

# **DIPLOMARBEIT**

## **Untersuchungen zur Cyanhydrinsynthese in ionischen Flüssigkeiten**

ausgeführt am

Institut für Angewandte Synthesechemie

der

Technischen Universität Wien

unter der Anleitung von

a. o. Prof. Dipl.-Ing. Dr. techn. Peter Gärtner

durch

Martina Opietnik

Leonard Bernstein Strasse 4-6/9/112

1220 Wien

Wien, im Mai 2006

## *Danksagung*

Ich möchte Herrn Professor Peter Gärtner sehr herzlich für die Möglichkeit, in seiner Forschungsgruppe mitarbeiten zu dürfen, die interessante Themenstellung, die spontane Hilfe bei Problemen aller Art, sowie die sorgfältige Durchsicht dieser Arbeit danken.

Ferner möchte ich Professor Karl Eichinger danken, dass ich in seinem Labor einige Monate einen Arbeitsplatz benutzen und Messungen auf seinem HPLC-Gerät durchführen durfte.

Mein besonderer Dank gilt Katharina Bica, die nicht nur in fachlichen Fragen immer wertvolle Anregungen lieferte, sondern sich auch jeden Morgen für die eine oder andere Tasse Tee mit mir Zeit nahm.

Herzlich bedanken möchte ich mich bei Christian Einzinger für die Messung unzähliger HPLC-Chromatogramme (Danke für's Mitfiebern). Außerdem danke ich Karin Hofbauer für die Aufnahme von NMR-Spektren zu jeder Tages- und Nachtzeit.

Für die sorgfältige Durchsicht dieser Arbeit danke ich Katharina Bica und Karin Hofbauer.

Ein großes Danke möchte ich auch an die derzeitigen und ehemaligen Mitglieder der gesamten Arbeitsgruppe – Michaela Aigner, Katharina Bica, Stefan Böhmendorfer, Christian Einzinger, Karin Hofbauer, Thiti Junpirom, Amitava Kundu, Astrid Neumann und Gligor Paceski – richten. Aus Laborkollegen wurden Freunde, die für ein familiäres Arbeitsklima sorgten.

Besonders möchte ich mich bei Johanna Hämmerle und Andreas Gollner bedanken, die mir die Zeit auf der Uni unvergesslich gemacht haben. Johanna kenne ich bereits seit der ersten Vorlesung, und von da an stand sie mir als Freundin zur Seite. In Andreas habe ich einen einmaligen Laborpartner, Lernkollegen und guten Freund gefunden.

Schließlich möchte ich noch meiner Familie, meinen Großeltern und Familie Viertler danken, die auch in den schwierigsten Zeiten hinter mir standen - ohne euch hätte ich das Studium nicht geschafft.

---

<b>1</b>	<b>Einleitung</b> .....	<b>5</b>
<b>2</b>	<b>Allgemeiner Teil</b> .....	<b>8</b>
2.1	<b>Ionische Flüssigkeiten</b> .....	<b>8</b>
2.2	<b>Mikrowellen-Synthese</b> .....	<b>11</b>
2.2.1	Mikrowellen .....	11
2.2.2	Erhitzen in der Mikrowelle .....	11
2.2.3	Einfluss der Mikrowellen auf die Reaktionsrate .....	12
2.2.4	Ionische Flüssigkeiten in der Mikrowelle .....	13
2.3	<b>Asymmetrische Katalyse zur Herstellung enantiomerenreiner Cyanhydrine</b> .....	<b>15</b>
2.3.1	Enzymatische Katalyse .....	16
2.3.2	Organometallische Katalyse.....	17
2.3.3	Dipeptide .....	19
2.4	<b>Asymmetrische Katalyse in ionischen Flüssigkeiten</b> .....	<b>20</b>
2.5	<b>Die Cyanhydrinsynthese in ionischen Flüssigkeiten</b> .....	<b>21</b>
2.5.1	Racemische Cyanhydrinsynthese in ionischen Flüssigkeiten .....	21
2.5.2	Vanadiumoxid(Salen) katalysierte Cyanhydrinsynthese .....	23
2.5.3	Enzymatische Katalyse .....	24
<b>3</b>	<b>Aufgabenstellung</b> .....	<b>26</b>
<b>4</b>	<b>Spezieller Teil</b> .....	<b>27</b>
4.1	<b>Mechanismus der Cyanhydrinsynthese</b> .....	<b>27</b>
4.2	<b>Synthese von TMSCN (3)</b> .....	<b>27</b>
4.3	<b>Synthese von <i>rac</i>-(±)-<math>\alpha</math>-Hydroxybenzolonitril (2)</b> .....	<b>29</b>
4.3.1	Cyanhydrinsynthesen in ionischen Flüssigkeiten bei Raumtemperatur.....	29
4.3.2	Mikrowellenversuche .....	30
4.3.2.1	Cyanhydrinsynthesen in ionischen Flüssigkeiten in der Mikrowelle.....	30
4.3.2.2	Recyclierung der <i>IL</i> [bmim][BF <sub>4</sub> ] .....	32
4.4	<b>Synthese von (<i>R</i>)- bzw. (<i>S</i>)- <math>\alpha</math>-Hydroxybenzolonitril</b> .....	<b>36</b>
4.4.1	Reaktion mit chiralen ionischen Flüssigkeiten.....	36
4.4.2	Mit Titan-TADDOL-Komplexen katalysierte Cyanhydrinsynthesen.....	38
4.4.2.1	Herstellung des TADDOLS ( <b>6</b> ).....	39
4.4.2.2	Katalysator .....	40
4.4.2.3	Stereoselektive Cyanhydrinsynthese mit TADDOL .....	41
4.4.2.4	Ergebnisse .....	42
4.4.3	Reaktionen mit <i>cyclo</i> [( <i>S</i> )-Phenylalanyl-( <i>S</i> )-Histidyl] ( <b>11</b> ) .....	44
4.4.3.1	Herstellung des Dipeptids (11).....	44
4.4.3.2	Cyanhydrin-Synthesen mit <i>cyclo</i> [( <i>S</i> )-Phe-( <i>S</i> )-His] ( <b>11</b> ) .....	46
4.4.3.3	Ergebnisse .....	49

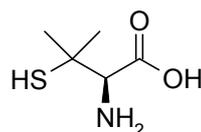
---

<b>4.5</b>	<b>Derivatisierungen</b> .....	<b>50</b>
4.5.1	Derivatisierung mit <i>tert</i> -Butyldiphenylsilylchlorid.....	50
4.5.2	Derivatisierungen zum Cyanhydrinacetat ( <b>17</b> ) .....	51
<b>5</b>	<b>Zusammenfassung und Ausblick</b> .....	<b>53</b>
<b>6</b>	<b>Experimenteller Teil</b> .....	<b>54</b>
<b>6.1</b>	<b>Allgemeine Angaben</b> .....	<b>54</b>
<b>6.2</b>	<b>Synthese von Trimethylsilylcyanid (3)</b> .....	<b>56</b>
<b>6.3</b>	<b>Synthese von <i>rac</i>-(±)-<math>\alpha</math>-Hydroxybenzolacetonitril (2)</b> .....	<b>57</b>
6.3.1	Verwendung von [bmim][PF <sub>6</sub> ] und [bmim][BF <sub>4</sub> ] als Lösungsmittel.....	57
6.3.1.1	Verwendung von [bmim][PF <sub>6</sub> ] als Lösungsmittel .....	58
6.3.1.2	Verwendung von [bmim][BF <sub>4</sub> ] als Lösungsmittel .....	58
6.3.2	Cyanhydrinsynthesen in der Mikrowelle .....	59
6.3.2.1	Cyanhydrinsynthesen von Benzaldehyd in [bmim][BF <sub>4</sub> ] und [bmim][PF <sub>6</sub> ]....	59
6.3.2.2	Cyanhydrinsynthesen mit verschiedenen Aldehyden und Ketonen.....	60
6.3.2.3	Recyclierung der <i>IL</i> [bmim][BF <sub>4</sub> ] .....	62
<b>6.4</b>	<b>Synthese von (<i>R</i>)- bzw. (<i>S</i>)-<math>\alpha</math>-Hydroxybenzolacetonitril (2)</b> .....	<b>64</b>
6.4.1	1-Methyl-3-[2-[(1,7,7-trimethylbicyclo[2.2.1]hept-2-yl)oxy]ethyl] imidazoliumtrifluoromethylsulfonimid ( <b>4</b> ) als Lösungsmittel .....	64
6.4.2	Synthesen von TADDOL ( <b>6</b> ).....	66
6.4.2.1	Synthese von ( <i>R,S</i> )-Dimethyl-O,O-isopropylidentartrat ( <b>5</b> ) .....	66
6.4.2.2	Herstellung der Phenylmagnesiumchloridlösung.....	67
6.4.2.3	Herstellung von ( <i>R,S</i> )-2,2-Dimethyl- $\alpha,\alpha,\alpha',\alpha'$ -tetrabenzyl-1,3-dioxolan-4,5- dimethanol (TADDOL) ( <b>6</b> ) .....	68
6.4.3	Herstellung von Diisopropoxytitanium(IV)dichlorid ( <b>10</b> ).....	70
6.4.4	Cyanhydrinsynthesen mit TADDOL ( <b>6</b> ) als Ligand .....	71
6.4.4.1	Synthese von ( <i>R</i> )- $\alpha$ -Hydroxybenzolacetonitril ( <b>2</b> ) in Toluol.....	71
6.4.4.2	Synthese von ( <i>R</i> )- $\alpha$ -Hydroxybenzolacetonitril ( <b>2</b> ) in [bmim][BF <sub>4</sub> ] .....	73
6.4.5	Synthese von (3 <i>S,cis</i> )-3-(1 <i>H</i> -Imidazol-4-ylmethyl)-6-(phenyl-methyl)-2,5- piperazindion ( <b>11</b> ) .....	75
6.4.5.1	Synthese von ( <i>L</i> )-Histidinmethylester, Dihydrochlorid ( <b>12</b> ) .....	75
6.4.5.2	Synthese von ( <i>S</i> )- <i>N</i> -[(Phenylmethoxy)carbonyl]phenylalanin (13) .....	76
6.4.5.3	Synthese von [2 <i>S</i> ( <i>R</i> *, <i>R</i> *)]- <i>N</i> -[( <i>N</i> -Phenylmethoxy)carbonyl]phenylalanyl- histidinmethylester ( <b>14</b> ).....	78
6.4.5.4	Synthese von (3 <i>S,cis</i> )-3-(1 <i>H</i> -Imidazol-4-ylmethyl)-6-(phenyl-methyl)-2,5- piperazindion ( <b>11</b> ) .....	80
6.4.6	Synthese von ( <i>S</i> )- $\alpha$ -Hydroxybenzolacetonitril ( <b>2</b> ) mit (3 <i>S,cis</i> )-3-(1 <i>H</i> -Imidazol-4- ylmethyl)-6-(phenyl-methyl)-2,5-piperazindion ( <b>11</b> ) als Katalysator .....	82
<b>6.5</b>	<b>Derivatisierung</b> .....	<b>84</b>
<b>7</b>	<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>85</b>
<b>8</b>	<b>Literaturverzeichnis</b> .....	<b>86</b>

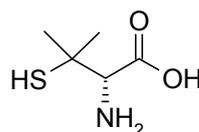
# 1 Einleitung

In der Natur herrschen besondere Symmetrien vor, wie z.B. bei Gesichtern, Armen, Beinen oder einer Orchideenblüte.

Auf molekularer Ebene gibt es keine entsprechende Symmetrie, optisch aktive Bausteine herrschen vor. Viele spezifische Wechselwirkungspartner biologisch aktiver Moleküle sind chiral. Häufig sind Enzyme und Rezeptoren aus (*L*)-Aminosäuren aufgebaut. Die meisten wichtigen Vitamine und Hormone liegen ebenfalls in optisch einheitlicher Form vor. Dementsprechend ist zu erwarten, dass sich Enantiomere eines optisch aktiven Wirkstoffs in ihrer Wirkung unterscheiden. Sowohl in der Quantität, als auch in der Qualität ihrer Wirkung zeigen Enantiomere meist deutliche Unterschiede.<sup>1</sup> Während (*R*)-Penicillamin als Medikament bei Arthrose angewendet wird, wirkt das (*S*)-Enantiomer toxisch (*Abb. 1*).<sup>2</sup>



(*R*)-Penicillamin



(*S*)-Penicillamin

*Abb. 1*

In mittlerweile allen Industriestaaten wird eine Untersuchung beider Enantiomere verlangt, falls ein neuer Arzneistoff als Racemat zugelassen werden soll. Es erfolgt daraufhin eine Einzelfallentscheidung der Zulassungsstelle, ob im konkreten Fall die Anwesenheit des Distomers (Enantiomer mit der unerwünschten bzw. keiner Wirkung) im Produkt toleriert werden kann. Mit anderen Worten: „*If you do not make a new drug in a single enantiomer form, you had better have a good excuse*“.<sup>3</sup>

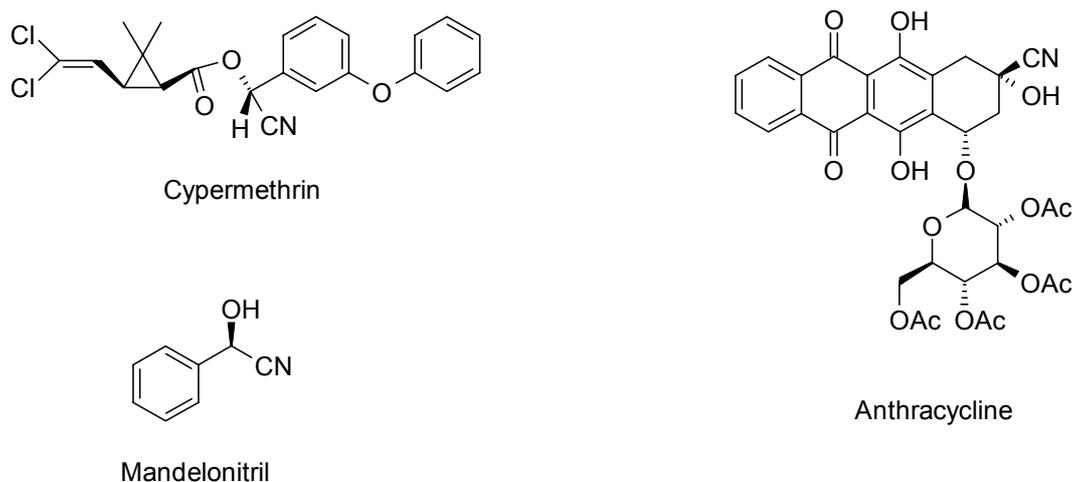
In diesem Kontext konnte in den letzten Jahren eine erhebliche Zunahme des Anteils enantiomerenreiner Pharmaka beobachtet werden. Eine Statistik der Neuzulassungen für den US-amerikanischen Markt belegt, dass ab 1991 die Zahl von enantiomerenreinen, chiralen Wirkstoffen die Zahl der Racemate übertrifft.

<sup>1</sup> Böhm, H.-J.; Klebe, G.; Kubinyi, H. *Wirkstoffdesign* Nachdruck der 1. Auflage 1996; Spektrum Akad. Verl. Heidelberg, Berlin, Oxford, **2002**.

<sup>2</sup> <http://www.chemgapedia.de> Zugriff am 1.5.2006.

<sup>3</sup> Scott, J.; Hoffmann-LaRoche; zitiert nach Amato I.: Looking Glass Chemistry. *Science* **1992**, 256, 964-966.

Unter den chiralen synthetischen Zwischenprodukten, die im industriellen Maßstab hergestellt werden, spielen Cyanhydrine eine wichtige Rolle, da sie als Ausgangsprodukte für die Synthese vieler Pharma- und Agrowirkstoffe verwendet werden können. Das enantiomerenreine Mandelonitril (*Abb.1*), wird heute im mehreren hundert Tonnen Maßstab hergestellt. So weist z.B. das pyrethroide Insektizid Cypermethrin<sup>4</sup> (*Abb.2*), als auch das antibiotisch und chemotherapeutisch wirkende Anthracycline<sup>5</sup> (*Abb.2*) eine Cyanhydrinfunktionalität auf.



*Abb.2*

Ebenso ist bekannt, dass das Lösungsmittel eine entscheidende Rolle im Reaktionsverlauf spielt. Ionische Flüssigkeiten (*IL*) sind niedrig schmelzende Salze ( $< 100^{\circ}\text{C}$ ), die eine neue Klasse von Lösungsmitteln repräsentieren. Sie haben im Vergleich zu konventionellen Lösungsmitteln unterschiedliche Auswirkungen auf die thermodynamischen und kinetischen Eigenschaften einer Reaktion, wodurch sich der Reaktionsverlauf in Bezug auf Selektivität und Umsatz ändern kann. Man ist bestrebt flüchtige organische Lösungsmittel durch ionische Flüssigkeiten zu ersetzen und somit die Chemie nachhaltiger und ressourcen-schonender zu gestalten. In den letzten Jahren hat die Anzahl an bekannten ionischen Flüssigkeiten stark zugenommen, sodass die meisten entweder leicht zugänglich oder kommerziell erhältlich sind.

<sup>4</sup> Tomlin C. *Crop Protection Publications; Bungay, Suffolk, UK; 1982.*

<sup>5</sup> Wulff, W.D.; Tang, P.C. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, 106, 434.

Eine Kombination dieser beiden Aspekte (asymmetrische Synthese und ionische Flüssigkeit) wäre wünschenswert. Der BASF ist der erste kommerzielle Prozess mit ionischen Flüssigkeiten gelungen. Seit 2002 arbeitet die laufende Produktion von Alkoxyphenylphosphinen, die als Rohstoffe für Photoinitiatoren dienen, mit dem BASIL<sup>TM</sup>-Prozess. Die sogenannte BASIL<sup>TM</sup>-Technologie<sup>6</sup> („Biphasic Acid Scavenging utilizing Ionic Liquids“) ermöglicht die Abtrennung von Säuren, die sich als Nebenprodukte bilden. Bei der konventionellen Methode fallen die Säuren als Salze aus, die im großen Maßstab bei der Abtrennung Probleme bereiten. Durch Einsatz von BASIL<sup>TM</sup> sind die gebildeten Salze flüssig und können leicht abgetrennt werden. Benutzt man das BASF-Produkt 1-Methylimidazol als Säurefänger, bildet sich eine ionische Flüssigkeit: 1-Methylimidazolchlorid mit einem Schmelzpunkt von 75°C. Die klare Flüssigkeit kann leicht abgetrennt und für weitere Reaktionsschritte verwendet werden. BASIL<sup>TM</sup> ist aber mehr als nur eine Technologie zum Abfangen von Säuren: Das verwendete 1-Methylimidazol fungiert gleichzeitig als Katalysator und beschleunigt die Reaktion erheblich. Dadurch ist es möglich, anstelle eines diskontinuierlichen Rührkessels einen schlanken, kontinuierlich betriebenen Strahldüsenreaktor einzusetzen.

---

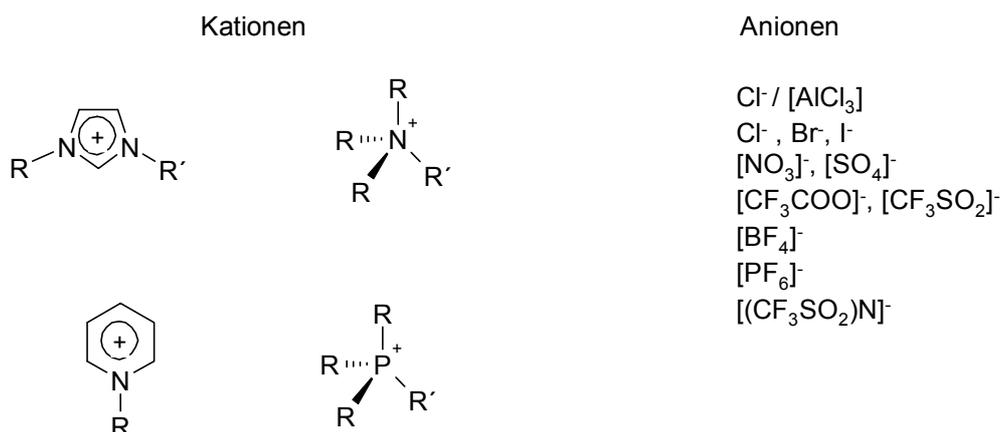
<sup>6</sup> <http://corporate.basf.com/de/innovationen/preis/2004/basil.htm> Zugriff am 19.4.2006

## 2 Allgemeiner Teil

### 2.1 Ionische Flüssigkeiten<sup>7</sup>

Ionische Flüssigkeiten (ionic liquids, *IL*) sind flüssige Salze, die aus ionisierten Komponenten mit schwachen Ion-Ion-Wechselwirkungen bestehen. Sie weisen einen kaum messbaren Dampfdruck auf. *IL* sind bei Raumtemperatur bereits flüssig (< 100°C), ihr Schmelzpunkt liegt optimalerweise unter Raumtemperatur und bis -100°C und sie haben eine relativ geringe Viskosität.

Es gibt eine große Anzahl an verschiedenen Ionen, die zu *IL* kombiniert werden können. Einige Beispiele an oft verwendeten Anionen und Kationen sind in *Abb.3* aufgelistet.



*Abb.3*

Der Schmelzpunkt einer ionischen Flüssigkeit ist stark vom Anion abhängig.<sup>8</sup> Durch Variation der Anionen einer *IL* kann der Schmelzpunkt für die gewünschten Reaktionsbedingungen eingestellt werden. In *Abb.4* sind die Schmelzpunkte verschiedener ionischen Flüssigkeiten mit 1-Ethyl-3-methylimidazolium [emim] als Kation und verschiedenen Anionen aufgelistet.

<sup>7</sup> Welton, T., *Chem. Rev.* **1999**, 99, 2071.

<sup>8</sup> (a) Holbrey, J. D., Seddon, K. R., *Clean Prod. Proc.* **1999**, 1, 233.

(b) Keim, W.; Wasserscheid, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 3772.



Anion	Schmelzpunkt [°C]
Cl <sup>-</sup>	87
Br <sup>-</sup>	81
I <sup>-</sup>	79-81
[BF <sub>4</sub> ] <sup>-</sup>	15
[AlCl <sub>4</sub> ] <sup>-</sup>	7
[GaCl <sub>4</sub> ] <sup>-</sup>	47
[AuCl <sub>3</sub> ] <sup>-</sup>	58
[PF <sub>6</sub> ] <sup>-</sup>	62
[AsF <sub>6</sub> ] <sup>-</sup>	53
[NO <sub>3</sub> ] <sup>-</sup>	38
[NO <sub>2</sub> ] <sup>-</sup>	55
[CH <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> ] <sup>-</sup>	ca. 45
[SO <sub>4</sub> ] <sup>-</sup> ·2H <sub>2</sub> O	70
[CF <sub>3</sub> SO <sub>3</sub> ] <sup>-</sup>	-9
[CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> ] <sup>-</sup>	-14
[N(SO <sub>2</sub> CF <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ] <sup>-</sup>	-3
[N(CN) <sub>2</sub> ] <sup>-</sup>	-21
[CB <sub>11</sub> H <sub>12</sub> ] <sup>-</sup>	122
[CB <sub>11</sub> H <sub>6</sub> Cl <sub>6</sub> ] <sup>-</sup>	114
[CH <sub>3</sub> CB <sub>11</sub> H <sub>11</sub> ] <sup>-</sup>	59
[C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> CB <sub>11</sub> H <sub>11</sub> ] <sup>-</sup>	64

Abb.4

Eine wichtige Eigenschaft der ionischen Flüssigkeit ist der weite flüssige Bereich. Dieser ist definiert als die Spanne zwischen dem Schmelzpunkt und dem Zersetzungspunkt. Im Gegensatz zu konventionellen Lösungsmitteln ist der flüssige Bereich bei ionischen Flüssigkeiten immer durch thermale Zersetzung beschränkt und nicht durch Verdampfung. Kein konventionelles Lösungsmittel kann den flüssigen Bereich einer ionischen Flüssigkeit abdecken. Wasser hat einen flüssigen Bereich von 100°C und Dichlormethan von 145°C (-95 – 40°C), diese Werte können aber bei weiten nicht mit dem flüssigen Bereich der IL verglichen werden. [emim] / [Cl], [AlCl<sub>3</sub>] Mischungen haben einen flüssigen Bereich von -90°C bis 300°C.<sup>9</sup>

Die ionischen Flüssigkeiten weisen eine höhere Viskosität auf als andere organische Lösungsmittel. Die Viskosität von 1-Butyl-3-methylimidazoliumhexafluorophosphat [bmim][PF<sub>6</sub>] steigt z.B. bei einem Temperaturunterschied von 5°C (von 298 auf 293K) um 27% an.<sup>10</sup>

<sup>9</sup> Bonhôte, P.; Dias, A.-P.; Papageorgiou, N.; Kalyanasundaram, K.; Grätzel *Inorg. Chem.* **1996**, *35*, 1168.

<sup>10</sup> Baker, S. N.; Baker, G. A.; Kane, M. A.; Brigh F. V. *J. Phys. Chem. B* **2001**, *105*, 9663.

---

Ionische Flüssigkeiten zeigen ein gutes Lösungsvermögen für viele organische und anorganische Verbindungen. Dadurch kann der Lösungsmittelverbrauch und die Anlagengröße verringert werden. Sie sind unmischbar mit vielen organischen Lösungsmitteln und bieten sich als polare Alternative für Wasser bei mehrphasigen Reaktionsführungen an, wodurch eine einfachere Produktabtrennung durch Phasentrennung erzielt wird.<sup>11</sup> Ebenso bietet sich die Möglichkeit einen Katalysator, der in der *IL* immobilisiert vorliegt, zu recyceln. Ionische Flüssigkeiten sind in ihrem Löslichkeitsverhalten mit dipolaren, aprotischen Lösungsmitteln vergleichbar. Sie werden durch längere Alkylketten lipophiler, was dazu führt, dass Kohlenhydrate und nicht polare organische Moleküle gelöst werden.

Heute verwendet man ionische Flüssigkeiten vor allem als Ersatz für flüchtige, organische Lösungsmittel um eine nachhaltigere, ressourcen-schonendere Chemie („green chemistry“) zu betreiben. Im Gegensatz zu flüchtigen organischen Lösungs- und Extraktionsmitteln haben ionische Flüssigkeiten einen nichtmessbar kleinen Dampfdruck. Ein Verlust des Lösungsmittels durch Verdampfung tritt daher nicht auf. Ökologische und sicherheitstechnische Probleme, die durch das Ausgasen flüchtiger organischer Lösungsmittel auftreten, lassen sich ebenfalls durch die Verwendung eines nicht-flüchtigen Reaktionsmediums vermeiden. Ebenso ist eine einfache Abtrennung des Produkts z.B. durch Destillation möglich.

