

DIPLOMARBEIT

Beiträge zur enantioselektiven Synthese von Salmeterol-Metaboliten

ausgeführt am
Institut für Angewandte Synthesechemie
Bereich Organische Chemie
der Technischen Universität Wien

unter der Anleitung von
Ao. Univ. Prof. Dipl.-Ing. Dr. techn. Peter Gärtner

durch

Julia Wiedermann
Ulmenweg 11
2301 Groß-Enzersdorf

Wien, im Februar 2004

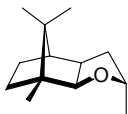
Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Salmeterol	1
1.2	Asthma bronchiale	1
1.2.1	Definition und Krankheitsbild	1
1.2.2	Therapie	2
1.2.3	β_2 -Adrenozeptor-Agonisten	2
1.3	Doping	4
1.3.1	Doping-Richtlinien des Internationalen Olympischen Komitees	4
1.3.2	Die Rolle der β_2 -Adrenozeptor-Agonisten	5
1.4	Metabolisierung und Nachweis von Salmeterol	5
2	Allgemeiner Teil	7
2.1	Literatur zur Salmeterol-Synthese	7
2.2	Arbeiten zur Synthese von α -Hydroxysalmeterol	13
2.3	Problemstellung	15
3	Spezieller Teil	16
3.1	Synthese der Amino-Seitenkette	16
3.1.1	Formelschema	16
3.1.2	Synthese von Benzolbutanol	16
3.1.3	Ethersynthese und N-Benzylierung	17
3.2	Synthese der Epoxid-Vorstufe	18
3.2.1	Formelschema	18
3.2.2	Aufbau des substituierten aromatischen Grundgerüsts	18
3.2.3	Acetyl-Schützung der phenolischen Hydroxygruppe	19
3.2.4	Reduktion des Ketons	19
3.2.5	Aufbau der Vinylstruktur	20
3.2.6	Einführung der Benzylschutzgruppe	20
3.3	Epoxidierung der Vinyldoppelbindung	21
3.3.1	Einführung	21
3.3.2	Mechanismus und Selektivität der Epoxidierung	22
3.3.3	Jacobsen-Epoxidierung	25

3.4	Epoxidöffnungen	28
3.4.1	Einführung.....	28
3.4.2	Epoxidöffnung von Styroloxid	29
3.4.3	Versuch zur Epoxidöffnung mit Phenylethylamin	30
3.4.4	Epoxidöffnung mit Amino-Seitenkette	31
3.4.5	Bestimmung des Regioisomerenverhältnisses.....	33
3.5	Versuch zur Synthese von racemischem α -Hydroxysalmeterol.....	34
3.5.1	Formelschema.....	34
3.5.2	Synthese des α -Bromketons.....	35
3.5.3	Versuch zur Alkylierung des α -Bromketons.....	35
3.6	Bestimmung der Enantiomerenzusammensetzung	36
4	Zusammenfassung.....	38
5	Experimenteller Teil.....	40
5.1	Allgemeine Angaben	40
5.2	Synthese der Amino-Seitenkette.....	42
5.2.1	Synthese von γ -Oxobenzolbutansäure.....	42
5.2.2	Synthese von Benzolbutansäure	43
5.2.3	Synthese von Benzolbutanol	44
5.2.4	Synthese von [4-[(6-Bromhexyl)oxy]butyl]benzol.....	46
5.2.5	Synthese von N-[6-(4-Phenylbutoxy)hexyl]benzolmethanamin.....	47
5.3	Synthese der Epoxid-Vorstufe	49
5.3.1	Synthese von 5-Acetyl-2-hydroxybenzoesäuremethylester.....	49
5.3.2	Synthese von 2-Acetoxy-5-acetylbenzoesäuremethylester	50
5.3.3	Synthese von 2-Acetoxy-5-(1-hydroxyethyl)benzoesäuremethylester und 2-Hydroxy-5-(1-hydroxyethyl)benzoesäuremethylester.....	51
5.3.4	Synthese von 2-Acetoxy-5-vinylbenzoesäuremethylester und 2-Hydroxy-5-vinylbenzoesäuremethylester	53
5.3.5	Synthese von 2-Hydroxy-5-vinylbenzoesäuremethylester.....	56
5.3.6	Synthese von 2-Benzoyloxy-5-vinylbenzoesäuremethylester	57
5.4	Epoxidierung der Vinyl-doppelbindung.....	59
5.4.1	Synthese von 2-Benzoyloxy-5-oxiranylbenzoesäuremethylester.....	59
5.4.2	Kontrollreaktion – Epoxidierung von Styrol	60

5.5	Epoxidöffnungen	62
5.5.1	Synthese von [N-(Methylbenzyl)aminomethyl]benzolmethanol	62
5.5.2	Synthese von 2-Benzylloxy-5-[1-hydroxy-2-[N-(methylphenyl)-N-[6-(4-phenylbutoxy)hexyl]amino]ethyl]benzoesäuremethylester über eine Ringöffnung mit MSTFA als Silylierungsreagens	64
5.5.3	Synthese von 2-Benzylloxy-5-[1-hydroxy-2-[N-(methylphenyl)-N-[6-(4-phenylbutoxy)hexyl]amino]ethyl]benzoesäuremethylester über eine Ringöffnung mit LiClO ₄ als Katalysator	67
5.5.4	Synthese von [2R-(2 α (S*),3 α ,4 β ,7 β ,7 α)]-2-Benzylloxy-5-[1-hydroxy-2-[N-[6-[4-[(octahydro-7,8,8-trimethyl-4,7-methanobenzofuran-2-yl)oxy]-4-phenylbutoxy]hexyl]-N-(methylphenyl)amino]-ethyl]benzoesäuremethylester	69
5.6	Charakterisierung und Derivatisierung des bei der Epoxidöffnung entstandenen Nebenproduktes	72
5.6.1	2-Benzylloxy-5-(1,2-dihydroxyethyl)benzoesäuremethylester	72
5.6.2	Synthese von 2-Benzylloxy-5-[(1,3-dioxolan-2-on)-4-yl]benzoesäuremethylester	73
5.7	Versuch zur Synthese von racemischem α -Hydroxysalmeterol.....	75
5.7.1	Synthese von Bromessigsäurechlorid.....	75
5.7.2	Synthese von 5-(Bromacetyl)-2-hydroxybenzaldehyd	76
6	Literaturverzeichnis	78

Abkürzungsverzeichnis

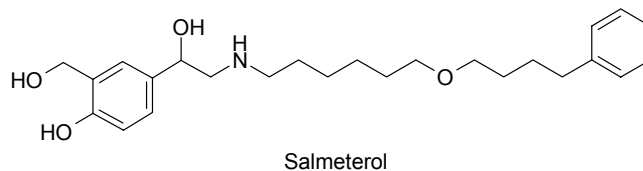
Ac	Acetyl
Ac ₂ O	Essigsäureanhydrid
AcOH	Essigsäure
BOC	tert.-Butyloxycarbonyl
Bn	Benzyl
BnBr	Benzylbromid
BnNH ₂	Benzylamin
DCE	1,2-Dichlorethan
DMAP	4-(Dimethylamino)pyridin
DME	Dimethoxyethan
DMF	N,N-Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
E, Et ₂ O	Diethylether
EE, EtOAc	Ethylacetat
Et	Ethyl
EtOH	Ethanol
GC	Gaschromatographie
h	Stunden
HPLC	Flüssigkeitschromatographie
i-Pr ₂ NEt	Diisopropylethylamin
i-PrOH	2-Propanol
konz.	konzentriert
MBE	
m-CPBA	m-Chlorperbenzoesäure
Me	Methyl
MeCN	Acetonitril
MeOH	Methanol
min	Minuten
MTBE	Methyl-tert.-butylether
MSTFA	N-Methyl-N-trimethylsilyltrifluoracetamid
NaOMe	Natriummethanolat

NEt ₃	Triethylamin
NMO	N-Methylmorpholin-N-oxid
OSi(i-Pr) ₃	Triisopropylsiloxy
PE	Petrolether
PG	protecting group
Ph	Phenyl
p-TsOH	p-Toluolsulfonsäure
RT	Raumtemperatur
SC	Säulenchromatographie
TBAB	Tetrabutylammoniumbromid
TBDPS	tert.-Butyldiphenylsilyl
TBDPSCI	tert.-Butyldiphenylsilylchlorid
THF	Tetrahydrofuran
TMS	Trimethylsilyl
t _R	Retentionszeit
VFC	Vakuumflashchromatographie

I Einleitung

I.1 Salmeterol

Salmeterol (Serevent®) ist ein in der Asthmatherapie verwendetes Präparat. Aufgrund des langsamen Abbaus im Körper ist es nach Inhalation bis zu zwölf Stunden wirksam.



I.2 Asthma bronchiale^{1,2}

I.2.1 Definition und Krankheitsbild

Asthma bronchiale ist eine entzündliche Erkrankung der Atemwege, die mit einer unspezifischen Hyperreaktivität der Bronchien auf zahlreiche Reize wie zum Beispiel Allergene (Blütenstaub, Hausstaubmilben, Schimmelpilze), Infektionen, Medikamente oder Umweltschadstoffe verbunden ist.

In der Medizin werden exogen-allergisches und nichtallergisches Asthma unterschieden. Von allergischem Asthma sind vor allem Kinder bis zum zehnten Lebensjahr betroffen, nichtallergisches Asthma manifestiert sich meist erst zwischen dem 40. und dem 50. Lebensjahr. In Mitteleuropa leiden etwa 5 % der Bevölkerung an Asthma.

¹ Forth, W.; Henschler, D.; Rummel, W.; Förstermann, U.; Starke, K. (Hrsg.): *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie*. München, Jena: Urban & Fischer Verlag, 8. Auflage, **2001**, Kap. 4.

² Greten, H. (Hrsg.): *Innere Medizin*. Stuttgart, New York: Georg Springer Verlag, 11. Auflage, **2002**.

Zu Beginn eines Asthmaanfalls kommt es als Sofortreaktion zu einer Verengung der Atemwege, wodurch der Atemwiderstand erhöht wird. Im weiteren Verlauf treten eine entzündliche Schwellung der Bronchialschleimhaut und starke Schleimbildung hinzu. Während die Sofortreaktion nach medikamentöser Behandlung innerhalb von etwa einer Stunde abklingt, können die Entzündung und die Schwellung, die auch mit Medikamenten behandelt werden, noch mehrere Stunden andauern.

1.2.2 Therapie

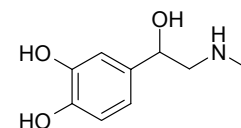
Je nach Häufigkeit der Asthmaanfälle kann zwischen vier Schweregraden der Erkrankung unterschieden werden, nach denen sich die Behandlung richtet (Bedarfsmedikation oder Dauermedikation). Bei allergischem Asthma sollte außerdem der Kontakt mit auslösenden Reizen vermieden werden. In einigen Fällen kann auch eine Hyposensibilisierung gegen manche Auslöser erreicht werden.

Eine medikamentöse Therapie zielt vor allem auf eine Erweiterung der Atemwege (Bronchodilatation) bei einem akuten Asthmaanfall und die Behandlung der Entzündung ab. Bei mittleren bis schweren Asthmaformen müssen regelmäßig Medikamente prophylaktisch verabreicht werden. Bronchospasmolytisch, also krampflösend, wirken neben einigen anderen Substanzklassen β_2 -Adrenozeptor-Agonisten, die im nächsten Kapitel näher beschrieben werden.

Die Medikamente werden vorzugsweise durch Inhalation verabreicht, da die darauf ansprechenden Rezeptoren auch im Zentralnervensystem und in der Körperperipherie vorkommen und daher durch Injektion des Wirkstoffs unerwünschte unspezifische Wirkungen auftreten können.

1.2.3 β_2 -Adrenozeptor-Agonisten³

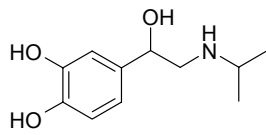
Sie sind in der Therapie von Asthma bronchiale die wichtigsten Bronchodilatoren. Chemisch gesehen handelt es sich um β -Phenylethylaminderivate. Über die Wirkung dieser Strukturklasse wurde bereits 1903 berichtet: Durch die subkutane Injektion von Adrenalin wurde ein akuter Asthmaanfall erfolgreich behandelt. Der Nachteil dieser Substanz liegt in der durch die Catecholamin-Substruktur schnellen Metabolisierung – und daher nur kurzen Wirkungsdauer – und in den starken Nebenwirkungen wie Tremor (starkes, unkontrolliertes Muskelzittern), Tachykardie (schneller Herzschlag),



Adrenalin

³ Waldeck, B. *Eur. J. Pharmacol.* **2002**, 445, 1-12.

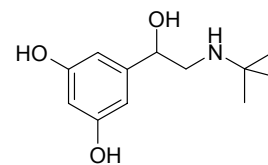
Hyperglykämie (streßbedingter hoher Zuckerspiegel im Blut) und Hypertonie (Bluthochdruck). Diese Nebenwirkungen wurden durch die subkutane Verabreichung des Medikamentes verstärkt.



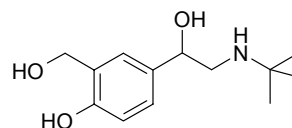
Isoprenalin

Nach der erfolgreichen Strukturaufklärung von Adrenalin wurden daher große Anstrengungen unternommen, um Derivate zu synthetisieren und diese auch pharmakologisch zu untersuchen. Ein wichtiges Derivat, das eine weit geringere blutdrucksteigernde Wirkung als Adrenalin zeigte, war Isoprenalin. Mit der Einführung eines sterisch anspruchsvolleren Substituenten – in diesem Fall einer Isopropylgruppe – am Stickstoff wurde bereits der richtige Weg für die Entwicklung wirksamerer Therapeutika eingeschlagen.

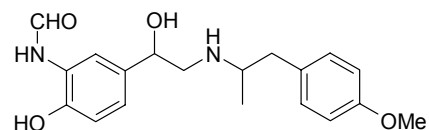
Tiefergehendes Verständnis der Wirkungsweise führte 1948 zu einer Unterteilung der Rezeptoren in α und β , 1967 folgte eine weitere Differenzierung in β_1 und β_2 . Heute unterscheidet man kurz- und langwirkende β_2 -Adrenozeptor-Agonisten, die Wirkung setzt bei beiden wenige Minuten nach der Inhalation ein und hält etwa vier bis sechs bzw. zwölf Stunden an. Die kurzwirkenden β_2 -Adrenozeptor-Agonisten werden vor allem bei akuten Asthmaanfällen angewendet, die langwirksamen kommen bei schweren Asthmaformen zum Einsatz, wenn andere Therapeutika, hauptsächlich Glucocorticoide, nicht vertragen werden oder zu wenig wirksam sind. Wichtige Vertreter sind Terbutalin (Bricanyl®) und Salbutamol (Sultanol®) bei den kurzwirkenden und Formoterol (Foradil®) und Salmeterol (Serevent®) bei den langwirkenden Medikamenten. Salmeterol besitzt einigen Untersuchungen zufolge neben bronchodilatatorischen auch entzündungshemmende Eigenschaften. Eine mögliche Ursache könnte die aufgrund der längeren Seitenkette größere Lipophilie sein.



Terbutalin

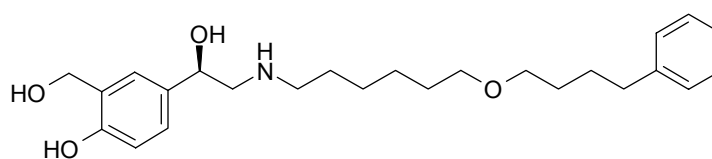


Salbutamol



Formoterol

Allen Präparaten gemeinsam sind der sterisch anspruchsvolle Substituent am Stickstoff, der für die Selektivität für β_2 -Adrenozeptoren verantwortlich ist, sowie die Vermeidung einer Catecholamin-Substruktur, um eine allzu rasche Metabolisierung zu verhindern.



(R)-(-)-Salmeterol

Die meisten β_2 -Adrenozeptor-Agonisten enthalten ein oder zwei Chiralitätszentren, wobei mit wenigen Ausnahmen nur die Stereoisomere mit R-Konfiguration am α -Kohlenstoff des Aminoalkohols als wirksame Formen identifiziert wurden. Aufgrund der Tatsache, daß die Stereoisomere mit entgegengesetzter Konfiguration den therapeutischen Effekt nicht beeinflussen und eine enantiomerenreine Herstellung im technischen Maßstab nicht ökonomisch wäre, sind nahezu alle derartigen Medikamente als Racemate im Handel.

1.3 Doping

1.3.1 Doping-Richtlinien des Internationalen Olympischen Komitees⁴

In Kapitel 2, Artikel 2 des am 1. Jänner 2000 in Kraft getretenen *Olympic Movement Anti-Doping Code* des Internationalen Olympischen Komitees (IOC) wird Doping definiert als:

1. Die Verwendung eines Mittels (Substanz oder Methode), das potentiell die Gesundheit der Athleten schädigt und/ oder in der Lage ist, deren Leistung zu steigern, oder
2. Das Vorhandensein einer verbotenen Substanz im Körper des Athleten oder der Nachweis der Anwendung derselben oder der Nachweis des Einsatzes einer verbotenen Methode.

Die ursprüngliche Liste der verbotenen Substanzen und Methoden wurde mit 1. Jänner 2003 aktualisiert und umfaßt nun die folgenden Punkte:

- Verbotene Wirkstoffgruppen: Stimulantien; Narkotika; Anabolika; Diuretika; Peptidhormone, Mimetika und Analoga; Substanzen mit anti-östrogener Wirkung; maskierende Substanzen

⁴ http://www.olympic.org/uk/organisation/commissions/medical/antidoping_uk.asp
Zugriff am 12. Jänner 2004.

- Verbotene Methoden: Steigerung des Sauerstofftransfers durch Blutdoping oder künstliche Sauerstoffträger; pharmakologische, chemische und physikalische Manipulation; Gendoping
- Gruppen von in gewissen Sportarten verbotenen Wirkstoffen: Alkohol; Cannabinoide; Lokalanästhetika; Glucocorticosteroide; β -Blocker

Aus jeder Wirkstoffgruppe werden jeweils nur die wichtigsten Vertreter genannt, es wird jedoch darauf verwiesen, daß von diesen Wirkstoffen abgeleitete neu entwickelte Verbindungen ebenfalls zu den verbotenen Substanzen zu zählen sind.

I.3.2 Die Rolle der β_2 -Adrenozeptor-Agonisten¹

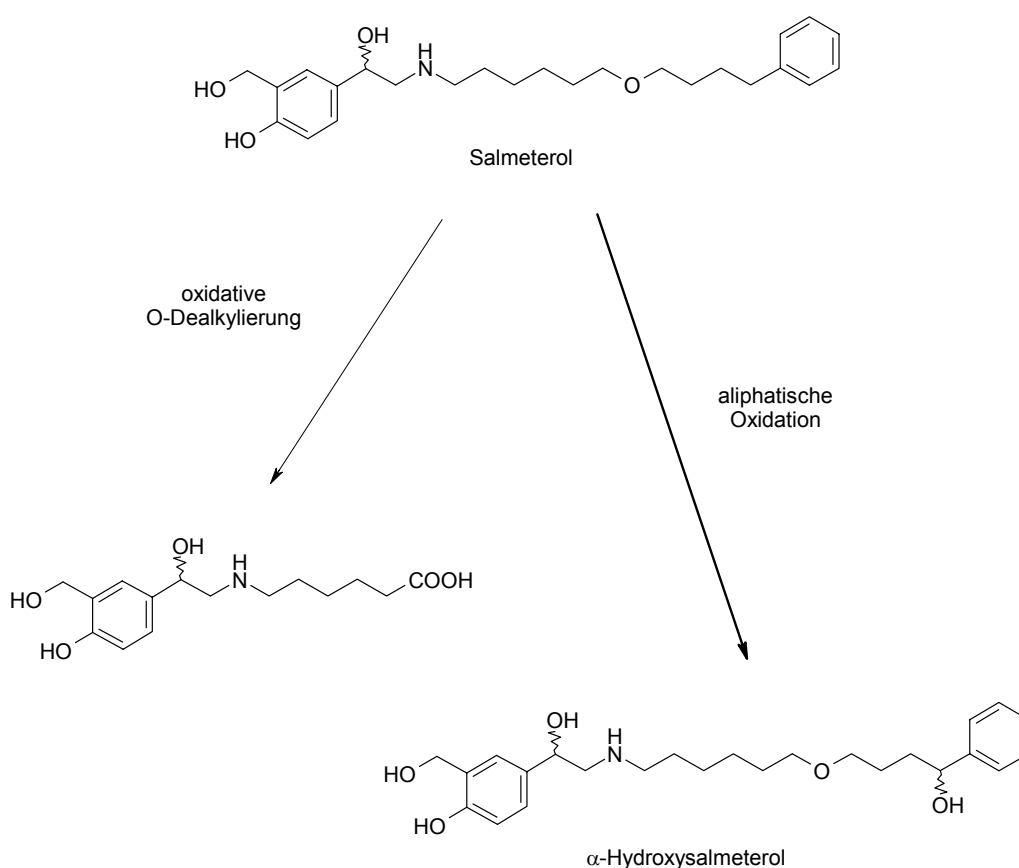
β_2 -Adrenozeptor-Agonisten werden als Stimulantien und Anabolika klassifiziert. Um den Athleten auch während des Wettkampfes eine Asthmatherapie zu ermöglichen, wurde der inhalative Gebrauch von Formoterol, Salbutamol, Salmeterol, Terbutalin und verwandten Substanzen erlaubt. Voraussetzung ist allerdings ein Gutachten eines Lungenspezialisten.

I.4 Metabolisierung und Nachweis von Salmeterol

Obwohl Salmeterol durch Inhalation verabreicht wird, gelangen nur 10-30 % des inhalierten Medikamentes in die Bronchien.¹ Der Rest wird verschluckt und unterliegt im Magen-Darm-Trakt verschiedenen Abbaureaktionen. In einer Studie wurden die Metabolite von Salmeterol im Menschen und in Säugetieren untersucht und mittels GC/MS und HPLC analysiert.⁵ Der menschliche Hauptmetabolit ist demnach das durch aliphatische Oxidation entstandene α -Hydroxysalmeterol. Wie gezeigt werden konnte, ist diese Reaktion im Gegensatz zur Metabolisierung einiger anderer β_2 -Adrenozeptor-Agonisten jedoch nicht stereoselektiv.⁶

⁵ Manchec, G. R.; Barrow, S.; Kulkarni, S.; Palmer, E.; Oxford, J.; Colthup, P. V.; Maconochie, J. G.; Tarbit, M. H. *Drug Metab. Dispos.* **1993**, 21(6), 1022-1028.

⁶ Zhang, M.; Fawcett, J. P.; Shaw, J. P. *J. Chromatogr. B* **1999**, 729, 225-230.



Für den Nachweis einer mißbräuchlichen Verwendung von Salmeterol und anderen β_2 -Adrenozeptor-Agonisten werden in vom IOC akkreditierten Labors Dopinganalysen durchgeführt. In Österreich ist dies die ARCS GmbH in Seibersdorf.

