

Asymmetrische Weitz-Scheffer- Epoxidierung mit optisch aktiven Hydroperoxiden oder Phasentransferkatalysatoren

Dissertation zu Erlangung
des naturwissenschaftlichen Doktorgrades
der Bayerischen Julius-Maximilians-Universität Würzburg

vorgelegt von

Hans-Georg Degen

aus

Lorsch

Würzburg 2002

Eingereicht am: _____
bei der Fakultät für Chemie und Pharmazie

1. Gutachter: _____

2. Gutachter: _____
der Dissertation

1. Prüfer: _____

2. Prüfer: _____
der mündlichen Prüfung

Tag der mündlichen Prüfung: _____

Doktorurkunde ausgehändigt am: _____

Meiner Familie und Sara

Danksagung

Zum Gelingen dieser Arbeit haben viele Menschen beigetragen, bei denen ich mich auf diesem Weg herzlich bedanken möchte.

Allen voran danke ich Herrn Prof. Dr. Dr. h.c. Waldemar Adam für die Möglichkeit, unter seiner Anleitung meine Arbeit anfertigen zu dürfen, und die Freiheit, die er mir bei deren Bearbeitung und Gestaltung ließ. Die schnelle Korrektur meiner Dissertation hat mir sehr geholfen.

Dr. Chantu R. Saha-Möller hat mir durch seine stete Diskussionsbereitschaft, sein organisatorisches Engagement im Arbeitskreis und die sorgfältige Durchsicht der Manuskripte den Weg erleichtert.

Dr. Paraselli Bheema-Rao danke ich für eine effektive und konstruktive Zusammenarbeit, von der wir beide profitierten und, wie ich hoffe, nicht nur ich viel lernen konnte.

Dr. Hans-Ulrich Humpf danke ich für das Messen der CD-Spektren.

Besonderer Dank gilt Ana-Maria Krause für die problemlose Zusammenarbeit bei der Herstellung zahlreicher Verbindungen und deren Reinigung. Christa Wolz, Lena Grünwald und Joachim Bialas danke ich ebenfalls für präparative Unterstützung.

Den Auszubildenden, die für mich gearbeitet haben Pia Halbritter, Kristina Hartner, Florian Hupp, Nadine Schoberth und Beate Stephan danke ich herzlich für ihr Engagement und die sorgfältige Ausführung ihrer Aufgaben. Die Zusammenarbeit hat mir Freude bereitet.

Den Korrekturlesern dieser Arbeit Rainer Bargon, Sara Bosio, Nils Bottke, Oliver Krebs, Esther Lorenz, Konrad Roschmann, meinen Eltern und meiner Schwester danke ich für die Durchsicht der Arbeit.

Dank für das gute Arbeitsklima und die freundschaftliche Zusammenarbeit all meinen Kollegen aus dem Labor 412: Efstathios Gogonas, Helga Kraft, Dmitri Kazakov, Katharina Schmid und Christa Wolz. Dem gesamten AKA und AKI sei Dank für das angenehme Arbeitsklima sowie eine gute Zeit im Labor und bei den Ausflügen, die ohne SM Agi Kämpf nie zustande gekommen wären.

Für ihre fortwährende Freundschaft danke ich meinen Studienkollegen Veit Stegmann, Ingo Richter, Simon Schambony und besonders meinem ‚königlichen‘ Labormitbewohner, Nils

Bottke. Thomas Wirth danke ich für sein Engagement bei der Themenauswahl am Anfang meiner Arbeit.

Marion Korb und Rainer Fell herzlichen Dank für die Zusendung eines Exemplars ihrer Doktorarbeiten, die mir als Referenz dienten.

Meinen beiden F-Praktikanten Dirk Schumacher und Bianca Elena Iuoras danke ich für ihr Engagement während unserer gemeinsamen Zeit in meinem Labor.

Dank an die NMR-Abteilung des Instituts: Elfriede Ruckdeschel, Dr. Mathias Grüne und Dr. Scheutzow. Elfi hat mir durch viele ‚dazwischengeschobene‘ 600 MHz Messungen und bei der Instandhaltung des AKA-Spektrometers sehr geholfen.

Der Werkstatt und der Glasbläserabteilung danke ich für die stete Hilfsbereitschaft. Danke an Bernd Brunner für schnelle und unkomplizierte Reparaturen des NMR-Geräts und die Hilfe bei Computerfragen.

Frau Dr. Castelfranchi danke ich für die Überlassung von Zahnzement, der für die Messung meiner Röntgenstrukturen unablässig war.

Ich danke meinen Eltern für viele aufmunternde Worte und ihre nimmerendende Unterstützung in allen Momenten.

Meiner Schwester Maren danke ich moralische Unterstützung, ihr hervorragendes Schwesterwesen und die gelegentliche, unverzichtbare „Fix-it-all-Mo“ Funktion.

Meiner Sara Bosio danke ich für das Messen von drei Röntgenstrukturen und deren Optimierung. Noch mehr danke ich ihr für die Geduld, die sie mir entgegenbrachte und die Kraft, die sie mir vor allem in der Endphase gab.

Publikationsliste

Beiträge in Fachzeitschriften

1. Adam, W.; Degen, H.-G.; Saha-Möller, C.R. "Regio- and Diastereoselective Catalytic Epoxidation of Chiral Allylic Alcohols with Hexafluoroacetone Perhydrate. Hydroxy-Group Directivity through Hydrogen Bonding" *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 1274-1277.
2. Adam, W.; Bheema Rao, P.; Degen, H.-G.; Saha-Möller, C.R. "Metal-Template Effect in the Asymmetric Weitz-Scheffer Epoxidation of α,β Enones by an Optically Active Hydroperoxide" *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 5654-5655.
3. Adam, W.; Degen, H.-G.; Pastor, A.; Saha-Möller, C. R.; Schambony, S. B.; Zhao, C. G. "Preparative Use of Peroxidic Oxidants for Oxygen Transfer Reaction". In *Peroxide Chemistry: Mechanistic and Preparative Aspects of Oxygen Transfer*; Adam, W., Saha-Möller, C. R., Eds; Wiley-VCH: Weinheim, 2000.
4. Adam, W.; Bheema Rao, P.; Degen, H.-G.; Saha-Möller, C.R. "Asymmetric Weitz-Scheffer Epoxidation of Conformationally Flexible and Fixed Enones with Sterically Demanding Hydroperoxides Mediated by Optically Active Phase-Transfer Catalysts" *Tetrahedron: Asymmetry*, **2001**, *12*, 121-125.
5. Adam, W.; Bheema Rao, P.; Degen, H.-G.; Levai, A. ;Patonay, T.; Saha-Möller, C. R. "Asymmetric Weitz-Scheffer Epoxidation of Isoflavones with Hydroperoxides, Mediated by Optically Active Phase-Transfer Catalysts" *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 259-264.
6. Adam, W.; Bheema Rao, P.; Degen, H.-G.; Saha-Möller, C. R. "Asymmetric Weitz-Scheffer Epoxidation of α,β -Enones by Optically Active Hydroperoxides: Control of Enantioselectivity through Metal-Coordinated or Hydrogen-Bonded Templates" *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 630-639.

Vorträge

1. Adam, W.; Degen, H.-G.; Pastor, A.; Saha-Möller, C. R.; Schambony, S. B.; Zhao, C.-G. "Preparative Use of Peroxidic Oxidants for Oxygen-Transfer Reactions", Abschluß-Kolloquium des SPP Peroxidchemie: Mechanistische und Präparative Aspekte des Sauerstofftransfers, Würzburg, Germany, October 6-8, 1999.
2. Adam, W.; Bheema-Rao, P.; Degen, H.-G.; Saha-Möller, C. R. " Asymmetrische Epoxidierung von α,β -ungesättigten Ketonen mit optisch aktiven Hydroperoxiden",

Stipendiatentreffen des Fonds der Chemischen Industrie, Würzburg, Germany, February 9, 2001.

3. Adam, W.; Bheema Rao, P.; Degen, H.-G.; Levai, A.; Patonay, T.; Saha-Möller C. R. "Asymmetric Weitz-Scheffer Epoxidation of α,β -Unsaturated Ketones with Optically Active Hydroperoxides or with Phase-Transfer Catalysts", COST-Symposium 2001, Würzburg, Germany, October 11, 2001.
4. H. G. Degen „Gibt's was neues zur Weitz-Scheffer-Reaktion nach 80 Jahren?“, Seminar über neuere wissenschaftliche Arbeiten des Instituts für Organische Chemie, Universität Würzburg, 28. Januar, 2002.

Poster

Degen, H.-G.; Adam, W. "Diastereoselectivity in the [4+2] Cycloaddition of Singlet Oxygen and PTAD with Sorbic-Acid Derivatives Induced by Chiral Auxiliaries", 37th IUPAC Congress and 27th GDCh General Meeting, Berlin, Germany, August 14-19, 1999.

Inhaltsverzeichnis

ERLÄUTERUNGEN UND ABKÜRZUNGEN	V
ZUSAMMENFASSUNG	VII
SUMMARY	XI
1 EINLEITUNG	1
2 KENNTNISSTAND	3
2.1 Die Weitz-Scheffer-Reaktion	3
2.1.1 Die asymmetrische Weitz-Scheffer-Reaktion	3
2.2 Optische Aktive Hydroperoxide	11
2.2.1 Darstellung optisch aktiver Hydroperoxide	11
2.2.2 Verwendung optisch aktiver Hydroperoxide in der Synthese	13
2.3 Epoxidierung von Isoflavonen	14
2.3.1 Asymmetrische Epoxidierung von Isoflavonen	16
2.3.2 CD-spektroskopische Eigenschaften von Isoflavonepoxiden	17
3 PROBLEMSTELLUNG	19
3.1 Asymmetrische Weitz-Scheffer-Epoxidierung mit optisch aktiven Hydroperoxiden	19
3.2 Asymmetrische Weitz-Scheffer-Epoxidierung mit racemischen Hydroperoxiden in Anwesenheit von optisch aktiven Phasentransferkatalysatoren (PTK)	21
3.3 Enantioselektive Epoxidierung von Isoflavonen	22
4 ERGEBNISSE	24
4.1 Eduktsynthesen	24
4.1.1 Synthese des optische aktiven Phasentransferkatalysators 7c	24
4.1.2 Synthese der racemischen Hydroperoxide 2	24
4.1.3 Enzymatische kinetische Racematspaltung der Hydroperoxide 2	25
4.1.4 Synthese des Hydroperoxids 2g	25

4.1.5	Synthese von 1,2-Dimethyl-1,4,5,6-tetrahydropyrimidin (8c)	25
4.1.6	Synthese der Enone 1b,i,j und 1l	26
4.1.7	Synthese der racemischen Epoxide 3	26
4.2	Asymmetrische Weitz-Scheffer-Epoxidierung mit optisch aktiven Hydroperoxiden und KOH als Base	27
4.2.1	Optimierung der Reaktionsbedingungen für die enantioselektive asymmetrische Weitz-Scheffer-Epoxidierung der Enone 1	27
4.2.2	Asymmetrische Weitz-Scheffer-Epoxidierungen mit optisch aktiven Hydroperoxiden unter den für KOH optimierten Bedingungen	29
4.3	Asymmetrische Weitz-Scheffer-Epoxidierung mit optisch aktiven Hydroperoxiden und DBU als Base	32
4.4	Asymmetrische Weitz-Scheffer-Epoxidierung mit racemischen Hydroperoxiden in Anwesenheit von optisch aktiven Phasentransferkatalysatoren	36
4.4	Isoflavone und Isoflavonepoxide	38
4.4.1	Synthese der 7-Methoxyisoflavone 4	38
4.1.4	Synthese der racemische Isoflavonepoxide 5	40
4.5	Asymmetrische Weitz-Scheffer-Epoxidierung der Isoflavone 4 mit optisch aktiven Phasentransferkatalysatoren	40
5	DISKUSSION	45
5.1	KOH- oder DBU-katalysierte Weitz-Scheffer-Epoxidierung der Enone 1	45
5.1.1	Asymmetrische Weitz-Scheffer-Epoxidierung mit KOH als Base	47
5.1.2	Asymmetrische Weitz-Scheffer-Epoxidierung mit DBU als Base	49
5.2	Asymmetrische Weitz-Scheffer-Epoxidierung mit chiralen, racemischen Hydroperoxiden in Anwesenheit von optisch aktiven Phasentransferkatalysatoren	52
5.3	Asymmetrische Weitz-Scheffer-Epoxidierung der Isoflavone 4 mit optisch aktiven Phasentransferkatalysatoren	54
6	AUSBLICK	59
6.1	Asymmetrische Weitz-Scheffer-Epoxidierung von <i>S-cis</i> -fixierten Enonen	59
6.2	Chemische kinetische Racematspaltung	61
7	EXPERIMENTALTEIL	65

7.1 Allgemeine Vorbemerkungen	65
7.1.1 Sicherheitshinweis	65
7.1.2 Allgemeine Methoden	65
7.1.3 Chromatographische Methoden	66
7.1.4 Reagenzien und Lösungsmittel	66
7.1.5 Bestimmung von Umsatz und Produktverteilung	67
7.2 Allgemeine Arbeitsvorschriften	68
7.3 Synthese der Ausgangsverbindungen	71
7.3.1 Synthese der Enone 1	78
7.3.2 Synthese der racemischen Epoxide 3	82
7.3.3 HPLC-Bedingungen für die Epoxyketone 3	90
7.4 Optimierung der Reaktionsbedingungen für die Epoxidierung von Chalkon 1a mit (S)-(-)-1-Phenylethylhydroperoxid 2a	90
7.4.1 Asymmetrische Weitz-Scheffer-Epoxidierung der Enone 1a , 1b mit den Hydroperoxiden 2b , 2c , 2g und KOH als Base.	92
7.5 Asymmetrische Weitz-Scheffer-Epoxidierung mit KOH als Base und dem Hydroperoxid 2a.	94
7.5.1 Asymmetrische Weitz-Scheffer-Epoxidierung mit dem Hydroperoxid 2a und KOH als Base in Anwesenheit von 18-Krone-6 Ether.	95
7.6 Asymmetrische Weitz-Scheffer-Epoxidierung mit Aminbasen	96
7.6.1 Asymmetrische Weitz-Scheffer-Epoxidierung mit dem Hydroperoxid 2a zusammen mit den Base 8b-d und mit DBU (8a) unter Zusatz von LiCl.	97
7.6.2 Asymmetrische Weitz-Scheffer-Epoxidierung mit den Hydroperoxiden 2b , 2c und 2g zusammen mit DBU (8a) als Base.	98
7.6.3 Asymmetrische Weitz-Scheffer-Epoxidierung mit DBU als Base und dem Hydroperoxid 2a .	100
7.7 Asymmetrische Weitz-Scheffer-Epoxidierung mit racemischen Hydroperoxiden in Anwesenheit von optisch aktiven Phasentransferkatalysatoren (PTK)	101
7.8 Isoflavone und Isoflavonepoxide	107
7.8.1 Synthese der Isoflavone	107
7.8.2 Synthese der racemischen Isoflavonepoxide	114

7.9 Asymmetrische Weitz-Scheffer-Epoxidierung der Isoflavone 4 mit den optisch aktiven Phasentransferkatalysatoren 7	118
7.9.1 HPLC- und CD-spektroskopische Daten der Isoflavonepoxide 5a-5e	118
7.9.2 Asymmetrische Weitz-Scheffer-Epoxidierung des Isoflavons 5c unter Bedingungen der kinetischen Racematspaltung	119
7.10 Asymmetrische Weitz-Scheffer-Epoxidierung der Isoflavone 4c und 4d mit (S)-(-)-1-(4-Chlorphenyl)ethylhydroperoxid (2b)	122
LITERATURVERZEICHNIS	123

Erläuterungen und Abkürzungen

Wichtige chemische Verbindungen sind im Text mit fettgedruckten, arabischen Zahlen gekennzeichnet. Am Ende der Arbeit befindet sich eine Ausklapptafel, welche die entsprechenden Strukturformeln zeigt.

Der Arbeit ist eine deutsche und eine englische Zusammenfassung vorangestellt, in der die Nummerierung von der im Text verwendeten abweicht und deshalb mit römischen Ziffern erfolgt. Am Ende der Arbeit befindet sich ein Lebenslauf.

Literaturhinweise sind mit hochgestellten, arabischen Zahlen gekennzeichnet. Das Literaturverzeichnis am Ende der Arbeit beinhaltet alle Literaturstellen. Für Fußnoten in den Tabellen werden hochgestellte, lateinische Buchstaben verwendet.

Im Ergebnisteil wird mit dem Kürzel „V-...“ (die mit Sternchen (V*) markierten Versuche wurden in Kooperation mit Dr. P. Bheema-Rao durchgeführt) auf die entsprechenden Versuche im Experimententeil verwiesen. Dort sind auch die entsprechenden Eintragungen im Laborjournal angegeben. Dabei gibt die römische Zahl den Laborjournalband, die Buchstabenkombination das Namenskürzel und die arabische Zahl die Seite an. Es werden folgende Namenskürzel verwendet:

HGD Hans-Georg Degen

NAS Nadine Schobert

Folgende Abkürzungen werden verwendet:

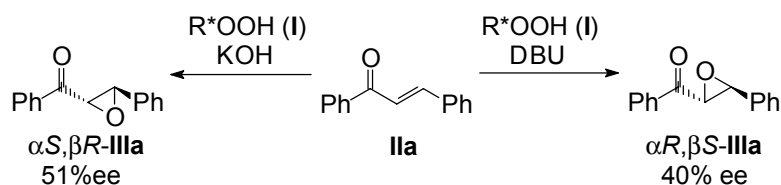
AAV	Allgemeine Arbeitsvorschrift
Äquiv.	Äquivalente
BINOL	Binaphthol
B3LYP	Becke-Lee-Young-Parr-Parametrisierung
<i>t</i> -Bu	<i>tert</i> -Butyl
CD	Circulardichroismus
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undecen
DC	Dünnschichtchromatographie

DIPT	Diisopropyltatra
DMD	Dimethyldioxiran
DMSO	Dimethylsulfoxid
<i>ee</i>	Enantiomerenüberschuss
Et	Ethyl
Et ₂ O	Diethylether
HPLC	Hochleistungsflüssigkeitschromatographie
HRP	Meerrettichperoxidase
Me	Methyl
Ph	Phenyl
<i>i</i> -Pr	Isopropyl
PE	Petrolether
PTK	Phasentransferkatalysator
PLL	Poly-L-Leucin
PLA	Poly-L-Alanin
Salen	N-Bis(salicyliden)ethylendiamin-dianion
TADDOL	$\alpha,\alpha,\alpha,\alpha$ -Tetraphenyl-1,3-Dioxolan-4,5-Dimethanol
TADOOH	(4 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)-5-[(Hydroperoxydiphenyl)methyl]-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)diphenylmethanol)
THF	Tetrahydrofuran

Zusammenfassung

In der vorliegenden Dissertation werden optisch aktive Hydroperoxide **I** als enantioselektive Oxidationsmittel in der Weitz-Scheffer-Epoxidierung von Enonen **II** eingesetzt. Dabei sollten zunächst die besten Reaktionsbedingungen für eine effektive asymmetrische Induktion gefunden werden, um anhand dieser den Mechanismus des enantioselektiven Sauerstofftransfers aufzuklären. In einer weiteren Studie werden Chinconin- und Chinconidin-abgeleitete optisch aktive Phasentransferkatalysatoren (PTK) **IV** zur asymmetrischen Epoxidierung von Enonen **II** mit racemischen Hydroperoxiden **I** genutzt, wobei vordergründig die kinetische Racematspaltung der verwendeten Hydroperoxide **I** untersucht werden sollte. Darauf aufbauend wurde eine höchst effektive Methode zur enantioselektiven Epoxidierung von Isoflavonen **V** mit kommerziell erhältlichen, achiralen Hydroperoxiden entwickelt.

1. Die Optimierung der Reaktionsbedingungen an Chalkon **IIa** zeigt, dass die höchste Enantioseitendifferenzierung mit (*S*)-(-)-1-Phenylethylhydroperoxid (**Ia**) und KOH in



Schema A: Asymmetrische Weitz-Scheffer-Epoxidierung mit optisch aktiven Hydroperoxiden **I** und den Basen KOH oder DBU als Katalysatoren

Acetonitril bei $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ möglich ist. Dabei bildet sich das ($\alpha\text{S},\beta\text{R}$)-Epoxid **IIIa** in 51% *ee*. Im Gegensatz dazu wird in Toluol bei $20\text{ }^{\circ}\text{C}$ mit der Base DBU das entgegengesetzt konfigurierte ($\alpha\text{R},\beta\text{S}$)-Epoxid **IIIa** in einem Enantiomerenüberschuss von 40% gebildet. Die Art der Base beeinflusst demnach grundlegend den stereochemischen Verlauf der Reaktion.

Um diesen Effekt mechanistisch zu ergründen wird der elektronische Charakter der Arylreste im Enon **II** systematisch variiert, was allerdings nur zu einer geringen Veränderung der Enantioselektivität führt. Einen größeren Einfluss auf das Ausmaß der Enantioseitendifferenzierung in dieser asymmetrischen Weitz-Scheffer-Epoxidierung hat, sowohl bei der Reaktionsführung mit DBU in Toluol als auch mit KOH in CH_3CN , der sterische Anspruch des β -Substituenten im Enon **II**.

Aufgrund der maßgeblichen Signifikanz der Größe des β -Substituenten wird eine Templatstruktur **T[⊕]** (Abbildung A) vorgeschlagen, in der eine sterische Wechselwirkung zwischen dem β -Substituenten des Enons **II** und dem Hydroperoxyanion **I[⊖]** den

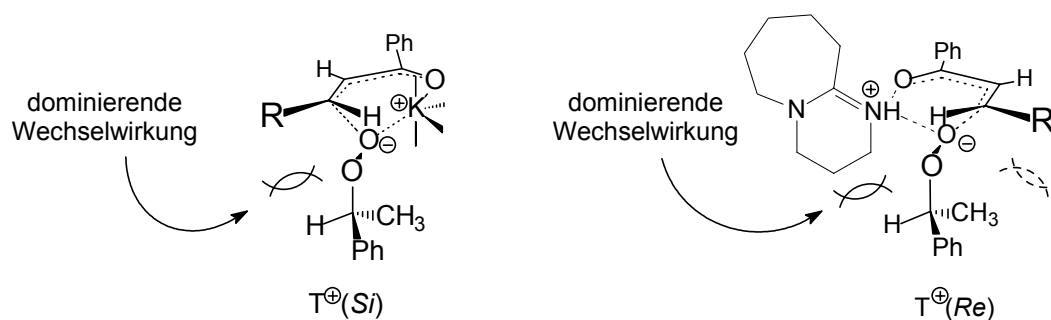
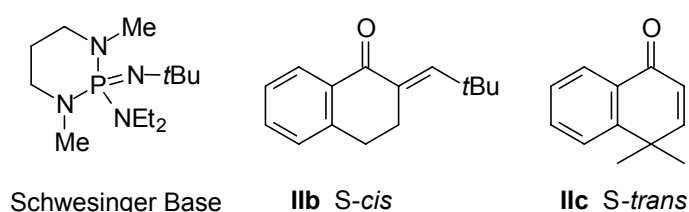


Abbildung A: Bevorzugte Anordnungen in der Templatstruktur für die KOH-vermittelte und die DBU-vermittelte Epoxidierung

stereochemischen Verlauf der Epoxidierung bestimmt. Das Aggregat aus Substrat, Hydroperoxid und Gegenion wird in Form eines Templats T^{\oplus} durch das K^{\oplus} -Ion oder das protonierte Amin $DBU-H^{\oplus}$ zusammengehalten. Dadurch wird den entgegengesetzten Enantioselektivitäten Rechnung getragen, die für diese beiden Basen beobachtet werden. Aus Abbildung A wird ersichtlich, dass die unterschiedliche Größe der K^{\oplus} - oder $DBU-H^{\oplus}$ -Kationen und des β -Substituenten im Templat wichtig für eine effektive Diskriminierung der beiden möglichen Angriffe T^{\oplus} -(*Si*) und T^{\oplus} -(*Re*) ist. Für das relativ kleine Kaliumion dominiert die Wechselwirkung zwischen dem β -Substituenten und dem Hydroperoxid **I**. Diese wird im T^{\oplus} -(*Si*)-Angriff minimiert, indem das Wasserstoffatom am stereogenen Zentrum des Hydroperoxids **I** auf der Seite des Enons **II** steht. In der Epoxidierung mit der sterisch anspruchsvolleren Base DBU tritt die Wechselwirkung zwischen $DBU-H^{\oplus}$ und dem Hydroperoxid im Templat in den Vordergrund, was den Angriff auf der *Re*-Seite bedingt. Demnach werden mit KOH die besten Enantioselektivitäten für große β -Substituenten beobachtet, wohingegen für die Amin-vermittelte Epoxidierung eine große Base, wie DBU, vorteilhaft ist.

Sowohl für KOH als auch für DBU als Basenkatalysatoren wird die Validität der Templatstruktur durch weitere Variation der Reaktionsbedingungen geprüft. Wenn K^{\oplus} durch den Kronenether 18-Krone-6 komplexiert wird oder anstelle von $DBU-H^{\oplus}$ eine nicht-koordinierende Schwesinger Base verwendet wird, das Templat also nicht durch Koordination

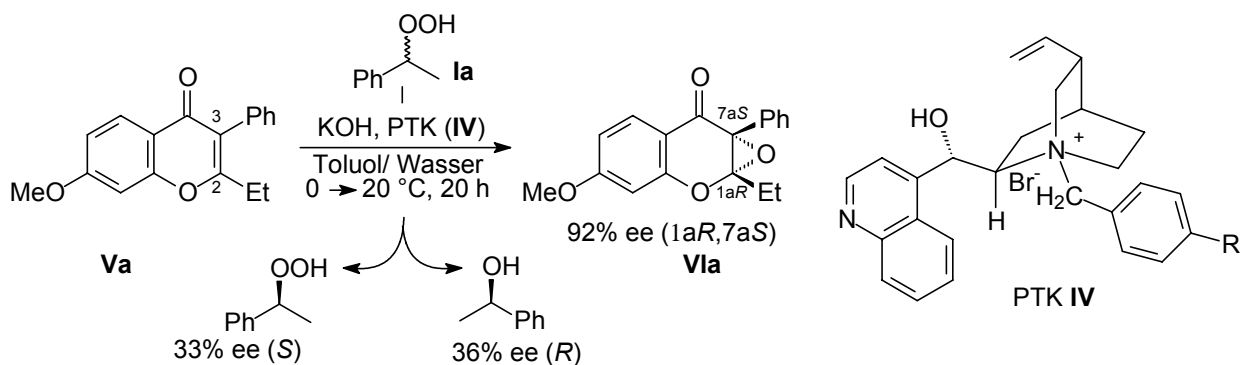


gebildet werden kann, werden deutlich niedrigere Enantioselektivitäten in der Epoxidierung beobachtet. Die Notwendigkeit der *S-cis*-Konformation des Enons **II** für die Bildung des

Templats, wird durch Untersuchungen mit konformationell fixierten Enonen untermauert. So wird die Enantioselektivität bei der Epoxidierung eines *S-cis*-fixierten Enons (**IIIb**) auf bis zu 90% *ee* erhöht, während sie bei einer *S-trans*-Fixierung des Enons deutlich auf < 5% *ee* abfiel.

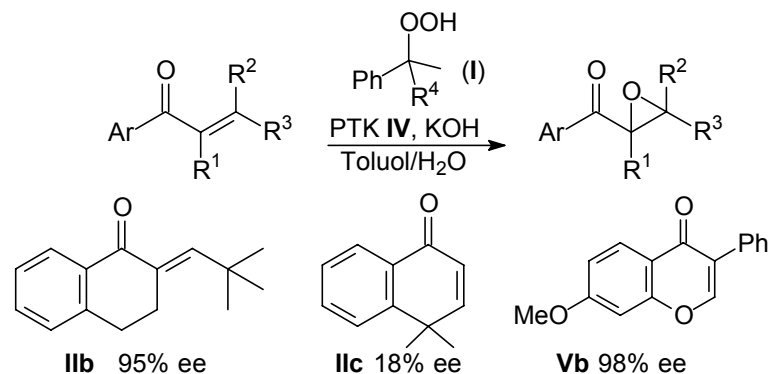
Fazit: Mit den optisch aktiven Hydroperoxiden **I** wird in der Weitz-Scheffer-Epoxidierung durch die Wahl geeigneter Basen, KOH oder DBU, sowohl das ($\alpha S, \beta R$)-Epoxid **III** (bis zu 90% *ee*) als auch das ($\alpha R, \beta S$)-Epoxid (bis zu 72% *ee*) erhalten. Welches Enantiomer überwiegt kann dabei allein durch die Wahl der Base gesteuert werden. Die Enantioseitendifferenzierung wird durch sterische Wechselwirkungen in einem Templat aus Enon **II**, Hydroperoxid **I** und den Kationen K^{\oplus} oder $DBU-H^{\oplus}$ bestimmt.

2. Die kinetische Racematspaltung chiraler Hydroperoxide **I** durch Weitz-Scheffer-Epoxidierung mit optisch aktiven Chinconin-basierten Phasentransferkatalysatoren (PTK) **IV** wird untersucht, bei der als willkommenes „Nebenprodukt“ optisch aktive Isoflavonepoxide **VI** (Schema B) mit bis zu 92% *ee* entstehen. Die Racematspaltung ist



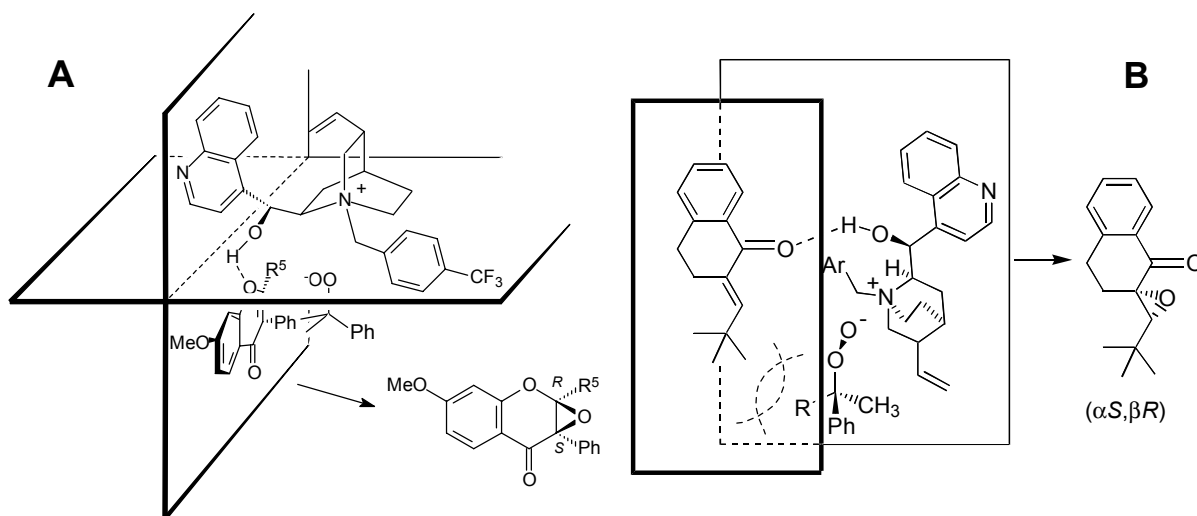
Schema B: Kinetische Racematspaltung des chiralen Hydroperoxids **Ia** mittels Weitz-Scheffer-Epoxidierung und dem optisch aktiven PTK **IV**.

jedoch nicht effektiv, es werden *ee*-Werte von maximal 33% erzielt. Auf dieser Basis wird eine Methode zur asymmetrischen Epoxidierung der Isoflavonen (**V**) (Schema C) mit dem



Schema C: Enantioselektivitäten für die Epoxidierung der Enone **IIb,c** und des Isoflavons **Vb** in Anwesenheit des PTK **IV**

kommerziell verfügbaren Cumylhydroperoxid entwickelt, die für das Isoflavon **Vb** bis zu 98% *ee* zu Gunsten des (1*aR*,7*aS*)-Epoxids ergibt. Die hohe Enantioselectivität wird mit dem Templat **A** (Schema D) erklärt, in dem eine H-Brücke von der Hydroxy-Funktion des PTK **IV**



Schema D: Wasserstoffbrückengebundene Templatstrukturen **A** und **B**

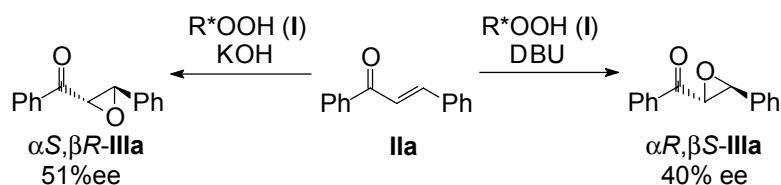
zum endocyclischen Ethersauerstoffatom des Isoflavons **V** ausgeht. Die Relevanz einer solchen H-Brücke ist durch Methylierung der Hydroxy-Funktion des PTK **IV** demonstriert. Zudem ist die Wichtigkeit dieses Ethersauerstoffatoms durch die Tatsache untermauert, dass das konformationell ähnliche Enon **IIc** (Schema C) nahezu unselektiv epoxidiert wird (18% *ee*). Eine analoge H-Brücke nunmehr zum Carbonylsauerstoffatom des *S-cis*-fixierten Enons **IIb** wird als Erklärung für dessen hoch enantioselective Epoxidierung (95% *ee*) postuliert (Templat B, Schema D).

Fazit: Die *asymmetrische Weitz-Scheffer-Epoxidierung* mit dem optisch aktiven Phasentransferkatalysator **IV** wird zur Herstellung fast enantiomerenreiner Epoxide (bis zu 98% *ee*) genutzt. Für die Enantioselectivität zeigt sich die Ausbildung einer H-Brücke zwischen PTK **IV** und Substrat **II** oder **V** als essentiell. In der kinetischen Racematspaltung chiraler Hydroperoxide **I** ist diese Epoxidierung nicht effektiv.

Summary

In the present dissertation, optically active hydroperoxides **I** are employed as enantioselective oxidants in the asymmetric Weitz-Scheffer epoxidation of enones **II**. On the basis of the reaction conditions, optimized for high enantioselectivities, the mechanistic details of this asymmetric oxygen transfer are presented. In the second part of the study, chinconine-derived phase-transfer catalysts (PTC) **IV** are used for the asymmetric epoxidation of enones **II** with racemic hydroperoxides **I**. The primary objective of this part is the kinetic resolution of the racemic hydroperoxides. Based on the results, a highly effective method for the enantioselective epoxidation of isoflavones **V** with commercially available, achiral hydroperoxides is described.

1. The optimization of the reaction conditions shows that the highest enantioselectivities may be obtained with (*S*)-(-)-1-phenylethyl hydroperoxide **Ia** and KOH in acetonitrile at $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$, namely 51% *ee* of the (α *S*, β *R*)-epoxide **IIIa** (Scheme A). On the contrary, with DBU as base



Scheme A: Asymmetric Weitz-Scheffer Epoxidation with the Optically Active Hydroperoxide **I** and KOH or DBU as Base Catalysts

in toluene at $20\text{ }^{\circ}\text{C}$, the opposite (α *R*, β *S*)-epoxide **IIIa** enantiomer is obtained in 40% *ee*. Thus, the nature of the base plays a decisive role in the stereochemical course of the reaction.

To assess the mechanistic details of this base effect, the substituents in the enone **II** are varied systematically. Whereas the electronic character of the aryl substituents is found to play a minor role, the steric demand of the β substituent significantly influences the extent of the enantiofacial differentiation, both in the KOH- and the DBU-mediated epoxidations.

The important role of the steric demand, exercised by the β substituent of the enone **II** in the stereochemical course of this epoxidation, is rationalized in terms of the template structure **T[⊕]** (Figure A). This template structure is made up of the enone **II** and the hydroperoxide anion **I[⊖]**, held together by the templating agent K^{\oplus} or DBU-H^{\oplus} , which allows to account for both the opposite enantioselectivities observed with the different types of bases, KOH or DBU, and the role of the β substituent in the enone substrate **II**, through its steric interaction with the hydroperoxide anion **I[⊖]**. Moreover, it is illustrated that the size of both the templating

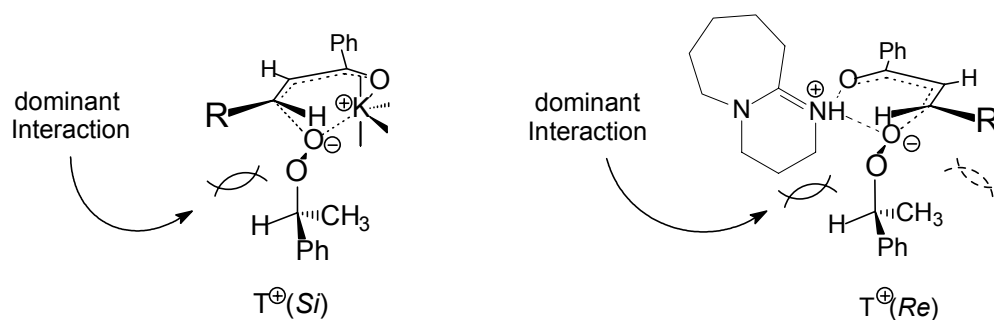
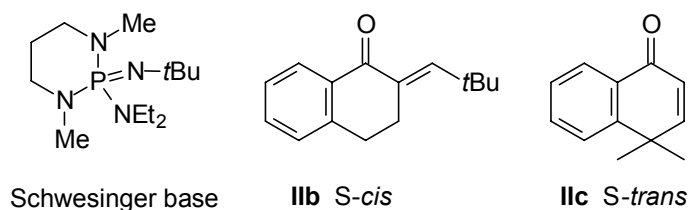


Figure A: Preferred Arrangement in the Template Structure for the KOH- and DBU-Mediated Epoxidations

agent, K^{\oplus} or $DBU-H^{\oplus}$, and the β substituent play a significant role in the discrimination between the $T^{\oplus}-(Si)$ and $T^{\oplus}-(Re)$ attacks. For the relatively small K^{\oplus} ion, the steric interaction between the β substituent and the hydroperoxide **I** dominates. Consequently, the $T^{\oplus}-(Si)$ attack is preferred, in which the hydrogen atom on the stereogenic center of the hydroperoxide is oriented towards the enone **II**. However, in the case of the DBU base, the more severe steric interaction occurs between the $DBU-H^{\oplus}$ and the hydroperoxide anion, which leads to the observed (*Re*)-face attack through the $T^{\oplus}-(Re)$ structure. Thus, the best enantioselectivities are observed for sterically demanding β substituents in the KOH-catalyzed case, while a large organic base like DBU is advantageous in the amine-mediated epoxidation.

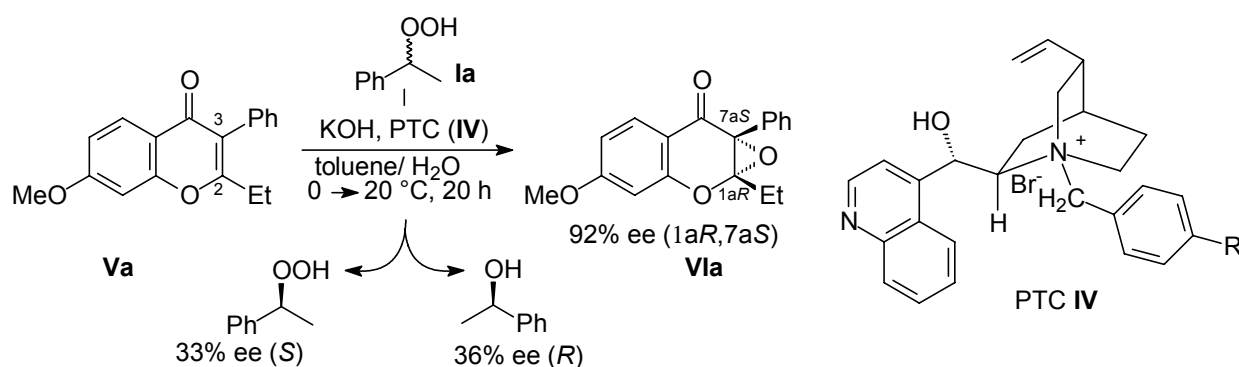
The validity of the proposed template structure is tested by further variation of the reaction conditions, both for the KOH- and the DBU-mediated asymmetric epoxidations. If the template cannot be formed through coordination, i.e., the K^{\oplus} ion is sequestered by the 18-crown-6 ether, or a non-coordinating Schwesinger base is used instead of DBU,



substantially lower enantioselectivities result. Furthermore, the fact that the *S-cis* conformation of the enone functionality is essential for the effective enantiofacial discrimination in the DBU- and the KOH-mediated reactions is indicative for the template structures in Figure A. Thus, the *S-cis*-fixed enone **IIb** gives rise to a higher enantioselectivity (up to 90% *ee*) than the corresponding acyclic substrate, whereas the *S-trans*-fixed substrate **IIc** is poorly and unselectively (<5% *ee*) converted.

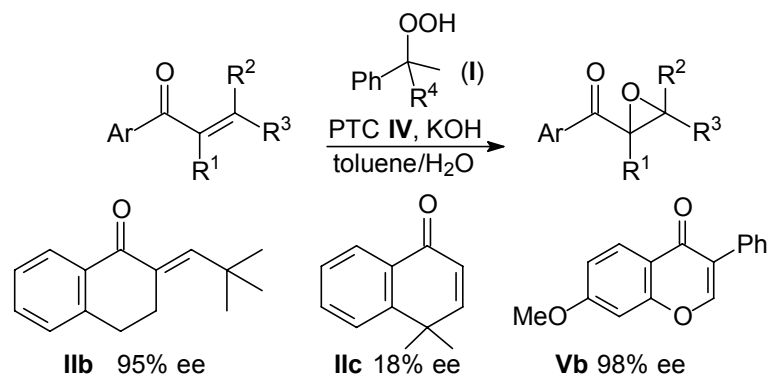
Conclusion: *The asymmetric Weitz-Scheffer epoxidation of the enones **II** with the optically active hydroperoxides **I**, catalyzed by KOH or DBU, affords either the (α S, β R)-epoxide **III** (up to 90% ee) or the (α R, β S)-epoxide (up to 72% ee). As rationale for the fact that the desired enantiomer may be expressed merely by the choice of the base, a template is proposed, composed of the enone **II**, the hydroperoxide **I**, and the cation K^{\oplus} or $DBUH^{\oplus}$.*

2. The Weitz-Scheffer epoxidation with the optically active chinconine-derived phase-transfer catalyst (PTC) **IV** is explored as a means for the kinetic resolution of chiral hydroperoxides **I**. Although the kinetic resolution is ineffective and yields the optically active (*S*)-hydroperoxide **Ia** (Scheme B) in ee values of only up to 33%, the isoflavone



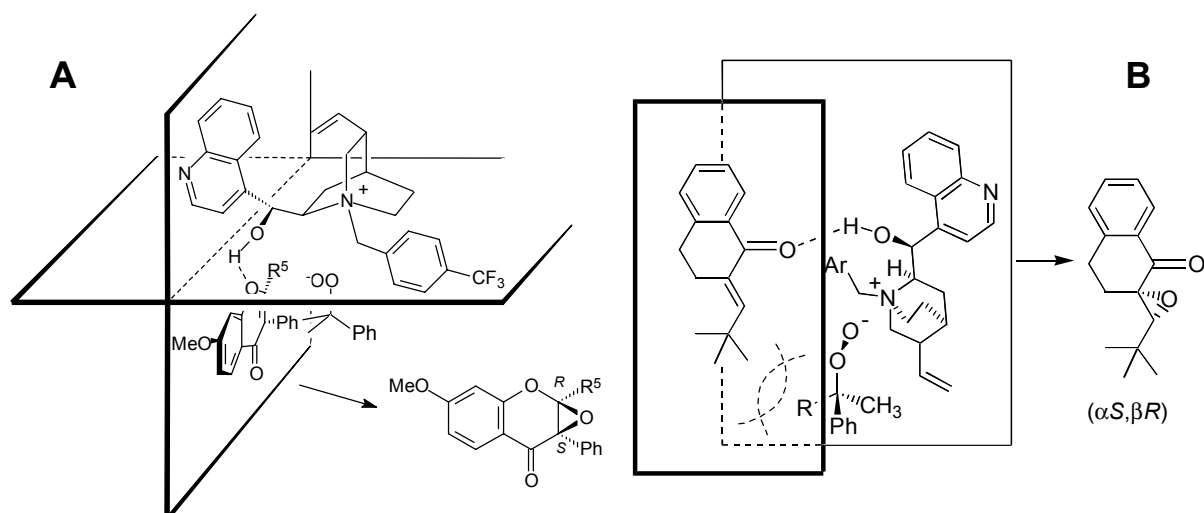
Scheme B: Kinetic Resolution of the Chiral Hydroperoxide **I** by Means of the Weitz-Scheffer Epoxidation with the Optically Active PTK **IV**.

epoxides **VI** are obtained as valuable “side products” in up to 92% ee. On this basis, a method for the asymmetric epoxidation of the isoflavones **V** (Scheme C) has been developed in which



Scheme C: Enantioselectivities for the Epoxidation of the Enones **IIb,c** and the Isoflavone **Vb** in the Presence of the PTC **IV**

the commercially available cumyl hydroperoxide has been utilized. The isoflavone **Vb** is converted to the (1*a*R,7*a*S)-epoxide **VIb** in 98% ee. The high enantioselectivities are rationalized in terms of the template **A** (Scheme D), in which a hydrogen bond is postulated



Scheme D: Hydrogen-Bonded Template Structures **A** and **B**

for the coordination the hydroxy functionality in the PTC **IV** to the endocyclic ether oxygen atom in the isoflavone **V**. The necessity of such a hydrogen bond is demonstrated by methylation of the hydroxy functionality in the PTC **IV**, which diminishes the enantioselectivity dramatically. Moreover, the significance of the ether oxygen atom in the isoflavone **IV** is substantiated by the scant enantioselectivity (18% *ee*) observed in the epoxidation of the conformationally similar enone **IIc**. For the highly enantioselective epoxidation (95% *ee*) of the *S-cis*-fixed enone **IIb**, an analogous hydrogen bond is proposed, to extend from the hydroxy group of the PTC **IV** to the carbonyl functionality of the enone (template B, Scheme D).

Conclusion: *In the asymmetric Weitz-Scheffer epoxidation, the optically active phase-transfer catalyst IV derived from cinchonine alkaloid has been employed to prepare essentially enantiomerically pure epoxides (up to 98% ee). A hydrogen bond between the PTC IV and the substrate I or V is found to be essential for effective enantiofacial differentiation. The Weitz-Scheffer epoxidation proves to be ineffective for kinetic resolution of the racemic hydroperoxides I,*

1 Einleitung

In der Natur und in der Synthesechemie nehmen Oxidationsprozesse eine entscheidende Rolle ein. Molekularer Sauerstoff, wie er in der Luft im Überschuss vorkommt, ist in seinem natürlichen Triplett-Grundzustand aufgrund des Spinverbots reaktionsträge. Dies ist die Ursache für die kinetische Persistenz organischer Substanzen in Anwesenheit von Luftsauerstoff und die Basis für das heutige Leben auf der Erde. Somit ist es eine Aufgabe des Chemikers, den Sauerstoff in möglichst milder und selektiver Weise in Oxidationsreaktionen zur Verfügung zu stellen.

Für moderne pharmazeutische Anwendungen haben sich selektive Reaktionen gerade im Hinblick auf stereochemische Gesichtspunkte als sehr wichtig erwiesen. Die Leistungsfähigkeit moderner Wirkstoffe hängt häufig vom Einsatz eines einzelnen Enantiomers einer Verbindung ab. Im physiologischen Umfeld, können zwei Enantiomere nämlich grundlegend unterschiedliche Wirkungen aufweisen. Bei Contergan (Abbildung 1.1),

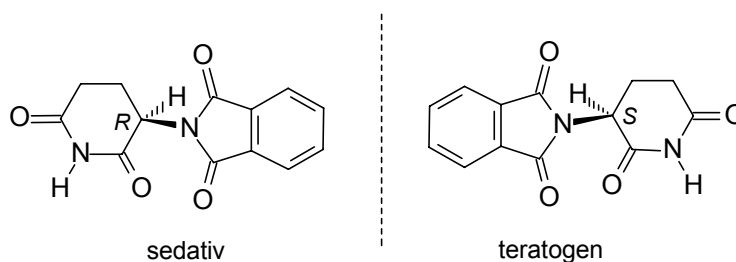


Abbildung 1.1: (*R*)- und (*S*)-Enantiomere von Thalidomid (Contergan)

das zunächst in racemischer Form als Schlafmittel vermarktet wurde, zeigte sich dieser Unterschied in besonders dramatischer Art. Das (*R*)-Enantiomer hatte die gewünschte sedative Wirkung, während das (*S*)-Enantiomer sich als teratogen erwies.¹ Die enantiomerenreine Verwendung chiraler Verbindungen für medizinische Zwecke ist spätestens seit dieser Erfahrung zwingend erforderlich und die selektive Herstellung einzelner Enantiomere ein wichtiges Ziel in der Chemie.

Um dieses Ziel zu erreichen gibt es zwei konzeptionell verschiedene Ansätze: zunächst können natürliche, optisch aktive Verbindungen aus dem „chiral pool“ verwendet werden und möglichst unter Erhalt ihrer stereochemischen Eigenschaften in die Zielverbindung überführt werden. Alternativ wird ein optisch aktives Reagenz verwendet und dessen stereochemische Information auf eine achirale Verbindung übertragen, sodass ein enantiomerenangereichertes Produkt entsteht. Den Stellenwert, den gerade diese zweite Methode in der modernen Chemie einnimmt, verdeutlicht die Vergabe des Nobelpreises in Chemie im Jahr 2001 für die

Entwicklung enantioselektiver Katalysatoren. Noyori und Knowles wurden für ihre Arbeiten über enantioselektive Hydrierungen ausgezeichnet, Sharpless für seine Verdienste auf dem Gebiet der asymmetrischen Oxidation.

Um eine möglichst große Bandbreite optisch aktiver Verbindungen herstellen zu können, bedarf es einer ebenso großen Auswahl stereoselektiver Reaktionen. Eine effiziente asymmetrische Induktion beruht häufig auf einem detaillierten mechanistischen Verständnis der jeweiligen Reaktion. Gerade bei der asymmetrischen Epoxidierung gibt es zahlreiche mechanistische Untersuchungen zu den elektrophilen Methoden, die Mangansalen-katalysierte Epoxidierung² und die Sharpless³ Methode sind die bekanntesten Beispiele hierfür.

Nucleophile Epoxidierungsmethoden sind jedoch weitaus weniger intensiv untersucht, gerade was deren mechanistische Grundlagen betrifft. Angesichts einer Vielzahl von Naturstoffen, die eine α,β -Epoxyketon-Einheit enthalten, gibt es einen großen Wissensbedarf auf diesem Gebiet. Manumycinderivate (Abbildung 1.2) beispielsweise sind biologisch aktive Verbindungen, deren enantioselektive Synthese sich bisher als schwierig erwies.⁴

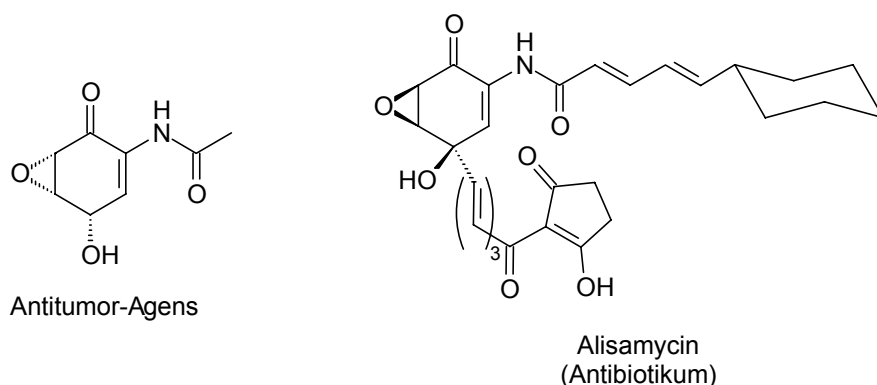


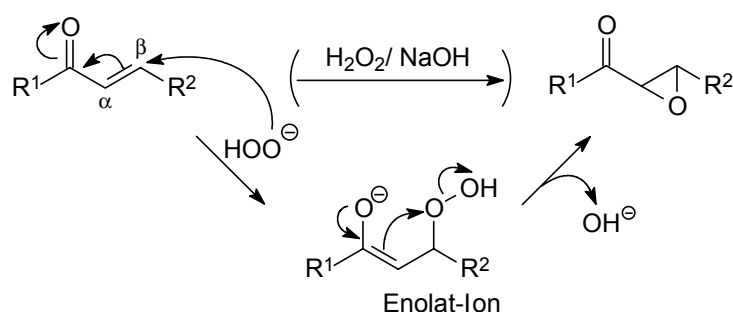
Abbildung 1.2: Beispiele Manumycin-verwandter Naturstoffe

2 Kenntnisstand

2.1 Die Weitz-Scheffer-Reaktion

Die Oxidation α,β -ungesättigter Ketone und Aldehyde unter alkalischen Bedingungen mit Wasserstoffperoxid als Oxidans wurde 1921 erstmals von Weitz und Scheffer als Epoxidierung erkannt und beschrieben.⁵ Heute ist die Reaktion als *Weitz-Scheffer-Epoxidierung* bekannt.

