



Additionsreaktionen an C=N- Doppelbindungen

**Konzepte für die stereoselektive Knüpfung von C-P-
Bindungen sowie ein neuer Zugang zu PNA-Monomeren *via*
Multikomponentenreaktion**

Vom Fachbereich Chemie der Universität Oldenburg
zur Erlangung des Grades eines
Doktors der Naturwissenschaften
angenommene Dissertation

von

Dipl.-Chem. Imre Schlemminger
geboren am 6. November 1970 in Varel

Oldenburg, im Juli 2000

Erstreferent: Prof. Dr. Jürgen Martens
Korreferent: Prof. Dr. Peter Köll
Tag der Disputation: 30. August 2000

Berichte aus der Chemie

Imre Schlemminger

Additionsreaktionen an C=N-Doppelbindungen

Konzepte für die stereoselektive Knüpfung
von C-P-Bindungen sowie ein neuer Zugang zu
PNA-Monomeren *via* Multikomponentenreaktion

Shaker Verlag
Aachen 2000

Die Deutsche Bibliothek - CIP-Einheitsaufnahme

Schlemminger, Imre:

Additionsreaktionen an C=N-Doppelbindungen : Konzepte für die stereoselektive Knüpfung von C-P-Bindungen sowie ein neuer Zugang zu PNA-Monomeren *via* Multikomponentenreaktion / Imre Schlemminger.

Aachen : Shaker, 2000

(Berichte aus der Chemie)

Zugl.: Oldenburg, Univ., Diss., 2000

ISBN 3-8265-8052-4

Copyright Shaker Verlag 2000

Alle Rechte, auch das des auszugsweisen Nachdruckes, der auszugsweisen oder vollständigen Wiedergabe, der Speicherung in Datenverarbeitungsanlagen und der Übersetzung, vorbehalten.

Printed in Germany.

ISBN 3-8265-8052-4

ISSN 0945-070X

Shaker Verlag GmbH • Postfach 1290 • 52013 Aachen

Telefon: 02407 / 95 96 - 0 • Telefax: 02407 / 95 96 - 9

Internet: www.shaker.de • eMail: info@shaker.de

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit von März 1997 bis Juli 2000 unter der Anleitung von Herrn Prof. Dr. Jürgen Martens in der Abteilung Organische Chemie der Universität Oldenburg angefertigt.

Herrn Prof. Dr. Jürgen Martens danke ich ganz besonders dafür, daß er mir die Möglichkeit eröffnet hat, diese Dissertation in seiner Arbeitsgruppe zu erstellen. Ihm gilt mein Dank für die interessante Themenstellung und für seine ständige Bereitschaft, mich und meine Arbeit in jeder Hinsicht zu unterstützen.

Herrn Prof. Dr. Peter Köll danke ich herzlich für die freundliche Übernahme des Korreferats.

Bei meinen Kollegen im Arbeitskreis bedanke ich mich für die stete Hilfsbereitschaft und die angenehme Atmosphäre. Dies gilt in besonderer Weise für die exzellente Zusammenarbeit und den inspirierenden Austausch mit meinen Kollegen Dr. Wolfgang Maison und Dipl.-Chem. Ole Westerhoff, an deren Gesellschaft in unserem gemeinsamen Labor ich gerne zurückdenke. Aus dieser fruchtbaren Zusammenarbeit resultierte unter anderem zusammen mit Prof. Dr. Jürgen Martens eine Patent-Anmeldung auf dem Gebiet der Oligonucleotid-Chemie.

Herrn Prof. Masakatsu Shibasaki und seinem Arbeitskreis sowie Herrn Dr. Harald Gröger gilt mein besonderer Dank für die Überlassung von Chemikalien und die tolle Zusammenarbeit auf dem Gebiet der enantioselektiven Katalyse.

Herrn Dipl.-Chem. Andreas Willecke danke ich für seine wertvolle Hilfe bei den NOESY-Untersuchungen sowie der Durchführung und Interpretation der Moleküldynamik-Simulation.

Herrn Dr. Rainer Koch danke ich für seine kompetente Unterstützung bei allen Problemen der Modellierung.

Herrn Dr. Arne Lützen gilt mein Dank für seine unkomplizierte Hilfe durch zahlreiche NMR-spektroskopische Untersuchungen.