---

<sup>11</sup> P., Wasserscheid *Chem unserer Zeit* **2003**, 37, 1, 52-63.

## 2.2 Mikrowellen-Synthese<sup>12</sup>

### 2.2.1 Mikrowellen

Mikrowellen sind eine Form elektromagnetischer Energie, im unteren Bereich des elektromagnetischen Spektrums von 300 – 300000 MHz. In der organischen Synthese werden 2450 MHz verwendet.

Die Mikrowellen-Strahlung setzt sich aus einem elektrischen und einem magnetischen Feld, die normal aufeinander stehen, zusammen, wobei jedoch nur das elektrische Feld Energie zum Erhitzen der Substanz liefert.<sup>13</sup> Die Energie von Mikrowellen-Photonen (0.037 kcal/mol) ist relativ gering im Vergleich zur Energie, die benötigt wird eine Bindung eines organischen Moleküls zu brechen. Daher beeinflussen Mikrowellen die Struktur eines Moleküls nur selten.

### 2.2.2 Erhitzen in der Mikrowelle

Im klassischen Fall wird durch eine externe Energiequelle Wärme durch die Wände des Reaktionsgefäßes in das Reaktionsgemisch transferiert.

Mikrowellen wechselwirken direkt mit den Molekülen, die im Reaktionsgemisch vorhanden sind (*Abb.5*). Diese Methode ist effizienter und man beobachtet einen rapiden Anstieg der Temperatur, der bei konventionellen Methoden nicht erreicht werden kann. Ein anderer großer Vorteil der Mikrowellen kann als „instant on – instant off“-Methode beschrieben werden: Bei Beginn der Bestrahlung wird die Energie augenblicklich in die Probe transferiert und bei Abschalten der Bestrahlung kann keine weitere Erwärmung beobachtet werden.

<sup>12</sup> Hayes, B.L. *Microwave Synthesis – Chemistry at the speed of light*; CEM Publishing; Matthews; **2002**.

<sup>13</sup> Neas, E.D.; Collins, M.J. *Introduction to Microwave Sample Preparation Theory and Practice*, Kingston, H.M.; Jassie, L.B., Eds., American Chemical Society, **1988**, 2, 7-32.

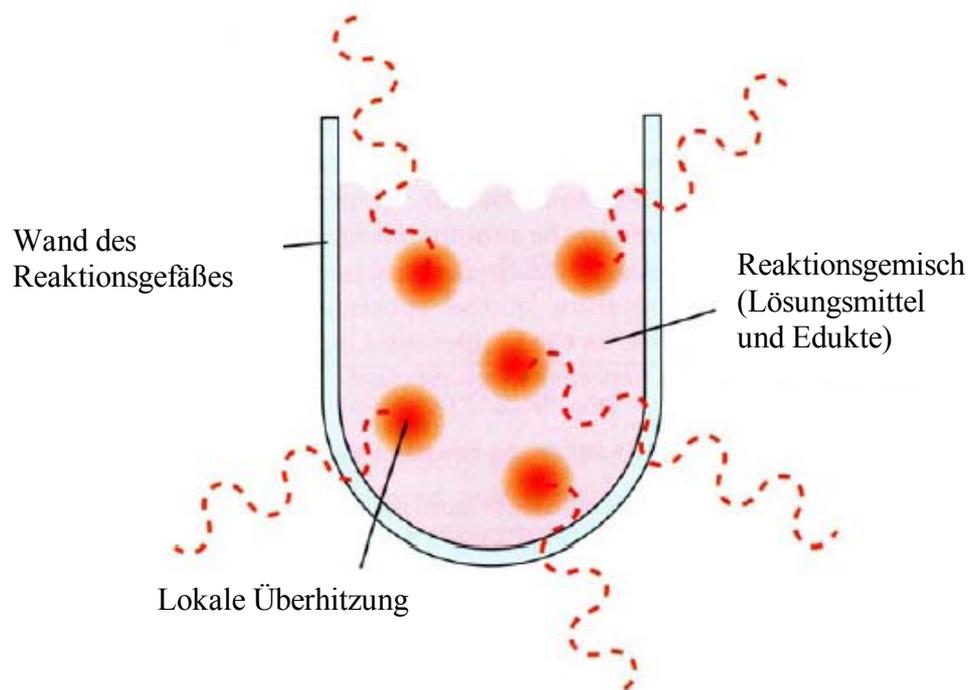


Abb.5

Um die Energie zu transferieren kann man zwei Wege nutzen: Einerseits die Dipol-Rotation, in der Moleküle versuchen sich im rapid ändernden elektrischen Feld auszurichten. Andererseits wird die Energie in die ionische Leitung transferiert, die entsteht, wenn in der Reaktionslösung ionische Spezies vorhanden sind.

### 2.2.3 Einfluss der Mikrowellen auf die Reaktionsrate

Sieht man sich den Verlauf einer typischen Reaktion an, so muss meist eine bestimmte Aktivierungsenergie aufgewendet werden damit die Reaktion stattfindet (Abb.6). Üblicherweise ist die Energie, die durch Mikrowellen in das System eingebracht wird, sehr viel größer als die Energie, die benötigt wird, um die Aktivierungsbarriere zu überschreiten. Dadurch sind kürzere Reaktionszeiten und höhere Ausbeuten erklärbar.

Zusätzlich übertragen Mikrowellen ihre Energie in  $10^{-9}$  Sekunden. Die kinetische molekulare Relaxation von dieser Energie dauert ca.  $10^{-5}$  Sekunden. Das bedeutet, dass schneller Energie in das System transferiert wird, als die Moleküle relaxieren können. Dieser Effekt bewirkt, dass man sich in einem angeregten Zustand mit hoher Temperatur befindet. In diesem angeregten Zustand ist die Kinetik des Systems unterschiedlich von jener der klassischen thermischen Reaktion.

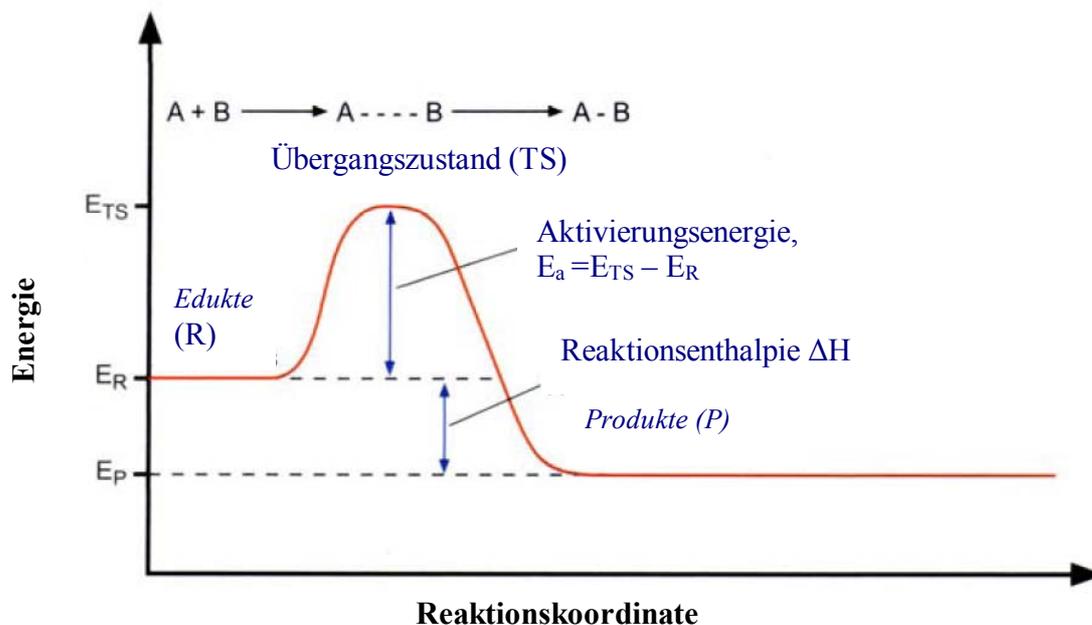
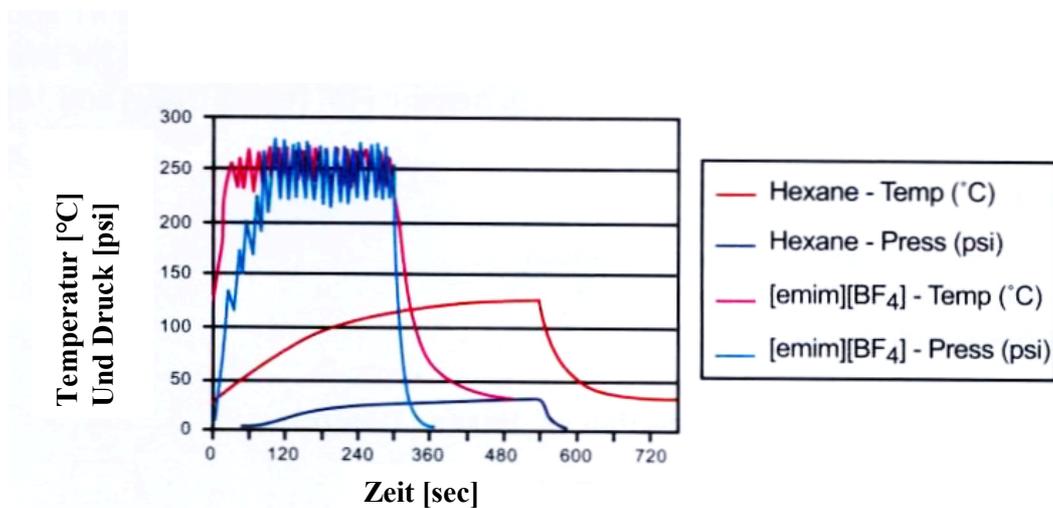


Abb.6

## 2.2.4 Ionische Flüssigkeiten in der Mikrowelle

Aufgrund ihrer speziellen Eigenschaften sind *IL* hervorragend als Lösungsmittel für Mikrowellen-Reaktionen geeignet. Wie schon beschrieben hängen die zwei fundamentalen Mechanismen um Energie von Mikrowellen auf Moleküle zu transferieren von der Dipol-Rotation und der ionischen Leitfähigkeit ab. Ionische Flüssigkeiten absorbieren Mikrowellen-Strahlung extrem gut und transferieren die Energie durch ionische Leitung. Dadurch werden bei gleicher Leistung höhere Temperaturen in kürzeren Zeiten erreicht. In *Abb.7* sieht man einen Vergleich des Temperatur- und Druckverlaufs einer 1M Lösung der *IL* [emim][BF<sub>4</sub>] in Hexan und von reinem Hexan. Man sieht deutlich, dass die ionische Flüssigkeit besser absorbiert als Hexan, was durch die ionische Leitfähigkeit der *IL* zu erklären ist. Die eingestrahelte Leistung betrug 100 W. Bei dem Experiment wurde 250°C als zu erreichende Temperatur vorgegeben. Die *IL* erreicht die gewünschte Temperatur nach 40 sec, während Hexan nach 9 min nur 120°C erreicht.<sup>14</sup>

<sup>14</sup> Leadbeater, N.E.; Torenius, H.M. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 3145-3148.



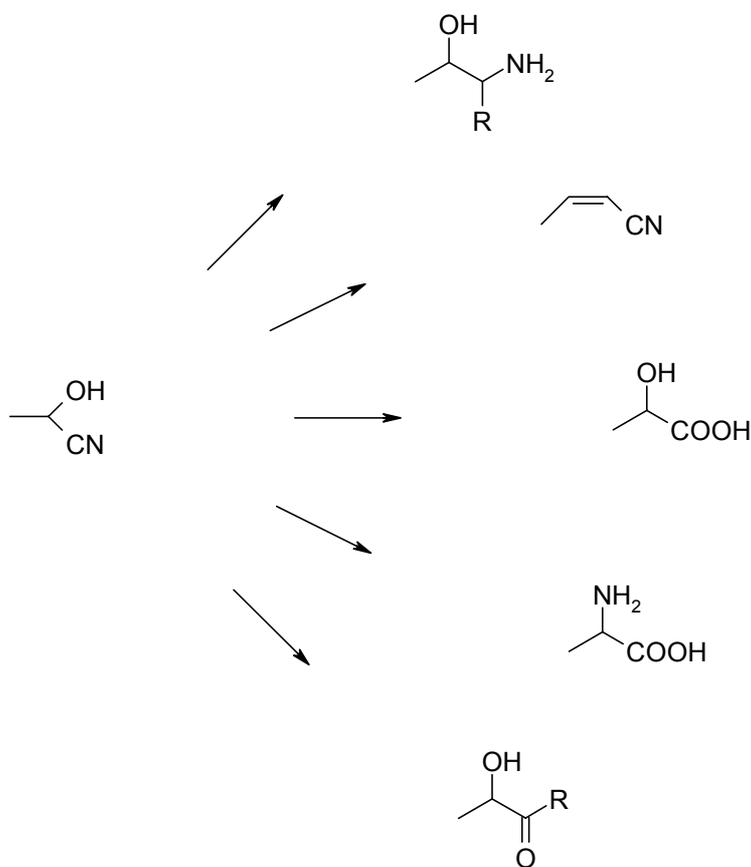
In der Literatur sind schon mehrere Beispiele für Mikrowellen-Reaktionen in ionischen Flüssigkeiten bekannt. So wurden z.B. schon 1,3- dipolare Cycloadditionen<sup>15</sup> und Knoevenagel Kondensationen<sup>16</sup> durchgeführt.

<sup>15</sup> Fraga-Dubreuil, J.; Bazurzeau, J.P. *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 7351-7355.

<sup>16</sup> Fraga-Dubreuil, J.; Bazurzeau, J.P. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 6097-6100.

## 2.3 Asymmetrische Katalyse zur Herstellung enantiomerenreiner Cyanhydrine

Enantiomerenreine Cyanhydrine stellen wichtige Ausgangskomponenten für weitere synthetische Produkte ( $\alpha$ -Hydroxycarbonsäuren,  $\beta$ -Aminoalkohole,...) dar.<sup>17</sup> Sie lassen sich in vielseitiger Weise zu Pharmazeutika, Agrochemikalien und Insektiziden bzw. deren Vorstufen umsetzen, wie *Abb.8* zeigt.

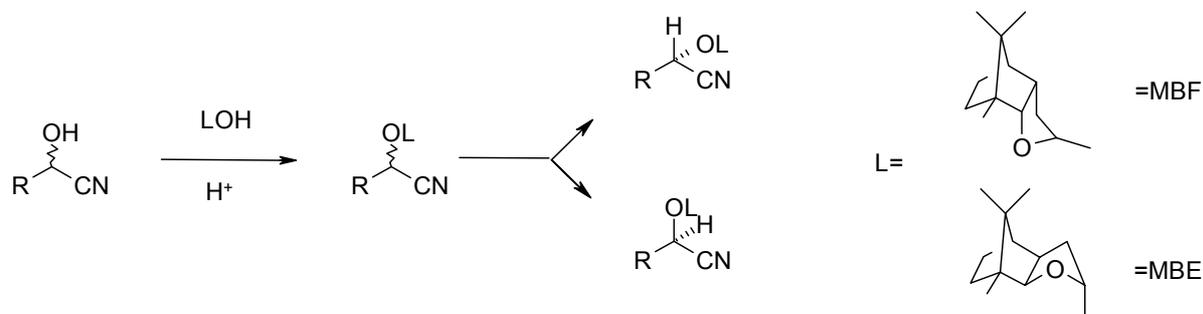


*Abb.8*

<sup>17</sup> Stefan Pirker; *Diplomarbeit 1990*, Institut für Angewandte Synthesechemie, TU Wien.

Um enantiomerenreine Produkte zu erhalten ist einerseits die Trennung racemischer Produkte durch Diastereomerenbildung und andererseits eine asymmetrische Synthese möglich.

Racemische Cyanhydrine können, nachdem sie mit einem chiralen Hilfsstoff, wie z.B. enantiomerenreinen Lactolen, zu Diastereomeren umgesetzt werden, getrennt werden (*Abb.9*).



Um Cyanhydrine enantioselektiv zu synthetisieren, können verschiedenste Katalysatoren verwendet werden: Enzyme, organometallische Reagentien und cyclische Dipeptide.

### 2.3.1 Enzymatische Katalyse

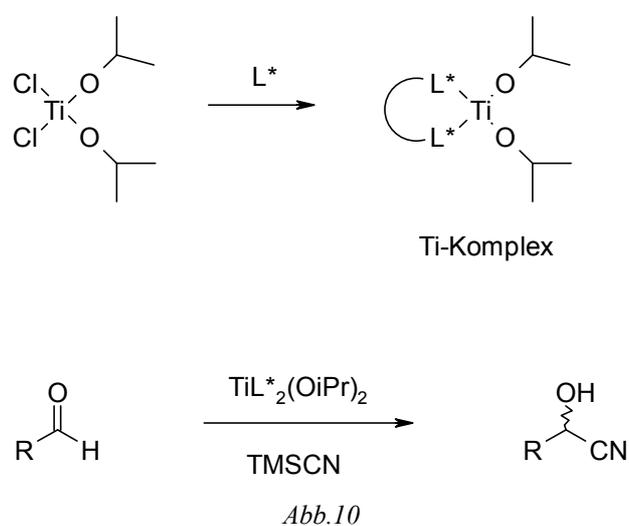
Das zuerst in der Literatur<sup>18</sup> beschriebene Enzym für die asymmetrische Cyanhydrinsynthese wurde aus Bittermandeln isoliert. Neben dem „klassischen“ Substrat Benzaldehyd kann die (*D*)-Oxynitrilase auch eine Reihe anderer aromatischer und aliphatischer Aldehyde umsetzen (Methoxybenzaldehyd, Nitrobenzaldehyd, Methylfurfural, Acetaldehyd, Butanal, Decanal,...), jedoch beobachtet man bessere Ausbeuten bei aromatischen Aldehyden. Der Benzaldehyd wird durch diese (*R*)-HNL (Hydroxy-Nitril Lyase) zum (*R*)-Enantiomer umgesetzt. Der üblicherweise bei enzymkatalysierten Reaktionen auftretende Nachteil, dass nur eines der beiden Enantiomere hergestellt werden kann, ist im Fall der Cyanhydrinsynthese nicht vorhanden, da das (*S*)-selektive HNL aus der Frucht des Kautschukbaumes<sup>19</sup> gewonnen werden kann. Diese (*L*)-Oxynitrilase katalysiert die Bildung des (*S*)-Enantiomers.

<sup>18</sup> Rosenthaler, D.; *Biochem. Z.* **1908**, 14, 238.

<sup>19</sup> Klempier, N.; Griengl, H.; Hayn, M. *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 4769-72.

### 2.3.2 Organometallische Katalyse

Von R. Noyori *et al.*<sup>20</sup> wurden Verfahren zur katalytischen asymmetrischen Synthese entwickelt, die auf der Basis chiraler Metallkatalysatoren arbeiten. Die meisten in der Literatur bekannten Synthesen werden durch Titan-Komplexe katalysiert (*Abb. 10*). Es gibt eine Vielzahl an verwendeten Liganden ( $L^*$ ). Einige repräsentative Beispiele für solche Liganden, die mit Titan-Reagentien in der asymmetrischen Cyanhydrinsynthese eingesetzt werden, sind in *Abb. 11*<sup>21</sup> zusammengefasst.



<sup>20</sup> Noyori, R.; Kitamura, M. *Modern Synthetic Methods R. Sheffold* (Ed.); Springer, Berlin, **1989**, 5, 115.

<sup>21</sup> Gregory, R. J. H. *Chem. Rev* **1999**, 99, 3649-3682.

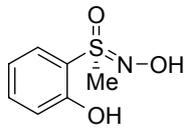
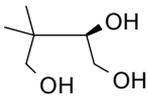
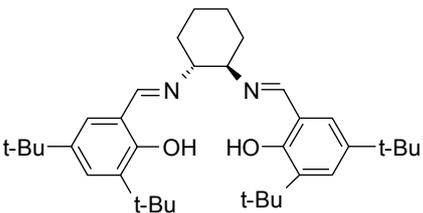
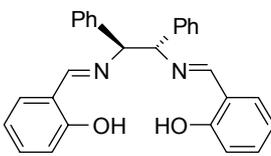
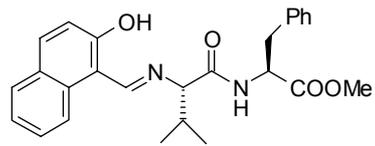
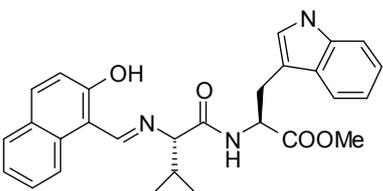
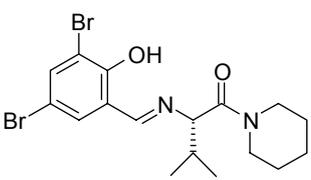
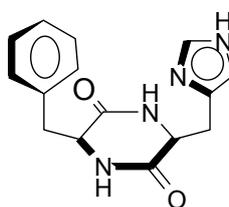
Liganden	Cyanierungsreagens; Selektivität; Referenzen	Aldehyde, ee (Ausbeuten)[%]
Sulphoxim 	TMSCN; (S); <sup>22</sup>	Benzaldehyd, 91 (96) Zimtaldehyd, 79 (63) Hexanal, 89 (64)
Triol von (D)-Pantolacton 	TMSCN; (S); <sup>23</sup>	Benzaldehyd, 76 (92)
Salen von chiralen Diaminen		
	TMSCN; (R); <sup>24</sup>	Benzaldehyd, 87 (82)
	TMSCN; (S); <sup>25</sup>	Benzaldehyd, 86 (quant.) aromatische Aldehyde, 3-92 (43-100) aliphatische Aldehyde, 36-66 (quant.) Ketone, 0 (0)
Peptid Derivate		
	HCN; (R); <sup>26</sup>	Benzaldehyd, 78 (94) aliphatische Aldehyde, 56-76 (85-99) Zimtaldehyd, 81 (82)
	HCN; (R); <sup>27</sup>	Benzaldehyd, 87 (93) aromatische Aldehyde, 85-90 (56-88)
	HCN; (S); <sup>24(a)</sup>	Benzaldehyd, 87 (93) aromatische Aldehyde, 72-97 (63-96) Zimtaldehyd, 62 (40)

Abb.11

<sup>22</sup> Bolm, C.; Müller, P.; Harms, K. *Acta Chem. Scand.* **1996**, 50, 305-315.

### 2.3.3 Dipeptide

1979 gelang Inoue *et al.*<sup>28</sup> die erste asymmetrische Cyanhydrinsynthese von Benzaldehyd, die mit einem cyclischen Dipeptid katalysiert wurde. Die Reaktion ist jedoch nicht auf Benzaldehyd beschränkt, sondern kann auf weitere Aldehyde ausgedehnt werden, wobei hier - ähnlich wie bei der enzymkatalysierten Synthese - nur bei aromatischen Aldehyden gute Ergebnisse erzielt werden konnten. Es wurden sowohl offene lineare als auch cyclische Dipeptide untersucht. Dabei stellte sich heraus, dass Systeme mit einer starren Konformation ein wesentlich höheres Potential der asymmetrischen Induktion beinhalten. Seither sind eine Fülle von Arbeiten erschienen, die sich aber immer mehr auf die Verbindung *cyclo*[(*S*)-His-(*S*)-Phe] (**11**) (*Abb. 12*) beschränkten. Alle wirksamen Dipeptide enthalten die Aminosäure Histidin. Die Imidazolgruppe des Hisidinrestes scheint als katalytisch aktive Base zu fungieren. Der Vorteil des Dipeptids gegenüber dem Enzym liegt in der höheren Stabilität der Verbindung. Außerdem sind am Dipeptid Untersuchungen und Modifikationen leichter durchzuführen als am Enzym, das wesentlich komplexer aufgebaut ist.



(11)  
*Abb. 12*

---

Bolm, C.; Müller, P. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 1625-1628.

<sup>23</sup> Callant, D.; Stanssens, D.; de Vries, J. G. *Tetrahedron: Asymmetry* **1993**, 4, 185-188.

<sup>24</sup> (a) Belokon, Y. N.; Cevada-Cepas, S.; Green, B.; Ikonnikov, N. S.; Khrustalev, V. N.; Larichev, V. S.; Moscalenko, M.A.; North, M.; Orizo, C.; Tararov, V.I.; Tassinazzo, M.; Timofeeva, G. I.; Yashkina, L. V.; *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 3968-3973.

(b) Belokon, Y.; Flego, M.; Ikonnikov, N.; Moscalenko, M.A.; North, M.; Orizo, C.; Tararov, V.I.; Tassinazzo, M. *J. Chem. Soc.; Perkin Trans. 1* **1997**, 1293-1295.

(c) Tararov, V.I.; Hibbs, D. E.; Hursthouse, M. B.; Ikonnikov, N. S.; Malik, K. M. A.; North, M.; Orizo, C.; Belokon, Y. N. *J. Chem. Soc.; Chemm. Commun.* **1998**, 387-388.

<sup>25</sup> Pan, W.; Feng, X.; Gong, L.; Hu, W.; Li, Z.; Mi, A.; Jiang, Y *Synlett* **1996**, 337-338.

<sup>26</sup> Abe, H.; Nitta, H.; Mori, A.; Inoue, S. *Chem. Lett.* **1992**, 2443-2446.

<sup>27</sup> (a) Nitta, H.; Yu, D.; Kudo, M.; Mori, A.; Inoue, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 7969-7975.

(b) Mori, A.; Nitta, H.; Kudo, M.; Inue, S. *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 4333-4336.

<sup>28</sup> Oku, J.; Ito, N.; Inoue, S. *Makromolekulare Chemie* **1982**, 180, 1089.

## 2.4 Asymmetrische Katalyse in ionischen Flüssigkeiten

Die polaren und nicht-koordinierenden Eigenschaften dieser Lösungsmittelklasse beinhalten ein hohes Potential für asymmetrische Synthesen, da positive Einflüsse auf Reaktivitäten und Selektivitäten zu erwarten sind.

