

Untersuchungen zur regio- und chemoselektiven Funktionalisierung von Gossypol

Dissertation

Zur Erlangung des akademischen Grades

doctor rerum naturalium (Dr. rer. nat.)

der mathematisch-naturwissenschaftlichen Fakultät

an der Universität Rostock

Eingereicht von

Amely Täufer

geboren am 12.08.1990

in Schwerin.

Leibniz-Institut für Katalyse e.V.

an der Universität Rostock

2019

https://doi.org/10.18453/rosdok_id00002615



Dieses Werk ist lizenziert unter einer
Creative Commons Namensnennung - Nicht kommerziell - Keine Bearbeitungen 4.0
International Lizenz.

Gutachter:

1. Prof. Dr. Armin Börner
Leibniz-Institut für Katalyse e.V., Rostock/Universität Rostock
2. Dr. habil. Thomas Werner
Leibniz-Institut für Katalyse e.V., Rostock

Tag der Einreichung: 26.07.2019

Tag der mündlichen Prüfung: 26.11.2019

Inhaltsverzeichnis

Zusammenfassung.....	iii
Selbstständigkeitserklärung.....	v
Danksagung.....	vii
1. Einleitung und Zielsetzung.....	1
2. Theoretische Grundlagen.....	3
2.1. Gossypol.....	3
2.1.1. Struktur.....	3
2.2. Katalyse.....	6
2.2.1. Heterogene Katalyse.....	6
2.2.2. Homogene Katalyse.....	8
2.3. Schutzgruppenchemie.....	8
2.4. Methoden zur Strukturanalyse und Trennung.....	8
2.4.1. NMR-Spektroskopie.....	8
2.4.2. Massenspektrometrie.....	10
2.4.3. Hochleistungsflüssigkeitschromatographie (HPLC).....	11
3. Experimenteller Teil.....	13
3.1. Allgemeine Informationen.....	13
3.2. Analytik.....	13
3.2.1. Analytische Methoden.....	13
3.2.2. Quantifizierungsmethoden.....	14
3.3. Eduktreinigung.....	16
3.3.1. Flüssig-Flüssig-Extraktion.....	16
3.3.2. Entfernen der Essigsäure im Ölpumpenvakuum.....	16
3.3.3. Soxhlet-Extraktion.....	16
3.4. Versuche zur selektiven Funktionalisierung von Gossypol (1).....	17
3.4.1. Synthese von Hydrazonen.....	17
3.4.2. Optimierte Synthese von Apogossypol (15).....	19
3.4.3. Edelmetallkatalysierte Hydrierung von Gossypol (1).....	20
3.4.4. Methylierungen.....	24

3.4.5.	Versuch zur Synthese des Gossypol-Triflats (39).....	26
3.5.	Weitere Funktionalisierung der Gossypol-Derivate	27
3.5.1.	Ausgehend von den Hydrazonen	27
3.5.2.	Ausgehend von Apogossypol (15).....	28
3.5.3.	Ausgehend von Gossoxol (18).....	32
3.5.4.	Ausgehend von den Methylethern	34
3.6.	Versuche zur Synthese von Phosphorliganden	37
3.6.1.	Umsetzung mit PCl_3 zu Apogossypol-Chlorphosphit (49).....	37
3.6.2.	Umsetzungen mit weiteren Phosphinen und P,P-Dichlorphenylphosphinoxid.....	38
3.6.3.	Umsetzung mit (Diethylamino)dichlorphosphin.....	38
4.	Ergebnisse und Diskussion.....	39
4.1.	Extraktion von Gossypol (1) aus seinem Essigsäure-Addukt (1a) und Entfernen von Verunreinigungen.....	39
4.1.1.	Röntgenkristallstrukturanalyse von Gossypol (1).....	40
4.2.	Entwicklung verschiedener Methoden zur selektiven Funktionalisierung von Gossypol.....	43
4.2.1.	Die Aldehydgruppen.....	44
4.2.2.	Schützen der Hydroxygruppen in 6,6'- und 7,7'-Position	70
4.3.	Weitere Funktionalisierung der Gossypol-Präkursoren	88
4.3.1.	Versuch zur selektive Spaltung des Apogossypol-Trimethylenacetals (31).....	88
4.3.2.	Bromierung des Gossoxol-Methylenacetals	90
4.3.3.	Selektive Spaltung des Gossypol-Hexamethylethers (6) und Versuche zur Eliminierung der Aldehydgruppen.....	91
4.3.4.	Edelmetallkatalysierte Hydrierung des Gossypol-Hexamethylethers.....	93
4.4.	Versuche zur Synthese von Phosphorliganden	95
5.	Zusammenfassung und Ausblick	100
6.	Literaturverzeichnis	103
7.	Anhang.....	109
7.1.	Abkürzungsverzeichnis.....	109
7.2.	NMR-Spektren	111
7.3.	Röntgenkristallografische Daten.....	132

Zusammenfassung

Das in Baumwollsaamen mit einem Anteil von bis zu 1,3 % vorkommende Terpen Gossypol weist ein 2,2'-Binaphthol-Grundgerüst auf und stellt aufgrund seiner axial chiralen Struktur einen interessanten Ausgangsstoff für die Synthese von Liganden oder die direkte Komplexierung mit Metallspezies dar. Neben den Hydroxygruppen in 1,1'-Position verfügt dieses Molekül über weitere sauerstoffhaltige funktionelle Gruppen. Im Vordergrund dieser Arbeit stand die Untersuchung dieses Naturstoffs hinsichtlich seiner regio- und chemoselektiven Funktionalisierung, um dessen Eignung für etwaige Ligandensynthesen abzuschätzen. Über derartige Vorhaben ist bisher in der Literatur nichts bekannt. Es gelang zwar nicht, ausgehend von Gossypol selektiv entsprechende 1,1'-Dihydroxyderivate herzustellen, die sich als Präkursoren für die Synthese von Liganden eigneten, jedoch konnten einige neue teil- und vollgeschützte Gossypol-Derivate synthetisiert und vollständig charakterisiert werden.

Abstract

Gossypol is a natural compound occurring in cotton seeds up to an amount of 1.3 %. Due to its 2,2'-binaphthol structure and axial chirality, it is very interesting for ligand synthesis or the direct complexation with metal species. In addition to these useful 1,1'-hydroxy groups, the molecule possesses further oxygen-containing functional groups. Aim of this work was to investigate gossypol regarding its regio- and chemoselective functionalization to assess its suitability for ligand synthesis. So far, there is no evidence for such intentions in the literature. Unfortunately, the preparation of appropriate 1,1'-dihydroxy derivatives of gossypol, which would be suitable as precursors for ligand synthesis, has not been successful, but some partially and also fully protected new gossypol derivatives were synthesized and completely characterized.

Selbstständigkeitserklärung

Ich gebe folgende Erklärung ab:

1. Die Gelegenheit zum vorliegenden Promotionsvorhaben ist mir nicht kommerziell vermittelt worden. Insbesondere habe ich keine Organisation eingeschaltet, die gegen Entgelt Betreuerinnen/Betreuer für die Anfertigung von Dissertationen sucht oder die mir obliegenden Pflichten hinsichtlich der Prüfungsleistungen für mich ganz oder teilweise erledigt.

2. Ich versichere hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig angefertigt und ohne fremde Hilfe verfasst habe. Dazu habe ich keine außer den von mir angegebenen Hilfsmitteln und Quellen verwendet. Die den benutzten Werken inhaltlich und wörtlich entnommenen Stellen habe ich als solche kenntlich gemacht.

Rostock, den 26.07.2019

Amely Täufer

Die vorliegende Arbeit wurde vom 01.09.2014 bis 30.06.2019 am Leibniz-Institut für Katalyse e.V. an der Universität Rostock unter der Anleitung von Dr. Angela Köckritz und Prof. Dr. Armin Börner durchgeführt. Sie wurde vom 01.09.2014-31.08.2017 durch das Zentrale Innovationsprogramm Mittelstand (ZIM) der Arbeitsgemeinschaft industrieller Forschungsvereinigungen „Otto von Guericke“ e.V. (AiF e.V.) gefördert. Nach der Elternzeit wurde die Finanzierung vom 01.09.2017-31.12.2018 durch den Come-Back-Fonds des LIKATs gewährleistet. Der Abschluss der Promotionsarbeit wurde vom 01.01.2019-30.06.2019 durch ein Stipendium der Universität Rostock im Bereich Vielfaltsmanagement gefördert.

1. Gutachter: Prof. Dr. Armin Börner
2. Gutachter: Dr. habil. Thomas Werner

Tag der mündlichen Prüfung: 26.11.2019

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt *Dr. Angela Köckritz* für ihre Bereitschaft zur Betreuung meiner Promotionsarbeit, für die Möglichkeit, dieses interessante Thema zu bearbeiten, für die vielen fruchtbaren und motivierenden Diskussionen sowie ihre Unterstützung und das Vertrauen in meine Fähigkeiten als Chemikerin. *Herrn PD Dr. habil. Andreas Martin* möchte ich an dieser Stelle für die Aufnahme in die Arbeitsgruppe und sein Interesse am Fortschritt meiner Arbeit danken.

Des Weiteren bedanke ich mich zutiefst bei *Prof. Dr. Armin Börner*, der nach *Dr. Martins* Eintritt in den Ruhestand die wissenschaftliche Betreuung meiner Promotionsarbeit und somit die Funktion des Erstgutachters übernommen hat. *Herrn Dr. habil. Thomas Werner* danke ich für die Übernahme des Zweitgutachtens und wertvolle Hinweise für meinen weiteren wissenschaftlichen Werdegang.

Ich bedanke mich in diesem Zusammenhang auch herzlich bei unseren Kooperationspartnern *Dr. Ralf Zuhse* und *Dr. Stephan Quint* von der Chiracon GmbH und *Dr. Vu Dinh Tien* und *Prof. Dr. Tran Khac Vu* von der Hanoi University of Science and Technology (HUST) in Vietnam für die gute Zusammenarbeit und die Entwicklung neuer Ideen und Methoden im „Kampf“ mit Gossypol.

Besonders bedanken möchte ich mich bei *Dr. Katja Neubauer*, *Dr. Jens Deutsch*, *Dr. Anna Kulik*, *Regina Bienert* und *Markus Vogt* für die sehr kollegiale, ja sogar freundschaftliche Zusammenarbeit in Labor und Büro. Ihr standet mir mit Rat und Tat zur Seite, wenn ich mal nicht weiterwusste, habt mich mit eurem Knowhow unterstützt, wo ihr nur konntet und hattet immer ein offenes Ohr, sowohl für Fachliches als auch Privates. Hier können sich auch *Dr. Elka Krалеva*, *Dr. Hendrik Büttner*, *Dr. Diego Jaime*, *Dr. Hanan Atia*, *Dr. Hesham Mena*, *Tom Brunzel* und *Reinhard Eckelt* einreihen. Auch ihr hattet immer eine zündende Idee und einen guten Rat für mich parat; mancher auch einen nie verschwinden wollenden Ohrwurm.

Auch bei allen anderen Kolleginnen und Kollegen, auch den ehemaligen, der *Arbeitsgruppe Wohlrab* und der ehemaligen *Arbeitsgruppe Martin* bedanke ich mich herzlich für die gute Zusammenarbeit und das angenehme Arbeitsklima während meiner Zeit am LIKAT.

Ein ganz großer Dank gebührt den Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern der Analytik-Abteilung. Hier möchte ich besonders *Dr. Christine Fischer*, *Dr. Anke Spannenberg* und *Astrid Lehmann*, die nie lang zögerten, dringende Messungen an meinen unzähligen Proben durchzuführen, und *Susann Buchholz*, die auch ohne Extrawunsch mal ein paar NMR-Scans mehr eingegeben hat, hervorheben.

Ein ganz herzliches Dankeschön geht an *Dr. Dirk Michalik*. Vielen lieben Dank für die vielen, vielen NMR-Messungen, das schier grenzenlose Interesse an meiner Forschung und die viele Zeit, die du aufgebracht hast, um mir bei der Aufklärung meiner Strukturen zu helfen.

Annett Brieskorn und *Dr. Ralf Jackstell* danke ich für die Bereitstellung der präparativen HPLC-Anlage, die für die zahlreichen Probendurchläufe aufgebrauchte Zeit und den Ehrgeiz, meine Proben zufriedenstellend zu reinigen. Ohne eure Hilfe hätte ich so manches meiner Produkte nicht vernünftig charakterisieren können.

Der Firma Creative Quantum, insbesondere *Dr. Marek Checinski*, danke ich für die Durchführung diverser quantenchemischer Rechnungen.

Auch bei *Dr. Jola Pospesch* möchte ich mich für häufiges, sehr geduldiges Zuhören, viel neuen Input und ihre ständige Hilfsbereitschaft bedanken. Man hat immer das Gefühl, du findest für alles eine Lösung.

Von ganzem Herzen danke ich *meiner ganzen Familie*, vor allem aber *meinen Eltern*, für die stetige, bedingungslose Unterstützung in allen Lebenslagen. Ihr habt mich aufgebaut und mich immer und immer wieder ermutigt weiterzumachen, wenn mich mal der Mut verließ. Auch meinen *Schwiegereltern* möchte ich meinen besonderen Dank aussprechen. Ihr habt vor allem in den letzten Monaten, genau wie meine Eltern, viel Zeit, Herzblut und Energie investiert, um unseren *Sohn Hugo* zu betreuen und ihm eine schöne Zeit zu bereiten, während seine Eltern sich im emotionalen Ausnahmezustand „Promotion“ befanden.

Das Beste kommt ja bekanntlich zum Schluss: *Tobi*, der Dank, der dir gebührt, ist nun wirklich schwer in Worte zu fassen. Du hast auf so vielen Ebenen zum Gelingen meiner Doktorarbeit beigetragen: sowohl fachlich, als auch moralisch hast du mir immer wieder geholfen. Du hast mir Inspirationen geliefert und mich, wo du nur konntest, unterstützt. Du hast deine eigenen Interessen und deine Arbeit zurückgestellt, um bei Hugo zu sein, während ich an den Wochenenden Stunde um Stunde am Rechner zugebracht habe, um das Ganze hier vernünftig abschließen zu können. Du hast mir gezeigt, dass wir als Familie alles meistern können. Dafür bin ich dir unendlich dankbar! *Eight days a week!*

Für meinen Ehemann Tobias

Wer glaubt etwas zu sein, hat aufgehört etwas zu werden.

Sokrates

Untersuchungen zur regio- und chemoselektiven Funktionalisierung von Gossypol

Amely Täufer

Leibniz-Institut für Katalyse e.V.

an der Universität Rostock

2019

1. Einleitung und Zielsetzung

Die stoffliche Nutzung nachwachsender Rohstoffe gewinnt neben deren energetischer Nutzung heutzutage immer mehr an Bedeutung. Auch Baumwolle (verschiedene *Gossypium*-Arten) ist ein seit Tausenden von Jahren viel genutzter biobasierter Rohstoff und stellt mit einem Anteil von 86 % die am meisten verwendete Naturfaser weltweit dar.^[1] Im Jahr 2014 lag die Gesamtproduktion von Baumwollfasern bei 26 Mio. Tonnen, die von Seed Cotton (Baumwolle mit anhaftendem Samen) bei ca. 74 Mio. Tonnen in 2017.^[2] Der rohstofflich genutzte Anteil der Samen beträgt nur 10 %.^[1] Davon entfallen 99 % auf den Nahrungs- und Futtermittelsektor, nur 1 % wird stofflich genutzt. Die Baumwollsamensamen enthalten mit einem Anteil von bis zu 1,3 %^[3] ein polyphenolartiges Pigment namens Gossypol (1), welches eine sehr interessante Struktur aufweist (Abb.1-1). Wie eine Reihe anderer Naturstoffe^[4] verfügt das Molekül über eine chirale Achse, ein besonderes Strukturmerkmal, das eine wichtige Rolle in der Entwicklung pharmakologisch wirksamer Substanzen spielt, aber auch Eigenschaften von Reagenzien und Katalysatoren in der asymmetrischen Katalyse entscheidend beeinflussen kann.^[5,6] Die Struktur dieses Moleküls erinnert direkt an ähnliche bereits industriell genutzte, atropisomere Liganden wie BINOL (2) und BINAP (3).^[7-9] Noch größere Strukturähnlichkeit besteht zwischen Gossypol (1) und den ebenso gekrümmten, in 2,2'-Position verknüpften Biarylen VANOL (4) und VAPOL (5).

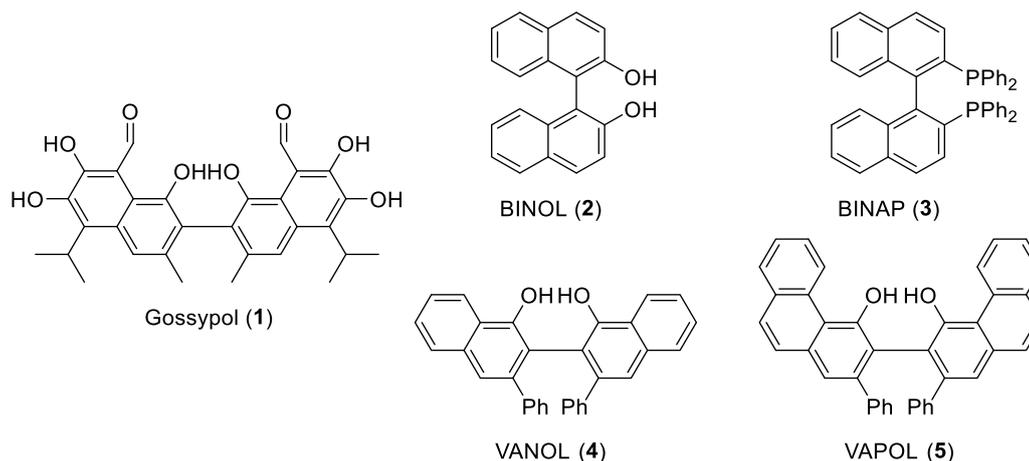


Abbildung 1-1: Strukturformeln der atropisomeren Biaryle Gossypol (1), BINOL (2), BINAP (3), VANOL (4) und VAPOL (5).

Auch Letztere bewiesen großes Potential als chirale Liganden in der asymmetrischen Katalyse. So waren VAPOL-stämmige Katalysatoren beispielsweise enantioselektiver in asymmetrischen Diels-Alder-Reaktionen als die auf linearen Biarylen wie BINOL (2) basierenden Katalysatoren.^[10, 11] All diesen Strukturen ist die 1,1'-Hydroxyfunktion gemeinsam, über die einerseits eine Komplexierung mit zentralen Metallspezies direkt erfolgen kann, die andererseits aber auch eine exzellente Möglichkeit zur weiteren

Synthese von Liganden darstellt. Es liegt nahe, sich dieses Strukturelement der natürlich vorkommenden Verbindung **1** für derartige Vorhaben zu Nutze zu machen. Ein entscheidender Unterschied zu den anderen Biarylen ist jedoch, dass das Gossypol-Molekül über insgesamt sechs Hydroxygruppen und zwei Aldehydfunktionen verfügt, die die Selektivität der Ligandsynthesen drastisch stören und auch bei der Anwendung eines potentiellen Liganden zu unerwünschten Nebenreaktionen führen könnten. In der Literatur sind bisher diverse Reaktionen an **1**, hauptsächlich an den Aldehydgruppen, mit dem Ziel der Entwicklung pharmazeutischer Wirkstoffe beschrieben. Eine Verwendung als Liganden in katalytisch aktiven Komplexen ist nicht bekannt.

Es ist bisher nicht gelungen, die funktionellen Gruppen des Gossypols (**1**) so zu schützen, dass ausschließlich die 1,1'-Hydroxygruppen unverändert vorliegen. Die Anregung zur im Rahmen dieser Arbeit durchgeführten Studie basierte auf einem Übersichtsartikel^[12], in dem ein Syntheseschritt zu einer derartigen Struktur beschrieben wurde (Abb. 1-2, **6** zu **7**). Darauf aufbauend wuchs die Idee zur Nutzung eines solchen Biphenols für die Synthese von Liganden für homogene asymmetrische Übergangsmetallkatalysatoren, beispielsweise durch Einführung von phosphorhaltigen Gruppen. Spätere intensive Recherchen und eigene Experimente zur Herstellung dieser Verbindung (Abb. 1-2, **7**) ergaben jedoch, dass die Angaben fehlerhaft waren und die gewünschte Struktur so nicht erhalten werden konnte.^[13]

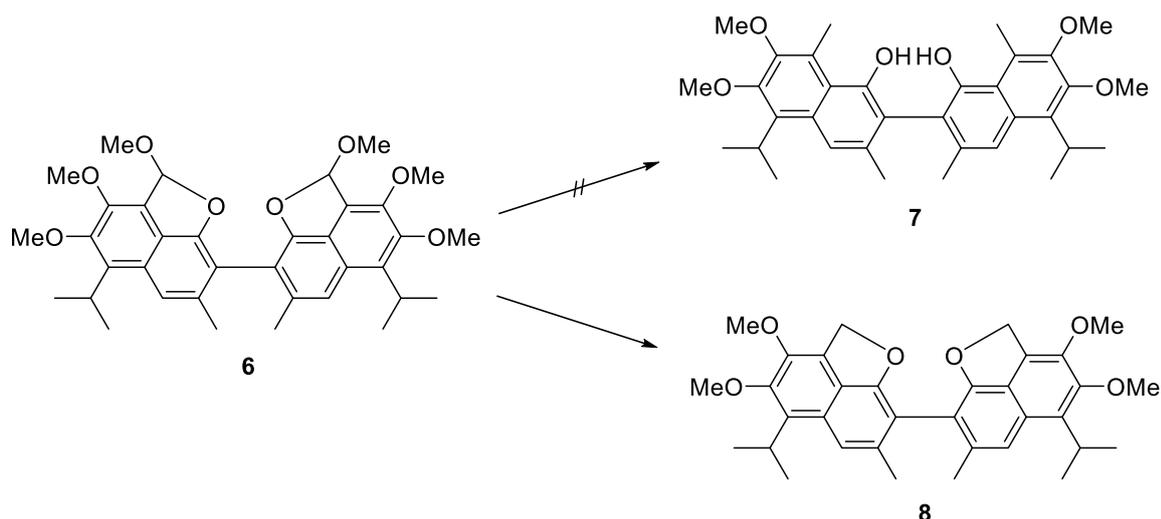


Abbildung 1-2: Pt-katalysierte Hydrierung des Hexamethylethers von Gossypol (**6**) zum in Ref [12] beschriebenen Präkursor Methylapogossypol-Hexamethylether (**7**) und dem laut Originalliteratur [13] wahrscheinlicheren, aber nicht bestätigten Produkt Desoxygossypol-Tetramethylether (**8**).^[12, 13]

Von nun an richtete sich das Hauptaugenmerk der vorliegenden Arbeit auf generelle Untersuchungen zur selektiven Funktionalisierung des Gossypol-Moleküls, um sich diese von der Natur gelieferte besondere Struktur auch für katalytische Zwecke zu Nutze zu machen.

2. Theoretische Grundlagen

2.1. Gossypol

Gossypol (**1**) ist ein leuchtend gelbes Pigment und natürlicher Bestandteil von Baumwollsamensamen, in denen es mit einem Anteil von bis zu 1,3 % vorkommt und erheblich zu deren Giftigkeit beiträgt.^[14-16] Demzufolge ist es ein unerwünschtes Nebenprodukt im Verarbeitungsprozess der Baumwollsamensamen. Der systematische Name dieser komplexen polyphenolartigen Verbindung lautet 2,2'-Bis(8-formyl-1,6,7-trihydroxy-5-isopropyl-3-methylnaphthalen). Es wurde 1886 erstmalig von Longmore beschrieben.^[17] Marchlewski setzte die Untersuchungen 1899 fort.^[18] Sie untersuchten **1** unter anderem auf seine Eignung als Farbstoff, stellten dabei jedoch fest, dass es langfristig nicht lichtstabil ist. In den späten 1930er Jahren folgten viele Untersuchungen von Roger Adams, die entscheidend zur Aufklärung der Struktur und des ungewöhnlichen Reaktionsverhaltens dieser interessanten Verbindung beitrugen.^[13, 19-43] Edwards et. al. bestätigten ca. zwei Jahrzehnte später die von Adams postulierte Struktur von **1** via Totalsynthese.^[44] Nachdem Anfang der 1960er die Wirkung dieser Terpene gegen Tumore entdeckt wurde, erlebte es gewissermaßen eine Rehabilitierung.^[45] Nun wurde es nicht mehr nur als giftiger Nebenbestandteil der Baumwolle, sondern als physiologisch und chemisch nützliches Naturprodukt angesehen. Seitdem liegt der Hauptfokus der Forschung auf dessen medizinischer Anwendung. Große Berühmtheit erlangte Gossypol (**1**) 1978 als reversibles Verhütungsmittel für Männer, woraufhin viele Untersuchungen zum Wirkmechanismus unternommen wurden.^[46-48] Da die Substanz selbst jedoch zu viele schwere Nebenwirkungen hervorrief, unter anderem in einigen Fällen irreversible Unfruchtbarkeit, bestand großes Interesse an der strukturellen Modifizierung des Moleküls und der Synthese entsprechender Derivate.^[49] Hiervon versprach man sich eine Verbesserung der therapeutischen Effekte und eine Verringerung der Toxizität. Infolgedessen wurde zahlreiche Schiff'sche Basen, Ester, Ether und weitere Gossypol-Derivate entwickelt und charakterisiert, von denen viele ungewöhnliche Wirkungen gegen Krankheiten wie Malaria, Krebs, HIV und auch gegen Parasiten zeigen.^[50-54] Unter den synthetischen Gossypol-Derivaten trat übrigens keins hervor, welches hinsichtlich der kontrazeptiven Wirkung eine höhere Aktivität zeigte als **1** selbst.^[49]

2.1.1. Struktur

Die Struktur des Gossypol-Moleküls (s. Abb. 2-1) ist, wie der systematische Name erahnen lässt, recht komplex. Das Grundgerüst bilden zwei Naphthylringe, die über eine Einfachbindung zwischen dem 2- und 2'-Kohlenstoffatom miteinander verbunden sind. Rundherum sind spiegelsymmetrisch insgesamt sechs Hydroxygruppen in 1,1'-, 6,6'- und 7,7'- Position angeordnet. Die Hydroxygruppen in 1,1'-Position, auch Periposition genannt, werden als besonders reaktiv eingestuft. Nach in Auftrag gegebenen

Rechnungen durch die Firma Creative Quantum^[55] wurden unterschiedliche Protonenaffinitäten und daraus resultierende pKs-Werte für die verschiedenen Hydroxygruppen ermittelt.^[56] Darauf wird in Abschnitt 4.2.2.3 näher eingegangen. In 8- und 8'-Position befinden sich Aldehydgruppen, die im Zusammenspiel mit den zuletzt genannten Hydroxygruppen verschiedene Tautomere bilden können. Sie stehen in Verdacht, hauptverantwortlich für die Toxizität von **1** zu sein.^[57] Die Struktur wird durch die Methylgruppen in 3,3'- und die Isopropylgruppen in 5,5'-Position komplettiert. Gossypol (**1**) kann aufgrund der Anordnung seiner sauerstoffhaltigen Substituenten in verschiedenen tautomeren Formen auftreten.^[58] Dieser Umstand trägt maßgeblich zum komplizierten Reaktionsverhalten dieser Verbindung bei. Die drei Haupttautomere bilden die Aldehyd- (Benzoid) **1A**, die Keton- (Chinoid) **1K** und die Lactol-Form (Halbacetal) **1L** (Abb. 2-1). Sowohl Mischformen aufgrund der Dimerstruktur von Gossypol als auch die bei **1L** neu entstandenen asymmetrischen Zentren sowie die an der Enol-Einheit von **1K** möglichen E- und Z-Isomere erschweren die Betrachtungen bezüglich der Reaktionen, der Eigenschaften und der Zersetzung von **1** zusätzlich.

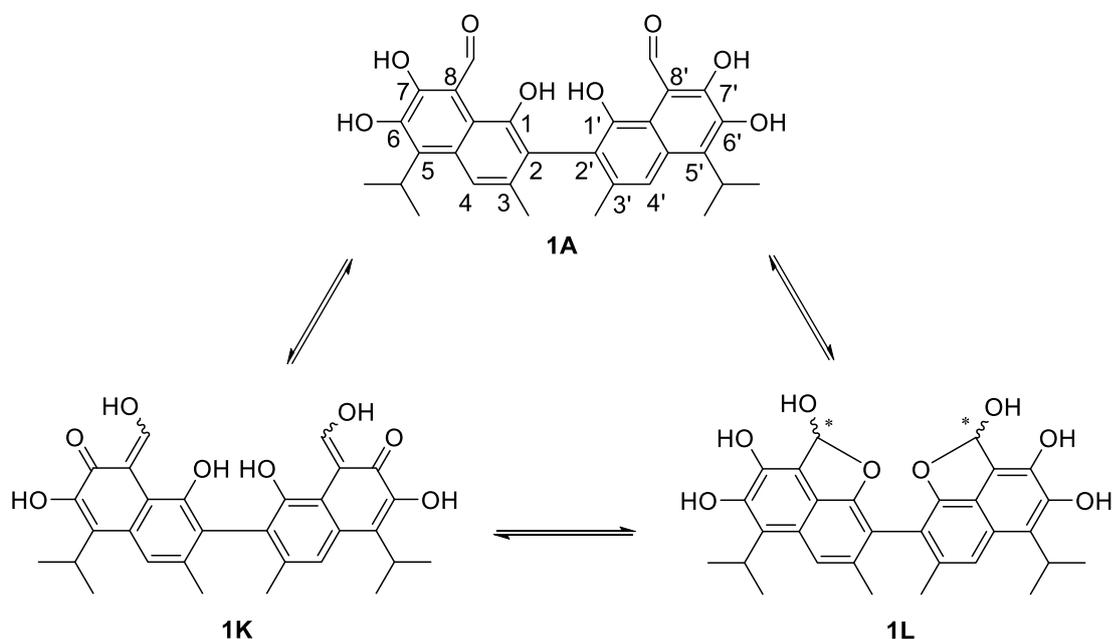


Abbildung 2-1: Symmetrische Tautomere von **1**: Dialdehyd **1A**, Diketon **1K**, Dilactol **1L**.

Das tautomere Gleichgewicht von **1** ist stark lösungsmittelabhängig und konnte mit Hilfe von spektroskopischen Studien, insbesondere NMR- und IR-Spektroskopie, für viele gängige Lösungsmittel aufgeklärt werden.^[59-61] Die Aldehydform **1A** ist das Tautomer, das in Lösungsmitteln wie CHCl₃, Aceton oder Dioxan ausschließlich vorliegt.^[62-64] Die beiden anderen Tautomere **1K** und **1L** existieren bisherigen Erkenntnissen zufolge lediglich als Gemisch mit mindestens einem weiteren Tautomer. In DMSO-d₆ liegt eine Mischung aus **1A** und **1L** vor, wobei sogar **1L** den größten Anteil bildet.^[62] Nur ca. 13 % des Gossypols (**1**) existieren in DMSO als **1A**. Im Gemisch mit D₂O liegt ein kleiner

Anteil sogar als **1K** vor. In Alkoholen ist eine Mischung aus **1A** und **1L** vorhanden, jedoch überwiegt zunächst Tautomer **1A**.^[61] Marciniak et al. fanden heraus, dass durch Ansäuern auf einen pH-Wert ≤ 1 das Gleichgewicht in Richtung der Lactolform **1L** verschoben wird, sodass ausschließlich diese Form vorliegt.^[61] Andere Studien besagen jedoch, dass in niedermolekularen Alkoholen wie MeOH und EtOH die Bildung von Halbacetal- und Acetal-Derivaten des Gossypols (**1**) in verschiedenen tautomeren Formen begünstigt ist, die in wässrigen Lösungen wieder zu **1** hydrolysieren bzw. durch Entfernen des Lösungsmittels unter Bildung seines Dehydratisierungsprodukt namens Anhydrogossypol (**9**) (Abb. 2-2) eliminiert werden.^[65, 66] Zusammenfassend lässt sich aus den sehr ausführlichen Studien schließen, dass die Tautomere **1K** und **1L** in Lösungsmitteln mit ausgeprägten Wasserstoffbrückenakzeptoreigenschaften wie DMSO stabilisiert werden, wohingegen Tautomer **1A** bevorzugt in schwach polaren Lösungsmitteln gebildet wird.^[12, 63]

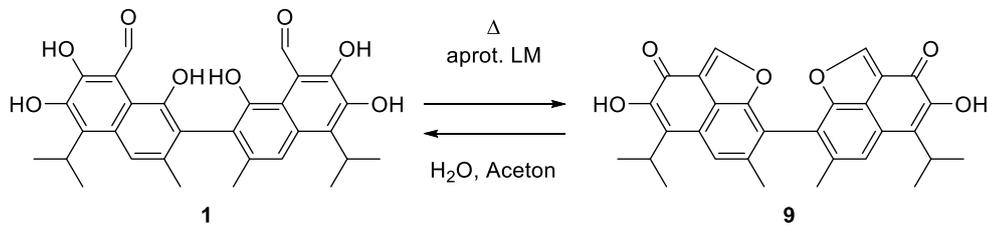


Abbildung 2-2: Umwandlung von Gossypol (**1**) zu Anhydrogossypol (**9**).

Eine imaginäre Trennlinie entlang der 2,2'-C-C-Bindung zwischen den Naphthylringen teilt das Molekül in einen polaren lipophoben Teil mit den Hydroxy- und Aldehydgruppen und einen unpolaren lipophilen Teil mit den Methyl- und Isopropylgruppen. Auch dieses Strukturmerkmal trägt zur Besonderheit von **1** bei. Durch Wechselwirkungen zwischen den Perihydroxygruppen und den Methylgruppen ist die Rotation um die 2,2'-Achse eingeschränkt, was zur Atropisomerie des C_2 -symmetrischen Gossypol-Moleküls führt. Der Diederwinkel zwischen den Naphthyleinheiten in kristallinem Gossypol (**1**) liegt röntgenkristallographischen Untersuchungen zufolge zwischen 70° und 90° .^[67-69]

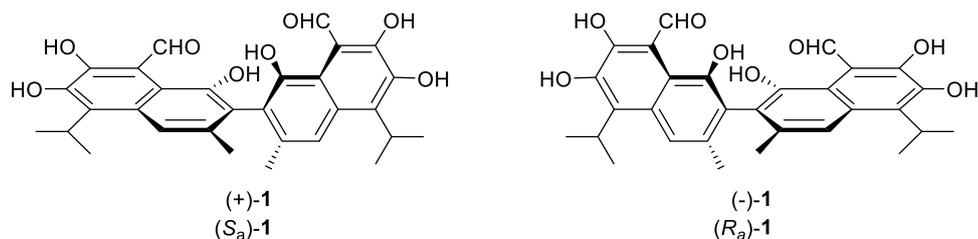


Abbildung 2-3: (+)-Enantiomer von Gossypol (**1**), entspricht (S_a)-Gossypol ((S_a) -**1**) und (-)-Enantiomer von Gossypol, (R_a)-Gossypol ((R_a) -**1**).

Sowohl das (+)- als auch das (-)-Enantiomer (Abb. 2-3) kommen natürlich vor, jedoch ist der Anteil der jeweiligen Form abhängig von der Baumwollsorte.^[70-72] Die Energiebarriere für die Rotationsinversion von **1** liegt computerchemischen Berechnungen zufolge oberhalb von 50 kcal/mol im Grundzustand.^[73] Demzufolge wäre es in seiner Aldehydform unter üblichen Reaktionsbedingungen für eine Derivatisierung nicht thermisch racemisierbar. Die Berechnungen zeigen aber auch, dass die Lactoform **1L** (Abb. 2-1) und das Dehydratisierungsprodukt **9** thermisch racemisieren, da die in einem Ring gebundene Hydroxygruppe die Rotation nicht mehr so stark behindert. Experimentelle Daten belegen, dass in organischen Lösungsmitteln gelöstes **1** bei 160 °C immer noch optisch aktiv, jedoch schon zu **9** umgewandelt ist. Eine vollständige Racemisierung wurde erst bei 190 °C beobachtet. Für **1** konnte in wässriger Lösung, in der die Umwandlung zu **9** unterdrückt ist, bis zu einer Temperatur von 90 °C keine Racemisierung festgestellt werden. Die Enantiomerentrennung lässt sich über die Synthese diastereomerer Schiff'scher Basen realisieren. Tyson et al. zeigten, dass sich das (+)-Phenylalaninmethylester-Derivat mittels präparativer Dünnschichtchromatographie oder Säulenchromatographie in seine Diastereomere trennen lässt und durch anschließende Hydrolyse der getrennten Schiff'schen Basen sowohl (+)- als auch (-)-**1** im Multigramm-Maßstab gewonnen werden können.^[74]

2.2. Katalyse

Der Begriff Katalyse bezeichnet im Allgemeinen den Eingriff einer Substanz, des Katalysators, in eine chemische Reaktion unter Herabsetzung der für die Reaktion notwendigen Aktivierungsenergie E_A und der daraus resultierenden Beschleunigung der Reaktionsgeschwindigkeit bzw. der Geschwindigkeit zur Einstellung des Gleichgewichts.^[75, 76] Der Katalysator nimmt an der chemischen Reaktion teil, geht aber an deren Ende unverändert wieder hervor. Neben der Beschleunigung einer Reaktion kann ein Katalysator aber auch notwendig sein, um eine Reaktion überhaupt zu aktivieren oder die Selektivität hinsichtlich bestimmter Teilreaktionen zu steuern. Generell wird zwischen heterogener und homogener Katalyse unterschieden. Hier ist die molekulare Verteilung des Katalysators im Gemisch aus Reaktanden und ggf. Solvens (homogene Katalyse) oder die Ausbildung von mindestens zwei Phasen von festem Katalysator sowie flüssigen (plus ggf. Solvens) und/oder gasförmigen Reaktanden ausschlaggebend. Im folgenden Abschnitt werden diese beiden Katalyseformen näher betrachtet.

2.2.1. Heterogene Katalyse

In heterogenkatalysierten Reaktionen befinden sich die Reaktanden und der Katalysator in unterschiedlichen Phasen. Die Reaktanden liegen häufig in der Flüssig- oder Gasphase vor, während der Katalysator als Feststoff agiert. Da die Reaktion hier an der Oberfläche des Katalysators stattfindet, spielen neben den chemischen Prozessen auch Ad- und Desorptionsvorgänge sowie Diffusionsprozesse eine entscheidende Rolle. Zu den

Vorteilen der heterogenen Katalyse zählt neben der leichten Abtrennbarkeit und der hohen Temperaturbeständigkeit der Katalysatoren auch die Möglichkeit, diese in kontinuierlich betriebenen Reaktoren einzusetzen, was die Anwendung in der chemischen Industrie so attraktiv macht. Als Nachteil gegenüber homogen katalysierten Reaktionen lassen sich die geringeren Selektivitäten und mögliche Stofftransportlimitierungen anführen.^[77] Die aktive Komponente heterogener Katalysatoren sind oft Metall-Nanopartikel. Da sich der Katalyseprozess an der Oberfläche dieser Partikel abspielt, ist es sinnvoll, sie fein verteilt auf Trägermaterialien aufzubringen, um die Oberfläche zu vergrößern.^[78] Gängige Verfahren zur Herstellung derartiger geträgerter Metallkatalysatoren sind z.B. Co-Fällung (coprecipitation), Imprägnieren, auch Tränken genannt, Imprägnierung bis zur beginnenden Feuchte (incipient wetness) oder auch Abscheidung und Auffällung (deposition precipitation).^[77, 78]

2.2.1.1. Heterogene edelmetallkatalysierte Hydrierung

Der Begriff der Hydrierung bezeichnet im Allgemeinen die Addition von Wasserstoff an Mehrfachbindungen.^[79, 80] So werden häufig C=C-, C=O- oder C=N-Doppelbindungen zu Einfachbindungen hydriert, aber auch C≡C- zu C=C-Bindungen. Da das Wasserstoffmolekül H₂ eine hohe Stabilität aufweist, ist für Hydrierungsreaktionen in der Regel ein Katalysator notwendig. Paul Sabatier und Jean Baptiste Senderens gelten als Pioniere der katalytischen Hydrierung in der organischen Chemie. Für ihre Entdeckung, dass „organische Verbindungen bei Gegenwart fein verteilter Metalle zu hydrieren (hydriert werden), wodurch der Fortschritt der organischen Chemie in den letzten Jahren in hohem Grad gefördert worden ist“, wurde Sabatier 1912 mit dem Nobelpreis ausgezeichnet.^[81] Seitdem hat die Hydrierung vor allem für die Produktion von Bulk- und Feinchemikalien an großer industrieller Bedeutung gewonnen.^[82, 83] Neben Nickel und Cobalt haben sich auch die Edelmetalle als gute Hydrierkatalysatoren bewährt.^[84] Hier sind insbesondere Platin und Palladium hervorzuheben, da insbesondere Palladium, aber auch Platin größere Mengen Wasserstoff im Volumen zu speichern vermögen und dadurch eine hohe Verfügbarkeit des Gases am Reaktionsort gegeben ist.

2.2.2. Homogene Katalyse

In der homogenen Katalyse liegen alle Edukte sowie der Katalysator in der Flüssigphase oder seltener in der Gasphase vor. Sie bilden also ein homogenes Gemisch. Als homogene Katalysatoren können z.B. lösliche Säuren und Basen, organische Verbindungen, lösliche Enzyme und lösliche Übergangsmetallsalze oder -komplexe fungieren.^[75] Insbesondere die homogenen Übergangsmetallkatalysatoren zeichnen sich durch hohe Aktivitäten und Selektivitäten bei milden Reaktionsbedingungen aus. Durch die vollständige Löslichkeit im Reaktionsmedium können im Gegensatz zu heterogenen Katalysatoren alle und nicht nur die an der Oberfläche befindlichen Metallatome katalytisch wirken. Als weiterer Vorteil ist die gute Reproduzierbarkeit der

Katalysatorsynthesen zu nennen. Hier lässt sich beispielhaft der nach dem Nobelpreisträger Sir Geoffrey Wilkinson benannte „Wilkinson-Komplex“ $\text{Rh}(\text{PPh}_3)_3\text{Cl}$ anführen. Dieser lässt sich in guten Ausbeuten aus Rhodiumtrichlorid-Hydrat und Triphenylphosphin herstellen und kann durch die Verwendung anderer Phosphinliganden in seinen sterischen und elektronischen Eigenschaften einfach variiert werden.^[85] Neben all diesen Vorteilen bringt die homogene Katalyse jedoch den Nachteil mit sich, dass sich die Katalysatoren in der Regel nur schwer und unter großem Aufwand abtrennen lassen, weshalb sie sich in den letzten Jahrzehnten in der chemischen Industrie nur langsam gegen die heterogenkatalytischen Prozesse durchsetzen konnten. Der steigende Bedarf an Fein- und Spezialchemikalien, die bevorzugt homogenkatalytisch hergestellt werden, führt jedoch zur ständigen Weiterentwicklung der Recyclingmethoden für homogene Katalysatoren.^[86]

2.3. Schutzgruppenchemie

Der klassischen Definition nach ist eine Schutzgruppe ein Substituent, der eine funktionelle Gruppe während einer Reaktion blockieren soll, damit diese nicht an der besagten Reaktion teilnimmt.^[87] Im Anschluss an die Reaktion sollte die Schutzgruppe leicht wieder abzuspalten sein. Insbesondere in der Synthese polyfunktionaler Moleküle wie Peptide, Oligosaccharide, etc. ist die Schutzgruppenchemie von großer Bedeutung.^[88] So lassen sich vornehmlich sauerstoffhaltige funktionelle Gruppen wie Carbonyl-, Carboxyl- sowie Mono-, Di- und Polyhydroxygruppen, aber auch schwefel-, phosphor und stickstoffhaltige Gruppen verlässlich schützen. Es gibt eine große Bandbreite an Schutzgruppen und diverse Techniken, diese einzuführen. Auch die Abspaltung der Schutzgruppen kann auf unterschiedlichen Wegen erfolgen. Die Methodenauswahl hängt dabei von der entsprechenden Schutzgruppe und der weiteren Molekülstruktur ab. So können nach dem Prinzip der orthogonalen Schutzgruppe verschiedenartige Schutzgruppen in einem Molekül selektiv, also einzeln und in beliebiger Reihenfolge, durch die Anwendung der entsprechenden Spalttechniken wieder entfernt werden.^[88] Die Unterscheidung dieser Methoden richtet sich nach der Labilität der entsprechenden Schutzgruppe gegenüber bestimmten Reaktionsbedingungen. So unterscheidet man folglich säurelabile, basenlabile, enzymlabile, fluoridlabile, oxidationslabile, reduktionslabile und photolabile Schutzgruppen sowie Schutzgruppen, die durch Schwermetallsalze oder -komplexe abgespalten werden.^[89]

2.4. Methoden zur Strukturanalyse und Trennung

2.4.1. NMR-Spektroskopie

Die NMR-Spektroskopie (Nuclear magnetic resonance spectroscopy) ist eine sehr wichtige spektroskopische Methode zur Strukturaufklärung von Molekülen, die auf dem physikalischen Phänomen der magnetischen Kernresonanz von Atomkernen beruht, deren

Kernspin $I \neq 0$ ist.^[90, 91] Die Spins richten sich in einem von außen angelegten Magnetfeld in $2I+1$ Richtungen und somit auf verschiedene Energieniveaus aus. Bei Einstrahlung eines magnetischen Zusatzfeldes mit der richtigen Resonanzfrequenz der magnetischen Wellen werden Übergänge zwischen den verschiedenen Energieniveaus induziert, die als Signal gemessen werden. Für die Strukturaufklärung organischer Moleküle sind die Kerne ^1H , ^{13}C , ^{19}F und ^{31}P besonders wichtig. Diese haben einen Kernspin von $I=1/2$ und dementsprechend zwei Energieniveaus, zwischen denen die Anregung stattfindet.

2.4.1.1. Eindimensionale NMR-Spektroskopie

Die wichtigsten Methoden zur Strukturaufklärung organischer Substanzen stellen die ^1H - und die ^{13}C -NMR-Spektroskopie dar. Diese Verfahren geben vielfach zufriedenstellenden Aufschluss über die Existenz bestimmter funktioneller Gruppen im Molekül. Auch Konstitution und Konfiguration dieser Gruppen können in vielen Fällen aus diesen eindimensionalen Spektren ermittelt werden. In Einzelfällen lassen sich sogar Konformere, z.B. die 1C_4 - und die 4C_1 -Sessel-Konformation von Kohlenhydraten, mit Hilfe von eindimensionalen NMR-Spektren unterscheiden. Als Analysenparameter für die Auswertung derartiger Spektren dienen die Anzahl der Signale, deren chemische Verschiebung, und im Fall des Protonenspektrums die Signalintensitäten und Spin-Spin-Kopplungskonstanten. Informationen über den Grad der ^1H -Substitution an ^{13}C -Kernen liefert das DEPT-Spektrum. Vereinfacht dargestellt erzeugen CH- und CH_3 -Gruppen Signale mit positiver Amplitude, CH_2 -Gruppen Signale mit negativer Amplitude. Quartäre C-Atome erzeugen kein Signal im DEPT-Spektrum. Durch Aufnahme von Subspektren könnten auch CH- und CH_3 -Gruppen voneinander unterschieden werden. Eine detaillierte Beschreibung dieses Verfahrens würde an dieser Stelle jedoch zu sehr in die Tiefe gehen.

2.4.1.2. Zweidimensionale NMR-Spektroskopie

Bei komplexeren Molekülen kann die zweidimensionale NMR-Spektroskopie sehr zur Strukturaufklärung beitragen. Während die eindimensionalen Spektren aus Frequenzachse (Abszisse) und einer Achse für die Signalintensität bestehen, sind es bei einem 2D-NMR-Spektrum zwei Frequenzachsen. Die Intensität entspricht hier der dritten Dimension. Man unterscheidet zwischen J-aufgelösten und (verschiebungs)korrelierten NMR-Spektren. Das 2D-J-aufgelöste Spektrum zeigt den Zusammenhang zwischen chemischer Verschiebung und Kopplungskonstanten. Im 2D-korrelierten Spektrum sind auf beiden Achsen chemische Verschiebungen aufgetragen. ^1H - ^1H - und ^1H - ^{13}C -korrelierte Spektren finden in der Praxis am häufigsten ihre Anwendung. Im Folgenden werden ausschließlich die Experimente vorgestellt, die im Rahmen dieser Arbeit durchgeführt wurden. Ein sehr bekanntes Verfahren ist unter dem Namen COSY (COrelated SpectroscopY) bekannt. Mit diesem Experiment kann ermittelt werden, ob zwei Kerne über skalare Kopplung miteinander verknüpft sind, was die Zuordnung der ^1H -Resonanzen erheblich vereinfacht.

Dies gilt für den Fall der homonuklearen (H,H)-korrelierten Spektren wie auch für (C,H)-korrelierte NMR-Spektren, aus denen abgelesen werden kann, welches Proton mit welchem ^{13}C -Kern über eine Einfachbindung verknüpft ist. Eine weitere Methode zur Bestimmung von heteronuklearen H-C-Korrelationen, die auch in dieser Arbeit angewendet wurde, ist das HSQC-Experiment. Es liefert dieselben Informationen wie das C,H-COSY, jedoch wird aufgrund der inversen Versuchsführung, bei der die empfindlichen ^1H -Kerne nachgewiesen werden, die Nachweisempfindlichkeit wesentlich gesteigert. Dadurch ist es möglich, auch mit geringeren Substanzmengen und kürzeren Messzeiten gute Ergebnisse zu erlangen. Auf das Messprinzip der inversen Versuchsführung wird hier nicht näher eingegangen. In den bisher genannten zweidimensionalen Spektren werden ausschließlich Korrelationen über Einfachbindungen visualisiert, die Kopplungen zwischen Protonen und quartären Kohlenstoffatomen werden jedoch mit diesen Experimenten nicht abgedeckt. Ein Verfahren, das es ermöglicht, Korrelationen über zwei oder drei Bindungen hinweg darzustellen, ist das HMBC (**H**eteronuclear **M**ultiple **B**ond **C**orrelation)-Experiment. Ein weiteres in dieser Arbeit durchgeführtes Verfahren der zweidimensionalen NMR-Spektroskopie bezieht sich nicht mehr auf den Magnetisierungstransfer zwischen zwei skalar gekoppelten Kernen, sondern auf Dipol-Dipol-Wechselwirkungen durch den Raum. Dieser Effekt wird als Kern-Overhauser-Effekt bezeichnet und ist Grundlage des NOESY (**N**uclear **O**verhauser **E**nhancement (**E**ffect) **S**pectroscopy)-Experiments. Die in diesem zweidimensionalen NMR-Spektrum hervorgerufenen Peaks beruhen also auf der Dipol-Dipol-Wechselwirkung zwischen Protonen, die zwar in enger Nachbarschaft zueinander liegen, jedoch nicht skalar gekoppelt sind. Die Kombination aus den hier vorgestellten NMR-Experimenten trägt im Regelfall sehr zur Strukturaufklärung von chemischen Verbindungen bei.

2.4.2. Massenspektrometrie

Die Massenspektrometrie ist eine Methode der instrumentellen Analytik zur Ermittlung der Masse von Atomen und Molekülen.^[92] Aus diesen werden durch geeignete Ionisationsverfahren Ionen erzeugt, welche dann nach ihrem Masse/Ladungs-Verhältnis getrennt werden. Eine besonders schonende Ionisationsmethode stellt die Elektrosprayionisation, kurz ESI, dar. Sie wird bevorzugt für die Analyse von Biomolekülen verwendet, da sie kaum zur Fragmentierung des Moleküls führt und so die Detektion von Molpeaks, die die Summenformel der Substanz repräsentieren, ermöglicht. Durch Anlegen einer Spannung an eine Metallkapillare, durch welche die Analytlösung geleitet wird, wird zwischen dieser Kapillare und einer Gegenelektrode ein elektrisches Feld gebildet. Dies führt dazu, dass sich die Ionen in der Analytlösung elektrophoretisch auf die Gegenelektrode zu bewegen und sich an der Spitze der Kapillare ein Überschuss gleichartig geladener, sich abstoßender Ionen sammelt, die in Form eines Taylor-Kegels als feines Aerosol heraustreten. Durch anschließendes Verdampfen des Lösungsmittels

verkleinert sich die Tropfengröße, wodurch die Dichte des elektrischen Feldes auf deren Oberfläche zunimmt. Wenn die Tropfen klein genug sind (Radius < Rayleigh-Limit), kommt es zur Abstoßung der gleichartigen Ladungen und die Tropfen zerfallen in kleinere Tropfen. Dieser Vorgang wird als Coulomb-Explosion bezeichnet. Die so erzeugten freien Ionen gelangen in die Gasphase und werden aufgrund einer Potentialdifferenz zwischen Kapillar- und Gegenelektrode in das Massenspektrometer gelenkt. Abhängig von der Polarität der an die Kapillare angelegten Spannung können positiv oder negativ geladene Ionen erzeugt werden.

2.4.3. Hochleistungsflüssigkeitschromatographie (HPLC)

Der Begriff Chromatographie bezeichnet eine Methode zur Stofftrennung, die durch multiplikative Verteilung einer stationären und einer mobilen Phase erfolgt.^[93] Die Phasen sind nicht miteinander mischbar und bewegen sich während des Trennprozesses aneinander vorbei. Das Trennprinzip beruht auf unterschiedlich starken Wechselwirkungen von verschiedenen Substanzen mit der stationären und der mobilen Phase und der daraus resultierenden zeitlich aufgelösten Detektion. Nach Art der mobilen Phase werden drei große Gruppen unterschieden: Gaschromatographie, Flüssigchromatographie und Chromatographie im überkritischen Bereich. Die Hochleistungsflüssigkeitschromatographie stellt ein besonders interessantes Verfahren dar, da Substanzen nicht nur getrennt, sondern auch mit Hilfe eines Standards quantifiziert werden können. Sie wird meist für die Analyse schwer- oder nichtflüchtiger, stark polarer, aber auch ionischer, thermisch labiler und leicht zersetzbarer Stoffe angewendet. Die Trennung erfolgt in der Regel durch Adsorptions- oder Verteilungschromatographie an Normal- oder Umkehrphasen. Andere Varianten sind die Ionenaustausch- oder die Ausschlusschromatographie. Die heutzutage am meisten verwendete Technik ist die Umkehrphasenchromatographie (Reversed-Phase-Chromatographie). Im Gegensatz zur Normalphasenchromatographie besteht das Phasensystem hier aus einer polaren mobilen Phase und einer unpolaren stationären Phase, meist chemisch gebundenes Octadecylsilan (ODS oder RP18). Als mobile Phasen dienen z.B. Wasser/Methanol- oder Wasser/Acetonitril-Gemische, aber auch Pufferlösungen. Die Trennung polarer Substanzen wie Aminosäuren, Peptide oder Proteine stellt ein wichtiges Einsatzgebiet dieser Chromatographieart dar.

3. Experimenteller Teil

3.1. Allgemeine Informationen

Alle verwendeten Chemikalien und trockenen Lösungsmittel wurden, sofern nicht anders gekennzeichnet, aus kommerziellen Quellen erworben bzw. aus dem hausinternen SPS-Lösungsmittelsystem bezogen und ohne weitere Reinigung eingesetzt. Für Extraktionen und Säulenchromatographie verwendete Lösungsmittel wurden vor ihrer Verwendung destilliert.

Der Hauptausgangsstoff Gossypol-Acetat (**1a**) wurde aus unterschiedlichen Quellen bezogen. Zu Beginn der Arbeit wurden uns von den vietnamesischen Kooperationspartnern ca. 60 g zur Verfügung gestellt. Im weiteren Verlauf war es notwendig, kommerzielle Quellen zu nutzen. So wurden einmalig 100 g (**1a**) bei der Firma Alfa Chemistry und später weitere 100 g bei der Firma Carbosynth Limited erworben.

3.2. Analytik

3.2.1. Analytische Methoden

NMR-Spektroskopie:

Die ^1H -, ^{13}C -, und ^{31}P -NMR-Messungen wurden an den Spektrometern Avance 300 (Protonen-Resonanz-Frequenz 300 MHz), Avance 400 (400 MHz) oder Avance 500 (500 MHz) der Fa. Bruker durchgeführt. Die Spektren wurden intern auf das jeweilige deuterierte Lösungsmittel (^{13}C) oder auf protische Spezies im deuterierten Lösungsmittel (^1H) kalibriert. Chemische Verschiebungen sind in ppm angegeben und tragen ein positives Vorzeichen entsprechend einer Tieffeldverschiebung relativ zum Standard. Die Spektren wurden, sofern nicht anders angegeben, bei Raumtemperatur gemessen.

IR-Spektroskopie:

Die IR-Spektren wurden im Spektralbereich zwischen 4000–400 cm^{-1} an dem Gerät Nicolet 6700 (Fa. Thermo Electron) aufgenommen.

MS-ESI:

Die Messungen wurden an einem Agilent Technologies 6210 TOF LC/MS-Gerät durchgeführt. Als Laufmittel diente eine Lösung aus Methanol (90%) und H_2O + 0,1%ige Ameisensäure (10%).

Elementaranalyse:

Die CHN-Verbrennungsanalysen wurden am Microanalysator TruSpec CHNS (Fa. Leco) durchgeführt.

HPLC:

Analytisch: Die Analysen wurden an einem HPLC-System der Firma DIONEX, bestehend aus Pumpe P580, Autosampler mit Injektor ASI 100 und UV-Detektor UVD170S, durchgeführt. Für die Trennungen wurde eine OTU Trikala C₁₈-Säule (250 mm x 4,6 mm x 5 µm) der Marke AppliChrom verwendet. Die Flussraten variierten je nach Analyt von 0,4 ml/min bis 0,7 ml/min. Die verwendeten Eluenten wurden extern gemischt und im Ultraschallbad entgast. Die Detektion erfolgte mittels UV-Detektor bei $\lambda=215$ nm, 225 nm, 275 nm und 300 nm.

Präparativ: Die Trennung einiger Produktgemische erfolgte mit einem HPLC-System der Firma Knauer, bestehend aus Präparativer Pumpe K 1800 mit einem Maximaldruck von 200 bar, UV-Detektor S2500 und RI-Detektor S2300/2400, auf einer EuroSpher-100-10 C₁₈-Säule (250 mm x 40 mm x 10 µm) mit einer Flussrate von 16 ml/min. Die Eluenten wurden extern gemischt und im Ultraschallbad entgast. Die Detektion erfolgte mittels UV-Detektor bei $\lambda=215$ nm und $\lambda=225$ nm.

3.2.2. Quantifizierungsmethoden

3.2.2.1. Quantitative ¹H-NMR-Spektroskopie

Für die NMR-spektroskopische Quantifizierung wird der NMR-Probe eine definierte Menge einer hochreinen Standardsubstanz hinzugefügt und die Probe unter Standardbedingungen gemessen. Das resultierende Spektrum zeigt ein für die Standardsubstanz charakteristisches Signal, dessen Integral auf einen bestimmten Wert kalibriert wird. Ein für das Produkt äußerst charakteristisches Signal wird ebenfalls integriert. Die ermittelten Integralwerte (I_{Analyt} , $I_{\text{St.}}$) werden zusammen mit der Anzahl der Protonen (N_{Analyt} , $N_{\text{St.}}$), die den jeweiligen integrierten Signalen zugeordnet sind, den molaren Massen von Analyt- und Standardsubstanz (M_{Analyt} , $M_{\text{St.}}$), den eingewogenen Mengen an Probe und Standardsubstanz (m_{Probe} , $m_{\text{St.}}$) und dem Reinheitsgrad der Standardsubstanz ($P_{\text{St.}}$) in Gleichung 1 zusammengefasst.

$$P_{\text{Probe}} = \frac{I_{\text{Analyt}}}{I_{\text{St.}}} \times \frac{N_{\text{St.}}}{N_{\text{Analyt}}} \times \frac{M_{\text{Analyt}}}{M_{\text{St.}}} \times \frac{m_{\text{St.}}}{m_{\text{Probe}}} \times P_{\text{St.}} \quad \text{Gl.1}$$

Aus dieser Gleichung lässt sich die Reinheit der Probe, und dementsprechend die Ausbeute des Analyten bestimmen. In Kapitel 4.2.1.3. wird dieses Verfahren noch näher erläutert.

3.2.2.2. Quantifizierung mittels HPLC durch Mehrpunkt-Kalibrierung

Die Durchführung der Kalibrierung für die Quantifizierung mittels HPLC wird im Folgenden am Beispiel von Apogossypol-Trimethylenacetal (**31**) erläutert. Für die Kalibrierung wurden vier Kalibrierlösungen mit gleichbleibender Standardkonzentration (c_{std}), hier Biphenyl, und unterschiedlichen Analytkonzentrationen (c_A) hergestellt (Tab. 3-1).

Tabelle 3-1: Standard- und Analyt-Konzentrationen der Kalibrierlösungen.

Substanz	c [mol·l ⁻¹]			
Biphenyl	0,001	0,001	0,001	0,001
Analyt (31)	0,0005	0,001	0,0015	0,002

Die aus den Chromatogrammen ermittelten Peakflächen A_{Std} des Standards und A_A des Analyten wurden graphisch gegen die Konzentrationen c_{Std} und c_A aufgetragen.

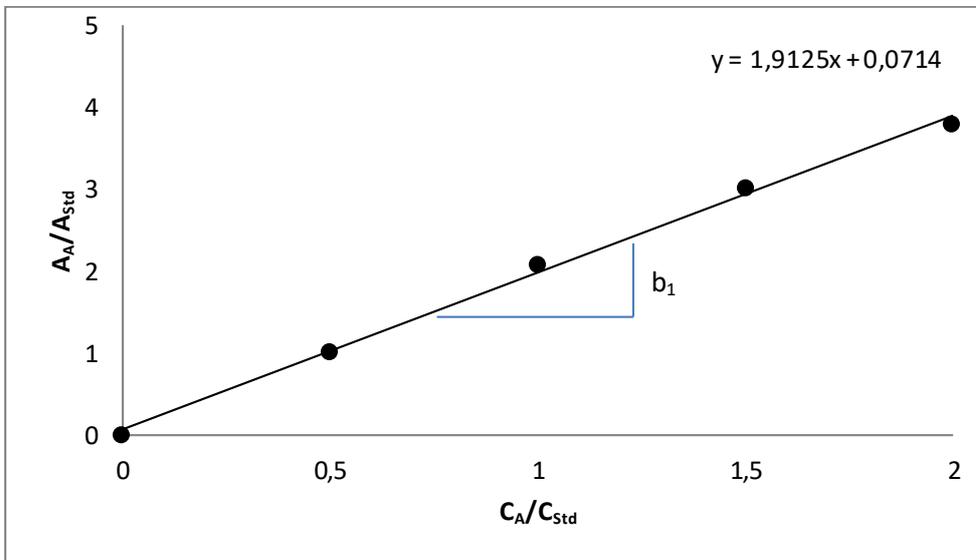


Abbildung 3-1: Kalibriergerade für Verbindung **31**.

Nach Umstellen der erhaltenen Regressionsgleichung lässt sich die Analytkonzentration c_A nach folgender Gleichung berechnen:

$$c_A = \frac{c_{Std} \left(\frac{A_A}{A_{Std}} - b_0 \right)}{b_1} \quad \text{Gl.2}$$

b_0 = Absolutglied der Kalibriergeraden, b_1 = Anstieg der Kalibriergeraden.

3.3. Eduktreinigung

Zur Reinigung des Edukts Gossypol (**1**) und zur Extraktion aus seinem Essigsäure-Addukt (**1a**) wurden die im Folgenden beschriebenen Versuche durchgeführt.

3.3.1. Flüssig-Flüssig-Extraktion

Gossypol-Acetat (**1a**) wurde zunächst in einem organischen Lösungsmittel gelöst und anschließend dreimal mit äquivalenten Mengen Wasser bzw. einer wässrigen NaHCO_3 -Lösung ausgeschüttelt. Die organische Phase wurde anschließend über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer eingengt. Folgende Kombinationen wurden getestet:

a) 0,5 M NaHCO_3 -Lösung und CHCl_3

Die organische Phase färbte sich gelb. Die wässrige Phase wurde trüb, verblieb aber farblos. Es wurde ein Masseverlust von ca. 20 % verzeichnet.

b) Gesättigte NaHCO_3 -Lösung und CHCl_2 .

Da zunächst keine Phasentrennung erfolgte, wurde sowohl mehr Wasser als auch mehr CHCl_2 hinzugefügt. Die NaHCO_3 -Konzentration betrug dann ca. $1,1 \text{ mol}\cdot\text{l}^{-1}$. Die organische Phase färbte sich braun-orange, die wässrige Phase färbte sich leuchtend gelb. Es wurde ein Masseverlust von ca. 53 % verzeichnet.

c) Et_2O und H_2O .

Die organische Phase färbte sich gelb, die wässrige Phase verblieb farblos. Der Masseverlust betrug 11 %.

3.3.2. Entfernen der Essigsäure im Ölpumpenvakuum

Trockenes Gossypol-Acetat (**1a**) wurde in einen Schlenkkolben gefüllt und die darin enthaltene Essigsäure für 24 h im Hochvakuum einer Ölpumpe abgesaugt. Der Masseverlust betrug ca. 9 %.

