

Polymer-unterstützte Heterocyclen-Synthesen und Oxidative Modifizierungen von Steroiden

Vom Fachbereich Chemie
der Universität Hannover

Zur Erlangung des Grades

Doktor der Naturwissenschaften
– Dr. rer. nat. –

genehmigte Dissertation

von

Diplom-Chemiker Nuria Merayo Merayo
geboren am 26. Juni 1975 in Gijón, España

2003

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit von März 2000 bis Juli 2003 unter der Leitung von Prof. Dr. Andreas Kirschning am Institut für Organische Chemie der TU Clausthal und der Universität Hannover angefertigt.

Hannover, im Juni 2003

Referent: Prof. Dr. Andreas Kirschning

Koreferent: Prof. Dr. Hartmut Meyer

Tag der Prüfung: 17.07.2003

Zusammenfassung

Nuria Merayo

Polymerunterstützte Heterocyclen-Synthesen und Oxidative Modifizierungen von Steroide

Schlagworte: Heterocyclensynthese – Polymer – Steroid – Oxidationsmittel

Im Rahmen dieser Doktorarbeit wurden verschiedene Festphasen-gebundene Reagenzien verwendet, um eine Vielzahl von Heterocyclen und Steroide zu erhalten. Diese optimierten Prozeduren sind geeignet zur Automatisierung und Parallelisierung, um so einige kleine Heterocyclenbibliotheken zu synthetisieren. Die Heterocyclensynthese besteht aus drei bis fünf Schritten, deren Ausbeuten fast quantitativ sein sollten, um zusätzliche Reinigungsschritte zu vermeiden.

Die Synthese-Strategie wird durch die Einführung von Azid oder Thiocyanat initiiert, da diese sich einfach einfügen und auch modifizieren lassen. Der größte Teil der Beruhigungsmittel, Schmerzmittel und einige Antibiotika enthalten mindestens ein Stickstoffatom, deswegen sind stickstoffhaltige Heterocyclen pharmakologisch interessant. Die so synthetisierten Heterocyclen-Klassen sind Oxazole, Thiazole und Azetidine.

Der zweite Teil der vorliegenden Dissertation behandelt die Anwendung von modernen Oxidationsmitteln wie Dimethyldioxiran (DMDO), OxoneTM, *o*-Iodylbenzoesäure (IBX) oder Bis[(trifluor)acetoxyl]iodosobenzol (BTI) an Steroiden. Es wurden sieben Steroide und ein Triterpen getestet und dabei festgestellt, dass Östron-artige Steroide am reaktivsten sind, andererseits scheint das potenteste Oxidationsmittel DMDO zu sein. IBX und BTI haben sich als sehr spezifische Reagenzien erwiesen, da sie nur mit bestimmten Funktionalisierungen wie aromatische Ringe reagieren.

Es wurde versucht, einen Linker an das Steroid-Gerüst zu koppeln, der nach einer Modifizierung (vom Keton zum Dioxiran) intramolekulare, spezifische Oxidationen durchführen kann. Diese Prozedur wird weiter optimiert.

Zusätzlich beinhaltet dieser Teil die Synthese und weitere Optimierung des 1,3-Diketoharzes als Scavenger von Aminen und Hydrazinen. Darüber hinaus wurde das β -Ketoesterharz für die Synthese von Methyl-2,4-dihydropyrazol-3-on nach der „*catch and release*“ Technik verwendet.

Abstract

Nuria Merayo

Polymer Supported Heterocyclic Synthesis and Oxidative Steroid Modifications

Keyword: Heterocyclic Synthesis – Polymer – Steroid – Oxidation

We have used different polymer-bound reagents in the synthesis of a wide number of heterocycles. These processes are planned to be adapted to automation and parallelization in order to enable the synthesis of small compound libraries.

These heterocycles may be synthesized in three to five steps with yields of about 90% which avoids purification steps.

The used strategy utilizes the azide or thiocyanate moiety because both are easily to prepare and handle, and otherwise they are also precursors for medical substances like antibiotics, analgesic or sedatives. The synthesized classes of heterocycles were oxazoles, thiazoles und azetines.

Another part of this thesis is the application of modern oxidation reagents like dimethyldioxirane (DMDO), OxoneTM, IBX, bis[(trifluoro)acetoxy]iodobenzene in seven selected steroids and one triterpene. It was noticed that estrone derived structures are the most reactive ones. On one hand the strongest oxidation reagent was DMDO. On the other hand IBX and bis[(trifluoro)acetoxy]iodobenzene required an additional functionality in the substrate, like a benzyl group, for successfully modifying it.

We tried to introduce to a hydroxyl group of one steroid a linker. This linker contained an additional keto group which can serve as a tool for intramolecularly creating a dioxirane moiety. Thereby, the oxidant can be intramolecularly delivered to remote positions within the steroid frame work.

In addition, a 1,3-diketo resin was developed which is able to scavenge amines and hydrazines. Finally, the utilization of a polymer-bound β -ketoester for the preparation of methyl-2,4-dihydropyrazol-3-on in pure form was achieved.

A mis padres, abuelos y
a mi hermano favorito

„Si lloras porque no puedes ver el sol las lágrimas te impedirán ver las estrellas“
Proverbio arabe

„Procuremos ser mas padres de nuestro porvenir que hijos de nuestro pasado“
Miguel de Unamuno

Inhaltverzeichnis

I. Einführung	7
II. Einleitung	8
1. Grundlage der Polymerchemie	8
2. Vorarbeit zu diesem Thema	10
III. Aufgabenstellung	11
IV. Ergebnisse und Diskussion der Polymerchemie	16
1. Allgemeines	16
1.1. Synthese der Enolats	16
1.2. Neubeladung des Harzes	16
2. Addition des Iodazides	17
3. Modifizierung des Iodazides	18
3.1. Substitution am Iod	18
3.2. Staudinger-Reaktion	21
3.3. Reduktion der Iodazide mit Borhydrid	23
3.4. Eliminierung von HI	24
4. Modifizierungen des Vinylazids	26
4.1. Staudinger-Reaktion	26
4.2. Azawittig Reaktion	26
4.3. Diels-Alder Cycloaddition	27
5. α -Bromketonen und weitere Modifizierungen	27
5.1. Bromierung in α -Stellung von Ketonen und Aldehyden	28
5.2. α -Azidoketonen und Folgechemie	30
6. Darstellung eines neuen elektrophil-funktionalisierten Polymers	31
6.1. Addition des Iodthiocyanates	32
6.2. Isomerisierung von Iodthiocyanat	33
6.3. Cyclisierung von Isothiocyanat	34
6.4. Cyclisierung von Dithiocyanat	34
6.5. Cyclisierung von 2,3-Iodthiocyanatpropan-1-ol	35
V. Diskussion und Ausblick	36
VI. Einleitung über Steroide	37
VII. Aufgabenstellung	38
1. Steroide	38
2. Oxidationsmittel	39
3. Scavengerharz	41
VIII. Ergebnisse und Diskussion der Steroide	43
1. Reaktivität der Steroide	43
1.1. Oxidationen	43
1.2. Reduktion	43
2. Oxidationsmittel	44
2.1. o-Iodylbenzoesäure (IBX)	44
2.2. [Bis-(trifluoracetoxy)iod]benzol (BTI)	47
2.3. Oxone TM	50
2.4. Dimethyldioxiran (DMDO)	51
2.5. Festphasengebundene Oxidationsmittel	57
2.6. Intramolekulare Reaktionen mit DMDO	59
2.7. Polymergebundenes DMDO	61

3. Scavenger-Harz	64
3.1. Diketoharz	64
3.2. Evaluation eines β -Ketoesterharzes	65
IX. Diskussion und Ausblick	67
X. Experimenteller Teil	68
Allgemeines	68
Festphasen-unterstützte Mehrstufensynthesen in Lösung	
1. Festphasen-unterstützte Mehrstufensynthesen in Lösung	69
1.1. Synthese der Enolats	69
1.2. Neubeladung des Harzes	71
2. Addition des Iodazides	72
3. Modifizierung des Iodazides	76
3.1. Substitution am Iod	76
3.2. Eliminierung von HI	78
4. Modifizierungen des Vinylazids	80
4.1. Staudinger-Reaktion	80
4.2. Azawittig Reaktion	80
4.3. Diels-Alder Cycloaddition	82
5. α -Bromketonen und weitere Modifizierungen	82
5.1. Bromierung in α -Stellung von Ketonen und Aldehyden	82
5.2. α -Azidoketonen und Folgechemie	85
6. Darstellung eines neuen elektrophil-funktionalisierten Polymers	87
6.1. Addition des Iodthiocyanates	87
6.2. Isomerisierung von Iodthiocyanat	90
6.3. Cyclisierung von Isothiocyanat	91
Reaktivität von Oxidationsmittel	
1. Oxidationsmittel	91
1.1. <i>o</i> -Iodylbenzoesäure (IBX)	91
1.2. [Bis-(trifluoracetoxy)iod]benzol (BTI)	93
1.3. Dimethyldioxiran (DMDO)	97
1.4. Festphasengebundene Oxidationsmittel	104
1.5. Intramolekulare Reaktionen mit DMDO	107
2. Scavenger-Harz	109
2.1. Diketoharz	109
2.2. Evaluation eines β -Ketoesterharzes	116
XI. Röntgen Strukturen	118
XII. Literaturverzeichnis	134

Verzeichnis der verwendeten Abkürzungen

abs.	absolut
APT	attached proton test
ber.	berechnet
Bn	Benzyl-
BTI	[bis-(trifluoracetoxy)iod]benzol
COSY	Correlation spectroscopy
d	Tag
DC	Dünnschichtchromatographie
DCM	Dichlormethan
DEE	Diethylether
DEPT	distortionless enhancement by polarisation transfer
DMDO	Dimethyldioxiran
DMF	Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
EE	Essigsäureethylester
Äq.	Äquivalente
Et	Ethyl
Fp.	Festpunkt
GC	Gaschromatographie
gef.	gefunden
h	Stunde
IBX	<i>o</i> -Iodylbenzoesäure
IR	Infrarot-Spektroskopie
KHDMS	Kaliumhexamethyldisilazid
konz.	konzentriert
LDA	Litiumdiisopropylamid
LM	Lösungsmittel
M	molar
Me	Methyl-
min	Minute
MS	Massenspektrometrie
NMR	nuclear magnetic resonance
PE	Petrolether
Ph	Phenyl-
Poly	Polymer
Py	Pyridin
R	organischer Rest

RT	Raumtemperatur
TBS	<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl-
TES	Triethylsilyl
^t Bu	<i>tert</i> -Butyl-
TEA	Triethylamin
Temp	Temperatur
theor.	theoretisch
THF	Tetrahydrofuran
TMS	Trimethylsilyl-
TOCSY	total correlation spectroscopy

I. Einführung

In dieser Doktorarbeit wurden zwei Themen bearbeitet, die auf den ersten Blick nichts miteinander zu tun haben, außer der Verwendung von Polymer-unterstützter Synthese.

Es wird im ersten Teil über die Suche nach neuen Verfahren zur Darstellung von Heterocyclen mit Festphasen-gebundenen Reagenzien berichtet. Hier werden alle Aspekte der Polymerchemie vorgestellt, indem alle Methoden der Kombinatorischen Chemie verwendet werden. Dieser Teil der Dissertation wurde in Rahmen einer Zusammenarbeit mit der Bayer AG fertig gestellt. Es wurden die Nachteile und Vorteile jeder Methode herausgearbeitet.

Der zweite Teil beschäftigt sich mit der Derivatisierung einer großen Zahl von Steroiden, die auch teilweise über Polymer-unterstützte Reagenzien verlaufen soll. Während dieser Arbeit wurden verschiedene Steroide auch durch ungewöhnliche Reaktionen synthetisiert. Damit wurde die Reaktivität von Dimethyldioxiran, OxoneTM, *o*-Iodylbenzoesäure und [Bis-(trifluoracetoxy)iod]benzol untersucht. Diese Arbeit wurde durch Solvay Pharmaceuticals GmbH gefördert.

Zusätzlich wird ein neues Abfangreagenz für Amine und Hydrazine vorgestellt, das zusätzlich auch in oxidativen Reaktionen eingesetzt werden kann.

II. Einleitung

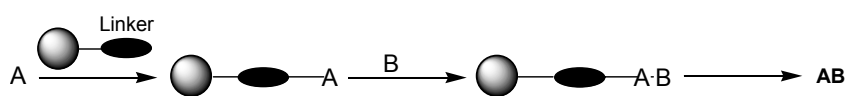
1. Grundlagen der Polymerchemie

In den letzten 20 Jahren hat der Bedarf nach neuen, spezifischeren Antibiotika und Medikamenten stark zugenommen. Die Synthese dieser Medikamente wurde bisher über traditionelle Lösungsschemie erreicht. Da sich der Durchsatz in Bioassays sehr erhöht hat und viele Substanzen in kurzer Zeit getestet werden können, kann der Bedarf an neuen Substanzen jetzt nur noch durch kombinatorische Chemie¹ gedeckt werden. Polymer-unterstützte Synthesen ermöglichen in kurzer Zeit eine drei- bis fünfstufige Synthese (vide infra).

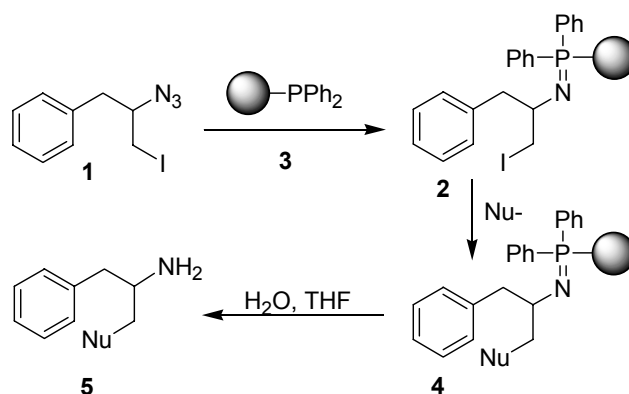
Polymer-unterstützte Synthesen haben nicht nur die Chemie vereinfacht, sondern auch, z. B. im Fall des Merrifield-Harzes², die Herstellung von kleinen Peptiden ermöglicht. Hierbei handelt es sich um den ersten wichtigen Verwendungszweck für die Methode A (Schema 1). Es gibt im Prinzip vier verschiedene Methoden, in denen Polymere benutzt werden können.

Schema 1: Methoden in der kombinatorischen Chemie.

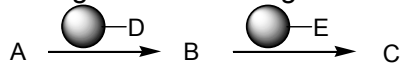
Methode A: Synthese an fester Phase.



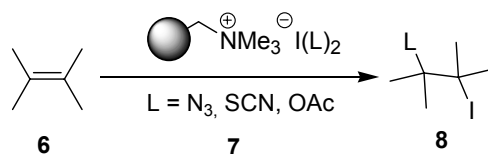
Beispiel:



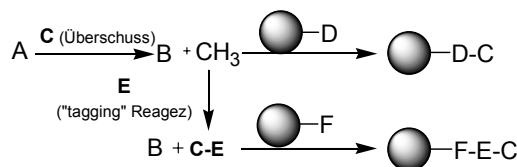
Methode B: Polymer – gebundene Reagenzien und Katalysatoren.



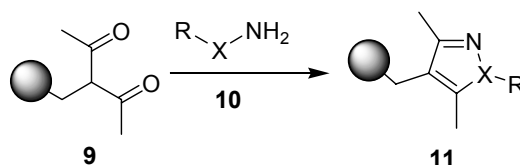
Beispiel:



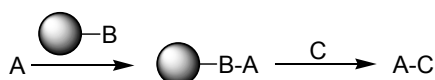
Methode C: Polymer – gebundene Abfangreagenzien.



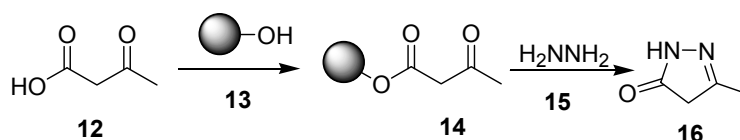
Beispiel:



Methode D: „Capture-release“ Methode.



Beispiel:



Methode A ist vergleichbar mit der klassischen Variante in Lösung. In diesem Fall werden die Substrate vorher an der festen Phase gebunden. Durch das Triphenylphosphanharz **3** z.B. werden Azide **1** reduziert und auf dem Polymer immobilisiert. Nach chemischer Modifikation wird das Amin **5** durch einfache Hydrolyse in Lösung gebracht. Die Methoden B, C und D wurden aus der Methode A entwickelt.

Im Fall der Methode B werden die Reagenzien vorher auf der Festphase **7** immobilisiert. Die so dargestellten Festphasen-gebundenen Reagenzien können dann z.B. zur Modifikation des Olefins **6** verwendet werden. Auf diese Weise werden die meisten der im Rahmen dieser Arbeit bearbeiteten Reaktionen durchgeführt.

Methode C ist mit einer Reinigungsstufe vergleichbar. Hierbei werden so genannte *Scavenger*-Harze eingesetzt. Sie ermöglichen den Einsatz eines Überschusses an Reagenz ohne anschließendes Reinigungsproblem, da die Reaktionslösung nur mit dem Scavenger-Harz versetzt und filtriert werden muss. Aus diesem Grund wurde das Diketonharz³ **9** entwickelt, um Amine und Hydrazine zu entfernen.

Methode D verwendet ein Abfangreagenz, durch das ein immobilisiertes Edukt erhalten wird. Der β -Ketoester **12** z. B. wird auf der festen Phase kovalent gebunden und anschließend mit Hydrazin **15** unter Abspaltung zum 5-Methyl-2,4-dihydro-pyrazol-3-on **16** cyclisiert.

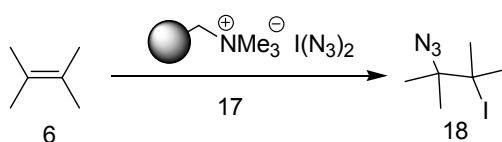
Harze sind dreidimensional vernetzte Polymere, die nicht löslich sind. Die Festphasen-gebundenen Reagenzien haben andere Eigenschaften als die entsprechenden Reagenzien in Lösung, weil die reaktiven Stellen im Polymer nicht frei zugänglich sind. Der Vorteil liegt wie bei der heterogenen Katalyse in der unkomplizierten Entfernung des Polymers. Zusätzlich kann das Polymer-gebundene Reagenz im Überschuss in den Reaktionen eingesetzt und durch einfache Filtration wieder entfernt werden.

Es werden in dieser Doktorarbeit zwei Harzklassen verwendet. Die macroretikularen Harze wie Amberlite IRA-900 sind strukturell stabiler und haben deswegen eine längere Lebensdauer. Dieses Harz hat einen großen Porendurchmesser und ermöglicht deshalb die Annäherung von großen Molekülen an das reaktive Zentrum. Die gel-artigen Harze wie Amberlite IRA-400 sind nicht so langlebig. Diese Polymere zeigen aber eine höhere Selektivität, da Moleküle erst durch die Gel-Struktur diffundieren müssen und so nur kleine Moleküle das reaktive Zentrum erreichen können⁴.

2. Vorarbeiten zu diesem Thema

Aus mehrjährigen Forschungstätigkeiten der Arbeitsgruppe Kirschning⁵ zu dem Themenkomplex Festphasen-gebundene Reagenzien⁶ resultierte eine Gruppe von funktionalisierten Polymeren auf Ionenaustauscherbasis, die so genannten Haloat(I)-Komplexe. Diese funktionalisierten Polymere sollen im Rahmen des vorliegenden Projektes für den Einsatz in Festphasen-unterstützten Mehrstufensynthesen untersucht werden. Als besonders interessanter Iodat(I)-Komplex wurde das Bisazidoiodat(I)-Anion **17** identifiziert, da es die synthetisch wertvolle 1,2-Iodazidierung von Alkenen erlaubt (Schema 2).⁷ Die Verbindungen wurden klassisch hergestellt trotz der Gefahr, dass das in der Reaktion eingesetzte Iodazid während der Reinigung explodieren kann. Die Polymer-unterstützte Variante hingegen ist nicht nur hoch reaktiv, sondern auch aufarbeitungsfreundlich und ungefährlich.

Schema 2: Addition in Doppelbindungen.



Aus den so gewonnenen 1-Azido-2-iodiden **18** lässt sich eine vielfältige Synthesechemie hin zu verschiedenen N-Heterocyclen⁸ entwickeln.

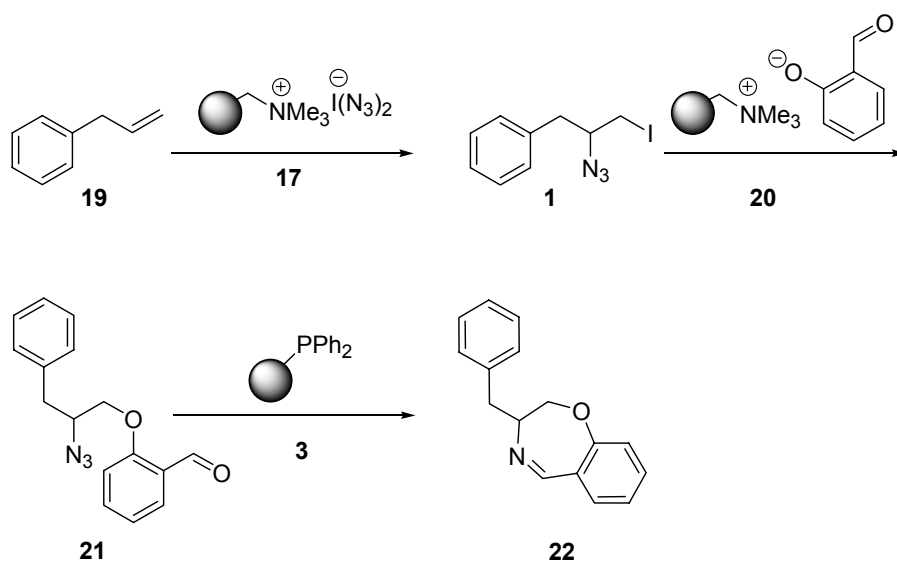
Die Mehrstufensynthese sollte folgende Rahmenbedingungen erfüllen:

1. Synthese und/oder Aufarbeitung mit Hilfe von funktionalisierten Reagenzien/Scavenger-Harzen,
2. isomerenreine Produkte liefern,
3. hohe Ausbeuten der Einzelschritte,
4. pharmazeutisch interessante N-Heterocyclen als Zielmoleküle haben und
5. Automatisierbarkeit der Sequenz ermöglichen.

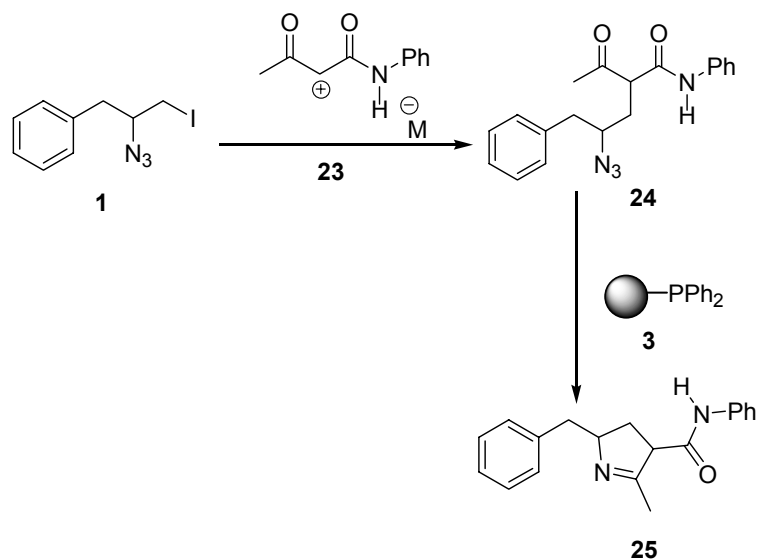
III. Aufgabenstellung

Eine anvisierte, vollständig durch funktionalisierte Polymere gestützte Synthesesequenz ist in Schema 3 skizziert. Ausgehend von Allylbenzol **19** kommen für die Synthese von Benzoxepinen **22** drei Polymer-gebundene Reagenzien zum Einsatz. Es sind dies der Iodat(I)-Komplex **17**, der immobilisierte Salicylaldehyd **20** und Festphasen-gebundenes Triphenylphosphan **3**.⁹

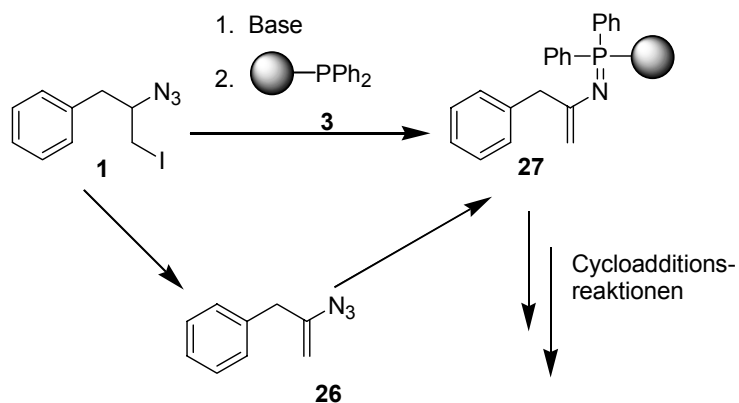
Schema 3: Dreistufensynthese zu Benzoxepinen.



Nach ähnlichem Muster erfolgt die geplante Synthese zu Dihydropyrrol-Derivaten **25** (Schema 4). Der Einstieg in diese Chemie stellt in beiden Fällen die Iodazidierung von Allylbenzol **19** unter Bildung des 1,2-Addukts **1** dar. Nachfolgende Substitution des terminalen Iodids durch verschiedene immobilisierte Nucleophile wie **20** oder **23** liefert die Azide **9** bzw. **24**. Reduktion der Azidofunktion unter Staudinger-Bedingungen, hier allerdings mit Hilfe des Polymer-gebundenen Triphenylphosphans **3**, sollte schließlich zu den Ringschlussprodukten **22** bzw. **25** führen.

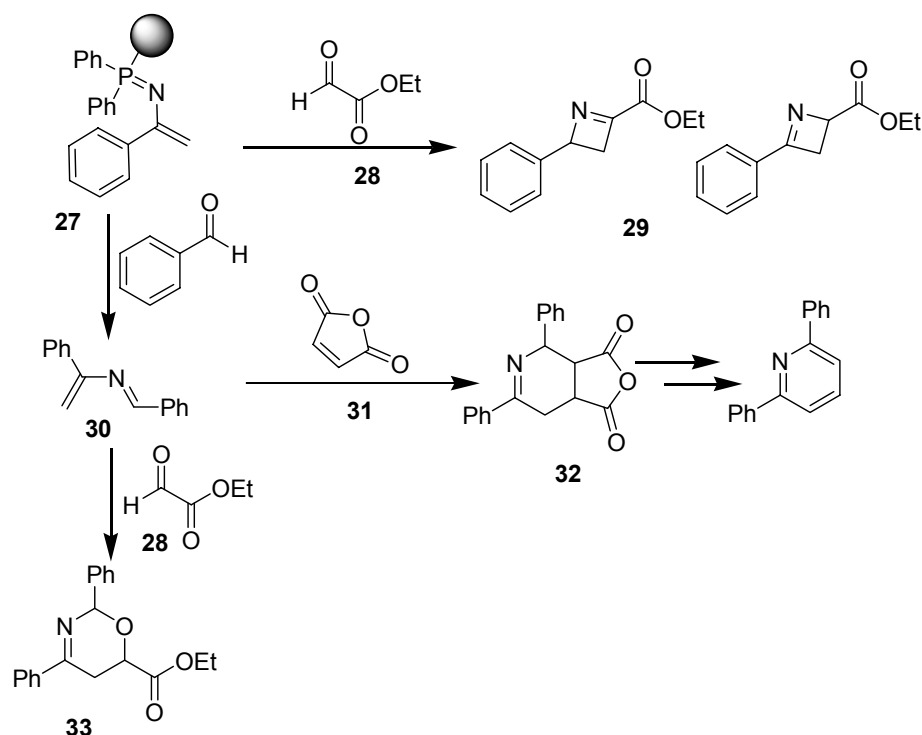
Schema 4: Mehrstufensynthese zu Dihydropyrrol-Derivaten.

Des Weiteren wurde versucht, eine Folgechemie zu entwickeln, die auf der Eliminierung von Iodwasserstoffsäure aus dem primären Additionsprodukt **1** zum Vinylazid basiert (Schema 5). Immobilisierung des Vinylazids **26** als Phosphininimin **27** durch Staudinger-Reaktion sollte die Nutzung dieser Heterodiene für eine vielseitige Cycloadditionschemie erlauben, wobei die Vorteile der „resin capture and release“-Technik¹⁰ genutzt werden können.

Schema 5: Folgechemie des Vinylazids **26**.

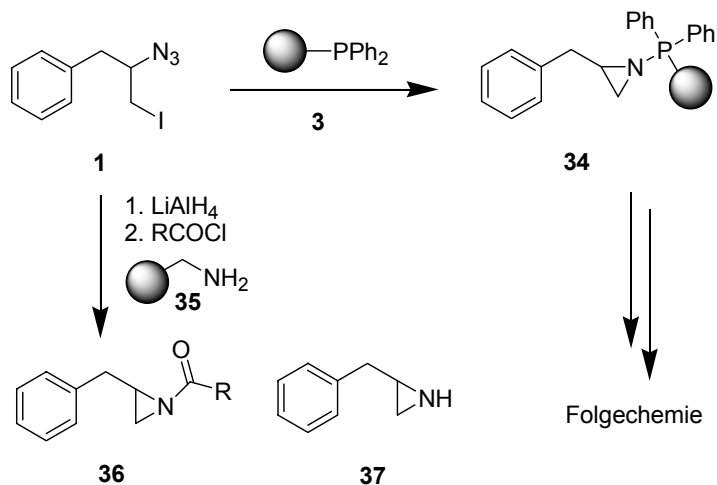
Vinylazide **26** haben ein breites Reaktivitätsspektrum. Durch Cycloadditionen lassen sie sich zu vielen verschiedenen Heterocyclen umwandeln, die nicht alle literaturbekannt sind (Schema 6).

Schema 6: Vinylazide Cycloadditionen.



Die Reduktion von 2-Iodaziden **1** lässt sich mit Lithiumaluminiumhydrid erreichen.⁷ Die Reaktion liefert Aziridine **37**, die sich zu **36** acylieren lassen. Zusätzlich gestaltet sich die Abtrennung der reaktiven freien Aziridine **37** von aluminiumhaltigen Abfällen als schwierig. Deshalb wurde nach alternativen Reduktionsstrategien gesucht (Schema 5), die zu saubereren Umsetzungen führen. Hier kann ebenfalls das Festphasen-gebundene Phosphan **3** als eine Alternative herangezogen werden, da die immobilisierten Aziridine **34** eine vielfältige hydrolytische und Ringöffnungschemie zulassen (Schema 7)

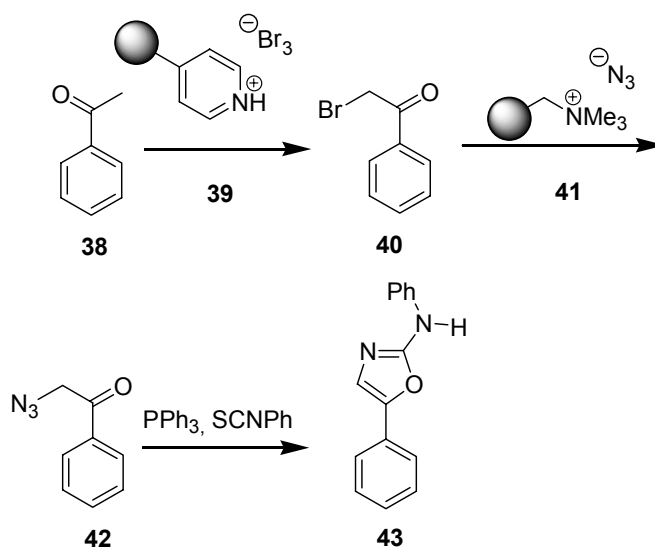
Schema 7: Reaktionswege über Aziridine.



Eine weitere Möglichkeit der selektiven Einführung von Aziden ist die Substitution am α -

Bromketon **40** durch Festphasen-gebundenes Azid. Die so erhältlichen 1-Azidoketone **42**¹¹ können mit Phenylisothiocyanat zu den Aminooxazolinen **43** weiterreagieren¹² (Schema 8).

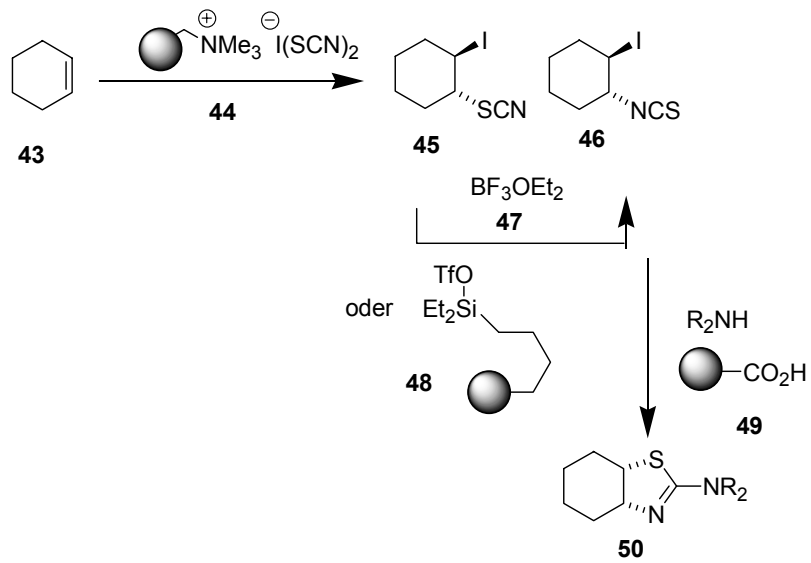
Schema 8: Mehrstufensynthese zu Aminooxazolinen.



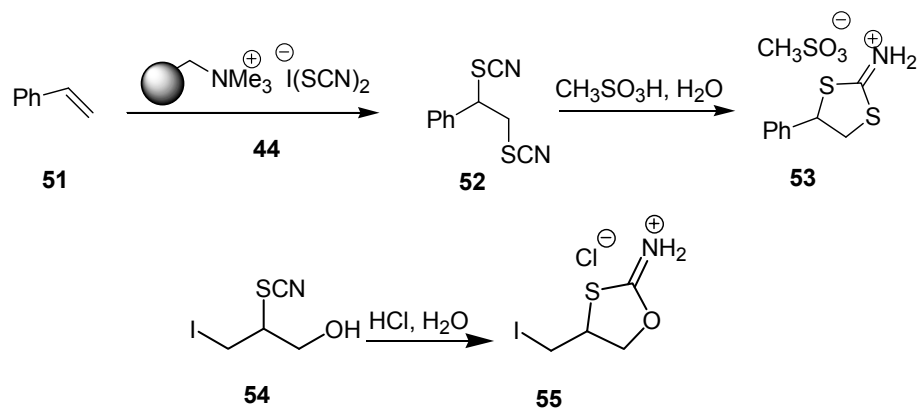
Für die α -Bromierung von Ketonen wurden drei Bromierungsharze getestet; kommerziell-erhältliches und selbst präpariertes Polymer-gebundenes Tetramethylammoniumperbromid sowie das Polymerpyridiniumperbromid **39**.^{13,14}

Ein weiteres Festphasen-unterstütztes Synthesekonzept zu Heterozyklen ergibt sich aus der Thiocyanatoiodierung von Alkenen unter Bildung von Iodthiocyanaten wie **45** oder den Isomeren Isothiocyanaten **46** (Schema 9).

Sollte sich das 1,2-Addukt **45** bilden, muss eine durch Lewisäuren **47** oder **48** induzierte Isomerisierung zu **46** vorgenommen werden.¹⁵ Die Umsetzung der 2-Iodoisothiocyanate **46** mit Aminen liefert dann Aminothiazoline **50**,¹⁶ wobei die Aufarbeitung und Reinigung beider Reaktionen durch die Scavenger-Technik erfolgen soll. Die 1,2-Funktionalisierung zu den Addukten **47** und **46** wurde unter verschiedenen Reaktionsbedingungen (normale Atmosphäre, Stickstoffatmosphäre, Licht) durchgeführt¹⁷.

Schema 9: Mehrstufensynthese zu Aminothiazolen 50.


Analog könnten auch Dithiolane **53** oder Oxathiolane **55** aus Dithiocyanaten **52** und Thiocyanaten **54** synthetisiert werden, wobei keine Isomerisierung erforderlich wäre (Schema 10).

Schema 10: Thiocyanaten-Cyclisierung.


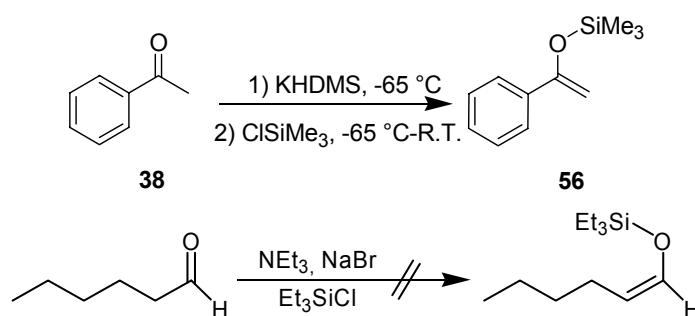
IV. Ergebnisse und Diskussion

1. Allgemeines

1.1. Synthese der Enolats

Die benötigten Silylenolether wurden unter Standardbedingungen [Kaliumhexamethyldisilazan (KHMDS) in Toluol, $-65\text{ }^{\circ}\text{C}$] hergestellt wobei das Enolat mit einem Chlorsilan abgefangen wurden. Die so gewonnenen Silylenolether wurden ohne weitere Reinigung eingesetzt (Schema 11).

Schema 11: Synthese des Enolethers **56**.



Es wurde auch versucht, Hexanal mit Triethylamin, Natriumbromid und Triethylchlorsilan umzusetzen. Der Enolether war wahrscheinlich so labil, dass er während der Aufarbeitung zerstört wurde (Schema 11).

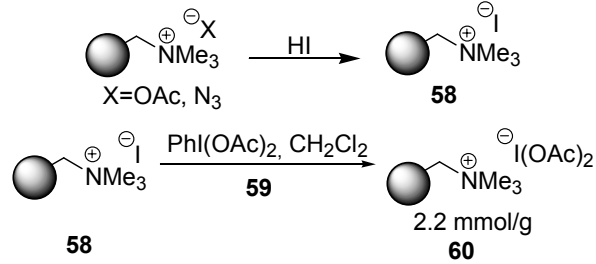
1.2. Neubeladung des Harzes^{9,10}

Die verwendeten Polymere wurden im Allgemeinen auf Basis von Anionenaustauschreaktionen dargestellt.

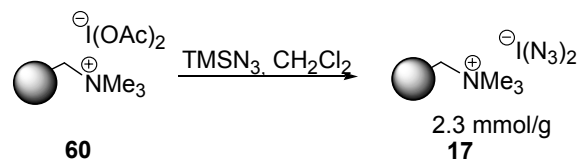
Hydroxidationen werden am einfachsten ausgetauscht, da sie am schwächsten an das Harz gebunden werden.¹⁸ Deshalb wurden die Polymere manchmal, ausgehend von der mit Hydroxid-Ionen beladenen Form (OH^- -Form), mit den gewünschten Anionen umgesetzt (Tabelle 1).

Tabelle 1: Affinität von verschiedenen Anionen an Polystyroltetramethylammonium.¹⁸

$\text{ClO}_4 > \text{SCN} > \text{I} > \text{NO}_3 > \text{Br} > \text{HSO}_4, \text{HSO}_3 > \text{NO}_2 > \text{Cl} > \text{HCO}_3 > \text{CH}_3\text{CO}_2 > \text{OH} > \text{F}$

Schema 12: Herstellung des Bis(acyloxy)iodat(I)-Harzes (**60**).

Das Harz **17** oder **60** wurde nach der Benutzung wieder mit Iodid beladen. Durch Reaktion mit Bis(acyloxy)iodbenzol (**59**) wurde das Polymer-gebundene Iodat-(I)-Harz **60** hergestellt.

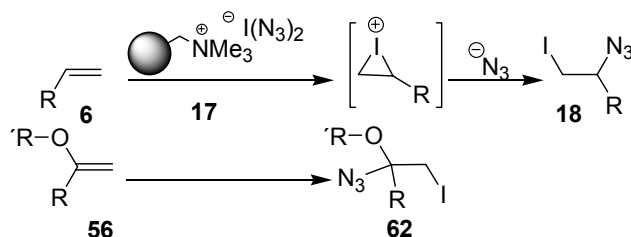
Schema 13: Herstellung des Bis(azido)iodat(I)-Harzes (**17**).

Danach wurden die Liganden am zentralen Iodatatom ausgetauscht, um das Bis(azido)iodat(I)-Harz **17** herzustellen. Die Beladung wurde über die Zunahme des Gewichts berechnet und mittels IR-Spektroskopie kontrolliert. Die so berechneten Beladungen waren in dem Fall des Bis(acyloxy)iodat-Polymers **60** nicht genau zu bestimmen, da Iodid freigesetzt wurde und diese nur schwer vollständig zu entfernen waren. Der ungefähre Wert der Beladung wurde mit 2.2 mmol/g bestimmt.

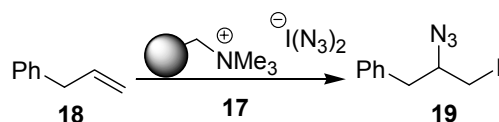
2. Addition von Iodazide an olefinische Doppelbindungen^{10,12}

Der erste Schritt ist die Addition von Iod an das Olefin **6** unter Bildung eines Iodonium-Kations (Schema 14).

Der zweite Schritt stellt die Öffnung des Iodonium-Kations durch eine rückseitige Substitutionsreaktion dar. Die Addition liefert erwartungsgemäß das Markovnikov-Produkt. Die spätere Substitution des Iodids gegen verschiedenen Nukleophile, z.B. β -Ketoamide Salicylat, verlief erfolglos. Aus diesem Grunde wurde die Iod-azid-Einführung an Enolen **56** untersucht, um so auch α -Azidoketone zugänglich zu machen, ohne eine nukleophile Substitution zu erfordern. Auch hier wird erwartungsgemäß das für die Folgechemie wenig geeignete 1,2-Addukt **62** gebildet.

Schema 14: Addition des Iodazides.

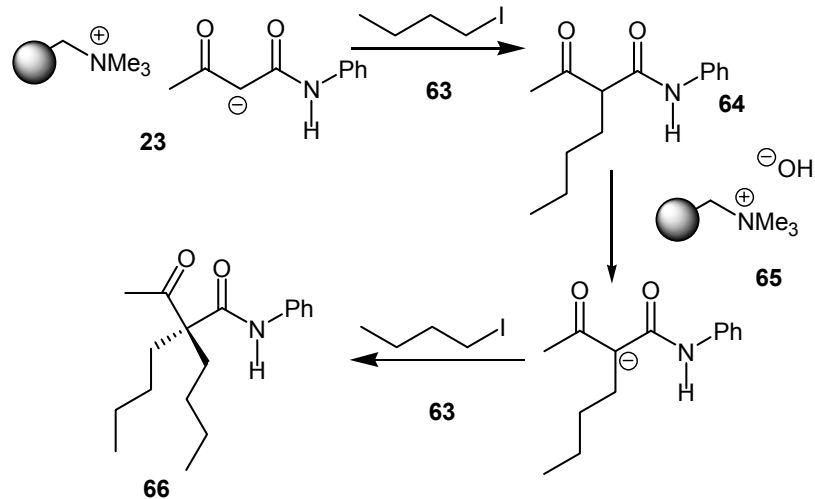
Die Iodazidierung von Olefinen wurde in unterschiedlichen Lösungsmitteln optimiert und mit unterschiedlichen Stöchiometrien durchgeführt. (Tabelle 2). Der Umsatz nimmt zu, je mehr Harz benutzt wird. Das optimale Lösungsmittel ist Dichlormethan, da das Polymer besser quellen kann und die Olefine einfacher das reaktive Zentrum erreichen können. Das Produkt ist in Dichlormethan gut löslich und wird schneller von den reaktiven Zentren entfernt. Deswegen haben vermutlich keine Nebenreaktionen stattgefunden.

Tabelle 2: Optimierung der Iodazidierung.

Äq. Harz : Äq. Edukt	Lösungsmittel	Nebenprodukte	Zeit	Ausbeute (%)
6:1	DMSO	3	30 min	41.2
6:1	THF	4	30 min	36.0
6:1	Dioxan	4	30 min	20.0
6:1	DMF	4	30 min	17.5
6:1	CH ₂ Cl ₂	0	20 min	>99
4:1	CH ₂ Cl ₂	0	9 h	>99
3:1	CH ₂ Cl ₂	0	20 d	>99

3. Modifizierung des Iodazides**3.1. Substitution am Iod**

Die anschließende Substitution mit Polymer-gebundenen Nukleophilen wurde zunächst mit Butylliodid als Elektrophil getestet (Schema 15).

Schema 15: Mechanismus der Substitution¹⁹.

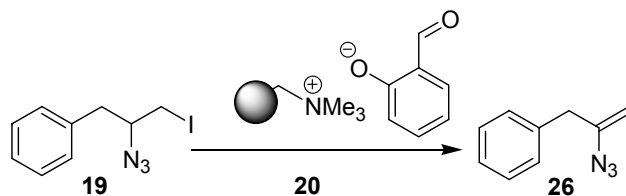
Das alkylierte β -Ketoamid **64** wurde durch eine $\text{S}_{\text{N}}2$ -Substitution mit Polymer-gebundenem β -Ketoamid-Anion dargestellt.

Bei Raumtemperatur wird das doppelt substituierte Produkt erhalten, was bedeutet, dass das Nukleophil **63** nach der ersten Alkylierung durch überschüssige Base deprotoniert wird und dann die zweite Substitution eingeht.

Um das monoalkylierte Produkt **64** zu erhalten, wurde die Reaktion bei 0 °C durchgeführt. Die Reaktion war aber auch unter diesen Bedingungen nicht selektiv.

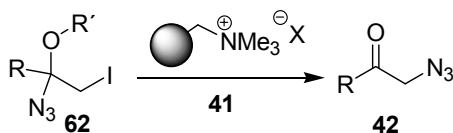
Die Sequenz wurde mit dem Iodazid **19** wiederholt, wobei als einziges Produkt das Eliminierungsprodukt **26** charakterisierbar war.

Verschiedene weitere Nukleophile (Salicylsäureethylester, Salicylaldehyd, Cyanid) ergaben das gleiche Ergebnis. Die Substitution mit Salicylaldehyd wurde in verschiedenen Lösungsmitteln und für verschiedene Reaktionszeiten optimiert. Es wurden aber nur geringe Mengen Eliminierungsprodukt isoliert. Die Polarität des Lösungsmittels scheint keinen Einfluss auf das Ergebnis zu haben (Tabelle 3).

Tabelle 3: Substitution des Iods

Äq H : Äq Azid	Lösungsmittel	Zeit (h)	Nebenprodukt
1:1	THF	72	4
1.5:1	DMF	48	5
1.5:1	EtOH	48	3
2.5:1	CH ₂ Cl ₂	96	5
6.7:1	DMSO	24	1

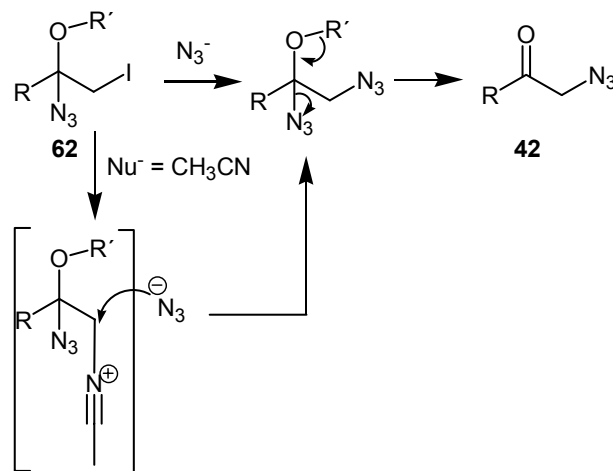
Die Substitution wurde auch mit dem Iodazid-Produkt **62** aus dem Silylenolether **56** durchführt. Mit diesem Verfahren wurde das α -Azidoketon **42** dargestellt, welches den Zugang zu diversen Heterocyclen eröffnet (Tabelle 4).