Bei der asymmetrischen Synthese in ionischen Flüssigkeiten sind drei Strategien<sup>29</sup> möglich (Abb.13):

- 1) Die ionische Flüssigkeit dient als Ersatz des konventionellen Lösungsmittels. Die Chiralität wird durch ein chirales Substrat oder Reagenz übertragen (i).
- 2) Die chirale Information kann aber auch von einem Katalysator übertragen werden. Die ionische Flüssigkeit stabilisiert in diesem Fall den Katalysator und erlaubt dessen Recycling (ii).
- 3) Es kann aber auch die ionische Flüssigkeit selbst Träger der chiralen Information sein. Sie dient dann als Lösungsmittel und chiraler Promoter (iii).

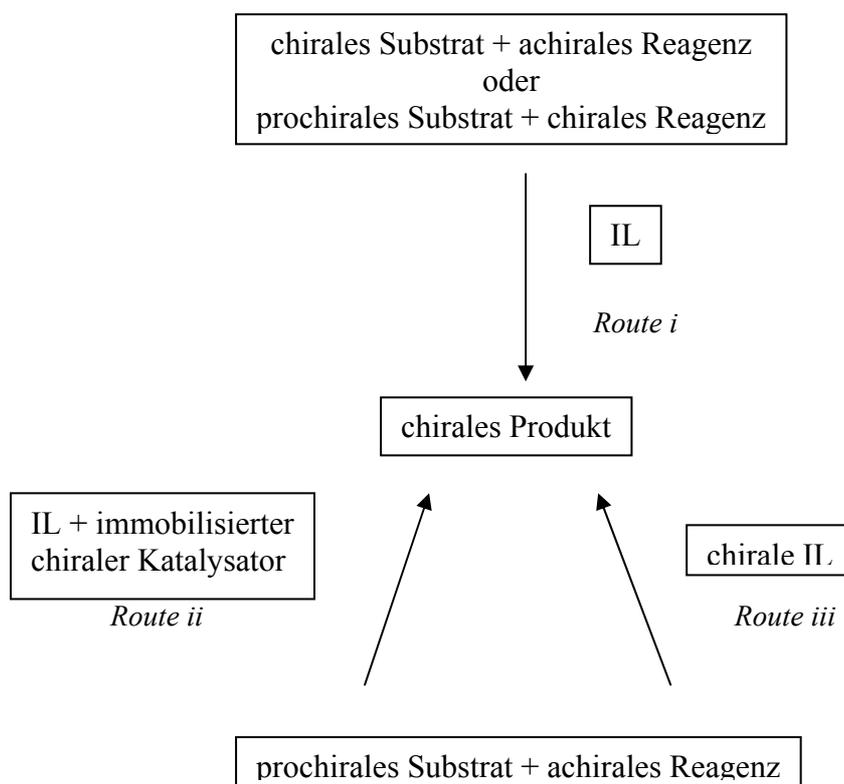


Abb.13

<sup>29</sup> Baudequin, C.; Baudoux, J.; Levillain, J.; Cahard, D.; Gaumont, A.-C.; Plaquevent, J.-C. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, 14, 3081-93.

## 2.5 Die Cyanhydrinsynthese in ionischen Flüssigkeiten

In der Literatur sind mehrere Beispiele für die Cyanhydrinsynthese in ionischen Flüssigkeiten bekannt. Es soll im Folgenden kurz auf diese Beispiele eingegangen werden.

### 2.5.1 Racemische Cyanhydrinsynthese in ionischen Flüssigkeiten

Shen *et al.*<sup>30</sup> publizierten 2005 die Synthese von Cyanhydrinen in ionischen Flüssigkeiten. Die Reaktion konnte bei Raumtemperatur, ohne Lewis-Säure, Lewis-Base oder eine andere Aktivierung durchgeführt werden. Die polare Natur der ionischen Flüssigkeit, die ein stabiles Anion enthält, forciert die Addition des Cyanierungsreagenz an das Aldehyd.

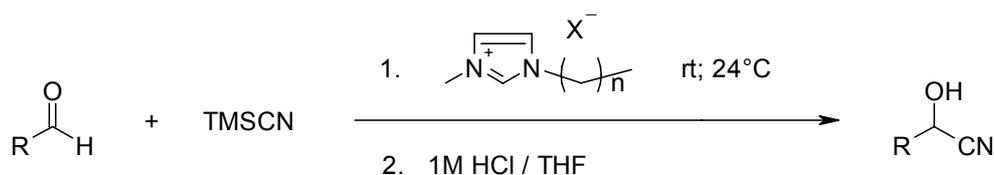


Abb. 14

Bei anfänglichen Experimenten von Benzaldehyd mit TMSCN in verschiedenen ionischen Flüssigkeiten (Abb. 14) beobachtete man, dass längere Kohlenstoff-Ketten am Imidazolium-Kation zu höheren Ausbeuten führten. Die IL 1-Methyl-3-octylimidazolium [omim][PF<sub>6</sub>] war mit den höchsten Ausbeuten (99%) am besten geeignet.

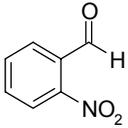
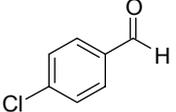
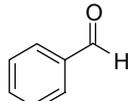
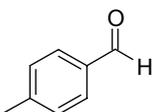
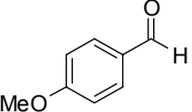
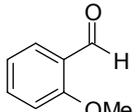
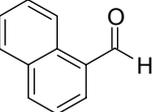
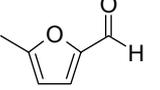
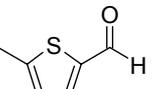
Ebenso wurde die ionische Flüssigkeit auf ihre Recyclingung untersucht. Die IL [omim][PF<sub>6</sub>] konnte fünfmal wiederverwendet werden (Abb. 15).

Run	isolierte Ausbeute [%]
1	99
2	88
3	92
4	84
5	79

Abb. 15

<sup>30</sup> Shen, Z.-L.; Ji, S.-J.; Loh, T.-P. *Tetrahedron Letters* **2005**, 46, 3137-3139.

Die Reaktion wurde anschließend auf weitere Aldehyde ausgedehnt, wobei wieder gute bis ausgezeichnete Ausbeuten verzeichnet werden konnten. Selbst die wenig reaktiven aliphatischen Aldehyde wurden mit guten Ausbeuten umgesetzt. In der Tabelle (*Abb. 16*) sind die Ergebnisse der Cyanhydrinsynthese mit [omim][PF<sub>6</sub>] der verschiedenen Aldehyde zusammengefasst. Die Reaktion wurde auch mit Acetophenon durchgeführt, hier konnte jedoch kein Produkt isoliert werden.

Entry	Aldehyd	isolierte Ausbeute [%]
1		83
2		82
3		99
4		92
5		87
6		95
7		96
8		65
9		74

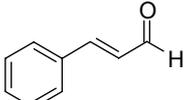
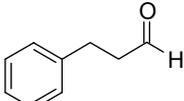
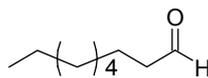
10		94
11		99
12		80

Abb.16

## 2.5.2 Vanadiumoxid(Salen) katalysierte Cyanhydrinsynthese

Schon 2002 ersetzten Baleizão *et al.*<sup>31</sup> das flüchtige Dichlormethan in der asymmetrischen Synthese von Cyanhydrinen durch ionische Flüssigkeiten. Die Reaktion wurde durch enantiomerenreine VO(Salen)-Komplexe katalysiert (Abb. 17).

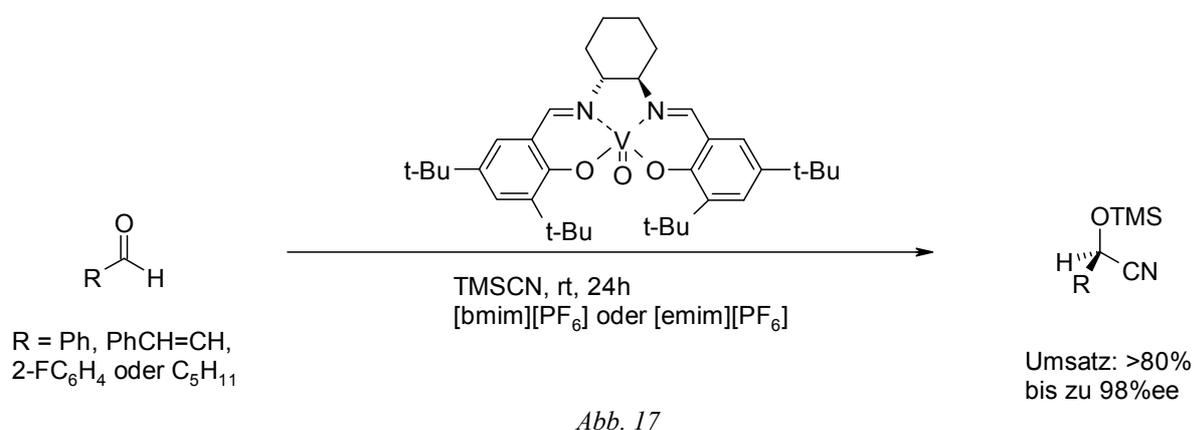


Abb. 17

Bei anfänglichen Experimenten mit Benzaldehyd wurden die Gegenionen und Längen der Kohlenstoffketten am Kation variiert. Die beiden ionischen Flüssigkeiten [emim][PF<sub>6</sub>] und 1-Butyl-3-methylimidazolium [bmim][PF<sub>6</sub>] zeigten äquivalente Ausbeuten im Vergleich zu Dichlormethan.

<sup>31</sup> Baleizão, C.; Gigante, B; Garcia, H.; Corma, A. *Green Chemistry* **2002**, 4, 272-274.

Der Katalysator konnte bei der Aufarbeitung zurückgewonnen und bis zu viermal wiederverwendet werden, ohne dass die Aktivität herabgesetzt wurde. Das gelang durch einfache Extraktion mit Hexan, in dem das Produkt löslich und der Katalysator unlöslich ist. Auch hier wurden die Aldehyde variiert und man erzielte gute Ausbeuten und Selektivitäten, wobei das Recycling des Katalysators in allen Fällen möglich war.

### 2.5.3 Enzymatische Katalyse

Die enzymatische Katalyse der Cyanhydrinsynthese wird schon seit über 40 Jahren untersucht und angewendet. Die Synthese wird üblicherweise in Zweiphasen-Systemen (Puffer / Ether) mit (*R*)- und (*S*)-HNL<sup>32,33</sup> (Hydroxy-Nitril Lyase) durchgeführt. Gaisberger *et al.*<sup>34</sup> gelang es die Reaktion in *IL* / wässriger Puffer 1:1- Systemen durchzuführen. Als *IL* wurden [emim][BF<sub>4</sub>], 1-Methyl-3-propylimidazolium [pmim][BF<sub>4</sub>] und [bmim][BF<sub>4</sub>] angewendet. Es zeigte sich, dass die Reaktion des (*R*)-selektiven Enzyms mit Selektivitäten von über 90% durchgeführt werden konnte, während das (*S*)-selektive Enzym weniger selektiv reagierte. Dies ist dadurch erklärbar, dass das (*S*)-selektive Enzym nur bei höheren pH-Werten stabil ist, bei denen jedoch die chemische Cyanhydrinreaktion als Konkurrenzreaktion nicht mehr vernachlässigbar ist. Dadurch kommt es zu einem Abfall der Selektivität. Weiters wurde beobachtet, dass bei Reaktionen mit *IL*-Zusatz kürzere Reaktionszeiten als bei konventionellen Reaktionsdurchführungen mit *tert*-Butylmethylether (*TBME*) notwendig sind. *Abb.18* zeigt einen Vergleich zwischen der (*R*)-HNL katalysierten Cyanhydrinsynthese von Benzaldehyd in *TBME* / Puffer = 1/1 und [pmim][BF<sub>4</sub>] / Puffer = 1/1.

<sup>32</sup> Effenberger, F.; Schwaemmele, A. *Biocatal. Biotransform.* **1997**, *14*, 167-179.

<sup>33</sup> Fröhlich, R.F.G.; Zabelinskaja-Mackova, A.A.; Fechter, M.H.; Griengl, H. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 355-362.

<sup>34</sup> Gaisberger, R.P.; Fechter, M.H.; Griengl, H. *Tetrahedron: Asymmetrie* **2004**, *15*, 2959-2963.

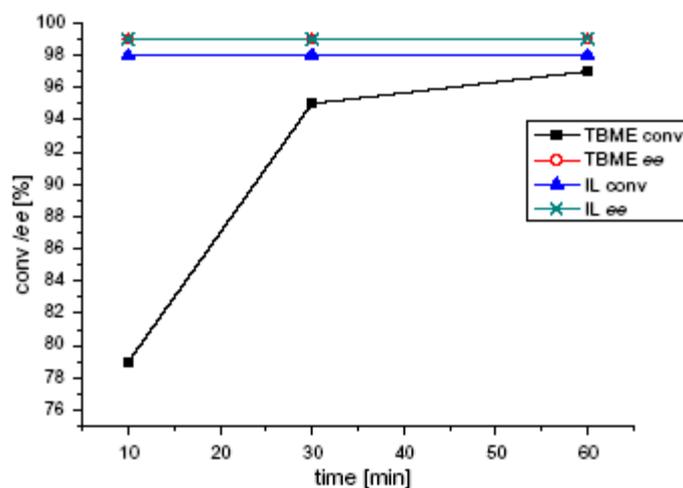


Abb.18

Die Reaktion wurde auf langkettige aliphatische Aldehyde (Decanal, Undecanal und Dodecanal) ausgedehnt, wobei ähnliche Ergebnisse wie bei Benzaldehyd zu beobachten waren.

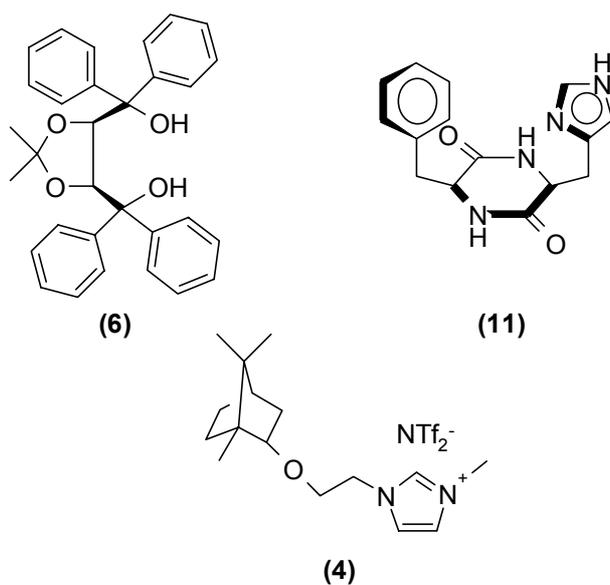
Die Reaktionsrate nimmt in *IL* / wässriger Puffer 1:1- Systemen stark zu, wodurch sich akzeptable Transformationszeiten erreichen lassen. In der gleichen Zeit führten Systeme aus Wasser und organischem Lösungsmittel zu keinen zufriedenstellenden Ergebnissen.

### 3 Aufgabenstellung

Enantiomerenreine Cyanhydrine spielen bei verschiedensten Synthesen von Wirkstoffen eine wichtige Rolle als Zwischenprodukte. Sie werden im großindustriellen Maßstab hergestellt. Der Einsatz ionischer Flüssigkeiten als Ersatz konventioneller Lösungsmittel könnte die Synthesen umweltschonender und kostengünstiger gestalten.

Ziel dieser Diplomarbeit war es einerseits die Herstellung racemischer Cyanhydrine in der Mikrowelle durchzuführen. Es sollten die Reaktionsbedingungen für unterschiedliche Typen von Aldehyden, bzw. Ketonen untersucht werden. Ebenso sollte eine mögliche Recyclingung der ionischen Flüssigkeiten geprüft werden.

Andererseits sollte die asymmetrischen Synthese von Cyanhydrinen in ionischen Flüssigkeiten erforscht werden. Hierzu wurden zwei literaturbekannte Methoden zur selektiven Herstellung von Cyanhydrinen in ionischen Flüssigkeiten durchgeführt. Einerseits katalysierte ein cyclisches Dipeptid (**11**) die Reaktion, oder es wurde ein chiraler Ligand (**6**) der Reaktionslösung zugesetzt (*Abb.19*). In einer weiteren Versuchsfolge sollte die asymmetrische Cyanhydrinsynthese mit einer chiralen ionischen Flüssigkeit (**4**) (*Abb.19*) durchgeführt werden.



*Abb.19*

## 4 Spezieller Teil

### 4.1 Mechanismus der Cyanhydrinsynthese

Bei der Cyanhydrinsynthese handelt es sich um eine nucleophile Addition. Das nukleophile Cyanidteilchen greift am  $\delta^+$ -geladenen C-Atom an. Das  $\delta^-$ -geladenen O-Atom wird vom elektrophilen Gegenion des Cyanidteilchens ( $\text{TMS}^+$ ,  $\text{H}^+$ ,  $\text{K}^+$ , ..) abgesättigt (Abb.20).

Die Addition von Alkalicyaniden findet in Gegenwart von Säuren (z.B. Essigsäure) statt. Die Reaktion läuft nur in Gegenwart von freier Blausäure ab, die sich durch Ansäuern der wässrigen Lösung des Alkalicyanids bildet.<sup>35</sup>

Bei Reaktionen mit  $\text{TMSCN}$  als Cyanierungsreagenz müssen Lewis-Säuren<sup>36</sup> oder Lewis-Basen<sup>37</sup> als Aktivatoren eingesetzt werden.

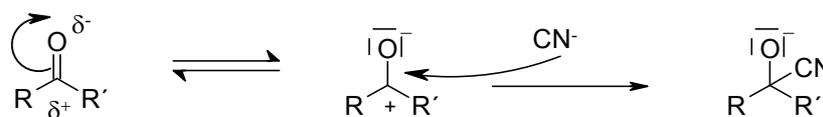


Abb.20

Durch eine  $\text{E}_{1\text{cb}}$ -Eliminierung kann sich das Produkt in einer Nebenreaktion wieder zu den Edukten zersetzen.

### 4.2 Synthese von $\text{TMSCN}$ (3)

Zur Durchführung der Cyanhydrinsynthesen wurde Trimethylsilylcyanid (**3**) als Cyanierungsreagenz ausgewählt. Dieses ist in der Handhabung leichter als die sonst übliche Blausäure. Das  $\text{TMSCN}$ <sup>30,31</sup> wurde dem Acetoncyanhydrin<sup>38</sup> als Cyanierungsreagenz vorgezogen.

<sup>35</sup> Winkler, F.L. *Liebigs Ann. Chem.* **1832**, 4, 246.

<sup>36</sup> Bandini, M.; Cozzi, P.; Melchiorre, P.; Umani-Rochi, A. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 3041-3043.

<sup>37</sup> Casas, J.; Nájera, C.; Sansano, J.M.; Saá, J.M. *Org. Lett.* **2002**, 4, 2589-2592.

<sup>38</sup> Kobayashi, Y.; Asada, S.; Watanabe, I.; Hayashi, H.; Motoo, Y.; Inoue, S. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1986**, 59, 3, 893-896.

Zuerst wurde TMSCN (**3**) ohne Lösungsmittel durch Rühren von Natriumjodid, Natriumcyanid und Trimethylsilylchlorid analog der Literatur<sup>39</sup> herzustellen versucht (Abb. 21). Es konnte jedoch in jedem der fünf Versuche nur das Edukt Trimethylsilylchlorid durch Destillation rückgewonnen werden.

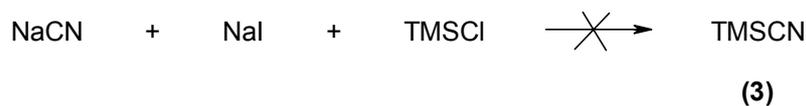


Abb. 21

Auch Glühen des Natriumjodids und Natriumcyanids und Destillation des Trimethylsilylchlorids zur Reinigung der Edukte brachte nicht den gewünschten Erfolg. Die Reaktionstemperatur wurde von Raumtemperatur auf 50°C erhöht. Ebenso steigerte man die Reaktionsdauer von 35 auf 120 Stunden. Es wurde auch versucht die Reaktion im Ultraschallbad bei 50°C für 6.5 Stunden durchzuführen.

In der Literatur<sup>40</sup> konnte eine weitere Möglichkeit zur Synthese von Trimethylsilylcyanid (**3**) mit Lösungsmittelzusatz (N-Methylpyrrolidinon) gefunden werden (Abb. 22).

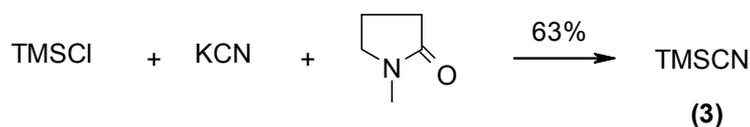


Abb. 22

Das Trimethylsilylcyanid (**3**) wurde analog der Literatur mit 1 eq. Kaliumcyanid, 0.4 eq. Trimethylsilylchlorid und wasserfreiem N-Methylpyrrolidinon als Lösungsmittel in guten Ausbeuten (63 %) hergestellt. Es zeigte sich aber, dass bei einer Reaktionsdauer von über 20 Stunden nur wenig Produkt isoliert werden konnte.

<sup>39</sup> Reetz, M. T.; Chatziiosifidis, I. *Synthesis* **1982**, 4, 330.

<sup>40</sup> Rasmussen, J. K.; Steven, M. *Synthesis* **1979**, 7, 523-524.



## 4.3.2 Mikrowellenversuche

### 4.3.2.1 Cyanhydrinsynthesen in ionischen Flüssigkeiten in der Mikrowelle

In der Literatur<sup>41</sup> sind nur Umsetzungen von Cyanhydrinen mit Ammoniumcarbonat zu Hydantoin-Derivaten in der Mikrowelle bekannt, nicht aber deren Synthese.

Anfängliche Experimente wurden an Benzaldehyd durchgeführt. Der Ansatz und die Aufarbeitung der Reaktionen wurde analog den Cyanhydrinsynthesen in ionischen Flüssigkeiten bei Raumtemperatur (Kap. 4.3.1) durchgeführt, nur verwendete man 1.5 eq. TMSCN anstelle von 2 eq.. Das Reaktionsgemisch wurde nicht bei Raumtemperatur, sondern in der Mikrowelle (50 W, 100°C) umgesetzt (Abb. 25). Die Vollständigkeit der Reaktion wurde mittels DC bestimmt. Da ionische Flüssigkeiten Mikrowellen ausgezeichnet absorbieren, konnte die Reaktionstemperatur innerhalb kürzester Zeit erreicht werden. Die Reaktionszeiten nahmen im Vergleich zu Reaktionen bei Raumtemperatur um ein Vielfaches ab, auch wurden bessere Ausbeuten beobachtet. So ist es möglich Benzaldehyd innerhalb von 15 sec in der Mikrowelle umzusetzen, bei Raumtemperatur sind Reaktionszeiten von 24 h notwendig. Als Vergleich wurde die Reaktion auch mit Dichlorethan als Lösungsmittel durchgeführt. Obwohl die Reaktionszeit 10 min betrug, konnten nur 52 % Produkt isoliert werden.

Der Einfluss des Anions der *IL* hat große Auswirkungen auf die Reaktionszeiten und Ausbeuten. Während sich Benzaldehyd in [bmim][BF<sub>4</sub>] in 15 sec vollständig umsetzt, konnten bei [bmim][PF<sub>6</sub>] trotz Steigerung der Reaktionszeit auf 1 min nur 65 % Produkt isoliert werden.

Die katalytische Wirkung der *IL* führt nicht nur zu einer kürzeren Reaktionsdauer, sondern auch zu einer Steigerung in der Ausbeute, im Vergleich zu Dichlorethan.

Lösungsmittel	Reaktionszeit	Ausbeute [%]
[bmim][PF <sub>6</sub> ]	1 min	65
[bmim][BF <sub>4</sub> ]	15 sec	98
Dichlorethan	10 min	52

Abb. 25

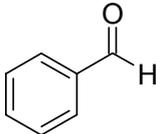
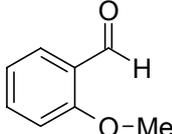
<sup>41</sup> Faghihi, K.; Zamani, K.; Mobinikhaledi, A. *Turkish Journal of Chemistry* **2004**, 28, 3, 345-350.

Als nächstes wurde die Cyanhydrinsynthese an verschiedenen Aldehyden und Ketonen in der *IL* [bmim][BF<sub>4</sub>] durchgeführt. Da die Ausbeuten in der *IL* [bmim][BF<sub>4</sub>] am höchsten waren, wurde sie für die nachfolgenden Experimente ausgewählt.

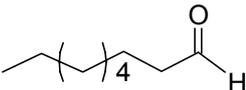
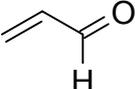
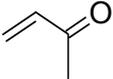
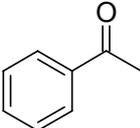
Durch Variation der Aldehyde erzielte man sowohl bei aliphatischen, als auch bei aromatischen Substraten gute Ausbeuten (*Abb. 26*). Der Reaktionsumsatz wurde mit DC bestimmt. Anschließend wechselte man von Aldehyden auf Ketone. In der Literatur<sup>30</sup> ist erwähnt, dass versucht wurde die Cyanhydrinsynthese bei Raumtemperatur mit ionischen Flüssigkeiten auch auf Ketone auszudehnen. Bei einem Versuch Acetophenon umzusetzen, konnte jedoch kein Produkt isoliert werden.

In der Mikrowelle konnte bei dem Versuch Methylvinylketon (*Eintrag 5*) umzusetzen kein Produkt isoliert werden. Da das DC nach der Mikrowellenreaktion vollständigen Umsatz zeigte, muss das flüchtige Produkt bei der Aufarbeitung entwichen sein. Da Cyanhydrine aus Ketonen weniger stabil sind, als solche aus Aldehyden ist eine leichtere Zersetzung zum Edukt möglich. Das Edukt ist sehr flüchtig und kann abdestilliert sein. Mit Acetophenon als Substrat (*Eintrag 6*) konnte eine Ausbeute von 20% erzielt werden. Hier zeigte das DC jedoch noch Spuren vom Edukt.



Eintrag	Aldehyd	Reaktionszeit	Ausbeute [%]
1		15 sec	98
2		1 min	82

---

3		5 min	85
4		5 min	72
5		5 min	0
6		5 min	20

---

Abb. 26

#### 4.3.2.2 Recyclierung der *IL* [bmim][BF<sub>4</sub>]

Da mit Benzaldehyd in [bmim][BF<sub>4</sub>] gute Ausbeuten isoliert wurden, wurde als Nächstes versucht die *IL* zu recyclieren. Dadurch ist es möglich das gleiche Lösungsmittel mehrere Male hintereinander zu verwenden.