3.3.3. Soxhlet-Extraktion

Mittels dieser Methode wurden zwei Varianten der Reinigung von Gossypol-Acetat (**1a**) vollzogen. Der Versuchsaufbau war für beide Varianten derselbe, jedoch wurden unterschiedliche Lösungsmittel verwendet. In eine Soxhlet-Hülse wurden 10 g **1a** gefüllt und der Soxhletaufsatz auf einen mit ca. 200 ml des organischen Lösungsmittels befüllten 250-ml-Kolben gesteckt. Ein großer Rückflusskühler komplettierte die Apparatur. Das dazugehörige Ölbad wurde auf eine Temperatur von $20 \text{ }^\circ\text{C}$ oberhalb des Siedepunktes des verwendeten Lösungsmittels erhitzt.

a) Soxhlet-Extraktion der enthaltenen Verunreinigungen mit Petrolether

Nach mehrmaligem Durchlaufen des Extraktionszyklus färbte sich das Lösungsmittel allmählich gelb. Nach 24 h wurde die Extraktion abgebrochen. Der Masseverlust des in der Hülse verbliebenen Gossypols (**1**) betrug 20 %.

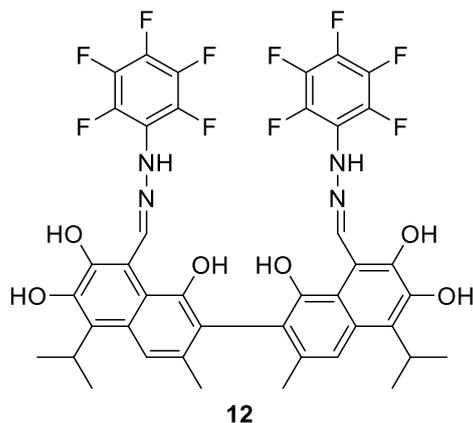
b) Soxhlet-Extraktion des Gossypols (**1**) mit *n*-Pentan

Nach mehrmaligem Durchlaufen des Extraktionszyklus färbte sich das Lösungsmittel allmählich gelb. Nach ca. 24 h fiel sogar Gossypol (**1**) aus dem heißen *n*-Pentan aus. Über mehrere Tage reicherte es sich in der *n*-Pentan-Lösung an. Einengen der Lösung nach 7-tägiger Extraktion brachte 549 mg hochreines **1** hervor. Die Extraktion wurde mit frischem Lösungsmittel fortgesetzt und das sich darin anreichernde **1** in regelmäßigen Abständen zurückgewonnen. Diese Vorgehensweise wurde auf unbestimmte Zeit fortgesetzt.

3.4. Versuche zur selektiven Funktionalisierung von Gossypol (**1**)

3.4.1. Synthese von Hydrazonen

3.4.1.1. Synthese des Gossypol-Pentafluorphenylhydrazons (**12**)



2,2'-(8,8'-Diformyl-1,1',6,6',7,7'-hexahydroxy-5,5'-diisopropyl-3,3'-dimethyl)binaphthyl-bis(2,3,4,5,6-pentafluorophenylhydrazon)

Die Synthese erfolgte nach einer Vorschrift von Ziyayev et. al.^[94]

In einem 100-ml-Rundkolben wurden 0,602 g (1,1 mmol) Gossypol-Acetat **1a** in 15 ml EtOH gelöst und 0,433 g (2,2 mmol, 2 Äq.) Pentafluorophenylhydrazin gelöst in 10 ml EtOH hinzugegeben. Die gelbe Lösung wurde für 3 h auf 50 °C erhitzt. Bereits nach 30 min fiel ein blassgelber Feststoff aus. Nach Abkühlen wird das Reaktionsgemisch zentrifugiert und der entstandene Feststoff mit EtOH gewaschen. Nach dreimaliger Wiederholung und anschließendem Trocknen im Ölpumpenvakuum werden 0,877 g des blassgelben Feststoffs erhalten (1 mmol, 86 %).

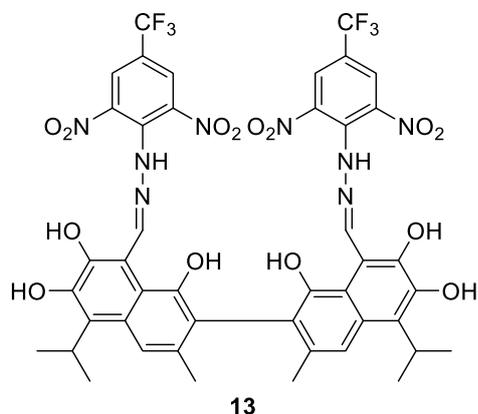
Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturangaben überein.^[94]

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆, δ in ppm) 1,46 (d, *J* = 7,0 Hz, 6H), 1,47 (d, *J* = 7,0 Hz, 6H), 2,01 (s, 6H), 3,90 (m, *J* = 6,8 Hz, 2H), 7,59 (s, 2H), 8,08 (s, 2H), 8,72 (s, 2H), 9,93 (s, 2H), 10,54 (s, 2H), 13,12 (s, 2H).

¹³C-NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆, δ in ppm): 20,58 (CH₃), 20,63 (CH₃), 26,56 (CH_{iso}), 107,86 (C_q), 115,69 (CH_{ar}), 116,05 (C_q), 118,52 (C_q), 121,04 (C_q), 126,91 (C_q), 128,84 (C_q), 132,66 (C_q), 135,32 (C_q), 136,33 (C_q), 138,53 (C_q), 139,54 (C_q), 143,63 (C_q), 147,96 (C_q), 150,07 (N=CH), 150,86 (C_q).

Elementaranalyse für C₄₂H₃₂F₁₀N₄O₆ (878,72 g·mol⁻¹), berechnet (gefunden) in Gew.-%: C 57,4 (57,17), H 3,67 (3,74), F 21,62 (15,67), N 6,38 (6,65).

3.4.1.2. Synthese des Gossypol-2,6-Dinitro-4-trifluormethylphenylhydrazons (13)

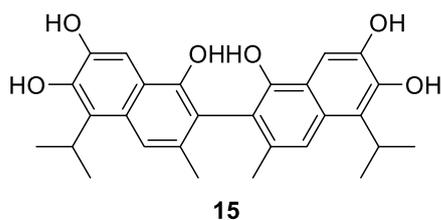


2,2'-(8,8'-Diformyl-1,1',6,6',7,7'-hexahydroxy-5,5'-diisopropyl-3,3'-dimethyl)binaphthyl-bis(2,6-dinitro-4-trifluormethyl-phenylhydrazon)

Nach einer Vorschrift von Zhu et. al.^[95] wurden 519 mg (1 mmol) Gossypol **1** in 70 ml EtOH gelöst. Anschließend wurden 533 mg (2 mmol, 2 Äq.) 2,6-Dinitro-4-trifluormethylphenylhydrazin hinzugegeben und das Gemisch für 10 h unter Rückfluss erhitzt. Es bildete sich eine ziegelrote Suspension, die durch Zentrifugieren getrennt wurde. Nach Waschen mit Ethanol wurde der erhaltene tiefrote Feststoff in einer Mischung aus Ethanol und Aceton umkristallisiert. Da kein Produkt kristallisierte, wurde die Lösung eingeeengt und analysiert. Es wurden ausschließlich die Edukte nachgewiesen. Die Ethanol-Waschlösungen wurden vereint und ebenfalls analysiert. Nach Einengen der Waschlösung wurden mittels Säulenchromatographie (Heptan:Ethylacetat=4:1) 130 mg einer Fraktion isoliert, in der das Produkt nachgewiesen werden konnte. Genaue analytische Angaben konnten aufgrund von Nebenprodukten nicht angegeben werden.

HRMS (ESI-TOF, *m/z*): [M-H]⁻ 1013,2187 berechnet: 1013,2182

3.4.2. Optimierte Synthese von Apogossypol (15)



5,5'-Diisopropyl-3,3'-dimethyl-2,2'-binaphthyl-1,1',6,6',7,7'-hexaol

In einem 250 ml-Schlenkcolben wurden 100 ml 40 %ige Natronlauge (1,43 mol) unter kräftigem Rühren zunächst 3x im Hochvakuum entgast und mit Argon gespült. Unter Argongegenstrom wurden 2,44 g (4 mmol) Gossypol-Acetat **1a** hinzugegeben und im Ölbad auf 98 °C erhitzt. Bei einer Temperatur von 50 °C war eine Braunfärbung der zähflüssigen Suspension zu beobachten, welche bei Erreichen der Zieltemperatur in eine tiefschwarze Lösung überging. Nach Rühren für 2 h bei 98 °C und anschließendem Abkühlen des Reaktionsgemisches wurden bei fortwährender Eiskühlung portionsweise insgesamt 90 ml einer 60 %igen Schwefelsäurelösung (0,72 mol) hinzugegeben. Nach Zugabe von 45 ml Säure bildete sich eine senfgelbe Suspension, die sich nach Absetzen in einen senfgelben Feststoff und eine braune Lösung trennte. Durch die Zugabe weiterer 30 ml Säure färbte sich die Suspension rosafarben. Nach Zugabe der gesamten Säuremenge, setzte sich ein senfgelber Feststoff von einer klaren, farblosen Lösung ab. Nach Dekantieren der Lösung wurden die entstandenen Salze und weitere Verunreinigungen durch wiederholtes Waschen mit Wasser und anschließendes Zentrifugieren der Suspension vom Reaktionsprodukt abgetrennt. Das nach Dekantieren verbliebene Restwasser wurde am Rotationsverdampfer abgetrennt und ein graugrüner Feststoff (1,59 g, 3,44 mmol, 86 %) erhalten.

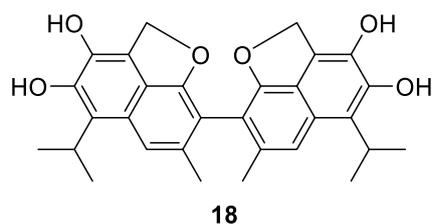
Die analytischen Daten stimmen mit Literaturangaben für **15** überein.^[96]

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ in ppm): 1,43 (d, *J* = 7,0, Hz, 6H), 1,44 (d, *J* = 7,0, Hz, 6H), 1,92 (s, 6H), 3,79 (m, *J* = 11,7 Hz, 2H), 7,37 (s, 2H), 7,39 (s, 2H), 7,69 (s, 2H), 8,21 (s, 2H), 9,81 (s, 2H).

¹³C-NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆, δ in ppm): 20,9 (2x CH₃), 21,0 (CH₃), 26,1 (CH_{iso}), 102,8 (CH_{ar}), 114,2 (CH_{ar}), 115,4 (C_q), 119,0 (C_q), 124,2 (C_q), 128,0 (C_q), 132,1 (C_q), 144,1 (C_q), 144,5 (C_q) 149,2 (C_q).

3.4.3. Edelmetallkatalysierte Hydrierung von Gossypol (1)

3.4.3.1. Synthese von Gossoxol (18)



8,8'-Bis(3,4-dihydroxy-5-isopropyl-7-methyl-2H-naphtho[1,8-*bc*]furan)

578 mg (1 mmol) Gossypol-Acetat **1a** wurden zusammen mit 30 ml MeOH und 206 mg Rh/C (10 mol-%, Beladung 5 Gew.-%) in einen Autoklaven-Glaseinsatz gegeben. Nach Einsetzen des Glases und Verschließen des Autoklaven wurde der Innenraum unter Rühren zunächst dreimal mit Argon gespült, um überschüssige Luft zu entfernen. Nach anschließendem dreimaligem Spülen mit Wasserstoff wurde der Autoklav mit 30 bar Wasserstoff befüllt und das Reaktionsgemisch auf 70 °C erhitzt. Nach einer Reaktionszeit von 24 h wurde der gesamte Autoklav auf Raumtemperatur abgekühlt, der enthaltene Wasserstoff abgelassen und nochmals mit Argon gespült. Nach Abtrennen des Katalysators und Einengen der Reaktionslösung am Rotationsverdampfer wurden 490 mg eines rotbraunen halbkristallinen Feststoffs erhalten. Nach Quantifizierung mittels NMR-Spektroskopie betrug die Ausbeute 69 %.

Schmp.: 196 °C (Zersetzung).

¹H-NMR (300 MHz, Aceton-*d*₆, δ in ppm): 1,49 (d, *J* = 7,1 Hz, 6H), 1,50 (d, *J* = 7,1 Hz, 6H), 2,23 (s, 6H), 3,79 (m, 2H), 5,55 (d, *J* = 14,6 Hz, 2H), 5,63 (d, *J* = 14,6 Hz, 2H), 7,27 (s, 2H).

¹³C-NMR (300 MHz, Aceton-*d*₆, δ in ppm): 21,2 (CH₃, 2x), 21,5 (CH₃), 27,4 (CH_{iso}), 75,3 (O-CH₂), 109,3 (C_q), 113,5 (CH_{ar}), 117,9 (C_q), 123,1 (C_q), 124,3 (C_q), 126,1 (C_q), 136,5 (C_q), 137,3 (C_q), 147,1 (C_q), 159,5 (C_q).

HRMS (ESI-TOF, <i>m/z</i>):	[M+H] ⁺	487,2115	berechnet:	487,2115
	[M+Na] ⁺	509,1933	berechnet:	509,1935

Elementaranalyse für C₃₀H₃₀O₆ (486,2 g·mol⁻¹), berechnet (gefunden) in Gew.-%: C 74,06 (74,14), H 6,22 (6,42).

IR (ATR-Messung, 32 Scans, $\tilde{\nu}$ in cm^{-1}): 3404 (m), 2958 (m), 292 (m), 2870 (m), 1628 (m), 1435 (m), 1353 (m), 1282 (s), 1185 (s), 1103 (s), 1032 (m), 985 (m), 961 (m), 938 (m), 893 (s), 829 (m), 796 (m), 779 (m), 751 (m), 733 (m), 678 (m), 598 (m), 568 (m), 443 (s), 422 (m), 404 (s).

3.4.3.2. Katalysator-Screening

In sechs mit Magnetrührern versehene 4 ml-Glasfläschchen wurden jeweils 0,1 mmol Gossypol-Acetat **1a** und 10 mol% des jeweiligen Katalysators eingewogen (genaue Mengen in Tabelle 3-2). Anschließend wurden jeweils 2 ml MeOD hinzugefügt und die Fläschchen durch mit Septen versehene Schraubdeckel verschlossen. Zur Gaseinleitung wurden die Septen mit kleinen Kanülen versehen, die nicht in die Lösungen eintauchten. Ein weiteres nur mit Lösungsmittel befülltes Glasfläschchen diente der Temperaturmessung. Die Proben wurden in einem Einsatz in einen 300 ml-Parr-Autoklaven gegeben, das System gespült (vgl. 3.4.3.1.) und die Proben bei einem Wasserstoffdruck von 30 bar und einer Innentemperatur von 70 °C für 24 h hydriert. Nach Reaktionsende, Abkühlen und Spülen mit Argon wurde den Gemischen jeweils 1 ml einer 60 mM (entspricht 5,64 mg/ml) Dimethylsulfon-MeOD-Stammlösung zugesetzt und erneut gerührt. Nach Sedimentieren der Katalysatoren wurde mittels einer mit Spritzenfilter versehenen Spritze jeweils 0,5 ml Reaktionslösung entnommen und diese Proben ^1H -NMR-spektroskopisch untersucht. Die Quantifizierung erfolgte nach der in Kapitel 4.2.1.3. beschriebenen Methode unter Verwendung der in Tabelle 3-3 aufgeführten Daten.

Tabelle 3-2: Experimentelle Daten für das Katalysator-Screening.

Nr.	Katalysator	Beladung [Gew.-%]	m_{Edukt} [mg]	n_{Edukt} [mmol]	$m_{\text{Katalysator}}$ [mg]	$c_{\text{Katalysator}}$ [mol%]
1	Ir/Al ₂ O ₃	1	58,1	0,10	186,5	9,7
2	Pd/Al ₂ O ₃	1	57,8	0,10	106,4	10,0
3	Pt/Al ₂ O ₃	5	57,5	0,10	39,0	10,1
4	Pt/C	5	57,9	0,10	39,0	10,0
5	Rh/Al ₂ O ₃	5	57,8	0,10	20,6	10,0
6	Rh/C	5	57,1	0,10	20,6	10,1

3. Experimenteller Teil

Tabelle 3-3: Experimentelle Daten für die Quantifizierung des Katalysator-Screenings.

Nr.	Katalysator	m _{Probe} [mg]	Int _{Probe} ^[a]	m _{Standard} [mg]	P(18) ^[b] [%]	Y(18) [%]
1	Ir/Al ₂ O ₃	8,68	2,11	0,94	20	21
2	Pd/Al ₂ O ₃	8,63	4,14	0,94	39	41
3	Pt/Al ₂ O ₃	8,59	0,55	0,94	5	5
4	Pt/C	8,65	0,58	0,94	5	6
5	Rh/Al ₂ O ₃	8,63	5,78	0,94	54	58
6	Rh/C	8,53	6,82	0,94	65	69

[a] Integral des Signals für die CH₃-Gruppe bei $\delta=2,17$ ppm. Kalibrierung der Integrale auf 6 für den internen Standard bei $\delta=3,00$ ppm (für 6 H). [b] P bezeichnet die Reinheit der Probe hinsichtlich des Analyten Gossoxol (**18**).

3.4.3.3. Ringhydrierung

Die edelmetallkatalysierte Hydrierung von Gossoxol (**1**) bei 170 °C diente der Beurteilung, ob bei deutlich höheren Temperaturen neben peripheren funktionellen Gruppen auch die aromatischen C-C-Doppelbindungen hydriert werden. Zum Vergleich wurden die strukturähnlichen Verbindungen (\pm)-BINOL ((\pm)-**2**) und (S)-VANOL ((S)-**4**) unter denselben Bedingungen hydriert (s. S. 65, Kapitel 4.2.1.3., Abschnitt Ringhydrierung).

Versuch 1-7: Das jeweilige Edukt wurde jeweils zusammen mit dem Katalysator (Einwaagen in Tab. 3-4), einem Magnetrührer und 3 ml MeOD in ein 4 ml-Glasfläschchen gegeben. Die weitere Durchführung erfolgte analog zu 3.4.3.2. Das System wurde jedoch auf 170 °C erhitzt. Nach einer Reaktionszeit von 3 bzw. 6 h wurde das Heizmedium entfernt. Aus dem auf RT abgekühlten Autoklaven wurde der H₂-Überdruck abgelassen und das gesamte System einmal mit Argon gespült. Über eine Spritze mit Spritzenfilter wurde anschließend die Reaktionslösung entnommen und NMR-spektroskopisch untersucht.

Versuch 8-10: Die Edukte wurden jeweils zusammen mit dem Katalysator, einem Magnetrührer und 10 ml MeOH in einen 30 ml-Autoklaven mit Glaseinsatz gegeben. Bis zum Abkühlen und Spülen mit Argon erfolgte die Durchführung analog zur obigen Prozedur (1-7). Die Ansätze wurden filtriert und die Lösungen am Rotationsverdampfer eingengt. Die NMR-spektroskopische Untersuchung der getrockneten Produkte erfolgte in CDCl₃.

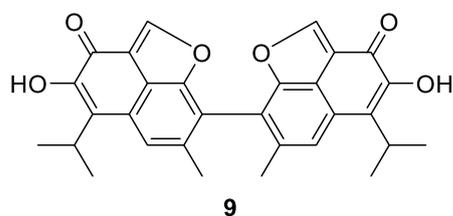
3. Experimenteller Teil

Tabelle 3-4: Experimentelle Daten für die Hydrierungen von **1**, **2** und **4** bei 170 °C.

Nr.	Edukt ^[a]	n _{Edukt} [mmol]	Katalysator	c _{Katalysator} [mol%]	t [h]
1	1	0,1	Pt/C	9,5	3
2	1	0,1	Pd/C	9,2	3
3	2	0,1	Pt/C	9,4	3
4	2	0,1	Pd/C	10,1	3
5	1	0,1	Pd/C	9,7	6
6	2	0,1	Pd/C	11,0	6
7	4	0,1	Pd/C	10,8	6
8	1	0,2	Pd/C	9,8	12
9	2	0,2	Pd/C	8,4	12
10	4	0,2	Pd/C	9,4	12

[a] Edukte: Gossypol (**1**), (±)-BINOL ((±)-**2**) und (*S*)-VANOL ((*S*)-**4**).

3.4.3.4. Synthese von Dianhydrogossypol (**9**)^[97]



4,4'-dihydroxy-5,5'-diisopropyl-7,7'-dimethyl-bis(3*H*-naphtho[1,8-*bc*]furan-3-on)

Entsprechend der Vorschrift aus Ref. [96] wurden 250 mg **1a** (0,43 mmol) für 2 h in 30 ml *m*-Xylol refluxiert. Währenddessen wurde ca. 20 ml des Lösungsmittels mit dem entstehenden Wasser abdestilliert. Nach Abkühlen der verbliebenen dunkelbraunen Lösung fiel ein grün-gelber Niederschlag aus, der mittels Filtration abgetrennt wurde (90 mg, 0,18 mmol, 43 %).

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[59, 73]

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, δ in ppm): 1,53 (d, *J* = 7,1 Hz, 12H), 2,33 (s, 6H), 3,60 (m, *J* = 7,1 Hz, 2H), 7,35 (s, 2OH), 7,73 (s, 1H), 8,45 (s, 2H_{olefin}).

¹³C-NMR (400 MHz, CDCl₃, δ in ppm): 20,3 (CH₃), 20,4 (CH₃), 27,0 (CH_{iso}), 116,8 (C_q), 117,4 (C_q), 119,1 (C_q), 123,6 (CH_{ar}), 126,5 (C_q), 130,3 (C_q), 136,3 (C_q), 149,8 (CH_{olefin}), 151,4 (C_q), 175,4 (C=O).

3.4.3.5. Hydrierung des Anhydrogossypols (9) zur Synthese von 18

Die Versuchsdurchführung erfolgte analog zu 3.4.3.2. mit 0,05 mmol **9** und 5 mol% Rh/C in jeweils 3 ml des entsprechenden Lösungsmittels. Nach Abbruch der Reaktion wurden die Katalysatoren abfiltriert, die Filtrate eingengt und die Rückstände in jeweils 0,5 ml einer Dimethylsulfon-Aceton- d_6 -Stammlösung (1,03 mg/ml) gelöst.

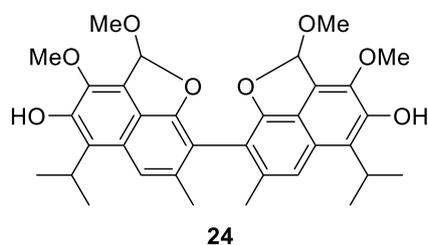
Tabelle 3-5: Experimentelle Daten für die Hydrierung von **9**

Nr.	LM	n_{Edukt} [mmol]	$c_{\text{Katalysator}}$ [mol%]	Erscheinung Rohprodukt
1	THF	0,05	4,9	goldbraun
2	MeOH	0,05	5,1	gelbgrün
3	m-Xylol	0,05	4,9	gelbgrün

Reaktionsbedingungen: $p(\text{H}_2) = 30 \text{ bar}$, $T = 70 \text{ }^\circ\text{C}$, $t = 24 \text{ h}$.

3.4.4. Methylierungen

3.4.4.1. Synthese des 1,1',7,7'-Gossypol-Tetramethylethers (24)^[34]



2,2',3,3'-Tetramethoxy-5,5'-diisopropyl-7,7'-dimethyl-2*H*,2'*H*-[8,8'-binaphtho[1,8-*bc*]furan]-4,4'-diol (Lactolform)

Gemäß einer Versuchsvorschrift von Adams et al.^[34] wurden 1,81 g Gossypol-Acetat **1a** (3,1 mmol) in einer Mischung aus 5 ml MeOH und 5 ml Dimethylsulfat (DMS) unter vorsichtigem Erhitzen gelöst und die rotbraune Lösung anschließend im Eisbad gekühlt. Unter ständiger Kühlung wurden 8 ml einer 10 %igen methanolischen KOH-Lösung in 0,5 ml-Portionen hinzugegeben und der Ansatz für 2 Tage bei Raumtemperatur gerührt. Aus der zunächst gold-braunen Emulsion bildete sich eine Suspension aus dunkelbrauner Lösung und cremefarbenem Feststoff. Der Feststoff wurde über eine G4-Fritte abgesaugt, mit wenig Methanol und anschließend gründlich mit Wasser gewaschen. Nach dem Trocknen wurden 1,56 g eines hellgelben feinpulverigen Feststoffs erhalten. Das Produkt ist ein Gemisch aus Gossypol-Tetramethylether **24** und Oxidationsprodukten unterschiedlicher Methylierungsgrade (**27**, **28**). In Spuren wurde auch schon der Hexamethylether **6** (s. 3.4.4.2) nachgewiesen. Es gelang mittels präparativer HPLC aus 34 mg Rohprodukt 14,2 mg reines **24** zu isolieren. Bezogen auf die Gesamtmenge des Ansatzes betrug die Ausbeute an **24** 37 %. (1,1 mmol, 651 mg)

Schmp.: 260 °C (stimmt mit Literaturangaben überein^[21], 165 °C^[34]).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, δ in ppm): 1,52 (d, *J* = 7,1 Hz, 12H), 2,28 (d, *J* = 0,9 Hz, 6H), 3,27 (s, 6H), 3,80 (m, *J* = 7,2 Hz, 2H), 4,18 (s, 6H), 6,26 (s, 2H), 7,09 (s, 2H), 7,40 (s, 2H).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃, δ in ppm): 20,7 (CH₃), 20,8 (CH₃), 21,13 (CH₃), 26,9 (CH_{iso}), 51,8 (OCH₃), 58,3 (OCH₃), 107,6 (CH_q), 109,0 (C_q), 113,3 (CH_{ar}), 114,2 (C_q), 121,1 (C_q), 125,4 (C_q), 126,7 (C_q), 137,0 (C_q), 141,7 (C_q), 145,8 (C_q), 155,4 (C_q).

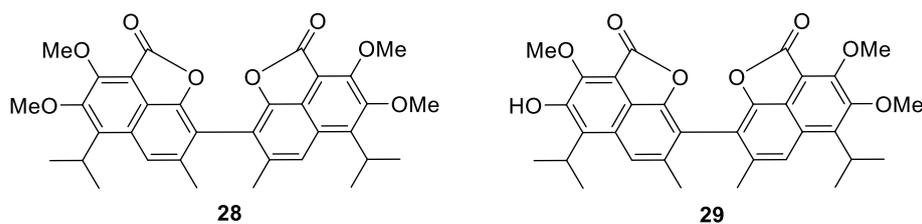
HRMS (ESI-TOF, *m/z*):

[M+H] ⁺	575,2642	berechnet:	575,2645
[M+Na] ⁺	597,2471	berechnet:	597,2458

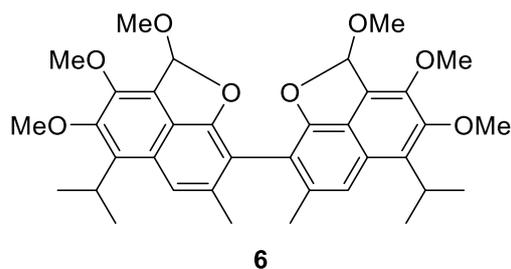
Elementaranalyse für C₃₄H₃₈O₈ (574,26 g·mol⁻¹), berechnet (gefunden) in Gew.-%:
C 71,06 (63,65), H 6,67 (5,592).

IR (ATR-Messung, 32 Scans, $\tilde{\nu}$ in cm⁻¹): 3508 (m), 2958 (m), 2931 (m), 1615 (m), 1446 (m), 1427 (m), 1362 (m), 1334 (s), 1274 (m), 1220 (m), 1206 (s), 1159 (m), 1104 (s), 1069 (m), 1022 (s), 977 (s), 905 (m), 863 (s), 834 (m), 783 (m), 728 (s), 634 (m), 596 (m), 566 (m), 484 (s), 463 (m).

ESI/MS: M+H⁺ 571, 557 (oxidierte Methylether, **27**, **28**.)



3.4.4.2. Synthese des Gossypol-Hexamethylethers (**6**)



2,2',3,3',4,4'-hexamethoxy-5,5'-diisopropyl-7,7'-dimethyl-2*H*,2'*H*-8,8'-binaphtho[1,8-*bc*]furan

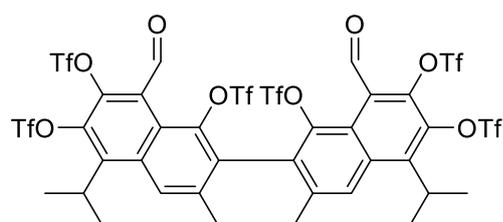
1 g (1,74 mmol) Gossypol-Tetramethylether **24** (Rohprodukt) wurden in einer Mischung aus 5 ml MeOH und 5 ml DMS vorsichtig erhitzt. Da keine Lösung des Feststoffes eintrat, wurden dem Gemisch je weitere 5 ml MeOH und DMS hinzugegeben. Nachdem sich geringe Mengen **24** in der Hitze gelöst hatten, wurde unter ständiger Eiskühlung 10 %ige methanolische KOH-Lösung in 1 ml-Portionen hinzugegeben, bis der pH-Wert der Suspension im basischen Bereich blieb. Nachdem insgesamt 25 ml KOH-Lösung hinzugegeben waren, wurde das Gemisch bei Raumtemperatur für 16 h gerührt. Es wurde nochmal alkalisiert, noch eine Stunde gerührt und der Feststoff anschließend über eine Fritte abgesaugt. Nach Waschen mit Wasser und MeOH wurden 0,59 g eines cremefarbenen Feststoffes erhalten. Das Rohprodukt enthielt dieselben Oxidationsprodukte (**27**, **28**) wie das Rohprodukt aus 3.4.4.1. Die Isolierung von **6** gelang jedoch weder mittels Säulenchromatographie, noch mittels präparativer HPLC.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, δ in ppm) 1,55 (d, *J* = 6,8 Hz, 12H), 2,16 – 2,50 (m, 6H), 3,20 – 3,62 (m, 6H), 3,89 (d, *J* = 2,6 Hz, 6H, 2H), 4,00 – 4,30 (m, 6H), 6,82 – 7,14 (m, 2H), 7,38 – 7,60 (m, 2H).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃, δ in ppm) 21,1 (CH₃), 21,2 (CH₃), 21,3 (CH₃), 27,1 (CH_{iso}), 52,3 (OCH₃), 52,7 (OCH₃), 54,0 (OCH₃), 54,5 (OCH₃), 58,1 (OCH₃), 58,2 (OCH₃), 61,4 (OCH₃), 108,0 (CH), 108,1 (CH), 108,4 (CH), 108,7 (CH), 110,1 (C_q), 110,3 (C_q), 110,40 (C_q), 110,44 (C_q), 115,0 (CH_{ar}), 115,2 (CH_{ar}), 115,7 (CH_{ar}), 115,9 (CH_{ar}), 116,2 (C_q), 116,3 (C_q), 123,6 (C_q), 123,7 (C_q), 123,8 (C_q), 124,8 (C_q), 124,9 (C_q), 124,9 (C_q), 125,1 (C_q), 136,5 (C_q), 136,7 (C_q), 136,8 (C_q), 136,9 (C_q), 137,0 (C_q), 147,5 (C_q), 147,6 (C_q), 147,7 (C_q), 149,9 (C_q), 154,9 (C_q), 155,07 (C_q), 155,13 (C_q), 155,3 (C_q).

HRMS (ESI-TOF, <i>m/z</i>):	[M+H] ⁺	603,2943	berechnet:	603,2958
	[M+Na] ⁺	625,2775	berechnet:	625,2772

3.4.5. Versuch zur Synthese des Gossypol-Triflats (**39**)



39

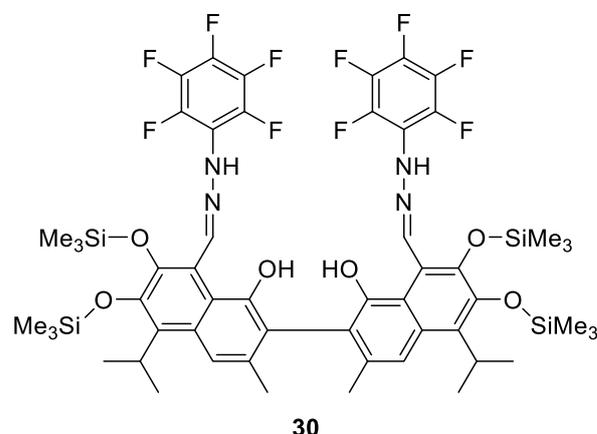
8,8'-Diformyl-5,5'-diisopropyl-3,3'-dimethyl-[2,2'-binaphthyl]-1,1',6,6',7,7'-hexayl hexakis(trifluoromethanesulfonat)

In einem Rundkolben mit Magnetrührer wurden zunächst 88 mg (0,15 mmol) **1a** in 20 ml trockenem CH₂Cl₂ gelöst und 190 mg Triethylamin (1,88 mmol, 12 Äq.) hinzugegeben. Das Gemisch wurde in einem Trockeneis-Aceton-Bad auf -70 °C gekühlt. In der Kälte wurden 349 mg (1,22 mmol, 8 Äq.) Tf₂O hinzugetropft. Es entstand eine dunkelbraune Suspension. Das Gemisch wurde dann 2 h bei RT gerührt und anschließend zweimal mit Wasser und einmal mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen. Nach Abtrennen der organischen Phase, Trocknen über Na₂SO₄ und Einengen am Rotationsverdampfer wurde ein krustiger brauner Feststoff erhalten. Das Produkt **39** konnte nicht eindeutig charakterisiert werden.

3.5. Weitere Funktionalisierung der Gossypol-Derivate

3.5.1. Ausgehend von den Hydrazonen

3.5.1.1. Versuch zur Silylierung des Pentafluorphenylhydrazons **12**

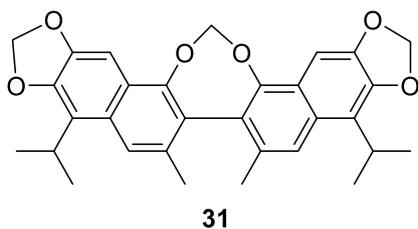


2,2'-(8,8'-Diformyl-1,1'-dihydroxy-6,6',7,7'-tetrakis((trimethylsilyl)oxy)-5,5'-diisopropyl-3,3'-dimethyl)binaphthyl-bis(2,3,4,5,6-pentafluorophenylhydrazon)

In einen 25-ml-Schlenk Kolben wurden unter Argonatmosphäre 215 mg (0,24 mmol) **12** und 30 mg der zuvor nach einer Vorschrift von Shirini et. al.^[98] synthetisierten ionischen Flüssigkeit [DSim]HSO₄ (1,3-Disulfonsäureimidazolium-Hydrogensulfat) gegeben. Über ein Septum wurden dann 78 mg (0,48 mmol, 2 Äq.) Hexamethyldisilazan hinzugetropft. Da die große Menge Edukt nicht in dem geringen Flüssigkeitsvolumen gelöst oder suspendiert werden konnte, wurden 10 ml MTBE hinzugegeben. Nach 60 min war ein viskoses rotbraunes Öl entstanden. Nach Stehen über Nacht hat sich das Öl grüngelb gefärbt. Das Öl wurde in Et₂O aufgenommen, die Lösung von der ionischen Flüssigkeit abgetrennt und im Ölpumpenvakuum eingengt. Es wurden 315 mg hellgelbes, kristallines Rohprodukt erhalten. Die erwartete Struktur (Verbindung **30**) konnte jedoch nicht hinreichend bestätigt werden.

3.5.2. Ausgehend von Apogossypol (15)

3.5.2.1. Synthese des Apogossypol-Trimethylenacetals (31)



8,13-Diisopropyl-10,11-dimethyl-[1,3]dioxolo[4',5':6,7]naphtho[1,2-d][1,3]dioxolo-[4',5':6,7]naphtho[2,1-f][1,3]dioxepin

In einem mit Magnetrührer versehenem, mit Teflon-Schraubkappe verschließbaren 100-ml-Reaktionsrohr wurden unter Argongegenstrom 25 ml trockenes DMSO vorgelegt und dieses über den an der Schraubkappe befindlichen Gaseinlassstutzen dreimal sekuriert. Über die mit einem Gummistopfen verschließbare Öffnung in der Kappe wurden unter leichtem Argongegenstrom anschließend 0,42 ml CH_2Cl_2 (585 mg, 6,8 Äq.) hinzugegeben und das Gemisch unter Rühren auf 130 °C erhitzt. In der Zwischenzeit wurde ein Feststoffgemisch aus **15** (464 mg, 0,1 mmol) und NaO^tBu (655 mg, 6,8 Äq.) zubereitet, das nach Erreichen der Reaktionstemperatur in kleinen Portionen über dieselbe Öffnung hinzugegeben wurde. Es wurde 16 h bei der Temperatur gerührt. Nach Abkühlen der Reaktion wurde das dunkelbraune Gemisch in 250 ml H_2O gegeben. Es flockte ein graubrauner Feststoff aus, der sich über eine Fritte abtrennen ließ. Nach Trocknen wurden 201 mg Rohprodukt erhalten. Die Reinigung von 45 mg (ca. 22 %) des Rohproduktes mittels präparativer HPLC lieferte 22 mg eines weißen Feststoffs. Auf die Gesamtmenge des Rohprodukts hochgerechnet ergab sich daraus eine Ausbeute an **31** von 20 % (0,2 mmol, 98 mg).

Schmp: 273 °C.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$, δ in ppm) 1,42 (d, $J = 6,8$ Hz, 12H), 2,30 (s, 6H), 3,74 (m, $J = 6,7$ Hz, 2H), 5,65 (s, 2H), 6,11 (s, 4H), 7,30 (s, 2H), 7,85 (s, 2H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$, δ in ppm): 19,9 (CH_3), 21,0 ($\text{CH}_{3\text{iso}}$), 21,2 ($\text{CH}_{3\text{iso}}$), 21,6 (CH_{iso}), 95,7 (CH_{ar}), 100,7 (OCH_2O), 102,1 (OCH_2O), 120,4 (CH_{ar}), 121,5 (C_q), 122,0 (C_q), 126,4 (C_q), 129,0 (C_q), 132,2 (C_q), 145,3 (C_q), 147,23 (C_q), 147,20 (C_q).

HRMS (ESI-TOF, m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ 499,2123 berechnet: 499,2120

Elementaranalyse für $\text{C}_{31}\text{H}_{30}\text{O}_6$ (498,2 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$), berechnet (gefunden) in Gew.-%: C 74,68 (74,42), H 6,07 (6,12).

IR (ATR-Messung, 32 Scans, $\tilde{\nu}$ in cm^{-1}): 2957(m), 2926(m), 2877(m), 1614(w), 1441(s), 1347(m), 1310(m), 1298(m), 1241(m), 1224(s), 1168(m), 1121(m), 1102(m), 1073(m), 1044(s), 1016(m), 996(m), 980(m), 953(s), 933(m), 908(m), 881(m), 859(s), 785(m), 744(m), 731(m), 668(m), 636(m), 602(m), 568(m), 527(m), 422(m).

3.5.2.1.1. Basen- und Lösungsmittel-Screening

In neun 4 ml-Glasfläschchen wurden jeweils 0,1 mmol **15** und 6,6 Äquivalente der entsprechenden Base (fest) eingewogen. Dann wurden 3 ml des jeweiligen Lösungsmittels hinzugegeben und anschließend 6,6 Äquivalente CH_2Cl_2 hinzugegropft. Die Fläschchen wurden verschlossen, in einem Aluminium-Heizblock auf $130\text{ }^\circ\text{C}$ erhitzt und die Reaktionsansätze 14 h bei dieser Temperatur gerührt. Nach Abkühlen der Ansätze wurden die Reaktionsgemische in jeweils 25 ml Wasser gegeben. Bei den meisten flockte ein Feststoff aus, der über eine Fritte abgetrennt werden konnte. Der Feststoff wurde in einem Lösungsmittelgemisch aus MeCN und MeOH (70:30 v/v) gelöst und in einem Maßkolben auf 100 ml verdünnt. Von dieser Maßlösung wurde 1 ml in ein MS-Probenfläschchen gegeben und diesem 0,1 ml einer 0,01 M Biphenyl-Standardlösung zugegeben. Bei Versuch 7 fiel kein Feststoff aus wässriger Lösung aus. Es entstand eine grau-braune Emulsion, welche im Schütteltrichter mit CH_2Cl_2 ausgeschüttelt wurde. Da kein Übergang in die organische Phase beobachtet wurde, wurde das Gemisch mit 2 ml verd. HOAc angesäuert. Dieser Vorgang wurde dreimal wiederholt und die vereinten org. Phasen am Rotationsverdampfer eingengt. Der Rückstand wurde mit dem MeCN-MeOH-Gemisch aufgenommen und wie die anderen Proben weiterbehandelt. Die Produktausbeutenbestimmung erfolgte mittels HPLC (s. 3.2.2.2.) Die genauen Einwaagen der einzelnen Reaktionsansätze sind Tabelle 3-6 aufgeführt.

Tabelle 3-6: Daten für das Basen-Lösungsmittel- Screening zur Synthese von **31**.

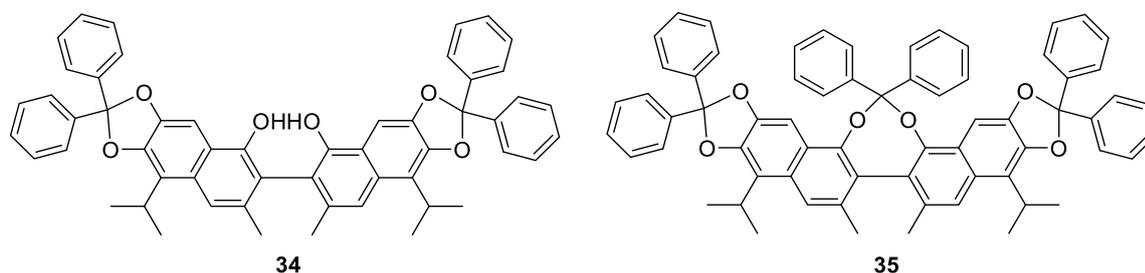
Nr.	Base	LM	n_{Edukt}	n_{Base}	n_{DCM}
1	NaO^tBu	DMSO	0,101	0,68	0,67
2	NaO^tBu	DMF	0,098	0,68	0,64
3	NaO^tBu	HMPA	0,099	0,69	0,65
4	Cs_2CO_3	DMSO	0,099	0,68	0,69
5	Cs_2CO_3	DMF	0,102	0,67	0,68
6	Cs_2CO_3	HMPA	0,100	0,66	0,65
7	K_2CO_3	DMSO	0,102	0,71	0,65
8	K_2CO_3	DMF	0,099	0,69	0,64
9	K_2CO_3	HMPA	0,102	0,69	0,68

3.5.2.1.2. Dihalogenmethan-Screening

Die Durchführung der Versuche erfolgte analog zu 3.5.2.1.1. unter Auswahl der vier ausbeutereichsten Base-Lösungsmittel-Kombinationen. Statt CH_2Cl_2 wurden CH_2Br_2 und CH_2I_2 verwendet (Einwaagen s. Tab. 3-7).

Tabelle 3-7: Exp. Daten für das Dihalogenmethan-Screening zur Synthese von **31**.

Nr.	Base	LM	CH_2X_2	n_{Edukt}	n_{Base}	$n_{\text{CH}_2\text{X}_2}$
1	Cs_2CO_3	DMSO	CH_2Br_2	0,100	0,66	0,70
2	Cs_2CO_3	HMPA	CH_2Br_2	0,100	0,66	0,68
3	Cs_2CO_3	DMSO	CH_2I_2	0,101	0,68	0,67
4	Cs_2CO_3	HMPA	CH_2I_2	0,100	0,67	0,67
5	K_2CO_3	DMF	CH_2Br_2	0,099	0,66	0,66
7	K_2CO_3	HMPA	CH_2Br_2	0,099	0,66	0,66
8	K_2CO_3	DMF	CH_2I_2	0,099	0,67	0,67
9	K_2CO_3	HMPA	CH_2I_2	0,101	0,67	0,68

3.5.2.2. Synthese der Apogossypol-Diphenylmethylenketale **34** und **35**

34) 2,2,2',2'-Tetraphenyl-9,9'-diisopropyl-7,7'-dimethyl-[6,6'-binaphtho[2,3-d][1,3]dioxol]-5,5'-diol

35) 2,2,6,6,15,15-Hexaphenyl-8,13-diisopropyl-10,11-dimethyl-[1,3]dioxolo[4',5':6,7]naphtho[1,2-d][1,3]dioxolo[4,5':6,7]naphtho[2,1-f][1,3]dioxepin

Die Synthese wurde sowohl im 0,1 mmol-, als auch im 0,5 mmol- und 1 mmol-Maßstab durchgeführt. In allen Versuchen wurde ein Äquivalent **15** in Diphenylether gelöst und ca. 3,3 Äquivalente Dichlordiphenylmethan hinzugegeben. Die Gemische wurden unter

Rühren auf 170°C erhitzt und für eine unterschiedliche lange Zeitdauer bei dieser Temperatur gerührt. In allen Rohprodukten konnte die Masse für das dreifach geschützte Derivat nachgewiesen werden. In Ansatz a) und b) wurde zusätzlich das zweifach geschützte Derivat nachgewiesen.

a) 0,1 mmol-Ansatz: $t=30$ min, ESI/MS von schwarz-brauner Rohlösung, Massen für **34** und **35** gefunden. Nach Säulenchromatographie mit *n*-Heptan und Ethylacetat konnten die Produkte nur in geringen Spuren in einzelnen Fraktionen nachgewiesen werden. Eine saubere Isolierung konnte nicht umgesetzt werden.

b) 0,5 mmol-Ansatz: Reaktionsgemisch zunächst schwarz-braun, nach 2 h dunkelgrün und sehr viskos. Der vermeintlich entstandene Feststoff ließ sich nach Abkühlen des Gemischs nicht filtrieren, so dass alle Komponenten in Et₂O aufgenommen wurden. Nachweis der Produkte mittels ESI/MS. Anschließend wurde die Lösung mit *n*-Heptan versetzt, um das hochsiedende Lösungsmittel und ggf. das unverbrauchte Ph₂CCl₂ abzutrennen. Dabei flockte ein dunkler Feststoff aus, der durch Filtration abgetrennt wurde. Es konnten weder im Feststoff, noch in Lösung die entsprechenden molaren Massen der gesuchten Produkte **34** und **35** nachgewiesen werden.

c) 1 mmol-Ansatz: $t=16$ h. ESI/MS-Nachweis von Derivat **34** im Reaktionsgemisch. Die Zugabe von H₂O zum abgekühlten schwarz-braunen Reaktionsgemisch führte keine Veränderung herbei. Nach Abtrennen der wässrigen Phase wurde der Ansatz in zwei Fraktionen geteilt. Aus einer Fraktion wurde der Phenylether abdestilliert und ein schwarz-brauner Rückstand erhalten. Die Trennung des Rohprodukts mittels präparativer HPLC brachte keine Fraktion mit dem entsprechenden Produkt **34** hervor. Die zweite Fraktion wurde in die 10-fache Menge *n*-Heptan gegeben, wobei ein graugrüner Feststoff ausfiel. Auch die Trennung dieses Rohproduktes via präparativer HPLC ergab nicht das gewünschte Reaktionsprodukt **34**.

3.5.2.3. Versuch zur Synthese des Apogossypol-Dimethylenacetals (**32**)

durch selektive Ringöffnung von Apogossypol-Trimethylenacetal (**31**)

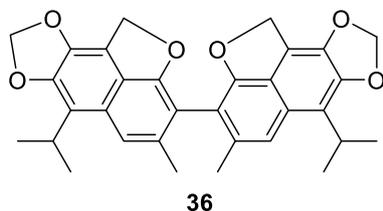
Zu einer 0,05 M Suspension von Acetal **31** in EtOH (0,024 g in 1 ml Ethanol) wurden 0,2 ml konz. HCl hinzuge tropft. Das Gemisch wurde auf 50 °C erhitzt und das 4-ml-Glasfläschchen anschließend mit einem mit Septum versehenen Schraubdeckel verschlossen. Die Lösung färbte sich blassgelb, jedoch konnte kein Übergang des Feststoffs in Lösung beobachtet werden. Da durch Kontrolle via DC innerhalb von 6 h keine Reaktion festgestellt werden konnte, wurden erneut 0,2 ml konz. HCl hinzugefügt und die Temperatur für weitere 16 h bei 50 °C gehalten. Nachdem immer noch keine Reaktion beobachtet werden konnte, wurden erneut 0,2 ml konz. HCl hinzuge tropft und das Gemisch anschließend auf 70 °C erhitzt. Nach weiteren 6 h Reaktionszeit wurde der

Versuch abgebrochen und der weiße Feststoff massenspektrometrisch untersucht. Die Analyse ergab, dass es sich um das Edukt **31** handelte.

HRMS (ESI-TOF, m/z): $[M+H]^+$ 499,2113 berechnet: 499,2121

3.5.3. Ausgehend von Gossoxol (**18**)

3.5.3.1. Synthese des Gossoxol-Methylenacetals (**36**)



6,6'-Diisopropyl-4,4'-dimethyl-1*H*,1'*H*-3,3'-bifuro[2',3',4':8,1]naphtho[2,3-*d*][1,3]dioxol

In einem mit Magnetrührer versehenem 50 ml Schlenk Kolben wurden unter Argonstrom 486 mg Gossoxol **18** (1 mmol) in 20 ml trockenem DMSO gelöst und anschließend 200 mg (2,4 mmol, 2,4 Äq.) trockenes CH₂Cl₂ hinzugegeben. Das Gemisch wurde unter Rückflusskühlung auf 130 °C erhitzt. Nach Erreichen der Temperatur wurden 445 mg (4,5 mmol, 4,5 Äq.) NaO*t*Bu hinzugegeben und bei dieser Temperatur über Nacht gerührt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wird die Reaktionslösung in 200 ml H₂O gegeben und mit CH₂Cl₂ extrahiert. Nach der Säulenchromatographie mit Pentan/Ethylacetat (10:1 v/v) werden 79 mg eines champagnerfarbenen kristallinen Feststoffs erhalten. (0,15 mmol, 15 % Ausbeute)

Schmp.: 234 °C (Zersetzung).

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆, δ in ppm) 1,41 (d, $J = 7,0$ Hz, 6H), 1,42 (d, $J = 7,0$ Hz, 6H), 2,15 (s, 6H), 3,57 (m, $J = 7,1$ Hz, 2H), 5,65 (m, $J = 14,8$ Hz, 2H), 5,70 (m, $J = 14,8$ Hz, 2H), 6,11 (d, $J = 11,3$ Hz, 4H), 7,27 (s, 2H).

¹³C-NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆, δ in ppm): 21,2 (CH₃), 21,5 (CH_{3iso}), 21,6 (CH_{3iso}), 26,4 (CH_{iso}), 74,1 (CH₂), 101,4 (OCH₂O), 109,6 (C_q), 112,3 (CH_{ar}), 113,4 (C_q), 119,9 (C_q), 124,1 (C_q), 126,1 (C_q), 137,4 (C_q), 137,5 (C_q), 147,6 (C_q), 158,5 (C_q).

HRMS (ESI-TOF, m/z): $[M+H]^+$ 511,2118 berechnet: 511,2121

Elementaranalyse für C₃₂H₃₀O₆ (510,59 g·mol⁻¹), berechnet (gefunden) in Gew.-%: C 75,28 (75,46), H 5,92 (6,05).

IR (ATR-Messung, 32 Scans, $\tilde{\nu}$ in cm⁻¹): 2960 (m), 2928 (m), 2874 (m), 1656 (m), 1630 (m), 1463 (m), 1432 (s), 1355 (m), 1330 (s), 1232 (m), 1215 (m), 1178 (m),

1146 (m), 1133 (m), 1096 (m), 1051 (s), 1030 (m), 1010 (m), 987 (m), 954 (s), 913 (m), 897 (s), 830 (s), 793 (m), 775 (m), 725 (m), 690 (m), 672 (m), 594 (m), 568 (m), 549 (m), 507 (m), 447 (m).

3.5.3.2. Versuch zur Synthese des Gossoxol-Triflats (37)

Die Durchführung erfolgte analog zu 3.4.5. Es wurden 245 mg (0,5 mmol) Gossoxol **18** und statt Triethylamin 480 mg (6,1 mmol, 12 Äq.) Pyridin in 10 ml trockenem CH₂Cl₂ gelöst. In der Kälte wurden innerhalb von 30 min wurden 1,130 g (4 mmol, 8 Äq.) Tf₂O hinzugegropft. Nach Aufarbeitung konnte das Produkt **37** nicht eindeutig charakterisiert werden.

3.5.3.3. Versuch zur Bromierung des Gossoxol-Dimethylenacetals (36)

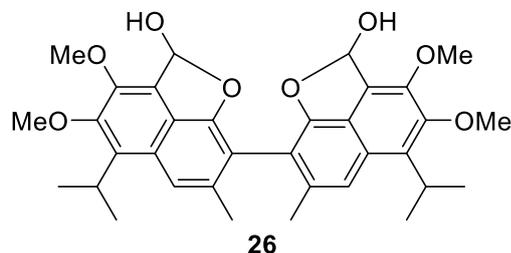
In Anlehnung einer für die Bromierung des Apogossypol-Hexamethylethers (**39**) veröffentlichten Vorschrift^[99] wurden unter Argon 73 mg (0,14 mmol) Gossoxol-Dimethylenacetal (**36**) in 3 ml 1,2-Dichlorethan gelöst und zu einer Lösung aus 114 mg (0,36 mmol, 2,6 Äq.) Pyridinhydrobromidperbromid in 3 ml 1,2-Dichlorethan getropft. Anschließend wurden weitere 2 ml Lösungsmittel hinzugegeben und das Gemisch unter Argon für 5 h auf ca. 50 °C erhitzt, woraufhin es sich grün färbte. Nach Rühren über Nacht bei RT färbte sich das Gemisch schwarz. Durch Waschen mit H₂O und Zugabe von DCM färbte sich die organische Phase rot. Nach Trocknen über Na₂SO₄ und Einengen am Rotationsverdampfer wurden 90 mg eines dunkelrot-braunen krustigen Feststoffs erhalten. Mittels ESI/MS konnte das gewünschte Produkt **44** (M=666,4 g/mol) nicht nachgewiesen werden.

ESI/MS: [M+H]⁺ 565, 577, 643

3.5.4. Ausgehend von den Methylethern

3.5.4.1. Synthese des 6,6',7,7'-Gossypol-Tetramethylethers (26)

durch selektive Spaltung des Gossypol-Hexamethylethers (6)



1,1'-Dihydroxy-6,6',7,7'-tetramethoxy-5,5'-diisopropyl-3,3'-dimethyl-[2,2'-binaphthyl]-8,8'-dicarbaldehyd

In einem 25 ml-Rundkolben wurden 414 mg des Rohprodukts (90 %, 0,62 mmol) von **6** in 10 ml Aceton gelöst und mit 2 ml einer 1 M HCl-Lösung versetzt. Das Gemisch wurde für 60 min unter Rückfluss erhitzt. Anschließend wird der gesamte Reaktionsansatz in ein Eisbad gegossen und der entstandene cremefarbene Feststoff über eine Fritte abgesaugt. Nach Waschen mit H₂O und Trocknen im Hochvakuum werden 255 mg Rohprodukt erhalten. Die Reinigung mittels präparativer HPLC bringt 76 mg eines weißen Feststoffes hervor (0,13 mmol, 21 %).

Schmp.: 240 °C unter Zersetzung (Lit.: 162-163 °C [51]).

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆, δ in ppm): 1,47 (d, *J* = 7,1 Hz, 12H), 2,15 – 2,25 (m, 6H), 3,69 – 3,88 (m, 8H), 4,09 (dd, *J* = 3,3; 1,1 Hz, 6H), 7,16 (dd, *J* = 8,8; 4,2 Hz, 1H), 7,24 (dd, *J* = 10,1; 8,6 Hz, 1H), 7,41 (s, 2H), 7,78 – 7,94 (m, 2H).

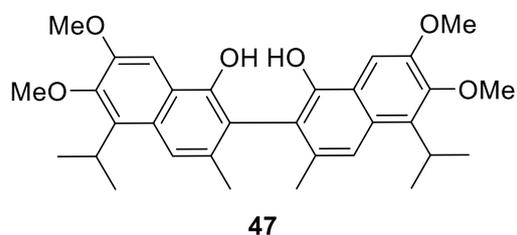
¹³C-NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆, δ in ppm): 21,0 (CH₃), 21,12 (CH₃), 21,19 (CH₃), 21,88 (CH_{3iso}), 21,91 (CH_{3iso}), 21,97 (CH_{3iso}), 22,00 (CH_{3iso}), 26,4 (CH_{iso}), 57,81 (OCH₃), 57,84 (OCH₃), 60,9 (OCH₃), 103,3 (CH_{ar}), 103,5 (CH_{ar}), 103,6 (CH_{ar}), 109,79 (C_q), 109,82 (C_q), 109,86 (C_q), 109,89 (C_q), 113,7 (CH_{ar}), 119,4 (C_q), 119,5 (C_q), 119,56 (C_q), 119,62 (C_q), 122,99 (C_q), 123,02 (C_q), 123,8 (C_q), 123,9 (C_q), 135,2 (C_q), 136,1 (C_q), 136,2 (C_q), 136,3 (C_q), 136,4 (C_q), 146,80 (C_q), 146,83 (C_q), 149,5 (C_q); 154,7 (C_q), 154,8 (C_q).

HRMS (ESI-TOF, *m/z*): [M+Na]⁺ 597,2462 berechnet: 597,2458

Elementaranalyse für C₃₄H₃₈O₈ (574,26 g·mol⁻¹), berechnet (gefunden) in Gew.-%:
C 71,06 (69,59), H 6,67 (6,09)

IR (ATR-Messung, 32 Scans, $\tilde{\nu}$ in cm^{-1}): 3431 (m), 2931 (m), 1639 (w), 1597 (m), 1449 (m), 1418 (m), 1356 (m), 1330 (s), 1315 (s), 1219 (m), 1156 (m), 1121 (m), 1104 (s), 1077 (m), 1049 (m), 1020 (s), 975 (s), 948(m), 901 (m), 846 (s), 828 (m), 810 (m), 754 (s), 638 (m), 597 (m), 572 (m), 450 (m).

3.5.4.2. Versuch zur Synthese von Apogossypol-6,6',7,7'-Tetramethylether (47)



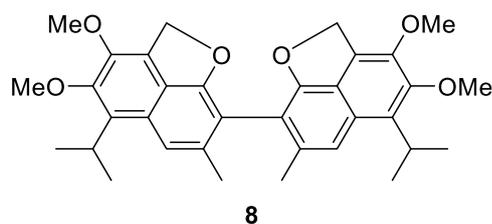
6,6',7,7'-Tetramethoxy-5,5'-diisopropyl-3,3'-dimethyl-[2,2'-binaphthyl]-1,1'-diol

In einem 4-ml-Probenfläschchen wurden unter Argon 20 mg (0,03 mmol) 6,6',7,7'-Tetramethylether (**26**) in 2 ml 40 %iger NaOH-Lösung suspendiert. Das Gemisch wurde anschließend in einem Aluminium-Heizblock auf 100 °C erhitzt und bei dieser Temperatur 2 h gerührt. Nach Abkühlen wurde die Mischung in ca. 50 ml Eiswasser mit 5 ml einer 60 %igen H₂SO₄-Lösung gegeben, wobei 20 mg eines orangen Feststoffs ausfielen.

ESI/MS: [M+H]⁺ 571, 557 (oxidierte Methylether, **27**, **28** vgl. 3.4.4.1.)

3.5.4.3. Synthese des Desoxygossypol-Tetramethylethers (8)

durch Reduktion des Gossypol-Hexamethylethers (6)



8,8'-Bis(3,4-dimethoxy-5-isopropyl-7-methyl-2H-naphtho[1,8-*bc*]furan)

Die Durchführung erfolgte in Anlehnung an eine Reaktionsvorschrift von Adams et. al.^[13] zur Hydrierung von **6** analog zu der in Kapitel 3.4.3.2. beschriebenen Hydrierung von **1**. Dazu wurden 0,1 mmol Edukt **6**, 10-23 mol% Katalysator und 3 ml Lösungsmittel (s. Tab. 3-8) in einem 300 ml-Autoklav gegeben und mit 30 bar H₂ bei Raumtemperatur für 4 h hydriert. Nur aus den Versuchen Nr. 2 und Nr. 4 konnte ein weißer Feststoff isoliert und NMR- und massenspektrometrisch untersucht werden. Das Produkt aus Versuch Nr. 4 konnte als **8** identifiziert werden.

Tabelle 3-8: Experimentelle Daten für die Reduktion von **6**.

Nr.	LM	Katalysator	n _{Edukt} [mmol]	c _{Katalysator} [mol%]
1	EtOH	PtO ₂	0,1	15
2	HOAc	PtO ₂	0,1	23
3	EtOH	Rh/C	0,1	10
4	HOAc	Rh/C	0,1	10

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆, δ in ppm): 1,49 (d, *J* = 7,1 Hz, 12H), 2,22 – 2,25 (m, 6H), 3,75 – 3,88 (m, 8H), 4,00 (s, 6H), 5,90 (d, *J* = 14,6 Hz, 2H), 5,98 (d, *J* = 14,6 Hz, 2H), 7,38 (s, 2H).

HRMS (ESI-TOF, *m/z*): [M+Na]⁺ 565,2571 berechnet: 565,2560
[M+H]⁺ 543,2748 berechnet: 543,2747

3.6. Versuche zur Synthese von Phosphorliganden

3.6.1. Umsetzung mit PCl_3 zu Apogossypol-Chlorophosphit (49)

Zur Ermittlung der optimalen Reaktionsbedingungen wurde zunächst eine Testreihe mit verschiedenen Lösungsmitteln und Basen durchgeführt (s. Tab. 3-9). Dafür wurden unter Argon jeweils 0,1 mmol Apogossypol (**15**) in 1 ml des entsprechenden Lösungsmittels gelöst und die entsprechende Base hinzugefügt. Die dunkelbraunen Gemische wurden im Trockeneis-EtOH-Kältebad auf ca. $-75\text{ }^\circ\text{C}$ gekühlt und anschließend langsam PCl_3 hinzugetropft. Nach Entfernen des Kühlmediums wurden die entstandenen Suspensionen aus weißem Feststoff und gelb- bis orangefarbenen Lösungen für 1 h gerührt. Anschließend wurden, sofern möglich, die entstandenen Feststoffe durch Filtration abgetrennt und die Lösungen ^{31}P -NMR-spektroskopisch untersucht.

Tabelle 3-9: Experimentelle Daten für die Umsetzung von Apogossypol (**15**) mit PCl_3 .

Nr.	LM	Base	n(Base)	n(PCl_3)	Äquiv.	δ (^{31}P) ^[a]
					15:Base:PCl₃	[ppm]
1	THF-d8	NEt ₃	0,31	0,34	1:3,1:3,4	-
2	THF-d8	NEt ₃	0,60	0,37	1:6,0:3,7	-
3	THF-d8	DBU	0,68	0,47	1:6,8:4,7	171 (40), 178 (18), 218 (42)
4	THF-d8	n-BuLi	0,60	0,44	1:6,0:4,3	9 (9), 61 (6), 113 (6), 171 (25), 178 (9), 197 (4), 218 (1), kleine Peaks (40)
5	n-Hexan	NEt ₃	0,63	0,35	1:6,3:3,5	171 (6), 178 (2), 218 (92)
6	n-Hexan	DBU	0,65	0,35	1:6,5:3,5	171 (5), 178 (2), 218 (93)
7	n-Hexan	n-BuLi	0,60	0,57	1:6,0:5,6	107 (32), 173 (3), 178 (21), 191 (13), 220(22), kleine Peaks (9)
8	THF	DBU	0,68	0,31	1:6,8:3,1	11 (1), 13 (5), 171 (67), 178 (23), 218 (4)

[a] Intensivste Signale für erwartete P-Gruppen mit nach Integralen berechneten prozentualen Anteilen in Klammern (), $\delta(\text{PCl}_3) = 218\text{-}220\text{ ppm}$. Die vollständigen NMR-Spektren befinden sich im Anhang (Kap. 7.2., S. 127-129), [b] NMR-Messungen Nr. 5-8 (ohne deuteriertes LM) wurden extern auf THF gelockt.

3.6.1.1. Umsetzung des Chlorphosphits (49) mit Methanol

Die Synthese des Chlorphosphits (**49**) erfolgte analog zu 3.6.1. mit 0,1 mmol **15**, 0,7 mmol DBU und 0,35 mmol PCl_3 . Die Lösung wurde vom entstandenen Feststoff abfiltriert und in eine vorbereitete Lösung aus 0,2 mmol MeOH und 0,4 mmol DBU in 1 ml trockenem THF getropft. Nach Einengen der Lösung blieb ein gelblicher Feststoff zurück, der NMR-spektroskopisch untersucht wurde.

$^{31}\text{P-NMR}$ (162 MHz, CDCl_3 , δ in ppm): - 0,55; 1,43; 2,02; 5,05; 10,43; 140,67.