Bei einer Dopinganalyse wird die Urinprobe zunächst von anorganischen Bestandteilen befreit und anschließend nach Einstellung bestimmter pH-Werte mit einem organischen Lösungsmittel, etwa MTBE, extrahiert. Der Nachweis von α -Hydroxysalmeterol erfolgt nach Derivatisierung mit MSTFA mittels GC/ MS.⁷ Daneben können noch ein durch oxidative Etherspaltung entstandener Metabolit sowie Salmeterol selbst nachgewiesen werden, letzteres ist im Urin allerdings nur noch in einer Konzentration von < 5 % vorhanden.

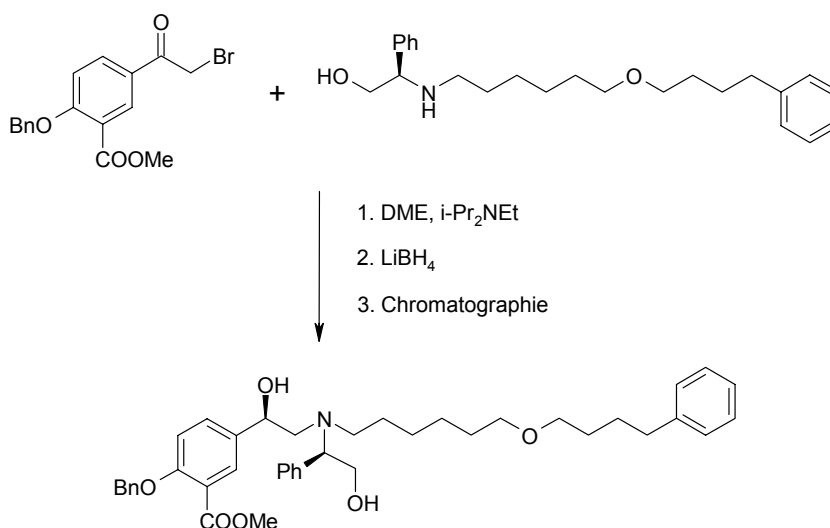
⁷ De Boer, D.; Van Beek, M.; Bekkers, C. H. J.; Maes, R. A. A. *The detection of the administration of salmeterol in urine after inhalation*. In Schänzer, W. (Hrsg.): *Proceedings of the 14th Cologne Workshop on Dope Analysis*. Köln: Sport und Buch Strauß, **1997**, 357-369.

2 Allgemeiner Teil

2.1 Literatur zur Salmeterol-Synthese

Seit dem Patent zur Synthese von nicht-racemischem Salmeterol 1984⁸ stieg die Anzahl der Publikationen zu diesem Thema stetig an. Der Großteil umfaßt klinische Studien über die therapeutische Wirksamkeit, Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten und auftretende Nebenwirkungen. Darüber hinaus wurden einige Synthesemöglichkeiten publiziert, die hier kurz zusammengefaßt werden.

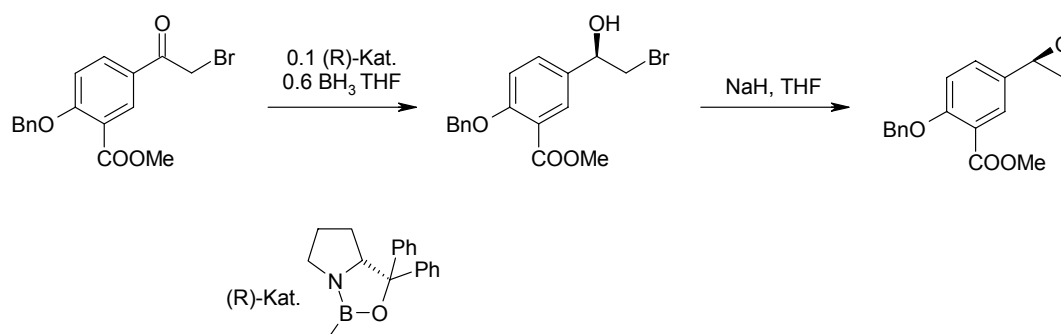
Im Patent von *Evans*⁹ wird Phenylglycinol als chirales Auxiliar eingesetzt, sodaß nach der Alkylierung und der Reduktion des α -Bromketons die Diastereomere chromatographisch getrennt werden können. Die Ausbeute dieser drei Stufen beträgt nur 38 %, nachteilig ist außerdem die Zerstörung des teuren chiralen Auxiliars durch die anschließende Hydrogenolyse.



⁸ Skidmore, I. F.; Lunts, L. H. C.; Finch, H.; Naylor, A. DE 3414752 (18. April 1984), US 4992474 (12. Februar 1991).

⁹ Evans, B. EP 422889 (17. April 1991).

Ein nicht patentierter Syntheseweg wurde 1994 von *Hett et al.*¹⁰ beschrieben. Ausgehend von einem α -Bromketon sind über eine stereoselektive Reduktion mit Boran und dem von *Corey et al.*¹¹ 1987 entwickelten chiralen Oxazaborolidin-Katalysator und anschließendem Ringschluß zum Epoxid beide Enantiomere zugänglich. Im folgenden Schema ist der Reaktionsweg mit dem Katalysator mit R-Konfiguration skizziert, der zum Bromhydrin und weiter zum Epoxid mit R-Konfiguration führt.

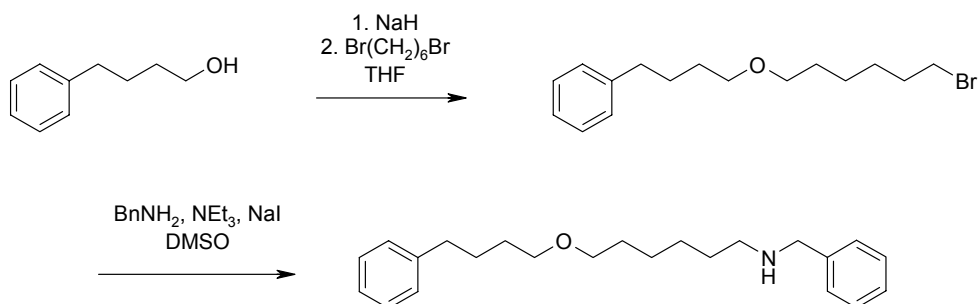


Die Ausbeuten der beiden Stufen betragen 95 % und 85 %. Die Enantiomerenreinheit wurde erst nach der Epoxidöffnung bestimmt. Die Ringöffnung des chiralen Epoxids erfolgt durch Reaktion mit dem entsprechenden Amin in THF unter Rückfluß, wobei die Ausbeute mit 60 % und die Enantiomerenreinheit mit 94 % ee angegeben werden. Es werden allerdings keine genauen Angaben über die Versuchsdurchführung gemacht.

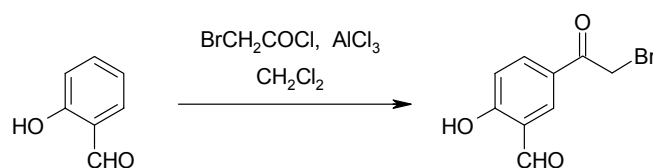
¹⁰ Hett, R.; Stare, R.; Helquist, P. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35(50), 9375-9378.

¹¹ Corey, E. J.; Bakshi, R. K.; Shibata, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109, 5551-5553.

Die Synthese des Amins wurde 1999 von *Rong et al.*¹² wesentlich verkürzt und ist nun zweistufig ausgehend von Benzolbutanol durchführbar. Die Ausbeuten liegen bei 81 % für die erste und 70 % für die zweite Stufe.



In dieser Arbeit über die Synthese von racemischem Salmeterol wird ausgehend von Salicylaldehyd über eine Friedel-Crafts-Reaktion mit Bromessigsäurechlorid das entsprechende α -Bromketon mit 66 % Ausbeute erhalten, mit dem das Amin alkyliert wird.

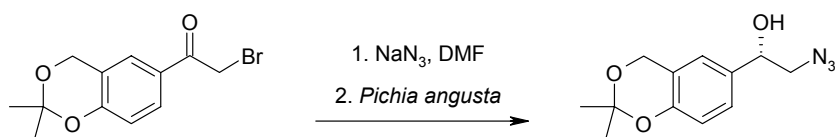


Nach der Reduktion der Ketogruppe und des Aldehyds mit NaBH_4 wird die Benzylschutzgruppe durch katalytische Hydrierung abgespalten und Salmeterol mit einer Ausbeute von 62 % über die beiden letzten Stufen erhalten. Bei diesem Syntheseweg sind keine Schutzgruppen notwendig.

Neuere Publikationen beschreiben durchwegs die Synthese von enantiomerenreinem Salmeterol, wobei verschiedene Wege zur Induktion der Chiralität beschriftet werden.

¹² Rong, Y.; Ruoho, A. E. *Synth. Commun.* **1999**, 29(12), 2155-2162.

In der 2001 publizierte Arbeit von *Procopiou et al.*¹³ wird das Acetonid-geschützte α -Bromketon zunächst in ein Azidoketon übergeführt, welches durch mikrobielle Umsetzung mit *Pichia angusta* zum Azidoalkohol mit S-Konfiguration reduziert wird.



Die Enantiomerenreinheit des Azidoalkohols nach der Biotransformation beträgt 98 % ee, die Ausbeute liegt bei 94 %. Nach Reduktion des Azids zum Amin wird dieses mit dem entsprechenden Bromid alkyliert, anschließend werden die Schutzgruppen entfernt. Die Ausbeute über alle sechs Stufen beträgt 54%.

Einen anderen Syntheseweg, der ebenfalls eine Biotransformation beinhaltet und nur kurze Zeit später publiziert wurde, findet man bei *Goswami et al.*¹⁴ Eine stereoselektive Reduktion eines α -Bromketons mit *Rhodotorula rubra* liefert das entsprechende Bromhydrin mit 78-80 % Ausbeute und 95 % ee. Die weiteren Umsetzungen sind ein Ringschluß zum chiralen Epoxid unter basischen Bedingungen und eine anschließende regioselektive Ringöffnung.

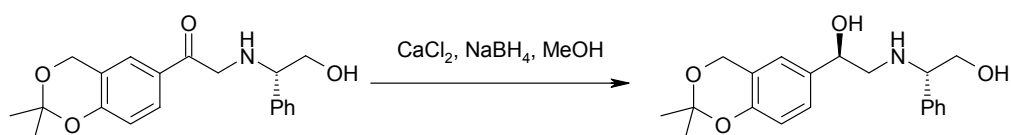
Zwei 2002 erschienene Publikationen derselben Arbeitsgruppe greifen das schon bei Evans als chirales Auxiliar verwendete enantiomerenreine S-Phenylglycinol wieder auf. Eine Arbeit¹⁵ beschreibt die Synthese von R-Salmeterol unter Verwendung von polymergebundenen Reagentien, sodaß ein Einsatz chromatographischer Reinigungsmethoden nicht notwendig ist. In der zweiten Publikation¹⁶ wird die Schlüsselreaktion beider Arbeiten, die Reduktion des mit dem chiralen Auxiliar verknüpften Aminoketons mit NaBH_4 und CaCl_2 , genauer untersucht.

¹³ Procopiou, P. A.; Morton, G. E.; Todd, M.; Webb, G. *Tetrahedron: Asymm.* **2001**, 12, 2005-2008.

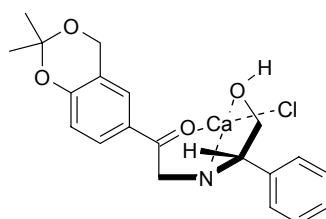
¹⁴ Goswami, J.; Bezbaruah, R. L.; Goswami, A.; Borthakur, N. *Tetrahedron: Asymm.* **2001**, 12, 3343-3348.

¹⁵ Bream, R. N.; Ley, S. V.; Procopiou, P. A. *Org. Lett.* **2002**, 4, 3793-3796.

¹⁶ Bream, R. N.; Ley, S. V.; McDermott, B.; Procopiou, P. A. *J. Chem. Soc., Perkin 1* **2002**, 2237-2242.



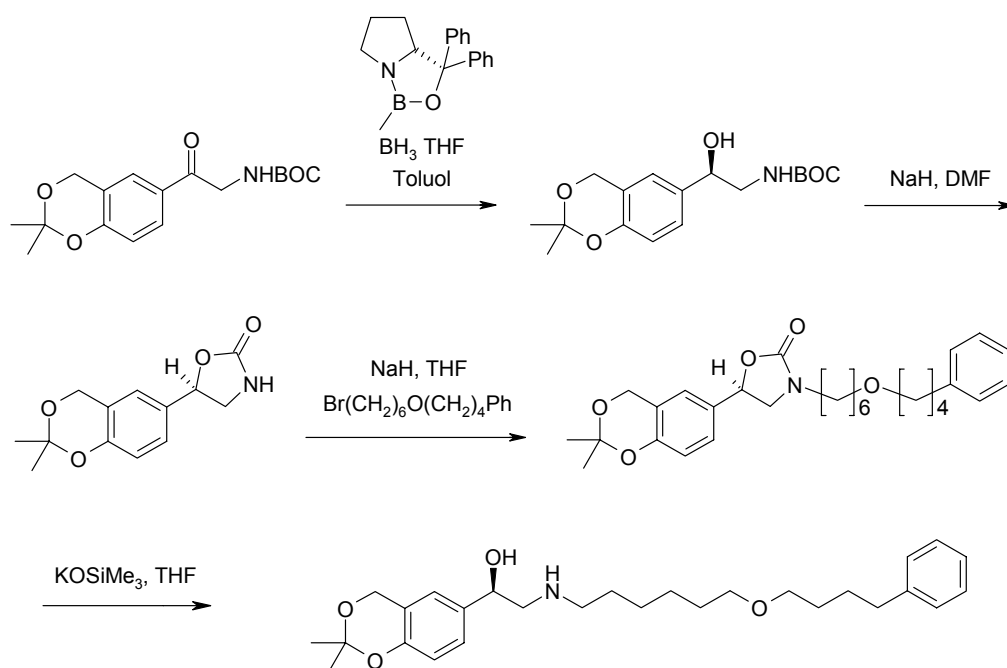
Das bei der Reaktionsdurchführung zuerst zum Substrat zugegebene CaCl_2 wirkt dabei als Komplexierungsreagens, sodaß das Hydrid bevorzugt von einer Seite angreift.



Das Diastereomerenverhältnis nach der Reduktion beträgt 10:1, die Ausbeute 76 %. Nachteilig ist bei dieser Variante wiederum, daß das chirale Auxiliar durch Hydrogenolyse verloren geht.

Ein interessanter Syntheseweg wurde schließlich 2003 von *Coe et al.*¹⁷ publiziert: Im Zuge der Untersuchungen über die Kaliumtrimethylsilanolat-induzierte Spaltung von 1,3-Oxazolidinonen wurde als Anwendungsbeispiel die Synthese von R-Salmeterol beschrieben. Ein Acetonid-geschütztes α -Bromketon wurde mit Di-tert.-butyliminodicarboxylat in ein N-BOC-geschütztes α -Aminoketon übergeführt und mit CBS-Oxazaborolidin¹¹ reduziert. Die Diastereoselektivität dieser Reaktion beträgt 98:2.

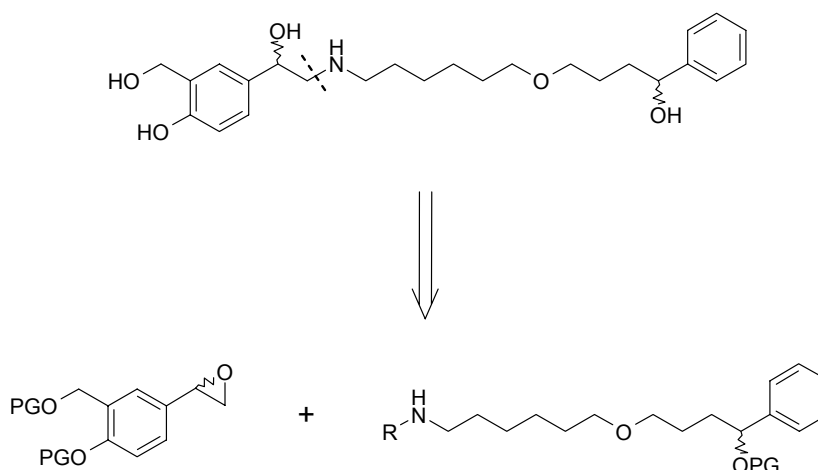
¹⁷ Coe, D. M.; Perciaccante, R.; Procopiou, P. A. *Org. Biomol. Chem.* **2003**, 1, 1106-1111.



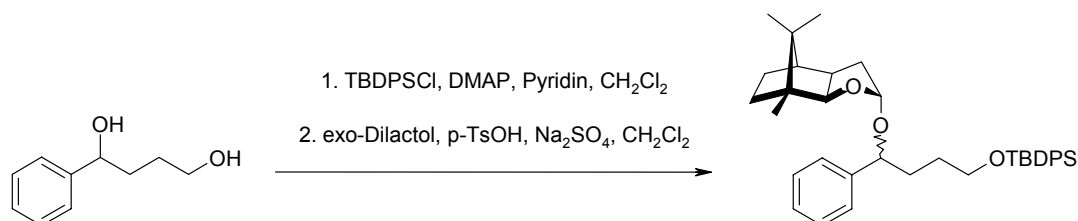
Nach der Reaktion zum Oxazolidin-2-on, das hier als Schutzgruppe eingesetzt wird, kann die Alkylierung am Stickstoff unter sehr milden Bedingungen mit einer Ausbeute von 77 % durchgeführt werden. Neuartig ist die Abspaltung der Schutzgruppe mit Kaliumtrimethylsilanolat, die 96 % Ausbeute ergibt. Nach der sauren Abspaltung des Acetonids wird R-Salmeterol mit einer Ausbeute von 80 % und einer Reinheit von 98 % ee erhalten.

2.2 Arbeiten zur Synthese von α -Hydroxysalmeterol¹⁸

Unter Berücksichtigung der in der Literatur beschriebenen Synthesewege liefert die retrosynthetische Betrachtung von α -Hydroxysalmeterol ein substituiertes Styroloxid und eine ebenfalls substituierte Amino-Seitenkette, wobei PG jeweils eine passende Schutzgruppe bezeichnet.



Zur Synthese der Aminoseitenkette wurde nach Friedel-Crafts-Acylierung von Benzol mit Bernsteinsäureanhydrid und Reduktion mit LiAlH_4 die primäre Hydroxygruppe des Phenylbutandiols selektiv mit TBDPSCI silyliert und anschließend die sekundäre Hydroxygruppe mit *exo*-Dilactol¹⁹ geschützt.



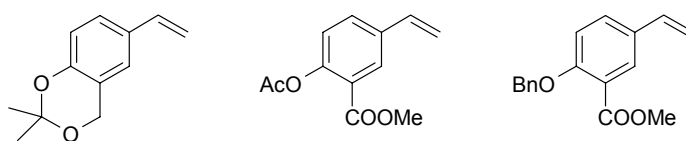
¹⁸ Einzinger, C. *Diplomarbeit*, TU Wien, 2002.

¹⁹ Noe, C. R.; Knollmüller, M.; Wagner, E.; Völlenkne, H. *Chem. Ber.* **1985**, 118, 1733-1745.

Die nun vorhandenen Diastereomere konnten nach Abspaltung der Silyl-Schutzgruppe chromatographisch getrennt werden, sodaß auf diesem Weg beide Enantiomere der Aminoseitenkette zugänglich sind.

Die weiteren Umsetzungen zur Lactol-geschützten Aminoseitenkette wurden wie in der Literatur¹² beschrieben durchgeführt. Die Ausbeute über sieben Stufen lag bei 15 %.

Bei der Synthese der enantiomerenangereicherten Epoxide wurden ausgehend von Salicylsäuremethylester²⁰ in mehreren Stufen Styrolderivate mit verschiedenen Schutzgruppen hergestellt.



Die Substrate wurden anschließend hinsichtlich ihrer Epoxidierbarkeit mit einem Mangan-Salen-Katalysator und einer nachfolgenden Epoxidöffnung untersucht. Beim Substrat mit Dioxinschutzgruppe war eine Epoxidierung nicht möglich, nach chromatographischer Reinigung konnte kein Produkt isoliert werden. Beim Substrat mit Acetylschutzgruppe brachte die Epoxidierung 73 % Ausbeute, nach dem Versuch einer Epoxidöffnung konnte jedoch neben einer quantitativen Abspaltung der Schutzgruppe nur das unerwünschte Regioisomer isoliert werden. Die Epoxidierung des Styrolderivates mit Benzylschutzgruppe brachte 51 % Ausbeute. Eine anschließende Epoxidöffnung mit LiClO_4 in MeCN ²¹ führte zu einem Gemisch der beiden Regioisomere.

Versuche zur Bestimmung des Enantiomerenüberschusses der Epoxide brachten bisher kein Ergebnis. Weder HPLC- noch GC-Messungen an einer chiralen stationären Phase konnten verlässliche Daten liefern. Auch eine Ringöffnung des Epoxids mit NaOMe und anschließende Silylierung der Hydroxygruppen mit MSTFA²² konnte die Flüchtigkeit des Substrates nicht soweit erhöhen, daß eine GC-Analyse möglich wurde.

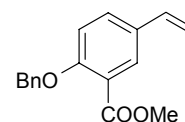
²⁰ Bailey, D.; Tirrell, D.; Vogl, O. *J. Polymer Science, Polymer Chem. Ed.* **1976**, 14, 2725-2747.

²¹ Remuzon, P.; Soumeillant, M.; Dussy, C.; Bouzard, D. *Tetrahedron* **1997**, 53(52), 17711-17726.

²² Donike, M. *J. Chromatogr.* **1969**, 42, 103-104.

