

# Moderne Radikalchemie in der Cyclobutansynthese und im Ligandendesign

**Dissertation**

zur

Erlangung des Doktorgrades (Dr. rer. nat.)

der

Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät

der

Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn

Vorgelegt von

**Saša Peter Jacob**

aus

Bonn

Bonn 2007



Angefertigt mit Genehmigung der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät  
der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn.

1. Referent: Prof. Dr. A. Gansäuer
2. Referent: Prof. Dr. S. Höger
3. Referent: Prof. Dr. R. Glaum
4. Referent: Prof. Dr. M. Fiebig

Tag der Promotion: 22.10.2007



Die vorliegende Arbeit wurde am Kekulé-Institut für Organische Chemie und Biochemie der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn in der Zeit von August 2004 bis Oktober 2007 in der Arbeitsgruppe von *Prof. Dr. A. Gansäuer* angefertigt.

Herrn *Prof. Dr. A. Gansäuer* danke ich für die interessante Aufgabenstellung, die freundliche Aufnahme in seinen Arbeitskreis und die stets gewährte fachliche und persönliche Unterstützung.

Herrn *Prof. Dr. S. Höger* danke ich für die freundliche Übernahme des Korreferats.

Ich danke meiner Familie, meinen Freunden und meinen Kollegen, die mich bei der Anfertigung dieser Dissertation unterstützt haben.



*„The most exciting phrase to hear in science,  
the one that heralds new discoveries,  
is not 'Eureka!' - but 'That's funny...“*

*(Isaac Asimov)*



## Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit dient der Erforschung von Anwendungen für die moderne, katalytische titanocenvermittelte Radikalchemie.

Zunächst erfolgte eine Untersuchung der Titanocen katalysierten, radikalischen 4-*exo*-Zyklisierung zur Synthese funktionalisierter Cyclobutane. Mit den synthetisierten Modellsystemen wurden Zyklisierungsversuche durchgeführt. Es konnte gezeigt werden, dass für die erfolgreiche Zyklisierung zu Cyclobutanen die korrekte Verteilung der Polaritäten innerhalb des Radikals zwar eine notwendige, aber keine hinreichende Bedingung darstellen. Weitere Bedingungen, welche die Zyklisierung begünstigen, konnten etabliert werden. Die langsame Zyklisierungsgeschwindigkeit der 4-*exo*-Zyklisierung hat zur Folge, dass weitere elektronische und sterische Aspekte berücksichtigt werden müssen. Dazu gehören die Stabilität und damit die Langlebigkeit des Radikals nach der reduktiven Epoxidöffnung durch Ti(III)Cp<sub>2</sub>Cl. Zusätzlich begünstigt der *gem*-Dialkyleffekt sterisch und thermodynamisch die 4-*exo*-Zyklisierung. Die daraus gewonnenen Erkenntnisse helfen bei dem Design weiterer Zyklisierungen, da die hier beschriebenen Bedingungen in Zukunft a priori bei der Synthese weiterer Zyklisierungsvorläufer berücksichtigt werden können.

Im Weiteren werden Anstrengungen zur Ligandensynthese für einen allgemeinen, organo-funktionalisierten Netzwerkkatalysator beschrieben. Dieser soll in der Lage sein, die *Baylis-Hillman*-Reaktion enantioselektiv zu katalysieren und Amide und Ester gemäß der Serinproteasen zu spalten. Als Liganden sollten durch Titanocen katalysierte 5-*exo*-Zyklisierungen zugängliche Pyrrolidine bzw. durch Titanocen katalysierte reduktive Epoxidöffnung darstellbare  $\beta$ -Aminoalkohole dienen. Die Darstellung des Zyklisierungsvorläufers für die 5-*exo*-Zyklisierung gelang und dessen Struktur wurde röntgenkristallografisch bestimmt. Der Versuch der Zyklisierung war nicht erfolgreich. Die Gründe hierfür sind unklar. Die Isolierung des  $\beta$ -Aminoalkohols, scheiterte an synthesebedingten Verunreinigungen im Epoxid. Infolgedessen konnten keine Untersuchungen zur Ligandentauglichkeit durchgeführt werden.



# 1 Abkürzungen und Anmerkungen

AAV	Allgemeine Arbeitsvorschrift
AIBN	Azobisisobutyronitril
BDE	Bindungsdissoziationsenergie
ber.	berechnet
BOM	Benzyloximethyl-Gruppe
br.	breites Signal
Bu	Butyl
<sup>t</sup> Bu	<i>tert</i> -Butyl
Cbz	Benzylocarbonyl-Gruppe
CH	Cyclohexan
chem.	chemisch
Coll	Collidin
Cp	Cyclopentadienylanion
Cy	Cyclohexyl
d	Dublett
DBU	1,8-Diazabicyclo-[5.4.0]undecen-7
DCC	Dicyclohexylcarbodiimid
DIPT	Diisopropyltartrat
DMAP	4-( <i>N,N</i> -Dimethylamino)pyridin
DMSO	Dimethylsulfoxid
dr	Diastereomerenverhältnis
EE	Essigsäureethylester
ee	Enantiomerenüberschuss
eq	Äquivalente
EI	Elektronenstoß-Ionisation
Et	Ethyl
FGI	Functional Group Interconversion
gef.	gefunden

HRMS	hochaufgelöstes Massenspektrum
HWE	Horner-Wadsworth-Emmons-Reaktion
IR	Infrarotspektrum
kat.	Katalytische Menge
LDA	Lithiumdiisopropylamid
LDBB	Lithium 4,4'-di- <i>tert</i> -butylbihenylid
LDMAN	Lithium 1-(dimethylamino)naphthalenid
M	Molarität
m	Multipllett
<i>m</i> -CPBS	<i>meta</i> -Chlorperoxybenzoesäure
Me	Methyl
MeOH	Methanol
Mes	2,4,6-Trimethylphenyl
MM	Molecular Mechanics
MS	Massenspektrum
MsCl	Methansulfonylchlorid, Mesylchlorid
MTBE	<i>tert</i> -Butylmethylether
MTO	Methyltrioxorhenium
MVK	Methylvinylketon
N	Normalität
NEt <sub>3</sub>	Triethylamin
n.d.	nicht detektiert
NMR	Nuclear Magnetic Resonance
PE	Petrolether
Pr	Propyl
ps	Pseudosingulett
q	Quartett
RT	Raumtemperatur
s	Singulett
SET	Single Electron Transfer
Smp.	Schmelzpunkt

stöch.	stöchiometrische Menge
t	Triplet
TBDPS	<i>tert</i> -Butyldiisopropylsilyl
Tr	Trityl
tert.	tertiär
THF	Tetrahydrofuran
TMEDA	Tetramethylethyldiamin
TMSCl	Trimethylsilylchlorid
u. U.	unter Umständen



## 2 Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Abkürzungen und Anmerkungen</b> .....	<b>I</b>
<b>2</b>	<b>Inhaltsverzeichnis</b> .....	<b>V</b>
<b>3</b>	<b>Einleitung</b> .....	<b>1</b>
	<b>3.1 Organische Synthese in der Chemie</b> .....	<b>1</b>
	<b>3.2 Radikale in der Organischen Synthese</b> .....	<b>3</b>
	<b>3.3 Titanocen(III)chlorid in der Organischen Synthese</b> .....	<b>8</b>
	<b>3.4 Katalysezyklus der Epoxidöffnung</b> .....	<b>12</b>
<b>4</b>	<b>4-<i>exo</i>-Zyklisierung</b> .....	<b>14</b>
	<b>4.1 Aufgabenstellung und Zielsetzung</b> .....	<b>14</b>
	<b>4.2 Cyclobutane</b> .....	<b>15</b>
	4.2.1 Eigenschaften der Cyclobutane .....	15
	4.2.2 Bisherige Synthesemöglichkeiten für Cyclobutane .....	16
	4.2.3 Der <i>gem</i> -Dialkyleffekt.....	22
	4.2.4 Katalysezyklus der 4- <i>exo</i> -Zyklisierung .....	23
	<b>4.3 Untersuchungen zur 4-<i>exo</i>-Zyklisierung</b> .....	<b>25</b>
	4.3.1 Darstellungen der Zyklisierungsvorläufer und 4- <i>exo</i> -Zyklisierungen .....	25
<b>5</b>	<b>Titanocen katalysierte Epoxidöffnungen in der modernen Ligandensynthese</b> .....	<b>33</b>
	<b>5.1 Aufgabenstellung und Zielsetzung</b> .....	<b>33</b>
	<b>5.2 Die Baylis-Hillman-Reaktion</b> .....	<b>35</b>
	5.2.1 Allgemeine Informationen und Katalysezyklus der Baylis-Hillman-Reaktion ....	35
	5.2.2 Katalysatoren für die Baylis-Hillman-Reaktion .....	37
	<b>5.3 Serinproteasen - Enzyme zur Spaltung von Amidbindungen</b> .....	<b>40</b>
	<b>5.4 Olefinmetathese</b> .....	<b>41</b>
	5.4.1 Allgemeines über die Olefinmetathese .....	41
	5.4.2 Darstellung des <i>Grubbs</i> -Katalysators der 2. Generation .....	45
	<b>5.5 Untersuchungen zur Darstellung von Liganden durch Titanocen katalysierte 5-<i>exo</i>-Zyklisierungen</b> .....	<b>47</b>

5.6	Untersuchungen zur Darstellung von $\beta$ -Aminoalkoholen.....	50
<b>6</b>	<b>Experimenteller Teil .....</b>	<b>53</b>
6.1	<b>Allgemeines .....</b>	<b>53</b>
6.1.1	Getrocknete Lösungsmittel .....	53
6.1.2	Lösungsmittel für die Chromatographie.....	54
6.1.3	Allgemeine Arbeitsweise .....	55
6.1.4	Chromatographie.....	55
6.1.5	Analytische Methoden.....	55
6.1.6	NMR Spektroskopie .....	56
6.1.7	Massenspektrometrie.....	57
6.1.8	Infrarotspektroskopie .....	57
6.2	<b>Allgemeine Arbeitsvorschriften .....</b>	<b>58</b>
AAV 1	Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Lithiumbromid katalysierten Addition von Allylamin an Mesoepoxide .....	58
AAV 2	Allgemeine Arbeitsvorschrift zum Einfügen eines <i>p</i> -Toluensulfonsäure Substituenten an eine Aminofunktion .....	58
AAV 3	Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Oxidation von Alkoholen mit Pyridiniumchlorochromat (PCC) .....	58
AAV 4	Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Überführung einer Carbonylfunktion in ein Epoxid mittels Dibrommethan und <i>n</i> -Butyllithium .....	59
AAV 5	Allgemeine Arbeitsvorschrift zur „Grubbs 2“ vermittelten Kreuzmetathese ....	59
AAV 6	Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Reduktion von Aminosäuren zu Aminoalkoholen, mittels <i>in situ</i> dargestellten Diboran.....	59
AAV 7	Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Dibenzylisierung von Aminoalkoholen .....	60
AAV 8	Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung von Aldehyden durch Swern-Oxidation.....	60
AAV 9	Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung von Phosphonsäureestern ( <i>Arbuzov</i> -Reaktion) .....	61
AAV 10	Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Durchführung der <i>Wittig</i> -Reaktion .....	61
AAV 11	Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Reduktion von Carbonyl- und Esterfunktionen mit Lithiumaluminiumhydrid .....	61
AAV 12	Allgemeine Arbeitsvorschrift für die <i>Horner-Wadsworth-Emmons</i> Reaktion....	62

AAV 13	Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Epoxidierung von Olefinen mit <i>m</i> -Chlorperbenzoesäure ( <i>m</i> -CPBS) .....	62
AAV 14	Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Titanocen katalysierten Radikalzyklisierung .	63
<b>6.3</b>	<b>Synthesen</b> .....	<b>64</b>
6.3.1	2,3,3-Trimethyl-butan-2-ol (28).....	64
6.3.2	(Diethoxy-phosphoryl)-essigsäure-1,1,2,2-tetramethyl-propylester (29).....	65
6.3.3	2-( <i>E</i> ),6-Heptadiensäure-1,1,2,2-tetramethyl-propylester (30) .....	66
6.3.4	5-Oxiranyl-2-( <i>E</i> )-pentensäure-1,1,2,2-tetramethyl-propylester (31).....	67
6.3.5	Diethoxyphosphorylessigsäure- <i>tert</i> -butylester (32) .....	69
6.3.6	1-Methyl-2-oxo-cyclohexancarbonsäure-ethylester (34) .....	70
6.3.7	1-Methyl-2-methylen-cyclohexancarbonsäure-ethylester (35).....	71
6.3.8	(1-Methyl-2-methylen-cyclohexyl)-methanol (36).....	72
6.3.9	1-Methyl-2-methylen-cyclohexancarbaldehyd (37).....	73
6.3.10	2-(1-methyl-2-methylen-cyclohexyl)acetaldehyd (39).....	74
6.3.11	4-(1-methyl-2-methylencyclohexyl)-( <i>E</i> )-2-butensäure- <i>tert</i> -butylester (40) .....	76
6.3.12	4-(4-Methyl-1-oxa-spiro[2.5]oct-4-yl)-( <i>E</i> )-2-butensäure- <i>tert</i> -butylester (41) ...	77
6.3.13	(1-Hydroxymethyl-6-methyl-bicyclo[4.2.0]octan-7-yl)-essigsäure- <i>tert</i> butylester (42).....	79
6.3.14	Glyoxal-bis-(2,4,6-trimethylphenyl)imin (61) .....	82
6.3.15	<i>N,N'</i> -Bis-(2,4,6-trimethylphenylamino)ethan Dihydrochlorid (62) .....	83
6.3.16	1,3-Bis-(2,4,6-trimethylphenyl)imidazoliniumchlorid (63).....	84
6.3.17	1,3-Bis-(2,4,6-trimethylphenyl)-2-(trichloromethyl)imidazolidin (64).....	85
6.3.18	(Benzyliden[1,3-bis(2,4,6-trimethylphenyl)-2-imidazolidinyliden]dichloro-(tricyclohexylphosphin)ruthenium(IV) (57).....	86
6.3.19	(1 <i>S</i> ,2 <i>S</i> )-2-(Allylamino)cyclohexanol (66).....	87
6.3.20	<i>N</i> -allyl- <i>N</i> -((1 <i>S</i> ,2 <i>S</i> )-2-hydroxycyclohexyl)-4-methylbenzensulfonamid (67).....	88
6.3.21	<i>N</i> -Allyl-4-methyl- <i>N</i> -(2-oxo-cyclohex-1-yl)-benzensulfonamid (68) .....	89
6.3.22	<i>N</i> -Allyl- <i>N</i> -( <i>r</i> -3-1-oxa-spiro[2.5]oct- <i>c</i> -4-yl)- 4-methyl-benzensulfonamid (70) und <i>N</i> -Allyl- <i>N</i> -( <i>r</i> -3-1-oxa-spiro[2.5]oct- <i>t</i> -4-yl)- 4-methyl-benzensulfonamid (69) ....	91
6.3.23	<i>N</i> -4-but-( <i>E</i> )-2-ensäure- <i>tert</i> -butylester- <i>N</i> -( <i>r</i> -3-1-oxa-spiro[2.5]oct- <i>c</i> -4-yl)-4-methyl-benzensulfonamid (71).....	93
6.3.24	( <i>S</i> )-(+)-2-Amino-3-phenyl-1-propanol (78) .....	95

6.3.25	( <i>S</i> )-2( <i>N,N</i> -dibenzylamino)3-phenyl-1-propanol (79) .....	96
6.3.26	( <i>S</i> )-2-( <i>N,N</i> -Dibenzylamino)-3-phenylpropanal (80) .....	97
6.3.27	(1 <i>R</i> )- <i>N,N</i> -dibenzyl-1-(oxiran-2-yl)-2-phenylethanamin (81).....	98
<b>7</b>	<b>Anhang</b> .....	<b>100</b>
<b>7.1</b>	<b>Röntgenstruktur</b> .....	<b>100</b>
7.1.1	Kristalldaten und Strukturverfeinerung von Verbindung 66.....	100
<b>8</b>	<b>Literaturverzeichnis</b> .....	<b>107</b>

## 3 Einleitung

### 3.1 Organische Synthese in der Chemie

Die Organische Synthese ist ein zentrales und sich ständig weiterentwickelndes Gebiet der Chemie. Ihr Hauptziel ist die Darstellung komplexer Verbindungen von hohem Nutzen aus einfachen und günstigen Ausgangsstoffen. Nützlich sind dabei alle Verbindungen, die unser tägliches Leben angenehmer gestalten. Dazu gehören sowohl Kunststoffe, aus denen z.B. unser Picknickgeschirr besteht, als auch pharmakologisch wirksame Substanzen.

Die Synthese der Substanzen sollte dabei sicher und umweltfreundlich sein. Zudem ist es notwendig, die Synthese bezüglich des Energieverbrauchs und der Kosten durch den Einsatz effizientester Verfahren zu optimieren.<sup>1</sup> Daraus ergibt sich die Herausforderung, neue komplexe Moleküle durch sogenannte ideale Synthesen<sup>2</sup> und unter atomökonomischen<sup>3</sup> Gesichtspunkten zu synthetisieren. Der von *B. M. Trost* eingeführte Begriff der Atomökonomie behandelt ökonomische und ökologische Aspekte der Synthese. Dabei sind im Idealfall alle Atome der Ausgangsstoffe im Reaktionsprodukt wiederzufinden. Zu atomökonomischen Prozessen gehören u. a. perizyklische Reaktionen wie die Diels-Alder-Reaktion. Diese vermag C-C-Bindungen nicht nur atomökonomisch, sondern auch mit hoher Chemo-, Regio-, Diastereo- und Enantioselektivität zu bilden.<sup>4</sup> Allerdings sind auch katalytische Reaktionen wie Hydrierungen<sup>5</sup> höchst atomökonomisch.

In diesem Zusammenhang wird von einer idealen Synthese gesprochen, wenn die Zielverbindung lediglich durch Gerüstaufbau- und Verknüpfungsreaktionen darstellbar ist. Desweiteren sollte eine ideale Synthese ohne den Einsatz von Schutzgruppen auskommen, da diese den Syntheseweg verlängern. Eine begriffliche Erweiterung erfuhr die ideale Synthese 1989 durch *E. J. Corey*. Demnach muss mit dem gerüstaufbauenden Schritt gleichzeitig der selektive Aufbau eines neuen stereogenen Zentrums einhergehen.<sup>6</sup> Wie aus *E. J. Coreys* erweiterter Definition der idealen Synthese zu erkennen ist, hat die asymmetrische Synthese einen hohen Stellenwert in der modernen Organischen Synthese. Unter einer asymmetrischen Synthese versteht man eine Reaktion, bei der aus einem prochiralen Zentrum eine chirale Gruppierung so erzeugt wird, dass die stereoisomeren

Produkte (Enantiomere oder Diastereomere) in unterschiedlichen Mengen entstehen. Idealerweise bildet sich nur ein Isomer.<sup>7</sup>

Die Notwendigkeit asymmetrischer Synthesen ist am deutlichsten bei Naturstoffen und/oder pharmakologisch wirksamen Substanzen zu erkennen. Sie besitzen klar definierte Stereozentren und es wurde schon früh erkannt, dass sie in ihrer Wirkung in Abhängigkeit von ihrer Konfiguration verschieden sind.<sup>8</sup> Ein Beispiel ist Zopiclon, ein Arzneistoff zur Behandlung der Schlaflosigkeit. In Form des (*S*)-Enantiomers Eszopiclon (Abb. 1) hat es eine fünfzigfach höhere Bindungsaffinität zu den wirkspezifischen Benzodiazepin-Rezeptoren im menschlichen Gehirn als das (*R*)-Enantiomer.<sup>9</sup>

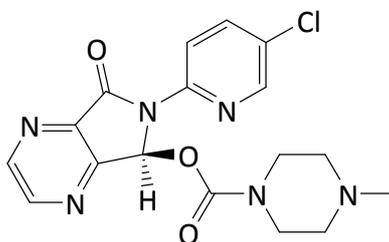


Abb. 1 Eszopiclon

Auch auf sensorische Eindrücke, wie den Geruch, haben Stereozentren Einfluss. Daraus ergibt sich auch ein großes Interesse an stereoselektiven Synthesen für Aromastoffe. Eine entsprechende Würdigung erfuhr die asymmetrische Katalyse im Jahr 2001, als der Nobelpreis für Chemie an *S. Knowles*, *R. Noyori* und *K. B. Sharpless* für ihre bahnbrechenden Leistungen auf dem Gebiet der enantioselektiven Synthese verliehen wurde.<sup>10</sup> Der wachsende Bedarf an stereoselektiven Methoden macht es unverzichtbar, bestehende Synthesen zu verbessern und neue Verfahren zu entwickeln und zu etablieren.

### 3.2 Radikale in der Organischen Synthese

Bricht bei einer chemischen Reaktion eine Bindung so auf, dass das bindende Elektronenpaar gleichmäßig zwischen den beteiligten Atomen oder Molekülfragmenten aufgeteilt wird, bezeichnet man dies als homolytische Bindungsspaltung. Die entstanden Bruchstücke besitzen ungepaarte Elektronen und werden Radikale genannt (Abb. 2).<sup>11</sup>

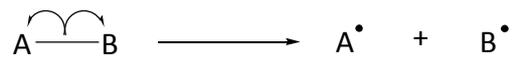


Abb. 2 Homolytische Bindungsspaltung

Seit über 100 Jahren sind Radikale in der Organischen Synthese isoliert. Erste stabile Radikale, wie das *N,N,N',N'*-Tetramethyl-*p*-phenylendiamin-Radikalkation (*Wursters Blau*, 1879),<sup>12</sup> wurden im 19. Jahrhundert synthetisiert, jedoch konnte ihre wahre elektronische Natur noch nicht erkannt werden. Lange Zeit galten Radikale als nicht zähmbare, energiereiche und kurzlebige Intermediate. Ihr Potenzial als Reagenzien für milde und selektive Reaktionen wurde nicht erkannt.<sup>13</sup> Die systematische Erschließung dieses Themas begann mit *Gomberg et al.* im Jahre 1900, der sich mit der Synthese und Reaktivität des Triphenylmethyl-Radikals beschäftigte (Abb. 3).<sup>14</sup>

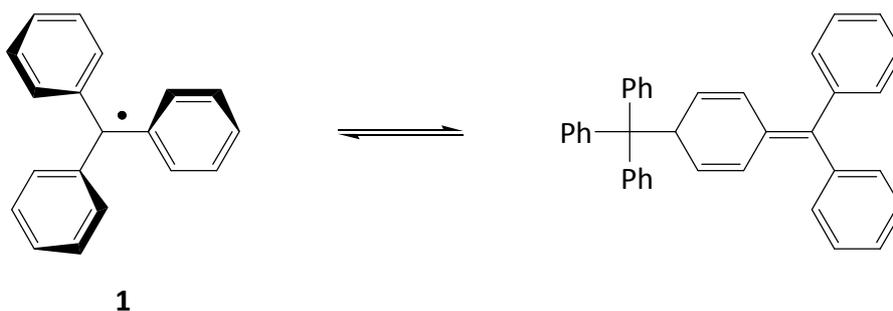


Abb. 3 Das *Gombergsche* Triphenylmethyl-Radikal (**1**) und sein Dimer

Frühere Arbeiten zu radikalischen Reaktionen, wie z.B. die *Kolbe*<sup>15</sup>- oder *Meerwein-Arylierung*,<sup>16</sup> die Arbeiten zur *anti-Markownikoff-Addition* von Bromwasserstoff an Alkene<sup>17</sup> oder die *Hofmann-Löffler-Freytag-Reaktion* galten als Kuriositäten. Auch der damals seltene Einsatz von Elektronentransferreagentien, wie in der *Birch-Reduktion*, galt als Ausnahme.<sup>18</sup>

Dies änderte sich langsam mit der Möglichkeit der reproduzierbaren und zuverlässigen Generierung von kohlenstoffzentrierten Radikalen. Zu Beginn der 1960er Jahre etablierte sich Tributylstannan als geeignetes Reagenz. Dadurch wurden auch komplexere radikalische Reaktionen<sup>19</sup> ermöglicht, wie z. B. in der Synthese von (+)-1-Desoxylycorin, einem Abkömmling des Naturstoffs (-)-Lycorin, welcher in Narzissengewächsen vorkommt. Radikalische Decarboxylierung liefert einen wichtigen Schritt für die Synthese dieses Wirkstoffs (Abb. 4).<sup>20</sup>

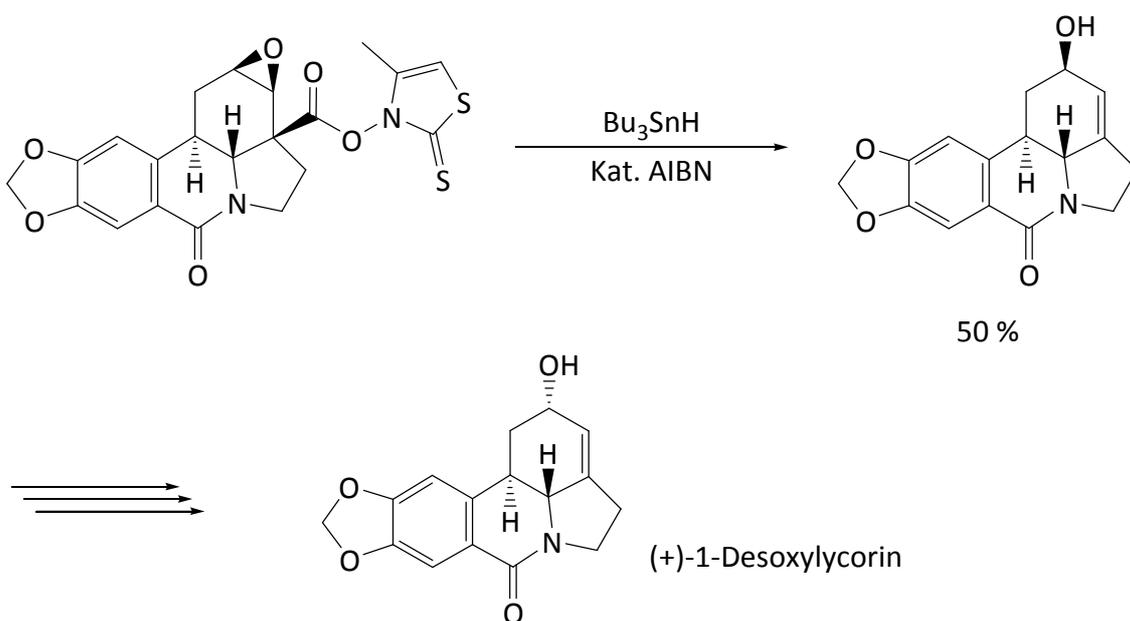


Abb. 4 Schlüsselschritt der Synthese von (+)-1-Desoxylycorin

Bald erkannten immer mehr Forscher die Vorteile von Radikalen in der Synthese. Reaktionen mit heterolytischer Bindungsspaltung erfordern meist die Anwesenheit starker *Lewis*-Basen oder -Säuren. Radikalische Reaktionen verlaufen unter neutralen Bedingungen und z. T hochselektiv, wobei die Regio- und Stereoselektivitäten komplementär zu  $\text{S}_\text{N}$ -Reaktionen verlaufen.<sup>21</sup> Protische Gruppen, wie Amin- und Hydroxyl-Funktionen, verhalten sich in der Regel gegenüber Radikalen inert. Ihre hohen homolytischen Bindungsdissoziationsenergien machen daher den Einsatz von Schutzgruppen unter radikalischen Reaktionsbedingungen unnötig. Häufig werden Wasser oder Alkohole sogar als Lösungsmittel in Radikalreaktionen eingesetzt.<sup>22</sup> Daraus folgt eine hohe Attraktivität für Naturstoffsynthesen, die durch den Einsatz von Radikalreaktionen verkürzt werden können.

Mit dem stärkeren Interesse an radikalischen Reaktionen stieg auch der Bedarf an theoretischen Erkenntnissen und Modellen zum umfassenderen Verständnis dieser Vorgänge. In den 1980er Jahren lieferten maßgeblich *Beckwith et al.*<sup>23</sup> und *Houk et al.*<sup>24</sup> das entsprechende Wissen, um gezielt den Verlauf radikalischer Zyklisierungen vorherzusagen.

Auch die Kombination aus verbesserten chemischen und physikalischen Mess- und Analyseverfahren (z.B. Elektronenspinresonanz, Femtosekundenspektroskopie) brachten neue Erkenntnisse. Die dadurch ermöglichten Modellvorstellungen konnten mithilfe der inzwischen im ausreichenden Maße zur Verfügung stehenden Computerrechenleistung dazu genutzt werden, Reaktionsbedingungen zu optimieren. Dazu gehört die Erkenntnis, dass die stationäre Radikalkonzentration während der Reaktion möglichst gering zu halten ist. Dadurch werden die Selektivitäten steuerbar und unerwünschte Nebenreaktionen auf ein Minimum beschränkt. Um das gewünschte Produkt zu erhalten, muss die Zyklisierung oder Addition schneller sein als die Aufnahme eines Wasserstoffatoms. Andererseits muss das aus der gewünschten Reaktion hervorgegangene Radikal reaktiv genug sein, um ein Wasserstoffatom aufzunehmen. Andernfalls ist das Radikal langlebig genug, um weitere Reaktionen einzugehen, was z. B. zu einer unerwünschten Polymerisation führt. Erfolgt die inter- oder intramolekulare Addition auf eine Doppelbindung, so ist die Geschwindigkeit der Addition von ihrer relativen Entfernung zum Alkylradikal und von den Eigenschaften der benachbarten Substituenten abhängig. Substituenten, welche die Elektronendichte der Doppelbindung verringern, erhöhen beispielsweise die Reaktionsgeschwindigkeit und damit die Produktausbeute. Die Orientierung der Additionen und der Zyklisierungen wird durch sterische und elektronische Faktoren gesteuert.

Das konzeptionelle Verständnis der radikalischen Reaktionen bringt vor allem dort einen Vorteil, wo genaue Kenntnisse der einzelnen Schritte vonnöten sind, z. B. beim Aufbau polyzyklischer Systeme, wie dem Grundgerüst der Steroide. Wo viele andere Verfahren an ihre Grenzen stoßen, ist die Radikalchemie prädestiniert zum Aufbau komplexer und hochfunktionalisierter Systeme. Zunächst wird ein System benötigt, aus welchem sich selektiv ein Radikal erzeugen lässt. Weiterhin sind mehrere Radikalakzeptoren, wie z.B. Kohlenstoff-Kohlenstoff-Mehrfachbindungen, in das System einzubinden. Wird nun das Primärradikal erzeugt, werden die folgenden Zyklisierungen von den Geschwindigkeiten der einzelnen Additionen gesteuert.

Entscheidende Beiträge für diese als Tandemzyklisierungen bezeichneten Reaktionen sind auf *Curran et al.* zurückzuführen.<sup>25</sup> Ein Beispiel ist die Synthese des ( $\pm$ )-Hirsutens **5** (Abb. 5).<sup>26</sup> Zunächst wird, mittels des Radikalstarters AIBN, ein Tributylstannyl-Radikal gebildet.

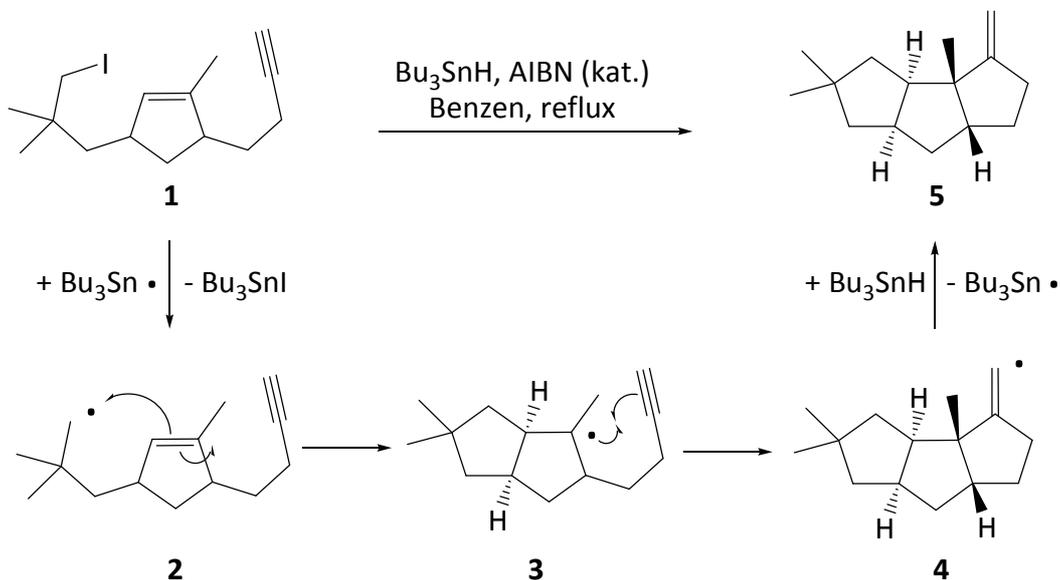


Abb. 5 Darstellung von ( $\pm$ ) Hirsuten **6** nach *Curran et al.*

Dieses abstrahiert dann aus **1** ein Jod-Atom und erzeugt damit ein kohlenstoffzentriertes Radikal **2**. Die selektive Generierung des Radikals ist dabei entscheidend. Anschließend erfolgt die erste Zyklisierung zu **3**. Die 5-*exo*-Zyklisierung zur Bildung des Fünfrings ist dabei im Allgemeinen bevorzugt.<sup>26a,27</sup> Verbindung **3** ist wiederum ein Radikal und geht den Ringschluss mit der Dreifachbindung ein. Dadurch entsteht der radikalische Trizyklus **4**. Zum Abschluss der Sequenz wird das Radikal durch einen Wasserstoffdonor zum ( $\pm$ )-Hirsuten **5** reduziert. Idealerweise geschieht dies durch ein weiteres Tributylstannan-Molekül, weil dann ein neues Tributylstannanyl Radikal entsteht, welches eine neue Zyklisierung initiieren kann. Die hohen Bildungsenthalpien der Zinn-Jod- und Kohlenstoff-Wasserstoff-Bindungen stellen die thermodynamische Triebkraft der einleitenden Generierung des kohlenstoffzentrierten Radikals dar.

Mit Tributylstannan können nicht nur Halogenide, sondern auch Derivate von Alkoholen, wie Thiocarbonsäureester und Xanthogenate, sowie Thiocarbamate in Radikale überführt werden.<sup>28</sup> Trotzdem gibt es bei der Verwendung zinnorganischer Verbindungen zwei nachhaltige Aspekte. Die verwendeten metallorganischen Reagenzien sind zum Einen toxisch

und zum Anderen ist die Aufarbeitung des Rohprodukts problematisch, da das Zinn schwer zu entfernen ist. Durch die katalytische *in situ* Erzeugung von Tributylstannan mittels Natriumborhydrid, kann das Risiko der Toxizität in einigen Fällen auf ein Minimum reduziert werden, wobei das Zinn weiterhin schwer zu entfernen ist.<sup>29</sup>

Ein sehr potentes Reagenz zur Radikalerzeugung ist das von *Kagan et al.* eingeführte Samariumdiodid.<sup>30</sup> Das hohe Redoxpotential und die hohe Oxophilie des Samariums ermöglichen es, Ketone und Aldehyde für radikalische Reaktionen einzusetzen. Dabei können nicht nur Olefine als Radikalakzeptoren eingesetzt werden, sondern z. B. auch Nitrile,<sup>31</sup> Oxime<sup>32</sup> und Hydrazone (Abb. 6).<sup>33</sup>

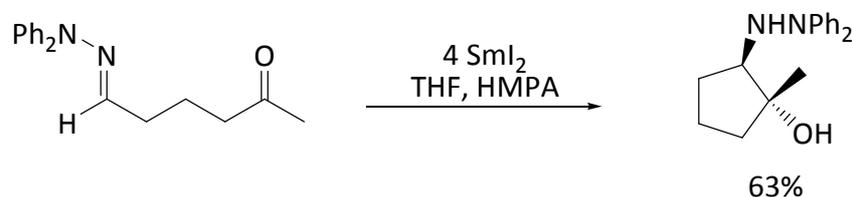


Abb. 6 Samariumdiodid induzierte Zyklisierung<sup>31</sup>

Das hohe Redoxpotential des Samariumdiodids bedingt, einen Verlust an Selektivität. Auch die Variabilität in der Wahl der Liganden ist eingeschränkt (Abb. 7). Zudem ist es teuer und radioaktiv.

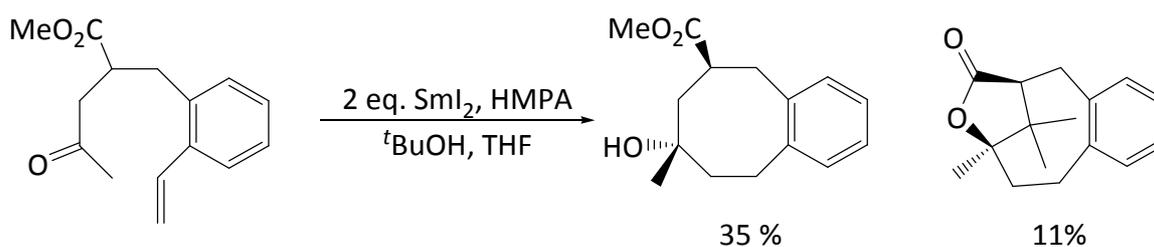


Abb. 7 Reduktive Cyclisierung mit  $\text{SmI}_2$ <sup>34</sup>

### 3.3 Titanocen(III)chlorid in der Organischen Synthese

Titanocen(III)chlorid ist neben dem schon in 3.2 beschriebenen Samariumdiodid<sup>35</sup> ein ausgezeichnetes SET-Reagenz zur Erzeugung von Radikalen. SET Reagenzien sind eine unverzichtbare Möglichkeit zur Generierung radikalischer Intermediate. Dabei wird mittels eines niedervalenten Metalls ein Elektron auf ein geeignetes Substrat übertragen. Die Vorteile dieser Methode sind der Verzicht auf Radikalstarter und die Variabilität des Reduktionspotenzials durch die Wahl des Metalls. Ein weiterer Vorteil ist der nicht zwangsläufige Verlust einer Funktionalität, um das Radikal zu erzeugen (siehe Abb. 4). *Handa et al.* und *Inanaga et al.* benutzten Titanocen(III)chlorid in Verbindung mit  $\text{MgCl}_2$  zur diastereoselektiven Pinakolkupplung aromatischer und  $\alpha,\beta$ -ungesättigter Aldehyde (Abb. 8).<sup>36</sup> Durch die Oxophilie des Titans und des Magnesiums bleiben die Metalle nach dem SET Schritt in der Nähe des Radikalzentrums gebunden und induzieren eine Stereoselektivität in der Dimerisierung. *Gansäuer et al.* entwickelten eine katalytische Verfahrensweise für die Titanocenvermittelte Pinakolkupplung und reduzierten dadurch den Einsatz der Titanverbindung auf 3-5 mol%.<sup>37</sup>

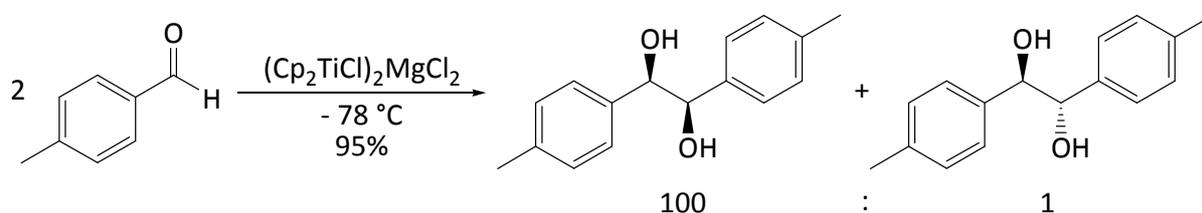


Abb. 8 Diastereoselektive Pinakolkupplung

Titanocen(III)chlorid kann aufgrund seiner hohen Oxophilie seine Stärken am besten in Verbindung mit Epoxiden ausspielen. Es ist das reduzierende Agens und aktiviert gleichzeitig die Epoxyfunktion. Zudem kann die Stärke des lewis-sauren Metallzentrums durch die Wahl des Liganden variiert werden. Da es ein mildes SET-Reagenz ist, kann es Epoxide homolytisch und reaktiv zu kohlenstoffzentrierten  $\beta$ -Titanoxyradikalen öffnen (Abb. 9).<sup>38</sup> Unerwünschte Nebenreaktionen treten nur in geringem Maße auf.

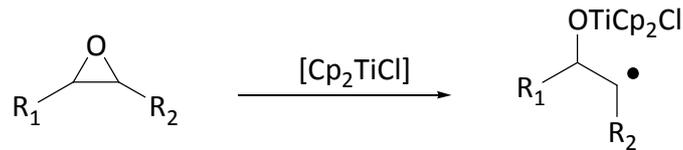


Abb. 9 Reduktive Epoxidöffnung mit Titanocen(III)chlorid

Sterische Wechselwirkungen raumerfüllender Liganden, wie z. B. bei menthyl-assoziierten Cyclopentadienylliganden, steuern die Regioselektivität der Epoxidöffnung. Wie an den Energien in Abb. 10 ersichtlich ist, werden Epoxide regioselektiv zu den höher substituierten Radikalen geöffnet.<sup>39</sup> Derselbe Grund dürfte entscheidend dafür verantwortlich sein, dass das intermediäre kohlenstoffzentrierte Radikal nicht sofort von einem weiteren Äquivalent Titanocen(III)chlorid reduziert wird. Dadurch wird das Radikal langlebig genug, um an radikalischen Reaktionen teilnehmen zu können. Der Abbau der Ringspannung und der Aufbau der Titan-Sauerstoff-Bindung bilden die Triebkraft der reduktiven Epoxidöffnung. Dabei wird also kein metallfreies Radikal gebildet, wodurch die Möglichkeit gegeben ist, dessen Reaktivität über einen Titankomplex zu steuern.

