

**Arik Möller**

---

**Aus der Reihe: e-fellows.net stipendiaten-wissen**

e-fellows.net (Hrsg.)

Band 3028

## **Studien zur selektiven Photo-Deoxygenierung von Naturstoffen**

Masterarbeit

# BEI GRIN MACHT SICH IHR WISSEN BEZAHLT



- Wir veröffentlichen Ihre Hausarbeit, Bachelor- und Masterarbeit
- Ihr eigenes eBook und Buch - weltweit in allen wichtigen Shops
- Verdienen Sie an jedem Verkauf

Jetzt bei [www.GRIN.com](http://www.GRIN.com) hochladen  
und kostenlos publizieren



## **Bibliografische Information der Deutschen Nationalbibliothek:**

Die Deutsche Bibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über <http://dnb.d-nb.de/> abrufbar.

Dieses Werk sowie alle darin enthaltenen einzelnen Beiträge und Abbildungen sind urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung, die nicht ausdrücklich vom Urheberrechtsschutz zugelassen ist, bedarf der vorherigen Zustimmung des Verlanges. Das gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Bearbeitungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen, Auswertungen durch Datenbanken und für die Einspeicherung und Verarbeitung in elektronische Systeme. Alle Rechte, auch die des auszugsweisen Nachdrucks, der fotomechanischen Wiedergabe (einschließlich Mikrokopie) sowie der Auswertung durch Datenbanken oder ähnliche Einrichtungen, vorbehalten.

## **Impressum:**

Copyright © 2015 GRIN Verlag  
ISBN: 9783668884106

## **Dieses Buch bei GRIN:**

<https://www.grin.com/document/459884>

**Arik Möller**

**Aus der Reihe: e-fellows.net stipendiaten-wissen**

e-fellows.net (Hrsg.)

Band 3028

## **Studien zur selektiven Photo-Deoxygenierung von Naturstoffen**

## **GRIN - Your knowledge has value**

Der GRIN Verlag publiziert seit 1998 wissenschaftliche Arbeiten von Studenten, Hochschullehrern und anderen Akademikern als eBook und gedrucktes Buch. Die Verlagswebsite [www.grin.com](http://www.grin.com) ist die ideale Plattform zur Veröffentlichung von Hausarbeiten, Abschlussarbeiten, wissenschaftlichen Aufsätzen, Dissertationen und Fachbüchern.

### **Besuchen Sie uns im Internet:**

<http://www.grin.com/>

<http://www.facebook.com/grincom>

[http://www.twitter.com/grin\\_com](http://www.twitter.com/grin_com)

# **„Studien zur selektiven Photo- Deoxygenierung von Naturstoffen“**

## **Masterthesis**

zur Erlangung des akademischen Grades  
Master of Science (M. Sc.) Chemie

Bergische Universität Wuppertal

Fachbereich C – Fachgruppe Chemie

Organische Chemie

vorgelegt von Arik Lennart Möller

Wuppertal, Juli 2015

## Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Prof. Dr. Stefan Kirsch für die Aufnahme in seine Arbeitsgruppe, die interessante Thematik der Master-Thesis und die fachlich und menschlich sehr angenehme Betreuung während der Anfertigung dieser Arbeit.

Prof. Dr. Jürgen Scherkenbeck danke ich für die Übernahme der Zweitkorrektur meiner Thesis.

Desweiteren gilt mein Dank den Doktoranden, Masteranden und Mitarbeitern der Arbeitsgruppe Kirsch. Meinem Laborkollegen Florian Huber gibt dieser Dank im besonderen Maße für seine fachliche Unterstützung sowohl während der praktischen Laborarbeit als auch während des Schreibprozesses. Auch meiner Laborkollegin My Linh Tong sei an dieser Stelle für die angenehme Arbeitsatmosphäre gedankt. Ein großes Dankeschön auch an Hellmuth Erhardt, Andreas Häring und Florian Huber für die Vorkorrektur meiner Arbeit. Euch allen und auch Angela Bredenkamp, Michael Wegener, Christian Wagner, Martin Jübermann, Kristina Holzschneider, Svenja Schlempp, Torsten Cellnik, Phillip Biallas und Julian Vollrodt möchte ich für die herzliche Aufnahme in die Arbeitsgruppe und die gute Zusammenarbeit danken.

Ein weiterer Dank gilt Dr. Andreas Kotthaus und Dr. Markus Roggel für die fachliche Unterstützung. Simone Bettinger, Ilka Polanz, Jürgen Dönecke und Andreas Siebert möchte ich für die Aufnahme diverser analytischer Daten danken. Vielen Dank auch an Christine Schneiderei.