##### 4.3.2.2.1 Recyclierungsversuche mit der *IL* [bmim][BF<sub>4</sub>]

Einerseits wurde die Cyanhydrinsynthese von Benzaldehyd in der reinen *IL* [bmim][BF<sub>4</sub>] durchgeführt. In einem Mikrowellen-Röhrchen wurden 0.5 ml der *IL* [bmim][BF<sub>4</sub>] vorgelegt und 1 *eq.* Benzaldehyd zugegeben. Anschließend wurde mit TMSCN (1.5 *eq.*) versetzt. Jede Probe wurde mit folgendem Programm in der Mikrowelle zur Reaktion gebracht: 25 W, 100°C. Bei anfänglichen Versuchen betrug die Leistung der Mikrowelle 50 W. Dabei konnte jedoch die Temperatur nur sehr schwer kontrolliert werden, und die *IL* zersetzte sich nach dem 2. mal recyclieren.

Bei der Recyclierung verfärbte sich die *IL* bei jeder Anwendung dunkler, ebenso konnte ein deutlicher Anstieg des Absorptionsvermögens beobachtet werden, wodurch eine manuelle Kühlung (Pressluft) notwendig war, um eine thermische Zersetzung der *IL* zu verhindern.

Der Reaktionsumsatz wurde mittels DC bestimmt. Das Produkt wurde durch Extraktion mit Et<sub>2</sub>O isoliert. Hierbei löste sich jedoch wenig *IL* im Et<sub>2</sub>O, wodurch bei jedem Ansatz ein wenig *IL* in der organischen Phase verloren ging. Vor jedem neuen Ansatz wurde die *IL* am Hochvakuum bei 60°C 2.5 h regeneriert (Abb.27).

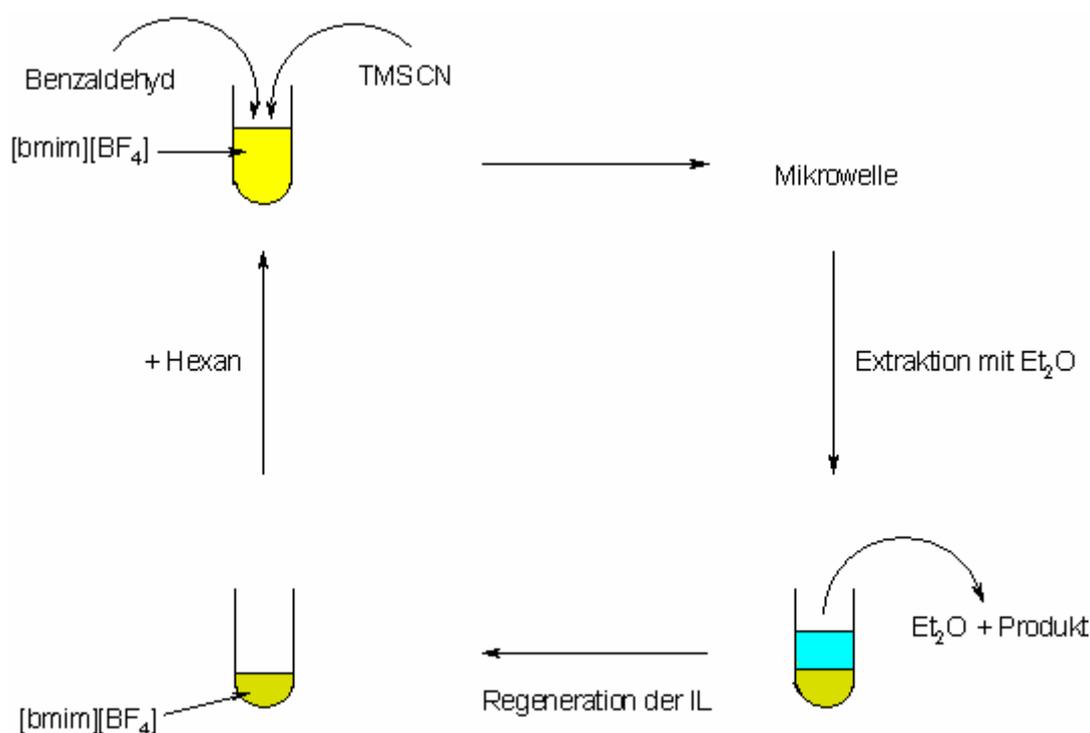


Abb.27

Der Versuch konnte 3 mal ohne merklichen Aktivitätsverlust wiederholt werden, beim 4. mal zersetzte sich die *IL*, in der Mikrowelle und es konnte kein Produkt isoliert werden (Abb.28).

Run	isolierte Ausbeute [%]
1	87
2	88
3	90
4	87

Abb. 28

#### 4.3.2.2.2 *Recyclierungsversuche mit 10 mg [bmim][BF<sub>4</sub>] in 1 ml Hexan*

Da bei Recyclierungen der reinen *IL* Verluste der *IL* bei der Aufarbeitung auftraten und man das Reaktionsgemisch mit Et<sub>2</sub>O extrahieren musste, kann man hierbei nicht von einer ressourcen-schonenderen Chemie sprechen. In einer weiteren Versuchsfolge sollte die katalytische Wirkung von 10 mg [bmim][BF<sub>4</sub>] in Hexan untersucht werden. Hier kann das Reaktionsprodukt durch einfaches Abdekandieren von Hexan gewonnen werden, weitere Extraktionsschritte sind nicht notwendig. So kann auch der Verlust von [bmim][BF<sub>4</sub>] bei der Aufarbeitung vermieden werden.

Die *IL* wurde in das Mikrowellenröhrchen eingewogen und mit 1 ml wasserfreiem Hexan überschichtet. Es bildete sich ein 2-Phasen-Gemisch aus, da die *IL* nicht in Hexan löslich ist. Nun wurde mit 1 *eq.* Benzaldehyd und 1.5 *eq.* TMSCN versetzt - beide Edukte waren in Hexan löslich - und in die Mikrowelle überführt (50 W, 100°C). Die Vollständigkeit der Reaktionen wurde mittels DC überprüft. Anschließend konnte das Hexan, in dem das silylierte Produkt gelöst vorlag, abgezogen werden und die *IL* wurde vor weiteren Versuchen 2.5 Stunden am Hochvakuum bei 60°C regeneriert (Abb.29). Auch hier verfärbte sich die *IL* bei jeder Anwendung dunkler.

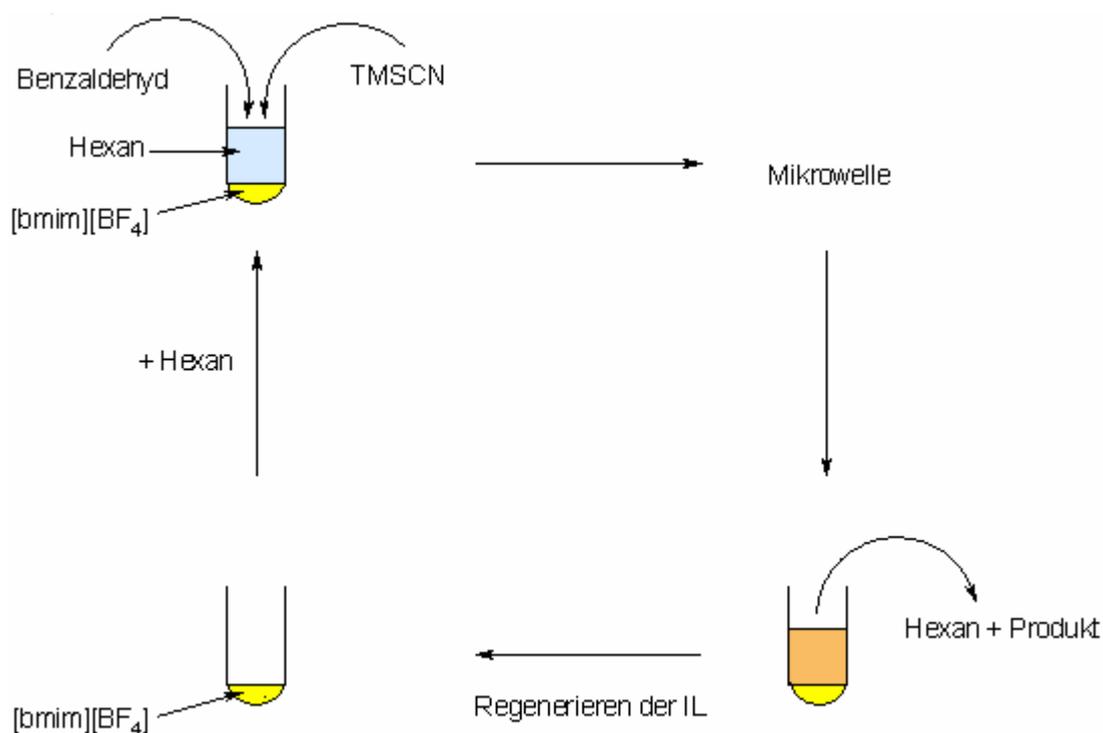


Abb.29

Die *IL* konnte 3 mal recycelt werden. Die Ausbeuten und Reaktionszeiten sind in der Tabelle (*Abb. 30*) zusammengefasst.

Es sind längere Reaktionszeiten als bei den Versuchen in der reinen *IL* zu beobachten. Da nur mehr ein Tropfen *IL* verwendet wurde, zeigte die Reaktionslösung kein so gutes Absorptionsvermögen, wie die reine *IL*. Somit musste die Reaktionszeit gesteigert werden. Ein weiterer Nachteil zeigt sich in den Ausbeuten, die 10 % geringer sind, als jene in der reinen *IL*.

Run	Reaktionszeit [min]	Ausbeuten [%]
1	3	76
2	3	59
3	3	77

*Abb. 30*

## 4.4 Synthese von (R)- bzw. (S)- $\alpha$ -Hydroxybenzolonitril

### 4.4.1 Reaktion mit chiralen ionischen Flüssigkeiten

Um zu enantiomerenreinen Produkten zu kommen, können chirale ionische Flüssigkeiten dienen. Die ionische Flüssigkeit ist Lösungsmittel und Überträger der „chiralen Information“ zugleich. Es ist kein Zusatz eines Katalysators oder Ligands notwendig.

Der Versuch das  $\alpha$ -Hydroxybenzolonitril enantiomerenrein in der chiralen *IL* 1-Methyl-3-[2-[(1,7,7-trimethylbicyclo[2.2.1]hept-2-yl)oxy]ethyl]imidazoliumtrifluoromethylsulfonimid (**4**) herzustellen scheiterte (*Abb. 31*). Es konnte lediglich das racemische Produkt isoliert werden.

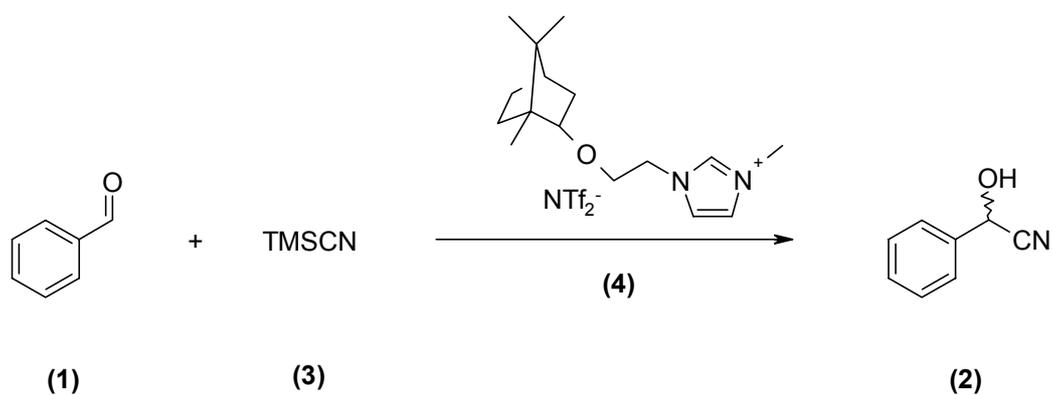


Abb. 31

Die Reaktion wurde bei Raumtemperatur mit 1 *eq.* Benzaldehyd (**1**) und 2 *eq.* TMSCN (**3**) (Zugabe des zweiten Äquivalents nach 6 Stunden) durchgeführt. Bei weiteren Versuchen senkte man die Reaktionstemperatur auf  $-25^{\circ}\text{C}$ . Bei dieser Temperatur konnten lediglich 18 % racemisches Produkt isoliert werden. Bei tieferen Temperaturen als  $-25^{\circ}\text{C}$  wurde die Reaktionslösung zu viskos und konnte nicht gerührt werden.

Bei einem weiteren Versuch wurde der chiralen ionischen Flüssigkeit Diethylether, der mit der *IL* mischbar ist, als Cosolvens im Verhältnis 1:1 zugegeben. Das Cosolvens erlaubte eine Senkung der Temperatur auf  $-80^{\circ}\text{C}$ . Es konnte jedoch erneut nur racemisches Produkt isoliert werden.

Die Ausbeuten und Selektivitäten mit den verschiedenen Lösungsmitteln und Temperaturen sind in der Tabelle (Abb. 32) zusammengefasst.

Die Selektivitäten wurden bei den Versuchen bei Raumtemperatur und  $-25^{\circ}\text{C}$  durch Bestimmung des Drehwerts ermittelt. Bei der Reaktionsdurchführung bei  $-80^{\circ}\text{C}$  wurde die Selektivität durch Derivatisierung zum  $\alpha$ -(O-Acetyl)benzolacetonitril und anschließende HPLC-Analyse bestimmt (siehe Kap.4.5.2).

Der Abfall der Ausbeute bei der Reaktion bei  $-25^{\circ}\text{C}$  könnte mit der sehr hohen Viskosität des Lösungsmittels zusammenhängen, wodurch keine quantitativen Umsätze erzielt werden konnten.

Temperatur	Solvens	Ausbeute [%]	Selektivität [ee %]
Raumtemperatur	<i>IL</i>	96	< 1
$-25^{\circ}\text{C}$	<i>IL</i>	18	< 1
$-80^{\circ}\text{C}$	<i>IL</i> /Diethylether	82	< 1

Abb. 32

#### 4.4.2 Mit Titan-TADDOL-Komplexen katalysierte Cyanhydrinsynthesen

$\alpha,\alpha,\alpha',\alpha'$ -Tetraaryl-1,3-dioxolan-4,5-dimethanole (TADDOLe)<sup>42</sup> (Abb.33) haben sich bei verschiedensten asymmetrischen Synthesen als Liganden bewährt, wie z.B. bei [2+2]- bzw. [4+2]-Cycloadditionen.<sup>43</sup>

Taddole haben den Vorteil sehr stabil und über Tartrate (chiral pool) leicht zugänglich zu sein. Für die vorliegende Arbeit wurde die Verbindung **(6)** (Abb. 33) ausgewählt. Diese Verbindung zeigt eine besonders hohe Kristallisationstendenz und der Dioxolan-Ring wird auch bei Behandlung mit 2N HCl nicht gespalten. Durch diese Eigenschaften ist die Anwendung dieses Liganden, besonders in Hinsicht auf die Rückgewinnung, sehr vorteilhaft. Die am Acetal-Zentrum unsubstituierte Verbindung ist hydrolysestabiler, jedoch ist die Handhabung in größeren Maßstäben schwieriger, da es sich um einen glasartigen Feststoff handelt. Es gibt eine Vielzahl an Substitutionsmöglichkeiten am TADDOL (Abb. 33).

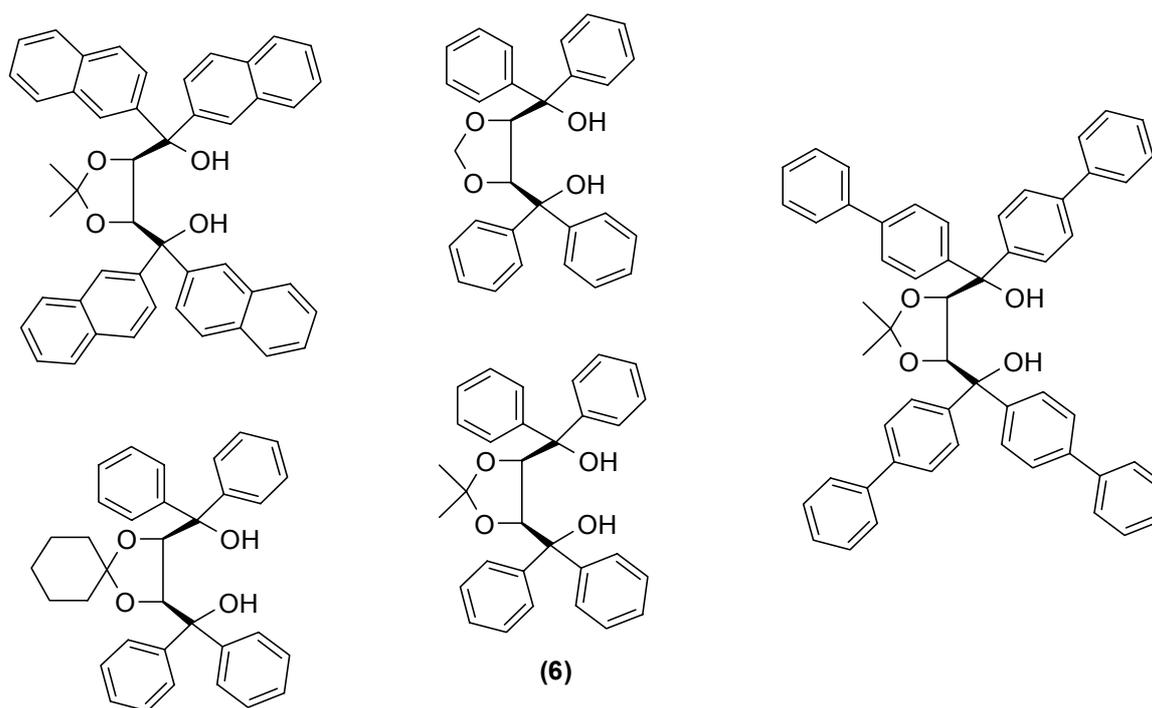


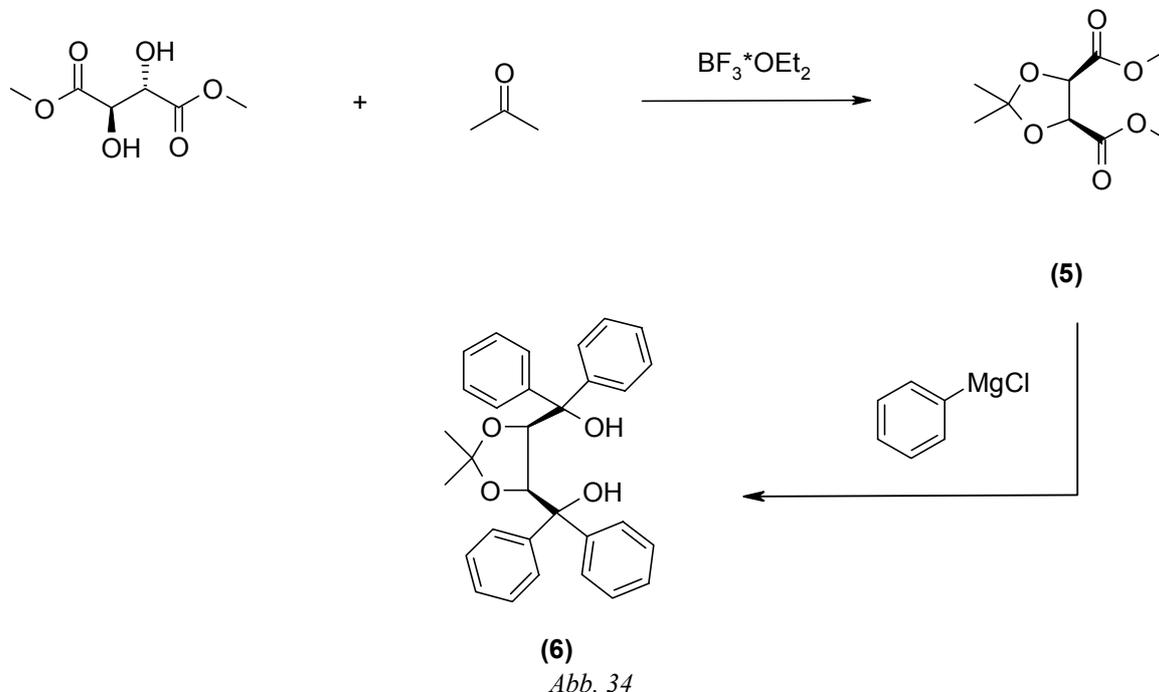
Abb. 33

<sup>42</sup> Beck, A.K.; Bastani, B.; Plattner D.A.; Petter, W.; Seebach, P.; Braunschweiger, H.; Gysi, P.; La Vecchia, L.; *Chimica* **1991**, 45, 238-244.

<sup>43</sup> Narasaka, K., Iwasawa, N., Inoue, M., Yamada, T., Nakashima, N., Sugimori, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 5340.

#### 4.4.2.1 Herstellung des TADDOLS (6)

Die Synthese des TADDOLS wurde analog der Literatur<sup>42</sup> durchgeführt (Abb. 34):



Im ersten Schritt wurde der (*R,S*)-Weinsäuredimethylester mit Aceton durch 48% Bortrifluorat-Etherat als Lewis-Säure zu (*R,S*)-Dimethyl-O,O-isopropylidentartrat (**5**) acetalisiert. Das Reaktionsprodukt wurde durch Verteilung zwischen Ethylacetat und wässriger Natriumbicarbonat-Lösung isoliert und zur Reinigung destilliert.

Danach wurde die Verbindung (**5**) mit einem Überschuss an Phenylmagnesiumchlorid in THF umgesetzt. Obwohl TADDOLe eine hohe Kristallisationstendenz zeigen sollten, fiel nach der Isolation des Rohprodukts durch Extraktion mit Ethylacetat, kein Niederschlag aus. Die Reinigung des Rohprodukts erwies sich als schwierig. Es waren 5 Flash-Chromatographien notwendig um das TADDOL (**6**) zu isolieren.

#### 4.4.2.2 Katalysator

Weiters wurde bei der Cyanhydrinsynthese Titandichloriddiisopropoxid (**10**) als Katalysator verwendet. Hierzu wurde 1 *eq.* Titan(IV)isopropoxid mit 1 *eq.* Titan(IV)chlorid versetzt.<sup>44</sup> Die Reaktion wurde in wasserfreiem Hexan mit frisch destillierten Titan-Reagenzien durchgeführt (Abb. 35).

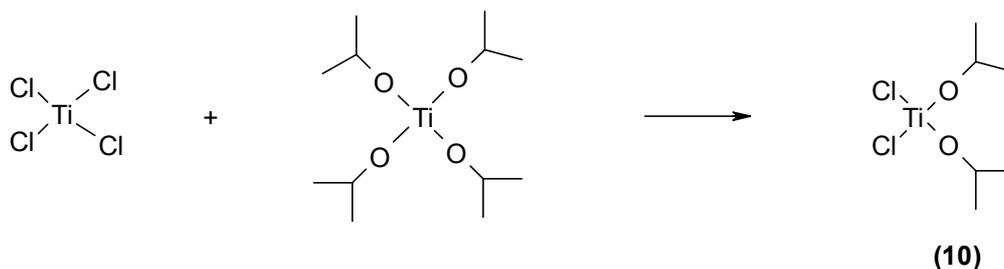


Abb. 35

Es zeigte sich, dass die Cyanhydrinsynthese die höchsten Selektivitäten bei frisch hergestellten Katalysatoren aufwies. Der Katalysator wurde direkt als Feststoff in den Reaktionskolben eingewogen und dort erst in Toluol bzw. *IL* / CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> gelöst. Der Katalysator konnte als Lösung jedoch einen Monat gelagert werden, als Feststoff musste er für jede Reaktion frisch hergestellt werden. Bei der Cyanhydrinsynthese in der *IL* konnte der in Toluol gelöste Katalysator nicht verwendet werden, da sich ein 2-Phasengemisch ausbildete und keine Selektivitäten beobachtet werden konnten (Abb. 37).

In den ersten Versuchen wurde statt Titandichloriddiisopropoxid (**10**) Titantetraisopropoxid als Katalysator verwendet. Es konnte jedoch immer nur das racemische Produkt isoliert werden (Abb. 37).

Zur Bildung des Übergangszustandes ist das mit Chlor disubstituierte Titanreagens notwendig.

<sup>44</sup> Overman, L. E.; Renaldo, A. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 10, 3949-54.

#### 4.4.2.3 Stereoselektive Cyanhydrinsynthese mit TADDOL

Der Katalysator wurde nach Einwaage in den Reaktionskolben unter Argonatmosphäre in wasserfreiem Toluol bzw. [bmim][NTf<sub>2</sub>] / wasserfreiem Dichlormethan gelöst. Anschließend wurde das chirale Acetal (**6**) zugegeben und eine Stunde bei RT gerührt. Bei der Reaktionsdurchführung mit ionischen Flüssigkeiten musste wasserfreies Dichlormethan als Cosolvens im Verhältnis 1:1 verwendet werden, da sich der Katalysator in der *IL* nicht löste. Das chirale Alkoxytitanium-Reagenz (**7**) wurde in situ durch Reaktion mit Dichlordiisopropoxytitan (**10**) hergestellt. Danach gab man verriebenes, geglühtes Molsieb und TMSiCN (**3**) zu. In der Literatur<sup>45</sup> wurde durch Zugabe von Molsieb die Reaktion beschleunigt, wobei der genaue Einfluss des Molsieb auf die Reaktion nicht bekannt ist. Es kam zum nucleophilen Angriff des Cyanid-Ions an das Acetal (**8**). Anschließend wurde auf -78°C gekühlt und Benzaldehyd (**1**) zugetropft. Durch Zugabe von Benzaldehyd bildet sich der Übergangszustand (**9**), in dem die chirale Information vom Liganden an das Substrat weitergegeben wird (*Abb. 36*).

Bei Reaktionen in der ionischen Flüssigkeit wurde zuerst das Cosolvens (wasserfreies Dichlormethan) am Rotavapor abgezogen, wobei die Wasserbadtemperatur stets ca. 35°C betrug um keine Racemisierung des Produkts hervorzurufen. Anschließend wurde mit PE extrahiert. Der PE wurde zu  $\frac{2}{3}$  abrotiert, wobei der Ligand ausfiel. Der ausgefallene Ligand wurde über Hyflo abgetrennt. Es war keine quantitative Abtrennung des Liganden durchführbar. Auch war eine Abtrennung durch Chromatographie nicht möglich.

