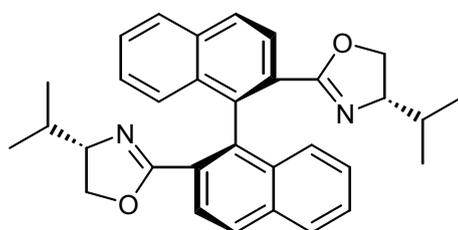
(S)-102



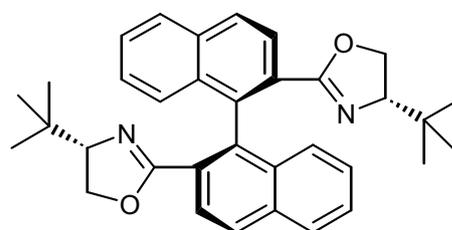
(S)-103



(S,S)-72



(S,S)-71



(S,S)-104

Zusammenfassend ergaben sich also folgende Aufgaben:

A) *Synthese von Haptenen zur enantioselektiven Herstellung von Vitamin E mit Hilfe monoklonaler Antikörper.*

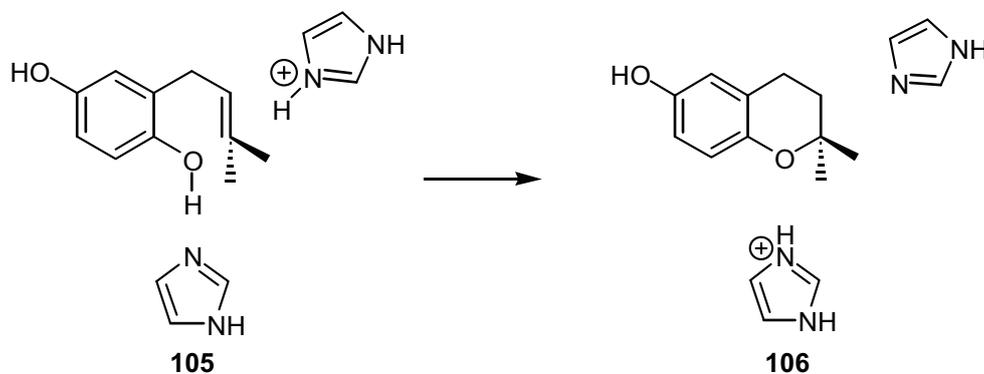
- Synthese des Chinazolin-Haptens **78**.
- Synthese des Isochinolin-Haptens **79**.
- Synthese des Benzodiazepin-Haptens **80**.
- Synthese des atropisomeren Haptens **81**.

B) *Entwicklung einer neuen Domino-Wacker-Heck-Reaktion zur enantioselektiven Totalsynthese von Vitamin E.*

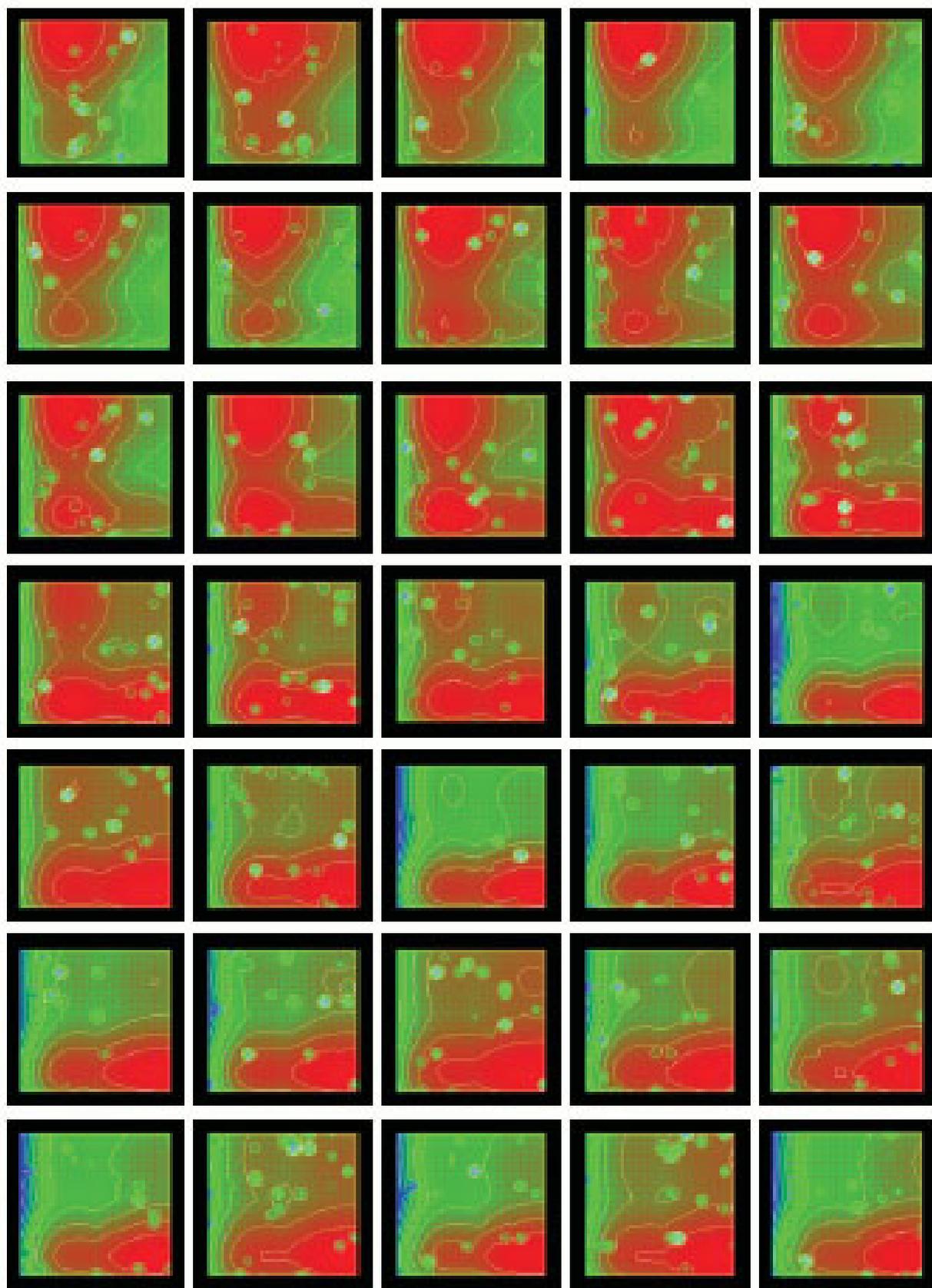
- Synthese der Edukte **93** und **97**.
- Untersuchungen der Reoxidations-Systeme.
- Racemische Synthese der Chromane **99** und **100**.
- Synthese der chiralen Liganden **71**, **72** und **104**.
- Enantioselektive Synthese der Chromane **99** und **100**.
- Bestimmung der absoluten Konfiguration der Chromane **99** und **100** und formale Totalsynthese von Vitamin E.

6 Design der Haptene

Wie bereits erwähnt, erfolgt die enantioselective Bildung des Chroman-Ringes mit der natürlichen γ -Tocopherol-Zyklase nach *Woggon* in zwei Schritten. Nach der Protonierung der Doppelbindung von der *Si*-Seite findet der Angriff der phenolischen Hydroxylgruppe von der *Re*-Seite unter Zyklisierung zum Chroman statt. In analoger Art und Weise sollte der Antikörper-katalysierte Aufbau des stereogenen Zentrums an C-2 durch Addition einer phenolischen Hydroxylgruppe an ein intermediär gebildetes Carbokation enantiofacial differenzierend erfolgen. Dazu ist notwendig, dass die Antikörper die zu zyklisierenden Substrate erkennen und protonieren. Nach erfolgter Ringschlussreaktion muss eine Dissoziation des Produktes vom monoklonalen Antikörper erfolgen. Um dieser Forderung gerecht zu werden bedarf es eines Antikörpers, welches selektiv den Übergangszustand der Protonierung und/oder der Zyklisierung bzw. das intermediäre Carbokation stabilisiert. Folglich waren im Einklang mit dieser *Transition-State-Strategie* die geometrischen und elektronischen Faktoren der Übergangsstrukturen bei der Auswahl der Haptene zu berücksichtigen. Um eine Abschätzung hinsichtlich deren Geometrie zu ermöglichen, wurden daher *semi*-empirische PM3-Berechnungen an dem Modellsystem **105** \rightarrow **106** durchgeführt.

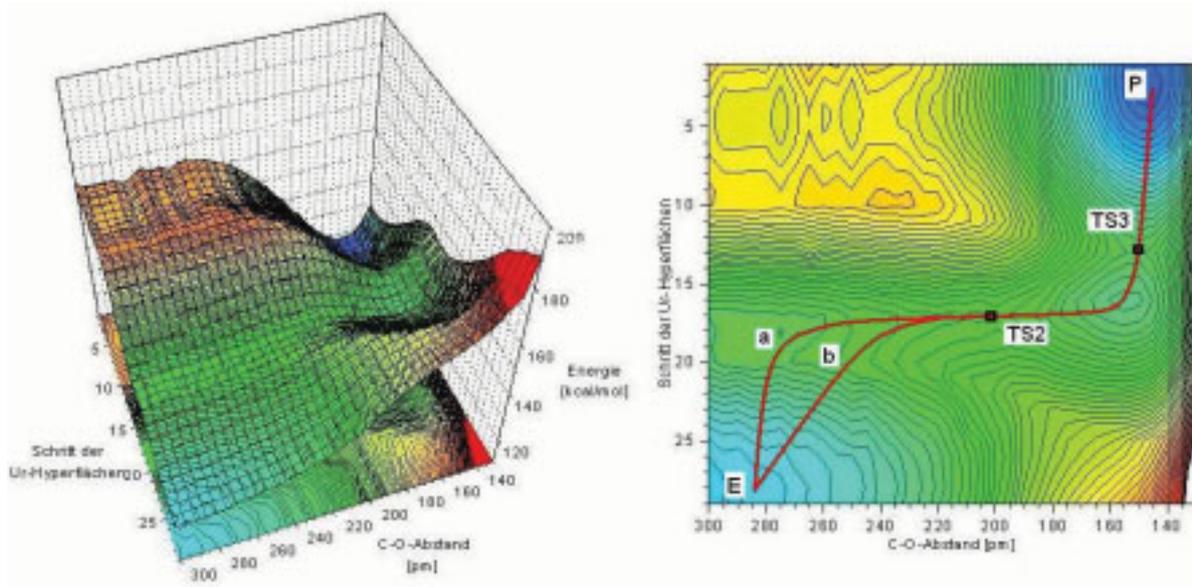


Dabei wurde das Substrat in ein theoretisches aktives Zentrum bestehend aus zwei Imidazolresten als Säure-Base-Paar implementiert und die Rechnungen bei vorgegebener axialen Trajektorie der Protonierung / Deprotonierung und sonst völliger Freiheit des gesamten Systems durchgeführt. Aufgrund der vierdimensionalen Natur der Rechnung (C-O-, C-H-, O-H-Abstand, Energie) wurde zunächst eine Reihe von 30 Ur-Hyperflächen berechnet indem der C-O-Abstand als konstant definiert und die Energie in Abhängigkeit von dem C-H- und dem O-H-Abstand berechnet wurde.

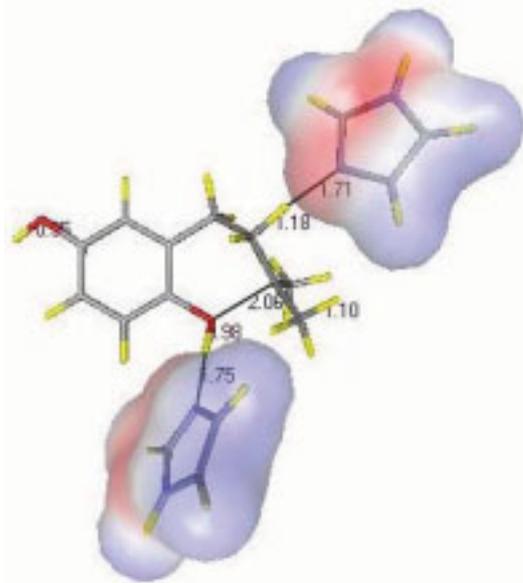


Der Schritt entlang des optimalen Reaktionspfades jeder Ur-Hyperfläche wurde dann zur Gesamt-Hyperfläche mit dem C-O-Abstand als Variable zusammengefasst. Unter Einbeziehung der TS-Rechnung gelang es anschließend, die Geometrie des

Übergangszustandes der Zyklisierung zu identifizieren, welche dann mittels Frequenzrechnung überprüft und bestätigt wurde.

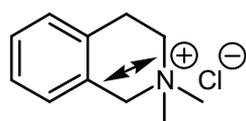


Nach den bisherigen Berechnungen zeigte sich, dass das phenolische Proton erst im letzten Schritt abgespalten wird (TS3) und dass der C-O-Abstand im Übergangszustand der Zyklisierung (TS2) 206 pm beträgt. Die exakte Lage des Übergangszustandes der Protonierung (TS1) konnte dagegen nicht identifiziert werden. Aufgrund der nicht festgelegten Lage der zwei Imidazolreste zueinander und damit aufgrund der fehlenden Starrheit des theoretischen aktiven Zentrums, kann die Protonierung der Doppelbindung im weiten Bereich zwischen Pfad A und B unabhängig vom C-O-Abstand erfolgen. Eine Festlegung des theoretischen aktiven Zentrums ist jedoch mangels Informationen darüber verständlicherweise nicht sinnvoll. Die Frage ob der Übergangszustand der Protonierung gegebenenfalls den der Zyklisierung überlagert und die Reaktion dem Pfad B folgt, konnte aus dem gleichen Grund auch nicht beantwortet werden. Eine Vorgehensweise die zur Klärung dieses Sachverhaltes möglicherweise beitragen könnte, wäre die Betrachtung der ersten beiden Reaktionschritte in Abhängigkeit vom Abstand der Imidazolreste zueinander. Nichtsdestoweniger wurde es offensichtlich, dass die Protonierung der Doppelbindung den geschwindigkeitsbestimmenden

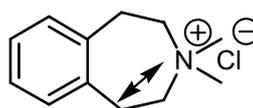


Übergangszustand der Gesamtreaktion beinhaltet, so dass das Design der Haptene gemäß der *Transition-State-Strategie* die Herabsetzung dessen Aktivierungsenergie und/oder die Stabilisierung des Carbokations zum Ziel haben sollte.

Auf der Grundlage dieser Ergebnisse konnte das Design der Haptene nun auf zwei Leitstrukturen, das Isochinolin **107** mit dem analogen N-C-Abstand von 145 pm und das 3-Benzazepin **108** mit dem analogen N-C-Abstand von 240 pm fokussiert werden.

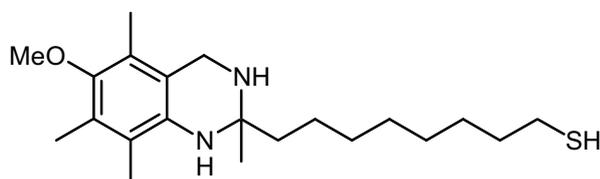


107 N-C: 153 pm

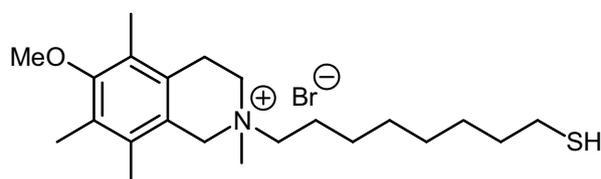


108 N-C: 257 pm

Folgerichtig sollte dann die Positionierung eines quartären Stickstoffatoms an C-2 im Hapten **79** eine komplementäre Umgebung erzeugen, die das bei der Zyklisierung intermediär gebildete tertiäre Carbokation stabilisiert. Die dem Übergangszustand der Zyklisierung entsprechende Halbsessel-Konformation und die tetraedrale Geometrie an C-2 sollte es erlauben die reaktive Geometrie des flexiblen Substrates zu stabilisieren.



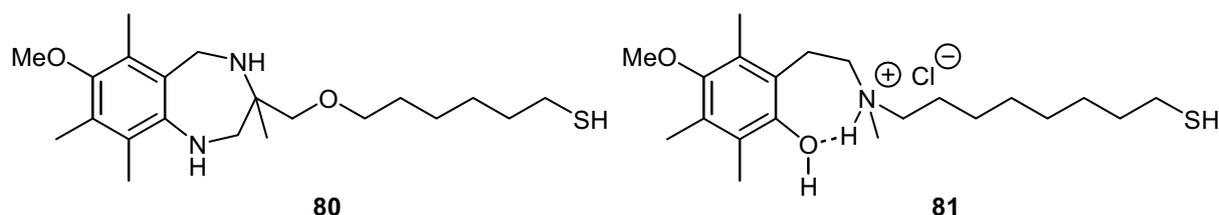
78



79

Die bisherigen Arbeiten auf dem Gebiet der Antikörperkatalyse weisen allerdings darauf hin, dass es im Fall der Multi-Step-Reaktionen nur selten gelingt, mit nur einem einzelnen, in dessen Geometrie festgelegten Hapten, Abzyme zu entwickeln, die mit den hoch entwickelten natürlichen Enzymen konkurrieren können. Es hat sich aber gezeigt, dass das Verfahren der *Heterologen Immunisierung*⁷⁹ zur Lösung dieses Problems herangezogen werden kann. Hierbei wird mit zwei Haptene, jedes mit verschiedenen funktionellen Gruppen, nacheinander immunisiert. Aufgrund der sich ergänzenden antigenen Eigenschaften der beiden Haptene werden als Antwort multiple katalytische Funktionalitäten im Antikörper induziert. Da der erste Teilschritt der Zyklisierung die Protonierung des Alkens darstellt, sollte daher gemäß der *Bait-and-Switch-Strategie*⁸⁰ mit der 3-Aminogruppe in dem konformativ festgelegten Hapten **78** eine Säure-Funktionalität im Antikörper induziert werden, die die Protonierung des Eduktes unter Bildung eines Kations ermöglicht. Mit der 1-

Aminogruppe sollte eine Carboxylat-Funktionalität induziert werden, die die Deprotonierung des Chromans gestattet. Dabei wurde es, um die immunologische Antwort auf das kationische Stickstoffatom im Hapten **79** zu konzentrieren, darauf verzichtet, auch hier positiv geladene Ammoniumgruppen zu verwenden. Um die Stabilität des oxitationsempfindlichen Haptens **78** in biologischen Systemen zu erhöhen und um allgemein die immunologische Antwort nicht auf die phenolische Hydroxylgruppe zu richten, sollten beide Haptene als Methylether eingesetzt werden. Aufbauend auf diesen Ansätzen mit den stickstoffhaltigen, heterozyklischen Haptenen **78** und **79** sollte anschließend die Struktur des Haptens zum Benzodiazepin-Derivat **80** durch Ringerweiterung variiert werden. Dadurch sollte es möglich sein, zum einen durch die Aminogruppen komplementäre Funktionalitäten zu induzieren und zum anderen den im Übergangszustand stark ausgeweiteten C-O-Abstand durch die zusätzlich im Hapten enthaltene Methylengruppe zu simulieren. Aufgrund der weitgehend *meso*-artigen Wannenkonformation der Leitstruktur **108** sollte statt dessen ein substratähnliches Hapten **81**, das weit flexibler in deren Geometrie ist und sich dadurch besonders in Verbindung mit dem Hapten **80**, in einer heterologen Immunisierung einsetzen lässt, verwendet werden.

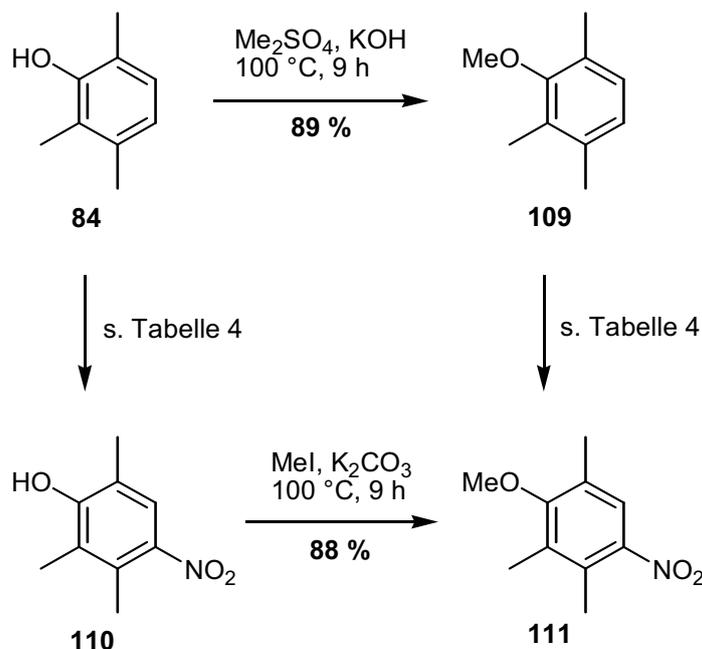


Da das Hapten bei der Immunisierung über einen Spacer an ein Protein, normalerweise BSA (Rinderserumalbumin) oder KLH (Napfschneckenhämocyanin), gebunden sein muss, kann der Abstand des Antigens von der Oberfläche des Proteins für die immunologische Erkennung entscheidend sein. Deshalb sollte die bei dem Hapten **55** bereits erprobte Länge der Linkerkette auch in den neuen Haptenen Verwendung finden. Darüber hinaus ist es zwar bekannt, dass enantiomerenreine Haptene in einigen Fällen bessere Selektivitäten ergeben.⁸¹ Racemische Haptene sind dennoch nicht weniger gebräuchlich, da der Antikörper als Protein eine intrinsische Chiralität besitzt. Nach Klonierung selektioniert man im ELISA die Immunantwort auf ihre Bindungseigenschaften gegen ein bestimmtes Molekül. So können Klone mit verschiedenen katalytischen Eigenschaften, wie Stereospezifität und Umsatzrate erhalten werden. Hierbei lassen sich unter Verwendung eines der beiden Enantiomere des Produktmoleküls auch jeweils nur Klone selektionieren, die die gewünschte Stereochemie induzieren. Demzufolge sollten im vorliegenden Fall die Haptene **78** – **81** in racemischer Form eingesetzt werden.

7 Synthese des Chinazolin-Haptens 78

7.1 Synthese des Diamins 83

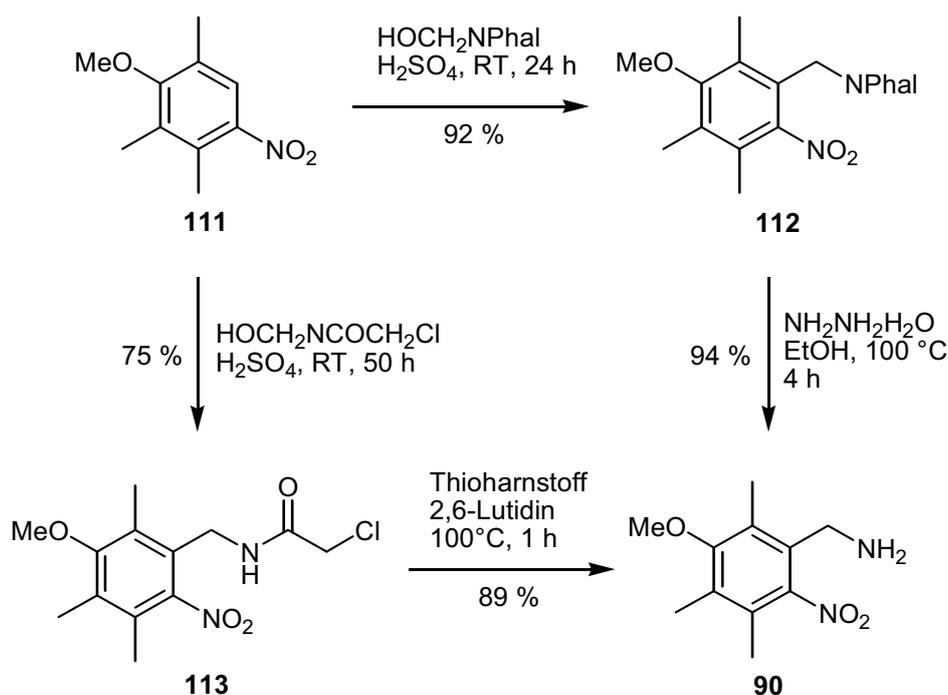
Zur Synthese des Diamins **83** ging man vom käuflichen Phenol **84** aus. Nach einer Vorschrift von Cross⁸² ließ sich **84** mit Acetylnitrat bei -60 °C in literaturüblicher Ausbeute von 28 % in 4-Position zwar nitrieren, doch trotz mehrfacher Versuche gelang es nicht, die Ausbeute der Reaktion zu **110** zu steigern. Der Einsatz von 40 %iger Salpetersäure führte schon nach 1 Stunde zur vollständigen Oxidation des Eduktes und Bildung des Trimethylhydrochinons. Da die Verwendung des ungeschützten Eduktes sich als unvorteilhaft erwies, wurde **84** zwecks Herabsetzung der Oxidationsempfindlichkeit mit Dimethylsulfat in Kalilauge zum Ether **109** methyliert. Der Ether wurde ebenfalls mit Acetylnitrat bei -60 °C nitriert. Mit einer Ausbeute von 39 % war eine Verbesserung erreicht worden, doch wäre dieser Weg zur Bereitstellung größerer Mengen von **111** unpraktikabel gewesen. Es wurde daher **84** zuerst methyliert und anschließend nitriert; hierbei war im Gegensatz zur analogen Umsetzung des Phenols **84** keine Oxidation des Substrats zu erwarten. Die Methylierung von **84** ebenso wie von **110** verlief problemlos. Bei der Nitrierung von **109** ergab die Umsetzung mit Nitriersäure und gleichzeitiger konsequenter Verkürzung der Reaktionszeit mit 89 % an **119** die besten Ergebnisse.



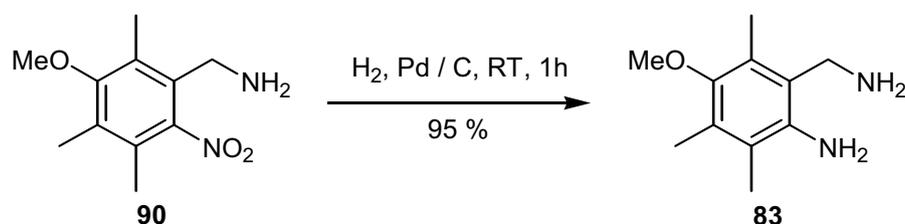
Nr.	Edukt	Nitrierungsreagenz	Temperatur [°C]	Zeit [h]	Ausbeute [%]
1	84	100 % HNO ₃ / Ac ₂ O	- 60 → 25	3.0	28
2	84	40 % HNO ₃	25	1.0	100 (Chinon)
3	109	100 % HNO ₃ / Ac ₂ O	- 60 → 25	3.0	39
4	109	40 % HNO ₃	25	1.0	keine Reaktion
5	109	H ₂ SO ₄ / HNO ₃	0 → 25	6.0	0
6	109	H ₂ SO ₄ / HNO ₃	0 → 25	1.5	80
7	109	H ₂ SO ₄ / HNO ₃	0 → 25	1.0	89

Tabelle 4: Nitrierung von **84** und **109**.

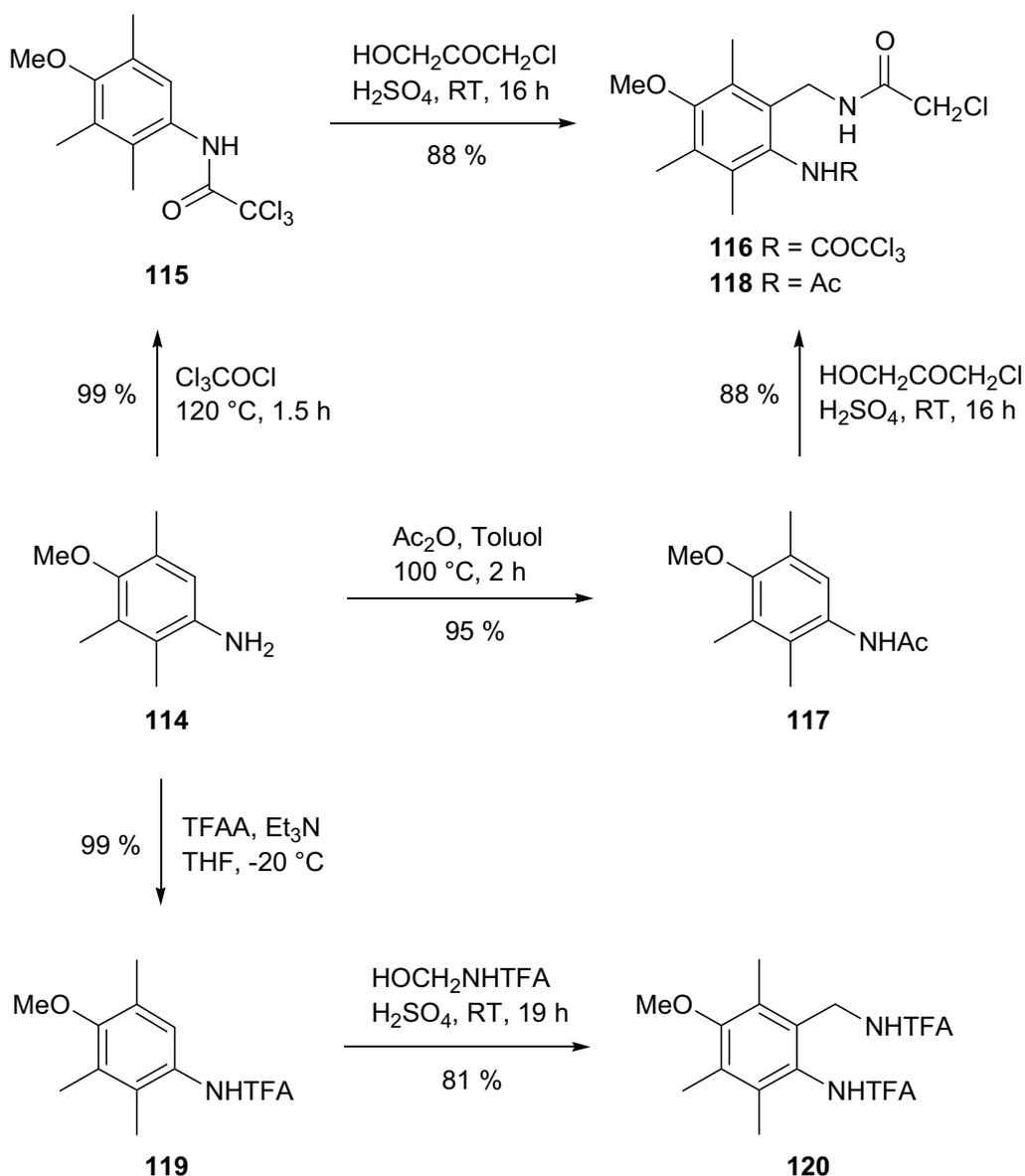
Von den vielfältigen Synthesestrategien, eine Aminomethylseitenkette einzuführen, hat sich die Amidomethylierung⁸³ als am geeignetsten herausgestellt. Diese kann an nucleophilen Kohlenstoffatomen von Aromaten, Alkinen oder Organometallverbindungen mit einer Reihe von Hydroxymethylamiden unter Säurekatalyse erzielt werden und führt nach Verseifung des Amids zur gewünschten Aminomethylfunktionalität. Das üblicherweise verwendete Reagenz ist *N*-Hydroxymethylchloracetamid, welches eine moderat hohe elektrophile Reaktivität mit einer einfach zu hydrolisierenden Chloracetylgruppe kombiniert.



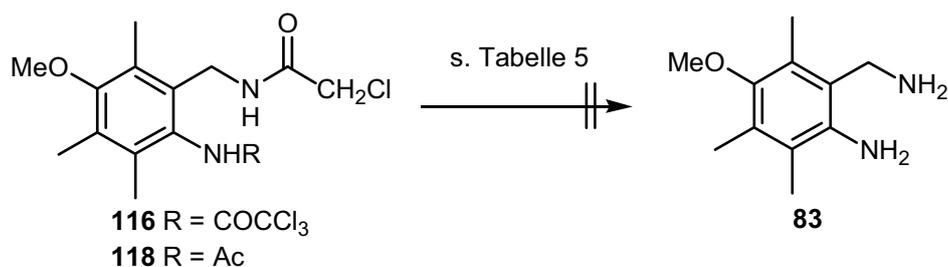
Bedingt durch den deaktivierenden Effekt der Nitrogruppe in **111** war jedoch der Umsatz der schleppend verlaufenden Reaktion mit N-Hydroxychloracetamid nicht zur Vollständigkeit zu bringen. Der Nitroaromat **111** wurde daher mit dem stärker elektrophilen N-Hydroxymethylphthalimid zu **112** umgesetzt, dessen Verwendung eine Ausbeute von 92 % erzielen ließ. Amid **113** ließ sich durch Verwendung von 2,6-Lutidin und Thioharnstoff mit 89 % Ausbeute zu **90** verseifen. Desgleichen führte auch die Hydrazinolyse des Phthalimids **112** zum gewünschten Ziel. Das Amin **90** wurde auf diesem Weg in einer Gesamtausbeute von 86 % erhalten. Die Nitrogruppe in **90** ließ sich mit Palladium auf Kohle in sehr guter Ausbeute zum entsprechenden Anilin reduzieren. Das nach Trennung vom Katalysator und Entfernung des Lösungsmittels im Vakuum erhaltene Diamin **83** erwies sich bei der säulenchromatographischen Reinigung als sehr zersetzlich, es wurde daher ohne weitere Reinigung bei der nachfolgenden Acetalbildung eingesetzt.



Anstelle einer Amidomethylierung des Nitroaromaten **111** wurden auch Versuche unternommen, ein entsprechend geschütztes Amin **114** einzusetzen um nachfolgend die Schutzgruppen in einem Schritt abzuspalten. Während die Schützung desamins als Acetat bzw. Trichloracetat und die anschließende Amidomethylierung mit N-Hydroxymethylphthalimid ohne Probleme verlief, konnte die folgende Entschützung zu **83** nicht durchgeführt werden.



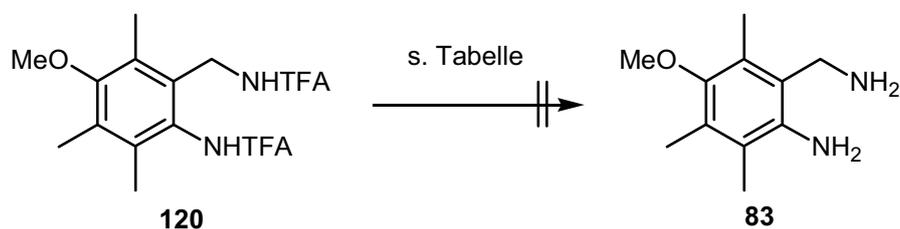
Die säure- oder basenkatalysierte Verseifung der Diamide **116** und **118** sollte das Diamin **83** für die Synthese des Quinazolins zugänglich machen. Sämtliche in der Tabelle 5 zusammengefassten Versuche zur Entschützung von **116** und **118** blieben jedoch erfolglos. Unter Verwendung von Salzsäure in Ethanol zeigte die Reaktion bei Raumtemperatur keinen Umsatz und führte bei Erhöhung der Reaktionstemperatur zur Zersetzung. Mit einer Lösung von Ammoniak in trockenem Methanol war selbst bei 60 °C im Druckkolben kein Umsatz zu erzielen. Die in anderen Fällen erfolgreiche Hydrazinolyse ergab ebenfalls nur Zersetzung. Die Verseifungsversuche mit Laugen führten entweder zu Gemischen oder aufgrund der ungleichen Stabilität der beiden Amide zur Bildung von Zyklisierungsprodukten.



Nr.	Substrat	Reagenz	Temperatur [°C]	Zeit [h]	Ausbeute [%]
1	116	HCl / EtOH	25 → 100	24	Gemisch
2	116	NH ₃ / MeOH	0 → 25 → 60	24	keine Reaktion
3	116	NH ₂ NH ₂ H ₂ O	50	30	Gemisch
4	116	KOH / H ₂ O / MeOH	80	30	Zyklisierung
5	118	HCl / EtOH	25	48	Gemisch
6	118	NH ₂ NH ₂ H ₂ O / MeOH	25 → 60	48	Gemisch
7	118	KOH / H ₂ O / MeOH	25 → 50	48	Haloform-Rkt.

Tabelle 5: Versuche der Entschützung von **116** und **118**.

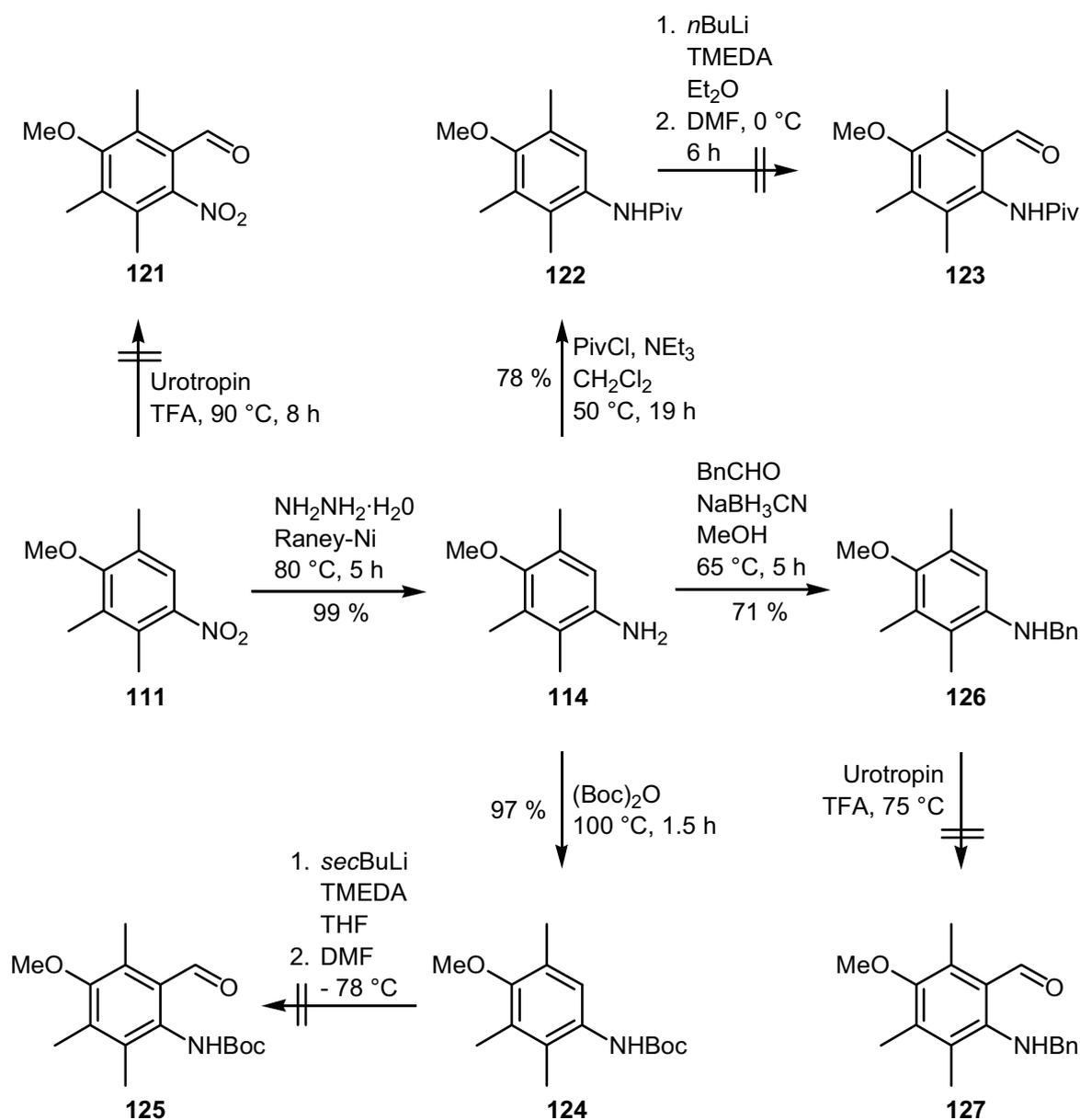
Während die Spaltung der Acetyl- und Chloracetylamide zu Gemischen oder Zyklisierungsprodukten führte, sollte die Verseifung von Trifluoracetamiden leichter erfolgen. Hierbei wurde zunächst das Diamid **120** in analoger Weise aus dem Amin **114** durch Trifluoracetamidbildung und anschließende Amidomethylierung mit N-Hydroxymethyltrifluoramid hergestellt. Bei der Verseifung entstand jedoch nicht das gewünschte Diamin **83** sondern unter Zyklisierung ein Dihydrochinazolinderivat.



Nr.	Substrat	Reagenz	Temperatur [°C]	Zeit [h]	Ausbeute [%]
1	120	NaBH ₄ / EtOH	50	24	Zyklisierung
2	120	NaOH / H ₂ O / MeOH	25	24	Zyklisierung

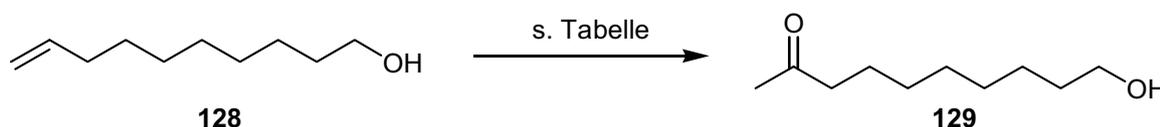
Tabelle 6: Versuche zur Entschützung von **120**.

Anstelle einer Amidomethylierung wurden auch Versuche zur Einführung einer Aldehydgruppe, die durch folgende reduktive Aminierung ein Amin ergeben sollte, durchgeführt. Da die Formylierung des Nitroaromaten **111** bzw. des benzylgeschütztenamins **126** mit Urotropin in Trifluoressigsäure wahrscheinlich aus sterischen Gründen nicht möglich war, wurden das Pivaloylamid **122** und *tert*-Butylcarbammat **124** in *ortho*-Lithierungsreaktionen eingesetzt.⁸⁴ Durch Metallierung mit *sec*-Butyllithium in Gegenwart von TMEDA und darauf folgende Zugabe von Dimethylformamid konnte jedoch nach anschließender wässriger Aufarbeitung nicht der gewünschte Aldehyd **123** bzw. **125** isoliert werden.



7.2 Synthese des Ketons 82

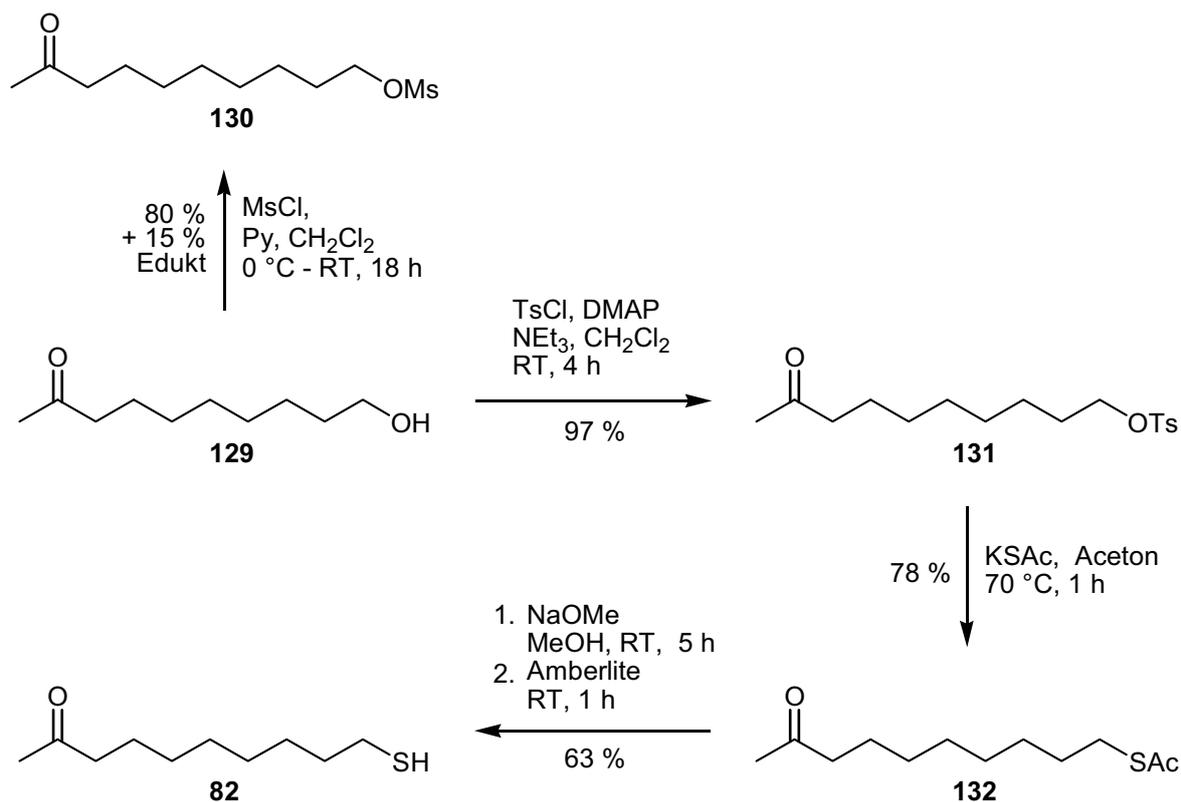
Als zweiter Baustein des Quinazolin-Haptens war das Keton **82** zu synthetisieren. Am geeignetsten schien die Synthesestrategie, bei der von dem käuflichen Dec-9-en-1-ol **128** ausgegangen wird. Dieses wurde mittels *Wacker*-Oxidation in das entsprechende Keton **129** überführt. Da die Palladium-katalysierte Reaktion unter Standardbedingungen beim Einsatz von frisch hergestellten Kupferchlorid(I) unter Sauerstoffatmosphäre keinen vollständigen Umsatz ergab, wurden daraufhin Versuche unternommen, mit dem Ziel, dieses Problem durch Verwendung anderer Reoxidantien zu umgehen. Als Reagenz der Wahl erwies sich *p*Benzochinon, welches zwar in äquimolarer Menge eingesetzt werden musste, aber eine deutlich höhere Ausbeute von 83 % anstelle von 49 % erlaubte. Die Hydroxylgruppe wurde in beiden Fällen nicht oxidiert.



Nr.	Substrat	Reagenz	Temperatur [°C]	Zeit h	Ausbeute [%]
1	128	PdCl ₂ / H ₂ O / DMF/ CuCl / O ₂	25	120	49
2	128	PdCl ₂ / H ₂ O / DMF/ Benzochinon	25	24	83

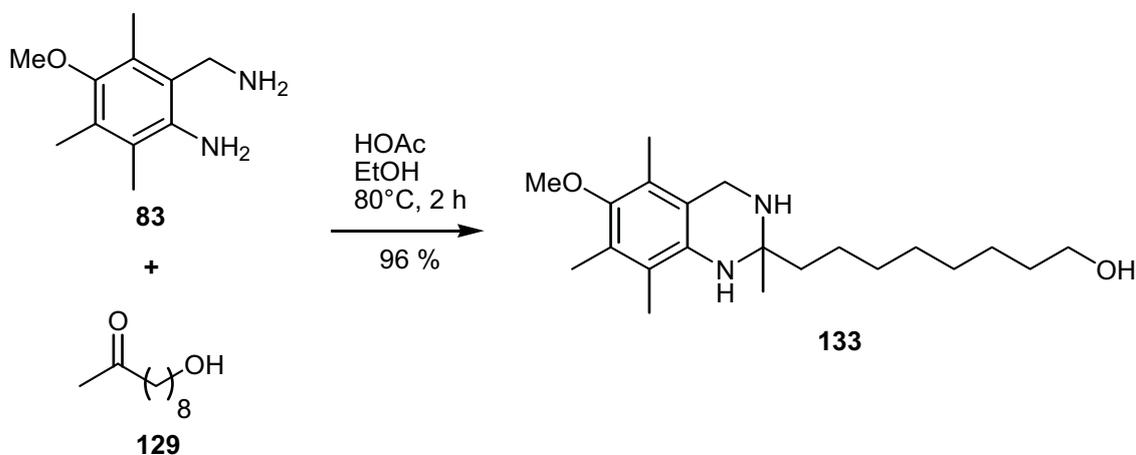
Tabelle 7: *Wacker*-Oxidation des Alkens **128**.

Im nächsten Schritt wurde versucht, den Alkohol **129** in das Mesylat **130** zu überführen. Erstaunlicherweise konnte hier aufgrund des gleichen Laufverhaltens des Eduktes und Produktes keine dünschichtchromatographische Kontrolle der Reaktion vorgenommen werden, und man isolierte ein Gemisch aus den beiden im Verhältnis 8.5 : 1.5. Hingegen konnte durch Umsetzung mit Toluolsulfonsäurechlorid, Triethylamin und DMAP in Dichlormethan das analoge Tosylat **131** in sehr guter Ausbeute rein isoliert werden und wurde dann problemlos mit Kaliumthioacetat in Aceton in den entsprechenden Essigsäurethioester **132** überführt. Die anschließende *Zemplen*-Solvololyse lieferte den gewünschten zweiten Baustein des *N,N*-Acetals.



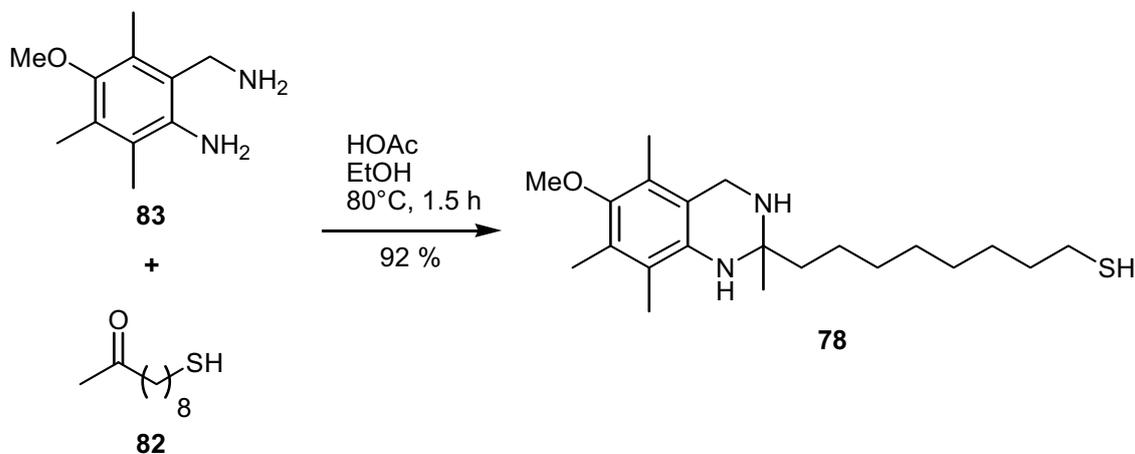
7.3 Synthese des Chinazolin-Haptens

Zur Überprüfung der Reaktionsbedingungen von *Kempter*⁸⁵ wurde in einer Testreaktion das Anilin **83** mit einem Äquivalent des Ketons **129** unter Säurekatalyse in Ethanol umgesetzt. Es wurde das erwartete Chinazolin **133** mit 96 % Ausbeute erhalten.



Unter gleichen Bedingungen erfolgte in guter Ausbeute auch die Bildung des Chinazolins **78** bei Verwendung des voll funktionalisierten Linkers **82**. Lediglich beim

Upscaling machte sich die Neigung zur Zersetzung der Verbindung an Kieselgel und gleichermaßen auch an neutralem Aluminiumoxid bemerkbar.



7.4 Diskussion der ausgewählten spektroskopischen Daten

7.4.1 Trimethylphenol-Derivate 109, 111, 113, 112, 90 und 83

In den $^1\text{H-NMR}$ -Spektren aller Verbindungen findet man bei $\delta = 2.05 - 2.35$ die Resonanzen der drei Methylgruppen als Singulett. Im Bereich von $\delta = 3.60 - 3.80$ treten die Signale für die Methoxygruppe auf. Das 6-H der pentasubstituierten Aromaten **111** zeigt eine Resonanz bei $\delta = 7.53$. Charakteristisch für das Amid **113** sind die Singulett bei $\delta = 4.37$ und $\delta = 4.39$ der CH_2 -Gruppe in α -Stellung zum Aromaten und das Singulett bei $\delta = 4.05$ der CH_2 -Gruppe in α -Stellung zum Chloratom. Die CH_2 -Gruppe in α -Stellung zum Aromaten in **112** resoniert als Singulett tieffeldverschoben bei $\delta = 4.86$, nach erfolgter Amidverseifung in **90** bei $\delta = 3.68$ und im Fall der Zielverbindung **83** bei $\delta = 3.68$. Im IR-Spektrum von **111** erscheint bei 3041 cm^{-1} die Bande der ArC-H -Streckschwingung. Das Fehlen von Absorptionen in diesem Bereich im Fall der Folgeverbindungen beweist deren Hexasubstitution. Bei allen drei Substanzen ist eine Bande um 2900 cm^{-1} der $\text{C}_{\text{alk}}\text{-H}$ -Streckschwingung zuzuordnen. Charakteristisch ist das Signal der asymmetrischen Ether-Streckschwingung, das bei 1085 cm^{-1} zu beobachten ist. Das Maximum der UV-Absorption von **83** liegt bei 209.0 nm . Im Massenspektrum von **83** ist der $[\text{M}]^+$ -Peak bei $m/z = 194$ der Basispeak.

7.4.2 Decenol-Derivate 129, 131, 132 und 82

In den ^1H -NMR-Spektren der Verbindungen **129**, **131**, **132** und **82** findet man als Singulett bei $\delta = 2.15$ das Signal der Acetatgruppe, und im Bereich um $\delta = 1.30$ und $\delta = 1.55$ treten als zentrosymmetrische Multipletts die Signale der sechs nicht funktionalisierten CH_2 -Gruppen auf. Die beiden CH_2 -Gruppen des Alkohols **82** in α -Position zur Hydroxyl- und Carbonylgruppe resonieren als Triplett bei $\delta = 3.64$ und bei $\delta = 2.41$ mit der Kopplungskonstante $J = 7.4$ und 7.2 Hz. Charakteristisch für den Tosylat **131** ist das Singulett der aromatischen CH_3 -Gruppe bei $\delta = 2.45$ und die beiden Dubletts der aromatischen Protonen bei $\delta = 7.33$ und $\delta = 7.78$ mit der gemeinsamen Kopplungskonstante von $J = 8.2$ Hz. Das Spektrum des Thiols **82** gleicht dem von **129** bis auf die hier tieffeldverschobene Resonanz der CH_2 -Gruppe in α -Position zur Thiolgruppe bei $\delta = 2.86$. Von den für die Strukturaufklärung relevanten Signalen in den ^{13}C -NMR-Spektren findet man die Resonanz der Carbonylgruppe des Ketons **82** bei $\delta = 209.3$. In den IR-Spektren aller Verbindungen zeigt sich für die Carbonylgruppe die charakteristische $\text{C}=\text{O}$ -Bande bei 1700 cm^{-1} ; während die Bande um 2929 cm^{-1} den CH_2 -Gruppen zuzuordnen ist. In den Massenspektren kann u.a. jeweils der $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ -Peak detektiert werden, für **82** ist er zugleich Basis-Peak bei $m/z = 258$.

7.4.3 Chinazolin-Haptene 133 und 78

In den ^1H -NMR-Spektren beider Verbindungen findet man bei $\delta = 2.00 - 2.30$ die Resonanzen der drei Methylgruppen am aromatischen Ring als Singuletts. Im Bereich von $\delta = 3.56$ treten die Signale für die Methoxygruppe auf. Die benzyliche CH_2 -Gruppe resoniert als Singulett um $\delta = 3.85$ und im Bereich um $\delta = 1.30$ und $\delta = 1.55$ treten als zentrosymmetrische Multipletts die Signale der sechs nicht funktionalisierten CH_2 -Gruppen auf. Die CH_2 -Gruppe in α -Position zur Hydroxyl- bzw. Thiolgruppe resoniert als Triplett bei $\delta = 3.51$ und bei $\delta = 2.52$ mit der Kopplungskonstante $J = 6.8$ und 7.4 Hz. Von den für die Strukturaufklärung relevanten Signalen in den ^{13}C -NMR-Spektren findet man die Resonanz des C-2'-Kohlenstoffatoms des Chinazolin-Ringes bei $\delta = 67.05$ bzw. 66.08 . In den IR-Spektren beider Verbindungen fehlt die, für die Carbonylgruppe charakteristische $\text{C}=\text{O}$ -Bande bei 1700 cm^{-1} ; während die Banden um 2900 cm^{-1} den CH_2 -Gruppen zuzuordnen sind. In den Massenspektren kann u.a. jeweils der $[\text{M}+\text{H}]^+$ -Peak detektiert werden, für **78** ist er zugleich Basis-Peak bei $m/z = 365$.

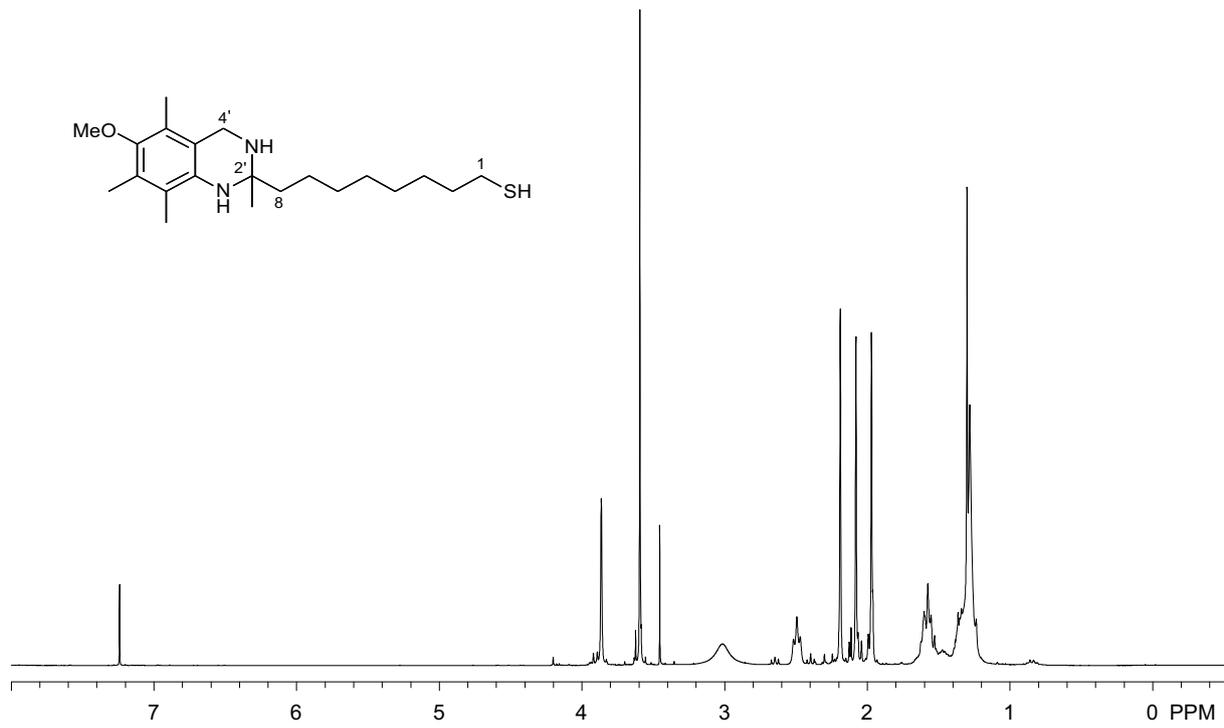
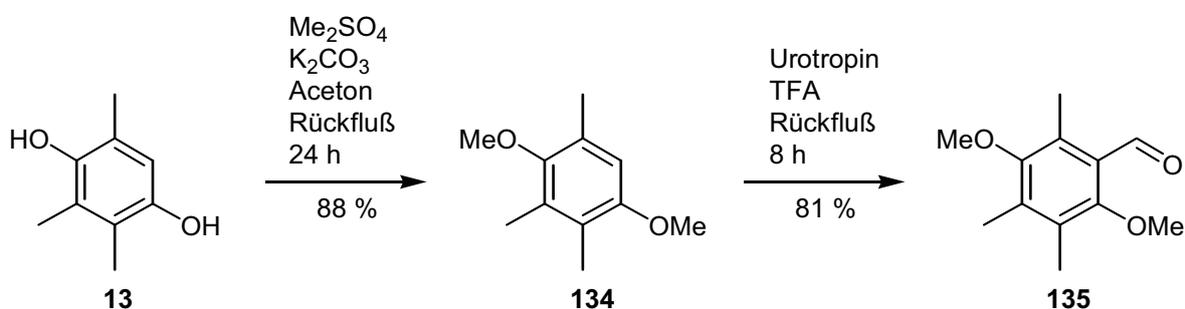


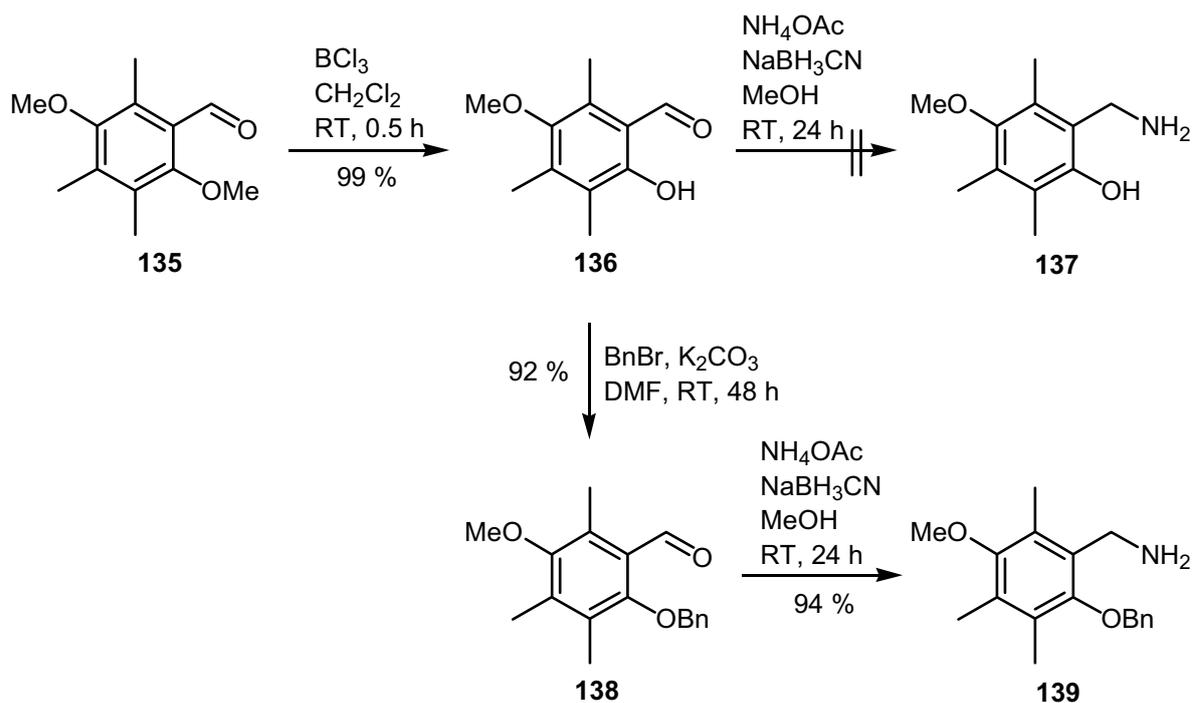
Abbildung 36: ¹H-NMR-Spektrum des Chinazolin-Haptens 78.

8 Synthese des Benzoxazin-Analogons 140

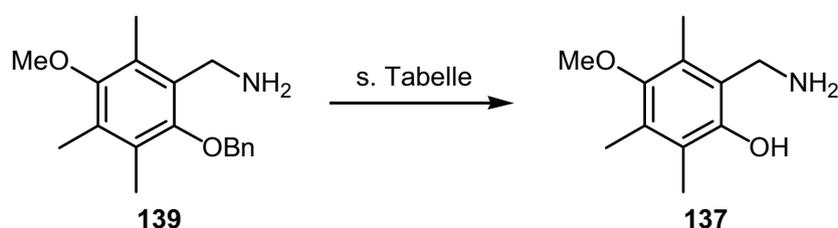
In Analogie zu dem Chinazolin-Hapten **78** sollte das entsprechende Benzoxazin-Hapten synthetisiert werden, um eine Verfeinerung in Richtung einer produktähnlicheren Geometrie zu leisten. Da es sich bei diesem formal um ein N,O-Acetal handelt, sollte diese Verbindung in analoger Weise aus einem 2-Aminomethylphenol und dem bereits bei der Synthese von **78** erfolgreich verwendeten Keton **82** aufgebaut werden. Dazu wurden im ersten Schritt die Hydroxylgruppen von Trimethylhydrochinon **13** mit Dimethylsulfat und Kaliumcarbonat in Aceton in 88 %iger Ausbeute geschützt und anschließend der Dimethylether **134** mit Urotropin in Trifluoressigsäure zum aromatischen Aldehyd **135** umgesetzt.



Bekannterweise erlaubt die Einführung der Aldehydgruppe einerseits eine Umfunktionalisierung zur Aminomethylgruppe und andererseits eine Spaltung des benachbarten Methylethers. In diesem Sinne wurde zunächst mit zwei Äquivalenten Bortrichlorid in Dichlormethan selektiv die benachbarte Hydroxylgruppe entschützt. Das in der darauf folgender reduktiven Aminierung erhaltene Amin **137** erwies sich bei der wässrigen Aufarbeitung als zu oxidationsempfindlich, weshalb zunächst eine Benzylierung der Hydroxylgruppe von **136** vorgenommen wurde. An dem so geschützten Hydrochinon **138** ließ sich mit einem sehr guten Resultat bei Verwendung von Ammoniumacetat und Natriumcyanoborhydrid in Methanol eine reduktive Aminierung der Aldehydgruppe durchführen.



Die Verbindung **139** konnte schließlich hydrogenolytisch entschützt werden, wobei das beste Resultat mit 5 %igem Palladium auf Aktivkohle als Katalysator erzielt wurde, so dass ein einfacher Zugang zum 2-Aminomethyl-phenol **137** gefunden wurde.

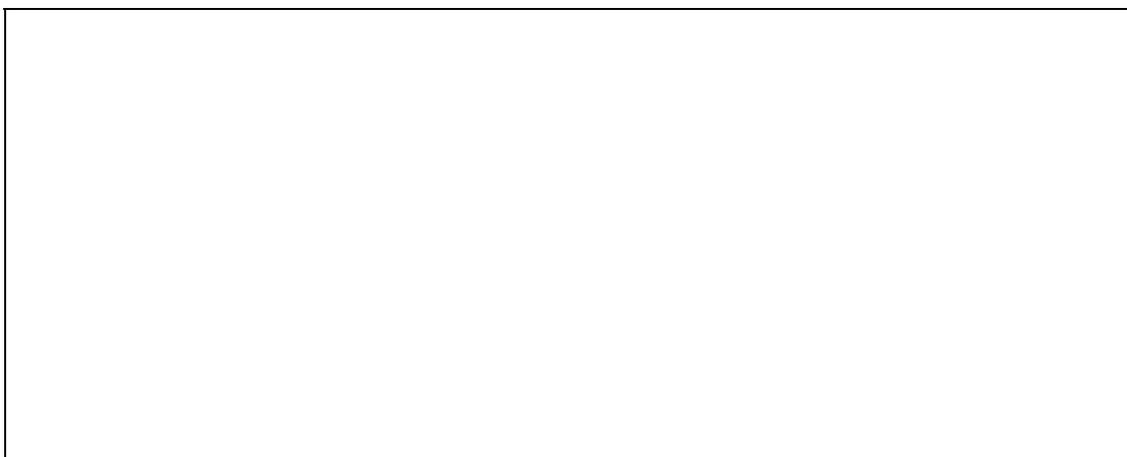


Nr.	Substrat	Katalysator	Temperatur	Zeit	Ausbeute
			[°C]	[h]	[%]
1	139	Pd / C (10 %) H ₂ (1 bar)	RT	2 h	89
2	139	Pd / C (5 %), nass H ₂ (1 bar)	RT	1 h	97
3	139	Raney-Ni H ₂ (1 bar)	RT	24 h	85

Tabelle 8: Hydrogenolytische Spaltung des Benzylethers **139**.

Vorgreifend auf die Ergebnisse der im folgenden geschilderten Acetalisierungsversuche muss erwähnt werden, dass N,O-Acetale in einem Gleichgewicht mit dem entsprechenden offenen Iminen stehen, dessen Lage sehr stark

je nach Substitution der N,O- und der Carbonylverbindung variiert. Im vorliegenden Fall, vermutlich aufgrund dieses Sachverhaltes, gelang es nicht, das gewünschte Acetal **140** zu bilden. Sämtliche in der Tabelle 9 zusammengefassten Versuche zur Kondensation von **137** mit **82** blieben erfolglos. Unter Verwendung von Molsieb in Benzol oder Ethanol zeigte die Reaktion bei Raumtemperatur keinen Umsatz und führte bei Erhöhung der Reaktionstemperatur zur Zersetzung. Die azeotrope Destillation mit Benzol führte zu Gemischen, die in dem Fall des Chinazolin-Haptens erfolgreiche Säurekatalyse ergab ebenfalls Zersetzung. Beim Versuch mit 2-Heptanon zeigte die Reaktion keinen Umsatz, so dass davon ausgegangen werden muss, dass das Phenol **137** aus thermodynamischen Gründen ein ungeeignetes Substrat für eine Benzoxazin-Synthese darstellt.

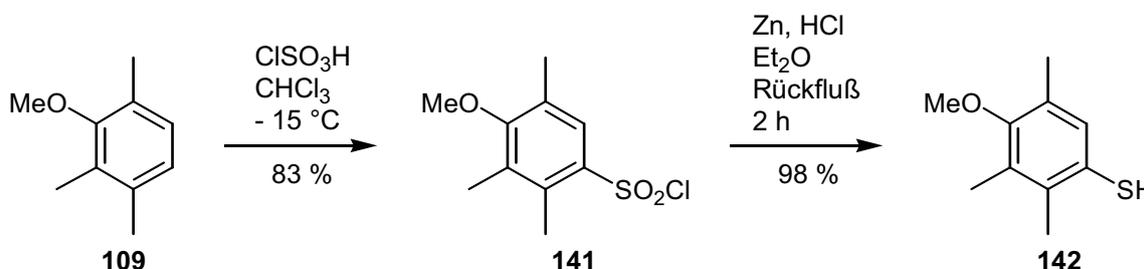


Nr.	Substrat	Bedingungen	Ausbeute [%]
1	137	EtOH, Molsieb 4 Å, RT, 24 h	keine Reaktion
2	137	EtOH, Molsieb 4 Å, 90 °C, 26 h	Gemisch
3	137	Benzol, Molsieb 4 Å, RT, 24 h	keine Reaktion
4	137	Benzol, Molsieb 4 Å, 90 °C, 26 h	Gemisch
5	137	Benzol, azeotr. Destillation, 95 °C, 5 h	Gemisch
6	137	Benzol / kat. HOAc, azeotr. Destillation, 95 °C, 7 h	Gemisch
7	137	EtOH / kat. HOAc, 90 °C, 48 h	Gemisch
8	137	dto. mit 2-Heptanon	keine Reaktion

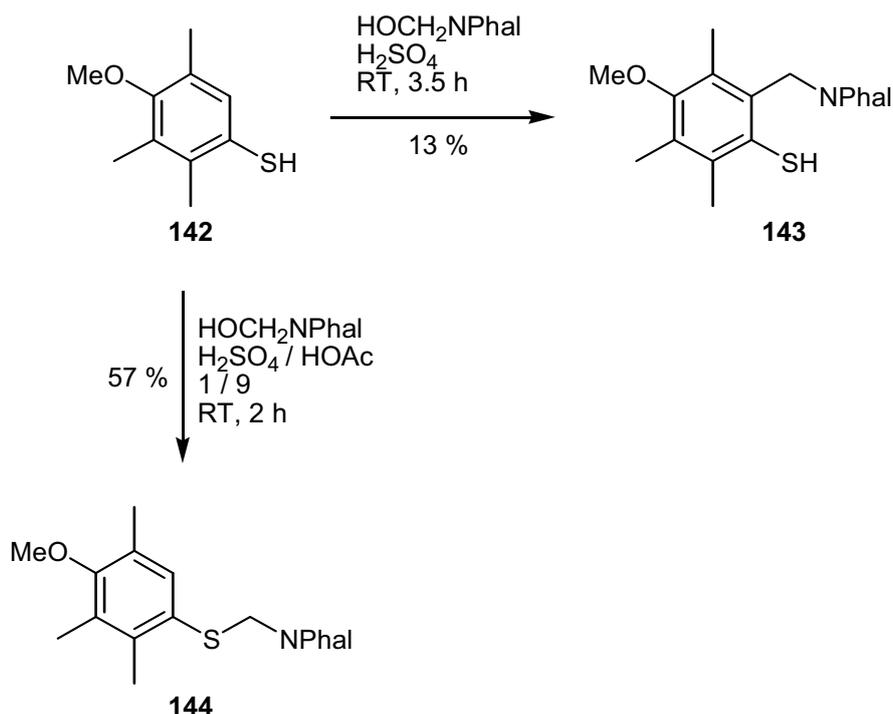
Tabelle 9: Versuche der Kondensation von **137** mit **82**.