Selbstverständlich möchte ich auch meiner Familie und meinen Freunden danken. Ohne eure Unterstützung und euren Rückhalt wäre dieses ganze Studium niemals möglich gewesen. Vielen, vielen Dank!

## Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Einleitung</b> .....	1
1.1	Photo-Deoxygenierung von Alkohol-Funktionen.....	2
1.2	Selektive Funktionalisierung von Alkohol-Funktionen.....	8
1.3	Anwendung der selektiven Photo-Deoxygenierung .....	9
<b>2</b>	<b>Zielsetzung</b> .....	11
<b>3</b>	<b>Ergebnisse und Diskussion</b> .....	13
3.1	Methodenentwicklung Photo-Deoxygenierung.....	13
3.1.1	Synthese der Ausgangsverbindungen .....	13
3.1.2	Photo-Deoxygenierungsexperimente.....	20
3.1.3	Übersicht der Ergebnisse .....	37
3.2	Selektive Funktionalisierung von Ouabagenin .....	37
3.2.1	Synthese der Ausgangsverbindungen .....	37
3.2.2	Peptid-Screening.....	43
3.2.3	Übersicht der Ergebnisse .....	54
3.2.4	Anwendung der Ergebnisse – Reaktion im präparativen Maßstab.....	55
3.3	Selektive Photo-Deoxygenierung von Ouabagenin.....	55
<b>4</b>	<b>Zusammenfassung</b> .....	60
<b>5</b>	<b>Summary</b> .....	62
<b>6</b>	<b>Ausblick</b> .....	64
<b>7</b>	<b>Experimenteller Teil</b> .....	69
7.1	Allgemeine Methoden.....	69
7.2	Synthesevorschriften.....	72
<b>8</b>	<b>Liste der verwendeten Symbole und Abkürzungen</b> .....	105
<b>9</b>	<b>Abbildungs- und Tabellenverzeichnis</b> .....	107
<b>10</b>	<b>Literaturverzeichnis</b> .....	110
<b>11</b>	<b>Anhang</b> .....	114

# 1 Einleitung

Auf der Suche nach immer neuen Substanzen mit ungekannten Eigenschaften und Anwendungsgebieten gibt es neben der Totalsynthese auch die Möglichkeit, bereits in der Natur vorhandene Verbindungen zu modifizieren. Die Umwandlung komplexer, in der Natur vorkommender Moleküle in unnatürliche Derivate mittels Semisynthese oder biomimetischer Synthese bietet in puncto Bandbreite der Ausgangsverbindungen, Verkürzung der Reaktionssequenz und Einsparung von ökonomischen, ökologischen, technologischen sowie zeitlichen Ressourcen einzigartige Chancen.<sup>[1-4]</sup>

Im Allgemeinen zielen chemische Reaktionen auf eine Erhöhung der Komplexität des verwendeten Ausgangsmaterials ab. In diesem Zusammenhang stellen Defunktionalisierungen, die die Anzahl an funktionellen Gruppen in einem Molekül verringern, ein interessantes und selten verwendetes Konzept dar.<sup>[5]</sup> Speziell Deoxygenierungen zur reduktiven Entfernung von Alkohol-Funktionen bilden dabei aufgrund einer Vielzahl von Naturstoffen mit diesem Strukturmotiv den Ausgangspunkt für die Synthese einer Flut an unbekanntem Substanzen mit Potential für medizinische, materialwissenschaftliche oder andere Anwendungen.<sup>[6]</sup>

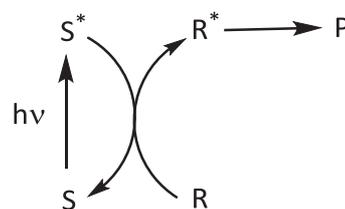
Ein Spezialfall des Reaktionstyps der Deoxygenierung bildet die Deoxygenierung durch elektromagnetische Strahlung. Vorteile einer Photo-Deoxygenierung stellen die vergleichsweise milden Reaktionsbedingungen sowie der Verzicht auf Metall-katalysierte Reaktionen und somit die Verwendung umweltfreundlicherer Verfahrensweisen dar. Im Vergleich zu anderen Deoxygenierungsmethoden, wie der Barton-McCombie-Deoxygenierung, der Markó-Lam-Deoxygenierung oder der Reduktion von Tosylaten, kann so auf die Verwendung von toxischen Verbindungen und erhöhten Temperaturen verzichtet werden.<sup>[7-9]</sup> Darüber hinaus steht sichtbares Licht als nachhaltige und erneuerbare Energiequelle kostenlos in quasi unbegrenztem Ausmaß zur Verfügung.