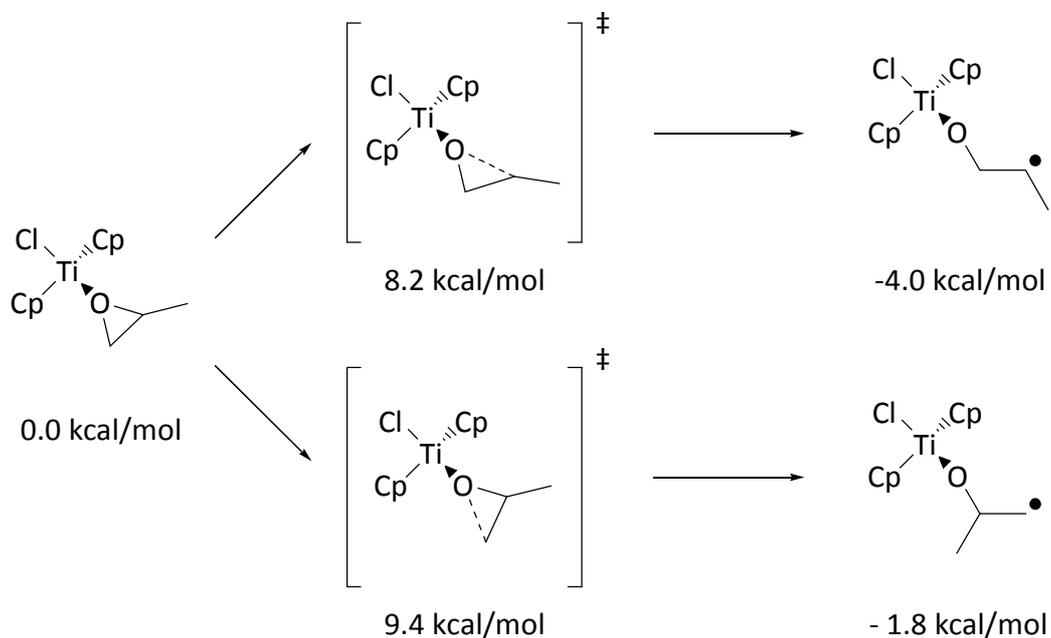


Abb. 10 DFT-Berechnungen zur Regioselektivität der Epoxidöffnung

Zwischen 1988 und 1994 nutzten *Nugent* und *RajanBabu* Titanocen(III)chlorid in stöchiometrischen Mengen zur reduktiven Epoxidöffnung.<sup>40</sup> Das entstandene kohlenstoffzentrierte  $\beta$ -Titanoxyradikal kann zur Desoxygenierung, aber auch ebenso zur Bildung neuer Kohlenstoff-Wasserstoff- oder Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindungen genutzt werden, wie bei der von *Nugent* und *RajanBabu* in Abb. 11 gezeigten Zyklisierung.

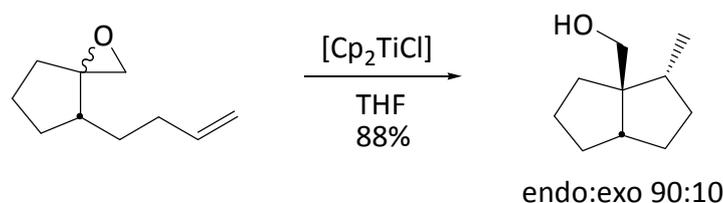


Abb. 11 Stöchiometrische Zyklisierung mittels  $\text{Cp}_2\text{TiCl}$

Mit enantiomerenangereicherten Titanocenen verläuft die Reaktion je nach Substrat mit hoher Regio- bzw. Enantioselektivität.<sup>41</sup> Diese ist auf sterische Wechselwirkungen mit den Liganden am Titan zurückzuführen und weniger auf die relative Stabilität des erzeugten Radikals.<sup>42</sup> Durch Variation der Liganden am Titan<sup>43</sup> sind auch enantioselektive Epoxidöffnungen möglich. So konnte von *Gansäuer et al.* gezeigt werden, dass durch den Einsatz enantiomerenreiner Titanocene, *meso*-Epoxide enantioselektiv geöffnet werden können (Abb. 12).<sup>44</sup>

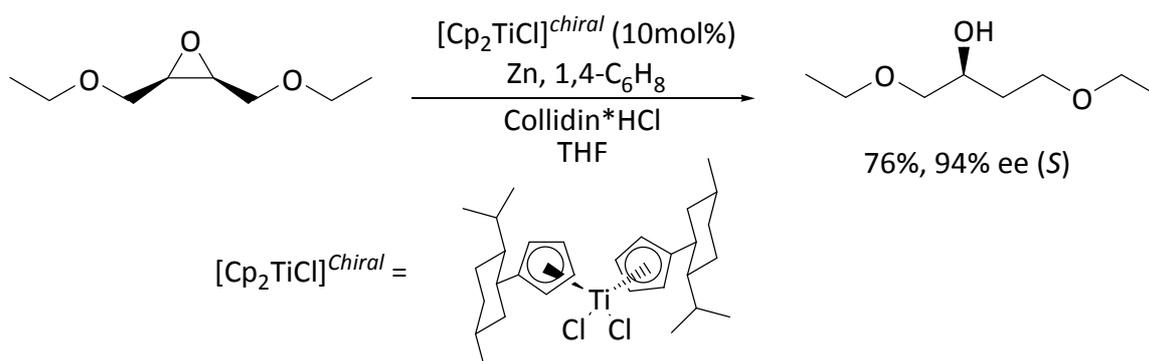


Abb. 12 Enantioselektive Epoxidöffnung

Von  $\text{Cp}_2\text{TiCl}$  ist bekannt, dass es in Lösung im Gleichgewicht zu einer chlorverbrückten Dimerspezies liegt (Abb. 13).<sup>45</sup> Der Dimeranteil steigt dabei mit der Konzentration der

Lösung und wird ab 1 mM zur dominanten Spezies. Mit steigender Konzentration der Titanspezies erhöht sich auch die relative Reaktionsgeschwindigkeit der Epoxidöffnung.

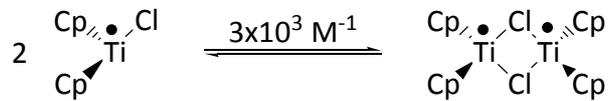


Abb. 13  $\text{Cp}_2\text{TiCl}$  Gleichgewicht

An der Reaktionsgeschwindigkeit bestimmenden Schritt der Epoxidöffnung, sind sowohl die Monomer- als auch die Dimerspezies beteiligt. Das Dimer ist durch seine größere Geschwindigkeitskonstante, bei einer 10mM  $\text{Cp}_2\text{TiCl}_2$  Ausgangskonzentration, zu 85% an der Epoxidöffnung beteiligt. Das Dimer ist dabei im Gleichgewicht zu einer halbgeöffneten Struktur (Abb. 14).

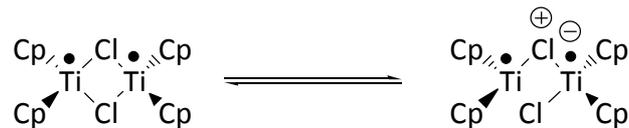


Abb. 14 Geschlossene und halboffene Dimerstruktur

Die halboffene Struktur besitzt im Gegensatz zum Dimer eine freie Bindungsstelle und ist die aktive und Lewisacidere Species.<sup>42</sup> Dies führt zur beschleunigten Bildung des Epoxid-Titan-Komplexes und beeinflusst wahrscheinlich auch die Aktivierungsenergien der Epoxidöffnung.

### 3.4 Katalysezyklus der Epoxidöffnung

Auf Basis der stöchiometrischen Reaktion von *Nugent* und *RajanBabu* wurde von unserer Gruppe eine katalytische Methode entwickelt.<sup>46</sup> Dem katalytischen System liegt die Idee zugrunde, die aktive  $\text{Cp}_2\text{Ti(III)Cl}$ -Spezies, ausgehend von  $\text{Cp}_2\text{Ti(IV)Cl}_2$ , zu regenerieren wie in Abb. 15 zu sehen ist.

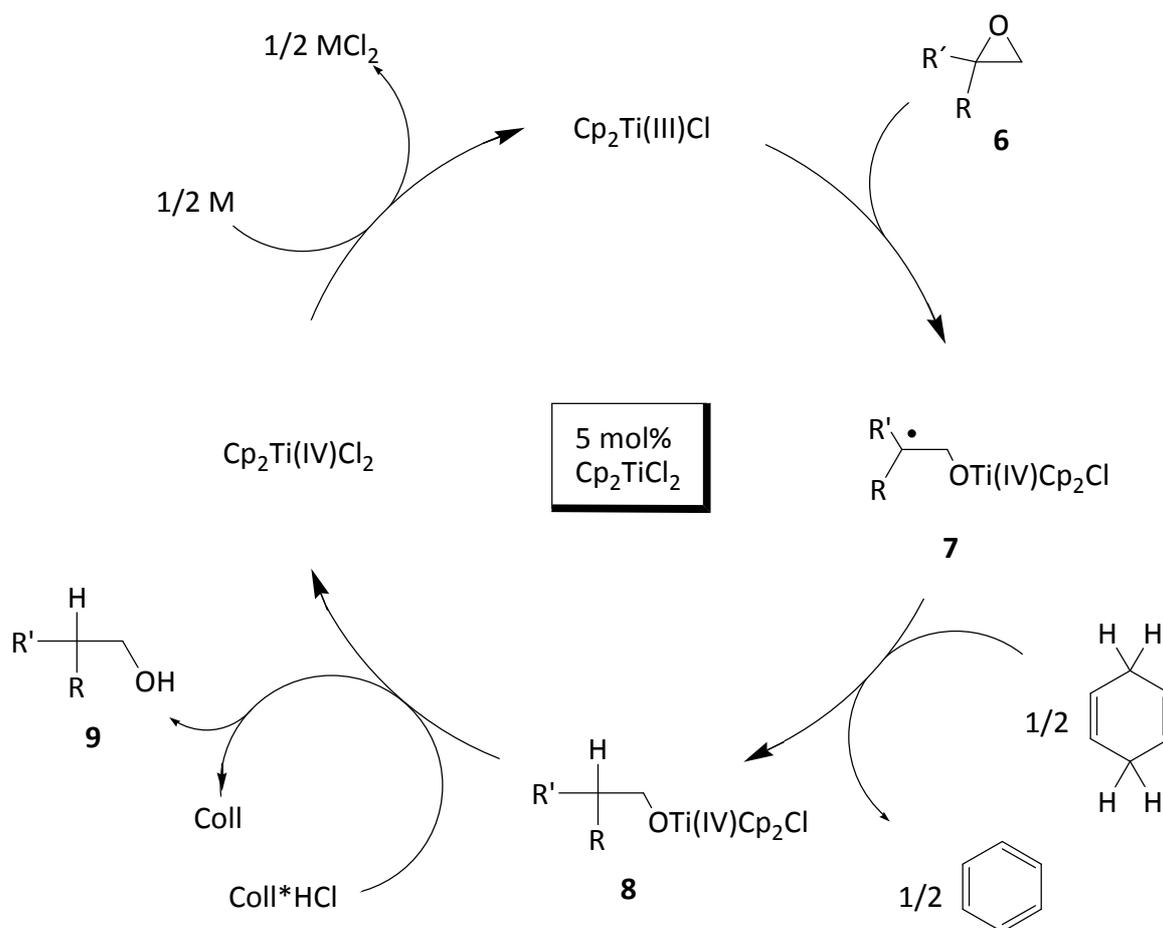


Abb. 15 Reduktive katalytische Epoxidöffnung

Die Reduktion von  $\text{Cp}_2\text{TiCl}_2$  zum aktiven „ $\text{Cp}_2\text{TiCl}$ “ ist der Ausgangspunkt des Katalysezyklus. Nach der Öffnung des Epoxids **6** zum  $\beta$ -Titanoxy-Radikal **7** erfolgt eine H-Atom Abstraktion von einem H-Atom Donor zu der  $\beta$ -Titanoxy-Verbindung **8**. Als Reduktionsmittel wird Standardmäßig wie in Abb. 15 gezeigt 1,4-Cyclohexadien eingesetzt. Als H-Atom Donor kann auch  $\gamma$ -Terpinen eingesetzt werden, da es vergleichbare und z. T. bessere Ergebnisse liefert. Zudem ist es aufgrund des geringeren Preises und der geringeren Toxizität eine sehr

attraktive Alternative.<sup>47</sup> Im Unterschied zur stöchiometrischen Methode, muss die Ti(IV)-O-Bindung im Reaktionsmedium und nicht erst bei der Aufarbeitung gebrochen werden. Dies wird durch einfache Protonierung durch eine geeignete Säure gewährleistet. Die Wahl der richtigen Säure und des Metalls unterliegt einigen Einschränkungen. Die Säure muss stark genug sein, um die Ti(IV)-O-Bindung zu spalten aber nicht zu stark, um nicht das Epoxid zu öffnen. Auch darf sie nicht in der Lage sein, die Ti(III)-Spezies oder das eingesetzte Metall zu oxidieren. Sowohl die konjugierte Base als auch der entstehende Alkohol dürfen keinesfalls eine der Titanspezies komplexieren, da sonst eine Katalysatordeaktivierung erfolgt. Aufgrund dieser Überlegungen und der im Vergleich zu anderen Pyridinhydrochloriden geringe Hygroskopizität, erwies sich Collidin\*Hydrochlorid als die geeignetste Säure. Collidin\*Hydrochlorid spaltet die Titan-Sauerstoff-Bindung in **8** und setzt den Alkohol **9** frei. Ein Metallpulver reduziert dann *in situ*  $\text{Cp}_2\text{TiCl}_2$  wieder zurück zur aktiven Ti(III)-Spezies. Das Redoxpotential des Metalls muss so eingestellt sein, dass außer der gewünschten Reduktion zu Ti(III) keine weiteren Redoxreaktionen auftreten. Das aus der Redoxreaktion entstehende lewissaure Metallhalogenid sollte keinen Einfluss auf den Katalysekreislauf haben. Daher erwiesen sich Zink und Mangan als beste Reduktionsmittel. Dabei ist Zink das stärkere Reduktionsmittel. Da das gebildete  $\text{ZnCl}_2$  hingegen eine stärkere Lewisäure als  $\text{MnCl}_2$  ist, muss dies für die Feineinstellung einiger Reaktionen berücksichtigt werden.

Das System ist nicht nur für reduktive Epoxidöffnungen nutzbar, sondern durch geringe Modifikationen der Reaktionsbedingungen auch für andere radikalische Reaktionen, wie Zyklisierungen und Additionen, nutzbar.

## 4 4-*exo*-Zyklisierung

### 4.1 Aufgabenstellung und Zielsetzung

Cyclobutane und ihre Derivate haben in den letzten zwei Dekaden immens an Bedeutung für die Organische Synthesechemie zugenommen.<sup>48</sup> Aufgrund des gespannten Ringsystems stellen Methoden zur Darstellung hochfunktionalisierter Cyclobutansysteme immer noch hohe Anforderungen an die Fähigkeiten des Chemikers. Einige bekannte Methoden werden weiter unten vorgestellt. Die Schwierigkeit für die radikalische Synthese liegt in der geringen Ringschlussgeschwindigkeit ( $k \approx 1 \text{ s}^{-1}$ ) des Pentenylcarbinylradikals, eine der langsamsten Radikalreaktionen überhaupt (Tabelle 1)<sup>49</sup>

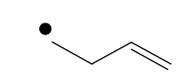
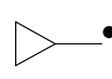
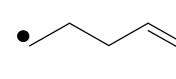
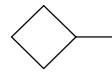
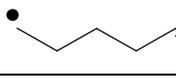
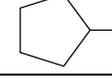
3- <i>exo</i>		$\xrightleftharpoons[k = 5 \times 10^7]{k = 2 \times 10^4}$	
4- <i>exo</i>		$\xrightleftharpoons[k = 5 \times 10^3]{k = 1}$	
5- <i>exo</i>		$\xrightarrow{k = 2 \times 10^5}$	

Tabelle 1 Geschwindigkeitskonstanten radikalischer Zyklisierungen [ $\text{s}^{-1}$ ] bei 300 K

4-gliedrige Ringe durch radikalische Zyklisierungen aufzubauen, gilt im Allgemeinen als ungewöhnlich und werden daher selten beschrieben.<sup>50</sup> Daher ist die Herausforderung groß, neue Konzepte für die Darstellung hochfunktionalisierte Cyclobutan-Derivate zu entwickeln. Diese sind notwendig, um in Hinblick auf neue Leitstrukturen in der Naturstoffsynthese flexibel reagieren zu können. Ziel ist das von *Gansäuer et al.* etablierte katalytische Verfahren zur Generierung kohlenstoffzentrierter Radikale ausgehend von Epoxiden, für die Synthese von Cyclobutanen konzeptionell zu erweitern. In diesem Zusammenhang wurden bereits Untersuchungen von *Gansäuer et al.* durchgeführt und bieten Ansätze für die weitere Arbeit.<sup>51</sup> Die exzellenten Ergebnisse sprechen für die hohe Effizienz dieses Verfahrens. Zudem soll der Einfluss des *gem*-Dialkyleffekts auf die Cyclobutansynthese gezeigt werden.

## 4.2 Cyclobutane

### 4.2.1 Eigenschaften der Cyclobutane

Cyclobutane besitzen als Synthesebausteine eine herausragende Stellung. Dies verdanken sie ihrer außergewöhnlichen Reaktivität.<sup>52</sup> Diese liegt zwischen der ähnlich den Doppelbindungen reagierenden Cyclopropanen und den, weitgehend unreaktiven, höheren Cycloalkanen. Anwendung finden sie u. a. in Ringöffnungsreaktionen zu acyclischen Produkten, Ringerweiterungsreaktionen und Ringkontraktionen zu Cyclopropanen.<sup>52</sup>

Ihre Sonderstellung verdanken sie ihrer Ringspannung, die im Cyclobutan 101,1 kJ/mol je CH<sub>2</sub>-Gruppe beträgt.<sup>53</sup> Diese resultiert aus dem kleinen Bindungswinkel von 88° und einer Bindungslänge von 1.521-1.606 Å der Cyclobutane (Abb. 16).<sup>54</sup>

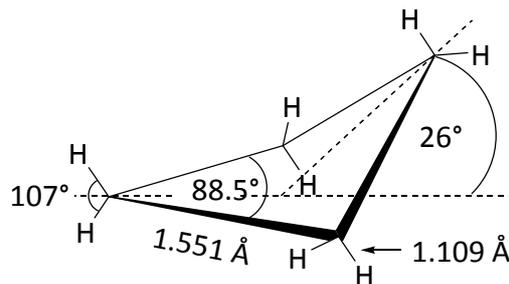


Abb. 16 Bindungslängen und -winkel im Cyclobutan

Wie in Abb. 16 erkennbar, ist Cyclobutan nicht planar gebaut. Durch die Faltung wird die Spannung der acht ekliptisch stehenden Wasserstoffatome teilweise verringert.

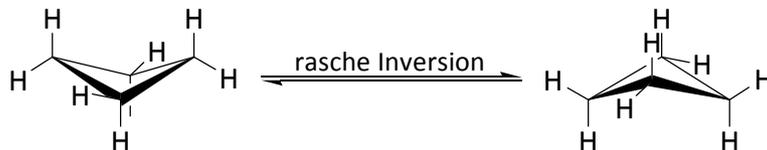


Abb. 17 Konformere des Cyclobutans

Die Inversionbarriere liegt bei geringen 6,3 kJ/mol, so dass die beiden Konformere schnell ineinander überführt werden (Abb. 17).

Trotz der hohen Ringspannung von Cyclobutanen, sind sie auch als Strukturelemente in Naturstoffen vorhanden. Ein Beispiel stellt die in Zellmembranen einiger Bakterien vorkommende Pentacycloanammoxinsäure (Abb. 18) dar.

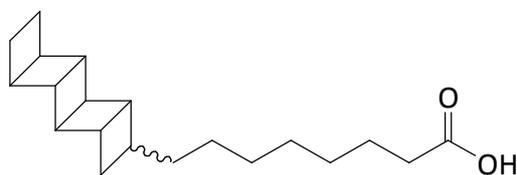


Abb. 18 Pentacycloanammoxinsäure  
(Absolute Konfiguration ist bisher nicht bekannt)

Die Ringspannung dieser Verbindung ist durch die Annelierung mehrerer Cyclobutane dreimal so hoch als im Cyclobutan. Die Funktion ist bisher nicht zweifelsfrei geklärt, stellt aber vermutlich einen Schutz für Zellmembranen gegenüber toxischen Stickstoffverbindungen dar.<sup>55</sup> Neue Verfahren zur Darstellung von Cyclobutanen sind daher für die Naturstoffsynthese äußerst interessant.

#### 4.2.2 Bisherige Synthesemöglichkeiten für Cyclobutane

Die herkömmlichen Ansätze zum Aufbau von Cyclobutanen sind die [2+2]-Cycloaddition, die Zyklisierung und die Ringerweiterung von Cyclopropanen.<sup>52</sup> Die [2+2]-Cycloaddition ist dabei die gängige Methode, da hierbei in einem Schritt zwei C-C-Bindungen und bis zu vier Stereozentren aufgebaut werden (Abb. 19).

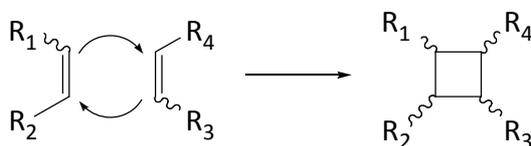


Abb. 19 [2+2] Cycloaddition

Die thermisch induzierte Cycloaddition zwischen ungleichen Alkenen ist nach den Woodward-Hoffmann-Regeln symmetrieverboten und verläuft daher über biradikalische oder zwitterionische Übergangszustände.<sup>56</sup> Diese relativ langlebigen Intermediate

durchlaufen einen fortwährenden Äquilibrierungsprozess, wodurch die Reaktionen meistens nicht stereoselektiv verlaufen. Ein weiteres Problem taucht beim Einsatz von Alkenen auf, die einen nur geringen Unterschied in ihren elektronischen Eigenschaften aufweisen. Diese Reaktionen geben oft eine Fülle von Regioisomeren. Durch den Einsatz von Ketenen als reaktive „Alkenophile“ kann dies vermieden werden. Da die Verknüpfung des nukleophileren Kohlenstoffs des Alkens mit dem Carbonylkohlenstoff des Ketens energetisch begünstigt ist, verlaufen die Reaktionen regioselektiv. Zudem ist die konzertierte thermische Cycloaddition mit Ketenen nicht symmetrieverboten. Dadurch werden Cyclobutanone unter Retention der Konfiguration des Alkens erhalten.<sup>57</sup> Obwohl theoretische Studien Hinweise auf einen asynchronen, über unsymmetrische Übergangszustände verlaufenden Ringschluss geben, kann der regio- und stereochemische Verlauf der Cycloaddition auf Basis orbitalsymmetrischer Betrachtungen vorhergesagt werden.<sup>58</sup> Die dadurch zugänglichen Cyclobutanone können anschließend in die entsprechenden Cyclobutane überführt oder für weiterführende Reaktionen verwendet werden.<sup>59</sup> Dies wurde z. B. bei der Darstellung des antibiotisch wirkenden (-)-Methylenlactocin (Abb. 20) angewandt.<sup>60</sup>

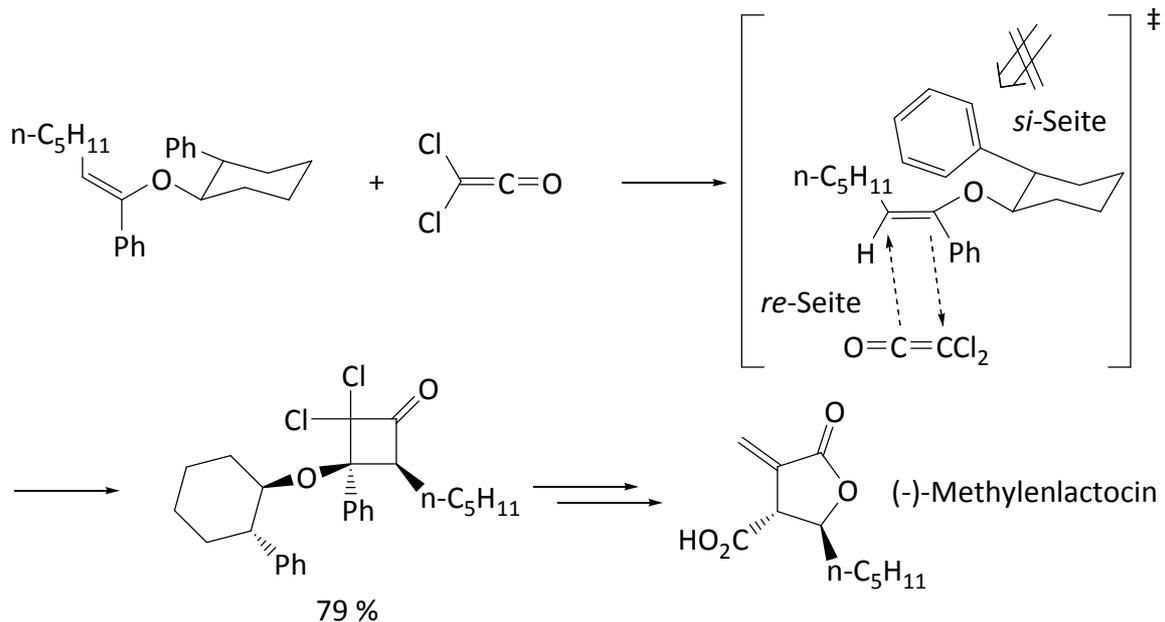


Abb. 20 Darstellung von Methylenlactocin

Zusätzlich zu der bevorzugten C-C-Bindungsknüpfung durch das Keten, induziert die Phenylgruppe am Cyclohexanring sterisch eine deutliche Bevorzugung des *re*-seitigen Angriffs des Ketens auf das Alken.

Thermische Cycloadditionen mit unreaktiven Alkenen können durch geeignete Katalysatoren (Metalle, Lewis- oder Brønstedt- Säuren) induziert werden. In vielen Fällen werden die Substrate dabei in reaktive Intermediate, wie metallierte Alkene, Kationen oder Radikalkationen, überführt.<sup>52</sup>

Eine sehr gute generelle Methode zur Synthese optisch reiner Cyclobutane beinhaltet den Einsatz chiraler Titan-Komplexe, entwickelt von *Narasaka et al.* und *Hayashi et al.*<sup>61</sup>

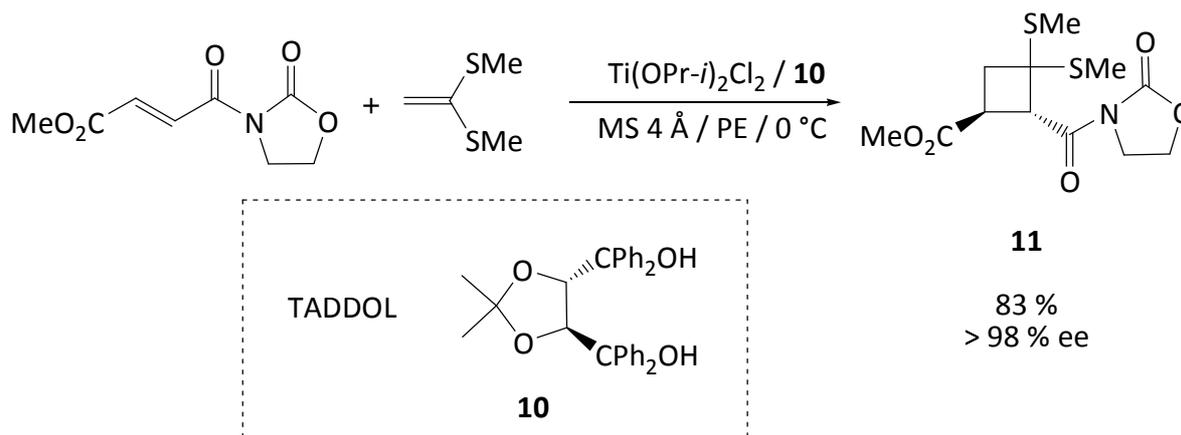


Abb. 21 TADDOL in der [2+2] Cycloaddition

Das Weinsäurederivat TADDOL **10** (Abb. 21) induziert hohe Stereoselektivitäten in der Cycloaddition von Ketenthioacetalen, Thioenolethern und anderen elektronenreichen Alkenen mit Oxazolidinonenamiden. Die Synthese des Cyclobutans **11** (Abb. 21) ergibt durch den Einsatz von TADDOL **10** als Ligand in der Titan-katalysierten Reaktion exzellente Enantiomerenüberschüsse.<sup>61</sup>

[2+2]-Cycloadditionen sind auch auf photochemischem Wege zugänglich. Die photochemische [2+2] Cycloaddition ist symmetriee erlaubt und bietet daher die Möglichkeit, zwei unterschiedliche Alkene einzusetzen. Jedoch ist die Stereoselektivität von vielen Parametern, wie den elektronischen und sterischen Eigenschaften der Alkene, abhängig.<sup>62, 63</sup> Die erste [2+2]-Photocycloaddition wurde von *Ciamician et al.* und *Silber et al.* 1908 berichtet.

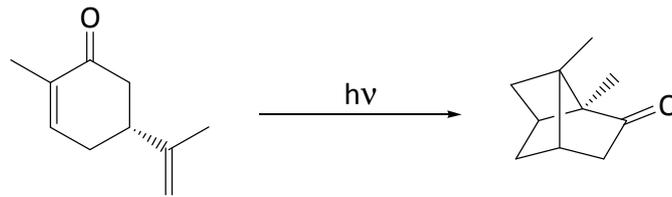


Abb. 22 Umwandlung von Carvon in Carvoncampher

Nach einjähriger Bestrahlung durch die Sonne in Italien beobachteten sie die Umwandlung von Carvon in Carvoncampher (Abb. 22).<sup>64</sup>

Die [2+2]-Photocycloaddition beinhaltet eine komplexe Abfolge von Transformationen (Abb. 23).

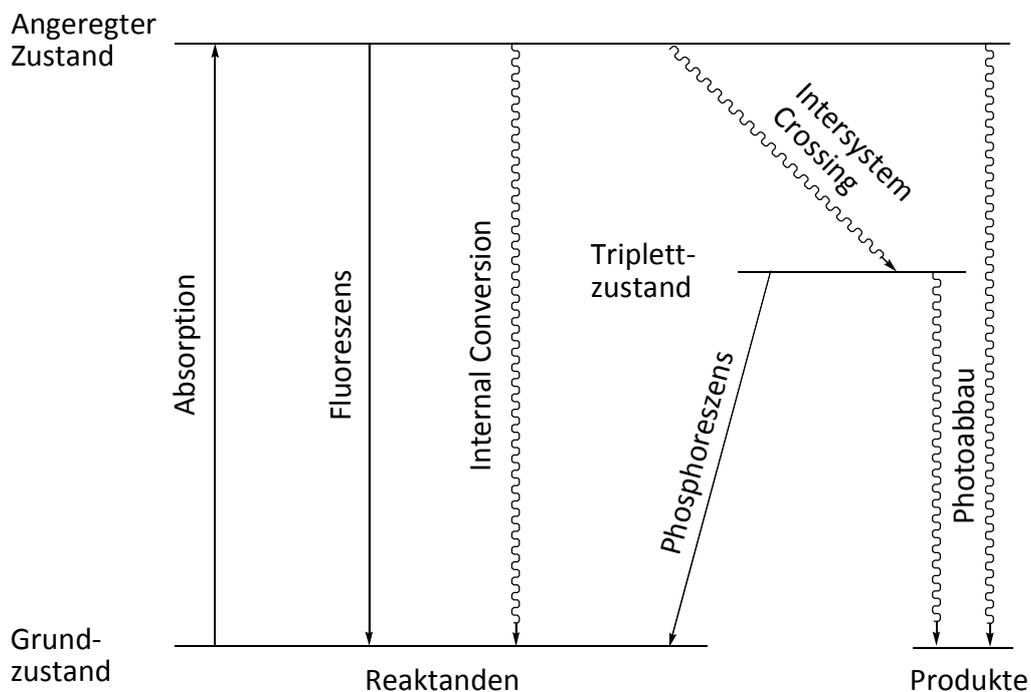


Abb. 23 Jablonski-Diagramm für optische Übergänge

Die direkte Anregung eines Alken-Chromophors führt in einen angeregten  $\pi-\pi^*$  Singulettzustand. Die kurzlebige Natur dieses Zustands öffnet daher nur ein kurzes Zeitfenster, in dem der Reaktionspartner nah genug für die Cycloaddition herankommt. Dies ist zum Beispiel in hochkonzentrierten Lösungen der Fall oder in Molekülen, in denen das angeregte Chromophor direkt an das Substrat gebunden ist. Wird dieses Zeitfenster nicht genutzt, so erfolgt die Deaktivierung des angeregten Zustands üblicherweise durch

(*E*)/(*Z*)-Isomerisierung. Damit die Alkene eine photochemische Reaktion eingehen können, müssen sie Chromophore besitzen, die zudem durch herkömmliche Belichtungsquellen anregbar sein sollten. Chromophore, die zum Beispiel eine  $\alpha,\beta$ -ungesättigte Carbonylgruppe enthalten, werden in den  $n-\pi^*$  Zustand angeregt. Der dadurch anfänglich resultierende Singulettzustand kann leicht strahlungsfrei durch spinverbotenes „*Intersystem Crossing*“ in den langlebigeren Triplettzustand umgewandelt werden. Dieser ähnelt einem Biradikal und kann mit Alkenen einen 1,4-biradikalischen Übergangszustand bilden, der dann den Ringschluss zu einem Cyclobutanderivat vollzieht. Die Langlebigkeit dieser biradikalischen Intermediate bedingt, dass diese Reaktionen oft mit sehr geringer Stereoselektivität verlaufen.<sup>65</sup>

Auch radikalische Methoden zur Generierung von Cyclobutanen sind bekannt. *Fernández-Mateos et al.* haben auf dem Gebiet der radikalischen Darstellung von Cyclopropan- und Cyclobutanderivaten gezeigt, dass nicht immer auf substituierte Alkene als Radikalakzeptoren zurückgegriffen werden muss.<sup>66</sup> Nach der reduktiven Öffnung des Epoxids durch stöchiometrischen Einsatz Titanocen(III)chlorid, zyklisiert das Radikalzentrum in einer 4-*exo*-Reaktion mit der Aldehydfunktion (Abb. 24).<sup>66</sup>

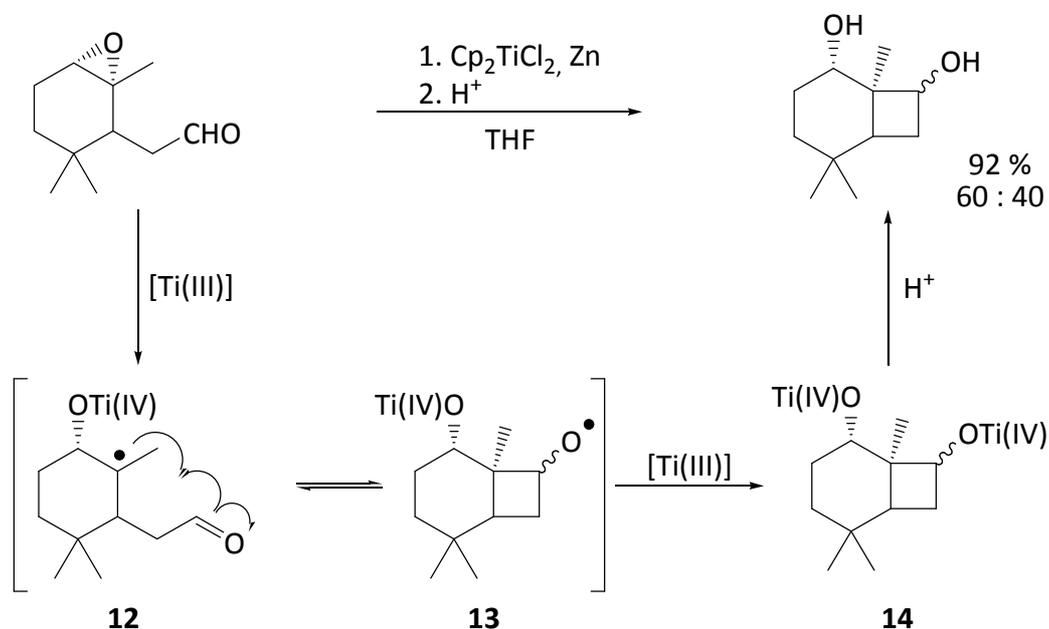


Abb. 24 Darstellung von Cyclobutanolen nach *Fernández-Mateos et al.*

Das Cyclobutylcarbonylradikal **13** kann leichter von einem weiteren Äquivalent Titanocen(III)chlorid abgefangen werden als das sich im Gleichgewicht befindende

offenkettige Radikal **12**. Letzteres ist sterisch schlechter zugänglich und das sauerstoffzentrierte Radikal ist in der Regel deutlich reaktiver. **14** wird vermutlich durch schnelle Wasserstoffabstraktion von einem Lösungsmittelmolekül daran gehindert, sich wieder zu öffnen. Dadurch wird das Zyklisierungsprodukt erhalten.

Als Agens für die 4-*exo*-Zyklisierung ist auch Samariumdiodid bekannt. *Procter et al.* erhielten bei der Zyklisierung von  $\gamma,\delta$ -ungesättigten Aldehyden z. T. gute Ausbeuten an funktionalisierten Cyclobutanolen (Abb. 25).<sup>67</sup>

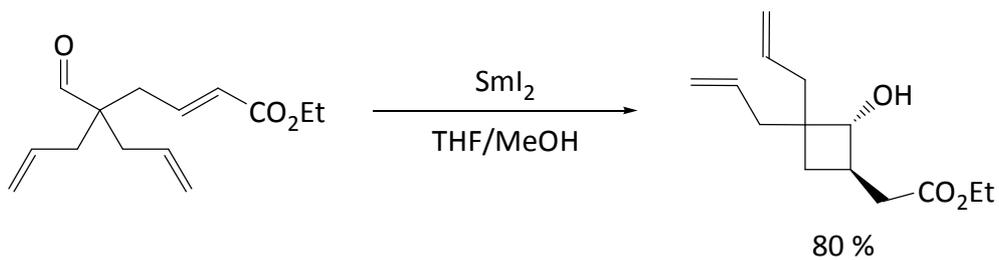


Abb. 25 Samariumdiodid vermittelte 4-*exo*-Zyklisierung

Im Unterschied zur Titanocen katalysierten Zyklisierungen, bildet Samariumdiodid dabei keine direkte Bindung zum Substrat auf. Dadurch sind Reagenzkontrollierte Reaktionen nicht möglich.

### 4.2.3 Der *gem*-Dialkyleffekt

Betrachtet man die Zyklisierungsgeschwindigkeiten verschiedener Cyclopropansysteme genauer, kann ein Unterschied in den Geschwindigkeiten beobachtet werden. Sind in  $\alpha$ -Position zum radikalzentrierten Kohlenstoffatom die Wasserstoff-Atome durch Alkylgruppen ersetzt, führt dies zu einem beschleunigten Ringschluss (Abb. 26).<sup>68</sup>

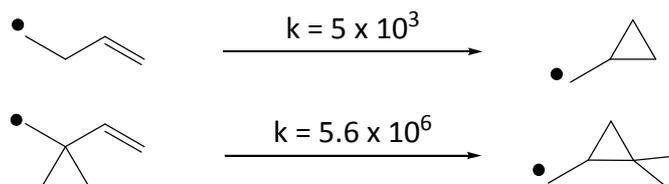


Abb. 26 Auswirkung des *gem*-Dialkyleffekts auf die Zyklisierungsgeschwindigkeit

Für diesen als *gem*-Dialkyleffekt bezeichnete Beschleunigung von Zyklisierungsreaktionen, lieferten 1915 *Thorpe* und *Ingold* eine erste Erklärung. Sie führten die Geschwindigkeitszunahme auf eine Winkelkontraktion am substituierten Kohlenstoff zurück.<sup>69</sup> Der nach ihnen benannte *Thorpe-Ingold-Effekt* bezeichnet ein Phänomen, bei dem der Winkel, in der Reihe von einer Substitution mit zwei Wasserstoffatomen über eine Substitution mit einem Wasserstoffatom und einer Alkylgruppe bis hin zur Substitution mit zwei Alkylgruppen, abnimmt (Abb. 27).

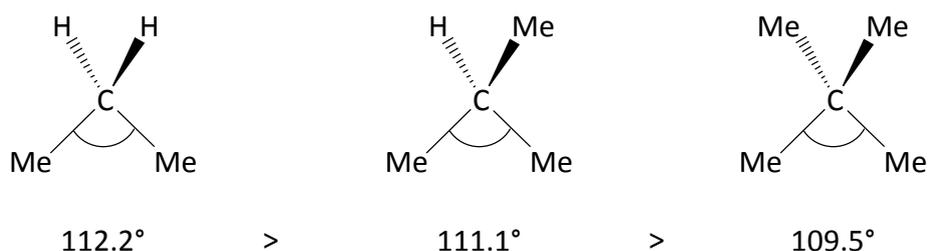


Abb. 27 Der *Thorpe-Ingold-Effekt*

*Bruce* und *Pandit* argumentierten in der *reaktiven-Rotamer-Hypothese*, dass der *Thorpe-Ingold-Effekt* nur einen Aspekt des *gem*-Dialkyl-Effekts darstellt. Weitaus größere Bedeutung werde den veränderten sterischen Verhältnissen zugeschrieben. Die Bisalkylierung bewirkt, dass sich *gauche* und *anti* Konformation energetisch annähern. Dies hat zur Folge, dass die *gauche* Konformation, in der die miteinander reagierenden Zentren näher zusammen stehen

(Abb. 28), weniger stark benachteiligt wird. Dies induziert daraufhin die gesteigerte Zyklisierungsrate.<sup>70</sup>



Abb. 28 Konformationen

Weiterhin wurde festgestellt, dass der *gem*-Dialkyleffekt die Ringspannung von Cyclobutanen um 6-10 kcal/mol reduziert.<sup>71,72</sup> Dies führt zu der Annahme, dass neben den oben angeführten kinetischen Modellen, der *gem*-Dialkyleffekt eine thermodynamische Komponente besitzt. Die Stabilisierung im alkylsubstituierten Cyclobutan ist demnach eine Folge der Zyklisierung und nicht eine Folge kinetischer Effekte der Reaktanden.<sup>72</sup>

#### 4.2.4 Katalysezyklus der 4-*exo*-Zyklisierung

Wie schon beschrieben kann die katalytische Variante der titanocenvermittelten Epoxidöffnung für unterschiedliche radikalische Reaktionen genutzt werden, wozu auch Zyklisierungen gehören. Anhand eines Beispiels aus der Dissertation von *T. Lauterbach* (Abb. 29)<sup>43d</sup> soll der angepasste Katalysezyklus der 4-*exo*-Zyklisierung beschrieben werden.