Bei Versuchen mit wasserfreiem Toluol als Lösungsmittel wurde die Reaktion durch Zugabe von Phosphat Puffer mit pH 7 abgebrochen, wobei der Übergangszustand (**7**) zerstört wurde und das (*R*)-Mandelonitril (**2**) durch Extraktion mit PE isoliert werden konnte. Auch bei dieser Reaktionsführung konnte der Ligand nur schlecht abgetrennt werden.

Versuche den Liganden durch Extraktion mit PE, in dem das TADDOL nur schlecht löslich sein sollte, oder durch Extraktion mit Natriumbicarbonat-Lösung abzutrennen scheiterten.

---

<sup>45</sup> Minamikawa, H.; Hayakawa, S.; Yamada, T.; Iwasawa, N.; Narasaka, K. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1988**, 61, 4379-4383.

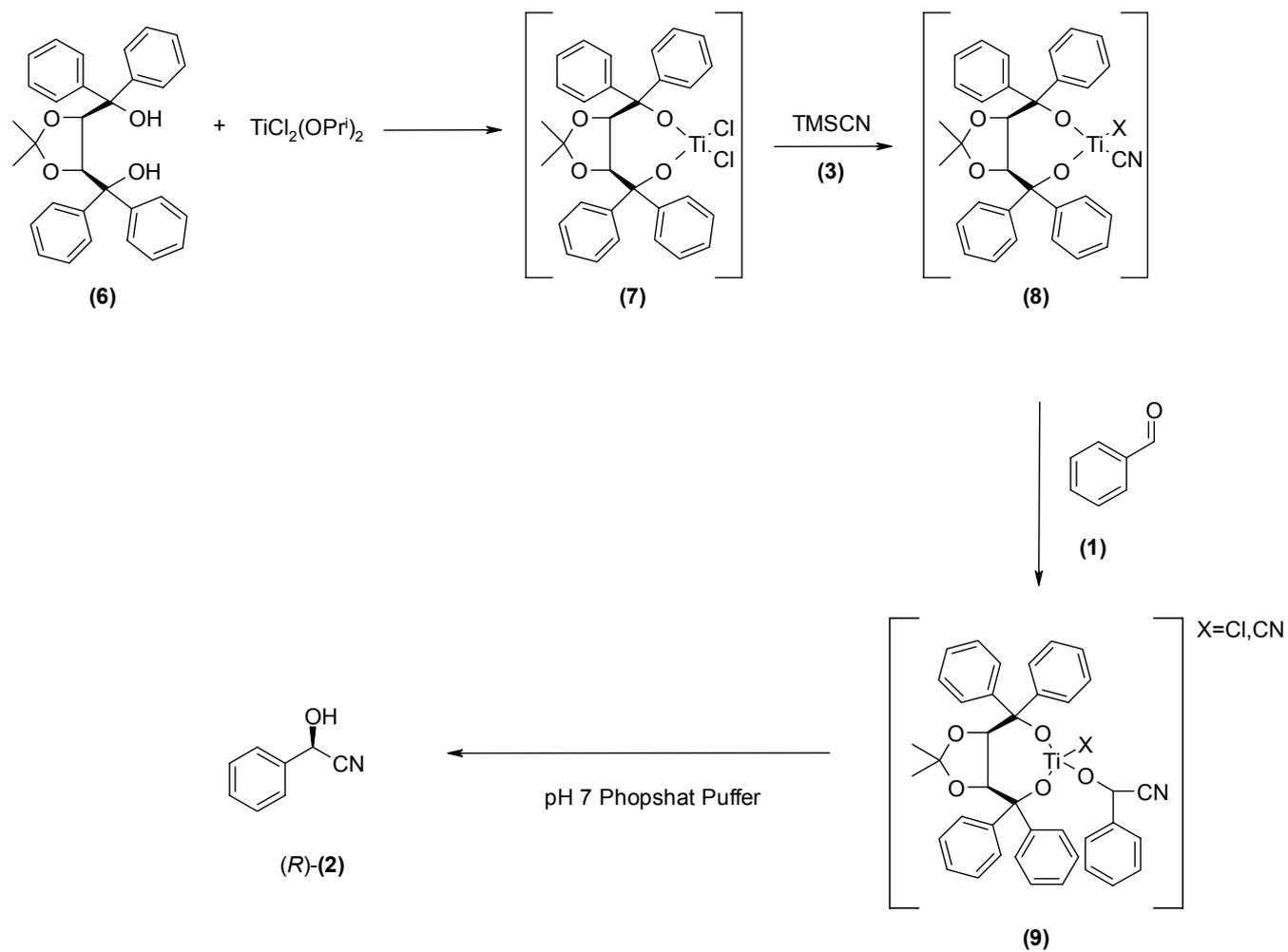


Abb. 36

## 4.4.2.4 Ergebnisse

Lösungsmittel	Katalysator	Ausbeute [%]	Selektivität [ee %]
Toluol	$\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$	60	< 1
Toluol	$\text{TiCl}_2(\text{O}^i\text{Pr})_2$	61	60
[bmim][ $\text{BF}_4$ ]	$\text{TiCl}_2(\text{O}^i\text{Pr})_2$	49	< 1
[bmim][ $\text{BF}_4$ ] / $\text{CH}_2\text{Cl}_2$	$\text{TiCl}_2(\text{O}^i\text{Pr})_2$	33	23

Abb.37

Bei Versuchen die Cyanhydrinsynthese mit  $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$  als Katalysator durchzuführen, konnte keine Selektivität beobachtet werden. Die Ausbeuten waren ident mit jenen, bei denen die Reaktion durch  $\text{TiCl}_2(\text{O}^i\text{Pr})_2$  katalysiert wurde. Zur Bildung des Übergangszustandes (**7**) ist  $\text{TiCl}_2(\text{O}^i\text{Pr})_2$  als Katalysator notwendig.

Es konnte sowohl bei der Cyanhydrinsynthese in Toluol, als auch in der *IL* /  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (*R*)- $\alpha$ -Hydroxybenzolacetonitril enantiomerenangereichert isoliert werden. Zur Analyse wurden die Reaktionsprodukte derivatisiert (siehe *Kap.4.5.2*).

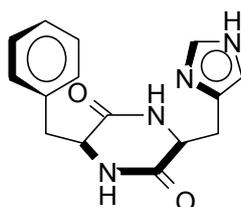
Bei der Cyanhydrinsynthese mit dem TADDOL (**6**) und Toluol als Lösungsmittel konnten Ausbeuten von 61 % isoliert werden. Mittels HPLC wurde ein Enantiomerenüberschuss von 60 % bestimmt. Bei Verwendung von  $[\text{bmim}][\text{BF}_4]$  /  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  als Lösungsmittel waren die Ausbeuten schlechter (33 %), und die Produkte konnten auch nur mit einem Enantiomerenüberschuss von 23 % isoliert werden. Jedoch war die Verunreinigung des Produkts durch den Liganden in der *IL* (8.7 %) geringer als in Toluol (24 %).

Die schlechteren Ausbeuten und Selektivitäten bei der Cyanhydrinsynthese können auf die *IL* als Lösungsmittel zurückgeführt werden. Das Reaktionsschema (*Abb.36*) konnte in der Literatur<sup>45</sup> für die Reaktionen in Toluol nachgewiesen werden. Bei der Reaktion in der *IL* ist nicht bekannt, ob die gleichen Komplexe ausgebildet werden. Es sind jedoch Einflüsse des Lösungsmittels zu erwarten.

### 4.4.3 Reaktionen mit *cyclo*[(S)-Phenylalanyl-(S)-Histidyl] (**11**)

#### 4.4.3.1 Herstellung des Dipeptids (**11**)

Die Katalyse der Cyanhydrinsynthese durch Dipeptide ist eine Alternative zur enzymkatalysierten Reaktion. In der großen Vielfalt der synthetischen Dipeptide stellte sich heraus, dass die cyclischen Dipeptide durch ihre starre Konformation die geeignetsten Katalysatoren sind (Abb.38). Alle wirksamen Dipeptide enthalten die Aminosäure Histidin. Die Imidazolgruppe des Histidinrestes scheint als katalytisch aktive Base zu fungieren. Tatsächlich katalysiert *cyclo*[(S)-Phenylalanyl-(S)-Histidyl] (**11**) die Cyanhydrinsynthese mit guten Ausbeuten und Selektivitäten. Im Vergleich dazu sind Enzyme aus einer Unmenge von Aminosäuren-Resten aufgebaut und somit sehr viel komplizierter.



(11)

Abb. 38

Bei der Synthese von *cyclo*[(S)-Phe-(S)-His] (**11**) geht man zuerst von den beiden Aminosäuren (*L*)-Histidin und (*L*)-Phenylalanin aus, die im ersten Schritt geschützt werden. (*L*)-Histidin wird mittels Thionylchlorid und Methanol zum (*L*)-Histidinmethylester, Dihydrochlorid (**12**) umgesetzt<sup>46</sup> (Abb.39).

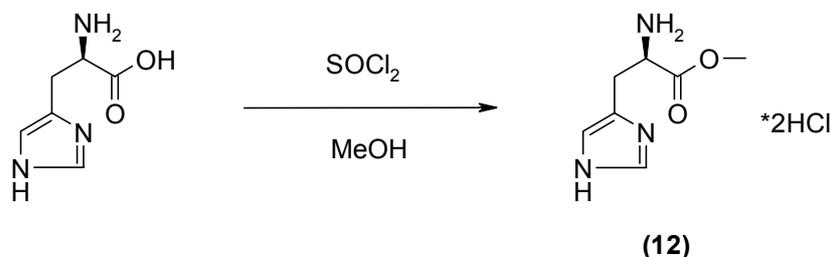


Abb. 39

<sup>46</sup> Davis, N.C. *J.Biol.Chem.* **1956**, 223, 935-47.

(L)-Phenylalanin wird mittels Chlorameisensäurebenzylester CBZ-geschützt, da diese Schutzgruppe nach der Verknüpfung der beiden Aminosäuren leicht und quantitativ abspaltbar ist. Dazu wird die Aminosäure mit Chlorameisensäurebenzylester und Natronlauge umgesetzt und nach vollständiger Reaktion (S)-N-[(Phenylmethoxy)carbonyl]phenylalanin (**13**) als Hydrochlorid ausgefällt<sup>47</sup> (Abb.40).

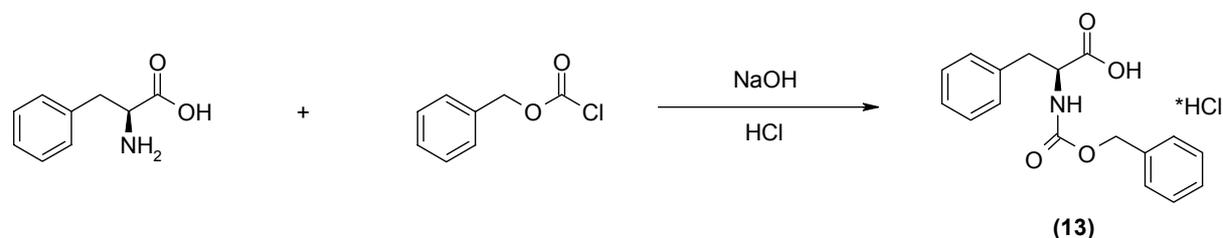


Abb.40

Anschließend wurden die beiden geschützten Aminosäuren zum acyclischen Dipeptid (**14**) mit Hilfe von Triethylamin zur Freisetzung der Aminofunktionen und Chlorameisensäurebutylester kondensiert<sup>48</sup> (Abb. 41).

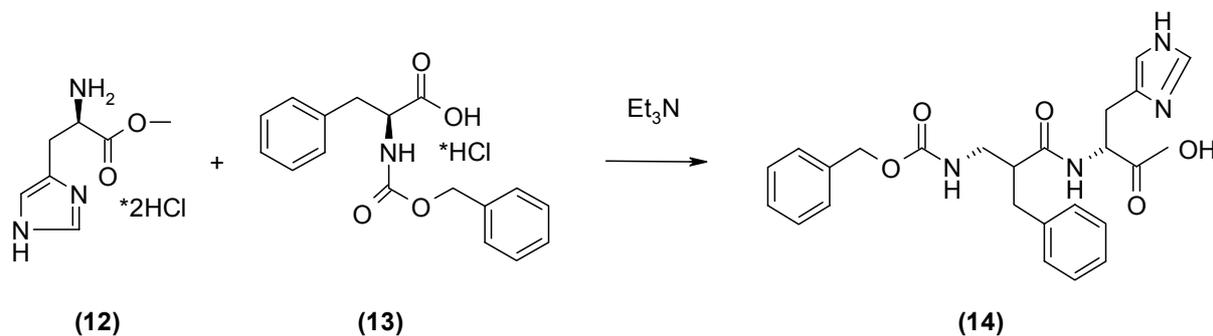


Abb. 41

Das so entstandene Rohprodukt (**14**) wurde direkt der Cyclisierung unterzogen.<sup>49</sup> Diese erfolgte durch vorhergehende Abspaltung der Phenylmethoxycarbonylgruppe durch katalytische Hydrierung, nachfolgende Abtrennung des Katalysators über Hyflo und anschließendes Rückflusskochen in wasserfreiem Methanol (Abb.42).

<sup>47</sup> Blackburn, M.; Kent, H.E.; Hilley, T.H. *J. Chem. Soc., Faraday Trans. I* **1985**, 81, 2207-2214.

<sup>48</sup> Asada, S.; Kobayashi, Y.; Inoue, S. *Makromol. Chem.* **1985**, 186, 1755-1762.

<sup>49</sup> Tanaka, K.; Mori, A.; Inoue, S. *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 181-185.

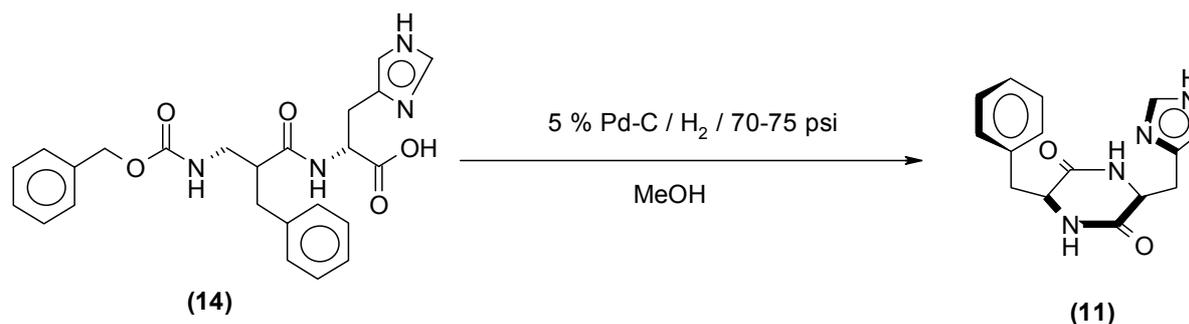


Abb. 42

#### 4.4.3.2 Cyanhydrin-Synthesen mit *cyclo*[(*S*)-Phe-(*S*)-His] (11)

##### 4.4.3.2.1 Katalysator

Der Katalysator wurde kurz vor der Reaktion zweimal in wasserfreiem Methanol umkristallisiert. Bei Versuchen den Katalysator (11), der zur Reinigung in Wasser umkristallisiert wurde, direkt zu verwenden, konnte nur racemisches Produkt isoliert werden. In älteren Literaturstellen<sup>28</sup> findet man Versuche mit dem Dipeptid (11), das aus Wasser umkristallisiert wurde. Diese zeigten zwar gute Ausbeuten (90 %) jedoch sehr schlechte Selektivitäten (10 %). In den neueren Veröffentlichungen<sup>49</sup> werden die Katalysatoren jedoch meist aus wasserfreien Lösungsmitteln (MeOH) umkristallisiert. Fast alle Literaturstellen gehen davon aus, dass das Dipeptid für hohe Selektivitäten in einer amorphen Modifikation vorliegen muss. Die Röntgenstrukturanalyse von Dipeptiden, die aus wässrigen Lösungsmitteln umkristallisiert wurden, zeigt ein scharfes Muster, das auf eine hohe Kristallinität schließen lässt. Kristallisiert man aus wasserfreien Lösungsmitteln um, zeigt die Röntgenstrukturanalyse ein breites Muster, was Rückschlüsse auf amorphe Strukturen erlaubt.

##### 4.4.3.2.2 Temperatur

Inoue *et al.*<sup>28</sup> beschreiben mit Benzaldehyd als Substrat die besten Ausbeuten und Selektivitäten bei einer Temperatur von  $-20^{\circ}\text{C}$ . Da die ionische Flüssigkeit aber mit Absinken der Temperatur immer viskoser wird, wurde die Reaktion nach Jackson *et al.*<sup>50</sup> durchgeführt, die ein Temperaturoptimum von  $4^{\circ}\text{C}$  beschreiben.

<sup>50</sup> Jackson, W.; Jayatilake, G.; Matthews, B.; Wilshire, C. *Aust. J. Chem.* **1988**, 41, 203-213.

## 4.4.3.2.3 Cyanierungsreagenz

In der Literatur wurden nur Synthesen mit wasserfreier Blausäure<sup>28,29,26,51</sup> und Acetoncyanhydrin<sup>38</sup> als Cyanidüberträger gefunden.

Bei den hier beschriebenen Versuchen wurde TMSCN als Cyanierungsreagenz gewählt, da es in der Handhabung angenehmer ist, als Blausäure.

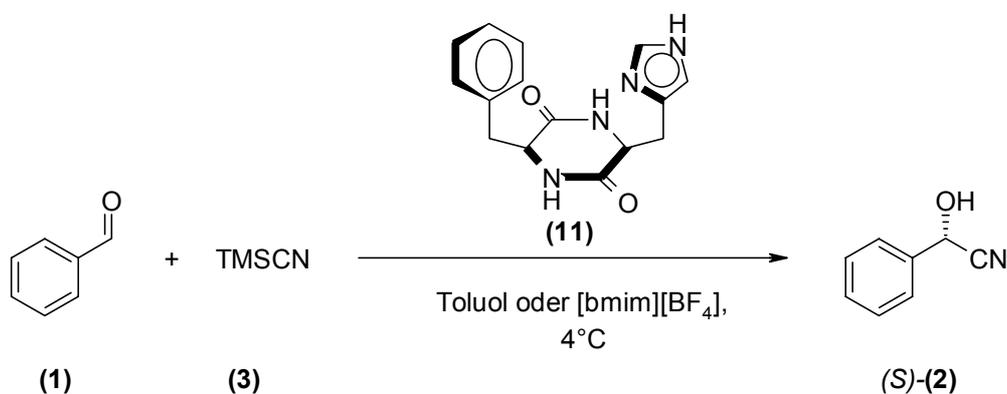
4.4.3.2.4 Cyanhydrin-Synthesen mit *cyclo[(S)-Phe-(S)-His]* (**11**)

Abb. 43

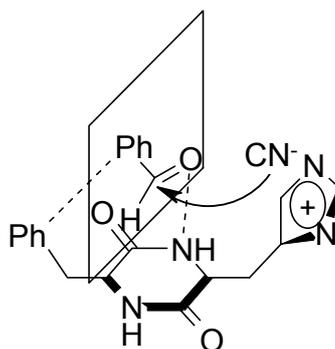
Das Dipeptid (2 mol%) wurde im Reaktionskolben vorgelegt und das Lösungsmittel zugegeben. In beiden Fällen (Toluol, *IL*) war der Katalysator unlöslich (heterogene Katalyse). Anschließend wurde 1 *eq.* Benzaldehyd zugegeben und eine Stunde später 2 *eq.* TMSCN hinzugefügt. Die Reaktionstemperatur wurde zwischen 0-4°C gehalten und nach 21 h konnte das (*S*)- $\alpha$ -Hydroxybenzylacetonitril enantiomerenangereicht isoliert werden (Abb. 43).

Das isolierte Produkt wurde direkt mit Acetylchlorid derivatisiert (Kap. 4.5.2) und der Enantiomerenüberschuss mittels HPLC bestimmt.

<sup>51</sup> Mori, A.; Ikeda, Y.; Kinoshita, K.; Inoue, S. *Chem. Lett.* **1989**, 12, 2119-2122.

Die Selektivität der Cyanhydrinsynthese mit dem Katalysator **(11)** wird drei Faktoren zugeschrieben<sup>28</sup> (Abb. 44):

- 1) Die Carbonylgruppe des Benzaldehyd koordiniert mit der NH-Gruppe des Piperazindionringes und wird dadurch über eine Wasserstoffbrückenbindung an den Katalysator gebunden.
- 2) Der Phenylring des Dipeptids geht mit dem aromatischen System des Benzaldehyd eine „ $\pi$ - $\pi^*$ -stacking“-Wechselwirkung ein. Dadurch ist erklärbar, dass aliphatische Aldehyde im Vergleich zu aromatischen nur sehr geringe Selektivitäten zeigen.
- 3) Der basische Imidazolteil generiert das Cyanid-Ion und bindet es ionisch. So ist eine Übertragung an den „fixierten“ Aldehyd möglich. Die Generierung des ionischen Imidazolteils ist bei der Reaktion mit HCN beschrieben. Ob dieser Effekt auch bei Reaktionen mit TMSCN auftritt ist unklar.



**(15)**

Abb. 44

Eine mögliche Erklärung dafür, dass diese Reaktion mit TMSCN ebenfalls stereoselektiv abläuft, könnten Spuren von Wasser in dem Reaktionsgemisch sein. Dadurch wird aus TMSCN Blausäure gebildet, die mit dem Benzaldehyd in dem oben genannten Übergangszustand reagiert. Das so entstandene Zwischenprodukt enthält am O-Atom eine negative Ladung, die nicht abgesättigt wird, sondern weitere TMSCN-Moleküle zu Blausäure zersetzt.

### 4.4.3.3 Ergebnisse

Umkristallisation	Lösungsmittel	Temperatur [°C]	Ausbeute [%]	Selektivität [ee %]
Wasser	Toluol	-20	30	< 1
wasserfreies MeOH	Toluol	4	26	67
wasserfreies MeOH	[bmim][BF <sub>4</sub> ]	4	64	39

Abb. 55

Es konnte sowohl bei der Cyanhydrinsynthese in Toluol, als auch in der *IL* [bmim][BF<sub>4</sub>] (*S*)- $\alpha$ -Hydroxybenzolonitril enantiomerenangereichert isoliert werden.

Bei der Reaktion mit dem cyclischen Dipeptid (**11**) und Toluol als Lösungsmittel konnten nur mäßige Ausbeuten (26 %) beobachtet werden. Mittels HPLC wurde eine Enantiomerenüberschuss von 67 % ermittelt.

Bei Verwendung von [bmim][BF<sub>4</sub>] als Lösungsmittel waren die Ausbeuten besser (64 %), jedoch konnte nur ein Enantiomerenüberschuss von 39 % isoliert werden. Der Abfall in der Selektivität bei *IL* ist wahrscheinlich durch Einflüsse des Lösungsmittels erklärbar.

Ebenfalls zeigte sich, dass bei Umkristallisation aus Wasser, trotz Senkung der Temperatur auf -20°C keine Selektivitäten erreicht werden konnten.

## 4.5 Derivatisierungen

Die Bestimmungen der Enantiomerenüberschüsse erfolgten über HPLC-Analyse der entsprechenden Acetyl-Derivate.

Da die Cyanhydrinsynthesen mit TMSCN durchgeführt wurden, entstand das entsprechende TMS-geschützte Cyanhydrin. Eine Isolierung des Produkts ist jedoch schwer möglich, da sich die TMS-Ether leicht mit verdünnten Säuren spalten lassen und somit auch eine Reinigung mittels Säulen-Chromatographie schwer möglich ist.

### 4.5.1 Derivatisierung mit *tert*-Butyldiphenylsilylchlorid

Anfangs wurden Derivatisierungen mit *tert*-Butyldiphenylsilylchlorid (TBDPSCI) durchgeführt.<sup>52</sup> Die Hydrolysegeschwindigkeiten von TBDPS-Ethern ist um den Faktor  $10^3$  geringer als die von TMS-Ethern, wodurch eine Reinigung mittels Säulenchromatographie möglich ist, ohne dass es zur Abspaltung der TBDPS-Gruppe kommt. Die Reaktion wurde mit Imidazol als Base, TBDPSCI das Silylierungsreagenz und mit dem Cyanhydrin (**2**) durchgeführt (Abb. 56). Nach Reinigung über Vakuumflashchromatographie wurde das Derivatisierungsprodukt über HPLC-Analyse untersucht. Als stationäre Phase diente ein Zelloxiderivat auf Kieselgel (Chiralcel OD; n-Hexan : Isopropanol = 99 : 1; 0.8 ml/min). Es war jedoch eine Auftrennung der *tert*-Butyldiphenylsilylether (**16**) auf der chiralen Säule nicht möglich (keine Basislinientrennung).

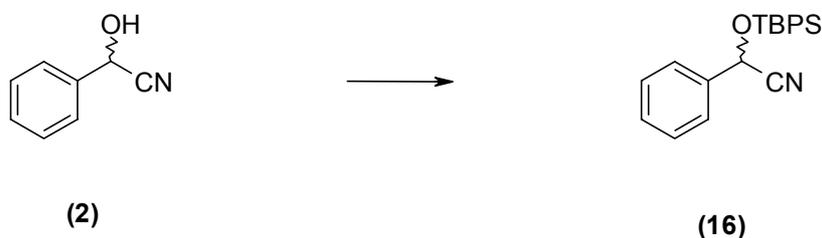


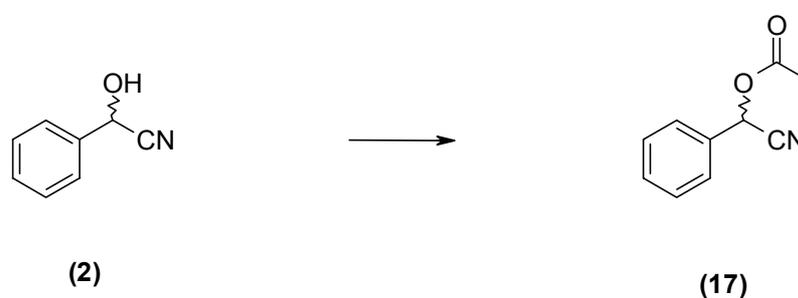
Abb. 56

<sup>52</sup> (a) Kloser, E. *Diplomarbeit*, Institut für Angewandte Synthesechemie, TU Wien, **2004**.

(b) Zandbergen, P.; van den Nieuwendijk, M. C.; Brussee, J.; van der Gen, A.; Kruse, C. G. *Tetrahedron* **1992**, 48, 3977.

