

EXPERIMENTELLER TEIL

15. Allgemeine Bemerkungen

15.1 Präparative Methodik

Alle metallorganischen Umsetzungen und alle Reaktionen in absoluten Lösemitteln werden unter Luft- und Feuchtigkeitsausschluß durchgeführt. Die Glasapparaturen werden vor Versuchsbeginn mehrmals im Ölpumpenvakuum ausgeheizt (Heißluftfön, 200-400 °C) und anschließend mit Argon (nachgetrocknetet mit Sicapent) der Firma Linde gespült. Wenn nicht anders angegeben, werden sämtliche Reaktionsansätze magnetisch gerührt. Größere Chemikalienmengen oder zähe Substanzen werden mit einem KPG-Rührer bewegt.

Lösungsmittel

Die verwendeten Lösungsmittel werden nach gängigen Vorschriften gereinigt, absolutiert und unter Schutzgas über 4Å Molsieb aufbewahrt¹. Das zum vortrocknen benötigte Aluminiumoxid (Alox) wird durch mehrstündiges ausheizen im Ölpumpenvakuum bei 400 °C in einem speziellen Trockenrohr wasserfrei gemacht (Aktivitätsstufe I). **Diethylether** wird über Calciumchlorid oder basischem Aluminiumoxid der Aktivitätsstufe I vorgetrocknet und mit Calciumhydrid zum Rückfluß erhitzt und anschließend abdestilliert. **N,N-Dimethylformamid (DMF)** wird nach mehrstündigem Rückflußkochen über Calciumhydrid bei ca. 1 mbar abdestilliert. **Essigester (EE, EtOAc)** und **Hexan** für die Säulenchromatographie werden über Calciumchlorid vorgetrocknet und abdestilliert. **Methanol** und **Ethanol** werden über Calciumchlorid vorgetrocknet, mehrere Stunden mit Magnesiumspänen zum Rückfluß erhitzt und abdestilliert. **Methylenchlorid** wird auf einer mit basischem Aluminiumoxid der Aktivitätsstufe I beschickten Säule vorgetrocknet, über Calciumhydrid zum Rückfluß erhitzt und dann abdestilliert. **Choroform** wird über eine mit basischem Alox der Aktivitätsstufe I beschickte Säule getrocknet. **Tetrahydrofuran (THF)** wird durch eine Säule über basischem Aluminiumoxid der Aktivitätsstufe I vorgetrocknet, einige Stunden über dünne Natriumplättchen zum Rückfluß erhitzt (unter Argon) bis eine Blaufärbung mit Benzophenon einsetzt und immer frisch destilliert. **Toluol** wird drei Stunden über Natrium zum Rückfluß erhitzt und abdestilliert. **Pyridin** wird über eine Säule mit basischem Aluminiumoxid der Aktivitätsstufe I getrocknet. **Acetonitril** wird über

¹ L.F. Tietze und T. Eicher Reaktionen und Synthesen im organisch-chemischen *Praktikum*, 2. Auflage, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, im Reagenzienanhang; W. Bunge in *Methoden der organische Chemie* (Houben-Weyl-Müller), 4. Aufl., Bd. 1/2, Thieme Verlag, stuttgart, 1959, S.765

Phosphorpentoxid zum Rückfluß erhitzt, dann abdestilliert und schließlich auf wasserfreies Kaliumcarbonat gegeben und davon abdestilliert.