Sauerstoff-enthaltende funktionelle Gruppen finden sich ubiquitär in einer Vielzahl von zum Teil hochreaktiven und komplexen Naturstoffen. Aus diesem Grund bietet eine schonende und selektive Methode zur Entfernung einzelner Alkohol-Funktionen den Zugang zu bislang nicht synthetisierten und nicht synthetisierbaren Verbindungen.

Diese Strategie bietet die Möglichkeit, vergleichsweise kostengünstige, gleichzeitig jedoch vielfach funktionalisierte Naturstoffe z. B. aus den Klassen der Glycoside, Saccharide oder Polyole durch sukzessive und selektive Defunktionalisierung in auf diesem partialsynthetischem Wege leicht zugängliche, weniger funktionalisierte Derivate zu überführen, die auf totalsynthetischem Wege deutlich aufwändiger und teurer herzustellen wären.

## 1.1 Photo-Deoxygenierung von Alkohol-Funktionen

Photochemische Reaktionen erfolgen über elektronisch angeregte Zustände, die durch Absorption von Licht erreicht werden. Oftmals handelt es sich dabei um radikalische Reaktionen, die durch photoinduzierte Elektron-Transfer-Prozesse (PET) initiiert werden.<sup>[10]</sup> Die Elektronenverteilung und somit auch die chemischen Eigenschaften der angeregten Zustände unterscheiden sich dabei vom Grundzustand, was zu einer veränderten Reaktivität führen kann.<sup>[11]</sup> Die Aktivierung durch Lichteinstrahlung muss nicht notwendigerweise zu einer direkten Anregung des Reagenzes führen (Abb. 1). Viele photokatalytische Prozesse werden unter Verwendung eines Photokatalysators oder -sensibilisators **S** (z. B. ein Metallkomplex oder ein organischer Farbstoff) durchgeführt, der das Licht absorbiert und so in einen angeregten Zustand **S\*** übergeht. Dies führt dann zu einem Energietransfer zum Reagenz **R**. Eine besonders wichtige Rolle spielt das bei quantenchemisch „verbotenen“ Übergängen aus einem Singulett-Grundzustand in einen angeregten Triplett-Zustand, die über diesen Umweg per Intersystem Crossing (ISC) realisiert werden können, so dass es über den Zwischenzustand **R\*** zur Bildung des Produkts **P** kommen kann.<sup>[12]</sup>

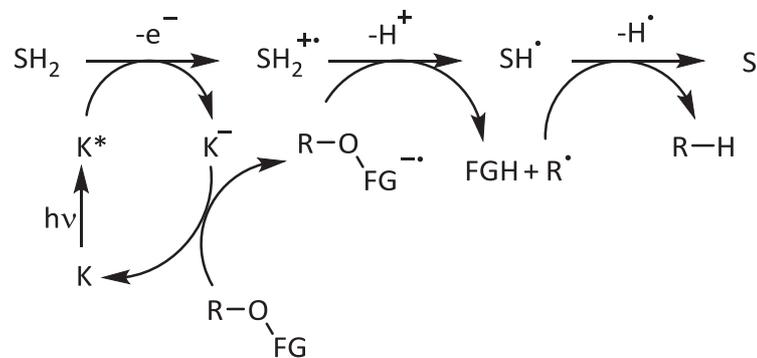


**Abb. 1:** Schema photochemischer Reaktionen mit Sensibilisator

Für den gebildeten angeregten Zustand oder das Radikal gibt es vielfältige Möglichkeiten für Folgereaktionen. Einen Spezialfall einer katalytischen, photochemischen Reaktion stellt dabei die Photoredoxkatalyse dar. Sie beruht darauf, dass ein angeregter Zustand leichter

reduzierbar oder oxidierbar ist als der zugehörige Grundzustand, so dass der Photokatalysator **K** als Elektronendonator oder -akzeptor dienen kann.