#### 4.5.2 Derivatisierungen zum Cyanhydrinacetat (17)

In der Literatur<sup>53</sup> sind Derivatisierungen mit Acetylchlorid beschrieben. Dazu wird das Cyanhydrin (**2**) mit 1.2 *eq.* Acetylchlorid und 3 *eq.* Pyridin als Base bei Raumtemperatur umgesetzt. Nach Extraktion des Rohprodukts wurde mittels Säulenchromatographie das Produkt (**17**) isoliert (*Abb. 57*) und die Enantiomerenüberschüsse mittels HPLC-Analyse bestimmt (Chiralcel OD-H; Heptan : Isopropanol = 95 : 5; 0.5 ml/min). Für die Detektion mittels UV wurde die Absorption bei 254 bzw. 214 nm gemessen.



*Abb.57*

In den unteren *Abb.58* und *Abb.59* sind die HPLC-Analysen der asymmetrischen Cyanhydrinsynthesen, die mit dem cyclischen Dipeptid (**11**) (*Kap.4.4.3.3*) katalysiert wurden dargestellt.

<sup>53</sup> Uang, B.-J.; Fu, I.-P.; Hwang, C.-D.; Chang, C.-W.; Yang, C.-T.; Hwang, D.-R. *Tetrahedron* **2004**, 60, 10479-10486.

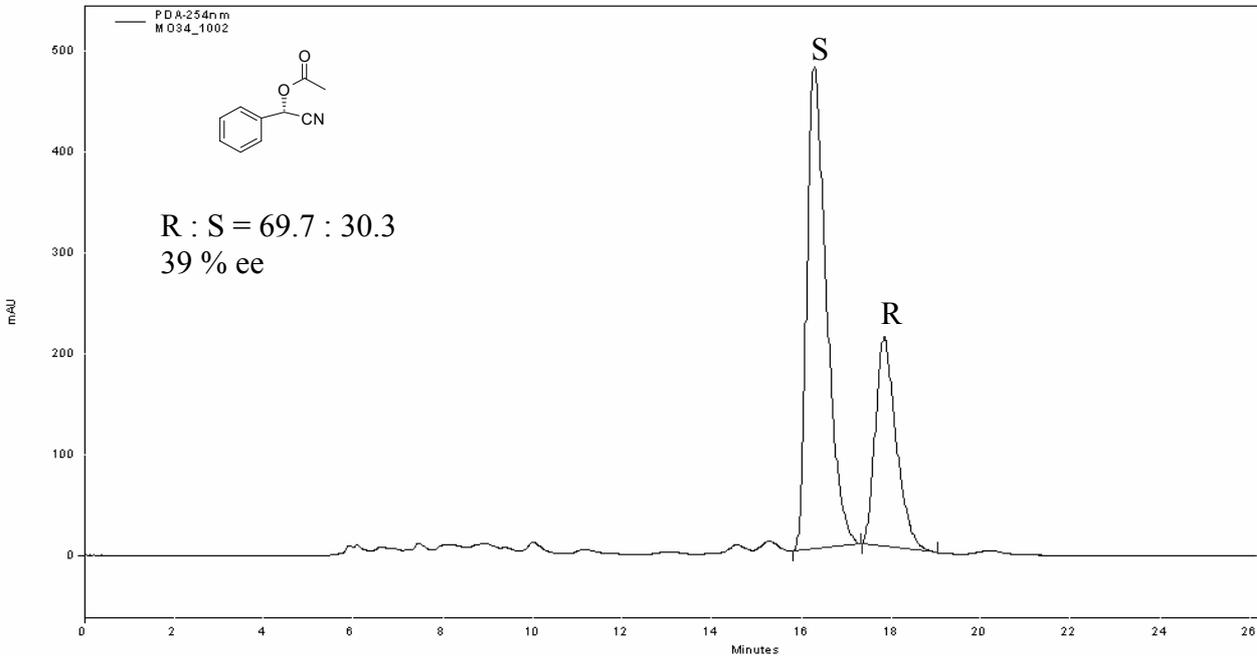


Abb. 58

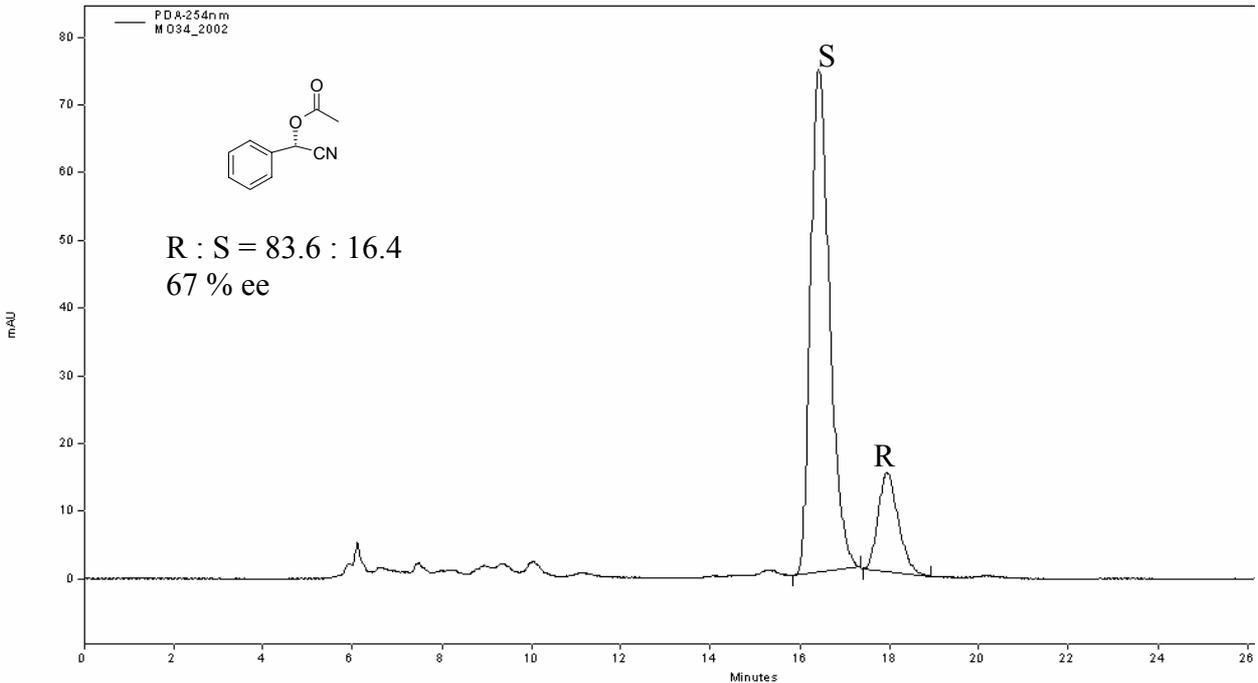


Abb. 59

## 5 Zusammenfassung und Ausblick

Durch mikrowellen-unterstützte Synthesen konnten racemische Cyanhydrine dargestellt werden. Es konnten gute Ausbeuten mit aliphatischen und aromatischen Aldehyden erzielt werden. Bei Verwendungen von Ketonen als Substrat konnte bei Methylvinylketon kein Produkt isoliert werden, bei Acetophenon war die Ausbeute mäßig (20%). Durch Optimierung der Reaktionsbedingungen lässt sich eine Steigerung der Ausbeuten erhoffen.

Recyclierungen der *IL* waren möglich. Es zeigte sich auch, dass die ionische Flüssigkeit eine katalytische Wirkung auf die Reaktion hat, da ein Tropfen ausreichte um die Reaktion in der Mikrowelle durchzuführen.

Es wurde der Einsatz von der chiralen *IL* 1-Methyl-3-[2-[(1,7,7-trimethylbicyclo[2.2.1]hept-2-yl)oxy]ethyl]imidazoliumtrifluoromethylsulfonimid (**11**) als Lösungsmittel in der asymmetrischen Cyanhydrinsynthese untersucht. Eine chirale Induktion unter den gewählten Reaktionsbedingungen war nicht möglich.

Bei Verwendung von TADDOL (**6**) als chiraler Ligand konnten sowohl bei der Reaktion mit Toluol als Lösungsmittel, als auch bei [bmim][BF<sub>4</sub>] / CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> Selektivitäten beobachtet werden. Eine vollständige Abtrennung des Liganden war jedoch nicht möglich. Die Abtrennung des Liganden gelang in der *IL* besser, jedoch waren bei dieser Methode die Ausbeuten und Enantiomerenüberschüsse schlechter als bei der Synthese in Toluol.

Die katalytische Wirkung des Dipeptids *cyclo*[(*S*)-Phenylalanyl-(*S*)-Histidyl] (**11**) konnte mit TMSCN als Cyanierungsreagenz nachgewiesen werden. Bei Verwendung von Toluol als Lösungsmittel konnte nur eine mäßige Ausbeute (26 %), aber ein guter Enantiomerenüberschuss (67 %) isoliert werden. Bei Reaktionen mit [bmim][BF<sub>4</sub>] drehte sich das Ergebnis um. Hier war die Ausbeute höher (64 %) und die Selektivitäten schlechter (39 %).

Diese Methode kann jedoch in Bezug auf Temperatur, Katalysatormenge und Reaktionsdauer noch optimiert werden.

## 6 Experimenteller Teil

### 6.1 Allgemeine Angaben

#### Kernresonanzspektroskopie

NMR-Spektren wurden auf einem Bruker AC 200 ( $^1\text{H}$ : 200 MHz;  $^{13}\text{C}$ : 50 MHz) aufgenommen. Die Messungen erfolgten bei 300K. Die chemischen Verschiebungen sind als  $\delta$ -Werte in ppm angegeben. Die Referenzierung erfolgte automatisch auf die jeweiligen Lösungsmittelpeaks. Die Multiplizitäten der Peaks wurden wie folgt abgekürzt: Singlett (s), Dublett (d), Triplett (t), Quadruplett (q), Dublett auf Dublett (dd) und Multipllett (m).

#### Dünnschichtchromatographie

Es wurden kieselgelbeschichtete DC-Alufolien (60 F<sub>254</sub>, Merck) verwendet. Die Detektion erfolgte im UV-Licht, durch Besprühen mit Molybdätophosphorsäure (5 % in Ethanol) oder durch Eintauchen in eine basische Kaliumpermanganat-Lösung (1 g  $\text{KMnO}_4$ , 20 g  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , 10 ml 5 % ige NaOH, 150 ml  $\text{H}_2\text{O}$ ) und anschließendem Erhitzen.

#### HPLC

Für die Analysen wurde ein Shimadzu-System mit zwei LC-10AD-Pumpen eingesetzt. Die Detektion erfolgte mittels SPD-10AV-UV-Detektor. Als stationäre Phase diente eine Chiralcel<sup>®</sup> OD-Säule.

Weitere Analysen wurden auf einem Thermo Finnigan System mit einer Surveyor LC Pumpe, Autosampler Plus und einem PDA Plus Detektor durchgeführt. Hier diente eine Chiralcel<sup>®</sup> OD-H-Säule als stationäre Phase.

Als Laufmittel wurden Heptan und 2-Propanol in HPLC-Qualität der Firma Merck (LiChrosolv<sup>®</sup>) eingesetzt.

#### Schmelzpunkte

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

**Polarimetrie**

Drehwerte wurden mit dem Perkin-Elmer 241 Polarimeter bestimmt. Die Schichtdicke der Küvette betrug bei allen Messungen 10 cm.

**Reagenzien und Lösungsmittel:**

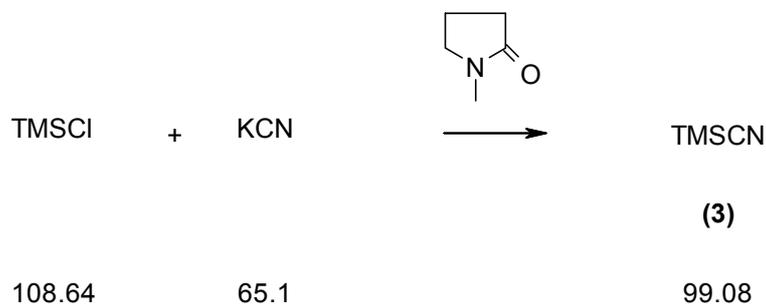
Reagenzien wurden in handelsüblicher Qualität - wenn nicht anders vermerkt – ohne weitere Reinigung verwendet.

Methylenchlorid, Chloroform, Diethylether, Petrolether und Ethylacetat wurden vor der Verwendung destilliert.

**Wasserfreie Lösungsmittel:**

Methylenchlorid wurde über Phosphorpentoxid, Methanol über Magnesium als Trockenmittel destilliert. Diethylether, Tetrahydrofuran, Toluol und Hexan wurden mit Natriumdraht als Trocknungsmittel und Benzophenon als Indikator gewonnen.

## 6.2 Synthese von Trimethylsilylcyanid (3)



### Ansatz

20 g	307.219 mmol	Kaliumcyanid
13.351 g	122.892 mmol	Trimethylsilylchlorid
32 ml		N-Methylpyrrolidinon

### Durchführung

KCN wurde 24 Stunden bei 120°C am Hochvakuum geglüht und N-Methylpyrrolidinon über CaH<sub>2</sub> als Trocknungsmittel abdestilliert.

In einem 250 ml Einhalskolben wurde frisch destilliertes TMSCl und KCN vorgelegt. N-Methylpyrrolidinon wurde zugegeben und anschließend wurde 16.5 Stunden bei 105°C gerührt. Das Produkt **(3)** wurde über eine Vigreux-Kolonne abdestilliert.

### Ergebnis

7.656 g (63 %) gelbliche Flüssigkeit

### Analytik

**Siedepunkt** 115-130°C

Lit.<sup>54</sup> 114-118°C

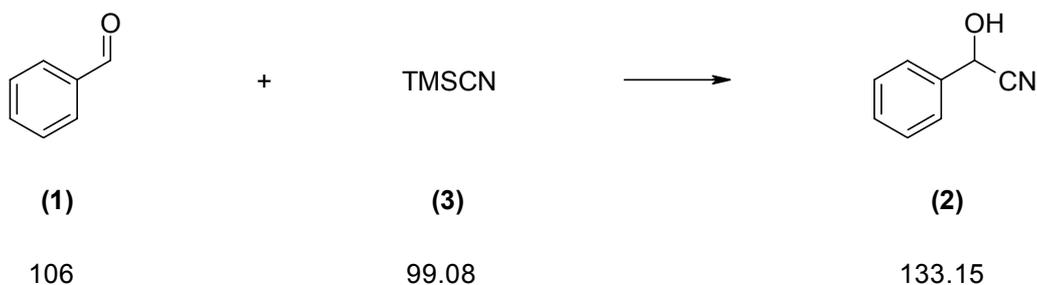
**<sup>1</sup>H-NMR** (200MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ(ppm) = 0.30(s, 9H, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR** (50MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ(ppm) = 127.2(s, CN), -1.7 (t, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

<sup>54</sup> Evans, D. A.; Carroll, G. L.; Truesdale, L. K. *J. Org. Chem.* **1974**, 39, 914.

### 6.3 Synthese von *rac*-(±)- $\alpha$ -Hydroxybenzolonitril (**2**)

#### 6.3.1 Verwendung von [bmim][PF<sub>6</sub>] und [bmim][BF<sub>4</sub>] als Lösungsmittel



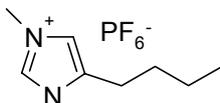
#### Ansatz

106 mg	1 mmol	Benzaldehyd ( <b>1</b> )
0.266 ml	2 mmol	Trimethylsilylcyanid ( <b>3</b> )
0.5 ml		<i>IL</i>

#### Durchführung

In einem 10 ml Kolben wurden 0.5 ml der ionische Flüssigkeit vorgelegt und am Hochvakuum entgast. Unter Stickstoffatmosphäre wurde Benzaldehyd (**1**) in der *IL* gelöst. Anschließend wurde mit TMS-CN (**3**) versetzt und bei Raumtemperatur gerührt. Nach 6 Stunden wurde erneut TMS-CN (**3**) zugetropft. Nach vollständiger Reaktion (24 Stunden) wurde die Reaktionslösung mit Et<sub>2</sub>O extrahiert, das Lösungsmittel am Rotavapor abgezogen. Der so entstandene Rückstand wurde in 2 ml THF aufgenommen und 45 min bei Raumtemperatur mit 2 ml 1M HCl desilyliert. Das 2-Phasengemisch wurde erneut mit Et<sub>2</sub>O extrahiert, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel am Rotavapor abgezogen. Der Rückstand wurde mittels Flash-Chromatographie (6 g Kieselgel, Eluens: PE:EE = 10:1) gereinigt.

### 6.3.1.1 Verwendung von [bmim][PF<sub>6</sub>] als Lösungsmittel



#### Ergebnis

134 mg (81 %) gelbliches Öl

#### Analytik

DC:  $R_f = 0.2$  (PE:EE = 10:1)

<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ (ppm) = 4.06(br s, 1H, OH), 5.46(s, 1H, CH(OH)), 7.40-7.51(m, 5H, H-arom.).

### 6.3.1.2 Verwendung von [bmim][BF<sub>4</sub>] als Lösungsmittel



#### Ergebnis

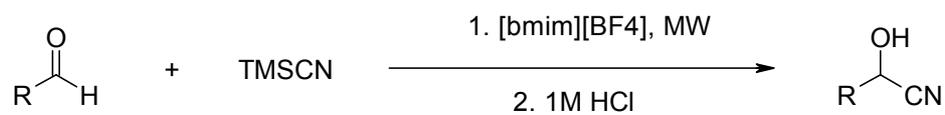
111.3 mg (75 %) gelbliches Öl

#### Analytik

siehe Kap. 6.3.1.1.



### 6.3.2.2 Cyanhydrinsynthesen mit verschiedenen Aldehyden und Ketonen



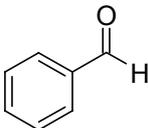
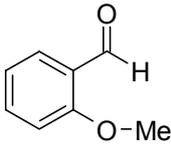
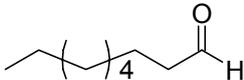
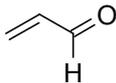
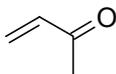
#### Ansatz

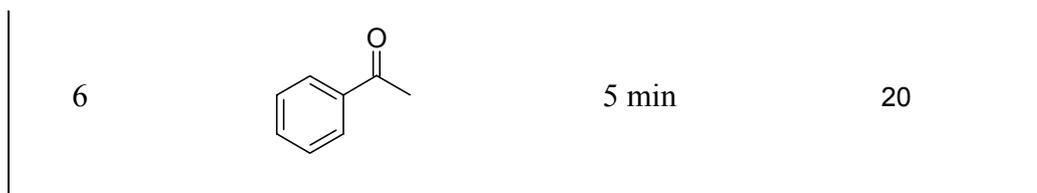
1 mmol	Aldehyd oder Keton
1.5 mmol	Trimethylsilylcyanid ( <b>3</b> )
0.5 ml	<i>IL</i>

#### Allgemeine Durchführung:

siehe Kap. 6.3.2.1.

#### Ergebnisse

Eintrag	Aldehyd	Reaktionszeit	Ausbeute [%]
1		15 sec	98
2		1 min	82
3		5 min	85
4		5 min	72
5		5 min	0

**Analytik** ***$\alpha$ -Hydroxybenzolonitril (Eintrag 1)***DC:  $R_f = 0.44$  (Hexan :EE = 2:1) $^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta(\text{ppm}) = 7.54\text{-}7.42(\text{m}, 5\text{H}, \text{arom. H}), 5.51(\text{s}, 1\text{H}, \text{CH-CN}), 3.33(\text{br. s}, 1\text{H}, \text{OH})$ .***2-Hydroxy-2-(2-methoxyphenyl)acetonitril (Eintrag 2):***DC:  $R_f = 0.38$  (Hexan:EE = 2:1) $^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta(\text{ppm}) = 7.42\text{-}7.37(\text{m}, 2\text{H}, \text{arom. H}), 7.06\text{-}6.96(\text{m}, 2\text{H}, \text{arom. H}), 5.56(\text{d}, 1\text{H}, J=3.91, \text{CH-OH}), 3.51(\text{d}, 1\text{H}, J=3.51, \text{OH}), 3.95(\text{s}, 3\text{H}, \text{CH}_3)$ .***2-Hydroxynananitril (Eintrag 3):***DC:  $R_f = 0.49$  (Hexan:EE = 2:1) $^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta(\text{ppm}) = 4.46(\text{t}, 1\text{H}, J=6.75, \text{CH-OH}), 3.04(\text{br. s}, 1\text{H}, \text{OH}), 1.89\text{-}1.78(\text{m}, 2\text{H}, \text{CH}_2\text{-CH-OH}), 1.27(\text{br. s}, 12\text{H}, \text{aliph. H}), 0.88(\text{s}, 3\text{H}, \text{CH}_3)$ .***2-Hydroxy-3-butenitril (Eintrag 4):***DC:  $R_f = 0.4$  (Hexan:EE = 2:1) $^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta(\text{ppm}) = 5.63(\text{dd}, 1\text{H}, J=17.02, J=1.37, \text{CH}_2\text{-CH}), 5.44(\text{dd}, 2\text{H}, J=10.17, J=1.37, \text{CH}_2\text{-CH}), 4.99(\text{d}, 1\text{H}, J=4.89, \text{CH-CN}), 3.02(\text{br. s}, 1\text{H}, \text{OH})$ . ***$\alpha$ -Hydroxy- $\alpha$ -methylbenzolonitril (Eintrag 6)***DC:  $R_f = 0.54$  (Hexan:EE = 2:1) $^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta(\text{ppm}) = 7.52\text{-}7.18(\text{m}, 5\text{H}, \text{arom. H}); 3.46(\text{br. s}, 1\text{H}, \text{OH}); 1.79(\text{s}, 3\text{H}; \text{CH}_3)$ .

### 6.3.2.3 Recyclierung der IL [bmim][BF<sub>4</sub>]

#### 6.3.2.3.1 Recyclierungsversuche mit der IL [bmim][BF<sub>4</sub>]

##### Ansatz

siehe *Kap. 6.3.2.1*.

##### Durchführung

In einem ausgeheizten Mikrowellenröhrchen wurden 1 mmol Benzaldehyd in [bmim][BF<sub>4</sub>] gelöst und anschließend mit TMSCN (1.5 mmol) versetzt. Die Reaktion wurde in der Mikrowelle durchgeführt (25 W, 1 min, 100°C). Der vollständige Umsatz wurde mittels DC überprüft.

Anschließend wurde das Reaktionsgemisch mit Et<sub>2</sub>O extrahiert, das Lösungsmittel am Rotavapor abgezogen, der Rückstand in 2 ml THF aufgenommen und mit 2 ml 1M HCl 30 min bei Raumtemperatur desilyliert. Es wurde erneut mit Et<sub>2</sub>O extrahiert, bis zur Trockene eingedampft und der Rückstand wurde mittels Flash-Chromatographie (6 g Kieselgel, Eluens: PE:Et<sub>2</sub>O = 8:1) gereinigt.

Die ionische Flüssigkeit wurde vor jedem neuen Ansatz 2.5 h bei 60°C am Hochvakuum regeneriert.

##### Ergebnis

Run	isolierte Ausbeute [%]
1	87
2	88
3	90
4	87
5	0

##### Analytik

siehe *Kap. 6.3.2.1*.

### 6.3.2.3.2 *Recyclierungsversuche mit einem Tropfen [bmim][BF<sub>4</sub>] in 1 ml Hexan*

#### Ansatz

106 mg	1 mmol	Benzaldehyd
0.199 ml	1.5 mmol	Trimethylsilylcyanid
10 mg		[bmim][BF <sub>4</sub> ]
1 ml		wasserfreies Hexan

#### Durchführung

In einem ausgeheizten Mikrowellenröhrchen wurden 10 mg [bmim][BF<sub>4</sub>] vorgelegt und mit 1 ml wasserfreiem Hexan überschichtet. Nun wurde 1 *eq.* Benzaldehyd und 1.5 *eq.* TMSCN zugegeben. Die Reaktion wurde in der Mikrowelle durchgeführt. (50 W, 100°C). Die Vollständigkeit der Reaktion wurde mittels DC geprüft.

Anschließend wurde das Hexan abgezogen und die Lösung wurde mit 2 ml 1M HCl 30 min bei Raumtemperatur desilyliert.

Die Aufarbeitung erfolgte analog dem *Kap. 6.3.2.1.*

Die ionische Flüssigkeit wurde vor jedem neuen Ansatz 2.5 h bei 60°C am Hochvakuum regeneriert.

#### Ergebnis

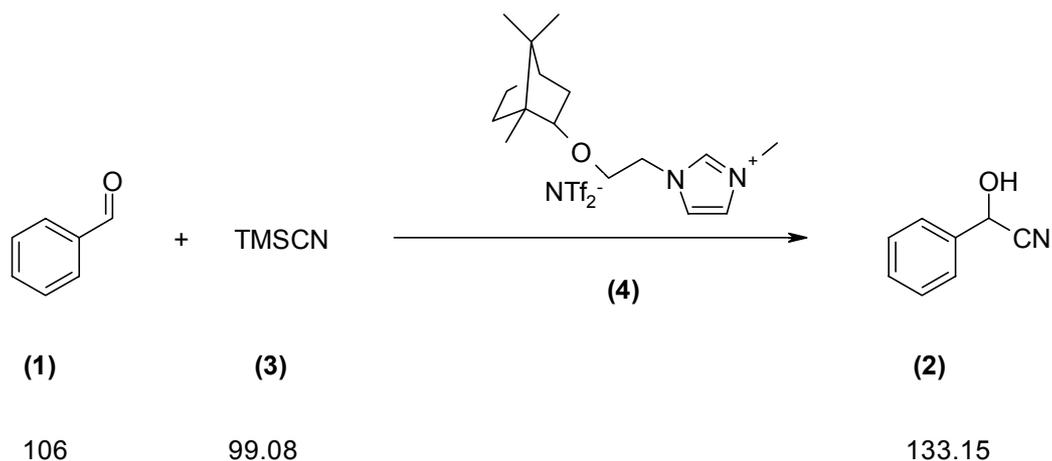
Run	Reaktionszeit [min]	Ausbeuten [%]
1	3	76
2	3	59
3	3	77

#### Analytik

siehe *Kap. 6.3.1.*

## 6.4 Synthese von (R)- bzw. (S)- $\alpha$ -Hydroxybenzolonitril (2)

### 6.4.1 1-Methyl-3-[2-[(1,7,7-trimethylbicyclo[2.2.1]hept-2-yl)oxy]ethyl]imidazoliumtrifluoromethylsulfonimid (4) als Lösungsmittel



#### Ansatz

106 mg	1 mmol	Benzaldehyd
0.266 ml	2 mmol	Trimethylsilylcyanid
0.5 ml		<i>IL</i>

#### Durchführung

*Methode A (bei Raumtemperatur und  $-25^{\circ}\text{C}$ ):*

In einem 10 ml Kolben wurden 0.5 ml der chiralen ionische Flüssigkeit vorgelegt und am Hochvakuum entgast. Unter Stickstoffatmosphäre wurde Benzaldehyd (**1**) in der ionischen Flüssigkeit gelöst. Anschließend wurde 1 mmol TMSCN zugetropft und bei Raumtemperatur bzw.  $-25^{\circ}\text{C}$  gerührt. Nach 6 Stunden wurde erneut 1 mmol TMSCN zugetropft. Nach vollständiger Reaktion (24 Stunden) wurde die Reaktionslösung mit PE extrahiert, der PE wurde am Rotavapor abgezogen. Der so entstandene Rückstand wurde in 2 ml THF aufgenommen und 45 min bei Raumtemperatur mit 2 ml 1M HCl desilyliert. Das

2-Phasengemisch wurde erneut mit Et<sub>2</sub>O extrahiert, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und eingedampft.