Der elektrophile Charakter des β -Kohlenstoffatoms in α,β -Enonen (Schema 2.1) bildet den Ausgangspunkt des Mechanismus der Weitz-Scheffer-Reaktion. Das Hydroperoxyanion greift



Schema 2.1: Mechanismus der *Weitz-Scheffer-Epoxidierung*

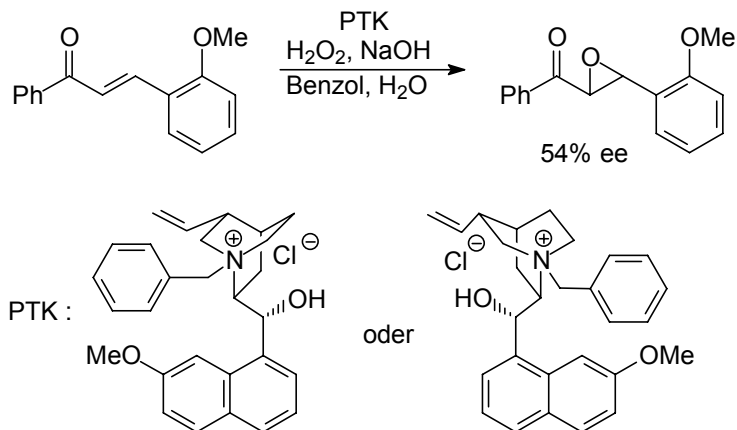
nucleophil in einer 1,4-Addition am Enon an und bildet intermediär ein Enolat-Ion, aus dem OH^- unter Epoxidbildung eliminiert wird. So bleibt als Produkt ein α,β -Epoxyketon. Besonderer Wert kommt dieser Reaktion aufgrund der geringen Reaktivität elektronenarmer Olefine gegenüber den gebräuchlichen elektrophilen Oxidationsmitteln zu. Die Methodik der Weitz-Scheffer-Reaktion wurde inzwischen auf eine Reihe weiterer elektronenarmer Olefine, wie z.B. α -Nitroalkene, ausgeweitet und umfasst auch andere Oxidationsmittel wie *tert*-Butylhydroperoxid.⁶

2.1.1 Die asymmetrische Weitz-Scheffer-Reaktion⁷

Die Weitz-Scheffer-Epoxidierung war 1976 eine der ersten Methoden die zur Darstellung optisch aktiver Epoxide aus Alkenen genutzt wurde.⁸ Inzwischen sind allerdings zahlreiche elektrophile Methoden für die asymmetrische Epoxidierung bekannt geworden.²

2.1.1.1 Phasentransferkatalysatoren als asymmetrische Induktoren

Wynberg^{8,9} und Mitarbeiter verwendeten optisch aktive Ammoniumsalze, N-benzylierte Chinin- oder Chinidinderivate als Phasentransferkatalysatoren (PTK) (Schema 2.2), um eine



Schema 2.2: Asymmetrische Weitz-Scheffer-Epoxidierung mit Phasentransferkatalysatoren asymmetrische Induktion in der Weitz-Scheffer-Reaktion zu erwirken. Mit Chininderivaten und H₂O₂ als Oxidationsmittel wurden, in Abhängigkeit vom Lösungsmittel, Enantiomerenüberschüsse von 10% bis 54% ee erreicht (Schema 2.2).

In den letzten Jahren wurden vor allem Chinonium- und Chinonidiniumsalze als asymmetrische Induktoren für diese Epoxidierung benutzt (Abb. 2.1 und Tabelle 2.1). Dabei

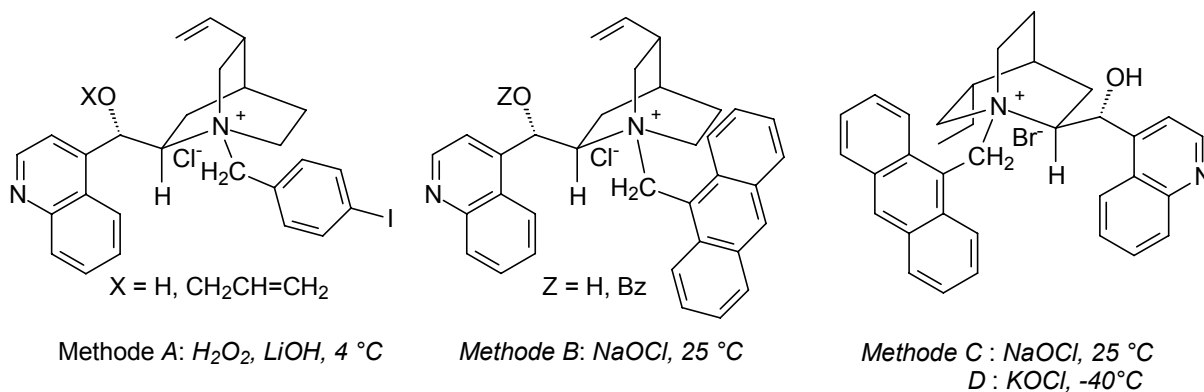


Abbildung 2.1: Phasentransferkatalysatoren und Reaktionsbedingungen nach Arai (Lit. 10), Lygo (Lit. 12) und Corey (Lit. 11).

fiel auf, dass arylmethylsubstituierte Chinoniumsalze¹⁰ in Verbindung mit H₂O₂ (Methode A, Tabelle 2.1, Einträge 1 und 2) hauptsächlich das (α S, β R)-(+)-Chalkonepoxid bildeten. Bei Verwendung 9-anthracenylmethylsubstituierter^{11,12} Chinoniumsalze und Hypochlorit (Methode B, Einträge 3 und 4) entstand bevorzugt das enantiomere (α R, β S)-Enantiomer. Mit

Tabelle 2.1: Asymmetrische Weitz-Scheffer-Epoxidierung mit optisch aktiven Phasentransferkatalysatoren.

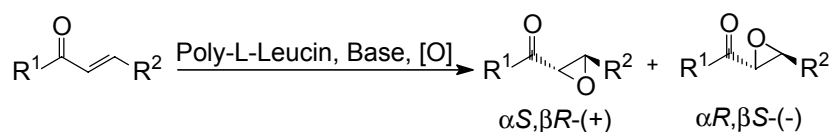
Eintrag	PTK	Methode ^a	Ausbeute	<i>ee</i> [%] (+/-)
1	X = H	A ^b	97	84 (+)
2	X = CH ₂ CH=CH ₂	A ^b	72	2 (+)
3	Z = H	B ^c	65	39 (-)
4	Z = Bn	B ^c	90	81 (-)
5		C ^c	90	86 (+)
6		D ^d	96	93 (+)

a) Die Struktur der Phasentransferkatalysatoren mit den jeweiligen Reaktionsbedingungen befinden sich in Abb. 2.1. b) Lit. 10. c) Lit. 12. d) Lit. 11.

dem entsprechenden 9-Anthracenylmethylchinconidiniumsalz (Methode C, D, Einträge 5 und 6) wurde das (α S, β R)-(+)-Enantiomer gebildet. Dies deutet darauf hin, dass unter den verschiedenen Reaktionsbedingungen zwei unterschiedliche Mechanismen der enantiofacialen Differenzierung zum Tragen kommen. Zudem konnte gezeigt werden, dass die Alkylierung der Hydroxyfunktion in den Arylmethylchinconiumsalzen (Methode A) für Chalkon zu einem drastischen Abfall der Enantioselektivität von 84% (Eintrag 1) auf 2% *ee* (Eintrag 2) führte. Das Gegenteil wurde bei den alkylierten 9-Anthracenylmethylchinconiumsalzen beobachtet. Hier führt die Alkylierung der Hydroxyfunktion (Methode B) zu einer Erhöhung der Enantioselektivität von 39% (Eintrag 3) auf 81% *ee* (Eintrag 4).

2.1.1.2 Polyaminosäuren als asymmetrische Induktoren

Die Verwendung von Polyaminosäuren als asymmetrische Induktoren in der Weitz-Scheffer-Epoxidierung wurde bereits in den frühen achtziger Jahren von Julia¹³ und Colonna¹⁴ untersucht. Heute wird diese Methode häufig als *Julia-Colonna-Reaktion* bezeichnet,^{7,15} mit der eine Vielzahl von Enonen in sehr guten Enantioselektivitäten¹⁶ (Tabelle 2.2, Einträge 1-3, linke Spalte) epoxidiert werden können. Die Reaktion wird als Dreiphasengemisch aus dem unlöslichen Polyaminosäurekatalysator (meist Poly-L-Leucin), einer wässrigen NaOH/H₂O₂-Phase und der Lösung des Enons in einem organischen Solvens durchgeführt. Aufgrund der

Tabelle 2.2: Julia-Colonna-Reaktion unter dreiphasigen und zweiphasigen Bedingungen.

Eintrag	Substrat R ¹ R ²		drei-phasig ^a		zwei-phasig ^c	
			Ausbeute [%]	<i>ee</i> [%]	Ausbeute [%]	<i>ee</i> [%]
1	Ph	Ph	85	93 ^b	85	>95
2	<i>t</i> Bu	Ph	92	>98 ^c	76	94
3	Ph	2-Naph	90	93 ^c	91	91
4	Me	Ph	--	-- ^d	70	80
5	<i>i</i> Pr	Ph	60	62 ^d	100	97

a) Poly-L-Leucin (PLL), NaOH/H₂O₂ und Toluol b) Lit. 13, Poly-L-Alanin (PLA) c) Lit. 16 d) Lit. 15 e) PLL, DBU und UHP in THF, Lit. 18.

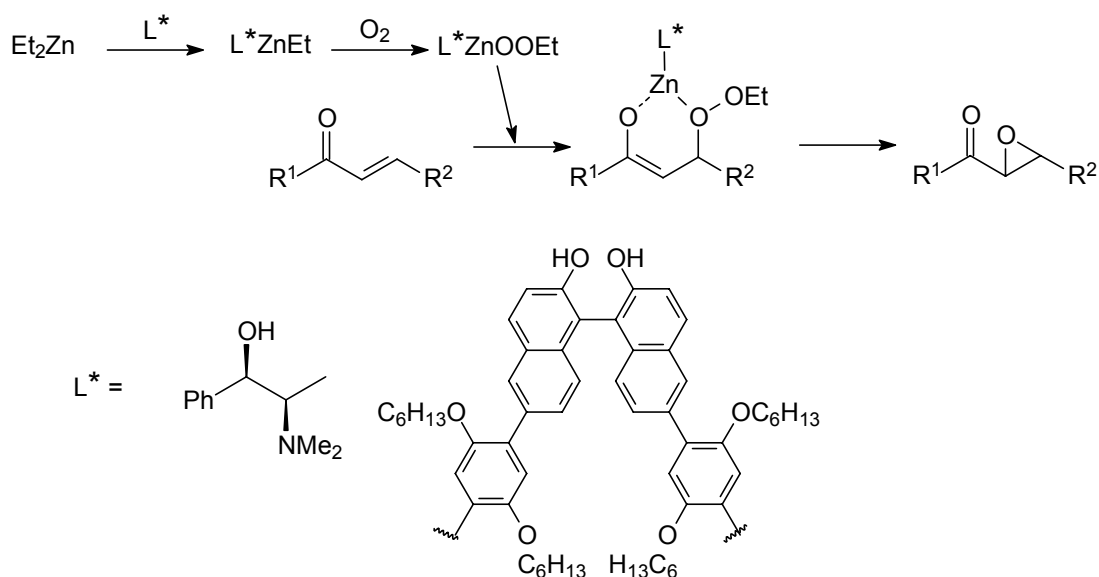
drastischen Reaktionsbedingungen können allerdings enolisierbare und weniger reaktive Enone nur beschränkt eingesetzt werden (Einträge 4 und 5, linke Spalte).¹⁷

Ein zweiphasiges Reaktionsmedium, das von Roberts¹⁸ dokumentiert wurde, stellt eine Weiterentwicklung der Julia-Colonna-Reaktion dar. In diesem System wird die wässrige Phase vermieden und DBU als organische Base zusammen mit einem unlöslichen Harnstoff-H₂O₂-Addukt (UHP) als Oxidationsmittel verwendet (Tabelle 2.2, Einträge 1-3, rechte Spalte). Unter diesen Bedingungen werden auch einige unreaktive Enone in guten Enantioselektivitäten umgesetzt (Einträge 4 und 5). Alternativ wurden zweiphasige Reaktionsbedingungen unter Verwendung von Natriumpercarbonat, das gleichzeitig als Base und Oxidationsmittel fungiert, zusammen mit Polyaminosäuren erarbeitet.¹⁹

Polyaminosäuren wurden auch in Form einer auf SiO₂ fixierten Phase eingesetzt,²⁰ was die Möglichkeiten zur Regenerierung des Katalysators verbesserte. Roberts et al.²¹ konnten ein PEG-Polystyrolcopolymer mit Polyaminosäuren darstellen, das in THF löslich ist und sich ebenfalls zur asymmetrischen Induktion eignet.

2.1.1.3 Zinkvermittelte Reaktionsführung

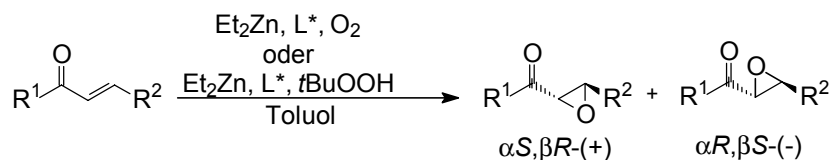
Die Verwendung von Zink-Peroxykomplexen für die Epoxidierung ist besonders elegant, da das benötigte Hydroperoxid *in situ* durch Oxidation von Diethylzink mit molekularem Sauerstoff erzeugt wird (Schema 2.3).⁷ Setzt man Diethylzink zuvor mit einem optisch aktiven Aminoalkohol um, so bildet sich ein optisch aktiver Zink-Peroxykomplex, mit dem



Schema 2.3: *In-situ*-Oxidation optisch aktiver Zinkkomplexe.

asymmetrische Induktion in der Weitz-Scheffer-Epoxidierung erzielt werden konnte.²² Die besten Enantioselektivitäten von bis zu >99% *ee* wurden mit (1*R*,2*R*)-*N*-Methylpseudoephedrin bei der Epoxidierung *S-cis*-fixierter Enone erhalten, was zu dem Schluss führte, dass Enone im Übergangszustand in dieser Konformation vorliegen. Für flexible Enone reichen die Enantioselektivitäten bis zu 92% *ee* (Tabelle 2.3, linke Spalte).²²

Tabelle 2.3: Asymmetrische Epoxidierung mit Diethylzink.



Eintrag	Substrat R ¹ R ²	Enders ^a		Pu, ^b stöch.		Pu, ^c kat.	
		Ausbeute [%]	<i>ee</i> [%]	Ausbeute [%]	<i>ee</i> [%]	Ausbeute [%]	<i>ee</i> [%]
1	Ph Ph	94	61	41	71	95	74
2	Ph <i>i</i> Pr	97	92	18	25	94	81

a) L* = (1*R*,2*R*)-*N*-Methylpseudoephedrin, O₂ Lit. 22 b) L* = chirales Polybinaphthyl, O₂, Lit. 23 c) L* = chirales Polybinaphthyl, *t*BuOOH, Lit.23

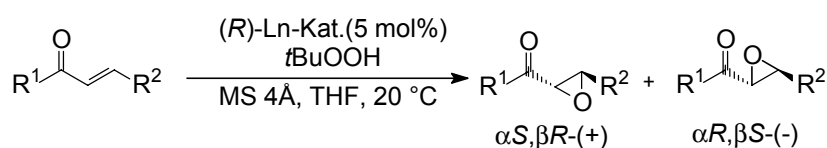
Mit einem Polybinaphthylliganden als alternativem asymmetrischen Induktor, wurde von Pu et al.²³ eine höhere Enantioselektivität bei der Epoxidierung von Chalkon erreicht (71% *ee*, Tabelle 2.3, mittlere Spalte) als unter den Bedingungen der Epoxidierung mit (1*R*,2*R*)-*N*-Methylpseudoephedrin. Allerdings war dies der einzige Fall, in dem sich die Epoxidierung mit dem Polybinaphthylliganden als selektiver erwies. Im Gegensatz zu der von Enders entwickelten Methode, die auf stöchiometrischer Verwendung von ZnEt₂ und optisch aktivem

Liganden beruht, sind mit dem Polybinaphthylsystem auch katalytische Reaktionsbedingungen möglich (Tabelle 2.3, rechte Spalte).²³ Anstelle des molekularen Sauerstoffs und *in situ* Oxidation der Ethyl-Zink-Bindung wurde in der katalytischen Reaktionsführung *tert*-Butylhydroperoxid als Oxidans verwendet, was zu einer deutlichen Erhöhung der Enantioselektivität und der Ausbeuten gegenüber dem stöchiometrischen Polybinaphthylsystem führte (rechte Spalte).

2.1.1.4 Lanthanid-BINOL als Katalysator

Binaphthol (BINOL) wurde von Shibasaki et al. als optisch aktiver Ligand in Lanthan-²⁴ (Tabelle 2.4, linke Spalte) und Ytterbiumkomplexen²⁵ (mittlere Spalte) eingesetzt, die in Verbindung mit *tert*-Butylhydroperoxid Enone enantioselektiv epoxidieren.^{7,26} Die katalytisch aktiven Komplexe bilden sich bei dieser Methode *in-situ* aus Ln(O*i*Pr)₃, BINOL und dem Hydroperoxid. Es wurde festgestellt, dass das Ytterbiumsystem bessere Enantiomerenüberschüsse bei der Epoxidierung alkylsubstituierter Enone ergab (Einträge 2 und 3), während das Lanthansystem sich bei Arylenonen (Eintrag 1) als vorteilhaft erwies.²⁶

Tabelle 2.4: Lanthan-BINOL-katalysierte Epoxidierung von Enonen



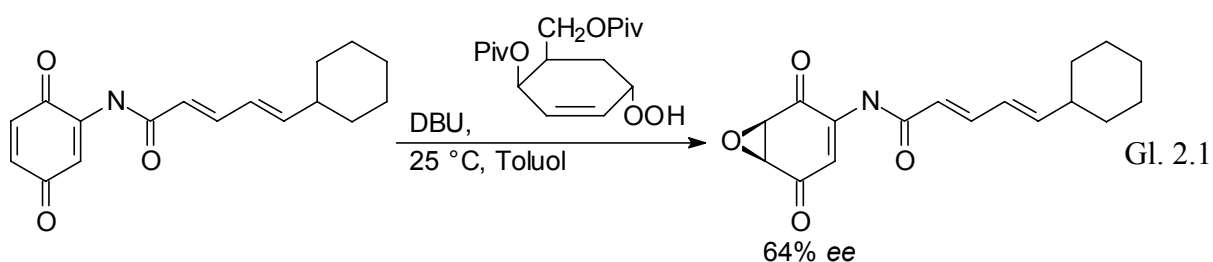
Eintrag	Substrat R ¹ R ²		La-(R)BINOL ^a		Yb-(R)-BINOL ^b		La-(R)-BINOL-Ph ₃ As=O ^c	
			Ausbeute [%]	<i>ee</i> [%]	Ausbeute [%]	<i>ee</i> [%]	Ausbeute [%]	<i>ee</i> [%]
1	Ph	Ph	93	91	99	81	99	96
2	Ph	<i>i</i> Pr	55	82	93	93	72	95
3	Ph	Me	83	94	92	94	92	>99

a) Lit.24. b) Lit.25. c) Lit.26.

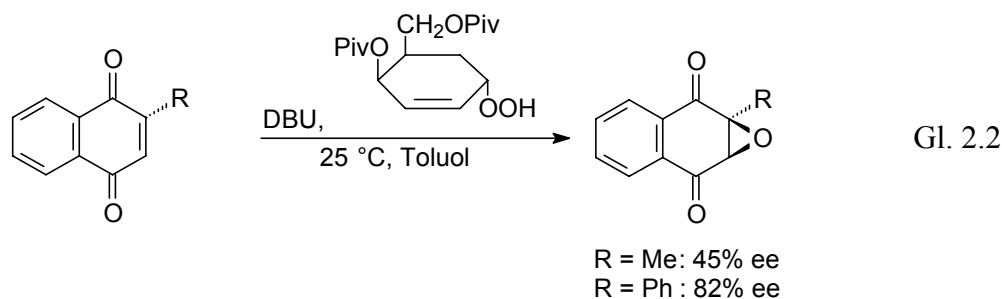
Unter den Reaktionsbedingungen in Spalte 1 konnte eine Verkürzung der Reaktionszeit und gleichbleibende Enantioselektivität bei Zugabe eines Überschusses Ph₃=O beobachtet werden.²⁷ Mit dem Additiv AsPh₃=O konnte ein ähnlicher Effekt (rechte Spalte) bei Zugabe von nur 10 mol% erzielt werden. Mit diesem Additiv wurde auch erstmals ein alkalifreier BINOL-Komplex kristallisiert, wodurch Aufschlüsse über die Struktur dieser Komplexe und den Mechanismus der lanthankatalysierten Epoxidierung möglich wurden.²⁶

2.1.1.5 Optisch Aktive Basen und Hydroperoxide als asymmetrische Induktoren

Beispiele für die Verwendung optisch aktiver Basen oder Hydroperoxide in der asymmetrischen Weitz-Scheffer-Epoxidierung sind in der Literatur nur spärlich bekannt und erschienen größtenteils parallel zu dieser Arbeit. Die Arbeitsgruppe von Taylor^{4b} hat sowohl optisch aktive Basen als auch optisch aktive Hydroperoxide zur asymmetrischen Induktion eingesetzt. Bei Verwendung verschiedener, von Zuckern abgeleiteter Hydroperoxide (vgl. Abschnitt 2.2), wurden Enantioselektivitäten zwischen 5% und 82% *ee* erreicht. Anhand eines Vergleichs der Enantioseitendifferenzierung in der Epoxidierung von 2-(5-Cyclohexylpenta-dienamido)-1,4-benzochinon wurde das Hydroperoxid (Gl. 2.1) ermittelt, das die effektivste

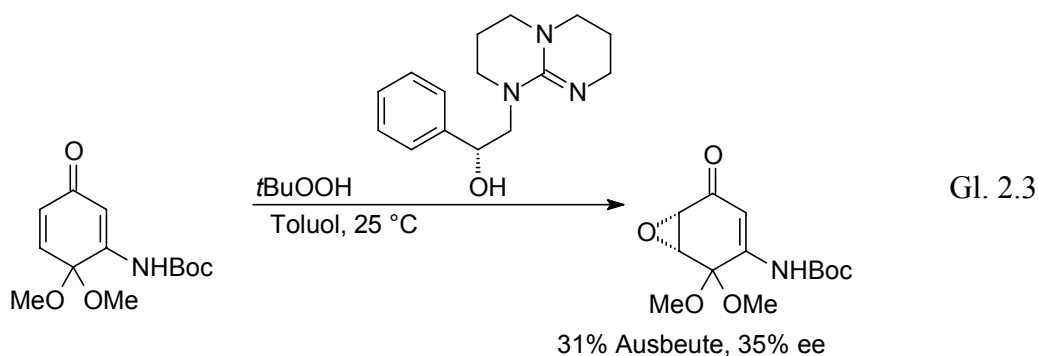


asymmetrische Induktion in diesem System ermöglicht. Mit diesem chiralen Oxidationsmittel konnte Vitamin K in 45% *ee* zum entsprechenden Epoxid umgesetzt werden (Gl. 2.2). Die



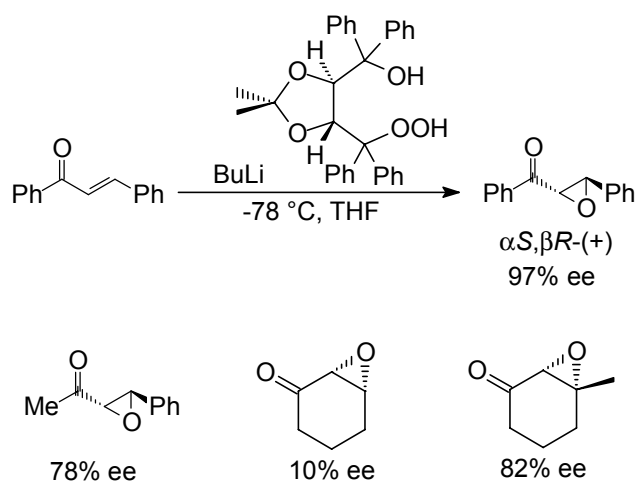
höchste Enantioselektivität in dieser Studie wurde bei der Epoxidierung von Phenyl-naphthon erreicht, wobei das entsprechende Epoxid in 82% *ee* entstand.

Die asymmetrische Weitz-Scheffer-Epoxidierung mit optisch aktiven Basen wurde bislang nur einmal berichtet.²⁸ Dabei wurde die starke organische Base *N*-Methylguanidin mit verschiedenen optisch aktiven Bausteinen versehen. Als einziges Substrat wurde ein *S-trans*-fixiertes Enon in bis zu 35% *ee* epoxidiert (Gl. 2.3). Die geringe



Enantioseitendifferenzierung, die hierbei beobachtet wurde, könnte aus der großen Distanz zwischen dem stereogenen Kohlenstoffatom und dem doppelgebundenen Stickstoffatom resultieren.

Seebach²⁹ und Mitarbeiter berichteten die Synthese eines neuen Hydroperoxids (vgl. Abschnitt 2.2) auf Basis des etablierten TADDOLs und erforschten dessen Verwendung in der enantioselektiven Synthese. Neben der asymmetrischen Weitz-Scheffer-Reaktion (Schema 2.6) wurden auch die enantioselektive Baeyer-Villiger-Oxidation und die



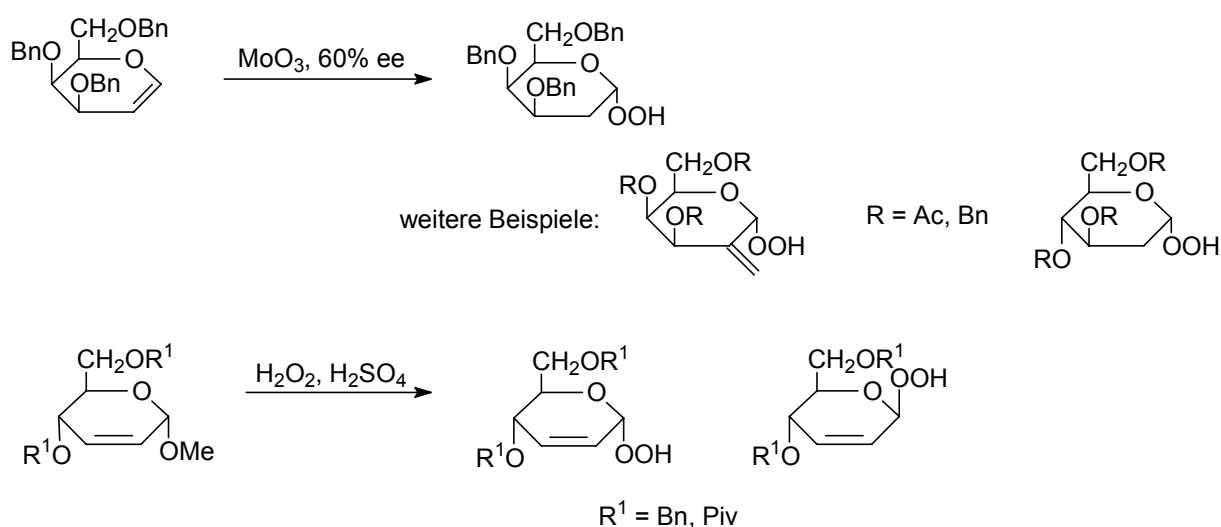
Schema 2.6: Asymmetrische Weitz-Scheffer-Epoxidierung mit TADOOH und BuLi.

Sulfoxidation mit diesem Optisch aktiven Oxidationsmittel untersucht. In der Weitz-Scheffer-Epoxidierung mit TADOOH zeigte sich, dass die besten Enantioselektivitäten bei -78 °C und mit BuLi als Base erhalten werden. Das ($\alpha S, \beta R$)-Chalkonepoxid wurde unter diesen Bedingungen in einer Enantioselektivität von 97% ee zugänglich. Unter den gleichen Bedingungen konnten zudem weitere Epoxide in Enantioselektivitäten von 10% bis 82% ee hergestellt werden (Schema 2.6).

2.2 Optische Aktive Hydroperoxide

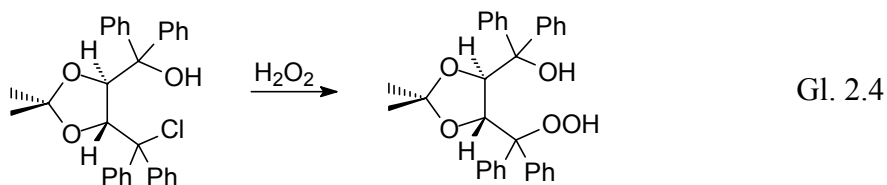
2.2.1 Darstellung optisch aktiver Hydroperoxide

Die zahlreichen Methoden zur Darstellung optisch aktiver Hydroperoxide lassen sich in drei generelle Gruppen einteilen, wobei hier wegen der Vielzahl an Arbeiten auf diesem Gebiet nur eine kleine Auswahl besprochen werden kann. Zum einen werden optisch aktive Substrate verwendet, die durch eine Umsetzung ohne Veränderung der stereochemischen Information oder unter Bildung isolierbarer Diastereomere in optisch aktive Hydroperoxide überführt werden (Schema 2.7). Hierbei handelt es sich in erster Linie um von Zuckern



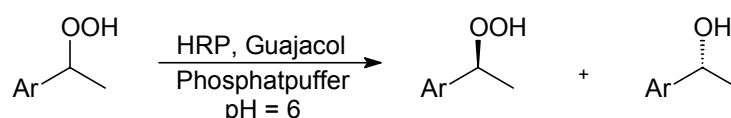
Schema 2.7: Darstellung optisch aktiver Hydroperoxide aus optisch aktiven Edukten^{4b,30}

abgeleitete Hydroperoxide.^{4b,30} Ein vom Taddol abgeleitetes Hydroperoxid, TADOOH, wurde kürzlich in der Gruppe von Seebach²⁹ hergestellt (Gl. 2.4), bei dem die



Umsetzung zum optisch aktiven Hydroperoxid an einem nicht-stereogenen Kohlenstoffatom erfolgt.

Bei der zweiten Methode zur Herstellung optisch aktiver Hydroperoxide handelt es sich um die enzymatische kinetische Racematspaltung³¹ von chiralen Arylalkylhydroperoxiden.³¹ Dabei wird in den meisten Fällen das (*R*)-Enantiomer des Hydroperoxids (Tabelle 2.5) selektiv in

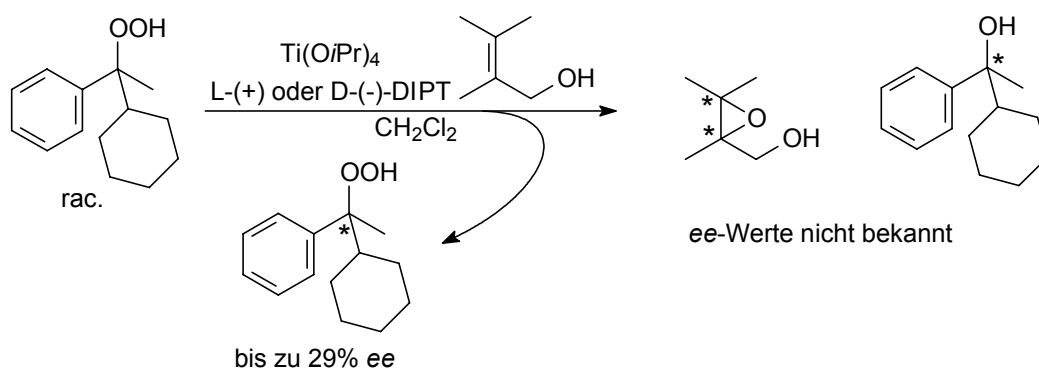
Tabelle 2.5: Enzymatische kinetische Racematspaltung mit Meerrettichperoxidase.

Eintrag	Ar	ROH <i>ee</i> [%]	R*OOH <i>ee</i> [%]
1	Ph	99 ^a	99 ^b
2	C ₆ H ₄ -Cl	99 ^a	99 ^b
3	<i>i</i> Pr	14 ^b	15 ^a

a) Das (*R*)-Enantiomer überwiegt. b) das (*S*)-Enantiomer überwiegt.

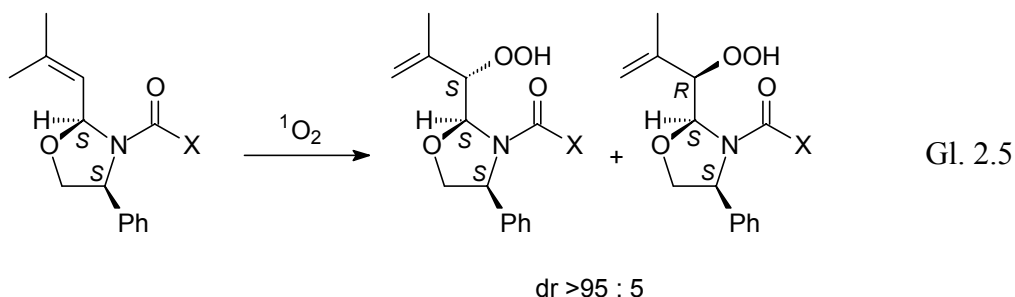
den entsprechenden (*R*)-Alkohol überführt, während das (*S*)-Hydroperoxid nicht reagiert. Somit fallen bei dieser Methode sowohl das optisch aktive (*S*)-Hydroperoxid als auch der optisch aktive (*R*)-Alkohol in bis zu 99% *ee* an. Als Enzyme wurden mit gleichbleibend hohen Enantioselektivitäten Meerrettich- (HRP)³¹ und Coprinusperoxidase³² (CiP) verwendet. Auch mit dem Bakterium *Bacillus subtilis* konnte für Phenylethylhydroperoxid ein Enantiomerenüberschuss von 99% *ee* erreicht werden.³³ Alle diese Methoden haben allerdings den Nachteil, dass nur sekundäre, sterisch nicht überfrachtete Hydroperoxide in hohen Enantioselektivitäten erhalten werden. Bei tertiären Hydroperoxiden versagt diese Methode.

Für die kinetische Racematspaltung tertiärer Hydroperoxide sind deshalb chemische, nicht-enzymatische Methoden untersucht worden (Schema 2.9). Die titankatalysierte Epoxidierung

**Schema 2.9:** Chemische kinetische Racematspaltung tertiärer Hydroperoxide anhand der Sharpless Reaktion (DIPT: Diisopropylttrat)

von Allylalkoholen in Anwesenheit von Ttrat (Sharpless Reaktion) erwies sich als ineffektiv (maximal 29% *ee*) zur kinetischen Racematspaltung von chiralen tertiären Hydroperoxiden. Erst bei einem hohem Umsatz von 75% konnte ein Enantiomerenüberschuss von 50% gemessen werden.

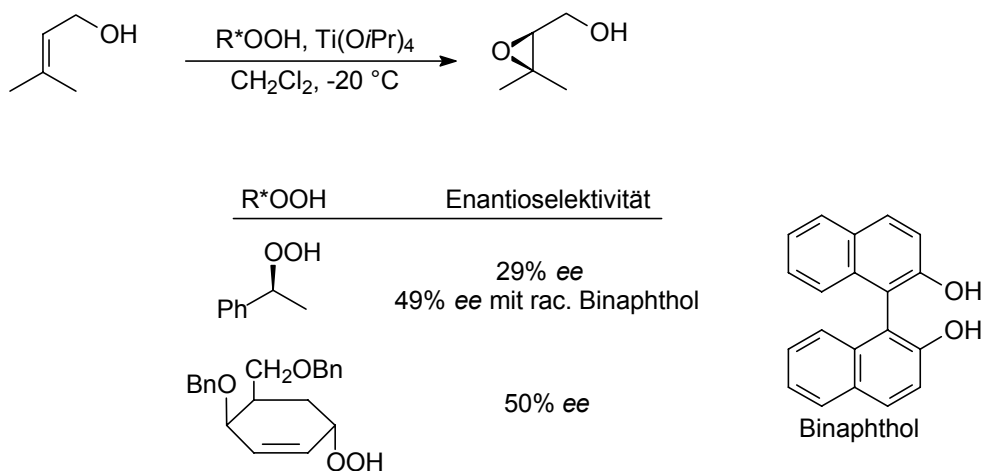
Als dritte Variante für die Synthese optisch aktiver Hydroperoxide ist die Enreaktion von Singulett-Sauerstoff zu nennen. Mit Hilfe chiraler Auxiliare, entstehen auch mit dieser Methode hoch diastereoselektiv optisch aktive Hydroperoxide (Gl. 2.5). Obwohl gewöhnlich nur moderate Diastereoselektivitäten in Photooxygenierungen erreicht werden, gelang es³⁴



Adam und Mitarbeitern kürzlich mit einem oxazolidinsubstituierten Alken durch $^1\text{O}_2$ -Enreaktion ein hoch enantiomerenangereichertes Hydroperoxid herzustellen.³⁵

2.2.2 Verwendung optisch aktiver Hydroperoxide in der Synthese

Sowohl die von Zuckern abgeleiteten Hydroperoxide als auch die Arylalkylhydroperoxide, welche aus der kinetischen enzymatischen Racematspaltung resultieren, wurden in der asymmetrischen Synthese verwendet. Die elektrophile enantioselective Epoxidierung von Allylalkoholen mittels Titankomplexen (Schema 2.10) lehnt an die Sharpless-Epoxidierung

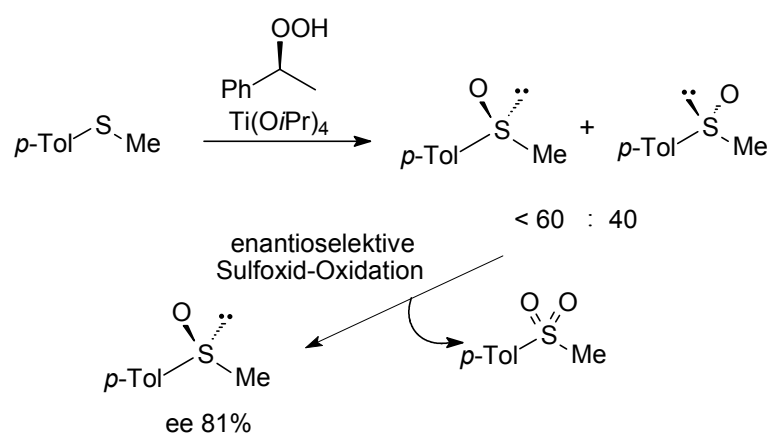


Schema 2.10: Asymmetrische Ti-katalysierte Epoxidierung von Allylalkoholen mit optisch aktiven Hydroperoxiden

an. Allerdings konnten mit den optisch aktiven Arylalkylhydroperoxiden als asymmetrische Oxidationsmittel nur moderate Enantioselectivitäten (30% ee) beobachtet werden.³⁶ Bei Zugabe racemischer Additive, insbesondere bei Verwendung von Binaphthol, wurde die Enantioselectivität auf bis zu 50% ee erhöht. Auch mit den optisch aktiven

Zuckerhydroperoxiden wurden in den erfolgreichsten Beispielen nur 50% *ee* erreicht (Schema 2.10).³⁰

Die enantioselektive Sulfoxidation mit Titan-isopropylat als Katalysator stellt eine weitere Reaktion dar, in der optisch aktive Hydroperoxide als gleichzeitige asymmetrische Induktoren und Oxidationsmittel verwendet wurden. Doch auch hier wurden nur moderate Enantioselektivitäten bei Verwendung von Zuckerhydroperoxiden beobachtet,³⁰ die Enantioseitendifferenzierung war mit 40% *ee* geringer als bei der Epoxidierung. Mit Arylalkylhydroperoxiden wurden Enantioselektivitäten von bis zu 81% *ee* erreicht (Schema 2.11).³⁷ Diese Selektivität ist allerdings auf eine Überoxidation des Sulfoxids zum

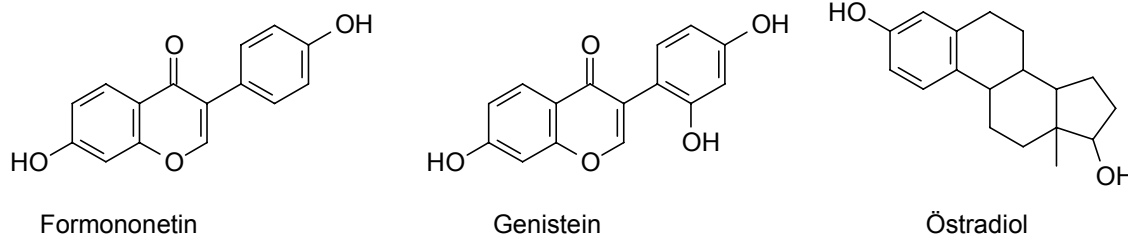


Schema 2.11: Asymmetrische Ti-katalysierte Sulfoxidation mit (*S*)-Phenylethylhydroperoxid Sulfon zurückzuführen. Das (*S*)-Sulfoxid wird bei der Oxidation aus dem Sulfid in weniger als 20% *ee* gebildet. Im Verlauf der Reaktion reagiert das (*S*)-Sulfoxid schneller zum Sulfon ab als das (*S*)-Enantiomer, was zu einer zusätzlichen Anreicherung des (*S*)-Sulfoxids führt.

Die asymmetrische Weitz-Scheffer-Epoxidierung mit optisch aktiven Hydroperoxiden wurde bereits in Abschnitt 2.1.1.5 angesprochen.

2.3 Epoxidierung von Isoflavonen

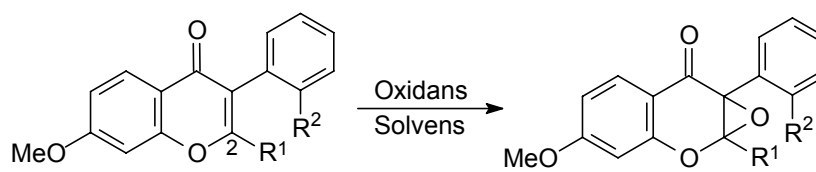
Im Gegensatz zu den Flavonen, sind Isoflavone in der Natur wenig verbreitet.³⁸ Es ist bekannt, dass sie in Pflanzen gebildet werden, die von pathogenen Pilzen befallen sind. Von den natürlich auftretenden Isoflavonen, Formononetin und Genistein, weiß man, dass sie zu Unfruchtbarkeit führen, was auf eine strukturelle Ähnlichkeit mit Östradiol zurückgeführt wird.³⁹ Bei der Metabolisierung der Isoflavone wird sowohl die Reduktion zu Isoflavanen⁴⁰ als auch der oxidative Abbau im Phase-I-Metabolismus des Cytochrom-P-450 Enzymsystems diskutiert. Im Fall der aromatischen Sauerstoffheterocyclen beinhaltet dieser Prozeß



wahrscheinlich die Epoxidierung von CC-Doppelbindungen und die Hydroxylierungen am Arylring.^{41,42} Die Herstellung von Isoflavonepoxiden stellt daher auch für die Erforschung solcher Wirkmechanismen eine mögliche Grundlage dar.

Die Epoxidierung von Isoflavonen wurde an zahlreichen Beispielen unter Weitz-Scheffer-Bedingungen durchgeführt.⁴³ In einigen Fällen führten allerdings die stark basischen Reaktionsbedingungen oder die saure Aufarbeitung zu Nebenprodukten. Für die Epoxidierung empfindlicher Substrate stellte sich DMD als besonders geeignet heraus, da es weder basisch noch sauer ist und quantitative Ausbeuten erlaubt.⁴⁴ Aufgrund der elektrophilen Natur von DMD ist dies jedoch nur mit langen Reaktionszeiten von 2-15 Tagen und einem großen Überschuss an DMD (3-20 Äquiv.) möglich.⁴⁴ Zudem stellte sich heraus, dass ein Substituent an der C2-Position (Tabelle 2.6) die Reaktivität deutlich herabsetzt. Dieses Problem konnte

Tabelle 2.6: Epoxidierung von Isoflavonen mit DMD, NaOCl oder H₂O₂/NaOH



Eintrag	Substrat		Ausbeute [%]		
	R ¹	R ²	DMD ^a	NaOCl ^b	H ₂ O ₂ /NaOH ^c
1	Me	OMe	38	70	67
2	Ph	H	16	23	72
3	Ph	OMe	19	38	81

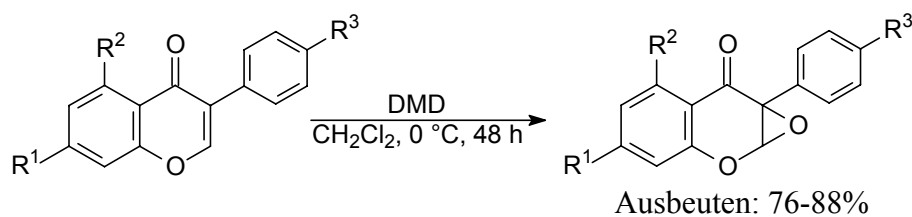
Solvens: a) CH₂Cl₂/Aceton, b) Pyridin, c) MeOH, Lit. 45

mit dem nucleophilen Oxidationsmittel NaOCl gelöst werden (Eintrag 1).⁴⁵ Als effektivste Methode für die Epoxidierung unreaktiver, C2-substituierter Isoflavone erwies sich wiederum die Weitz-Scheffer-Epoxidierung (Einträge 2 und 3) mit H₂O₂.⁴⁵ Für besonders labile Derivate, wie z.B. Isoflavone, die mit Estergruppen substituiert sind, eignet sich DMD am besten.⁴⁶

2.3.1 Asymmetrische Epoxidierung von Isoflavonen

Bislang wurden nur wenige Versuche unternommen, Isoflavone enantioselektiv zu epoxidieren. Dies ist unter anderem darauf zurückzuführen, dass nur wenige Methoden die asymmetrische Epoxidierung elektronenarmer *S-trans*-fixierter Enone bewirken.⁷

Es zeigte sich, dass die Einführung eines Zuckersubstituenten als Auxiliar in der 7-Position des Isoflavongerüsts keinen Einfluss auf den stereochemischen Verlauf der DMD-



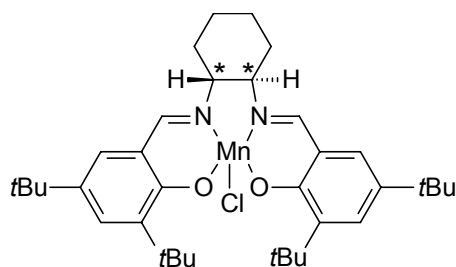
R ¹	R ²	R ³
OGIac ₄	H	H
OCbAc ₇	H	H
OGIac ₄	H	MeO
AcO	AcO	OGIac ₄

GIac₄ = Tetra-*O*-acetyl-β-D-glucosyl
CbAc₄ = Hepta-*O*-acetyl-β-cellobiosyl

Schema 2.12 Epoxidierung von Isoflavonglycosiden mit DMD.

Epoxidierung nimmt.⁴⁶ Angesichts der großen Distanz des chiralen Molekülfragments (R¹) von dem reaktiven Zentrum ist dies nicht überraschend.

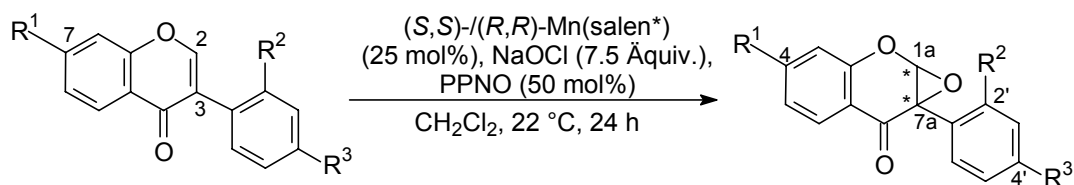
In einer Studie über die Epoxidierung von Isoflavonen mit optisch aktiven Mangansalenkomplexen konnten gute Enantioselektivitäten für eine Reihe unterschiedlich



substituierter Substrate erreicht werden.⁴⁷ Durch Einsatz sowohl des (*R,R*)- (Tabelle 2.7, Eintrag 7) als auch des (*S,S*)-Mangankatalysators (Einträge 1-6) konnten beide Enantiomere der optisch aktiven Isoflavone in bis zu 90% *ee* dargestellt werden. Da die Mangansalen-katalysierte Epoxidierung eine elektrophile Methode ist, sind die niedrigen Umsätze von 25% bis 60% verständlich. Als Alternative wurde eine Reaktionsführung mit 6-8 Äquiv. DMD als

Oxidans anstelle des NaOCl entwickelt, mit der vergleichbare Ausbeuten und Enantioselektivitäten erzielt wurden.⁴⁸

Tabelle 2.7: Asymmetrische Mangansalen-katalysierte Epoxidierung von Isoflavonen.^a



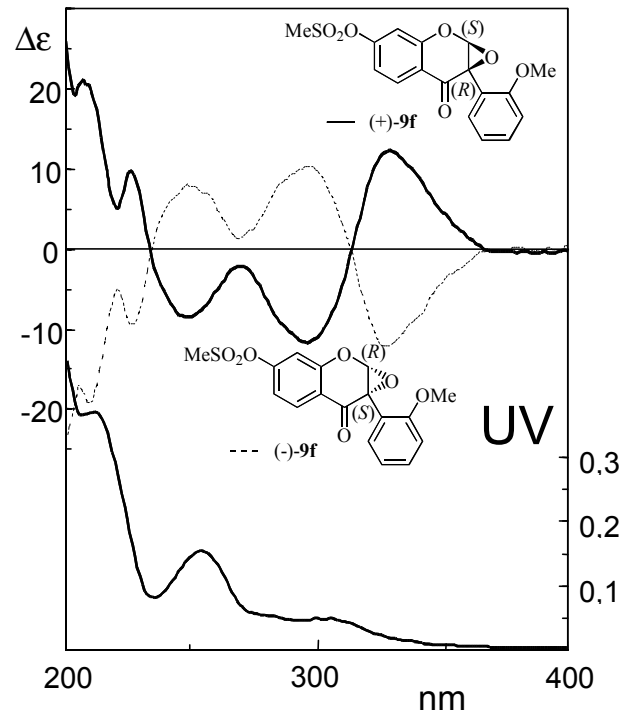
Eintrag	R ¹	R ²	R ³	Kat.	Umsatz	Ausbeute	ee [%]	Konfig.
1	H	H	H	(<i>S,S</i>)	25	25	56	(1 <i>aS</i> ,7 <i>aR</i>)
2	MeO	H	H	(<i>S,S</i>)	35	26	42	(1 <i>aS</i> ,7 <i>aR</i>)
3	MeSO ₂	H	H	(<i>S,S</i>)	50	13	34	(1 <i>aS</i> ,7 <i>aR</i>)
4	MeO	H	OMe	(<i>S,S</i>)	60	30	28	(1 <i>aS</i> ,7 <i>aR</i>)
5	MeO	OMe	H	(<i>S,S</i>)	34	30	86	(1 <i>aS</i> ,7 <i>aR</i>)
6	MeSO ₂	OMe	H	(<i>S,S</i>)	54	31	92	(1 <i>aS</i> ,7 <i>aR</i>)
7	MeSO ₂	OMe	H	(<i>R,R</i>)	n.b. ^b	25	72	(1 <i>aR</i> ,7 <i>aS</i>)

a) Lit.: 47. b) nicht bekannt.