9 Synthese des Benzothiazin-Analogons 149

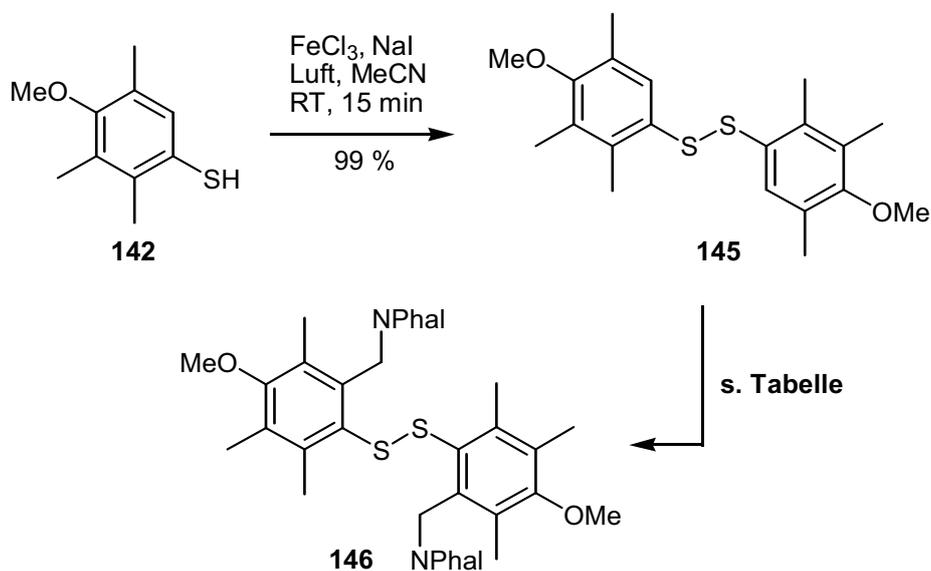
Aufbauend auf den bisherigen Ansätzen zur Synthese des Chinazolin- und Benzoxazin-Haptens **78** und **140** sollte die Struktur um ein weiteres Heteroatom im Ring erweitert werden. Als zusätzliche Modifikation sollte Schwefel in 1-Position des Chromangerüsts eingeführt werden, wobei die 3-Position wie in **78** und **140** durch ein Stickstoffatom besetzt sein sollte. Das dabei angestrebte Ziel war, im Antikörper durch das Stickstoffatom eine Gruppe für die Protonierung zu induzieren und zusätzlich durch das Schwefelatom die im Moment der Bindungsbildung stark ausgeweitete C-O-Bindung durch die längeren C-S-Bindungen zu imitieren. Da es sich bei dem Thiazin um ein S,N-Acetal handelt, kann diese Verbindung retrosynthetisch auf ein 2-Aminomethylthiophenol und wiederum ein Methylketon, das eine weitere Funktionalität zum Anknüpfen an ein Protein enthält, zurückgeführt werden.



Die Synthese des zum Aufbau von **149** erforderlichen 2-Aminomethylthiophenols **148** sollte ausgehend von Ether **109** erfolgen. Dazu wurde dieser mit Chlorsulfonsäure zum entsprechenden Sulfurylchlorid umgesetzt, das mit Zn / HCl reduziert wurde. Man erhielt das Thiophenol **142** in 81 % Ausbeute bezogen auf **109**. Zur Einführung der Aminomethylseitenkette wurde auch hier die Amidomethylierung mit *N*-Hydroxymethylphthalimid verwendet. Im Unterschied zur Synthese des Chinazolin-Haptens **78** konnte unter analogen Bedingungen das Amid **143** nur in mäßiger Ausbeute von 13 % erhalten werden. Es ist bekannt, dass die Amidomethylierung in Essigsäure als Lösungsmittel auch gute Ergebnisse liefert. Erstaunlicherweise erfolgte unter diesen Bedingungen keine elektrophile Substitution am Aromaten mehr. Stattdessen erhielt man das Acetal **144** als Produkt der Substitution der Hydroxylgruppe durch die Thiolgruppe.



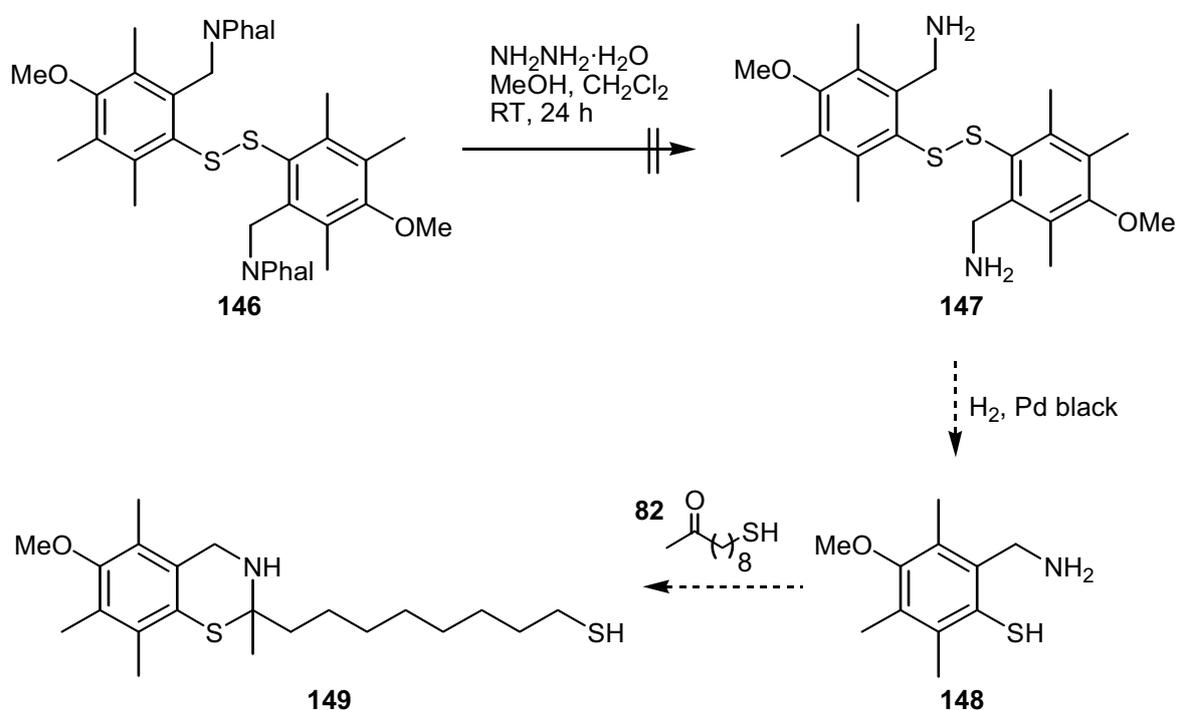
In einem alternativen Konzept wurde daher versucht das Thiol **142** in geschützter Form bei der Einführung der Amidomethylgruppe einzusetzen. Dazu wurde das Thiol **142** mit Luftsauerstoff und Eisenchlorid als Katalysator in Acetonitril zum Disulfid **145** in 99 % Ausbeute oxidiert. Wie erwartet, führte die Amidomethylierung des Disulfides **145** zu besseren Ausbeuten. Es hat sich herausgestellt, dass die Reaktionszeit dabei der entscheidende Faktor war. Durch konsequente Verkürzung der Reaktionszeit konnte in einer Reihe von Optimierungsreaktionen mit 52 % Ausbeute der geschützte S,N-Baustein **146** für die Acetalbildung zum Thiazin-Hapten dargestellt werden.



Nr.	Substrat	Reagenz	Temperatur	Zeit	Ausbeute
			[°C]	[min]	[%]
1	145	HOCH ₂ NPhal / H ₂ SO ₄	25	120	25
2	145	HOCH ₂ NPhal / H ₂ SO ₄	25	15	40
3	145	HOCH ₂ NPhal / H ₂ SO ₄	25	10	47
4	145	HOCH ₂ NPhal / H ₂ SO ₄	25	5	52

Tabelle 10: Ergebnisse der Amidomethylierung von **145**.

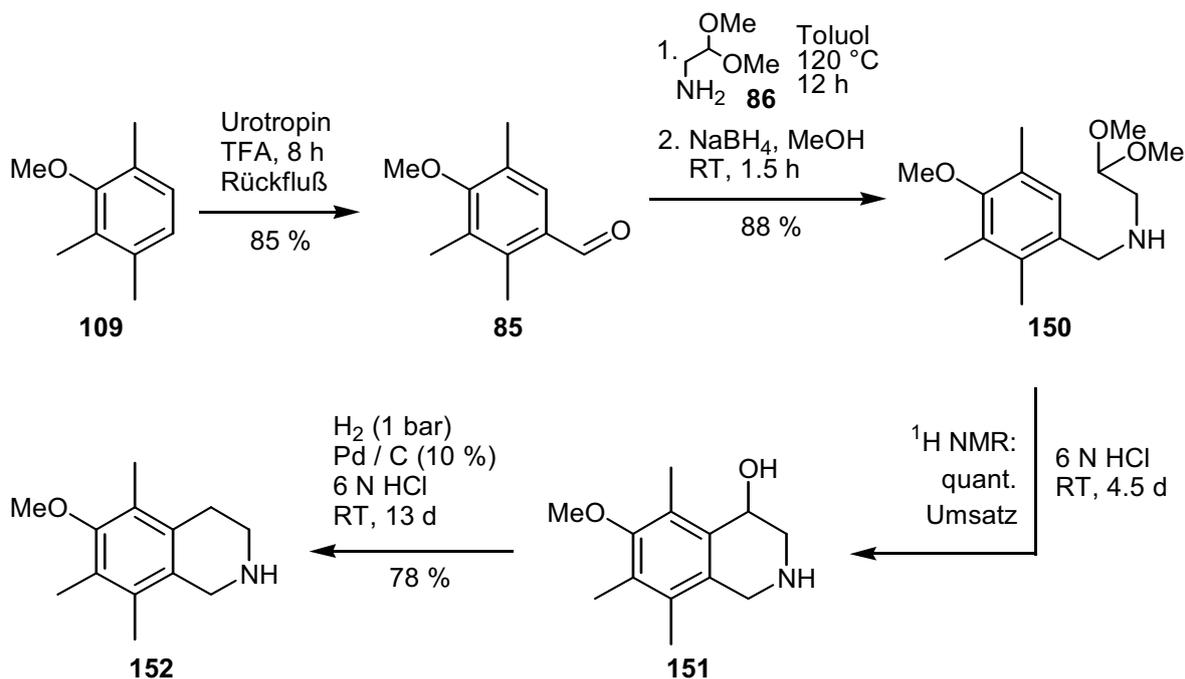
Zur Entschützung der beiden Aminogruppen wurde das Disulfid **146** in einer Mischung aus Methanol und Dichlormethan mit Hydrazin umgesetzt. Die in den vorherigen Kapiteln bereits beschriebene Hydrazinolyse führte im vorliegenden Fall jedoch zu einem Gemisch und wurde in Rahmen dieser Arbeit nicht weiter optimiert. Als weitere Synthesesequenz war geplant, das Disulfid **147** reduktiv mit Wasserstoff und Palladium auf Kohle zu spalten und durch Acetalbildung mit dem Keton **82** das Benzothiazin-Hapten aufzubauen. Aufgrund der Schwierigkeiten bei der hydrazinolytischen Entschützung von **146** und bei der Acetalbildung zum analogen Benzoxazin-Hapten **140** wurde dieser Ansatz nicht weiter verfolgt.



10 Synthese der Isochinolin-Haptene 79 und 157

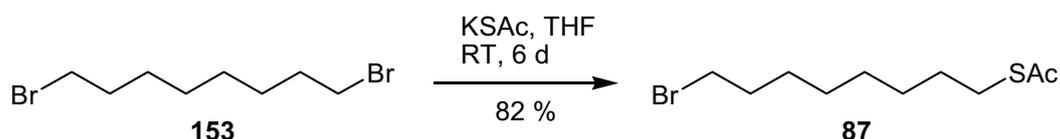
10.1 Synthese des Isochinolins 152

Die Synthese der Isochinolin-Haptene **79** und **157** erfolgte ausgehend vom bereits für die Synthese des Chinazolins **78** hergestellten Ether **109**, der mit Urotropin / Trifluoressigsäure in den Aldehyd **85** umgewandelt wurde.⁸⁶ Nachfolgende Kondensation mit Aminoetyldimethyl-acetal **86** in Toluol bei 120 °C und die Reduktion des intermediär gebildeten Imins mit Natriumborhydrid in Methanol ergab das sekundäre Amin **150** in 88 % Ausbeute. Der Aufbau des Isochinolingerüsts erfolgte mit der *Bobbitt*-Modifikation der *Pommeranz-Fritsch*-Synthese. Das Amin **150** wurde hierbei zunächst in sechsmolarer Salzsäure zum 4-Hydroxyisochinolin **151** quantitativ umgesetzt und anschließend wurde die Lösung ohne jegliche Aufarbeitung weiter unter Wasserstoffatmosphäre gerührt. Dabei erhielt man das gewünschte Tetrahydroisochinolin **152** in 78 % Ausbeute.

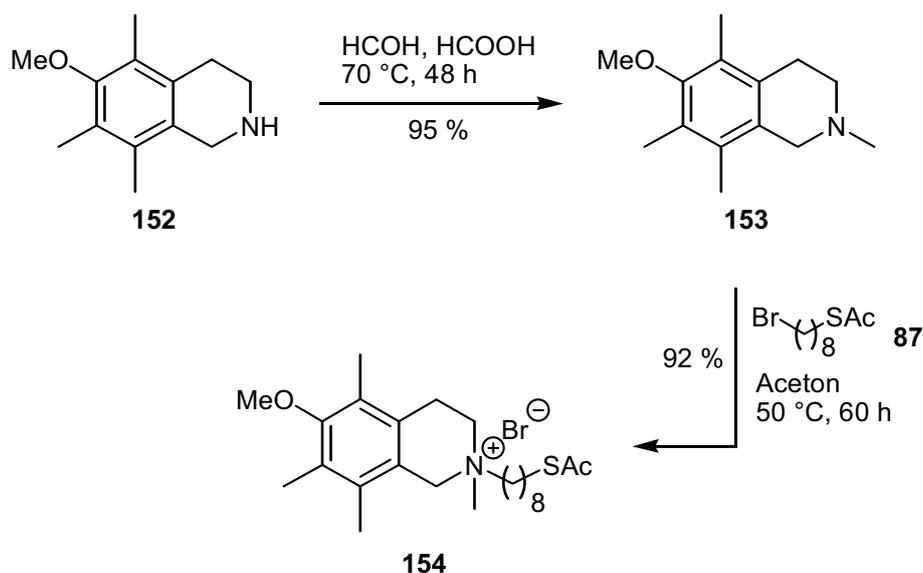


10.2 Synthese des Isochinolin-Haptene 79 und 157

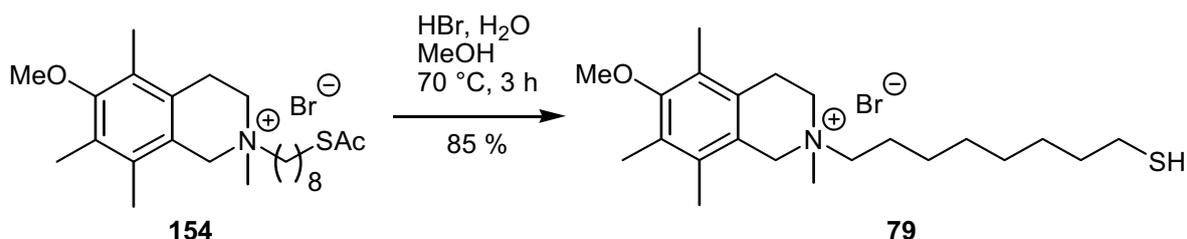
Zur Synthese der Linkerkette ging man von dem käuflichen Dibromooctan **153** aus, welches mit einem Äquivalent Kaliumthioacetat in Tetrahydrofuran nach sechs Tagen bei Raumtemperatur in den entsprechenden Essigsäurethioester **87** überführt wurde.



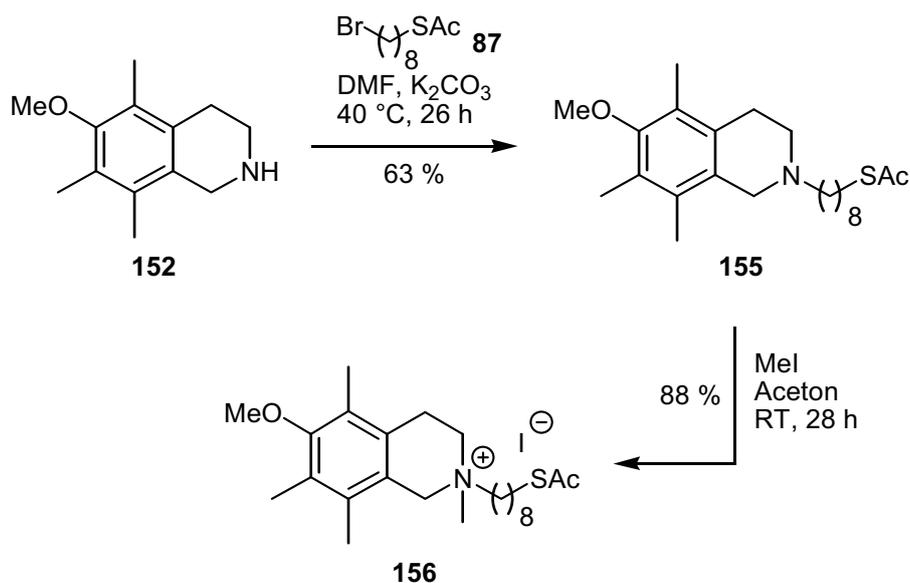
Um eine selektive Methylierung des Tetrahydroisochinolins zu erreichen, wurde dieses nach *Eschweiler* und *Clarke* mit einer Mischung aus Formaldehyd und Ameisensäure durchgeführt. Die anschließende Bildung des Ammoniumbromides unter Einführung der Linkerkette als Bromid **87** ergab mit sehr gutem Resultat das Isochinolinmethbromid **154**.



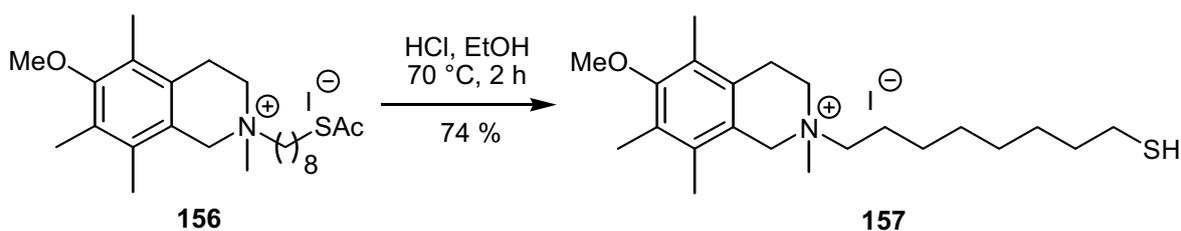
Abschließend sollte die saure Abspaltung der Acetat-Schutzgruppe in **154** durchgeführt werden. Als geeignet hat sich hierfür die Verwendung von Bromwasserstoff in Methanol / Wasser erwiesen und lieferte mit guter Ausbeute das Isochinolinmethbromid-Hapten **79**.



Es schien weiterhin im Hinblick auf Verfeinerung des Haptens interessant zu untersuchen, welchen Einfluss das Gegenion des Isochinolin-Haptens auf dessen Geometrie hat. Dazu sollte das analoge Isochinolinmethiodid-Hapten synthetisiert werden. Bei der Darstellung des letzteren konnte man ausgehend von dem bereits für die Synthese des Haptens **79** verwendeten Tetrahydroisochinolin **152** ausgehen. Die geringere Ausbeute an **155** bei der Umsetzung mit Bromid **87** verglichen mit der Synthese von **154** mag mit der teilweisen Bildung des Ammoniumderivates zusammenhängen. Die anschließende Bildung des Ammoniumsalzes mit Methyliodid in Aceton verlief dagegen problemlos in hoher Ausbeute von 88 %.



Die saure Abspaltung der Acetat-Schutzgruppe in **156** wurde im vorliegenden Fall mit Salzsäure in Ethanol durchgeführt und lieferte nach 2 Stunden bei 70 °C mit guter Ausbeute das Isochinolinmethiodid-Hapten **157**.



10.3 Diskussion der ausgewählten spektroskopischen Daten

10.3.1 Isochinolin 152

In dem ^1H -NMR-Spektrum der Verbindung **152** findet man bei $\delta = 2.06 - 2.22$ die Resonanzen der drei Methylgruppen am aromatischen Ring, und bei $\delta = 3.65$ tritt das Signal für die Methoxygruppe auf. Die Protonen der 3- und 4- CH_2 -Gruppen resonieren in beiden Fällen als Triplets bei $\delta = 2.71$ und $\delta = 3.19$ mit der gemeinsamen Kopplungskonstante von $J = 7.3$ Hz. Das isolierte Singulett bei $\delta = 3.98$ im Spektrum von **152** ist den Protonen der 1- CH_2 -Gruppe zuzuordnen. Auch im ^{13}C -NMR-Spektrum entsprechen die beobachteten Verschiebungen den erwarteten Werten. Während das Kohlenstoffatom der 3- CH_2 -Gruppe bei $\delta = 45.92$ resoniert, erscheinen die Signale der übrigen CH_2 -Gruppen hochfeldverschoben bei $\delta = 26.43$ und $\delta = 42.66$. Im Infrarotspektrum erkennt man eine deutliche Bande der Aminogruppe bei 3384 cm^{-1} . In dem Massenspektrum findet sich der Molpeak bei $m/z = 205$ mit einer relativen Intensität von 90 %.

10.3.2 Isochinolinmethbromid und -iodid 79 und 157

Vergleicht man das in deuteriertem Methanol aufgenommene ^1H -NMR-Spektrum der Salze **79** und **157** mit dem des Isochinolins **152**, so findet man dessen Signalmuster wieder. Die Protonen der 4- CH_2 -Gruppe resonieren nun in beiden Fällen als Triplett bei 3.05 mit einer Kopplungskonstanten von $J = 7.5$ Hz. Auffallend sind die nun diastereotopen Protonen der dem quartären Stickstoffatom benachbarten CH_2 -Gruppen von **79** und **157**, die fast identisch in Form von Multipletts bei $\delta = 3.45$ für die 1'- CH_2 -Gruppe, bei $\delta = 3.72$ für die 3- CH_2 -Gruppe und bei $\delta = 4.55$ für die 4- CH_2 -Gruppe resonieren. Die gleichen in deuteriertem Chloroform aufgenommene ^1H -NMR-Spektren der Salze **79** und **157** zeigen allerdings signifikante Unterschiede hinsichtlich der chemischen Verschiebung der dem quartären Stickstoffatom benachbarten CH_2 -Gruppen. In dem aprotischen Lösungsmittel macht sich nämlich der Einfluss der beiden Halogenid-Gegenionen bemerkbar und führt aufgrund der unterschiedlichen elektronischen Umgebung und zu den beobachteten Differenzen zwischen den Spektren von **79** und **157**.

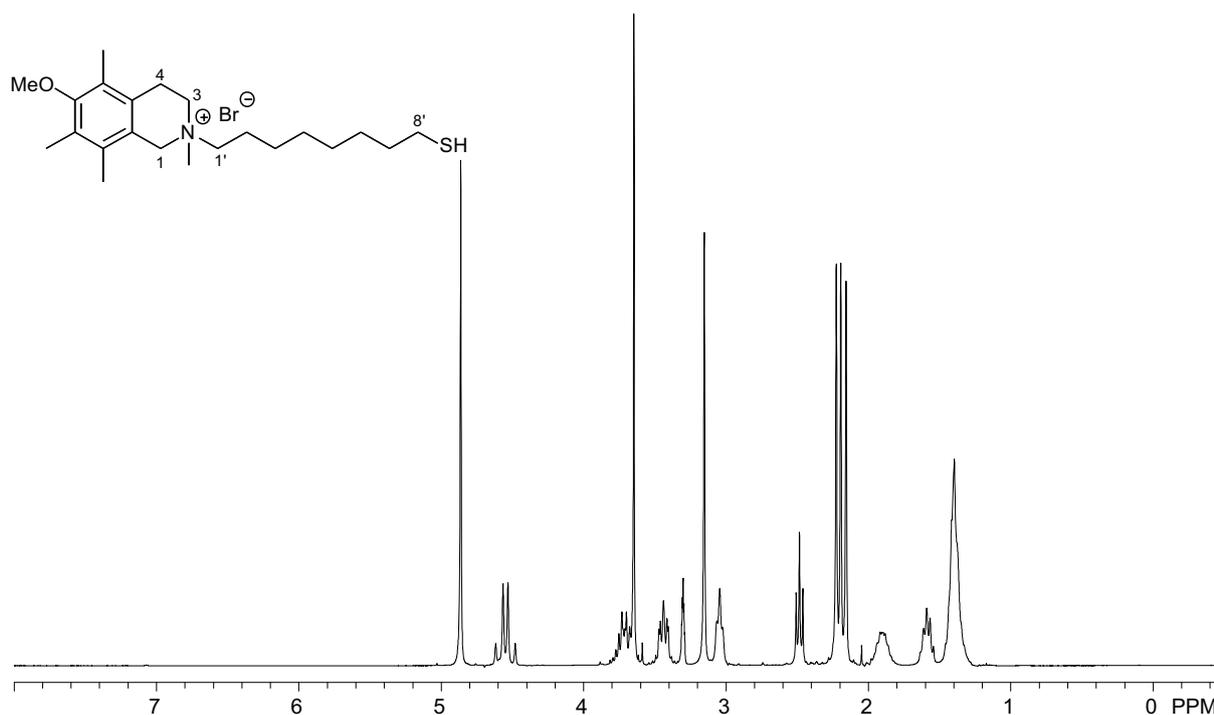
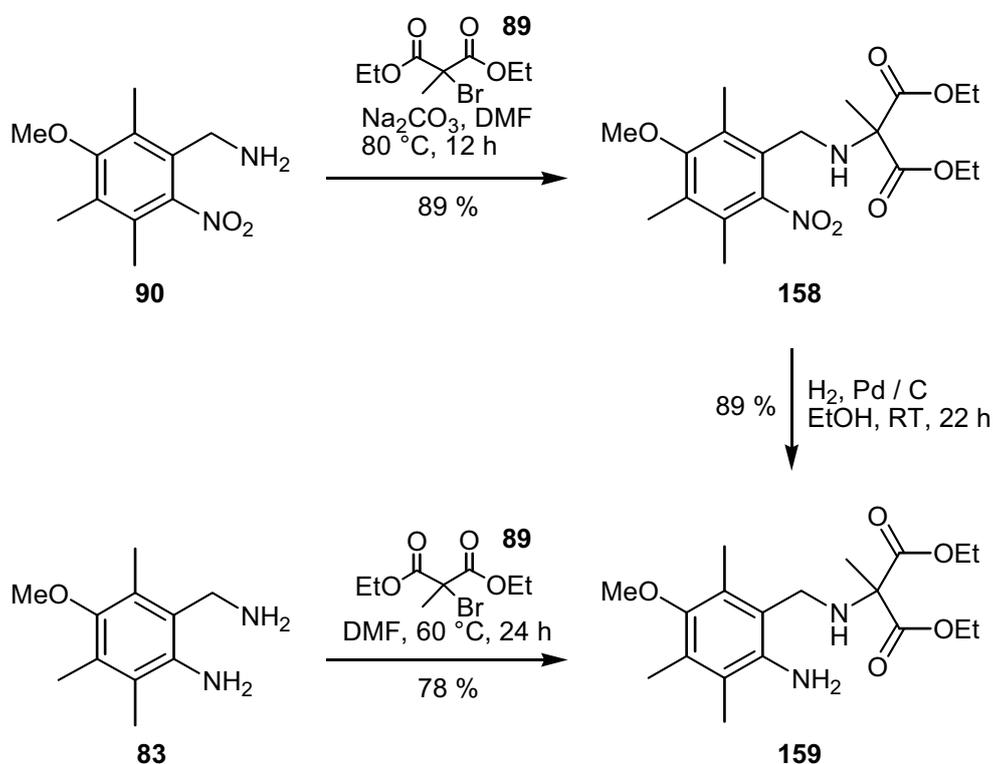


Abbildung 37: ^1H -NMR-Spektrum des Isochinolin-Haptens **79**.

Im ^{13}C -NMR-Spektren von **79** bzw. **157** resonieren die Kohlenstoffatome der CH_2 -Gruppen des Isochinolin-Ringes aufgrund der Ammoniumsalzbildung verglichen mit **152** tieffeldverschoben. In den Infrarotspektren erkennt man bei 2850 cm^{-1} eine deutliche Bande, die der C-S-Schwingung zuzuordnen ist. In dem ESI-Massenspektrum von **79** findet man bei $m/z = 364$ und 809 die Molekülfragmente $[\text{M}-\text{Br}]^+$ und $[2\text{M}-\text{Br}]^+$. Im ESI-Massenspektrum von **157** beobachtet man bei $m/z = 364$ und 729 die Kationen $[\text{M}-\text{I}]^+$ und $[2\text{M}-\text{I}]^+$ und bei $m/z = 127$ das Anion $[\text{I}]^-$.

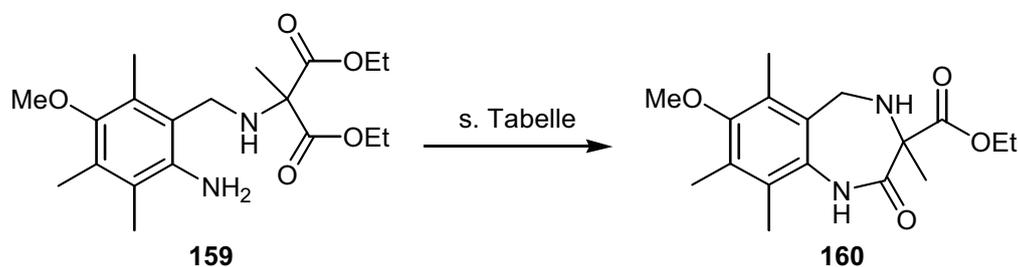
11 Synthese des Benzodiazepin-Haptens 80

Das Benzodiazepin-Hapten **80** sollte in einer möglichst kurzen Sequenz zugänglich gemacht werden. Hierzu bot sich die Verwendung der bei der Synthese des Chinazolin-Haptens **78** verwendeten Benzylamine **83** bzw. **90** an, die die benötigte Distickstofffunktionalität bereits enthalten. In Anlehnung an die Arbeiten von *Breslin* zu HIV-1-Synthaseinhibitoren sollte das Grundgerüst des Benzodiazepin-Haptens **80** durch Umsetzung mit 2-Brom-2-methyldiethylmalonat **89** und Kondensation gefolgt von Reduktion mit Lithiumalanat dargestellt werden.⁸⁷



Hierzu wurde **90** bzw. **83** gemeinsam mit 1.1 Äquivalenten 2-Brom-2-methyldiethylmalonat in Dimethylformamid vorgelegt und erhitzt. Obwohl es sich bei **83** um ein Diamin handelt, konnte aufgrund der höheren Nukleophilie der benzyliischen Aminogruppe ausschließlich das gewünschte Substitutionsprodukt **159** isoliert werden. Allerdings wurde hier eine erhöhte Instabilität der Verbindung gegenüber Luftsauerstoff festgestellt, die sich in der geringeren Ausbeute widerspiegelt. Die Hydrierung von **158** verlief problemlos und lieferte einen Feststoff dessen spektroskopische Befunde mit dem von **157** übereinstimmten. Die anschließende intramolekulare Amidbildung gestaltete sich hingegen unerwartet schwierig. Bekannterweise lässt sich diese durch einfaches Erhitzen des Eduktes auf $150 - 180^\circ\text{C}$ ohne Lösungsmittel erreichen,⁸⁸ jedoch war im vorliegenden Fall selbst nach 12

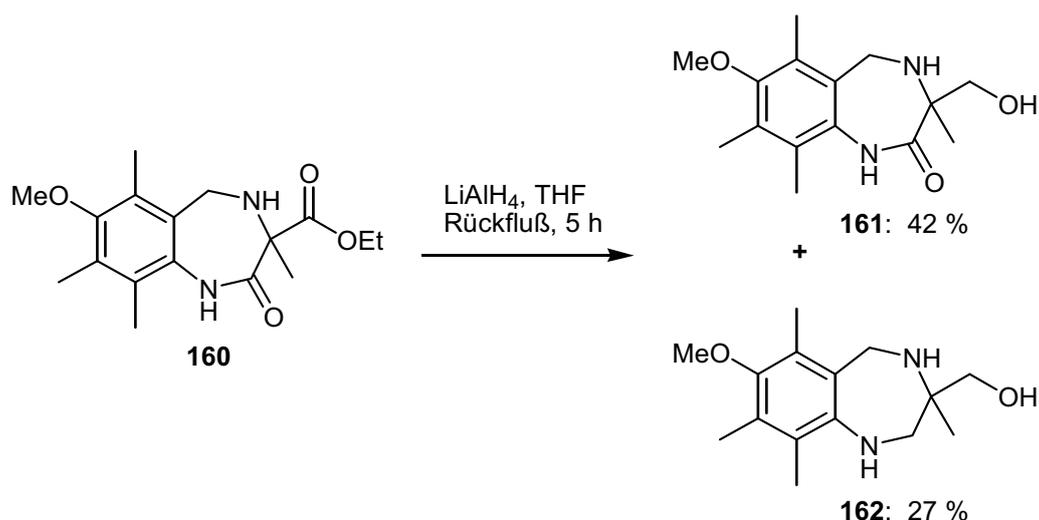
Stunden bei 170 °C kein Umsatz zu verzeichnen und nach 36 Stunden wurde lediglich eine zunehmende Zersetzung des Eduktes beobachtet (Nr. 1 - 3). Unter Säurekatalyse⁸⁹ in Toluol bei Rückfluss war die Zyklisierung genauso wenig wie bei Verwendung von Natriummethanolat in Methanol⁹⁰ bei Raumtemperatur zu erreichen (Nr. 4 und 5). Auch die Verwendung von 2-Hydroxypyridin⁹¹ trug nicht zur Verbesserung des Resultates bei (Nr. 6). *Weinreb* berichtete von der intermolekularen Aminolyse / Amidierung von Estern unter sehr milden Bedingungen durch Behandlung mit einem Äquivalent an Trimethylaluminium.⁹² Folglich sollte diese Methode auch für eine Zyklisierung ausreichend potent sein. Dies konnte im Experiment bestätigt werden. Das Amin **159** wurde mit 2 Äquivalenten Trimethylaluminium innerhalb von 3 Tagen bei Raumtemperatur in 87 %iger Ausbeute zum Benzodiazepinon **160** umgesetzt.



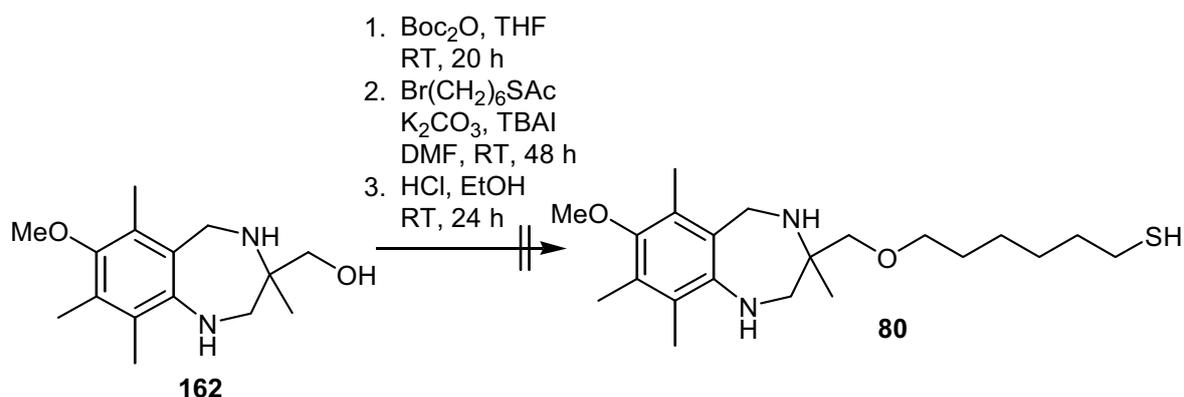
Nr.	Substrat	Reagenz	Temperatur	Zeit	Ausbeute
			[°C]	[h]	[%]
1	159	-	170	1	keine Reaktion
2	159	-	170	12	keine Reaktion
3	159	-	170	36	Zersetzung
4	159	<i>p</i> TSOH / Toluol	120	24	Gemisch
5	159	MeONa / MeOH	25	48	Umesterung
6	159	2-Hydroxypyridin / Xylol	130	48	Zersetzung
7	159	AlMe ₃ / CH ₂ Cl ₂	25	72	87

Tabelle 11: Versuche der Kondensation von **159**.

Im nächsten Schritt galt es, die Amid- und die Estergruppe von **160** zu reduzieren. Die simultane Reduktion der beiden Funktionalitäten konnte bei Verwendung von Lithiumalanat in Tetrahydrofuran erzielt werden. Hierbei war offenbar die Reaktionszeit nicht ausreichend lang, so dass neben dem gewünschten Produkt **162** die teilreduzierte Verbindung **161** als Hauptprodukt anfiel. Obwohl diese Umsetzung noch weiterer Optimierung bedarf, war es trotzdem möglich eine ausreichende Menge an **162** für die folgende Einführung des Linkers bereitzustellen.

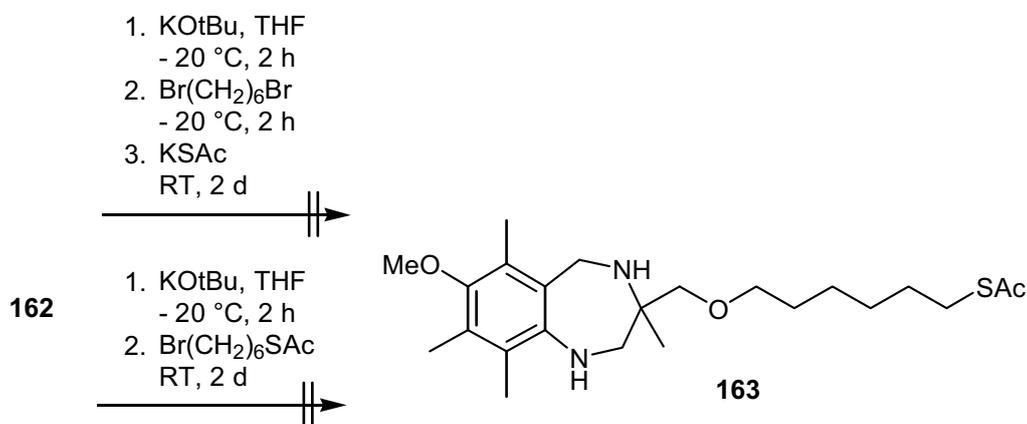


Zum Abschluss der Synthese des Haptens **80** wurde zunächst versucht, den Linker nach selektiver Schützung der Aminogruppen durch Veretherung der primären Hydroxylgruppe des Tetrahydrobenzodiazepins **162** einzuführen. Bekannterweise lässt sich zur Differenzierung von Amino- und Hydroxylgruppen das *tert*-Butyloxycarbonylanhydrid verwenden und wurde auch in vorliegendem Fall erfolgreich eingesetzt. Allerdings erwies sich das Boc-geschützte Produkt bei der Isolierung als nicht stabil, so dass man trotz mehrerer Versuche stets ein Gemisch aus diesem und offenbar einem Produkt der intramolekularen Substitution erhielt. Die Untersuchungen zu diesem Syntheseansatz wurden deswegen eingestellt.



Einen möglichen Ausweg stellt die Verwendung von Amidin als Schutzgruppen dar. Eine weitere Strategie wäre die selektive Einführung von Cbz-Schutzgruppen, gefolgt von der Etherbildung zur Knüpfung des Linkers und der anschließenden hydrolytischen Entschützung. Zunächst wurde jedoch eine andere Strategie untersucht. Unter Ausnutzung der unterschiedlichen Basizität der Hydroxyl- und Aminogruppen sollte es möglich sein **162** selektiv an der Hydroxylgruppe zu verethern. Dazu wurde mit einem Äquivalent Kaliumtertbutoxid bei $-20\text{ }^\circ\text{C}$ deprotoniert, das 1,8-

Dibromhexan zugesetzt und anschließend mit einem Überschuss an Kaliumthioacetat versucht die, Thiofunktion einzuführen. Diese Ein-Topf-Reaktion führte jedoch zu einem Substanzgemisch in dem die gewünschte Verbindung **163** nicht nachgewiesen werden konnte.



Bei der analogen Reaktion unter Verwendung von Essigsäure 8-Brom-hexylthioester konnte selbst nach 2 Tagen bei Raumtemperatur dünn-schichtchromatographisch kein Umsatz festgestellt werden. Lediglich eine Zersetzung des Eduktes machte sich zunehmend bemerkbar.

11.1 Diskussion der ausgewählten spektroskopischen Daten

11.1.1 Benzodiazepinon 160

In dem ¹H-NMR-Spektrum von **160** findet man bei $\delta = 2.15 - 2.30$ die Resonanzen der drei Methylgruppen als Singulett. Bei $\delta = 3.56$ tritt das Signal für die Methoxygruppe auf. Die diastereotopen benzyli-schen Wasserstoffatome resonieren als Dublett bei $\delta = 3.88$ und $\delta = 4.06$ mit der gemeinsamen Kopplungskonstante von $J = 13.7$ Hz. Die diastereotopen Wasserstoffatome der CH₂-Gruppe der Ethylkette resonieren als Dublett von Quartett bei $\delta = 3.55$ und $\delta = 3.70$ mit den Kopplungskonstanten von $J = 6.9$ und 11.5 Hz, wohingegen das Triplet der dazugehörenden CH₃-Gruppe bei $\delta = 0.98$ zu finden ist. Die CH₃-Gruppe am stereogenen Zentrum resoniert als Singulett bei $\delta = 1.45$. In dem ¹³C-NMR-Spektrum findet man die Resonanz des C-2-Kohlenstoffatoms der Amidgruppe bei $\delta = 173.8$, die weiteren Kohlenstoffatome des Benzodiazepin-Ringes resonieren bei $\delta = 64.85$ und $\delta = 43.59$. Dem 1'-Kohlenstoffatom der Estergruppe kann das Signal bei $\delta = 170.0$ zugeordnet werden. In dem IR-Spektrum fallen die, für die Carbonylgruppen charakteristischen C=O-Banden

bei 1727 cm^{-1} (Ester) und 1666 (Amid) auf. In dem Massenspektrum wird bei $m/z = 247$ der $[\text{M}-\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3]^+$ -Peak und bei $m/z = 320$ der Molpeak beobachtet.

11.1.2 Benzodiazepin 162

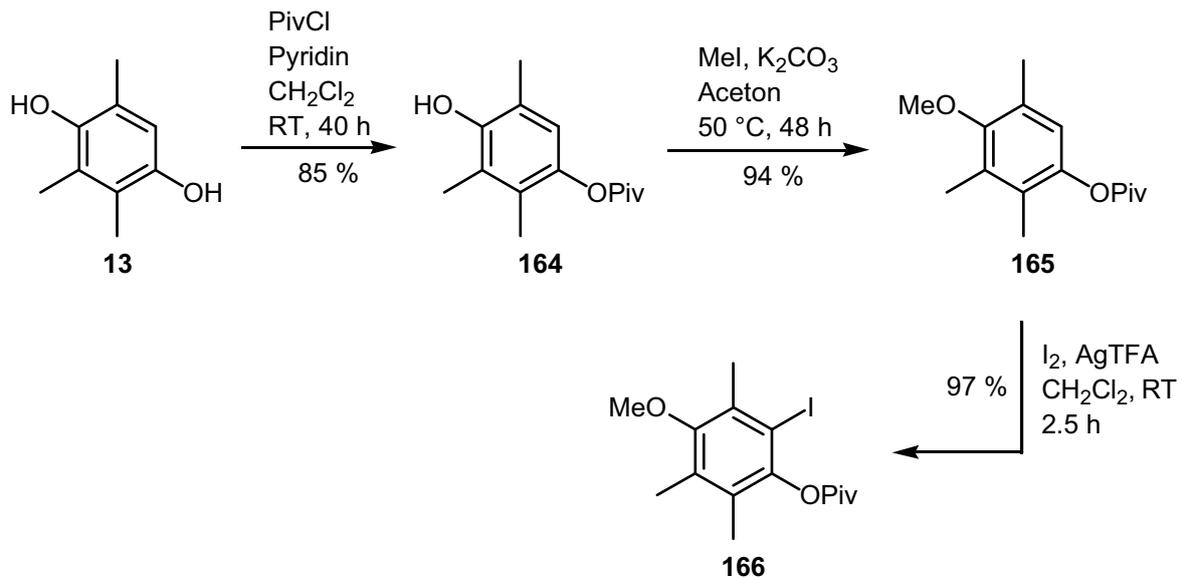
Außer den bekannten Resonanzen der Methylgruppen bei $\delta = 2.07 - 2.21$ und der Methoxygruppe bei $\delta = 3.60$ findet man in dem ^1H -NMR-Spektrum von **162** die benzyliche CH_2 -Gruppe als Singulett bei $\delta = 4.00$. Die diastereotopen Wasserstoffatome der $2'$ - CH_2 -Gruppe resonieren als Dublett bei $\delta = 3.03$ und $\delta = 3.23$ mit der Kopplungskonstante von $J = 14.1$ Hz, wohingegen die diastereotopen Wasserstoffatome der 1 - CH_2 -Gruppe als Dublett bei $\delta = 3.41$ und $\delta = 3.74$ mit der Kopplungskonstante von $J = 10.5$ Hz resonieren. Die CH_3 -Gruppe am stereogenen Zentrum resoniert als einsames Singulett bei $\delta = 1.14$. In dem ^{13}C -NMR-Spektrum und in dem IR-Spektrum fehlen nach der Reduktion der beiden Carbonylgruppen die entsprechenden Signale. In dem Massenspektrum (DCI) wird bei $m/z = 265$ das Kation $[\text{M}+1]^+$ und bei 529 das Kation $[2\text{M}+1]^+$ beobachtet.

12 Synthese des azyklischen Haptens 81

Das Konzept der Übergangszustandanaloga stellt eine der erfolgreichsten Strategien bei der Entwicklung der Enzyminhibitoren dar und führte letztendlich auch zur Entwicklung der katalytischen Antikörper. Die Übergangszustandanaloga sind Verbindungen mit festgelegter räumlicher Struktur und imitieren die Geometrie und Ladungsverteilung des Übergangszustandes einer bestimmten Reaktion. Die Stabilisierung dieser Struktur wird meistens durch Implementierung eines Ringsystems in dem Analogon erreicht. Eine Weiterentwicklung dieses Prinzips stellen atropisomere Übergangszustandanaloga dar.⁹³ Atropisomere sind Stereoisomere die durch das Einfrieren der Rotation um eine Einfachbindung zustande kommen, wie zum Beispiel in Binaphthol.⁹⁴ Dies kann durch sterische Faktoren bedingt sein, aber auch durch intramolekulare Wasserstoffbrücken begünstigt sein. Aufbauend auf den Arbeiten von *Reymond* sollte daher ein atropisomeres, azyklisches Hapten **81** mit einer flexibleren Geometrie synthetisiert werden. Die Positionierung eines quartären Stickstoffatoms in der Seitenkette sollte eine komplementäre Umgebung erzeugen, die das bei der Zyklisierung intermediär gebildete quartäre Carbokation stabilisiert. Die freie phenolische Hydroxylgruppe sollte einerseits zur Substraterkennung durch die katalytischen Antikörper beitragen und andererseits durch intramolekulare Wasserstoffbrücke zum quartären Stickstoffatom die Konformation des Haptens einfrieren.

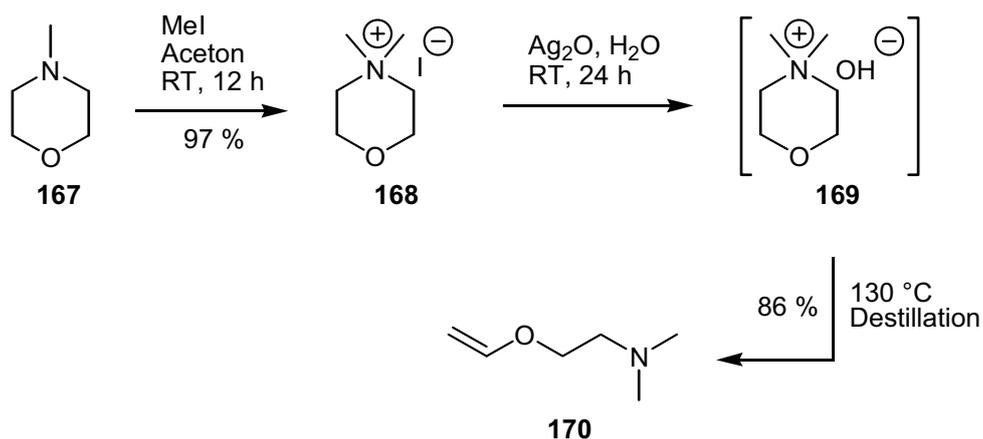
12.1 Aufbau des Hydroxylgruppen-differenzierten Hydrochinoniodides 166

Zur Synthese von **166** erfolgte zunächst eine selektive Schützung der 4-Hydroxylgruppe des Trimethylhydrochinons **13** durch Einführung einer Pivaloylgruppe. Der in einer Ausbeute von 85 % erhaltene Ester **164** wurde mit Methyljodid und Kaliumcarbonat in 94 %iger Ausbeute zum entsprechenden Methylether **165** umgesetzt. Anschließend wurde **165** einer Iodierung mit Iod und Silbertrifluoracetat zum Iodid **166** in 97 %iger Ausbeute unterworfen.



12.2 Synthese des Dimethyl-(2-vinyloxy-ethyl)-amins 170

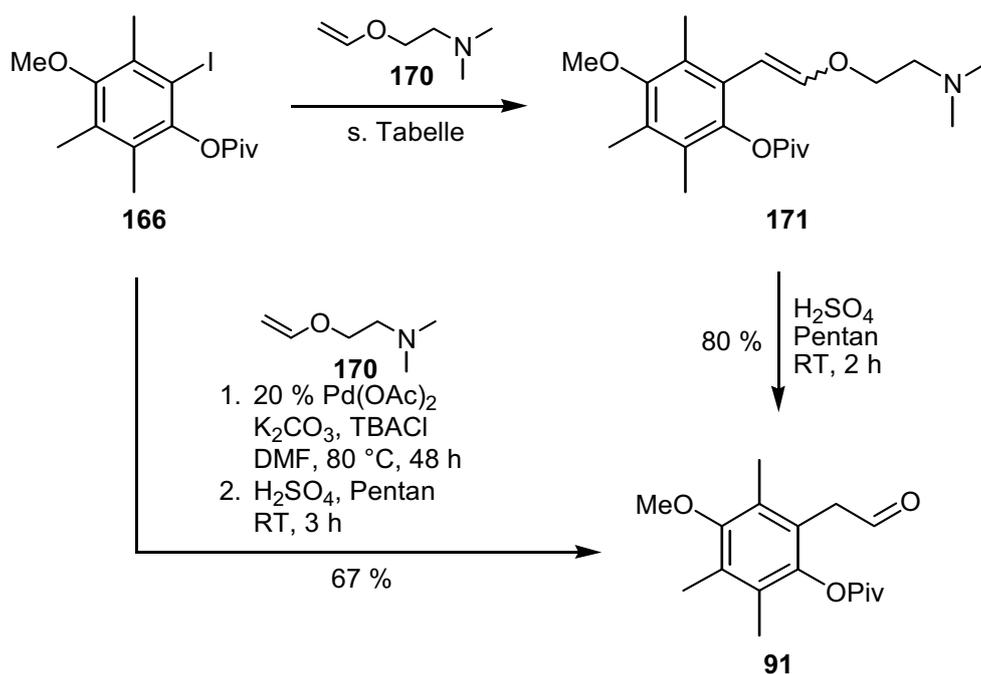
Zur Synthese des Amins **170** ging man von *N*-Methyl-morpholin **167** aus, welches nach Bildung des *N*-Dimethyl-morpholinium-iodids mit frisch hergestelltem Silberoxid in das *N*-Dimethyl-morpholinium-hydroxid **169** überführt werden konnte. Dieses wurde nach Entfernung des Lösungsmittels direkt einer thermischen Zersetzung unterworfen, wobei das Amin **170** destillativ in 83 %iger Gesamtausbeute gewonnen wurde.⁹⁵



12.3 Die Heck-Reaktion zum Aldehyd 91

Abschließend sollte in Anlehnung an die Arbeiten von *Hallberg* die *Heck*-Reaktion mit **166** durchgeführt werden, bei der die als Vinylether maskierte Oxoethylkette eingeführt wird.⁹⁶ Mit Palladiumacetat und Kaliumcarbonat in DMF bei 85 °C konnte

das gewünschte Produkt in 85 % Ausbeute erhalten werden (Tabelle 12, Nr. 1). Eine weitere Optimierung der Reaktion gelang mit dem von *Herrmann* und *Beller* beschriebenen Katalysator *trans*-Di(μ -acetato)bis[*o*-(di-*o*-tolylphosphanyl)benzyl]dipalladium[II], der aus Palladium(II)acetat und Tri-*o*-tolylphosphan in einfacher Weise erhalten wird. Katalytisch aktiv wird der Katalysator ab 80 °C. Im vorliegenden Beispiel wurde die Reaktion bei 120 °C in einer Mischung aus DMF und Acetonitril durchgeführt. Die Reaktion verlief sehr sauber und lieferte bei Verwendung von nur 4 % Katalysator das gewünschte Produkt in 88 % Ausbeute (Tabelle 12, Nr. 2).



Nr.	Substrat	Katalysator / Base / PTC	Lösungsmittel	Temperatur [°C]	Zeit [h]	Ausbeute [%]
1	166	30 mol% Pd(OAc) ₂ / K ₂ CO ₃ / TBACl	DMF	85	24	85
2	166	5 mol% H.-B.-Kat. / Na ₂ CO ₃ / TBACl	DMF / MeCN (1 : 1)	120	24	88

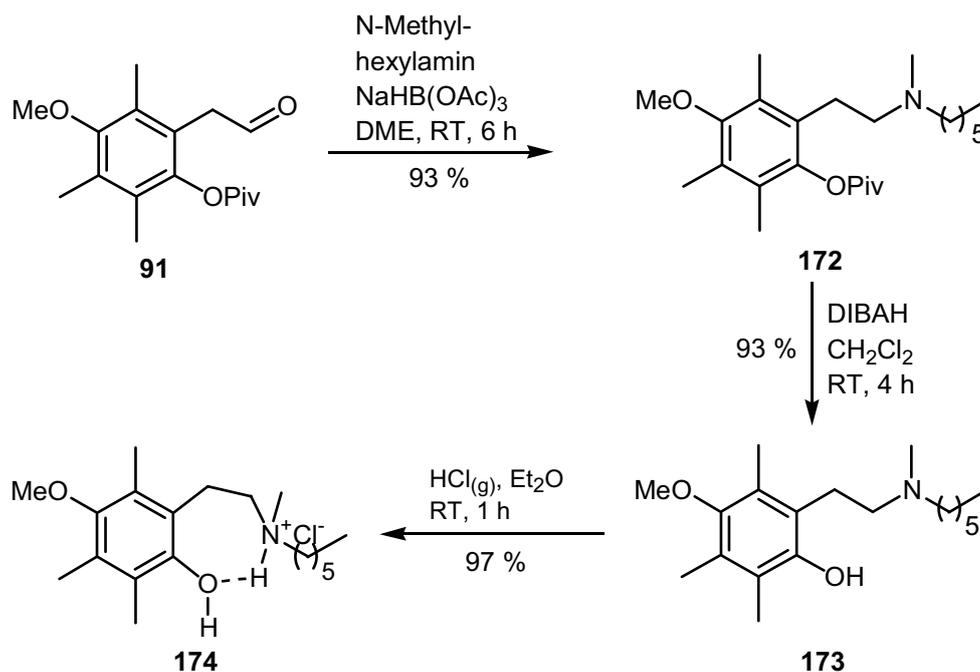
Tabelle 12: Die *Heck*-Reaktion zum Aufbau von 171.

Bei der *Heck*-Reaktion wurde die neue Doppelbindung von der intermediär gebildeten Palladium-Aryl-Verbindung regioselektiv in β -Position angegriffen. Dies geschah im Einklang mit dem von *Hallberg* postulierten chelatkontrollierten Katalysezyklus. Hierbei wird das Palladium nach der Insertion in die Kohlenstoff-Halogen-Bindung

von dem Stickstoffatom des Vinylethers koordiniert und an die β -Position der Doppelbindung dirigiert. Nach Insertion unter Bildung eines sechsgliedrigen Chelatrings erfolgt stets die β -Hydrideliminierung eines der beiden zum Sauerstoffatom α -ständigen Wasserstoffatome. Die saure Hydrolyse des Vinylethers **171** erfolgte in einem Zweiphasensystem aus Pentan und Schwefelsäure und lieferte den gewünschten Aldehyd **91** in 80 % Ausbeute.⁹⁷ Durch Kombination der beiden Schritte in einer Ein-Topf-Reaktion konnte der Aldehyd **91** ohne säulenchromatographische Reinigung der Zwischenstufe effizient in 67 % Ausbeute erhalten werden.

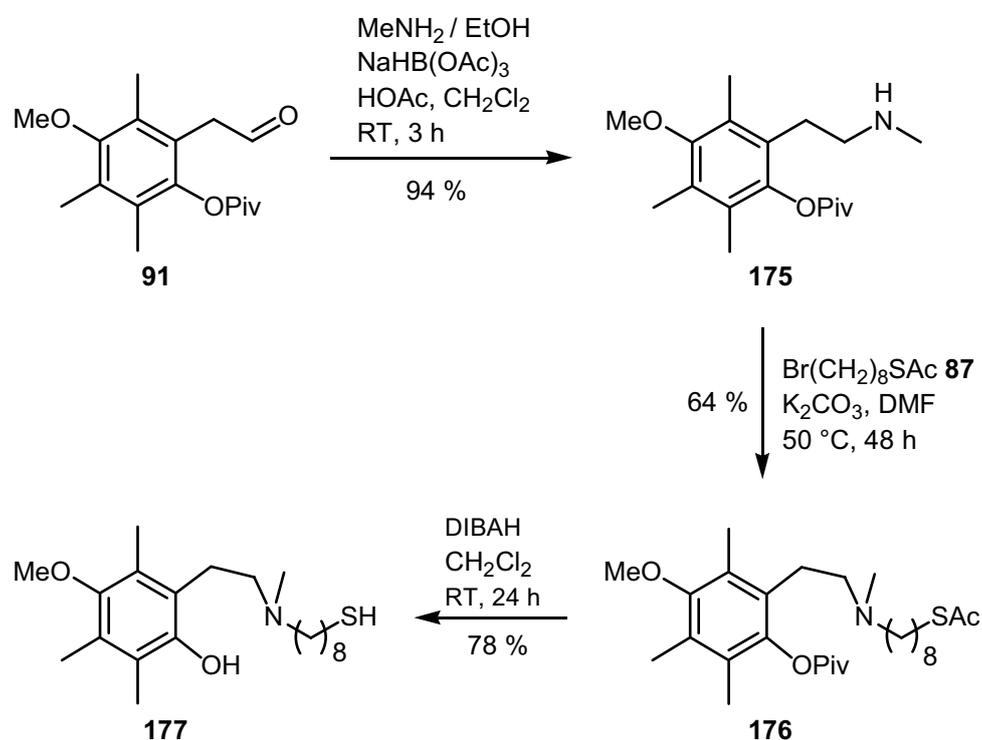
12.4 Synthese der atropisomeren Modellverbindung **174**

Vor dem Abschluss der Synthese des Haptens **81** musste noch untersucht werden welche der beiden potentiellen Methoden der Bildung eines quartären Stickstoffs, die Hydrochlorid- oder die N-Oxid-Bildung, in vorliegendem Fall tatsächlich eine atropisomere Verbindung liefert. Das sollte durch die Synthese einer Modellverbindung erfolgen. Dazu wurde der Aldehyd **91** mit käuflichem *N*-Methylhexylamin und Natriumtriacetoxyborhydrid in 93 % Ausbeute reaktiv aminiert. Die Spaltung der Pivaloylschutzgruppe mit Diisobutylaluminiumhydrid in Dichlormethan lieferte nach 4 h das gewünschte Phenol **173** in 93 % Ausbeute. Im letzten Schritt der Synthese wurde das Amin **173** mit einer Lösung von Chlorwasserstoff in Diethylether in sein Hydrochlorid **174** in beinahe quantitativer Ausbeute überführt.

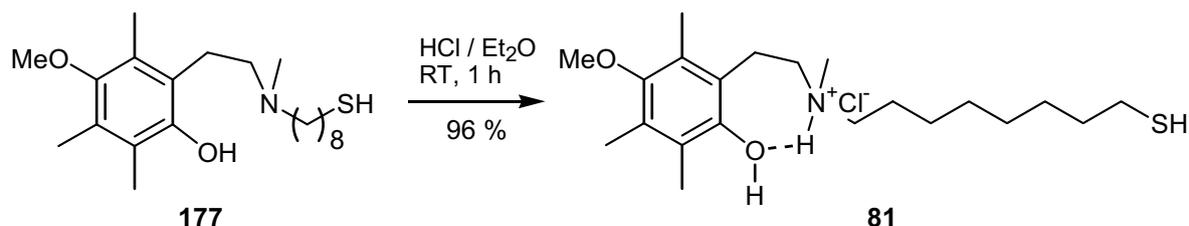


12.5 Die Synthese des atropisomeren Haptens 81

In Analogie zur Synthese der Modellverbindung wurde ausgehend vom Aldehyd **91** das sekundäre Amin **175** durch reduktive Aminierung mit Methylamin und Natriumtriacetoxyborhydrid in 94 % Ausbeute erhalten. Die Einführung des Linkers erfolgte mit dem schon bei der Synthese des Isochinolin-Haptens **79** verwendeten Bromid **87**. Die reduktive Spaltung der beiden Schutzgruppen mit Diisobutylaluminiumhydrid in Dichlormethan lieferte nach 24 h das gewünschte Amin **177** in 78 % Ausbeute.



Im letzten Schritt der Synthese des Haptens **81** wurde das Amin **177** mit einer Lösung von Chlorwasserstoff in Diethylether in sein Hydrochlorid in 96 % Ausbeute überführt.



12.6 Diskussion der ausgewählten spektroskopischen Daten

12.6.1 Aldehyd 91

In dem ^1H -NMR-Spektrum findet man bei $\delta = 2.02 - 2.27$ die Resonanzen der drei Methylgruppen und bei $\delta = 3.66$ tritt das Signal für die Methoxygruppe auf. Die Protonen der CH_2 -Gruppe der Seitenkette resonieren als Multiplett bei $\delta = 3.75$. Das Signal der drei äquivalenten Methylgruppen des Pivaloylestern erscheint als Singulett bei $\delta = 1.38$. Das Aldehyd-Proton resoniert als Triplett tieffeldverschoben bei $\delta = 9.53$ mit einer Kopplungskonstante von $J = 1.3$ Hz. Im ^{13}C -NMR-Spektrum resoniert der Aldehydkohlenstoff bei $\delta = 198.9$. Die Gegenwart einer Carbonylgruppe in **91** lässt sich auch in dem IR-Spektrum anhand einer intensiven Bande bei 1714 cm^{-1} belegen. Das Maximum der UV-Absorption liegt bei 197.5 nm . Im Massenspektrum findet man bei $m/z = 190$ und 208 die Molekülfragmente $[\text{M-Piv-CH}_3]^+$ und $[\text{M-Piv}]^+$, bei 292 wird der $[\text{M}]^+$ -Peak detektiert.

12.6.2 Ammoniumsalze 174 und 81

Auffallend in den in deuteriertem Chloroform aufgenommenen Spektren beider Verbindungen ist die Anisochronie der Protonen der CH_2 -Gruppen der Seitenkette in α -Position zum Stickstoffatom. Durch die intramolekulare Wasserstoffbrücke in **174** bedingt resonieren die Protonen der 1- CH_2 -Gruppe als zum Teil überlagerte Multipletts um $\delta = 2.95$ und $\delta = 3.10$ und die der 1''- CH_2 -Gruppe als überlagerte Multipletts bei $\delta = 3.02$ und $\delta = 3.15$. Die eindeutige Zuordnung der Signale der Protonen der 1- und 1''- CH_2 -Gruppe in **174** erfolgte mit Hilfe eines ^1H - ^{13}C -Korrelationsspektrums. In dem protischen Lösungsmittel Methanol- d_4 wird wie erwartet keine Anisochronie der CH_2 -Protonen der Seitenkette in α -Position zum Stickstoffatom mehr beobachtet. In den Spektren von **174** und **81** erscheint das Signal für die an das Stickstoffatom gebundene CH_3 -Gruppe als ein Dublett bei $\delta = 2.86$ mit einer Kopplungskonstante von $J = 3.6$ Hz. Im Bereich von $\delta = 2.17 - 2.23$ findet man als Singuletts die Resonanzen der drei aromatischen Methylgruppen und bei $\delta = 3.60$ tritt das Signal für die Methoxygruppe auf. Die Protonen der CH_2 -Gruppe der Seitenkette in α -Position zur SH-Gruppe in **81** resonieren als Quartett bei $\delta = 2.51$ mit einer Kopplungskonstante von $J = 7.0$ Hz.

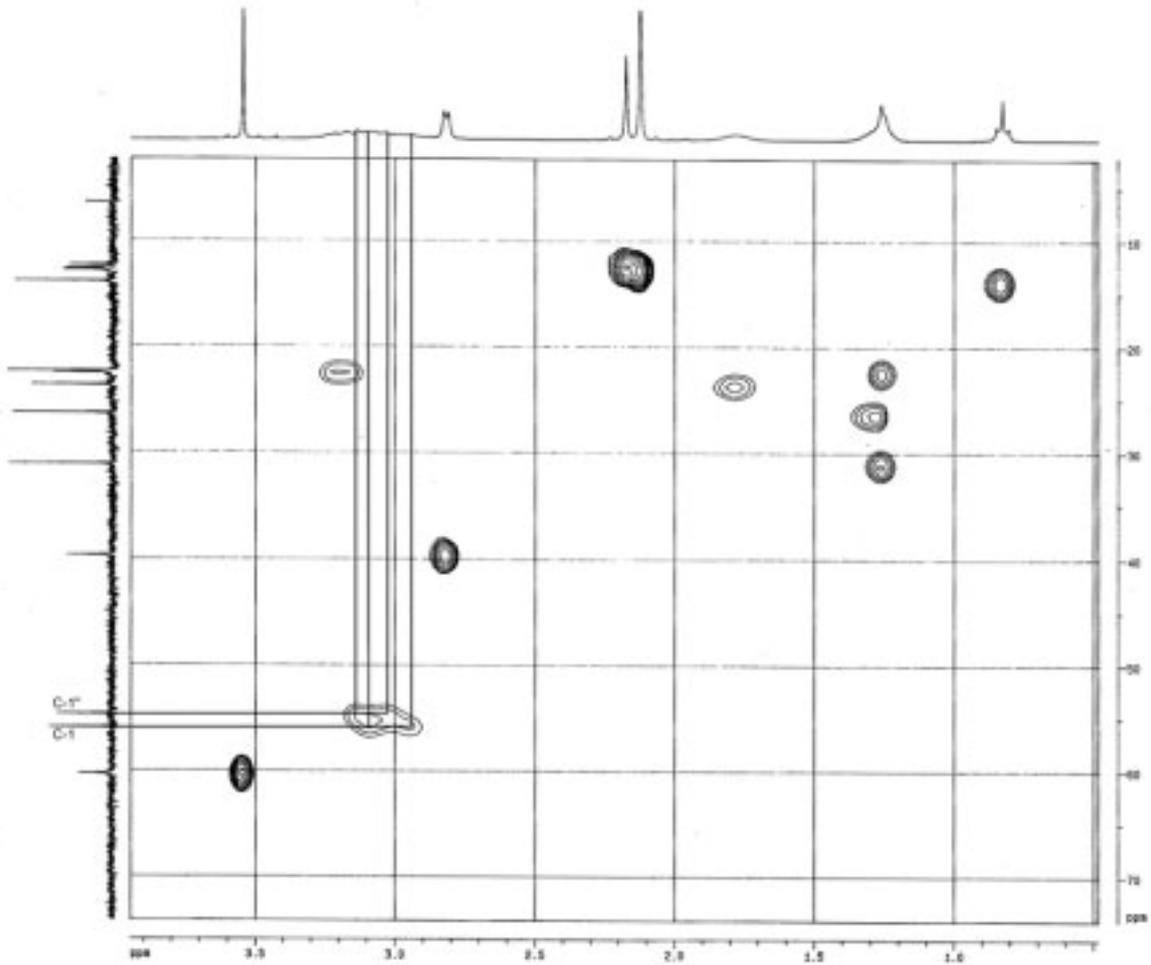


Abbildung 38: ^1H - ^{13}C -Korrelationsspektrum des Ammoniumsalzes **174**.