Der Rückstand wurde mittels Flash-Chromatographie (6 g Kieselgel, Eluens: PE:Et<sub>2</sub>O = 8:1) gereinigt.

### Ergebnis

Raumtemperatur: 128.4 mg (96 %) gelbliches Öl

-25°C: 23.7 mg (18 %) gelbliches Öl

### Methode B (bei -80°C):

In einem 10 ml Kolben wurden 0.25 ml der chiralen ionische Flüssigkeit und 0.25 ml Et<sub>2</sub>O vorgelegt. Unter Stickstoffatmosphäre wurden 2 mmol TMSCN zugetropft. Es wurde auf -80°C gekühlt und Benzaldehyd zugegeben. Nach vollständiger Reaktion (72 Stunden) wurde die Reaktionslösung mit PE extrahiert und das Lösungsmittel am Rotavapor abgezogen. Der so entstandene Rückstand wurde in 2 ml THF aufgenommen und 45 min bei Raumtemperatur mit 2 ml 1M HCl desilyliert. Das 2-Phasengemisch wurde erneut mit Et<sub>2</sub>O extrahiert, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und eingedampft.

Der Rückstand wurde mittels Flash-Chromatographie (6 g Kieselgel, Eluens: PE:Et<sub>2</sub>O = 8:1) gereinigt.

### Ergebnis

108.8 mg (82 %) gelbliches Öl (mit 2 % Benzaldehyd verunreinigt)

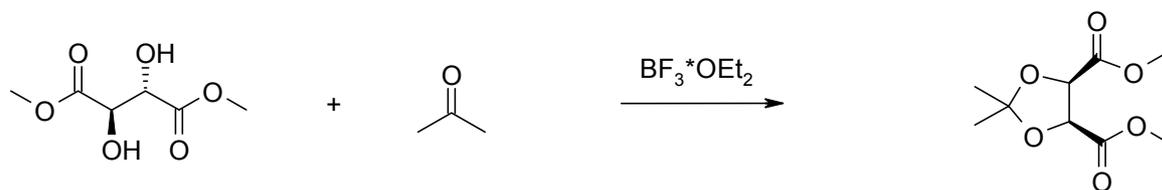
### Analytik

DC: R<sub>f</sub> = 0.44 (Hexan:EE = 2:1)

<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ(ppm) = 3.38(br s, 1H, OH), 5.51(s, 1H, CH(OH)), 7.40-7.54(m, 5H, H-arom.).

## 6.4.2 Synthesen von TADDOL (6)

### 6.4.2.1 Synthese von (*R,S*)-Dimethyl-O,O-isopropylidentartrat (5)



(5)

178.14

58.08

218.21

#### Ansatz

9.329 g	52.374 mmol	( <i>R, S</i> )-Weinsäuredimethylester
94.24 ml		Aceton
4.605 g	32.480 mmol	$\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$

#### Durchführung

In einem 500 ml Dreihalskolben mit Tropftrichter, und Thermometer wurde (*R,S*)-Weinsäuredimethylester vorgelegt und unter Argonatmosphäre in Aceton gelöst. Zu der klaren Lösung wurde 48 %  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  zugegeben, sodass die Temperatur  $30^\circ\text{C}$  nicht überschritt. Die gelbe Lösung wurde 5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, danach wurde sie mit 2N NaOH auf  $\text{pH} = 7$  gestellt. Die Reaktionslösung wurde mit EE extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung und Wasser gewaschen, über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet, filtriert und zur Trockene eingedampft.

Der Rückstand wurde im Vakuum destilliert.

#### Ergebnis

5.637 g (49 %) gelbes Öl

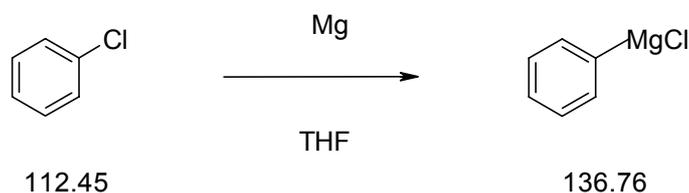
#### Analytik

**Siedepunkt**  $133\text{-}140^\circ\text{C}/19\text{-}22\text{ mbar}$

Lit.<sup>42</sup>  $130\text{-}138^\circ\text{C}/18\text{ Torr}$

**$^1\text{H-NMR}$**  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta(\text{ppm}) = 4.73(\text{s}, 2\text{H}, 2\text{ H-C-O}), 3.75(\text{s}, 6\text{H}, \text{O-C}(\text{CH}_3)_2\text{-O}), 1.42(\text{s}, 6\text{H}, 2\text{ OCH}_3)$ .

### 6.4.2.2 Herstellung der Phenylmagnesiumchloridlösung



#### Ansatz

20 g	117.857 mmol	Chlorbenzol
6.486 g	266.785 mmol	Magnesium
180 ml		wasserfreies THF

#### Durchführung

Vorgetrocknete Magnesiumspäne wurden in einem ausgeheizten 500 ml Dreihalskolben mit Rückflusskühler und Tropftrichter unter Argonatmosphäre vorgelegt und mit 100 ml wasserfreiem THF überschichtet. Es wurde ein Körnchen Jod zugegeben und ein wenig Chlorbenzol, das in 80 ml wasserfreiem THF gelöst wurde, zugetropft. Die Reaktion wurde durch Erwärmen gestartet und das restliche Chlorbenzol zugegeben, sodass die Reaktion stets siedete. Nach vollständiger Zugabe wurde über Nacht auf Rückfluss erhitzt.

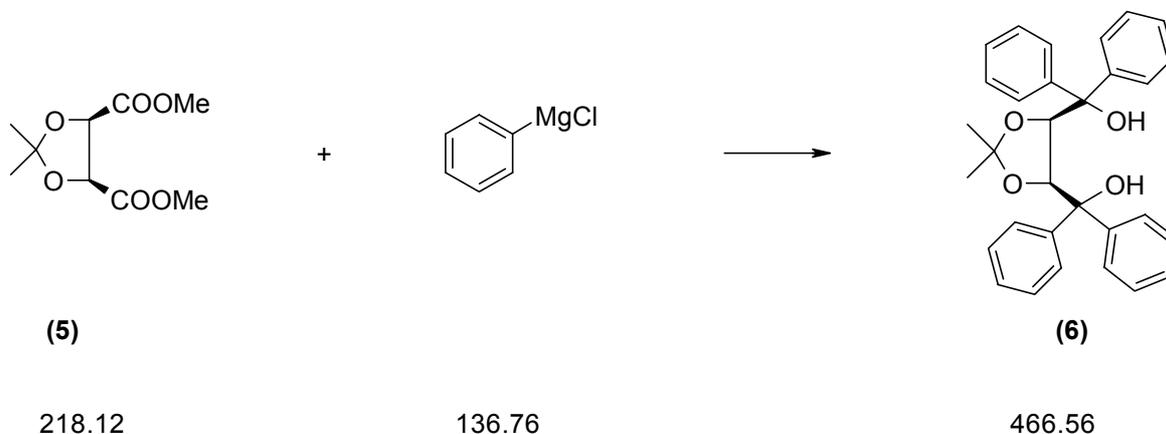
Zur Konzentrationsbestimmung wurde in einem ausgeheizten 10 ml Einhalskolben unter Argonatmosphäre 0.6 ml der Grignard-Lösung vorgelegt, mit 5 ml wasserfreiem THF verdünnt und anschließend ein Körnchen 1,10-Phenanthrolin zur Lösung zugegeben. Die violette Lösung wurde mit einer Stammlösung von 2-Butanol in Toluol auf einen Farbumschlag auf hellgelb titriert.

#### Ergebnis

Aus einem Verbrauch von 0.54 ml bzw. 0.53 ml 1.0117M Lösung von 2-Butanol in Toluol errechnet sich eine gemittelte Konzentration der Grignard-Lösung von 0.902 mol / l.<sup>55</sup>

<sup>55</sup> Watson, S.C.; Eastham, J.F. *J. Organomet. Chem.* **1967**, 165-168.

### 6.4.2.3 Herstellung von (*R,S*)-2,2-Dimethyl- $\alpha,\alpha,\alpha',\alpha'$ -tetrabenzyl-1,3-dioxolan-4,5-dimethanol (TADDOL) (6)



#### Ansatz

4.675 g	21.433 mmol	( <i>R,S</i> )-Dimethyl-O,O-isopropylidene tartrat
104.53 ml	90.303 mmol	Phenylmagnesiumchloridlösung

#### Durchführung

In einem 250 ml Dreihalskolben, versehen mit einem Rückflusskühler, Thermometer und Septum wurde das Grignard-Reagens unter Argonatmosphäre vorgelegt. Die Reaktionslösung wurde in einem Eisbad gekühlt und mit (*R,S*)-Dimethyl-O,O-isopropylidene tartrat versetzt, sodass die Temperatur 20°C nicht überschreitet. Anschließend wurde 2 Stunden auf Rückfluss erhitzt und danach vier Tage bei Raumtemperatur gerührt. Nach vollständiger Reaktion wurde die Reaktionslösung mit gesättigter NH<sub>4</sub>Cl-Lösung auf pH = 7-8 gestellt. Anschließend wurde das Lösungsmittel am Rotavapor abdestilliert, der Rückstand in Wasser aufgenommen und die so entstandene Lösung fünfmal mit EE extrahiert. Die organische Phase wurde zweimal mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und zur Trockene eingedampft.

Der Rückstand wurde mehrere Male mittels Flash-Chromatographie (20-facher Überschuss Kieselgel / mit Triethylamin imprägniert; Eluens: PE:EE = 100:1) gereinigt.

Um noch Spuren von Triethylamin zu entfernen, wurde der Niederschlag in Et<sub>2</sub>O aufgenommen und mit kalter KHSO<sub>4</sub>- und NaHCO<sub>3</sub>-Lösung gewaschen. Anschließend wurde das Lösungsmittel abgezogen und der Niederschlag am Hochvakuum getrocknet.

**Ergebnis**

5.453 g (54.54 %) gelblicher Niederschlag

**Analytik**

**DC:**  $R_f = 0.58$  (Hexan:EE = 85:15)

**Schmelzpunkt** 185-186°C

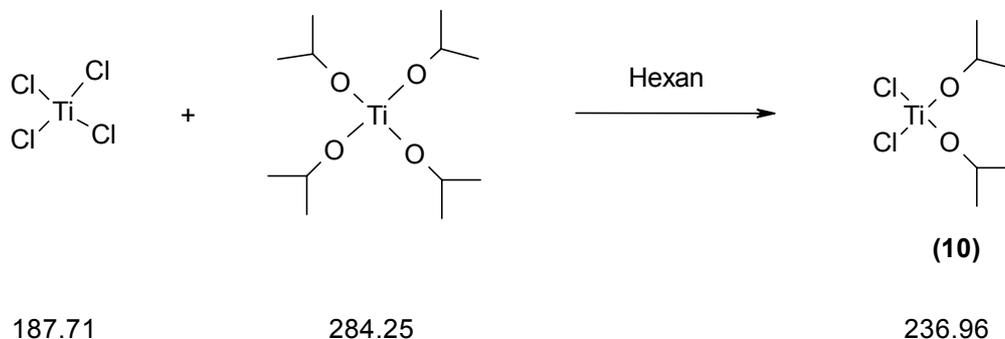
Lit.<sup>42</sup> 190-192°C

$[\alpha]_{20}^D = +55^\circ$ ,  $+53.1^\circ$  ( $c = 1$ ;  $\text{CHCl}_3$ )

**$^1\text{H-NMR}$**  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta(\text{ppm}) = 7.51\text{-}7.18(\text{m}, 20\text{H}, \text{H-arom.})$ ,  $4.56(\text{s}, 2\text{H}, \text{CH-CPh}_2\text{-OH})$ ,  $4.25(\text{s}, 2\text{H}, \text{OH})$ ,  $1.00(\text{s}, 6\text{H}, \text{CH}_3)$ .

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta(\text{ppm}) = 146.2(\text{s}, \text{Phenyl-C})$ ,  $142.9(\text{s}, \text{Phenyl-C})$ ,  $128.9\text{-}127.5(\text{d}, \text{Phenyl-C})$ ,  $109.8(\text{s}, \text{Acetyl-C})$ ,  $81.2(\text{d}, \text{O-CH})$ ,  $78.4(\text{s}, \text{C-OH})$ ,  $27.4(\text{q}, \text{CH}_3)$ .

### 6.4.3 Herstellung von Diisopropoxytitanium(IV)dichlorid (10)



#### Ansatz

2.98 ml	10 mmol	Titan(IV)isopropoxid
1.10 ml	10 mmol	Titan(IV)chlorid
10 ml		wasserfreies Hexan

#### Durchführung

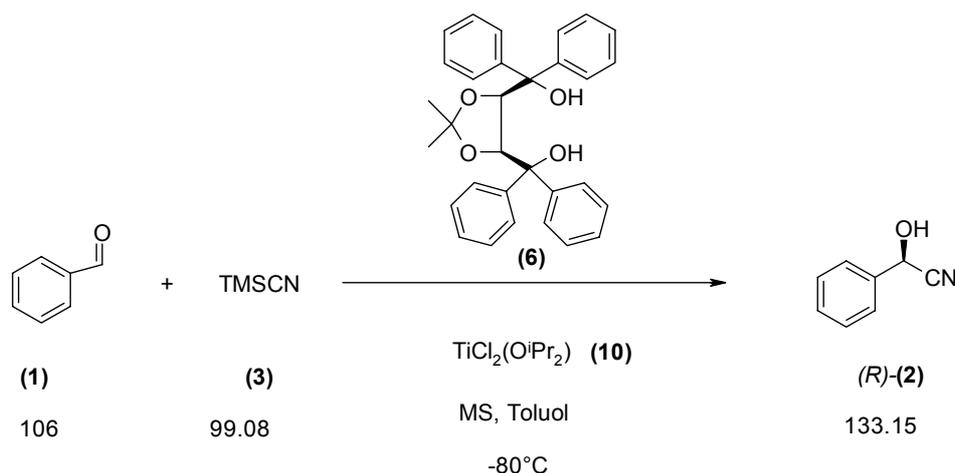
In einem 25 ml Kolben wurde Titan(IV)isopropoxid unter Argonatmosphäre in wasserfreiem Hexan vorgelegt. Nun tropfte man langsam Titan(IV)chlorid bei Raumtemperatur zu. Gegen Ende der Zugabe bildete sich ein farbloser Niederschlag. Anschließend wurde 10 min gerührt und die Reaktionslösung danach über Nacht stehen gelassen. Am nächsten Tag wurde der Niederschlag in der Glove-Box abgenutscht und in wasserfreiem Hexan umkristallisiert. Der farblose Niederschlag wurde abgetrennt und getrocknet.

#### Ergebnis

V1:	1.672 g (35 %)
V2:	2.262 g (48 %)

## 6.4.4 Cyanhydrinsynthesen mit TADDOL (6) als Ligand

### 6.4.4.1 Synthese von (*R*)- $\alpha$ -Hydroxybenzolonitril (2) in Toluol



#### Ansatz

244.4 mg	0.524 mmol	TADDOL (6)
1.4 ml	0.419 mmol	0.3M Diisopropoxytitaniumdichlorid-Lösung in Toluol
0.54 mg	0.513 mmol	geglühtes Molsieb
44.52 mg	0.420 mmol	Benzaldehyd (1)
209.1 mg	2.110 mmol	TMSCN (3)

#### Durchführung

In einem 10 ml Kolben wurde die Katalysatorlösung (10) unter Argonatmosphäre vorgelegt und das in 2ml wasserfreiem Toluol gelöste TADDOL (6) hinzugefügt. Nach einer Stunde Rühren bei Raumtemperatur, wurde Molsieb zur Reaktionslösung zugegeben und auf  $-80^\circ\text{C}$  gekühlt. Bei dieser Temperatur wurde TMSCN (3) und Benzaldehyd (1) zugetropft und 24 Stunden gerührt. Die Reaktionslösung wurde mit einem pH 7 Phosphat-Puffer gequench und 15 min bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde über Hyflo abfiltriert. Das Filtrat wurde mit EE extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wurde am Rotavapor abgezogen.

Der Rückstand wurde mittels Flash-Chromatographie (6 g Kieselgel, Eluens: PE:Et<sub>2</sub>O = 8:1) gereinigt. Der Rückstand war ein Gemisch aus Produkt und Ligand und wurde direkt zur Derivatisierung eingesetzt.

Die Enantiomerenreinheit wurde mittels HPLC-Analyse des acetylich geschützten Produkts bestimmt. Für die Arbeitsvorschrift siehe *Kap. 6.5*.

Der aus der Derivatisierung erhaltene Rückstand wurde mittels Flash-Chromatographie (6 g Kieselgel, Eluens: Et<sub>2</sub>O) gereinigt.

Mit dem erhaltenen Rückstand wurde die HPLC-Analyse durchgeführt.

**Ergebnis:**

70.4 mg (61 %) gelbliches Öl mit 24 % Ligand verunreinigt

**Analytik**

<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ(ppm) = 7.30-7.15(m, 5H; arom. H); 6.34(s, 1H, CH); 2.09(s, 3H, CH<sub>3</sub>).

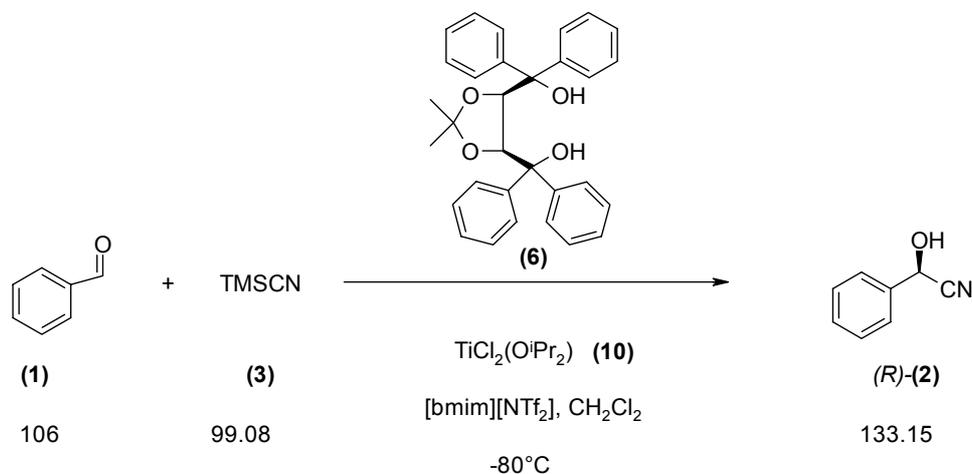
**HPLC-Analyse**

Chiralcel OD; Heptan : Isopropanol = 95:5; 0.5 ml / min; 214 nm

(*R*)-α-Hydroxybenzolonitril: t<sub>R</sub> = 18.2 min

(*S*)-α-Hydroxybenzolonitril: t<sub>R</sub> = 16.6 min

60.5 % ee

6.4.4.2 Synthese von (*R*)- $\alpha$ -Hydroxybenzolonitril (**2**) in [bmim][BF<sub>4</sub>]**Ansatz**

55.12 mg	0.520 mmol	Benzaldehyd ( <b>1</b> )
123.8 mg	0.520 mmol	Titandichloriddiisopropoxid ( <b>10</b> )
302.64 mg	0.649 mmol	TADDOL ( <b>6</b> )
260 mg	2.624 mmol	TMSCN ( <b>3</b> )

**Durchführung**

In einem 10 ml Kolben wurde Titandichloriddiisopropoxid (**10**) unter Argonatmosphäre vorgelegt und in der ionischen Flüssigkeit gelöst. Nun wurde TADDOL (**6**) zugegeben und bei Raumtemperatur 20 min gerührt. Danach wurden 0.5 ml wasserfreies CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> zugegeben, um das TADDOL (**6**) vollständig zu lösen. Die dunkelorange Lösung wurde weitere 45 min gerührt. Anschließend wurde TMSCN (**3**) zugetropft, auf -68°C gekühlt und Benzaldehyd (**1**) zugetropft. Nach 24 h bei dieser Temperatur wurde das CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> am Rotavapor abgezogen und der Rückstand mit PE extrahiert. Der PE wurde zu  $\frac{2}{3}$  am Rotavapor abdestilliert und der entstandene Niederschlag wurde über Hyflo abgetrennt. Das Filtrat wurde zur Trockene eingedampft und der Rückstand in 2 ml THF aufgenommen und 45 min bei Raumtemperatur mit 2 ml 1M HCl desilyliert. Anschließend wurde die Reaktionslösung mit Et<sub>2</sub>O extrahiert und das Lösungsmittel wurde erneut am Rotavapor abdestilliert. Der Rückstand wurde mittels Flash-Chromatographie (6 g Kieselgel, Eluens: PE:Et<sub>2</sub>O = 8:1) gereinigt.

Der so erhaltene Rückstand war ein Gemisch aus Produkt und Ligand und wurde direkt zur Derivatisierung eingesetzt.

Die Enantiomerenreinheit wurde mittels HPLC-Analyse des acetylich geschützten Produkts bestimmt. Für die Arbeitsvorschrift siehe *Kap. 6.5*.

Der aus der Derivatisierung erhaltene Rückstand wurde mittels Flash-Chromatographie (6 g Kieselgel, Eluens: Et<sub>2</sub>O) gereinigt.

Mit dem erhaltenen Rückstand wurde die HPLC-Analyse durchgeführt.

**Ergebnis:**

57.5 mg (33%) gelbliches Öl, mit 8.7 % Ligand verunreinigt

**Analytik**

<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ(ppm) = 7.54-7.43(m, 5H; arom. H); 6.41(s, 1H, CH); 2.17(s, 3H; CH<sub>3</sub>).

**HPLC-Analyse**

Chiralcel OD; Heptan : Isopropanol = 95:5; 0.5 ml / min; 254 nm

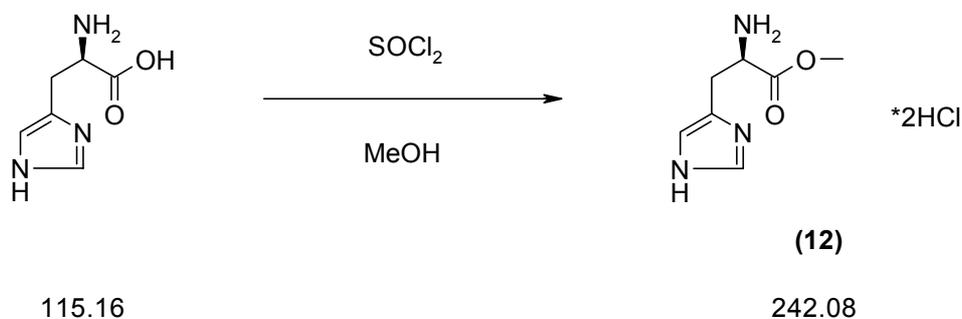
(*R*)-α-Hydroxybenzolonitril: t<sub>R</sub> = 18.1 min

(*S*)-α-Hydroxybenzolonitril: : t<sub>R</sub> = 16.5 min

22.5 % ee

### 6.4.5 Synthese von (3*S*,*cis*)-3-(1*H*-Imidazol-4-ylmethyl)-6-(phenyl-methyl)-2,5-piperazindion (11)

#### 6.4.5.1 Synthese von (*L*)-Histidinmethylester, Dihydrochlorid (12)



#### Ansatz

10 g	86.836 mmol	( <i>L</i> )-Histidin
23.003 g	193.351 mmol	Thionylchlorid
50 ml		wasserfreies MeOH

#### Durchführung

(*L*)-Histidin wurde in einem 250 ml-Dreihalskolben mit Rückflusskühler, Tropftrichter und Thermometer unter Stickstoffatmosphäre in wasserfreiem MeOH suspendiert. Mit einem NaCl / Eis-Bad wurde das Reaktionsgemisch auf  $-10^\circ\text{C}$  gekühlt und langsam Thionylchlorid zugegeben. Nach vollständiger Zugabe wurde über Nacht auf Rückfluss erhitzt. Nach vollständiger Reaktion wurde die Reaktionslösung am Rotavapor zur Trockene eingedampft. Das Rohprodukt wurde mit EtOH digeriert.

#### Ergebnis

13.925 g (89 %) farblose Kristalle

#### Analytik

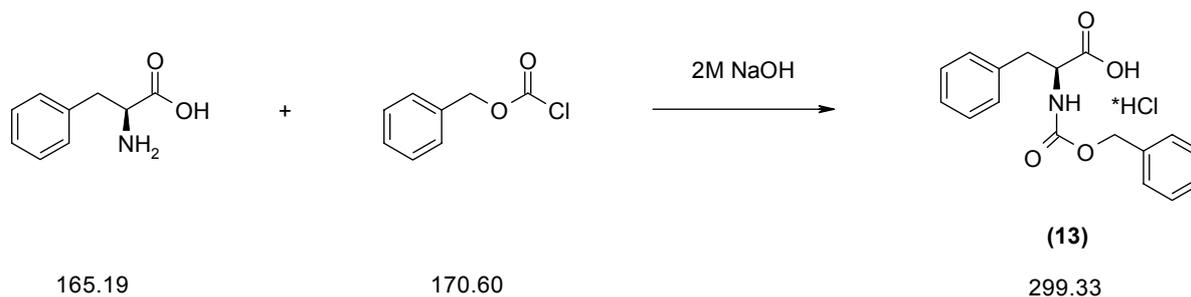
**Schmelzpunkt** 198-200°C

Lit.<sup>46</sup> 200-201°C

**<sup>1</sup>H-NMR** (200 MHz, D<sub>2</sub>O):  $\delta(\text{ppm}) = 8.71(\text{s}, 1\text{H}, \text{NH-CH-N}), 7.45(\text{s}, 1\text{H}, \text{N-CH}), 4.51(\text{t}, 1\text{H}, \text{CH-NH}_2), 3.84(\text{s}, 3\text{H}, \text{CH}_3), 3.50\text{-}3.45(\text{m}, 2\text{H}, \text{Imid.-CH}_2)$ .