Tabelle 4: Substitution des Iods

Edukt (R), (R')	X ⁻	Zeit (d)	Ausbeute (%)	Lösungsmittel
<i>tert</i> -Butyl, Triethylsilyl	Salicylaldehyd	6	0	Benzol
Phenyl, Triethylsilyl	Salicylaldehyd	6	0	Benzol
<i>tert</i> -Butyl, Triethylsilyl	Thiophenol	4	0	Toluol
<i>tert</i> -Butyl, <i>tert</i> - Buthyldimethylsilyl	Thiophenol	3	0	Toluol
Phenyl, Triethylsilyl	Azid	3	83	Acetonitril
<i>tert</i> -Butyl, Triethylsilyl	Azid	1	20	Acetonitril
Phenyl, Triethylsilyl	Azid	3	0	CH ₂ Cl ₂
<i>tert</i> -Butyl, <i>tert</i> - Buthyldimethylsilyl	Azid	7	0	CH ₂ Cl ₂
Phenyl, Triethylsilyl	Cyanid	3	0	CH ₂ Cl ₂

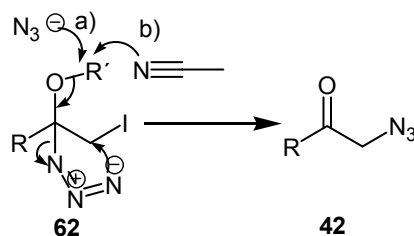
Es ist bemerkenswert, dass nur die Substitution mit Azid erfolgreich durchgeführt werden kann. Azide sind kleine und starke Nucleophile. Der Grund hierfür liegt wahrscheinlich in dem sterisch anspruchsvollen Iodid begründet, welches zwar durch das kleine und nukleophile Azid aber nicht durch große Nucleophile wie z.B. Salicylat oder Thiophenolat oder Cyanid, substituiert werden kann. Die Lösungsmittel spielen eine sehr wichtige Rolle, da die Edukte labil sind und in Dichlormethan disproportionieren. Acetonitril kann bekanntermaßen den Übergangszustand der Substitution durch Komplexierung stabilisieren und so die Substitution begünstigen. Im Fall des Triflats stabilisiert Acetonitril das Carbocation²⁰ (Schema 16).

Schema 16: Mechanismus der Substitution.



Eine weitere Erklärung für die Substitution wäre eine 1,2-Wanderung, die durch a) Azid oder mit b) Acetonitril erzwungen wird. Um diesen Mechanismus zu erhärten, wäre es interessant, das Iodidazid-Produkt nur mit Acetonitril zu behandeln oder mit anderen Nucleophilen in Acetonitril die Reaktion durchzuführen (Schema 17).

Schema 17: Mechanismus der Umlagerung.



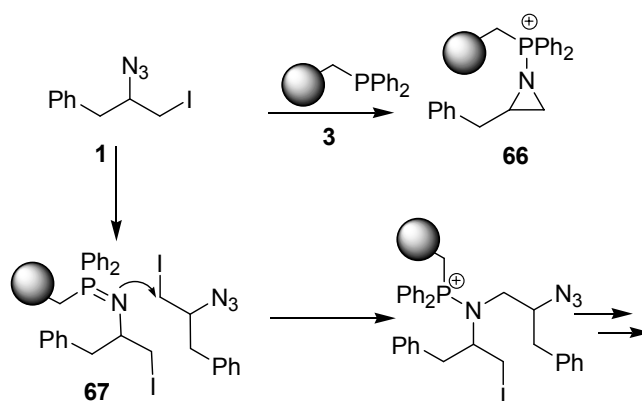
3.2. Staudinger-Reaktion

Um das Problem der Substitution zu lösen, wurde versucht, die Iodazide an Triphenylphosphan-bebundenem Polymer **3** zu binden.²¹ Es wurde eine starke Gasentwicklung (N_2) unter gleichzeitigem Verlust von Iodazid aus der Lösung beobachtet. Daher scheint die Kopplung an das Polymer gesichert (Schema 18).²² Der nächste Schritt in

der Reaktionsfolge, die Substitution, fand nicht statt. Es wurde nicht das Wittig-Produkt, sondern laut Literatur ein Aziridin²³ erhalten, das stabil ist und nicht geöffnet werden konnte.²⁴ Um die Aziridine abzuspalten würde laut Literatur ein starkes Reduktionsmittel, wie LiAlH_4 ,²⁵ benötigt. Allerdings ließ sich nach Behandlung, mit Lithiumaluminiumhydrid, Wasser, und verschiedenen Basen kein Produkt isolieren.

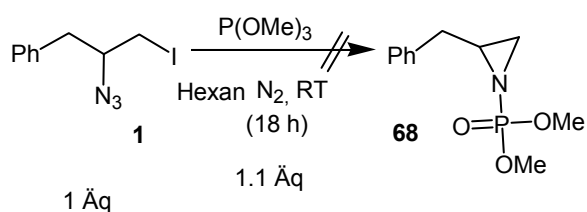
Das intermediär entstehende Imin **67** könnte ebenfalls als Nukleophil fungieren und eine Polymerisation starten. Dieses so synthetisierte Polymer würde auf dem Harz bleiben und nicht mehr in Lösung freigesetzt werden.

Schema 18: Substitution am Polymer.



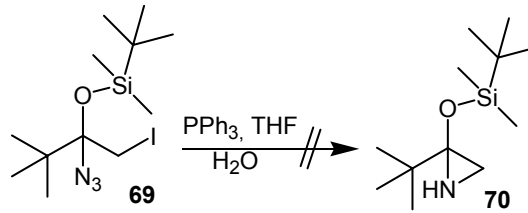
Aziridine sind stabile Verbindungen, die auf dem Harz nicht hydrolysierbar sind. Deswegen wurde die gleiche Reduktion in Lösung durchgeführt (Schema 19). Allerdings wurde kein Produkt isoliert.

Schema 19: Aziridin Herstellung.



3.2.1. Reduktion von Silyloxyaziden

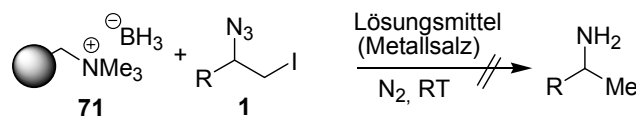
Zu einer Lösung von Triphenylphosphan in THF wurde das Azid **69** hinzugegeben. Nach einer Reaktionszeit von achtzehn Stunden wurde die Bildung eines gelben Feststoffes (Triphenylphosphanoxid) beobachtet. Es konnte kein einheitliches Produkt isoliert werden.

Schema 20: Staudinger-Reaktion des Sililethers.

3.3. Reduktion der Iodazide mit Borhydrid

3.3.1 Borhydrid-Harz

Konventionelles Polymer-gebundenes Borhydrid²⁶ **71** sowie verschiedene mit Metallsalzen dotierte Varianten wurden für die Reduktion der 1,2-Addukte **1** bzw. **72** getestet. Die Edukte reagieren spontan ab, wobei in der Regel komplexe Produktgemische mit einem sehr polarem Hauptprodukt entstehen. Deshalb wurde versucht, das Rohproduktgemisch in Pyridin mit Essigsäureanhydrid zu acylieren; bisher wurden allerdings keine Reaktionsbedingungen gefunden, die eine präparativ akzeptable Reduktion zulassen (Tabelle 5).

Tabelle 5: Reduktion mit Borhydrid-Harz

R	Äq. Azid : Äq. Harz	Lösungsmittel	Zeit (h)	Metallsalz	Nebenprodukte
PhCH ₂	1:5	MeOH	9	CuSO ₄ ·5H ₂ O	2
PhCH ₂	1:5	MeOH	29	Ni(OAc) ₂ ·4H ₂ O	2
PhCH ₂	1:5	MeOH	22	– ^{a)}	3
PhCH ₂	1:5	MeOH	50	CoCl ₂ ·6H ₂ O	2
PhCH ₂	1:5	H ₂ O	6	CoCl ₂ ·6H ₂ O	– ^{b)}
PhCH ₂	1:4	H ₂ O	2	CoCl ₂ ·6H ₂ O	5
PhCH ₂	1:4.5	H ₂ O	3.5	CoCl ₂ ·6H ₂ O	– ^{b)}
Ph	1:4	MeOH	0.5	Ni(OAc) ₂ ·4H ₂ O	4

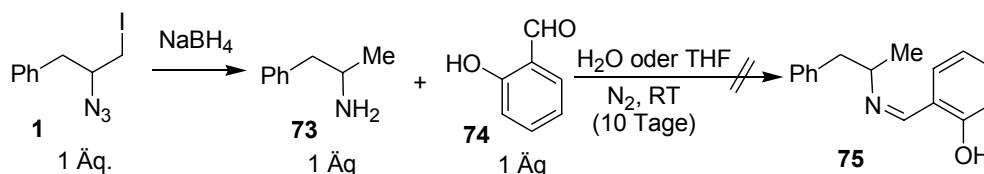
a) Die Reaktion ist nicht vollständig. b) Es könnte die Zahl Produkte nicht bestimmt werden.

3.3.2 Natriumborhydrid Reduktion

Weil die Reduktion mit dem Borhydrid-Polymer **71** nicht erfolgreich war, wurde der direkte Einsatz von Natriumborhydrid in Lösung²⁷ getestet. Leider erwiesen sich die Produkte sogar in Essigsäureanhydrid als instabil.

Auch nach der direkten Umsetzung des Rohprodukts **73** mit Salicylaldehyd **74** ließ sich kein Abfangprodukt (die korrespondierende Schiffsche Base **75**) isolieren (Schema 21).

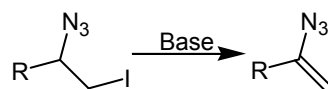
Schema 21: Reduktion mit Natriumborhydrid.



3.4. Eliminierung von HI^{12,22}

Da sich bei Substitutionen der Iodazid-Produkte so viele Probleme ergaben, wurde die Eliminierung von HI versucht.

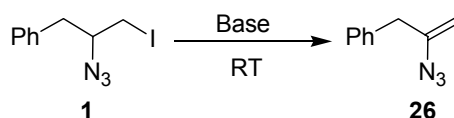
Schema 22: Eliminierung von HI.



3.4.1. Eliminierung mit Base in Lösung

Hier wurde die Base in Lösung dazugegeben, um dann im Folgenden mit Scavenger-Harzen arbeiten zu können. Das entstandene Vinylazid **26** zeigt eine Tendenz zur Zersetzung (Tabelle 6).

Tabelle 6: Eliminierung des Iodids in Lösung



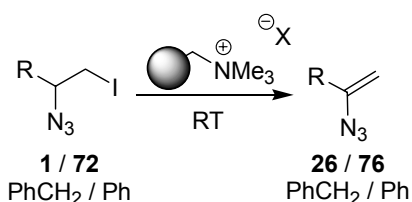
Base	Äq. Azid : Äq. Base	Solvent	Zeit (h)	Temp (°C)	Ausbeute (%)	Nebenprodukt
DBU ^{a)}	1:2.2	CH ₂ Cl ₂	48	rt	0 ^{b)}	2
DBU ^{a)}	1:2.2	DMF	48	100	0 ^{c)}	2
Bu ^t OK ^{a)}	1:1.2	Et ₂ O	24	rt	0	4
Bu ^t OK	1:1.2	Et ₂ O	24	0-rt	33 ^{c)}	0
KOH ^{a)}	1:15	MeOH	30	rt	0	1

a) Die Transformationen sind nicht vollständig. b) Vollständige Zersetzung bei erhöhten Temperaturen. c) Die Umsetzung verläuft laut DC quantitativ zum Vinylazid nach Säulenchromatographie wurden nur 33% des Produktes isoliert.

3.4.2. Mit Polymer-gebundener Base IRA 900 (X⁻) oder IRA 400 (OH⁻)

Nach vielen Versuchen erwiesen sich eine Umsetzung in Dichlormethan mit sechs Äquivalenten funktionalisierten Polymer als optimal für die Eliminierung. Die Reaktion mit polymeren Reagenzien verläuft wesentlich besser als die Reaktion in Lösung. Amberlite IRA-900 zeigt die höchste Reaktivität (Tabelle 7).

Tabelle 7: Polymer-unterstützte Eliminierung des Iodids



R	X ⁻	Äq. X : Äq. Azid ^{c)}	Lösungsmittel	Zeit (h)	Ausbeute (%)
PhCH ₂	Bu ^t O ^{a)}	4:1	MeOH	48	6
PhCH ₂	OH ^{a)}	5:1	MeOH	96	6
PhCH ₂	OH	6:1	DMSO	24	0
PhCH ₂	OH ^{a)}	6:1	DMSO ^{d)}	96	0
PhCH ₂	OH ^{b)}	6:1	DMSO ^{d)}	96	0
PhCH ₂	OH	4:1	CH ₂ Cl ₂	80	91
Ph	OH	6:1	DMSO	0.5	>99
Ph	OH	6:1	CH ₂ Cl ₂	2	>99
Ph	OH	5.5:1	CH ₂ Cl ₂	19	>99

a) Überwiegend Edukt vorhanden. b) Amberlite IRA 400; das Edukt ist am Polymer adsorbiert und lässt sich nicht zurückgewinnen. c) Verhältnis von Polymer zu Azid.

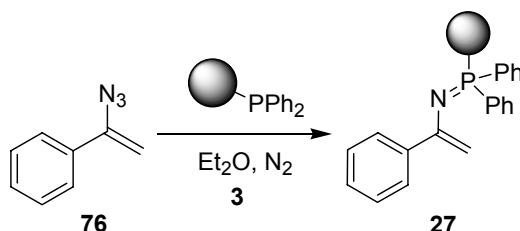
Vinylazide sind recht stabile Verbindungen, die auch eine Vielzahl an Folgereaktionen ermöglichen.^{28, 29} Die meisten Arbeiten benutzen die Staudinger-Reaktion mit Triphenylphosphan-Polymer **3**. Das Triphenylphosphan reduziert das Azid und erlaubt die Reaktion des Amins als Nukleophil, ohne dass es zerstört wird. So lassen sich viele verschiedene Heterocyclen herstellen^{28,29,30} (Schema 6).

4. Modifizierungen des Vinylazids

4.1. Staudinger-Reaktion

Hierbei handelt es sich um die Reduktion eines Azids zum Amin. Das Vinylazid **76** kann durch die Staudinger-Reaktion als stabiles Vinyliminophosphoran **27** abgefangen werden. Die Reaktion verläuft unter Stickstoffabspaltung und ist somit irreversibel. Das bestätigt die Vermutung, dass das Problem bei den Substitutionen nicht vom Azid herrührt (Schema 23).

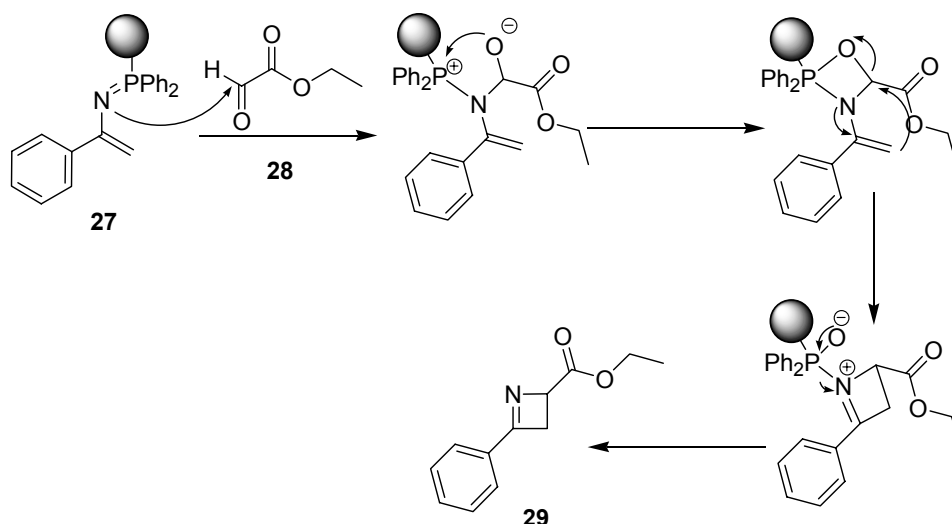
Schema 23: Staudinger-Reaktion.



4.2. Azawittig Reaktion

Als Folgereaktion mit dem Vinyliminophosphoran **27** wurde eine Diels-Alder Cycloaddition mit Ethylglyoxalat **28** versucht.²⁸ Die Reaktion lieferte ein erstaunliches Ergebnis. Es findet formal eine [3+1] Cyclisierung statt. Leider lässt sich die Reaktion nicht optimieren und liefert das Produkt in nur 12% Ausbeute. Dieses Produkt wurde durch ¹H-, ¹³C-NMR und Massenspektrometrie charakterisiert.

Schema 24: Mechanismus des 1-Azetins.



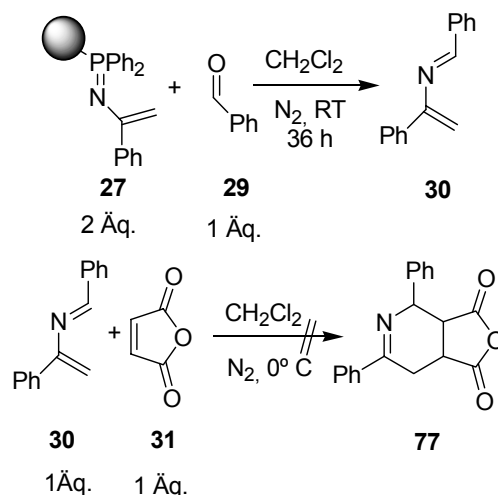
In dem ersten Schritt findet der nukleophile Angriff des Stickstoffs am Aldehyd **28** statt, wobei die Verbindung noch am Polymer verbleibt. Der Sauerstoff greift den Phosphor an und fungiert anschließend als sehr gute Abgangsgruppe. Das Azabetain geht keine Cycloreversion wie bei der Wittig-Reaktion ein, sondern öffnet durch einen Angriff der

Vinylgruppe am ursprünglichen Carbonyl-Kohlenstoffatom. Unsubstituierte Azetine sind bei Raumtemperatur nicht stabil.³¹ Das Azetin **29** wird allerdings durch beide Substituenten stabilisiert.

4.3. Diels-Alder Cycloaddition³²

Die Aza-Wittig-Reaktion wurde auch mit Benzaldehyd versucht, um nach Diels-Alder-Reaktion ein Tetrahydropyridin-Derivat zu erhalten. Dieser Versuch verlief aber ohne Bildung einer isolierbaren Produkts.

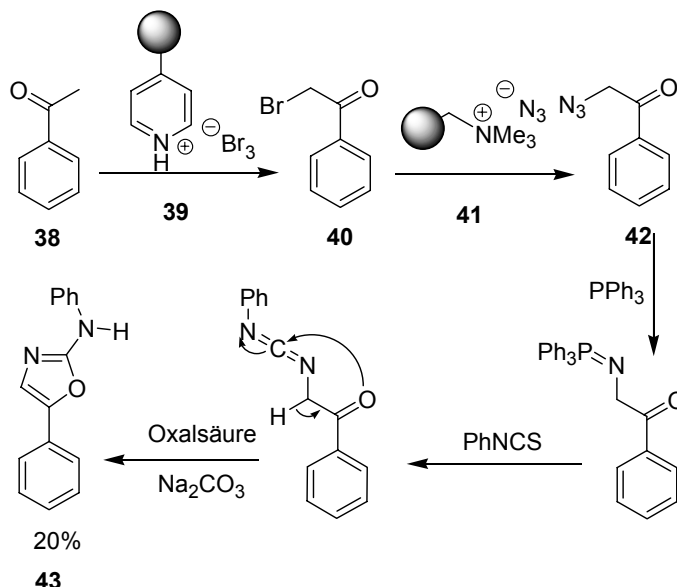
Schema 25: Synthese des Azadien.



Das Wittig-Produkt wurde dabei gleich weiter eingesetzt, da das Dien **30** laut Literatur nicht stabil ist.³² Bei Raumtemperatur läuft die Umsetzung von **30** mit Maleinsäureanhydrid **31** zu unselektiv und das Produkt zersetzt sich. Wenn man die Reaktion bei 0° C durchführt, geht sie langsamer (Maleinsäureanhydrid wird zurückisoliert) aber bei Raumtemperatur findet wieder Zersetzung statt.

5. α -Bromketone und weitere Modifizierungen

Eine andere Möglichkeit der Azideinführung, ist die Substitution von α -Bromketon¹¹ **40** mit Aziden **41**. Die so dargestellten α -Azidoketone können dann mit Isothiocyanat zu den Aminoxazolin¹² **43** weiterreagieren (Schema 26).

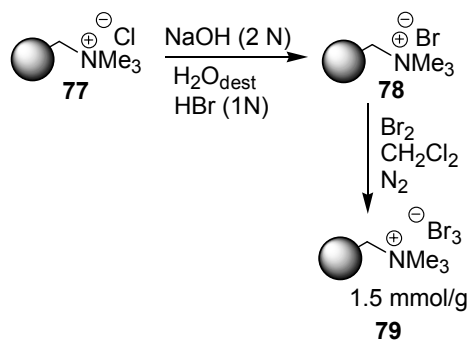
Schema. 26: Reaktionsfolge für Aminoxazolin **43**.

Um das Bromketon **40** herzustellen, wurden zwei verschiedene Harze verwendet.³³ Es handelt sich formal um eine Substitution des α -Wasserstoffatoms durch Brom, die über das Enol verläuft. Das Azid wurde mit Triphenylphosphan (Staudinger Reaktion) reduziert, dann wurde eine Azawittig Reaktion durchgeführt, wobei ein nukleophile Angriff des Stickstoffs am Isothiocyanat stattfindet. Anschließend wurde die Cyclisierung funktioniert in dem der Sauerstoff des Enols am Kohlenstoffatom des Carbodiimids angreift.

5.1. Bromierung in α -Stellung von Ketonen und Aldehyden

5.1.1. Mit Tetramethylammoniumperbromid Harz³⁴

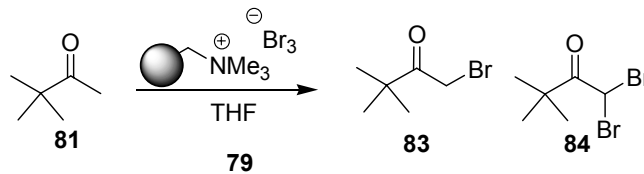
Das verwendete Tetramethylammoniumperbromid Harz wurde nach der Methode von Cacchi et al. dargestellt³⁴ (Schema 27).

Schema 27: Herstellung des Tetramethylammoniumperbromid-Harzes **79**.

Dieses Harz **79** wurde mit drei verschiedenen Substraten umgesetzt, ohne dass die gewünschte Reaktion beobachtet wurde. In THF als Lösungsmittel findet eine Polymerisation, in Dichlormethan gar keine Reaktion statt. Mit einer zweiten Charge frisch

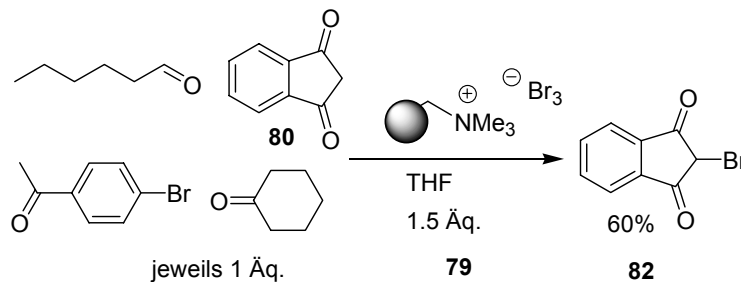
hergestellten Harzes wurde die Reaktion in THF mit **80** und **81** erfolgreich durchgeführt (Schema 28). Je länger die Reaktionszeit ist, desto höher ist der Bromierungsgrad. Die Beladung des Harzes wurde mit der Beladung des Chlorid Harzes berechnet, die tatsächliche Beladung des Chlorid Harzes ist aber normalerweise höher als das eingegebene deswegen wird die tatsächliche Beladung größer als berechnet.

Tabelle 8: Verteilungsprodukte **83:84**.



Äq. Br ₃ : Äq. Keton	Lösungsmittel	Zeit (h)	83:84	Ausbeute (%)
1.2:1	THF	3	1:0	>99
1.2:1	THF	24	1:2	>99

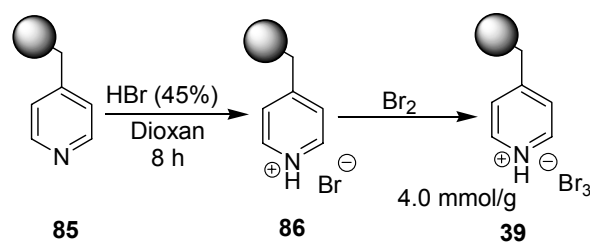
Schema 28: Bromierungen von Ketonen mit Tetramethylammoniumperbromid-Harz **79**.



Hexanal ist zu reaktiv und zersetzt sich nach Reaktion in viele Produkte, die nicht isoliert werden können. Cyclohexanon und p-Bromacetophenon reagieren unter diesen Bedingungen nicht.

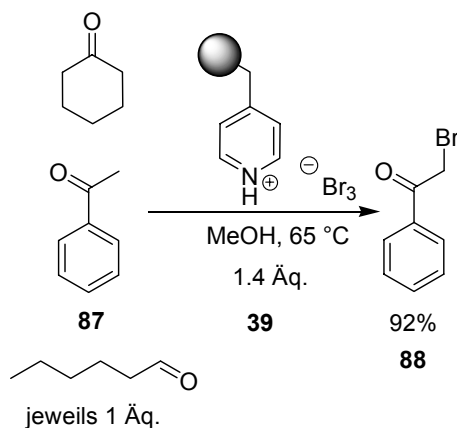
5.1.2. Pyridiniumperbromid-Harz

Schema 29: Herstellung des Pyridiniumperbromid-Harz **39**.



Dieses Pyridiniumperbromid-Harz **39** wurde mit drei Substraten umgesetzt. Die Produkte von Cyclohexanon und Hexanal waren nicht stabil. Mit Acetophenon bildet sich ein definiertes, das Bromacetophenon (**88**) ein definiertes Produkt (Schema 30).

Schema 30: Bromierung von Ketonen mit Pyridiniumperbromid-Harz **39**.

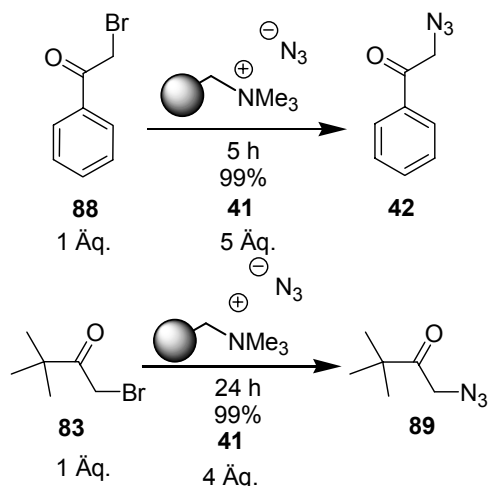


5.2. α -Azidoketone und Folgechemie

5.2.1. α -Azidoketone

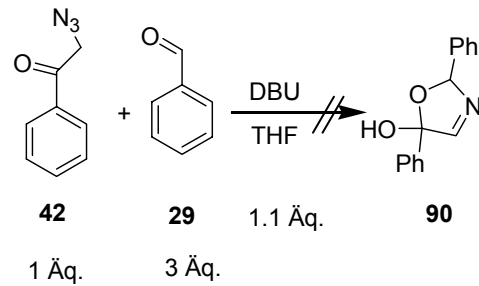
Die Substitution des Bromids durch Azid⁶ **41** funktioniert mit den α -Bromketonen **83** und **88** sehr gut. Beide α -Azidoketone **42**, **89** wurden ohne Reinigung weiter umgesetzt (Schema 31).

Schema 31: Substitution mit Azid.

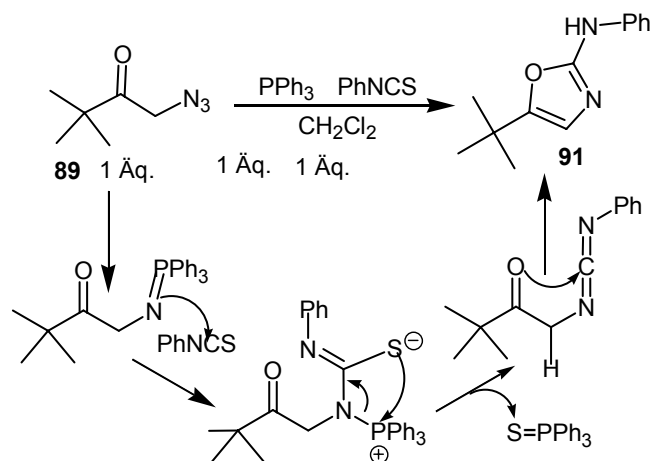


5.2.2 Cyclisierung von 1-Azidoketon mit Benzaldehyd³⁵

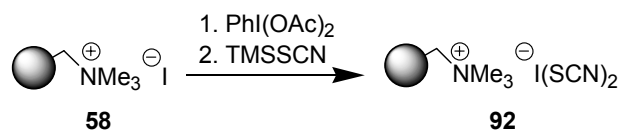
Diese Reaktion mit **42** und **29** wurde sowohl mit 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en (DBU) als auch mit 1,5,7-Triazabicyclo[4.4.0]dec-5-en (TBD) am Polymer als Basen getestet. Als Azidoketone kommen Verbindungen **42** und **89** zum Einsatz. Das Startmaterial wurde vollständig zerstört. Als mögliche Nebenreaktion könnte eine Aldolkondensation stattgefunden haben (Schema 32).

Schema 32: Synthese des Dihydrooxazolins.**5.2.3. Cyclisierung von 1-Azidoketonen mit Arylthiocyanat³⁶**

Am Anfang dieser Sequenz steht die Staudinger-Reaktion, der sich eine Aza-Wittig-Reaktion unter Eliminierung von Thiotriphenylphosphanoxid und eine intramolekulare Cyclisierung zum Aminoxazolin **91** anschließt. **91** konnte in 20% Ausbeute isoliert werden wobei $\text{S}=\text{PPh}_3$ nicht vollständig abgetrennt wurde (Schema 33).

Schema 33: Synthese des Aminoxazolins **91**.**6. Darstellung eines neuen Elektrophil-funktionalisierten Polymers**

Ein weiteres Festphasen-unterstütztes Synthesekonzept zu Heterozyklen ergibt sich durch die Thiocyanatoiodierung von Alkenen, unter Bildung von Iodthiocyanaten wie **45** oder den isomeren Isothiocyanaten **46** (Schema 34).

Schema 34: Herstellung des Bis(thiocyanato)iodat(I)-Harz **92**.

Die Umsetzung der 2-Iodoisothiocyanate **46** mit Aminen liefern dann Aminothiazoline **94** (Schema 9). Die Aufarbeitung und Reinigung beider Reaktionen soll durch das Scavenger-

Harz **9** erfolgen.

Die Darstellung des Harzes erfolgt analog der für die Azido-Verbindung beschriebenen Durchführung. Hierbei wird das Trimethylsilylthiocyanat in Dichlormethan gelöst und mit dem intermediär präparierten Acetoxy-Komplex bei Raumtemperatur umgesetzt.

6.1. Addition des Iodthiocyanates

Die Umsetzung des gewaschenen (CH_2Cl_2) und getrockneten (N_2 -Strom) Polymers mit Styrol erfolgt in unterschiedlichen Lösungsmitteln (CH_2Cl_2 , Chloroform, Toluol, CH_3CN MeOH). In Chloroform sind die Umsetzungen wesentlich schneller (40 Stunden und 65% Ausbeute), während in den anderen Lösungsmitteln bei Raumtemperatur über mehrere Tage gerührt werden musste (13%-30%).

Schema 34: Mechanismus der Addition.

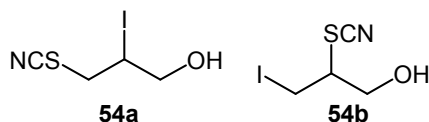


Der erste Schritt ist die formale Addition des Iodonium-Kations an das Olefin unter Bildung eines cyclischen Iodonium-Kations.

Bei dem zweiten Schritt müssen zwei konkurrierende Nukleophile diskutiert werden, da Thiocyanat ein ambidentes Nukleophil ist. Das Iodonium-Kation ist ein weiches Elektrophil, deshalb verläuft der Angriff über das weichere nukleophile Zentrum, dem Schwefel (Schema 34).

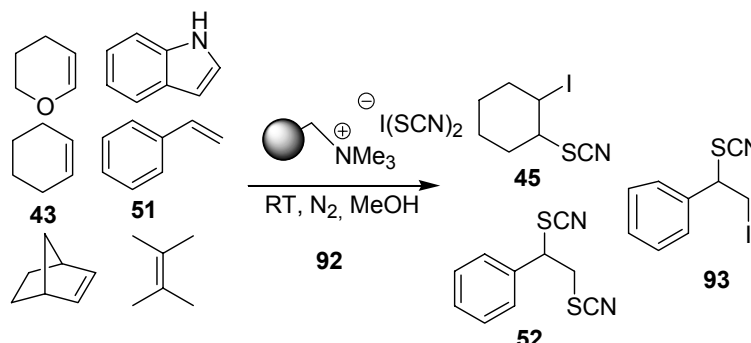
Das Isothiocyanat konnte nicht erhalten werden. Die Durchführung unter verschiedenen Reaktionsbedingungen ergab, dass sowohl Luft, Stickstoff als auch Licht keinen großen Einfluss auf die Reaktion haben³⁷ (Tabelle 9). Falls Thiocyanate begünstigt sind, sind Isothiocyanate durch eine Isomerisierung des Thiocyanates zugänglich.

Allylalkohol liefert mit **92** das Markovnikov-/Antimarkovnikov-Produkt als Mischung. Das Verhältnis ist von Licht und dem Lösungsmittel abhängig, obwohl die Lewis-Säure Bortrifluoretherat keinen Einfluss hat. Erstaunlicherweise wird das Antimarkovnikov-Produkt begünstigt (Tabelle 9).

Tabelle 9: Antimarkovnikov Produkte

54a:54b ^{a)}	Lösungsmittel	Ausbeute (%)	Licht-Schutz	Stickstoff
4:1	CH ₂ Cl ₂	66	Ja	Ja
2.4:1	CH ₂ Cl ₂	48	UV	Ja
2.1:1	CH ₂ Cl ₂	55	Ja	Nein
2:1	CH ₃ NO ₂	68	Ja	Ja
2.5:1	CH ₃ NO ₂ BF ₃ OEt ₂	55 ^{b)}	Ja	Ja

a) Durch Integration der ¹H-NMR Spektren bestimmt. b) Es wurde kein Isothiocyanat entdeckt.

Schema 35: Addition des Iodthiocyanates.

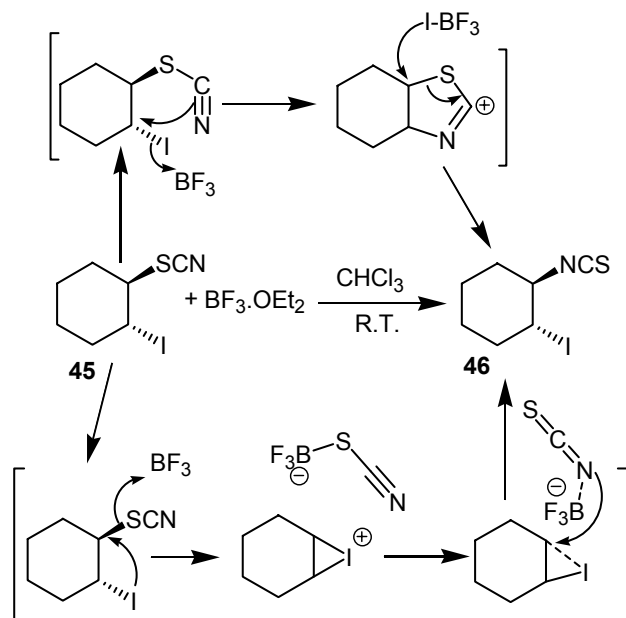
Im Falle des Styrols wird nach der Addition des Iodthiocyanates eine Substitution des Iodids durch ein weiteres Thiocyanat beobachtet³⁸. Die Reaktion ist bisher nicht allgemein anwendbar, da sich bisher nur Cyclohexen und Styrol umsetzen ließen (Schema 35). Alle anderen Olefine lieferten sehr komplizierte Reaktionsmischungen die nicht charakterisierbar waren.

6.2. Isomerisierung von Iodthiocyanat³⁹

Der Mechanismus der Lewisäure-katalysierten Isomerisierung ist bisher nicht bekannt. Es gibt aber zwei Hypothesen, die in Schema 36 dargestellt sind. Zum einem kann das Bortrifluoretherat an den Schwefel des Thiocyanats **45** binden und nach Ausbildung eine Iodonium-Kation BF₃SCN⁻ abspalteten, welches das Iodonium-Kation erneut öffnen kann. Da die Anwesenheit des Bortrifluoretherats auf die Herstellung des Harzes kein Einfluss hat, würde man vorschlagen, dass diese Koordination schwach oder nicht möglich ist. Der

wahrscheinliche Mechanismus wäre die Koordination des Iods mit der Lewisäure an die sich eine intramolekulare Cyclisierung über den Stickstoff anschließt. Deswegen muss zuerst die Insertion in die Doppelbindung durchgeführt und danach die Isomerisierung vollzogen werden.

Schema 36: Mechanismus der Isomerisierung.

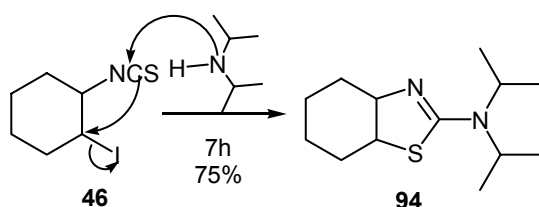


Diese Reaktion wurde auch mit der Polymer-gebundenen Lewisäuren **48**, die ein Äquivalent für Silyltriflat darstellt, durchgeführt⁴⁰, (Schema 9) ohne aber zu einem besseren Ergebnis zu führen.

6.3. Cyclisierung von Isothiocyanat⁴¹

Isothiocyanate sind gegenüber nukleophilen Angriffen reaktiver als Thiocyanate; die Cyclisierung findet daher schon durch einen nukleophilen Angriff einesamins auf den Thiocarbonylkohlenstoff ohne weitere Katalysatoren statt (Schema 37).

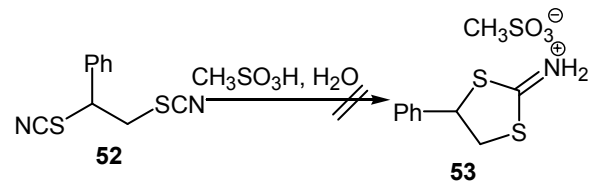
Schema 37: Synthese des Dihydrothiazolin **94**.



6.4. Cyclisierung von Dithiocyanat **52**⁴²

Bei der versuchten Umsetzung von 1,2-Dithiocyanat-1-phenylethan mit 10 Äquivalenten. Methansulfonsäure (21 h) wurde das Edukt **52** zurückisoliert (Schema 38).

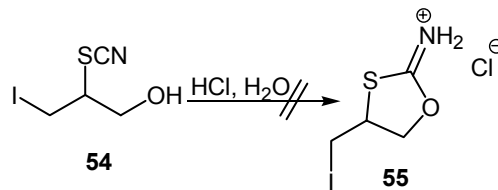
Schema 38: Synthese des Dithiolan **53**.



6.5. Cyclisierung von 2,3-Iodthiocyanatpropan-1-ol⁴³

2,3-Iodthiocyanatpropan-1-ol wurde nach Arbeiten von Jauregg⁴³ für 26 Stunde mit HCl versetzt. Auch in diesem Fall konnte das Edukt zurückgewonnen werden (Schema 39).

Schema 39: Synthese des Oxazols **55**.



V. Diskussion und Ausblick

Die Addition der Iodazide an Alkene verläuft in Dichlormethan in allen Fällen mit sehr guten Ausbeuten, insbesondere wenn man das Zurückgewonnene und frisch beladene Harz verwendet. Das kommerzielle Polymer ist durch oligomere Verunreinigungen geprägt und zeigt geringe Effizienz beim ersten Ionenaustausch bzw. in oxidativen Liganden-Transfer-Reaktionen.

Allerdings bereiten die weiterführenden Umsetzungen Schwierigkeiten.

Aus den beobachteten Nebenprodukten der Substitution mit Salicylaldehyd kann man schließen, dass eine Eliminierung von Iodid mit Alkoholen möglich sein könnte. In der Tat wurden mit Amberlite IRA-900 (OH⁻-Form) Eliminierungen erfolgreich erreicht. Vinylazide wurden mit Ethylglyoxalat umgesetzt und zu 1-Azetin umgewandelt.

Andere Möglichkeiten sind die Reduktion des Azides mit Phosphan^{44, 45} oder Aluminiumhydrid⁴⁶, um Aziridine zu synthetisieren und danach die Substitution durchzuführen. Leider sind die Festphasen-gebundenen Aziridine sehr stabil und lassen sich nicht öffnen.

Die Reaktionen, die mit Triphenylphosphan am Polymer durchgeführt wurden, sind nicht reproduzierbar, weil die Qualität dieses Harzs sehr inhomogen ist. Vielleicht lassen sich diese Probleme mit einem Phosphan Harz aus anderen Quellen überwinden.

Die Polymer-gestützte Substitution von Bromid in der α -Position von Ketonen muss noch optimiert werden, da diese Reaktion bis jetzt noch nicht reproduzierbar ist. Andererseits läuft die Substitution von Bromid gegen Azid hervorragend. 1-Azidoketone reagieren mit Phenylisothiocyanat und liefern 2-Aminoxazoline in mäßiger Ausbeute.

Die Folgereaktion mit Phenylisothiocyanat läuft befriedigend, wobei die Aufreinigung (S=PPh₃) allerdings sehr problematisch ist.

Die Reaktion der (Thiocyanato)iodat(I)-Komplexe an Alkene verläuft sehr gut, vorausgesetzt das Edukt trägt keine weiteren funktionellen Gruppen.

Erstaunlich ist auch, dass man nicht das Isothiocyanat bekommt, sondern ausschließlich das Thiocyanat.

Die Isomerisierung des Thiocyanats wurde bevorzugt mit Bortrifluoretherat durchgeführt anschließend konnte in der Umsetzung mit einem Amin Amino-thiazole erhalten werden.

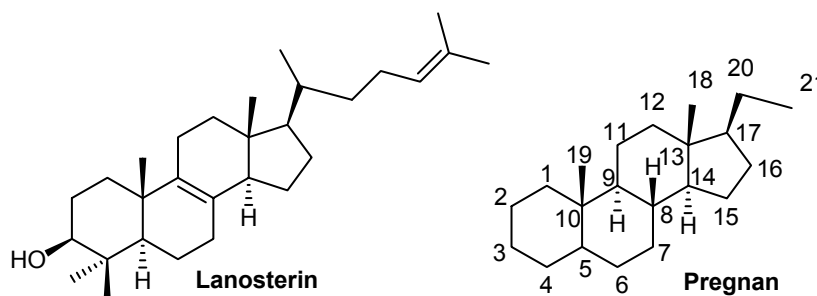
VI. Einleitung über Steroide

Steroide gehören zu den wichtigsten Naturstoffen, die nicht nur in Tieren sondern auch in Pflanzen vorkommen. Zu den Steroiden gehören biologisch wichtige Substanzklassen wie die Gallensäuren, die Sexual- und Nebennierenrindenhormone, herzaktive Substanzen, Steroid-Sapogenine und Steroid-Alkaloide⁴⁷.

Natürliche Steroide werden aus dem Triterpen Lanosterin (Abb. 1) gebildet deren Seitenkette in vielen Fällen enzymatisch abgebaut wird. Medizinisch relevante Steroide werden teilweise aus natürlichen Quellen isoliert und wenn nötig weiter modifiziert.

Das Grundgerüst der Steroide enthält drei Sechsringe und einen Fünfring, sowie in der Regel zwei anguläre Methylgruppen (C-18 und C-19) (Abbildung 1).

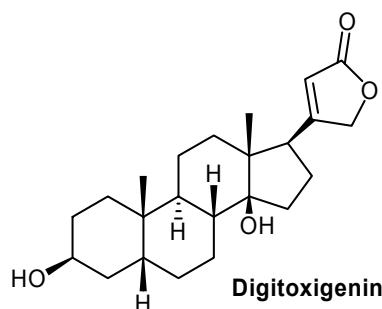
Abbildung 1



Die Substituenten, die oberhalb der Molekülebene stehen, werden als β -ständig, solche, die unterhalb der Molekülebene stehen als α -ständig bezeichnet.

Viele Steroide besitzen die gleichen stereogenen Zentren wie Pregnan (siehe Abb. 1). Ausnahmen zu dieser Regel bilden z.B. die Herzgiftglycoside z.B. das Digitoxigenin (Abb. 2). Bei den Retrosteroiden steht die 19-Methylgruppe α -ständig.

Abbildung 2



Der kristalline Charakter der Steroide ermöglicht seit langem die Untersuchung mittels Röntgenstrukturanalyse. Später wurde die Naturstoffklasse auch intensiv über NMR

untersuchungen bestimmt. Die lange Erfahrung mit dieser Substanzklasse ermöglichte die Aufklärung vieler neuen Reaktionsmechanismen⁴⁸.

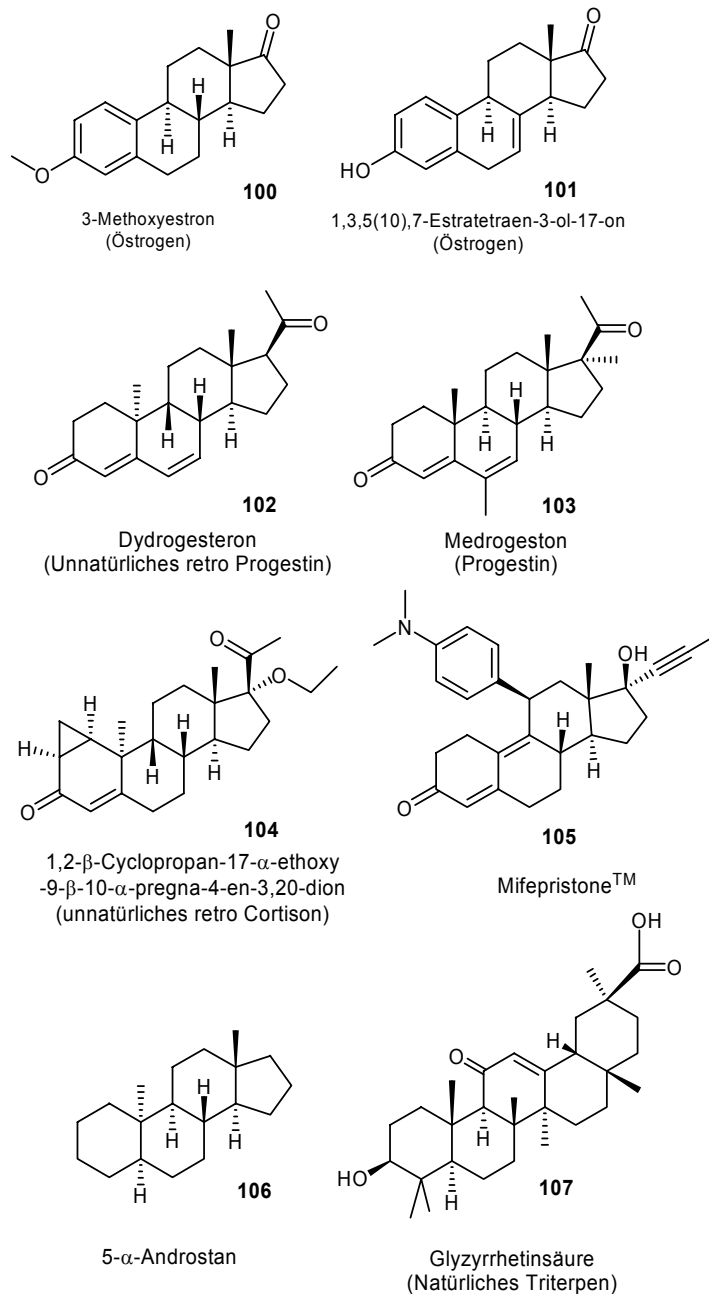
VII. Aufgabenstellung

1. Steroide

Die Steroide sind als vielseitige Pharmaka bekannt, daher ist die Herstellung⁴⁹ von Steroidderivaten seit langem ein wichtiger Aspekt der Forschung.