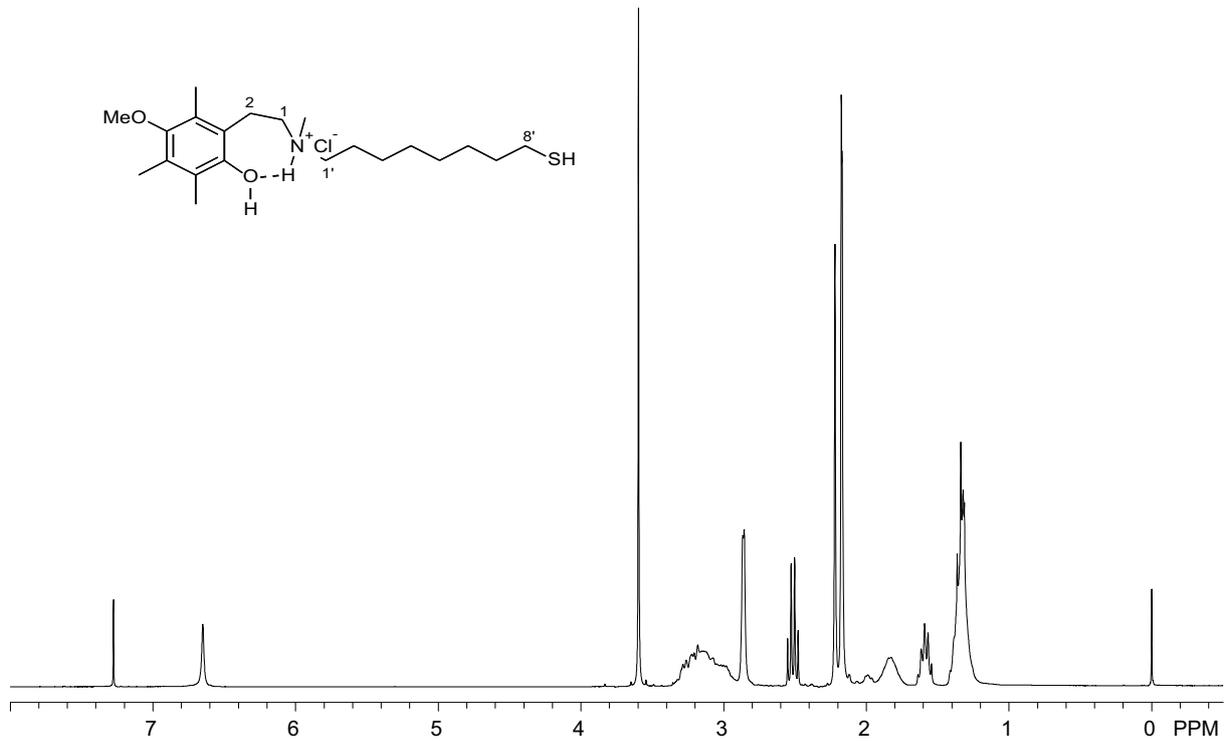


Abbildung 39: ^1H -Spektrum des Ammoniumsalzes **81**.

Die ^{13}C -NMR-Spektren weisen beide Verbindungen als Analoga auf. Außer dem gemeinsamen Signalmuster im aromatischen Teil gleichen auch die Resonanzen der an das Ammoniumion gebundener Kohlenstoffatome. Das Spektrum von **81** unterscheidet sich von **174** dagegen durch die Signale, die der hier längeren Seitenkette zuzuordnen sind. Auch in den IR-Spektren lassen sich gemeinsame Banden beobachten. Neben der Hydroxyl-Bande bei 3180 cm^{-1} treten weitere C-H-Banden bei 2929 cm^{-1} und 2858 cm^{-1} auf. Im Spektrum von **81** wird die für Thiole charakteristische Bande bei 2651 cm^{-1} beobachtet. In den Massenspektren können bei 308 und 368 jeweils als Basis-Peaks die $[\text{M}-\text{Cl}]^+$ -Peaks detektiert werden.

13 Domino-Wacker-Heck-Reaktion

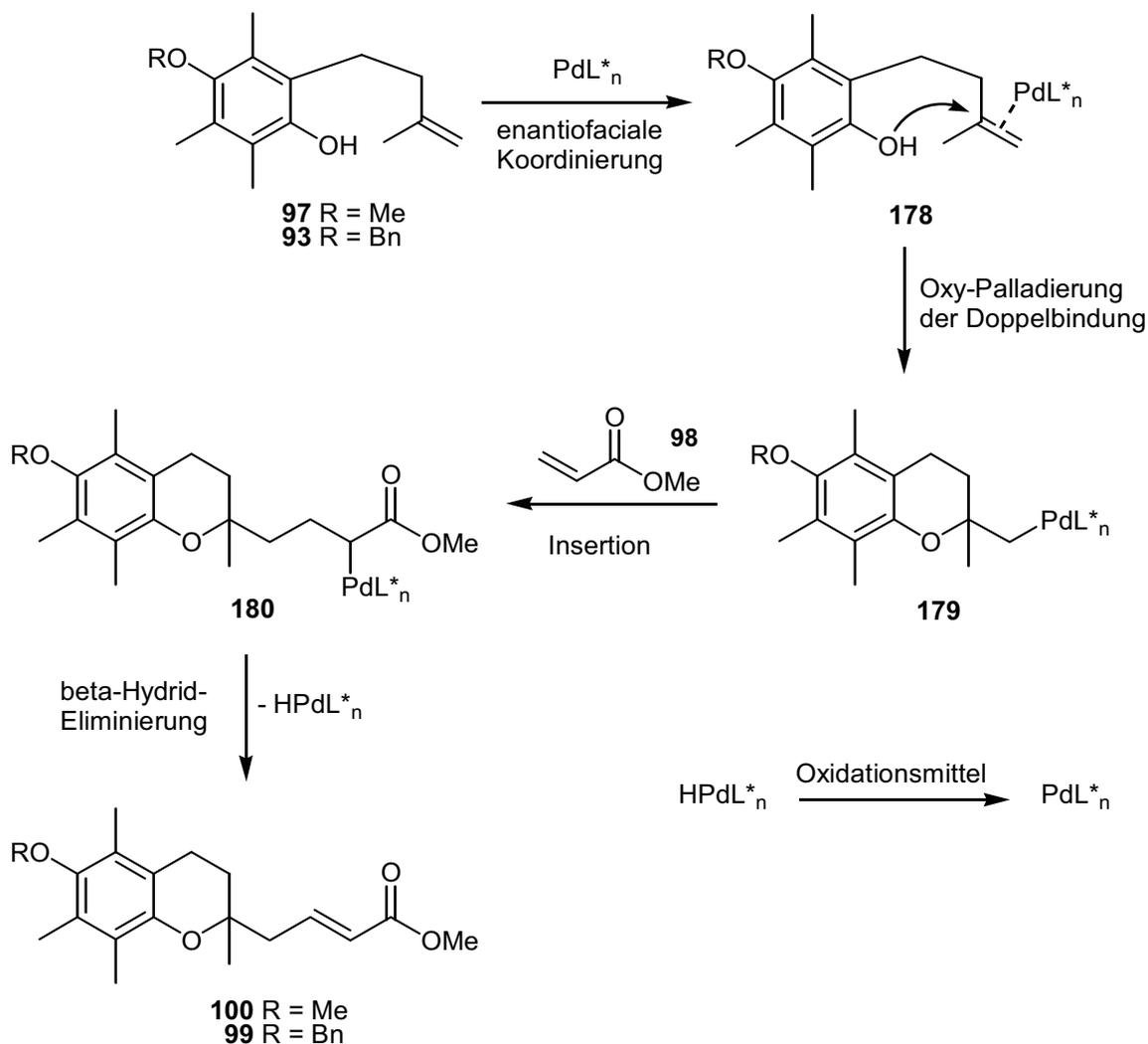
13.1 Konzept

Die zweite Aufgabe dieser Arbeit war die Entwicklung einer neuen enantioselektiven Palladium-katalysierten Synthese von Vitamin E. Dabei stellen gerade Dominoreaktionen einen eleganten und effizienten Weg zum Aufbau zyklischer Grundgerüste von Naturstoffen dar. Um die Anforderungen an eine derartige Transformation präzise zu formulieren, sei an dieser Stelle die allgemeine Definition der Dominoreaktion nach *L. F. Tietze* wiedergegeben:

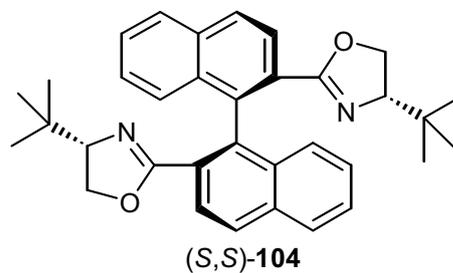
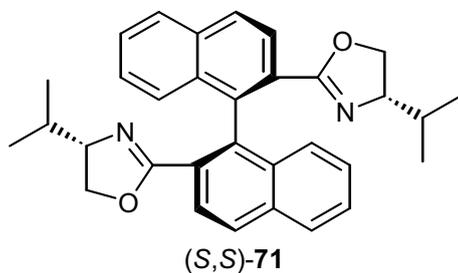
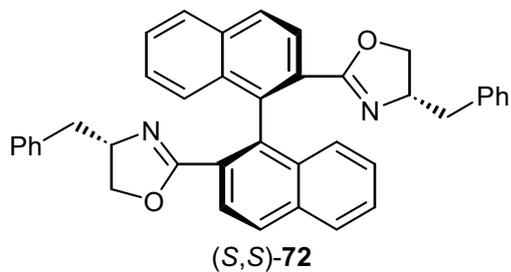
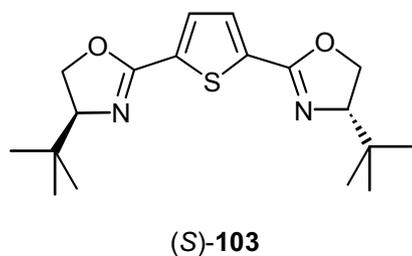
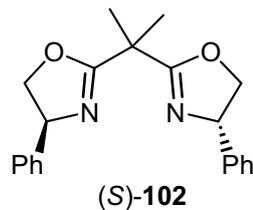
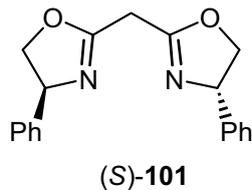
„Unter einer Dominoreaktion (...) verstehen wir zwei oder mehr nacheinander ablaufende Transformationen, in denen unter Bindungsknüpfung oder Fragmentierung die jeweils nachfolgende Reaktion an den im vorhergehenden Schritt gebildeten Funktionalitäten erfolgt.“

Die Erfüllung dieser Anforderungen im Hinblick auf die Palladium-katalysierte Bildung des Chromangerüsts unter selektiver Generierung des Stereozentrums an C-2 und gleichzeitiger Einführung der Seitenkette soll in diesem Kapitel beschrieben werden. Die Durchführbarkeit dieser neuen Reaktion sollte zunächst an einem Modellsystem mit Acrylester **98** anstelle des voll funktionalisierten Alkens **94** untersucht werden. Die erste der beiden geplanten aufeinander folgenden Palladium-katalysierten Teilreaktionen ist eine enantioselektive *Wacker*-Zyklisierung. Dieser Reaktionstyp ist in Arbeiten von *Hayashi* und *Uozumi* zur asymmetrischen Synthese von Dihydrobenzofuranen und -pyranen mit anschließender intramolekularer β -Hydrideliminierung zum Abschluss der Reaktion erfolgreich eingesetzt worden. Die zweite Palladium-katalysierte Reaktion, die Insertion des σ -Palladiumkomplexes, der aus Mangel an β -Wasserstoffatomen keine β -Hydrideliminierung eingehen kann, in eine Doppelbindung analog zu einer *Heck*-Reaktion, ist eine zuverlässige Methode zur Knüpfung neuer C-C-Bindungen und wurde bereits von *Semmelhack* zum racemischen Aufbau von Tetrahydrofuranen und -pyranen verwendet. Jedoch ist kein Beispiel bekannt, in dem sich einer enantioselektiven *Wacker*-Zyklisierung, eine intermolekulare *Heck*-Reaktion zur Synthese von Pyran-Derivaten anschließt. Die Wahl fiel auf diese konvergente Dominosequenz, weil sie einerseits den Anforderungen einer potentiellen industriellen Nutzung entgegen kommt und andererseits ein vollkommen neues Konzept der Totalsynthese von Vitamin E darstellt. Im Widerspruch zur Oxidationsempfindlichkeit der Tocopherole, welche gerade die Grundlage für deren protektive Wirkung gegen den oxidativen Stress darstellt, sollte

einer der Teilschritte dieser Dominoreaktion, die Reoxidation des Katalysators mit einem geeignetem Oxidationssystem erfolgen, ohne das Substrat bzw. Produkt selbst zu oxidieren.

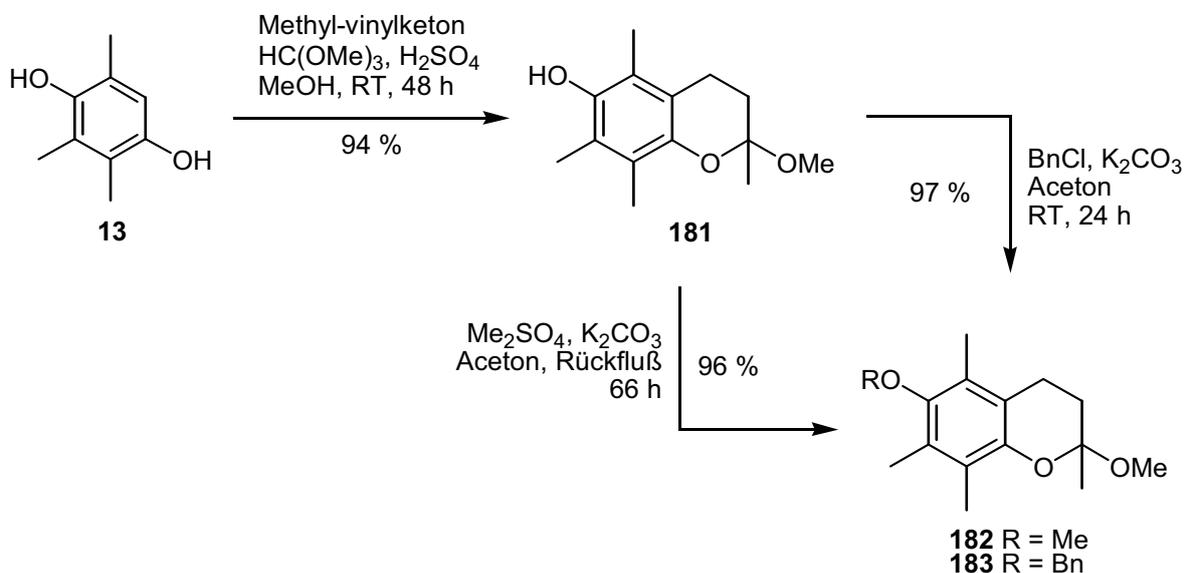


Nach der Synthese der für die Zyklisierung geeigneten Substrate **93** und **97** werden diese mit unterschiedlichen chiralen Liganden umgesetzt. Neben den käuflichen *Pfaltz*-Liganden **101** und **102** sollten die von *Hayashi* verwendeten chiralen BOXAX-Liganden synthetisiert und eingesetzt werden. Für einen besseren Überblick sind alle verwendeten Liganden nochmals zusammengestellt.

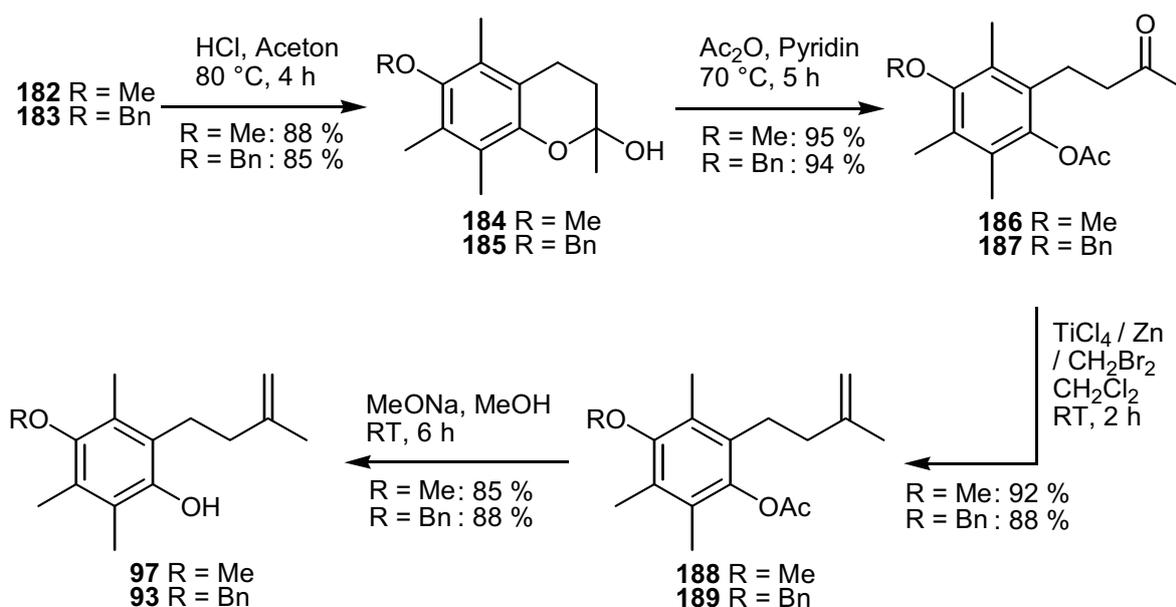


13.2 Synthese der Substrate für die Domino-Wacker-Heck-Reaktion

Die Synthese der Zyklisierungsedukte **93** und **97** erfolgte ausgehend von Trimethylhydrochinon **13**, das mit Methylvinylketon und Trimethylorthoformiat in Methanol in 94 %iger Ausbeute zu **181** umgesetzt wurde.⁹⁸



Die Benzylierung mit Benzylchlorid und Kaliumcarbonat als Base in Aceton bzw. Methylierung mit Dimethylsulfat unter analogen Bedingungen wurden die geschützten Chromane **183** bzw. **182** in sehr guten Ausbeuten erhalten. Nach saurer Acetalspaltung von **183** bzw. **182** konnten die Halbacetale **184** bzw. **185** unter Ausnutzung deren Cyclo-Oxo-Tautomerie in Phenylacetate **186** und **187** mit Acetanhydrid in Pyridin überführt werden.⁹⁹ Abschließend war die Methylenierung der Ketofunktion in **186** und **187** zu den Alkenen **188** und **189** durchzuführen. Zu diesem Zweck wurde aufgrund der besseren Kompatibilität mit Acetylschutzgruppen das *Lombardo-Reagenz*¹⁰⁰ dem üblicherweise verwendeten basischen *Wittig-Reagenz* vorgezogen. Das Keton **186** bzw. **187** wurde hierbei mit einem Überschuss des aus Titan-tetrachlorid, Dibrommethan und Zink hergestellten Reagenzes umgesetzt. Nach anschließender *Zemlen*-Verseifung mit Natriummethanolat in Methanol und Aufarbeitung mit saurem Ionentauscher konnten die gewünschten Substrate **93** und **97** für die Palladium-katalysierte Zyklisierung im Gramm-Maßstab bereitgestellt werden.



13.3 Diskussion der ausgewählten spektroskopischen Daten

13.3.1 Chromane 182, 183 und Chromanole 184, 185

Als Charakteristikum findet man in dem ¹H-NMR-Spektrum der Chromane **182** und **183** die Resonanzen der diastereotopen Protonen der 3- und 4-CH₂-Gruppen als Multipletts bei $\delta = 1.66 - 1.83$ und $\delta = 2.42 - 2.80$. Bei $\delta = 1.48$ resoniert in beiden Fällen die 2-CH₃-Gruppe, bei $\delta = 4.67$ die benzyliche CH₂-Gruppe von **183** und bei $\delta = 3.57$ und $\delta = 3.16$ resonieren die beiden Methoxygruppen von **182**, wobei letztere

der acetalischen zuzuordnen ist. Im Protonenresonanzspektrum der Halbacetale **184** und **185** findet man das Signal der 2-CH₃-Gruppe tieffeldverschoben bei $\delta = 1.65$ und die beiden CH₂-Gruppen bei $\delta = 1.79 - 1.92$ und $\delta = 2.64 - 2.78$. Das ¹³C-NMR-Spektrum von **182** zeigt das Signal der acetalischen Methoxygruppe erwartungsgemäß bei $\delta = 48.81$, während das dazu tieffeldverschobene Signal bei $\delta = 60.28$ der Methoxygruppe des geschützten Phenols zuzuordnen ist. In den ¹³C-NMR-Spektren von **184** und **185** erhält man aufgrund der Cyclo-Oxo-Tautomerie einen doppelten Signalsatz, der im Fall von **185** mit zusätzlichen Resonanzen im aromatischen Teil des Spektrums bereichert ist. Die Ketogruppe der Oxo-Form resoniert dabei bei $\delta = 212.4$ bzw. 212.3. Signifikant für die IR-Spektren von **184** und **185** ist die sehr starke OH-Bande bei 3440 cm⁻¹. Da jedoch die Cyclo-Oxo-Tautomerie nur in Lösung auftritt, kann keine Carbonylbande beobachtet werden. In den Massenspektren können jeweils [M+NH₄]⁺- und [2M+NH₄]⁺-Peaks detektiert werden, für **182** fällt der [M+NH₄]⁺-Peak mit dem Basis-Peak bei $m/z = 268$ und für **184** bei $m/z = 254$ zusammen.

13.3.2 Ketone 186 und 187

Charakteristisch für die ¹H-NMR-Spektren beider Ketone ist die Anisochronie der Protonen der CH₂-Gruppen in α - und β -Stellung zum Aromaten, die bedingt durch einen anisotropen Effekt der Carbonylgruppe des Acetats in einem breitem Multiplett bei $\delta = 2.50 - 2.90$ resultiert. Die Methoxygruppe von **186** manifestiert sich mit einem Singulett bei $\delta = 3.63$, die Protonen der benzylichen CH₂-Gruppe von **187** resonieren bei $\delta = 4.73$, gefolgt von den aromatischen Protonen im Bereich von $\delta = 7.30 - 7.60$. In dem ¹³C-NMR-Spektrum findet man keine Cyclo-Oxo-Tautomerie wie bei den Edukten. In dem ¹³C-NMR-Spektrum der Carbonylkohlenstoff des Acetats resoniert bei $\delta = 169.6$ bzw. 169.7, der des Ketons bei $\delta = 207.8$ bzw. 207.7. Das IR-Spektrum weist keine OH-Bande auf. Dafür können jeweils zwei sehr starke Absorptionen der Carbonylgruppen beobachtet werden. In dem Massenspektrum können außer Fragmenten jeweils die Molekül-Peaks bei $m/z = 278$ bzw. 354 detektiert werden.

13.3.3 Acetate 188, 189 und Phenole 97, 93

Die Spektren der Ester **188** und **189** weisen diese als Analoga der Verbindungen **186** und **187** aus. In den ¹H-NMR-Spektren beider Verbindungen findet man bei $\delta = 2.00 - 2.30$ die Resonanzen der drei Methylgruppen, bei $\delta = 3.65$ tritt im Spektrum von **188** das Signal für die Methoxygruppe und bei $\delta = 3.65$ im Spektrum von **189** das Signal für die benzyliche CH₂-Gruppe auf. Die Protonen der CH₃-Gruppe der Seitenkette

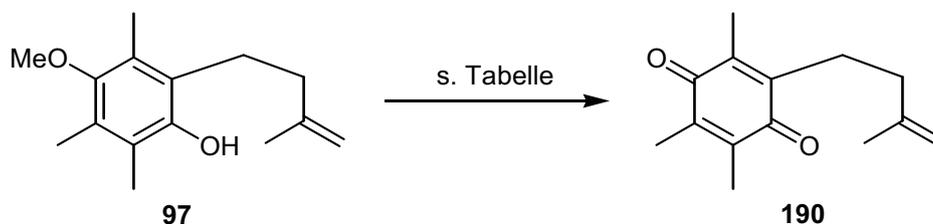
resonieren als Singulett bei $\delta = 1.79$ für **188** und bei $\delta = 1.78$ für **189**. Das isolierte Singulett bei $\delta = 4.74$ für **sk322** und bei $\delta = 4.74$ für **188** ist als nicht vollständig aufgelöstes Signal der olefinischen Protonen auszumachen. Auch im Fall der Acetate **188** und **189** macht sich die starke Anisochronie der Protonen der CH_2 -Gruppen der Seitenkette in α - und β -Position zum Aromaten bemerkbar. Durch den anisotropen Effekt der Acetylcarbonylgruppe resonieren die Protonen der CH_2 -Gruppe in α -Position zum Aromaten als Multipletts im Bereich von $\delta = 2.40 - 2.80$. Das ^1H -NMR-Spektrum der Phenole **97** und **93** weist mit Ausnahme des fehlenden zweiten Singuletts für die Acetylgruppe und der weit weniger ausgeprägten Anisochronie fast die identischen Signal- und Kopplungsmuster wie die bereits diskutierten Spektren der Acetate auf. Auch im ^{13}C -NMR-Spektrum entsprechen die beobachteten Verschiebungen den erwarteten Werten. Während die CH_2 -Gruppe in α -Position zur ursprünglichen Carbonylgruppe nach der Methylenierung hochfeldverschoben bei $\delta = 37.35$ bzw. $\delta = 37.39$ resoniert, erscheint die CH_3 -Gruppen der Seitenkette bei $\delta = 22.39$ bzw. $\delta = 22.43$. Anstelle des Signals des Carbonyl-Kohlenstoffs des Ketons erscheinen im Spektrum des Alkens **188** bei $\delta = 109.9$ bzw. 145.7 und im Spektrum des Alkens **189** $\delta = 110.0$ bzw. 145.8 jeweils zwei neue Signale gerader Multiplizität, die den olefinischen Kohlenstoffatomen zuzuordnen sind. Auch anhand der IR-Spektren lassen sich die einzelnen Reaktionen der Synthesesequenz verfolgen. Neben der vorhandenen Acetylcarbonyl-Bande bei 1756 cm^{-1} weicht im Spektrum von **188** bzw. **189** durch die Methylenierung der Ketogruppe die zweite $\text{C}=\text{O}$ -Bande der neuen $\text{C}=\text{C}$ -Streckschwingung bei 1646 cm^{-1} . Die letzte erscheint schließlich im Spektrum der Phenole **97** und **93** nach der Verseifung ohne die benachbarte Ester-Bande. In den Massenspektren von **97** und **93** können jeweils $[\text{M}+\text{H}]^+$ - und $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ -Peaks detektiert werden, für **97** fällt der $[\text{M}+\text{H}]^+$ -Peak mit dem Basis-Peak bei $m/z = 235$ zusammen.

13.4 Die Untersuchung der Reoxidationssysteme

Es wurde bereits im Einführungskapitel darauf hingewiesen, dass die Reoxidation des Katalysators mit einem geeigneten Oxidationssystem erfolgen sollte, ohne das Substrat bzw. Produkt selbst zu oxidieren. Im Hinblick auf die Evaluierung der bekannten Reoxidationssysteme schien die Untersuchung an der halbgeschützten Hydrochinonstruktur der Substrate **93** und **97** als aussagekräftiger, da diese leichter als die entsprechenden Produkte zu oxidieren sind.

Die Verwendung von Kupfer(I)chlorid welches zuvor mit Sauerstoff behandelt wurde, führte unter Sauerstoffatmosphäre bereits nach einer Stunde zu vollständiger Oxidation von **97** und entfiel damit für eine Verwendung als Reoxidans (Nr. 1). Bei

der Umsetzung mit dem von *Moiseev* erstmals verwendetem Benzochinon konnte selbst nach 24 Stunden in Methanol kein Oxidationsprodukt dünn-schichtchromatographisch nachgewiesen werden und das eingesetzte Substrat **97** konnte quantitativ reisoliert werden (Nr. 2). Es war also prinzipiell möglich dieses Reoxidans für die angestrebte Dominoreaktion einzusetzen.

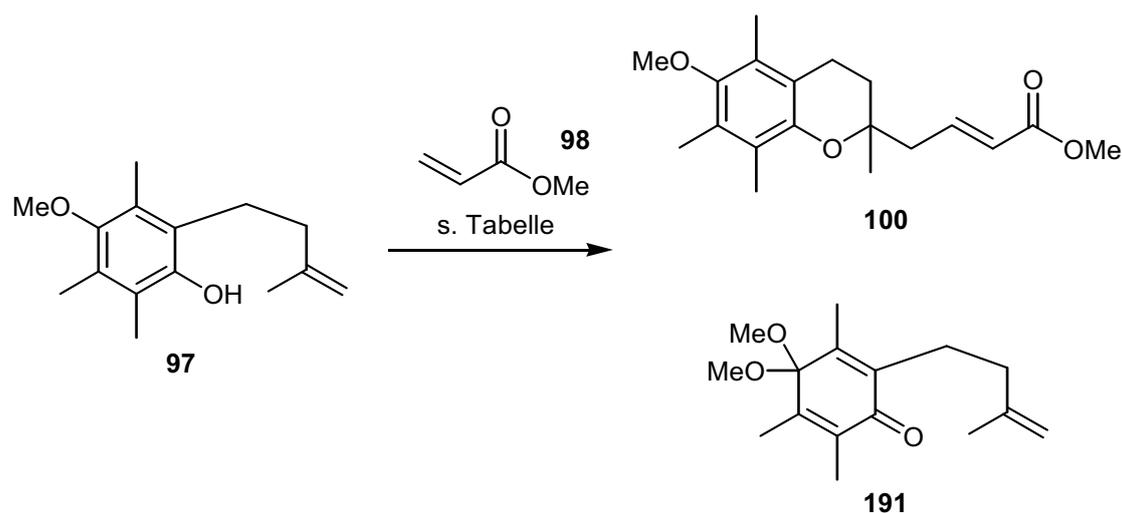


Nr.	Substrat	Oxidans	Temperatur	Zeit	Ausbeute
			[°C]	[h]	[%]
1	97	Cu / O ₂ , DMF	25	1	100
2	97	Benzochinon, MeOH	25	24	0

Tabelle 13: Die Untersuchung der Reoxidationssysteme.

13.5 Die Domino-Wacker-Heck-Reaktion

Abschließend sollte die Domino-Wacker-Heck-Reaktion mit **97** durchgeführt werden, wobei das Chromangerüst aufgebaut und zugleich eine Seitenkette eingeführt wird. Auch hier wurden die Reaktionsbedingungen optimiert (Tabelle 14). Mit Palladiumacetat als Katalysator und Benzochinon als Reoxidans wurden mit Acrylester in Methanol bei Raumtemperatur und 60 °C nur mäßige Ausbeuten von maximal 39 % beobachtet (Nr. 1 und 2) und auch bei stärkerem Erhitzen auf 80 °C konnte das gewünschte Produkt nur in 27 % Ausbeute und dann von signifikanter Palladium-Abscheidung begleitet, erhalten werden (Nr. 3). In allen Fällen wurde zudem die Bildung eines Nebenproduktes **191** beobachtet, welches als Produkt einer oxidativen Acetalbildung identifiziert werden konnte.



Nr.	Substrat [mol/l]	Katalysator / Reoxidans / Lösungsmittel	T [°C]	t [h]	Ligand [mol%]	191 [%]	100 [%]	ee [%]
1	97 0.3	10 mol% Pd(OAc) ₂ , Benzochinon, MeOH	25	144	-	24	31	-
2	97 0.3	10 mol% Pd(OAc) ₂ , Benzochinon, MeOH	60	72	-	28	39	-
3	97 0.3	10 mol% Pd(OAc) ₂ , Benzochinon, MeOH	80	72	-	26	27	-
4	97 0.3	10 mol% Pd(OTFA) ₂ , Benzochinon, MeOH	60	24	-	4	71	-
5	97 0.43	10 mol% Pd(CH ₃ CN) ₄ (BF ₄) ₂ , Benzochinon, MeOH	60	24	-	0	60	-

Tabelle 14: Die Domino-Wacker-Heck-Reaktion zum Aufbau von **100**.

Als entscheidend erwies sich die Koordination der Doppelbindung des Phenols **97** mit den mehr kationischen Palladiumtrifluoracetat und Tetrakis(acetonitril)palladium(II)-bis(tetrafluoroborat) (Nr. 4 und 5). Bei einer Temperatur von 60 °C und unter ansonsten gleichen Bedingungen konnte in einer sehr sauberen Reaktion das Chroman **100** beim Einsatz von 10 mol% des jeweiligen Katalysators in 71 % bzw. 60 % Ausbeute erhalten werden.

Bei der Wacker-Reaktion wurde unter Zyklisierung die Doppelbindung im Substrat **97** von dem phenolischen Sauerstoffatom regioselektiv an dem höher substituiertem Kohlenstoffatom angegriffen. Die nachfolgende intermolekulare *syn*-Insertion in die Doppelbindung des Acrylesters **98** und die nachfolgende *syn*-Eliminierung der PdH-

Spezies führte ausschließlich zu der gewünschten Verbindung **100**. Doppelbindungsisomere traten nicht auf. Die Synthese der racemischen Modellverbindung war also hiermit abgeschlossen und somit auch die Möglichkeit gegeben, im Falle einer enantioselektiven Reaktionsführung auftretende Enantiomerenüberschüsse mit Hilfe chiraler HPLC zu bestimmen.

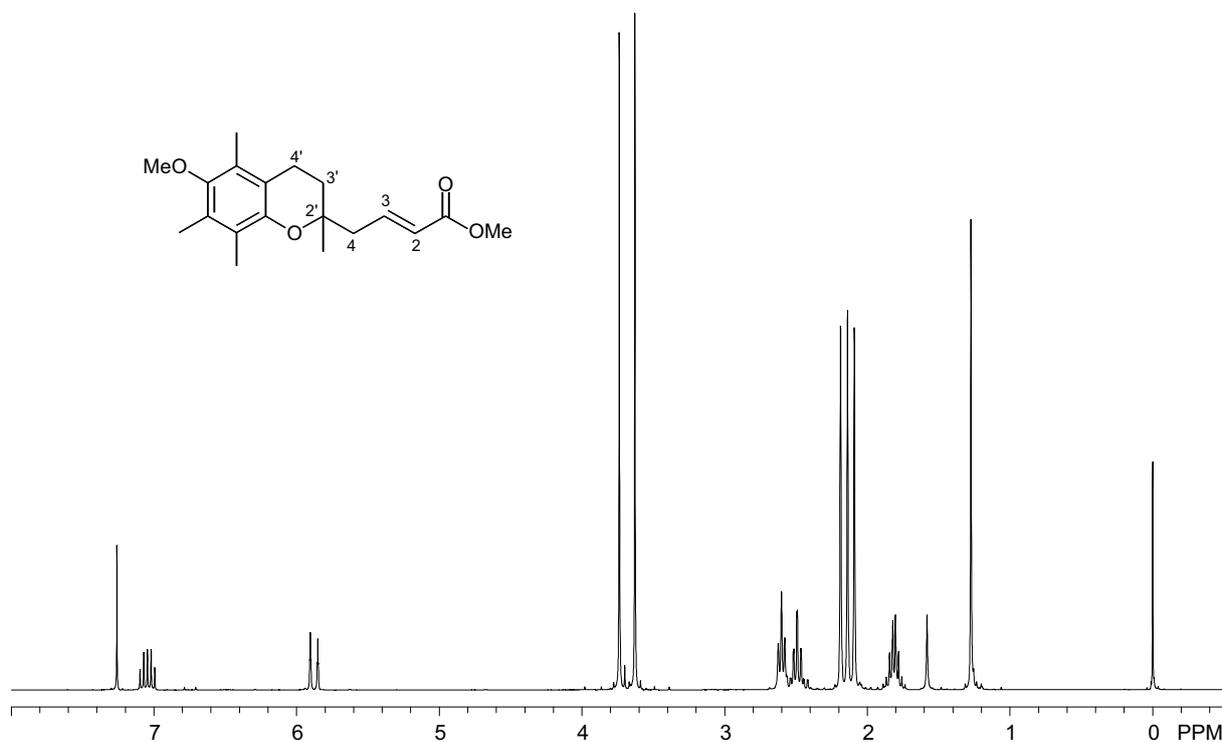


Abbildung 40: ^1H -Spektrum des Chromans **100**.

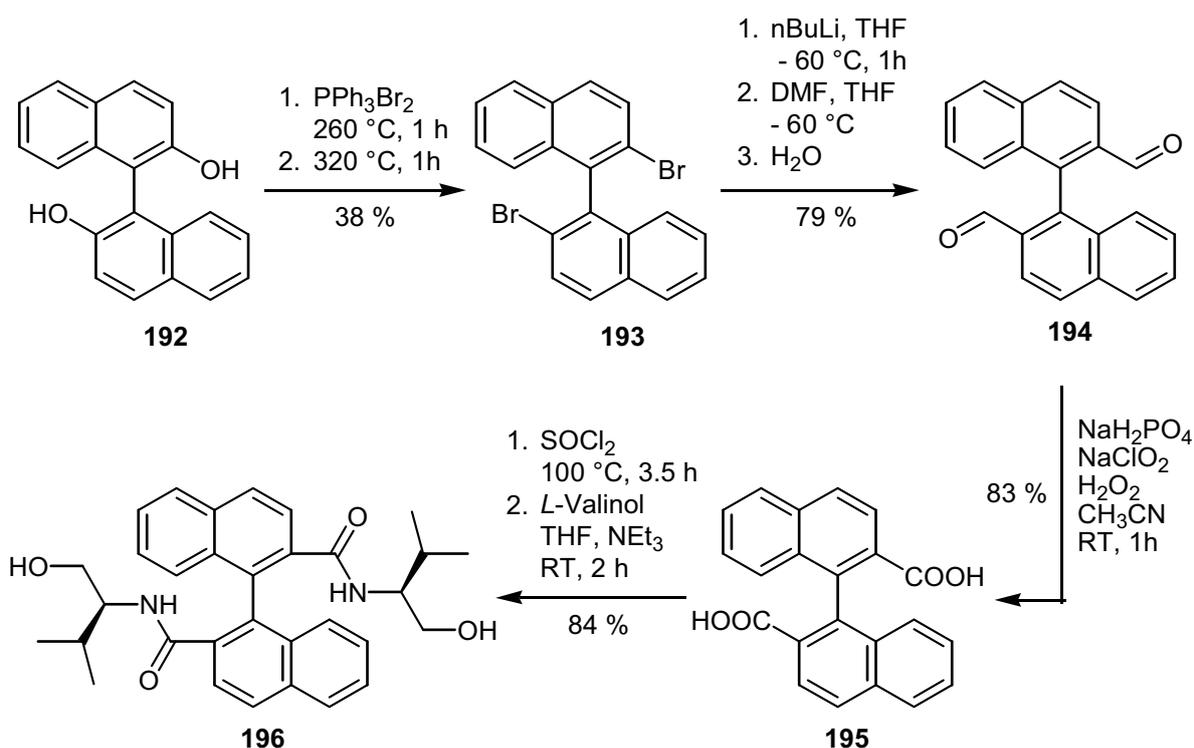
13.6 Die enantioselektive Reaktionsführung

13.6.1 Synthese der Liganden

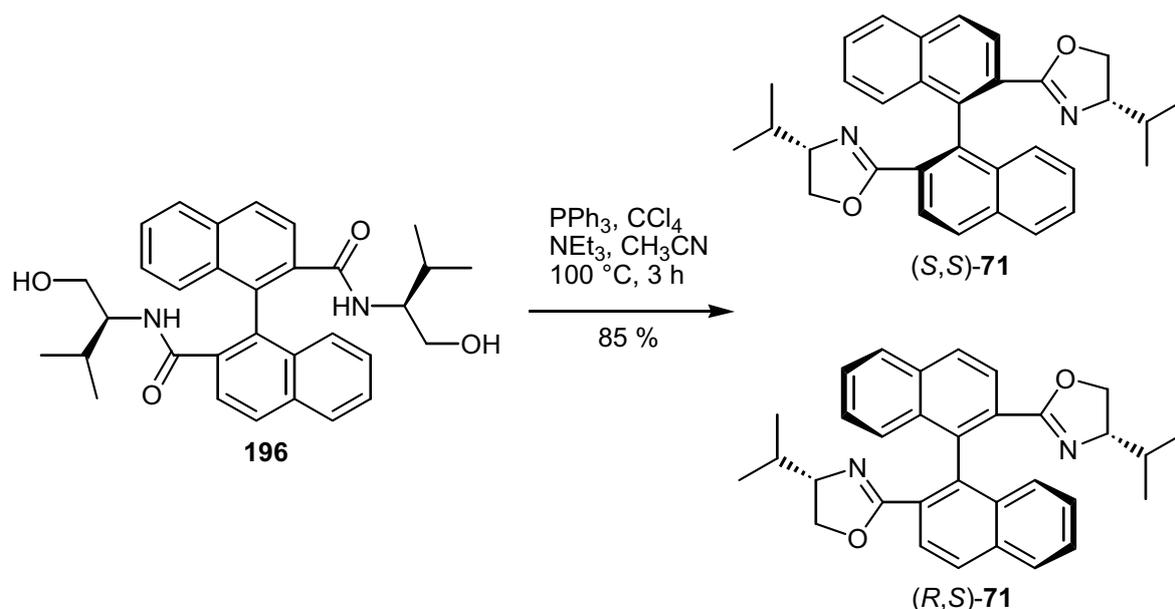
Zur enantioselektiven Reaktionsführung unter den zuvor optimierten Bedingungen sollten neben den käuflichen *Pfaltz*-Liganden¹⁰¹ **101** und **102** die von *Hayashi* und *Meyers* entwickelten chiralen BOXAX-Liganden **71**, **72** und **104** aufgebaut und eingesetzt werden.

Die Synthese des *iPr*-BOXAX-Ligandes **71** erfolgte ausgehend von Binaphthol **192** in Anlehnung an die Synthesestrategie von *Hayashi*.¹⁰² Das Erhitzen von racemischen Binaphthol **192** mit in frisch hergestelltem Triphenylphosphandibromid auf 260 - 320 °C ohne Lösungsmittel lieferte nach Extraktion des Rohproduktes mit Benzol / *n*Hexan und säulenchromatographischer Reinigung das Dibromid **193** in 38 % Ausbeute.¹⁰³ Der nachfolgende Metall-Halogen-Austausch mit *n*BuLi bei - 60 °C und

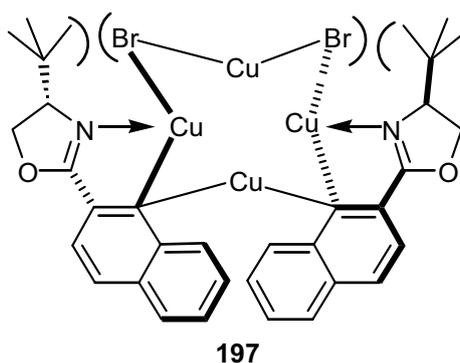
die Umsetzung mit DMF ergab nach wässriger Aufarbeitung den Dialdehyd **194**.¹⁰⁴ Nach einer Vorschrift von *Seki* wurde dann durch Umsetzung mit Natriumchlorit in Anwesenheit von Wasserstoffperoxid die gewünschte Binaphthyldicarbonsäure **195** in 83 % Ausbeute erhalten.¹⁰⁵ Die Kondensation mit *L*-Valinol nach vorheriger Aktivierung der Dicarbonsäure zum Säurechlorid ergab das Bisamid **196** als Mischung der beiden (*S,S*)- und (*R,S*)-Diastereomere.



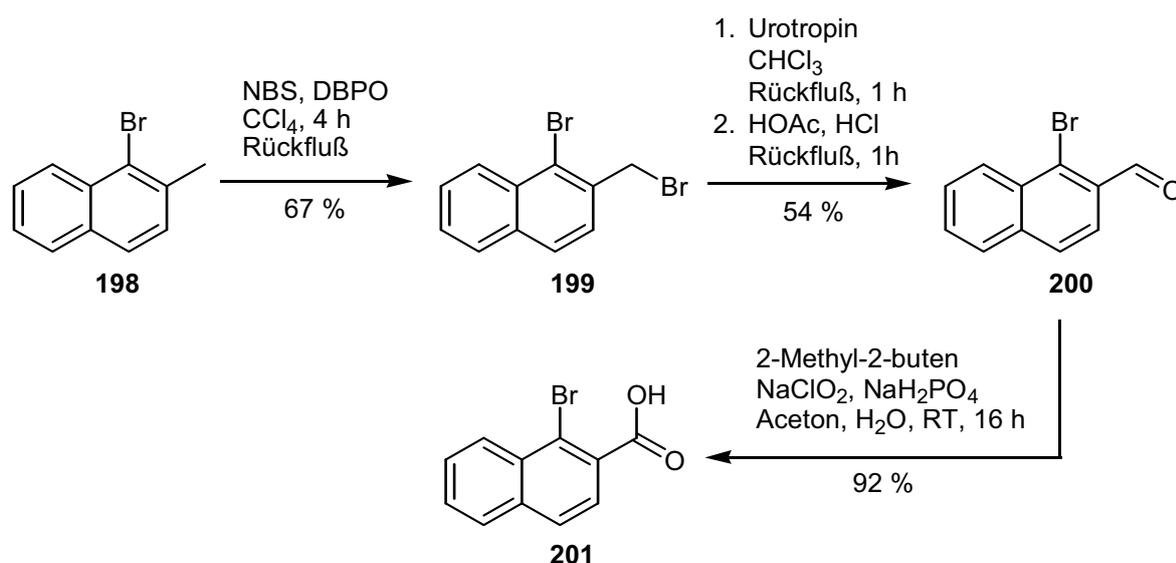
Die beiden Diastereomere von **196** wurden anschließend als Gemisch für den Aufbau des Oxazolinringes durch Behandlung mit Triphenylphosphan / Tetrachlormethan in Anwesenheit von Triethylamin verwendet.¹⁰⁶ Nach säulenchromatographischer Trennung der beiden Bisoxazolidinylbinaphthyls mit Essigester / *n*Pentan als Eluent erhielt man die enantiomerenreinen Verbindungen (*S,S*)-**71** und (*R,S*)-**71** in 85 % Gesamtausbeute. Die Bestimmung der Stereochemie der beiden Diastereomere erfolgte durch den Vergleich der Drehwerte mit den von *Hayashi* angegebenen Werten. (*R,S*)-**71** kann in Anlehnung an die Arbeiten von *Meyers* nach saurer Hydrolyse des Oxazolinringes und Verseifung des entstandenen Amids zur Dicarbonsäure (*R,R*)-**195** für den Aufbau des analogen (*R,R*)-**71** verwendet werden und so für die Synthese des *ent*-**100** in der Domino-Wacker-Heck-Reaktion dienen.¹⁰⁷



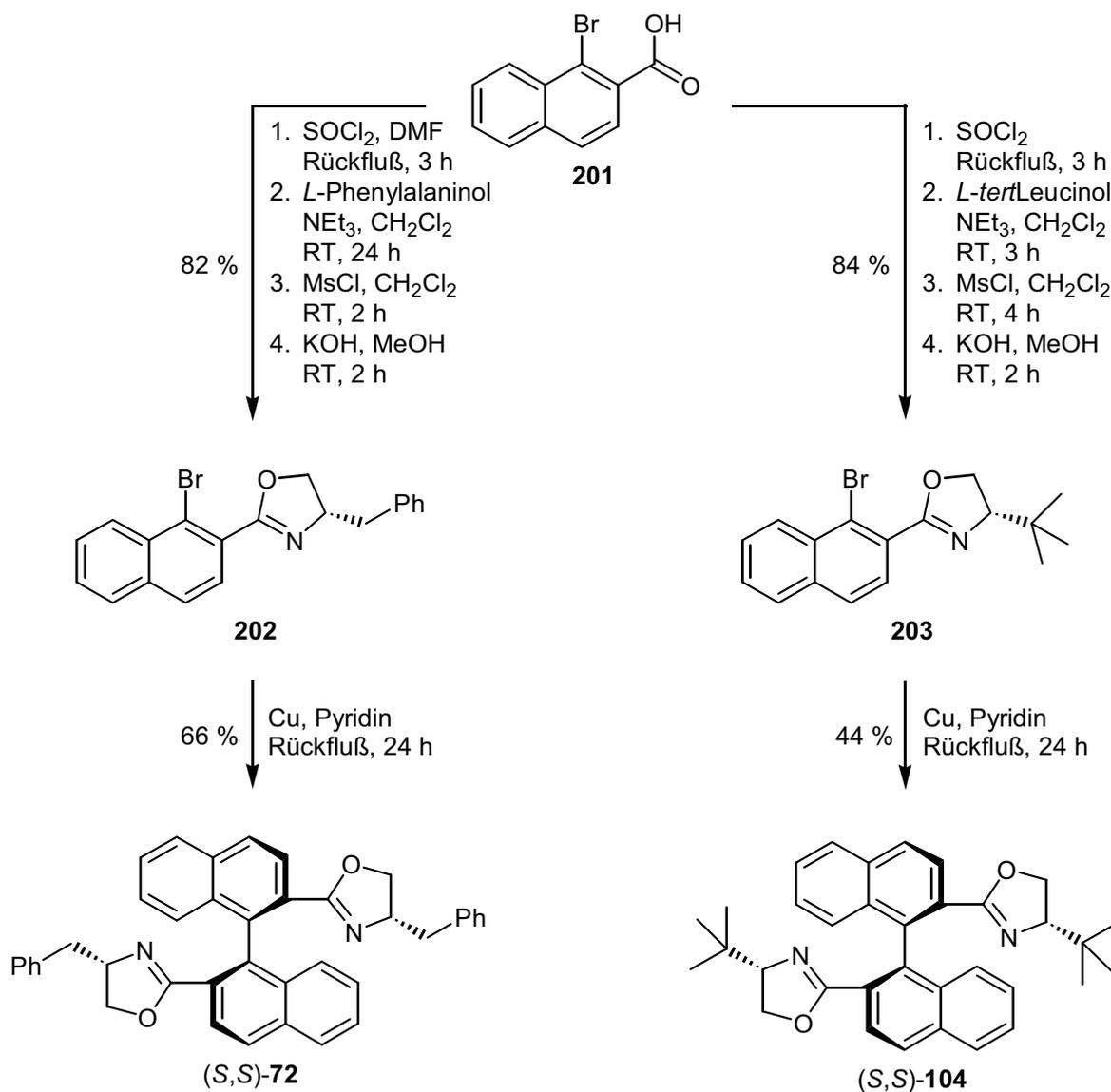
Die Bn- und *t*Bu-BOXAX-Liganden **72** und **104** waren nach einer zweiten Synthesestrategie zugänglich. In Anlehnung an Arbeiten von *Meyers* sollte deren Binaphthylgerüst in einer thermodynamisch kontrollierten, asymmetrischen *Ullmann*-Reaktion mit Bromnaphthylloxazolin selektiv in der *S*-Konfiguration aufgebaut werden. Der Grund für die asymmetrische Induktion dieser Reaktion liegt nach *Andrus* in der Bildung einer diaryl- c_{ipso} -gebundener Kupferspezies(I) **197** mit zusätzlichem Kupferbromid in Form eines 8-Ringes.¹⁰⁸ Die Selektivität der Reaktion wird dann durch die Wechselwirkung der *tert*-Butylgruppe mit dem Bromliganden kontrolliert.



Das 1-Bromo-2-brommethyl-naphthalin **199** war in 67 %iger Ausbeute aus dem 1-Brom-2-methyl-naphthalin **198** nach einer Vorschrift von *Schuster*¹⁰⁹ durch radikalische Seitenkettenbromierung mit NBS bequem zugänglich. Die Umsetzung des Dibromides **199** unter *Sommelet*-Bedingungen ergab den Aldehyd **200** in literaturüblicher Ausbeute.¹¹⁰ Die Verwendung von Natriumchlorit und Natriumphosphat unter Zusatz von 2-Methyl-2-buten führte zur Säure **201** in 92 %iger Ausbeute.¹¹¹

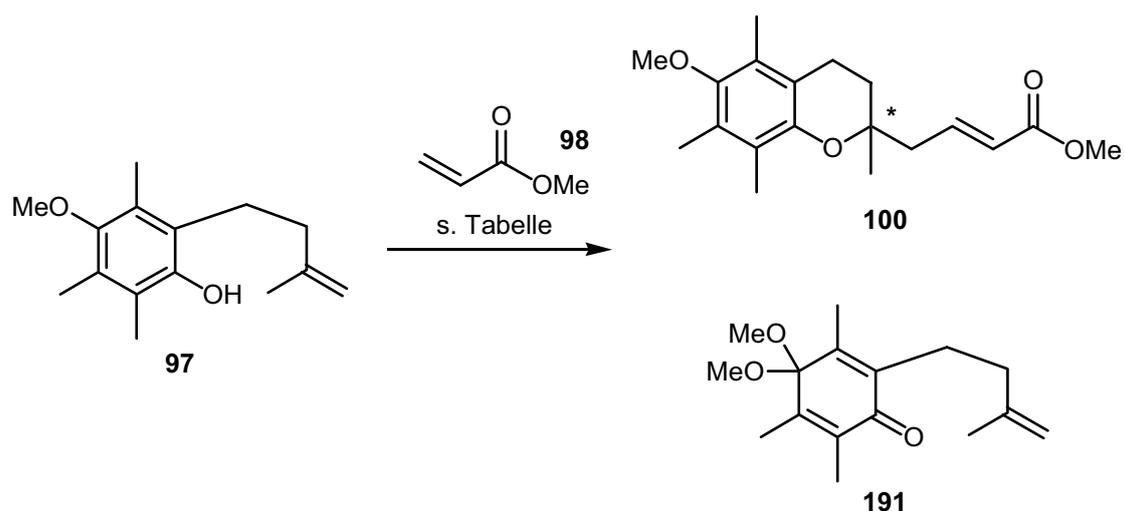


Die nächsten vier Schritte wurden ohne Reinigung der Zwischenstufen in einer von *Lohmann*, bei der Synthese von neuen Benzothiophen-Liganden erfolgreich angewandten Reaktionssequenz durchgeführt.¹¹² Die Aktivierung der Säure **201** mit Thionylchlorid und katalytischen Menge DMF zum Säurechlorid und Kondensation mit *L*-Phenylalaninol bzw. *L-tert*-Leucinol¹¹³ und Triethylamin lieferte die entsprechenden Amide. Nach Mesylierung mit Mesylchlorid in Dichlormethan und baseninduzierter intramolekularer Substitution unter Oxazolinringbildung wurden in guten Ausbeuten die beiden enantiomerenreinen Oxazoline **202** und **203** erhalten. Die asymmetrische *Ullmann*-Reaktion mit frisch hergestelltem Kupferpulver in Pyridin gelang wie bei *Meyers* beschrieben. Die Kupplung lieferte im Fall des *t*Bu-BOXAX-Liganden **104** ausschließlich das (*S,S*)-Atropisomer, zusammen mit kleinen Mengen an reduziertem, debromiertem Nebenprodukt. Im Einklang mit der Literatur ergab die Reaktion bei Verwendung von sterisch weniger anspruchsvollem *S*-Benzyloxazolin **202** ein Gemisch der beiden Diastereomere im Verhältnis (*S,S*) / (*R,S*) = 2.5 : 1. Nach säulenchromatographischer Reinigung mit Essigester / *n*Pentan als Eluent erhielt man das enantiomerenreine (*S,S*)-**72** in 66 % Ausbeute. Die Bestimmung der Stereochemie von **72** und **104** erfolgte auch hier durch Vergleich der Drehwerte mit den von *Hayashi* angegebenen Werten. Damit standen drei BOXAX-Liganden für die enantioselektive Domino-Wacker-Heck-Reaktion zur Verfügung.



13.6.2 Enantioselektive Domino-Wacker-Heck-Reaktion

Die Untersuchungen zur racemischen Synthese des Chromans **100** haben gezeigt, dass ausgehend vom *exo*-konfigurierten 2-(3-Methyl-but-3-enyl)-phenol **97** in einer Palladium-katalysierten Domino-Wacker-Heck-Reaktion das Acrylester-substituierte Zyklisierungsprodukt **100** in guter Ausbeute zugänglich ist, während das Nebenprodukt der oxidativen Acetalbildung nur noch in geringem Umfang generiert wird. Die enantioselektiven Reaktionen wurden unter den optimierten Reaktionsbedingungen dieser Untersuchung mit Benzochinon als Reoxidans in Methanol durchgeführt. Die Ergebnisse unter Verwendung aller zur Verfügung stehenden chiralen Liganden sind in Tabelle 15 aufgelistet.



Zuerst kamen die käuflichen Liganden (*S*)-2,2'-Bis(oxazoly)methan **191** und (*S*)-2,2-Bis(oxazoly)propan **102** ohne Binaphthylgerüst in einem Liganden-Palladium-Verhältniss von 1.1 : 1 zum Einsatz (Nr. 1 und 2). Unter den, bei der racemischen Reaktionsführung optimierten Bedingungen mit Palladiumtrifluoroacetat als Katalysator erhielt man in Methanol als Lösungsmittel nach 24 Stunden **100** nur in 32 % bzw. 25 % Ausbeute und geringem Enantiomerenüberschuss, während der Anteil an Nebenprodukt **191** sich unerwartet auf 20 % bzw. 46 % erhöhte. Durch Vergrößerung des Liganden-Palladium-Verhältnisses auf 3 : 1 wurde versucht, eine Steigerung der Enantioselektivität zu erzielen (Nr. 3 und 4). Es konnte hierbei mit **102** jedoch nur ein *ee*-Wert von 21 % erzielt werden, während mit **101** ausschließlich die Bildung des Nebenproduktes mit einer Ausbeute von 84 % erfolgte. Das Chroman **100** konnte dünnschichtchromatographisch nicht mehr detektiert werden. Die Erhöhung des Liganden-Palladium-Verhältnisses auf 4 : 1 und Reaktionsführung bei Raumtemperatur sorgte für ein besseres Produkt-Nebenprodukt-Verhältnis (Nr. 6). Bei deutlich verlängerter Reaktionszeit konnte mit **102** als Ligand die Ausbeute und der *ee*-Wert von **100** geringfügig gesteigert werden, mit **101** war keine Verbesserung zu erzielen (Nr. 5). Auch die Verwendung von Tetrakis(acetonitril)palladium(II)bis(tetrafluoroborat) als Katalysator anstelle des Palladiumtrifluoroacetates erbrachte keine Verbesserung (Nr. 7).

Nr.	Substrat [mol/l]	98 [Äq]	Katalysator / Reoxidans / Lösungsmittel	T [°C]	t [h]	Ligand [mol%]	191 [%]	100 [%]	ee [%]
1	97 0.3	5	10 mol% Pd(OTFA) ₂ , Benzochinon, MeOH	60	24	102 10	20	32	3
2	97 0.3	5	10 mol% Pd(OTFA) ₂ , Benzochinon, MeOH	60	24	101 10	46	25	2
3	97 0.3	5	10 mol% Pd(OTFA) ₂ , Benzochinon, MeOH	60	24	101 30	84	0	-
4	97 0.3	5	10 mol% Pd(OTFA) ₂ , Benzochinon, MeOH	60	24	102 30	48	19	21
5	97 0.43	5	10 mol% Pd(OTFA) ₂ , Benzochinon, MeOH	25	48	101 40	45	0	-
6	97 0.3	5	10 mol% Pd(OTFA) ₂ , Benzochinon, MeOH	25	48	102 40	9	44	24
7	97 0.3	5	5 mol% Pd(CH ₃ CN) ₄ (BF ₄) ₂ , Benzochinon, MeOH	60	24	102 15	36	12	21
8	97 0.21	5	10 mol% Pd(OTFA) ₂ , Benzochinon, MeOH	60	24	103 30	35	47	32
9	97 0.3	5	10 mol% Pd(OTFA) ₂ , Benzochinon, MeOH	60	24	71 30	24	40	42
10	97 0.43	5	5 mol% Pd(CH ₃ CN) ₄ (BF ₄) ₂ , Benzochinon, MeOH	60	24	71 15	43	21	35
11	97 0.21	5	10 mol% Pd(OTFA) ₂ , Benzochinon, MeOH	25	96	71 30	11	47	45
12	97 0.03	5	10 mol% Pd(OTFA) ₂ , Benzochinon, MeOH	60	48	71 30	2	7	30
13	97 0.21	1.5	10 mol% Pd(OTFA) ₂ , Benzochinon, MeOH	60	24	71 30	10	9	25

Tabelle 15: Die enantioselektive Domino-Wacker-Heck-Reaktion zum Aufbau von **100**.

Der von *Lohmann* in der asymmetrischen allylischen Alkylierung erfolgreich eingesetzte 2,5-Bis(oxazoliny)thiophen-Ligand **103** gestattete nur einen *ee*-Wert von 32 % und führte zu einem höheren Anteil an Nebenprodukt **191** (Nr. 8). Eine deutliche Steigerung der Enantioselektivität hingegen erlaubte der Einsatz des chiralen *iPr*-

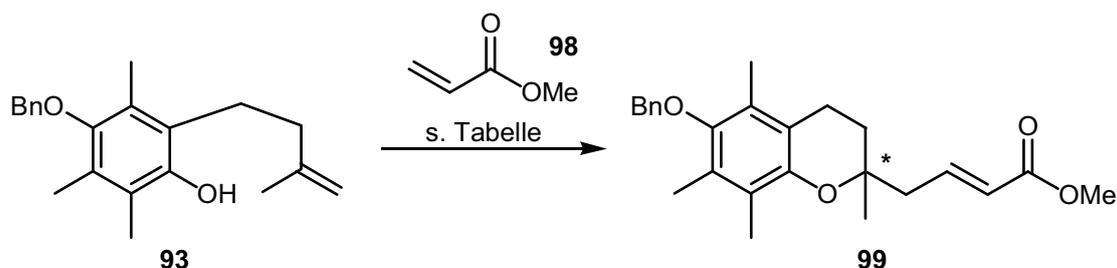
BOXAX-Liganden **71** (Nr. 9). Allerdings blieb der Enantiomerenüberschuss des in 40 %iger Ausbeute isolierten Chromans **100** mit 42 % immer noch deutlich unter den, dem heutigen Standard von 80 - 90 % genügenden Werten (Nr. 9). Die Reaktionsführung bei Raumtemperatur sorgte zwar für ein besseres Produkt-Nebenprodukt-Verhältnis, bei deutlich verlängerter Reaktionszeit konnte jedoch die Ausbeute auf 47 % und der *ee*-Wert von **100** auf 45 % nur noch geringfügig gesteigert werden (Nr. 11).

Als entscheidend für die Ausbeute und den Enantiomerenüberschuss erwies sich die Verwendung von Dichlormethan als Lösungsmittel. Die Reaktion von **97** mit Acrylester unter Zusatz von Palladiumtrifluoroacetat als Katalysator, Benzochinon als Reoxidans und Bn-BOXAX-Ligand **72** in Dichlormethan bei 60 °C (Nr. 1) führte zum Chroman **100** in 95 % Ausbeute und einem *ee*-Wert von 75 %. Bei der Verwendung des sterisch anspruchsvolleren *i*Pr-BOXAX-Liganden **71** unter ansonsten gleichen Bedingungen konnte der Enantiomerenüberschuss auf 85 % *ee* gesteigert werden. Durch die Erhöhung des Ligand / Katalysator-Verhältnisses und sowie durch die Verringerung der Reaktionstemperatur konnte schließlich die Ausbeute des Methylgeschützten Chromans **100** auf 84 % und der Enantiomerenüberschuss auf 96 % erhöht werden.¹¹⁴ Der Einsatz von mehr sterisch anspruchsvollem Ligand **104** führte dagegen zu niedrigerem Wert.

Nr.	Substrat [mol/l]	98 [Äq]	Katalysator / Reoxidans / Lösungsmittel	T [°C]	t [h]	Ligand [mol%]	191 [%]	100 [%]	[α]	<i>ee</i> [%]
1	97 0.1	5	10 mol% Pd(OTFA) ₂ , Benzochinon, CH ₂ Cl ₂	60	24	72 30 %	0	94	n.d.	75
2	97 0.1	5	10 mol% Pd(OTFA) ₂ , Benzochinon, CH ₂ Cl ₂	60	24	71 30 %	0	84	n.d.	85
3	97 0.7	5	10 mol% Pd(OTFA) ₂ , Benzochinon, CH ₂ Cl ₂	25	72	71 40 %	0	84	+15.4	96
4	97 0.7	5	10 mol% Pd(OTFA) ₂ , Benzochinon, CH ₂ Cl ₂	25	72	72 40 %	0	80	+14.8	90
5	97 0.7	5	10 mol% Pd(OTFA) ₂ , Benzochinon, CH ₂ Cl ₂	25	72	104 40 %	0	55	+12.6	77

Tabelle 16: Die enantioselektive Domino-Wacker-Heck-Reaktion zum Aufbau von **100**.

Auf der Grundlage dieser Ergebnisse wurden Reaktionen mit dem Benzyl-geschützten Hydrochinon **93** durchgeführt. Unter den, bei der Umsetzung von **97** optimierten Bedingungen mit 40 mol% Palladiumtrifluoacetat als Katalysator und in Dichlormethan als Lösungsmittel erhielt man **99** in 93 % Ausbeute und 85 % Enantiomerenüberschuss (Nr. 2). Die Verwendung von sterisch mehr anspruchsvollen Ligand **104** führte erwartungsgemäß nicht zu besseren Werten.

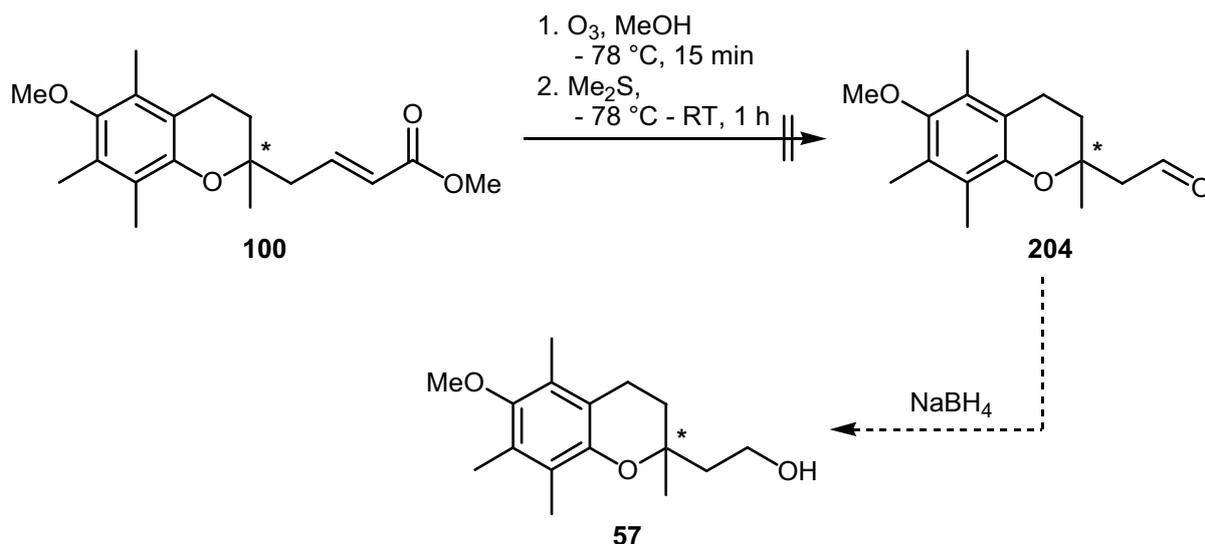


Nr.	Substrat	98	Katalysator / Reoxidans / Lösungsmittel	T [°C]	t [h]	Ligand [mol%]	99 [%]	[α]	ee [%]
1	93	5	10 mol% Pd(OTFA) ₂ , Benzochinon, CH ₂ Cl ₂	60	24	-	44	-	-
2	93	5	10 mol% Pd(OTFA) ₂ , Benzochinon, CH ₂ Cl ₂	50	3	71 40 %	93	+17.2	85
3	93	5	10 mol% Pd(OTFA) ₂ , Benzochinon, CH ₂ Cl ₂	50	3	72 40 %	85	+16.4	82
4	93	5	10 mol% Pd(OTFA) ₂ , Benzochinon, CH ₂ Cl ₂	60	24	104 30 %	62	+9.6	60
5	93	5	10 mol% Pd(OTFA) ₂ , Benzochinon, CH ₂ Cl ₂	50	3	104 40 %	43	+7.2	53

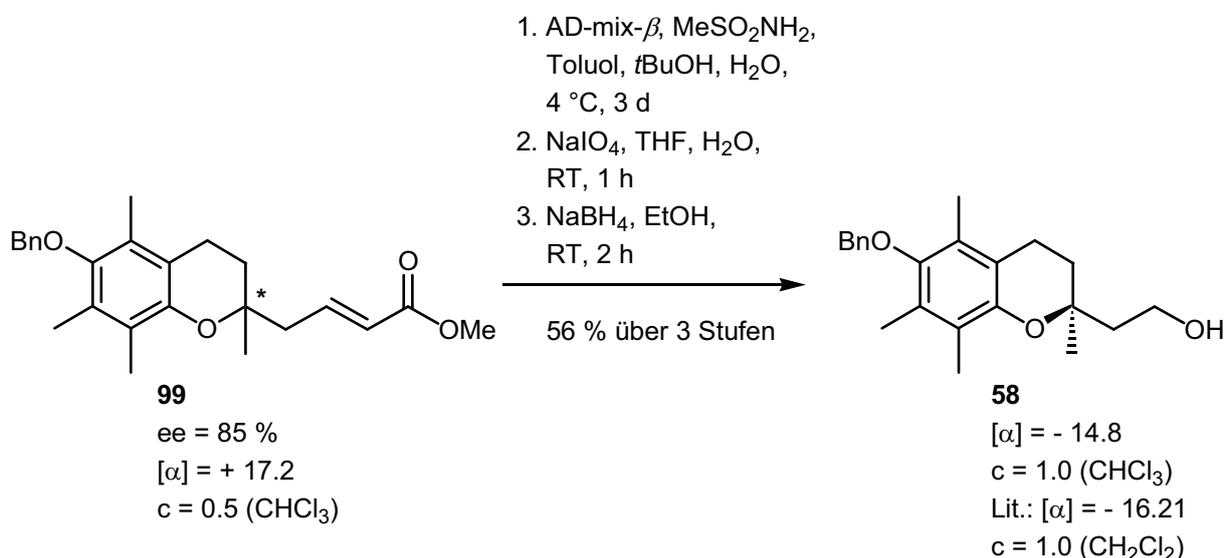
Tabelle 17: Die enantioselektive Domino-Wacker-Heck-Reaktion zum Aufbau von **99**.

13.6.3 Bestimmung der absoluten Konfiguration

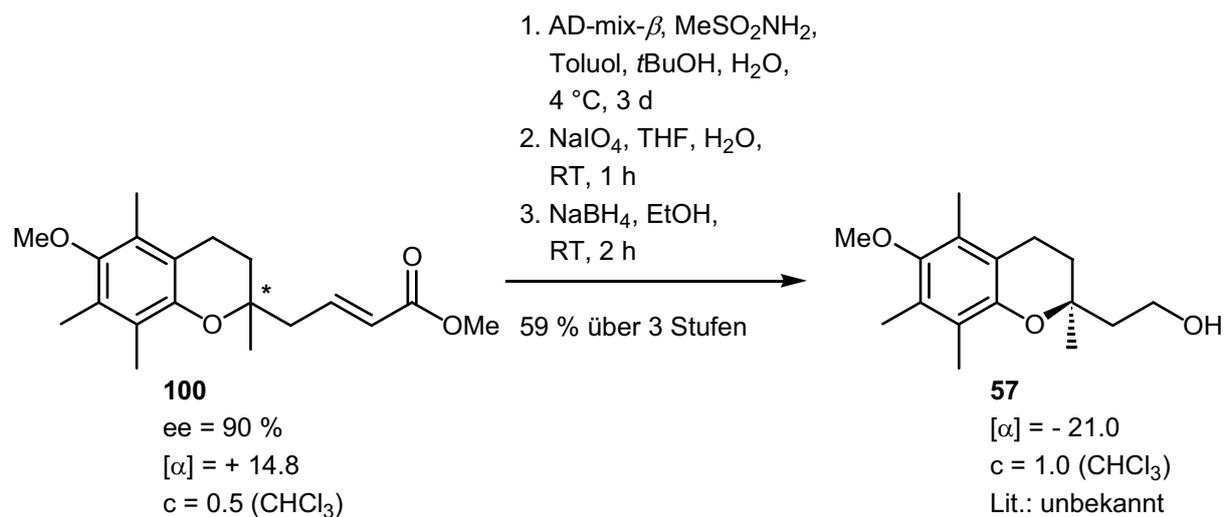
Zur Bestimmung der absoluten Konfiguration wurde zunächst versucht, mittels Ozonolyse zum Aldehyd **204** bzw. anschließende Reduktion zum Alkohol **57** das in der Domino-Wacker-Reaktion aufgebaute Chroman **100** auf bekannte Verbindungen zurückzuführen. Trotz Reaktionsführung bei -78 °C konnte jedoch nur eine Zersetzung des Chromans beobachtet werden.