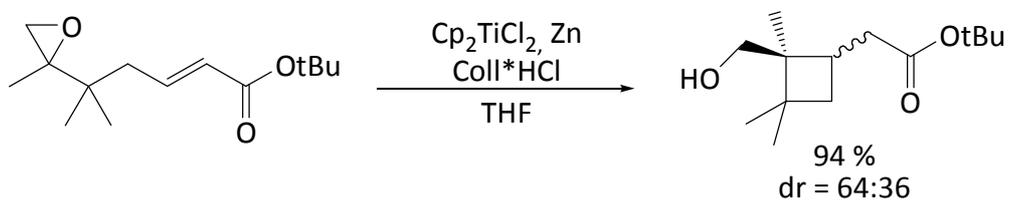


Abb. 29 Cyclobutansynthese nach *T. Lauterbach*

Ausgangspunkt des Katalysezyklus (Abb. 30) ist die Reduktion des Titanocen(IV)dichlorids mit Zink zu Titanocen(III)chlorid. Alternativ zu Zink kann auch Mangan eingesetzt werden. Epoxid **15** wird anschließend mittels Titanocen(III)chlorid, im ersten SET-Schritt reaktiv in das

quartäre, kohlenstoffzentrierte Radikal **16**, überführt. Dieses ist langlebig genug, um zu dem Cyclobutylcarbinyradikal **17** zu zyklisieren. Das Konzept der Polaritätsübereinstimmung<sup>73</sup> besagt, dass Spezies unterschiedlicher Polarität miteinander bevorzugt reagieren. Da Titanocen(III)chlorid ein starkes Reduktionmittel ist, reduziert es daher im zweiten SET-Schritt **17** deutlich schneller als **16**. Synergetisch auf diesen Vorgang wirkt die hohe Oxophilie des Titans. Dieser Schritt ist irreversibel und verschiebt damit das Gleichgewicht auf die Produktseite.

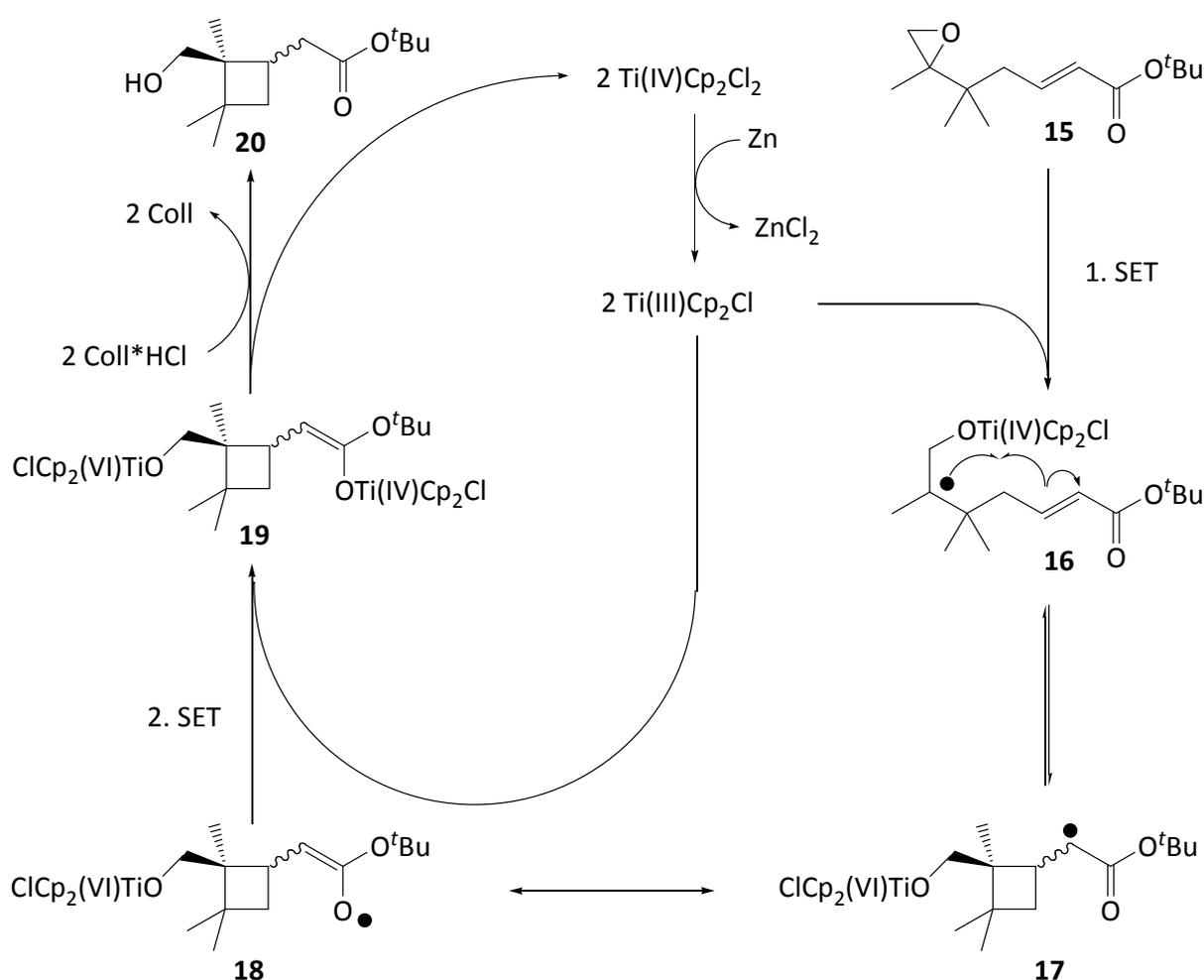


Abb. 30 Katalysezyklus der 4-*exo*-Zyklisierung

Das freie Cyclobutan **20** wird schließlich durch Hydrolyse der Ti-O-C-Bindung mit Collidin\*Hydrochlorid erhalten. Das freigesetzte Titanocen(IV)dichlorid wird im Anschluss wieder zu Titanocen(III)chlorid reduziert in dem Katalysekreislauf wieder zugeführt.

## 4.3 Untersuchungen zur 4-*exo*-Zyklisierung

### 4.3.1 Darstellungen der Zyklisierungsvorläufer und 4-*exo*-Zyklisierungen

Wie schon in 4.2.4 dargestellt, sind elektronische Faktoren wichtig, damit eine Zyklisierung erfolgreich verläuft. Um den Aspekt der Polaritätsübereinstimmung gerecht zu werden, wurden die Zyklisierungen von  $\alpha,\beta$ -ungesättigte Carbonsäureester untersucht. Dieses System hat den Vorteil, dass die Carbonylverbindung Elektronendichte vom Alken abzieht und es damit für den radikalischen Angriff begünstigt ist. Das elektronenreiche Titanocen(III)chlorid sollte in der Lage sein, das elektronenarme Cyclobutylcarbonylradikal **22** deutlich schneller zu reduzieren, als das offenkettige, elektronenreiche Radikal **21** (Abb. 31).

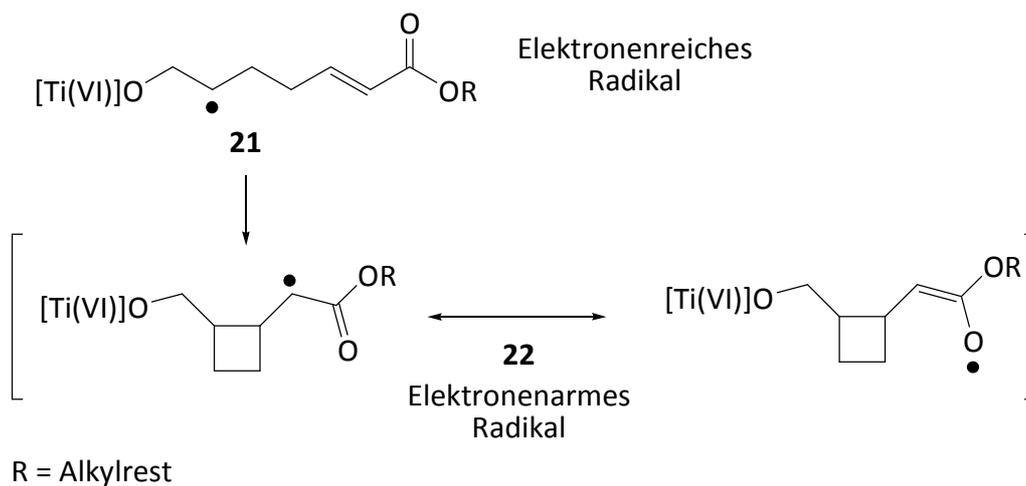


Abb. 31 Polaritäten der Radikale im Gleichgewicht

Zunächst sollte das einfachste System getestet werden, welches diesen Kriterien entsprach. Es muss sich demnach um einen  $\alpha,\beta$ -ungesättigten-Carbonsäureester handeln, der in  $\epsilon$ -Position eine Epoxyfunktion aufweist.

Dies trifft auf Verbindung **23** in Abb. 32 zu. Die retrosynthetische Analyse gibt im ersten Schritt eine Epoxidierung des Alkens **24** vor. Die Wahl fällt auf Alkene, da diese verhältnismäßig leicht in Epoxide umgewandelt werden können. Außerdem kann die Epoxidierung regioselektiv erfolgen, da die beiden Doppelbindungen in **24** unterschiedliche elektronische Eigenschaften besitzen.

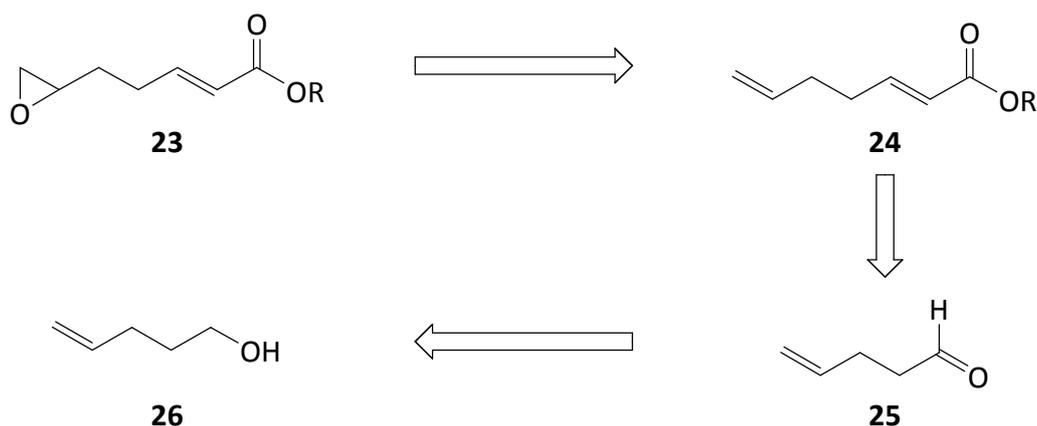


Abb. 32 Retrosynthetische Analyse des Epoxids **23**

Der Aufbau von  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Carbonsäurederivaten erfolgt gewöhnlich durch *Wittig*-analoge Reaktionen. Hier bietet sich die HWE-Reaktion an, da sie (*E*)-selektiv verläuft. Daher führt der nächste retrosynthetische Schritt zum Aldehyd **25**, der durch Oxidation des kommerziell erwerblichen Alkohols **26** dargestellt werden kann.

Ausgangspunkt der Synthese war die literaturbekannte Darstellung des Phosphonsäureesters für die *Horner-Wadsworth-Emmons*-Reaktion (Abb. 33).

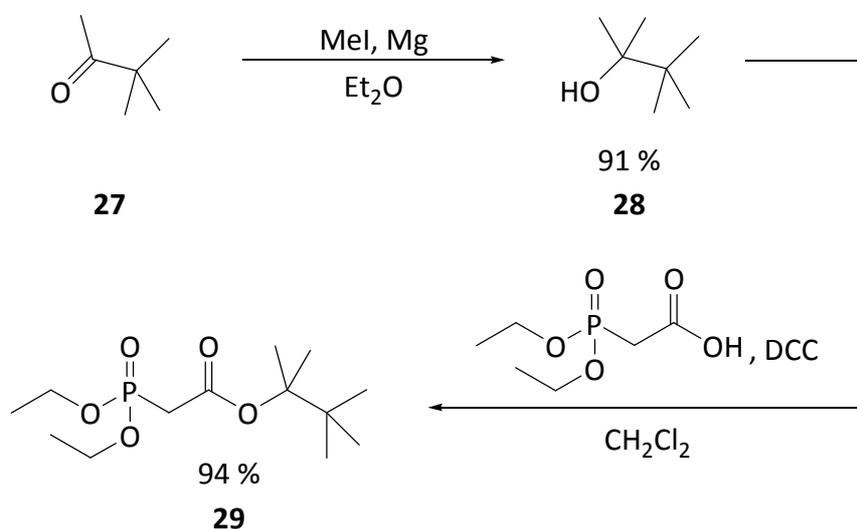


Abb. 33 Darstellung des Phosphonsäureesters **29**

Um die Flüchtigkeit von **23** herabzusetzen sollte ein möglichst großer Rest (R) eingeführt werden. Da der einfache *tert*-Butyl-Rest vermutlich noch zu klein wäre, fiel die Wahl auf den 2,3,3-Trimethyl-butan-2-yl-Rest. In einer *Grignard*-Reaktion wurde aus dem Pinakolin **27** der

Alkohol **28** dargestellt. Die anschließende Veresterung gab dann den gewünschten Phosphonsäureester **29**.

Nun folgte die Sequenz zur Darstellung des Zyklisierungsvorläufers **31** (Abb. 34). Zunächst wurde der Alkohol **26** mittels PCC zum Aldehyd **25** oxidiert. Chromreagenzien sind für Oxidationen von Alkoholen unter Laborbedingungen gut, da sie einfach handhabbar sind und reproduzierbare Ergebnisse liefern. Der Alkohol ist sehr flüchtig, die eine Isolierung nicht praktikabel machte. Daher wurde nach Filtration der Reaktionslösung über Florosil®, das Rohprodukt in der HWE-Reaktion mit **29** eingesetzt. Der  $\alpha,\beta$ -ungesättigte Carbonsäureester **30** wurde dadurch (*E*)-Selektiv dargestellt. Da *m*-CPBS nicht in der Lage ist elektronenarme Doppelbindungen zu oxidieren, konnte das terminale Olefin mit *m*-CPBS regioselektiv epoxidiert werden und das Epoxid **31** dargestellt werden.

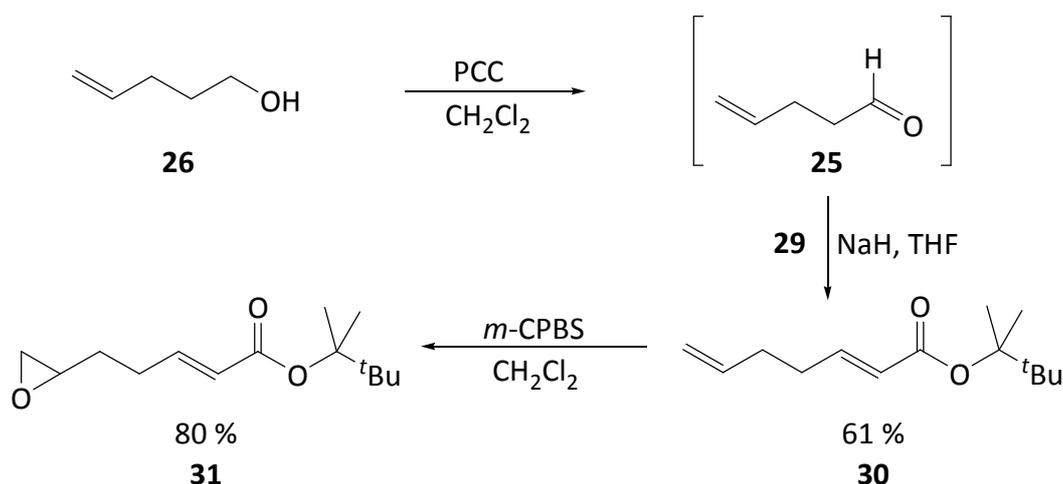


Abb. 34 Darstellung des Zyklisierungsvorläufers **31**

Der Versuch, den Vorläufer **31** unter Standardbedingungen mittels Titanocen(III)chlorid zur Zyklisierung zu bringen, scheiterte jedoch (Abb. 35).

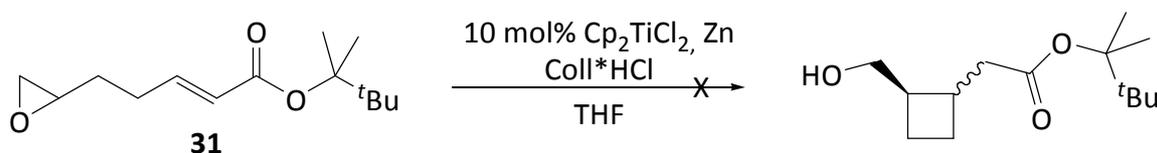
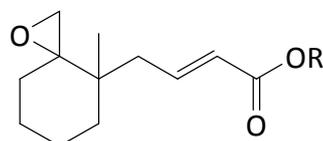


Abb. 35 Versuch der Zyklisierung von **31**

Nach der Reaktion konnte nur das Epoxid unverändert reisoliert werden.

Der missglückte Zyklisierungsversuch war zu erwarten, obwohl die Polaritäten wie geplant im Molekül verteilt waren. Daraus folgt, dass diese Bedingung nicht ausreicht. Sterische Faktoren, welche die Zyklisierung begünstigen wie der beschriebene *gem*-Dialkyleffekt, fehlten im Substrat. Dieser hätte eine Präorientierung der reaktiven Zentren bewirkt. Zudem war, in Anbetracht der langsamen Zyklisierungsgeschwindigkeit, das durch reduktive Epoxidöffnung erzeugte Radikal nicht persistent genug. Eine Trisubstitution des Radikals sollte eine ausreichende Stabilisierung gewährleisten. Daher galt es ein Substrat zu synthetisieren, welches zusätzlich die genannten Merkmale aufwies. Abb. 36 zeigt das Zielmolekül, das die geforderten Eigenschaften aufweist, auf die ich später eingehe.



R = Alkylrest

Abb. 36 Zielmolekül

Die Ähnlichkeit dieses Systems mit dem vorherigen (**31**) bedingt auch einen ähnlichen Syntheseweg. Auch ist die Anwendung einer HWE-Reaktion sinnvoll zum Aufbau des  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Systems. In diesem Fall reichte aber das Einführen einer *tert*-Butyl-Gruppe, da das Grundgerüst so konzipiert wurde, dass eine hohe Flüchtigkeit der Verbindung ausgeschlossen werden konnte. Daher war der erste Schritt die Darstellung des literaturbekannten Phosphonsäureesters **32**.

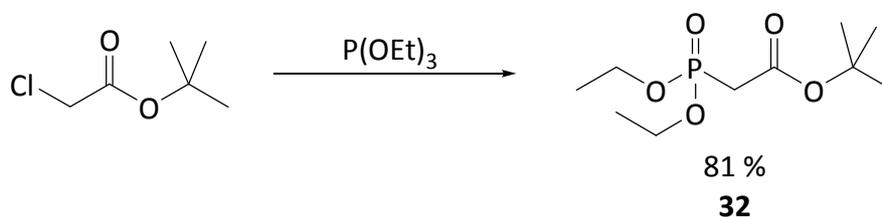


Abb. 37 Darstellung des Phosphonsäureesters **32**

Die Synthese, ist weniger Aufwendig als die des Phosphonsäureesters **29** und konnte in einem Schritt bewerkstelligt werden (Abb. 37).

Die Ausgangsverbindung für die Synthese der zweiten Komponente des Zyklisierungsvorläufers war der  $\beta$ -Ketoesters **33** (Abb. 38).

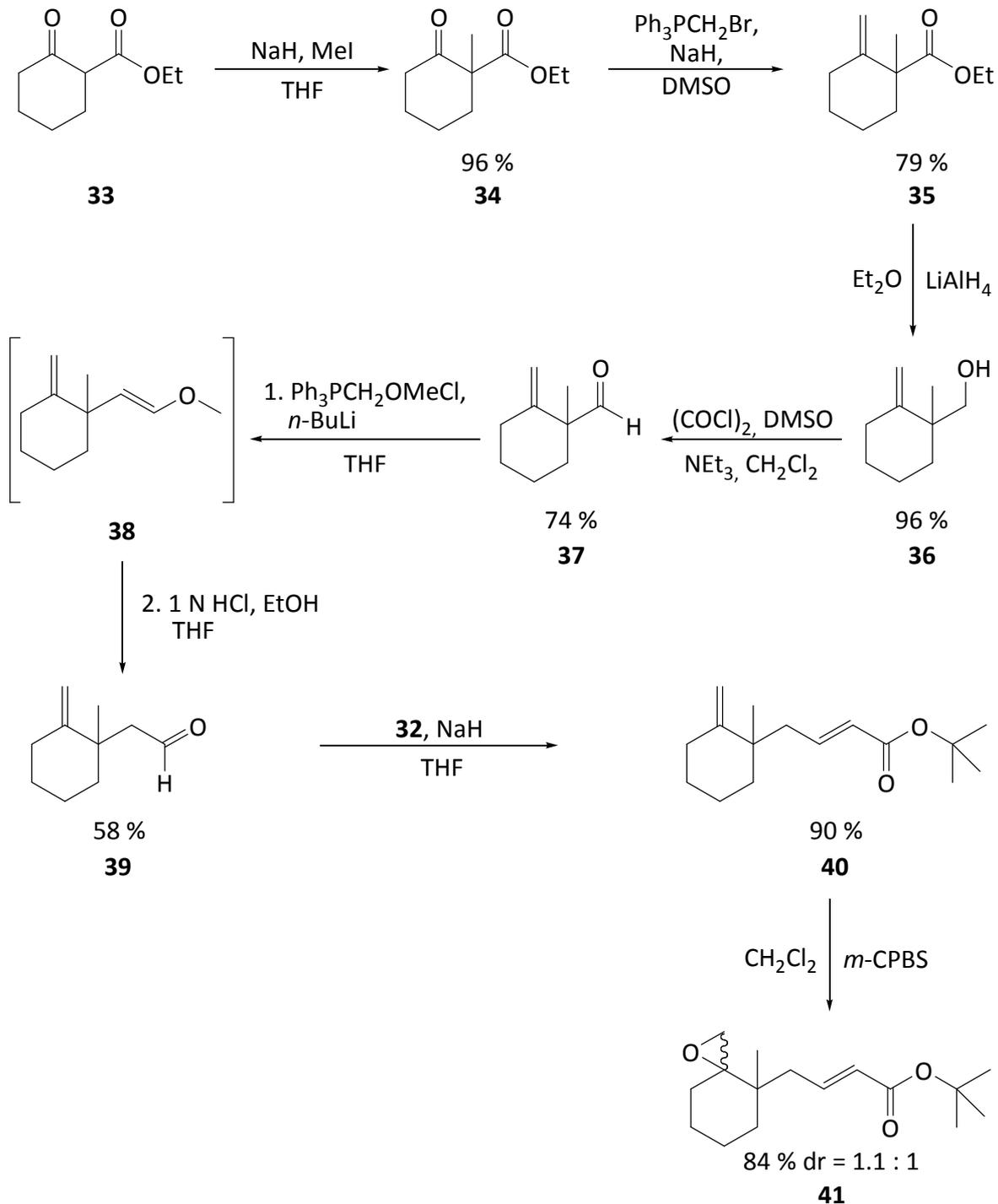


Abb. 38 Darstellung des Zyklisierungsvorläufers **41**

Durch Deprotonierung in der Dicarboxylverbindung **33** und anschließender  $\text{S}_{\text{N}}2$ -Reaktion wurde eine Methylgruppe addiert. Das Keton der methylierten Verbindung **34** wurde mit

einer *Wittig*-Reaktion zu einer Doppelbindung umgesetzt. Die Umwandlung zum Alken an dieser Stelle ist nötig, da im Verlauf der weiteren Reaktionssequenz mehrere Redox-Schritte auftreten, so dass es u. U. zu Problemen in der Regioselektivität der Reaktion kommen kann. Die Reduktion des entstandenen ungesättigten Esters **35** mit  $\text{LiAlH}_4$  gab den Alkohol **36**. Dieser wurde in einer *Swern*-Oxidation zum Aldehyd **37** oxidiert. Alternativ könnten die beiden Reaktionen durch den Einsatz von DIBAL-H ersetzt werden, was nicht ausprobiert wurde, da sich die Reaktionssequenz aus Reduktion und Oxidation bewährt hatte. Der Aldehyd muss nun um eine Methylengruppe erweitert werden, um die für das Zielmolekül nach der HWE-Reaktion erforderliche Kettenlänge zu erhalten. Dazu wurde Aldehyd **37** in einer weiteren *Wittig*-Reaktion zum zweifach ungesättigten Ether **38** umgesetzt. Dem allgemeinen Beispiel in der Literatur folgend, wurde dieser ohne weitere Aufarbeitung, säurekatalysiert zum Aldehyd **39** umgelagert. Dieser wurde anschließend in einer HWE-Reaktion eingesetzt. Entsprechende Umsetzung mit dem Phosphonsäureester **32** führte zum  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Carbonsäureester **40**. Abschließende Epoxidierung mit *m*-CPBS gibt den gewünschten Zyklisierungsvorläufer **41** als nicht trennbares Diastereomergemisch. Dies ist aber für die Zyklisierung nicht maßgeblich, da die stereochemische Information des Epoxids bei der Öffnung verloren geht.

Der Zyklisierungsvorläufer besitzt die zwei zusätzlichen geplanten Eigenschaften (Abb. 39). Nach erfolgter reduktiver Epoxidöffnung zu **42** erhöht die Trisubstitution des Radikals (**A**) die Lebensdauer des selbigen und erhöht damit die Stabilität des Radikals. Die *gem*-Dialkylgruppe (**B**) bringt die verbesserten sterischen Eigenschaften und erleichtern die Zyklisierung des Moleküls.

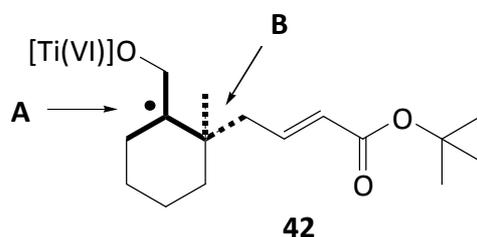


Abb. 39 Verbesserte Eigenschaften

Daraufhin wurde der dargestellte Zyklisierungsvorläufer **41** anschließend mit verschiedenen Titanocenkatalysatoren erfolgreich zur Zyklisierung gebracht. Das funktionalisierte

Cyclobutanderivat **42** wurde dabei als nicht trennbares Diastereomergemisch erhalten (Abb. 40).

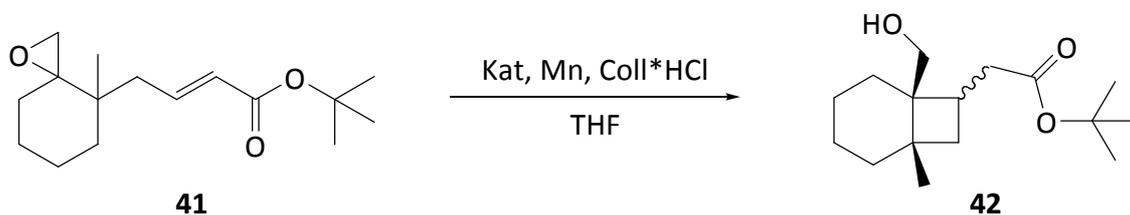


Abb. 40 Zyklisierung zum Cyclobutan **42**

Wie erwartet haben die im Substratdesign eingeführten Verbesserungen den gewünschten Erfolg gebracht. Als Katalysatoren wurden die drei Titanocene in Abb. 41 genutzt. Zum einen ist es das unsubstituierte Titanocen **43** und zum anderen das methyl- bzw. cyclohexylsubstituierte Titanocen **44** und **45** (Abb. 41).

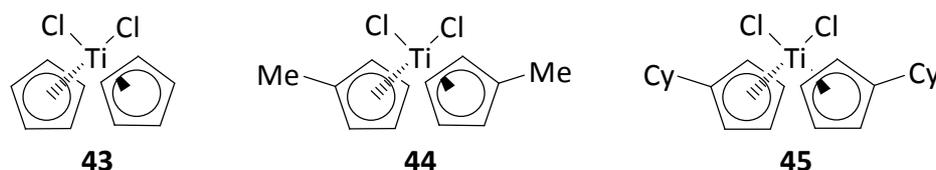


Abb. 41 Titanocenkatalysatoren

Die Ergebnisse der Zyklisierungen sind in Tabelle 2 zusammengefasst. Die besten Ausbeuten sind dabei mit dem unsubstituierten Titanocen **43** erzielt worden.

Katalysator	Ausbeute	dr
43	89%	1 : 0.8
44	75%	2 : 1
45	72%	1 : 1

Tabelle 2 Ergebnisse der Zyklisierungen

Dies ist nicht weiter verwunderlich, da Titanocen **43** den sterisch am wenigsten anspruchsvollen Liganden trägt. Dadurch ist es dem Substrat leichter möglich an den Katalysator zu binden und die Zyklisierungsreaktion eingehen.

Die Wahl des Katalysators hat hingegen keine oder eine nur geringe Auswirkung auf die Diastereoselektivität der Reaktion. Demnach reichte der dargebotene passive Raumanpruch nicht aus, um eine Differenzierung der beiden Diastereomere zu steuern.

## 5 Titanocen katalysierte Epoxidöffnungen in der modernen Ligandensynthese

### 5.1 Aufgabenstellung und Zielsetzung

Das folgende Kapitel dient der Vertiefung meiner Diplomarbeit.<sup>74</sup> Das Ziel war, die Grundlagen zur Darstellung und Untersuchung eines allgemeinen, organo-funktionalisierten Netzwerkkatalysators zu schaffen (Abb. 42). Dieser sollte in der enantioselektiven *Baylis-Hillman*-Reaktion Anwendung finden. Außerdem sollte er gemäß den Serinproteasen in der Lage sein, biomimetisch Ester und Amide zu hydrolysieren.

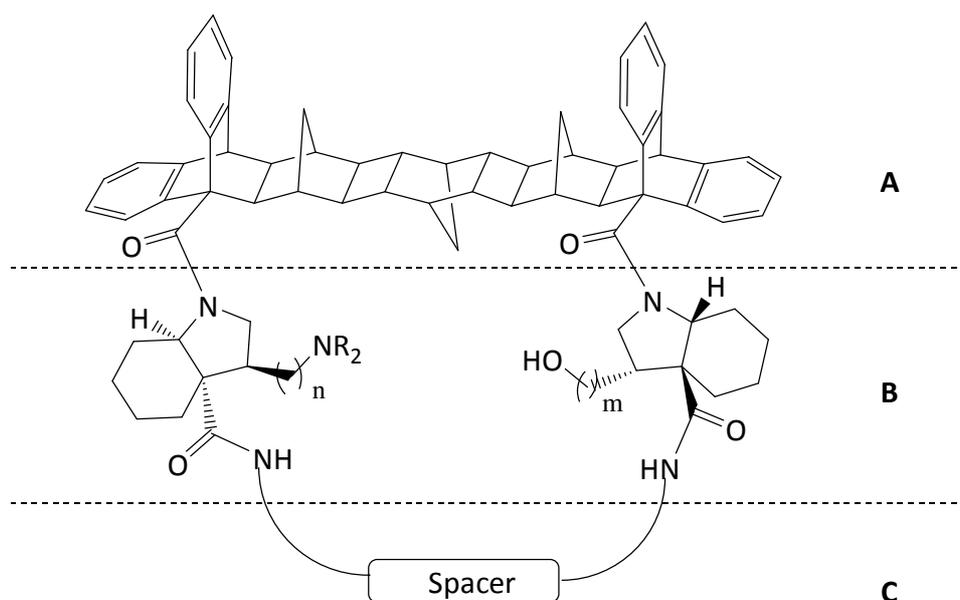


Abb. 42 Allgemeiner Aufbau des Netzwerkkatalysators

Am Anfang steht ein starres Oligonorbornadien **A** als „Rückgrat“ zur Abstandshaltung der katalytisch aktiven Zentren **B**. Dieser wurde bereits synthetisiert und erste Kupplungsversuche an das Netzwerkrückgrat unternommen (Abb. 43).<sup>74</sup>

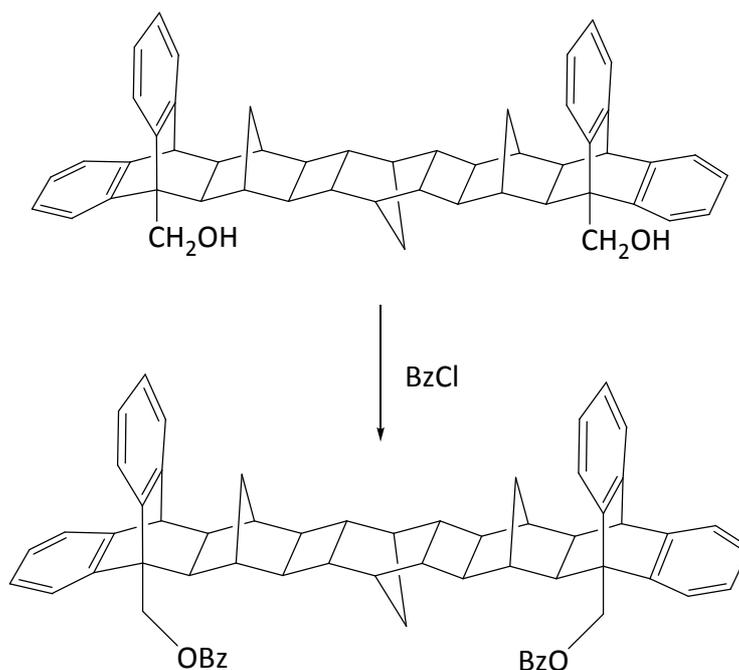


Abb. 43 Kupplung von Benzoylchlorid an das Netzwerkrückgrat

Im mittleren Teil **B** befinden sich die primären, katalytisch aktiven, heterozyklisch gebundenen  $\beta$ -Aminosäuren bzw. Pyrrolidine. Der folgende Teil dieser Arbeit dient dazu, hierfür geeignete Substrate zu synthetisieren, die an das Rückgrat gebunden werden können. Diese  $\beta$ -Aminosäuren sollen über radikalische 5-*exo*-Zyklisierungen zugänglich sein. Für die Synthese der Zyklisierungsvorläufer wurde u. a. die sehr vielseitige und nützliche Olefinmetathese eingesetzt und der Katalysator eigenständig synthetisiert. Daher wird an späterer Stelle ein Überblick zu diesem Thema gegeben.

Schließlich soll ein flexibler „Spacer“ **C** als Abstandhalter und Träger weiterer polarer und unpolarer Funktionalitäten eingeführt werden, um das Netzwerk abzuschließen. Dieser soll es ermöglichen, eine optimale Löslichkeit für das bevorstehende Einsatzgebiet und das Lösungsmittelsystem einzustellen. Weiterhin soll dieser „Spacer“ bei Bedarf auch als Träger einer weiteren katalytisch aktiven  $\beta$ -Aminosäure fungieren, um die katalytische Aktivität und/oder die Enantioselektivität des gesamten Systems zu erhöhen.

Durch Einführen verschiedener funktioneller Gruppen, wie z. B. Hydroxy-, Amino-, Carboxyl- und Imidazolgruppen soll der Katalysator modular funktionalisierbar sein. Diese Funktionalitäten sollen die Reaktivität weiter steigern und polare und unpolare Taschen, in Analogie zu Enzymen, bilden können.

Die Amin- und Hydroxyfunktionalität soll im Netzwerk so angeordnet werden, dass die katalytische Aktivität für die Baylis-Hillman Reaktion optimal ist. Weitere Verbesserungen könnten erzielt werden, indem bessere Wasserstoff-Brückendonoren als Hydroxyl-Gruppen eingesetzt werden, wie z. B. Amoniumionen.

Speziell um die hydrolytische Aktivität der Serinproteasen nachzuahmen, sollen drei funktionelle Gruppen - eine Hydroxy-, eine Imidazol- und eine Carboxylgruppe - in das Netzwerk eingeführt werden.

Aus dieser Variationsbreite und Flexibilität des Netzwerksystems soll es möglich werden, einen Katalysator für jedes Einsatzgebiet maßgeschneidert und modular zusammensetzen.

## 5.2 Die Baylis-Hillman-Reaktion

### 5.2.1 Allgemeine Informationen und Katalysezyklus der Baylis-Hillman-Reaktion

Die *Baylis-Hillman*-Reaktion ist eine sehr nützliche und atomökonomische Drei-Komponenten-Reaktion zur Bildung einer neuen Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindung. Die erste Beschreibung dieser Reaktion 1972 sind auf ein deutsches Patent, eingereicht von *A. B. Baylis* und *M. E. D. Hillman*, zurückzuführen.<sup>75</sup> Dabei wird mittels eines tertiärenamins oder Phosphans ein Kohlenstoff-Elektrophil mit einem in  $\alpha$ -Position aktivierten Alken gekuppelt (Abb. 44).<sup>76</sup>

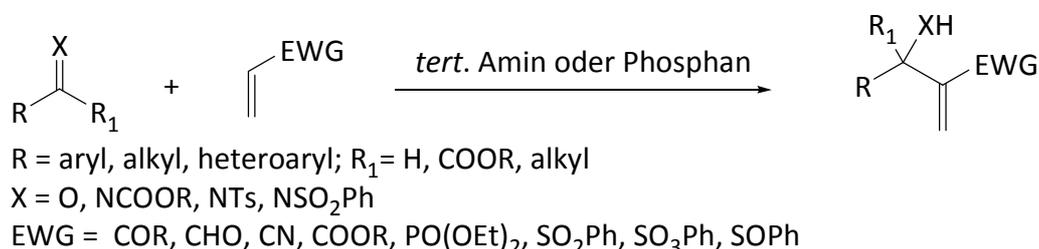
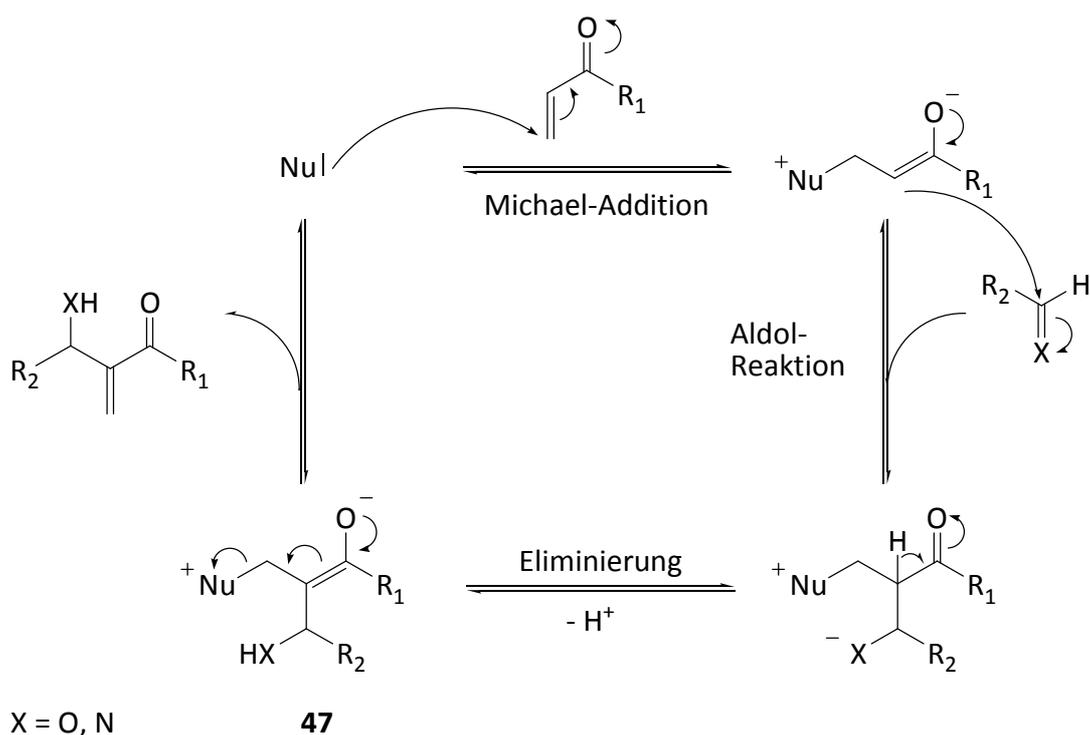


Abb. 44 Allgemeine Reaktionsschema der Baylis-Hillman-Reaktion

Die Baylis-Hillman Reaktion ermöglicht die Synthese von  $\alpha$ -Methylen- $\beta$ -hydroxycarbonylverbindungen, die vielseitige Ausgangsverbindungen zur Synthese natürlicher und nichtnatürlicher Zielmoleküle darstellen.<sup>77</sup>

Ein Nachteil ist die niedrige Reaktionsgeschwindigkeit. Je nach Reaktivität des eingesetzten Olefins oder Elektrophils kann es mehrere Tage bis Wochen dauern bis die Reaktion beendet ist. Für dieses Problem gibt es jedoch zahlreiche Lösungsansätze.<sup>77d</sup> Diese sind vielfältig und nutzen u. a. die Verwendung aktivierter Olefine und/oder Elektrophile, die Mikrowellen-Bestrahlung, der Einsatz stöchiometrischer Mengen des Katalysators, das Einführen einer Hydroxylgruppe entweder in den Katalysator oder in das Substrat, die Durchführung im wässrigen Medium oder die Verwendung hoher Drücke. Problematisch sind die oft niedrigen und stark substratabhängigen Ausbeuten. Hydroxylgruppen im Substrat und Methanol<sup>78d</sup> oder Essigsäure<sup>78e</sup> als Lösungsmitteladditive haben hierbei einen positiven Einfluss.<sup>78</sup> Der postulierte Reaktionsmechanismus umfasst formal eine Sequenz aus *Michael*-Addition, Aldolreaktion und  $\beta$ -Eliminierung. In Abb. 45 ist der allgemein akzeptierte Mechanismus der Baylis-Hillman-Reaktion abgebildet.

Abb. 45 Mechanismus der *Baylis-Hillman*-Reaktion

Zunächst addiert der nukleophile Katalysator in einer Michaelartigen Reaktion an die  $\alpha,\beta$ -ungesättigte Carbonylverbindung und bildet ein Zwitterion. Dieses bildet in einer aldolähnlichen Reaktion ein Diion. Nun folgt der geschwindigkeitsbestimmende Schritt. Die Abspaltung des Protons generiert das Enolat **47**. Anschließend Freisetzung des Katalysators

gibt das funktionalisierte Produkt. Bedingt dadurch, dass das aktivierte Olefin selbst als Elektrophil fungieren kann, entsteht als Nebenprodukt michaelartige Dimere (Abb. 46).