Ein sehr wichtiges Feld in der aktuellen Organischen Chemie sind Modifizierungen, besonders selektive Oxidationen von Steroiden. Eine große Zahl von Steroiden wird aus natürlichen Quellen isoliert. Deswegen spielen Modifizierungen an Steroiden⁵⁰ im Gegensatz zu Totalsynthesen eine große Rolle.

Abbildung 3: Untersuchte Steroide



Im Rahmen dieser Doktorarbeit wurden nicht nur verschiedene Steroide, sondern auch das Triterpen Glyzyrrhetinsäure (**107**) bearbeitet, um eine Vielzahl von neuen Strukturen zu synthetisieren, die als Leitstruktur für neue Medikamente dienen könnten. Darüber hinaus werden weitere Erkenntnisse über die Reaktivität solcher Steroide gesammelt (Abbildung 3).

Die Östrogene **100** und **101** zeigen eine sehr spezifische Wirkung⁵¹, da sie einen aromatischen Ring beinhalten, der zu einer starren Konformation führt. Eine weitere Aromatisierung des Steroidgerüsts kann möglicherweise zu einer Erhöhung der Wirkungsspezifität führen und weitere Funktionalisierungen ermöglichen.

Progestinartige Steroide **102** und **103** zeigen keine sehr spezifische Wirkung;⁵¹ sie stellen aber durch ihre recht hohe Funktionalisierung ein ideales Startmaterial zur Synthese davon abgeleiteter Mineralcorticoide und Glucocorticoide dar, die ausgehend von Progesteroiden durch Oxidation gewonnen werden.

Das cortisonartige Steroid **104** wird als Vergleich eingesetzt, da es eine ähnliche Struktur wie **102** besitzt. Hiermit soll der Einfluss des Cyclopropanrings ermittelt werden.

Mifepristone™ **105** ist ein Contraceptivum, das bei der Schering AG entwickelt wurde und die Einnistung einer befruchteten Eizelle in die Gebärmutterschleimhaut verhindert.

Das letzte Steroid in unserem Programm ist das Androstan **106**. Mit diesem Steroid wird die Reaktivität unserer entwickelten Methoden untersucht.

Diese verschiedenen Moleküle sollen Informationen über das chemische Verhalten der Steroide gegenüber unterschiedlichen Oxidationsmitteln geben.

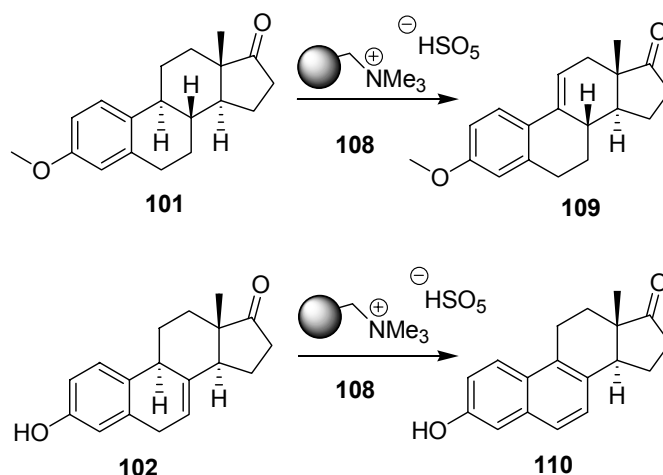
Das Triterpen Glyzyrrhetinsäure **107** ist zu 10% im Süßholz enthalten. Dank des hohen Verbreitungsgrades ist es ein sehr billiges Ausgangsprodukt und dazu ein bekanntes Mittel gegen Entzündungen und Allergien. Da der Einsatz mit einigen Nebenwirkungen verbunden ist, könnte durch Modifikationen eine Optimierung der Wirkung erreicht werden.

Man muss daran denken dass die reaktive Spezies nicht das Medikament ist sondern die Abbauprodukte dieser Medikamente im Körper, wie im Fall von 4-En-3-on-funktionalisierten Steroiden, die im Körper enzymatisch hydriert werden. Es werden vier verschiedene Diastereomere gebildet die alle aktiv sind. Nicht immer wird der Körper die Steroide in eine reaktive Form umwandeln. Deswegen ist es wichtig, stabile Medikamente zu entwickeln⁵².

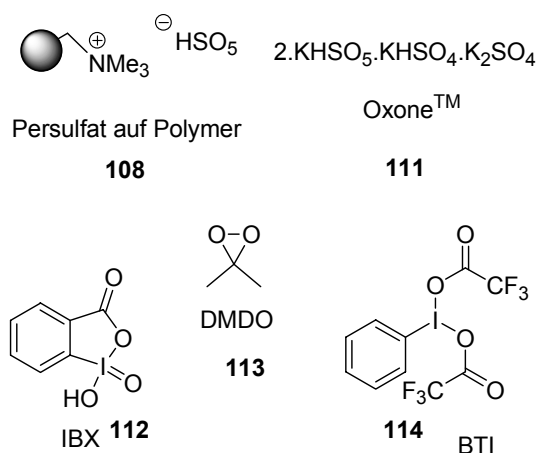
2. Oxidationsmittel

Um oxidative Modifikationen durchzuführen, wurde in dem vorliegenden Projekt Oxone™ **111** gewählt. Dieses Oxidationsmittel ist nicht nur ein preiswertes Tripelsalz und als Feststoff stabil, sondern ist auch vielseitig verwendbar⁵³.

Abhängig von dem angewandten Verfahren werden viele verschiedene Produkte, wie u.a. Epoxide^{54,55}, Diole⁵⁶, Carbinole⁵⁷, Halogenide⁵⁸ usw. erhalten. Die beiden wichtigsten Aspekte in der Chemie der Steroide sind die Funktionalisierung an den nichtaktivierten Positionen 9, 11 und 12 und Dehydrierungen (Schema 40).

Schema 40: Mögliche Dehydrierungen mit Polymer-gebundenem Persulfat.

Es wird durch die Verwendung des Polymer-gebundenen Oxidationsmittels^{56,59} **108** eine andere Reaktivität erwartet und somit könnten neue Verbindungen synthetisiert werden.

Abbildung 4: Oxidationsmittel.

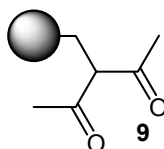
Weitere Oxidationsmittel sind *o*-Iodylbenzoesäure⁶⁷ (IBX) **112**, das Doppelbindungen und Carbonyle erzeugt; [Bis-(trifluoroacetoxy)iod]benzol^{60,61} (BTI) **114**, das Oxidationen in der α -Position Ketogruppen hervorruft und auch DMDO **113**, das eine Vielzahl von Reaktionen erlaubt, z.B. Epoxidierung von Doppelbindungen und Funktionalisierungen der nichtaktivierten Positionen (Abbildung 4).

Um die Stereochemie von manchen Reaktionen zu erklären, wurden die Moleküle einer molekülmechanischen Minimierung unterworfen. Als Kraftfeld wurde in MacroModel 7.2⁶² das Merck Molecular Force Field (MMFFs) verwendet. Da die Reaktionen in organischen Lösungsmittel durchgeführt wurden, wurde ein GBSA (Generalized Born Solvent Accessible) Dichlormethan-Lösungsmittel-Modell verwendet.⁶³

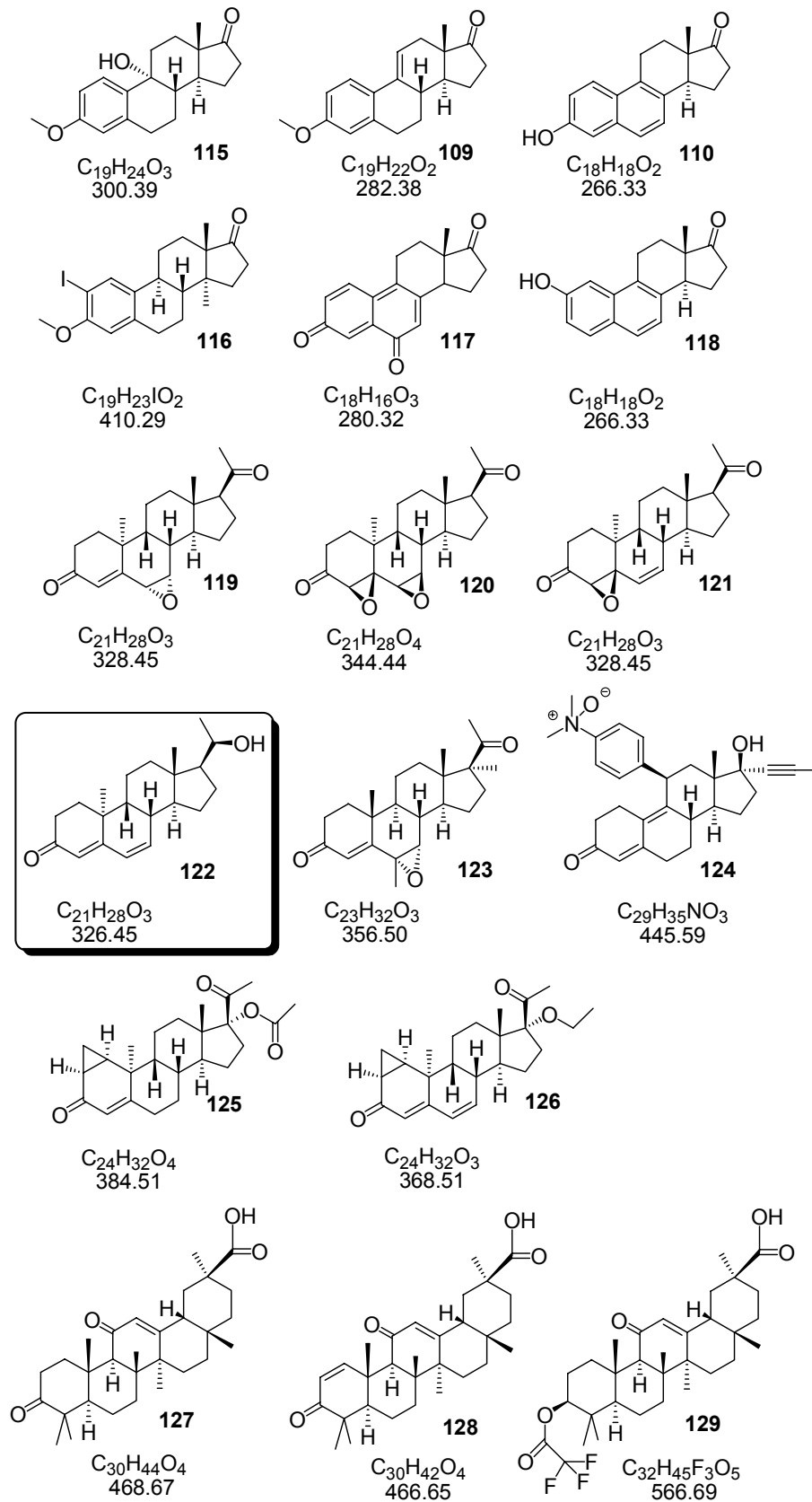
3. Scavengerharz

Ein weiterer Aspekt dieses Projekts ist die Entwicklung eines neuen Scavenger-Harzes **9** für Hydrazine und Amine (Abbildung 5). Dies verläuft in Rahmen einer Zusammenarbeit mit Solvay Pharmaceuticals GmbH die zusammen mit Dr. Grzegorz Juskiewicz durchgeführt hat.

Abbildung 5: Festphasen-gebundenes Acetylaceton



Für diesen Zweck soll das Polymer **9** untersucht werden, welches in unserer Gruppe bereits als Intermediat verwendet wurde⁶⁴. Es soll auch versucht werden, das Diketon **9** als Basis für ein DMDO-analoges Festphasen-gebundenes Oxidationsmittel zu verwenden.

Abbildung 6: Neue modifizierte Steroide wobei **122** ein Reduktionsprodukt ist

VIII. Ergebnisse und Diskussion

1. Reaktivität der Steroide

1.1. Oxidationen

Die Östrogene **100** und **101** werden durch ihre Aromatisierung, weitere Doppelbindungen oder weitere Aromatisierungen stark in ihrem chemischen Verhalten geprägt. Wie erwartet ist das 1,3,5(10),7-Estratetraen-3-ol-17-on (**101**) reaktiver als das Östron und neigt zur Ausbildung eines Naphtalin Systems.

Die Reaktivität progestinartigen Steroide der **102** und **103** ist ähnlich, sie unterscheidet sich nur in ihrer Stereoselektivität. Die 10-Methyl Gruppe z. B. dirigiert den Sauerstoff bei der Epoxidierung der Doppelbindungen von **120** und **121** trans-ständig.

Die obere Seite von **104** wird vom Cyclopropanring abgeschirmt, zusätzlich wird hier auch die untere Seite von der 19-Methylgruppe blockiert. Deshalb liefert die Oxidation dieses Steroids kein Epoxid, sondern den Ester **125**. **104** hat nur eine Doppelbindung und begünstigt deswegen auch die Ausbildung einer zweiten Doppelbindung zum Dien **126**. IBX reagiert bevorzugt mit ungehinderten α -Ketopositionen deshalb reagiert es nur mit dem Substrat **104**. MifepritonTM **105** ist eine sehr stabile Verbindung bei der die Oxidationsversuche nur zu einem Produkt **124** liefert. Diese hohe Stabilität steht im Einklang mit der Anforderung an ein modernes Medikament, dessen oxidative Abbau im Körper wenig begünstigt sein sollte.

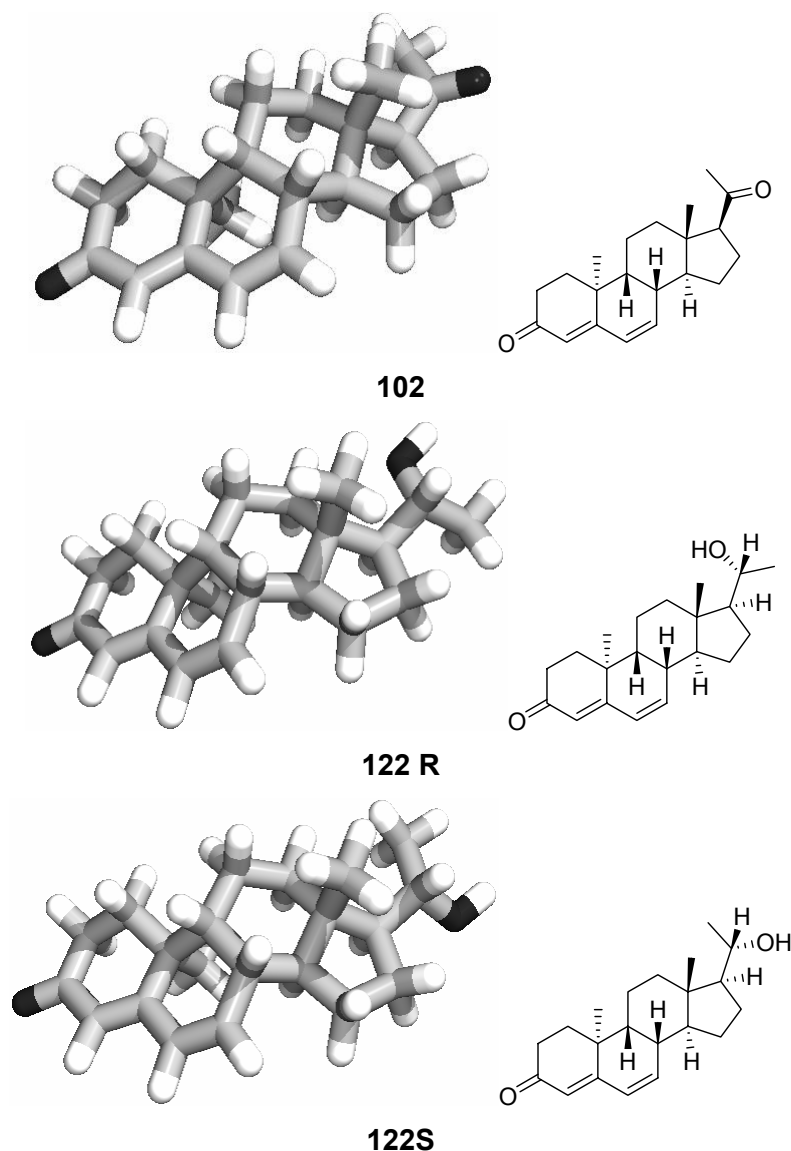
Androstan **106** wird nur mit DMDO modifiziert, das Produkt ist aber nicht charakterisierbar.

Die Oxidation des Triperpens Glyzyrrhetinsäure **107** liefert die besten Ergebnisse und führt zu den neuen Verbindungen **127**, **128** und **129**. Seine starre Konformation bedingt, dass es selektiv abreagiert und dadurch nur ein Produkt pro Reaktion liefert.

1.2. Reduktion

Die Reduktion von Tetrabutylammoniumborhydrid mit **102** liefert in mehr als 50% Ausbeute einen Alkohol **122R**, der wahrscheinlich das R-Epimer ist.

Es wurde die energieärmsten Konformationen von **102** und den beiden epimere Alkohole **122R** und **122S** berechnet.

Abbildung 7: Berechnete Konformationen⁶³ von **102**, **122R** und **122S**

Die erste Struktur zeigt, dass **102** nur von der α -Seite vom Hydrid angreifbar ist, da die β -Seite durch die 18-Methylgruppe gedeckt wird. Diese Beobachtung sollte die Bildung des R-Alkohols begünstigen, was auch durch $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie gestützt wird, da das Signal der 18-Methylgruppe weiter zu tiefen Feld verschoben ist. Cooley⁶⁵ et al. haben eine umfassende Untersuchung über Reduktionsprodukte von verschiedenen Ketosteroiden durchgeführt und für Progesteron R-Alkohole als Hauptkomponente gefunden. Zusätzlich haben sie $^1\text{H-NMR}$ -Inkrementen der 18-Methylgruppen von R- und S-Alkoholen berechnet, diese stimmen sehr gut mit unserer Vermutung überein, dass der isolierte Alkohol R-Konfiguration hat.

2. Oxidationsmittel

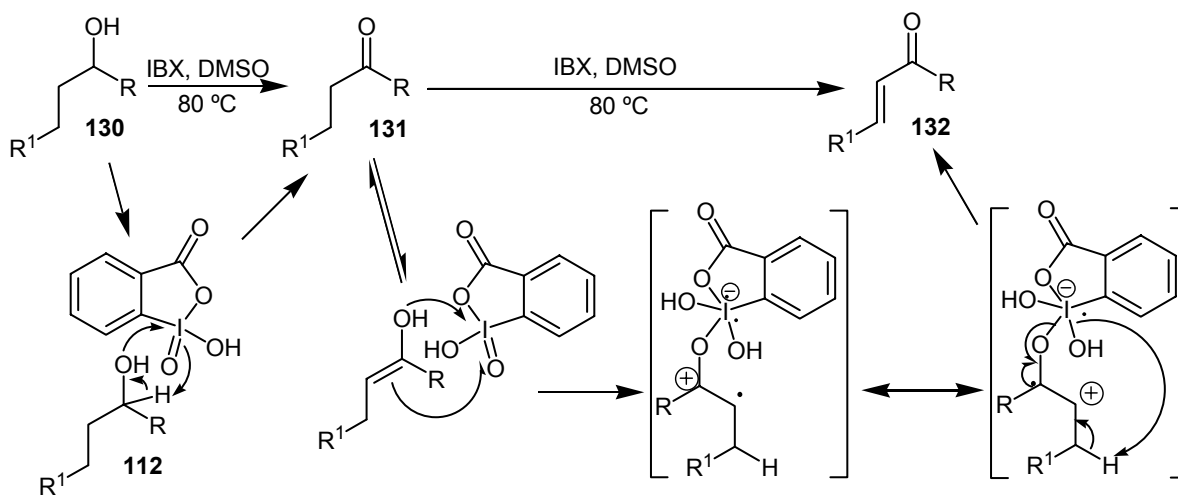
Es wurden verschiedene Oxidationsmittel wie DMDO (Dimethyldioxiran) **113**, OxoneTM **111**, IBX (o-Iodylbenzoesäure) **112** und [Bis-(trifluoracetoxy)iod]benzol (BTI) **114** ausgewählt, die

vielseitig einsetzbar sind und unterschiedliche Reaktionswege beschreiben.

2.1. *o*-Iodylbenzoesäure (IBX)

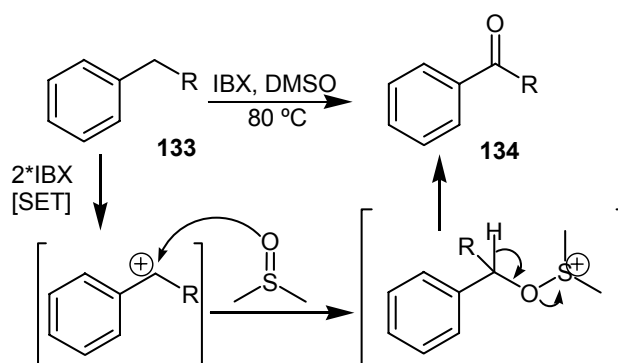
IBX **112** ist die Vorstufe des Dess-Martin-Reagenzes,⁶⁶ ein farbloser kristalliner Feststoff, der einfach herzustellen und zu lagern ist. Die hypervalenten Iod-Reagenzien, die seit langem in der Synthesechemie eingesetzt werden, reagieren sehr selektiv. Sie sind in der letzten Zeit wieder Gegenstand der Forschung, was durch eine Vielzahl von Veröffentlichungen bestätigt wird.⁶⁷

Schema 41: Mechanismus der Alkohol Oxidation mittels IBX⁷⁰.

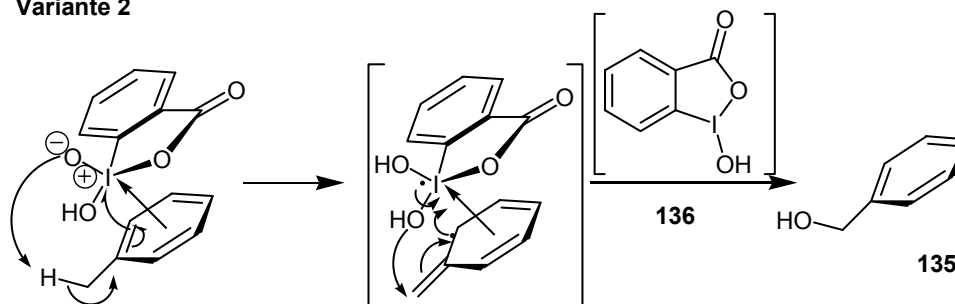


Schema 42: Mechanismus der Benzyl Oxidation mittels IBX⁷⁰.

Variante 1



Variante 2

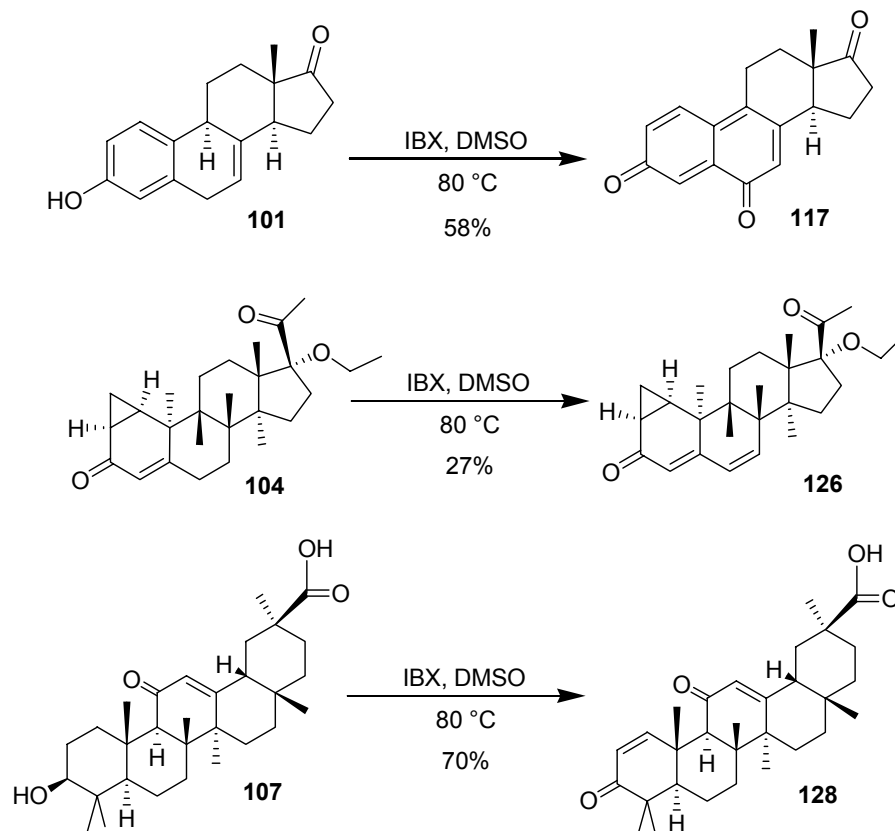


IBX wurde zuerst nur als Vorläufer des Dess-Martin Periodinans⁶⁸ dargestellt, da sich dieses Reagenz als explosiv erwies. Verwendet man zur Darstellung die Synthese nach Santagostino⁶⁶, kann die explosive Verunreinigung vermieden werden, so dass es problemlos eingesetzt werden kann.

In den letzten Jahren wurde IBX besonders von Nicolaou et al. als ein Oxidationsmittel, untersucht^{69,70} mit dem Alkohole **130** (Schema 41) in α,β -ungesättigte Ketone **132** und Benzylverbindungen **133** (Schema 42) zu Benzylalkohol **135** bzw. Phenone **134** umgewandelt werden können.

Nach vielen Untersuchungen⁷⁰ erwies es sich, dass die Oxidation nach einem SET-Mechanismus und nicht nach einem ionischen Mechanismus verläuft. Deswegen kann IBX auch nicht nur mit Alkoholen bzw. Ketonen reagieren, sondern auch C-H-Bindungen in benzylicchen Positionen oxidieren (Schema 41 und 42). Der Mechanismus der Benzyloxidation ist aber nicht vollständig geklärt. Es werden zwei unterschiedliche Reaktionsabläufe vorgeschlagen, die jeweils SET-Schritte beinhalten. Im ersten Vorschlag findet eine Oxidation statt, die mit IBX und wahrscheinlich DMSO verlaufen kann. Die Beteiligung von DMSO scheint plausibel, weil DMSO nicht nur als Lösungsmittel sondern auch als Reagenz unentbehrlich ist. Das erklärt, warum auch eine hohe Konzentration an IBX die Reaktionsgeschwindigkeit nicht erhöht. Im zweiten Mechanismus wird das Iod von IBX mit dem Benzylring koordiniert woran sich eine SET-Oxidation anschließt. Abschließend wird das Radikal von einem Sauerstoffatom des IBX abgefangen und dadurch der Alkohol erzeugt⁷⁰.

Es ist beschrieben, dass die Methode allgemein anwendbar ist. Das kann durch die vorliegende Arbeit nicht bestätigt werden, da IBX mit Dydrogesteron **102**, Medrogeston **103** und MifepristoneTM **105** nicht reagiert. In diesen Fällen sind die zu oxidierenden Positionen anscheinend nicht genügend aktiviert (Schema 43). 3-Methoxyestron **100** reagiert vollkommen unselektiv und es konnte kein einheitliches Produkt isoliert werden. Ein weiteres Problem ist die Reinigung der Produkte, da in der Reaktion o-Iodosylbenzoylsäure (IBA) **136** als Abfallprodukt gebildet wird, welches zusammen mit dem Produkt auskristallisiert. Dieses Problem wurde umgangen, indem die Reaktionsmischung nicht extraktiv aufgearbeitet, sondern direkt über eine Chromatographie-Säule gereinigt wird.

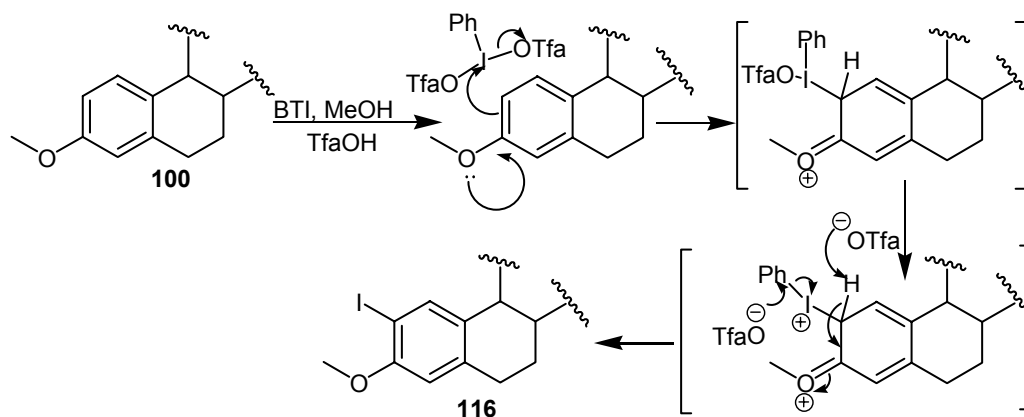
Schema 43: IBX Modifizierungen.

Die geringe Ausbeute des Steroids **104** lässt sich gut durch einen Mechanismus erklären, bei dem ein Radikal in α -Position des Ketons gebildet wird. Dieses Radikal, das am Cyclopropanring lokalisiert ist, zerfällt in eine große Zahl weiterer Produkte (Schema 43).

2.2. [Bis-(trifluoroacetoxy)iod]benzol

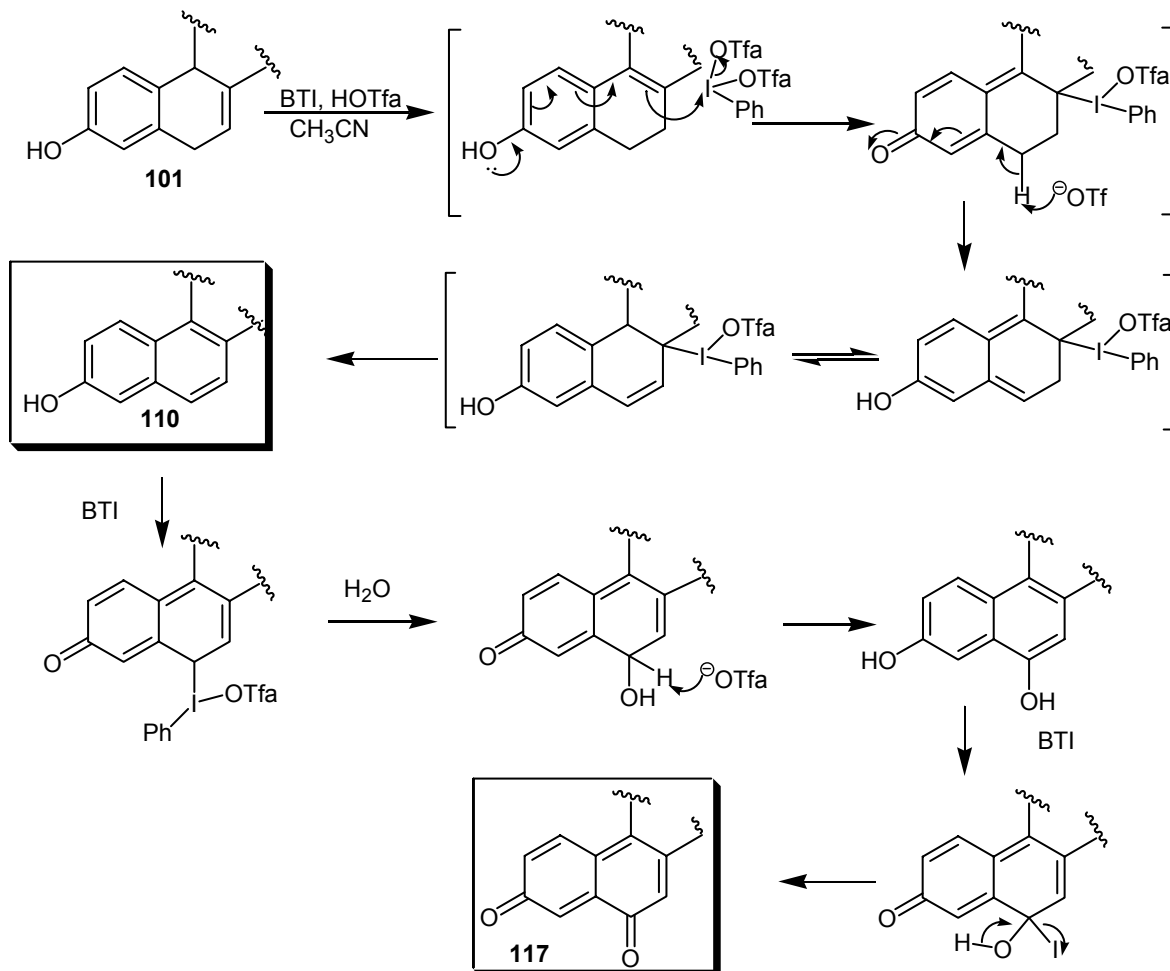
[Bis-(trifluoroacetoxy)iod]benzol (BTI) **114** ist ein kristalliner und lange lagerbarer Feststoff. Dieses Iod(III)-Oxidationsmittel ist vielseitig verwendbar⁶⁰ und in seiner Reaktivität von Additiven abhängig. In dieser Doktorarbeit wird BTI ohne Zusatz von Additiven und in Anwesenheit von Trifluoressigsäure verwendet. Die erste Variante sollte eine Funktionalisierung des aromatischen Ringes und das zweite Verfahren eine Funktionalisierung des Ketons in α -Position⁷¹ ermöglichen. Beide Varianten haben nicht das erwartete Ergebnis geliefert.

Die Methode ohne Zusatz von Trifluoressigsäure ist anscheinend wenig selektiv, da es kein definiertes Produkt liefert, obwohl die Oxidation von Aromaten mit BTI in der Literatur beschrieben ist⁷².

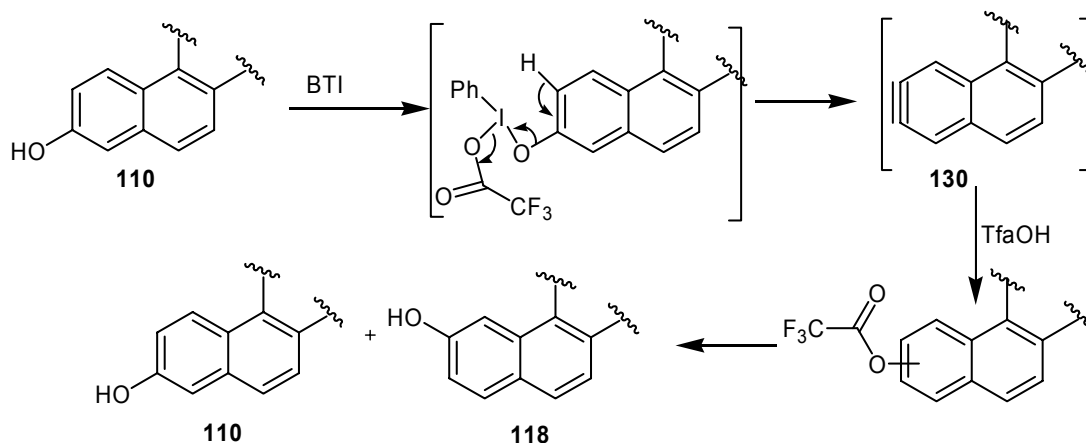
Schema 44: Mechanismus der 3-Methoxyestron-Modifizierung.

Das erwünschte Produkt **116** wurde nur durch Zusatz von Trifluoressigsäure gewonnen; vielleicht ist aufgrund der sterischen Hinderung des Eduktes eine verstärkte BTI-Reaktivität notwendig (Schema 44). Der Trifluoressigsäure kann als Nukleophil fungieren und eine formale reduktive Eliminierung am Iodatom herbeiführen um das Iod(III) zum Iodid(I)⁷³ zu reduzieren wie dieses auch Übergangsmetalle wie Palladium⁷⁴ können.

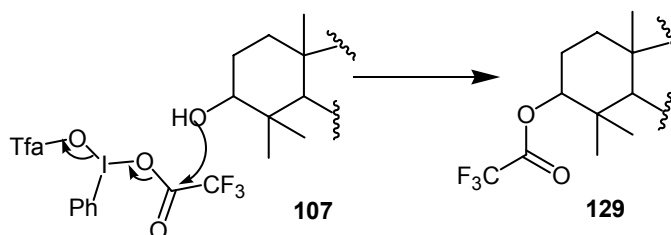
101 liefert mit BTI und ohne Trifluoressigsäure in sehr guten Ausbeuten nur ein Produkt. Bei Zugabe von Trifluoressigsäure sinkt die Selektivität und werden drei Produkte (Naphtyl-Derivate) isoliert und charakterisiert. Es wurde kein Mechanismus für die Reaktion in der Literatur gefunden, daher wird der folgende Ablauf postuliert (Schema 45).

Schema 45: Synthese von **110** und **117**.

Das erste Produkt wurde über eine Oxidation von BTI gewonnen, das zweite wurde über zwei weitere Oxidationen mit BTI und Enolisierung mit Trifluoressigsäure gewonnen. Die Reaktion ohne Trifluoressigsäure verläuft bis zum zweiten Produkt, was heißt, dass das erste Oxidationsprodukt **110** einfacher zu oxidieren ist, als das Edukt **101**. Das dritte Produkt **118**⁷⁵ könnte über ein intermediäres Arin **130** gebildet werden. In diesem Fall kann Trifluoressigsäure angreifen und beide isomere Phenole werden nach Hydrolyse gebildet. Während der Aufarbeitung werden die Trifluoressigsäureester hydrolytisch gespalten.

Schema 46: Mechanismus der Isomerisierung von **110**.

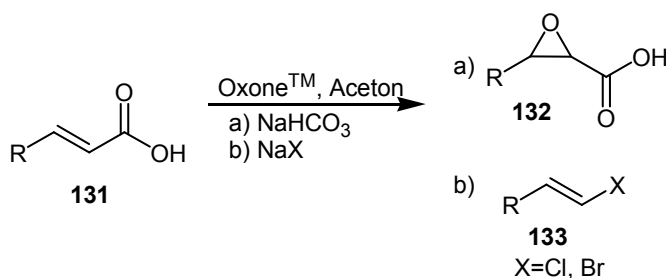
Das BTI fungiert im Fall der Glyzyrrhetinsäure **107** als gemischtes Trifluoressigsäureanhydrid, wodurch der freie Alkohol der Glyzyrrhetinsäure verestert wird (Schema 47).

Schema 47: Synthese des Trifluoressigsäureester der Glyzyrrhetinsäure.

2.3. Oxone™

Oxone™ ist das sehr preiswerte und stabile Tripelsalz (bestehend aus 2 KHSO_5 , KHSO_4 , K_2SO_4), dass in vielen Reaktionen verwendbar ist. Eine der wichtigsten Anwendungsgebiete ist die Herstellung von DMDO (Schema 5).

Der hohe Aufwand bei der Herstellung einer DMDO-Lösung führte dazu, DMDO in situ herzustellen. Hierzu wurde das Steroid in einer Aceton/Wasser-Mischung gelöst und mit NaHCO_3 und Oxone™ versetzt. Leider wurde durch diese einfache Prozedur kein Produkt erhalten.

Schema 48: Beispiele zur Reaktivität des Oxones™. ^{76,77}

Da dieses Salz nur in Wasser löslich ist, benötigt die Reaktion in den meisten Fällen ein Zwei-Phasensystem, das die allgemeine Anwendbarkeit und Reaktivität erniedrigt. Deswegen wurden mit diesem Verfahren keine neuen Steroide synthetisiert. Abhängig von den Additiven, die benutzt werden, wird das eine oder das andere Produkte **132** und **133** erhalten. Mit einer gepufferten Lösung von Oxone™ wurde das Olefin epoxidiert. Im Gegenteil dazu wird z.B. mit Natriumchlorid eine Decarboxylierung und folgende Halogenierung beobachtet (Schema 48).

3-Methoxyestron **100** wurde nach einer Reaktionszeit von sieben Tagen reisoliert, Estratetraen **101** reagierte nach sieben Tagen und bei Einsatz der doppelten Menge Oxone™ zu einem neuen Produkt (~<20%). Dieses neue Produkt lässt sich nicht isolieren, es handelte sich aber laut ¹H-NMR-Spektrum des Rohprodukts um das Naphthalin-Derivat **110**.

Das Dihydrogesteron **102** ergab nach fünf Tagen kein definiertes Produkt sondern laut DC eine Mischung aus mehr als sechs Produkten sowie das Edukt (~20%). Die Produkte wurden durch Säulenchromatographie (Kieselgel oder neutrales Aluminiumoxid) zerstört. Das Medrogeston **103** zerfällt innerhalb von sieben Tagen in fünf Produkte, die sich nicht charakterisieren ließen, wobei auch nicht abreagiertes Edukt vorhanden war. Diese beiden Steroide reagieren wahrscheinlich über ein Lacton (Baeyer-Villiger Reaktion) zur Säure. Ein Signal bei 10 ppm wurde in beiden ¹H-NMR-Spektren der Rohprodukte beobachtet. Beide Reaktionen wurden mit einem großen Überschuss an Oxone™ ohne Erfolg wiederholt.

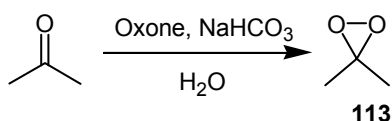
Die Glyzyrrhetinsäure **107** wurde nach sieben Tagen zurückgewonnen das Cyclopropansteroid **104**, Mifepristone™ **105** und Androstan **106** reagierten unter den Reaktionsbedingungen ebenfalls nicht.

2.4. Dimethyldioxiran (DMDO)

Dimethyldioxiran (DMDO) **113** wurde durch die Reaktion von Oxone™ und Aceton aus einer Natriumhydrogencarbonat-Lösung als sehr verdünnte Lösung destilliert⁷⁸ (Schema 49).

Diese Lösung kann bei -20 °C für ca. zwei Wochen gelagert werden.

Schema 49: Herstellung des DMDO.



Die Synthese ist sehr aufwendig, lohnt aber trotzdem, da ein sehr reaktives Reagenz entsteht, das viele Modifizierungen ermöglicht (neben Epoxidbildungen, auch Oxidationen von nicht aktivierten Kohlenstoffatomen).⁷⁹

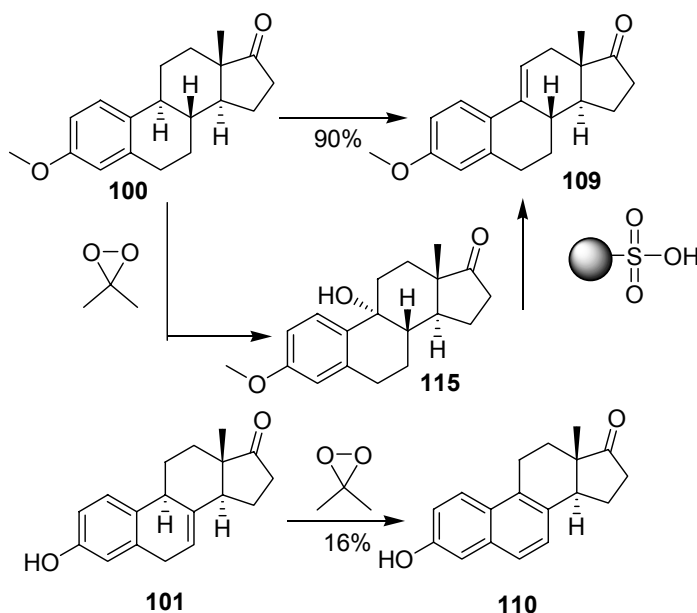
DMDO ist nicht nur ein gutes Oxidationsmittel für kleine Moleküle, sondern auch für Steroide. Es hat mit jedem Steroid in zufriedenstellenden bis guten Ausbeuten reagiert.

Bei den meisten Reaktionen wurde das Steroid in Aceton gelöst und mit der DMDO-Lösung versetzt. Die Menge an beigefügte DMDO-Lösung wurde durch Wiederholung der Reaktionen unter verschiedenen Bedingungen optimiert.

Es wurden Insertionen in C-H-Bindungen und weitere Eliminierungen des Alkohols beobachtet (Schema 50). Die entstandenen Produkte waren teilweise nicht stabil und eliminieren sofort weiter. Nur im Fall von 3-Methoxyestron **100** konnte der Alkohol **115** vollständig charakterisiert werden. Es konnte auch eine Röntgen-Strukturanalyse von **115** angefertigt werden (siehe Anhang). Die Eliminierungen wurden durch Behandlung einer Lösung des Alkohols in verschiedenen Lösungsmitteln mit Kieselgel optimiert. Diese Prozedur lieferte aber nur 30-40% des Olefins, wohingegen Amberlyst A-15 in Dichlormethan mit 90% Ausbeute erfolgreich eingesetzt werden konnte (Schema 50).

Das Produkt der Estratetraen-Oxidation **101** ist sehr labil und zerfällt in viele weitere Produkte, die nicht isolierbar sind. Vielleicht könnten bessere Ergebnisse erzielt werden, indem das Rohprodukt direkt mit Amberlyst A-15 versetzt wird (Schema 50).

Schema 50: Umsetzung von Steroiden **100** und **101** mit DMDO.



Eine weitere Reaktion von DMDO mit Alkenen ist die Epoxidierung, die sogar an desaktivierten Doppelbindungen mit moderaten bis guten Ausbeuten erfolgt (Schema 8).

Im dem Fall des Epoxids von Medrogeston wurde ein Kristall erhalten, der während der analytischen Untersuchungen zum 4,5- α -6,7- α -Dienoxid weiter oxidiert wurde. Die Stereochemie des Diepoxids und die der anderen Epoxiden wurde auch durch Kraftfeld-Rechnungen bestimmt.

In Abbildung 8 sind die energieärmste Konformationen⁶³ von beiden Edukten dargestellt.