Verwendete Chemikalien - Ausgangssubstanzen

Ausgangsmaterialien und Feinchemikalien werden von den Firmen Aldrich, Fluka, Sigma Janssen, Merck, ABCR Avocado, Acros, Lancaster und Wacker-Chemie bezogen. Grignard- und Organometallverbindungen werden stets frisch präpariert und sofort eingesetzt (siehe Vorschriften im Experimentellen Teil). Molsieb, Hygroskopische, anorganische Salze wie Zinkchlorid, Kalium-*t*-butylat, etc werden im Ölpumpenvakuum (kleiner 0.01 mbar) bei 200-350 °C ausgeheizt und unter Argon luftdicht verschlossen aufbewahrt. Zur Herstellung wasserfreier Amine (Triethylamin, Hünigbase, Diisoprpylamin, etc.) werden diese über Calciumhydrid zum Rückfluß erhitzt und dann abdestilliert. N-Butyllithium wird als 1.6 molare Lösung in n-Hexan, DIBAH als 1.2 molare Lösung in Toluol und Trimethylaluminium als 2.0 molare Lösung in n-Heptan eingesetzt. Sonstige Reagenzien werden möglichst rein eingesetzt, d.h. vor Gebrauch destilliert.

Chromatographische Verfahren

Alle Reaktionen werden per **Dünnschichtchromatographie (DC)** auf mit Kieselgel beschichteter Alufolie der Firma Merck (Art. 1.05554, mit Fluoreszenz-Indikator F₂₅₄) verfolgt. Als Laufmittel werden meistens Lösemittelgemische aus Essigester (EE, EtOAc), n-Hexan (Hex) und als polare Komponente Methanol (MeOH) verwendet. Zur Detektion der Substanzflecke UV-aktiver Verbindungen wurden die Chromatogramme zuerst unter einer UV-Lampe betrachtet. Zum Sichtbarmachen nicht UV-aktiver Substanzen (keine UV-Auslöschung) wird mit folgenden Standard-Sprühreagenzien gearbeitet: **Ninhydrin-Lösung** (200 mg Ninhydrin in 100 ml Ethanol, Entwicklung im Heißluftstrom). **KMnO₄-Lösung** (0.05 % wässrige Lösung von Kaliumpermanganat). **Anisaldehyd-Reagenz** (1 ml Anisaldehyd, 2 ml konz. Schwefelsäure in 100 ml Eisessig, Entwicklung im Heißluftstrom). **Schlittlers-Reagenz** (3 ml wässrige 10 % H₂PtCl₆-Lösung, 97 ml Wasser, und 100 ml wässrige Kaliumiodid-Lösung, färbt mit Aminen spontan dunkel). **Bromkresolgrün-pH-Indikator** (40 mg Bromkresolgrün, 100 ml Ethanol, und 0.1 molare Natronlauge bis die Lösung gerade in Blau umschlägt). **Cer-Reagenz** (2 g Cer(SO₄)₂, 5 g Phosphormolybdänsäure und 16 ml konz. Schwefelsäure, mit Wasser auf 200 ml auffüllen, Entwicklung im Heißluftstrom). In einigen Fällen konnten die Peaks der Substanzen auf dem DC in einer Iodkammer entwickelt werden.

Die **präparative Säulenchromatographie (SC)** der Reaktionsöle wird bei Normaldruck oder leichtem Überdruck (Flash-Technik) an einem Kieselgel der Firma Merck (Kieselgel 60, Korngröße 0.040-0.063 mm, 230-400 mesh) durchgeführt, wobei Lösemittelgemische aus Essigester (EE) und n-Hexan (Hex) als Eluens dienen.

Sowohl im analytischen wie auch im präparativen Maßstab werden die **hochdruckflüssigkeitschromatographischen Trennungen (HPLC)** mit einem Modulsystem der Firma Knauer (Pumpe 64, UV- und RI-Detektoren, Säulen und Schreiber), und Waters Millipore (Pumpe 590, Injektionssystem U6K9, RI-Detektor R401) und Milton-Roy (Integrator CI-10) durchgeführt. Für die **analytische HPLC** wird, falls nicht anders angegeben, eine Knauer-Säule (4x125 mm oder 4x250 mm) mit 5 μm Nucleosil 50 (Macherey-Nagel) gepackt und für die **präparative HPLC** eine Säule (16x250 mm, 32x250mm oder 65x300 mm) mit 5 μm oder 7 μm Nucleosil 50 (Macherey-Nagel) gepackt verwendet. Als Eluens dienten *n*-Hexan/2-Propanol oder *n*-Hexan/Essigester-Gemische. Alle im präparativen Maßstab durchgeführten HPLC-Trennungen wurden zuerst im analytischen Maßstab optimiert.