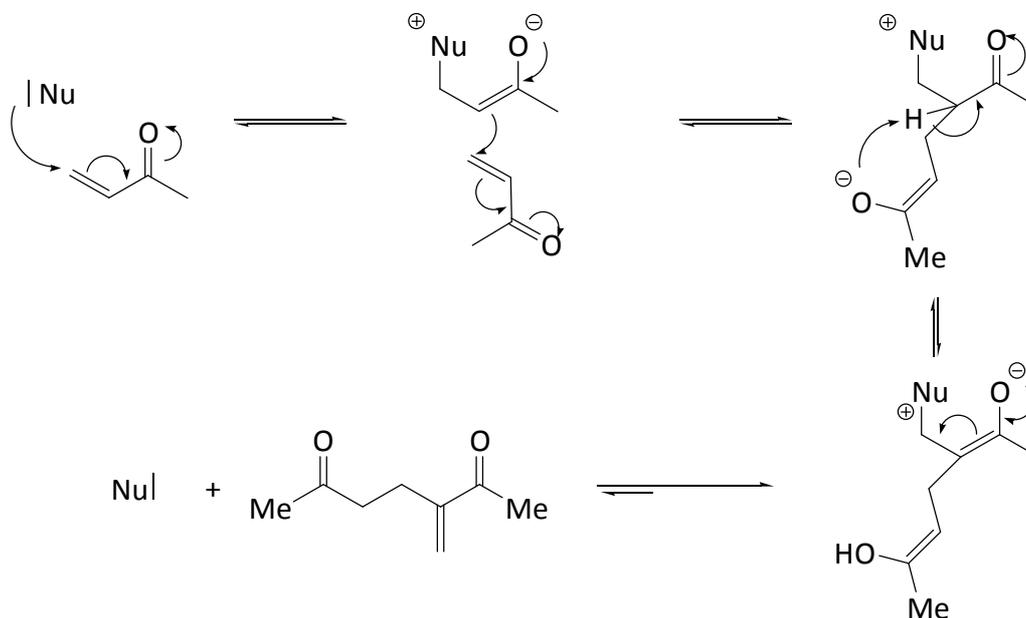


Abb. 46 Nebenprodukt der Baylis-Hillman Reaktion

## 5.2.2 Katalysatoren für die Baylis-Hillman-Reaktion

Auch wenn es sich bei der *Baylis-Hillman*-Reaktion um eine sehr vielseitige Reaktion handelt, ist die Entwicklung eines allgemein einsetzbaren Katalysators bisher nicht möglich gewesen. Die drei Amin-Katalysatoren, DABCO **48**, Chinuclidin **50** und Indolizin **51** (Abb. 47) wurden in der Originalpatentschrift von *Baylis* und *Hillman* beschrieben.<sup>75a</sup>

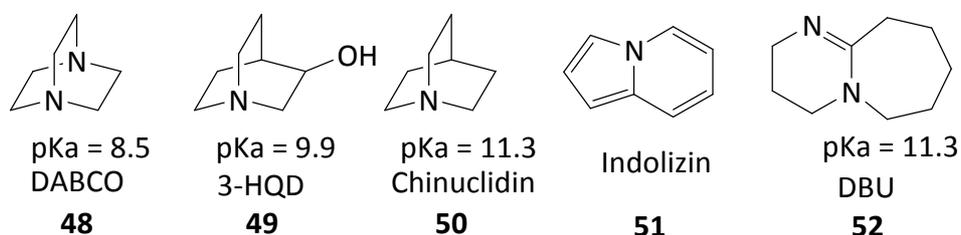


Abb. 47 einige Katalysatoren für die Baylis-Hillman Reaktion

Deren relative Effizienz im Vergleich zueinander wurde aber nicht klar beschrieben. Der Nachteil dieser drei Katalysatoren sind geringe Umsätze und Reaktionsgeschwindigkeiten.

Die katalytische Aktivität beruht auf der Lewis-Basizität des freien Elektronenpaares am Stickstoffatom. Einfache tertiäre Amine werden für gewöhnlich nicht eingesetzt, da das freie Elektronenpaar des Stickstoffs durch die Substituenten abgeschirmt wird.<sup>79</sup> Eine Verbesserung der ursprünglichen Katalysatoren stellt, 3-Hydroxychinclidin (3-HQD) **49** mit einem deutlichen Zuwachs der Reaktionsgeschwindigkeit, dar.<sup>78a,d</sup> 3-HQD **49** wird im Vergleich mit DABCO und Chinuclidin meistens als der bessere Katalysator angesehen<sup>80,78b</sup> und DABCO andererseits ist dem Chinuclidin überlegen.<sup>81</sup>

Bei der Betrachtung dieser konfiguratив ähnlich Verbindungen fallen sterische Gründe für die unterschiedlichen Reaktivitäten weg. Die ursprüngliche Annahme, im Falle des 3-HQD **49** handle es sich um eine intramolekulare Stabilisierung des Enolats durch Wasserstoffbrückenbindungen (Abb. 48 **A**) wurde durch Modellstudien widerlegt, da das entsprechende Intermediat eine erhebliche Spannung aufweist.<sup>81</sup> Die überarbeitete Hypothese geht von intermolekularen Wasserstoffbrückenbindungen aus (Abb. 48 **B**), deren Bedeutung für die Gesamtreaktion jedoch viel geringer ausfällt.<sup>81,82</sup>

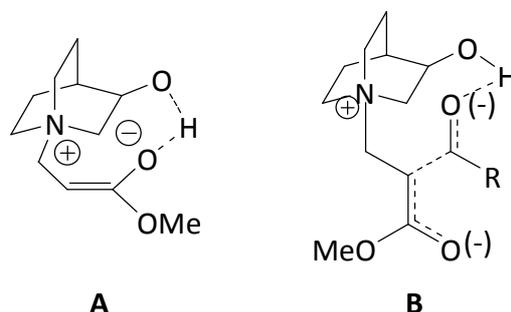


Abb. 48 Stabilisierung des Übergangszustands mit 3-HQD **49**

Untersuchungen, beruhend auf den  $pK_S$ -Werten und dem Vergleich der Katalysatoren DABCO **48**, 3-HQD **49** und Chinuclidin **50**, geben ein Bild über die Reaktivitäten dieser Verbindungen.<sup>83</sup> Die Reaktivität hängt direkt mit der Basizität des verwendeten Katalysators ab. *Aggarwal et al.* haben durch den Einsatz der nicht nucleophilen, sterisch gehinderten starken Base 1,5-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en (DBU) **52** sehr gute Reaktionsgeschwindigkeiten, Umsätze und Ausbeuten erzielen können.<sup>84</sup> Dies beschränkt sich jedoch nur auf nicht enolisierbare Aldehyde, da sonst die Aldolkondensation die favorisierte Reaktion wird. Ursache für die besseren Ergebnisse mit DBU ist eine Delokalisierung der

positiven Ladung, d. h. das zwitterionische Intermediat erfährt eine elektronische Stabilisierung (Abb. 49).

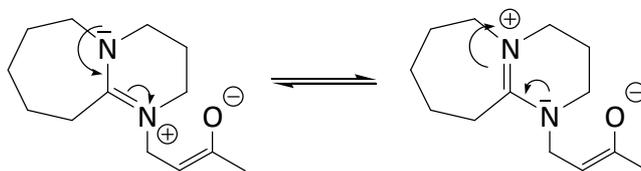


Abb. 49 Stabilisierung des zwitterionischen Intermediats

Der Einsatz von Metallsalzen wie  $\text{La}(\text{OTf})_3$  und  $\text{LiClO}_4$  führt zu einer signifikanten Reaktionsbeschleunigung, da sie ebenfalls den zwitterionischen Übergangszustand stabilisieren.<sup>85</sup> Auf die Enantioselektivität der Reaktion haben viele Faktoren Einfluss. Die Möglichkeiten zur Steigerung der Enantioselektivität sind von nur mäßigem Erfolg oder oft substratspezifisch.<sup>86</sup> Eine Ausnahme bildet der 1999 entdeckte *Hatekayama*-Katalysator<sup>87</sup>  $\beta$ -Isocupreidin **53** eines Chincona-Alkaloids.<sup>88</sup> Mit ihm gelang z. B. die Synthese des potenten Immunsuppressivums (-)-Mycestericins E, dem Extrakt des Pilzes *Mycelia sterilia* (Abb. 50).<sup>89</sup>

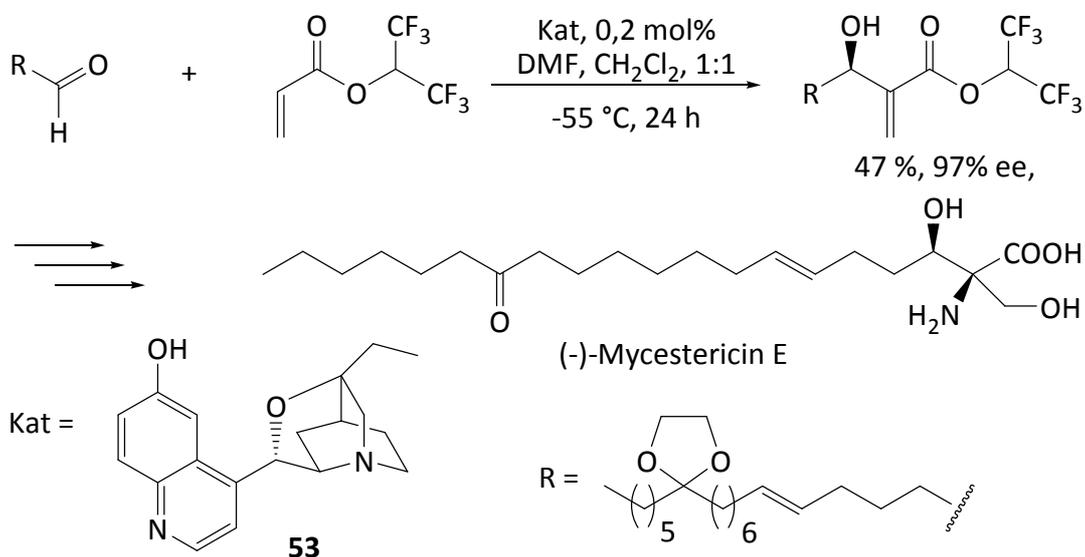


Abb. 50 Enantioselektive *Baylis-Hillman*-Reaktion

Die Fortschritte auf dem Gebiet der enantioselektiven *Baylis-Hillman*-Reaktion gehen nur langsam voran. Dies liegt vor allem daran, dass der Reaktionsmechanismus nicht

vollständig geklärt ist. Neuere Erkenntnisse zur Kinetik dieser sehr interessanten und sehr wertvollen Reaktion könnten dies ändern.<sup>90</sup>

### 5.3 Serinproteasen - Enzyme zur Spaltung von Amidbindungen

Der Netzwerkkatalysator soll nach dem Vorbild der Serinproteasen Amid-Bindungen hydrolysieren können. Serinproteasen gehören zu der Enzymklasse der Peptidasen. Sie sind ubiquitär, d. h. in allen Zellen und Geweben vorhanden und spalten Proteine und Peptide. Zu ihnen gehören die Verdauungsenzyme Chymotrypsin, Trypsin und Elastase sowie mehrere Proteasen, die an der Blutgerinnung beteiligt sind.

Die hydrolytische Aktivität der Amidspaltung ist für jedes Enzym spezifisch und auf bestimmte Aminosäurepaare im Substrat beschränkt.<sup>91</sup> In Tabelle 3 sind, als Beispiel für die Serinproteasen Chymotrypsin und Trypsin, die entsprechenden Aminosäurepaare aufgelistet. Aminosäure 2 ist dabei über den C-Terminus mit Aminosäure 1 verknüpft.

Enzyme	Aminosäure 1	Aminosäure 2
Chymotrypsin	Phe, Trp oder Tyr	jede
Trypsin	Lys oder Arg	jede

Tabelle 3 Aminosäurepaare für die hydrolytische Aktivität

Die Charakterisierung der Serinproteasen erfolgt aufgrund von drei immer zusammen auftretenden Strukturmerkmalen, der „*katalytischen Triade*“. Beim Chymotrypsin ist es die Hydroxylgruppe des Serins, der basische Imidazolrest des Histidins und der Säurerest der Asparaginsäure (Abb. 51).

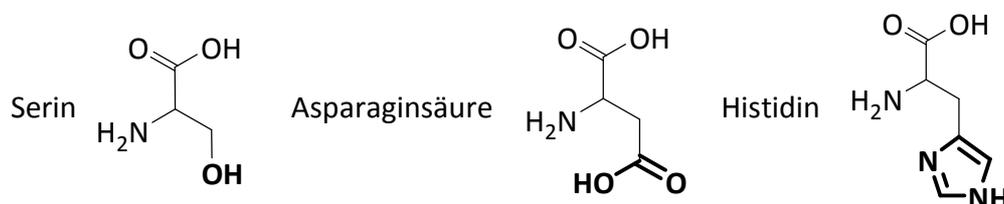


Abb. 51 Aminosäuren der „*katalytischen Triade*“ des Chymotrypsins

Das Zusammenspiel dieser drei funktionellen Gruppen Base, Nucleophil und Säure macht die katalytische Aktivität aus.<sup>92</sup>

## 5.4 Olefinmetathese

### 5.4.1 Allgemeines über die Olefinmetathese

Der formale wechselseitige Austausch von Alkylidengruppen zweier Olefine, wird als „Olefinmetathese“ (Metathese = griech.: Positionswechsel) bezeichnet (Abb. 52). Erweitert wurde der Begriff auf analoge Reaktionen zwischen einem Olefin und einem Metallcarbenkomplex<sup>93</sup> und auf die formale Insertion einer C-C-Dreifachbindung in eine C-C- oder C-Metall-Doppelbindung.<sup>94</sup>

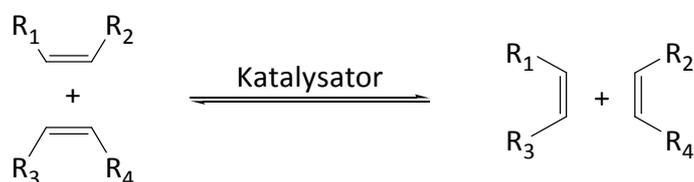


Abb. 52 Prinzip der Olefinmetathese

Übergangsmetallkatalysierte Reaktionen zum Aufbau kohlenstoffhaltiger Gerüste sind zu unverzichtbaren Hilfsmitteln in der modernen organischen Synthese geworden.<sup>95</sup> Neben den Palladium-katalysierten Kreuzkupplungen<sup>96</sup> (z.B. *Heck*-,<sup>97</sup> *Stille*-,<sup>98</sup> *Suzuki*-,<sup>99</sup> *Sonogashira*-<sup>100</sup> und *Tsuji-Trost*-Reaktion<sup>101</sup>) nimmt die Olefinmetathese<sup>102</sup> hierbei eine herausragende Stellung ein.

Mit der Vergabe des Nobelpreises für Chemie 2005 wurden *Y. Chauvin*, *R. Schrock* und *R. T. Grubbs* für die Erforschung und Weiterentwicklung der Olefinmetathese gewürdigt.<sup>103</sup>

Die Olefinmetathese hat mit ihren verschiedenen Variationen (Abb. 53) längst die Phase einer wissenschaftlichen Kuriosität verlassen. Zu den bekanntesten Anwendungen gehören die Kreuzmetathese (CM), die Ringöffnungsmetathese-Polymerisation (ROMP), die Ring-Öffnungs- (ROM) und die Ring-Schluss-Metathese (RCM), sowie die acyclische Dienmetathese-Polymerisation (ADMET).

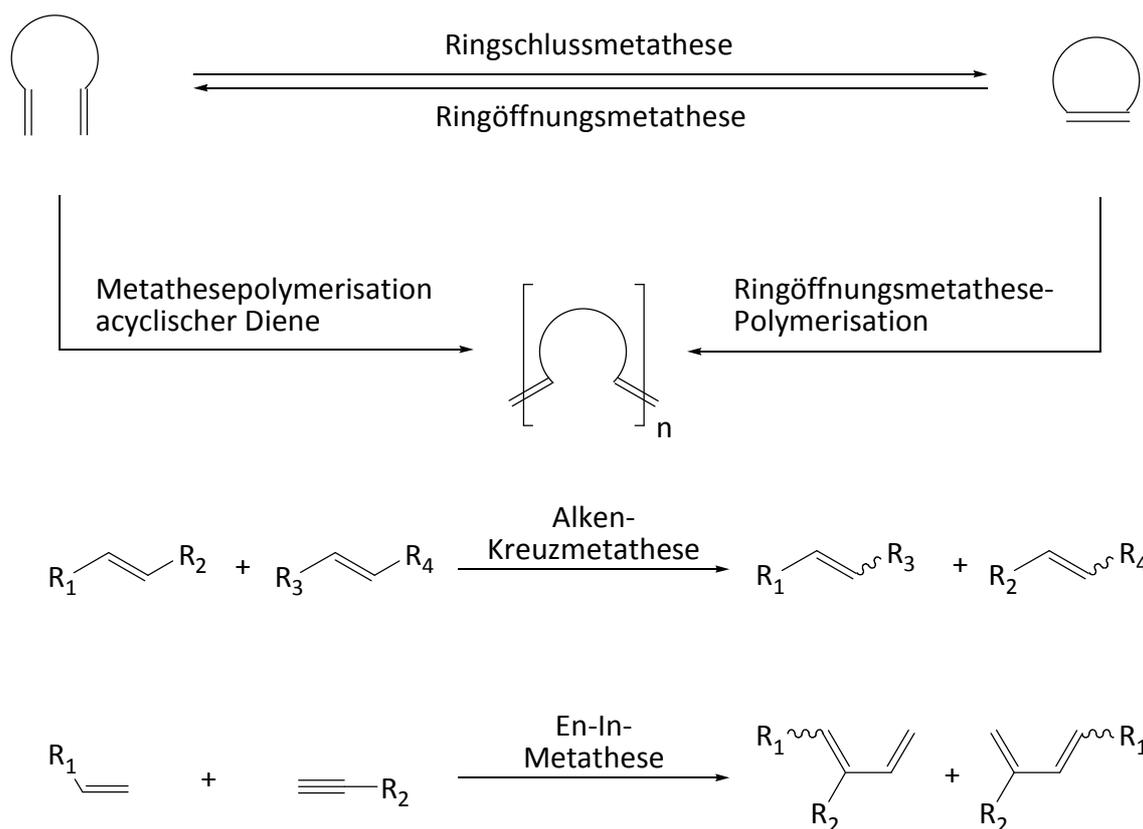


Abb. 53 Die häufigsten Alken-Metathese Reaktionen in der organischen Synthese

Mit der Entwicklung stabiler, aktiver und definierter Katalysatoren wie **54-59** (Abb. 54), findet die Olefinmetathese in zahlreichen Synthesen Anwendung, die auch kommerziellen Nutzen haben,<sup>104</sup> z. B. in großtechnischen Verfahren wie dem *Philipps-Triolefin-Prozess*<sup>105</sup> (aus Propen entsteht Ethen und 2-Buten), dem *Neohexen-Prozess* (3,3-Dimethylbuten entsteht aus 2,4,4-Trimethyl-2-penten und Ethen) und dem *Shell-Higher-Olefin-Prozess* (SHOP).<sup>106</sup>

Genau genommen handelt es sich bei den Komplexen, die für die Metathese eingesetzt werden, eher um „Präkatalysatoren“ als um „Katalysatoren“, da sie nach der Reaktion meistens nicht mehr in unveränderter Form zurückgewonnen werden können.<sup>107</sup> In der Literatur zu der Olefinmetathese ist der Begriff „Katalysator“ jedoch so oft gebräuchlich, dass beide Begriffe gleichwertig in den allgemeinen Sprachgebrauch übergegangen sind.

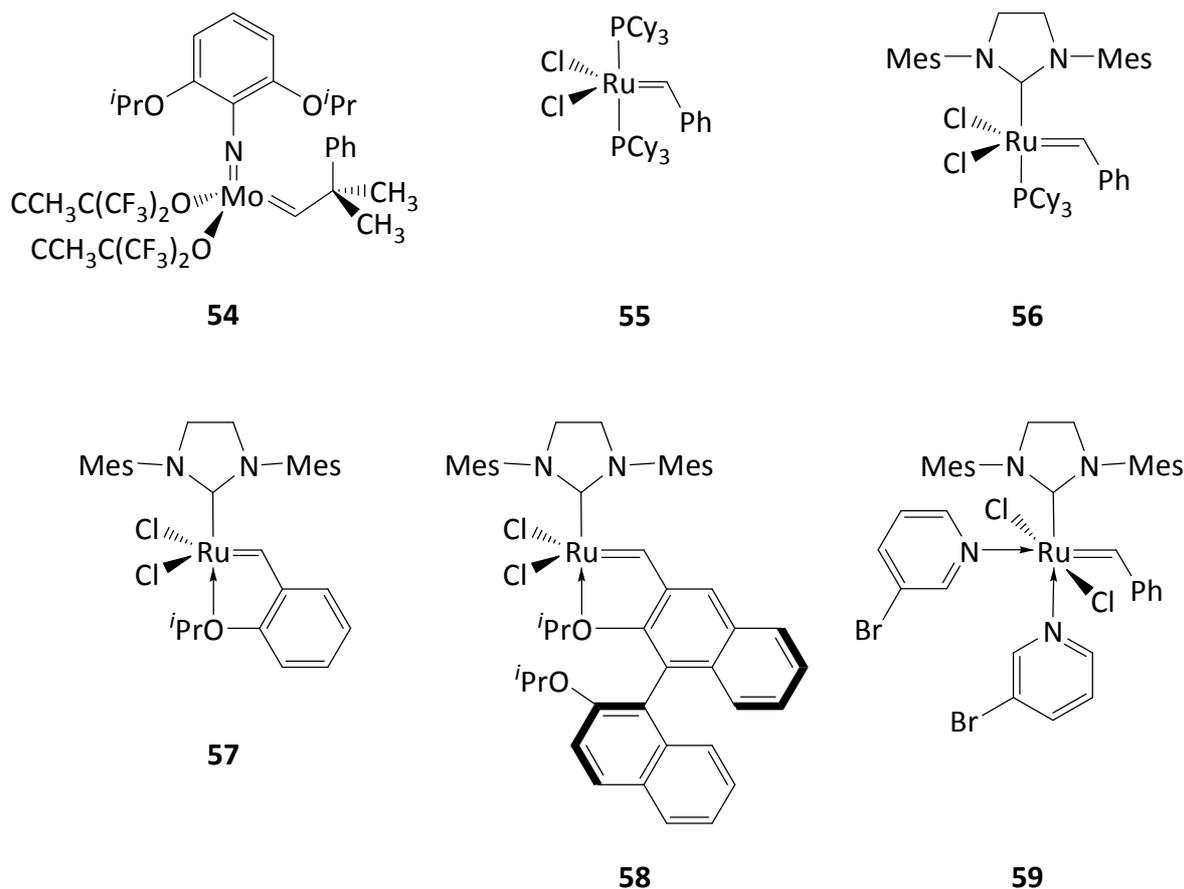


Abb. 54 Häufig verwendete Katalysatoren für die Olefinmetathese

Moderne Metatheseverfahren besitzen viele Vorteile. Dazu gehört der katalytische Verlauf der Reaktion. Typischerweise werden 1-5 Mol-% des Katalysators eingesetzt. Dazu können, unter milden Reaktionsbedingungen, einhergehend mit vergleichsweise kurzen Reaktionszeiten, hohe Produktausbeuten erzielt werden. Sie haben eine hohe Toleranz gegenüber einer Vielzahl von funktionellen Gruppen. Dadurch können Synthesen vereinfacht werden, da auf Schutzgruppen verzichtet werden kann. Die Reaktion verläuft reversibel und nahezu atomökonomisch. Als Nebenprodukt entsteht meistens nur gasförmiges Ethen. Alkene sind im Vergleich zu Substraten anderer katalytischer C-C-bindungsknüpfenden Reaktionen (wie z. B. ungesättigte Borane, Stannane, Halogenide, Triflate) leichter und billiger zugänglich. Zudem kann die Metathese mit hoher Chemo-, Regio- und Stereoselektivität verlaufen.

Auch die Forderung, dass industrielle Prozesse ressourcenschonend, effizient und möglichst ohne schädliche Einflüsse auf die Umwelt sein sollten („Grüne Chemie“), wird von der Olefinmetathese in zwei wichtigen Punkten erfüllt. Sie ist eine effiziente Methode zur

C-C-Bindungsknüpfung und vermeidet die Bildung von unerwünschten Nebenprodukten. Das Nebenprodukt Ethen ist ein nützlicher Rohstoff und kann für weitere Anwendungen genutzt werden.

*Chauvin et al.* postulierte 1971 als Erster den bis heute allgemein anerkannten Carben/Metallacyclobutan-Mechanismus (Abb. 55).<sup>108</sup> Dieser postuliert, dass die Reaktion über eine Abfolge von [2+2]-Cycloadditions- und [2+2]-Cycloreversionsschritten zwischen einem Metallalkylidenkomplex und einem Olefin über Metallacyclobutan Zwischenstufen stattfindet.

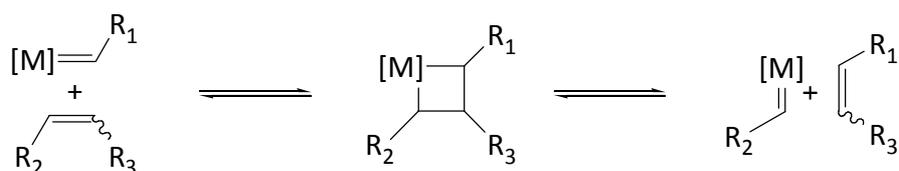


Abb. 55 Der von *Chauvin* postulierte Mechanismus der Olefinmetathese

Mit dem Verständnis des zugrundeliegenden Prinzips der Olefinmetathese konnte dazu übergegangen werden, diese Katalysatoren durch „rationales Design“ zu verbessern. Eine weitere Folge dieser Erkenntnis war, dass sich auch außerhalb der Industrie immer mehr Forscher für die Metathese zu interessieren begannen.<sup>109</sup>

Die Entdeckung, dass späte Übergangsmetalle zur Polymerisation von gespannten Olefinen in protischen Medien verwendet werden können,<sup>110</sup> führte *Grubbs et al.* zu den auf Ruthenium basierenden Alkyliden-Komplexen, wie dem „*Grubbs Katalysator*“ der 1. Generation **55**.<sup>111</sup> Diese besitzen eine höhere Toleranz gegenüber funktionellen Gruppen und sind weniger empfindlich gegenüber Luft und Feuchtigkeit. Spätestens die Erfolge von *Grubbs et al.* mittels der Ringschlussmetathese Heterocyclen zu synthetisieren,<sup>112</sup> und die kommerzielle Verfügbarkeit des Katalysators **55**,<sup>113</sup> bedeuteten den Durchbruch der Olefinmetathese, auch für die präparative Organische Chemie.

Ein Hauptnachteil der Ruthenium-Katalysatoren der 1. Generation ist die im Vergleich zu den molybdänhaltigen Katalysatoren in der Regel wesentlich geringere Aktivität. Der Ersatz der Phosphinliganden durch *N*-heterocyclische Carbene (NHC)<sup>114</sup> beseitigte dieses Defizit. Die Entwicklung führte zu stabilen, aktiveren und gegenüber funktionellen Gruppen noch toleranteren Metathesekatalysatoren. Dazu gehören z. B. der *Grubbs' sche* Katalysator der

„2. Generation“ **56**<sup>115</sup> oder der Katalysator **57** (von *Blechert et al.*<sup>116</sup> und *Hoveyda et al.*<sup>117</sup> unabhängig voneinander präsentiert).

Für die meisten chemischen Umsetzungen steht die Frage nach Effizienz und Selektivität im Vordergrund. Dies gilt auch für die Kreuzmetathese.

Erstrebenswert ist eine möglichst hohe Ausbeute des gewünschten Kreuzproduktes bei möglichst geringen Mengen an konkurrierenden Homodimeren, den Produkten einer Selbstmetathese. Oft ist das *E/Z*-Verhältnis im Produkt sehr wichtig, gerade dann, wenn das erzeugte Olefin für weitere stereoselektive Umwandlungen, wie z.B. Epoxidierungen, zur Verfügung stehen soll.<sup>118</sup>

#### 5.4.2 Darstellung des *Grubbs*-Katalysators der 2. Generation

Die eingesetzte Synthese für den *Grubbs*-Katalysator der 2. Generation **57** wurde von *Grubbs et al.* entwickelt.<sup>135</sup> Sie basiert auf dem Austausch eines Tricyclohexylphosphanliganden im *Grubbs*-Katalysator der 1. Generation **55** durch einen NHC-Liganden (Abb. 56).

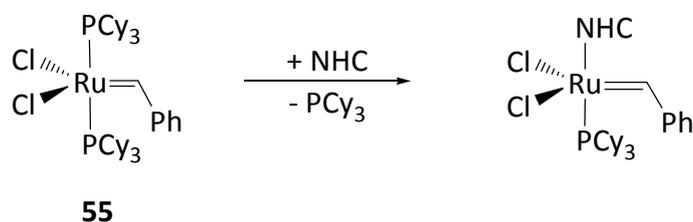


Abb. 56 Ligandenaustausch

Der NHC-Ligand wurde ausgehend von Glyoxal **60** (Abb. 57) synthetisiert. Dieses kondensierte mit Mesitylamin zum Diimin **61**. Anschließende Reduktion mit NaBH<sub>4</sub> gab das Hydrochlorid **62**. Daraufhin folgte eine säurekatalysierte Kondensation zum Imidazoliniumchlorid **63**, welches anschließend zum Chloroformadukt **64** umgesetzt wurde. Als Chloroformadukt ist die Carbenfunktionalität maskiert, wodurch die Verbindung, im Vergleich zum freien Carben, handhabbarer und lagerfähiger wurde. Das Carben konnte durch leichtes Erhitzen freigesetzt werden und gab mit **55** den gewünschten Katalysator **57**.

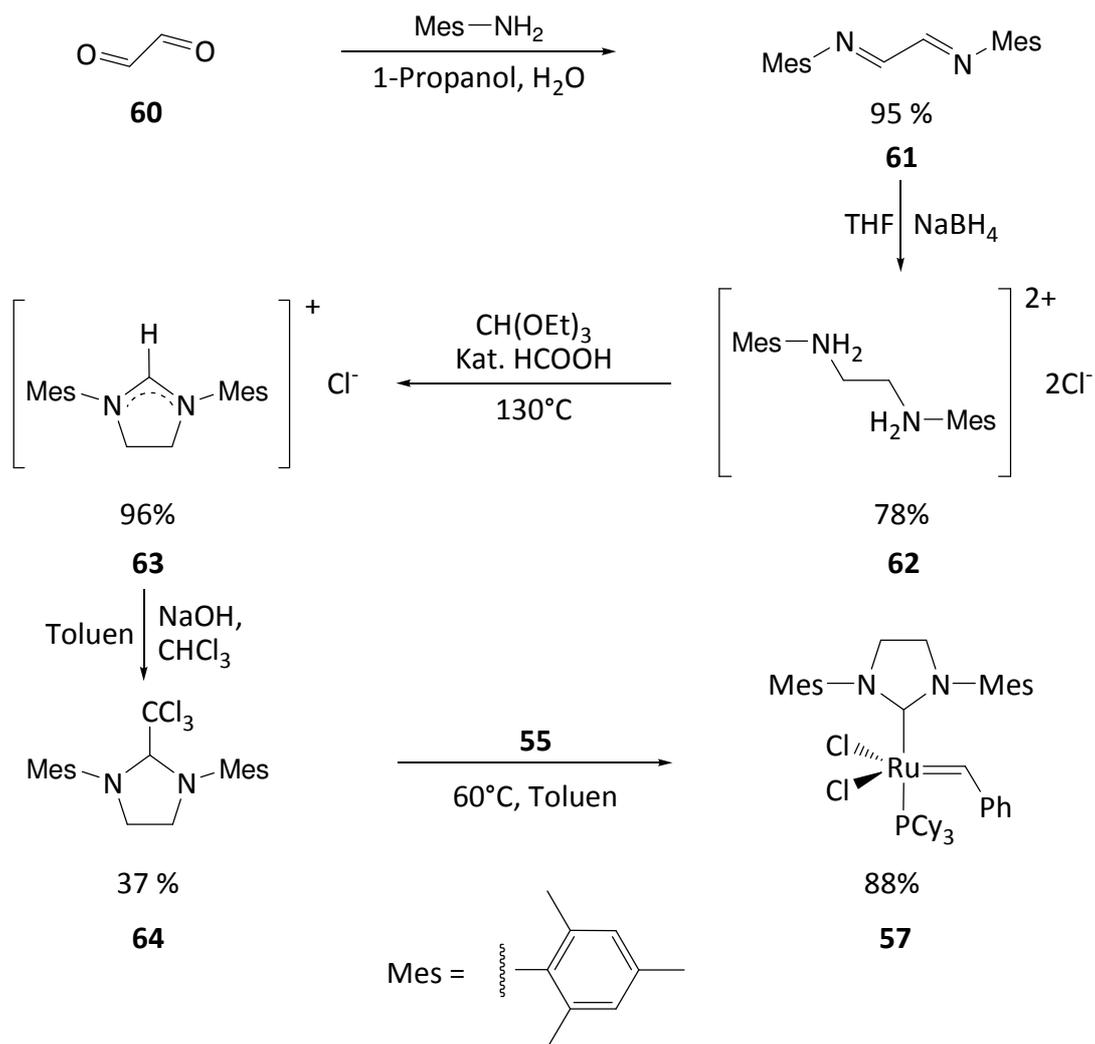


Abb. 57 Darstellung des Grubbs-Katalysators der 2. Generation **50**

Dieser Komplex ist so stabil, dass er ohne weiteres säulenchromatographisch gereinigt werden konnte. Der dadurch gewonnene Katalysator wurde für Olefinmetathese eingesetzt.

## 5.5 Untersuchungen zur Darstellung von Liganden durch Titanocen katalysierte 5-*exo*-Zyklisierungen

Wie in 5.1 ausgeführt, sollen als Liganden für den Netzwerkkatalysator auch substituierte Pyrrolidene eingesetzt werden. Einen radikalischen Zugang über 5-*exo*-Zyklisierungen zu dieser Stoffklasse wurde von *Gansäuer et al.* entwickelt.<sup>119</sup>

Ausgangspunkt ist die leicht modifizierte Reaktionssequenz von *Bluhm* (Abb. 58).<sup>43b</sup> Die Lithiumbromid-vermittelte nukleophile Öffnung von *meso*-Cyclohexenoxid **65** ergab nach Destillation den Aminoalkohol **66**. In der von *Bluhm* entwickelten Synthesesequenz, wurde AlEt<sub>3</sub> als Lewis-Säure eingesetzt, um das Epoxid für den nukleophilen Angriff des Amins zu aktivieren. Jedoch erschwert die Pyrophorizität von AlEt<sub>3</sub> die Handhabung mit dieser Verbindung. Zusätzlich konnten deutlich bessere Ausbeuten, ohne Einsatz eines zusätzlichen Lösungsmittelst, erzielt werden

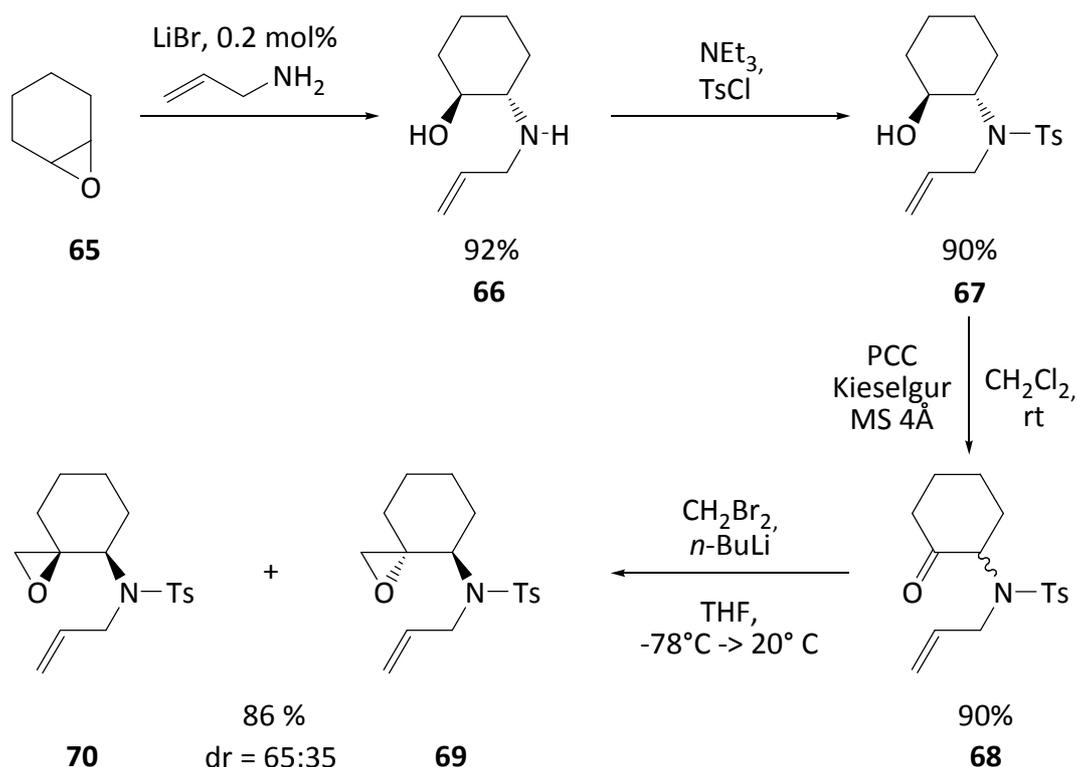
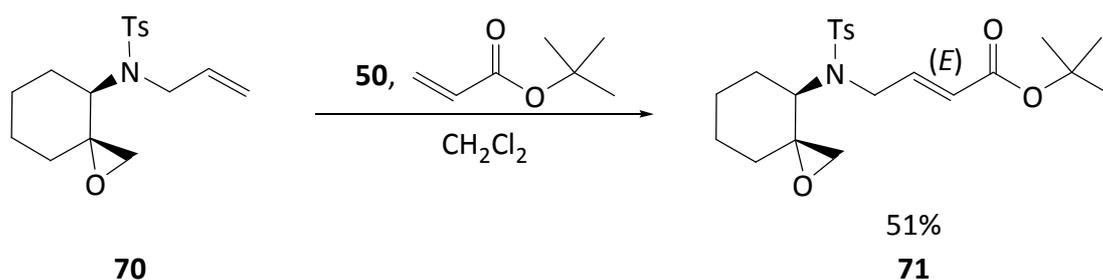


Abb. 58 Darstellung des N-Tosylierten Epoxids

Anschließend wird mit Triethylamin und *p*-Toluensulfonylchlorid das *p*-Toluensulfonamid **67** dargestellt. Bei der *p*-Toluensulfonamid-Gruppe handelt es sich nicht im klassischen Sinne

um eine Schutzgruppe, da sie schwer wieder zu entfernen ist. Der Vorteil ist jedoch, dass Sulfonamide eine hohe Kristallisationstendenz aufweisen. Dadurch werden röntgenkristallographische Untersuchungen und damit eindeutige Aussagen über die Struktur ermöglicht. Die Oxidation des Aminoalkohols **67** mit PCC ergibt das Keton **68**. Die Epoxide **69** und **70** wurden durch das *Matteson-Reagenz*<sup>120</sup> ( $\text{CH}_2\text{Br}_2/n\text{-BuLi}$ ) bei  $-78^\circ\text{C}$  erhalten. Für die weitere Synthese wurde das Hauptdiastereomer **70** eingesetzt. Für die Zyklisierung ist die Konfiguration des Epoxids unerheblich, da die sterische Information bei der Öffnung verloren geht. Dennoch wurde die Syntheseroute so ausgelegt, um möglichst diastereomerenreine Zyklisierungsvorläufer zu erhalten. Um das notwendige Derivatisierungspotential des möglichen Liganden zu erhöhen, wurde durch Olefinkreuzmetathese die Verbindung **71** mit Acrylsäure-*tert*-butylester umgesetzt (Abb. 59). Säulenchromatographische Reinigung ergab 51 % des *Z*-Isomers **72**, von dem auch eine röntgenkristallographische Strukturaufklärung gelang.

Abb. 59 Kreuzmetathese zu **71**

Das Epoxid **72** besitzt alle Merkmale, die es zu einer radikalischen 5-*exo*-Zyklisierung befähigen sollte: ein Epoxid, welches durch  $\text{Cp}_2\text{TiCl}$  reaktiv geöffnet werden kann, und ein Arylat als Radikalakzeptor. Die entsprechende Umsetzung zum Pyrrolidin **72** gelang jedoch nicht (Abb. 60).

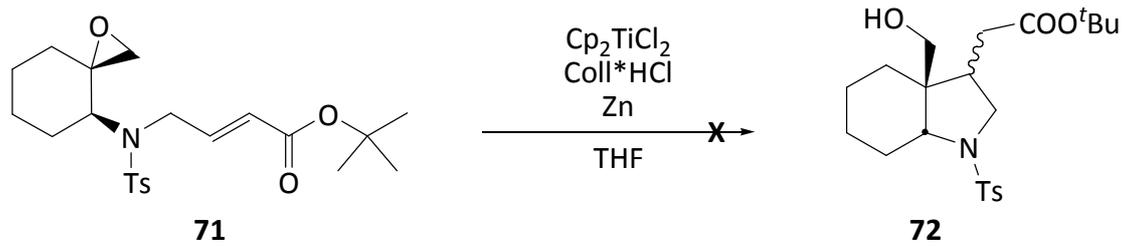


Abb. 60 Zyklisierungsversuch

Es ist unklar, warum die Zyklisierung nicht gelang. Acrylate sind im Allgemeinen gute Radikalakzeptoren, da die enthaltene Doppelbindung elektronenarm ist. In *Bluhms* erfolgreich eingesetztem System für die 5-exo-Zyklisierung (Abb. 61), ist die Doppelbindung nicht aktiviert, so dass im obigen Fall bisher nicht geklärte Ursachen die Zyklisierung verhinderten.