Abbildung 8: Dydrogesteron **102** und Medrogeston **103**

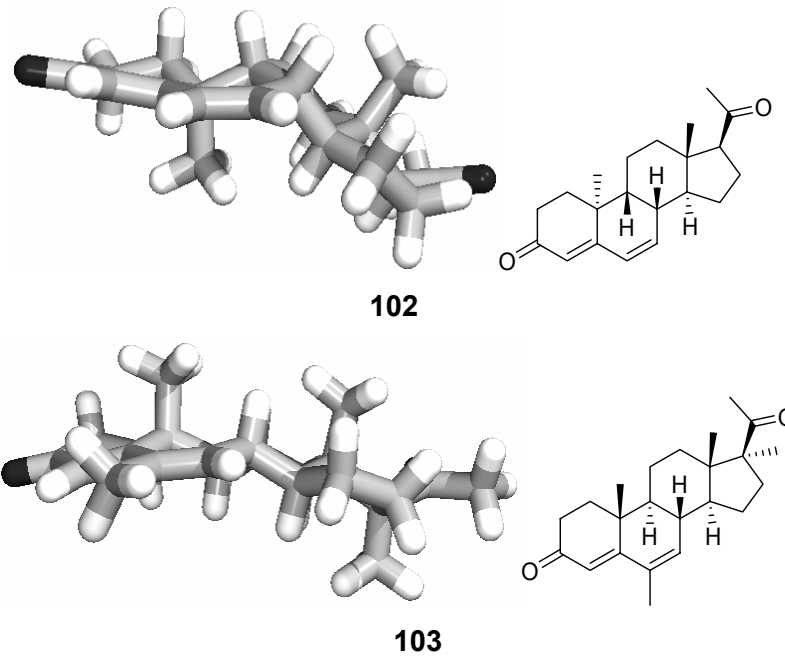
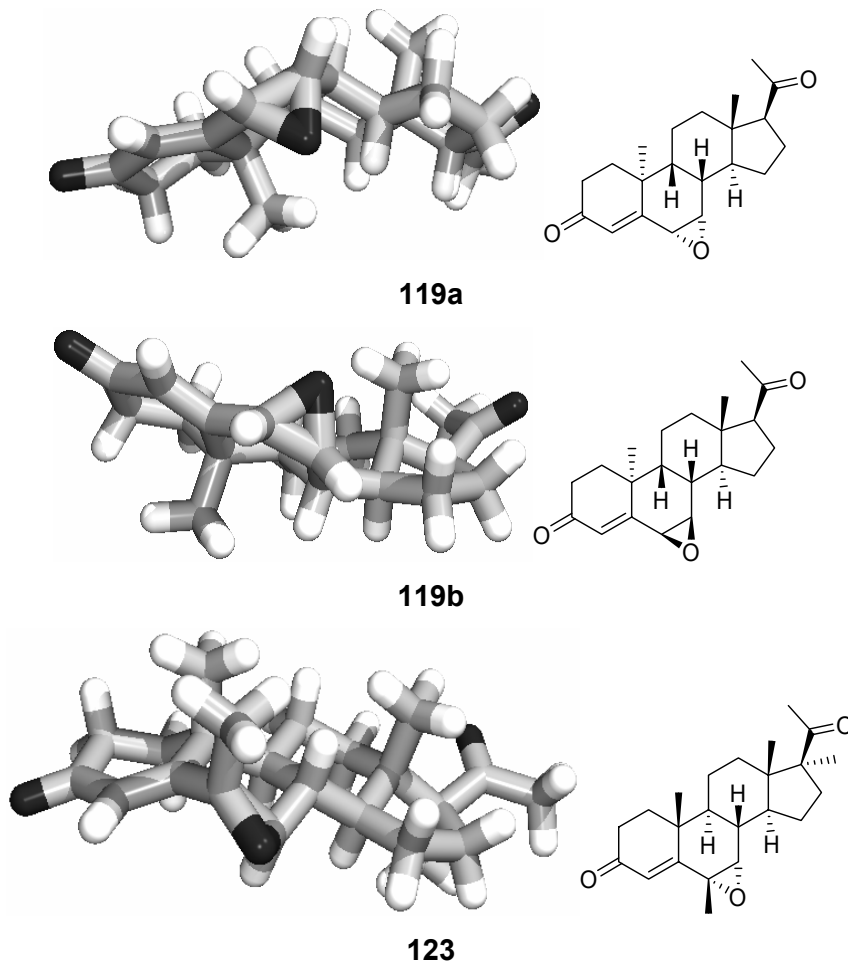


Abbildung 9: Dydrogesteron- α -6-enoxid **119a** und Dydrogesteron- β -6-enoxid **119b**



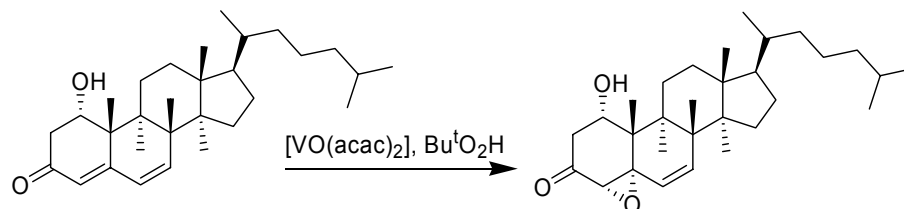
Im ersten Bild in Abbildung 8 wird gezeigt, dass in dem Fall von Dydrogesteron **102** die α -Seite durch die Methylgruppe stärker gehindert ist. Diese Beobachtung erklärt, dass laut ^1H -

NMR-Spektrum des Rohprodukts eine 2:1 Mischung (**119b**:**119a**) erzeugt wurde. Leider war **119b** zu reaktiv, es wurde teilweise auf Kieselgel zerstört.

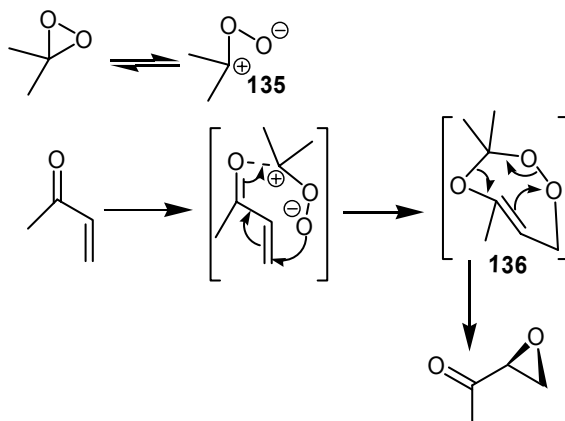
Wie aus Abbildung 8 ersichtlich, kann das Didrogestron **102** nur das β -konfigurierte Epoxid geben. Die zweite Epoxidierung zu Struktur **120** wird vermutlich mit **119b** schneller ablaufen, da das Epoxid mit DMDO koordinieren kann (Abbildung 9).

Die Reaktion von **102** mit DMDO wurde mehrfach durchgeführt und es konnte bis zu 46% Ausbeute eines neuen Produkts isoliert werden, welches sich im ersten Fall während der analytischen Studien zersetzt. Als dieses Produkt nach mehreren Versuchen erneut entstand, konnte ein Einkristall erhalten werden, welcher als 9- β -10- α -pregna-4- β -enoxid-6-en-3,20-dion **121** durch Röntgenstrukturanalyse identifiziert wurde. Die Regiochemie der Reaktion ist erstaunlich, da die zweite Doppelbindung (6,7-en) eigentlich am reaktivsten ist. Eine ähnliche Verbindung wurde von Glotter⁸⁰ et al. mittels einer Sharpless-Epoxidierung synthetisiert. Obwohl Glotter et al. das Oxidationsprodukt nicht vollständig charakterisieren konnten, erklären sie die besondere Regiochemie durch eine Koordination des Vanadium-Reagenz mit dem Homoallylalkohol. Trotz intensiver Literaturrecherche konnte diese Regiochemie bei keiner Epoxidierung von $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -ungesättigten Ketonen gefunden werden (Schema 51).

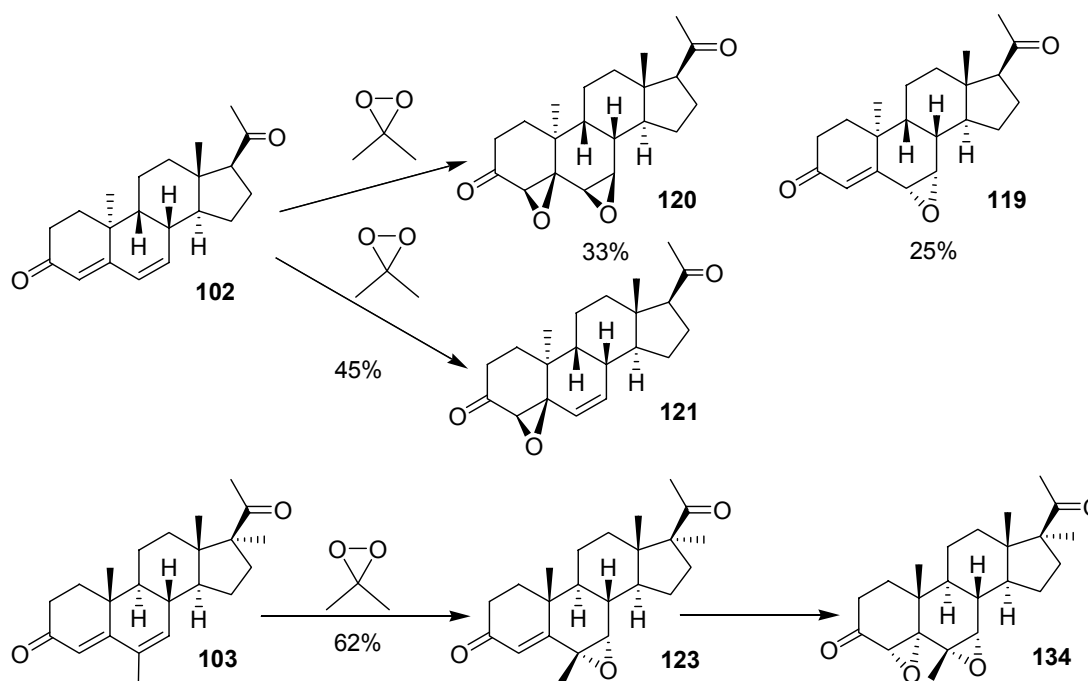
Schema 51: Epoxidierung mit Sharpless-Reagenz⁸⁰.



Allerdings formulieren Kwart und Hoffman⁸¹ für die Epoxidierung mit Chlorperbenzoesäure eine Zwitterionspezies⁸², die man auf den vorliegenden Fall übertragen könnte. Schreibt man DMDO ebenfalls als Zwitterion **135**, könnte in einer [3+4] analogen Cycloaddition die α,β -ungesättigte Doppelbindung bevorzugt gemäß Schema 52 reagieren und die wie auch bei der Synthese von **121** beobachtete Regioselektivität erklären.

Schema 52: Mechanismus der Epoxidierung von α,β -ungesättigten Ketonen.

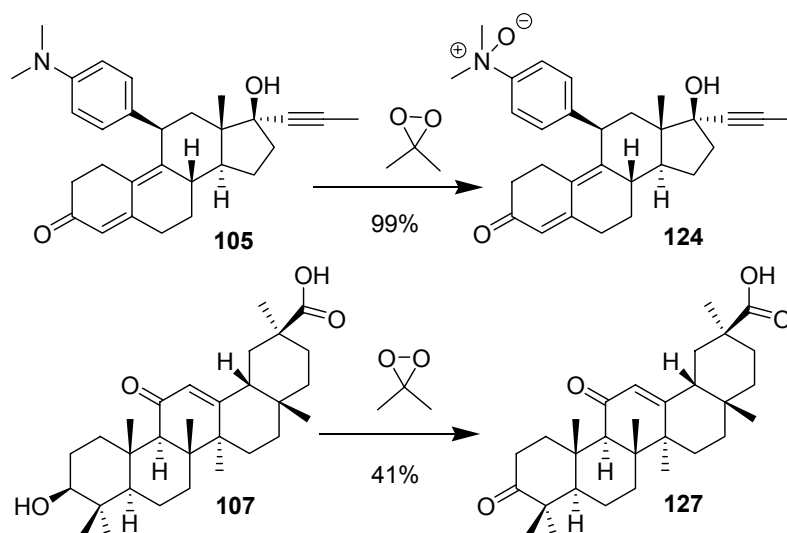
Nach der Oxidation von Medrogeston wurde nur ein Produkt **123** isoliert (α -Epoxid). Das ^1H -NMR-Spektrum des Rohprodukts zeigte aber das β -konfigurierte Epoxid ($\alpha:\beta$ 3:1). Eine ähnliche Struktur ohne Methylgruppe an Position 6 haben auch Sasaki⁸³ et al. mittels DMDO-Lösung synthetisieren können. Die Autoren beschrieben aber nur das α -Epoxid. Die Struktur von **123** ist aufgrund der axialen Methylgruppen stark gespannt, und eine weitere Epoxidierung findet statt. So konnte im ^1H -NMR-Spektrum des Rohprodukts einer nicht unter Schutz-gasatmosphäre gelagerten Probe von **123** auch das Bisepoxid **134** beobachtet werden (Schema 53).

Schema 53: Epoxidierungen-Ergebnisse.

Ein anderer Verwendungszweck von DMDO ist die Synthese von N-Oxiden aus Aminen und Ketonen aus Alkoholen (Schema 9). Trotz der hohen Funktionalisierung des Eduktes erfolgt die N-Oxidation⁸⁴ des MifepristoneTM **105** mit hervorragender Ausbeute (99%), wobei eine weitere Reinigung nicht nötig ist.

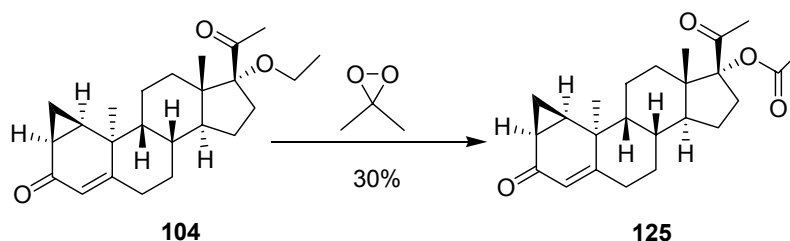
Die Ketonherstellung von **107** verlief nicht so erfolgreich. Es wird vermutet, dass gleichzeitig die Oxidation der Säure zur Persäure erfolgt, die unspezifisch zerfallen kann. Eine Nebenreaktion, die allerdings nicht beobachtet wurde, wäre die Epoxidierung der Doppelbindung (Schema 54).

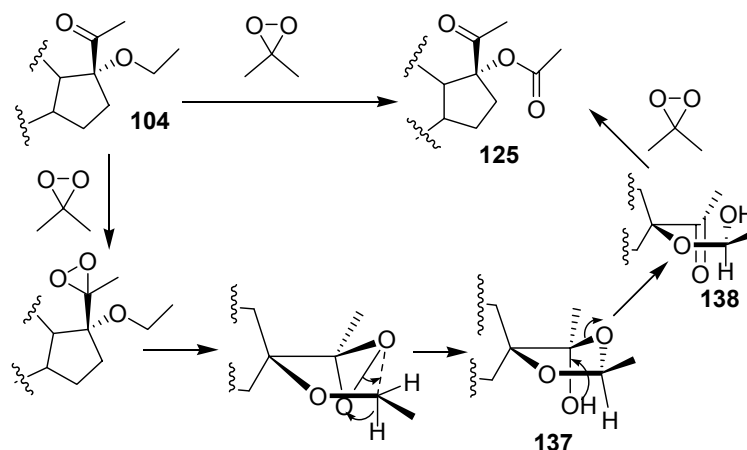
Schema 54: Oxidationen von **105** und **107**.



Ein fünfter beobachteter Reaktionstyp ist die Oxidation des Ethers **104** zum Ester **125** (Schema 55). Diese ungewöhnliche Transformation erfolgt vermutlich durch die Ketogruppe in der direkten Nachbarschaft, die nach Umsetzung zum Dioxiran eine intramolekulare Insertion in die C-H-Bindung des Ethers herbeiführt. Es bildet sich so das Acetal **137**, welches sich wegen der hohen Spannung des 5-Rings zum Halbacetal **138** öffnet, das weiter unter Öffnung zum Ester oxidiert wird (Schema 56). Die Halbacetalbildung und die Oxidation eines Halbacetals zum Ester wurden getrennt schon mit OxoneTM beobachtet.^{85,86}

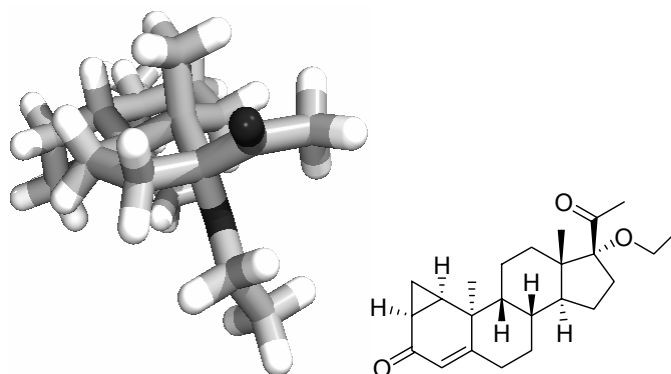
Schema 55: Doppelte Oxidation der α -Position der Ethylethergruppe.



Schema 56: Mechanismus der Ether-Oxidation.

Mittels einer Kraftfeld-Rechnung wurde die Raumstruktur von **104** bestimmt, wobei der Abstand zwischen Keton und der α -Position des Ethers sehr gering ist. Bei Bildung des Dioxirans steht ein Sauerstoffatom des Dioxirans sehr nah an dem Wasserstoff α -ständig zum Ether (Abbildung 10).

Abbildung 10: Rechnung⁶³ von **104**.



Das Androstan **106** wurde ebenfalls mit einer DMDO-Lösung versetzt, das Produkt konnte aber nicht vollständig charakterisiert werden. Laut massenspektrometrischer Analyse wurden eine Doppelbindung und ein Sauerstoffatom in das Steroid-Gerüst eingeführt.

2.5. Festphasen-gebundene Oxidationsmittel

Da sich DMDO als das vielseitigste Oxidationsmittel für Steroide erwies, wurde versucht, es auf die feste Phase zu übertragen. DMDO selbst ist nicht stabil, so dass mit einem Vorläufer, wie OxoneTM oder dem reaktiven Teil des OxonesTM (KHSO₅) gearbeitet werden musste.

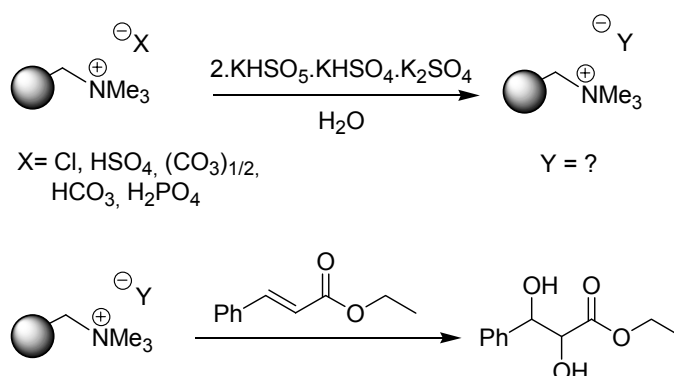
Ein solches Harz würde kein Wasser in der Reaktionsmischung benötigen und dadurch eine höhere Reaktivität besitzen. Auch wäre die Aufarbeitung und Isolierung des Produktes vereinfacht. Die gleichzeitige Reinigung des OxonesTM durch die selektive Immobilisierung von Persulfat würde zudem unerwünschte Nebenreaktionen unterdrücken (Schema 8).

In dieser Doktorarbeit wurden 75 verschiedene Oxidation-Harze unter Änderung vieler Parameter hergestellt und es wurde mit jedem Harz eine Testreaktion mit verschiedenen Edukten durchgeführt (Schema 57).

Diese Reaktionen haben gezeigt, dass

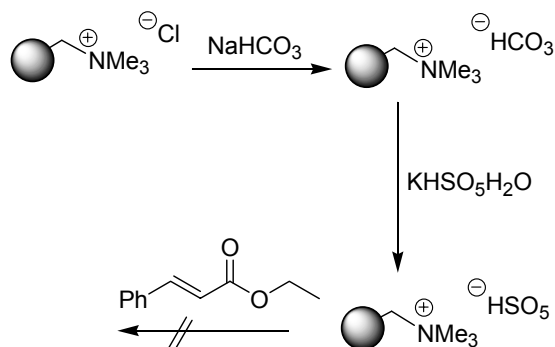
- 1) das Ausgangsanion auf dem Harz nicht Chlorid oder Hydroxid sein darf, da beide durch Oxone™ oxidiert werden und Hypochlorit bzw Hydroperoxid bilden. Das Anion sollte daher vorher gegen Hydrogencarbonat oder Hydrogensulfat getauscht werden.
- 2) Sulfat eine höhere Affinität mit dem Harz als Persulfat hat und das Anion auf dem Harz somit schneller austauscht und daher das Polymer inaktiviert. Deshalb darf Oxone™ nicht im Überschuss verwendet werden. Es ist auch empfehlenswert, das Oxone™ vorher zu reinigen⁸⁷.
- 3) die Löslichkeit des Persulfats größer als die der anderen Komponenten des Tripelsalzes ist. Oxone™ sollte sich daher nicht vollständig lösen, um einen größeren Anteil Persulfat in Lösung und folglich mit dem Harz zur Reaktion zu bringen.
- 4) das Persulfat nicht durch Ausfällen mit Bariumphosphat gereinigt werden konnte. Da Bariumsulfat in Wasser nicht löslich ist, würde eine Lösung aus Bariumpersulfat erhalten, welche dann am Harz gebunden werden sollte. Leider konnte kein Erfolg erzielt werden, wahrscheinlich wird das Persulfat unter Bildung von Bariumoxid reduziert.
- 5) die Einstellung des pH-Werts sehr wichtig ist, da die Reaktivität des Oxons sehr davon abhängig ist. Oxone™ reagiert am besten unter basischen Bedingungen, ist aber in diesem Milieu auch instabiler.

Schema 57: Synthese mit Oxidationsmittel an fester Phase.

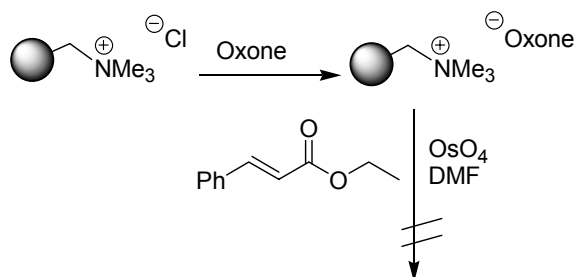


Zunächst wurde das Harz in der Chlorid-Form eingesetzt, wobei Hypochlorit die aktive Spezies auf dem Harz war, welches dann selbstverständlich Triphenylphosphan, Pyridin und Ethylzimtsäureester oxidieren kann.

Dowex 50x8 wurde ebenfalls mit Oxone™ behandelt um Persulfat kovalent zu binden. Bei Oxidation von Triphenylphosphan wurde Triphenylphosphanoxid erhalten. Das hier hergestellte Polymer war aber schon in der Literatur beschrieben.⁸⁸

Schema 58: Vorgereinigtes Oxone™ in der Polymer-unterstützten Synthese.

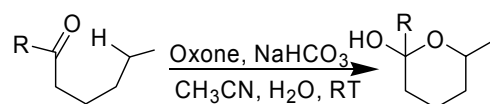
Amberlite IRA-400 wurde für zwei Stunden mit einer Natriumcarbonat-Lösung geschüttelt und nach Filtration und Waschen mit $\text{KHSO}_5 \cdot \text{H}_2\text{O}$ ⁸⁷ für weitere drei Stunden geschüttelt. Das erhaltene Harz wurde mit Ethylzimtsäureester sechs Tage geschüttelt ohne eine Umsetzung zu beobachten (Schema 58). Die Natur des Harzes konnte nicht eindeutig bestimmt werden. Das Oxone™-Harz sollte nicht nur als Epoxidierungsreagenz verwendet werden, sondern auch zur oxidativen Spaltung von Doppelbindungen⁸⁹ dienen (Schema 59).

Schema 59: Doppelbindungsbruch unter Osmiumtetroxid-Katalyse.

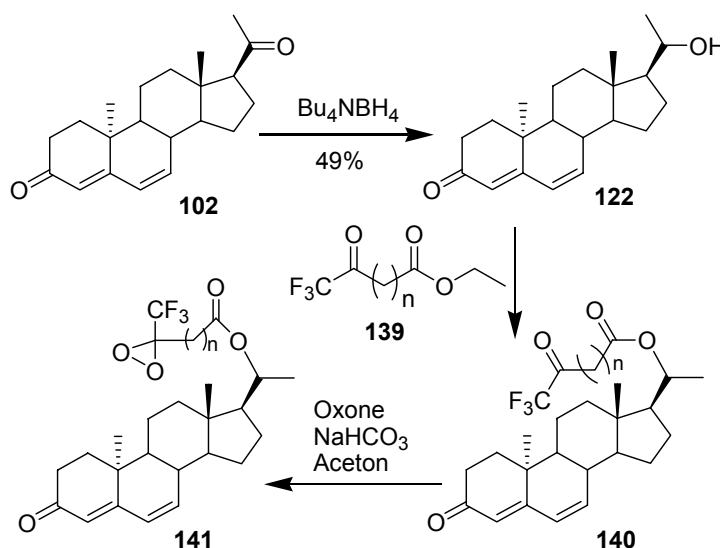
Es wurde zuerst Oxone™ an das Harz gebunden, welches anschließend in DMF suspendiert und mit Zimtsäureethylester und einer katalytischen Menge Osmiumtetroxid-Lösung versetzt wurde. Nach einem Tag Schütteln wurde das Edukt zurück gewonnen. Oxone™ sollte Osmium (VI) zu Osmium (VIII) oxidieren und Benzoesäure liefern. Die Reaktion hat zu keinem Ergebnis geführt, weil die Immobilisierungsprozedur nicht optimiert werden konnte.

2.6. Intramolekulare Reaktionen mit DMDO

DMDO hat sich als sehr reaktives Oxidationsmittel erwiesen. In manchen Fällen ist es aber nicht besonders selektiv. Um bestimmte Produkte zu erhalten, wurde die Idee einer intramolekularen Oxidation mit substratgebundenem Dioxiran verfolgt. Dieses würde durch die Einführung einer Diketon-Seitenkette⁹⁰ ermöglicht, welche sich gezielt in ein Dioxiran umwandeln ließ, dass dann wieder nur ganz bestimmte Positionen oxidieren könnten.⁸⁵ Yang⁹¹ hat schon veröffentlicht dass Dioxirane intramolekulare Reaktionen wie Oxidationen der CH-Bindung eingehen (Schema 60).

Schema 60: Intramolekulare Reaktion mit Oxone™.

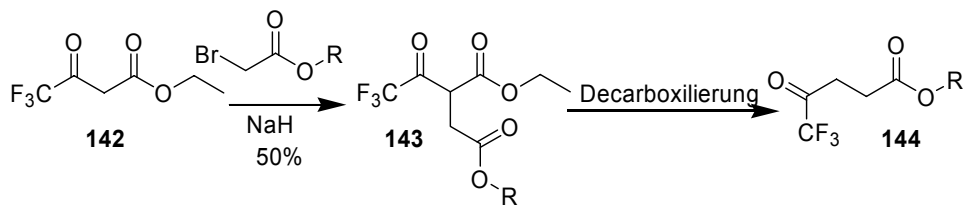
Alle Steroide, die in dieser Doktorarbeit bearbeitet wurden, enthalten mindestens ein reduzierbares Keton. Eine Veresterung von **122** würde die Einführung einer Seitenkette zu **140** ermöglichen und nach anschließender Behandlung mit Oxone™ das Dioxiran **141** generieren (Schema 61).

Schema 61: Intramolekulare gezielte Oxidationen mit Dioxiranen.

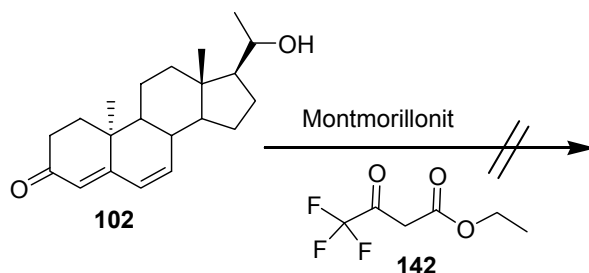
Die Reduktion⁹² wurde mehrfach unter verschiedenen Bedingungen wiederholt. Das Borhydrid-Polymer erweist sich als unselektiv, es reagiert langsamer als Tetrabutylammoniumborhydrid und reduziert den Monoalkohol **122** weiter zum Dialkohol. Das beste Ergebnis wurde mit Tetrabutylammoniumborhydrid bei 0 °C erhalten.

Wie sich in den Reaktionen von **104** mit DMDO gezeigt hat, ist das Prinzip der intramolekularen Oxidation anwendbar, es wurden auch schon intramolekular mit Oxone™ induzierte Reaktionen publiziert (Schema 60).⁸⁵ Leider ist der käufliche β -Ketoester unter den Bedingungen der Oxone™-Oxidation nicht stabil, weswegen zunächst eine längere Seitenkette synthetisiert werden musste.

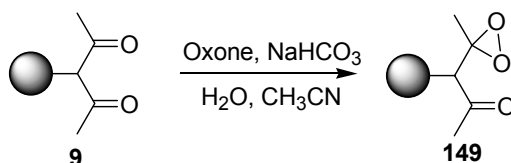
Die Seitenkette für die geplante Sequenz wird durch Alkylierung⁹³ von **142** mit Bromessigsäureester und anschließende Decarboxylierung⁹⁴ zu **144** hergestellt.

Schema 62: Synthese der Seitenkette.

Die Veresterung⁹⁵ wurde einmal mit einer katalytischen Menge Montmorillonit getestet. Beide Edukte **122** und **142** wurde innerhalb von zwanzig Stunden zerstört. Der Misserfolg kann an der Labilität des β -Ketoesters oder an der Acidität des Montmorillonits liegen⁹⁶ (Schema 63).

Schema 63: Veresterung.**2.7. Polymer-gebundenes DMDO**

In einer aufwendigen Synthese wurde von Shiney et al.⁹⁷ ein Polymer-gebundenes Keton als DMDO Vorläufer verwendet. Der Einsatz dieses Polymers benötigt Wasser und hat deswegen keinen Vorteil gegenüber der Lösungsschemie. Das in der Arbeitsgruppe entwickelte Diketon-Harz soll als Vorläuferharz zur Darstellung eines DMDO-Harzes gemäß Schema 64 dienen.

Schema 64: Polymer-gebundenes DMDO **149**.

Das Harz wird mit einer gepufferten OxoneTM Lösung behandelt, dann gewaschen und getrocknet. Die Oxidationsreaktion wird in einer Acetonitril Lösung durchgeführt und per DC kontrolliert. Das Diketon-Harz war nach der Aktivierungsreaktion gelb (DMDO-Harz), nach der Umsetzung mit Olefinen wurde es wieder hellbraun. Diese Reaktivität wurde zu spät entdeckt, um in diese Arbeit weiter untersucht zu werden. In einer Testreaktion mit 1-Decen wurde laut DC und ¹H-NMR-Spektrum des Rohprodukts ein Umsatz zu einer Oxidationsprodukt beobachtet, wobei es auch nicht möglich war, das Produkt zu isolieren

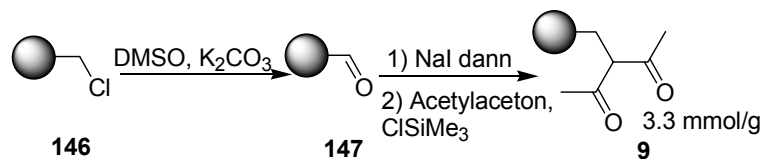
und vollständig zu charakterisieren. Eine weitere Beschäftigung mit diesem Harz erscheint allerdings empfehlenswert.

3. Scavenger-Harz

3.1. Diketoharz

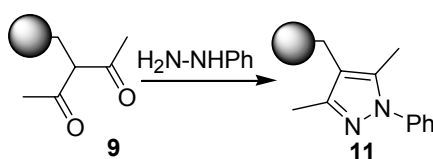
Das Diketon-Harz wurde ursprünglich als Zwischenstufe bei der Entwicklung eines Guanidierungs-Harzes hergestellt⁹⁸ und soll als Scavenger-Harz⁹⁹ für Amine und Hydrazine evaluiert werden. Dieses Harz wurde in der Arbeitsgruppe entwickelt und ist einfach synthetisierbar (Schema 65).

Schema 65: Darstellung des Diketoharz.



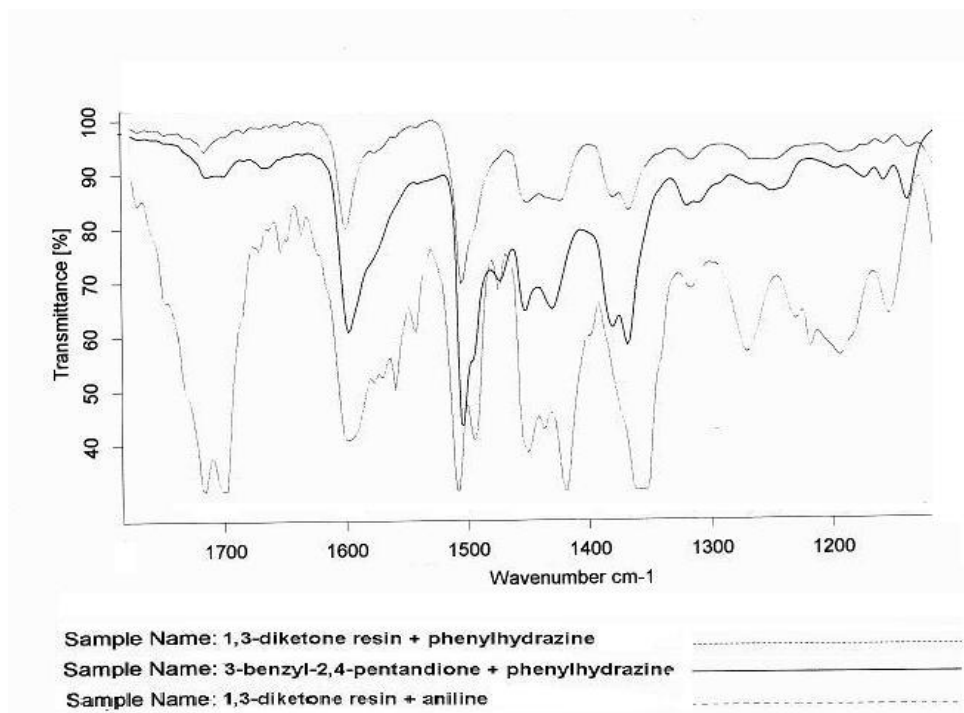
Nach der Synthese und vor jeder Benutzung muss das Polymer gründlich gewaschen oder mit Natriumthiosulfat versetzt werden, um während der Herstellung gebildetes Iod zu entfernen. Es hat sich gezeigt, dass Iod bei der Abfangsreaktion schadet, da es während der Reaktion freigesetzt wird und dann schlecht abtrennbar ist. Es musste zunächst das Entfernen der Iod-Verunreinigungen optimiert werden. Die Optimierung wurde durch verschiedene Lösungsmittel, Variation der Äquivalente des Harzes und durch Variation der Reinigungsprozedur des Harzes erzielt. Das beste Ergebnis wurde mit Natriumthiosulfat als Reinigungsmittel, Dichlormethan als Lösungsmittel und drei Äquivalente Harz pro Äquivalente Amin bzw. Hydrazin erhalten (Schema 66).

Schema 66: Scavenger-Reaktion.



Es bestand die Frage ob pro Keto Gruppe ein Amin gebunden wird oder eine Cyclisierung stattfinden kann. Die Antwort lässt sich aus einem Vergleich der IR-Spektren der möglichen Produkte herleiten. Es werden drei Experimente durchgeführt. Zwei Reaktionen werden mit dem Diketoharz und Phenylhydrazin bzw. Anilin durchgeführt das dritte Beispiel behandelt vergleichend 3-Benzyl-2,4-pentandion und Phenylhydrazin.¹⁰⁰ Das Experiment in Lösung ergibt laut ¹H-NMR-Spektrum nur den Heterocyclus und wird im IR-Spektrum mit den beiden anderen Beispielen verglichen (Abbildung 11). Dabei zeigt sich, dass beide mit Phenylhydrazin umgesetzten Ketone ein sehr ähnliches Spektrum ergeben, welche sich von dem offenkettigen Anilin-Kondensat-Spektrum unterscheiden. Somit ist auch an der festen Phase von einer Cyclisierung von Hydrazinen auszugehen.

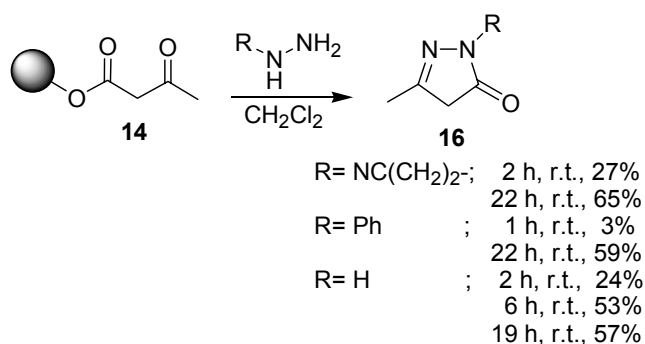
Abbildung 11: IR-Untersuchungen zum Scavenger-Mechanismus.



3.2. Evaluation eines β -Ketoesterharzes

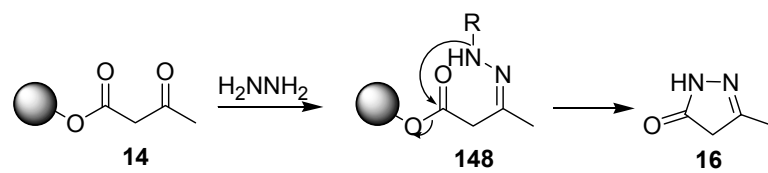
In Rahmen der Entwicklung ein neues Scavengerharzes für Amine wurde auch das β -Ketoesterharz **14** getestet, welches Bradley et al. als Einfangreagenz für Amine verwendet hat.¹⁰¹ Mit einer „catch and release“ Prozedur können Hydrazine zu Methyl-2,4-dihydropyrazol-3-on mit einem sauberen Verfahren synthetisiert werden (Schema 67). Allerdings ist das Verfahren im Rahmen der vorliegenden Arbeit noch nicht verallgemeinert.

Schema 67: Synthese von Dihydropyrazolon **16**.



Das Verfahren funktioniert allerdings nur, wenn der Rest am Hydrazin ein aktivierender Rest ist. Anderenfalls, bzw. mit Carbaziden, findet die Cyclisierung und Abspaltung **148** nicht statt (Schema 68).

Schema 68: Mechanismus zur „catch and release“ Synthese von Dihydropyrazolonen.



IX. Diskussion und Ausblick

In dieser Arbeit hat sich gezeigt, dass DMDO das beste Oxidationsmittel für Steroide ist, obwohl bei seiner Herstellung und Lagerung viele Schwierigkeiten auftreten. Die Reaktivität von DMDO lässt sich kaum steuern und unter nahezu identischen Bedingungen wurden in manchen Fällen verschiedene Produkte gebildet, deren Verhältnis von der Konzentration und Reaktionszeit abhängig ist.

IBX hat sehr gute chemische Eigenschaften, ist es aber nicht so allgemein anwendbar wie DMDO.

[Bis-(trifluoracetoxy)iod]benzol reagiert nur mit Östron-artigen Steroiden und hat dort in punkto Reaktivität gewisse Ähnlichkeiten mit DMDO und IBX.

OxoneTM erweist sich in Lösung erstaunlicherweise als inaktiv gegenüber Steroiden. Eine Erklärung hierfür kann sein, dass Steroide in Wasser Aggregate bilden und das Reagenz aus diesem Grund nicht angreifen kann.

Das Polymer-gebundene OxoneTM reagiert nicht wie erwartet. Zur Optimierung dieser Synthese waren viele Parameteränderungen (Zeit, OxoneTM Menge, pH, Anionen am Harz, Lösungsmittel) nötig.

In diesem Projekt wurden nicht nur die verschiedenen Oxidationsmittel untersucht, sondern auch einige neue Steroide dargestellt, die z. Z. bei Solvay Pharmaceuticals GmbH getestet werden.

Es wurde gezeigt, dass das 1,3-Diketoharz **9** als scavenger Reagenz für Hydrazine und Amine verwendet werden kann. Zusätzlich entfernt das Harz gezielt Hydrazine in Anwesenheit von primäre Aminene und sekundären Aminene. Die Reinheit des Harzes wird durch die Verwendung von Natriumthiosulfat bei der Aufreinigung erhöht.

Dieses 1,3-Diketoharz erweist sich als viel versprechender Vorläufer eines DMDO-analogen Oxidationsharzes, das jedoch noch weiter optimiert werden muss.

X. Experimenteller Teil

Allgemeines

Durchführung

Lösungsmittel und Chemikalien wurden nach den üblichen Methoden gereinigt und getrocknet. Tetrahydrofuran und Diethylether wurden über Natrium-Kalium-Legierung mit Benzophenon als Indikator getrocknet und direkt vor Gebrauch destilliert. Dichlormethan wurde über Calciumhydrid absolutiert und nach Destillation über Molsieb aufbewahrt. Diisopropylamin und Pyridin wurden über Kaliumhydroxid, Ethanol und Toluol über Natrium und Methanol über Magnesium absolutiert und nach Destillation über Molsieb aufbewahrt. N,N-Dimethylformamid, DMSO und THF wurden absolut über Molsieb bei Fluka erworben. Alle Chemikalien wurden bei ABCR, Acros, Sigma-Aldrich, Fluka, Merck-Schuchardt oder Strem erworben. Alle Polymere wurden bei Fluka, Agonaut oder Novabiachem erworben. Bei allen Reaktionen, die in wasserfreien Lösungsmitteln durchgeführt wurden, diente hochreiner und zusätzlich über Natriumhydroxid und Blaugel getrockneter Stickstoff bzw. Argon der Firma Linde als Inertgas. Der Reaktionsverlauf wurde dünnstichtchromatographisch auf Kieselfolie (PF₂₅₄, Firma Merck) verfolgt. Die Detektion erfolgte optional durch:

- Löschung der UV-Absorption bei 254 nm.
- Durch Eintauchen in Anisaldehyd/Schwefelsäure/Ethanol-Lösung (1:40:160) und anschließendes Anfärben durch Erhitzen mit einem Heißluftgebläse
- Durch eintauchen in eine basische Kaliumpermanganatlösung (0.05% in Wasser)

Isolierung

Die zur Aufarbeitung verwendeten Lösungen von Natriumchlorid, Natriumhydrogencarbonat und Natriumcarbonat waren über Bodensatz gesättigt. Die Reinigung der Rohprodukte erfolgte in der Regel durch Flash-Chromatographie bei Drücken von 0.5-2 bar an Kieselgel 60 (230-400 mesh, Firma Macherei & Nagel, bzw. J. T. Baker) oder an Alox neutral oder basisch. Die verwendeten Laufmittelgemische bestehen aus Essigsäureethylester (EE), Diethylether und Petrolether (PE, Siedebereich 40-60 °C) und wurden vor Gebrauch destilliert.

Analytik

¹H-NMR-Spektroskopie: Verwendet wurden die Geräte AM-500 (500 MHz), AMX 400 (400 MHz) sowie DPX-200 (200 MHz) der Firma Bruker. Die Angabe der chemischen Verschiebung δ erfolgt in ppm. Sofern keine anderen Angaben gemacht werden, wurden die Messungen bei 300 K durchgeführt. Das verwendete Lösungsmittel und der interne Standard (Tetramethylsilan – TMS, 0.0 ppm bzw. Das restprotonensignal des Lösungsmittels) sind jeweils vor den vor den spektroskopischen Daten angegeben. Die Spektren wurden nach

erste Ordnung ausgewertet, wobei folgende Abkürzungen verwendet werden: s (Singulett), d (Dublett), t (Triplet), q (Quartett), m (Multiplet), dd (Doppeltes Duplett) etc. Die Zuordnung der Signale korreliert mit der Nummerierung der abgebildeten Strukturen (zur Bezeichnung: CH¹ steht für das/die Proton/en an C-1).

¹³C-NMR-Spektroskopie: Verwendet wurden die Geräte AM-500 (125 MHz), AMX 400 (100 MHz) sowie DPX-200 (50 MHz) der Firma Bruker. Die Spektren wurden ¹H-breitbandentkoppelt aufgenommen. Das Lösungsmittel und der interne Standard sind jeweils bei den spektroskopischen Daten angegeben, wobei in Klammern das zugehörige C-Atom beziehungsweise die funktionelle Gruppe angegeben ist. Die Anzahl der an jeweiligen Kern anstehenden Wasserstoffatome wurde nach der ATP-, DEPT-90-, DEPT-135- oder HSQC-Methode bestimmt. Die Kennzeichnung des Substitutionsgrades erfolgt durch: + (primär und tertiär), - (sekundär), q (quartär). Wenn nötig wurden für eine vollständige Interpretation ¹H-¹H- und ¹H-¹³C-COSY- bzw. TOCSY-Messungen durchgeführt.

Schmelzpunkte: uncorrigiert, Schmelzpunktbestimmung (Smp.) nach Dr. Tottoti (Firma Büchi).

Polarimetrie: Die Messung des Drehwertes [α] erfolgte in einer 10 cm Küvette bei einer Wellenlänge von 589 nm. Der Drehwert wird zusammen mit der Messtemperatur, dem Lösungsmittel und der Konzentration g/100 mL angegeben. Zur Anwendung kam das Polarimeter 243 B der Firma Perkin Elmer.

IR-Spektroskopie: FT-IR-Gerät Vector 22 der Firma Bruker. Die Aufnahme der Spektren erfolgte über eine ATR-Einheit oder bei flüssigen Substanzen zwischen Natriumchloridplatten (NaCl, Filmaufnahme), bei Feststoffen als Kaliumbromidpreßling (KBr). Die Lage der Schwingungsbanden wird in cm⁻¹ angegeben, ihre Intensität wird durch vs (very strong), s (strong), m (medium), w (weak), b (broad) charakterisiert.

Massenspektren (MS, MS-FAB und HRMS) wurden mit den Geräten Finnigan MAT 312 oder VG Autospec bei einem Ionisierungspotential von 70 eV aufgenommen.

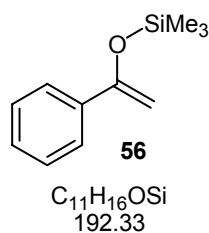
Massenspektroskopie (ESI) wurden mit dem Micromass LCT mit Lock-Spray-Einheit gemessen. Die Injektion erfolgte im Loop-Modus in eine HPLC-Anlage der Firma Waters (Alliance 2695).

Gaschromatogramme sind mit einem HP-6890-II der Firma Hewlett-Packard mit einer SE-54-Kapillarsäule (25 m, Firma Macherey & Nagel) und Flammenionisationsdetektor gemessen worden, wobei Stickstoff als Trägergas diente. Zum Einsatz kam das folgende Temperaturprogramm: 1 min. 50 °C, dann mit 20 °C/min. Auf 300 °C, bei dieser Temperatur 6.5 min halten.

1. Festphasen-unterstützte Mehrstufensynthesen in Lösung

1.1. Synthese des Enolats

Trimethyl-(1-phenylvinyloxy)silan **56**



Unter Stickstoff, wurde bei $-65\text{ }^{\circ}\text{C}$ zu Acetophenon (120 mg, 1 mmol) eine Lösung von Kaliumhexamethyldisiloxan (KHMDs) in Toluol (2 mL, 2 M) gegeben. Nach 30 min Rühren wurde Trimethylsilylchlorid (0.126 mL, 1 mmol) zugetropft und auf R.T. aufgewärmt.

Nach 45 min wurde die Reaktion mit einer Mischung Hexan/Wasser gequenchet, die organische Phase mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat Lösung und Natriumchlorid-Lösung gewaschen. Anschließend wurde die Mischung mit Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum getrocknet.

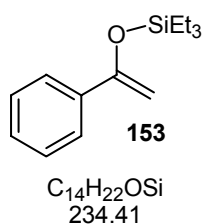
Ausbeute (87 mg, 0.45 mmol)= 45 %.

$^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CDCl_3 = 7.24 ppm): δ = 7.82-7.21 (m, 5H, CH_{Arom}); 4.93 (d, J = 1.7 Hz, 1H, CH_2); 4.40 (d, J = 1.7 Hz, 1H, CH_2); 0.29 (s, 9H, 3^*CH_3).

Edukt	Schutzgruppe	Ausbeute (%)
Acetophenon	Triethylsilyl	20
3,3-Dimethylbutanon	Triethylsilyl	65
Acetophenon	<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl	25, 33 ^{a)}
3,3-Dimethylbutanon	<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl	70
Cyclohexanon	Triethylsilyl	>99%

a) Die Reaktion wurde zweimal durchgeführt.

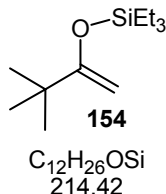
Triethyl-(1-phenylvinyloxy)silan **153**



$^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CDCl_3 = 7.24 ppm): δ = 7.82-7.21 (m, 5H, CH_{Arom}); 4.95 (d, J = 1.6 Hz, 1H, CH_2); 4.46 (d, J = 1.6 Hz, 1H, CH_2); 1.05 (t, J = 7.6 Hz, 9H, 3^*CH_3); 0.81 (q, J = 7.6 Hz,

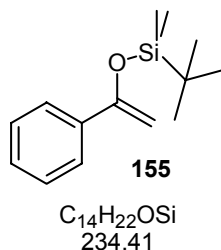
6H, 3*CH₂).