15.2 Analytik - Physikalische Meßgeräte und Meßmethoden

^1H - und ^{13}C -NMR-Spektroskopie

Die ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektren wurden mit Spektrometern der Firma Bruker (Geräte: AM 270 SY oder AC 250 oder AMX 500) in der Serviceabteilung des Instituts aufgenommen. Die Messungen erfolgten in deuterierten Lösungsmitteln. Als interner Standard diente für die ^1H -NMR-Spektren das Singulett des Tetramethylsilan ($\delta = 0$ ppm) und für die ^{13}C -NMR-Spektren das Triplett des Deuteriochloroform ($\delta = 77$ ppm).

Zur Beschreibung der beobachteten Aufspaltungsmuster der ^1H -NMR-Spektren wird deren chemische Verschiebung δ in ppm angegeben, wobei die Auswertung nach den Regeln erster Ordnung geschieht. Die Kopplungskonstanten J werden in Hertz (Hz) angegeben. Als Fehlertoleranz für die chemische Verschiebung δ die Kopplungskonstanten J werden 0.02 ppm (0.5 Hz) angenommen.

In einigen Fällen wird die Zuordnung der chemischen Verschiebung der Protonen mit Hilfe eines $^1\text{H},^1\text{H}$ -COSY-Spektrums (Correlated Spectroscopy) vorgenommen. Zur Bestimmung der Stereochemie (z.B. Doppelbindungskonfiguration) werden NOE-Differenzspektren (Nuclear-Overhauser-Effect) erstellt. Zuordnungen der ^1H -Signale aufgrund von NOE-,

^1H , ^1H -COSY- oder ^1H -Entkopplungs-Experimenten sind nur in einigen Fällen im Text extra aufgeführt. Die Multiplizität wird durch die folgenden Standardsymbole angegeben: s (Singulett), d = (Dublett), dd (Doppeldublett), t (Triplet), q (quartett), m (Multipllett), m_C (zentriertes Multipllett). Die Protonenresonanz der ^{13}C -NMR-Experimente ist breitbandenkoppelt (ein Peak pro ^{13}C -Atom); zur Zuordnung der chemischen Verschiebung der ^{13}C -Kerne wird ein DEPT-Spektrum (Distortionless Enhancement by Polarisation Transfer) angefertigt.

Infrarot-Spektroskopie (IR)

Die IR-Spektren werden mit Geräten der Firmen Perkin-Elmer (Modell IR257, IR580B oder IR983) und Nicolet (FTIR-Interferometer System 5SXC) aufgenommen. Alle Feststoffe werden als Kaliumbromidpresslinge, die Flüssigkeiten und Öle als Filme zwischen Kalium- oder Natriumchloridscheiben vermessen. Die Bandenlagen werden nach fallender Wellenzahl (cm^{-1}) geordnet. Die Intensität wird wie folgt angegeben: vs (very strong), s (strong), m (medium), w (weak); erfolgt keine Intensitätsangabe so sind nur die stärksten, charakteristischen Banden angegeben.

Polarimetrie

Die Drehwerte werden mit einem Polarimeter des Typs P241 der Firma Perkin-Elmer gemessen. Es wird monochromatisches Licht der Wellenlänge $\lambda = 589.3 \text{ nm}$ (Na-D-Linie) eingesetzt. Die Probenlösungen werden durch Einwaage von 20-80 mg Substanz auf 1 oder 2 ml Lösungsmittel hergestellt. In allen Fällen wird eine Küvette von 1 dm Länge verwendet und nur in Einzelfällen ein anderes Lösemittel als Chloroform benutzt. Die angegebenen spezifischen Drehwerte $[\alpha]_D^{20}$ (bei $T = 20^\circ\text{C}$) berechnen sich wie folgt:

$$[\alpha]_D^{20} = \alpha_g \cdot d^{-1} \cdot 100 \cdot c^{-1} \quad (\text{Gleichung 1})$$

α_g gemessener Drehwert

D Natrium-D-Linie

d Schichtdicke der Küvette in dm ($d = 1$)

c Konzentration in g/100 ml

die zur jeweiligen Messung gehörende Konzentration c und das verwendete Lösemittel werden in Klammern hinter dem spezifischen Drehwert angegeben. Bei Messungen von

flüssigen Substanzen ohne Verdünnung („neat-Messung“) muß im Nenner des rechten Terms der Gleichung 1 noch die Dichte der Verbindung stehen.