3.6.2. Umsetzungen mit weiteren Phosphinen und P,P-Dichlorphenylphosphinoxid

Analog zu 3.6.1. wurden je 0,1 mmol **15** mit Chlordiphenylphosphin Ph_2PCl , Dichlorphenylphosphin PhPCl_2 oder Phenylphosphonsäuredichlorid PhP(O)Cl_2 umgesetzt. Als Base diente DBU, als Lösungsmittel wurde je 1 ml trockenes THF verwendet (s. Tab. 3-10). Die Lösungen wurden direkt NMR-spektroskopisch untersucht (ohne deuteriertes Lösungsmittel).

Tabelle 3-10: Einwaagen und $^{31}\text{P-NMR}$ -Verschiebungen für 3.6.2

Nr.	P-Spez.	Erw. Produkt	n(P-Spez.) [mmol]	n(DBU) [mmol]	Äquiv.	$\delta^{31}\text{P}[\text{a}]$ [ppm]
					15 :DBU:P-Spez.	
1	Ph_2PCl	51	0,65	0,71	1:7,1:6,5	109, 119, 113
2	PhPCl_2	52	0,42	0,67	1:6,7:4,2	178-183 (20 Sign.)
3	PhP(O)Cl_2	53	0,35	0,71	1:7,1:3,5	0-25 (14 Sign.)

[a] charakteristische Signale für erwartete P-Gruppen in THF (nicht deuteriert) extern gelockt, die vollständigen NMR-Spektren befinden sich im Anhang (Kap. 7.2., S. 130-131).

3.6.3. Umsetzung mit (Diethylamino)dichlorphosphin

In einem 25-ml-Schlenkgefäß wurden analog zu 3.6.1. unter Argon 146 mg (0,32 mmol) **15** mit 317 mg (2,1 mmol, 6,6 Äq.) DBU und 198 mg (1,1 mmol, 3,6 Äq.) (Diethylamino)dichlorphosphin $\text{Et}_2\text{N-PCl}_2$ in 5 ml trockenem THF umgesetzt. Nach Filtrieren des entstandenen weißen Feststoffs und Einengen der Lösung wurde ein goldgelber kristalliner Feststoff erhalten. Das $^{31}\text{P-NMR}$ -Spektrum (Kap. 7.2., S.131) deutet auf die Bildung des Produktes **54** hin. Dies konnte mittels ESI/MS jedoch nicht bestätigt werden.

$^{31}\text{P-NMR}$ (121 MHz, CDCl_3 , δ in ppm): 4,32; 12,71; 13,05; 20,29; 21,67; 24,32; 146,38; 147,25; 147,68; 147,89; 148,70; 148,92; 149,05; 149,20.

4. Ergebnisse und Diskussion

4.1. Extraktion von Gossypol (1) aus seinem Essigsäure-Addukt (1a) und Entfernen von Verunreinigungen

Gossypol (**1**) ist aufgrund seiner polyphenolähnlichen Struktur kommerziell hauptsächlich als Essigsäure-Addukt (1:1) verfügbar, welches im deutschen Sprachgebrauch als Gossypol-Acetat (**1a**) oder auch Marchlewski's Gossypol bezeichnet wird.^[100] Neben der lose gebundenen Essigsäure finden sich zudem einige Verunreinigungen wie Fettsäuren in **1a**. Um in den geplanten Reaktionen reines **1** einzusetzen, wurde zunächst eine Reihe an Extraktionsversuchen durchgeführt. Wie aus sehr früher Literatur hervorgeht, kann die Essigsäure nicht durch Sieden in Wasser oder durch Erhitzen bis zum Zersetzungspunkt bei 180°C entfernt werden.^[100] Eine Neutralisationsreaktion unter Verwendung schwacher Basen zur Entfernung der Essigsäure wurde in der Literatur bisher nicht beschrieben, so dass in der vorliegenden Arbeit zunächst diese Methode probiert wurde. Als Base wurde hier Natriumhydrogencarbonat eingesetzt, welches in wässriger Lösung schwach alkalisch reagiert. Mit der in **1a** enthaltenen Essigsäure bildet es das in Wasser gut lösliche Natriumacetat. Durch Flüssig-Flüssig-Extraktion von **1a** in Chloroform und Dichlormethan mit unterschiedlich konzentrierter wässriger NaHCO₃-Lösung konnte die Essigsäure zu einem großen Anteil aus dem Addukt entfernt werden. Hierbei fiel auf, dass mit der 0,5-molaren NaHCO₃-Lösung gegenüber einer 1,1-molaren ein besseres Ergebnis erzielt wurde, und dass auch der Masseverlust geringer ausfiel. Da trotzdem noch Reste von Essigsäure im isolierten Produkt nachgewiesen werden konnten, wurde die Suche nach einer geeigneten Methode fortgesetzt. Da es sich bei **1a** nicht um ein Salz der Essigsäure, sondern um ein lose gebundenes Addukt handelt, erschien das Absaugen der Essigsäure im Hochvakuum als ein geeignetes Verfahren. Es stellte sich jedoch heraus, dass trotz eines Masseverlustes von 9 % der Essigsäureanteil im zurückgebliebenen Feststoff noch zu hoch war und diese Methode nicht sehr effektiv ist. In einem Versuch von Carruth^[100], die molare Masse von **1** zu bestimmen, stellte er fest, dass in Diethylether gelöstes **1a** in freies **1** und Essigsäure dissoziiert. Ein weiterer Versuch, das kommerziell erworbene **1a** zu spalten, bestand somit in der Flüssig-Flüssig-Extraktion mit Wasser aus Diethylether. Dieses Verfahren zeigte durchaus Erfolg, da es sich bei einem Masseverlust von ca. 11 % lediglich um den Massenanteil der Essigsäure im Addukt handelte. Die NMR-spektroskopische Untersuchung zeigte nur geringfügige Reste von Essigsäure im isolierten Produkt. Alternativ zu Diethylether wurde auch Methyl-*tert*-butylether verwendet. Im weiteren Verlauf der Arbeit war es notwendig, neues **1a** aus einer kommerziellen Quelle zu erwerben. Leider ließ sich die darin zum Teil enthaltene Palmitinsäure nicht durch die zuvor etablierte Methode entfernen. Palmitinsäure zählt mit 16 Kohlenstoffatomen zu den Fettsäuren und löst sich gut in länger-kettigen Alkanen. Durch Extraktion mit Petrolether, in dem **1** selbst nur schwer

löslich ist, konnte sie nahezu restlos entfernt werden. Bei diesem Versuch stellte sich außerdem heraus, dass auch die Essigsäure mit Petrolether herausgewaschen werden kann, so dass sich die Flüssigphasen-Extraktion mittels Petrolether in einer Soxhlet-Apparatur zur Reinigung von **1** etablierte. Eine weitere Variante stellt die Extraktion von **1** selbst aus dem Gemisch dar. Gibt man statt Petrolether nur *n*-Pentan in die Soxhlet-Apparatur, lösen sich allmählich kleine Mengen reinsten **1**, welches aus der gesättigten Lösung in Form von rotbraunen Nadeln kristallisiert (Abb.4-1). Die Verunreinigungen in Form der Fettsäuren verbleiben in der Soxhlet-Hülse. Mittels dieses Verfahrens wurde das kommerziell erworbene **1a** im weiteren Verlauf der praktischen Arbeiten kontinuierlich aufbereitet.

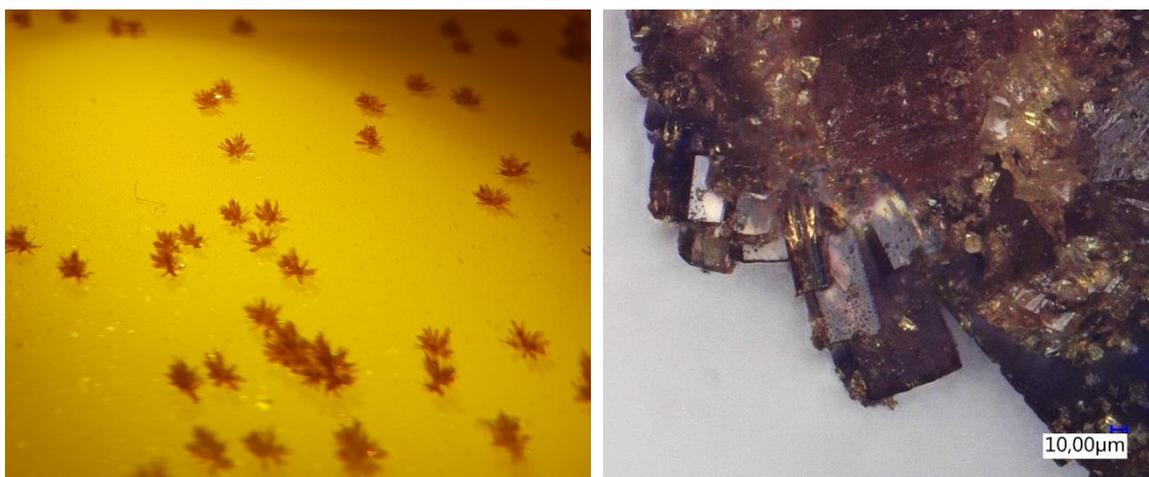


Abbildung 4-1: Gossypol-Kristalle in der Mutterlauge (links) und unter dem Mikroskop (1000x vergrößert).

4.1.1. Röntgenkristallstrukturanalyse von Gossypol (**1**)

Von **1** sind in der CSD-Datenbank inzwischen 142 Kristallstrukturen (einschließlich der Co-Kristallisate) bekannt (Cambridge Structural Database (CSD). Version 5.40 einschließlich des Updates Februar 2019). Im Rahmen dieser Arbeit konnte mit den aus der Extraktion mit *n*-Pentan erhaltenen Kristallen eine weitere, bisher nicht bekannte Röntgenkristallstrukturanalyse angefertigt werden. Aus *n*-Pentan kristallisiert **1** in der monoklinen Raumgruppe $C2/c$ mit $2 \frac{1}{2}$ Molekülen in der asymmetrischen Einheit zusammen mit *n*-Pentan. In Abbildung 4-2 ist diese mit 3 vollständigen Molekülen ohne Lösungsmittel dargestellt. Abbildung 4-3 zeigt zum Zweck der Übersichtlichkeit nur eines dieser Moleküle. Die in der asymmetrischen Einheit enthaltenen Moleküle weisen unterschiedliche Diederwinkel zwischen den Naphthylringen auf. Zwischen C1-C10 und C11-C20 in Molekül A beträgt der Diederwinkel $82,01^\circ$. Für Molekül B mit C31-C40 und C41-C50 wurden $75,26^\circ$ und in Molekül C mit C61-C70 und C61 A-C70A wurden $86,24^\circ$ gemessen. Die Werte liegen somit im Bereich anderer aus verschiedenen Lösungsmitteln kristallisierten Molekülstrukturen von **1**. Für die aus Diethylether kristallisierte Molekülstruktur wurde beispielweise ein Diederwinkel von $83,5^\circ$ angegeben.^[67] Aus Ligroin, das in seiner Polarität mit *n*-Pentan vergleichbar ist,

kristallisierte **1** mit einem Diederwinkel von $87,5^\circ$.^[69] Wie auch die beiden Vergleichsmodifikationen aus Diethylether und Ligroin kristallisierte **1** aus *n*-Pentan in der Dialdehydform **1A** (s. Abb. 4-2, Abb. 4-3).

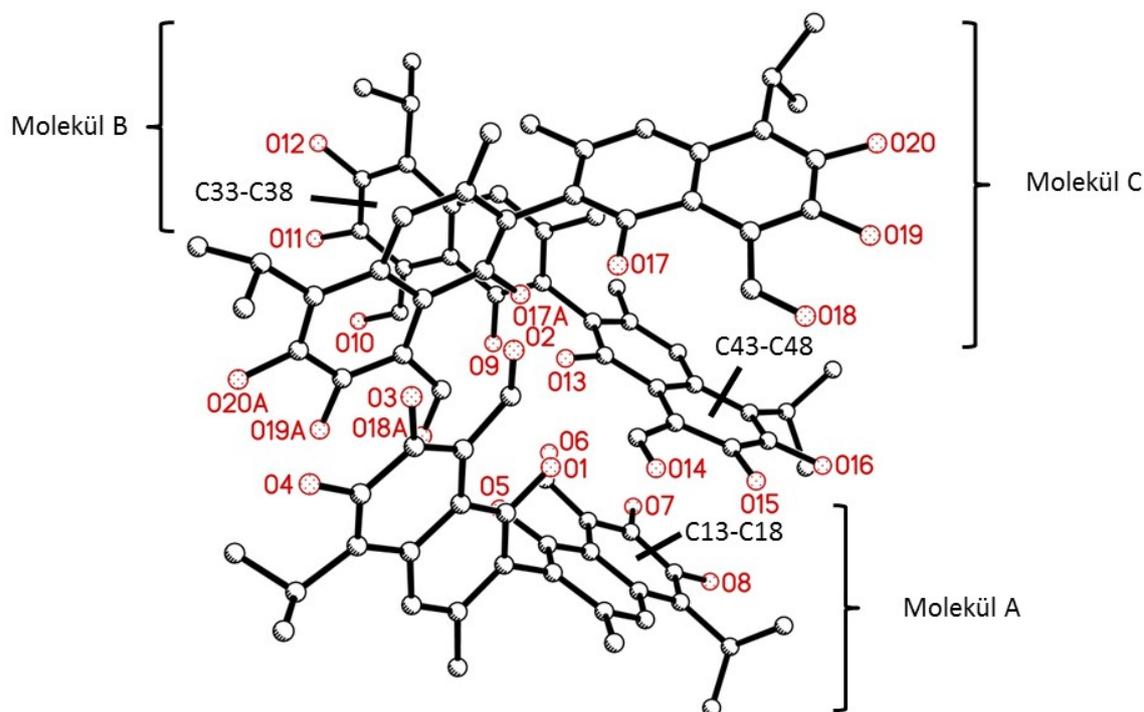


Abbildung 4-2: Kugel-Stab-Modell der asymmetrischen Einheit von **1** in *n*-Pentan (ohne Wasserstoffatome). Molekül A enthält O1-O8 und C13-C18, Molekül B enthält O9-O16 und sowohl C33-C38 als auch C43-C48, Molekül C erhält O18-O20 und O18A-O20A. Symmetrieoperation zur Erzeugung symmetrieäquivalenter Atome von Molekül C: $-x+1, y, -z+1/2$.

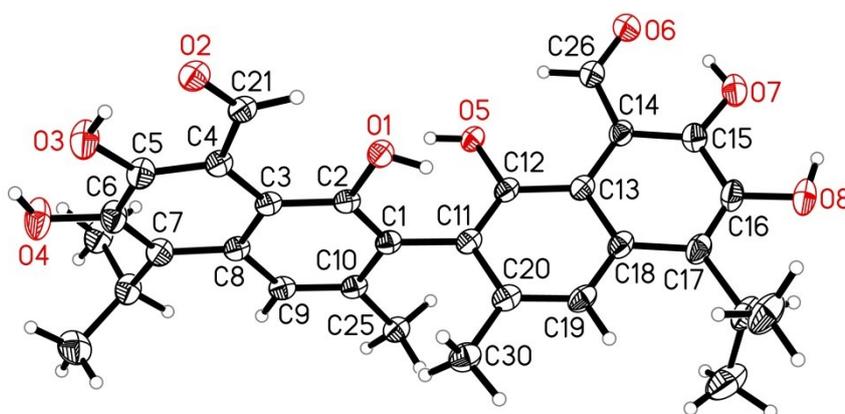


Abbildung 4-3: Molekülstruktur von **1** im Kristall. Die Schwingungsellipsoide sind mit einer Aufenthaltswahrscheinlichkeit von 30 % dargestellt. Nur ein Molekül (A) der asymmetrischen Einheit ist abgebildet.

Im Kristall existieren sowohl intra- als auch intermolekulare O – H \cdots O Wasserstoffbrückenbindungen, deren geometrische Daten in Tabelle 4-1 zusammengefasst sind. Starke intramolekulare Wasserstoffbrücken (Tab. 4-1, Nr. 1-5) bestehen jeweils zwischen der OH-Gruppe in 7- bzw. 7'-Position (vgl. Abb.4-3: O3 und O7) und dem Sauerstoff der direkt benachbarten Aldehydgruppe (O2 und O6). Zusätzlich sind die Moleküle im Kristall über intermolekulare Wasserstoffbrückenbindungen und π - π -Wechselwirkungen vernetzt. Die intermolekularen Bindungen (Tab. 4-1, Eintrag. 6-10) werden jeweils zwischen einer OH-Gruppe in 1- bzw. 1'-Position (s. Abb. 4-3: O1 und O5) eines Moleküls und der Aldehydgruppe (bzw. einer OH-Gruppe im Fall von O13 – H13 \cdots O11^b, Eintrag 10) eines benachbarten Moleküls gebildet, wobei die Wechselwirkungen der Einträge 6-8 als starke und die der Einträge 9 und 10 als schwache Wechselwirkungen einzustufen sind. Zwischen dem aromatischen Ring C33-C38 des Gossypol-Moleküls B (s. Abb. 4-2) und dem aromatischen Ring C33^b-C38^b eines symmetrieäquivalenten Moleküls (nicht abgebildet) sind π - π -Wechselwirkungen zu beobachten. Der Zentroid-Zentroid-Abstand der Ringe beträgt 3,6224(10) Å, ihre Verschiebung zueinander beträgt 1,37 Å. Weitere schwache π - π -Wechselwirkungen bestehen zwischen den aromatischen Ringen C13-C18 von Molekül A und C34-C48 von Molekül B. Der Abstand der Zentroide beträgt hier 3,8452(11) Å. Die Ringebenen weisen einen Diederwinkel von 11,69 ° auf.

Tabelle 4-1: Geometrie der Wasserstoffbrückenbindungen.

Nr.	$D - H \cdots A$	$D - H$	$H \cdots A$	$D \cdots A$	$D - H \cdots A$
1	O3 – H3 \cdots O2	0,84	1,74	2,478(2)	146
2	O7 – H7 \cdots O6	0,84	1,75	2,487(2)	146
3	O11 – H11 \cdots O10	0,84	1,71	2,460(2)	147
4	O15 – H15 \cdots O14	0,84	1,75	2,4942(19)	146
5	O19 – H19A \cdots O18	0,84	1,74	2,475(2)	145
6	O1 – H1 \cdots O14	0,84	1,95	2,7030(18)	148
7	O5 – H5 \cdots O18 ^a	0,84	2,04	2,7437(17)	141
8	O17 – H17 \cdots O2	0,84	2,01	2,7375(18)	145
9	O9 – H9A \cdots O6	0,84	2,26	3,0423(18)	156
10	O13 – H13 \cdots O11 ^b	0,84	2,24	2,9766(18)	146

Symmetriecodes: (a) 1-x, y, 1/2-z (b) 1/2-x, 1/2-y, -z

4.2. Entwicklung verschiedener Methoden zur selektiven Funktionalisierung von Gossypol

Eines der Ziele dieser Arbeit war es, Möglichkeiten zu prüfen, ob Gossypol (**1**) für die Synthese chiraler Liganden bzw. Übergangsmetallkomplexe geeignet ist. In Analogie zu BINOL (**2**) und VANOL (**4**) sollten die OH-Gruppen in 1,1'-Position für die Ligandensynthese bzw. für die direkte Komplexbildung mit Übergangsmetallen zur Verfügung stehen. Dazu war es notwendig, zunächst die Funktionalität des Moleküls zu reduzieren, um die Selektivität der Folgeschritte zu gewährleisten. Die Einführung von Schutzgruppen sollte diesem Ziel dienen.

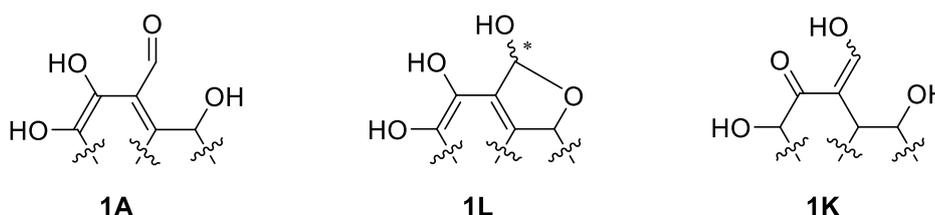


Abbildung 4-4: Molekülausschnitte der verschiedenen Tautomere des Gossypols **1**: Aldehydform **1A**, Lactolform **1L** und Ketonform **1K**.

In der Literatur sind verschiedene, vom Lösungsmittel abhängige Tautomere von Gossypol beschrieben, die bereits in Abbildung 2-1 in Kapitel 2.1.1. (S. 5) vollständig dargestellt sind.^[58] In den meisten gängigen Lösungsmitteln ist jedoch die Dialdehydform **1A** vorherrschend, sodass zunächst alle Betrachtungen auf diese Tautomerie-Form bezogen wurden. In den in dieser Arbeit abgebildeten Reaktionsgleichungen ist Gossypol (**1**) immer in der Aldehydform abgebildet und aus Gründen der Übersichtlichkeit mit **1** bezeichnet. Die reaktivsten funktionellen Gruppen stellen im Gossypol-Molekül die Aldehydfunktionen, die sich in 8,8'-Position des Naphthylgerüsts befinden, dar. Dieser Zusammenhang spiegelt sich auch in bisher veröffentlichten Studien zur Reaktionschemie von **1** wider, da diese sich vorrangig mit den Aldehydgruppen befassen. Das Augenmerk dieser Arbeit wurde infolgedessen zunächst auf diese Gruppen gerichtet. Neben dieser sehr reaktiven Spezies befinden sich jedoch auch sechs Hydroxygruppen (1,1', 6,6', 7,7') im Molekül, von denen nur diejenigen in 1,1'-Position für mögliche Katalysatorsynthesen geeignet sein sollten. Deshalb war es von großem Interesse, die übrigen vier Hydroxygruppen in 6,6'- und 7,7'-Position, von denen jeweils zwei vicinal zueinander stehen, ebenfalls zu schützen. In der Literatur sind des Weiteren Reaktionspfade beschrieben, nach denen sowohl die Aldehyd- als auch die Hydroxygruppen zugleich, wenn auch nicht selektiv, geschützt werden können. Darauf wird in Abschnitt 4.2.2.1 näher eingegangen.

4.2.1. Die Aldehydgruppen

4.2.1.1. Schützen der Aldehydgruppen

In der aktuellen Literatur sind verschiedene Möglichkeiten, die Aldehydgruppen von **1A** zu schützen, dargestellt.^[101, 102] Vor allem Schiff'sche Basen sind vielfach beschriebene Derivate von **1**.^[94, 95, 103-105] Aus Untersuchungen von Ziyaev et al. geht hervor, dass Schiff'sche Basen von **1** unter der Verwendung von Aminen in der Regel in der Chinoidform, die mit dem Diketontautomer **1K** vergleichbar ist (Abb. 4-5, **10**, **11**), vorliegen, während Hydrazine zu Hydrazone in der Benzoidform mit klassischer C=N-Bindung führen.^[94] Um das tautomere Gleichgewicht also in Richtung der Benzoidform zu verschieben, wurden für die Synthesen derartiger Hydrazone (Abb. 4-5, **12-14**) in dieser Arbeit Hydrazine mit stark elektronenziehenden Substituenten ausgewählt. Nach der Vorschrift von Ziyaev et al.^[94] konnte aus **1** und Perfluorophenylhydrazin das entsprechende Hydrazone **12** in guten Ausbeuten synthetisiert werden. Ein weiteres Hydrazone von **1** in der Benzoidform, das diese Voraussetzungen erfüllt, wurde von Zhu et al. mit 2,6-Dinitro-4-trifluoromethylphenylhydrazin synthetisiert.^[95] Die Synthesevorschrift ließ sich zwar nach mehreren Versuchen nicht wie beschrieben reproduzieren, jedoch konnten kleine Mengen des gewünschten Reaktionsproduktes **13** mittels Säulenchromatographie isoliert werden. Ein weiterer Versuch mit 2,4-Dinitrophenylhydrazin, dessen Gossypolhydrazone **14** noch nicht in der Literatur beschrieben ist, konnte analytisch leider nicht ausgewertet werden.

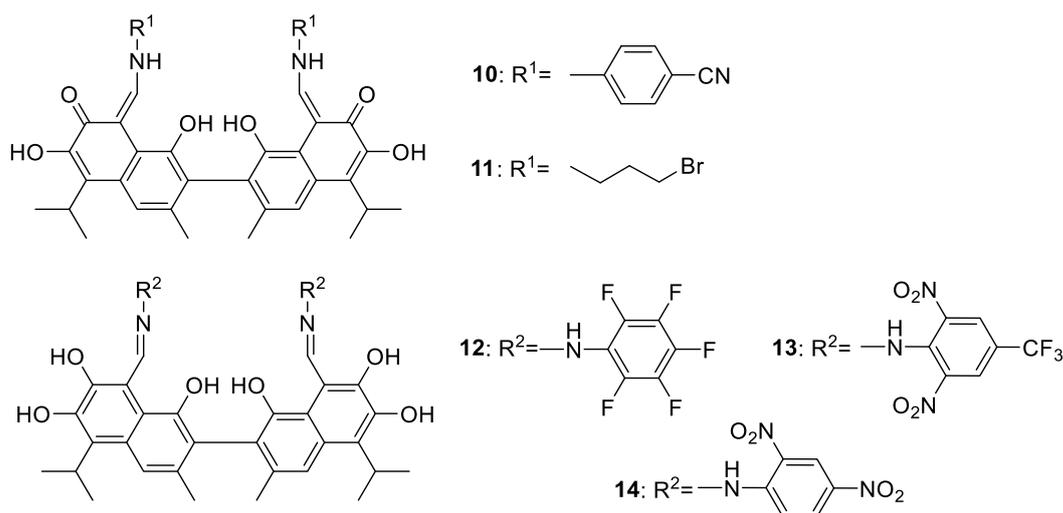


Abbildung 4-5: Schiff'sche Basen von **1** in der Chinoidform (**10** und **11**) und Hydrazone von **1** in der Benzoidform (**12**, **13** und **14**).

4.2.1.2. Eliminierung der Aldehydgruppen

Eine andere Variante, die störende hohe Reaktivität der Aldehydgruppen zu umgehen, besteht in ihrer vollständigen Eliminierung. Sie erfolgt unter stark basischen Bedingungen und liefert ein Reaktionsprodukt in guten Ausbeuten, welches in der Literatur als

Apogossypol (**15**) bezeichnet wird.^[100, 106] Diese von Carruth erstmalig synthetisierte Verbindung sollte in dieser Arbeit als Edukt für viele weitere Produkte dienen. Das unter den in der Literatur beschriebenen Bedingungen erhaltene Produkt **15** schien jedoch für die in dieser Arbeit geplanten Versuche nicht geeignet zu sein. Nach Reproduktion verschiedener Methoden wurde ausnahmslos ein schwarz-brauner lackartiger Feststoff erhalten, der einerseits keine einheitliche Erscheinungsform aufwies und andererseits für Folgeversuche schwer zu dosieren war. Da der letzte Präparationsschritt in der Regel die Extraktion aus wässriger Suspension mit Diethylether oder anderen Lösungsmitteln war, musste davon ausgegangen werden, dass die Verbindung in organischen Lösungsmitteln unter Sauerstoffeinfluss nicht stabil ist. Nach vielen Versuchen, das so gewonnene Produkt zu isolieren, gelang es schließlich, mit Unterstützung der vietnamesischen Kooperationspartner ein verbessertes Verfahren zur Aufarbeitung von **15** zu entwickeln, indem der durch Ansäuern der basischen Reaktionslösung ausgefallene Feststoff mechanisch abgetrennt und anschließend bis zur Neutralität des Waschlösung gewaschen wurde (Abb. 4-6).

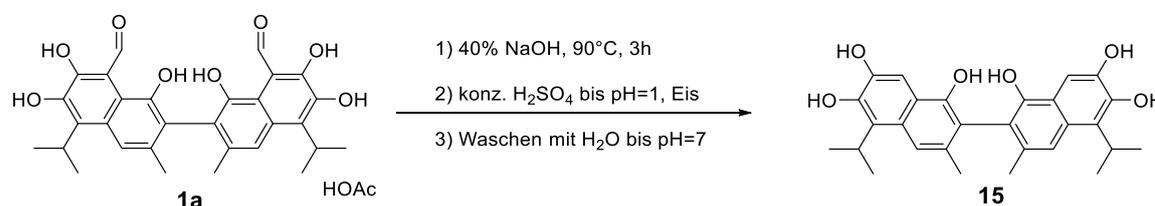


Abbildung 4-6: Eliminierung der Aldehydgruppen aus Gossypol-HOAc **1a** zur Bildung von Apogossypol **15**.

Da es sich bei **15** um einen sehr feinkörnigen, nahezu puderartigen Feststoff handelt, etablierte sich das Zentrifugieren als geeignete Trennmethode. Restwasser wurde dann am Rotationsverdampfer entfernt und das erhaltene senfgelbe bis graugrüne Produkt **15** (Abb. 4-7) anschließend unter Argon im Kühlschrank aufbewahrt. Unter Anwendung dieser Methode konnten Ausbeuten von bis zu 86 % erlangt und das Produkt einige Tage gelagert werden. Bei Lagerungszeiten von mehr als einer Woche zeigten sich aber auch bei dem nach dieser Prozedur hergestellten und unter Luft-, Licht- und Wärmeausschluss gelagerten Produktes **15** erste Zerfallserscheinungen in Form von Farbveränderungen. Wird frisch synthetisiertes **15** in einer offenen Schale gelagert, lässt sich schon nach einem Tag eine deutliche Verfärbung erkennen. Nach 2 Wochen hat sich das Produkt dunkelbraun verfärbt. Abbildung 4-7 zeigt Aufnahmen von **15** nach verschiedenen Lagerungszeiten an der Luft. Dieses Phänomen konnte auch chromatographisch mittels HPLC verdeutlicht werden (Abb. 4-8). Leider gelang es nicht, die einzelnen Komponenten sauber voneinander zu trennen, um die Zerfallsprodukte zu identifizieren.

4. Ergebnisse und Diskussion

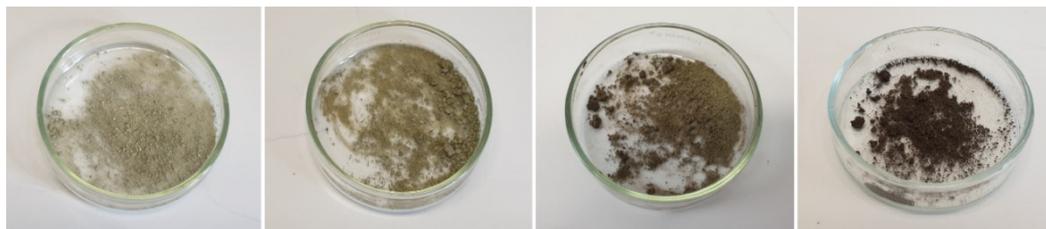


Abbildung 4-7: Verbindung **15** frisch und nach Lagerung unter Lichteinfluss an der Luft nach einem Tag, nach drei Tagen und nach 14 Tagen (v.l.n.r.).

Auch die Qualität der NMR-Spektren war durchweg stark abhängig von der Beschaffenheit von **15**. So lieferten die NMR-Spektren des flüssigphasenextrahierten Produkts **15** (Abb. 4-9, grün) kaum verwertbare Informationen zur Struktur der Verbindung. Das in Abbildung 4-9 rot dargestellt Spektrum zeigt noch Signale für gewisse charakteristische Strukturelemente, jedoch ist neben dem schlechten Signal/Rausch-Verhältnis auch das Auftreten neuer Signale zu beobachten, die auf den Zerfall der Verbindung hindeuten. Vermutlich kommt es dabei zur Bildung von Radikalen, die die Aufnahme von NMR-Spektren deutlich erschweren. Von Polyphenolen, denen Gossypol (**1**) strukturell sehr ähnelt, ist die leichte Radikalbildung bekannt.^[107] Die nach der optimierten Synthesevorschrift frisch hergestellte Verbindung **15** stellte das Edukt für weitere Verbindungen, die im Rahmen dieser Arbeit synthetisiert werden konnten, dar.

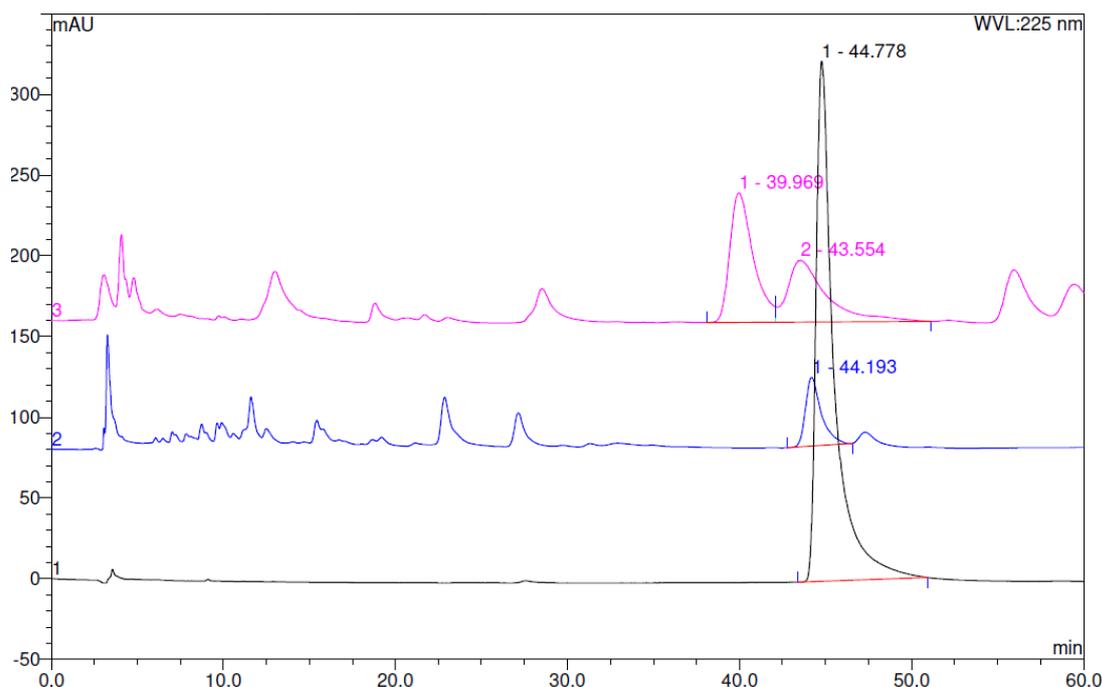


Abbildung 4-8: Chromatogramme (HPLC) von frischem **15** (schwarz) und von länger als zwei Wochen gelagertem **15** aus verschiedenen Ansätzen (blau und pink); Eluent Acetonitril:H₂O=60:40.

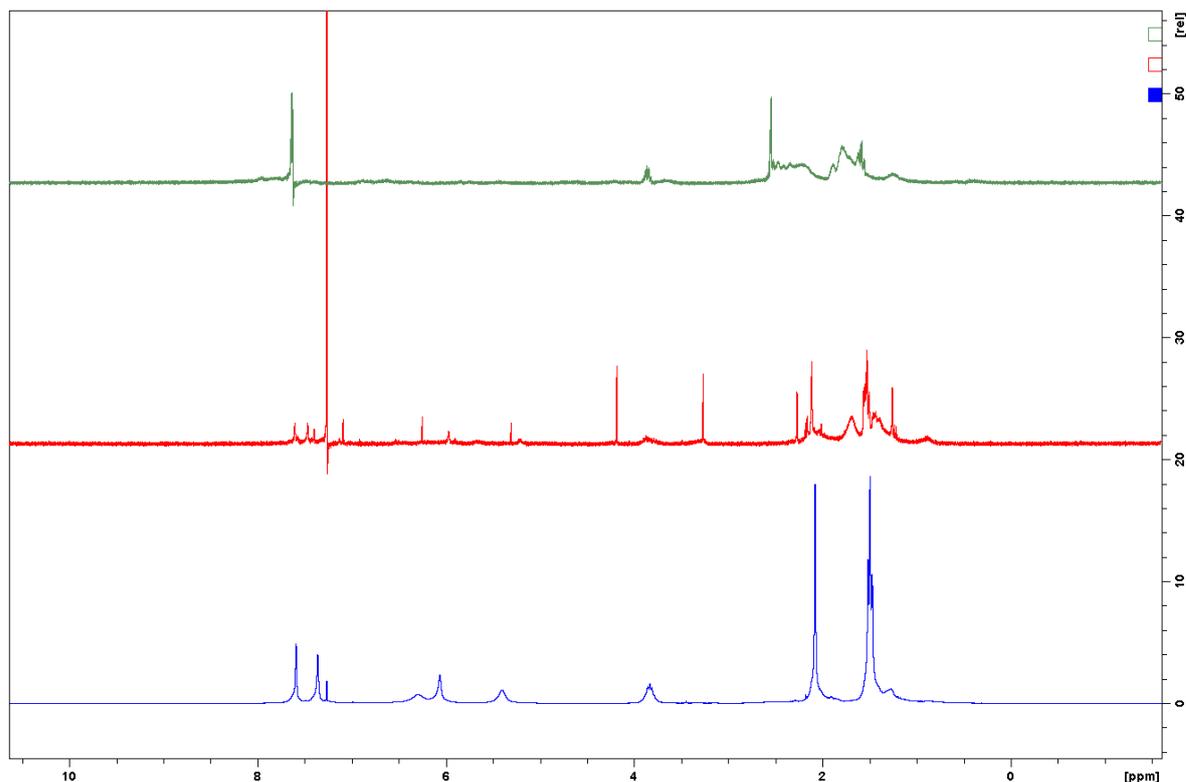


Abbildung 4-9: ^1H -NMR-Spektren von **15** in CDCl_3 . Blau: Lagerung im Kühlschrank unter Argon, rot: Lagerung an der Luft, grün: mit Et_2O extrahiert.

4.2.1.3. Reduktion der Aldehydgruppen

Eine weitere Variante, die Reaktivität der Aldehydgruppen in 8- und 8'-Position zu modifizieren, stellt deren Reduktion zum Alkohol oder sogar zur Alkylgruppe dar. Die erstgenannte Reaktion konnte von Dao et al. unter Verwendung von NaBH_3CN mit einer Ausbeute von 15 % realisiert werden.^[108] Das besagte Reaktionsprodukt wird als Gossypolol **16** bezeichnet und ist in Abbildung 4-10 dargestellt. Für diese Arbeit war jedoch die Reduktion zur Methylgruppe interessanter, da diese in den vorgesehenen Folgereaktionen inert sein sollte und somit die selektive Schützung der anderen Hydroxygruppen nicht weiter beeinträchtigen oder sogar erschweren würde. Dafür erschien die klassische Methode der Reduktion mit sehr reaktiven Metallhydriden als geeignet. Schon in den 1950er Jahren wurde die Reduktion von **1** mit LiAlH_4 von Shirley et al. untersucht.^[109] Dabei stellten sie fest, dass das erwartete Reaktionsprodukt namens Methylapogossypol **17** (Abb. 4-10) nicht isoliert werden konnte und acetylierten das Rohprodukt daraufhin. Die daraus resultierende Verbindung konnte als Methylapogossypol-Hexaacetat (**17a**) identifiziert werden. Im Verlauf der hier vorliegenden Arbeit wurde die von Shirley et al. beschriebene Reduktion von **1** mit LiAlH_4 erneut, jedoch ohne die anschließende Acetylierung, durchgeführt, da es wie zuvor beschrieben von größerem Interesse war, die Hydroxyfunktionen in 1,1'-Position

unverändert zu lassen, da die selektive Spaltung der Acetylfunktionen im Anschluss wahrscheinlich nur sehr schwer umsetzbar gewesen wäre.

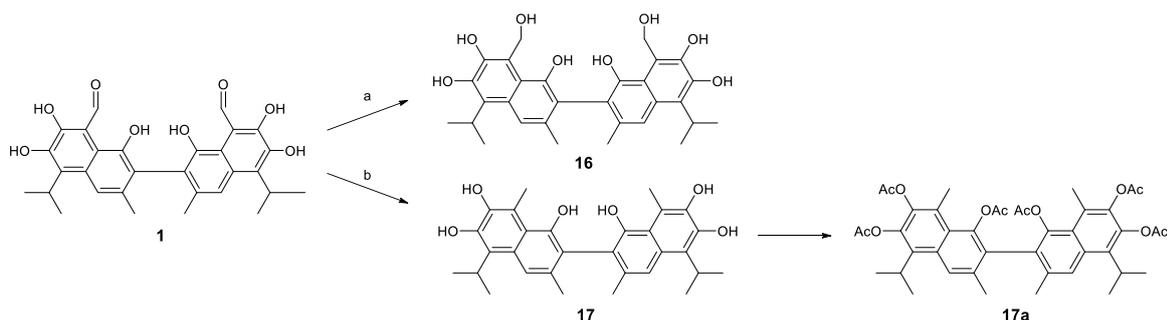


Abbildung 4-10: a) Reduktion von **1** mit NaBH_3CN ^[108], b) Reduktion von **1** mit LiAlH_4 mit nicht isolierbarem Produkt **17** und nach Acetylierung erhaltenem Produkt **17a**.^[109]

Das Dünnschichtchromatogramm des Rohprodukts deutete auf die Bildung einer weniger polaren Spezies als **1** hin, was für die Reduktion zur Methylgruppe sprach. Das ¹H-NMR-Spektrum des Rohproduktes wies zwar einerseits wie erwünscht kein Signal im Bereich der Aldehydfunktionen auf, jedoch konnte andererseits die Existenz einer gossypolartigen Verbindung in diesem Gemisch nicht mehr hinreichend bestätigt werden. Aus diesem Grund wurde die Reduktion von **1** an Metallhydriden nicht mehr weiterverfolgt.

Eine weitere Möglichkeit der Reduktion von Carbonylfunktionen besteht in der edelmetallkatalysierten Hydrierung mittels Wasserstoff. Zu erwartende Reaktionsprodukte wären auch hier Gossypolol (Abb. 4-10, **16**) und Methylapogossypol (**17**). Schmid und Margulies berichteten 1935 erstmalig von der Hydrierung von Gossypol (**1**).^[110] Sie wählten „20 %-ige Palladiumkohle“ als Katalysator und postulierten die Hydrierung von drei Doppelbindungen unter Eintritt von 3 mol H_2 . Über die Zerewitinoff-Bestimmung konnten bei Raumtemperatur fünf und bei 80 °C sechs Hydroxygruppen im sogenannten Hydrogossypol nachgewiesen werden. Die Elementaranalyse ergab eine Summenformel von $\text{C}_{30}\text{H}_{36}\text{O}_8$. Auch dieses Reaktionsprodukt wurde acetyliert, und es konnten im Anschluss sechs Acetylgruppen im Molekül nachgewiesen werden. Dies deutet darauf hin, dass die Aldehydgruppen von **1** nicht zu OH-Gruppen reduziert und anschließend acetyliert worden sind, da in diesem Fall acht Acetylgruppen im Molekül hätten enthalten sein müssen. Eine konkrete Aussage über eine Reaktion an den Aldehydgruppen, sowie weitere strukturaufklärende Untersuchungen zum Hydrierprodukt blieben in diesem Zusammenhang jedoch aus. Seitdem ist die Methodik der edelmetallkatalysierten Hydrierung explizit für Gossypol (**1**) in der Literatur nicht weiter bekannt geworden.

Für die Untersuchungen im Rahmen dieser Arbeit wurden zunächst einige Testreaktionen bei Raumtemperatur mit 1 mol% $\text{Pt}/\alpha\text{-Al}_2\text{O}_3$ als Katalysator und einem Wasserstoffdruck von 5 bar durchgeführt. Als Lösungsmittel dienten Ethanol (a) und Eisessig (b), wobei

sich **1** zunächst kaum in Eisessig löste. Im Versuch mit Ethanol war nach 6 h die Bildung eines Produktes zu verzeichnen. Im Reaktionsansatz mit Eisessig war nach derselben Reaktionszeit immer noch viel ungelöstes Edukt vorhanden, ein Umsatz wurde nicht verzeichnet. Da nach einer Gesamtreaktionszeit von 24 h in Versuch (a) zwar ein weiteres Produkt entstanden aber trotzdem noch reichlich Edukt vorhanden war bzw. in Versuch (b) nach wie vor keine Reaktion stattgefunden hatte, wurde der Versuch mit Ethanol bei einer Temperatur von 50 °C wiederholt (c). In diesem Experiment zeigte das Dünnschichtchromatogramm bereits nach 24 h einen nahezu vollständigen Umsatz zu beiden zuvor beobachteten Produkten. Die in Abbildung 4-12 dargestellten ^{13}C -NMR-Spektren von Versuch (a) und (b) bestätigen, dass durch die Temperaturerhöhung auf 50 °C eine Umsatzsteigerung erzielt wurde. Die große Anzahl von neuen Signalen im Aromatenbereich des Spektrums von Versuch (a) (rot) im Vergleich zum Edukt Gossypol-Acetat (**1a**) (blau) als auch die Intensitätsverringering nur einiger dieser Signale im Spektrum von Versuch (c) (grün) lassen darauf schließen, dass bei der Hydrierung unter diesen Bedingungen eine Folgereaktion stattfindet. Ein letztes Experiment in dieser Testreihe sollte den Einfluss der Katalysatorkonzentration verdeutlichen. Diese wurde von 1 mol% auf 5 mol% erhöht und die Probe bei Raumtemperatur 24 h hydriert. Der Reaktionsverlauf unterschied sich nicht von dem in Versuch (a), was zunächst darauf hindeutet, dass die Temperatur bei dieser Hydrierung eine deutlich wichtigere Rolle spielt als die Katalysatorkonzentration. Auch dieser Parameter wurde im weiteren Verlauf der Arbeit noch näher untersucht.

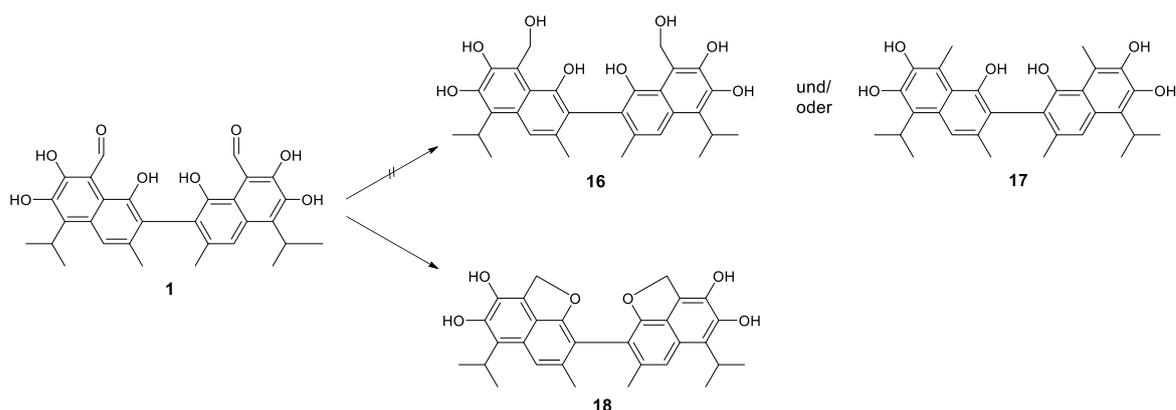


Abbildung 4-11: Reaktionspfad für die edelmetallkatalysierte Hydrierung mit H_2 von Gossypol (**1**); oben: erwartete Reaktionsprodukte Gossypolol (**16**) und Methylapogossypol (**17**), unten: erhaltenes Reaktionsprodukt Gossoxol (**18**).

Nach Analyse der ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektren wurde zu diesem Zeitpunkt angenommen, dass die Aldehydgruppen über die Alkohole, also **16**, zu den entsprechenden Methylgruppen reduziert wurden und das Endprodukt der Hydrierung **17** wäre (Abb. 4-11). Die jeweiligen Signale für die CH_2OH -Gruppe fanden sich bei 6,2 ppm im ^1H -NMR-Spektrum, und für eine $\text{CH}_2\text{-O}$ -Struktur bei 58 ppm im ^{13}C -NMR-Spektrum (Abb. 4-12).

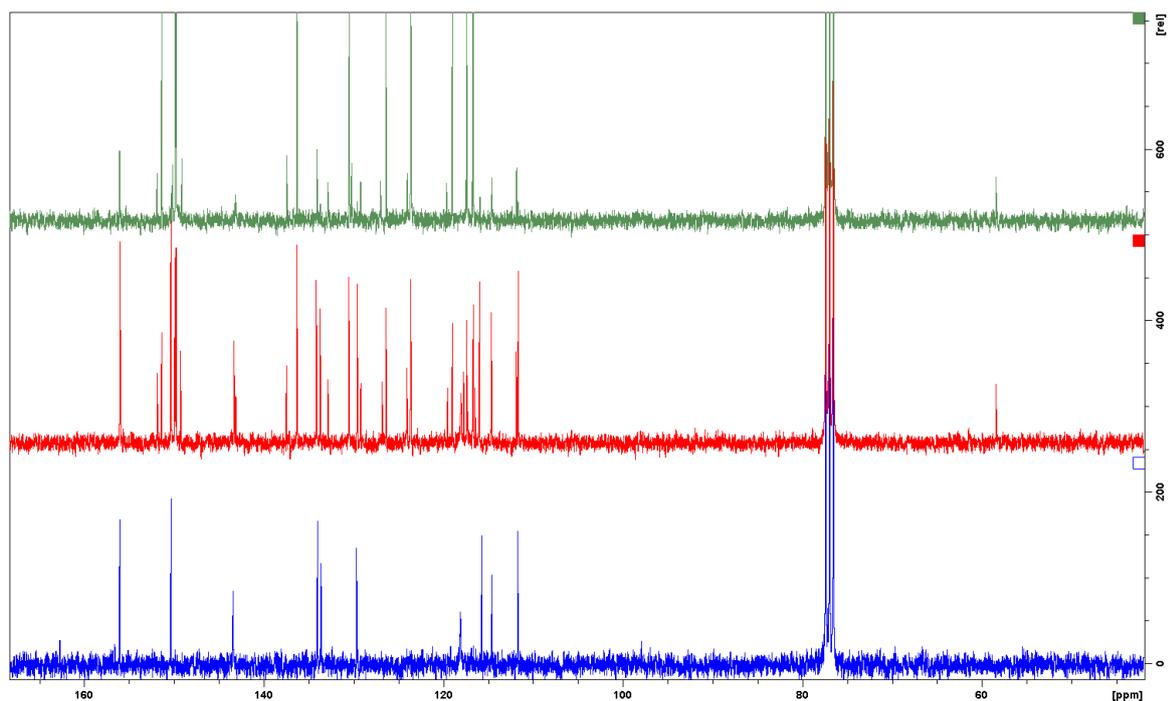


Abbildung 4-12: ^{13}C -NMR-Spektren von Gossypol-Acetat **1a** (blau) und den ersten Rohprodukten der Hydrierversuche mit 1 mol% Pt/ Al_2O_3 nach 24 h bei RT (rot, a) und bei 50 °C (grün, b) in CDCl_3 .

Mittels weiterer Experimente, die im folgenden Abschnitt näher erläutert werden, konnte das Hauptprodukt der Reaktion vollständig charakterisiert werden. Nach zweidimensionaler NMR-spektroskopischer Analyse konnte nun ausgeschlossen werden, dass es sich bei dem gebildeten Produkt um **17** handelte. Aufgrund von Signalen im ^{13}C -NMR-Spektrum, die sicher einer $\text{CH}_2\text{-O}$ -Gruppierung zugeordnet werden konnten, wurde zunächst angenommen, dass die Reduktion der Aldehydgruppen zu **16** führte. Bei der Untersuchung mittels Elektronensprayionisation-Massenspektrometrie, kurz ESI/MS, die als eine sehr schonende Analysenmethode gilt, stellte sich jedoch heraus, dass die Molmasse des Reaktionsproduktes nicht mit der für **16**, übereinstimmte, sondern um genau die Molmasse von zwei Molekülen Wasser geringer war. Daher wurde angenommen, dass es unter den gewählten Reaktionsbedingungen offenbar unter Wasserabspaltung zu einer Ringschlussreaktion der reduzierten Carbonylspezies mit den Hydroxygruppen in 1- und 1'-Position kam, woraus ein Oxol-Ring hervorging. Das IR-Spektrum bestätigte mit neuen Banden bei 893 cm^{-1} und 1102 cm^{-1} die Existenz eines cyclischen Ethers. Im Vergleich mit den IR-Spektren von **1** und **1a** fehlt eine starke Bande bei 1709 cm^{-1} , welche typisch für aromatische Aldehyde ist. Wegen des schlechten Signal/Rausch-Verhältnisses aufgrund der mäßigen Löslichkeit in Chloroform wurde das Produkt für die NMR-Messungen besser in deuteriertem Aceton oder DMSO gelöst. Das im ^1H -NMR-Spektrum (Aceton- d_6) bei 5,60 ppm befindliche als doppeltes Dublett aufgespaltene Signal ist demnach nicht durch die $\text{CH}_2\text{-OH}$ -Gruppe von **16** verursacht, sondern kann der $\text{CH}_2\text{-O}$ -Gruppe im 2*H*-Oxol-Ring von **18** (Abb. 4-11) zugeordnet werden. Im ^{13}C -NMR-Spektrum trat nun ein deutliches Signal bei 75 ppm auf, das in den

in Chloroform aufgenommenen Spektren durch das Lösungsmittelsignal verdeckt war. Auch dieses wurde mittels 2D-NMR der CH₂-O-Gruppe zugeordnet.

Die Korrelationen im HSQC-Spektrum von **18** bilden die Kopplungen zwischen Protonen und Kohlenstoffkernen über eine Bindung ab und ermöglichen so die konkrete Zuordnung dieser Kerne zueinander. Der intensive Korrelationspeak bei F1 = 75 ppm und F2 = 5,6 ppm (Abb. 4-13 oben links) bestätigt die Bindung der Protonen der neu gebildeten CH₂-Gruppe an das Kohlenstoffatom, das begründet durch die Tieffeldverschiebung (relativ zu 58 ppm in **16**, S. 50, Abb. 4-12) des Signals Teil eines O-Zyklus ist.

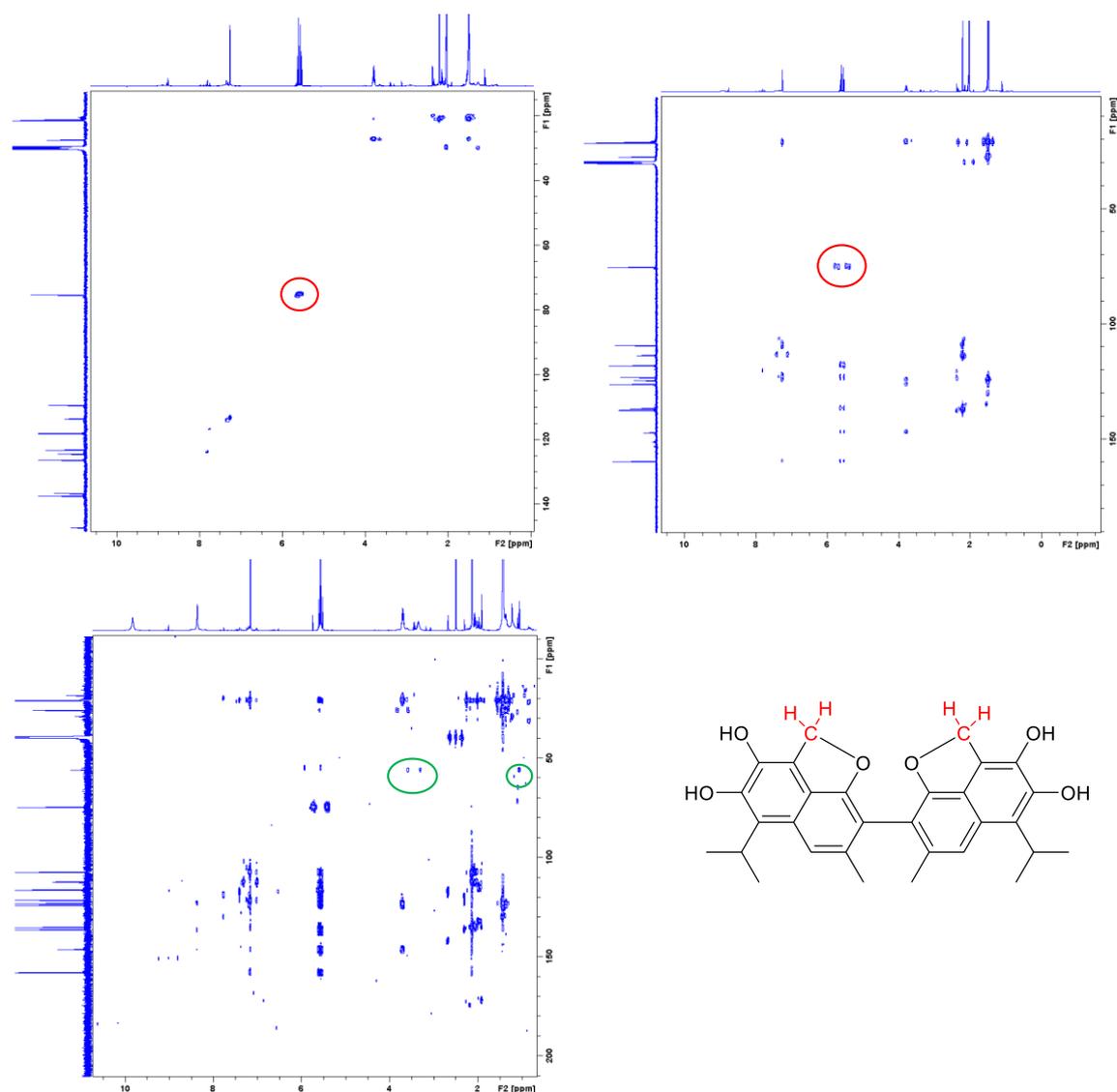


Abbildung 4-13: HSQC- (oben links) und HMBC-Spektrum (oben rechts) von **18** in Aceton-d₆, HMBC-Spektrum von einem Rohprodukt der Hydrierung in CDCl₃ (unten links) und die Strukturformel von **18**.

Im HMBC-Spektrum, welches die C-H-Kopplungen über mehrere Bindungen zeigt und in Abbildung 4-13 oben rechts dargestellt ist, finden sich Korrelationen zwischen den

Protonen der CH₂-Gruppe bei 5,6 ppm und 7 der 10 aromatischen C-Atome, die über zwei bis vier Bindungen erreicht werden. Da die Kopplungen über eine Bindung in diesem Spektrum nicht sichtbar sind, treten die Korrelationspeaks der Protonen mit dem Kohlenstoffkern der CH₂-Gruppe rechts und links der beiden sich überschneidenden Dubletts im ¹H-NMR-Spektrum (F2) auf (Abb. 4-13 rot markierter Bereich). Das Signal bei 58 ppm in den ¹³C-NMR-Spektren, das in CDCl₃ ursprünglich der CH₂-O-Gruppe des vermeintlich entstandenen Produkts **16** zugeordnet wurde, stammt mit großer Wahrscheinlichkeit von noch dem Produkt anhaftendem Ethanol. Auch hierfür sind in einem weiteren HMBC-Spektrum Korrelationen zu sehen (Abb. 4-13, unten links, grün). Das Restlösungsmittel lässt sich oft nicht komplett im Hochvakuum entfernen. Derartige Adduktbildung mit verschiedenen Lösungsmitteln ist von **1** bekannt.^[67]

Da die entstandene neue Verbindung bisher noch nicht charakterisiert worden ist, wurde sie mit dem Trivialnamen Gossoxol (**18**) benannt. Mechanistische Betrachtungen zu dieser Reaktion folgen im weiteren Verlauf dieses Kapitels. Hinweise auf die Hydrierung des Ringsystems wurden unter den gewählten Reaktionsbedingungen nicht festgestellt.

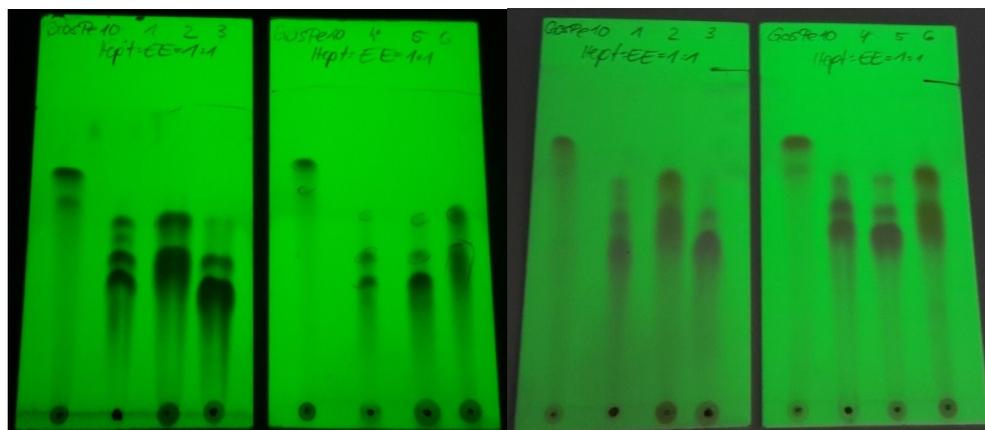
Katalysator-Screening

Neben Platin wurden in weiteren Experimenten für die Hydrierung von **1** diverse auf Aluminiumoxid geträgerte Edelmetallkatalysatoren getestet (1-8,6 % Metall/Al₂O₃). Die Versuche wurden in einem 300-ml-Autoklaven durchgeführt, welcher mit einem Einsatz zur Aufnahme von sieben 4-ml-Glasfläschen, versehen mit Schraubverschluss und Septum, ausgestattet war. Das Septum wurde wegen des erforderlichen Gasaustausches mit einer Kanüle durchstoßen (s. Abb. 4-14, oben). Die Reaktionsbedingungen wurden so gewählt wie in Experiment (c) der Vorversuche (s. S. 48/49): c(Kat) = 1 mol%, T = 50 °C, Lösungsmittel: Ethanol, jedoch wurde der Wasserstoffdruck auf p(H₂) = 30 bar erhöht, um über die kleinen Kanülen in den Deckeln der Glasfläschen einen guten Gasaustausch und eine dementsprechend ausreichende Wasserstoffkonzentration zu gewährleisten. Folgende Edelmetalle auf Al₂O₃ wurden verwendet: Iridium, Palladium, Platin, Rhodium, Ruthenium. Hierbei zeigten nach Überprüfung mittels Dünnschichtchromatographie (Abb. 4-14, unten) alle Versuche schon nach 12 h vollständigen Umsatz, jedoch unterschiedliche Produktspektren, welche sich nach weiteren 12 h Reaktionszeit kaum veränderten. Da die Versuche mit Pd und Rh die einheitlichsten Produktspektren aufwiesen, wurden diese in größerem Maßstab wiederholt und die entstandenen Reaktionsprodukte NMR-spektroskopisch analysiert. Dabei fiel in erster Linie auf, dass der dem Dünnschichtchromatogramm zufolge vollständige Umsatz hinsichtlich der Aldehydreduktion sogar nach 48 h noch nicht vollständig war, da sowohl im Protonen- als auch im Kohlenstoffspektrum nach wie vor Signale sichtbar waren, die für die Existenz von Aldehydgruppen sprechen. Andererseits waren auch neue Signale im ¹H-NMR-Spektrum bei 5,6 ppm und im ¹³C-NMR-Spektrum

4. Ergebnisse und Diskussion

bei 75 ppm zu beobachten, die für die Bildung einer $-\text{CH}_2\text{-O}$ -Funktion an einem Aromaten stehen und die Reduktion der Aldehydgruppen bestätigen würden.

Um den Umsatz zu verbessern, wurde in einer weiteren Versuchsreihe mit sechs verschiedenen, darunter auch neuen Katalysatoren, wie $\text{Pt}/\alpha\text{-Al}_2\text{O}_3$ und $\text{PtO}_2/\alpha\text{-Al}_2\text{O}_3$, die



Abbi

Was:

ur

12

h (2 Platten links) und nach 24 h (2 Platten rechts), Zuordnung der Spots jeweils v.l.n.r.: **1a** (als Referenz), Katalysatoren Ir, Pd (Hydrazin-red.), Pd (H_2 -red.), **1a** (als Referenz), Katalysatoren Pt, Rh, Ru.

Reaktionstemperatur auf $70\text{ }^\circ\text{C}$ erhöht. In dieser Reihe zeigten die Ir-, Pd- und Rh-katalysierten Hydrierungen die einheitlichsten Produktspektren und die höchsten, wenn auch immer noch nicht vollständigen Umsätze. Ein weiterer zu optimierender Parameter stellt die Katalysatorkonzentration dar. In einem vorerst letzten Test wurde die Konzentration von Ir und Rh als Aktivspezies von $1\text{ mol}\%$ auf $5\text{ mol}\%$ erhöht. Nach 24 h zeigten beide Reaktionsgemische im Dünnschichtchromatogramm erneut vollständigen Umsatz, was in diesem Fall auch die Analyse der ^1H - und ^{13}C -NMR Spektren (Abb. 4-15) bestätigte.