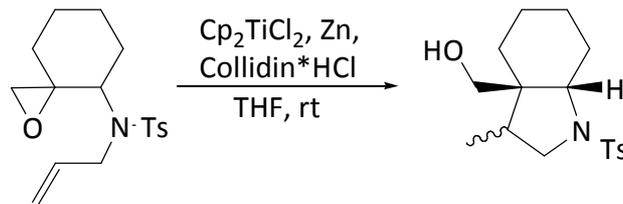


Abb. 61 Bluhms 5-exo-Zyklisierung

## 5.6 Untersuchungen zur Darstellung von $\beta$ -Aminoalkoholen als Liganden

In 5.1 wurde bereits beschrieben, dass der Netzwerkkatalysator die katalytische Aktivität von Serinproteasen biomimetisch nachahmen können soll. Geplant ist der Einbau von  $\beta$ -Aminosäuren als katalytisch aktive Komponenten. Daher verlagerte sich die Arbeit auf die Entwicklung einer Darstellungsmethode für  $\beta$ -Aminosäuren unter Einsatz der reduktiven Epoxidöffnung. Die Idee war, die von *Gansäuer et al.* entwickelte Methode zur radikalischen Epoxidöffnung zu verwenden, um aus natürlichen  $\alpha$ -Aminosäuren die entsprechenden  $\beta$ -Aminosäuren zu synthetisieren (Abb. 62).

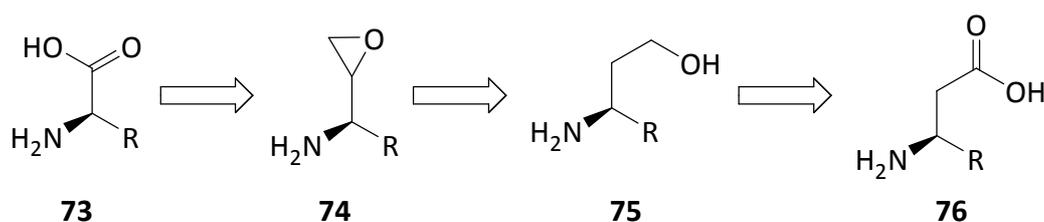


Abb. 62 Retrosynthetische Betrachtung zur Synthese von  $\beta$ -Aminosäuren

Dazu muss eine  $\alpha$ -Aminosäure **73** in das um ein Kohlenstoff-Atom erweitertes Epoxid **74** umgewandelt werden. Dieses kann dann mittels  $\text{Cp}_2\text{TiCl}$  reduktiv zum entsprechenden Aminoalkohol **75** überführt werden. Die abschließende Oxidation gibt dann die gewünschte  $\beta$ -Aminosäure **76**. Natürliche Aminosäuren haben den Vorteil, dass ein günstiger und leicht zugänglicher Rohstoff eingesetzt werden kann. Außerdem wäre das Stereozentrum der natürlichen Aminosäuren schon im Produkt vorhanden, was den biomimetischen Charakter des Netzwerkkatalysators unterstreichen würde. Um das System zu testen, wurde von der  $\alpha$ -Aminosäure (L)-Phenylalanin **77** ausgegangen (Abb. 63). (L)-Phenylalanin **77** hat den Vorteil, dass der Phenylrest nicht groß ist, wodurch u. U. auftretende sterische Probleme bei der reduktiven Epoxidöffnung ausgeschlossen werden können. Zudem besitzt sie keine weiteren funktionellen Gruppen, die die Synthesefolge unnötig verkomplizieren könnten.

Im ersten Schritt wurde (L)-Phenylalanin **77** zum Aminoalkohol **78** reduziert. Natriumborhydrid ist im Vergleich zu anderen Reduktionsmitteln, wie  $\text{LiAlH}_4$ , günstig in der Anschaffung, besitzt jedoch nicht das Redoxpotential um Carbonsäuren zu Alkoholen zu reduzieren. Daher geschieht dies hier mittels aus  $\text{NaBH}_4$  *in situ* erzeugtem Diboran, welches ein ausreichend starkes Redoxpotential besitzt. Im Anschluss wurde die Aminofunktion mit Benzylbromid und Kaliumcarbonat quantitativ zum benzylgeschützten Aminoalkohol **79** umgesetzt. Die Swern-Oxidation gibt Aldehyd **80**.

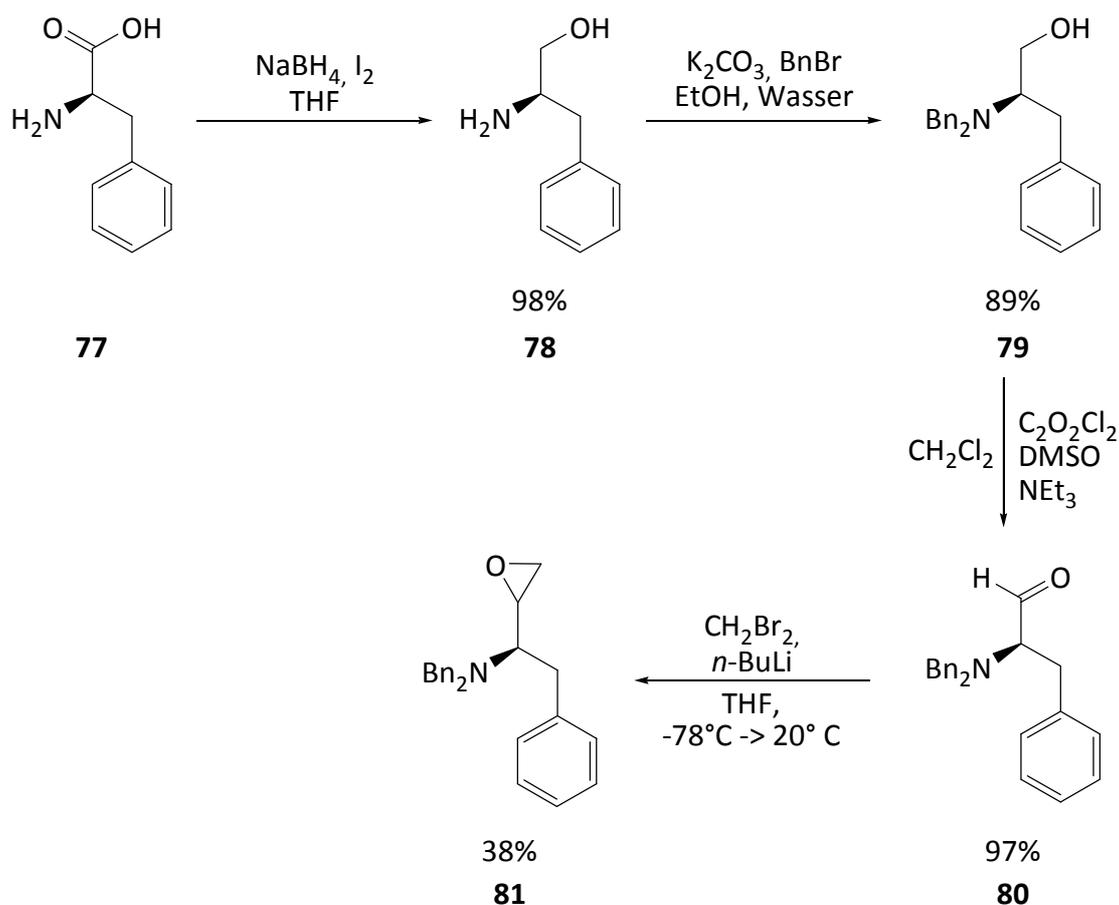


Abb. 63 Derivatisierung von (L)-Phenylalanin

Der Versuch den Aldehyd säulenchromatographisch oder destillativ zu reinigen schlug fehl, da dieser dabei polymerisierte, bzw. die Verunreinigungen nicht rückstandslos zu entfernen waren. Da es sich hier um ein in der Literatur beschriebenes Problem handelt, wurde Aldehyd **80** für die nächste Umsetzung, der Literaturempfehlung folgend, als Rohprodukt eingesetzt.<sup>121</sup> Der letzte Schritt war die Epoxidierung mit dem *Matteson-Reagenz*<sup>120</sup> zum Epoxid **81** mit einer mäßigen Ausbeute von 38%. Auch hier gelang nicht das Epoxid völlig von

Verunreinigungen zu befreien. Vermutlich kam es während der Reaktion zu Polymerisationsprozessen. Trotz dieser Verunreinigungen wurde der Versuch gemacht, das Epoxid mittels Titanocendichlorid zu öffnen (Abb. 64).

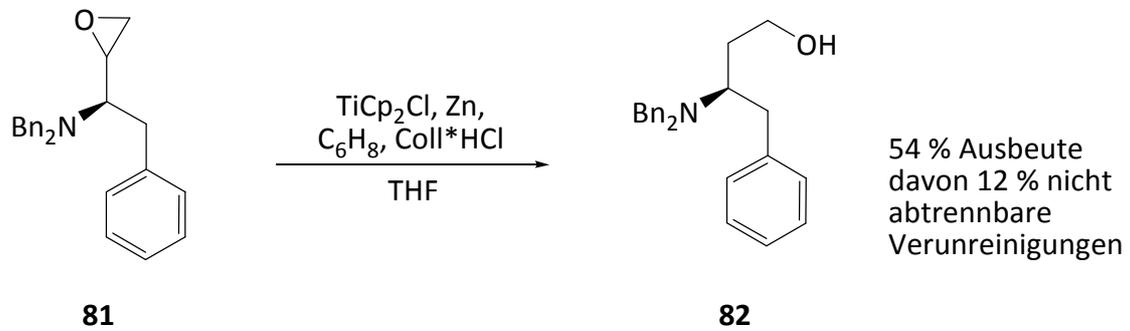


Abb. 64 Darstellung des  $\beta$ -Aminoalkohol

Im NMR des Rohprodukts konnten Hinweise gefunden werden, dass das Epoxid geöffnet wurde. Die Isolierung des vermutlichen  $\beta$ -Aminoalkohols in Reinsubstanz gelang jedoch nicht. Die schon im Edukt enthaltenen Verunreinigungen konnten wiederum nicht entfernt werden.

## 6 Experimenteller Teil

### 6.1 Allgemeines

#### 6.1.1 Getrocknete Lösungsmittel

Die in Reaktionen mit luft- und feuchtigkeitsempfindlichen Reagenzien eingesetzten Lösungsmittel wurden nach den folgenden Methoden getrocknet:

*Tetrahydrofuran* (THF) durch Refluxieren über Kalium; Destillation vor dem unmittelbaren Gebrauch unter Argon.

*Dichlormethan* ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) durch Refluxieren über Calciumhydrid; Destillation vor dem unmittelbaren Gebrauch unter Argon.

*Diethylether* ( $\text{Et}_2\text{O}$ ) durch Vortrocknen über Kaliumhydroxid; Trocknen durch Refluxieren über Kalium-Natrium-Legierung (17:4); Destillation vor dem unmittelbaren Gebrauch unter Argon.

*Essigsäureethylester* (EE) durch Refluxieren über Calciumhydrid; Destillation vor dem unmittelbaren Gebrauch unter Argon.

*Petrolether 40/60* (PE) durch Refluxieren über Calciumhydrid; Destillation vor dem unmittelbaren Gebrauch unter Argon.

*n-Pentan* Trocknen von Pentan, reinst (Wasser < 0.1%) über  $\text{CaCl}_2$ .

*Dimethylsulfoxid* (DMSO) Trocknen über  $\text{CaH}_2$  bei  $80^\circ\text{C}$  und anschließender Destillation unter vermindertem Druck.  
Destilliert bei  $90^\circ\text{C}$ , 200 mbar – 40 mbar.

*Methanol* (MeOH)                      Refluxieren über CaH<sub>2</sub> und anschließender Destillation unter Argon.

Aceton und Ethanol (EtOH, Wasser ≤ 0.1%) wurden als p.a. Lösungsmittel erworben und ohne weitere Reinigung eingesetzt. Toluol (Wasser ≤ 0.1%) wurde als HPLC-Lösungsmittel erworben und wurde ebenfalls ohne weitere Reinigung in den Reaktionen eingesetzt.

### 6.1.2      Lösungsmittel für die Chromatographie

Die in der Flashchromatographie oder für Extraktionen verwendeten Lösungsmittel wurden wie nachfolgend beschrieben aufgereinigt:

*Petrolether 40/60* (PE)                      zur Abtrennung von hochsiedenden Verunreinigungen durch Destillation über eine Füllkörperkolonne (1 m) bei Normaldruck.

*Diethylether* (Et<sub>2</sub>O)                      wurde ohne weitere Reinigung verwendet;

*Essigsäureethylester* (EE)                      zur Abtrennung von hochsiedenden Verunreinigungen durch Destillation über eine Füllkörperkolonne (1 m) bei Normaldruck.

*Cyclohexan-Essigsäureethylester-Gemische* (CH:EE)                      zur Rückgewinnung der bei der Flashchromatographie verwendeten Eluenten: Reinigung durch Destillation unter vermindertem Druck am Rotationsverdampfer mit anschließender Destillation über eine Füllkörperkolonne (1 m) bei Normaldruck.

*tert-Butylmethylether* (MTBE)                      zur Abtrennung von hochsiedenden Verunreinigungen durch Destillation unter vermindertem Druck am Rotationsverdampfer.

### 6.1.3 Allgemeine Arbeitsweise

Alle Reaktionen in denen sauerstoff- und/oder feuchtigkeitsempfindliche Reagenzien verwendet wurden, wurden in im Vakuum ausgeheizten und mit Argon gespülten Reaktionsgefäßen durchgeführt. Getrocknete Lösungsmittel und flüssige Substanzen wurden über Plastikspritzen zugegeben, die gegebenenfalls zuvor mit Argon geflutet wurden. Feststoffe wurden, sofern erforderlich, im Argon-Gegenstrom eingewogen. Zum Überführen von Lösungen wurden Transfernadeln bzw. Teflon Schläuche verwendet. Der Gehalt der verwendeten *n*-Butyllithium-Lösung wurde nach *Suffert* bestimmt<sup>122</sup>.

### 6.1.4 Chromatographie

Für die Flashchromatographie wurde Kieselgel der Firmen *Merck* und *Macherey-Nagel* (Korngröße 0.040-0.063 mm, 230-400 mesh, ASTM) sowie Aluminiumoxid 90, standardisiert, der Firma *Merck* verwendet.<sup>123</sup>

Für die Dünnschichtchromatographie wurden Kieselgel 60 F<sub>254</sub> bzw. Aluminiumoxid 60 F<sub>254</sub> DC-Aluminiumfolien der Firma *Merck* verwendet. Die Chromatogramme wurden mit den folgenden Reagenzien angefärbt und gegebenenfalls unter leichtem Erwärmen entwickelt:

*Kaliumpermanganat*                      Lösung von Kaliumpermanganat (≈ 0.9%), Kaliumcarbonat (≈ 6.2%) und Natriumhydroxid (≈ 0.1%) in Wasser.

*Seebach*-Reagenz                      Lösung von Molybdätophosphorsäure Hydrat (≈ 2.5%), Cer(IV)sulfat Tetrahydrat (≈ 1.0%) und konz. Schwefelsäure (≈ 6.0%) in Wasser.

### 6.1.5 Analytische Methoden

Bei Diastereomeregemischen wurden die NMR-spektroskopischen Daten getrennt für die einzelnen Diastereomere aufgelistet und ausgewertet. Die Massenspektrometrie und die Infrarotspektroskopie wurden mit den Diastereomeregemischen durchgeführt, soweit sie nicht gesondert nach den Diastereomeren aufgelistet sind.

Die Diastereomerenverhältnisse bzw. Regioisomerenverhältnisse wurden anhand der Integrale eindeutig zuzuordnender Signale der  $^1\text{H}$ -NMR-Spektren der nicht säulenchromatisch aufgereinigten Gemische bestimmt.

Die  $R_f$ -Werte beziehen sich auf das zur säulenchromatographischen Aufreinigung verwendete Lösungsmittelgemisch, sofern nicht gesondert ausgewiesen.

### 6.1.6 NMR Spektroskopie

Für die  $^1\text{H}$ -NMR-Spektroskopie standen die Geräte DRX 300, AM 400 und DRX 500 der Firma *Bruker* zur Verfügung. Als interne Standards dienten bei den Messungen die nicht bzw. nicht vollständig deuterierten Verbindungen von Trichlormethan ( $\text{CDCl}_3$ ) und Pentadeuterobenzol ( $\text{C}_6\text{D}_6$ ), sowie Dimethylsulfoxid  $\text{DMSO-D}_6$  ( $\text{C}_2\text{D}_6\text{SO}$ ) und Dichlormethan ( $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ), die stets als „Verunreinigung“ in den entsprechenden volldeuterierten Lösungsmitteln zu finden waren.<sup>124</sup> Die Kopplungskonstanten ( $J$ ) wurden in Hertz (Hz), chemische Verschiebungen ( $\delta$ ) in parts per million (ppm) angegeben. Die getroffenen Zuordnungen stimmten mit den gefunden Integralen überein. Sämtliche Signale wurden nach erster Ordnung ausgewertet.

Die  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektren wurden auf den Geräten DRX 300, AM 400 und DRX 500 der Firma *Bruker* aufgenommen. Als interne Standards wurden die mittleren Linien von Deuterotrichlormethan ( $\text{CDCl}_3$ ), Hexadeuterobenzol ( $\text{C}_6\text{D}_6$ ), Hexadeuterodimethylsulfoxid ( $\text{SO}(\text{CH}_3)_2$ ) und Dideuterodichlormethan ( $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ) der entsprechenden deuterierten Lösungsmittel verwendet. Die chemische Verschiebung ( $\delta$ ) ist in parts per million (ppm) angegeben. Die Zuordnung der Signale erfolgte, soweit möglich, per Analogieschluss zu ähnlichen Verbindungen oder durch Inkrementberechnungen.<sup>125</sup> Alle Signale -ausgenommen die als  $\text{AA}'\text{BB}'$ -System oder als AB-Signal ( $\text{H}^{\text{A}}$  = Hochfeldteil,  $\text{H}^{\text{B}}$  = Tieffeldteil) gekennzeichneten- wurden nach erster Ordnung ausgewertet.

Die Aufnahme von  $^{31}\text{P}$ -NMR-Spektren erfolgte auf den Geräten DRX 300 und AM 400 der Firma *Bruker*. Als externer Standard diente 85% Phosphorsäure ( $\text{H}_3\text{PO}_4$ : 0.00 ppm). Die chemische Verschiebung ( $\delta$ ) ist in parts per million (ppm) angegeben.<sup>126</sup>

### 6.1.7 Massenspektrometrie

Die Massenspektren wurden von *Frau Sondag, Herrn Dr. Eckhardt* und *Frau Dr. Engeser* am Kekulé-Institut für Organische Chemie und Biochemie der Universität Bonn aufgenommen.

Die folgenden Geräte wurden dabei verwendet:

Für die Elektronenstoßionisation (EI/70 eV Beschleunigungsspannung) unter fraktionierter Verdampfung (Fragmentierung, Detektion des hochaufgelösten Molekülionenpeaks [HRMS]) das Gerät MS 50 der Firma *Kratos*, sowie das Gerät MAT 95 XL der Firma *Thermoquest*.

Für Fast-Atom-Bombardement-Spektren (FAB) das Concept 1H der Firma *Kratos*. Als Matrix diente hierbei m-Nitrobenzylalkohol.

ESI Spektren wurden am APEX IV FT-ICR, ausgestattet mit einer Apollo ESI-Quelle, der Firma *Bruker* aufgenommen. Die Lösungsmittel sind angegeben.

Die Isotopenmuster der hochaufgelösten Signale der ESI-Spektren stimmten mit dem erwarteten Isotopenmuster des Fragmentes überein. Auf die Interpretationen der Signale wurde verzichtet.

### 6.1.8 Infrarotspektroskopie

Die IR-Spektren wurden mit einem FT-IR-Spektrometer 1620 der Firma *Perkin Elmer* von *Herrn Luppertz* aufgenommen. Flüssigkeiten wurden als Film zwischen KBr-Platten, Feststoffe als KBr-Presslinge, bzw. als Film durch Aufnahme in Chloroform und anschließendes Verdampfen des Lösungsmittels, vermessen. Die Angabe der Wellenzahlen erfolgte in ganzen Zahlen, deren letzte Stelle auf null oder fünf gerundet wurde.

## 6.2 Allgemeine Arbeitsvorschriften

### **AAV 1 Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Lithiumbromid katalysierten Addition von Allylamin an Mesoepoxide**

Das trockene *meso*-Epoxid (1.0 eq) und über CaH<sub>2</sub> getrocknete Allylamin (1.0 eq) wurden zusammengegeben und anschließend wurde im Trockenschrank bei 90°C getrocknetes, LiBr zugegeben (10 mol%). Die Reaktionsmischung wurde für den angegebenen Zeitraum bei RT gerührt. Zum Reaktionsabbruch wurde Wasser (3 ml/mmol) zugegeben und die wässrige Phase drei Mal mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 ml/mmol) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und das LM unter vermindertem Druck entfernt.

### **AAV 2 Allgemeine Arbeitsvorschrift zum Einfügen eines *p*-Toluensulfonsäure Substituenten an eine Aminofunktion**

Zu einer Lösung des „Amins“ (1.0 eq) in trockenem THF wurde NEt<sub>3</sub> (2.0 eq) gegeben, bevor *p*-Toluen-sulfonsäurechlorid (1.0 eq) hinzugegeben und über den angegebenen Zeitraum bei RT gerührt wurde. Die Reaktionsmischung wurde mit Wasser (3 ml/mmol) versetzt und anschließend in MTBE (5 ml/mmol) aufgenommen. Die wässrige Phase wurde abgetrennt und drei Mal mit MTBE (5 ml/mmol) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit 2N wäss. Salzsäure (5 ml/mmol) und Wasser (5 ml/mmol) gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und das LM unter vermindertem Druck entfernt.

### **AAV 3 Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Oxidation von Alkoholen mit Pyridiniumchlorochromat (PCC)**

Zu einer Suspension von Kieselgur und 4Å-Molsieb in trockenem CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> wurden nacheinander der Alkohol (1.0 eq) und PCC (2.0 eq) gegeben und für den angegebenen Zeitraum bei RT gerührt. Die Reaktionsmischung wurde mit Et<sub>2</sub>O (5 ml/mmol) versetzt und über Florisil® (100-200 mesh) filtriert, wobei der Filterkuchen mit Et<sub>2</sub>O (10 ml/mmol) gewaschen wurde. Das Filtrat wurde unter vermindertem Druck vom LM befreit.

#### **AAV 4 Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Überführung einer Carbonylfunktion in ein Epoxid mittels Dibrommethan und *n*-Butyllithium**

Eine Lösung des Carbonyls (1.0 eq) in trockenem THF wurde mit  $\text{CH}_2\text{Br}_2$  (1,2 eq) versetzt und anschließend auf  $-85^\circ\text{C}$  abgekühlt. Zu dieser Lösung wurde mittels Spritzenpumpe langsam ( $\approx 0.07$  ml/min) *n*-Butyllithium (Lösung in Hexan, 1,05 eq) getropft. Es wurde für 30 min bei  $-85$  bis  $-78^\circ\text{C}$  gerührt, bevor die Reaktionsmischung unter Rühren in einem Zeitraum von 15 h auf RT gebracht wurde. Anschließend wurde die Reaktionsmischung mit ges. wässr.  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lsg (10 ml/mmol) gewaschen, die organische Phase abgetrennt und die vereinigten wässrigen Phasen mit MTBE (10 ml/mmol) extrahiert. Nach dem Trocknen der vereinigten organischen Phasen über  $\text{MgSO}_4$  wurde das LM unter vermindertem Druck entfernt.

#### **AAV 5 Allgemeine Arbeitsvorschrift zur „Grubbs 2“ vermittelten Kreuzmetathese**

Eine Lösung der beiden trockenen Alkene in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5 ml pro 0.1 mmol Katalysator) wurde mit dem Grubbs 2 Katalysator (5 mol%) versetzt und für den angegebenen Zeitraum gerührt. Die Reaktionsmischung wurde mit Wasser (5 ml/mmol) versetzt und die organische Phase mit ges. wäss.  $\text{NaCl}$ -Lösung (5 ml/mmol) gewaschen. Die organische Phase wurde über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, filtriert und das LM unter vermindertem Druck entfernt.

#### **AAV 6 Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Reduktion von Aminosäuren zu Aminoalkoholen, mittels *in situ* dargestellten Diboran**

Die Carbonsäure (1.0 eq) wurde in trockenem THF (10 ml/mmol) vorgelegt und unter starkem Rühren portionsweise  $\text{NaBH}_4$  (2.0 eq) bei RT zugegeben (Wasserstoff-Entwicklung). Anschließend wurde eine Jod-Lösung (1.0 eq) in THF (1 ml je 2.5 mmol Jod) über den angegebenen Zeitraum zugetropft (Diboran-Entwicklung) und die Reaktionsmischung für 4 h bei RT gerührt.

Hiernach wurden langsam Methanol (1 ml je 10 mmol NaBH<sub>4</sub>) und 20%ige, wässrige NaOH-Lösung (1 ml je mmol Aminosäure) zugegeben. Das LM wurde bei 110°C destilliert, auf den auf RT abgekühlten Destillationsrückstand Wasser (5 ml/mmol) gegeben und dieser vier Mal mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 ml/mmol) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über basischem Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> filtriert, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und das LM unter vermindertem Druck entfernt.<sup>127</sup>

### **AAV 7 Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Dibenzylisierung von Aminoalkoholen**

Eine Mischung aus dem Aminoalkohol (1.0 eq), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2.0 eq), Ethanol (1 ml je mmol K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>) und Wasser (1 ml je 6 mmol Benzylbromid) wurde in der Siedehitze gerührt. Zu dieser Reaktionsmischung wurde tropfenweise Benzylbromid (2.5 eq) zugegeben. Nach Beendigung der Zugabe wurden zusätzliche 30 min in der Siedehitze gerührt.

Nach dem Abkühlen auf RT wurde Wasser zugegeben und das Produkt drei Mal mit Et<sub>2</sub>O extrahiert (5 ml/mmol). Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. wäss. NaCl-Lösung gewaschen (5 mL/mmol), über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und das LM unter vermindertem Druck entfernt.<sup>128</sup>

### **AAV 8 Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung von Aldehyden durch Swern-Oxidation**

Bei -78°C wurde einer Lösung von DMSO (2.0 eq) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> langsam Oxalylchlorid (1.2 eq) zugegeben und die Mischung für 5 min gerührt. Anschließend wurde der in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> gelöste Alkohol (1.0 eq) langsam zugetropft und die Reaktionsmischung für 30 min. gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von NEt<sub>3</sub> (4.0 eq) abgebrochen und die Kühlung entfernt.

Nachdem die Lösung RT erreichte wurde Wasser (5 ml/mmol Alkohol) zugegeben, die Phasen getrennt und nacheinander (je 1 ml/mmol Alkohol) mit 1%iger, wäss. Salzsäure-Lösung, Wasser, 5%iger wäss. Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-Lösung und wäss., ges. NaCl-Lösung gewaschen. Die organische Phase wurde über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und das LM unter vermindertem Druck entfernt.

### **AAV 9 Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung von Phosphonsäureestern (*Arbuzov*-Reaktion)**

Triethylphosphit (1.1 eq) und das Halogenessigsäureesterderivat (1.0 eq) wurden für 3h auf 145°C erhitzt. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch destilliert.

### **AAV 10 Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Durchführung der *Wittig*-Reaktion**

Zu trockenem DMSO (1ml/mmol NaH) wurde NaH (1.3 eq) gegeben und bei 70°C für 1 h gerührt. Anschließend erfolgte die tropfenweise Zugabe des in DMSO (2ml/mmol „Wittig“-Salz) gelösten „Wittig“-Salzes (1.3 eq), wonach für eine weitere Stunde gerührt wurde. Zu der orange/braunen Lösung wurde die Carbonylverbindung (1.0 eq) gegeben und die Mischung für 16 h bei 55°C gerührt.

Nachdem die Reaktionsmischung RT erreicht hatte, wurden Wasser und CH (5ml/mmol) zugegeben. Die wässrige Phase wurde mit CH extrahiert (5ml/mmol) und die vereinigten organischen Phasen nacheinander mit einer 1:1 Mischung aus Wasser und DMSO und ges. wäss. NaCl-Lösung gewaschen (5 ml/mmol). Die organische Phase wurde über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und das LM unter vermindertem Druck entfernt.

### **AAV 11 Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Reduktion von Carbonyl- und Esterfunktionen mit Lithiumaluminiumhydrid**

Bei 0°C wurde zu einer Suspension von LiAlH<sub>4</sub> (0.5 eq) in Et<sub>2</sub>O (60 ml/g) portionsweise die Carbonylverbindung (1.0 eq) oder der Ester (1.0 eq) zugegeben. Die Reaktion wurde für 30 min bei 0°C gerührt und dann auf RT erwärmt.

Nach Ablauf der angegebenen Reaktionszeit wurde die Reaktion bei 0°C durch Zugabe von Wasser (1 ml/g eingesetztem LiAlH<sub>4</sub>), 15%-iger NaOH (1 ml/g eingesetztem LiAlH<sub>4</sub>) und Wasser (3 ml/g eingesetztem LiAlH<sub>4</sub>) abgebrochen. Zur entstandenen Suspension wurde Et<sub>2</sub>O (5ml/g LiAlH<sub>4</sub>) gegeben und die Reaktionsmischung filtriert. Der Filtrerrückstand wurde mit Et<sub>2</sub>O (5 ml/mmol Li LiAlH<sub>4</sub>) gewaschen und anschließend wurde das LM am Rotationsverdampfer unter vermindertem Druck entfernt.<sup>129</sup>

## **AAV 12 Allgemeine Arbeitsvorschrift für die *Horner-Wadsworth-Emmons* Reaktion**

Zu einer Suspension von NaH (1.2 eq) in THF (30 ml/g Aldehyd) wurde bei 0°C tropfenweise der Phosphorsäureester (1.5 eq) zugegeben und gerührt bis das Reaktionsgemisch unter Gasentwicklung klar wurde. Anschließend wurde die Carbonylverbindung (1.0 eq) bei RT langsam zugegeben und über den angegebenen Zeitraum weitergerührt.

Die Reaktion wurde durch Zugabe von ges. wäss. NH<sub>4</sub>Cl-Lösung (5 ml/mmol NaH) und Wasser (5 ml/mmol NaH) beendet und die wässrige Phase mit Et<sub>2</sub>O (5 ml/mmol NaH) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. NaCl-Lösung gewaschen (5 ml/mmol NaH), über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und das LM am Rotationsverdampfer unter vermindertem Druck entfernt.

## **AAV 13 Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Epoxidierung von Olefinen mit *m*-Chlorperbenzoesäure (*m*-CPBS)**

Zu einer Lösung des Alkens (1.0 eq) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> wurde bei 0°C über einen Zeitraum von 20 min portionsweise *m*-CPBS (70-75%ig in Wasser, 1.5 eq) gegeben. Die Kühlung wurde entfernt und die Reaktionsmischung für den angegebenen Zeitraum gerührt.

Nach Zugabe von 2N NaOH (5 ml/mmol *m*-CPBS) wurde die organische Phase abgetrennt und die wässrige Phase mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 ml/mmol Alken) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer unter vermindertem Druck entfernt.<sup>130</sup>

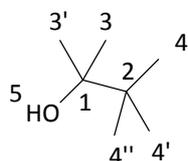
## **AAV 14 Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Titanocen katalysierten Radikalzyklisierung**

Zunächst wurde eine Mischung des Titanocens (0.1 eq.), Mn-Pulver (2.0 eq) und Coll·HCl (2.5 eq) im Vakuum getrocknet, bis das Coll·HCl sublimierte. Dann wurde trockenes THF (10 ml/mmol Epoxid) zugegeben und die Mischung für 30 min gerührt. Hiernach folgte die Zugabe des Epoxids (1.0 eq) und die Reaktionsmischung wurde für den angegebenen Zeitraum gerührt.

Die Reaktion wurde durch Zugabe von Wasser (20 ml) abgebrochen und mit Et<sub>2</sub>O (3 x 10 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit 2N HCl (2 x 10 ml), ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung (2 x 10 ml) und Wasser (2 x 10 ml) gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und filtriert. Das LM wurde unter vermindertem Druck am Rotationsverdampfer entfernt und das verbliebene Rohprodukt per Flash-Säulenchromatographie gereinigt.

## 6.3 Synthesen

### 6.3.1 2,3,3-Trimethyl-butan-2-ol (**28**)



13.7 ml Methyljodid (220 mmol 1.1 eq) wurden bei 0°C zu einer Suspension von 5.4 g Mg-Spänen 1.1 eq) in 150 ml trockenem Et<sub>2</sub>O getropft. Anschließend wurden 25.3 ml Pinakolin (100 mmol 1.0 eq) zugetropft, die Kühlung entfernt und die Suspension für 3 h bei RT gerührt.

Das Reaktionsgemisch wurde mit ges. wäss. NH<sub>4</sub>Cl-Lösung (2 x 100 ml) und ges. wäss. NaCl-Lösung (1x 50 ml) gewaschen. Die organische Phase wurde über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und das LM unter vermindertem Druck entfernt. Es wurden 21.2 g 2,3,3-Trimethylbutan-2-ol **28** (91%) als farbloser Feststoff erhalten.

Summenformel: C<sub>7</sub>H<sub>16</sub>O

M = 116.20 g/mol

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CHCl<sub>3</sub> als interner Standard in CDCl<sub>3</sub>):

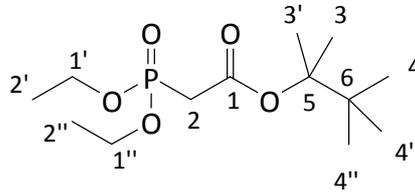
δ = 4.67 (brs, 5-H), 1.15 (s, 3-H, 3'-H), 0.91 (s, 4-H, 4'-H, 4''-H).

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub> als interner Standard in CDCl<sub>3</sub>):

δ = 75.3 (C-1), 37.7 (C-2), 25.7 (C-4, C-4', C-4'') 25.5 (C-3, C-3'-H).

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.<sup>131</sup>

### 6.3.2 (Diethoxy-phosphoryl)-essigsäure-1,1,2,2-tetramethyl-propylester (29)



10.3 g DCC (50 mmol gelöst in 90 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) wurden tropfenweise zu einer Lösung von 8.8 g Diethoxyphosphorylessigsäure (45 mmol) und 6.4 g Trimethyl-butan-2-ol **28** (55 mmol) in 90 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  gegeben.

Nach 30 min wurde das Reaktionsgemisch filtriert und das Filtrat unter vermindertem Druck vom LM befreit. Das resultierende Rohprodukt wurde mittels Flash-Säulenchromatographie [ $\text{SiO}_2$ , CH:EE (1:1)] gereinigt. Es wurden 12.5 g (Diethoxy-phosphoryl)-essigsäure-1,1,2,2-tetramethyl-propylester **29** (94%) erhalten

Summenformel:  $\text{C}_{13}\text{H}_{27}\text{O}_5\text{P}$

$M = 294.32 \text{ g/mol}$

$R_f$  [CH:EE (1:1)]: 0.3

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CHCl}_3$  als interner Standard in  $\text{CDCl}_3$ ):

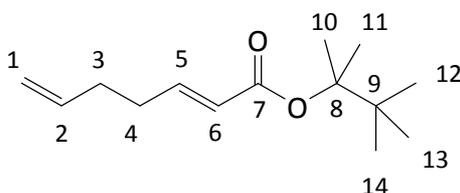
$\delta = 4.08$  (qd,  $^3J_{1'-\text{H}(\text{A})}; 1''-\text{H}(\text{A}), 2'-\text{H}; 2''-\text{H} = 7.2 \text{ Hz}$ ,  $^3J_{1'-\text{H}(\text{A}),\text{P}} = 1.3 \text{ Hz}$ ,  $1'-\text{H}^{\text{A}}$ ,  $1''-\text{H}^{\text{A}}$ ),  $3.92$  (qd,  $^3J_{1'-\text{H}(\text{B})}; 1''-\text{H}(\text{B}), 2'-\text{H}; 2''-\text{H} = 7.2 \text{ Hz}$ ,  $^3J_{1'-\text{H}(\text{B}),\text{P}} = 1.3 \text{ Hz}$ ,  $1'-\text{H}^{\text{B}}$ ,  $1''-\text{H}^{\text{B}}$ ),  $2.79$  (d,  $^2J_{2-\text{H},\text{P}} = 21.5 \text{ Hz}$ , 2-H),  $1.50$  (s, 3-H, 3'-H),  $1.03$  (dd,  $^3J_{2'-\text{H}; 2''-\text{H}, 1'-\text{H}(\text{A})}; 1''-\text{H}(\text{A}) = 7.1 \text{ Hz}$ ,  $^3J_{2'-\text{H}; 2''-\text{H}, 1'-\text{H}(\text{B})}; 1''-\text{H}(\text{B}) = 7.1 \text{ Hz}$ , 2'-H, 2''-H),  $0.89$  (s, 4-H, 4'-H, 4''-H).

$^{13}\text{C}$ -NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$  als interner Standard in  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta = 164.8$  (d,  $^2J_{\text{C-1,P}} = 6.6$  Hz, C-1), 88.8 (C-5), 62.3 (d,  $^3J_{\text{C-1';C-1''},\text{P}} = 6.0$  Hz, C-1', C-1''), 38.3 (C-6), 35.8 (d,  $^1J_{\text{C-2,P}} = 133.6$  Hz, C-2), 25.1 (C-4, C-4', C-4''), 20.4 (C-3, C-3'), 16.3 ( $^4J_{\text{C-2';C-2''},\text{P}} = 6.0$  Hz, C-2', C-2'').

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.<sup>131</sup>

### 6.3.3 2-(E),6-Heptadiensäure-1,1,2,2-tetramethyl-propylester (30)



a) Entsprechend AAV 3 wurden 7.3 g PCC (17.4 mmol) 7.5 g Kieselgur, 1.3 g Molsieb und 1.5 g 4-Penten-1-ol (16.9 mmol) in 20 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  zusammengegeben und die Reaktionsmischung für 15 h bei RT gerührt. Anschließend wurden 20 ml  $\text{Et}_2\text{O}$  zugegeben und über Florosil® filtriert. Das Filtrat wurde ohne weitere Aufarbeitung für die anschließende HWE eingesetzt.

b) Entsprechend AAV 12 wurde zu 0.6 g NaH (23.8 mmol) und 7.5 g (Diethoxy-phosphoryl)-essigsäure-1,1,2,2-tetramethyl-propylester **29** (25.4 mmol) in 40 ml trockenem THF das Filtrat der obigen Oxidation bei RT getropft und die Reaktionsmischung für 1.5 h bei RT gerührt. Das erhaltene Rohprodukt wurde mittels Flash-Säulenchromatographie [ $\text{SiO}_2$ , CH:EE (33:1)] gereinigt. Es wurden 2.3 g 2-(E),6-Heptadiensäure-1,1,2,2-tetramethyl-propylester **30** (61%) erhalten.

Summenformel:  $\text{C}_{14}\text{H}_{24}\text{O}_2$

M = 224.34 g/mol

$R_f$  [CH:EE (33:1)]: 0.4

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CHCl}_3$  als interner Standard in  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta = 6.82$  (ddd,  $^3J_{5\text{-H}, 6\text{-H}} = 15.6$  Hz,  $^3J_{5\text{-H}, 7\text{-H}} = 6.6$  Hz, 5-H) 5.86-5.70 (m, 2-H, 6-H), 5.08-4.95 (m, 1-H), 2.32-2.10 (m, 3-H, 4-H), 1.50 (ps, 10-H, 11-H), 0.97 (ps, 12-H, 13-H, 14-H).

$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$  als interner Standard in  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta = 166.3$  (C-7), 146.8 (C-5), 137.5 (C-2), 124.1 (C-6), 115.7 (C-1), 87.0 (C-8), 38.7 (C-9), 32.5 (C-3), 31.6 (C-4), 25.5 (C-12, C-13, C-14), 20.8 (C-10, C-11)

MS (EI/70 eV):

$m/z = 210$  (2%), 209(13%), 205 (2%), 183 (4%), 167 (3%), 127 (4%), 110 (6%), 109 (100%), 99 (23%), 98 (8%), 83 (12%), 81 (10%), 57 (14%).

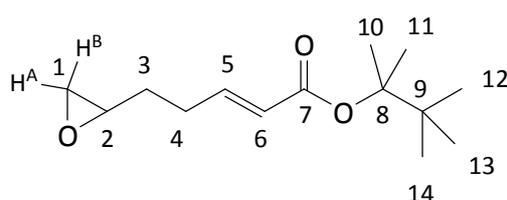
HRMS (EI/70 eV) ber. für:  $\text{C}_{13}\text{H}_{21}\text{O}_2$  209,1542

gef.: 209.1541  $[\text{M}]^+$  - Methyl

IR (Film):

$\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 2979, 2914, 1715, 1653, 1467, 1378, 1369, 1317, 1287, 1177, 1134, 988, 913, 850.

### 6.3.4 5-Oxiranyl-2-(*E*)-pentensäure-1,1,2,2-tetramethyl-propylester (31)



Entsprechend AAV 13 wurden 1.6 g 4-(1-methyl-2-methylencyclohexyl)-(*E*)-2-butensäure-*tert*-butylester **30** (7.2 mmol) mit 2.6 g *m*-CPBS (10.8 mmol) in 20 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  für 12 h bei RT gerührt.

Das Rohprodukt wurde mittels Flash-Säulenchromatographie gereinigt [ $\text{SiO}_2$ , CH:EE(4:1), pro Liter LM wurde 1 ml  $\text{NEt}_3$  zugegeben]. Es wurden 1.4 g 4-(4-Methyl-1-oxa-spiro[2.5]oct-4-yl)-(*E*)-2-butensäure-*tert*-butylester **31** (80%) als farbloses Öl erhalten.

Summenformel:  $C_{14}H_{24}O_3$

$M = 240.34 \text{ g/mol}$

$R_f [\text{CH:EE (4:1)}]: 0.45$

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CHCl}_3$  als interner Standard in  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta = 6.81$  (ddd,  $^3J_{5\text{-H}, 6\text{-H}} = 15.6 \text{ Hz}$ ,  $^3J_{5\text{-H}, 7\text{-H}} = 7.0 \text{ Hz}$ , 5-H) 5.76 (d,  $^3J_{6\text{-H}, 5\text{-H}} = 15.6 \text{ Hz}$ , 6-H), 2.96-2.87 (m, 2-H), 2.73 (dd,  $^2J_{1\text{-H(A)}, 1\text{-H(B)}} = 4.9 \text{ Hz}$ ,  $^3J_{1\text{-H(A)}, 2\text{-H}} = 4.3 \text{ Hz}$ , 1-H<sup>A</sup>), 2.46 (dd,  $^2J_{1\text{-H(B)}, 1\text{-H(A)}} = 4.9 \text{ Hz}$ ,  $^3J_{1\text{-H(B)}, 2\text{-H}} = 4.7 \text{ Hz}$ , 1-H<sup>B</sup>), 2.40-2.23 (m, 4-H), 1.77-1.56 (m, 3-H), 1.48 (ps, 10-H, 11-H), 0.95 (ps, 12-H, 13-H, 14-H).