Massenspektrometrie (MS)

Alle massenspektroskopischen Untersuchungen werden mit Geräten der Firma Varian (MAT 711 oder MAT 112S) durchgeführt. Angegeben sind das Ionisierungspotential (meistens 80 eV), die Art der Ionisation (EI = Elektronenstossionisation, CI = chemische Ionisation, FAB = Fast Atom Bombardement) und die Temperatur der Ionenquelle in °C. In der Tabelle aufgeführt sind weiterhin die ausgezeichneten Signale mit fallenden m/z-Werten (m/z = Masse-Ladungsverhältnis der Molekül-, Fragment- oder Radikationen), gefolgt von deren relativen Intensität in runden Klammern. Auf die strukturelle Kennzeichnung der Radikalkationen wird meistens verzichtet. Hochaufgelöste Massenspektren (HR-MS) werden in einigen Fällen von den Molpeaks [M] oder charakteristischen Fragmenten aufgenommen und mit der Summenformel des Moleküls verglichen.

Elementaranalysen

Zur Bestimmung der Molmassenverhältnisse (CHN-Bestimmung) wird eine Elementaranalyse angefertigt. Die Messungen werden auf einem Gerät der Firma Perkin-Elmer (240 CHN-Elemental-Analyser) angefertigt.

Röntgendiffraktometrie

Der Einkristall des Naturstoffs wurde auf einem SIEMENS SMART Diffraktometer bei einer Temperatur von -140 °C unter Verwendung von Mo-K α -Röntgenstrahlung der Wellenlänge $\lambda = 0.7107 \text{ \AA}$ gemessen. Der Transmissionsgrad wurde in einem Bereich von 0.18 bis 0.62 variiert. Die Struktur wurde durch eine Patterson- und anschließende Fourier-Synthese bestimmt. Die Berechnungen wurden mit den Programmen SMART, SHELX¹ und MolEN durchgeführt. Weitere Messparameter sind in der Tabelle zur Verbindung aufgeführt.

Schmelzpunkte

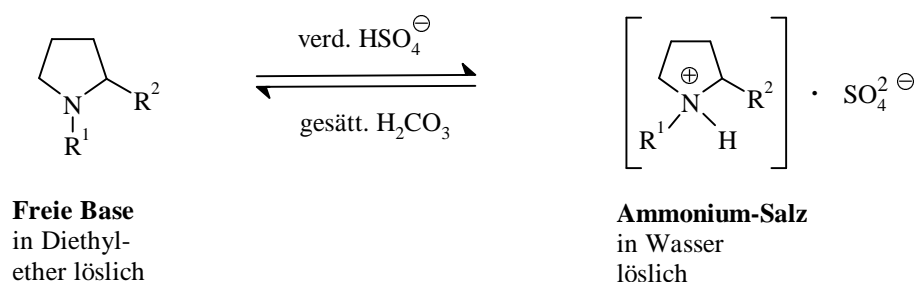
Die Schmelzpunkte werden mit bestimmungsapparaturen der Firma Büchi (Büchi 510 oder Büchi SMP 20) gemessen und sind unkorrigiert angegeben.