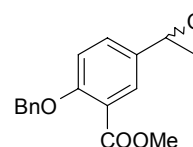
2.3 Problemstellung

Auf diesen Ergebnissen aufbauend waren die Einflußparameter der Epoxidierung des Styrolderivates mit Benzylschutzgruppe genauer zu untersuchen und gegebenenfalls zu optimieren, da nur dieses für eine Epoxidöffnung eingesetzt werden kann.¹⁸



Darüber hinaus waren weitere Methoden zur Epoxidöffnung zu untersuchen. Da die bei *Hett et al.*¹⁰ beschriebene Möglichkeit der Epoxidöffnung durch einfaches Erhitzen des Amins und des Epoxids noch nicht nachvollzogen werden konnte, war diese Methode zunächst anhand der unsubstituierten Seitenkette zu überprüfen. Im Falle der Reproduzierbarkeit könnte dieser Weg dann auch auf die substituierte Amino-Seitenkette angewendet werden. Weitere zu prüfende Methoden waren die Verwendung eines Silylierungsreagens¹⁴ oder eines sauren Katalysators.²¹

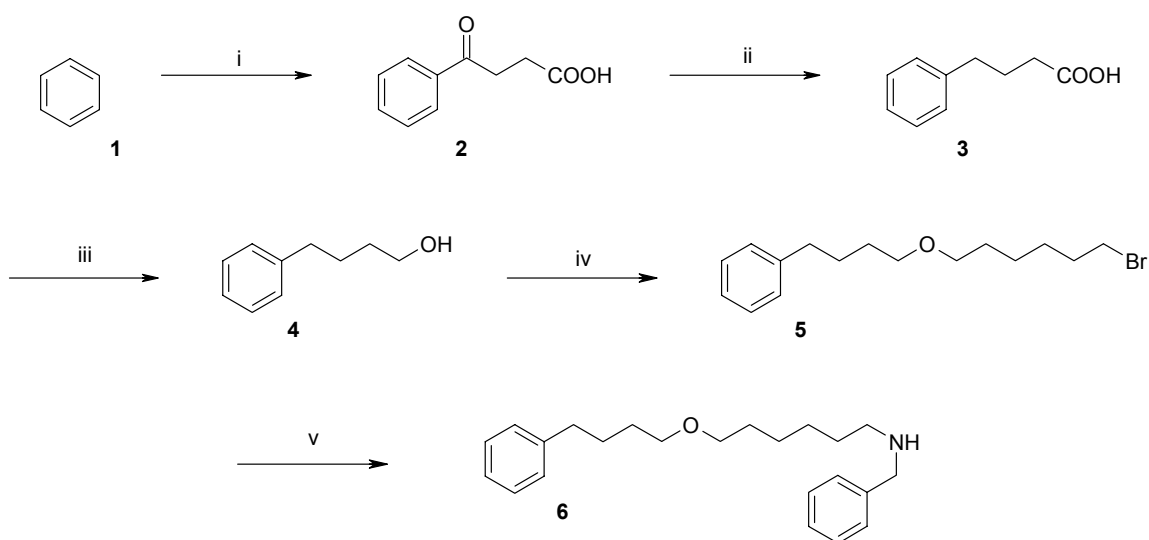
Schließlich war ein Analysenverfahren zur Bestimmung der Enantioselektivität der Epoxidierung zu entwickeln. Da bisherige Versuche zur Bestimmung der Enantiomerenzusammensetzung des Epoxids scheiterten, war zu überprüfen, ob die Selektivität der Epoxidierung indirekt über die Enantiomerenzusammensetzung des Salmeterol-Grundgerüsts, mit oder ohne Schutzgruppen, bestimmt werden kann. Um verlässliche NMR-Daten zu bekommen, sollte weiters racemisches α -Hydroxysalmeterol in Analogie zu der bei *Rong et al.*¹² beschriebenen Methode synthetisiert werden.



3 Spezieller Teil

3.1 Synthese der Amino-Seitenkette

3.1.1 Formelschema



(i) Bernsteinsäureanhydrid, AlCl_3 , DCE; (ii) Zn/HgCl_2 , HCl , Toluol, H_2O ; (iii) LiAlH_4 , THF; (iv) NaH , 1,6-Dibromhexan, TBAB, THF; (v) Benzylamin, NEt_3 , NaI , DMSO

3.1.2 Synthese von Benzolbutanol

Um die Angaben der Literatur¹⁰ in Bezug auf die Epoxidöffnung nachvollziehen zu können, wurde zunächst die unsubstituierte N-Benzyl-geschützte Amino-Seitenkette hergestellt. Dazu wurde Bernsteinsäureanhydrid in einer Friedel-Crafts-Acylierung unter

Eiskühlung mit 2 Äquivalenten Benzol und 1.4 Äquivalenten AlCl_3 umgesetzt. Die γ -Oxosäure wurde quantitativ erhalten.²³

Zur Reduktion der Keto-Gruppe wurde **2** in einer Clemmensen-Reaktion mit amalgamiertem Zink und konz. HCl in Toluol 30 Stunden erhitzt.²⁴ Nach einer anschließenden Reduktion der Carboxylgruppe mit 3 Äquivalenten LiAlH_4 in THF²⁵ wurde **4** mit einer Ausbeute von 18 % über zwei Stufen erhalten. Im letzten Schritt konnte das aufgrund der unvollständigen Clemmensen-Reduktion ebenfalls entstandene 1,4-Butandiol chromatographisch abgetrennt werden.

3.1.3 Ethersynthese und N-Benzylierung¹²

Zunächst wurde **4** in einer Williamson'schen Ethersynthese mit 1 Äquivalent NaH in THF eine Stunde bei Raumtemperatur deprotoniert und anschließend mit 3 Äquivalenten 1,6-Dibromhexan und einer katalytischen Menge TBAB umgesetzt. Nach chromatographischer Reinigung wurde **5** mit 67 % Ausbeute erhalten.

Zur Fertigstellung der Amino-Seitenkette wurde **5** mit 2 Äquivalenten Benzylamin, 1 Äquivalent Triethylamin und einer katalytischen Menge NaI bei Raumtemperatur in DMSO umgesetzt. Die Ausbeute betrug 53 %.

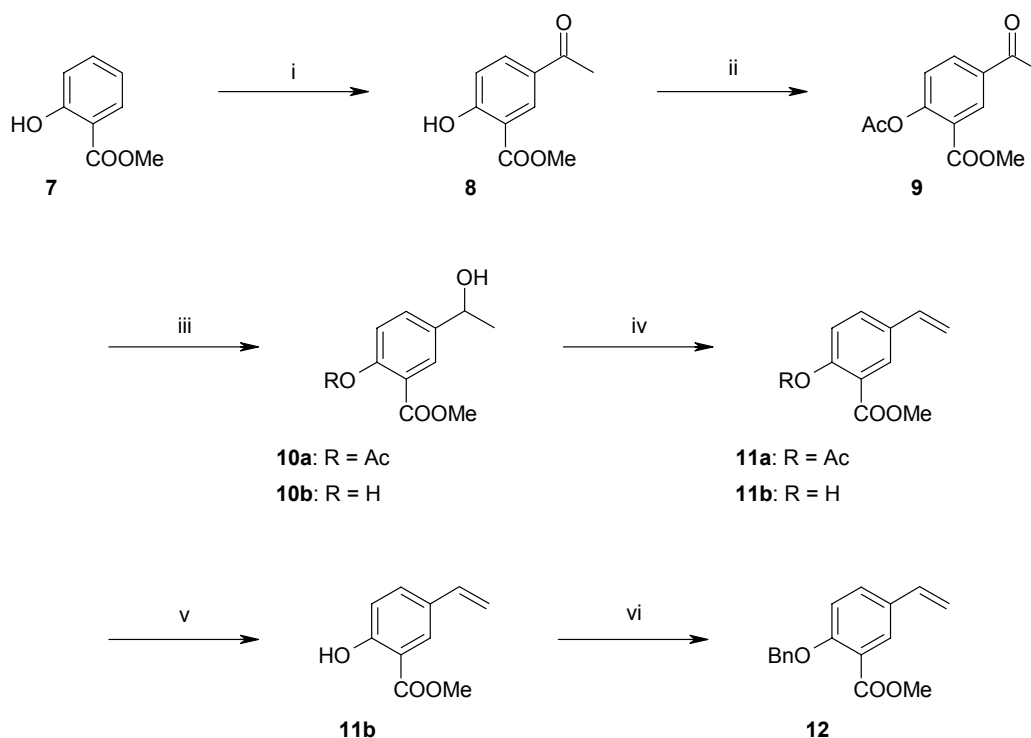
²³ Kuchař, M.; Brůnová, B.; Grimová, J.; Rejholec, V.; Čepelák, V. *Coll. Czech. Chem. Commun.* **1986**, 51, 2617-2625.

²⁴ Mahmoodi, N. O.; Jazayri, M. *Synth. Commun.* **2001**, 31(10), 1467-1475.

²⁵ Autorenkollektiv: *Organikum*. Leipzig, Berlin, Heidelberg: Barth, Deutscher Verlag der Wissenschaften, 19. Auflage, **1993**, S. 511 ff.

3.2 Synthese der Epoxid-Vorstufe

3.2.1 Formelschema



(i) Acetylchlorid, AlCl_3 , DCE; (ii) Ac_2O , H_2SO_4 ; (iii) NaBH_4 , EtOH; (iv) Δ , KHSO_4 , Pikrinsäure;
 (v) NaOMe , MeOH; (vi) NaH , Benzylbromid, DMF

3.2.2 Aufbau des substituierten aromatischen Grundgerüsts

In einer Friedel-Crafts-Acylierung wurde Salicylsäuremethylester mit 1.05 Äquivalenten Acetylchlorid und 2 Äquivalenten AlCl_3 in DCE umgesetzt, wobei die Katalysatorzugabe portionsweise erfolgte. Die Ausbeute an **8** betrug 64 %. Der notwendige Überschuß an AlCl_3 kann durch die Entstehung eines Phenoxyaluminiumdichlorids mit der phenolischen Hydroxygruppe erklärt werden, sodaß ein Mol des Katalysators verbraucht wird und nicht mehr für die Bildung des Acyl-Komplexes zur Verfügung steht.²⁶

²⁶ Olah, G. A.: *Friedel-Crafts Chemistry*. New York, London, Sydney, Toronto: John Wiley & Sons, 1973.

Die Substitution des Salicylsäuremethylesters kann prinzipiell an zwei Positionen erfolgen, da die phenolische Hydroxygruppe ortho- und para-dirigierend wirkt. Beide Positionen befinden sich außerdem in meta-Stellung zum Methylester-Substituenten. Es konnte gezeigt werden, daß bei niedriger Reaktionstemperatur die Bildung des in Bezug auf die phenolische Hydroxygruppe ortho-substituierten Isomers zurückgedrängt wird.²⁰ Eine Mehrfachsubstitution ist nicht möglich, da der Benzolring durch die zwei elektronen-abziehenden Reste bereits stark deaktiviert ist.

3.2.3 Acetyl-Schätzung der phenolischen Hydroxygruppe

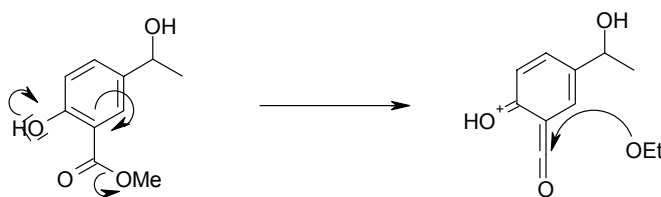
Die phenolische Hydroxygruppe des acetylierten Salicylsäuremethylesters **8** wurde unter Eiskühlung mit 3 Äquivalenten Essigsäureanhydrid und konz. H_2SO_4 als Katalysator umgesetzt, wobei **8** direkt in Essigsäureanhydrid gelöst wurde. Diese Schätzung war notwendig, da die nachfolgende Reduktion des Ketons mit nicht acetyl-geschützter Hydroxygruppe nur sehr langsam abläuft.²⁰ Nach einem Reinigungsschritt wurde **9** mit 91 % Ausbeute erhalten.

3.2.4 Reduktion des Ketons

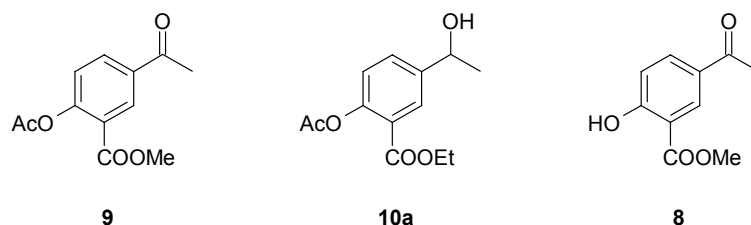
Zur selektiven Reduktion einer Ketogruppe in Gegenwart eines Esters eignet sich NaBH_4 . Aufgrund der im Vergleich zu LiAlH_4 höheren Elektronegativität des Zentralatoms sind die Hydridionen weniger basisch, sodaß Ester und Säuren nicht angegriffen werden.

0.75 Äquivalente NaBH_4 wurden in wasserfreiem EtOH gelöst und **9** unter Eiskühlung zugegeben. Aufgrund der basischen Reaktionsbedingungen wurden einige Acetylgruppen abgespalten. Dies kann durch kurze Reaktionszeiten und niedrige Temperaturen etwas zurückgedrängt, jedoch nicht gänzlich verhindert werden. Nach Aufarbeitung wurden die Reduktionsprodukte im Verhältnis **10a:10b** = 5:1 mit 91 % Ausbeute erhalten.²⁰ Eine Trennung der beiden Produkte war in dieser Stufe nicht notwendig.

Längeres Stehenlassen der ethanolischen NaBH_4 -Lösung bei pH 8 führte bei **10b** zur Umesterung vom Methyl- zum Ethylester. Dieser wurde mit etwa 40 % gebildet.

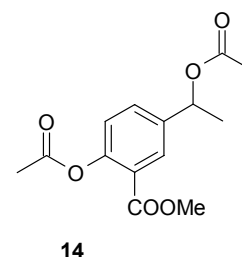


Da diese Reaktion weder beim nicht umgesetzten Edukt **9** noch beim Substrat mit Acetylgruppe **10a** noch bei ebenfalls entstandenem **8** zu beobachten war, kann angenommen werden, daß einerseits die Mesomerieeffekte des Phenolats eine wesentliche Rolle spielen und andererseits die deaktivierende Wirkung der Ketogruppe die Reaktion verhindert.



3.2.5 Aufbau der Vinylstruktur

Zur säurekatalysierten Wasserabspaltung aus dem Hydroxyethylsubstituenten waren sehr rigorose Bedingungen notwendig. Das Eduktgemisch wurde bei 200°C im Hochvakuum zu 0.1 Äquivalenten KHSO_4 und einer katalytischen Menge Pikrinsäure als Polymerisationshemmer zugetropft und die Produkte in einen gekühlten Vorlagekolben abdestilliert.²⁰ Trotz der kurzen Reaktionszeit konnte eine teilweise Polymerisation der Produkte nicht verhindert werden. Darüber hinaus wurden bei der Umsetzung weitere Acetylgruppen abgespalten. Neben 71 % **11a** und **11b** im Verhältnis 1:1 wurden 6 % eines Nebenproduktes isoliert, das als 2-Acetoxy-5-(1-acetoxyethyl)-benzoesäuremethylester (**14**) identifiziert werden konnte.



3.2.6 Einführung der Benzylschutzgruppe

Zur vollständigen Abspaltung der Acetylschutzgruppe wurden **11a** und **11b** mit 2 Äquivalenten NaOMe in wasserfreiem MeOH versetzt.²⁰ Bereits nach zehn Minuten war quantitativer Umsatz zu beobachten, eine weitere Reinigung war nicht notwendig.

Über eine Williamson'sche Ethersynthese wurde im nächsten Schritt eine Benzylschutzgruppe eingeführt. Dazu wurde **11b** zunächst mit 1.2 Äquivalenten NaH in DMF eine Stunde bei Raumtemperatur deprotoniert und anschließend 1.2 Äquivalente Benzylbromid zugetropft und über Nacht erwärmt.²⁷ Nach chromatographischer Reinigung wurde **12** mit 80 % Ausbeute erhalten.

3.3 Epoxidierung der Vinyldoppelbindung

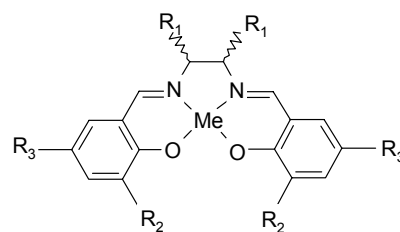
3.3.1 Einführung

Epoxide kommen in vielen biologisch aktiven Naturstoffen vor. Darüber hinaus sind sie aufgrund ihrer vielfältigen Anwendungsmöglichkeiten wichtige Zwischenstufen in der organischen Synthese. Besondere Bedeutung kommt der asymmetrischen Epoxidierung von Doppelbindungen in der Natur- und Wirkstoffsynthese zu.

Die erste Möglichkeit zur Synthese von Epoxiden mit sehr guten Enantioselektivitäten war die Metall-katalysierte asymmetrische Epoxidierung von Allylalkoholen, die 1980 von Sharpless und Katsuki entwickelt wurde.²⁸ In Gegenwart von (+)- oder (-)-Diethyltartrat und Tetraisopropoxytitan wurden mit tert.-Butylhydroperoxid als Oxidationsmittel Enantioselektivitäten von > 90 % ee erzielt. Die asymmetrische Epoxidierung von nichtfunktionalisierten Olefinen war jedoch weiterhin nicht möglich, da aufgrund des Fehlens von funktionellen Gruppen in der Nachbarschaft der Doppelbindung keine Koordination an den Katalysator erfolgen kann.

Zwei 1986 erschienene Publikationen über die oxidative Katalyse von Metall-Salen-Komplexen lieferten die Grundlage für weitere Forschungen auf diesem Gebiet.^{29,30}

Zur asymmetrischen Epoxidierung von Olefinen wurde der Salen-Ligand zunächst an der Diaminbrücke substituiert ($R_1 = \text{Ph}$), wodurch zwei



Salen-Ligand

²⁷ Astles, P. J.; Brown, T. J.; Handscombe, C. M.; Harper, M. F.; Harris, N. V.; Lewis, R. A.; Lockey, P. M.; McCarthy, C.; McLay, I. M.; Porter, B.; Roach, A. G.; Smith, C.; Walsh, R. J. A. *Eur. J. Med. Chem.* **1997**, 32, 409-423.

²⁸ Katsuki, T.; Sharpless, K. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102, 5974-5976.

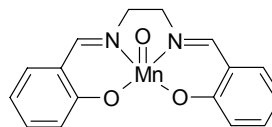
²⁹ Nakajima, K.; Kojima, M.; Fujita, J. *Chem. Lett.* **1986**, 1483-1486.

³⁰ Srinivasan, K.; Michaud, P.; Kochi, J. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 2309-2320.

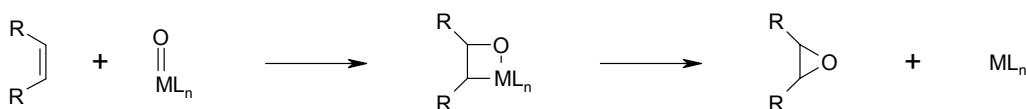
stereogene Zentren in unmittelbarer Nähe zum Zentralatom, in diesem Fall Mangan, erzeugt wurden. Zusätzlich wurden noch Substituenten in Position 3 und 3' eingeführt (R_2 = tert.-Butyl; 1-Phenylpropyl). Mit diesen Modifikationen, die 1990 zeitgleich von *Jacobsen et al.*³¹ und *Katsuki et al.*³² publiziert wurden, konnten nun konjugierte cis-di- und trisubstituierte Olefine mit Enantioselektivitäten von bis zu 93 % ee mit Iodosylbenzol oder NaOCl epoxidiert werden. Eine weitere Substitution des Salen-Liganden an Position 5 und 5' (R_3 = tert.-Butyl; OSi(i-Pr)₃) brachte eine zusätzliche Verbesserung der Enantioselektivität.

3.3.2 Mechanismus und Selektivität der Epoxidierung³³

Zunächst erfolgt eine Oxidation von Mangan(III) zu Mangan(V). Daraus ist ersichtlich, daß prinzipiell nur solche Metalle als Zentralatome des Katalysators in Frage kommen, die leicht zwischen zwei verschiedenen Oxidationsstufen wechseln können. Als stöchiometrisches Oxidationsmittel kommen je nach Art des Reaktionsmediums Persäuren, NaOCl, Alkylhydroperoxide, Kaliumperoxomonosulfat (Oxone®) oder Amin-N-oxide zum Einsatz.



Für den Sauerstoff-Transfer vom Metall-Oxo-Komplex zum Olefin wurden zwei unterschiedliche Mechanismen vorgeschlagen. Der zuerst entwickelte Ansatz geht von einem gleichzeitigen Angriff des Substrats an das Metall- und das Sauerstoffzentrum aus, wodurch es als Zwischenstufe zur Ausbildung eines Oxametallacyclobutans kommt.

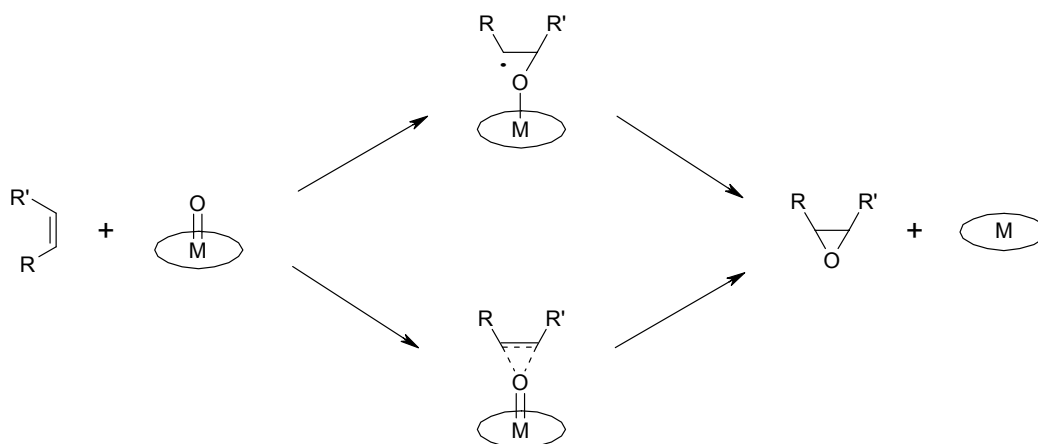


³¹ Zhang, W.; Loebach, J. L.; Wilson, S. R.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 2801-2803.

³² Irie, R.; Noda, K.; Ito, Y.; Matsumoto, N.; Katsuki, T. *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31(50), 7345-7348.

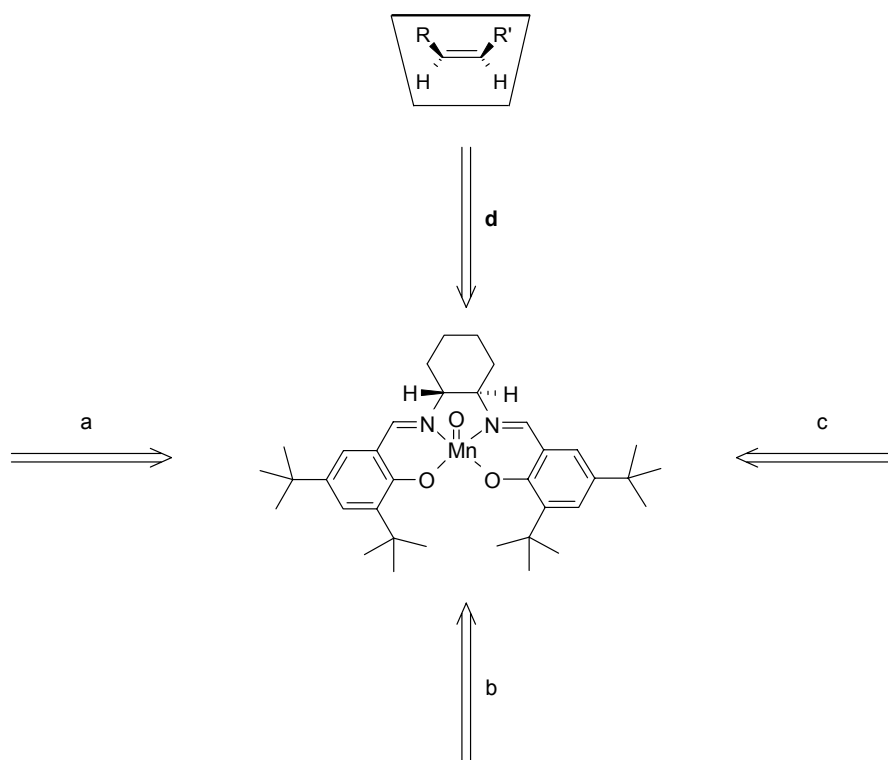
³³ Jacobsen, E. N.; Pfaltz, A.; Yamamoto, H. (Hrsg.): *Comprehensive Asymmetric Catalysis II*. Berlin, Heidelberg: Springer Verlag, **1999**, Kap. 18.2.