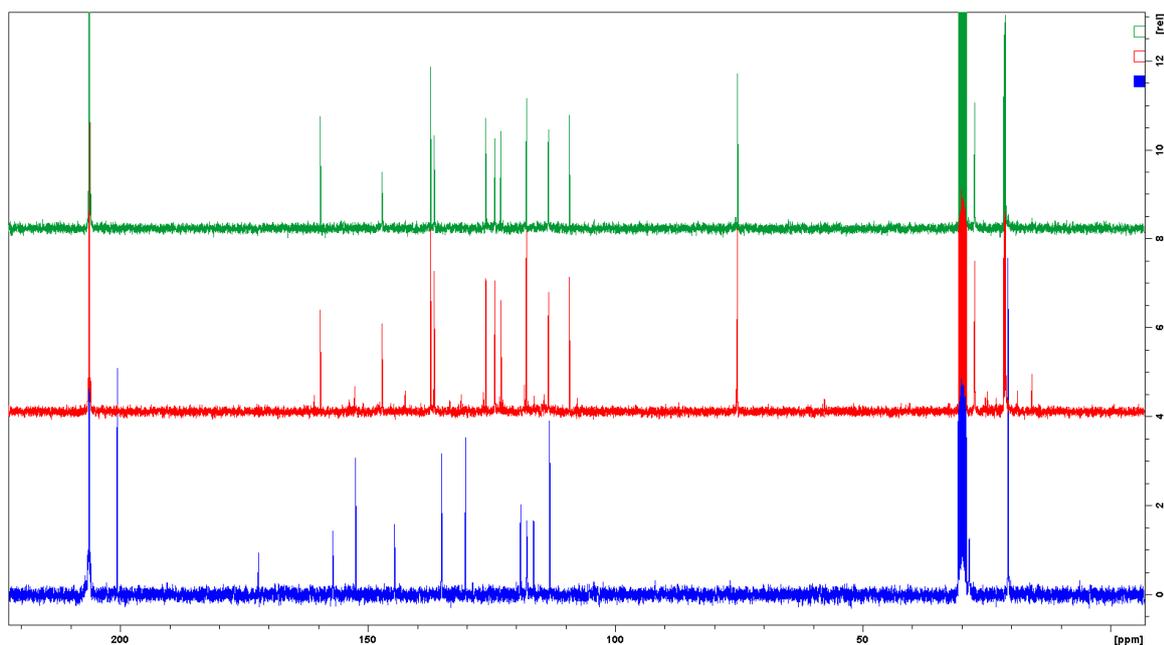


Abbildung 4-15: ^{13}C -NMR-Spektren (in Aceton- d_6) des Edukts Gossypol-Acetat **1a** (blau) und dessen Hydrierprodukte mit 5 mol% Ir/ Al_2O_3 (rot) und Rh/ Al_2O_3 (grün) bei $T = 70\text{ }^\circ\text{C}$, $p(\text{H}_2) = 30\text{ bar}$, $t = 24\text{ h}$.

Beide Katalysatoren reduzierten **1a** zum gleichen Produkt, welches anhand der NMR-Spektren zum damaligen Zeitpunkt zunächst für das erwartete Gossypolol (**16**) gehalten wurde. Das Produkt der Rh-katalysierten Hydrierung wurde durch die im vorherigen Abschnitt beschriebenen Methoden eindeutig als Gossoxol (**18**) charakterisiert.

Variation des Lösungsmittels

Zu Beginn der Versuchsreihe wurden sowohl Ethanol als auch Essigsäure als Lösungsmittel getestet. Während der Umsatz in Ethanol zufriedenstellend war, zeigte die Reaktion in Essigsäure überhaupt keinen Umsatz. Um den Einfluss der Polarität des Lösungsmittels auf die Hydrierung beurteilen zu können, wurden in einem weiteren Versuch THF und Dichlorethan als Lösungsmittel eingesetzt. Der NMR-spektroskopische Vergleich mit einer in Ethanol durchgeführten Reaktion zeigte, dass der Umsatz und die daraus resultierende Ausbeute für die Hydrierung in Dichlorethan am geringsten ausfielen. Daraus lässt sich schließen, dass Umsatz und Ausbeute mit sinkender Polarität des Lösungsmittels ebenfalls sinken. Um die im späteren Verlauf dieses Kapitels beschriebene Quantifizierung mittels NMR-Spektroskopie so genau wie möglich durchführen zu können, sollten die zu quantifizierenden Reaktionen direkt in deuteriertem Lösungsmittel erfolgen. Da vollständig deuteriertes Ethanol, Ethanol- d_6 , nicht zum Standard-Repertoire gehört und aufgrund des hohen Deuteriumgehalts entsprechend teuer ist (Vergleich Sigma-Aldrich vom 09.05.19), wurde als Alternative dazu deuteriertes Methanol (MEOD) in Betracht gezogen. Zur Überprüfung des Reaktionsverhaltens wurde parallel sowohl in Methanol als auch in Ethanol unter den optimierten Reaktionsbedingungen hydriert. Der Vergleich der NMR-Spektren zeigte, dass in beiden

Reaktionen exakt das gleiche Produkt entstanden war und dass das in Methanol entstandene Gossoxol (**18**) sogar sauberer war. Fortan wurden die Hydrierungen ausschließlich in Methanol bzw. MeOD vorgenommen.

Trennung der Produktgemische und Reinigung

Es ist im Rahmen dieser Arbeit einmalig gelungen, in einer Reaktion mit dem Katalysator Rh/Al₂O₃ nahezu 100 %ig reines Gossoxol (**18**) aus der Rohlösung zu erhalten. Leider konnte dies nur in wenigen weiteren Experimenten annähernd reproduziert werden. In der Regel traten verschiedene Nebenprodukte auf, die die Isolierung und Reinigung von **18** und dessen weitere Umsetzungen störten. Bei Betrachtung der Dünnschichtchromatogramme scheint das Trennproblem chromatographisch leicht lösbar zu sein, da die Retentionsfaktoren schon bei einer Laufmittelzusammensetzung von Ethylacetat und Heptan im Volumenverhältnis 1:1 für ausgewählte Reaktionsansätze eine gute Trennleistung versprochen (Abb. 4-16, oben).

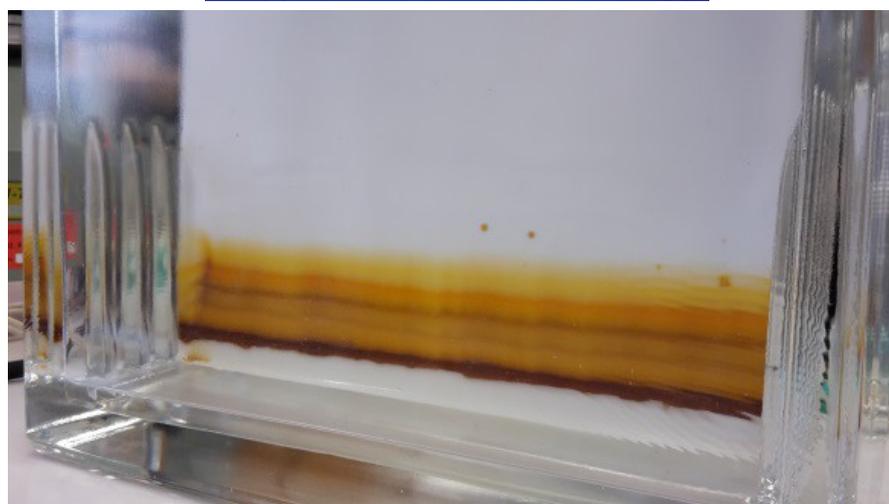
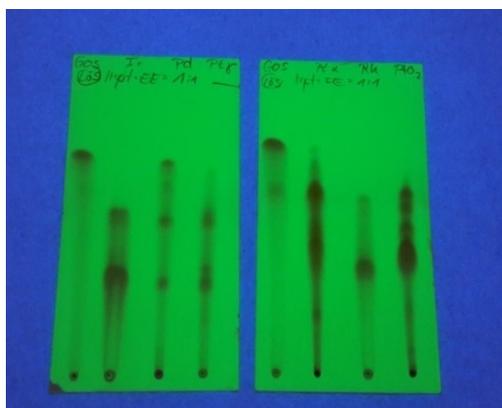


Abbildung 4-16: oben: Dünnschichtchromatogramme von Reaktionsgemischen eines Katalysator-Screenings zur Hydrierung (Ethylacetat : Heptan = 1:1 v/v), unten: Dickschichtchromatographie mit Heptan : Ethylacetat = 3:1 v/v als Laufmittel.

In der Realität konnte selbst unter Verwendung von Laufmittelgemischen, deren unpolarer Lösungsmittelanteil deutlich höher war, kaum reines **18** mittels Säulenchromatographie erhalten werden. Da die Trennung auf vielen Dünnschichtchromatogrammen jedoch zufriedenstellend wirkte (s. Abb. 4-16 oben), wurde die Möglichkeit der präparativen Dickschichtchromatographie in Betracht gezogen, um zumindest für analytische Zwecke auch von den Nebenprodukten ausreichend Probenmaterial zu erhalten. Zur Durchführung dieses Verfahrens wurde die zu trennende Probe gelöst, mittels Pasteurpipette als eine feine Linie auf die mit Kieselgel beschichtete Dickschichtplatte aufgetragen und trocknen gelassen. Dann wurde die 20x20 cm große Platte in eine dafür vorgesehene Entwicklungskammer mit dem Laufmittel gestellt und wie ein Dünnschichtchromatogramm entwickelt. (s. Abb. 4-16 unten). Nach Fertigstellung und Trocknen des Chromatogramms wurden die einzelnen auf dem Kieselgel haftenden Fraktionen vorsichtig mit einem Spatel von der Platte abgekratzt und mit einem polaren Lösungsmittel vom Kieselgel herunter gespült. Leider war auch bei dieser Methode die Auflösung der einzelnen Produkte so schlecht, dass eine genaue Trennung kaum zu bewerkstelligen war. Die massenspektrometrischen Untersuchungen der einzelnen Fraktionen zeigten nicht die erwarteten Molpeaks für Gossoxol (**18**) oder erwartete Nebenprodukte. Womöglich ist **18** unter den angewendeten Bedingungen nicht stabil, da noch immer vier Hydroxygruppen im Molekül verblieben sind, die offenbar in starke Wechselwirkung mit dem für die Chromatographie verwendeten Kieselgel treten und sich nicht so leicht wieder lösen. Der Vergleich mit der klassischen Säulenchromatographie bestätigt diese Annahme (Abb. 4-17).

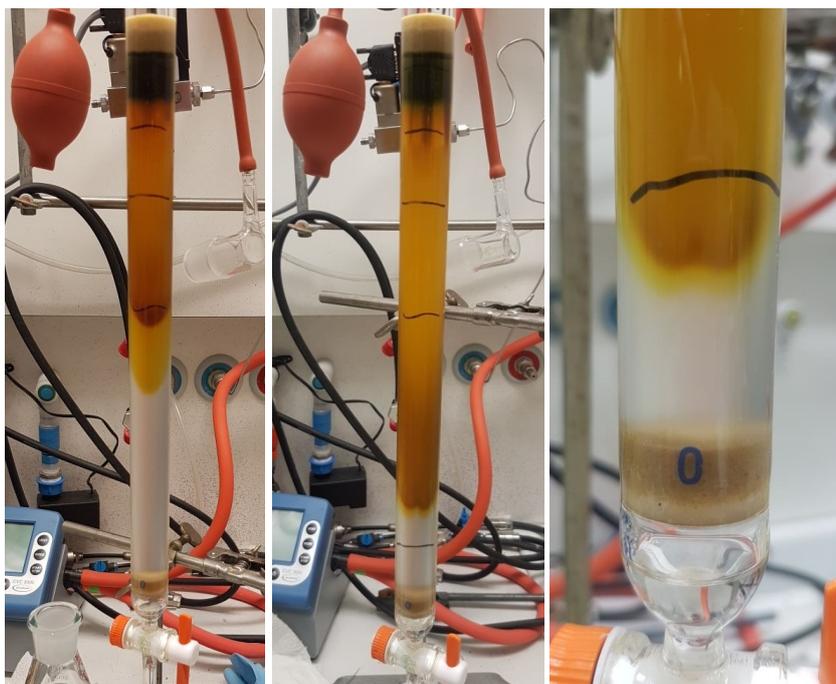


Abbildung 4-17: Säulenchromatographie eines Hydrieransatzes, Kieselgel, Laufmittel aus Cyclohexan und Ethylacetat (15:1 v/v).

Die durch diese starken Wechselwirkungen hervorgerufene Schlierenbildung auf der Säule führte zur Vermischung der einzelnen Fraktionen, selbst wenn es zu Beginn der Reinigungsprozedur scheint, als würden die einzelnen Komponenten scharf voneinander getrennt werden können. In einem Fall konnte sogar beobachtet werden, dass die vermeintlich hintere Fraktion im Verlauf der Chromatographie schneller auf der Säule lief als die eigentlich erste Fraktion (Abb. 4-17). Am Auslauf der Säule vermischten sich dann beide Komponenten wieder. Die hellgelbe Komponente scheint in stärkere Wechselwirkung mit dem Säulenmaterial getreten zu sein, was die Trennung und überhaupt die Rückgewinnung der intakten Verbindungen sehr erschwert. Auch eine Verkürzung der Säule brachte keine Verbesserung. Im Verlauf dieser Arbeit wurden viele Parameter der Säulenchromatographie variiert. Da eine gute Trennleistung in erster Linie vom Eluenten abhängig ist, wurden verschiedene Laufmittelsysteme mit unterschiedlichen Polaritäten sowohl dünn- als auch säulenchromatographisch getestet. Als unpolare Komponenten dienten *n*-Pentan, Cyclohexan und *n*-Heptan, die polare Komponente bildete im Regelfall reines Ethylacetat, mitunter aber auch Mischungen aus Ethylacetat und Methanol, Aceton und Essigsäure.

Eine weitere chromatographische Analysenmethode, die sowohl für die Quantifizierung als auch präparativ anwendbar ist, stellt die Hochleistungsflüssigkeitschromatographie, kurz HPLC, dar. Da im bisherigen Verlauf der Arbeit mittels der Säulenchromatographie an Normalphasen, insbesondere an Kieselgel, keine zufriedenstellenden Trennergebnisse erzielt wurden, wurde hier die Umkehrphasen-HPLC angewendet. Für Gossypol-Derivate sind jedoch in der Literatur kaum Untersuchungen zur Umkehrphasen-HPLC beschrieben, so dass es zunächst notwendig war, geeignete Eluenten und weitere HPLC-Parameter zu ermitteln und diese zu optimieren. In Zusammenhang mit Thioderivaten des Gossypols wurden Eluenten aus Acetonitril (MeCN) und Wasser, angesäuert mit Trifluoressigsäure (i. d. R. 0,1 %), beschrieben.^[111] In diesen Eluenten war zwar Gossypol (**1**) selbst detektierbar, die in dieser Arbeit synthetisierten Derivate jedoch nicht, so dass diese Laufmittelsysteme nicht verwendet werden konnten. Für die erfolgreiche Analyse und Separierung von **1** sind in der Literatur des Weiteren Eluenten aus MeCN, H₂O und HOAc angeführt.^[65, 112] Es wurden Eluenten verschiedener Zusammensetzung aus den drei zuvor genannten Bestandteilen getestet, jedoch konnte keine gute Trennung realisiert werden. Da neben MeCN und H₂O auch MeOH zu den gängigen Lösungsmitteln in der Umkehrphasen-HPLC zählt, wurden schließlich Eluenten aus diesen drei Lösungsmitteln getestet. Mit einer Zusammensetzung aus 70 % MeCN, 20 % H₂O und 10 % MeOH gelang es im Fall der Hydrierexperimente, einen Überblick über die Anzahl der Probenbestandteile und eine qualitative Aussage über die Bildung von Gossoxol (**18**) zu gewinnen (Abb. 4-18). Da die hier verwendete HPLC-Anlage jedoch nicht über ein gekoppeltes Massenspektrometer verfügte, konnten die weiteren Probenkomponenten nicht direkt analysiert werden. Demzufolge konnte nicht abschließend beurteilt werden,

ob es sich bei den entstandenen Peaks um weitere Reaktionsprodukte aus der Hydrierung oder um Zersetzungsprodukte von **18** handelte. Aus einigen Reaktionsansätzen konnte durch Zugabe von *n*-Pentan ein grünlich-schwarzer Feststoff ausgefällt werden, dessen Hauptbestandteil **18** war. Mittels präparativer HPLC gelang es, **18** in 20 %iger Ausbeute aus diesem Feststoffgemisch zu isolieren. Hierfür wurde ebenfalls ein Eluent aus MeCN, H₂O und MeOH gewählt. Um die Elution zu beschleunigen, wurde der MeOH-Anteil jedoch auf 20 % erhöht und der H₂O-Gehalt auf 10 % verringert.

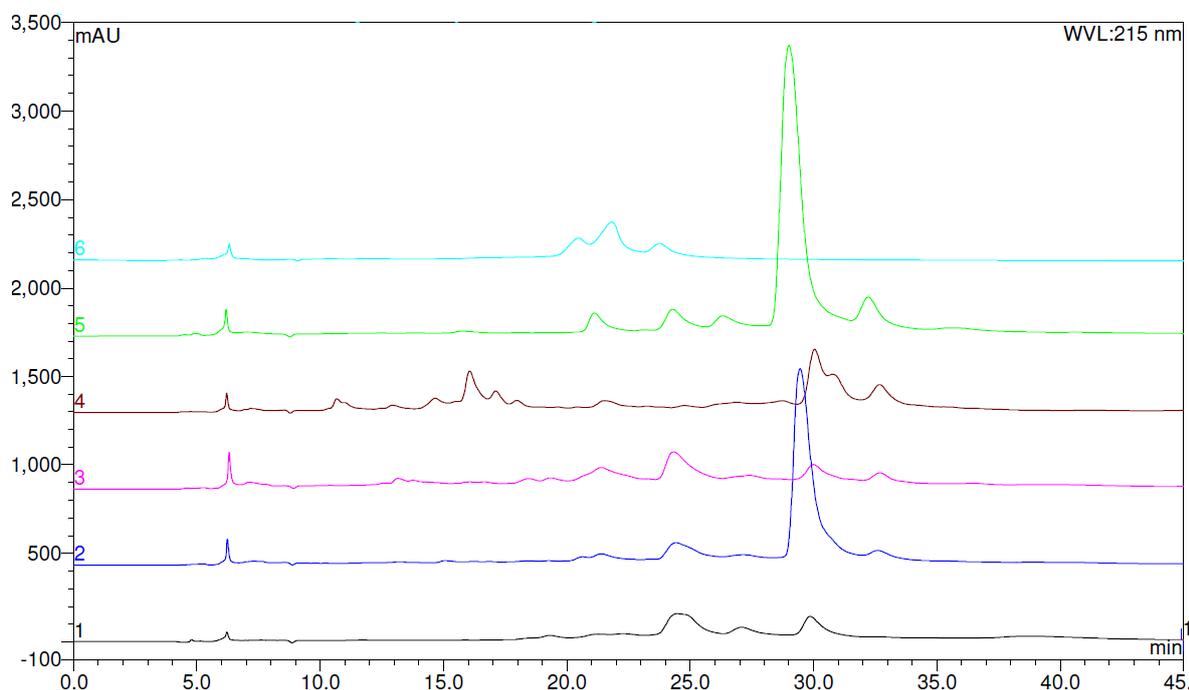


Abbildung 4-18: Chromatogramme (HPLC) von Reaktionsgemischen der Hydrierung von **1** mit verschiedenen Edelmetallkatalysatoren für 5 Tage bei Raumtemperatur: 1) Ir/Al₂O₃, 2) Pd/Al₂O₃, 3) Pt/Al₂O₃, 4) Pt/C, 5) Rh/Al₂O₃ und 6) ohne Katalysator. Eluent aus MeCN:H₂O:MeOH = 70:20:10, 0,4 ml/min.

Quantifizierung

Das durch präparative HPLC isolierte Produkt **18** sollte nachfolgend zur Kalibrierung für eine anschließende Quantifizierung mit externem Standard genutzt werden. Hierfür empfahl sich Toluol, da es mit einem ausreichenden zeitlichen Abstand vor **18** eluiert. Das frisch isolierte Produkt schien jedoch nur in stark verdünnter Eluentenlösung stabil zu sein. Nach Einengen und erneutem Lösen im Eluenten wurden weitere Peaks im Chromatogramm detektiert (Abb. 4-19). Unter diesen Umständen war es nicht möglich, eine korrekte Kalibrierung durchzuführen, so dass sich die HPLC nicht zur Quantifizierung der Hydrierversuche eignete.

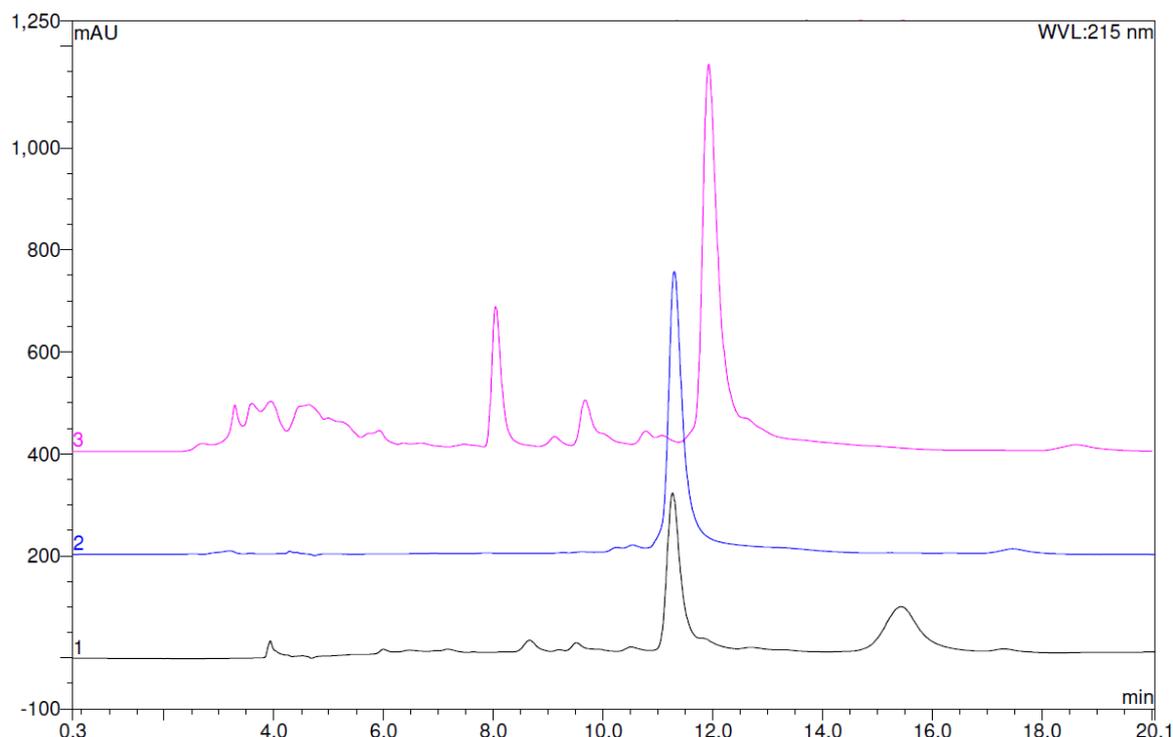


Abbildung 4-19: HPLC von 1) mit *n*-Pentan ausgefälltem Feststoff (aus Pd-katalysiertem Versuch), 2) durch präparative HPLC isoliertem **18** im Eluenten (vor Einengen) und 3) isoliertem **18** mit Toluol als externem Standard ($t = 7,8$ min). Eluent: MeCN:H₂O:MeOH = 70:10:20, 0,6 ml/min.

Ein weiteres analytisches Verfahren zur Quantifizierung von Reaktionen stellt die NMR-Spektroskopie dar. Durch Zugabe einer definierten Menge einer hochreinen Standardsubstanz, deren NMR-Signale deutlich von denen der Edukte und Produkte der Reaktion unterscheidbar sein sollten, zur NMR-Probe und anschließender Integration charakteristischer Signale, können sowohl Umsatz- als auch Ausbeutenbestimmungen vorgenommen werden. Hiermit konnte eine gute Methode etabliert werden, um die Ausbeuten an **18** für die Hydrierungen mit den verschiedenen geträgerten Edelmetallkatalysatoren zu berechnen. Dimethylsulfon stellte sich hier als passender Standard für die Quantifizierung heraus, da dessen einziges Signal im ¹H-NMR-Spektrum

bei einer chemischen Verschiebung von $\delta=2,98$ ppm liegt, und somit keine Verwechslung oder Überschneidung mit Produkt- oder Eduktsignalen der Hydrierung auftreten kann. Anhand von Gleichung 1 (s. S. 14, Kapitel 3.2.2.1.) lässt sich die Reinheit einer Probe bezüglich eines bestimmten Analyten berechnen.^[113] Am Beispiel der Hydrierung von Gossypol-Acetat (**1a**) mit Rhodium auf aktiviertem Kohlenstoff (Rh/C) als Katalysator, der in einer weiteren Testreihe das sauberste Produkt hervorbrachte, wird nachfolgend die Ausbeutenbestimmung für **18** erläutert. Dafür ist es zunächst notwendig, ein für die Quantifizierung geeignetes Signal zu ermitteln, das eindeutig Gossoxol (**18**) zugeordnet werden kann. Das in Abbildung 4-20 dargestellte ¹H-NMR-Spektrum liefert verschiedene Informationen zur Zusammensetzung der Probe. Beispielsweise zeigt es im Bereich der chemischen Verschiebung von 9-11 ppm keine Signale, was zunächst darauf schließen lässt, dass das Edukt Gossypol (**1**) nicht mehr vorhanden ist und somit vollständig umgesetzt wurde. Unter Berücksichtigung der in Alkoholen auftretenden Tautomerie zur Dilactol-Form des Gossypols **1L** könnte es allerdings sein, dass trotz fehlenden Aldehydsignals noch Edukt in Form dieses Tautomeres vorliegt. Von diesem Tautomer ausgehend bilden sich vor allem in niedermolekularen Alkoholen außerdem die entsprechenden Dietherderivate des Gossypols.^[65]

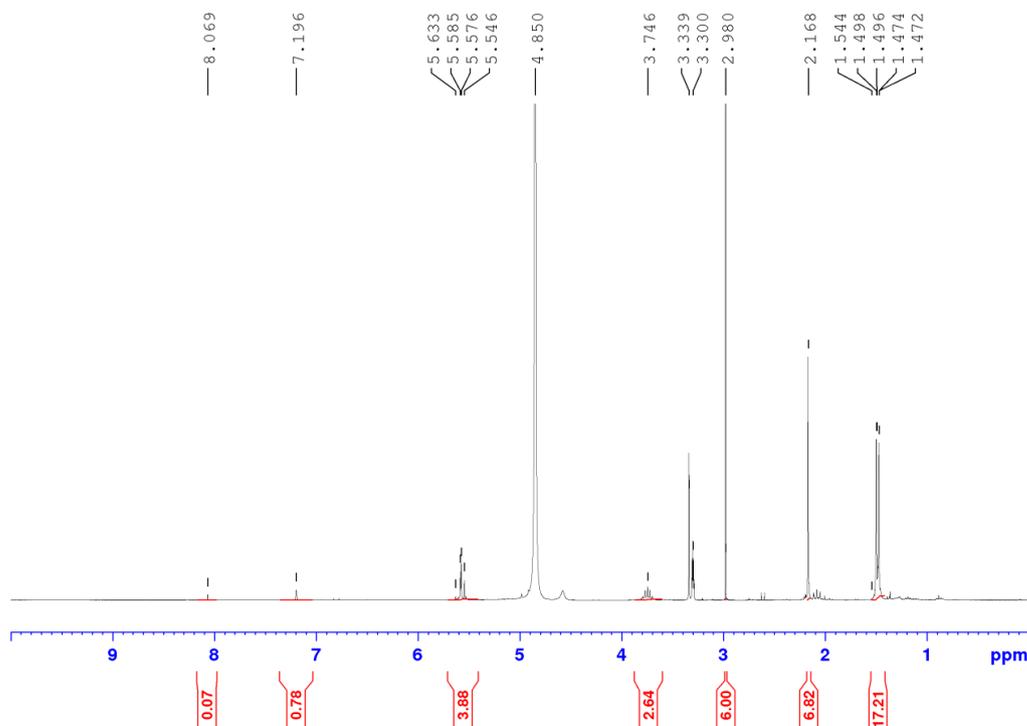


Abbildung 4-20: ¹H-NMR Spektrum des Reaktionsprodukts der Hydrierung von **1a** mit H₂, Rh/C-katalysiert, mit internem Standard Dimethylsulfon ($\delta=2,98$ ppm) in MeOD ($\delta=3,30$ ppm, $\delta_{\text{H}_2\text{O}}=4,85$ ppm).

Theoretisch bietet sich für die Quantifizierung das durch die neu gebildete CH₂-O-Gruppe hervorgerufene Signal von 5,50-5,65 ppm an, da in diesem Bereich keine Signale von etwaigen tautomeren Formen von **1** auftreten. Dieses Signal gibt hier zwar Aufschluss über die Bildung einer derartigen Struktur, ist jedoch aufgrund von Überschneidungen mit anderen Signalen, die ggf. durch Zwischen- oder Nebenprodukte hervorgerufen werden, nicht für die Quantifizierung geeignet. Bei der Betrachtung des Verschiebungsbereichs zwischen 3,5 ppm und 4,5 ppm (Abb. 4-20) verfestigt sich der Eindruck, dass das eingesetzte Edukt **1a** vollständig umgesetzt wurde und auch sonst keine Zwischen- oder Nebenprodukte in der Probe vorhanden sind, da hier nur ein einziges Quintett mit einer chemischen Verschiebung von $\delta = 3,75$ ppm zu sehen ist. Dieses ist dem Proton am *iso*-Kohlenstoffatom der Isopropylgruppen zuzuordnen und stammt im Fall der Rh/C-katalysierten Reaktion eindeutig vom Reaktionsprodukt **18**. Da jedoch in weiteren Spektren dieser Versuchsreihe mehrere Signale dieser Art vorhanden sind, mit denen es definitiv zur Überschneidung kommt, eignet sich auch dieses Signal nicht für die Quantifizierung. In Abbildung 4-21 sind von allen ¹H-NMR-Spektren dieser Versuchsreihe Ausschnitte der diskutierten Bereiche der chemischen Verschiebung, in denen potentiell brauchbare Signale für die Quantifizierung erscheinen, dargestellt. Die Ausschnitte resultieren aus Spektren von Hydrierungsrohprodukten mit 6 verschiedenen Katalysatoren und einem Blindversuch (blau). Auf der linken Seite bei einer chemischen Verschiebung von 5,58 ppm ist in einigen Spektren ein doppeltes Dublett mit Kopplungskonstanten von 14,41 Hz und 17,07 Hz zu sehen, welches durch die neu gebildete CH₂-O-Gruppe im cyclischen Ether des Gossoxol-Moleküls hervorgerufen wird.

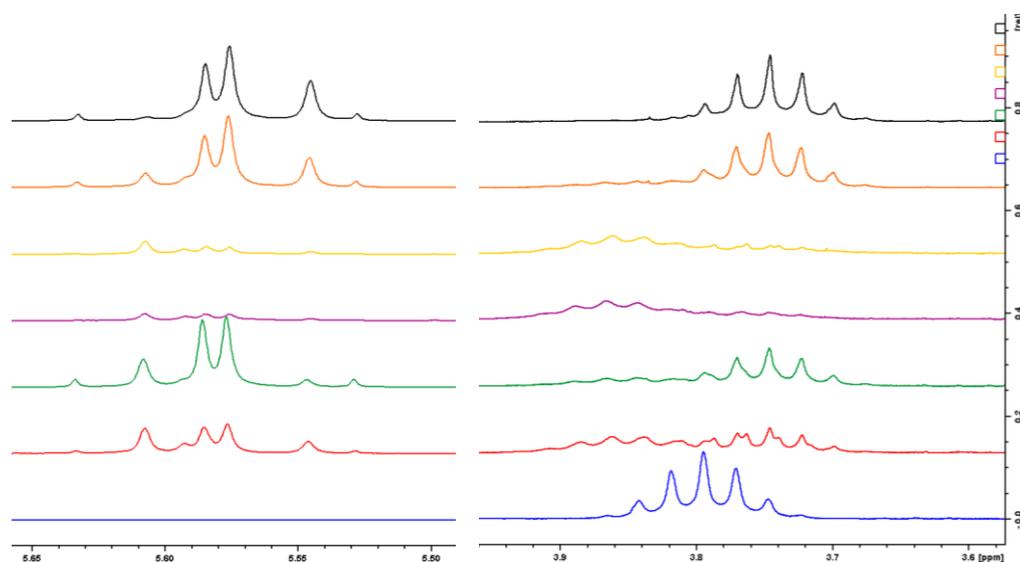


Abbildung 4-21: Ausschnitte aus ¹H-NMR-Spektren von Rohprodukten der Hydrierung mit verschiedenen Katalysatoren (blau: Blindversuch, rot: Ir/Al₂O₃, grün: Pd/Al₂O₃, violett: Pt/Al₂O₃, gelb: Pt/C, orange: Rh/Al₂O₃, schwarz: Rh/C).

Da die NMR-Proben exakt dieselbe Menge internen Standard enthielten, wurden die Spektren auf dessen Signal normiert. Damit lässt sich auf den ersten Blick feststellen, dass die Ausbeute an **18** in einigen Versuchen höher ist als in anderen, bzw. im Blindversuch keine Reaktion zu einer solchen CH₂-O-Gruppe stattgefunden hat. Weitere in diesem Bereich auftretende Signale, die unter anderem die saubere Integration der doppelten Dubletts stören, deuten darauf hin, dass ein gossoxol-ähnliches Nebenprodukt entstanden sein könnte. Möglicherweise handelt es sich hier aber auch um ein Intermediat. Dieselben Resultate spiegeln sich auch im rechts in Abbildung 4-21 dargestellte Bereich zwischen 3,6 ppm und 4,0 ppm wider. Die Spektren der Rh-katalysierten Versuche (orange und schwarz) zeigen ein Quintett bei einer chemischen Verschiebung von 3,74 ppm, im Spektrum des Blind-Versuchs liegt dieses bei 3,79 ppm und in den Spektren der Pt-katalysierten Versuche sieht man ein ganz schwach ausgebildetes Quintett bei 3,87 ppm. Dieses Signal unterstützt die Annahme, dass die Probe ein weiteres gossoxol-ähnliches Produkt bzw. ein Intermediat enthält. Für die NMR-spektroskopische Quantifizierung wurde schließlich das Signal der Methylgruppen in 3,3'-Position herangezogen. Da dessen Protonen keine skalare Kopplung mit benachbarten Kernen eingehen, tritt dieses Signal als Singulett auf. Dadurch ist die Wahrscheinlichkeit der Überschneidung oder des Zusammenfallens mit anderen Signalen sehr gering. Das Signal der Methylgruppen von **18** liegt bei 2,17 ppm (Abb. 4-22: schwarze Linie). Weitere in den Spektren sichtbare Signale stammen von Zwischen- bzw. Nebenprodukten der Reaktion.

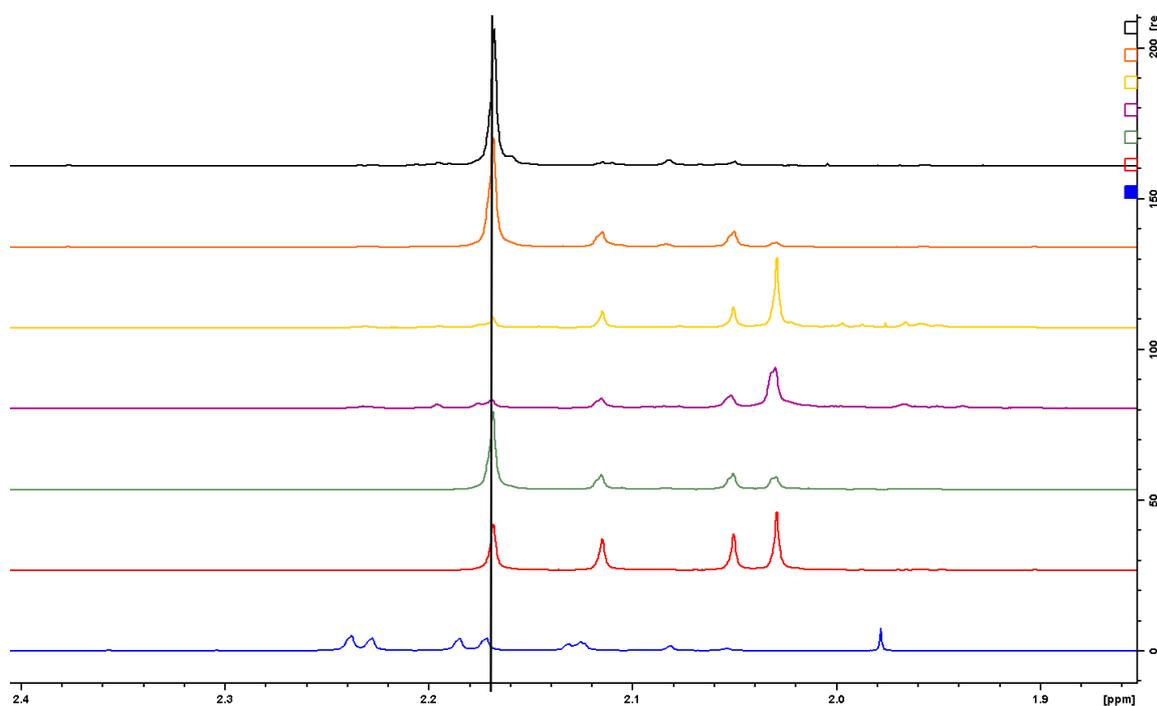


Abbildung 4-22: Ausschnitt aus ¹H-NMR-Spektren im Bereich der CH₃-Signale in 3,3'-Position. δ=2,17 ppm ist durch die schwarze Linie gekennzeichnet (bla: Blindversuch, rot: Ir/Al₂O₃, grün: Pd/Al₂O₃, violett: Pt/Al₂O₃, gelb: Pt/C, orange: Rh/Al₂O₃, schwarz: Rh/C).

Die entsprechenden Integrale des Standards und des für die Quantifizierung ausgewählten Signals für das Rechenbeispiel sind Abbildung 4-20 zu entnehmen. Durch Einsetzen dieser Integrale und der anderen bekannten Probenparameter (Anzahl der betrachteten Protonen, molare Massen, eingewogene Massen) in Gleichung 1 (S. 14) erhält man für das in dieser Reaktion entstandene Produkt **18** eine Reinheit P von 0,65, also 65 % als Massenanteil der Probe. Daraus ergibt sich eine Ausbeute von 69 %.

$$P_{Probe} = \frac{6,82}{6} \times \frac{6}{6} \times \frac{486,6}{94,1} \times \frac{0,94}{8,53} \times 1$$

$$P_{Probe} = 0,65$$

Diese, im Hinblick auf die durch das NMR-Spektrum suggerierte Sauberkeit der Probe, eher gering ausfallende Ausbeute deutet darauf hin, dass Intermediate, wie z.B. der Gossypol-1,1'-Dimethylether (S 61, Abb. 4-24, **19**), in der Probe vorhanden sind, die mittels NMR-Spektroskopie unter diesen Bedingungen nicht zweifelsfrei identifiziert werden können. Dieser Umstand wird im folgenden Absatz zu den mechanistischen Betrachtungen noch näher erläutert.

Aufgrund sehr schwieriger Trennungsbedingungen ist es im Rahmen dieser Arbeit leider nicht gelungen, die Reaktionsgemische zufriedenstellend zu trennen und die zusätzlich entstandenen Verbindungen zu charakterisieren. Nach Gleichung 1 ergeben sich für die Hydrierung mit verschiedenen Edelmetallkatalysatoren die in nachfolgender Tabelle (Tab. 4-2) aufgeführten Ausbeuten an Gossoxol (**18**). Die Umsätze lassen sich aufgrund der auftretenden Tautomerie nicht ohne weiteres bestimmen, jedoch konnten mittels ESI-MS außer in den Pt-katalysierten Reaktionen und dem Blindversuch keine Peaks für Gossypol (**1** bzw. **1a**) detektiert werden.

Tabelle 4-2: Umsätze (**1**) und Ausbeuten (**18**) für die Hydrierung von **1**

Nr.	Katalysator	Umsatz 1 [%] ^[a]	Ausbeute 18 [%]
1	Blank	-	-
2	Ir/Al ₂ O ₃	100	21
3	Pd/Al ₂ O ₃	100	41
4	Pt/Al ₂ O ₃	-	5
5	Pt/C	-	6
6	Rh/Al ₂ O ₃	100	58
7	Rh/C	100	69

Reaktionsbedingungen: 0,01 mmol **1**, 10 mol% Katalysator bzw. ohne Katalysator (blank), 30 bar H₂, 70 °C, 24 h. [a] nach ESI/MS. Für 1,4 und 5 wurde noch Molpeak von **1** detektiert.

Mechanistische Betrachtungen zur Bildung von Gossoxol

Der Mechanismus zur Bildung von Gossoxol (**18**) konnte im Rahmen dieser Arbeit nicht vollständig aufgeklärt werden. Es werden jedoch im Folgenden drei Theorien diskutiert, die unter den gegebenen Reaktionsbedingungen möglich sind (Abb. 4-23, Abb. 4-24). Zum einen ist es denkbar, dass wie zunächst angenommen die Reduktion der Aldehydgruppen zum Alkohol **16** erfolgt und es infolgedessen unter Abspaltung von zwei Molekülen Wasser zu einer Ringschlussreaktion mit der benachbarten Hydroxygruppe im Sinne einer Veretherung kommt.

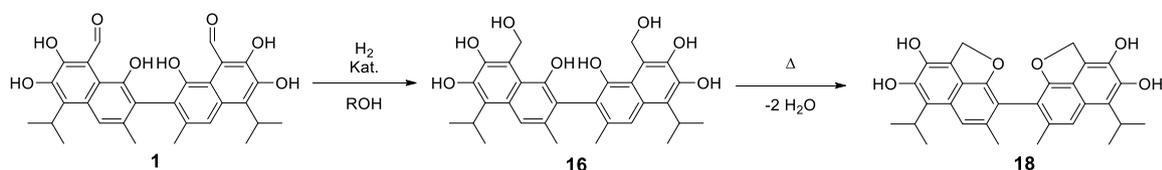


Abbildung 4-23: Möglicher Reaktionsmechanismus zur Bildung von Gossoxol (**18**).

Eine weitere Theorie findet ihren Ursprung in der Umwandlung von Gossypol (**1**) in niedermolekularen Alkoholen. So fanden Nazarova et. al. heraus, dass sich **1** in Alkoholen wie Methanol und Ethanol zu einer Verbindung namens Anhydrogossypol (**9**) umwandelt.^[66] Diese Verbindung wurde schon 1918 von Carruth beobachtet, nachdem er Gossypol (**1**) und Gossypol-Acetat (**1a**) über die Zersetzungstemperatur von 186-190 °C hinaus erhitzte und einen Gewichtsverlust von zwei Molekülen Wasser bzw. für **1a** von zwei Molekülen Wasser und einem Molekül Essigsäure feststellte.^[100] In „The Structure of Gossypol“ beschrieben Adams et. al. diese Verbindung erstmalig als Anhydrogossypol (**9**), welches sie alternativ mit Hilfe von trockenem Chlorwasserstoff und Pyridin unter Erhitzen in Toluol synthetisieren konnten.^[22] Dass die bloße Anwesenheit der besagten Alkohole ebenfalls zur Umwandlung von **1** zu dieser Verbindung führt, war zu diesem Zeitpunkt noch nicht bekannt. Nach Literaturangaben wandelt sich **1** in MeOH innerhalb von ca. 10 Tagen zu einer Mischung aus Dianhydro- (**9**) und Monoanhydrogossypol (**9m**) um.^[66]

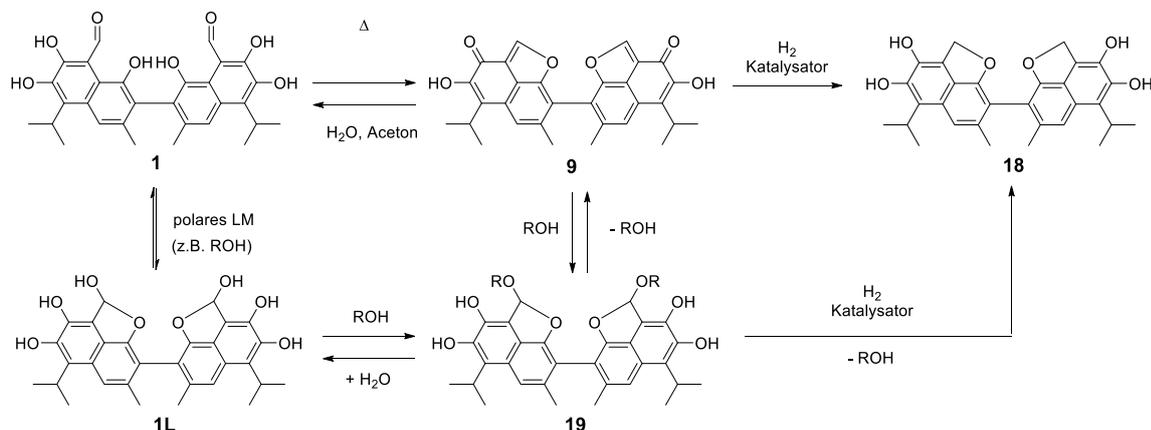


Abbildung 4-24: Vermuteter Reaktionsmechanismus für die edelmetallkatalysierte Hydrierung von **1** in aprotischen Lösungsmitteln und in Alkoholen bei 70°C mit dem Reaktionsprodukt **18**.

Weiteren Studien zufolge wird die Umwandlung durch Erhitzen von **1** in aprotischen Lösungsmitteln wie Toluol oder m-Xylol stark beschleunigt.^[73,97] Da bisher keine Untersuchungen zur beschleunigten Bildung von **9** bei erhöhter Temperatur in Methanol vorliegen, was den hier betrachteten Reaktionsbedingungen entspricht, wurde zu diesem Zweck zunächst ein Temperatur-NMR-Experiment mit in deuteriertem Methanol (MeOD) gelöstem **1a** durchgeführt. Nach Aufnahme eines Vergleichsspektrums bei Raumtemperatur (Abb. 4-25, blau) wurde dieselbe Probe im Spektrometer zunächst auf 40 °C (rot) und später auf 60 °C (grün) erwärmt und dann in Zeitabständen von 5 min ¹H-NMR-Spektren aufgenommen (Abb. 4-26). Schon das bei Raumtemperatur aufgenommene Spektrum wies ein für **1a** untypisches Signal bei 8,6 ppm auf (Abb. 4-25, Abb. 4-26, schwarz markiert), das dem olefinischen Proton im Oxolring von **9** zugeordnet wurde. Erste Anzeichen für die Umwandlung waren also bereits wenige Minuten nach Lösen von **1a** in MeOD erkennbar. Nach Erhitzen der Probe auf 40 °C waren jedoch innerhalb einer Stunde weder die signifikante Intensitätsabnahme des Aldehydsignals (Abb. 4-26, grün markiert) des Gossypols (**1A**) bei einer chemischen Verschiebung von 11,2 ppm, noch die Intensitätszunahme des CH-Signals von **9** (8,6 ppm, schwarz) zu verzeichnen. Ein Signal bei 6,7 ppm (Abb. 4-25, Abb. 4-26, rot markiert) nahm jedoch kontinuierlich an Intensität zu. Dieses Signal ist auf die Bildung des Gossypol-1,1'-Dimethylethers (**19**) zurückzuführen, der sowohl ausgehend von der Lactolform von Gossypol (**1L**), die neben der Aldehydform (**1A**) in Alkoholen auftritt, als auch ausgehend von **9** gebildet wird (Abb. 4-24), und nach Aussagen von Talipov et. al. nur in Anwesenheit großer Mengen Methanol stabil ist.^[97] Eine Erhöhung der Temperatur auf 60 °C bewirkte die weitere, nun noch schnellere Intensitätszunahme dieses Signals. Nun war auch die Zunahme des Anhydrogossypol-Signals bei 8,6 ppm (schwarz) und die ebenso erwartete Intensitätsabnahme des Aldehydsignals (Abb. 4-26, grün) zu beobachten. Das bei 60 °C nahezu verschwundene Signal bei 7,0 ppm (blau markiert) wird der CH-Gruppe im Ring von **1L** zugeordnet. Um die Umwandlung von **1** bzw. **1a** zu **9** bzw. **19** in Methanol merklich zu beschleunigen, ist also eine Temperaturerhöhung auf mindestens 60 °C notwendig. Bei niedrigeren Temperaturen ist in Methanol offenbar die Bildung des Dimethylether-Derivats **19** bevorzugt.

Im Abschnitt zur Variation des Lösungsmittels wurde bereits beschrieben, dass auch bei der Hydrierung von **1** in THF die Bildung von **18** beobachtet werden konnte. Der Umsatz fiel jedoch deutlich geringer aus. Zum Vergleich des Umwandlungsverhaltens von **1** in den beiden Lösungsmitteln wurde es sowohl in MeOH als auch in THF für 4 h auf 70 °C erhitzt und die Reaktionslösung NMR-spektroskopisch untersucht. Es konnte zwar die Umwandlung zu **9** in THF beobachtet werden, jedoch war der Umsatz deutlich schlechter als in Methanol. Da die Reaktion zu **19** in THF ausgeschlossen ist, wurden, um den limitierenden Reaktionsschritt für die Hydrierung in THF zu ermitteln, weitere Untersuchungen angestellt.

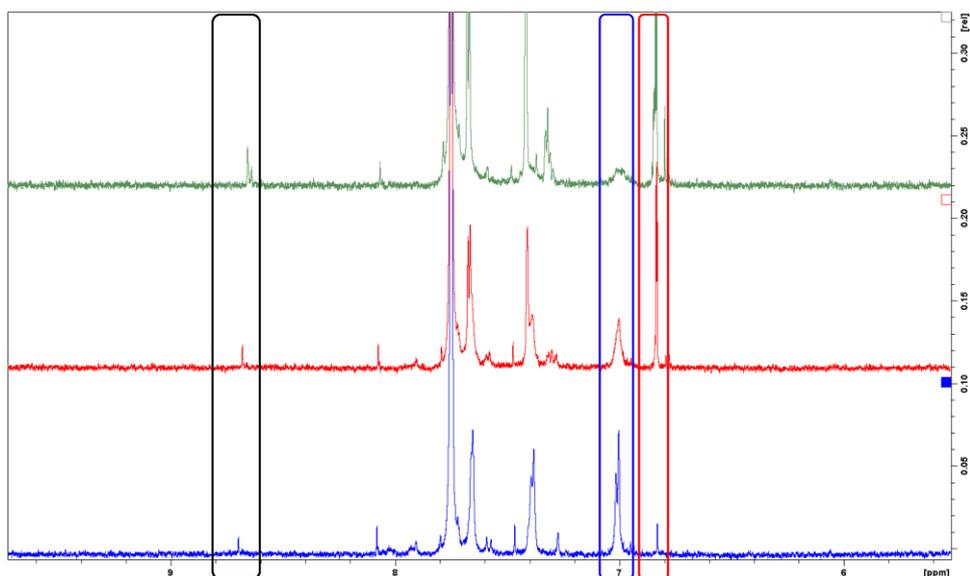


Abbildung 4-25: ^1H -NMR-Spektren von **1** in MeOD bei 25° (blau), bei 40°C (rot) und bei 60°C (grün).

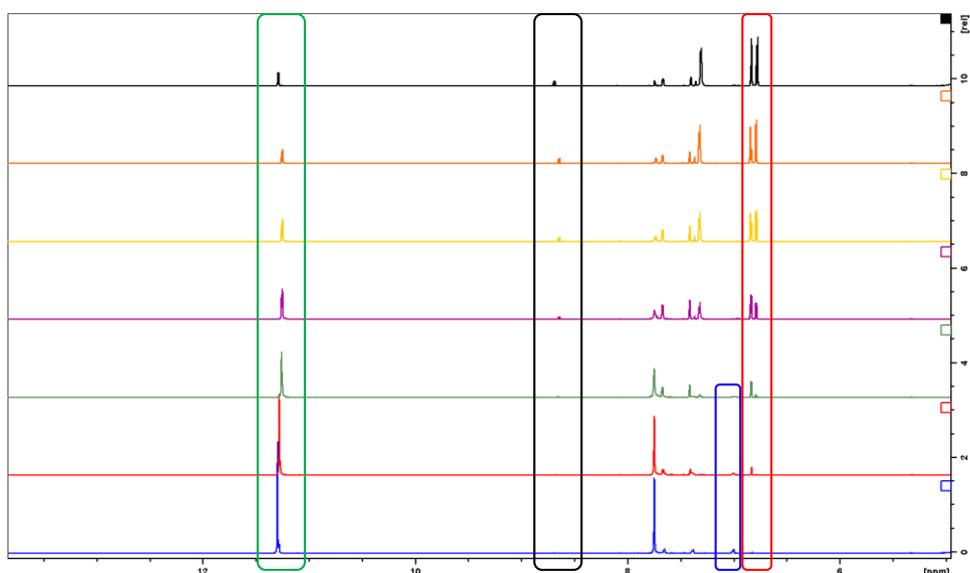


Abbildung 4-26: ^1H -NMR-Spektrensequenz von **1** in MeOD bei 25° (blau), 40° (rot) und 60° (grün) und nach 1 h (violett), 2 h (gelb), 3 h (orange) bei 60°C, und nach dem Abkühlen auf 25°C (schwarz).

Dafür wurde zunächst *ex-situ* **9** synthetisiert und dieses dann sowohl in THF und *m*-Xylol als auch in MeOH hydriert. In allen drei Lösungsmitteln ist das erwartete Hydrierprodukt **18** entstanden. Vor allem in MeOH hat eine sehr saubere Umsetzung zu **18** stattgefunden, die Ausbeute betrug jedoch nur knapp 48 %. Aber auch das ^1H -NMR-Spektrum des in THF entstandenen Produkts deutet auf guten Umsatz hin. Die Hydrierung von **9** in *m*-Xylol zeigte deutlich schlechteren Umsatz. In THF konnte eine Ausbeute an **18** von 20 % und in *m*-Xylol von 10 % ermittelt werden. Der Mechanismus über die Zwischenstufe des Dialkoxyderivats **19** in Anwesenheit von Alkoholen scheint hier bevorzugt abzulaufen. In Abhängigkeit vom verwendeten Lösungsmittel könnte also neben dem zweiten noch ein dritter Mechanismus ablaufen. Wird ein aprotisches Lösungsmittel wie THF verwendet,

würde unter Wasserabspaltung aus **1** zunächst ein Ringschluss zu **9** stattfinden und die ungesättigten Positionen außerhalb der Naphthylringe, also die Carbonylfunktionen in 7,7'-Position und die CH-Funktionen des Oxolrings, anschließend hydriert werden. In Alkoholen liegen die Aldehyd- (**1A**) und die Lactolform (**1L**) von Gossypol im Gleichgewicht vor. Die halbacetalischen Hydroxyfunktionen von **1L** reagieren vor allem mit niedermolekularen Alkoholen wie MeOH und EtOH zu Vollacetalen, was dazu führt, dass **1L** dem tautomeren Gleichgewicht entzogen, jedoch kontinuierlich aus **1A** nachgebildet wird. Unter den vorherrschenden Hydrierbedingungen kommt es dann zur Abspaltung der Alkoxygruppen aus dem zuvor gebildeten Acetal. Für die selektive heterogenkatalysierte Hydrierung derartiger Strukturelemente sind in der Literatur bisher keine Beispiele bekannt.

Die Betrachtung dieses Reaktionsmechanismus liefert zusätzlich eine Erklärung für das Auftreten der vielen Nebenprodukte in einigen Reaktionsansätzen und ermöglicht deren Identifizierung (Abb. 4-28). So konnten in früheren Ansätzen, die in Ethanol durchgeführt worden sind, mittels ESI/MS molare Massen verschiedener Intermediate ermittelt werden, die ausschließlich in der entsprechenden alkoholischen Lösung auftreten und deren NMR-spektroskopische Identifizierung dadurch stark verkompliziert wurde.

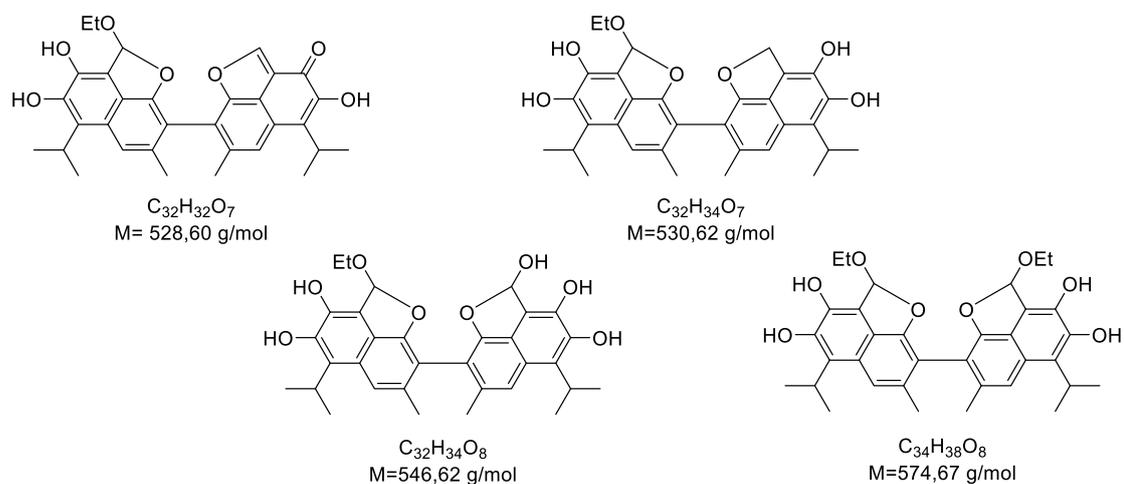


Abbildung 4-27: Strukturvorschläge zu mittels ESI/MS ermittelten Massen aus Hydrieransätzen in EtOH.

Wird die NMR-Probe im entsprechenden deuterierten Alkohol gelöst, sind weder Signale für die Alkoxygruppen, noch für die Hydroxygruppen im ^1H -NMR-Spektrum sichtbar, da die Signale der Alkoxygruppen mit dem entsprechenden Lösungsmittelsignal zusammenfallen und die Hydroxygruppen aufgrund des H-D-Austauschs kein Signal hervorrufen. Eine Zuordnung ist in dem Fall nur über die CH-Funktionen der Acetale möglich, die aufgrund der Bildung eines Stereozentrums mehrere Signale von nur kleiner Intensität hervorrufen und dadurch schwer zu erkennen sind. Da zusätzlich zu diesem Phänomen in den meisten Fällen eine Mischung aus den verschiedenartigen Intermediaten

vorlag, und sich die chemischen Verschiebungen der CH-Funktion der einzelnen Komponenten sehr ähneln oder sogar identisch sind, konnte eine genaue Identifizierung oder gar Quantifizierung der Nebenprodukte mittels NMR-Spektroskopie nicht vorgenommen werden. Nach Entfernen des Alkohols aus dem Reaktionsgemisch liegt wieder Anhydrogossypol (**9**) bzw. die halbseitig hydrierte Spezies oder im Fall der Lactolform (**1L**) sogar die halbseitig aldehydische Spezies vor. Bei NMR-Messungen in deuteriertem Aceton kann es bei Anwesenheit von Wasser sogar vorkommen, dass das gebildete **9** wieder zu **1** hydrolysiert wird (Abb. 4-24). Auch hierfür wurden entsprechende Indizien gefunden. Dieser Zusammenhang liefert auch eine Erklärung, dass trotz sauberer NMR-Spektren die Ausbeuten an **18** verhältnismäßig gering ausfielen.

Ringhydrierung

Neben der Hydrierung der peripheren funktionellen Gruppen des Naphthyl-Grundgerüsts von Gossypol (**1**) wurde zusätzlich untersucht, ob die aromatischen C-C-Doppelbindungen dieses Moleküls unter dem Einfluss höherer Temperaturen auch hydriert werden. Für diese Untersuchungen wurden Platin- und Palladium-Katalysatoren ausgewählt. Ein erster Versuch bei einer Reaktionstemperatur von 170 °C zeigte schon nach 3 h erste Anzeichen für die partielle Hydrierung der Naphthylringe, wobei der Umsatz in der Pd-katalysierten Reaktion diesbezüglich höher erschien. Diese Annahme wird durch die Hydrierung von (±)-BINOL (**2**) unter denselben Bedingungen unterstrichen. Hier zeigte sich, dass in der Pd-katalysierten Reaktion bereits nach 3 h H8-BINOL (Abb. 4-28, **20**) entstanden war, die unsubstituierten Ringe also komplett hydriert waren, während die mit Hydroxyfunktionen in 2- und 2'-Position substituierten Ringe ihre Aromatizität behielten. Diese Beobachtung konnte durch Literaturangaben bestätigt werden, nach denen die Hydrierung von (R)-BINOL in EtOH mit 10 % Pd/C bereits bei einer Temperatur von 70 °C zu 100 % **20** führte. Hier war die Reaktionszeit allerdings auf 16 h ausgedehnt und der Wasserstoffdruck betrug 50 bar.^[114] Für weitere Untersuchungen zur Ringhydrierung in dieser Arbeit wurde infolgedessen nur noch Pd/C verwendet. Als weitere Vergleichssubstanz wurde zusätzlich (S)-VANOL (**4**) hinzugezogen, da diese Verbindung Gossypol (**1**) strukturell ähnlicher ist als BINOL (**2**). Die Pd-katalysierte Hydrierung der drei Substanzen bei 170 °C wurde anschließend nach 6 h und nach 12 h erneut NMR-spektroskopisch untersucht. Die Reaktion mit **2** zeigte keine signifikanten Veränderungen gegenüber dem Reaktionsprodukt nach dreistündiger Hydrierung. Für die Hydrierung von **4** konnte nach 6 h die komplette Hydrierung der Phenylsubstituenten in 3,3'-Position und der unsubstituierten anellierten Ringe im Naphthylgerüst festgestellt werden. Nach einer Reaktionszeit von insgesamt 12 h zeigten sich auch hier keine signifikanten Veränderungen mehr. Für die Hydrierung von **4** zu 3,3'-Dicyclohexyl-5,5',6,6',7,7',8,8'-octahydro-2,2'-bi-(1-naphthol) **21** sind in der Literatur bisher keine Beispiele bekannt. Lediglich die Hydrierung zu H8-VANOL wurde durch die PtO₂-katalysierte Hydrierung von **4** in Essigsäure beschrieben.^[115] Bei dieser Verbindung

verbleiben die Phenylgruppen in 3,3'-Position unverändert. Bei der Hydrierung von **1** bei 170 ° waren nach 3 h neben der Bildung des Oxolings als typisches Strukturelement des Gossoxols (**18**) zunächst kaum Anzeichen für die Bildung cyclischer Alkane zu beobachten. Lediglich für die Methylgruppen in 3,3'-Position waren neue Signale im ^{13}C -NMR-Spektrum erkennbar, was auf eine anfängliche Hydrierung der Naphthylringe hindeutet (Abb. 4-28, **22**). Das der CH_2 -Gruppe des Oxolings von **18** zugeordnete Signal im ^1H -NMR-Spektrum verlor im Reaktionsprodukt, das nach 6 h entstanden war, jedoch schon deutlich an Intensität und war nach 12-stündiger Hydrierung nicht mehr eindeutig zuzuordnen. Wahrscheinlich ist es zu höherem Feld verschoben, da nach dieser Reaktionszeit definitiv auch aromatische C-C-Doppelbindungen hydriert worden sind und sich das chemische Umfeld des Oxolings dadurch verändert hat. Das ^{13}C -NMR-Spektrum zeigte nach sechsstündiger Hydrierung zwar noch keinen signifikanten Zuwachs von Signalen im Cycloalkyl-Bereich, jedoch war eine deutliche Abnahme der Signale im Bereich der aromatischen Kohlenstoffatome zu verzeichnen. Nach einer Reaktionszeit von 12 h traten sowohl im ^1H - als auch im ^{13}C -NMR-Spektrum deutlich Signale hervor, die auf die Bildung einer cycloalkylischen Verbindung hindeuten, jedoch konnten auch definitiv noch aromatische Molekülanteile nachgewiesen werden.