**<sup>13</sup>C-NMR** (50 MHz, D<sub>2</sub>O):  $\delta(\text{ppm}) = 168.68(\text{s}, \text{C=O}); 134.18(\text{d}, \text{NH-CH-N}); 126.00(\text{s}, \text{NH-C=CH}); 118.27(\text{d}, \text{NH-C=CH}); 53.89(\text{d}, \text{CH-NH}_2); 51.47(\text{q}, \text{CH}_3); 24.77(\text{t}, \text{Imid.-CH}_2)$ .

### 6.4.5.2 Synthese von (S)-N-[(Phenylmethoxy)carbonyl]phenylalanin (13)



#### Ansatz

10 g	60.536 mmol	(L)-Phenylalanin
11.360 g	66.588 mmol	Chlorameisensäurebenzylester
60 ml		2M NaOH
12.12 ml		6M HCl

#### Durchführung

(L)-Phenylalanin wurde in einem 250 ml-Dreihalskolben mit zwei Tropftrichtern und einem Thermometer vorgelegt und in 30 ml 2M NaOH gelöst. Anschließend wurde auf 0°C gekühlt und simultan Chlorameisensäurebenzylester und NaOH innerhalb von 30 min zugegeben. Nach Ende der Zugabe wurde auf Raumtemperatur erwärmt und über Nacht gerührt. Am nächsten Tag wurde die Reaktionslösung mit 6M HCl sauer gestellt. Der entstandene Niederschlag wurde abgenutscht.

Das Rohprodukt wurde aus  $\text{CHCl}_3$  / PE umkristallisiert.

#### Ergebnis

11.226 g (62 %) farblose Kristalle

**Analytik**

**DC:**  $R_f = 0.7$  (EE : Pyridin : AcOH : Wasser = 240:20:6:11)

**Schmelzpunkt** 124-126°C

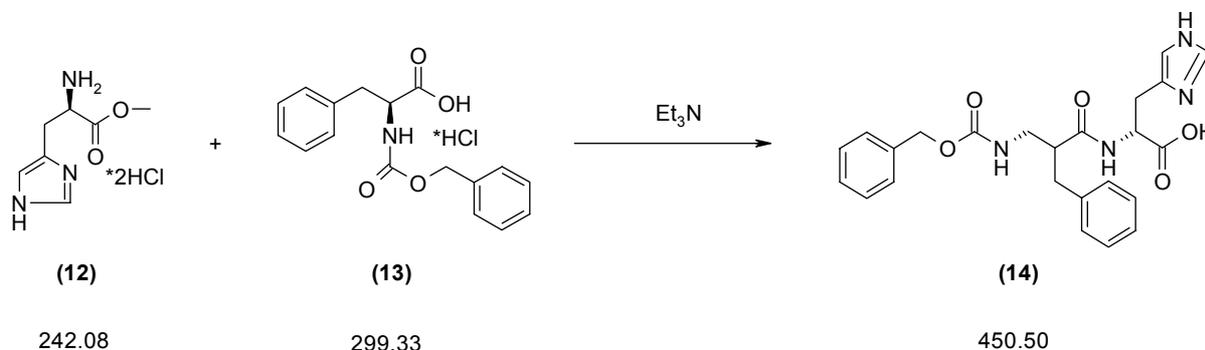
Lit.<sup>56</sup> 123-125°C

**<sup>1</sup>H-NMR** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ (ppm) = 12.35(s, 1H, OH), 7.40-7.29(m, 11H, arom.H's), 5.75-5.71(d, 1H, NH), 5.19-4.96(m, 2H, Ph-CH<sub>2</sub>-O), 4.69-4.66(d, 1H, CH-COOH), 3.34-3.02(m, 2H, Ph-CH<sub>2</sub>-CH-COOH).

**<sup>13</sup>C-NMR** (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ (ppm) = 176.89(s, COOH), 156.45(s, NH-C=O), 136.44/136.23(2s, C-1 vom Benzol), 129.40/128.53/128.16/128.06/126.97 (5d, arom. C's), 67.04(t, O-CH<sub>2</sub>-Ph), 55.71(d, CH-COOH), 37.85(t, Ph-CH<sub>2</sub>-CH-COOH).

<sup>56</sup> Lasse, G.; Weddige, H. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1960**; 636; 144-149.

### 6.4.5.3 Synthese von [2*S*(*R*\*,*R*\*)]-*N*-[(*N*-Phenylmethoxy)carbonyl]phenylalanyl-histidinmethylester (14)



#### Ansatz

5 g	20.654 mmol	( <i>L</i> )-Histidinmethylester Dihydrochlorid ( <b>10</b> )
8.33 ml	60.723 mmol	Triethylamin
5.818 g	19.415 mmol	CBZ-( <i>L</i> )-Phenylalanin ( <b>11</b> )
2.53 ml	19.415 mmol	Chlorameisensäurebutylester
70 ml		wasserfreies THF

#### Durchführung

a) In einem 100 ml Kolben wurde (*L*)-Histidinmethylester, Dihydrochlorid (**12**), in 25 ml wasserfreiem THF suspendiert vorgelegt, Triethylamin zugetropft und 4.5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt.

b) In einem 250 ml Dreihalskolben wurde CBZ-(*L*)-Phenylalanin (**13**) vorgelegt und in 45 ml wasserfreiem THF gelöst. Das Reaktionsgemisch wurde auf  $-25^{\circ}\text{C}$  gekühlt und Triethylamin und Chlorameisensäurebutylester zugetropft. Anschließend wurde 8 min bei  $-20^{\circ}\text{C}$  gerührt und die unter a) vorbereitete Reaktionslösung zugegeben, wobei die Temperatur  $-20^{\circ}\text{C}$  nicht überschritt. Nach vollständiger Zugabe wurde die Reaktionslösung auf  $0^{\circ}\text{C}$  erwärmt und bei dieser Temperatur eine Stunde und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Am nächsten Tag wurde das Lösungsmittel am Rotavapor abgezogen und der Rückstand in 120 ml Wasser und 120 ml EE aufgenommen. Nach Trennung der Phasen wurde die organische Phase mit 10 % wässriger  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ -Lösung, gesättigter NaCl-Lösung, 0.6M wässriger Borsäure, gesättigter NaCl-Lösung und Wasser gewaschen, über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet, filtriert und zur Trockene eingedampft.

**Ergebnis**

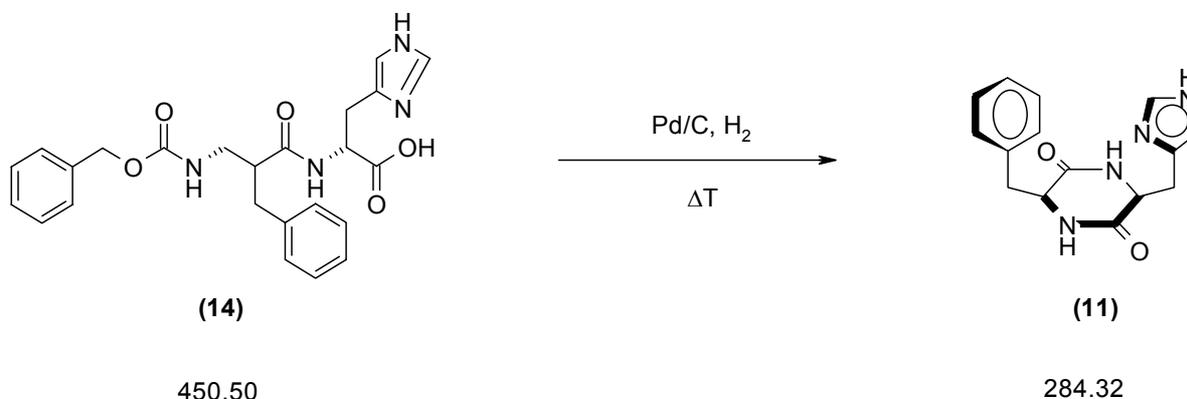
4.9605 g (27.5 %) gelbliches Öl

**Analytik**

**DC:**  $R_f = 0.15$  (EE : Pyridin : AcOH : Wasser = 240 : 20 : 6 : 11)

Der Rückstand wurde ohne weitere Reinigung in die folgende Reaktion (*Kap. 4.4.4.3*) eingesetzt.

#### 6.4.5.4 Synthese von (3*S*,*cis*)-3-(1*H*-Imidazol-4-ylmethyl)-6-(phenyl-methyl)-2,5-piperazindion (11)



#### Ansatz

4.658 g	10.339 mmol	Benzoxycarbonyl-( <i>S</i> )-phenylalanyl-( <i>S</i> )-histidinmethylester ( <b>14</b> )
220 ml		wasserfreies MeOH
0.9224 g		5 % Pd / C

#### Durchführung

Benzoxycarbonyl-(*S*)-phenylalanyl-(*S*)-histidinmethylester (**14**) wurde in wasserfreiem MeOH gelöst und mit 5 % Pd / C versetzt. Die Reaktionsmischung wurde 25 h bei Raumtemperatur unter Wasserstoffatmosphäre (75-70 psi) hydriert.

Danach wurde der Katalysator über Hyflo abgetrennt, Das Filtrat wurde 90 Stunden auf Rückfluss erhitzt. Danach wurde die Lösung auf  $\frac{2}{3}$  ihres Volumens eingedampft, bis ein farbloser Niederschlag ausfiel. Der Niederschlag wurde abfiltriert und getrocknet.

Das Rohprodukt wurde anschließend aus Wasser umkristallisiert.

#### Ergebnis

666.5 mg (23 %) farbloser Kristalle

#### Analytik

**Schmelzpunkt** 252-254°C

Lit.<sup>49</sup> 248-251°C

$[\alpha]_{25}^D = -71.2^\circ$  (c = 2.03; AcOH)

Lit.<sup>28</sup>  $[\alpha]_{25}^D = -72^\circ$  (c = 2; AcOH)

**<sup>1</sup>H-NMR** (200 MHz, DMSO):  $\delta(\text{ppm}) = 8.09(\text{s}, 1\text{H}, \text{Imidazol-CH})$ ;  $7.77(\text{s}, 1\text{H}, \text{Imidazol-CH})$ ;  $7.52(\text{s}, 1\text{H}, \text{CONH})$ ;  $7.13\text{-}7.30(\text{m}, 5\text{H}, \text{arom. H})$ ;  $6.59(\text{s}, 1\text{H}, \text{CONH})$ ;  $4.13(\text{s}, 1\text{H}, \text{Phenyl-}\alpha\text{-CH})$ ;  $3.83(\text{d}, J = 8.61\text{Hz}, 1\text{H}, \text{Imidazol-}\alpha\text{-CH})$ ;  $2.83(\text{s}, 2\text{H}, \text{Imidazol-CH}_2)$ ;  $1.52\text{-}1.63(\text{m}, 1\text{H}, \text{Imidazol-CH}_2)$ .

**<sup>13</sup>C-NMR** (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta(\text{ppm}) = 166.61(\text{s}, \text{CONH})$ ;  $166.05(\text{s}, \text{CONH})$ ;  $136.19(\text{d}, \text{C1-Phenyl})$ ;  $134.90(\text{d}, \text{NH-CH-N})$ ;  $130.12(\text{s}, \text{N-C=CH})$ ;  $128.10, 126.59, 55.25(\text{d}, \text{Phenyl-C's})$ ;  $54.33(\text{d}, \text{C-CH-NH})$ ;  $40.65, 40.24(\text{d}, \text{Piperazindion(CH)-R})$ ;  $39.82(\text{t}, \text{CH}_2\text{-Phenyl})$ ;  $39.40(\text{t}, \text{CH}_2\text{-Imidazol})$ .



Anschließend wurde das Reaktionsgemisch mit Et<sub>2</sub>O extrahiert, der Et<sub>2</sub>O abgezogen und der Rückstand mittels Flash-Chromatographie (6 g Kieselgel, PE:Et<sub>2</sub>O = 8:1) gereinigt.

Der so erhaltene Rückstand wurde direkt zur Derivatisierung eingesetzt. Für die Arbeitsvorschrift siehe *Kap. 4.5.2*. Der aus der Derivatisierung erhaltene Rückstand wurde mittels Flash-Chromatographie (6 g Kieselgel, Eluens: PE:Et<sub>2</sub>O = 20:1) gereinigt.

Mit dem erhaltenen Rückstand wurde die HPLC-Analyse durchgeführt.

## Ergebnis

	Wasserfreies Toluol	[bmim][BF <sub>4</sub> ]
Ausbeuten	45.2 mg (26 %)	111.8 mg (64 %)
ee [%]	67.2	39.4

## Analytik

DC: R<sub>f</sub> = 0.58 (Hexan:EE = 2:1)

<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ(ppm) = 7.55-7.44(m, 5H, H-arom.), 6.41(s, 1H, Ph-CH), 2.17(s, 3H, CH<sub>3</sub>)

## HPLC-Analysen

### Toluol als Lösungsmittel

Chiralcel OD-H; Heptan : Isopropanol = 95:5; 0.5 ml / min; 254 nm

(R)-α-Hydroxybenzolonitril: t<sub>R</sub> = 17.8 min

(S)-α-Hydroxybenzolonitril: t<sub>R</sub> = 16.3 min

39.4 % ee

### [bmim][BF<sub>4</sub>] als Lösungsmittel

Chiralcel OD-H; Heptan : Isopropanol = 95:5; 0.5 ml / min; 254 nm

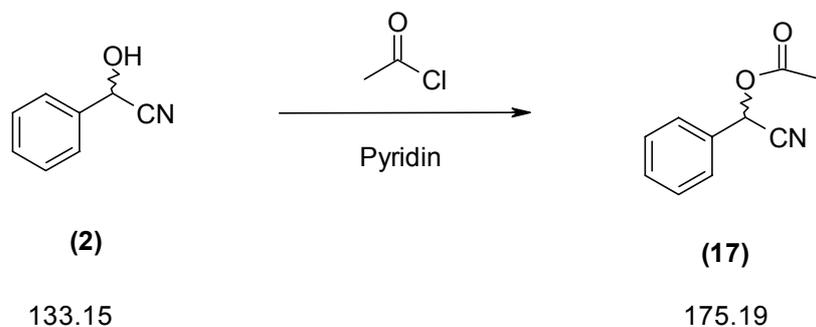
(R)-α-Hydroxybenzolonitril: t<sub>R</sub> = 17.9 min

(S)-α-Hydroxybenzolonitril: t<sub>R</sub> = 16.4 min

67.2 % ee

## 6.5 Derivatisierung

### Synthese von $\alpha$ -(O-Acetyl)benzolacetonitril (17)



#### Ansatz

1 eq.	$\alpha$ -Hydroxybenzolacetonitril (2)
1.06 eq.	Acetylchlorid
3 eq.	Pyridin

#### Allgemeine Arbeitsvorschrift

Zur Derivatisierung wurde die Lösung von 1 eq.  $\alpha$ -Hydroxybenzolacetonitril in wasserfreiem  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  mit 1.2 eq. Acetylchlorid und 3 eq. Pyridin versetzt und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Nach vollständiger Reaktion wurde die Reaktionslösung auf Wasser gegossen, mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  extrahiert und zweimal mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen. Die organische Phase wurde über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel am Rotavapor abdestilliert.

#### HPLC-Analyse

Chiralcel OD-H

Heptan : *i*-Propanol = 95:5

0.5 ml / min

## 7 Abkürzungsverzeichnis

AcOH	Essigsäure	<i>N</i>	normal
arom.	aromatisch	NaCl	Natriumchlorid
[bmim]	1-Butyl-3-methylimidazolium	Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	Natriumcarbonat
CaH <sub>2</sub>	Kalziumhydrid	NaHCO <sub>3</sub>	Natriumhydrogencarbonat
CBZ	Benzyloxycarbonyl	NaOH	Natronlauge
CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	Dichlormethan	Na <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	Natriumsulfat
CHCl <sub>3</sub>	Chloroform	NH <sub>4</sub> Cl	Ammoniumchlorid
DC	Dünnschichtchromatographie	NMR	Kernresonanzspektroskopie
ee	Enantiomerenüberschuss	[omim]	1-Methyl-3-octylimidazolium
[emim]	1-Ethyl-3-methylimidazolium	PE	Petrolether
Et <sub>2</sub> O	Diethylether	[pmim]	1-Methyl-3-propylimidazolium
EE	Ethylacetat	TADDOL	( <i>R,S</i> )-2,2-Dimethyl- $\alpha,\alpha,\alpha',\alpha'$ -tetrabenzyl-1,3-dioxolan-4,5-dimethanol
EtOH	Ethanol		
<i>eq.</i>	Äquivalent(e)		
h	Stunde(n)	TBME	<i>tert</i> -Butylmethylether
HCl	Salzsäure	THF	Tetrahydrofuran
HPLC	High Performance Liquid Chromatography	TMSCN	Trimethylsilylcyanid
<i>IL</i>	ionische Flüssigkeit	TMSCl	Trimethylsilylchlorid
KCN	Kaliumcyanid		
KHSO <sub>4</sub>	Kaliumhydrogensulfat		
<i>M</i>	molar		
mbar	Millibar		
min	Minute(n)		
ml	Milliliter		
mmol	Millimol		
MeOH	Methanol		

## 8 Literaturverzeichnis

- [1] Böhm, H.-J.; Klebe, G.; Kubinyi, H. *Wirkstoffdesign* Nachdruck der 1. Auflage 1996; Spektrum Akad. Verl. Heidelberg, Berlin, Oxford, **2002**.
- [2] <http://www.chemgapedia.de> Zugriff am 1.5.2006.
- [3] Scott, J.; Hoffmann-LaRoche; zitiert nach Amato I.: Looking Glass Chemistry. *Science* **1992**, 256, 964-966.
- [4] Tomlin C. *Crop Protection Publications; Bungay, Suffolk, UK; 1982*.
- [5] Wulff, W.D.; Tang, P.C. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, 106, 434.
- [6] <http://corporate.basf.com/de/innovationen/preis/2004/basil.htm> Zugriff am 19.4.2006
- [7] Welton, T., *Chem. Rev.* **1999**, 99, 2071.
- [8] (a) Holbrey, J. D., Seddon, K. R., *Clean Prod. Proc.* **1999**, 1, 233.  
(b) Keim, W., Wasserscheid, P., *Angew.Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 3772.
- [9] Bonhôte, P.; Dias, A.-P.; Papageorgiou, N.; Kalyanasundaram, K.; Grätzel  
*Inorg. Chem.* **1996**, 35, 1168.
- [10] Baker, S. N.; Baker, G. A.; Kane, M. A.; Brigh F. V. *J. Phys. Chem. B* **2001**, 105, 9663.
- [11] P., Wasserscheid *Chem unserer Zeit* **2003**, 37, 1, 52-63.
- [12] Hayes, B.L. *Microwave Synthesis – Chemistry at the speed of light*; CEM Publishing; Matthews; **2002**.
- [13] Neas, E.D.; Collins, M.J. *Introduction to Microwave Sample Preparation Theory and Practice*, Kingston, H.M.; Jassie, L.B., Eds., American Chemical Society, **1988**, 2, 7-32.
- [14] Leadbeater, N.E.; Torenius, H.M. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 3145-3148.
- [15] Fraga-Dubreuil, J.; Bazurzeau, J.P. *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 7351-7355.
- [16] Fraga-Dubreuil, J.; Bazurzeau, J.P. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 6097-6100.
- [17] Stefan Pirker; *Diplomarbeit 1990*, Institut für Angewandte Synthesechemie, TU Wien.
- [18] Rosenthaler, D.; *Biochem. Z.* **1908**, 14, 238.
- [19] Klempier, N.; Griengl, H.; Hayn, M. *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 4769-72.
- [20] Noyori, R.; Kitamura, M. *Modern Synthetic Methods R.Sheffold* (Ed.); Springer, Berlin, **1989**, 5, 115.
- [21] Gregory, R. J. H. *Chem. Rev* **1999**, 99, 3649-3682.
- [22] (a) Bolm, C.; Müller, P.; Harms, K. *Acta Chem. Scand.* **1996**, 50, 305-315.

- (b) Bolm, C.; Müller, P. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 1625-1628.
- [23] Callant, D.; Stanssens, D.; de Vries, J. G. *Tetrahedron: Asymmetry* **1993**, 4, 185-188.
- [24] (a) Belokon, Y. N.; Cevada-Cepas, S.; Green, B.; Ikonnikov, N. S.; Khrustalev, V. N.; Larichev, V. S.; Moscalenko, M.A.; North, M.; Orizo, C.; Tararov, V.I.; Tassinazzo, M.; Timofeeva, G. I.; Yashkina, L. V.; *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 3968-3973.
- (b) Belokon, Y.; Flego, M.; Ikonnikov, N.; Moscalenko, M.A.; North, M.; Orizo, C.; Tararov, V.I.; Tassinazzo, M. *J. Chem. Soc.; Perkin Trans. 1* **1997**, 1293-1295.
- (c) Tararov, V.I.; Hibbs, D. E.; Hursthouse, M. B.; Ikonnikov, N. S.; Malik, K. M. A.; North, M.; Orizo, C.; Belokon, Y. N. *J. Chem. Soc.; Chemm. Commun.* **1998**, 387-388.
- [25] Pan, W.; Feng, X.; Gong, L.; Hu, W.; Li, Z.; Mi, A.; Jiang, Y. *Synlett* **1996**, 337-338.
- [26] Abe, H.; Nitta, H.; Mori, A.; Inoue, S. *Chem. Lett.* **1992**, 2443-2446.
- [27] (a) Nitta, H.; Yu, D.; Kudo, M.; Mori, A.; Inoue, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 7969-7975.
- (b) Mori, A.; Nitta, H.; Kudo, M.; Inoue, S. *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 4333-4336.
- [28] Oku, J.; Ito, N.; Inoue, S. *Makromolekulare Chemie* **1982**, 180, 1089.
- [29] Baudequin, C.; Baudoux, J.; Levillain, J.; Cahard, D.; Gaumont, A.-C.; Plaquevent, J.-C. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, 14, 3081-93.
- [30] Shen, Z.-L.; Ji, S.-J.; Loh, T.-P. *Tetrahedron Letters* **2005**, 46, 3137-3139.
- [31] Baleizão, C.; Gigante, B.; Garcia, H.; Corma, A. *Green Chemistry* **2002**, 4, 272-274.
- [32] Effenberger, F.; Schwaemmele, A. *Biocatal. Biotransform.* **1997**, 14, 167-179.
- [33] Fröhlich, R.F.G.; Zabelinskaja-Mackova, A.A.; Fechter, M.H.; Griengl, H. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, 14, 355-362.
- [34] Gaisberger, R.P.; Fechter, M.H.; Griengl, H. *Tetrahedron: Asymmetrie* **2004**, 15, 2959-2963.
- [35] Winkler, F.L. *Liebigs Ann. Chem.* **1832**, 4, 246.
- [36] Bandini, M.; Cozzi, P.; Melchiorre, P.; Umani-Rochi, A. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 3041-3043.
- [37] Casas, J.; Nájera, C.; Sansano, J.M.; Saá, J.M. *Org. Lett.* **2002**, 4, 2589-2592.
- [38] Kobayashi, Y.; Asada, S.; Watanabe, I.; Hayashi, H.; Motoo, Y.; Inoue, S. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1986**, 59, 3, 893-896.
- [39] Reetz, M. T.; Chatziiosifidis, I. *Synthesis* **1982**, 4, 330.
- [40] Rasmussen, J. K.; Steven, M. *Synthesis* **1979**, 7, 523-524.
- [41] Faghihi, K.; Zamani, K.; Mobinikhaledi, A. *Turkish Journal of Chemistry* **2004**, 28, 3, 345-350.

- 
- [42] Beck, A.K.; Bastani, B.; Plattner D.A.; Petter, W.; Seebach, P.; Braunschweiger, H.; Gysi, P.; La Vecchia, L.; *Chimica* **1991**, 45, 238-244.
- [43] Narasaka, K., Iwasawa, N., Inoue, M., Yamada, T., Nakashima, N., Sugimori, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 5340.
- [44] Overman, L. E.; Renaldo, A. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 10, 3949-54.
- [45] Minamikawa, H.; Hayakawa, S.; Yamada, T.; Iwasawa, N.; Narasaka, K. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1988**, 61, 4379-4383.
- [46] Davis, N.C. *J. Biol. Chem.* **1956**, 223, 935-47.
- [47] Blackburn, M.; Kent, H.E.; Hilley, T.H. *J. Chem. Soc., Faraday Trans. I* **1985**, 81, 2207-2214.
- [48] Asada, S.; Kobayashi, Y.; Inoue, S. *Makromol. Chem.* **1985**, 186, 1755-1762.
- [49] Tanaka, K.; Mori, A.; Inoue, S. *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 181-185.
- [50] Jackson, W.; Jayatilake, G.; Matthews, B.; Wilshire, C. *Aust. J. Chem.* **1988**, 41, 203-213.
- [51] Mori, A.; Ikeda, Y.; Kinoshita, K.; Inoue, S. *Chem. Lett.* **1989**, 12, 2119-2122.
- [52] (a) Kloser, E. *Diplomarbeit*, Institut für Angewandte Synthesechemie, TU Wien, **2004**.  
(b) Zandbergen, P.; van den Nieuwendijk, M. C.; Brussee, J.; van der Gen, A.; Kruse, C. G. *Tetrahedron* **1992**, 48, 3977.
- [53] Uang, B.-J.; Fu, I-P.; Hwang, C.-D.; Chang, C.-W.; Yang, C.-T.; Hwang, D.-R. *Tetrahedron* **2004**, 60, 10479-10486.
- [54] Evans, D. A.; Carroll, G. L.; Truesdale, L. K. *J. Org. Chem.* **1974**, 39, 914.
- [55] Watson, S.C.; Eastham, J.F. *J. Organomet. Chem.* **1967**, 165-168.
- [56] Lasse, G.; Weddige, H. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1960**; 636; 144-149.