2.3.2 CD-spektroskopische Eigenschaften von Isoflavonepoxiden

Die absoluten Konfigurationen der Isoflavonepoxide in Tabelle 2.7 wurde anhand von Röntgenstrukturen für die Epoxide in den Einträgen 7 und 8 zugeordnet.⁴⁸ Da diese Zuordnung nur für ein spezifisches Enantiomerenpaar relevant ist, wurde zusätzlich eine CD-spektroskopische Untersuchung dieser Verbindungen durchgeführt.⁴⁸ Dabei wurde deutlich, dass sich die CD-Spektroskopie sehr gut für die Konfigurationsaufklärung neuer Isoflavonepoxide eignet. Diese analytische Methode hilft demnach aufwendige Röntgenstrukturanalysen zu vermeiden.

Ein CD-Spektrum beruht auf der Kopplung zweier Chromophore, z.B. Phenylgruppen, in einem Molekül.⁴⁹ Abhängig von ihrer räumlichen Anordnung ist in einem CD-Spektrum für jeweils ein Enantiomer ein positiver und für das andere ein negativer *Cotton-Effekt* zu beobachten. Ein positiver Cotton-Effekt bedeutet, dass bei Verringerung der Wellenlänge ein Übergang von positiven nach negativen $\Delta\epsilon$ -Werten (Schema 2.8) zu beobachten ist, ein negativer Cotton-Effekt beschreibt den gegensätzlichen Trend. Die rigide



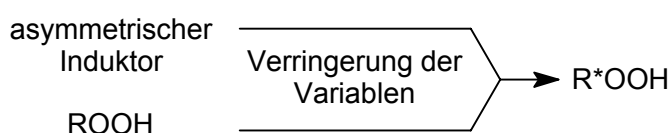
Schema 2.13: CD-Spektren von (+)- und (-)-2'-Methoxy-4-methylsulfonylisoflavonepoxid

Struktur der Isoflavonepoxide garantiert, dass unabhängig vom Substitutionsmuster an den aromatischen Ringen die räumliche Anordnung für die relevanten Chromophore des Epoxids nur von der Konfiguration der stereogenen Kohlenstoffatome des Epoxidrings abhängt. Somit konnten Zuordnungen für sämtliche Isoflavonepoxide anhand von CD-Spektren getroffen werden.

3 Problemstellung

Bisher wurden in der Literatur zahlreiche optisch aktive Katalysatoren oder Additive genutzt um aus Enonen mittels einer Weitz-Scheffer-Reaktion Epoxide mit hoher optischer Reinheit herzustellen (vgl. Abschnitt 2.1.1). Doch wurde bisher wenig zum Mechanismus der asymmetrischen Induktion berichtet. Dies ist vermutlich auf die Komplexität der meisten Systeme zurückzuführen, die für diesen Zweck benutzt wurden. Üblicherweise wurde ein optisch aktives Agens zur asymmetrischen Induktion, das Enon, eine Base und ein Oxidationsmittel in einem meist zweiphasigen oder sogar dreiphasigen System eingesetzt. Aufgrund der großen Anzahl an Variablen war es daher nur schwer möglich, eine Aussage über den genauen Hergang der Enantioseitendifferenzierung zu machen.

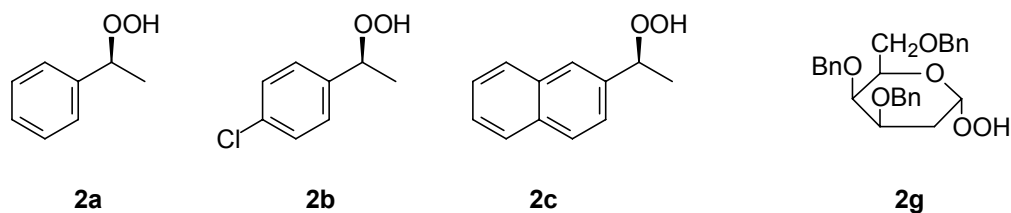
In dieser Dissertation sollte das optisch aktive Agens und das Oxidationsmittel kombiniert und in Form eines optisch aktiven Hydroperoxids in der Weitz-Scheffer-Epoxidierung



eingesetzt werden. Somit verringert sich die Zahl der Variablen auf drei, nämlich das Enon **1**, die Base und das optisch aktive Hydroperoxid **2**. Nach der Optimierung der Reaktionsbedingungen sollte anhand einer systematischen Variation der Variablen ein detailliertes mechanistisches Bild für die enantioselektive Weitz-Scheffer-Epoxidierung erstellt werden. Auf der Basis einer effektiven asymmetrischen Induktion durch die optisch aktiven Hydroperoxide sollte getestet werden, ob durch Zugabe eines optisch aktiven Additivs eine kinetische Racematspaltung des Hydroperoxids erreicht werden kann. Schließlich sollte unter diesen neu erarbeiteten Reaktionsbedingungen eine effektive Methode gefunden werden, um die in der Natur vorkommende Stoffgruppe der Isoflavone enantioselektiv in die entsprechenden Epoxide zu überführen.

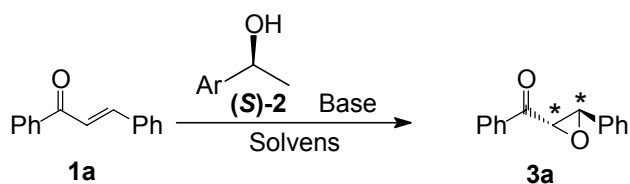
3.1 Asymmetrische Weitz-Scheffer-Epoxidierung mit optisch aktiven Hydroperoxiden

In der asymmetrischen Synthese wurden bislang Arylalkylhydroperoxide wie die Derivate **2a-c** und Zuckerhydroperoxide wie beispielsweise **2g** eingesetzt. Erstere waren



durch eine enzymatische kinetische Racematspaltung darzustellen, letzteres durch die Umsetzung eines optisch aktiven Glycols zum entsprechenden Hydroperoxid **2g**.

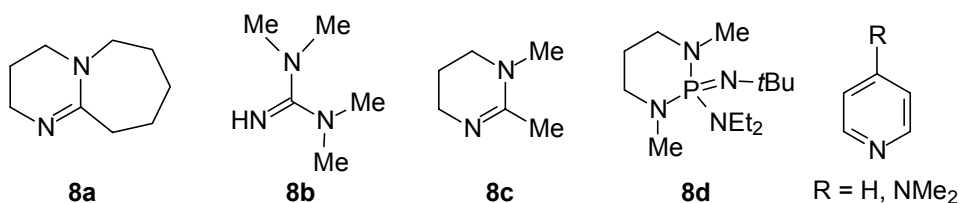
Die Optimierung der Reaktionsbedingungen sollte in drei Schritten durchgeführt werden: Anhand von (S)-Phenylethylhydroperoxid (**2a**) und Chalkon (**1a**) sollte eine optimale



Solvens : DMF, CH₃CN, CH₂Cl₂, Et₂O, Toluol

Anorganische Basen : NaH, NaOH, KOH, K₂CO₃, Cs₂CO₃, CsOH

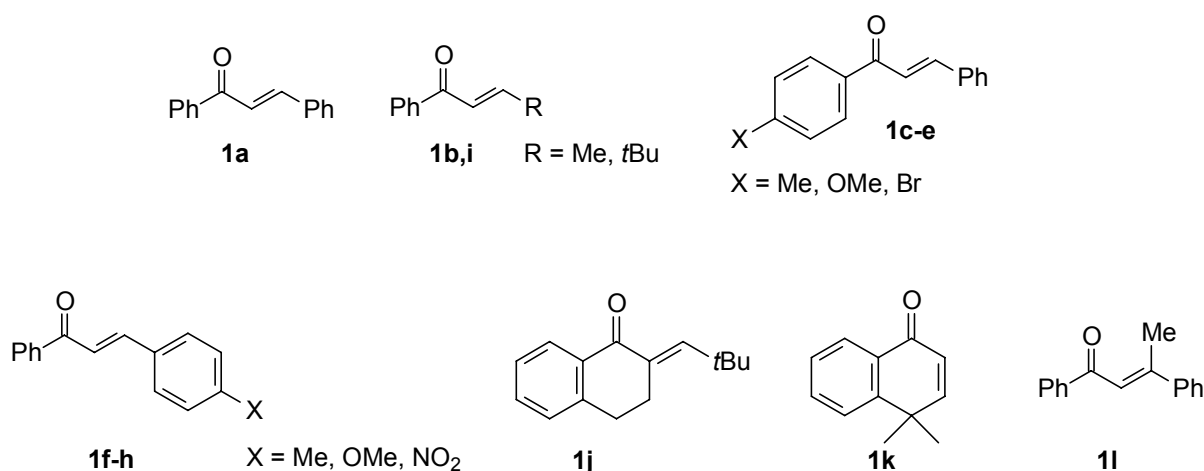
Organische Basen :



Schema 3.1: Optimierung der Reaktionsbedingungen für die asymmetrische Weitz-Scheffer-Epoxidierung mit optisch aktiven Hydroperoxiden

Kombination aus Lösungsmittel und Base gefunden werden. Hierbei war besonderer Wert auf die Verwendung von Lösungsmitteln verschiedener Polarität wie DMF, CH₃CN, CH₂Cl₂, Et₂O und Toluol zu legen. Bei der Variation der Base sollte sowohl das Kation (Na⁺, K⁺ und Cs⁺) als auch das Anion (H⁻, OH⁻ und CO₃⁻), das essentiell zur Basenstärke beiträgt, variiert werden. Neben diesen anorganischen Basen waren auch organische Basen wie DBU (**8a**), Tetramethylguanidin (**8b**), N-Methyl-1,3-propandiamin (**8c**), das Diazaphosphorin **8d**, Pyridin und DMAP in der Optimierung zu berücksichtigen.

Nachdem die beste Kombination aus Lösungsmittel und Base festgestellt war, sollte die Rolle der Enonstruktur untersucht werden. Ausgehend von Chalkon (**1a**) waren sowohl elektronische als auch sterische Einflüsse zu berücksichtigen. Zur Untersuchung

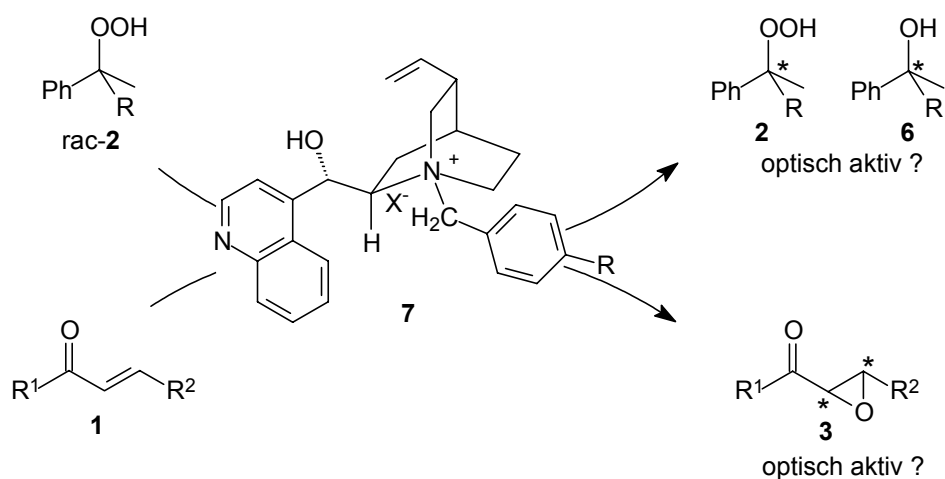


der elektronischen Parameter sollten elektronenziehende Substituenten, wie *p*-Brom oder *p*-Nitro, sowie elektronenschiebende Substituenten, wie *p*-Methyl und *p*-Methoxy, an jeweils einem der Phenylringe des Enons **1** eingeführt werden. Durch die Beschränkung auf Substituenten in der *para*-Position sollten elektronische Faktoren von sterischen Einflüssen klar getrennt werden. Der sterische Einfluss des β -Substituenten sollte durch Austausch des Phenylrings durch eine Methyl- oder eine *tert*-Butylgruppe erschlossen werden. Ein weiterer wichtiger sterischer Faktor in einem α,β -Enon stellt die Konformation dar, da sowohl die *S-cis*- als auch die *S-trans*-Konformation für Chalkonderivate zugänglich ist. Um den potentiellen Einfluss dieser Variable zu testen, sollte die Konformation, wie in den Enonen **1j** und **1k** eingefroren werden.

Anhand der so erhaltenen Daten, welche den Einfluss des Lösungsmittels und der Natur der Base, die sterische und elektronische Struktur des Enons sowie die Reaktionstemperatur umfassen, sollte eine detaillierte Aussage über den Mechanismus der Enantioseitendifferenzierung erstellt werden.

3.2 Asymmetrische Weitz-Scheffer-Epoxidierung mit racemischen Hydroperoxiden in Anwesenheit von optisch aktiven Phasentransferkatalysatoren (PTK)

Die kinetische Racematspaltung auf Basis einer nicht-enzymatischen Reaktion führte bislang nur zu niedrigen Enantioselektivitäten (vgl. Abschnitt 2.2). Daher sollte das Potential der asymmetrischen Weitz-Scheffer-Reaktion zur kinetischen Racematspaltung untersucht

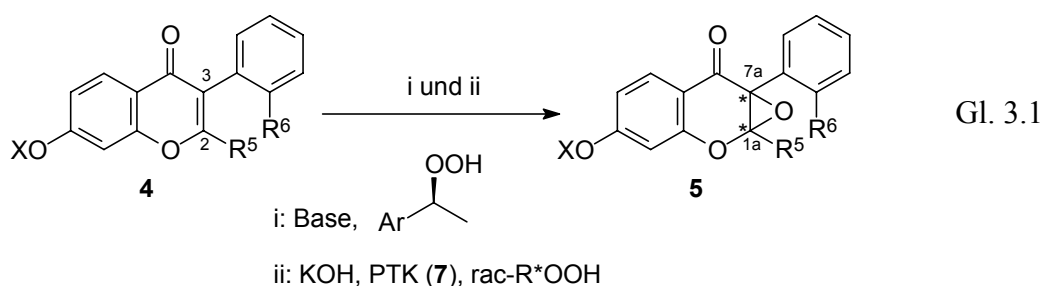


Schema 3.2: Kinetische Racematspaltung an den Hydroperoxiden **2** mit dem optischen aktiven PTK **7**

werden. Parallel dazu sollte die Enantioselectivität der in dieser Reaktion erzeugten enantiomerenangereicherten Epoxyketone erkundet werden. Zu diesem Zweck sollten die optisch aktiven Phasentransferkatalysatoren **7** zusammen mit einem racemischen Hydroperoxid **2** und einer Auswahl von Enonen **1** umgesetzt werden. Bezüglich der kinetischen Racematspaltung war besondere Aufmerksamkeit auf das tertiäre Hydroperoxid **2d** zu richten, da die Enantiomere tertiärer Hydroperoxide mit enzymatischen Methoden nicht voneinander getrennt werden können. Bei der Auswahl der Enone sollten sowohl flexible Substrate, als auch das *S-cis*-fixierte **1j** und das *S-trans*-fixierte Enon **1k** verwendet werden.

3.3 Enantioselective Epoxidierung von Isoflavonen

Die enantioselective Epoxidierung von Isoflavonen konnte erstmals unter Einsatz des elektrophilen Jacobsen-Katsuki-Systems mit optisch aktiven Mn(salen*)Komplexen zwar in guten Enantioselectivitäten, aber nur mit geringen Ausbeuten realisiert werden (vgl. Abschnitt 2.3.1). Daher sollte im Rahmen dieser Arbeit die nucleophile Weitz-Scheffer-Epoxidierung, welche für die elektronenarmen Isoflavone besonders geeignet ist (vgl. Abschnitt 2.3), zu diesem Zweck genutzt werden (Gl. 3.1). Sowohl die Bedingungen für die



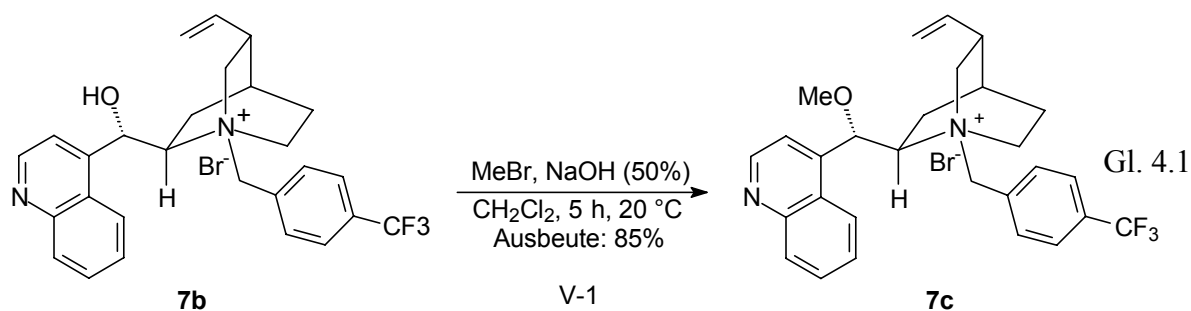
Reaktionsführung mit optisch aktiven Hydroperoxiden als auch die der kinetischen Racematspaltung sollten untersucht werden, um die effektivste Methode für die Synthese enantiomerenangereicherter Isoflavonepoxide **5** auf Basis der Weitz-Scheffer-Epoxidierung zu finden.

4 Ergebnisse

4.1 Eduktsynthesen

4.1.1 Synthese des optische aktiven Phasentransferkatalysators 7c

Der optisch aktive PTK 7c (Gl. 4.1) wurde aus dem optisch aktiven PTK 7b in einem

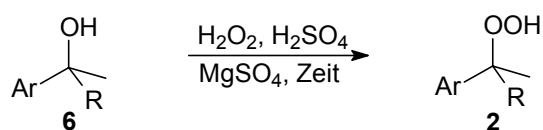


verschlossenen Gefäß mit Methylbromid in Anwesenheit von Natronlauge in einer Ausbeute von 85% nach Umkristallisation hergestellt.

4.1.2 Synthese der racemischen Hydroperoxide 2

Die racemischen Hydroperoxide 2 wurden aus den entsprechenden chiralen Alkoholen 6 in 85%igem Wasserstoffperoxid mit einer katalytischen Menge Schwefelsäure hergestellt (Tabelle 4.1). Die geringe Ausbeute im Fall des Naphthylhydroperoxids (25%, Eintrag 3)

Tabelle 4.1: Synthese der racemischen chiralen Hydroperoxide 2.



Eintrag	V-	Ar	R	Reaktionszeit [h]	Ausbeute [%] ^a	Hydroperoxid
1	2	Ph	H	20	82 ^b	2a
2	3	C ₆ H ₄ -Cl	H	44	70 ^b	2b
3	4	Naphthyl	H	20	25 ^c	2c
4	5	Ph	Me	16	94 ^d	2d

a) Nach Säulenchromatographie. b) Lit.31. c) Lit.50. d) Lit.30

ist auf die Zersetzung des Alkohols unter den Reaktionsbedingungen zurückzuführen.

4.1.3 Enzymatische kinetische Racematspaltung der Hydroperoxide 2

Die chiralen Hydroperoxide **2** wurden in einem Phosphatpuffer mit Meerrettichperoxidase umgesetzt. Die optisch aktiven Hydroperoxide **2a-c** wurden in Enantiomernüberschüssen von >99% erhalten (Tabelle 4.2).

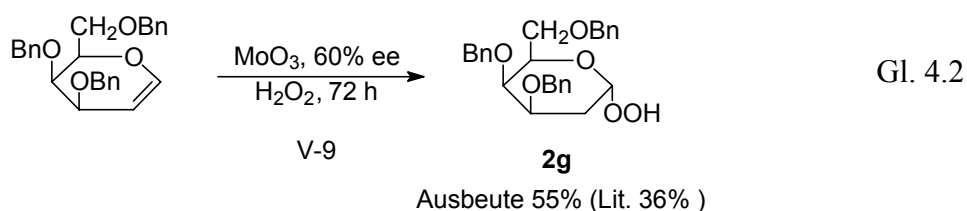
Tabelle 4.2: Enzymatische kinetische Racematspaltung der chiralen Hydroperoxide **2**.

Eintrag	V-	Hydroperoxid	Ar	Reaktionszeit [h]	Ausbeute [%] ^a	<i>ee</i> [%] ^b
1	6	2a	Ph	24	82	>99
2	7	2b	C ₆ H ₄ -Cl	40	70	>99
3	8	2c	Naphthyl	20	25	>99

a) Ausbeute nach Säulenchromatographie. Ausbeute bezogen auf 50% Umsatz. b) Durch HPLC an einer Chiracel OD-Säule bestimmt

4.1.4 Synthese des Hydroperoxids 2g

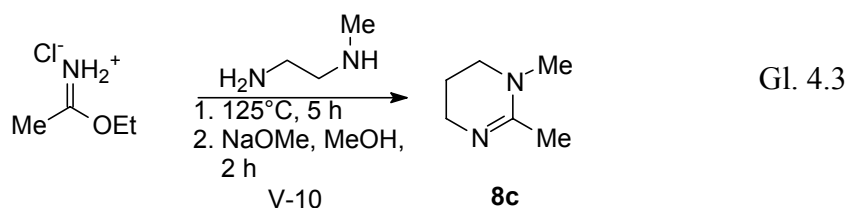
Das zuckerabgeleitete Hydroperoxid **2g**^{30b} (Gl. 4.2) wurde aus Tri-*O*-benzylgalactal in



60%igem Wasserstoffperoxid unter MoO₃ Katalyse hergestellt. Das Produkt wurde in 55% Ausbeute isoliert.

4.1.5 Synthese von 1,2-Dimethyl-1,4,5,6-tetrahydropyrimidin (**8c**)

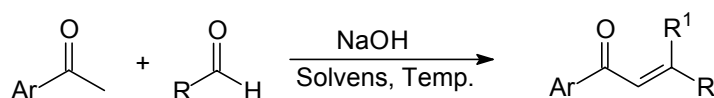
Acetiminomethylester wurde zusammen mit *N*-Methyl-1,3-propandiamin ohne Lösungsmittel erhitzt. Das Amin **8c**⁵¹ wurde in einer Ausbeute von 68% erhalten (Gl. 4.3).



4.1.6 Synthese der Enone **1b,i,j** und **1l**

Die Ketone **1b,i,j** und **1l** (Tabelle 4.3) wurden durch alkalikatalysierte Aldolkondensationen hergestellt. Reaktionsbedingungen, Lösungsmittel und Ausbeuten sind in Tabelle 4.3 zusammengefasst.

Tabelle 4.3: Synthese der Enone **1b,i,j** und **1l**



Eintrag	V-	Substrate	Temp.	L.M. ^a	Ausbeute ^c	Produkt
1	11	+	20 °C	MeOH ^b	14% (11% ^d)	1b
2	12	+	20 °C	EtOH	49% (52% ^e)	1i
3	13	+	20 °C	EtOH	56% ^f	1j
4	14	+ --	130 °C	Xylol ^g	87% (82% ^h)	1l

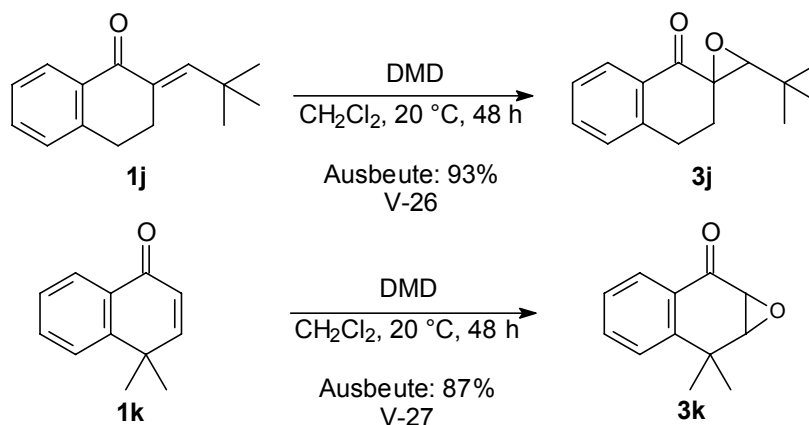
a) Lösungsmittel. b) KOH als Base. c) Literaturausbeuten sind in Klammern gegeben. d) Lit.: 4a. e) Lit.: 52. f) neue Verbindung. g) Al(O^tBu)₃ als Base. h) Lit.: 53

Das Enon **1k** wurde durch Eliminierung aus dem entsprechenden Bromid in 66% Ausbeute (Lit.⁵⁵ 84%) hergestellt (V-15).

4.1.7 Synthese der racemischen Epoxide **3**

Die Epoxidierung der Enone **1** wurde für analytische Zwecke durchgeführt (V16-25), um racemische Referenzsubstanzen für die chirale HPLC-Analytik zu erhalten. Die Umsetzung erfolgte nach der Methode von Adam et al.⁵⁴ in Dichlormethanlösung durch Umsetzung mit DMD.

Die Epoxide **3j,k** wurden durch Umsetzung der Enone **1j,k**⁵⁵ in CH₂Cl₂ mit DMD hergestellt (Schema 4.1). Dabei entstand das Epoxid **3j** in 93%iger, **3k** in 87%iger Ausbeute.



Schema 4.1: Epoxidierung der Enone **1j,k** mit DMD

4.2 Asymmetrische Weitz-Scheffer-Epoxidierung mit optisch aktiven Hydroperoxiden und KOH als Base

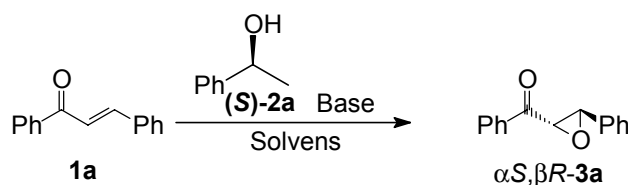
Um die Reaktionsbedingungen der asymmetrischen Weitz-Scheffer-Epoxidierung mit optisch aktiven Hydroperoxiden zu optimieren, wurde zunächst *S*-(-)-1-Phenylethylhydroperoxid (**2a**) als Sauerstoffdonor und Chalkon **1a** als Testsubstrat eingesetzt. Zur Optimierung der Reaktionsbedingungen wurden die Base, das Lösungsmittel und die Reaktionstemperatur variiert.

4.2.1 Optimierung der Reaktionsbedingungen für die enantioselektive asymmetrische Weitz-Scheffer-Epoxidierung der Enone **1**

In Et₂O, mit NaH als Base (Tabelle 4.4, Eintrag 1), war Chalkon **1a** nach 2 h bei Raumtemperatur bereits vollständig umgesetzt, doch das (α *S*, β *R*)-Epoxid **3a** wurde mit einem Enantiomerenüberschuss von lediglich 7% bei einer Ausbeute von 96% isoliert. Im polareren Acetonitril wurde die Enantioselektivität bei sehr guter Ausbeute auf 17% *ee* gesteigert (Eintrag 2). Der Zusatz der schwächeren Basen Na₂CO₃, Cs₂CO₃ und K₂CO₃, in CH₃CN (Einträge 3-5) brachte nur im Fall von K₂CO₃ eine nennenswerte Erhöhung des *ee*-Wertes auf 25%. Mit dieser Base in DMF (Eintrag 6, 20% *ee*) und in Abwesenheit von Lösungsmittel (Eintrag 13, 22% *ee*) wurden niedrigere Enantioselektivitäten beobachtet als bei der Reaktion in Acetonitril (Eintrag 5). Eine Verbesserung der Enantioselektivität auf 33% *ee* (Eintrag 7) konnte durch eine niedrigere Temperatur von 0 °C mit CsCO₃ als Base erreicht werden,

wobei 94% Umsatz beobachtet wurden. Die weitere Erniedrigung der Reaktionstemperatur

Tabelle 4.4: Optimierung der Reaktionsbedingungen für die enantioselektive Weitz-Scheffer-Epoxidierung der Enone **1a** mit *S*-(-)-(1-Phenyl)ethylhydroperoxid (**2a**)^a



Eintrag	V-	Base	Solvens	Temperatur (°C)	Umsatz (%)	Ausbeute ^b (%)	<i>ee</i> ^{c,d} (%)
1	28	NaH	Et ₂ O	20	>99	96	7
2	29	NaH	CH ₃ CN	20	>99	95	17
3	30	Na ₂ CO ₃	CH ₃ CN	20	95	91	18
4	31	Cs ₂ CO ₃	CH ₃ CN	20	>99	98	22
5	32	K ₂ CO ₃	CH ₃ CN	20	>95	92	25
6	33	K ₂ CO ₃	DMF	20	>95	84	20
7	34	Cs ₂ CO ₃	CH ₃ CN	0	94	90	33
8	35	Cs ₂ CO ₃	CH ₃ CN	-10	75	72	35
9	36	KOH	CH ₃ CN	-30	>99	96	42
10	37	KOH	CH ₃ CN	-40	>99	99	51
11	38	NaOH	CH ₃ CN	-40	>99	95	45
12	39	CsOH	CH ₃ CN	-40	>99	94	48
13	40/41	K ₂ CO ₃	--	20	>95	88	22

a) Enon **1a** (0.1-0.5 mmol), das Hydroperoxid **2a** (1.0 Äquiv) und die jeweilige Base (1.1-1.2 Äquiv). b) Ausbeute an isoliertem Epoxid **3a**. c) Die HPLC-Analyse auf einer Chiracel OD-Säule mit Isopropanol-Hexan (5:95) als Eluent; Fehlergrenze $\leq 3\%$ der gegebenen Werte. d) Die Konfiguration des Hauptenantiomers wurde anhand der Literatur als α,S,β,R zugeordnet, Lit.:15.

auf -10 °C verlangsamte die Reaktion, so dass nach 48 h lediglich 75% des Chalkons (**1a**) zu dem Epoxid **3a** in 35% *ee* umgesetzt waren (Eintrag 8). Um die Reaktionszeit bei tiefen Temperaturen zu verkürzen wurde die starke Base KOH für die Epoxidierung in CH₃CN bei -30 °C verwendet, was bei vollständigem Umsatz zu einem *ee*-Wert des Epoxids **3a** von 42% führte (Eintrag 9). Ebenfalls vollständiger Umsatz erfolgte nach einer weiteren Absenkung der Reaktionstemperatur auf -40 °C , bei der das Epoxid **3a** in 51% *ee* (Eintrag 10) anfiel.

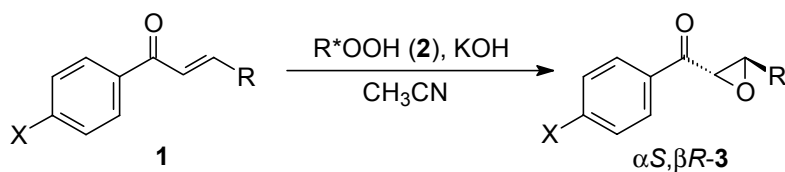
Um die Reaktionstemperatur weiter absenken zu können wurde Acetonitril, das bei -46 °C fest wird, durch Toluol, CH₂Cl₂ und Et₂O (V-42) ersetzt (diese Daten sind nicht in der Tabelle

enthalten). Das Epoxid **3a** wurde jedoch mit KOH oder NaH als Base zwischen -40 und -78 °C in diesen Lösungsmitteln nicht gebildet. Die stärkere Base BuLi in THF bei -78 °C (V-43) führte zur Bildung eines komplexen Produktgemisches, vermutlich als Folge der Zersetzung des chiralen Hydroperoxids **2a**. Der Austausch des Kaliums in der Alkalimetallhydroxid Base ergab etwas geringere Enantiomerenüberschüsse von 45% für NaOH (Eintrag 11) und 48% für CsOH (Eintrag 12). Somit wurde gezeigt, dass die Kombination aus KOH und CH₃CN bei -40 °C im Rahmen dieser Versuchsreihe die optimalen Reaktionsbedingungen für die asymmetrische Weitz-Scheffer-Epoxidierung mit dem optisch aktiven Hydroperoxid **2a** darstellen.

4.2.2 Asymmetrische Weitz-Scheffer-Epoxidierungen mit optisch aktiven Hydroperoxiden unter den für KOH optimierten Bedingungen

Die Wahl des chiralen Hydroperoxids **2** sollte als nächstes optimiert werden (Tabelle 4.5). Die optisch aktiven Hydroperoxide **2a-c** und **2g** wurden in Reaktionen mit dem arylsubstituierten Enon **1a** (Tabelle 4.4, Eintrag 10 und Tabelle 4.5, Einträge 1-3) und dem alkylsubstituierten Enon **1b** (Einträge 4-7) unter den optimierten Reaktionsbedingungen getestet. Die Enantiomerenüberschüsse, die bei der Epoxidierung des alkylsubstituierten Enons **1b** erzielt wurden (bis zu 44% *ee*, Einträge 4-7), waren generell etwas niedriger als die entsprechenden Werte für das Enon **1a** (bis zu 51% *ee*, Tabelle 4.4, Eintrag 10 und Tabelle 4.5, Einträge 1-3). Die Epoxidierung mit dem einfachen Hydroperoxid **2a** ergab das (α S, β R)-Epoxids **3b** in quantitativer Ausbeute und 44% *ee* (Eintrag 4). Mit dem 4-chlorsubstituierten Hydroperoxid **2b** wurden etwa gleich hohe Enantiomerenüberschüsse von 48% (Eintrag 1) für das Epoxid **3a** und 40% (Eintrag 5) für **3b** erreicht. Das β -naphthylsubstituierte Hydroperoxid **2c** ergab unter diesen Bedingungen noch geringere Enantioselektivitäten für die Epoxide **3a** (43% *ee*, Eintrag 2) und **3b** (38% *ee*, Eintrag 6). Die niedrigsten *ee*-Werte wurden mit dem von einem Zucker abgeleiteten Hydroperoxid **2d** erreicht: **3a** wurde in 14% *ee* (Eintrag 3) gebildet und **3b** in 31% *ee* (Eintrag 7). Aus diesen Ergebnissen folgt, dass das einfache Hydroperoxid **2a** in der asymmetrischen Weitz-Scheffer-Epoxidierung die selektivste Sauerstoffquelle darstellt.

Tabelle 4.5: KOH-katalysierte, enantioselektive Weitz-Scheffer-Epoxidierung der Enone **1** mit den optisch aktiven Hydroperoxiden **2**^a



Eintrag	V-	Enon	R	X	R [*] OOH	Ausbeute ^b ee ^{c,d}	
						(%)	(%)
1	44	1a	Ph	H	2b	95	48
2	45	1a	Ph	H	2c	87	43
3	46	1a	Ph	H	2g	91	14
4	47	1b	Me	H	2a	99	44
5	48	1b	Me	H	2b	96	40
6	49	1b	Me	H	2c	86	38
7	50	1b	Me	H	2g	92	31
8	51	1c	Ph	Me	2a	98	54
9	52	1d	Ph	OMe	2a	97	53
10	53	1e	Ph	Br	2a	95	48
11	54	1f	<i>p</i> -toloyl	H	2a	97	57
12	55	1g	<i>p</i> -anisyl	H	2a	96	61
13	56	1h	<i>p</i> -NO ₂ C ₆ H ₄	H	2a	98	42
14	57	1i	<i>t</i> Bu	H	2a	95	75
15	58	1j			2a	90	90
16 ^e	59	1a	Ph	H	2a	94	6
17 ^e	60	1i	<i>t</i> Bu	H	2a	91	11

a) Enon **1** (0.1-0.5 mmol), Hydroperoxid **2** (1.0 Äquiv) und KOH (2-3 Äquiv) in CH₃CN bei -40 °C; Enon **1** und Hydroperoxid **2** wurden vollständig umgesetzt, mit Ausnahme von Eintrag 3 und 8, die zu 90% (**1a**) und 92% (**1b**) umgesetzt wurden. b) Ausbeute an isoliertem Epoxid **3**. c) Die HPLC Analyse auf einer Chiracel OD-Säule; bis auf Einträge 10-12 und 18, für die eine Chiracel OB-H-Säule benutzt wurde; Fehlergrenze $\leq 3\%$ der angegebene Werte. d) Die Konfiguration des Hauptenantiomers wurde anhand der Literatur als α,S,β,R zugeordnet. Lit.:9b,56,10,57,4a,58,14,13,11,59. e) In Anwesenheit von 8-Krone-6 Ether

4.2.2.1 Variation der Enonstruktur

Als nächstes wurde mittels systematischer Variation der Substituenten am Enon **1** der Einfluss sterischer und elektronischer Faktoren auf die Enantioselektivität der aus der Weitz-Scheffer-

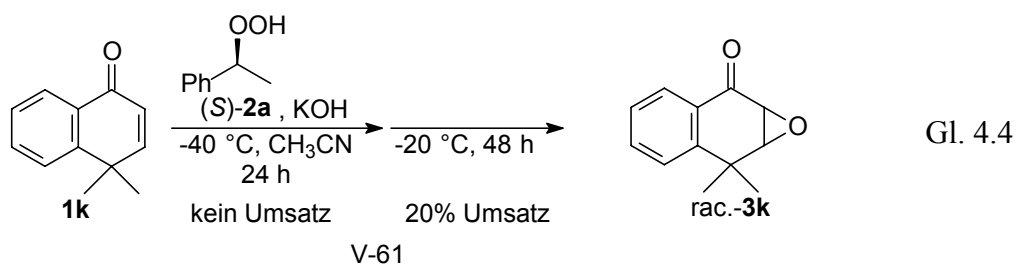
Epoxidierung resultierenden Epoxide **3** untersucht (Tabelle 4.4, Eintrag 10 und Tabelle 4.5, Einträge 3, 8-15). Zunächst wurde der Phenylring an der Carbonylgruppe durch Einführung von Substituenten in der *para*-Position derivatisiert. Sowohl die elektronenschiebenden 4-Methyl- (Enon **1c**, Eintrag 8) und 4-Methoxysubstituenten (Enon **1d**, Eintrag 9), als auch der elektronenziehende 4-Bromsubstituent (Enon **1e**, Eintrag 10) hatten keinen wesentlichen Einfluss auf die Enantioselektivität, die zwischen 48% und 54% *ee* in der Größenordnung des unsubstituierten Enons **1a** (51% *ee*, Tabelle 4.4, Eintrag 10) blieben.

Im Gegensatz zum Arylsubstituenten an der Carbonylfunktion hatte der Arylsubstituent in der β -Position des Enons einen Einfluss auf die Enantioselektivität. Für die Elektronendonorsubstituenten *para*-Methyl im Enon **1f** (57% *ee*, Eintrag 11) und *para*-Methoxy im Enon **1g** (61% *ee*, Eintrag 12) wurden höhere Enantioselektivitäten gefunden, wohingegen bei der Epoxidierung des 4-nitrosubstituierten Enons **1h** (42% *ee*, Eintrag 13) eine niedrigere Enantioselektivität beobachtet wurde.

Zur Betrachtung sterischer Effekte wurden die alkylsubstituierten Enone **1b** und **1i** herangezogen. Die Epoxidierung des β -methylsubstituierten Enons **1b** ergab das (α S, β R)-Epoxid **3b** in einer Enantioselektivität von 44% *ee* (Tabelle 4.5, Eintrag 4). Aus dem sterisch anspruchsvollen Enon **1i** wurde das (α S, β R)-Epoxid **3i** mit einem *ee*-Wert von 75% und 95% Ausbeute (Eintrag 14) erhalten.

Die Konformation der Einfachbindung zwischen der Carbonylgruppe und der CC-Doppelbindung des Enonfragments der Substrate **1** stellt eine weitere strukturelle Variable dar, die untersucht wurde. Die konformationell fixierten cyclischen Olefine **1j,k** wurden so gewählt, dass **1j** eine *S-cis*-fixierte Konformation besitzt und **1k** *S-trans*-fixiert vorliegt. Unter den üblichen Bedingungen führte die Weitz-Scheffer-Epoxidierung des Enons **1j** zum (α S, β R)-Epoxid **3j** in der bislang höchsten Enantioselektivität von 90% *ee* (Eintrag 15). Im Gegensatz dazu wurde innerhalb von 24 h mit der üblichen Reaktionsführung bei -40 °C kein Umsatz des *S-trans*-fixierten Enon **1k** detektiert (Gl. 4.4). Sogar bei -20 °C wurden innerhalb von 48 h nur 20% des Enons **1k** umgesetzt und als racemisches Epoxid **3k** erhalten (V-61).

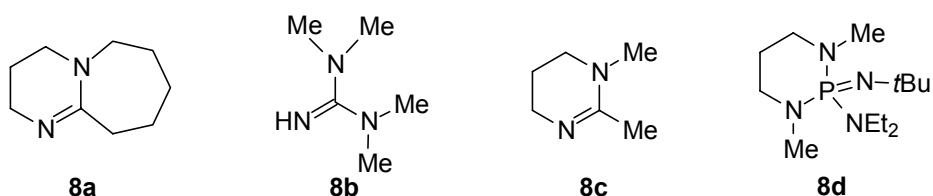
Die Rolle des Kaliumions in dieser asymmetrischen Weitz-Scheffer-Epoxidierung wurde durch Zugabe des kaliumbindenden 18-Krone-6-Ethers getestet. Das Enon **1a** wurde in Anwesenheit des Kronenethers mit 6% *ee* (Tabelle 4.4, Eintrag 16) zum (α S, β R)-Epoxid **3a** umgesetzt. Im Experiment ohne den Kronenether wurden 51% *ee* (Tabelle 4.4, Eintrag 10)



erhalten. Der Enantiomerenüberschuss, der unter den üblichen Epoxidierungsbedingungen im Fall des Enons **1i** 75% *ee* (Eintrag 14) betrug, wurde durch Zugabe von 18-Krone-6 auf 11% *ee* (Eintrag 17) reduziert. Der Ersatz des anorganischen KOH durch die organische Base DBU (**8a**) bei Raumtemperatur (ca. 20 °C) in CH₃CN (Tabelle 4.6, Eintrag 1) resultierte in der Bildung des Epoxids **3a** in einer Enantioselektivität von 9% *ee* des entgegengesetzten ($\alpha R, \beta S$)-Enantiomers.

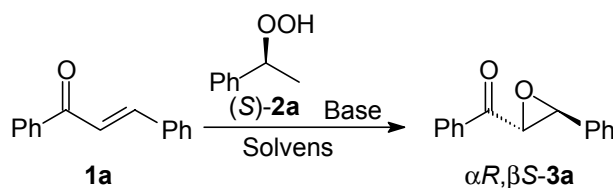
4.3 Asymmetrische Weitz-Scheffer-Epoxidierung mit optisch aktiven Hydroperoxiden und DBU als Base

Angesichts dieser Umkehr der Enantioselektivität wurde die aminvermittelte asymmetrische Weitz-Scheffer-Epoxidierung zunächst am Enon **1a** und mit dem Hydroperoxid **2a** genauer untersucht. Dabei wurde festgestellt, dass auch in Methanol mit DBU (**8a**) als Base das ($\alpha R, \beta S$)-Epoxid **3a** mit einem geringen *ee*-Wert von 4% anfiel (Tabelle 4.6, Eintrag 2). Im unpolaren Toluol (Eintrag 3) wurde das Enon **1a** mit der Base DBU (**8a**) innerhalb von 20 h zu 90% umgesetzt und das $\alpha R, \beta S$ -Epoxid **3a** mit 40% *ee* gebildet. Mit den schwächeren ($pK_a \geq 11$) organischen Basen Pyridin, DMAP und Trögers Base (V-64a) wurden nach 72 h bei 20 °C kein Umsatz festgestellt (Daten nicht in Tabelle 4.6 wiedergegeben). Die starken Basen **8b-d** hingegen führten in unterschiedlichen Enantioselektivitäten zum



Epoxid **3a** (Einträge 4-6). So wurde das ($\alpha R, \beta S$)-Epoxid **3a** mit dem relativ zu DBU (**8a**) kleinen Tetramethylguanidin (**8b**) als Base in 9% *ee* (Eintrag 4) gebildet. Die Verwendung der Base **8c**, die anstelle des sieben-gliedrigen Rings des DBUs (**8a**) zwei Methylgruppen aufweist, ergab das ($\alpha R, \beta S$)-Epoxid in 38% *ee* (Eintrag 5), was etwa dem Wert entspricht, der mit DBU erhalten wurde (Eintrag 3). Mit der nicht-kordinationsfähigen

Table 4.6: Aminkatalysierte, enantioselektive Weitz-Scheffer-Epoxidierung des Enons **1a** mit den optisch aktiven Hydroperoxiden **2**.^a



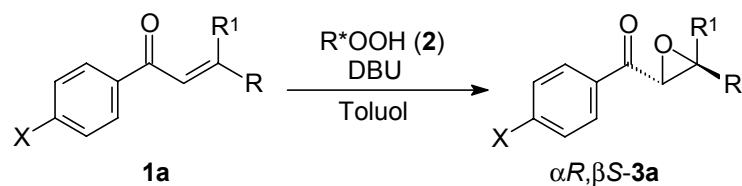
Eintrag	V-	Enon	Base	Solvens	Umsatz (%)	Ausbeute ^b (%)	ee ^c (%)	Konfig. ^d
1	62	1a	8a	CH ₃ CN	88	95	9	$\alpha R, \beta S$
2	63	1a	8a	MeOH	93	95	4	$\alpha R, \beta S$
3	64	1a	8a	Toluol	90	98	40	$\alpha R, \beta S$
4	65	1a	8b	Toluol	94	96	9	$\alpha R, \beta S$
5	66	1a	8c	Toluol	85	94	38	$\alpha R, \beta S$
6	67	1a	8d	Toluol	95	93	4	$\alpha S, \beta R$
7 ^e	68	1a	8a	CH ₃ CN	99	99	6	$\alpha S, \beta R$

a) Enon **1a** (0.1-0.5 mmol), Hydroperoxid **2a** (1.0 Äquiv.), DBU (1.1-1.2 Äquiv), mit Ausnahme der Einträge 4-6, bei ca. 20 °C. b) Ausbeute an isoliertem Epoxid **3a**, bezogen auf den Umsatz des Enons **1**. c) HPLC-Analyse auf einer Chiracel OD-Säule mit Isopropanol-Hexan (5:95) als Eluent; Fehler $\leq 3\%$ der gegebenen Werte. ^dKonfiguration des Hauptenantiomers. e) LiCl als Additiv.

Schwesinger Base **8d**^{60,61} wurde das ($\alpha S, \beta R$)-Epoxid **3a** in einer niedrigen Enantioselektivität von 4% ee gebildet (Eintrag 6). Eine ähnliche Beobachtung wurde mit DBU als Base unter Zugabe von LiCl in CH₃CN gemacht. Das ($\alpha S, \beta R$)-Epoxid **3a** entstand in niedrigen 6% ee (Eintrag 7).

4.3.1 Variation der Hydroperoxid- und Enonstruktur

Nachdem sich DBU (**8a**) in Toluol als die optimale Kombination von Amin und Lösungsmittel herausgestellt hatte, wurde die Struktur des optisch aktiven Hydroperoxids verändert und in der DBU-vermittelten Reaktion anhand der Enone **1a** (Tabelle 4.7, Einträge 1-3) und **1b** (Einträge 4-7) untersucht. Dabei stellte sich heraus, dass die Epoxidierung mit dem Hydroperoxid **2a** (Tabelle 4.6, Eintrag 3) generell etwas geringere Enantioselektivitäten aufwies als die mit den Hydroperoxiden **2b** und **2c** (Tabelle 4.7, Einträge 1 und 2). Das Enon **1a** wurde mit 4-Chlorphenylethylhydroperoxid (**2b**) mit einem ee-Wert von 44% (Eintrag 1), gegenüber 40% (Tabelle 4.6, Eintrag 3) mit

Table 4.7: DBU-katalysierte, enantioselective Weitz-Scheffer-Epoxidierung der Enone **1** mit den optisch aktiven Hydroperoxiden **2**.^a

Eintrag	V-	Enon	Enon			ROOH	Umsatz (%)	Ausbeute ^b (%)	ee ^c (%)	Konfig ^d
			R	R ¹	X					
1	69	1a	Ph	H	H	2b	83	96	44	$\alpha R, \beta S$
2	70	1a	Ph	H	H	2c	78	86	46	$\alpha R, \beta S$
3	71	1a	Ph	H	H	2g	75	92	43	$\alpha R, \beta S$
4	72	1b	Me	H	H	2a	81	98	25	$\alpha R, \beta S$
5	73	1b	Me	H	H	2b	78	96	34	$\alpha R, \beta S$
6	74	1b	Me	H	H	2c	76	97	39	$\alpha R, \beta S$
7	75	1b	Me	H	H	2g	70	91	31	$\alpha R, \beta S$
8	76	1c	Ph	H	Me	2a	85	93	41	$\alpha R, \beta S$
9	77	1f	<i>p</i> -Toloyl	H	H	2a	88	97	37	$\alpha R, \beta S$
10	78	1g	<i>p</i> -Anisyl	H	H	2a	84	94	36	$\alpha R, \beta S$
11	79	1i	<i>t</i> Bu	H	H	2a	42	95	7	$\alpha S, \beta R$
12	80	1j				2a	35	93	13	$\alpha S, \beta R$
13	81	1l	Ph	Me	H	2a	51	86	54	$\alpha R, \beta S$
14	82	1l	Ph	Me	H	2b	44	88	72	$\alpha R, \beta S^e$

a) Enon **1** (0.1-0.5 mmol), Hydroperoxid **2** (1.0 Äquiv.), DBU (1.1-1.2 Äquiv), in Toluol, bei ca. 20 °C. b) Ausbeute an isoliertem Epoxid **3**, bezogen auf den Umsatz des Enons **1**. c) HPLC Analyse auf einer Chiracel OD-Säule mit Isopropanol-Hexan (5:95) als Eluent; Fehler $\leq 3\%$ der gegebenen Werte. d) Konfiguration des Hauptenantomers. e) Lit.⁶²

Phenylethylhydroperoxid (**2a**), zum ($\alpha R, \beta S$)-Epoxid **3a** umgesetzt. Mit β -Naphthylethylhydroperoxid (**2c**) wurden unter den Standardreaktionsbedingungen 46% *ee* (Eintrag 2) und mit dem zuckerabgeleiteten Hydroperoxid **2g** 43% *ee* des ($\alpha R, \beta S$)-Epoxids **3a** erhalten (Eintrag 3). Beim β -methylsubstituierten Enon **1b** wurden größere Unterschiede gemessen. Während das ($\alpha R, \beta S$)-Epoxid **3b** unter Verwendung von Hydroperoxid **2a** in 25% *ee* (Eintrag 4) gebildet wurde, konnten mit dem 4-Chlorderivat **2b** 34% *ee* erzielt werden (Eintrag 5). Mit dem β -naphthylsubstituierten Hydroperoxid **2c** verbesserte sich die

Enantioselektivität auf 39% *ee* (Eintrag 6). Das zuckerabgeleitete Hydroperoxid **2g** führte zu 31% *ee* des ($\alpha R, \beta S$)-Epoxids (Eintrag 7). Somit hatte die Epoxidierung mit dem Hydroperoxid **2c** zwar zu den höchsten Enantioselektivitäten geführt, die besten Umsätze von 90% und 81% (Tabelle 4.6, Eintrag 3 und Tabelle 4.7, Eintrag 4) bei nur wenig geringeren Enantioselektivitäten wurden jedoch mit dem Hydroperoxid **2a** erhalten (mit Hydroperoxid **2c** wurden Umsätze von 78% und 60% (Einträge 2 und 6) gemessen). Die weiteren Untersuchungen des Einflusses der Enonstruktur auf die Enantioselektivität der aminvermittelten Weitz-Scheffer-Epoxidierung wurde daher mit dem optische aktiven Hydroperoxid **2a** durchgeführt.