¹ E. Hungerbühler, D. Seebach, *Helv. Chim Acta* **1981**, *64*, 687

15.3 Allgemeine Vorschriften

15.3.1 Die "Säure/Base-Trennung" zur Vorreinigung der Amine

Diese Methode der Vorreinigung läßt sich prinzipiell auf Substanzen mit basischen oder sauren Funktionen anwenden. Sie beruht auf der unterschiedlichen Löslichkeit einer Verbindung welche als Base oder als Säure vorliegen kann. Beispiel: die konjugierten Säure/Base-Paare $R-NH_2 \rightarrow R-NH_3^+$ oder $R-CO_2^- \rightarrow R-CO_2H$. Die ionische Form der Verbindung ist in polarerer Solventien besser löslich.



Die **freie Aminobase** $(R)_2NH$ ist in Ether oder EE/n-Hexan-Gemischen gut löslich, dagegen in Wasser nicht. Die konjugierte Säure, das **Ammonium-Salz** $(R)_2N^+H_2$ ist in Ether oder EE/n-Hexan-Gemischen nicht, dagegen in Wasser gut löslich.

Versuchsdurchführung:

Das Amin liegt in der Reaktionslösung (Ether, THF) in seiner basischen Form $(R)_2NH$ vor. Durch 10 minütiges rühren mit 1/4-gesättigter HSO_4^- -Lösung wird es protoniert. Es empfiehlt sich den pH zu kontrollieren und gegebenenfalls auf 2-3 einzustellen. (Achtung, zu große Überschüsse an HSO_4^- müssen später wieder neutralisiert werden).

Die entstehende protonierte Form $(R)_2N^+H_2$ geht in die wässrige Phase über. Jetzt werden die organische- und die wässrige-Phase im Scheidetrichter voneinander getrennt. (Extraktion der sauren H_2O -Phase mit z.B. Ether mehrmals durchführen).

In den vereinigten organischen Phasen befinden sich nun alle unpolaren Verunreinigungen. In der H_2O -Phase sind noch die polaren Verunreinigungen (u.A. evtl. mineralische Salze) und das Produkt in seiner salzartigen Form $(R)_2N^+H_2$.

Nun wird die saure produktthaltige H_2O -Phase mit HCO_3^- -Pulver neutralisiert.

(Vorsicht, es kann eine starke CO_2 -Entwicklung auftreten; Unempfindliche Verbindungen lassen sich auch mit starken Basen wie NaOH-Lösung alkalisch stellen). Durch Zugabe eines unpolaren organischen Solvens, z.B. Ether, wird das entstehende Produkt in seiner deprotonierten, unpolarerer Form $(R)_2NH$ darin gelöst. Die polaren Verunreinigungen bleiben aber in der H_2O -Phase zurück. (Auch hier empfiehlt es sich den pH-Wert nach ca. 20 min. nochmals zu kontrollieren und evtl. die Extraktion der H_2O -Phase mit dem organischen

Solvens mehrmals durchführen um das Produkt *quantitativ* zu erhalten). Die produkthaltigen, organischen Phasen werden jeweils im Scheidetrichter von der H₂O-Phase abgetrennt. Anschließend werden die gesammelten organische Phasen über MgSO₄ getrocknet. Nach dem Abfiltrieren durch einen Faltrichter und dem vollständigem abdestillieren des Solvens am Rotationsverdampfer hat man das vorgereinigte Reaktionsprodukt (R)₂NH gewonnen. Dieses kann nun durch Kieselgel-Chromatographie oder eine Kugelrohr-Destillation weiter aufgereinigt werden.

Anmerkungen :

- 1. Bei der Wahl des organischen Solvens zum Extrahieren sollte man DC Kontrollen der Phasen durchführen um sich ein Bild über die Löslichkeiten der Verbindungen zu machen.
- 2.) Die unpolaren Solventien CH₂Cl₂ und CHCl₃ lösen leider auch mineralische Salze (z.B. NaCl oder NaSO₄) oder auch das protonierte Produkt (R)₂N⁺H₂ "ganz gut", so daß sich bei der Extraktion schlechte Trennungen ergeben. Ether, EtOAc oder EtOAc/n-Hexan-Gemische sind als unpolare, organische Phase für die Extraktionen besser geeignet.