Eine Photo-Deoxygenierung als Reduktion beinhaltet eine Elektronenübertragung des Katalysators auf das Substrat (Abb. 2). In einem vorgelagerten Schritt wird zunächst der photochemisch angeregte Katalysator durch den Sensibilisator in seine reduzierte Form überführt. Im Rahmen des Katalysezyklus erfolgt die Übertragung des Elektrons auf die funktionalisierte Alkoholgruppe. Das so generierte Radikalanion fragmentiert in weiteren Schritten mittels Protonierung durch den Sensitizer zum gewünschten Radikal, welches unter Bildung des Produkts ein Wasserstoff-Atom von einem Sensitizer-Molekül abstrahiert. Dem reduzierten Produkt steht in der Netto-Reaktion der oxidierte Sensitizer gegenüber.<sup>[13]</sup>

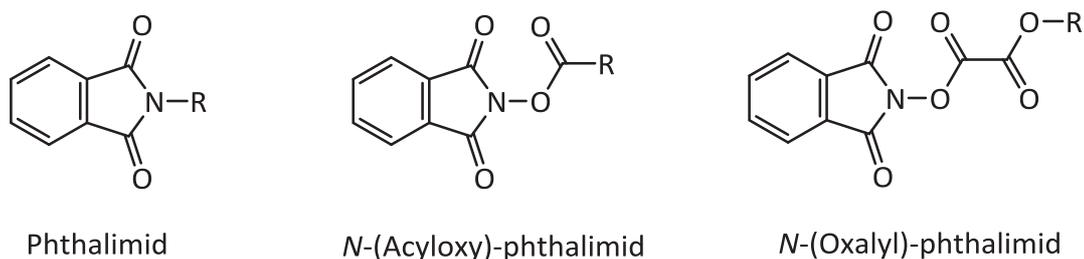


**Abb. 2:** Schema photochemischer Deoxygenierungen mit Photokatalysator

Bei Photo-Deoxygenierungen handelt es sich fast ausnahmslos zwangsläufig um einen zweistufigen Reaktionstyp, da die Photolyse einer Kohlenstoff-Sauerstoff-Einfachbindung mit einer mittleren Bindungsenthalpie von  $358 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$  Licht im Wellenlängenbereich unterhalb von  $335 \text{ nm}$  erfordern würde. Diese UV-Strahlung würde jedoch aufgrund der sehr ähnlichen mittleren Bindungsenthalpie einer Kohlenstoff-Kohlenstoff-Einfachbindung von  $346 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$  zur Zerstörung des organischen Moleküls führen.<sup>[14]</sup> Dementsprechend erfolgt im ersten Schritt der Photo-Deoxygenierung eine – im Idealfall selektive – Funktionalisierung und Aktivierung einer Alkoholfunktion und somit die Änderung der Bindungsenthalpie genau dieser Kohlenstoff-Sauerstoff-Bindung. Im zweiten Schritt erfolgt dann die eigentliche Photo-Deoxygenierung unter Verwendung von Photokatalysatoren oder Photosensibilisatoren.<sup>[15,16]</sup>

Durch gezielte Derivatisierung der Alkoholfunktion besteht die Möglichkeit, im Rahmen der Photoredoxkatalyse reduktionslabile Schutzgruppen zu verwenden, die durch Ein-Elektronen-Übertragung abgespalten werden können.

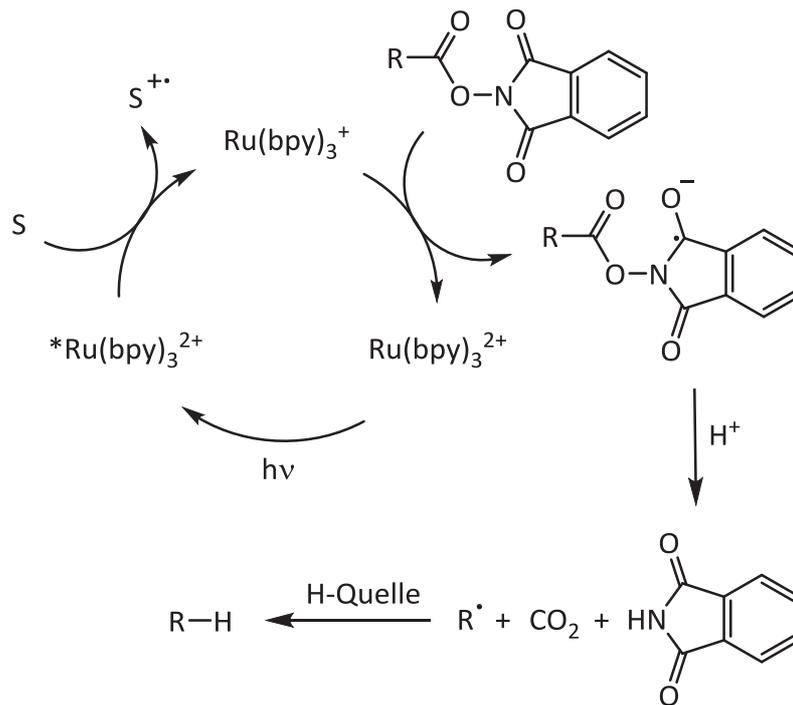
Eine Substanzklasse, die als photolabile Gruppen zur Deoxygenierung Verwendung findet, stellen Phthalimide dar (Abb. 3). Diese wurden unter Bestrahlung bereits vielfach in inter- oder intramolekularen Ein-Elektronen-Transfer-Reaktionen (SET) verwendet.<sup>[17,18]</sup> Bei Verwendung von Photokatalysatoren wie  $\text{Ru}(\text{bpy})_3^{2+}$  eignet sich sichtbares Licht dazu, photoinduzierte Elektron-Transfer-Prozesse wie z. B. Redoxfragmentierungen auszulösen.<sup>[19,20]</sup>