Die Bestimmung der absoluten Konfiguration gelang schließlich mit einer Reaktionssequenz in der die Doppelbindung in **99** zunächst der *Sharpless*-Bishydroxylierung unterworfen wurde, das gebildete Diol mit Natriumperiodat gespalten wurde und der entstandene Aldehyd mit Natriumborant zum Alkohol **58** reduziert wurde. Der Vergleich des Drehwertes von **58** ($[\alpha] = -14.8$) mit Literaturangaben ($[\alpha] = -16.21$) erlaubte eine eindeutige Bestimmung der (*S*)-Konfiguration.¹¹⁵



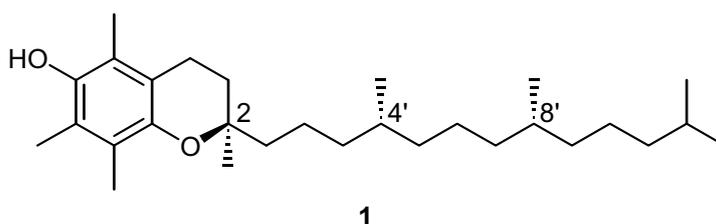
Die Funktionalisierung von **100** gelang in analoger Art und Weise und lieferte **57** in 59 % Ausbeute über drei Stufen. Die absolute Konfiguration von **57** konnte mangels Literaturangaben nicht direkt bestimmt werden. Der Vergleich des Drehwertes mit denen von **99** und **58** lässt allerdings keinen Zweifel daran, dass **57** die (*S*)-Konfiguration aufweist.



Damit ist es gelungen, eine neue katalytische enantioselektive Methode zum Aufbau des Vorläufers **57** bzw. **58** des Vitamins E zu entwickeln. Die Umwandlung von **58** in das *R,R,R*-Tocopherol unter Erhalt der absoluten Konfiguration des stereogenen Zentrums ist bereits beschrieben worden,¹¹⁶ so dass die hier vorgestellten Transformationen zugleich einer enantioselektiven Totalsynthese des *R,R,R*-Tocopherol entsprechen.

14 Zusammenfassung und Ausblick

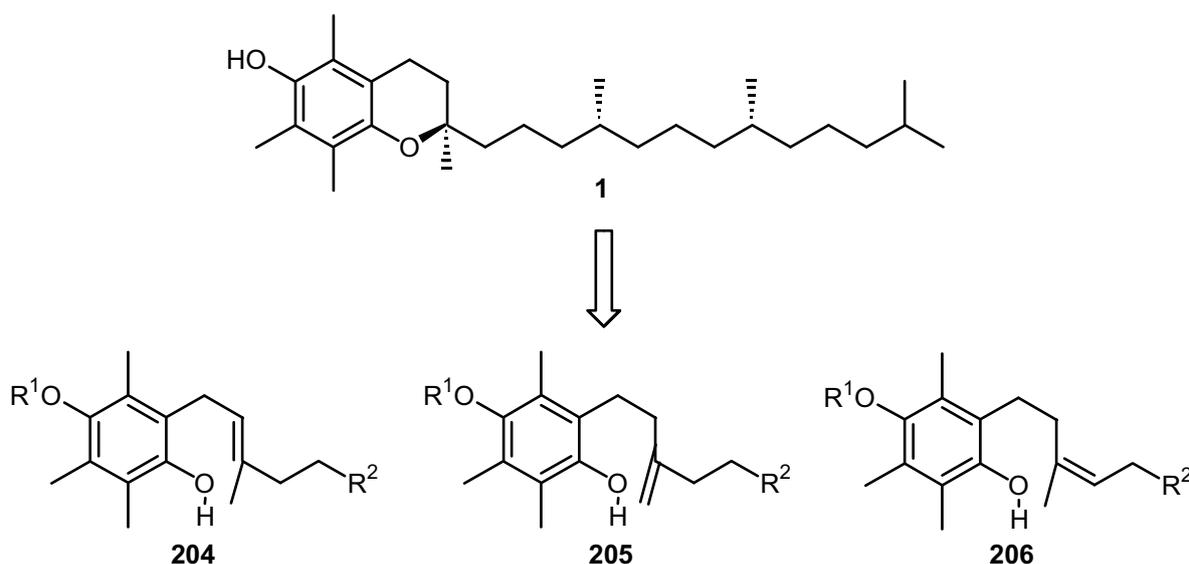
Vitamin E **1** dient im Körper als Antioxidans und Radikalfänger im lipophilen Gewebe und ist aufgrund seiner protektiven Wirkung essentiell für die menschliche und tierische Ernährung. Trotz des hohen Bedarfs an Vitamin E und des damit verbundenen wirtschaftlichen Interesses ist es bisher jedoch nicht gelungen, eine asymmetrische und zugleich effiziente Synthese zur Darstellung des D- α -R,R,R-Tocopherols zu entwickeln.



In der vorliegenden Arbeit sollten daher zum einen im Rahmen einer Antikörper-katalysierten Synthese von Vitamin E neue Haptene zur Erzeugung von monoklonalen Antikörpern synthetisiert werden, zum anderen sollte eine neue Palladium-katalysierte Domino-Wacker-Heck-Reaktion zur Synthese von Vitamin E entwickelt werden.

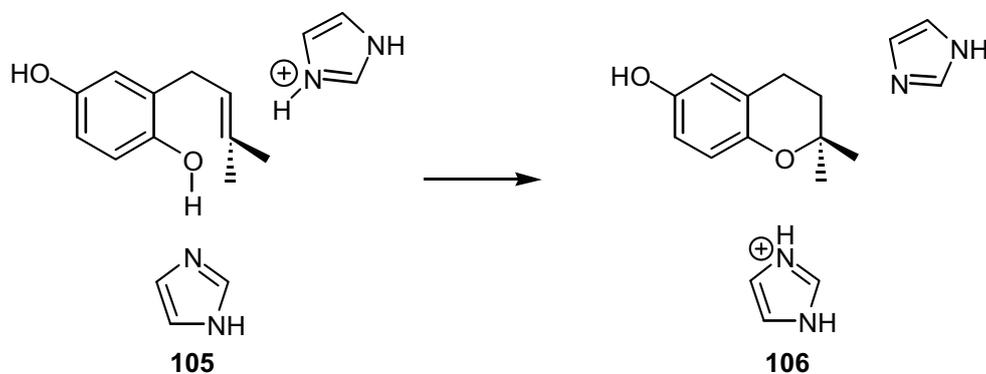
a) Antikörper-katalysierte Synthese von Vitamin E

Die Intention des, in den Arbeitskreisen *Tietze* und *Peters* verfolgten interdisziplinären Projektes ist es, monoklonale Antikörper zu entwickeln, die eine enantioselektive Addition einer phenolischen Hydroxylgruppe an ein Alken unter Bildung des Chromangerüsts des Vitamin E gemäß dem unten abgebildeten Retrosyntheschema katalysieren.



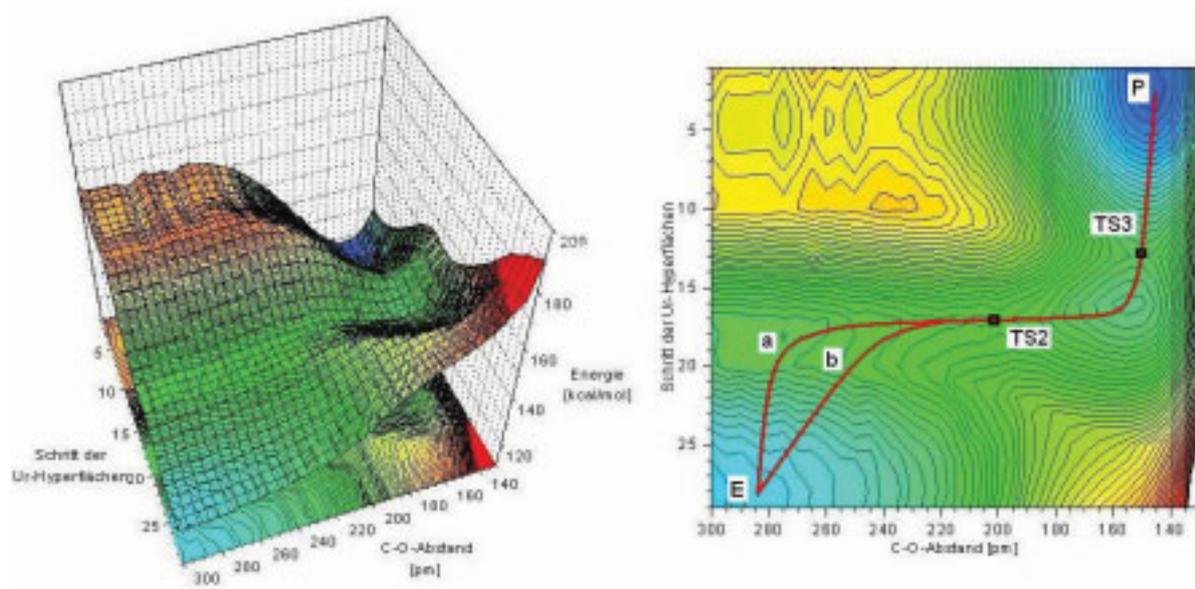
Unter der Verwendung eines produktähnlichen Haptens gelang es *Tietze, Görlitzer* und *Seibel* bereits katalytische Antikörper als künstliche Enzyme zu erzeugen, mit welchen das Chromangerüst des α -Tocopherols erstmals aufgebaut werden konnte. Allerdings, aufgrund der Produktinhibition erwiesen sich die Umsatzrate und Enantiomerenüberschuss mit $< 5\%$ bzw. 42% ee als sehr gering und nicht reproduktionsfähig. Im Rahmen der vorliegenden Arbeit sollten daher neue Haptene, die die geometrischen und elektronischen Eigenschaften des Übergangszustandes imitieren und damit zu höheren Enantiomerenüberschüssen führen sollten, entwickelt und für Immunisierungen bereitgestellt werden.

Die Grundlage für das Design der neuen Haptene bildeten die Untersuchungen zur Vitamin E- Biosynthese von *Woggon et al.* Die Bildung des Chroman-Ringes mit der natürlichen Tocopherol-Zyklase verläuft demnach in zwei Schritten. Nach der Protonierung der Doppelbindung von der *Si*-Seite findet der Angriff der phenolischen Hydroxylgruppe von der *Re*-Seite unter Zyklisierung zum Chroman statt. In analoger Art und Weise sollte der Antikörper-katalysierte Aufbau des stereogenen Zentrums an C-2 durch Addition einer phenolischen Hydroxylgruppe an ein intermediär gebildetes Carbokation enantiofacial differenzierend erfolgen. Dazu ist notwendig, dass die Antikörper die zu zyklisierenden Substrate erkennen und protonieren. Nach erfolgter Ringschlussreaktion muss eine Dissoziation des Produktes vom monoklonalen Antikörper erfolgen. Um dieser Forderung gerecht zu werden, bedarf es eines Antikörpers, welches selektiv nur den Übergangszustand der Protonierung und/oder der Zyklisierung bzw. das intermediäre Carbokation stabilisiert. Folglich waren im Einklang mit dieser *Transition-State-Strategie* die geometrischen und elektronischen Faktoren der Übergangsstrukturen bei der Auswahl der Haptene zu berücksichtigen. Um eine Abschätzung hinsichtlich deren Geometrie zu ermöglichen, wurden daher *semi*-empirische PM3-Berechnungen an dem Modellsystem **105** \rightarrow **106** durchgeführt.



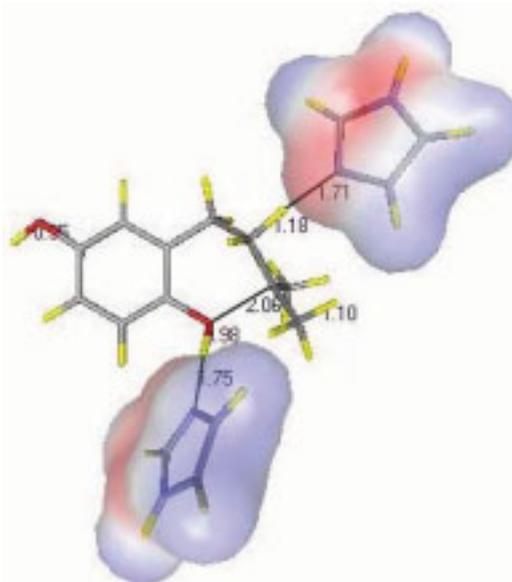
Dabei wurde das Substrat in ein theoretisches aktives Zentrum bestehend aus zwei Imidazolresten als Säure-Base-Paar implementiert und die Rechnungen bei vorgegebener axialen Trajektorie der Protonierung / Deprotonierung und sonst völliger

Freiheit des gesamten Systems durchgeführt. Aufgrund der vierdimensionalen Natur der Rechnung (C-O-, C-H-, O-H-Abstand, Energie) wurde zunächst eine Reihe von 30 Ur-Hyperflächen berechnet indem der C-O-Abstand als konstant definiert und die Energie in Abhängigkeit von dem C-H- und dem O-H-Abstand berechnet wurde.



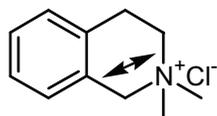
Der Schritt entlang des optimalen Reaktionspfades jeder Ur-Hyperfläche wurde dann zur Gesamt-Hyperfläche mit dem C-O-Abstand als Variable zusammengefasst. Unter Einbeziehung der TS-Rechnung gelang es anschließend, die Geometrie des Übergangszustandes der Zyklisierung zu identifizieren, welche dann mittels Frequenzrechnung überprüft und bestätigt wurde.

Nach den bisherigen Berechnungen zeigte sich, dass das phenolische Proton erst im letzten Schritt abgespalten wird (TS3) und dass der C-O-Abstand im Übergangszustand der Zyklisierung (TS2) 206 pm beträgt. Die exakte Lage des Übergangszustandes der Protonierung (TS1) konnte dagegen nicht identifiziert werden. Aufgrund der nicht festgelegten Lage der zwei Imidazolreste zueinander und damit aufgrund der fehlenden Starrheit des theoretischen aktiven Zentrums, kann die Protonierung der Doppelbindung im weiten Bereich zwischen Pfad A und B unabhängig vom C-O-Abstand erfolgen. Eine Festlegung des theoretischen aktiven Zentrums war jedoch mangels Informationen darüber verständlicherweise nicht sinnvoll. Die Frage ob der

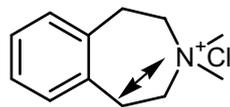


Übergangszustand der Protonierung gegebenenfalls den der Zyklisierung überlagert und die Reaktion dem Pfad B folgt, konnte aus dem gleichen Grund auch nicht beantwortet werden. Eine Vorgehensweise die zur Klärung dieses Sachverhaltes möglicherweise beitragen könnte, wäre die Betrachtung der ersten beiden Reaktionsschritte in Abhängigkeit vom Abstand der Imidazolreste zueinander. Nichtsdestoweniger wurde es offensichtlich, dass die Protonierung der Doppelbindung den geschwindigkeitsbestimmenden Übergangszustand der Gesamtreaktion beinhaltet, so dass das Design der Haptene gemäß der *Transition-State-Strategie* die Herabsetzung dessen Aktivierungsenergie und/oder die Stabilisierung des Carbokations zum Ziel haben sollte.

Auf der Grundlage dieser Ergebnisse konnte das Design der Haptene auf zwei Leitstrukturen, das Isochinolin **107** mit dem analogen N-C-Abstand von 153 pm und das 3-Benzazepin **108** mit dem analogen N-C-Abstand von 240 pm fokussiert werden.

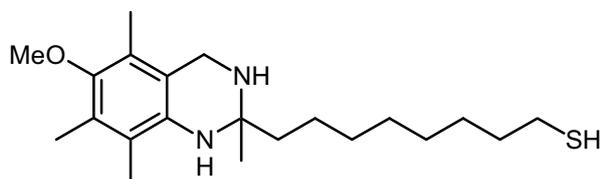


107 N-C: 153 pm

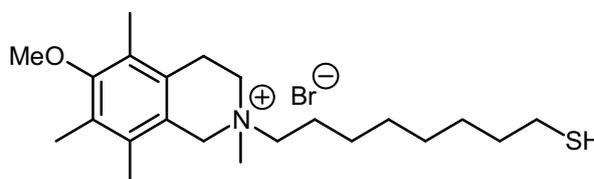


108 N-C: 257 pm

Folgerichtig sollte dann die Positionierung eines quartären Stickstoffatoms an C-2 im Hapten **79** eine komplementäre Umgebung erzeugen, die das bei der Zyklisierung intermediär gebildete tertiäre Carbokation stabilisiert. Die dem Übergangszustand der Zyklisierung entsprechende Halbsessel-Konformation und die tetraedrale Geometrie an C-2 sollte es erlauben die reaktive Geometrie des flexiblen Substrates zu stabilisieren.



78

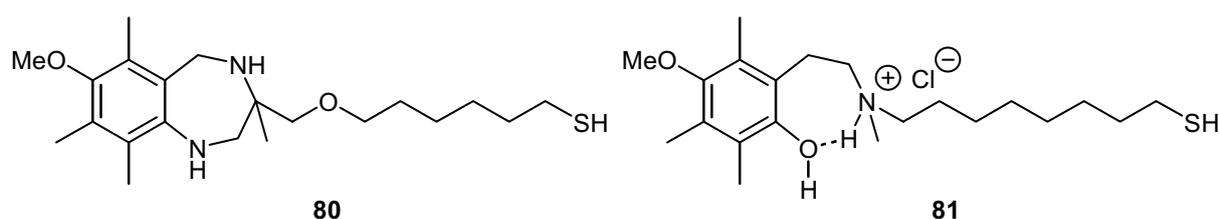


79

Die bisherigen Arbeiten auf dem Gebiet der Antikörperkatalyse weisen allerdings darauf hin, dass es im Fall der Multi-Step-Reaktionen nur selten gelang, mit nur einem einzelnen, in dessen Geometrie festgelegten Hapten, Abzyme zu entwickeln, die mit den hoch entwickelten natürlichen Enzymen konkurrieren konnten. Zur Lösung dieses Problems wurde daher das Verfahren der *Heterologen Immunisierung*¹¹⁷ herangezogen. Hierbei wird mit zwei Haptenen, jedes mit verschiedenen funktionellen

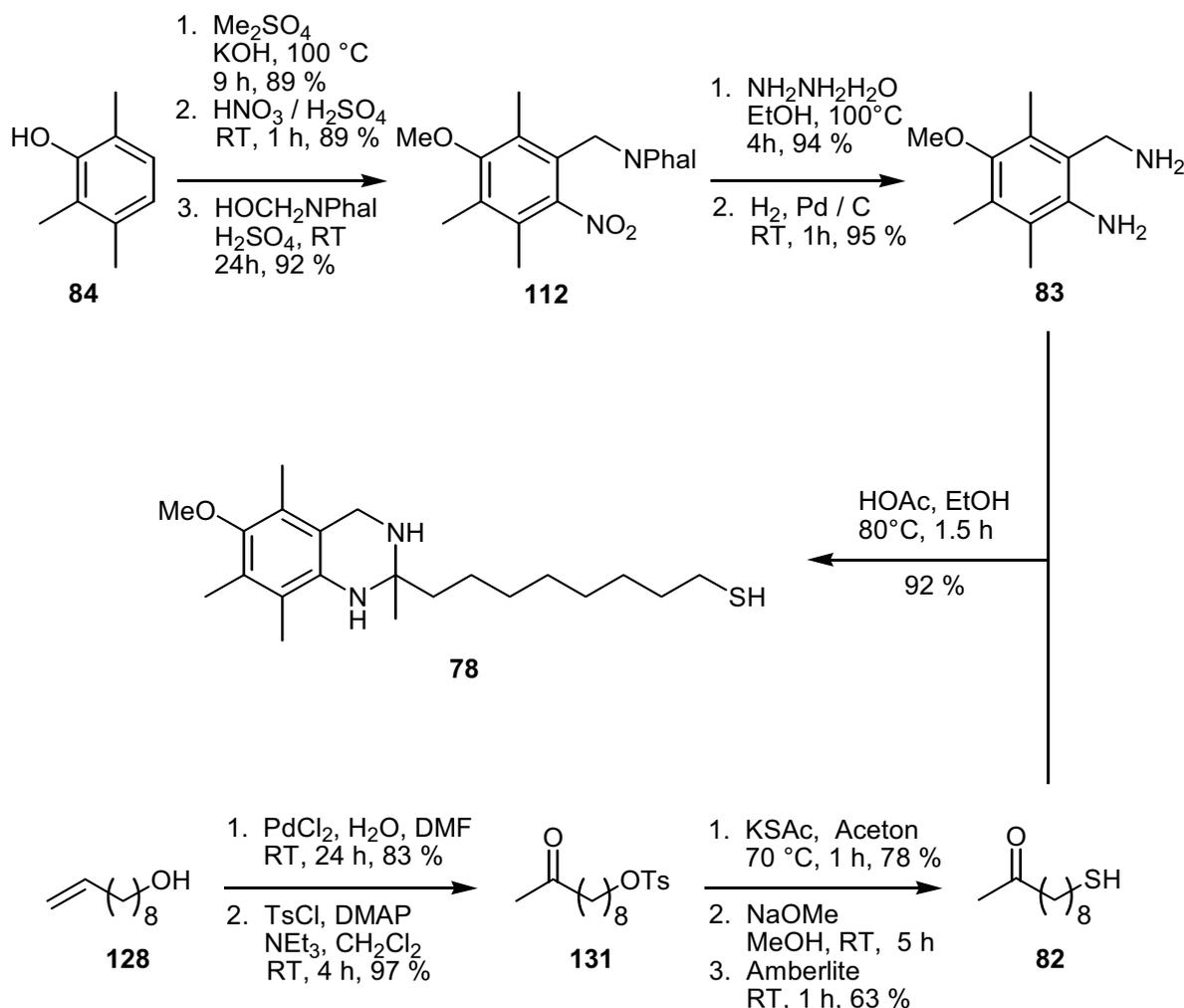
Gruppen, nacheinander immunisiert. Aufgrund der sich ergänzenden antigenen Eigenschaften der beiden Haptene werden als Antwort multiple katalytische Funktionalitäten im Antikörper induziert. Da der erste Teilschritt der Zyklisierung die Protonierung des Alkens darstellt, sollte daher gemäß der *Bait-and-Switch*-Strategie¹¹⁸ mit der 3-Aminogruppe in dem konformativ festgelegten Hapten **78** eine Säure-Funktionalität im Antikörper induziert werden, die die Protonierung des Eduktes unter Bildung eines Kations ermöglicht. Mit der 1-Aminogruppe sollte eine Carboxylat-Funktionalität induziert werden, die die Deprotonierung des Chromans gestattet. Dabei wurde es, um die immunologische Antwort auf das kationische Stickstoffatom im Hapten **79** zu konzentrieren, darauf verzichtet, auch hier positiv geladene Ammoniumgruppen zu verwenden. Um die Stabilität des oxitationsempfindlichen Haptens **78** in biologischen Systemen zu erhöhen und um allgemein die immunologische Antwort nicht auf die phenolische Hydroxylgruppe zu richten, sollten beide Haptene als Methylether eingesetzt werden.

Aufbauend auf diesen Ansätzen mit den stickstoffhaltigen, heterozyklischen Haptenen **78** und **79** wurde anschließend die Struktur des Haptens zum Benzodiazepin-Derivat **80** durch Ringerweiterung variiert. Dadurch sollte es möglich sein, zum einen durch die Aminogruppen komplementäre Funktionalitäten zu induzieren und zum anderen den im Übergangszustand stark ausgeweiteten C-O-Abstand durch die zusätzlich im Hapten enthaltene Methylengruppe zu simulieren. Aufgrund der weitgehend *meso*-artigen Wannenkonformation der Leitstruktur **108** wurde statt dessen ein substratähnliches Hapten **81**, das weit flexibler in deren Geometrie ist und sich dadurch besonders in Verbindung mit dem Hapten **80**, in einer heterologen Immunisierung einsetzen lässt, synthetisiert.



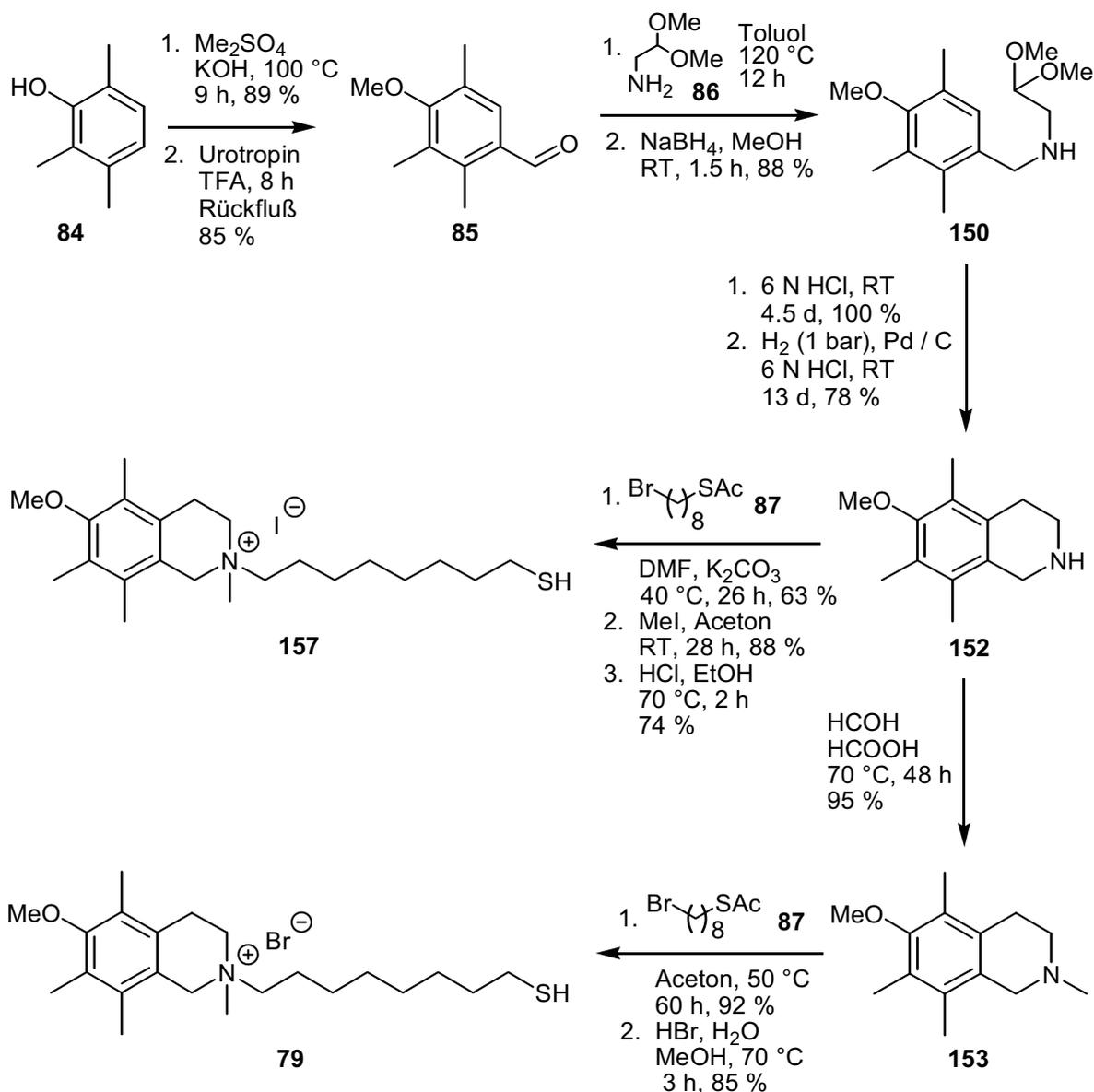
Da das Hapten bei der Immunisierung über einen Spacer an BSA (Rinderserumalbumin) bzw. KLH (Napfschneckenhäemocyanin), gebunden sein sollte, fand die bei dem Hapten **55** bereits erprobte Länge der Linkerkette auch in den neuen Haptenen Verwendung. Nach der Immunisierung und Klonierung sollte dann die Immunantwort im ELISA unter Verwendung eines der beiden Enantiomere des Produktmoleküls selektioniert werden, so dass auch jeweils nur Klone, die die gewünschte Stereochemie induzieren, erhalten werden sollten. Demzufolge, sollten die Haptene **78** – **81** in razemischer Form synthetisiert werden.

Das Chinazolin-Hapten **78** ist formal ein *N,N*-Acetal und konnte daher aus dem Diamin **83** und dem Keton **82** synthetisiert werden. Das Diamin **83** wurde ausgehend von Trimethylphenol **84** durch Nitrierung und Amidomethylierung zu **112** mit nachfolgender Hydrazinolyse und Hydrierung dargestellt. Das Keton **82** war durch *Wacker*-Oxidation des Decenols **128**, Tosylierung mit nachfolgender Substitution durch Thioacetat und anschließender *Zemplen*-Verseifung zugänglich. Die Kondensation des Diamins **83** mit dem Keton **82** führte zu dem gewünschten Chinazolin-Hapten **78**.



Die Synthese der Isochinolin-Haptene **79** und **157** erfolgte ausgehend von dem bereits für die Synthese des Chinazolins **78** verwendeten Trimethylphenols **84**, das nach Methylierung, mit Urotropin / Trifluoressigsäure zum Aldehyd **85** umgesetzt wurde. Nachfolgende Kondensation mit Aminoethylmethylacetal **86** und die Reduktion des intermediär gebildeten Imins ergab das sekundäre Amin **150**. Der Aufbau des Isochinolingerüsts erfolgte nach der *Bobbitt*-Modifikation der *Pommeranz-Fritsch*-Synthese. Zur selektiven Methylierung des Tetrahydroisochinolins, wurde die

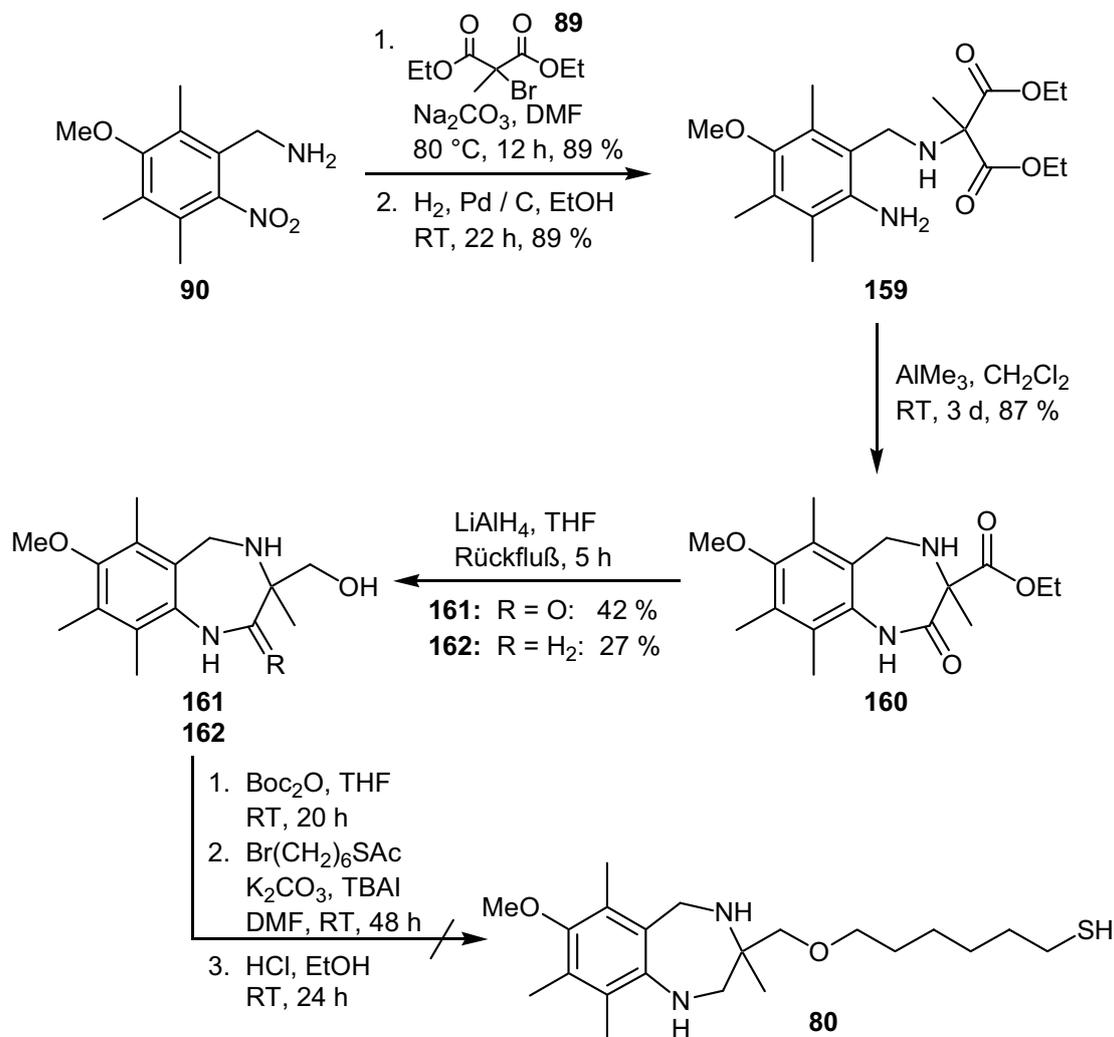
Eschweiler und Clarke-Methode verwendet. Umsetzung mit 1-Brom-8-thioaceto-octan und die Hydrolyse der Acetat-Schutzgruppe führte zum Isochinolin-Hapten **79**.



Es schien weiterhin im Hinblick auf Verfeinerung des Haptens interessant zu untersuchen, welchen Einfluss das Gegenion des Isochinolin-Haptens auf dessen Geometrie hat. Dazu wurde das analoge Isochinoliniodid **157** synthetisiert. Bei der Darstellung von **157** konnte man ausgehend von dem bereits für die Synthese des Haptens **79** verwendeten Tetrahydroisochinolins **152** ausgehen. Die anschließende Bildung des Ammoniumsalzes mit Methyljodid in Aceton verlief in 88 %iger Ausbeute.

Zur Synthese des Benzodiazepins **80** wurde ausgehend von dem bei der Synthese des Chinazolin-Haptens verwendeten Benzylamin **90** durch Umsetzung mit Brommethyldiethylmalonat die Verbindung **159** hergestellt. Die Kondensation von

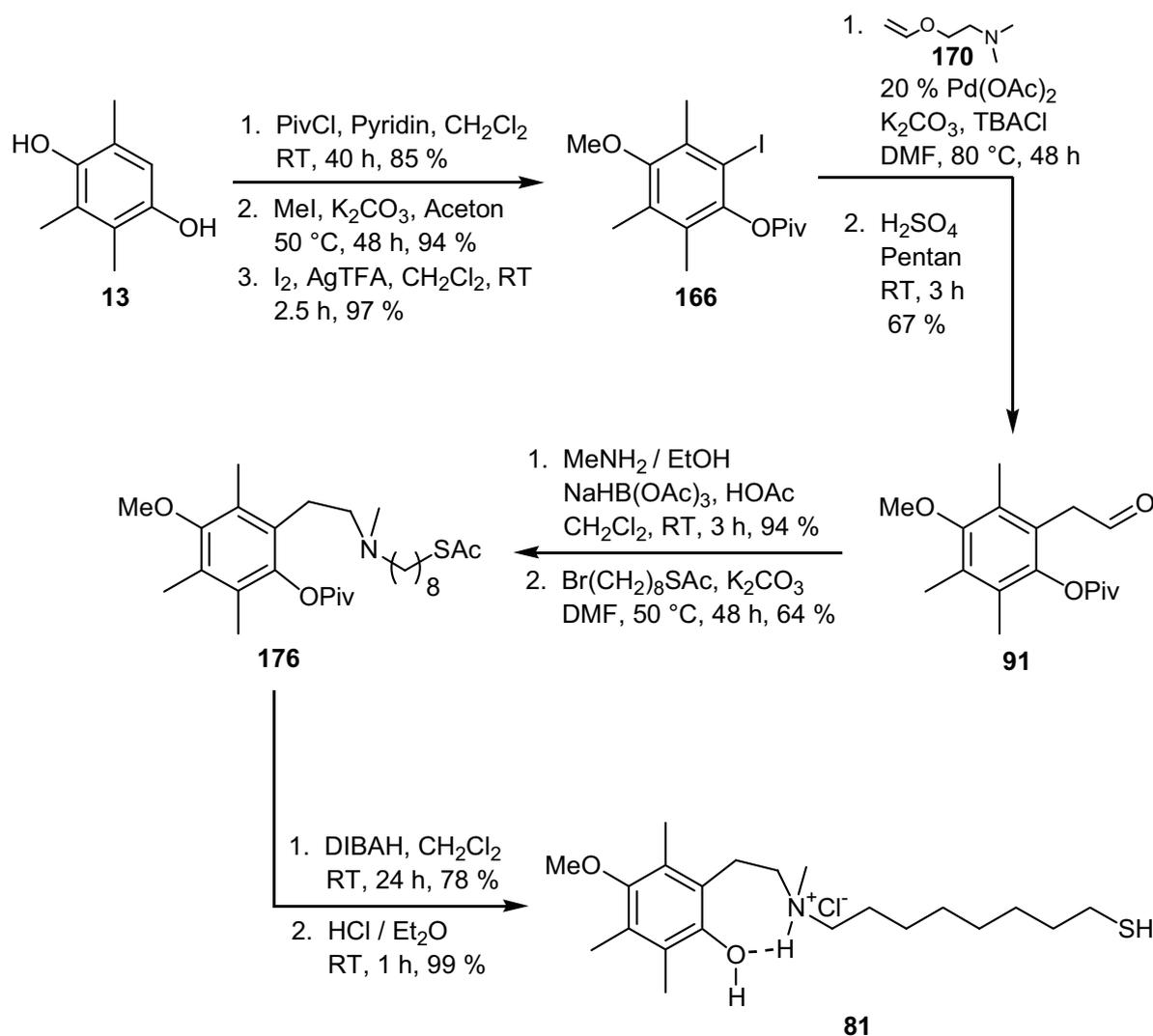
159 nach Aktivierung mit Trimethylaluminium gefolgt von einer Reduktion mit LiAlH_4 lieferte das Tetrahydrobenzodiazepin **162**. Es ist allerdings im Rahmen dieser Arbeit nicht gelungen nach selektiver Schützung der beiden Aminogruppen, Veretherung mit Bromhexanthioacetat und anschließender Verseifung der Schutzgruppen das gewünschte Benzodiazepin-Hapten **80** herzustellen.



Einen möglichen Ausweg stellt die Verwendung von Amidinen als Schutzgruppen dar. Eine weitere Strategie wäre die selektive Einführung von Cbz-Schutzgruppen, gefolgt von der Etherbildung zur Knüpfung des Linkers und der anschließenden hydrolytischen Entschützung.

Im ersten Schritt der Synthese des azyklischen Haptens **81** erfolgte eine selektive Schützung der 4-Hydroxylgruppe des Trimethylhydrochinons **13** durch Einführung einer Pivaloylgruppe. Der erhaltene Ester wurde zum entsprechenden Methylether umgesetzt und einer Iodierung mit Iod und Silbertrifluoracetat zum Iodid **166** unterworfen. Bei der nachfolgenden *Heck*-Reaktion mit **170** und saurer Hydrolyse wurde die als Vinylether maskierte Oxoethylkette eingeführt. Die reduktive

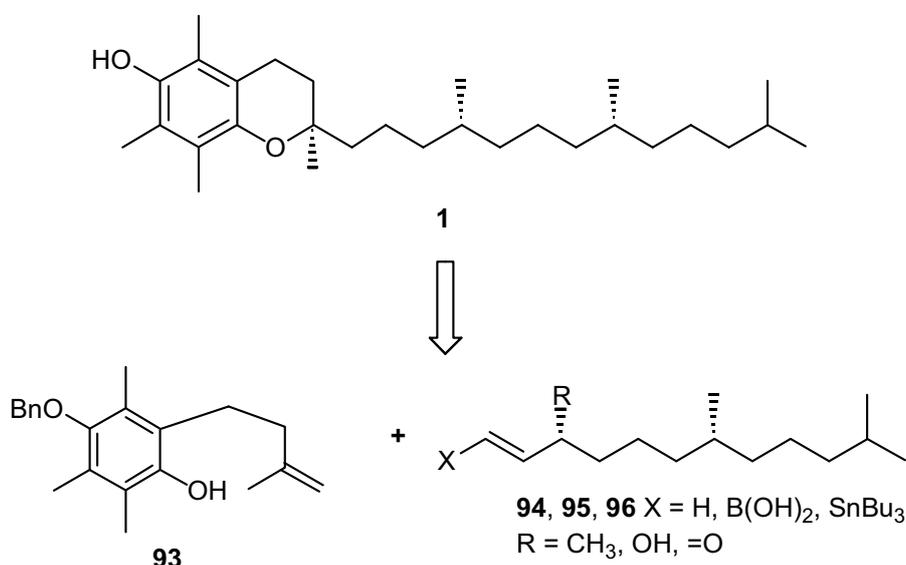
Aminierung des Aldehyds **91** mit Methylamin und Natriumtriacetoxyborhydrid und Einführung des Linkers mit dem schon bei der Synthese des Isochinolin-Haptens **79** verwendeten Bromid **87** führte zum Amin **176**. Die reduktive Spaltung der beiden Schutzgruppen mit Diisobutylaluminiumhydrid und Hydrochlorid-Bildung lieferte das Hapten **81**.



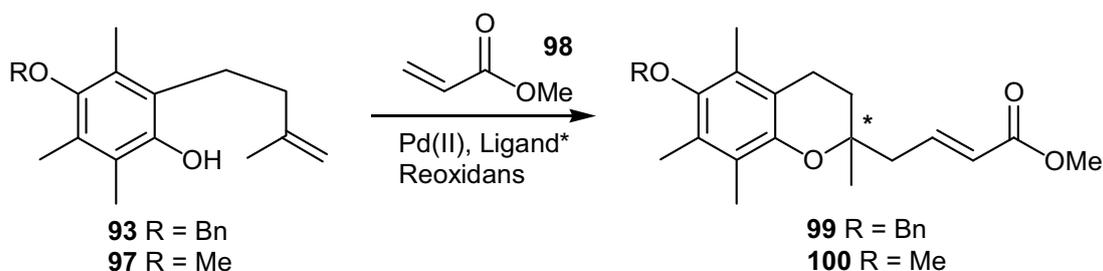
Damit war das Ziel dieser interdisziplinären Arbeit erfüllt, nämlich mehrere neue Übergangszustand-Analoga zu synthetisieren, die als Haptene für die Erzeugung von katalytischen monoklonalen Antikörpern zur Synthese von enantiomerenreinem Vitamin E geeignet sind. Zurzeit werden im Rahmen des *Sonderforschungsbereiches 416* in Zusammenarbeit mit dem Institut für Immunologie der Universität Göttingen die neuartigen Haptene mit Chinazolin- und Isochinolin-Struktur von *A. Lascheit* in Immunisierungen eingesetzt.

b) Palladium-katalysierte Synthese von Vitamin E.

Die zweite Aufgabe dieser Arbeit war die Entwicklung einer neuen enantioselektiven Palladium-katalysierten Synthese von Vitamin E. Dabei stellen gerade Dominoreaktionen einen eleganten und effizienten Weg zum Aufbau zyklischer Grundgerüste von Naturstoffen dar. Die Bildung des Chromangerüsts sollte daher in einer intermolekularen Domino-Wacker-Heck-Reaktion zwischen dem *o*-Homoallylphenol **93** und einem Alkenderivat vom Typ **94** unter selektiver Generierung des Stereozentrums an C-2 und gleichzeitiger Einführung der Seitenkette erfolgen. Die Hydrogenolyse der Schutzgruppe und der Doppelbindung schließt die Totalsynthese vom enantiomerenreinem Vitamin E **1** ab.

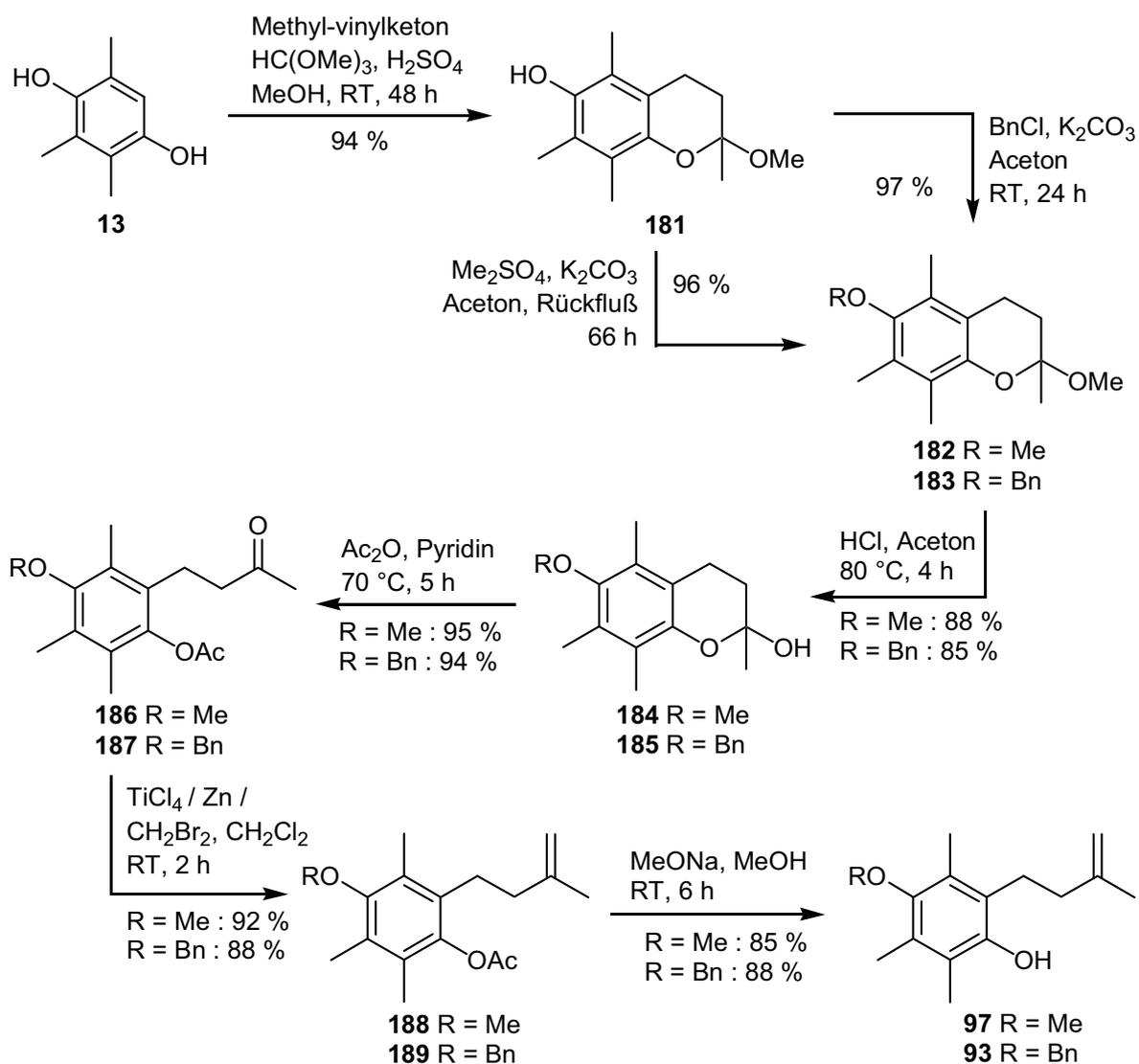


Die Durchführbarkeit dieser neuen Reaktion wurde an einem Modellsystem unter Verwendung des Acrylestere **98** anstatt des voll funktionalisierten Alkens **94** untersucht. Da die Ozonolyse des Chromans **99** die literaturbekannte Zwischenverbindung **58** zum Aufbau von Vitamin E liefert, entspräche auch schon die enantioselektive Synthese von **99** einer Totalsynthese von Vitamin E.



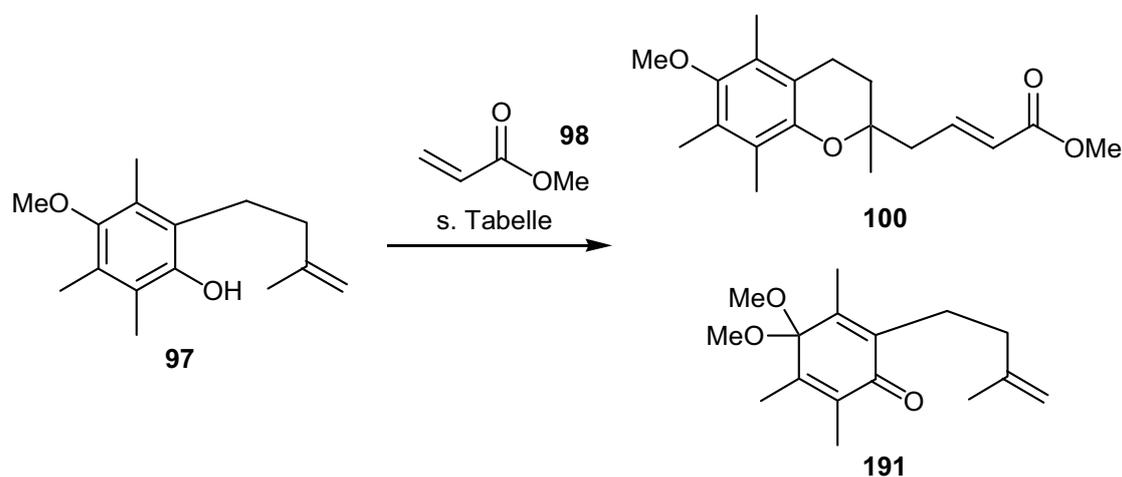
Die Synthese der Zyklisierungsprodukte **93** und **97** erfolgte ausgehend von Trimethylhydrochinon **13**, das mit Methylvinylketon und Trimethylorthoformiat zu

181 umgesetzt wurde. Die Benzylierung mit Benzylchlorid und Kaliumcarbonat als Base in Aceton bzw. Methylierung mit Dimethylsulfat unter analogen Bedingungen wurden die geschützten Chromane **183** bzw. **182** erhalten. Nach saurer Acetalspaltung von **183** bzw. **182** konnten die Halbacetale **184** bzw. **185** unter Ausnutzung deren Cyclo-Oxo-Tautomerie in Phenylacetate **186** und **187** mit Acetanhydrid in Pyridin überführt werden.



Abschließend war die Methylenierung der Ketofunktion in **186** und **187** zu den Alkenen **188** und **189** durchzuführen. Zu diesem Zweck wurde aufgrund der besseren Kompatibilität mit Acetylschutzgruppen das *Lombardo*-Reagenz dem üblicherweise verwendeten basischen *Wittig*-Reagenz vorgezogen. Nach anschließender *Zemplen*-Verseifung mit Natriummethanolat in Methanol und Aufarbeitung mit saurem Ionentauscher konnten die gewünschten Substrate **97** und **93** für die Palladium-katalysierte Zyklisierung bereitgestellt werden.

Es wurde bereits im Einführungskapitel darauf hingewiesen, dass die Reoxidation des Katalysators mit einem geeigneten Oxidationssystem erfolgen sollte, ohne das Substrat bzw. Produkt selbst zu oxidieren. Die Erfüllung dieser Anforderungen gelang es unter Verwendung von *p*Benzochinon in Methanol. Auf diese Weise konnte die Domino-Wacker-Heck-Reaktion mit **97** durchgeführt werden, wobei erstmals das racemische Chromangerüst aufgebaut und zugleich eine Seitenkette eingeführt wurde. Als entscheidend für die Verringerung des Anteils an dem dabei zugleich entstehendem Nebenprodukt **191** erwies sich der Einsatz von dem Palladiumtrifluoacetat und Tetrakis(acetonitril)palladium(II)-bis(tetrafluoroborat). Bei einer Temperatur von 60 °C und unter ansonsten gleichen Bedingungen konnte in einer sehr sauberen Reaktion das Chroman **100** beim Einsatz von 10 mol% des jeweiligen Katalysators in 71 % bzw. 60 % Ausbeute erhalten werden.



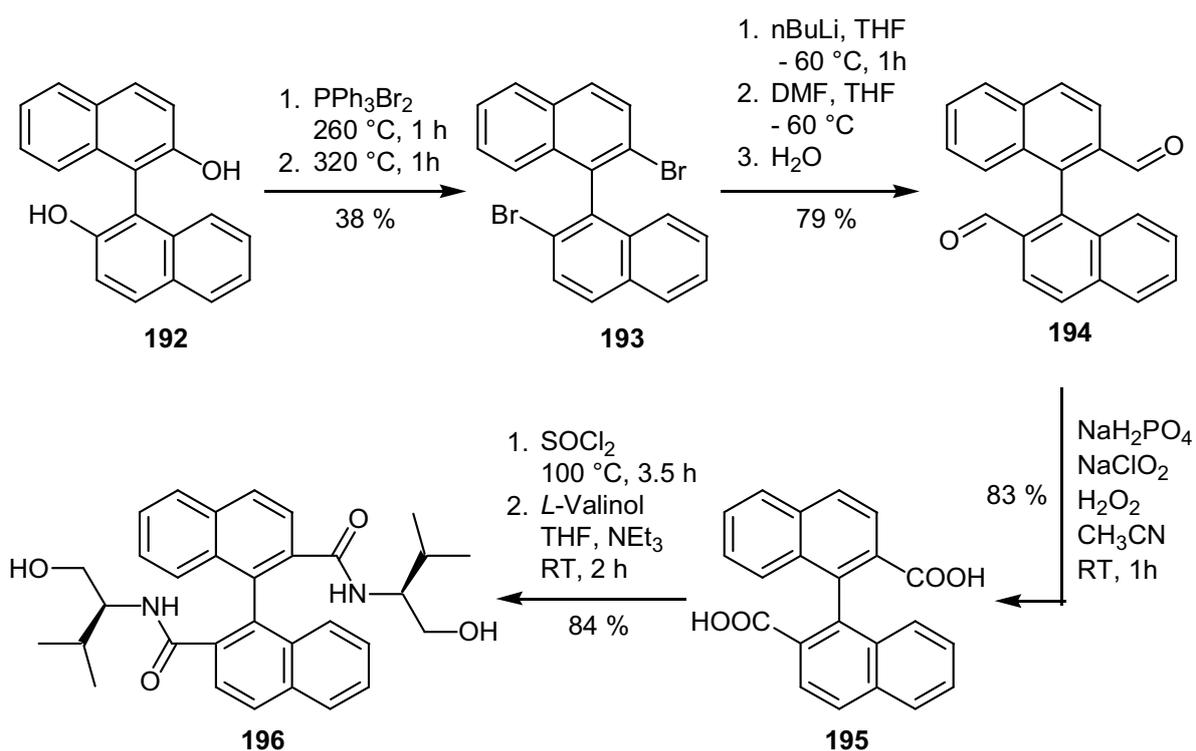
Nr.	Substrat [mol/l]	Katalysator / Reoxidans / Lösungsmittel	T [°C]	t [h]	Ligand [mol%]	100 [%]	191 [%]	[α]	<i>ee</i> [%]
1	97 0.3	10 mol% Pd(OTFA) ₂ , Benzochinon, MeOH	60	24	-	71	4	-	-
2	97 0.43	10 mol% Pd(CH ₃ CN) ₄ (BF ₄) ₂ , Benzochinon, MeOH	60	24	-	60	0	-	-

Tabelle 18: Die Domino-Wacker-Heck-Reaktion zum Aufbau von racemischen **100**.

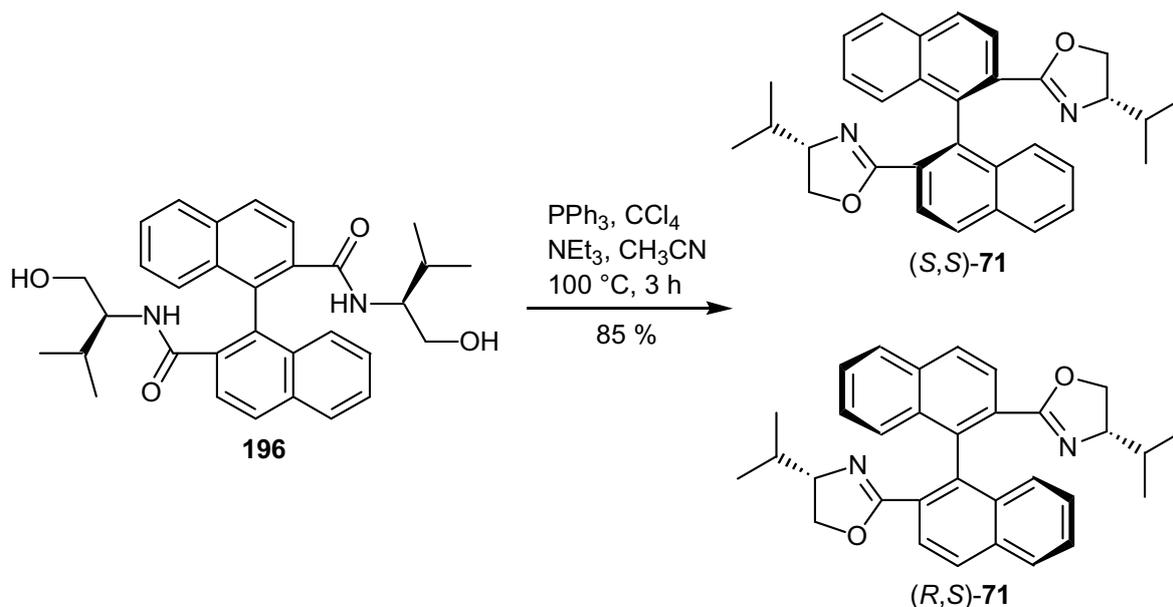
Zur enantioselektiven Reaktionsführung unter den zuvor optimierten Bedingungen sollten neben den käuflichen *Pfaltz*-Liganden **101** und **102** die von *Hayashi* und *Meyers* entwickelten chiralen BOXAX-Liganden **71**, **72** und **104** aufgebaut und eingesetzt werden.

Die Synthese des *iPr*-BOXAX-Ligandes **71** erfolgte ausgehend von Binaphthol **192** in Anlehnung an die Synthesestrategie von *Hayashi*. Das Erhitzen von racemischen

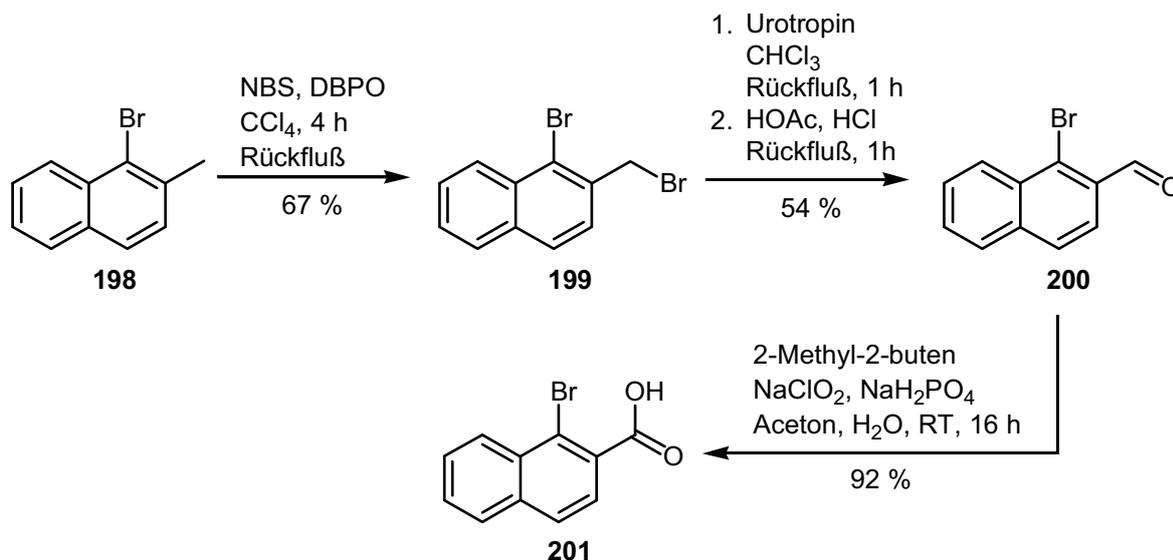
Binaphthol **192** mit Triphenylphosphandibromid auf 260 - 320 °C ohne Lösungsmittel lieferte das Dibromid **193** in 38 % Ausbeute. Der nachfolgende Metall-Halogen-Austausch mit *n*BuLi und die Umsetzung mit DMF ergaben nach wässriger Aufarbeitung den Dialdehyd **194**. Durch Umsetzung mit Natriumchlorit in Anwesenheit von Wasserstoffperoxid wurde dann die gewünschte Binaphthyl dicarbonsäure **195** in 83 % Ausbeute erhalten. Die Kondensation mit *L*-Valinol nach vorheriger Aktivierung der Dicarbonsäure zum Säurechlorid ergab das Bisamid **196** als Mischung der beiden (*S,S*)- und (*R,S*)-Diastereomere.



Die Diastereomere von **196** wurden anschließend als Gemisch für den Aufbau des Oxazolinringes durch Behandlung mit Triphenylphosphan / Tetrachlormethan in Anwesenheit von Triethylamin verwendet. Nach säulenchromatographischer Trennung der beiden Bisoxazolidinylbinaphthyls mit Essigester / *n*Pentan als Eluent erhielt man die enantiomerenreinen Verbindungen (*S,S*)-**71** und (*R,S*)-**71** in 85 % Gesamtausbeute.

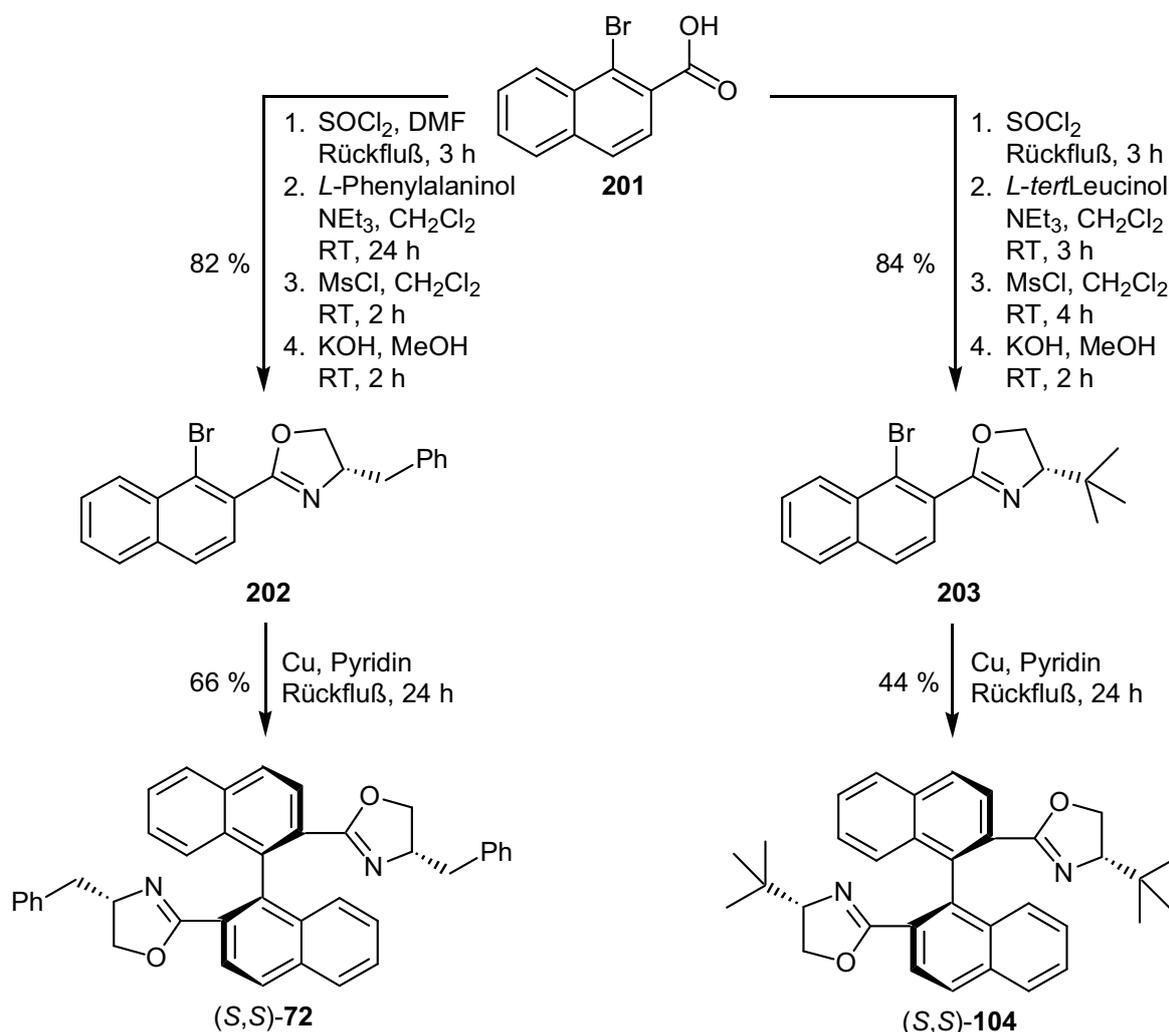


Die Bn- und *t*Bu-BOXAX-Liganden **72** und **104** waren in Anlehnung an die Arbeiten von *Meyers* nach einer zweiten Synthesestrategie zugänglich. Das 1-Bromo-2-brommethyl-naphthalin **199** wurde aus dem 1-Brom-2-methyl-naphthalin **198** durch radikalische Seitenkettenbromierung mit NBS hergestellt. Die Umsetzung des Dibromides **199** unter *Sommelet*-Bedingungen ergab den Aldehyd **200** in literaturüblicher Ausbeute. Die Verwendung von Natriumchlorit und Natriumphosphat unter Zusatz von 2-Methyl-2-buten führte zur Säure **201** in 92 %iger Ausbeute.



Die Aktivierung der Säure **201** mit Thionylchlorid und katalytischer Menge DMF zum Säurechlorid und Kondensation mit *L*-Phenylalaninol bzw. *L*-*tert*-Leucinol und Triethylamin lieferte die entsprechenden Amide. Nach Mesylierung mit Mesylchlorid in Dichlormethan und baseninduzierter intramolekularer Substitution unter

Zyklisierung wurden die beiden enantiomerenreinen Oxazoline **202** und **203** in guten Ausbeuten erhalten. Die asymmetrische *Ullmann*-Reaktion mit frisch hergestelltem Kupferpulver in Pyridin gelang wie bei *Meyers* beschrieben. Die Kupplung lieferte im Fall des *t*Bu-BOXAX-Liganden **104** ausschließlich das (*S,S*)-Atropisomer, zusammen mit kleinen Mengen an reduziertem, debromiertem Nebenprodukt. Im Einklang mit der Literatur ergab die Reaktion bei Verwendung des sterisch weniger anspruchsvollen *S*-Benzyloxazolin **202** ein Gemisch der beiden Diastereomere im Verhältnis (*S,S*) / (*R,S*) = 2.5 : 1. Nach säulenchromatographischer Reinigung mit Essigester / *n*Pentan als Eluent erhielt man jedoch das enantiomerenreine (*S,S*)-**72** in 66 % Ausbeute.



Die enantioselektive Umsetzung von **97** und **98** in Gegenwart der chiralen Katalysatoren wurden zunächst unter den optimierten Reaktionsbedingungen der Untersuchung zur racemischen Synthese des Chromans **100** durchgeführt. Mit den *Pfaltz*-Liganden konnten nur ungenügende Ausbeuten begleitet von geringen Enantiomerenüberschüssen erzielt werden. Eine deutliche Steigerung der Enantioselektivität hingegen erlaubte der Einsatz des chiralen *i*Pr-BOXAX-Liganden

71. Allerdings blieb der Enantiomerenüberschuss des in 40 %iger Ausbeute isolierten Chromans **100** mit 42 % immer noch deutlich unter den, dem heutigen Standard von 80 - 90 % genügenden Werten. Die Reaktionsführung bei Raumtemperatur sorgte zwar für ein besseres Produkt-Nebenprodukt-Verhältnis; unter Zukaufnahme deutlich verlängerter Reaktionszeit konnte jedoch die Ausbeute bzw. der *ee*-Wert von **100** mit 47 % bzw. 45 % nur noch geringfügig gesteigert werden. Ein wesentlicher Durchbruch gelang durch die Verwendung von Dichlormethan als Lösungsmittel.

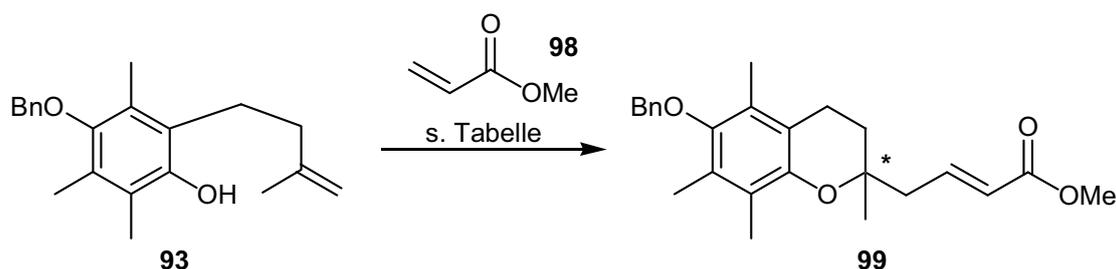
Nr.	Substrat [mol/l]	Katalysator / Reoxidans / Lösungsmittel	T [°C]	t [h]	Ligand [mol%]	191 [%]	100 [%]	[α]	<i>ee</i> [%]
1	97 0.3	10 mol% Pd(OTFA) ₂ , Benzochinon, MeOH	60	24	71 30	24	40	n.d.	42
2	97 0.43	5 mol% Pd(CH ₃ CN) ₄ (BF ₄) ₂ , Benzochinon, MeOH	60	24	71 15	43	21	n.d.	35
3	97 0.21	10 mol% Pd(OTFA) ₂ , Benzochinon, MeOH	25	96	71 30	11	47	n.d.	45
4	97 0.1	10 mol% Pd(OTFA) ₂ , Benzochinon, CH ₂ Cl ₂	60	24	72 30	0	94	n.d.	75
5	97 0.1	10 mol% Pd(OTFA) ₂ , Benzochinon, CH ₂ Cl ₂	60	24	71 30	0	84	n.d.	85
6	97 0.7	10 mol% Pd(OTFA) ₂ , Benzochinon, CH ₂ Cl ₂	25	72	71 40	0	84	+15.4	96
7	97 0.7	10 mol% Pd(OTFA) ₂ , Benzochinon, CH ₂ Cl ₂	25	72	72 40	0	80	+14.8	90
8	97 0.7	10 mol% Pd(OTFA) ₂ , Benzochinon, CH ₂ Cl ₂	25	72	104 40	0	55	+12.6	77

Tabelle 19: Die enantioselektive Domino-Wacker-Heck-Reaktion zum Aufbau von **100**.

Die Reaktion von **97** mit dem Acrylester **98** unter Zusatz von Palladiumtrifluoroacetat als Katalysator, Benzochinon als Reoxidans und Bn-BOXAX-Ligand **72** in Dichlormethan bei 60 °C führte so zum Chroman **100** in 95 % Ausbeute und einem *ee*-Wert von 75 %. Bei der Verwendung des sterisch anspruchsvolleren *i*Pr-BOXAX-Liganden **71** unter ansonsten gleichen Bedingungen konnte der Enantiomerenüberschuss auf 85 % *ee* gesteigert werden. Durch die Erhöhung des Ligand / Katalysator-Verhältnisses und sowie durch die Verringerung der Reaktionstemperatur konnte schließlich die Ausbeute des Methyl-geschützten

Chromans **100** auf 84 % und der Enantiomerenüberschuss auf 96 % erhöht werden (Nr. 6). Der Einsatz vom mehr sterisch anspruchsvollen Ligand **104** führte dagegen zu niedrigeren Werten.

Auf der Grundlage dieser Ergebnisse wurden Reaktionen mit dem Benzyl-geschützten Hydrochinon **93** durchgeführt. Unter den, bei der Umsetzung von **97** optimierten Bedingungen mit 10 mol% Palladiumtrifluoracetat als Katalysator erhielt man in Dichlormethan als Lösungsmittel nach 72 Stunden **99** in 93 % Ausbeute und 85 % Enantiomerenüberschuss (Nr. 2). Die Verwendung vom sterisch mehr anspruchsvollen Ligand **104** führte dagegen nicht zu besseren Werten.