Die weitaus gängigere Erklärung ist jedoch die direkte Annäherung des Olefins an den Oxo-Liganden gefolgt von einer schrittweisen oder konzertierten Bildung der C-O-Bindungen.



Welche Art der Bindungsbildung auftritt, ist stark substratabhängig. Alkyl-substituierte cis-Olefine führen ausschließlich zu cis-Epoxiden, bei zu Aryl-, Vinyl- oder Alkynylgruppen konjugierten acyclischen Olefinen erhält man sowohl cis- als auch trans-Epoxide.

Die Annäherung des Substrats über die Wege **a**, **b** und **c** kann mit sterisch anspruchsvollen Substituenten in den Positionen 3, 3', 5 und 5' erschwert werden. Dadurch wird über den verbleibenden Weg **d** eine starke stereochemische Wechselwirkung des Substrats mit der chiralen Diaminbrücke erzwungen. Dies beeinflusst die Stereoselektivität positiv.



Mit der systematischen Variation der sterischen und elektronischen Umgebung des Komplexes können besonders effektive Katalysatoren für verschiedene Substratklassen erzeugt werden.

Zu einer weiteren Verbesserung der Stereoselektivität kommt es bei der Addition von Lewis-basischen Donorliganden wie Pyridin-N-oxid, 2-Methylimidazol oder N-Methylmorpholin-N-oxid.^{34,35} Die Wirkungsweise dieser Substanzen konnte bis jetzt nicht völlig geklärt werden, postuliert wurden eine Herabsetzung der Reaktivität der Metall-Oxo-Spezies und eine konformative Änderung des Salen-Liganden.³⁶

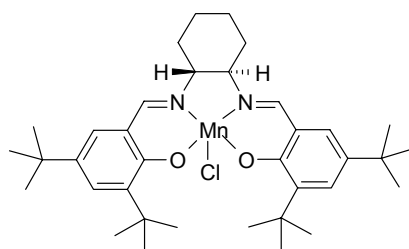
³⁴ Irie, R.; Ito, Y.; Katsuki, T. *Synlett* **1991**, 265-266.

³⁵ Palucki, M.; Pospisil, P. J.; Zhang, W.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 9333-9334.

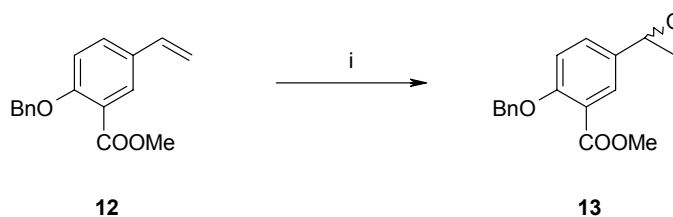
³⁶ Review: Ito, Y. N.; Katsuki, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1999**, 72, 603-619.

3.3.3 Jacobsen-Epoxidierung

Zur Epoxidierung des Vinylsalicylsäurederivates **12** wurde das unten skizzierte (R,R)-(-)-N,N'-Bis(3,5-di-tert.-butylsalicyliden)-1,2-cyclohexandiamin-Mangan(III)chlorid (in weiterer Folge (R,R)-Jacobsen-Katalysator) verwendet. Dieser Komplex erfüllt die Bedingungen für eine gute Stereoselektivität, die in Kapitel 3.3.2 erläutert wurden. Der Katalysator ist kommerziell erhältlich, kann aber auch leicht aus gängigen Ausgangschemikalien synthetisiert werden.³⁷



Bei der Epoxidierung von terminalen Olefinen werden bei *Jacobsen et al.*³⁸ mit dem auch bei tiefen Temperaturen sehr reaktiven System m-CPBA/ NMO hohe Ausbeuten bei guter bis ausgezeichneter Stereoselektivität erhalten. Dies gab den Ausschlag, die beschriebenen Reagentien auch für die in dieser Arbeit behandelte Problemstellung einzusetzen.



(i) m-CPBA, NMO, (R,R)-Jacobsen-Katalysator, CH₂Cl₂

³⁷ Larrow, J. F.; Jacobsen, E. N.; Gao, Y.; Hong, Y.; Nie, X.; Zepp, C. M. *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 1939-1942.

³⁸ Palucki, M.; McCormick, G. J.; Jacobsen, E. N. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 36(31), 5457-5460.

Eine Lösung von **12** in wasserfreiem CH_2Cl_2 wurde mit 5 Äquivalenten NMO und 5-10 mol % (R,R)-Jacobsen-Katalysator versetzt und 15 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Bei -80°C oder Raumtemperatur wurden dann 2.5 Äquivalente gegebenenfalls vorgekühlte m-CPBA auf zwei Portionen verteilt zugegeben. Nach Ende der Reaktionszeit wurde unverbrauchte m-CPBA mit Dimethylsulfid zerstört. Die Ausbeuten nach Aufarbeitung und chromatographischer Reinigung können nachstehender Tabelle entnommen werden.

Eintrag	Katalysator [mol%]	Temperatur [°C]	Reaktionszeit [h]	Ausbeute [%]
1	5	RT	1	14
2	5	RT	3	12
3	5	RT	24	12
4	5	-70	2	11
5	10	-80	2	19
6	10	-80	2	14
7	10	-70	2.5	19
8	10	-80	2	26
9	10	-80	2	41
10	10	-80	2	25

Diese Ergebnisse lassen folgende Schlußfolgerungen zu:

- Die Reaktion ist bereits nach zwei Stunden vollständig, der Umsatz wird durch längere Reaktionszeiten nicht erhöht.
- Bei der Verwendung von 10 mol% Katalysator statt nur 5 mol% werden bessere Ausbeuten erzielt.
- Auch bei Verwendung von 10 mol% Katalysator und der Durchführung der Reaktion bei tiefen Temperaturen sind die Ausbeuten starken Schwankungen unterworfen.

Der Grund für diese Schwankungen kann nicht genau angegeben werden. Positive Auswirkungen auf die Ausbeute haben eine tiefe Reaktionstemperatur, möglichst kurzes Rühren mit 2N NaOH bei der Aufarbeitung und eine rasche Durchführung der chromatographischen Reinigung unter Verwendung von mit NEt_3 imprägniertem SiO_2 . Unerheblich hingegen ist, ob die Zugabe von Dimethylsulfid als Lösung in CH_2Cl_2 oder unverdünnt erfolgt. Eine schlechte Phasentrennung durch Emulsionsbildung bei der Aufarbeitung, deren Ursache nicht geklärt ist, führt jedenfalls zu geringeren Ausbeuten.

Bei der Reaktion entstehende Neben- oder Zersetzungsprodukte sind nicht charakterisierbar, da der Katalysator aufgrund eines ähnlichen R_f -Wertes chromatographisch nicht von den später eluierten Fraktionen abgetrennt werden kann und eine NMR-Analyse aufgrund der starken Linienverbreiterung in Anwesenheit des Katalysators nicht möglich ist. Anhand von DC-Vergleichsproben läßt sich jedoch annehmen, daß schon während der Chromatographie eine Ringöffnung stattfindet.

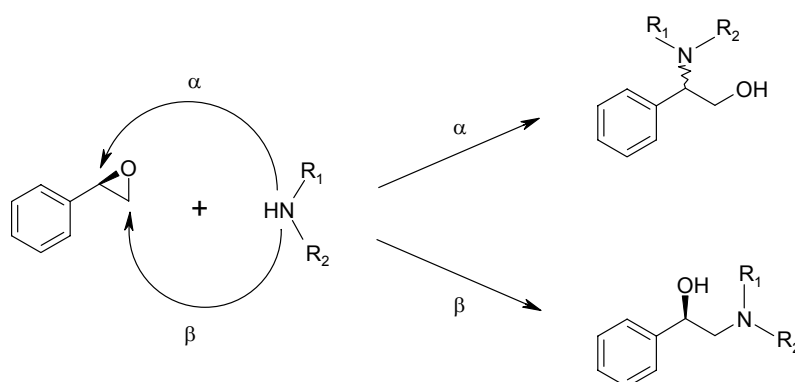
Beim Versuch, **12** nur in Gegenwart von 2.5 Äquivalenten m-CPBA zu epoxidieren, konnten nach Aufarbeitung ausschließlich Zersetzungsprodukte detektiert werden.

Um systematische Fehler bei der Reaktionsführung auszuschließen und die Reaktivität der verwendeten Chemikalien zu überprüfen, wurde eine Epoxidierung von Styrol unter denselben Bedingungen durchgeführt. R-Styroxid wurde mit 62 % ee erhalten, wobei das Enantiomerenverhältnis mittels GC bestimmt wurde. Dieser Wert korreliert mit bereits veröffentlichten Ergebnissen.³⁵

3.4 Epoxidöffnungen

3.4.1 Einführung

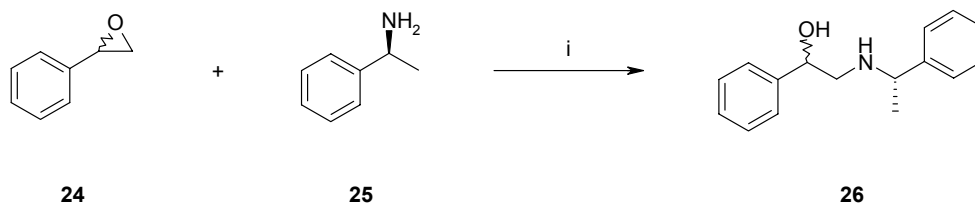
Die nukleophile Ringöffnung von Epoxiden kann zu zwei regioisomeren Produkten führen, da der Angriff des Nukleophils am α - oder β -Kohlenstoff möglich ist. Ausschlaggebend sind sterische und elektronische Einflüsse.



Ein nukleophiler Angriff am α -Kohlenstoff ist bevorzugt, wenn eine positive Ladung durch Substituenten mit +I- oder +M-Effekt stabilisiert werden kann.³⁹ Da sich das Nukleophil von beiden Seiten nähern kann, ist eine Inversion oder Racemisierung des chiralen Zentrums nicht auszuschließen. Ein nukleophiler Angriff am β -Kohlenstoff ist hingegen bei der Verwendung sterisch anspruchsvoller Nukleophile zu erwarten. In diesem Fall bleibt die Konfiguration am α -Kohlenstoff erhalten.

³⁹ Orszulik, S. T.; Porter, M. J. *Chem. Research (S)* **1998**, 258-259.

3.4.2 Epoxidöffnung von Styroloxid

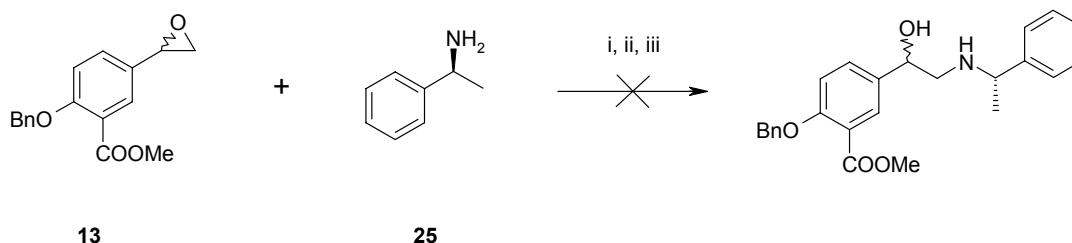


(i) MSTFA, DMSO

In einem Vorversuch zur Überprüfung der Reaktionsbedingungen wurde eine Lösung von S-Phenylethylamin in wasserfreiem DMSO mit 1.1 Äquivalenten MSTFA versetzt und 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt.⁴⁰ Durch die Übertragung des Trimethylsilylrestes wird die Nukleophilie des Stickstoffs erhöht. Das silylierte Amin wurde dann mit einer Lösung von 1.05 Äquivalenten racemischem Styroloxid in DMSO versetzt und 48 Stunden bei 60°C gerührt. Bei der Aufarbeitung wurde die TMS-Gruppe mit konz. HCl abgespalten und der Aminoalkohol unter basischen Bedingungen extrahiert. Die beiden Diastereomere wurden im Verhältnis 1:1 mit 19 % Ausbeute erhalten. Daneben konnten noch das durch Angriff am α -Kohlenstoff entstandene Regioisomer sowie dialkylierte Produkte mittels ¹H-NMR-Spektroskopie nachgewiesen werden.

⁴⁰ Atkins, R. K.; Frazier, J.; Moore, L. L.; Weigel, L. O. *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27(22), 2451-2454.

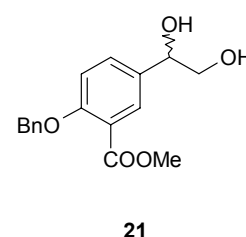
3.4.3 Versuch zur Epoxidöffnung mit Phenylethylamin



(i) THF, Δ ; (ii) MSTFA, DMSO; (iii) DMSO, Δ

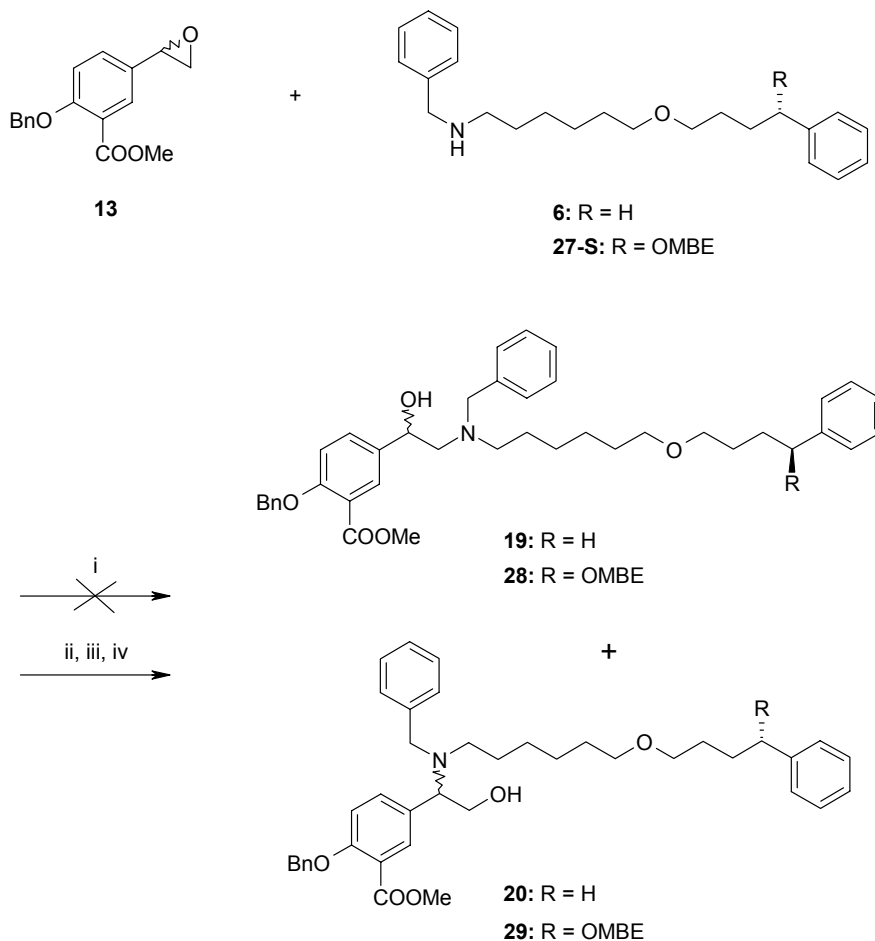
Ausgehend von den gewonnenen Erkenntnissen wurde nun das substituierte Styroloxid **13** für die Epoxidöffnung eingesetzt. Das einfache Erhitzen von **13** mit 1.05 Äquivalenten **25** in wasserfreiem THF, das in Analogie zu *Hett et al.*¹⁰ durchgeführt wurde, brachte keinen Umsatz.

Unter Verwendung von 1.1 Äquivalenten MSTFA als Silylierungsreagens⁴⁰ wurde das Epoxid geöffnet. Die Bedingungen waren jedoch zu wenig wasserfrei, sodaß beim Silylierungsschritt das zugegebene MSTFA nicht mit dem Amin **25**, sondern mit dem Hydroxylion reagierte, das in diesem Fall das stärkere Nukleophil darstellte. Der Angriff auf das nach 30 Minuten zugegebene Epoxid **13** führte dann als Hauptprodukt dieser Reaktion zum Diol **21**.



Eine weitere Variation der Versuchsdurchführung, das Erhitzen von **13** und 1.05 Äquivalenten **25** in DMSO, zeigte, daß die Anwesenheit von Wasserspuren in der Reaktion auch ohne MSTFA zur Bildung des Diols führt.

3.4.4 Epoxidöffnung mit Amino-Seitenkette



(i) **13** + **6**, THF, Δ ; (ii) **13** + **6** MSTFA, DMSO; (iii) **13** + **6** LiClO₄, MeCN;
 (iv) **13** + **27-S** MSTFA, DMSO

Zunächst wurde versucht, die bei *Hett et al.*¹⁰ mit **13** und **6** beschriebene Epoxidöffnung nachzuvollziehen. Da in der Publikation allerdings keine Angaben über die genaue Reaktionsdurchführung gemacht werden, wurde **13** mit 1.05 Äquivalenten **6** in wasserfreiem THF gelöst und auf Rückfluß erhitzt. Eine NMR-Analyse ergab, daß auch bei diesem System kein Umsatz stattgefunden hatte.

In Analogie zum in Kapitel 3.4.2 beschriebenen Vorversuch wurde **6** in wasserfreiem DMSO gelöst und bei Raumtemperatur mit 1.1 Äquivalenten MSTFA versetzt. Danach wurden 1.05 Äquivalente **13** als Lösung in DMSO zugegeben und drei Tage bei 60°C gerührt. Da bei diesem Versuch ein sterisch anspruchsvolleres sekundäres Amin zum Einsatz kam, war ein Angriff am β -Kohlenstoff zu erwarten. Bei der Extraktion der sauren und danach basischen Reaktionslösung im Zuge der Aufarbeitung zeigte sich, daß das Produkt nur schwer aus der wäßrigen Phase extrahiert werden konnte. Eine Alternative zur extraktiven Aufarbeitung ist die direkte Entfernung des Lösungsmittels und anschließende chromatographische Reinigung des Rohprodukts.¹⁴ Die Regioisomere **19** und **20** wurden im Verhältnis 2.4:1 erhalten, wobei die Selektivität mittels ¹H-NMR bestimmt wurde. Eine vollständige chromatographische Trennung war allerdings nicht möglich.

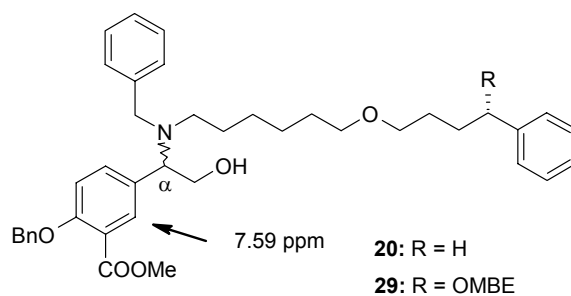
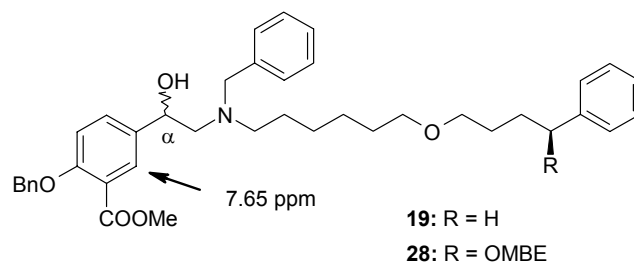
In der Literatur ist darüber hinaus die Ringöffnung von Styroloxid mit 5 Äquivalenten Benzylamin und 1 Äquivalent LiClO₄ als saurem Katalysator beschrieben.²¹ Das gewünschte Regioisomer wird nach einem Angriff des Nukleophils am β -Kohlenstoff mit einer Selektivität von 93:7 erhalten.

Zum Vergleich mit den bei der Ringöffnung mit MSTFA erhaltenen Ergebnissen wurde **13** mit 5 Äquivalenten **6** in MeCN gelöst und mit 1 Äquivalent LiClO₄ versetzt, anschließend wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Nach Aufarbeitung wurden die Regioisomere **19** und **20** im Verhältnis 1.8:1 erhalten, wobei eine vollständige chromatographische Trennung wiederum nicht möglich war.

Schließlich wurde auch die substituierte Amino-Seitenkette **27-S** für die Ringöffnung eingesetzt. Die Anwendung derselben Bedingungen wie für die unsubstituierte Seitenkette mit der alternativen Aufarbeitung – Entfernung des Lösungsmittels und chromatographische Reinigung – ergab die Regioisomere **28** und **29** im Verhältnis 1:1.2. Dieses Ergebnis steht im Widerspruch zu der mit der unsubstituierten Amino-Seitenkette beobachteten Regioselektivität.

3.4.5 Bestimmung des Regioisomerenverhältnisses

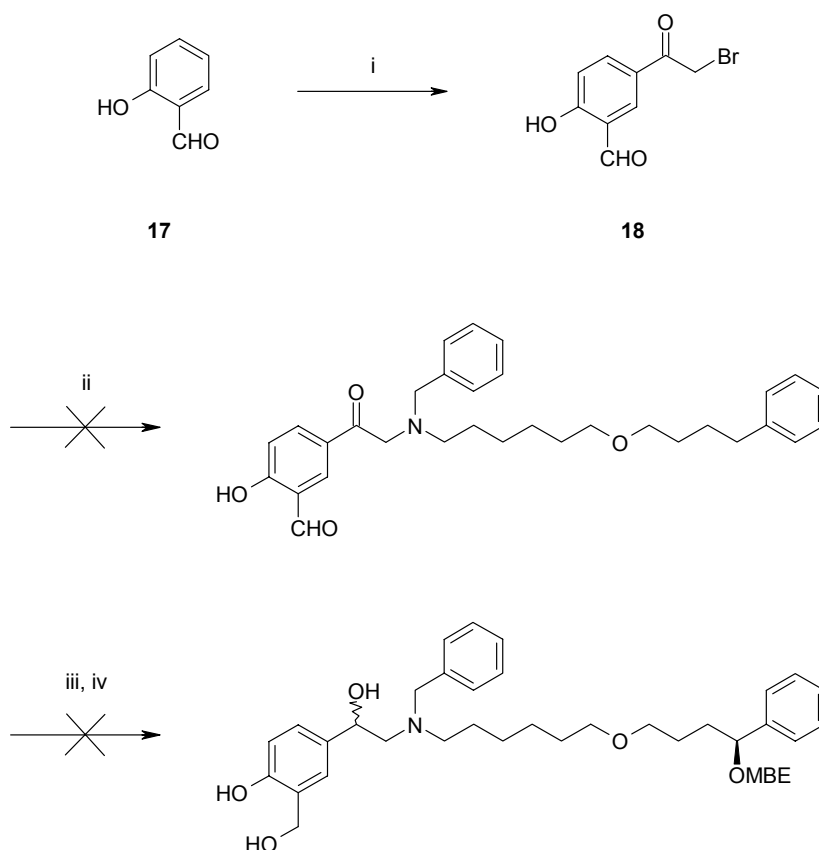
Für die Bestimmung der Regioselektivität der Epoxidöffnung wurde das Verhältnis der Integrale der Protonen am C-6 herangezogen. Diese Signale waren bei allen Fraktionen der chromatographischen Reinigung ausreichend gut aufgelöst.