Wie bereits im Fall von KOH, wurden zuerst die aromatischen Substituenten variiert. Elektronen-schiebende Substituenten hatten keinen wesentlichen Einfluss auf die Enantioselektivität. Die Einführung eines *p*-Methylsubstituenten, sowohl am Phenylring an der Carbonylgruppe (Substrat **1c**, 41% *ee*, Eintrag 8), als auch an dem in der β -Position des Enons (Substrat **1f**, 37% *ee*, Eintrag 9), führte in der DBU-vermittelten Epoxidierung zu etwa den gleichen Enantioselektivitäten der entsprechenden ($\alpha R, \beta S$)-Epoxide **3** wie die Epoxidierung von Chalkon **1a** (Tabelle 4.6, Eintrag 3). Auch das Enon **1g**, das einen 4-Methoxysubstituenten am β -Phenylring trägt, wurde mit einem ähnlichen *ee*-Wert von 36% epoxidiert (Tabelle 4.7, Eintrag 10).

Der große *tert*-Butylsubstituent in der β -Position des Enons **1i** führte bei dieser Epoxidierungsmethode zu einer wesentlich niedrigeren Enantioselektivität von 7% *ee* (Eintrag 11). Dabei war bemerkenswert, dass das ($\alpha S, \beta R$)-Epoxid gebildet wurde, also eine Umkehr der Enantioselektivität gegenüber allen bisher unter diesen Bedingungen umgesetzten Enonen (Tabelle 4.6, Eintrag 3 und Tabelle 4.7, Einträge 4, 8-10) auftritt. Enon **1j** ist ebenfalls β -*tert*-butylsubstituiert, liegt jedoch aufgrund seiner cyclischen Struktur in der *S-cis*-Konformation fixiert vor. Bei der Epoxidierung dieses Enons entstand das entsprechende ($\alpha S, \beta R$)-Epoxid **3j** mit 13% *ee* (Eintrag 12). Eine geringe Reaktivität wurde beim *S-trans*-fixierten Enons **1k** festgestellt, das auch nach 125 h bei 20 °C zu nur 30% zum Epoxid **3k** in 5% *ee* umgesetzt wurde (V-83) (absolute Konfiguration nicht bekannt, Daten nicht in Tabelle gegeben).

Die Epoxidierung des terminal disubstituierten Enons **1l** mit dem Hydroperoxids **2a** unter den DBU-Bedingungen führte zum ($\alpha R, \beta S$)-Epoxid **3l** mit einem *ee*-Wert von 54% *ee*, (Eintrag 13). Die Verwendung des 4-Chlorphenylethylhydroperoxids **2b** ergab bei analoger Reaktionsführung das Epoxid **3l** in einer Enantioselektivität von 72% *ee* (Eintrag 14), dem

höchsten Wert, der in der DBU-vermittelten asymmetrischen Weitz-Scheffer-Epoxidierung überhaupt erreicht wurde.

4.4 Asymmetrische Weitz-Scheffer-Epoxidierung mit racemischen Hydroperoxiden in Anwesenheit von optisch aktiven Phasentransferkatalysatoren

Eine alternative zu den optisch aktiven Hydroperoxiden **2** als asymmetrische Induktoren in der enantioselektiven Weitz-Scheffer-Epoxidierung sind optisch aktive Phasentransferkatalysatoren (PTK) **7**. In Verbindung mit den Enonen **1a,i,j** und **1k** wurden 2.0 Äquiv. der Hydroperoxide **2** in racemischer Form eingesetzt. Neben den Enantioselektivitäten

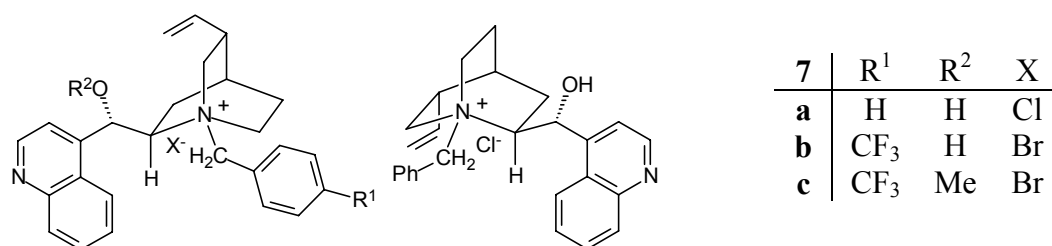
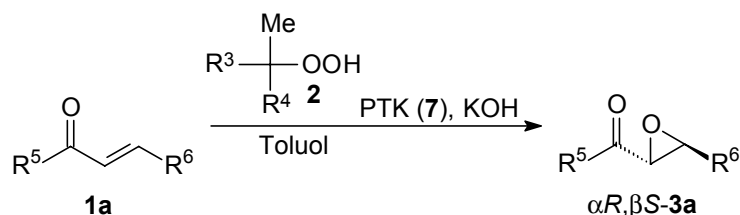


Abbildung 4.1: Phasentransferkatalysatoren **7**

der Epoxide **3** wurden daher auch *ee*-Werte für die Alkohole **6** und die nicht umgesetzten Hydroperoxide **2** als Resultat der kinetischen Racematspaltung gemessen (Tabelle 4.8). Bei der Umsetzung des Enons **1a** mit dem Hydroperoxid **2** und dem PTK **7a** fiel das (α *S*, β *R*)-Epoxid **3a** mit 49% *ee* und in 95% Ausbeute an (Eintrag 1). Die kinetische Racematspaltung beim chiralen Hydroperoxid **2a** ergab das (*S*)-Enantiomer **2a** in 28% *ee* und den (*R*)-Alkohol **6a** in 27% *ee*. Mit dem PTK **7b** wurden dieselben Produkte in niedrigeren Enantioselektivitäten erhalten (Eintrag 2).

Um den Einfluss des sterischen Anspruchs des Substrats auf die Enantioselektivität zu testen, wurde das *tert*-butylsubstituierte Enon **1i** mit dem sekundären Hydroperoxid **2a** und dem PTK **7b** umgesetzt, wobei das (α *S*, β *R*)-Epoxid **3i** in 62% *ee* gebildet wurde (Eintrag 3). Mit dem tertiären racemischen Hydroperoxid **2d** wurde eine niedrigere Enantioselektivität beobachtet, sowohl mit dem PTK **7a** (Eintrag 5) als auch mit **7b** (Eintrag 4). In beiden Fällen war die kinetische Racematspaltung am Hydroperoxid **2d** ineffektiv. Mit dem Chinonidin abgeleiteten PTK **7d** wurde das (α *R*, β *S*)-Enantiomer des Epoxids **3i** in einem ähnlich geringen *ee*-Wert isoliert (Eintrag 6). Aus der Epoxidierung des Enons **1i** mit den achiralen

Tabelle 4.8: Enantioselektive Weitz-Scheffer-Epoxidierung der Enone **1a,i,j** und **1k** mit den Hydroperoxiden **2** und den optisch aktiven PTKs **7**.^a



Eintrag	V-	Enon	R ⁵	R ⁶	ROOH	PTK	Enantiomeren Überschuss (%) ^b		
							epoxide 3 ^c	R*OH 6	R*OOH 2
1	84	1a	Ph	Ph	2a	7a	49 ($\alpha S, \beta R$)	27 (<i>R</i>)	28 (<i>S</i>)
2	85	1a	Ph	Ph	2a	7b	32 ($\alpha S, \beta R$)	15 (<i>R</i>)	12 (<i>S</i>)
3	86	1i	Ph	<i>t</i> Bu	2a	7b	62 ($\alpha S, \beta R$)	8 (<i>R</i>)	12 (<i>S</i>)
4	87	1i	Ph	<i>t</i> Bu	2d	7b	36 ($\alpha S, \beta R$)	9 (<i>R</i>)	11 (<i>S</i>)
5	88	1i	Ph	<i>t</i> Bu	2d	7a	47 ($\alpha S, \beta R$)	5 (<i>R</i>)	6 (<i>S</i>)
6	89	1i	Ph	<i>t</i> Bu	2d	7d	33 ($\alpha R, \beta S$)	6 (<i>S</i>)	8 (<i>R</i>)
7	90	1i	Ph	<i>t</i> Bu	2e	7b	28 ($\alpha S, \beta R$)	-	-
8	91	1i	Ph	<i>t</i> Bu	2f	7b	27 ($\alpha S, \beta R$)	-	-
9	92				2a	7b	84 ($\alpha S, \beta R$)	26 (<i>R</i>)	24 (<i>S</i>)
10	93				2d	7b	92 ($\alpha S, \beta R$)	18 (<i>R</i>)	10 (<i>S</i>)
11	94				2d	7a	82 ($\alpha S, \beta R$)	22 (<i>R</i>)	12 (<i>S</i>)
12	95	1j			2e	7b	95 ($\alpha S, \beta R$)	-	-
13	96				2f	7b	89 ($\alpha S, \beta R$)	-	-
14	97				2d	7a	18 (-)	4 (<i>R</i>)	2 (<i>S</i>)
15	98	1k			2d	7d	8 (-)	6 (<i>S</i>)	5 (<i>R</i>)

a) Reaktionen wurden bei 0-25 °C mit 0.1-0.5 mmol der Enone **1** und 2.0 Äquiv. der Hydroperoxide **2** und 10 mol% PTK **7** bis zum vollständigen Umsatz des Enons durchgeführt. b) Mittels HPLC an einer Chiracel OD-Säule mit Isopropanol-Hexan (5:95) als Eluent [Epoxid **3j** an einer Chiracel OB-H-Säule mit Isopropanol-Hexan (20:80) als Eluent], Fehler $\leq 3\%$ der gegebenen Werte; Die Konfiguration des Hauptisomers oder das Vorzeichen des Drehwerts sind in Klammern gegeben.

tertiären Hydroperoxiden **2e,f** in Anwesenheit des PTK **7b** resultierte das Epoxid **3i** in niedrigen Enantioselektivitäten.

Die Rolle der Enongeometrie wurde anhand der konformationell fixierten Enone **1j** (*S-cis*-Konformation) und **1k** (*S-trans*-Konformation) untersucht. Das *S-cis*-fixierte Enon **1j** zeigt sich unter den üblichen Reaktionsbedingungen als deutlich weniger reaktiv als das

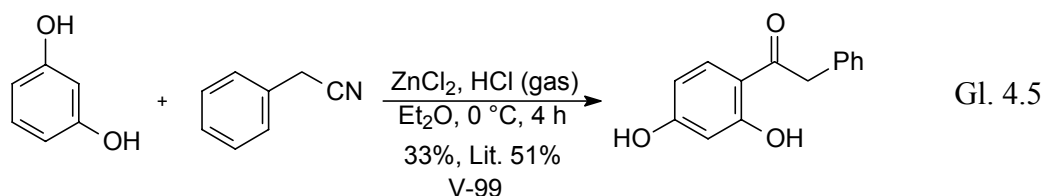
offenkettige Pendant **1i**. Während **1i** innerhalb von 12 h vollständig umgesetzt wurde, dauerte die Umsetzung des Enons **1j** 96 h. Die Enantioselektivität, die mit dem Hydroperoxid **2a** und dem PTK **7b** erhalten wurde, betrug 84% *ee* (Eintrag 9). Mit dem sterisch anspruchsvollen Hydroperoxid **2d** wurde ein *ee*-Wert von 92% (Eintrag 10) bei Verwendung des PTK **7b** erhalten, während mit dem PTK **7a** nur 82% *ee* für das ($\alpha S, \beta R$)-Epoxid **3j** möglich waren. Cumylhydroperoxid **2e** führte in Anwesenheit des PTK **7b** in 95% *ee* zum ($\alpha S, \beta R$)-Epoxid **3j** (Eintrag 12), der höchsten Enantioselektivität in dieser Serie.

Die phasentransferkatalysierte Epoxidierung des *S-trans*-fixierten Enons **1k** führte sowohl mit dem chinconin- (**7a**) als auch mit dem chinconindinabgeleiteten PTK (**7d**) mit dem tertiären Hydroperoxid **2d** zum gleichen (-)-Epoxid **3k** in niedrigen Enantioselektivitäten von 18% und 8% *ee* (Eintrag 14 und 15).

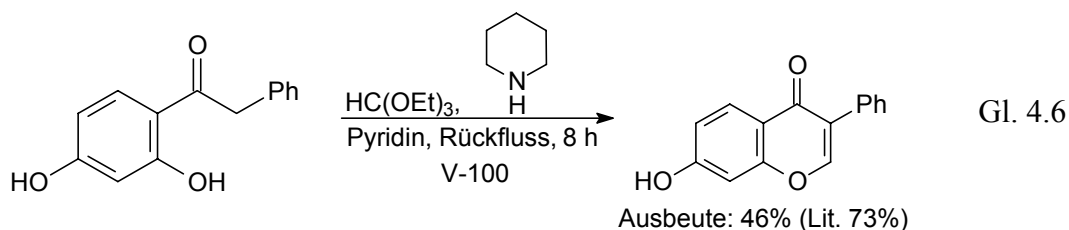
4.4 Isoflavone und Isoflavonepoxide

4.4.1 Synthese der 7-Methoxyisoflavone **4**

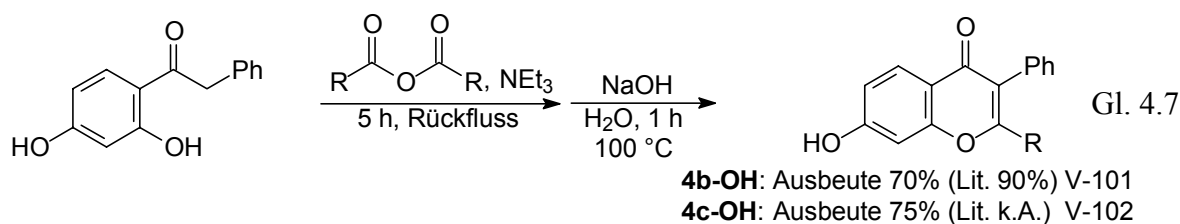
Um die 7-Hydroxyisoflavone **4-OH** herzustellen wurde zunächst die gemeinsame Vorstufe, 2,4-Dihydroxydeoxybenzoin,⁶³ aus Resorcin und Benzylcyanid in Anwesenheit von ZnCl₂ und HCl-Gas in einer Ausbeute von 33% hergestellt (Gl. 4.5).



Das 7-Hydroxyisoflavon **4a-OH**⁶⁴ wurde aus 2,4-Dihydroxydeoxybenzoin und Orthoameisensäureethylester in Pyridin in Anwesenheit katalytischer Mengen Piperidin erhalten (Gl. 4.6).

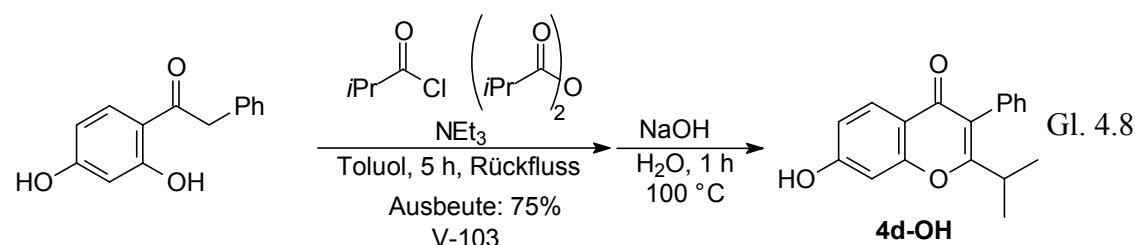


Das entsprechende 2-Methyl- (**4b-OH**)⁶⁵ und 2-Ethylderivat (**4c-OH**)⁴⁸ (Gl. 4.7) des



7-Hydroxyisoflavons wurden in Triethylamin aus dem entsprechenden Carbonsäureanhydriden hergestellt. Das primär entstehende 7-Acyl-2-alkylisoflavon wurde durch anschließendes Kochen in Natronlauge wieder gespalten.

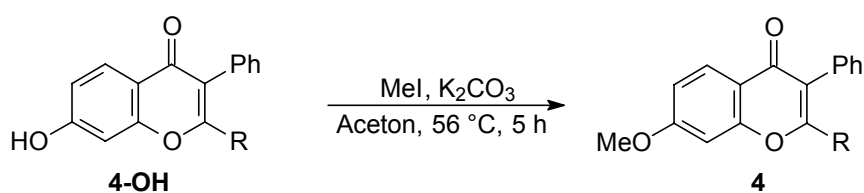
Im Fall der Isopropylverbindung (**4d-OH**) erwies sich das Isobuttersäureanhydrid als unreaktiv, so dass die Reaktion unter Zusatz von Isobuttersäurechlorid (Gl. 4.8) in siedendem



Toluol durchgeführt wurde. Die anschließende Hydrolyse des 7-Acyl-2-isopropylisoflavons führte zum 7-Hydroxy-2-isopropylisoflavon (**4d-OH**) in einer Ausbeute von 75%.

Die 7-Methoxyisoflavone **4** wurden durch Methylierung der 7-Hydroxyisoflavone **4-OH** mit Methyljodid und K_2CO_3 als Base erhalten (Tabelle 4.9).

Tabelle 4.9: Methylierung der 7-Hydroxyisoflavone **4-OH**



Eintrag	V-	Substrat	(R)	Produkt	Ausbeute ^a
1	104	4a-OH	H	4a	33 (78 ^b)
2	105	4b-OH	Me	4b	56 (-- ^c)
3	106	4c-OH	Et	4c	77 (-- ^c)
4	107	4d-OH	<i>iPr</i>	4d	63

a) Nach Umkristallisation. b) Lit.: 66. c) Lit.:45.

4.1.4 Synthese der racemische Isoflavonepoxide 5

Die Isoflavonepoxide **5** wurden mittels einer Weitz-Scheffer-Epoxidierung mit 35%igem Wasserstoffperoxid und Natronlauge in Ausbeuten von 30-84% hergestellt. Die Ergebnisse sind in Tabelle 4.10 zusammengestellt.

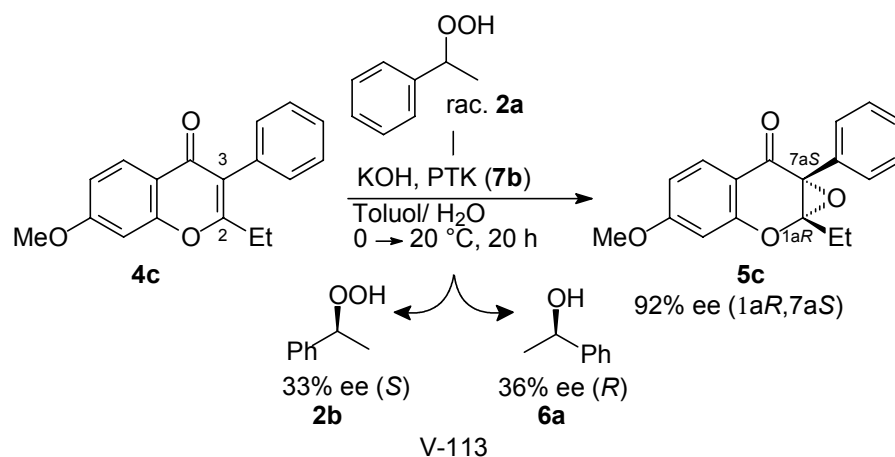
Tabelle 4.10: Weitz-Scheffer-Epoxidierung der Isoflavone **4**

Eintrag	V-	Substrat	X	R ¹	R ²	Produkt	Ausbeute [%] ^a
1	108	4a	Me	H	H	5a	30 (100 ^b)
2	109	4b	Me	Me	H	5b	38 (67 ^c)
3	110	4c	Me	Et	H	5c	75 (76 ^c)
4	111	4d	Me	<i>i</i> Pr	H	5d	84
5	112	4e	MeSO ₂	H	OMe	5e	57 (100 ^b)

a) Nach Umkristallisation. b) Oxidation mit DMD, Lit.: 44. c) Lit.:45.

4.5 Asymmetrische Weitz-Scheffer-Epoxidierung der Isoflavone **4** mit optisch aktiven Phasentransferkatalysatoren

Die kinetische Racematspaltung (Schema 4.2) des Hydroperoxids **2b** mittels der Weitz-

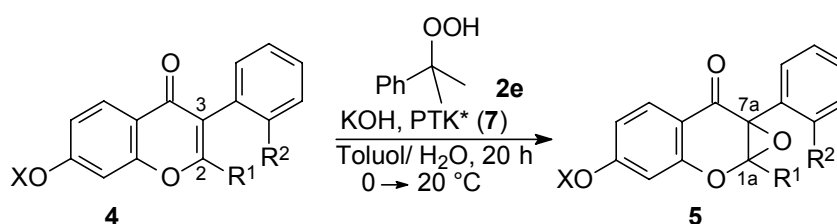


Schema 4.2: Enantioselective Epoxidierung des Isoflavons **4c** und kinetische Racematspaltung des Hydroperoxids **2a**

Scheffer-Epoxidierung des Isoflavons **8c** in Anwesenheit des PTK **7b** führte zu dem (*S*)-(-)-Hydroperoxid **2b** in 33% *ee*, dem (*R*)-(+)-Alkohol **6b** in 36% *ee* und dem (1*aR*,7*aS*)-Isoflavonepoxid **5c** in 92% *ee*. Angesichts dieser hohen Enantioselektivität wurde die phasentransferkatalysierte enantioselektive Weitz-Scheffer-Epoxidierung genauer untersucht.

Die PTK (**7**)-vermittelte asymmetrische Epoxidierung der Isoflavone **4** wurde mit den Hydroperoxiden **2** unter Weitz-Scheffer-Bedingungen durchgeführt (Tabelle 4.11). Mit

Tabelle 4.11: Phasentransferkatalysierte, enantioselektive Epoxidierung der Isoflavone **4** mit Cumylhydroperoxid (**2e**).^a



Eintrag	V-	PTK ^b	Isoflavone	R ¹	R ²	X	Umsatz (%) ^b	Ausbeute (%)	<i>ee</i> (%) ^c
1 ^a	114	7a	4c	Et	H	Me	100	78	70 [1 <i>aR</i> ,7 <i>aS</i>]
2	115	7a	4c	Et	H	Me	100	98	83 [1 <i>aR</i> ,7 <i>aS</i>]
3	116	7b	4c	Et	H	Me	100	91	90 [1 <i>aR</i> ,7 <i>aS</i>]
4	117	7c	4c	Et	H	Me	100	95	40 [1 <i>aR</i> ,7 <i>aS</i>]
5	118	7b	4a	H	H	Me	100	97	98 [1 <i>aR</i> ,7 <i>aS</i>]
6 ^d	119	7b	4a	H	H	Me	95	97	95 [1 <i>aR</i> ,7 <i>aS</i>]
7 ^e	120	7b	4a	H	H	Me	44	n.d.	30 [1 <i>aR</i> ,7 <i>aS</i>]
8	121	7b	4b	Me	H	Me	100	97	89 [1 <i>aR</i> ,7 <i>aS</i>]
9	122	7b	4d	<i>i</i> Pr	H	Me	15 ^f	95	53 [1 <i>aR</i> ,7 <i>aS</i>]
10	123	7b	4e	H	MeO	MeSO ₂	100	84	80 [1 <i>aR</i> ,7 <i>aS</i>]
11	124	7d	4a	H	H	Me	100	94	90 [1 <i>aS</i> ,7 <i>aR</i>]
12	125	7d	4c	Et	H	Me	100	95	64 [1 <i>aS</i> ,7 <i>aR</i>]

a) 10 mol% des PTK **7** und 1.5 Äquiv. Cumylhydroperoxid **2e** wurden eingesetzt, mit Ausnahmen von Eintrag 1: *t*-BuOOH; Reaktionsdauer 20 h, mit Ausnahme von Eintrag 9 (siehe f). b) Ausbeute an **5** anhand der Fläche unter den charakteristischen Signale im ¹H-NMR-Spektrum (Fehler ± 5% der gegebenen Werte). c) Mittels HPLC-Analyse auf einer Chiracel OD-Säule bestimmt. Die Bedingungen sind im Experimentaltail spezifiziert (Fehler ± 3% der gegebenen Werte); Die absolute Konfiguration der Epoxide ist in eckigen Klammern gegeben. d) 1 mol% des PTK. e) 0.1 mol% des PTK. f) Nach 3 d Reaktionszeit.

PTK **7a** und *tert*-Butylhydroperoxid (**2f**) wurde das Isoflavon **4c** (Eintrag 1) innerhalb von 20 h vollständig zum Epoxid **5c** umgesetzt. Das (1*aR*,7*aS*)-Enantiomer des Epoxids **5c** wurde

mit guter Ausbeute und einer Enantioselektivität von 70% *ee* isoliert. Wenn Cumylhydroperoxid (**2e**) anstelle des *t*-Butylderivats **2f** unter ansonsten unveränderten Reaktionsbedingungen eingesetzt wurde, fiel ebenfalls das (1*aR*,7*aS*)-Enantiomer bevorzugt und mit einer auf 83% *ee* erhöhten Enantioselektivität an (Eintrag 2). Ein Überschuss von 90% des (1*aR*,7*aS*)-Enantiomers **5c** (Eintrag 3) wurde unter Verwendung von Cumylhydroperoxid **2e** mit dem trifluormethylsubstituierten PTK **7b** erhalten. Auch mit dem PTK **7c** konnte das Isoflavon **4c** nahezu vollständig in das Epoxid **5c** überführt werden (Eintrag 4), jedoch mit einer deutlich niedrigeren Enantioselektivität von 40% *ee*.

Nachdem der höchste Enantiomerenüberschuss in der Epoxidierung mit dem PTK **7b** und dem Hydroperoxid **2e** erreicht wurde, sollte für diese Kombination der Einfluss des 2-Alkylsubstituenten am Isoflavonring untersucht werden. Das Isoflavon **4a** wurde vollständig umgesetzt und das entsprechende (1*aR*,7*aS*)-Epoxid **5a** wurde in quantitativer Ausbeute und mit einem Enantiomerenüberschuss von 98% isoliert (Eintrag 5). Mit einer auf 1 mol% reduzierten Menge des PTK **7b** (Eintrag 6) wurden 95% des Isoflavons **4a** zum entsprechenden Epoxid **5a** umgesetzt, das in 95% *ee* anfiel. Das weitere Absenken der Katalysatormenge auf 0.1 mol% resultierte in einem Umsatz von 44% und einem deutlich niedrigeren *ee*-Wert von 30% (Eintrag 7). Das 2-Methylderivat **4b** wurde unter den optimierten Reaktionsbedingungen zum Epoxid **5b** umgesetzt, wobei das (1*aR*,7*aS*)-Enantiomer mit 89% Enantiomerenüberschuss und einer Ausbeute von 97% isoliert wurde (Eintrag 8). Das 2-isopropylsubstituierte Isoflavon **4d** reagierte unter diesen Reaktionsbedingungen deutlich langsamer. Es war auch nach 3 d zu nur 15% umgesetzt (Eintrag 9). Zudem wurde das (1*aR*,7*aS*)-Isoflavonepoxid **5d** in lediglich 53% *ee* gebildet.

Aufgrund der sehr guten Ausbeuten und Enantioselektivitäten der (1*aR*,7*aS*)-Isoflavonepoxide **5a,c** die mit den optimierten Reaktionsbedingungen erhalten wurden, sollten nun auch die jeweiligen (1*aS*,7*aR*)-Enantiomere der Epoxide **5** synthetisiert werden. Zu diesem Zweck wurde der kommerziell erhältliche, chinonidinabgeleitete Phasentransferkatalysator **7d** eingesetzt, der im Vergleich zum PTK **7a** am Ammonium-Stickstoffatom und den umgebenden Stereozentren gegensätzliche Konfigurationen aufweist (Abbildung 4.1). Das Isoflavon **4a** wurde mit dem PTK **7d** und Cumylhydroperoxid (**2e**) vollständig zum Epoxid **5a** umgesetzt, dessen (1*aS*,7*aR*)-Enantiomer in 90% Enantiomerenüberschuss entstand (Eintrag 11). Unter diesen Bedingungen wurde auch das Epoxid (1*aS*,7*aR*)-**5c** in 64% *ee* in quantitativer Ausbeute aus dem Isoflavon **4c** hergestellt (Eintrag 12).

Die absoluten Konfigurationen der Epoxide **5a,e** wurden durch einen Vergleich mit Literaturdaten zugeordnet.⁴⁸ So stimmten die HPLC-Retentionszeiten und die Vorzeichen der α_D -Werte gut mit den Literaturwerten überein. Die CD-Spektren und Röntgenstrukturen beider Enantiomere des Epoxids **5e**, das mit der hier beschriebenen Methode mit 80% *ee* (Eintrag 10) und 84% Ausbeute hergestellt wurde, sind ebenfalls literaturbekannt und dienen als Referenz für die Zuordnung der übrigen Derivate. Die HPLC-Retentionszeiten und die α_D -Werte der Epoxide **5b-d** waren ein bereits deutlicher Hinweis auf die absolute Konfiguration der jeweiligen Enantiomere. Zudem ist der positive Cotton-Effekt in den CD-Spektren, d.h. der Übergang von positiven zu negativen $\Delta\varepsilon$ -Werten bei niedrigerer Wellenlänge, charakteristisch für das (1*aR*,7*aS*)-Enantiomer, wohingegen ein negativer Cotton-Effekt für das (1*aS*,7*aR*) erwartet wird. Anhand der CD-spektroskopischen Daten, die einen positiven Cotton-Effekt (Tabelle 4.12) aufweisen, konnte sichergestellt werden, dass in der Weitz-

Tabelle 4.12: CD-spektroskopische Daten für die Isoflavonepoxide 5.

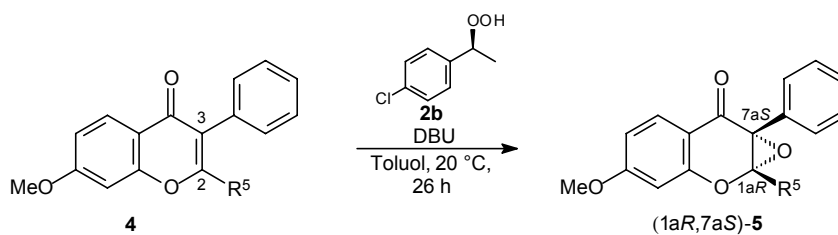
Isoflavonepoxid	X	R ¹	R ²	CD Daten [nm ($\Delta\varepsilon$)] ^a	
5a	Me	H	H	327 (+5.60) ^b	299 (-4.39) ^b
5b	Me	Me	H	327 (+12.58)	295 (-7.82)
5c	Me	Et	H	328 (+17.02)	298 (-12.23)
5d	Me	ⁱ Pr	H	326 (+11.96)	299 (-8.09)
5e	SO ₂ Me	H	OMe	330 (+9.08) ^b	297 (-7.58) ^b

a) Für das Isomerengemisch nach der Epoxidierung gemäß AAV-10 mit PTK **7b**. b) Aus Lit. 48; **4a**: 326 nm (+8.06), 297 nm (-5.48) and **4e** 329 nm (+13.48), 296 nm (-12.77).

Scheffer-Epoxidierung der Isoflavone **4** mit den Phasentransferkatalysatoren **7a-c** bevorzugt das (1*aR*,7*aS*)-Enantiomer der Epoxide **5** entstand.

Die Epoxidierung des acyclischen Enons **11** (Tabelle 4.7, Einträge 13 und 14) hatte gezeigt, dass β -disubstituierte Enone am effektivsten mit DBU als Base epoxidiert werden. Daher wurde das optisch aktive 1-(*p*-Chlorphenyl)ethylhydroperoxid (**2b**) in Toluol mit DBU als Base mit dem Isoflavon **4c** umgesetzt (Tabelle 4.13). Nach 26 h konnte das (1*aR*,7*aS*)-Epoxid **5c** in 91% Ausbeute, jedoch mit nur 45% *ee* isoliert werden. Die asymmetrische Epoxidierung unter diesen Bedingungen ist deutlich weniger effizient als die phasentransferkatalysierte Variante mit dem PTK **7b** und Cumylhydroperoxid (**2e**). Beim Isoflavon **4d** wurde zwar eine wesentlich höhere Reaktivität (42% Umsatz in 26 h) als in der phasentransferkatalysierten Methode gefunden, doch auch in diesem Fall war die Enantioselektivität des (1*aR*,7*aS*)-Epoxids **5d** mit nur 37% *ee* niedrig.

Tabelle 4.13: Weitz-Scheffer-Epoxidierung von Isoflavonen **4c,d** mit *S*-(-)-1-(*p*-Chlorphenyl)ethoxyhydroperoxid **2b** und DBU als Base.



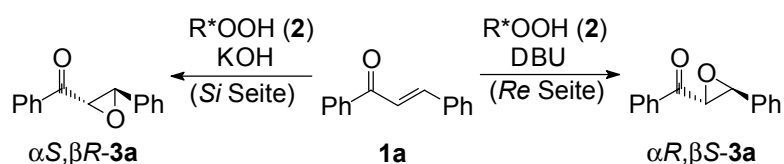
Isoflavon	V-	R ¹	Umsatz (%) ^a	Ausbeute (%)	ee (%) ^b
4c	126	Et	90	91	45 [1aR,7aS]
4d	127	<i>i</i> Pr	42	99	37 [1aR,7aS]

a) Durch Integration der Flächen charakteristischer Signale im ¹H-NMR-Spektrum (Fehler ± 5% der gegebenen Werte). b) Bestimmt mittels HPLC-Analyse an einer Chiracel OD-Säule, (Fehler ± 3% der gegebenen Werte); Die absolute Konfiguration der Produkte ist in Klammer gegeben.

5 Diskussion

5.1 KOH- oder DBU-katalysierte Weitz-Scheffer-Epoxidierung der Enone **1**

Die Ergebnisse der Weitz-Scheffer-Epoxidierung der Enone **1** mit den optisch aktiven Hydroperoxiden **2** (Tabellen 4.4-4.7) zeigen, dass sowohl das Ausmaß als auch der Drehsinn der asymmetrischen Induktion (Schema 5.1) wesentlich von der katalysierenden Base



Schema 5.1: Facial Selektivität in der Weitz-Scheffer-Epoxidierung mit den optisch aktiven Hydroperoxiden **2**.

abhängt. Diese Basen lassen sich in zwei generelle Gruppen unterteilen, nämlich die anorganischen Alkalimetallhydroxide (Tabellen 4.4 und 4.5), von denen KOH am intensivsten untersucht wurde, und die organischen tertiären Amine wie DBU (Tabellen 4.6 und 4.7). Obgleich diese beiden Gruppen von Basen zusammen mit denselben optisch aktiven *S*-(-)-Hydroperoxiden **2** entgegengesetzte Enantioselektivitäten ergeben, beruht die asymmetrische Induktion beider Gruppen von Basen auf einer gemeinsamen mechanistischen Grundlage (Abbildung 5.1). In den Übergangsstrukturen, $T^{\oplus}\text{-1(Si)}$ und $T^{\oplus}\text{-1(Re)}$, wird das

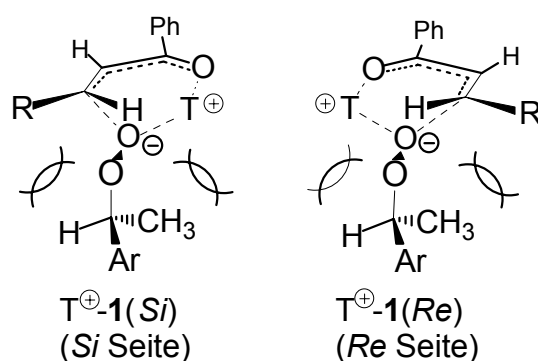


Abbildung 5.1: Strukturen $T^{\oplus}\text{-1(Si)}$ (*Si*-Seite) und $T^{\oplus}\text{-1(Re)}$ (*Re*-Seite) für den basenkatalysierten asymmetrischen Sauerstofftransfer in der Weitz-Scheffer-Epoxidierung von Enonen mit optisch aktiven Hydroperoxiden. Um die Diskussion zu erleichtern, stellt T^{\oplus} das aggregierende (englisch *templating*) Kation (K^{\oplus} oder R_3NH^{\oplus}) dar und die *Re*- und *Si*-Deskriptoren des Enon **1a** wurden für alle Substrate übernommen.

Aggregat aus dem Enon **1** und dem aktivierten Hydroperoxyanion 2^{\ominus} von dem Ammoniumion (R_3NH^{\oplus}) oder dem Kaliumion (K^{\oplus}) in einer templatartigen Struktur zusammengehalten. Da die Enantioseitendifferenzierung aus den sterischen Wechselwirkungen der drei Komponenten dieses Aggregats resultiert, bestimmt dessen Festigkeit die Effizienz des asymmetrischen Prozesses. In den Strukturen $T^{\oplus}\text{-1}(Si)$ und $T^{\oplus}\text{-1}(Re)$ deutet der größte Substituent am stereogenen Kohlenstoffatom des optisch aktiven Hydroperoxyanions 2^{\ominus} , der Arylrest, vom Enon **1** weg. Dadurch treten die kleinere Methylgruppe und das Wasserstoffatom mit dem Enon **1** und dem Kation (T^{\oplus}) in sterische Wechselwirkung. Geht man davon aus, dass der sterische Anspruch des Kations (T^{\oplus}) im Vergleich zum β -Substituenten des Enons vernachlässigbar ist (es wird später deutlich werden, dass T^{\oplus} im Fall von DBU einen wichtigen sterischen Einfluss ausübt), sollte $T^{\oplus}\text{-1}(Re)$ energetisch ungünstiger sein als $T^{\oplus}\text{-1}(Si)$. Die sterische Wechselwirkung des β -Substituenten am Enon **1** mit der Methylgruppe des optisch aktiven Hydroperoxyanions 2^{\ominus} in $T^{\oplus}\text{-1}(Re)$ wiegt deutlich schwerer als die entsprechende Wechselwirkung mit dem Wasserstoffatom des Hydroperoxyanions 2^{\ominus} in $T^{\oplus}\text{-1}(Si)$. Diese mechanistische Annahme sollen nun anhand der wichtigsten experimentellen Daten aus den Tabellen 4.4-4.7 untermauert werden.

Aufgrund der Strukturen $T^{\oplus}\text{-1}(Si)$ und $T^{\oplus}\text{-1}(Re)$ (Abbildung 5.1) ist eine Abhängigkeit der Enantioselektivität vom Substitutionsmuster der Enone für beide Basentypen zu erwarten. So hängt die Enantioselektivität zum Beispiel stark von der Größe des β -Substituenten ab. In der Reaktionsführung mit KOH als Base variiert die Enantioselektivität zwischen 44% und 75% *ee* (Tabelle 4.4, Eintrag 10, Tabelle 4.5, Einträge 4 und 14) und im Fall von DBU (Tabelle 4.6, Eintrag 3, Tabelle 4.7, Einträge 4 und 11) sogar um 47% *ee* wenn die Größe des β -Substituenten in den Enonen **1a** (R=Ph), **1b** (R=Me) und **1i** (R=*t*Bu) verändert wird. Die elektronischen Faktoren der β -Substituenten haben hingegen einen geringeren Einfluss, was durch die Einführung von Elektronendonoren und -akzeptoren in der *para*-Position der β -Phenylgruppe (KOH: Tabelle 4.4, Eintrag 10, Tabelle 4.5, Einträge 11-13; DBU: Tabelle 4.6, Eintrag 3, Tabelle 4.7, Einträge 9 and 10) belegt wurde.

Ein weiteres charakteristisches Merkmal der Templatstrukturen in Abbildung 5.1 ist die Bedingung, dass sowohl in der DBU- als in der KOH-vermittelten Reaktion die *S-cis*-Konformation des Enons zugänglich sein muss um eine effektive Enantioseitendifferenzierung zu erreichen. Die höhere Enantioselektivität des *S-cis*-fixierten Enons **1j** (KOH: Tabelle 4.5, Eintrag 15; DBU: Tabelle 4.7, Eintrag 12) gegenüber dem acyclischen Substrat **1i** (KOH: Tabelle 4.5, Eintrag 14; DBU: Tabelle 4.7, Eintrag 11), sowie

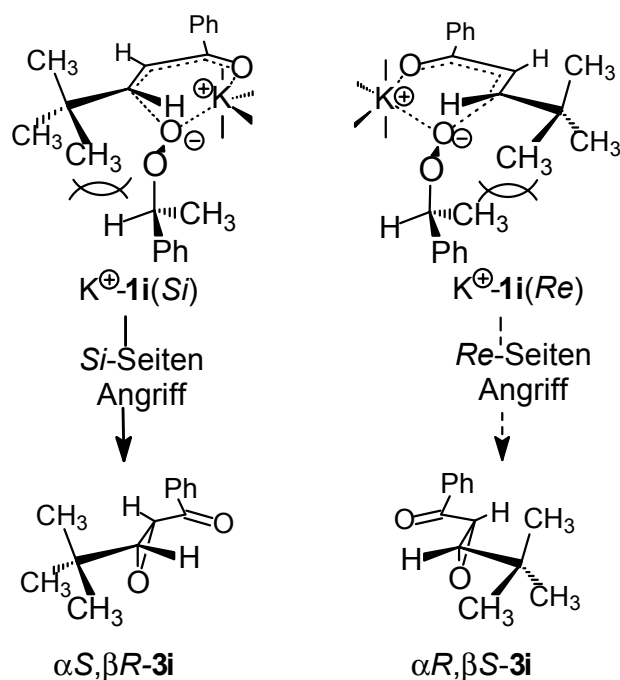
der geringe Umsatz und die niedrige Enantioselektivität beim *S-trans*-fixierten Enon **1k** bestätigen die Relevanz dieses Merkmals.

Die Koordinationsfähigkeit der Base muss für eine effektive Enantioseitendifferenzierung entsprechend den Strukturen $T^{\oplus}\text{-1}(Si)$ und $T^{\oplus}\text{-1}(Re)$ gegeben sein. Dies bestätigen die experimentellen Befunde, da eine wesentlich geringere Enantioselektivität als bei den optimierten Reaktionsbedingungen beobachtet wird, wenn K^{\oplus} durch 18-Krone-6-ether komplexiert ist, die nichtkoordinationsfähige Schwesinger Base **8d** verwendet wird oder LiCl zugegeben wird um mit DBU um die Koordination zu konkurrieren. Es ist somit belegt, dass sowohl der Basentyp (KOH oder DBU) als auch die Koordinationsfähigkeit der jeweiligen Base essentiell ist.

Die hier zusammengefassten experimentellen Daten liefern die Basis auf der die Templatstrukturen $T^{\oplus}\text{-1}(Si)$ und $T^{\oplus}\text{-1}(Re)$ aufbauen. Demnach wird das Hydroperoxyanion 2^{\ominus} durch das Kation (T^{\oplus}) (K^{\oplus} or R_3NH^{\oplus}) sowohl im *Si*- als auch im *Re*-Seiten-Angriff auf das *S-cis*-Konformer des Enons zugesteuert. Die gleichzeitige Koordination von ROO^{\ominus} **2**, T^{\oplus} und Enon **1** ruft die sterischen Wechselwirkungen zwischen den drei Komponenten hervor, die letztlich zur Enantioseitendifferenzierung führen. Für die jeweiligen Basen, KOH und DBU werden die Verhältnisse im Folgenden detailliert erläutert.

5.1.1 Asymmetrische Weitz-Scheffer-Epoxidierung mit KOH als Base

Bei Verwendung von KOH als Base steigt die Enantioselektivität mit dem sterischen Anspruch des β -Substituenten im Enon **1** von 44% *ee* für die Methylgruppe (Tabelle 4.5, Eintrag 4) über 51% *ee* für den Phenylsubstituenten (Tabelle 4.4, Eintrag 10) bis zu 75% *ee* für die *tert*-Butylgruppe (Tabelle 4.5, Eintrag 14). Die sterische Wechselwirkung zwischen dem Hydroperoxyanion 2^{\ominus} und dem β -Substituenten spielt somit eine wesentliche Rolle, wie in Schema 5.2 am Beispiel des bislang selektivsten Substrats **1i** illustriert ist. In den Übergangsstrukturen $K^{\oplus}\text{-1i}(Si)$ und $K^{\oplus}\text{-1i}(Re)$ findet die geringfügigere sterische Wechselwirkung zwischen der *tert*-Butylgruppe und dem Wasserstoffatom des Hydroperoxids **2** in $K^{\oplus}\text{-1i}(Si)$ statt. Somit ist der *Si*-Seitenangriff gegenüber dem *Re*-Seitenangriff, bei dem die schwerwiegendere sterische Wechselwirkung zwischen dem *tert*-Butylsubstituenten des Enons **1** und der Methylgruppe des Hydroperoxids **2** auftritt ($K^{\oplus}\text{-1i}(Re)$), bevorzugt und das ($\alpha S, \beta R$)-Epoxid **3** (Tabelle 4.5, Eintrag 14) wird gebildet.



Scheme 5.2: Kaliumzentrierte Templatstruktur für die enantioselective Epoxidierung des Enons **1i** mit dem optisch aktiven Hydroperoxid **2a** mit KOH als Base.

Die starre Geometrie des Enons **1j** gibt die *S-cis*-Konformation der Templatstruktur in Schema 5.2 vor. Daraus resultiert ein Vorteil beim Aufbau des Templats, der sich in der höchsten Enantioselectivität (90% *ee*, Tabelle 4.5, Eintrag 15) für dieses Oxidationssystem ausdrückt. Zudem unterstreicht dieser Befund die Relevanz der vorgeschlagenen Templatstruktur. Bei der Epoxidierung des Enons **1k** wird ein gegensätzlicher Effekt festgestellt. Da die *S-trans*-fixierte Struktur dieses Enons eine gleichzeitige Koordination der Carbonylfunktion und des angreifenden Hydroperoxyanions 2^{\ominus} schwierig macht, läuft die Weitz-Scheffer-Epoxidierung unselektiv ab. Die niedrige Reaktivität des Enon **1k** verdeutlicht, dass die *S-cis*-Konformation nicht nur eine Voraussetzung für effektive Enantioseitendifferenzierung ist, sondern auch vorteilhaft für die Reaktivität.

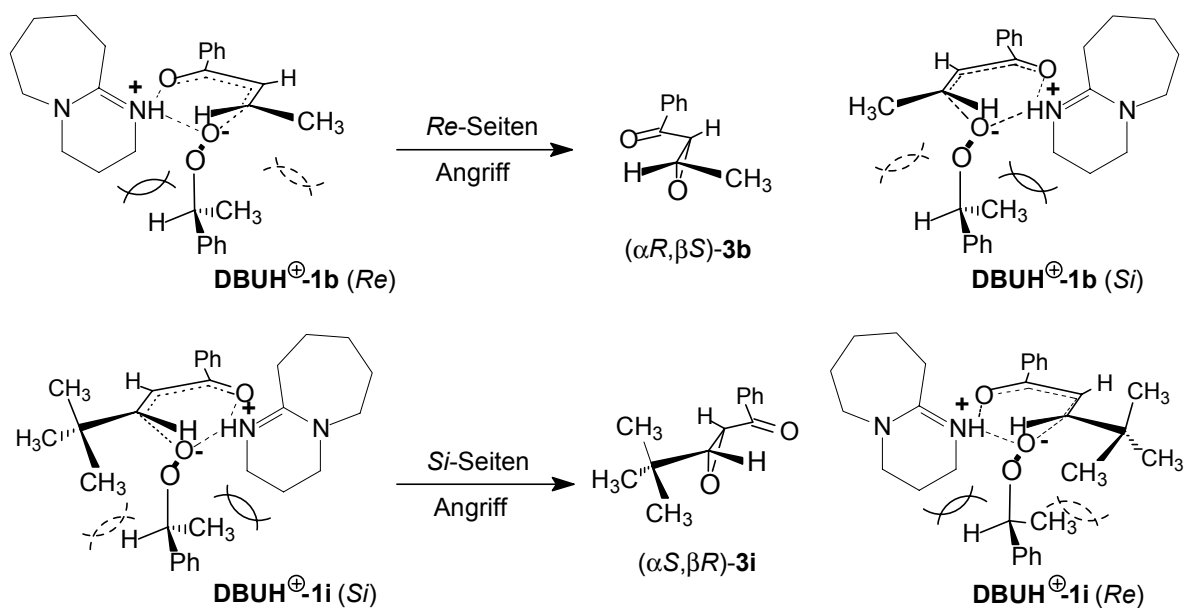
Durch die Verwendung des kaliumbindenden 18-Krone-6-ethers wird die zentrale Rolle des Kaliumions für die Enantioseitendiskriminierung bestätigt. Die Enantioselectivität in der Epoxidierung der Enone **1a** und **1i** (Tabelle 4.4, Eintrag 10, Tabelle 4.5, Eintrag 14) fällt bei Zugabe des Kronenethers drastisch ab (Tabelle 4.5, Einträge 16 und 17), wodurch der vorgeschlagene Mechanismus weiter gestützt wird. Die Enantioseitendifferenzierung basiert auf der Koordination des Enons **1i** und des Hydroperoxyanion 2^{\ominus} am Kaliumion unter Ausbildung der Übergangsstrukturen $K^{\oplus}\text{-1i}(Si)$ und $K^{\oplus}\text{-1i}(Re)$, wobei erstere zum bevorzugten Produkt, dem ($\alpha S, \beta R$)-Epoxid **3i** führt.

5.1.2 Asymmetrische Weitz-Scheffer-Epoxidierung mit DBU als Base

Die Verwendung desamins DBU (**8a**) als Base in CH₃CN bei 20 °C (Tabelle 4.6, Eintrag 1) anstelle von KOH (Tabelle 4.4, Eintrag 10) ermöglicht einen Einblick in weitere Details der asymmetrischen Weitz-Scheffer-Epoxidierung mit optisch aktiven Hydroperoxiden **2**. Die Enantioselektivität ist bedeutend geringer, und hier wird im Gegensatz zur Umsetzung mit KOH das ($\alpha R, \beta S$)-konfigurierte Epoxid **3** bevorzugt. Diese Befunde legen wesentliche Unterschiede im Mechanismus des Sauerstofftransfers der beiden Basen KOH und DBU nahe, da keiner der bisher präsentierten Faktoren eine Bevorzugung des ($\alpha R, \beta S$)-Epoxids hervorrufen könnte. Somit wird eine detailliertere Analyse der Wechselwirkungen zwischen dem Substrat, dem Ammoniumion und dem Hydroperoxyanion in der Übergangsstruktur nötig.

Die Ergebnisse der DBU-vermittelten Epoxidierung in Tabellen 4.6 und 4.7 zeigen, dass die Reaktionsführung im unpolaren Toluol (40% *ee*, Tabelle 4.6, Eintrag 3) eine höhere ($\alpha R, \beta S$)-Selektivität ermöglicht als die polaren Solventien Acetonitril (9% *ee*, Eintrag 1) und Methanol (4% *ee*, Eintrag 2). Durch Zugabe von LiCl zur DBU-katalysierten Weitz-Scheffer-Epoxidierung in CH₃CN kann dem aggregierenden Effekt der Aminbase entgegengewirkt werden, sodass eine geringe Präferenz des entgegengesetzten ($\alpha S, \beta R$)-Epoxids (6% *ee*, Eintrag 7) beobachtet wird. Ähnliches gilt für die Schwesinger Base **8d** (4% *ee*, Eintrag 6), deren konjugierte Säure keine Wasserstoffbrückenbindungen eingehen kann, und die zur Bildung des ($\alpha S, \beta R$)-Epoxids **3a** in einem geringen Enantiomerenüberschuss führt.

Diese Experimente deuten auf ein wasserstoffbrückengebundenes Aggregat hin, in dem das protonierte Amin DBU-H[⊕] als Wasserstoffbrückendonator vorgeschlagen wird. Die niedrigen Enantioselektivitäten in polaren Lösungsmitteln, die, wie Methanol und Acetonitril, die Ausbildung von Wasserstoffbrückenbindungen behindern,⁶⁷ und bei Verwendung der nicht koordinierenden Schwesinger Base **8d**, stützen diese Interpretation. Demnach sollte DBU-H[⊕], analog K[⊕] im KOH-katalysierten Fall (Schema 5.2), die Funktion des aggregierenden Kations (T[⊕]) in Abbildung 5.1 einnehmen (Schema 5.3) und das Enon **1** und das Hydroperoxyanion **2**[⊖] komplexieren. Angesichts der niedrigeren Enantioselektivitäten in der DBU-katalysierten Epoxidierung gegenüber der KOH-vermittelten Reaktion sollte die Wasserstoffbrückenbindung schwächer sein als die Komplexierung durch K[⊕], da der Reaktionsverlauf auf eine weniger intensive sterische Wechselwirkung von Enon, R*OOH und DBU hindeutet.