15.3.2 Darstellung der Säurechloride

Die Säurechloride werden immer frisch destilliert eingesetzt. In den meisten Fällen wurden die Säurechloride (und – anhydride) aus der entsprechenden, leicht erhältlichen Carbonsäure frisch hergestellt. Die Carbonsäure wird dazu durch mehrstündiges Erhitzen zum Rückfluß für mehrere Stunden mit 1.5 Moläquivalenten Thionylchlorid (Sdp. 79 °C) und 1 Tropfen DMF synthetisiert. Wenn keine Blasenentwicklung mehr zu erkennen ist, wird zuerst das überschüssige Thionylchlorid abdestilliert (typisch: Vakuumapparatur, 1-3 mbar, Badtemp.: 50-60 °C) und anschließend das Säurechlorid fraktioniert destilliert (Spinne).

15.3.3 Darstellung des Phtaloylglycinchlorid

Nach Standardvorschrift mit SOCl₂. Überschüssiges THF und HCl/SO₂ am Rotationsverdampfer abziehen. Es verbleibt orange/rotes, kristallines Reaktionsprodukt. Anschließend folgt HV-Destillation im Kugelrohrföfen bei 0.06 bis 0.1 mm/Hg und 150 bis 170°C. Es lassen sich gelblich weiße Kristalle gewinnen (81% Ausbeute).

Sdp.: 172-174 °C bei 5 mbar

Smp.: 84-84 °C

15.3.4 Die Zwitterionische Aza-Claisen-Umlagerung

In einem ausgeheizten Rundkolben wird unter Argon wasserfreies, feingepulvertes Na_2CO_3 (1.6 g, 11.6 mmol) in abs. Chloroform (35 ml) suspendiert. Die Lösung wird auf 0 °C gekühlt und 5 mmol des α,β -ungesättigten Aminoesters (**19**, **20**, **21**, **22** und **23**) oder des *N*-Allylpyrrolidins (**24**, **25** und **26**) darin gelöst. Anschließend werden das abs. Säurechlorid (6 mmol) und dann die Trimethylaluminium-Lösung (0.51 mmol = 0.25 ml, 2 M in Toluol) jeweils über 5 min. dazugetropt (Septum, Spritze). Die Reaktionslösung wird bei 0 °C 24 h gerührt (für die Möglichkeit eines Druckausgleichs sorgen da während der Reaktion ein leichter Überdruck entsteht). Eine zweite, gleichgroße Portion Trimethylaluminium wird zugefügt. Die Reaktion wird insgesamt drei bis fünf Tage lang bei 0 °C gerührt. Zur Aufarbeitung wird durch tropfenweise Zugabe von gesättigter NaHCO_3 -Lsg. hydrolysiert (Bei ausreichend langsamer Zugabe der NaHCO_3 -Lsg ballt sich das entstehende Aluminiumoxid zusammen und es verbleibt eine klare Reaktionslösung). Die Chloroform Phase wird abgeschieden (bei kleinen Ansätzen abpipettiert). Danach genug Wasser zufügen um das restliche Na_2CO_3 /Alox-Gemisch aufzulösen. Die wässrige NaHCO_3 -Phase wird noch zweimal mit jeweils 20 ml Chloroform extrahiert (Durch eine Säure/Base-Trennung kann das Produkt nun vorgereinigt werden). Die das Produkt enthaltenden vereinigten organischen Phasen werden über MgSO_4 getrocknet. Nach abfiltrieren vom Trockenmittel wird das Solvens am Rotationsverdampfer vollständig abdestilliert. Enthält das Reaktionsöl über 10% des Eduktamins so wird es nach gründlicher Trocknung (azeotropes abdestillieren des Wassers mit Toluol) erneut den oben beschriebenen Reaktionsbedingungen ausgesetzt („Zweiter Reaktions-Zyklus“). Die Reinigung der Reaktionsprodukte erfolgt über eine Kieselgelsäule (Solvens EE:Hexan). Gegebenenfalls vorhandene diastereomere Produkte werden durch eine HPLC voneinander getrennt.