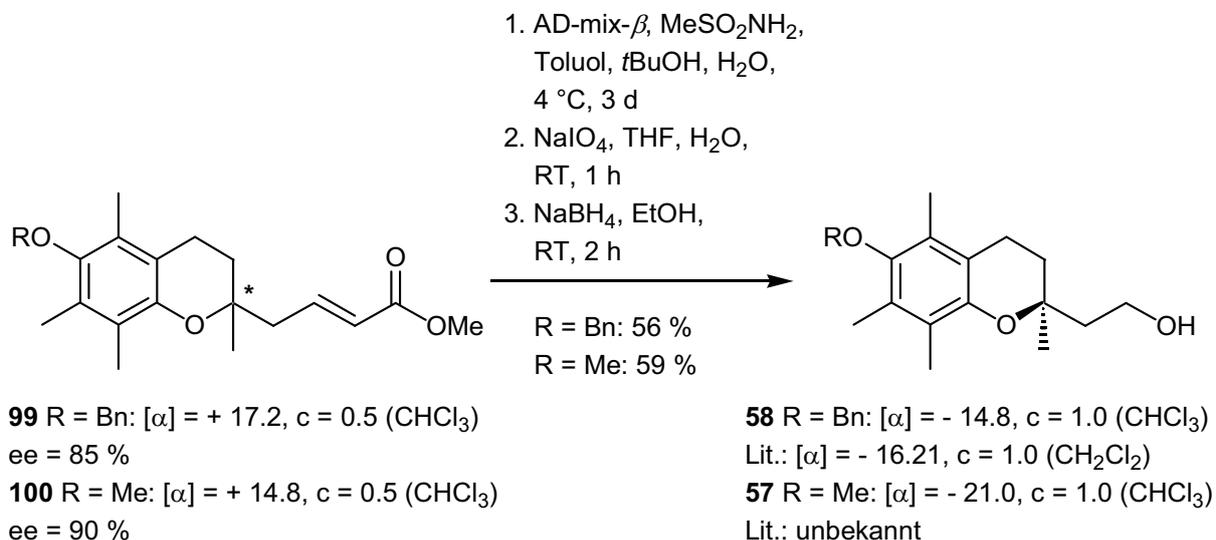


Nr.	Substrat [mol/l]	Katalysator / Reoxidans / Lösungsmittel	T [°C]	t [h]	Ligand [mol%]	99 [%]	[α]	<i>ee</i> [%]
1	93 0.4	10 mol% Pd(OTFA) ₂ , Benzochinon, CH ₂ Cl ₂	60	24	-	44	-	-
2	93 0.7	10 mol% Pd(OTFA) ₂ , Benzochinon, CH ₂ Cl ₂	50	72	71 40	93	+17.2	85
3	93 0.7	10 mol% Pd(OTFA) ₂ , Benzochinon, CH ₂ Cl ₂	50	72	72 40	85	+16.4	82
4	93 0.4	10 mol% Pd(OTFA) ₂ , Benzochinon, CH ₂ Cl ₂	60	24	104 30	62	+9.6	60
5	93 0.7	10 mol% Pd(OTFA) ₂ , Benzochinon, CH ₂ Cl ₂	50	72	104 40	43	+7.2	53

Tabelle 20: Die enantioselektive Domino-Wacker-Heck-Reaktion zum Aufbau von **99**.

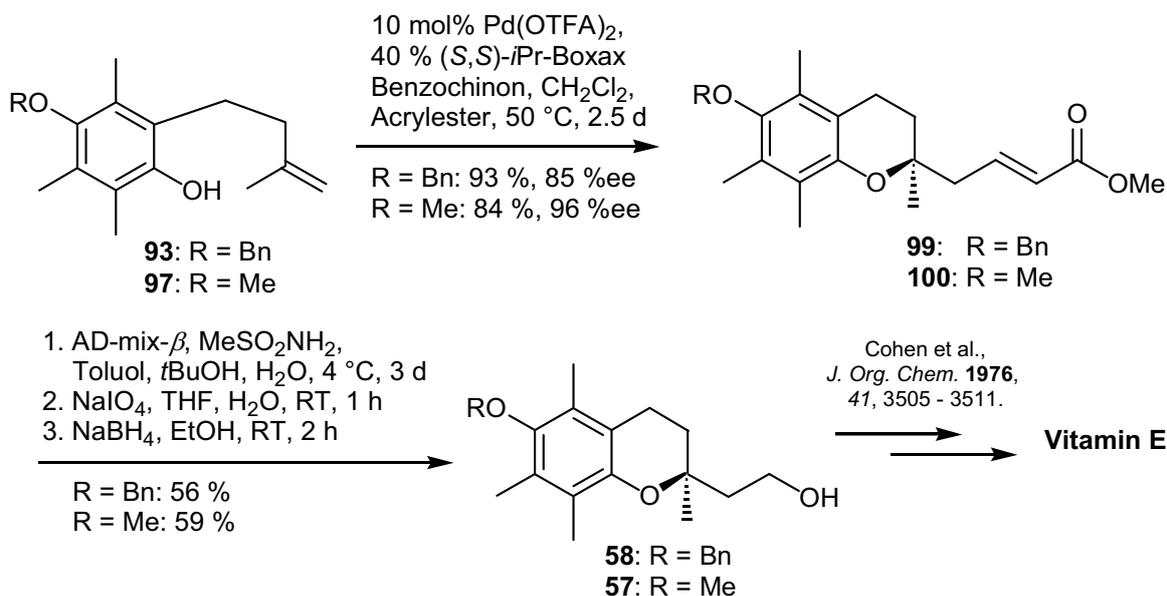
Die Bestimmung der absoluten Konfiguration von **99** gelang mit einer Reaktionssequenz in der die Doppelbindung in **99** zunächst der Sharpless-Bishydroxylierung unterworfen wurde, das gebildete Diol mit Natriumperodat gespalten wurde und der entstandene Aldehyd mit Natriumborant zum Alkohol **58**

reduziert wurde. Der Vergleich des Drehwertes von **58** ($[\alpha] = -14.8$) mit Literaturangaben ($[\alpha] = -16.21$) erlaubte eine eindeutige Bestimmung der (*S*)-Konfiguration.¹¹⁹

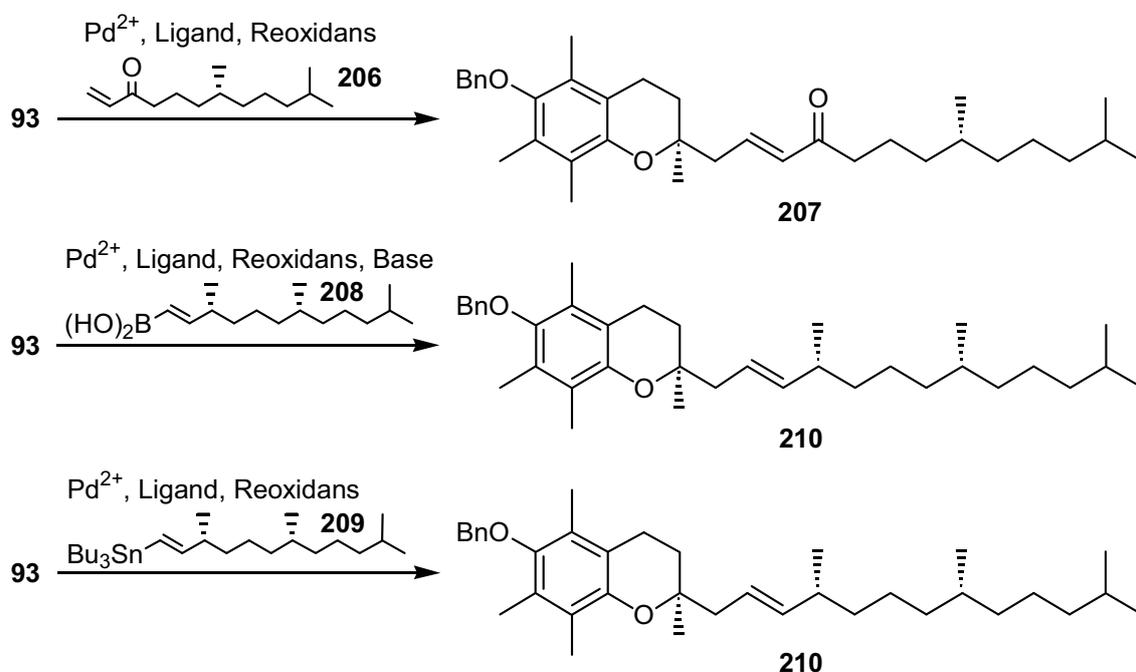


Die Funktionalisierung von **100** gelang in analoger Art und Weise und lieferte **57** in 59 % Ausbeute über drei Stufen. Die absolute Konfiguration von **57** konnte mangels Literaturangaben nicht direkt bestimmt werden. Der Vergleich des Drehwertes mit denen von **99** und **58** lässt allerdings keinen Zweifel daran, dass **57** die (*S*)-Konfiguration aufweist.

Da der Alkohol **58** bereits in der Synthese von *R,R,R*-Tocopherol verwendet wurde, stellt die Domino-*Wacker-Heck*-Synthese von **99** formal eine neue Totalsynthese vom enantiomerenreinen Vitamin E dar.



Desgleichen wurde mit der asymmetrischen Synthese von **99** und **100** das zweite Ziel dieser Arbeit erfüllt, nämlich allgemein eine neue katalytische enantioselektive Synthesemethode zum Aufbau des Chromangerüsts von Vitamin E zu entwickeln und damit das Fundament für eine neuartige konvergente Totalsynthese von Vitamin E unter Verwendung von C-15-Alkenen zu etablieren.



Die Palladium-katalysierte Verknüpfung von **93** mit **206** sowie die *Suzuki*- und *Stille*-Variante der *Domino-Wacker*-Reaktion unter Verwendung der Alkene **208** und **209**, wird zurzeit von *J. Zinngrebe* im Rahmen ihrer Dissertation und in Zusammenarbeit mit *Roche* (Basel) durchgeführt.

EXPERIMENTELLER TEIL

1 Allgemeine Arbeitstechniken

Die Umsetzungen wurden, soweit notwendig, in mit Septumkappen bzw. Argon-T-Stück ausgestatteten ausgeheizten Glasapparaturen unter leichtem Argon-Überdruck ausgeführt. Die Lösungsmittel wurden entsprechend den üblichen Laboratoriumsmethoden getrocknet bzw. vorgetrocknet und destilliert. Käufliche Produkte wurden nur wenn nötig vor dem Gebrauch gereinigt. Das Entgasen von Lösungsmitteln geschah durch längeres Einleiten eines Argon-Gasstromes. Wenn Lösungsmittel im Vakuum entfernt wurden, wurde dies mittels eines Rotationsverdampfers durchgeführt, dessen Wasserbadtemperatur dem jeweiligen Lösungsmittel sowie der Empfindlichkeit der Substanz angepasst wurde. Die Reaktionsführung bei tiefen Temperaturen erfolgte unter Verwendung von Kryostaten (*Haake F90*) und üblichen Kühlmischungen (Trockeneis / Aceton; Natriumchlorid / Eis). Umsetzungen bei Temperaturen oberhalb des Lösungsmittel-Siedepunkts wurden in druckfesten Kolben mit Schraubverschluss und Teflondichtung durchgeführt.

Verwendete Geräte:

Schmelzpunkte: Die Bestimmung der Schmelzpunkte erfolgte mit dem Schmelzpunktbestimmungsgerät FP 61 der Firma *Mettler*. Die angegebenen Werte sind nicht korrigiert.

Drehwerte: Polarimeter der Firma *Perkin-Elmer*, Modell 241.

Infrarotspektren: Modell IFS 25 und Vector 22 der Firma *Bruker*. Nicht kristalline Substanzen wurden als Film zwischen NaCl-Platten, kristalline Proben als KBr-Presslinge gemessen. Die Eichung wurde nach einer Polystyrolbande bei 1601 cm^{-1} vorgenommen.

UV/VIS-Spektren: Die Aufnahme der UV-Spektren erfolgte mit dem Gerät Lambda 2 der Firma *Perkin-Elmer*.

$^1\text{H-NMR}$ -Spektren: Die $^1\text{H-NMR}$ -Spektren wurden mit den Modellen XL-200 (200 MHz) und VXR-200 (200 MHz) der Firma *Varian* sowie AM-300 (300 MHz) der

Firma *Bruker* aufgenommen. Die chemischen Verschiebungen sind in Einheiten der δ -Skala angegeben. Referenziert wurde bei nicht silylierten Verbindungen auf Tetramethylsilan (TMS, $\delta = 0.00$ ppm) als internen Standard oder auf das jeweilige Lösungsmittel. Zur Kennzeichnung der Signalmultiplizität finden folgende Abkürzungen Anwendung: s = Singulett, d = Dublett, t = Triplet, q = Quartett, quint = Quintett, dd = Dublett vom Dublett, dt = Dublett vom Triplet, m = Multiplett, mc = zentriertes Multiplett. Verbreiterte Signale sind durch den Zusatz br gekennzeichnet. Die Abkürzung Ar wird für Aromat verwendet. Signale, deren Zuordnung unsicher ist, tragen den Index *. Die Spektren wurden als Spektren erster Ordnung interpretiert. Kopplungskonstanten J sind in Hertz (Hz) aufgeführt.

^{13}C -NMR-Spektren: Die ^{13}C -NMR-Spektren wurden mit den Geräten XL 200 (50.3 MHz), VXR 200 (50.3 MHz) der Firma *Varian* sowie AM-300 (75.5 MHz) der Firma *Bruker* aufgenommen. Die chemischen Verschiebungen sind den ^1H -breitbandentkoppelten Spektren entnommen. Die Signalmultiplizitäten wurden durch die APT-Pulsfolge ermittelt. Referenziert wurde bei nicht silylierten Verbindungen auf Tetramethylsilan (TMS, $\delta = 0.00$ ppm) als internen Standard oder auf das jeweilige Lösungsmittel. Die Abkürzung Ar wird für Aromat verwendet. Unsichere Zuordnungen sind durch den Index * gekennzeichnet.

Massenspektren: Niederaufgelöste Massenspektren wurden mit dem Gerät MAT 311 A der Firma *Varian* aufgenommen, hoch aufgelöste Spektren (HRMS) mit dem Gerät MAT 731 desselben Herstellers. Bei EI-Spektren betrug die Ionisierungsenergie 70 eV. Die angegebenen relativen Peakintensitäten beziehen sich auf den Basispeak ($I = 100\%$).

Elementaranalysen: Die Elementaranalysen wurden im Mikroanalytischen Labor des Institutes für Organische Chemie der Universität Göttingen durchgeführt.

Ozon-Generator: Ozongenerator Modell 502 der Firma *Fischer*, Meckenheim.

Chromatographische Methoden:

Dünnschichtchromatographie (DC): Zur dünnschichtchromatographischen Kontrolle der Reaktionen kamen DC-Fertigfolien Alugram SIL G/UV₂₅₄, Schichtdicke 0.25 mm, der Firma *Macherey-Nagel GmbH & Co. KG* zum Einsatz. Angegeben sind R_f -Werte (Laufhöhe relativ zur Laufmittelfront). Neben der UV-Detektion dienten eine 1%ige Kaliumpermanganat-Lösung, sowie eine Vanillin-Schwefelsäure-Lösung (0.5 g Vanillin, 3 ml konz. Schwefelsäure, 10 ml Eisessig und 85 ml Methanol) zur

Sichtbarmachung der Substanzen. Die verwendeten Eluentien werden wie folgt abgekürzt: PE (Pentan) und EE (Essigsäureethylester).

Säulenfiltration und Säulenchromatographie (SC): Für die Chromatographie unter erhöhtem Druck (Flashchromatographie, typ. 0.5 - 1.0 bar) wurde Kieselgel der Firma *Macherey-Nagel GmbH & Co. KG* (Korngröße 0.040-0.063 mm) verwendet. Trennungen unter Normaldruck wurden an Kieselgel der Firma *Macherey-Nagel GmbH & Co. KG* (Korngröße 0.063-0.200 mm) durchgeführt. Zur Chromatographie besonders empfindlicher Substanzen wurde feines Kieselgel in Phosphatpufferlösung (pH 7.4) aufgeschlämmt und nach zweistündigem Rühren über Nacht bei 60 °C und reduziertem Druck (100 mbar) getrocknet.

2 Allgemeine Arbeitsvorschriften (AAV)

Amidomethylierung von Aromaten (AAV 1)

Zu einem Gemisch des Aromaten (1.00 Äq.) und des *N*-(Hydroxymethyl)-amids (1.0 Äq.) tropft man bei 0 °C konz. H₂SO₄ bzw. HOAc / H₂SO₄ (9 : 1) (1 mL pro mmol). Der Ansatz wird weiter bei Raumtemperatur gerührt und der Fortgang der Reaktion mittels DC verfolgt. Man gießt die Reaktionsmischung unter kräftigem Rühren auf Eiswasser und filtriert das ausgefallene Rohprodukt. Die Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie.

Palladium-katalysierte Aminierung von Bromaromaten (AAV 2)

Zu einer Suspension des Bromaromaten (1.00 Äq.), des Amins (2.0 Äq.) und der Base (1.4 - 2.0 Äq.) in Toluol (2 mL pro mmol, entgast) wird der Katalysator (5 Mol%) zugegeben, der Ansatz auf 100 - 120 °C erhitzt und der Fortgang der Reaktion mittels DC verfolgt. Nach Abkühlung versetzt man mit CH₂Cl₂ (30 mL pro mmol) und Wasser (30 mL pro mmol) und extrahiert die wässrige Phase mit CH₂Cl₂ (2 x 30 mL pro mmol). Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und das Rohprodukt durch Säulenchromatographie gereinigt.

Heck-Kupplung von Aminoethyl-vinylethern mit Jodaromaten (AAV 3)

Zu einer Suspension des Jodaromaten (1.0 Äq.), Base (2.0 Äq.), Vinylethern (1.5 Äq.) und TBACl (1.0 Äq.) in DMF bzw. DMF / CH₃CN (5 : 5) (2 mL pro mmol, entgast) wird der Katalysator (10 - 30 Äq.) zugegeben, der Ansatz auf 80 -120 °C erhitzt und der Fortgang der Reaktion mittels DC verfolgt. Nach Abkühlung versetzt man mit Wasser (30 mL pro mmol) und extrahiert die wässrige Phase mit Et₂O (3 x 30 mL pro mmol). Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und das Rohprodukt durch Säulenchromatographie gereinigt.

Lombardo-Methylenierung von Ketonen (AAV 4)

Lombardo-Reagenz (3 - 5 Äq. bez. TiCl₄) wird bei 0 °C vorgelegt und mit CH₂Cl₂ (10 ml pro mmol) verdünnt. Sodann wird das in CH₂Cl₂ (10 ml pro mmol) gelöste Keton (1.0 Äq.) tropfenweise zu der intensiv gerührten Aufschlämmung hinzugefügt. Der Ansatz wird weiter bei Raumtemperatur gerührt und der Fortgang der Reaktion mittels DC verfolgt. Nach vollständigem Umsatz (2 - 5 h) wird der Reaktionsansatz in ges. NaHCO₃-Lsg. (40 mL pro mmol) aufgenommen, 30 min intensiv gerührt, der Niederschlag abfiltriert und mit CH₂Cl₂ (3 x 20 mL pro mmol) ausgewaschen. Es wird H₂O (80 mL pro mmol) zugegeben, die organische Phase abgetrennt und die wässrige

mit CH_2Cl_2 (3 x 20 ml pro mmol) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Säulenchromatographie liefert die reinen Verbindungen.

Zemplan-Solvolyse von Essigsäureestern (AAV 5)

Essigsäureester (1.0 Äq.) wird in Methanol (15 ml pro mmol) gelöst, NaOMe (0.2 Äq., 5.4 M in Methanol) zugegeben und die Reaktion mittels DC verfolgt. Nach 2 -3 h wird Amberlite[®] IR-120 (Spatelspitze) zugegeben und gerührt, bis sich pH-Wert von 6 -7 eingestellt hat. Nach Entfernung des Lösungsmittels im Vakuum wird das Rohprodukt durch Säulenchromatographie gereinigt.

Enantioselektive intermolekulare Domino-Wacker-Heck-Reaktion (AAV 6)

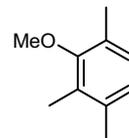
Der Katalysator (0.05 - 0.1 Äq.) und Ligand (0.1 - 0.4 Äq.) werden in MeOH bzw. CH_2Cl_2 (1.2 - 2.4 mL pro mmol, entgast) gelöst und 30 min gerührt. Es wird *p*Benzochinon (4.0 Äq.) zugegeben, die Suspension 10 min gerührt und eine Lösung des Phenols (1.0 Äq.) und des Acrylesters (5.0 Äq.) in MeOH bzw. CH_2Cl_2 (1.2 - 2.4 mL pro mmol, entgast) zugegeben. Der Ansatz wird 24 - 72 h bei 25 - 80 °C gerührt und der Fortgang der Reaktion mittels DC verfolgt. Nach Abkühlung versetzt man mit 1 N HCl-Lsg. (50 mL pro mmol) und extrahiert die wässrige Phase mit Et_2O (3 x 50 mL pro mmol). Die vereinigte organische Phasen werden mit 1 N NaOH-Lsg. (3 x 50 mL) gewaschen, über MgSO_4 getrocknet, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und das Rohprodukt durch Säulenchromatographie gereinigt.

3 Synthese des Chinazolin-Haptens 78

3.1 Synthese des Amins 83

3.1.1 1-Methoxy-2,3,6-trimethyl-benzen (109)

2,3,4-Trimethylphenol **84** (20.0 g, 158.5 mmol, 1.0 Äq.) wurde in 10 %iger entgaster Kalilauge (200 ml) unter Stickstoff gelöst. Anschließend wurde Dimethylsulfat (40.0 g, 317 mmol, 2.0 Äq.) so langsam zugegeben, dass die Innentemperatur nicht über 40 °C stieg. Es wurde dann 1h auf einem siedendem Wasserbad erhitzt. Nach dem Erkalten wurde die Reaktionsmischung mit Et₂O (3 x 200 mL) extrahiert und die Etherphasen mit 2 N Natronlauge (2 x 150 mL) gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und das Rohprodukt durch Destillation (100 °C, 25 mbar) gereinigt. Man erhielt die Titelverbindung (18.1 g, 120 mmol, 82 %) als klare Flüssigkeit.



$R_f = 0.25$ (PE / DE = 9 : 1).

Sdp.: 100 °C (25 mbar).

IR (Film): $\tilde{\nu} = 2937 \text{ cm}^{-1}$ (CH), 1487, 1463 (CH₃), 1266, 1218 (ArC-O), 1087 (O-CH₃), 803.

UV (CH₃CN): λ_{max} (lg ϵ): 266.0 nm (0.019), 303.5 (0.0026).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 2.19, 2.23, 2.26$ (3 x s, 9 H, 2-CH₃, 3-CH₃, 6-CH₃), 3.69 (s, 3 H, OCH₃), 7.82 (d, $J = 8.2$ Hz, 1 H, 4-H), 7.91 (d, $J = 8.2$ Hz, 1 H, 5-H).

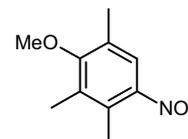
¹³C-NMR (50.3 MHz, CDCl₃): $\delta = 12.19$ (2-CH₃), 15.99 (6-CH₃), 19.85 (4-CH₃), 59.79 (OCH₃), 125.1 (C-4), 127.8 (C-5), 128.0 (C-6), 129.4 (C-2), 135.8 (C-3), 156.7 (C-1).

MS (70 eV, EI): m/z (%) = 135 (80) [M-CH₃]⁺, 150 (100) [M]⁺.

C₁₀H₁₄O (150.22)	Ber.	C 75.91	H 8.57
	Gef.	C 79.96	H 9.39
	Ber.	150.1045	
	Gef.	150.1045 (HRMS)	

3.1.2 1-Methoxy-2,3,6-trimethyl-4-nitro-benzen (111)

Zum Aromat **109** (557 mg, 3.71 mmol, 1.0 Äq.) wurde bei 0 °C Nitriersäure (0.46 mL H₂SO₄, 0.38 mL HNO₃) tropfenweise hinzugefügt und die Reaktionsmischung 30 min bei Raumtemperatur gerührt. Man goss die Reaktionsmischung auf Eiswasser (50 mL) und extrahierte mit Et₂O (3 x 500 mL). Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und das Rohprodukt durch



Säulenchromatographie (PE / DE) gereinigt. Man erhielt die Titelverbindung (644 mg, 3.30 mmol, 89 %) als weißen Feststoff.

Schmp.: < 30 °C.

R_f = 0.59 (PE / DE = 98 : 2).

IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 2939 cm⁻¹ (CH), 1519 (NO₂), 1471 (CH₃), 1346 (NO₂), 1277, 1232 (ArC-O), 1095, 1035 (O-CH₃), 1003, 878, 838, 764.

UV (CH₃CN): λ_{\max} (lg ϵ): 192.5 nm (3.278), 194.0 (3.330), 278.0 (0.394).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 2.27, 2.31, 2.37 (3 x s, 9 H, 2-CH₃, 3-CH₃, 6-CH₃), 3.72 (s, 3 H, OCH₃), 7.53 (s, 1 H, 5-H).

¹³C-NMR (50.3 MHz, CDCl₃): δ = 12.97 (2-CH₃), 15.72 (3-CH₃), 15.96 (6-CH₃), 60.00 (OCH₃), 124.2 (C-5), 129.3 (C-6), 130.7 (C-2), 132.1 (C-3), 146.6 (C-4), 159.9 (C-1).

MS (70 eV, EI): m/z (%) = 163 (20) [M-2O]⁺, 178 (100) [M-O]⁺, 195 (80) [M]⁺.

C₁₀H₁₃NO₃ (195.22)

Ber. C 61.53 H 6.71

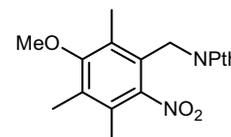
Gef. C 61.03 H 6.47

Ber. 195.0895

Gef. 195.0895 (HRMS)

3.1.3 2-(3-Methoxy-2,4,5-trimethyl-6-nitro-benzyl)-isoindol-1,3-dion (112)

Analog AAV 1 setzte man **111** (1.50 g, 7.70 mmol, 1.0 Äq.) und *N*-(Hydroxymethyl)-phthalimid (1.36 g, 7.70 mmol, 1.0 Äq.) in H₂SO₄ (7.5 mL) innerhalb von 24 h um. Die Reinigung erfolgte durch Säulenchromatographie (PE / CH₂Cl₂). Man erhielt die Titelverbindung (2.51 g, 7.08 mmol, 92 %) als weißen Feststoff.



R_f = 0.12 (PE / CH₂Cl₂ = 4 : 6).

Schmp.: 197.9 °C (EtOAc).

IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 2952 cm⁻¹ (CH), 1773, 1717 (NC=O), 1524 (NO₂), 1453 (CH₃), 1392, 1343 (NO₂), 1232 (ArC-O), 1093, 997 (O-CH₃), 833, 724, 528.

UV (CH₃CN): λ_{\max} (lg ϵ): 200.0 nm (5.119), 219.0 (4.948), 239.5 (1.023), 291.5 (0.244).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 2.14, 2.24, 2.38 (3 x s, 9 H, 2''-CH₃, 4''-CH₃, 5''-CH₃), 3.67 (s, 3 H, OCH₃), 4.86 (s, 2 H, 1'-H₂), 7.76 (dd, J = 3.0, 5.5 Hz, 2 H, 5-H, 6-H), 7.82 (dd, J = 3.0, 5.5 Hz, 2 H, 4-H, 7-H).

¹³C-NMR (50.3 MHz, CDCl₃): δ = 12.56 (2''-CH₃), 13.01 (4''-CH₃), 14.71 (5''-CH₃), 35.55 (C-1'), 60.21 (OCH₃), 123.4 (C-4, C-7), 123.5 (C-2''), 127.2 (C-4''), 130.0 (C-5''), 131.5 (C-1''), 131.6 (C-8, C-9), 134.1 (C-5, C-6), 149.3 (C-6''), 157.5 (C-3''), 167.5 (C-1, C-3).

MS (DCI-NH₃): m/z (%) = 354 (100) [M+18]⁺, 726 (5) [2M+18]⁺.

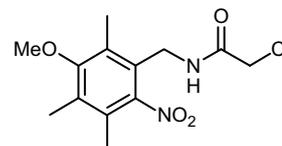
C₁₉H₁₈N₂O₅ (354.36)

Ber. C 64.71 H 5.38

Gef. C 64.40 H 5.12

3.1.4 2-Chloro-*N*-(3-methoxy-2,4,5-trimethyl-6-nitro-benzyl)-acetamid (113)

Analog AAV 1 setzte man **111** (100 mg, 0.512 mmol, 1.0 Äq.) und *N*-(Hydroxymethyl)-Chloracetamid (63.3 mg, 0.512 mmol, 1.0 Äq.) in H₂SO₄ (0.5 mL) innerhalb von 50 h um. Die Reinigung erfolgte durch Säulenchromatographie (PE / Et₂O).



Man erhielt die Titelverbindung (116 mg, 0.384 mmol, 75 %) als weißen Feststoff.

$R_f = 0.12$ (PE / Et₂O = 7 : 3).

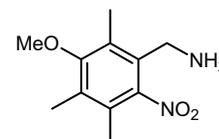
¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): $\delta = 2.19, 2.27, 2.33$ (3 x s, 9 H, 2''-CH₃, 4''-CH₃, 5''-CH₃), 3.70 (s, 3 H, OCH₃), 4.05 (s, 2 H, 2-H₂), 4.37 (d, $J = 5.8$ Hz, 2 H, 1'-H₂), 6.88 (s_{br}, 1 H, NH).

MS (70 eV, EI): m/z (%) = 300 (1) [M]⁺, 254 (100) [M-NO₂]⁺.

C₁₃H₁₇ClN₂O₄ (300.74)

3.1.5 3-Methoxy-2,4,5-trimethyl-6-nitro-benzylamin (90)

Zu einer Lösung des Phthalimides **112** (2.15 g, 6.07 mmol, 1.0 Äq.) in EtOH (150 mL) wurde Hydrazinhydrat (760 mg, 15.2 mmol, 2.5 Äq.) zugegeben und die Reaktionsmischung 4 h auf 100 °C erhitzt.



Nach dem Abkühlen wurde der ausgefallene Niederschlag durch

Zugabe von 10 %iger Natronlauge (50 mL) aufgelöst und EtOH in Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde mit Essigester (3 x 300 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Na₂SO₄ getrocknet, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und das Rohprodukt durch Säulenchromatographie (PE / DE) gereinigt. Man erhielt die Titelverbindung (1.28 g, 5.71 mmol, 94 %) als weißen Feststoff.

$R_f = 0.15$ (PE / DE = 1 : 9).

Schmp.: 72.7 °C (Et₂O).

IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3381$ cm⁻¹ (NH), 2949 (CH), 1593 (NH), 1516 (NO₂), 1450 (CH₃), 1370 (NO₂), 1234 (ArC-O), 1108, 1055, 1004 (O-CH₃), 838, 773, 722.

UV (CH₃CN): λ_{max} (lg ϵ): 199.0 nm (4.058), 259.0 (0.091).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.43$ (s, 2 H, NH₂), 2.16, 2.24, 2.36 (3 x s, 9 H, 2'-CH₃, 4'-CH₃, 5'-CH₃), 3.68 (s, 2 H, 1-H₂), 3.69 (s, 3 H, OCH₃).

¹³C-NMR (50.3 MHz, CDCl₃): $\delta = 11.76$ (2'-CH₃), 12.82 (4'-CH₃), 14.58 (5'-CH₃), 40.09 (C-1), 60.13 (OCH₃), 126.6 (C-2'), 128.6 (C-4'), 130.4 (C-5'), 130.9 (C-1'), 149.0 (C-6'), 157.9 (C-3').

MS (DCI-NH₃): m/z (%) = 225 (100) [M+1]⁺, 242 (40) [M+18]⁺, 449 (18) [2M+1]⁺.

C₁₁H₁₆N₂O₃ (224.26)

Ber. C 59.22 H 7.32

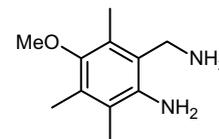
Gef. C 62.56 H 9.63

Ber. 224.1161

Gef. 224.1161 (HRMS)

3.1.6 2-Aminomethyl-4-methoxy-3,5,6-trimethyl-phenylamin (83)

Zu einer Lösung des Nitroaromates **90** (1.20 g, 5.36 mmol, 1.0 Äq.) in EtOH (30 mL) wurde 10 %iges Pd / C (570 mg, 0.536 mmol, 0.1 Äq.) zugegeben und die Reaktionsmischung unter Wasserstoff-Atmosphäre (1 bar) 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Filtration



vom Katalysator wurde das Lösungsmittel in Vakuum entfernt und das Rohprodukt aus Ethanol umkristallisiert. Man erhielt die Titelverbindung (987 mg, 5.09 mmol, 95 %) als weiße Kristalle.

$R_f = 0.05$ (EE / MeOH = 9 : 1).

IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3344$ cm⁻¹ (NH), 2994 (CH), 2937, 2893, 2826, 1634, 1579 (NH), 1460 (CH₃), 1404 (NO₂), 1305, 1260 (ArC-O), 1114, 1086, 1007 (O-CH₃), 973, 902, 795, 752.

UV (CH₃CN): λ_{\max} (lg ϵ): 199.0 nm (4.058), 259.0 (0.091).

¹H-NMR (300 MHz, CD₃OD): $\delta = 2.07, 2.17, 2.24$ (3 x s, 9 H, 3-CH₃, 5-CH₃, 6-CH₃), 3.56 (s, 3 H, OCH₃) 3.78 (s, 2 H, 1'-H₂).

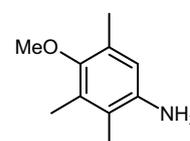
¹³C-NMR (75.5 MHz, CD₃OD): $\delta = 12.11$ (3-CH₃), 13.12 (5-CH₃), 13.52 (6-CH₃), 39.13 (C-1'), 60.70 (OCH₃), 121.8 (C-3), 125.2 (C-5), 127.4 (C-6), 129.3 (C-2), 140.6 (C-1), 150.8 (C-4).

MS (70 eV, EI): m/z (%) = 162 (100) [M-2NH₂]⁺, 177 (70) [M-NH₂]⁺, 194 (95) [M]⁺.

C₁₁H₁₈N₂O (194.27)

3.2 Alternative Synthesen des Amins 83**3.2.1 4-Methoxy-2,3,5-trimethyl-phenylamin (114)**

Zu einer Lösung des Nitroaromates **111** (640 mg, 3.28 mmol, 1.0 Äq.) in MeOH (100 mL) wurde Hydrazinhydrat (821 mg, 16.4 mmol, 5.0 Äq.) zugetropft und anschließend Raney-Ni (38.5 mg, 0.656 mmol, 0.2 Äq.) zugegeben und die Reaktionsmischung 5 h unter Rückfluss



erhitzt. Nach Filtration vom Katalysator wurde das Lösungsmittel in Vakuum entfernt und das Rohprodukt durch Säulenchromatographie (PE / DE) gereinigt. Man erhielt die Titelverbindung (510 mg, 3.08 mmol, 94 %) als weißen Feststoff.

$R_f = 0.10$ (PE / DE = 8 : 2).

IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3389$ cm⁻¹ (NH₂), 3316, 3227, 2925 (CH), 1724, 1637 (NH₂), 1585, 1444, 1384 (CH₃), 1329, 1227 (ArC-O), 1083 (O-CH₃), 1004.

UV (CH₃CN): λ_{\max} (lg ϵ): 207.0 nm (3.302), 238.5 (0.678), 296.0 (0.235).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 2.05, 2.20 (2 x s, 9 H, 2-CH₃, 3-CH₃, 5-CH₃), 3.38 (s_{br}, 2 H, NH₂), 3.63 (s, 3 H, OCH₃), 6.40 (s, 1 H, 6-H).

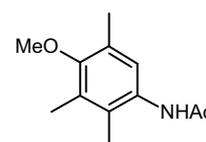
¹³C-NMR (50.3 MHz, CDCl₃): δ = 12.70 (3-CH₃), 13.10 (2-CH₃), 15.89 (5-CH₃), 60.18 (OCH₃), 115.1 (C-6), 119.8 (C-5), 128.2 (C-2), 129.7 (C-3), 140.2 (C-1), 149.6 (C-4).

MS (70 eV, EI): *m/z* (%) = 265 (50) [M]⁺, 150 (100) [M-CH₃]⁺.

C₁₀H₁₅NO (165.23)	Ber.	C 72.69	H 9.15
	Gef.	C 72.00	H 8.76
	Ber.	165.1154	
	Gef.	165.1154 (HRMS)	

3.2.2 *N*-(4-Methoxy-2,3,5-trimethyl-phenyl)-acetamid (117)

Zum Amin **114** (620 mg, 3.75 mmol, 1.0 Äq.) in Toluol (20 mL) wurde Acetylchlorid (1.92 g, 18.8 mmol, 5.0 Äq.) zugegeben und die Reaktionsmischung 2 h auf 100 °C erhitzt. Nach Abkühlung wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt, der Rückstand in Eiswasser (100 mL) aufgenommen, mit NH₄OH-Lsg. auf pH 7 gebracht und mit CH₂Cl₂ (3 x 70 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und das Rohprodukt durch Säulenchromatographie (PE / Et₂O) gereinigt. Man erhielt die Titelverbindung (767 mg, 3.57 mmol, 95 %) als weißen Feststoff.



R_f = 0.17 (Et₂O).

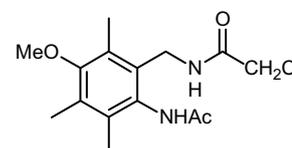
¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 2.11, 2.19, 2.21, 2.25 (4 x s, 12 H, 2-CH₃, 2'-CH₃, 3'-CH₃, 5'-CH₃), 3.67 (s, 3 H, OCH₃), 6.85 (s_{br}, 1 H, NH), 7.13 (s, 1 H, 6'-H).

MS (70 eV, EI): *m/z* (%) = 150 (100) [M-NHAc]⁺, 192 [M-CH₃]⁺, 207 (65) [M]⁺.

C₁₂H₁₇NO₂ (207.27)

3.2.3 *N*-(Acetylamino-5-methoxy-3,4,6-trimethyl-benzyl)-2-chloroacetamid (118)

Analog AAV 1 setzte man **117** (100 mg, 0.483 mmol, 1.0 Äq.) und *N*-(Hydroxymethyl)-Chloroacetamid (59.6 mg, 0.483 mmol, 1.0 Äq.) in H₂SO₄ (0.5 mL) innerhalb von 16 h um. Die Reinigung erfolgte durch Säulenchromatographie (PE / Et₂O).



Man erhielt die Titelverbindung (133 mg, 0.425 mmol, 88 %) als weißen Feststoff.

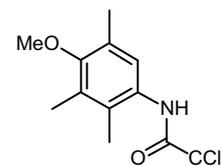
R_f = 0.07 (PE / Et₂O = 6 : 4).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 2.12, 2.22, 2.27 (3 x s, 9 H, 3'''-CH₃, 4'''-CH₃, 6'''-CH₃), 2.25 (s, 3 H, 2'''-CH₃), 3.66 (s, 3 H, OCH₃), 4.01 (s, 2 H, 2-H₂), 4.17 (s_{br}, 2 H, 1'-H₂), 7.20, 8.45 (2 x s_{br}, 2 H, 2 x NH).

C₁₅H₂₁ClN₂O₃ (312.79)	Ber.	C 57.60	H 6.77
	Gef.	C 57.32	H 6.75

3.2.4 2,2,2-Trichloro-*N*-(4-methoxy-2,3,5-trimethyl-phenyl)-acetamid (115)

Zum Amin **114** (100 mg, 0.605 mmol, 1.0 Äq.) wurde Trichloroacetylchlorid (550 mg, 3.03 mmol, 5.0 Äq.) zugegeben und die Reaktionsmischung 1.5 h auf 120 °C erhitzt. Nach Abkühlung wurde das überschüssige Trichloroacetylchlorid im Vakuum entfernt und das Rohprodukt durch Säulenchromatographie (PE / Et₂O) gereinigt. Man erhielt die Titelverbindung (186 mg, 0.599 mmol, 99 %) als weißen Feststoff.



$R_f = 0.58$ (PE / Et₂O = 6 : 4).

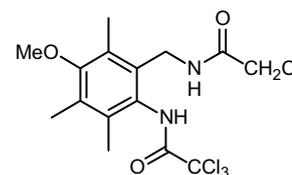
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 2.17, 2.24, 2.28$ (3 x s, 9 H, 2'-CH₃, 3'-CH₃, 5'-CH₃), 3.70 (s, 3 H, OCH₃), 7.26 (s, 1 H, 6'-H), 8.07 (s_{br}, 1 H, NH).

MS (70 eV, EI): m/z (%) = 164 (80) [M-COCl₃]⁺, 274 (15) [M-Cl]⁺, 294 (60) [M-CH₃]⁺, 309 (100) [M]⁺.

C₁₂H₁₄Cl₃NO₂ (310.60)

3.2.5 2,2,2-Trichloro-*N*-{2-[(2-chloro-acetylamino)-methyl]-4-methoxy-3,5,6-trimethyl-phenyl}-acetamid (116)

Analog AAV 1 setzte man **115** (180 mg, 0.580 mmol, 1.0 Äq.) und *N*-(Hydroxymethyl)-Chloroacetamid (71.6 mg, 0.580 mmol, 1.0 Äq.) in H₂SO₄ (0.5 mL) innerhalb von 16 h um. Die Reinigung erfolgte durch Säulenchromatographie (PE / Et₂O).



Man erhielt die Titelverbindung (212 mg, 0.510 mmol, 88 %) als weißen Feststoff.

$R_f = 0.07$ (PE / Et₂O = 6 : 4).

IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3327$ cm⁻¹ (NH), 2956 (CH), 1666 (NC=O), 1504, 1455 (CH₃), 1320, 1259 (ArC-O), 1107, 1003 (O-CH₃), 821, 675.

UV (CH₃CN): λ_{max} (lg ϵ): 201.5 nm (3.515).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 2.15, 2.25, 2.30$ (3 x s, 9 H, 3'-CH₃, 5'-CH₃, 6'-CH₃), 3.68 (s, 3 H, OCH₃), 4.02 (s, 2 H, 1''-H₂), 8.10, 10.21 (2 x s_{br}, 2 H, 2 x NH).

¹³C-NMR (50.3 MHz, CDCl₃): $\delta = 12.26$ (3'-CH₃), 13.15 (5'-CH₃), 14.94 (6'-CH₃), 38.72 (C-1''), 42.37 (C-2'''), 60.13 (OCH₃), 127.9 (C-3'), 129.3 (C-5'), 129.8 (C-6'), 131.3 (C-1'), 133.9 (C-2'), 156.7 (C-1), 161.1 (C-4'), 167.1 (C-1''').

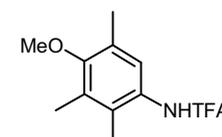
C₁₅H₁₈Cl₄N₂O₃ (416.13)

Ber. C 43.29 H 4.36

Gef. C 41.00 H 4.47

3.2.6 2,2,2-Trifluoro-*N*-(4-methoxy-2,3,5-trimethyl-phenyl)-acetamid (119)

Zu einer Lösung des Amins **114** (200 mg, 1.21 mmol, 1.0 Äq.) in THF (3.6 mL) wurde bei -20 °C Triethylamin (122 mg, 1.21 mmol,



1.0 Äq.) und Trifluoressigsäureanhydrid (254 mg, 1.21 mmol, 1.0 Äq.) zugegeben und die Reaktionsmischung 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Der Ansatz wurde in H₂O (100 mL) aufgenommen und mit Et₂O (3 x 50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und das Rohprodukt durch Säulenchromatographie (PE / Et₂O) gereinigt. Man erhielt die Titelverbindung (312 mg, 1.20 mmol, 99 %) als weißen Feststoff.

$R_f = 0.58$ (PE / Et₂O = 6 : 4).

IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3267$ cm⁻¹ (NH), 3072, 3001, 2955 (CH), 1706 (NC=O), 1585, 1544 (NH), 1477 (CH₃), 1341, 1196 (ArC-O), 1002 (O-CH₃), 920, 865, 740, 508.

UV (CH₃CN): λ_{\max} (lg ϵ): 197.5 nm (3.173).

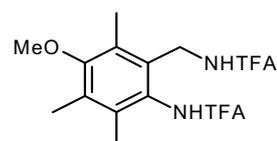
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 2.12, 2.23, 2.27$ (3 x s, 9 H, 2'-CH₃, 3'-CH₃, 5'-CH₃), 3.68 (s, 3 H, OCH₃), 7.20 (s, 1 H, 6'-H), 7.65 (s_{br}, 1 H, NH).

MS (70 eV, EI): m/z (%) = 246 (65) [M-CH₃]⁺, 261 (100) [M]⁺.

C₁₂H₁₄F₃NO₂ (261.24)

3.2.7 2,2,2-Trifluoro-*N*-{2-[(2,2,2-trifluoro-acetylamino)-methyl]}-(4-methoxy-2,3,5-trimethyl-phenyl)-acetamid (120)

Analog AAV 1 setzte man **119** (100 mg, 0.385 mmol, 1.0 Äq.) und *N*-(Hydroxymethyl)-Trifluoracetamid (55.0 mg, 0.385 mmol, 1.0 Äq.) in H₂SO₄ (0.5 mL) innerhalb von 21 h um. Die Reinigung erfolgte durch Säulenchromatographie (PE / Et₂O).



Man erhielt die Titelverbindung (120 mg, 0.312 mmol, 81 %) als weißen Feststoff.

$R_f = 0.10$ (PE / Et₂O = 6 : 4).

IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3275$ cm⁻¹ (NH), 2953 (CH), 1730, 1693 (NC=O), 1544 (NH), 1458 (CH₃), 1383, 1327, 1260, 1172 (ArC-O), 1103, 995 (O-CH₃), 910, 730, 520.

UV (CH₃CN): λ_{\max} (lg ϵ): 203.0 nm (3.883).

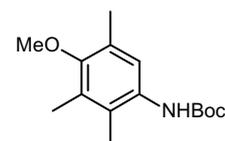
MS (70 eV, EI): m/z (%) = 404 (100) [M+18]⁺, 789 (5) [2M+18]⁺.

C₁₅H₁₆F₆N₂O₃ (386.29)

3.2.8 *N*-(4-Methoxy-2,3,5-trimethyl-phenyl)-kohlenensäure-*tert*-butylester (124)

MS (70 eV, EI): m/z (%) = 209 (100) [M-C(CH₃)₃]⁺, 265 (20) [M]⁺.

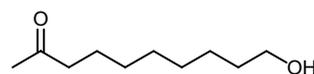
C₁₅H₂₃NO₃ (265.35)



3.3 Synthese des Ketons 82

3.3.1 10-Hydroxy-decan-2-on (129)

Zu einer Lösung aus PdCl₂ (113 mg, 0.640 mmol, 0.02 Äq.) und *p*Benzochinon (3.80 g, 35.2 mmol, 1.1 Äq.) in DMF /



H₂O (7 / 1, 12.8 mL) wurde 9-Decen-1-ol **128** (5.00 g, 32.0 mmol, 1.0 Äq.) langsam zugegeben und die dunkelbraune Reaktionsmischung 3 d bei Raumtemperatur gerührt. Der Ansatz wurde in 2 N HCl (100 mL) aufgenommen, mit Et₂O (3 x 100 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit 2 N NaOH (3 x 50 mL) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und das Rohprodukt durch Säulenchromatographie (PE / DE) gereinigt. Man erhielt die Titelverbindung (5.11 g, 29.7 mmol, 93 %) als klares Öl.

R_f = 0.17 (PE / DE = 5 : 5).

IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3314 cm⁻¹ (OH), 2929 (CH), 1712 (C=O), 1465 (CH₃), 1360 (CH₃), 1165, 1059 (C-O), 984.

UV (CH₃CN): λ_{\max} (lg ϵ): keine Absorption.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.20 - 1.40 (m, 8 H, 5-H₂, 6-H₂, 7-H₂, 8-H₂), 1.50 - 1.65 (m_c, 4 H, 4-H₂, 9-H₂), 2.13 (s, 3 H, 1-CH₃), 2.41 (t, J = 7.4 Hz, 2 H, 3-H₂), 3.64 (t, J = 7.5 Hz, 2 H, 10-H₂).

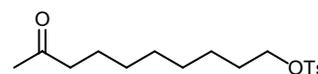
¹³C-NMR (50.3 MHz, CDCl₃): δ = 23.75 (C-4), 24.62 (C-1), 29.04, 29.17, 29.29, 29.85 (C-5, C-6, C-7, C-8), 32.70 (C-9), 43.73 (C-3), 62.96 (C-10), 209.4 (C-2).

MS (70 eV, EI): m/z (%) = 155 (100) [M-OH]⁺, 172 (8) [M]⁺.

C₁₀H₂₀O₂

3.3.2 Toluol-4-sulfonsäure-9-oxo-decyl-ester (**131**)

Zu einer Lösung des Ketons **129** (5.07 g, 29.4 mmol, 1.0 Äq.) in CH₂Cl₂ (150 mL) wurde bei 0 °C Triethylamin (8.93 g, 88.3 mmol, 3.0 Äq.), DMAP (180 mg, 2.94 mmol, 0.05 Äq.) und Tosylchlorid (8.41 g, 44.1 mmol, 1.5 Äq.) zugegeben und die Reaktionsmischung 4 h bei Raumtemperatur gerührt. Der Ansatz wurde in H₂O (500 mL) aufgenommen und mit CH₂Cl₂ (3 x 200 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und das Rohprodukt durch Säulenchromatographie (PE / CH₂Cl₂) gereinigt. Man erhielt die Titelverbindung (9.54 g, 29.2 mmol, 99 %) als weißen Feststoff.



R_f = 0.25 (PE / CH₂Cl₂ = 1 : 9).

Schmp.: 37.9 °C (PE).

IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 2919 cm⁻¹ (CH), 1717 (C=O), 1598, 1474 (CH₃), 1352 (CH₃), 1290, 1178, 1097 (C-O), 958.

UV (CH₃CN): λ_{\max} (lg ϵ): 224.5 nm (0.461), 261.5 (0.067).

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 1.20 - 1.40 (m, 8 H, 3'-H₂, 4'-H₂, 5'-H₂, 6'-H₂), 1.40 - 1.70 (m_c, 4 H, 2'-H₂, 7'-H₂), 2.13 (s, 3 H, 10'-CH₃), 2.31 (t, J = 8.0 Hz, 2 H, 8'-H₂), 2.45 (s, 3 H, 1-CH₃), 4.08 (t, J = 7.9 Hz, 2 H, 1'-H₂).

$^{13}\text{C-NMR}$ (50.3 MHz, CDCl_3): δ = 21.58 (1- CH_3), 23.64 (C-7'), 25.21 (C-3'), 28.66, 28.71, 28.90, 29.07 (C-2', C-4', C-5', C-6'), 29.83 (C-10'), 43.63 (C-8'), 70.59 (C-1'), 127.8 (C-3, C-5), 129.8 (C-2, C-6), 133.1 (C-4), 144.6 (C-1), 209.2 (C-9).

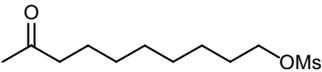
MS (70 eV, EI): m/z (%) = 91 (60) $[\text{PhMe}]^+$, 97 (100), 155 (20) $[\text{M-SO}_2\text{PhMe}]^+$, 326 (15) $[\text{M}]^+$.

$\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{O}_4\text{S}$ (326.45)

Ber. 326.1552

Gef. 326.1552 (HRMS)

3.3.3 Methansulfonsäure-9-oxo-decyl-ester (130)

Zu einer Lösung des Ketons **129** (100 mg, 0.581 mmol, 1.0 Äq.) in CH_2Cl_2 (2 mL) wurde bei 0 °C Pyridin (0.3 mL) und  Mesylchlorid (132 mg, 1.16 mmol, 2.0 Äq.) zugegeben und die Reaktionsmischung 4 h bei Raumtemperatur gerührt. Der Ansatz wurde in H_2O (1 mL) aufgenommen und mit CH_2Cl_2 (3 x 50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und das Rohprodukt durch Säulenchromatographie (PE / Et_2O) gereinigt. Man erhielt ein nicht trennbares Gemisch aus der Titelverbindung (116 mg, 0.463 mmol, 80 %) und dem Edukt (15 mg, 0.087 mmol, 15 %).

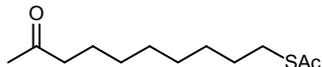
R_f = 0.18 (PE / Et_2O = 5 : 5).

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ = 1.20 - 1.40 (m, 8 H, 3'- H_2 , 4'- H_2 , 5'- H_2 , 6'- H_2), 1.50 - 1.65 (m_c , 2 H, 2'- H_2), 1.65 - 1.80 (m, 2 H, 7'- H_2), 2.14 (s, 3 H, 10'- CH_3), 2.43 (t, J = 8.0 Hz, 2 H, 8'- H_2), 3.01 (s, 3 H, 1- CH_3), 4.22 (t, J = 7.9 Hz, 2 H, 1'- H_2).

MS (DCI- NH_3): m/z (%) = 251 (3) $[\text{M}+1]^+$, 268 (100) $[\text{M}+18]^+$, 518 (20) $[\text{2M}+18]^+$.

$\text{C}_{11}\text{H}_{22}\text{O}_4\text{S}$ (250.36)

3.3.4 Thioessigsäure-S-(9-oxo-decyl)-ester (132)

Zu einer Lösung des Tosylats **131** (8.42 g, 25.8 mmol, 1.0 Äq.) in entgastem Aceton (150 mL) wurde KSAc (5.89 g,  51.6 mmol, 2.00 Äq.) zugegeben und die Reaktionsmischung 19 h bei Raumtemperatur gerührt. Der Ansatz wurde in H_2O (1000 mL) aufgenommen und mit Et_2O (3 x 400 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und das Rohprodukt durch Säulenchromatographie (PE / Et_2O) gereinigt. Man erhielt die Titelverbindung (4.79 g, 20.8 mmol, 81 %) als klares Öl.

R_f = 0.15 (PE / Et_2O = 9 : 1).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 2929 cm^{-1} (CH), 2855 (CH), 1716 (C=O), 1691 (C=O), 1411 (CH_3), 1355, 1234, 1134, 953, 626.

UV (CH_3CN): λ_{max} (lg ϵ): 232.5 nm (0.379).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.20 - 1.40 (m, 8 H, 3'-H₂, 4'-H₂, 5'-H₂, 6'-H₂), 1.50 - 1.70 (m_c, 4 H, 2'-H₂, 7'-H₂), 2.14 (s, 3 H, 10'-CH₃), 2.32 (s, 3 H, 2-CH₃), 2.42 (t, *J* = 7.6 Hz, 2 H, 8'-H₂), 2.86 (t, *J* = 7.6 Hz, 2 H, 1'-H₂).

¹³C-NMR (50.3 MHz, CDCl₃): δ = 23.67 (C-10'), 28.62 (C-7'), 28.82 (C-2), 28.96, 29.00, 29.11, 29.37, 29.79 (C-2', C-3', C-4', C-5', C-6'), 33.55 (C-1'), 43.64 (C-8'), 195.9 (C-1), 209.2 (C-9').

MS (70 eV, EI): *m/z* (%) = 43 (100) [Ac]⁺, 155 (5) [M-SAc]⁺, 187 (40) [M-Ac]⁺, 230 (4) [M]⁺.

C₁₂H₂₂O₂S (230.37)

Ber. C 62.24 H 9.36

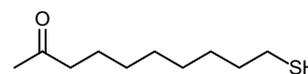
Gef. C 62.56 H 9.63

Ber. 230.1341

Gef. 230.1341 (HRMS)

3.3.5 10-Mercapto-decan-2-on (82)

Zu einer Lösung des Acetates **132** (4.00 g, 17.4 mmol, 1.0 Äq.) in entgastem MeOH (80 mL) wurde NaOMe-Lsg. (0.32 mL, 5.4 M in Methanol, 0.1 Äq.) zugegeben und die Reaktionsmischung 7 h bei Raumtemperatur gerührt. Es wurde Amberlite[®] IR-120 (3 g) zugegeben und gerührt, bis sich ein pH-Wert von 6 eingestellt hat. Nach Filtration vom Ionentauscher und Entfernung des Lösungsmittels im Vakuum wurde das Rohprodukt durch Säulenchromatographie (PE / Et₂O) gereinigt. Man erhielt die Titelverbindung (2.44 g, 13.0 mmol, 75 %) als klares Öl.



R_f = 0.27 (PE / Et₂O = 9 : 1).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3412 cm⁻¹ (SH), 2928, 2854 (CH), 1715 (C=O), 1463, 1359, 1166, 719.

UV (CH₃CN): λ_{\max} (lg ε): 197.5 nm (0.263).

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 1.20 - 1.40 (m, 8 H, 5-H₂, 6-H₂, 7-H₂, 8-H₂), 1.50 - 1.70 (m_c, 4 H, 4-H₂, 10-H₂), 2.13 (s, 3 H, 1-CH₃), 2.42 (t, *J* = 7.4 Hz, 2 H, 3-H₂), 2.52 (q, *J* = 7.4 Hz, 2 H, 10-H₂).

¹³C-NMR (50.3 MHz, CDCl₃): δ = 23.79 (C-4), 24.62 (C-1), 28.29 (C-10), 28.88 (C-8), 29.08 (C-7), 29.26 (C-5), 29.88 (C-6), 33.98 (C-9), 43.76 (C-3), 209.3 (C-2).

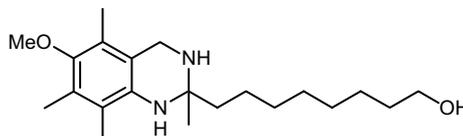
MS (DCI-NH₃): *m/z* (%) = 206 (75) [M+18]⁺, 223 (100) [M+18+17]⁺, 394 (22) [2M+18]⁺.

C₁₀H₂₀OS (188.33)

3.4 Synthese des Chinazolin-Haptens 78

3.4.1 8-(6-Methoxy-2,5,7,8-tetramethyl-1,2,3,4-tetrahydro-chinazolin-2-yl)-octan-1-ol (133)

Zu einer Lösung des Diamins **83** (90 mg, 0.464 mmol, 1.0 Äq.) in EtOH (2.5 mL) wurde das Keton **129** (79.9 mg, 0.464 mmol, 1.0 Äq.) und HOAc (0.02 mL) zugegeben und die Reaktionsmischung 2



h unter Rückfluss erhitzt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und das Rohprodukt durch Säulenchromatographie (EE / MeOH) gereinigt. Man erhielt die Titelverbindung (155 mg, 0.445 mmol, 96 %) als weißen Feststoff.

$R_f = 0.16$ (EE / MeOH = 9 : 1).

Schmp.: 121.7 °C (EtOAc).

IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3381 \text{ cm}^{-1}$ (NH), 2926 (CH), 2852, 1582 (NH), 1471 (CH₃), 1263 (ArC-O), 1089, 1055, 1000 (O-CH₃), 880, 722.

UV (CH₃CN): λ_{max} (lg ϵ): 211.0 nm (0.720), 246.0 (0.232), 303.0 (0.062).

¹H-NMR (300 MHz, CD₃OD): $\delta = 1.20 - 1.40$ (m, 13 H, 2'-CH₃, 3-H₂, 4-H₂, 5-H₂, 6-H₂, 7-H₂), 1.40 - 1.55 (m, 2 H, 2-H₂), 1.55 - 1.75 (m, 2 H, 8-H₂), 1.99, 2.06, 2.16 (3 x s, 9 H, 5'-CH₃, 7'-CH₃, 8'-CH₃), 3.51 (t, $J = 6.8$ Hz, 2 H, 1-H₂), 3.57 (s, 3 H, OCH₃) 3.85 (s, 2 H, 4'-H₂).

¹³C-NMR (75.5 MHz, CD₃OD): $\delta = 11.15$ (5'-CH₃), 12.67 (7'-CH₃), 12.97 (8'-CH₃), 24.47 (C-7), 25.72 (2'-CH₃), 26.92 (C-3), 30.48, 30.62, 31.05 (C-4, C-5, C-6), 33.65 (C-2), 39.77 (C-4'), 41.42 (C-8), 60.84 (OCH₃), 62.95 (C-1), 67.05 (C-2'), 117.1 (C-10'), 121.5 (C-8'), 124.8 (C-5'), 128.3 (C-7'), 137.5 (C-9'), 149.9 (C-6').

MS (70 eV, EI): m/z (%) = 348 (18) [M]⁺.

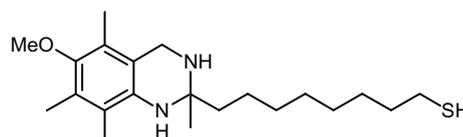
C₂₁H₃₆N₂O₂ (348.52)

Ber. C 69.75 H 9.86

Gef. C 72.37 H 10.41

3.4.2 8(6-Methoxy-2,5,7,8-tetramethyl-1,2,3,4-tetrahydro-quinazolin-2-yl)-octan-1-thiol (78)

Zu einer Lösung des Diamins **83** (300 mg, 1.55 mmol, 1.0 Äq.) in EtOH (10 mL) wurde das Keton **82** (291 mg, 1.55 mmol, 1.0 Äq.) und HOAc (4.68 mg, 0.077 mmol, 0.05 Äq.) zugegeben und die



Reaktionsmischung 3 h unter Rückfluss erhitzt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und das Rohprodukt durch Säulenchromatographie (EE / MeOH) gereinigt. Man erhielt die Titelverbindung (518 mg, 1.42 mmol, 92 %) als weißen Feststoff.

$R_f = 0.28$ (EE / MeOH = 9 : 1).

Schmp.: 86.2 °C (EtOAc).

IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3380 \text{ cm}^{-1}$ (NH), 3309, 2985 (CH), 2917 (CH), 2850, 2306, 1735, 1582 (NH), 1468 (CH₃), 1417, 1366, 1342, 1261 (ArC-O), 1208, 1179, 1088, 1055, 1045, 1003 (O-CH₃), 904, 852, 718.

UV (CH₃CN): λ_{max} (lg ϵ): 211.0 nm (2.321), 246.0 (0.663), 303.0 (0.167).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.20 - 1.50$ (m, 13 H, 2'-CH₃, 3-H₂, 4-H₂, 5-H₂, 6-H₂, 7-H₂), 1.50 - 1.70 (m, 4 H, 2-H₂, 8-H₂), 1.99, 2.10, 2.21 (3 x s, 9 H, 5'-CH₃, 7'-CH₃, 8'-CH₃), 2.52 (t, $J = 7.4$ Hz, 2 H, 1-H₂), 3.00 (s_{br}, 1 H, OH), 3.62 (s, 3 H, OCH₃) 3.88 (s, 2 H, 4'-H₂).

¹³C-NMR (75.5 MHz, CDCl₃): $\delta = 11.03$ (5'-CH₃), 12.40 (7'-CH₃), 12.77 (8'-CH₃), 23.59 (C-7), 24.62 (C-1), 25.64 (2'-CH₃), 28.32, 28.97, 29.45, 29.91 (C-3, C-4, C-5, C-6), 33.98 (C-2), 40.24 (C-4'), 40.83 (C-8), 60.55 (OCH₃), 66.06 (C-2'), 116.4 (C-10'), 119.3 (C-8'), 124.2 (C-5'), 127.5 (C-7'), 136.3 (C-9'), 148.5 (C-6').

MS (DCI-NH₃): m/z (%) = 365(100) [M+1]⁺, 729 (3) [2M+1]⁺.

C₂₁H₃₆N₂OS (364.59)

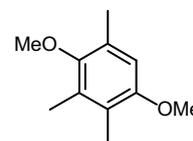
Ber. C 69.18 H 9.95

Gef. C 68.96 H 9.95

4 Synthese des Benzoxazin-Analogons 140

4.1 1,4-Dimethoxy-2,3,5-trimethylbenzol (134)

Eine Suspension von Trimethylhydrochinon **13** (100 g, 660 mmol, 1.0 Äq.), Dimethylsulfat (199 g, 1.58 mol, 2.36 Äq.) und K₂CO₃ (363 g, 2.63 mol, 4.0 Äq.) in Aceton (1.0 L) wurden 24 h am Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur versetzte man die Reaktionsmischung mit Wasser (1.0 L) und extrahierte mit Et₂O (3 x 250 mL). Die vereinigten organischen Phasen wurden nach Waschen mit ges. NaCl-Lsg. (300 mL) über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde durch Destillation (0.007 mbar, 82 °C) gereinigt. Man erhielt die Titelverbindung (105 g, 580 mmol, 88 %) als gelbliche Flüssigkeit.



$R_f = 0.5$ (PE / DE = 10 : 1).

Sdp. 82 °C (0.007 mbar).

IR (Film): $\tilde{\nu} = 3041 \text{ cm}^{-1}$ (Aryl-H), 2993, 2924 (CH), 1456, 1378 (CH₃), 1231 (ArC-O), 1093 (O-CH₃).

UV (CH₃CN): λ_{max} (lg ϵ): 199.5 nm (4.652), 283.5 (2.368).

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): $\delta = 2.11, 2.20, 2.28$ (3 x s, 9 H, 2-CH₃, 3-CH₃, 5-CH₃), 3.65 (s, 3 H, OCH₃), 3.77 (s, 3 H, OCH₃), 6.53 (s, 1 H, 6-H).

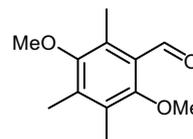
¹³C-NMR (50.3 MHz, CDCl₃): $\delta = 11.86, 12.63, 16.28$ (2-CH₃, 3-CH₃, 5-CH₃), 55.67, 60.07 (2 x OCH₃), 110.2 (C-6), 123.7 (C-5), 127.7 (C-2), 130.5 (C-3), 150.5 (C-1), 153.5 (C-4).

MS (DCI-NH₃): m/z (%) = 181 (100) [M+1]⁺, 198 (70) [M+18]⁺, 215 (28) [M+18+17]⁺.

C₁₁H₁₆O₂ (180.24)

4.2 2,5-Dimethoxy-3,4,6-trimethylbenzaldehyd (135)

Zu einer Mischung aus 1,4-Dimethoxy-2,3,5-trimethylbenzol **134** (25.0 g, 139 mmol, 1.0 Äq.) und Hexamethyltetramin (25.0 g, 180 mmol, 1.3 Äq.) wurde langsam Trifluoressigsäure (200 mL) gegeben und 24 h am Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur goss man die Reaktionsmischung auf Eiswasser (1.0 L), neutralisierte mit 10 %iger Na₂CO₃-Lsg. und extrahierte mit Et₂O (3 x 250 mL). Die vereinigten organischen Phasen wurden nach Waschen mit ges. NaCl-Lösung (300 mL) über Na₂SO₄ getrocknet, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und das Rohprodukt aus Wasser / Ethanol (1 : 1) umkristallisiert. Man erhielt die Titelverbindung (23.4 g, 113 mmol, 81 %) als gelbe Nadeln.



$R_f = 0.29$ (PE / DE = 4 : 1).

Schmp.: 84 °C.

IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 2990 cm^{-1} , 2942, 2870, 2840 (C-H), 1686 (C=O), 1256 (O-CH₃).

UV (CH₃CN): λ_{max} (lg ϵ): 212.5 nm (4.306), 263.5 (4.054), 314.0 (3.356).

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 2.21, 2.27, 2.50 (3 x s, 9 H, 3-CH₃, 4-CH₃, 6-CH₃), 3.65 (s, 3 H, OCH₃), 3.77 (s, 3 H, OCH₃), 10.49 (s, 1 H, 1'-H).

¹³C-NMR (50.3 MHz, CDCl₃): δ = 12.04, 12.82, 13.66 (3-CH₃, 4-CH₃, 6-CH₃), 60.21, 63.20 (2 x OCH₃), 126.1, 129.0, 130.9, 138.4 (C-1, C-3, C-4, C-6), 153.5, 159.0 (C-2, C-5), 192.7 (C=O).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 208 (100) [M]⁺, 193 (70) [M-CH₃]⁺, 178 (23) [M-2 x CH₃]⁺.

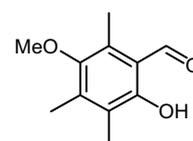
C₁₂H₁₆O₃ (208.25)

Ber. 208.1099

Gef. 208.1099 (HRMS)

4.3 2-Hydroxy-5-methoxy-3,4,6-trimethyl-benzaldehyd (136)

Zu einer Lösung des Aldehydes **135** (6.46 g, 31.0 mmol, 1.0 Äq.) in CH₂Cl₂ (64 mL) wurde BCl₃-Lsg. (62 ml, 1 M in CH₂Cl₂, 2.0 Äq.) bei 0 °C tropfenweise hinzugefügt. Man ließ 30 min bei Raumtemperatur rühren und goss die Reaktionsmischung auf ein Gemisch aus Eis und 2N HCl (1 : 1, 1.0 L). Nach weiteren 2 h extrahierte man den Ansatz mit Et₂O (3 x 500 mL), die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und das Rohprodukt aus Et₂O umkristallisiert. Man erhielt die Titelverbindung (5.96 g, 30.7 mmol, 99 %) als leicht gelbe Nadeln.



R_f = 0.55 (PE / DE = 8 : 2).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3202 cm^{-1} (OH), 2952 (CH), 1635 (C=O), 1457 (CH₃), 1400, 1306, 1264 (ArC-O), 1090, 994 (O-CH₃), 900, 794, 716.

UV (CH₃CN): λ_{max} (lg ϵ): 278.5 nm (1.326), 361.0 (0.310).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 2.15, 2.27, 2.51 (3 x s, 9 H, 3-CH₃, 4-CH₃, 6-CH₃), 3.64 (s, 3 H, OCH₃), 10.23 (s, 1 H, HC=O), 12.20 (s, 1 H, OH).

¹³C-NMR (50.3 MHz, CDCl₃): δ = 10.14 (3-CH₃), 11.01 (6-CH₃), 13.80 (4-CH₃), 60.56 (OCH₃), 116.1 (C-1), 123.9 (C-6), 130.0 (C-3), 141.8 (C-4), 148.9 (C-2), 157.8 (C-5), 194.9 (C=O).

MS (70 eV, EI): m/z (%) = 179 (100) [M-CH₃]⁺, 194 (95) [M]⁺.

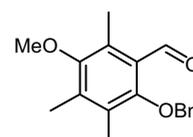
C₁₁H₁₄O₃ (194.23)

Ber. C 67.71 H 7.05

Gef. C 68.02 H 7.27

4.4 2-Benzoyloxy-5-methoxy-3,4,6-trimethyl-benzaldehyd (138)

In einer Lösung des Phenols **136** (2.00 g, 10.3 mmol, 1.0 Äq.) in trockenem und entgastem DMF (30 mL) wurde K₂CO₃ (3.13 g, 22.7



mmol, 2.2 Äq.) suspendiert, Benzylbromid (3.53 g, 20.6 mmol, 2.0 Äq.) tropfenweise hinzugefügt und die Reaktionsmischung 48 h bei Raumtemperatur gerührt. Man goss die Reaktionsmischung auf Wasser (500 mL) und extrahierte mit Et₂O (3 x 500 mL). Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und das Rohprodukt durch Säulenchromatographie (PE / DE) gereinigt. Man erhielt die Titelverbindung (2.69 g, 9.48 mmol, 92 %) als weißen Feststoff.

$R_f = 0.50$ (PE / DE = 8 : 2).

IR (KBr): $\tilde{\nu} = 2923$ cm⁻¹ (CH), 2888, 1683 (C=O), 1454 (CH₃), 1372, 1255 (ArC-O), 1072, 987 (O-CH₃), 839, 750, 693.

UV (CH₃CN): λ_{\max} (lg ϵ): 210.5 nm (2.569), 264.5 (1.213), 315.0 (0.279).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 2.22, 2.28, 2.54$ (3 x s, 9 H, 3-CH₃, 4-CH₃, 6-CH₃), 3.64 (s, 3 H, OCH₃), 3.80 (s, 2 H, CH₂NH₂), 4.72 (s, 2 H, 1'-H₂), 7.35 - 7.50 (m, 5 H, Ar-H), 10.48 (s, 1 H, HC=O).