Die Zuordnung der Verschiebungswerte von 7.65 ppm für die Regioisomere **19** und **28** und 7.59 ppm für die Regioisomere **20** und **29** konnte über Vergleiche mit den Integralen des Signals des Protons am α -Kohlenstoff vorgenommen werden. Dessen Verschiebung beträgt 4.58 ppm für die Regioisomere **19** und **28** und 3.62 ppm für die Regioisomere **20** und **29**. Diese Signale waren bei einigen Fraktionen nicht ausreichend aufgelöst und konnten deshalb für die Bestimmung der Regioselektivität nicht verwendet werden. Aus den so ermittelten Selektivitäten und den Massen der einzelnen Fraktionen konnte nun die Regioselektivität der gesamten Reaktion berechnet werden.

3.5 Versuch zur Synthese von racemischem α -Hydroxysalmeterol

3.5.1 Formelschema



(i) Bromessigsäurechlorid (**16**), AlCl_3 , CH_2Cl_2 ; (ii) $\text{PhCH}_2\text{N(H)(CH}_2)_6\text{O(CH}_2)_4\text{Ph}$ (**6**), i-PrOH;
 (iii) $\text{PhCH}_2\text{N(H)(CH}_2)_6\text{O(CH}_2)_3\text{CH(OMBE)Ph}$ (**27-S**), i-PrOH; (iv) NaBH_4 , i-PrOH

3.5.2 Synthese des α -Bromketons

Um NMR-Daten für Vergleichszwecke zu erhalten, wurde racemisches α -Hydroxysalmeterol benötigt. Eine Synthese, die das Problem der regioselektiven Epoxidöffnung umgeht, ist bei *Rong et al.*¹² beschrieben.

Ausgehend von Salicylaldehyd **17** wurde über eine Friedel-Crafts-Acylierung mit 1.2 Äquivalenten Bromessigsäurechlorid, das durch Erhitzen von Bromessigsäure in Thionylchlorid hergestellt wurde,⁴¹ und 4 Äquivalenten AlCl_3 das α -Bromketon **18** mit 47 % Ausbeute erhalten.¹²

3.5.3 Versuch zur Alkylierung des α -Bromketons

Zunächst wurde 1 Äquivalent **18** mit 2 Äquivalenten **6** in i-PrOH für zwei Stunden auf Rückfluß erhitzt. Nach der Entfernung des Lösungsmittels und chromatographischer Reinigung konnten allerdings nur Zersetzungs- und Nebenprodukte isoliert werden.

In der Literatur¹² findet man widersprüchliche Angaben zu dieser Synthese. Einerseits wird das Produkt als instabil beschrieben und eine weitere Umsetzung in situ empfohlen, andererseits sind auch experimentelle Details zur Reinigung und charakteristische Daten des Produktes beschrieben.

Um also eine Zersetzung des alkylierten Zwischenproduktes zu vermeiden, wurde 1 Äquivalent **18** mit 2 Äquivalenten **27-S** wie oben beschrieben umgesetzt, diesmal jedoch in situ mit 3 Äquivalenten NaBH_4 über Nacht bei Raumtemperatur reduziert. Im Zuge der sauren Aufarbeitung kam es zu einer teilweisen Abspaltung der MBE-Schutzgruppe. Nach chromatographischer Reinigung konnte auch bei dieser geänderten Versuchsdurchführung kein Produkt isoliert werden.

⁴¹ Reid, J. A.; Turner, E. E. *J. Chem. Soc.* **1949**, 3365-3368.

3.6 Bestimmung der Enantiomerenzusammensetzung

Nachdem Experimente zur Bestimmung der Enantiomerenzusammensetzung des Epoxids **13** mittels HPLC und GC mit chiraler stationärer Phase bisher ergebnislos blieben, wurde versucht, die Selektivität der Epoxidierung indirekt zu bestimmen.

Eine Möglichkeit, Diole für die HPLC-Analytik zu derivatisieren, besteht in der Synthese eines cyclischen Carbonates.⁴² Das bei der Epoxidöffnung als Nebenprodukt entstandene Diol **21** wurde mit Phosgen und Pyridin als Säurefänger in Toluol erhitzt. HPLC-Messungen des aufgearbeiteten Produktes auf einer Chiralcel®OD brachten kein Ergebnis. Aufgrund der Säurelabilität war eine chromatographische Reinigung des Carbonates nicht durchführbar, dadurch war eine Zuordnung der Peaks erschwert. Darüber hinaus war bei keinem der Peaks eine Basislinientrennung möglich, sodaß angenommen werden darf, daß die Enantiomerenzusammensetzung auf diesem Weg nicht bestimmt werden kann.

In einem weiteren Versuch wurde das Diol **21** für die GC-Analytik mit MSTFA derivatisiert, um die Flüchtigkeit zu erhöhen. Auf einer chiralen Lipodex®E konnten zwei scharfe Peaks mit den Retentionszeiten 39.9 und 64.0 Minuten detektiert werden, die als doppelt- und einfach-silyliertes Diol interpretiert wurden. Eine Trennung der Enantiomere war jedoch nicht erreichbar. Vergleichende Experimente auf einer achiralen Säule zeigten, daß das nicht silylierte Diol erst bei 300°C eluiert wurde. Diese Temperatur kann mit der chiralen Säule nicht erreicht werden, da das CyclodextrinGrundgerüst zerstört werden würde.

Temperaturprogramm: Injektorblock 200°C; Detektorblock 220°C;

Säule: 80°C für 10 Minuten, Aufheizrate 2°C/ min, 180°C für 60 Minuten

t_R [min] = 39.9 und 64.0 Minuten für das doppelt- und einfach-silylierte Diol

Schließlich wurden die bei der Epoxidöffnung gebildeten Produkte mittels HPLC-Messung untersucht. Da sich die Regioisomere präparativ-chromatographisch nicht vollständig trennen ließen, waren somit auf der verwendeten Chiralcel®OD-Säule vier Peaks zu erwarten, woraus sich einerseits die Enantioselektivität der Epoxidierung und andererseits die Regioselektivität der Epoxidöffnung ableiten lassen sollten.

⁴² Geoffroy, P.; Carre, M.-C.; Caubere, P. J. *Heterocyclic Chem.* **1989**, 26, 65-69.

Anhand von Vergleichen verschiedener Fraktionen der chromatographischen Reinigung, bei denen die Regioisomere unterschiedlich angereichert waren, wurde eine mögliche Zuordnung der Peaks vorgenommen. Aus den ^1H -NMR-Spektren der Fraktionen der chromatographischen Reinigung mit unterschiedlicher Anreicherung konnte geschlossen werden, daß das Regioisomer **20** unmittelbar vor dem Regioisomer **19** eluiert wurde. Die Retentionszeiten des Regioisomers **19** korrelieren mit in der Literatur publizierten Ergebnissen.¹⁰ Eine Integration der Peaks lieferte einen Wert von 2:1 für die Enantioselektivität der Epoxidierung. Dieser erste Befund sollte allerdings durch weitere Untersuchungen noch abgesichert werden.

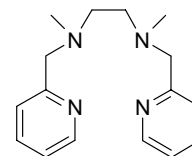
4 Zusammenfassung

Die unsubstituierte Amino-Seitenkette **6** konnte ausgehend von Benzol in einer fünfstufigen Synthese mit 9 % Ausbeute hergestellt werden. Der für die geringe Ausbeute ausschlaggebende Schritt ist eine Clemmensen-Reduktion, die umgangen werden kann, wenn man die Synthese ausgehend von käuflich zu erwerbendem Benzolbutanol durchführt.

Die Epoxid-Vorstufe **12** konnte mit 35 % Ausbeute über sechs Stufen ausgehend von Salicylsäuremethylester hergestellt werden.

Die Ausbeute der Epoxidierung bleibt weiterhin sehr unbefriedigend, Variationen in der Aufarbeitung und Reinigung haben kaum Einfluß.

Eine Alternative wäre die Verwendung eines anderen Verfahrens für die asymmetrische Epoxidierung, da es sich bei dem hier vorliegenden Substrat um ein elektronenarmes Olefin handelt. In Erwägung zu ziehen wäre der von *Murphy et al.*⁴³ entwickelte Mangan(II)-Katalysator mit einem Mep-Liganden (N,N'-Dimethyl-N,N'-bis(2-pyridylmethyl)ethan-1,2-diamin), der in Analogie zum Salen-Liganden an der Diaminbrücke substituiert werden kann und so zu einem chiralen Liganden mit asymmetrischem Induktionsvermögen wird. Eine Reihe von weiteren Katalysatoren, die speziell für elektronenarme bzw. terminale Olefine entwickelt wurden, ist in einem Review von *Porter und Skidmore* beschrieben.⁴⁴



Mep-Ligand

⁴³ Murphy, A.; Dubois, G.; Stack, T. D. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 5250-5251.

⁴⁴ Review: Porter, M. J.; Skidmore, J. *Chem. Commun.* **2000**, 1215-1225.

Bei den Versuchen zur Epoxidöffnung zeigte sich, daß einfaches Erhitzen der Edukte in THF nicht zum Ziel führt. Unter der Verwendung von MSTFA als Silylierungsreagens oder LiClO_4 als saurem Katalysator konnte das gewünschte Regioisomer im Verhältnis 2.4:1 bzw. 1.8:1 dargestellt werden.

Die Bestimmung der Enantioselektivität der Epoxidierung konnte indirekt über die HPLC-Analyse der ringgeöffneten Epoxide vorgenommen werden. Der ermittelte Wert von 2:1 sollte allerdings durch weitere Untersuchungen noch abgesichert werden.

5 Experimenteller Teil

5.1 Allgemeine Angaben

Reagentien und Lösungsmittel

Reagentien und Lösungsmittel wurden – wenn nicht anders angegeben – in der für die organische Synthese handelsüblichen Qualität eingesetzt. Petrolether, Diethylether, Ethylacetat und Dichlormethan wurden vor der Verwendung destilliert.

Wasserfreie Lösungsmittel

Wasserfreies Tetrahydrofuran wurde durch Destillieren über Natriumdraht als Trockenmittel und Benzophenon als Indikator gewonnen. Dichlormethan und 1,2-Dichlorethan wurden über Phosphor(V)oxid, Ethanol und Methanol über Magnesium als Trockenmittel destilliert. Aceton, Acetonitril, N,N-Dimethylformamid, Dimethylsulfoxid und Toluol wurden mit geglühtem Molekularsieb (3 Å) gerührt, abfiltriert und über Molekularsieb gelagert.

Dünnschichtchromatographie

Verwendet wurden kieselgelbeschichtete DC Alufolien 60 F₂₅₄ (Merck). Die Detektion erfolgte im UV-Licht sowie durch Besprühen mit Molybdätophosphorsäure (5 % Lösung in Ethanol) oder durch Eintauchen in Ninhydrin-Lösung (Butanol:Essigsäure:Ninhydrin 100:3:0.3) und anschließendes Erhitzen.

Kernresonanzspektroskopie

NMR-Spektren wurden auf einem Bruker AC 200 (¹H: 200 MHz; ¹³C: 50 MHz) bei 300 K aufgenommen. Die chemischen Verschiebungen sind als δ -Werte in ppm angegeben, wobei die Referenzierung bei den ¹H-Spektren automatisch auf die jeweiligen Lösungsmittelpeaks erfolgte. Bei den ¹³C-Spektren wurde CDCl₃ auf 77.0 ppm gesetzt. Die Multiplizitäten der Peaks in den ¹H-Spektren wurden wie folgt abgekürzt: Singulett: s, Duplett: d, Triplett: t, Quadruplett: q und Multipllett: m.

Schmelzpunkte

Schmelzpunkte wurden auf einem Heiztischmikroskop nach Kofler bestimmt und sind nicht korrigiert.

GC-Analysen

GC-Analysen wurden auf einem Carlo-Erba HRGC 5300 Mega Series mit einer Lipodex E[®]-Säule von Macherey-Nagel (Länge 50 m, ID 0.25 mm) durchgeführt. Die Probenaufgabe erfolgte im Splitmodus ~1:5 mit Helium als Trägergas, wobei ein Vordruck von 100 kPa eingestellt wurde. Die Detektion erfolgte mit einem Flammenionisationsdetektor.

HPLC-Analysen

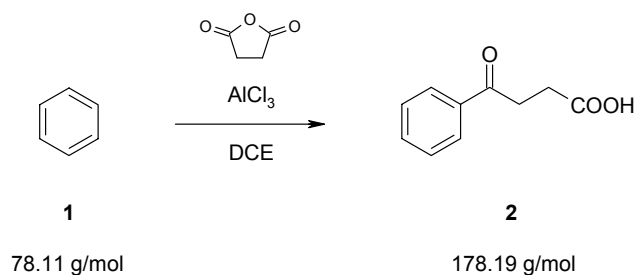
Die Analysen wurden auf einem Shimadzu-Gerät mit zwei LC-10AD-Pumpen und einem SPD-10AV UV-Detektor durchgeführt. Als stationäre Phase wurde eine Chiralcel[®]OD verwendet. n-Hexan und 2-Propanol in HPLC-Qualität (LiChrosolv[®]) wurden von Merck bezogen. Das Injektionsvolumen war bei allen Messungen 1 µl.

Elementaranalysen

Elementaranalysen wurden am Institut für Physikalische Chemie der Universität Wien, Mikroanalytisches Laboratorium, Währinger Straße 42, 1090 Wien durchgeführt.

5.2 Synthese der Amino-Seitenkette

5.2.1 Synthese von γ -Oxobenzolbutansäure



Ansatz

1.79 ml	19.986 mmol	Benzol (1)
1.000 g	9.993 mmol	Bernsteinsäureanhydrid
1.854 g	13.902 mmol	AlCl_3
25 ml		1,2-Dichlorethan

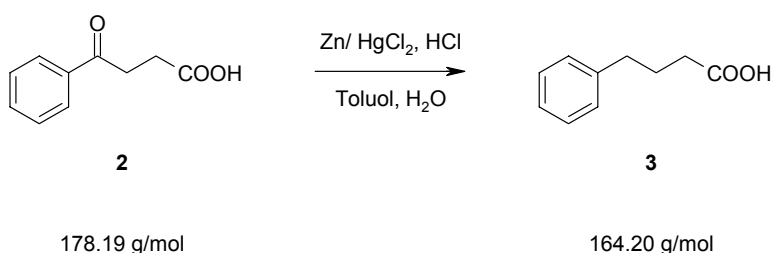
Durchführung

1.000 g Bernsteinsäureanhydrid wurde in einem 50 ml Dreihalskolben mit Thermometer und Trockenrohr in 25 ml 1,2-Dichlorethan gelöst und unter Eiskühlung portionsweise mit AlCl_3 versetzt. Zu der gelben Lösung wurden bei -2°C 1.79 ml Benzol zugetropft und anschließend drei Stunden bei Raumtemperatur gerührt.

Danach wurde die Reaktionsmischung auf Eis und 25 ml konz. HCl geleert, die Phasen im Scheidetrichter getrennt und die wäßrige Phase dreimal mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel am Rotavapor entfernt. Das Rohprodukt wurde ohne weitere Reinigung in die nächste Stufe eingesetzt.

Ergebnis

1.743 g farbloser Feststoff (98 % der Theorie)

Analytik $C_{10}H_{10}O_3$ R_f -Wert: 0.55 (PE:E:AcOH 1:2:0.1) $F_p = 117-118^\circ\text{C}$ Lit. $117-118^\circ\text{C}$ ⁴⁵ $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz): $\delta(\text{ppm}) = 7.98$ (d, $J = 6.2$ Hz, 2H, Ar-H), $7.62-7.43$ (m, 3H, Ar-H), 3.32 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H, CH_2), 2.82 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H, CH_2) – entspricht Lit.⁴⁶**5.2.2 Synthese von Benzolbutansäure****Ansatz**

2.298 g	12.895 mmol	γ -Oxobenzolbutansäure (2)
5.0 g	76 mmol	Zink
0.498 g	1.833 mmol	HgCl_2
3.1 ml		konz. HCl
4.6 ml		Toluol
3.5 ml		H_2O

Durchführung

Herstellung von amalgamiertem Zink: 5.0 g Zink, 0.498 g HgCl_2 , 0.3 ml konz. HCl und 6 ml H_2O wurden in einem 50 ml Einhalskolben bei Raumtemperatur bis zum Erreichen einer homogenen Mischung gerührt, was etwa zehn Minuten in Anspruch nahm.

In einem 100 ml Einhalskolben wurden 2.298 g **2** in Toluol und H_2O gelöst und mit dem zuvor hergestellten amalgamierten Zink und 0.9 ml konz. HCl versetzt. Anschließend wurde auf Rückfluß erhitzt und in Intervallen von einigen Stunden noch insgesamt 2.2 ml konz. HCl hinzugefügt.

⁴⁵ Zimmermann, H. E.; Dürr, H. G.; Givens, R. S.; Lewis, R. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, 89, 1863-1874.

⁴⁶ Eisch, J. J.; Gitua, J. N.; Otieno, P. O.; Shi, X. *J. Organomet. Chem.* **2001**, 624, 229-238.

Nach 30 Stunden wurden die Phasen zur Aufarbeitung getrennt und die wäßrige Phase dreimal mit Et₂O extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden einmal mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel am Rotavapor entfernt. Das Rohprodukt wurde ohne weitere Reinigung in die nächste Stufe eingesetzt.

Ergebnis

1.240 g gelbes Öl

Da das Rohprodukt nicht gereinigt wurde, kann keine Ausbeute angegeben werden.

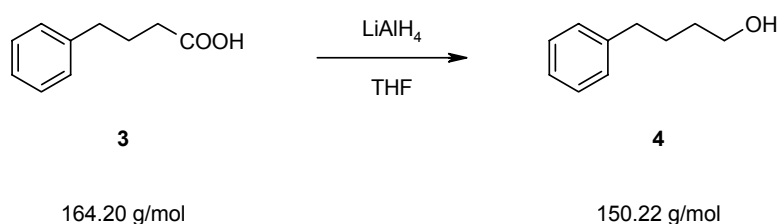
Analytik

C₁₀H₁₂O₂

R_f-Wert: 0.68 (PE:E:AcOH 1:2:0.1)

¹H-NMR: Eine Interpretation des Spektrums war aufgrund der Verunreinigungen nicht möglich.

5.2.3 Synthese von Benzolbutanol



Ansatz

1.240 g	7.549 mmol	Benzolbutansäure (3)
0.859 g	22.648 mmol	LiAlH ₄
30 ml		THF wasserfrei

Durchführung

In einem 50 ml Dreihalskolben mit Rückflußkühler und Trockenrohr wurden 0.859 g LiAlH₄ vorgelegt und mit 15 ml wasserfreiem THF überschichtet. 1.249 g **3** wurden in 15 ml wasserfreiem THF gelöst und unter Eiskühlung mit einer Spritze zugetropft. Nach dem Ende des Zutropfens wurde das Eisbad entfernt und die Reaktionsmischung drei Stunden auf Rückfluß erhitzt.

Zur Aufarbeitung wurde unverbrauchtes LiAlH_4 mit EtOAc zerstört und der entstandene voluminöse $\text{Al}(\text{OH})_3$ -Niederschlag in H_2O und konz. HCl weitgehend gelöst. Nach der Phasentrennung wurde die wäßrige Phase dreimal mit EtOAc extrahiert. Die organische Phase wurde einmal mit gesättigter NaHCO_3 -Lösung und einmal mit gesättigter NaCl -Lösung gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel am Rotavapor entfernt. Das Rohprodukt wurde durch VFC gereinigt (65 g SiO_2 ; Eluens PE:E 5:1, Gradient bis 1:2).

Ergebnis

0.341 g farbloses Öl (18 % der Theorie über zwei Stufen)

Analytik

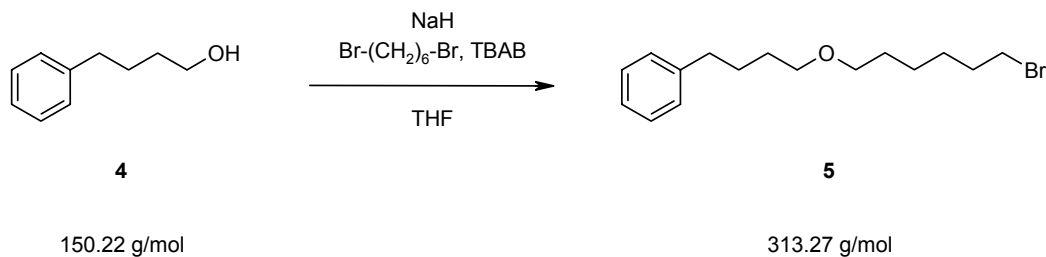
$\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{O}$

R_f -Wert: 0.29 (PE:E 1:1)

^1H -NMR (CDCl_3 , 200 MHz): $\delta(\text{ppm}) = 7.34\text{--}7.16$ (m, 5H, Ar-H), 3.66 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{-O}$), 2.67 (t, $J = 7.3$ Hz, Ar- CH_2), 1.81-1.56 (m, 4H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2$) – entspricht Lit.⁴⁷

⁴⁷ Guennouni, N.; Lhermitte, F.; Cochard, S.; Carboni, B. *Tetrahedron* **1995**, 51(25), 6999-7018.

5.2.4 Synthese von [4-[(6-Bromhexyl)oxy]butyl]benzol



Ansatz

0.967 g	6.435 mmol	Benzolbutanol (4)
0.26 g	6.435 mmol	NaH als 55-65% Dispersion in Mineralöl
2.97 ml	19.306 mmol	1,6-Dibromhexan
kat.		TBAB
15 ml		THF wasserfrei

Durchführung

In einem 25 ml Einhalskolben wurden 0.26 g NaH-Dispersion eingewogen und unter N₂-Atmosphäre mit wasserfreiem THF überschichtet. 0.967 g **4** wurden in wasserfreiem THF gelöst, mit einer Spritze zu der NaH-Suspension zugetropft und anschließend eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Danach wurden 2.97 ml 1,6-Dibromhexan und eine katalytische Menge TBAB zugegeben und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt.

Zur Aufarbeitung wurde die Reaktionsmischung mit H₂O verdünnt und die wässrige Phase dreimal mit Et₂O extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel am Rotavapor entfernt. Das Rohprodukt wurde durch VFC gereinigt (90 g SiO₂; Eluens PE, Gradient bis PE:E 1:1).