$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$  als interner Standard in  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta = 166.1$  (C-7), 146.1 (C-5), 124.4 (C-6), 87.0 (C-8), 51.7 (C-2), 47.3 (C-1), 38.7 (C-9), 32.4 (C-3), 28.7 (C-4), 25.4 (C-12, C-13, C-14), 20.8 (C-10, C-11).

MS (EI/70 eV):

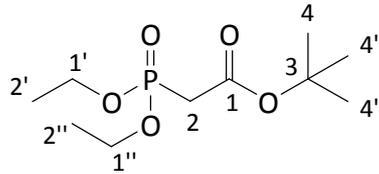
$m/z = 225$  (2%), 183 (9%), 143 (10%), 125 (100%), 107 (6%), 99 (25%), 83 (32%), 79 (14%), 83 (28%), 79 (11%), 67 (9%), 57 (45%).

IR (Film):

$\nu \text{ (cm}^{-1}\text{)} = 3048, 2979, 2879, 1714, 1651, 1467, 1400, 13778, 1369, 1289, 1243, 1207, 1177, 1134, 980, 939, 916, 849, 798, 7578, 708, 667, 503, 445.$

Eine korrekte hochaufgelöste Masse konnte bislang nicht erhalten werden.

### 6.3.5 Diethoxyphosphorylessigsäure-*tert*-butylester (32)



Entsprechend AAV 9 wurden 25.2 g Chloressigsäure-*tert*-butylester (100.0 mmol, 1.0 eq) und 16.6 g Triethylphosphit (100.0 mmol, 1.0 eq) für 3 h umgesetzt. Destillation (140°C, 4 mbar) lieferte 20.5 g Diethoxyphosphorylessigsäure-*tert*-butylester **32** als farblose Flüssigkeit (81%).

Summenformel: C<sub>10</sub>H<sub>21</sub>O<sub>5</sub>P

M = 252.24 g/mol

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CHCl<sub>3</sub> als interner Standard in CDCl<sub>3</sub>)

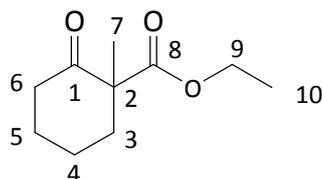
δ = 3.99 (dq, <sup>3</sup>J<sub>1'-H; 1''-H, 2'-H; 2''-H</sub> = 7.0 Hz, <sup>3</sup>J<sub>1'-H; 1''-H, P</sub> = 8.0 Hz, 1'-H, 1''-H), 2.75 (s, 2-H<sup>A</sup>), 2.65 (s, 2-H<sup>B</sup>), 1.30 (s, 4-H, 4'-H, 4''-H), 1.17 (dd, <sup>3</sup>J<sub>2'-H; 2''-H, 1'-H(A); 1''-H(A)</sub> = 7,0 Hz, <sup>3</sup>J<sub>2'-H; 2''-H, 1'-H(B); 1''-H(B)</sub> = 7,0 Hz, 2'-H, 2''-H).

<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub> als interner Standard in CDCl<sub>3</sub>)

δ = 164.8 (d, <sup>2</sup>J<sub>C-1, P</sub> = 6.0 Hz, C-1), 82.0 (C-3), 62.4 (d, <sup>2</sup>J<sub>C-1'; C-1'', P</sub> = 6.0 Hz, C-1', C-1''), 35.5 (d, <sup>1</sup>J<sub>C-2, P</sub> = 135.5 Hz, C-2), 27.9 (C-4, C-4', C-4''), 16.3 (d, <sup>3</sup>J<sub>C-2'; C-2'', P</sub> = 6.5 Hz, C-2', C-2'').

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.<sup>131</sup>

### 6.3.6 1-Methyl-2-oxo-cyclohexancarbonsäure-ethylester (34)



25.5 g Cyclohexanon-2-carbonsäure-ethylester (150.0 mmol) wurde bei 0°C tropfenweise zu einer Suspension von 3.7 g NaH (155.0 mmol) in THF (400 ml) gegeben und 30 min gerührt. Dann wurden 24.1 g Methyljodid (170.0 mmol) zugetropft und die Suspension für 16 h gerührt.

Nach Zugabe von Et<sub>2</sub>O (200 ml) wurde das Gemisch mit Wasser (2 x 100 ml) und ges. wäss. NaCl-Lösung (100 ml) gewaschen. Das LM wurde unter vermindertem Druck entfernt und es wurden 26.5 g Methyl-2-oxo-cyclohexancarbonsäure-ethylester **34** (96%) als farblose Flüssigkeit erhalten.

Summenformel: C<sub>10</sub>H<sub>16</sub>O<sub>3</sub>

M = 184.23 g/mol

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CHCl<sub>3</sub> als interner Standard in CDCl<sub>3</sub>):

δ = 4.17 (qd, <sup>3</sup>J<sub>9-H, 10-H</sub> = 7.1 Hz, <sup>5</sup>J<sub>9-H, 2-H</sub> = 1.8 Hz, 9-H), 2.29-2.48 (m, 3-H<sup>A</sup>, 6-H)\*, 1.86-2.01 (m, 6-H<sup>A</sup>)\*, 1.47-1.73 (m, 3-H<sup>B</sup>, 4-H)\*, 1.30-1.44 (m, 3-H<sup>B</sup>), 1.19 (s, 7-H), 1.23 (t, <sup>3</sup>J<sub>10-H, 9-H</sub> = 7.2 Hz, 10-H).

\* Zuordnung u. U. vertauschbar.

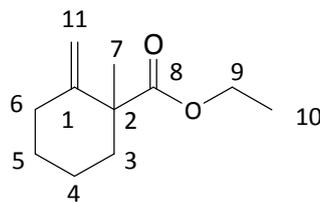
<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub> als interner Standard in CDCl<sub>3</sub>):

δ = 208.3 (C-1), 173.2 (C-8), 61.4 (C-9), 57.3 (C-2), 40.8 (C-6)\*, 38.4 (C-3)\*, 27.7 (C-4)\*\*, 22.8 (C-5)\*\*, 21.4 (C-7), 14.2 (C-10).

\*, \*\* Zuordnung u. U. vertauschbar.

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.<sup>131</sup>

### 6.3.7 1-Methyl-2-methylen-cyclohexancarbonsäure-ethylester (35)



Entsprechend AAV 10 wurden 4.3 g NaH (178,1 mmol) in 200 ml trockenem DMSO mit 25.2 g Methyl-2-oxo-cyclohexancarbonsäure-ethylester **34** (137 mmol) und 63.6 g Triphenylmethylphosphoniumbromid (178.1 mmol) in 400 ml DMSO zur Reaktion gebracht.

Das resultierende Rohprodukt wurde per fraktionierter Destillation (9 mbar, 75 -77°C) gereinigt, wobei 19.8 g 1-Methyl-2-methylen-cyclohexancarbonsäure-ethylester **35** (79%) als farblose Flüssigkeit erhalten wurde.

Summenformel: C<sub>11</sub>H<sub>18</sub>O<sub>2</sub>

M = 182.26 g/mol

R<sub>f</sub> [CH:EE (20:1)]: 0.3

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CHCl<sub>3</sub> als interner Standard in CDCl<sub>3</sub>):

δ = 4.85 (ps, 11-H<sup>A</sup>), 4.74 (ps, 11-H<sup>B</sup>), 4.14 (qd, <sup>3</sup>J<sub>9-H, 10-H</sub> = 7.1 Hz, <sup>5</sup>J<sub>9-H, 2-H</sub> = 1.8 Hz, 9-H), 2.29 (ddd, <sup>2</sup>J<sub>3-H(A),3-H(B)</sub> = 13.5 Hz, <sup>3</sup>J<sub>3-H(A),4-H(A)</sub> = 3.7 Hz, <sup>3</sup>J<sub>3-H(A),4-H(B)</sub> = 3.7 Hz, 6-H<sup>A</sup>), 2.25 (ddd, <sup>2</sup>J<sub>3-H(B),3-H(A)</sub> = 13.1 Hz, <sup>3</sup>J<sub>3-H(B),4-H(A)</sub> = 3.7 Hz, <sup>3</sup>J<sub>3-H(B),4-H(B)</sub> = 3.7 Hz, 6-H<sup>B</sup>), 2.19-2.12 (m, 6-H<sup>A</sup>), 1.66-1.77 (m, 6-H<sup>B</sup>), 1.57-1.66 (m, 5-H<sup>A</sup>), 1.40-1.66 (m, 5-H<sup>B</sup>), 1.29-1.44 (m, 5-H<sup>A</sup>), 1.32 (s, 8-H), 1.24 (t, <sup>3</sup>J<sub>9-H, 10-H</sub> = 7.1 Hz, 3 H, 10-H), 1.12-1.23 (m, 5-H<sup>B</sup>).

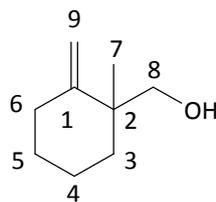
<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub> als interner Standard in CDCl<sub>3</sub>):

δ = 176.2 (C-8), 151.2 (C-1), 108.4 (C-11), 60.8 (C-9), 49.4, (C-2), 38.6 (C-3)\*, 35.1 (C-6)\*, 28.4 (C-5)\*\*, 24.6 (C-7), 23.9 (C-4)\*\*, 14.5 (C-10).

\*, \*\* Zuordnung u. U. vertauschbar.

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.<sup>131</sup>

### 6.3.8 (1-Methyl-2-methylen-cyclohexyl)-methanol (36)



Entsprechend AAV 11 wurden 4.8 g 1-Methyl-2-methylen-cyclohexanecarbonsäureethylester **35** (26.6 mmol) mit 2.0 g  $\text{LiAlH}_4$  in 120 ml  $\text{Et}_2\text{O}$  reduziert. Es wurden 3.6 g (1-Methyl-2-methylen-cyclohexyl)-methanol **36** (96%) als farblose Flüssigkeit erhalten.

Summenformel:  $\text{C}_9\text{H}_{16}\text{O}$

$M = 140.22 \text{ g/mol}$

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CHCl}_3$  als interner Standard in  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta = 4.85$  (dd,  $^2J_{9\text{-H}(\text{A}),9\text{-H}(\text{B})} = 2.0 \text{ Hz}$ ,  $^4J_{9\text{-H}(\text{A}),6\text{-H}(\text{A})} = 1.3 \text{ Hz}$ , 9- $\text{H}^{\text{A}}$ ),  $4.76$  (dd,  $^2J_{9\text{-H}(\text{B}),9\text{-H}(\text{A})} = 1.0 \text{ Hz}$ ,  $^4J_{9\text{-H}(\text{B}),6\text{-H}(\text{A})} = 1.0 \text{ Hz}$ , 9- $\text{H}^{\text{B}}$ ),  $3.65$  (d,  $^2J_{8\text{-H}(\text{A}),8\text{-H}(\text{B})} = 10.6 \text{ Hz}$ , 8- $\text{H}^{\text{A}}$ ),  $3.38$  (d,  $^2J_{8\text{-H}(\text{B}),8\text{-H}(\text{A})} = 10.6 \text{ Hz}$ , 8- $\text{H}^{\text{B}}$ ),  $2.26\text{-}2.80$  (m, 6- $\text{H}^{\text{A}}$ ),  $2.18\text{-}2.09$  (m, 6- $\text{H}^{\text{B}}$ ),  $1.28\text{-}1.69$  (m, 5-H, 4-H, 6-H),  $1.07$  (s, 7-H).

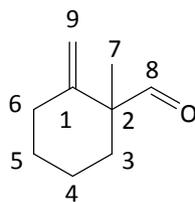
$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$  als interner Standard in  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta = 152.6$  (C-1),  $109.3$  (C-7),  $68.2$  (C-8),  $42.1$  (C-2),  $36.7$  (C-3)\*,  $33.4$  (C-6)\*,  $28.3$  (C-5)\*\*,  $23.7$  (C-4)\*\*,  $22.5$  (C-7).

\*, \*\* Zuordnung u. U. vertauschbar.

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.<sup>131</sup>

### 6.3.9 1-Methyl-2-methylen-cyclohexancarbaldehyd (37)



Entsprechend AAV 8 wurden 3.4 g (1-Methyl-2-methylen-cyclohexyl)-methanol **36** (24.2 mmol) in 120 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  mit 4.1 ml DMSO (58.2 mmol), 45.0 ml Oxalylchlorid (29.1 mmol) und 13.5 ml Triethylamin (97.0 mmol) umgesetzt.

Das Rohprodukt wurde mittels Flash-Säulenchromatographie [ $\text{SiO}_2$ ,  $\text{Et}_2\text{O}:\text{PE}$  (3:97)] gereinigt. Es wurden 2.5 g 1-Methyl-2-methylen-cyclohexancarbaldehyd **37** (74%) als farblose Flüssigkeit erhalten.

Summenformel:  $\text{C}_9\text{H}_{14}\text{O}$

$M = 138.21 \text{ g/mol}$

$R_f$  [ $\text{Et}_2\text{O}:\text{PE}$  (3:97)]: 0.3

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CHCl}_3$  als interner Standard in  $\text{CDCl}_3$ ):

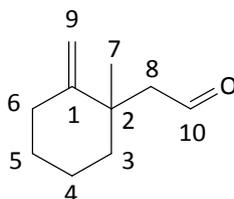
$\delta = 9.35$  (d,  $^4J_{8\text{-H},3\text{-H(A)}} = 0.9 \text{ Hz}$ , 8-H), 4.95 (ps, 9- $\text{H}^{\text{A}}$ ), 4.72 (ps, 9- $\text{H}^{\text{B}}$ ), 2.26-2.34 (m, 6- $\text{H}^{\text{A}}$ ), 1.96-2.07 (m, 6- $\text{H}^{\text{B}}$ , 3- $\text{H}^{\text{A}}$ ), 1.20-1.73 (m, 5-H, 4-H, 3- $\text{H}^{\text{B}}$ ), 1.13 (s, 7-H).

$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$  als interner Standard in  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta = 204.1$  (C-8), 148.7 (C-1), 110.2 (C-7), 52.8 (C-2), 34.4 (C-3)\*, 34.2 (C-6)\*, 27.5 (C-5)\*\* , 22.6 (C-4)\*\* , 20.2 (C-7).

\*, \*\* Zuordnung u. U. vertauschbar.

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.<sup>131</sup>

**6.3.10 2-(1-methyl-2-methylen-cyclohexyl)acetaldehyd (39)**

a) Zu einer Lösung aus 7.2 g Methoxymethyltriphenylphosphoniumchlorid (20.9 mmol) in 40 ml THF wurden bei 0°C 7.7 ml *n*-Butyllithium getropft und die Mischung für 15 min gerührt. Anschließend wurde tropfenweise 2.2 g 1-Methyl-2-methylen-cyclohexancarbaldehyd **37** (16.0 mmol), gelöst in 10 ml THF, zugegeben, die Kühlung entfernt und die Reaktionslösung für 3 h bei RT gerührt.

Hiernach wurden 50 ml Wasser zugegeben und drei Mal mit 15 ml Et<sub>2</sub>O extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden zwei Mal mit 15 ml ges. wäss. NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und das LM unter vermindertem Druck entfernt.

b) Das Rohprodukt wurde ohne weitere Aufarbeitung mit 10 ml THF, 5 ml Ethanol und 15 ml 1 N wäss. Salzsäure-Lösung versetzt und für 48 h bei RT gerührt.

Die organische Phase wurde abgetrennt und die wässrige mit MTBE extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit 15 ml ges. wäss. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung und 15 ml ges. wäss. NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und das LM unter vermindertem Druck entfernt.<sup>132</sup>

Das Rohprodukt wurde mittels Flash-Säulenchromatographie [SiO<sub>2</sub>, CH:EE (10:1)] gereinigt und es wurden 1.4 g 2-(1-methyl-2-methylen-cyclohexyl)acetaldehyd (58%) als farbloses Öl erhalten.

Summenformel: C<sub>10</sub>H<sub>16</sub>O

M = 152.23 g/mol

R<sub>f</sub> [CH:EE (50:1)]: 0.1

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CHCl}_3$  als interner Standard in  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta = 9.67$  (dd,  $^3J_{10\text{-H}, 8\text{H(A)}} = 3.7$  Hz,  $^3J_{10\text{-H}, 8\text{H(B)}} = 2.7$  Hz, 10-H), 4.78 (dd,  $^2J_{9\text{-H(A)}, 9\text{-H(B)}} = 1.8$  Hz,  $^4J_{9\text{-H(A)}, 6\text{-H(B)}} = 0.9$  Hz, 9-H<sup>A</sup>), 4.67 (ps, 9-H<sup>B</sup>), ABX-System ( $\delta_{\text{A}} = 2.20$ ,  $\delta_{\text{B}} = 2.65$ ,  $J_{\text{AB}} = 14.9$  Hz,  $^3J_{8\text{-H}, 2\text{-H(A)}} = 3.8$  Hz,  $^3J_{8\text{-H}, 2\text{-H(B)}} = 2.3$  Hz), 2.31-2.12 (m, 6-H), 1.75-1.30 (m, 5-H, 4-H, 3-H), 1.20 (s, 7-H).

$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$  als interner Standard in  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta = 204.0$  (C-10), 153.4 (C-1), 108.2 (C-9), 50.8 (C-8), 40.8 (C-3)\*, 38.9 (C-2), 33.2 (C-6)\*, 28.5 (C-5)\*\*, 26.3 (C-4)\*\*, 22.3 (C-7).

\*, \*\* Zuordnung u. U. vertauschbar.

MS (EI/70 eV):

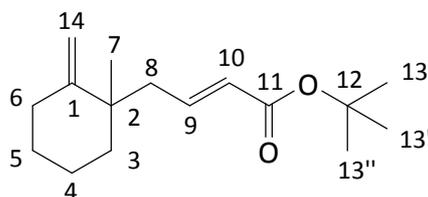
$m/z = 194$  (11%), 142 (6%), 109 (100%), 93 (3%), 86 (19%), 81 (5%), 76 (12%), 57 (11%).

IR (Film):

$\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3086, 2931, 2859, 1723, 1638, 1449, 1375, 1116, 1051, 992, 896, 819, 640, 539.

Eine korrekte hochaufgelöste Masse konnte bislang nicht erhalten werden.

### 6.3.11 4-(1-methyl-2-methylencyclohexyl)-(E)-2-butensäure-*tert*-butylester (40)



Entsprechend AAV 12 wurden 0.5 g 2-(1-methyl-2-methylen-cyclohexyl)acetaldehyd **39** (3.3 mmol), 1.3 g Diethoxyphosphorylessigsäure-*tert*-butylester **32** (5.0 mmol) und 0.1 g NaH (4.0 mmol) in 15 ml THF umgesetzt.

Das Rohprodukt wurde mittels Flash-Säulenchromatographie [SiO<sub>2</sub>, PE:Et<sub>2</sub>O (97:3)] gereinigt. Es wurden 0.74 g 4-(1-methyl-2-methylencyclohexyl)-(E)-2-butensäure-*tert*-butylester **40** (90%) erhalten.

Summenformel: C<sub>16</sub>H<sub>26</sub>O<sub>2</sub>

M = 250,38 g/mol

R<sub>f</sub> [PE:Et<sub>2</sub>O (97:3)]:0.32

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CHCl<sub>3</sub> als interner Standard in CDCl<sub>3</sub>):

δ = 6.76 (ddd, <sup>3</sup>J<sub>9-H, 10-H</sub> = 15.4 Hz, <sup>3</sup>J<sub>9-H, 8-H(A)</sub> = 8.4 Hz, <sup>3</sup>J<sub>9-H, 8-H(B)</sub> = 7.0 Hz, 9-H), 5.71 (ddd, <sup>3</sup>J<sub>10-H, 9-H</sub> = 15.4 Hz, <sup>4</sup>J<sub>10-H, 8-H(A)</sub> = 1.1 Hz, <sup>4</sup>J<sub>10-H, 8-H(B)</sub> = 1.1 Hz, 10-H), 5.63 (d, <sup>2</sup>J<sub>14-H(A), 14-H(B)</sub> = 1.0 Hz, 14-H<sup>A</sup>), 4.55 d, <sup>2</sup>J<sub>14-H(B), 14-H(A)</sub> = 1.0 Hz, 14-H<sup>B</sup>), 2.45 (ddd, <sup>3</sup>J<sub>8-H(B), 8-H(A)</sub> = 14.2 Hz, <sup>3</sup>J<sub>8-H(B), 9-H</sub> = 7.0 Hz, <sup>4</sup>J<sub>8-H(B), 10-H</sub> = 1.3 Hz, 8-H<sup>B</sup>), 2.19-2.02 (m, 6-H), 2.14 (dd, <sup>3</sup>J<sub>8-H(a), 8-H(B)</sub> = 14.2 Hz, <sup>3</sup>J<sub>8-H(A), 9-H</sub> = 8.1 Hz, 8-H<sup>A</sup>), 1.74-1.15 (m, 5-H, 4-H, 3-H), 1.40 (s, 13-H, 13'-H, 13''-H) 0.96 (s, 7-H).

$^{13}\text{C}$ -NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$  als interner Standard in  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta = 166.2$  (C-11),  $154.3$  (C-1),  $145.5$  (C-9),  $125.1$  (C-10),  $107.6$  (C-14),  $80.2$  (C-12),  $40.8$  (C-8),  $40.0$  (C-3)\*,  $39.9$  (C-2),  $33.4$  (C-6)\*,  $28.6$  (C-5)\*\*,  $28.5$  (C-13, C-13', C-13''),  $25.9$  (C-4),  $22.4$  (C-7).

\*, \*\* Zuordnung u. U. vertauschbar.

MS (EI/70 eV):

$m/z = 194$  (11%),  $142$  (6%),  $109$  (100%),  $93$  (3%),  $86$  (19%),  $81$  (5%),  $76$  (12%),  $57$  (11%).

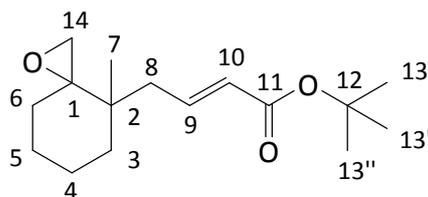
HRMS (EI/70 eV) ber. für:  $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{O}_2$  194.1307

gef.: 194.1304 [M-*tert*-Butyl] $^+$

IR (Film):

$\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 2977, 2930, 1715, 1651, 1453, 1392, 1368, 1333, 1255, 1560, 1057, 984, 893, 854, 806, 762, 639, 534, 468.

### 6.3.12 4-(4-Methyl-1-oxa-spiro[2.5]oct-4-yl)-(E)-2-butensäure-*tert*-butylester (41)



Entsprechend AAV 13 wurden 618 mg 4-(1-methyl-2-methylcyclohexyl)-(E)-2-butensäure-*tert*-butylester **40** (2,5 mmol) mit 908 mg *m*-CPBS (3.8 mmol) in 20 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  umgesetzt. Das Rohprodukt wurde mittels Flash-Säulenchromatographie gereinigt [ $\text{SiO}_2$ , CH:EE(5:1)]. Es wurden 559 mg 4-(4-Methyl-1-oxa-spiro[2.5]oct-4-yl)-(E)-2-butensäure-*tert*-butylester **41** (84%) als nicht trennbares Diastereomergemisch erhalten.

Summenformel: C<sub>16</sub>H<sub>26</sub>O<sub>3</sub>

M = 266,38 g/mol

R<sub>f</sub> [CH:EE (5:1)]:0.35

Diastereomer A:

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>5</sub>H als interner Standard in C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>):

δ = 6.79 (ddd, <sup>3</sup>J<sub>9-H, 10-H</sub> = 15.1 Hz, <sup>3</sup>J<sub>9-H, 8-H(A)</sub> = 8.1 Hz, <sup>3</sup>J<sub>9-H, 8-H(B)</sub> = 7.8 Hz, 9-H), 5.73 (ddd, <sup>3</sup>J<sub>10-H, 9-H</sub> = 15.5 Hz, <sup>4</sup>J<sub>10-H, 8-H(A)</sub> = 1.0 Hz, <sup>4</sup>J<sub>10-H, 8-H(B)</sub> = 1.0 Hz, 10-H), 2.34 (d, <sup>2</sup>J<sub>14-H(A), 14-H(B)</sub> = 4.5 Hz, 14-H<sup>A</sup>), 4.55 d, <sup>2</sup>J<sub>14-H(B), 14-H(A)</sub> = 4.5 Hz, 14-H<sup>B</sup>), 2.45 (dd, <sup>3</sup>J<sub>8-H(B), 8-H(A)</sub> = 14.0 Hz, <sup>3</sup>J<sub>8-H(B), 9-H</sub> = 7.4 Hz, 8-H<sup>B</sup>), 2.14 (dd, <sup>3</sup>J<sub>8-H(A), 8-H(B)</sub> = 14.0 Hz, <sup>3</sup>J<sub>8-H(A), 9-H</sub> = 7.6 Hz), 1.18-1.90 (m, 6-H, 5-H, 4-H, 3-H), 1.44 (s, 13-H, 13'-H, 13''-H), 0.78 (s, 7-H).

<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub> als interner Standard in C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>):

δ = 165.9 (C-11), 144.1 (C-9), 125.7 (C-10), 80.5 (C-12), 62.2 (C-14), 51.2 (C-1), 39.6 (C-8), 36.9 (C-3)\*, 36.6 (C-2), 31.3 (C-6), 28.4 (C-13, C-13', C-13''), 24.5 (C-5)\*\*, 21.8 (C-4), 20.4 (C-7).

Diastereomer B:

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>5</sub>H als interner Standard in C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>):

δ = 6.85 (ddd, <sup>3</sup>J<sub>9-H, 10-H</sub> = 14.5 Hz, <sup>3</sup>J<sub>9-H, 8-H(A)</sub> = 8.6 Hz, <sup>3</sup>J<sub>9-H, 8-H(B)</sub> = 7.0 Hz, 9-H), 5.71 (ddd, <sup>3</sup>J<sub>10-H, 9-H</sub> = 15.4 Hz, <sup>4</sup>J<sub>10-H, 8-H(A)</sub> = 1.3 Hz, <sup>4</sup>J<sub>10-H, 8-H(B)</sub> = 1.3 Hz, 10-H), 2.79 (d, <sup>2</sup>J<sub>14-H(A), 14-H(B)</sub> = 4.3 Hz, 14-H<sup>A</sup>), 2.38 d, <sup>2</sup>J<sub>14-H(B), 14-H(A)</sub> = 4.3 Hz, 14-H<sup>B</sup>), 2.33 (dd, <sup>3</sup>J<sub>8-H(B), 8-H(A)</sub> = 14.4 Hz, <sup>3</sup>J<sub>8-H(B), 9-H</sub> = 7.6 Hz, 8-H<sup>B</sup>), 2.14 (dd, <sup>3</sup>J<sub>8-H(a), 8-H(B)</sub> = 14.4 Hz, <sup>3</sup>J<sub>8-H(A), 9-H</sub> = 7.5 Hz), 1.18-1.90 (m, 6-H, 5-H, 4-H, 3-H), 1.45 (s, 13-H, 13'-H, 13''-H), 0.85 (s, 7-H).

<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub> als interner Standard in C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>):

δ = 166.1 (C-11), 145.8 (C-9), 125.6 (C-10), 80.3 (C-12), 63.3 (C-14), 51.0 (C-1), 37.3 (C-8), 37.8 (C-3), 37.4 (C-2), 31.6 (C-6), 28.4 (C-13, C-13', C-13''), 25.3 (C-5), 21.7 (C-4), 20.4 (C-7).

MS (EI/70 eV):

$m/z$  = 235 (4%), 210 (14%), 195 (10%), 180 (25%), 165 (9%), 147 (10%), 125 (100%), 107 (24%), 98 (34%), 95 (65%), 86 (26%), 67 (18%), 57 (35%).

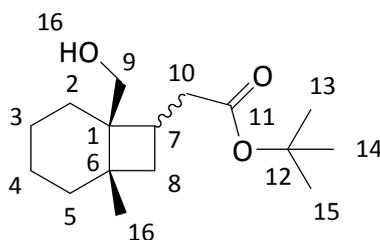
HRMS (EI/70 eV) ber. für:  $C_{12}H_{18}O_3$  210.1256

gef.: 210.1260  $[M]^+$  - *tert*-Butyl

IR (Film):

$\nu$  ( $cm^{-1}$ ) = 3049, 2938, 2865, 1714, 1651, 1454, 1392, 1369, 1328, 1255, 1155, 1056, 985, 930, 896, 853, 800, 760, 710, 639, 582, 521, 468.

### 6.3.13 (1-Hydroxymethyl-6-methyl-bicyclo[4.2.0]octan-7-yl)-essigsäure-tertbutylester (42)



Entsprechend AAV 14 wurden 533 mg 4-(4-Methyl-1-oxa-spiro[2.5]oct-4-yl)-(E)-2-butensäure-tert-butylester **41** (2.0 mmol), 50 mg Titanocendichlorid (0.2 mmol), 788 mg Coll·HCl (2.0 mmol) und 220 mg Mangan (4.0 mmol) in 20 ml THF für 24 h gerührt. Das Rohprodukt wurde mittels Flash-Säulenchromatographie [ $SiO_2$ , CH:EE (10:1)] gereinigt. Es wurden 480 mg (1-Hydroxymethyl-6-methyl-bicyclo[4.2.0]octan-7-yl)-essigsäure-tertbutylester **42** (89%), als nicht trennbares Diastereomergemisch (dr = 1 : 0.8) erhalten.

Die entsprechende Umsetzung mit dem cyclohexylsubstituierten Titanocendichlorid **45** gab 390 mg (1-Hydroxymethyl-6-methyl-bicyclo[4.2.0]octan-7-yl)-essigsäure-tertbutylester **42** (72%), als nicht trennbares Diastereomergemisch (dr = 1 : 1).

Die entsprechende Umsetzung mit dem methylsubstituierten Titanocendichlorid **44** gab 405 mg (1-Hydroxymethyl-6-methyl-bicyclo[4.2.0]octan-7-yl)-essigsäure-tertbutylester **42** (75%), als nicht trennbares Diastereomeregemisch (dr = 2 : 1).

Summenformel: C<sub>16</sub>H<sub>28</sub>O<sub>3</sub>

M = 268.21 g/mol

R<sub>f</sub> [CH:EE (10:1)]: 0.1

Diastereomer A:

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>5</sub>H als interner Standard in C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>):

δ = 3.88 (d, <sup>2</sup>J<sub>9-H(B), 9-H(A)</sub> = 11.3 Hz, 9-H<sup>B</sup>), 3.71 (d, <sup>2</sup>J<sub>9-H(A), 9-H(B)</sub> = 11.3 Hz, 9-H<sup>A</sup>), 3.30 (bs, 16-H), 2.72-2.63 (m, 7-H), 2.70 (dd, <sup>2</sup>J<sub>10-H(B), 10-H(A)</sub> = 15.0 Hz, <sup>2</sup>J<sub>10-H(B), 9-H</sub> = 8.9 Hz, 10-H<sup>B</sup>), 2.52 (dd, <sup>2</sup>J<sub>8-H(B), 8-H(A)</sub> = 16.9 Hz, <sup>2</sup>J<sub>8-H(B), 9-H</sub> = 9.8 Hz, 8-H<sup>B</sup>), 2.24 (dd, <sup>2</sup>J<sub>8-H(A), 8-H(B)</sub> = 16.9 Hz, <sup>2</sup>J<sub>8-H(A), 9-H</sub> = 5.0 Hz, 8-H<sup>A</sup>), 2.43 (dd, <sup>2</sup>J<sub>10-H(A), 10-H(B)</sub> = 15.0 Hz, <sup>2</sup>J<sub>10-H(A), 9-H</sub> = 6.6 Hz, 10-H<sup>B</sup>), 2.20-1.19 (m, 2-H, 3-H, 4-H, 5-H, 6-H), 1.52 (s, 13-H, 14-H, 15-H), 1,18 (s, 16-H).

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub> als interner Standard in C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>):

δ = 173.5 (C-11), 80.7 (C-12), 66.7 (C-9), 45.9 (C-1), 39.2 (C-10), 37.0 (C-8), 36.6 (C-6), 35.8 (C-7), 29.3 (C-5), 28.4 (C-13, C-14, C-13), 25.0 (C-16), 23.2 (C-3), 22.5 (C-4).

<sup>13</sup>C-NMR [DEPT(135)-Spektrum bei 100 MHz, CDCl<sub>3</sub> als interner Standard in CDCl<sub>3</sub>):

δ = „-“ 66.7 (C-9), „-“ 39.2 (C-10), „-“ 37.0 (C-8), „+“ 35.8 (C-7), „-“ 29.3 (C-5), „+“ 28.4 (C-13, C-14, C-13), „+“ 25.0 (C-16), „-“ 23.2 (C-3), „-“ 22.5 (C-4).

## Diastereomer B:

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_5\text{H}$  als interner Standard in  $\text{C}_6\text{D}_6$ ):

$\delta = 3.94$  (d,  $^2J_{9\text{-H(B)}, 9\text{-H(A)}} = 10.8$  Hz, 9-H<sup>B</sup>), 3.61 (d,  $^2J_{9\text{-H(A)}, 9\text{-H(B)}} = 10.8$  Hz, 9-H<sup>A</sup>), 3.25 (bs, 16-H), 3.00-2.88 (m, 7-H), 2.70 (dd,  $^2J_{10\text{-H(B)}, 10\text{-H(A)}} = 15.0$  Hz,  $^2J_{10\text{-H(B)}, 9\text{-H}} = 8.9$  Hz, 10-H<sup>B</sup>), 2.52 (dd,  $^2J_{8\text{-H(B)}, 8\text{-H(A)}} = 16.9$  Hz,  $^2J_{8\text{-H(B)}, 9\text{-H}} = 9.8$  Hz, 8-H<sup>B</sup>), 2.24 (dd,  $^2J_{8\text{-H(A)}, 8\text{-H(B)}} = 16.9$  Hz,  $^2J_{8\text{-H(A)}, 9\text{-H}} = 5.0$  Hz, 8-H<sup>A</sup>), 2.43 (dd,  $^2J_{10\text{-H(A)}, 10\text{-H(B)}} = 15.0$  Hz,  $^2J_{10\text{-H(A)}, 9\text{-H}} = 6.6$  Hz, 10-H<sup>B</sup>), 2.20-1.19 (m, 2-H, 3-H, 4-H, 5-H, 6-H), 1.57 (s, 13-H, 14-H, 15-H), 1.00 (s, 16-H).

$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$  als interner Standard in  $\text{C}_6\text{D}_6$ ):

$\delta = 174.7$  (C-11), 80.1 (C-12), 66.4 (C-9), 45.8 (C-1), 39.1 (C-10), 37.7 (C-8), 36.5 (C-6), 34.1 (C-2), 32.7 (C-7), 28.5 (C-13, C-14, C-13), 25.1 (C-5), 22.6 (C-3), 22.1 (C-16), 21,8 (C-4).

$^{13}\text{C-NMR}$  [DEPT(135)-Spektrum bei 100 MHz,  $\text{CDCl}_3$  als interner Standard in  $\text{CDCl}_3$ ]:

$\delta =$  „-“ 66.4 (C-9), „-“ 39.1 (C-10), „-“ 37.7 (C-8), „-“ 34.1 (C-2), „+“ 32.7 (C-7), „+“ 28.5 (C-13, C-14, C-13), „-“ 25.1 (C-5), „-“ 22.6 (C-3), „+“ 22.1 (C-16), „-“ 21,8 (C-4).

MS (EI/70 eV):

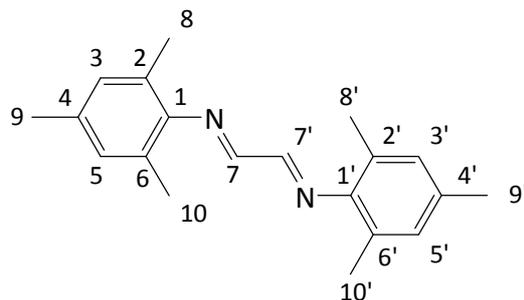
$m/z = 268$  (12%), 220 (14%), 212 (58%), 194 (100%), 179 (18%), 165 (10%), 152 (16%), 135 (59%), 126 (18%), 108 (17%), 93 (15%), 81 (9%), 67 (8%), 57 (30%).

IR (Film):

$\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3444, 2922, 1731, 1714, 1454, 1415, 1392, 1368, 1317, 1257, 1158, 1072, 1055, 1027, 995, 950, 847, 761, 683, 602, 466.

Eine korrekte hochaufgelöste Masse konnte bislang nicht erhalten werden.

### 6.3.14 Glyoxal-bis-(2,4,6-trimethylphenyl)imin (61)



Zu einer Lösung von 33.8 g 2,4,6-Trimethylanilin (0.25 mol, 2.0 eq) in 150 ml 1-Propanol, wurde bei RT eine Mischung aus 18.2 g einer 40%igen wässrigen Lösung Glyoxal (entspricht 0.125 mol Glyoxal), 50 ml 1-Propanol und 25 ml Wasser zugegeben. Die braune Lösung wurde anschließend für 16 h bei RT und dann für 4 h bei 60°C gerührt.

Nachdem 100 ml Wasser hinzugegeben wurden, fiel ein gelber Feststoff aus, der filtriert und im Vakuum über  $P_4O_{10}$  getrocknet wurde. Es wurden 34.5 g (95%) Glyoxal-bis-2,4,6-trimethylphenyl)imin **61** als gelber Feststoff erhalten.

Summenformel:  $C_{20}H_{24}N_2$

$M = 292.42 \text{ g/mol}$

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $CHCl_3$  als interner Standard in  $CDCl_3$ ):

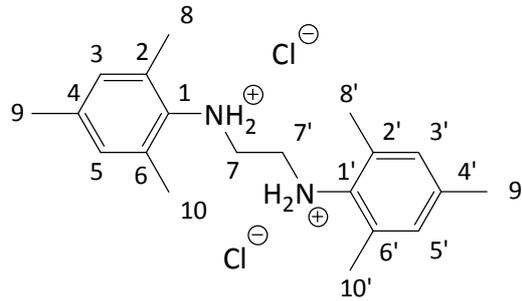
$\delta = 8.10$  (s, 7-H, 7'-H), 6.91 (s, 3-H, 3'-H, 5-H, 5'-H), 2.30 (s, 9-H, 9'-H), 2.17 (s, 8-H, 8'-H, 10-H, 10'-H).

$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $CDCl_3$  als interner Standard in  $CDCl_3$ ):

$\delta = 163.8$  (7-C, 7'-C), 147.8 (1-C, 1'-C), 134.6 (4-C, 4'-C), 129.3 (3-C, 3'-C, 5-C, 5'-C), 126.9 (2-C, 2'-C, 6-C, 6'-C), 21.1 (9-C, 9'-C), 18.5 (8-C, 8'-C, 10-C, 10'-C).

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.<sup>133</sup>

### 6.3.15 N,N'-Bis-(2,4,6-trimethylphenylamino)ethan Dihydrochlorid (**62**)



Einer Suspension aus 14.8 g Glyoxal-bis-(2,4,6-trimethylphenyl)imin **61** (50 mmol, 1.0 eq) in 200 ml THF, wurde bei 0°C portionsweise über 1 h 8.0 g, NaBH<sub>4</sub> (205 mmol, 4.1 eq) zugegeben. Anschließend wurde die Reaktionsmischung für 16 h bei RT gerührt und danach für 2 h zum Rückfluss erhitzt.

Der auf RT abgekühlten Mischung wurden 150 ml Eiswasser und 150 ml 3 M wäss. Salzsäure zugegeben. Dabei fiel ein farbloser Feststoff aus, der filtriert und im Vakuum über P<sub>4</sub>O<sub>10</sub> getrocknet wurde. Es wurden 14.4 g (78%) N,N'-Bis-(2,4,6-trimethylphenylamino)ethan Dihydrochlorid **62** als farbloser Feststoff erhalten.

Summenformel: C<sub>20</sub>H<sub>30</sub>Cl<sub>2</sub>N

M = 369.37 g/mol

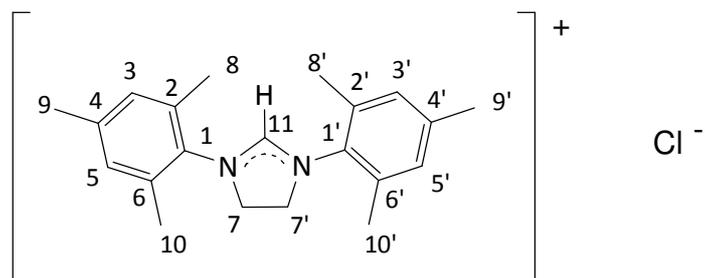
<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO als interner Standard in DMSO-d<sub>6</sub>):

δ = 7.01 (s, 3-H, 3'-H, 5-H, 5'-H), 3.73 (s, 7-H, 7'-H), 2.50 (s, 8-H, 8'-H, 10-H, 10'-H), 2.27 (s, 9-H, 9'-H).

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, DMSO als interner Standard in DMSO-d<sub>6</sub>):

δ = 138.2 (1-C, 1'-C), 133.6 (4-C, 4'-C), 132.5 (2-C, 2'-C, 6-C, 6'-C), 131.21 (3-C, 3'-C, 5-C, 5'-C), 46.9 (7-C, 7'-C), 21.1 (9-C, 9'-C), 19.01 (8-C, 8'-C, 10-C, 10'-C).

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.<sup>133</sup>

**6.3.16 1,3-Bis-(2,4,6-trimethylphenyl)imidazoliniumchlorid (63)**

Eine Suspension aus 11.2 g N,N'-Bis-(2,4,6-trimethylphenylamino)ethan Dihydrochlorid **62** (30.3 mmol), 100 ml Orthoameisensäuretriethylester und drei Tropfen 96% Ameisensäure wurden in einer Destillationsapparatur bei 130°C gerührt, bis die Ethanoldestillation beendet war.

Die Reaktionsmischung ließ man auf RT abkühlen, wobei ein Feststoff ausfiel, der filtriert und im Vakuum getrocknet wurde. Es wurden 9.95 g (96%) 1,3-Bis-(2,4,6-trimethylphenyl)imidazoliniumchlorid (**63**) als farbloser Feststoff erhalten.