¹³C-NMR (50.3 MHz, CDCl₃): $\delta = 12.47$ (3-CH₃), 12.85 (6-CH₃), 13.73 (4-CH₃), 60.26 (OCH₃), 77.95 (C-1'), 126.4 (C-1'), 128.0 (C-2'', C-6''), 128.4 (C-4''), 128.7 (C-3'', C-5''), 129.2 (C-6), 131.0 (C-3), 136.2 (C-4), 138.4 (C-1''), 153.6 (C-2), 157.5 (C-5), 192.8 (C=O).

MS (70 eV, EI): m/z (%) = 91 (95) [Bn]⁺, 192 (95) [M-Bn]⁺, 256 (20) [M-CHO]⁺, 284 (100) [M]⁺.

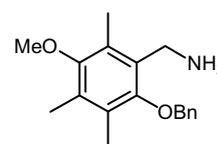
C₁₈H₂₀O₃ (284.35)

Ber. 284.1412

Gef. 284.1412 (HRMS)

4.5 2-Benzyloxy-5-methoxy-3,4,6-trimethyl-benzylamin (139)

Zu einer Lösung des Aldehydes **138** (2.48 g, 8.72 mmol, 1.0 Äq.) in trockenem MeOH (250 mL) wurde Molsieb 4 Å, Ammoniumacetat (6.72 g, 87.2 mmol, 10 Äq.) und Natriumcyanoborhydrid (548 mg, 8.72 mmol, 1.0 Äq.) zugegeben und die Reaktionsmischung 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde in Vakuum entfernt, der Rückstand in Wasser (500 mL) aufgenommen und mit CH₂Cl₂ (3 x 500 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und das Rohprodukt durch Säulenchromatographie (CH₂Cl₂ / MeOH) gereinigt. Man erhielt die Titelverbindung (2.34 g, 8.20 mmol, 94 %) als weißen Feststoff.



$R_f = 0.33$ (CH₂Cl₂ / MeOH = 95 : 5).

IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3450$ cm⁻¹ (NH), 2939 (CH), 2330, 2171, 1604 (NH), 1453 (CH₃), 1251 (ArC-O), 1084, 1001 (O-CH₃), 748, 698.

UV (CH₃CN): λ_{\max} (lg ϵ): 191.0 nm (5.385), 201.0 (4.417), 280.5 (0.086).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 2.11, 2.18 (2 x s, 9 H, 3-CH₃, 4-CH₃, 6-CH₃), 3.62 (s, 3 H, OCH₃), 3.80 (s, 2 H, CH₂NH₂), 4.69 (s, 2 H, 1'-H₂), 7.20 - 7.35 (m, 5 H, Ar-H).

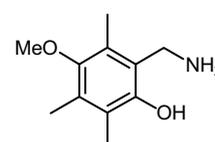
¹³C-NMR (50.3 MHz, CDCl₃): δ = 12.22 (3-CH₃), 13.02 (4-CH₃), 13.16 (6-CH₃), 45.10 (C-CH₂NH₂), 60.26 (OCH₃), 75.78 (C-1'), 127.7 (C-6), 127.9 (C-2'', C-6''), 128.0 (C-3), 128.4 (C-4''), 128.5 (C-4), 128.7 (C-3'', C-5''), 132.5 (C-1), 136.3 (C-1''), 151.8 (C-2), 153.5 (C-3').

MS (DCI-NH₃): *m/z* (%) = 286 (100) [M+1]⁺, 571 (1) [2M+1]⁺.

C₁₈H₂₃NO₂ (285.38)	Ber. C 75.59	H 7.85
	Gef. C 75.76	H 8.12

4.6 2-Aminomethyl-4-methoxy-3,5,6-trimethyl-phenol (137)

Zu einer Lösung des Benzylethers **139** (500 mg, 1.75 mmol, 1.0 Äq.) in EtOH / CH₂Cl₂ (1 : 1) (60 mL) wurde 5 %iges Pd / C (400 mg, 50 % in H₂O, 0.05 Äq.) zugegeben und die Reaktionsmischung unter Wasserstoff-Atmosphäre (1 bar) 1 h bei Raumtemperatur gerührt.



Nach Filtration vom Katalysator wurde das Lösungsmittel in Vakuum entfernt und das Rohprodukt aus Ethanol umkristallisiert. Man erhielt die Titelverbindung (333 mg, 1.71 mmol, 97 %) als weiße Kristalle.

R_f = 0.10 (CH₂Cl₂ / MeOH = 95 : 5).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3309 cm⁻¹ (OH), 2942 (CH), 1617 (NH), 1459 (CH₃), 1410, 1260 (ArC-O), 1085, 1004 (O-CH₃).

UV (CH₃CN): λ_{max} (lg ε): 201.5 nm (3.343), 287.5 (0.217).

¹H-NMR (300 MHz, CD₃OD): δ = 2.10, 2.11, 2.17 (3 x s, 9 H, 3-CH₃, 5-CH₃, 6-CH₃), 3.58 (s, 3 H, OCH₃), 3.96 (s, 2 H, 1'-H₂).

¹³C-NMR (50.3 MHz, CD₃OD): δ = 12.11 (6-CH₃), 12.49 (3-CH₃), 13.11 (5-CH₃), 45.68 (C-1'), 60.73 (OCH₃), 126.6 (C-2'), 128.6 (C-4'), 130.4 (C-5'), 130.9 (C-1'), 149.0 (C-6'), 157.9 (C-3').

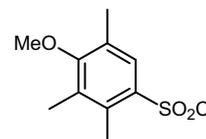
MS (70 eV, EI): *m/z* (%) = 178 (100) [M-OH]⁺, 195 (20) [M]⁺.

C₁₁H₁₇NO₂ (224.26)	Ber. C 66.89	H 8.77
	Gef. C 67.66	H 8.78

5 Synthese des Benzothiazin-Analogons 149

5.1 4-Methoxy-2,3,5-trimethyl-benzensulfonylchlorid (141)

Zu einer auf $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlten Lösung des Aromaten **109** (5.00 g, 33.6 mmol, 1.0 Äq.) in Trichlormethan (10 mL) tropfte man Chlorsulfonsäure (4.5 ml, 66.6 mmol, 2.0 Äq.) zu, rührte bei dieser Temperatur bis die Gasentwicklung aufhörte und ließ auf die Raumtemperatur erwärmen. Die Reaktionsmischung wurde unter Rühren auf Eiswasser (500 mL) gegeben und mit Diethylether (3 x 300 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Man erhielt die Titelverbindung (6.87 g, 27.6 mmol, 83 %) als klares Öl.



IR (KBr): $\tilde{\nu} = 2944\text{ cm}^{-1}$ (CH), 1771, 1557, 1557, 1467 (CH_3), 1363 (SO_2Cl), 1278, 1232 (ArC-O), 1209, 1166, 1097, 999 (O- CH_3), 887, 778.

UV (CH_3CN): λ_{max} (lg ϵ): 201.0 nm (2.869), 255.5 (0.496).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 2.29, 2.34, 2.66$ (3 x s, 9 H, 2- CH_3 , 3- CH_3 , 5- CH_3), 3.75 (s, 3 H, OCH_3) 7.81 (s, 1 H, 6-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (50.3 MHz, CDCl_3): $\delta = 12.90$ (3- CH_3), 16.14 (2- CH_3), 16.52 (5- CH_3), 60.04 (OCH_3), 129.1 (C-6), 129.3 (C-5), 133.6 (C-3), 136.3 (C-2), 138.6 (C-1), 162.2 (C-4).

MS (70 eV, EI): m/z (%) = 149 (80) $[\text{M-SO}_2\text{Cl}]^+$, 213 (100) $[\text{M-Cl}]^+$, 248 (90) $[\text{M}]^+$.

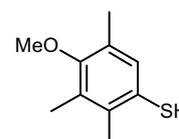
$\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{ClO}_3\text{S}$ (248.73)

Ber. C 47.37 H 4.81

Gef. C 48.29 H 5.27

5.2 4-Methoxy-2,3,5-trimethyl-benzenthiole (142)

Zu einer Lösung des Säurechlorids **141** (6.37 g, 25.6 mmol, 1.0 Äq.) in Diethylether (50 mL) fügte man Zink (7.25 g, 111 mmol), tropfte langsam konz. Salzsäure (24 mL) zu und erhitze die Reaktionsmischung 2 h unter Rückfluss. Die Reaktionsmischung wurde filtriert, in H_2O (150 mL) aufgenommen und mit Diethylether (3 x 50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Die Reinigung erfolgte durch Säulenchromatographie (PE / DE). Man erhielt die Titelverbindung (4.57 g, 25.1 mmol, 98 %) als weißen Feststoff.



$R_f = 0.3$ (PE / DE = 98 : 2).

IR (KBr): $\tilde{\nu} = 2936\text{ cm}^{-1}$ (CH), 2565 (SH) 1467 (CH_3), 1392, 1275, 1223 (ArC-O), 1091, 1004 (O- CH_3), 861, 774.

UV (CH_3CN): λ_{max} (lg ϵ): 210.5 nm (3.066), 238.5 (0.698), 285.0 (0.080).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 2.21, 2.25 (2 x s, 9 H, 2-CH₃, 3-CH₃, 5-CH₃), 3.18 (s, 1 H, SH), 3.66 (s, 3 H, OCH₃) 7.01 (s, 1 H, 6-H).

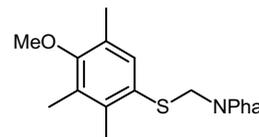
¹³C-NMR (50.3 MHz, CDCl₃): δ = 12.96 (3-CH₃), 15.76(2-CH₃), 17.64 (5-CH₃), 59.97 (OCH₃), 125.0 (C-5), 128.7 (C-3), 130.2 (C-6), 130.5 (C-1), 134 (C-2), 155.3 (C-4).

MS (70 eV, EI): *m/z* (%) = 167 (85) [M-CH₃]⁺, 182 (100) [M]⁺.

C₁₀H₁₄OS (182.28)	Ber.	C 62.40	H 8.13
	Gef.	C 62.27	H 8.25
	Ber.	182.0765	
	Gef.	182.0765 (HRMS)	

5.3 2-(4-Methoxy-2,3,5-trimethyl-phenylsulfanylmethyl)-isoindol-1,3-dion (144)

Analog AAV 1 setzte man **142** (100 mg, 0.549 mmol, 1.0 Äq.) und *N*-(Hydroxymethyl)-phthalimid (97.2 mg, 0.549 mmol, 1.0 Äq.) in einem Lösungsmittelgemisch aus H₂SO₄ / HOAc (1:9, 2 mL) innerhalb von 2 h um. Die Reinigung erfolgte durch Säulenchromatographie (PE / CH₂Cl₂). Man erhielt die Titelverbindung (107 mg, 0.313 mmol, 57 %) als weißen Feststoff.



R_f = 0.22 (PE / CH₂Cl₂ = 5 : 5).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 2941 cm⁻¹ (CH), 1781, 1721 (NC=O), 1470 (CH₃), 1418, 1263, 1221 (ArC-O), 1071, 1013 (O-CH₃), 913, 721.

UV (CH₃CN): λ_{\max} (lg ε): 206.5 nm (5.257), 217.0 (4.390).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 2.05, 2.17, 2.38 (3 x s, 9 H, 2''-CH₃, 3''-CH₃, 5''-CH₃), 3.63 (s, 3 H, OCH₃), 4.88 (s, 2 H, 1'-H₂), 7.14 (s, 1 H, 6''), 7.71 (dd, *J* = 3.0, 5.7 Hz, 2 H, 5-H, 6-H), 7.80 (dd, *J* = 3.0, 5.7 Hz, 2 H, 4-H, 7-H).

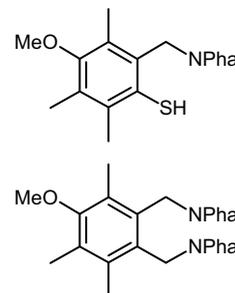
¹³C-NMR (50.3 MHz, CDCl₃): δ = 13.17 (3''-CH₃), 15.48 (2''-CH₃), 17.61 (5''-CH₃), 41.84 (C-1), 59.85 (OCH₃), 123.2 (C-4, C-7), 126.1 (C-5''), 128.5 (C-3''), 130.6 (C-1''), 131.8 (C-3a, C-7a), 134.0 (C-5, C-6), 135.5 (C-6''), 139.5 (C-2''), 157.5 (C-4''), 166.7 (C-1, C-3).

MS (70 eV, EI): *m/z* (%) = 160 (100) [CH₂NPhal]⁺, 181 (7) [M-CH₂NPhal]⁺, 341 (50) [M]⁺.

C₁₉H₁₉NO₃S (341.43)	Ber.	C 66.61	H 5.47
	Gef.	C 66.84	H 5.61
	Ber.	341.1086	
	Gef.	341.1086 (HRMS)	

5.4 2-(2-Mercapto-5-methoxy-3,4,6-trimethyl-benzyl)-isoindol-1,3-dion (143) und *N*-(3-methoxy-6-phthalimido-*N*-methyl-2,4,5-trimethylphenyl-methyl)-phthalimid (143a)

Analog AAV 1 setzte man **142** (100 mg, 0.549 mmol, 1.0 Äq.) und *N*-(Hydroxymethyl)-phthalimid (97.2 mg, 0.549 mmol, 1.0 Äq.) in H₂SO₄ (1 mL) innerhalb von 3.5 h um. Die Reinigung erfolgte durch Säulenchromatographie (PE / CH₂Cl₂). Man erhielt die Titelverbindung (24.5 mg, 0.072 mmol, 13 %) und als Nebenprodukt das Bisphthalimid (5 %) als weiße Feststoffe.



a) 2-(2-Mercapto-5-methoxy-3,4,6-trimethyl-benzyl)-isoindol-1,3-dion 143

$R_f = 0.3$ (PE / CH₂Cl₂ = 4 : 6).

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): $\delta = 2.24, 2.34, 2.41$ (3 x s, 9 H, 3''-CH₃, 4''-CH₃, 6''-CH₃), 3.52 (s, 1 H, SH), 3.63 (s, 3 H, OCH₃), 5.16 (s, 2 H, 1'-H₂), 7.65 - 7.90 (m, 4 H, Aryl-H).

C₁₉H₁₉NO₃S (341.43)

b) *N*-(3-methoxy-6-phthalimido-*N*-methyl-2,4,5-trimethylphenyl-methyl)-phthalimid 143a

$R_f = 0.4$ (PE / CH₂Cl₂ = 4 : 6).

IR (KBr): $\tilde{\nu} = 2938$ cm⁻¹ (CH), 1773, 1771 (NC=O), 1466 (CH₃), 1392, 1329, 1168 (ArC-O), 1098, 998 (O-CH₃), 716.

UV (CH₃CN): λ_{max} (lg ϵ): 203.0 nm (6.074), 219.5 (7.485), 292.5 (0.259).

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): $\delta = 2.18, 2.25, 2.33$ (3 x s, 9 H, 2''-CH₃, 4''-CH₃, 5''-CH₃), 3.61 (s, 3 H, OCH₃), 5.20 (s, 2 H, 1'-CH₂), 5.25 (s, 2 H, 1'''-CH₂), 7.65 - 7.80 (m, 8 H, Aryl-H).

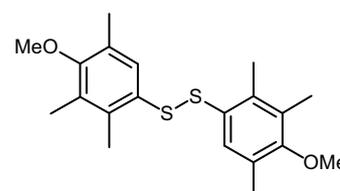
C₂₈H₂₄N₂O₅ (468.50)

Ber. C 70.39 H 5.39

Gef. C 71.78 H 5.16

5.5 4-Methoxy-2,3,5-trimethylphenyl-disulfid (145)

Zu einer Lösung des Thiols **142** (200 mg, 1.10 mmol, 1.0 Äq.) in Acetonitril (3 mL) wurde NaI (32.9 mg, 0.220 mmol, 0.2 Äq.) und FeCl₃ (17.8 mg, 0.110 mmol, 0.1 Äq.) hinzugefügt. Man ließ die Suspension 1 h bei Raumtemperatur unter Luftatmosphäre rühren und entfernte



das Lösungsmittel im Vakuum. Man fügte anschließend 1 %ige Na₂S₂O₃-Lsg. (50 mL) hinzu, extrahierte mit CH₂Cl₂ (3 x 50 mL) und trocknete die vereinigten organischen Phasen über Na₂SO₄. Die Reinigung erfolgte durch Säulenchromatographie (PE / DE). Man erhielt die Titelverbindung (198 mg, 0.547 mmol, 99 %) als weißen Feststoff.

$R_f = 0.5$ (PE / DE = 9 : 1).

Schmp.: 77 °C (Et₂O).

IR (KBr): $\tilde{\nu} = 2991$ cm⁻¹ (CH), 2921, 1711, 1461 (CH₃), 1391, 1271, 1221 (ArC-O), 1090, 1007 (O-CH₃), 847, 773.

UV (CH₃CN): λ_{\max} (lg ϵ): 197.5 nm (4.869).

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): $\delta = 2.20, 2.30$ (2 x s, 18 H, 2-CH₃, 3-CH₃, 5-CH₃, 2'-CH₃, 3'-CH₃, 5'-CH₃), 3.68 (s, 6 H, 2 x OCH₃), 7.16 (s, 2 H, 6-H, 6'-H).

¹³C-NMR (50.3 MHz, CDCl₃): $\delta = 13.03$ (3-CH₃, 3'-CH₃), 15.86 (2-CH₃, 2'-CH₃), 17.08 (5-CH₃, 5'-CH₃), 59.94 (2 x OCH₃), 128.5 (C-5, C-5'), 130.4 (C-3, C-3'), 130.6 (C-1, C-1'), 132.3 (C-6, C-6'), 137.2 (C-2, C-2'), 157.6 (C-4, C-4').

MS (DCI-NH₃): m/z (%) = 380 (100) [M+18]⁺, 397 (25) [M+18+17]⁺, 742 (1) [2M+18]⁺.

C₂₀H₂₆O₂S₂ (362.55)

Ber. C 66.37 H 7.15

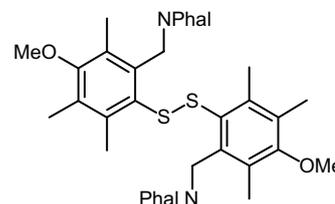
Gef. C 66.26 H 7.23

Ber. 362.1374

Gef. 362.1374 (HRMS)

5.6 4-Methoxy-(2-phthalimido-N-methyl)-3,5,6-trimethylphenyl-disulfid (146)

Analog AAV 1 setzte man **145** (1.00 g, 2.76 mmol, 1.0 Äq.) und *N*-(Hydroxymethyl)-phthalimid (976 mg, 5.52 mmol, 2.0 Äq.) in H₂SO₄ (10 mL) innerhalb von 5 min um. Die Reinigung erfolgte durch Säulenchromatographie (PE / CH₂Cl₂ / EE). Man erhielt die Titelverbindung (973 mg, 1.43 mmol, 52 %) als weißen Feststoff.



$R_f = 0.25$ (PE / EE = 99 : 1).

IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3059$ cm⁻¹, 2935, 1714, 1388, 1391, 1271, 1219 (ArC-O), 1093, 1007 (O-CH₃).

UV (CH₃CN): λ_{\max} (lg ϵ) = 205.5 nm (2.126), 217.5 (2.451), 272.0 (0.218).

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): $\delta = 2.21$ (s, 18 H, 2 x 3-CH₃, 2 x 5-CH₃, 2 x 6-CH₃), 3.72 (s, 6 H, 2 x OCH₃), 4.55 (s_{br}, 4 H, 2 x CH₂), 7.60 -7.80 (m, 8 H, Ar-H).

¹³C-NMR (50.3 MHz, CDCl₃): $\delta = 12.94$ (2 x 3-CH₃), 13.69 (2 x 5-CH₃), 18.55 (2 x 6-CH₃), 38.99 (2 x C-1), 60.38 (2 x OCH₃), 123.0 (2 x C-4', 2 x C-7'), 128.9 (C-3), 130.7 (2 x C-5), 131.3 (2 x C-1), 131.9 (2 x C-3a, 2 x C-7a), 133.7 (2 x C-5', 2 x C-6'), 136.9 (2 x C-6), 141.6 (2 x C-2), 158.1 (C-4), 167.8 (2 x C-1', 2 x C-3').

MS (70 eV, EI): m/z (%) = 308 (100) [M-SSAr]⁺, 341 (20) [1/2 M]⁺, 680 (5) [M]⁺.

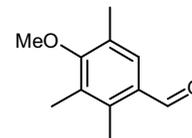
C₃₈H₃₆N₂O₆S₂ (680.85)

6 Synthese der Isochinolin-Haptene 79 und 157

6.1 Synthese des Isochinolins 152

6.1.1 4-Methoxy-2,3,5-trimethylbenzaldehyd (85)

Zu einer Mischung des Aromates **109** (5.00 g, 33.3 mmol, 1.0 Äq.) und Hexamethyltetramin (4.66 g, 33.3 mmol, 1.0 Äq.) wurde Trifluoressigsäure (35 mL) getropft und die Reaktionsmischung 8 h unter Rückfluss erhitzt. Der Ansatz wurde in Eiswasser (500 mL) aufgenommen, mit festem NaHCO₃ neutralisiert und mit CH₂Cl₂ (3 x 100 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und das Rohprodukt durch Säulenchromatographie (PE / Et₂O) gereinigt. Man erhielt die Titelverbindung (5.04 g, 28.3 mmol, 85 %) als weißen Feststoff.



$R_f = 0.33$ (PE / Et₂O = 9 : 1).

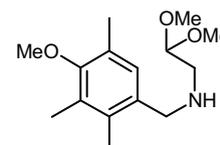
¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): $\delta = 2.16, 2.24, 2.48$ (3 x s, 9 H, 2-CH₃, 3-CH₃, 5-CH₃), 3.53 (s, 3 H, OCH₃), 7.44 (s, 1 H, 6-H), 10.17 (s, 1 H, 1'-H).

¹³C-NMR (50.3 MHz, CDCl₃): $\delta = 12.24$ (5-CH₃), 14.48 (2-CH₃), 15.70 (3-CH₃), 59.85 (OCH₃), 128.7, 130.4, 131.1 (C-2, C-3, C-5), 132.4 (C-6), 139.3 (C-1), 161.2 (C-4), 192.3 (C-1').

C₁₁H₁₄O₂ (178.2)

6.1.2 (2,2-Dimethoxy-ethyl)-(4-methoxy-2,3,5-trimethyl-benzyl)-amin (150)

Zu einer Lösung des Aldehydes **85** (1.60 g, 8.98 mmol, 1.0 Äq.) in Toluol (50 mL) wurde 2-Aminoacetaldehyd-1,1'-dimethylacetal (944 mg, 8.98 mmol, 1.0 Äq.) getropft und die Reaktionsmischung 12 h unter Rückfluss erhitzt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt, das erhaltene Benzylidenamin (2.38 g) in MeOH aufgenommen, Natriumborhydrid (1.36 g, 35.9 mmol, 4.0 Äq.) langsam zugegeben und die Reaktionsmischung 1.5 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt, der Rückstand in 0.5 N NaHCO₃-Lsg. (200 mL) aufgenommen und mit Ethylacetat (3 x 100 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und das Rohprodukt durch Säulenchromatographie (EE) gereinigt. Man erhielt die Titelverbindung (2.12 g, 7.90 mmol, 88 %) als klares Öl.



$R_f = 0.33$ (EE).

IR (Film): $\tilde{\nu} = 3332$ cm⁻¹ (NH), 2937 (CH), 2829, 2008, 1478 (CH₃), 1395, 1303, 1232 (ArC-O), 1092, 1005 (O-CH₃).

UV (CH₃CN): λ_{\max} (lg ϵ): 199.5 nm (4.422).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 2.21, 2.25 (2 x s, 9 H, 2''-CH₃, 3''-CH₃, 5''-CH₃), 2.78 (d, J = 6.4 Hz, 2 H, 1-H₂), 3.37 (s, 6 H, 2 x OCH₃), 3.67 (s, 3 H, OCH₃), 3.72 (s, 2 H, 1'-H₂), 4.49 (t, J = 6.4 Hz, 1 H, 2-H), 6.94 (s, 1 H, 6''-H).

¹³C-NMR (50.3 MHz, CDCl₃): δ = 12.61 (3-CH₃), 15.05 (2-CH₃), 15.86 (5-CH₃), 50.88 (C-1'), 52.10 (C-1), 53.85 (2 x OCH₃), 59.85 (OCH₃), 103.8 (C-2), 127.5 (C-5''), 129.1 (C-6''), 129.8 (C-3''), 133.4 (C-1''), 133.9 (C-2''), 155.8 (C-4'').

MS (70 eV, EI): m/z (%) = 163 (100) [M-NHCH₂(CH₃)₂]⁺, 267 (30) [M]⁺.

C₁₅H₂₅NO₃ (267.36)

Ber. C 67.09 H 9.33

Gef. C 67.38 H 9.42

Ber. 267.1834

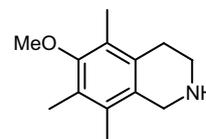
Gef. 267.1834 (MS)

Zwischenprodukt: (2,2-Dimethoxy-ethyl)-(4-methoxy-2,3,5-trimethyl-benzyliden)-amin:

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 2.22, 2.27, 2.35 (3 x s, 9 H, 2'-CH₃, 3'-CH₃, 5'-CH₃), 3.38 (s, 6 H, 2 x OCH₃), 3.68 (s, 3 H, OCH₃), 3.77 (d, J = 5.7 Hz, 2 H, 1''-H₂), 4.68 (t, J = 5.7 Hz, 1 H, 2''-H), 7.58 (s, 1 H, 6'-H), 8.60 (s, 1 H, 1-H).

6.1.3 6-Methoxy-5,7,8-trimethyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin (152)

Das Acetal **150** (1.84 g, 6.88 mmol, 1.0 Äq.) wurde in 6 N HCl-Lsg. (52 mL) gelöst und die Reaktionsmischung 4.5 d bei Raumtemperatur gerührt. Es wurde 10 %iges Pd / C (3.42 g, 3.21 mmol, 0.48 Äq.)



zugegeben und die Lösung des Tetrahydro-isochinolin-4-ols unter

Wasserstoff-Atmosphäre (1 bar) weitere 13 d bei Raumtemperatur gerührt. Nach Filtration vom Katalysator wurde die wässrige Lösung mit 2 N NaOH-Lsg. (170 mL) neutralisiert und mit CH₂Cl₂ (6 x 100 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und das Rohprodukt durch Säulenchromatographie (CH₂Cl₂ / MeOH) gereinigt. Man erhielt die Titelverbindung (1.10 g, 5.37 mmol, 78 %) als klares Öl.

R_f = 0.29 (CH₂Cl₂ / MeOH = 9 : 1).

IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3384 cm⁻¹ (NH), 3217, 2941 (CH), 1572, 1465 (CH₃), 1309, 1249 (ArC-O), 1105, 1007 (O-CH₃), 888.

UV (CH₃CN): λ_{\max} (lg ϵ): 200.5 nm (3.799).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 2.06, 2.14, 2.21 (3 x s, 9 H, 5-CH₃, 7-CH₃, 8-CH₃), 2.71 (t, J = 7.2 Hz, 2 H, 4-H₂), 3.19 (t, J = 7.4 Hz, 2 H, 3-H₂), 3.65 (s, 3 H, OCH₃), 3.74 (s_{br}, 1 H, NH), 3.98 (s, 2 H, 1-H₂).

¹³C-NMR (50.3 MHz, CDCl₃): δ = 11.44 (7-CH₃), 12.37 (5-CH₃), 14.26 (8-CH₃), 26.43 (C-4), 42.36 (C-1), 45.92 (C-3), 60.19 (OCH₃), 126.4 (C-5), 127.1 (C-7), 127.4 (C-8a), 131.0 (C-8), 131.8 (C-4a), 155.1 (C-6).

MS (70 eV, EI): m/z (%) = 190 (100) $[M-CH_3]^+$, 205 (40) $[M]^+$.

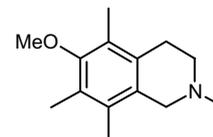
C₁₃H₁₉NO (205.30)	Ber.	C 71.99	H 8.90
	Gef.	C 76.06	H 9.33
	Ber.	205.1467	
	Gef.	205.1467 (HRMS)	

Zwischenprodukt: 6-Methoxy-5,7,8-trimethyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-ol 151:
¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 2.05, 2.23, 2.37 (3 x s, 9 H, 5-CH₃, 7-CH₃, 8-CH₃), 2.87 (d, J = 12 Hz, 1 H, 3-H_a), 3.29 (d, J = 12 Hz, 1 H, 3-H_b), 3.67 (s, 3 H, OCH₃), 3.70 - 4.00 (m, 2 H, 1-H₂), 4.63 (s, 1 H, 4-H), 5.50 (s_{br}, 1 H, NH).

6.2 Synthese des Tetrahydro-isochinolinium-bromids 79

6.2.1 6-Methoxy-2,5,7,8-tetramethyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin (153)

Zu einer Lösung des Isochinolins **152** (300 mg, 1.46 mmol, 1.0 Äq.) in Ameisensäure (4.5 mL) wurde bei 50 °C Formaldehyd-Lsg. (3.6 mL, 37 % in H₂O) getropft, die Reaktionsmischung 30 min 50 °C und anschließend 48 h bei 70 °C gerührt. Der Ansatz wurde in 2 N NaHCO₃-Lsg. (100 mL) aufgenommen, mit 2 N NaOH-Lsg. auf pH 11 gebracht und mit CH₂Cl₂ (3 x 50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und das Rohprodukt durch Säulenchromatographie (CH₂Cl₂ / MeOH) gereinigt. Man erhielt die Titelverbindung (304 mg, 1.39 mmol, 95 %) als farblosen Feststoff.



R_f = 0.22 (CH₂Cl₂ / MeOH = 9 : 1).

Schmp.: 76.5 °C (EtOAc).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 2978 cm⁻¹ (CH), 2927, 1576, 1450 (CH₃), 1375 (CH₃), 1316, 1247 (ArC-O), 1100, 1010 (O-CH₃), 797.

UV (CH₃CN): λ_{max} (lg ϵ): 199.5 nm (4.520).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 2.08, 2.14, 2.21 (3 x s, 9 H, 5-CH₃, 7-CH₃, 8-CH₃), 2.49 (s, 3 H, 2-CH₃), 2.67 (t, J = 5.5 Hz, 2 H, 4-H₂), 2.75 (t, J = 5.5 Hz, 2 H, 3-H₂), 3.47 (s, 2 H, 1-H₂), 3.64 (s, 3 H, OCH₃).

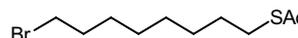
¹³C-NMR (50.3 MHz, CDCl₃): δ = 11.56 (7-CH₃), 12.45 (5-CH₃), 14.29 (8-CH₃), 27.82 (C-4), 46.30 (2-CH₃), 52.36 (C-1), 56.89 (C-3), 60.23 (OCH₃), 125.9 (C-5), 126.6 (C-7), 128.6 (C-8a), 130.0 (C-8), 131.4 (C-4a), 154.8 (C-6).

MS (70 eV, EI): m/z (%) = 204 (100) $[M-CH_3]^+$, 219 (80) $[M]^+$.

C₁₄H₂₁NO (219.32)	Ber.	C 74.35	H 9.40
	Gef.	C 76.67	H 9.65
	Ber.	219.1623	
	Gef.	219.1623 (HRMS)	

6.2.2 Thioessigsäure-S-(8-bromo-octyl)-ester (87)

Zu einer Lösung des 1,8-Dibrom-octans **153** (2.00 g, 7.36 mmol, 1.0 Äq.) in entgastem THF (50 mL) wurde KSAc (882 mg, 7.73 mmol, 1.05 Äq.) zugegeben und die Reaktionsmischung 4 d bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt, der Rückstand in H₂O (200 mL) aufgenommen und mit Et₂O (3 x 200 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und das Rohprodukt durch Säulenchromatographie (PE / Et₂O) gereinigt. Man erhielt die Titelverbindung (1.61 g, 6.03 mmol, 82 %) als klares Öl.



$R_f = 0.33$ (PE / Et₂O = 95 : 5).

IR (Film): $\tilde{\nu} = 2929$ cm⁻¹ (CH), 2854, 1692 (C=O), 1462 (CH₃), 1353 (CH₃), 1245, 1134, 953.

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.25 - 1.50$ (m, 8 H, 3'-H₂, 4'-H₂, 5'-H₂, 6'-H₂), 1.50 - 1.65 (m_c, 2 H, 7'-H₂), 1.85 (p, $J = 7.2$ Hz, 2 H, 7'-H₂), 2.32 (s, 3 H, 2-CH₃), 2.86 (t, $J = 7.5$ Hz, 2 H, 1'-H₂), 3.40 (t, $J = 7.5$ Hz, 2 H, 8'-H₂).

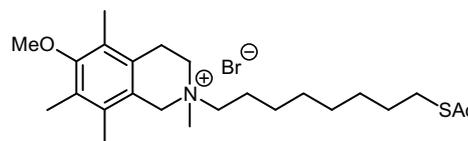
¹³C-NMR (50.3 MHz, CDCl₃): $\delta = 28.00, 28.52, 28.60, 28.84, 29.03, 29.40, 30.60, 32.69, 33.91, 196.0$.

MS (70 eV, EI): m/z (%) = 43 (100) [M-S(CH₂)₈Br]⁺, 224 (10) [M-Ac]⁺, 267 (10) [M]⁺.

C₁₀H₁₉BrOS (267.23)

6.2.3 2-(8-Acetylsulfanyl-octyl)-6-methoxy-2,5,7,8-tetramethyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolinium-bromid (154)

Zu einer Lösung des Isochinolins **153** (198 mg, 0.906 mmol, 1.0 Äq.) in entgastem Aceton (2 mL)



wurde Thioessigsäure-S-(8-bromo-octyl)-ester **87** (363 mg, 1.36 mmol, 1.5 Äq.) zugegeben und die Reaktionsmischung 60 h bei 50 °C gerührt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und der Rückstand durch Säulenchromatographie (CH₂Cl₂ / MeOH) gereinigt. Man erhielt die Titelverbindung (405 mg, 0.833 mmol, 92 %) als weißen Feststoff.

$R_f = 0.50$ (CH₂Cl₂ / MeOH = 9 : 1).

IR (KBr): $\tilde{\nu} = 2928$ cm⁻¹ (CH), 2853 (SC), 1690 (C=O), 1456 (CH₃), 1390, 1353 (CH₃), 1320, 1253 (ArC-O), 1104, 1002 (O-CH₃), 952, 901, 730, 627.

UV (CH₃CN): λ_{\max} (lg ϵ): 202.0 nm (6.724), 218.0 (2.290).

¹H-NMR (300 MHz, CD₃OD): δ = 1.30 - 1.50 (m, 8 H, 3'-H₂, 4'-H₂, 5'-H₂, 6'-H₂), 1.50 - 1.65 (m_c, 2 H, 2'-H₂), 1.80 - 2.00 (m, 2 H, 7'-H₂), 2.15, 2.19, 2.23 (3 x s, 9 H, 5-CH₃, 7-CH₃, 8-CH₃), 2.29 (s, 3 H, 2''-CH₃), 2.85 (t, J = 7.7 Hz, 2 H, 8'-H₂), 3.04 (t, J = 7.5 Hz, 2 H, 4-H₂), 3.14 (s, 3 H, 2-CH₃), 3.41 (t, J = 8.4 Hz, 2 H, 1'-H₂), 3.65 (s, 3 H, OCH₃), 3.60 - 3.80 (m_c, 2 H, 3-H₂), 4.45 - 4.60 (m_c, 2 H, 1-H₂).

¹³C-NMR (75.5 MHz, CD₃OD): δ = 11.89 (7-CH₃), 12.83 (5-CH₃), 14.92 (8-CH₃), 23.13 (C-2'), 23.61 (C-4), 27.30 (C-3'), 29.55, 29.75, 29.82, 29.92 (C-4', C-5', C-6', C-7'), 30.60 (C-2''), 30.65 (C-8'), 48.34 (2-CH₃), 57.75 (C-3), 60.70 (OCH₃), 62.22 (C-1), 64.78 (C-1'), 121.8 (C-5), 127.8 (C-7), 128.0 (C-8a), 130.1 (C-8), 134.0 (C-4a), 157.7 (C-6), 197.5 (C-1'').

MS (70 eV, EI): m/z (%) = 218 (100) [M-(CH₂)₈SAc-Br]⁺, 390 (18) [M-CH₃-Br]⁺, 405 (1) [M-Br]⁺.

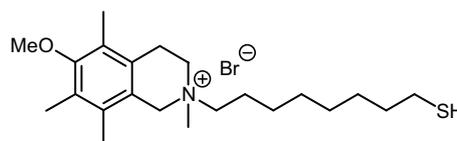
C₂₄H₄₀BrNO₂S (486.55)

Ber. C 59.25 H 8.29

Gef. C 59.23 H 8.02

6.2.4 2-(8-Mercapto-octyl)-6-methoxy-2,5,7,8-tetramethyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolinium-bromid (79)

Zu einer Lösung des Acetates **154** (326 mg, 0.671 mmol, 1.0 Äq.) in MeOH (8.2 mL) wurde eine HBr-Lsg. aus HBr (2.6 mL, 35 % in H₂O) und H₂O (3.3 mL) getropft und die Reaktionsmischung für 3 h auf



70 °C erhitzt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt, der Rückstand mit MeOH (5 x 15 mL) extrahiert, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und das Rohprodukt durch Säulenchromatographie (CH₂Cl₂ / MeOH) gereinigt. Man erhielt die Titelverbindung (253 mg, 0.570 mmol, 85 %) als weißen Feststoff.

R_f = 0.26 (CH₂Cl₂ / MeOH = 9 : 1).

Schmp.: 177.2 °C (EtOAc).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 2998 cm⁻¹ (CH), 2940 (CH), 2850 (SC), 1581, 1453 (CH₃), 1409, 1383 (CH₃), 1322, 1254 (ArC-O), 1111, 1087, 1006 (O-CH₃), 919, 901.

UV (CH₃CN): λ_{\max} (lg ϵ): 202.0 nm (6.125).

¹H-NMR (300 MHz, CD₃OD): δ = 1.30 - 1.50 (m, 8 H, 3'-H₂, 4'-H₂, 5'-H₂, 6'-H₂), 1.50 - 1.65 (m_c, 2 H, 7'-H₂), 1.80 - 2.00 (m, 2 H, 2'-H₂), 2.16, 2.19, 2.23 (3 x s, 9 H, 5-CH₃, 7-CH₃, 8-CH₃), 2.48 (t, J = 7.8 Hz, 2 H, 8'-H₂), 3.04 (t, J = 7.5 Hz, 2 H, 4-H₂), 3.15 (s, 3 H, 2-CH₃), 3.35 - 3.55 (m_c, 2 H, 1'-H₂), 3.65 (s, 3 H, OCH₃), 3.60 - 3.85 (m_c, 2 H, 3-H₂), 4.45 - 4.65 (m_c, 2 H, 1-H₂).

¹³C-NMR (75.5 MHz, CD₃OD): δ = 11.84 (7-CH₃), 12.79 (5-CH₃), 14.81 (8-CH₃), 23.16 (C-2'), 23.60 (C-4), 24.93 (8'-CH₃), 27.35 (C-3'), 29.19 (C-6'), 29.88 (C-5'), 30.05 (C-4'), 35.08 (C-7'), 48.34 (2-CH₃), 57.81 (C-3), 60.70 (OCH₃), 62.23 (C-1), 64.82 (C-1'), 121.7 (C-5), 127.8 (C-7), 128.0 (C-8a), 130.2 (C-8), 134.0 (C-4a), 157.8 (C-6).

MS (ESI): m/z (%) = 364 (100) $[M-Br]^+$, 809 (2) $[2M-Br]^+$.

$C_{22}H_{38}BrNOS$ (444.51)

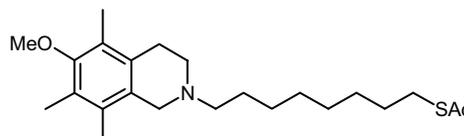
Ber. C 59.44 H 8.62

Gef. C 59.17 H 8.42

6.3 Synthese des Tetrahydro-isochinolinium-iodids 157

6.3.1 Thioessigsäure-*S*-[8-(6-methoxy-5,7,8-trimethyl-3,4-dihydro-1*H*-isochinolin-2-yl)-octyl]-ester (155)

Zu einer Suspension des Isochinolins **152** (300 mg, 1.46 mmol, 1.0 Äq.) und K_2CO_3 (222 mg, 1.77 mmol, 1.1 Äq.) in entgastem DMF (5 mL) wurde



Thioessigsäure-*S*-(8-bromo-octyl)-ester **87** (391

mg, 1.46 mmol, 1.0 Äq.) zugegeben und die Reaktionsmischung 26 h bei 40 °C gerührt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt, der Rückstand in 1 N $NaHCO_3$ -Lsg. (60 mL) aufgenommen und mit CH_2Cl_2 (3 x 60 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über $MgSO_4$ getrocknet, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und das Rohprodukt durch Säulenchromatographie (CH_2Cl_2 / MeOH) gereinigt. Man erhielt die Titelverbindung (360 mg, 0.920 mmol, 63 %) als weißen Feststoff.

R_f = 0.20 (CH_2Cl_2 / MeOH = 96 : 4).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 2931 cm^{-1} (CH), 2855 (SC), 2360, 1693 (C=O), 1462 (CH_3), 1375 (CH_3), 1352, 1318, 1248 (ArC-O), 1103, 1008 (O- CH_3), 724, 624.

UV (CH_3CN): λ_{max} (lg ϵ): 199.5 nm (4.242).

1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.30 - 1.50 (m, 8 H, 3'- H_2 , 4'- H_2 , 5'- H_2 , 6'- H_2), 1.50 - 1.70 (m_c , 4 H, 2'- H_2 , 7'- H_2), 2.08, 2.14, 2.21 (3 x s, 9 H, 5''- CH_3 , 7''- CH_3 , 8''- CH_3), 2.32 (s, 3 H, 2- CH_3), 2.52 (dd, J = 7.5, 8.0 Hz, 2 H, 8'- H_2), 2.65 - 2.80 (m_c , 4 H, 3''- H_2 , 4''- H_2), 2.86 (t, J = 7.5 Hz, 2 H, 1'- H_2), 3.50 (s, 2 H, 1''- H_2), 3.63 (s, 3 H, O CH_3).

^{13}C -NMR (50.3 MHz, $CDCl_3$): δ = 11.54 (7- CH_3), 12.47 (5- CH_3), 14.32 (8- CH_3), 27.24, 27.54, 27.83 (C-2, C-4'', C-6'), 28.77, 29.08, 29.14, 29.44, 29.49 (C-2', C-3', C-4', C-5', C-7'), 30.65 (C-1'), 50.41 (C-1''), 55.22 (C-8'), 58.74 (C-3''), 60.23 (O CH_3), 125.9 (C-5''), 126.5 (C-7''), 128.9 (C-8a''), 131.5 (C-8''), 131.6 (C-4a''), 154.8 (C-6''), 196.1 (C-1).

MS (DCI- NH_3): m/z (%) = 392 (100) $[M+1]^+$.

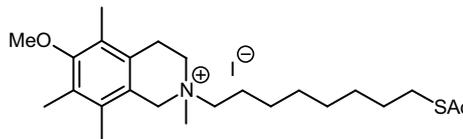
$C_{23}H_{37}NO_2S$ (391.61)

Ber. C 70.53 H 9.27

Gef. C 70.54 H 9.52

6.3.2 2-(8-Acetylsulfanyl-octyl)-6-methoxy-2,5,7,8-tetramethyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolinium-iodid (156)

Zu einer Lösung des Acetates **155** (171 mg, 0.437 mmol, 1.0 Äq.) in Aceton (7 mL) wurde



Methyliodid (68.2 mg, 0.481 mmol, 1.1 Äq.) zugegeben und die Reaktionsmischung 28 h bei

Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und der

Rückstand durch Säulenchromatographie (CH₂Cl₂ / MeOH) gereinigt. Man erhielt die

Titelverbindung (202 mg, 0.384 mmol, 88 %) als weißen Feststoff.

$R_f = 0.17$ (CH₂Cl₂ / MeOH = 96 : 4).

Schmp.: 128.9 °C (EtOAc).

IR (KBr): $\tilde{\nu} = 2990$ (CH), 2928 (CH), 2856 (SC), 1683 (C=O), 1458 (CH₃), 1390, 1353 (CH₃), 1321, 1253 (ArC-O), 1111, 1002 (O-CH₃), 958, 724, 637.

UV (CH₃CN): λ_{\max} (lg ϵ): 202.5 nm (7.040), 245.5 (1.504).

¹H-NMR (300 MHz, CD₃OD): $\delta = 1.30 - 1.50$ (m, 8 H, 3'-H₂, 4'-H₂, 5'-H₂, 6'-H₂), 1.50 - 1.65 (m_c, 2 H, 2'-H₂), 1.80 - 2.00 (m, 2 H, 7'-H₂), 2.15, 2.19, 2.22 (3 x s, 9 H, 5-CH₃, 7-CH₃, 8-CH₃), 2.28 (s, 3 H, 2''-CH₃), 2.85 (t, $J = 7.6$ Hz, 2 H, 8'-H₂), 3.04 (t, $J = 7.4$ Hz, 2 H, 4-H₂), 3.14 (s, 3 H, 2-CH₃), 3.43 (t, $J = 8.2$ Hz, 2 H, 1'-H₂), 3.64 (s, 3 H, OCH₃), 3.60 - 3.80 (m_c, 2 H, 3-H₂), 4.45 - 4.65 (m_c, 2 H, 1-H₂).

¹³C-NMR (75.5 MHz, CD₃OD): $\delta = 11.87$ (7-CH₃), 12.79 (5-CH₃), 14.92 (8-CH₃), 23.15 (C-2'), 23.63 (C-4), 27.28 (C-3'), 29.53, 29.75, 29.80, 29.91 (C-4', C-5', C-6', C-7'), 30.55 (C-2''), 30.66 (C-8'), 48.30 (2-CH₃), 57.86 (C-3), 60.71 (OCH₃), 62.30 (C-1), 64.86 (C-1'), 121.7 (C-5), 127.9 (C-7), 128.0 (C-8a), 130.2 (C-8), 134.0 (C-4a), 157.8 (C-6), 197.4 (C-1'').

MS (70 eV, EI): m/z (%) = 218 (100) [M-(CH₂)₈SAc-I]⁺, 390 (20) [M-CH₃-I]⁺, 405 (1)[M-I]⁺.

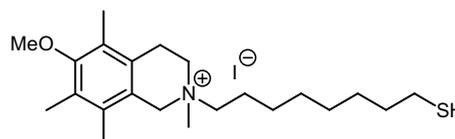
C₂₄H₄₀INO₂S (533.55)

Ber. C 54.03 H 7.56

Gef. C 53.70 H 7.31

6.3.3 2-(8-Mercapto-octyl)-6-methoxy-2,5,7,8-tetramethyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolinium-iodid (157)

Zu einer Lösung des Jodides **156** (150 mg, 0.282 mmol, 1.0 Äq.) in EtOH (12 mL) wurde konz. HCl-



Lsg. (4.2 mL) getropft und die Reaktionsmischung

für 2 h auf 70 °C erhitzt. Das Lösungsmittel wurde

im Vakuum entfernt, der Rückstand mit MeOH (5 x 15 mL) extrahiert, das

Lösungsmittel im Vakuum entfernt und das Rohprodukt durch Säulenchromatographie

(CH₂Cl₂ / MeOH) gereinigt. Man erhielt die Titelverbindung (102 mg, 0.209 mmol, 74

%) als weißen Feststoff.

$R_f = 0.17$ (CH₂Cl₂ / MeOH = 96 : 4).

Schmp.: 206.7 °C (EtOAc).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 2998 cm^{-1} (CH), 2936 (CH), 2849 (SC), 1580, 1454 (CH_3), 1379 (CH_3), 1321, 1254 (ArC-O), 1110, 1005 (O- CH_3), 900, 746.

UV (CH_3CN): λ_{max} ($\lg \epsilon$): 202.0 nm (6.976), 246.5 (1.383).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CD_3OD): δ = 1.30 - 1.50 (m, 8 H, 3'- H_2 , 4'- H_2 , 5'- H_2 , 6'- H_2), 1.50 - 1.65 (m_c , 2 H, 7'- H_2), 1.80 - 2.00 (m, 2 H, 2'- H_2), 2.16, 2.19, 2.22 (3 x s, 9 H, 5- CH_3 , 7- CH_3 , 8- CH_3), 2.48 (t, J = 7.8 Hz, 2 H, 8'- H_2), 3.05 (t, J = 7.5 Hz, 2 H, 4- H_2), 3.16 (s, 3 H, 2- CH_3), 3.35 - 3.55 (m_c , 2 H, 1'- H_2), 3.65 (s, 3 H, OCH_3), 3.65 - 3.85 (m_c , 2 H, 3- H_2), 4.50 - 4.65 (m_c , 2 H, 1- H_2).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75.5 MHz, CD_3OD): δ = 11.90 (7- CH_3), 12.81 (5- CH_3), 14.97 (8- CH_3), 23.20 (C-2'), 23.64 (C-4), 24.96 (8'- CH_3), 27.32 (C-3'), 29.19 (C-6'), 29.86 (C-5'), 30.02 (C-4'), 35.07 (C-7'), 48.53 (2- CH_3), 57.85 (C-3), 60.72 (OCH_3), 62.31 (C-1), 64.88 (C-1'), 121.7 (C-5), 127.8 (C-7), 128.0 (C-8a), 130.2 (C-8), 134.0 (C-4a), 157.7 (C-6).

MS (ESI): m/z (%) = 364 (100) $[\text{M-I}]^+$, 729 (10) $[2\text{M-I}]^+$; 127 (100) $[\text{I}]^-$.

$\text{C}_{22}\text{H}_{38}\text{INOS}$ (491.51)

Ber. C 53.76 H 7.79

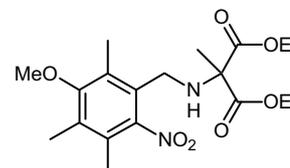
Gef. C 53.77 H 7.59

7 Synthese des Benzodiazepin-Haptens 80

7.1 Synthese des Tetrahydro-benzodiazepins 162

7.1.1 2-(3-Methoxy-2,4,5-trimethyl-6-nitro-benzylamino)-2-methylmalonsäure-diethylester (158)

Zu einer Suspension des Amins **90** (955 mg, 4.26 mmol, 1.0 Äq.) und Na_2CO_3 (248 mg, 2.34 mmol, 0.55 Äq.) in entgastem DMF (20 mL) wurde 2-Brom-2-methyl-diethylmalonat **89** (1.19 g, 4.69 mmol, 1.1 Äq.) zugegeben und die Reaktionsmischung



12 h bei 80 °C gerührt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt, der Rückstand in H_2O (100 mL) aufgenommen und mit Et_2O (3 x 100 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO_4 getrocknet, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und das Rohprodukt durch Säulenchromatographie (PE / Et_2O) gereinigt. Man erhielt die Titelverbindung (1.50 g, 3.79 mmol, 89 %) als klares Öl.

$R_f = 0.17$ (PE / $\text{Et}_2\text{O} = 85 : 15$).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.29$ (t, $J = 7.2$ Hz, 6 H, 2 x CH_2CH_3), 1.61 (s, 3 H, 2- CH_3), 2.14, 2.23, 2.35 (3 x s, 9 H, 2''- CH_3 , 4''- CH_3 , 5''- CH_3), 3.52 (s, 2 H, 1'- H_2), 3.68 (s, 3 H, OCH_3), 4.24 (q, $J = 7.3$ Hz, 4 H, 2 x CH_2CH_3).

$^{13}\text{C-NMR}$ (50.3 MHz, CDCl_3): $\delta = 11.78$ (2''- CH_3), 12.89 (4''- CH_3), 13.89 (CH_2CH_3), 13.99 (5''- CH_3), 14.62 (2- CH_3), 41.22 (C-1'), 60.17 (OCH_3), 61.74 (CH_2CH_3), 66.41 (C-2), 126.5 (C-2''), 127.1 (C-4''), 130.2 (C-1''), 130.9 (C-5''), 149.6 (C-6''), 157.8 (C-3''), 170.4 (C-1, C-3).

MS (DCI- NH_3): m/z (%) = 397 (100) $[\text{M}+1]^+$, 793 (10) $[2\text{M}+1]^+$.

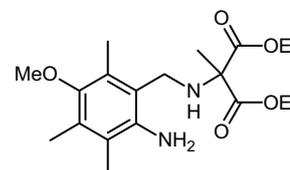
$\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_7$ (396.43)

Ber. C 57.80 H 6.92

Gef. C 57.56 H 7.12

7.1.2 2-(2-Amino-5-methoxy-3,4,6-trimethyl-benzylamino)-2-methylmalonsäure-diethylester (159)

a) Zu einer Lösung des Amins **83** (229 mg, 1.18 mmol, 1.0 Äq.) in entgastem DMF (5 mL) wurde 2-Brom-2-methyl-diethylmalonat **89** (328 mg, 1.30 mmol, 1.1 Äq.) zugegeben und die Reaktionsmischung 24 h bei 60 °C gerührt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und das Rohprodukt durch



Säulenchromatographie (CH_2Cl_2 / MeOH) gereinigt. Man erhielt die Titelverbindung (337 mg, 0.920 mmol, 78 %) als weißen Feststoff.

b) Zu einer Lösung des Nitroaromates **158** (1.31 g, 3.31 mmol, 1.0 Äq.) in EtOH (50 mL) wurde 10 %iges Pd / C (351 mg, 0.331 mmol, 0.1 Äq.) zugegeben und die Reaktionsmischung unter Wasserstoff-Atmosphäre (1 bar) 22 h bei Raumtemperatur

gerührt. Nach Filtration vom Katalysator wurde das Lösungsmittel in Vakuum entfernt und das Rohprodukt durch Säulenchromatographie (PE / Et₂O) gereinigt. Man erhielt die Titelverbindung (1.15 g, 2.94 mmol, 89 %) als weißen Feststoff.

$R_f = 0.45$ (CH₂Cl₂ / MeOH = 98 : 2).

IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3472$ cm⁻¹ (NH), 3385 (NH), 2986 (CH), 2359, 1729 (C=O), 1463 (CH₃), 1369 (CH₃), 1260 (ArC-O), 1078, 1018 (O-CH₃).

UV (CH₃CN): λ_{\max} (lg ϵ): 208.5 nm (3.352), 299.0 (0.280).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.29$ (t, $J = 7.2$ Hz, 6 H, 2 x CH₂CH₃), 1.67 (s, 3 H, 2-CH₃), 2.09, 2.22, 2.25 (3 x s, 9 H, 3''-CH₃, 4''-CH₃, 6''-CH₃), 3.60 (s, 3 H, OCH₃), 3.74 (s, 2 H, 2'-H₂), 4.25 (q, $J = 7.2$ Hz, 4 H, 2 x CH₂CH₃).

¹³C-NMR (50.3 MHz, CDCl₃): $\delta = 11.80$ (4''-CH₃), 12.95 (6''-CH₃), 13.18 (3''-CH₃), 14.07 (CH₂CH₃), 20.02 (2-CH₃), 41.67 (C-2'), 60.44 (OCH₃), 61.72 (CH₂CH₃), 66.57 (C-2), 119.7 (C-6''), 120.0 (C-1''), 126.9 (C-3''), 128.9 (C-4''), 140.9 (C-2''), 149.0 (C-5''), 171.0 (C-1, C-3).

MS (DCI-NH₃): m/z (%) = 367 (100) [M+1]⁺, 733 (10) [2M+1]⁺.

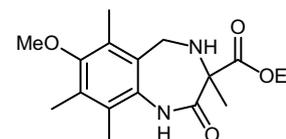
C₁₉H₃₀N₂O₅ (366.45)

Ber. C 62.27 H 8.25

Gef. C 62.47 H 8.25

7.1.3 7-Methoxy-3,6,8,9-tetramethyl-2-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-3-carbonsäure-ethyl-ester (160)

Zu einer Lösung des Amins **159** (1.01 g, 2.76 mmol, 1.0 Äq.) in entgastem CH₂Cl₂ (60 mL) wurde AlMe₃-Lsg. (2.76 mL, 2 M in Toluol, 5.52 mmol, 2.0 Äq.) bei 0 °C zugegeben und die Reaktionsmischung 3 d bei Raumtemperatur gerührt. Es wurde



vorsichtig 1 N HCl-Lsg. (100 mL) zugegeben, der Ansatz mit ges. NaHCO₃-Lsg. auf pH 12 gebracht und mit CH₂Cl₂ (4 x 100 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und das Rohprodukt durch Säulenchromatographie (CH₂Cl₂ / MeOH) gereinigt. Man erhielt die Titelverbindung (768 mg, 2.40 mmol, 87 %) als weißen Feststoff.

$R_f = 0.16$ (CH₂Cl₂ / MeOH = 98 : 2).

Schmp.: 234.6 °C (EtOAc).

IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3301$ cm⁻¹ (NH), 3205 (NH), 2994 (CH), 2934, 1727 (C=O), 1666 (NC=O), 1459 (CH₃), 1402, 1371 (CH₃), 1258 (C-O), 1102, 999 (C-O), 857, 790.

UV (CH₃CN): λ_{\max} (lg ϵ): 211.0 nm (3.097).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 0.98$ (t, $J = 6.9$ Hz, 3 H, CH₂CH₃), 1.45 (s, 3 H, 3-CH₃), 2.15, 2.21, 2.30 (3 x s, 9 H, 6-CH₃, 8-CH₃, 9-CH₃), 2.75 (s_{br}, 1 H, NH), 3.55 (dq, $J = 6.9, 11.5$ Hz, 1 H, CH_{2a}CH₃), 3.64 (s, 3 H, OCH₃), 3.70 (dq, $J = 6.9, 11.5$ Hz, 1 H, CH_{2b}CH₃), 3.88 (d, $J = 13.7$ Hz, 1 H, 5-H_a), 4.06 (d, $J = 13.7$ Hz, 1 H, 5-H_b), 7.63 (s_{br}, 1 H, NH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (50.3 MHz, CDCl_3): $\delta = 12.10$ (6- CH_3), 12.88 (8- CH_3), 13.74 (9- CH_3), 14.04 (CH_2CH_3), 24.38 (3- CH_3), 43.59 (C-5), 60.32 (OCH_3), 61.45 (CH_2CH_3), 64.85 (C-3), 126.6 (C-6), 128.2 (C-8), 129.7 (C-5a), 130.0 (C-9), 131.0 (C-9a), 155.5 (C-7), 170.0 (C-1'), 173.8 (C-2).

MS (70 eV, EI): m/z (%) = 247 (100) $[\text{M}-\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3]^+$, 274 (16) $[\text{M}-\text{OCH}_2\text{CH}_3]^+$, 320 (18) $[\text{M}]^+$.

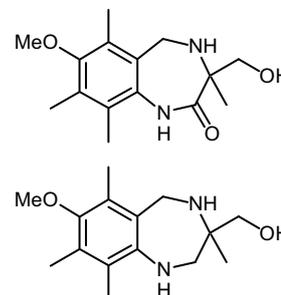
$\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_4$ (320.38)

Ber. 320.1736

Gef. 320.1736 (HRMS)

7.1.4 3-Hydroxymethyl-7-methoxy-3,6,8,9-tetramethyl-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[e][1,4]diazepin-2-on (161) und (7-Methoxy-3,6,8,9-tetramethyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-3-yl)-methanol (162)

Zu einer Suspension von LiAlH_4 (470 mg, 12.4 mmol, 6.0 Äq.) in entgastem THF (40 mL) wurde eine Lösung des Benzodiazepins **160** (662 g, 2.07 mmol, 1.0 Äq.) in entgastem THF (20 mL) bei 0 °C zugegeben und die Reaktionsmischung 5 h unter Rückfluss erhitzt. Es wurde vorsichtig H_2O (5 mL) und 2 N NaOH -Lsg. (5 mL) zugegeben und mit Et_2O (4 x 100 mL) extrahiert. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt der



Rückstand in H_2O aufgenommen und mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO_4 getrocknet, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und das Rohprodukt durch Säulenchromatographie (CH_2Cl_2 / MeOH) gereinigt. Man erhielt das Benzodiazepin-2-on (228 mg, 0.69 mmol, 42 %) und Benzodiazepin-3-yl-methanol (147 mg, 0.559 mmol, 27 %) und als weiße Feststoffe.

a) 3-Hydroxymethyl-7-methoxy-3,6,8,9-tetramethyl-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[e][1,4]diazepin-2-on (161)

$R_f = 0.23$ (CH_2Cl_2 / MeOH = 95 : 5).

Schmp.: 210.1 °C (EtOAc).

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.62$ (s, 3 H, 3- CH_3), 1.92, 1.99, 2.07 (3 x s, 9 H, 6- CH_3 , 8- CH_3 , 9- CH_3), 3.02 (d, $J = 11.5$ Hz, 1 H, 5- H_a), 3.40 (s, 3 H, OCH_3), 3.50 (d, $J = 11.5$ Hz, 1 H, 5- H_b), 3.61 (d, $J = 13.0$ Hz, 1 H, 1'- H_a), 3.86 (d, $J = 13.0$ Hz, 1 H, 1'- H_b).

MS (DCI- NH_3): m/z (%) = 279 (100) $[\text{M}+1]^+$, 557 (5) $[2\text{M}+1]^+$.

$\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_3$ (278.35)

b) (7-Methoxy-3,6,8,9-tetramethyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-3-yl)-methanol (162)

$R_f = 0.05$ (CH_2Cl_2 / MeOH = 95 : 5).

IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3405$ cm^{-1} (NH), 2931 (CH), 2827, 1575, 1464 (CH_3), 1255, 1088, 744.

UV (CH_3CN): λ_{max} (lg e) = 212.5 nm (3.185), 296.0 (0.973).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.14 (s, 3 H, 3'-CH₃), 2.08, 2.19, 2.21 (3 x s, 9 H, 6'-CH₃, 8'-CH₃, 9'-CH₃), 3.03 (d, *J* = 14.1 Hz, 1 H, 2'-H_a), 3.23 (d, *J* = 14.1 Hz, 1 H, 2'-H_b), 3.41 (d, *J* = 10.5 Hz, 1 H, 1-H_a), 3.60 (s, 3 H, OCH₃), 3.74 (d, *J* = 10.5 Hz, 1 H, 1-H_a), 4.00 (s, 2 H, 5'-H₂).

¹³C-NMR (50.3 MHz, CDCl₃): δ = 12.15 (6'-CH₃), 12.07 (8'-CH₃), 13.31 (9'-CH₃), 22.03 (3'-CH₃), 42.32 (C-5'), 54.61 (C-3'), 56.55 (C-2'), 60.36 (OCH₃), 67.16 (C-1), 121.4 (C-5a'), 125.7 (C-9'), 126.4 (C-6'), 127.6 (C-6), 143.7 (C-9a'), 150.4 (C-7').

MS (DCI-NH₃): *m/z* (%) = 265 (100) [M+1]⁺, 529 (8) [2M+1]⁺.

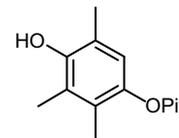
C₁₅H₂₄N₂O₂ (264.36)

8 Synthese des azyklischen Haptens 81

8.1 Synthese des Aldehydes 91

8.1.1 Pivalinsäure-4-hydroxy-2,3,5-trimethyl-phenylester (164)

Zu 2,3,6-Trimethyl-phenol **13** (50.0 g, 331 mmol, 1.0 Äq.) in CH₂Cl₂ (350 ml, entgast) wurde Pyridin (84.5 g, 1.07 mol) hinzugefügt und anschließend Pivaloylchlorid (40.3 g, 334 mmol, 1.01 Äq.) in CH₂Cl₂ (280 ml, entgast) langsam über 5 h zugegeben. Die Lösung wurde 40 h bei Raumtemperatur gerührt und mit Eisessig (64.1 g, 1.07 mol) gefolgt von Wasser (290 ml) versetzt. Die organische Phase wurde abgetrennt, mit Wasser gewaschen und, über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt. Den Rückstand reinigte man durch Kristallisation aus *n*Hexan (120 ml) und erhielt die Titelverbindung (66.4 g, 281 mmol, 85 %) in Form farbloser Kristalle.



$R_f = 0.32$ (PE / DE = 7 : 3).

IR (Film): $\tilde{\nu} = 3494$ cm⁻¹ (OH), 2981, 2938, 2875 (CH), 1734 (C=O), 1480 (CH₃), 1139 (Ar-C-O).

UV (CH₃CN): λ_{\max} (lg ϵ): 197.0 nm (2.2986) 279.5 (3.259).

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.37$ (s, 9 H, Piv-H), 2.02, 2.14, 2.17 (3 x s, 9 H, 3 x Aryl-CH₃), 4.62 (br s, 1 H, OH), 6.58 (s, 1 H, 6'-H).

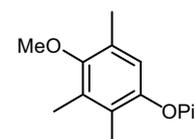
¹³C-NMR (50.3 MHz, CDCl₃): $\delta = 12.16, 12.52, 15.86$ (3 x Aryl-CH₃), 27.25 (Piv-CH₃), 39.10 (C-2), 120.2 (C-5'), 121.9 (C-6'), 123.8 (C-2'), 126.6 (C-3'), 142.1 (C-4'), 149.8 (C-1'), 178.0 (C-1).

MS (DCI-NH₃): m/z (%) = 254 (100) [M+18]⁺, 271 (34) [M+18+17]⁺, 490 (9) [2M+18]⁺.

C₁₄H₂₀O₃ (236.31)

8.1.2 Pivalinsäure-4-methoxy-2,3,5-trimethyl-phenylester (165)

Zu Phenol **164** (20.0 g, 84.7 mmol, 1.0 Äq.) in Aceton (600 ml, entgast) wurde Kaliumcarbonat (46.9 g, 339 mmol) im Schutzgasgegenstrom hinzugefügt und anschließend Methyljodid (33.7 g, 237 mmol) tropfenweise zugegeben. Die Lösung wurde 47 h bei 50 °C gerührt, auf Raumtemperatur gebracht, mit Wasser (3.0 l) versetzt und mit Essigester extrahiert. Die vereinigten Extrakte wurden mit Wasser gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Den Rückstand reinigte man durch Säulenfiltration (PE / DE) und erhielt die Titelverbindung (19.9 g, 79.6 mmol, 94 %) als klares Öl.



$R_f = 0.47$ (PE / DE = 8 : 2).

IR (Film): $\tilde{\nu} = 2974 \text{ cm}^{-1}$, 2956, 2934 (CH), 1747 (C=O), 1478, 1369 (CH₃), 1126 (ArC-O), 1096 (O-CH₃).

UV (CH₃CN): λ_{max} (lg ϵ): 197.0 nm (4.637), 276.0 (2.823).

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.37$ (s, 9 H, Piv-H), 2.01, 2.21, 2.24 (3 x s, 9 H, 3 x Aryl-CH₃), 3.67 (s, 3 H, OCH₃) 6.64 (s, 1 H, 6'-H).

¹³C-NMR (50.3 MHz, CDCl₃): $\delta = 12.60$, 12.70, 15.94 (3 x Aryl-CH₃), 27.25 (Piv-CH₃), 39.07 (C-2), 59.89 (OCH₃), 121.1 (C-6'), 127.3 (C-5'), 128.8 (C-3'), 130.8 (C-2'), 145.0 (C-1'), 154.3 (C-4'), 177.0 (C-1).

MS (DCI-NH₃): m/z (%) = 268 (100) [M+18]⁺, 285 (28) [M+18+17]⁺, 518 (8) [2M+18]⁺.

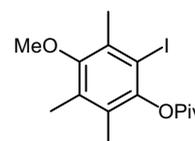
C₁₅H₂₂O₃ (250.33)

Ber. C 71.97 H 8.86

Gef. C 72.06 H 8.70

8.1.3 Pivalinsäure-2-iodo-4-methoxy-3,5,6-trimethyl-phenylester (166)

a) Nach *Königstein*: Der Ester **165** (500 mg, 2.00 mmol, 1.0 Äq.), gelöst in einer Mischung aus Eisessig (1.02 ml), Wasser (0.18 ml) und konz. Schwefelsäure (0.036 ml), wurde mit Iod (203 mg, 0.80 mmol) und Periodsäure (79.8 mg, 0.35 mmol) 15 h unter Lichtausschluss auf



55 °C erwärmt. Nach Zugabe von Wasser (5 ml) wurde mit CH₂Cl₂ extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. NaHCO₃-Lsg. neutralisiert, mit 0.1 N Natriumthiosulfatlösung und ges. NaCl-Lsg. gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Den Rückstand reinigte man durch Säulenchromatographie (PE / DE) und erhielt die Titelverbindung (625 mg, 1.66 mmol, 83 %) als weißen Feststoff.

b) Nach *Kumadaki*: Zu einer Suspension vom Ester **165** (16.8 g, 67.1 mmol, 1.0 Äq.) und CF₃COOAg (15.3 g, 69.1 mmol, 1.03 Äq.) in CH₂Cl₂ (600 ml) wurde Iod (17.9 g, 70.4 mmol, 1.05 Äq.) in CH₂Cl₂ (600 ml) tropfenweise hinzugefügt und nach 2 h eine Lösung von NaHCO₃ (11.3 g, 134 mmol) und Natrium-thiosulfat·5 H₂O (16.6 g, 67.1 mmol) in Wasser (600 ml) zugegeben. Die Mischung wurde durch Cellite filtriert, das Filtrat mit CH₂Cl₂ (2 x 100 ml) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit ges. NaHCO₃-Lsg. (200 ml) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Den Rückstand reinigte man durch Säulenchromatographie (PE / DE) und erhielt die Titelverbindung (24.5 g, 65.1 mmol, 97 %) als weißen Feststoff.

$R_f = 0.28$ (PE / DE = 9 : 1).

IR (Film): $\tilde{\nu} = 2990 \text{ cm}^{-1}$, 2970, 2933 (CH), 1747 (C=O), 1477, 1383 (CH₃), 1116 (ArC-O), 1088 (O-CH₃).

UV (CH₃CN): λ_{max} (lg ϵ): 206.0 nm (4.594), 271.0 (2.959).

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.45$ (s, 9 H, Piv-H), 2.06, 2.19, 2.42 (3 x s, 9 H, 3 x Aryl-CH₃), 3.65 (s, 3 H, OCH₃).

$^{13}\text{C-NMR}$ (50.3 MHz, CDCl_3): $\delta = 12.88, 14.07, 22.12$ (3 x Aryl- CH_3), 27.51 (Piv- CH_3), 39.35 (C-2), 60.25 (OCH_3), 95.44 (C-2'), 128.3 (C-5'), 130.9 (C-3'), 133.1 (C-6'), 145.7 (C-1'), 153.9 (C-4'), 175.6 (C-1).

MS (DCI- NH_3): m/z (%) = 394 (52) $[\text{M}+18]^+$, 411 (36) $[\text{M}+18+17]^+$, 770 (100) $[\text{2M}+18]^+$.

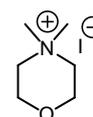
$\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{IO}_3$ (376.23)

Ber. C 47.89 H 5.63

Gef. C 48.47 H 5.63

8.1.4 4,4-Dimethyl-morpholin-4-ium-iodid (168)

Zu einer Lösung des *N*-Methyl-morpholins **167** (20.0 g, 198 mmol, 1.0 Äq.) in trockenem Aceton (200 mL) wurde MeI (42.1 g, 297 mmol, 1.5 Äq.) zugegeben und die Reaktionsmischung 12 h bei Raumtemperatur gerührt. Der Ansatz wurde in Et_2O (2 L) aufgenommen, der Niederschlag abfiltriert, mit Et_2O gewaschen und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Man erhielt die Titelverbindung (46.6 g, 192 mmol, 97 %) als weißen Feststoff.



Schmp.: 246 °C (Aceton).

IR (KBr): $\tilde{\nu} = 2968 \text{ cm}^{-1}$ (CH), 2872 (CH), 1471 (CH_3), 1405, 1379 (CH_3), 1297, 1236, 1135, 1107, 1039 (C-O), 1013, 971, 925, 888, 850.