Herrn Dipl.-Chem. Wolfgang Saak, Herrn Dipl.-Ing. Detlev Hase, Herrn Dipl.-Ing. Heinz Plate, Frau Dipl.-Ing. Martina Ehmen, Frau Marlies Rundshagen und Herrn Dieter Neemeyer danke ich für die vielfältige Analytik, ohne die diese Arbeit nicht möglich gewesen wäre.

Für die (nicht nur) finanzielle Förderung danke ich neben dem Land Niedersachsen besonders der *Studienstiftung des deutschen Volkes* und der *Heinz Neumüller Stiftung*. Abschließend gilt mein Dank der DFG für die Unterstützung des Projekts Ma 1130/5 in dessen Rahmen ein Teil der vorliegenden Dissertation entstand.

*»THE UNDERLYING PHYSICAL LAWS NECESSARY FOR THE
MATHEMATICAL THEORY OF A LARGE PART OF PHYSICS AND THE
WHOLE OF CHEMISTRY ARE THUS COMPLETELY KNOWN, AND THE
DIFFICULTY IS ONLY THAT THE EXACT APPLICATION OF THESE
LAWS LEADS TO EQUATIONS MUCH TOO COMPLICATED
TO BE SOLUBLE.«*

P. A. M. DIRAC, 1929

Publikationsliste[‡]

Zeitschriftenbeiträge:

1. Wolfgang Maison, Imre Schlemminger, Ole Westerhoff, Jürgen Martens: Modified PNAs: a simple method for the synthesis of monomeric building blocks, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1999**, *9*, 581 – 584.
2. Wolfgang Maison, Marc Kosten, Audrey Charpy, Jürgen Kintscher-Langenhagen, Imre Schlemminger, Arne Lützen, Ole Westerhoff, Jürgen Martens: The synthesis of novel cyclic β -amino acids as intermediates for the preparation of bicyclic β -lactams, *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 2433 – 2441.
3. Wolfgang Maison, Arne Lützen, Marc Kosten, Imre Schlemminger, Ole Westerhoff, Jürgen Martens: Synthesis of novel pipercolic acid derivatives: a multicomponent approach from 3,4,5,6-tetrahydropyridines, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1999**, *23*, 3515 – 3525.
4. Wolfgang Maison, Imre Schlemminger, Ole Westerhoff, Jürgen Martens: Multicomponent synthesis of novel amino acid-nucleobase chimeras: a versatile approach to PNA-monomers, *Bioorg. Med. Chem.* **2000**, *8*, 1343 – 1360.
5. Imre Schlemminger, Yoshinobu Saida, Harald Gröger, Wolfgang Maison, Nathalie Durot, Hiroaki Sasai, Masakatsu Shibasaki, Jürgen Martens: Concept of improved rigidity: how to make enantioselective hydrophosphonylation of cyclic imines catalyzed by chiral heterobimetallic lanthanoid complexes almost perfect, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 4818 – 4825.
6. Wolfgang Maison, Arne Lützen, Marc Kosten, Imre Schlemminger, Ole Westerhoff, Wolfgang Saak, Jürgen Martens: Multicomponent synthesis of tripeptides containing pipercolic acid derivatives: selective induction of *cis*- and *trans*-imide bonds into peptide backbones, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2000**, *24*, 1867 – 1871.
7. Imre Schlemminger, Hans-Hermann Janknecht, Wolfgang Maison, Wolfgang Saak, Jürgen Martens: Synthesis of the first enantiomeric pure 3-thiazolines *via* Asinger reaction, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 7289 – 7292.
8. Imre Schlemminger, Arne Lützen, Andreas Willecke, Wolfgang Maison, Rainer Koch, Wolfgang Saak, Jürgen Martens: Highly diastereoselective hydrophosphonylation of cyclic imines using BINOL as source of chirality, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 7285 – 7288.

Patent:

Wolfgang Maison, Imre Schlemminger, Ole Westerhoff, Harald Gröger, Jürgen Martens: Precursors for PNA-monomers, Priorität: 10.07.98, PCT Int. Appl. WO 00 / 02864, **2000**.

[‡] Weitere Ergebnisse insbesondere der diastereoselektiven Hydrophosphonylierung sind zur Veröffentlichung vorgesehen.