Summenformel: C<sub>21</sub>H<sub>27</sub>ClN<sub>2</sub>

M = 342.91 g/mol

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO als interner Standard in DMSO-d<sub>6</sub>):

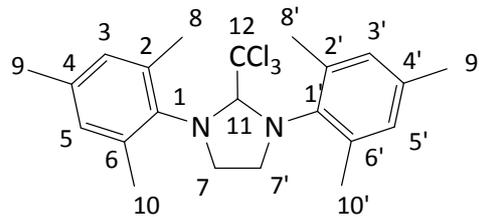
δ = 9.17 (s, 11-H), 7.13 (s, 3-H, 3'-H, 5-H, 5'-H), 4.51 (s, 7-H, 7'-H), 2.40 (s, 8-H, 8'-H, 10-H, 10'-H), 2.33 (s, 9-H, 9'-H).

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, DMSO als interner Standard in DMSO-d<sub>6</sub>):

δ = 161.2 (11-C), 140.5 (4-C, 4'-C), 136.3 (2-C, 2'-C, 6-C, 6'-C), 131.8 (1-C, 1'-C), 130.3 (3-C, 3'-C, 5-C, 5'-C), 51.8 (7-C, 7'-C), 21.4 (9-C, 9'-C), 18.1 (8-C, 8'-C, 10-C, 10'-C).

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.<sup>133</sup>

### 6.3.17 1,3-Bis-(2,4,6-trimethylphenyl)-2-(trichloromethyl)imidazolidin (**64**)



2.32 g fein gemörstertes NaOH (58 mmol, 20 eq) wurden in 80 ml entgastem Toluol vorgelegt. Anschließend wurde der Suspension unter starkem Rühren 770  $\mu\text{l}$   $\text{CHCl}_3$  (9.6 mmol, 3.3 eq) zugegeben und 10 min bei RT weitergerührt. 1 g 1,3-Bis-(2,4,6-trimethylphenyl)imidazoliumchlorid **63** (2,9 mmol, 1.0 eq) wurde zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde für 75 min auf 60°C erhitzt und dann auf RT abgekühlt. Das LM wurde filtriert und unter vermindertem Druck entfernt. Der braune Feststoff wurde zuerst durch Flash-Filtration über Silicagel [CH:EE (90:10)] und dann durch Umkristallisation aus *n*-Hexan gereinigt. Es wurden 0.46 g 1,3-Bis-(2,4,6-trimethylphenyl)-2-(trichloromethyl)imidazolidin **64** (37%) als weißer Feststoff erhalten.

Summenformel:  $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{Cl}_3\text{N}_2$

$M = 425.82 \text{ g/mol}$

$R_f = [\text{CH:EE (90:10)}] = 0.7$

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{C}_6\text{H}_6$  als interner Standard in  $\text{C}_6\text{D}_6$ ):

$\delta = 6.82, 6.74$  (2s, 3-H, 3'-H, 5-H, 5'-H), 5.64 (s, 11-H), 3.60, 2.91 (2m, 7-H, 7'-H), 2.47, 2.34 (2s, 8-H, 8'-H, 10-H, 10'-H), 2.13 (s, 9-H, 9'-H).

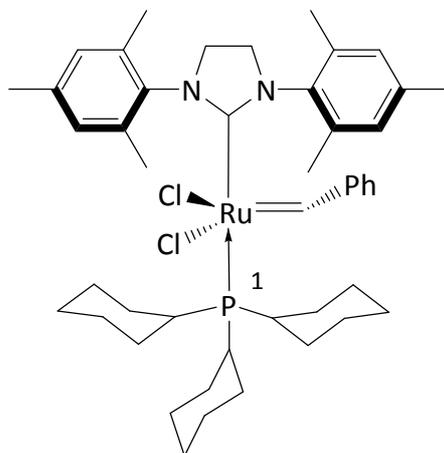
$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{C}_6\text{H}_6$  als interner Standard in  $\text{C}_6\text{D}_6$ ):

$\delta = 142.4$  (1-C, 1'-C), 138.9 (4-C, 4'-C), 135.5 (6-C, 6'-C), 134.6 (2-C, 2'-C), 131.1 (5-C, 5'-C)\*, 130.8 (3-C, 3'-C)\*, 109.2 (12-C), 87.2 (11-C), 52.5 (9-C, 9'-C), 22.0 (7-C, 7'-C), 21.4 (10-C, 10'-C)\*\*, 20.8 (8-C, 8'-C)\*\*.

\*, \*\* Zuordnung u. U. vertauschbar

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.<sup>134, 135</sup>

**6.3.18 (Benzyliden[1,3-bis(2,4,6-trimethylphenyl)-2-imidazolidinyliden]dichloro-(tricyclohexylphosphin)ruthenium(IV) (57)**



1.0 g Benzyliden-bis(tricyclohexylphosphine)dichlororuthenium(IV) (Grubbs 1) (1.1 mmol, 1.0 eq) und 1,0 g 1,3-Bis-(2,4,6-trimethylphenyl)-2-(trichloromethyl)imidazolidin **64** (2.4 mmol 2.2 eq) wurden in 30 ml Toluol vorgelegt. Das Reaktionsgemisch wurde für 90 min bei 60°C gerührt. LM wurde unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde mittels Flash-Säulenchromatographie [SiO<sub>2</sub>, Hexan:Et<sub>2</sub>O (7:1)] gereinigt.

Es wurden 0.83 g (88%) Benzyliden[1,3-bis(2,4,6-trimethylphenyl)-2-imidazolidinyliden]-dichloro-(tricyclohexylphosphin)ruthenium(IV) **57** als rot-brauner Feststoff erhalten.

Summenformel: C<sub>46</sub>H<sub>65</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>PRu

M = 848.97 g/mol

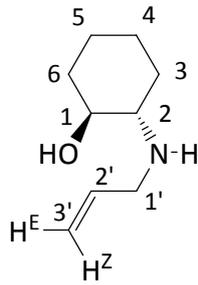
R<sub>f</sub> [Hexan:Et<sub>2</sub>O (7:1)] = 0.8

<sup>31</sup>P-NMR (160 MHz, in C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>):

δ = 39.0 (1-P)

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.<sup>135</sup>

### 6.3.19 (1S,2S)-2-(Allylamino)cyclohexanol (66)



Entsprechend AAV 1 wurden 22.2 ml über  $\text{CaH}_2$  destilliertes Cyclohexenoxid (200 mmol, 1.0 eq), 15.0 ml Allylamin (200 mmol, 1.0 eq) und 1.7 g LiBr (20 mmol, 0.2 eq) zusammengegeben und für 5 d bei RT gerührt.

Das resultierende Rohprodukt wurde per fraktionierter Destillation im Vakuum gereinigt. Erhalten wurden 28.5 g (1S,2S)-2-(Allylamino)cyclohexanol **66** (92%, Sdp. 93-94°C/ $\approx$ 3 mbar) als farbloses, viskoses Öl.

Summenformel:  $\text{C}_9\text{H}_{17}\text{NO}$

$M = 155.24 \text{ g/mol}$

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CHCl}_3$  als interner Standard in  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta = 5.80$  (ddt,  $^3J_{2\text{-H},3\text{-H}(\text{Z})} = 16.8 \text{ Hz}$ ,  $^3J_{2\text{-H},3\text{-H}(\text{E})} = 10.5 \text{ Hz}$ ,  $^3J_{2\text{-H},1\text{-H}2} = 6.1 \text{ Hz}$ , 2'-H);  
 $5.08$  (dd,  $^3J_{3\text{-H}(\text{Z}),2\text{-H}} = 17.1 \text{ Hz}$ ,  $^2J_{3\text{-H}(\text{Z}),3\text{-H}(\text{E})} = 1.5 \text{ Hz}$ , 3'-H<sup>Z</sup>);  $4.97$  (dd,  $^3J_{3\text{-H}(\text{E}),2\text{-H}} = 10.4 \text{ Hz}$ ,  $^2J_{3\text{-H}(\text{E}),3\text{-H}(\text{Z})} = 1.1 \text{ Hz}$ , 3'-H<sup>E</sup>); AB-Signal ( $\delta_{\text{A}} = 3.05$ ,  $\delta_{\text{B}} = 3.29$ ,  $J_{\text{AB}} = 13.9 \text{ Hz}$ , zusätzlich aufgespalten durch  $^3J_{\text{A},2\text{-H}} = 5.9 \text{ Hz}$ ,  $^3J_{\text{B},2\text{-H}} = 5.9 \text{ Hz}$ , 1'-H)<sup>\*\*\*</sup>;  $3.19\text{-}3.02$  (m, 1-H)<sup>\*\*\*</sup>;  $2.17$  (ddd,  $^3J_{2\text{-H},3\text{-H}(\text{Z})} = 11.2 \text{ Hz}$ ,  $^3J_{2\text{-H},3\text{-H}(\text{E})} = 9.3 \text{ Hz}$ ,  $^3J_{2\text{-H},1\text{-H}} = 3.8 \text{ Hz}$ , 2-H)<sup>\*\*\*</sup>,  $2.30\text{-}0.79$  (m, 3-H, 4-H, 5-H, 6-H)

\* der A-Teil des AB-Signals von 1'-H2 und das Signal von 1-H überlagern sich teilweise

\*\* unter den Signalen von 1'-H2 und 1-H scheint das breite Singulett von -OH und  $\text{R}_2\text{NH}$  zu liegen;

\*\*\* das Signal ist nicht vollständig aufgelöst

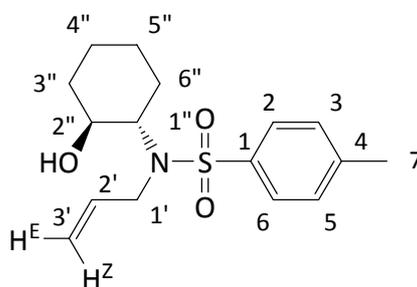
$^{13}\text{C}$ -NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$  als interner Standard in  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta = 137.23$  (C-2'); 115.8 (C-3'); 73.6 (C-1); 63.0 (C-2); 49.5 (C-1'); 34.0 (C-6)\*; 30.5 (C-3)\*; 25.0 (C-4)\*; 24.6 (C-5)\*

\* Zuordnung u. U. vertauschbar

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.<sup>136</sup>

### 6.3.20 *N*-allyl-*N*-((1*S*,2*S*)-2-hydroxycyclohexyl)-4-methylbenzensulfonamid (67)



Entsprechend AAV 2 wurden 1.55 g (1*S*,2*S*)-2-(Allylamino)cyclohexanol **66** (10.0 mmol) mit  $\text{NEt}_3$  (2.79 ml, 2.02 g, 20.0 mmol, 2.0 eq) und 4-Toluensulfonsäurechlorid (1.91 g, 10.0 mmol, 1.0 eq) in trockenem THF (20 ml) für 20 h bei RT gerührt.

Das resultierende Rohprodukt wurde per Flash-Filtration über Silicagel [EE:CH (13:87)] gereinigt. Es wurden 2.8 g *N*-allyl-*N*-((1*S*,2*S*)-2-hydroxycyclohexyl)-4-methylbenzensulfonamid **67** (90%) als farbloses Öl erhalten.

Summenformel:  $\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{NO}_3\text{S}$

$M = 309.14$  g/mol

$R_f$  (15% EE, 85% CH): 0.11

$^1\text{H}$ -NMR (400 MHz,  $\text{CHCl}_3$  als interner Standard in  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta = \text{AA'BB'}$ -Signal mit Signalschwerpunkten bei  $\delta = 7.23$  und 7.67 (2-H, 6-H, 3-H, 5-H); 5.84 (dddd,  $^3J_{2'-\text{H},3'-\text{H}(\text{Z})} = 17.2$  Hz,  $^3J_{2'-\text{H},3'-\text{H}(\text{E})} = 10.1$  Hz,  $^3J_{2'-\text{H},1'-\text{H}(\text{A})} = 7.1$  Hz,  $^3J_{2'-\text{H},1'-\text{H}(\text{A})} = 5.6$  Hz, 2'-H); 5.19 (dd,  $^3J_{3'-\text{H}(\text{Z}),2'-\text{H}} = 17.2$  Hz,  $^2J_{3'-\text{H}(\text{Z}),3'-\text{H}(\text{E})} = 1.3$  Hz, 3'-H<sup>Z</sup>)\*; 5.08 (dd,  $^3J_{3'-\text{H}(\text{E}),2'-\text{H}} = 10.1$  Hz,

$^2J_{3'-H(E),3'-H(Z)} = 1.2 \text{ Hz}$ ,  $3'-H^E$ )\*; AB-Signal ( $\delta_A = 3.72$ ,  $\delta_B = 3.93$ ,  $J_{AB} = 16.1 \text{ Hz}$ , zusätzlich aufgespalten durch  $^3J_{A,2'-H} = 5.6 \text{ Hz}$ ,  $^4J_{A,3'-H} = 1.4 \text{ Hz}$ ,  $^3J_{B,2'-H} = 5.6 \text{ Hz}$ ,  $1'-H$ ); 3.52 (ddd,  $^3J_{1''-H,6''-H(ax)} = 9.8 \text{ Hz}$ ,  $^3J_{1''-H,2''-H} = 9.7 \text{ Hz}$ ,  $^3J_{1''-H,6''-H(eq)} = 3.7 \text{ Hz}$ ,  $1''-H$ )\*\*,\*\*); 3.43 (ddd,  $^3J_{2''-H,1''-H} = 9.7 \text{ Hz}$ ,  $^3J_{2''-H,3''-H(ax)} = 9.6 \text{ Hz}$ ,  $^3J_{2''-H,3''-H(eq)} = 5.9 \text{ Hz}$ ,  $2''-H$ )\*\*,\*\*); 2.42 (s, 7-H); 1.54-1.66 (m, 6-H)<sup>#</sup>; 1.06-1.43 (m, 4-H, 5-H)<sup>#</sup>

\* bei der Feinaufspaltung ( $J = 1.1 \text{ Hz}$ ) wäre auch eine  $4J$ -Kopplung zu  $1'-H_2$  denkbar.

\*\* die Signale von  $1''-H$  und  $2''-H$  überlagern sich gegenseitig sehr stark, so dass nur eine spekulative Aufschlüsselung der Kopplungsschemata möglich war.

\*\*\*, <sup>#</sup> Zuordnung u. U. vertauschbar.

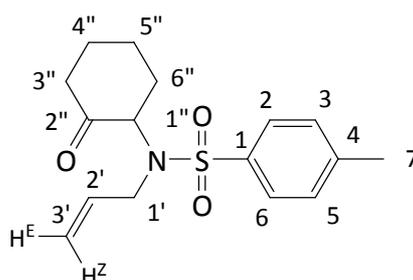
$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$  als interner Standard in  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta = 143.5$  (C-4)\*; 138.1 (C-1)\*; 136.0 (C-2'); 129.8 (C-3, C-5)\*\*; 127.3 (C-2, C-6)\*\*; 117.9 (C-3'); 70.1 (C-2''); 64.4 (C-1''); 46.9 (C-1'); 34.7 (C-3'')\*\*\*; 29.3 (C-6'')\*\*\*; 25.6 (C-5'')\*\*\*; 24.2 (C-4'')\*\*\*; 21.6 (C-7)

\*, \*\*, \*\*\* Zuordnung u. U. vertauschbar

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.<sup>136</sup>

### 6.3.21 *N*-Allyl-4-methyl-*N*-(2-oxo-cyclohex-1-yl)-benzensulfonamid (68)



Entsprechend AAV 3 wurden 7.01 g *N*-allyl-*N*-((1*S*,2*S*)-2-hydroxycyclohexyl)-4-methylbenzenesulfonamid **67** (22.7 mmol, 1.0 eq) mit 9.76 g Kieselgur, 1.59 mg 4Å-Molsieb und 5.79 g PCC (45.4 mmol, 2.0 eq) in trockenem 115 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  für 15 Stunden bei RT gerührt.

Das resultierende Rohprodukt wurde per Flash-Filtration über Kieselgel [EE:CH (25:75)] gereinigt, wobei 6.3 g *N*-allyl-4-methyl-*N*-(2-oxocyclohexyl)benzenesulfonamid **68** (90,0%) als weißer Feststoff erhalten wurde.

Summenformel: C<sub>16</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>3</sub>S

M = 307.41 g/mol

R<sub>f</sub> (40% EE, 60% CH): 0.53

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CHCl<sub>3</sub> als interner Standard in CDCl<sub>3</sub>):

δ = AA'BB'-Signal mit Signalschwerpunkten bei δ = 7.20 und 7.63 (2-H, 6-H, 3-H, 5-H); 5.80 (dddd, <sup>3</sup>J<sub>2'-H,3'-H(Z)}</sub> = 22.2 Hz, <sup>3</sup>J<sub>2'-H,3'-H(E)}</sub> = 10.5 Hz, <sup>3</sup>J<sub>2'-H,1'-H(A)}</sub> = 5.3 Hz, <sup>3</sup>J<sub>2'-H,1'-H(B)}</sub> = 5.3 Hz, 2'-H); 5.08 (d, <sup>3</sup>J<sub>3'-H(Z),2'-H}</sub> = 17.1 Hz, 3'-H<sup>Z</sup>); 4.99 (dd, <sup>3</sup>J<sub>3'-H(E),2'-H}</sub> = 10.2 Hz, <sup>2</sup>J<sub>3'-H(E),3'-H(Z)}</sub> = 1.1 Hz, 3'-H<sup>E</sup>); 4.52 (dd, <sup>3</sup>J<sub>1''-H,6''-H(ax)}</sub> = 12.8 Hz, <sup>3</sup>J<sub>1''-H,6''-H(eq)}</sub> = 5.1 Hz, 1''-H); AB-Signal (δ<sub>A</sub> = 4.00, δ<sub>B</sub> = 3.96, J<sub>AB</sub> = 17.0 Hz, zusätzlich aufgespalten durch <sup>3</sup>J<sub>A,2'-H}</sub> = 4.3 Hz, <sup>4</sup>J<sub>A,1'-H}</sub> = 0.8 Hz, <sup>3</sup>J<sub>B,2'-H}</sub> = 4.3 Hz, <sup>4</sup>J<sub>A,1'-H}</sub> = 0.8 Hz, 1'-H); 2.32 (s, 7-H); 2.30-1.34 (m, 3''-H, 4''-H, 5''-H, 6''-H);

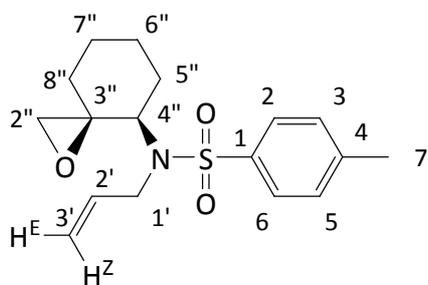
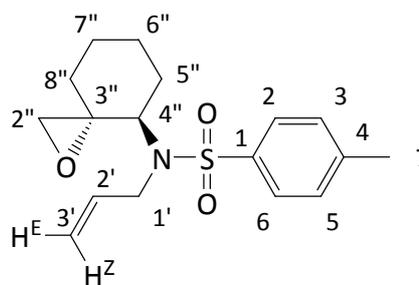
<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub> als interner Standard in CDCl<sub>3</sub>):

δ = 205.8 (C-2''); 143.2 (C-4)\*; 137.7 (C-1)\*; 136.4 (C-2'); 129.5 (C-3, C-5)\*\*; 127.4 (C-2, C-6)\*\*; 116.8 (C-3'); 65.8 (C-1''); 48.8 (C-1'); 41.8 (C-3'')\*\*\*; 34.0 (C-6'')\*\*\*; 26.5 (C-5'')\*\*\*; 25.2 (C-4'')\*\*\*; 21.5 (C-7);

\*, \*\*, \*\*\* Zuordnung u. U. vertauschbar

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.<sup>136</sup>

**6.3.22 *N*-Allyl-*N*-(*r*-3-1-oxa-spiro[2.5]oct-*c*-4-yl)- 4-methyl-benzensulfonamid (**70**) und *N*-Allyl-*N*-(*r*-3-1-oxa-spiro[2.5]oct-*t*-4-yl)- 4-methyl-benzensulfonamid (**69**)**

**65****64**

Entsprechend AAV 4 wurden 3.9 g *N*-Allyl-4-methyl-*N*-(2-oxo-cyclohex-1-yl)-benzensulfonamid **63** (13.0 mmol) mit 1.1 ml CH<sub>2</sub>Br<sub>2</sub> (15.6 mmol, 1.2 eq] und 8.8 ml *n*-Butyllithium (1.55 M Lösung in Hexan, 13.7 mmol, 1.05 eq) in trockenem THF (44 ml) umgesetzt.

Das resultierende Rohprodukt wurde per Flash-Säulenchromatographie [SiO<sub>2</sub>, EE:CH (10:90)] gereinigt, wobei 2.27 g *N*-Allyl-4-methyl-*N*-(*r*-3-1-oxa-spiro[2.5]oct-*c*-4-yl)-benzensulfonamid **65** (54 %) und 371 mg *N*-Allyl-4-methyl-*N*-(*r*-3-1-oxa-spiro[2.5]oct-*t*-4-yl)-benzensulfonamid **64** (9 %) neben einer Mischfraktion der beiden Diastereomere (961 mg, 23 %) als farblose Feststoffe erhalten wurden. Zusammen wurden 1.3 g Produkt (86%) erhalten.

Summenformel: C<sub>17</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>3</sub>S

M = 321.14 g/mol

## Diastereomer 70

R<sub>f</sub> (15% EE, 85% CH): 0.40

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>5</sub>H als interner Standard in C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>):

δ = AA'BB'-Signal mit Signalschwerpunkten bei δ = 6.89 und 7.83 (2-H, 6-H, 3-H, 5-H); 5.90 (dddd, <sup>3</sup>J<sub>2'-H,3'-H(Z)</sub> = 17.0 Hz, <sup>3</sup>J<sub>2'-H,3'-H(E)</sub> = 10.4 Hz, <sup>3</sup>J<sub>2'-H,1'-H2</sub> = 6.5 Hz, 2'-H); 5.19 (ddd, <sup>3</sup>J<sub>3'-H(Z),2'-H</sub> = 17.1 Hz, <sup>2</sup>J<sub>3'-H(Z),3'-H(E)</sub> = 2.8 Hz, <sup>4</sup>J<sub>3'-H(Z),1'-H2</sub> = 1.3 Hz, 3'-H<sup>Z</sup>)\*; 4.98 (ddd, <sup>3</sup>J<sub>3'-H(E),2'-H</sub> = 10.2 Hz, <sup>2</sup>J<sub>3'-H(E),3'-H(Z)</sub> = 2.8 Hz, <sup>4</sup>J<sub>3'-H(E),1'-H2</sub> = 1.3 Hz, 3'-H<sup>E</sup>)\*; 4.36 (dd, <sup>3</sup>J<sub>4''-H,5''-H(ax)</sub> = 12.8 Hz, <sup>3</sup>J<sub>4''-H,5''-H(eq)</sub> = 4.0 Hz, 4''-H); 4.12 (d, <sup>3</sup>J<sub>1'-H2,2'-H</sub> = 6.1 Hz, 1'-H); 3.15 (d, <sup>2</sup>J<sub>2''-H(B),2''-H(A)</sub> = 4.5 Hz, 2''-H<sup>B</sup>)\*\*; 2.28 (d, <sup>2</sup>J<sub>2''-H(A),2''-H(B)</sub> = 4.5 Hz, 2''-H<sup>A</sup>)\*\*; 2.00 (s, 7-H); 1.36-1.75 (m, 5''-H, 7''-H, 8''-H)\*\*\*; 1.16 (m, 6''-H)\*\*\*

\* die Feinaufspaltung (*J* = 1.3 Hz) ist nicht vollständig aufgelöst

\*\* das Signal von 2''-H2 lässt sich auch wie folgt interpretieren:  
AB-Signal (δ<sub>A</sub> = 2.28, δ<sub>B</sub> = 3.15, *J*<sub>AB</sub> = 4.5 Hz, 2''-H)

\*\*\*Zuordnung u. U. vertauschbar

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub> als interner Standard in C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>):

δ = 142.6 (C-4)\*; 139.8 (C-1)\*; 136.6 (C-2'); 129.6 (C-3, C-5)\*\*; 127.5 (C-2, C-6)\*\*; 116.6 (C-3'); 61.6 (C-3''); 57.0 (C-4''); 51.4 (C-2'')\*\*\*; 47.7 (C-1'')\*\*\*; 34.3 (C-8'')#; 29.9 (C-5'')#; 26.1 (C-6'')#; 23.4 (C-7'')#; 21.1 (C-7)

\*, \*\*, \*\*\*, # Zuordnung u. U. vertauschbar

## Diastereomer 69

R<sub>f</sub> (15 % EE, 85 % CH): 0.30

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>5</sub>H als interner Standard in C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>):

δ = AA'BB'-Signal mit Signalschwerpunkten bei δ = 6.94 und 7.96 (2-H, 6-H, 3-H, 5-H); 5.84 (dddd, <sup>3</sup>J<sub>2'-H,3'-H(Z)</sub> = 16.9 Hz, <sup>3</sup>J<sub>2'-H,3'-H(E)</sub> = 10.6 Hz, <sup>3</sup>J<sub>2'-H,1'-H</sub> = 6.0 Hz, 2'-H); 4.89 (dd, <sup>3</sup>J<sub>3'-H(Z),2'-H</sub> = 17.3 Hz, <sup>4</sup>J<sub>3'-H(Z),1'-H</sub> = 1.4 Hz, 3'-H<sup>Z</sup>)\*; 4.97 (ddd, <sup>3</sup>J<sub>3'-H(E),2'-H</sub> = 10.3 Hz, <sup>2</sup>J<sub>3'-H(E),3'-H(Z)</sub> = 2.9 Hz, <sup>4</sup>J<sub>3'-H(E),1'-H</sub> = 1.4 Hz, 3'-H<sup>E</sup>)\*; 4.18 (dd, <sup>3</sup>J<sub>4''-H,5''-H(ax)</sub> = 10.9 Hz, <sup>3</sup>J<sub>4''-H,5''-H(eq)</sub> = 5.4 Hz,

4''-H); AB-Signal ( $\delta_A = 3.87$ ,  $\delta_B = 3.92$ ,  $J_{AB} = 17.4$  Hz, zusätzlich aufgespalten durch  $^3J_{A,2''-H} = 6.1\text{Hz}$ ,  $^4J_{A,1''-H} = 1.1$  Hz,  $^3J_{B,2''-H} = 6.1$  Hz,  $^4J_{B,1''-H} = 1.1$  Hz, 1''-H); 2.91 (dd,  $^2J_{2''-H(B),2''-H(A)} = 4.7$  Hz,  $^4J_{2''-H(B),8''-H(eq)} = 1.5$  Hz, 2''-H<sup>B</sup>); 2.29 (d,  $^2J_{2''-H(A),2''-H(B)} = 4.7$  Hz, 2''-H<sup>A</sup>); 2.05 (s, 7-H); 1.05-1.23, 1.30-1.39, 1.47-1.60, 1.64-1.75 und 1.77-1.94 (m, 5''-H, 6''-H, 7''-H, 8''-H)

\* der rechte Teil des Signals von 3-H<sup>Z</sup> und der linke Teil des Signals von 3-H<sup>E</sup> überlagern sich teilweise

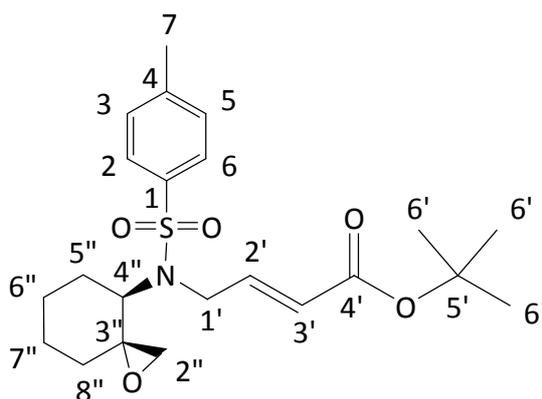
<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub> als interner Standard in C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>):

$\delta = 143.1$  (C-4)\*;  $140.3$  (C-1)\*;  $136.7$  (C-2'');  $129.8$  (C-3, C-5)\*\*;  $128.6$  (C-2, C-6)\*\*;  $117.4$  (C-3');  $60.2$  (C-3'');  $60.0$  (C-4'');  $51.9$  (C-2'')\*\*\*;  $50.9$  (C-1')\*\*\*;  $35.2$  (C-8'')#;  $31.6$  (C-5'');  $25.9$  (C-6'')#;  $25.3$  (C-7'')#;  $21.6$  (C-7)

\*, \*\*, \*\*\*, # Zuordnung u. U. vertauschbar

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.<sup>136</sup>

### 6.3.23 N-4-but-(E)-2-ensäure-tert-butylester-N-(r-3-1-oxa-spiro[2.5]oct-c-4-yl)-4-methyl-benzensulfonamid (71)



Entsprechend AAV 5 wurden 2,0 g N-Allyl-4-methyl-N-(r-3-1-oxa-spiro[2.5]oct-c-4-yl)-benzonsulfonamid **70** (6,2 mmol, 1.0 eq) und 3,6 ml Acrylsäure-tert.-butylester (24,9 mmol, 4,0 eq) in 15 ml trockenem CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> vorgelegt. Anschließend wurden 264 mg Grubbs 2 **50** (0,31 mmol, 5 mol%) zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde für 24 h bei RT gerührt.

Das Rohprodukt wurde mittels Flash-Säulenchromatographie [SiO<sub>2</sub>, CH:EE (20:1)] gereinigt. Es wurden 1,3 g CM Produkt **71** (51%; 68% bezogen auf das reisolierte Aminoepoxid) als weißer Feststoff erhalten.

Summenformel: C<sub>22</sub>H<sub>31</sub>NO<sub>5</sub>S

M = 421.55 g/mol

R<sub>f</sub> [CH:EE (20:1)]: 0.10

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>5</sub>H als interner Standard in C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>):

δ = AA'BB' mit Signalschwerpunkten bei δ = 6.61 und 7.22 (2-H, 6-H, 3-H, 5-H), 6.45 (ddd, <sup>3</sup>J<sub>2'-H, 3'-H</sub> = 15.64 Hz, <sup>3</sup>J<sub>2'-H, 1'-H(A)</sub> = 6.38 Hz, <sup>3</sup>J<sub>2'-H, 1'-H(B)</sub> = 6.38 Hz, 2'-H), 5.69 (ddd, <sup>3</sup>J<sub>3'-H, 2'-H</sub> = 15.51 Hz, <sup>4</sup>J<sub>3'-H, 1'-H(A)</sub> = 1.22 Hz, <sup>4</sup>J<sub>3'-H, 1'-H(B)</sub> = 1.22 Hz, 3'-H), 4.13 (dd, <sup>3</sup>J<sub>4''-H, 5''-H(ax)</sub> = 12.72 Hz, <sup>3</sup>J<sub>4''-H, 5''-H(eq)</sub> = 4.15 Hz, 4''-H), 4.00 (<sup>3</sup>J<sub>1'-H, 2'-H</sub> = 6.42 Hz, <sup>3</sup>J<sub>1'-H(A), 1'-H(B)</sub> = 1.38 Hz, 1'-H), 2.45 (d, <sup>2</sup>J<sub>2''-H(B), 2''-H(A)</sub> = 4.34 Hz, 2''-H<sup>B</sup>)\*; 2.28 (d, <sup>2</sup>J<sub>2''-H(A), 2''-H(B)</sub> = 4.34 Hz, 2''-H<sup>A</sup>)\*, 3.37 (s, 7-H), 1.97-1.23 (m, 5''-H, 6''-H, 7''-H, 8''-H), 1,42 (s, 6'-H).

\* das Signal von 2''-H<sub>2</sub> lässt sich auch wie folgt interpretieren: AB-Signal (δ<sub>A</sub> = 2.28, δ<sub>B</sub> = 2.45, J<sub>AB</sub> = 4.34 Hz, 2''-H)

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub> als interner Standard in C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>):

δ = 165.5 (C-4'), 143.8 (C-2'), 143.7 (C-4), 138.3 (C-1), 130.0 (C-3,C-5), 127.3 (C-2, C-6), 124.6 (C-3'), 80.6 (C-5'), 62,0 (C-3''), 56.8 (C-4''), 51.8 (C-2''), 45.7 (C-1'), 34.8 (C-8''), 29.8 (C-5''), 28.4 (C-6'), 26.1 (C-6''), 23.3 (C-7''), 21.8 (C-7).

<sup>13</sup>C-NMR [DEPT(135)-Spektrum bei 100 MHz, CDCl<sub>3</sub> als interner Standard in CDCl<sub>3</sub>):

δ = „+“ 143.8 (C-2'), „+“ 130.0 (C-3,C-5), „+“ 127.3 (C-2, C-6), „+“ 124.6 (C-3'), „+“ 56.8 (C-4''), „-“ 51.8 (C-2''), „-“ 45.7 (C-1'), „-“ 34.8 (C-8''), „-“ 29.8 (C-5''), „+“ 28.4 (C-6'), „-“ 26.1 (C-6''), „-“ 23.3 (C-7''), „+“ 21.8 (C-7).

MS (EI/70 eV):

$m/z$  = 420 (1%), 364 (3%), 348 (8%), 324 (5%), 310 (28%), 294 (3%), 266 (100%), 254 (61%), 238 (7%), 210 (89%), 192 (14%), 180 (14%), 155 (50%), 139 (8%), 109 (5%), 100 (18%), 91 (49%), 82 (14%), 57 (18%).

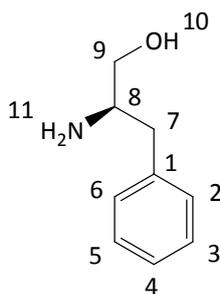
HRMS (EI/70 eV) ber. für:  $C_{18}H_{22}NO_5S$  364.1219

gef.: 364.1217 [M-*tert*-Butyl]<sup>+</sup>

IR (Film):

$\nu$  (cm<sup>-1</sup>) = 2976, 2941, 2862, 1710, 1654, 1450, 1341, 1152, 1091, 661, 564.

### 6.3.24 (S)-(+)-2-Amino-3-phenyl-1-propanol (**78**)



Entsprechend AAV 6 wurden in 30 ml THF 5.5 g (L)-Phenylalanin (33.0 mmol), 2.5 g NaBH<sub>4</sub> (66.0 mmol) und 8.4 g Jod (33.0 mmol) in 13 ml THF zur Reaktion gebracht.

Es wurden 4.3 g (86%) (S)-(+)-2-Amino-3-phenyl-1-propanol **78** als weißer, wächserner Feststoff erhalten.

Summenformel: C<sub>9</sub>H<sub>13</sub>NO

M = 151.21 g/mol

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CHCl<sub>3</sub> als interner Standard in CDCl<sub>3</sub>):

$\delta$  = 7.31-7.07 (m, H-2, H-3, H-4, H-5, H-6), 5.25 (H-10), 3.59 (d, <sup>2</sup>J<sub>H-9(A), H-9(B)</sub> = 10.67 Hz, 9-H<sup>A</sup>), 3.36 (dd, <sup>2</sup>J<sub>H-9(B), H-9(A)</sub> = 10.67 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H-9(B), H-8</sub> = 7.20 Hz, 9-H<sup>B</sup>), 3.08 (ps, H-8), 2.75 (dd, <sup>2</sup>J<sub>H-7(A)</sub>,

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7.39 (m, 7-H<sup>B</sup>), 7.33 (m,  $^3J_{\text{H-7(A),-H8}} = 4.99$  Hz, 7-H<sup>A</sup>), 2.50 (dd,  $^2J_{\text{H-7(B), H-7(A)}} = 13.39$  Hz,  $^3J_{\text{H-7(A),-H8}} = 8.65$  Hz, 7-H<sup>B</sup>), 2.42 (bs, 11-H).

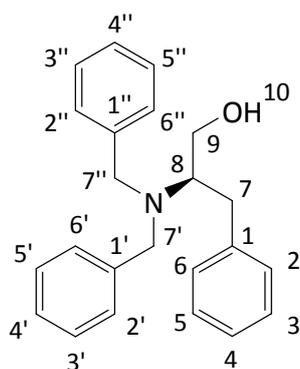
$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$  als interner Standard in  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta$  = 139.0 (C-1), 129.5 (C-3, C-5)\*, 128.8 (C-2, C-6)\*, 126.6 (C-4), 66.2 (C-9), 54.9 (C-8), 40.9 (C-7).

\*Zuordnung u.U. vertauschbar.

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.<sup>127</sup>

### 6.3.25 (S)-2(N,N-dibenzylamino)3-phenyl-1-propanol (79)



Entsprechend AAV 7 wurden 4.0 g (S)-(+)-2-Amino-3-phenyl-1-propanol **78** (26.44 mmol, 1.0 eq), 7.32 g  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (52.59 mmol, 2.0 eq), 50 ml EtOH, 11.2 ml Wasser und 7.92 ml Benzylbromid (66.12 mmol, 2.5 eq) zur Reaktion gebracht. Das Rohprodukt wurde aus *n*-Hexan umkristallisiert. Es wurden 8.6 g (S)-2(N,N-dibenzylamino)3-phenyl-1-propanol **79** (98%) als weißer Feststoff erhalten.

Summenformel:  $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{NO}$

M = 331.45 g/mol

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CHCl}_3$  als interner Standard in  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta = 7.39\text{-}7.09$  (m, H-2', H-3', H-4', H-5', H-6', H-2'', H-3'', H-4'', H-5'', H-6'', H-2'', H-3'', H-4'', H-5'', H-6''), AB-Signal ( $\delta_{\text{A}} = 3.51$ ,  $\delta_{\text{B}} = 3.94$ ,  $J_{\text{AB}} = 13.39$  Hz, 7'-H, 7''-H)\*, 3.56 (m, 9-H<sup>B</sup>)\*, 3.36 (m, 8-H), 3.19-3.12 (m, 9-H<sup>A</sup>)\*\*, 3.22-3.07 (m, 7-H<sup>B</sup>)\*\*, 2.98 (bs, 10-H) 2.46 (m, 7-H<sup>B</sup>)

\*Die Signale des AB-Systems und des 9-H<sup>B</sup> Protons überschneiden sich.

\*\* Das 9-H<sup>A</sup> und 7-H<sup>B</sup> Signal überschneiden sich.

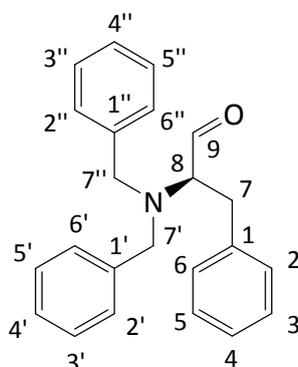
$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$  als interner Standard in  $\text{CDCl}_3$ ):

139.5 (C-1), 139.5 (C-1', C-1''), 129.3 (C-3, C-5, C-3', C-5', C-3'', C-5'')\*, 128.9 (C-2, C-6, C-2', C-6', C-2'', C-6'')\*, 127.6 (C-4', C-4''), 126.6 (C-4), 61.3 (C-8), 60.8 (C-9), 53.7 (C-7', C-7''), 32.2 (C-7).

\*Zuordnung u.U. vertauschbar.

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.<sup>128</sup>

### 6.3.26 (S)-2-(N,N-Dibenzylamino)-3-phenylpropanal (**80**)



Entsprechend AAV 8 wurden zu einer Lösung von 2.7 ml Oxalylchlorid (31.9 mmol, 2.4 eq) und 3.8 ml DMSO (53.1 mmol, 2.0 eq) in 250 ml trockenem  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  eine Lösung, aus 8.8 g (S)-2-(N,N-dibenzylamino)3-phenyl-1-propanol **79** (26.5 mmol, 1.0 eq) in 15 ml trockenem  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  getropft. Die Reaktion wurde durch Zugabe von 14.8 ml trockenem  $\text{NEt}_3$  abgebrochen. Es wurden 8.5 g (S)-2-(N,N-Dibenzylamino)-3-phenylpropanal **80** (97%) als gelbes Öl erhalten.

Summenformel: C<sub>23</sub>H<sub>23</sub>NO

M = 329.43 g/mol

R<sub>f</sub> [CH:EE (19:1)]:0.40

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CHCl<sub>3</sub> als interner Standard in CDCl<sub>3</sub>):

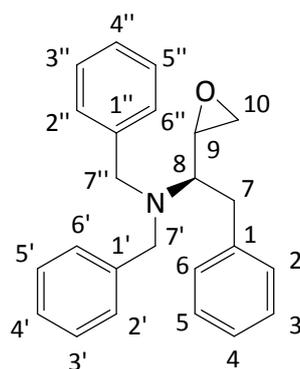
δ = 9.75 (s, 9-H), 7.45-7.12 (m, H-2', H-3', H-4', H-5', H-6', H-2'', H-3'', H-4'', H-5'', H-6'', H-2''', H-3''', H-4''', H-5''', H-6'''), AB-System (δ<sub>A</sub> = 3.71, δ<sub>B</sub> = 3.86, J<sub>AB</sub> = 13.59 Hz, 7'-H, 7''-H), 3.63-3.54 (m, 8-H), ABX System: δ = 2.97 und δ = 3.18 (<sup>2</sup>J<sub>7-H(A), 7-H(B)</sub> = 13.97 Hz, <sup>3</sup>J<sub>8-H, 7-H(A)</sub> = 7.36 Hz, <sup>3</sup>J<sub>8-H, 7-H(B)</sub> = 6.23 Hz, 7-H).

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub> als interner Standard in CDCl<sub>3</sub>):

202.2 (C-9), 139.2 (C-1), 138.9 (C-1', C-1''), 129.5-126.3 (C-3, C-5, C-3', C-5', C-3'', C-5'', C-2, C-6, C-2', C-6', C-2'', C-6'', C-4', C-4''), 68.7 (C-8), 54.9 (C-7', C-7''), 30.2 (C-7).

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.<sup>128</sup>

### 6.3.27 (1*R*)-*N,N*-dibenzyl-1-(oxiran-2-yl)-2-phenylethanamin (81)



Entsprechend AAV 4 wurden 2.9 g (*S*)-2-(*N,N*-Dibenzylamino)-3-phenylpropanal **80** (8.9 mmol) und 0.8 ml CH<sub>2</sub>Br<sub>2</sub> (10.7 mmol) in 30 ml THF gelöst und anschließend bei -78°C tropfenweise 3.7 ml *n*-Butyllithium (2.5 M in Hexan, 9.3 mmol) zugegeben. Das Rohprodukt

wurde per Flash-Säulenchromatographie gereinigt [SiO<sub>2</sub>, CH:EE (20:1)]. Es wurden 1.2 g (1*R*)-*N,N*-dibenzyl-1-(oxiran-2-yl)-2-phenylethanamin **81** (38%) erhalten.