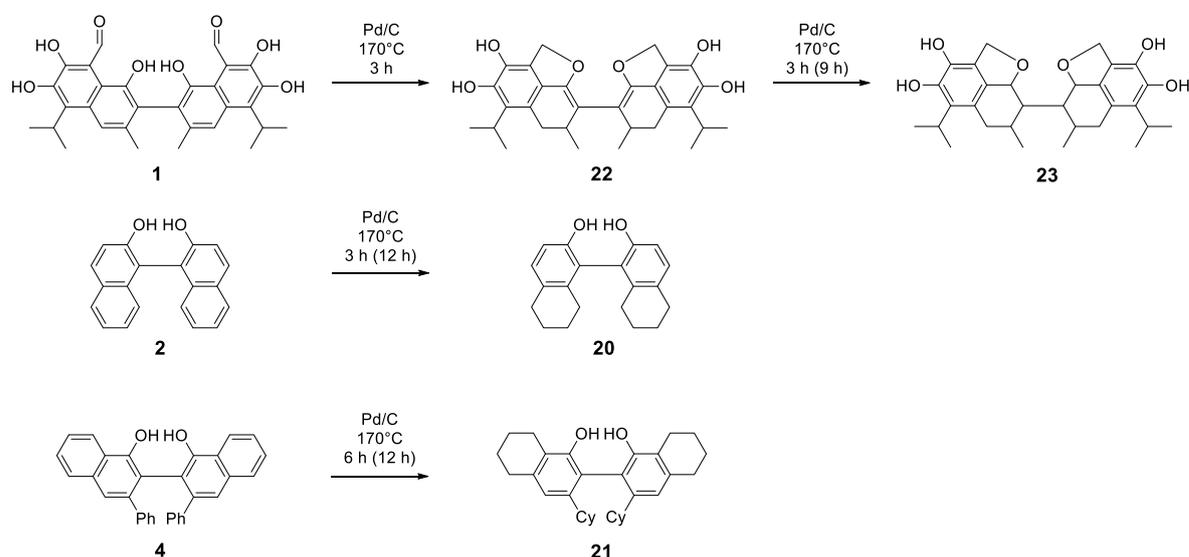


Abbildung 4-28: Möglicher Reaktionspfad für die Pd-katalysierte Hydrierung von Gossypol (**1**) bei 170 °C und wahrscheinliche Reaktionsprodukte (**20**, **21**) der Hydrierungen von (±)BINOL ((±)-**2**) und S-VANOL ((S)-**4**).

Der Vergleich der drei untersuchten Verbindungen zeigt, dass die Substitution der Ringperipherie deutlichen Einfluss auf die Hydrierung der Ringsysteme an sich hat. Durch die Substituenten wird offenbar die Adsorption der Naphthylringe an die Katalysatoroberfläche behindert, so dass vorrangig die weniger substituierten Positionen hydriert werden. Gossypol (**1**), dessen Naphthyl-Grundgerüst an nahezu allen Kohlenstoffatomen substituiert ist, ließ sich deutlich schlechter hydrieren als die beiden

Vergleichssubstanzen (\pm)-BINOL ((\pm)-**2**) und (S)-VANOL ((S)-**4**). Die Pd-katalysierte Hydrierung bei 170 °C führte wie auch die Hydrierung bei niedrigeren Temperaturen zunächst zur Bildung des cyclischen Ethers (Vgl. **18**). Parallel konnte allerdings auch die Hydrierung an der einzigen unsubstituierten 4,4'-Position beobachtet werden (Abb. 4-28, **22**). Im weiteren Verlauf der Reaktion wurden dann auch weitere C-C-Doppelbindungen im Molekül hydriert. Das Dünnschichtchromatogramm zeigte auch hier starke Schlierenbildung, so dass eine genaue Aussage über die Anzahl der entstandenen Verbindungen vorerst nicht getroffen werden konnte. Auch die eindeutige Charakterisierung dieser Verbindungen war im zeitlichen Rahmen dieser Arbeit nicht mehr möglich. Die in Abbildung 4-28 dargestellten Strukturformeln **22** und **23** sind aus den erhaltenen Analysendaten abgeleitete Vorschläge für möglicherweise entstandene Verbindungen.

4.2.2. Schützen der Hydroxygruppen in 6,6'- und 7,7'-Position

4.2.2.1. Methylierung

Gossypol

Neben den sehr reaktiven Aldehydgruppen weist das Gossypol-Molekül (**1**) wie zu Beginn dieses Kapitels beschrieben auch sechs Hydroxygruppen auf, von denen vier selektiv geschützt werden sollten, um entweder direkt als Ligand oder als geeigneter Präkursor für phosphorhaltige Liganden zu dienen. In der Literatur sind ausgehend von **1** verschiedene Reaktionspfade für die Modifikation der Hydroxygruppen dargestellt.^[20, 21] So beschrieben Adams et. al. schon 1937 die Methylierung von **1** zu Reaktionsprodukten unterschiedlicher Methylierungsgrade, wie z.B. den Tetramethyl- (Abb. 4-30, **24**) und den Hexamethylethern (**6**, **25**).^[21] Für die Zielstellung der hier vorliegenden Arbeit war insbesondere der Gossypol-6,6'-7,7'-Tetramethylether (**26**) von großem Interesse. Nach Angaben der Gruppe um Adams handelt es sich bei dem von ihnen beschriebenen Tetramethylether jedoch um das an den 1,1',7,7'-Hydroxygruppen tetramethylierte Gossypol-Derivat **24**. Da dieses aber eine der möglichen Vorstufen für die Synthese des weißen Hexamethylethers (**6**) bildet, der wiederum als Vorstufe für einen geeigneten Präkursor dienen könnte, wurde zunächst die Syntheseroute zu **24** aufgegriffen. Diese Route beinhaltet die Umsetzung von **1** mit Dimethylsulfat in MeOH und eine anschließende Alkalisierung mit KOH. Leider konnte auch nach Reinigung mittels Säulenchromatographie in mehreren Reaktionsansätzen kein einheitliches Produkt erhalten und dementsprechend die analytische Charakterisierung nicht eindeutig vorgenommen werden. Weitere Methylether-Derivate aus der Arbeit von Adams et al. stellen der weiße (**6**) und der rote (**25**) Gossypol-Hexamethylether dar. Laut Adams et al. werden diese zwei, in ihrer äußerlichen Erscheinung und ihrem chemischen Verhalten unterschiedlichen, strukturell jedoch identischen Formen durch Variation der Reaktionsbedingungen hergestellt und lassen sich durch Ansäuern bzw. Alkalisieren

4. Ergebnisse und Diskussion

ineinander überführen (Abb. 4-29). Eine anschließende selektive Methylether-Spaltung in 1,1'-Position, gefolgt von der Reduktion oder Eliminierung der wieder frei zugänglichen Aldehydgruppen in 8,8'-Position sollte den gewünschten Präkursor hervorbringen. Mehrere Versuche, Derivat **25** direkt von **1** ausgehend herzustellen, sahen zunächst vielversprechend aus, wurden aufgrund von nicht interpretierbaren strukturanalytischen Ergebnissen aber wieder verworfen. So entstand in einem Versuch ein hellrosafarbener Feststoff, dessen Schmelzpunkt jedoch weit über dem in der Literatur angegebenen lag. Auch die mittels Elementaranalyse ermittelten Kohlenstoff- und Wasserstoffanteile wichen weit von den erwarteten Werten ab. Aus diesem Grund wurden die Methylierungsversuche mit Dimethylsulfat zunächst nicht weiterverfolgt.

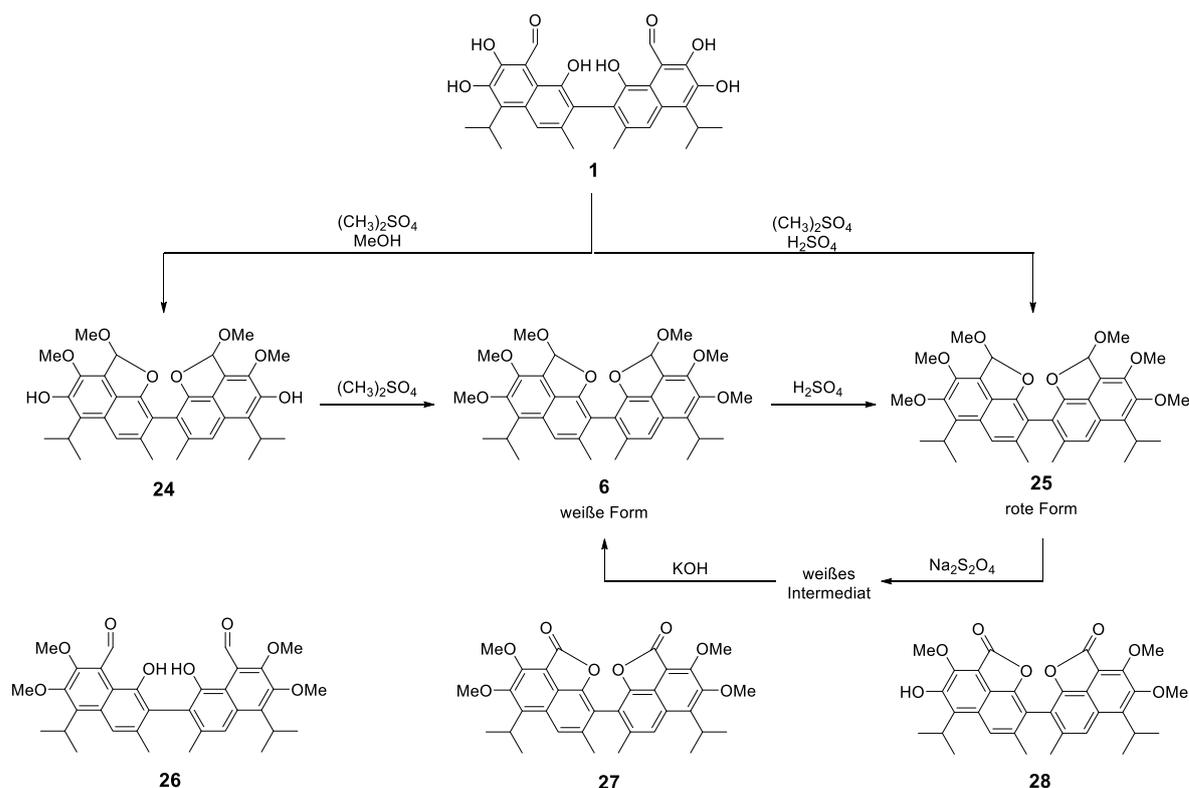


Abbildung 4-29: Reaktionsschema der durch Adams et. al.^[21] beschriebenen Methylierungsreaktionen an Gossypol (**1**) und weitere Methylether Derivate von **1**.

Im späteren Verlauf der dieser Arbeit zugrundeliegenden experimentellen Untersuchungen wurde die Methylierungsreaktion mit Dimethylsulfat noch einmal aufgegriffen und nach einer verbesserten Vorschrift von Adams et al. zur Synthese von **6** durchgeführt.^[34] Nach dieser sollte wie in zuvor veröffentlichten Vorschriften zunächst der 1,1',7,7'-Tetramethylether (**24**) dargestellt und im folgenden Schritt zu **6** umgesetzt werden. Die Synthese von **24** gelang auf Anhieb sehr sauber und konnte mittels ESI-Massenspektrometrie nachgewiesen werden. Es stellte sich heraus, dass die Reaktionszeit offenbar einen großen Einfluss auf die Produktbildung hat. Nach der zuerst getesteten

Methode aus Kapitel III^[21] der Reihe „The Structure of Gossypol“ sollte die Reaktion über Nacht stattfinden.^[116] In der neueren Variante aus Kapitel XVI. wurde die Reaktionszeit auf zwei Tage ausgedehnt.^[34] Diese Vorgabe stimmt mit den Beobachtungen, die im Reaktionsverlauf gemacht werden konnten, gut überein. Erst nach mehr als 24 h war eine deutlich sichtbare Veränderung von Farbe und Aggregatzustand des Reaktionsgemischs zu verzeichnen. Die zunächst goldbraune Suspension wandelte sich nach 24-stündigem Rühren zu einer hellbraunen Suspension, aus der ein weißer Feststoff sedimentierte. Nach Waschen mit MeOH und H₂O wurde ein Produktgemisch erhalten, dessen Hauptkomponente der erwartete Tetramethylether **24** war. Nachdem die Reinigung via Säulenchromatographie wiederholt scheiterte, konnte mittels präparativer HPLC eine kleine Menge von **24** isoliert werden, um eine genaue Charakterisierung vorzunehmen. Der Schmelzpunkt der isolierten Verbindung stimmt mit dem von Adams et al. in Kapitel III angegebenen Wert von 260 °C überein^[21], jedoch nicht mit dem in der reproduzierten Vorschrift angegebenen.^[34] Ob die Methylierung tatsächlich in 1,1'- und 7,7'-Position stattgefunden hat, konnte mit Hilfe der 2D-NMR-Spektroskopie geklärt werden.

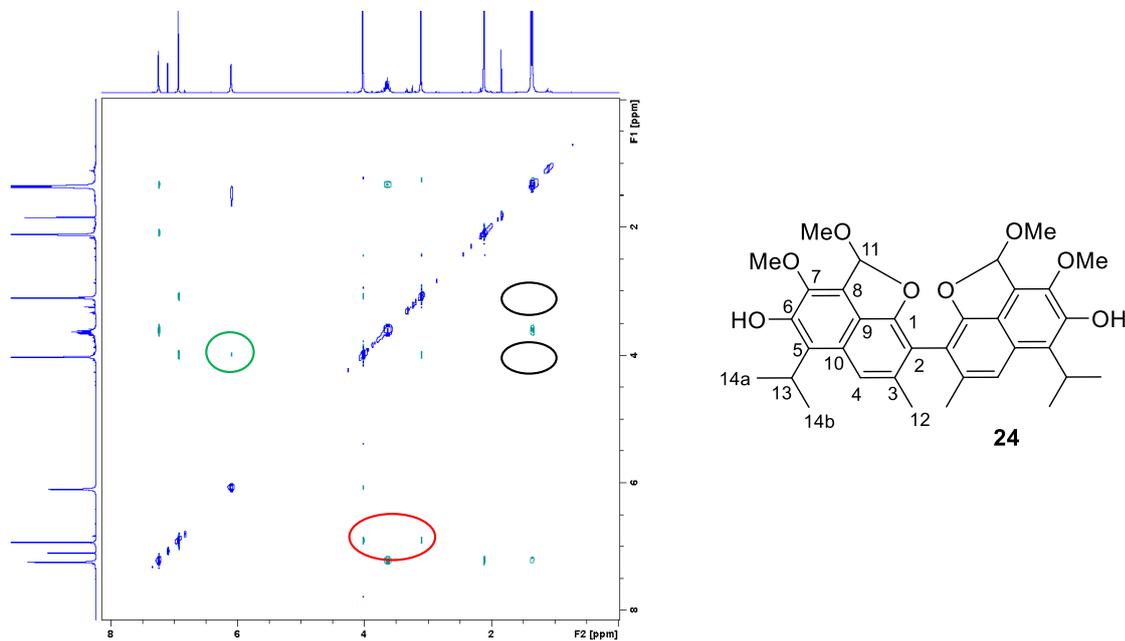


Abbildung 4-30: NOESY-Spektrum von **24** (links) und die damit bestätigte Strukturformel von **24**.

Mit einem NOESY-Experiment kann die Dipol-Dipol-Wechselwirkung durch den Raum, auch als Kern-Overhauser-Effekt (Nuclear Overhauser Effect) bekannt, verdeutlicht werden. Im Fall des Tetramethylethers **24** ist die Wechselwirkung zwischen Protonen der Methylgruppen (C14) der Isopropylgruppe und denen der dazu benachbarten Gruppe am C6-Atom interessant. Da die C14-Protonen keine Wechselwirkungen mit einer der Methoxygruppen eingehen (Abb. 4-30, schwarz markiert), stehen diese nicht in unmittelbarer räumlicher Nähe zueinander. Beide Methoxygruppen zeigen jedoch

Wechselwirkungen mit der acetalischen CH-Funktion (C11, rot), wohingegen nur eine der beiden auch Wechselwirkungen mit der verbliebenen Hydroxygruppe (grün) eingeht. Mittels HSQC- und HMBC-Spektrum wurden die Signale zuvor den funktionellen Gruppen zugeordnet. Dies war besonders bei der Unterscheidung der CH- und OH-Signale im Bereich von 6,0-7,5 ppm notwendig. Die Kombination dieser Erkenntnisse bestätigt die von Adams et. al. getätigte Aussage, dass sich die Methoxygruppen nebeneinander befinden, und es sich somit um den 1,1',7,7'-Gossypoltetramethylether (**24**) handelt. Die Annahme von Dao et. al., dass sich die Methoxygruppen nicht in 7,7'-Position, sondern in 6,6'-Position des Gossypolmoleküls befinden, wurde hiermit widerlegt.^[108] Die Reproduktion von Adams' verbesserter Synthesevorschrift^[34] für den darauffolgenden Reaktionsschritt zum weißen Hexamethylether (**6**) verlief hier jedoch nicht erfolgreich. Ausgehend vom zuvor dargestellten Tetramethylether **24** sollte die Methylierung der verbliebenen Hydroxygruppe auf ähnliche Weise erfolgen. Statt MeOH wurde jedoch Benzol als Lösungsmittel verwendet und insgesamt mehr Dimethylsulfat und eine höher konzentrierte methanolische KOH-Lösung verwendet. Der bei der Aufarbeitung entstandene als Produkt **6** deklarierte weiße Feststoff stellte sich als das Nebenprodukt K₂SO₄ heraus. Auch in der Lösung ließ sich das hexamethylierte Produkt **6** massenspektrometrisch nicht nachweisen. Wird jedoch die Prozedur zur Synthese von **24** noch einmal unter Verwendung größerer Mengen methanolischer KOH-Lösung wiederholt, lässt sich ein champagnerfarbener Feststoff isolieren, dessen massenspektrometrische Analyse auf die Bildung von **6** hindeutet. Da noch mindestens eine weitere Verbindung entstand, die auch schon bei der Synthese von **24** beobachtet wurde, wurde auch dieses Gemisch mittels präparativer HPLC gereinigt. Leider konnte auch nach Variation der Parameter keine zufriedenstellende Trennung erreicht werden, so dass keine der beiden Verbindungen vollständig charakterisiert werden konnte. Die massenspektrometrische Untersuchung deutete auf Oxidationsprodukte **27** und **28** der Methylether hin. Für einen Versuch zur zuvor beschriebenen Etherspaltung und zur platin-katalysierten Reduktion mit Wasserstoff konnte jedoch das Rohprodukt **6** eingesetzt werden. Auf diese Experimente wird in den Kapiteln 4.3.3. und 4.3.4. näher eingegangen.

Ein weiteres für die Methylierung von Phenolen häufig verwendetes Reagenz ist Diazomethan.^[117] Leider bringt es einige Nachteile wie seine hohe Toxizität und Explosivität mit sich. Aoyama et al. fanden mit Trimethylsilyldiazomethan eine geeignete Alternative für die Methylierung von Phenolen und Enolen.^[118] Als weiterer Vorteil wurde der hohe sterische Anspruch gesehen, den die Trimethylsilylgruppe mit sich bringt, da die selektive Methylierung der außenstehenden OH-Gruppen in 6,6'- und 7,7'-Position, aufgrund der erschwerten Erreichbarkeit derjenigen in 1,1'-Position, bevorzugt ablaufen könnte. Die Methylierung erfolgte mit je 1,4 Äquivalenten Trimethylsilyldiazomethan und N,N-Diisopropylethylamin pro zu methylierender OH-

Gruppe. Mittels Dünnschichtchromatographie konnte nur ein geringer Umsatz an **1** verzeichnet werden. NMR- und massenspektrometrische Untersuchungen deuteten weder auf die Bildung erwarteter Reaktionsprodukte noch auf etwaige Zwischenprodukte hin, so dass auch diese Syntheseroute nicht weiterverfolgt wurde.

Hydrazone

Auch das Gossypol-Pentafluorophenylhydrazon **12** diente als Edukt für die Methylierung, sowohl mit Dimethylsulfat als auch mit Trimethylsilyldiazomethan. Die Reaktion mit Dimethylsulfat zu **29** (o. Abb.) wirkte zunächst vielversprechend, jedoch konnte mittels ^{13}C -NMR-Spektroskopie kein Umsatz ermittelt werden. Im Experiment mit Trimethylsilyldiazomethan kam es zwar zu einer Reaktion, jedoch konnte die Ausgangsstruktur des Hydrazons nicht mehr bestätigt werden. Hier kam es möglicherweise zur Abspaltung des Hydrazins. Die weitere Identifikation war aufgrund der schlechten Spektrenqualität nicht möglich. Auch diese Syntheseroute wurde anschließend verworfen.

4.2.2.2. Silylierung

Als gute Schutzgruppe für Hydroxygruppen haben sich auch Trimethylsilylgruppen bewährt.^[88] Das im Rahmen dieser Arbeit erfolgreich synthetisierte Hydrazon **12** mit der Pentafluorophenylhydrazin-Gruppe bot sich als Edukt für die Silylierung der OH-Gruppen in 6,6'- und 7,7'-Position an. Durch diese sterisch sehr anspruchsvolle Gruppe könnte die Reaktion an den OH-Gruppen in 1,1'-Position gehindert sein, was für das vorliegende Ziel sehr nützlich gewesen wäre. Shirini et al. entwickelten mit dem 1,3-Disulfonsäureimidazolium-Hydrogensulfat, [DSim]HSO₄, eine ionische Flüssigkeit, die sich als geeigneter Katalysator für die lösungsmittelfreie Schützung von OH-Gruppen durch Trimethylsilylgruppen etablierte.^[98] Die Umsetzung von **12** mit Hexamethyldisilazan und [DSim]HSO₄ erfolgte in Anlehnung an die Vorschrift von Shirini et al., jedoch unter Verwendung von MTBE als Lösungsmittel, um eine gute Homogenität des Reaktionsgemischs zu gewährleisten. Nach Extraktion mit Et₂O und Trocknen im Hochvakuum wurde ein blassgelber kristalliner Feststoff erhalten, der NMR-spektroskopisch untersucht wurde. Die Entstehung der gewünschten Verbindung **30** (o. Abb.) konnte jedoch zu jenem Zeitpunkt nicht eindeutig bestätigt werden, woraufhin diese Methode nicht weiterverfolgt wurde.

4.2.2.3. Acetalisierung/Ketalisierung

Neben der Schützung als Methylether lassen sich catecholartige Hydroxygruppen auf diverse andere Arten schützen.^[119-121] Im Fall des in dieser Arbeit im Vordergrund stehenden Moleküls Gossypol (**1**), liegen vier der sechs Hydroxygruppen in vicinaler Nachbarschaft zueinander und bilden somit eine Catechol-ähnliche Struktur. Eine

weitverbreitete und in der Literatur häufig zitierte Variante ist es, diese 1,2-Diole in Acetale zu überführen, die unter dem Oberbegriff 1,3-Benzodioxole zusammengefasst werden.^[122, 123] Die strukturell simpelste Form bildet hier das Methylenacetal. Weitere gängige Formen sind das Diphenylmethylenketal und das Isopropylidenacetal.^[124, 125] Im Rahmen dieser Arbeit wurden Methylierungsreaktionen an Apogossypol (**15**) und Gossoxol (**18**) vorgenommen.

Apogossypol

In Analogie zu einer Vorschrift von Bonthronne et. al. für die Acetalisierung von 2,3-Dihydroxynaphthalin wurde zunächst versucht, die Catecholfunktionen des Apogossypols (**15**) selektiv als Methylenacetale zu schützen.^[126] Da von den sechs Hydroxygruppen im Molekül nur vier geschützt werden sollten, wurde **15** zunächst mit nur 4,4 Äquivalenten Base und 2,2 Äquivalenten CH_2Cl_2 umgesetzt. Als Base wurde NaO^tBu gewählt, da es gegenüber NaOH , welches in der Originalliteratur verwendet wird, sterisch anspruchsvoller ist, wodurch die Deprotonierung der 1,1'-Hydroxygruppen ggf. vermieden werden sollte.

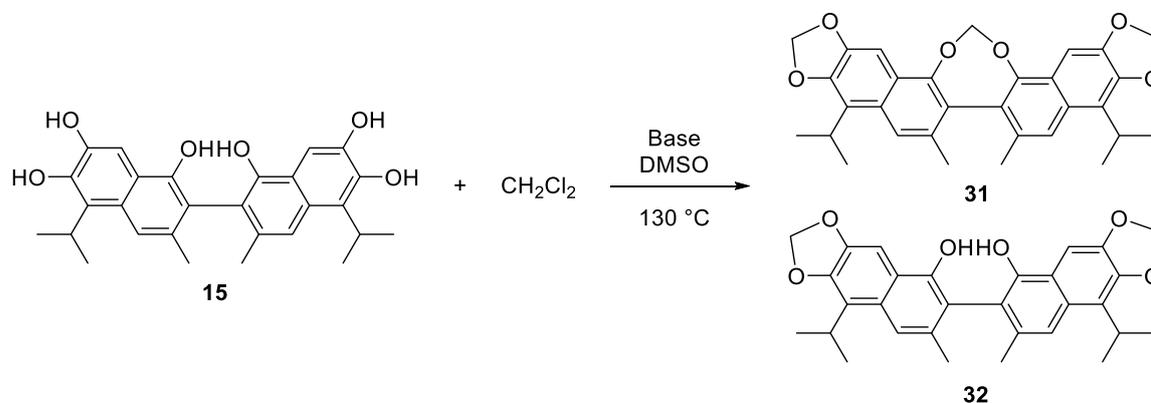


Abbildung 4-31: Reaktionspfad zur Methylierung von Apogossypol **15** mit dem erhaltenen Reaktionsprodukt **31** und dem gewünschten, aber nur in Spuren entstandenem Reaktionsprodukt **32**.

Vorschriftsgemäß wurde im ersten Schritt CH_2Cl_2 in DMSO vorgelegt und das Gemisch unter Rückflusskühlung auf $130\text{ }^\circ\text{C}$ erhitzt. Anschließend sollten Base und Substrat in kleinen Mengen portionsweise über den Kühler hinzugegeben werden. Diese Vorgehensweise war mit einem so feinpulverigen Feststoff wie Apogossypol (**15**) kaum umzusetzen, so dass diese insofern geändert wurde, dass sowohl NaO^tBu als auch **15** in DMSO gelöst und über ein Septum portionsweise in das Reaktionsgemisch gespritzt wurden. Nach einer weiteren Stunde Rühren bei $130\text{ }^\circ\text{C}$ und anschließendem Abkühlen wurde zum Reaktionsabbruch Wasser hinzugegeben und die organischen Komponenten mit Diethylether extrahiert. Mittels ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektroskopie ließ sich die Bildung von mindestens einer Methylenspezies bestätigen. Ob es sich hierbei ausschließlich um die 6,7- und 6',7'-Hydroxygruppen oder auch um die

Methylenverbrückung der 1,1'-Hydroxygruppen handelte, sollte mit Hilfe der zweidimensionalen NMR-Spektroskopie geklärt werden. Hier gab die Untersuchung des HSQC-Spektrums, in dem ausschließlich Korrelationen von Kohlenstoffkernen und Protonen über eine Bindung zu sehen sind, zunächst Anlass zur Annahme, dass neben dem dreifach geschützten Derivat eine weitere Verbindung entstanden ist, die über freie OH-Gruppen verfügt. Protonensignale, die keine Korrelation zu einem ^{13}C -Kern zeigen (Abb. 4-32, rot markiert), sind also nicht direkt an ein Kohlenstoffatom gebunden. Im Fall der hier untersuchten Apogossypol-Derivate wird dieses Signal einer OH-Gruppe zugeordnet. Die massenspektrometrische Analyse unterstützte diese Annahme. Hier konnte mittels ESI-MS neben der entsprechenden Masse für **31** in Spuren auch die Masse von **32** detektiert werden. Die fehlende Korrelation im HSQC-Spektrum zu nur einem Protonen-Signal deutet darauf hin, dass es sich um äquivalente Protonen, also die OH-Gruppen in 1,1'-Position handelt.

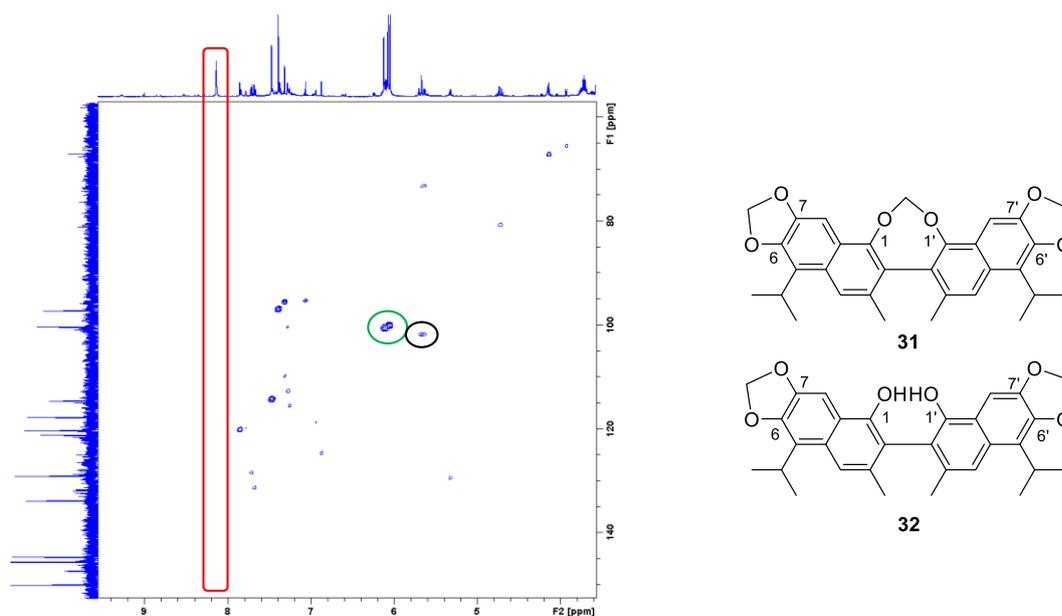


Abbildung 4-32: HSQC-Spektrum des ersten Acetalisierungsversuchs zur Bildung von **31** und **32**.

Ein weiteres Indiz ist die im Vergleich zur Korrelation bei $F1 = 100,17$ ppm und $F2 = 6,06$ ppm (grün) schwach ausgeprägte Korrelation bei $F1 = 101,75$ ppm und $F2 = 5,66$ ppm (schwarz), die der CH_2 -Gruppe der Dioxepin-Einheit in 1,1'-Position von **31** zugeordnet ist. Aus der Diethyletherlösung kristallisierte eine Verbindung, die durch Röntgenkristallstrukturanalyse als das 1,1',6,6',7,7'-Trimethylenacetal **31** von Apogossypol identifiziert werden konnte. Das 6,7,6'7'-Dimethylenacetal **32** konnte aus diesem Reaktionsansatz leider nicht isoliert werden. Im Vergleich zu Gossypol (**1**) ist die Rotation um die 2,2'-Binaphthylachse durch die Methylenverbrückung stark gehindert. Der Diederwinkel zwischen den Ringen C2-C10 und C11-C20 beträgt hier $55,73^\circ$ (Abb. 4-33).

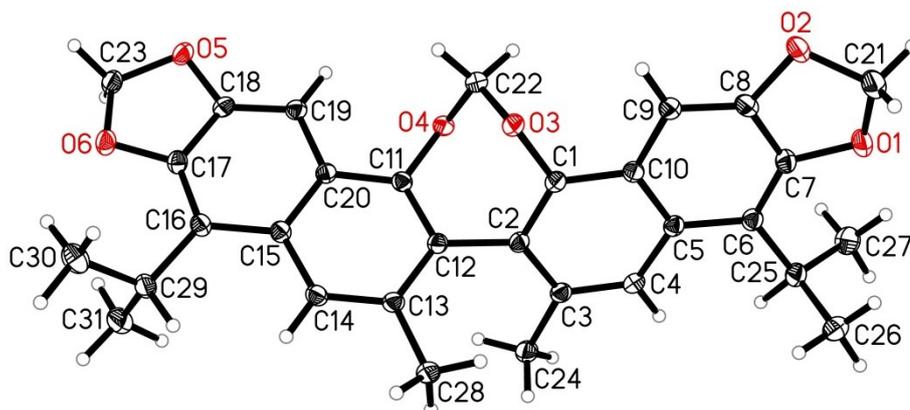


Abbildung 4-33: Molekülstruktur von **31** im Kristall. Die Schwingungsellipsoide sind mit einer Aufenthaltswahrscheinlichkeit von 30 % dargestellt.

Es wurden im weiteren Verlauf der Arbeit zahlreiche Versuche unternommen, dieses Produkt selektiv zu synthetisieren. Um die Selektivität der Reaktion zu beeinflussen, wurde in einer Reihe von Experimenten neben der Stöchiometrie auch die Reaktionsführung variiert. Dies wurde unter anderem durch eine veränderte Zugabereihenfolge der einzelnen Reaktanden umgesetzt. Da eine Übersubstitution der vorhandenen OH-Gruppen vermieden werden sollte, schien es sinnvoll, denjenigen Reaktanden, der die OH-Gruppen schützen sollte, portionsweise der Reaktionslösung hinzuzufügen und diesen nicht wie in der ursprünglichen Vorschrift beschrieben, im Überschuss vorzulegen. In einer Reaktion, in der zunächst die Base und das Apogossypol (**15**) gemeinsam in DMSO erhitzt wurden und anschließend eine CH_2Cl_2 -DMSO-Lösung zum Reaktionsgemisch hinzudosiert wurde, konnte keines der erwarteten Produkte detektiert werden. Wurde jedoch die Base auch in DMSO gelöst und parallel mit der CH_2Cl_2 -DMSO-Lösung zu dem erhitzten Gemisch aus **15** und DMSO hinzuge tropft, konnte zwar das dreifach geschützte Produkt **31** mittels Dünnschichtchromatographie identifiziert werden, das gewünschte Produkt **32** jedoch nicht. Da der Umsatz an **15** in diesem Ansatz deutlich verbesserungswürdig war und dementsprechend die Ausbeute an **31** sehr gering ausfiel, wurden die Reaktionsbedingungen weiter optimiert. In einem weiteren Versuch wurden alle Reaktionskomponenten im zimmerwarmen Lösungsmittel zusammengegeben und dann unter Rückflusskühlung auf 130 °C erhitzt, um die Reaktivität herabzusetzen und somit eine vollständige Deprotonierung aller sechs OH-Gruppen zu vermeiden. Hierbei konnte jedoch überhaupt kein Umsatz beobachtet werden. Durch das langsame Erhitzen der Base in DMSO wird die Deprotonierung von **15** offenbar gehindert. Da durch die alternativen Reaktionsführungen die Synthese des zweifach methylenierten Derivat **32** zunächst nicht umgesetzt werden konnte, wurde für weitere Versuche die an die Literatur angelehnte, zuerst durchgeführte Versuchsvorschrift verwendet. Alternativ zu NaO^tBu wurde unter diesen Bedingungen unter anderem NaOH

eingesetzt, welches auch in der Originalliteratur verwendet wird. Auch in diesem Versuch wurde ausschließlich das vollständig geschützte Apogossypol-Trimethylenacetal (**31**) erhalten, jedoch war die Ausbeute an gebildetem Produkt deutlich geringer. Neben den zwei Natriumbasen und CH_2Cl_2 als Vertreter der Chlorkohlenwasserstoffe wurden auch die entsprechenden Kaliumbasen und weitere Halogenkohlenwasserstoffe getestet (KOH, KO^tBu , CH_2Br_2 und CH_2I_2). In dieser Versuchsreihe wurde einmalig die Kombination aus 6,6 Äquivalenten Base und nur 2,2 Äquivalenten Halogenkohlenwasserstoff getestet. Da sich die für Gossypol (**1**) berechnete unterschiedlich starke Acidität der OH-Gruppen^[56] auch nachteilig auf die hier gewünschte Selektivität auswirken könnten, wurden also zunächst alle sechs vorhandenen OH-Gruppen deprotoniert. Es schien in der Theorie logisch, dass die zwei pro Molekül **15** vorgesehenen Halogenwasserstoff-Moleküle zwar statistisch verteilt alle deprotonierten OH-Gruppen angreifen würden, ein Ringschluss aber schneller zwischen den direkt benachbarten Gruppen stattfinden könnte. Die eingeschränkte Rotation um die 2,2'-Bindung zwischen den beiden Naphthylringen könnte den Ringschluss zwischen den OH-Gruppen in 1,1'-Position eventuell behindern. Aber auch in diesen Experimenten ließ sich ausschließlich **31** nachweisen. Der Vergleich der ^1H -NMR-Spektren der Rohprodukte zeigt, dass die Kombinationen aus NaO^tBu und CH_2Cl_2 bzw. CH_2Br_2 das einheitlichste und sauberste Produkt hervorbrachten. Aus diesem Grund wurde für weitere Synthesen zunächst die Kombination NaO^tBu und CH_2Cl_2 beibehalten.

Die Selektivität der Methylierung in Richtung der außenstehenden Hydroxygruppen in 6- und 7-Position ließ sich gegenüber den Hydroxygruppen in 1,1'-Position in dieser Reaktion sehr schwer steuern. Die Annahme, dass die Bildung von Fünfringen gegenüber einem Siebenring bevorzugt ablaufen würde, konnte leider nicht bestätigt werden. Auch die durch die eingeschränkte Drehung um die 2,2'-Achse bewirkte vermeintliche Behinderung eines Ringschlusses zwischen den Naphthylringen scheint auf die Acetalisierung keinen Einfluss zu haben. Nach Literaturangaben sind die Hydroxygruppen in 1,1'-Position im Gossypol-Molekül sogar reaktiver als die anderen.^[12] Campbell et. al. postulierten sogar, dass zwei der sechs OH-Gruppen acider als die anderen vier seien. Nach quantenchemischen Rechnungen durch die Firma Creative Quantum^[55] sind die OH-Gruppen in 7,7'-Position des Gossypols am acidesten, gefolgt von den in 6,6'-Position.^[56] Die 1,1'-Hydroxygruppen sind demzufolge am wenigsten acide, weisen also eine höhere Basizität als die übrigen vier auf und sind bei vollständiger Deprotonierung der OH-Gruppen einem nucleophilen Angriff gegenüber offenbar empfänglicher. Über derartige Unterschiede der Hydroxygruppen des Apogossypols (**15**) ist zwar bisher in der Literatur nichts bekannt geworden, jedoch bietet diese Betrachtungsweise eine mögliche Erklärung dafür, dass sich die Reaktion an den 1,1'-Hydroxygruppen kaum unterdrücken ließ. Aufgrund dieser Tatsache und der damit

resultierenden ausbleibenden Reaktion zum zweifach methylenierten Produkt **32**, wurde das Augenmerk im weiteren Verlauf auf die Optimierung der Synthese von **31** gerichtet.

In einem folgenden Experiment wurde das optimale Mengenverhältnis zwischen NaO^tBu und CH₂Cl₂ analysiert. Hier wurden sowohl Reaktionen mit doppeltem, vierfachem und sechsfachem Basenüberschuss, als auch mit 1,5-fachem CH₂Cl₂-Überschuss und ein 1:1-Ansatz untersucht. Hierbei zeigte die Reaktion mit moläquivalenten Mengen Base und CH₂Cl₂ den besten Umsatz. Mit vierfachem und sechsfachem Basenüberschuss konnten nur geringe Umsätze verzeichnet werden. Bei der Durchführung so vieler Vergleichsexperimente wurde schließlich auch die Entwicklung einer geeigneten Methode zur genauen Quantifizierung dieser Reaktionen unabdingbar. Die schon für die Hydrierung von Gossypol (**1**) in Kapitel 4.2.1.3 angewandte NMR-spektroskopische Quantifizierung konnte für die Rohprodukte dieses Reaktionstyps leider nicht vorgenommen werden, da die charakteristischen Signale der neu synthetisierten Apogossypol-Acetale **31** und **32** nicht ausreichend von Signalen separiert waren, die durch entstandene Nebenprodukte verursacht wurden. Die Überschneidung von Signalen und die damit verbundene Beeinträchtigung der Integrale würden zu einer Verfälschung der Ergebnisse führen. Im weiteren Verlauf der Arbeit wurde die Quantifizierung der Reaktionen via Umkehrphasen-HPLC in Erwägung gezogen. Die schon in Kapitel 4.2.1.3. vorgestellten, literaturbekannten Eluenten mit Essigsäure und Trifluoressigsäure eigneten sich leider auch für die hier synthetisierten Acetal-Verbindungen nicht. Die Hydrolyseempfindlichkeit von Acetalen gegenüber Säuren in Kombination mit Wasser stellte für derartige Eluenten ein Ausschlusskriterium dar. Da für die Umkehrphasen-HPLC üblicherweise Eluenten aus MeCN, H₂O und MeOH verwendet werden, wurden zur Methodenoptimierung verschiedene Gemische aus jeweils zwei bzw. allen drei von diesen Lösungsmitteln untersucht. Hierbei fiel auf, dass Eluenten aus MeCN und H₂O, ohne MeOH, sehr lange Retentionszeiten für die Reaktionsprodukte bedingen und die Peaks in den meisten Fällen stark verbreitert auftreten. Kürzere Retentionszeiten und schärfere Peaks wurden mit Gemischen aus MeCN und MeOH, aber auch mit reinem MeCN erreicht. Die Trennung durch diese Eluenten war in vielen Fällen zufriedenstellend, jedoch stark abhängig von der Vielfalt an Nebenprodukten im jeweiligen Reaktionsansatz. Anschließend galt es für die Quantifizierung der Reaktion von Apogossypol (**15**) mit CH₂Cl₂ zu **31** einen geeigneten Standard zu finden. Neben bekannten Standards wie Uracil und Thioharnstoff wurde auch Biphenyl getestet, welches unter den gewählten Bedingungen die beste Eignung als externer Standard zeigte. Aus Chromatogrammen von reinem **15** in verschiedenen Eluenten ging hervor, dass MeCN-MeOH-Mischungen für die Analyse von **15** nicht geeignet sind. So wurden für die Trennung von **15** und Biphenyl Eluenten aus MeCN und H₂O in verschiedenen Mischungsverhältnissen getestet. Hierbei etablierte sich das Gemisch aus 60 % MeCN und 40 % H₂O mit einer Flussrate von 0,6 ml/min. **15** und Biphenyl eluieren unter diesen

Bedingungen mit einem Abstand von 6 min. ausreichend voneinander entfernt, um die genaue Integration der Peaks zu gewährleisten. Nachteilig an diesem Laufmittel war, dass der Peak des Reaktionsprodukts **31** wie zuvor beschrieben sehr stark verbreitert, über ca. 20 min auftrat. Dieses Problem konnte umgangen werden, indem während des Probendurchlaufs ein Eluentenwechsel stattfand. So wurden zunächst mit dem MeCN-H₂O-Gemisch von 60/40 (v/v) der Standard und **15** eluiert und im Anschluss daran auf 100 % MeCN umgeschaltet, um die Reaktionsprodukte zu eluieren. Da eine Kalibrierung für das gewünschte Reaktionsprodukt aufgrund unzureichender Mengen an Reinsubstanz leider erst später durchgeführt werden konnte, war zum damaligen Zeitpunkt nur eine qualitative Aussage über die Produktbildung durch Referenzmessungen möglich. Die Ausbeutenbestimmung für das gewünschte Reaktionsprodukt musste dadurch bedingt im Nachhinein mithilfe der unter den damaligen Bedingungen aufgenommenen Chromatogramme erfolgen. Im Anschluss an die Methodenentwicklung folgte eine Reihe von Screeningexperimenten, die nun mittels HPLC schnell quantifiziert werden konnten. Karlsen et al. zeigten, dass die Verwendung von CH₂Cl₂ und Cäsiumcarbonat als Base eine sehr effiziente Methode für die Methylierung von Catecholen darstellt.^[127] Sie verwendeten wie auch Bonthroner et al. seinerzeit DMSO als Lösungsmittel. Aber auch N,N-Dimethylformamid (DMF) und Hexamethylphosphorsäuretriamid (HMPA) sind in der Literatur vielfach beschriebene Lösungsmittel für diesen Reaktionstyp.^[128, 129] Da die Natriumbasen-katalysierte Umsetzung von **15** mit CH₂Cl₂ in DMSO bisher keine zufriedenstellenden Ausbeuten zeigte, wurden eine Versuchsreihe mit Cs₂CO₃ in den drei zuvor genannten Lösungsmitteln durchgeführt und mittels HPLC quantifiziert. Es stellte sich heraus, dass das eingesetzte Edukt **15** in allen Reaktionen komplett umgesetzt wurde. Eine Aussage über die Produktbildung konnte zum damaligen Zeitpunkt nur qualitativ vorgenommen werden. Die Ausbeute konnte nur relativ über den Vergleich der Peakflächen zueinander erfolgen. Aus diesen ging hervor, dass die Verwendung von HMPA zu guten Ausbeuten führte. Dementsprechend wurde die Umsetzung mit Cs₂CO₃ in HMPA im großen Maßstab wiederholt. Leider konnten die guten Ausbeuten aus den Testreaktionen nicht reproduziert werden. Die säulenchromatographische Aufarbeitung der größeren Reaktionsansätze brachte im Regelfall nur wenige Milligramm reines **31** hervor. Aus diesem Grund wurde auch hier nach einer weiteren Methode zur Isolierung des Produktes gesucht. Die HPLC-Analysen zeigten wie zuvor beschrieben mit Eluenten aus MeCN und MeOH eine gute Trennung der Reaktionsprodukte. Eine dementsprechend gute Trennung wurde sich infolgedessen von der präparativen HPLC versprochen. Nach Optimierung der Methodenparameter, gelang es, **31** in 20 %iger Ausbeute zu isolieren. Da die maximale Beladungsmenge für die verwendete Säule allerdings nur ca. 50 mg betrug, waren auch hier mehrere Durchläufe nötig, um für die besagte Kalibrierung ausreichend Reinsubstanz zu gewinnen. Für die Aufarbeitung im großen Maßstab war die Methode der präparativen HPLC dementsprechend leider nicht geeignet, da die Prozedur sehr zeitaufwändig war und der Automatikbetrieb aufgrund der Beschaffenheit der

Anlage und der Software nicht reibungslos gewährleistet werden konnte. Gegenüber der Säulenchromatographie war diese Methode trotzdem deutlich sauberer und effizienter. Der Lösungsmittelverbrauch war zwar auch hier sehr hoch, aber in Relation zur isolierten Produktmenge wesentlich geringer als bei den zuvor durchgeführten Säulenchromatographien. Mit dem HPLC-gereinigten **31** konnte neben der HPLC-Kalibrierung im Anschluss sogar noch eine Reaktion zur selektiven Ringöffnung getestet werden. Diese ist in Kapitel 4.3.1 beschrieben. Nachdem mit der HPLC-Kalibrierung eine gute Quantifizierungsmethode für die Methylierungsreaktion etabliert werden konnte, wurde das im vorherigen Absatz erwähnte Basen- und Lösungsmittelscreening wiederholt. Zusätzlich zu NaO^tBu und Cs₂CO₃ wurde auch K₂CO₃ getestet, da auch mit dieser Base gute Ausbeuten in Methylierungsreaktionen erzielt wurden.^[130]

Es konnte gezeigt werden, dass die Reaktionen in HMPA im Vergleich mit DMSO und DMF in Kombination mit allen drei Basen die höchsten Ausbeuten an **31** hervorbrachten. Dies bestätigt die aus dem früheren, nicht quantifizierbaren Lösungsmittelscreening abgeleitete Vermutung, dass die Verwendung von HMPA zu guten Ausbeuten führt.

Die höchste Ausbeute in Höhe von 69 % konnte hier mit K₂CO₃ erzielt werden. Ein allgemeiner Trend, welche Base unabhängig vom gewählten Lösungsmittel am besten geeignet ist, lässt sich nicht erkennen, da z.B. in DMSO die höchste Ausbeute mit Cs₂CO₃ ermittelt werden konnte. Die vier besten Reaktionen aus dieser Reihe wurden anschließend mit CH₂Br₂ und CH₂I₂ wiederholt. Auch hier bestätigte sich die gute Leistung von HMPA bezüglich der Produktausbeuten, und es ging deutlich hervor, dass CH₂Cl₂ höhere Ausbeuten als die beiden anderen Halogenwasserstoffen erbrachte. Während mit CH₂Br₂ zumindest Ausbeuten im Bereich von 20-50 % erzielt werden konnten, kamen die Reaktionen mit CH₂I₂ nicht über Ausbeuten von 13 % hinaus. Auffällig war, dass in allen Reaktionen dasselbe Nebenprodukt bei einer Retentionszeit von 10,8 min auftrat. In drei von vier Versuchen mit CH₂I₂ war die Peakfläche dieses Produkts sogar größer als die von **31**. Da der Versuch mit CH₂I₂ und Cs₂CO₃ in DMSO (Tab. 4-3, Nr. 11) nach Vergleich der HPLC-Peakflächen (Abb. 4-34) den größten Anteil dieses Nebenproduktes enthielt, ansonsten aber kein weiteres Nebenprodukt detektierbar war, wurden die Produkte mittels präparativer HPLC getrennt und die Nebenkomponente analysiert.

4. Ergebnisse und Diskussion

Tabelle 4-3: Methylenierung von **15** (1 Äq.) mit verschiedenen Halogenwasserstoffen (6,6 Äq.), Basen (6,6 Äq) und Lösungsmitteln.

Nr.	Base	LM	CH ₂ X ₂	Y(31) [%] ^[a] bei 15,6 min	NP ^[b]
1	NaO ^t Bu	DMSO	CH ₂ Cl ₂	24	2
2	NaO ^t Bu	DMF	CH ₂ Cl ₂	21	5
3	NaO ^t Bu	HMPA	CH ₂ Cl ₂	36	1
4	Cs ₂ CO ₃	DMSO	CH ₂ Cl ₂	44	3
5	Cs ₂ CO ₃	DMF	CH ₂ Cl ₂	48	2
6	Cs ₂ CO ₃	HMPA	CH ₂ Cl ₂	52	2
7	K ₂ CO ₃	DMSO	CH ₂ Cl ₂	33	2
8	K ₂ CO ₃	DMF	CH ₂ Cl ₂	48	2
9	K ₂ CO ₃	HMPA	CH ₂ Cl ₂	69	2
10	Cs ₂ CO ₃	DMSO	CH ₂ Br ₂	-	-
11	Cs ₂ CO ₃	DMSO	CH ₂ I ₂	1,5	1
12	Cs ₂ CO ₃	HMPA	CH ₂ Br ₂	46	1
13	Cs ₂ CO ₃	HMPA	CH ₂ I ₂	13	2
14	K ₂ CO ₃	DMF	CH ₂ Br ₂	26	1
15	K ₂ CO ₃	DMF	CH ₂ I ₂	9	1
16	K ₂ CO ₃	HMPA	CH ₂ Br ₂	38	1
17	K ₂ CO ₃	HMPA	CH ₂ I ₂	6	3

[a] HPLC-Ausbeuten, mittels int. Standard berechnet. [b] Anzahl der via HPLC detektierten Nebenprodukte.

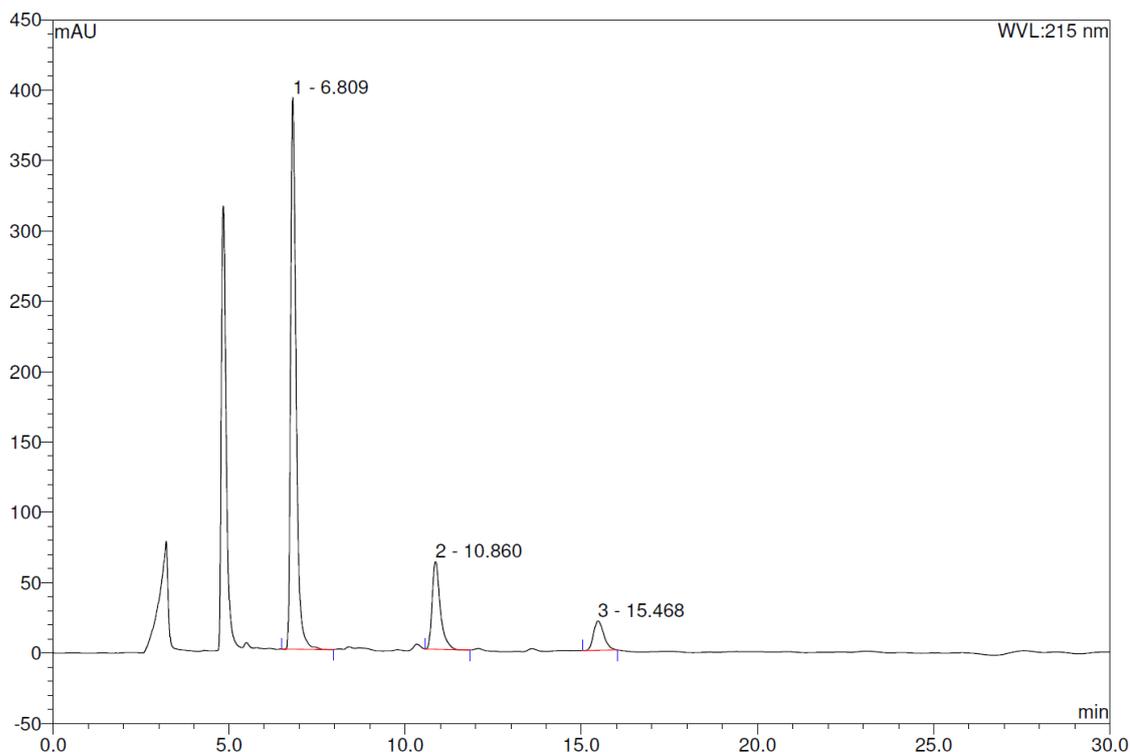


Abbildung 4-34: Chromatogramm (HPLC) der Umsetzung von Apogossypol (**15**) mit CH_2I_2 und Cs_2CO_3 in DMSO, Eluent: MeCN:MeOH = 70:30, 0,6 ml/min. Peak 1: ext. Standard Biphenyl, Peak 2: unbekanntes Nebenprodukt **33**, Peak 3: **31**.

Die NMR-Spektren deuten darauf hin, dass die Verbindung **33** eine asymmetrische Struktur besitzt, da ganz charakteristische Signale, wie z.B. die der Isopropylgruppen sowohl im ^1H - (Abb. 4-35) als auch im ^{13}C -NMR-Spektrum doppelt und mit nahezu identischer Intensität auftreten. Dasselbe gilt für die aromatischen Protonen und die dazugehörigen Kohlenstoffkerne. Die Grundkonstitution des Apogossypol-Moleküls (**15**) besteht also unabhängig von den OH-Gruppen noch. Das HSQC-Spektrum deutet darauf hin, dass keine freien OH-Gruppen mehr im Molekül vorhanden sind. Es gibt Indizien für die Existenz zweier 1,3-Benzodioxol-Einheiten im Molekül und einer Keto-Funktion, die sich nach Analyse des HMBC-NMR-Spektrums in Nachbarschaft einer weiteren, jedoch offenkettigen CH_2 -Gruppe befindet. Die Struktur des Nebenprodukts **33** konnte leider nicht vollständig aufgeklärt werden.

Weiterhin zeigten alle Reaktionen mit CH_2Cl_2 bis auf eine (Tab. 4-3, Nr. 3) mindestens ein weiteres Nebenprodukt. Die Reaktionen mit CH_2Br_2 zeigen zusätzlich zu **31** ausschließlich das besagte Nebenprodukt **33** bei 10,8 min.

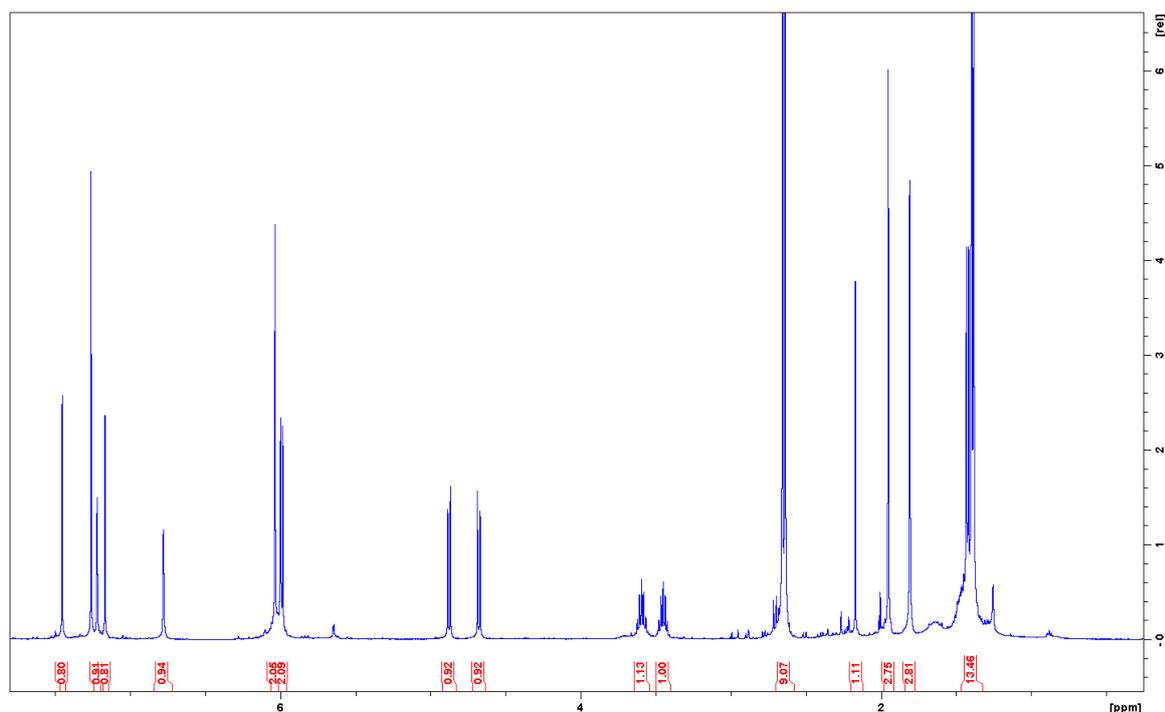


Abbildung 4-35: ^1H -NMR-Spektrum des Nebenproduktes **33** der Methylierung von **15**. Weitere NMR-Spektren befinden sich im Anhang dieser Arbeit (Kap. 7.2., S. 124-126).

Für die Bewertung dieser Reaktionen spielt auch die Reproduzierbarkeit eine große Rolle. Es konnten in mehreren Versuchen unter denselben Bedingungen weder dieselben Produkte noch Produktausbeuten ermittelt werden. Die Größe des Reaktionsansatzes sowie die Beschaffenheit des Eduktes Apogossypol (**15**) scheinen einen entscheidenden Einfluss auf die Reaktion zu haben. So konnten die besten Ausbeuten in 0,1 mmol-Ansätzen mit frisch synthetisiertem **15** erlangt werden, bei denen die Edukte alle bei Raumtemperatur zusammengegeben und anschließend sehr schnell im Aluminiumheizblock auf Reaktionstemperatur gebracht wurden. Es wurde sehr viel Zeit darin investiert, eine geeignete Aufarbeitungs- und Reinigungsprozedur zu entwickeln, um das Reaktionsprodukt in seiner reinen Form zu isolieren. Die seinerzeit von Bonthrone et al. beschriebene Aufarbeitung für Naphtho[2,3-d]-1,3-dioxol, das in seiner Struktur der hier synthetisierten Verbindung **31** am nächsten kommt, sah das Quenching der Reaktion mit Wasser und die anschließende Extraktion mit Diethylether vor. Diese Methode ließ sich nicht ohne weiteres auf die Präparation von **31** anwenden. Eine Extraktion aus der Wasser/DMSO-Phase war sehr mühsam und mit der Verwendung sehr großer Mengen Lösungsmittel verbunden. Die Zugabe von gesättigter NaCl-Lösung erleichterte den Phasenübergang etwas, jedoch musste weiterhin viel Ether eingesetzt werden. Durch Ansäuern der Wasser/DMSO-Phase mit verdünnter Essigsäure und anschließender Extraktion mit Ether zeigte sich zwar deutliches Aufhellen und allmählich auch Aufklaren der wässrigen Phase, jedoch wurde dadurch die Stabilität der Reaktionsprodukte beeinträchtigt. Die nach Ansäuern aufgenommenen NMR-Spektren waren sehr unsauber und unübersichtlich, da die synthetisierten Acetale unter diesen

Bedingungen womöglich hydrolysiert wurden. Die beste Methode, das Reaktionsprodukt aus der tiefbraunen Reaktionslösung zu isolieren, war, das gesamte Reaktionsgemisch in das mindestens 10-fache Volumen Wasser zu gießen. Hierbei flockte in den meisten Fällen ein cremefarbener bis bräunlicher Feststoff aus, der anschließend abfiltriert werden konnte. Die übrige Lösung war in der Regel klar und farblos, manchmal aber auch leicht bräunlich. Mit derart großen Mengen an Wasser konnte gleichzeitig die Beseitigung der entstandenen Salze und der nicht umgesetzten Basen gewährleistet werden. Diese Art der Aufarbeitung erleichterte zwar die Handhabung des entstandenen Reaktionsproduktes, stellte jedoch keine zufriedenstellende Methode zur Isolierung des Produktes **31** dar.

Im Folgenden sind Versuche beschrieben, die OH-Gruppen von **15** nach der zuvor etablierten Methode mit sterisch anspruchsvolleren Resten, wie z.B. Methyl- und Phenylgruppen, zu schützen. Ziel dessen war es, ausschließlich die Hydroxygruppen in 6,6'- und 7,7'-Position zu schützen. Da die zuvor beschriebene Synthese von **31** mit CH_2Cl_2 erfolgreich war, wurden unter denselben Bedingungen Versuche mit 2,2-Dichlorpropan und Dichlordiphenylmethan durchgeführt. Leider zeigte das Experiment mit 2,2-Dichlorpropan keinen Umsatz, so dass diese Idee nicht weiterverfolgt wurde. Auch der Versuch mit Diphenyldichlormethan führte unter diesen Bedingungen nicht zu den erwarteten Verbindungen. In der Literatur sind jedoch weitere Varianten, Hydroxygruppen als Phenylmethylenketale zu schützen, aufgeführt.^[124, 131, 132] Bengtsson et al. beschrieben eine lösungsmittelfreie Reaktion von Catechol und Diphenyldichlormethan bei 170°C .^[131] Da Apogossypol (**15**) jedoch im Gegensatz zu Catechol keine Flüssigkeit, sondern ein recht voluminöser Feststoff ist, war die Verwendung eines Lösungsmittels unumgänglich. Außerdem stellten Li et al. fest, dass die lösungsmittelfreie Umsetzung von Diphenyldichlormethan mit 1,2-Diolen, in diesem Fall mit Xanthon, sehr schlechte Ausbeuten lieferte.^[133] Sie verwendeten Diphenylether als Lösungsmittel und konnten damit eine Ausbeute von 85% erlangen. Daher wurde **15** in einem Versuch in Diphenylether, aber auch in Dibenzylether umgesetzt.

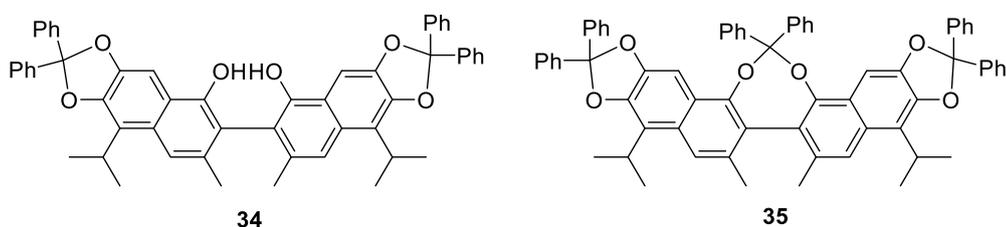


Abbildung 4-36: Produkte der Reaktion von **15** mit Dichlordiphenylmethan.

Anhand des Dünnschichtchromatogramms wurde in beiden Reaktionsgemischen annähernd das gleiche Produktspektrum detektiert. Mittels ESI-Massenspektrometrie wurde nachgewiesen, dass in den Rohprodukten sowohl das gewünschte Reaktionsprodukt **34**, als auch die dreifach geschützte Verbindung **35** enthalten waren

(Abb. 4-36). Eine weitere in der Literatur beschriebene Methode zur Synthese derartiger Diphenylmethylenketale bedient sich der Mikrowellenenergie.^[132] In einem Gemisch aus Dioxan und N-Methylpyrrolidon werden das Substrat und Diphenyldichlormethan zusammen mit N,N-Diisopropylethylamin in einem Mikrowellenreaktor auf 180 °C erhitzt. Angewendet auf **15**, war das Produktspektrum dieser Reaktion identisch zu denen der Versuche in Diphenyl- und Dibenzylether (Abb. 4-37).