(1-*tert*-Butylvinyloxy)triethylsilan **154**



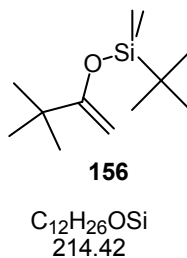
¹H NMR (200 MHz, CDCl₃ = 7.24 ppm): δ = 4.00 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H, CH₂); 3.87 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H, CH₂); 1.05 (s, 9H, 3*CH₃); 0.97 (t, *J* = 7.8 Hz, 9H, 3*CH₃); 0.68 (q, *J* = 7.8 Hz, 6H, 3*CH₂).

tert-Butyldimethyl-(1-phenylvinyloxy)silan **155**



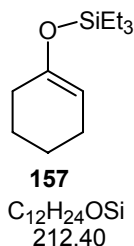
¹H NMR (200 MHz, DOCD₃ = 3.35 ppm): δ = 7.82-7.21 (m, 5H, CH_{Arom}); 4.72 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H, CH₂); 4.22 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H, CH₂); 0.88 (s, 9H, 3*CH₃); 0.08 (s, *J* = 7.6 Hz, 6H, 2*CH₃).

tert-Butyl-(1-*tert*-butylvinyloxy)dimethylsilan **156**



¹H NMR (200 MHz, CD₃OD = 3.35 ppm): δ = 3.95 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H, CH₂); 3.81 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H, CH₂); 0.94 (s, 9H, 3*CH₃); 0.83 (s, 9H, 3*CH₃); 0.06 (s, *J* = 7.6 Hz, 6H, 2*CH₃).

(Cyclohex-1-enyloxy)triethylsilan **157**



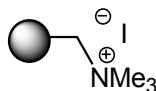
¹H NMR (200 MHz, CDCl₃ = 7.24 ppm): δ = 4.88 (ddd, *J* = 1.1, 2.7, 3.7 Hz, 1H, CH); 2.04-1.98 (m, 4H, ^{3,6}CH₂); 1.72-1.60 (m, 2H, ⁵CH₂); 1.45-1.56 (m, 2H, ⁴CH₂); 0.98 (t, *J* = 8.0 Hz,

9H, 3*CH₃); 0.68 (q, *J* = 8.0 Hz, 6H, 3*CH₂).

1.2. Darstellung der Polymer-gebundenen Reagenzien

1.2.1. Herstellung des Polymer-gebundenen Bisazidoiodat(I)-Komplexes

Regenerierung zu Polymer-gebundenem Iodid **58**



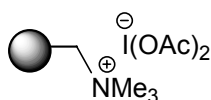
58

M = 2.9 mmol/g

Zu einer Suspension von 105 g Ionenaustauscher in destilliertem Wasser (142 mL) wurde langsam konzentrierte wässrige Iodwasserstoffsäure dazugegeben. Nach 30 min Schütteln wurde das Polymer filtriert und mit destilliertem Wasser (1.7 L) und Methanol (1.42 L) gewaschen.

IR (KBr): ν = 3010 (CH_{arom}), 2920, 2900 (CH₂, CH₃), 2931 (CH₂), 1608 ν (C=C), 969 (N-C).

Bildung des immobilisierten Bis(acetoxy)iodat(I) Komplexes **60**



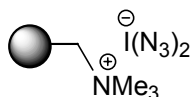
60

M = 2.2 mmol/g

Unter Stickstoff wurden 50 g des Polymer-gebundenen Iodids **58** (theor. 145 mmol) in trockenem Dichlormethan (290 mL) suspendiert. Danach wurde Diacetoxyiodobenzol (84 g, 0.261 mol) dazugegeben. Nach 2 h Schütteln bei Raumtemperatur wurde filtriert und das resultierende Polymer mit Dichlormethan (3x 100 mL) gewaschen.

IR (KBr): ν = 3010 (CH_{arom}), 2920, 2900 (CH₂, CH₃), 1568 (C=O), 885 (N-C).

Darstellung des immobilisierten Bis(azido)iodat(I) Komplexes **17**



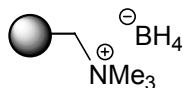
17

M = 2.3 mmol/g

Unter Stickstoff wurden 20 g des Polymer-gebundenen Bisacetoxyiodat(I) Komplexes (theor. 43.2 mmol) in trockenem Dichlormethan (148 mL) suspendiert. Danach wurde Trimethylsilylazid (12.65 mL, 96.2 mmol) hinzugegeben. Nach 2 h Schütteln wurde das Polymer filtriert und mit Dichlormethan (3x 100 mL) gewaschen.

IR (KBr): ν = 3022 (CH_{arom}), 2921, 2848 (CH₂, CH₃), 2035, 1992 (N₃), 884 (C-N).

1.2.2. Darstellung von Polymer-gebundenen Borhydrid

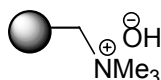


71

M = 3.3 mmol/g

Zu feuchtem Amberlite IRA-400 (Cl-Form) (20 g, 28 mmol) wurde eine Lösung NaBH₄ (1 N) (3.78 g, 100 mmol in 100 mL destilliertem Wasser) dazugegeben. Nach 1 h Schütteln wurde das Polymer abfiltriert und nacheinander mit destilliertem Wasser, Methanol und Dichlormethan gewaschen.

1.2.3. Darstellung von Amberlite IRA-900 (Hydroxid- Form)



150

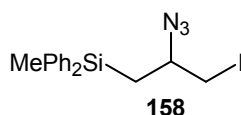
M > 1.0 mmol/g

Amberlite IRA-900 (Cl-Form) (10 g, etwa 10 mmol) wurde in einer Säule gepackt und nacheinander mit destilliertem Wasser (50 mL), HCl (2N) (50 mL), NaOH (2N) (50 mL) und wiederum mit destilliertem Wasser (bis pH 7) gewaschen. Anschließend wurde das Polymer mit Methanol (50 mL) und Dichlormethan (50 mL) gewaschen und an der Pumpe getrocknet.

2. Addition des Iodazides

2.1. Synthese der 2-Iodoazide

1-Iod -2-azido-3-(methylphenylsilyl)propan **158**



158

C₁₆H₁₈IN₃Si
407.32

Unter Stickstoff wurde bei 40 °C das Polymer **17** (4 g, 9.3 mmol) in 1,2-Dichlorethan (8 mL) suspendiert und danach mit Allyldimethylphenylsilan (0.238 g, 1 mmol) versetzt. Nach 2 h kräftigem Schütteln wurde die Reaktionsmischung filtriert und mit Dichlormethan (3 x 10 mL) gewaschen.

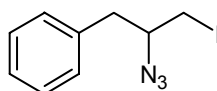
Die rote Lösung wurde mit wässriger Natriumthiosulfat-Lösung (3 mL) gewaschen. Die organische Phase wurde über Natriumsulfat getrocknet. Die Lösungsmittel wurden am Rotationsverdampfer entfernt. Danach wurde das Rohprodukt per Flashsäulen-Chromatographie (PE/EE 6:1) gereinigt. Die Additionsprodukte erwiesen sich als sehr labil. Ausbeute (35 mg, 0.086 mmol) = 9%.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 = 7.24 ppm): δ = 7.57-7.33 (m, 5H, CH_{Benz}); 3.45 (dddd, J = 8.6, 6.3, 5.5, 5.0 Hz, 1H, CHN_3); 3.24 (dd, J = 10.3, 5.0 Hz, 1H, CHI); 3.17 (dd, J = 10.3, 6.3 Hz, 1H, CHI); 1.60 (dd, J = 14.8, 5.5, 1H, SiCH); 1.43 (dd, J = 14.8, 8.6 Hz, 1H, SiCH); 0.68 (s, 3H, SiCH_3).

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 = 77.0 ppm): δ = 135.2, 137.5 (q, $2^*\text{C}_{\text{arom}}$); 134.4, 134.3, 133.9, 128.1, 128.0, 127.7 (+, $6^*\text{CH}_{\text{arom}}$); 60.1 (+, CHN_3), 20.9 (-, CH_2I); 12.3 (-, CH_2Si); -3.8 (+, CH_3Si).

IR (KBr): ν = 3069 ν (CH_{arom}); 2959, 2848 ν (CH_2 , CH); 2104 ν (N_3); 1590 ν ($\text{C}=\text{C}$); 792 ($\text{C}-\text{N}$).

2-Azido-1-iod-3-phenylpropan **19**



19

$\text{C}_9\text{H}_{10}\text{IN}_3$
287.10

Unter Stickstoff wurde bei Raumtemperatur das funktionalisierte Polymer **17** (1 g, etwa 2.3 mmol) in Dichlormethan (2 mL) suspendiert und danach mit Allylbenzol (0.04 g, 0.34 mmol) versetzt. Nach 2 h kräftigem Schütteln wurde das Polymer filtriert und mit Dichlormethan (3 x 5 mL) gewaschen. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt. Kieselgelfiltration (Petroleumether/Essigester 6:1) erlaubt das Entfernen von Iodspuren.

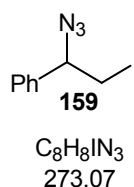
Ausbeute (97 mg, 0.34 mmol) = 99%.

$^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CDCl_3 = 7.24 ppm): δ = 7.13-7.38 (m, 5H, CH_{Benc}); 3.45 (dddd, J = 7.3, 6.3, 6.0, 5.3 Hz, 1H, CHN_3); 3.28 (dd, J = 10.5, 5.3 Hz, 1H, CHPh); 3.18 (dd, J = 10.5, 6.0 Hz, 1H, CHPh); 2.99 (dd, J = 13.8, 6.3 Hz, 1H, CHI); 2.88 (dd, J = 13.8, 7.3 Hz, 1H, CHI).

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 = 77.0 ppm): δ = 136.2 (q, 2C_{arom}); 129.2, 128.6 (+, 4CH_{arom}); 127.2 (+, $p\text{-CH}_{\text{arom}}$); 63.4 (+, CHN_3); 40.4 (-, CH_2Ph); 8.1 (-, CH_2I).

IR (KBr): ν = 3028 ν (CH_{arom}); 2921, 2848 ν (CH_2 , CH); 2135-2049 ν (N_3); 1602 ν ($\text{C}=\text{C}$); 751 ν ($\text{C}-\text{N}$).

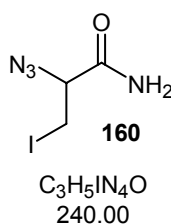
Äq. Harz : Äq. Edukt	Solvent	Nebenprodukte	Zeit	Ausbeute (%)
6:1	DMSO	3	30 min	41.2
6:1	THF	4	30 min	36.0
6:1	Dioxan	4	30 min	20.0
6:1	DMF	4	30 min	17.5
3:1	CH ₂ Cl ₂	0	20 d	>99
4:1	CH ₂ Cl ₂	0	9 h	>99
6:1	CH ₂ Cl ₂	0	20 min	>99

2-Azido-1-iod-3-phenylethan **159**

¹H NMR (200 MHz, C₆D₆ = 7.20 ppm): δ = 7.02-6.78 (m, 5H, CH_{Benc}); 4.08 (dd, *J* = 8.2, 5.8 Hz, 1H, CHPh); 2.86 (dd, *J* = 10.5, 8.2 Hz, 1H, CHI); 2.76 (dd, *J* = 10.5, 5.8 Hz, 1H, CHI).

¹³C NMR (100 MHz, C₆D₆ = 128.0 ppm): δ = 138.8 (q, 2C_{arom}); 129.6, 127.5 (+, 4CH_{arom}); 129.5 (+, p-CH_{arom}); 63.4 (+, CHN₃); 67.5 (-, CH₂Ph); 8.7 (-, CH₂I).

IR (KBr): ν = 3028 ν (CH_{arom}); 2921, 2848 ν (CH₂, CH); 2135-2049 ν (N₃); 1602 ν (C=C); 751 ν (C-N).

2-Azido-3-iodopropylamide **160**

Unter Stickstoff wurde das funktionalisierte Polymer **17** (2.14 g, etwa 5.0 mmol) in Dichlormethan (6 mL) suspendiert und danach mit Acrylamid (0.071 g, 1.0 mmol) versetzt. Nach 26 h kräftigem Schütteln wurde die Reaktionsmischung filtriert, mit Dichlormethan gewaschen und die Lösung im Vakuum eingeeengt.

Ausbeute (99 mg, 0.41 mmol) = 41%.

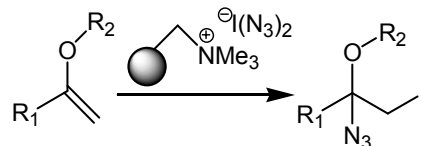
2. Ansatz: (**1**) (17.2 g, etwa 79 mmol), CH₂Cl₂ (80 mL), Acrylamid (1.051 g, 14.8 mmol).

Ausbeute (1.714 g, 7.1 mmol) = 48%.

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃ = 7.24 ppm): δ = 6.43 (s, 2H, NH₂); 4.14 (dd, *J* = 7.0, 3.5 Hz, 1H, CHN₃); 3.84 (dd, *J* = 12.9, 3.5 Hz, 1H, CH₂I); 3.66 (dd, *J* = 12.9, 7.0 Hz, 1H, CH₂I).

2.2. Addition von Iodazid an Enole

(1-Azido-2-iodo-1-phenylethoxy)trimethylsilan



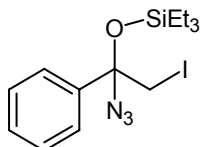
Eine Suspension aus Polymer-gebundenem Bis(azido)iodat(I)-Komplex **17** (1.127 g, theor. 2.6 mmol) und Trimethylsilylacetophenonenol **56** (87 mg, 0.5 mmol) in 2.5 mL Dichlormethan wurde bei Raumtemperatur geschüttelt. Nach gegebener Zeit Schütteln wurde filtriert, mit Dichlormethan gewaschen und am Rotationsverdampfer eingeeengt.

Zur Reinigung wurde eine Kieselgel-Säule mit Petrolether (2% Triethylamin) durchgeführt. Nach chromatographischer Aufarbeitung lässt sich keine Verbindung isolieren.

R ₁	R ₂	Zeit (h)	Ausbeute (%)
Phenyl	Triethylsilyl	6 d	> 99
<i>tert</i> -Butyl	Triethylsilyl	2 d	90 ^a
Phenyl	<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl	40	> 99
<i>tert</i> -Butyl	<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl	40	42 ^b
Cyclohexanon	Triethylsilyl	7 d	0 ^c

a) 10% 1-Azid-3,3-dimethylbutanon; Die Reaktion wurde auch in Acetonitril mit 56% Iodazid und 44% 1-Azid-3,3-dimethylbutanon nach 22 h Rühren durchgeführt. b) Nach den Waschen und Abrotieren gibt es nur Produkt zu isolieren. c) Laut Massenspektrometrie war Produkt vorhanden, die Ausbeute war nicht zu bestimmen.

(1-Azido-2-iodo-1-phenylethoxy)triethylsilan **161**

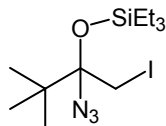


161

C₁₄H₂₂IN₃OSi
403.33

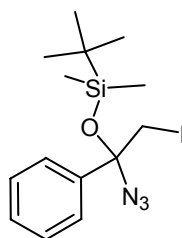
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃ = 7.24 ppm): δ = 7.50-7.30 (m, 5H, CH_{Benc}); 3.66 (d, *J* = 10.7 Hz, 1H, CH₂); 3.56 (d, *J* = 10.7 Hz, 1H, CH₂); 0.98 (t, *J* = 8.1 Hz, 9H, 3*CH₃); 0.67 (q, *J* = 8.1 Hz, 6H, 3*CH₂).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃ = 77.0 ppm): δ = 140.0 (q, C_{ipso}); 128.6 (+, CH_p); 128.2 (+, 2*CH_m); 126.1 (+, 2*CH_o); 92.4 (q, C-O); 16.4 (-, ICH₂); 6.9 (+, 3*CH₃); 5.8 (-, 3*CH₂).

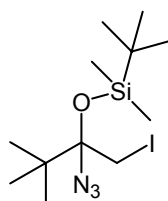
(1-Azido-2-iodo-1-*tert*-butylethoxy)triethylsilan **162****162**C₁₂H₂₆IN₃OSi
383.34

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃ = 7.24 ppm): δ = 3.65 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H, CH₂); 3.43 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H, CH₂); 1.04 (s, 9 H, 3*CH₃); 0.99 (t, *J* = 8.2 Hz, 9 H, 3*CH₃); 0.85 (q, *J* = 8.2 Hz, 6 H, 3*CH₂).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃ = 77.0 ppm): δ = 95.1 (q, CON₃); 43.1 (q, C(CH₃)₃); 26.1 (+, 3*CH₃); 13.0 (-, CH₂I); 7.2 (+, 3*CH₃); 7.0 (-, 3*CH₂).

(1-Azido-2-iodo-1-phenylethoxy)*tert*-butyldimethylsilan **163****163**C₁₄H₂₂IN₃OSi
403.33

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃ = 7.24 ppm): δ = 7.55-7.35 (m, 5H, CH_{arom}); 3.65 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H, CH₂); 3.55 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H, CH₂); 0.99 (s, 9H, SiC(CH₃)₃); 0.25 (s, 3H, SiCH₃); 0.00 (s, 3H, SiCH₃).

(1-Azido-2-iodo-1-*tert*-butylethoxy)*tert*-butyldimethylsilan **69****69**C₁₂H₂₆IN₃OSi
383.34

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃ = 7.24 ppm): δ = 3.69 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H, CH₂); 3.50 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H, CH₂); 1.07 (s, 9H, C(CH₃)₃); 0.93 (s, 9H, SiC(CH₃)₃); 0.35 (s, 3H, SiCH₃); 0.33 (s, 3H, SiCH₃).

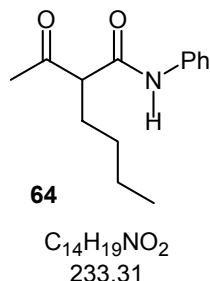
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃ = 77.0 ppm): δ = 94.9 (q, CON₃); 43.6 (q, C(CH₃)₃); 26.1 (+, 6*CH₃); 19.1 (q, SiC(CH₃)₃); 11.0 (-, CH₂I); -1.4 (+, SiCH₃); -1.5 (+, SiCH₃).

3. Modifizierung des Iodazides

3.1. Substitution am Iod

3.1.1. Test Reaktion

2-Butyl-3-oxo-N-phenylbutylamide **64**



Bei 0 °C wurden Amberlyst A-26 **65** (OH-Form, 1 g, 3 mmol) und 3-Oxo-N-phenylbutylamid **23** (530 mg, 3 mmol) in Methanol (4 mL) suspendiert. Nach 1 h Schütteln wurde bei Raumtemperatur Butyliodid **63** (340 mg, 3 mmol) hinzugegeben. Nach 24 h wurde das Polymer filtriert und mit Dichlormethan gewaschen. Die Endreinigung erfolgt durch Säulenchromatographie (PE/EE 5:1).

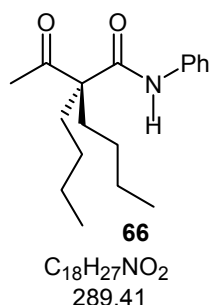
Ausbeute (80 mg, 0.34 mmol)= 11%.

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 8.39 (s, 1H, NH); 7.55-7.07 (m, 5H, CH_{arom}); 3.51 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H, CHC=O); 2.31(s, 3H, CH₃C=O); 1.94 (dt, *J* = 7.5, 7.4 Hz, 2H, CH₂But); 1.37-1.29 (m, 4H, CH₂but); 0.89 (t, *J* = 6.5 Hz, 3H, CH₃but).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 208.4 (q, N-C=O); 166.7 (q, C=O); 137.5 (q, i-C_{arom}); 128.9 (+, 2m-CH_{arom}); 124.5 (+, p-CH_{arom}); 119.9 (+, 2o-CH_{arom}); 63.3 (+, HC(C=O)₂); 30.9 (-, CH₂But); 29.8 (+, CH₃C=O); 29.4 (-, CH₂But); 22.4 (-, CH₂But); 13.7 (+, CH₃But).

IR (KBr): ν = 3281 v (NH); 3042 v (CH_{arom}); 2961, 2854 v (CH, CH₂, CH₃); 1720 v (C=O_{amid}); 1650 v (C=O_{cet}); 1598 (C=C).

2,2-Dibutyl-3-oxo-N-phenylbutylamid **66**



Zu einer Suspension von Amberlyst A-26 **65** (OH-Form, 2g, etwa 6 mmol) und 3-Oxo-N-phenylbutylamid **63** (530 mg, 3 mmol) in Methanol (8 mL) wurde nach 1 h Butyliodid **63** (550 mg, 3 mmol) gegeben. Nach 4 h Schütteln wurden drei Produkte laut DC identifiziert, das zweifach substituierte Hauptprodukt, das monosubstituierte **64** Nebenprodukt und ein weiteres Nebenprodukt. Die Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie (PE/EE 5:1).

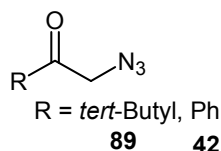
Ausbeute (44 mg, 0.15 mmol) = 10%.

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃ = 7.24 ppm): δ = 9.76 (s, 1H, NH); 7.07 (m, 5H, CH_{arom}); 2.27 (s, 3H, CH₃C=O); 2.24-0.93 (m, 12H, CH₂_{but}); 0.87 (t, *J* = 7.3 Hz, 6H, CH₃_{but}).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃ = 77.0 ppm): δ = 212.9 (q, N-C=O); 169.8 (q, C=O); 137.7 (q, i-C_{arom}); 128.9 (+, 2*m-CH_{arom}); 124.3 (+, p-CH_{arom}); 120.3 (+, 2*o-CH_{arom}); 63.3 (q, C(C=O)₂); 36.1 (-, 2*CH₂_{But}); 27.2 (-, 2*CH₂_{But}); 26.5 (+, CH₃C=O); 22.9 (-, 2*CH₂_{But}); 13.7 (+, 2*CH₃_{But}).

IR (KBr): ν = 3276 ν (NH); 3060 ν (CH_{arom}); 2957, 2859 ν (CH₂, CH₃); 1714 ν (C=O_{amid}); 1660 ν (C=O_{cet}); 1599 (C=C).

3.1.2. Substitutionen von Iodazidsilyl ethers

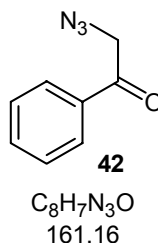


Zu einer Mischung von (1-Azido-2-iodo-1-*tert*-butylethoxy)triethylsilan **162** (20 mg, 0.053 mmol) in Benzol (1 mL) wurde Polymer-gebundenes Azid **41** (265 mg, 0.3 mmol) dazugegeben. Nach gegebener Zeit wurde filtriert und das Polymer mit Benzol und Dichlormethan gewaschen.

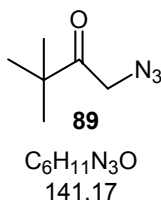
Das Produkt ließ sich nach säulenchromatographischer Reinigung (PE; 5% Triethylamin) isolieren.

Edukt (R), (R')	X ⁻	Zeit (d)	Ausbeute (%)	Lösungsmittel
<i>tert</i> -Butyl, Triethylsilyl 162	Azid	1	89 (20)	Acetonitril
Phenyl, Triethylsilyl 161	Azid	3	42 (83)	Acetonitril

2-Azidacetophenon **42**



¹H NMR (200 MHz, CDCl₃ = 7.24 ppm): δ = 7.89-7.85 (m, 2H, m-CH_{arom}); 7.60-7.43 (m, 3H, p-o-CH_{arom}); 4.54 (s, 2H, CH₂N₃).

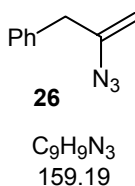
2-Azidaceto-*tert*-butanon **89**

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃ = 7.24 ppm): δ = 4.05 (s, 2H, CH₂); 1.14 (s, 9H, 3*CH₃).

3.2. Eliminierung von HI

3.2.1. Eliminierung mit Base in Lösung

2-Azid-3-phenylethen



Zu einer Lösung von 2-Azido-1-iod-3-phenylpropan **19** (200 mg, 0.7 mmol) in Dichlormethan (1 mL) wurde langsam Kalium*tert*-butoxid (0.092 mg, 0.84 mmol) dazugeben. Die Reinigung erfolgte per Flashsäulen-Chromatographie (PE/EE 50:1; 2% Triethylamin).

Ausbeute (0.037 mg, 0.231 mmol) = 33%.

¹H NMR (200 MHz, C₆D₆ = 7.20 ppm): δ = 7.05 (m, 5H, CH_{arom}); 4.50 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H, HC=C); 4.10 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H, HC=C); 3.25 (s, 2H, CH₂Ph).

¹³C NMR (50 MHz, C₆D₆ = 128.0 ppm): δ = 145.9 (q, C=CH₂); 137.3 (q, i-C_{arom}); 129.1 (+, 2*m-CH_{arom}); 127.0 (+, p-CH_{arom}); 128.3(+, 2*o-CH_{arom}); 99.7 (-, C_{CH2}=C); 40.1 (-, C_{CH2}Ph).

IR (KBr): ν = 3099 ν (CH_{arom}); 2923 ν (CH_{aliph}); 2105 ν (N₃); 1637 ν (C=C).



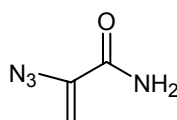
1. Zu einer Suspension von Polymer-gebundenes *tert*-Butoxid (1.92 g, 1.92 mmol) in Methanol (4 mL) wurde das Iodazid (143 mg, 0.5 mmol) dazugegeben. Nach 48 h Schütteln wurde die Reaktionsmischung filtriert mit Dichlormethan gewaschen und an die Pumpe gehängt. Nach der Chromatographischeinigung (PE, Triethylamin 2%) wurde das Produkt sauber erhalten.

2. Eine Suspension bestehend aus 2-Azido-3-iodpropylamid **160** (99 mg, 0.41 mmol) und Amberlite IRA-900 (OH-Form; 2.06 g, etwa 2.06 mmol) in Dichlormethan (10 mL) wurde 3 d geschüttelt. Nach Filtration und Waschen des Polymers wurden die vereinigten organischen Phasen im Vakuum eingeeengt.

R	X ⁻	Äq. X : Äq. Azid ^{b)}	Lösungsmittel	Zeit (h)	Ausbeute (%)
19 PhCH ₂	Bu ^t O ^{a)}	4:1	MeOH	48	26 (6)
160 CONH ₂	OH	5:1	CH ₂ Cl ₂	72	164 (28)
19 PhCH ₂	OH ^{a)}	5:1	MeOH	96	26 (6)
19 PhCH ₂	OH	4:1	CH ₂ Cl ₂	80	26 (91)
159 Ph	OH	6:1	DMSO	0.5	76 (>99)
159 Ph	OH	6:1	CH ₂ Cl ₂	2	76 (>99)
159 Ph	OH	5.5:1	CH ₂ Cl ₂	19	76 (>99)

a) überwiegend Edukt vorhanden. b) Verhältnis von Polymer zu Azid.

2-Azidoacrylamid **164**

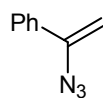


164

C₃H₄N₄O
112.09

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃ = 7.24 ppm) δ = 6.24 (s, 1H, NH₂); 6.01 (s, 1H, NH₂); 6.14 (d, J = 2.1 Hz, 1H, C=CH₂); 5.21 (d, J = 2.1 Hz, 1H, C=CH₂).

2-Azid-2-phenylethen **79**



79

C₈H₇N₃
145.16

¹H NMR (200 MHz, C₆D₆ = 7.20 ppm): δ = 7.38-7.05 (m, 5H, CH_{arom}); 5.08 (d, J = 1.5 Hz, 1H, HC=C); 4.62 (d, J = 1.5 Hz, 1H, HC=C).

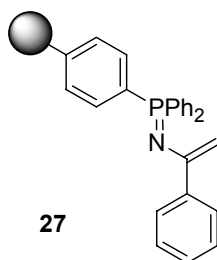
¹³C NMR (50 MHz, C₆D₆ = 128.0 ppm): δ = 145.9 (q, C=CH₂); 137.3 (q, i-C_{arom}); 129.1 (+, 2m-CH_{arom}); 127.0 (+, p-CH_{arom}); 128.3(+, 2*o-CH_{arom}); 99.7 (-, C_{CH2}=C); 40.1 (-, C_{CH2}Ph).

IR (KBr): ν = 3062 v (CH_{arom}); 2926 v (CH_{aliph}); 2104 v (N₃); 1681 v (C=C).

4. Modifizierungen des Vinylazids

4.1. Staudinger Reaktion

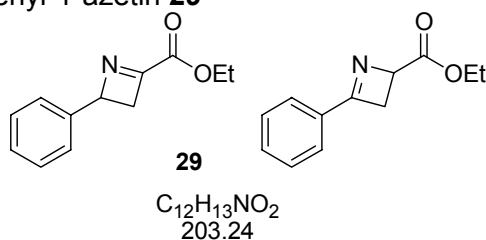
4-Phenyl-2,3-dihydroazete-2-säure Ethylester



Unter Stickstoff wurde zu einer Suspension von Polymer-gebundenem Triphenylphosphin **3** (0.5 g, etwa 0.56 mmol) in Diethylether (2 mL) 1-Azidostyrol **79** (82 mg, 0.56 mmol) gegeben. Nach 6 h Schütteln hat das Edukt **79** vollständig abreagiert. Anschließend wurde filtriert, das Polymer gewaschen und in der nächsten Reaktion eingesetzt.

4.2. Azawittig-Reaktion

2-(carboxylethylester)-4-phenyl-1-azetin **29**



Das aus der oben beschriebenen Umsetzung gewonnene Polymer **27** (etwa 0.56 mmol) wurde in CHCl₃ (5 mL) suspendiert und mit frisch destilliertem Ethylglyoxalat **28** (122 mg, 1.2 mmol) versetzt. Laut DC waren 3 Produkte entstanden, die nach Einengung im Vakuum zu einer Perlenkette (>10 Produkte) wurden. Nach einer Chromatographie über Kieselgel (Cy/EE 30:1) wurde ein Produkt isoliert.

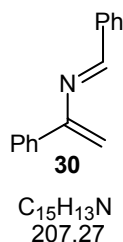
Ausbeute (13 mg, 0.064 mmol) = 12%.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃ = 7.24 ppm): δ = 7.93 (m, 2H, 2*o-CH_{arom}); 7.57 (m, 1H, 2*p-CH_{arom}); 7.47 (m, 2H, 2*m-CH_{arom}); 4.64 (m, 1H, CH); 4.25 (q, J = 7.2 Hz, 2H, OCH₂); 3.53 (dd, J = 17.5, 3.9 Hz, 1H, CH₂); 3.44 (dd, J = 17.5, 5.9 Hz, 1H, CH₂); 1.26 (t, J = 7.2 Hz, 3H, CH₃).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃ = 77.0 ppm): δ = 197.5 (q, C=N); 173.8 (q, O-C=O); 136.4 (q, i-CH_{arom}); 133.6 (+, p-CH_{arom}); 128.7 (+, 2m-CH_{arom}); 128.1 (+, 2o-CH_{arom}); 67.2 (+, CH); 61.9 (-, OCH₂); 42.1 (-, CH₂); 14.1 (+, CH₃)

4.3. Diels-Alder Cycloaddition

1-N-Methaniminstyrol **30**



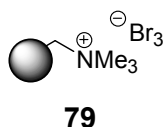
Zu einer Suspension des oben beschriebenen modifizierten Polymer-gebundenen Triphenylphosphin **27** (523 mg, etwa 0.523 mmol) in Dichlormethan (6 mL) unter Stickstoff wurde Benzaldehyd **29** (0.12 mL, 1.1 mmol) gegeben. Nach 36 h Schütteln wurde unter Stickstoff filtriert, das Polymer gewaschen und die vereinigten organischen Phasen direkt für die nächste Reaktion eingesetzt.

Unter Stickstoff wurde zu der vorher gewonnenen Lösung **30** wurde Maleinsäureanhydrid (51 mg, 0.523 mmol) hinzugegeben. Nach 8 d Schütteln war das Edukt zerstört.

5. α -Bromketonen und weitere Modifizierungen

5.1. Bromierung in α -Stellung von Ketonen und Aldehyden

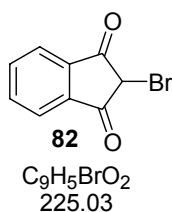
5.1.1. Darstellung von Polymer-gebundenem Perbromid



M = 1.5 mmol/g

Eine Glassäule wurde mit Amberlyst IRA-26 (F-Form) (28 g, etwa 67 mmol) gefüllt und nacheinander mit NaOH (2N) (300 mL), destilliertem Wasser, HBr (1N) (160 mL; 16 Stunden bei Raumtemperatur), wiederum mit destilliertem Wasser (3x100 mL) und schließlich mit Aceton (75 mL) und Diethylether (75 mL) gewaschen.

Das Polymer wurde in Dichlormethan (128 mL) suspendiert und langsam mit Brom (2.24 mL, 43.6 mmol) versetzt. Nach 7 h Schütteln bei Raumtemperatur wurde das Polymer-gebundene Perbromid abfiltriert und nacheinander mit Dichlormethan, THF und Diethylether gewaschen.

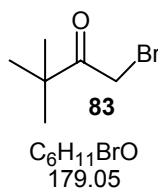
5.1.2. Bromierung von Ketonen mit Polymer-gebundenem Perbromid**2-Brom-indan-1,3-dion **82****

Eine Suspension aus Polymer-gebundenem Perbromid **79** von (250 mg, theor. 0.375 mmol) und Indan-1,3-dion (36 mg, 0.25 mmol) in abs. THF (2 mL) wurde für 18 h bei Raumtemperatur geschüttelt. Anschließend wurde das Polymer filtriert, gewaschen und die Lösung im Vakuum getrocknet.

Ausbeute (34 mg, 0.15 mmol) = 60%.

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃ = 7.24 ppm): δ = 8.09-7.90 (m, 4H, CH_{arom}); 4.83 (s, 1H, CHBr).

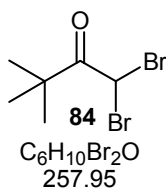
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃ = 77.0 ppm): δ = 187.2 (q, C=O); 137.8 (+, CH⁵); 135.7 (q, C³); 125.7 (+, CH⁴); 42.8 (+, CHBr).

1-Brom-3,3-dimethylbutan-2-on **83**

Eine Suspension aus Polymer-gebundenen Perbromid **79** von (1 g, theor. 1.55 mmol) und 3,3-dimethylbutan-2-on (0.161 mL, 1.29 mmol) in abs. THF (5 mL) wurde für 3 h bei Raumtemperatur geschüttelt. Anschließend wurde das Polymer filtriert, gewaschen und die Reaktionslösung im Vakuum eingeeengt.

Ausbeute (230 mg, 1.29 mmol) = 99%.

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃ = 7.24 ppm): δ = 4.13 (s, 2H, CH₂); 1.15 (s, 9H, 3*CH₃).

1,1-Dibrom-3,3-dimethylbutan-2-on **84**

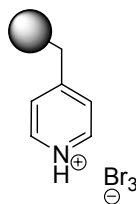
Zu einer Lösung von 3,3-Dimethylbutanon (0.304 ml, 2.435 mmol) in THF (10 mL) wurde Bromonium auf Polymerträger **79** (1.951 g, 2.926 mmol) hinzugegeben. Nach 26 h Schütteln, wurde das Polymer filtriert und die Reaktionslösung im Vakuum eingeeengt.

Ausbeute (500 mg, 2.897 mmol)= 99% (1:2/mono:dibromierte)

1,1-Dibrom-3,3-dimethylbutanon

$^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CDCl_3 = 7.24 ppm): δ = 6.29 (s, 1H, CH); 1.21 (s, 9H, 3* CH_3).

5.1.3. Darstellung von Polymer-gebundenem Pyridiniumperbromid



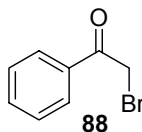
39

M = 4.0 mmol/g

Zu einer Suspension von Polyvinylpyridin (25 % DVB) (5 g, etwa 35 mmol) in Dioxan (83 mL) wurde 45%ige HBr (13 mL, 241 mmol) dazugegeben. Nach 1 h Schütteln wurde Brom (10.5 mL, 204 mmol) hinzugegeben. Der Reaktionsansatz wurde für weitere 17 Stunden geschüttelt. Nach Filtration wurde das Polymer nacheinander mit Essigsäure und Dichlormethan gewaschen und im Vakuum eingengt.

5.1.4. Bromierung von Ketonen mit Poly-pyridiniumperbromid

1-Bromacetophenon **88**



88

$\text{C}_8\text{H}_7\text{BrO}$
199.04

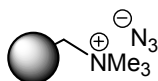
Eine Suspension aus Poly-pyridiniumperbromid **39** (2.67 g, theor. 10.7 mmol) und Acetophenon (940 mg, 7.8 mmol) in abs. Methanol (57 mL) wurde für 8 h bei Raumtemperatur geschüttelt. Während dieser Zeit entfärbte sich der ursprünglich gelbe Polymer nach farblos. Filtration, Waschen mit Methanol (3 x 20 mL) und Aufkonzentration der vereinigten organischen Phasen im Vakuum lieferten α -Bromacetophenon, das rein genug für die folgende Umsetzung war.

Ausbeute (1.43 g, 7.18 mmol) = 92%.

$^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CDCl_3 = 7.24 ppm): δ = 7.99-7.94 (m, 2H, CH_{arom}); 7.60-7.48 (m, 3H, CH_{arom}); 4.45 (s, 2 H, CH_2Br).

5.2. Azidketonen und Folgechemie

5.2.1. Darstellung von Polymer-gebundenem Azid

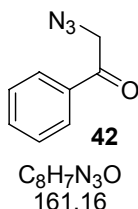
**41**

M = 2.5 mmol/g

In einer Glassäule wurde Amberlyst IRA-400 (Cl-Form) (20 g, etwa 35 mmol) gepackt und nacheinander mit Natriumazid-Lösung (20 %gw) (45.5 g, 0.7 mol), destilliertem Wasser, Methanol und Diethylether gespült und anschließend im Vakuum getrocknet

5.2.2. Darstellung von Azidoketonen

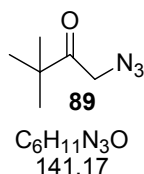
2-Azidacetophenon **42**



Eine Suspension aus Polymer-gebundenem Azid **41** (6.13 g, theor. etwa 16 mmol) und α -Bromacetophenon **88** (620 mg, 3.12 mmol) in abs. CH₂Cl₂ (16 mL) wurde für 5 h bei Raumtemperatur geschüttelt. Filtration, Waschen mit CH₂Cl₂ (3 x 10 mL) und Aufkonzentration der vereinten organischen Phasen im Vakuum lieferte α -Azidoacetophenon als Öl.

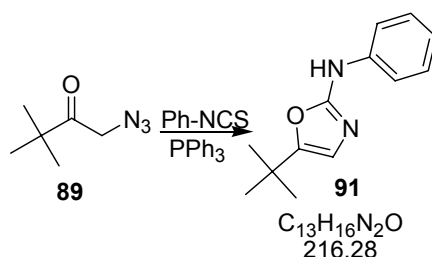
Ausbeute (450 mg, 2.8 mmol) = 90%.

2-Azidaceto-tert-butanon **89**



Eine Suspension aus Polymer-gebundenem Azid **41** (6.2 g, theor. etwa 16 mmol) und 1-Brom-3,3-dimethyl-2-butanon **83** (620 mg, 3.12 mmol) in abs. CH₃CN (16 mL) wurde für 24 h bei Raumtemperatur geschüttelt. Filtration, Waschen mit CH₂Cl₂ (3 x 10 mL) und Aufkonzentration der vereinten organischen Phasen im Vakuum lieferte 2-Azido-3,3-dimethyl-2-butanon als Öl.

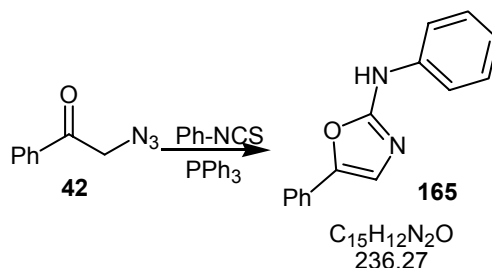
Ausbeute (460 mg, 3.2 mmol) = 90%.

5.2.3. Cyclisierung von 1-Azidoketonen mit Arylisothiocyanat(5-*tert*-Butyl-oxazol-2-yl)-phenylamin **91**

Zu einer Mischung aus 1-Azid-3,3-dimethylbutyl-2-on **89** (100 mg, 0.708 mmol), Phenylisothiocyanat (0.085 mL, 0.708 mmol) in Dichlormethan (1 mL) wurde Triphenylphosphin (187 mg, 0.708 mmol) dazugegeben. Nach 0.5 h Rühren wurde eine Lösung von Oxalsäure (90 mg, 1 mmol) in 1 mL Dioxan hinzugegeben. Nach 1 h unter Reflux (70 °C) wurde der Feststoff abfiltriert und in Dioxan mit einer gesättigten Lösung Natriumcarbonat-Lösung extrahiert.

Ausbeute (30 mg, 0.14 mmol) = 20%.

$^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CDCl_3 = 7.24 ppm): δ = 7.48-7.28 (m, 5H, CH_{arom}); 6.43 (s, 1H, CH); 1.26 (s, 9H, $3 \cdot \text{CH}_3$).

(5-Phenyl-oxazol-2-yl)-phenylamin **165**

Zu einer Mischung aus 1-Azid-3,3-dimethylbutyl-2-on **42** (114 mg, 0.708 mmol), Phenylisothiocyanat (0.085 mL, 0.708 mmol) in Dichlormethan (1 mL) wurde (187 mg, 0.708 mmol) Triphenylphosphin dazugegeben. Nach 16 h Rühren wurde eine Lösung von Oxalsäure (90 mg, 1 mmol) in Dioxan (1 mL) hinzugegeben. Nach 1 h unten Reflux (70 °C) wurde der Feststoff filtriert und in Dioxan mit eine gesättigten Natriumcarbonat-Lösung extrahiert.

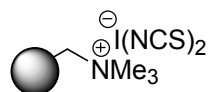
Ausbeute (32 mg, 0.14 mmol) = 20%.

$^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CDCl_3 = 7.24 ppm): δ = 8.57 (s, 1H, NH); 7.62-7.30 (m, 10H, CH_{arom}); 7.12-7.08 (m, 1H, CH^5).

6. Darstellung eines neuen elektrophil-funktionalisierten Polymers

6.1. Addition des Iodthiocyanates

6.1.1. Darstellung des Polymer-gebundenen Bis(isothiocyanato)iodat(I)-Komplexes

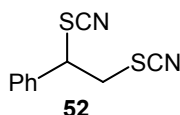
**92**

M = 2.5 mmol/g

Unter Stickstoff wurde das Polymer-gebundenen Bisacetoxiodat(I) Komplexes (7 g, theor. 15.2 mmol) in trockenem Dichlormethan (50 mL) suspendiert. Danach wurde (5 g, 38.1 mmol) Trimethylsilylisothiocyanat hinzugegeben. Nach 3 h Schütteln bei Raumtemperatur wurde das Polymer filtriert, mit Dichlormethan (3x 50 mL) gewaschen und im Vakuum getrocknet.

6.1.2. Addition des Iodthiocyanates

1,2-Bisthiocyanat-3-phenylethan **52**

**52**
 $C_{10}H_8N_2S_2$
220.32

Eine Suspension aus Polymer-gebundenem Bis(isothiocyanato)iodat(I)-Komplex **92** (1.73 g, 3.8 mmol) und Styrol (79 mg, 0.79 mmol) in gegebenem Lösungsmittel (4 mL) wurde unter verschiedenen Reaktionsbedingungen bei Raumtemperatur geschüttelt. Nach gegebener Zeit wurde filtriert und das Polymer mit Dichlormethan gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen wurden im Vakuum eingeeengt. Das Rohprodukt ließ sich durch Umkristallisation reinigen. In keinem Fall lief die Reaktion bis zum Ende.

Theor. Äq. Poly. : Äq. Styrol	Lösungsmittel	Zeit (h)	Ausbeute (%)	Nebenprodukte
5:1	MeOH	41	30 ^{b)}	5 ^{c)}
5:1	Toluol	144	24 ^{b)}	2 ^{c)}
5:1	CH ₂ Cl ₂	216	20 ^{a)}	0
5:1	CH ₃ CN	216	13 ^{a)}	0
5:1	CHCl ₃	40	65 ^{b)}	2

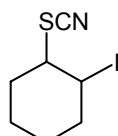
a) Nach zweiter Kristallisierung mit DCM/PE. b) Nach säulenchromatographischer Reinigung. c) Nebenprodukt ist das 2-Iodo-1-thiocyanat.

¹H NMR (200 MHz, C₆D₆ = 7.20 ppm): δ = 7.48-7.36 (m, 5H, CH_{Benc}); 4.66 (dd, J = 9.7, 6.1 Hz, 1H, CHPh); 3.79 (dd, J = 13.7, 6.1 Hz, 1H, CHSCN); 3.62 (dd, J = 13.7, 9.7 Hz, 1H,

CHSCN).

^{13}C NMR (100 MHz, C_6D_6 = 128.0 ppm): δ = 134.7 (q, 2C_{arom}); 128.2, 130.3 (+, 4CH_{arom}); 130.9 (+, $p\text{-CH}_{\text{arom}}$); 110.8, 110.5 (q, NCS); 52.1 (+, $\underline{\text{C}}\text{H}(\text{SCN})\text{Ph}$); 38.8 (-, $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{SCN}$).

IR (KBr): ν = 3030 ν (CH_{arom}); 2959, 2922 ν (CH_2 , CH); 2052 ν (SCN); 1494 ν (C=C).

2-Iod-1-thiocyanatcyclohexan **45****45**

$\text{C}_7\text{H}_{10}\text{INS}$
267.13

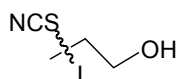
Eine Suspension aus Polymer-gebundenem Bis(isothiocyanato)iodat(I)-Komplex **44** (1.47 g, theor. 3.2 mmol) und Cyclohexen (53 mg, 0.65 mmol) in gegebenem Lösungsmittel (4 mL) wurde unter verschiedenen Reaktionsbedingungen bei Raumtemperatur geschüttelt. Nach gegebener Zeit wurde filtriert und das Polymer mit Dichlormethan gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen wurden im Vakuum eingeeengt. Das Rohprodukt lässt sich nach säulenchromatographischer Reinigung (PE / EE 6:1) isolieren.

theor. Äq. Pol. : Äq. Alken	Lösungsmittel	Zeit (h)	Ausbeute (%)	Nebenprodukte
5:1	CH_2Cl_2	41	>99	0
5:1	DMSO/Anilin	25	30 ^{a)}	2
5:1	CH_3CN	24	>99	0
5:1	MeOH	41	81 ^{a)}	2

a) Nach einer Säulechromatographie.

^1H NMR (200 MHz, CDCl_3 = 7.24 ppm): δ = 4.23 (ddd, J = 9.5, 9.5, 4.0 Hz, 1H, CHSCN); 3.45 (ddd, J = 9.2, 9.2, 3.9 Hz, 1H, CHI); 2.49-2.35 (m, 2H, $\text{C}^3\text{H}_{\text{ax}}$, $\text{C}^6\text{H}_{\text{ax}}$); 2.13-1.34 (m, 6H, $\text{C}^3\text{H}_{\text{eq}}$, C^4H_2 , C^5H_2 , $\text{C}^6\text{H}_{\text{eq}}$).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 = 77.0 ppm): δ = 110.4 (q, SCN); 55.4 (+, $\underline{\text{C}}\text{HSCN}$); 38.4 (-, CH_2); 32.6 (-, CH_2); 32.2 (+, CHI); 26.1 (-, CH_2); 24.6 (-, CH_2).