Scheme 5.3: Wasserstoffbrückegebundene Templatstruktur für die enantioselektive Epoxidierung des Enons **1b** and **1i** mit dem optisch aktiven Hydroperoxid **2a**.

Ein Grund für die gegensätzliche Enantioselektivität der DBU-katalysierten Epoxidierung gegenüber der KOH-vermittelten Reaktion muss noch erbracht werden. In diesem Zusammenhang scheint die Größe der organischen Base **8** (Tabelle 4.6, Einträge 3-6) einen bedeutenden Einfluss zu haben. In der Weitz-Scheffer-Epoxidierung mit diesen Basen, beobachtet man eine wesentlich niedrigere Enantioselektivität bei Verwendung des kleinen Tetramethylguanidins (**8b**, 9% *ee*, Eintrag 4) als bei den größeren Basen **8c** und DBU (beide ca. 40% *ee*, Einträge 3 und 5). Dies deutet darauf hin, dass die großen, von den Aminen **8a,c** abgeleiteten Ammoniumionen in der Templatstruktur $\text{DBUH}^{\oplus}\text{-1b(Re)}$ den Angriff des Hydroperoxyanions 2^{\ominus} auf die *Re*-Seite des Enons **1** steuern (Schema 5.3). Die sterische Wechselwirkung des protoniertenamins mit dem Hydroperoxyanion 2^{\ominus} tritt mit derjenigen zwischen dem Anion 2^{\ominus} und dem β -Substituenten des Enons **1** in Konkurrenz. *Re*-Seitenangriff und Bevorzugung des $(\alpha R, \beta S)$ -Epoxids in der aminkatalysierten Epoxidierung resultiert demnach aus einer dominierenden sterischen Wechselwirkung zwischen dem Hydroperoxyanion 2^{\ominus} und Ammoniumion. Die überwiegende Bildung des $(\alpha S, \beta R)$ -Epoxids folgt aus der Dominanz der sterischen Wechselwirkung zwischen dem β -Substituenten des Enons **1** und dem Hydroperoxyanions 2^{\ominus} .

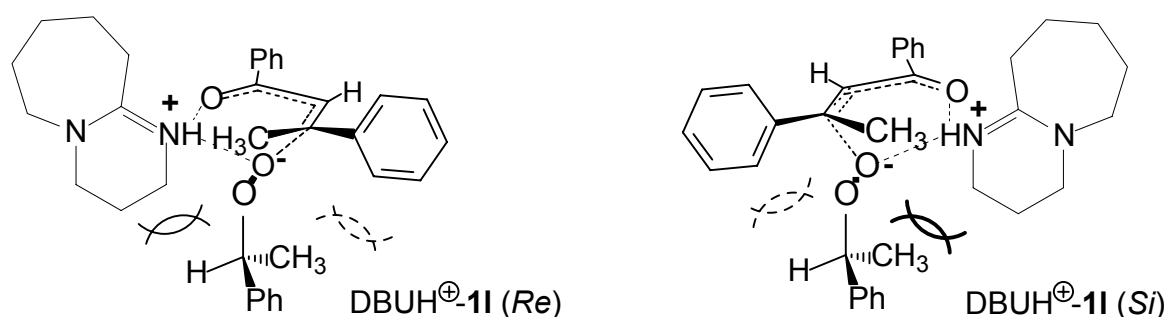
Für die meisten Substrate in Tabelle 4.7 wird demnach die sterische Wechselwirkung zwischen der Methylgruppe am stereogenen Kohlenstoffatom des Hydroperoxyanions 2^{\ominus} mit dem β -Substituenten des Enons **1** in Kauf genommen, damit das kleinere Wasserstoffatom mit

dem DBUH[⊕]-Ion wechselwirken kann. Dieser Fall ist exemplarisch am Enon **1b** in der Struktur DBUH[⊕]-**1b**(*Re*) (Schema 5.3) illustriert.

Der umgekehrte Fall tritt bei den *tert*-Butyl-substituierten Substraten **1i** und **1j** auf. Wie in Schema 5.3 am Beispiel des Enons **1i** gezeigt, überwiegt die sterische Wechselwirkung des β -*tert*-Butylsubstituenten am Enon mit dem Hydroperoxyanion **2[⊖]** und das (α S, β R)-Epoxid **3i** wird bevorzugt gebildet. In der Struktur DBU-H[⊕]-**1i**(*Si*) (Schema 5.3) interagiert das kleinere Wasserstoffatom am stereogenen Zentrum des Hydroperoxids **2** mit dem *tert*-Butylsubstituenten des Enons **1i** und die Wechselwirkung des DBU-H[⊕]-Ions mit der größeren Methylgruppe des Hydroperoxids wird übersteuert. Die konkurrierende Wechselwirkung des Hydroperoxids mit dem DBU-H[⊕] auf der einen und dem β -Substituenten des Enons auf der anderen Seite erklären sowohl die gegensätzlichen Enantioselektivitäten der verschiedenen Substrate in Tabelle 4.7 als auch die niedrigere Enantioselektivität gegenüber der KOH-katalysierten Reaktion, in der keine solche Konkurrenz auftritt.

Wie in der Epoxidierung mit KOH als Base kann die Relevanz der vorgeschlagenen *S-cis*-Konformation im Übergangszustand anhand der konformationell fixierten Substrate **1j** und **1k** überprüft werden. Die *S-cis*-fixierte Konfiguration des Enons **1j** (Tabelle 4.7, Eintrag 12) erleichtert die Bildung der enantioseitendifferenzierenden Templatstruktur was eine höhere Enantioselektivität als beim offenkettigen Substrat **1i** (Eintrag 11) zur Folge hat. Beim *S-trans*-fixierten Enon **1k** ist die Bildung der bevorzugten Übergangsstruktur entsprechend behindert, was wie im KOH Fall die Reaktivität und die Selektivität (5% *ee*) beeinträchtigt.

Im terminal disubstituierten Enon **1l** treten die höchsten Enantioselektivitäten auf (bis zu 74% *ee*, Einträge 13 und 14), die in der DBU-katalysierten Weitz-Scheffer-Epoxidierung beobachtet wurden. Anhand der Templatstrukturen DBUH[⊕]-**1l**(*Re*) und DBUH[⊕]-**1l**(*Si*) kann



dieser Befund auf ein Zusammenwirken des sterischen Anspruchs von DBU-H[⊕] und des *cis*-Methylsubstituenten zurückgeführt werden. Während beim *Si*-Seitenangriff das kleine Wasserstoffatom am stereogenen Zentrum des Hydroperoxids mit der β -Phenylgruppe des

Enons wechselwirkt, befindet sich die Methylgruppe des Hydroperoxyanions **2**[⊖] auf der Seite des DBU-H[⊕]-Ions und der *cis*-Methylgruppe [DBUH[⊕]-**11**(*Si*)]. Im Fall des *Re*-Seitenangriffs [DBUH[⊕]-**11**(*Re*)] treffen die umgekehrten Verhältnisse zu: die Methylgruppe des Hydroperoxids ist auf der Seite der β-Phenylgruppe und das kleine Wasserstoffatom wechselwirkt mit der *cis*-Methylgruppe des Enons und dem DBU-H[⊕]-Ion. Die vorwiegende Bildung des (α*R*,β*S*)-Epoxids **11** (bis zu 72% *ee*) verdeutlicht, dass die sterischen Wechselwirkungen im *Re*-Seitenangriff (DBUH[⊕]-**11**(*Re*)) günstiger sind.

5.1.3 Fazit

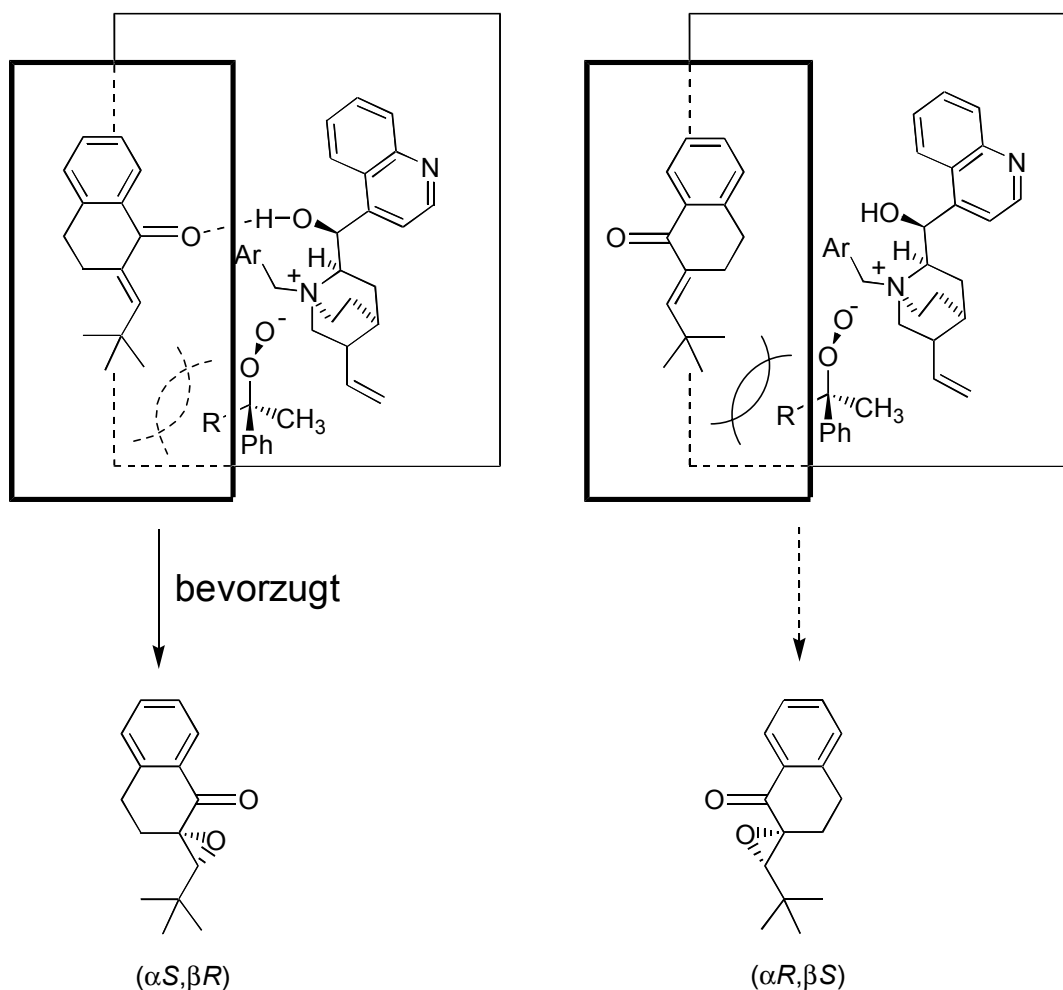
Für die asymmetrische Weitz-Scheffer-Epoxidierung von Enonen wurde anhand der Enantioselektivitäten eine Templatstruktur aus dem Hydroperoxyanion, dem Enon und der katalysierenden Base vorgeschlagen. Für die Epoxidbildung in Anwesenheit der Base KOH konnte eine Si-Seiten-Präferenz beobachtet werden, während bei der DBU-katalysierten Reaktion eine Re-Seiten-Präferenz beobachtet wurde. Die beobachtete Enantioseitendifferenzierung beruht auf vermiedenen sterischen Wechselwirkungen zwischen den verschiedenen Komponenten im postulierten Aggregat.

5.2 Asymmetrische Weitz-Scheffer-Epoxidierung mit chiralen, racemischen Hydroperoxiden in Anwesenheit von optisch aktiven Phasentransferkatalysatoren

Aus den Ergebnissen der phasentransferkatalysierten Weitz-Scheffer-Epoxidierung der Enone **1** mit den racemischen Hydroperoxiden **2** wurde deutlich, dass die kinetische Racematspaltung der Hydroperoxide ineffektiv ist (Tabelle 4.8). Auch die höchste Enantioselektivität, die für die Racematspaltung des Hydroperoxids **2b** (33% *ee*, Schema 4.2) mit dem Phasentransferkatalysator **7b** bei der Umsetzung des Isoflavons **4c** beobachtet wurde, ist für präparative Zwecke nicht ausreichend. Gleichwohl ist es die höchste Enantioselektivität, die bislang in der chemischen kinetischen Racematspaltung für Arylalkylhydroperoxide beobachtet wurde.³⁰

Durch die Epoxidierungen der Enone **1** wird ein Einblick in den Mechanismus dieser PTK-vermittelten Epoxidierung ermöglicht. So zeigte sich, dass die Weitz-Scheffer-Epoxidierung des Enons **1j** unter den Phasentransferkatalyse-Bedingungen stets zu hohen Enantioselektivitäten von >84% *ee* (Tabelle 4.8, Einträge 9-13) führt, insbesondere bei Verwendung von sterisch anspruchsvollen Hydroperoxiden. Das acyclische Epoxid **3i** verhält

sich umgekehrt. Wenn größere Hydroperoxide **2** eingesetzt werden, fällt die ohnehin geringere Enantioselektivität unter diesen Bedingungen weiter ab (Einträge 3, 4, 7 und 8). Anhand des mechanistischen Modells in Schema 5.4 lässt sich dies erklären: das



Schema 5.4: Mechanistisches Modell für die phasentransferkatalysierte Epoxidierung des Enons **1j** mit Hydroperoxiden **2**.

Enon **1j** nähert sich dem Ionenpaar zwischen dem PTK und dem Hydroperoxid mit der konkaven Seite der *S-cis*-fixierten Enonfunktionalität. Dabei ist das reaktive β -Kohlenstoffatom des Enons auf das Ionenpaar gerichtet, so dass sterische Wechselwirkungen mit dem großen *tert*-Butylsubstituenten vermieden werden. Die linke Übergangsstruktur (Schema 5.4) ermöglicht zudem eine Wasserstoffbrückenbindung zwischen der Carbonylgruppe des Enons und der Hydroxyfunktion des PTK¹⁰ und wird daher bevorzugt. Wie experimentell bestätigt wurde (Einträge 9-13), findet man aufgrund dieser Übergangsstruktur bei zunehmender Größe des Hydroperoxids **2** eine höhere Enantioselektivität des Epoxids **3j**.

Für das acyclische Enon **1i** wird eine geringere Enantioselektivität in der Epoxidierung beobachtet, besonders wenn größere Hydroperoxide **2** verwendet werden. Dieser Effekt beruht auf der Zugänglichkeit sowohl der *S-cis*- als auch der *S-trans*-Konformation des Enons **1i**. Die sterischen Wechselwirkungen des Enons mit dem Hydroperoxid in der *S-cis*-Konformation sind intensiver wenn größere Hydroperoxide **2** verwendet werden. Folglich findet die Reaktion dann zu einem größeren Anteil aus der *S-trans*-Konformation statt. Aus den niedrigen Enantioselektivitäten, die bei der Epoxidierung des *S-trans*-fixierten Enons **1k** beobachtet werden, lässt sich schließen, dass das *S-trans*-Konformer des Enons **1i** ebenfalls unselektiv epoxidiert wird.

Die hier präsentierten Ergebnisse ermöglichen es, Epoxide gezielt in hohen Enantiomerenüberschüssen aus *S-cis*-fixierten Enonen mit sterisch anspruchsvollen Hydroperoxiden herzustellen. Anhand der Strukturen in Schema 5.4 lassen sich diese zudem erklären und gegebenenfalls auf weitere Substrate ausweiten. Die hoch enantioselektive Epoxidierung der Isoflavone **4**, die eine *S-trans*-fixierte Enonfunktion aufweisen wird mit dem Schema 5.4 nicht verständlich. Wie dieses Phänomen mechanistisch zu deuten ist, wird nun erläutert.

5.3 Asymmetrische Weitz-Scheffer-Epoxidierung der Isoflavone **4** mit optisch aktiven Phasentransferkatalysatoren

Die phasentransferkatalysierte Epoxidierung von Isoflavonen mit Hydroperoxiden stellt die bis dato effektivste Methode zur Epoxidierung dieser weit verbreiteten Naturstoffe dar. Sowohl die Enantioselektivitäten als auch die Ausbeuten an isoliertem Produkt sind denen der bekannten Methode mit Mn(salen)-Komplexen überlegen.⁴⁷ In Abhängigkeit der Konfiguration des gewählten Phasentransferkatalysators **7** lassen sich beide Enantiomere der Epoxide **5** in fast quantitativer Ausbeute und hohen Enantioselektivitäten mit kommerziell erhältlichen Hydroperoxiden herstellen. Diese hohen Enantioselektivitäten eröffnen nicht nur Perspektiven für die Synthese optisch aktiver Epoxide aus elektronenarmen Olefinen, sondern ermöglichen zudem einen Einblick in den Mechanismus des asymmetrischen Sauerstofftransfers.

Zum Verständnis sollten die drei wesentlichen Reaktanten dieser asymmetrischen Weitz-Scheffer-Epoxidierung, nämlich das achirale Hydroperoxid **2**, der optisch aktive PTK **7** und das Isoflavone **4**, analysiert werden. Das Hydroperoxid übt den kleinsten Einfluß auf die Enantioselektivität aus, wie aus der geringfügigen Erhöhung der Enantioselektivität

hervorgeht, wie beim Austausch von *t*-Butylhydroperoxid (**2f**) [70% *ee*] durch Cumylhydroperoxid (**2e**) [83% *ee*] bei der Epoxidierung von Derivat **4c** hervorgeht (vgl. Tabelle 4.11). Die Folgerung, dass das Hydroperoxid **2** nur schwach an den Phasentransferkatalysator gebunden ist, wird durch die uneffektive kinetische Racematspaltung von 1-Phenylethylhydroperoxids **2a** gestützt (Schema 4.2). Der dominierende Einfluss in der Enantioseitendifferenzierung sollte daher in der Aggregation der beiden übrigen Komponenten, dem Isoflavon **4** und dem PTK **7**, zu suchen sein.

Die Bedeutung der Struktur des PTK für die Enantioseitendifferenzierung wird durch die Umkehr der Enantioselektivität deutlich, die in der Epoxidierung des Isoflavons **4a** beobachtet wird, wenn die entgegengesetzt konfigurierten Phasentransferkatalysatoren **7b** (Eintrag 5) und **7d** (Eintrag 11) verwendet werden. Welches Enantiomer bei der Epoxidierung bevorzugt wird hängt demnach hauptsächlich von der Konfiguration der Alkoholfunktionalität des PTK **7** ab. Die Signifikanz der Hydroxyfunktion wird deutlich wenn man die Epoxidierung des Isoflavons **4c** mit dem PTK **7b** (Eintrag 3) und dem methylierten Derivat **7c** (Eintrag 4) vergleicht. Die wesentlich niedrigere Enantioselektivität, die mit dem methylierten PTK **7c** (40% *ee*) erhalten wird, verglichen mit dem PTK **7b** (90% *ee*), unterstreicht die Bedeutung der Hydroxyfunktion für die Enantiokontrolle.

Dieses Ergebnis steht im Gegensatz zu denen von Corey¹¹ und Lygo¹², die bei der Epoxidierung von Chalkonderivaten mit anthracylsubstituierten Phasentransferkatalysatoren (Abbildung 5.2) beobachteten, dass die Alkylierung des Phasentransferkatalysators eine

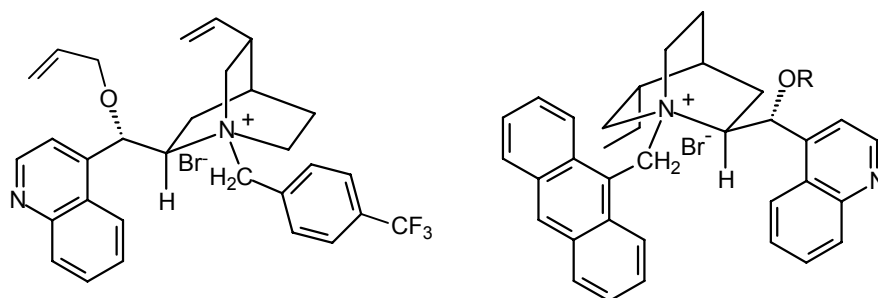
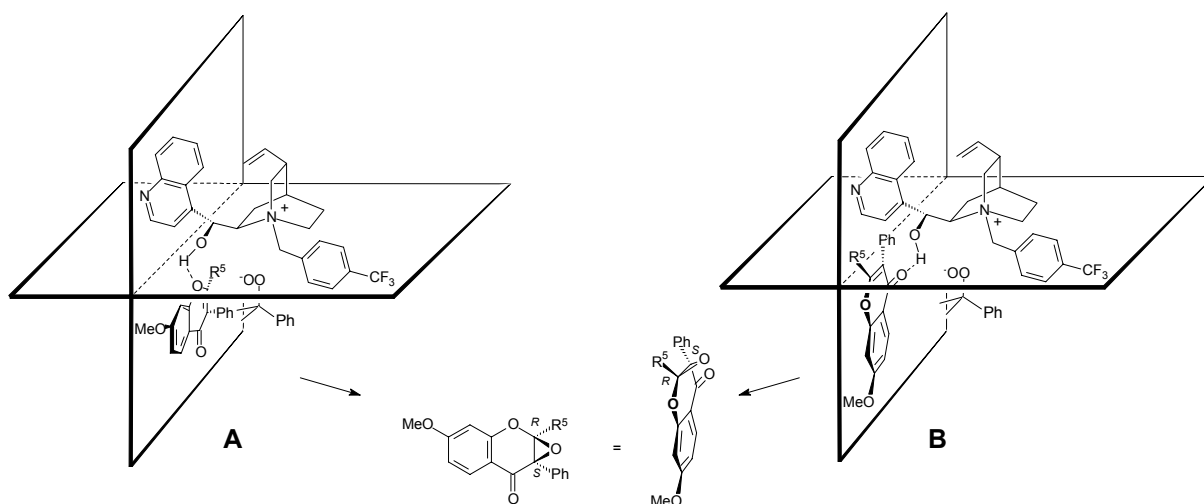


Abbildung 5.2: Optisch Aktive Phasentransferkatalysatoren aus der Literatur^{10,11,12}

Erhöhung der Enantioselektivität nach sich zieht. Die Arbeiten von Shioiri und Arai¹⁰, in denen unter anderen ein allylsubstituierte PTK (Abbildung 5.2) untersucht wurde, bestätigen, dass die Hydroxyfunktion für eine effiziente Enantioseitendifferenzierung wichtig ist. Shioiri und Arai schlugen vor, dass die Wasserstoffbrückenbindung zwischen dem Enon und dem Phasentransferkatalysator eine entscheidende Rolle für die Enantioseitendiskriminierung spielt. Folglich wurde ein Aggregat für den Sauerstofftransfer (Schema 5.5) vorgeschlagen, in



Schema 5.5. Wasserstoffbrückengebundenes Aggregat für die phasentransferkatalysierte Epoxidierung der Isoflavone **4**.

dem eine Wasserstoffbrücke zwischen dem Isoflavon und der Hydroxyfunktion des PTK postuliert ist. Da sowohl aus Aggregat **A** als auch aus **B** eine (1*a**R*,7*a**S*)-Konfiguration für das Epoxid resultieren würde, ist es wichtig zu verstehen, welche dieser beiden Strukturen die hier präsentierten Ergebnisse besser erklärt. Betrachtet man die Veränderung der Enantioselektivitäten in Abhängigkeit des Substitutionsmusters der Isoflavone **4**, wird deutlich, dass Aggregat **A** am besten geeignet ist um die Ergebnisse aus Tabelle 4.11 zu erklären. Mit einer quantenchemischen Berechnung auf der Basis einer B3LYP/6-31g*-Methode⁶⁸ (Abbildung 5.3) konnte gezeigt werden, dass die Ebene der Chromonringe und die

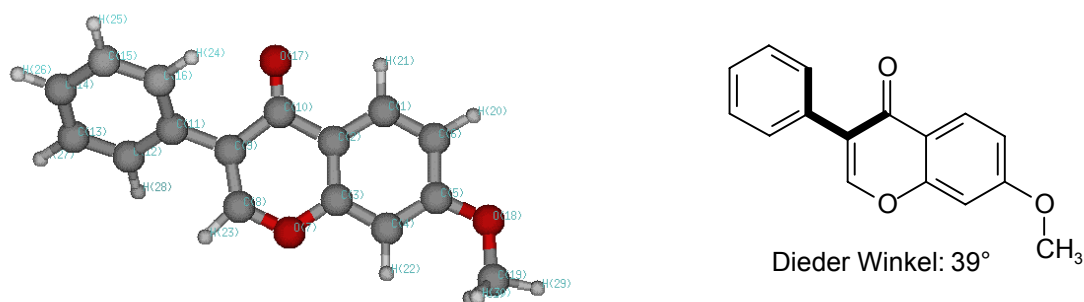
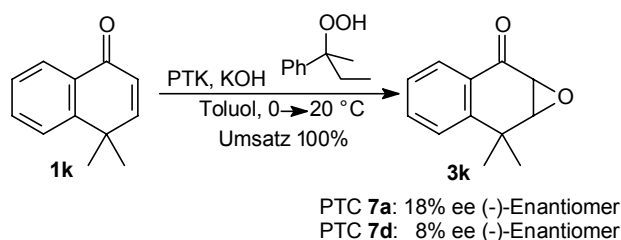


Abbildung 5.3: Diederwinkel von 7-Methoxyisoflavin **3a** aus einer B3LYP/6-31g*-Rechnung.

der Phenylgruppe einen Diederwinkel von 39° aufweisen. Somit sollte die Phenylgruppe größer sein als die 2-Alkylsubstituenten der Enonfunktion und Struktur **A**, in der die Phenylgruppe vom PTK weg orientiert ist, eine sterisch vorteilhafte Anordnung aufweisen. Zudem kann anhand von Struktur **A** die sehr viel geringere Reaktivität und Enantioselektivität erklärt werden, die für das isopropylsubstituierte Isoflavone **4d** beobachtet wurde. Die

Isopropylgruppe behindert die Aggregation, wie sie in Struktur **A** dargestellt ist, aufgrund ihrer Größe, was sich in vermindertem Umsatz und nur einem *ee*-Wert von nur 53% *ee* manifestiert.

Die unterschiedlichen Wasserstoffbrückenakzeptoren in den Aggregaten **A** und **B** bieten eine weitere Möglichkeit, die Relevanz der jeweiligen Struktur zu prüfen. In Aggregat **A** wird die H-Brückenbindung zum endocyclischen Ether-Sauerstoffatom ausgebildet, während in Aggregat **B** das exocyclische Carbonyl-Sauerstoffatom als Koordinationsstelle dient. Durch den Vergleich des *S-trans*-fixierten Enons **1k** mit den ebenfalls *S-trans*-fixierten Isoflavonen **4** wird eine Unterscheidung möglich. In Abschnitt 5.2 wurde die niedrige Enantioselektivität der Epoxidierung des Enons **1k** mit den Phasentransferkatalysatoren **7a,d** (Schema 5.6) auf die *S-trans*-Konfiguration des Enons und deren somit mangelnden



Scheme 5.6: Epoxidierung der *s-trans*-fixierten Enone **1k** unter Phasentransferkatalysierten Bedingungen.

Koordinationsfähigkeit zurückgeführt. Anhand des Aggregats **B** (Schema 5.5) ist für die Epoxidierung der Isoflavone **4** mit einer vergleichbaren Selektivität zu rechnen. Lediglich die in Aggregat **A** vorgeschlagene Wasserstoffbrückenbindung zum endocyclischen Ether-Sauerstoffatom erklärt die hohe Enantioseitendifferenzierung, die im Experiment beobachtet wird. Zudem werden die niedrigen *ee*-Werte, die in der Epoxidierung des Enons **1k** auftreten (hier fehlt die nötige Koordinationsstelle) verständlich.

Der Vergleich der Epoxidierungen des Enons **1k** und des Isoflavons **4c** mit den entgegengesetzt konfigurierten Phasentransferkatalysatoren **7a** und **7d** erhärtet diese mechanistische Erklärung. Aus dem Isoflavon **4c** entsteht mit dem PTK **7a** das (1*aR*,7*aS*)-Epoxid **5c** in 83% *ee* und mit dem PTK **7d** das (1*aS*,7*aR*)-Epoxid **5c** in 64% *ee*, während aus dem Enon **1k** mit beiden Phasentransferkatalysatoren das (-)-Epoxid **3k** in niedrigen *ee*-Werten (8% und 18%) entsteht. Die H-Brücke vom PTK **7** zum endocyclischen Ether-Sauerstoffatom der Isoflavone **4**, die in Aggregat **A** postuliert wurde, kann auch hier zur Erklärung herangezogen werden, da die Hydroxyfunktion im Enon **1k** fehlt.

Fazit

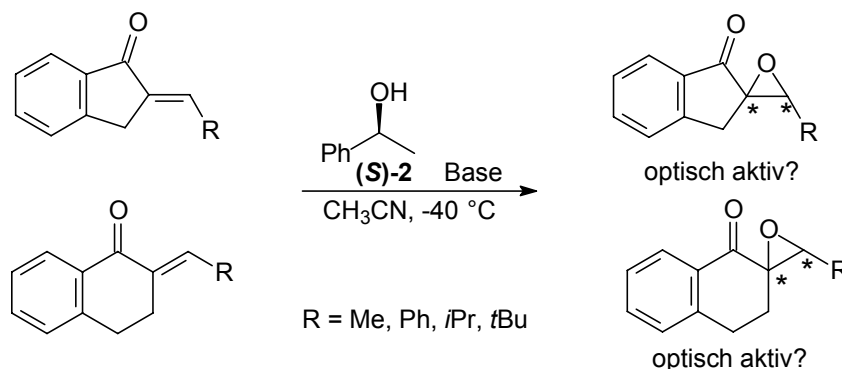
Unter den Weitz-Scheffer-Bedingungen mit den optisch aktiven Phasentransferkatalysatoren 7 können beide Enantiomere der Isoflavonepoxide 5 in hohen Enantiomerenüberschüssen hergestellt werden. Anhand der wasserstoffbrückengebundenen Templatstruktur A kann diese Enantioselektivität erklärt werden. Basierend auf diesen mechanistischen Vorstellungen und in Verbindung mit den Ergebnissen der PTK-vermittelten Weitz-Scheffer-Epoxidierung von Enonen (Abschnitt 5.2) sollten somit enantiomerenangereicherte Epoxide aus S-cis-fixierten Enonen und Verbindungen mit Isoflavonstruktur allgemein und bequem zugänglich sein.

6 Ausblick

In der vorliegenden Arbeit wurde gezeigt, dass sowohl die asymmetrische Weitz-Scheffer-Epoxidierung mit optisch aktiven Hydroperoxiden **2**, als auch mit den Phasentransferkatalysatoren **7** eine Koordination des asymmetrischen Induktors mit dem Substrat essentiell ist um eine effektive Enantioseitendifferenzierung zu erwirken. Dabei wurde in beiden Methoden eine besonders hohe Enantioselektivität erzielt wenn das Enon in einer *S-cis*-fixierten Konfiguration vorlag. Für die Epoxidierung *S-cis*-konfigurierter Enone scheint demnach die Anwendung der erarbeiteten Methoden sehr erfolgsversprechend.

6.1 Asymmetrische Weitz-Scheffer-Epoxidierung von *S-cis*-fixierten Enonen

Die 2-Aryliden-1-indanone und 2-Aryliden-1-tetralone (Schema 6.1) weisen eine *S-cis*-



Schema 6.1: Asymmetrische Weitz-Scheffer-Epoxidierung *S-cis*-fixierter Enone mit optisch aktiven Hydroperoxiden und KOH als Base.

fixierte Enonfunktion auf. Auf der Basis des vorgeschlagenen Mechanismus ist für diese Substrate eine hoch enantioselektive Epoxidierung mit (*S*)-2-Phenylethylhydroperoxid (**2**) unter den KOH-katalysierten Bedingungen zu erwarten. Für das *tert*-butylsubstituierte 2-Aryliden-1-tetralon **1j** (90% *ee*) wurde dies im Rahmen dieser Arbeit bereits gezeigt. Durch die *S-cis*-Konfiguration wird eine effektive sterische Wechselwirkung (Abbildung 6.1)

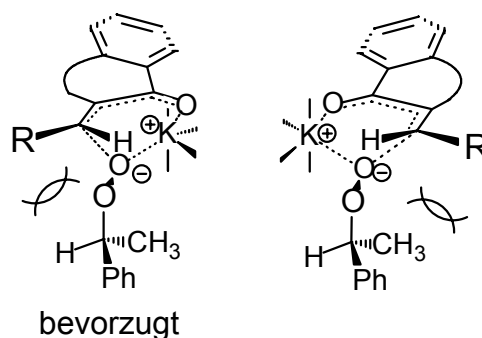


Abbildung 6.1: Übergangsstrukturen für den asymmetrischen Sauerstofftransfer auf *S-cis*-fixierte Enone mit KOH als Base.

zwischen dem stereogenen Kohlenstoffatom des Hydroperoxids und dem β -Substituenten des Enons erzwungen. Somit würde neben den enantiomeren-angereicherten Epoxiden, die hier erwartet werden, auch eine Überprüfung des vorgeschlagenen Mechanismus möglich.

Wenn diese Experimente tatsächlich Epoxide in hoher optischer Reinheit ergeben, sollte diese Oxidation auf strukturell ähnliche Naturstoffe (Abbildung 6.2) angewandt werden.

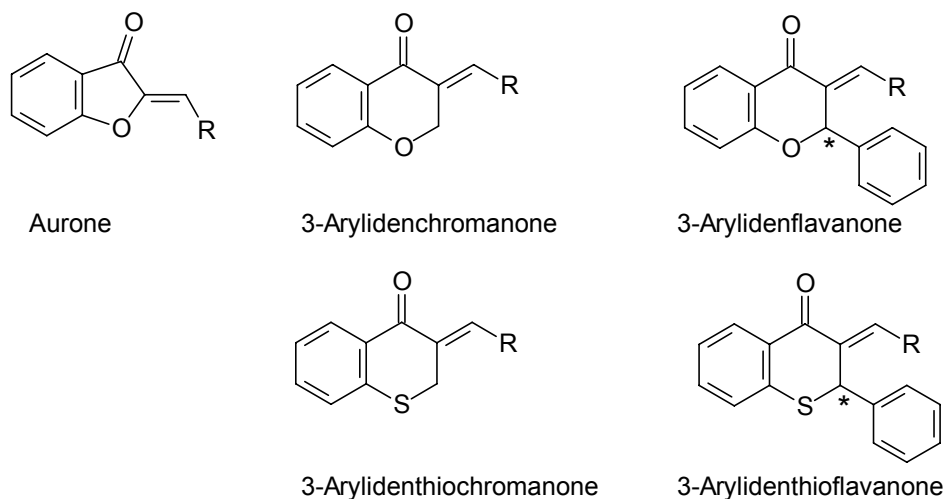
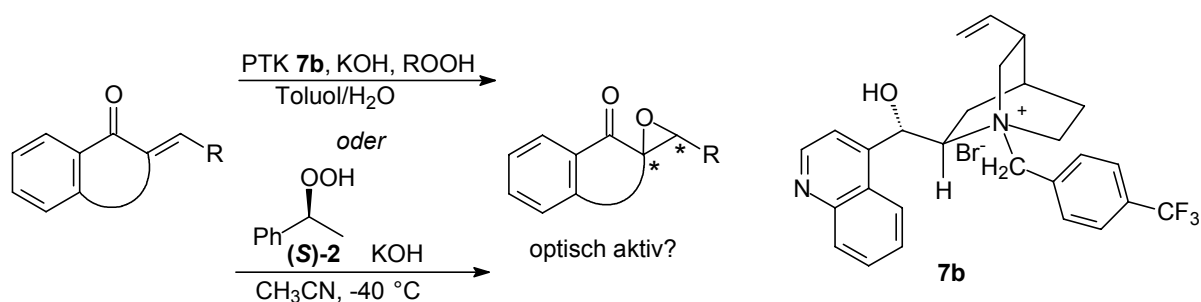


Abbildung 6.2: Naturstoffe die eine S-cis-fixierte Enoneinheit aufweisen.

Aurone z.B. sind den 2-Aryliden-1-indanonem verwandt und nach den vorgeschlagenen Übergangsstrukturen (Abbildung 6.1) sollte die Einführung des endocyclischen Ethersauerstoffatoms keinen wesentlichen Einfluss auf die Enantioselectivität haben (Schema 6.2). Da diese aber bislang nur mit dem elektrophilen DMD epoxidiert wurden,^{44b,69}



Schema 6.2: Asymmetrische Weitz-Scheffer-Epoxidierung von Naturstoffen mit PTK **7** oder optisch aktiven Hydroperoxiden als asymmetrischem Induktor.

wäre zunächst die normale Weitz-Scheffer-Epoxidierung mit H₂O₂/NaOH ohne asymmetrische Kontrolle zu testen.

Als Derivate der 2-Aryliden-1-tetralone sind die 3-Arylidenchromanone, -thiochromanone, -flavanone und -1-thioflavanone (Abbildung 6.2) zu nennen. Gerade bei den Thioderivaten sticht ein grundlegender Vorteil der Weitz-Scheffer-Epoxidierung hervor: Während jegliche

elektrophile Oxidationen das Schwefelatom der Doppelbindung bevorzugt oxidieren sollten,⁷⁰ ist dies im Rahmen einer nucleophilen Oxidation nicht zu erwarten.^{71d,71} Bei den 3-Arylidendiflavanonen wäre allerdings anstelle einer enantioselektiven Epoxidierung, wie sie bei den Chromanone erhofft wird, eine diastereoselektive (kinetische Racematspaltung) zu erwarten, da bereits ein stereogenes Kohlenstoffatom im Molekül vorhanden ist ([in Abbildung 6.2 mit einem Sternchen gekennzeichnet]).

Nachdem auch für die PTK-vermittelte Weitz-Scheffer-Epoxidierung gezeigt wurde, dass eine *S-cis*-Fixierung des Enons eine hohe Enantioselektivität nach sich zieht, sollte diese Methode gleichfalls getestet werden (Schema 6.2). Sie bietet zudem den Vorteil, dass der asymmetrische Induktor (der Phasentransferkatalysator **7**), als auch das Oxidans (Cumylhydroperoxid **2e**) kommerziell verfügbar sind.

6.2 Chemische kinetische Racematspaltung

Die kinetische Racematspaltung chiraler Hydroperoxide konnte im Rahmen dieser Arbeit zwar etwas selektiver gestaltet werden als zuvor in der Literatur berichtet,³⁰ doch 33% *ee* sind präparativ kaum von Nutzen. Daher sollte nach diesen ersten bescheidenen Erfolgen dieses Projekt noch einmal aufgegriffen werden. Anhand der DBU-vermittelten Weitz-Scheffer-Epoxidierung wurde gezeigt, dass die Steuerung des enantioselektiven Sauerstofftransfers unter diesen Bedingungen auf einer starken Bindung des Hydroperoxyanions an die protonierte Base beruht (Abbildung 6.3). Demnach sollte eine optisch

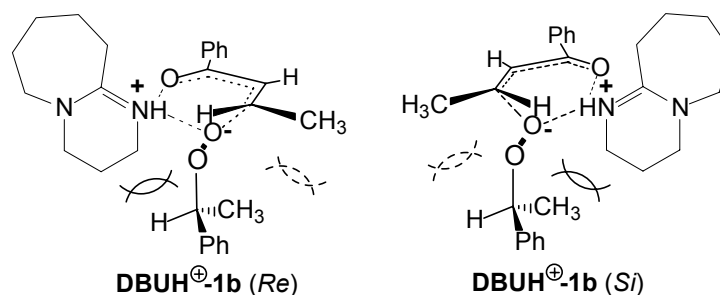


Abbildung 6.3: H-brückengebundene Templatstrukturen in der DBU-katalysierten asymmetrischen Weitz-Scheffer-Reaktion mit chiralen Hydroperoxiden

aktive Base zu einer verbesserten kinetischen Racematspaltung der chiralen Hydroperoxide von Nutzen sein.

Neben den chiralen sekundären Hydroperoxiden **2a-c** (Abbildung 6.4) wären in diesem Zusammenhang vor allem tertiäre Hydroperoxide (z.B. **2d**) von Signifikanz, da sie in der

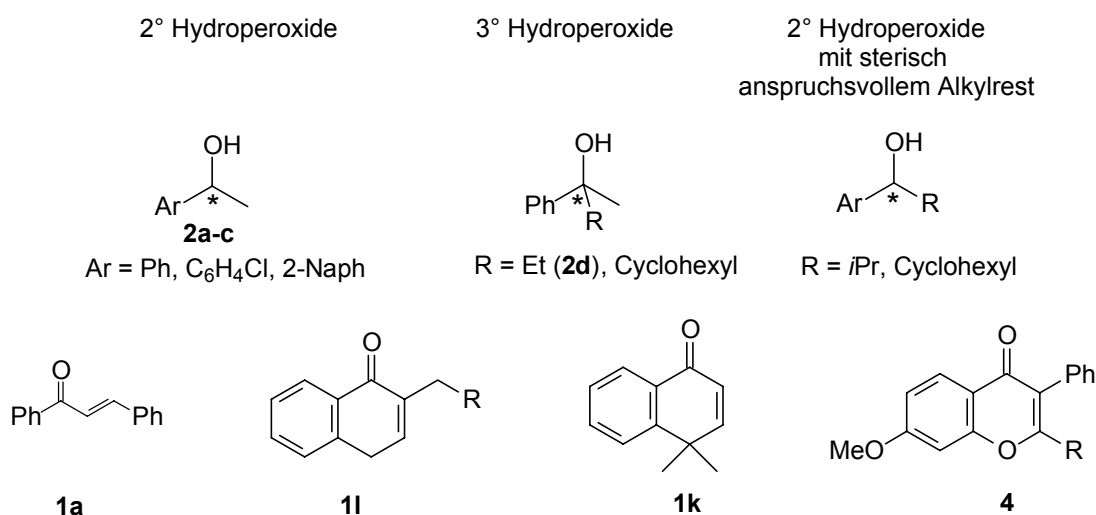


Abbildung 6.4: Hydroperoxide und Enonsubstrate für die kinetische enzymatische Racematspaltung mittels Weitz-Scheffer-Epoxidierung

enzymatischen Methode von Adam^{31,32} et al. nicht umgesetzt werden. Sollte diese chemische kinetische Racematspaltung erfolgreich sein, wären zudem sekundäre Hydroperoxide mit sterisch anspruchsvolleren Alkylsubstituenten einzusetzen, da diese in nur sehr niedrigen Enantioselektivitäten mittels enzymatischer kinetischer Racematspaltung zugänglich sind.³¹ In der vorliegenden Arbeit konnten keine klaren Trends für die Eignung der unterschiedlichen Enone für die kinetische Racematspaltung gefunden werden. Daher sollte ein möglichst breites Spektrum verschiedener Enone verwandt werden, wie z.B. Chalkon (**1a**), die *S-cis*-**1j** und *S-trans*-fixierten Enone **1k**, sowie die Isoflavone **4**.

Bei der Wahl der Base ist besonders auf deren Stärke zu achten: Sie sollte in etwa so stark sein wie DBU (vgl. Abschnitt 4.3). Zudem sollte das Stickstoffatom und das stereogene Zentrum im Basenkatalysator möglichst nahe beieinander liegen (vgl. Abschnitt 2.1.1.5). Besonders vielversprechend sollten in diesem Zusammenhang die von de Mendoza und Lehn⁷² et al. entwickelten cyclischen Guanidinderivate sein (Abbildung 6.5). Durch

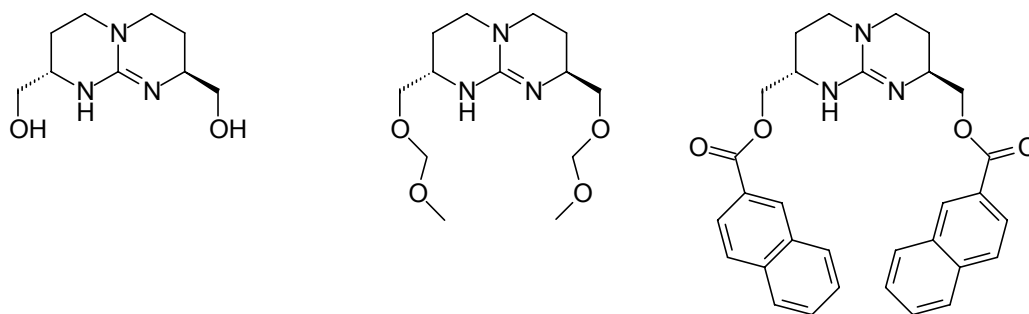
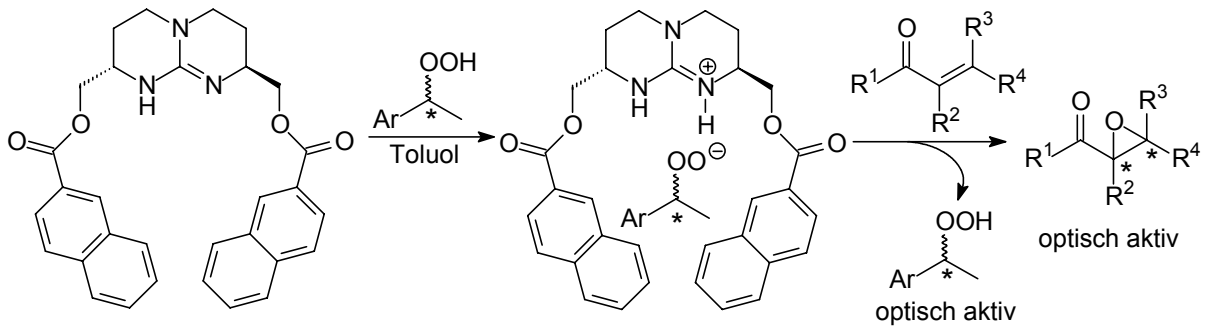


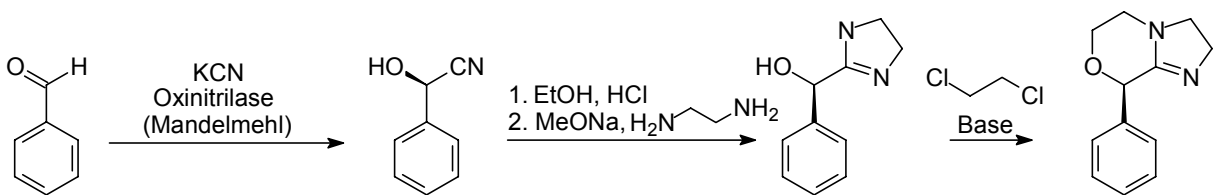
Abbildung 6.5: Cyclische Guanidinderivate als mögliche chirale Basenkatalysatoren

Derivatisierung der C2-symmetrischen Hydroxy-Funktionen kann die Base variiert und der Rezeptor so auf den jeweiligen Gast optimiert werden. Die von diesen cyclischen Guanidinderivaten durch Protonierung abgeleiteten Ammoniumionen sind als selektive Anionenrezeptoren bekannt⁷³ und sollten für die kinetische Racematspaltung der chiralen Arylalkylhydroperoxide die Vorzugsbase darstellen (Schema 6.3).



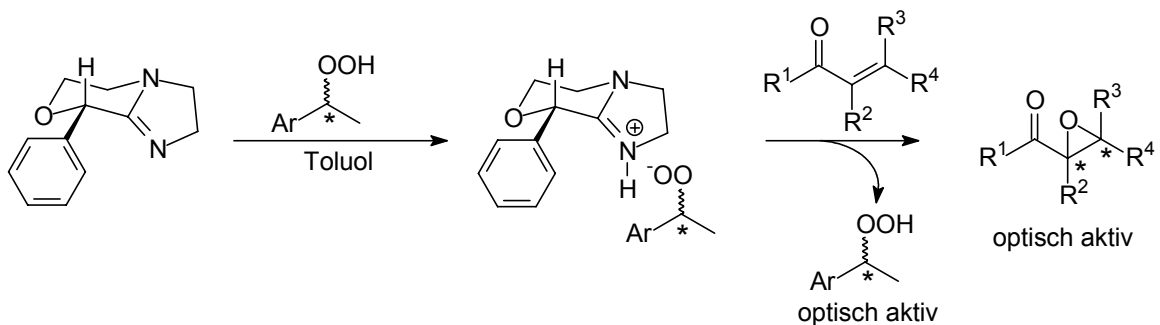
Schema 6.3: Ionenpaarbildung für die kinetische Racematspaltung von chiralen Hydroperoxiden unter Bedingungen der Weitz-Scheffer-Epoxidierung

Eine weitere vielversprechende optisch aktive Base sollte aus Mandelonitril zugänglich sein.⁷⁴



Schema 6.4: Vorgeschlagene Synthese einer optisch aktiven Base aus Mandelonitril

Letzteres sollte durch eine enzymkatalysierte enantioselektive Umsetzung von Benzaldehyd erhalten und durch zwei Cyclisierungsschritte zur Zielverbindung umgesetzt werden. Die Struktur dieser optisch aktiven Base ist der des DBU verwandt (Abbildung 6.3). Demnach sollte eine effektive Koordination des Anions wie im Fall des DBU (Schema 6.5) stattfinden,



Schema 6.5: Ionenpaarbildung für die kinetische Racematspaltung von chiralen Hydroperoxiden unter Weitz-Scheffer-Bedingungen

womit die Grundbedingung für eine Differenzierung der Enantiomere mittels Ionenpaarbildung erfüllt ist. Außerdem ist das notwendige stereogene Kohlenstoffzentrum um nur ein zusätzliches von der Iminofunktion entfernt. Somit ist die favorisierte Aktivierung eines Enantiomers der chiralen Hydroperoxide durch Aggregation an die optisch aktive Base zu erwarten. Das aktivierte Hydroperoxid-Enantiomer sollte folglich auch bevorzugt in der asymmetrischen Weitz-Scheffer-Epoxidierung abreagieren.

7 Experimentaltteil

7.1 Allgemeine Vorbemerkungen

7.1.1 Sicherheitshinweis

Wegen der potentiellen Explosionsgefahr im Umgang mit Peroxiden und 85%igem Wasserstoffperoxid wurde mit diesen Substanzen nur in kleinen Mengen gearbeitet. Wichtige Schutzmaßnahmen wie die Verwendung eines Schutzschildes, das Tragen von Handschuhen und vor allem bei 85%igem H₂O₂ eines Gesichtsschutzes sollten dabei unbedingt getroffen werden. Weiterhin muß jeglicher Kontakt mit Metalloberflächen sowie die längere Aufbewahrung über 0 °C vermieden werden.

7.1.2 Allgemeine Methoden

- NMR-Spektren wurden an einem Bruker AC 200 (¹H: 200 MHz, ¹³C: 50 MHz), einem Bruker AC 250 (¹H: 250 MHz, ¹³C: 63 MHz), einem Bruker AVANCE 400 (¹H: 400 MHz, ¹³C: 100 MHz) oder einem Bruker DMX 600 (¹H: 600 MHz, ¹³C: 150 MHz) aufgenommen. Als interner Standard diente jeweils das Signal des unvollständig deuterierten Lösungsmittels⁷⁵ (CDCl₃: 7.26 oder 77.0 ppm, DMSO: 2.54 oder 40.45 ppm). In zweifelhaften Fällen wurde zur Bestimmung der Multiplizitäten von ¹³C-NMR Resonanzen die DEPT-Spektroskopie zu Hilfe gezogen. Die Zuordnung der Kohlenstoffatome, insbesondere quaternärer Kohlenstoffatome, wurde, wenn nötig, mit Hilfe von CH-Korrelationen (HMQC) und long-range CH-Korrelationen (HMBC) durchgeführt. Signale wurden nur in eindeutigen Fällen zugewiesen. Bei Proben, deren ¹H-NMR-Spektren für eine Quantifizierung herangezogen werden sollten, wurde ein Pulsabstand von 20 s oder 23 s gewählt (anhand der „RD“ oder „D1“ Einstellungen), um eine vollständige Relaxation der Kerne zu erreichen.
- Schmelzpunkte wurden an einer Büchi B-545 Schmelzpunktapparatur oder einem Kofler Microheiztisch der Optischen Werke C. Reichert, Wien gemessen und sind unkorrigiert.
- IR-Spektren wurden an einem Perkin Elmer 1605 FT-IR Spectrophotometer oder einem Jasco FT/IR 410 gemessen.
- Elementaranalysen wurden in der Mikroanalytischen Abteilung des Instituts für Anorganische Chemie der Universität Würzburg oder Gießen durchgeführt.