Inhalt

Inhalt	i
Tabellen	iv
Abbildungen	vi
1. EINLEITUNG	1
2. STEREOSELEKTIVE KNÜPFUNG VON C-P-BINDUNGEN	3
2.1 Warum ist die stereoselektive Hydrophosphonylierung von Iminen von Interesse?	3
2.2 Darstellung von 3-Thiazolinen: Die ASINGER-Reaktion	6
2.2.1 Das erste isomerenreine 3-Thiazolin über die ASINGER-Reaktion	9
2.3 Konzepte der stereoselektiven Hydrophosphonylierung von 3-Thiazolinen	16
2.4 Literaturübersicht zur Darstellung (schwefelhaltiger) α-Aminophosphonsäuren	19
2.5 Diastereoselektive Phosphitaddition an 3-Thiazoline	23
2.5.1 Diastereoselektive Hydrophosphonylierung chiraler 3-Thiazoline mit achiralen Phosphiten	24
C-2-Induktion: diastereoselektive Reaktion oder Epimerisierungsprodukt?	27
'Szenario 2 oder 3': NMR-Überwachung	34
2.5.1.1 Relative Konfiguration und die Hochfeld-Regel	37
2.5.1.2 Die Suche nach dem Mechanismus: eine computerchemische Betrachtung	46
Edukte und Produkt der Phosphitaddition: Wahl der Methode	46
Verlauf der Phosphitaddition	56
2.5.2 Diastereoselektive Hydrophosphonylierung achiraler 3-Thiazoline mit chiralen Phosphiten	64
2.6 Enantioselektive Phosphitaddition an 3-Thiazoline	68
2.6.1 Enantioselektive Hydrophosphonylierung mit dem SHARPLESS-Katalysator	68
Der Katalysezyklus	71

Die aktive Katalysatorspezies	72
2.6.2 Enantioselektive Hydrophosphonylierung mit einem Yb-haltigen Mehrzentren-Katalysator	75
Chemzyme – der Natur auf die Finger geschaut	75
Einfluß des Substitutionsmusters auf die enantioselektive Hydrophosphonylierung	77
Einfluß der Katalysatorkonzentration auf die enantioselektive Hydrophosphonylierung	79
Einfluß der Konzentration des Phosphits auf die enantioselektive Hydrophosphonylierung	81
Warum eignen sich cyclische Phosphite besser? – Eine mechanistische Deutung	82
Weitere Anmerkungen zum Mechanismus	85
3. PNA-MONOMERE ÜBER UGI-MULTIKOMPONENTEN-KONDENSATION: EINE UNIVERSELLE METHODE?	88
3.1 Was ist PNA und was soll PNA bewirken?	88
3.2 Bekannte Konzepte zur Synthese von PNA und ihrer Monomere	96
3.3 Einfaches Verfahren zur Darstellung von PNA – Monomeren über die UGI-Reaktion	99
Wie kann die UGI-Reaktion PNA-Monomere hervorbringen? Vorüberlegungen	100
Vorbereitung: Auf der Suche nach einem geeigneten Isocyanid – Synthese und Eigenschaften	103
3.3.1 Einfache Multikomponenten-Kondensation nach UGI zu den vollgeschützten PNA-Monomeren	104
3.3.2 Regioselektive Spaltung sekundärer Amide – Freisetzung der PNA-Monomere	112
3.3.3 Stereochemische Aspekte vollgeschützter PNA-Monomere – Diastereoselektivität, Rotamere und MD-Simulation	120
Diastereoselektive Aspekte der UGI-Reaktion	120
Rotamerenbetrachtung	125
Wasserstoffbrücken	129