Ergebnis

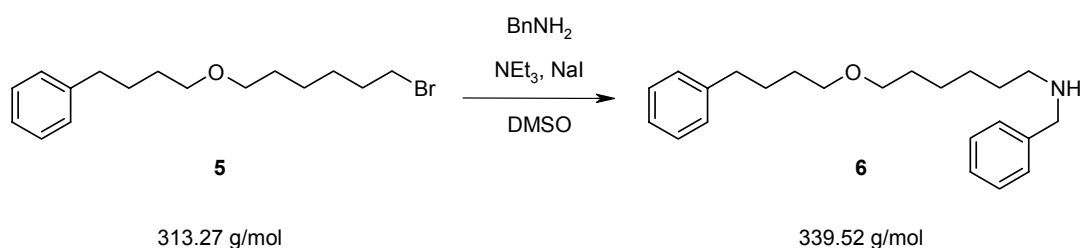
1.48 g farbloses Öl (73 % der Theorie; korrigiert 93 % der Theorie, 0.20 g **4** konnten rückgewonnen werden)

Analytik

$C_{16}H_{25}OBr$

R_f -Wert: 0.76 (PE:E 1:1)

1H -NMR ($CDCl_3$, 200 MHz): δ (ppm) = 7.25-7.05 (m, 5H, Ar-H), 3.36-3.29 (m, 6H, CH_2 -Br und CH_2 -O- CH_2), 2.56 (t, J = 7.3 Hz, 2H, Ar- CH_2), 1.85-1.18 (m, 12H) – entspricht Lit.¹²

5.2.5 Synthese von N-[6-(4-Phenylbutoxy)hexyl]benzolmethanamin**Ansatz**

0.262 g	0.836 mmol	[4-[(6-Bromohexyl)oxy]butyl]benzol (5)
0.18 ml	1.673 mmol	Benzylamin
0.12 ml	0.836 mmol	Triethylamin
kat.		NaI
1.5 ml		DMSO

Durchführung

In einem 10 ml Einhalskolben wurden 0.262 g **5** unter N_2 -Atmosphäre in DMSO gelöst und mit 0.18 ml Benzylamin, 0.12 ml Triethylamin und einer katalytischen Menge NaI versetzt. Anschließend wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt.

Zur Aufarbeitung wurde die Lösung mit 20 ml Et_2O , 2 ml 2N NaOH und 8 ml gesättigter NaCl-Lösung verdünnt und geschüttelt. Nach der Phasentrennung wurde die wässrige Phase zweimal mit Et_2O extrahiert, die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel am Rotavapor entfernt. Das Rohprodukt wurde durch VFC gereinigt (5 g SiO_2 ; Eluens CH_2Cl_2 :MeOH 20:1, Gradient bis 5:1).

Ergebnis

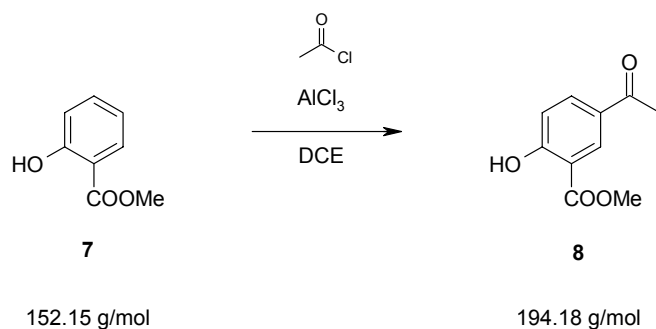
0.152 g gelbes Öl (53 % der Theorie)

Analytik $C_{23}H_{33}ON$ R_f-Wert: 0.56 (CHCl₃:MeOH 10:1)

¹H-NMR (CDCl₃, 200 MHz): δ(ppm) = 7.36-7.19 (m, 10H, Ar-H und Ph-H), 3.81 (s, 2H, N-CH₂-Ph), 3.47-3.37 (m, 4H, CH₂-O-CH₂), 2.66 (t, J = 7.1 Hz, 4H, Ar-CH₂ und N-CH₂-CH₂), 1.89 (s, 1H, NH), 1.76-1.30 (m, 12H) – entspricht Lit.¹²

5.3 Synthese der Epoxid-Vorstufe

5.3.1 Synthese von 5-Acetyl-2-hydroxybenzoesäuremethylester



Ansatz

15.17 g	99.7 mmol	Salicylsäuremethylester (7)
7.4 ml	104.7 mmol	Acetylchlorid
26.6 g	199.4 mmol	AlCl_3
100 ml		1,2-Dichlorethan wasserfrei

Durchführung

Acetylchlorid wurde vor der Verwendung bei Normaldruck frisch destilliert.

In einem ausgeheizten 250 ml Dreihalskolben mit Rückflußkühler und Trockenrohr wurden 15.17 g **7** in 100 ml wasserfreiem 1,2-Dichlorethan gelöst und rasch mit 7.4 ml Acetylchlorid versetzt. Über einen Zeitraum von einer Stunde wurden 26.6 g AlCl_3 mit einer Feststoffbirne zugegeben, dabei wurde die Temperatur mit einem Eis/ NaCl -Bad auf -8°C bis -2°C gehalten. Nach Ende der Zugabe wurde das Eisbad entfernt und die Reaktionsmischung über Nacht bei Raumtemperatur gerührt.

Die Reaktionslösung wurde langsam auf 200 ml Eiswasser geleert und die wäßrige Phase viermal mit 1,2-Dichlorethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden je zweimal mit H_2O und mit gesättigter NaHCO_3 -Lösung gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel am Rotavapor entfernt. Das über Nacht auskristallisierte Rohprodukt wurde zur Reinigung mit 100 ml kaltem n-Hexan digeriert, abfiltriert und am Hochvakuum getrocknet.

Ergebnis

12.45 g farblose Kristalle (64 % der Theorie)

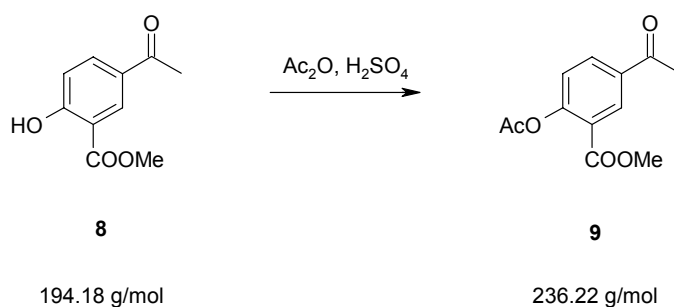
Analytik

$C_{10}H_{10}O_4$

R_f -Wert: 0.42 (PE:EE 5:1)

$F_p = 58-60^\circ\text{C}$ Lit. $59-61^\circ\text{C}$ ⁴⁸

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz): $\delta(\text{ppm}) = 11.21$ (s, 1H, OH), 8.47 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H, Ar-6-H), 8.07 (dd, $J_1 = 8.8$ Hz, $J_2 = 2.3$ Hz 1H, Ar-4-H), 7.02 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H, Ar-3-H), 3.99 (s, 3H, $-\text{COOCH}_3$), 2.56 (s, 3H, $-\text{COCH}_3$) – entspricht Lit.⁴⁸

5.3.2 Synthese von 2-Acetoxy-5-acetylbenzoesäuremethylester**Ansatz**

18.25 g	94.0 mmol	5-Acetyl-2-hydroxybenzoesäuremethylester (8)
27 ml	282 mmol	Essigsäureanhydrid
0.15 ml	2.819 mmol	konz. H_2SO_4

Durchführung

Essigsäureanhydrid wurde vor der Verwendung unter Vakuum frisch destilliert.

In einem 250 ml Einhalskolben mit Trockenrohr wurden 27 ml Essigsäureanhydrid vorgelegt und darin 18.25 g **8** gelöst. Zur Beschleunigung des Lösevorganges wurde der Kolben kurz in ein Ultraschallbad getaucht. Die klare Lösung wurde mit einem Eisbad gekühlt und mit 0.15 ml konz. H_2SO_4 versetzt, wobei sich die Farbe von rötlich nach gelb veränderte. Anschließend wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt.

⁴⁸ Ballester, P.; Capó, M.; Costa, A.; Deyà, P. M.; Gomila, R.; Decken, A.; Deslongchamps, G. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 8832-8841.

Die Reaktionslösung wurde auf 300 ml Eiswasser und 2.5 g festes NaHCO_3 geleert und viermal mit insgesamt 500 ml EtOAc extrahiert. Die organische Phase wurde zweimal mit H_2O und einmal mit gesättigter NaCl -Lösung gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel am Rotavapor entfernt. Das Rohprodukt wurde mittels Kugelrohrdestillation gereinigt (0.5 mbar, 110°C).

Ergebnis

20.11 g farblose Kristalle (91 % der Theorie)

Analytik

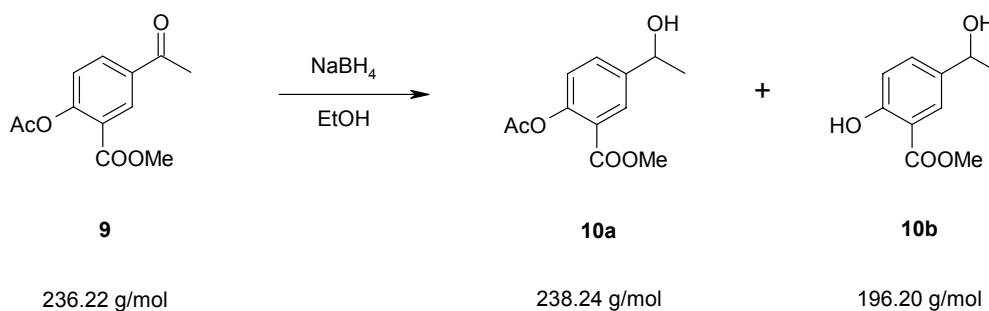
$\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{O}_5$

R_f -Wert: 0.26 (PE:EE 5:1)

$F_p = 65\text{--}67^\circ\text{C}$ Lit. $66.5\text{--}67.5^\circ\text{C}$ ²⁰

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz): $\delta(\text{ppm}) = 8.67$ (d, $J = 2.3$ Hz, 1H, Ar-6-H), 8.14 (dd, $J_1 = 8.4$ Hz, $J_2 = 2.2$ Hz, 1H, Ar-4-H), 7.19 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H, Ar-3-H), 3.89 (s, 3H, $-\text{COOCH}_3$), 2.62 (s, 3H, $-\text{COCH}_3$), 2.36 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{COO-}$) – entspricht Lit.²⁰

5.3.3 Synthese von 2-Acetoxy-5-(1-hydroxyethyl)benzoesäuremethylester und 2-Hydroxy-5-(1-hydroxyethyl)benzoesäuremethylester



Ansatz

13.59 g	57.5 mmol	2-Acetoxy-5-acetylbenzoesäuremethylester (9)
1.63 g	43.151 mmol	NaBH_4
60 ml		EtOH wasserfrei

Durchführung

In einem ausgeheizten 250 ml Dreihalskolben mit Trockenrohr und Thermometer wurden 60 ml wasserfreies EtOH vorgelegt und mit einem Eisbad auf 5°C gekühlt. Dann

wurden 1.63 g NaBH₄ zugegeben und 30 Minuten bei 5°C gerührt, bis das NaBH₄ vollständig gelöst war. Anschließend wurden bei dieser Temperatur über einen Zeitraum von 30 Minuten 13.59 g **9** über eine Feststoffbirne zugegeben und noch zwei Stunden bei 5°C gerührt.

Zur Aufarbeitung wurde die Reaktionslösung auf 200 ml Eiswasser geleert, mit 2N HCl auf pH 2 gebracht und die wäßrige Phase fünfmal mit CH₂Cl₂ extrahiert. Die organische Phase wurde je einmal mit 1N HCl, H₂O, gesättigter NaHCO₃-Lösung und H₂O gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel am Rotavapor entfernt. Das Rohprodukt wurde am Hochvakuum getrocknet und keiner weiteren Reinigung unterzogen.

Ergebnis

13.17 g farbloses, viskoses Öl (99 % der Theorie); Gemisch aus **10a:10b** im Verhältnis 5:1

Analytik

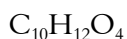
10a



R_f-Wert: 0.21 (PE:EE 2:1)

¹H-NMR (CDCl₃, 200 MHz): δ(ppm) = 7.99 (d, J = 2.1 Hz, 1H, Ar-6-H), 7.56 (dd, J₁ = 8.3 Hz, J₂ = 2.3 Hz, 1H, Ar-4-H), 7.07 (d, J = 8.3 Hz, 1H, Ar-3-H), 4.92 (q, J = 6.4 Hz, 1H, CH(OH)), 3.86 (s, 3H, -COOCH₃), 2.34 (s, 3H, CH₃COO), 2.03 (s, 1H, OH), 1.49 (d, J = 6.6 Hz, 3H, CH(OH)-CH₃) – entspricht Lit.²⁰

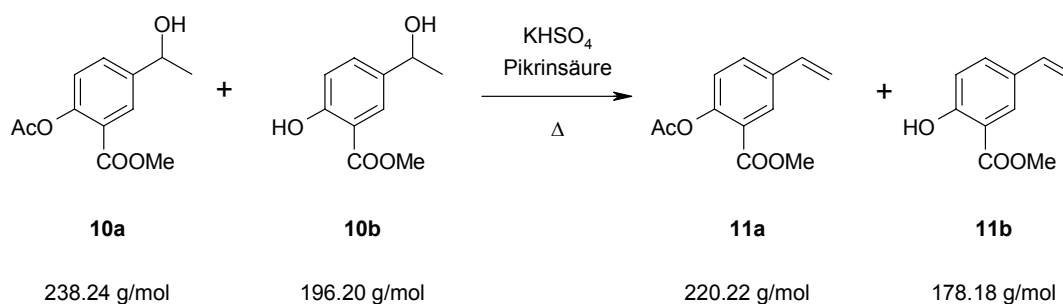
10b



R_f-Wert: 0.33 (PE:EE 2:1)

¹H-NMR (CDCl₃, 200 MHz): δ(ppm) = 10.68 (s, 1H, Ph-OH), 7.83 (d, J = 2.28 Hz, 1H, Ar-6-H), 7.46 (dd, J₁ = 8.6 Hz, J₂ = 2.3 Hz, 1H, Ar-4-H), 6.95 (d, J = 8.6 Hz, 1H, Ar-3-H), 4.83 (q, J = 6.4 Hz, 1H, CH(OH)), 3.94 (s, 3H, -COOCH₃), 2.03 (s, 1H, CH(OH)), 1.46 (d, J = 6.3 Hz, 3H, CH(OH)-CH₃) – entspricht Lit.²⁰

5.3.4 Synthese von 2-Acetoxy-5-vinylbenzoesäuremethylester und 2-Hydroxy-5-vinylbenzoesäuremethylester



Ansatz

2.371 g	10.9 mmol	2-Acetoxy-5-(1-hydroxyethyl)benzoesäuremethylester (10a) und 2-Hydroxy-5-(1-hydroxyethyl)benzoesäuremethylester (10b) im Verhältnis 10a:10b 1:1
0.147 g	1.091 mmol	KHSO ₄
kat.		Pikrinsäure

Durchführung

10a und **10b** wurden in Benzol aufgenommen, eingedampft und über Nacht am Hochvakuum getrocknet. KHSO₄ wurde am Hochvakuum gegläht.

In einem 25 ml Zweihalsspitzkolben mit Tropftrichter und Mikrodestillationsapparatur wurden 0.147 g geglähtes KHSO₄ und eine katalytische Menge Pikrinsäure vorgelegt, die Apparatur evakuiert und mit einem Ölbad erhitzt (0.05 mbar, 190 °C). Nun wurden **10a** und **10b** zugetropft und die Produkte rasch in einen gekühlten Vorlagekolben abdestilliert. Das Rohprodukt wurde durch VFC gereinigt (40 g SiO₂; Eluens PE:EE 5:1). Nicht übergegangenes Produkt konnte aus dem Reaktionskolben mit EtOAc extrahiert werden. Die Reinigung erfolgte ebenfalls durch VFC (10 g SiO₂; Eluens PE:EE 10:1).

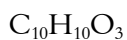
Ergebnis

1.447 g farbloses Öl (67 % der Theorie; korrigiert 76 % der Theorie, 0.293 g eines Gemisches aus **10a** und **10b** konnten rückgewonnen werden)

Analytik**11a**

R_f-Wert: 0.68 (PE:EE 2:1)

¹H-NMR (CDCl₃, 200 MHz): δ(ppm) = 8.03 (d, J = 2.3 Hz, 1H, Ar-6-H), 7.58 (dd, J₁ = 8.3 Hz, J₂ = 2.2 Hz, 1H, Ar-4-H), 7.06 (d, J = 8.4 Hz, 1H, Ar-6-H), 6.71 (dd, J = 17.6 Hz, J = 11.0 Hz, 1H, Ar-CH), 5.76 (d, J = 17.6 Hz, 1H, CH=CHH), 5.31 (d, J = 10.8 Hz, 1H, CH=CHH), 3.88 (s, 3H, -COOCH₃), 2.34 (s, 3H, CH₃COO) – entspricht Lit.²⁰

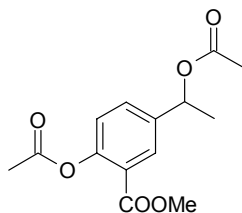
11b

R_f-Wert: 0.85 (PE:EE 2:1)

¹H-NMR (CDCl₃, 200 MHz): δ(ppm) = 10.74 (s, 1H, OH), 7.83 (d, J = 2.3 Hz, 1H, Ar-6-H), 7.54 (dd, J₁ = 8.6 Hz, J₂ = 2.2 Hz, 1H, Ar-4-H), 6.95 (d, J = 8.6 Hz, 1H, Ar-3-H), 6.63 (dd, J = 17.6 Hz, J = 11.0 Hz, 1H, Ar-CH), 5.63 (d, J = 17.6 Hz, 1H, CH=CHH), 5.17 (d, J = 11.0 Hz, 1H, CH=HH), 3.96 (s, 3H, -COOCH₃) – entspricht Lit.²⁰

Nebenprodukt: 2-Acetoxy-5-(1-acetoxyethyl)-benzoesäuremethylester (**14**)

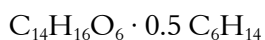
0.171 g farbloses Öl (6 % der Theorie)

**14**

280.27 g/mol



Elementaranalyse:	C	H	O
berechnet:	60.00	5.75	34.25



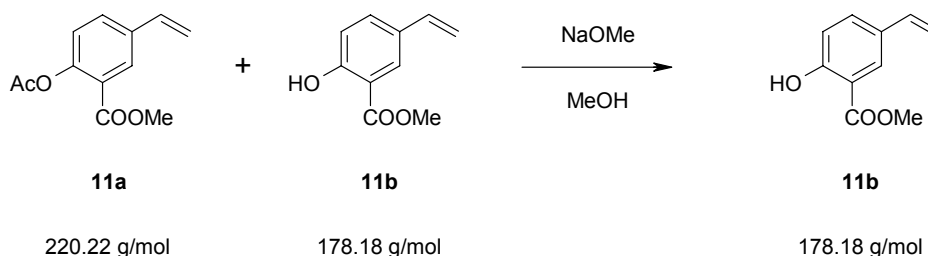
berechnet:	63.14	7.17	29.69
gefunden:	63.62	7.01	

 R_f -Wert: 0.47 (PE:EE 2:1)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz): $\delta(\text{ppm}) = 7.96$ (d, $J = 2.1$ Hz, 1H, Ar-6-H), 7.50 (dd, $J_1 = 8.2$ Hz, $J_2 = 2.3$ Hz, 1H, Ar-4-H), 7.04 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H, Ar-3-H), 5.86 (q, $J = 6.2$ Hz, 1H, Ar-CH), 3.82 (s, 3H, $-\text{COOCH}_3$), 2.29 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{COO-Ar}$), 2.02 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{COO-CH}$), 1.50 (d, $J = 6.6$ Hz, Ar-CH- CH_3)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 50 MHz): $\delta(\text{ppm}) = 169.8/169.4$ (2s, $\text{CH}_3\text{COO-Ar}$ und $\text{CH}_3\text{COO-CH}$), 164.4 (s, $-\text{COOCH}_3$), 149.9 (s, Ar-C2), 139.4 (s, Ar-C5), 131.5/129.3/123.8 (3d, Ar-C3, Ar-C4 und Ar-C6), 123.0 (s, Ar-C1), 71.0 (d, Ar-CH), 52.0 (q, $-\text{COOCH}_3$), 21.8/21.0/20.7 (3q, $\text{CH}_3\text{COO-Ar}$, $\text{CH}_3\text{COO-CH}$ und CH_3CH)

5.3.5 Synthese von 2-Hydroxy-5-vinylbenzoesäuremethylester



Ansatz

3.140 g	16.639 mmol	2-Acetoxy-5-vinylbenzoesäuremethylester (11a) und 2-Hydroxy-5-vinylbenzoesäuremethylester (11b) im Verhältnis 11a:11b 1:3
1.80 g	33.279 mmol	NaOMe
20 ml		MeOH wasserfrei

Durchführung

Herstellung von NaOMe: 1g Natrium wurde in einem 25 ml Einhalskolben unter N₂-Atmosphäre und Eiskühlung in 15 ml wasserfreiem MeOH gelöst.

3.140 g **11a** und **11b** wurden in einem 100 ml Einhalskolben unter N₂-Atmosphäre in 12 ml wasserfreiem MeOH gelöst und das zuvor hergestellte NaOMe mit einer Spritze unter Eiskühlung zugetropft. Dabei verfärbte sich die Lösung von farblos über gelb nach orange. Nach zehn Minuten wurde die Reaktionslösung mit 30 ml 1N HCl angesäuert und viermal mit CH₂Cl₂ extrahiert. Die organische Phase wurde über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel am Rotavapor entfernt. Das Rohprodukt wurde keiner weiteren Reinigung unterzogen.

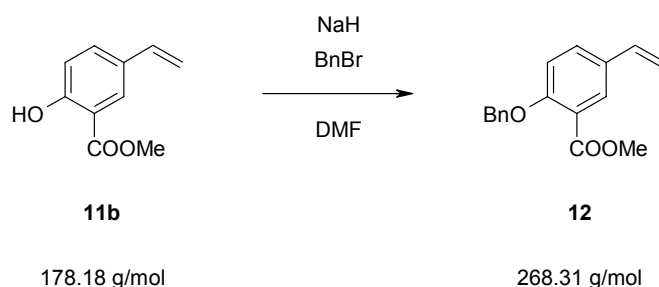
Ergebnis

2.939 g farbloses Öl (99 % der Theorie)

Analytik

siehe Kapitel 5.3.4

5.3.6 Synthese von 2-Benzyloxy-5-vinylbenzoesäuremethylester



Ansatz

7.300 g	40.970 mmol	2-Hydroxy-5-vinylbenzoesäuremethylester (11b)
1.97 g	49.164 mmol	NaH als 55-65% Dispersion in Mineralöl
5.80 ml	49.164 mmol	Benzylbromid
150 ml		DMF wasserfrei

Durchführung

Benzylbromid wurde vor der Verwendung unter Vakuum frisch destilliert.