- Drehwerte wurden mit einem Perkin-Elmer Polarimeter 241 MC bestimmt. Dazu wurden die Drehwerte $[\alpha]_{546}^{25}$ und $[\alpha]_{579}^{25}$ gemessen und daraus die angegebenen $[\alpha]_D^{25}$ -Werte mit Hilfe der Drude-Gleichung⁷⁶ bestimmt.
- UV-Spektren wurden an einem Hitachi U-3200 Spectrophotometer aufgenommen.
- Die CD-Spektren wurden auf einem Jasco J 600 Spectropolarimeter im Institut für Pharmazie und Lebensmittelchemie der Universität Würzburg aufgenommen.
- Enantiomerenanalytik wurde mit einer analytischen HPLC von Kontron (Eching/München) mit HPLC-Pumpen von Kontron (Modell 322) mit analytischem Probenkopf und Rheodyne 7725 Injektor mit 20- μ l-Probenschleife durchgeführt. Als Detektor diente ein tunable Absorbance Detektor (Kontron, Modell UVIKON 720 LC micro) bei einer Wellenlänge von $\lambda = 220$ nm. Ein polarimetrischer Detektor (CHIRALYSER[®] von IBZ Meßtechnik, Hannover) ermöglichte die Online-Bestimmung des Drehsinns der optischen Rotation.
- Die Enantiomertrennungen erfolgten auf den Chiralcel OD-, OB-H-Säulen der Firma Daicel Chemical Industries (Exton, PA, USA), Ltd (0.46 cm \varnothing x 25 cm) mit Vorsäule.

7.1.3 Chromatographische Methoden

- Zur Dünnschichtchromatographie wurden Kieselgel-Aluminiumfolien 60 F₂₅₄ (20 x 20 cm) der Firma Merck, Darmstadt, verwendet. Die Detektion der Substanzen erfolgte normalerweise im UV-Licht (Floureszenzlöschung bei 254 nm) sowie durch Besprühen mit einer 5-prozentigen Lösung von Molybdätosphorsäure in Ethanol mit anschließendem Erwärmen der Platte. Für peroxidische Verbindungen standen als Sprühreagenzien außerdem zur Verfügung: 10-prozentige Kaliumiodidlösung in Wasser.
- Zur Säulenchromatographie wurde Flashkieselgel (Korngröße 20-63 μ m) verwendet und mit leichtem Überdruck gearbeitet. Das Absorbens-Substrat-Verhältnis lag zwischen 70 : 1 und 100 : 1.

7.1.4 Reagenzien und Lösungsmittel

Kommerziell erhältliche Reagenzien wurden, soweit nicht anders vermerkt, ohne weitere Reinigung eingesetzt. Meerrettichperoxidase (EC 1.11.1.7) Typ II, (Aktivität: 190 U/mg) wurde von der Firma Sigma (Kat. NR. P-8250) erworben oder kostenlos von der Firma Boehringer, Mannheim, (Aktivität 256 U/mg) zur Verfügung gestellt. 85%ige Wasserstoff-

peroxidlösung wurde ebenfalls kostenlos von der Firma Peroxidchemie, Pullach, zur Verfügung gestellt. Molekularsieb (4Å) von Aldrich wurde bei 200 °C im Ölpumpenvakuum (ca. 0.1 Torr) aktiviert. Dimethyldioxiran wurde von Herrn Joachim Bialas als 0.065 – 0.089 M Acetonlösung synthetisiert und freundlicherweise zur Verfügung gestellt. Die Reinigung und Trocknung der verwendeten Lösungsmittel erfolgte nach den üblichen Methoden.^[66]

0.1 M Phosphatpufferlösung (pH 6.0) wurde durch Mischen von 0.1 M Stammlösungen von K₂HPO₄ und KH₂PO₄ bis zur Einstellung des pH-Wertes 6.0 hergestellt und bei 4 °C aufbewahrt.

7.1.5 Bestimmung von Umsatz und Produktverteilung

Die Umsätze wurden durch ¹H-NMR-Spektren des Rohprodukts bestimmt. Alternativ konnte bei der kinetischen Racematspaltung der Umsatz bei bekanntem *ee*-Wert des Substrats (s) und des Produkts (p) nach Gleichung 7.1 berechnet werden⁷⁷ :

$$\text{Umsatz} = \frac{ee(s)}{ee(s) + ee(p)} \quad (\text{Gl. 7.1})$$

Die Bestimmung der Enantiomerenverhältnisse und der absoluten Konfiguration erfolgte bei der HPLC-Analyse mit Hilfe eines zum UV-Detektor in Serie geschalteten polarimetrischen Detektors (Chiralyser). Durch Vergleich des erhaltenen Drehsinns (Abbildung 7.1) des

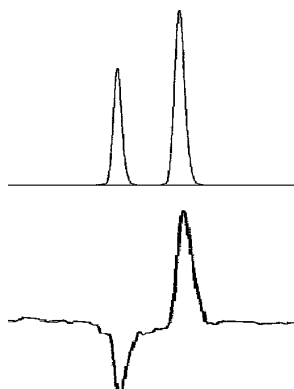


Abb. 7.1: UV-Spektrum und Drehsinn zweier enantiomerer Verbindungen

jeweiligen Enantiomers mit Literaturwerten konnte die absolute Konfiguration zugeordnet werden. Von Substanzen, für die der Drehwert in dem HPLC-Lösungsmittelsystem

(siehe Tabelle 7.1) nicht verfügbar war, wurde der α_D -Wert in einem Lösungsmittel gemessen in dem der α_D -Wert der entsprechenden Substanz literaturbekannt ist .

7.2 Allgemeine Arbeitsvorschriften

AAV-1: Synthese der racemischen Hydroperoxide 2a-d

In einem 10-ml-Kolben wurden 4 ml 85% H_2O_2 bei 0 °C mit 1.5 g MgSO_4 und 5 Tropfen H_2SO_4 versetzt. Der Kolben wurde mit einem Septum verschlossen und durch eine Kanüle belüftet. Mittels einer Spritze wurden 10-11 mmol des jeweiligen Alkohols **6** innerhalb von 15 min zugetropft und 20 h (44 h für die Synthese von Hydroperoxid **2b**) bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe von 7 ml Wasser wurde 3 min gerührt und mit 3x15 ml CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit 2x5 ml ges. NaHCO_3 Lösung gewaschen, mit MgSO_4 getrocknet und am Rotationsverdampfer (20 °C, 20 mbar) eingedampft.

AAV-2: Enzymatische kinetische Racematspaltung von Hydroperoxiden 2a-c

Eine Mischung aus einer 0.1 M Lösung des racemischen Hydroperoxids **2** und 0.4 Äquiv. Guajakol sowie Meerrettichperoxidase in einem 0.1 molarem Phosphatpuffer (pH 6.0) wurde mindestens 1 h bei Raumtemperatur (ca. 20 °C) gerührt. Die Reaktionskontrolle erfolgte durch Bestimmung des Enantiomerenüberschusses des jeweiligen Hydroperoxids **2** mittels HPLC an chiraler Phase. Wenn für das jeweilige Hydroperoxid **2** ein Enantiomerenüberschuss von > 99% gemessen wurde, wurde die Reaktionsmischung mit einer gleichgroßen Menge Diethylether verdünnt und über Celite filtriert, die mit Diethylether (3x50ml) nachgespült wurden. Anschliessend wurde über MgSO_4 getrocknet, das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abdestilliert (20 °C, 20 mbar) und der tiefrote ölige Rückstand mittels Blitzchromatographie an Kieselgel gereinigt.

AAV-3: Epoxidierung der Enone 1 mit DMD

Zu einer Lösung des Ketons **1** in CH_2Cl_2 (10 ml) gab man 1.1 Äquiv. einer 0.06-0.089 M Lösung von DMD in Aceton. Nach 12 h wurden weitere 1.0 Äquiv. zugegeben und weitere 12 h bei ca. 20 °C gerührt. Nach DC-Kontrolle des Umsatzes und Trocknen über MgSO_4 wurde die Reaktionsmischung am Rotationsverdampfer (20 °C, 20 mbar) eingengt.

AAV-4: Epoxidierung der Enone 1 mit den optisch aktiven Hydroperoxiden 2 und KOH als Base

Eine auf $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlte Lösung des Ketons **1** (1.0 Äquiv.) und des optisch aktiven Hydroperoxids *S*-(-)-**2** (1.0 Äquiv.) in 3 ml trockenem CH_3CN wurde langsam, zu einer auf $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlten Suspension von gepulverten KOHs (2.0 Äquiv.) in 2 ml trockenem CH_3CN zugetropft. Die Reaktionsmischung wurde 20-30 min. gerührt, auf Eiswasser (10 ml) gegossen und mit Diethylether (3x10 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO_4 getrocknet und am Rotationsverdampfer ($20\text{ }^{\circ}\text{C}$, 20 mbar) eingengt. Die Reinigung erfolgte mittels Säulenchromatographie an Kieselgel.

AAV-5: Epoxidierung der Enone 1 mit den optisch aktiven Hydroperoxiden 2 und DBU als Base

Das Keton **1** (1.0 Äquiv.) und das optisch aktive Hydroperoxids **2** (1.0 Äquiv.) wurden in trockenem Toluol vorgelegt, mit 1.2 Äquiv. DBU versetzt und 24 h bei ca. $20\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt. Die Reaktionslösung wurde auf 8 ml Wasser gegossen und mit Diethylether (3x10 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO_4 getrocknet und am Rotationsverdampfer ($20\text{ }^{\circ}\text{C}$, 20 mbar) eingengt. Die Reinigung erfolgte mittels Säulenchromatographie an Kieselgel.

AAV-6: Asymmetrische Weitz-Scheffer-Epoxidierung der Enone 1 unter Bedingungen der kinetischen Racematspaltung

Eine Lösung des jeweiligen Enons **1** (1.0 Äquiv.) und 2.0 Äquiv. des jeweiligen Hydroperoxids **2** in Toluol wurde bei $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ mit 10 mol% des jeweiligen Phasentransferkatalysator **7** versetzt. Nach 5 min. Rühren wurden 1-2 Äquiv. einer wässrigen KOH Lösung (1.0 M) zugetropft und der Umsatz mittels HPLC überwacht bis etwa das jeweilige Enon **1** vollständig umgesetzt war. Das Reaktionsgemisch wurde mit ca. 5.0 ml Wasser verdünnt und mit Et_2O (2x ca.5 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. wässriger NaCl Lösung gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abdestilliert ($20\text{ }^{\circ}\text{C}$, 20 mbar). Der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie gereinigt, wobei das Epoxid **3**, das Hydroperoxid **2** und der Alkohol **6** isoliert wurden.

AAV-7: Synthese der 2-Alkyl-7-hydroxyisoflavone (4-OH)

In einem 500-ml-Kolben wurde 2,4-Dihydroxydesoxybenzoin (10 g, 45.6 mmol) zusammen mit dem jeweiligen Carbonsäureanhydrid (100 ml) und Triethylamin (50 ml) gemischt und 5 h unter Rückfluß erhitzt (beim Isopropylderivat **4d-OH** wurden Isobuttersäureanhydrid und -säurechlorid in Toluol eingesetzt; siehe V-103). Die noch warme Reaktionslösung wurde auf Eis gegossen, mit ½ konz. HCl angesäuert (pH = 1-2) und das entstehende Öl abgetrennt. Nach Extraktion der wässrigen Phase mit CH₂Cl₂ (2x40 ml), Waschen der vereinigten organischen Phasen mit ges. NaHCO₃ (2x70 ml) wurden diese getrocknet (MgSO₄) und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abdestilliert (20 °C, 20 mbar). Der ölige Rückstand wurde in Methanol (200 ml) aufgenommen und mit 20%iger NaOH (40 ml) 15 min. unter Rückfluß erhitzt. Nach Erkalten wurde im Eisbad angesäuert, der ausgefallene Feststoff abfiltriert, sorgfältig mit Wasser gewaschen und das Rohprodukt im Exikator über Silicagel getrocknet.

AAV-8: Methylierung der 2-Alkyl-7-hydroxyisoflavone (4-OH)

In einem 500-ml-Kolben wurde das jeweilige 2-Alkyl-7-hydroxyisoflavon zusammen mit 4.5 Äquiv. Methyljodid in Aceton gelöst, mit 7 Äquiv. wasserfreiem K₂CO₃ versetzt und 5 h unter Rückfluß erhitzt. Nach Erkalten wurde das feste K₂CO₃ abfiltriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer (20 °C, 20 mbar) abdestilliert. Das Rohprodukt wurde aus Methanol umkristallisiert.

AAV-9: Weitz-Scheffer-Epoxidierung der Isoflavone 4 mit Wasserstoffperoxid

In einem 50-ml-Kolben wurden 100 mg (0.316-0.397 mmol) des jeweilige Isoflavon in 8 ml Methanol bei 0 °C vorgelegt, mit 35%igem H₂O₂ (0.5 ml, 49.5 mmol) und 0.5 ml einer wässrigen NaOH Lösung (4 M, 0.5 mmol) versetzt und 16 h bei Raumtemperatur (ca. 20 °C) gerührt. Der durch Zugabe von Wasser (ca. 10 ml) entstandene Niederschlag wurde abfiltriert und im Exikator über Kieselgel getrocknet.

AAV-10: Weitz-Scheffer-Epoxidierung der Isoflavone (4) mit Phasentransferkatalysatoren (7).

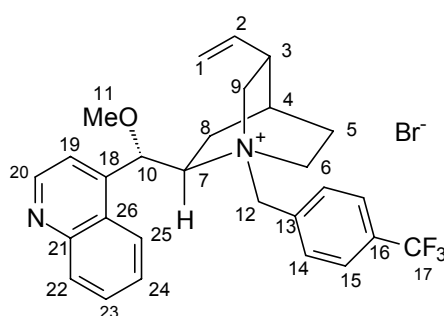
In einem 10-ml-Kolben wurden das jeweilige Isoflavons **4** zusammen mit 1.5 Äquiv. Alkylhydroperoxid und 0.10 Äquiv. Phasentransferkatalysator **7** in 4 ml Toluol gelöst. Bei

0 °C wurden eine 1.0 M KOH Lösung zugegeben und 20 h bei ca 20 °C gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit Et₂O (ca. 5 ml) und Wasser (ca. 5 ml) verdünnt und die wässrige Phase mit Et₂O extrahiert. Es wurde mit MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abdestilliert (20 °C, 10 mbar). Die Reinigung des Rohprodukts erfolgte durch Säulenchromatographie an Kieselgel.

7.3 Synthese der Ausgangsverbindungen

V-1: 9-Methoxy-1-(4-trifluormethylphenyl)methylchinconiniumbromid (7c)

(V-HGD-70)



7c

In einem 25-ml-Kolben wurden 500 mg (937 μmol) des PTK **7b** zusammen mit 0.274 ml (5.00 mmol) Methylbromid (auf -78 °C vorgekühlt) bei 0 °C in 5 ml CH₂Cl₂ gelöst und mit 0.5 ml einer gesättigten NaOH Lösung versetzt. Der Kolben wurde mit einem geklammerten Stopfen verschlossen und 5 h bei 25 °C gerührt, woraufhin die Lösung mit Wasser (5 ml) versetzt und mit CH₂Cl₂ (3x5 ml) extrahiert wurde. Die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet (MgSO₄) und am Rotationsverdampfer bis zur Trockene eingedampft (20 mbar, 20 °C). Das Rohprodukt fiel als oranges Öl an, das in 20 ml Et₂O 16 h gerührt wurde. Der erhaltene gelbe Feststoff wurde abfiltriert und aus EtOH/Et₂O in einer Ausbeute von 85% (436 mg) kristallisiert (gelbes Pulver).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.99-1.10 (m, 1 H, 8-H), 1.61-2.01 (m, 3 H, 4-H und 5-H), 2.26-2.33 (m, 1 H, 8-H), 2.45-2.51 (m, 1 H, 3-H), 2.72-2.79 (m, 1 H, 6-H), 3.36-3.62 (m, 1 H, 9-H), 3.54 (s, 3 H, 11-H), 4.13-4.18 (m, 1 H, 9-H), 4.44-4.45 (m, 1 H, 12-H), 4.79 (s br, 1 H, 7-H), 5.20 (d, *J* = 17.2 Hz, 1 H, 1-H), 5.28 (d, *J* = 10.4 Hz, 1 H, 1-H), 5.40 (s br, 1 H, 6-H), 5.86 (ddd, *J* = 17.2, 10.4, 7.1 Hz, 1 H, 2-H), 5.98-6.01 (m, 1 H, 10-H), 6.68-6.75 (m, 1 H, 12-H), 7.61 (s br, 1 H),

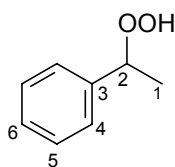
7.69-7.76 (m, 3 arom. H), 7.86-7.90 (m, 1 H, arom. H), 8.09-8.16 (m, 3 H, arom. H), 8.94-8.95 (m, 2 H, 20-H und arom. H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 22.1$ (t, C-8), 23.4 (t, C-5), 27.0 (d, C-4), 37.8 (d, C-3), 54.9 (t, C-9), 55.8 (t, C-6), 57.2 (q, C-11), 60.6 (t, C-12), 66.3 (d, C-7), 77.2 (d, C-10), 118.4 (t, C-1) 119.4 (d), 122.1 (s), 125.0 (d), 126.0 (d), 128.9 (d), 129.9 (d), 130.2 (d), 131.1 (s), 132.6 (s), 134.7 (2xd), 134.9 (d, C-2), 139.0 (s), 148.5 (s, C-21), 149.4 (d, C-20).

$\text{C}_{28}\text{H}_{30}\text{BrF}_3\text{N}_2\text{O}$ (547.5) HRMS (FAB, Glycerin/PEG400 100:5 matrix), $[\text{M} - \text{Br}]^+$: ber.: 467.2310, gef: 467.2310.

V-2: 1-Phenylethylhydroperoxid (**2a**)³¹

(V-HGD-55)



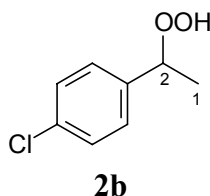
Entsprechend AAV-1 wurden 2.20 g (15.9 mmol) 1-Phenylethylalkohol (**6a**) zusammen mit 4 ml 85%igem H_2O_2 zur Reaktion gebracht und nach 20 h aufgearbeitet. Säulenchromatographie an Kieselgel ergab 2.11 g (85%) des reinen Hydroperoxids **2a**.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz): $\delta = 1.28$ (d, $J = 6.6$ Hz, 3 H, 1-H), 5.09 (q, $J = 6.6$ Hz, 1 H, 2-H), 7.26-7.42 (m, 5 H, arom. H), 7.73 (s, 1 H, OOH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 50 MHz): $\delta = 25.1$ (q, C-1), 70.4 (d, C-2), 125.3 (d, C-4 oder C-5), 127.4 (d, C-6), 128.5 (d, C-4 oder C-5), 146.2 (s, C3).

V-3: 1-(4-Chlorphenyl)ethylhydroperoxid (2b)³¹

(V-HGD-60, V-HGD-55a)



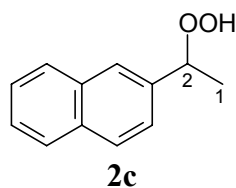
Entsprechend AAV-1 wurden 1.65 g (10.6 mmol) 1-(4-Chlorphenyl)ethylalkohol (**6b**) zusammen mit 5 ml 85%igem H₂O₂ innerhalb von 44 h (die ansonsten übliche Reaktionszeit von 20 h hatte nicht zu vollständigem Umsatz geführt) umgesetzt. Nach Säulenchromatographie an Kieselgel (PE/Et₂O 20:1) wurde 1-(4-Chlorphenyl)ethylhydroperoxid (**2b**) in 70% Ausbeute (1.27 g) isoliert.

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 1.45 (d, *J* = 6.7 Hz, 3 H, 1-H), 5.04 (q, *J* = 6.7 Hz, 1 H, 2-H), 7.28-7.39 (m, 4 H, arom. H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 50 MHz): δ = 25.0 (q, C-1), 69.4 (d, C-2), 126.7 (d), 128.4 (d), 132.8 (s), 144.1 (s).

V-4: 1-(2-Naphthyl)ethylhydroperoxid (2c)⁵⁰

(V-HGD-66)



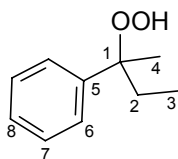
Entsprechend AAV-1 wurden 1.89 g (11.0 mmol) 1-(2-Naphthyl)ethylalkohol (**6c**) und 4 ml 85%iges H₂O₂ zu 1-(2-Naphthyl)ethylhydroperoxid (**2c**) innerhalb 20 h umgesetzt. Das reine Produkt wurde in einer Ausbeute von 25% (517 mg) nach Säulenchromatographie an Kieselgel (PE/Et₂O 8:1) isoliert.

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 1.56 (d, *J* = 6.6 Hz, 3 H, 1-H), 5.26 (q, *J* = 6.6 Hz, 1 H, 2-H), 7.48-7.54 (m, 3 H, arom. H), 7.83-7.91 (m, 4 H, arom. H).

^{13}C -NMR (50 MHz, CDCl_3): $\delta = 14.9$ (q, C1), 78.8 (d, C2), 118.8 (d), 120.7 (d), 121.0 (d), 121.1 (d), 122.6 (d), 122.8 (d), 123.5 (d), 128.1 (s), 128.1 (s), 133.6 (s).

V-5: 1-Phenyl-1-methylpropylhydroperoxid (2d)³⁰

(V-HGD-30)



2d

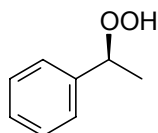
Wie in AAV-1 beschrieben, wurden 1.39 g (8.60 mmol) 1-Phenyl-1-methylpropylalkohol (**6d**) mit 3 ml 85%igem H_2O_2 innerhalb von 16 h umgesetzt. Die Reinigung des Rohprodukts mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (PE/ Et_2O 95 : 5) führte zu 1.35g (94%) des racemischen 1-Phenyl-1-methylpropylhydroperoxid (**2d**).

^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.85$ (t, $J = 7.3$ Hz, 3 H, 3-H), 1.43 (s, 1 H, 4-H), 1.53-1.76 (m, 2 H, 2-H), 7.15-7.50 (m, 5 H, arom. H).

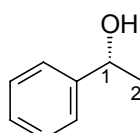
^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 8.7$ (q, C3), 22.4 (t, C2), 32.7 (q, C4), 87.1 (s, C1), 126.2 (d), 128.9 (d), 130.0 (d), 144.2 (s).

HPLC: (+) 16.7 min, (-) 23.1 min (OD, *i*-PrOH/hexane 5 : 95, Fluss 0.8 ml/min).

V*-6: (S)-(-)-1-Phenylethylhydroperoxid (2a)³¹



(S)-(-)-**2a**



(R)-(+)-**6a**

Nach AAV-2 wurden 690 mg (5.00 mmol) des racemischen Hydroperoxids **2a** zusammen mit 10 mg Meerrettichperoxidase und 168 mg (2.0 mmol) Guajakol in 50.0 ml Phosphatpuffer

gegeben und 1 h bei Raumtemperatur (ca. 20 °C) gerührt. Nach Säulenchromatographie (PE/CH₂Cl₂ 8:1) wurde das (*S*)-(-)-1-Phenylethylhydroperoxid (**2a**) in einer Ausbeute von 82% (280 mg) isoliert. Die Ausbeute der (*R*)-(+)-1-Phenylethylalkohol (**6a**) (97% *ee*) wurde nicht bestimmt.

Hydroperoxid (*S*)-(-)-**2a**:

Spektroskopische Daten: siehe V-2.

HPLC: (+) 18.4 min, (-) 22.4 min (OD, *i*-PrOH/hexane 9 : 1, Fluss 0.6 ml/min).

Alkohol (*R*)-(+)-**6a**:

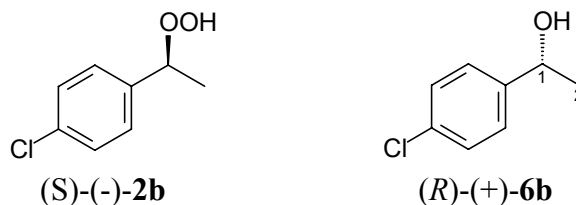
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.38 (d, *J* = 6.6 Hz, 3 H, 2-H), 4.77 (q, *J* = 6.6 Hz, 1 H, 1-H), 7.13-7.20 (m, 2 H, arom. H), 7.21-7.30 (m, 3 H, arom. H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 25.1 (q, C2), 70.3 (d, C1), 125.3 (d), 127.4 (d), 128.4 (d), 145.8 (s).

HPLC: (+) 12.1 min, (-) 13.4 min (OD, *i*-PrOH/hexane 9 : 1, Fluss 0.6 ml/min).

V*-7: (*S*)-(-)-1-(4-Chlorphenyl)ethylhydroperoxid (**2b**)³¹

(V-HGD-60)



Entsprechend AAV-2 wurden 522 mg (3.00 mmol) des Hydroperoxids **2b**, 9.00 mg Meerrettichperoxidase und 108 mg (1.20 mmol) Guajakol in 30 ml Phosphatpuffer 90 min. gerührt. Säulenchromatographie an Kieselgel (PE/Et₂O 9:1) ergab 248 mg (99%) des

(*S*)-(-)-1-(4-Chlorphenyl)ethylhydroperoxids (**2b**) mit 99% *ee* und 220 mg (93%) des (*R*)-(+)-Alkohols **6b** mit 97% *ee*.

Hydroperoxid (*S*)-(-)-**2a**:

Spektroskopische Daten: siehe V-3.

HPLC: (+) 13.9 min, (-) 19.0 min (OB-H, *i*-PrOH/hexane 2 : 8, Fluss 0.5 ml/min)

Alkohol (*R*)-(-)-**6b**:

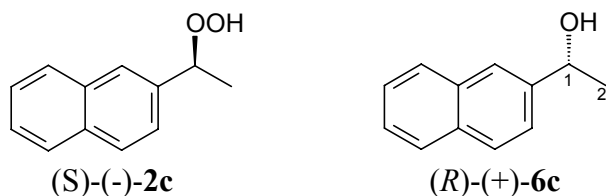
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.42 (d, *J* = 6.4 Hz, 3 H, 2-H), 4.81 (q, *J* = 6.4 Hz, 1 H, 1-H), 7.18-7.36 (m, 4 H, arom. H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 25.2 (q, C2), 69.6 (d, C1), 126.7 (d), 128.5 (d), 133.0 (s), 144.2 (s).

HPLC: (-) 14.38 min, (+) 23.82 min (OB-H, *i*-PrOH/hexane 2 : 8, Fluss 0.5 ml/min).

V-8: *S*-(-)-1-(2-Naphthyl)ethylhydroperoxid (**2c**)

(V-HGD-66)



Nach AAV-2 wurden 500 mg (2.66 mmol) des racemischen Hydroperoxids **2c** zusammen mit 6.0 mg Meerrettichperoxidase und 144 mg (1.60 mmol) Guajakol in 30 ml Phosphatpuffer gegeben und 2.5 h bei Raumtemperatur (ca. 20 °C) gerührt. Nach Säulenchromatographie (PE/Et₂O 8:1) wurde (*S*)-(-)-1-(2-Naphthyl)ethylhydroperoxid (**2c**) in einer Ausbeute von 60% (150 mg) und mit 99% *ee* isoliert. Der Alkohol (*R*)-(+)-**6c** wurde in 78% (135 mg) Ausbeute und 99% *ee* erhalten.

Hydroperoxid (*S*)-(-)-**2c**:

Spektroskopische Daten: siehe V-4.

HPLC: (-) 12.4 min, (+) 13.2 min (OD, *i*-PrOH/hexane 1 : 9, Fluss 0.9 ml/min).

$[\alpha]_D^{20} = -91.5$ (c 1.0, CHCl₃).

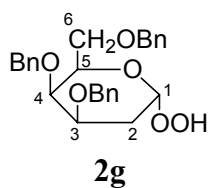
Alkohol (*R*)-(+)-**6c**:

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.59$ (d, $J = 6.4$ Hz, 3 H, 2-H), 5.07 (q, $J = 6.4$ Hz, 1 H, 1-H), 7.43-7.53 (m, 3 H, arom. H), 7.80-7.87 (m, 4 H, arom. H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 25.1$ (q, C2), 70.5 (d, C1), 123.8 (2xd), 125.8 (d), 126.1 (d), 127.7 (d), 127.9 (d), 128.3 (d), 132.9 (s), 133.3 (s), 143.2 (s).

HPLC: (-) 16.64 min, (+) 22.28 min (OD, *i*-PrOH/hexane 1 : 9, Fluss 0.9 ml/min).

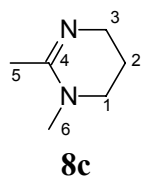
V*-9: 3,4,6-Tri-*O*-benzyl- α -D-lyxohexopyranosylhydroperoxid (2g**)^{30b}**



Zur einer Suspension von 333 mg (800 μ mol) Tri-*O*-benzyl- α -D-Galactal und 12.0 mg (0.140 mmol) MoO₃ wurden bei Raumtemperatur (ca. 20 °C) 5 ml 65%iges H₂O₂ getropft und solange gerührt (72 h) bis sich das Edukt vollständig aufgelöst hatte. Das Reaktionsgemisch wurde mit 10 ml Wasser verdünnt und mit CH₂Cl₂ (3x10 ml) extrahiert. Die organische Phase wurde abgetrennt, mit ges. wässriger NaCl Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abdestilliert (20 °C, 20 mbar). Säulenchromatographische Reinigung ergab 198 mg (55%, Lit.: 36%^{30b}) des Hydroperoxids **2g**.

$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): $\delta = 2.00$ (dd, $J = 4.9, 13.4$ Hz, 1 H, 2-H), 2.26 (ddd, $J = 4.7, 12.4$ Hz, 1 H, 2'-H), 3.45 (dd, $J = 5.4, 9.6$ Hz, 1 H, 6-H), 3.64 (dd, $J = 6.8$ Hz, 1 H, 6'-H), 3.69 (m, 1 H, 3-H), 3.80 (m, 1 H, 4-H), 3.88 (t, 1 H, 5-H), 4.40 (d, $J = 11.7$ Hz, 1 H, Bzl-H), 4.51 (d, $J = 11.7$ Hz, 1 H, Bzl-H), 4.54 (s, 2 H, Bzl-H), 4.58 (d, $J = 11.7$ Hz, 1 H, Bzl-H), 4.90 (d, $J = 11.7$ Hz, 1 H, Bzl-H), 5.36 (d, $J = 4.1$ Hz, 1 H, 1-H), 7.25-7.50 (m, 15 H, arom. H), 8.00-10.00 (br s, 4 H, -OOH).

V*-10: 1,2-Dimethyl-1,4,5,6-tetrahydropyrimidin (8c)⁵¹



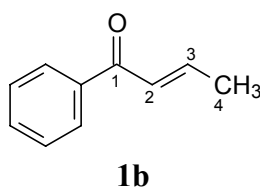
Eine Mischung aus 6.25 g (50.0 mmol) Acetiminoethylester und 4.45 g (50.0 mmol) *N*-Methyl-1,3-propandiamin wurden 5 h ohne Lösungsmittel auf 125 °C erhitzt. Die Base **8c** wurde durch Zugabe einer Lösung von NaOMe in Methanol, Filtration der entstandenen Mischung und Verdampfen der flüssigen Phase am Rotationsverdampfer (20 °C, 20 mbar) als Rohprodukt erhalten. Nach Destillation (60-65 °C, 2 mbar) fielen 3.8 g (65%, Lit. 75%⁵¹) 1,2-Dimethyl-1,4,5,6-tetrahydropyrimidin (**8c**) an.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz): $\delta = 1.76$ (quintett, $J = 7.1$ Hz, 2 H, 2-H), 1.89 (s, 3 H, 5-H), 2.81 (s, 3 H, 6-H), 3.06 (m, 2 H, 1-H oder 3-H), 3.22 (m, 2 H, 1-H oder 3-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 50 MHz): $\delta = 22.6$ (q, C-5), 39.1 (t), 44.4 (t), 48.6 (t), 77.7 (q, C-6), 156.2 (s, C4).

7.3.1 Synthese der Enone 1

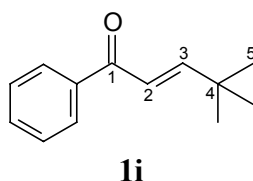
V*-11: *E*-1-Phenylbut-2-en-1-on (1b)^{4a}



Zu einer Lösung von 15.1 g (129 mmol) Acetophenon und 7.59 g (168 mmol) Acetaldehyd in 75 ml Methanol wurden bei 0 °C 2.25 ml einer 50%igen wässrigen KOH Lösung getropft und 17 h bei Raumtemperatur (ca. 20 °C) gerührt. Die rote Reaktionsmischung wurde mit Essigsäure neutralisiert und das Reaktionsgemisch wurde am Rotationsverdampfer zur Trockene eingedampft (20 °C, 20 mbar). Das ölige Rohprodukt wurde in 75 ml Et₂O aufgenommen, die wässrige Phase abgetrennt, die organische Phase über CaCl₂ getrocknet und das Lösungsmittel abdestilliert (20 °C, 20 mbar). Der Rückstand wurde über 2.00 g ZnCl₂ destilliert (60-80 °C, 0.1 mbar). Nach Säulenchromatographie wurden 2.70 g (14%, Lit. 11%^{22b}) des Enons **1b** erhalten.

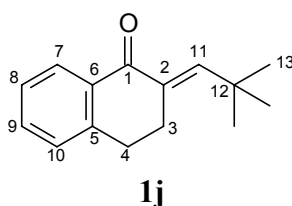
¹H NMR (200MHz; CDCl₃): δ = 2.01 (dd, *J* = 6.9, 1.7 Hz, 1 H, 4-H), 6.92 (dq, *J* = 15.4, 1.7 Hz, 1 H, 2-H), 7.09 (dq, *J* = 15.4, 6.9 Hz, 1 H, 3-H), 7.39-7.60 (m, 3 H, arom. H) 7.88 -7.99 (m, 2 H, arom. H).

V*-12: E-4,4-Dimethyl-1-phenylpent-2-en-1-on (1i)⁵²



In einem 50-ml-Kolben wurden 2.3 g (25.0 mmol) Pivalaldehyd und 2.88 g (24.0 mmol) Acetophenon bei 0 °C in 15 ml Ethanol gelöst, mit 3 ml einer 10%igen wässrigen NaOH Lösung versetzt und 48 h bei Raumtemperatur (ca. 20 °C) gerührt. Die Reaktionsmischung wurde mit 25 ml Wasser verdünnt und mit Et₂O (3x20 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. NaCl Lösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet, am Rotationsverdampfer eingedampft (20 °C, 20 mbar) und mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (PE/Et₂O 95 : 5) gereinigt. Es wurden 2.21 g (49%, Lit.⁷⁸ 52%) des Enons **1i** erhalten.

¹H NMR (200 MHz; CDCl₃): δ = 1.15 (s, 1 H, 5-H), 6.77 (d, *J* = 15.9 Hz, 1 H, 2-H), 7.09 (d, *J* = 15.6 Hz, 1 H, 3-H), 7.40-7.65 (m, 3 H, arom. H) 7.88 -7.94 (m, 2 H, arom. H).

V*-13: E-2-(3',3'-Dimethylpropyliden)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-1-on (1j)

Eine 10%ige wässrige Lösung von NaOH (1.2 ml) wurde zu einer Mischung aus Tetralon (1.46 g, 10.0 mmol) and Pivalaldehyd (1.20 g, 11.0 mmol) in 6.5 ml 77% Ethanol gegeben and 48 h bei 20 °C gerührt. Das Ethanol wurde am Rotationsverdampfer (20 °C, 20 mbar) abdestilliert und der Rückstand wurde mit 10 ml Wasser verdünnt, und mit Et₂O (3 x 15 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Wasser (5 ml) und gesättigter NaCl Lösung gewaschen (5 ml), über MgSO₄ getrocknet und säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (Et₂O/PE 1:9). Man erhielt 1.21 g (56%) eines farblosen Öls.

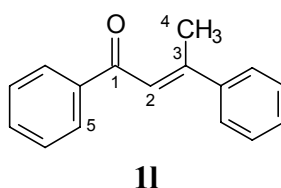
¹H NMR (200MHz; CDCl₃): δ = 1.25 (s, 9 H, 13-H), 2.95 (s, 4 H, 3-H und 4-H), 6.97 (s, 1H, 11-H), 7.21-7.36 (m, 2 H, arom. H), 7.42-7.50 (m, 1 H, arom. H), 8.06-8.11 (m, 1 H, 7-H).

¹³C NMR (50 MHz; CDCl₃): δ = 26.3 (t, C-3 oder C-4), 27.8 (t, C-3 oder C-4), 30.2 (q, C-13), 32.6 (s, C-12), 127.1 (d), 128.4 (d), 128.6 (d), 133.3 (d, C-9), 133.8 (s, C-2 oder C-6), 134.9 (s, C-2 oder C-6), 144.1 (s, C-5), 149.8 (d, C-11), 189.3 (s, C-1).

C₁₅H₁₈O (214.3 g/mol)

ber.: C 84.07 H 8.47

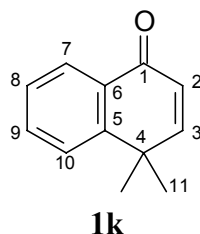
gef.: C 83.68 H 8.56

V*-14: 1,3-Diphenylbut-2-en-1-on (1l)⁵³

In einem 10-ml-Dreihalskolben, versehen mit einer Vigreuxkolonne und einem Thermometer, wurde eine Mischung aus 1.20 g (10.0 mmol) Acetophenon und 1.35 g (5.50 mmol) Aluminium-*tert*-butoxid in 5 ml Xylol mittels Ölbad auf 130 °C erhitzt, wobei der *tert*-Butylalkohol langsam abdestilliert wurde. Die Reaktionsmischung wurde auf 100 °C abgekühlt, mit 1 ml Wasser versetzt und 10 min. unter Rückfluss zum Sieden erhitzt. Nach Abkühlen auf ca. 20 °C wurde das Gemisch über Celite filtriert und mit Wasser (5 ml) und Et₂O (20 ml) nachgewaschen. Die wässrige Phase wurde abgetrennt, mit Et₂O extrahiert (2x10 ml), die vereinigten organischen Phasen mit ges. NaCl Lösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer (20 °C, 20 mbar) eingedampft. Aus dem Rohprodukt wurden nach Reinigung an Kieselgel (PE/Et₂O 95 : 5) 1.93 g (87%, Lit.⁷⁹ 77-82%) des reinen Enons **11** erhalten.

¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 2.62 (s, 3 H, 4-H), 7.17 (d, 1 H, 2-H), 7.35 – 7.65 (m, 8 H, arom. H), 7.95 – 8.10 (m, 2 H, arom. H).

V*-15: 4,4-Dimethyl-1,4-dihydronaphthalin-1-on (1k)⁵⁵



In einem 25-ml-Kolben wurden 2-Brom-4,4-dimethyl-1-tetralon (452 mg, 2.0 mmol), Lithiumbromid (414 mg, 4.70 mmol) und Lithiumcarbonat (588 mg, 7.94 mmol) in DMF (5ml) gelöst und eine Stunde auf 120-125 °C erhitzt. Die Mischung wurde auf Eiswasser gegossen und mit Diethylether (3x15 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. NaCl Lösung gewaschen, mit MgSO₄ getrocknet und eingeeengt (20 °C, 15 mbar). Nach Reinigung an Kieselgel wurden 228 mg (1.32 mmol, 66%, Lit. 84%) eines weißen Feststoffs als farblose Nadeln isoliert.

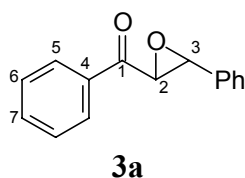
Schmelzpunkt 69-70 °C (Lit. 69-70 °C).

$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.47$ (s, 6 H, 11-H), 6.36 (d, $J = 10.2$ Hz, 1 H, 2-H oder 3-H), 6.91 (d, $J = 10.2$ Hz, 1 H, 2-H oder 3-H), 7.33–7.41 (m, 1 H, arom. H), 7.50–7.57 (m, 2 H, arom. H), 8.14–8.20 (m, 1 H, 7-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (63 MHz, CDCl_3): $\delta = 29.5$ (q, C-11), 37.5 (s, C-4), 126.3 (d), 126.6 (d), 126.7 (d), 130.5 (s, C-6), 132.5 (d, C-9), 151.2 (s, C-5), 157.5 (d, C-3), 185.0 (s, C-1).

7.3.2 Synthese der racemischen Epoxide 3

V*-16: Phenyl(3-phenyloxiranyl)methanon (3a)^{9b}

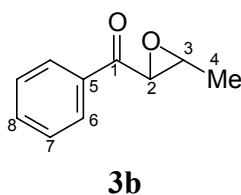


Gemäß AAV-3 wurden 20.8 mg (100 μmol) **1a** mit 3 ml einer 0.06 M (180 μmol) DMD-Lösung in Aceton zur Reaktion gebracht. Nach 24 h wurden 21.0 mg (94%) **3a** isoliert und ohne weitere Reinigung als racemische Referenzsubstanz für die HPLC-Analytik verwendet.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 4.08$ (d, $J = 1.9$ Hz, 1 H, 3-H), 4.30 (d, $J = 1.9$ Hz, 1 H, 2-H), 7.32–7.70 (m, 8 H, arom. H), 7.95–8.08 (m, 2 H, 9-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 59.3$ (d, C-2 oder C-3), 61.0 (d, C-2 oder C-3), 125.6 (d), 125.8 (d), 128.3 (d), 128.5 (d), 128.7 (d), 128.9 (d), 129.0 (s), 133.5 (d), 135.5 (s), 193.0 (s, C-1).

V*-17: (3-Methyloxiranyl)phenylmethanon (3b)⁵⁶

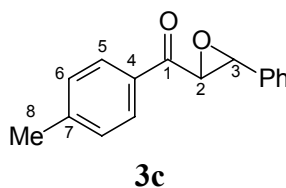


Entsprechend AAV-3 wurden 14.6 mg (100 μmol) **1b** mit 3.0 ml einer 0.06 M (180 μmol) DMD-Lösung in Aceton umgesetzt. Nach 24 h wurden 16.0 mg (99%) des Epoxids **3b** isoliert und ohne weitere Reinigung als racemische Referenzsubstanz für die HPLC-Analytik verwendet.

$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.48$ (d, $J = 5.6$ Hz, 3 H, 4-H), 3.20 (dq, $J = 5.4, 1.9$ Hz, 1 H, 3-H), 3.95 (d, $J = 1.9$ Hz, 1 H, 2-H), 7.35-7.65 (m, 3 H, arom. H), 7.90-8.10 (m, 2 H, 6-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (63 MHz, CDCl_3): $\delta = 17.4$ (q, C-4), 55.8 (d, C-2 oder C-3), 58.2 (d, C-2 oder C-3), 128.4 (d), 128.9 (d), 133.8 (s), 135.7 (s), 194.9 (s, C-1).

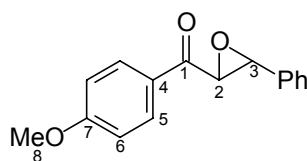
V*-18: 4-Methylphenyl(3-phenyloxiranyl)methanon (3c)¹⁰



Nach AAV-3 wurden 22.2 mg (100 μmol) **1c** mit 3.0 ml einer 0.06 M (180 μmol) DMD-Lösung in Aceton 24 h gerührt. Das Epoxid **3c** fiel in quantitativer Ausbeute an (99%, 23.8 mg) und wurde ohne weitere Reinigung als racemische Referenzsubstanz für die HPLC-Analytik verwendet.

$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): $\delta = 2.43$ (s, 3 H, 12-H), 4.07 (d, $J = 1.8$ Hz, 1 H, 3-H), 4.28 (d, $J = 1.8$ Hz, 1 H, 2-H), 7.25-7.30 (m, 2 H, arom. H), 7.31-7.50 (m, 5 H, arom. H), 7.86-7.95 (m, 2 H, 9-H).

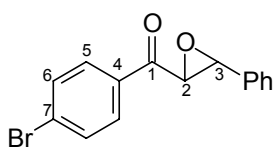
$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 20.8$ (q, C-12), 58.3 (d, C-2 oder C-3), 59.9 (d, C-2 oder C-3), 124.8 (d), 127.5 (d), 127.7 (d), 128.0 (d), 128.5 (d), 132.0 (s), 134.6 (s), 144.1 (s), 191.6 (s, C-1).

V*-19: 4-Methoxyphenyl(3-phenyloxiranyl)methanon (3d)⁵⁷**3d**

Das Enon **1d** (23.8 mg, 100 μ mol) wurde entsprechend AAV-3 mit 3.0 ml einer 0.06 M (180 μ mol) DMD-Lösung in Aceton zur Reaktion gebracht. Nach 24 h wurden 25.0 mg (98%) des Epoxids **3d** isoliert, das ohne weitere Reinigung als racemische Referenzsubstanz für die HPLC-Analytik verwendet wurde.

¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 3.87 (s, 3H, 8-H), 4.07 (d, J = 1.9 Hz, 1H, 3-H), 4.25 (d, J = 1.9 Hz, 1H, 2-H), 6.91-6.99 (m, 2H, arom. H), 7.35-7.48 (m, 5H, arom. H), 7.97-8.05 (m, 2H, 5-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 56.0 (q, C-8), 59.6 (d, C-2 oder C-3), 61.3 (d, C-2 oder C-3), 108.2 (d), 114.5 (d), 129.0 (d), 129.2 (s), 129.4 (d), 131.2 (d), 136.1 (s), 164.0 (s), 191.8 (s, C-1).

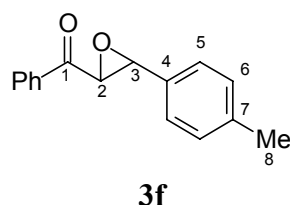
V*-20: 4-Bromphenyl(3-phenyloxiranyl)methanon (3e)^{4a}**3e**

Gemäß AAV-3 wurden 28.8 mg (100 μ mol) **1e** mit 3 ml einer 0.06 M (180 μ mol) DMD-Lösung in Aceton zur Reaktion gebracht. Nach 24 h wurden 30.0 mg (98%) **3e** isoliert und ohne weitere Reinigung als racemische Referenzsubstanz für die HPLC-Analytik verwendet.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 4.07 (d, J = 2.0 Hz, 1 H, 3-H), 4.22 (d, J = 2.0 Hz, 1 H, 2-H), 7.33-7.46 (m, 5 H, arom. H), 7.60-7.67 (m, 2 H, arom. H), 7.86-7.91 (m, 2 H, 9-H).

^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 59.3$ (d, C-2 oder C-3), 61.0 (d, C-2 oder C-3), 125 (d), 128.8 (d), 129.1 (d), 129.3 (s), 129.8 (d), 132.2 (d), 134.1 (s), 135.2 (s), 192.3 (s, C-1).

V*-21: [3-(4-Methylphenyl)oxiranyl]phenylmethanon (3f)⁵⁸

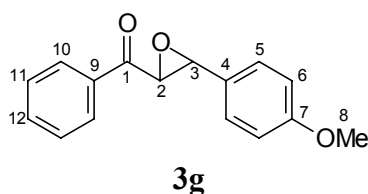


Nach AAV-3 wurden 22.2 mg (100 μmol) **1f** mit 3.0 ml einer 0.06 M (180 μmol) DMD-Lösung in Aceton 24 h gerührt. Das Epoxid **3f** fiel in 97%iger Ausbeute (23.0 mg) an und wurde ohne weitere Reinigung als racemische Referenzsubstanz für die HPLC-Analytik verwendet.

^1H -NMR (250 MHz, CDCl_3): $\delta = 2.38$ (s, 3 H, 8-H), 4.04 (d, $J = 1.8$ Hz, 1 H, 3-H), 4.29 (d, $J = 1.8$ Hz, 1 H, 2-H), 7.15-7.32 (m, 5 H, arom. H), 7.40-7.70 (m, 3H, arom. H), 7.96-8.04 (m, 2 H, 5-H).

^{13}C -NMR (63 MHz, CDCl_3): $\delta = 21.1$ (s, C-8), 59.3 (d, C-2 oder C-3), 60.9 (d, C-2 oder C-3), 125.6 (d), 128.1 (d), 128.7 (d), 129.3 (d), 132.3 (s), 133.8 (d), 135.3 (s), 138.9 (s), 193.0 (s, C-1).

V*-22: [3-(4-Methoxyphenyl)oxiranyl]phenylmethanon (3g)⁴

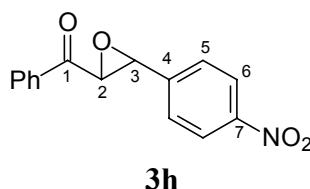


Das Enon **1g** (23.8 mg, 100 μmol) wurde entsprechend AAV-3 mit 3.0 ml einer 0.06 M (180 μmol) DMD-Lösung in Aceton zur Reaktion gebracht. Nach 24 h wurden 25.0 mg (98%) des Epoxids **3g** isoliert, das ohne weitere Reinigung als racemische Referenzsubstanz für die HPLC-Analytik verwendet wurde.

$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): $\delta = 2.38$ (s, 3H, 8-H), 4.04 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H, 3-H), 4.30 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H, 2-H), 7.15-7.30 (m, 5H, arom. H), 7.42-7.65 (m, 3H, arom. H), 7.96-8.05 (m, 2H, 10-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (63 MHz, CDCl_3): $\delta = 21.1$ (q, C-8), 59.3 (d, C-2 oder C-3), 60.9 (d, C-2 oder C-3), 125.6 (d), 128.1 (d), 128.7 (d), 129.3 (d), 129.4 (d), 132.3 (s), 133.8 (s), 135.3 (s), 138.9 (s), 193.0 (s, C-1).

V*-23: [3-(4-Nitrophenyl)oxiranyl]phenylmethanon (3h)¹³

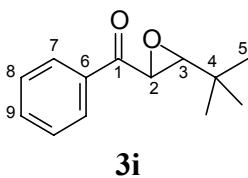


Entsprechend AAV-3 wurden 253 mg (100 μmol) **1h** mit 3.0 ml einer 0.06 M (180 μmol) DMD-Lösung in Aceton umgesetzt. Nach 24 h wurden 26.9 mg (99%) des Epoxids **3h** isoliert und ohne weitere Reinigung als racemische Referenzsubstanz für die HPLC-Analytik verwendet.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 4.20$ (d, $J = 1.8$ Hz, 1 H, 3-H), 4.27 (d, $J = 1.8$ Hz, 1 H, 2-H), 7.46 – 7.67 (m, 5 H, arom. H), 7.98 – 8.05 (m, 2 H, arom. H), 8.22-8.29 (m, 2 H, 6-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 58.0$ (d, C-2 oder C-3), 60.8 (d, C-2 oder C-3), 124.0 (d), 126.6 (d), 128.4 (d), 129.0 (d), 134.3 (d), 135.2 (s), 142.7 (s), 148.3 (s, C-7), 191.9 (s, C-1).

V*-24: 2,3-Anhydro-4,5-dideoxy-4,4-dimethyl-1-C-phenylpentose (3i)¹⁰

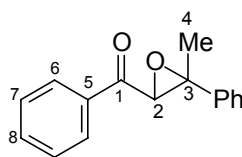


Nach AAV-3 wurden 188 mg (100 μmol) **1i** mit 3.0 ml einer 0.06 M DMD-Lösung in Aceton (180 μmol) 24 h gerührt. Vom Epoxid **3i** wurden 25.0 mg (98%) isoliert und ohne weitere Reinigung als racemische Referenzsubstanz für die HPLC-Analytik verwendet.