Moleküldynamik: MD-Simulation	130
4. ZUSAMMENFASSUNG UND AUSBLICK	134
5. EXPERIMENTELLER TEIL	139
5.1 Allgemeine Verfahren	139
5.2 Darstellung von Ausgangsverbindungen	143
5.3 Darstellung der 3-Thiazoline	145
5.3.1 UGI-Reaktion mit dem isomerenreinen Thiazolin 3a	149
5.4 Darstellung von Phosphorigsäurediestern	151
5.5 Diastereoselektive Addition achiraler Phosphite an chirale 3-Thiazoline	153
5.6 Diastereoselektive Addition chiraler Phosphite an achirale 3-Thiazoline	174
5.7 Enantioselektive Phosphitaddition	179
5.7.1 Darstellung der Racemate	179
5.7.2 Enantioselektive Verfahren der Phosphitaddition	191
5.8 Darstellung von PNA-Monomeren <i>via</i> UGI-Reaktion und alkalische Hydrolyse	196
5.8.1 Darstellung vollgeschützter PNA-Monomere <i>via</i> UGI-Reaktion	199
5.8.2 Alkalische Hydrolyse von UGI-Addukten zu PNA-Monomeren und deren Vorstufen	243
6. ANHANG	248
6.1 NMR-Überwachung der diastereoselektiven Phosphitaddition	248
6.2 Semiempirische Betrachtung der BF₃-katalysierten Hydrophosphonylierung	259
6.3 Röntgenstrukturanalysen	264
Datensammlung und -reduktion	264
Strukturauflösung und -verfeinerung	264
7. REFERENZEN UND ANMERKUNGEN	276

Tabellen

Tab. 2.1: Dargestellte 3-Thiazoline	7
Tab. 2.2: Ausgewählte analytische Daten der C-2-epimeren 3-Thiazoline 3a und 3b	13
Tab. 2.3: Hydrophosphonylierung C-5-chiraler 3-Thiazoline (vgl. Abb. 2.15)	25
Tab. 2.4: Hydrophosphonylierung C-2-chiraler 3-Thiazoline (vgl. Abb. 2.15)	25
Tab. 2.5: Hydrophosphonylierung unter Variation des Phosphits (vgl. Abb. 2.15)	30
Tab. 2.6: Gegenüberstellung ausgewählter Daten der optimierten (PM3, $\epsilon = 4.81$) Diastereomere von 5i und ausgewählter NMR-Daten von 5i in CDCl_3	38
Tab. 2.7: Ausgewählte NMR-Daten von 5b in CDCl_3	38
Tab. 2.8: Differenzen der chemischen Verschiebungen ($\Delta\delta$) der <i>cis</i> - und <i>trans</i> -Isomere in CDCl_3 bei 300 K	44
Tab. 2.9: Differenzen der chemischen Verschiebungen ($\Delta\delta$) der <i>cis</i> - und <i>trans</i> -Isomere von 5b und 5q .	44
Tab. 2.10: Relative Energien der Tautomere und Konformere von 4h	48
Tab. 2.11: Ausgewählte Bindungslängen und Partialladungen der nach HF / 6-31G** optimierten Formen des Phosphits 4h	50
Tab. 2.12: Relative Energien und die zugehörige B-N-Distanz des Komplexes aus dem 3-Thiazolin 2h und BF_3	51
Tab. 2.13: Einfluß der Koordination von BF_3 auf das 3-Thiazolin 2h laut experimenteller und berechneter NMR-Verschiebungen.	52
Tab. 2.14: Relative Energien der Diastereomere und Konformere von 5b	54
Tab. 2.15: Relative Energien des berechneten Mechanismus (HF / 6-31G**)	61
Tab. 2.16: Hydrophosphonylierung achiraler 3-Thiazoline mit chiralen Phosphiten	65
Tab. 2.17: Racemische (Weg A) und enantioselektive (Weg B) Hydrophosphonylierung	69
Tab. 2.18: Enantioselektive ((<i>S</i>)-YbPB) Hydrophosphonylierung (THF / Toluol (1 : 7), 50 °C, 48 h, 5 Äquivalente Phosphit, 20 mol % (<i>S</i>)-YbPB)	77
Tab. 2.19: Abhängigkeit der enantioselektiven ((<i>S</i>)-YbPB) Hydrophosphonylierung von der Katalysatorkonzentration (THF / Toluol (1 : 7), 50 °C, 48 h, 5 Äquivalente 4h , Aufarbeitung nach Variante B)	79
Tab. 2.20: Abhängigkeit der enantioselektiven ((<i>S</i>)-YbPB) Hydrophosphonylierung von der Phosphitkonzentration (THF / Toluol (1 : 7), 50 °C, 48 h, 2.5 mol % (<i>S</i>)-YbPB, Aufarbeitung nach Variante B)	81
Tab. 3.1: Darstellung vollgeschützter PNA-Monomere 13 mit Glycin-Einheit	105
Tab. 3.2: Synthese vollgeschützter PNA-Monomere mit substituierten Aminosäure-	