UV (CH_3CN): λ_{max} (lg ϵ): 208.0 nm (1.832), 247.0 (1.411).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, D_2O): $\delta = 3.27$ (s, 6 H, 2 x CH_3), 3.52 (t, $J = 7.5$ Hz, 4 H, 3- H_2 , 5- H_2), 4.05 - 4.12 (m, 4 H, 2- H_2 , 6- H_2).

$^{13}\text{C-NMR}$ (50.3 MHz, D_2O): $\delta = 52.02$ (2 x CH_3), 61.25 (C-2, C-6), 61.30 (C-3, C-5).

MS (70 eV, EI): m/z (%) = 101 (60) $[\text{M-ICH}_3]^+$, 126 (20) $[\text{I}]^+$, 141 (15) $[\text{ICH}_3]^+$, 227 (1) $[\text{M-CH}_3]^+$.

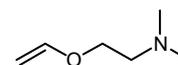
$\text{C}_6\text{H}_{14}\text{INO}$ (243.09)

Ber. C 29.65 H 5.81

Gef. C 30.54 H 5.97

8.1.5 Dimethyl-(2-vinyloxy-ethyl)-amine (170)

Zu einer Lösung von AgNO_3 (25.5 g, 150 mmol, 1.5 Äq.) in H_2O (500 mL) wurde eine Lösung von NaOH (8.00 g, 200 mmol, 2.0 Äq.) in H_2O (100 mL) zugegeben und die Reaktionsmischung 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Der Niederschlag von Ag_2O wurde abfiltriert, mit H_2O gewaschen, zu einer Lösung des Methiodides **168** (24.3 g, 100 mmol, 1.0 Äq.) in H_2O (300 mL) zugegeben und die Reaktionsmischung 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Filtration wurde die wässrige Lösung im Vakuum eingeeengt und der Rückstand auf 130 °C erhitzt, wobei man das Produkt durch Destillation (90 - 97 °C) als Azeotrop mit Wasser erhielt. Das Azeotrop wurde in Et_2O (250 mL) aufgenommen, mit Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Erneute Destillation lieferte die Titelverbindung (9.78 g, 86.0 mmol, 86 %) als klares Öl.



IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3119 \text{ cm}^{-1}$ (C=CH), 2942 (CH), 2820, 2771, 2362, 1936, 1613 (C=C), 1462 (CH₃), 1363 (CH₃), 1320, 1203, 1156, 1075, 1041 (C-O), 1001, 987, 810.

UV (CH₃CN): λ_{max} (lg ϵ): 192.5 nm (0.637).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 2.29$ (s, 6 H, 2 x CH₃), 2.60 (t, $J = 6.2$ Hz, 2 H, 1-H₂), 3.77 (t, $J = 6.2$ Hz, 2 H, 2-H₂), 4.00 (dd, $J = 2.0, 7.3$ Hz, 1 H, 2'-trans-H₂), 4.18 (dd, $J = 2.0, 14$ Hz, 1 H, 2'-cis-H₂), 6.52 (dd, $J = 7.3, 14$ Hz, 1 H, 1'-H₂).

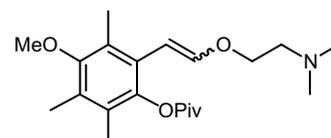
¹³C-NMR (50.3 MHz, CDCl₃): $\delta = 45.62$ (2 x CH₃), 57.96 (C-1), 65.25 (C-2), 86.13 (C-2'), 151.7 (C-1').

MS (70 eV, EI): m/z (%) = 58 (100) [M-CH₂=CHOCH₂]⁺, 72 (5) [M-CH₂=CHO]⁺, 115 (15) [M]⁺.

C₆H₁₃NO (115.17)

8.1.6 *E,Z*-2,2-Dimethyl-propionsäure-2-[2-(dimethylamino-ethoxy)-vinyl]-4-methoxy-3,5,6-trimethyl-phenyl-ester (2 Diastereomere) (171)

a) Analog AAV 3 setzte man den Iodaromat **166** (100 mg, 0.266 mmol, 1.00 Äq.), Vinylether **170** (45.8 mg, 0.399 mmol, 1.5 Äq.), K₂CO₃ (73.5 mg, 0.532 mmol, 2.0 Äq.), TBACl (73.9 mg, 0.266 mmol, 1.0 Äq.) und Pd(OAc)₂ (17.8



mg, 0.0797 mmol, 0.3 Äq.) in DMF (1 mL) bei 85 °C innerhalb 24 h um. Die Reinigung erfolgte durch Säulenchromatographie (CH₂Cl₂ / MeOH). Man erhielt die Titelverbindung (82.1 mg, 0.226 mmol, 85 %) als weißen Feststoff.

b) Analog AAV 3 setzte man den Iodaromat **166** (100 mg, 0.266 mmol, 1.00 Äq.), Vinylether **170** (45.8 mg, 0.399 mmol, 1.5 Äq.), Na₂CO₃ (56.3 mg, 0.532 mmol, 2.0 Äq.), TBACl (73.9 mg, 0.266 mmol, 1.0 Äq.) und Herrmann-Beller-Katalysator (12.5 mg, 0.0113 mmol, 0.05 Äq.) in DMF / MeCN (1 : 1, 0.5 mL) bei 120 °C innerhalb 24 h um. Die Reinigung erfolgte durch Säulenchromatographie (CH₂Cl₂ / MeOH). Man erhielt die Titelverbindung (84.9 mg, 0.234 mmol, 88 %) als klares Öl.

R_f = 0.17 (CH₂Cl₂ / MeOH = 95 : 5).

IR (KBr): $\tilde{\nu} = 2944 \text{ cm}^{-1}$ (CH), 2823, 2771, 1744 (C=O), 1640 (C=C), 1458 (CH₃), 1395 (CH₃), 1320, 1243, 1129, 1037 (C-O), 960, 848.

UV (CH₃CN): λ_{max} (lg ϵ) = 197.0 nm (3.219), 247.5 (1.579).

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.36$ (s, 9 H, 3 x 2-CH₃), 1.99, 2.20, 2.22, 2.30 (4 x s, 15 H, 3'-CH₃, 5'-CH₃, 6'-CH₃, N(CH₃)₂), 3.52, 2.63 (2 x t, $J = 7.4$ Hz, 2 H, 2''-H₂), 3.65, 3.66 (2 x s, 3 H, OCH₃), 3.89 (t, $J = 7.0$ Hz, 1''-H), 5.01, 5.43 (2 x d, $J = 3.2, 6.0$ Hz, 1 H, 1''-H), 6.14, 6.52 (2 x d, $J = 3.2, 6.0$ Hz, 1 H, 2''-H).

¹³C-NMR (50.3 MHz, CDCl₃): $\delta = 12.70, 12.88, 13.59$ (3'-CH₃, 5'-CH₃, 6'-CH₃), 27.30 (3 x 2-CH₃), 39.02 (C-2), 45.65 (NCH₃), 45.81 (NCH₃), 58.12 (C-2''), 59.96 (OCH₃), 66.44 (C-1''), 98.02 (C-1''), 126.7 (C-3'), 127.1 (C-5'), 127.9 (C-2'), 128.5 (C-6'), 143.3 (C-1'), 150.3 (C-1''), 154.0 (C-4'), 176.2 (C-1).

MS (70 eV, EI): m/z (%) = 58 (100) $[M-ArCH=CHOCH_2]^+$, 72 (80) $[M-ArCH=CHO]^+$, 363 (20) $[M]^+$.

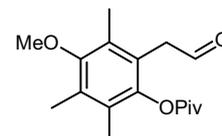
C₂₁H₃₃NO₄ (363.49)

Ber. 363.2387

Gef. 363.2387 (HRMS)

8.1.7 2,2-Dimethyl-propionsäure-4-methoxy-2,3,5-trimethyl-6-(2-oxoethyl)-phenyl-ester (91)

Analog AAV 3 setzte man den Iodaromat **166** (5.00 g, 13.3 mmol, 1.00 Äq.), Vinylether **170** (2.29 g, 19.9 mmol, 1.5 Äq.), K₂CO₃ (3.67 g, 26.6 mmol, 2.0 Äq.), TBACl (3.67 g, 13.3 mmol, 1.0 Äq.) und Pd(OAc)₂ (597 mg, 2.66 mmol, 0.2 Äq.) in DMF (20 mL) bei 80 °C innerhalb 48 h um. Das Rohprodukt wurde in Pentan (120 mL) aufgenommen, 3 N H₂SO₄-Lsg. (160 ml) zugegeben und das 2-Phasensystem 2h bei Raumtemperatur gerührt. Der Ansatz wurde mit Et₂O (3 x 200 mL) extrahiert, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und das Rohprodukt durch Säulenchromatographie (PE / Et₂O) gereinigt. Man erhielt die Titelverbindung (2.61 g, 8.91 mmol, 67 %) als weißen Feststoff.



R_f = 0.18 (PE / Et₂O = 9 : 1).

Schmp.: 85.7 °C (EtOAc).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 2975 cm⁻¹ (CH), 2937 (CH), 2874, 2725, 1748 (C=O), 1724 (C=O), 1460 (CH₃), 1397 (CH₃), 1323, 1271, 1239 (ArC-O), 1059, 1004 (O-CH₃), 890, 761.

UV (CH₃CN): λ_{max} (lg ϵ): 197.5 nm (4.260), 276.5 (0.059).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.38 (s, 9 H, 3 x 2-CH₃), 2.02, 2.20, 2.23 (3 x s, 9 H, 2'-CH₃, 3'-CH₃, 5'-CH₃), 3.30 - 3.75 (m, 2 H, 1''-H₂), 3.67 (s, 3 H, OCH₃), 9.53 (t, J = 2.2 Hz, 2''-H).

¹³C-NMR (50.3 MHz, CDCl₃): δ = 12.78, 12.90, 13.01 (2'-CH₃, 3'-CH₃, 5'-CH₃), 27.25 (3 x 2-CH₃), 39.24 (C-2), 42.64 (C-1''), 60.23 (OCH₃), 121.8 (C-5'), 127.9 (C-3'), 128.6 (C-6'), 130.5 (C-2'), 144.5 (C-1'), 154.6 (C-4'), 176.6 (C-1), 198.9 (C-2'').

MS (70 eV, EI): m/z (%) = 190 (95) $[M-Piv-CH_3]^+$, 208 (100) $[M-Piv]^+$, 292 (70) $[M]^+$.

C₁₇H₂₄O₄ (292.37)

Ber. C 69.84 H 8.27

Gef. C 69.79 H 8.03

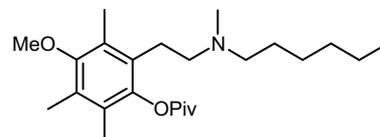
Ber. 292.1675

Gef. 292.1675 (HRMS)

8.2 Synthese des Hydrochlorides 174

8.2.1 2,2-Dimethyl-propionsäure-2-[2-(hexyl-methyl-amino)-ethyl]-4-methoxy-3,5,6-trimethyl-phenyl-ester (172)

Zu einer Lösung des Aldehydes **91** (200 mg, 0.684 mmol, 1.0 Äq.) in 1,2-Dichlorethan (2.5 mL) wurde *N*-Methyl-hexylamin (82.8 mg, 0.718 mmol, 1.05 Äq.)



zugegeben und die Reaktionsmischung 10 min gerührt, sodann $\text{NaHB}(\text{OAc})_3$ (231 mg, 1.09 mmol, 1.6 Äq.) zugegeben und 6 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt, der Rückstand in 1 N NaHCO_3 -Lsg. (50 mL) aufgenommen und mit CH_2Cl_2 (3 x 20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO_4 getrocknet, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und das Rohprodukt durch Säulenchromatographie (CH_2Cl_2 / MeOH) gereinigt. Man erhielt die Titelverbindung (250 mg, 0.636 mmol, 93 %) als klares Öl.

$R_f = 0.25$ (CH_2Cl_2 / MeOH = 97 : 3).

IR (Film): $\tilde{\nu} = 2958 \text{ cm}^{-1}$ (CH), 2931(CH), 2871, 1748 (C=O), 1650, 1455 (CH_3), 1369 (CH_3), 1241 (C-O), 1120, 1030 (C-O), 891, 802.

UV (CH_3CN): λ_{max} (lg ϵ): 197.5 nm (4.816), 269.0 (0.053).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.88$ (t, $J = 7.1$ Hz, 3 H, 6'''-H₃), 1.20 - 1.40 (m, 6 H, 3'''-H₂, 4'''-H₂, 5'''-H₂), 1.42 (s, 9 H, 3 x 2-CH₃), 1.40 - 1.60 (m, 2 H, 2'''-H₂), 1.98, 2.19, 2.35 (3 x s, 9 H, 3'-CH₃, 5'-CH₃, 6'-CH₃), 2.35 (s, 3 H, NCH₃), 2.30 - 2.65 (m_{überlagert}, 5 H, 1''-H₂, 2''-H_a, 1'''-H₂), 2.70 - 2.85 (m, 1 H, 2''-H_b), 3.65 (s, 3 H, OCH₃).

$^{13}\text{C-NMR}$ (50.3 MHz, CDCl_3): $\delta = 12.11, 12.77, 12.01$ (3'-CH₃, 4'-CH₃, 6'-CH₃), 14.07 (C-6'''), 22.64 (C-1''), 25.80 (C-5'''), 27.23 (C-3'''), 27.44 (C-2'''), 27.47 (3 x 2-CH₃), 31.82 (C-4'''), 39.24 (C-2), 42.16 (NCH₃), 56.74 (C-1'''), 58.13 (C-2''), 60.09 (OCH₃), 127.3 (C-3'), 127.7 (C-5'), 128.5 (C-6'), 129.0 (C-2'), 144.1 (C-1'), 154.5 (C-4'), 176.8 (C-1).

MS (DCI-NH₃): m/z (%) = 392 (100) $[\text{M}+1]^+$, 783 (5) $[2\text{M}+1]^+$.

C₂₄H₄₁NO₃ (391.59)

Ber. C 72.63 H 10.19

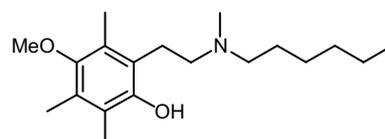
Gef. C 73.61 H 10.55

Ber. 391.3086

Gef. 391.3086 (HRMS)

8.2.2 2-[2-(Hexyl-methyl-amino)-ethyl]-4-methoxy-3,5,6-trimethyl-phenol (173)

Zu einer Lösung des Esters **172** (169 mg, 0.431 mmol, 1.0 Äq.) in CH_2Cl_2 (3 mL) wurde DIBAH-Lsg. (1.3 mL, 1 M in Hexan, 1.29 mmol, 3.0 Äq.) zugegeben und die



Reaktionsmischung 4 h bei Raumtemperatur gerührt. Es wurde vorsichtig ges. Na-K-Tartrat-Lsg. (50 mL) zugegeben und der Ansatz mit CH_2Cl_2 (3 x 50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und das Rohprodukt durch Säulenchromatographie (CH_2Cl_2 / MeOH) gereinigt. Man erhielt die Titelverbindung (123 mg, 0.401 mmol, 93 %) als klares Öl.

$R_f = 0.27$ (CH_2Cl_2 / MeOH = 97 : 3).

IR (Film): $\tilde{\nu} = 2931 \text{ cm}^{-1}$ (CH), 2871, 2642, 1572, 1463 (CH_3), 1402, 1375 (CH_3), 1254 (C-O), 1087, 1006 (C-O), 843, 815.

UV (CH_3CN): λ_{max} (lg ϵ): 204.0 nm (3.850), 288.5 (0.250).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.86$ (t, $J = 7.1$ Hz, 3 H, 6''- H_3), 1.20 - 1.35 (m, 6 H, 3''- H_2 , 4''- H_2 , 5''- H_2), 1.45 - 1.65 (m_c , 2 H, 2''- H_2), 2.16, 2.19 (2 x s, 9 H, 3- CH_3 , 5- CH_3 , 6- CH_3), 2.40 (s, 3 H, NCH_3), 2.45 - 2.55 (m, 2 H, 1''- H_2), 2.62 - 2.70 (m, 2 H, 1'- H_2), 2.77 - 2.85 (m, 2 H, 2'- H_2), 3.61 (s, 3 H, OCH_3).

$^{13}\text{C-NMR}$ (50.3 MHz, CDCl_3): $\delta = 12.42$, 12.52, 12.71 (6- CH_3 , 5- CH_3 , 4- CH_3), 13.97 (C-6''), 22.51 (C-1'), 26.37, 26.47, 26.91, 31.59 (C-2'', C-3'', C-4'', C-5''), 41.96 (NCH_3), 58.29 (C-1''), 59.14 (C-2'), 60.34 (OCH_3), 123.2 (C-3), 125.1 (C-5), 125.5 (C-6), 128.1 (C-2), 149.3 (C-1), 151.1 (C-4).

MS (DCI- NH_3): m/z (%) = 308 (100) $[\text{M}+1]^+$, 615 (40) $[2\text{M}+1]^+$.

$\text{C}_{19}\text{H}_{33}\text{NO}_2$ (307.47)

Ber. C 73.61 H 10.34

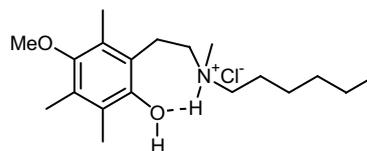
Gef. C 74.22 H 10.82

Ber. 307.2511

Gef. 307.2511 (HRMS)

8.2.3 Hexyl-[2-(2-hydroxy-5-methoxy-3,4,6-trimethyl-phenyl)-ethyl]-methyl-ammonium-chlorid (174)

Zu einer Lösung des Amins **173** (40.0 mg, 0.130 mmol, 1.0 Äq.) in Et_2O (1 mL) wurde $\text{HCl}_{(\text{g})}$ -Lsg. (0.13 mL, 2 M in Et_2O , 0.260 mmol, 2.0 Äq.) zugegeben und die Reaktionsmischung 1 h bei Raumtemperatur gerührt.



Nach Filtration erhielt man die Titelverbindung (43.3 mg, 0.126 mmol, 97 %) als weißen Feststoff.

Schmp.: 167.3 °C (EtOAc).

IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3195 \text{ cm}^{-1}$ (OH), 2955 (CH), 2937, 2921, 2857, 2646, 1454 (CH_3), 1409, 1380 (CH_3), 1345, 1292, 1249 (C-O), 1087, 1009 (C-O), 938, 837.

UV (CH_3CN): λ_{max} (lg ϵ): 200.5 nm (4.645), 268.0 (0.239).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.89$ (t, $J = 6.9$ Hz, 3 H, 6''- H_3), 1.25 - 1.40 (m, 6 H, 3''- H_2 , 4''- H_2 , 5''- H_2), 1.70 - 2.00 (m_c , 2 H, 2''- H_2), 2.17, 2.18, 2.23 (3 x s, 9 H, 3'- CH_3 , 4'- CH_3 , 6'- CH_3), 2.85 (d, $J = 3.6$ Hz, 3 H, NCH_3), 2.90 - 3.40 (m, 6 H, 1- H_2 , 2- H_2 , 1''- H_2), 3.60 (s, 3 H, OCH_3), 6.55 (s_{br} , 1 H, OH), 11.78 (s_{br} , 1 H, NH^+).

$^{13}\text{C-NMR}$ (50.3 MHz, CDCl_3): $\delta = 12.32, 12.64, 12.79$ ($3'\text{-CH}_3, 4'\text{-CH}_3, 6'\text{-CH}_3$), 22.42 (C-2), 23.65, 24.51, 26.55, 28.04, 28.69, 28.85 (C-2'', C-3'', C-4'', C-5'', C-6'', C-8''), 33.77 (C-7''), 39.61 (NCH₃), 54.62 (C-1''), 55.85 (C-1), 60.28 (OCH₃), 119.2 (C-6'), 122.9 (C-4'), 126.4 (C-3'), 129.4 (C-1'), 148.8 (C-2'), 150.4 (C-5').

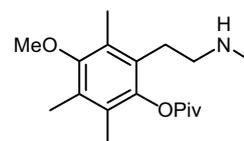
MS (ESI): m/z (%) = 193 (85) $[\text{M-CH}_3\text{NH}(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3\text{-Cl}]^+$, 308 (100) $[\text{M-Cl}]^+$.

$\text{C}_{19}\text{H}_{34}\text{ClNO}_2$ (343.93)

8.3 Synthese des Hydrochlorides 81

8.3.1 2,2-Dimethyl-propionsäure-4-methoxy-2,3,5-trimethyl-6-(2-methylamino-ethyl)-phenyl-ester (175)

Zu einer Lösung des Aldehydes **91** (400 mg, 1.37 mmol, 1.0 Äq.) in CH_2Cl_2 (2.5 mL) wurde Methylamin-Lsg. (0.60 mL, 8 M in EtOH, 4.79 mmol, 3.5 Äq.) zugegeben und die Reaktionsmischung 10 min gerührt, sodann HOAc (279 mg, 4.65 mmol, 3.4 Äq.) und $\text{NaHB}(\text{OAc})_3$ (435 mg, 2.02 mmol, 1.5 Äq.) zugegeben und 3 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt, der Rückstand in 1 N NaHCO_3 -Lsg. (50 mL) aufgenommen und mit CH_2Cl_2 (3 x 20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO_4 getrocknet, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und das Rohprodukt durch Säulenchromatographie (CH_2Cl_2 / MeOH) gereinigt. Man erhielt die Titelverbindung (250 mg, 0.636 mmol, 93 %) als klares Öl. $R_f = 0.11$ (CH_2Cl_2 / MeOH = 95 : 5).



IR (Film): $\tilde{\nu} = 3345 \text{ cm}^{-1}$ (NH), 2985 (CH), 2940, 2907, 1739, 1529 (NO_2), 1453 (CH_3), 1372 (CH_3), 1264 (C-O), 1106, 1021 (C-O), 960, 860.

UV (CH_3CN): λ_{max} (lg ϵ): 199.0 nm (5.556), 251.5 (0.239).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.41$ (s, 9 H, 3 x 2- CH_3), 1.97, 2.19, 2.26 (3 x s, 9 H, 2'- $\text{CH}_3, 3'\text{-CH}_3, 5'\text{-CH}_3$), 2.47 (s, 3 H, NCH₃), 2.50 - 2.85 (m, 4 H, 1''- $\text{H}_2, 2''\text{-H}_2$), 3.65 (s, 3 H, OCH₃).

$^{13}\text{C-NMR}$ (50.3 MHz, CDCl_3): $\delta = 12.25, 12.75, 12.97$ (2'- $\text{CH}_3, 3'\text{-CH}_3, 5'\text{-CH}_3$), 27.34 (3 x 2- CH_3), 27.50 (C-1''), 35.80 (NCH₃), 39.24 (C-2), 50.72 (C-2''), 60.06 (OCH₃), 127.4 (C-5'), 127.9 (C-3'), 128.0 (C-2'), 128.8 (C-6'), 144.1 (C-1'), 154.5 (C-4'), 176.8 (C-1).

MS (70 eV, EI): m/z (%) = 207 (100) $[\text{M-Piv-CH}_3]^+$, 307 (3) $[\text{M}]^+$.

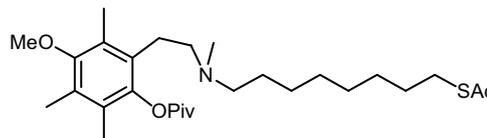
$\text{C}_{18}\text{H}_{29}\text{NO}_3$ (307.43)

Ber. 307.2147

Gef. 307.2147 (HRMS)

8.3.2 2,2-Dimethyl-propionsäure-2-{2[8-acetylsulfanyl-octyl)-methyl-amino]-ethyl}-4-methoxy-3,5,6-trimethyl-phenyl-ester (176)

Zu einer Suspension des Amins **175** (277 mg, 0.902 mmol, 1.0 Äq.) und K_2CO_3 (137 mg, 0.992 mmol, 1.1 Äq.) in DMF (9 mL) wurde eine



Lösung des Bromides **87** (241 mg, 0.902 mmol, 1.0 Äq.) in DMF (4 mL) zugegeben und die Reaktionsmischung 48 h auf 50 °C erhitzt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt, der Rückstand in 1 N $NaHCO_3$ -Lsg. (50 mL) aufgenommen und mit CH_2Cl_2 (3 x 40 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und das Rohprodukt durch Säulenchromatographie (CH_2Cl_2 / MeOH) gereinigt. Man erhielt die Titelverbindung (285 mg, 0.577 mmol, 64 %) als klares Öl.

R_f = 0.33 (CH_2Cl_2 / MeOH = 96 : 4).

1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.20 - 1.60 (m, 12 H, 2''-H₂, 3''-H₂, 4''-H₂, 5''-H₂, 6''-H₂, 7''-H₂), 1.42 (s, 9 H, 3 x 2-CH₃), 1.98, 2.19, 2.25 (3 x s, 9 H, 3'-CH₃, 5'-CH₃, 6'-CH₃), 2.31 (s, 3 H, NCH₃), 2.37 (s, 3 H, 2''''-H₃), 2.25 - 2.40 (m_{überlagert}, 3 H, 1''-H_a, 1'''-H₂), 2.40 - 2.60 (m, 2 H, 1''-H_b, 2''-H_a), 2.65 - 2.80 (m, 1 H, 2''-H_b), 2.86 (t, J = 7.4 Hz, 2 H, 8''''-H₂), 3.65 (s, 3 H, OCH₃).

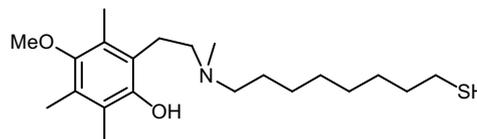
^{13}C -NMR (50.3 MHz, $CDCl_3$): δ = 12.12, 12.75, 12.99 (3'-CH₃, 5'-CH₃, 6'-CH₃), 25.61 (C-1''), 27.45 (3 x 2-CH₃), 27.23, 27.38, 28.72, 29.03, 29.09, 29.35, 29.45 (C-2''', C-3''', C-4''', C-5''', C-6''', C-7''', C-8'''), 30.61 (C-2'''''), 39.22 (C-2), 42.00 (NCH₃), 56.61 (C-1'''), 57.97 (C-2''), 60.07 (OCH₃), 127.3 (C-3'), 127.7 (C-5'), 128.6 (C-6'), 128.7 (C-2'), 144.1 (C-1'), 154.5 (C-4'), 176.8 (C-1), 196.0 (C-1''''').

MS (DCI-NH₃): m/z (%) = 494 (100) $[M+1]^+$, 987 (5) $[2M+1]^+$.

$C_{28}H_{47}NO_4S$ (493.74)

8.3.3 2-{2-[(Mercapto-octyl)-methyl-amino]-ethyl}-4-methoxy-3,5,6-trimethyl-phenol (177)

Zu einer Lösung des Esters **176** (113 mg, 0.230 mmol, 1.0 Äq.) in CH_2Cl_2 (4 mL) wurde DIBAH-Lsg. (0.92 mL, 1.5 M in Toluol, 1.38 mmol, 6.0 Äq.) zugegeben und die Reaktionsmischung 24 h



bei Raumtemperatur gerührt. Es wurde vorsichtig ges. Na-K-Tartrat-Lsg. (50 mL) zugegeben und der Ansatz mit CH_2Cl_2 (3 x 50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und das Rohprodukt durch Säulenchromatographie (CH_2Cl_2 / MeOH) gereinigt. Man erhielt die Titelverbindung (65.8 mg, 0.179 mmol, 78 %) als klares Öl.

R_f = 0.17 (CH_2Cl_2 / MeOH = 98 : 2).

IR (Film): $\tilde{\nu} = 3422 \text{ cm}^{-1}$ (OH), 2925 (CH), 2853, 2698 (SH), 1454 (CH₃), 1373 (CH₃), 1254 (C-O), 1086, 1006 (C-O), 921, 814.

UV (CH₃CN): λ_{max} (lg ϵ): 203.5 nm (4.101), 289.0 (0.237).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.20 - 1.40$ (m, 8 H, 3''-H₂, 4''-H₂, 5''-H₂, 6''-H₂), 1.40 - 1.55 (m_c, 2 H, 2''-H₂), 1.59 (p, $J = 7.2$ Hz, 2 H, 7''-H₂), 2.16, 2.18, 2.19 (3 x s, 9 H, 3-CH₃, 5-CH₃, 6-CH₃), 2.37 (s, 3 H, NCH₃), 2.40 - 2.50 (m, 2 H, 1''-H₂), 2.51 (q, $J = 7.0$ Hz, 2 H, 8''-H₂), 2.60 - 2.65 (m, 2 H, 1'-H₂), 2.75 - 2.80 (m, 2 H, 2'-H₂), 3.62 (s, 3 H, OCH₃), 12.05 (s_{br}, 1 H, OH).

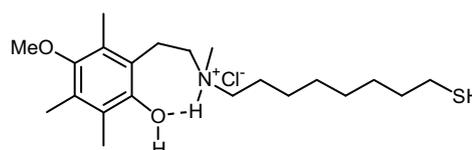
¹³C-NMR (50.3 MHz, CDCl₃): $\delta = 12.46, 12.54, 12.74$ (3-CH₃, 5-CH₃, 6-CH₃), 24.59 (C-1'), 26.34, 26.49, 27.15, 28.24, 28.91, 29.26 (C-2'', C-3'', C-4'', C-5'', C-6'', C-8''), 33.96 (C-7''), 41.96 (NCH₃), 58.23 (C-1''), 59.13 (C-2'), 60.35 (OCH₃), 123.2 (C-3), 125.0 (C-5), 125.5 (C-6), 128.1 (C-2), 149.3 (C-1), 151.0 (C-4).

MS (70 eV, EI): m/z (%) = 188 (100) [CH₂N(CH₃)(CH₂)₈SH]⁺, 367 (15) [M]⁺.

C₂₁H₃₇NO₂S (367.59)

8.3.4 [2-(2-Hydroxy-5-methoxy-3,4,6-trimethyl-phenyl)-ethyl]-(8-mercapto-octyl)-methyl-ammonium-chlorid (81)

Zu einer Lösung desamins **177** (60.0 mg, 0.163 mmol, 1.0 Äq.) in Et₂O (2 mL) wurde HCl_(g)-Lsg. (0.16 mL, 2 M in Et₂O, 0.326 mmol, 2.0 Äq.) zugegeben und die Reaktionsmischung 1 h bei



Raumtemperatur gerührt. Nach Filtration erhielt man die Titelverbindung (57.6 mg, 0.157 mmol, 96 %) als weißen Feststoff.

Schmp.: 126.5 °C (EtOAc/MeOH).

IR (Film): $\tilde{\nu} = 3180 \text{ cm}^{-1}$ (OH), 2929 (CH), 2858, 2651 (SH), 1745, 1722, 1455 (CH₃), 1409, 1378 (CH₃), 1346, 1248 (C-O), 1084, 1006 (C-O), 936, 836.

UV (CH₃CN): λ_{max} (lg ϵ): 200.0 nm (5.082), 285.5 (0.218).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.20 - 1.40$ (m, 8 H, 3''-H₂, 4''-H₂, 5''-H₂, 6''-H₂), 1.50 - 1.65 (p, $J = 7.4$ Hz, 2 H, 7''-H₂), 1.75 - 1.95 (m_c, 2 H, 2''-H₂), 2.17, 2.18, 2.22 (3 x s, 9 H, 3'-CH₃, 4'-CH₃, 6'-CH₃), 2.51 (q, $J = 7.0$ Hz, 2 H, 8''-H₂), 2.86 (d, $J = 3.1$ Hz, 3 H, NCH₃), 2.90 - 3.40 (m, 6 H, 1-H₂, 2-H₂, 1''-H₂), 3.60 (s, 3 H, OCH₃), 6.65 (s_{br}, 1 H, OH).

¹³C-NMR (50.3 MHz, CDCl₃): $\delta = 12.32, 12.64, 12.79$ (3'-CH₃, 4'-CH₃, 6'-CH₃), 22.42 (C-2), 23.65, 24.51, 26.55, 28.04, 28.69, 28.85 (C-2'', C-3'', C-4'', C-5'', C-6'', C-8''), 33.77 (C-7''), 39.61 (NCH₃), 54.62 (C-1''), 55.85 (C-1), 60.28 (OCH₃), 119.2 (C-6'), 122.9 (C-4'), 126.4 (C-3'), 129.4 (C-1'), 148.8 (C-2'), 150.4 (C-5').

MS (70 eV, EI): m/z (%) = 336 (50) [M-SH-Cl]⁺, 368 (100) [M-Cl]⁺.

C₂₁H₃₈ClNO₂S (404.05)

Ber. C 62.42 H 9.48

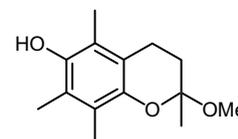
Gef. C 62.22 H 9.29

9 Domino-Wacker-Heck-Reaktion

9.1 Synthese der Edukte 93 und 97

9.1.1 2-Methoxy-2,5,7,8-tetramethylchroman-6-ol (181)

Zu einer entgasten Lösung von Trimethylhydrochinon **13** (30.4 g, 200 mmol) in MeOH (120 mL) und Trimethylorthoformiat (27.0 g, 254 mmol, 1.3 Äq.) wurden bei 0 °C unter einer Stickstoff-Atmosphäre 0.5 mL konz. Schwefelsäure gegeben und danach Methylvinylketon (29.5 g, 400 mmol, 2.0 Äq.) bei derselben Temperatur langsam zutropft. Die Suspension wurde 48 h bei Raumtemperatur gerührt, mit Et₂O verdünnt, mit ges. NaCl-Lsg. gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wurde der Rückstand aus MeOH umkristallisiert. Man erhielt die Titelverbindung (44.2 g, 187 mmol, 94 %) als weißen Feststoff.



$R_f = 0.57$ (Benzol / EE = 4 : 1).

Schmp.: 156 °C (MeOH).

IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3452 \text{ cm}^{-1}$ (OH), 2986, 2946, 2882, 2836 (C–H), 1638, 1546 (C=C Aromat).

UV (CH₃CN): λ_{max} (lg e) = 199.5 nm (4.658), 291.0 (3.484).

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.52$ (s, 3 H, 2–CH₃), 2.12 (s, 3 H, Aryl–CH₃), 2.16 (s, 6 H, 2 x Aryl–CH₃), 3.18 (s, 3 H, OCH₃), 4.33 (s, 1 H, OH).

¹³C-NMR (50.3 MHz, CDCl₃): $\delta = 11.18$ (Aryl–CH₃), 11.58 (Aryl–CH₃), 12.15 (Aryl–CH₃), 19.94 (C-4), 23.08 (2-CH₃), 31.86 (C-3), 48.77 (OCH₃), 97.17 (C-2), 118.4, 118.7, 121.1, 122.1 (C-4a, C-5, C-7, C-8), 143.7, 145.4 (C-6, C-1a).

MS (70 eV, EI): m/z (%) = 236 (64) [M]⁺, 221 (3) [M–CH₃]⁺, 205 (38) [M–OCH₃]⁺, 189 (13) [M–C₂H₇O]⁺, 164 (100) [M–C₄H₈O]⁺.

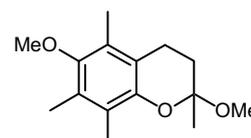
C₁₄H₂₀O₃ (236.3)

Ber. 236.1412

Gef. 236.1412 (HRMS)

9.1.2 2,6-Dimethoxy-2,5,7,8-tetramethyl-chroman (182)

Zu einer Suspension von 2-Methoxy-2,5,7,8-tetramethyl-chroman-6-ol **181** (28.8 g, 122 mmol, 1.0 Äq.) und K₂CO₃ (33.73 g, 244 mmol, 2.0 Äq.) in entgastem Aceton (500 mL) wurde Dimethylsulfat (19.9 g, 134 mmol, 1.1 Äq.) bei Raumtemperatur zutropft und die Reaktionsmischung 66 h unter Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlung auf Raumtemperatur fügte man Wasser (1000 mL) hinzu und extrahierte mit Et₂O (3 x 500 mL). Die vereinigten organischen Phasen wurden nach Waschen mit ges. NaCl-



Lsg. (1000 mL) über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Man erhielt die Titelverbindung (29.3 g, 117 mmol, 96 %) als farbloses Öl.

$R_f = 0.48$ (PE / Et₂O = 8 : 2).

IR (Film): $\tilde{\nu} = 2987 \text{ cm}^{-1}$, 2937, 2828 (C-H), 1459 (CH₃), 1264 (O-Ar), 1057, 1015 (O-CH₃).

UV (CH₃CN): λ_{max} (lg ϵ): 200.5 nm (4.645), 284.0 (3.289).

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.48$ (s, 3 H, 2-CH₃), 1.66 - 1.83 (m, 2 H, 3-H), 2.08 - 2.13 (3 s, 9 H, 3 x Aryl-CH₃), 2.42 - 2.67 (m, 2 H, 4-H), 3.16 (s, 3 H, 2-OCH₃), 3.57 (s, 3 H, Aryl-OCH₃).

¹³C-NMR (50.3 MHz, CDCl₃): $\delta = 11.60$, 11.62, 12.51 (3 x Aryl-CH₃), 19.85 (C-4), 23.12 (2-CH₃), 31.80 (C-3), 48.81 (OCH₃), 60.28 (Aryl-OCH₃), 97.29 (C-2), 118.8, 122.5, 125.7, 127.6 (C-4a, C-5, C-7, C-8), 146.0 (C-1a), 150.2 (C-7).

MS (DCI-NH₃): m/z (%) = 268 (100) [M+18]⁺, 285 (8) [M+18+17]⁺, 518 (1) [2M+18]⁺.

C₁₅H₂₂O₃ (250.3) Ber. 250.1568

Gef. 250.1568 (HRMS)

Ber. C 71.95 H 8.86

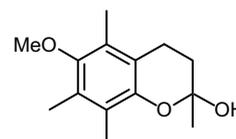
Gef. C 71.83 H 8.67

Ber. 250.1568

Gef. 250.1568 (HRMS)

9.1.3 6-Methoxy-2,5,7,8-tetramethyl-chroman-2-ol (184)

Das Acetal **182** (31.3 g, 125.0 mmol, 1.0 Äq.) wurde in Aceton (120 mL) gelöst, mit 0.1 N HCl-Lsg. (30 mL) versetzt und das Lösungsmittel innerhalb von 3 h bis zu einer Kopftemperatur von 80 °C abdestilliert. Man setzte weitere 90 mL Aceton zu und wiederholte die Destillation. Man nahm den Rückstand in Et₂O (200 mL) auf, wusch mit Wasser (150 mL), 2 N HCl-Lsg. (100 mL) und trocknete die organische Phase über Na₂SO₄. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum kristallisierte man den Rückstand aus Et₂O um. Man erhielt die Titelverbindung (26.0 g, 110 mmol, 88 %) in Form farbloser Kristalle.



$R_f = 0.16$ (PE / DE = 8 : 2).

Schmp.: 109.2 °C (Et₂O).

IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3440 \text{ cm}^{-1}$ (O-H), 2988, 2936, 2864 (C-H), 1458 (CH₃), 1406 (CH₂), 1372 (CH₃), 1252 (O-Ar), 1084 (O-CH₃).

UV (CH₃CN): λ_{max} (lg ϵ): 201.5 nm (4.661), 285.0 (3.339).

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): (Oxoform) $\delta = 1.65$ (s, 3 H, 2-CH₃), 1.79 - 1.92 (m, 2 H, 3-H), 2.11 - 2.20 (3 s, 9 H, 3 x Aryl-CH₃), 2.50 (s, 1 H, OH), 2.64 - 2.78 (m, 2 H, 4-H), 3.63 (s, 3 H, OCH₃).

$^{13}\text{C-NMR}$ (50.3 MHz, CDCl_3): (zyklische Form) $\delta = 11.65, 11.80, 12.52$ (3 x Aryl- CH_3), 20.00 (C-4), 28.47 (2- CH_3), 31.51 (C-3), 60.29 (Aryl- OCH_3), 95.34 (C-2), 117.8, 122.7, 125.7, 127.9 (C-4a, C-5, C-7, C-8), 146.4 (C-1a), 150.2 (C-7).

(Oxoform) $\delta = 12.01, 12.04, 12.67$ (3 x Aryl- CH_3), 19.93 (C-4), 29.54 (C-1), 43.87 (C-3), 60.15 (Aryl- OCH_3), 123.5, 124.1, 126.2, 128.6 (C-1, C-3, C-4, C-6- Aryl), 148.6 (C-2- Aryl), 150.2 (C-5- Aryl), 212.3 (C=O).

MS (DCI- NH_3): m/z (%) = 236 (64) $[\text{M}+18-\text{H}_2\text{O}]^+$, 254 (100) $[\text{M}+18]^+$, 490 (10) $[2\text{M}+18]^+$.

$\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{O}_3$ (236.3)

Ber. C 71.14 H 8.54

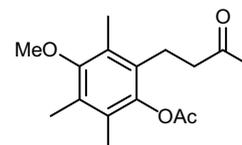
Gef. C 71.10 H 8.57

Ber. 236.1412

Gef. 236.1412 (HRMS)

9.1.4 Essigsäure-4-methoxy-2,3,5-trimethyl-6-(3-oxo-butyl)-phenylester (186)

Das Chromanol **184** (11.0 g, 46.6 mmol, 1.0 Äq.) wurde in Pyridin (80 mL) unter Stickstoff-Atmosphäre mit Acetanhydrid (17.5 g, 172 mmol, 1.0 Äq.) versetzt. Die Lösung ließ man 20 h bei Raumtemperatur und anschließend 4 h bei 70 °C rühren. Dann destillierte man die Lösungsmittel ab. Das zurückbleibende Harz kristallisierte man aus Methanol bei -17 °C um und erhielt die Titelverbindung (12.3 g, 44.2 mmol, 95%) als weißen Feststoff.



$R_f = 0.33$ (PE / DE = 2 : 1).

Schmp.: 73.1 °C.

IR (Film): $\tilde{\nu} = 2982 \text{ cm}^{-1}$, 2950, 2832 (C-H), 1750 (C=O), 1216 (OCH_3).

UV (CH_3CN): λ_{max} (lg e) = 199.5 nm (4.463), 264.0 (4.047), 314.0 (3.364).

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): $\delta = 2.00$ (s, 3 H, 4''-H), 2.15, 2.20, 2.22 (3 s, 9 H, 3 x Aryl- CH_3), 2.32 (s, 3 H, 2- H_3), 2.51-2.83 (m, 4 H, 1''-H, 2''-H), 3.65 (s, 3 H, OCH_3).

$^{13}\text{C-NMR}$ (50.3 MHz, CDCl_3): $\delta = 12.08$ (Aryl- CH_3), 12.75 (Aryl- CH_3), 13.11 (Aryl- CH_3), 20.55 (C-2), 21.53 (C-1'), 29.86 (C-4'), 42.83 (C-2'), 60.02 (OCH_3), 127.4, 127.4, 128.7, 129.8 (C-2-, C-3-, C-5-, C-6-Aromat), 143.8 (C-1-Aromat), 154.6 (C-4-Aromat), 169.7 (C-1), 207.7 (C-3').

MS (70 eV, EI): m/z (%) = 178 (35) $[\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{O}_2]^+$, 193 (54) $[\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{O}_2]^+$, 208 (66) $[\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{O}_2]^+$, 208 (66) $[\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{O}_2]^+$, 221 (15) $[\text{M}-\text{C}_2\text{H}_2\text{O}-\text{CH}_3]^+$, 236 (100) $[\text{M}-\text{C}_2\text{H}_2\text{O}]^+$, 237 (15) $[\text{M}-\text{C}_2\text{H}_2\text{O}+\text{H}]^+$, 278 (15) $[\text{M}]^+$.

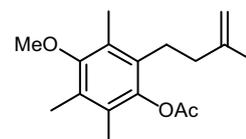
$\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{O}_4$ (278.3)

Ber. C 69.03 H 7.97

Gef. C 69.15 H 7.90

9.1.5 Essigsäure-4-methoxy-2,3,5-trimethyl-6-(3-methyl-but-3-enyl)-phenyl-ester (188)

Analog AAV 4 setzte man **186** (3.41 g, 12.3 mmol, 1.0 Äq.) mit Lombardo-Reagenz (153.2 mL, 61.28 mmol, 5.0 Äq.) innerhalb von 2 h um. Die Reinigung erfolgte durch Säulenchromatographie (PE / Et₂O). Man erhielt die Titelverbindung (3.12 g, 11.3 mmol, 92 %) als weißen Feststoff.



$R_f = 0.53$ (CH₂Cl₂).

Schmp.: 49.2 °C (PE).

IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3079$ cm⁻¹ (C=CH), 2968 (CH), 2942, 1756 (C=O), 1646 (C=C), 1459 (CH₃), 1365 (CH₃), 1201 (ArC-O), 1158, 1098, 1063, 1006 (O-CH₃), 885, 714.

UV (CH₃CN): λ_{\max} (lg ϵ): 199.5 nm (5.085), 268.5 (0.025).

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.79$ (s, 3 H, 3''-CH₃), 2.01, 2.20, 2.24 (3 x s, 9 H, 2'-CH₃, 3'-CH₃, 5'-CH₃), 1.90 - 2.20 (2 H überlagert, 2''-H₂), 2.33 (s, 3 H, 2-CH₃), 2.40 - 2.80 (m, 2 H, 1''-H₂), 3.66 (s, 3 H, OCH₃), 4.74 (s, 2 H, 4''-H₂).

¹³C-NMR (50.3 MHz, CDCl₃): $\delta = 11.96$ (3'-CH₃), 12.73 (2'-CH₃), 13.10 (5'-CH₃), 20.58 (C-2), 22.39 (3''-CH₃), 26.79 (C-1''), 37.35 (C-2''), 60.03 (OCH₃), 109.9 (C-4''), 127.3 (C-5'), 127.4 (C-3'), 128.3 (C-2'), 130.8 (C-6'), 143.8 (C-1'), 145.7 (C-3''), 154.5 (C-4'), 169.3 (C-1).

MS (70 eV, EI): m/z (%) = 219 (20) [M-Ac-CH₃]⁺, 234 (100) [M-Ac]⁺, 276 (70) [M]⁺.

C₁₇H₂₄O₃ (276.37)

Ber. C 73.88 H 8.75

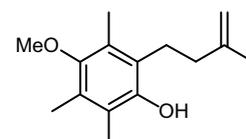
Gef. C 73.62 H 8.49

Ber. 276.1725

Gef. 276.1725 (HRMS)

9.1.6 4-Methoxy-2,3,5-trimethyl-6-(3-methyl-but-3-enyl)-phenol (97)

Analog AAV 5 setzte man **188** (3.04 g, 11.0 mmol, 1.0 Äq.) mit 5.4 N MeONa-Lsg. (0.20 mL, 1.10 mmol, 0.1 Äq.) innerhalb von 24 h um. Die Reinigung erfolgte durch Säulenchromatographie (PE / Et₂O). Man erhielt die Titelverbindung (2.19 g, 9.36 mmol, 85 %) als weißen Feststoff.



$R_f = 0.63$ (CH₂Cl₂).

Schmp.: 91.0 °C (Et₂O).

IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3340$ cm⁻¹ (OH), 3070 (C=CH), 2985 (CH), 2941, 2827, 1647 (C=C), 1458 (CH₃), 1406, 1359 (CH₃), 1333, 1313, 1242, 1208 (ArC-O), 1155, 1105, 1082, 1005 (O-CH₃), 886, 636.

UV (CH₃CN): λ_{\max} (lg ϵ): 201.0 nm (4.803), 284.5 (0.218).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.81 (s, 3 H, 3'-CH₃), 2.14, 2.20, 2.23 (3 x s, 9 H, 2-CH₃, 3-CH₃, 5-CH₃), 2.10 - 2.20 (2 H_{überlagert}, 2'-H₂), 2.70 - 2.80 (m, 2 H, 1'-H₂), 3.63 (s, 3 H, OCH₃), 4.50 (s_{br}, 1 H, OH), 4.79 (s, 2 H, 4'-H₂).

¹³C-NMR (50.3 MHz, CDCl₃): δ = 11.92 (2-CH₃), 12.14 (3-CH₃), 12.71 (5-CH₃), 22.68 (3'-CH₃), 25.96 (C-1'), 37.07 (C-2'), 60.29 (OCH₃), 110.0 (C-4'), 120.3 (C-5), 124.9 (C-3), 126.8 (C-2), 127.6 (C-6), 146.3 (C-3'), 147.8 (C-1), 150.5 (C-4).

MS (DCI-NH₃): *m/z* (%) = 235 (100) [M+1]⁺, 253 (95) [M+18]⁺, 269 (30) [M+18+17]⁺.

C₁₅H₂₂O₂ (234.33)

Ber. C 76.99 H 9.46

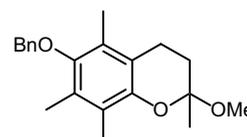
Gef. C 77.38 H 9.57

Ber. 234.1620

Gef. 234.1620 (HRMS)

9.1.7 6-Benzoyloxy-2-methoxy-2,5,7,8-tetramethyl-chroman (183)

Zu einer Lösung des Chromanols **181** (20.8 g, 88.0 mmol, 1.0 Äq.) in entgastem Aceton (100 mL) wurde Kaliumcarbonat (26.7 g, 193 mmol, 2.2 Äq.) und Benzylchlorid (31.5 g, 176 mmol, 2.0 Äq.) zugegeben und die Suspension 24 h bei Raumtemperatur gerührt.



Die Reaktionsmischung wurde in Wasser (500 mL) aufgenommen und mit Diethylether (3 x 200 mL) extrahiert. Die vereinigte organische über Na₂SO₄ getrocknet, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt, und das Rohprodukt durch Säulenchromatographie (PE / Et₂O) gereinigt. Man erhielt die Titelverbindung (27.9 g, 85.4 mmol, 97 %) als klares Öl.

R_f = 0.66 (PE / EE = 6 : 1).

IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3030 cm⁻¹ (aromat. H), 2988, 2937, 1606, 1497, 1377, 1263, 1221, 1153.

UV (CH₃CN): λ_{max} (lg e) = 201.5 nm (2.987), 283.0 (0.967).

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 1.55 (s, 3 H, 2-CH₃), 1.72 - 1.95 (m, 1 H, 3-H), 2.10 - 2.25 (m, 1 H, 3-H), 2.15 (s, 3 H, 8-CH₃), 2.17 (s, 3 H, 7-CH₃), 2.22 (s, 3 H, 5-CH₃), 2.46 - 2.90 (m, 2 H, 4-H), 3.23 (s, 3 H, OCH₃), 4.69 (s, 2 H, CH₂Ph), 7.33-7.52 (m, 5 H, aromat. H).

¹³C-NMR (50.3 MHz, CDCl₃): δ = 11.67, 11.97, 12.85 (Aryl-CH₃), 19.90 (C-3), 23.17 (2-CH₃), 31.80 (C-4), 48.90 (OCH₃), 74.65 (CH₂Ph), 97.38 (C-2), 118.8, 122.6, 125.9, 127.7 (C-4a, C-5, C-7, C-8), 127.8 (C-2', C-6'), 127.9 (C-4'), 128.1, 128.5 (C-3', C-5'), 137.9 (C-1'), 146.1, 148.9 (C-6, C-1a).

MS (70 eV, EI): *m/z* (%) = 91 (45) [Bn]⁺, 235 (100) [M-Bn]⁺, 295 (16) [M-OMe]⁺, 326 (20) [M]⁺.

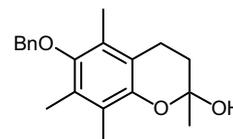
C₂₁H₂₆O₃ (326.3)

Ber. 326.1882

Gef. 326.1882 (HRMS)

9.1.8 6-Benzyloxy-2,5,7,8-tetramethyl-chroman-2-ol (185)

Das Acetal **183** (22.3 g, 68.4 mmol, 1.0 Äq.) wurde in Aceton (120 mL) gelöst, mit 0.1 N HCl-Lsg. (30 mL) versetzt und das Lösungsmittel innerhalb von 3 h bis zu einer Kopftemperatur von 80 °C abdestilliert. Man setzte weitere 90 mL Aceton zu und wiederholte die Destillation. Man nahm den Rückstand in Et₂O (200 mL) auf, wusch mit Wasser (150 mL), 2 N HCl-Lsg. (100 mL) und trocknete die organische Phase über Na₂SO₄. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum kristallisierte man den Rückstand aus Et₂O um. Man erhielt die Titelverbindung (18.2 g, 58.1 mmol, 85 %) in Form farbloser Kristalle.



$R_f = 0.27$ (PE / EE = 6:1).

IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3379$ cm⁻¹ (OH), 3034 (aromat. H), 1496 (aromat. C=C).

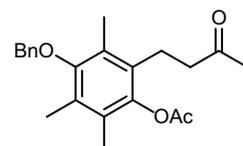
¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.65$ (s, 3 H, 2-CH₃), 1.73 - 2.03 (m, 2 H, 3-H₂), 2.12 (s, 3 H, 8-CH₃), 2.17 (s, 3 H, 7-CH₃), 2.20 (s, 3 H, 5-CH₃), 2.40 - 2.80 (m, 2 H, 4-H), 4.69 (s, 2 H, CH₂Ph), 7.33-7.53 (m, 5 H, aromat. H).

¹³C-NMR (50.3 MHz, CDCl₃, zyklische Form): $\delta = 11.87, 11.99, 12.85$ (Aryl-CH₃), 20.00 (C-3), 28.60 (2-CH₃), 31.42 (C-4), 74.69 (CH₂Ph), 95.39 (C-2), 117.8, 122.8, 125.9, 128.2 (C-4a, C-5, C-7, C-8), 127.7 (C-2', C-6'), 127.8 (C-4'), 128.4 (C-3', C-5'), 137.8 (C-1'), 148.7, 149.0 (C-6, C-1a).

C₂₀H₂₄O₃ (312.2)

9.1.9 Essigsäure-4-benzyloxy-2,3,5-trimethyl-6-(3-oxo-butyl)-phenylester (187)

Das Chromanol **185** (21.3 g, 68.2 mmol, 1.0 Äq.) wurde in Pyridin (114 mL) unter Stickstoff-Atmosphäre mit Acetanhydrid (19.8 mL, 210 mmol, 3.0 Äq.) versetzt. Die Lösung ließ man 20 h bei Raumtemperatur und anschließend 4 h bei 70 °C rühren. Dann destillierte man die Lösungsmittel ab. Das zurückbleibende Harz kristallisierte man aus Ethanol um und erhielt die Titelverbindung (22.7 g, 64.1 mmol, 94%) als weißen Feststoff.



$R_f = 0.33$ (PE / DE = 2 : 1).

Schmp.: 82.8 °C.

IR (Film): $\tilde{\nu} = 2982$ cm⁻¹, 2950, 2832 (C-H), 1750 (C=O), 1216 (OCH₃).

UV (CH₃CN): λ_{\max} (lg e) = 199.5 nm (4.463), 264.0 (4.047), 314.0 (3.364).

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): $\delta = 2.02$ (s, 3 H, 4'-H), 2.15, 2.23 (2 s, 9 H, 3 x Aryl-CH₃), 2.33 (s, 3 H, 2-H₃), 2.45 - 2.92 (m, 4 H, 1'-H, 2'-H), 4.72 (s, 2 H, CH₂Ph), 7.36 - 7.51 (m, 5 H, aromat. H).

¹³C-NMR (50.3 MHz, CDCl₃): $\delta = 12.31$ (Ar-CH₃), 12.00 (Ar-CH₃), 13.09 (Ar-CH₃), 20.50 (Acetat-CH₃), 21.48 (C-1'), 29.82 (C-4'), 42.75 (C-2'), 74.26 (PhCH₂), 127.5,

127.6, 128.9 (C-2'', C-6''), 127.6, 127.9, 128.4, 129.8 (C-2, C-3, C-5, C-6), 137.4 (C-1''), 143.9 (C-1), 153.3 (C-4), 169.6 (C=O), 207.8 (C=O).

MS (70 eV, EI): m/z (%) = 43 (30) [Ac]⁺, 91 (40) [Bn]⁺, 221 (100) [M-Bn-Ac]⁺, 263 (20) [M-Bn]⁺, 354 (10) [M]⁺.

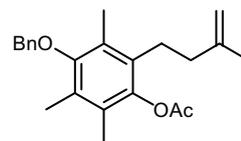
C₂₁H₂₆O₄ (354.45)

Ber. 354.1831

Gef. 354.1831 (HRMS)

9.1.10 Essigsäure-4-benzyloxy-2,3,5-trimethyl-6-(3-methyl-but-3-enyl)-phenyl-ester (189)

Analog AAV 4 setzte man **187** (6.86 g, 19.46 mmol, 1.0 Äq.) mit *Lombardo*-Reagenz (174 mL, 58.0 mmol, 3.0 Äq.) innerhalb von 2 h um. Die Reinigung erfolgte durch Säulenchromatographie (PE / Et₂O). Man erhielt die Titelverbindung (6.00 g, 17.1 mmol, 88 %) als klares Öl.



R_f = 0.60 (PE / Et₂O = 8 : 2).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3485 cm⁻¹ (OH), 3074 (C=CH), 2967 (CH), 2930, 1750 (C=O), 1647 (C=C), 1454 (CH₃), 1368 (CH₃), 1209 (ArC-O), 1162, 1094, 1064, 1010 (O-CH₂), 983, 697.

UV (CH₃CN): λ_{\max} (lg ϵ): 199.5 nm (5.916), 267.5 (0.080).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.78 (s, 3 H, 3''-CH₃), 2.02, 2.21, 2.25 (3 x s, 9 H, 2'-CH₃, 3'-CH₃, 5'-CH₃), 2.00 - 2.20 (2 H_{überlagert}, 2''-H₂), 2.33 (s, 3 H, 2-CH₃), 2.40 - 2.80 (m, 2 H, 1''-H₂), 4.72 (s, 2 H, PhCH₂), 4.74 (s, 2 H, 4''-H₂), 7.30 - 7.42 (m, 3 H, Ar-H), 7.48 (d, J = 8.3 Hz, 2 H, Ar-H).

¹³C-NMR (50.3 MHz, CDCl₃): δ = 12.31 (3'-CH₃), 13.08 (2'-CH₃), 13.21 (5'-CH₃), 20.63 (C-2), 22.43 (3''-CH₃), 26.87 (C-1''), 37.39 (C-2''), 74.33 (PhCH₂), 110.0 (C-4''), 127.4 (C-5'), 127.7 (C-2''', C-5'''), 127.9 (C-4'''), 128.5 (C-3''', C-5'''), 128.5 (C-3'), 128.3 (C-2'), 130.9 (C-6'), 137.7 (C-1'''), 144.4 (C-1'), 145.8 (C-3''), 153.4 (C-4'), 169.6 (C-1).

MS (70 eV, EI): m/z (%) = 219 (100) [M-Bn-Ac]⁺, 310 (20) [M-Ac]⁺, 352 (40) [M]⁺.

C₂₃H₂₈O₃ (352.47)

Ber. C 77.32 H 7.65

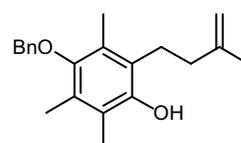
Gef. C 78.38 H 8.01

Ber. 352.2038

Gef. 352.2038 (HRMS)

9.1.11 4-Benzyloxy-2,3,5-trimethyl-6-(3-methyl-but-3-enyl)-phenol (93)

Analog AAV 5 setzte man **189** (6.00 g, 17.1 mmol, 1.0 Äq.) mit 5.4 N MeONa-Lsg. (0.53 mL, 1.7 mmol, 0.1 Äq.) innerhalb von 6 h um. Die Reinigung erfolgte durch Säulenchromatographie (PE / Et₂O). Man erhielt die Titelverbindung (4.69 g, 15.1 mmol, 88 %) als weißen Feststoff.



$R_f = 0.32$ (PE / Et₂O = 9 : 1).

Schmp.: 93.9 °C (Et₂O).

IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3438$ cm⁻¹ (OH), 3065 (C=CH), 2967 (CH), 2915, 2873, 1646 (C=C), 1455 (CH₃), 1375 (CH₃), 1329, 1262, 1218 (ArC-O), 1156, 1087, 1069, 988, 886, 696.

UV (CH₃CN): λ_{\max} (lg ϵ): 191.0 nm (5.371), 201.0 (5.229), 284.5 (1.398).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.80$ (s, 3 H, 3'-CH₃), 2.15, 2.22, 2.24 (3 x s, 9 H, 2-CH₃, 3-CH₃, 5-CH₃), 2.10 - 2.25 (2 H_{überlagert}, 2'-H₂), 2.70 - 2.80 (m, 2 H, 1'-H₂), 4.50 (s_{br}, 1 H, OH), 4.68 (s, 2 H, PhCH₂), 4.78 (s, 2 H, 4'-H₂), 7.30 - 7.42 (m, 3 H, Ar-H), 7.48 (d, $J = 8.1$ Hz, 2 H, Ar-H).

¹³C-NMR (50.3 MHz, CDCl₃): $\delta = 12.21$ (2-CH₃), 12.27 (3-CH₃), 13.06 (5-CH₃), 22.71 (3'-CH₃), 26.03 (C-1'), 37.09 (C-2'), 74.66 (PhCH₂), 110.1 (C-4'), 120.4 (C-5), 124.9 (C-3), 127.1 (C-2), 127.7 (C-2'', C-6''), 127.9 (C-4''), 128.5 (C-3'', C-5''), 137.8 (C-1'), 146.3 (C-3'), 147.9 (C-1), 149.3 (C-4).

MS (70 eV, EI): m/z (%) = 219 (100) [M-Bn]⁺, 310 (20) [M]⁺.

C₂₁H₂₆O₂ (310.43)

Ber. C 82.92 H 8.27

Gef. C 81.25 H 8.44

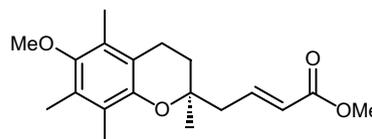
Ber. 310.1933

Gef. 310.1933 (HRMS)

9.2 Die Domino-Wacker-Heck-Reaktion

9.2.1 4-(6-Methoxy-2,5,7,8-tetramethyl-chroman-2-yl)-but-2-ensäuremethyl-ester (100)

Analog AAV 6 setzte man das Phenol **97** (50 mg, 0.214 mmol, 1.0 Äq.), Acrylester (91.9 mg, 1.07 mmol, 5.0 Äq.) und *p*Benzochinon (93.1 mg, 0.855 mmol, 4.0 Äq.) mit Palladiumtrifluoroacetat (7.1 mg, 0.0214 mmol, 0.1 Äq.) und (S,S)-*i*Pr-BOXAX **71** (40.8 mg, 0.0855 mmol, 0.4 Äq.) in CH₂Cl₂ (2 x 0.25 mL) bei 60 °C innerhalb von 24 h um. Die Reinigung erfolgte durch Säulenchromatographie (PE / Et₂O). Man erhielt die Titelverbindung (57 mg, 0.181 mmol, 84 %, 96 %ee) als klares Öl.



$R_f = 0.20$ (PE / Et₂O = 9 : 1).

$[\alpha]_D^{20}$ (c = 0.5, CHCl₃): + 15.4°.

IR (KBr): $\tilde{\nu} = 2977$ cm⁻¹ (CH), 2936, 1725 (C=O), 1658, 1455 (CH₃), 1404, 1378, 1331, 1253, 1198, 1161, 1137, 1090, 1064, 1040 (C-O), 990.

UV (CH₃CN): λ_{\max} (lg ϵ): 202.5 nm (5.609), 287.0 (1.558).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.23$ (s, 3 H, 2'-CH₃), 1.77 (dd, $J = 7.1, 14.2$ Hz, 1 H, 3'-H_a), 1.85 (dd, $J = 7.1, 14$ Hz, 1 H, 3'-H_b), 2.09, 2.14, 2.19 (3 x s, 9 H, 5'-CH₃, 7'-CH₃, 8'-CH₃), 2.45 (ddd, $J = 1.2, 8.2, 14.1$ Hz, 1 H, 4-H_a), 2.53 (ddd, $J = 1.2, 8.2,$

14.1 Hz, 1 H, 4-H_b), 2.60 (t, 2 H, 4'-H₂), 3.63 (s, 3 H, 6'-OCH₃), 3.74 (s, 3 H, 1-OCH₃), 5.88 (dt, $J = 1.2, 15.9$ Hz, 1 H, 2-H), 7.05 (dt, $J = 7.8, 15.9$ Hz, 1 H, 3-H).

¹³C-NMR (50.3 MHz, CDCl₃): $\delta = 11.66, 11.76, 12.52$ (5'-CH₃, 7'-CH₃, 8'-CH₃), 20.43 (C-4'), 24.38 (2'-CH₃), 31.20 (C-4), 42.31 (C-3'), 51.44 (1'-OCH₃), 60.36 (6'-OCH₃), 74.22 (C-2'), 117.1 (C-5'), 123.1 (C-7'), 123.8 (C-2), 125.8 (C-8'), 128.1 (C-4a), 144.7 (C-3), 147.1 (C-8a), 149.7 (C-6'), 166.7 (C-1).

MS (70 eV, EI): m/z (%) = 179 (30), 219 (60), 318 (100) [M]⁺.

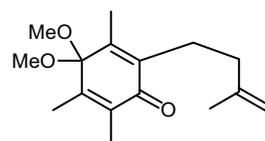
C₁₉H₂₆O₄ (318.41)

Ber. 318.1831

Gef. 318.1831 (HRMS)

9.2.2 4,4-Dimethoxy-2,3,5-trimethyl-6-(3-methyl-but-3-enyl)-cyclohexa-2,5-dienon (191)

Analog AAV 6 setzte man das Phenol **97** (100 mg, 0.427 mmol, 1.0 Äq.), Acrylester (184 mg, 2.14 mmol, 5.0 Äq.) und *p*Benzochinon (185 mg, 1.71 mmol, 4.0 Äq.) mit Palladiumtrifluoroacetat (14.2 mg, 0.0427 mmol, 0.1 Äq.) und (S)-2,2'-Bis-(4,4'-phenyl-oxazolyl)-propan **101** (43.0 mg, 0.128 mmol, 0.3 Äq.) in MeOH (2 x 0.5 mL) bei 60 °C innerhalb von 26 h um. Die Reaktionsmischung wurde in H₂O (30 mL) aufgenommen und mit CH₂Cl₂ (3 x 50 mL) extrahiert. Die vereinigte organische Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und das Rohprodukt durch Säulenchromatographie (PE / Et₂O) gereinigt. Man erhielt die Titelverbindung (94.1 mg, 0.359 mmol, 84 %) als gelbes Öl.



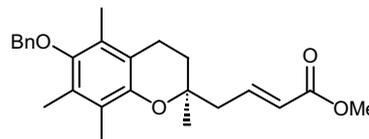
$R_f = 0.18$ (PE / Et₂O = 9 : 1).

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.79, 1.87, 1.93$ (3 x s, 9 H, 2-CH₃, 3-CH₃, 5-CH₃), 1.90 (s, 3 H, 3'-CH₃), 2.00 - 2.15 (m, 2 H, 2'-H₂), 2.50 - 2.75 (m, 2 H, 1'-H₂), 2.96 (s, 6 H, 2 x OCH₃), 4.70 (s_{br}, 2 H, 4'-H₂).

C₁₆H₂₄O₃ (264.36)

9.2.3 4-(6-Benzyloxy-2,5,7,8-tetramethyl-chroman-2-yl)-but-2-enylsäure-methyl-ester (99)

Analog AAV 6 setzte man das Phenol **93** (66.3 mg, 0.214 mmol, 1.0 Äq.), Acrylester (91.9 mg, 1.07 mmol, 5.0 Äq.) und *p*Benzochinon (93.1 mg, 0.855 mmol, 4.0 Äq.) mit Palladiumtrifluoroacetat (7.1 mg, 0.0214 mmol, 0.1 Äq.) und (S,S)-*i*Pr-BOXAX **71** (40.7 mg, 0.0855 mmol, 0.4 Äq.) in CH₂Cl₂ (2 x 0.15 mL) bei 50 °C innerhalb von 3 d um. Die Reinigung erfolgte durch Säulenchromatographie (PE / Et₂O). Man erhielt die Titelverbindung (78.1 mg, 0.198 mmol, 93 %, 85 %ee) als klares Öl.



$R_f = 0.25$ (PE / Et₂O = 9 : 1).

$[\alpha]_D^{20}$ (c = 0.5, CHCl₃): +17.2°.

IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3030 \text{ cm}^{-1}$ (CH), 2931, 1724 (C=O), 1657, 1454 (CH₃), 1375, 1252, 1161, 1088, 1016, 925.

UV (CH₃CN): λ_{max} (lg ϵ): 202.5 nm (4.218), 286.5 (1.216).

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.29$ (s, 3 H, 2'-CH₃), 1.82 (dd, $J = 7.2, 2.3$ Hz, 2 H, 3'-H₂), 2.11, 2.17, 2.23 (3 x s, 9 H, 5'-CH₃, 7'-CH₃, 8'-CH₃), 2.50 (ddd, $J = 1.3, 4.5, 7.6$ Hz, 2 H, 4-H₂), 2.62 (t, $J = 7.5$ Hz, 2 H, 4'-H₂), 3.74 (s, 3 H, 1-OCH₃), 4.69 (s, 2 H, CH₂Ph), 5.88 (dt, $J = 1.2, 15.8$ Hz, 1 H, 2-H), 7.06 (dt, $J = 7.5, 15.8$ Hz, 1 H, 3-H), 7.30 - 7.55 (m, 5 H, ArH).

¹³C-NMR (50.3 MHz, CDCl₃): $\delta = 11.83, 11.98, 12.85$ (5'-CH₃, 7'-CH₃, 8'-CH₃), 20.47 (C-4'), 24.40 (2'-CH₃), 31.22 (C-4), 42.31 (C-3'), 51.47 (1'-OCH₃), 74.25 (C-2'), 74.71 (PhCH₂), 117.1 (C-5'), 123.1 (C-7'), 123.8 (C-2), 126.1 (C-8'), 127.7, 127.8 (C-4a), 128.3, 128.4, 137.9, 144.7 (C-3), 147.3 (C-8a), 148.5 (C-6'), 166.7 (C-1).

MS (70 eV, EI): m/z (%) = 219 (50), 271 (80), 303 (100) [M-Bn]⁺, 394 (30) [M]⁺.

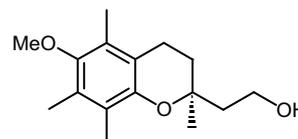
C₂₅H₃₀O₄ (394.50)

Ber. 394.2144

Gef. 394.2144 (HRMS)

9.2.4 2-(6-Methoxy-2,5,7,8-tetramethyl-chroman-2-yl)-ethanol (57)

In einer Mischung aus *t*BuOH (0.7 mL) und Wasser (0.7 mL) wurden 938 mg AD-Mix- β gelöst und auf 0 °C abgekühlt. Zu der resultierenden Suspension gab man MeSO₂NH₂ (25.5 mg, 0.268 mmol, 2.0 Äq), eine Lösung von **100** (42.7 mg, 0.134 mmol, 1.0 Äq) in Toluol (0.75 mL) und ließ 3 d bei 4 °C rühren. Man gab festes Natriumsulfit (1.2 g) hinzu und rührte noch eine weitere Stunde bei Raumtemperatur. Die wässrige Phase wurde mit CH₂Cl₂ (3 x 50 mL) und Essigester (1 x 50 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Na₂SO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und das Rohprodukt (44 mg) durch Säulenchromatographie (PE / Et₂O) gereinigt. Man erhielt 42.4 mg (0.120 mmol) am Bishydroxylierungsprodukt das in THF (1.5 mL) aufgelöst wurde. Man gab Wasser (1.5 mL) und NaIO₄ (51.5 mg, 0.241 mmol, 2.0 Äq) hinzu und die Reaktionsmischung wurde 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Man gab Wasser (50 mL) zu und extrahierte mit Et₂O (3 x 30 mL). Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt (43.6 mg, 0.134 mmol) wurde in Ethanol (0.5 mL) aufgelöst, NaBH₄ (5.07 mg, 0.134 mmol, 1.0 Äq) zugegeben und die Reaktionsmischung 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wurde in Wasser (50 mL) aufgenommen, die wässrige Phase wurde mit Essigester (3 x 20 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Na₂SO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und das Rohprodukt durch Säulenchromatographie (PE / Et₂O) gereinigt. Man erhielt die Titelverbindung (20.8 mg, 0.0787 mmol, 59 %) als weißen Feststoff.