$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): δ = 1.04 (s, 9 H, 5-H), 2.96 (d, J = 2.1 Hz, 1 H, 3-H), 4.12 (d, J = 1.9 Hz, 1 H, 2-H), 7.46 – 7.54 (m, 2 H, arom. H), 7.59 – 7.66 (m, 1 H, arom. H), 7.98-8.05 (m, 2 H, 7-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ = 26.2 (q, C-5), 31.8 (s, C-4), 55.3 (d, C-2 oder C-3), 68.1 (d, C-2 oder C-3), 128.6 (d, C-7 oder C-8), 129.2 (d, C-7 oder C-8), 134.2 (d, C-9), 135.9 (s, C-6), 195.5 (s, C-1).

V*-25: (3-Methyl-3-phenyloxiranyl)phenylmethanon (3I)⁵⁹



3I

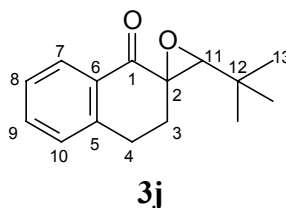
Entsprechend AAV-3 wurden 40.0 mg (100 μmol) **1I** mit 3.0 ml einer 0.06 M DMD-Lösung (180 μmol) in Aceton umgesetzt. Nach 24 h wurden 41.5 mg (99%) des Epoxids **3I** isoliert und ohne weitere Reinigung als racemische Referenzsubstanz für die HPLC-Analytik verwendet.

$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): δ = 1.64 (s, 3 H, 4-H), 4.16 (s, 1 H, 2-H), 7.35-7.70 (m, 8 H, arom. H), 7.93-8.05 (m, 2 H, 10-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ = 17.0 (q, C-4), 62.8 (d, C-2 oder C-3), 66.9 (d, C-2 oder C-3), 107.8 (d), 128.1 (d), 128.6 (d), 128.8 (d), 129.0 (d), 134.0 (d), 135.6 (s), 140.4 (s), 193.0 (s, C-1).

V*-26: 3'-(1,1-Dimethylethyl)-3,4-dihydrospiro[naphthalin-2(1H),2'-oxiran]-1-on (3j).

(V-HGD-68)



In einem 25-ml-Kolben wurde (*E*)-2-(2',2'-Dimethylpropyliden)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-1-on (**1j**) (100 mg, 467 μ mol) in Dichloromethan (4 ml) gelöst und bei 0 °C mit einer 0.89 M DMD-Lösung (7.0 ml, 623 μ mol) in Aceton versetzt. Nach 12 h bei ca. 20 °C wurde eine weitere Charge DMD-Lösung (623 μ mol) zugegeben und bis zum vollständigen Umsatz des Enons **1j** (DC-Kontrolle) gerührt. Die Reaktionsmischung wurde getrocknet (MgSO₄) und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer (20 °C, 20 mbar) abdestilliert. Säulenchromatographische Reinigung an Silicagel (PE/Et₂O 95:5) ergab 100 mg (93%) des racemischen Epoxids **3j** als weisses Pulver.

Schmelzpunkt 62 - 63 °C.

¹H NMR (200 MHz; CDCl₃): δ 1.10 (s, 9 H, 13-H), 2.38-2.62 (m, 2 H, 3-H), 2.97 (s, 1 H, 11-H), 3.12-3.19 (m, 2 H, 4-H), 7.26-7.38 (m, 2 H, arom. H), 7.48-7.56 (m, 1 H, arom. H), 8.03-8.08 (m, 1 H, 7-H).

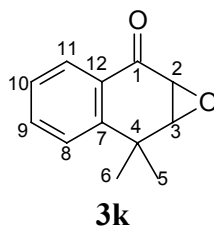
¹³C NMR (50 MHz; CDCl₃): δ 26.2 (t, C-3), 27.9 (q, C-13), 28.4 (t, C-4), 32.3 (s, C-12), 63.8 (s, C-2), 72.4 (d, C-11), 126.7 (d), 127.7 (d), 128.6 (d), 132.6 (s, C-6), 133.9 (d, C-9), 143.5 (s, C-5), 194.7 (s, C-1).

C₁₅H₁₈O₂ (230.3 g/mol)

ber.:	C	78.23	H	7.88
gef.:	C	78.04	H	7.93

V*-27: 7,7a-Dihydro-7,7-dimethyl-naphth[2,3-b]oxiren-2(1aH)-on (3k)

(V-HGD-67)



Zu einer gerührten Lösung des Enons **1k** (44.0 mg, 440 μ mol) in Dichlormethan (3 ml) wurde bei 0 °C eine 0.89 M DMD-Lösung (4.9 ml, 440 μ mol) in Aceton gegeben. Nach 12 h bei ca. 20 °C wurde eine weitere Charge DMD-Lösung (440 μ mol) zugegeben und weitere 6 h gerührt. Die Reaktionsmischung wurde getrocknet (MgSO_4), und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer (20 °C, 20 mbar) abdestilliert. Integration der Fläche unter charakteristischen Signale im $^1\text{H-NMR}$ Spektrum des Rohprodukts ergab 90% Umsatz. Säulenchromatographische Reinigung an Silicagel (PE/ Et_2O 95:5) ergab 44.4 mg (87%) des racemischen Epoxids **3k** als weisse Nadeln.

Schmelzpunkt 68 - 69 °C.

$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): δ 1.29 (s, 3 H, 5-H oder 6-H), 1.69 (s, 3 H, 5-H oder 6-H), 3.56 (d, $J = 4.3$ Hz, 1 H, 3-H), 3.72 (d, $J = 4.3$ Hz, 1 H, 2-H), 7.32-7.40 (m, 2 H, arom. H), 7.55-7.62 (m, 1 H, arom. H), 7.88-7.92 (m, 1 H, 11-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (63 MHz, CDCl_3): δ 25.2 (q, C-5 oder C-6), 30.1 (q, C-5 oder C-6), 36.0 (s, C-4), 55.4 (s, C-2 oder C-3), 62.5 (s, C-2 oder C-3), 126.0 (d), 127.0 (d), 127.5 (d), 128.8 (s, C-12), 134.2 (d, C-9), 147.1 (s, C-7), 194.7 (s, C-1).

$\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{O}_2$ (188.2 g/mol)

ber.:	C	76.57	H	6.43
gef.:	C	76.11	H	6.85

7.3.3 HPLC-Bedingungen für die Epoxiketone 3

Tabelle 7.1: Bedingungen für die chirale HPLC Analyse der Epoxyketone 3

Epoxide ^a	chirale Säule	Lösungsmittelsystem		Flussrate (ml/min)	Retentionszeit (min)	
					Hauptsignal ^b	Nebensignal ^b
3a	OD	<i>i</i> -PrOH-Hexan	(5:95)	0.8	20.01 (+)	22.32 (-)
3b	OD	<i>i</i> -PrOH-Hexan	(5:95)	0.8	14.56 (+)	16.02 (-)
3c	OB-H	<i>i</i> -PrOH-Hexan	(20:80)	0.5	39.71 (+)	47.97 (-)
3d	OB-H	EtOH-Hexan	(20:80)	0.5	77.48 (+)	59.84 (-)
3e	OB-H	EtOH-Hexan	(20:80)	0.5	68.90 (+)	45.87 (-)
3f	OD	<i>i</i> -PrOH-Hexan	(5:95)	0.8	17.12 (+)	19.67 (-)
3g	OD	<i>i</i> -PrOH-Hexan	(5:95)	0.8	17.96 (+)	19.98 (-)
3h	OD	<i>i</i> -PrOH-Hexan	(20:80)	0.8	35.98 (+)	40.38 (-)
3i	OD	<i>i</i> -PrOH-Hexan	(5:95)	0.8	8.64 (+)	10.81 (-)
3j	OB-H	<i>i</i> -PrOH-Hexan	(20:80)	0.4	17.45 (+)	21.06 (-)
3k	OD	<i>i</i> -PrOH-Hexan	(5:95)	0.8	9.97 (-)	12.59 (+)
3l	OD	<i>i</i> -PrOH-Hexan	(5:95)	0.8	24.52 (-)	21.88 (+)

a) Die Enantiomere wurden unter diesen Bedingungen gut getrennt, die Epoxide **3** wurden bei 220 nm detektiert. b) Das Vorzeichen des Drehsinns wurde mit einem Chiralysier bestimmt, an den ein polarimetrische Detektor angeschlossen war.

7.4 Optimierung der Reaktionsbedingungen für die Epoxidierung von Chalkon **1a** mit (*S*)-(-)-1-Phenylethylhydroperoxid **2a**

Die Epoxidierung des Enons **1a** mit dem Hydroperoxid **2a** wurde mit dem Lösungsmittel und der Base bei der in Tabelle 7.2 angegebenen Temperatur in den dort aufgelisteten Mengen durchgeführt. Die Ausbeuten, die Umsätze und die Enantiomerenüberschüsse sind ebenfalls in der Tabelle 7.2 aufgelistet. Die HPLC-Bedingungen sind in Tabelle 7.1 angegeben, die spektroskopischen Daten für **3a** stimmen mit denen in V-16 überein.

Tabelle 7.2: Optimierung der Reaktionsbedingungen für die asymmetrische Weitz-Scheffer-Epoxidierung mit optisch aktiven Hydroperoxiden

V* ₋	Solvens	Temperatur (°C)	Enon 1a		ROOH (2a)		Base		Umsatz ^a (%)	Ausbeute ^b		<i>ee</i> ^{c,d} (%)	
			[mg]	[μmol]	[mg]	[μmol]	[mg]	[μmol]		[mg]	(%)		
28	Et ₂ O	20	62.0	298	45.0	326	NaH	7.00	291	>99	64.6	96	7
29	CH ₃ CN	20	10.4	50.0	9.00	65.2	NaH	3.00	125	>99	10.6	95	17
30	CH ₃ CN	20	10.4	50.0	9.00	65.2	Na ₂ CO ₃	8.00	75.4	95	10.0	91	18
31	CH ₃ CN	20	11.0	52.9	9.00	65.2	Cs ₂ CO ₃	25.0	77.2	>99	11.0	98	22
32	CH ₃ CN	20	11.0	52.9	9.00	65.2	K ₂ CO ₃	11.0	79.7	>95	9.8	92	25
33	DMF	20	11.0	52.9	9.00	65.2	K ₂ CO ₃	11.0	79.7	>95	8.9	84	20
34	CH ₃ CN	0	11.0	52.9	9.00	65.2	Cs ₂ CO ₃	25.0	77.2	94	9.5	90	33
35	CH ₃ CN	-10	11.0	52.9	9.00	65.2	Cs ₂ CO ₃	25.0	77.2	75	6.0	72	35
36	CH ₃ CN	-30	7.00	33.6	5.00	36.2	KOH	3.00	53.6	>99	6.4	96	42
37	CH ₃ CN	-40	104.0	500.0	69.0	500	KOH	56.0	1000	>99	112.0	99	51
38	CH ₃ CN	-40	11.0	52.9	9.00	65.2	NaOH	4.00	100	>99	11.1	95	45
39	CH ₃ CN	-40	10.4	50.0	6.90	50.0	CsOH	16.8	112	>99	10.5	94	48

a) Umsatz anhand des ¹H-NMR-Spektrums des Rohprodukts ermittelt. b) Ausbeute an isoliertem Epoxid **3a**. c) die HPLC-Analyse wurde mit einer Chiracel OD-Säule durchgeführt (vgl. Tabelle 7.1); Fehlergrenze ≤ 3% der angegebenen Werte. d) Die Konfiguration des jeweiligen Hauptenantiomers ist αS,βR.

V*-40: Versuchte Epxodierung von Chalkon (1a) in Aceton

Eine Lösung des Enons **1a** (11.0 mg, 52.9 μmol) und 9.00 mg (65.2 μmol) des Hydroperoxids **2a** in Aceton wurde mit 22.0 mg (75.0 μmol) K_2CO_3 versetzt. Nach 5 h wurde mittels DC-Kontrolle kein Umsatz des Enons festgestellt.

V*-41: ($\alpha\text{S},\beta\text{R}$)-Phenyl(3-phenyloxiranyl)methanon (3a)

Wie in V-40 beschrieben, wurden Enon **1a** und Hydroperoxid **2a** und K_2CO_3 in Aceton gemischt. Nach Einrotieren des Lösungsmittels wurde die Mischung 1 h gerührt, wonach das Enon **1a** vollständig zum Epoxid **3a** umgesetzt war, das in 88% Ausbeute (9.40 mg) und mit 22% *ee* nach Säulenchromatographie isoliert wurde.

Spektroskopische Daten: siehe V-16.

V*-42: Versuchte Epoxidierung von Chalkon (1a) bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$

In Et_2O , CH_2Cl_2 , und Toluol wurden je 7.00 mg (33.6 μmol) Chalkon (**1a**) mit 5.00 mg (36.2 μmol) des Hydroperoxids **2a** und 3.00 mg (53.6 μmol) KOH, oder 2.4 mg (50.0 μmol) NaH (50% in Paraffin) jeweils bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ gerührt, jedoch wurde kein Umsatz detektiert.

V*-43: Versuchte Epoxidierung von Chalkon (1a) mit BuLi als Base

Chalkon (**1a**) (11.0 mg, 52.9 μmol) wurde bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ in THF vorgelegt und mit 9.00 mg (65.2 μmol) des Hydroperoxids **2a** sowie 0.15 ml (225 μmol) einer 1.5 M Lösung von Butyllithium in Hexan versetzt und 3 h gerührt. Es wurde eine ges. wässrige NH_4Cl Lösung (3.0 ml) zugesetzt, mit Et_2O (3x10 ml) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit ges. wässriger NaCl Lösung gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet, jedoch wurde ein komplexes Produktgemische isoliert.

7.4.1 Asymmetrische Weitz-Scheffer-Epoxidierung der Enone 1a, 1b mit den Hydroperoxiden 2b, 2c, 2g und KOH als Base.**V*-44: ($\alpha\text{S},\beta\text{R}$)-Phenyl(3-phenyloxiranyl)methanon (3a)**

Wie unter AAV-4 beschrieben, wurden 10.4 mg (49.9 μmol) Enon **1a** mit 8.70 mg (52.1 μmol) Hydroperoxid **2b** zusammen mit 8.60 mg (153 μmol) KOH in CH_3CN umgesetzt. Nach der säulenchromatographischen Reinigung wurden 10.6 mg (95%) des ($\alpha\text{S},\beta\text{R}$)-Epoxids **3a** in 48% *ee* erhalten.

Spektroskopische Daten: siehe V-16.

V*-45: (α S, β R)-Phenyl(3-phenyloxiranyl)methanon (3a)

Gemäß AAV-4 wurden 41.6 mg (200 μ mol) des Enons **1a** zusammen mit 37.6 mg (200 μ mol) Hydroperoxid **2c** und 15.0 mg (267 μ mol) KOH umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel wurden 39.0 mg (87%) des (α S, β R)-Epoxids **3a** mit 43% *ee* isoliert.

Spektroskopische Daten: siehe V-16

V*-46: (α S, β R)-Phenyl(3-phenyloxiranyl)methanon (3a)

Gemäß AAV-4 wurden 41.6 mg (200 μ mol) des Enons **1a** zusammen mit 90.0 mg (200 μ mol) Hydroperoxid **2g** und 15.0 mg (267 μ mol) KOH umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel wurden 41.2 mg (91%) des (α S, β R)-Epoxids **3a** mit 14% *ee* isoliert.

Spektroskopische Daten: siehe V-16

V*-47 siehe Tabelle 7.3

V*-48: (α S, β R)-(3-Methyloxiranyl)phenylmethanon (3b)

Gemäß AAV-4 wurden 30.0 mg (200 μ mol) des Enons **1b** zusammen mit 34.5 mg (200 μ mol) Hydroperoxid **2b** und 15.0 mg (267 μ mol) KOH umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel wurden 31.1 mg (96%) des (α S, β R)-Epoxids **3b** mit 40% *ee* isoliert.

Spektroskopische Daten: siehe V-17

V*-49: (α S, β R)-(3-Methyloxiranyl)phenylmethanon (3b)

Gemäß AAV-4 wurden 21.9 mg (150 μ mol) des Enons **1b** zusammen mit 28.4 mg (150 μ mol) Hydroperoxid **2c** und 11.2 mg (150 μ mol) KOH umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel wurden 20.9 mg (86%) des (α S, β R)-Epoxids **3b** mit 38% *ee* isoliert.

Spektroskopische Daten: siehe V-17

V*-50: (α S, β R)-(3-Methyloxiranyl)phenylmethanon (3b)

Wie unter AAV-4 beschrieben wurden 30.0 mg (200 μ mol) Enon **1b** mit 90.0 mg (200 μ mol) Hydroperoxid **2g** zusammen mit 15.0 mg (300 μ mol) KOH in CH₃CN umgesetzt. Nach der säulenchromatographischen Reinigung fielen 30.5 mg (92%) des (α S, β R)-Epoxids **3b** in 31% *ee* an.

Spektroskopische Daten: siehe V-17

7.5 Asymmetrische Weitz-Scheffer-Epoxidierung mit KOH als Base und dem Hydroperoxid 2a.

Gemäß AAV-4 wurden die Enone **1a-j** umgesetzt. Die eingesetzten Mengen, Umsätze, Ausbeuten und Enantioselektivitäten sind in Tabelle 7.3 gegeben. Die spektroskopischen Daten der Epoxide **3** stimmen mit denen der racemischen Epoxide **3** überein. Die HPLC-Daten sind in Tabelle 7.1 zusammengefasst. Die NMR-Daten stimmen mit denen der racemischen Verbindungen überein.

Tabelle 7.3: Asymmetrische Weitz-Scheffer-Epoxidierung mit dem Hydroperoxid **2a** und KOH als Base in CH₃CN bei –40 °C.

V*-		Enon ^a		ROOH ^a (2a)		KOH		Ausbeute ^b		<i>ee</i> ^{c,d} (%)
		[mg]	[μmol]	[mg]	[μmol]	[mg]	[mmol]	[mg]	(%)	
47	1b	73.0	499	69.0	488	56.1	1.00	30.5	99	44
51	1c	66.6	300	41.0	300	33.7	0.60	70.0	98	54
52	1d	119	499	69.0	499	56.1	1.00	123	97	53
53	1e	144	501	41.0	499	56.1	1.00	144	95	48
54	1f	111	499	69.0	499	56.1	1.00	115	97	57
55	1g	71.0	298	41.0	300	33.7	0.60	73.0	96	61
56	1h	125	494	69.0	499	56.1	1.00	132	98	42
57	1i	94.0	499	69.0	499	56.1	1.00	97.0	95	75
58	1j	21.4	99.8	13.8	99.9	11.2	0.20	21.0	90	90

a) Enon **1** und Hydroperoxid **2** wurden vollständig umgesetzt. b) Ausbeute an isoliertem Epoxid **3a-j**. c) Die HPLC-Analyse wurde mit einer Chiracel OD-Säule oder einer Chiracel OB-H-Säule durchgeführt (vgl. Tabelle 7.1); Fehlergrenze $\leq 3\%$ der angegebenen Werte. d) Die Konfiguration des jeweiligen Hauptenantomers ist $\alpha S, \beta R$.

7.5.1 Asymmetrische Weitz-Scheffer-Epoxidierung mit dem Hydroperoxid **2a** und KOH als Base in Anwesenheit von 18-Krone-6 Ether.

V*-59: ($\alpha S, \beta R$)-Phenyl(3-phenyloxiranyl)methanon (**3a**)

Gemäß AAV-4 wurden 7.00 mg (33.6 μmol) des Enons **1a** zusammen mit 4.64 mg (33.6 μmol) Hydroperoxid **2a**, 3.00 mg (53.5 μmol) KOH und 14.1 mg (53.5 μmol) 18-Krone-6-ether umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel wurden 7.53 mg (99%) des ($\alpha S, \beta R$)-Epoxids **3a** mit 6% *ee* isoliert.

Spektroskopische Daten: siehe V-16

V*-60: (α S, β R)-2,3-Anhydro-4,5-dideoxy-4,4-dimethyl-1-C-phenylpentose (3i)

Gemäß AAV-4 wurden 9.40 mg (49.9 μ mol) des Enons **1i** zusammen mit 6.90 mg (49.9 μ mol) Hydroperoxid **2a**, 5.60 mg (100 μ mol) KOH und 26.4 mg (100 μ mol) 18-Krone-6-ether umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel wurden 9.30 mg (91%) des (α S, β R)-Epoxids **3i** mit 11% *ee* isoliert.

Spektroskopische Daten: siehe V-16

$[\alpha]_D^{20} = -15.5$ (c 0.5, CHCl₃), Lit.: -15.5 (c 2.0, CHCl₃).¹⁶

V*-61: 7,7a-Dihydro-7,7-dimethylnaphth[2,3-b]oxiren-2(1aH)-on (3k)

Gemäß AAV-4 wurden 8.6 mg (50.0 μ mol) Enon **1k**, 7.0 mg (51.2 μ mol) des Hydroperoxids **2a** und 5.6 mg (100 μ mol) KOH 24 h bei -40 °C gerührt, wonach kein Umsatz detektiert wurde. Nach weiteren 24 h bei -30 °C und 66 h bei 20 °C war das Enon **1k** vollständig umgesetzt. Säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel ergab 7.2 mg (77%) des racemischen Epoxids **3k**.

Spektroskopische Daten: siehe V-26.

7.6 Asymmetrische Weitz-Scheffer-Epoxidierung mit Aminbasen

V*-62: Epoxidierung von Chalkon 1a mit DBU in CH₃CN

Gemäß AAV-5 wurden 10.4 mg (50.0 μ mol) Chalkon **1a**, 9.00 mg (60 μ mol) Hydroperoxid **2a** und 9.12 mg (60.0 μ mol) DBU in 1.0 ml CH₃CN bei 20 °C 24 h gerührt und zu 88% umgesetzt. Nach Säulenchromatographie an Kieselgel wurden 6.80 mg (95%) des (α R, β S)-Epoxids **3a** mit 9% *ee* isoliert.

Spektroskopische Daten: siehe V-16.

V*-63: Epoxidierung von Chalkon 1a mit DBU in Methanol

Gemäß AAV-5 wurden 10.4 mg (50.0 μ mol) Chalkon **1a**, 6.90 mg (50 μ mol) Hydroperoxid **2a**, 9.12 mg (60.0 μ mol) DBU in 1.0 ml MeOH 24 h gerührt und zu 93%

umgesetzt. Nach Säulenchromatographie an Kieselgel wurden 9.86 mg (95%) des ($\alpha R, \beta S$)-Epoxids **3a** mit 4% *ee* isoliert.

Spektroskopische Daten: siehe V-16.

V*-64 siehe Tabelle 7.4

V*-64a: Versuchte Epoxidierung von Chalkon 1a mit schwächeren Basen.

Wie in AAV-5 beschrieben wurden Chalkon **1a** und Hydroperoxid **2a** anstelle DBU mit Pyridin, *N,N*-Dimethyl-4-aminopyridin sowie Tröger's Base in Toluol versetzt, jedoch kein Umsatz festgestellt.

7.6.1 Asymmetrische Weitz-Scheffer-Epoxidierung mit dem Hydroperoxid 2a zusammen mit den Base 8b-d und mit DBU (8a) unter Zusatz von LiCl.

V*-65: ($\alpha R, \beta S$)-Phenyl(3-phenyloxiranyl)methanon (3a)

Wie unter AAV-5 beschrieben wurden 11.6 mg (56.0 μmol) Chalkon **1a** mit 7.50 mg (56.0 μmol) Hydroperoxid **2a** zusammen mit 8.12 mg (56.0 μmol) Tetramethylguanidin (**8b**) in Toluol zu 94% umgesetzt. Nach der säulenchromatographischen Reinigung fielen 9.00 mg (96%) des ($\alpha R, \beta S$)-Epoxids **3a** in 9% *ee* an.

Spektroskopische Daten: siehe V-16.

V*-66: ($\alpha R, \beta S$)-Phenyl(3-phenyloxiranyl)methanon (3a)

Wie unter AAV-5 beschrieben wurden 42.0 mg (200 μmol) Chalkon **1a** mit 28.0 mg (200 μmol) Hydroperoxid **2a** zusammen mit 28.0 mg (250 μmol) **8c** in Toluol zu 85% umgesetzt. Nach der säulenchromatographischen Reinigung fielen 35.8 mg (94%) des ($\alpha R, \beta S$)-Epoxids **3a** in 38% *ee* an.

Spektroskopische Daten: siehe V-16.

V*-67: (α S, β R)-Phenyl(3-phenyloxiranyl)methanon (3a)

Wie unter AAV-5 beschrieben wurden 10.4 mg (50.0 μ mol) Chalkon **1a** mit 8.70 mg (50.0 μ mol) Hydroperoxid **2a** zusammen mit 13.7 mg (50.0 μ mol) **8d** in Toluol zu 95% umgesetzt. Nach der säulenchromatographischen Reinigung fielen 9.87 mg (93%) des (α S, β R)-Epoxids **3a** in 4% *ee* an.

Spektroskopische Daten: siehe V-16.

V*-68: (α S, β R)-Phenyl(3-phenyloxiranyl)methanon (3a)

Wie unter AAV-5 beschrieben wurden 11.0 mg (50.5 μ mol) Chalkon **1a** mit 9.00 mg (60.8 μ mol) Hydroperoxid **2a** zusammen mit 9.00 mg (59.2 μ mol) DBU (**8a**) und 2.54 mg (60.0 μ mol) LiCl in CH₃CN zu 83% umgesetzt. Nach der säulenchromatographischen Reinigung fielen 11.2 mg (99%) des (α S, β R)-Epoxids **3a** in 6% *ee* an.

Spektroskopische Daten: siehe V-16.

7.6.2 Asymmetrische Weitz-Scheffer-Epoxidierung mit den Hydroperoxiden 2b, 2c und 2g zusammen mit DBU (8a) als Base.**V*-69: (α R, β S)-Phenyl(3-phenyloxiranyl)methanon (3a)**

Wie unter AAV-5 beschrieben wurden 62.4 mg (300 μ mol) Enon **1a** mit 52.2 mg (300 μ mol) Hydroperoxid **2b** zusammen mit 612 mg (400 μ mol) DBU (**8a**) in Toluol zu 83% umgesetzt. Nach der säulenchromatographischen Reinigung fielen 54.0 mg (96%) des (α R, β S)-Epoxids **3a** in 44% *ee* an.

Spektroskopische Daten: siehe V-16.

V*-70: (α R, β S)-Phenyl(3-phenyloxiranyl)methanon (3a)

Gemäß AAV-5 wurden 32.0 mg (150 μ mol) des Enons **1a** zusammen mit 27.0 mg (150 μ mol) Hydroperoxid **2c**, 30.0 mg (200 μ mol) DBU (**8a**) zu 78% umgesetzt. Nach

säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel wurden 16.0 mg (86%) des ($\alpha R, \beta S$)-Epoxids **3a** mit 46% *ee* isoliert.

Spektroskopische Daten: siehe V-16.

V*-71: ($\alpha R, \beta S$)-Phenyl(3-phenyloxiranyl)methanon (3a)

Gemäß AAV-5 wurden 4.00 mg (20.0 μmol) des Enons **1a** zusammen mit 9.00 mg (20.0 μmol) des Hydroperoxids **2g** und 3.04 mg (20.0 μmol) DBU (**8a**) zu 75% umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel wurden 3.00 mg (92%) des ($\alpha R, \beta S$)-Epoxids **3a** mit 43% *ee* isoliert.

Spektroskopische Daten: siehe V-16.

V*-72 siehe Tabelle 7.4

V*-73: ($\alpha R, \beta S$)-(3-Methyloxiranyl)phenylmethanon (3b)

Gemäß AAV-5 wurden 58.0 mg (400 μmol) des Enons **1b** zusammen mit 70.0 mg (400 μmol) des Hydroperoxids **2b** und 68.0 mg (450 μmol) DBU (**8a**) zu 78% umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel wurden 49.0 mg (96%) des ($\alpha R, \beta S$)-Epoxids **3b** mit 34% *ee* isoliert.

Spektroskopische Daten: siehe V-17.

V*-74: ($\alpha R, \beta S$)-(3-Methyloxiranyl)phenylmethanon (3b)

Gemäß AAV-5 wurden 22.0 mg (150 μmol) des Enons **1b** zusammen mit 28.0 mg (150 μmol) des Hydroperoxids **2c** und 27.0 mg (180 μmol) DBU (**8a**) zu 76% umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel wurden 18.0 mg (97%) des ($\alpha R, \beta S$)-Epoxids **3b** mit 39% *ee* isoliert.

Spektroskopische Daten: siehe V-17.

V*-75: ($\alpha R, \beta S$)-(3-Methyloxiranyl)phenylmethanon (3b)

Gemäß AAV-5 wurden 30.0 mg (200 μmol) des Enons **1b** zusammen mit 90.0 mg (200 μmol) des Hydroperoxids **2g** und 30.0 mg (200 μmol) DBU (**8a**) zu 70% umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel wurden 21.0 mg (91%) des ($\alpha R, \beta S$)-Epoxids **3b** in 31% *ee* isoliert.

Spektroskopische Daten: siehe V-17.

V*-82: ($\alpha R, \beta S$)-(3-Methyl-3-phenyloxiranyl)phenylmethanon (3l)

Gemäß AAV-5 wurden 44.0 mg (200 μmol) des Enons **1l** zusammen mit 35.0 mg (200 μmol) des Hydroperoxid **2b** und 33.0 mg (220 μmol) DBU (**8a**) zu 44% umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel wurden 19.0 mg (88%) des ($\alpha R, \beta S$)-Epoxids **3l** mit 72% *ee* isoliert.

Spektroskopische Daten: siehe V-27.

V*-83 siehe Tabelle 7.4**7.6.3 Asymmetrische Weitz-Scheffer-Epoxidierung mit DBU als Base und dem Hydroperoxid 2a.**

Wie in AAV-8 angegeben wurden die in Tabelle 7.4 spezifizierten Mengen der Enone **1a-1l**, des Hydroperoxids **2a** und der Base DBU (**8a**) eingesetzt und die entsprechenden Epoxide **3a-3l** in den unter Ausbeute bezifferten Mengen isoliert. Die Umsätze wurden anhand des $^1\text{H-NMR}$ -Spektrums vom Rohprodukt bestimmt, die HPLC-Daten sind in Tabelle 7.1 gegeben.

Tabelle 7.4: Asymmetrische Weitz-Scheffer-Epoxidierung der Enone **1a-1l** mit dem Hydroperoxid **2a** und DBU als Base in Toluol bei 20 °C.

V*-		Enon ^a		ROOH ^a (2a)		DBU		Umsatz [%]	Ausbeute ^a		<i>ee</i> ^b (%)	Konfig.
		[mg]	[μmol]	[mg]	[μmol]	[mg]	[mmol]		[mg]	(%)		
64	1a	104	499	69.0	499	76.0	500	90	98.0	98	40	$\alpha R, \beta S$
72	1b	44.0	300	42.0	200	53.0	350	81	38.0	98	25	$\alpha R, \beta S$
76	1c	44.0	200	28.0	200	36.0	240	85	39.0	93	41	$\alpha R, \beta S$
77	1f	44.0	200	28.0	200	46.0	300	88	41.0	97	37	$\alpha R, \beta S$
78	1g	119	499	69.0	499	94.0	600	84	100	94	36	$\alpha R, \beta S$
79	1i	66.0	350	48.0	350	64.0	420	42	29.0	95	7	$\alpha S, \beta R$
80	1j	2.00	10.0	1.50	10	1.50	10.0	35	2.14	93	13	$\alpha S, \beta R$
81	1l	66.0	300	42	300	51.0	330	51	31.0	86	54	$\alpha R, \beta S$
83	1k	8.60	50.0	7.00	50.0	7.60	50.0	35 ^c	3.2	34	5	(-) ^d

a) Ausbeute an isoliertem Epoxid **3a-3l** bezogen auf Umsatz des Enons **1**, bestimmt anhand des ¹H-NMR-Spektrums vom Rohprodukt. b) Die HPLC-Analyse wurde mit einer Chiracel OD-Säule oder einer Chiracel OB-H-Säule durchgeführt (vgl. Tabelle 7.1); Fehlergrenze $\leq 3\%$ der angegebenen Werte. c) Umsatz nach 125 h. d) Absolute Konfiguration nicht bestimmt.

7.7 Asymmetrische Weitz-Scheffer-Epoxidierung mit racemischen Hydroperoxiden in Anwesenheit von optisch aktiven Phasentransferkatalysatoren (PTK)

V*-84: ($\alpha S, \beta R$)-Phenyl(3-phenyloxiranyl)methanon (**3a**)

Gemäß AAV-5 wurden 104 mg (500 μmol) des Enons **1a**, 138 mg (1.00 mmol) des Hydroperoxids **2a**, 21.1 mg (50.0 μmol) des PTK **7a** und 1.0 ml KOH Lösung (1.0 M) in 5 ml Toluol umgesetzt. Säulenchromatographie an Kieselgel (Ether/PE 3:97) ergab 106 mg (95%) des ($\alpha S, \beta R$)-Epoxids **3a** (49% *ee*), 62.0 mg (91%) des (*S*)-Hydroperoxids **2a** (28% *ee*) and 53.0 mg (88%) des (*R*)-Alkohols **6a** (27% *ee*).

Spektroskopische Daten: **3a** siehe V-16.

2a siehe V-2.

6a siehe V-6.

V*-85: (α S, β R)-Phenyl(3-phenyloxiranyl)methanon (3a)

Gemäß AAV-5 wurden 21.0 mg (100 μ mol) des Enons **1a**, 27.6 mg (200 μ mol) des Hydroperoxids **2a**, 5.33 mg (10.0 μ mol) des PTK **7b** und 0.3 ml KOH Lösung (1.0 M) in 3 ml Toluol umgesetzt. Säulenchromatographie an Kieselgel (CH₂Cl₂/PE 3:7) ergab 32% *ee* des (α S, β R)-Epoxids **3a**. Die Ausbeuten des (*S*)-Hydroperoxids **2a** (12% *ee*) und des (*R*)-Alkohols **6a** (15% *ee*) wurden nicht bestimmt.

Spektroskopische Daten: **1a** siehe V-16.

2a siehe V-2.

6a siehe V-6.

V*-86: (α S, β R)-2,3-Anhydro-4,5-dideoxy-4,4-dimethyl-1-C-phenylpentose (3i)

Gemäß AAV-5 wurden 18.8 mg (100 μ mol) des Enons **1i**, 27.6 mg (200 μ mol) des Hydroperoxids **2a**, 5.33 mg (10.0 μ mol) des PTK **7b** und 0.4 ml KOH Lösung (1.0 M) in 5 ml Toluol umgesetzt. Säulenchromatographie an Kieselgel (CH₂Cl₂/PE 3:7) ergab das (α S, β R)-Epoxids **3i** (62% *ee*). Die Ausbeuten des (*S*)-Hydroperoxids **2a** (12% *ee*) und des (*R*)-Alkohols **6a** (8% *ee*) wurden nicht bestimmt.

Spektroskopische Daten: **3i** siehe V-24.

2a siehe V-2.

6a siehe V-6.

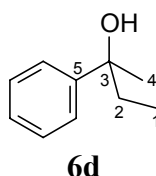
V*-87: (α S, β R)-2,3-Anhydro-4,5-dideoxy-4,4-dimethyl-1-C-phenylpentose (3i)

Gemäß AAV-5 wurden 56.5 mg (300 μ mol) des Enons **1i**, 100 mg (600 μ mol) des Hydroperoxids **2d**, 18.0 mg (33.7 μ mol) des PTK **7b** und 0.3 ml KOH Lösung (0.5 M) in 5 ml Toluol 96 h umgesetzt. Säulenchromatographie an Kieselgel (Ether/PE 3:97) ergaben 43.0 mg (77%) des (α S, β R)-Epoxids **3i** (36% *ee*), 44.0 mg (88%) des (*S*)-Hydroperoxids **2d** (11% *ee*) und 41.0 mg (82%) des (*R*)-Alkohols **6d** (9% *ee*).

Spektroskopische Daten: **3i** siehe V-24,

2d siehe V-5

Alkohol **6d**:



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 0.72 (t, J = 7.4 Hz, 3 H, 1-H), 1.47 (s, 3 H, 4-H), 1.69-1.84 (m, 2 H, 2-H), 7.12-7.19 (m, 1 H, arom. H), 7.23-7.30 (m, 2 H, arom. H), 7.33-7.39 (m, 2 H, arom. H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ = 8.27 (q, C-1), 29.6 (t, C-2), 36.6 (q, C-4), 74.9 (s, C-3), 124.9 (d), 126.5 (d), 128.1 (d), 147.7 (s, C-5).

HPLC: (+) 9.8 min, (-) 10.3 min (OD, *i*-PrOH/hexane 5 : 95, flow 0.8 ml/min).

V*-88: ($\alpha\text{S},\beta\text{R}$)-2,3-Anhydro-4,5-dideoxy-4,4-dimethyl-1-C-phenylpentose (3i**)**

Gemäß AAV-5 wurden 27.0 mg (150 μmol) des Enons **1i**, 50.0 mg (300 μmol) des Hydroperoxids **2d**, 6.31 mg (15.0 μmol) des PTK **7a** und 1.0 ml KOH Lösung (1.0 *M*) in 5 ml Toluol umgesetzt. Säulenchromatographie an Kieselgel (Ether/PE 3:97) ergaben 30.5 mg (91%) des ($\alpha\text{S},\beta\text{R}$)-Epoxids **3i** (47% *ee*), 44.0 mg (89%) des (*S*)-Hydroperoxids **2d** (6% *ee*) and 41.0 mg (93%) des (*R*)-Alkohols **6d** (5% *ee*).

Spektroskopische Daten: **3i** siehe V-24.

2d siehe V-5.

6d siehe V-89.

V*-89: ($\alpha\text{R},\beta\text{S}$)-2,3-Anhydro-4,5-dideoxy-4,4-dimethyl-1-C-phenylpentose (3i**)**

Gemäß AAV-5 wurden 27.0 mg (150 μmol) des Enons **1i**, 50.0 mg (300 μmol) des Hydroperoxids **2d**, 6.31 mg (15.0 μmol) des PTK **7d** und 1.0 ml KOH Lösung (1.0 *M*) in 5 ml Toluol umgesetzt. Säulenchromatographie an Kieselgel (Ether/PE 3:97) ergaben 28.0 mg (92%) des ($\alpha\text{R},\beta\text{S}$)-Epoxids **3i** (33% *ee*), 21.0 mg (84%) des (*R*)-Hydroperoxids **2d** (8% *ee*) and 19.0 mg (84%) des (*S*)-Alkohols **6d** (6% *ee*).

Spektroskopische Daten: **3i** siehe V-24.
2d siehe V-5.
6d siehe V-89.

V*-90: (α S, β R)-2,3-Anhydro-4,5-dideoxy-4,4-dimethyl-1-C-phenylpentose (3i)

Gemäß AAV-5 wurden 18.8 mg (100 μ mol) des Enons **1i**, 18.0 mg (120 μ mol) Cumylhydroperoxid (**2e**), 5.33 mg (10.0 μ mol) des PTK **7b** und 0.8 ml KOH Lösung (1.0 M) in 5 ml Toluol umgesetzt. Säulenchromatographie an Kieselgel (Ether/PE 3:97) ergab 16.0 mg (78%) des (α S, β R)-Epoxids **3i** (28% *ee*).

Spektroskopische Daten: siehe V-24.

V*-91: (α S, β R)-2,3-Anhydro-4,5-dideoxy-4,4-dimethyl-1-C-phenylpentose (3i)

Gemäß AAV-5 wurden 18.8 mg (100 μ mol) des Enons **1i**, 12.0 mg (100 μ mol) *tert*-Butylhydroperoxid (**2f**), 5.33 mg (10.0 μ mol) des PTK **7b** und 1.0 ml KOH Lösung (1.0 M) in 5 ml Toluol umgesetzt. Säulenchromatographie an Kieselgel (Ether/PE 3:97) ergab 14.0 mg (69%) des (α S, β R)-Epoxids **3i** (27% *ee*).

Spektroskopische Daten: siehe V-24.

V*-92: (α S, β R)-3'-(1,1-Dimethylethyl)-3,4-dihydrospiro[naphthalin-2(1H),2'-oxiran]-1-on (3j).

Gemäß AAV-5 wurden 76.0 mg (355 μ mol) des Enons **1j**, 100 mg (724 μ mol) des Hydroperoxids **2a**, 37.0 mg (70.0 μ mol) des PTK **7b** und 0.5 ml KOH Lösung (1.0 M) in 5 ml Toluol 110 h umgesetzt. Säulenchromatographie an Kieselgel (Ether/PE 3:97) ergaben 69.0 mg (90%) des (α S, β R)-Epoxids **3j** (84% *ee*), 45.2 mg (90%) des (*S*)-Hydroperoxids **2a** (24% *ee*) and 41.3 mg (95%) des (*R*)-Alkohols **6a** (26% *ee*).

Spektroskopische Daten: **3j** siehe V-25.

$[\alpha]_D^{20} = +68.4$ (c 1.0, CHCl₃, für 100% *ee*).

2a siehe V-2.

6a siehe V-6.

V*-93: (α S, β R)-3'-(1,1-Dimethylethyl)-3,4-dihydrospiro[naphthalin-2(1H),2'-oxiran]-1-on (3j).

Gemäß AAV-5 wurden 21.4 mg (100 μ mol) des Enons **1j**, 33.0 mg (200 μ mol) des Hydroperoxids **2d**, 5.33 mg (10.0 μ mol) des PTK **7b** und 0.3 ml KOH Lösung (1.0 M) in 5 ml Toluol 120 h umgesetzt. Säulenchromatographie an Kieselgel (Ether/PE 3:97) ergaben 14.7 mg (67%) des (α S, β R)-Epoxids **3j** (92% *ee*). Die Ausbeuten des (*S*)-Hydroperoxids **2d** (10% *ee*) und des (*R*)-Alkohols **6d** (18% *ee*) wurden nicht bestimmt.

Spektroskopische Daten: **3j** siehe V-25.

2d siehe V-5.

6d siehe V-89.

V*-94: (α S, β R)-3'-(1,1-Dimethylethyl)-3,4-dihydrospiro[naphthalin-2(1H),2'-oxiran]-1-on (3j).

Gemäß AAV-5 wurden 21.4 mg (100 μ mol) des Enons **1j**, 16.6 mg (100 μ mol) des Hydroperoxids **2d**, 4.20 mg (10.0 μ mol) des PTK **7a** und 0.3 ml KOH Lösung (1.0 M) in 1 ml Toluol umgesetzt. Säulenchromatographie an Kieselgel (3:97 Ether/PE) ergaben 19.0 mg (83%) des (α S, β R)-Epoxids **3j** (82% *ee*). Die Ausbeuten des (*S*)-Hydroperoxids **2d** (12% *ee*) und des (*R*)-Alkohols **6d** (22% *ee*) wurden nicht bestimmt.

Spektroskopische Daten: **3j** siehe V-25.

2d siehe V-5.

6d siehe V-89.

V*-95: (α S, β R)-3'-(1,1-Dimethylethyl)-3,4-dihydrospiro[naphthalin-2(1H),2'-oxiran]-1-on (3j).

Gemäß AAV-5 wurden 21.4 mg (100 μ mol) des Enons **1j**, 18.0 mg (120 μ mol) Cumylhydroperoxid (**2e**), 5.33 mg (10.0 μ mol) des PTK **7b** und 1.0 ml KOH Lösung (1.0 M) in 5 ml Toluol 106 h umgesetzt. Säulenchromatographie an Kieselgel (Ether/PE 3:97) ergab 19.0 mg (82%) des (α S, β R)-Epoxids **3j** (95% *ee*).

Spektroskopische Daten: siehe V-25.

V*-96: (α S, β R)-3'-(1,1-Dimethylethyl)-3,4-dihydrospiro[naphthalin-2(1H),2'-oxiran]-1-on (3j).

Gemäß AAV-5 wurden 21.4 mg (100 μ mol) des Enons **1j**, 18.0 mg (120 μ mol) *tert*-Butylhydroperoxid (**2f**), 5.33 mg (10.0 μ mol) des PTK **7b** und 1.0 ml KOH Lösung (1.0 M) in 5 ml Toluol 58 h zu 60% umgesetzt. Säulenchromatographie an Kieselgel (Ether/PE 3:97) ergab 12.3 mg (89%) des (α S, β R)-Epoxids **3j** (89% *ee*).

Spektroskopische Daten: siehe V-25.

V*-97: (-)-7,7a-Dihydro-7,7-dimethylnaphth[2,3-b]oxiren-2(1aH)-on (3k)

Gemäß AAV-5 wurden 17.2 mg (100 μ mol) des Enons **1k**, 33.2 mg (200 μ mol) des Hydroperoxids **2d**, 4.20 mg (10.0 μ mol) des PTK **7a** und 1.0 ml KOH Lösung (0.2 M) in 5 ml Toluol umgesetzt. Säulenchromatographie an Kieselgel (3:97 Ether/PE) ergab 18.0 mg (96%) des (-)-Epoxids **3k** (18% *ee*), 16.0 mg (96%) des (*S*)-Hydroperoxids **2d** (2% *ee*) and 13.0 mg (87%) des (*R*)-Alkohols **6d** (4% *ee*).

Spektroskopische Daten: **3k** siehe V-26.

2d siehe V-5.

6d siehe V-89.

V*-98: (-)-7,7a-Dihydro-7,7-dimethylnaphth[2,3-b]oxiren-2(1aH)-on (3k)

Gemäß AAV-5 wurden 17.2 mg (100 μ mol) des Enons **1k**, 33.2 mg (200 μ mol) des Hydroperoxids **2d**, 4.20 mg (10.0 μ mol) des PTK **7d** und 1.0 ml KOH Lösung (0.2 M) in 5 ml Toluol umgesetzt. Säulenchromatographie an Kieselgel (Ether/PE 3:97) ergab 16.0 mg (85%) des (-)-Epoxids **3k** (8% *ee*), 14.0 mg des (*R*)-Hydroperoxids **2d** (5% *ee*, 84%) und 15.0 mg (99%) des (*S*)-Alkohols **6d** (6% *ee*).

Spektroskopische Daten: **3k** siehe V-26.

2d siehe V-5.

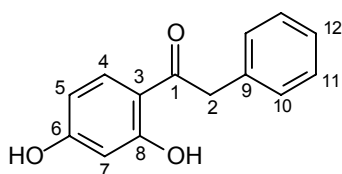
6d siehe V-89.

7.8 Isoflavone und Isoflavonepoxide

7.8.1 Synthese der Isoflavone

V-99: 2,4-Dihydroxydeoxybenzoin⁶³

(I-NAS-13)



In einem 500-ml-Kolben wurden 26.4 g (240 mmol) Resorcin in 150 ml trockenem Diethylether im Eisbad gelöst und mit 27.3 g (233 mmol) Benzylcyanid und 18.3 g (134 mmol) wasserfreiem Zinkchlorid versetzt. Durch die gerührte Lösung wurde 4 h ein leichter HCl-Gasstrom geleitet, wobei sich ein schwach rosafarbener Niederschlag bildete. Nachdem die Reaktionsmischung 36 h im Kühlschrank aufbewahrt wurde, dekantierte man den Niederschlag ab und erhitzte den Rückstand für 2 h mit 1000 ml Schwefelsäure (1%ig) unter Rückfluß. Nach Abkühlen der Lösung unter Rühren wurde der ausgefallene Feststoff abfiltriert und über Blaugel getrocknet. 2,4-Dihydroxydeoxybenzoin fiel in einer Ausbeute von 36.2 g (68%, Lit. 51%) als weißes Pulver an.

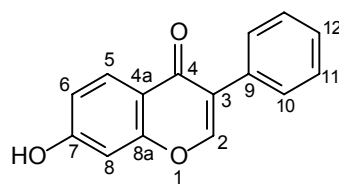
(Schmelzpunkt 118-119 °C, Lit. 115 °C).

¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): δ 4.25 (s, 2 H, 2-H), 6.30-6.45 (m, 3 H, 7-H, 5-H und OH), 7.28-7.38 (m, 5 H, arom. H), 7.78 (dd, *J* = 1.2, 7.9 Hz, 1 H, 4-H), 12.75 (s, 1 H, OH).

¹³C-NMR (63 MHz, CDCl₃): δ 44.8 (t, C-2), 103.6 (d, C-7), 108.1 (d, C-4), 113.5 (s, C-9), 127.1 (d, C-12), 128.8 (d, C-11), 129.3 (d, C-10), 132.9 (d, C-5), 134.2 (s, C-3), 162.9 (s, C-8), 165.5 (s, C-6), 202.3 (s, C-1).

V-100: 7-Hydroxyisoflavon (4a-OH)⁶⁴

(V-HGD-59)

**4a-OH**

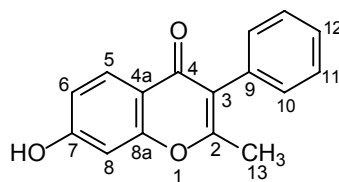
Eine Lösung von 30.0 g (131 mmol) 2,4-Dihydroxydeoxybenzoin in 60 ml wasserfreiem Pyridin wurde mit 60 ml Orthoameisensäureethylester und 3 ml Piperidin für 20 h unter Rückfluß erhitzt und danach auf Eis gegossen. Es fiel eine orange-gelbe, kristalline Substanz aus, die nach Stehen über Nacht abfiltriert wurde. Der Feststoff wurde aus Methanol umkristallisiert, es wurden 14.2 g (46%, Lit. 73%) des 7-Hydroxyisoflavon (**4a-OH**) als schwachgelben Pulvers erhalten.

¹H-NMR (250 MHz, DMSO): δ 6.84 (d, $J = 2.4$ Hz, 1 H, 2-H), 6.91 (dd, $J = 2.4, 8.8$ Hz, 1 H, 6-H), 7.33-7.43 (m, 4 H, arom. H), 7.51-7.56 (m, 2 H, arom. H), 7.99 (d, $J = 8.8$ Hz, 1 H, 5-H).

¹³C-NMR (63 MHz, DMSO): δ 103.2 (d, C-8), 116.1 (d, C-6), 117.8 (s, C-4a), 125.0 (s, C-3), 128.2 (d, C-5), 128.6 (d, C-12), 129.0 (d), 129.9 (d), 133.2 (s, C-9), 154.0 (d, C-2), 158.6 (s, C-8a), 163.7 (s, C-7), 175.7 (s, C-4).

V-101: 2-Methyl-7-hydroxyisoflavon (4b-OH)⁶⁶

(I-NAS-32, V-HGD-59a)

**4b-OH**

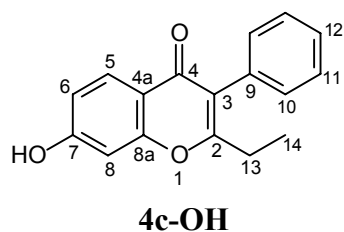
Gemäß AAV-7 wurden 2,4-Dihydroxydeoxybenzoin und Essigsäureanhydrid umgesetzt und 3.59 g (33%, Lit. 31%) 2-Methyl-7-hydroxyisoflavon (**4b-OH**) in Form eines weißen Pulvers nach Umkristallisation aus Methanol isoliert.

$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, DMSO): δ 2.24 (s, 3 H, 13-H), 3.74 (br. s., 1 H, OH), 6.86-7.27 (m, 2 H, arom. H), 7.27-7.48 (m, 5 H, arom. H), 7.95 (d, $J = 8.8$ Hz, 1 H, 5-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (63 MHz, DMSO): δ 20.1 (q, C-13), 102.9 (d, C-8), 115.7 (d, C-6), 116.5 (s, C-4a), 123.1 (s, C-3), 128.1 (d, C-5), 128.3 (d, C-12), 128.9 (d), 131.5 (d), 134.4 (d, C-9), 158.0 (s, C-8a), 163.4 (s, C-7), 163.5 (s, C-2), 175.3 (s, C-4).