Einheiten	108
Tab. 3.3: Synthese vollgeschützter nucleobaselooser Monomere	111
Tab. 3.4: Darstellung der PNA-Monomere 21 mit Glycin-Einheit durch alkalische Hydrolyse	113
Tab. 3.5: Versuche der alkalischen Hydrolyse vollgeschützter PNA-Monomere mit substituierter Aminosäure-Einheit	115
Tab. 3.6: Diastereoselektive Synthese vollgeschützter PNA-Monomere	121
Tab. 3.7: Rotamerenverhältnisse ausgewählter vollgeschützter PNA-Monomere	128
Tab. 3.8: Temperaturgradienten $\Delta\delta \cdot T^{-1}$ der NH-Signale des vollgeschützten PNA-Monomers 13a (vgl. Abb. 3.27)	129
Tab. 5.1: Ti-katalysierte Phosphitaddition nach AAV 4 (Rohprodukte ^{a)})	191
Tab. 5.2: (<i>S</i>)-YbPB katalysierte Phosphitaddition nach AAV 5 (isolierte Produkte)	194
Tab. 6.1: Übersicht über den nach AM1 berechneten Mechanismus	259
Tab. 6.2: Übersicht über den nach MNDO/d berechneten Mechanismus	260
Tab. 6.3: Relative Energien des berechneten Mechanismus (AM1)	261
Tab. 6.4: Relative Energien des berechneten Mechanismus (MNDO/d)	262
Tab. 6.5: Ausgewählte Bindungslängen berechneter Strukturen der Phosphitaddition	263
Tab. 6.6: Kristalldaten von 3a	265
Tab. 6.7: Atomkoordinaten ($\cdot 10^4$) und äquivalente isotrope Auslenkparameter ($\text{Å}^2 \cdot 10^3$) für 3a	266
Tab. 6.8: Kristalldaten von <i>trans</i> - 5s	267
Tab. 6.9: Atomkoordinaten ($\cdot 10^4$) und äquivalente isotrope Auslenkparameter ($\text{Å}^2 \cdot 10^3$) für <i>trans</i> - 5s	268
Tab. 6.10: Kristalldaten von (<i>aR</i> *, <i>4R</i> *)- 6a	270
Tab. 6.11: Atomkoordinaten ($\cdot 10^4$) und äquivalente isotrope Auslenkparameter ($\text{Å}^2 \cdot 10^3$) für (<i>aR</i> *, <i>4R</i> *)- 6a	271
Tab. 6.12: Kristalldaten von 17d	273
Tab. 6.13: Atomkoordinaten ($\cdot 10^4$) und äquivalente isotrope Auslenkparameter ($\text{Å}^2 \cdot 10^3$) für 17d	274