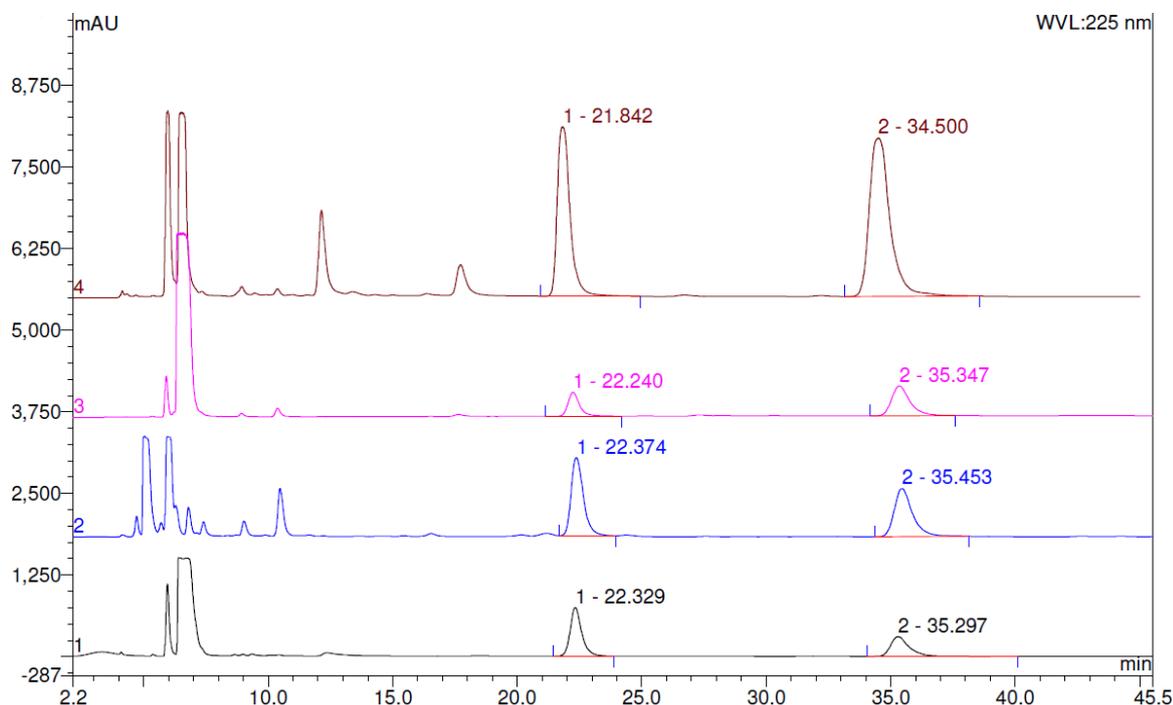


Abbildung 4-37: Chromatogramm (HPLC) der Reaktion von **15** mit Diphenyldichlormethan (MeCN:MeOH=70:30, Fluss 0,6 ml/min), schwarz: in Ph₂O (0,1 mmol), blau: in der Mikrowelle mit Dioxan/NMP und DIPEA (0,1 mmol), pink: in Ph₂O (1 mmol), braun: Wiederholung in Ph₂O (1 mmol).

Die Aufarbeitung der Reaktionsansätze war für beide Methoden ähnlich aufwändig, da flüssige Reagenzien mit sehr hohen Siedepunkten verwendet wurden, deren Abtrennung, sofern sie nicht verbraucht wurden, sehr schwierig war. Da für die Umsetzung von **15** mit Diphenyldichlormethan in Diphenylether weniger Reaktionskomponenten verwendet wurden, die nach der Reaktion abgetrennt werden müssten, wurde diese Variante für folgende Versuche bevorzugt durchgeführt. Nach Übertragung der Reaktionsbedingungen auf einen 1 mmol-Ansatz und Reaktionskontrolle mittels ESI/MS konnten via Säulenchromatographie sowohl das Lösungsmittel als auch nicht umgesetztes Diphenyldichlormethan gut abgetrennt werden. Die Isolierung der Reaktionsprodukte **34** und **35** gelang wiederum nicht wie erwartet. Obwohl die Verfolgung mittels Dünnschichtchromatographie eine gute und saubere Trennung versprach, zeigte die HPLC-Analyse, dass die vermeintlich sauberen Produktfraktionen mehrere Verbindungen enthielten. Die Peakflächenverhältnisse der beiden Hauptkomponenten (vgl. Abb. 4-37, ca. 22 min und ca. 35 min) variierten jedoch für die verschiedenen Fraktionen, so dass

von der Anreicherung der Komponenten in den unterschiedlichen Fraktionen ausgegangen werden konnte. Leider konnten die zuvor im Rohprodukt mit ESI/MS detektierten Massen in keiner von der Säule zurückgewonnenen Fraktion bestätigt werden. Auch mittels NMR-Spektroskopie konnte keine definitive Aussage über die Struktur der durch Säulenchromatographie isolierten Verbindungen getroffen werden. In einem weiteren Versuch (Abb. 4-37, braun), in dessen Flüssigchromatogramm neben den schon in vorherigen Messungen auftretenden Produktpeaks zwei weitere zu sehen sind, konnte im ESI-Massenspektrum des Rohproduktes nur die Masse für die dreifach geschützte Spezies **35** gefunden werden. Da die Produkttrennung vorheriger Ansätze mittels Säulenchromatographie erfolglos blieb, die Hauptpeaks im Flüssigchromatogramm jedoch gut voneinander getrennt eluierten, wurde auch hier die präparative HPLC zur Isolierung der Produkte angewendet. Die gute Trennung auf der analytischen Säule konnte jedoch auf der präparativen Säule nicht reproduziert werden, so dass auch mit dieser Methode kein sauberes Produkt gewonnen und die vollständige Charakterisierung der entstandenen Produkte nicht vorgenommen werden konnte.

Gossoxol

Neben Apogossypol (**15**) bietet auch das in Kapitel 4.2.1.3. vorgestellte Hydrierprodukt Gossoxol (**18**) noch vier Hydroxygruppen in 6,6'- und 7,7'-Position, die sich durch Acetalisierung schützen lassen (Abb. 4-38). An diesem Molekül wurde ausschließlich die Umsetzung mit CH_2Cl_2 zum Dimethylenacetal **36** untersucht.

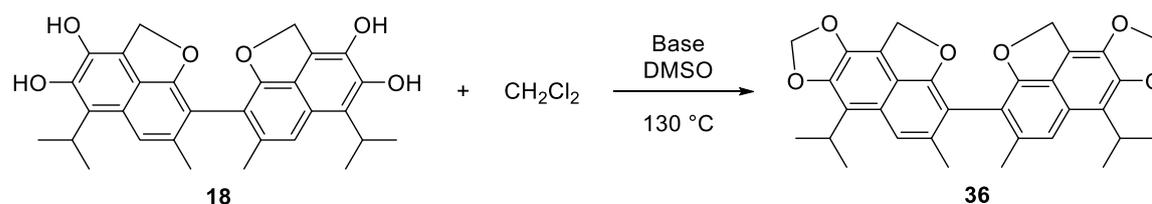


Abbildung 4-38: Acetalisierung von **18** mit CH_2Cl_2 .

Da das Basen- und Lösungsmittel-Screening für die Acetalisierung **15** erst zu einem späteren Zeitpunkt der Arbeit durchgeführt worden war, wurde für die Synthese des Gossoxol-Dimethylenacetals (**36**) die bis dahin bewährte Methode mit NaO^tBu bzw. NaOH in DMSO angewendet. Auch hier wurde zunächst eine Versuchsreihe im 0,1 mmol-Maßstab durchgeführt, in der sich zeigte, dass der Einsatz moläquivalenter Mengen Base und Halogenwasserstoff das einheitlichste Produkt hervorbringt und die für die Methylenierung von **15** gefundenen Ergebnisse bestätigt. Im Vergleich zwischen NaO^tBu und NaOH zeigte erstgenanntes einen minimal besseren Umsatz, so dass größere Ansätze fortan mit NaO^tBu durchgeführt wurden. Das erwartete Reaktionsprodukt **36** konnte säulenchromatographisch in 15 %iger Ausbeute als blassgelber Feststoff isoliert und vollständig charakterisiert werden.

4.2.2.4. Triflatisierung

Da die Triflatgruppe eine ausgezeichnete Abgangsgruppe darstellt, wurde die Überführung der OH-Gruppen des Gossoxols (**18**) in Triflate (**37**, o. Abb.) und deren anschließende Abspaltung als weitere Variante zur Synthese eines Präkursors in Betracht gezogen. Die Umsetzung von **18** mit Triflatanhydrid führte jedoch zu einem sehr komplexen Produktgemisch, dessen Strukturanalyse sich als sehr kompliziert erwies. Auch hier wurde zum damaligen Zeitpunkt der Arbeit entschieden, diesen Reaktionspfad vorerst nicht weiter zu verfolgen. Auch mit Gossypol (**1**) selbst konnte keine Reaktion zum entsprechenden Triflat (**38**, o. Abb.) beobachtet werden.

4.3. Weitere Funktionalisierung der Gossypol-Präkursoren

4.3.1. Versuch zur selektive Spaltung des Apogossypol-Trimethylenacetals (**31**)

Mit dem in Kapitel 4.2.2.3. beschriebenen Trimethylenacetal des Apogossypols (**31**) steht nun ein vollständig geschütztes Gossypol-Derivat zur Verfügung. Ein Teilziel der vorliegenden Arbeit war es einen Präkursor zu entwickeln, der über zwei freie Hydroxygruppen in 1,1'-Position verfügt und dessen reaktive funktionelle Gruppen eliminiert oder geschützt sind. Der Vergleich der drei cyclischen Acetale in Verbindung **31** zeigt, dass die Hydroxygruppen in 1,1'-Position über einen Siebenring geschützt sind, während die äußeren in 6,7- und 6',7'-Position jeweils einen Fünfring bilden. Durch die Bildung des Siebenrings ist der Bisswinkel am Binaphthyl-Rückgrat, vermutlich bedingt durch die repulsive sterische Interaktion der Methylgruppen, aufgeweitet. In einer säurekatalysierten Ringspaltung könnte aufgrund der dadurch entstehenden Spannung der Siebenring zuerst gespalten und somit **32** erhalten werden (Abb. 4-39) werden. Bräse et al. beschreiben in einer Arbeit zur Synthese von ortho,ortho-Diphenolen eine Methode zur Spaltung von derartigen Siebenringen, auch 1,3-Dioxepine genannt.^[134] Leider stellten sie fest, dass das Dinaphtho[1,2-d:2',1'-f][1,3]dioxepin, ein Acetal mit Gossypol-Grundgerüst, eine ungewöhnliche Stabilität gegenüber Brønstedt-Säuren aufwies und unter den von ihnen getesteten 1,3-Dioxepinen als einziges überhaupt nicht unter diesen Bedingungen reagierte.

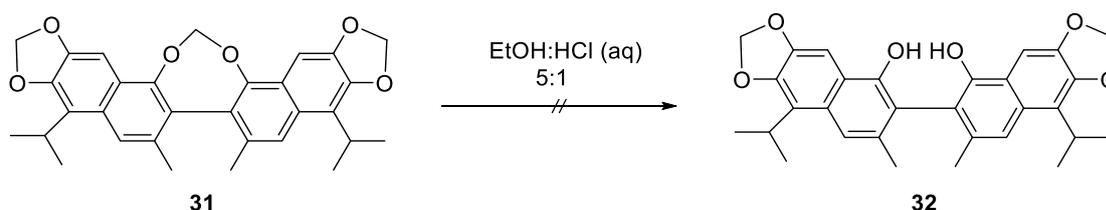


Abbildung 4-39: Versuch der säurekatalysierten Acetalspaltung an **31** zur Bildung von **32**.

Es war in dieser Arbeit jedoch trotzdem einen Versuch wert, diese Methode auf das Apogossypol-Trimethylenacetal (**31**) zu übertragen. Das Substrat sollte mit einer Konzentration von 0,1 mol/l in einer 5:1-Mischung aus Ethanol und konzentrierter HCl auf 50 °C erhitzt werden. Dies entspricht einem 24-fachen Säureüberschuss. Da die selektive Spaltung einer von drei Acetalfunktionen von **31** im Vordergrund stand, wurde zunächst nach genau dieser Methode vorgegangen. Die in der Literatur beschriebenen Reaktionszeiten variierten zwischen 4 h und 36 h. Da nach einer Reaktionszeit von 6 h noch kein Umsatz verzeichnet werden konnte, wurde die Reaktion für weitere 16 h fortgesetzt, doch auch nach dieser Zeit konnte keinerlei Produktbildung ermittelt werden. Eine Verdoppelung der HCl-Konzentration im System sollte die Umsetzung vorantreiben, selbst wenn diese nicht mehr selektiv erfolgen würde. Doch auch dies blieb ohne Erfolg. Nicht einmal eine Temperaturerhöhung auf 70 °C rief eine Reaktion hervor. Die Feststellung von Bräse et. al., dass die Dibenzo-1,3-dioxepine dieser Konstitution gegen Brønstedt-Säuren sehr stabil sind, musste somit leider auch für **31** bestätigt werden.

4.3.2. Bromierung des Gossoxol-Methylenacetals

Als Präkursor für Phosphorliganden kann unter Umständen auch das Gossoxol-Dimethylencetal (**36**) dienen. Auch wenn die Hydroxygruppen in 1,1'-Position des Gossypol-Grundkörpers nicht mehr zugänglich sind, können die 3,3'-Methylgruppen genutzt werden, um Phosphorspezies in das Molekül einzuführen. Zhu et. al. beschrieben, dass bei der Bromierung des Apogossypol-Hexamethylethers (Abb. 4-40, **39**) mit verschiedenen Bromierungsreagenzien unterschiedliche Produkte entstehen.^[99] So bildete sich in der Reaktion mit Brom ein Gemisch aus drei voneinander trennbaren Reaktionsprodukten, von denen zwar eins der hier gesuchten Zielstruktur ähnelt (Abb. 4-45, **42**), jedoch die anderen beiden, z.B. **40** stören würden. Mit *N*-Bromsuccinimid entsteht das 4,4'-Dibromo-Derivat **41**, das ein Regioisomer des 3,3'-Bis(bromomethyl)-Derivats **42** darstellt. Bei der Umsetzung des Apogossypol-Hexamethylethers (**39**) mit Pyridiniumtribromid wird das 3,3'-Bis(bromomethyl)-Derivat gebildet, das der für diese Arbeit interessanten Struktur ähnlich ist, mit einer Ausbeute von 70 %.^[99]

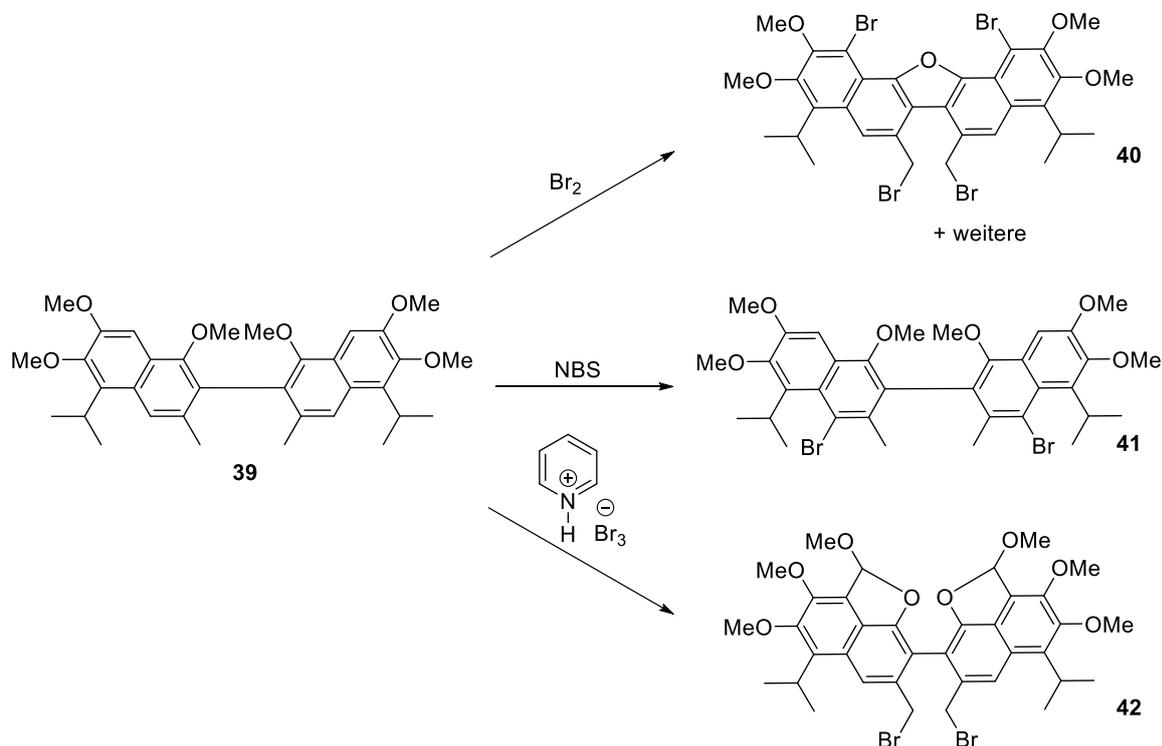


Abbildung 4-40: Bromierung des Apogossypol-Hexamethylethers (**39**) nach Zhu et al.^[99]

Aufgrund dieser Ergebnisse wurde die Bromierung von **36** mit Pyridiniumtribromid in Analogie zur Methode von Zhu et. al. vorgenommen.^[99] Die massenspektrometrische Analyse des wässrig aufgearbeiteten Rohprodukts zeigte keine Indizien für die Entstehung des gewünschten Reaktionsproduktes **43** (Abb. 4-41), jedoch konnten Massen detektiert werden, die auf eine Acetalspaltung hindeuteten. Da derartige Verbindungen jedoch nicht von Interesse für diese Arbeit waren, wurde von weiteren Untersuchungen

zur Strukturaufklärung abgesehen. Auch die weitere Verfolgung dieses Reaktionstyps konnte im zeitlichen Rahmen dieser Arbeit nicht fortgesetzt werden.

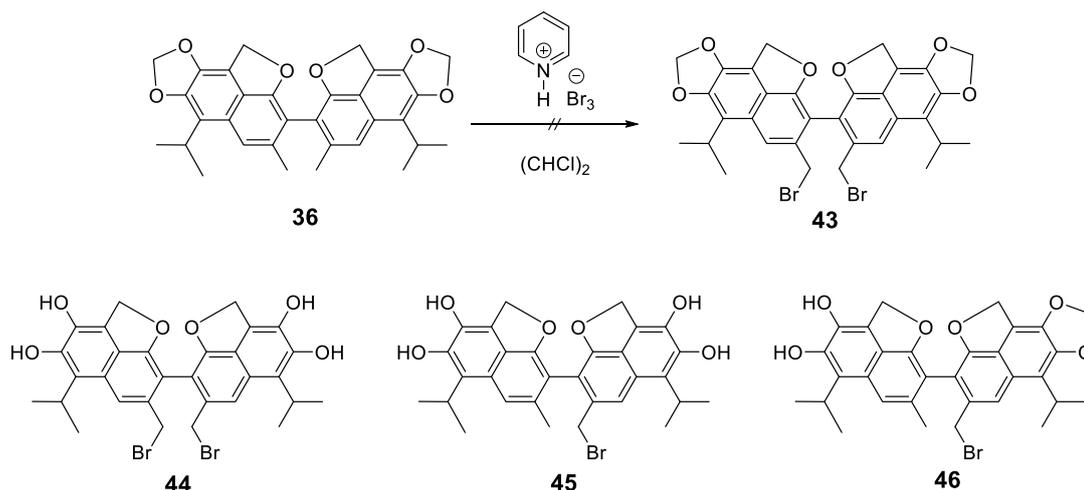


Abbildung 4-41: Bromierung des Gossoxol-Dimethylenacetals (**36**) mit dem erwarteten, aber nicht identifizierten Produkt **43** und Strukturvorschläge für nach massenspektrometrischer Analyse möglicherweise entstandene Produkte (**44-46**).

4.3.3. Selektive Spaltung des Gossypol-Hexamethylethers (**6**) und Versuche zur Eliminierung der Aldehydgruppen

Schon in der Planungsphase des Projektes wurde ein Präkursor ausgehend von den Methylethern von Gossypol als sehr aussichtsreich empfunden. Die Schwierigkeit lag jedoch darin, die OH-Gruppen selektiv zu methylieren, bzw. die Methylether-Funktionen selektiv wieder zu spalten. Adams et. al. beschäftigten sich in den 1930er Jahren sehr ausgiebig mit verschiedenen Etherderivaten und ihren Oxidations- und Reduktionsprodukten und fassten diese in der Abhandlung „The Structure of Gossypol“ zusammen.^[21, 25, 26, 34, 135] Aus dem in Kapitel 4.2.2.1. dieser Arbeit beschriebenen weißen Hexamethylether **6** des Gossypols sollte durch selektive Spaltung des Methoxy-Acetal der 6,6',7,7'-Tetramethylether (Abb. 4-42, Verbindung **4**) und anschließender Eliminierung bzw. Reduktion der Aldehydgruppe ein Präkursor (**47** und **7**) dargestellt werden, der in 1,1'-Position des Moleküls freie Hydroxygruppen und ansonsten keine reaktiven Reste mehr aufweist. Deck et. al. beschrieben 1991 eine Reihe von neuen Methylierungsreaktionen an Gossypol und die Spaltung ihrer Produkte.^[51] Die Spaltung der Methoxyacetalfunktion von **6** wurde in dieser Arbeit nach ihrer Vorschrift unter mildsauren Bedingungen vorgenommen. Der Vergleich der Massenspektren zeigte, dass **6** komplett umgesetzt wurde und eine Verbindung mit der molaren Masse $M=474$ g/mol entstanden war. Diese Masse entspricht der des Gossypol-Tetramethylethers **24** bzw. **26**, jedoch war es notwendig, die Konstitution des Moleküls durch eine andere Analysenmethode, wie z.B. NMR- oder IR-Spektroskopie zu bestätigen.

4. Ergebnisse und Diskussion

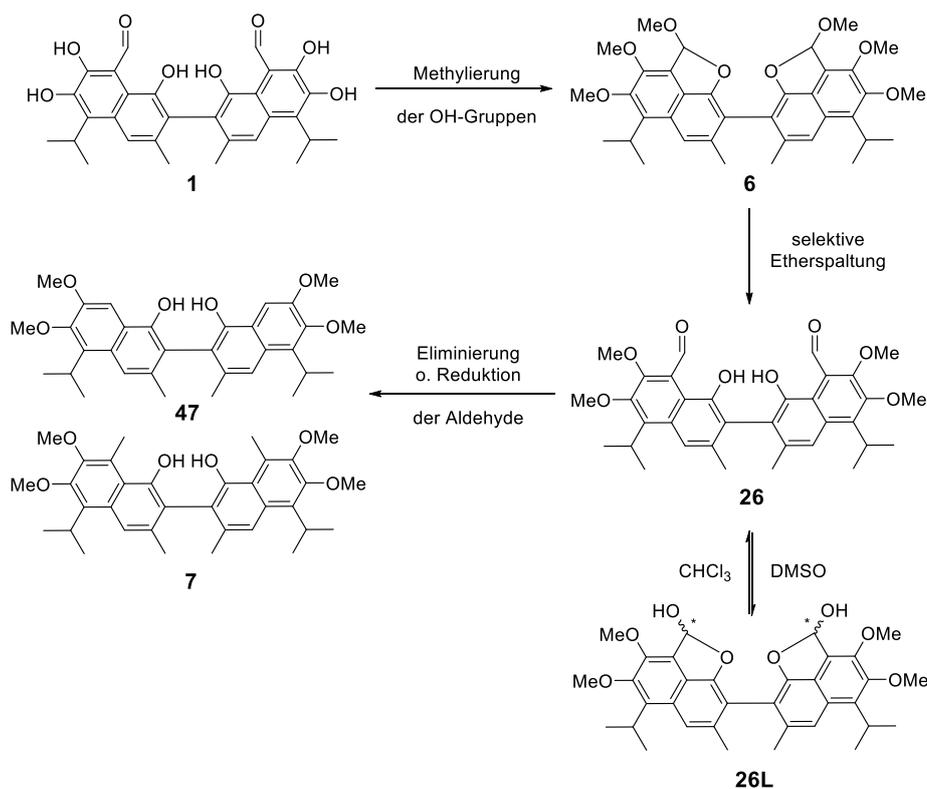


Abbildung 4-42: Möglicher Reaktionspfad zur Synthese der gewünschten Präkursoren **47** und **7**.

Die Auswertung der NMR-Spektren deutete zunächst darauf hin, dass die Methyletherspaltung an der erwarteten Position nicht stattgefunden hatte, da keine Signale für die Anwesenheit einer Aldehydfunktion zu ermitteln waren. Wird jedoch das in Kapitel 4.2. erläuterte Tautomerie-Gleichgewicht in Abhängigkeit des verwendeten Lösungsmittels in Betracht gezogen, ist das Auftreten der Aldehydform in dem in dieser Messung verwendeten deuterierten DMSO sehr unwahrscheinlich. Die Lactolform von Gossypol (**1**) stellt hier das überwiegende Tautomer dar. Unter Berücksichtigung dieser Umstände ließ sich die selektive Etherspaltung zum 6,6',7,7'-Tetramethylether **26** bestätigen. Die NMR-Spektren zeigten insbesondere im Bereich von 7,0-8,0 ppm mehr Signale, als für diese Verbindung zunächst erwartet wurden. Dies ist auf die Entstehung eines Stereozentrums im in DMSO gebildeten Lactolring von **26L** zurückzuführen. Das Wasserstoffatom des ehemaligen Aldehyds kann verschiedenartig am Kohlenstoffatom konfiguriert sein, wodurch Diastereomere entstehen. Es ist also enantiotop und kann aufgrund der leicht abweichenden chemischen Umgebung verschiedene einzelne Signale hervorrufen. Diese sind durch Kopplung mit der OH-Gruppe am Lactol, die durch die Etherspaltung gebildet wurde, zum Dublett aufgespalten. Die Kopplungskonstanten liegen mit Werten um 8,7 Hz im Bereich für HC-OH-Kopplungen. Der mittels präparativer HPLC isolierte Gossypol-6,6',7,7'-Tetramethylether (**26**) stellte ein attraktives Zwischenprodukt für die Synthese des zuvor erwähnten Präkursors mit freien OH-Gruppen in 1,1'-Position dar. Die vollständige Eliminierung der Aldehydgruppe ließ sich für Gossypol (**1**) unter stark basischen Bedingungen umsetzen. Das

Reaktionsprodukt Apogossypol (**15**) konnte in guten Ausbeuten erhalten werden. Eine Übertragung der Reaktionsbedingungen auf **26** führte jedoch nicht zum erwarteten Apogossypol-Tetramethylether **47**. Die massenspektrometrische Analyse deutet darauf hin, dass entgegen den Erwartungen während der Reaktion die Lactolform des Tetramethylethers (**26L**) vorlag und das Lactol zum Keton oxidiert wurde. Weitere Peaks im Massenspektrum lassen erahnen, dass diese Keto-Spezies **27** unter den sauren Bedingungen des zweiten Reaktionsschritts anschließend anfänglich demethyliert (**28**) wurde. Auch für ein zweifach demethyliertes Produkt **48** konnte mittels ESI/MS noch ein Molpeak detektiert werden. Eine Bestätigung durch andere Analysemethoden konnte aufgrund der kleinen Probenmenge nicht vorgenommen werden.

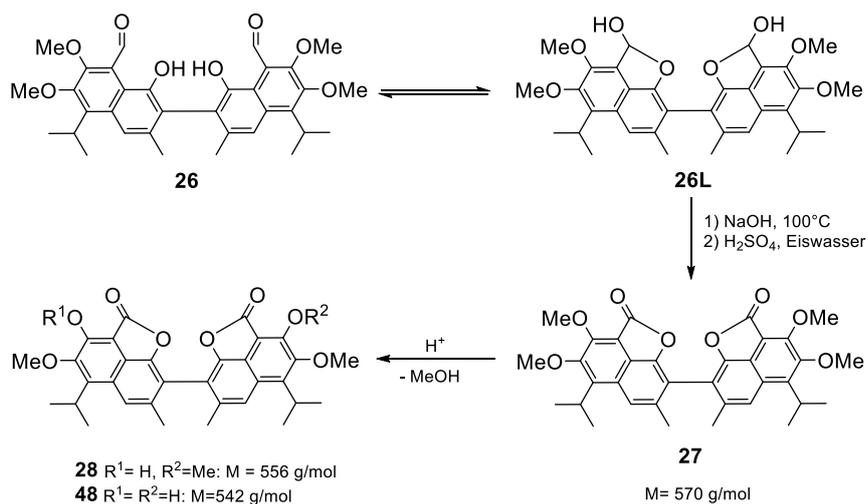


Abbildung 4-43: Möglicher Reaktionspfad für die Reaktion des Gossypol-6,6',7,7'-Tetramethylethers (**26**) mit NaOH bei 100 °C und anschließendem Ansäuern mit H₂SO₄ auf Eis.

4.3.4. Edelmetallkatalysierte Hydrierung des Gossypol-Hexamethylethers

Die in Kapitel XXII^[13] von The Structure of Gossypol beschriebene PtO₂-katalysierte Hydrierung von **6** konnte seinerzeit nicht vollständig aufgeklärt werden. Es wurde die schon in der Einleitung beschriebene, der in dieser Arbeit synthetisierten Verbindung Gossoxol (**18**) ähnliche Verbindung mit dem Namen Desoxygossypol-Tetramethylether (**8**) als Reaktionsprodukt postuliert. Die Strukturanalyse sprach zwar eher für die Bildung des Methylapogossypol-Hexamethylethers (**7**), aber das Reaktionsverhalten der Verbindung deutete mehr auf die Struktur von **8** hin. Auch Adams et al. zogen verschiedene Reaktionsmechanismen in Betracht. Zum damaligen Zeitpunkt erschien ihnen die Variante plausibler, dass die acetalischen Methoxygruppen zunächst hydrolysiert wurden, dann, wie in Abbildung 4-24 dieser Arbeit beschrieben, die Aldehydgruppen reduziert wurden und anschließend unter Wasserabspaltung der Ring geschlossen wurde. Des Weiteren wurde angegeben, dass die Reaktion weder in Ethanol, noch in Ethylacetat, sondern ausschließlich in Essigsäure ablief.

Zur Überprüfung der Strukturvorschläge und der Reaktionsbedingungen wurde die Reaktion auch in dieser Arbeit untersucht (Abb. 4-44). Neben Essigsäure wurde zusätzlich Ethanol als Lösungsmittel und neben PtO₂ das schon für die Hydrierung von Gossypol (**1**) zu Gossoxol (**18**) eingesetzte Rh/C verwendet. Der beschriebene flockige Feststoff fiel bei der wässrigen Aufarbeitung ausschließlich aus den Essigsäureansätzen aus. In Ethanol hatte sich das Edukt (**6**) kaum gelöst, bei der Aufarbeitung war nur die Bildung eines zarten Schleiers zu beobachten. Die Analyse mittels ESI/MS zeigte ausschließlich im Rh-katalysierten Versuch mit Essigsäure einen Molpeak für Verbindung **8**. Auch die NMR-Spektren bestätigten die Bildung dieses Produktes. Das ¹H-NMR-Spektrum für den PtO₂-katalysierten Versuch zeigte zwar Indizien für die Entstehung des cyclischen Ethers, deutete aber auch stark auf die Bildung von Nebenprodukten hin.

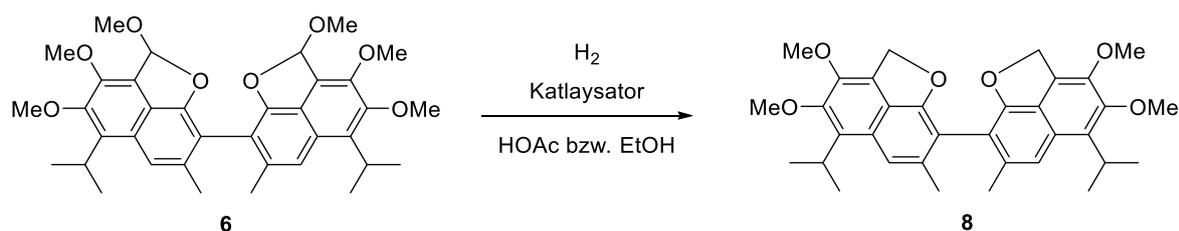


Abbildung 4-44: Edelmetall- bzw. Edelmetalloxid-katalysierte Hydrierung des Hexamethylethers (**6**).

4.4. Versuche zur Synthese von Phosphorliganden

Das ursprüngliche Ziel der Arbeit war es, Möglichkeiten für die Synthese von auf Gossypol basierenden neuartigen Phosphin-, Phosphit- oder Phosphorsäureester-Liganden aufzuzeigen. In Ermangelung eines Präkursors, der die notwendigen Kriterien für die selektive Einführung phosphorhaltiger Verbindungen erfüllt, wurden erste direkte Umsetzungen mit Phosphortrichlorid am Beispiel von Apogossypol (**15**) (Abb. 4-46, **15** zu **49**) getestet. Eine erste Versuchsreihe mit verschiedenen Basen und Lösungsmitteln sollte bei der Wahl der richtigen Reaktionsbedingungen helfen. Dabei stellte sich heraus, dass die Verwendung von Triethylamin, das als gängige Base für diesen Reaktionstyp gilt, in THF zu einem nicht filtrierbaren Reaktionsgemisch führt, was dessen weitere Behandlung unter inerten Bedingungen erheblich erschwerte. Auch die Reaktion im deutlich unpolaren Lösungsmittel *n*-Hexan führte zu keinem analysierbaren Produkt. Neben Triethylamin wurden als weitere stickstoffhaltige Base DBU und als Vertreter der metallorganischen Reagenzien *n*-BuLi sowohl in THF als auch in *n*-Hexan getestet. Die beiden Ansätze in THF ließen sich nach Reaktionsende gut filtrieren und dementsprechend NMR-spektroskopisch analysieren. Die Reaktionsgemische in *n*-Hexan blieben wiederum auch nach Erwärmen auf Raumtemperatur fest, es konnten jedoch kleine Produktmengen für NMR-Analysen herausgespült werden.

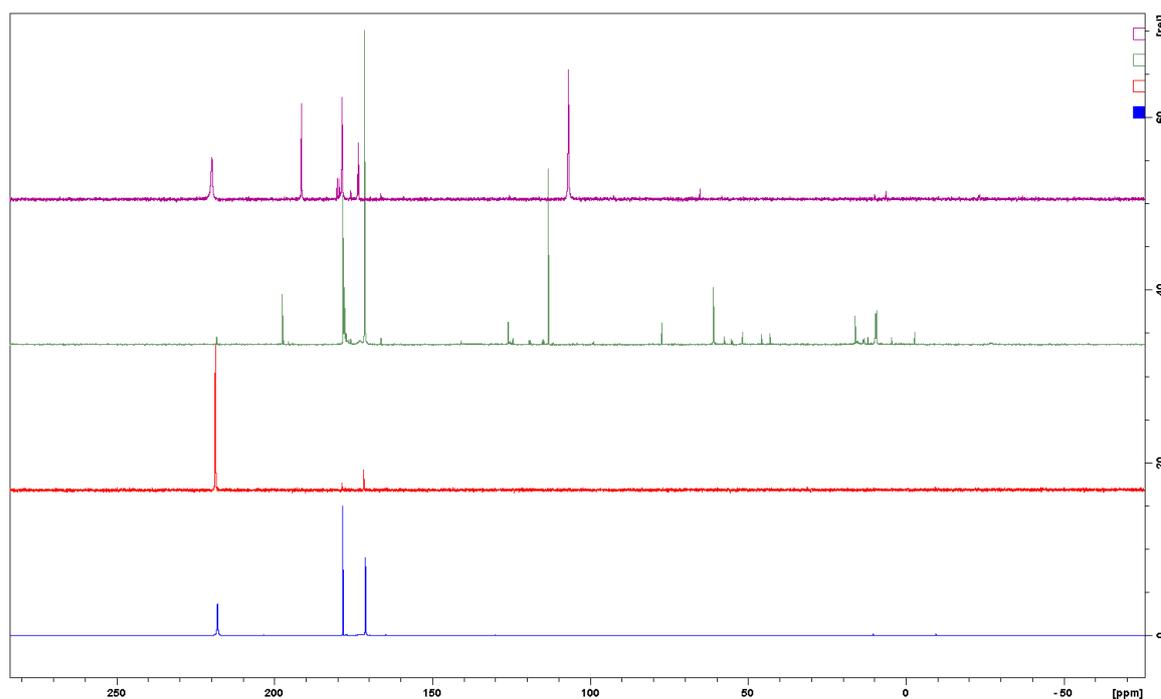


Abbildung 4-45: ³¹P-NMR-Spektren der Umsetzungen von Apogossypol (**15**) mit PCl₃ mit 1) DBU in THF (blau), 2) DBU in *n*-Hexan (rot), 3) *n*-BuLi in THF (grün) und 4) *n*-BuLi in *n*-Hexan (1) und 3) in THF-d₈, 2) und 4) in *n*-Hexan (nicht deuteriert), mit externem Lock aufgenommen).

Die Analyse der in Abbildung 4-45 dargestellten ^{31}P -NMR-Spektren deutet auf die Bildung von mindestens zwei Chlorphosphit-Spezies hin. Im Fall der DBU-katalysierten Reaktionen (Abb. 4-45, blau u. rot) sind neben dem Signal für PCl_3 nur zwei weitere Signale bei 171 ppm und 178 ppm zu sehen. Diese stehen im Verhältnis von ca. 2:1, was zur Annahme führt, dass sowohl die OH-Gruppen in 6,7- und 6',7'-Position, als auch die in 1,1'-Position mit PCl_3 reagiert haben. Da die Phosphoratome an den Außenseiten des Moleküls (in 6,7- und 6',7'-Position) dieselbe chemische Umgebung haben, erzeugen sie ein einzelnes Signal mit doppelter Intensität, verglichen mit dem zweiten Signal. Literaturdaten für vergleichbare Gruppierungen in Dioxaphosphepinen^[136] und Dioxaphospholen^[137] bestätigen diese Annahme. Der Versuch mit *n*-BuLi in THF führte zu einem wesentlich unübersichtlicheren ^{31}P -NMR-Spektrum (Abb. 4-45, grün), wonach hier verschiedenartige Nebenprodukte gebildet worden sein müssten. Während das Produkt aus der Reaktion mit DBU deutliche Strukturelemente des Apogossypols (**15**) aufweist, sind in der *n*-BuLi-katalysierten Reaktion Produkte entstanden, die die Signale von **15** vor allem im Alkylbereich stark überlagern. Da der beste und einheitlichste Umsatz mit der Kombination DBU und THF erzielt werden konnte, wurden die folgenden Umsetzungen mit Phosphor-Spezies unter diesen Bedingungen durchgeführt.

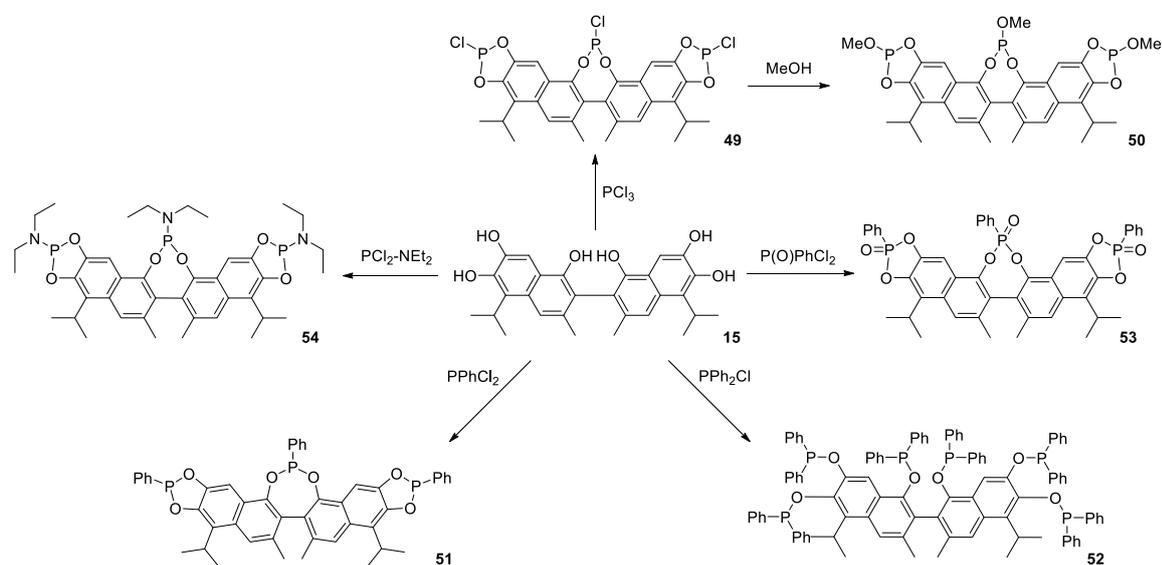


Abbildung 4-46: Übersicht der Experimente zur Einführung von Phosphorspezies in Apogossypol (**15**). Alle Umsetzungen mit **15** wurden mit DBU als Base in THF bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ unter Argon durchgeführt.

Um als Ligand fungieren zu können, ist es notwendig, das vermutlich entstandene Apogossypol-Chlorphosphit (**49**) zu einem Alkylphosphit umzusetzen. Das Reaktionsprodukt mit MeOH (Abb. 4-46) rief ein kleines Signal bei 140,7 ppm im NMR-Spektrum hervor. Dieses könnte nach Literaturvergleichen dem Alkylphosphit in 1,1'-Position zugeordnet werden (Tab. 4-4).^[138] Da jedoch im Bereich um 0 ppm mindestens sechs Signale von höherer Intensität auftraten, muss davon ausgegangen werden, dass das

Produkt hydrolysiert worden ist und es zur Bildung der entsprechenden Phosphorsäuren und deren Methylestern kam.^[139] Es folgten Umsetzungen von **15** mit Chlorphenylphosphinen und Dichlorphenylphosphinoxid nach derselben Methode wie mit PCl_3 (Abb. 4-46). Der Vorteil der Verwendung dieser Reagenzien gegenüber PCl_3 liegt in der höheren Hydrolysestabilität der erwarteten Produkte. In allen drei Reaktionen konnte eine Umsetzung beobachtet werden, die durch die ^{31}P -NMR-Spektren der Reaktionsprodukte bestätigt wurde. Diese zeigten neue Signale in den für die erwarteten Produkte typischen Verschiebungsbereichen. So wurden im Spektrum des Reaktionsprodukts mit PPhCl_2 (Abb. 4-47, blau) bei 178-185 ppm einige scharfe Signale ermittelt, die nach Vergleichen mit Literaturdaten den gewünschten $-(\text{RO})_2\text{-P-Ph}$ -Gruppierungen zugeordnet werden können.^[140] Es wurden sogar schon 2-Phenyl-1,3,2-Benzodioxaphosphole, denen die Phosphor-Gruppen in 6,7- und 6',7'-Position von Verbindung **51** strukturell sehr ähnlich wären, beschrieben.^[141] Für diese Verbindung sind abhängig vom deuterierten Lösungsmittel 174 ppm bzw. 180 ppm angegeben. Die entsprechenden Vergleichsstrukturen und -daten sind in Tabelle 4-4 zusammengefasst. Es kann also davon ausgegangen werden, dass die Reaktion zu der erwarteten Verbindung funktioniert hat. Es sind jedoch im hochfeldverschobenen Bereich des Spektrums noch zahlreiche Signale zu sehen, die für die Bildung vieler Nebenprodukte sprechen. Das Produkt der Umsetzung mit PPh_2Cl rief im Bereich von 108-122 ppm einige Signale hervor (Abb. 4-47, rot), von denen drei besonders hervortraten (109,0 ppm, 112,8 ppm und 119,4 ppm). Dies erscheint zunächst positiv, da für das wahrscheinlichste Reaktionsprodukt **52** drei verschiedene Phosphorsignale erwartet wurden. Für die strukturähnlichen Verbindungen Biphen(OPh) und 1,2-Bis(diphenylphosphinoxy)-benzene sind in der Literatur Signale bei 112,8 ppm und 113,1 ppm angegeben (Tab. 4-4).^[142, 143] Da jedoch auch im hochfeldverschobenen Bereich dieses Spektrums Signale auftreten, die für diese Spezies nicht relevant sind, muss auch hier von der Bildung vieler Nebenprodukte ausgegangen werden.

Ein weiteres Experiment wurde mit P(O)PhCl_2 durchgeführt. Das in Abbildung 4-47 grün dargestellte ^{31}P -NMR-Spektrum des Rohprodukts zeigt zwei Signalhäufungen um 25 ppm und um 34 ppm. Da für die Verknüpfung der 1,1'-Positionen von Apogossypol (**15**) über eine $(\text{RO})_2\text{P(O)Ph}$ -Funktion in der Literatur keine Daten für vergleichbare Strukturen verfügbar waren, wurde die Zuordnung dieser Signale mit Hilfe von Tabellenwerken vorgenommen.^[144] Für die erwartete Spezies $-(\text{RO})_2\text{P(O)R}$ in Verbindung **53** werden Signale im Bereich 5-30 ppm erwartet. Da das NMR-Spektrum Signale in diesem Bereich aufweist, gilt die Bildung dieses Strukturelements zunächst als bestätigt.

Eine weitere Variante, den zusätzlichen Präparationsschritt zur Reduktion des aus der Reaktion von **15** mit Phosphortrichlorid erhaltenen Chlorphosphits zu umgehen, stellt die direkte Umsetzung mit einem Phosphinamid zu einem Phosphoramidit (**54**) dar. Für das hier vorgestellte Experiment wurde (Diethylamino)dichlorphosphin verwendet. Das ^{31}P -NMR-Spektrum (Abb. 4-47, violett) zeigt im Bereich um 146-150 ppm acht größere Signale. Für die Verbindung ausgehend von BINOL ist in der Literatur die chemische Verschiebung von 150 ppm angegeben.^[145] Catecholartige Amidophosphite zeigen Signale bei 133 ppm.^[146] Im Spektrum des Rohprodukts treten zwar keine Signale in diesem Bereich auf, jedoch könnten diese durch den Einfluss der anderen Substituenten im Apogossypol-Molekül zu tieferem Feld verschoben sein und im zuvor genannten Bereich liegen. Weitere Untersuchungen zur Charakterisierung aller entstandenen Produkte konnten im zeitlichen Rahmen dieser Arbeit nicht mehr umgesetzt werden.

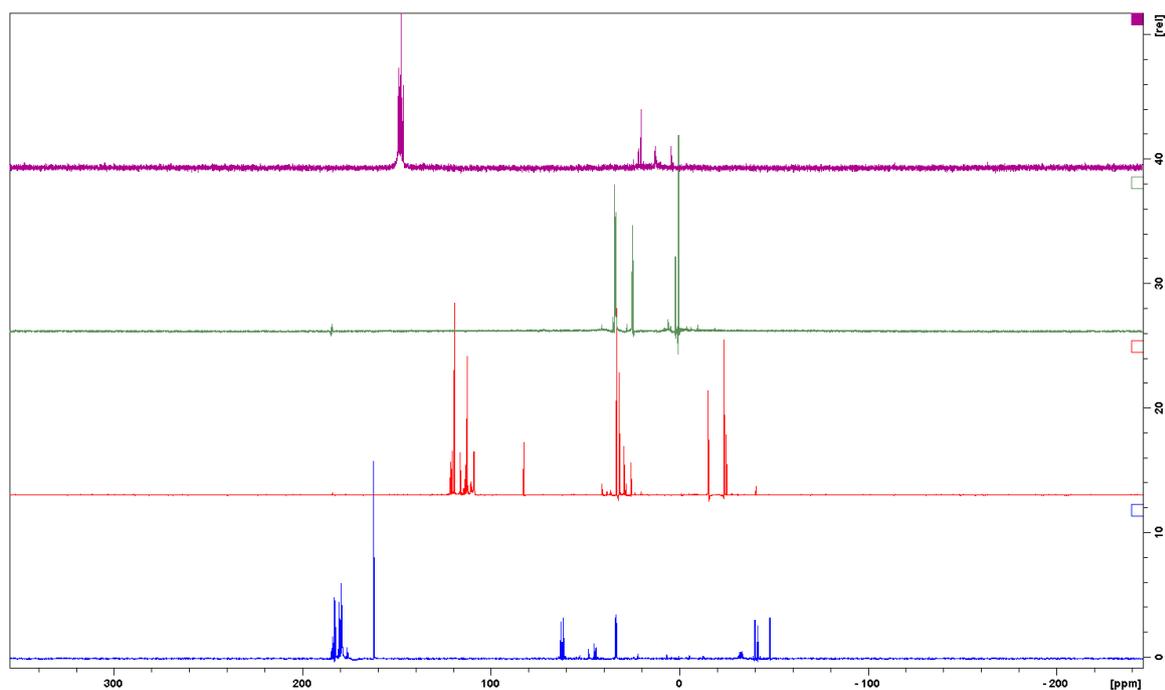


Abbildung 4-47: ^{31}P -NMR-Spektren der Rohprodukte aus der Umsetzung von **15** mit PPhCl_2 (blau), PPh_2Cl (rot), $\text{P}(\text{O})\text{PhCl}_2$ (grün) und $\text{PCl}_2\text{-NEt}_2$ (violett) **51-54**.

4. Ergebnisse und Diskussion

Tabelle 4-4: Aus der Reaktion von **15** mit versch. Phosphor-Verbindungen erwartete Reaktionsprodukte, die ^{31}P -NMR-Verschiebungen der Rohprodukte (Vgl. Kap.7.2.) und entsprechende Vergleichsdaten.

Nr.	Struktur	$\delta(^{31}\text{P})$ [ppm]	Vergleichsdaten
49		178	 179,68 ppm ^[136]
		171	 173,00 ppm ^[137]
50		140,7	 139,2 ppm ^[138]
		-0,55; 1,43; 2,02; 10,43	 R=H: 5,71 ppm R=Me: 2,63 ppm ^[139]
51		182,63; 182,76; 182,97; 183,09 (1,1')	 184,73 ^[140]
		174,27; 178,86; 179,03; 179,20; 179,46; 176,35; 180,45; (6,7,6'7')	 180,1 ^[141]
52		109,0; 112,8; 119,4	 112,8 ppm ^[142]
			 113,1 ppm ^[143]
53		0,49; 0,31; 2,54; 2,38; 2,17; 24,53-25,07 (4 Signale); 33,61-34,33 (6 Signale)	für $-(\text{RO}_2)\text{P}(\text{O})\text{R}$: 5-30 ppm -40 ppm ^[147]
54		146,38; 147,25; 147,33; 147,68; 147,89; 148,70; 148,92; 149,05; 149,20 (4,32; 12,71, 13,05; 20,29; 21,67)	 150 ppm ^[145]
			 133 ppm ^[146]

5. Zusammenfassung und Ausblick

Im Rahmen dieser Arbeit konnte gezeigt werden, dass sich die verschiedenartigen funktionellen Gruppen des in Baumwollsamens vorkommenden Naturstoffs Gossypol (**1**) auf unterschiedlichste Weise modifizieren lassen. Hierbei stand die Chemo- und Regioselektivität der Reaktionen im Vordergrund, da es von großem Interesse war, ausschließlich die Hydroxygruppen in 1,1'-Position unverändert zu lassen. Die Motivation für dieses Vorhaben lag darin, sich die von der Natur gegebene axial chirale Biarylstruktur von **1** für die Synthese von Liganden für homogene asymmetrische Übergangsmetallkatalysatoren zu Nutze zu machen, die beispielsweise durch die Einführung phosphorhaltiger Gruppen erhalten werden können. Die Intention zur Synthese solcher Liganden und somit zur katalytischen Nutzung des bisher hauptsächlich im pharmazeutischen Kontext untersuchten Baumwollextrakts **1** wurde in dieser Arbeit zum ersten Mal aufgegriffen. Die zum Ziel gesetzte selektive Modifizierung von **1** zur Synthese von dessen 1,1'-Dihydroxyderivaten konnte leider nicht realisiert werden. Es konnten jedoch einige neue teil- und vollgeschützte Gossypol-Derivate (Abb. 5-1), wie das durch edelmetallkatalysierte Hydrierung erhaltene Gossoxol (**18**), dessen Dimethylenacetal **36** und das von dem schon bekannten Apogossypol (**15**) ausgehende Apogossypoltrimethylenacetal (**31**) synthetisiert und vollständig charakterisiert werden.

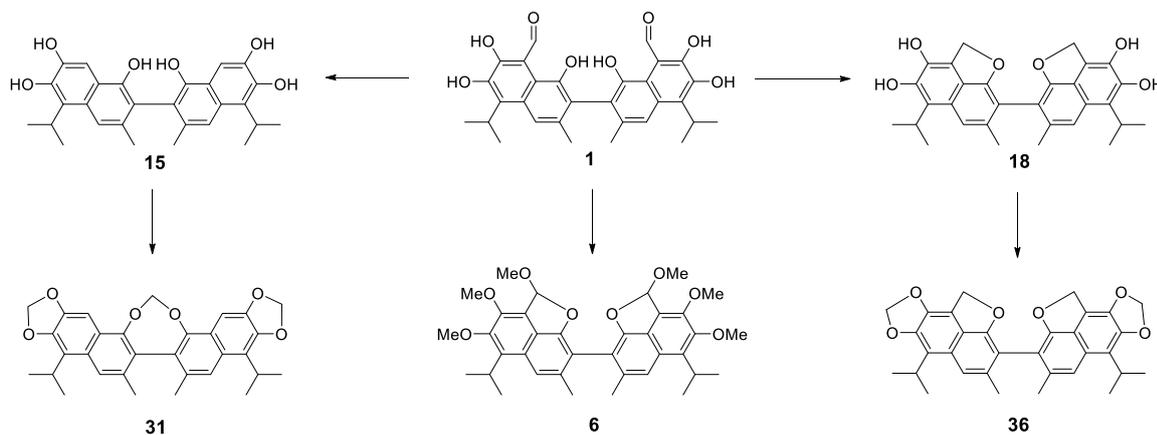


Abbildung 5-1: Einige neue (**18**, **31**, **36**) und schon literaturbekannte (**15**, **6**) Derivate von Gossypol (**1**).

Die Hydrierung von Gossypol (**1**) an geträgerten Edelmetallkatalysatoren stellte einen großen Schwerpunkt dieser Arbeit dar. Es konnte gezeigt werden, dass in Abhängigkeit von der Reaktionstemperatur unterschiedliche Positionen im Molekül hydriert werden. Für die Synthese von Gossoxol (**18**), das schon bei niedrigen Temperaturen gebildet wird und dessen typisches Strukturmerkmal ein cyclischer Ether ist, konnte in Abhängigkeit des verwendeten Lösungsmittels außerdem zwei Reaktionsmechanismen postuliert werden. Bei höheren Temperaturen, hier 170 °C, kommt es ebenfalls zur Formierung dieses cyclischen Ethers, jedoch konnte unter diesen Bedingungen auch die sukzessive Hydrierung der aromatischen C-C-Doppelbindungen beobachtet werden.

Die Acetalisierungsreaktionen zur Bildung der Methylenacetale **31** und **36** wurden optimiert. An **31** wurden zusätzlich Versuche zur selektiven Acetalspaltung durchgeführt. Unter den gewählten Bedingungen waren die Acetalfunktionen jedoch derartig stabil, dass weder die selektive Spaltung der Dioxepin-Einheit, noch die Spaltung der Dioxol-Einheiten bestätigt werden konnte.

Auch Gossoxol-Dimethylenacetal (**36**) stellt eine interessante Zwischenstufe für die Synthese eines Präkursors dar. So wurden in Anlehnung zu bereits synthetisierten 3,3'-Dibromderivaten des Apogossypol-Hexamethylethers (**39**) Versuche zur selektiven Bromierung der 3,3'-Methylgruppen dieser Verbindung durchgeführt. Die Bildung des erwarteten Zielprodukts konnte jedoch nicht bestätigt werden. Die zunächst aussichtsreiche selektive Spaltung mit anschließender Eliminierung bzw. Reduktion der Aldehydgruppen von schon literaturbekannten Gossypol-Etherderivaten (z.B. **6**) führte im Rahmen dieser Arbeit nicht zu den bevorzugten, als Präkursor einsetzbaren Molekülstrukturen. Es konnte jedoch bestätigt werden, dass die edelmetallkatalysierte Reduktion des Gossypol-Hexamethylethers (**6**) mittels Wasserstoff nicht zu der im Übersichtsartikel [Ref. 12] beschriebenen Struktur **7** führt (s. Abb. 1-2), sondern zum cyclischen Ether **8**, der in der Originalliteratur [Ref. 13] als wahrscheinlicheres Reaktionsprodukt postuliert worden ist. Diese Erkenntnisse unterstützen die hier getroffenen Annahmen zum Reaktionsmechanismus der edelmetallkatalysierten Hydrierung von **1** (Kap. 4.2.1.3.).

Da es nicht gelang, einen geeigneten Präkursor, in dem ausschließlich die 1,1'-Hydroxygruppen unverändert vorliegen, zu synthetisieren, wurden zumindest am Beispiel des Apogossypols (**15**) erste Umsetzungen mit phosphorhaltigen Spezies untersucht. Erwartungsgemäß konnte eine selektive Funktionalisierung an diesem Molekül nicht erreicht werden.

Eine sehr große Herausforderung bei der Synthese vieler Gossypol-Derivate stellten neben der schwer steuerbaren Selektivität sowohl die Reproduzierbarkeit der Reaktionen als auch die Isolierung bzw. die Reinigung der erhaltenen Produkte dar. Zahlreiche Reaktionen, die in kleinem Maßstab (0,1 mmol) gute Ausbeuten hervorbrachten, konnten im größeren Maßstab (1 mmol) nicht in erwarteter Qualität reproduziert werden. Dies lag mitunter an der Instabilität der Zwischenprodukte, wie z.B. Apogossypol (**15**), welches sich auch unter inerten Bedingungen nicht länger als zwei Tage lagern ließ, ohne erste Zerfallerscheinungen zu zeigen. Die im Bereich der organischen Synthesechemie standardmäßig zur Isolierung von Reaktionsprodukten eingesetzte Säulenchromatographie führte im Fall der in dieser Arbeit synthetisierten Verbindungen nicht zu zufriedenstellenden Ergebnissen. Mit der präparativen HPLC konnte im späteren Verlauf eine Methode etabliert werden, mit der zumindest kleine Produktmengen von einwandfreier Reinheit isoliert werden konnten, welche jedoch überwiegend für

analytische Zwecke dienen. Die Reinigung der Reaktionsprodukte in größerem Maßstab, um für Folgesynthesen ausreichende Mengen der entsprechenden Produkte zu erhalten, erwies sich als sehr kompliziert. Ein weiterer nicht zu vernachlässigender Fakt ist, dass mehrere Literaturvorschriften zur Synthese von Gossypol-Derivaten teils überhaupt nicht und oftmals nicht in den angegebenen Ausbeuten reproduziert werden konnten. Auch variierten die analytischen Angaben für einige Verbindungen zwischen verschiedenen Referenzen bzw. wichen stark von den in dieser Arbeit ermittelten Daten ab. Hier sind als Beispiel diverse Methylether-Derivate zu nennen. Dieser Umstand spiegelt jedoch gut die schwierige Handhabbarkeit und das komplizierte Reaktionsverhalten des Naturstoffs Gossypol (**1**) wider.

Für zukünftige Untersuchungen zur Synthese von auf Gossypol (**1**) basierenden Präkursoren könnte vor allem die Spaltung der cyclischen Etherfunktion von Verbindung **36** eine attraktive Variante darstellen. Dies gilt auch für weitere, bisher nicht synthetisierte Acetale oder Ketale von Gossoxol (**18**). Die Hydrogenolyse der Hydroxygruppen in 6,6',7,7'-Position konnte im Rahmen dieser Arbeit zwar nicht umgesetzt werden, bietet aber unter Verwendung anderer Syntheserouten trotzdem eine interessante Möglichkeit zur Defunktionalisierung des Moleküls. Ausgehend von Apogossypol (**15**) kann es durch die Verwendung anderer Schutzgruppen unter Umständen gelingen, selektiv nur die catecholartigen Hydroxygruppen (6,6',7,7') zu schützen. Auch hier ist jedoch eine statistische Verteilung von Produkten unterschiedlicher Schützungsgrade zu erwarten. Obwohl durch die Untersuchungen im Rahmen dieser Arbeit die Eignung von Gossypol (**1**) als Ausgangsstoff für die Synthese von Liganden für homogene asymmetrische Übergangsmetallkatalysatoren noch nicht bewiesen werden konnte, stellt es trotz allem ein Molekül von sehr interessanter Struktur dar. Die tiefgründige Analyse weiterer geeigneter Synthesemethoden für die selektive Modifizierung dieses Naturstoffs könnte schließlich doch zu Präkursoren führen, die sich für die Ligandensynthese eignen.

6. Literaturverzeichnis

- [1] A. Raschka, M. Carus, in „Ökologische Innovationspolitik – mehr Ressourceneffizienz und Klimaschutz durch nachhaltige stoffliche Nutzung von Biomasse“, nova-Institut GmbH, Hürth, **2011**.
- [2] <http://www.fao.org/faostat/en/#data/QC>, **19.07.2019**.
- [3] C. Li, T. Zhao, C. Li, L. Mei, E. Yu, Y. Dong, J. Chen, S. Zhu, *Food Chem.* **2017**, *221*, 990-996.
- [4] G. Bringmann, C. Günther, M. Ochse, O. Schupp, S. Tasler, in *Fortschritte der Chemie organischer Naturstoffe / Progress in the Chemistry of Organic Natural Products* (Eds.: G. Bringmann, C. Günther, M. Ochse, O. Schupp, S. Tasler, W. Herz, H. Falk, G. W. Kirby, R. E. Moore), Springer Vienna, Wien, **2001**, 1-249.
- [5] G. Bringmann, A. J. Price Mortimer, P. A. Keller, M. J. Gresser, J. Garner, M. Breuning, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 5518-5563.
- [6] M. McCarthy, P. J. Guiry, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 3809-3844.
- [7] A. Miyashita, A. Yasuda, H. Takaya, K. Toriumi, T. Ito, T. Souchi, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 7932-7934.
- [8] R. Noyori, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2008-2022.
- [9] M. Bartoszek, M. Beller, J. Deutsch, M. Klawonn, A. Koeckritz, N. Nemati, A. Pews-Davtyan, *Tetrahedron* **2008**, *64*, 1316-1322.
- [10] J. Bao, W. D. Wulff, A. L. Rheingold, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 3814-3815.
- [11] J. Bao, W. D. Wulff, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 3321-3324.
- [12] J. A. Kenar, *J. Am. Oil Chem. Soc.* **2006**, *83*, 269-302.
- [13] R. Adams, W. R. Dial, *J. Am. Chem. Soc.* **1939**, *61*, 2077-2082.
- [14] W. A. Withers, F. E. Carruth, *Science* **1915**, *41*, 324-324.
- [15] W. A. Withers, F. E. Carruth, *J. Agric. Res.* **1915**, *5*, 261-288.
- [16] E. W. Schwartz, C. L. Alsberg, *J. Agric. Res.* **1924**, *28*, 173-189.
- [17] J. Longmore, *J. Soc. Chem. Ind., London* **1886**, *5*, 200-206.
- [18] L. Marchlewski, *J. Prakt. Chem.* **1899**, *60*, 84-90.
- [19] K. N. Campbell, R. C. Morris, R. Adams, *J. Am. Chem. Soc.* **1937**, *59*, 1723-1728.
- [20] R. F. Miller, D. J. Butterbaugh, R. Adams, *J. Am. Chem. Soc.* **1937**, *59*, 1729-1731.
- [21] R. C. Morris, R. Adams, *J. Am. Chem. Soc.* **1937**, *59*, 1731-1735.
- [22] R. F. Miller, R. Adams, *J. Am. Chem. Soc.* **1937**, *59*, 1736-1738.
- [23] R. Adams, C. C. Price, W. R. Dial, *J. Am. Chem. Soc.* **1938**, *60*, 2158-2160.
- [24] R. Adams, B. S. Friedman, C. C. Price, R. C. Morris, E. C. Kirkpatrick, *J. Am. Chem. Soc.* **1938**, *60*, 2160-2162.
- [25] R. Adams, T. A. Geissman, *J. Am. Chem. Soc.* **1938**, *60*, 2163-2166.
- [26] R. Adams, T. A. Geissman, *J. Am. Chem. Soc.* **1938**, *60*, 2166-2170.
- [27] R. Adams, R. C. Morris, E. C. Kirkpatrick, *J. Am. Chem. Soc.* **1938**, *60*, 2170-2174.
- [28] R. Adams, D. J. Butterbaugh, *J. Am. Chem. Soc.* **1938**, *60*, 2174-2180.
- [29] R. Adams, E. C. Kirkpatrick, *J. Am. Chem. Soc.* **1938**, *60*, 2180-2184.
- [30] R. Adams, T. A. Geissman, *J. Am. Chem. Soc.* **1938**, *60*, 2184-2188.
- [31] R. Adams, R. C. Morris, *J. Am. Chem. Soc.* **1938**, *60*, 2188-2190.
- [32] R. Adams, R. C. Morris, D. J. Butterbaugh, E. C. Kirkpatrick, *J. Am. Chem. Soc.* **1938**, *60*, 2191-2193.
- [33] R. Adams, R. C. Morris, T. A. Geissman, D. J. Butterbaugh, E. C. Kirkpatrick, *J. Am. Chem. Soc.* **1938**, *60*, 2193-2204.