2-Iodo-3-thiocyanatopropan-1-ol, 3-Iodo-2-thiocyanatopropan-1-ol **54**

$\text{C}_5\text{H}_{10}\text{INOS}$
259.11

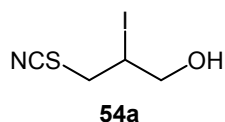
X. Experimenteller Teil

Eine Suspension aus Polymer-gebundenem Bis(isothiocyanato)iodat(I)-Komplex (1.93 g, theor. 5.0 mmol) und Allylalkohol (58 mg, 1 mmol) in gegebenem Lösungsmittel (10 mL) wurde unter verschiedenen Reaktionsbedingungen bei Raumtemperatur geschüttelt. Nach gegebener Zeit wurde filtriert und das Polymer mit Dichlormethan gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen wurden im Vakuum eingedunstet. Das Rohprodukt lässt sich nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/EE 10:1) isolieren.

54a:54b ^{a)}	Lösungsmittel	Ausbeute (%)	Licht-Schutz	Stickstoff
4:1	CH ₂ Cl ₂	66	Ja	Ja
2.4:1	CH ₂ Cl ₂	48	UV	Ja
2.1:1	CH ₂ Cl ₂	55	Ja	Nein
2:1	CH ₃ NO ₂	68	Ja	Ja
2.5:1	CH ₃ NO ₂ BF ₃ OEt ₂	55	Ja	Ja

a) Durch Intergration der ¹H-NMR Spektren bestimmt.

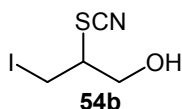
2-Iodo-3-thiocyanatopropan-1-ol **54a**



¹H NMR (200 MHz, CDCl₃ = 7.24 ppm): δ = 3.63 (dddd, *J* = 8.2, 6.1, 4.9, 4.3 Hz, 1H, CHI); 3.21 (dd, *J* = 12.4, 4.4, 1H, CH₂OH); 3.15 (dd, *J* = 12.4, 4.9 Hz, 1H, CH₂OH); 2.69 (dd, *J* = 13.7, 8.3 Hz, 1H, CHSCN); 2.58 (dd, *J* = 13.7, 6.1 Hz, 1H, CHSCN); 1.21 (s, 1H, OH).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃ = 77.0 ppm): δ = 111.0 (q, SCN); 65.2 (-, CH₂OH); 38.6 (-, CH₂SCN); 31.0 (+, CHI).

3-Iodo-2-thiocyanatopropan-1-ol **54b**

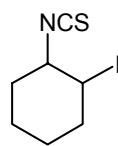


¹H NMR (200 MHz, CDCl₃ = 7.24 ppm): δ = 3.28 (dd, *J* = 11.3, 5.3 Hz, 1H, CH₂OH); 3.22 (dd, *J* = 11.3, 5.1 Hz, 1H, CH₂OH); 2.95 (d, *J* = 6.7 Hz, 1H, CH₂I); 2.95 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H, CH₂I); 2.45 (dddd, *J* = 7.2, 6.7, 5.3, 4.7 Hz, 1H, CHSCN); 0.67 (s, 1H, OH).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃ = 77.0 ppm): δ = 112.5 (q, SCN); 63.2 (-, CH₂OH); 51.8 (+, CHSCN); 2.9 (-, CH₂I).

6.2. Isomerisierung von Iodthiocyanat

2-Iod-1-isothiocyanatcyclohexan **46**



46

$C_7H_{10}INS$
267.13

Zu einer Lösung aus 2-Iod-1-thiocyanatcyclohexan **45** (85 mg, 0.318 mmol) in Chloroform (2.5 mL) wurde Bortrifluorid-Etherat-Komplex (0.12 mL, 0.94 mmol) gegeben. Nach 40 h Rühren wurde die Reinigung durch Säulenchromatographie über Kieselgel (Cy/EE 40:1) erfolgt.

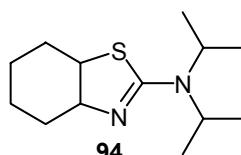
Ausbeute (47 mg, 0.18 mmol)= 53%.

1H NMR (200 MHz, $CDCl_3$ = 7.24 ppm): δ = 4.14 (ddd, J = 9.9, 9.3, 4.0 Hz, 1H, CHNCS); 3.84 (ddd, J = 9.3, 9.3, 4.0 Hz, 1H, CHI); 2.43-2.40 (m, 1H, CH_2); 2.29-2.25 (m, 1H, CH_2); 2.03-1.97 (m, 1H, CH_2); 1.88-1.85 (m, 1H, CH_2); 1.67-1.60 (m, 2H, CH_2); 1.45-1.33 (m, 2H, CH_2).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$ = 77.0 ppm): δ = 133.3 (q, NCS); 63.0 (+, \underline{C} HNCS); 37.2 (-, CH_2); 33.2 (-, CH_2); 31.6 (+, CHI); 26.3 (-, CH_2); 23.3 (-, CH_2).

6.3. Cyclisierung von Isothiocyanat

(3a,4,5,6,7,7a-Hexahydro-benzothiazol-2-yl)-diisopropyl-amin **94**



94

$C_{13}H_{24}N_2S$
240.41

Zu einer Lösung von 2-Iod-1-isothiocyanatcyclohexan **46** (50 mg, 0.19 mmol) in 3 mL Diethylether wurde Diisopropylamin (53 μ L, 0.37 mmol) gegeben und für 7 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Lösung wurde im Vakuum eingeeengt. Es wurde ein farbloser Feststoff erhalten.

Ausbeute (67 mg, 0.28 mmol)= 75%.

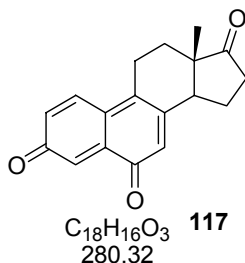
1H NMR (200 MHz, C_6D_6 = 7.20 ppm): δ = 4.13 (m, 1H, CHS); 3.74 (m, 2H, $2*CH_{iPr}$); 3.39 (m, CHN); 2.26 (m, CH_{axi}); 1.61-1.04 (m, 7H); 1.24, 1.23 (d, J = 3.1 Hz, 12 H, $4*CH_3$).

Reaktivität von Oxidationsmittel

1. Oxidationsmittel

1.1. IBX

1,4,7,9(10)-Estratetraen-3,6,17-trion **117**



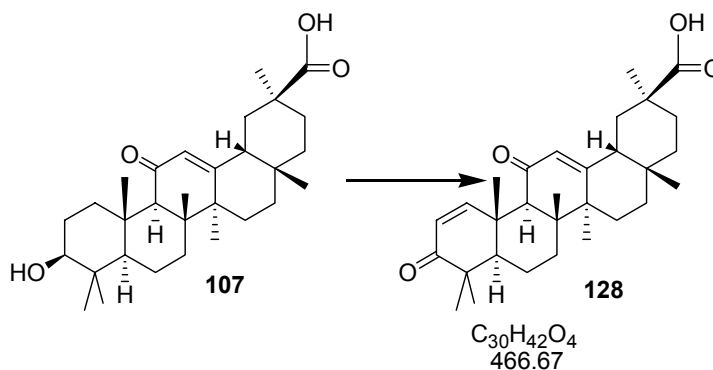
Bei 80 °C wurde zu einer Lösung von 1,3,5(10),7-Estratetraen-3-ol-17-on **101** (38 mg, 0.141 mmol) in 0.34 mL DMSO, IBX **112** (118 mg, 0.422 mmol) dazugegeben. Nach 40 min wurde die Reaktionsmischung abkühlen, mit Diethylether verdünnt und nacheinander mit gesättigter NaHCO₃-Lösung und Wasser gewaschen. Die organische Phase wurde über Na₂SO₄ getrocknet, am Rotationsverdampfer eingengt und das verbleibende Rohprodukt wurde chromatographisch gereinigt (PE/EE 3 : 1).

Ausbeute (23 mg, 0.081 mmol)= 58%.

HRMS für C₁₈H₁₆O₃ : ber. : 344.1260 [M+CH₃CN+Na]; gef. 344.1263.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃ = 7.24 ppm): δ = 7.96 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H, CH¹); 7.76 (dd, *J* = 10.6, 0.6 Hz, 1H, CH⁴); 7.25 (dd, *J* = 7.7, 1.1 Hz, 1H, CH²); 6.41 (d, *J* = 10.7 Hz, 1H, CH⁷); 3.09 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H, CH₂¹¹); 3.08 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H, CH₂¹¹); 2.99 (dd, *J* = 12.4, 5.9 Hz, 1H, CH¹⁴); 2.68 (dd, *J* = 18.9, 8.5 Hz, 1H, CH₂¹⁶); 2.45 (dd, *J* = 5.8, 5.6 Hz, 1H, CH₂¹⁵); 2.39 (ddd, *J* = 19.0, 8.9, 8.9 Hz, 1H, CH₂¹⁶); 2.09 (ddd, *J* = 13.5, 6.0, 4.6 Hz, 1H, CH₂¹²); 1.99 (ddd, *J* = 12.2, 9.1, 2.9 Hz, 1H, CH₂¹⁵); 1.88 (ddd, *J* = 13.5, 9.0, 8.7 Hz, 1H, CH₂¹²); 0.75 (s, 3H, CH₃¹⁸).

¹³C NMR (400 MHz, CDCl₃ = 77.0 ppm): δ = 218.2 (q, C17); 180.9 (q, C3); 179.1 (q, C6); 147.2 (q, C5); 140.9 (+, C4); 135.9 (q, C8); 132.1 (q, C10); 130.8 (q, C9); 128.5 (+, C1); 127.8 (+, C2); 127.6 (+, C7); 47.4 (+, C14); 46.7 (q, C13); 36.3 (-, C16); 23.5 (-, C11); 21.4 (-, C15); 18.6 (-, C12); 14.0 (+, C18).

11-oxolean-1,12-en-11-on-30-säure **128**

Bei 80 °C wurde eine Lösung von Glycyrrhelicinsäure **107** (100 mg, 0.212 mmol) in 2.2 mL DMSO mit IBX (178 mg, 0.636 mmol) gemischt.

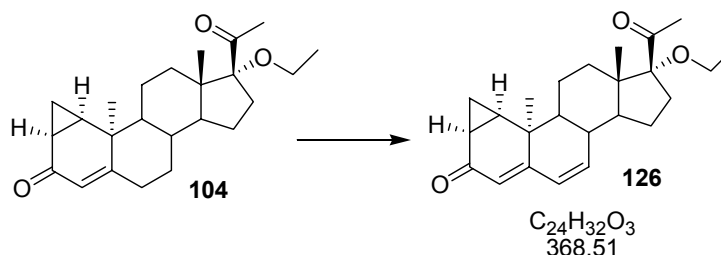
Nach 26 Stunden Rühren wurde die Mischung abgekühlt und mit Diethylether verdünnt. Die Lösung wurde mit einer gesättigten $NaHCO_3$ -Lösung gewaschen, mit Na_2SO_4 getrocknet und im Vakuum eingehängt. Nach der Säulenchromatographie (PE/EE 3 : 1) wurde nur ein Produkt erhalten.

Ausbeute (69 mg, 0.148 mmol)= 70%.

HRMS für $C_{30}H_{42}O_4$: ber. : 344.1260 [M+CH₃CN+Na]; gef. 344.1263.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃ = 7.24 ppm): δ = 7.75 (d, J = 10.2 Hz, 1H, CH¹); 5.81 (d, J = 10.2 Hz, 1H, CH²); 5.77 (s, 1H, CH¹²); 2.65 (s, 1H, CH⁹); 2.26 (dd, J = 13.4, 3.4 Hz, 1H, CH¹⁸); 2.06-1.95 (m, 2H, CH₂¹⁵, CH₂²¹); 1.95 (ddd, J = 13.6, 4.0, 2.7 Hz, 1H, CH₂¹⁹); 1.87 (ddd, J = 13.6, 13.6, 4.4 Hz, 1H, CH₂¹⁶); 1.72-1.65 (m, 1H, CH₂⁷); 0.82 (s, 3H, CH₃²⁸); 1.67-1.53 (m, 5H, CH⁵, 2*CH₂⁶, CH₂⁷, CH₂¹⁹); 1.38 (s, 3H, CH₃²⁴); 1.49-1.32 (m, 3H, CH₂²¹, CH₂²²); 1.36 (s, 3H, CH₃²⁷); 1.23-1.17 (m, 1H, CH₂¹⁵); 1.19 (s, 3H, CH₃²⁹); 1.14 (s, 3H, CH₃²³); 1.12 (s, 3H, CH₃²⁶); 1.07 (s, 3H, CH₃²⁵); 1.02 (ddd, J = 13.4, 2.1, 2.1 Hz, 1H, CH₂¹⁶)

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃ = 77.0 ppm): δ = 204.7 (q, C3); 199.1 (q, C11); 181.5 (q, C30); 170.8 (q, C13); 161.6 (+, C1); 128.1 (+, C12); 124.4 (+, C2); 55.6 (+, C9); 52.8 (+, C5); 48.3 (+, C18); 45.6 (q, C14); 44.7 (q, C4); 43.8 (q, C20); 43.5 (q, C8); 40.9 (-, C19); 38.8 (q, C10); 37.7 (-, C22); 32.0 (-, C7); 31.8 (q, C17); 30.9 (-, C21); 28.5 (+, C29); 28.4 (+, C28); 27.5 (+, C23); 26.5 (+, C15); 26.3 (+, C16); 23.3 (+, C27); 21.5 (+, C25); 19.9 (+, C24); 18.9 (+, C26); 18.1 (-, C6).

1,2- β -Cyclopropan-17- α -ethoxy-9- β -10- α -pregna-4,6-dien-3,20-dion **126**

Bei 80 °C wurde zu einer Lösung aus 2- β -Cyclopropa-17- α -ethoxy-10- α -pregna-4-en-3,20-dion **104** (50 mg, 0.133 mmol) in 0.7 mL DMSO IBX (56 mg, 0.199 mmol) hinzugefügt. Nach 1 d Rühren wurde die Mischung abkühlt, mit Diethylether verdünnt und nacheinander mit gesättigter NaHCO₃-Lösung und Wasser gewaschen. Die organische Phase wurde über Na₂SO₄ getrocknet und am Rotationsverdampfer eingengt und das verbleibende Rohprodukt wurde chromatographisch gereinigt (PE/EE/Toluol 8:1:1).

Ausbeute (13 mg, 0.035 mmol)= 27%.

HRMS für C₂₄H₃₂NO₃ : ber. 396.2424 [M+H]; gef. 369.2430.

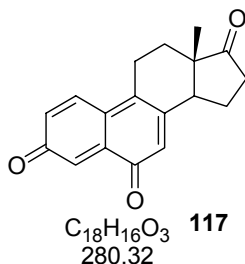
¹H NMR (400 MHz, Aceton d⁶ = 2.04 ppm): δ = 6.13 (d, J = 10.0 Hz, 1H, CH⁶); 6.08 (d, J = 10.0 Hz, 1H, CH⁷); 5.34 (s, 1H, CH⁴); 3.47 (dq, J = 9.1, 6.9 Hz, 1H, CH₂²³); 3.02 (dq, J = 9.1, 6.9 Hz, 1H, CH₂²³); 2.84 (s, 1H, CH²); 2.49-2.36 (m, 2H, CH⁹, CH¹⁶); 2.29 (ddd, J = 15.2, 4.7, 2.3 Hz, 1H, CH⁸); 2.10 (s, 3H, CH₃²¹); 1.95-1.73 (m, 7H, CH¹, 2*CH₂¹¹, 2*CH₂¹², CH¹⁴, CH₂¹⁶); 1.37 (dd, J = 5.1, 1.5 Hz, 1H, CH₂¹⁵); 1.44 (s, 3H, CH₃¹⁹); 1.23 (ddd, J = 8.9, 7.9, 4.5 Hz, 1H, CH₂²²); 1.14 (t, J = 6.9 Hz, 1H, CH₂²⁴); 0.73 (ddd, J = 6.3, 4.5, 4.4 Hz, 1H, CH₂²²); 0.65 (s, 3H, CH₃¹⁸).

¹³C NMR (400 MHz, Aceton d⁶ = 206.3 ppm): δ = 210.1 (q, C20); 197.3 (q, C3); 157.2 (q, C5); 139.7 (+, C7); 127.9 (+, C6); 120.5 (+, C4); 96.8 (q, C17); 60.3 (-, C23); 48.9 (q, C13); 45.1 (+, C14); 39.3 (+, C9); 38.9 (q, C10); 38.5 (+, C8); 30.2 (-, C12); 29.7 (+, C24); 27.3 (+, C2); 26.6 (+, C21); 26.0 (+, C1); 25.0 (-, C15); 24.1 (-, C16); 22.0 (-, C11); 15.9 (+, C19); 13.7 (+, C18); 13.2 (+, C22).

1.2. Oxidationen mit [Bis-(trifluoroacetoxy)-iod]-benzol **114**

1.2.1. Reaktionen mit [Bis-(trifluoroacetoxy)-iod]-benzol

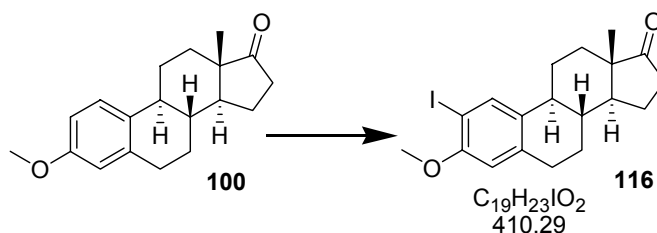
1,4,7,9(10)-Estratetraen-3,6,17-trion **117**



Ansatz: [Bis-(trifluoroacetoxy)-iod]-benzol (192 mg, 0.447 mmol), Wasser (0.6 mL), Methanol (0.016 mL); 1,3,5(10),7-Estratetraen-3-ol-17-on **101** (30 mg, 0.112 mmol). Nach 1 h wurde das Edukt vollständig abreagiert. Nach chromatographische Reinigung (PE/EE 3:1) wurde ein sauberes Produkt erhalten.

Ausbeute (48 mg, 0.171 mmol)= 76%.

1.2.2. Reaktionen mit [Bis-(trifluoroacetoxy)-iod]-benzol und Trifluoressigsäure

2-Iod-3-methoxyestron **116**

Bei 87 °C wurde zu einer Lösung aus [Bis-(trifluoroacetoxy)-iod]-benzol **114** (151 mg, 0.352 mmol), Trifluoressigsäure (0.027 ml, 0.352 mmol) in Acetonitril (1 mL) und Wasser (0.200 mL) 3-Methoxyestron **100** (50 mg, 0.176 mmol) dazugegeben. Nach 26 h Rühren wurde die Reaktion abgekühlt, mit Wasser versetzt und mit Dichlormethan extrahiert. Die Reaktionsmischung wurde über Alox neutral chromatographisch gereinigt (PE/EE 10:1).

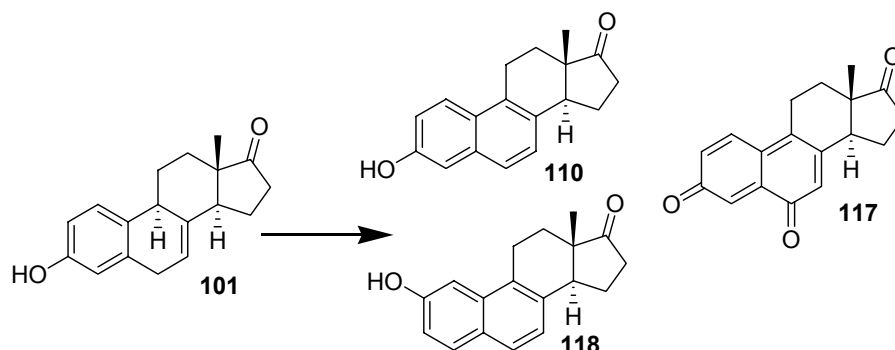
Ausbeute (20 mg, 0.049 mmol)= 28%.

HRMS für $C_{19}H_{23}O_2I$: ber. 411.0823 [M+H]⁺; gef. 411.0821.

¹H NMR (400 MHz, $CDCl_3$ = 7.24 ppm): δ = 7.63 (d, J = 0.9 Hz, 1H, CH^1); 6.53 (d, J = 0.9 Hz, 1H, CH^4); 3.82 (s, 3H, CH_3^{18}); 2.90-2.84 (m, 2H, CH_2^6); 2.48 (dd, J = 19.0, 8.7 Hz, 1H, CH_2^{16}); 2.40-2.31 (m, 1H, CH_2^{11}); 2.24-2.20 (m, 1H, CH_2^9); 2.12 (ddd, J = 19.0, 8.7, 8.7 Hz, 1H, CH_2^{16}); 2.06-1.97 (m, 2H, CH_2^7 , CH_2^{15}); 1.94 (ddd, J = 8.9, 2.7, 2.7 Hz, 1H, CH_2^{12}); 1.65-1.35 (m, 6H, CH_2^7 , CH^8 , CH_2^{11} , CH_2^{12} , CH_2^{14} , CH_2^{15}).

¹³C NMR (100 MHz, $CDCl_3$ = 77.0 ppm): δ = 220.5 (q, C17); 156.1 (q, C3); 138.1 (q, C5); 136.4 (+, C1); 134.3 (q, C10); 111.4 (+, C4); 82.7 (q, C2); 59.3 (+, C19); 50.3 (+, C14); 47.9 (q, C13); 43.6 (+, C9); 38.1 (+, C8); 35.8 (-, C16); 31.4 (-, C12); 29.6 (-, C6); 26.3 (-, C7); 25.9 (-, C11); 21.5 (-, C15); 13.8 (+, C18).

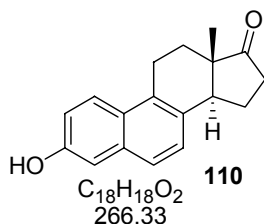
1,3,5(10),6,8-Estrapentaen-3-ol-17-on **110**, 1,3,5(10),6,8-Estrapentaen-3,6,17-trion **117** und 1,3,5(10),6,8-Estrapentaen-2-ol-17-on **118**



Bei 87 °C wurde zu einer Lösung aus [Bis-(trifluoroacetoxy)-iod]-benzol **114** (151 mg, 0.352 mmol), Trifluoressigsäure (0.027 ml, 0.352 mmol) in Acetonitril (1 mL) und Wasser (0.200 mL) 1,3,5(10),7-Estratetraen-3-ol-17-on **101** (47 mg, 0.176 mmol) hinzugegeben. Nach 26 h Rühren wurde die Reaktion abgekühlt, mit Wasser versetzt und mit Dichlormethan extrahiert. Die Reaktionsmischung wurde über Alox neutral chromatographisch gereinigt (PE/EE 10:1).

X. Experimenteller Teil

Die 1. Fraktion besteht aus 1,3,5(10),6,8-Estrapentaen-3-ol-17-on **110** und 1,3,5(10),6,8-Estrapentaen-2-ol-17-on **118** 2:3.

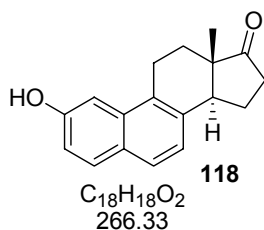


Ausbeute (12 mg, 0.045 mmol)= 26%.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃ = 7.24 ppm): δ = 7.86 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H, CH¹); 7.56 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, CH²); 7.23 (m, 2H, CH^{6,7}); 7.10 (s, 1H, CH⁴); 3.29 (m, 2H, CH¹¹); 3.15 (dd, *J* = 12.3, 6.3 Hz, 1H, CH¹⁴); 2.68 (ddd, *J* = 19.1, 8.8, 0.8 Hz, 1H, CH¹⁶); 2.53 (dddd, *J* = 12.3, 8.8, 6.3, 0.8 Hz, 1H, CH₂¹⁵); 2.37 (ddd, *J* = 19.1, 9.1, 8.9 Hz, 1H, CH₂¹⁶); 2.20 (ddd, *J* = 12.9, 7.3, 1.9 Hz, 1H, CH₂¹²); 1.99 (dddd, 1H, *J* = 12.3, 11.6, 9.1, 8.8 Hz, CH₂¹⁵); 1.87 (ddd, *J* = 12.9, 10.1, 8.8 Hz, 1H, CH₂¹²); 0.79 (s, 3H, CH₃¹⁸).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃ = 77.0 ppm): δ = 219.9 (q, C17); 152.8 (q, C3); 133.7, 132.2, 131.0, 127.4 (q, C5, C8, C9, C10); 125.2, 125.2, 124.6, 117.8 (+, C1, C2, C6, C7); 110.3 (+, C4); 47.6 (q, C13); 46.8 (+, C14); 36.6 (-, C16); 29.1 (-, C12); 23.9 (-, C11); 21.9 (-, C15); 13.2 (+, C18).

1,3,5(10),6,8-Estrapentaen-2-ol-17-on

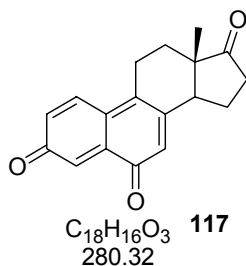


Ausbeute (18 mg, 0.068 mmol)= 38%.

¹H NMR (400 MHz, Aceton ⁶d = 2.04 ppm): δ = 7.76 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H, CH⁴); 7.68 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H, CH⁶); 7.27 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H, CH¹); 7.15 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H, CH⁷); 7.09 (dd, *J* = 8.6, 2.4 Hz, 1H, CH³); 3.28-3.25 (m, H, CH¹¹); 3.21-3.13 (m, 2H, CH¹¹, CH¹⁴); 2.62 (ddd, *J* = 18.9, 8.7, 1.1 Hz, 1H, CH¹⁶); 2.55 (dddd, *J* = 8.5, 7.1, 3.6, 2.4 Hz, 1H, CH₂¹⁵); 2.32 (dddd, *J* = 18.9, 9.0, 8.9, 2.5 Hz, 1H, CH₂¹⁶); 2.10 (ddd, *J* = 6.3, 6.3, 3.2 Hz, 1H, CH₂¹²); 1.98 (dddd, 1H, *J* = 12.3, 6.1, 6.1, 2.9 Hz, CH₂¹⁵); 1.87-1.79 (m, 1H, CH₂¹²); 0.73 (s, 3H, CH₃¹⁸).

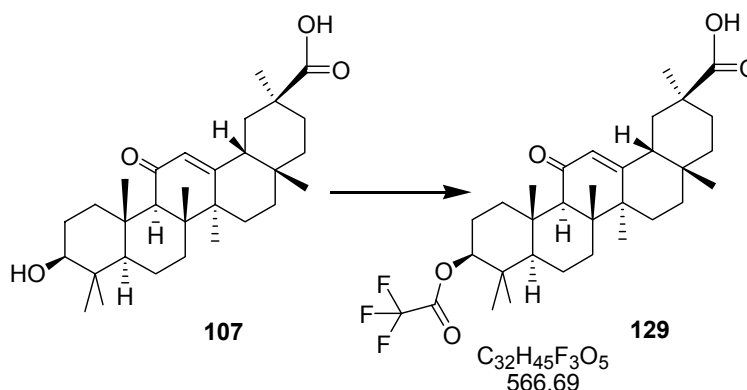
¹³C NMR (100 MHz, Aceton ⁶d = 206.3 ppm): δ = 218.9 (q, C17); 158.8 (q, C3); 136.2, 134.7, 129.9, 128.5 (q, C5, C8, C9, C10); 131.3 (+, C4); 127.4 (+, C6); 121.9 (+, C7); 118.2 (+, C3); 106.1 (+, C1); 48.1 (q, C13); 47.8 (+, C14); 37.0 (-, C16); 29.1 (-, C12); 24.8 (-, C11); 22.6 (-, C15); 13.5 (+, C18).

Die 2. Fraktion besteht aus 1,3,5(10),6,8-Estrapentaen-3,6,17-trion **117**



Ausbeute (16 mg, 0.057 mmol)= 32%.

Glycyrrhelinsäuretrifluoressigester **129**



Ansatz: [Bis-(trifluoroacetoxy)-iod]-benzol **114** (138 mg, 0.321 mmol), Trifluoressigsäure (0.025 mL, 0.326 mmol), Acetonitril (0.8 mL), Wasser (0.160 mL), Glycyrrhelinsäure **107** (75 mg, 0.160 mmol).

Nach 22 h Rühren wurde die aufgearbeitet. Nach chromatographische Reinigung (PE/EE 6:1) wurde ein sauberes Produkt erhalten.

Ausbeute (38 mg, 0.067 mmol)= 42%.

HRMS für $C_{32}H_{45}F_3O_5$: ber. 567.3303 [M+H]⁺; gef. 567.3297.

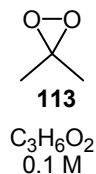
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃ = 7.24 ppm): δ = 5.70 (s, 1H, CH¹²); 4.69 (dd, *J* = 11.9, 4.7 Hz, 1H, CH³O); 2.87 (ddd, *J* = 13.7, 3.6, 3.6 Hz, 1H, CH₂¹); 2.35 (s, 1H, CH⁹); 2.18 (dd, *J* = 13.1, 3.7 Hz, 1H, CH¹⁸); 2.03 (dd, *J* = 13.6, 4.4 Hz, 1H, CH₂²¹); 1.92 (dd, *J* = 12.7, 2.8 Hz, 1H, CH₂¹⁵); 1.91 (ddd, *J* = 13.6, 4.1, 2.7 Hz, 1H, CH₂¹⁹); 1.86 (dd, *J* = 13.3, 3.8 Hz, 1H, CH₂²); 1.81 (dd, *J* = 15.5, 2.5 Hz, 1H, CH₂¹⁶); 1.71 (ddd, *J* = 13.3, 8.0, 3.7 Hz, 1H, CH₂²); 1.67 (dd, *J* = 13.8, 4.4 Hz, 1H, CH₂⁷); 1.63-1.56 (m, 3H, CH₂², CH₂⁶, CH₂¹⁹); 1.49-1.38 (m, 4H, CH₂⁶, CH₂²¹, 2*CH₂²²); 1.35 (s, 3H, CH₃²⁷); 1.34-1.29 (m, 1H, CH₂⁷); 1.21 (s, 3H, CH₃²⁸); 1.19-1.17 (m, 1H, CH₂¹⁵); 1.16 (s, 3H, CH₃²⁵); 1.11 (s, 3H, CH₃²⁶); 1.06 (dd, *J* = 13.9, 3.4 Hz, 1H, CH₂¹); 1.01 (ddd, *J* = 11.9, 2.0, 1.9 Hz, 1H, CH₂¹⁶); 0.91 (s, 3H, CH₃²⁴); 0.90 (s, 3H, CH₃²³); 0.89-0.83 (m, 1H, CH⁵); 0.82 (s, 3H, CH₃²⁹).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃ = 77.0 ppm): δ = 200.0 (q, C11); 181.8 (q, C30); 169.6 (q, C13); 157.3 (q, C=OCF₃); 128.4 (+, C21); 114.1 (q, C=OCF₃); 85.9 (+, C3); 61.5 (+, C9); 54.9 (+, C5); 48.2 (+, C18); 45.4 (q, C14); 43.8 (q, C20); 43.2 (q, C8); 40.8 (-, C19); 38.5 (q, C4);

38.2 (-, C1); 37.7 (-, C22); 36.9 (q, C10); 32.6 (-, C7); 31.8 (q, C17); 30.9 (-, C21); 28.5 (+, C29); 28.4 (+, C28); 27.9 (+, C23); 26.5 (-, C15); 26.3 (-, C16); 23.4 (+, C27); 23.1 (-, C2); 18.6 (+, C26); 17.3 (+, C6); 16.4 (+, C25), 16.4 (+, C24).

1.3. Dimethyldioxiran (DMDO)

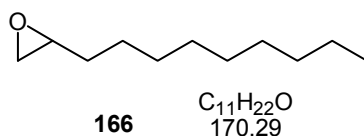
1.3.1. Herstellung des DMDOs



Zu einer stark gerührten Mischung von 40 mL Wasser, 25 mL Aceton und Natriumhydrogencarbonat (48 g, 0.57 mol) wurden 30 mL Aceton und 30 mL Wasser hinzugegeben. Innerhalb von einer Stunde wurde in kleinen Portionen Oxone™ (90 g, 0.15 mol) dazugegeben. Nach 45 min Rühren wurde die Mischung im Wasserstrahlpumpenvakuum destilliert. Anschließend wurde das Destillat mit Natriumsulfat getrocknet und bei -20 °C gelagert.

1.3.2. Oxidationen mit DMDO

Decenoxid **166**



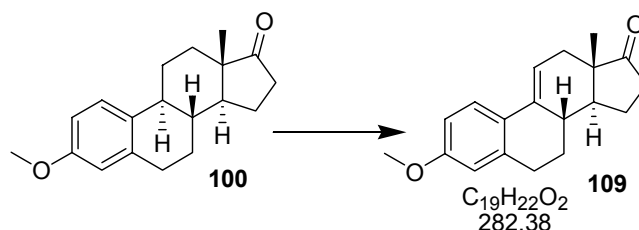
Zu einer Lösung von Decen (38 µL, 0.2 mmol) in 0.25 mL Aceton wurden 4.3 mL von einer frisch destillierte Lösung DMDO **113** in Aceton gegeben. Nach 2 d wurde das Reaktionsgemisch im Vakuum eingeeengt.

Ausbeute (31 mg, 0.2 mmol) = 99%.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃ = 7.24 ppm): δ = 3.82 (dddd, *J* = 5.4, 5.4, 3.9, 2.8 Hz, 1H, CHO); 2.76 (dd, *J* = 5.0, 3.9 Hz, 1H, CH₂O); 2.48 (dd, *J* = 5.0, 2.8 Hz, 1H, CH₂OH); 1.36-1.54 (m, 2H, CH₂CO); 1.17-1.35 (m, 12H, 6*CH₂); 0.85 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H, CH₃).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃ = 77.0 ppm): δ = 52.3 (+, CHO); 47.1 (-, CH₂O); 32.5, 31.8, 29.5, 29.4, 29.2, 25.9, 22.6 (-, 7*CH₂); 14.0 (+, CH₃).

3-Methoxy-1,3,5(10),9(11)-estratetraen-17-on **109**



Zu einer Lösung von 3-Methoxyestron **100** (0.1 g, 0.352 mmol) in Aceton (6 mL) wurden einer DMDO-Lösung **113** (13 mL) in Aceton hinzugegeben. Nach 24 h Rühren hat das Edukt vollständig abgereagert.

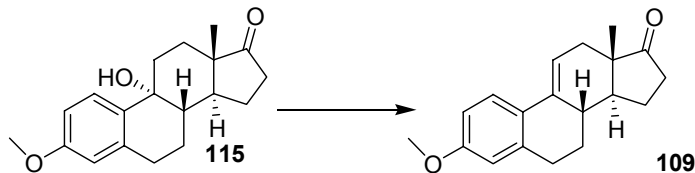
Nach chromatographischer Reinigung (PE/EE= 6:1) wurde nur ein Produkt in reiner Form isoliert. Weitere Nebenprodukte könnten laut Dünnschichtchromatogramm die polareren Alkohole sein.

Ausbeute (21 mg, 0.074 mmol)= 21%. (Ausbeute Verlust wird über die Silicagel-Chromatogramm erklärt).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃ = 7.24 ppm): δ = 7.51 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H, CH¹); 6.70 (dd, *J* = 8.8, 2.8 Hz; 1H, CH²); 6.59 (d, *J* = 2.8 Hz; 1H, CH⁴); 6.11 (m, 1H, CH¹¹); 3.77 (s, 3H, CH₃¹⁹); 2.87 (m, 2H, CH₂⁶); 2.47 (m, 1H, CH₂¹⁶); 2.28-2.05 (m, 6H, CH₂⁷CH⁸CH₂¹²CH₂¹⁵CH₂⁶); 1.65 (m, 2H, CH¹⁴CH₂¹⁵); 1.47 (ddd, *J* = 24.9, 12.3, 5.8 Hz, 1H, CH₂⁷); 0.91 (s, 3H, CH₃¹⁸).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃ = 77.0 ppm): δ = 221.5 (q, C17); 158.6 (q, C3); 137.4 (q, C9); 135.3 (q, C5); 127.0 (q, C10); 125.3 (+, C1); 116.7 (+, C4); 113.3 (+, C11); 112.7 (+, C2); 55.2 (+, C19); 47.8 (+, C14); 46.2 (q, C13); 38.2 (+, C8); 36.2 (-, C16); 33.9 (-, C12); 29.9 (-, C6); 27.8 (- C7); 22.5 (-, C15); 14.4 (+, C18).

Optimierung von 3-Methoxy-1,3,5(10),9(11)-estratetraen-17-on **109**



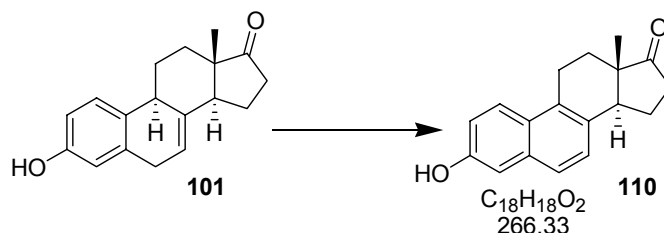
Zu einer Lösung 3-Methoxy-9-ol-1,3,5(10)estratrien-17-on **115** (5 mg, 0.017 mmol) in 1 mL Lösungsmittel (Methanol oder Dichlormethan) wurde Amberlist 15 (0.0075 mg, 34.5 mmol) zugefügt. Nach 1 d wurde das Harz filtriert und die Lösung am Rotationsverdampfer eingengt.

Die Ausbeuten wurden über ¹H-NMR bestimmt.

Dichlormethan: 90%. (Nah 2 Stufe)

Methanol: 60%. (Nah 2 Stufe)

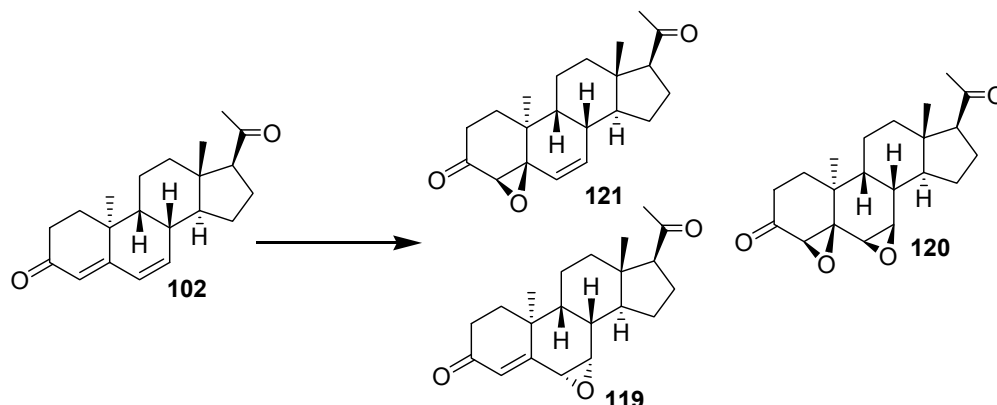
1,3,5(10),6,8-estrapentaen-3-ol-17-on **110**



Zu einer Lösung von 1,3,5(10),7-estratetraen-3-ol-17-on **101** (0.031 g, 0.115 mmol) in 2 mL Aceton wurden 3.8 mL einer Lösung DMDO (0.1 M) in Aceton hinzugegeben. Nach 5 h Rühren hat das Edukt vollständig abreagiert.

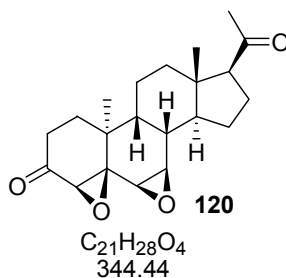
Nach der chromatographischer Reinigung (PE/Aceton= 4:1) wurde nur ein Produkt isoliert. Ausbeute (5 mg, 0.074 mmol)= 16%.

9- β -10- α -pregna-4-en-6- α -enoxid-3,20-dion **119**, 9- β -10- α -pregna-4- β -6- β -dienoxid-3,20-dion **120**, 9- β -10- α -pregna-4- β -enoxid-6-en-3,20-dion **121**



Zu einer Lösung von Dydrogesteron **102** (120 mg, 0.372 mmol) in 12 mL Aceton wurden 12 mL DMDO-Lösung in Aceton dazugegeben. Nach 24 h Rühren wurden die Produkte von dem Lösungsmittel abgetrennt und durch Säulenchromatographie zwei sauberen Verbindungen erhalten. (Laut roh 1H-NMR wurde auch 17% 9- β -10- α -pregna-4- β -enoxid-6-en-3,20-dion **121**)

9- β -10- α -pregna-4- β -6- β -dienoxid-3,20-dion **120**



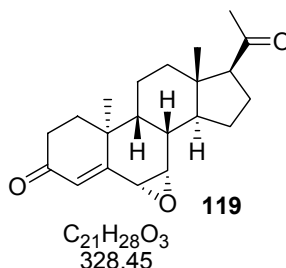
Ausbeute (42 mg, 0.124 mmol)= 33%.

MS (EI) m/z (%) = 345 (10); 327 (10); 306 (37); 185 (99); 130 (100).

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$ = 7.24 ppm): δ = 3.31 (s, 1H, CH^4); 3.27 (dd, J = 3.8, 4.8 Hz, 1H, CH^7); 2.63 (d, J = 3.8 Hz, 1H, CH^6); 2.52 (dd, J = 9.9, 9.2 Hz, 1H, CH^{17}); 2.37 (ddd, J = 19.6, 8.0, 1.8 Hz, 1H, CH_2^{16}); 2.28 (dd, J = 10.3, 8.5 Hz, 1H, CH_2^2); 2.21 (dd, J = 7.3, 5.0 Hz, 1H, CH^8); 2.15 (ddd, J = 11.5, 5.1, 2.5 Hz, 1H, CH_2^2); 2.02 (s, CH_3^{21}); 1.93-1.56 (m, 6H, CH^9 , 2* CH_2^{11} , CH_2^{12} , CH^{14} , CH_2^{16}); 1.49 (ddd, J = 12.6, 12.3, 5.6 Hz, CH_2^{12}); 1.33 (dd, J = 11.9, 6.5 Hz, 1H, CH_2^{15}); 1.27 (dd, J = 12.0, 6.4 Hz, 1H, CH_2^{15}); 1.14 (s, CH_3^{19}); 0.61 (s, CH_3^{18}).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃ = 77.0 ppm): δ = 208.7 (q, C20); 205.4 (q, C3); 66.3 (q, C5); 63.3 (+, C17); 61.8 (+, C4); 55.9 (+, C6); 54.9 (+, C7); 48.0 (+, C14); 43.5 (q, C13); 38.6 (+, C9); 37.1 (q, C10); 37.0 (-, C12); 34.3 (+, C8); 32.8 (-, C2); 31.2 (+, C21); 30.7 (-, C1); 24.8 (-, C15); 22.3 (-, C16); 20.7 (-, C11); 19.9 (+, C19); 12.1 (+, C18).

9-β-10-α-pregna-4-en-6-α-enoxid-3,20-dion **119**



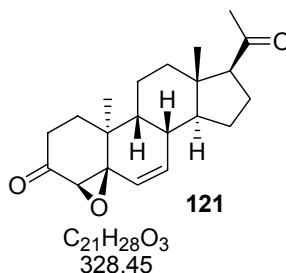
Ausbeute (30 mg, 0.093 mmol)= 25%.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃ = 7.24 ppm): δ = 6.09 (s, 1H, CH⁴); 3.52 (d, *J* = 3.4 Hz, 1H, CH⁶); 3.45 (d, *J* = 3.4 Hz, 1H, CH⁷); 2.57 (ddd, *J* = 18.1, 14.2, 5.6 Hz, 1H, CH₂²); 2.54 (dd, *J* = 9.0, 8.8 Hz, 1H, CH¹⁷); 2.45 (ddd, *J* = 18.1, 5.5, 2.1 Hz, 1H, CH₂²); 2.37 (ddd, *J* = 13.4, 5.2, 0.7 Hz, 1H, CH⁸); 2.26 (ddd, *J* = 11.7, 5.1, 2.6 Hz, 1H, CH₂¹); 2.19 (ddd, *J* = 13.5, 7.8, 2.4 Hz, 1H, CH₂¹); 2.11 (s, 3H, CH₃²¹); 1.95-1.57 (m, 8H, CH⁹, 2*CH₂¹¹, 2*CH₂¹², CH¹⁴, CH₂¹⁶); 1.37 (ddd, *J* = 11.7, 11.7, 6.5 Hz, 1H, CH₂¹⁵); 1.28 (s, 3H, CH₃¹⁹); 0.69 (s, 3H, CH₃¹⁸).

¹³C NMR (400 MHz, CDCl₃ = 77.0 ppm): δ = 208.6 (q, C20); 197.8 (q, C3); 161.8 (q, C5); 130.8+, C4); 63.7 (+, C17); 55.1 (+, C7); 52.9 (+, C6); 47.3 (+, C14); 44.5 (q, C13); 37.4 (-, C12); 36.8 (Q, C10); 35.6 (-, C1); 35.5 (+, C8); 34.4 (+, C9); 33.9 (-, C2); 31.4 (+, C21); 25.1 (+, C19); 23.2 (-, C15); 22.7 (-, C16); 20.2 (-, C11); 12.2 (+, C18).

2. Aufsatz: Dydrogesteron **102** (29 mg, 0.093 mmol), Aceton (3 mL), DMDO-Lösung (3 mL). Nach 3 h Rühren wurden die Produkte von dem Lösungsmittel abgetrennt und durch Säulenchromatographie (MTB/PE 1:4) ein saubere Verbindung erhalten.

9-β-10-α-pregna-4-β-enoxid-6-en-3,20-dion **121**



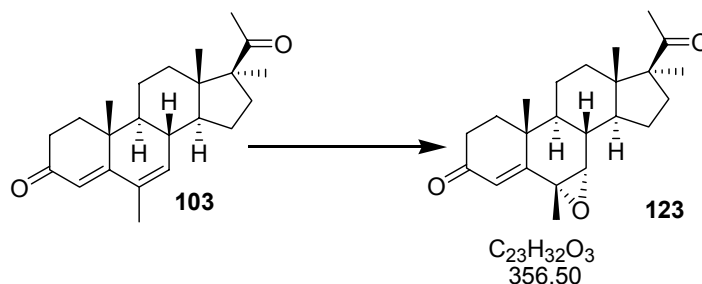
Ausbeute (14 mg, 0.043 mmol)= 46%.

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃ = 7.24 ppm): δ = 6.00 (dd, *J* = 10.0, 4.2 Hz 1H, CH⁶); 5.04 (dd, *J* = 10.0, 2.1 Hz, 1H, CH⁷); 3.13 (s, 1H, CH⁴); 2.53-1.96 (m, 6H, 2*CH₂¹, 2*CH₂², CH⁸, CH¹⁷); 1.94

(s, 3H, CH₃²¹); 1.85-1.41 (m, 8H, CH⁹, 2*CH₂¹¹, 2*CH₂¹², CH¹⁴, CH₂¹⁶); 1.23 (m, 1H, CH₂¹⁵); 0.96 (s, 3H, CH₃¹⁹); 0.52 (s, 3H, CH₃¹⁸).

3. Aufsatz: Dydrogesteron **102** (50 mg, 0.160 mmol), DMDO-Lösung (3 mL). Nach 3 d Rühren wurden die Produkte von dem Lösungsmittel abgetrennt. Laut roh ¹H-NMR wurde 35% Edukt, 30% 9-β-10-α-pregna-4-β-enoxid-6-en-3,20-dion).

4-Pregnen-6-α-enoxid-6,17-dimethyl-3,20-dion **123**



Zu einer Lösung von Medrogestron **103** (51 mg, 0.150 mmol) in 10 mL Aceton wurden 10 mL DMDO-Lösung dazugegeben. Nach 6 h Rühren hatte das Edukt vollständig umgesetzt.

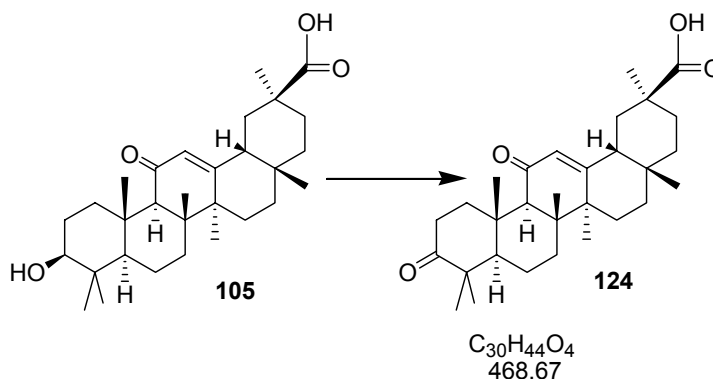
Nach chromatographischer Reinigung (PE/EE 4 : 1) wurde nur ein Produkt erhalten.