Abbildungen

Abb. 2.1: α -Aminosäuren A , deren Phosphoranaloga B und dazu isostere Übergangszustände C von Additions-Eliminierungs-Reaktionen mit A (X = O, NH, S usw.)	3
Abb. 2.2: Diastereomere Formen der <i>N</i> -(<i>L</i> -Alanyl)-1-aminoethylphosphonsäure	4
Abb. 2.3: Schema der modifizierten ASINGER-Reaktion (Anmerkung zur Numerierung)	6
Abb. 2.4: Darstellung des C-2-verbrückten 3-Thiazolins 2o	7
Abb. 2.5: Selbstkondensation als Konkurrenzreaktion bei der ASINGER-Reaktion	8
Abb. 2.6: Synthese des diastereomeren- und enantiomerenreinen 3-Thiazolins 3a	10
Abb. 2.7: C-2-Diastereomere von 3 mit PM3 minimiert	11
Abb. 2.8: Röntgenstruktur des 3-Thiazolins 3a	12
Abb. 2.9: Magnetischer Anisotropiekegel der C=N-Bindung bei 3a und 3b	13
Abb. 2.10: UGI-Reaktion mit dem 3-Thiazolin 3a	14
Abb. 2.11: Beispiele für günstige (häufige) Konformationen der <i>cis</i> - und <i>trans</i> -Isomere von 8 ; (der Übersichtlichkeit halber sind die Methylsubstituenten an C-5 weggelassen; siehe Abb. 2.10 für die Bedeutung von R ¹ und R ²)	15
Abb. 2.12: Transportwege chiraler Information bei der stereoselektiven Hydrophosphonylierung von 3-Thiazolinen (Auswahl)	17
Abb. 2.13: In der Literatur beschriebene Methoden zur Darstellung von α -Aminophosphonsäuren	19
Abb. 2.14: SCHÖLLKOPFS Phosphitaddition	23
Abb. 2.15: Allgemein formulierte Hydrophosphonylierung von 3-Thiazolinen	24
Abb. 2.16: Schematisierter Angriff von pro- <i>cis</i> und pro- <i>trans</i> auf C-2-chirale 3-Thiazoline (es ist jeweils nur ein Enantiomer von 2 und 5b dargestellt)	26
Abb. 2.17: Von KINTSCHER ET AL. postulierte Epimerisierung an C-2 am Beispiel von 5b (von 5b ist jeweils nur ein Enantiomer dargestellt)	28
Abb. 2.18: ¹ H-NMR-Magnetisierungstransfer-Spektren von 5b in CDBr ₃ bei verschiedenen Temperaturen	28
Abb. 2.19: Darstellung von 5s	31
Abb. 2.20: Röntgenstruktur von <i>trans</i> - 5s	32
Abb. 2.21: Wechselwirkung des Thiazolidinylphosphonats 5b mit BF ₃ am Beispiel eines Enantiomers der <i>cis</i> -Diastereomere	35
Abb. 2.22: Semiempirisch optimierte (PM3, $\epsilon = 4.81$) Diastereomere von 5i	37
Abb. 2.23: Mittels NOE-Daten konstruierte Diastereomere von 5d (A) und 5b (B und C) und ausgewählte NOE-Kontakte	39

Abb. 2.24: Begünstigung eines $n_{\text{O}}-\sigma^*_{\text{P}=\text{O}}$ anomeren Effekts durch eine intramolekulare Wasserstoffbrücke	40
Abb. 2.25: Hochfeld-Regel zur Unterscheidung axialer und äquatorialer Positionen	41
Abb. 2.26: Beispiele für günstige (häufige) Konformationen der <i>cis</i> - und <i>trans</i> -Isomere von 5b .	43
Abb. 2.27: Darstellung von 5b über die BF_3 -katalysierte Phosphitaddition	46
Abb. 2.28: Konformere und tautomere Formen des Phosphits 4h	47
Abb. 2.29: Optimierung des Phosphits 4h mit verschiedenen Methoden	49
Abb. 2.30: Komplexierung des 3-Thiazolins 2h durch BF_3	50
Abb. 2.31: Behandlung des Komplexes des Thiazolins 2b mit BF_3 mit verschiedenen Methoden	51
Abb. 2.32: Diastereomere und Konformere des Thiazolidinylphosphonats 5b	53
Abb. 2.33: Relative Stabilitäten des Additionsprodukts 5b nach verschiedenen Methoden	55
Abb. 2.34: <i>Ab initio</i> (HF / 6-31G**) Modellierung von <i>cis</i> - und <i>trans</i> - 5b -K1	55
Abb. 2.35: Berechneter Reaktionsmechanismus der Bildung des <i>trans</i> -Diastereomers von 5b (nur ein Enantiomer dargestellt); entsprechendes gilt für die Bildung von <i>cis</i> - 5b	57
Abb. 2.36: <i>Ab initio</i> (HF / 6-31G**) Modellierung der BF_3 -katalysierten Phosphitaddition an einem vereinfachten System (Mechanismus)	59
Abb. 2.37: <i>Ab initio</i> (HF / 6-31G**) Modellierung der BF_3 -katalysierten Phosphitaddition an einem vereinfachten System (Energieprofil)	60
Abb. 2.38: Partielle <i>ab initio</i> (HF / 6-31G**) Modellierung der diastereoselektiven BF_3 -katalysierten Phosphitaddition unter Bildung von 5b (Energieprofil)	61
Abb. 2.39: <i>Ab initio</i> (HF / 6-31G**) Modellierung des pro- <i>cis</i> - und des pro- <i>trans</i> -Übergangszustands 5b -ÜZ 1	62
Abb. 2.40: Die beiden Diastereomere von 6a (es ist jeweils nur ein Enantiomer dargestellt)	65
Abb. 2.41: Röntgenstruktur des Überschußdiastereomers von 6a	66
Abb. 2.42: Beispiel für die Darstellung von enantiomerenreinem Phosphonopenicillamin	67
Abb. 2.43: Phosphit-Phosphonat-Tautomerie der Phosphorigsäureester	71
Abb. 2.44: Postulierter Katalysezyklus der SHARPLESS-katalysierten Hydrophosphonylierung von 3-Thiazolinen	72
Abb. 2.45: Von SHARPLESS ET AL. angenommene Struktur von $[\text{Ti}(\text{dipt})(\text{O}i\text{Pr})_2]_2$ (E) und daraus abgeleiteter konfigurationsbestimmender Übergangszustand (F) ($\text{R} = \text{CO}_2i\text{Pr}$)	73
Abb. 2.46: Struktur der Lanthanoid-Alkalimetall-BINOL-Komplexe von SHIBASAKI am Beispiel des THF-koordinierten (<i>S</i>)-Ytterbium-Kalium-BINOL ((<i>S</i>)-YbPB)	75
Abb. 2.47: Mögliche Acidolyse der Schutzgruppen von 7c unter Freisetzung zum	