-
- [34] R. Adams, T. A. Geissman, R. C. Morris, *J. Am. Chem. Soc.* **1938**, *60*, 2967-2970.
- [35] R. Adams, T. A. Geissman, R. C. Morris, *J. Am. Chem. Soc.* **1939**, *61*, 3601-3601.
- [36] R. Adams, M. Hunt, R. C. Morris, *J. Am. Chem. Soc.* **1938**, *60*, 2972-2974.
- [37] R. Adams, M. Hunt, *J. Am. Chem. Soc.* **1939**, *61*, 1132-1133.
- [38] R. Adams, M. Hunt, B. R. Baker, *J. Am. Chem. Soc.* **1939**, *61*, 1134-1137.
- [39] R. Adams, B. R. Baker, *J. Am. Chem. Soc.* **1939**, *61*, 1138-1142.
- [40] R. Adams, T. A. Geissman, *J. Am. Chem. Soc.* **1939**, *61*, 2083-2089.
- [41] R. Adams, T. A. Geissman, B. R. Baker, H. M. Teeter, *J. Am. Chem. Soc.* **1941**, *63*, 528-534.
- [42] R. Adams, B. R. Baker, *J. Am. Chem. Soc.* **1941**, *63*, 535-537.
- [43] R. Adams, T. A. Geissman, W. R. Dial, J. T. Fitzpatrick, *J. Am. Chem. Soc.* **1941**, *63*, 2439-2441.
- [44] J. D. Edwards, *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, *80*, 3798-3799.
- [45] E. M. Vermel, S. A. Kruglyak, *Vopr. Onkol.* **1962**, *8*, 9-17.
- [46] N. C. G. o. M. Fertility, *Chin. Med. J. (Engl.)* **1978**, *4*, 417-428.
- [47] S.-Z. Qian, Z.-G. Wang, *Annu. Rev. Pharmacool. Toxicol.* **1984**, *24*, 329-360.
- [48] E. M. Coutinho, *Contraception* **2002**, *65*, 259-263.
- [49] G. M. Waites, C. Wang, P. D. Griffin, *Int. J. Androl.* **1998**, *21*, 8-12.
- [50] R. E. Royer, L. M. Deck, N. M. Campos, L. A. Hunsaker, D. L. Vanderjagt, *J. Med. Chem.* **1986**, *29*, 1799-1801.
- [51] L. M. Deck, D. L. Vanderjagt, R. E. Royer, *J. Med. Chem.* **1991**, *34*, 3301-3305.
- [52] R. E. Royer, L. M. Deck, T. J. Vander Jagt, F. J. Martinez, R. G. Mills, S. A. Young, D. L. Vander Jagt, *J. Med. Chem.* **1995**, *38*, 2427-2432.
- [53] G. P. Tuszyński, G. Cossu, *Cancer Res.* **1984**, *44*, 768-771.
- [54] E. E. Montamat, C. Burgos, N. M. Gerez de Burgos, L. E. Rovai, A. Blanco, E. L. Segura, *Science* **1982**, *218*, 288-289.
- [55] CreativeQuantum GmbH, www.creative-quantum.eu.
- [56] M. P. Checinski, Creative Quantum **2015**, p. PBE0D3(BJ)/def2SVP.
- [57] D. L. Vander Jagt, L. M. Deck, R. E. Royer, *Curr. Med. Chem.* **2000**, *7*, 479-498.
- [58] R. Adams, T. A. Geissmann, J. D. Edwards Jr., *Chem. Rev.* **1960**, *60*, 555-574.
- [59] N. D. Abdullaev, A. A. Tyshchenko, I. P. Nazarova, N. T. Ulchenko, M. R. Yagudaev, A. I. Glushenkova, *Khim. Prir. Soedin.* **1990**, 166-177.
- [60] B. Brzezinski, J. Olejnik, S. Paszyc, *J. Mol. Struct.* **1990**, *239*, 23-31.
- [61] B. Marciniak, G. Schroeder, H. Kozubek, B. Brzezinski, *J. Chem. Soc. Perk. Trans. 2* **1991**, 1359-1362.
- [62] B. Brzezinski, J. Olejnik, S. Paszyc, T. F. Aripov, *J. Mol. Struct.* **1990**, *220*, 261-268.
- [63] N. I. Baram, A. I. Ismailov, F. G. Kamaev, V. B. Leont'ev, *Chem. Nat. Compd.* **1976**, *12*, 221-224.
- [64] B. Brycki, B. Brzezinski, B. Marciniak, S. Paszyc, *Spectrosc. Lett.* **1991**, *24*, 509-518.
- [65] S. A. Matlin, R. H. Zho, D. E. Games, E. D. Ramsey, *J. Liq. Chromatogr.* **1989**, *12*, 1485-1496.
- [66] I. P. Nazarova, N. T. Ul'chenko, I. N. Zaborskaya, A. I. Glushenkova, *Chem. Nat. Compd.* **1988**, *24*, 504-505.
- [67] B. T. Ibragimov, S. A. Talipov, T. F. Aripov, B. Dadaboev, A. S. Sadykov, *Chem. Nat. Compd.* **1985**, *21*, 799-800.
- [68] S. A. Talipov, B. T. Ibragimov, G. B. Nazarov, T. F. Aripov, A. S. Sadykov, *Chem. Nat. Compd.* **1985**, *21*, 797-798.
-

- [69] S. A. Talipov, B. T. Ibragimov, B. N. Dadaboev, T. F. Aripov, A. S. Sadykov, *Chem. Nat. Compd.* **1986**, *22*, 108-109.
- [70] S. C. Datta, V. V. S. Murti, T. R. Sheshadri, *Indian J. Chem., Sect. B: Org. Chem. Incl. Med. Chem.* **1972**, *10*, 263-266.
- [71] Q. B. Cass, E. Tiritan, S. A. Matlin, E. C. Freire, *Phytochemistry* **1991**, *30*, 2655-2657.
- [72] T. J. King, L. B. de Silva, *Tetrahedron Lett.* **1968**, *9*, 261-263.
- [73] J. W. Jaroszewski, T. Stromhansen, L. L. Hansen, *Chirality* **1992**, *4*, 216-221.
- [74] S. A. Matlin, A. Belenguer, R. G. Tyson, A. N. Brookes, *J. High. Resolut. Chromatogr.* **1987**, *10*, 86-91.
- [75] A. Behr, *Angewandte homogene Katalyse*, WILEY-VCH Verlag Weinheim, **2008**.
- [76] J. R. Anderson, M. Boudart, *Catalysis - Science and Technology*, Springer, Berlin, **1981**.
- [77] J. Hagen, *Technische Chemie*, VCH-Verlag, Weinheim, **1996**.
- [78] U. Hanefeld, L. Lefferts, *Catalysis - An integrated Textbook for Students*, Wiley-VCH Verlag, Weinheim, **2018**.
- [79] L. Cervený, *Catalytic Hydrogenation*, Elsevier, Amsterdam, **1986**.
- [80] P. N. Rylander, *Catalytic Hydrogenation over Platinum Metals*, Academic Press, New York, **1967**.
- [81] <https://www.nobelprize.org/prizes/chemistry/1912/sabatier/facts/>, **19.07.2019**.
- [82] K. Weissermel, H.-J. Arpe, *Industrial Organic Chemistry*, Wiley-VCH, Weinheim, **2003**.
- [83] H.-U. Blaser, C. Malan, B. Pugin, F. Spindler, H. Steiner, M. Studer, *Adv. Synth. Catal.* **2003**, *345*, 103-151.
- [84] P. Kripylo, K.-P. Wendlandt, F. Vogt, *Heterogene Katalyse in der chemischen Technik*, Dt. Verlag für Grundstoffindustrie, Stuttgart, **1993**.
- [85] J. A. Osborn, F. H. Jardine, J. F. Young, G. Wilkinson, *J. Chem. Soc. A* **1966**, 1711-1732.
- [86] V. S. Shende, V. B. Saptal, B. M. Bhanage, *Chem. Rec.* **2019**, *19*, 2022-2043.
- [87] B. König, H. Butenschön, *Organische Chemie*, Wiley-VCH, Weinheim, **2007**.
- [88] P. J. Kociński, *Protecting Groups*, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, **2005**.
- [89] M. Schelhaas, H. Waldmann, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 2192-2219.
- [90] H. Friebolin, *Ein- und zweidimensionale NMR-Spektroskopie. Eine Einführung, Vol. 5. Aufl.*, Wiley-VCH, Weinheim, **2013**.
- [91] E. Breitmaier, *Vom NMR-Spektrum zur Strukturformel organischer Verbindungen, Vol. 3. Aufl.*, Wiley-VCH, Weinheim, **2005**.
- [92] H. Budzikiewicz, M. Schäfer, *Massenspektrometrie - Eine Einführung*, 6. Ed., Wiley-VCH, Weinheim, **2012**.
- [93] R. J. Gritter, J. M. Bobbitt, A. E. Schwarting, *Einführung in die Chromatographie*, Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, **1987**.
- [94] K. L. Ziyayev, F. G. Kamaev, N. I. Baram, L. Biktimirov, A. I. Ismailov, *Chem. Nat. Compd.* **1997**, *33*, 545-547.
- [95] G. D. Zhu, D. H. Chen, J. H. Huang, F. K. Liu, C. S. Chi, *J. Fluor. Chem.* **1989**, *42*, 279-286.
- [96] W. Qingmin, L. Ling, I. Yuxiu, W. Ziwen, L. Yongqiang, CN105884634 (A), **2016**.
- [97] S. A. Talipov, A. A. Mamadrakhimov, Z. G. Tiljakov, M. K. Dowd, B. T. Ibragimov, M. T. Xonkeldieva, *J. Am. Oil Chem. Soc.* **2009**, *86*, 207-213.
- [98] F. Shirini, N. G. Khaligh, S. Akbari-Dadamahaleh, *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2012**, *365*, 15-23.

-
- [99] G. D. Zhu, D. H. Chen, J. H. Huang, C. S. Chi, F. K. Liu, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 2316-2320.
- [100] F. E. Carruth, *J. Am. Chem. Soc.* **1918**, *40*, 647-663.
- [101] N. I. Baram, A. I. Ismailov, *Chem. Nat. Compd.* **1993**, *29*, 275-287.
- [102] N. Kunesch, M. P. Barbier, A. Dalkafouki, J. E. Poisson, *Ann. Pharm. Fr.* **1990**, *48*, 1-6.
- [103] O. Gonzalez Correa, H. M. Cappi, M. Salem, C. Staffa, *J. Am. Oil Chem. Soc.* **1966**, *43*, 678-680.
- [104] S. A. Matlin, R. Zhou, *J. High. Resolut. Chromatogr.* **1984**, *7*, 629-631.
- [105] V. Razakantoanina, N. K. P. Phung, G. Jaureguiberry, *Parasitol. Res.* **2000**, *86*, 665-668.
- [106] E. P. Clark, *J. Biol. Chem.* **1928**, *78*, 159-166.
- [107] F. Di Meo, V. Lemaur, J. Cornil, R. Lazzaroni, J.-L. Duroux, Y. Olivier, P. Trouillas, *J. Phys. Chem. A* **2013**, *117*, 2082-2092.
- [108] V. T. Dao, C. Gaspard, M. Mayer, G. H. Werner, S. N. Nguyen, R. J. Michelot, *Eur. J. Med. Chem.* **2000**, *35*, 805-813.
- [109] D. A. Shirley, W. C. Sheehan, *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, *77*, 4606-4608.
- [110] L. Schmid, S. Margulies, *Monatsh. Chem.* **1935**, *65*, 391-398.
- [111] V. T. Dao, M. K. Dowd, C. Gaspard, M. T. Martin, J. Hemez, O. Laprevote, M. Mayer, R. J. Michelot, *Bioorg. Med. Chem.* **2003**, *11*, 2001-2006.
- [112] S. A. Martlin, R. H. Zhou, D. E. Games, A. Jones, E. D. Ramsey, *J. High. Resolut. Chromatogr.* **1984**, *7*, 196-202.
- [113] F. Malz, H. Jancke, *J. Pharm. Biomed. Anal.* **2005**, *38*, 813-823.
- [114] G. Gao, S. Du, Y. Yang, X. Lei, H. Huang, M. Chang, *Molecules* **2018**, *23*, 2207.
- [115] Y. Guan, Z. Ding, W. D. Wulff, *Chem. - Eur. J.* **2013**, *19*, 15565-15571.
- [116] R. C. Morris, R. Adams, *J. Am. Chem. Soc.* **1937**, *59*, 1731-1735.
- [117] H. Black, *The Preparation and Reactions of Diazomethane, Vol. 16*, **1983**.
- [118] T. Aoyama, S. Terasawa, K. Sudo, T. Shioiri, *Chem. Pharm. Bull.* **1984**, *32*, 3759-3760.
- [119] K. N. Campbell, P. F. Hopper, B. K. Campbell, *J. Org. Chem.* **1951**, *16*, 1736-1741.
- [120] K. Ogura, G.-i. Tsuchihashi, *Tetrahedron Lett.* **1971**, *12*, 3151-3154.
- [121] G. Schill, E. Logemann, *Chem. Ber.* **1973**, *106*, 2910-2917.
- [122] M. Stephan, B. Zupančič, B. Mohar, *Tetrahedron* **2011**, *67*, 6308-6315.
- [123] P. C. Meltzer, M. McPhee, B. K. Madras, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, *13*, 4133-4137.
- [124] W. Bradley, R. Robinson, G. Schwarzenbach, *J. Chem. Soc.* **1930**, 793-817.
- [125] V. A. Soloshonok, H. Ueki, *Synthesis* **2008**, *2008*, 693-695.
- [126] W. Bonthron, J. W. Cornforth, *J. Chem. Soc. C* **1969**, 1202-1204.
- [127] M. Karlsen, H. Liu, T. Berg, J. E. Johansen, B. H. Hoff, *J. Labelled Compd. Radiopharm.* **2014**, *57*, 378-387.
- [128] M. G. Cabiddu, E. Cadoni, S. De Montis, C. Fattuoni, S. Melis, M. Usai, *Tetrahedron* **2003**, *59*, 4383-4387.
- [129] P. Castillo, J. C. Rodriguez-Ubis, F. Rodriguez, *Synthesis* **1986**, *1986*, 839-840.
- [130] F. Dallacker, R. Morcinek, A. Rabie, *Z. Naturforsch. B* **1979**, *34* 1434-1442.
- [131] S. Bengtsson, T. Hoegberg, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 4549-4553.
- [132] L. Nilsson, A. Larsson, A. Begum, I. Iakovleva, M. Carlsson, K. Brännström, A. E. Sauer-Eriksson, A. Olofsson, *PLOS ONE* **2016**, *11*, e0153112.
- [133] N.-G. Li, J.-X. Wang, X.-R. Liu, C.-J. Lin, Q.-D. You, Q.-L. Guo, *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 6586-6589.
-

- [134] K.-S. Masters, S. Bräse, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 866-869.
- [135] R. Adams, R. Morris, E. Kirkpatrick, *J. Am. Chem. Soc.* **1938**, *60*, 3099-3099.
- [136] M. Ostermeier, B. Brunner, C. Korff, G. Helmchen, *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 3453-3459.
- [137] T. König, W. D. Habicher, U. Hähner, J. Pionteck, C. Rüger, K. Schwetlick, *J. Prakt. Chem.* **1992**, *334*, 333-349.
- [138] B. H. G. Swennenhuis, R. Chen, P. W. N. M. van Leeuwen, J. G. de Vries, P. C. J. Kamer, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 989-992.
- [139] W. Kuchen, H. F. Mahler, *Phosphorus Sulfur Relat. Elem.* **1980**, *8*, 139-145.
- [140] W. C. Corbin, K. M. Mai, J. L. Freeman, S. D. Hastings, G. M. Gray, *Inorg. Chim. Acta* **2013**, *407*, 223-230.
- [141] D. J. St-Cyr, M. S. T. Morin, F. Bélanger-Gariépy, B. A. Arndtsen, E. H. Krenske, K. N. Houk, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 4261-4273.
- [142] K. Ruhland, E. Herdtweck, *J. Organomet. Chem.* **2005**, *690*, 5215-5236.
- [143] I. O. Koshevoy, Y.-C. Chang, Y.-A. Chen, A. J. Karttunen, E. V. Grachova, S. P. Tunik, J. Jänis, T. A. Pakkanen, P.-T. Chou, *Organometallics* **2014**, *33*, 2363-2371.
- [144] <https://www.chem.wisc.edu/areas/reich/nmr/11-p-data.htm>, **03.07.19**.
- [145] V. I. Maslennikova, R. V. Merkulov, M. V. Dyagileva, L. K. Vasyanina, K. A. Lyssenko, M. Y. Antipin, D. Weber, I. Bauer, W. D. Habicher, E. E. Nifantsev, *Tetrahedron* **2003**, *59*, 1753-1761.
- [146] O. Artyushin, I. Odinet, E. Goryunov, I. Fedyanin, K. Lyssenko, T. Mastryukova, G.-V. Rösenthaller, T. Kégl, G. Keglevich, L. Kollár, *J. Organomet. Chem.* **2006**, *691*, 5547-5559.
- [147] A. Skowrońska, J. Mikołajczak, J. Michalski, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1975**, 791-792.

7. Anhang

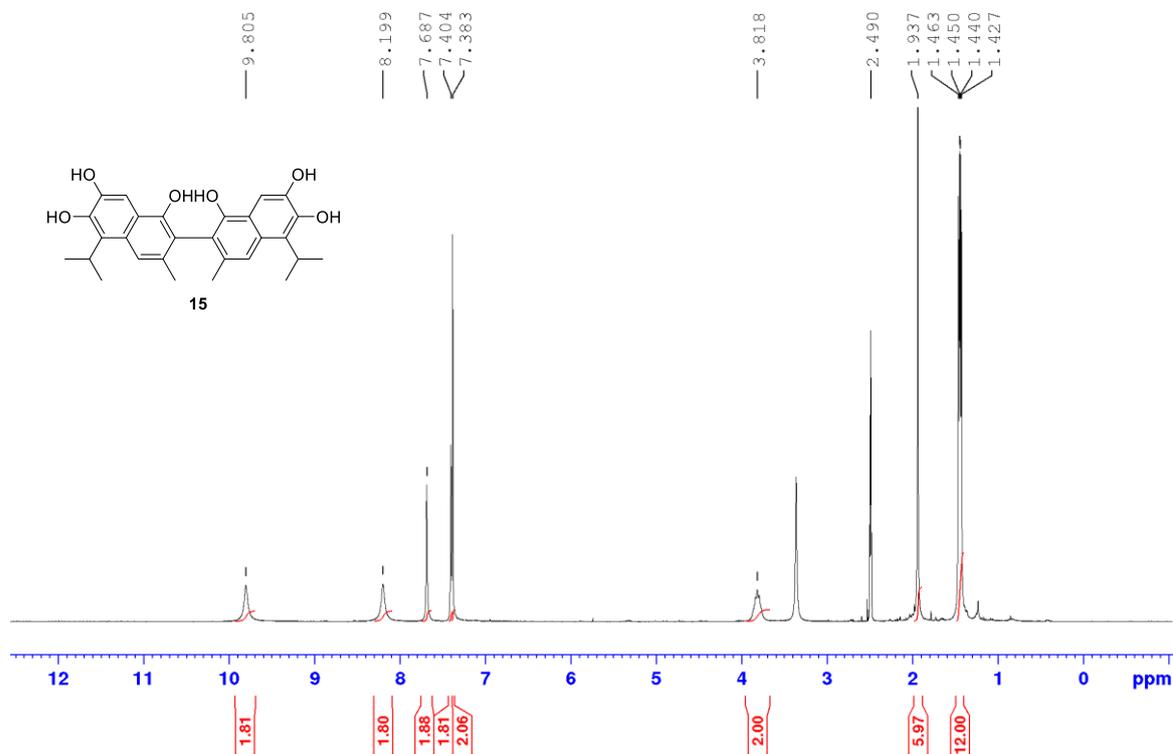
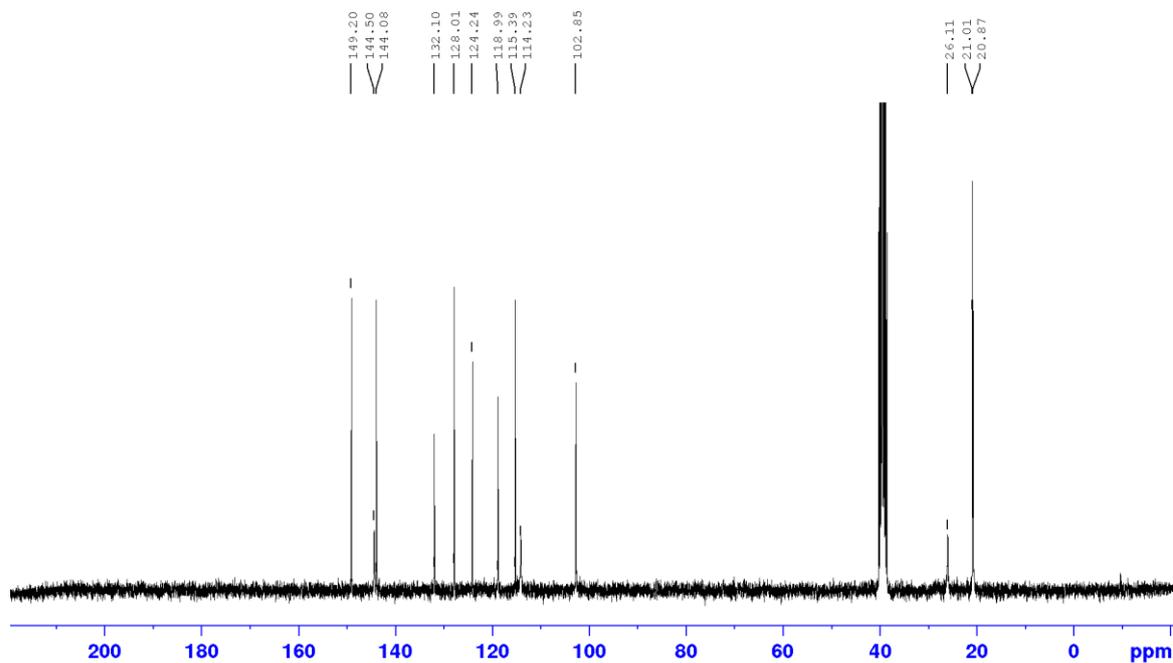
7.1. Abkürzungs- und Formelverzeichnis

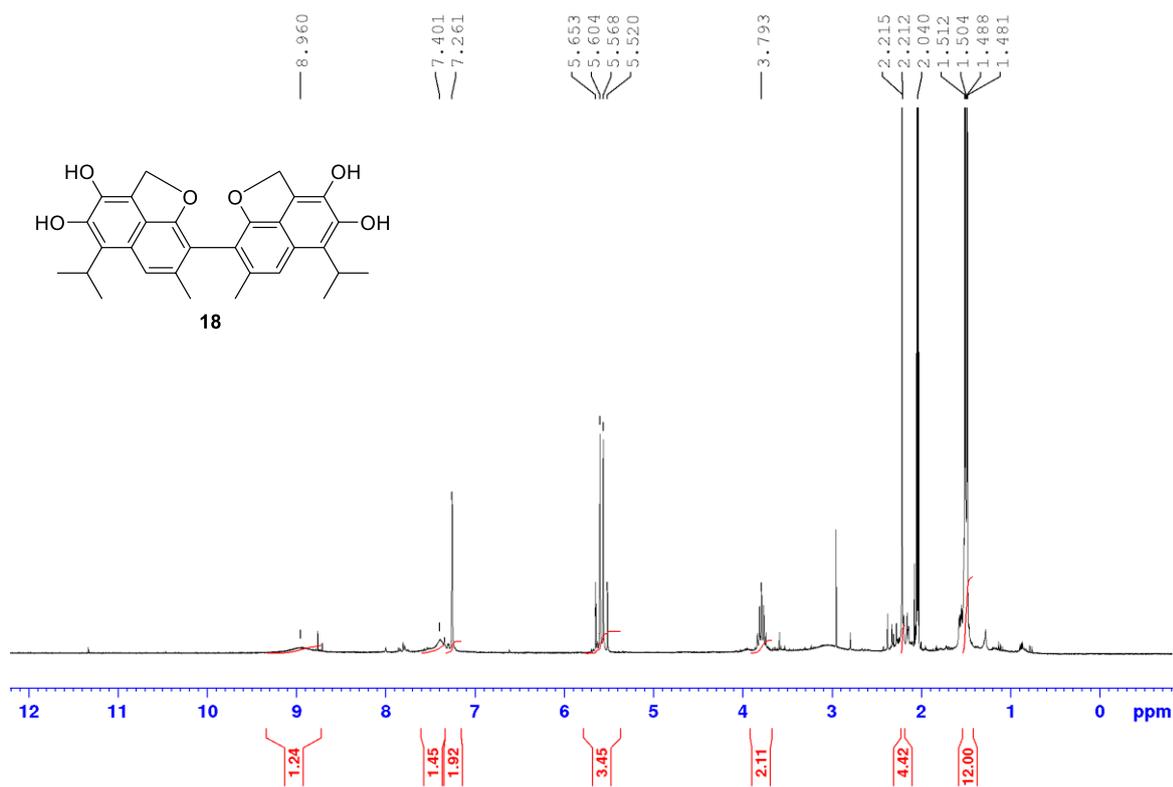
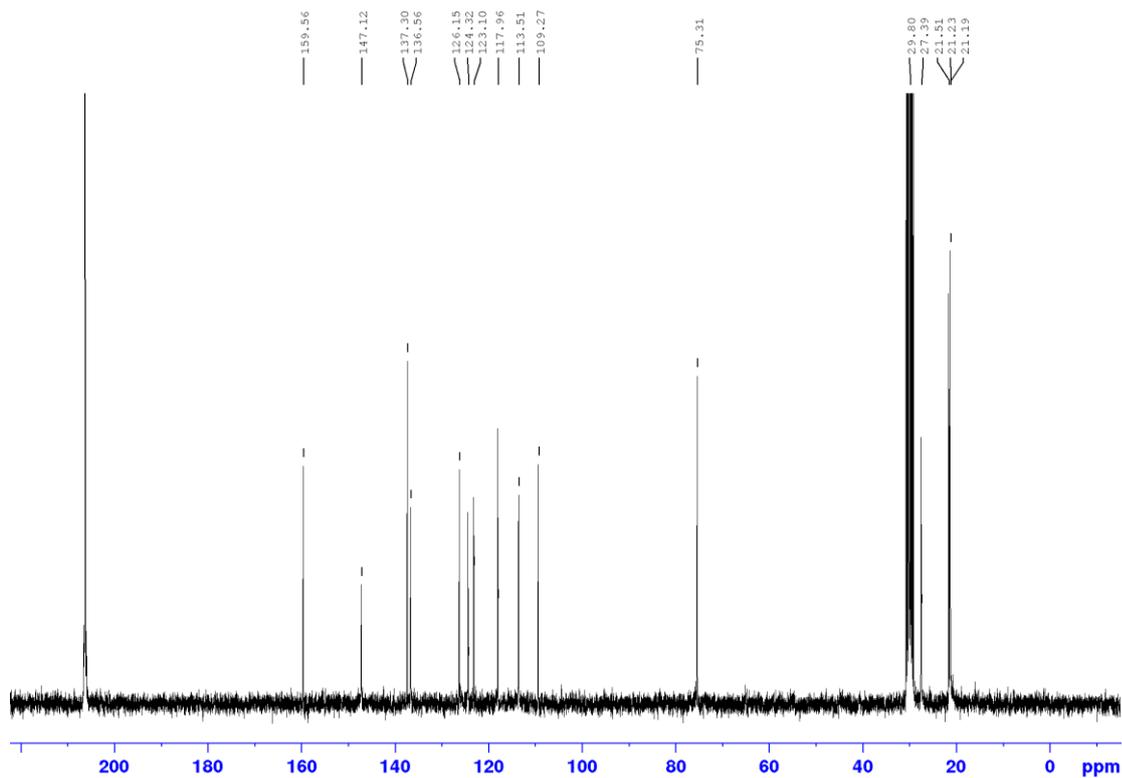
Abkürzung/Symbol	Bedeutung
Abb.	Abbildung
ATR	<i>attenuated total reflection</i>
Äq.	Äquivalent
BINOL	1,1'-Bi-2-naphthol
BINAP	2,2'-Bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl
°C	Grad Celsius
°	Grad (Winkelmaß)
δ	chemische Verschiebung
d	Dublett
D	Deuterium
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en
DMF	Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
DMSO-d ₆	deuteriertes Dimethylsulfoxid
D ₂ O	deuteriertes Wasser
EA	Elementaranalyse
ESI	Elektronspray-Ionisation
et al.	<i>et alii/et aliae</i>
etc.	<i>et cetera</i>
h	Stunde
HMPA	Hexamethylphosphorsäuretriamid
Hz	Hertz
IR	Infrarotspektroskopie
<i>J</i>	Kopplungskonstante
Kat.	Katalysator
M	molare Masse
m	Multipllett [NMR]
m	<i>medium</i> [IR]
<i>m/z</i>	Masse/Ladungs-Verhältnis [MS]
MeCN	Acetonitril
Mio.	Millionen
MS/ESI	Massenspektrometrie mit Elektronensprayionisation
NMR	nuclear magnetic resonance, Kernspinresonanz
<i>n</i> -Buli	<i>n</i> -Butyllithium
p	Druck

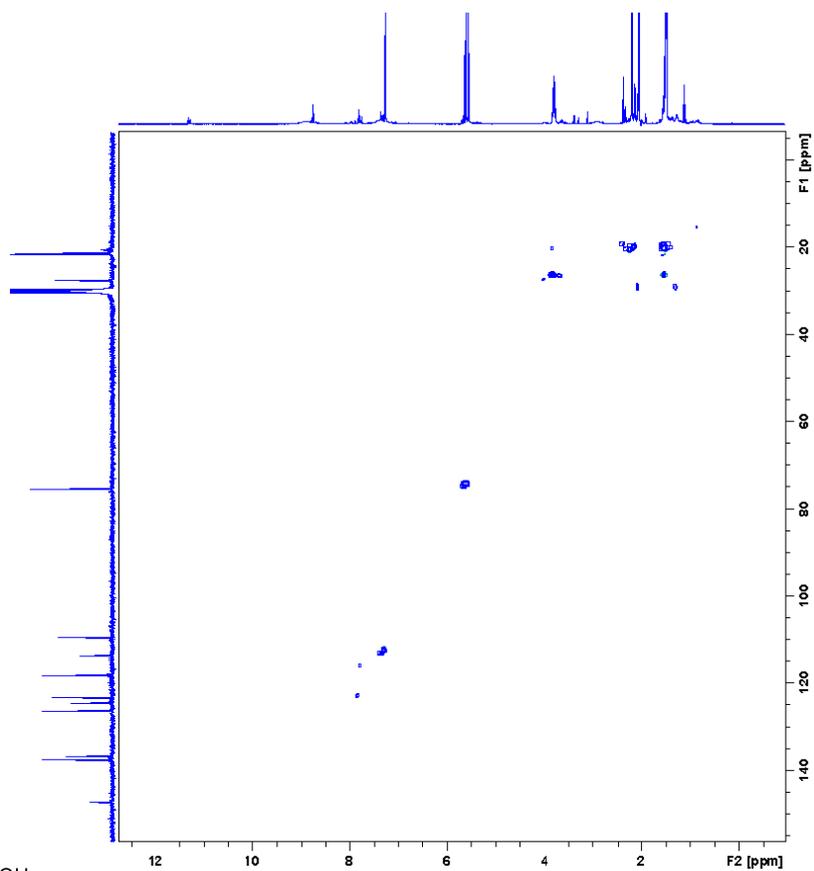
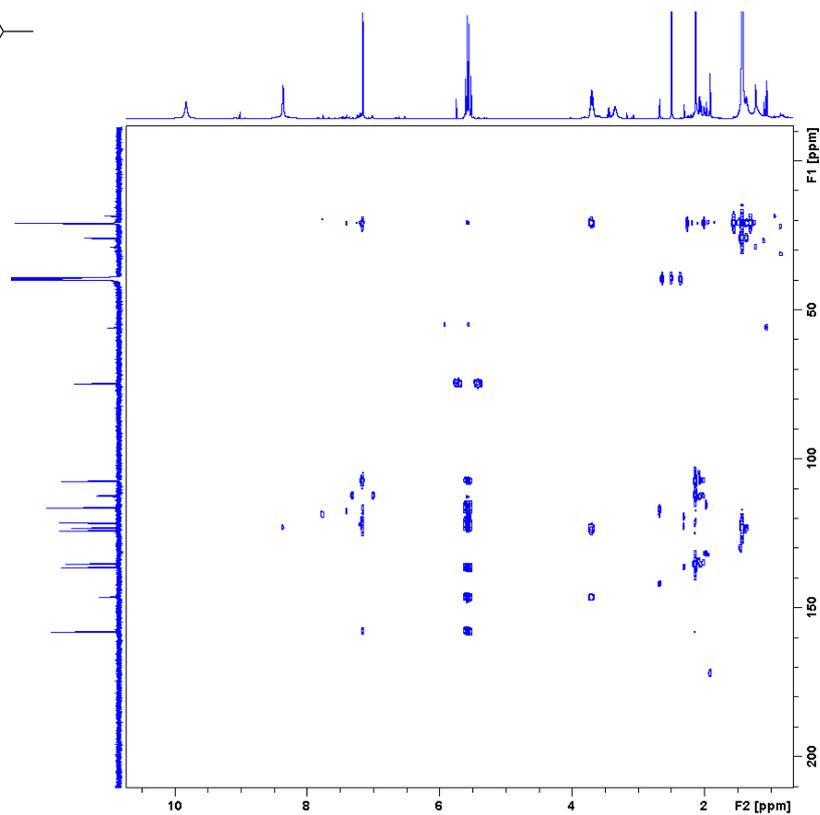
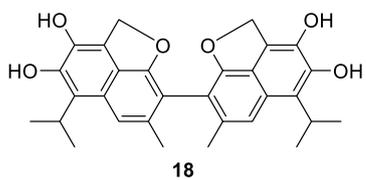
7. Anhang

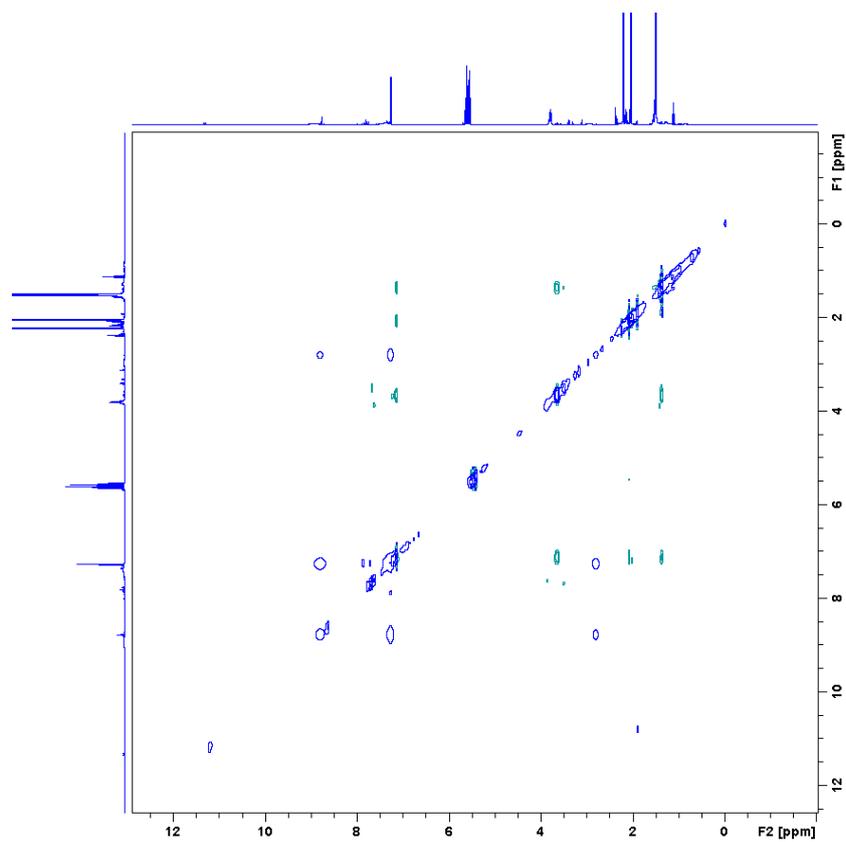
Abkürzung/Symbol	Bedeutung
<i>p</i>	para
ppm	Parts per million
rpm	rounds per minute, Umdrehungen pro Minute
RT	Raumtemperatur
s	Singulett
T	Temperatur
t	Triplett [NMR]
t	Zeit
V	Volumen
VANOL	3,3'-Diphenyl-2,2'-bi-1-naphthalol
VAPOL	2,2'-Diphenyl-(4-biphenanthrol)
w	<i>weak</i> [IR]
z.B.	zum Beispiel
ν	Wellenzahl

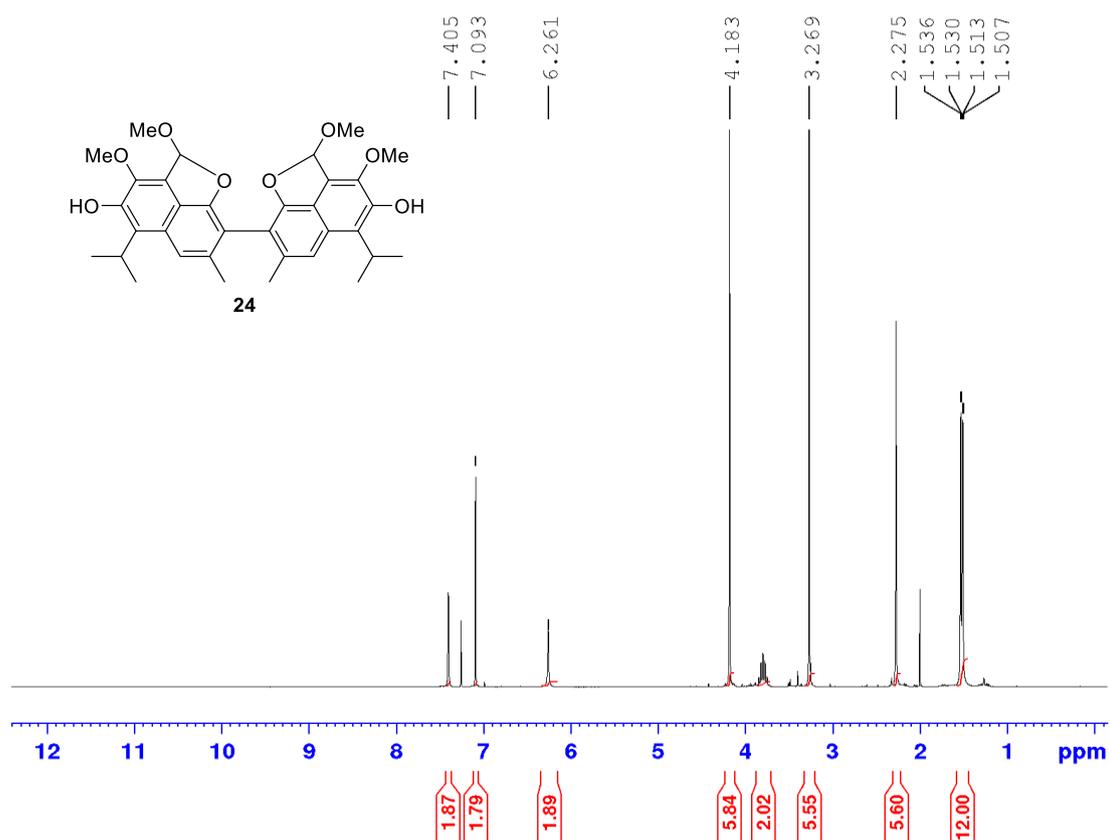
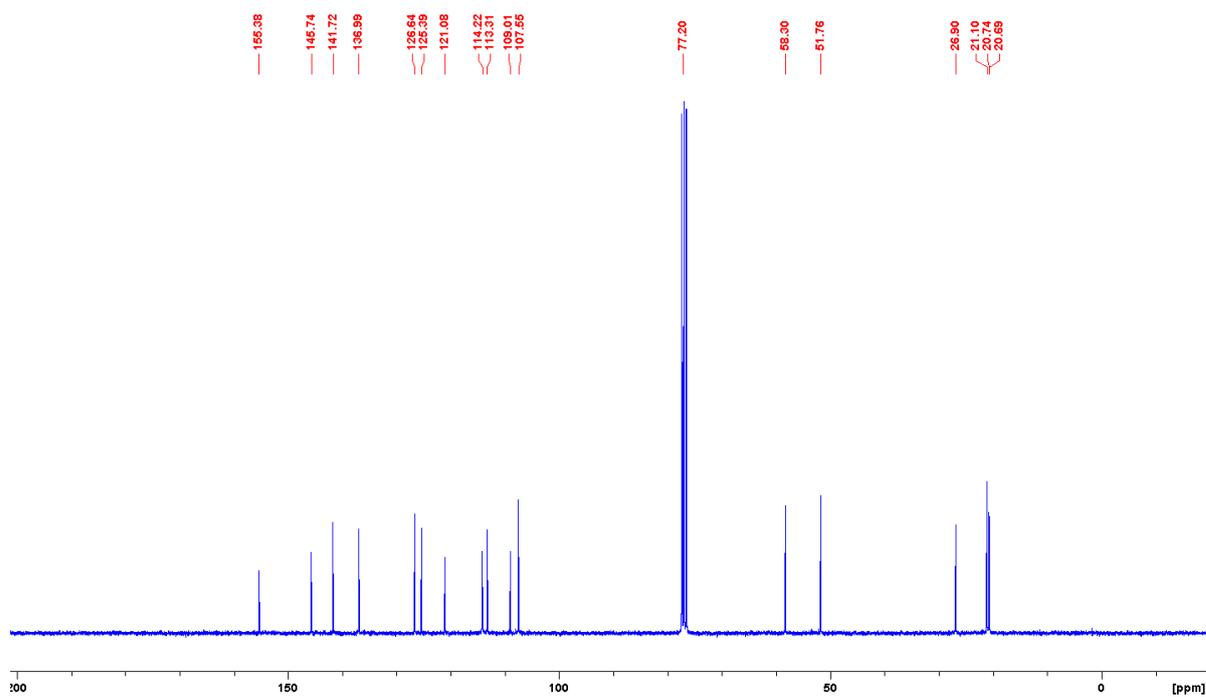
7.2. NMR-Spektren

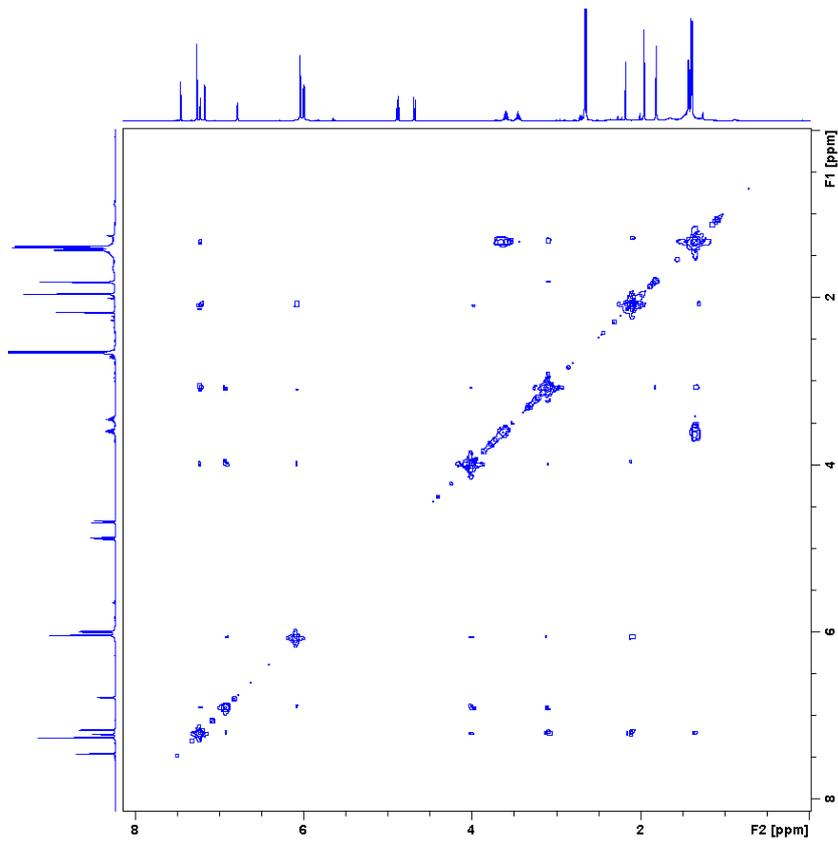
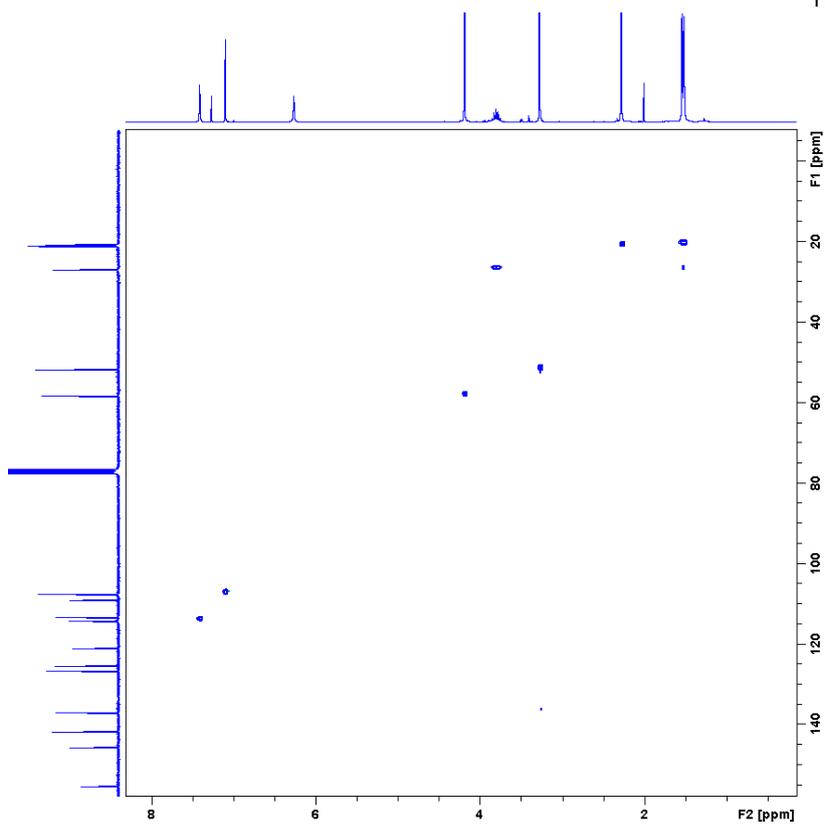
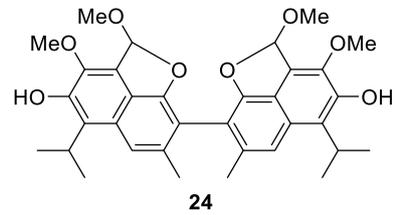
Apogossypol (**15**)Abbildung 7-1: ¹H-NMR-Spektrum von **15** in DMSO-d₆.Abbildung 7-2: ¹³C-NMR-Spektrum von **15** in DMSO-d₆.

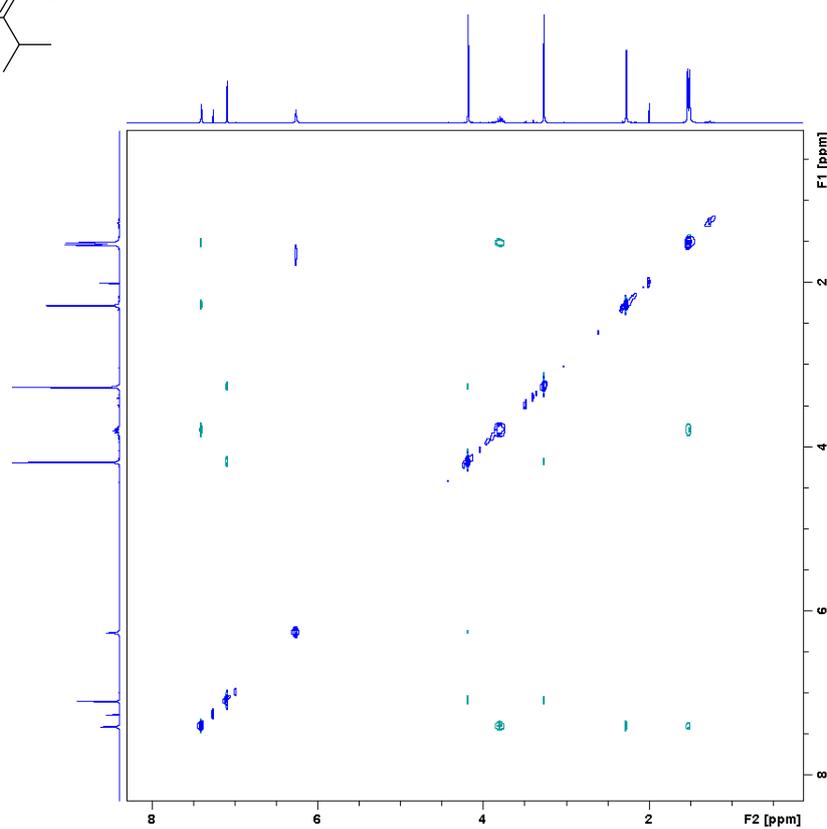
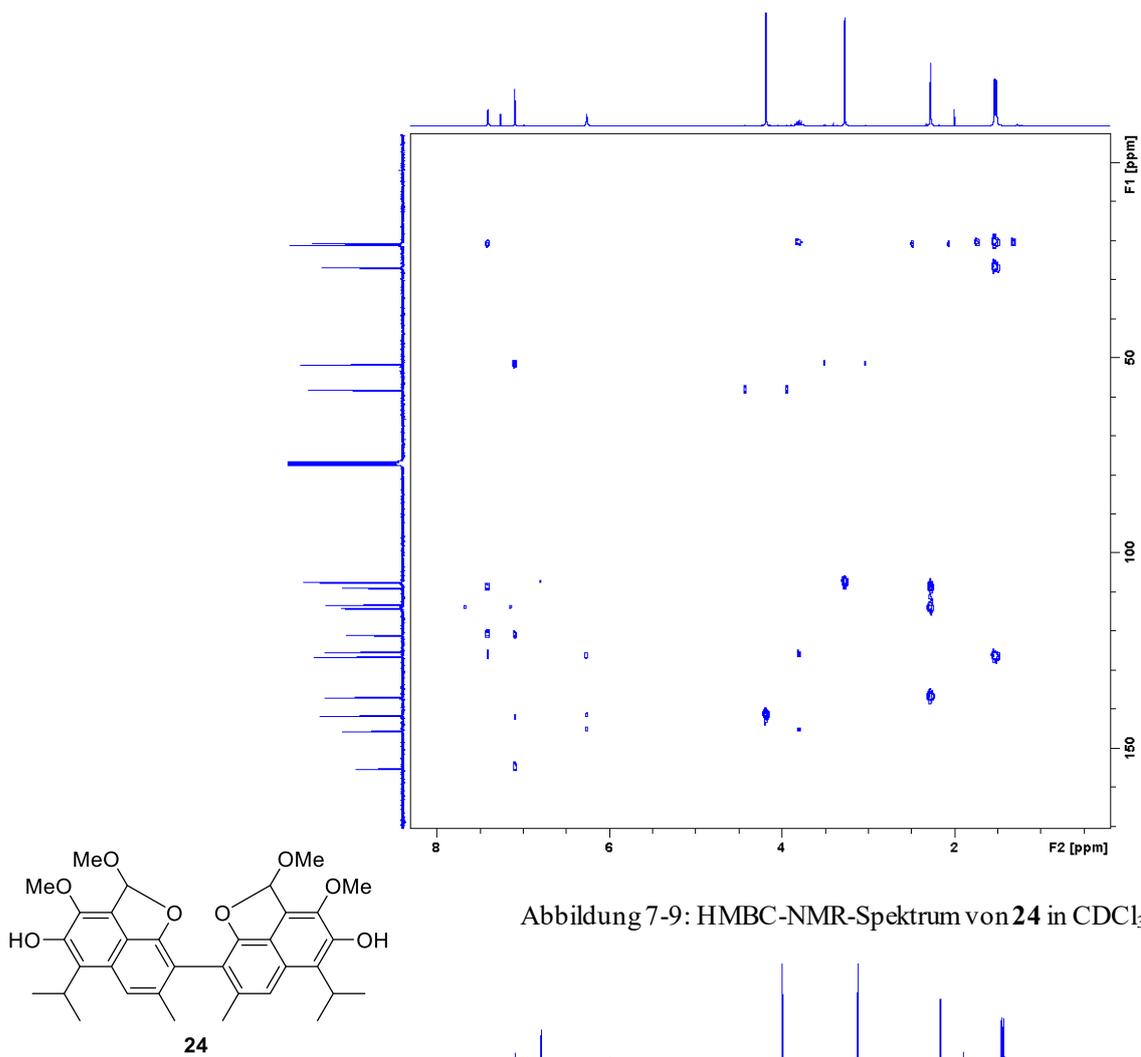
Gossoxol (**18**)Abbildung 7-3: $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von **18** in Aceton- d_6 .Abbildung 7-4: $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum von **18** in Aceton- d_6 .

Abbildung 7-5: HSQC-Spektrum von **18** in Aceton-d₆.Abbildung 7-6: HMBC-Spektrum von **18** in Aceton-d₆.

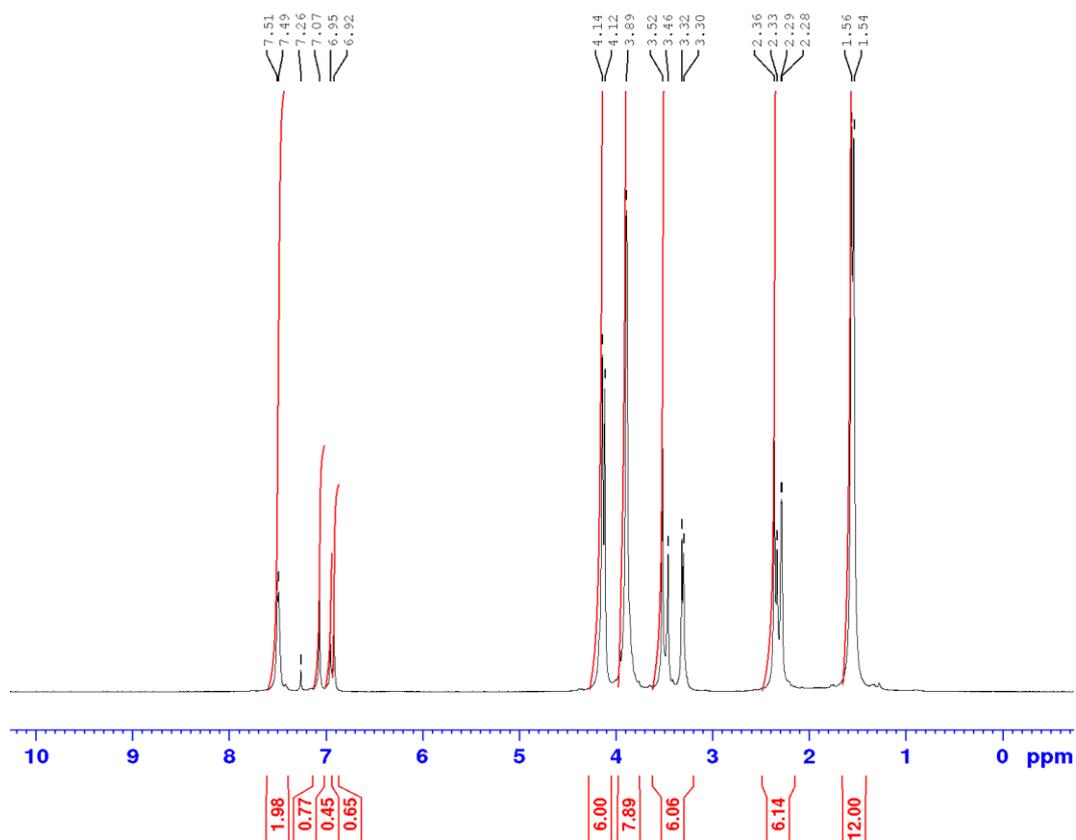
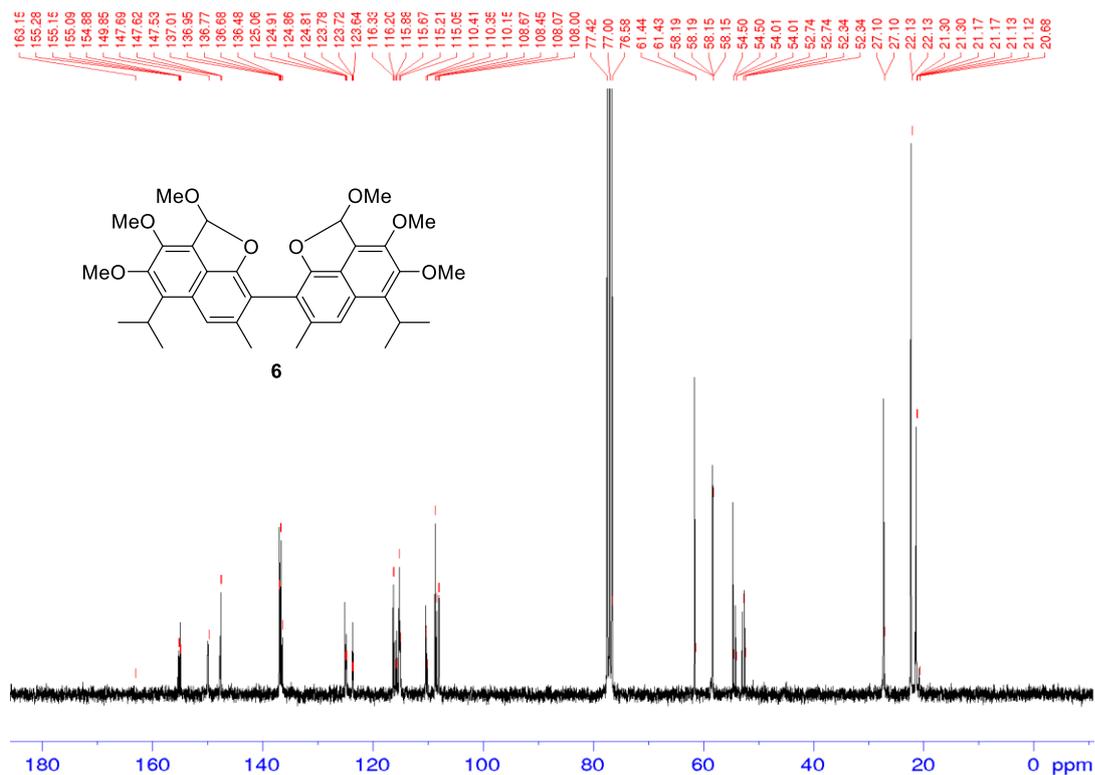
Abbildung 7-7: NOESY-Spektrum von **18** in Aceton-d₆.

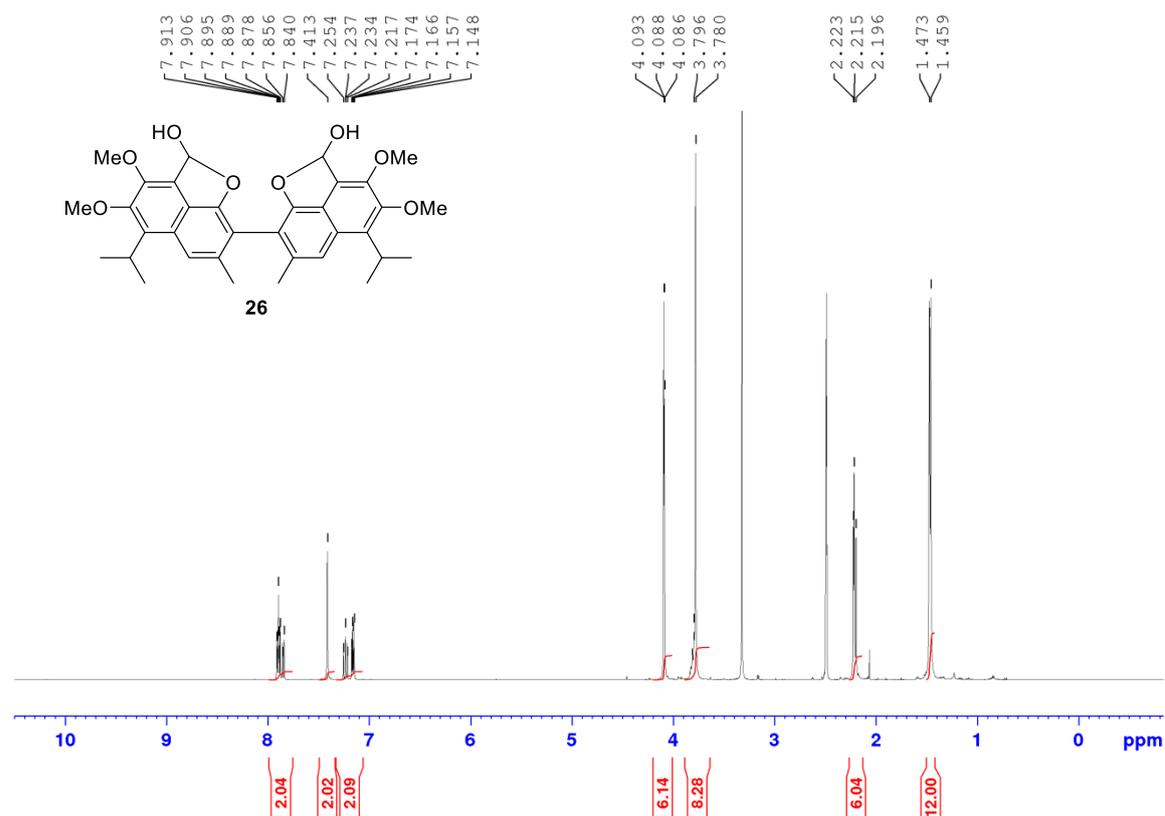
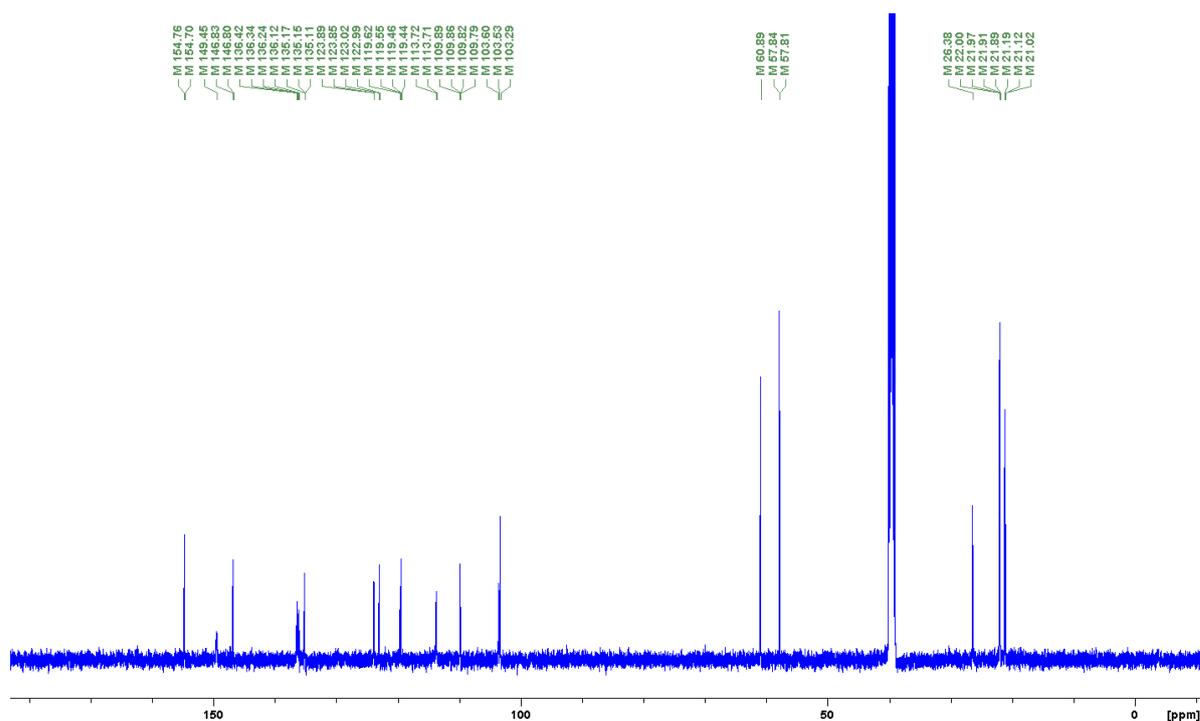
Gossypol-1,1',7,7'-Tetramethylether (**24**)Abbildung 7-8: ^1H -NMR-Spektrum von **24** in CDCl_3 .Abbildung 7-9: ^{13}C -NMR-Spektrum von **24** in CDCl_3 .