Ausbeute (33 mg, 0.093 mmol)= 62%.

HRMS für C₂₃H₃₂O₃ : ber. : 357.2428 [M+H]; gef. 357.2430.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃ = 7.24 ppm): δ = 6.23 (s, 1H, CH⁴); 3.05 (s, 1H, CH⁷); 2.67 (dd, *J* = 12.2, 5.7 Hz, 1H, CH₂¹⁶); 2.49 (ddd, *J* = 17.7, 14.3, 5.4 Hz, 1H, CH₂²); 2.39 (ddd, *J* = 17.7, 5.3, 2.4 Hz, 1H, CH₂²); 2.09 (s, 3H, CH₃²¹); 1.99-1.91 (m, 3H, CH₂¹, CH₂⁸, CH₂¹⁵); 1.82 (ddd, *J* = 21.5, 3.6, 3.6 Hz, 1H, CH₂¹²); 1.83-1.77 (m, 1H, CH⁹); 1.67 (ddd, *J* = 14.0, 13.8, 5.4 Hz, 1H, CH¹); 1.61-1.55 (m, 1H, CH¹¹); 1.56 (ddd, *J* = 21.4, 12.4, 4.1 Hz, 1H, CH₂¹²); 1.45 (s, 3H, CH₃²³); 1.34 (dd, *J* = 12.2, 4.7 Hz, 1H, CH₂¹⁶); 1.36-1.19 (m, 3H, CH₂¹¹, CH₂¹⁴, CH₂¹⁵); 1.12 (s, 3H, CH₃²²); 1.05 (s, 3H, CH₃¹⁹); 0.69 (s, 3H, CH₃¹⁸).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃ = 77.0 ppm): δ = 212.0 (q, C20); 198.8 (+, C3); 165.1 (q, C5); 127.9 (+, C4); 62.2 (+, C7); 61.2 (q, C17); 55.2 (q, C6); 46.0 (+, C9); 44.9 (q, C13); 40.9 (+, C14); 35.8 (q, C10); 34.7 (+, C8); 33.9 (-, C1); 33.7 (-, C2); 32.6 (-, C12); 31.3 (-, C16); 27.8 (+, C21); 23.1 (-, C15); 21.4 (+, C22); 21.1 (+, C23, 19.6 (-, C11); 16.3 (+, C19); 15.7 (+, C18).

11-oxolean-12-en-11-on-30-säure **124**

Zu einer Lösung von Glycyrrhelicinsäure **105** (100 mg, 0.212 mmol) in 3.6 mL Aceton wurden insgesamt 7.6 mL DMDO-Lösung portionsweise dazugegeben. Nach 29 h Rühren hatte das Edukt vollständig abreagiert.

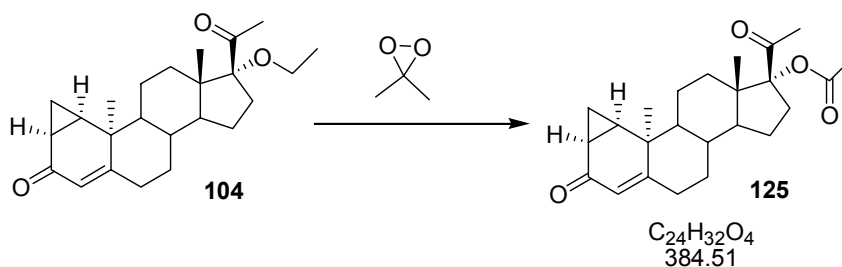
Nach Chromatographischer Reinigung (PE/EE 3:1) wurde nur ein Produkt erhalten.

Ausbeute (41 mg, 0.087 mmol)= 41%.

HRMS für $C_{30}H_{44}O_4$: ber. : 469.3312 [M+H]; gef. 469.3318.

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$ = 7.24 ppm): δ = 5.72 (s, 1H, CH^{12}); 2.93 (ddd, J = 13.5, 7.3, 4.1 Hz, 1H, CH_2^2); 2.61 (ddd, J = 15.8, 11.3, 7.0 Hz, 1H, CH_2^1); 2.42 (s, 1H, CH^9); 2.33 (ddd, J = 15.8, 6.4, 4.0 Hz, 1H, CH_2^1); 2.19 (ddd, J = 13.5, 4.1, 1.1 Hz, 1H, CH^{18}); 2.01-1.95 (m, 3H, $CH_2^{15}, 2*CH^{21}$); 1.90 (dd, J = 13.1, 4.2 Hz, 1H, CH_2^{19}); 1.82 (ddd, J = 13.7, 13.7, 5.6 Hz, 1H, CH_2^{16}); 1.72-1.63 (m, 2H, CH_2^7, CH_2^{19}); 1.54-1.49 (m, 2H, $2*CH_2^6$); 1.46-1.33 (m, 5H, $CH_2^2, CH_2^7, 2*CH_2^{22}, CH_2^{27}$); 1.30-1.26 (m, 1H, CH^5); 1.24 (s, 3H, CH_3^{25}); 1.19 (s, 3H, CH_3^{29}); 1.18-1.15 (m, 1H, CH_2^{15}); 1.14 (s, 3H, CH_3^{26}); 1.07 (s, 3H, CH_3^{23}); 1.04 (s, 3H, CH_3^{24}); 1.02-0.98 (m, 1H, CH_2^{16}); 0.82 (s, 3H, CH_3^{28}).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$ = 77.0 ppm): δ = 217.3 (q, C3); 199.7 (q, C11); 181.5 (q, C30); 169.9 (q, C13); 128.3 (+, C21); 61.0 (+, C9); 55.4 (+, C5); 48.2 (+, C18); 47.7 (q, C4); 45.3 (q, C14); 43.8 (q, C20); 43.3 (q, C8); 40.9 (-, C19); 39.7 (-, C2); 37.7 (-, C22); 36.7 (q, C10); 34.2 (-, C1); 32.1 (-, C7); 31.8 (q, C17); 30.9 (-, C21); 28.5 (+, C29); 28.4 (+, C28); 26.5 (-, C15); 26.4 (+, C23); 26.3 (-, C16); 23.3 (+, C27); 21.4 (+, C24); 18.8 (+, C6); 18.5 (+, C26); 15.6 (+, C25).

1,2- β -Cyclopropan-17- α -essigester-10- α -pregna-4-en-3,20-dion

Zu dem 1,2- β -Cyclopropa-17- α -ethoxy-10- α -pregna-4-en-3,20-dion **104** (50 mg, 0.133 mmol) wurden 6 mL DMDO-Lösung dazugegeben. Nach 2 d Rühren wurden die Lösungsmittel entfernt. Laut DC entstanden drei neue Produkte die weniger als 8% dieser Mischung betragen.

2. Ansatz: 1,2-Beta-cyclopropa-17-alpha-ethoxy-10-alpha-pregna-4-en-3,20-dion (30 mg, 0.080 mmol), DMDO-Lösung (4 mL). Nach 7 d wurde die Reaktionsmischung Chromatographisch gereinigt (PE/EE 2:1). Es wurde nur ein Produkt erhalten.

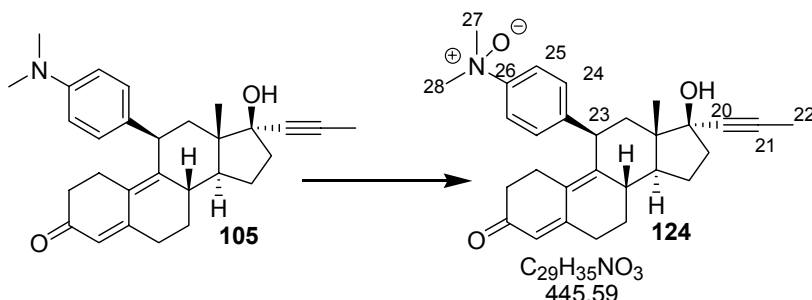
Ausbeute (9 mg, 0.023 mmol)= 30%.

HRMS für $C_{24}H_{32}NO_4$: ber. 385.2388 [M+H]; gef. 385.2379.

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$ = 7.24 ppm): δ = 5.53 (s, 1H, CH^4); 2.90 (ddd, J = 15.6, 11.4, 2.6 Hz, 1H, CH_2^{16}); 2.51 (dd, J = 4.0, 1.9 Hz, 1H, CH_2^6); 2.46 (ddd, J = 12.4, 12.1, 7.4 Hz, 1H, CH^{14}); 2.34 (ddd, J = 13.6, 13.2, 4.6 Hz, 1H, CH_2^{14}); 2.08 (s, 3H, CH_3^{24}); 2.04 (s, 3H, CH_3^{21}); 2.07-1.99 (m, 3H, CH_2^6 , CH^9 , CH_2^{11}); 1.97 (ddd, J = 9.0, 4.3, 1.4 Hz, 1H, CH^2); 1.91 (ddd, J = 11.9, 5.2, 1.9 Hz, 1H, CH^8); 1.87 (ddd, J = 7.4, 7.3, 7.1 Hz, 1H, CH_2^{11}); 1.79 (ddd, J = 15.6, 9.4, 6.2 Hz, 1H, CH_2^{12}); 1.71 (ddd, J = 9.6, 9.6, 2.5 Hz, 1H, CH_2^{15}); 1.49 (s, 3H, CH_3^{19}); 1.48-1.43 (m, 1H, CH_2^{12}); 1.38 (ddd, J = 13.2, 5.1, 2.0 Hz, 1H, CH_2^7); 1.27-1.18 (m, 3H, CH_2^{15} , CH_2^{16} , CH_2^{22}); 0.76 (ddd, J = 6.6, 4.5, 4.4 Hz, 1H, CH_2^{22}); 0.59 (s, 3H, CH_3^{18}).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$ = 77.0 ppm): δ = 204.0 (q, C20); 197.7 (q, C3); 170.5 (q, C23); 164.9 (q, C5); 120.2 (+, C4); 96.3 (q, C17); 47.4 (q, C13); 43.1 (+, C9); 42.4 (+, C14); 40.6 (q, C10); 34.9 (+, C8); 30.0 (-, C1); 29.8 (-, C16); 29.4 (+, C19); 29.3 (-, C7); 28.8 (-, C12); 28.6 (-, C6); 26.5 (+, C21); 26.4 (+, C2); 24.2 (-, C15); 22.5 (-, C11); 21.2 (+, C24); 13.8 (+, C22); 13.7 (+, C18).

N-Oxid-mifepriston **124**



Zu einer Lösung Mifepriston **105** (30 mg, 0.070 mmol) in 2 mL Aceton wurde DMDO-Lösung (2 mL) gegeben. Nach 24 h Rühren wurden weitere 2 mL DMDO zugefügt. 24 h später war laut DC nur ein sehr polares Produkt entstanden.

Ausbeute (31 mg, 0.070 mmol)= 99%.

HRMS für $C_{29}H_{35}NO_3$: ber. 446.2691 [M+H]; gef. 446.2695.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3 = 7.24$ ppm): $\delta = 8.01$ (d, $J = 8.5$ Hz, 1H, CH^{25}); 7.35 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H, CH^{24}); 5.66 (s, 1H, CH^4); 4.53 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H, CH^{11}); 3.53 (s, 6H, $\text{CH}_3^{28,29}$); 2.86-2.77 (m, 1H, CH^1); 2.69-2.30 (m, 6H, CH_2^2 , 2^*CH_2^6 , CH^8 , CH_2^{12} , CH_2^{16}); 2.23-2.02 (m, 4H, CH_2^1 , CH_2^2 , CH_2^7 , CH_2^{16}); 1.94-1.87 (m, 1H, CH_2^{12}); 1.79 (s, 3H, CH_3^{22}); 1.78-1.67 (m, 2H, CH^{14} , CH_2^{15}); 1.46 (m, 2H, CH_2^7 , CH_2^{15}); 0.48 (s, 3H, CH_3^{18}).

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, $\text{CDCl}_3 = 77.0$ ppm): $\delta = 198.3$ (q, C3); 156.7 (q, C23); 153.4 (q, C26); 146.8 (q, C10); 146.1 (q, C9); 130.3 (q, C5); 128.3 (+, C24); 123.3 (+, C4); 121.1 (+, C25); 84.4, 81.2, 79.7 (q, C17, C20, C21); 63.5, 63.4 (+, C27, C28); 50.6 (+, C14); 47.8 (q, C13); 40.8 (+, C11); 40.0 (+, C8); 39.9 (-, C16); 39.7 (-, C12); 37.4 (-, C2); 31.5 (-, C6); 28.3 (-, C1); 26.5 (-, C15); 14.5 (+, C18); 3.6 (+, C22).

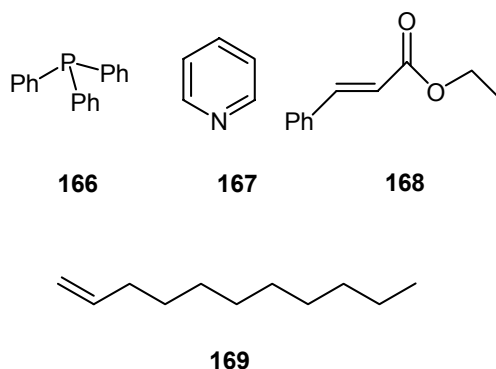
1.4. Festphasengebundene Oxidationsmittel

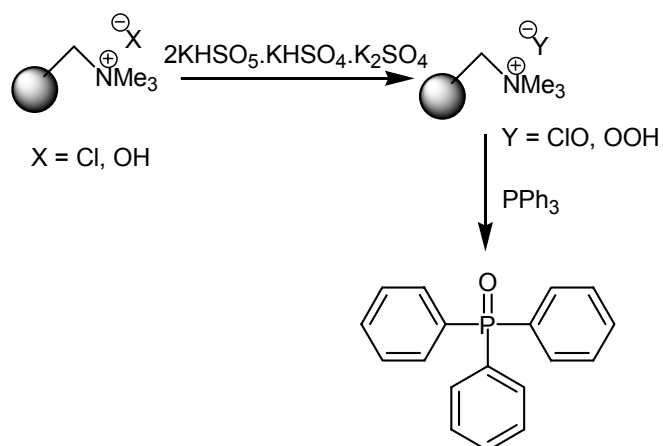
1.4.1. Herstellung des Harzs

Zu einer Lösung von OxoneTM (2.0 g, 6.18 mmol) in destilliertem Wasser (10 mL) wurde feuchten Amberlite IRA-400 (4 mL, 5.6 mmol) gegeben. Nach 1 h Schütteln wurde das Harz filtriert, gewaschen und für 15 Minuten im Luftstrom getrocknet. Anschließend wurde zu einer Suspension des Harzes in Aceton (4 mL) Zimtsäureethylester (0.017 mL, 0.1 mmol) hinzugegeben. Nach 6 d wurde das Reaktionsgemisch filtriert und das Filtrat im Vakuum eingengt.

1.4.2. Anwendung des Harz

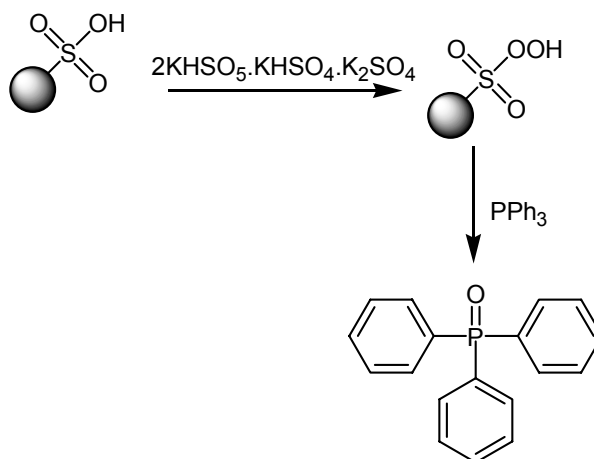
Die Ausbeuten wurden durch $^1\text{H-NMR}$ -Spektren bestimmt.





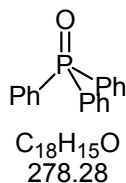
Harz	g Oxone™ /mmol Harz	mmol Harz /mmolEdukt	Edukt	Zeit	Ausbeute (%)
IRA 400 Cl ⁻ (feucht)	0.44 ^{c)}	10	166	4 d	8 ^{a)}
IRA 400 Cl ⁻ (feucht)	0.44	28	166	7 d	83 ^{a)}
IRA 400 OH ⁻ (trocken)	0.44	10	166	17 h	> 99 ^{a)}
IRA 400 Cl ⁻ (feucht)	0.44	20	167	3 h	> 99
IRA 400 Cl ⁻ (feucht)	0.36	56	169	42 h	> 99
IRA 400 Cl ⁻ (feucht)	0.36	56	168	6 d	20
IRA 400 Cl ⁻ (recyc.)	0.36	56	168	6 d	33
IRA 400 Cl ⁻ (feucht)	0.44	20	168	40	75 ^{b)}

a) Das Harz wurde mit Wasser und THF gewaschen. b) Die Lösung mit Oxone™ wurde mit KOH neutralisiert.



Harz	g Oxone™ /mmol Harz	mmol Harz /mmolEdukt	Edukt	Zeit	Ausbeute (%)
Dowex 50X8 (feucht)	0.46	28	166	3 d	> 99

Triphenylphosphinoxid

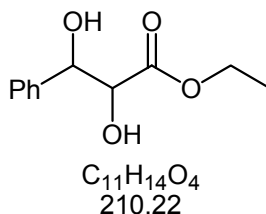


¹H NMR (200 MHz, CDCl₃ = 7.24 ppm): δ = 7.66-7.59 (m, 6H, 3*CH_m); 7.50-7.37 (m, 9H, 3*CH_{o,p}).

³¹P NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = -30.35.

m_p = 152-154 °C

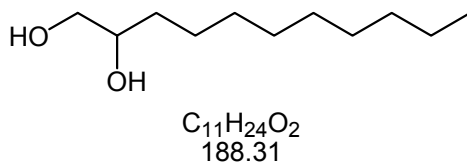
2,3-Dihydroxi-3-phenylpropionsäureethylester



¹H NMR (400 MHz, CDCl₃ = 7.24 ppm): δ = 5.03 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H, CHCO); 4.36 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H, CHPh); 4.22 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, CH₂); 1.25 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, CH₃).

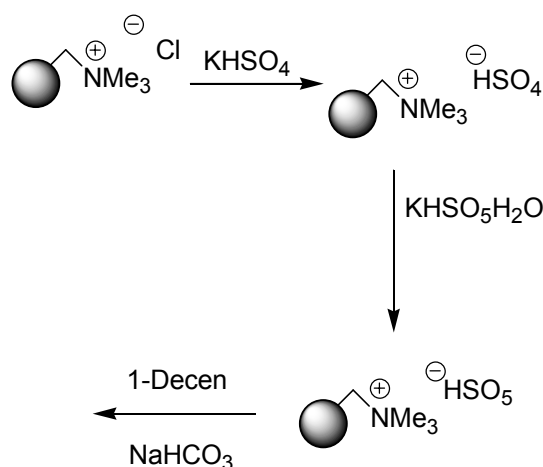
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃ = 77.0 ppm): δ = 168.8 (q, CO₂); 138.7 (q, C_{ipso}); 128.7 (+, CH_p); 128.5 (+, 2*CH_o); 126.9 (+, 2*CH_m); 75.3 (+, HOCHCO); 62.3 (-, CH₂); 59.2 (+, HOCHPh); 13.9 (+, CH₃).

1,2-Decandiol



1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$ = 7.24 ppm): δ = 3.82 (dddd, J = 7.2, 7.2, 5.1, 3.2 Hz, 1H, $CH(OH)$); 3.66 (dd, J = 11.1, 3.2 Hz, 1H, CH_2OH); 3.50 (dd, J = 11.1, 7.2 Hz, 1H, CH_2OH); 1.54-1.46 (m, 2H, CH_2COH); 1.35-1.17 (m, 12H, $6 \cdot CH_2$); 0.86 (t, J = 6.8 Hz, 3H, CH_3).

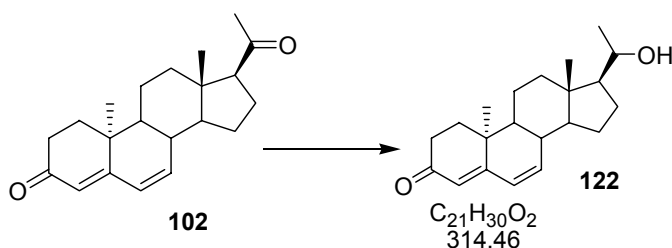
^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$ = 77.0 ppm): δ = 71.5 (+, $CHOH$); 67.0 (-, CH_2OH); 34.2, 31.8, 29.5, 29.4, 29.2, 25.5, 22.6 (-, $7 \cdot CH_2$); 14.1 (+, CH_3).



Einer Mischung aus Kaliumhydrogensulfat (4 g), destilliertem Wasser (3 mL) und Amberlite IRA-400 (4 mL) wurde über 2 h geschüttelt. Nach Filtrieren und Waschen mit Wasser wurde das Harz mit $KHSO_5 \cdot H_2O$ (0.5 g, 3 mmol) eingesetzt und über 17 h geschüttelt. Das Harz wurde mit Wasser gewaschen und mit Natriumhydrogencarbonat (0.533 g, 6.3 mmol) und 1-Decen (0.110 mL, 0.5 mmol) in Aceton (4 mL) eingesetzt. Das Harz wurde filtriert, mit Aceton gewaschen und die Lösung im Vakuum eingengt. Es wurde eine Mischung aus Diol und Epoxid bekommen.

1.5. Intramolekulare Reaktionen mit Dioxirane

1.5.1. Reduktionen in der Lösung

Dydrogesteron **122**

Zu einer Lösung aus Dydrogesteron (10 mg, 0.032 mmol) in Methanol (0.64 mL) wurde Tetrabutylammoniumborhydrid (8.2 mg, 0.032 mmol) gegeben. Nach 3 h Rühren wurde die

Reaktion mit einer verdünnten Essigsäure-Lösung gequenchet und mit Dichlormethan extrahiert.

Das Reaktionsgemisch enthält 13% Edukt und 46% eines erwünschten Produkts.

2. Ansatz: bei 0 °C innerhalb von 5 h.

Das Reaktionsgemisch enthält 20% Edukt und 49% eines erwünschten Produkts.

Beide Reaktionen wurden zusammen chromatographisch gereinigt.

9 mg Produkt wurden erhalten.

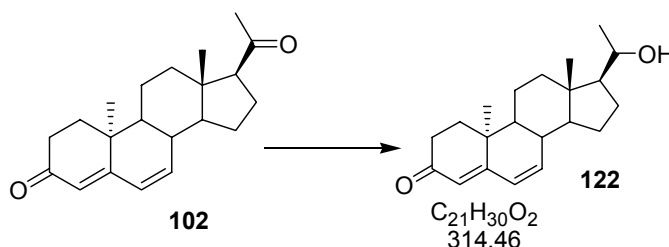
3. Ansatz: bei RT 1 Äq. Tetrabutylammoniumborhydrid und nach 30 min ein weiteres Äq. Tetrabutylammoniumborhydrid. Nach 1.5 h wurde aufgearbeitet. Produktgemisch 2:1 Dialkohol : Monoalkohol.

MS (ESI) $m/z = 356.25$ $[M+CH_3CN+H]$; 315.23 (100) $[M+H]$; 297.22 .

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$ = 7.24 ppm): $\delta = 6.13$ (d, $J = 10.0$ Hz, 1H, CH^6); 6.08 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H, CH^7); 5.64 (s, 1H, CH^4); 3.80 - 3.69 (m, 1H, CH^{20}); 2.84 (ddd, $J = 17.9, 14.2, 5.5$ Hz, 1H, CH_2^2); 2.45 - 2.38 (m, 1H, CH_2^2); 2.25 (ddd, $J = 13.0, 5.4, 2.3$ Hz, 1H, CH^8); 2.01 (ddd, $J = 13.2, 5.1, 2.1$ Hz, 1H, CH_2^1); 1.95 - 1.87 (m, H, CH^{16}); 1.95 - 1.73 (m, 8H, $CH^1, CH^9, 2*CH_2^{11}, 2*CH_2^{12}, CH^{14}, CH_2^{16}$); 1.39 - 1.28 (m, 1H, CH_2^{15}); 1.25 (s, 3H, CH_3^{19}); 1.14 (d, $J = 6.1$ Hz, 3H, CH_3^{21}); 0.82 (s, 3H, CH_3^{18}).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$ = 77.0 ppm): $\delta = 199.5$ (q, C3); 163.5 (q, C5); 141.1 (+, C7); 126.9 (+, C6); 123.5 (+, C4); 70.4 (+, C20); 58.3 (q, C17); 49.1 (+, C14); 42.9 (q, C13); 39.9 , 39.8 (+, C9, C8); 38.6 (q, C10); 37.2 (-, C12, C1); 35.6 (+, C2); 25.3 (-, C15); 25.2 (-, C16); 23.8 (+, C21); 22.2 (+, C19); 20.5 (-, C11); 11.2 (+, C18).

1.5.2. Reduktionen auf die festephase



Zu einer Lösung von Natriumborhydride (2.364 g, 62.5 mmol) in 250 mL destilliertem Wasser wurde Amberlite IRA-400 (Cl^-) (10 mL, 14 mmol) dazugegeben. Nach 1 h Rühren wurde die Reaktionsmischung filtriert und mit destilliertem Wasser und THF gewaschen. Das Harz wurde an der Luft getrocknet.

Zu einer Lösung von Dydrogesteron (10 mg, 0.032 mmol) in 1 mL Methanol/Acetonitril 1/1 wurde das Borhydridharz (32 mg, 0.032 mmol) dazugegeben. Nach 1 d war das Edukt nicht

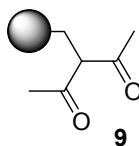
vollständig abreagiert, deshalb wurde mehr Harz (32 mg, 0.032 mmol) dazugegeben. Nach 2 d wurde die Reaktion filtriert, gewaschen und an die Pumpe gehängt.

Mehr als 50% der Mischung war Edukt, die anderen 4 Produkte waren auch enthalten.

2. Scavenger Harz

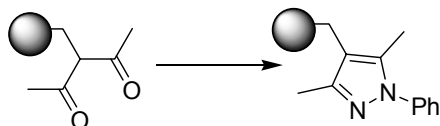
2.1. Diketoharz

2.1.1. Darstellung von Polymer-gebundenem 1,3-Diketon **9**



Merrifield Harz 2% DVB (4 g, 17.2 mmol) und Kaliumcarbonat (24 g, 172 mol) wurden in trockenem DMSO (20 mL) über 18 h bei 140-150°C gerührt. Die Reaktionsmischung wurde auf Raumtemperatur abgekühlt und mit Wasser versetzt. Das Harz wurde abfiltriert und mit 60 mL je Wasser, Methanol, Dichlormethan und wieder Methanol gewaschen. Das im Ölpumpenvakuum getrocknete Harz wurde in absolutem Dichlormethan (50 mL) suspendiert und mit Natriumiodid (15 g, 100 mmol) versetzt. Auf dieser Mischung wurde unter Stickstoffatmosphäre über eine Spritzenpumpe Acetylaceton (3.08 mL, 30 mmol) und Trimethylchlorsilan (12.8 mL, 100 mmol) über einen Zeitraum von 6 h hinzugegeben. Nach 12 h Rühren wurde die Reaktion mit Wasser hydrolysiert, filtriert und mit 30 mL je Wasser, Methanol, Aceton, Dichlormethan, wieder Aceton und Dichlormethan gewaschen. Anschließend wurde das Harz im Ölpumpevakuum getrocknet.

2.1.2. Polymer-gebundenes 1,3-Diketon als Scavengerharz



Zu einer Mischung von Polymer-gebundenem 2,4-Pentendion (303 mg, 1 mmol) in Chloroform (4 mL) wurde Phenylhydrazin (0.010 mL, 0.1 mmol) hinzu gegeben. Nach 1 d ist Phenylhydrazin noch nicht vollständig auf dem Polymer immobilisiert.

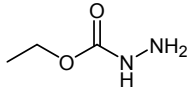
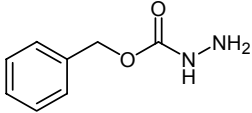
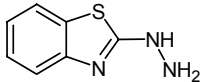
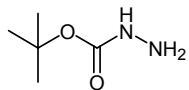
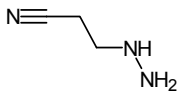
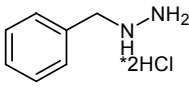
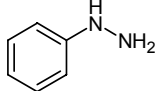
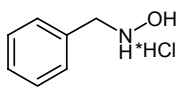
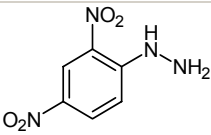
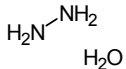
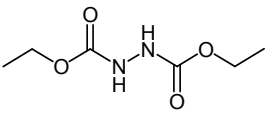
Phenylhydrazin (mg)	Temperatur (°C)	LM	Zeit ^{c)} (h)	mg in Lösung
11	R.T.	CHCl ₃	48	46
22	50-60	MeOH	3	-
44	0	MeOH	2	-
44	R.T.	MeOH	18	73
44	R.T.	MeOH	2	52 ^{a)}
44	R.T.	CH ₂ Cl ₂	5	5
66	R.T.	CH ₂ Cl ₂	2	2
88	R.T.	CH ₂ Cl ₂	2	8 ^{b)}

a) Das Harz wurde vor dem Einsatz mit Methanol und Dichlormethan gewaschen.

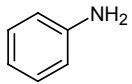
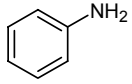
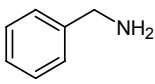
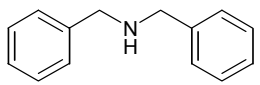
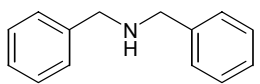
b) Das Harz wurde zuerst in Dichlormethan 2 h gerührt, filtriert und eingesetzt. c)

Laut Gaschromatogramm hat das Edukt vollständig abgereagert.

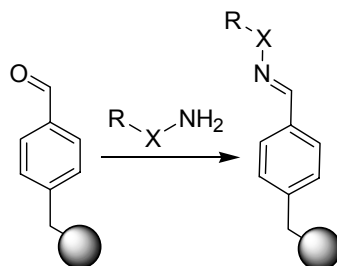
Zu einer Mischung von Polymer-gebundenem 2,4-Pentendion **9** (303 mg, 1 mmol) in Dichlormethan (1 mL) wurde Ethylcarbazat (17 mg, 0.165 mmol) hinzu gegeben. Nach 3 h war den Hydrazin weg auf die Lösung dann wurde das Polymer abfiltriert, mit 3x2 mL Dichlormethan gewaschen und das Lösungsmittel im Vakuum entfernen.

Hydrazin	Reagenz (mg)	Zeit [h]	LM	Rückstand (mg)
	17	3	CH ₂ Cl ₂	0
	28	8	CH ₂ Cl ₂	1
	27	2	CH ₂ Cl ₂ / THF	0-1
	22	4	CH ₂ Cl ₂	0
	14	2	CH ₂ Cl ₂	0
	32	2.5	CH ₂ Cl ₂	1
	19	1 ^{1/4}	CH ₂ Cl ₂	0
	26	8	CH ₂ Cl ₂	2
	47	23	1,4- Dioxan ^{a)}	2
	59	23	CH ₂ Cl ₂	8
	8	42	CH ₂ Cl ₂	8

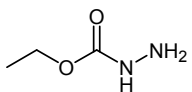
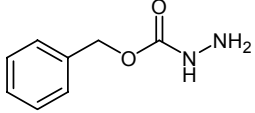
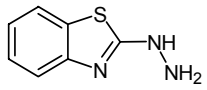
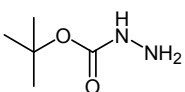
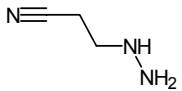
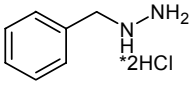
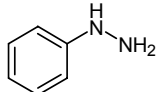
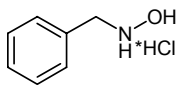
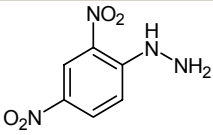
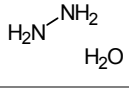
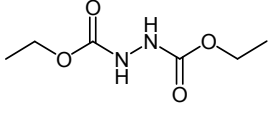
a) Es war nicht löslich in Dichlormethan.

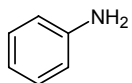
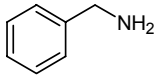
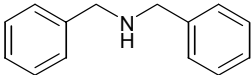
Amin	Reagenz (mg)	Zeit [h]	LM	Rückstand (mg)
	15	4	CH ₂ Cl ₂	4
	15	48	CH ₂ Cl ₂	2
	18	4	CH ₂ Cl ₂	1
	33	4	CH ₂ Cl ₂	27
	33	48	CH ₂ Cl ₂	23

2.1.3. Benzaldehydharz

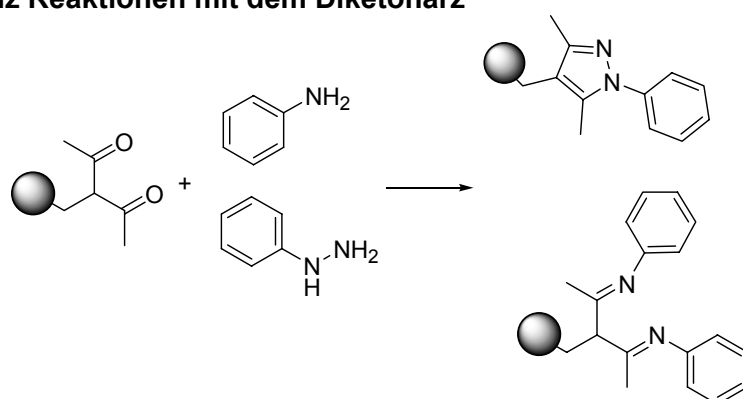


Zu einer Mischung von Polymer-gebundenem Benzaldehyd (150 mg, 3.0 mmol Aldehyd/g) in Chloroform (1 mL) wurde Ethylcarbazat (16 mg, 0.165 mmol) hinzu gegeben. Nach 72 h wurde das Polymer abfiltriert, mit 3x2 mL Dichlormethan gewaschen und das Lösungsmittel im Vakuum entfernen.

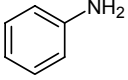
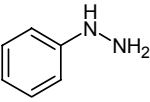
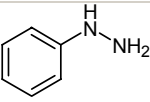
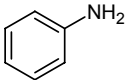
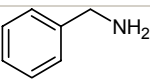
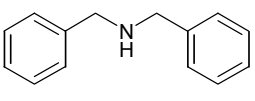
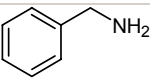
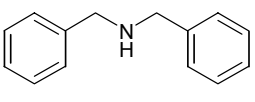
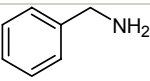
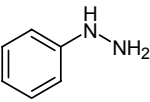
Hydrazin	Reagenz (mg)	Zeit [h]	LM	Rückstand (mg)
	16	72	CH ₂ Cl ₂	0
	25	72	CH ₂ Cl ₂	4
	25	48	CH ₂ Cl ₂ /TH F	3
	20	48	CH ₂ Cl ₂	1
	13	3	CH ₂ Cl ₂	1
	29	16	CH ₂ Cl ₂	2
	16	4	CH ₂ Cl ₂	1
	24	20	CH ₂ Cl ₂	0
	43	2	1,4- Dioxan	1
	53	23	CH ₂ Cl ₂	0
	8	42	CH ₂ Cl ₂	8

Amin	Reagenz (mg)	Zeit [h]	LM	Rückstand (mg)
	14	48	CH ₂ Cl ₂	0
	16	3	CH ₂ Cl ₂	0
	30	48	CH ₂ Cl ₂	23

2.1.4. Konkurrenz Reaktionen mit dem Diketoaraz



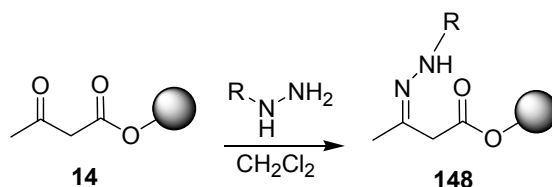
Zu einer Lösung von die 2 Komponenten wurde das Polymer dazu gegeben. Nach den eingegebenen Zeit wurde die Mischung abfiltriert, mit 3x2 mL Dichlormethan gewaschen und das Lösungsmittel im Vakuum entfernen.

Reagenz	mg Reagenz (Äq. Ed / Äq. Harz)	Zeit [h]	LM	Rückstand ^a) (mg)
	13 (0.25)	0.5	CH ₂ Cl ₂	0
	11 (0.25)			7
	26 (0.5)	2	CH ₂ Cl ₂	0
	22 (0.5)			22
	53 (0.5)	48	CH ₂ Cl ₂	0
	97 (0.5)			79
	26 (0.5)	4	CH ₂ Cl ₂	1 ^{b)}
	49 (0.5)			47 ^{b)}
	26 (0.5)	4	CH ₂ Cl ₂	13 ^{c)}
	26 (0.5)			0

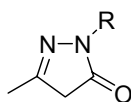
a) GC Kontrolliert. b) Die gesamte Menge des Rückstands war 55 mg. c) Eine Mischung aus Benzylamin und Zwischenprodukt aus Phenylhydrazin.

2.2. Evaluation eines β -Ketoesterharzes

Zu einer Mischung von Polymer-gebundenem β -Ketoester (150 mg, 3.0 mmol Keton/g) in Dichlormethan (1 mL) wurde Ethylcarbazat (20.8 mg, 0.202 mmol) hinzu gegeben. Nach 67 h wurde das Polymer abfiltriert, mit 3x2 mL Dichlormethan gewaschen und das Lösungsmittel im Vakuum entfernen.



Hydrazin	Reagenz (mg)	Zeit [h]	Solvent	Rückstand (mg)
	20.8	67	CH ₂ Cl ₂	2
	33.2	67	CH ₂ Cl ₂	5



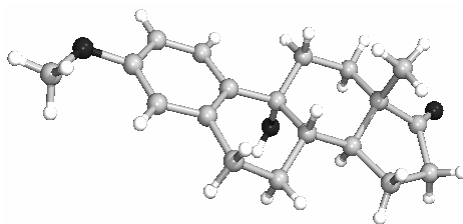
R = NC(CH₂)₂-, Ph, H

Hydrazin	Reagenz (mg)	Zeit [h]	Solvent	Produkt mg, (%)
	17	2	CH ₂ Cl ₂	7 (27)
	26	22	CH ₂ Cl ₂	26 (65)
	21.5	1	CH ₂ Cl ₂	1 (3)
	32.7	22	CH ₂ Cl ₂	21 (59)
	10.3	2	CH ₂ Cl ₂	6 ^{b)} (24)
	20	3	CH ₂ Cl ₂	25 ^{b)} (53)
	20	19	CH ₂ Cl ₂	27 ^{b)} (57)

a) Es wurde das Hydrazin zurückisoliert. b) Das Produkt war in Methanol löslich.

XI. Röntgen-Strukturen

1,3,5(10),7-estratetraen-3-ol-17-on **115**



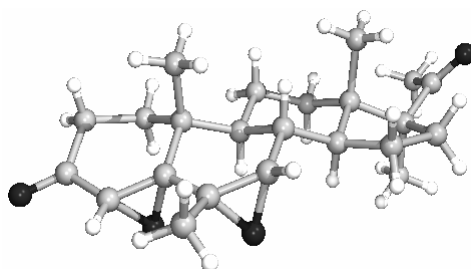
Crystal data and structure refinement	
Empirical formula	C ₁₉ H ₂₄ O ₃
Formula weight	300.38
Temperature (K)	300
Wavelength (pm)	71.073
Crystal system	Orthorhombic
Space group	P 21 21 21
Unit cell dimensions (Å)	a = 10.582(2) alpha = 90 deg. b = 12.197(3) beta = 90 deg. c = 12.371(4) gamma = 90 deg.
Volume (nm ³)	1596.7(7)
Calculated density (g.cm ⁻³)	1.250
F(000)	648
Crystal size (mm)	0.75 x 0.12 x 0.09
Theta range for data collection (deg)	2.34 to 26.18
Index ranges	-13<=h<=13, -14<=k<=15, -15<=l<=15
Reflections collected	22725
Reflection Unique	3145
R indices (all data)	R1 = 0.1024 , wR2 = 0.0555

Atomic coordinates and equivalent isotropic displacement parameters (A²) U(eq) is defined as one third of the trace of the orthogonalized Uij tensor.				
Atom	x	y	z	U(eq)
O(1)	0.3916(2)	0.6237(2)	0.1786(2)	0.0662(7)
O(2)	0.0829(2)	-0.1866(2)	0.4003(2)	0.0613(7)
O(3)	0.1111(2)	0.1693(2)	0.1894(1)	0.0433(5)
C(1)	0.3367(3)	0.3320(3)	0.1846(3)	0.0488(9)
C(2)	0.3866(3)	0.4333(3)	0.1612(3)	0.0540(10)
C(3)	0.3358(3)	0.5257(3)	0.2081(3)	0.0477(9)
C(4)	0.2351(3)	0.5173(3)	0.2789(2)	0.0400(8)
C(5)	0.1864(3)	0.4132(3)	0.3044(2)	0.0368(8)
C(6)	0.0768(3)	0.4103(2)	0.3839(2)	0.0455(9)
C(7)	0.0067(3)	0.3006(3)	0.3829(2)	0.0429(8)
C(8)	0.1015(3)	0.2069(2)	0.3858(2)	0.0354(8)
C(9)	0.1852(3)	0.2056(3)	0.2822(2)	0.0366(8)
C(10)	0.2377(3)	0.3193(3)	0.2599(2)	0.0356(8)
C(11)	0.2869(2)	0.1180(2)	0.2932(2)	0.0380(8)
C(12)	0.2320(2)	0.0027(3)	0.3161(2)	0.0425(8)
C(13)	0.1446(3)	0.0050(3)	0.4142(2)	0.0373(8)
C(14)	0.0443(3)	0.0936(2)	0.3998(2)	0.0368(8)
C(15)	-0.0525(3)	0.0705(3)	0.4907(2)	0.0515(10)
C(16)	-0.0573(3)	-0.0573(3)	0.4886(3)	0.0578(10)
C(17)	0.0624(4)	-0.0941(3)	0.4313(2)	0.0480(9)
C(18)	0.2235(3)	0.0160(3)	0.5201(2)	0.0594(10)
C(19)	0.3434(4)	0.7225(3)	0.2246(3)	0.0753(12)

Selected bond lengths [Å]			
O(1)-C(3)	1.382(3)	C(8)-C(14)	1.519(4)
O(1)-C(19)	1.427(4)	C(8)-C(9)	1.559(4)
O(2)-C(17)	1.211(4)	C(9)-C(10)	1.519(4)
O(3)-C(9)	1.459(3)	C(9)-C(11)	1.522(3)
C(1)-C(2)	1.375(4)	C(11)-C(12)	1.548(4)
C(1)-C(10)	1.410(4)	C(12)-C(13)	1.526(3)
C(2)-C(3)	1.377(4)	C(13)-C(17)	1.504(4)
C(3)-C(4)	1.384(4)	C(13)-C(14)	1.525(4)
C(4)-C(5)	1.406(4)	C(13)-C(18)	1.559(3)
C(5)-C(10)	1.381(4)	C(14)-C(15)	1.547(4)
C(5)-C(6)	1.521(4)	C(15)-C(16)	1.559(4)
C(6)-C(7)	1.530(4)	C(16)-C(17)	1.520(4)
C(7)-C(8)	1.521(4)		

Angles [deg]			
C(3)-O(1)-C(19)	118.2(3)	C(11)-C(9)-C(8)	109.6(2)
C(2)-C(1)-C(10)	121.5(3)	C(5)-C(10)-C(1)	117.7(3)
C(1)-C(2)-C(3)	119.8(3)	C(5)-C(10)-C(9)	122.8(3)
C(2)-C(3)-O(1)	115.5(3)	C(1)-C(10)-C(9)	119.4(3)
C(2)-C(3)-C(4)	120.4(3)	C(9)-C(11)-C(12)	112.9(2)
O(1)-C(3)-C(4)	124.1(3)	C(13)-C(12)-C(11)	110.9(3)
C(3)-C(4)-C(5)	119.4(3)	C(17)-C(13)-C(14)	100.5(2)
C(10)-C(5)-C(4)	121.0(3)	C(17)-C(13)-C(12)	116.6(3)
C(10)-C(5)-C(6)	122.6(3)	C(14)-C(13)-C(12)	110.0(2)
C(4)-C(5)-C(6)	116.4(3)	C(17)-C(13)-C(18)	105.1(3)
C(5)-C(6)-C(7)	112.6(2)	C(14)-C(13)-C(18)	114.2(3)
C(8)-C(7)-C(6)	109.7(2)	C(12)-C(13)-C(18)	110.2(2)
C(14)-C(8)-C(7)	115.1(3)	C(8)-C(14)-C(13)	112.4(2)
C(14)-C(8)-C(9)	108.1(2)	C(8)-C(14)-C(15)	120.8(2)
C(7)-C(8)-C(9)	111.3(2)	C(13)-C(14)-C(15)	104.3(2)
O(3)-C(9)-C(10)	109.3(2)	C(14)-C(15)-C(16)	101.1(3)
O(3)-C(9)-C(11)	103.7(2)	C(17)-C(16)-C(15)	106.0(3)
C(10)-C(9)-C(11)	113.5(2)	O(2)-C(17)-C(13)	126.9(4)
O(3)-C(9)-C(8)	110.2(2)	O(2)-C(17)-C(16)	124.9(3)
C(10)-C(9)-C(8)	110.3(2)	C(13)-C(17)-C(16)	108.1(3)

Es gibt zwei Steroide, den 4,6-dienoxid 60% und 4-en-6-enoxid **123**



Crystal data and structure refinement	
Empirical formula	C ₂₃ H ₃₂ O _{3.6}
Formula weight	366.09
Temperature (K)	300
Wavelength (pm)	71.073
Crystal system	Orthorhombic
Space group	P 21 21 21
Unit cell dimensions (Å)	a = 6.397(2) Å alpha = 90 deg. b = 7.227(3) Å beta = 90 deg. c = 42.959(11) Å gamma = 90 deg
Volume (nm ³)	1986.0
Calculated density (g.cm ⁻³)	1.224
F(000)	795
Crystal size (mm)	0.18 x 0.15 x 0.06
Theta range for data collection (deg)	1.90 to 18.30
Index ranges	-5<=h<=5, -6<=k<=6, -37<=l<=37
Reflections collected	9190
Reflection Unique	1430
R indices (all data)	R1 = 0.1275 , wR2 = 0.0685

Atomic coordinates and equivalent isotropic displacement parameters (\AA^2) $U(\text{eq})$ is defined as one third of the trace of the orthogonalized U_{ij} tensor.