enantiomerenreinen Phosphonopenicillamin	78
Abb. 2.48: Einfluß der Katalysatormenge ((<i>S</i>)-YbPB) auf die Ausbeute und Enantioselektivität bei der Bildung von (<i>R</i>)- 7b ; die Daten von (<i>S</i>)- 7I unter Verwendung von (<i>R</i>)-YbPB im Bereich von 3.0 – 20 mol % nach GRÖGER ET AL. sind als Vergleich eingetragen	80
Abb. 2.49: Anomerer Effekt bei cyclischen Phosphiten	84
Abb. 2.50: Postulierter Reaktionsmechanismus der YbPB-katalysierten Hydrophosphonylierung von 3-Thiazolinen	86
Abb. 2.51: Modelle des pro-(<i>R</i>)- und pro-(<i>S</i>)-Übergangszustands (analog E → F des Katalysezyklus)	87
Abb. 3.1: a) Wirkungsprinzip der Antisense-Oligonucleotide zur Inhibierung der Genexpression; b) Informationsfluß in der Zelle und Ansatzpunkte von Antigen- und Antisense-Therapeutika sowie der "klassischen Therapeutika"	90
Abb. 3.2: A (α -anomere Nucleotide), B , C (4- <i>trans</i> -HO-NAP), D , E , F (HNA), G (Phosphorthiolate), H (Phosphordithiolate), I (Methylphosphonate), J , K , L – N , (nicht dargestellt: DNA mit 'All-Kohlenstoff-Rückgrat' und 'Locked Nucleic Acid' (LNA)); Übersichtsartikel	91
Abb. 3.3: Synthetische Oligonucleotide mit Polyamid-Rückgrat: A (Alanyl-PNA, $n = 1$), B – C , D , E (α -PNA), F , G , H , F – H , I (APN), J (OPNA), K (APNA), L (PhoNA), M (E-OPA), N , Nielsens PNA , zusätzlich sei auf Übersichtsartikel verwiesen	93
Abb. 3.4: Schematisierte Oligomerisierung von PNA-Monomeren (SG = Schutzgruppe)	96
Abb. 3.5: Mehrstufiger Aufbau des Aeg-PNA-Monomers nach Literatur-Verfahren (SG = Schutzgruppe)	97
Abb. 3.6: Bisher bekannte Variationen der Aeg-Einheit nach beschriebenen Methoden: Verwendung anderer natürlicher Aminosäuren als Glycin (A), Ersatz des 1,2-Diaminoethans durch 1,2-Diaminocyclohexan (B) oder höherer ω,ω -Diaminoalkane (C)	97
Abb. 3.7: Aufbau eines Bisamids aus der UGI-Reaktion	99
Abb. 3.8: Schematisierter Aufbau eines Aeg-PNA-Monomers <i>via</i> UGI-Reaktion	100
Abb. 3.9: An UGI-Addukten Amidspaltungen A , B , C , D	101
Abb. 3.10: Syntheschema für PNA-Monomere <i>via</i> UGI-Reaktion: Weg A (über Nitrophenylisocyanide) diese Arbeit, Weg B (über Vinylisocyanide) MAISON	102
Abb. 3.11: Mesomerie von <i>ortho</i> -Nitro-Aniliden	103
Abb. 3.12: Alkalische Hydrolyse von <i>ortho</i> -Nitro-Aniliden	103
Abb. 3.13: Darstellung der Isocyanide 10 durch Dehydratisierung der Formamide nach UGI	104
Abb. 3.14: Partielle Methoxymethylenierung von 13 zu 13-Mom	106
Abb. 3.15: Variationsbreite von Basen und Aminokomponente (von <i>trans-mono</i> -Boc-	