**Abb. 3:** Verschiedene Klassen von Phthalimiden für Photoredox-Reaktionen

Der Vorteil dieser Gruppe besteht in der Stabilität gegenüber vielen Reaktionsbedingungen, gleichzeitig jedoch der Suszeptibilität gegenüber Ein-Elektronen-Reduktionen unter Bindungsspaltung und somit Freisetzung von Alkylradikalen. Im Speziellen eignen sich hierfür *N*-(Acyloxy)-phthalimide, da es hierbei zusätzlich zu einer thermodynamisch günstigen Decarboxylierung kommt (Abb. 4).<sup>[15,19]</sup>

Der durch sichtbares Licht angeregte Photokatalysator wird in einem ersten Schritt reduziert (SET). Dieser Schritt erfolgt durch den Photosensitizer oder ein Additiv, was zum Entstehen einer stabilisierten, radikalischen Sensitizer-Verbindung führt. Dabei wird das starke Reduktionsmittel  $\text{Ru}(\text{bpy})_3^{3+}$  gebildet. In einem zweiten Schritt erfolgt die Reduktion des substituierten Phthalimids unter Rückbildung des Katalysators. Das dadurch generierte Radikal-Anion fragmentiert bei Protonierung durch homolytische Spaltung der Kohlenstoff-Sauerstoff-Bindung unter Bildung von Phthalimid, Kohlenstoffdioxid und eines Alkylradikals. Dieses kann nun durch eine Wasserstoffquelle, z. B. eine Sensitizer-Species oder ein Lösungsmittel, unter Bildung der entsprechenden Alkyl-Verbindung abgefangen werden.<sup>[10,15]</sup>



**Abb. 4:** Schema photokatalysierter Fragmentierungen von *N*-(Acyloxy)-phthalimiden<sup>[15]</sup>

In einem kürzlich veröffentlichten Bericht der Arbeitsgruppe *Overman* wird die Photoredox-katalysierte Fragmentierung von *N*-(Oxalyl)-phthalimiden beschrieben, die analog zu den *N*-(Acyloxy)-phthalimiden unter Abspaltung von zwei Molekülen Kohlenstoffdioxid erfolgt.<sup>[21,22]</sup> Dies ermöglicht den Einsatz von Alkoholen in Photo-Deoxygenierungsreaktionen, da diese bei Reaktion mit Phthalimiden in Photoreaktionen zu Aldehyden oxidiert würden bzw. nicht mit *N*-(Acyloxy)-phthalimiden zur Reaktion gebracht werden können.<sup>[15]</sup> Allerdings besitzt diese Verbindungsklasse eine vergleichsweise geringe Stabilität, so dass die Verbindungen z. B. nicht chromatographisch gereinigt werden können.<sup>[21]</sup>

Eine weitere Substanzklasse, die als photolabile Gruppe zur Deoxygenierung Verwendung findet, sind Benzoate und substituierte Benzoate (Abb. 5). Bei Verwendung von Photosensitizern wie 9-Methylcarbazol (Abb. 8) eignet sich ultraviolettes Licht dazu, photoinduzierte Elektron-Transfer-Prozesse auszulösen.<sup>[23-35]</sup> Für spezielle Systeme wie Trifluormethyl-substituierte Benzoate sind auch Reaktionen mit Photokatalysatoren und sichtbarem Licht untersucht worden.<sup>[16]</sup>