In einem 100 ml Dreihalskolben mit Rückflußkühler wurden 7.300 g **11b** vorgelegt und unter N₂-Atmosphäre in 150 ml wasserfreiem DMF gelöst. Unter Eiskühlung wurden 1.97 g NaH-Dispersion portionsweise zugegeben und nach Ende der Zugabe eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurden 5.80 ml Benzylbromid mit einer Spritze zugetropft und die Reaktionslösung über Nacht mit einem Ölbad erwärmt.

Zur Aufarbeitung wurde das DMF am Rotavapor entfernt und der orange ölige Rückstand in EtOAc aufgenommen. Unverbrauchtes NaH wurde mit H₂O zerstört und die wäßrige Phase anschließend zweimal mit EtOAc extrahiert. Die organische Phase wurde je einmal mit H₂O und gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel am Rotavapor entfernt. Das Rohprodukt wurde durch VFC gereinigt (50 g SiO₂; Feststoffaufgabe; Eluens PE:EE 20:1).

Ergebnis

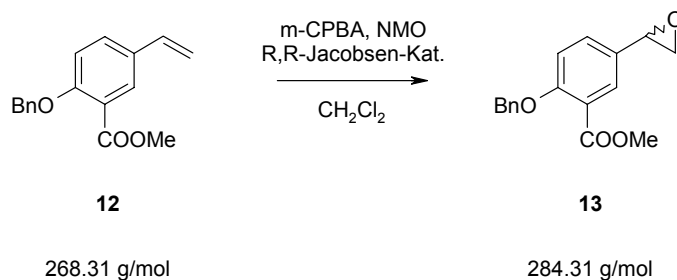
8.773 g farbloses Öl (80 % der Theorie)

Analytik $C_{17}H_{16}O_3$ R_f -Wert: 0.55 (PE:EE 5:1)

1H -NMR ($CDCl_3$, 200 MHz): δ (ppm) = 7.79 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H, Ar-6-H), 7.42-7.15 (m, 6H, Ar-4-H und Ph-H), 6.89 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H, Ar-3-H), 6.58 (dd, $J_1 = 17.6$ Hz, $J_2 = 10.9$ Hz, 1H, Ar-CH), 5.58 (d, $J = 17.5$ Hz, 1H, CH=CHH), 5.12 (d, $J = 10.9$ Hz, 1H, CH=CHH), 5.12 (s, 2H, Ph-CH₂-O), 3.84 (s, 3H, -COOCH₃) – entspricht Lit.¹⁸

5.4 Epoxidierung der Vinyl Doppelbindung

5.4.1 Synthese von 2-Benzoyloxy-5-oxiranylbenzoesäuremethylester



Ansatz

0.153 g	0.571 mmol	2-Benzoyloxy-5-vinylbenzoesäuremethylester (12)
0.25 g	1.427 mmol	m-CPBA
0.33 g	2.853 mmol	NMO
36 mg	0.057 mmol	R,R-Jacobsen-Katalysator
4 ml		CH ₂ Cl ₂ wasserfrei

Durchführung

12 wurde vor der Verwendung in Benzol aufgenommen, das Lösungsmittel am Rotavapor entfernt und das Produkt am Hochvakuum getrocknet.

In einem 10 ml Einhalskolben wurden unter N₂-Atmosphäre 0.153 g **12** vorgelegt und in 4 ml wasserfreiem CH₂Cl₂ gelöst. Nach der Zugabe von 0.33 g NMO und 36 mg Katalysator wurde noch zehn Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde die Reaktionslösung mit MeOH/ fl. N₂ auf –80°C gekühlt. Bei dieser Temperatur wurden 0.25 g vorgekühlte m-CPBA auf zwei Portionen verteilt zugegeben und anschließend weitere zwei Stunden bei –80°C gerührt.

Die Reaktion wurde mit 0.2 ml vorgekühltem Dimethylsulfid und nach Erwärmen mit 6 ml 2N NaOH gequenchet. Dann wurde die Reaktionslösung in einen Scheidetrichter überführt, geschüttelt und die Phasen rasch getrennt. Die wäßrige Phase wurde noch dreimal mit CH₂Cl₂ extrahiert. Die organische Phase wurde mit H₂O gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel am Rotavapor entfernt. Das Rohprodukt wurde durch VFC gereinigt (4 g mit NEt₃ imprägniertes SiO₂; Feststoffaufgabe, Eluens PE:EE 10:1).

Ergebnis

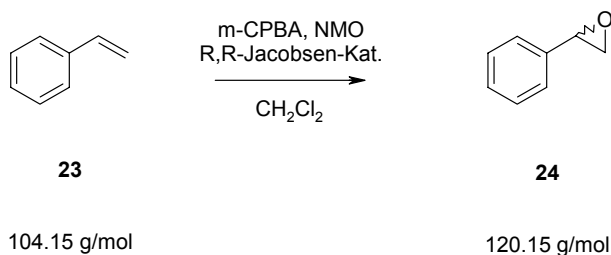
0.066 g (41 % der Theorie)

Analytik

$C_{17}H_{16}O_4$

R_f -Wert: 0.29 (PE:EE 5:1)

1H -NMR ($CDCl_3$, 200 MHz): δ (ppm) = 7.67 (d, J = 2.3 Hz, 1H, Ar-6-H), 7.41-7.17 (m, 6H, Ar-4-H und Ph-H), 6.91 (d, J = 8.6 Hz, 1H, Ar-3-H), 5.10 (s, 2H, Ph- CH_2 -O), 3.82 (s, 3H, - $COOCH_3$), 3.74 (dd, J = 3.8 Hz, J = 2.6 Hz, 1H, Ar-CH), 3.04 (dd, J = 5.3 Hz, J = 4.1 Hz, 1H, CH-C(O)HH), 2.70 (dd, J = 5.4 Hz, J = 2.6 Hz, 1H, CH-C(O)HH) – entspricht Lit.¹⁸

5.4.2 Kontrollreaktion – Epoxidierung von Styrol**Ansatz**

0.042 g	0.403 mmol	Styrol (23)
0.17 g	1.008 mmol	m-CPBA
0.24 g	2.016 mmol	NMO
13 mg	0.020 mmol	R,R-Jacobsen-Katalysator
2 ml		CH_2Cl_2

Durchführung

Die Reaktion wurde unter denselben Bedingungen wie unter Kapitel 5.4.1 beschrieben durchgeführt. Nach zwei Stunden Reaktionszeit wurde mit 0.15 ml Dimethylsulfid und 5 ml 2N NaOH gequencht und aufgearbeitet.

Ergebnis

Da das Rohprodukt unmittelbar für die GC-Analyse verwendet wurde, kann keine Ausbeute angegeben werden.

Analytik

$\text{C}_8\text{H}_8\text{O}$

R_f -Wert: 0.76 (PE:EE 5:1)

GC-Analyse

Temperaturprogramm: Injektorblock 200°C; Detektorblock 220°C;

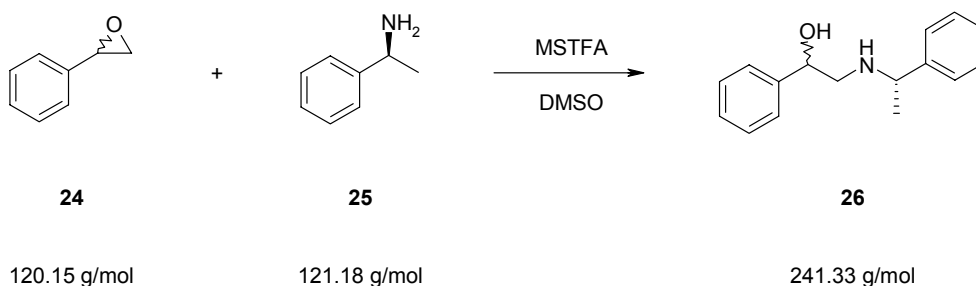
Säule 120°C für 20 Minuten

t_R [min] = 15.4 und 16.1 für S- und R-Styroloxid

R-Styroloxid wurde mit 62 % ee erhalten.

5.5 Epoxidöffnungen

5.5.1 Synthese von [N-(Methylbenzyl)aminomethyl]benzylmethanol



Ansatz

0.387 g	3.222 mmol	rac. Styroloxid (24)
0.39 ml	3.068 mmol	S-Phenylethylamin (25)
0.63 ml	3.375 mmol	MSTFA
0.5 ml		DMSO wasserfrei

Durchführung

In einem 10 ml Einhalskolben wurden unter N_2 -Atmosphäre 0.39 ml **25** in 0.3 ml wasserfreiem DMSO gelöst, mit 0.63 ml MSTFA versetzt und 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde eine Lösung von 0.387 g **24** in 0.2 ml wasserfreiem DMSO zugetropft und die Reaktionslösung drei Tage bei 60°C gerührt.

Zur Aufarbeitung wurde das Gemisch auf Eis und konz. HCl geleert und die wässrige Phase einmal mit EtOAc extrahiert. Dann wurde mit 2N NaOH pH 11 eingestellt und dreimal mit EtOAc extrahiert. Die organische Phase wurde über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel am Rotavapor entfernt. Das Rohprodukt wurde durch VFC gereinigt (7 g SiO_2 ; Eluens CH_2Cl_2 , Gradient bis CH_2Cl_2 :MeOH 1:1).

Ergebnis

0.138 g (19 % der Theorie) beide Diastereomere im Verhältnis 1:1

Analytik

$C_{16}H_{19}ON$

R_f -Wert: 0.19 ($CHCl_3$:MeOH 10:1)

1H -NMR ($CDCl_3$, 200 MHz) für beide Diastereomere: δ (ppm) = 7.27-7.10 (m, 10H, Ar-H und Ph-H), 4.64 (dd, $J_1 = 9.0$ Hz, $J_2 = 3.5$ Hz 1H, $CH(OH)$), 4.50 (dd, $J_1 = 8.3$ Hz, $J_2 = 4.0$ Hz, 1H, $CH(OH)$), 3.76-3.60 (m, 1H, $CHCH_3$), 2.77-2.41 (m, 2H, CH_2-N), 1.29 (d, $J = 2.7$ Hz, 3H, CH_3), 1.25 (d, $J = 2.6$ Hz, 3H, CH_3) – entspricht Lit.⁴⁹

HPLC-Analyse

Laufmittel: n-Hexan:i-PrOH 96:4

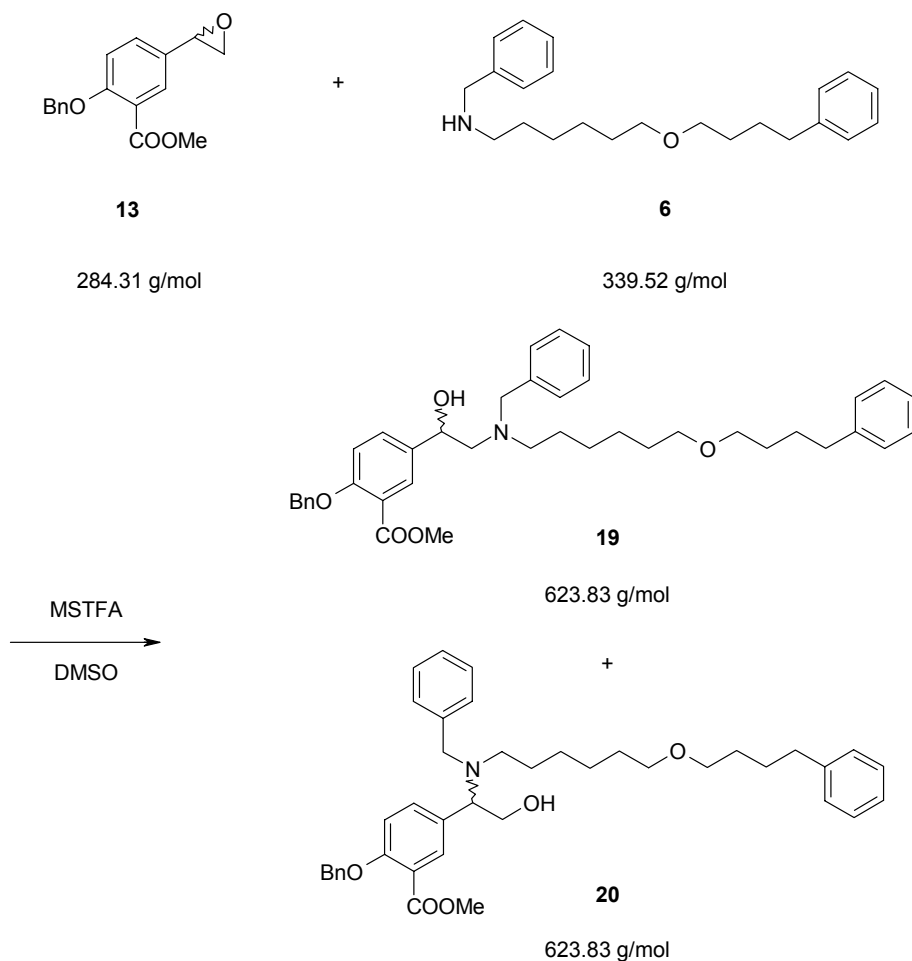
Flow rate: 0.8 ml/ min

Detektion bei 214 nm und 290 nm

Eine Trennung der Diastereomere war unter diesen Bedingungen nicht möglich.

⁴⁹ Iuliano, A.; Pini, D.; Salvadori, P. *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, 6(3), 739-744.

5.5.2 Synthese von 2-Benzyloxy-5-[1-hydroxy-2-[N-(methylphenyl)-N-[6-(4-phenylbutoxy)hexyl]amino]ethyl]benzoesäuremethylester über eine Ringöffnung mit MSTFA als Silylierungsreagens



Ansatz

0.081 g	0.284 mmol	2-Benzyloxy-5-oxiranylbenzoesäuremethylester (13)
0.092 g	0.270 mmol	N-[6-(4-Phenylbutoxy)hexyl]benzylmethanamin (6)
0.05 ml	0.297 mmol	MSTFA
0.5 ml		DMSO wasserfrei

Durchführung

13 wurde vor der Verwendung in Benzol aufgenommen, das Lösungsmittel am Rotavapor entfernt und das Produkt über Nacht am Hochvakuum getrocknet. **6** wurde über Nacht im Exsiccator über CaCl_2 getrocknet.

In einem Analysenrohr wurden unter N_2 -Atmosphäre 0.092 g **6** in 0.2 ml wasserfreiem DMSO gelöst, mit 0.05 ml MSTFA versetzt und 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde eine Lösung von 0.081 g **13** in 0.3 ml wasserfreiem DMSO zuge tropft und die Reaktionslösung zwei Tage bei 60°C gerührt.

Zur Aufarbeitung wurde das Gemisch auf Eis und konz. HCl geleert und die wäßrige Phase einmal mit EtOAc extrahiert. Dann wurde mit 2N NaOH pH 11 eingestellt und dreimal mit EtOAc extrahiert. Die organische Phase wurde über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel am Rotavapor entfernt. Das Rohprodukt wurde durch SC gereinigt (7 g SiO_2 ; Eluens PE:EE 10:1, Gradient bis 1:1). Da eine DC-Kontrolle ergab, daß bei der Extraktion der sauren Reaktionslösung auch Produkt mitgeschleppt worden war, wurden die sauren Extrakte nach dem Eindampfen ebenfalls durch SC gereinigt (5 g SiO_2 ; Eluens PE:EE 10:1, Gradient bis 1:1).

Ergebnis

0.029 g (16 % der Theorie) beide Regioisomere **19** und **20** im Verhältnis 2.4:1

Analytik

19

$\text{C}_{40}\text{H}_{49}\text{O}_5\text{N}$

R_f -Wert: 0.38 (PE:EE 2:1)

^1H -NMR (CDCl_3 , 200 MHz): $\delta(\text{ppm}) = 7.65$ (d, $J = 2.0$ Hz, 1H, Ar-6-H), 7.40-7.07 (m, 16H, Ar-4-H und 15 Ph-H), 6.87 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H, Ar-3-H), 5.07 (s, 2H, Ph- CH_2 -O), 4.58 (dd, $J_1 = 9.4$ Hz, $J_2 = 4.5$ Hz, 1H, CH(OH)), 3.92-3.76 (m, 5H, $-\text{COOCH}_3$ und Ph- CH_2 -N), 3.35-3.25 (m, 4H, CH_2 -O- CH_2), 2.65-2.41 (m, 6H, Ph- CH_2 - CH_2 , N- CH_2 - CH_2 , und CH- CH_2 -N), 1.68-1.04 (m, 12H, CH_2)

20 $C_{40}H_{49}O_5N$ R_f -Wert: 0.44 (PE:EE 2:1)

1H -NMR ($CDCl_3$, 200 MHz): δ (ppm) = 7.59 (d, J = 2.2 Hz, 1H, Ar-6-H), 7.40-7.07 (m, 16H, Ar-4-H und 15 Ph-H), 6.92 (d, J = 8.6 Hz, 1H, Ar-3-H), 5.10 (s, 2H, Ph- CH_2 -O), 3.62 (dd, J_1 = 8.2 Hz, J_2 = 4.7 Hz, 1H, Ar- CHN), 3.92-3.76 (m, 5H, - $COOCH_3$ und Ph- CH_2 -N), 3.54-3.24 (m, 6H, CH_2 -O- CH_2 und CH_2OH), 2.62-2.45 (m, 4H, Ph- CH_2 - CH_2 und N- CH_2 - CH_2), 1.68-1.04 (m, 12H, CH_2)

HPLC-Analyse

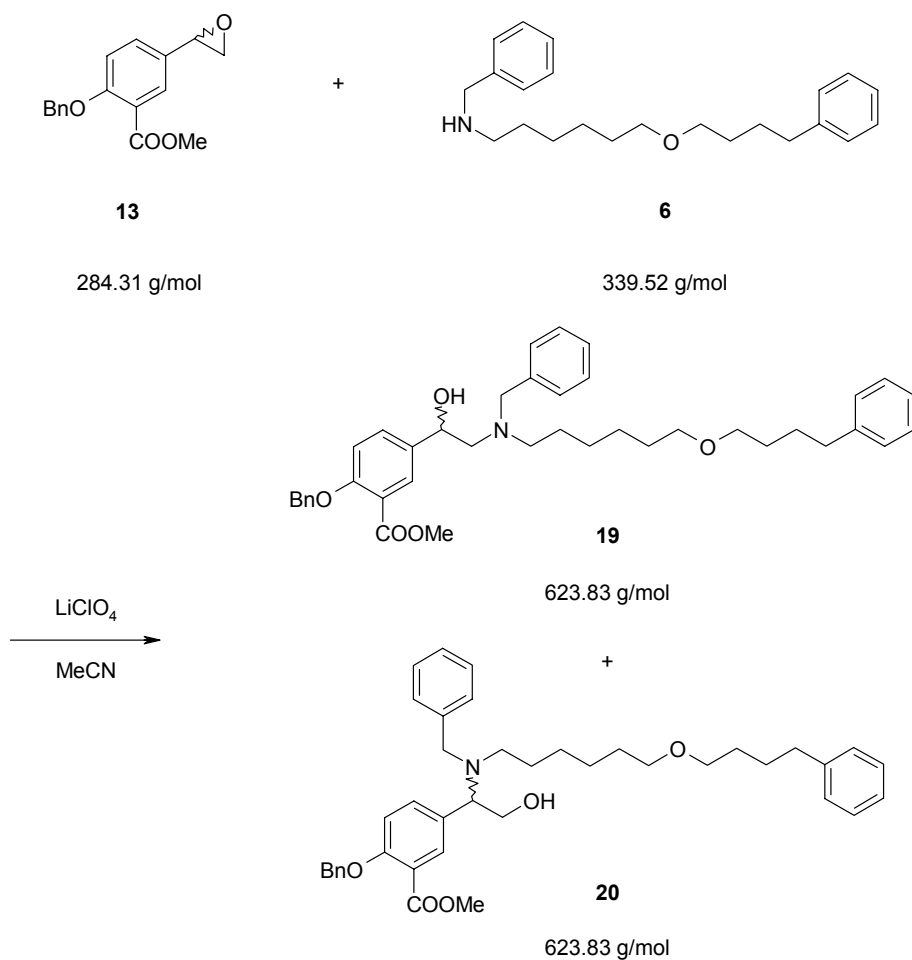
Laufmittel: n-Hexan:i-PrOH 75:25

Flow rate: 0.6 ml/ min

Detektion bei 215 nm und 254 nm

Eine vollständige Trennung der Regioisomere war unter diesen Bedingungen nicht möglich.

5.5.3 Synthese von 2-Benzyloxy-5-[1-hydroxy-2-[N-(methylphenyl)-N-[6-(4-phenylbutoxy)hexyl]amino]ethyl]benzoesäuremethylester über eine Ringöffnung mit LiClO_4 als Katalysator



Ansatz

0.075 g	0.263 mmol	2-Benzyloxy-5-oxiranylbzoesäuremethylester (13)
0.47 g	1.385 mmol	N-[6-(4-Phenylbutoxy)hexyl]benzolmethanamin (6)
0.028 g	0.263 mmol	LiClO_4
0.7 ml		CH_3CN wasserfrei

Durchführung

In einem 10 ml Einhalskolben wurden 0.075 g **13** und 0.47 g **6** vorgelegt und in Benzol aufgenommen. Das Lösungsmittel wurde am Rotavapor entfernt und das Produkt am Hochvakuum getrocknet.

Unter N₂-Atmosphäre wurden die Edukte in 0.7 ml CH₃CN gelöst und unter Eiskühlung mit 28 mg LiClO₄ versetzt. Anschließend wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde am Rotavapor entfernt und das Rohprodukt durch SC gereinigt (8 g SiO₂; Eluens PE:EE 50:1, Gradient bis reines EE).