Summenformel: C<sub>24</sub>H<sub>25</sub>NO

M = 343.46 g/mol

R<sub>f</sub> [CH:EE (20:1)]: 0.35

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>5</sub>H als interner Standard in C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>):

δ = 7.4-7.12 (m, H-2', H-3', H-4', H-5', H-6', H-2'', H-3'', H-4'', H-5'', H-6'', H-2''', H-3''', H-4''', H-5''', H-6'''), AB-System (δ<sub>A</sub> = 3.71, δ<sub>B</sub> = 3.86, J<sub>AB</sub> = 13.59 Hz, 7'-H, 7''-H), 3.23-3.16 (m, 8-H), ABX System: δ = 2.86-2.93 und δ = 3.06 (<sup>2</sup>J<sub>7-H(A), 7-H(B)</sub> = 15.74 Hz, <sup>3</sup>J<sub>8-H, 7-H(B)</sub> = 10.32 Hz, 7-H)\*, 2.86-2.93 (m, 9-H)\*, ABX System (δ<sub>A</sub> = 2.86-2.93 und δ<sub>B</sub> = 3.06, <sup>2</sup>J<sub>10-H(A), 10-H(B)</sub> = 4.78 Hz, <sup>3</sup>J<sub>10-H(A), 9-H</sub> = 2.64 Hz, <sup>2</sup>J<sub>10-H(B), 10-H(A)</sub> = 4.40 Hz, <sup>3</sup>J<sub>10-H(B), 9-H</sub> = 4.53 Hz, 10-H)

\* Der B-Teil des ABX Systems ist mit unter dem Signal des Protons 9.

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub> als interner Standard in C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>):

139.7 (C-1', C-1''), 139.5 (C-1), 129.9-126.2 (C-3, C-5, C-3', C-5', C-3'', C-5'', C-2, C-6, C-2', C-6', C-2'', C-6'', C-4', C-4''), 60.4 (C-8), 54.4 (C-7', C-7''), 51.7 (C-9), 45.6 (C-10), 33.8 (C-7).

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.<sup>137</sup>



Zellvolumen, Z	1131.19(9) Å <sup>3</sup> , 2
Berechnete Dichte	1.238 mg/m <sup>3</sup>
Absorptionskoeffizient	0.174 mm <sup>-1</sup>
F(000)	452
Kristallgröße	0.15 x 0.10 x 0.05 mm
Gemessener $\theta$ -Bereich	3.06° bis 25.02°
Indexgrenzen	-11 ≤ h ≤ 11, -13 ≤ k ≤ 13, -11 ≤ l ≤ 14
Anzahl der gemessenen Reflexe	8018
Unabhängige Reflexe	3812 [R(int) = 0.0502]
Vollständigkeit für $\theta = 25.00^\circ$	95.5%
Absorptionskorrektur	ohne
Strukturverfeinerung	Full-matrix least-squares an F <sup>2</sup>
Daten / Einschränkungen / Parameter	3812 / 0 / 263
Goodness-of-fit an F <sup>2</sup>	0.868
Endgültige R-Werte [ $ I > \sigma(I) $ ]	R1 = 0.0512, wR2 = 0.0929
R-Werte (sämtliche Daten)	R1 = 0.1252, wR2 = 0.1079
Größtes Maximum und Minimum	0.522 und -0.346 e. Å <sup>-3</sup>

**Atomkoordinaten [ $\times 10^4$ ] und äquivalente isotrope Auslenkungsparameter [ $\text{Å}^2 \times 10$ ]:**

U(eq) wird berechnet als ein Drittel der Spur des orthogonalisierten U<sub>ij</sub>-Tensors.

	x	y	z	U(eq)
S(1)	4786(1)	7535(1)	5218(1)	26(1)
O(1)	4298(2)	6372(2)	5683(2)	30(1)
O(2)	4375(2)	8589(2)	5716(2)	20(1)
N(1)	6625(2)	6843(3)	5290(2)	21(1)
C(1)	7437(3)	5305(3)	5733(3)	26(1)
C(2)	7788(3)	4598(3)	7009(3)	25(1)
C(3)	7326(3)	5148(3)	7794(3)	26(1)
C(4)	7842(4)	4273(4)	9032(3)	31(1)
O(3)	8742(3)	3067(3)	9400(2)	56(1)
O(4)	7145(2)	5011(2)	9689(2)	33(1)
C(5)	7438(4)	4356(4)	10967(3)	43(1)
C(6)	7046(4)	3060(4)	11434(3)	55(1)
C(7)	9060(4)	4062(5)	11329(3)	93(2)
C(8)	6313(4)	5516(4)	11308(3)	57(1)
C(9)	7445(3)	7802(3)	4792(2)	23(1)
C(10)	8766(3)	7488(3)	5677(3)	34(1)
C(11)	9455(3)	8591(4)	5162(3)	41(1)

C(12)	10001(4)	8638(4)	4001(3)	43(1)
C(13)	8724(3)	8887(4)	3150(3)	24(1)
C(14)	8052(3)	7787(3)	3674(3)	24(1)
C(15)	7628(3)	7155(4)	2975(3)	41(1)
O(5)	9053(2)	6407(2)	3706(2)	37(1)
C(16)	4111(3)	8436(3)	3744(3)	23(1)
C(17)	3880(3)	7708(4)	3112(3)	29(1)
C(18)	3353(3)	8405(4)	1954(3)	34(1)
C(19)	3079(3)	9826(4)	1401(3)	38(1)
C(20)	3342(4)	10539(4)	2030(3)	43(1)
C(21)	3841(3)	9853(4)	3198(3)	34(1)
C(22)	2538(4)	10569(4)	121(3)	64(1)

**Bindungslängen [Å]:**

S(1)-O(2)	1.436(2)
S(1)-O(1)	1.4382(19)
S(1)-N(1)	1.628(2)
S(1)-C(16)	1.757(3)
N(1)-C(1)	1.465(3)
N(1)-C(9)	1.486(3)
C(1)-C(2)	1.488(4)
C(2)-C(3)	1.317(4)
C(3)-C(4)	1.479(4)
C(4)-O(3)	1.205(4)
C(4)-O(4)	1.351(4)
O(4)-C(5)	1.484(4)
C(5)-C(6)	1.511(5)
C(5)-C(7)	1.512(4)
C(5)-C(8)	1.523(5)
C(9)-C(14)	1.499(4)
(9)-C(10)	1.563(4)
C(10)-C(11)	1.518(4)
C(11)-C(12)	1.516(4)
C(12)-C(13)	1.528(4)
C(13)-C(14)	1.505(4)
C(14)-C(15)	1.447(4)
C(14)-O(5)	1.452(4)
C(15)-O(5)	1.443(3)

C(16)-C(21)	1.379(4)
C(16)-C(17)	1.386(4)
C(17)-C(18)	1.379(4)
C(18)-C(19)	1.382(4)
C(19)-C(20)	1.384(4)
C(19)-C(22)	1.516(4)
C(20)-C(21)	1.383(4)

**Bindungswinkel in [°]:**

O(2)-S(1)-O(1)	119.48(12)
O(2)-S(1)-N(1)	108.74(12)
O(1)-S(1)-N(1)	106.29(13)
O(2)-S(1)-C(16)	106.47(15)
O(1)-S(1)-C(16)	108.82(13)
N(1)-S(1)-C(16)	106.37(13)
C(1)-N(1)-C(9)	120.7(2)
C(1)-N(1)-S(1)	120.64(17)
C(9)-N(1)-S(1)	118.4(2)
N(1)-C(1)-C(2)	115.4(3)
C(3)-C(2)-C(1)	128.4(3)
C(2)-C(3)-C(4)	120.2(3)
O(3)-C(4)-O(4)	124.9(3)
O(3)-C(4)-C(3)	124.6(3)
O(4)-C(4)-C(3)	110.4(3)
C(4)-O(4)-C(5)	121.1(3)
O(4)-C(5)-C(6)	111.1(3)
O(4)-C(5)-C(7)	109.2(3)
C(6)-C(5)-C(7)	113.2(3)
O(4)-C(5)-C(8)	101.7(3)
C(6)-C(5)-C(8)	109.2(3)
C(7)-C(5)-C(8)	111.9(3)
N(1)-C(9)-C(14)	115.0(2)
N(1)-C(9)-C(10)	111.0(2)
C(14)-C(9)-C(10)	109.1(2)
C(11)-C(10)-C(9)	108.4(3)
C(12)-C(11)-C(10)	112.6(3)
C(11)-C(12)-C(13)	111.2(3)
C(14)-C(13)-C(12)	109.4(3)

C(15)-C(14)-O(5)	59.7(2)
C(15)-C(14)-C(9)	124.2(2)
O(5)-C(14)-C(9)	115.0(2)
C(15)-C(14)-C(13)	120.4(3)
O(5)-C(14)-C(13)	112.1(2)
C(9)-C(14)-C(13)	112.5(3)
O(5)-C(15)-C(14)	60.32(18)
C(15)-O(5)-C(14)	59.97(19)
C(21)-C(16)-C(17)	119.4(3)
C(21)-C(16)-S(1)	120.8(2)
C(17)-C(16)-S(1)	119.8(2)
C(18)-C(17)-C(16)	120.2(3)
C(17)-C(18)-C(19)	120.8(3)
C(18)-C(19)-C(20)	118.8(3)
C(18)-C(19)-C(22)	120.1(3)
C(20)-C(19)-C(22)	121.1(3)
C(21)-C(20)-C(19)	120.7(3)
C(16)-C(21)-C(20)	120.1(3)

**Torsionswinkel in [°]:**

O(2)-S(1)-N(1)-C(1)	131.6(2)
O(1)-S(1)-N(1)-C(1)	1.8(2)
C(16)-S(1)-N(1)-C(1)	-114.1(2)
O(2)-S(1)-N(1)-C(9)	-54.3(2)
O(1)-S(1)-N(1)-C(9)	175.92(19)
C(16)-S(1)-N(1)-C(9)	60.1(2)
C(9)-N(1)-C(1)-C(2)	101.2(3)
S(1)-N(1)-C(1)-C(2)	-84.8(3)
N(1)-C(1)-C(2)-C(3)	7.9(4)
C(1)-C(2)-C(3)-C(4)	-178.1(2)
C(2)-C(3)-C(4)-O(3)	3.8(5)
C(2)-C(3)-C(4)-O(4)	-175.3(2)
O(3)-C(4)-O(4)-C(5)	-0.7(4)
C(4)-O(4)-C(5)-C(6)	-58.7(4)
C(4)-O(4)-C(5)-C(7)	66.9(4)
C(4)-O(4)-C(5)-C(8)	-174.8(2)
C(1)-N(1)-C(9)-C(14)	67.9(3)
S(1)-N(1)-C(9)-C(14)	-106.2(3)

C(1)-N(1)-C(9)-C(10)	-56.5(3)
S(1)-N(1)-C(9)-C(10)	129.3(2)
N(1)-C(9)-C(10)-C(11)	-174.5(2)
C(14)-C(9)-C(10)-C(11)	57.7(3)
C(9)-C(10)-C(11)-C(12)	-56.6(4)
C(10)-C(11)-C(12)-C(13)	55.9(4)
C(11)-C(12)-C(13)-C(14)	-54.4(4)
N(1)-C(9)-C(14)-C(15)	13.2(4)
C(10)-C(9)-C(14)-C(15)	138.6(3)
N(1)-C(9)-C(14)-O(5)	-56.0(3)
C(10)-C(9)-C(14)-O(5)	69.5(3)
N(1)-C(9)-C(14)-C(13)	174.0(2)
C(10)-C(9)-C(14)-C(13)	-60.6(3)
C(12)-C(13)-C(14)-C(15)	-139.9(3)
C(12)-C(13)-C(14)-O(5)	-73.1(3)
C(12)-C(13)-C(14)-C(9)	58.5(4)
C(9)-C(14)-C(15)-O(5)	-101.3(3)
C(13)-C(14)-C(15)-O(5)	99.3(3)
C(9)-C(14)-O(5)-C(15)	116.5(3)
C(13)-C(14)-O(5)-C(15)	-113.3(3)
O(2)-S(1)-C(16)-C(21)	22.8(3)
O(1)-S(1)-C(16)-C(21)	152.8(2)
N(1)-S(1)-C(16)-C(21)	-93.0(3)
O(2)-S(1)-C(16)-C(17)	-158.8(2)
O(1)-S(1)-C(16)-C(17)	-28.8(3)
N(1)-S(1)-C(16)-C(17)	85.3(2)
C(21)-C(16)-C(17)-C(18)	-1.5(4)
S(1)-C(16)-C(17)-C(18)	-179.9(2)
C(16)-C(17)-C(18)-C(19)	1.4(5)
C(17)-C(18)-C(19)-C(20)	0.0(5)
C(17)-C(18)-C(19)-C(22)	178.4(3)
C(18)-C(19)-C(20)-C(21)	-1.3(5)
C(22)-C(19)-C(20)-C(21)	-179.8(3)
C(17)-C(16)-C(21)-C(20)	0.1(5)
S(1)-C(16)-C(21)-C(20)	178.5(2)
C(19)-C(20)-C(21)-C(16)	1.3(5)

**Wasserstoffbrückenbindungen in [Å und °]:**

D-H...A	d(D-H)	d(H...A)	d(D...A)	<(DHA)
C(9)-H(9)...O(2)#1	1.00	2.55	3.511(4)	161.3
C(21)-H(21)...O(2)#1	0.95	2.56	3.423(4)	151.2
C(1)-H(1A)...O(5)#2	0.99	2.41	3.135(4)	129.7

**Symmetrietransformation zur Erzeugung äquivalenter Atome:**

#1	-x+1	-y+2	-z+1
#2	-x+2	-y+1	-z+1

## 8 Literaturverzeichnis

- 1 R. Noyori, *Chem. Commun.*, **2005**, 1807-1811.
- 2 a) J. B. Hendrickson, *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 5784-5800; b) J. B. Hendrickson,  
*J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 5439-5450.
- 3 a) B. M. Trost, *Science*, **1991**, *254*, 1471-1477; b) B. M. Trost, *Angew. Chem.* **1995**,  
*107*, 285-307; *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1995**, *34*, 259-291.
- 4 K. C. Nicolaou, S. A. Snyder, T. Montagnon, G. Vassilikogiannakis, *Angew. Chem.*,  
**2002**, *114*, 1742- 1773; *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2002**, *41*, 1668-1699.
- 5 B. M. Trost, M. U. Frederiksen, M. T. Rudd, *Angew. Chem.*, **2005**, *117*, 6788 – 6825;  
*Angew. Chem. Int. Ed.*, **2005**, *44*, 6630-6666.
- 6 E. J. Corey, X. M. Cheng, *The Logic of Chemical Synthesis*, Wiley, New York, **1989**.
- 7 D. Enders, W. Hoffmann, *Chemie in unserer Zeit*, **1985**, *19*(6), 177-190.
- 8 E. Fischer , *Ber. d. Deutsch. Chem. Ges.*, **1894**, *27*, 2985-2993.
- 9 C. Culy, J. Castaner, M. Bayes, *Drugs Fut.*, **2003**, *28*, 640-646.
- 10 a) W. S. Knowles, *Angew. Chem.*, **2002**, *114*, 2096-2107; *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2002**,  
*41*, 1998-2009; b) R. Noyori, *Angew. Chem.*, **2002**, *114*, 2108-2123; *Angew. Chem. Int.*  
*Ed.*, **2002**, *41*, 2008-2019; c) K. B. Sharpless, *Angew. Chem.*, **2002**, *114*, 2126-2137;  
*Angew. Chem. Int. Ed.*, **2002**, *41*, 2024-2035.
- 11 K. P. C. Vollhardt, *Organische Chemie*, VCH, Weinheim, 1990.
- 12 C. Wurster, *Ber. Chem. Gesell.* **1879**, *12*, 522-524.
- 13 P. Renaud, M. Gerster, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 2704-2726; *Angew. Chem. Int. Ed.*  
**1998**, *37*, 2562-2584.
- 14 M. Gomberg, *Chem. Ber.* **1900**, *33*, 3150-3155.
- 15 G. Nuding, F. Vögtle, K. Danielmeier, E. Steckhan, *Synthesis*, **1996**, 71-76.
- 16 A. V. Dombrovskii, *Russ. Chem. Rev.*, **1984**, *53*, 943-974.
- 17 a) M. S. Karasch, F. R. Mayo, *J. Am. Chem. Soc.*, **1933**, *55*, 2468-2479.
- 18 P. W. Rabideau, Z. Marcinow, *Chem. Rev.*, **1963**, *63*, 55-84.
- 19 W. P. Neumann, *Synthesis*, **1987**, 681-684.

- 20 a) A. G. Schultz, M. A. Holoboski, M. S. Smyth, *J. Am. Chem. Soc.*, **1993**, *115*, 7904-7910; b) A. G. Schultz, M. A. Holoboski, M. S. Smyth, *J. Am. Chem. Soc.*, **1996**, *118*, 6210-6218.
- 21 H. B. Kagan, *Tetrahedron*, **1985**, *41*, 3943-3947.
- 22 H. Yorimitsu, T. Nakamura, H. Shinokubo, K. Oshima, K. Omoto, H. Fujimoto, *J. Am. Chem. Soc.*, **2000**, *122*, 11041-11047.
- 23 A. L. J. Beckwith, *Tetrahedron* **1981**, *37*, 3073-3075.
- 24 D. C. Spellmeyer, K. N. Houk, *J. Org. Chem.*, **1987**, *52*, 959-963.
- 25 D. P. Curran, D. M. Rakiewicz, *J. Am. Chem. Soc.*, **1985**, *107*, 1448-1449.
- 26 a) D. P. Curran, D. M. Rakiewicz, *Tetrahedron*, **1985**, *41*, 3943-3945; b) D. P. Curran, M.-H. Chen, *Tetrahedron Lett.*, **1985**, *26*, 4991-4997.
- 27 T. L. Fevig, R. L. Elliot, D. P. Curran, *J. Am. Chem. Soc.*, **1998**, *120*, 5064-5067.
- 28 E. J. Corey, A. K. Ghosh, *Tetrahedron Lett.*, **1988**, *29*, 3205-3206.
- 29 a) P. A. Baguley, J. C. Walton, *Angew. Chem.*, **1998**, *110*, 3272-3276; *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1998**, *37*, 3072-3076; b) A. Stauder, S. Amrein, *Synthesis*, **2002**, 835; c) C. Ollivier, P. Renaud, *Chem. Rev.*, **2001**, *101*, 3415-3456.
- 30 P. Girard, J. L. Namy, H. B. Kagan, *J. Am. Chem. Soc.*, **1980**, *102*, 2693-2699.
- 31 G. A. Molander, C. N. Wolfe, *J. Org. Chem.*, **1998**, *63*, 9031-9033.
- 32 H. Miyabe, M. Torieda, t. Kiguchi, T. Naito, *T. Synlett*, **1997**, 580-582.
- 33 C. F. Sturino, A. G. Fallis, *Am. Chem. Soc.*, **1994**, *116*, 7447-7448.
- 34 F. A. Khan, R. Czerwonka, R. Zimmer, H.-U. Reissig, *Synlett*, **1997**, 995-998.
- 35 P. Girard, J. L. Namy, H. B. Kagan, *J. Am. Chem. Soc.*, **1980**, *102*, 2693-2699.
- 36 Y. Handa, J. Inanaga, *Tetrahedron Lett.*, **1987**, *28*, 5717-5718.
- 37 a) A. Gansäuer, *Chem., Commun.* **1997**, 457-458; b) A. Gansäuer, M. Moschioni, D. Bauer, *Eur. J. Org. Chem.*, **1998**, 1923-1927; c) A. Gansäuer, D. Bauer, *J. Org. Chem.*, **1998**, *63*, 2070-2071;
- 38 a) A. Gansäuer, H. Bluhm, *Chem. Rev.*, **2000**, *100*, 2771-2788; b) A. Gansäuer, S. Narayan, *Adv. Synth. Catal.*, **2002**, *344*, 465-475.
- 39 K. Daasbjerg, H. Svith, S. Grimme, M. Gerenkamp, C. Mück-Lichtenfeld, A. Gansäuer, A. Barchuk, F. Keller, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 2095-2098; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 2041-2044.

- 40 a) T. V. RajanBabu, W. A. Nugent, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 986-997; b) T. V. RajanBabu, W. A. Nugent, M. S. Beattie, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 6408-6409; c) T. V. RajanBabu, W. A. Nugent, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 4525-4527; d) W. A. Nugent, T. V. RajanBabu, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 8561-8562; d) A. Gansäuer, D. Bauer, *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, 2673-2676.
- 41 A. Gansäuer, C.-A. Fan, F. Keller, J. Keil, *J. Am. Chem. Soc.*, **2007**, *129*, 3484-3485.
- 42 K. Daasbjerg, H. Svith, S. Grimme, M. Gerenkamp, C. Mück-Lichtenfeld, A. Gansäuer, A. Barchuk, *Top. Curr. Chem.*, **2006**, *263*, 39-69.
- 43 a) R. L. Halterman, *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 965-994. b) H. Bluhm, *Dissertation*, Bonn 2001;
- c) A. Gansäuer, H. Bluhm, M. Pierobon, M. Keller, *Organometllics*, **2001**, *20*, 914-919; d) T. Lauterbach, *Dissertation*, Bonn **2006**; e) A. Gansäuer, D. Franke, T. Lauterbach, M. Nieger, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 11622-11623.
- 44 a) A. Gansäuer, T. Lauterbach, H. Bluhm, M. Noltemeyer, *Angew. Chem.*, **1999**, *111*, 3112-3114; A. Gansäuer, T. Lauterbach, H. Bluhm, M. Noltemeyer, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1999**, *38*, 29092911. b) A. Gansäuer, H. Bluhm, T. Lauterbach, *Adv. Synth. Catal.*, **2001**, *343*, 785-787.
- 45 a) R. J. Enemærk, J. Larsen, T. Skrydstrup, K. Daasbjerg, *Organometallics*, **2004**, *23*, 1866-1874; b) R. J. Enemærk, J. Larsen, T. Skrydstrup, K. Daasbjerg, *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, *126*, 7853-7853-7864; c) R. J. Enemærk, J. Larsen, G. H. Hjøllund, T. Skrydstrup, K. Daasbjerg, *Organometallics*, **2005**, *24*, 1252-1262.
- 46 a) A. Gansäuer, M. Pierobon, H. Bluhm, *Angew. Chem.*, **1998**, 107-109, *110*; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 101-103; b) A. Gansäuer, H. Bluhm, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1998**, 2143-2144; c) A. Gansäuer, H. Bluhm, M. Pierobon, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 12849-12859.
- 47 A. Gansäuer, A. Barchuk, D. Fielenbach, *Synthesis*, **2004**, *15*, 2567-2573.
- 48 J. C. Namyslo, D. E. Kaufmann, *Chem. Rev.*, **2003**, *103*, 1485-1537.
- 49 a) A. L. J. Beckwith, G. Moad, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1980**, 1083-1092; b) J. C. Walton, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1989**, 173-177.
- 50 P. Renaud, M. Sibi, *Radicals in organic synthesis., Vol. 2*, Wiley-VCH, Weinheim, **2001**.
- 51 A. Gansäuer, T. Lauterbach, D. Geich-Gimbel, *Chem. Eur. J.*, **2004**, *10*, 4983-4990.

- 52 Z. Rappoport, J. F. Liebmann, *The Chemistry of Cyclobutanes*, John Wiley & Sons, Ltd, Chichester, **2005**.
- 53 S. Kaaraemaker, J. Coops, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas*, **1952**, 71, 261-264.
- 54 a) D. J. Cram, M. E. Tanner, R. Thomas, *Angew. Chem.*, **1991**, 103, 1048-1051; *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1991**, 30, 1024-1027.; b) R. H. Grubbs, R. A. Grey, *J. Am. Chem. Soc.*, **1973**, 95, 5765-5767.
- 55 V. Mascitti, E. J. Corey, *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, 128, 3118-3119.
- 56 S. Sankararaman, *Pericyclic Reactions - A Textbook*, WILEY-VCH, **2005**.
- 57 T. T. Tidwell, *Ketenes*, John Wiley & Sons: New York, **1995**.
- 58 a) X. Wang, K. N. Houk, *J. Am. Chem. Soc.*, **1990**, 112, 1754-1756; b) F. Bernardi, A. Bottoni, M. A. Robb, A. Venturini, *J. Am. Chem. Soc.*, **1990**, 112, 20106-2114; c) E. Valenti, M. Pericas, A. Moyano, *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 3582-3893.
- 59 E. Lee-Ruff, *Advances in Strain in Organic Chemistry*, Halton, B., Ed, JAI Press, Greenwich, CT, **1991**.
- 60 M. B. M. d. Azevado, M. M. Murta, A. E. Greene, *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 4567-4569.
- 61 a) Y. Hayashi, K. Narasaka, *Chem. Lett.*, **1989**, 793-795; b) K. Narasaka, Y. Hayashi, H. Shimadzu, S. Niihata, *J. Am. Chem. Soc.*, **1992**, 114, 8869-8879; c) K. Narasaka, Y. Hayashi, *Advances in Cycloaddition*, JAI Press, Greenwich, Conn, **1997**.
- 62 J.-P. Pete, *Adv. Photochem*, **1996**, 21, 135-152.
- 63 T. Bach. *Synthesis*, **1998**, 683-704.
- 64 G. Ciamician, P. Silber, *Chem. Ber.*, **1908**, 41, 1928-1930.
- 65 R. P. Wayne, *Principles and Applications of Photochemistry*, Oxford University Press, Oxford, **1988**.
- 66 A. Fernández-Mateos, E. Martin de la Nava, G. Pascual Coca, A. Ramos Silva, R. Rubio González, *Org. Lett.*, **1999**, 607-609.
- 67 a) K. Weiniges, S. B. Schmidbauer, H. Schick, *Chem. Ber.* **1994**, 127, 1305-1309.  
b) D. Johnston, D. M. McCusker, D. J. Procter, *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 4913-4916.  
c) D. Johnston, D. M. McCusker, K. Muir, D. J. Procter, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **2000**, 681-688.
- 68 M. E. Jung, G. Piizzi, *Chem. Rev.*, **2005**, 105, 1735-1766.

- 69 a) R. M. Beesley, C. K. Ingold, J. F. Thorpe, *J. Chem. Soc.* **1915**, 107, 1080-1106;  
b) C. K. Ingold, *J. Chem. Soc.* **1921**, 119, 305-329.
- 70 a) M. E. Jung, J. J. Gervay, *Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 224-225; b) M. E. Jung,  
M. Kiankarimi, *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 2968-2973.
- 71 a) R. D. Bach, O. Dmitrenko, *J. Org. Chem.*, **2002**, 67, 2588-2599; b) R. D. Bach,  
O. Dmitrenko, *J. Org. Chem.*, **2002**, 67, 3884-3896.
- 72 A. L. Ringer, D. H. Magers, *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 2533-2537
- 73 Roberts, B. P. *Chem. Soc. Rev.*, **1999**, 28, 25-35.
- 74 S. Jacob, *Diplomarbeit*, Bonn, **2004**.
- 75 a) A. B. Baylis, M. E. D. Hillman, *Deutsches Patent 2155113*, **1972**; b) *Chem. Abstr.*  
**1972**, 77, 34174q.
- 76 D. Basavaiah, A. J. Rao, T. Satyanarayana, *Chem. Rev.*, **2003**, 10, 811-891.
- 77 a) A. H. Hoveyda, D. A. Evans, G. C. Fu, *Chem. Rev.* **1993**, 93, 1307-1370;  
b) R. Annunziata, M. Benaglia, M. Cinquini, F. Cozzi, L. Raimondi, *J. Org. Chem.* **1995**,  
60, 4697-4706; c) O. B. Familoni, P. T. Kaye, P. J. Klaas, *Chem. Commun.* **1998**, 2563-  
2564; d) W. R. Roush, B. B. Brown, *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 2151-2161.
- 78 a) S. E. Drewes, S. D. Freese, N. D. Emslie, G. H. P. Roos, *Synth. Commun.* **1988**, 18,  
1565-1668; b) M. Bailey, I. E. Markó, W. D. Ollis, P. R. Rasmussen, *Tetrahedron Lett.*  
**1990**, 31, 4509-4512; c) M. L. Bode, P. T. Kaye, *Tetrahedron Lett.* **1991**, 5611-5614;  
d) F. Ameer, S. E. Drewes, S. Freese, P. T. Kaye, *Synth. Commun.* **1988**, 18, 495-498;  
e) H. M. R. Hoffmann, *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 3701-3712; f) D. Basavaiah, P. K. S.  
Sarma, *Synth. Commun.* **1990**, 20, 1611-1614.
- 79 R. J. W. Schuurman, A. Vanderlinden, R. P. F. Grimbergen, R. J. M. Nolte, H. W.  
Scheeren, *Tetrahedron* **1996**, 52, 8307-8314.
- 80 I. E. Markó, P. R. Giles, N. J. Hindley, *Tetrahedron* **1997**, 53, 1015-1024.
- 81 E. Ciganek, *Org. React.* **1997**, 51, 201-350.
- 82 D. Basaviah, P. D. Rao, R. S. Hyama, *Tetrahedron* **1996**, 52, 8001-8062.
- 83 V. K. Aggarwal, I. Emme, S. Y. Fulford, *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 692-700.
- 84 V. K. Aggarwal, A. Mereu, *Chem. Commun.* **1999**, 2311-2312.
- 85 V. K. Aggarwal, A. Mereu, G. J. Tarver, R. J. McCague, *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 7183-  
7189.

- 86 G. Masson, C. Housseman, J. Zhu, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 2-17; *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2007**, *46*, 4614-4628.
- 87 a) Y. Iwabuchi, M. Nakatani, N. Yokoyama, S. Hatakeyama, *J. Am. Chem. Soc.*, **1999**, *121*, 10219-10220; b) Y. Iwabuchi, S. Hatakeyama, *J. Synth. Org. Chem. Jpn.*, **2002**, *60*, 2-14.
- 88 T. Marcelli, J. H. van Maarseveen, H. Hiemstra, *Angew. Chem.*, **2006**, *118*, 7658-7666; *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2006**, *45*, 7496-7504.
- 89 Y. Iwabuchi, M. Furukawa, T. Esumi, S. Hatakeyama, *Chem. Commun.*, **2001**, 2030-2031.
- 90 a) V. K. Aggarwal, S. Y. Fulford, G. C. Lloyd-Jones, *Angew. Chem.*, **2005**, *117*, 1734-1736; *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2005**, *44*, 1706-1708; b) K. E. Price, S. J. Broadwater, H. M. Jung, D. T. McQuade, *Org. Lett.*, **2005**, *7*, 147-150; c) K. E. Price, S. J. Broadwater, B. J. Walker, D. T. McQuade, *J. Org. Chem.*, **2005**, *70*, 3980-3987; d) P. Buskens, J. Klankermayer, W. Leitner, *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, *127*, 16762-16763.
- 91 B. Alberts, A. Johnson, J. Lewis, M. Raff, K. Roberts, P. Walter, „*Molekularbiologie der Zelle*“ WILEY-VCH Verlag, Weinheim, **2004**, 4. Auflage.
- 92 A. S. Bommarius, B. R. Riebel, „*Biocatalysis*“, Wiley-VCH, Weinheim, **2004**.
- 93 a) T. Katz, T. Sivavec, *J. Am. Chem. Soc.*, **1985**, *109*, 737-738; b) T. Katz, M. Chiang, *Tetrahedron Lett.*, **1991**, *32*, 5895-5898; c) M. Mori, S. Watanuki, N. Ochifuji, *Organometallics*, **1994**, *13*, 4129-4130.
- 94 a) B. Trost, M. Yanai, H. Hoogsteen, *J. Am. Chem. Soc.*, **1993**, *115*, 5294-5295; b) S. Murai, T. Muto, T. Morimoto, N. Chatani, *J. Am. Chem. Soc.*, **1994**, *116*, 6049-6050; c) A. Padwa, *Tetrahedron Lett.*, **1993**, *34*, 4285-4288.
- 95 a) M. Beller, C. Bolm, *Transition Metals for Organic Synthesis*, VCH, Weinheim, **1998**; b) L. S. Hegedus, *Organische Synthese mit Übergangsmetallen*, VCH, Weinheim, **1995**.
- 96 a) J. Tsuji, *Palladium Reagents and Catalysts*, Wiley, Chichester, **1995**; b) F. Diederich, P. J. Stang, *Metal-Catalyzed Cross Coupling Reactions*, Wiley-VCH, Weinheim, **1998**; c) B.M. Trost, I. Fleming, *Comprehensive Organic Synthesis*, Pergamon, New York, **1991**.

- 97 a) A. N. d. Meijere, F. E. Meyer, *Angew. Chem.*, **1994**, *106*, 2473-2486; *Angew. Chem Int. Ed.*, **1995**, *33*, 2379-2411; b) R. F. Heck, *Org. React.*, **1982**, *27*, 345-351.
- 98 a) V. Farina, V. Krishnamurthy, W. Scott, *Org. React.* **1997**, *50*, 1-10; b) J. K. Stille, *Angew. Chem.* **1986**, *98*, 504-510; *Angew. Chem. int. Ed.*, **1986**, *25*, 508-524.
- 99 a) A. Suzuki, *J. Organomet. Chem.*, **1999**, *576*, 147-145 b) N. Miyaura, A. Suzuki, *Chem. Rev.*, **1995**, *95*, 2457-2472.
- 100 a) K. Sonogashira, *J. Organomet. Chem.* 2002, **653**, 46-49; b) Y. Liang, Y.-X. Xie, J.-H. Li, *J. Org. Chem.*, **2006**, *71*, 379-381.
- 101 a) E.N. Jacobsen, A. Pfaltz, H. Yamamoto, *Comprehensive Asymmetric Catalysis*, Springer, Berlin, **1999**, b) B. M. Trost, D. L. v. Vranken, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 395-423.
- 102 R. H. Grubbs, *Handbook of Metathesis*, Wiley-VCH, Weinheim, **2003**.
- 103 a) Y. Chauvin, *Angew. Chem.*, **2006**, *118*, 3825– 3831; *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2006**, *45*, 3740-3747; b) R. H. Schrock, *Angew. Chem.*, **2006**, *118*, 3832-3844; *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2006**, *45*, 3748-3759; c) R. H. Grubbs, *Angew. Chem.*, **2006**, *118*, 3845-3850; *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2006**, *45*, 3760-3765.
- 104 K. C. Nicolaou, P. G. Bulger und D. Sarlah, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 4564-4601; *Angew. Chem Int. Ed.*, **2005**, *44*, 4490-4527.
- 105 Philips Petroleum Company, *Hydrocarbon Processing*, **1967**, *46*, 232-233.
- 106 a) K. J. Ivin, J. C. Mol, *Olefin Metathesis and Metathesis Polymerization*, Academic Press, San Diego, **1997**. b) W. A. Herrmann, *Kontakte* **1991**, *3*, 29-38.
- 107 S. H. Hong, M. W. Day, R. H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, *126*, 7414-7415.
- 108 J. L. H. Urrison, Y. Chauvin, *Makromol. Chem.* 1971, *141*, 161-166.
- 109 P.B. van Dam, M.C. Mittelmeijer, C. Boelhouver, *Chem. Commun.* **1972**, 1221-1222.
- 110 F. W. Michelotti, W. P. Keaveney, *J. Polym. Sci. Part A*, **1965**, 895-897.
- 111 a) S. J. Nuygen, L. K. Jonson, R. H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 3974-3975; b) S. J. Nuygen, J. W. Ziller, R. H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 9858-9859; c) Z. Wu, S. J. Nuygen, J. W. Ziller, R. H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 5503-5511; c) R. H. Grubbs, P. Schwab, M. B. France, J. W. Ziller, *Angew. Chem.*, **1995**, *107*, 2179-2181; *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1995**, *34*, 2039-2041; d) R. H. Grubbs, P. Schwab, J. W. Ziller, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 100-110.

- 112 a) R. H. Grubbs, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 5426-5427; b) R. H. Grubbs,  
G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 7324-7325.
- 113 a) P. Schwab, M. B. France, J. W. Ziller, R. H. Grubbs, *Angew. Chem.* **1995**, *107*,  
2179-2182; *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1995**, *34*, 2039-2041; b) T. E. Welhelm,  
T. R. Belderrain, S. N. Brown, R. H. Grubbs, *Organometallics*, **1997**, *16*, 3867-3869.
- 114 a) W. A. Herrmann, C. Köcher, *Angew. Chem.*, **1997**, *109*, 2256-2259; *Angew. Chem.*  
*int. Ed.*, **1997**, *36*, 2162-2187; b) V. P. W. Böhm, W. A. Herrmann, *Angew. Chem.*  
**2000**, *112*, 4200-4208; *Angew. Chem. int. Ed.*, **2000**, *39*, 4036-4038; c) A. J. Arduengo,  
*Acc. Chem Res.*, **1999**, *32*, 915-919; d) D. Bourissou, O. Guerret, F. P. Gabbai,  
G. Bertrand, *Chem. Rev.*, **2000**, *100*, 39-50.
- 115 R.H. Grubbs, J.P. Morgan, T.M. Truka, M. Scholl, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*,  
2247-2250.
- 116 S. Gessler, S. Randl, S. Blechert, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 9973-9976.
- 117 Kingsbury, J. P. A. Harrity, P. J. Bonitatebus, A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.*, **1999**,  
*121*, 791-799.
- 118 S. J. Connon, S. Blechert, *Angew. Chem.*, **2003**, *115*, 1944–1968; *Angew. Chem. Int.*  
*Ed.*, **2003**, *42*, 1900–1923.
- 119 A. Gansäuer, H. Bluhm, M. Pierobon, *Synthesis* **2001**, *16*, 2500-2520.
- 120 T. J. Michnik, D. S. Matteson, *Synlett* **1991**, 631.
- 121 M. T. Reetz, *Chem. Rev.*, **1999**, *99*, 1121-1162.
- 122 J. Suffert, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 509-513.
- 123 W. C. Still, M. Kahn, A. Mitra, *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2923-2930.
- 124 H. E. Gottlieb, V. Kotlyar, A. Nidelman, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7512-7523.
- 125 M. Hesse, H. Meier, B. Zeeh, *Spektroskopische Methoden in der organischen Chemie*,  
Georg Thieme Verlag, Stuttgart, **1995**, 5. überarb. Aufl.
- 126 H. Friebolin, *Ein- und zweidimensionale NMR-Spektroskopie*, Wiley-VCH Verlag,  
Weinheim, **1999**, 3. Aufl.
- 127 L. Vo, J. Ciula, O. W. Gooding, *Organic Process & Development* **2003**, *7*, 514-520.
- 128 M. T. Reetz, M. W. Drewes, R. Schwickardi, *Org. Synth.* **1999**, *76*, 110-122.
- 129 B. Rinker, *Dissertation*, Universität Bonn, **2003**.
- 130 I. Ryu, A. Hirai, H. Suzuki, N. Sonoda, S. Murai, *J. Org. Chem.*, **1990**, *55*, 1409-1410.

- 131 T. E. Lauterbach, *Dissertation*, Universität Bonn, **2006**.
- 132 P. Weyersthal, R. Schwieger, I. Schwoppe, Md. A. Hashem, *Liebigs Ann.* **1995**, 1389-1392.
- 133 A. J. Arduengo III, R. Krafczyk, R. Schmutzler, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 14515-14522.
- 134 A. J. Arduengo III, J. C. Calabrese, F. Davidson, H. V. R. Dias, J. R. Goerlich, R. Krafczyk, W. J. Marshall, M. Tamm, R. Schmutzler *Helv. Ch. Acta* **1999**, *82*, 2348-2364.
- 135 T. M. Trnka, J. P. Morgan, M. S. Sandford, T. E. Wilhelm, M. Scholl, T-L Choi, S. Ding, M. W. Day, R. H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 2546-2558.
- 136 Harald Bluhm, *Dissertation*, Universität Bonn, **2001**.
- 137 J. M. Concellón, P. L. Bernard, V. d. Solar, J. R. Suárez, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 6420-6426.

## Curriculum Vitae

### Ausbildung

Seit 09/ 2004	<b>Dissertation (Dr. rer. nat.)</b> <i>„Moderne Radikalchemie in der Cyclobutansynthese und im Ligandendesign“</i> Doktorvater: Prof. Dr. Andreas Gansäuer Kekulé Institut für Organische Chemie und Biochemie, Friedrich Wilhelms Universität Bonn
07/ 2004	<b>Diplom (Chemie)</b> Kekulé-Institut für Organische Chemie und Biochemie, Friedrich Wilhelms Universität Bonn
12/ 2003 – 07/ 2004	<b>Diplomarbeit</b> <i>„Aminosäurefunktionalisierte Netzwerke“</i> unter der Betreuung von Prof. Dr. Andreas Gansäuer
10/ 1996	<b>Studium (Chemie)</b> Diplomstudiengang Chemie an der Friedrich Wilhelms Universität Bonn
01/ 1988 – 05/ 1995	<b>Abitur</b> Tannenbusch Gymnasium in Bonn
07/ 1986 – 12/ 1987	<b>Schulbesuch in Vrnjačka Banja (Jugoslawien, Serbien)</b> Osnovna škola „Popinski Borci“
07/ 1985 – 06/ 1986	<b>Schulbesuch in Cavtat (Jugoslawien, Kroatien)</b> Osnovna škola „Cavtat“
09/ 1983 – 06/ 1985	<b>Schulbesuch in Mladenovac (Jugoslawien, Serbien)</b> Osnovna škola „Kosta Đukić“
08/ 1981 – 08/ 1983	<b>Schulbesuch in Bonn</b> Grundschule „Stiftsschule“

### Berufserfahrung

Seit 09/ 2004	<b>Assistent mit Forschungs- und Lehrtätigkeit</b> Praktische Kurse und Seminare für Studenten in allgemeiner Anorganischer, Organischer und Analytischer Chemie, Synthesechemie, Friedrich Wilhelms Universität Bonn
04/ 2001 – 07/ 2001	<b>Forschungsassistent</b> <i>„Porphyrine und Corrole zur enantioselektiven Epoxidierung“</i> Unter Betreuung von Dr. Eric Rose, Universität Pierre et Marie Curie, Paris, Frankreich und Prof. Dr. Karl-Heinz Dötz, Friedrich Wilhelms Universität Bonn
07/ 1999 – 08/ 1999	<b>Werkstudent</b> Johnson & Johnson in Rhöndorf
07/ 1995 – 06/ 1996	<b>Wehrdienst</b> Mikrobiologische und medizinische Analytik, Sanitätssoldat in München, Koblenz und Bonn