cyclohexylendiamin ist nur ein Enantiomer dargestellt)	107
Abb. 3.16: Variationsbreite der Aminosäure-Einheit der vollgeschützten PNA-Monomere	110
Abb. 3.17: Alkalische Hydrolyse der nucleobaselosen Monomere 19a und 19b	112
Abb. 3.18: Alkalische Hydrolyse von 16a	114
Abb. 3.19: Vermutete DIECKMANN-Kondensation (von 14f und dessen Derivaten ist nur ein Enantiomer dargestellt)	117
Abb. 3.20: Schnelle alkalische Hydrolyse von 19d	118
Abb. 3.21: Mögliche Nachbargruppeneffekte der Hydroxylgruppe bei der alkalischen Hydrolyse von 19d	119
Abb. 3.22: Hochfeldshift des ^{13}C -Signals von C-4 bei <i>cis</i> - 14i und <i>trans</i> - 14i	122
Abb. 3.23: Diastereoselektive Bildung der zuckerhaltigen vollgeschützten Monomere 17c und 17d	122
Abb. 3.24: Röntgenstruktur von 17d (außer dem Zuckerskelett sind ausschließlich die Heteroatome bezeichnet)	123
Abb. 3.25: Synthese des verbrückten Addukts 18 über die 3CC nach UGI (von <i>rac</i> - 2k und 18 ist jeweils nur ein Enantiomer dargestellt)	124
Abb. 3.26: Mögliche Rotamere der UGI-Addukte	125
Abb. 3.27: Ausschnitt der ^1H -NMR-Temperaturspektren von 13a in CDCl_3 ($-50\text{ }^\circ\text{C}$ – $20\text{ }^\circ\text{C}$) bzw. $[\text{D}_6]\text{-DMSO}$ ($20\text{ }^\circ\text{C}$ – $120\text{ }^\circ\text{C}$) bei 300 MHz	126
Abb. 3.28: Einfluß des magnetischen Anisotropiekegels auf 2-H	127
Abb. 3.29: Bezeichnung der Torsionswinkel in PNA-Monomeren und-Oligomeren	130
Abb. 3.30: Schematisierter Angriff eines Hydroxidions auf die unterschiedlich orientierte Carbonylfunktion	131
Abb. 3.31: Populationen des Torsionswinkels ϵ	132
Abb. 6.1: Wechselwirkungen von BF_3 mit dem Thiazolidinylphosphonat 5b am Beispiel eines Enantiomers der <i>cis</i> -Diastereomere	249
Abb. 6.2: ^{31}P -NMR-Spektren der Reaktionsuntersuchung von 5b	252
Abb. 6.3: ^1H -NMR-Spektren der Reaktionsuntersuchung von 5b	253
Abb. 6.4: ^1H -NMR-Spektren der Reaktionsuntersuchung von 5b	253
Abb. 6.5: ^1H -NMR-Spektren der Reaktionsuntersuchung von 5b	254
Abb. 6.6: Zeitlicher Verlauf der NMR-Signale der Reaktion ($\text{R}_{0:07}$ – $\text{R}_{44:14}$)	254
Abb. 6.7: ^1H -NMR-Magnetisierungstransfer-Spektren von 5b mit einem Äquivalent BF_3 in CD_2Cl_2 (5b · $\text{BF}_3[\text{O}]$ / 5b · $\text{BF}_3[\text{N}]$)	255
Abb. 6.8: Ortep-Grafik von 3a	265

Abb. 6.9: Ortep-Grafik von <i>trans</i> - 5s	267
Abb. 6.10: Ortep-Grafik von (<i>aR</i> *, <i>4R</i> *)- 6a	270
Abb. 6.11: Ortep-Grafik von 17d (Überschußdiastereomer)	272