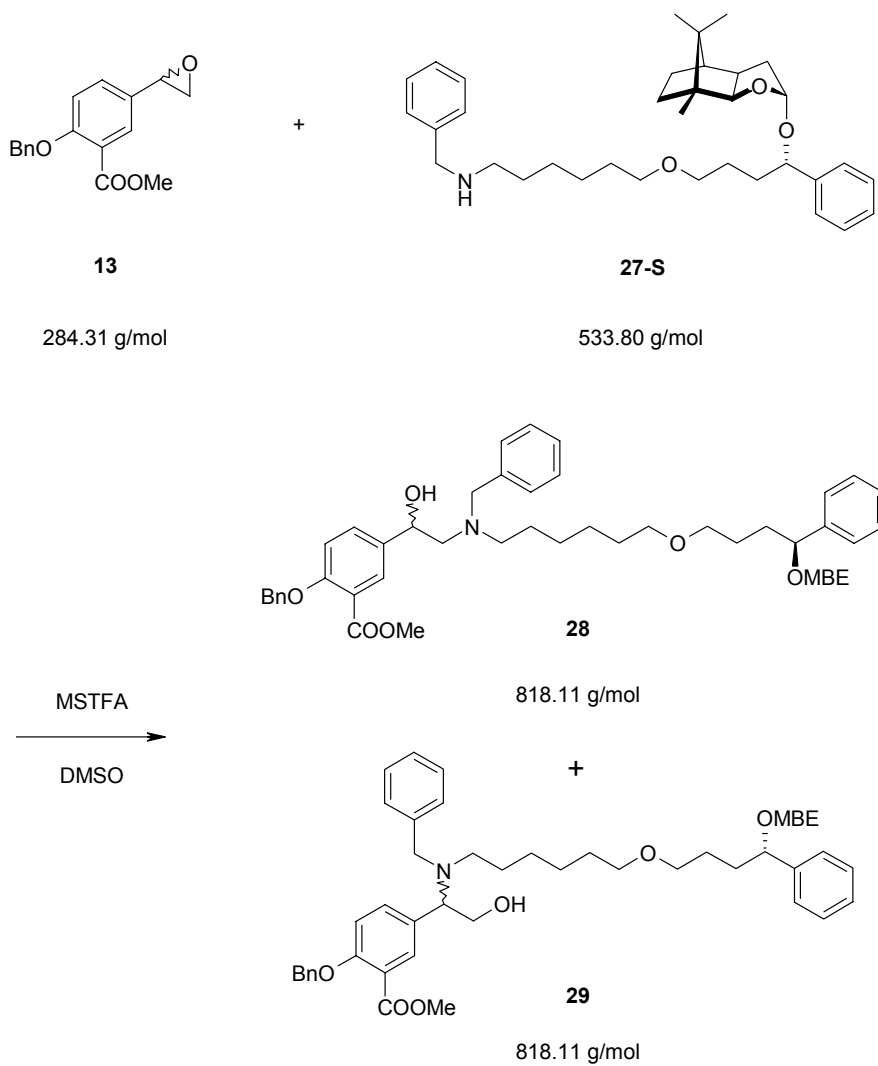
Ergebnis

0.086 g (52 % der Theorie) beide Regioisomere **19** und **20** im Verhältnis 1.8:1

Analytik

siehe Kapitel 5.5.2

5.5.4 Synthese von [2R-(2 α (S*),3 α ,4 β ,7 β ,7 α)]-2-Benzyloxy-5-[1-hydroxy-2-[N-[6-[4-[(octahydro-7,8,8-trimethyl-4,7-methanobenzofuran-2-yl)oxy]-4-phenylbutoxy]hexyl]-N-(methylphenyl)amino]ethyl]benzoesäuremethylester



Ansatz

0.065 g	0.228 mmol	2-Benzylloxy-5-oxiranylbenzoesäuremethylester (13)
0.118 g	0.222 mmol	[2R-(2 α (S*),3 α ,4 β ,7 β ,7 α α)]-N-[6-[4-[(Octahydro-7,8,8-trimethyl-4,7-methanobenzofuran-2-yl)oxy]-4-phenylbutoxy]hexyl]benzolmethanamin (27-S)
0.04 ml	0.238 mmol	MSTFA
0.4 ml		DMSO wasserfrei

Durchführung

13 wurde vor der Verwendung in Benzol aufgenommen, das Lösungsmittel am Rotavapor entfernt und das Produkt über Nacht am Hochvakuum getrocknet. **27-S** wurde über Nacht am Hochvakuum getrocknet.

In einem Analysenrohr wurden unter N₂-Atmosphäre 0.118 g **27-S** in 0.2 ml wasserfreiem DMSO gelöst, mit 0.04 ml MSTFA versetzt und 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde eine Lösung von 0.065 g **13** in 0.2 ml wasserfreiem DMSO zugetropft und die Reaktionslösung zwei Tage bei 60°C gerührt.

Zur Aufarbeitung wurde DMSO am Hochvakuum abdestilliert und der Rückstand mittels SC gereinigt (5 g SiO₂; Eluens PE:EE 20:1, Gradient bis reines EE).

Ergebnis

0.027 g (14 % der Theorie) beide Regioisomere **28** und **29** im Verhältnis 1:1.2

Analytik**28**

C₅₂H₆₇O₇N

R_f-Wert: 0.33 (PE:EE 2:1)

¹H-NMR (CDCl₃, 200 MHz): δ (ppm) = 7.67 (d, J = 2.3 Hz, 1H, Ar-6-H), 7.40-7.07 (m, 17H, Ar-3-H, Ar-4-H und 15 Ph-H), 5.10 (s, 2H, Ph-CH₂-O), 4.85 (d, J = 4.7 Hz, 1H, MBE-2-H), 4.57-4.51 (m, 2H, Ph-CH-OMBE und CH(OH)), 3.97-3.76 (m, 5H, -COOCH₃ und Ph-CH₂-N), 3.40-3.24 (m, 4H, CH₂-O-CH₂), 2.59-0.71 (m, 35 H, Ph-CH-OMBE, N-CH₂-CH₂, und CH-CH₂-N, 6 CH₂, 18 MBE-H, darunter 0.91/ 0.81/ 0.71 (3s, 9H, 3 MBE-CH₃))

29 $C_{52}H_{67}O_7N$ R_f -Wert: 0.43 (PE:EE 2:1)

1H -NMR ($CDCl_3$, 200 MHz): δ (ppm) = 7.60 (d, J = 2.1 Hz, 1H, Ar-6-H), 7.43-6.87 (m, 16H, Ar-3-H, Ar-4-H und 15 Ph-H), 5.12 (s, 2H, Ph- CH_2 -O), 4.85 (d, J = 4.7 Hz, 1H, MBE-2-H), 4.57-4.51 (m, 1H, Ph-CH-OMBE), 3.97-3.76 (m, 5H, $-COOCH_3$ und Ph- CH_2 -N), 3.51 (dd, J_1 = 9.3 Hz, J_2 = 4.0 Hz, 1H, Ar-CHN), 3.40-3.24 (m, 6H, CH_2 -O- CH_2 und CH_2OH), 2.59-0.71 (m, 35 H, Ph-CH-OMBE, N- CH_2 - CH_2 , und CH- CH_2 -N, 6 CH_2 , 18 MBE-H, darunter 0.91/ 0.81/ 0.71 (3s, 9H, 3 MBE- CH_3))

HPLC-Analyse

Laufmittel: n-Hexan:i-PrOH 75:25

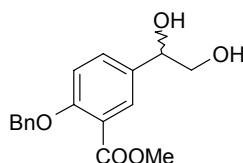
Flow rate: 0.6 ml/ min

Detektion bei 215 nm und 254 nm

Eine vollständige Trennung der Regioisomere war unter diesen Bedingungen nicht möglich.

5.6 Charakterisierung und Derivatisierung des bei der Epoxidöffnung entstandenen Nebenproduktes

5.6.1 2-Benzyloxy-5-(1,2-dihydroxyethyl)benzoesäuremethylester



21

302.32 g/mol

Analytik

$C_{17}H_{18}O_5$

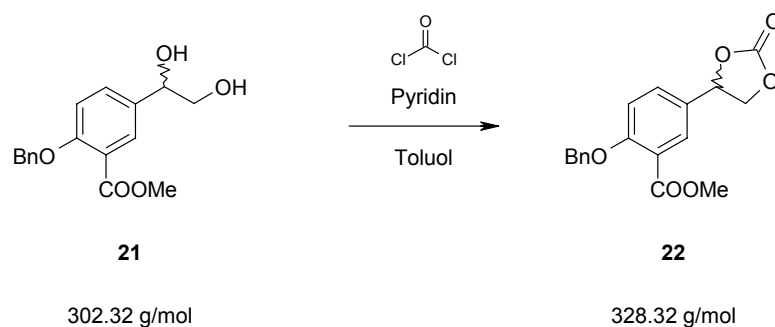
Elementaranalyse:	C	H	O
berechnet:	67.54	6.00	26.46
gefunden:	67.79	6.30	

R_f -Wert: 0.38 ($CHCl_3$:MeOH 10:1)

1H -NMR ($CDCl_3$, 200 MHz): δ (ppm) = 7.72 (d, J = 2.3 Hz, 1H, Ar-6-H), 7.41-7.19 (m, 6H, Ar-4-H und Ph-H), 6.90 (d, J = 8.6 Hz, 1H, Ar-3-H), 5.08 (s, 2H, Ph- CH_2 -O), 4.68 (dd, J_1 = 7.9 Hz, J_2 = 3.6 Hz, 1H, Ar-CH(OH)), 3.81 (s, 3H, -COOCH₃), 3.64 (dd, J_1 = 11.2 Hz, J_2 = 3.6 Hz, 1H, -CHH(OH)), 3.52 (dd, J_1 = 11.3 Hz, J_2 = 8.0 Hz, 1H, -CHH(OH))

^{13}C -NMR ($CDCl_3$, 50 MHz): δ (ppm) = 166.8 (s, -COOCH₃), 157.7 (s, Ar-C2), 136.6 (s, Ar-C5), 132.8 (s, Ph-C1), 131.1/129.5/127.8 (3d, Ar-C4, Ar-C6 und Ph-C4), 128.5/126.8 (2d, 4 Ph-C), 120.6 (s, Ar-C1), 114.0 (d, Ar-C3), 73.7 (d, Ar-CH) 70.7 (t, Ph- CH_2 -O), 67.8 (t, -CH₂-OH), 52.1 (q, -COOCH₃)

5.6.2 Synthese von 2-Benzyloxy-5-[(1,3-dioxolan-2-on)-4-yl]benzoesäuremethylester



Ansatz

0.016 g	0.052 mmol	2-Benzyloxy-5-(1,2-dihydroxyethyl)-benzoesäuremethylester (21)
0.02 ml		Pyridin
0.11 ml		Phosgen als 20% Lösung in Toluol
0.45 ml		Toluol wasserfrei

Durchführung

In einem 10 ml Einhalskolben wurden unter N₂-Atmosphäre 0.016 g **21** in 0.45 ml wasserfreiem Toluol gelöst und mit 0.02 ml Pyridin versetzt. Die Lösung wurde mit einem Eis/ NaCl-Bad gekühlt und 0.11 ml Phosgen-Lösung mit einer Spritze zugetropft. Anschließend wurde 30 Minuten bei 0°C gerührt. Danach wurde die Reaktionslösung mit 0.5 ml 2N HCl angesäuert und dreimal mit Et₂O extrahiert. Die organische Phase wurde über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel am Rotavapor entfernt. Das Rohprodukt wurde keiner weiteren Reinigung unterzogen.

Ergebnis

0.019 g gelbes Öl (quantitativer Umsatz)

Analytik

R_f-Wert: 0.67 (CHCl₃:MeOH 10:1)

¹H-NMR (CDCl₃, 200 MHz): δ(ppm) = 7.75 (d, J = 1.6 Hz, 1H, Ar-6-H), 7.42-7.08 (m, 6H, Ar-4-H und Ph-H), 7.00 (d, J = 8.2 Hz, 1H, Ar-3-H), 5.56 (t, J = 7.7 Hz, 1H, Ar-CH-O), 5.15 (s, 2H, Ph-CH₂-O), 4.69 (t, J = 8.0 Hz, 1H, -CHH-OCO), 4.25 (t, J = 8.5 Hz, 1H, -CHH-OCO), 3.84 (s, 3H, -COOCH₃) – vgl. Lit.⁵⁰

HPLC-Analyse

Laufmittel: n-Hexan:i-PrOH 80:20, 50:50 und 0:100

Flow rate: 1 ml/ min, 0.7 ml/ min und 0.18 ml/ min

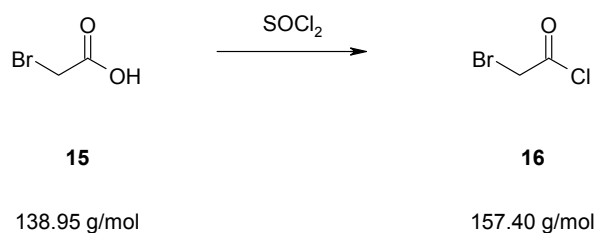
Detektion bei 254 nm und 302 nm

Bei keinem der Signale war eine Basislinientrennung zu erreichen, darüber hinaus konnte keine verlässliche Zuordnung der Peaks getroffen werden.

⁵⁰ Barton, P.; Page, M. I. *Tetrahedron* **1992**, 48(36), 7731-7734.

5.7 Versuch zur Synthese von racemischem α -Hydroxysalmeterol

5.7.1 Synthese von Bromessigsäurechlorid



Ansatz

9.80 g	70.5 mmol	Bromessigsäure 15
15 ml		SOCl ₂

Durchführung

In einem 100 ml Einhalskolben mit Rückflußkühler und Trockenrohr wurden 9.80 g **15** in 15 ml SOCl₂ aufgelöst und vier Stunden mit einem Ölbad erhitzt. Anschließend wurde das Produkt über eine Mikrodestillationsapparatur abdestilliert.

Ergebnis

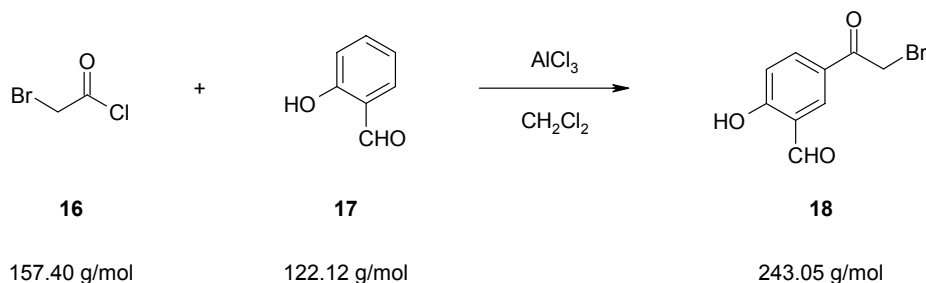
7.95 g orange Flüssigkeit (72% der Theorie)

Analytik

C₂H₂OBrCl

K_p = 120-125°C Lit. 121-125°C⁴¹

5.7.2 Synthese von 5-(Bromacetyl)-2-hydroxybenzaldehyd



Ansatz

3.207 g	26.262 mmol	Salicylaldehyd (17)
2.60 ml	31.514 mmol	Bromessigsäurechlorid (16)
14.01 g	105.0 mmol	AlCl ₃
50 ml		CH ₂ Cl ₂ wasserfrei

Durchführung

In einem 100 ml Dreihalskolben mit Rückflußkühler und Tropftrichter wurden unter N₂-Atmosphäre 14.01 g AlCl₃ vorgelegt und mit 40 ml wasserfreiem CH₂Cl₂ überschichtet. 2.60 ml **16** wurden in wasserfreiem CH₂Cl₂ gelöst und mit einer Spritze zugegeben. Anschließend wurde 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Danach wurde eine Lösung von 3.207 g **17** in wasserfreiem CH₂Cl₂ mit einem Tropftrichter zugetropft und die Reaktionsmischung über Nacht auf Rückfluß erhitzt. Da das Edukt noch nicht vollständig umgesetzt war, wurden noch 1 ml **16** und 2.85 g AlCl₃ zugegeben und weitere drei Stunden erhitzt.

Die braune Reaktionsmischung wurde vorsichtig auf 100 ml Eiswasser geleert und die wäßrige Phase viermal mit CH₂Cl₂ extrahiert. Die organische Phase wurde je einmal mit H₂O und gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel am Rotavapor entfernt. Das Rohprodukt wurde in CH₂Cl₂:n-Hexan 1:1 gelöst, unlöslicher Rückstand abfiltriert und das Produkt nochmals aus CH₂Cl₂:n-Hexan 1:1 umkristallisiert.

Ergebnis

3.022 g orange Kristalle (47 % der Theorie)

Analytik

$\text{C}_9\text{H}_7\text{O}_3\text{Br}$

R_f -Wert: 0.64 (PE:EE 2:1)

^1H -NMR (CDCl_3 , 200 MHz): $\delta(\text{ppm}) = 11.51$ (s, 1H, OH), 9.99 (s, 1H, -CHO), 8.29 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H, Ar-3-H), 8.17 (dd, $J_1 = 8.9$ Hz, $J_2 = 2.3$ Hz, 1H, Ar-4-H), 7.09 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H, Ar-6-H), 4.39 (s, 2H, $\text{CH}_2\text{-Br}$) – entspricht Lit.¹²

6 Literaturverzeichnis

- [1] Forth, W.; Henschler, D.; Rummel, W.; Förstermann, U.; Starke, K. (Hrsg.): *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie*. München, Jena: Urban & Fischer Verlag, 8. Auflage, **2001**, Kap. 4.
- [2] Greten, H. (Hrsg.): *Innere Medizin*. Stuttgart, New York: Georg Springer Verlag, 11. Auflage, **2002**.
- [3] Waldeck, B. *Eur. J. Pharmacol.* **2002**, 445, 1-12.
- [4] http://www.olympic.org/uk/organisation/commissions/medical/antidoping_uk.asp
Zugriff am 12. Jänner 2004.
- [5] Manchee, G. R.; Barrow, S.; Kulkarni, S.; Palmer, E.; Oxford, J.; Colthup, P. V.; Maconochie, J. G.; Tarbit, M. H. *Drug Metab. Dispos.* **1993**, 21(6), 1022-1028.
- [6] Zhang, M.; Fawcett, J. P.; Shaw, J. P. *J. Chromatogr. B* **1999**, 729, 225-230.
- [7] De Boer, D.; Van Beek, M.; Bekkers, C. H. J.; Maes, R. A. A. *The detection of the administration of salmeterol in urine after inhalation*. In Schänzer, W. (Hrsg.): *Proceedings of the 14th Cologne Workshop on Dope Analysis*. Köln: Sport und Buch Strauß, **1997**, 357-369.
- [8] Skidmore, I. F.; Lunts, L. H. C.; Finch, H.; Naylor, A. DE 3414752 (18. April 1984), US 4992474 (12. Februar 1991).
- [9] Evans, B. EP 422889 (17. April 1991).
- [10] Hett, R.; Stare, R.; Helquist, P. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35(50), 9375-9378.
- [11] Corey, E. J.; Bakshi, R. K.; Shibata, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109, 5551-5553.
- [12] Rong, Y.; Ruoho, A. E. *Synth. Commun.* **1999**, 29(12), 2155-2162.
- [13] Procopiou, P. A.; Morton, G. E.; Todd, M.; Webb, G. *Tetrahedron: Asymm.* **2001**, 12, 2005-2008.
- [14] Goswami, J.; Bezbaruah, R. L.; Goswami, A.; Borthakur, N. *Tetrahedron: Asymm.* **2001**, 12, 3343-3348.
- [15] Bream, R. N.; Ley, S. V.; Procopiou, P. A. *Org. Lett.* **2002**, 4, 3793-3796.
- [16] Bream, R. N.; Ley, S. V.; McDermott, B.; Procopiou, P. A. *J. Chem. Soc., Perkin 1* **2002**, 2237-2242.
- [17] Coe, D. M.; Perciaccante, R.; Procopiou, P. A. *Org. Biomol. Chem.* **2003**, 1, 1106-1111.

- [18] Einzinger, C. *Diplomarbeit*, TU Wien, **2002**.
- [19] Noe, C. R.; Knollmüller, M.; Wagner, E.; Völlenkle, H. *Chem. Ber.* **1985**, 118, 1733-1745.
- [20] Bailey, D.; Tirrell, D.; Vogl, O. *J. Polymer Science, Polymer Chem. Ed.* **1976**, 14, 2725-2747.
- [21] Remuzon, P.; Soumeillant, M.; Dussy, C.; Bouzard, D. *Tetrahedron* **1997**, 53(52), 17711-17726.
- [22] Donike, M. *J. Chromatogr.* **1969**, 42, 103-104.
- [23] Kuchař, M.; Brůnová, B.; Grimová, J.; Rejholec, V.; Čepelák, V. *Coll. Czech. Chem. Commun.* **1986**, 51, 2617-2625.
- [24] Mahmoodi, N. O.; Jazayri, M. *Synth. Commun.* **2001**, 31(10), 1467-1475.
- [25] Autorenkollektiv: *Organikum*. Leipzig, Berlin, Heidelberg: Barth, Deutscher Verlag der Wissenschaften, 19. Auflage, **1993**, S. 511 ff.
- [26] Olah, G. A.: *Friedel-Crafts Chemistry*. New York, London, Sydney, Toronto: John Wiley & Sons, **1973**.
- [27] Astles, P. J.; Brown, T. J.; Handscombe, C. M.; Harper, M. F.; Harris, N. V.; Lewis, R. A.; Lockey, P. M.; McCarthy, C.; McLay, I. M.; Porter, B.; Roach, A. G.; Smith, C.; Walsh, R. J. A. *Eur. J. Med. Chem.* **1997**, 32, 409-423.
- [28] Katsuki, T.; Sharpless, K. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102, 5974-5976.
- [29] Nakajima, K.; Kojima, M.; Fujita, J. *Chem. Lett.* **1986**, 1483-1486.
- [30] Srinivasan, K.; Michaud, P.; Kochi, J. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 2309-2320.
- [31] Zhang, W.; Loebach, J. L.; Wilson, S. R.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 2801-2803.
- [32] Irie, R.; Noda, K.; Ito, Y.; Matsumoto, N.; Katsuki, T. *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31(50), 7345-7348.
- [33] Jacobsen, E. N.; Pfaltz, A.; Yamamoto, H. (Hrsg.): *Comprehensive Asymmetric Catalysis II*. Berlin, Heidelberg: Springer Verlag, **1999**, Kap. 18.2.
- [34] Irie, R.; Ito, Y.; Katsuki, T. *Synlett* **1991**, 265-266.
- [35] Palucki, M.; Pospisil, P. J.; Zhang, W.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 9333-9334.
- [36] Review: Ito, Y. N.; Katsuki, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1999**, 72, 603-619.
- [37] Larrow, J. F.; Jacobsen, E. N.; Gao, Y.; Hong, Y.; Nie, X.; Zepp, C. M. *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 1939-1942.
- [38] Palucki, M.; McCormick, G. J.; Jacobsen, E. N. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 36(31), 5457-5460.
- [39] Orszulik, S. T.; Porter, M. J. *Chem. Research (S)* **1998**, 258-259.

- [40] Atkins, R. K.; Frazier, J.; Moore, L. L.; Weigel, L. O. *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27(22), 2451-2454.
- [41] Reid, J. A.; Turner, E. E. *J. Chem. Soc.* **1949**, 3365-3368.
- [42] Geoffroy, P.; Carre, M.-C.; Caubere, P. *J. Heterocyclic Chem.* **1989**, 26, 65-69.
- [43] Murphy, A.; Dubois, G.; Stack, T. D. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 5250-5251.
- [44] Review: Porter, M. J.; Skidmore, J. *Chem. Commun.* **2000**, 1215-1225.
- [45] Zimmermann, H. E.; Dürr, H. G.; Givens, R. S.; Lewis, R. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, 89, 1863-1874.
- [46] Eisch, J. J.; Gitua, J. N.; Otieno, P. O.; Shi, X. *J. Organomet. Chem.* **2001**, 624, 229-238.
- [47] Guennouni, N.; Lhermitte, F.; Cochard, S.; Carboni, B. *Tetrahedron* **1995**, 51(25), 6999-7018.
- [48] Ballester, P.; Capó, M.; Costa, A.; Deyà, P. M.; Gomila, R.; Decken, A.; Deslongchamps, G. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 8832-8841.
- [49] Iuliano, A.; Pini, D.; Salvadori, P. *Tetrahedron: Asymm.* **1995**, 6(3), 739-744.
- [50] Barton, P.; Page, M. I. *Tetrahedron* **1992**, 48(36), 7731-7734.