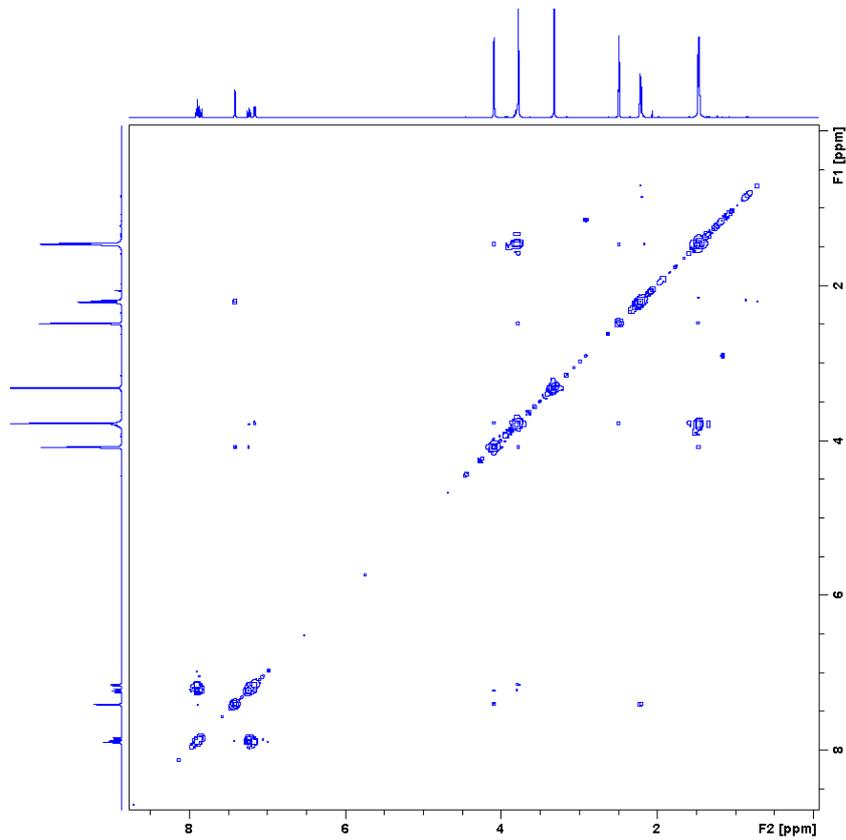
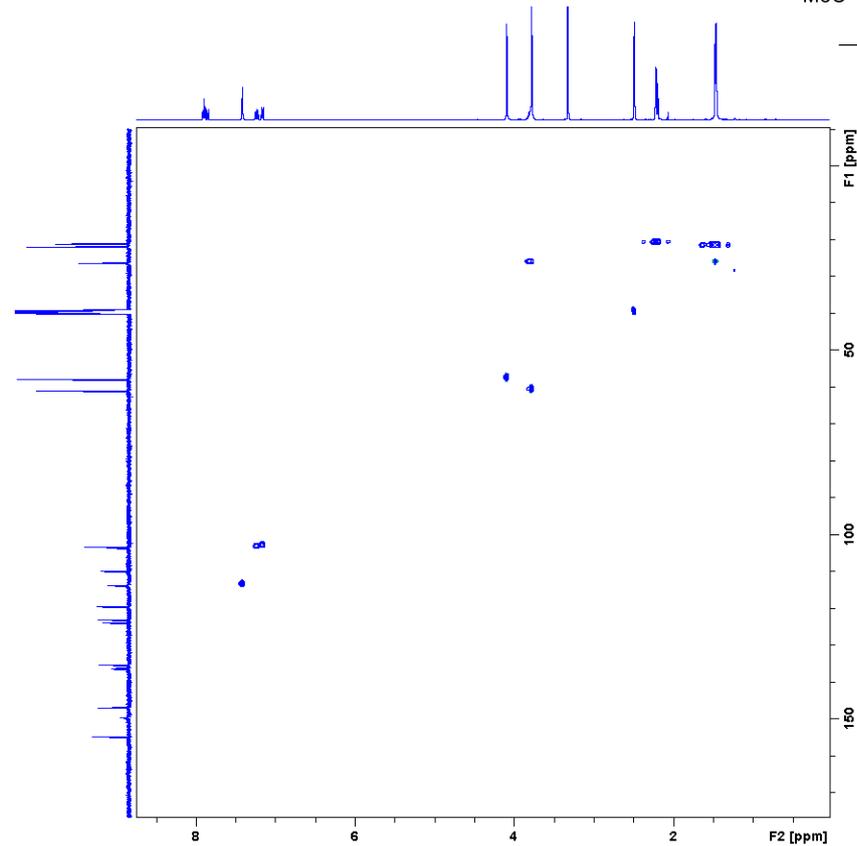
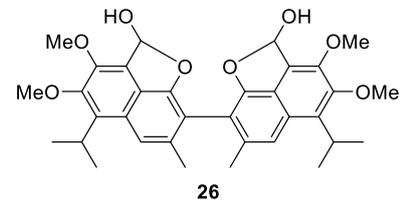
Abbildung 7-70: COSY-NMR-Spektrum von **24** in CDCl_3 .Abbildung 7-8: HSQC-NMR-Spektrum von **24** in CDCl_3 .

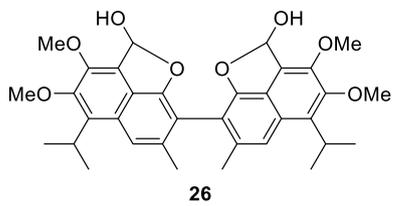
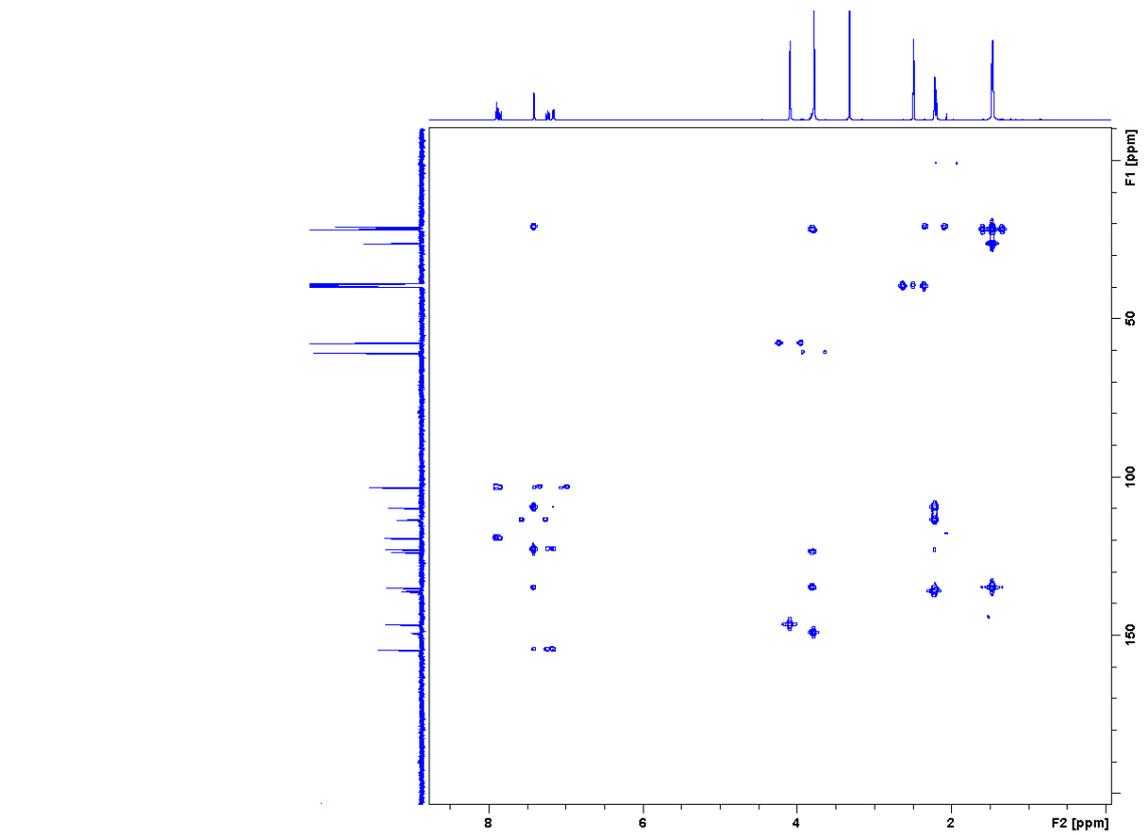
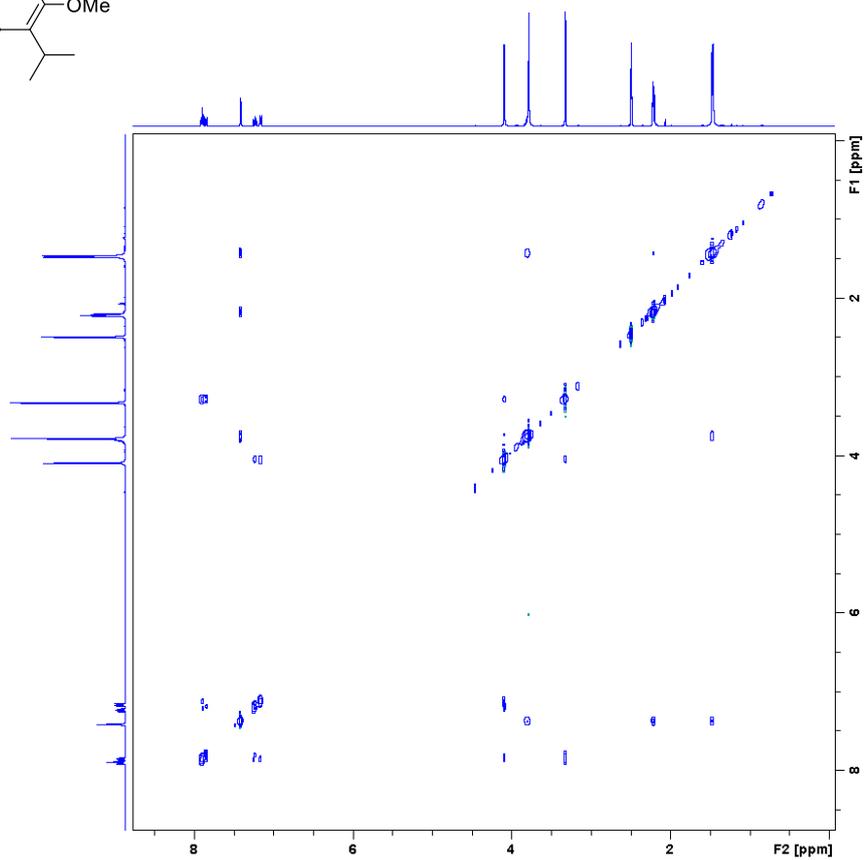


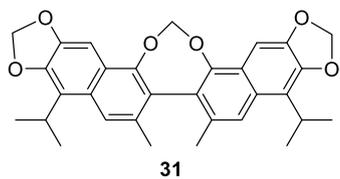
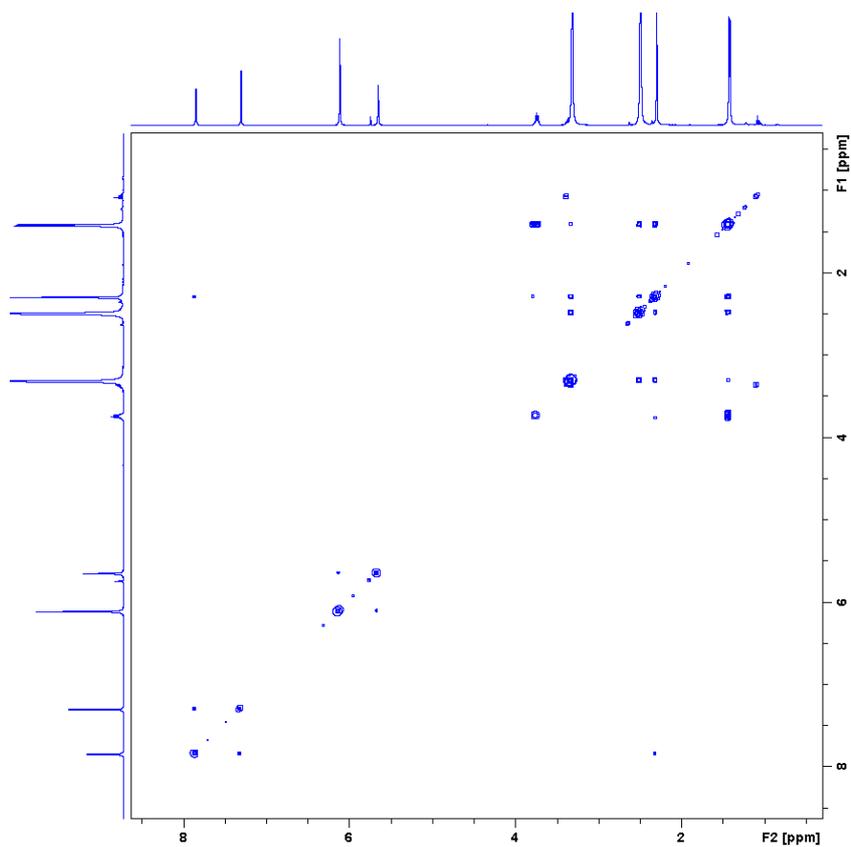
Gossypol-Hexamethylether (6)

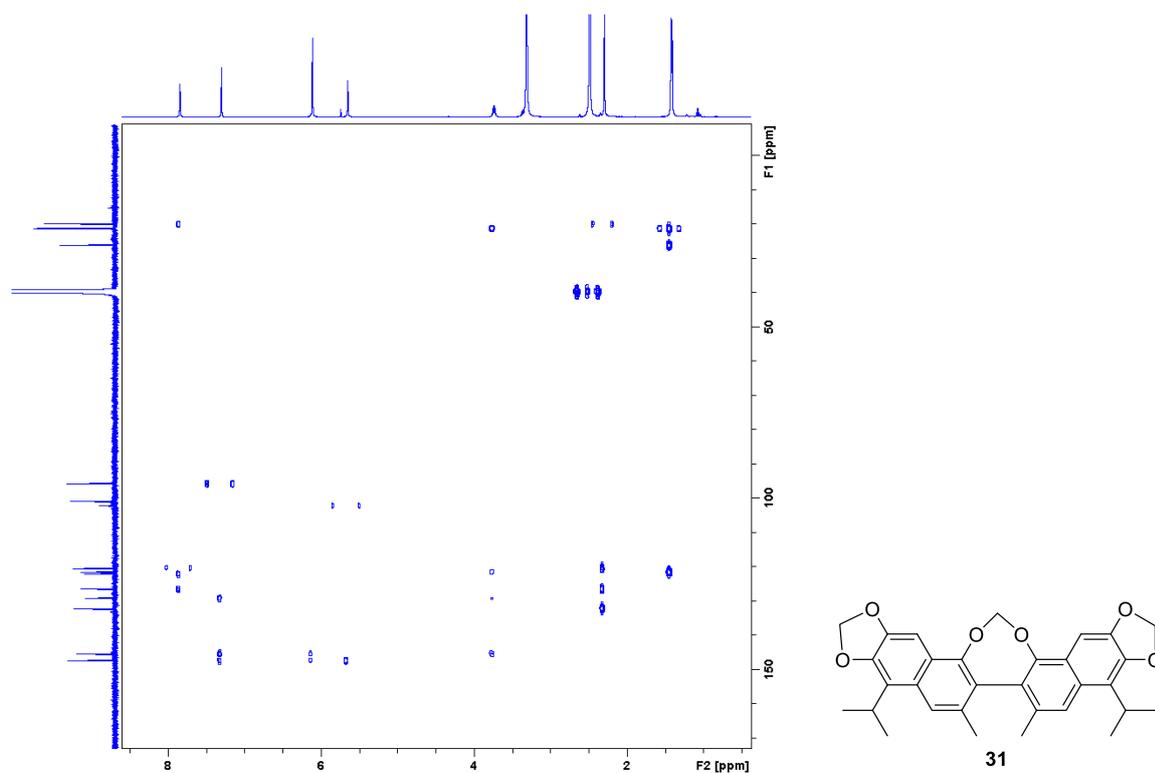
Abbildung 7-11: ¹H-NMR-Spektrum von **6** in CDCl₃.Abbildung 7-12: ¹³C-NMR-Spektrum von **6** in CDCl₃.

Gossypol-6,6',7,7'-Tetramethylether (**26**)Abbildung 7-13: $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von **26** in DMSO-d_6 .Abbildung 7-14: $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum von **26** in DMSO-d_6 .

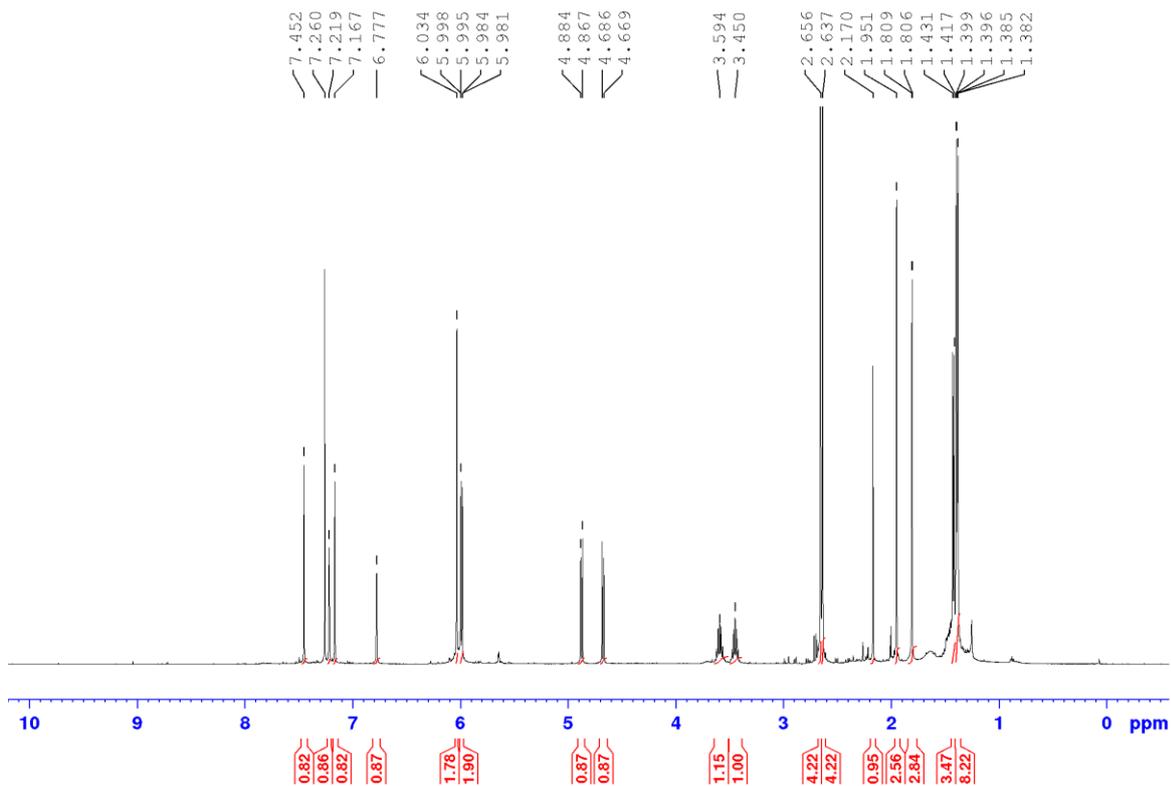
Abbildung 7-15 COSY-NMR-Spektrum von **26** in DMSO-d₆.Abbildung 7-19: HSQC-NMR-Spektrum von **26** in DMSO-d₆.

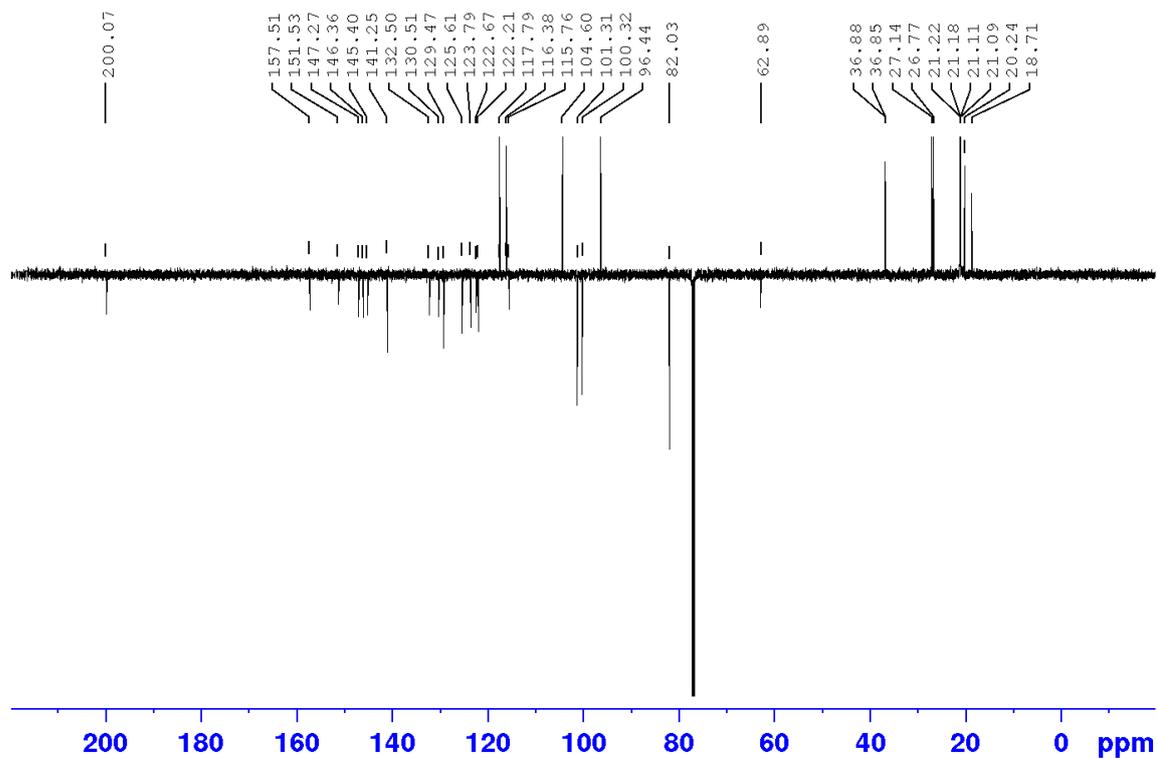
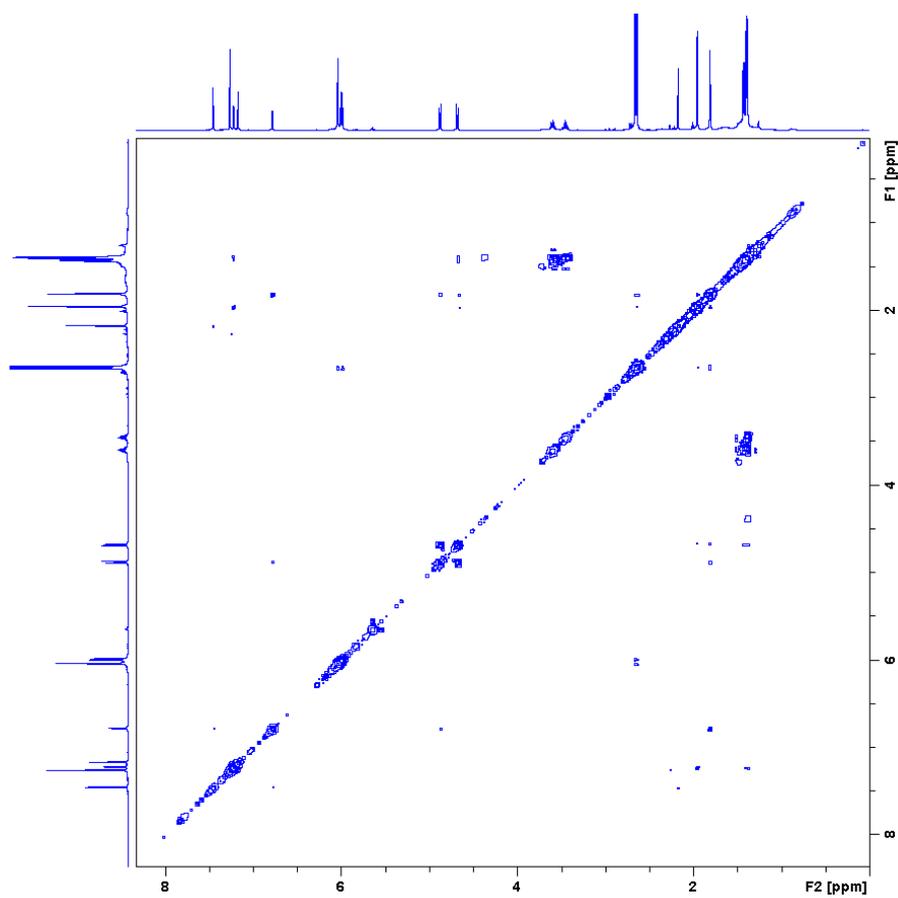
Abbildung 7-16: HMBC-NMR-Spektrum von **26** in DMSO-d₆.Abbildung 7-17: NOESY-NMR-Spektrum von **26** in DMSO-d₆.

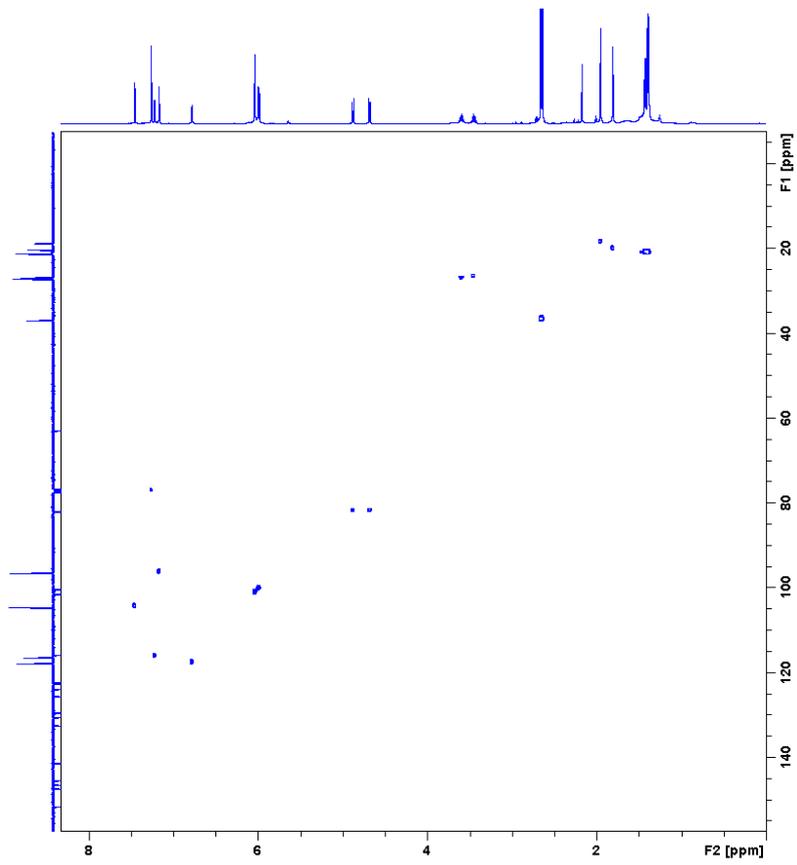
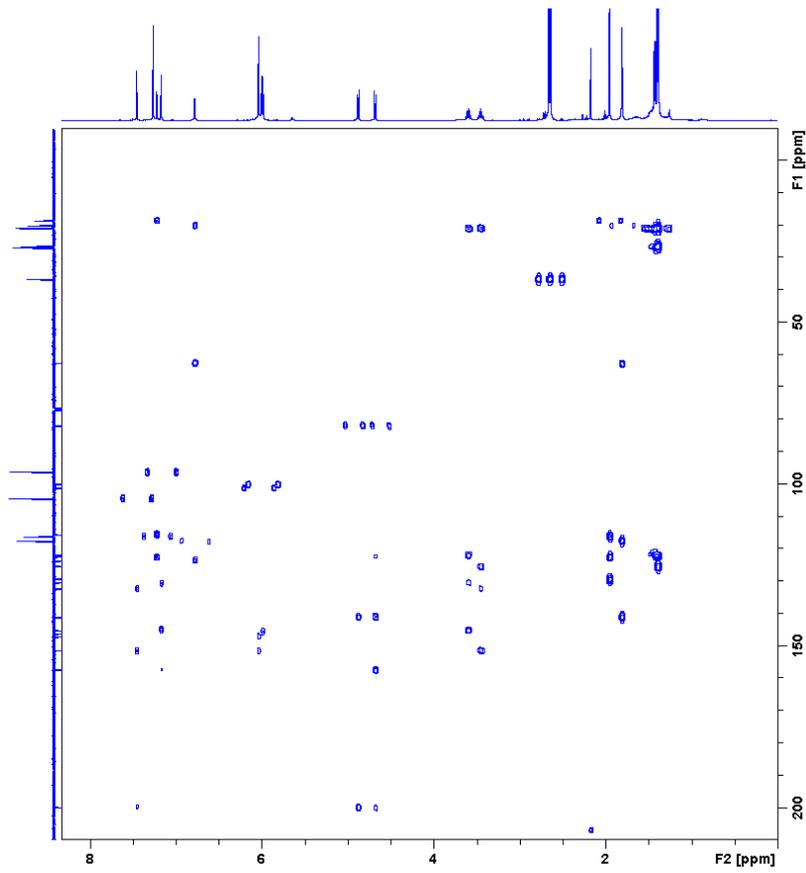


Abbildung 7-22 HMBC-Spektrum von **31** in DMSO-d₆.

NMR-Spektren des Nebenprodukts aus der Acetalisierungsreaktion an Apogossypol (**15**)

Abbildung 7-23: ¹H-NMR-Spektrum von **33** (Nebenprodukt) in CDCl₃.

Abbildung 7-24: APT- ^{13}C -NMR-Spektrum von **33** in CDCl_3 .Abbildung 7-25: COSY-Spektrum von **33** in CDCl_3 .

Abbildung 7-26: HSQC-Spektrum von **33** in CDCl_3 .Abbildung 7-27: HMBC-Spektrum von **33** in CDCl_3 .

^{31}P -NMR-Spektren der Reaktionsansätze aus Apogossypol (**15**) und verschiedenen Phosphorverbindungen

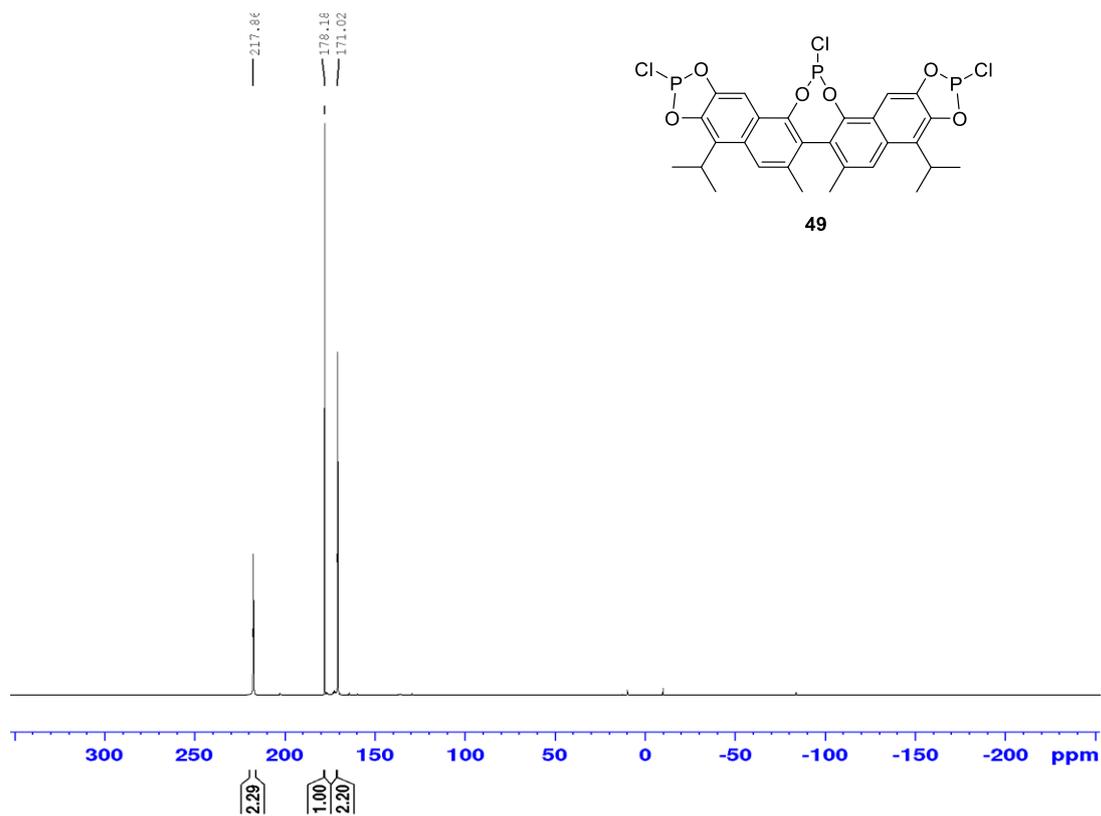


Abbildung 7-28: Umsetzung von **15** mit PCl_3 und DBU in THF. Vermutetes Produkt **49**.

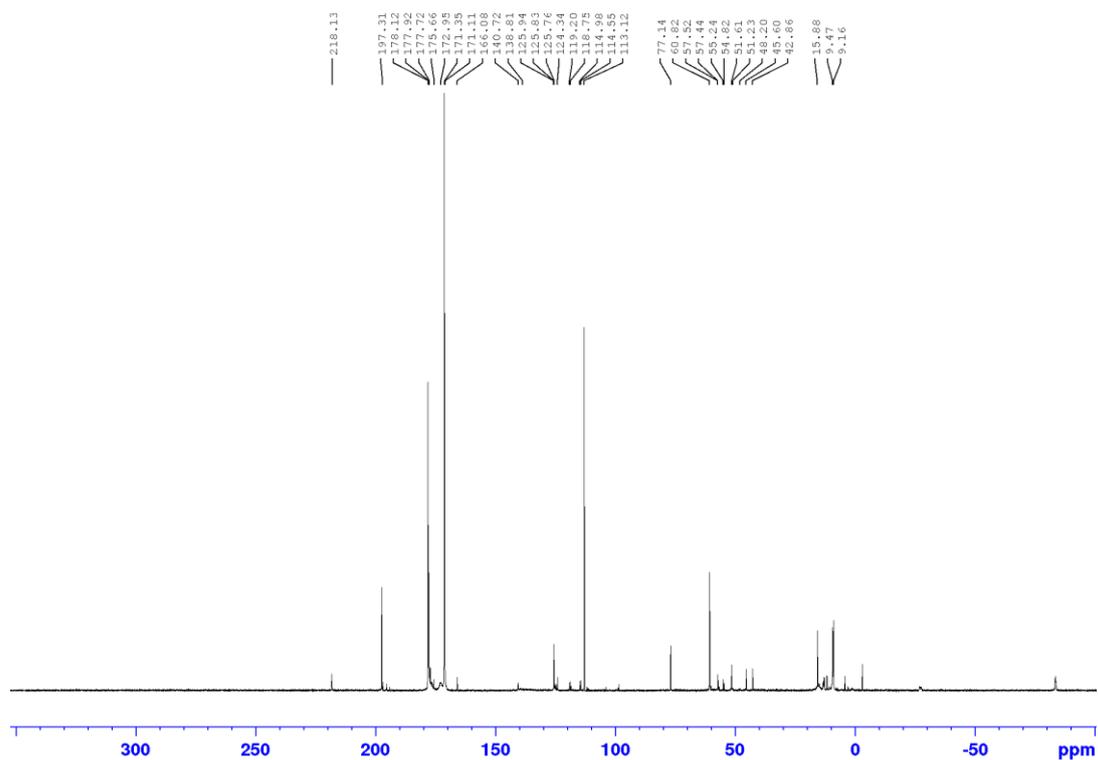
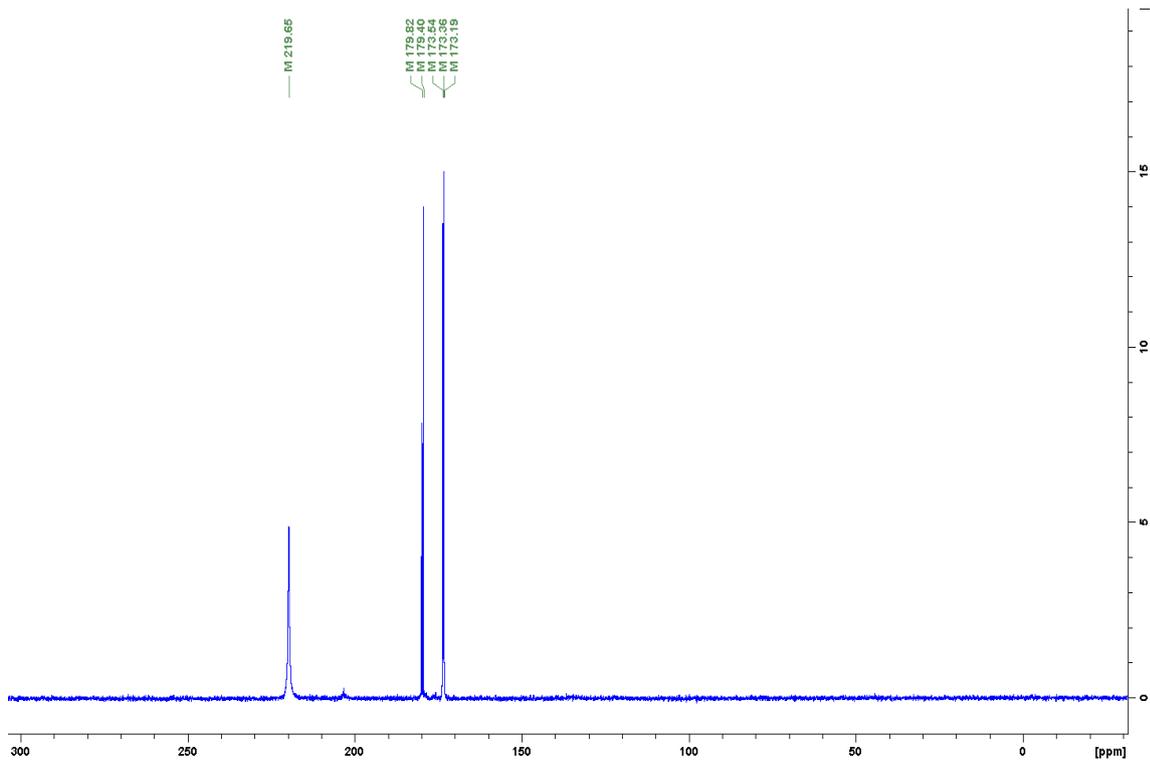
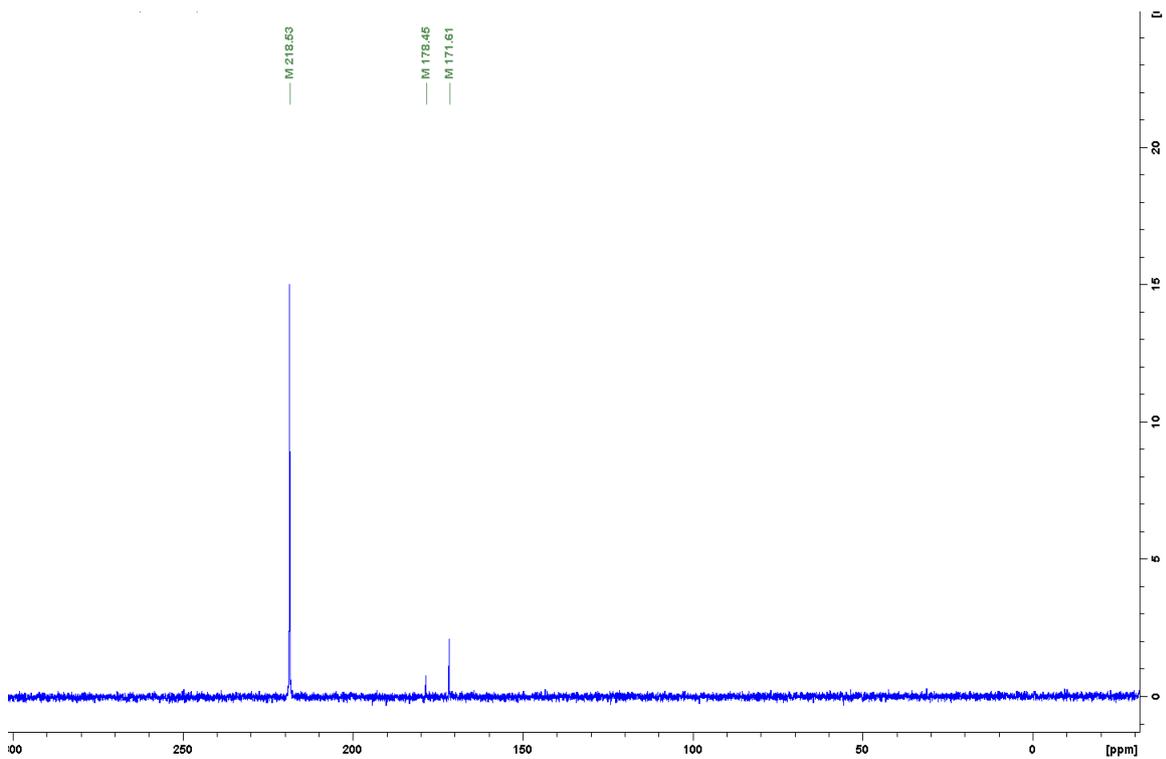
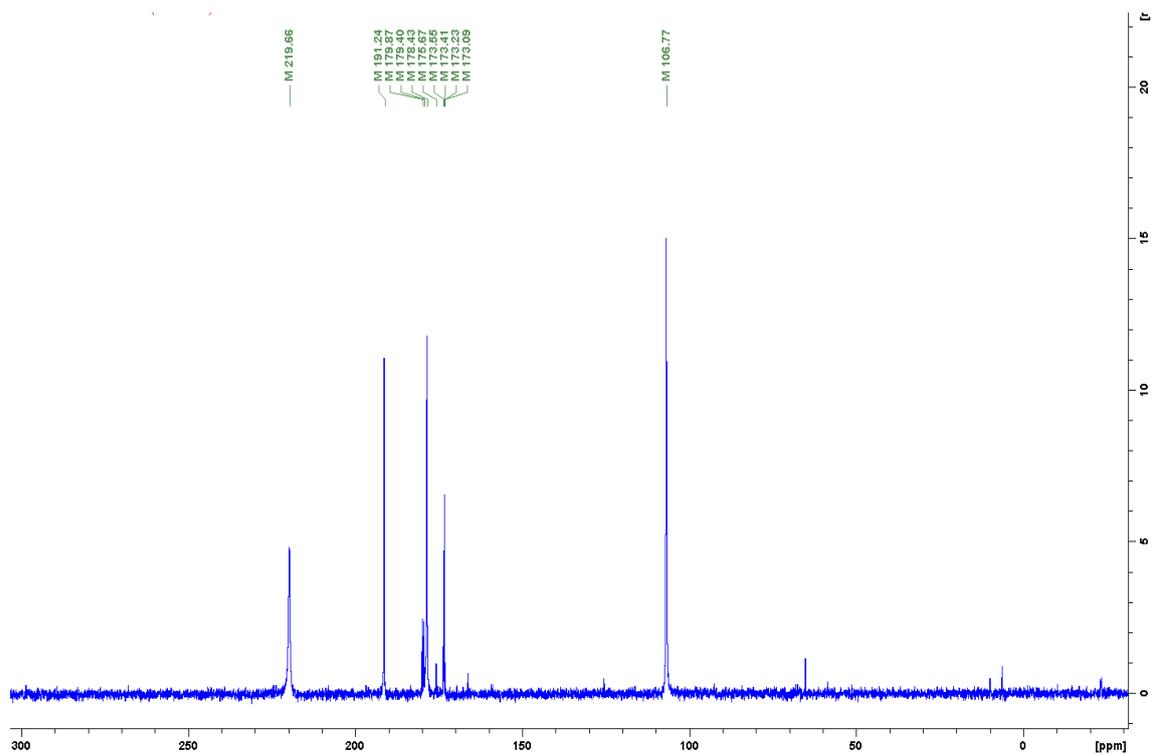
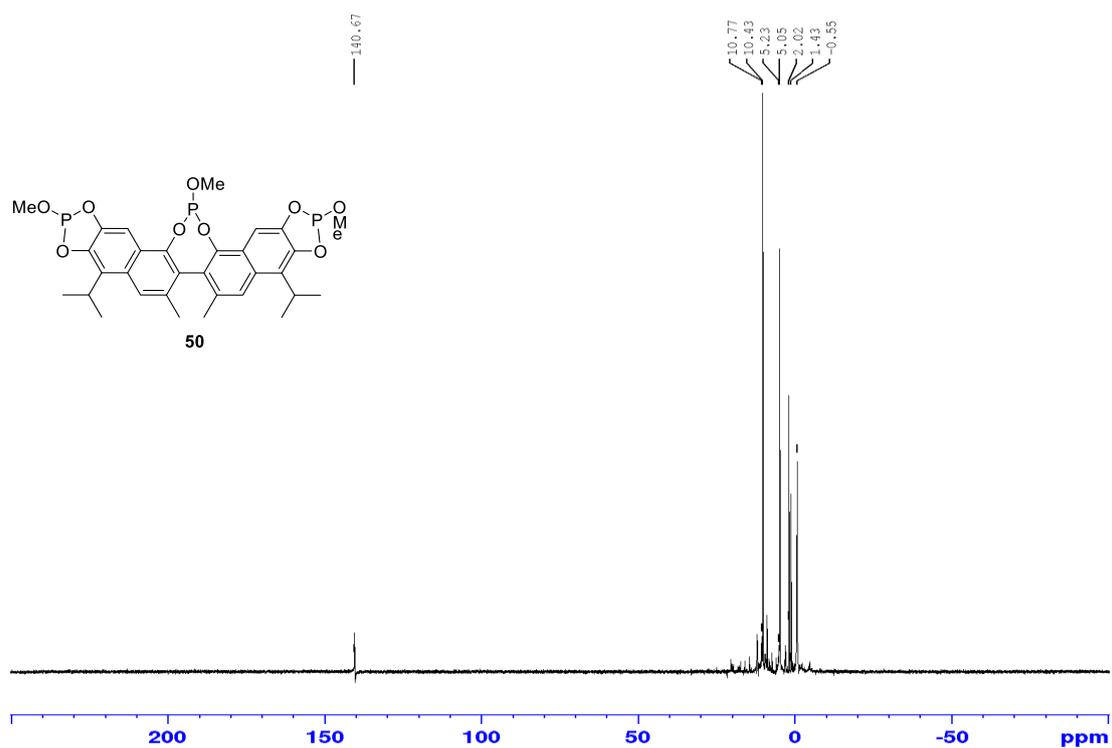
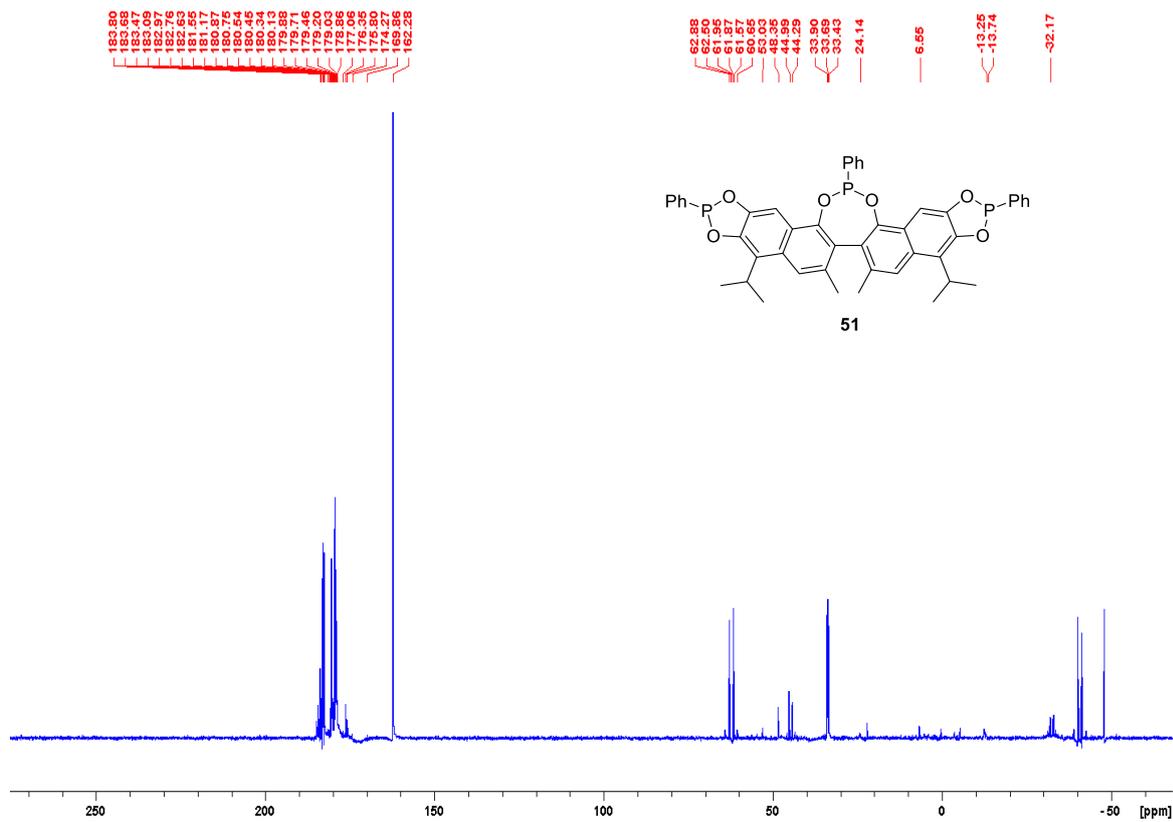
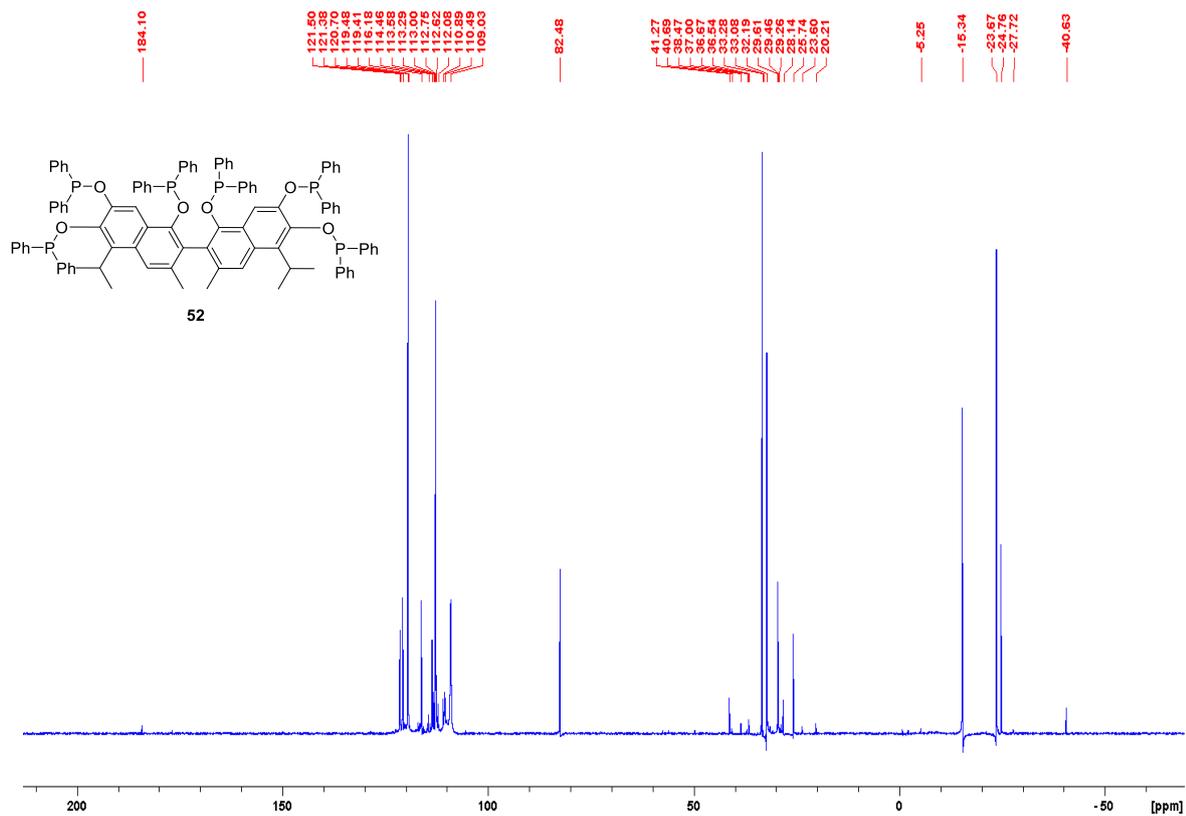


Abbildung 7-29: Umsetzung von **15** mit PCl_3 und *n*-BuLi in THF.

Abbildung 7-30: Umsetzung von **15** mit PCl_3 und NEt_3 in n-Hexan.Abbildung 7-31: Umsetzung von **15** mit PCl_3 und DBU in n-Hexan.

Abbildung 7-32: Umsetzung von **15** mit PCl_3 und $n\text{-BuLi}$ in $n\text{-Hexan}$.Abbildung 7-33: Umsetzung von **49** mit MeOH zur Bildung von **50**.

Abbildung 7-34: Umsetzung von **15** mit PPhCl_2 . Vermutetes Produkt **51**.Abbildung 7-35: Umsetzung von **15** mit PPh_2Cl . Vermutetes Produkt **52**.

7. Anhang

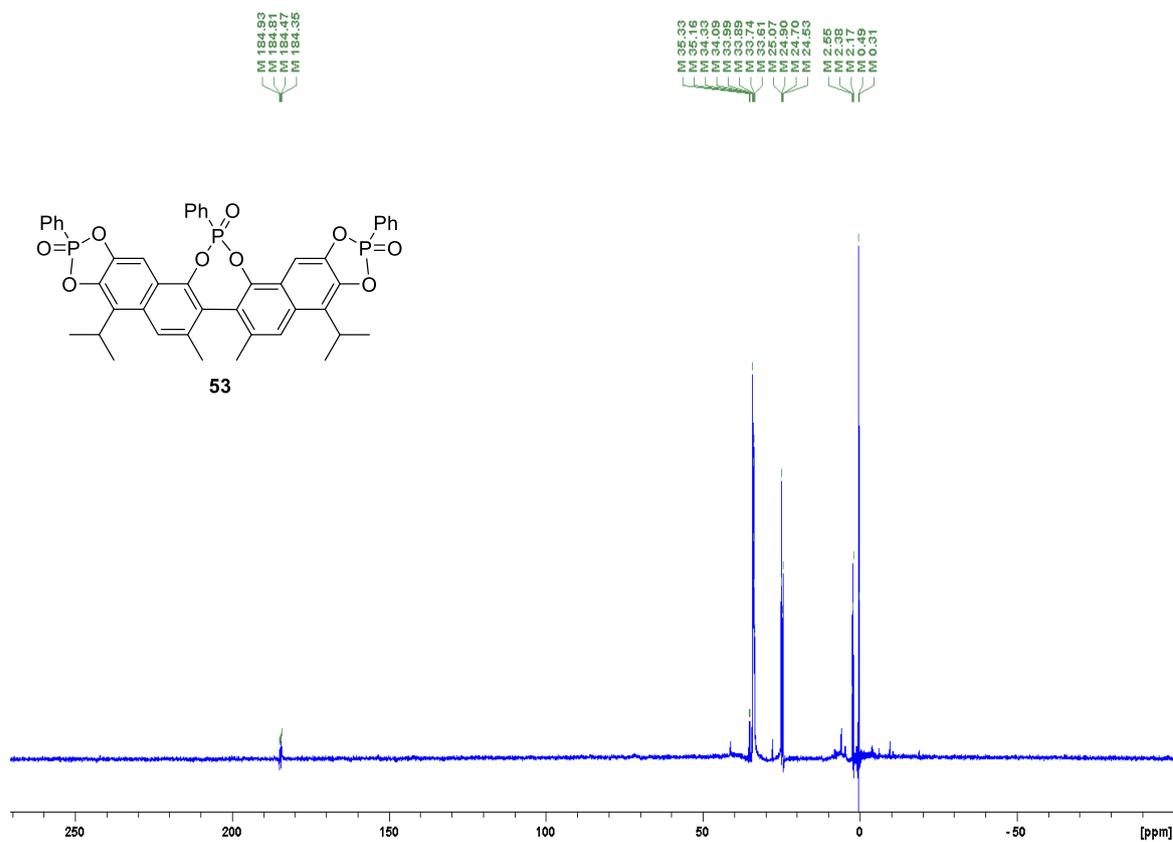


Abbildung 7-36: Umsetzung von **15** mit $P(O)PhCl_2$. Vermutetes Produkt **53**.

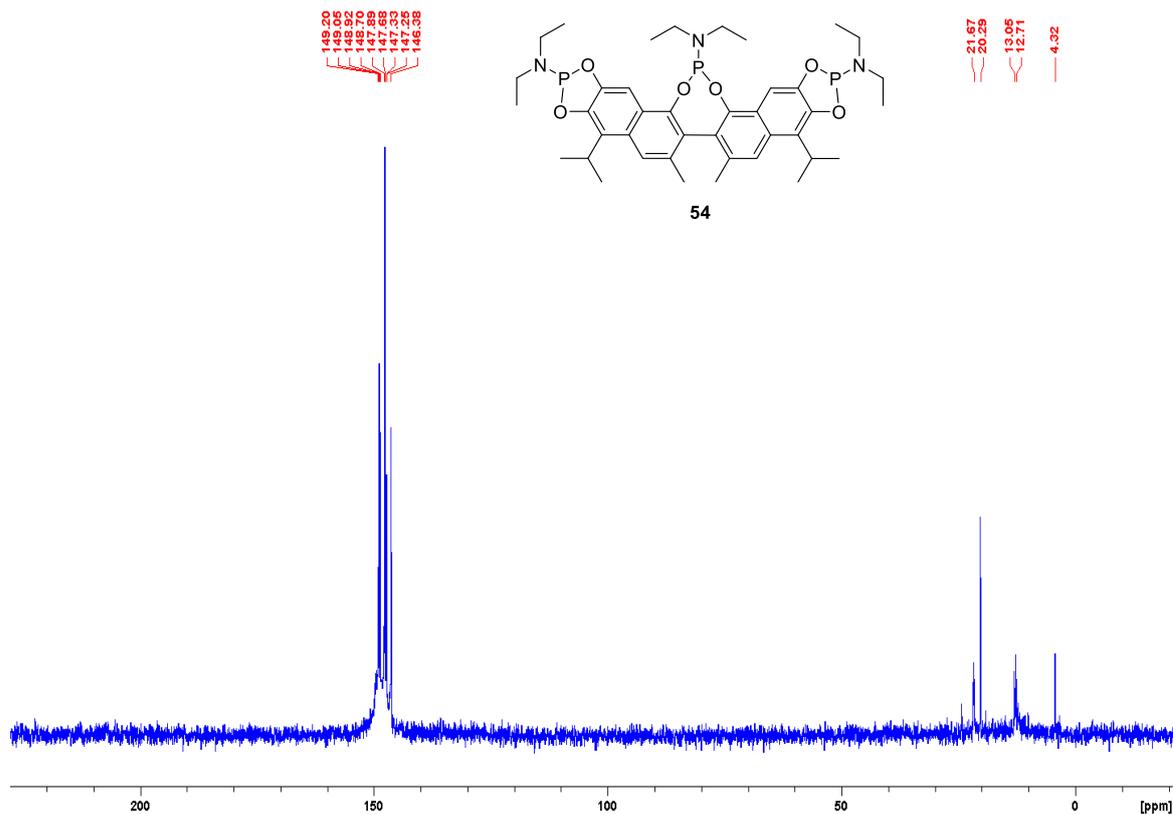


Abbildung 7-37: Umsetzung von **15** mit Cl_2P-NEt_2 . Vermutetes Produkt **54**.

7.3. Röntgenkristallografische Daten

Tabelle 7-1: Kristallographische Daten von **31** und **1**

	31	1
Summenformel	C ₃₁ H ₃₀ O ₆	C ₃₀ H ₃₀ O ₈
Molmasse [g·mol ⁻¹]	498.55	518.54
Farbe	orange	gelb
Kristallsystem	triklin	monoklin
Raumgruppe	<i>P1</i>	<i>C2/c</i>
Gitterkonstanten		
<i>a</i> [Å]	9.7053(6)	21.0094(6)
<i>b</i> [Å]	11.0901(7)	28.2543(7)
<i>c</i> [Å]	12.4156(8)	25.4535(7)
α [°]	68.0282(16)	90
β [°]	81.7012(16)	95.0045(13)
γ [°]	86.4672(16)	90
<i>V</i> [Å ³]	1226.25(13)	15051.7(7)
<i>Z</i>	2	20
Dichte [g·cm ⁻³]	1.350	1.144
μ [mm ⁻¹]	0.093	0.684
Temperatur [K]	150(2)	150(2)
gemessene Reflexe	43308	121497
symmetrieunabhängige Reflexe (<i>R</i> _{int})	5923 (<i>R</i> _{int} = 0.0231)	13292 (<i>R</i> _{int} = 0.0534)
beobachtete Reflexe	4941	10748
Anzahl der Parameter	340	886
GOF (<i>F</i> ²)	1.052	1.038
<i>R</i> ₁ (<i>I</i> > 2σ(<i>I</i>))	0.0454	0.0448
<i>wR</i> ₂ (alle Daten)	0.1375	0.1342

Veröffentlichungen und Konferenzbeiträge

- (1) **A. Täufer**, M. Vogt, B. Schäffner, W. Baumann, A. Köckritz, *Eur. J. Lipid Sci. Technol.* **2018**, *120*, 180047. – *Fatty Ester-Based Hydroxy Carbamates – Synthesis and Investigation as Lubricant additives.*
- (2) **A. Täufer**, A. Köckritz, S. Quint, A. Spannenberg, IUCrData **2019** 4x191018– *8,13-Diisopropyl-10,11-dimethyl[1,3]dioxolo[4',5':6,7]naphtho[1,2d][1,3]dioxolo[4',5':6,7]-naphtho[2,1f][1,3]dioxepine.*
- (3) **A. Täufer**, D. Michalik, V. D. Tien, T. K. Vu, M. Vogt, A. Köckritz, *Tetrahedron Lett.* **2019** – *Hydrogenation of Gossypol catalyzed by supported noble metals.* – eingereicht.
- (4) **A. Täufer**, S. Quint, D. Michalik, A. Köckritz, *Tetrahedron Lett.* **2019** - *Methylene acetals of gossypol derivatives.* In Bearbeitung.

- 09/2018 **Jahrestreffen der FG für Nachhaltige Chemie** (GDCh), Aachen, Deutschland
 „*Reactions on Gossypol*“ (Poster-Beitrag)
- 03/2016 **Frühjahrssymposium des JCF** (GDCh), Kiel, Deutschland
 „*Catalytic Hydrogenation of Gossypol*“ (Poster-Beitrag)
- 12/2015 **RCChe2015-VNCC2015-VNCCE2015**, Hanoi, Vietnam
 Regionale und nationale Konferenz für Chemie und Chemieingenieurwesen, im Rahmen einer Kooperation mit der Hanoi University of Science and Technology (HUST)
 „*Catalytic Hydrogenation of Gossypol*“ (Poster-Beitrag)

Lebenslauf

Persönliche Daten

Name Amely Täufer (geb. Symank)
Geburtsdatum 12.08.1990
Geburtsort Schwerin
Staatsangehörigkeit deutsch

Akademische Laufbahn

Seit 09/2014 **Promotionsstudium, Leibniz-Institut für Katalyse e.V. an der Universität Rostock**

- Betreuung: Prof. Dr. Armin Börner, Dr. Angela Köckritz
- Thema: Untersuchungen zur regio- und chemoselektiven Funktionalisierung von Gossypol

07/2016 – 03/2017 Mutterschutz und Elternzeit

10/2012 – 09/2014 **Masterstudium der Chemie, Universität Rostock**

- Abschluss: Master of Science
- Betreuung: PD Dr. habil. Andreas Martin, Dr. Angela Köckritz
- Thema: Reaktion von biobasierten Carbonaten mit primären und sekundären Aminen

10/2009 – 09/2012 **Bachelorstudium der Chemie, Universität Rostock**

- Abschluss: Bachelor of Science
- Betreuung: Prof. Dr. Axel Schulz
- Titel: Synthese und Charakterisierung neuer Pyridyl-Silane und ihre Anwendung in der Koordinationschemie

Allgemeine Hochschulreife

09/2001 – 07/2009 **Gymnasium Fridericianum, Schwerin**

Berufserfahrungen

Seit 09/2014

Wissenschaftliche Mitarbeiterin

- Leibniz-Institut für Katalyse e.V., Rostock
- Themenbereich: Flüssigphasenoxidation

01/2013 – 09/2014

Wissenschaftliche Hilfskraft

- Studienbüro des Instituts für Chemie, Universität Rostock