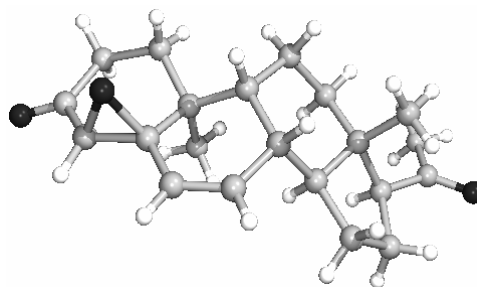
Atom	x	y	z	$U(\text{eq})$
O(1)	-0.0053(11)	-0.0270(11)	0.4810(2)	0.076(2)
O(2)	0.5700(12)	-0.1148(7)	0.3288(1)	0.054(2)
O(3)	0.9042(19)	0.1259(13)	0.3168(2)	0.073(6)
O(4)	1.0620(11)	0.4488(10)	0.2685(1)	0.093(3)
C(1)	0.8143(12)	0.4615(12)	0.3449(2)	0.044(3)
C(2)	0.8889(14)	0.5550(10)	0.3145(2)	0.045(3)
C(3)	0.9396(17)	0.4184(14)	0.2889(2)	0.053(3)
C(4)	0.8206(15)	0.2445(16)	0.2890(2)	0.062(4)
C(5)	0.6688(16)	0.1989(13)	0.3118(2)	0.046(3)
C(6)	0.5212(15)	0.0400(14)	0.3080(2)	0.050(3)
C(7)	0.3795(16)	-0.0074(14)	0.3334(2)	0.048(3)
C(8)	0.3696(14)	0.0983(10)	0.3635(2)	0.034(3)
C(9)	0.5773(14)	0.2111(11)	0.3681(2)	0.029(3)
C(10)	0.6209(16)	0.3338(12)	0.3391(2)	0.037(3)
C(11)	0.5624(15)	0.3204(11)	0.3989(1)	0.042(3)
C(12)	0.5234(14)	0.1954(11)	0.4272(2)	0.041(3)
C(13)	0.3253(13)	0.0799(11)	0.4226(2)	0.032(3)
C(14)	0.3404(13)	-0.0294(12)	0.3910(2)	0.034(3)
C(15)	0.1521(15)	-0.1613(11)	0.3910(2)	0.053(3)
C(16)	0.1118(15)	-0.2052(11)	0.4261(2)	0.056(3)
C(17)	0.2742(14)	-0.0853(13)	0.4452(2)	0.043(3)
C(18)	0.1297(14)	0.2114(11)	0.4221(2)	0.046(3)
C(19)	0.4269(13)	0.4480(11)	0.3287(2)	0.042(3)
C(20)	0.1809(17)	-0.0218(18)	0.4766(3)	0.059(4)
C(21)	0.3320(14)	0.0583(11)	0.4999(2)	0.077(4)
C(22)	0.4711(13)	-0.2052(11)	0.4518(2)	0.048(3)
C(23)	0.4636(14)	-0.0180(13)	0.2745(2)	0.070(3)

□ **Selected bond lengths [\AA]**

O(1)-C(20)	1.206(9)	C(8)-C(14)	1.511(9)
O(2)-C(7)	1.458(10)	C(8)-C(9)	1.571(10)
O(2)-C(6)	1.464(10)	C(9)-C(11)	1.544(8)
O(3)-C(4)	1.565(13)	C(9)-C(10)	1.554(9)
O(3)-C(5)	1.610(14)	C(10)-C(19)	1.556(11)
O(4)-C(3)	1.195(9)	C(11)-C(12)	1.537(9)
C(1)-C(2)	1.545(10)	C(12)-C(13)	1.530(11)
C(1)-C(10)	1.564(11)	C(13)-C(18)	1.572(10)
C(2)-C(3)	1.516(10)	C(13)-C(17)	1.572(10)
C(3)-C(4)	1.469(12)	C(13)-C(14)	1.575(10)
C(4)-C(5)	1.419(11)	C(14)-C(15)	1.536(11)
C(5)-C(6)	1.496(11)	C(15)-C(16)	1.562(9)
C(5)-C(10)	1.553(11)	C(16)-C(17)	1.581(11)
C(6)-C(7)	1.457(12)	C(17)-C(20)	1.546(12)
C(6)-C(23)	1.545(9)	C(17)-C(22)	1.555(11)
C(7)-C(8)	1.503(9)	C(20)-C(21)	1.507(11)

angles [deg]			
C(7)-O(2)-C(6)	59.8(6)	C(10)-C(9)-C(8)	110.3(7)
C(4)-O(3)-C(5)	53.1(6)	C(5)-C(10)-C(9)	106.4(7)
C(2)-C(1)-C(10)	111.5(7)	C(5)-C(10)-C(19)	105.9(8)
C(3)-C(2)-C(1)	113.3(7)	C(9)-C(10)-C(19)	112.9(8)
O(4)-C(3)-C(4)	119.9(10)	C(5)-C(10)-C(1)	109.6(8)
O(4)-C(3)-C(2)	123.6(10)	C(9)-C(10)-C(1)	110.4(7)
C(4)-C(3)-C(2)	116.4(10)	C(19)-C(10)-C(1)	111.3(8)
C(5)-C(4)-C(3)	123.7(10)	C(12)-C(11)-C(9)	112.9(6)
C(5)-C(4)-O(3)	65.1(7)	C(13)-C(12)-C(11)	110.7(7)
C(3)-C(4)-O(3)	107.0(9)	C(12)-C(13)-C(18)	109.3(7)
C(4)-C(5)-C(6)	122.3(9)	C(12)-C(13)-C(17)	120.5(8)
C(4)-C(5)-C(10)	120.7(9)	C(18)-C(13)-C(17)	107.6(8)
C(6)-C(5)-C(10)	116.0(9)	C(12)-C(13)-C(14)	109.5(7)
C(4)-C(5)-O(3)	61.9(6)	C(18)-C(13)-C(14)	109.8(7)
C(6)-C(5)-O(3)	110.7(8)	C(17)-C(13)-C(14)	99.4(6)
C(10)-C(5)-O(3)	106.9(8)	C(8)-C(14)-C(15)	118.5(7)
C(7)-C(6)-O(2)	59.9(5)	C(8)-C(14)-C(13)	112.1(7)
C(7)-C(6)-C(5)	119.4(9)	C(15)-C(14)-C(13)	105.2(7)
O(2)-C(6)-C(5)	112.7(8)	C(14)-C(15)-C(16)	104.9(7)
C(7)-C(6)-C(23)	119.0(8)	C(15)-C(16)-C(17)	106.2(7)
O(2)-C(6)-C(23)	114.3(8)	C(20)-C(17)-C(22)	108.5(8)
C(5)-C(6)-C(23)	117.4(8)	C(20)-C(17)-C(13)	113.1(8)
C(6)-C(7)-O(2)	60.3(6)	C(22)-C(17)-C(13)	111.6(7)
C(6)-C(7)-C(8)	123.4(9)	C(20)-C(17)-C(16)	111.1(7)
O(2)-C(7)-C(8)	115.0(8)	C(22)-C(17)-C(16)	108.8(8)
C(7)-C(8)-C(14)	111.6(7)	C(13)-C(17)-C(16)	103.6(7)
C(7)-C(8)-C(9)	109.6(8)	O(1)-C(20)-C(21)	122.8(11)
C(14)-C(8)-C(9)	108.9(7)	O(1)-C(20)-C(17)	120.5(11)
C(11)-C(9)-C(10)	114.0(6)	C(21)-C(20)-C(17)	116.5(9)
C(11)-C(9)-C(8)	108.7(7)		

Der Kristall enthält zwei Strukturen, das Edukt 9- β -10- α -pregna-4,6-en-3,20-dion (**101**) und 9- β -10- α -pregna-4- β -enoxid-6-en-3,20-dion (**121**).



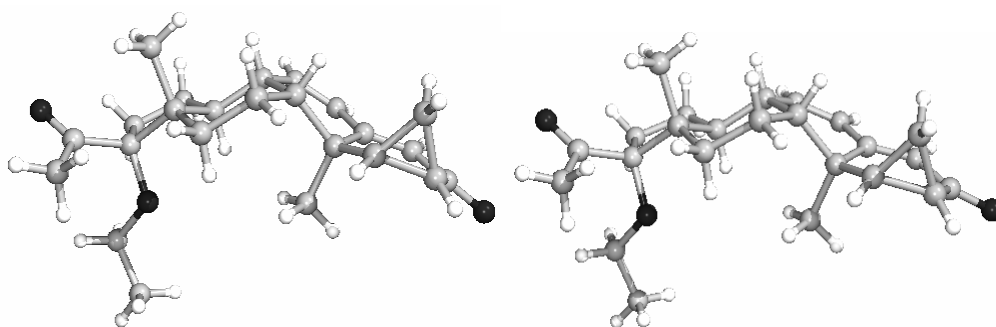
Crystal data and structure refinement	
Empirical formula	C ₂₁ H ₂₈ O _{2.42}
Formula weight	319.23
Temperature (K)	303
Wavelength (pm)	71.073
Crystal system	Orthorhombic
Space group	P 21 21 21
Unit cell dimensions (Å)	a = 10.803(2) Å alpha = 90 deg. b = 12.242(2) Å beta = 90 deg. c = 13.229(2) Å gamma = 90 deg.
Volume (nm ³)	1749.5
Calculated density (g.cm ⁻³)	1.212
F(000)	694
Crystal size (mm)	0.63 x 0.56 x 0.11
Theta range for data collection (deg)	2.27 to 26.02
Index ranges	-12<=h<=13, -8<=k<=14, -16<=l<=16
Reflections collected	7101
Reflection Unique	3154
R indices (all data)	R1 = 0.0483 , wR2 = 0.1156

Atomic coordinates and equivalent isotropic displacement parameters (Å²) U(eq) is defined as one third of the trace of the orthogonalized Uij tensor.				
Atom	x	y	z	U(eq)
O(1)	0.3298(3)	0.5955(4)	0.1769(3)	0.1402(15)
O(2)	0.4024(3)	-0.2612(2)	0.4957(2)	0.0944(8)
C(1)	0.2917(2)	0.3225(3)	0.3543(2)	0.0459(7)
C(2)	0.3410(3)	0.4271(3)	0.4058(2)	0.0650(9)
C(3)	0.3801(3)	0.5170(3)	0.3328(3)	0.0749(10)
C(4)	0.3046(3)	0.5290(4)	0.2406(3)	0.0697(9)
C(5)	0.2002(3)	0.4552(3)	0.2270(2)	0.0648(9)
C(6)	0.1908(3)	0.3555(3)	0.2816(2)	0.0565(8)
C(7)	0.0988(3)	0.2757(3)	0.2530(2)	0.0638(9)
C(8)	0.0831(3)	0.1818(3)	0.3032(2)	0.0615(9)
C(9)	0.1585(2)	0.1473(3)	0.3925(2)	0.0510(8)
C(10)	0.2370(2)	0.0476(3)	0.3693(2)	0.0472(7)
C(11)	0.1762(3)	-0.0547(3)	0.3282(2)	0.0639(9)
C(12)	0.2778(3)	-0.1441(3)	0.3403(2)	0.0668(9)
C(13)	0.3785(3)	-0.0922(3)	0.4067(2)	0.0517(8)
C(14)	0.3143(2)	0.0058(3)	0.4602(2)	0.0471(7)
C(15)	0.3963(3)	0.0990(2)	0.4954(2)	0.0517(8)
C(16)	0.3245(3)	0.2030(3)	0.5188(2)	0.0586(8)
C(17)	0.2344(2)	0.2445(3)	0.4356(2)	0.0493(8)
C(18)	0.3965(3)	0.2714(3)	0.2914(2)	0.0632(8)
C(19)	0.2330(3)	-0.0367(3)	0.5481(2)	0.0645(9)
C(20)	0.4448(3)	-0.1714(3)	0.4745(2)	0.0666(9)
C(21)	0.5678(4)	-0.1377(4)	0.5158(3)	0.0985(13)
O(3)	0.1154(3)	0.4600(4)	0.3151(3)	0.054(2)

Selected bond lengths [Å]			
O(1)-C(4)	1.203(4)	C(8)-C(9)	1.496(4)
O(2)-C(20)	1.223(4)	C(9)-C(10)	1.518(4)
C(1)-C(6)	1.509(4)	C(9)-C(17)	1.554(4)
C(1)-C(18)	1.538(4)	C(10)-C(11)	1.515(5)
C(1)-C(2)	1.545(5)	C(10)-C(14)	1.550(4)
C(1)-C(17)	1.565(4)	C(11)-C(12)	1.558(5)
C(2)-C(3)	1.524(5)	C(12)-C(13)	1.536(4)
C(3)-C(4)	1.474(4)	C(13)-C(20)	1.502(5)
C(4)-C(5)	1.457(5)	C(13)-C(14)	1.557(4)
C(5)-C(6)	1.421(5)	C(14)-C(15)	1.518(4)
C(5)-O(3)	1.485(5)	C(14)-C(19)	1.547(4)
C(6)-C(7)	1.445(5)	C(15)-C(16)	1.523(4)
C(6)-O(3)	1.580(6)	C(16)-C(17)	1.553(4)
C(7)-C(8)	1.338(5)	C(20)-C(21)	1.495(5)

angles [deg]			
C(6)-C(1)-C(18)	107.2(2)	C(10)-C(9)-C(17)	113.3(2)
C(6)-C(1)-C(2)	107.9(3)	C(11)-C(10)-C(9)	119.7(2)
C(18)-C(1)-C(2)	108.7(2)	C(11)-C(10)-C(14)	103.9(3)
C(6)-C(1)-C(17)	108.5(2)	C(9)-C(10)-C(14)	114.2(2)
C(18)-C(1)-C(17)	114.5(3)	C(10)-C(11)-C(12)	103.8(2)
C(2)-C(1)-C(17)	109.8(2)	C(13)-C(12)-C(11)	105.5(3)
C(3)-C(2)-C(1)	114.5(2)	C(20)-C(13)-C(12)	114.3(3)
C(4)-C(3)-C(2)	116.3(3)	C(20)-C(13)-C(14)	116.0(2)
O(1)-C(4)-C(5)	120.6(3)	C(12)-C(13)-C(14)	105.2(2)
O(1)-C(4)-C(3)	121.5(4)	C(15)-C(14)-C(19)	110.7(2)
C(5)-C(4)-C(3)	117.9(3)	C(15)-C(14)-C(10)	107.7(2)
C(6)-C(5)-C(4)	121.7(3)	C(19)-C(14)-C(10)	112.8(2)
C(6)-C(5)-O(3)	65.8(3)	C(15)-C(14)-C(13)	117.3(2)
C(4)-C(5)-O(3)	110.9(3)	C(19)-C(14)-C(13)	109.6(3)
C(5)-C(6)-C(7)	119.8(3)	C(10)-C(14)-C(13)	98.2(2)
C(5)-C(6)-C(1)	120.2(3)	C(14)-C(15)-C(16)	113.2(2)
C(7)-C(6)-C(1)	118.8(3)	C(15)-C(16)-C(17)	116.6(2)
C(5)-C(6)-O(3)	59.0(2)	C(16)-C(17)-C(9)	109.9(3)
C(7)-C(6)-O(3)	105.4(3)	C(16)-C(17)-C(1)	116.0(2)
C(1)-C(6)-O(3)	114.3(2)	C(9)-C(17)-C(1)	115.0(2)
C(8)-C(7)-C(6)	122.6(3)	O(2)-C(20)-C(21)	119.8(4)
C(7)-C(8)-C(9)	124.4(3)	O(2)-C(20)-C(13)	122.6(3)
C(8)-C(9)-C(10)	111.8(2)	C(21)-C(20)-C(13)	117.6(4)
C(8)-C(9)-C(17)	111.2(3)	C(5)-O(3)-C(6)	55.2(2)

Es gibt zwei Konformere im Kristall: 1,2- β -Cyclopropan-17- α -ethoxy-9- β -10- α -pregna-4,6-dien-3,20-dion **126**



Crystal data and structure refinement	
Empirical formula	C ₂₄ H ₃₂ O ₃
Formula weight	368.50
Temperature (K)	300
Wavelength (pm)	71.073
Crystal system	Monoclinic
Space group	P 2 ₁
Unit cell dimensions (Å)	a = 12.283(3) Å alpha = 90 deg. b = 12.903(3) Å beta = 106.67(3) deg. c = 13.869(4) Å gamma = 90 deg.
Volume (nm ³)	2105.7
Calculated density (g.cm ⁻³)	1.162
F(000)	800
Crystal size (mm)	0.96 x 0.70 x 0.22
Theta range for data collection (deg)	2.20 to 26.12
Index ranges	-15<=h<=15, -14<=k<=14, -17<=l<=17
Reflections collected	30130
Reflection Unique	7903
R indices (all data)	R1 = 0.1210 , wR2 = 0.0592

Atomic coordinates and equivalent isotropic displacement parameters (\AA^2) $U(\text{eq})$ is defined as one third of the trace of the orthogonalized U_{ij} tensor.				
Atom	x	y	z	$U(\text{eq})$
O(1)	-0.1495(3)	0.4290(2)	0.2254(2)	0.1341(12)
O(2)	0.5524(2)	0.2430(2)	0.2377(1)	0.0629(7)
O(3)	0.6752(2)	0.0971(2)	0.0888(2)	0.0913(9)
C(1)	0.0555(3)	0.2272(3)	0.2091(2)	0.0648(10)
C(2)	-0.0477(3)	0.2738(4)	0.2342(3)	0.0763(12)
C(3)	-0.0803(3)	0.3767(4)	0.1950(3)	0.0910(14)
C(4)	-0.0345(3)	0.4159(3)	0.1182(3)	0.0739(11)
C(5)	0.0584(3)	0.3785(3)	0.0978(2)	0.0550(9)
C(6)	0.1029(3)	0.4250(3)	0.0230(2)	0.0635(10)
C(7)	0.1846(3)	0.3820(3)	-0.0104(2)	0.0654(11)
C(8)	0.2318(2)	0.2762(3)	0.0192(2)	0.0497(9)
C(9)	0.1658(2)	0.2193(2)	0.0834(2)	0.0418(8)
C(10)	0.1265(2)	0.2898(3)	0.1582(2)	0.0460(9)
C(11)	0.2261(2)	0.1185(2)	0.1267(2)	0.0545(9)
C(12)	0.3562(2)	0.1223(3)	0.1707(2)	0.0563(9)
C(13)	0.4115(2)	0.1714(3)	0.0977(2)	0.0473(9)
C(14)	0.3595(2)	0.2789(3)	0.0698(2)	0.0497(9)
C(15)	0.4355(3)	0.3282(3)	0.0129(2)	0.0653(10)
C(16)	0.5552(3)	0.2862(3)	0.0634(2)	0.0689(11)
C(17)	0.5399(2)	0.1992(3)	0.1383(2)	0.0575(10)
C(18)	0.3964(3)	0.0993(3)	0.0054(2)	0.0708(11)
C(19)	0.2232(2)	0.3410(3)	0.2430(2)	0.0634(10)
C(20)	0.6212(3)	0.1113(3)	0.1485(3)	0.0730(12)
C(21)	0.6313(3)	0.0335(3)	0.2327(3)	0.1028(15)
C(22)	-0.0599(3)	0.1881(3)	0.1562(3)	0.0812(12)
C(23)	0.6614(3)	0.2866(4)	0.2884(3)	0.117(2)
C(24)	0.6564(3)	0.3434(4)	0.3747(3)	0.127(2)

Atomic coordinates and equivalent isotropic displacement parameters (Å²) U(eq) is defined as one third of the trace of the orthogonalized Uij tensor.				
Atom	x	y	z	U(eq)
O(1')	1.2546(2)	0.1830(2)	0.4555(2)	0.1214(12)
O(2')	0.6432(2)	0.1644(2)	0.6295(1)	0.0633(7)
O(3')	0.5242(2)	0.2544(2)	0.8112(2)	0.0951(9)
C(1')	1.1351(3)	0.1549(3)	0.6661(3)	0.0766(12)
C(2')	1.2216(3)	0.1387(3)	0.6071(3)	0.0912(14)
C(3')	1.2112(3)	0.2091(4)	0.5221(3)	0.0882(14)
C(4')	1.1468(3)	0.3023(3)	0.5189(3)	0.0909(13)
C(5')	1.0701(3)	0.3155(3)	0.5707(2)	0.0711(11)
C(6')	1.0064(4)	0.4108(3)	0.5618(3)	0.109(2)
C(7')	0.9480(3)	0.4389(3)	0.6252(3)	0.0913(13)
C(8')	0.9246(3)	0.3659(3)	0.7033(2)	0.0589(9)
C(9')	1.0102(2)	0.2775(3)	0.7246(2)	0.0581(10)
C(10')	1.0393(3)	0.2301(3)	0.6314(2)	0.0541(9)
C(11')	0.9798(2)	0.1993(3)	0.7974(2)	0.0654(11)
C(12')	0.8544(2)	0.1652(3)	0.7716(2)	0.0600(10)
C(13')	0.7774(2)	0.2587(3)	0.7554(2)	0.0486(9)
C(14')	0.8032(2)	0.3292(3)	0.6771(2)	0.0499(9)
C(15')	0.7066(3)	0.4079(3)	0.6511(2)	0.0661(11)
C(16')	0.6044(3)	0.3470(3)	0.6607(2)	0.0696(11)
C(17')	0.6468(2)	0.2413(3)	0.7064(2)	0.0491(9)
C(18')	0.7894(2)	0.3163(3)	0.8578(2)	0.0779(12)
C(19')	0.9409(3)	0.1700(3)	0.5588(2)	0.0854(12)
C(20')	0.5836(3)	0.1983(3)	0.7775(2)	0.0701(12)
C(21')	0.5999(3)	0.0873(3)	0.8086(3)	0.1026(15)
C(22')	1.2545(3)	0.1889(4)	0.7102(3)	0.117(2)
C(23')	0.5297(3)	0.1406(3)	0.5648(3)	0.099(2)
C(24')	0.5469(4)	0.0598(4)	0.4977(3)	0.177(3)

Selected bond lengths [Å]			
O(1)-C(3)	1.249(4)	C(8)-C(9)	1.551(3)
O(2)-C(23)	1.436(3)	C(9)-C(11)	1.531(4)
O(2)-C(17)	1.457(3)	C(9)-C(10)	1.557(4)
O(3)-C(20)	1.214(4)	C(10)-C(19)	1.558(3)
C(1)-C(22)	1.485(4)	C(11)-C(12)	1.539(3)
C(1)-C(10)	1.505(4)	C(12)-C(13)	1.511(3)
C(1)-C(2)	1.531(4)	C(13)-C(14)	1.530(4)
C(2)-C(3)	1.447(5)	C(13)-C(18)	1.550(4)
C(2)-C(22)	1.524(4)	C(13)-C(17)	1.557(4)
C(3)-C(4)	1.432(5)	C(14)-C(15)	1.524(3)
C(4)-C(5)	1.343(4)	C(15)-C(16)	1.535(4)
C(5)-C(6)	1.434(4)	C(16)-C(17)	1.576(4)
C(5)-C(10)	1.519(4)	C(17)-C(20)	1.491(5)
C(6)-C(7)	1.340(4)	C(20)-C(21)	1.518(5)
C(7)-C(8)	1.494(4)	C(23)-C(24)	1.419(5)
C(8)-C(14)	1.524(4)		

Selected bond lengths [Å]			
O(1')-C(3')	1.239(4)	C(8')-C(9')	1.522(4)
O(2')-C(17')	1.447(3)	C(9')-C(11')	1.548(4)
O(2')-C(23')	1.458(3)	C(9')-C(10')	1.561(4)
O(3')-C(20')	1.213(4)	C(10')-C(19')	1.542(4)
C(1')-C(22')	1.484(5)	C(11')-C(12')	1.542(3)
C(1')-C(10')	1.495(4)	C(12')-C(13')	1.509(4)
C(1')-C(2')	1.530(4)	C(13')-C(14')	1.518(4)
C(2')-C(3')	1.465(5)	C(13')-C(17')	1.568(4)
C(2')-C(22')	1.515(5)	C(13')-C(18')	1.573(4)
C(3')-C(4')	1.432(5)	C(14')-C(15')	1.525(4)
C(4')-C(5')	1.349(4)	C(15')-C(16')	1.519(4)
C(5')-C(6')	1.443(5)	C(16')-C(17')	1.531(4)
C(5')-C(10')	1.500(4)	C(17')-C(20')	1.524(4)
C(6')-C(7')	1.335(5)	C(20')-C(21')	1.493(5)
C(7')-C(8')	1.523(4)	C(23')-C(24')	1.453(5)
C(8')-C(14')	1.506(4)		

Angles [deg]			
C(23)-O(2)-C(17)	116.4(2)	C(5)-C(10)-C(19)	106.1(3)
C(22)-C(1)-C(10)	123.4(3)	C(9)-C(10)-C(19)	115.9(2)
C(22)-C(1)-C(2)	60.7(2)	C(9)-C(11)-C(12)	117.4(2)
C(10)-C(1)-C(2)	121.6(3)	C(13)-C(12)-C(11)	111.3(2)
C(3)-C(2)-C(22)	116.1(4)	C(12)-C(13)-C(14)	108.3(2)
C(3)-C(2)-C(1)	115.7(4)	C(12)-C(13)-C(18)	109.3(3)
C(22)-C(2)-C(1)	58.2(2)	C(14)-C(13)-C(18)	113.1(2)
O(1)-C(3)-C(4)	120.7(5)	C(12)-C(13)-C(17)	117.3(2)
O(1)-C(3)-C(2)	120.7(4)	C(14)-C(13)-C(17)	100.9(3)
C(4)-C(3)-C(2)	118.6(4)	C(18)-C(13)-C(17)	107.8(2)
		C(8)-C(14)-C(15)	118.3(2)
C(5)-C(4)-C(3)	124.7(4)	C(8)-C(14)-C(13)	113.4(3)
C(4)-C(5)-C(6)	121.7(3)	C(15)-C(14)-C(13)	103.7(3)
C(4)-C(5)-C(10)	121.4(3)	C(14)-C(15)-C(16)	105.3(2)
C(6)-C(5)-C(10)	116.7(3)	C(15)-C(16)-C(17)	105.9(2)
C(7)-C(6)-C(5)	123.7(3)	O(2)-C(17)-C(20)	108.6(3)
C(6)-C(7)-C(8)	123.6(3)	O(2)-C(17)-C(13)	104.6(2)
C(7)-C(8)-C(14)	111.9(3)	C(20)-C(17)-C(13)	116.1(3)
C(7)-C(8)-C(9)	111.4(3)	O(2)-C(17)-C(16)	110.4(3)
C(14)-C(8)-C(9)	112.7(2)	C(20)-C(17)-C(16)	113.6(3)
C(11)-C(9)-C(8)	110.7(2)	C(13)-C(17)-C(16)	103.0(3)
C(11)-C(9)-C(10)	116.3(2)	O(3)-C(20)-C(17)	122.1(4)
C(8)-C(9)-C(10)	114.7(3)	O(3)-C(20)-C(21)	119.1(4)
C(1)-C(10)-C(5)	111.2(3)	C(17)-C(20)-C(21)	118.7(3)
C(1)-C(10)-C(9)	109.2(3)	C(1)-C(22)-C(2)	61.2(2)
C(5)-C(10)-C(9)	107.5(2)	C(24)-C(23)-O(2)	110.8(3)
C(1)-C(10)-C(19)	107.0(2)		

Angles [deg]			
C(17')-O(2')-C(23')	114.8(2)	C(5')-C(10')-C(9')	109.3(3)
C(22')-C(1')-C(10')	122.4(4)	C(19')-C(10')-C(9')	114.6(3)
C(22')-C(1')-C(2')	60.3(2)	C(12')-C(11')-C(9')	116.5(2)
C(10')-C(1')-C(2')	121.3(3)	C(13')-C(12')-C(11')	110.4(3)
C(3')-C(2')-C(22')	115.6(4)	C(12')-C(13')-C(14')	109.6(3)
C(3')-C(2')-C(1')	115.6(4)	C(12')-C(13')-C(17')	118.0(3)
C(22')-C(2')-C(1')	58.3(2)	C(14')-C(13')-C(17')	100.0(2)
O(1')-C(3')-C(4')	123.9(4)	C(12')-C(13')-C(18')	110.5(2)
O(1')-C(3')-C(2')	118.3(4)	C(14')-C(13')-C(18')	112.2(3)
C(4')-C(3')-C(2')	117.7(4)	C(17')-C(13')-C(18')	106.2(2)
C(5')-C(4')-C(3')	123.6(4)	C(8')-C(14')-C(13')	114.3(3)
C(4')-C(5')-C(6')	120.4(4)	C(8')-C(14')-C(15')	119.8(3)
C(4')-C(5')-C(10')	122.2(4)	C(13')-C(14')-C(15')	105.1(3)
C(6')-C(5')-C(10')	117.1(3)	C(16')-C(15')-C(14')	104.0(3)
C(7')-C(6')-C(5')	123.8(4)	C(15')-C(16')-C(17')	107.8(3)
C(6')-C(7')-C(8')	123.1(4)	O(2')-C(17')-C(20')	108.3(3)
C(14')-C(8')-C(9')	113.1(3)	O(2')-C(17')-C(16')	111.7(2)
C(14')-C(8')-C(7')	113.5(3)	C(20')-C(17')-C(16')	114.6(3)
C(9')-C(8')-C(7')	109.9(3)	O(2')-C(17')-C(13')	103.2(2)
C(8')-C(9')-C(11')	109.4(3)	C(20')-C(17')-C(13')	114.8(2)
C(8')-C(9')-C(10')	116.3(3)	C(16')-C(17')-C(13')	103.7(3)
C(11')-C(9')-C(10')	116.1(3)	O(3')-C(20')-C(21')	120.4(4)
C(1')-C(10')-C(5')	110.8(3)	O(3')-C(20')-C(17')	120.5(4)
C(1')-C(10')-C(19')	106.3(3)	C(21')-C(20')-C(17')	119.1(3)
C(5')-C(10')-C(19')	106.2(3)	C(1')-C(22')-C(2')	61.3(2)
C(1')-C(10')-C(9')	109.5(3)	C(24')-C(23')-O(2')	104.9(3)

XII. Literaturverzeichnis

1. Reviews: a) P. D. I. Fletcher, S. J. Haswell, E. Pombo-Villar, B. H. Warrington, P. Watts, S. Y. F. Wong, X. Zhang, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 4735-4757; b) S. H. DeWitt, *Curr. Opin. Chem. Biol.* **1999**, *3*, 350-356. c) A. Kirschning, C. Altwicker, G. Dräger, J. Harders, N. Hoffmann, U. Hoffmann, H. Schönfeld, W. Solodenko, U. Kunz, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2001**, *40*, 3995-3998.
2. R. B. Merrifield, *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 2149-2154.
3. U. Schön, J. Messinger, N. Merayo, G. Juskiewicz, A. Kirschning, *Synlett* **2003**, *7*, 983-986.
4. Fluka Katalog 2003-2004.
5. H. Monenschein, Doktorarbeit, Technische Universität Clausthal, **2000**.
6. Übersichten: a) A. Kirschning, H. Monenschein, R. Wittenberg, *Angew. Chem.* **2001**, 651-679. b) S. Ley, I. Baxendale, R. N. Bream, P. S. Jackson, A. G. Leach, D. A. Longbottom, M. Nesi, J. S. Scott, R. I. Storer, S. J. Taylor *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2000**, *23*, 3815-4196. c) D. H. Drewry, D. M. Coe, S. Poon, *Med. Res. Rev.* **1999**, *19*, 97-148.
7. a) A. Kirschning, M. Jesberger, H. Monenschein, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 899-9002. b) A. Kirschning, H. Monenschein, C. Schmeck, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 2594-2596.
8. T. L. Gilchrist, *Química heterocíclica*. Addison-Wesley Iberoamericana, **1992**.
9. M. Khoukhi, M. Vaultier, R. Carrie, *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 1031-1034.
10. Übersicht über die „resin-capture-release“ Technik: A. Kirschning, H. Monenschein, R. Wittenberg, *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 4445-4450.
11. A. Hassner, M. Stern, *Angew. Chem.* **1986**, *5*, 479-480.
12. a) A. Salunkhe, P. Veeraraghavan, H. Brown, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 1433-1436. b) H. Becker, *Organikum*, 310-314, VER Deutscher Verlag der Wissenschaften, Berlin, 1977. c) P. Froyen, *Phosphorus, Sulfur and Silicon* **1991**, *60*, 81-84.
13. S. Cacchi, L. Caglioti, E. Cernia, *Synthesis* **1979**, 64-66.
14. G. Bongini, G. Cainelli, M. Contento, F. Manescalchi, *Synthesis* **1980**, 143-146.
15. R. Cambie, H. Lee, P. Rutledge, P. Woodgate, *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1* **1979**, 757-764.
16. a) R. Cambie, H. Lee, P. Rutledge, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1979**, 765-770. b) J. Rodriguez, J. Dulcère, *Synthesis* **1993**, 1198-1205.
17. R. Cambie, P. Rutledge, G. Strange, P. Woodgate, *J. Chem., Soc., Perkin Trans. 1* **1983**, 553-565.
18. A. J. Gordon, R. A. Ford, *The Chemist's Companion*, 395, Wiley-Interscience Publication, **1972**.
19. G. Gelbard, *Synthesis*, **1977**, 113-116.
20. A. G. Martinez, R. M. Alvarez, E. T. Vilar, A. G. Fraile, M. Hanack, L. R. Subramanian, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 581-582.
21. a) A. Hassner, E. Galle, *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 3733-3739. b) A. Hassner, M. Stern, *Angew. Chem.* **1986**, *98*, 479-480.
22. A. Hassner, F. Fowler, *J. Org. Chem.* **1968**, *33*, 2686-2691.
23. T. Foglia, P. Barr, *J. Am. Oil. Chem. Soc.* **1973**, *50*, 290-293.
24. a) T. Patonay, R. Hoffman, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 2363-2377. b) M. Yotsu-Yamashita, T. Yasumoto, *Heterocycles* **1998**, *48*, 79-93.
25. Y. Gololobov, I. Zhmurova, L. Kasukhin, *Tetrahedron* **1980**, *37*, 437-472.
26. a) N. Joon, J. Choi, Y. Seokshon, *Synth. Commun.* **1993**, *23*, 3047-3053. b) T. Bo, N.-M. Yoon, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1997**, *70*, 1101-1107. c) A. Kirschning, *J. Prakt. Chem.* **2000**, *5*, 342.
27. F. Fringuelli, F. Pizzo, L. Vaccaio, *Synthesis* **2000**, *5*, 646-650.
28. a) F. Palacios, I. Perez de Heredia, G. Rubiales, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 2384-2390. b) F. Palacios, C. Alonso, G. Rubiales, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 1149-1154.
29. a) M. Nitta, Y. Lino, S. Mori, T. Takagasu, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1995**, 1001-1007. b) M. Nitta, Y. Lino, S. Mori, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 6727-6730. c) T.

- Kobayashi, M. Nitta, *Chem. Lett.* **1985**, 1459-1462. d) T. Kobayashi, M. Nitta, *Chem. Lett.* **1986**, 1549-1552.
30. a) D. Van Ende, A. Krief, *Angew. Chem.* **1974**, *86*, 311-312. b) J. N. Denis, A. Krief, *Tetrahedron* **1979**, *35*, 2901-2903.
31. J.C. Guillemin, J. M. Denis, A. Lablache-Combiere, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 468-469.
32. a) F. Palacios, I. Perez de Heredia, G. Rubiales, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 2384-2390. b) F. Palacios, C. Alonso, G. Rubiales, *J. Org. Chem.*, **1997**, *62*, 1146-1154.
33. J. Frechet, M. Farrall, L. Nuyens, *J. Macromol. Sci., Rev. Macromol. Chem. Phys.* **1977**, *3*, 507-524.
34. a) S. Cacchi, L. Caglioti, *Synthesis* **1979**, 64-66. b) A. Bongini, G. Cainelli, *Synthesis* **1980**, 143-146.
35. T. Patonay, R. V. Hoffman, *J. Org. Chem.*, **1995**, *60*, 2368-2377.
36. P. Froyen, *Phosphorus, Sulfur and Silicon*, **1991**, *60*, 81-84.
37. R. Cambie, P. Rutledge, G. Strange, P. Woodgate, *J. Chem., Soc., Perkin Trans. 1* **1983**, 553-565.
38. R. Maxwell, G. Moore, L. Silbert, *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 1517-1519.
39. R. Cambie, H. Lee, P. Rutledge, P. Woodgate, *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1* **1979**, 757-764.
40. Y. Hu, J. A. Porco, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 3289-3292.
41. a) R. Cambie, H. Lee, P. Rutledge, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1979**, 765-770. b) J. Rodriguez, J. Dulcère, *Synthesis* **1993**, 1198-1205.
42. R. Maxwell, L. Silbert, *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 1515-1517.
43. W. Jauregg, M. Häring, *Helv. Chim. Acta* **1958**, *41*, 377-385.
44. a) T. Foglia, P. Barr, *J. Am. Oil. Chem. Soc.* **1973**, *50*, 290-293. b) T. Patonay, R. Hoffman, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 2363-2377. c) M. Yotsu-Yamashita, T. Yasumoto, *Heterocycles* **1998**, *48*, 79-93.
45. Y. Gololobov, I. Zhmurova, L. Kasukhin, *Tetrahedron* **1980**, *37*, 437-472.
46. a) D. Pini, A. Luliano, *Synthesis*, **1990**, 1023-1024. b) F. Fringuelli, F. Pizzo, L. Vaccaio, *Synthesis* **2000**, *5*, 646-650.
47. G. Habermehl, P. E. Hammann. *Naturstoff-Chemie. Eine Einführung*. Springer-Verlag, Berlin, **1992**, S. 33, 53-125.
48. D. N. Kirk, M. P. Hartshorn, D. Phil. *Steroid Reaction Mechanism*. Elsevier Publishing Company, **1968**, S. 1-13.
49. A. A. Akhrem and Y. A. Titov, *Total Steroid Synthesis*. Plenum Press, New York-London, **1970**.
50. C. Djerassi, *Steroid Reactions, an Outline for Organic Chemists*, Holden-Day, inc. San Francisco, **1963**.
51. M. G. Parker, (**1993**). *Steroid Hormone Action*, Irl Press, New York, S. 26.
52. H. L. J. Makin, *Biochemistry of Steroid Hormones*, Blackwell Scientific Publications, **1975**, S. 9.
53. R. Kennedy, A. Stock, *J. Chem. Soc.* **1960**, *25*, 1901-1906.
54. a) R. Curci, M. Fiorentino, L. Triosi, *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 4758-4760. b) H. Ferraz, R. Muzzi, T. Vieira, H. Viertler, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 5021-5023.
55. P. F. Corey, F. E. Ward, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 1923-1926.
56. F. Helferchrich, D. B. Luten, *J. App. Poly. Sci.* **1964**, *8*, 2899-2908.
57. a) P. Bovicelli, P. Lupattelli, E. Mincione, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 2182-2184. b) P. Bovicelli, P. Lupattelli, V. Fiorini, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 6103-6104. c) P. Bovicelli, P. Lupattelli, D. Fracassi, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 935-938.
58. a) R. K. Dieter, L. E. Nice, S. E. Vela, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 2377-2380. b) H-W You, K-J Lee, *Synlett* **2001**, 105-107.
59. a) C. R. Harrison, P. Hodge, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1976**, 605-609. b) C. S. Parde, N. Jain, *Synth. Comm.* **1989**, *19*, 1271-1279. c) M. Schneider, J. V. Weber, P. Faller, *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 364-365.
60. G. Pohnert, *J. Prakt. Chem.* **2000**, *342*, 731-734.
61. A. Varvoglis, *The Organic Chemistry of Polycoordinated Iodine*, **1992**, VCR Publishers, Inc.

62. F. Mohamadi, N. G. J. Richards, W. C. Guida, R. Liskamp, M. Lipton, C. Caufield, G. Chang, T. Henrickson, W. C. Still, *J. Comp. Chem.* **1990**, *11*, 440-467.
63. Die minimierten Strukturen wurden einer MonteCarlo-Suche mittels MacroModel 7.2 unterworfen. Die MonteCarlo-Suche wurde jeweils bis zum mehrmaligen Auffinden der energieärmsten Konformation durchgeführt (1000 Schritte).
64. G. Dräger, W. Solodenko, J. Messinger, U. Schön, A. Kirschning, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 1401-1403.
65. G. Cooley, D. N. Kirk, R. E. Morga, M. L. Sá e Melo, *J. Chem. Soc. Perkin Trans 1* **1977**, 1390-1395.
66. M. Frigelio, M. Santagostino, S. Sputote, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 4537-4538.
67. a) D. B. Dess, J. C. Martin, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *113*, 7277-7287. b) K. C. Nicolaou, P. S. Baran, Y.-L. Zhong, K. Sugita, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 2212-2220. c) K. C. Nicolaou, K. Sugita, P. S. Baran, Y.-L. Zhong, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 2221-2232.
68. D. B. Dess, J. C. Martin, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 4155-4156.
69. K. C. Nicolaou, T. Montagnon, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 1035-1042.
70. a) K. C. Nicolaou, P. S. Baran, R. Kranich, Y.-L. Zhong, K. Sugita, N. Zou, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2001**, *40*, 202-206. b) K. C. Nicolaou, T. Montagnon, P. S. Baran, Y.-L. Zhong, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 2245-2258.
71. R. M. Moriarty, B. A. Berglund, R. Penmasta, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 6065-6068.
72. H. Tohma, H. Morioka, Y. Harayama, M. Hashizume, Y. Kita, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 6899-6902.
73. A. Kirschning, *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, 2267-2274.
74. M. Beller, C. Bolm, *Transition Metals for Organic Synthesis*. Wiley-VCH, **1998**, S. 158.
75. Eine weitere Synthese von 2-Hydroxy-17-equiolenone findet sich in W. E. Bachmann, W. J. Horton, *J. Am. Chem. Soc.* **1947**, *69*, 58-61.
76. P. F. Corey, F. E. Ward, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 1923-1926.
77. H.-W. You, K.-J. Lee, *Synlett*, **2001**, *1*, 105-107.
78. R. Murray, M. Singh, *Org. Synth.* **1997**, *74*, 91-100.
79. a) P. Bovicelli, P. Lupattelli, E. Mincione, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 2182-2184. b) P. Bovicelli, P. Lupattelli, V. Fiorini, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 6103-6104. c) P. Bovicelli, P. Lupattelli, D. Fracassi, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 935-938.
80. E. Glotter, M. Zviely, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1986**, *2*, 321-325.
81. H. Kwart, D. M. Hoffman, *J. Org. Chem.* **1966**, *31*, 419-425.
82. R. Criegee, *Record Chem. Progr.* **18**, Kresge-Hooker Sci. Lib. **1957**.
83. T. Sasaki, R. Nakamori, T. Yamaguchi, Y. Kasuga, T. Lida, T. Nambara, *Chem. and Phys. Lipids* **2001**, *109*, 135-143.
84. Weitere Aminoxidationen mit DMDO siehe, J. K. Crandall, T. Reix, *J. Org. Chem. Soc.* **1992**, *57*, 6759-6764.
85. M.-K. Wong, N.-W. Chung, L. He, D. Yang *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 158-162.
86. M. Curini, F. Epifano, M. C. Marcotullio, O. Rosati *Synlett*, **1999**, 777-779.
87. B. R. Travis, B. P. Ciaramitaro, B. Borhan, *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 3429-3434.
88. a) C. S. Parde, N. Jain *Synth. Comm.* **1989**, *19*, 1271-1279. b) F. Helfferich, D. B. Luten *J. Appl. Poly. Sci.* **1964**, *8*, 2899-2908.
89. B. R. Travis, R. S. Narayan, B. Borhan, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 3824-3825.
90. a) J. C. Gilbert, T. A. Kelly, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 449-450. b) J. S. Witzeman, W. D. Nottingham, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 1713-1718.
91. M.-K. Wong, N.-W. Chung, L. He, D. Yang, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 158-162.
92. E. D'Incan, A. Loupy, A. Restelli, J. Seyden-Penne, P. Viout, *Tetrahedron* **1982**, *38*, 1755-1758.
93. P. J. Connolly, C. H. Hethcock, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 21.
94. P. Brown, J. Burdon, T. J. Smith, J. C. Tatlow, *Tetrahedron*, **1960**, *10*, 164-170.
95. F. C. da Silva, V. F. Ferreira, R. S. Rianelli, W. C. Perreira, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 1165-1168.
96. Das Projekt musste an diese Stelle abgebrochen werden und wird in eine weiterführende Arbeit von Guido Rudolph fortgeführt.

97. A. Shiney, P. K. Rjan, K. Sreekumar, *Polym. Int.* **1996**, *41*, 377-381.
98. G. Dräger, W. Solodenko, J. Messinger, U. Schon, A. Kirschning, *Tetrahedron Lett.*, **2002**, *43*, 1401-1403.
99. a) D. L. Flynn, R. V. Devraj, J. J. Parlow, in *Solid Phase Organic Synthesis* (Ed.: K. Burgess), Wiley, New York, **2000**, pp. 149-194. b) J. J. Parlow, R. V. Devraj, M. S. South, *Curr. Opin. Chem. Biol.* **1999**, *3*, 320-336. c) D. L. Flynn, R. V. Devraj, N. Naing, J. J. Parlow, *Med. Chem. Res.* **1998**, *8*, 219-243.
100. F. Texier-Boullet, B. Klein, J. Hamelin, *Synthesis* **1986**, 409-411.
101. Z. Yu, S. Alesso, D. Pears, P. A. Worthington, R. W. A. Luke, M. Bradley, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2001**, 1947-1952.

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. Andreas Kirschning für die Überlassung des interessanten Themas, sowie für die stete Diskussionsbereitschaft.

Bei Herrn Prof. Dr. Hartmut Meyer bedanke ich mich für die Übernahme des Korreferats.

Ich möchte mich bei allen aktuellen und ehemaligen Mitgliedern des Arbeitskreises von Andreas Kirschning und Institutsmitglieder für die Diskussion- und Hilfsbereitschaft bedanken. Insbesondere Meike Lindner für Ihr Verständnis mit meinen Kommunikationsproblemen und Hilfe bei den Dingen des täglichen Lebens in und außerhalb des Instituts.

Für die Übernahme der Durchsicht des Manuskripts danke ich Meike Lindner, Christian Jasper und Dr. Gerald Dräger. Bei Benjamin Oelze bedanke ich mich für die Unterstützung mit dem Macromodel Programm.

Den NMR Abteilungen der beiden Institute an der TU Clausthal und der Universität Hannover (Dr. J. C. Namyslo, M. Rettstadt und D. Körtje) gilt mein Dank. Insbesondere möchte ich Herrn Dr. E. Hofer für die Messung zahlreicher NMR-Sonderexperimente und exzellente Zusammenarbeit bei den Strukturaufklärungen danken.

Für die angenehme Atmosphäre in Clausthal, ihre Hilfe am harten Anfang und ihre Freundschaft möchte ich Monika Ries, Georgia Sourkouni-Argirusi und Wilko Regenhardt bedanken.

Bei den Firmen Bayer AG und Solvay Pharmaceuticals GmbH bedanke ich mich für ihre finanzielle und ideenreiche Unterstützung.

Quisiera agradecer al Profesor Rubén García su apoyo, sin el cual no hubiese sido posible la entrega de este doctorado.

A todos mis amigos españoles en especial a Sara, Jose, Lorena, Eva, Mónica, Tania Luisa y Pedro por su apoyo en las épocas difíciles y las alegrías de los buenos ratos. A mis amigas en tierra extraña, a María y Carol agradecerles la comprensión y la paciencia para charlar un rato y olvidarse un poco del trabajo.

A mi güelina y a mi güelin, así como a mis padres y a Diego agradecerles la paciencia de aguantarme todo este tiempo y el apoyo a lo largo de toda mi vida.

Por último quisiera agradecer a Oscar el cariño que me ha dado a lo largo de estos tres años, su paciencia inconmensurable con mis horarios de trabajo...

Lebenslauf

Persönliche Daten

Name: Merayo, Nuria
Geburtstag und –Ort: 26.06.1975, Gijón (Asturias), Spanien
Familienstand: ledig
Staatsangehörigkeit: spanisch

Schulbildung

9/79 – 7/93
Grundschule und Gymnasium in Gijón.
Abitur mit Schwerpunkt in den Naturwissenschaften.

Studium

10/93 – 07/98
Studium in Chemie mit Schwerpunkt in Organisch.
Universität Oviedo, Spanien.

Praktika

09/97
Praktikum bei Enrike Moles Institut in Oviedo, Spanien:
Synthese von Organomethische Verbindungen (carbene) im
Schutzatmosphäre.

07/98
Praktikum bei Marine Institut in Gijón, Spanien:
Marine Umweltverschmutzung.

Akademische Weiterbildung

02/98 – 06/98
Teilnahme an der Vorlesung: Umweltwissenschaft.
Universität Oviedo.

03/99 – 08/99
Forschungsthema: Modifizierungen von Polymere in Lösung.
Stipendiat der Europäischen Kommission. TU Clausthal.

02/99 – 07/99
Vorlesung und seminare: Pro/engineer.
TU Clausthal.

08/01
Vorlesung: NMR Nutzung. Hannover Universität.

18/03/2 – 20/03/02
LCT Basic Operator Training Course. Hannover Universität.

Studentische Tätigkeiten

09/98 – 03/99
ERASMUS Student: Nutzung von neuen Liganden in
heterogenische Katalyse mit Palladium, Synthese von
stereoselektiven Stoffen unter Stickstoff.
TU Clausthal.