$R_f = 0.1$ (PE / Et₂O = 7 : 3).

Schmp.: 125.1 °C (PE).

$[\alpha]_D^{20}$ (c = 1.0, CHCl₃): - 21.0°.

IR (Film): $\tilde{\nu} = 3440$ cm⁻¹, 3420 (OH), 2990, 2940 (C- H).

UV (CH₃CN): λ_{\max} (lg ϵ): 202.5 nm (3.641), 287.0 (3.358).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.28$ (s, 3 H, 2'-CH₃), 1.70 - 2.02 (m, 4 H, 3'-H₂, 4'-H₂), 2.04, 2.12, 2.16 (3 s, 9 H, 5'-CH₃, 7'-CH₃, 8'-CH₃), 2.62 (m, 2 H, 2-H₂), 3.62 (s, 3 H, -OCH₃), 3.88 (m, 2 H, 1-H₂).

¹³C-NMR (50.3 MHz, CDCl₃): $\delta = 11.68$, 12.01, 12.58 (3 x Aryl-CH₃), 20.44 (C-4), 23.32 (2'-CH₃), 31.75 (C-2), 42.10 (C-3'), 59.17 (C-1), 60.38 (OCH₃), 75.59 (C-2'), 117.4, 122.7, 126.1, 128.0 (C-4'a, C-5', C-7', C-8'), 151.4, 154.7 (C-6', C-8'a).

MS (70 eV, EI): m/z (%) = 231 (20) [M-Me-H₂O]⁺, 264 (100) [M]⁺.

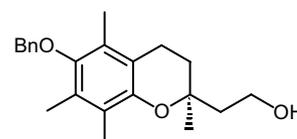
(C₁₆H₄₂O₃) 264.36

Ber. 264.1725

Gef. 264.1725 (HRMS)

9.2.5 2-(6-Benzyloxy-2,5,7,8-tetramethyl-chroman-2-yl)-ethanol (58)

In einer Mischung aus *t*BuOH (0.8 mL) und Wasser (0.8 mL) wurden 1146 mg AD-Mix- β gelöst und auf 0 °C abgekühlt. Zu der resultierenden Suspension gab man MeSO₂NH₂ (31.2 mg, 0.328 mmol, 2.0 Äq), eine Lösung von **99** (64.6 mg, 0.164



mmol, 1.0 Äq) in Toluol (0.75 mL) und ließ 3 d bei 4 °C rühren. Man gab festes Natriumsulfit (1.5 g) hinzu und rührte noch eine weitere Stunde bei Raumtemperatur. Die wässrige Phase wurde mit CH₂Cl₂ (3 x 50 mL) und Essigester (1 x 50 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Na₂SO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und das Rohprodukt durch Säulenchromatographie (PE / Et₂O) gereinigt. Man erhielt 56.1 mg (0.131 mmol) am Bishydroxylierungsprodukt das in THF (1.5 mL) aufgelöst wurde. Man gab Wasser (1.5 mL) und NaIO₄ (56.0 mg, 0.262 mmol, 2.0 Äq) hinzu und die Reaktionsmischung wurde 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Man gab Wasser (50 mL) zu und extrahierte mit Et₂O (3 x 30 mL). Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt (63.6 mg, 0.188 mmol) wurde in Ethanol (0.5 mL) aufgelöst, NaBH₄ (7.1 mg, 0.188 mmol, 1.0 Äq) zugegeben und die Reaktionsmischung 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wurde in Wasser (50 mL) aufgenommen, die wässrige Phase wurde mit Essigester (3 x 20 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Na₂SO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und das Rohprodukt durch Säulenchromatographie (PE / Et₂O) gereinigt. Man erhielt die Titelverbindung (31.3 mg, 0.0920 mmol, 56 %) als klares Öl.

$R_f = 0.1$ (PE / Et₂O = 7 : 3).

$[\alpha]_D^{20}$ (c = 1.0, CHCl₃): - 14.8°.

IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3406 cm⁻¹ (OH), 3031, 2930, 1454, 1374, 1253, 1166, 1087, 1019, 914.

UV (CH₃CN): λ_{\max} (lg ϵ): 194.8 nm (2.689), 202.5 (2.957), 287.5 (0.981).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.31 (s, 3 H, 2'-CH₃), 1.75 - 2.05 (m, 4 H, 3'-H₂, 4'-H₂), 2.09 (s, 3 H, 8'-CH₃), 2.17 (s, 3 H, 7'-CH₃), 2.21 (s, 3 H, 5'-CH₃), 2.65 (t, *J* = 7.0 Hz, 2 H, 2-H₂), 3.92 (mc., 2 H, 1-H₂), 4.69 (s, 2 H, CH₂Ph), 7.30 - 7.52 (m, 5 H, arom. H).

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): δ = 11.92, 12.00, 12.82 (3 x Aryl-CH₃), 20.39 (C-3'), 23.26 (2'-CH₃), 31.65 (C-2), 41.96 (C-4'), 59.04 (C-1), 74.64 (CH₂Ph), 75.44 (C-2'), 117.3, 122.6, 126.2, 128.1 (C-4a', C-5', C-7', C-8'), 127.6, 127.7, 128.3 (C-2'', C-3''', C-4''', C-5''', C-6''), 137.7 (C-1'), 147.1, 148.5 (C-6', C-8a').

MS (70 eV, EI): *m/z* (%) = 91 (30) [Bn]⁺, 231 (80) [M-Bn-H₂O]⁺, 249 (100) [M-Bn]⁺, 340 (20) [M]⁺.

C₂₂H₂₈O₃ (340.46)

Ber. 340.2038

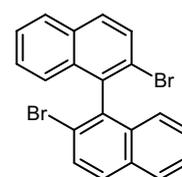
Gef. 340.2038 (HRMS)

9.3 Synthese der BOXAX-Liganden

9.3.1 Synthese des *i*Pr-BOXAX-Ligandes

9.3.1.1 2,2'-Dibromo-[1,1']binaphthalen (193)

[1,1']Binaphthalenyl-2,2'-diol **192** (5.00 g, 17.5 mmol, 1.0 Äq.) und Triphenylphosphin-dibromid (16.1 g, 38.1 mmol, 2.2 Äq.) wurden für 1 h auf 260 °C erhitzt. Man erhitzte für 1 h auf 320 °C, ließ auf 250 °C abkühlen und fügte Cellite (75 mL) hinzu. Die noch heiße Mischung wurde in einen Mörser überführt, gepulvert und in einem Soxhlet-Extraktor 4 h mit Benzen / Hexan (1 : 1) extrahiert. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt, der Rückstand mit Et₂O (3 x 200 mL) extrahiert, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und das Rohprodukt durch Säulenchromatographie (PE / Et₂O) gereinigt. Man erhielt die Titelverbindung (2.89 g, 7.01 mmol, 40 %) als weißen Feststoff.



R_f = 0.53 (PE / Et₂O = 95 : 5).

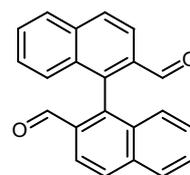
¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 7.59 (t, *J* = 8.2 Hz, 2 H), 7.68 - 7.98 (m, 6 H), 8.07 (d, *J* = 7.6 Hz, 2 H), 9.16 (d, *J* = 8.2 Hz, 2 H).

MS (70 eV, EI): *m/z* (%) = 252 (100) [M-2Br]⁺, 332 (10) [M-Br]⁺, 411 (25) [M]⁺.

C₂₀H₁₂Br₂ (412.12)

9.3.1.2 [1,1']Binaphthalenyl-2,2'-dicarbaldehyd (194)

Zu einer Lösung des Dibromides **193** (13.5 g, 32.6 mmol, 1.0 Äq.) in THF (250 mL) wurde bei - 60 °C *n*BuLi-Lsg. (30.0 mL, 2.36 M in Hexan, 71.8 mmol, 2.2 Äq.) zugegeben, die Reaktionsmischung 1 h gerührt und zu einer Lösung von DMF (9.55 g, 131 mmol, 4.0 Äq.) in THF (50 mL) bei - 78 °C tropfenweise zugegeben, 1 h bei - 60 °C und anschließend innerhalb von 5 h auf - 20 °C gebracht. Der Ansatz wurde dann in Eiswasser (1000 mL) aufgenommen und mit CH₂Cl₂ (4 x 150 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und das Rohprodukt durch Säulenchromatographie (PE / Et₂O) gereinigt. Man erhielt die Titelverbindung (7.99 g, 25.8 mmol, 79 %) als gelben Feststoff.



IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3062 cm⁻¹ (CH), 2848, 2733 (OC-H), 1687 (C=O), 1427, 1320, 1222, 881, 816, 759.

UV (CH₃CN): λ_{\max} (lg ϵ): 247.0 nm (5.152), 251.0 (5.154), 288.5 (1.604), 353.0 (0.410).

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 7.23 (d, *J* = 8.2 Hz, 2 H), 7.38 (dt, *J* = 1.8, 8.3 Hz, 2 H), 7.64 (dt, *J* = 1.9, 8.3 Hz, 2 H), 8.02 (d, *J* = 8.2 Hz, 2 H), 8.12 (d, *J* = 8.8 Hz, 2 H, 2 x 4-H), 8.20 (d, *J* = 8.8 Hz, 2 H, 2 x 3-H), 9.62 (s, 2 H, CHO).

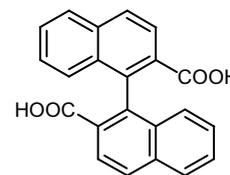
¹³C-NMR (50.3 MHz, CDCl₃): δ = 122.7, 127.3, 127.9, 128.5, 129.4, 129.8 (2 x C-3, 2 x C-4, 2 x C-5, 2 x C-6, 2 x C-7, 2 x C-8), 133.2 (2 x C-2), 133.4 (2 x C-4a), 135.9 (2 x C-8a), 139.6 (2 x C-1), 191.0 (2 x C=O).

MS (70 eV, EI): *m/z* (%) = 252 (60) [M-2 x CHO]⁺, 281 (100) [M-CHO]⁺, 310 (80) [M]⁺.

C₂₂H₁₄O₂ (310.35)

9.3.1.3 [1,1']Binaphthalenyl-2,2'-dicarbonsäure (195)

Zu einer Lösung aus [1,1']Binaphthalenyl-2,2'-dicarbaldehyd **194** (2.97 g, 9.58 mmol, 1.0 Äq.), NaH₂PO₄·2H₂O (696 mg, 5.75 mmol, 0.6 Äq.) und H₂O₂-Lsg. (2.38 mL, 30 % in H₂O) in MeCN (50 mL) wurde eine Lösung von NaClO₂ (2.98 g, 32.9 mmol, 11.0 Äq.) in H₂O (50 ml) tropfenweise über 20 min zugegeben und die Reaktionsmischung 40 min bei 40 °C gerührt. Es wurde Na₂SO₃ (180 mg) zugegeben und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde in 1 N HCl-Lsg. (300 mL) aufgenommen und mit Ethylacetat (3 x 200ml) extrahiert. Die vereinigte organische Phasen wurden mit H₂O (300 mL) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und das Rohprodukt durch Säulenchromatographie (PE / EE) gereinigt. Man erhielt die Titelverbindung (2.71 g, 7.95 mmol, 83 %) als weißen Feststoff.



Schmp.: Zersetzung.

IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3062 \text{ cm}^{-1}$ (OH), 1692 (C=O), 1595, 1464, 1405, 1251, 1165, 954, 767.
UV (CH₃CN): λ_{max} (lg ϵ): 227.5 nm (6.562), 229.5 (6.571), 284.5 (1.081), 324.5 (0.237).

¹H-NMR (300 MHz, Aceton-d₆): $\delta = 7.01$ (d, $J = 8.2$ Hz, 2 H), 7.27 (dt, $J = 1.5, 8.3$ Hz, 2 H), 7.55 (dt, $J = 1.5, 8.3$ Hz, 2 H), 8.03 (d, $J = 8.2$ Hz, 2 H), 8.09 (d, $J = 8.5$ Hz, 2 H, 2 x 4-H), 8.20 (d, $J = 8.5$ Hz, 2 H, 2 x 3-H), 10.80 (s_{br}, 2 H, 2 x OH).

¹³C-NMR (50.3 MHz, Aceton-d₆): $\delta = 127.0, 127.4, 127.8, 128.3, 128.4, 128.8$ (2 x C-3, 2 x C-4, 2 x C-5, 2 x C-6, 2 x C-7, 2 x C-8), 133.9 (2 x C-2), 135.8 (2 x C-8a), 141.0 (2 x C-4a), 168.2 (2 x C-1), 206.4 (2 x C=O).

MS (70 eV, EI): m/z (%) = 252 (20) [M-2 x CO₂H]⁺, 297 (7) [M-CO₂H]⁺, 342 (100) [M]⁺.

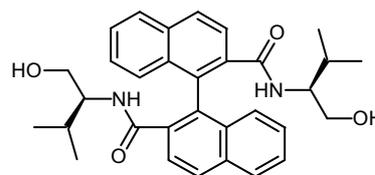
C₂₂H₁₄O₄ (342.34)

Ber. 342.0892

Gef. 342.0892 (HRMS)

9.3.1.4 (R,S)-[1,1']Binaphthalenyl-2,2'-dicarbonsäure-bis-(S)-[(1-hydroxymethyl-2-methyl-propyl)]-amid (196)

Zu Dicarbonsäure **195** (2.61 g, 7.62 mmol, 1.0 Äq.) wurde Thionylchlorid (40 mL) zugegeben und die Reaktionsmischung 3.5 h unter Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen auf die Raumtemperatur wurde der Überschuss



an Thionylchlorid im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde in THF (20 mL) gelöst und bei 0 °C zu einer Lösung von L-Valinol (2.40 g, 23.2 mmol, 3.05 Äq.) und Triethylamin (2.35 g, 23.2 mmol, 3.05 Äq.) in THF (20 mL) tropfenweise zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde 2 h bei Raumtemperatur gerührt und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde in 1 N HCl-Lsg. (200 mL) aufgenommen und mit Ethylacetat (3 x 150mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. NaHCO₃-Lsg. (100 mL) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und das Rohprodukt durch Säulenchromatographie (PE / EE) gereinigt. Man erhielt die Titelverbindung (3.29 g, 6.40 mmol, 84 %) als weißen Feststoff.

R_f = 0.37 (PE / EE = 5 : 5).

IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3415 \text{ cm}^{-1}$ (OH), 3253 (NH), 3056 (CH), 2959 (CH), 2361, 1923, 1632 (C=O), 1542 (NH), 1463 (CH₃), 1331 (CH₃), 1041 (C-O), 827, 758.

UV (CH₃CN): λ_{max} (lg ϵ): 224.0 nm (8.496), 285.0 (0.958).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 0.41$ (d, $J = 7.6$ Hz, 6 H, 2 x CH₃), 0.50 (d, $J = 7.6$ Hz, 6 H, 2 x CH₃), 0.60 (d, $J = 7.0$ Hz, 6 H, 2 x CH₃), 0.62 (d, $J = 7.0$ Hz, 6 H, 2 x CH₃), 1.42 (oct, $J = 7.9$ Hz, 2 H, 2 x CH(CH₃)₂), 1.54 (oct, $J = 7.9$ Hz, 2 H, 2 x CH(CH₃)₂), 2.00 - 2.09 (m_c, 2 H, 2 x 1'-H), 3.00 - 3.20 (m, 2 H, 2 x 1'-H), 3.20 - 3.30 (m, 2 H, 2 x 1'-H), 3.40 - 3.60 (m, 4 H, 2 x 1''-H₂), 6.68 (d, $J = 8.5$ Hz, 2 H), 7.12 (d, $J = 8.5$ Hz, 2 H), 7.20 (d, $J = 8.4$ Hz, 4 H), 7.25 - 7.40 (m, 4 H), 7.45 - 7.60 (m, 4 H),

7.70 (d, $J = 8.6$ Hz, 2 H), 7.86 (d, $J = 8.6$ Hz, 2 H), 7.92 (d, $J = 8.4$ Hz, 2 H), 7.96 (d, $J = 8.4$ Hz, 2 H), 8.01 (d, $J = 8.4$ Hz, 2 H), 8.06 (d, $J = 8.4$ Hz, 2 H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (50.3 MHz, CDCl_3): $\delta = 18.18$ (2 x CH_3), 18.22 (2 x CH_3), 19.02 (2 x CH_3), 19.06 (2 x CH_3), 28.50 (2 x $\underline{\text{C}}\text{H}(\text{CH}_3)_2$), 28.65 (2 x $\underline{\text{C}}\text{H}(\text{CH}_3)_2$), 57.16 (2 x $\text{C-1}'$), 57.28 (2 x $\text{C-1}'$), 63.07 (2 x $\text{C-1}''$), 63.27 (2 x $\text{C-1}''$), 123.8, 124.8, 126.4, 126.6, 127.1, 127.3, 127.4, 127.5, 128.1, 128.3, 129.0, 129.1 (C-3, C-4, C-5, C-6, C-7, C-8), 132.2, 132.4, 132.6, 132.7, 133.8, 134.1, 134.9, 135.3 (C-1, C-2, C-4a, C-8a), 170.0 (2 x C=O), 170.9 (2 x C=O).

MS (70 eV, EI): m/z (%) = 252 (15) $[\text{M}-2(\text{CONHCH}_2\text{OH})\text{CH}(\text{CH}_3)_2]^+$, 281 (100) $[\text{M}-(\text{CH}_2\text{OH})\text{CH}(\text{CH}_3)_2-(\text{CONHCH}_2\text{OH})\text{CH}(\text{CH}_3)_2]^+$, 512 (3) $[\text{M}]^+$.

$\text{C}_{32}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_4$ (512.64)

Ber. C 74.79 H 7.08

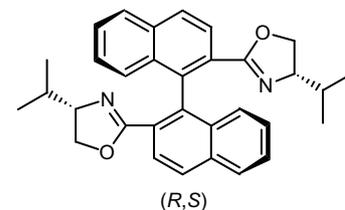
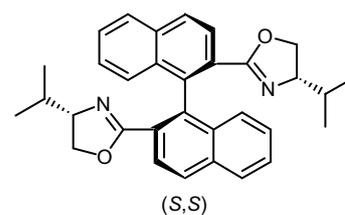
Gef. C 73.33 H 7.79

Ber. 512.2675

Gef. 512.2675 (HRMS)

9.3.1.5 (S)-2,2'-Bis-((S)-4-isopropyl-oxazol-2-yl)-[1,1']binaphthalen und (R)-2,2'-Bis-((S)-4-isopropyl-oxazol-2-yl)-[1,1']binaphthalen (71)

Diamid **196** (3.18 g, 6.20 mmol, 1.0 Äq.) wurde in MeCN (20 mL) gelöst eine Lösung von Triphenylphosphan (4.31 g, 16.4 mmol, 2.65 Äq.), Triethylamin (2.21 g, 21.9 mmol, 3.53 Äq.) und Tetrachlormethan (6.22 g, 40.5 mmol, 6.53 Äq.) in MeCN (35 mL) tropfenweise zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde 3 h unter Rückfluss erhitzt und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde in ges. NaHCO_3 -Lsg. (150 mL) aufgenommen und mit Ethylacetat (3 x 200mL) extrahiert. Die vereinigte organische Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und das Rohprodukt durch Säulenchromatographie (PE / EE / NEt_3) und (PE / EE) gereinigt. Man erhielt (S,S)-*i*Pr-BOXAX (1.02 g, 2.15 mmol, 35 %) als weißen Feststoff und (R,S)-*i*Pr-BOXAX (988 mg, 2.07 mmol, 33 %) als klares Öl.



a) (S)-2,2'-Bis-((S)-4-isopropyl-oxazol-2-yl)-[1,1']binaphthalen (71)

$R_f = 0.41$ (PE / EE = 8 : 2).

Schmp.: 134.2 °C (PE).

$[\alpha]_D^{20}$ ($c = 0.52$, CHCl_3): - 216.7°.

IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3043$ cm^{-1} (CH), 2954 (CH), 2921, 2896, 2360, 1913, 1739, 1648 (C=N), 1597, 1504, 1463 (CH_3), 1381 (CH_3), 1292, 1232, 1103, 1056 (C-O), 983, 822, 758.

UV (CH_3CN): λ_{max} (lg ϵ): 228.5 nm (3.635), 288.0 (0.710).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 0.59 (d, *J* = 6.8 Hz, 6 H, 2 x CH₃), 0.60 (d, *J* = 6.8 Hz, 6 H, 2 x CH₃), 1.29 (oct, *J* = 6.2 Hz, 2 H, 2 x CH(CH₃)₂), 3.58 (t, *J* = 6.2 Hz, 2 H, 2 x 4'-H), 3.60 - 3.75 (m_c, 4 H, 2 x 5'-H₂), 7.15 - 7.25 (m, 4 H), 7.45 (ddd, *J* = 3.3, 6.8, 9.0 Hz, 2 H), 7.69 (d, *J* = 8.3 Hz, 2 H), 7.93 (d, *J* = 8.4 Hz, 2 H), 8.10 (d, *J* = 8.4 Hz, 2 H).

¹³C-NMR (50.3 MHz, CDCl₃): δ = 18.07 (2 x CH₃), 18.42 (2 x CH₃), 32.59 (2 x CH(CH₃)₂), 69.89 (2 x C-5'), 72.32 (2 x C-4'), 125.7 (2 x C-8a), 126.1, 126.2, 126.6, 127.1, 127.4, 127.6, (C-3, C-4, C-5, C-6, C-7, C-8), 132.9 (2 x C-2), 134.1 (2 x C-4a), 137.8 (2 x C-1), 163.6 (2 x C-2').

MS (70 eV, EI): *m/z* (%) = 364 (70) [M-(CNOCH₂CH)CH(CH₃)₂]⁺, 433 (60) [M-CH(CH₃)₂]⁺, 476 (100) [M]⁺.

C₃₂H₃₂N₂O₂ (476.61)

Ber. 476.2464

Gef. 476.2464 (HRMS)

b) (R)-2,2'-Bis-((S)-4-isopropyl-oxazol-2-yl)-[1,1']binaphthalen (71)

R_f = 0.25 (PE / EE = 8 : 2).

[α]_D²⁰ (c = 1.3, CH₃CH₂OH): - 42.0°.

IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3062 cm⁻¹ (CH), 2958 (CH), 2926, 2899, 2361, 1925, 1739, 1650 (C=N), 1466 (CH₃), 1361 (CH₃), 1239, 1117, 1057 (C-O), 976.

UV (CH₃CN): λ_{max} (lg ε): 227.0 nm (7.581), 287.5 (1.431).

¹³C-NMR (50.3 MHz, CDCl₃): δ = 17.76 (2 x CH₃), 18.52 (2 x CH₃), 32.27 (2 x CH(CH₃)₂), 70.05 (2 x C-5'), 72.19 (2 x C-4'), 125.9 (2 x C-8a, degeneriert), 126.0, 126.4, 126.6, 127.4, 127.6, 127.7 (C-3, C-4, C-5, C-6, C-7, C-8), 133.2 (2 x C-2), 133.9 (2 x C-4a), 137.4 (2 x C-1), 164.2 (2 x C-2').

MS (70 eV, EI): *m/z* (%) = 364 (30) [M-(CNOCH₂CH)CH(CH₃)₂]⁺, 433 (80) [M-CH(CH₃)₂]⁺, 476 (100) [M]⁺.

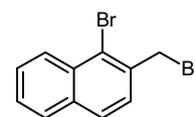
C₃₂H₃₂N₂O₂ (476.61)

9.3.2 Synthese der Bn- und *t*Bu-BOXAX-Liganden 72 und 104

9.3.2.1 1-Bromo-2-brommethyl-naphthalen (199)

Zu einer Lösung von Brommethyl-naphthalen **198** (25.0 g, 113 mmol, 1.0 Äq.) in Tetrachlormethan (150 mL) wurde N-Bromsuccinimid (20.1 g, 113 mmol, 1.0 Äq.) und Dibenzoylperoxid (50 mg) gegeben und die Suspension 4 h unter Rückfluss erhitzt. Die heiße Reaktionsmischung wurde filtriert, der Feststoff mit heißem Tetrachlormethan (2 x 50 mL) ausgewaschen und die vereinigte Filtrate im Vakuum eingengt. Umkristallisation aus Hexan lieferte die Titelverbindung (26.1 g, 87.0 mmol, 77 %) als weiße Kristalle.

Schmp.: 108.1 °C (Hexan).



IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3050 \text{ cm}^{-1}$ (CH), 3033 (CH), 2978 (CH), 2935, 1903, 1747, 1722, 1596, 1553, 1499, 1435, 1327, 1260 (CBr), 1203, 1028, 978, 921, 856, 808.

UV (CH₃CN): λ_{max} (lg ϵ): 235.5 nm (3.754), 286.5 (0.555).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 4.86$ (s, 2 H, 1'-H), 7.52 (d, $J = 1.5, 8.3$ Hz, 1 H), 7.54 (dt, $J = 1.5, 8.2$ Hz, 1 H, 6-H), 7.62 (dt, $J = 1.5, 8.2$ Hz, 1 H, 7-H), 7.81 (t, $J = 7.6$ Hz, 2 H, 4-H, 5-H), 8.33 (d, $J = 8.2$ Hz, 1 H, 8-H).

¹³C-NMR (50.3 MHz, CDCl₃): $\delta = 34.75$ (C-1'), 124.9 (C-1), 127.2, 127.6, 127.7, 127.8, 128.1, 128.3 (C-3, C-4, C-5, C-6, C-7, C-8), 132.5 (C-8a), 134.1 (C-4a), 134.9 (C-2).

MS (70 eV, EI): m/z (%) = 139 (45) [M-2Br]⁺, 218 (100) [M-Br]⁺, 299 (25) [M]⁺.

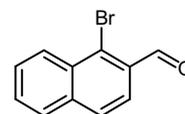
C₁₁H₈Br₂ (299.99)

Ber. 297.8993

Gef. 297.8993 (HRMS)

9.3.2.2 1-Bromo-naphthalen-2-carbaldehyd (200)

Zu einer siedenden Lösung von 1-Brom-2-Brommethyl-naphthalen **199** (22.0 g, 73.4 mmol, 1.0 Äq.) in Chloroform (100 mL) wurde Hexamethyltetramin (11.3 g, 80.7 mmol, 1.1 Äq.) langsam gegeben und die Reaktionsmischung unter Rückfluss erhitzt. Der Niederschlag an Hexaminiumsalz wurde abfiltriert und 1 h in 50 %iger HOAc-Lsg. (160 mL) unter Rückfluss erhitzt. Es wurde konz. HCl-Lsg. (26 mL) zugegeben und weitere 5 min erhitzt. Die Titelverbindung (9.31 g, 39.6 mmol, 54 %) kristallisierte beim Abkühlen aus.



Schmp. = 119.6 °C (EtOAc).

IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3056 \text{ cm}^{-1}$ (CH), 1684 (C=O), 1595, 1454, 1323, 1255, 1215, 810, 751.

UV (CH₃CN): λ_{max} (lg ϵ): 212.5 nm (1.687), 247.5 (3.757), 254.0 (4.475), 289.5 (0.910), 300.0 (0.763), 343.5 (0.225), 353.0 (0.246).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.65 - 7.75$ (m, 2 H), 7.80 - 8.00 (m, 3 H), 8.40 - 8.55 (m, 1 H), 10.67 (s, 1 H, 1'-H).

¹³C-NMR (50.3 MHz, CDCl₃): $\delta = 124.0$ (C-3), 128.0, 128.1, 128.2, 128.4, 129.7 (C-4, C-5, C-6, C-7, C-8), 131.1 (C-1), 131.2 (C-4a), 132.0 (C-8a), 137.6 (C-2), 192.8 (C-1').

MS (70 eV, EI): m/z (%) = 126 (70) [M-Br-CHO]⁺, 203 (20) [M-Br]⁺, 233 (100) [M]⁺.

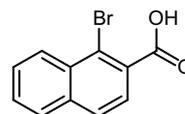
C₁₁H₇BrO (235.08)

Ber. 233.9680

Gef. 233.9680 (HRMS)

9.3.2.3 1-Bromo-naphthalen-2-carbonsäure (201)

Zu einer Lösung des Bromnaphthaldehydes **200** (10.0 g, 42.6 mmol, 1.0 Äq.) in Aceton (500 mL) wurde 2-Methyl-2-buten (33 mL) zugegeben, eine Lösung von 80 %igem NaClO₂ (43.3 g, 383 mmol, 9.0 Äq.) und NaH₂PO₄·2H₂O (46.5 g, 298 mmol, 7.0 Äq.) in Wasser (330 mL)



tropfenweise über 20 min hinzugefügt und die Reaktionsmischung 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt, der Rückstand in 2 N HCl-Lsg. (300 mL) aufgenommen, mit Et₂O (4 x 200 mL) extrahiert, die vereinigte organische Phasen über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach Umkristallisation aus EE erhielt man die Titelverbindung (9.80 g, 39.2 mmol, 92 %) als gelben Feststoff.

Schmp.: 188.6 °C (EtOAc).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3474 cm⁻¹ (OH), 3059 (CH), 1699 (C=O), 1598, 1461, 1247, 970, 758.

UV (CH₃CN): λ_{\max} (lg e) = 225.5 nm (2.814), 284.5 (0.987), 326.0 (0.094).

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 7.60 - 7.75 (m, 2 H), 7.85 - 7.95 (m, 3 H), 8.50 - 8.58 (m, 1 H), 9.75 (s_{br}, 1 H, OH).

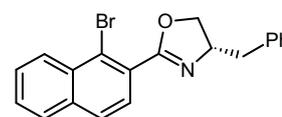
¹³C-NMR (50.3 MHz, d₆-Aceton): δ = 121.7, 126.5, 128.6, 128.9, 129.0, 129.2, 129.3, 132.8, 135.8, 168.4, 206.3.

MS (70 eV, EI): m/z (%) = 126 (70) [M-Br-CO₂H]⁺, 235 (40) [M-OH]⁺, 250 (100) [M]⁺.

C₁₁H₇BrO₂ (251.08)

9.3.2.4 (S)-4-Benzyl-2-(1-bromo-naphthalen-2-yl)-4,5-dihydro-oxazol (202)

Zu Bromnaphthalensäure **201** (4.00 g, 16.0 mmol, 1.0 Äq.) wurde Thionylchlorid (60 mL) und DMF (10 Tropfen) zugegeben und die Reaktionsmischung 3 h unter Rückfluss



erhitzt. Nach Abkühlung wurde der Überschuss an Thionylchlorid im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde in CH₂Cl₂ (100 mL) gelöst und bei 0 °C zu einer Lösung von *L*-Phenylalaninol (2.66 g, 17.6 mmol, 1.1 Äq.) und Triethylamin (8 mL) in CH₂Cl₂ (100 mL) tropfenweise zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde 24 h bei Raumtemperatur gerührt, mit 5 %iger HCl-Lsg. (50 mL) und ges. NaHCO₃-Lsg. gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde in CH₂Cl₂ (200 mL) gelöst, Triethylamin (4.86 g, 48.0 mmol, 3.0 Äq.) zugegeben und bei 0 °C Mesylchlorid (2.75 g, 24.0 mmol, 1.5 Äq.) zugetropft. Die Reaktionsmischung wurde 2 h bei Raumtemperatur gerührt und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde in MeOH (100 mL) gelöst, KOH (4.48 g, 80.0 mmol, 5.0 Äq.) zugegeben und die Reaktionsmischung 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt, der Rückstand in Wasser (200 mL) aufgenommen und mit Ethylacetat (3 x 200 mL) extrahiert. Die vereinigte organische Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und das Rohprodukt durch Säulenchromatographie (PE / EE) gereinigt. Man erhielt die Titelverbindung (4.80 g, 13.1 mmol, 82 %) als klares Öl.

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3059 cm⁻¹ (CH), 2927 (CH), 2894, 1660 (C=N), 1451, 1329, 1242, 1070 (C-O), 955, 928, 818, 750.

UV (CH₃CN): λ_{\max} (lg ϵ): 227.0 nm (6.139), 285.5 (0.719).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 2.87 (dd, J = 8.2, 13.6 Hz, 1 H, 1''-H_a), 2.30 (dd, J = 5.2, 13.6 Hz, 1 H, 1''-H_b), 4.26 (dd, J = 7.8, 8.2 Hz, 1 H, 5-H_a), 4.46 (t, J = 8.2 Hz, 1 H, 5-H_b), 4.60 - 4.75 (m_c, 1 H, 4-H), 7.20 - 7.40 (m, 5 H), 7.55 - 7.70 (m, 3 H), 7.80 - 7.85 (m, 2 H), 8.42 (d, J = 8.1 Hz, 1 H).

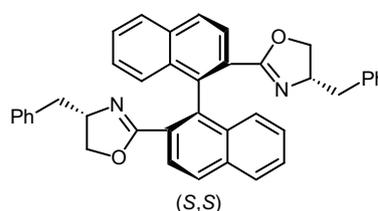
¹³C-NMR (50.3 MHz, CDCl₃): δ = 41.58 (C-1''), 68.22 (C-4), 72.07 (C-5), 123.2 (C-1'), 126.5, 126.7, 127.6, 127.7, 127.9, 128.1, 128.2, 128.3, 128.5, 129.4, 132.2, 134.9, 137.7, 164.3 (C-2).

MS (70 eV, EI): m/z (%) = 273 (100) [M-Bn]⁺, 364 (5) [M]⁺.

C ₂₀ H ₁₆ Br ₂ NO (366.25)	Ber.	C 65.59	H 4.40
	Gef.	C 64.92	H 4.29

9.3.2.5 (S)-2,2'-Bis-((S)-4-benzyl-oxazol-2-yl)-[1,1']binaphthalen (72)

Zu Bromid **202** (4.06 g, 11.1 mmol, 1.0 Äq.) in Pyridin (50 mL) wurde frisch hergestelltes Kupferpulver (17.5 g, 277 mmol, 25 Äq.) zugegeben und die Reaktionsmischung 24 h unter Rückfluss erhitzt. Das Lösungsmittel wurde in Vakuum entfernt, der Rückstand



in CH₂Cl₂ (300 mL) aufgenommen, filtriert und mit 20 %iger NH₄OH-Lsg. und ges. NH₄Cl-Lsg. gewaschen bis die wässrige Phase farblos blieb. Die organische Phase wurde über MgSO₄ getrocknet, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und das Rohprodukt durch Säulenchromatographie (PE / EE) gereinigt. Man erhielt die Titelverbindung (2.09 g, 3.66 mmol, 66 %) als farblosen Feststoff.

Schmp.: 64.5 °C (PE)

$[\alpha]_D^{20}$ (c = 0.78, CHCl₃): - 89.2°.

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3059 cm⁻¹ (CH), 3024 (CH), 2922 (CH), 1948, 1641 (C=N), 1452, 1360, 1237, 1096 (C-O), 971, 822, 752.

UV (CH₃CN): λ_{\max} (lg ϵ): 229.0 nm (7.280), 287.5 (1.363).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.87 (dd, J = 8.2, 13.5 Hz, 2 H, 1''-H_a), 2.58 (dd, J = 5.2, 13.5 Hz, 2 H, 1''-H_b), 3.63 (d, J = 7.8 Hz, 4 H, 5'-H₂), 4.14 (m_c, 2 H, 4'-H), 6.95 (d, J = 7.4 Hz, 4 H), 7.10 - 7.25 (m, 6 H), 7.25 - 7.35 (m, 4 H), 7.49 (dt, J = 2.0, 7.1 Hz, 2 H), 7.90 (d, J = 8.3 Hz, 2 H), 7.96 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 8.06 (d, J = 8.4 Hz, 2 H).

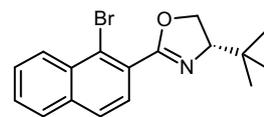
¹³C-NMR (50.3 MHz, CDCl₃): δ = 40.96 (2 x C-1''), 67.74 (2 x C-4'), 71.52 (2 x C-5'), 125.9 (2 x C-8a), 126.0, 126.2, 126.4, 126.9, 127.7, 127.9, 128.3 (4 x C-2'''), 4 x C-6'''), 129.0 (4 x C-3'''), 4 x C-5'''), 132.8 (2 x C-2), 134.3 (2 x C-4a), 137.8 (2 x C-1), 138.2 (2 x C-1'''), 164.4 (2 x C-2').

MS (70 eV, EI): m/z (%) = 481 (60) [M-Bn]⁺, 572 (100) [M]⁺.

C₄₀H₃₂N₂O₂ (572.69)

9.3.2.6 (S)-2-(1-Bromo-naphthalen-2-yl)-4-*tert*-butyl-4,5-dihydro-oxazol (203)

Zu Bromnaphthalensäure **201** (2.14 g, 8.56 mmol, 1.0 Äq.) wurde Thionylchlorid (50 mL) zugegeben und die Reaktionsmischung 3 h unter Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlung wurde der Überschuss an Thionylchlorid im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde in CH₂Cl₂ (50 mL) gelöst und bei 0 °C zu einer Lösung von *L-tert.*-Leucinol (1.10 g, 9.41 mmol, 1.1 Äq.) und Triethylamin (5 mL) in CH₂Cl₂ (100 mL) tropfenweise zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde 3 h bei Raumtemperatur gerührt, mit 5 %iger HCl-Lsg. (50 mL) und ges. NaHCO₃-Lsg. gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde in CH₂Cl₂ (150 mL) gelöst, Triethylamin (2.60 g, 25.7 mmol, 3.0 Äq.) zugegeben und bei 0 °C Mesylchlorid (1.47 g, 12.8 mmol, 1.5 Äq.) zugetropft. Die Reaktionsmischung wurde 4 h bei Raumtemperatur gerührt und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde in MeOH (100 mL) gelöst, KOH (2.40 g, 42.8 mmol, 5.0 Äq.) zugegeben und die Reaktionsmischung 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt, der Rückstand in Wasser (200 mL) aufgenommen und mit Ethylacetat (3 x 200 mL) extrahiert. Die vereinigte organische Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und das Rohprodukt durch Säulenchromatographie (PE / EE) gereinigt. Man erhielt die Titelverbindung (2.39 g, 7.18 mmol, 84 %) als klares Öl.



IR (Film): $\tilde{\nu} = 3061 \text{ cm}^{-1}$ (CH), 2956 (CH), 2902 (CH), 2868, 1909, 1666 (C=N), 1556, 1499, 1477, 1363, 1299, 1262, 1240, 1208, 1165, 1101, 1026 (C-O), 977, 957, 818.

UV (CH₃CN): λ_{max} (lg ϵ): 226.5 nm (5.801), 285.5 (0.657).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.05$ (s, 9 H, *tert*-Bu), 4.17 (dd, $J = 8.0, 10.1$ Hz, 1 H, 5-H_a), 4.33 (t, $J = 8.0$ Hz, 1 H, 4-H), 4.46 (dd, $J = 8.0, 10.1$ Hz, 1 H, 5-H_b), 7.50 - 7.70 (m, 3 H, 5'-H, 6'-H, 7'-H), 7.80 - 7.90 (m, 2 H, 3'-H, 4'-H), 8.41 (d, $J = 8.0$ Hz, 1 H, 8'-H).

¹³C-NMR (50.3 MHz, CDCl₃): $\delta = 26.03$ (C(CH₃)₃), 34.01 (C(CH₃)₃), 69.14 (C-5), 76.75 (C-4), 123.1 (C-1'), 126.8 (C-3'), 127.6 (C-6'), 127.7 (C-8'), 127.9 (C-7'), 128.1 (C-4'), 128.2 (C-5'), 128.7 (C-8a), 132.2 (C-4a), 134.8 (C-2'), 163.7 (C-2).

MS (70 eV, EI): m/z (%) = 274 (100) [M-C(CH₃)₃]⁺, 331 (20) [M]⁺.

C₁₇H₁₈BrNO (332.23)

Ber. C 62.42 H 5.80

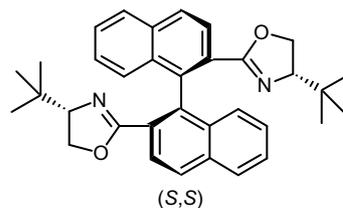
Gef. C 61.46 H 5.46

Ber. 331.0572

Gef. 331.0572 (HRMS)

9.3.2.7 (S)-2,2'-Bis-((S)-4-tert-butyl-oxazol-2-yl)-[1,1']binaphthalen (104)

Zu Bromid **203** (2.31 g, 6.96 mmol, 1.0 Äq.) in Pyridin (30 mL) wurde frisch hergestelltes Kupferpulver (11.1 g, 174 mmol, 25 Äq.) zugegeben und die Reaktionsmischung 24 h unter Rückfluss erhitzt. Das Lösungsmittel wurde in Vakuum entfernt, der Rückstand in CH₂Cl₂ (300 mL) aufgenommen, filtriert und mit 20 %iger NH₄OH-Lsg. und ges. NH₄Cl-Lsg. gewaschen bis die wässrige Phase farblos blieb. Die organische Phase wurde über MgSO₄ getrocknet, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und das Rohprodukt durch Säulenchromatographie (PE / EE) gereinigt. Man erhielt die Titelverbindung (773 mg, 1.53 mmol, 44 %) als farblosen Feststoff.



$R_f = 0.31$ (PE / EE = 9 : 1).

Schmp.: 126.1 °C (PE).

$[\alpha]_D^{20}$ (c = 0.59, CHCl₃): - 154.2°.

IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3063$ (CH), 2958 (CH), 2899, 1660, 1650 (C=N), 1597, 1506, 1464 (CH₃), 1362 (CH₃), 1296, 1239, 1108, 1053 (C-O), 970, 823, 756.

UV (CH₃CN): λ_{\max} (lg ϵ): 229.5 nm (6.706), 289.5 (1.254), 337.0 (0.122).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 0.49$ (s, 18 H, 2 x *t*Bu), 3.60 - 3.75 (m, 6 H, 2 x 4'-H, 2 x 5'-H₂), 7.11 - 7.25 (m, 4 H), 7.43 (dt, $J = 2.8, 6.3$ Hz, 2 H), 7.88 (d, $J = 8.3$ Hz, 2 H), 7.93 (d, $J = 8.9$ Hz, 2 H), 8.13 (d, $J = 8.9$ Hz, 2 H).

¹³C-NMR (50.3 MHz, CDCl₃): $\delta = 25.40$ (2 x C(CH₃)₃), 33.51 (2 x C(CH₃)₃), 68.07 (2 x C-5'), 76.01 (2 x C-4'), 125.6 (2 x C-8a), 126.1, 126.2, 126.6, 127.2, 127.3, 127.6 (C-3, C-4, C-5, C-6, C-7, C-8), 133.1 (2 x C-2), 134.2 (2 x C-4a), 138.3 (2 x C-1), 163.2 (2 x C-2').

MS (70 eV, EI): m/z (%) = 447 (100) [M-*t*Bu]⁺, 504 (70) [M]⁺.

C₃₄H₃₆N₂O₂ (504.66)

Ber. 504.2777

Gef. 504.2777 (HRMS)

Chroman Zyklisierung: Molecular modelling, MOPAC 6.0 Input:

PM3 POINT1=5 STEP1=0.22 POINT2=5 STEP2=0.22 T=3600000 GEO-OK &
CHARGE=1 NOINTER SYMETRY

pc22.dat

C	0.000000	0	0.000000	0	0.000000	0	0	0	0.0000	
C	1.3910510	1	0.000000	0	0.000000	0	1	0	0.0000	
C	1.3964215	1	120.209375	1	0.000000	0	2	1	0.0000	
C	1.3917495	1	119.227621	1	-1.346021	1	3	2	1	0.0000
C	1.3905346	1	120.563494	1	1.086451	1	4	3	2	0.0000

C	1.3899639	1	119.971087	1	-0.090414	1	5	4	3	0.0000
O	1.5399871	1	120.087398	1	179.351334	1	6	5	4	0.0000
O	1.5068845	1	117.363823	1	178.238099	1	3	2	1	0.0000
C	1.2999615	0	121.782780	1	-9.675052	1	8	3	2	0.0000
C	1.5389802	1	108.238942	1	163.315729	1	9	8	3	0.0000
C	1.5596230	1	110.942094	0	-78.636146	1	9	8	3	0.0000
C	1.5247891	1	110.125377	1	42.894654	1	9	8	3	0.0000
C	1.5048740	1	119.250965	1	-179.310962	1	2	1	3	0.0000
N	2.7999903	1	109.808897	0	176.573387	0	12	9	8	0.0000
C	1.3295363	1	125.388964	1	-89.284400	1	14	12	9	0.0000
C	1.3297954	1	125.815970	0	88.627662	1	14	12	9	0.0000
C	1.3885521	1	107.515811	1	180.000000	0	15	14	12	0.0000
N	1.3230801	1	105.559638	1	0.000000	1	17	15	14	0.0000
N	2.8000218	1	104.986182	0	112.202380	0	8	3	2	0.0000
C	1.3295193	1	126.338547	1	-63.625681	1	19	8	3	0.0000
C	1.3297160	1	124.861244	0	113.970992	1	19	8	3	0.0000
C	1.3885537	1	107.517093	1	180.000000	0	20	19	8	0.0000
N	1.3228837	1	105.564074	1	-0.025623	1	22	20	19	0.0000
H	0.9999691	1	119.909005	1	-179.384160	1	1	2	3	0.0000
H	1.0000279	1	119.720408	1	-178.912812	1	4	3	2	0.0000
H	0.9999703	1	120.016684	1	179.912461	1	5	4	3	0.0000
H	0.9999693	1	109.500820	1	-179.974377	1	10	9	8	0.0000
H	1.0000014	1	109.498806	1	60.003068	1	10	9	8	0.0000
H	1.0000844	1	109.495696	1	-60.003083	1	10	9	8	0.0000
H	0.9999798	1	109.506435	1	-179.974377	1	11	9	8	0.0000
H	1.0000512	1	109.503637	1	60.001821	1	11	9	8	0.0000
H	1.0000458	1	109.500883	1	-60.001716	1	11	9	8	0.0000
H	0.9999911	1	109.674163	1	56.004434	1	12	9	8	0.0000
H	0.6999966	-1	109.676846	1	176.291546	1	12	9	8	0.0000
H	0.9999965	1	109.237874	1	38.928431	1	13	2	1	0.0000
H	1.0000805	1	109.236890	1	-80.818333	1	13	2	1	0.0000
H	0.7000184	-1	104.867236	1	112.654369	1	8	3	2	0.0000
H	0.9999596	1	109.500049	1	-0.025623	1	7	6	5	0.0000
H	1.0000424	1	127.220429	1	-179.974377	1	17	15	14	0.0000
H	0.9999836	1	126.242413	1	-1.797470	1	15	14	12	0.0000
H	1.0000250	1	126.167660	1	1.803800	1	16	14	12	0.0000
H	0.9949027	1	124.766755	1	-179.974377	1	18	17	15	0.0000
H	0.9999760	1	126.241785	1	-2.084581	1	20	19	8	0.0000
H	1.0000196	1	127.215625	1	179.974377	1	22	20	19	0.0000

H 0.9999992 1 126.178052 1 2.049480 1 21 19 8 0.0000
H 0.9946593 1 124.753927 1 179.974377 1 23 22 20 0.0000

10 2 11

34 2 14

34 3 14

15 2 16

37 2 19

37 3 19

20 2 21

10 Verzeichnis der verwendeten Abkürzungen

*	Zuordnung unsicher	L	Ligand
AAV	allgemeine Arbeitsvorschrift	LDA	Lithiumdiisopropylamid
Abb.	Abbildung	Lsg.	Lösung
Ac	Acetyl	<i>m</i>	meta
APT	attached proton test	M	Molar
Ar	Aryl	Me	Methyl
ber.	berechnet	MeCN	Acetonitril
Bn	Benzyl	MeOH	Methanol
Boc	<i>tert</i> -Butoxycarbonyl	min	Minute
BuLi	Butyllithium	MS	Massenspektroskopie
c	Konzentration	NMR	nuclear magn. resonance
DCI	direkte chem. Ionisation	Nu	Nucleophil
DIBAH	Diisobutylaluminium- hydrid	<i>o</i>	ortho
DMAP	<i>p</i> - <i>N,N</i> -Dimethylamino- pyridin	OMe	Methoxy
DMF	Dimethylformamid	<i>p</i>	para
DMSO	Dimethylsulfoxid	PE	<i>n</i> -Pentan
EE	Essigester	Ph	Phenyl
EI	Elektronenstoßionisation	PTS	<i>p</i> -Toluolsulfonsäure
Et ₂ O	Diethylether	R _f	Retentionswert für Dünnschichtchromatographie
Äq.	Äquivalente	RT	Zimmertemperatur
gef.	gefunden	Schmp.	Schmelzpunkt
ges.	gesättigt	Sdp.	Siedepunkt
h	Stunde	TBACl	Tetrabutylammoniumchlorid
HOAc	Essigsäure	<i>tert</i>	tertiär
Hz	Hertz	TFA	Trifluoressigsäure
IR	Infrarotspektroskopie	THF	Tetrahydrofuran
konz.	konzentriert	UV	Ultravioletspektroskopie

11 Literaturverzeichnis

- 1 H. M. Evans, K. S. Bishop, *Science* **1929**, 56, 650–651.
- 2 M. K. Horwitt, *Am. J. Clin. Nutr.* **1986**, 44, 973–985.
- 3 G. Leibold, *Vitamin E*, ECON Taschenbuchverlag, **1986**.
- 4 T. Netscher, *Chimia* **1996**, 50, 563–567.
- 5 N. Jacobson, *Rad. Biol. Med.* **1987**, 3, 209–213.
- 6 C. E. Cross, *Ann. Intern. Med.* **1987**, 107, 526–545.
- 7 G. W. Burton, A. Joyce, K. U. Ingold, *Arch. Biochem. Biophys.* **1983**, 221, 281–290.
- 8 E. S. Simon, C. S. Cross, A. T. Milhorat, *J. Biol. Chem.* **1956**, 221, 797–805.
- 9 G. W. Burton, A. Joyce, K. U. Ingold, *Lancet* **1982**, 7, 327.
- 10 (a) J. E. Packer, *Nature* **1979**, 278, 737–738; (b) G. T. Vatassary, *Lipids* **1989**, 24, 1043–1047.
- 11 L. J. Machlin in *Handbook of Vitamins*, M. Dekker (Hrsg.), New York, **1984**, S. 99–145.
- 12 J. G. Bieri, L. Corash, V. S. Hubbard, *New Engl. J. Med.* **1983**, 308, 1063–1071.
- 13 R. Weber, A. Bendich, L. J. Machlin, *Nutrition* **1997**, 13, 450–460.
- 14 M. J. Gonzales, *Med. Hypothesis* **1990**, 32, 107–110.
- 15 W. C. Willett, M. J. Stampfer, B. A. Underwood, J. O. Taylor, C. H. Hennekens, *Am. J. Clin. Nutr.* **1983**, 38, 559–566.
- 16 (a) K. U. Ingold, G. W. Burton, D. O. Foster, L. Hughes, D. A. Lindsay, A. Webb, *Lipids* **1987**, 22, 163–172; (b) S. C. Cheng, G. W. Burton, K. U. Ingold, D. O. Foster, *Lipids* **1987**, 22, 469–473.
- 17 (a) R. V. Acuff, R. G. Dunworth, L. W. Webb, J. R. Lane, *Am. J. Clin. Nutr.* **1997**, 67, 459–464; (b) C. Kiyose, R. Maramatsu, Y. Kameyama, T. Ueda, O. Igarashi, *Am. J. Clin. Nutr.* **1998**, 65, 785–789.
- 18 D. R. Threfall, *Vitamines and Hormones* **1971**, 29, 153.
- 19 W. Janiszowska, J. F. Pennock, *Vitamines and Hormones* **1976**, 34, 77.
- 20 A. Stocker, A. Rüttimann, W. D. Woggon, *Helv. Chim. Acta* **1993**, 76, 1729–738.
- 21 J. Soll, G. Schulz, *Phytochemistry* **1980**, 19, 215–218.
- 22 *Ullmans Encyclopedia of Industrial Chemistry*, VCH Verlagsgesellschaft, Weinheim, **1996**, Band A 27, S. 478.
- 23 H. Mayer, P. Schudel, R. Rüegg, O. Isler, *Helv. Chim. Acta* **1963**, 46, 650–671.
- 24 E. Mizuguchi, M. Takemoto, K. Achiva, *Synlett* **1994**, 929.
- 25 J. A. Hayatt, C. Scelton, *Tetrahedron Asymm.* **1997**, 8, 523.
- 26 T. Netscher, *Chimia* **1996**, 50, 563–567.

- 27 R. Barner, M. Schmidt, *Helv. Chim. Acta* **1979**, *62*, 2384–2399.
- 28 L. F. Tietze, K. Schiemann, C. Wegner, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 5851–5852.
- 29 T. Jeffery, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 4103–4106.
- 30 L. F. Tietze, J. Görlitzer, *Synlett* **1997**, *9*, 1049–1050.
- 31 K. Takabe, K. Okisada, Y. Uchiyama, T. Katagiri, H. Joda, *Chem. Lett.* **1985**, 561–562.
- 32 B. M. Trost, D. Toste, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 9074–9075.
- 33 B. M. Trost, N. Asakawa, *Synthesis* **1999**, 1491–1494.
- 34 L. F. Tietze, J. Görlitzer, *Synlett* **1996**, *11*, 1041–1042.
- 35 J. H. Peters, H. Baumgarten (Hrsg.), *Monoclonal Antibodies*, Springer, Berlin, **1992**.
- 36 G. M. Edelman, *Scand. J. Immunol.* **1991**, *34*, 4–22.
- 37 W. P. Jencks, *Catalysis in Chemistry and Enzymology*, McGraw-Hill, New York **1969**.
- 38 K. Landsteiner, *The Specificity of Serological Reactions*, 3. Auflage, Harvard University Press, Boston **1964**.
- 39 G. Köhler, C. Milstein, *Nature* **1975**, *256*, 495–497.
- 40 A. Tramamoto, K. D. Janda, R. A. Lerner, *Science* **1986**, *234*, 1566–1569.
- 41 S. J. Pollack, J. W. Jacobs, P. G. Schultz, *Science* **1986**, *234*, 1570–1573.
- 42 G. Zhong, D. Shabat, B. List, J. Anderson, S. C. Sinha, R. A. Lerner, C. F. Barnas III, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1998**, *37*, 2481–2484.
- 43 H. D. Ulrich, E. Mundorff, B. D. Santarsiero, E. Driggers, R. C. Stevens, P. G. Schultz, *Nature* **1997**, *389*, 271–275.
- 44 J. Stewart, S. J. Benkovic, *Nature* **1995**, *375*, 388–391.
- 45 B. Mets, G. Winger, C. Cabrera, S. Seo, S. Jamdar, G. Yang, K. Zhao, R. J. Briscoe, R. Almonte, J. H. Woods, D. W. Laundry, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1998**, *95*, 10176–10181.
- 46 A. V. Vlasov, A. G. Baranowskii, T. G. Kanyshkova, A. V. Prints, V. G. Zabara, V. A. Naumov, A. A. Breusov, R. Giege, V. N. Buneva, G. A. Nevinskii, *Mol. Biol. (Moskau)* **1998**, *32*, 559–569.
- 47 A. Stocker, A. Rüttimann, W. D. Woggon, *Helv. Chim. Acta.* **1993**, *76*, 1729–1738.
- 48 A. Socker, T. Netscher, A. Rüttimann, R. K. Müller, H. Schneider, L. J. Todaro, G. Derungs, W. D. Woggon, *Helv. Chim. Acta* **1994**, *77*, 1721–1737.
- 49 A. Stocker, H. Fretz, H. Frick, A. Rüttimann, W. D. Woggon, *Bioorg. Med. Chem.* **1996**, *4*, 1129–1134.

- 50 G. Derung, G. Fogliato, W. D. Woggon, *2nd International Electronic Conference on Synthetic Organic Chemistry (ECSOC-2)*, <http://www.mdpi.org/ecsoc/>, Sept. **1998**.
- 51 J. Görlitzer, *Dissertation*, Göttingen **1997**; *Sonderforschungsbereich 416 der DFG Antrag 1999*, Göttingen **1999**.
- 52 J. Seibel, *Dissertation*, Göttingen **2000**.
- 53 K. M. Sommer, Postdoktorat am Institut für Immunologie unter der Anleitung von Prof. Dr. J-H. Peters über das Thema „*Screening von monoklonalen Antikörpern zur enantioselektiven Synthese von Vitamin E*“, Juli–Dez. **2002**.
- 54 K. C. Nicolau, E. J. Sorensen, *Classics in Total Synthesis*, VCH-Weinheim, **1996**.
- 55 L. F. Tietze, F. Hünert in *Stimulating Concepts in Chemistry*, Wiley-VCH, Weinheim, **2000**, S. 39.
- 56 T. Mizoroki, K. Mori, A. Nozaki, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1971**, *44*, 581.
- 57 R. F. Heck, J. P. Nolley, *J. Org. Chem.* **1972**, *14*, 2320–2322.
- 58 I. P. Beletskaya, A. V. Cheprakov, *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 3009–3066.
- 59 C. Amatore, A. Jutand, *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 314–321.
- 60 (a) F. Ozawa, A. Kubo, T. Hayashi, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 1417–1419; (b) W. Cabri, I. Candiani, S. DeBernardinis, F. Francalnci, S. Penco, R. Santi, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 5796–5800.
- 61 (a) L. F. Tietze, R. Schimpf, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *106*, 1138–1139; (b) K. Karabelas, A. Hallberg, *Acta Chem. Scand.* **1990**, *44*, 257–261; (c) T. Jeffery, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 1673–1676.
- 62 K. Albert, P. Gisdakis, N. Roesch, *Organometallics* **1998**, *17*, 1608–1616.
- 63 L. F. Tietze, M. Spescha, T. Nöbel, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 8971–8977.
- 64 W. A. Herrmann, C. Brossmer, K. Öfele, C.-P. Reisinger, T. Priermeier, M. Beller, H. Fischer, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 1844–1847.
- 65 S. Schweizer, Z.-Z. Song, F. E. Meyer, P. J. Parsons, A. de Meijere, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1999**, *38*, 1452–1454.
- 66 (a) J. Schmidt, W. Hafner, R. Jira, J. Sedlmeier, R. Sieber, R. Rüttinger, H. Kojer, *Angew. Chem.* **1959**, *71*, 176–182; (b) K. Weissermel, H.-J. Arpe, *Industrial Organic Chemistry*, VCH, Weinheim, **1993**, 2nd ed.
- 67 L. S. Hegedus in *Organometallics in Synthesis* (Ed.: M. Schlosser), Wiley, New York, **1994**, Kap. 5.
- 68 J. Tsuji, *Synthesis* **1984**, 369–384.
- 69 R. Jira in *Applied Homogeneous Catalyst with Organometallic Compounds* (Eds.: B. Cornils, W. A. Herrmann), VCH, Weinheim, **1996**, Vol. 1, p. 374.
- 70 M. F. Semmelhack, W. R. Epa, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 7205–7208.

- 71 I. I. Moiseev, M. N. Vargaftik, Y. K. Syrkin, *Chem. Abstr.* **1960**, *54*, 24350.
- 72 M. F. Semmelhack, C. R. Kim, W. Dobler, M. Meier, *Tetrahedron Lett.* **1989**,
30, 4925–4928.
- 73 J. Tsuji, *Palladium Reagents and Catalysts*, Wiley, New York, **1995**.
- 74 M. Roussel, H. Mimoun, *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 5387–5390.
- 75 T. Hosokawa, S. I. Murahashi, *Heterocycles* **1992**, *33*, 1079–1100.
- 76 T. Gracza, V. Jäger, *Synlett* **1992**, 191–193.
- 77 Y. Uozumi, K. Kato, T. Hayashi, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 5063–5064.
- 78 M. A. Arai, M. Kuraishi, T. Arai, H. Sasai, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 2907–
2908.
- 79 (a) H. Suga, O. Ersoy, S. F. Williams, T. Tsumuraya, M. N. Margolies, A. J.
Sinskey, S. Masamune, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 6025–6026; (b) H. Suga,
O. Ersoy, S. F. Williams, T. Tsumuraya, M. N. Margolies, A. J. Sinskey, S.
Masamune, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 8432; (c) H. Suga, T. Tsumuraya, S.
Meguro, S. Masamune, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 11390–11396.
- 80 (a) R. A. Lerner, S. J. Benkovic, *Bioassays* **1988**, *9*, 107; (b) K. D. Janda,
Biotechnol. Prog. **1990**, *6*, 178–181; (c) K. D. Janda, M. I. Weinhouse, D. M.
Sloeder, R. A. Lerner, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 1274–1275; (d) K. D.
Janda, M. I. Weinhouse, T. Danon, K. A. Pacelli, D. M. Sloeder, *J. Am. Chem.*
Soc. **1991**, *113*, 5427–5434; (e) J. D. Stevenson, N. R. Thomas, *Nat. Prod. Rep.*
2000, 535–577.
- 81 A. J. Kirby, *Acta Chem. Scand.* **1996**, *50*, 203–210; P. G. Schulz, R. A. Lerner,
Acc. Chem. Res. **1993**, *26*, 391.
- 82 G. G. Cross, A. Fischer, G. N. Henderson, T. A. Smyth, *Can. J. Chem.* **1984**,
62, 1446–1451.
- 83 H. E. Zaugg, *Synthesis* **1984**, 85–110; H. E. Zaugg, *Synthesis* **1984**, 181–212.
- 84 P. R. Jenkins, *Metallorganische Reagenzien in der organischen Synthese*,
VCH, Weinheim, **1995**.
- 85 G. Kempter, W. Ehrlichmann, M. Plesse, H.-U. Lehm, *Journal f. prakt. Chem.*
1982, *324*, 832–840.
- 86 (a) W. E. Smith, *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 3972–3973; (b) M. P. Crozet, J.-F.
Sabuco, I. Tamburlin, M. Berreau, L. Giraud, P. Vanelle, *Heterocycles* **1993**,
36, 45–54.
- 87 H. J. Breslin, M. J. Kukla, T. Kromis, H. Cullis, F. De Knaep, R. Pauwels, K.
Andries, E. De Clercq, M. A. C. Janssen, P. A. J. Janssen, *Bioorg. Med. Chem.*
1999, *7*, 2427–2436.
- 88 L. Cecchi, G. Filacchioni, *J. Heterocycl. Chem.* **1983**, *20*, 871–873.

- 89 C. Dellouve-Courillon, G. Dorey, G. Poissonnet, X. Doisy, P. Portier, R. H. Dodd, *Tetrahedron* **1990**, *46*, 3245–3266.
- 90 J. Liu, R. H. Dodd, *J. Heterocycl. Chem.* **1995**, *32*, 523–528.
- 91 Ch. Y. Ho, W. E. Hageman, F. J. Francis, *J. Med. Chem.* **1986**, *29*, 1118–1121.
- 92 A. Basha, M. Lipton, S. M. Weinreb, *Tetrahedron Lett.* **1977**, *48*, 4171–4173.
- 93 O. Ritzeler, S. Parel, B. Therrien, N. Bensel, J.-L. Reymond, K. Schenk, *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 1365–1372.
- 94 M. Oki, *Top. Stereochem.* **1983**, *14*, 1–79.
- 95 (a) H. Both, A. H. Bostock, N. C. Franklin, D. V. Griffiths, J. H. Little, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2*, **1978**, 899–907; (b) H. Both, N. C. Franklin, G. C. Gidley, *J. Chem. Soc.* **1968**, 1891–1895.
- 96 (a) C.-M. Andersson, J. Larsson, A. Hallberg, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 5757–5761; (b) M. Larhed, C.-M. Andersson, A. Hallberg, *Acta. Chem. Scand.* **1993**, *47*, 212–217; (c) M. Larhed, C.-M. Andersson, A. Hallberg, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 285–304.
- 97 H. Chikashita, T. Morita, K. Itoh, *Synth. Commun.* **1987**, *17*, 677–683.
- 98 J. Scott, F. T. Bizarro, D. R. Parrish, G. Saucy, *Helv. Chim. Acta* **1976**, *59*, 290–306.
- 99 (a) E. Mizuguchi, K. Achiwa, *Chem. Pharm. Bull.* **1997**, *45*, 1209; (b) J. Görlitzer, *Dissertation*, Göttingen **1997**; (c) J. Seibel, *Dissertation*, Göttingen **2000**.
- 100 L. Lombardo, *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 4293–4296.
- 101 D. Müller, G. Umbricht, B. Weber, A. Pfaltz, *Helv. Chim. Acta* **1991**, *74*, 232–240.
- 102 Y. Uozumi, H. Kyota, E. Kishi, K. Kitayama, T. Hayashi, *Tetrahedron: Asymm.* **1996**, *7*, 1603–1606.
- 103 A. Miyashita, H. Takaya, T. Souchi, R. Noyori, *Tetrahedron* **1984**, *40*, 1245–1253.
- 104 F. Dubois, M. Gingras, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 5039–5040.
- 105 T. Furutani, M. Hatsuda, R. Imashiro, M. Seki, *Tetrahedron: Asymm.* **1999**, *10*, 4763–4768.
- 106 H. Vorbruggen, K. Kroliekiewicz, *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 4471–4474.
- 107 T. D. Nelson, A. I. Meyers, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 2655–2658.
- 108 M. B. Andrus, D. Asgari, J. A. Sclafani, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 9365–9368.
- 109 J.-I. Kim, G. B. Schuster, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 9309–9317.
- 110 (a) D. M. Hall, E. E. Turner, *J. Chem. Soc.* **1955**, 1242; (b) E. Weber, I. Csöreg, B. Stensland, M. Czugler, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 3297–3306.
- 111 (a) G. A. Kraus, M. Taschner, *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 1175–1176; (b) O. Lindgren, T. Nilsson, *Acta Chem. Scand.* **1973**, *27*, 888–890.

- 112 J.-K. Lohmann, *Dissertation*, Göttingen **2003**.
- 113 Der Autor dankt J.-K. Lohmann für die Überlassung von *L*-Phenylalaninol und *L*-tertLeucinol.
- 114 Durchgeführt im Juli–Dezember 2003.
- 115 (a) N. Cohen et al., *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 3505–3511; (b) J. Görlitzer, *Dissertation* **1997**, Cuvilier Verlag Göttingen, S. 206.
- 116 S. Brownstein, G. W. Burton, L. Hughes, K. U. Ingold, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 560–569.
- 117 (a) H. Suga, O. Ersoy, S. F. Williams, T. Tsumuraya, M. N. Margolies, A. J. Sinskey, S. Masamune, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 6025–6026; (b) H. Suga, O. Ersoy, S. F. Williams, T. Tsumuraya, M. N. Margolies, A. J. Sinskey, S. Masamune, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 8432; (c) H. Suga, T. Tsumuraya, S. Meguro, S. Masamune, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 11390–11396.
- 118 (a) R. A. Lerner, S. J. Benkovic, *Bioassays* **1988**, *9*, 107; (b) K. D. Janda, *Biotechnol. Prog.* **1990**, *6*, 178–181; (c) K. D. Janda, M. I. Weinhouse, D. M. Sloeder, R. A. Lerner, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 1274–1275; (d) K. D. Janda, M. I. Weinhouse, T. Danon, K. A. Pacelli, D. M. Sloeder, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 5427–5434; (e) J. D. Stevenson, N. R. Thomas, *Nat. Prod. Rep.* **2000**, 535–577.
- 119 (a) N. Cohen et al., *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 3505–3511; (b) J. Görlitzer, *Dissertation* **1997**, Cuvilier Verlag Göttingen, S. 206.

Danksagung

Zunächst möchte ich mich bei allen bedanken, die in irgendeiner Weise zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben. Ganz besonders hervorzuheben sind die Mitarbeiter der NMR-Abteilung: Frau A. Godawa, Frau C. Siebert, Frau C. Zolke, Herr U. Leonhardt sowie deren Leiter Herrn R. Machinek für seine NMR-Tips und viele anregende Diskussionen. Frau G. Udvarnoki, Herrn Dr. G. Remberg und seinem Nachfolger Herrn Dr. H. Frauendorf danke ich für die Aufnahme der Massenspektren sowie Herrn F. Hambloch für die Messung der Elementaranalysen. Für das schnelle und gewissenhafte Messen der IR- und UV-Spektren gebührt mein Dank Evelyn Pfeil und Katja Schäfer. Allen aufgeführten Personen der analytischen Abteilungen danke ich ganz besonders für zahlreiche Sondermessungen außer der Reihe und schnell mal zwischendurch. Mit großem Einsatz hielten Martina Pretor, Wolf Hees, Sören Hölsken und Sascha Hellkamp den Netzwerkbetrieb der Abteilung am Leben und waren bei Computerfragen immer mit Rat und Tat zur Seite. Vielen Dank dafür! Zu der großartigen Atmosphäre im Labor 434 haben über Jahre wechselnde Besetzungen beigetragen. Dazu gehörten: Andrea Modi, Wolf Hees, Christian Jansen, Sören Hölsken, Sascha Hellkamp, Matthias Wiegand, Klaas Lohmann und Yifa Shou. Als OCF-Praktikumsassistent danke ich den vielen Praktikanten, die mit großem Engagement Edukte für meine Synthesen hergestellt haben oder die praktische Umsetzbarkeit meiner Ideen überprüften. Der gesamten Tietze-Abteilung danke ich sehr herzlich für das tolle Arbeitsklima, die zahlreichen „Themenabende“, die lustigen Kaffeerunden mit oder ohne Kuchen und die sonstigen Unternehmungen außerhalb der Chemie. Für das geduldige Korrekturlesen dieser Arbeit bin ich Sören Hölsken, Matthias Wiegand und Olaf Pankin zum Dank verpflichtet.

Meine akademischen Lehrer waren u. a. die Professoren und Dozenten U. Beifuss, J. Belzner, R. Brückner, H. Desel, G. F. Kahl, H. Lackner, H. Laatsch, A. de Meijere, A. Meller, G. von Minningerode, P. Murphy (Bangor, UK), E. Puschmann, O. Reiser, H. W. Roesky, C. Schneider, G. M. Sheldrick, L. F. Tietze, D. Treciok, J. Troe, H. G. Wagner, A. Zeck.

Lebenslauf

Persönliche Daten

Name Konrad Miroslaw Sommer
Eltern Dr. Roman Sommer, Jadwiga Sommer, geb. Nowak
Geburtsdatum/-ort 4. Juli 1973 in Stettin
Staatsangehörigkeit deutsch
Familienstand ledig

Schulbildung

09/1980 – 07/1988 Besuch der Grunwald-Grundschule in Stettin
09/1988 – 07/1989 Besuch des Stefan-Czarnecki-Gymnasiums in Stettin
12/1989 – 06/1994 Besuch der Auguste-Viktoria-Schule in Flensburg
21. 06. 1994 Abitur

Studium

10/1994 - 05/1999 Studium der Chemie, Georg-August-Universität Göttingen
24. 10. 1996 Diplom-Chemiker-Vorprüfung
07/1998 - 03/1999 Diplomarbeit am Institut für Organische Chemie der
Universität Göttingen unter der Anleitung von Prof. Dr. Dr.
h.c. L. F. Tietze über das Thema „*Synthese von Substraten
zur enantioselektiven Herstellung von Vitamin E durch
katalytische monoklonale Antikörper*“
07. 05. 1999 Diplom-Chemiker-Hauptprüfung
06/1999 - 03/2002 Dissertation am Institut für Organische Chemie der
Universität Göttingen unter der Anleitung von Prof. Dr. Dr.
h.c. L. F. Tietze über das Thema „*Enantioselektive
Synthese von Vitamin E durch monoklonale Antikörper
und einen neuen Palladium-katalysierten
Domino-Wacker-Heck-Prozeß*“
20. 06. 2002 Mündliche Promotionsprüfung

Auslandsaufenthalte

04/1997 – 07/1997 Forschungsaufenthalt an der University of North Wales,
Bangor, UK unter der Anleitung von Dr. P. J. Murphy über
das Thema „*Tandem epoxide-allylic alcohol-[1,2]/[2,3]-
Wittig rearrange-ment of cis- and trans-1-(benzyloxy)-
3,4-epoxycyclopentanes*“