V-102: 2-Ethyl-7-hydroxyisoflavon (4c-OH)⁴⁵

(I-NAS-22)



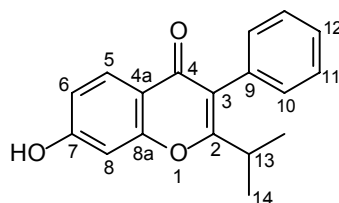
Propionsäureanhydrid und 2,4-Dihydroxydeoxybenzoin wurden nach AAV-7 umgesetzt. Kristallisation aus Methanol ergaben 9.11 g (75%) 2-Ethyl-7-hydroxyisoflavon (**4c-OH**) in Form eines weißen Pulvers.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ 1.21 (t, $J = 7.4$ Hz, 3 H, 14-H), 2.50 (q, $J = 7.4$ Hz, 2 H, 13-H), 6.82-6.90 (m, 2 H, 6-H und 8-H), 7.20-7.41 (m, 5H, arom. H), 7.89 (d, $J = 8.6$ Hz, 1 H, 5-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz, DMSO): δ 12.6 (q, C-14), 26.4 (t, C-13), 102.8 (d, C-8), 115.5 (d, C-6), 116.5 (s, C-4a), 122.6 (s, C-3), 127.7 (d, C-5), 128.1 (d, C-12), 128.8 (d), 131.1 (d), 134.2 (d, C-9), 158.2 (s, C-8a), 163.3 (s, C-2), 167.0 (s, C-7), 176.4 (s, C-4).

V-103: 2-Isopropyl-7-hydroxyisoflavon (4d-OH)

(I-NAS-12)

**4d-OH**

Die Umsetzung von 2,4-Dihydroxydeoxybenzoin mit Isobuttersäureanhydrid nach AAV-7 ergab keinen Umsatz. Deshalb wurde in einem 500-ml-Kolben 2,4-Dihydroxydeoxybenzoin (10 g, 45.6 mmol) zusammen mit Isobuttersäureanhydrid (55 ml) und Isobuttersäurechlorid (30 ml) in 100 ml Toluol vorgelegt und langsam mit Triethylamin (50 ml) versetzt und 9 h unter Rückfluß erhitzt. Die weitere Aufarbeitung erfolgte nach AAV-7 und ergab das 2-Isopropyl-7-hydroxyisoflavon nach Umkristallisation in einer Ausbeute von 75% (10.0 g, 34.0 mmol).

Schmelzpunkt 273-275 °C.

IR (KBr): ν (cm⁻¹) = 3191, 2972, 1625, 1569, 1493, 1455, 1401, 1375, 1266, 1164, 1115, 988.

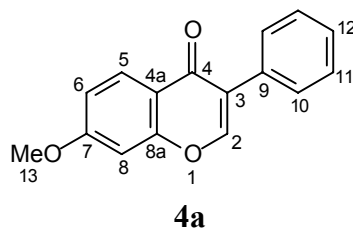
¹H-NMR (200 MHz, DMSO): δ 1.29 (d, J = 6.8 Hz, 6 H, 14-H), 2.98 (septet, J = 6.8 Hz, 1 H, 13-H), 6.85-6.90 (m, 2 H, arom. H), 7.29-7.34 (m, 2 H, arom. H), 7.40-7.48 (m, 3 H, arom. H), 8.05 (d, J = 9.2 Hz, 1 H, 5-H).

¹³C-NMR (63 MHz, DMSO): δ 20.6 (2xq, C-14), 31.5 (d, C-13), 103.2 (d, C-8), 115.9 (d, C-6), 117.1 (s, C-4a), 122.3 (s, C-3), 128.3 (d, C-5), 128.6 (d, C-12), 129.4 (d), 131.4 (d), 134.7 (s, C-9), 159.0 (s, C-8a), 164.0 (s, C-7), 170.6 (s, C-2), 178.0 (s, C-4).

C₁₈H₁₅O (280.1 g/mol) HRMS (EI), [M – H]⁺: ber.: 279.1021, gef.: 279.1024.

V-104: 7-Methoxyisoflavon (4a)⁶⁶

(V-HGD-59, I-NAS-2)



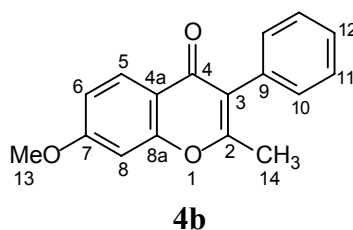
Entsprechend AAV-8 wurden 2.50 g (10.5 mmol) 7-Hydroxyisoflavon (**4a-OH**) mit 2.8 g (20.1 mmol) Methyljodid und 6.27 g (45.4 mmol) K₂CO₃ zur Reaktion gebracht. Die Umkristallisation aus Methanol ergab 886 mg (33%) **4a** als weißes Pulver.

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ 3.86 (s, 3 H, 13-H), 6.81 (d, *J* = 2.3 Hz, 1 H, 8-H), 6.99 (dd, *J* = 2.3, 8.9 Hz, 1 H, 6-H), 7.30-7.49 (m, 3 H, arom. H), 7.52-7.57 (m, 2 H, arom. H), 7.90 (s, 1 H, 2-H), 8.19 (d, *J* = 8.9 Hz, 1 H, 5-H).

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): δ 55.5 (q, C-13), 100.0 (d, C-8), 114.7 (d, C-6), 118.5 (s, C-4a), 125.3 (s, C-3), 127.9 (d, C-5), 128.2 (d, C-12), 128.6 (d), 129.1 (d), 132.1 (d, C-9), 153.0 (d, C-2), 158.2 (s, C-8a), 164.4 (s, C-7), 176.0 (s, C-4).

V-105: 2-Methyl-7-methoxyisoflavon (4b)⁴⁵

(V-HGD-42, V-HGD-59)



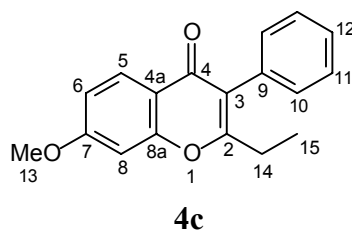
Nach AAV-8 wurden 2.33 g (9.24 mmol) 2-Methyl-7-hydroxyisoflavon (**4b-OH**) zusammen mit 6.33 g (44.6 mmol) Methyljodid und 6.30 g (45.5 mmol) K₂CO₃ umgesetzt. Nach Umkristallisation aus Methanol wurden 1.90 g (71%) **4b** als weißes Pulver erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 2.30 (s, 3 H, 14-H), 3.92 (s, 3 H, 13-H), 6.85 (d, $J = 2.3$ Hz, 1 H, 8-H), 6.96 (dd, $J = 2.3, 8.9$ Hz, 1 H, 6-H), 7.25-7.48 (m, 5 H, arom. H), 8.13 (d, $J = 8.9$ Hz, 5-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 19.1 (q, C-14), 55.5 (q, C-13), 99.7 (d, C-8), 113.8 (d, C-6), 117.1 (s, C-4a), 123.1 (s, C-3), 127.3 (d, C-5), 127.4 (d, C-12), 128.1 (d), 130.3 (d), 133.0 (d, C-9), 157.3 (s, C-8a), 162.5 (s, C-2), 163.6 (s, C-7), 175.9 (s, C-4).

V-106: 2-Ethyl-7-methoxyisoflavon (**4c**)⁴⁵

(V-HGD-26)



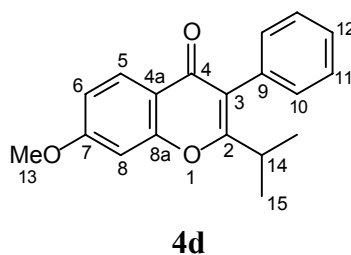
Gemäß AAV-8 wurde 1.98 g (7.44 mmol) 2-Ethyl-7-hydroxyisoflavon (**4c-OH**) zusammen mit 4.75 g (33.5 mmol) Methyljodid umgesetzt. Die Umkristallisation aus Methanol ergab 1.60 g (77%) (**4c**) als farblose Quader.

$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): δ 1.25 (t, $J = 7.6$ Hz, 3 H, 15-H), 2.56 (q, $J = 7.6$ Hz, 2 H, 14-H), (s, 3 H, 13-H), 6.86 (d, $J = 2.2$ Hz, 1 H, 8-H), 6.94 (dd, $J = 2.2, 8.9$ Hz, 1 H, 6-H), 7.24-7.30 (m, 2 H, arom. H), 7.31-7.48 (m, 3 H, arom. H), 8.12 (d, $J = 8.9$ Hz, 1 H, 5-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (63 MHz, CDCl_3): $\delta =$ 11.9 (q, C-15), 25.9 (t, C-14), 55.7 (q, C-13), 99.8 (d, C-8), 114.1 (d, C-6), 117.3 (s, C-4a), 122.7 (s, C-3), 2x 127.4 (2xd, C-5 und C-12), 128.3 (d), 130.3 (d), 133.1 (s, C-9), 157.6 (s, C-8a), 163.8 (s, C-2), 166.7 (s, C-7), 176.4 (s, C-4).

V-107: 2-Isopropyl-7-methoxyisoflavon (4d)

(V-HGD-58)



Gemäß AAV-8 wurden 4.07 g (14.9 mmol) 2-Isopropyl-7-hydroxyisoflavon (**4d-OH**) zusammen mit 4.47 ml (72.1 mmol) Methyljodid und 14.9 g (107 mmol) K_2CO_3 umgesetzt. Die Umkristallisation ergab 2.76g (63%) (**4d**) in Form eines weißen Pulvers.

Schmelzpunkt 164 - 166 °C.

IR (KBr): ν (cm^{-1}) = 3054, 3015, 2981, 2932, 1636, 1608, 1440, 1258, 1168, 1017.

1H -NMR (400MHz, $CDCl_3$): δ = 1.18 (d, J = 6.8 Hz, 6 H, 15-H), 2.88 (septet, J = 6.8 Hz, 1 H, 14-H), 3.84 (s, 3 H, 13-H), 6.79 (d, J = 2.4 Hz, 1 H, 8-H), 6.87 (dd, J = 8.8 Hz, 2.4 Hz, 1 H, 6-H), 7.17-7.19 (m, 2 H, arom. H), 7.28-7.37 (m, 3 H, arom. H), 8.05 (d, J = 8.8 Hz, 1 H, 5-H).

^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ = 20.2 (q, C-15), 31.0 (d, C-14), 55.8 (q, C-13), 99.8 (d, C-8), 114.1 (d, C 6), 117.4 (s, C 4a), 121.8 (s, C 3), 127.6 (d, C 5), 128.4 (2xd), 130.3 (d), 133.3 (s, C 9), 157.7 (s, C 8a), 163.9 (s, C 7), 169.4 (s, C 2), 176.7 (s, C 4).

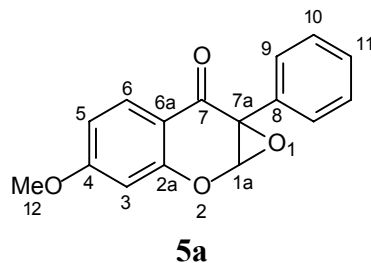
$C_{19}H_{18}O_3$ (294.4 g/mol)

ber.:	C	77.53	H	6.16
gef.:	C	77.44	H	6.31

7.8.2 Synthese der racemischen Isoflavonepoxide

V-108: 4-Methoxyisoflavonepoxid (**5a**)⁴⁴

(V-HGD-19, I-NAS-5)



Gemäß AAV-9 wurden 100 mg (0.340 mmol) 7-Methoxyisoflavon (**4a**) umgesetzt und das entsprechende Epoxid **5a** (30.0 mg) in 28%iger Ausbeute nach Umkristallisation aus Methanol erhalten.

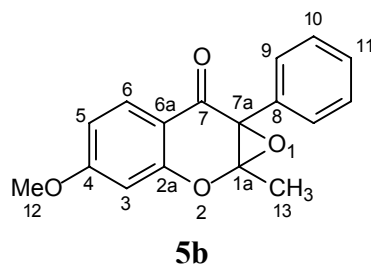
UV [CH₃CN, λ (nm)]: 222, 277, 307 (sh).

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 3.88 (s, 3 H, 12-H), 5.49 (s, 1 H, 1a-H), 6.55 (d, J = 2.3 Hz, 1 H, 3-H), 6.75 (dd, J = 2.3, 8.8 Hz, 1 H, 5-H), 6.46-6.18 (m, 5 H, arom. H), 7.96 (d, J = 8.8 Hz, 1 H, 6-H).

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): δ = 55.7 (q, C-12), 62.3 (d, C-1a), 83.3 (s, C-7a), 101.2 (d, C-3), 111.9 (d, C-5), 111.9 (s, C-6a), 127.5 (d), 128.6 (d), 129.3 (d), 129.8 (d, C-6), 131.0 (s, C-8), 157.6 (s, C-2a), 166.8 (s, C-4), 191.4 (s, C-7).

V-109: 1a-Methyl-4-methoxyisoflavonepoxid (**5b**)⁴⁵

(I-NAS-3)



Nach AAV-9 wurden aus 100 mg (0.376 mmol) des 2-Methyl-7-methoxyisoflavons (**4b**) 40.0 mg (38%) des Epoxids **5b** hergestellt.

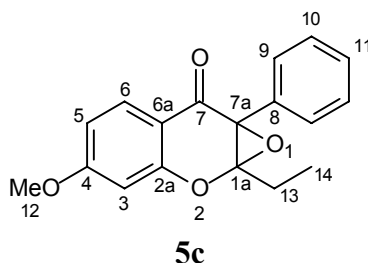
UV [CH₃CN, λ (nm)]: 216, 233 (sh), 277, 302 (sh).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.63 (s, 3 H, 13-H), 3.87 (s, 3 H, 12-H), 6.53 (, J = 2.1 Hz, 1 H, 3-H), 6.73 (dd, J = 2.1, 8.8 Hz, 1 H, 5-H), 7.35-7.44 (m, 5 H, arom. H), 7.90 (d, J = 8.8 Hz, 1 H, 6-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 17.6 (q, C-13), 55.7 (q, C-12), 68.0 (s, C-7a), 88.6 (s, C-1a), 100.9 (d, C-3), 111.4 (d, C-5), 113.2 (s, C-6a), 127.5 (d,), 128.2 (d), 128.6 (d), 129.3 (d, C6), 130.5 (s, C-8), 157.4 (s, C-2a), 166.1 (s, C-4), 187.4 (s, C-7).

V-110: 1a-Ethyl-4-methoxyisoflavonepoxid (**5c**)⁴⁵

(I-NAS-4)



Gemäß AAV-9 wurden 100 mg (357 μ mol) des 2-Ethyl-7-methoxyisoflavons (**4c**) zum Epoxid **5c** umgesetzt, von dem nach Umkristallisation in Methanol 79.0 mg (75%) erhalten wurden.

Schmelzpunkt 92-93 °C

UV [CH₃CN, λ (nm)]: 217, 249 (sh), 277, 344 (sh).

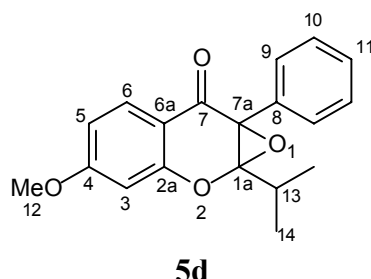
¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 1.10 (m, 3 H, 14-H), 1.59-1.77 (m, 1 H, 13-H), 1.85-2.03 (m, 1 H, 13'-H), 3.88 (s, 3 H, 12-H), 6.56 (d, J = 2.44 Hz, 1 H, 3-H), 6.72 (dd,

$J = 2.4, 8.8$ Hz, 1 H, 5-H), 6.34-7.52 (m, 5 H, arom. H), 7.90 (d, $J = 8.8$ Hz, 1 H, 6-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.75$ (q, C-14), 24.4 (t, C-13), 55.6 (q, C-12), 68.4 (s, C-7a), 91.3 (s, C-1a), 101.0 (d, C-3), 111.7 (d, C-5), 113.5 (s, C-6a), 127.8 (d), 128.4 (d), 128.9 (d), 129.6 (d, C-6), 130.7 (s, C-8), 158.2 (s, C-2a), 166.6 (s, C-4), 188.2 (s, C-7).

V-111: 1a-Isopropyl-4-methoxyisoflavonepoxid (**5d**)

(V-HGD-24)



Entsprechend AAV-9 wurden in einem 100-ml-Kolben 250 mg (848 μmol) 2-Isopropyl-7-methoxyisoflavon (**4d**) in Methanol vorgelegt und mit 1.5 ml 35 %igem H_2O_2 und 1.5 ml 4 M NaOH Lösung umgesetzt. Nach Umkristallisation erhielt man 220 mg (84%) weiße Nadeln des Epoxids **5d**.

Schmelzpunkt 103 - 105 °C.

IR (KBr): ν (cm^{-1}) = 3056, 2970, 1671, 1615, 1581, 1439, 1281, 1251, 1204, 1170, 1112, 937.

UV [CH_3CN , λ (nm)]: 217, 232 (sh), 276, 304 (sh).

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): $\delta = 0.99$ (d, $J = 6.9$ Hz, 3 H, 14-H), 1.31 (d, $J = 6.9$ Hz, 3 H, 14'-H), 1.58 (septet, $J = 6.9$ Hz, 1 H, 13-H), 3.89 (s, 3 H, 12-H), 6.56 (d, $J = 2.4$ Hz, 1 H, 3-H), 6.73 (dd, $J = 2.4, 8.8$ Hz, 1 H, 5-H), 7.36-7.44 (m, 5 H, arom. H), 7.89 (d, $J = 8.8$ Hz, 1 H, 6-H).

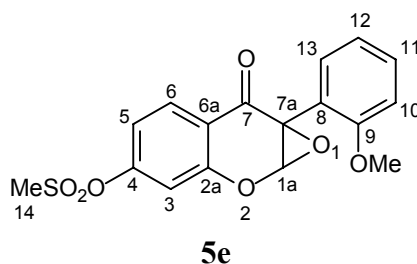
^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 16.6$ (q, C-14), 16.9 (q, C-14'), 30.3 (d, C-13), 55.7 (q, C-12), 69.3 (s, C-7a), 93.0 (s, C-1a), 100.9 (d, C-3), 111.5 (d, C-5), 113.4 (s, C-6a), 127.6 (d, C-6), 127.6 (d), 128.5 (d), 129.2 (d), 130.3 (s, C-8), 157.7 (s, C-2a), 166.0 (s, C-4), 188.0 (s, C-7).

$\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{O}_4$ (310.4 g/mol)

ber.:	C	73.53	H	5.85
Gef.:	C	73.57	H	5.99

V-112: 2'-Methoxy-4-methylsulfonylisoflavonepoxid (**5e**)⁴⁴

(V-HGD-50)



Gemäß AAV-9 wurden 97.8 mg (282 μmol) des 7-Methylsulfonylisoflavons **4e** zu 58.2 mg des 4-Methylsulfonylisoflavonepoxids (**5e**) (57%) umgesetzt.

UV [CH_3CN , λ (nm)]: 211, 254, 306.

^1H -NMR (250 MHz, CDCl_3): $\delta = 3.22$ (s, 3 H, 8-H), 3.78 (s, 3 H, 7'-H), 5.54 (s, 1 H, 1a-H), 6.93 (d, $J = 8.5$ Hz, 1 H, 3-H), $7.00 - 7.06$ (m, 1 H, 5-H), $7.08 - 7.44$ (m, 4 H, arom. H), 8.08 (m, 1 H, 6-H).

^{13}C -NMR (63 MHz, CDCl_3): $\delta = 38.5$ (q, C-7'), 56.0 (q, C-8), 62.0 (s, C-7a), 83.4 (d, C-1a), 110.9 (d, C-3), 111.9 (d, C-5'), 117.4 (d, C-3'), 118.8 (s, C-1'), 120.2 (s, C-6a), 121.1 (d, C-5), 128.6 (d, C-4'), 130.4 (d, C-6) 131.2 (d, C-6'), 154.6 (s, C-4), 156.7 (s, C-2'), 157.7 (s, C-2a), 185.9 (s, C-7).

7.9 Asymmetrische Weitz-Scheffer-Epoxidierung der Isoflavone 4 mit den optisch aktiven Phasentransferkatalysatoren 7

7.9.1 HPLC- und CD-spektroskopische Daten der Isoflavonepoxide 5a-5e

Tabelle 7.5: HPLC Bedingungen (OD Säule) und Drehwerte für die Isoflavonepoxide.

Epoxide ^a	Lösungs- mittel- system ^b	Flußrate (ml/min)	Retentionszeit (min) ^c		[α] _D ^e
			Hauptsignal ^d	Nebensignal ^d	
5a ^f	(10:90)	0.6	18.48 (+)	21.74 (-)	+ 356
5b	(10:90)	0.6	19.67 (+)	24.91 (-)	+ 338
5c	(10:90)	0.6	16.31 (+)	20.42 (-)	+ 328
5d	(5:95)	0.9	9.48 (+)	10.75 (-)	+ 325
5e ^f	(20:80)	1.0	12.64 (+)	21.49 (-)	+125

^aDie Enantiomere wurden unter diesen Bedingungen basisliniengetrennt, und bei 220 nm detektiert. ^bIsopropanol/Hexan Mischungsverhältnis. ^cDas Vorzeichen des optischen Drehwerts wurde mit dem Chiralyser bestimmt. ^dHaupt- und Nebenpeaks für die Epoxidierung nach AAV-9 mit PTK **7b**. ^eBezogen auf 100% optische Reinheit ($c = 1$, CHCl₃). ^fDiese Daten stimmen mit Lit. 47 überein.

Tabelle 7.6: CD-Spektroskopische Daten für die Isoflavonepoxide **5a-5e**.

Substrate	CD Daten [nm ($\Delta\epsilon$)] ^a			
5a	327	(+5.60) ^b	299	(-4.39) ^b
5b	327	(+12.58)	295	(-7.82)
5c	328	(+17.02)	298	(-12.23)
5d	326	(+11.96)	299	(-8.09)
5e	330	(+9.08) ^b	297	(-7.58) ^b

a) Für das Isomergemisch nach der Epoxidierung gemäß AAV-9 mit PTK **7b**. b) Aus Lit. 47; **5a**: 326 nm (+8.06), 297 nm (-5.48) and **5e** 329 nm (+13.48), 296 nm (-12.77).

7.9.2 Asymmetrische Weitz-Scheffer-Epoxidierung des Isoflavons **5c** unter Bedingungen der kinetischen Racematspaltung

V*-113: (1*aR*,7*aS*)-1*a*-Ethyl-4-methoxyisoflavonepoxid (**5c**)

Zu einer Lösung des Isoflavons **4c** (100 mg, 0.360 mmol) und des racemischen Hydroperoxids **2a** (100 mg, 0.720 mmol) in 1 ml Toluol wurde der optisch aktive PTK **7b** (20.0 mg, 36.0 μ mol) gegeben. Die Reaktionsmischung wurde 10 min bei 0 °C gerührt und mit 0.80 ml einer wässrigen KOH Lösung (1.0 M) versetzt. Die Lösung wurde auf Raumtemperatur aufgetaut und 12 h gerührt. Die Reaktionsmischung wurde mit 30 ml Wasser verdünnt und mit Et₂O (3x10 ml) extrahiert. Die wässrige Phase wurde mit HCl neutralisiert (pH 6.0-7.0) und mit Et₂O (2x10 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit einer gesättigten NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel abdestilliert (20 °C, 30 Torr). Die Reinigung des Rohproduktes erfolgte durch Säulenchromatographie an Kieselgel (PE/Et₂O 98 : 2) und ergab 103 mg (97%) des (1*aR*,7*aS*)-Isoflavonepoxids **5c** (92% *ee*), 41.0 mg (93%) des (*R*)-Alkohols **6a** mit 36% *ee* und 44.0 mg (88%) des (*S*)-Hydroperoxids **2a** mit 33% *ee*.

Spektroskopische Daten: **5c** siehe V-110

2a siehe V-2

6a siehe V-6

V*-114: (1*aR*,7*aS*)-1*a*-Ethyl-4-methoxyisoflavonepoxid (**5c**)

Wie in AAV-10 beschrieben, wurden 28.0 mg (100 μ mol) des Isoflavons **4c** mit 15.0 mg (150 μ mol) *tert*-Butylhydroperoxid (**2e**), 4.20 mg (10 μ mol) PTK **7a** und 0.2 ml einer wässrigen KOH Lösung (1.0 M) umgesetzt. Nach Säulenchromatographie an Kieselgel wurden 23.0 mg (78%) des (1*aR*,7*aS*)-Epoxids **5c** mit 70% *ee* isoliert.

Spektroskopische Daten: siehe V-108

V*-115: (1*aR*,7*aS*)-1*a*-Ethyl-4-methoxyisoflavonepoxid (**5c**)

Wie in AAV-10 beschrieben wurden 28.0 mg (100 μ mol) des Isoflavons **4c** mit 28.0 mg (150 μ mol) Cumylhydroperoxid (**2e**), 4.20 mg (10 μ mol) PTK **7a** und 0.2 ml einer wässrigen

KOH Lösung (1.0 *M*) umgesetzt. Nach Säulenchromatographie an Kieselgel wurden 29.0 mg (98%) des (1*aR*,7*aS*)-Epoxids **5c** mit 83% *ee* isoliert.

Spektroskopische Daten: siehe V-110

V*-125: (1*aS*,7*aR*)-1*a*-Ethyl-4-methoxyisoflavonepoxid (5c)

Wie in AAV-10 beschrieben, wurden 28.0 mg (100 μmol) des Isoflavons **4c** mit 28.0 mg (150 μmol) Cumylhydroperoxid (**2e**), 4.20 mg (10 μmol) PTK **7d** und 0.2 ml einer wässrigen KOH Lösung (1.0 *M*) umgesetzt. Nach Säulenchromatographie an Kieselgel wurden 29.0 mg (98%) des (1*aS*,7*aR*)-Epoxids **5c** mit 64% *ee* isoliert.

Spektroskopische Daten: siehe V-110

Zu Tabelle 7.7

Wie unter AAV-10 beschreiben wurden die 7-Methoxyisoflavone **4a-4d** mit den PTK **7a-7d**, Cumylhydroperoxid (**2e**) und KOH als Base umgesetzt. Die eingesetzten Mengen, Umsätze, Ausbeuten und Enantioselektivitäten sind in Tabelle 7.7 aufgelistet. Die Umsätze wurden anhand der $^1\text{H-NMR}$ -Spektren des Rohprodukts bestimmt, die HPLC-Daten sind in Tabelle 7.5 aufgelistet. Die NMR-Daten sind mit denen der racemischen Verbindungen identisch.

Tabelle 7.7: Asymmetrische Weitz-Scheffer-Epoxidierung der Isoflavone **4a-4d** mit den PTK **7** und Cumylhydroperoxid (**2e**)

V-	Labor-Journal	PTK	PTK		Isoflavon		ROOH ^a (2e)		KOH (1.0 M)		Umsatz [%]	Ausbeute ^b		<i>ee</i> ^c (%)	Konfig.	
			[mg]	[μ mol]	[mg]	[μ mol]	[mg]	[μ mol]	[ml]	[mmol]		[mg]	(%)			
116	V-HGD-40	7b	9.55	17.9	4c	50.0	179	51.0	269	0.30	0.30	100	48.2	91	90	1aR,7aS
117	V-HGD-73	7c	9.80	17.9	4c	50.0	179	51.0	269	0.30	0.30	100	50.3	95	40	1aR,7aS
118	V-HGD-32	7b	10.9	19.8	4a	50.0	198	56.0	295	0.30	0.30	100	51.4	97	98	1aR,7aS
119	V-HGD-35	7b	1.00	1.80	4a	50.0	198	56.0	295	0.40	0.40	95	49.0	92	95	1aR,7aS
120	V-HGD-41	7b	0.50	0.900	4a	250	991	281	1479	2.00	2.00	44	-- ^d	n.d.	30	1aR,7aS
121	V-HGD-33	7b	41.2	75.2	4b	200	752	215	1132	1.60	1.60	100	194	97	89	1aR,7aS
122	V-HGD-65	7b	44.0	80.4	4d	240	815	240	1263	2.00	2.00	15	36.0	95	53	1aR,7aS
123	V-HGD-53	7b	10.6	25.2	4e	66.4	200	56.0	295	0.40	0.40	100	57.0	84	80	1aR,7aS
124	V-HGD-36	7d	5.00	9.00	4a	25.2	100	28.5	150	0.20	0.20	100	25.2	94	90	1aS,7aR

a) Die mg-Menge bezieht sich auf eine 80%ige Lösung. b) Isoliertes Produkt nach Säulenchromatographie an Kieselgel. c) Die HPLC-Bedingungen sind in Tabelle 7.5 gegeben. d) Produkt nicht isoliert.

7.10 Asymmetrische Weitz-Scheffer-Epoxidierung der Isoflavone **4c** und **4d** mit (*S*)-(-)-1-(4-Chlorphenyl)ethylhydroperoxid (**2b**)

V-126: (1*aR*,7*aS*)-1*a*-Ethyl-4-methoxyisoflavonepoxid (**5c**)

(V-HGD-77)

Zu einer Lösung des Isoflavons **4c** (52.5 mg, 188 μmol) und des optisch aktiven Hydroperoxids *S*-(-)-**2b** (33.5 mg, 194 μmol) in 4 ml trockenem Toluol unter Argonatmosphäre wurde DBU (29.0 mg, 191 μmol) gegeben. Die Reaktionsmischung wurde 26 h bei ca. 20 °C gerührt, auf Wasser gegossen (5 ml) und mit Et₂O (3x6 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel abdestilliert (20 °C, 30 Torr). Anhand charakteristischer Signale des ¹H-NMR-Spektrums wurden 90% Umsatz festgestellt. Reinigung des Rohprodukts an Kieselgel (PE/Et₂O 15 : 1) ergab 45.5 mg (91%) des (1*aR*,7*aS*)-Isoflavonepoxids **5c** (45% *ee*).

Spektroskopische Daten: siehe V-110

V-127: (1*aR*,7*aS*)-1*a*-Isopropyl-4-methoxyisoflavonepoxid (**5d**)

(V-HGD-76)

Zu einer Lösung des Isoflavons **4d** (80.0 mg, 271 μmol) und des optisch aktiven Hydroperoxids **2b** (51.4 mg, 298 μmol) in 7 ml trockenem Toluol unter Argonatmosphäre wurde DBU (41.8 mg, 275 μmol) gegeben. Die Reaktionsmischung wurde 28 h bei ca. 20 °C gerührt, auf Wasser gegossen (5 ml) und mit Et₂O (3x6 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel abdestilliert (20 °C, 20 mbar). Anhand charakteristischer Signale des ¹H-NMR-Spektrums wurden 42% Umsatz ermittelt. Reinigung des Rohprodukts an Kieselgel (PE/Et₂O 15 : 1) ergab 36.0 mg (99%) des (1*aR*,7*aS*)-Isoflavonepoxids **5d** (37% *ee*).

Spektroskopische Daten: siehe V-111

Literaturverzeichnis

- ¹ D. Enders, R. W. Hoffmann, *Chem. Unserer Zeit* **1986**, *6*, 177-190.
- ² a) W. Zhang, J. L. Loebach, S. R. Wilson, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 2801-2803. b) R. Irie, K. Nada, Y. Ito, N. Matsumoto, T. Katsuki, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 7345-7348. c) T. Katsuki, *Coord. Chem. Rev.* **1995**, *140*, 189-214. d) T. Katsuki, *J. Mol. Catal. A: Chemical* **1996**, *113*, 87-107.
- ³ a) T. Katsuki, K. B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 5974-5976. b) K. B. Sharpless, M. G. Finn in *Asymmetric Synthesis* (Hrsg.: J. D. Morrison), Academic Press, New York, **1985**, Bd. 5, Kapitel 8.
- ⁴ a) G. MacDonald, L. Alcaraz, N. J. Lewis, R. J. K. Taylor, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 5433-5436. b) C. L. Dwyer, C. D. Gill, O. Ichihara, R. J. K. Taylor, *Synlett* **2000**, 704-706.
- ⁵ E. Weitz, A. Scheffer, *Chem. Ber.* **1921**, *54*, 2327-2344.
- ⁶ a) M. Mitayashi, T. Suzuki, A. Yoshikoshi, *Chemistry Letters* **1987**, 285-288. b) H. O. House, R. L. Wasson, *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, *79*, 1488-1492.
- ⁷ M. J. Porter, J. Skidmore, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **2000**, 1215-1225.
- ⁸ R. Helder, J. C. Hummelen, R. W. P. M. Laane, J. S. Wiering, H. Wynberg, *Tetrahedron Lett.* **1976**, *17*, 1831-1834.
- ⁹ a) H. Wynberg, B. Greijdanus, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1978**, 427-428. b) H. Wynberg, B. Marsman, *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 158-161. c) H. Plium, H. Wynberg, *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 2498-2502.
- ¹⁰ S. Arai, H. Tsuge, T. Shioiri, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 7563-7566.
- ¹¹ E. J. Corey, F.-Y. Zhang, *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1287-1290.
- ¹² a) B. Lygo, P. G. Wainwright, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 1599-. b) B. Lygo, P. G. Wainwright, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 6289-6300.
- ¹³ S. Julia, J. Masana, J. Vega, *C. Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1980**, *19*, 929-931.
- ¹⁴ S. Julia, J. Guixer, J. Masana, J. Rocas, S. Colonna, R. Annuziata, H. Molinari, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1982**, 1317-1324.

-
- ¹⁵ a) M. J. Porter, S. M. Roberts, S. Skidmore, *Bioorg. Med. Chem.* **1999**, *7*, 2145-2156.
b) L. Pu, *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 1457-1477.
- ¹⁶ M. E. Lastera-Sanchez, U. Felfer, P. Mayon, S. M. Roberts, S. R. Thornton, C. J. Todd, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1996**, 343-348.
- ¹⁷ W. Kroutil, M. E. Lastera-Sanchez, S. J. Maddrell, P. Mayon, P. Morgan, S. M. Roberts, S. R. Thornton, C. J. Todd, M. Tüter, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1996**, 2837-2844.
- ¹⁸ B. M. Adger, J. V. Barkley, S. Bergeron, M. W. Cappi, B. E. Flowerdew, M. P. Jackson, R. McCague, C. J. Todd, M. Tüter, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1996**, 2837-2844. b) P. A. Bentley, J. F. Bickley, S. M. Roberts, A. Steiner, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 3741-3743. c) P. A. Bentley, S. Bergeron, M. W. Cappi, D. E. Hibbs, M. B. Hursthouse, C. T. Nugent, R. Pulido, S. M. Roberts, L. E. Wu, *Chem. Commun.* **1997**, 739-740.
- ¹⁹ a) P. C. Ray, S. M. Roberts, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **2001**, 149-153. b)
- ²⁰ T. Geller, S. M. Roberts, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1999**, 1397-1398.
- ²¹ M. W. Cappi, W.-P. Chen, R. W. Flood, Y.-W. Liao, S. M. Roberts, J. Skidmore, J. A. Smith, N. M. Williamson, *J. Chem. Soc., Chem. Commun* **1998**, 1159-1160.
- ²² a) D. Enders, J. Zhu, G. Raabe, *Angew. Chem, Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 1725-
b) D. Enders, J. Zhu, L. Kramps, *Liebigs Ann./Recueil* **1997**, 1101-.
- ²³ H.-B. Yu, X.-F. Zheng, Z.-M. Lin, Q.-S. Hu, W.-S. Huang, L. Pu, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 8149-8155.
- ²⁴ M. Bougauchi, S. Watanabe, T. Arai, H. Sasai, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 2329-2330.
- ²⁵ S. Watanabe, Y. Kobayshi, T. Arai, H. Sasai, M. Bougauchi, M. Shibasaki, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 7353-7356.
- ²⁶ T. Nemoto, T. Ohshima, K. Yamaguchi, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 2725-2732.
- ²⁷ K. Daikai, M. Kamaura, J. Inanaga, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 7321-7322.
- ²⁸ T. Genski, G. MacDonald, X. Wei, N. Lewis, R. J. K. Taylor, *Synlett* **1999**, 795-797.
- ²⁹ M. Aoki, D. Seebach, *Helv. Chim. Acta* **2001**, *84*, 187-207.

- ³⁰ a) H.-J. Hamman, E. Höft, D. Mostowicz, A. Mishnev, *Tetrahedron* **1997**, *53*, 185-192.
b) D. Mostowicz, M. Jurczak, H.-J. Hamman, E. Höft, M. Chmielewski, *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, 2617-2621.
- ³¹ a) W. Adam, U. Hoch, H.-U. Humpf, C. R. Saha-Möller, P. Schreier, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 11898-11901. b) W. Adam, U. Hoch, C. R. Saha-Möller, P. Schreier, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1993**, *32*, 1737-1739.
- ³² W. Adam, C. Mock-Knoblauch, C. R. Saha-Möller, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 4834-4839.
- ³³ W. Adam, L. Zoltan, C. R. Saha-Möller, P. Schreier, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4887-4892.
- ³⁴ a) W. Adam, T. Wirth, A. Pastor, K. Peters, *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, 501-506. b) P. H. Dussault, K. R. Woller, M. C. Hillier, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 8929-8940. c) W. Adam, H.-G. Brünker, B. Nestler, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 1957-1960.
- ³⁵ W. Adam, K. Peters, E.-M. Peters, S. B. Schambony, *J. Am. Chem. Soc.*, **2000**, *122*, 7610-7611
- ³⁶ W. Adam, M. N. Korb, *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 1131-1142.
- ³⁷ W. Adam, M. N. Korb, K. J. Roschmann, C. R. Saha-Möller, *J. Org. Chem.*, **1998**, *63*, 3423-3428
- ³⁸ K. Venkataraman, *Prog. Chem. Org. Nat. Prod.* **1959**, *17*, 1 - 69.
- ³⁹ W. K. Warburton, *Q. Rev. Chem. Soc.* **1954**, *8*, 67-87.
- ⁴⁰ J. L. Ingham, *Prog. Chem. Org. Nat. Prod.* **1983**, *43*, 1-266.
- ⁴¹ L. A. Damani, D. E. Case in *Comprehensive Heterocyclic Chemistry* (Hrsg: A. R. Katritzky, C. W. Rees), Pergamon, New York, **1984**, Band 1, S. 243-246.
- ⁴² R. R. Scheline, *Mammalian Metabolism of Plant Xenobiotics*; Academic Press, London, 1978, S. 261 - 329.
- ⁴³ a) J. A. Donnelly, J. R. Keegan, K. Quigley, *Tetrahedron* **1980**, *36*, 1671-1680. b) B. C. B. Bezuidenhout, E. V. Brandt, D. Ferreira, *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1* **1987**, 1081-1087.
- ⁴⁴ a) W. Adam, D. Golsch, L. Hydjiarapoglou, T. Patonay, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 7292-7297. b) W. Adam, L. Hadjiarapoglou, A. Lévai, *Synthesis* **1992**, 436-438.

-
- ⁴⁵ Lévai, A.; Patonay, T.; Székely, A.; Vass, E. B.; Adam, W.; Jekö, J.; *J. Heterocycl. Chem.* **2000**, *37*, 1065-1089.
- ⁴⁶ W. Adam, J. Jekö, A. Lévai, C. Nemes, T. Patonay, *Liebigs Ann.* **1995**, 1547-1549.
- ⁴⁷ W. Adam, R. T. Fell, A. Lévai, T. Patonay, K. Peters, A. Simon, G. Tóth, *Tetrahedron: Asymmetry*, **1998**, *9*, 1121-1124
- ⁴⁸ A. Lévai, W. Adam, R. T. Fell, R. Gessner, T. Patonay, A. Simon, G. Tóth, *Tetrahedron*, **1998**, *54*, 13105-13114
- ⁴⁹ K. Nakanishi, N. Berova, *Circular Dichroism Principles and Applications*; VCH Publishers, New York, **1994**, S. 361 - 398.
- ⁵⁰ A. G. Davies, R. Field, *J. Chem. Soc.* **1958**, 4637-4643.
- ⁵¹ N. Kraouti, R. Caujolle, S. Labidalle, M. Payard, C. Bories, P. M. Loiseau, P. Gayral, *Eur. J. Med. Chem.* **1993**, *28*, 979-982.
- ⁵² B. W. Kenneth, B. I. Rowland, *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, *77*, 1159-1163.
- ⁵³ W. Wayne, H. Adkins, in *Organic Syntheses*; E. C. Horning, Ed.; John Wiley and Sons: New York, 1955; Coll. Vol 3, pp 367-369.
- ⁵⁴ Adam, W.; Hadjarapoglou, L.; Smerz, A. *Chem. Ber.* **1991**, *124*, 227-232.
- ⁵⁵ E. C. Friedrich, D. B. Taggart, M. A. Saleh, *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 1437-1443.
- ⁵⁶ O. Meth-Cohn, R. M. Horak, G. Fouche, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1994**, 1517-1527.
- ⁵⁷ S. Itsuno, M. Sakakura, K. Ito, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 6047-6049.
- ⁵⁸ C. L. Elston, R. F. W. Jackson, S. J. F. MacDonald, P. J. Murray, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 410-412.
- ⁵⁹ C. A. Kingsbury, D. L. Durham, R. Hutton, *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 4696-4700.
- ⁶⁰ R. Schwesinger, J. Willaredt, H. Schlemper, M. Keller, D. Schmitt, H. Fritz, *Chem. Ber.* **1994**, *127*, 2435-2454.
- ⁶¹ O. Legrand, *Synlett* **1999**, 752.
- ⁶² C. A: Kingsbury, D. L. Durham, R. Hutton, *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 4696-4700.

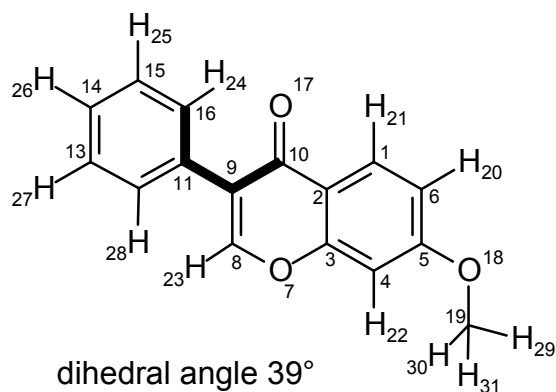
- ⁶³ a) E. Chapman, H. Stephen, *J. Chem. Soc.* **1923**, 123, 404-409. b) R. Mazingo, H. Adkins, *J. Am. Chem. Soc.* **1938**, 60, 669-675.
- ⁶⁴ K. Wälhala. T. A. Hase, *J. Chem. Soc.* **1991**, 3005-3008.
- ⁶⁵ W. Baker, R. Robinson, *J. Chem. Soc.* **1981**, 295-301.
- ⁶⁶ H. S. Mahal, H. S. Rai, K. Venkataraman, *J. Chem. Soc.* **1934**, 1120-1122.
- ⁶⁷ W. Adam, T. Wirth, *Acc. Chem. Res.* **1999**, 32, 703-710.
- ⁶⁸ (a) Gaussian 98: Revision A.7, M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, V. G. Zakrzewski, J. A. Montgomery, Jr., R. E. Stratmann, J. C. Burant, S. Dapprich, J. M. Millam, A. D. Daniels, K. N. Kudin, M. C. Strain, O. Farkas, J. Tomasi, V. Barone, M. Cossi, R. Cammi, B. Mennucci, C. Pomelli, C. Adamo, S. Clifford, J. Ochterski, G. A. Petersson, P. Y. Ayala, Q. Cui, K. Morokuma, D. K. Malick, A. D. Rabuck, K. Raghavachari, J. B. Foresman, J. Cioslowski, J. V. Ortiz, A. G. Baboul, B. B. Stefanov, G. Liu, A. Liashenko, P. Piskorz, I. Komaromi, R. Gomperts, R. L. Martin, D. J. Fox, T. Keith, M. A. Al-Laham, C. Y. Peng, A. Nanayakkara, C. Gonzalez, M. Challacombe, P. M. W. Gill, B. Johnson, W. Chen, M. W. Wong, J. L. Andres, C. Gonzalez, M. Head-Gordon, E. S. Replogle, J. A. Pople, Gaussian, Inc., Pittsburgh PA, 1998. (b) A. D. Becke, *Phys. Rev. A* **1988**, 39, 3098-3100. (c) A. D. Becke, *J. Chem. Phys.* **1993**, 98, 5648-5652. (d) G. Lee, W. Yang, R. G. Parr, *Phys. Rev. B* **1988**, 37, 785-789. (e) P. J. Stephens, F. J. Devlin, C. F. Chabalowski, M. J. Frisch, *J. Phys. Chem.* **1994**, 98, 11623-11627.
- ⁶⁹ a) C. Nemes, A. Lévai, T. Patonay, G. Tóth, S. Boros, J. Halász, W. Adam, D. Golsch, *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 900-905. b) W. Adam, D. Golsch, *Chem. Ber.* **1994**, 127, 1111-1113. c) W. Adam, D. Golsch, L. Hadjiarapoglou, A. Lévai, C. Nemes, T. Patonay, T. *Tetrahedron* **1994**, 50, 13113-13120
- ⁷⁰ a) T. Patonay, W. Adam, A. Lévai, p. Kövér, Márta Németh, E.-M. Peters, K. Peters, *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 2275-2280. b) A. Lévai, W. Adam, G. Tóth, T. Patonay, COST-Symposium 2001, Würzburg, Germany, October 11, 2001.
- ⁷¹ a) W. Adam, D. Golsch, *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 115-119. b) W. Adam, D. Golsch, J. Sundermeyer, G. Wahl, *Chem. Ber.* **1996**, 129, 1177-1182. b) W. Adam, D. Golsch, F. C. Görth, *Chem. Eur. J.* **1996**, 2, 255-258.

- ⁷² A. Echavarren, A. Galán, J. de Mendoza, A. Salmerón, J. M. Lehn, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 4994-4995.
- ⁷³ P. D. Beer, P. A. Gale, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 502-532.
- ⁷⁴ a) F. Effenberger, T. Ziegler, F.S. Foerster, *Angew. Chem.* **1987**, *99*, 491-492. b) J. J. Duffield, A. C. Regan, *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, *7*, 663-666. c) K. Meisert, *Monatsh. Chem.* **1957**, 1064-1067.
- ⁷⁵ H. E. Gottlieb, V. Kotlyar, A. Nudelmann, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7512-7515.
- ⁷⁶ J. Flügge in Grundlagen der Photometrie, De Gruyter, Berlin **1970**, S. 16-18.
- ⁷⁷ C. S. Chen, Y. Fujimoto, G. Girdaukas, C. J. Shi, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 7294-7299.
- ⁷⁸ B. W. Kenneth, B. I. Rowland, *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, *77*, 1159-1163.
- ⁷⁹ W. Wayne, H. Adkins, In *Organic Syntheses*; E. C. Horning, Ed.; John Wiley and Sons: New York, 1955; Coll. Vol 3, S. 367-369.

Anhang

Die Struktur wurde mit der Becke3LYP hybrid HF-DFT Methode und einem 6-31G* Basissatz im Gaussian 98 Programmpaket berechnet.⁶⁸

Isoflavon 4a:



	X	Y	Z
1	1.949698	1.776699	-0.269165
2	1.027123	0.726316	-0.085199
3	1.540441	-0.559030	0.109562
4	2.912985	-0.829609	0.128040
5	3.797969	0.230981	-0.058372
6	3.307933	1.542338	-0.258787
7	0.709746	-1.631226	0.301761
8	-0.629634	-1.429840	0.276716
9	-1.254946	-0.244090	0.071093
10	-0.426706	0.973883	-0.095443
11	-2.736463	-0.193377	0.021113
12	-3.462832	-1.228006	-0.593651
13	-4.856691	-1.216916	-0.606541
14	-5.552905	-0.161216	-0.016477
15	-4.842612	0.882280	0.580248
16	-3.448934	0.871829	0.599169
17	-0.895008	2.103880	-0.233674
18	5.149615	0.108191	-0.064104
19	5.714171	-1.181423	0.133964
20	4.026452	2.342853	-0.400415

21	1.549742	2.774168	-0.419119
22	3.241334	-1.848932	0.286004
23	-1.153731	-2.361047	0.458087
24	-2.904738	1.691016	1.051870
25	-5.376231	1.712861	1.034891
26	-6.639483	-0.146228	-0.031274
27	-5.396959	-2.026341	-1.090588
28	-2.929581	-2.035649	-1.088660
29	6.795514	-1.042224	0.094391
30	5.434582	-1.594077	1.111620
31	5.406688	-1.878067	-0.656288

Lebenslauf

Persönliche Daten

Name: Hans-Georg Degen
Geburtsdatum: 08.10.1972
Geburtsort: Darmstadt
Staatsangehörigkeit: deutsch

Ausbildung

Deutschland:

08/1979 – 06/1983 Grundschule: Wingertsberg - Schule, Lorsch

08/1983 – 06/1988 Goethe - Gymnasium, Bensheim
bis inklusive der 9. Klasse

USA:

USA Aufenthalt aufgrund einer Firmendelegation der Eltern

09/1988 – 05/1990 Randolph High School, Randolph, New Jersey
Abschluss: High-School-Diploma

09/1990 – 05/1992 Tufts University, College of Liberal Arts
Medford, Massachusetts
Schwerpunkte: Englisch, Chemie, Mathematik, Französisch

Deutschland:

05/1992 Anerkennung der Hochschulreife für alle Studienfächer
Gesamtnote: gut

11/1992 – 09/1997 Chemiestudium an der Universität Würzburg

09/1994 Vordiplom in Chemie, Gesamtnote: sehr gut (1.4)

02/1997 Diplomprüfung

02/1997 – 09/1997 Diplomarbeit unter Anleitung von Prof. Dr. W. Adam

Titel der Diplomarbeit:

„Regio- und Diastereoselektivität der katalytischen Oxidation chiraler Allylkohole mit Hexafluoracetonperhydrat“

09/1997 Diplom in Chemie, Gesamtnote: sehr gut (1.2)

seit 11/1997 Doktorarbeit im Arbeitskreis von Prof. Dr. W. Adam

Titel der Doktorarbeit:

„Asymmetrische Weitz-Scheffer-Epoxidierung mit optisch aktiven Hydroperoxiden oder Phasentransferkatalysatoren“

Praktika:

03/1994 – 04/1994	Fortgeschrittenen Praktikum am Fraunhofer Institut für Silicatiforschung, Würzburg
03/1996 – 04/1996	Praktikum am Laboratoire de Chimie Moléculaire et Thio-organique, ISMRA, Ecole Nationale Supérieure d'Ingénieur, Caen, Frankreich

Berufliche Tätigkeiten:

01/1992 – 04/1992	Tutor für Organische Chemie an der Tufts University, Medford, MA
05/1996 – 08/1996	Tutor für das Organisch - Chemische Grundpraktikum für Diplom-Chemie und Lehramt an der Universität Würzburg
05/1997 – 08/1997	
11/1997 – 05/1998	Wissenschaftlicher Mitarbeiter am Institut für Organische Chemie an der Universität Würzburg
10/2000 – 12/2001	
11/1997 – 02/1998	Betreuung von Studenten im Organisch - Chemischen Grundpraktikum an der Universität Würzburg

Auszeichnungen und Stipendien:

Herbst 1991	Dean's List an der Tufts University, Medford, MA, USA
03/1996 – 04/1996	Stipendium des Deutsch-Französischen Jugendwerks für einen zweimonatigen Auslandsaufenthalt
08/1997	Fakultätspreis der Fakultät für Chemie und Pharmazie an der Universität Würzburg
06/1998 – 09/2000	Doktorandenstipendium des Fonds der Chemischen Industrie

Würzburg, den

Hans-Georg Degen

Erklärung

Hiermit erkläre ich an Eides statt, dass ich die Dissertation „Asymmetrische Weitz-Scheffer-Epoxidierung mit optisch aktiven Hydroperoxiden oder Phasentransferkatalysatoren“ selbstständig angefertigt und keine anderen als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt habe.

Ich erkläre außerdem, dass diese Dissertation weder in gleicher noch in anderer Form bereits in einem anderen Prüfungsverfahren vorgelegen hat.

Ich habe früher außer den mit dem Zulassungsgesuch urkundlich vorgelegten Graden keine weiteren akademischen Grade erworben oder zu erwerben versucht.

Würzburg, den

(Hans-Georg Degen)